

不同染色剂在特发性黄斑裂孔手术中的应用

郭蕴颐, 徐国兴

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No. 81271026); 福建省

科技创新领军人才基金资助项目(No. 2016B011)

作者单位: (350005) 中国福建省福州市, 福建医科大学附属第一医院 福建省眼科研究所

作者简介: 郭蕴颐, 硕士研究生, 研究方向: 晶状体、视网膜疾病。

通讯作者: 徐国兴, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 晶状体、视网膜病。fjmuxgx@163.com

收稿日期: 2017-04-30 修回日期: 2017-08-24

Application of different colorants in the surgery of idiopathic macular hole

Yun-Yi Guo, Guo-Xing Xu

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 81271026); Fujian Provincial Science and Technology Innovation Leadership Talent Foundation (No. 2016B011)

Fujian Institute of Ophthalmology; the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian Province, China

Correspondence to: Guo - Xing Xu. Fujian Institute of Ophthalmology; the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian Province, China. fjmuxgx@163.com

Received: 2017-04-30 Accepted: 2017-08-24

Abstract

• Internal limiting membrane (ILM) peeling is commonly used in the operation of idiopathic macular hole (IMH) surgery. The success of ILM peeling has been greatly improved with the assistance of vital dyes. Currently, several kinds of vital dyes such as indocyanine green (ICG), brilliant blue G (BBG) are applied in the ILM staining. However, all of the vital dyes have potential toxicity and side effects on the retina. In recent years, many kinds of dyes and staining improved emerge in endlessly. This paper reports the progress in the application of different colorants in the operation of IMH.

• **KEYWORDS:** idiopathic macular hole; internal limiting membrane; indocyanine green; brilliant blue G; autologous heparinized whole blood

Citation: Guo YY, Xu GX. Application of different colorants in the surgery of idiopathic macular hole. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(10):1849-1851

摘要

内界膜(inner limiting membrane, ILM)剥除术是特发性黄斑裂孔手术中普遍使用的主流术式。在各种生物染色剂辅助下, ILM剥除手术相关操作的成功率大大提高。目前

应用较多的 ILM 染色剂有吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)、亮蓝 G 等。但所有生物染色剂都对视网膜存在潜在的不同程度的副作用。近年来各种新兴的染色剂及染色法改良层出不穷, 本报告不同染色剂在特发性黄斑裂孔手术中的应用研究进展。

关键词: 特发性黄斑裂孔; 内界膜; 吲哚菁绿; 亮蓝 G; 自体肝素化全血

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.10.11

引用: 郭蕴颐, 徐国兴. 不同染色剂在特发性黄斑裂孔手术中的应用. *国际眼科杂志* 2017;17(10):1849-1851

0 引言

黄斑裂孔(macular hole, MH)是指发生于黄斑区的视网膜裂孔。为各种原因造成黄斑区视网膜组织的缺损, 在视网膜内界膜至感光细胞层发生组织缺损, 形成裂孔。该病的患病率不高, 约占人群的 3.3%, 其中以不明原因的特发性黄斑裂孔(IMH)最多见(约 83%), 双眼患者占 6%~28%, 中年女性多见。黄斑裂孔的患病率虽然不高, 但由于黄斑是视觉最敏锐的部位, 裂孔形成对视力的损害极大。

1 特发性黄斑裂孔的发病机制及手术治疗

1988 年, Gass 对特发性黄斑裂孔的发病机制及其分期提出了革命性的见解。国外的最新文献^[1]报道长期固定粘附在黄斑区域的玻璃体一旦发生后脱离就会牵引黄斑部而导致裂孔的发生, 这完全证实了 Gass 的推测。

1996 年, Yooh 等通过对黄斑裂孔手术中剥离的孔周内界膜(inner limiting membrane, ILM)组织行超微结构分析, 提示在伴有玻璃体后脱离或发生于玻璃体后脱离之后的 IV 期黄斑裂孔, ILM 组织成了唯一牵拉力。ILM 作为各种细胞成分如视网膜色素上皮细胞等增殖的支架, 剥除 ILM 能够释放黄斑周围的切线牵引力, 这可能会导致组织的向心运动, 从而关闭黄斑裂孔^[2]。并且在 ILM 剥离过程中产生的轻微损伤可刺激 Müller 细胞分泌, 促进裂孔的愈合^[3]。

