

特发性黄斑裂孔的诊治研究现状

黄树海, 赵桂玲* (广东医科大学附属医院眼科, 广东湛江 524001)

摘要: 特发性黄斑裂孔 (IMH) 是指无其他明显诱发眼病的相对健康眼出现黄斑区神经上皮层的局限性全层缺损, 临床表现主要为视力下降、视物变形和中央暗点。随着眼科检查设备的更新以及对发病机制研究的深入, 治疗方式也趋于多样化和精准化。该文对黄斑裂孔的发病机制、分类、治疗等的研究现状进行了综述。

关键词: 特发性黄斑裂孔; 发病机制; 光学相干断层成像; 玻璃体切割; 内界膜剥除

中图分类号: R 77

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2023) 04-0472-06

Status quo of diagnosis and treatment of idiopathic macular hole

HUANG Shu-hai, ZHAO Gui-ling* (Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China)

Abstract: Idiopathic macular hole (IMH) refers to the localized full-thickness defect of macular neuroepithelium in relatively healthy eyes without other obvious ophthalmopathy induced. Its main clinical manifestations include blurred vision, metamorphopsia and central scotoma. With the update of ophthalmic examination equipment and the deepening of research on its pathogenesis, the treatment methods also become diversified and precise. This paper reviewed the status quo of pathogenesis, classification and treatment of macular hole.

Key words: idiopathic macular hole; pathogenesis; optical coherence tomography; vitrectomy; internal limiting membrane stripping

黄斑裂孔 (macular hole, MH) 是指黄斑的神经上皮层的局限性全层缺损, 根据发病原因可分为特发性和继发性黄斑裂孔, 前者病因不明, 后者多继发于眼外伤、黄斑变性、高度近视等疾病。特发性黄斑裂孔 (idiopathic macular hole, IMH) 在各地的患病率存在差异, 德国中西部 40~80 岁人群的患病率为 0.1%^[1], 美国威斯康星州海狸坝 63~102 岁人群的患病率为 0.4%^[2]。Cho 等^[3] 报道 2011 至 2015 年韩国 IMH 的发病率为 0.15%, 其中 65~69 岁的人群发病率最高, 女性的发病率是男性的 2.15 倍。随着眼科检查设备的更新以及对发病机制研究的深入, 其治疗方式也趋于多样化和精准化。为给 IMH 的诊治提供参考, 本文对 IMH 的发病机制、分类、治疗等的研究现状作一综述。

1 发病机制

IMH 是玻璃体黄斑界面 (vitreomacular interface, VMI) 疾病的一种, 具有复杂的发病机制。不完全的玻

璃体后脱离 (posterior vitreous detachment, PVD) 是黄斑裂孔形成过程中的决定性事件。在裂孔形成后, 与视网膜表面相切的切向力参与了裂孔的扩大。

1.1 IMH 的形成: 异常的 PVD

PVD 是一种随年龄增长而发生的生理过程, 指玻璃体后皮质与视网膜内界膜 (internal limiting membrane, ILM) 的分离。人出生时玻璃体呈凝胶状, 在视盘周围和黄斑中心凹部等处与视网膜粘连紧密。在老化过程中, 玻璃体经历了渐进的形态重塑, 包括玻璃体的液化、凝缩^[4], VMI 之间的粘连力也在同步发生减弱, 这一现象最早可发生在 30 岁^[5]。当玻璃体液化的程度超过 VMI 粘连减弱的程度, 并在这个界面上施加前后方向的牵引力时, 就会产生异常的 PVD, 导致视网膜形态结构发生改变, 此时称为玻璃体黄斑牵引 (vitreomacular traction, VMT)^[6]。根据后部玻璃体是否增厚, VMT 可划分为增殖性与非增殖性, 分别对应静态与动态牵引力。通过光学相干断层分析成像

