·文献综述·

特发性黄斑裂孔的发病机制及治疗进展

刘 丽,肖丽波,俞丹洋,焦康为,李 俊,赵 洁,胡竹林

引用:刘丽,肖丽波,俞丹洋,等. 特发性黄斑裂孔的发病机制及治疗进展. 国际眼科杂志 2020;20(11):1907-1912

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81560169, 81960180);云南省创新团队计划(No.2017HC010);云南省科技计划项目重大科技专项(No.2018ZF009)

作者单位:(650021)中国云南省昆明市,昆明医科大学第四附属医院眼科 云南省第二人民医院眼科 云南省眼科研究所 云南省眼部疾病临床医学研究中心 云南省眼科疾病临床医学中心 云南省眼科疾病研究重点实验室 云南省姚克专家工作站

作者简介:刘丽,毕业于昆明医科大学,在读硕士研究生,研究方向:眼底病。

通讯作者:肖丽波,毕业于昆明医学院,主任医师,科室副主任,硕士研究生导师,研究方向:眼底病、白内障. 78015562@qq.com

收稿日期: 2020-01-13 修回日期: 2020-10-10

摘要

特发性黄斑裂孔(IMH)是指无明显病因发生于黄斑区视网膜神经上皮层的全层组织缺损。目前,随着对IMH认识的逐渐深入及其治疗方式的不断创新和改进,其治疗技术也呈现成熟化及多样化。研究表明,早期直径较小的IMH可以进行观察随访;奥克纤溶酶(Ocriplasmin)已被批准用于中小型黄斑裂孔和黄斑粘连(VMA)的患者;内界膜(ILM)剥除可提高解剖闭合率。然而,对于直径<250μm的IMH,尚不确定是否总是需要剥除ILM。本文讨论了IMH的发病机制、分期、分类及当前的治疗方案。基于IMH的特点和患者的差异性,拟提出一种基于循证医学的方法来为个体患者选择最佳和最实际的治疗方案。

关键词:特发性黄斑裂孔;Ocriplasmin;内界膜剥除术;内界膜瓣翻转技术;自体内界膜移植术

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.11.14

Pathogenesis and treatment progress of idiopathic macular hole

Li Liu, Li-Bo Xiao, Dan-Yang Yu, Kang-Wei Jiao, Jun Li, Jie Zhao, Zhu-Lin Hu

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 81560169, 81960180); Yunnan Provincial Innovation Team Plan (No.2017HC010); Technical Research for the Prevention and Treatment of Important Ocular Surface Diseases of Yunnan Province (No.2018ZF009)

Department of Ophthalmology, Fourth Affiliated Hospital of Kunming Medical University; the Second People's Hospital of Yunnan Province; Yunnan Eye Institute; the Ocular Disease and Clinical Medicine Research Center of Yunnan Province; the Ocular Disease Clinical Medicine Center of Yunnan Province; Key Laboratory of Yunnan Province for the Prevention and Treatment of Ophthalmology; Expert Workstation of Yao Ke, Kunming 650021, Yunnan Province, China

Correspondence to: Li-Bo Xiao. Department of Ophthalmology, Fourth Affiliated Hospital of Kunming Medical University; the Second People's Hospital of Yunnan Province; Yunnan Eye Institute; the Ocular Disease and Clinical Medicine Research Center of Yunnan Province; the Ocular Disease Clinical Medicine Center of Yunnan Province; Key Laboratory of Yunnan Province for the Prevention and Treatment of Ophthalmology; Expert Workstation of Yao Ke, Kunming 650021, Yunnan Province, China. 78015562@qq.com

Received:2020-01-13 Accepted:2020-10-10

Abstract

• Idiopathic macular hole (IMH) refers to a full-thickness tissue defect of the retinal neuroepithelial layer in the macular region without obvious etiology. At present, with the gradual deepening of the understanding of IMH and the continuous innovation and improvement of its treatment methods, its treatment technology has also matured and diversified. Studies have shown that early IMH with small diameter can be observed and followed up. The Ocriplasmin has been approved for use in patients with small to medium sized macular holes and vitreomacular adhesion (VMA); internal limiting membrane (ILM) removal can improve anatomical closure rate. However, for IMH with a diameter of less than 250μm, it is uncertain whether ILM removal is always required. This paper discusses the pathogenesis, stages, classification and current treatment of IMH. Based on the characteristics of IMH and patient differences, an evidence-based medicine method is proposed to select the best and most practical treatment plan for individual patients.

