

# 降低吲哚青绿着染内界膜 对黄斑区毒性的研究

宋志杰 吕林 张静琳 李永浩 陈凌燕 马静

**【摘要】 目的** 探讨可降低吲哚青绿着染内界膜对黄斑区毒性的一种新手术技术。**方法** 对不同原因导致的 15 例(15 只眼)黄斑裂孔患者进行手术治疗,手术方式采用标准三切口玻璃体切除、内界膜剥离联合 C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> 填充术。术中在使用吲哚青绿溶液染色内界膜之前,为阻止吲哚青绿与黄斑区及黄斑裂孔底部裸露的视网膜色素上皮直接接触,我们用一定量粘弹剂暂时封闭黄斑区及黄斑裂孔。**结果** 术后随访 1~6 月,平均 3.37 ± 1.49 月。3 只眼(20%)黄斑裂孔未完全闭合,其余 12 只眼(80%)黄斑裂孔完全闭合,10 只眼(67%)术后视力提高。无一例患眼原黄斑裂孔相应区域出现视网膜色素上皮的萎缩。**结论** 本手术技术可有效地降低 ICG 对黄斑裂孔附近视网膜的毒性,有效地保护了黄斑区视网膜。

**【关键词】** 内界膜; 黄斑; 吲哚青绿; 毒性

The investigation of reducing the toxic effect on macula lutea retinae of indocyanine green staining of the internal limiting membrane SONG Zhi-jie, Li Lin, ZHANG Jing-lin, et al. State Key Laboratory of Ophthalmology, Zhongshan Ophthalmic center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China

**【Abstract】 Objective** To investigate a new surgery technique of reducing the toxic effect on macula lutea retinae of indocyanine green(ICG) staining of internal limiting membrane. **Methods** We treated 15 cases (15 eyes) with macular hole(MH) caused by different reasons. All patients underwent a three-port pars plana vitrectomy, internal limiting membrane(ILM) peeling and C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> tamponade. During the surgery, before using indocyanine-green to stain ILM, in order to prevent direct contact of ICG with macula lutea retinae and exposed RPE at the bottom of the MH, we used small amount of viscoelastic material to seal the macula lutea retinae and MH temporarily. **Results** The mean postoperative follow-up was (3.37 ± 1.49) months (range, 1 to 6 months). In 3 of the 15 eyes (20%) the MH was not closed completely, and in 12 of the 15 eyes (80%) the MH was closed completely. In 10 of the 15 eyes (67%) the visual acuity was improved. No eyes were found to have atrophic RPE changes in the area of the previous MH. **Conclusion** This new surgery technique can effectively reduce the toxic effect of ICG on the retina around the MH and protect the macula lutea retinae.

**【Key words】** Internal limiting membrane; Macula lutea retinae; Indocyanine Green; Toxicity

剥离视网膜内界膜可较为彻底地解除病变区玻璃体视网膜界面切线方向的牵拉。由于视网膜的内界膜薄而透明,在手术中很难分辨,因此,近年来一些眼科医生应用吲哚青绿(indocyanine green, ICG)染色内界膜,使剥离内界膜变得简单、快捷。然而,有体外研究报道 ICG 对视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞及视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)有一定毒性<sup>[1,3]</sup>,

也有人体应用研究报道应用吲哚青绿染色辅助剥离内界膜治疗特发性黄斑裂孔术后原裂孔相对应区域出现色素上皮的萎缩<sup>[2]</sup>。为此,我们采用一种新手术技术应用吲哚青绿染色辅助剥离内界膜,对各种不同原因导致的 15 例(15 只眼)黄斑裂孔进行了手术治疗,效果满意。

