

大直径特发性黄斑裂孔的治疗现状及进展

范小斌 综述 任新军 李筱荣 审校

天津医科大学眼科医院 天津医科大学眼视光学院 天津医科大学眼科研究所 天津市视网膜功能与疾病重点实验室 天津市眼科学与视觉科学国际联合研究中心 300384

通信作者:李筱荣, Email: xiaorli@163.com

【摘要】 黄斑裂孔直径大小是影响其治疗效果的重要因素,直径 $>400\ \mu\text{m}$ 者为大裂孔,玻璃体切除联合内界膜剥除、眼内填充能够有效地解除玻璃体视网膜界面的牵拉,是特发性全层黄斑裂孔(FTMH)手术治疗的经典方式。然而,对于大直径、复发性 FTMH 效果欠佳。为获得理想的大直径 FTMH 解剖愈合和功能恢复,新的手术治疗策略,如视网膜内界膜(ILM)翻转、扩大 ILM 撕除范围、不同组织瓣膜移植、间充质干细胞的应用等,一直是眼底病领域研究者探索和讨论的热点。更具针对性、个性化的治疗方案是大直径 FTMH 治疗的发展趋势。本研究就大直径 FTMH 的 ILM 翻转术、扩大范围的 ILM 剥除术,不同组织瓣膜移植术,生物材料等辅助技术等手术方式治疗进展进行综述。

【关键词】 黄斑裂孔, 手术; 玻璃体视网膜手术; 综述

基金项目: 国家自然科学基金项目(81600723)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190129-00039

Progress of treatment for large idiopathic macular holes

Fan Xiaoe, Ren Xinjun, Li Xiaorong

Tianjin Medical University Eye Hospital, Eye Institute and School of Optometry, Tianjin Key Laboratory of Retinal Functions and Diseases, Tianjin International Joint Research Center of Ophthalmology and Visual Science, Tianjin 300384, China

Corresponding author: Li Xiaorong, Email: xiaorli@163.com

【Abstract】 Size of the macular hole (MH) is an important factor affecting the treatment of MH. MH with a diameter $>400\ \mu\text{m}$ was defined as large MH. Pars plana vitrectomy (PPV) combined with internal limiting membrane (ILM) peeling or intravitreal gas tamponade, which can effectively relieve the traction of vitreoretinal interface, is the standard surgical technique for idiopathic full-thickness macular hole (FTMH), but its efficacy on refractory large FTMH is very limited. In order to obtain ideal anatomical healing and functional recovery of large FTMH, new surgical strategies, such as reversal of retinal internal limiting membrane (ILM), expanded removal of ILM, transplantation of different tissue valves, application of mesenchymal stem cells and so on, have been the focus of researchers in the field of fundus diseases. More targeted and personalized treatment is the development trend of treatment for large FTMH. The progress of ILM flipping surgery, expansion of ILM removal, transplantation of different tissue valves, biomaterials and other auxiliary techniques in the treatment of large diameter FTMH were reviewed in this article.

【Key words】 Retinal perforations/surgery; Vitreoretinal surgery; Review

Fund program: The Young Scientists Fund of the National Natural Science Foundation of China (81600723)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190129-00039

特发性全层黄斑裂孔(idiopathic full-thickness macular hole, FTMH)是指无明确原因出现的黄斑区视网膜神经上皮层全层组织的缺失,区域包含视网膜内界膜(internal limiting membrane, ILM)层至光感受器细胞层^[1-3]。Gass^[1]将 FTMH 分为 4 期,包括 I 期先兆黄斑裂孔(macular hole, MH)、II 期小 MH(孔径 $<400\ \mu\text{m}$)、III 期大 MH(孔径 $\geq 400\ \mu\text{m}$)和 IV 期全层 MH 伴玻璃体后脱离。随着光相干断层扫描(optical coherence

tomography, OCT)技术的飞速发展,国际玻璃体黄斑研究小组于 2013 年对玻璃体黄斑界面疾病进行了新的定义和分期,根据 OCT 水平方向 MH 的最小直径大小将 FTMH 分为小 MH(孔径 $\leq 250\ \mu\text{m}$)、中等 MH($250\ \mu\text{m} < \text{孔径} \leq 400\ \mu\text{m}$)和大 MH(孔径 $>400\ \mu\text{m}$)及全层 MH 不伴玻璃体黄斑牵拉^[4]。大部分研究将 MH 直径 $>400\ \mu\text{m}$ 定义为大裂孔^[1,4,7-8]。

