

特发性黄斑裂孔研究进展

吴 鹏, 黄旭东

作者单位: (261041) 中国山东省潍坊市, 潍坊眼科医院

作者简介: 吴鹏, 男, 硕士, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 黄旭东, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病、白内障. HXD3333@163.com

收稿日期: 2013-10-27 修回日期: 2014-01-03

Research progress of idiopathic macular hole

Peng Wu, Xu-Dong Huang

Weifang Eye Hospital, Weifang 261041, Shandong Province, China

Correspondence to: Xu - Dong Huang. Weifang Eye Hospital, Weifang 261041, Shandong Province, China. HXD3333@163.com

Received: 2013-10-27 Accepted: 2014-01-03

Abstract

• Idiopathic macular hole (IMH) refers to full-thickness defects of retina in macular area with no clear reasons. With the progress of vitrectomy and study of internal limiting membrane peeling, the treatment techniques of IMH becomes increasingly mature. In this paper, we reviewed the progress of IMH in terms of the pathogenesis, preoperative prognostic evaluation, surgical treatment and so on.

• KEYWORDS: idiopathic macular hole; internal limiting membrane transplanting; internal limiting membrane peeling; vitrectomy

Citation: Wu P, Huang XD. Research progress of idiopathic macular hole. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2014;14(2):259-262

摘要

特发性黄斑裂孔(idiopathic macular hole, IMH)是指无明确原因发生于黄斑区域的视网膜全层缺损。随着玻璃体切割技术的进步和对联合内界膜剥除的研究,特发性黄斑裂孔的治疗技术进一步成熟。本文从IMH的发病机制、术前预后评估及手术治疗相关等方面的进展作一综述。

关键词: 特发性黄斑裂孔; 内界膜移植; 内界膜剥除; 玻璃体切割术

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.02.16

引用: 吴鹏, 黄旭东. 特发性黄斑裂孔研究进展. 国际眼科杂志 2014;14(2):259-262

0 引言

黄斑裂孔(macular hole, MH)是指发生于视网膜黄斑区的神经上皮层缺损。根据病因,分为特发性黄斑裂孔(idiopathic macular hole, IMH)、高度近视黄斑裂孔、外伤性黄斑裂孔等。特发性黄斑裂孔是指眼部无明显相关的原发疾病如外伤、玻璃体视网膜病变及其他疾病而发生的黄斑裂孔。其起病隐匿,病程进展缓慢,早期无明显症状,随着病情的发展,患者常出现中心视力下降、视物变形等临床表现。常见于50~70岁的老年女性,在人群中的发病率约为3%左右^[1]。

1 特发性黄斑裂孔的发病机制

Gass^[2-4]经过对大量临床病例的研究后提出假说:黄斑中央凹前玻璃体切线方向的牵拉是裂孔形成的主要病因。他认为Müller细胞移行过内界膜后在黄斑中心凹的表面形成了切线方向的牵拉力进而导致中心凹的劈裂或脱离。这一观点为通过玻璃体手术治疗黄斑裂孔提供了理论基础。Kwok等^[5]在对IMH患者剥除的内界膜做了组织学研究,发现了Müller细胞、星形神经胶质细胞以及肌成纤维细胞等细胞成分,并认为这些细胞成分在内界膜上增殖收缩,是裂孔继续扩大的原因之一。

随着眼科影像学检查的发展,特别是超高分辨率光学相干断层扫描仪(optical coherence tomography, OCT)的应用,人们对IMH的发病机制有了更进一步的认识。宋志杰等^[6]观察了大量IMH患者OCT图像后总结其发病机制:IMH I期及II期的主要发病机制是随着年龄增长,发生玻璃体后脱离(PVD),而PVD最初主要发生在黄斑区,中心凹粘连紧密的玻璃体前后方向的牵拉导致出现中心凹的劈裂和假性囊肿的形成,即IMH Ia期。若牵拉力持续存在,导致神经上皮层的破裂,裂孔即进入Ib期或者II期。而III期及IV期的主要原因是Müller细胞和神经胶质细胞等细胞成分移行至内界膜表面后转化为成纤维细胞,甚至形成黄斑前膜。它们对黄斑裂孔产生切线方向的牵拉,从而导致了裂孔的继续扩大。