## 病例和方法

### 1. 病例选择

自 2004 年 7 月至 2005 年 3 月,选择不同原因导致的黄斑裂孔共 15 例(15 只眼),其中特发性黄斑裂

作者单位: 510060 广州,中山大学中山眼科中心,中山大学眼科学国家重点实验室

通讯作者: 吕林, E-mail: Lulin888@pub.Guangzhou.GD.cn

孔 8 只眼, 高度近视黄斑裂孔性视网膜脱离 6 只眼, 外伤性黄斑裂孔 1 只眼。

## 2. 手术方法

先行标准三切口闭合式玻璃体切除, 然后行气液交换, 再取少许粘弹剂 (1% 玻璃酸钠注射液, 山东正大福瑞达制药有限公司) 滴在黄斑区, 遮盖范围大约为 2PD, 粘弹剂必须完全遮盖黄斑裂孔, 将黄斑裂孔暂时完全封闭。用少量 0.5% ICG (辽阳庆新药业有限公司) 溶液 (溶剂为蒸馏水) 染色内界膜, 染色时间为 5 秒左右。再将后极部的粘弹剂吸除干净。剥离内界膜, 范围为以黄斑裂孔中央为中心直径 4PD 大小的范围。高度近视黄斑裂孔性视网膜脱离的患眼用 16% C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> 填充玻璃体腔, 其余不合并视网膜脱离的黄斑裂孔患眼用 12% C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> 填充。术后嘱患者保持俯卧位 2 周, 常规点用抗生素及糖皮质激素眼药水。

## 结 果

### 1. 视力

术后随访 1~6 月, 平均 (3.37 ± 1.49) 月。患眼的黄斑裂孔类型及术前、术后最佳矫正视力结果见表 1。

人群中 logMAR 视力呈正态分布, 我们使用 SPSS11.0 统计学软件, 通过两配对样本 t 检验方法, 得到手术前的最佳 logMAR 视力为 1.31 ± 0.68, 术后的最佳 logMAR 视力为 1.05 ± 0.66, 配对 t

表 1 15 例 (15 只眼) 黄斑裂孔患者术前、术后视力

例序	诊断	眼别	术前最佳视力		术后最佳视力		裂孔闭合	随访时间(月)
			小数	LogMAR	小数	LogMAR		
1	IMH(Ⅲ期)	左	0.4	0.40	0.6	0.22	是	3.5
2	IMH(Ⅲ期)	右	0.2	0.70	0.5	0.30	是	2.0
3	IMH(Ⅲ期)	右	0.3	0.52	0.2	0.70	是	4.0
4	IMH(Ⅲ期)	右	0.3	0.52	0.7	0.15	是	2.0
5	IMH(Ⅳ期)	左	0.02	1.70	0.1	1.00	是	5.0
6	IMH(Ⅳ期)	右	0.1	1.00	0.1	1.00	是	5.0
7	IMH(Ⅳ期)	右	0.1	1.00	0.3	0.52	是	4.0
8	IMH(Ⅳ期)	左	0.1	1.00	0.1	1.00	否	1.0
9	MMH+RD	右	0.02	1.70	0.05	1.30	是	4.0
10	MMH+RD	右	0.1	1.00	0.1	1.00	否	3.0
11	MMH+RD	左	CF/20cm	2.48	CF/30cm	2.30	是	2.0
12	MMH+RD	左	0.03	1.52	0.1	1.00	是	6.0
13	MMH+RD	右	CF/20cm	2.48	CF/30cm	2.30	是	4.0
14	MMH+RD	左	0.02	1.70	0.02	1.70	否	1.0
15	TMH	左	0.01	2.00	0.05	1.30	是	4.0

\*注: IMH, idiopathic macular hole, 特发性黄斑裂孔; MMH, myopic macular hole, 近视性黄斑裂孔; RD, retinal detachment, 视网膜脱离; TMH, traumatic macular hole, 外伤性黄斑裂孔