收稿日期: 2022-12-02

作者简介: 黄树海 (1995-), 男, 在读硕士研究生, E-mail: 1769052003@qq.com

通信作者: 赵桂玲 (1973-), 女, 硕士, 主任医师, E-mail: zhaoguilin@qq.com

(optical coherence tomography, OCT)可以观察到非增殖性VMT眼的后玻璃体呈波浪状,随着眼球运动,后玻璃体可以快速灵活移动,这种动态牵引力和由此产生的液体流动在IMH发病中起着潜在的重要作用^[7]。超微结构证据表明玻璃体胶原纤维可以嵌入ILM的胶原网格中,在后极部这一现象只发生在中心凹处^[8],并且粘连范围越小,施加的牵引力越大^[9],这有助于解释为什么IMH发生在中心凹处,而不是在后极的其他地方。

1.2 IMH的扩大

1.2.1 玻璃体劈裂 在PVD过程中,另一个重要的结果是发生了玻璃体劈裂。由于黄斑处玻璃体粘连紧密,玻璃体在向前收缩过程中,后部玻璃体皮质发生分裂,导致最外层的玻璃体持续附着在黄斑上^[10]。Sebag等^[11]使用OCT/SLO联合成像发现53%的黄斑裂孔患者存在玻璃体劈裂。残留在内界膜上的玻璃体发生收缩,从切线方向牵拉网膜导致黄斑裂孔的扩大^[12]。

1.2.2 内界膜收缩 内界膜位于视网膜的最内层,本身不具有收缩特性,当裂孔形成后,内界膜为随后细胞的粘附和病理增殖提供了支架。研究发现内界膜上的增殖细胞呈多灶性分布,具有不同起源,包括神经胶质细胞系、神经元细胞系和单核细胞系^[8],这些细胞受局部炎症反应影响可迁移至内界膜上进行增殖、转化,通过分泌胶原蛋白等细胞间质成分,引起内界膜收缩,使裂孔僵硬、变形和扩大^[13-14]。Kwok等^[15]推测内界膜上的增殖细胞可向肌纤维母细胞转化,使内界膜具有收缩力。

1.2.3 水合作用 水合作用是指水在正常情况下可以通过视网膜,视网膜色素上皮层通过其泵功能保持视网膜的相对干燥,当玻璃体牵拉导致视网膜内层结构破裂时,视网膜的稳态将被打破,视网膜内液体积聚并出现囊样改变。随着液体向深层及侧边延伸,裂孔的边缘增厚、外翻^[16]。有研究者通过OCT发现,在没有进一步玻璃体黄斑牵引的证据下,通过水合作用,黄斑裂孔随着中心凹囊腔的增大而发生进展,裂孔边缘增厚并与视网膜色素上皮层分离,视网膜下液体增加^[17]。通过反转水合过程可能会有助于裂孔闭合,即通过重建神经感觉视网膜和RPE泵之间的密封性,使得视网膜内液体能够被泵出。

