

## 内界膜的组织病理学研究进展

冯姝颖<sup>1</sup> 综述 解正高<sup>2</sup> 审校

<sup>1</sup>扬州大学附属苏北人民医院眼科,扬州 225001;<sup>2</sup>南京大学医学院附属鼓楼医院眼科,南京 210008

冯姝颖现在江苏大学附属人民医院眼科

通信作者:解正高,Email:zgxie87@163.com

**【摘要】** 内界膜位于视网膜-玻璃体交界面,由 Müller 细胞的基底膜组成。近年来,玻璃体切除术联合内界膜剥除术广泛应用于多种累及黄斑部的手术中,虽然其临床有效性和安全性得到了证实,但缺少必要的组织学依据,同时,大量研究显示,在各不同疾病的发展过程中,内界膜造成的影响也不尽相同。目前的研究发现,炎症细胞、胶质细胞、玻璃体细胞的增生使视网膜玻璃体界面出现生理功能紊乱,而内界膜本身也可成为肌成纤维细胞增生的支架,这些都将导致黄斑疾病的发生。本文从糖尿病视网膜病变、特发性黄斑裂孔和特发性黄斑前膜这 3 种疾病中的内界膜组织学研究作一综述,以帮助更好地认识病理状态下的内界膜,从超微结构方面证实内界膜剥除的安全性及必要性。

**【关键词】** 视网膜疾病; 内界膜; 超微结构; 组织病理学

**基金项目:** 江苏省研究生科研与实践创新计划项目 (XSJCX19\_115)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20190620-00270

### Advance in the histopathological research of internal limiting membrane

Feng Shuying, Xie Zhenggao

<sup>1</sup>Northern Jiangsu People's Hospital Affiliated to Yangzhou University, Yangzhou 225001, China; <sup>2</sup>Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China

Feng Shuying is now working at Department of Ophthalmology, the People's Hospital Affiliated to Jiangsu University

Corresponding author: Xie Zhenggao, Email: zgxie87@163.com

**【Abstract】** The internal limiting membrane located at vitreoretinal interface is formed by the contiguous basement membranes of Müller cells. Nowadays, vitrectomy combined with internal limiting membrane peeling has been widely used in many operations involving macular area. Although its clinical efficacy and safety have been demonstrated, it lacks the necessary histological support. At the same time, many studies have shown that the internal limiting membrane plays different roles in the occurrence of different diseases. Current studies have found that the proliferation of inflammatory cells, glial cells and vitreous cells leads to the physiological dysfunction of the vitreoretinal interface, and the internal limiting membrane can also become a scaffold for the proliferation of myofibroblasts, which will lead to the occurrence of macular diseases. This article reviewed the histological research of internal limiting membrane in terms of diabetic retinopathy, idiopathic macular hole and idiopathic macular epiretinal membrane, hoping to better understand the internal limiting membrane under pathological conditions and to confirm the safety and necessity of internal limiting membrane peeling from ultrastructure.

**【Key words】** Retinal disease; Internal limiting membrane; Ultrastructure; Histopathology

**Fund program:** Postgraduate Research & Practice Innovation Program of Jiangsu Province (XSJCX19\_115)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20190620-00270

内界膜位于视网膜-玻璃体交界面,由 Müller 细胞的基底膜组成,它的玻璃体面往往是光滑的,而视网膜面是不规则的,填补了视网膜胶质细胞产生的不规则空隙<sup>[1]</sup>。人类内界膜的厚度在 10 岁之后开始趋于稳定,并在接下来的几十年内保持不变,其中以黄斑区最厚<sup>[2]</sup>。经睫状体平坦部玻璃体切除术

(pars plana vitrectomy, PPV)联合内界膜剥除术广泛应用于糖尿病黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME)、黄斑裂孔 (macular hole, MH)、黄斑前膜 (macular epiretinal membrane, MEM)等多种黄斑部病变的手术中<sup>[3-8]</sup>。多个临床研究证实,PPV 联合内界膜剥除术可以显著提高患者术后视力、减轻顽固

性 DME、预防 DME、MH 和 MEM 的复发、恢复黄斑部正常的解剖结构及功能<sup>[9-12]</sup>。与此同时,有研究者认为,剥除内界膜时所用染料的毒性及手术造成的 Müller 细胞结构改变,均可能影响术后视功能<sup>[13-16]</sup>。有研究者认为,剥除内界膜并未对患者预后产生特别有益的影响,不应作为常规术式,而应谨慎选择<sup>[17-18]</sup>。总之,内界膜剥除的安全性及必要性仍需要进一步的探究。