检验统计值  $t=3.73$ ,  $P=0.002$ , 说明手术前后的视力差异有统计学意义, 术后视力优于术前视力。

### 2. 术后黄斑裂孔愈合情况

术后通过 OCT 检查结果发现, 3 只眼 (20%) 黄斑裂孔未完全闭合, 其余 12 只眼 (80%) 黄斑裂孔完全闭合, 10 只眼 (67%) 术后视力提高。8 只特发性黄斑裂孔患眼中, 7 只眼 (88%) 裂孔闭合, 5 只眼 (63%) 视力提高; 6 只高度近视黄斑裂孔性视网膜脱离患眼中有 5 只眼 (83%) 视网膜成功复位, 4 只眼 (67%) 黄斑裂孔完全闭合, 4 只眼 (67%) 视力得到改善。1 例 (1 只眼) 外伤性黄斑裂孔术后黄斑裂孔完全闭合, 视力也有轻度提高。15 只眼术后未见有一例患眼原黄斑裂孔相应区域出现视网膜色素上皮的萎缩, 但有 1 只眼 (7%) 黄斑裂孔相应区域出现少许色素沉着; 有 2 只眼 (13%) 在随访过程中出现后极部视网膜水肿, 随着随访时间的延长, 视网膜水肿逐渐减轻。外伤性黄斑裂孔患眼术后黄斑区视网膜较薄, 厚度为 93 $\mu$ m。

### 3. 术中并发症

术中仅有 1 只眼 (7%) 在剥离内界膜时出现少量视网膜出血, 自行止住, 未行特殊处理。其余 14 只眼在手术中均未出现明显并发症。手术中 15 只眼均未出现医源性视网膜裂孔。

### 4. 术后并发症

术后早期有 6 只眼 (40%) 出现高眼压 (特发性黄斑裂孔者 2 只眼, 高度近视黄斑裂孔性视网膜脱离 4 只眼), 其中有 2 只眼 (13%) 眼压超过 30mmHg, 所有高眼压在 1~2 周内都恢复正常。除 1 只眼术前为人工晶体眼外, 其余 14 只眼中有 10 只眼 (67%) 出现晶状体混浊或原有晶状体混浊程度加重。在 6 只高度近视黄斑裂孔性视网膜脱离的患眼中, 5 只眼 (83%) 术后视网膜成功复位, 仅有 1 只眼 (17%) 术后视网膜脱离复发。

## 讨 论

视网膜的内界膜薄而透明, 在手术中很难分辨。近年来一些眼科学者在剥离内界膜前使用 ICG 染色内界膜, 增加了内界膜的可视性, 使剥离内界膜变得简单、快捷, 并且使内界膜容易完整剥离。然而, 有学者在体外研究发现 ICG 对人视网膜色素上皮 (Retinal Pigment Epithelium, RPE) 细胞及视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 有毒性, 并且这种毒性表现为剂量依赖性和时间依赖性, 即 ICG 浓度越大, 接触时间越长, 毒性越强<sup>[3]</sup>。也有学

者在人体应用研究中发现,黄斑裂孔手术使用 ICG 辅助染色剥离内界膜可导致术后原黄斑裂孔的部位出现 RPE 的萎缩。Engelbrecht 等人推断 ICG 引起色素上皮萎缩的原因有两个:(1)ICG 与黄斑裂孔处裸露的 RPE 直接接触;(2)ICG 增强了对 RPE 的光毒性损害<sup>[2]</sup>。

由于 ICG 对视网膜组织的潜在毒性,国外有学者在黄斑裂孔手术中使用全氟化碳液体或粘弹剂暂时封闭黄斑裂孔,术后初步报道有较好疗效<sup>[5,6]</sup>。本研究中,15 只眼在手术中将封闭黄斑裂孔的粘弹剂吸除后,无一例在原粘弹剂封闭区域出现 ICG 的染色,手术后无一例在原黄斑裂孔的相应部位出现 RPE 的萎缩,证明手术中粘弹剂有效地封闭了黄斑区及黄斑裂孔,避免了 ICG 与黄斑区及黄斑裂孔处裸露的 RPE 直接接触,同时也避免了 ICG 引起的对黄斑区视网膜组织的光毒性损害。值得说明的是,虽然粘弹剂封闭区域没有被 ICG 染色,但这并不影响内界膜的剥离。同时,我们使用 ICG 溶液染色内界膜的时间较短,仅为 5 秒钟,然后即将玻璃体腔内的 ICG 溶液迅速冲洗干净。由于 ICG 对视网膜的毒性呈时间依赖性<sup>[3]</sup>,本手术技术有效地减少了 ICG 在眼内的停留时间,从而进一步降低了 ICG 对视网膜组织可能存在的毒副作用。