1.3 Müller细胞与MH的类型关系

Müller细胞是视网膜中最丰富的神经胶质细胞,细胞突起横跨整个视网膜神经感觉层,包裹着视网膜神经元的胞体和突起,具有维持视网膜稳定的作

用。在视网膜表面,Müller细胞的足突参与ILM的形成。ILM厚度存在明显的空间变化,Henrich等^[18]通过原子显微镜发ILM在距离中心凹约1 000 μm处的厚度超过4 000 nm,而在中心凹400 μm处厚度只有138 nm。较薄的厚度可能意味着更容易在牵拉过程中破裂。在光感受器层水平,Müller细胞扩增并形成外界膜,外界膜的不连续性开始于距中心凹约300 μm处,表现为光感受器内节与Müller细胞的顶端之间缺乏粘连小带,这些不连续性越靠近中心凹就越大,这一结构特点可能导致中心凹处易发生裂孔。除了机械保护作用外,Müller细胞也参与视网膜的生化代谢、视觉信息的处理,以及视网膜细胞外环境的稳态的维持^[19]。在过去的组织病理学研究中,Müller细胞的形态是根据部分识别的组织病理学线索而概念化的:1969年Yamada描述了黄斑中心凹的电子显微镜检查结果,发现了一个由专门的Müller细胞构成的倒锥状区域。1999年,Gass^[20]在前述基础上提出了Müller细胞锥(Müller cell cones, MCCs)这一概念性组织,认为MCCs是黄斑中心凹的主要结构支撑,能将感光器锚定到中心凹的底部,使视锥细胞不发生离心性收缩。有学者首先描述了猕猴视网膜中心凹内“非典型”Müller细胞(atypical Müller cells, ATMs)的形状,由ATMs的突起形成的终足较大且形状不规则,并局限于中心凹本身,这些细胞可能占据了被定义为MCCs的整个空间^[19]。Chung等^[21]结合这些先前的模型,提出了一个新的概念模型:MCCs位于黄斑中心凹的最中心区域,ATMs位于MCCs的周围,Z形Müller细胞位于中心凹的斜坡区域。根据黄斑中心凹Müller细胞的特殊排列以及玻璃体黄斑牵引的程度和范围不同,IMH有两个不同的类型:当玻璃体牵拉只发生在黄斑中心凹处时,MCCs和ATMs被牵拉,对应A型裂孔(裂开型:以光感受器回缩为主,视网膜神经组织缺损少);当玻璃体中心凹粘附和牵引的范围或强度较大,影响到中心凹外(斜坡区域)的Z形Müller细胞时,对应B型裂孔(撕裂型:中心凹视网膜神经组织大量损失,并产生后中心凹脱离)。

2 检查

MH的检查应包括视敏度检查、视物变形检查、裂隙灯生物显微镜检查和OCT眼底检查。显微视野计结合了心理物理学方法和眼底成像技术,能够全面评估黄斑病变严重程度,被广泛用于评估黄斑裂孔手术后的视敏度^[22]。视物变形与生活质量下降密切相关,它

对视觉功能的整体感知可能比视敏度更重要^[23],传统的Amsler网格可以简单快速地定性评估中心10°视野中的视觉功能变化,而基于人机交互的迭代Amsler网格程序能量化早期视觉失真,并绘制成图^[24]。在OCT出现之前,临床上对于MH的检查主要基于裂隙灯生物显微镜和眼底照相图,无法观察视网膜的层间结构。在20世纪90年代OCT开始在临床上应用,这是一种无创、非接触、经瞳孔活体眼科成像技术。高分辨率的光谱域OCT(spectral-domain OCT, SD-OCT)增强了对VMI的成像,使临床医生更容易检查VMI并识别牵引性疾病,促进了对VMI相关疾病的研究^[25]。增强深度成像光谱域OCT(enhanced depth imaging in SD-OCT, EDI SD-OCT)系统将SD-OCT的物镜放置在更靠近眼睛的位置,使从脉络膜反向散射的光更接近零延迟线,从而增强这些低信号区域的灵敏度。与传统的OCT相比,EDI SD-OCT图像可以更清晰地显示脉络膜结构,有助于准确评估脉络膜的横截面结构和厚度^[26-27]。已有研究发现IMH患眼和对侧健眼的脉络膜厚度较正常人薄^[28]。光学相干断层扫描血管成像(OCT angiography, OCTA)^[29]是近几年发展起来的革命性新技术,它通过检测红细胞在血管内的OCT信号的变化来提供血管影像,可以无创地重建视网膜脉络膜血管的三维结构,相比传统造影剂, OCTA更快捷、安全,并且避免了造影剂相关风险,因此迅速地被应用于临床与科研。Zhou等^[30]借助OCTA,发现IMH患眼的脉络膜毛细血管血流面积和血管密度均小于对侧健眼和正常人,表明脉络膜毛细血管萎缩可能在IMH的形成中起重要作用。术中OCT(intraoperative OCT, iOCT)克服了传统检查对患者体位的要求,使得人们可以在手术过程中即时观察到传统手术显微镜下难以观察到的视网膜形态及结构变化^[31]。由此,我们通过OCT可以对IMH患者实现术前手术方式规划、术中指导手术操作和术后随访监测,使得眼科手术朝着更高标准的精准化医疗目标迈进。