近年来 Spiteri 等^[4]对 4 个医学中心的研究结果做了综合分析, 发现 ILM 剥除组裂孔闭合率高于对照组。Foveau 等^[5]对 10 例行 ILM 剥除术的患者进行了长达 10a 的随访观察, 结果显示他们的视力提高了 8 ETDRS letters, 并且大大提高了生活质量。由此可见目前 ILM 剥除术是公认的治疗特发性黄斑裂孔的有效手段之一。

2 ILM 的染色

ILM 是一层极薄的透明膜, 不易辨别剥离的边界及范围, 剥离这层组织的难度非常大。如果手术中找不到切口或难以确定剥离区域, 会使手术难以进行或大大延长手术时间, 增加手术并发症的发生率。

2000 年 Kadonosono 等^[6]首先报告了在吲哚菁绿

(indocyanine green, ICG)染色下剥离 ILM 的技术,使 ILM 剥离术的相关操作变得相对容易、可控、安全。这使得生物染色剂辅助的 ILM 剥离手术成为黄斑部病变手术史上的一个突破性进展。目前普遍应用的染色剂包括 ICG、亮蓝 G (brilliant blue G, BBG)、台盼蓝 (trypan blue, TB)、曲安奈德 (triamcinolone acetonide, TA) 及自体肝素化全血。

2.1 ICG 及其黏弹剂混合物 ICG 又名靛菁绿或福氏绿,是一种水溶性的三碳吡啶染料。由于 ICG 可以选择性地着染 ILM 中的层粘蛋白和 IV 型胶原纤维,从而提高手术中 ILM 的可视化程度便于 ILM 撕除,降低视网膜损伤的可能性,因而第一个被运用于黄斑裂孔术中着染透明的 ILM^[7]。由于 ICG 的染色效果好,且价格相对低廉,在临床的应用较为广泛。但近年的临床随访和实验研究发现 ICG 在眼内使用,尤其是在黄斑裂孔手术中应用后,代谢缓慢^[8],这种长期存留对眼组织存在潜在的危险。Engelbrecht 等^[9]发现 ICG 染色内界膜可能造成黄斑区视网膜色素上皮层 (retina pigment epithelial, RPE) 萎缩,萎缩平均在术后 5wk 内出现。Seo 等^[10]通过回顾分析了 ICG 辅助剥除 ILM 的 58 眼后发现,术后黄斑区神经节细胞-内丛状层 (ganglion cell-inner plexiform layer, GCIPL) 的厚度减少,特别是在颞侧。这对术后视功能造成了极大损害。Tsuiki 等^[11]回顾分析了行玻璃体切除术联合 ILM 剥除术的 140 眼后 (其中 ICG 组 96 眼,无 ICG 组 44 眼),推测 ICG 组术后 11 眼出现的鼻侧视野缺损与暴露于照明导致 ICG 毒性增强有关。Nakazawa 等^[12]回顾性分析了 4 例患者术后超过 10a 的随访观察,认为在 ICG 辅助的 ILM 剥除术后不久检测到的视野缺损会持续恶化 3a,但之后将不再恶化。这一系列潜在的毒性及副作用都使得 ICG 在辅助 ILM 染色中受到许多质疑。