Gass^[1]提出黄斑中心凹前玻璃体皮质收缩所产生切线方

向的牵拉力是 FTMH 形成的主要原因。FTMH 组织病理学机制为 Müller 细胞、星形神经胶质细胞和肌成纤维细胞等迁移至 ILM,并在黄斑中心凹表面增生,玻璃体皮质细胞重塑及其内表面细胞膜收缩形成牵拉^[5]。因此,解除黄斑中心凹前的牵拉是 FTMH 手术的关注点,目前玻璃体切割、ILM 剥除、FIMH 首次手术后的 MH 闭合率高达 90%~98%,且 70% 患者术后视力提高^[6-7];然而,大直径 FTMH 首次手术后 MH 闭合率低,约 56%^[8]。Ch'ng 等^[9]回顾分析了 258 例直径>400 μm 的 FTMH 患者术后 MH 闭合率,其中 400~477 μm 组 MH 闭合率为 98% (64/65),478~558 μm 组为 91% (59/65),559~649 μm 组为 94% (60/64),650~1 416 μm 组为 76% (49/64);首次手术后 MH 未闭合者,行二次手术的成功率也较低。MH 越大,手术后 MH 闭合率越低,MH 的直径是影响其手术效果的重要因素。

为促进大直径 FTMH 术后的解剖复位和功能恢复,多种手术方式如 ILM 翻转术、扩大范围的 ILM 剥除术,不同组织瓣膜移植术,生物材料等辅助技术不断出现和发展,均取得了一定疗效(表 1)。不同手术方法各有特点,为便于针对性地进行研究、探讨和交流,现就大直径 FTMH 现有相关治疗方式及进展作一综述。

1 ILM 翻转术

ILM 翻转术指在距 MH 约 2 个视盘直径(disk diameters, DD)处环形撕除 ILM,保留 MH 边缘与 ILM 相连,运用镊子使 ILM 瓣悬浮于玻璃体腔中,用玻璃体切割头或眼内剪对 ILM 进行适度修剪,将 ILM 瓣翻转后覆盖填塞到 MH 中。目前 ILM 翻转术治疗 FTMH 的机制尚不明确,主要有 2 种解释:一是翻转后的 ILM 为胶质细胞提供支架,促进视网膜内及 ILM 上的胶质细胞增生,促使光感受器细胞向 MH 中央迁移,从而促进 MH 闭合;二是翻转后的 ILM 可阻止玻璃体腔内的液体进入 MH,隔离覆盖住 MH 可以促进 MH 内视网膜下液吸收和 MH 边缘贴合。

2010 年,Michalewska 等^[10]在一项前瞻性临床随机对照试验中,首次应用 ILM 翻转术治疗了 101 例孔径>400 μm 的 FTMH,随访 12 个月发现 ILM 翻转组首次手术 MH 闭合率为 98%,高于单纯 ILM 剥除组的 88%,且 ILM 翻转组患者术后视力优于单纯 ILM 剥除组。该研究中根据 OCT 结果将 MH 的愈合形态分为 4 种类型:(1)正常愈合 恢复成为正常的黄斑中心凹形态;(2)U 形 呈 U 字型,基本恢复成为正常的黄斑中心凹形态;(3)V 形 黄斑中心凹接近竖直的愈合形态;(4)W 形 在黄斑裂孔中心凹间,视网膜神经上皮层缺失,视网膜色素上皮层(retinal pigment epithelial layer,RPE)直接暴露于玻璃体腔。术后闭合孔再开放者主要为 W 型愈合,患者愈合后视力较差;ILM 剥除组有 25% 的病例为此类型愈合;而 ILM 翻转组手术后,OCT 观察到的 MH 愈合形态多为 U 形及 V 形,未出现 MH 的复发,表明 ILM 翻转术可提高大直径 FTMH 的闭合率^[10]。该研究未对 2 个组患者外层视网膜光感受器层修复的情况进行比较。Chen 等^[11]对 8 眼直径>400 μm 的 FTMH 患者 ILM 翻转术后黄斑功能恢复情况进行研究,发现 7 例患者术后

最佳矫正视力(best corrected visual acuity,BCVA)及多焦视网膜电图(multifocal electroretinography,mfERG)值均较术前提高,1 例患者术后 BCVA 较术前提高,术后 mfERG 值维持稳定。术后 MH 全部闭合,mfERG 示 P 波及 N1 波振幅在术后逐渐恢复。Mahalingam 等^[12]采用 ILM 翻转术治疗 5 眼直径 728~995 μm 的 FTMH,发现术后 MH 闭合率和视力提高率均达 100%。随后,Narayanan 等^[13]采用 ILM 翻转术治疗直径为(1 162.8±206.0)μm 的 FTMH,术后 MH 均可达到解剖愈合,但视功能较术前改善不明显。Khodani 等^[14]采用 ILM 翻转术治疗 5 例 5 眼直径>1 000 μm 的超大直径 FTMH,其中 4 眼 MH 术后完全解剖愈合,1 眼 MH 直径较术前缩小,5 眼视力均有提高。