2 特发性黄斑裂孔的手术治疗

2.1 玻璃体切割术及其适应证 玻璃体切割术是特发性黄斑裂孔患者的首选治疗手段已经得到大家的公认。目前最常用的手术方式是经睫状体平坦部玻璃体切割术(pars plana vitrectomy, PPV)联合视网膜内界膜剥除。1991年Kelly等^[7]报道了首例使用玻璃体切割术成功治愈特发性黄斑裂孔的病例。玻璃体切割技术已从早期的20G到目前的23G、25G甚至27G的微创无缝合玻璃体切割术。术中选择性的使用玻璃体腔填充物如硅油、惰性气体或者消毒空气等,术后一段时间内保持俯卧位。手术方

式的改进使黄斑裂孔闭合率达到94%以上,术后裂孔复发率为0.39%~6%^[8-10]。并不是每个IMH患者都必须行手术治疗,对IMH患者应严格把握手术指征。研究发现^[11]对I期的IMH患者作玻璃体手术,效果欠佳甚至在术后发展为全层裂孔。考虑部分I期IMH可以自愈,因此以保守治疗为主,III期及IV期需要尽早行手术治疗,避免裂孔的扩大及视功能的进一步丧失,对于II期的IMH则应根据实际病情制定合理的治疗方案。有报道^[12,13]部分特发性黄斑裂孔有自愈的可能性。分析其原因可能为:黄斑裂孔较小,在玻璃体发生完全后脱离后,玻璃体前后方向及部分切线方向的牵拉得以解除后自行闭合。

2.2 内界膜剥除 通常认为,内界膜(internal limiting membrane, ILM)作为各种细胞成分如视网膜色素上皮细胞、肌成纤维细胞等增殖的支架,产生了视网膜切线方向的牵拉力。术中剥除内界膜有利于彻底去除其上附着的收缩性组织,解除裂孔周围切线方向上的牵拉,去除了成纤维细胞及视网膜色素上皮细胞增生的支架,防止视网膜前膜的产生,预防复发。在内界膜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^[14]。近年来经过大量的临床研究,尽管在某些方面还存在争议,但大部分学者赞同内界膜剥除是治疗特发性黄斑裂孔的有效手段之一。1994年,Morris等首先提出了剥除视网膜内界膜有助于治疗牵拉性视网膜病变。Mester等^[8]对1992/1999年之间报道的1654例IMH患者做了Meta分析发现行内界膜剥除的黄斑裂孔闭合率为96%,而未行内界膜剥除的裂孔闭合率为77%。视力提高率从55%提高到81%。Kumagai等^[9]对877例MH行对照研究后发现内界膜剥除组的黄斑裂孔复发率为0.39%,非内界膜剥除组复发率为7.2%。最近Spiteri Cornish等^[15]对4个医学中心的研究结果做了综合分析,发现内界膜剥除组裂孔闭合率高于对照组。他们还发现是否剥除内界膜对6,12mo时的视力影响无差别。但在3mo时内界膜剥除组最佳矫正视力改善更为明显,这说明剥除内界膜可减少IMH患者术后恢复时间。

对于巨大的黄斑裂孔、时间较长的黄斑裂孔及术后不能长时间保持俯卧位的黄斑裂孔患者来说,剥除内界膜有利于术后的恢复。Van de Moere等^[16]及Hasler等^[17]报道内界膜剥除后仅需行短时间的俯卧位(1~2d),黄斑裂孔闭合率分别为92%,93%。

一般认为,对于I、II期的IMH患者,如果需要手术治疗,可以只做PVD,不需要做内界膜剥除;对于III、IV期的患者,则必需行内界膜剥除。也有人主张^[6]裂孔直径>400μm考虑剥除内界膜,直径<400μm可以不用剥除内界膜。Christensen^[18]则主张所有全层黄斑裂孔的手术治疗均应该常规剥除内界膜。

