

脉络膜厚度与特发性黄斑裂孔发病关系的研究进展

贺李娴, 刘二华

作者单位: (421001) 中国湖南省衡阳市, 南华大学附属第一医院眼科

作者简介: 贺李娴, 在读硕士研究生, 研究方向: 视网膜与黄斑疾病。

通讯作者: 刘二华, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 视网膜与黄斑疾病. nhfyk123@163.com

收稿日期: 2016-02-27 修回日期: 2016-06-12

Research progress of the relationship between choroidal thickness and idiopathic macular hole

Li-Xian He, Er-Hua Liu

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang 421001, Hunan Province, China

Correspondence to: Er-Hua Liu. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang 421001, Hunan Province, China. nhfyk123@163.com

Received: 2016-02-27 Accepted: 2016-06-12

Abstract

• Idiopathic macular hole is a full-thickness defect of retinal tissue involving the anatomic fovea and affecting central visual acuity and quality of life in elder patients. Recent evidence showed that the alterations of choroidal blood flow and choroidal thickness are associated with the formation of macular holes. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography (EDI SD-OCT) enables *in vivo* measurement of choroidal thickness and may provide new insight into the understanding of pathogenesis of idiopathic macular hole. In this article, we reviewed current studies on the relationship between choroidal thickness measured by optical coherence tomography and the pathogenesis of idiopathic macular hole.

• **KEYWORDS:** choroidal thickness; idiopathic macular hole; pathogenesis; enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography

Citation: He LX, Liu EH. Research progress of the relationship between choroidal thickness and idiopathic macular hole. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(7):1291-1294

摘要

特发性黄斑裂孔 (idiopathic macular hole, IMH) 是一种黄斑中心凹全层解剖缺陷的老年性视网膜疾病, 严重影响老龄患者的中心视力与生活质量。最近的研究发现脉络膜局部血流状况和脉络膜厚度的改变可能与 IMH 的发病密切相关。光学相干断层深度增强成像 (EDI SD-OCT) 是一种精确测量脉络膜厚度的新方法, 为阐明黄斑裂孔的发病机制提供了新的途径。本文将针对 OCT 测量的脉络膜厚度与 IMH 发病关系的最新研究进行综述。

关键词: 脉络膜厚度; 特发性黄斑裂孔; 发病机制; 光学相干断层深度增强成像

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2016.7.21

引用: 贺李娴, 刘二华. 脉络膜厚度与特发性黄斑裂孔发病关系的研究进展. *国际眼科杂志* 2016;16(7):1291-1294

0 引言

特发性黄斑裂孔 (idiopathic macular hole, IMH) 是指黄斑中心凹神经上皮的全层组织缺损, 发病率约为 8.69/10 万, 多见于 65~70 岁的老年女性^[1-2]。其起病隐匿、进展缓慢, 常导致视功能下降、视物变形和中央暗点, 是老年人视力下降的常见原因。虽然目前广泛认为玻璃体-黄斑中心凹界面的牵拉在黄斑裂孔的形成中起重要作用^[3], 但是研究发现很多其他因素也参与黄斑裂孔的发病过程, 如黄斑变薄、黄斑囊样变、视网膜色素上皮病变以及全身性血管疾病等^[4-6]。尤其是最近许多研究发现脉络膜局部血流状况和脉络膜厚度的改变很可能与 IMH 的发病机制有关^[7-15]。故本文主要就脉络膜厚度与 IMH 发病关系的国内外最新研究进行总结和综述。

1 脉络膜的解剖及功能

脉络膜位于视网膜和巩膜之间, 前起于锯齿缘, 后止于视盘周围。其内富含血管和黑色素细胞等, 主要由 3 层血管组成, 即内侧靠近视网膜的毛细血管层、外侧邻近巩膜的大血管层 (Haller 层) 及两层之间的中血管层 (Sattler 层)。脉络膜内血管丰富、代谢旺盛, 在人眼内起着重要的作用, 其主要生理功能包括: 脉络膜血液占眼球内血液总量的 90%, 为视神经和视网膜色素上皮提供营养与代谢支持; 维持光感受细胞的高代谢活性; 调节眼内温度; 还可能是眼内组织的一个机械性缓冲垫; 同时分泌多种因子调节血管化与巩膜的生长^[16-17]。在病理状态下, 一旦脉络膜萎缩变薄, 便会造成光感受器损害和视力下降。脉络膜的异常可致多种眼底疾病, 包括老年黄斑变性、糖尿病视网膜病变、高度近视、中心性浆液性脉络膜视网膜病变等^[18-21]。