在 MH 手术过程中,ILM 剥除时可对视网膜神经节细胞产生机械性损害,引起视网膜神经纤维层水肿、增厚^[15]。Michalewska 等^[16]改良了 ILM 翻转技术,即保留 MH 鼻侧约 1/4 象限的 ILM,颞侧撕除距中心凹约 2.0 DD 的 ILM 后覆盖填塞 MH;与常规 ILM 翻转术组比较,该改良手术能达到相同的 MH 闭合率及视功能改善,同时可减少鼻侧视网膜神经纤维层的医源性损害。

ILM 翻转术中 MH 上覆盖的为折叠的 ILM,ILM 为多层褶皱组织的无序填充,并非真正意义上的瓣,部分患者术后黄斑区呈瘢痕凸起,结构异常。有研究提出单层 ILM 翻转覆盖,即从 MH 上方取 1 DD 大小 ILM 瓣,用镊子向下翻转 ILM 瓣,使之形成单层 ILM 覆盖整个 MH,并采用重物辅助固定 ILM 瓣,更利于术后黄斑中心凹结构的恢复,避免形成组织堆积,且利于黄斑区结构的重塑,使黄斑区结构恢复得更为平整、规则^[17-18]。另外,用单层 ILM 瓣膜覆盖 MH 而非填塞,可减少手术操作时器械对黄斑区的损伤,也可减轻染色剂进入黄斑区对视网膜组织造成的毒性作用。

ILM 翻转术可用于大直径 FTMH 的治疗,但其具体的适用的孔径范围并不明确。Yamashita 等^[19]回顾性研究发现,单纯 ILM 剥除组中孔径 400~550 μm 和>550 μm FTMH 患术后的 MH 闭合率分别为 95.2% 和 88.4%,而 ILM 翻转组不同孔径 FTMH 患眼 MH 闭合率均为 100%,但 2 个组间各孔径 MH 的闭合率比较,差异无统计学意义。Duker 等^[4]对直径>700 nm 的 MH 进行手术治疗,发现单纯 ILM 剥除组患眼 MH 闭合率为 69.2%,ILM 翻转组为 100%,2 个组比较差异无统计学意义。然而,刘广锋等^[20]研究发现,孔径>550 μm 的 FTMH 患眼 ILM 翻转术后 MH 闭合率明显高于单纯内界膜剥除。目前,关于 ILM 翻转术是否在视网膜外层修复及视功能恢复方面更具优势,术后修复的组织成分是否有利于视功能恢复的研究较少,还需进一步研究探索。

ILM 翻转术也存在一些不足之处。Michalewska 等^[10]研究发现,7 例 FTMH 患眼 ILM 翻转术中在进行气液交换时 ILM 瓣被吸走。为更好地固定翻转的 ILM 瓣,术中于 ILM 瓣上添加透明质酸钠(黏弹剂)能有效提高术中及术后 ILM 瓣的稳定性^[21];也可在气液交换时采用重物(全氟辛烷)来辅助固定 ILM 瓣,气液交换之后缓慢吸除所有的重物,从而提升大直径特发性黄斑裂孔(idiopathic macular hole,IMH)的手术成功

率^[18]。Imai 等^[22]研究发现,ILM 翻转术后 RPE 萎缩面积有逐渐扩大趋势。同时,该方法不适用于初次行 ILM 剥除后复发的患者。

2 扩大范围 ILM 剥除

ILM 剥除治疗 FTMH 的主要目的是诱导胶质细胞增生,从而促进 MH 愈合,扩大范围 ILM 剥除能够更大程度解除玻璃体和 ILM 对黄斑区视网膜表面切线方向的张力,有助于 MH 的解剖复位和功能恢复;对于常规范围 ILM 剥除后愈合困难的大直径 FTMH 患者,扩大范围 ILM 剥除不失为良好的治疗选择^[14]。