2.3 染色剂的应用 内界膜位于视网膜的最内层,厚度仅有1~2μm,在玻璃体切割术中剥除较为困难,需要使用染色物质辅助剥除。目前常用的辅助剂有曲安奈德(TA)、台盼蓝(TB)、吲哚青绿(ICG)和亮蓝(BBG)。TA为乳白色混悬液,可附着于残存玻璃体后皮质上,使其呈乳白色,

辅助进行玻璃体切割,但它并不能使内界膜着色,因此使用效果欠理想,目前多用于玻璃体及视网膜前膜的染色对比。ICG具有超强的内界膜染色特性,目前广泛应用于玻璃体手术中内界膜染色剥离。但大量研究^[19-22]表明,ICG对视网膜的损害是成剂量和时间依赖的,高浓度ICG可以导致视网膜神经节细胞及视网膜色素上皮细胞的毒性损害,造成手术后视野缺损和视神经萎缩等不良反应,目前一般应用较低浓度ICG在较短时间(0.05%~0.1%,小于10s)进行染色。BBG与内界膜有良好的亲和性,可以进行选择性的染色,利用BBG染色辅助黄斑前膜及内界膜的剥离,术中可形成较为鲜明的对比,且未发现角膜水肿、前房炎症反应、视野缺损及视神经萎缩等不良反应^[19],也有学者报道BBG有潜在的视网膜毒性^[23]。BBG辅助染色的缺点是清晰度不如ICG,且价格较贵。

还有学者应用自体肝素化全血辅助撕除内界膜进行研究,其研究结果表明全血并非是对内界膜进行特定的染色,而是覆盖于内界膜的表面,撕除的时候覆盖区和无覆盖区可以形成鲜明对比,并且自体肝素化全血对视网膜无毒性作用^[24,25]。其优点为取材方便,价格低廉,且可以随时更换为ICG等染色剂辅助剥除内界膜。

2.4 术前患者预后评估 现在OCT不仅成为诊断IMH的金标准,而且对IMH患者的预后评估也起到了重要的作用。学者们不仅用裂孔直径、裂孔深度、裂孔形态等单独因素来判断预后,还根据OCT的测量结果制定了以下几种预后评估的常用指标。

2.4.1 黄斑裂孔指数^[1,26,27] 利用OCT测量黄斑裂孔基底直径及裂孔边缘高度。黄斑裂孔指数(macular hole index, MHI)为裂孔边缘高度与基底直径比。Kusuhara等提出了MHI的概念,用于评价矢状牵引力对IMH产生的作用及术后视力预后评估。他们的研究表明MHI和术后的最佳矫正视力有显著的相关性,MHI≥0.5组中术后最佳矫正视力明显优于MHI<0.5组,因此可作为评价指标对视力进行预后评估。Ruiz-Moreno的研究也证明MHI与术后的最佳矫正视力有着显著的相关性。张一等的研究指出MHI值反应了黄斑裂孔的水平程度,MHI值越大的黄斑裂孔表明其术前裂孔变形越小,术后视力恢复越好。

2.4.2 裂孔形成因子^[28,29] Puliafito首先提出了裂孔形成因子(hole form factor, HFF)的概念,黄斑裂孔基底直径a,裂孔孔径两端与底径两端之间的距离b,c,HFF=(b+c)/a。HFF作为评估全层黄斑裂孔患者病情及手术预后的一个参考标准。Ullrich对HFF值,裂孔直径,裂孔底径与最佳矫正视力之间的相关性做了研究。研究表明在HFF值>0.9的黄斑裂孔患者术后裂孔全部闭合,而HFF值<0.6的裂孔共15例,闭合10例,闭合率为67%,并且HFF值越高,患者术后获得良好视力的可能性越高。

2.4.3 裂孔牵拉指数和裂孔直径指数^[1] 裂孔牵拉指数(tractional hole index, THI)为裂孔深度与裂孔最小直径的比值。裂孔直径指数(diameter hole index, DHI)为裂孔最小直径和裂孔基底直径的比值。Ruiz-Moreno的研究发现