近年来国内外出现了众多对 ICG 染色 ILM 的改良术式。目前有报道可循的改进术式是 Saito 等^[13]在术中用黏弹剂封堵黄斑裂孔,禁止 ICG 进入视网膜下与 RPE 接触,然后注入 ICG 染色 ILM。此法虽然保护了黄斑区的视网膜组织,但视盘处残留 ICG 对视神经毒性的问题没有得到解决。于是安良宝^[14]在 Saito 的基础上又做了改进,他们将 ICG 与黏弹剂混合制作染色剂,用于对 ILM 进行染色,术中染色 10s,染色效果明显。因黏弹剂自身非牛顿塑性的特性,混合染色剂不向裂孔和未染色区域扩散,但这并不影响染色效果和 ILM 的剥除。术后无 1 例发生裂孔区色素上皮的萎缩和视神经萎缩。术后随访中,2 眼 (17%) 黄斑裂孔径缩小未完全闭合,余 10 眼 (83%) 黄斑裂孔均完全闭合,证明了本手术方法剥除 ILM 完全、彻底,手术效果明显。并且由于 ICG 混合于黏弹剂内,染色完成后很容易随黏弹剂吸出眼外,不用反复灌洗玻璃体腔去除残余 ICG,也不会造成 ICG 在眼内的扩散,可有效地降低 ICG 对黄斑裂孔附近视网膜组织和视神经的潜在毒性,避免 ICG 通过黄斑裂孔进入视网膜下对视网膜色素上皮产生毒性损害的危险。操作简单,染色过程可控性好,染色效果明确,值得在临床应用和推广,但混合染色剂的浓度、染色时间及染色效果之间的关系有待进一步研究,且仍需大样本的研究。

2.2 BBG BBG 是一种新型的生物染色剂,无生物毒性,能安全地用于 ILM 剥除术中染色^[15]。BBG 具有以下优点^[16]: (1) 渗透压和 pH 值都比较稳定,染色效果与 ICG 相当; (2) BBG 不是荧光染料,不会产生光毒性; (3) BBG

染色所需要的浓度比 ICG 所需浓度 (1/10 ~ 1/20) 低。这些优点使得 BBG 有望取代 ICG 辅助术中 ILM 染色。

Azuma 等^[17]对 Medline、Embase 和 Cochrane 对照试验中心的数据进行了系统评价,选择了 846 眼进行了 9 项研究表明 BBG 组患者术后最佳矫正视力优于 ICG 组平均 5 ETDRS letters 及无 BBG 组平均 5.5 ETDRS letters,而在裂孔封闭率上则无明显差异。解传奇等^[18]对 ICG 和亮蓝辅助 ILM 剥除治疗黄斑裂孔的疗效对比进行了 Meta 分析显示 BBG 辅助染色的 ILM 剥除术在术后 6mo 的最佳矫正视力明显优于 ICG 辅助染色。以上结果证实了 BBG 辅助视网膜 ILM 剥离治疗特发性黄斑裂孔是安全和有效的。

Sevim 等^[19]在对一个样本量为 70 眼的前瞻性对比研究中认为:术后 6mo,应用 BBG 染色剥除 ILM 的患者的神经上皮层和神经节细胞层没有显著减少。这说明 BBG 染色 ILM 是相对安全的,这为黄斑部手术 ILM 染色技术提供了一个有效的手段。但其长期的安全性和有效性还需要进行一系列大样本、前瞻性的临床试验和观察以及今后进一步的深入研究。但是由于 BBG 染色 ILM 的清晰度不如 ICG,且价格较贵,都使得 BBG 在临床中广泛应用受到限制。

2.3 TB TB 是一种高分子量的活性染色剂,分子量 960.8。TB 是一种良好的内眼手术染色剂,可有效地将晶状体前囊膜、视网膜前膜及视网膜 ILM 等膜组织染色,增加了内眼手术中透明膜组织的可见度,改善了手术效果。Brazitikos 等^[20]通过第三代 OCT 对术中使用 TB 辅助剥除 ILM 的 35 眼进行了观察 (术后 6mo),显示 TB 辅助剥膜不引起视网膜神经纤维层 (retinal nerve fiber layer, RNFL) 厚度的变化。但 TB 在玻璃体视网膜手术中临床应用的时间尚短,其辅助玻璃体视网膜手术的远期效果尚需进一步临床观察。