• KEYWORDS: idiopathic macular hole; Ocriplasmin; internal limiting membrane peeling; inverted internal limiting membrane flap technique; autologous transplantation of the internal limiting membrane

Citation: Liu L, Xiao LB, Yu DY, *et al*. Pathogenesis and treatment progress of idiopathic macular hole. *Guoji Yanke Zazhi* (*Int Eye Sci*) 2020;20(11):1907-1912

0 引言

特发性黄斑裂孔(idiopathic macular hole, IMH)是指排除继发于眼外伤[1]、高度近视[2]及其他原发疾病的基础上,发生于黄斑区视网膜神经上皮层的全层组织缺损。IMH可引起视力下降、视物变形等临床表现。据估计,在一般人群中,IMH的患病率为0.2%~0.8%[3]。通常影响60~70岁的人,其中约三分之二为女性[4]。直到1991年,

Kelly 等[5] 首次报道使用玻璃体切除术(pars plana vitrectomy,PPV)成功闭合 IMH 之前,它一直被认为是不可治愈的疾病。如今,眼科医生及患者有了许多治疗方案可供选择。本文综述了近年来 IMH 发病机制、分期、分类及治疗方面的研究成果。

1 发病机制和分期及分类

1.1 发病机制 关于 IMH 发病机制的研究有很多,但确切的发病机制至今未完全明确。人们广泛接受的是 Gass[6] 于 1988 年提出的假说:黄斑区视网膜表面切线方向的牵拉力是 IMH 形成的主要原因。这一假说为后来的 PPV 术治疗 IMH 奠定了理论基础。Kwok 等[7]将 IMH 患者术中剥除的内界膜(ILM)进行组织学研究后,发现存在于 ILM 上的 Müller 细胞和肌成纤维细胞等细胞成分增殖收缩是黄斑裂孔(macular hole,MH)继续扩大的原因之一。Tornambe[8] 提出 IMH 形成的水化理论。当玻璃体牵拉撕裂中央凹视网膜时,视网膜神经上皮层的完整性及稳态性被破坏,中央凹视网膜各层暴露于玻璃体液中且不断积聚玻璃体液,随着越来越多的液体积聚,裂孔进一步扩大。近期 Woon 等[9]提出了 IMH 形成的双稳态理论,当外层视网膜切向分离远大于内层视网膜切向分离时 MH 就会发生。Mori 等[10]使用 OCT 眼动跟踪系统证明了后皮层玻璃体的移动性可以促进 IMH 形成和发展。板层 MH 也是 IMH 发生的危险因素之一[11]。IMH 的发生发展还可能与其玻璃体内的雌激素、黄斑区脉络膜变薄及 miRNA 的失调有关[12-14]。

1.2 分期及分类 Gass 将 IMH 发展过程分为 4 期:1 期为裂孔形成前期,中心凹变浅或消失,或中心小凹脱离;2 期为早期全层裂孔,裂孔直径<400μm;3 期为裂孔直径>400μm,玻璃体后皮质仍与黄斑粘连;4 期为全层裂孔伴完全的玻璃体后脱离[15]。2013 年,国际玻璃体黄斑牵拉研究(IVTS)组开发了基于光学相干断层扫描(optical coherence tomography,OCT)的玻璃体黄斑界面疾病(VMI)的解剖学分类系统。认为玻璃体液化产生的玻璃体后脱离,可进一步发展为黄斑粘连(VMA)。VMA 通常是玻璃体正常老化的结果,但最终也可能进展为病理性的玻璃体黄斑牵拉(vitreomacular traction,VMT)及 MH。根据 MH 形成的原因及是否有玻璃体附着可分为原发性或继发性两类。此外根据 OCT 上 MH 水平最窄处测量的线性宽度,也可分为小型 MH(≤250μm)、中型 MH(>250μm 且≤400μm)和大型 MH(>400μm)[16]。然而,近期 Soon 等认为,400μm 不太实用,650μm 能更好地划分中型和大型 MH[17]。最近,提出使用首字母缩写 WISPERR 进行详细分类,包括玻璃体视网膜附着的宽度(W),玻璃体视网膜界面特征(I),中央凹形状(S),视网膜色素上皮改变(P),玻璃体最低附着点的高度(E)以及内部和外部视网膜改变(R)[18]。该分类对解剖学细节进行定性和定量评分,这可能在临床实践及未来的研究中都具有一定价值。Chung 等[19]提出了一种改进的 MH 分类系统。该分类系统基于术前组织缺陷的程度细分为 A 型(裂开型)和 B 型(撕裂型)。两种类型之间的差异是由于中央凹 Müller 细胞的特殊特征所致;A 型以光感受器收缩为主,很少伴有中央凹裂开而引起的中央凹外层组织缺损。B 型 MH 发生是由于全层撕裂导致大量外层组织缺损。未完全分离的玻璃体产生向前的牵引力是导致 A 型向 B 型发展的主要因素。另外,该分类系统还确定术后 MH 闭合模式以及视觉效果。