## 1 正常人眼内界膜的组织结构

内界膜是基底膜的一种,基底膜中存在着大量蛋白聚糖的黏多糖。蛋白聚糖是糖基化的蛋白,其黏多糖侧链带有大量的负电荷,可引起大量固有的水滞留<sup>[19]</sup>。内界膜的主要成分是水,蛋白组学分析提示,内界膜中最主要的蛋白质是 IV 型胶原蛋白,最主要的层粘连蛋白是层粘连蛋白 521,最主要的蛋白聚糖是串珠素、聚集蛋白和 XVIII 型胶原蛋白<sup>[20]</sup>。随着年龄的增长,内界膜的分子组成和结构有所改变,其 IV 型胶原蛋白不断增加而层粘连蛋白不断减少;原子力显微镜下观察发现,内界膜的硬度增加,透射电子显微镜(transmission electron microscope, TEM)下观察发现,内界膜的厚度也在增加<sup>[21]</sup>。

## 2 病理状态下内界膜的组织结构

### 2.1 糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病导致的视网膜微血管损害所引起的一系列典型病变,是一种危害视力甚至致盲的慢性进行性疾病<sup>[22]</sup>。多项研究表明,DR 患者的内界膜厚度约为无 DR 的其他黄斑病变患者(包括 MH、MEM、视网膜静脉阻塞等)的 2 倍<sup>[23-26]</sup>。内界膜厚度增加和 DR 黄斑病变的发生有一定关联,但造成内界膜厚度增加的原因仍存在争议。在 DR 患者内界膜中,Kohno 等<sup>[27]</sup>研究发现纤连蛋白和层粘连蛋白增多,Ljubimov 等<sup>[28]</sup>研究发现纤连蛋白和 I、III、IV、V 型胶原蛋白增多,Matsunaga 等<sup>[23]</sup>研究发现硫酸乙酰肝素蛋白多糖(heparan sulfate proteoglycan, HSPG)增多。HSPG 与 IV 型胶原蛋白、层粘连蛋白、肌动蛋白和纤连蛋白是基底膜的主要成分<sup>[29]</sup>。Matsunaga 等<sup>[23]</sup>认为,HSPG 等细胞外基质的增加,造成了内界膜厚度增加及视网膜-玻璃体界面水运动的失衡,最终导致了 DR 的黄斑病变。Tamura 等<sup>[24]</sup>发现 DR 的内界膜内表面附着了大量的细胞成分,特别是多种炎性细胞,同时免疫组织化学的结果提示胶质细胞和巨噬细胞的存在,推测 PPV 联合内界膜剥除术可以剥除病态的内界膜和其上附着的炎性细胞,有利于 DME 的消退,减少 DME 复发的可能。而 Kanavi 等<sup>[25]</sup>发现,DR 的内界膜上巨噬细胞抗体 CD<sub>68</sub> 呈低表达,而胶质细胞抗体胶质纤维酸性蛋白、神经细胞抗体神经元特异性烯醇酶(neuron specific enolase, NSE)、肌成纤维细胞抗体  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白(alpha smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)呈高表达,推测炎症可能只在 DME 的早期有一定作用。有研究显示内界膜上存在细胞碎片和 Müller 细胞终板<sup>[30-31]</sup>;结合内界膜中 NSE<sup>+</sup>细胞的存在,推测内界膜剥除术包括染色剂的应用可能对视网膜造成了一定损伤。肌成纤维细胞是玻璃体黄斑

牵拉综合征患者术中取出的视网膜前膜中主要的细胞,它能够在玻璃体黄斑界面产生切线方向的牵引力<sup>[32]</sup>;胶质细胞本身不会产生收缩力,但是它提供了一个可以使其他细胞在上面增生和收缩的支架,最终产生了切向牵引力<sup>[33]</sup>。肌成纤维细胞和胶质细胞的增多,可能参与了 DME 的形成。同时,相比于视网膜中央静脉阻塞一过性缺血和高浓度细胞毒性副产物造成的内界膜上相关细胞缺失,DME 慢性持续性的缺血导致了由胶原纤维细胞和肌成纤维细胞占主导的增生性改变,与活化的 Müller 细胞共同造成了内界膜的增厚<sup>[25]</sup>。To 等<sup>[26]</sup>研究发现,DR 患者内界膜中,IV 型胶原蛋白和蛋白聚糖增多,同时出现了原本没有的纤连蛋白和肌成纤维蛋白,形成了一个慢性的炎症或纤维化的过程,通过影响内界膜的蛋白合成导致其增厚,同时导致了细胞外基质的增多;推测由于 DR 患者内界膜上蛋白密度升高及 XVIII 型胶原蛋白或串珠素的糖基化缺失,导致了内界膜水分减少,内界膜脆性增高,更易断裂。

总的来说,大多数人认为,炎症细胞和内界膜原本的蛋白成分、细胞外基质都参与了 DR 的黄斑病变中,其中,炎症细胞的存在和内界膜增厚导致了视网膜玻璃体界面生理功能的紊乱,造成了顽固性 DME。因此,虽然内界膜剥除会对视网膜造成一定损伤,但其对于减少 DME 的发生和复发有积极意义,对于严重的 DME,内界膜剥除是必要的。

### 2.2 特发性黄斑裂孔

MH 是指黄斑部的视网膜神经上皮层局限性全层缺损,其中最常见的是特发性黄斑裂孔(idiopathic macular hole, IMH)。随着病情进展,裂孔会持续扩大,对患者视力造成严重损害。玻璃体视网膜切线方向的牵拉是形成 MH 的主要原因<sup>[34]</sup>。

石璇等<sup>[35]</sup>研究发现,TEM 下 IMH 的内界膜标本与尸体眼的内界膜标本结构类似,是一层连续均质的纤维状结构并且交织成致密的网状,其上附有玻璃体胶原纤维,标本中未见细胞结构和视网膜神经上皮层的成分,故推测内界膜是细胞增生的支架,剥除时也将其上少量玻璃体皮质及增生细胞去除,可松解玻璃体对黄斑切线上的牵拉,抑制细胞在视网膜表面的再增生,从而有助于 MH 的闭合。张丽等<sup>[36]</sup>也发现在部分内界膜标本的玻璃体面上不同程度地附着了玻璃体纤维及条索结构,但未见到细胞结构,故认为即使是临床确认了完全的玻璃体后脱离(posterior vitreous detachment, PVD),仍会有玻璃体纤维粘附在内界膜上。Schumann 等<sup>[37]</sup>的大样本研究发现,超过 40% 的内界膜标本上不存在任何细胞或胶原,而其他标本上或多或少地存在纤维细胞增生和原始玻璃体胶原(native vitreous collagen, NVC),纤维增生的严重程度与 NVC 的存在和病情进展相关。在完全 PVD 的 IMH 患者中,NVC 的发生率大于不完全 PVD 的患者。完全 PVD 患者发生纤维增生的可能更小,纤维增生会成为玻璃体视网膜界面牵拉力的支架,导致 MH 的扩大,因此未剥除内界膜的 MH 患者术后复发的可能性更大。随后,Schumann 等<sup>[38]</sup>采用了铺片技术,发现了内界膜组织中一些可能曾被遗漏的小细胞团块;通过 TEM 发现在内界膜的视网膜一侧有肌成纤维样细胞和原始的玻璃体胶原纤维;扫描电子显微镜和间接免疫荧光染色提示存在胶质细胞和玻璃体细胞;

免疫细胞化学检测提示,视网膜前细胞共表达了星形胶质细胞及 CD<sub>45</sub>、CD<sub>64</sub> 等玻璃体细胞标志物。该研究中,所有的 II 期 MH 均可见细胞增生,故推测星形胶质细胞等可能从视网膜一侧增生并迁移到玻璃体一侧,引起切向牵引力<sup>[38]</sup>。最近, Faria 等<sup>[39]</sup>也发现内界膜标本上存在星形胶质细胞;将取出的内界膜标本孵化 20 min 后,发现内界膜玻璃体面相接触,产生了增生性纤维物质,与胶原微纤维形态类似;最终认为,保留部分内界膜更利于 MH 的恢复。彭娟等<sup>[40]</sup>研究发现,IMH 的内界膜主要由胶质细胞组成,但也有 CD<sub>44</sub>、CD<sub>45</sub> 阳性细胞存在。CD<sub>44</sub> 作为黏附分子可能参与加速细胞移行、促进细胞与细胞外基质结合发挥作用,CD<sub>45</sub> 则证明在 IMH 形成过程中,可能有细胞免疫机制的参与。