2.4 自体肝素化全血 2011 年高磊^[21]报道了对连续 6 例 7 眼特发性黄斑裂孔患者实施玻璃体切割后,贴近黄斑区视网膜滴自体肝素化全血数滴,移走多余的血液,仅在黄斑区保留一层薄的血膜,然后进行环形撕除。结果所有 6 例 7 眼患者均完成至少术后 3mo 的随访。术中 ILM 容易被全血覆盖,撕除过程顺利,覆盖区和无覆盖区形成鲜明对比。所有黄斑裂孔均经一次手术闭合,术中及术后无并发症发生。Lai 等^[22]对 29 例 32 眼行自体肝素化全血辅助 ILM 剥除术的患者进行了 12mo 的随访支持和验证了自体血清的有效性及其安全性。Arora 等^[23]对 60 眼 (诊断为 IV 期黄斑裂孔且屈光间质尚透明) 进行分组: A 组在手术中使用自体肝素化全血后予 BBG 染色辅助剥膜, B 组予常规 BBG 染色辅助剥膜。术后的结果显示两组患者的 RNFL 厚度均减少,但 B 组大于 A 组。研究者认为自体肝素化全血似乎降低了染色剂对 RNFL 的毒性作用。

自体肝素化全血取材方便、费用低廉,并且对视网膜无损伤和毒性作用,但自体肝素化全血的染色效果尚存在争议以及该操作本身还牵涉到血液采集及玻璃体腔内应用可能增加感染的风险,因此,进一步随机对照和大样本的研究显得尤为必要。

2.5 TA TA 是一种非水溶性糖皮质激素,作为一种抗炎性反应药物已经在眼科临床中用于治疗多种疾病。现广泛辅助应用于玻璃体切除术,以显现透明的玻璃体和玻

璃体后皮质。但是 TA 颗粒只是贴附于 ILM 上,间接起到“染色”作用,并不是对 ILM 真正的染色,所以其对 ILM 的贴附力很弱,很容易被灌注液冲散,导致 ILM 的可视性降低,使术者不一定能成功地完整剥除 ILM。另外在手术中,少量 TA 经常沉积于黄斑裂孔,而残留的 TA 对 RNFL 和 RPE 的毒性仍不清楚^[24],以及 TA 玻璃体腔注射可引起眼压升高、眼内炎等并发症,都使得 TA 在作为 ILM 染色剂的选择上受到了局限。

3 小结

ILM 的完整剥除是手术治疗 IMH 的成功关键,染色剂可使透明的 ILM 可视,但染色剂本身的潜在毒性及副作用要求术者在临床操作中应尽可能地短时间、低浓度使用,避免其与视网膜接触的时间过长。近年来随着科学技术的发展,ILM 可视法不断推陈出新,例如 27G 微创玻璃体切除术很可能成为微创玻璃体切除术中的另一种选择。其使用双灯枝形吊灯照明系统,在绿光照明下直接剥除 ILM,绿光滤过装置是透明玻璃加一层硅胶和钛氧化物,波长为 70~500 μm 。通过 FFA 检查未发现视网膜毒性损害,但其尚缺乏临床研究^[25]。

参考文献

- 1 Zhang Z, Dong F, Zhao C, *et al.* Natural course of vitreomacular traction syndrome observed by spectral-domain optical coherence tomography. *Can J Ophthalmol* 2015; 50(2):172-179
- 2 Baba T, Hagiwara A, Sato E, *et al.* Comparison of vitrectomy with brilliant blue G or indocyanine green on retinal microstructure and function of eyes with macular hole. *Ophthalmology* 2012; 119(12):2609-2615
- 3 Spiteri C, Lois NK, Scott NW, *et al.* Vitrectomy with internal limiting membrane peeling versus no peeling for idiopathic full-thickness macular hole. *Ophthalmology* 2014; 121(3):649-655
- 4 Spiteri C, Lois NK, Scott NW, *et al.* Vitrectomy with internal limiting membrane (ILM) peeling versus vitrectomy with no peeling for idiopathic full-thickness macular hole (FTMH). *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:Cd009306
- 5 Foveau P, Conart JB, Hubert I, *et al.* Anatomical and functional results of macular hole surgery with internal limiting membrane peeling after 10-year follow-up. *J Fr Ophthalmol* 2016; 39(7):636-640
- 6 Kadonosono K, Itoh N, Uchio E, *et al.* Staining of internal limiting membrane in macular hole surgery. *Arch Ophthalmol* 2000; 118(8):1116-1118
- 7 Scupola A, Mastrocola A, Sasso P, *et al.* Assessment of retinal function before and after idiopathic macular hole surgery. *Am J Ophthalmol* 2013; 156(1):132-139
- 8 Horiguchi M, Nagata S, Yamamoto N, *et al.* Kinetics of indocyanine green dye after intraocular surgeries using indocyanine green staining. *Arch Ophthalmol* 2003; 121(3):327-331
- 9 Engelbrecht NE, Freeman J, Sternberg P, *et al.* Retinal pigment epithelial changes after macular hole surgery with indocyanine green-assisted internal limiting membrane peeling. *Am J Ophthalmol* 2002; 133(1):89-94