2 光学相干断层深度增强成像应用于脉络膜厚度的测量

由于脉络膜位于视网膜的后面,常规的检眼镜很难探及脉络膜全层,导致该领域的研究进展缓慢。既往对脉络膜厚度的认识主要源于组织切片,而离体眼球取材固定时组织的皱缩及水分的脱失,常导致所测脉络膜厚度与活体脉络膜的真实厚度存在较大差异。眼底荧光血管造影与吲哚菁绿血管造影主要用于观察脉络膜的血管结构并反映脉络膜的循环状态^[22],B型超声仅能粗略反映眼轴长度及眼球壁厚度的信息^[23],两者均无法观察脉络膜的形态并精确测量脉络膜的厚度。近年来光学相干断层成像(optical coherence tomography, OCT)的引进,使得活体观察脉络膜的形态和结构成为可能。然而眼科临床普遍使用的频域 OCT 仪波长普遍在 850nm 左右,受波长限制、脉络膜内血液与视网膜色素上皮细胞层散射等影响,无法获得脉络膜的清晰成像。光学相干断层深度增强成像(enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography, EDI SD-OCT) 波长在 1050nm 左右,能使更多的光线聚焦于脉络膜深部,同时联合采用眼球追踪和图像降噪技术,能直接测量脉络膜厚度并获取脉络膜全层的截面图像^[24-25]。EDI SD-OCT 是一种精确测量黄斑部脉络膜厚度的新方法,已用于多种眼底疾病的检诊中,如糖尿病性视网膜病变、中心性浆液性脉络膜视网膜病变等,同时为阐明某些黄斑病变的发病机制、实施诊治和随访提供了新的途径^[18-21]。

3 脉络膜厚度与特发性黄斑裂孔发病关系

3.1 IMH 发病机制的研究现状

目前广泛认为玻璃体前后方向与切线方向的牵拉是引起黄斑裂孔的主要原因。临床观察发现,部分患者发生玻璃体后脱离,解除了前后方向的玻璃体牵引,依然可以形成黄斑裂孔。由此,Gass^[3]提出除了前后垂直方向的牵拉外,后极部玻璃体皮质对黄斑区切线方向的牵引也是黄斑裂孔形成的机制之一,玻璃体切除联合内界膜剥脱术能显著提高的黄斑裂孔的闭合率,也证实了这一假说。除此之外,Kwok 等^[26]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的增殖收缩,是裂孔继续扩大的原因之一。

然而经典的 Gass 理论并不能解释所有临床现象,临床还观察到一部分患者术后仍然发生黄斑裂孔,提示我们除了机械牵拉外,尚存在其他因素的参与,如退行性黄斑变薄、黄斑囊样变性、视网膜色素上皮病变、体内激素水平的变化和全身性血管疾病等^[4-6]。

3.2 脉络膜血流灌注与黄斑疾病的关系

越来越多的证据显示脉络膜循环在多种年龄相关性黄斑疾病起着重要的作用,如年龄相关性黄斑变性、中心性浆液性脉络膜视网膜病变、特发性黄斑前膜等。研究发现,随着年龄增加,脉络膜血流速度逐渐下降,脉络膜血管的管径和密度均逐渐下降,成为黄斑变性的易感因素之一^[27]。而针对中心性浆液性脉络膜视网膜病变,目前业界一致认为其发病本质正是由于脉络膜血管的高灌注状态^[28-29]。在 IV 期和 Ia 期黄斑裂孔患者,Aras 等^[7]利用视网膜血流仪测量黄斑

区脉络膜的血流量与血流速度,发现脉络膜的血流量与血流速度均较正常组显著降低。因而,脉络膜的血流灌注状态与某些黄斑病变特别是黄斑裂孔的发病存在很大程度的关联。

3.3 脉络膜厚度与脉络膜血流灌注的关系

年龄的增长、全身性疾病或眼部病变等均能导致脉络膜血流灌注量下降,致使脉络膜厚度变薄,血管密度降低,故而脉络膜向视网膜色素上皮层及视网膜外层供血供氧能力减弱^[21]。由于中心凹处神经上皮层视网膜没有视网膜中央血管供血,且脉络膜血流通常是黄斑中心凹唯一的血供来源,脉络膜区域的毛细血管损害可对中心凹视网膜功能造成严重影响。因此精确地测量黄斑中心凹下脉络膜厚度(subfoveal choroidal thickness, SFCT),在黄斑病变的检诊过程中显得尤为重要^[29]。

