

视网膜内界膜的结构和生理功能及其在相关疾病中的作用

梁佳 综述 陈璐 张少冲 审校

深圳市眼科医院眼底病科 暨南大学附属深圳眼科医院 深圳市眼病防治研究所, 深圳 518040

通信作者: 张少冲, Email: zhangshaochong@gzzoc.com

【摘要】 内界膜是 Müller 细胞基底膜、少量胶质细胞组成的半透明均质膜。内界膜组分中的 α 胶原蛋白、硫酸盐蛋白糖、层粘连蛋白等在视网膜基底膜和视网膜神经血管的发育以及视网膜屏障的形成中发挥着重要作用, 其成分结构以及理化性质的病理改变与许多玻璃体视网膜疾病的发生发展息息相关。目前, 内界膜剥除术可有效解除残留玻璃体皮质对视网膜的牵拉, 预防术后黄斑前膜的生成, 被广泛用于内界膜相关疾病, 但仍存在视网膜微结构和生理功能受损等问题。因此, 多种内界膜改良术也应运而生, 包括保留中心凹的内界膜剥除、内界膜翻转、自体内界膜移植等。本文就内界膜的理化性质、生理功能、相关疾病中的病理改变及内界膜相关的手术方式进行综述, 旨在加深对内界膜的认识, 为临床相关疾病的诊疗提供帮助。

【关键词】 内界膜; 理化性质; 生理功能; 病理改变; 手术方式

基金项目: 国家自然科学基金 (82301223、82271102); 广东省基础和应用基础研究基金 (2022A151511155); 深圳市科技计划项目 (KCXFZ20211020163813019、RCB20210706092347043)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20220714-00322

Structure and physiological function of internal limiting membrane and its role in related diseases

Liang Jia, Chen Lu, Zhang Shaochong

Retina Department, Shenzhen Eye Hospital, Jinan University, Shenzhen Eye Institute, Shenzhen 518040, China

Corresponding author: Zhang Shaochong, Email: zhangshaochong@gzzoc.com

【Abstract】 Internal limiting membrane (ILM) is a translucent homogeneous membrane composed of Müller cell basement membrane and a small number of glial cells. The alpha collagen, sulfate protein sugar and laminin in ILM play important roles in the development of retinal basement membrane and neurovascular structure and in the formation of retinal barrier. However, when pathological changes occur in its composition, structure and physical and chemical properties, it may cause the occurrence and development of many vitreoretinal diseases. At present, ILM peeling which is widely used in vitreoretinal diseases can effectively relieve the traction of residual vitreous cortex on retina and prevent postoperative epiretinal membrane formation, but there are still some problems such as retinal microstructure and physiological function damage. Therefore, some ILM-modified surgeries have been developed, including fovea-sparing ILM peeling, inverted ILM flap, and ILM transplantation technique. This article summarizes the physical and chemical properties, physiological functions, pathologic changes in ILM-related diseases and ILM-related surgical methods, with the goal of providing an advanced understanding of the ILM and aiding in clinical diagnosis and treatment.

【Key words】 Internal limiting membrane; Physicochemical properties; Physiological functions; Pathologic changes; Surgery

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82301223、82271102); Guangdong Basic and Applied Basic Research Foundation (2022A151511155); Shenzhen Science and Technology Program (KCXFZ20211020163813019, RCB20210706092347043)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20220714-00322

内界膜是玻璃体-视网膜交界处的基底膜, 内表面与玻璃体皮质接触, 外表面与视网膜 Müller 细胞纤维脚板吻合, 从视

盘边缘至周边覆盖于整个视网膜表面^[1]。内界膜参与玻璃体及视网膜的多种生理病理过程, 生理情况下, 其参与视网膜发

育、神经血管生成和视网膜屏障的构成;而病理状态下,其参与玻璃体黄斑牵引、视网膜前膜、黄斑裂孔、糖尿病纤维血管增生和增生性玻璃体视网膜病变等疾病的发生和发展^[2-4]。近年来,随着蛋白质组学分析、超微结构成像等技术的进步,内界膜的微观结构也逐渐受到研究者的关注,研究发现内界膜的成分、结构以及相应的生物力学性能会随着年龄的增长或疾病影响发生变化,最终影响玻璃体视网膜疾病的发生和发展。因此,内界膜在眼科疾病中的作用尤为重要,深入了解内界膜的结构和功能,有利于阐明内界膜相关疾病的发病机制,同时指导临床诊疗和内界膜相关手术的选择。