- 10 Seo KH, Yu SY, Kwak HW. Topographic changes in macular ganglion cell-inner plexiform layer thickness after vitrectomy with indocyanine green-guided internal limiting membrane peeling for idiopathic macular hole. *Retina* 2015; 35(9):1828-1835
- 11 Tsuiki E, Fujikawa A, Miyamura N, *et al.* Visual field defects after macular hole surgery with indocyanine green-assisted internal limiting membrane peeling. *Am J Ophthalmol* 2007; 143(4):704-705
- 12 Nakazawa M, Terasaki H, Yamashita T, *et al.* Changes in visual field defects during 10-year follow-up for indocyanine green-assisted macular hole surgery. *Jpn J Ophthalmol* 2016; 60(5):383-387
- 13 Saito M, Iida T. A surgical technique to protect the macular hole in indocyanine green-assisted vitrectomy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2006; 37(6):511-515
- 14 安良宝. 吲哚青绿和黏弹剂混合物在特发性黄斑裂孔手术中应用. *中国实用眼科杂志* 2010; 28(9):1012-1014
- 15 Enaida H, Hisatomi T, Goto Y, *et al.* Preclinical investigation of internal limiting membrane staining and peeling using intravitreal brilliant blue G. *Retina* 2006; 26(6):623-630
- 16 Remy M, Thaler S, Schumann RG, *et al.* An *in vivo* evaluation of brilliant blue G in animals and humans. *Br J Ophthalmol* 2008; 92(8):1142-1147
- 17 Azuma K, Noda Y, Hirasawa K, *et al.* Brilliant blue G-assisted internal limiting membrane peeling for macular hole: a systematic review of literature and meta-analysis. *Retina* 2016; 36(5):851-858
- 18 解传奇, 张令令, 李淑珍, 等. 对比吲哚青绿和亮蓝辅助内界膜剥除治疗黄斑裂孔疗效的 Meta 分析. *国际眼科杂志* 2016; 16(12):2184-2189
- 19 Sevim MS, Sanisoglu H. Analysis of retinal ganglion cell complex thickness after Brilliant Blue-assisted vitrectomy for idiopathic macular holes. *Curr Eye Res* 2013; 38(1):180-184
- 20 Brazitikos PD, Katsimpris JM, Tsironi E, *et al.* Retinal nerve fiber layer thickness evaluation after trypan blue-assisted macular surgery. *Retina* 2010; 30(4):640-647
- 21 高磊. 自体肝素化全血辅助内界膜撕除的短期评价. *国际眼科杂志* 2011; 11(7):1163-1165
- 22 Lai CC, Hwang YS, Liu L, *et al.* Blood-assisted internal limiting membrane peeling for macular hole repair. *Ophthalmology* 2009; 116(8):1525-1530
- 23 Arora S, Goel N, Arora T, *et al.* Comparative evaluation of retinal nerve fiber layer thickness after conventional brilliant blue assisted internal limiting membrane peeling versus brilliant blue selective staining using whole blood in macular hole surgery. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2016; 47(5):436-442
- 24 Payne JF, Bergstrom C, Yan J, *et al.* Residual triamcinolone acetonide sequestered in the fovea after macular hole repair. *Retina* 2011; 31(1):148-153
- 25 高榛. 特发性黄斑裂孔研究进展. *中国眼耳鼻喉科杂志* 2016; 16(4):292-293