2 治疗方案

目前,IMH 治疗方案逐渐多样化。早期 MH 可观察随访,当 MH 进展后则需干预治疗。治疗方案包括药物及手术治疗。不同的治疗方式可呈现不同的临床效果。

2.1 观察随访 虽然目前 IMH 自发关闭的机制尚未完全阐明,但 IMH 自发关闭已经被多次报道,其发生率从 4%~11.5%不等,通常发生在初次检查后 3~4mo,直径<400μm,尤其<250μm 的 MH 可能有更多机会自发闭合[20]。有研究发现,1 例双眼均患小直径 IMH 患者,分别在患病后 1mo 和 5mo 时被证实双眼 MH 自发闭合,因此,较小 MH 可以通过连续影像学给以观察[21]。因部分病例显示出自发闭合的趋势,Morawski 等[22]也建议在 IMH 手术前先观察 2~3mo。至于 MH 自发闭合的机制,有研究观察到 IMH 自发关闭时,Müller 细胞在 MH 外界膜末端水平上增殖和延伸,与 MH 外界膜修复形成组织桥,从而导致其他视网膜层的粘附和中央凹脱离的再连接[23]。因此,对于早期且 MH 较小时,随访观察可能是一个可行的方式。然而,MH 的自发闭合较常发生在外伤、激光手术[24]或内眼手术[25]等诱因情况下,实际上 IMH 自发闭合是一种比较少见的事件。且目前无法预测哪些 IMH 可自发闭合。所以当观察到 MH 进一步扩大后,应积极采取有效的治疗措施。

2.2 药物性玻璃体溶解术 长期以来,PPV 一直是 IMH 治疗的标准术式。然而,由于考虑到外科手术固有的局限性,研究人员一直在寻找一种创伤小且耐受良好的非手术方法,即药物玻璃体溶解术。目前奥克纤溶酶(Ocriplasmin)被研究最多且疗效最佳。Ocriplasmin 是一种重组人微纤溶酶蛋白,该蛋白保留了丝氨酸蛋白酶结构域,此结构域可裂解玻璃体视网膜界面上发现的层粘连蛋白、纤维连接蛋白和胶原蛋白等,因此它可诱导玻璃体液化并促进玻璃体后皮质与视网膜分离[26]。分别在 2012 年美国食品药品监督管理局和 2013 年欧洲药品管理局,批准玻璃体腔注射 Ocriplasmin 用于治疗有症状的 VMT 和 MH。目前在国内 Ocriplasmin 还未被批准上市用于临床治疗。

玻璃体腔注射 Ocriplasmin 已被证实可以释放 VMT 和关闭部分全层 MH[27-28]。Stalmans 等[29]对 Ocriplasmin 进行了多中心、双盲、安慰剂对照Ⅲ期临床试验,评估了 Ocriplasmin 的疗效及安全性。153 例 MH 中,Ocriplasmin 组 MH 闭合率高于安慰剂组的闭合率。且注射 Ocriplasmin MH 闭合后再开放的比率较低[30]。注射 Ocriplasmin 常见并发症为飞蚊症、闪光感、短暂的视力损害及球结膜下出血等[31]。此外,一些研究通过 SD-OCT 观察到椭圆体带破坏、ERG 幅度显著降低[32-33]、视网膜下积液[34]等情况。然而,研究表明大多数患者注射 Ocriplasmin 后引起的视力下降及椭圆体带改变在数周或数月后可得到改善[35]。近期 OASIS 试验也证明了 Ocriplasmin 的长期疗效性和安全性[36]。Moisseiev 等[37]的研究结果表明,对于少数 MH 患者来说,注射 Ocriplasmin 是适当的选择。而对于大多数 MH 患者来说,PPV 术可能