FTMH 手术中,常规 ILM 剥除以黄斑为中心,在视网膜颞侧血管弓范围内撕除约 2~5 DD ILM。扩大范围 ILM 剥除是指将剥除范围扩大至颞侧上下血管弓及以外的 ILM。Al Sabti 等^[23]应用扩大范围 ILM 剥除术治疗 2 例直径分别为 773 μm 和 1 147 μm 的 FTMH,术后 MH 均闭合,其中 1 147 μm 的患者视力从指数提高到 20/300。Bae 等^[24]比较剥除 0.75 DD 和 1.5 DD 范围的 ILM 对大直径 FTMH 的影响,发现更大范围的 ILM 剥除可更大程度地解除对 MH 的牵拉,剥除 1.5 DD 范围组患术后 MH 闭合率和 BCVA 较剥除 0.75 DD 范围组高,且视物变形等症状较 0.75 DD 范围组明显改善。赵明威教授团队提出能较为准确预测 MH 手术预后的新指标——黄斑裂孔愈合指数(macular hole closure index, MHCI),即用图像处理软件测量出 MH 两侧外界膜断端至光感受器脱离起点之间的曲线距离之和与 MH 基底最大直径的比值,并基于该指标对 FTMH 患者进行了前瞻性研究发现,对于 MHCI ≤ 0.5 的患者,剥除 4 DD 范围 ILM 能获得良好愈合,对于 MHCI > 0.5 的患者,剥除 2 DD 范围 ILM 能在取得良好愈合的基础上,保留更多的 ILM 生理功能;对于大直径 FTMH 患者,可以根据 MHCI 来指导术中 ILM 剥除范围大小的选择,为患者提供个体化治疗方案^[25]。

ILM 对维持视网膜正常结构及功能的完整性具有重要意义。ILM 剥除可对 Müller 细胞末端尾足产生创伤,导致视网膜神经胶质细胞增生,可进一步增强 MH 区牵拉、收缩力,从而影响 MH 修复^[26]。ILM 菲薄,且在黄斑中心凹及大血管处与玻璃体皮质黏附紧密,ILM 剥除时容易发生视网膜的医源性损伤。Terasaki 等^[27]观察一组 FTMH 患者 ILM 剥除后视网膜功能变化,发现 ILM 剥除组视网膜电图(electroretinogram, ERG)潜伏期较 ILM 未剥除组延长,b 波振幅降低,术后 6 个月仍维持在较低水平。这些改变可能与 ILM 剥除对 Müller 细胞造成结构及功能损伤有关^[26]。究竟各不同直径 MH 适合做多大范围的 ILM 剥除,目前尚未明确,还需要根据术者的经验决定。选择 ILM 剥除范围时,在最大程度解除黄斑牵拉的基础上尽可能保护黄斑结构的完整性是手术的关键点^[24]。

MH 大小并非是影响 FTMH 手术成功的唯一因素,MH 的形状及 ILM 剥膜起始位点等也是手术的关注点。OCT 图示矩形孔,即 MH 最小直径与 MH 基底直径数值差异较小时,扩大 ILM 剥除范围对 MH 修复无明显优势,而 MH 最小直径与 MH

基底直径数值差异较大的三角形 MH,特别是三角形大直径 FTMH,扩大范围 ILM 剥除能有效地解除牵拉,促进 MH 形态修复^[28]。对于处于 IV 期 FTMH 伴玻璃体后脱离患眼时,不论 MH 孔径大小,均适合扩大范围 ILM 剥除^[29]。

ILM 在黄斑中心凹处最厚,在黄斑颞侧视网膜处最薄,中心凹鼻侧视网膜处有乳斑束,建议 ILM 剥膜起始位点从中心凹上方或下方 1 000 μm 处视网膜开始剥离最佳,可减少医源性损伤^[26]。在进行 ILM 剥除时,需综合考虑 MH 的形状及 ILM 剥膜起始位点。

3 不同组织瓣膜移植术

3.1 游离自体 ILM 瓣移植术

游离自体 ILM 瓣移植术是一种治疗初次手术后未愈合 FTMH 的安全有效的方法。植片来源选择后极部原剥除范围之外任意位置的 ILM,或初次手术 ILM 剥除的范围较小时直接从初次手术 ILM 剥除边缘开始剥离合适大小 ILM 植片^[30]。具体步骤为将一片大小合适的自体 ILM 移植入 MH 中,使 ILM 位于 MH 边缘的神经上皮之下。与 ILM 翻转术作用机制相似,移植到 MH 底部的 ILM 可作为支架,促进胶质细胞增生,进而促进 MH 的修复。Morizane 等^[31]采用游离自体 ILM 瓣移植术治疗 4 例眼病程超过 1 年的孔径 $> 400 \mu\text{m}$ 的 FTMH 患者,术后 MH 均闭合,视力均有不同程度提高。De Novelli 等^[30]将此技术应用 10 眼孔径 $> 500 \mu\text{m}$ 且病史长于 18 个月的 FTMH,随访 6 个月后发现患眼 MH 闭合率为 100%,患者 BCVA 较术前均有提高;但部分患眼 OCT 检查显示 MH 呈 W 形愈合,视网膜色素上皮裸露。Dai 等^[32]采用自体 ILM 瓣移植术治疗孔径 $> 500 \mu\text{m}$ 的初次手术后未愈合的 FTMH,随访 2 年,发现 MH 闭合率达 92.3% (12/13),76.9% (10/13) 患术后视力较术前明显提高,其余患眼视力也维持稳定。