脉络膜厚度的差异性分布可能与脉络膜的血流分布有关。Margolis 等^[30]研究发现不同部位的脉络膜存在差异,以中心凹下最厚,鼻颞两侧随着与中心凹的距离增大而变薄,并得出年龄每增加 10 岁, SFCT 下降 15.6nm 的结果。Ikuno 等^[31]也同样发现视网膜在中心凹下最厚,且离中心凹越远,脉络膜越薄,中心凹下的厚度较鼻颞侧差异显著,而与上下方的差异并不显著,颞侧较鼻侧更厚,上方较下方更厚,这可能是由于黄斑区的视锥细胞最密集,代谢最为旺盛,脉络膜血流灌注最多,因而脉络膜最厚,而鼻侧与下方脉络膜厚度更薄很可能是脉络膜血管的分水岭效应所致。

3.4 脉络膜厚度与 IMH 发病关系的相关研究

目前国内针对 IMH 患者脉络膜厚度的研究为数不多,纳入的病例数也极为有限,缺乏多中心、大样本的眼科流行病学资料。Reibaldi 等^[8]利用 EDI SD-OCT 观察了 22 例 IMH 患者,测得患眼 SFCT 均值为 183.2 μm ,对侧健眼 SFCT 均值为 196.6 μm ,正常对照眼 SFCT 均值为 245.0 μm ,患眼及对侧健眼的脉络膜厚度均较正常对照眼显著下降,而患眼与对侧健眼间的比较差异无统计学意义。Xu 等^[9]报道了 19 例双侧黄斑病变(一侧全层黄斑裂孔,另一侧玻璃体视网膜粘连)患者双眼与 19 例正常人眼的脉络膜厚度数据(取 SFCT、距中央凹 1mm 与 2mm 处上下鼻颞的共 5 个方位进行测量),发现除中央凹颞侧 2mm 处以外,其余各处的脉络膜厚度在全层裂孔的患眼较玻璃体视网膜粘连的对侧眼薄,玻璃体视网膜粘连的对侧眼较正常眼薄,由此推测脉络膜厚度变薄可能与 IMH 的发病存在一定的关联。与之相反,Schaal 等^[10]对 10 例单眼 IMH 患者和 2 例双眼 IMH 患者玻璃体切除术前和术后的 SFCT 进行了测量,测得术前所有患眼 SFCT 均值为 274 μm ,单眼 IMH 患者的对侧健眼 SFCT 均值为 268 μm ,双眼 IMH 患者的非手术眼 SFCT 均值为 309 μm ,统计发现患眼及对侧健眼的脉络膜厚度较正常人群未见明显下降;追踪随访发现术后所有患眼黄斑裂孔均完全闭合,术后 8wk SFCT 均值为 284 μm ,术后 6mo SFCT 均值为 276 μm ,对比研究术前、术后的脉络膜厚度无统计学差异,最后得出 IMH 患者的脉络膜厚度无明显变薄的结论。

在国内,中山眼科中心曾婧等^[12]率先报道了 40 例单

眼 IMH 患者脉络膜厚度的临床数据,应用 EDI 技术分别测定 SFCT、距中央凹 1mm 与 3mm 处上下鼻颞四个方位的脉络膜厚度,测得患眼脉络膜厚度均值为 214.82 μm ,较对侧健眼和正常人均低,对侧健眼的脉络膜厚度较正常对照组亦有降低;同年他们在 *Ophthalmology* 杂志报道了 50 例单眼 IMH 患者双眼的脉络膜厚度,同样地发现 IMH 双眼脉络膜厚度均较正常对照眼变薄^[11];季苏娟等^[13]研究纳入了 30 例单眼 IMH 患者与 30 名性别、年龄相匹配的健康志愿者,测得患眼 SFCT 为 182.03 μm ,较正常人变薄,对侧健眼较正常人变薄,且发现患眼呈现出与正常人黄斑区脉络膜厚度随年龄增长而变薄的规律;陈迪等^[14]测量了 20 例单眼 IMH 患者的患眼、对侧健眼及 20 例正常对照眼的 SFCT 及中心凹鼻侧、颞侧、上方和下方各相距 1mm 和 2mm 共 9 个位点的脉络膜厚度,发现对侧健眼组在除中心凹上方 2mm 及下方 2mm 处的脉络膜厚度值以外的 7 个位点较正常对照组均显著降低,根据这种后极部脉络膜的广泛变薄,研究者推测脉络膜厚度和血流的降低很可能是黄斑裂孔形成的主要原因;冯程程等^[15]测量了 24 例单眼 IMH 患者的患眼、对侧健眼与 24 例正常对照眼的 SFCT 及中心凹鼻侧、颞侧、上方和下方 1mm 处共 5 个位点的脉络膜厚度,发现患眼组较其他两组的脉络膜厚度明显变薄,而对侧健眼组与正常对照组仅 SFCT 的差异具有统计学意义。与此同时,他们收集并记录了患者初次就诊时患眼的最佳矫正视力以及玻璃体切除术后最后一次复诊的最佳矫正视力,发现患眼术前、术后的 SFCT 值分别与术前、术后的最佳矫正视力无相关性。