总的来说,IMH 的发生中,玻璃体细胞的增生、玻璃体和视网膜的紧密粘连、玻璃体视网膜切线方向的牵拉可能是疾病进展的主要原因。PPV 联合内界膜剥除手术可以松解这种机械牵拉的力,从而防止 MH 的复发,同时,保留中心凹处的内界膜可能更有助于 MH 的闭合,这可能也是内界膜翻转覆盖术等新型手术方式的组织学依据。

### 2.3 特发性黄斑前膜

MEM 是指黄斑及其附近视网膜表面的非血管性纤维膜,该膜的收缩可以引起黄斑区视网膜的解剖结构紊乱和视力下降<sup>[41]</sup>。根据其发病原因,可分为特发性和继发性,其中 80% 的 MEM 为特发性黄斑前膜 (idiopathic macular epiretinal membrane, iMEM)<sup>[42]</sup>。

有研究发现,iMEM 术中撕除的内界膜组织中,主要为胶质细胞,并包含玻璃体细胞、视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞、类巨噬细胞、成纤维细胞和肌成纤维细胞等多种细胞,且常残留有前膜组织<sup>[43-46]</sup>。Schumann 等<sup>[43]</sup>使用光电关联显微镜,发现内界膜中存在 CD<sub>45</sub> 阳性细胞,具有和玻璃体细胞相似的超微结构,且被肌成纤维细胞形成的多层胶原纤维束覆盖,大部分位于 NVC 上;同时,内界膜标本有波形蛋白和  $\alpha$ -SMA 表达,提示成纤维细胞和肌成纤维细胞也参与了 iMEM 的形成。Smiddy 等<sup>[44]</sup>的大样本研究中发现,iMEM 的内界膜标本中以 RPE 细胞为主,同时在部分标本中,能观察到纤维星形胶质细胞、纤维细胞和肌成纤维细胞。Kampik 等<sup>[45]</sup>研究发现,iMEM 仅由胶质细胞构成,其他细胞仅是附着于其上,而继发性 MEM 则由多种细胞成分构成;MEM 标本上的纤维样细胞和类巨噬细胞来源于玻璃体细胞,玻璃体细胞在玻璃体腔内迁移增生,产生胶原纤维并成为膜增生的支架。Beyazyildiz 等<sup>[46]</sup>发现,80% 的内界膜标本上残留着 MEM 组织,由互相垂直交织的多层胶原纤维构成,包含成纤维细胞、胶质细胞和细胞碎片,内界膜标本视网膜一侧的细胞碎片可能提示有 Müller 细胞或视网膜神经纤维的损伤,推测剥除 MEM 后残留在内界膜上的成纤维细胞和纤维结构可能是 MEM 复发的原因。Hirata 等<sup>[47]</sup>使用聚焦离子束/扫描电子显微镜发现,相较于 IMH, iMEM 的内界膜标本上存在较多的细胞碎片,可能和机械损伤相关,也有可能是增生的细胞外基质,但均会对视网膜造成大的损伤。

MEM 与内界膜粘连紧密,故行 MEM 剥除时无法将之完全分离,而且可能会对视网膜造成更严重的损伤。综上所述,胶质细胞在 iMEM 的形成中起了主要作用,但玻璃体细胞和 RPE 细胞的作用还需要进一步讨论。虽然内界膜剥除对视网膜造成了一定程度的损伤,但残留在内界膜上的 MEM 成分,可能会导致 MEM 复发,而内界膜本身也可成为肌成纤维细胞增生的支架,因此, MEM 联合内界膜剥除在一般情况下是必要的。

### 3 展望

自内界膜剥除术出现以来,对病理状态下的内界膜的研究从未停止。过去因为技术水平的限制,只能进行简单的 TEM 和免疫组织化学方面的研究,但近年来,随着原子力显微镜、光电关联显微镜等技术的成熟,内界膜的组织病理的研究不断深入。DR、IMH 和 iMEM 的病理生理过程各不相同,而内界膜或多或少地参与了其中,未来仍需要如 CD<sub>45</sub>、CD<sub>68</sub>、 $\alpha$ -SMA 等更多免疫标志和更大样本的分析,研究内界膜如何参与黄斑疾病细胞的移行、炎症、增生等病理过程。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Sebag J. Anatomy and pathology of the vitreo-retinal interface [J]. Eye (Lond), 1992, 6 (Pt 6): 541-552. DOI: 10. 1038/eye. 1992. 119.
- [2] Heegaard S. Morphology of the vitreoretinal border region [J]. Acta Ophthalmol Scand Suppl, 1997, (222): 1-31.
- [3] Patel JI, Hykin PG, Schadt M, et al. Pars plana vitrectomy with and without peeling of the inner limiting membrane for diabetic macular edema [J]. Retina, 2006, 26 (1): 5-13. DOI: 10. 1097/00006982-200601000-00002.
- [4] Hu XY, Liu H, Wang LN, et al. Efficacy and safety of vitrectomy with internal limiting membrane peeling for diabetic macular edema: a meta-analysis [J]. Int J Ophthalmol, 2018, 11 (11): 1848-1855. DOI: 10. 18240/ijo. 2018. 11. 18.
- [5] 唐仕波, 李加青, 黄素英, 等. 视网膜内界膜剥除对特发性黄斑裂孔患者术后裂孔愈合的影响 [J]. 中华眼科杂志, 2002, 38 (11): 663-666. DOI: 10. 3760/j. issn: 0412-4081. 2002. 11. 008. Tang SB, Li JQ, Huang SY, et al. The effect of internal limiting membrane removal on healing of idiopathic macular hole [J]. Chin J Ophthalmol, 2002, 38 (11): 663-666. DOI: 10. 3760/j. issn: 0412-4081. 2002. 11. 008.
- [6] Spiteri Cornish K, Lois N, Scott NW, et al. Vitrectomy with internal limiting membrane peeling versus no peeling for idiopathic full-thickness macular hole [J]. Ophthalmology, 2014, 121 (3): 649-655. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2013. 10. 020.
- [7] DeNovelli FJ, Goldbaum M, Monteiro M, et al. Recurrence rate and need for reoperation after surgery with or without internal limiting membrane removal for the treatment of the epiretinal membrane [J/OL]. Int J Retina Vitreous, 2017, 3: 48 [2022-11-04]. http://www. ncbi. nlm. nih. gov/pubmed/29238614. DOI: 10. 1186/s40942-017-0101-z.
- [8] 杨小琴, 李拓. 玻璃体切割联合双层膜剥除治疗特发性黄斑前膜 [J]. 国际眼科杂志, 2018, 18 (11): 2011-2015. DOI: 10. 3980/j. issn. 1672-5123. 2018. 11. 15. Yang XQ, Li T. Vitrectomy combine with double membranes peeling for idiopathic epiretinal membrane [J]. Int Eye Sci, 2018, 18 (11): 2011-2015. DOI: 10. 3980/j. issn. 1672-5123. 2018. 11. 15.
- [9] Brooks HL Jr. Macular hole surgery with and without internal limiting membrane peeling [J]. Ophthalmology, 2000, 107 (10): 1939-1948; discussion 1948-1949. DOI: 10. 1016/s0161-6420(00)00331-6.
- [10] Avci R, Kaderli B, Avci B, et al. Pars plana vitrectomy and removal of the internal limiting membrane in the treatment of chronic macular oedema [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2004, 242 (10): 845-852. DOI: 10. 1007/s00417-004-0939-2.
- [11] Dehghan MH, Salehipour M, Naghib J, et al. Pars plana vitrectomy with