1 内界膜的成分和理化性质

内界膜由约 10 个高分子量的细胞外基质蛋白组成,包含 IV 型胶原蛋白、层粘连蛋白 Nidogen-1 和硫酸乙酰肝素蛋白多糖等成分。成人内界膜中含量最丰富的蛋白是 IV 型胶原蛋白,其包含 6 条胶原 α 链,分别为 $\alpha 1 \sim \alpha 6$,并组装成三聚体 $\alpha 1\alpha 2, \alpha 3\alpha 4\alpha 5, \alpha 5\alpha 5\alpha 6$ 。不同的异源三聚体具有不同的侧向分布和物理特性。有研究表明,内界膜的玻璃体侧富含 $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ 异源三聚体,由于该三聚体中存在大量的分子交联使其对外界压力的抵抗力增强^[5]。除了 IV 型胶原蛋白,层粘连蛋白也参与内界膜的构成,其含量与膜的弹性呈正相关,随着年龄的增长,层粘连蛋白浓度下降,IV 胶原蛋白浓度则相应升高,导致内界膜的硬度增加,弹性下降。内界膜的机械强度和硬度约为视网膜细胞层的 1 000 倍,约占视网膜抗拉强度的 50%,表明其在视网膜的结构完整性中起着重要作用。此外,内界膜的视网膜侧硬度约为玻璃体侧的 5 倍,这可能与视网膜侧具有更高的含水量和细胞外基质蛋白密度有关^[1,6-7]。这也与内界膜两侧具有不同的极性,即视网膜侧具有较强的亲水性有关,这些特征导致细胞选择性附着在内界膜的视网膜侧。

内界膜厚度作为另一种主要特性,其在维持组织壁的物理动态平衡和机械稳定性方面起着重要作用。正常内界膜厚度约为 100~200 nm,在整个视网膜表面的厚度分布不均匀,即在距离中心凹外的 1 000 μm 处最厚,约为 400 nm,然后向周围逐渐减小,在黄斑中心凹处最薄,约为 40~140 nm^[5,7]。这有助于内界膜剥离手术时的定位。中心凹处缺乏 Müller 细胞纤维脚板,厚度异常薄且光滑,该结构特点能够避免光散射,减轻图像失真。Zhang 等^[3]发现内界膜厚度在视盘边缘及接近视网膜内表面的视网膜血管上均较薄,且内界膜越薄,其与玻璃体皮质黏附就越紧密。

此外,内界膜具有直径为 10~25 nm 不等的多孔通道网状结构,允许各种离子、葡萄糖、乳酸和抗坏血酸等自由通过,但对于通过内界膜输送到玻璃体腔的外源材料的尺寸上限尚不清楚^[8]。内界膜的生物力学刚度通常用杨氏模量来评估,正常内界膜的测量范围为 0.75~1.5 MPa^[8]。杨氏模量的增加可能会使内界膜顺应性下降,导致内界膜切线方向牵拉力增加。总之,内界膜的弹性、硬度、厚度、极性、刚度等理化性质以及成分的改变都影响视网膜与玻璃体之间的机械平衡和稳定性,从而影响许多玻璃体视网膜疾病的发生和发展。

2 内界膜的生理功能

内界膜的生理功能尤为重要,其参与视网膜、神经血管的发育以及视网膜屏障的形成等。神经母细胞是胚胎时期神经管外胚层的组成成分,生长分化过程中需要内界膜作为基底,而细胞轴突则向视神经方向汇聚。Pinzón-Duarte 等^[9]发现,内界膜结构中缺失胶原蛋白 $\alpha 1$ 或者其完整性破坏,则会引起神经节细胞间组织结构发育不良,异位的视网膜神经节细胞通过内界膜嵌入玻璃体,从而影响视网膜细胞的发育、分化。内界膜中的硫酸盐蛋白糖,是视网膜神经元的细胞因子受体,在神经组织发育过程中调节轴突生长和突触形成。其中,硫酸乙酰肝素蛋白多糖为神经节细胞提供神经营养活性依赖的生长因子,调控轴突的生长速度和密度;硫酸软骨素蛋白多糖则参与轴突的早期发育^[10]。除此,层粘连蛋白也是重要的细胞外信号分子,调控视网膜神经节细胞的正确迁移、分层和轴突定位,同时促进神经元的定向微管组装和轴突的起始^[10]。有研究报告,在胚胎发育时期,内界膜中层粘连蛋白的缺失会导致 Müller 胶质细胞极性紊乱、玻璃体胶质细胞突起回缩, Müller 细胞存活率下降;相反, Müller 细胞营养不良也会导致内界膜变性,神经节细胞轴突引导缺陷和树突分层受损^[9-10]。生理状态下,玻璃体血管系统在次级退化后会被视网膜血管系统取代,但内界膜缺陷时,星形胶质细胞会将视网膜和玻璃体区域桥接起来,玻璃体血管退化失败,导致持续性胎儿血管^[5,7]。由此可见,在视网膜血管发育过程中,内界膜结构的完整性和功能的正常发挥着关键作用。除此之外,内界膜被认为是视网膜的物理屏障,可以阻止病毒、细菌、寄生虫等病原微生物进入玻璃体,例如在急性淋巴细胞性白血病患者中内界膜可作为白血病细胞浸润玻璃体的屏障,但其也成了某些视网膜疾病的药物运输和基因治疗的巨大阻碍^[11-12]。