3.2 自体晶状体囊膜移植

晶状体囊膜主要成分为 IV 型胶原、层黏联蛋白和纤维连接蛋白,且其具有透明、无血管、无活性免疫细胞等特征^[33]。晶状体囊膜可作为 MH 手术中 ILM 的潜在替代物。自体晶状体囊膜移植术适用于同时需行晶状体摘除且无法获取合适 ILM 来源的 IMH 患者。Chen 和 Yang^[34]首次应用自体晶状体囊膜移植手术治疗 20 眼大直径 FTMH,术后所有患眼 MH 闭合良好,视力均有不同程度提高。晶状体囊膜较 ILM 硬且厚,术中容易堵塞入裂孔,但较难固定。Peng 等^[35]采用自体晶状体囊膜移植术联合自体血治疗大直径 IMH,术后 MH 闭合率达 90%,并发现自体血可辅助固定移植的晶状体囊膜,同时其富含的细胞成分和生长因子等可促进 MH 的愈合,还可减轻染料对视网膜的毒性。Yepez 等^[36]应用自体晶状体囊膜移植术治疗 2 例超大裂孔 IMH,术后视力和裂孔形态维持稳定。

3.3 自体视网膜神经上皮层移植术

自体视网膜神经上皮层移植术适用于人工晶状体眼且初次 ILM 剥除术后 MH 未闭合患者;术中在视网膜颞侧或鼻侧取 1~2 裂孔直径大小视网膜神经上皮植片放入 MH 中。De Giacinto 等^[37]采用自体视网膜神经上皮层移植术治疗 1 例孔

径为 850 μm 的复发 IMH 患者,术后 1 个月 MH 闭合,随访 10 个月 BCVA 从 20/400 上升到 20/100, OCT 图像示植片与视网膜结合良好,视网膜光感受器内外节层连接趋于完整。Ding 等^[38]采用自体视网膜神经上皮层移植术治疗初次手术后 MH 未闭合的大直径 IMH 合并视网膜脱离的患者 5 眼,术后所有患眼 MH 均闭合,4 眼术后视力不同程度提高,1 眼视力维持稳定,视网膜神经上皮层植片较 ILM 厚,易堵塞,但气液交换时同样可出现植片漂浮及被吸走现象,术中可采用重水辅助固定植片。为减轻重水及硅油对视网膜造成的损伤,Liu 等^[39]应用自体血固定自体视网膜神经上皮层移植片治疗 1 例多次复发 IMH 的患者,BCVA 由术前的 20/500 提高至术后的 20/50,裂孔闭合。

目前尚缺乏对照研究的证据证明不同组织瓣膜移植治疗大直径 FTMH 对视网膜外层修复的优势,而外层视网膜结构修复与 MH 术后视功能恢复密切相关,推测不同组织瓣膜移植覆盖 MH 同样可促进胶质细胞增生。不同组织瓣膜移植治疗 FTMH 术后黄斑功能恢复情况的研究目前较少见,移植后修复组织成分是否有利于 MH 功能恢复还需进一步讨论和商榷。

4 间充质干细胞的应用

干细胞作为新兴的细胞治疗手段,逐渐受到医学研究者的

关注,其作用机制包括分化和旁分泌。随着研究的深入,干细胞衍生的外泌体在机体的组织损伤、修复和保护方面有着巨大潜能。脐带间充质干细胞来源的外泌体(human umbilical cord mesenchymal stem cells-derived exosome, HucMSC-Exo)具有多种生物功能,如神经保护、组织创伤修复等,且其生物相容性风险和免疫排斥反应低。李筱荣教授团队在激光诱导的视网膜损伤小鼠模型的研究中发现,HucMSC-Exo 可有效促进视网膜组织结构及神经功能的修复;该团队同时对玻璃体切割术后大直径 IMH 患者玻璃体腔注射 HucMSC-Exo,发现其可促进 MH 愈合和视网膜神经功能修复^[40-41]。