仍将是治疗的主要选择。由此可见,对于早期且裂孔较小的 IMH,Ocriplasmin 可以作为一种选择,但仍需要在今后的临床实践中进一步研究及探讨。

2.3 手术治疗

2.3.1 内界膜剥除术 在大多数 MH 手术中,ILM 剥除已成为必要的手术步骤。应用染色剂辅助 ILM 剥除的 PPV 术是一种经济有效的术式,可在 98%的病例中封闭 MH,同时可显著改善术后视力[38]。同时该手术操作的适应证已扩大到其他黄斑疾病的治疗[39]。Kaźmierczak 等[40]证实了 ILM 剥除术后数年,仍然具有较高的 MH 闭合率、较低的视网膜前膜增生率(1.1%)和 MH 再开放率(10.3%)。PPV 联合 ILM 剥除术的主要目的,可以去除切线和前后方向的玻璃体牵拉,诱导 Müller 细胞活化增殖,并通过联合眼内气体充填和保持面朝下俯卧位来重建裂孔边缘,从而促进 MH 闭合[41]。同时,ILM 剥除可增加视网膜顺应性,利于 MH 的完全闭合[42]。至于 ILM 剥除的范围,有研究者建议将 ILM 剥除范围扩大至血管弓附近,以充分消除 MH 边缘的切向牵引力,进而促进 MH 闭合[43]。Hejsek 等[44]对初次 MH 手术失败的患者进行二次 ILM 扩大剥除,并最终获得 100%的 MH 闭合率。为了减少 ILM 剥除对视网膜造成的损伤,Ho 等[45]提出了保留中央凹内界膜剥除术,用于治疗早期 IMH。手术中只环形撕除中心凹 400μm 直径以外的 ILM。与传统的 ILM 剥除术相比,该术式有效预防了内层视网膜的损伤,术后获得较好的中央凹微结构和视力恢复。也有研究将剥除 3mm 和剥除 5mm ILM 进行比较,结果发现剥除 3mm 组在 MH 闭合率及外层视网膜结构恢复率方面和剥除 5mm 组相似。但 3mm 组表现出更好的视功能改善和更多的神经纤维层保留[46]。

虽然 ILM 剥除后对视网膜造成的长期影响及潜在损害尚不完全清楚,但剥除 ILM 后黄斑区可能会发生解剖和功能的变化,包括引起游离的视神经纤维层外观的增加[47]、同心性黄斑黑斑[48]的出现、黄斑视网膜神经节细胞-内丛状层明显变薄[49]、黄斑的不对称移位[50]、视网膜敏感性降低[51]等;虽然 ILM 剥除术取得了较高的 MH 解剖闭合率和视力改善,手术医师仍需要在术前仔细评估 OCT 解剖结构,以便个性化和优化手术。并且,对于大型 MH、初次手术难治性 MH,无论是否剥除 ILM,手术闭合率均相对较低[52]。

2.3.2 内界膜瓣翻转技术 对于治疗裂孔直径>400μm 的 IMH,Michalewska 等[53]首次提出了 PPV 联合 ILM 瓣翻转技术。术中剥除 MH 周围约 2 视盘直径大小 ILM,将 MH 边缘的 ILM 留一小蒂且将其翻转覆盖于 MH 上,术后达到 98% MH 闭合率。其机制在于剥除 MH 周围一部分 ILM,解除了 MH 周围切线方向的牵引力,而留下 ILM 充当 Müller 细胞增殖和迁移的支架,并可能促进 Müller 细胞活化,激活的 Müller 细胞合成及分泌神经营养因子(NGF)和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF),这也可能促进 MH 闭合[42]。另外的研究证实,ILM 瓣翻转术后 MH 全部闭合,最佳矫正视力显著改善,且术中术后未见明显并发症[54],视网膜敏感性也显著改善[55]。在一项随机对照试验中发现,与常规 ILM 剥除相比,ILM 翻瓣技术治疗大型 IMH 显示出更高的解剖成功率和更好的功能预后。然而,统计学上却无显著差异[56]。为了减少 MH 术中对视网膜造成的损伤,Michalewska 等[57]于 2015 年提出颞侧内界膜瓣翻转技术,即术中仅剥除 MH 颞侧 ILM,且将其翻转覆盖于 MH 上,术后达到与经典的 ILM 瓣翻转技术一样的疗效,且术后观察到更少游离的视神经纤维层外观的出现,减少术中对视网膜神经纤维层的损伤。因此,对于大型 IMH 患者,ILM 翻瓣技术的运用十分必要。

2.3.3 自体内界膜移植术 对于已经接受过 PPV 联合 ILM 剥除治疗而 MH 未能关闭的难治性 MH,Morizane 等[58]提出自体 ILM 移植术。术中用染色剂对血管弓附近残留的 ILM 进行染色后,剥除与 MH 大小相近的 ILM,并将其移植入 MH 内。术后明显改善解剖学及视觉效果。随后的研究证明,ILM 移植术是初次 ILM 剥除术失败、大型、慢性或难治性 MH 的有效替代方法[59]。然而,在气液交换过程中,游离的 ILM 瓣的正确放置和其频繁移位一直是该技术的一个难题。因此,已经提出了对原始技术的微小改动,使用不同的试剂(如全氟化碳液体下进行游离 ILM 瓣放置,黏弹剂栓塞或自体血清作为组织黏合剂),均取得了比较高的解剖学成功率[60-61]。ILM 移植术后 MH 闭合的机制与 ILM 瓣翻转术相似,均是利用 ILM 介导 Müller 细胞增殖而使 MH 闭合。同时,移植至 MH 中的 ILM 还可防止玻璃体液直接接触孔缘并沿着孔缘进入 MH 内,减少孔缘水化和外翻[19]。然而,也有研究提出直接将 ILM 移植到 MH 内可能损伤中央凹视网膜色素上皮层[62]。近期一项研究发现 ILM 移植术后,所有 MH 关闭的眼睛均出现中心凹纤维化、色素减退和椭圆体带、外界膜层的不完全恢复[63]。Jong 等的研究显示,对于大型 MH 的闭合,ILM 移植术与 ILM 瓣翻转术一样有效[64]。但是,ILM 瓣翻转术可以使感光层恢复得更好,从而获得更好的视觉效果。一项研究前瞻性地比较了单纯 ILM 剥除术、ILM 瓣翻转术及 ILM 移植术治疗大型 MH,结果显示单纯 ILM 剥除及 ILM 瓣翻转术的解剖闭合率略高于 ILM 移植术,且 ILM 瓣翻转术表现出更快、更好的视觉恢复[65]。因此,自体 ILM 移植术虽然取得了较高的裂孔闭合率和视力改善,但关于术后黄斑区的恢复及更多微观结构的改变,仍然需要相应的临床实验及长期随访研究来确定其有效性及安全性。