3 内界膜在疾病中的病理改变

内界膜在病理性玻璃体视网膜牵引中起关键作用,如玻璃体黄斑牵引、视网膜前膜、黄斑裂孔、糖尿病纤维血管增生和增生性玻璃体视网膜病变等^[13-16]。内界膜相关眼部疾病的发生和发展与内界膜的超微结构、细胞成分以及机械特性有关。通过观察病理性近视黄斑劈裂患者内界膜的显微结构发现,内界膜厚度变薄且出现空洞,与视网膜表面接壤的内界膜内表面粗糙,表现为不规则波浪状的胶原结构,可见来源于 Müller 细胞、星形胶质细胞的细胞碎片以及视网膜神经纤维层碎片^[8,14]。与玻璃体面接壤的内界膜外表面光滑,主要由胶质细胞、肌成纤维细胞和玻璃体透明细胞组成,这些细胞可能参与玻璃体重塑。Chen 等^[5]认为内界膜结构的不规则改变可能与病理性近视长眼轴引起的机械应力改变, Müller 细胞长时间不规则嵌插在内界膜中诱发 Müller 细胞及星形胶质细胞增生有关。患者内界膜中胶原 α 链的表达水平和分布也发生改变, $\alpha 3, \alpha 4$ 胶原蛋白则主要分布在视网膜侧,这导致内界膜的微结构紊乱,正常的海绵网状结构消失,硬度增加^[5]。同时,内界膜的杨氏模量也明显升高,使其表面张力稳定性丧失,与视网膜之间的贴

合度及顺应性降低,这可能是诱发视网膜的劈裂原因^[17-18]。

在高度近视牵引性黄斑病变患者中, Yokota 等^[19]发现患者内界膜表面附着胶质细胞、视网膜色素上皮样细胞、肌成纤维细胞样细胞,并存在新合成的粗大胶原纤维和致密的纤维状长间距胶原。胶质细胞和视网膜色素上皮样细胞产生的基底膜与内界膜紧密结合,胶质细胞的细胞成分通过内界膜较薄处或间隙迁移,并在内界膜表面合成新的胶原蛋白,黏附到玻璃体后皮质,对视网膜造成切线方向的牵拉,最终导致玻璃体后脱离及牵引性黄斑病变的发生。Ciasca 等^[20]对中度年龄相关性黄斑变性伴有黄斑前膜患者的内界膜和黄斑前膜进行了免疫细胞化学染色和超微结构分析,发现所有患眼都存在玻璃体劈裂,而透明细胞和具有收缩特性的肌成纤维细胞为主要的细胞类型,分布在内界膜和玻璃体皮质胶原的褶皱之间。这提示玻璃体劈裂和玻璃体来源的细胞可能在黄斑前膜的形成和牵引中扮演着重要角色。除此,研究发现,糖尿病视网膜病变患者中内界膜的厚度和硬度明显增加。这可能与长期高血糖导致细胞外基质成分如视网膜侧纤维连接蛋白、层粘连蛋白、胶原蛋白以及硫酸乙酰肝素原聚糖的增多,胶原原纤维和晚期糖基化终产物的交联, Müller 细胞的激活增殖有关,同时这也使得玻璃体皮质和内界膜之间的黏附性增强^[21-22]。另外,彭娟等^[23]也利用免疫组织化学的方法对特发性黄斑裂孔内界膜的病理结构和细胞成分进行了分析,发现Ⅲ期以上黄斑裂孔的内界膜存在神经胶质细胞和 CD45 阳性的 T 淋巴细胞,表明特发性黄斑裂孔的发生过程伴有免疫炎症反应。有研究将黄斑裂孔患者与黄斑皱褶患者的内界膜进行对比,发现前者的内界膜视网膜侧更僵硬,但玻璃体侧则无明显差异,提示内界膜的不同硬度可能会改变玻璃体黄斑牵引的机械传导^[20]。