上述手术方法各有特点,均可不同程度促进大直径 FTMH 的 MH 闭合,改善视功能。也有研究报道采用针刺按摩、负压吸引、MH 内 RPE 激光光凝、弓形视网膜切开松解等不同手术方式治疗大直径 FTMH,取得了一定的效果^[42-45]。对于大直径 FTMH 的治疗,在获得理想的 MH 闭合率和功能恢复的基础上,眼科医师一直在探索和尝试不同的手术方式和辅助技术。目前多数文献报道,大直径 FTMH 的治疗以 ILM 翻转术为主,但对于初次手术后 MH 未闭合、MH 闭合后复发需再次手术或合并人工晶状体眼等复杂的大直径 FTMH 患者,扩大 ILM 剥除范围、不同组织瓣膜移植、干细胞应用、组织工程视网膜移植及生物材料填充等均可能是未来治疗选择的方向。

表 1 不同手术方式治疗大直径 FTMH 的重要文献

文献	手术类型	眼数	裂孔直径 (μm)	裂孔闭合率 (%)	术前/术后视力	随访时间 (个月)
Michalewska 等 ^[10]	ILM 翻转术	50	415-1 618	98	BCVA:0.078/0.28	20
Chen 等 ^[11]	ILM 翻转术	8	400-905	100	logMAR:0.9±0.3/0.6±0.2	3
Michalewska 等 ^[16]	颞侧 ILM 翻转术	44	400-841	93	LogMAR:1.02/0.45	12
Bae 等 ^[24]	扩大范围 ILM 剥除术	29	335.3±158.8	96.9	ETDRS:49.7±10.9/68.8±10.4	6
Yao 等 ^[25]	MHCI 评估 ILM 剥除范围					
	2 DD 组	63	476.24±210.28	82.5	ETDRS:41.51±15.03/66.57	12
	4 DD 组	58	493.48±195.04	91.4	ETDRS:42.28±15.01/68.53	12
Morizane 等 ^[31]	游离自体 ILM 瓣移植术	10	442-789	90	logMAR:0.99±0.25/0.57±0.36	12±5
Chen 等 ^[34]	自体晶状体囊膜移植术	20	415-1 230	75	LogMAR:1.53±0.39/1.07±0.35	24.35±14.67
Zhang 等 ^[41]	HucMSC-Exo 辅助术	5	695-932	80	4 例患者术后视力不同程度提高, 1 例视力维持稳定	13-36

注:ILM:内界膜;MCHI:黄斑裂孔愈合指数;DD:视盘直径;HucMSC-Exo:脐带间充质干细胞来源的外泌体

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Gass JD. Idiopathic senile macular hole: its early stages and pathogenesis. 1988 [J]. Retina, 2003, 23(6 Suppl): 629-639.
 [2] Johnson RN, Gass JD. Idiopathic macular holes. Observations, stages of formation, and implications for surgical intervention [J]. Ophthalmology, 1988, 95(7): 917-924. DOI: 10.1016/s0161-6420(88)33075-7.
 [3] Kokame GT. Reappraisal of biomicroscopic classification of stages of development of a macular hole [J]. Am J Ophthalmol, 1995, 120(6): 808-809. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)72743-6.
 [4] Duker JS, Kaiser PK, Binder S, et al. The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole [J]. Ophthalmology, 2013, 120(12): 2611-2619. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.07.042.

[5] Chung H, Byeon SH. New insights into the pathoanatomy of macular holes based on features of optical coherence tomography [J]. Surv Ophthalmol, 2017, 62(4): 506-521. DOI: 10.1016/j.survophthal.2017.03.003.
 [6] Kang SW, Ahn K, Ham DI. Types of macular hole closure and their clinical implications [J]. Br J Ophthalmol, 2003, 87(8): 1015-1019. DOI: 10.1136/bjo.87.8.1015.
 [7] Krishnan R, Tossounis C, Fung Yang Y. 20-gauge and 23-gauge phacovitrectomy for idiopathic macular holes: comparison of complications and long-term outcomes [J]. Eye (Lond), 2013, 27(1): 72-77. DOI: 10.1038/eye.2012.227.
 [8] Ip MS, Baker BJ, Duker JS, et al. Anatomical outcomes of surgery for idiopathic macular hole as determined by optical coherence tomography [J]. Arch Ophthalmol, 2002, 120(1): 29-35. DOI: 10.1001/archophth.120.1.29.
 [9] Ch'ng SW, Patton N, Ahmed M, et al. The manchester large macular hole study: is it time to reclassify large macular holes? [J]. Am J Ophthalmol, 2018, 195: 36-42. DOI: 10.1016/j.ajo.2018.07.027.