2.3.4 其他手术方式 对于已经接受过标准 MH 手术而 MH 未闭合且血管弓附近 ILM 已被剥除的 MH 患者,Chen 等[66]提出晶状体囊膜移植术。术后结果显示,接受前囊膜移植的 MH 闭合率明显高于后囊膜移植组,但最终两组视力提高程度相似。近期 Peng 等[67]运用晶状体囊膜移植联合自体全血,改善了难治性 MH 患者的解剖学和视觉效果。有研究提出对 ILM 进行机械性按摩来代替 ILM 剥除,目的是松解 MH 周围的 ILM 并使其与底层视网膜层粘连变松,同时还能刺激胶质细胞的活化。虽然术后达到与 ILM 剥离相似的 MH 闭合率,但后期的视力恢复及按摩过程中对视网膜的机械性损伤还有待观察[68]。Charles 等[69]对初次手术失败的 MH 患者行弓形视网膜切开术,结果显示,83%的 MH 闭合及 50%的患者视力有所改善。患者的血液已用于各种玻璃体视网膜手术中,并且血液成分已被用于改善 MH 手术的闭合率[70]。Zhu 等[71]提出 PPV 联合 ILM 剥除和自体血凝块覆盖的新颖手术治疗

MH,该术式实现 100%的 MH 闭合及良好的视觉改善。富含生长因子的血浆(PRGF)的使用可作为改善持续性 MH 的有效且安全的手术技术[72]。Caporossi 等[73]首次使用人羊膜塞成功关闭复发性高度近视 MH。在 PPV 联合 ILM 剥除后,玻璃体腔注射间充质干细胞或其衍生外泌体可能促进难治性 IMH 的功能和解剖恢复[74]。自体神经感觉视网膜游离补片移植术对于治疗持续性 IMH 来说,是一种创新的治疗技术[75]。Szigiato 等[3]对 10 例既往接受过标准 PPV 术治疗而 MH 未闭合的顽固性 IMH 患者,视网膜下注射平衡盐溶液(BSS),术后解剖闭合率为 90%,且视力较前改善。以上方法虽然在一定程度上改善了 MH 解剖学及视觉效果,但在临床上运用时间短、运用较少,均仍需大样本、长期随访及多中心研究来观察其优缺点和远期效果。

3 小结

IMH 是一种较为常见的眼底黄斑疾病,随着对其认识的逐渐深入及各种治疗方案的不断创新和改进,IMH 术后的 MH 闭合率及视力改善逐步提高。本综述主要讨论了 IMH 的发病机制、分期、分类及目前的治疗方案。小型 MH 可进行随访观察;对中小型 MH 患者,玻璃体腔注射 Ocriplasmin 有一定的临床疗效,但需要长期的临床研究及观察。对于大型 MH,手术治疗是唯一可行的方法。然而,在某些治疗方案的选择方面依然存在争议,还需要在今后临床实践中进一步研究和探讨。

参考文献

1 Tommaso R, Barbara B, Luca E, *et al*. The Pathogenesis of Retinal Damage in Blunt Eye Trauma:Finite Element Modeling. *Invest Opthalmol Vis Sci* 2011;52(7):3994-4002

2 Alkabes M, Pichi F, Nucci P, *et al*. Anatomical and visual outcomes in high myopic macular hole (HM-MH) without retinal detachment:a review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252(2):191-199

3 Szigiato AA, Gilani F, Walsh MK, *et al*. Induction of macular detachment for the treatment of persistent or recurrent idiopathic macular holes. *Retina* 2016;36(9):1694-1698