3 分期及分类

1995年Gass通过裂隙灯生物显微镜对IMH观察,按形态及发展阶段将IMH分为4期:1期为裂孔形成前期,用检眼镜可以见到黄斑中心凹的黄色斑点,与视网膜中心凹凹陷形态的丧失相关(阶段1a),随后形成淡黄色反射环(阶段1b);2期为早期全层裂孔,裂孔直径 $<400\mu\text{m}$;3期为裂孔直径 $>400\mu\text{m}$,不伴完全的玻璃体后脱离;4期为全层裂孔伴完全的玻璃

体后脱离,可见Weiss环。2~4期的IMH称为特发性全层黄斑裂孔(idiopathic full-thickness macular hole, IFTMH)。

2013年,国际玻璃体黄斑牵引研究组(IVTS)基于SD-OCT对VMI的观察^[6],更新了Gass之前的MH眼底镜分期,根据IFTMH最窄点处的水平测量线性宽度进行分类,将其分为小型MH($\leq 250\mu\text{m}$)、中型MH($>250\mu\text{m}$,且 $\leq 400\mu\text{m}$)和大型MH($>400\mu\text{m}$),并根据玻璃体的状态,将IMH分为有玻璃体黄斑牵引及无玻璃体牵引。

2018年,为了协调流行病学研究,方便在欧洲和国际研究之间比较和共享数据,欧洲眼流行病学(E3)联盟^[32]根据裂孔的大小,亦将MH细分为小型MH($<250\mu\text{m}$)、中型MH($250\sim 400\mu\text{m}$)和大型MH($>400\mu\text{m}$)。

然而,有研究者认为,从手术设计方面考虑,650 μm 是区分大、中黄斑孔的更好界线,ILM剥离和气体填塞的标准玻璃体切除术在孔径400~650 μm 之间的成功率为94.3%,当孔径超过650 μm 时,成功率则下降至76%,并且提出应为大于650 μm 的黄斑裂孔选择新的手术方式^[33]。

Chung等^[21]将OCT观察到的MH的形态特征与Gass的生物显微镜分类和解剖学解释相结合,基于术前组织缺损水平,提出了一种改进的MH分类系统:A型为裂开型,B型为撕裂型。通过此分类有助于我们预测MH的术后裂孔闭合模式及视力恢复情况。

4 治疗方案

4.1 药物治疗

IMH的形成起始于PVD过程中VMA减弱和凝胶液化程度之间的不平衡。在过去很长一段时间里,平坦部玻璃体切除术(pars plana vitrectomy, PPV)是治疗IMH的主要治疗方法,通过机械性地解除VMA从而诱发PVD;通过去除凝胶玻璃体,并用水溶液取而代之,实现液化。尽管PPV大大地提高了裂孔闭合率,但是手术的相关风险(如感染、医源性视网膜裂孔、黄斑水肿和白内障形成等)以及在恢复期内需要较长时间保持头低位,限制了其更广泛的应用,并且由于粘连是在分子水平上进行的,机械性诱发的PVD无法使玻璃体完全从视网膜表面脱离,消除这种粘连的最好方法可能是通过药物的分子机制^[34]。