- [10] Michalewska Z, Michalewski J, Adelman RA, et al. Inverted internal limiting membrane flap technique for large macular holes [J]. *Ophthalmology*, 2010, 117(10): 2018–2025. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.02.011.
- [11] Chen Z, Zhao C, Ye JJ, et al. Inverted internal limiting membrane flap technique for repair of large macular holes: a short-term follow-up of anatomical and functional outcomes [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(5): 511–517. DOI: 10.4103/0366-6999.176988.
- [12] Mahalingam P, Sambhav K. Surgical outcomes of inverted internal limiting membrane flap technique for large macular hole [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2013, 61(10): 601–603. DOI: 10.4103/0301-4738.121090.
- [13] Narayanan R, Singh SR, Taylor S, et al. Surgical outcomes after inverted internal limiting membrane flap versus conventional peeling for very large macular holes [J]. *Retina*, 2019, 39(8): 1465–1469. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002186.
- [14] Khodani M, Bansal P, Narayanan R, et al. Inverted internal limiting membrane flap technique for very large macular hole [J]. *Int J Ophthalmol*, 2016, 9(8): 1230–1232. DOI: 10.18240/ijo.2016.08.22.
- [15] Ohta K, Sato A, Senda N, et al. Transient increase of retinal nerve fiber layer thickness after vitrectomy with ILM peeling for idiopathic macular hole [J/OL]. *J Ophthalmol*, 2016, 2016: 5903452 [2021-02-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27803812>. DOI: 10.1155/2016/5903452.
- [16] Michalewska Z, Michalewski J, Dulczewska-Cichecka K, et al. Temporal inverted internal limiting membrane flap technique versus classic inverted internal limiting membrane flap technique: a comparative study [J]. *Retina*, 2015, 35(9): 1844–1850. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000555.
- [17] Shin MK, Park KH, Park SW, et al. Perfluoro-n-octane-assisted single-layered inverted internal limiting membrane flap technique for macular hole surgery [J]. *Retina*, 2014, 34(9): 1905–1910. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000339.
- [18] Pak KY, Park JY, Park SW, et al. Efficacy of the perfluoro-n-octane-assisted single-layered inverted internal limiting membrane flap technique for large macular holes [J]. *Ophthalmologica*, 2017, 238(3): 133–138. DOI: 10.1159/000477823.
- [19] Yamashita T, Sakamoto T, Terasaki H, et al. Best surgical technique and outcomes for large macular holes: retrospective multicentre study in Japan [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2018, 96(8): e904–e910 [2021-03-02]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29671948>. DOI: 10.1111/aos.13795.
- [20] 刘广峰, 姜燕荣. 特发性黄斑裂孔的治疗: 内界膜瓣翻转术还是单纯内界膜剥除术 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2019, 37(1): 49–50. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.01.011.
- Liu GF, Jiang YR. Treatment of idiopathic macular hole: internal limiting membrane peeling or inverted internal limiting membrane flap [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2019, 37(1): 49–50. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.01.011.
- [21] Andrew N, Chan WO, Tan M, et al. Modification of the inverted internal limiting membrane flap technique for the treatment of chronic and large macular holes [J]. *Retina*, 2016, 36(4): 834–837. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000931.
- [22] Imai H, Azumi A. The expansion of RPE atrophy after the inverted ILM flap technique for a chronic large macular hole [J]. *Case Rep Ophthalmol*, 2014, 5(1): 83–86. DOI: 10.1159/000360693.
- [23] Al Sabti K, Kumar N, Azad RV. Extended internal limiting membrane peeling in the management of unusually large macular holes [J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 2009, 40(2): 185–187. DOI: 10.3928/15428877-20090301-03.
- [24] Bae K, Kang SW, Kim JH, et al. Extent of internal limiting membrane peeling and its impact on macular hole surgery outcomes: a randomized trial [J]. *Am J Ophthalmol*, 2016, 169: 179–188. DOI: 10.1016/j.ajo.2016.06.041.
- [25] Yao Y, Qu J, Dong C, et al. The impact of extent of internal limiting membrane peeling on anatomical outcomes of macular hole surgery: results of a 54-week randomized clinical trial [J]. *Acta Ophthalmol*, 2019, 97(3): 303–312. DOI: 10.1111/aos.13853.
- [26] Wollensak G, Spoerl E, Grosse G, et al. Biomechanical significance of the human internal limiting lamina [J]. *Retina*, 2006, 26(8): 965–968. DOI: 10.1097/OI.iae.0000250001.45661.95.
- [27] Terasaki H, Miyake Y, Nomura R, et al. Focal macular ERGs in eyes after removal of macular ILM during macular hole surgery [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42(1): 229–234.