4 Jackson TL, Donachie PHJ, Sparrow JM, *et al*. United Kingdom National Ophthalmology Database Study of Vitreoretinal Surgery:Report 1;Case mix, complications, and cataract. *Eye* 2013;27(5):644-651

5 Kelly NE, Wendel RT. Vitreous surgery for idiopathic macular holes. Results of a pilot study. *Arch Ophthalmol* 1991;109(5):654-659

6 Gass JD. Idiopathic senile macular hole. Its early stages and pathogenesis. *Arch Ophthalmol* 1988;106(5):629

7 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

8 Tornambe PE. Macularholegenesis:thehydrationtheory. *Retina* 2003;23(3):421-424

9 Woon WH, Greig D, Savage MD, *et al*. Asymmetric vitreomacular traction and symmetrical full thickness macular hole formation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253(11):1851-1857

10 Mori K, Gehlbach PL, Kishi S. Posterior Vitreous Mobility Delineated by Tracking of Optical Coherence Tomography Images in Eyes With Idiopathic Macular Holes. *Am J Ophthalmol* 2015;159(6):1132-1141e1

11 Zhang Z, Dong F, Zhao C, *et al*. Natural course of vitreomacular traction syndrome observed by spectral-domain optical coherence tomography. *Canadian J Ophthalmol* 2015;50(2):172-179

12 Ikeda T, Inokuchi N, Nakamura K, *et al*. Vitreous estrogen levels in patients with an idiopathic macular hole. *ClinOphthalmol* 2015;9:549-552

13 Sul S, Gurelik G, Korkmaz S, *et al*. Choroidal thickness in macular holes. *Int Ophthalmol* 2019;39(11):2595-2601

14 Russo A, Ragusa M, Barbagallo C, *et al*. MiRNAs in the vitreous humor of patients affected by idiopathic epiretinal membrane and macular hole. *PLoS One* 2017;12(3):e0174297

15 Kokame GT. Reappraisal of Biomicroscopic Classification of Stages of Development of a Macular Hole. *Am J Ophthalmol* 1995;120(6):808-809

16 Duker JS, Kaiser PK, Binder S, *et al*. The International Vitreomacular Traction Study Group Classification of Vitreomacular Adhesion, Traction, and Macular Hole. *Ophthalmology* 2013;120(12):2611-2619

17 Ch'ng SW, Patton N, Ahmed M, *et al*. The Manchester Large Macular Hole Study: Is it Time to Reclassify Large Macular Holes? *Am J Ophthalmol* 2018;195:36-42

18 Steel DH, Downey L, Greiner K, *et al*. The design and validation of an optical coherence tomography-based classification system for focal vitreomacular traction. *Eye* (*Lond*) 2016;30(2):314-324, 325

19 Chung H, Byeon SH. New insights into the pathoanatomy of macular holes based on features of optical coherence tomogr etaphy. *Surv Ophthalmol* 2017;62(4):506-521

20 Liang W, Liu W. Characteristics and Risk Factors for Spontaneous Closure of Idiopathic Full-Thickness Macular Hole. *J Ophthalmol* 2019;2019:4793764

21 Gonzalez-Cortes JH, Toledo-Negrete JJ, Bages-Rousselon Y, *et al*. Spontaneous closure of simultaneous idiopathic macular holes documented by spectral-domain optical coherence tomography. *Retin Cases Brief Rep* 2018 [Online ahead of print]

22 Morawski K, Jędrychowska-Jamborska J, Kubicka-Trząska A, *et al*. The analysis of spontaneous closure mechanisms and regeneration of retinal layers of a full-thickness macular hole. *Retina* 2016;36(11):2132-2139

23 Okubo A, Unoki K, Yamakiri K, *et al*. Early structural changes during spontaneous closure of idiopathic full-thickness macular hole determined by optical coherence tomography: A case report. *BMC Research Notes* 2013;6(1):396

24 Park J, Son Y, Lee S. Macular hole formation and spontaneous closure following neodymiumdoped yttrium aluminum garnet capsulotomy in a vitrectomized eye. *Indian J Ophthalmol* 2016;64(2):165-166

25 Bhojwani D, Vasavada S, Sudhalkar A, *et al*. Acute full-thickness macular hole after uneventful femtosecond-assisted cataract surgery and its spontaneous closure. *Indian J Ophthalmol* 2018;66(6):848-849

26 Sebag J. Molecular biology of pharmacologic vitreolysis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2005;103(4):473-494

27 Feng HL, Roth DB, Hasan A, *et al*. Intravitreal Ocriplasmin in Clinical Practice: Predictors of Success, Visual Outcomes, and Complications. *Retina* 2018;38(1):128-136

28 Muqit MMK, Hamilton R, Ho J, *et al*. Intravitreal ocriplasmin for the treatment of vitreomacular traction and macular hole- A study of efficacy and safety based on NICE guidance. *PLoS One* 2018;13(5):e0197072

29 Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A, *et al*. Enzymatic Vitreolysis with Ocriplasmin for Vitreomacular Traction and Macular Holes. *N Engl J Med* 2012;367(7):606-615

30 Hahn P, Chung MM, Flynn HW, *et al*. Safety profile of ocriplasmin

for symptomatic Vitreomacular adhesion: A Comprehensive Analysis of Premarketing and Postmarketing Experiences. *Retina* 2015; 35(6): 1128-1134

31 Kaiser PK, Kampik A, Kuppermann BD, *et al*. Safety Profile of Ocriplasmin for the Pharmacologic Treatment of Symptomatic Vitreomacular Adhesion/Traction. *Retina* 2015;35(6):1111-1127

32 Fahim AT, Khan NW, Johnson MW, *et al*. Acute Panretinal Structural and Functional Abnormalities After Intravitreous Ocriplasmin Injection. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(4):484-486

33 Tibbetts MD, Reichel E, Witkin AJ, *et al*. Vision Loss After Intravitreal Ocriplasmin Correlation of Spectral - Domain Optical Coherence Tomography and Electroretinography. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132(4):487-490

34 Cacciamani A, Gattegna R, Pileri M, *et al*. Short-term changes in posterior vitreous cortex following intravitreal ocriplasmin for symptomatic vitreomacular traction syndrome: a prospective study. *Int Ophthalmol* 2020;40(1):185-193

35 Steinle NC, Quezada C, Nasir M, *et al*. Outer Band Reflectivity Changes on SD-OCT Following Intravitreal Ocriplasmin for Vitreomacular Traction (VMT) and macular holes (MH). *Retina* 2015; 35(6): 1144-1450

36 Dugel PU, Tolentino M, Feiner L, *et al*. Results of the 2-Year Ocriplasmin for Treatment for Symptomatic Vitreomacular Adhesion Including Macular Hole (OASIS) Randomized Trial. *Ophthalmology* 2016;123(10):2232-2247

37 Moisseiev J, Moroz I, Katz G. Effect of Ocriplasmin on the Management of Macular Holes. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132(6): 709-713

38 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

39 Morescalchi F, Costagliola C, Gambicorti E, *et al*. Controversies over the role of internal limiting membrane peeling during vitrectomy in macular hole surgery. *Surv Ophthalmol* 2017;62(1):58-69

40 Kaźmierczak K, Stafiej J, Stachura J, *et al*. Long-Term Anatomic and Functional Outcomes after Macular Hole Surgery. *J Ophthalmol* 2018;2018:3082194

41 Chin EK, Almeida DR, Sohn EH. Structural and functional changes after macular hole surgery:a review. *Int Ophthalmol Clin* 2014;54(2): 17-27

42 Shiode Y, Morizane Y, Matoba R, *et al*. The Role of Inverted Internal Limiting Membrane Flap in Macular Hole Closure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(11):4847-4855

43 Iezzi R, Kapoor KG. No Face-Down Positioning and Broad Internal Limiting Membrane Peeling in the Surgical Repair of Idiopathic Macular Holes. *Ophthalmology* 2013;120(10):1998-2003

44 Hejsek L, Dusova J, Stepanov A, *et al*. Re-operation of idiopathic macular hole after failed initial surgery. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2014;158(4):596-599

45 Ho TC, Yang CM, Huang JS, *et al*. Foveola nonpeeling internal limiting membrane surgery to prevent inner retinal damages in early stage 2 idiopathic macula hole. *Graefes Arch Clin Exper Ophthalmol* 2014;252 (10):1553-1560

46 Modi A, Giridhar A, Gopalakrishnan M. Comparative analysis of outcomes with variable diameter internal limiting membrane peeling in surgery for idiopathic macular hole repair. *Retina* 2017;37(2):265-273

47 Kim YJ, Lee KS, Joe SG, *et al*. Incidence and Quantitative Analysis of Dissociated Optic Nerve Fiber Layer Appearance:Real Loss of Retinal Nerve Fiber Layer? *Eur J Ophthalmol* 2018;28(3):317-323

48 Yan YJ, Sun XQ, Chen Y, *et al*. Long-term observation of morphological changes of the inner retinal after internal limiting membrane peeling in macular hole surgery. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2019;55(10):747-756

49 Demirel S, Abdullayev A, Özge Yanık, *et al*. Evaluation of Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Thickness after Vitreoretinal Surgery with Internal Limiting Membrane Peeling in Cases with Idiopathic Macular Hole. *Turkish J Ophthalmol* 2017;47(3):138-143

50 Akahori T, Iwase T, Yamamoto K, *et al*. Macular displacement after vitrectomy in eyes with idiopathic macular hole determined by optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol* 2018; 189: 111-121