药物性玻璃体溶解术是一种新兴的症状性VMA的非手术治疗方法,通过对引起病理性VMA的玻璃

体和ILM的“胶水”分子进行化学修饰,使玻璃体完整地与ILM分开,而不会在ILM上留下任何病理性玻璃体残留物^[35]。Ocriplasmin(重组人丝氨酸蛋白酶)是众多玻璃体溶解剂中研究最多、前景最好的一种,其通过针对玻璃体视网膜界面层的层粘连蛋白和纤维连接蛋白的蛋白水解活性,可以实现药理学玻璃体溶解和玻璃体黄斑分离。Ocriplasmin在2012年被美国食品药品监督管理局批准用于治疗玻璃体视网膜粘连,于2013年被欧洲药品管理局批准用于玻璃体黄斑牵拉伴直径 $\leq 400\ \mu\text{m}$ 的成年MH患者。一项荟萃分析结果表明,接受Ocriplasmin治疗的868名患者中,MH的非手术闭合率为34%,其中小型MH($<250\ \mu\text{m}$)、中型MH($250\sim 400\ \mu\text{m}$)和大型MH($>400\ \mu\text{m}$)的非手术闭合率分别为47%、24%和6%,只有31%的患者在接受Ocriplasmin治疗后必须接受PPV治疗^[36]。因此,笔者认为Ocriplasmin在小型IMH伴VMT的患者中是值得推荐,因为它不仅具有较低的风险效益比,还可以避免PPV相关的并发症,尤其适合对视网膜组织损伤的敏感性较高的青光眼和糖尿病患者。考虑到Ocriplasmin临床应用时间较短,药物上市后监测存在较大的局限性,应注意其安全性和可能的视网膜毒性作用机制的问题,加强随访。

4.2 玻璃体切除术

1991年,第一批接受PPV治疗IFTMH的患者(共52人),通过去除玻璃体解除了黄斑区前后方向的牵引力,玻璃体腔填充气体以隔离视网膜并促进RPE细胞的泵作用,术后58%(30/52)的眼睛裂孔成功闭合,73%(22/30)的眼睛在裂孔成功闭合的情况下实现了至少2条线的视觉改善。随着对IMH发病机制研究的深入,ILM在裂孔中的作用被日益重视。Eckardt等^[37]于1997年引入了ILM剥离术,使用专门设计的镊子去除孔周围直径约3~4个视盘直径的ILM圆形区域。通过剥除ILM解除了裂孔边缘残留的切向牵引力,并增加了视网膜弹性,最终刺激胶质的愈合反应。术后92%(36/39)的眼睛观察到裂孔完全闭合,77%(28/36)的眼睛在裂孔成功闭合的情况下实现了至少2条线的视觉改善。一项荟萃分析结果表明,术中未行ILM剥离的患者术后裂孔的重新开放率为7.12%,而术中剥离ILM的患者术后裂孔的重新开放率为1.18%^[38]。

自1971年Machemer等首次报道了17G的三通道PPV以来,PPV在眼底外科的应用已有将近50年的历史,随着25G、23G以及27G玻璃体切除系统的

面世以及术中OCT的使用,眼底手术已经进入了微创时代,但在机械性去除ILM过程中,仍然不可避免地会牵拉视网膜造成Müller细胞和神经纤维层的损伤,引起视力下降和中心旁盲点,这在青光眼、糖尿病患者中可能更加明显^[39]。因此,关于是否常规行内界膜剥除仍未存在争议。内界膜作为RNFL与玻璃体之间的过渡区域,具有重要的解剖和生理功能,有研究者提出ILM可能是继两种形式的血-视网膜屏障之后的第三个视网膜屏障,认为只有在去除ILM的好处大于失去这种天然屏障的风险的情况下,才可以谨慎、有限地剥离ILM。理论上,当预计清除视网膜上的玻璃体不能使裂孔闭合时,才考虑对存在切向牵引ILM行剥离术,但现在仍无法量化玻璃体黄斑界面处的牵引力^[40]。Modi等^[41]发现,内界膜剥除范围3 mm时在视功能提高和视网膜神经纤维层保留方面优于5 mm。大量研究表明,剥除ILM的IFTMH患者与保留ILM的IFTMH患者术后在远期视力上没有明显差异,但ILM剥除可以获得更高的解剖成功;对于孔径 $<400\ \mu\text{m}$ 的IFTMH,ILM剥除减少了额外手术干预的需要,因此建议使用ILM剥离治疗2~4期的IMH患者^[42]。