我们曾对 4 例高度近视性黄斑裂孔在手术中使用全氟化碳液体暂时封闭黄斑裂孔,其中有 2 例在手术中有少量 ICG 溶液通过全氟化碳液体下方的缝隙渗入到黄斑区及黄斑裂孔下方;其它 2 例因全氟化碳液体的移动度较大而导致内界膜染色不充分,从而导致术中剥离内界膜不完全。因此,我们认为全氟化碳液体的粘度较小,移动度较大,不能在黄斑裂孔周围形成较好的水密状态,不能有效地阻止 ICG 渗入到全氟化碳液体下方。而粘弹剂的粘度较大,移动度较小,可以在黄斑裂孔周围形成比较好的水密状态,可有效地阻止 ICG 渗入到粘弹剂下方,从而很好地封闭了黄斑区和黄斑裂孔。本研究中的 15 只眼中无 1 例出现 ICG 渗入到粘弹剂下方,粘弹剂周围的内界膜染色充分,术中剥离内界膜也非常完整。

在本研究中,无一例出现医源性视网膜裂孔。仅有 1 只眼(7%)在手术中剥离内界膜时出现少量视

网膜出血,无需特殊处理,术后也未再发生出血。手术中并发症的发生率很低,证明了本手术方法的安全性较高。本研究发现黄斑裂孔手术后有 67% 的患眼出现晶状体混浊或原有晶状体混浊程度加重,与国外报道类似<sup>[4]</sup>,证明本手术技术并没有增加术后白内障的发生率。

本研究的术后结果中,3 只眼(20%)黄斑裂孔未完全闭合,其余 12 只眼(80%)黄斑裂孔完全闭合,10 只眼(67%)术后视力提高。8 只特发性黄斑裂孔患眼中有 7 只眼(88%)裂孔闭合,5 只眼(63%)视力提高;6 只高度近视黄斑裂孔性视网膜脱离患眼中有 5 只眼(83%)视网膜成功复位,4 只眼(67%)黄斑裂孔完全闭合,4 只眼(67%)视力得到改善。1 例(1 只眼)外伤性黄斑裂孔术后黄斑裂孔完全闭合,视力也有轻度提高。

综上所述,我们得出以下结论:本手术技术可有效地降低 ICG 对黄斑裂孔附近视网膜组织的毒性,有效地保护了粘弹剂封闭区域的黄斑区视网膜,尤其是在黄斑裂孔手术中可有效阻止 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。同时,本手术技术不仅可应用于特发性黄斑裂孔的治疗,还可对近视性黄斑裂孔及外伤性黄斑裂孔进行治疗,术后疗效满意。

#### 参 考 文 献

- 1 Gale J, Proulx AA, Gonder JR. Comparison of the in vitro toxicity of indocyanine green to that of trypan blue in human retinal pigment epithelium cell cultures. *Am J Ophthalmol*, 2004, 138: 64-69
- 2 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: 89-94
- 3 Iriyama A, Uchida S, Yanagi Y, et al. Effects of indocyanine green on retinal ganglion cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45: 943-947
- 4 Kapetanios AD, Donati G, Pourmaras CJ. Results and complications of surgery for idiopathic macular holes. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 1999, 214: 282-284
- 5 Kusaka S, Oshita T, Ohji M, et al. Reduction of the toxic effect of indocyanine green on retinal pigment epithelium during macular hole surgery. *Am J Ophthalmol*, 2003, 23: 733-734
- 6 Facino M, Mochi B, Lai S, et al. A simple way to prevent indocyanine green from entering the subretinal space during vitrectomy for retinal detachment due to myopic macular hole. *Eur J Ophthalmol*, 2004, 14: 269-271

(收稿时间: 2006-03)