Müller 细胞具有机械敏感性,通过肌动蛋白丝、应力纤维和粘着斑调节对内界膜的牵引力,同时内界膜刚度的改变也可能会影响两者间的相互作用。在黄斑裂孔的情况下,增加内界膜硬度可增强 Müller 细胞与内界膜之间的黏附力;相反,在黄斑皱褶的情况下,内界膜硬度降低可能会减弱这些相互作用。内界膜的特性和 Müller 细胞的黏附行为之间的动态平衡破坏可能会导致玻璃体黄斑牵引力的机械传导发生改变,从而导致不同结果。内界膜也可作为细胞异常增殖的支架。黄斑裂孔患者 Müller 细胞增生异常活跃并以内界膜为支架迁移至视网膜前面,形成黄斑前膜或增殖膜,同时对视网膜造成切线方向的拉力,最终导致黄斑裂孔的发生^[22]。

4 内界膜剥除的利与弊

内界膜的玻璃体侧通常与玻璃体后皮质牢固黏连,随着年龄的增长,玻璃体液化,凝胶结构塌陷,造成玻璃体不完全后脱离,以及内界膜理化性质的改变均对视网膜造成牵拉,可能引起玻璃体黄斑牵拉综合征、黄斑裂孔、黄斑劈裂等。目前,解除牵拉力的主要方式为玻璃体切割联合内界膜剥除术。多项研究显示玻璃体切割联合内界膜剥除术能够明显提高患者视功能并有利于解剖结构复位^[24-26]。最新研究报道,在难治性葡萄膜炎黄斑水肿的患者中,玻璃体切割联合内界膜剥除术能有

效提高患者视力、减少视网膜血管渗漏。内界膜剥除不仅能解除其屏障作用,促进液体由视网膜转入玻璃体腔,还能清除附着内界膜上的巨噬细胞,减少炎症介质,减轻黄斑水肿。在特发性黄斑前膜患者中视网膜前膜合并内界膜剥除与单纯剥除视网膜前膜术后视力相当,但联合手术术后 6~12 个月的黄斑前膜复发率显著降低,这提示内界膜可作为增殖性肌成纤维细胞的支架,使大量细胞增殖,从而导致黄斑前膜复发。

但内界膜剥除术也存在一定的局限性^[27]。Chatziralli 等^[28]发现巨大黄斑裂孔患者内界膜剥除术后仍有 19%~39% 的裂孔无法闭合,影响术后视力恢复,这可能与黄斑中心凹 Müller 细胞锥结构破坏有关。何情依等^[29]发现特发性黄斑裂孔患者的内界膜剥除后可能引起早期视网膜神经纤维层水肿,晚期内层视网膜变薄、视网膜敏感度下降以及黄斑中心无血管区缩小等问题。对于累及黄斑的孔源性视网膜脱离患者,相比单纯玻璃体切割术,玻璃体切割联合内界膜剥除术仍不能降低黄斑前膜的发生率和改善视力预后^[30]。另外,由于内界膜菲薄,在剥离过程中可出现医源性视网膜损伤,还会增加黄斑劈裂患者继发黄斑裂孔的风险^[31]。Hirata 等^[32]利用扫描电镜观察玻璃体切割术中内界膜剥离对 Müller 细胞损伤的影响,发现黄斑裂孔组单位面积内界膜细胞碎片数和细胞碎片总体积明显少于视网膜前膜组。这表明视网膜前膜的内界膜剥离可能具有更高的视网膜内损伤风险。

5 内界膜手术的术式分析

随着对内界膜手术要求的不断提高,多种内界膜改良术也应运而生,包括保留中心凹的内界膜剥除术、内界膜翻转术、自体内界膜移植术等。

保留中心凹的内界膜剥除术是指保留黄斑中心凹 400 μm 以内的内界膜。研究发现该手术方式既能够解除黄斑劈裂患者视网膜切线方向的牵拉力,又能弥补内界膜剥除对黄斑中心凹结构破坏这一缺点,减少黄斑裂孔的发生率。陈秀菊等^[33]发现病理性近视继发黄斑劈裂患者中,保留中心凹的内界膜剥除术后黄斑劈裂愈合的时间约为 1 个月,而非内界膜剥除组则为 2.5 个月,表明保留中心凹内界膜剥除术能够更快促进解剖复位。同时,保留中心凹的内界膜剥除术能够更好地保存中心凹微结构、恢复光反射,并保持更好的视觉敏锐度,但也增加了术后发生黄斑前膜的风险^[34-35]。