对于大直径($>650\ \mu\text{m}$)、复发性(手术后裂孔关闭,4周后裂孔再次开放)、难治性(手术后裂孔处仍处于开放状态)IFTMH的手术治疗仍然是一个具有挑战性和争议性的话题^[43],常规行玻璃体切割联合内界膜剥除术效果欠佳。在过去的十多年中,倒置ILM皮瓣技术获得了越来越多的普及和科学支持^[44-45],ILM皮瓣可以桥接裂孔、填充间隙、充当支架并调节Müller细胞迁移和增殖,进一步提高了IMH手术成功率。自体ILM游离皮瓣移植、自体神经感觉视网膜瓣移植、晶状体囊瓣移植、人类羊膜移植、黄斑裂孔水分分离术、自体富血小板血浆等已在临床上得到应用^[46-51]。由于缺乏随机对照试验和/或大型前瞻性比较研究,不同技术之间的难以直接比较,关于对于哪种技术能保证最佳的手术效果,全球尚未达成共识^[52]。

5 展望

随着医疗技术的进步以及对IMH发病机制研究的不断深入,IMH的分类在不断更新和细化,治疗方法也在不断改进和创新。但是对于大孔径IMH的手术方式、剥除内界膜对视网膜功能的远期影响等方面仍存在争议。尽管手术后裂孔闭合,但患者仍存在不同程度的视物变形或暗点,术后视网膜层间结构紊乱及视觉质量改善的问题仍需进一步研究和探讨。

参考文献:

- [1] SCHUSTER A K, KLUCK A K, KORB C A, et al. Characteristics and pathologies of the vitreo-macular interface-results from the Gutenberg Health Study [J]. *Acta Ophthalmol*, 2020, 98(3): e273-e281.
- [2] MEUER S M, MYERS C E, KLEIN B E, et al. The epidemiology of vitreoretinal interface abnormalities as detected by spectral-domain optical coherence tomography: The beaver dam eye study [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(4): 787-795.
- [3] CHO S C, PARK S J, BYUN S J, et al. Five-year nationwide incidence of macular hole requiring surgery in Korea [J]. *Br J Ophthalmol*, 2019, 103(11): 1619-1623.
- [4] SPITZER M S, JANUSCHOWSKI K. Aging and age-related changes of the vitreous body [J]. *Ophthalmologe*, 2015, 112(7): 552, 554-558.
- [5] TSUKAHARA M, MORI K, GEHLBACH P L, et al. Posterior vitreous detachment as observed by wide-angle OCT imaging [J]. *Ophthalmology*, 2018, 125(9): 1372-1383.
- [6] DUKER J S, KAISER P K, 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.
- [7] ITO Y, TAKATSUDO Y, GEHLBACH P L, et al. Mechanistic insights into the pathogenesis of proliferative and nonproliferative vitreomacular traction [J]. *Am J Ophthalmol*, 2022, 238: 1-9.
- [8] GANDORFER A, SCHELER R, HARITOGLOU C, et al. Pathology of the macular hole rim in flat-mounted internal limiting membrane specimens [J]. *Retina*, 2009, 29(8): 1097-1105.
- [9] BOTTÓS J, ELIZALDE J, RODRIGUES E B, et al. Classifications of vitreomacular traction syndrome: Diameter vs morphology [J]. *Eye (Lond)*, 2014, 28(9): 1107-1112.
- [10] SEBAG J. Anomalous posterior vitreous detachment: A unifying concept in vitreo-retinal disease[J]. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2004, 242: 690-698.
- [11] SEBAG J, GUPTA P, ROSEN R R, et al. Macular holes and macular pucker: The role of vitreoschisis as imaged by optical coherence tomography/scanning laser ophthalmoscopy [J]. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 2007, 105: 121-129; discussion 129-131.
- [12] 刘夕瑶. 黄斑前膜及特发性黄斑裂孔内界膜的组织病理学研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2012.
- [13] 吕骄, 赵培泉, 徐格致, 等. 病理性近视黄斑裂孔患者黄斑区视网膜前膜的组织学观察 [J]. *中华眼底病杂志*, 2009, 25(5): 333-336.
- [14] BU S C, KUIJER R, VAN DER WOUPE R J, et al. Glial cells and collagens in epiretinal membranes associated with idiopathic macular holes [J]. *Retina*, 2014, 34(5): 897-906.
- [15] KWOK A K, LAI T Y, WONG V W. Idiopathic macular hole surgery in Chinese patients: A randomised study to compare indocyanine green-assisted internal limiting membrane peeling with no internal limiting membrane peeling [J]. *Hong Kong Med J*, 2005, 11(4): 259-266.
- [16] TORNAMBE P E. Macular hole genesis: The hydration theory [J]. *Retina*, 2003, 23(3): 421-424.
- [17] GENTILE R C, LANDA G, PONS M E, et al. Macular hole formation, progression, and surgical repair: Case series of serial optical coherence tomography and time lapse morphing video study [J]. *BMC Ophthalmol*, 2010, 10: 24.
- [18] HENRICH P B, MONNIER C A, HALFTER W, et al. Nanoscale topographic and biomechanical studies of the human internal limiting membrane [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(6): 2561-2570.
- [19] BRINGMANN A, PANNICKE T, GROSCHE J, et al. Müller cells in the healthy and diseased retina [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2006, 25(4): 397-424.
- [20] GASS J D. Müller cell cone, an overlooked part of the anatomy of the fovea centralis: Hypotheses concerning its role in the pathogenesis of macular hole and foveomacular retinoschisis [J]. *Arch Ophthalmol*, 1999, 117(6): 821-823.
- [21] CHUNG H, BYEON S H. New insights into the pathoanatomy of macular holes based on features of optical coherence tomography [J]. *Surv Ophthalmol*, 2017, 62(4): 506-521.
- [22] MING J, QIN R. Trends in research related to ophthalmic microperimetry from 1992 to 2022: A bibliometric analysis and knowledge graph study [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 1024336.
- [23] OKAMOTO F, OKAMOTO Y, FUKUDA S, et al. Vision-related quality of life and visual function after vitrectomy for various vitreoretinal disorders [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(2): 744-751.
- [24] AYHAN I, DOYLE E, ZANKER J. Measuring image distortions arising from age-related macular degeneration: An Iterative Amsler Grid (IAG) [J]. *MedComm (2020)*, 2022, 3(1): e107.
- [25] STEEL D H, DOWNEY L, GREINER K, et al. The design and validation of an optical coherence tomography-based classification system for focal vitreomacular traction [J]. *Eye (Lond)*, 2016, 30(2): 314-324; quiz 25.
- [26] WEI W, SHAO L. Attach importance to choroidal research with enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography[J]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*, 2014, 50(6): 401-405.
- [27] REGATIERI C V, BRANCHINI L, FUJIMOTO J G, et al. Choroidal imaging using spectral-domain optical coherence tomography [J]. *Retina*, 2012, 32(5): 865-876.
- [28] ZENG J, LI J, LIU R, et al. Choroidal thickness in both