- internal limiting membrane peeling for refractory diffuse diabetic macular edema[J]. *J Ophthalmic Vis Res*, 2010, 5(3): 162-167.
- [12] Schechet SA, DeVience E, Thompson JT. The effect of internal limiting membrane peeling on idiopathic epiretinal membrane surgery, with a review of the literature[J]. *Retina*, 2017, 37(5): 873-880. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001263.
- [13] Uemura A, Kanda S, Sakamoto Y, et al. Visual field defects after uneventful vitrectomy for epiretinal membranes with indocyanine green-assisted internal limiting membrane peeling[J]. *Am J Ophthalmol*, 2003, 136(2): 252-257. DOI: 10.1016/s0002-9394(03)00157-0.
- [14] Sheu SJ, Chen JL, Bee YS, et al. Differential autophagic effects of vital dyes in retinal pigment epithelial ARPE-19 and photoreceptor 661W cells[J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0174736 [2022-11-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28358857>. DOI: 10.1371/journal.pone.0174736.
- [15] 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.
- [16] Ripandelli G, Scarinci F, Piaggi P, et al. Macular pucker: to peel or not to peel the internal limiting membrane? A microperimetric response[J]. *Retina*, 2015, 35(3): 498-507. DOI: 10.1097/IAE.00000000000000330.
- [17] Rinaldi M, dell'Omo R, Morescalchi F, et al. ILM peeling in nontractional diabetic macular edema: review and meta-analysis[J]. *Int Ophthalmol*, 2018, 38(6): 2709-2714. DOI: 10.1007/s10792-017-0761-6.
- [18] Diaz-Valverde A, Wu L. To peel or not to peel the internal limiting membrane in idiopathic epiretinal membranes[J]. *Retina*, 2018, 38 Suppl 1: S5-S11. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001906.
- [19] Sebag J. *Vitreous in health and disease* [M]. New York: Springer, 2014: 168.
- [20] Uechi G, Sun Z, Schreiber EM, et al. Proteomic view of basement membranes from human retinal blood vessels, inner limiting membranes, and lens capsules[J]. *J Proteome Res*, 2014, 13(8): 3693-3705. DOI: 10.1021/pr5002065.
- [21] Candiello J, Cole GJ, Halfter W. Age-dependent changes in the structure, composition and biophysical properties of a human basement membrane[J]. *Matrix Biol*, 2010, 29(5): 402-410. DOI: 10.1016/j.matbio.2010.03.004.
- [22] 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年)[J]. *中华眼科杂志*, 2014, 50(11): 851-865. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2014.11.014.
- [23] Matsunaga N, Ozeki H, Hirabayashi Y, et al. Histopathologic evaluation of the internal limiting membrane surgically excised from eyes with diabetic maculopathy[J]. *Retina*, 2005, 25(3): 311-316. DOI: 10.1097/00006982-200504000-00010.
- [24] Tamura K, Yokoyama T, Ebihara N, et al. Histopathologic analysis of the internal limiting membrane surgically peeled from eyes with diffuse diabetic macular edema[J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2012, 56(3): 280-287. DOI: 10.1007/s10384-012-0130-y.
- [25] Rezaei Kanavi M, Soheilian M. Histopathologic and electron microscopic features of internal limiting membranes in maculopathies of various etiologies[J]. *J Ophthalmic Vis Res*, 2014, 9(2): 215-222.
- [26] To M, Goz A, Camenzind L, et al. Diabetes-induced morphological, biomechanical, and compositional changes in ocular basement membranes[J]. *Exp Eye Res*, 2013, 116: 298-307. DOI: 10.1016/j.exer.2013.09.011.
- [27] Kohno T, Sorgente N, Goodnight R, et al. Alterations in the distribution of fibronectin and laminin in the diabetic human eye[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1987, 28(3): 515-521.
- [28] Ljubimov AV, Burgeson RE, Butkowski RJ, et al. Basement membrane abnormalities in human eyes with diabetic retinopathy[J]. *J Histochem Cytochem*, 1996, 44(12): 1469-1479. DOI: 10.1177/44.12.8985139.
- [29] Leblond CP, Inoue S. Structure, composition, and assembly of basement membrane[J]. *Am J Anat*, 1989, 185(4): 367-390. DOI: 10.1002/aja.1001850403.
- [30] Gandorfer A, Haritoglou C, Gass CA, et al. Indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane may cause retinal damage[J]. *Am J Ophthalmol*, 2001, 132(3): 431-433. DOI: 10.1016/s0002-9394(01)01087-x.
