

黄斑裂孔研究进展

孙天洋¹, 格日勒图²

引用:孙天洋,格日勒图. 黄斑裂孔研究进展. 国际眼科杂志 2021;21(10):1736-1740

作者单位:¹(014040) 中国内蒙古自治区包头市, 内蒙古科技大学包头医学院;²(010017) 中国内蒙古自治区呼和浩特市, 内蒙古自治区人民医院眼科

作者简介:孙天洋,在读硕士研究生,研究方向:眼底病、白内障理论与实践。

通讯作者:格日勒图,毕业于武汉大学,博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:眼底病、白内障理论与实践. geriletu007@sina.com

收稿日期:2021-02-03 修回日期:2021-09-06

摘要

黄斑裂孔是严重威胁视力的视网膜疾病,随着科技进步,检查手段的改进,对该病的认识进一步明确。本文对黄斑裂孔的发病机制、诊断、分型及愈合过程、闭合模式、治疗等研究的最新进展进行综述,帮助眼科医生制定手术提供部分依据。

关键词:黄斑裂孔;发病机制;诊断;分型;治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.10.15

Research progress of macular hole

Tian-Yang Sun¹, Geriletu²

¹Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014040, Inner Mongolia Autonomous Region, China; ²Department of Ophthalmology, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010017, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Correspondence to: Geriletu. Department of Ophthalmology, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010017, Inner Mongolia Autonomous Region, China. geriletu007@sina.com

Received:2021-02-03 Accepted:2021-09-06

Abstract

• Macular hole is a retinal disease that seriously threatens vision. With the progress of science and technology and the improvement of examination methods, understanding this disease has been further clarified. This article reviews the latest advances in pathogenesis, diagnosis, classification, healing process, prognosis, closure mode, and treatment macular hole, in order to help ophthalmologists formulate surgery.

• **KEYWORDS:** macular hole; pathogenesis; diagnosis; parting; treatment

Citation: Sun TY, Tu Gerile. Research progress of macular hole. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(10):1736-1740

0 引言

黄斑裂孔 (macular hole, MH) 是指视网膜黄斑中心凹区的解剖开口,从内界膜 (internal limiting membrane, ILM) 到光感受器外段的全层缺损^[1]。根据病因分为特发性黄斑裂孔 (idiopathic macular hole, IMH) 和继发性黄斑裂孔,IMH 是指原因尚未明确的黄斑中心凹全层神经视网膜缺损,继发性黄斑裂孔多由眼外伤、高度近视、黄斑毛细血管扩张症和葡萄膜炎等所致^[2]。临床表现为视力下降、由感光细胞离心位移引起的视力变形和中心凹裂孔所致的中心暗点等视力损害^[1,3-4]。有关该病发病率的报道不一,《The Blue Mountains》报道为 0.02%,《The Baltimore Eye Study》报道为 0.33%^[4]。根据以往的流行病学调查和临床报告,女性发病率高于男性,男女比例为 1:6,这可能与女性发生玻璃体完全后脱离 (posterior vitreous detachment, PVD) 的时间比男性晚有关。Van Deemter 等^[5]证实 50 岁以上女性的玻璃体戊二胺积聚较快,这与 PVD 不完全有关。MH 极大地降低与视力健康相关的生活质量^[6]。

1 MH 的发病机制

MH 早期被认为是不可治疗的疾病,在 1991 年 Kelly 和 Windel 首次描述玻璃体切除治疗 MH^[2,7]。根据对 MH 形成过程的研究,MH 的发生与玻璃体黄斑界面的紊乱有关,早期由于异常的玻璃体黄斑黏连 (vitreomacular adhesion, VMA) 产生动态牵引力,在纵向上胶原纤维的收缩将产生向玻璃体中心的牵引力,最终使得 Müller 帽撕脱,使其失去对 Müller 细胞保护视网膜的功能。黄斑中心凹组织学缺损视网膜内层结构,使其更容易受到渐进性向玻璃体中心方向牵引力的影响。A-P 牵引力 (anterior-posterior traction) 大小与周边部玻璃体后脱离面积呈负相关,这种对 A-P 的前后方向的牵拉,导致黄斑中心凹囊肿的形成,在牵引力持续不变时,引起视网膜中心凹的解剖缺损。在 MH 形成后,玻璃体后皮质表面切向牵拉和 ILM 上增殖的胶质细胞收缩将进一步导致裂孔扩张^[1,4]。

2 MH 的诊断及分型

1991 年由 Huang 等^[8]应用光学相干断层分析成像 (optical coherence tomography, OCT) 技术首次描述黄斑结构以来,OCT 技术已成为眼科后极部可视化检查的重要诊断依据。随着 OCT 技术改进与发展,高分辨率成像技术使得对视网膜结构进行逐层扫描。目前 OCT 已经成为诊断 IMH 的金标准^[9],一方面通过对后部玻璃体与视网膜关系的细节可视化来评估 MH 形成的病理生理学,另一方面对 MH 的大小实现准确的测量^[2]。通过术前 OCT 参数预测裂孔的可能闭合情况和术后视功能,有报道认为最佳预测因子为裂孔最小直径和基底径^[10]。这对指导 MH

表 1 IMH 的 GASS 分期与 IVTS 分类对比表

分期	GASS 分类	IVTS 分类
0	既往 MH 无中心凹结构改变及对侧眼 VMA	VMA(最初有局灶性<1500 μ m 或广泛性>1500 μ m 玻璃体黄斑黏连)
1	即将发生的 MH(伴有黄斑中心凹结构的改变)	VMT
2	直径<400 μ m 全厚孔	直径<250 μ m、250~400 μ m 的小型、中型伴有 VMT 的 MH
3	FTMHs>400 μ m 伴 VMA	直径 250~400 μ m 和>400 μ m 的中型、大型伴有 VMT 的 MH
4	FTMHs>400 μ m 伴玻璃体完全脱离	不伴有 VMT 的任何大小的 MH

注:VMT: 玻璃体黄斑牵引。

患者的手术治疗方案的选择具有重要意义。对于 MH 高度是否可以预测手术效果,以前的报告给出了不同的结论^[6]。对于修复后的 MH 闭合情况,OCT 也能反映其预后效果。Imai 等^[11]将修复后的 MH 闭合情况分成 3 类:中心凹为 U 型的表示轮廓正常,中心凹为 V 型的表示轮廓陡峭,中心凹为 W 型的表示中心凹神经感觉层视网膜缺损。U 型预后最好,W 型预后最差。此外,光谱域光学相干断层扫描(spectral domain-OCT, SD-OCT)可以提高图像采集速度和轴向分辨率,从而提高检测玻璃体-视网膜界面细节的灵敏度^[9]。光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)是建立在 OCT 上的提供视网膜和脉络膜内血流的高分辨率图像^[12]。国际玻璃体黄斑牵引研究(the international vitreomacular traction study, IVTS)认为孔的最小直径是 MH 闭合最具预测性的参数,2013 年,IVTS 提出了根据 OCT 的解剖学分类系统,在 MH 最大直径处测量孔两侧最窄处两点之间的距离作为黄斑孔的大小^[2,13],分为小型($\leq 250\mu\text{m}$)、中型($> 250\mu\text{m}$ 和 $\leq 400\mu\text{m}$)和大型($>400\mu\text{m}$)。此外,GASS 根据 MH 的发展提出了相应的分期,详见表 1^[14-15]。Freeman 等^[16]发现,直径较小的 MH 与较好的功能结果相关,而 Houly 等^[17]认为 SD-OCT 中外界膜缺损的大小是预测 MH 术后视力的最强指标。

3 MH 的愈合过程和闭合模式及预后

MH 愈合是指视网膜组织向中心凹的向心运动^[18],组织学上促进孔洞愈合的关键因素是胶质细胞^[10]。Rossi 等^[19]提出的分别来自外核层和神经纤维层的胶质细胞是最有可能沿玻璃体和视网膜边界迁移和增殖的细胞系。同样 Michalewska 等^[20]发现神经胶质细胞的增殖,并进一步发现了由胶质细胞增殖产生的环境,可以将光线从视网膜表面传递到感光细胞层。感光细胞层是信号转导通路初始阶段的起源,在 MH 中感光细胞的损伤可导致视觉失真,可显著降低了阅读和辨别能力^[1]。这些文献证实了胶质细胞在孔洞闭合中的关键性作用。Zhu 等^[10]将 MH 全程愈合分为三个阶段,第一阶段:ILM 对神经视网膜的牵引解除,视网膜内囊肿消失;第二阶段:视网膜的内部生长到黄斑中心,两边缘形成组织桥连接,视网膜下液(subretinal fluid, SRF)仍存在;第三阶段:SRF 被溶解,光感受器开始重塑,可能会有一个完整的椭圆形区域。发现 MH 在术后 3~5d 内裂孔周围的神经视网膜层向中心长入并相互连接,达到解剖闭合,若术后 2wk 左右仍未闭合,裂孔可能进一步扩大^[10]。而在 Cheng 等^[13]的报道中最早可在术后 24h 闭合。MH 由于组织解剖中存在不同程度的破坏,特别是对外界膜(external limiting membrane, ELM)、椭圆体带(ellipsoid zone, EZ)和光感受器外节(outer

segment, OS)的破坏,是视力致残的解剖学因素。视功能的改善依赖术后黄斑区视网膜结构的完整恢复^[21]。解剖结构和功能的恢复为渐进性修复,ELM 的恢复早于 EZ 和 OS 的恢复,ELM 需要 1~3mo 完全恢复,EZ 的完全恢复需要 12mo^[22],EZ 是影响术后最佳矫正视力的结构特征^[23]。MH 的预后通过 OCT 对 EZ,ELM 和 OS 扫描可发现,规则、连续的高反射代表预后良好,缺失、不连续的低反射则预后差^[23]。视功能预后依靠视力检查、视野检查、多焦视网膜电图(multifocal electroretinogram, mERG)评估黄斑区手术前后的功能敏感度,检测和量化中心视锥功能^[24-25]。随着 MH 的愈合,可表现不同的闭合模式,Kang 等^[26]在 2003 年将其分为两种模式:1 型闭合是指完全闭合且无神经感觉性视网膜缺损;2 型闭合是指位于 MH 边缘的神经感觉视网膜边缘附着在视网膜色素上皮(retina pigment epithelium, RPE)上,但伴有神经感觉视网膜的中心凹缺损,即解剖学上开放的 MH^[2]。由于其他类型佐剂塞子的引入,Rossi 等^[20]提出了第三种闭合模式,作为分层佐剂诱导的新型瘢痕形成的结果,因此提出要在 Kang 的^[26]分类基础上,需要由外到内具体细分哪一层已恢复。

4 MH 的治疗

4.1 药物治疗 对于早期微小的 IMH,给予改善微循环、营养神经等药物保守治疗后可能自愈。同样 Smiddy 等^[27]也发现早期 MH 可以通过视网膜组织连接自我修复。自我修复失败的裂孔,视网膜胶质细胞会移动到孔洞边缘,使孔洞逐渐缩小^[10]。

4.2 基本手术方式 玻璃体切除术(pars plana vitrectomy, PPV)治疗 MH 的技术在 1991 年由 Kelly 和 Windel 等描述,其闭合率为 50%。随着器械与手术方式不断改良,MH 闭合的成功率有了显著的提高,去除 ILM 是一项重要的进步^[28]。目前平坦部 PPV 联合 ILM 剥离、眼内填塞和术后保持俯卧位仍然是治疗 MH 的基本手术方式,也是首选方法^[29]和黄金标准^[30],初次手术后闭合率高达 90%^[18,31-32]。剥离 ILM 是为了减轻作用于中心凹的牵引力,还可以增强视网膜和 Müller 细胞胶质增生的延展性。这与通过移除玻璃体残余皮质和内界膜上的纤维细胞有关,并促进胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)表达,GFAP 是胶质细胞增殖和迁移的前体,再通过剥离损伤视网膜来促进胶质细胞的增殖和迁移^[19]。而填塞和定位的类型应根据 MH 的大小、晶状体的状况和患者的整体情况进行选择^[3]。剥离 ILM 去除 Müller 细胞基板,会出现部分 Müller 细胞功能障碍,不良事件如偏心性黄斑旁裂孔、黄斑小暗点和视网膜凹陷。

4.3 难治性 MH 手术方式 难治性 MH 包括初次手术未能关闭或者成功关闭后重新开放的 MH,其危险因素包括:

大型的全层黄斑裂孔 (full thickness macular hole, FTMH), MH 持续时间长, 多次手术效果差, 外伤性 MH, 高度近视, 术中视网膜裂孔, 黄斑囊样水肿和葡萄膜炎或玻璃膜疣的 FTMH^[24]。采用基本手术方式治疗仍存在裂孔未愈合, 视力未得到改善。对于 MH 初次手术未能闭合的发生率为 0~39%^[30], 在这些复杂病例中失败可能是由于神经视网膜长期脱离于 RPE 层、以及包括视网膜神经节细胞和光感受器等细胞成分的伤害所致^[33]。使其自我修复能力变差, 进而不能得到有效的视力康复。难治性 MH 手术成功率低, 解剖闭合率为 46.7%~68.9%, 影响因素包括玻璃体黄斑牵引残留、填塞不足、保持俯卧位时顺应性差等^[24]。近几年, 国内外已经提出了多种治疗策略, 难治性 MH 的二次尝试可选择术式包括: 应用自体浓缩血小板、ILM 倒置皮瓣技术、硅油填充术、或者自体神经感觉神经视网膜游离皮瓣移植技术等^[34]。目前, 以上手术方法能够解决慢性、大面积和持续性的 MH 的解剖复位^[24], 然而功能的恢复仍不是非常乐观, 有待研究, 探讨和改进。

4.3.1 ILM 倒置皮瓣技术 ILM 倒置皮瓣技术是治疗大型 MH 和近视性 MH 的一种有效方法, 将 MH 闭合率提高到 98%^[2]。由于 ILM 的边缘附着在孔的边缘, 作为胶质增生的支架, 有助于肌成纤维细胞、纤维细胞的增殖, 并为增生的胶质细胞提供基底膜, 增殖的胶质细胞填充 MH^[2,35]。理论上随着时间的推移胶质细胞充满大的 MH, 以维持中心凹的解剖结构完整性^[2]。一项单臂 Meta 分析中, 使用内界膜瓣技术治疗大型 MH (>400 μm), 闭合率为 95%, 视敏度 (visual acuity, VA) 改善率 75%, 证实内翻式 ILM 皮瓣技术是治疗大型 MH 的有效方法^[36]。ILM 倒置皮瓣技术有两种变体: 当 ILM 皮瓣在单层 MH 间隙上外翻时为覆盖, 当 ILM 折叠成 MH 内多层时为填充, 两种的闭合情况同样有效。覆盖不仅可以为重建的胶质细胞滑动和生长因子汇聚的利基环境提供“屋顶”作用而更好地闭合裂孔^[37], 而且不会干扰视网膜外层的愈合过程, 封闭的隔室, 使 RPE 能够泵出液体并保持孔干燥, 从而有较好的视觉效果^[7]。Park 等^[38]发现与 ILM 植入技术相比, 倒置皮瓣技术能够更好地恢复感光层, 并获得更好的功能结果。对于较大 MHS (>700 μm), 填充既可以重建封闭环境, 又能帮助裂孔的恢复^[37]。将 ILM 瓣塞进孔洞, 可能会损害 MH 底部的 RPE, 影响视觉效果。Schubert 等^[39]证明台阶、斜坡及缝隙等因素是神经胶质细胞迁移的障碍, 因此 ILM 瓣会起到滑动和堵塞填充的桥梁或支架的作用。Rossi 等^[40]在不同的 ILM 瓣手术中发现 ILM 层填充 MH, 较大的 MHS 更容易闭合, De Novelli 等^[41]同样证实 ILM 瓣移植治疗大、慢性、难治性 MH 是一种有效的治疗方法, 有研究中的 Meta 分析表明, 对于大型 MH, 玻璃体切除加 ILM 瓣倒置技术比 ILM 剥离有更好的解剖学愈合效果^[7]。

4.3.2 视网膜细胞移植术 视网膜细胞移植用于治疗视网膜退行性疾病, 有助于晚期 MH 闭合。其原理为通过干细胞、前体细胞和成熟的神经视网膜细胞来替代丢失的视网膜细胞。骨髓间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSC) 可以促进黏附因子的表达和细胞外基质的发育^[36], 其悬液和外泌体的神经保护特性, 促进 MH 与 RPE 的黏连, 促进闭合^[36]。Hara 等^[42]和 Yamana 等^[43]首次将人类脂肪来源的 MSC 用于兔视网膜裂孔模型, 恢复了兔视网

膜裂孔解剖结构的完整性。在 Zhang 等^[44]的研究发现 MSC 和 MSC 来源外切体 (mesenchymal stem cells - exosomes, MSC-Exos) 可能有助于孔洞闭合和视功能恢复。有研究通过 MSC 注射在兔视网膜裂孔模型的实验, 提出 MH 愈合过程是由 MSC 表达的具有抗凋亡功能的细胞因子促进的, 并与细胞外基质的发展有关, 如细胞间黏附因子等^[33,45]。自体 MSC 应用的禁忌证为先前存在的肿瘤, 会因为 MSC 的免疫抑制促进其生长^[33]。

4.3.3 硅油或重质硅油填充术 MH 术后患者需要保持俯卧位, 大多数患者在长时间保持俯卧位时会感到不适和不顺从, 甚至不能保持俯卧位。硅油填充术适合于不能严格遵循术后俯卧位的患者, 在初次 MH 的手术中, 使用硅油临时填塞 MH 可使 MH 闭合率达到 86%~92%, 而在 MH 持续性闭合方面, 重质硅油填充术优于传统硅油。据报道, 永久性 MH 重质硅油填充术的闭合率在 46% (16/35), 82% (9/11), 87% (20/23), 和 92% (11/12)^[29]。

4.3.4 自体血液或血浆填充术 自体血液或血浆的适用于治疗失败的 MH, 特别是对于无法保持俯卧位的患者, 机制尚不完全清楚, 可能与血小板在 Müller 细胞二次迁移或增殖过程中释放的生长因子有关^[46]。Chakrabarti 等^[47]描述了由自体葡萄糖化血塞 (autologous gluconated blood plug, AGBL) 组成的黄斑塞子, 在 26 例较大 MH 的患者中, 利用内翻式 ILM 瓣和 AGBL 形成黄斑堵塞术中百分百闭合了孔洞。Lai 等^[48]对 27 例高度近视性 MH 伴视网膜脱离 (high myopic macular hole-induced retinal detachment, HMMH-RD) 的患者, 通过使用自体血液治疗, 一次手术后最终闭合率为 96%。Schaub 等^[31]报道了 35 例持续性 MH 患者使用自体浓缩血小板 (autologous platelet concentrate, APC) 加气体填充或六氟化硫填充的疗效, 闭合率分别为 57% 和 45%。

4.3.5 气体填充 气体是初次 MH 手术的首选填充物^[29]。在大型 MHS 玻璃体手术操作结束时使用, 包括消毒空气和长效气体如 C₃F₈ 或 SF₆。长效气体存在高眼压和继发性白内障的风险。空气填充目前认为是治疗中、大型 MH 的一种安全有效的方法^[13]。2017 年, Hejsek 等^[49]在 17 例 MH 患者中, 除 1 例 MH 外, 均在一次空气填塞后完全愈合。2020 年, Yu 等^[50]在 MH 合并空气填塞的 3 期和 4 期患者中, 89.63% 的患者在一次空气填塞术后裂孔关闭, 并发现与最初未关闭的病例相比, 关闭的病例的症状持续时间明显缩短。

4.3.6 人羊膜覆盖术 目前, 人羊膜 (human amniotic membrane, HAM) 可以诱导视网膜外层的 ELM 和 EZ 的恢复用于治疗难治性 MH, 且不会出现免疫反应等术后并发症^[30]。Rizzo 等^[51]通过 HAM 技术治疗了 8 例手术后失败的 MH, 获得了 100% 的闭合率。2019 年, Caporossi 等^[52]用 HAM 治疗 10 例 HMMH-RD 患者, MH 闭合率和视网膜复位率均为 100%。

4.3.7 自体晶状体囊膜术 自体晶状体囊膜术的优点是更薄的囊膜瓣在处理 and 插入孔洞方面相对容易^[53], Chen 等^[54]在 20 例接受晶状体囊膜碎片移植治疗的患者中 6 例复发的 HMMH, 闭合率为 100%。Peng 等^[55]在晶状体囊膜瓣移植加自体全血移植治疗 10 例 HMMH-RD 患者, 1 例 (10%) 患者治疗失败。

4.3.8 自体游离神经感觉视网膜移植术 目前,自体游离神经感觉视网膜移植术 (autologous neurosensory retinal-free flap transplantation, ANRFFT) 作为一种新技术,被用作治疗大型 MH 或持续性 MH 的一种选择^[13]。通过使用自体神经感觉性视网膜游离皮瓣,并将其放置在 MH 上,同样是提供支架作用,其缺点是需要视网膜切除术,在排除视网膜下液体的同时提供视网膜瓣组织。Grewal 等^[56]在 2015 年描述包括使用自体神经感觉性视网膜游离瓣闭合难治性近视 MH,闭合率为 88% (36/41)。Chen 等^[53]在全氟碳液的辅助下初步得出结论:ANRFFT 可能是治疗伴有复杂视网膜脱离 (retinal detachment, RD) 的 MH 的一种较好的选择。

综上所述,MH 是造成视力损伤、视功能缺损,严重影响生活质量的疾患,对于 MH 的认识从不可治疗到能手术治疗,并且手术方法不断改进,使手术方式的选择性更加多样化,随着 MH 愈合率的提高,视力恢复率也不断提高。

5 展望

随着人们对 MH 的发病机制、愈合过程等的认识逐渐深入,大大提高裂孔闭合率。然而,目前国内外由于研究规模小,病理变化多样,很难从各个研究中比较治疗 MH 的最佳手术方法。对于中小型、单纯 MH,通过基本手术方式,成功率可达 90%^[15],而改良的手术方式显著提高慢性、大面积和持续性 MH 的闭合率。术前 MH 直径是影响裂孔愈合的重要因素^[10]。目前尚存在的手术失败的原因有:裂孔直径过大、症状持续时间长、危险因素存在、气体填充不足、残留的 ILM 或后玻璃体未完全切除、保持俯卧位依从性差和无意的机械损伤等均可导致手术失败以及并发症的发生^[57]。对于定量评估 MH 手术后 EZ 完整性等参数,目前针对其研究少,未来发展趋势需要进行更加详细的视网膜外层前瞻性研究,以更全面了解影响术后的视觉效果因素^[58],更好地为眼底病手术医生提供有效的个体化诊疗策略,进而为 MH 患者视功能的恢复提供有利的保障。

参考文献

- 1 Chen Q, Liu ZX. Idiopathic macular hole: a comprehensive review of its pathogenesis and of advanced studies on Metamorphopsia. *J Ophthalmol* 2019;2019:7294952
- 2 Shroff D, Gupta P, Atri N, et al. Inverted internal limiting membrane (ILM) flap technique for macular hole closure: patient selection and special considerations. *Clin Ophthalmol* 2019;13:671-678
- 3 Veith M, Vránová J, Němčanský J, et al. Surgical treatment of idiopathic macular hole using different types of tamponades and different postoperative positioning regimens. *J Ophthalmol* 2020;2020:8858317
- 4 Brasil OFM, Kawamuro M, Marinho DP, et al. Optical coherence tomography angiography using the black-and-white pixel binarization histogram software: a new technique for evaluating healing of macular holes in two surgical techniques. *Int J Retina Vitreous* 2020;6(1):1-10
- 5 Van Deemter M, Ponsioen TL, Bank RA, et al. Pentosidine accumulates in the aging vitreous body: a gender effect. *Exp Eye Res* 2009;88(6):1043-1050
- 6 Schaub F, Enders P, Scholz P, et al. Anterior chamber aqueous flare is not a predictor for surgical closure of full-thickness idiopathic macular holes. *Eur J Ophthalmol* 2020;30(5):1127-1134
- 7 Shen Y, Lin X, Zhang L, et al. Comparative efficacy evaluation of inverted internal limiting membrane flap technique and internal limiting membrane peeling in large macular holes: a systematic review and meta-

- analysis. *BMC Ophthalmology*. 2020 Jan;20(1):14
- 8 Huang D, Swanson E, Lin C, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254(5035):1178-1181
- 9 Coassin M, Mori T, Di Zazzo A, et al. Lamellar macular holes: monitoring and management strategies. *Clin Ophthalmol* 2019;13:1173-1182
- 10 Zhu X, Wang J, Li J, et al. The healing process and functional recovery of neuroretina after idiopathic macular hole surgery without internal limiting membrane reversal tamponade. *J Ophthalmol* 2020;2020:2478943
- 11 Imai M, Iijima H, Gotoh T, et al. Optical coherence tomography of successfully repaired idiopathic macular holes. *Am J Ophthalmol* 1999;128(5):621-627
- 12 Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK. Optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015;35(11):2161-2162
- 13 Cheng Y, Zou H, Zhang X, et al. Pars Plana vitrectomy with air tamponade for the treatment of medium-large macular holes. *Clin Exp Optom* 2020;103(6):843-846
- 14 Robles-Holmes HK, Staropoli PC, Yannuzzi N, et al. Management of large or recurrent macular holes. *Curr Ophthalmol Rep* 2020;8(2):62-68
- 15 Ittarat M, Somkijrungraj T, Chansangpetch S, et al. Literature review of surgical treatment in idiopathic full-thickness macular hole. *Clin Ophthalmol* 2020;14:2171-2183
- 16 Freeman WR, Azen SP, Kim JW, et al. Vitrectomy for the treatment of full-thickness stage 3 or 4 macular holes. Results of a multicentered randomized clinical trial. The Vitrectomy for Treatment of Macular Hole Study Group. *Arch Ophthalmol* 1997;115(1):11-21
- 17 Houly JR, Veloso CE, Passos E, et al. Quantitative analysis of external limiting membrane, ellipsoid zone and interdigitation zone defects in patients with macular holes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255(7):1297-1306
- 18 Hua W. Parafoveal retinal massage combined with autologous blood cover in the management of giant, persistent or recurrent macular holes. *Int J Ophthalmol* 2020;13(11):1773-1779
- 19 Rossi T, Trillo C, Schubert HD, et al. Folding the internal limiting membrane flap under perfluorocarbon liquid in large, chronic and myopic macular holes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019;257(11):2367-2373
- 20 Michalewska Z, Michalewski J, Adelman RA, et al. Inverted internal limiting membrane flap technique for large macular holes. *Ophthalmology* 2010;117(10):2018-2025
- 21 Silva N, Ferreira N, Pessoa B, et al. Inverted internal limiting membrane flap technique in the surgical treatment of macular holes: 8-year experience. *Int Ophthalmol* 2021;41(2):499-507
- 22 Carpineto P, Borrelli E, Cerino L, et al. Inverted ILM flap technique in idiopathic full-thickness macular hole surgery: functional outcomes and their correlation with morphologic findings. *J Ophthalmol* 2021;2021:6624904
- 23 BleidiBel N, Friedrich J, Klaas J, et al. Inverted internal limiting membrane flap technique in eyes with large idiopathic full-thickness macular hole: long-term functional and morphological outcomes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021;259(7):1759-1771
- 24 Zas M, Lasave AF, Alfano A, et al. Surgical technique for approaching chronic or persistent macular holes: Two case reports. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2020;18:100692
- 25 Shen PY, Liu HS, Zeng MB, et al. Outcomes of 25-gauge vitrectomy with air tamponade for idiopathic macular hole repair surgery. *Int Eye Res* 2020;1(1):30-36
- 26 Kang SW, Ahn K, Ham DI. Types of macular hole closure and their clinical implications. *Br J Ophthalmol* 2003;87(8):1015-1019

- 27 Smiddy WE, Flynn HW Jr. Pathogenesis of macular holes and therapeutic implications. *Am J Ophthalmol* 2004;137(3):525-537
- 28 Rahimy E, McCannel CA. Impact OF internal limiting membrane peeling ON macular hole reopening: a systematic review and meta-analysis. *Retina* 2016;36(4):679-687
- 29 Li JQ, Brinken R, Holz FG, et al. Silicone oil tamponade for persistent macular holes. *Eye* 2021;35(8):2206-2212
- 30 Caporossi T, Tartaro R, Bacherini D, et al. Applications of the amniotic membrane in vitreoretinal surgery. *J Clin Med* 2020;9(8):2675
- 31 Schaub F, Gözlügöl N, von Goscinski C, et al. Outcome of autologous platelet concentrate and gas tamponade compared to heavy silicone oil tamponade in persistent macular hole surgery. *Eur J Ophthalmol* 2021;31(2):664-672
- 32 Sinawat S, Srihatrai P, Sutra P, et al. Comparative study of 1 DD and 2 DD radius conventional internal limiting membrane peeling in large idiopathic full-thickness macular holes: a randomized controlled trial. *Eye* 2021;35(9):2506-2513
- 33 Nuzzi R, Tridico F. Perspectives of autologous mesenchymal stem-cell transplantation in macular hole surgery: a review of current findings. *J Ophthalmol* 2019;2019:3162478
- 34 Meyer CH, Szurman P, Haritoglou C, et al. Application of subretinal fluid to close refractory full thickness macular holes; treatment strategies and primary outcome: APOSTEL study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020;258(10):2151-2161
- 35 Yuan J, Zhang LL, Lu YJ, et al. Vitrectomy with internal limiting membrane peeling versus inverted internal limiting membrane flap technique for macular hole-induced retinal detachment: a systematic review of literature and meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2017;17(1):219
- 36 Gu C, Qiu Q. Inverted internal limiting membrane flap technique for large macular holes: a systematic review and single-arm meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018;256(6):1041-1049
- 37 Cacciamani A, Gelso A, Di Nicola M, et al. Inverted ILM-flap techniques variants for macular hole surgery: randomized clinical trial to compare retinal sensitivity and fixation stability. *Sci Rep* 2020;10(1):15832
- 38 Park JH, Lee SM, Park SW, et al. Comparative analysis of large macular hole surgery using an internal limiting membrane insertion versus inverted flap technique. *Br J Ophthalmol* 2019;103(2):245-250
- 39 Schubert HD, Kuang KY, Kang FY, et al. Macular holes: migratory gaps and vitreous as obstacles to glial closure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997;235(8):523-529
- 40 Rossi T, Gelso A, Costagliola C, et al. Macular hole closure patterns associated with different internal limiting membrane flap techniques. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255(6):1073-1078
- 41 De Novelli FJ, Preti RC, Ribeiro Monteiro ML, et al. Autologous internal limiting membrane fragment transplantation for large, chronic, and refractory macular holes. *Ophthalmic Res* 2015;55(1):45-52
- 42 Hara S, Sakuraba T, Nakazawa M. Morphological changes of retinal pigment epithelial and glial cells at the site of experimental retinal holes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238(8):690-695
- 43 Yamana T, Kita M, Ozaki S, et al. The process of closure of experimental retinal holes in rabbit eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238(1):81-87
- 44 Zhang X, Liu J, Yu B, et al. Effects of mesenchymal stem cells and their exosomes on the healing of large and refractory macular holes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018;256(11):2041-2052
- 45 Xuqian W, Kanghua L, WeiHong Y, et al. Intraocular transplantation of human adipose-derived mesenchymal stem cells in a rabbit model of experimental retinal holes. *Ophthalmic Res* 2011;46(4):199-207
- 46 Bringmann A, Jochmann C, Unterlauff JD, et al. Different modes of foveal regeneration after closure of full-thickness macular holes by (re) vitrectomy and autologous platelet concentrate. *Int J Ophthalmol* 2020;13(1):36-48
- 47 Chakrabarti M, Benjamin P, Chakrabarti K, et al. Closing macular holes with "macular plug" without gas tamponade and postoperative posturing. *Retina* 2017;37(3):451-459
- 48 Lai CC, Chen YP, Wang NK, et al. Vitrectomy with internal limiting membrane repositioning and autologous blood for macular hole retinal detachment in highly myopic eyes. *Ophthalmology* 2015;122(9):1889-1898
- 49 Hejsek L, Stepanov A, Dusova J, et al. Microincision 25G pars Plana vitrectomy with peeling of the inner limiting membrane and air tamponade in idiopathic macular hole. *Eur J Ophthalmol* 2017;27(1):93-97
- 50 Yu YP, Liang XD, Wang ZY, et al. Internal limiting membrane peeling and air tamponade for stage iii and stage iv idiopathic macular hole. *Retina* 2020;40(1):66-74
- 51 Rizzo S, Caporossi T, Tartaro R, et al. A human amniotic membrane plug to promote retinal breaks repair and recurrent macular hole closure. *Retina Phila Pa* 2019;39(Suppl 1):S95-S103
- 52 Caporossi T, Tartaro R, De Angelis L, et al. A human amniotic membrane plug to repair retinal detachment associated with large macular tear. *Acta Ophthalmol* 2019;97(8):821-823
- 53 Chen SN, Yang CM. Perfluorocarbon liquid-assisted neurosensory retinal free flap for complicated macular hole coexisting with retinal detachment. *Ophthalmologica* 2019;242(4):222-233
- 54 Chen SN, Yang CM. Lens capsular flap transplantation in the management of refractory macular hole from multiple etiologies. *Retina* 2016;36(1):163-170
- 55 Peng J, Chen CL, Jin HY, et al. Autologous lens capsular flap transplantation combined with autologous blood application in the management of refractory macular hole. *Retina* 2018;38(11):2177-2183
- 56 Grewal DS, Mahmoud TH. Autologous neurosensory retinal free flap for closure of refractory myopic macular holes. *JAMA Ophthalmol* 2016;134(2):229-230
- 57 Valmaggia C, Kostadinov F, Lang C, et al. Comparative study of combined vitrectomy with phacoemulsification versus vitrectomy alone for primary full-thickness macular hole repair. *BMC Ophthalmol* 2021;21(1):174
- 58 Sevgi DD, Yee PS, Srivastava SK, et al. Longitudinal ellipsoid zone dynamics after macular hole repair IN the discover study: structure-function assessment. *Retina* 2021;41(5):915-920