THI 与术后的最佳矫正视力有着显著的相关性, $THI > 1.41$ 在黄斑裂孔术后可以获得良好的最佳矫正视力, DHI 与术后最佳矫正视力无显著相关性, 但它能显示在裂孔切线方向的牵拉力的大小, 若神经胶质细胞及胶原纤维等作用在切线方向的力越大, 裂孔最小直径越接近于裂孔基底直径, 即两者相等时, IMH 切线牵拉力达到最大。

2.4.4 IS/OS 即光感受器的内外节连接。学者们提出用 IS/OS 的连续性来判断手术的预后。研究发现^[18, 30, 31] 术后最佳矫正视力与感光细胞层中断的程度有密切关系, 术前 IS/OS 连续越趋于完整, 手术对视功能恢复越好; 术后 IS/OS 缺损越大, 术后的最佳矫正视力越差。Chen 等^[32] 认为 IS/OS 缺损的程度是预测术后黄斑灵敏度的较好的预测指标之一, 该研究应用 OCT 及微视野计研究发现手术后黄斑中心敏感度及平均敏感度与 IS/OS 的缺损直径及缺损面积呈典型的负相关性, 但是影响术后最佳矫正视力的因素是多方面的, 不能单纯依据 OCT 上简单的解剖参数做出评估。

3 IMH 术后裂孔闭合的机制

一般认为 IMH 术后裂孔闭合与神经胶质细胞的增生密切相关, 内界膜上的胶质细胞增生有助于视网膜神经上皮层的修复愈合。学者们对黄斑裂孔术后愈合过程进行组织病理学观察, 在裂孔的封闭过程中发现了 Müller 细胞等胶质细胞的增生, 从而认为神经胶质细胞增生是促进裂孔愈合的重要因素, 利用 OCT 图像可以观察活体中黄斑裂孔解剖愈合的全过程^[14, 33, 34]。最近有研究表明^[35], 黄斑裂孔是以神经胶质细胞桥样增殖的形式进行裂孔的愈合, 从而修复光感受器细胞层的损伤, 并恢复黄斑中心凹的形态。推测其可能的机制是未受到损伤的光感受器细胞体促进神经细胞外节的恢复, 或者光感受器细胞被胶质细胞驱使到新的位置。

一般认为光感受器细胞损伤后不能再生, 目前认为手术后裂孔周围光感受器细胞向裂孔处的迁移可能是其修复的原因之一, 并且在裂孔闭合的过程中, 应该伴有神经胶质细胞的增殖并推挤光感受器细胞, 致细胞间距逐渐增大, 从而表现为 OCT 所观察到的光感受器细胞层的修复重建现象。

也有文献报道^[36], 黄斑裂孔的闭合的原因是光感受器细胞的复位而非迁移。裂孔切线方向的牵拉力使光感受器细胞沿离心方向移位, 这比光感受器本身的损伤更为严重, 因此在手术解除牵拉后, 部分光感受器细胞复位, 在裂孔闭合后 OCT 观察到被破坏的光感受器细胞层直径缩小。

4 IMH 治疗新进展: 内界膜移植

手术方式为玻璃体切割术联合内界膜剥除, 剥除的内界膜留一小蒂与视网膜相连, 并将其填塞到裂孔中, 玻璃体腔填充 C_3F_8 等膨胀气体, 术后保持一定时间的俯卧位。

目前应用电镜观察内界膜是由 Müller 细胞的基底膜、少量胶质细胞及玻璃体纤维组成。考虑将术中剥除的内界膜移植到裂孔中, 使其作为支架, 利用胶质细胞的增生使移位的光感受器细胞复位, 促进视网膜神经上皮层的修