- [28] Steel DH, Parkes C, Papastavrou VT, et al. Predicting macular hole closure with ocriplasmin based on spectral domain optical coherence tomography [J]. *Eye (Lond)*, 2016, 30(5): 740–745. DOI: 10.1038/eye.2016.42.
- [29] Steel DH, Dinah C, Madi HA, et al. The staining pattern of brilliant blue G during macular hole surgery: a clinicopathologic study [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(9): 5924–5931. DOI: 10.1167/iov.14-14809.
- [30] De Novelli FJ, Preti RC, Ribeiro Monteiro ML, et al. Autologous internal limiting membrane fragment transplantation for large, chronic, and refractory macular holes [J]. *Ophthalmic Res*, 2015, 55(1): 45–52. DOI: 10.1159/000440767.
- [31] Morizane Y, Shiraga F, Kimura S, et al. Autologous transplantation of the internal limiting membrane for refractory macular holes [J]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 157(4): 861–869. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.12.028.
- [32] Dai Y, Dong F, Zhang X, et al. Internal limiting membrane transplantation for unclosed and large macular holes [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2016, 254(11): 2095–2099. DOI: 10.1007/s00417-016-3461-4.
- [33] Lee CJ, Vroom JA, Fishman HA, et al. Determination of human lens capsule permeability and its feasibility as a replacement for Bruch's membrane [J]. *Biomaterials*, 2006, 27(8): 1670–1678. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2005.09.008.
- [34] Chen SN, Yang CM. Lens capsular flap transplantation in the management of refractory macular hole from multiple etiologies [J]. *Retina*, 2016, 36(1): 163–170. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000674.
- [35] Peng J, Chen C, Jin H, et al. Autologous lens capsular flap transplantation combined with autologous blood application in the management of refractory macular hole [J]. *Retina*, 2018, 38(11): 2177–2183. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001830.
- [36] Yezpe JB, Murati FA, De Yezpe J, et al. Anterior lens capsule in the management of chronic full-thickness macular hole [J]. *Retin Cases Brief Rep*, 2018, 12(4): 286–290. DOI: 10.1097/ICB.0000000000000513.
- [37] De Giacinto C, D'Aloisio R, Cirigliano G, et al. Autologous neurosensory retinal free patch transplantation for persistent full-thickness macular hole [J]. *Int Ophthalmol*, 2019, 39(5): 1147–1150. DOI: 10.1007/s10792-018-0904-4.
- [38] Ding C, Li S, Zeng J. Autologous neurosensory retinal transplantation for unclosed and large macular holes [J]. *Ophthalmic Res*, 2019, 61(2): 88–93. DOI: 10.1159/000487952.
- [39] Liu PK, Chang YC, Wu WC. Management of refractory macular hole with blood and gas-assisted autologous neurosensory retinal free flap transplantation: a case report [J/OL]. *BMC Ophthalmol*, 2018, 18(1): 230 [2021-04-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30176829>. DOI: 10.1186/s12886-018-0909-9.
- [40] Yu B, Shao H, Su C, et al. Exosomes derived from MSCs ameliorate retinal laser injury partially by inhibition of MCP-1 [J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 34562 [2021-04-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27686625>. DOI: 10.1038/srep34562.
- [41] 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 [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018, 256(11): 2041–2052. DOI: 10.1007/s00417-018-4097-3.
- [42] Kumar A, Tinwala SI, Gogia V, et al. Tapping of macular hole edges: the outcomes of a novel technique for large macular holes [J]. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2013, 2(5): 305–309. DOI: 10.1097/APO.0b013e31829a1919.
- [43] 刘广峰, 马志中, 马列, et al. 笛针负压吸引辅助裂孔闭合技术对大特发性黄斑裂孔的疗效 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2019, 37(1): 45–48. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.01.010.
- Liu GF, Ma ZZ, Ma L, et al. Therapeutic effects of flute-needle vacuum assistant hole closure technique for large idiopathic macular hole [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2019, 37(1): 45–48. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.01.010.
- [44] Cho HY, Kim YT, Kang SW. Laser photocoagulation as adjuvant therapy to surgery for large macular holes [J]. *Korean J Ophthalmol*, 2006, 20(2): 93–98. DOI: 10.3341/kjo.2006.20.2.93.
- [45] Charles S, Randolph JC, Neekhra A, et al. Arcuate retinotomy for the repair of large macular holes [J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2013, 44(1): 69–72. DOI: 10.3928/23258160-20121221-15.

(收稿日期: 2021-05-29 修回日期: 2021-12-13)

(本文编辑: 张宇)