3.5 对侧健眼脉络膜厚度与黄斑裂孔的关系 文献中报道单眼发病的 IMH 患者对侧健眼黄斑裂孔的发病率为 11% ~ 31%^[32-36],且对侧健眼多伴有视觉损伤^[37]或多焦视网膜电图波幅的下降^[38]。多数 OCT 数据表明,IMH 患者对侧健眼的脉络膜厚度较正常人眼薄^[8,11-15],且往往存在玻璃体的后脱离、玻璃体视网膜粘连及玻璃体-黄斑界面的改变,这些因素均易致使对侧健眼进展为全层裂孔^[9,34-36]。临床上即使对侧眼无明显症状,其脉络膜血管、血流速度或灌注压也可能与正常眼存在差异,这种解剖学或者血流动力学上的差异可能是对侧健眼黄斑裂孔的易感因素。因此,建议对此类患者的对侧健眼进行密切随访,必要时给予及时干预,从而预防病情的进展及可能的视功能损害。

4 小结

综上所述,绝大多数研究表明 IMH 患者黄斑中心凹处脉络膜厚度较正常人变薄,对侧健眼亦较正常人变薄,提示 IMH 的发生与脉络膜的血流灌注状态改变有关;黄斑部脉络膜厚度明显变薄的人群很可能发生 IMH,对侧健眼也容易发生黄斑裂孔,应加强随访并及时干预。IMH 的发病极可能是以黄斑-玻璃体界面的牵拉为主,脉络膜血管动力学因素、视网膜色素上皮病变、体内激素的异常和全身性血管疾病等多因素共同作用的结果,然而其确切的发病环节及各因素的具体作用还有待进一步探究。

参考文献

1 McCannel CA, Ensminger JL, Diehl NN, et al. Population based

incidence of macular holes. *Ophthalmology* 2009;116(7):1366-1369

2 Mehdizadeh M, Jamshidian M, Nowroozzadeh MH. Macular hole epidemiology. *Ophthalmology* 2010;117(12):2442-2443

3 Gass JD. Reappraisal of biomicroscopic classification of stages of development of a macular hole. *Am J Ophthalmol* 1995;119(6):752-759

4 Frangieh GT, Green WR, Engel HM. A histopathologic study of macular cysts and holes. 1981. *Retina* 2005;25(5 Suppl):311-336

5 Smiddy WE, Flynn HW Jr. Pathogenesis of macular holes and therapeutic implications. *Am J Ophthalmol* 2004;137(3):525-537

6 Armegioiu M. Pathogenesis of idiopathic macular hole -- trend, opinions, discussions. *Oftalmologia* 2003;56(1):6-10

7 Aras C, Ocakoglu O, Akova N. Foveolar choroidal blood flow in idiopathic macular hole. *Int Ophthalmol* 2004;25(4):225-231

8 Reibaldi M, Boscia F, Avitabile T, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in idiopathic macular hole; a cross-sectional prospective study. *Am J Ophthalmol* 2011;151(1):112-117

9 Xu LT, Srivastava SK, Ehlers JP, et al. Choroidal thickness in macular holes; a case-control study. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015;46(1):33-37

10 Schaal KB, Pollithy S, Dithmar S. Is choroidal thickness of importance in idiopathic macular hole? *Ophthalmologe* 2012;109(4):364-368

11 Zeng J, Li J, Liu R, et al. Choroidal thickness in both eyes of patients with unilateral idiopathic macular hole. *Ophthalmology* 2012;119(11):2328-2333