复, 促进裂孔的愈合。

在生理发育过程中视网膜神经上皮与色素上皮之间存在一潜在间隙, 但在视网膜神经上皮完整的情况下两层之间保持着黏附的状态。维持两层黏附的力有 2 种, 即被动黏附力(玻璃体、穿过视网膜液体梯度、脉络膜渗透压、感光细胞之间黏附分子等)与主动黏附力(视网膜色素上皮层对潜在腔隙内水和离子的主动转运, 即“泵”的作用-负压)。将内界膜移植到黄斑裂孔中, 使其与色素上皮层贴附后封闭裂孔, 重新形成潜在腔隙并发挥视网膜色素上皮层泵的作用, 促进裂孔的愈合。

内界膜移植可应用于时间较长、裂孔大及术前评估裂孔闭合率较低的黄斑裂孔, 但目前该手术方式缺乏大样本临床试验观察, 对于手术适应证的选择、移植后内界膜的转归、裂孔的愈合率及对术后黄斑功能的影响尚待研究。

5 总结

对于 IMH 的治疗目前已经研究的较为深入, 手术技术的成熟及改进为更多的患者带来福音。但是在某些方面如内界膜剥除后对视网膜功能的影响、染色剂的选择、手术方式的改进等方面仍然存在着争议, 这需要在临床实践中研究和探讨。还需加强视网膜功能方面的基础研究, 为手术方式的改进提供更为完善的理论基础。

参考文献

- 1 Ruiz - Moreno JM, Staicu C, Piñero DP, *et al.* Optical coherence tomography predictive factors for macular hole surgery outcome. *Br J Ophthalmol* 2008;92(5):640-644
- 2 Gass JD. Idiopathic senile macular hole; its early stages and pathogenesis. *Arch Ophthalmol* 1988;106(5):629-639
- 3 Gass JD. Reappraisal of biomicroscopic classification of stages development of a macular hole. *Am J Ophthalmol* 1995;119(6):752-759
- 4 Gass JD. Müller cell cone, an overlooked part of the anatomy of the fovea centralis; hypotheses concerning its role in the pathogenesis of macular hole and foveomacular retinoschisis. *Arch Ophthalmol* 1999;117(6):821-823
- 5 Kwok AK, Li WW, Pang CP, *et al.* Indocyanine green staining and removal of internal limiting membrane in macular hole surgery; histology and outcome. *Am J Ophthalmol* 2001;132(2):178-183
- 6 宋志杰, 吕林, 陈林. 特发性黄斑裂孔发病机制探讨. *中国实用眼科杂志* 2008;26(8):860-862
- 7 Kelly NE, Wendel RT. Vitreous surgery for idiopathic macular holes. Results of a pilot study. *Arch Ophthalmol* 1991;109(5):654-659
- 8 Mester V, Kuhn F. Internal limiting membrane removal in the management of full-thickness macular holes. *Am J Ophthalmol* 2000;129(6):769-777
- 9 Kumagai K, Furukawa M, Ogino N, *et al.* Incidence and factors related to macular hole reopening. *Am J Ophthalmol* 2010;149(1):127-132
- 10 Gupta D, Goldsmith C, Burton RL. Surgery for bilateral macular holes. *Eye (Lond)* 2009;23(3):556-558
- 11 de Bustros S. Vitrectomy for prevention of macular holes. Results of a randomized multicenter clinical trial. Vitrectomy for Prevention of Macular Hole Study Group. *Ophthalmology* 1994;101(6):1055-1059
- 12 Schweitzer KD, Garcia R. Spontaneous closure of a stage III idiopathic hole. *Can J Ophthalmol* 2007;42(1):127-128
- 13 García Fernández M, Castro Navarro J. Spontaneous closure of stage

- IV idiopathic full-thickness macular hole and late reopening as a lamellar macular hole: a case report. *J Med Case Rep* 2012;6(1):169
- 14 Funata M, Wendel RT, de la Cruz Z, et al. Clinicopathologic study of bilateral macular holes treated with pars plana vitrectomy and gas tamponade. *Retina* 1992;12(4):289-298
- 15 Spiteri Cornish K, Lois N, Scott N, 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
- 16 Van De Moere A, Stalmans P. Anatomical and visual outcome of macular hole surgery with intracyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane, endodrainage, and silicone oil tamponade. *Am J Ophthalmol* 2003;136(5):879-887
- 17 Hasler PW, Prunte C. Early foveal recovery after macular hole surgery. *Br J Ophthalmol* 2008;92(5):645-649
- 18 Christensen UC. Value of internal limiting membrane peeling in surgery for idiopathic macular hole and the correlation between function and retinal morphology. *Acta Ophthalmol* 2009;87(2):1-23
- 19 Enaida H, Hisatomi T, Hata Y, et al. Brilliant blue G selectively stains the internal limiting membrane/brilliant blue G assisted membrane peeling. *Retina* 2006;26(6):631-636
- 20 Balaiya S, Brar VS, Murthy RK, et al. Effects of Indocyanine green on cultured retinal ganglion cells *in vitro*. *BMC Res Notes* 2009; 25(2):236
- 21 Maia M, Kellner L, de Juan E Jr, et al. Effects of indocyanine green injection on the retinal surface and into the subretinal space in rabbits. *Retina* 2004;24(1):80-91
- 22 Sato Y, Tomita H, Sugano E, et al. Evaluation of indocyanine green toxicity to rat retinas. *Ophthalmologica* 2006;220(3):153-158
- 23 Maia M, Penha F, Rodrigues EB, et al. Effects of subretinal injection of patent blue and trypan blue in rabbits. *Curr Eye Res* 2007;23(4):309-317
- 24 Mc Cannel CA. Heparinized autologous blood for visualization of the internal limiting membrane during macular hole surgery. *Retina* 2008;28(2):356-357
- 25 Lai CC, Wang NK, Chuang LH, et al. Blood clump-assisted vitrectomy and internal limiting membrane peeling for macular hole repair. *Retina* 2011;31(10):2014-2020
- 26 Kusuvara S, Teraoka Escano MF, Fujii S, et al. Prediction of postoperative visual outcome based on hole configuration by optical coherence tomography in eyes with idiopathic macular holes. *Am J Ophthalmol* 2004;138(5):709-716
- 27 张一, 张含, 孙鹏, 等. 黄斑裂孔指数与特发性黄斑裂孔手术视力预后的相关性分析. *中华眼底病杂志* 2010;26(6):509-512
- 28 Madreperla SA, McCuen BW, eds. Macular hole: pathogenesis, diagnosis and treatment. Oxford: Butterworth-Heinemann 1999:37-47
- 29 Ullrich S, Haritoglou C, Gass C, et al. Macular hole size as a prognostic factor in macular hole surgery. *Br J Ophthalmol* 2002;86(4):390-393
- 30 Sano M, Shimoda Y, Hashimoto H, et al. Restored photoreceptor outer segment and visual recovery after macular hole closure. *Am J Ophthalmol* 2009;147(2):313-318
- 31 Oh J, Smiddy WE, Flynn Hw Jr, et al. Photoreceptor inner/outer segment defect imaging by spectral domain OCT and visual prognosis after macular hole surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(3):1651-1658
- 32 Chen WC, Wang Y, Li XX. Morphologic and functional evaluation before and after successful macular hole surgery using spectral-domain optical coherence tomography combined with microperimetry. *Retina* 2012;32(9):1733-1742
- 33 Rosa RH Jr, Glaser BM, de la Cruz Z, et al. Clinic pathologic correlation of an untreated macular hole and a macular hole treated by vitrectomy, transforming growth factor-beta 2, and gas tamponade. *Am J Ophthalmol* 1996;122(6):853-863
- 34 Madreperla SA, Geiger GL, Funata M, et al. Clinicopathologic correlation of a macular hole treated by cortical vitreous peeling and gas tamponade. *Ophthalmology* 1994;101(4):682-686
- 35 张钊填, 张少冲. 特发性黄斑裂孔治疗新进展. *国际眼科纵览* 2011;35(4):277-280
- 36 Hangai M, Ojima Y, Gotoh N, et al. Three-dimensional imaging of macular holes with high-speed optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2007;114(4):763-773