- [31] Schumann RG, Gandorfer A, Priglinger SG, et al. Vital dyes for macular surgery: a comparative electron microscopy study of the internal limiting membrane[J]. *Retina*, 2009, 29(5): 669-676. DOI: 10.1097/IAE.0b013e318196b1c8.
- [32] Gandorfer A, Rohleder M, Kampik A. Epiretinal pathology of vitreomacular traction syndrome[J]. *Br J Ophthalmol*, 2002, 86(8): 902-909. DOI: 10.1136/bjo.86.8.902.
- [33] Hiscott PS, Grierson I, Trombetta CJ, et al. Retinal and epiretinal glia—an immunohistochemical study[J]. *Br J Ophthalmol*, 1984, 68(10): 698-707. DOI: 10.1136/bjo.68.10.698.
- [34] Gass JD. Idiopathic senile macular hole. Its early stages and pathogenesis[J]. *Arch Ophthalmol*, 1988, 106(5): 629-639. DOI: 10.1001/archoph.1988.01060130683026.
- [35] 石璇, 黎晓新, 樊景禹. 特发性黄斑裂孔手术内界膜的超微结构特点[J]. *中华实验眼科杂志*, 2001, 19(6): 494-496.
- Shi X, Li XX, Fan JY. Ultrastructural features of ILM removed during idiopathic macular hole surgery[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2001, 19(6): 494-496.
- [36] 张丽, 张晓鹏, 赵凤丽. 特发性黄斑裂孔术后内界膜透射电镜观察[J]. *河北医药*, 2011, 33(12): 1815-1816. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2011.12.028.
- [37] Schumann RG, Schaumberger MM, Rohleder M, et al. Ultrastructure of the vitreomacular interface in full-thickness idiopathic macular holes: a consecutive analysis of 100 cases[J]. *Am J Ophthalmol*, 2006, 141(6): 1112-1119. DOI: 10.1016/j.ajo.2006.01.074.
- [38] Schumann RG, Eibl KH, Zhao F, et al. Immunocytochemical and ultrastructural evidence of glial cells and hyalocytes in internal limiting membrane specimens of idiopathic macular holes[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(11): 7822-7834. DOI: 10.1167/iovs.11-7514.
- [39] Faria MY, Sousa DC, Almeida BC, et al. Morphology of peeled internal limiting membrane in macular hole surgery[J/OL]. *J Ophthalmol*, 2019, 2019: 1345683 [2022-11-07]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31191990>. DOI: 10.1155/2019/1345683.
- [40] 彭娟, 沙翔垠, 文晔, 等. 特发性黄斑裂孔内界膜的组织病理学特征及细胞成分研究[J]. *中华实验眼科杂志*, 2015, 33(10): 915-918. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.10.011.
- Peng J, Sha XY, Wen Y, et al. Histopathological and cytological study on inner limiting membrane in idiopathic macular hole[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2015, 33(10): 915-918. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.10.011.
- [41] Bu SC, Kuijter R, Li XR, et al. Idiopathic epiretinal membrane[J]. *Retina*, 2014, 34(12): 2317-2335. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000349.
- [42] Dupas B, Tadayoni R, Gaudric A. Epiretinal membranes[J]. *J Fr Ophthalmol*, 2015, 38(9): 861-875. DOI: 10.1016/j.jfo.2015.08.004.
- [43] Schumann RG, Gandorfer A, Ziada J, et al. Hyalocytes in idiopathic epiretinal membranes: a correlative light and electron microscopic study[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014, 52(12): 1887-1894. DOI: 10.1007/s00417-014-2841-x.
- [44] Smiddy WE, Maguire AM, Green WR, et al. Idiopathic epiretinal membranes. Ultrastructural characteristics and clinicopathologic correlation[J]. *Ophthalmology*, 1989, 96(6): 811-820; discussion 821. DOI: 10.1016/s0161-6420(89)32811-9.
- [45] Kampik A, Green WR, Michels RG, et al. Ultrastructural features of progressive idiopathic epiretinal membrane removed by vitreous surgery[J]. *Am J Ophthalmol*, 1980, 90(6): 797-809. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)75195-5.
- [46] Beyazyıldız Ö, Tırhiş MH, Hekimoğlu ER, et al. Histopathological analysis of internal limiting membrane surgically peeled from eyes with epiretinal membrane[J]. *Curr Eye Res*, 2016, 41(2): 258-265. DOI: 10.3109/02713683.2015.1008642.
- [47] Hirata A, Murata K, Hayashi K, et al. Three-dimensional analysis of peeled internal limiting membrane using focused ion beam/scanning electron microscopy[J/OL]. *Transl Vis Sci Technol*, 2018, 7(1): 15 [2022-11-07]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29423341>. DOI: 10.1167/tvst.7.1.15.

(收稿日期:2021-12-22 修回日期:2022-11-07)

(本文编辑:张宇 骆世平)