51 Tadayoni R, Svorenova I, Erginay A, *et al*. Decreased retinal sensitivity after internal limiting membrane peeling for macular hole surgery. *Br J Ophthalmol* 2012;96(12):1513-1516

52 Hussain N, Hussain A. Successful closure of treatment-naïve, flat edge (Type II), full-thickness macular hole using inverted internal limiting membrane flap technique. *Int Med Case Rep J* 2016;9:313-316

53 Michalewska Z, Michalewski J, Adelman RA, *et al*. Inverted internal limiting membrane flap technique for large macular holes. *Ophthalmology* 2010;117(10):2018-2025

54 Shakya K, Pokharel RP, Malla OK. A short term anatomical and visual outcomes of large idiopathic macular holes surgery following inverted internal limiting membrane flap technique. *Nepal J Ophthalmol* 2019;11(21):29-32

55 Sborgia G, Niro A, Sborgia A, *et al*. Inverted internal limiting membrane-flap technique for large macular hole: a microperimetric study. *Int J Retina Vitreous* 2019;5:44

56 Kannan NB, Kohli P, Parida H, *et al*. Comparative study of inverted internal limiting membrane (ILM) flap and ILM peeling technique in large macular holes: a randomized-control trial. *BMC Ophthalmol* 2018; 18(1):177

57 Michalewska Z, Michalewski J, Dulczewska-Cichecka K, *et al*. Temporal inverted internal limiting membrane flap technique versus classic inverted internal limiting membrane flap technique. *Retina* 2015; 35(9):1844-1850

58 Morizane Y, Shiraga F, Kimura S, *et al*. Autologous Transplantation of the Internal Limiting Membrane for Refractory Macular Holes. *Am J Ophthalmol* 2014;157(4):861-869

59 Pires J, Nadal J, Gomes NL. Internal limiting membrane translocation for refractory macular holes. *Br J Ophthalmol* 2017;101(3):377-382

60 Hernández-da Mota SE, Béjar-Cornejo F. Modified technique of autologous transplantation of the internal limiting membrane for macular hole. *Cir Cir* 2016;84(6):454-458

61 Song Z, Li M, Liu J, *et al*. Viscoat Assisted Inverted Internal Limiting Membrane Flap Technique for Large Macular Holes Associated with High Myopia. *J Ophthalmol* 2016;2016:8283062

62 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

63 Lee SM, Kwon HJ, Park SW, *et al*. Microstructural changes in the fovea following autologous internal limiting membrane transplantation surgery for large macular holes. *Acta Ophthalmol* 2018; 96(3): e406-e408

64 Park JH, Lee SM, Park SW, *et al*. Comparative analysis of large

macular hole surgeries using an internal limiting membrane: insertion technique versus inverted flap technique. *Br J Ophthalmol* 2019;103(2):245-250

65 Velez-Montoya R, Ramirez-Estudillo JA, Sjoholm-Gomez de Liano C, *et al*. Inverted ILM flap, free ILM flap and conventional ILM peeling for large macular holes. *Int J Retina Vitreous* 2018;4:8

66 Chen SN, Yang CM. Lens capsular flap transplantation in the management of refractory macular hole from multiple etiologies. *Retina* 2016;36(1):163-170

67 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. *Retina* 2018;38(11):2177-2183

68 Mahajan VB, Chin EK, Tarantola RM, *et al*. Macular Hole Closure With Internal Limiting Membrane Abrasion Technique. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(6):635-641

69 Charles S, Randolph JC, Neekhra A, *et al*. Arcuate Retinotomy for the Repair of Large Macular Holes. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2013;44(1):69-72

70 Lai CC, Chen YP, Wang NK. Vitrectomy with Internal Limiting Membrane Repositioning and Autologous Blood for Macular Hole Retinal Detachment in Highly Myopic Eyes. *Ophthalmology* 2015;122(9):1889-1898

71 Zhu D, Ma B, Zhang J, *et al*. Autologous blood clot covering instead of gas tamponade for macular holes. *Retina* 2020;40(9):1751-1756

72 Arias JD, Hoyos AT, Alcántara B, *et al*. Plasma rich in growth factors for persistent macular hole: A Pilot Study. *Retin Cases Brief Rep* 2019

73 Caporossi T, Pacini B, De Angelis L, *et al*. Human amniotic membrane to close recurrent, high myopic macular holes in pathologic myopia with axial length of ≥30mm. *Retina* 2020;40(10):1946-1954

74 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

75 De Giacinto C, D'Aloisio R, Cirigliano G, *et al*. Autologous neurosensory retinal free patch transplantation for persistent full-thickness macular hole. *Int Ophthalmol* 2019;39(5):1147-1150