12 曾婧,刘冉,李加青,等. 特发性黄斑裂孔患者黄斑部脉络膜厚度分析. *中国实用眼科杂志* 2012;30(2):123-126

13 季苏娟,李魁雁,张正培,等. 特发性黄斑裂孔患者黄斑部脉络膜厚度的观察. *中国中医眼科杂志* 2014;24(5):342-344

14 陈迪,李略,杨治坤,等. 频域光学相干断层扫描观察特发性黄斑裂孔患者脉络膜厚度. *协和医学杂志* 2013;2:113-117

15 冯程程,孙艳,刘菲,等. 频域 OCT 扫描观察特发性黄斑裂孔的脉络膜厚度. *中国实用眼科杂志* 2015;33(4):358-361

16 Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res* 2010;29(2):144-168

17 Summers JA. The choroid as a sclera growth regulator. *Exp Eye Res* 2013;114(3):120-127

18 Manjunath V, Goren J, Fujimoto JG, et al. Analysis of choroidal thickness in age-related macular degeneration using spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2011;152(4):663-668

19 Vujosevic S, Martini F, Cavarzeran F, et al. Macular and peripapillary choroidal thickness in diabetic patients. *Retina* 2012;32(9):1781-1790

20 Viola F, Dell'Arti L, Benatti E, et al. Choroidal findings in dome-shaped macula in highly myopic eyes: a longitudinal study. *Am J Ophthalmol* 2015;159(1):44-52

21 McClintic SM, Jia Y, Huang D, et al. Optical coherence tomographic angiography of choroidal neovascularization associated with central serous chorioretinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(10):1212-1214

22 Otani A, Sasahara M, Yodoi Y, et al. Indocyanine green angiography: guided photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2007;144(1):7-14

23 Kicová N, Bertelmann T, Irlé S, et al. Evaluation of a posterior vitreous detachment: a comparison of biomicroscopy, B-scan ultrasonography and optical coherence tomography to surgical findings

with chromodissection. *Acta Ophthalmol* 2012;90(4):e264-e268

24 Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2008;146(4):496-500

25 Mrejen S, Spaide RF. Optical coherence tomography: imaging of the choroid and beyond. *Surv Ophthalmol* 2013;58(5):387-429

26 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

27 Xu W, Grunwald JE, Metelitsina TI, et al. Association of risk factors for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with decreased foveolar choroidal circulation. *Am J Ophthalmol* 2010;150(1):40-47

28 Brandl C, Helbig H, Gamulescu MA. Choroidal thickness measurements during central serous chorioretinopathy treatment. *Int Ophthalmol* 2014;34(1):7-13

29 Okamoto M, Matsuura T, Ogata N. Choroidal thickness and choroidal blood flow after intravitreal bevacizumab injection in eyes with central serous chorioretinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015;46(1):25-32

30 Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol* 2009;147(5):811-815

31 Ikuno Y, Kawaguchi K, Nouchi T, et al. Choroidal thickness in healthy Japanese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(4):2173-2176

32 Ding X, Li J, Zeng J, et al. Choroidal thickness in healthy Chinese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(13):9555-9560

33 Kumagai K, Hangai M, Larson E, et al. Foveal thickness in healthy fellow eyes of patients with unilateral macular holes. *Am J Ophthalmol* 2013;156(1):140-148

34 Niwa H, Terasaki H, Ito Y, et al. Macular hole development in fellow eyes of patients with unilateral macular hole. *Am J Ophthalmol* 2005;140(3):370-375

35 Takahashi A, Yoshida A, Nagaoka T, et al. Macular hole formation in fellow eyes with a perifoveal posterior vitreous detachment of patients with a unilateral macular hole. *Am J Ophthalmol* 2011;151(6):981-989

36 Otsuji F, Uemura A, Nakano T, et al. Long-term observation of the vitreomacular relationship in normal fellow eyes of patients with unilateral idiopathic macular holes. *Ophthalmologica* 2014;232(4):188-193

37 Sharanjeet K, O'Donoghue E, Murray IJ. Spectral sensitivity in eyes with macular holes and their fellow eyes. *Clin Exp Optom* 2003;86(6):385-389

38 Tuzson R, Varsanyi B, Vince Nagy B, et al. Role of multifocal electroretinography in the diagnosis of idiopathic macular hole. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(3):1666-1670