内界膜翻转术是将内界膜作为单层移植膜翻转覆盖于裂孔上,相对于传统的内界膜剥除术,该术式对于 ≥400 μm 黄斑裂孔的恢复效果较好,裂孔闭合率从 88% 提高到 98%^[36]。有文献报道,至少 >550 μm 的黄斑裂孔才适合于内界膜翻转术,由于该类裂孔患者术后解除视网膜牵拉后仍难自行愈合,内界膜翻转有利于其复位和功能提高,但仍需大量临床研究证实^[37]。同时该术式可能会造成内界膜短缺的问题,因此有专家提出将游离内界膜皮瓣直接移植到黄斑裂孔内,由此衍生出了自体内界膜移植术。这 2 种改良术式在黄斑裂孔患者中都获得了良好的解剖学和视功能效果,无论是覆盖的单层内界膜,还是填塞的折叠内界膜,均能促进裂孔封闭,这可能是其为裂

孔周边胶质细胞向裂孔中心迁移提供了支架并拉动光感受器细胞的移动所致。内界膜作为生长的基底膜,可加快 Müller 细胞繁殖速度和生长周期,促进了神经上皮层的修复及裂孔愈合^[38]。

内界膜剥离加内界膜瓣插入技术在闭合黄斑裂孔方面更为有效,与单纯内界膜移除相比,其可获得更好的 BCVA 和视网膜外部微结构恢复^[39]。然而,内界膜移植术在填塞的过程中可能会机械性损伤色素上皮层,移植到孔洞内的内界膜片段也有可能成为阻止神经视网膜和感光细胞重排的屏障。自体内界膜移植术中多层内界膜折叠不利于黄斑中心凹的形态恢复,术后中心凹形态恢复率明显低于内界膜翻转术(63.6% vs. 76.9%)^[40]。但内界膜翻转术也存在气液交换时内界膜瓣移位的问题。为解决这一问题,术中需要借助自体血、低分子粘弹剂来辅助加固。总之,内界膜剥离改良手术短期内可改善患者的解剖结构和视觉效果,但是在内界膜剥离过程可能出现视网膜出血、神经纤维层损伤、黄斑裂孔、黄斑敏感度下降、微视野受损等问题,仍需更长时间的随访研究^[41]。

6 小结

综上所述,内界膜具有两面性。一方面维持玻璃体与视网膜之间机械平衡以及内环境的稳定,促进星形胶质细胞迁移和星形细胞网络形成,对视网膜、视神经及其血管的发育举足轻重;另一方面,病变的内界膜可发生超微结构和机械特性的改变,也是异常增殖 Müller 细胞迁移的支架,促进视网膜前膜的生成,在牵拉性玻璃体视网膜疾病的发生中扮演着重要角色。在玻璃体视网膜疾病手术过程中剥除内界膜,能够促进牵拉性玻璃体视网膜疾病的转归,但同时也带来黄斑中心凹微结构改变及视觉敏感度下降等问题。因此,加深对内界膜结构成分、理化性质和功能认识,有望能为内界膜相关眼科疾病的临床诊疗提供新思路,但这仍需要更多更深入的研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 感谢黄艳媛、方冬、谢婷、黄灿凤、魏朋雪对本文做出的贡献

参考文献

- [1] Mazzini A, Palermo F, Pagliei V, et al. A time-dependent study of nano-mechanical and ultrastructural properties of internal limiting membrane under ocriplasm treatment [J/OL]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2020, 110: 103853 [2023-08-02]. DOI: 10.1016/j.jmbmm.2020.103853.
- [2] Morikawa S, Okamoto F, Murakami T, et al. Comparison of stereopsis and foveal microstructure after internal limiting membrane peeling and inverted internal limiting membrane flap techniques in patients with macular hole [J/OL]. *PLoS One*, 2024, 19(2): e0297134 [2024-04-11]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38335184>. DOI: 10.1371/journal.pone.0297134.
- [3] Zhang KY, Johnson TV. The internal limiting membrane: roles in retinal development and implications for emerging ocular therapies [J/OL]. *Exp Eye Res*, 2021, 206: 108545 [2023-08-02]. DOI: 10.1016/j.exer.2021.108545.
- [4] Zhang B, Dong X, