

羊膜移植在眼部疾病治疗中的应用研究进展

周思蕊^{1,2}, 陈晓冬¹, 潘小燕¹, 王彤¹

引用:周思蕊,陈晓冬,潘小燕,等. 羊膜移植在眼部疾病治疗中的应用研究进展. 国际眼科杂志 2023;23(7):1149-1152

基金项目:西安市科技计划项目(No.21YXYJ0031)

作者单位:¹(710069)中国陕西省西安市,西北大学附属第一医院 西安市第一医院;²(710069)中国陕西省西安市,西北大学

作者简介:周思蕊,在读硕士研究生,研究方向:眼底病。

通讯作者:王彤,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:眼底病。
wangtong6710@163.com

收稿日期:2022-09-01 修回日期:2023-05-29

摘要

羊膜是人胎盘中内层的膜,支持上皮化,具有抗纤维化、抗炎、抗血管生成等特性,在眼科手术和其他外科手术中的应用逐渐广泛。最近几年羊膜在眼科临床的使用逐渐频繁,并且取得较好的疗效。本文就近年来羊膜移植在眼部烧伤、结膜病变、角膜病变、翼状胬肉、青光眼以及黄斑裂孔等眼部疾病中的应用进展进行综述,期待羊膜移植为眼部疾病治疗带来新的思路。

关键词:羊膜;羊膜移植;眼部疾病;研究进展

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.7.17

Research progress of amniotic membrane transplantation in the treatment of ophthalmic diseases

Si-Rui Zhou^{1,2}, Xiao-Dong Chen¹, Xiao-Yan Pan¹, Tong Wang¹

Foundation item:Xi'an Science and Technology Plan Project (No. 21YXYJ0031)

¹Xi'an First Hospital; the First Affiliated Hospital of Northwest University, Xi'an 710069, Shaanxi Province, China; ²Northwest University, Xi'an 710069, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Tong Wang. Xi'an First Hospital; the First Affiliated Hospital of Northwest University, Xi'an 710069, Shaanxi Province, China. wangtong6710@163.com

Received:2022-09-01 Accepted:2023-05-29

Abstract

• Amniotic membrane is the innermost membrane in human placenta. It supports epithelialization and has the characteristics of anti-fibrosis, anti-inflammation and anti-angiogenesis. It is gradually widely used in ophthalmic surgery and other surgical operations. In recently years, the amniotic membrane has been used more frequently in ophthalmic clinic and has achieved better curative effect. This article reviews the application

of amniotic membrane transplantation in ocular diseases such as ocular burn, conjunctival disease, corneal disease, pterygium, glaucoma and macular hole. It is expected that amniotic membrane transplantation will bring new ideas for the treatment of ocular diseases.

• KEYWORDS: amniotic membrane; amniotic membrane transplantation; ophthalmic diseases; research progress

Citation: Zhou SR, Chen XD, Pan XY, et al. Research progress of amniotic membrane transplantation in the treatment of ophthalmic diseases. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2023;23(7):1149-1152

0 引言

羊膜来源于胎盘的最内层,是单层上皮细胞连接构成的薄膜,其厚度大约为 20~500 μm ,光滑,无血管,具有一定的弹性,是高度耐用的生物材料^[1]。羊膜由上皮层、基底膜、致密层、成纤维细胞层和海绵层组成^[2]。羊膜含有丰富的胶原、糖蛋白、蛋白酶、生长因子和细胞因子^[3]。羊膜含有的这些因子在组织再生和伤口愈合中至关重要,可以促进上皮细胞迁移和分化、抑制炎症反应、减轻炎症程度,促进损伤组织修复愈合^[3-4]。羊膜可以减少瘢痕形成,具有抗血管生产和抗菌作用^[5]。常用于人眼结膜重建的替代品^[6]。最近几年来,在眼科临床的使用更频繁,并且取得较好移植的疗效^[7-8]。本文就近年来羊膜在眼部烧伤、结膜病变、角膜病变、翼状胬肉、青光眼以及黄斑裂孔等眼部疾病中的应用进展进行综述,期待羊膜移植为眼部疾病治疗带来新的思路。

1 羊膜移植在眼部烧伤中的应用

眼部烧伤常见有化学烧伤以及热烧伤,是常见的一种眼部损伤性疾病。烧伤可造成严重的角膜以及结膜上皮糜烂缺损,角膜瘢痕形成,视网膜的损伤甚至失明^[9]。传统的治疗包括药物以及一些生物溶液,羊膜作为一种新型手术用材料可以减少疼痛并促进眼表的恢复^[10]。韩国学者 Han 等^[11]在碱烧伤的小鼠角膜模型中检测人羊膜悬浮液、人脐带血清和人外周血清的治疗效果。评估第 2、3、7d 上皮缺损程度以及第 7d 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)、血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶-2、8、9(MMP-2、8、9)的 mRNA 表达水平。与对照组生理盐水相比,三种治疗都减少了炎症反应和角膜混浊的程度,所有治疗组 TNF- α 、IL-6、MMP-8 和 MMP-9 的 mRNA 表达水平和炎症细胞都低于对照组。印度有学者回顾分析 24 例患者急性烧伤的眼睛在 2wk 内接受了羊膜移植的治疗,术后评估眼表上皮化、角膜血管形成等视觉恢复情况,发现羊膜移植在中度烧伤中的治疗效果较好^[12]。我国重庆有研究者分别对行羊膜移植术组与未行羊膜移植术进行视力恢复情况与并发症发生情况的对比分析,差异有统计学意义($P<0.05$),使用羊膜移植术的患者,术后恢复较好,可减少眼烧伤所致的并发症^[13]。这些

研究表明羊膜移植在眼部烧伤治疗过程中具有较好的疗效,值得大家在将来的工作中持续关注和深入探讨。

2 羊膜移植在结膜病变中的应用

羊膜应用于结膜疾病上,一般用于治疗结膜本身松弛、结膜坏死等行切除术后覆盖治疗^[14-15],羊膜移植联合手术清创也用于春季结膜炎的治疗中^[16]。Palamar等^[17]选取10例患者评估羊膜移植重建结膜黑色素瘤的长期疗效,使用羊膜进行结膜缺损修复安全有效,有轻度并发症。Yang等^[18]研究在特定条件下将人羊膜上皮细胞定向分化为结膜上皮,建立组织工程结膜移植到具有结膜缺陷的兔子模型中,诱导人羊膜上皮细胞分化,通过ELISA测定MUC5AC含量逐渐增加,结果发现人羊膜上皮细胞可以分化为结膜上皮细胞和具有部分生理功能的杯状细胞,并且可以修复兔眼表的完整性,手术切除结膜联合羊膜移植重建眼表对于术后的恢复是有效的。Bhattacharjee等^[19]用羊膜移植覆盖治疗2例睑缘缺损的患者,随访超过2.5a,都没有残留色素沉着或疾病复发,说明了羊膜可以有效地维持结膜再生和皮肤黏膜连接功能。

3 羊膜移植在角膜病变中的应用

角膜是眼表重要的屈光间质,可保护眼睛的内部部分以及晶状体和视网膜免受紫外线的伤害^[20]。角膜病有多种类型,比如角膜创伤、角膜水肿、角膜穿孔、角膜溃疡、角膜磨变性等。对于治疗角膜疾病,除了药物治疗外,角膜移植是最有效的治疗方式,由于角膜的供体缺乏,在一些情况下羊膜组织已经成为替代角膜移植的材料之一^[21]。羊膜组织可以促进角膜上皮愈合已被广泛报道。有学者在一项研究中使用羊膜提取物滴眼液,研究羊膜对角膜缘干细胞的增殖、观察角膜愈合过程以及其余影响指标。结果显示人羊膜提取物滴眼液促进兔子模型的角膜愈合,限制角膜分化,促进边缘干细胞扩增,说明人羊膜对于角膜角膜上皮愈合有促进作用^[22]。有学者将右眼角膜切除的兔子分别使用人羊膜与兔羊膜进行缝合治疗,收获30d内所有动物的角膜染色进行显微观察,比较了人和兔的羊膜对兔角膜移植手术效果的影响,结果显示:人羊膜比兔羊膜对角膜诱导的炎症细胞数量更多,基质新生血管形成更多,这个差异有可能归因于异种移植,但两种羊膜都对角膜上皮化起促进作用,需要进一步深入研究和探讨^[23]。我国学者收集了35例难治性角膜溃疡,对患者进行单层或者双层的羊膜移植治疗,术后角膜溃疡感染均可以得到良好的控制,对于难治愈的角膜溃疡羊膜移植术是有效的治疗方法^[24]。目前越来越多的角膜疾病应用羊膜治疗效果良好。

4 羊膜移植在翼状胬肉中的应用

翼状胬肉特征在于炎症,纤维血管结膜增殖和角膜表面的侵袭。翼状胬肉的治疗多用自体本身结膜覆盖,翼状胬肉切除后使用羊膜的复发率高于其他常用技术,但在某些情况下,比如存在结膜瘢痕形成、结膜必须用于青光眼过滤手术以及有大或双头的翼状胬肉的情况下,使用羊膜对患者最有利^[25]。Shusko等^[26]研究者回顾性统计了493眼接受了翼状胬肉切除术,并进行了边缘结膜自体移植术和结膜下羊膜的预防性植入,统计复发率仅为1.22%±0.99%。说明了联合治疗复发率明显低于单独使用结膜自体移植或结膜下羊膜移植,对患者的风险更小。Malla等^[27]研究者对142例翼状胬肉患者分别进行羊膜移植、自体结膜移植以及羊膜联合自体结膜移植。结果显示:羊

膜联合自体结膜移植组在术后复发率、干眼、结膜炎等方面更有效。Monden等^[28]研究者报告了31例复发性翼状胬肉患者使用丝裂霉素C(MMC)、双羊膜和大结膜瓣联合覆盖治疗的疗效,术后随访4mo后,1眼复发,复发率为3.2%。这些研究证实了羊膜、以及羊膜联合结膜、丝裂霉素C治疗翼状胬肉的有效性。

5 羊膜移植在青光眼中的应用

青光眼是一种复杂的多因素导致的眼部疾病,也是一种不可逆的致盲眼病,主要发病机制是眼压升高导致视神经损伤和功能性视力丧失^[29]。小梁切除术是目前应用最多的一种抗青光眼术式^[30],目前常采用复合式小梁切除术或者小梁切除术联合其余辅助治疗来提高治疗效果、降低术后的并发症^[31]。小梁切除术联合羊膜移植相比传统的仅用小梁切除术,羊膜移植联合治疗成功次数更高、并发症更少、更有效、更安全^[32]。Mori等^[33]报告了接受羊膜辅助小梁切除术的6例难治性青光眼,手术切除小梁组织,将羊膜在边缘巩膜处缝合,结果使用羊膜在手术后前期获得中度良好的眼压控制。近年来,对于青光眼的治疗还加入了巩膜潜池式小梁切除、巩膜池巩膜条反折、巩膜切除联合新鲜羊膜移植^[34-36]。手术使用羊膜移植术联合治疗,术后并发症都有显著性改善。羊膜还可以增强MMC在小梁切除术中的功效,使结膜受损减少^[37]。这些研究表明羊膜移植联合小梁切除术、巩膜切除术等治疗青光眼可以获得良好的眼压控制,以及更好的术后疗效。

6 羊膜移植在黄斑裂孔中的应用

黄斑裂孔是严重威胁视力的视网膜疾病,黄斑裂孔分为特发性、外伤性、近视性黄斑裂孔,对于特发性黄斑裂孔由于其发病机制的未知,以往经常被认为不可治愈,并且黄斑裂孔的复发导致病情的复杂性,也是医生选择手术方式以及术后治疗的巨大考验^[38]。随着对于黄斑裂孔更深入研究,有很多方法被灵活应用,例如玻璃体切除术、内界膜剥离术、内界膜翻转覆盖、内界膜填塞、内界膜倒置转移技术、自体视网膜移植等^[39-43]。由于羊膜在眼科疾病中的广泛应用,目前已有学者通过羊膜移植探讨黄斑裂孔的治疗。

Rizzo等^[44]研究者选取了14例黄斑裂孔的患者,使用人羊膜填塞治疗黄斑裂孔,术后1wk,所有病例的黄斑裂孔闭合,表明羊膜覆盖治疗黄斑裂孔是有效的。意大利学者的研究报道了2例视网膜脱离与大黄斑裂孔的患者,采用玻璃体切除术,在神经视网膜下植入人羊膜来封闭裂孔^[45]。术后1wk有新的视网膜层长入,3mo后再生的神经视网膜完全覆盖了人羊膜,表明了人羊膜有助于视网膜层再生。2020年印度学者在一项研究中选取患者进行玻璃体切除术并进行视网膜下的人羊膜移植与对照组采用内界膜离翻转覆盖技术治疗进行对比分析^[46]。在术后4wk评估治疗效果,羊膜填塞组的所有裂孔都实现了闭合,对照组只有80%裂孔实现了闭合。羊膜填塞视网膜下方后,可能会出现褶皱以及移位的异常情况,为了防止术后会出现这些情况,可以选择气体、硅油等填充玻璃体促进黄斑裂孔的愈合。Fiore等研究者对于持续性的黄斑裂孔的患者应注射惰性气体六氟化硫(SF₆)或者空气进行对比探讨,术后12mo后所有眼睛都成功闭合^[47]。意大利有学者报道,使用羊膜组织填塞到黄斑裂孔缘的神经视网膜下^[48]。术后1wk,黄斑裂孔的边缘仍然是开放的,羊膜

组织上方的神经视网膜没有贴附,术者认为术后 1wk 裂孔边缘持续性脱离的原因是由于填塞物和裂孔直径不相同产生对抗裂孔边缘的离心力引起的,因此在完成类似手术时要根据裂孔的大小制作合适大小的羊膜组织片,羊膜的尺寸过大可能导致裂孔延迟闭合。这些结果显示使用人体羊膜组织治疗巨大黄斑裂孔和持续存在的黄斑裂孔切实可行,具有一定的效果,但是羊膜组织与神经视网膜组织具有差异,在手术过程中仍然有组织片皱缩、移位等并发症出现,因此对于复杂性黄斑裂孔病例来说羊膜移植仍然存在诸多挑战^[49]。在将来的工作中我们要考虑到黄斑裂孔患者的个体差异化,进一步深入研究和探讨羊膜移植在复杂性黄斑裂孔治疗中的作用机制和临床效果。

7 羊膜移植在临床上的处理方法

羊膜根据处理方法和应用类型的不同,有不同的使用形式,包括新鲜羊膜、去细胞羊膜、冷冻保存或冷冻干燥羊膜^[50]。新鲜羊膜其样品在储存方式、保存时间以及病原体传播方面存在缺点,直接在伤口上应用新鲜羊膜也会增加细菌感染和潜在副作用的风险。冷冻保存是最常用的技术,直接冷冻保存会导致羊膜细胞活力差,降低羊膜生长因子水平,因此通过将羊膜去细胞化之后冷冻干燥、冻干或甘油冷冻保存^[51],这样羊膜可以在高相容性和低免疫原性下应用,并且保存相对较长的时间。临床上,应用处理过的羊膜,任何形式的处理都会存在一些局限性,影响羊膜的性质,改变羊膜基底膜的成分组成,降低羊膜释放的生长因子水平,损害羊膜的物理和机械性能^[52],因此我们还需要进一步的研究羊膜的处理方式以及保存条件。

8 展望

应用人体羊膜组织可以减少炎症和瘢痕,促进上皮化,并且少有炎症反应,免疫排斥等问题,价格低廉,方便易取,在眼部烧伤、结膜疾病、角膜病变、翼状胬肉、青光眼、以及黄斑裂孔等眼科疾病的治疗中显示出较好的效果,目前已经受到广大眼科医生的日益重视。对于部分眼部复杂疾病来说,羊膜移植联合治疗促进眼表的重建恢复可能成为一种最佳的选择方案。然而,羊膜组织的取材依然受到医学伦理的限制,羊膜组织的使用时机和适应证仍然缺少统一的规范,因此医生的临床经验对于羊膜移植手术的开展具有重要意义,需要正确判断使用羊膜覆盖治疗或者羊膜与其他手术联合治疗的条件,以提高手术治疗的效果,减少术中和术后并发症的发生。随着临床研究的不断深入以及商业化人工制备羊膜的应用和推广,有理由相信羊膜移植将成为治疗眼部疾病的一种重要手段。

参考文献

- 1 Walkden A. Amniotic membrane transplantation in ophthalmology: an updated perspective. *Clin Ophthalmol* 2020;14:2057-2072
- 2 Leal - Marin S, Kern T, Hofmann N, et al. Human Amniotic Membrane: a review on tissue engineering, application, and storage. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2021;109(8):1198-1215
- 3 Jirsova K, Jones GLA. Amniotic membrane in ophthalmology: properties, preparation, storage and indications for grafting - a review. *Cell Tissue Bank* 2017;18(2):193-204
- 4 Nejad AR, Hamidieh AA, Amirkhani MA, et al. Update review on five top clinical applications of human amniotic membrane in regenerative medicine. *Placenta* 2021;103:104-119
- 5 Chen ZY, Lao HY, Liang LY. Update on the application of amniotic membrane in immune - related ocular surface diseases. *Taiwan J Ophthalmol* 2021;11(2):132-140

- 6 Witt J, Mertsch S, Borrelli M, et al. Decellularised conjunctiva for ocular surface reconstruction. *Acta Biomater* 2018;67:259-269
- 7 Zemanová M, Pacasová R, Šustáčeková J, et al. Amniotic membrane transplantation at the department of ophthalmology of the university hospital Brno. *Cesk Slov Oftalmol* 2021;77(2):62-71
- 8 Röck T, Bartz - Schmidt KU, Landenberger J, et al. Amniotic membrane transplantation in reconstructive and regenerative ophthalmology. *Ann Transplant* 2018;23:160-165
- 9 Paschalis EI, Zhou CX, Lei FY, et al. Mechanisms of retinal damage after ocular alkali burns. *Am J Pathol* 2017;187(6):1327-1342
- 10 Sharma N, Kaur M, Agarwal T, et al. Treatment of acute ocular chemical burns. *Surv Ophthalmol* 2018;63(2):214-235
- 11 Han KE, Park MH, Kong KH, et al. Therapeutic effects of three human-derived materials in a mouse corneal alkali burn model. *Cutan Ocul Toxicol* 2019;38(4):315-321
- 12 Parmar DP, Bhole PK, Patel PN, et al. Amniotic membrane transplant in acute ocular surface burns in Western India: a tertiary eye care center study. *Indian J Ophthalmol* 2021;69(1):58-64
- 13 武明星, 姚浩. 羊膜移植术在化学性眼烧伤中的临床应用研究. *现代医药卫生* 2020;36(22):3615-3617
- 14 唐海健, 吴罕樑, 费芸. 结膜切除术联合结膜下羊膜移植治疗结膜松弛症的临床观察. *现代养生* 2018;18(18):134-135
- 15 郭建华. 羊膜移植联合羊膜覆盖治疗角膜结膜原位癌(Bowen病)临床效果. *中国现代手术学杂志* 2018;22(6):469-471
- 16 Feizi S, Ali Javadi M, Alemzadeh - Ansari M, et al. Management of corneal complications in vernal keratoconjunctivitis: a review. *Ocul Surf* 2021;19:282-289
- 17 Palamar M, Yaman BN, Akalın T, et al. Amniotic membrane transplantation in surgical treatment of conjunctival melanoma: long-term results. *Turk J Ophthalmol* 2018;48(1):15-18
- 18 Yang SP, Yang XZ, Cao GP. Conjunctiva reconstruction by induced differentiation of human amniotic epithelial cells. *Genet Mol Res* 2015;14(4):13823-13834
- 19 Bhattacharjee K, Singh M, Bhattacharjee H. Amniotic membrane graft to reconstruct divided nevi of eyelids. *BMJ Case Rep* 2015;2015:bcr2014209020
- 20 Hancox Z, Heidari Keshel S, Yousaf S, et al. The progress in corneal translational medicine. *Biomater Sci* 2020;8(23):6469-6504
- 21 Mahdavi SS, Abdekhodaie MJ, Mashayekhan S, et al. Bioengineering approaches for corneal regenerative medicine. *Tissue Eng Regen Med* 2020;17(5):567-593
- 22 Shayan Asl N, Nejat F, Mohammadi P, et al. Amniotic membrane extract eye drop promotes limbal stem cell proliferation and corneal epithelium healing. *Cell J* 2019;20(4):459-468
- 23 Godoy - Esteves CAL, Gomes JÁP, Yazbek K, et al. Lamellar keratoplasty in rabbits using human and rabbit amniotic membrane grafts: a comparative study. *Vet Ophthalmol* 2015;18(3):191-197
- 24 裴森. 羊膜移植治疗难治的角膜溃疡的临床观察. *中华眼外伤职业眼病杂志* 2021;43(11):871-874
- 25 Nouredin GS, Yeung SN. The use of dry amniotic membrane in pterygium surgery. *Clin Ophthalmol* 2016;10:705-712
- 26 Shusko A, Schechter BA, Hovanessian JA. Pterygium surgery utilizing limbal conjunctival autograft and subconjunctival amniotic membrane graft in high-risk populations. *Clin Ophthalmol* 2020;14:2087-2090
- 27 Malla T, Jiang J, Hu K. Clinical outcome of combined conjunctival autograft transplantation and amniotic membrane transplantation in pterygium surgery. *Int J Ophthalmol* 2018;11(3):395-400
- 28 Monden Y, Hotokezaka F, Yamakawa R. Recurrent pterygium treatment using mitomycin C, double amniotic membrane transplantation, and a large conjunctival flap. *Int Med Case Rep J* 2018;11:47-52
- 29 Zukerman R, Harris A, Oddone F, et al. Glaucoma heritability:

molecular mechanisms of disease. *Genes* 2021;12(8):1135

30 张慧艳. 复合式小梁切除术治疗青光眼的临床疗效. *中国农村卫生* 2021;13(14):24-25

31 Dietlein TS, Rosentreter A. Surgical options in glaucoma management. *Klin Monbl Augenheilkd* 2018;235(9):1013-1020

32 Shen TY, Hu WN, Cai WT, et al. Effectiveness and safety of trabeculectomy along with amniotic membrane transplantation on glaucoma: a systematic review. *J Ophthalmol* 2020;2020:3949735

33 Mori K, Ikeda Y, Maruyama Y, et al. Amniotic membrane-assisted trabeculectomy for refractory glaucoma with corneal disorders. *Int Med Case Rep J* 2016;9:9-14

34 冯建辉, 韩延燕, 黄珍珍, 等. 巩膜潜池式小梁切除联合新鲜羊膜移植术治疗闭角型青光眼的临床观察. *中国中医眼科杂志* 2020;30(8):544-547,553

35 王玉芬, 陈琛, 宋森, 等. 巩膜池内巩膜条反折联合羊膜植入术治疗难治性青光眼的护理. *现代养生* 2018;18(20):120-121

36 韩延燕, 冯建辉. 深层巩膜切除联合新鲜羊膜植入术对青光眼术后滤过功能的影响. *中医眼耳鼻喉杂志* 2021;11(3):158-161

37 Yadava U, Jaisingh K, Dangda S, et al. Simultaneous use of amniotic membrane and Mitomycin C in trabeculectomy for primary glaucoma. *Indian J Ophthalmol* 2017;65(11):1151-1155

38 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

39 Caporossi T, Tartaro R, Bacherini D, et al. Applications of the amniotic membrane in vitreoretinal surgery. *J Clin Med* 2020;9(8):2675

40 van Overdam KA, van Etten PG, van Meurs JC, et al. Vitreous Wiping, a new technique for removal of vitreous cortex remnants during vitrectomy. *Acta Ophthalmol* 2019;97(5):e747-e752

41 Xu QA, Luan J. Internal limiting membrane flap technique in macular hole surgery. *Int J Ophthalmol* 2020;13(5):822-831

42 Marques RE, Sousa DC, Leal I, et al. Complete ILM peeling versus inverted flap technique for macular hole surgery: a meta-analysis.

Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina 2020;51(3):187-195

43 Marlow ED, Mahmoud TH. Current management strategies for atypical macular holes. *Taiwan J Ophthalmol* 2021;11(3):221-231

44 Rizzo S, Caporossi T, Tartaro R, et al. A human amniotic membrane plug to promote retinal breaks repair and recurrent macular hole closure. *Retina* 2019;39(1):S95-S103

45 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

46 Yadav NK, Venkatesh R, Thomas S, et al. Novel method of plugging the hole: anatomical and functional outcomes of human amniotic membrane-assisted macular hole surgery. *J Curr Ophthalmol* 2020;32(4):361-367

47 Caporossi T, Tartaro R, Finocchio L, et al. Human amniotic membrane to treat macular holes that failed to close, sulfur hexafluoride endotamponade versus air endotamponade: a prospective comparative study. *Retina* 2021;41(4):735-743

48 Ventre L, Marolo P, Reibaldi M. A human amniotic membrane plug to treat persistent macular hole. *Case Rep Ophthalmol* 2020;11(2):442-447

49 Ferreira MA, Maia A, Machado AJ, et al. Human amniotic membrane for the treatment of large and refractory macular holes: a retrospective, multicentric, interventional study. *Int J Retin Vitre* 2021;7(1):38

50 Khosravimelal S, Momeni M, Cholipur M, et al. Protocols for decellularization of human amniotic membrane. *Methods Cell Biol* 2020;157:37-47

51 Fenelon M, B Maurel D, Siadous R, et al. Comparison of the impact of preservation methods on amniotic membrane properties for tissue engineering applications. *Mater Sci Eng C* 2019;104:109903

52 Douli S, Barzegar M, Taghavi EA, et al. Applications of acellular human amniotic membrane in regenerative medicine. *Life Sci* 2022;310:121032