- eyes of patients with unilateral idiopathic macular hole [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(11): 2328-2333.
- [29] BORRELLI E, SARRAF D, FREUND K B, et al. OCT angiography and evaluation of the choroid and choroidal vascular disorders [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2018, 67: 30-55.
- [30] ZHOU N, HAN X, DING E, et al. Choroidal thickness changes and choriocapillary circulation analysis in macular holes using optical coherence tomography angiography [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(12): 12367-12373.
- [31] 王奇骅, 陶继伟, 林晶晶, 等. 手术中光相干断层扫描在黄斑疾病玻璃体切割联合内界膜剥除手术中的应用 [J]. *中华眼底病杂志*, 2019, 35(1): 4.
- [32] GATTOUSSI S, BUITENDIJK G H S, PETO T, et al. The European Eye Epidemiology spectral-domain optical coherence tomography classification of macular diseases for epidemiological studies [J]. *Acta Ophthalmol*, 2019, 97(4): 364-371.
- [33] CH' NG S W, 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.
- [34] HONG J, DENG S X, XU J. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(21): 2053; author reply 4.
- [35] SCHNEIDER E W, JOHNSON M W. Emerging nonsurgical methods for the treatment of vitreomacular adhesion: A review [J]. *Clin Ophthalmol*, 2011, 5: 1151-1165.
- [36] ZHANG W F, ZHAO X Y, MENG L H, et al. The efficacy and safety of ocriplasmin for patients with vitreous macular traction [J]. *Acta Ophthalmol*, 2022, 100(1): e304-e313.
- [37] ECKARDT C, ECKARDT U, GROOS S, et al. Entfernung der Membrana limitans interna bei Makulalöchern Klinische und morphologische Befunde [J]. *Der Ophthalmologe*, 1997, 94: 545-551.
- [38] RAHIMY E, MCCANNEL C A. Impact of internal limiting membrane peeling on macular hole reopening: A systematic review and meta-analysis [J]. *Retina*, 2016, 36(4): 679-687.
- [39] MORESCALCHI F, COSTAGLIOLA C, GAMBICORTI E, et al. Controversies over the role of internal limiting membrane peeling during vitrectomy in macular hole surgery [J]. *Surv Ophthalmol*, 2017, 62(1): 58-69.
- [40] CHAWLA R, TRIPATHY K, TEMKAR S, et al. Internal limiting membrane: The innermost retinal barrier [J]. *Med Hypotheses*, 2017, 98: 60-62.
- [41] MODI A, GIRIDHAR A, GOPALAKRISHNAN M. Spectral domain optical coherence tomography-based microstructural analysis of retinal architecture post internal limiting membrane peeling for surgery of idiopathic macular hole repair[J]. *Retina*, 2017, 37(2): 291-298.
- [42] SPITERI CORNISH K, LOIS N, SCOTT N W, et al. Vitrectomy with internal limiting membrane peeling versus no peeling for idiopathic full-thickness macular hole [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(3): 649-655.
- [43] ABBEY A M, VAN LAERE L, SHAH A R, et al. Recurrent macular holes in the era of small-gauge vitrectomy: A review of incidence, risk factors, and outcomes[J]. *Retina*, 2017, 37(5): 921-924.
- [44] 杨娟, 杜磊, 邢怡桥. 内界膜瓣在难治性黄斑裂孔手术中的应用进展 [J]. *国际眼科杂志*, 2022, 22(4): 601-604.
- [45] CHEN G, TZEKOV R, JIANG F, et al. Inverted ILM flap technique versus conventional ILM peeling for idiopathic large macular holes: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *PLoS One*, 2020, 15(7): e0236431.
- [46] 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.
- [47] CHANG Y C, LIU P K, KAO T E, et al. Management of refractory large macular hole with autologous neurosensory retinal free flap transplantation [J]. *Retina*, 2020, 40(11): 2134-2139.
- [48] PENG J, CHEN C, ZHANG L, et al. Lens capsular flap transplantation as primary treatment for closure of large macular holes [J]. *Retina*, 2022, 42(2): 306-312.
- [49] KHAQAN H A, SAHYOUN J Y, HAIDER M A, et al. Amniotic membrane graft for the treatment of large refractory macular hole [J]. *Retina*, 2022, 42(8): 1479-1483.
- [50] FELFELI T, MANDELCORN E D. Surgical technique for the treatment of persistent, chronic, and large macular holes [J]. *Retina*, 2019, 39(4): 743-752.
- [51] SHPAK A A, SHKVORCHENKO D O, KRUPINA E A. Surgical treatment of macular holes with and without the use of autologous platelet-rich plasma [J]. *Int Ophthalmol*, 2021, 41(3): 1043-1052.
- [52] ROMANO M R, ROSSI T, BORGIA A, et al. Management of refractory and recurrent macular holes: A comprehensive review [J]. *Surv Ophthalmol*, 2022, 67(4): 908-931.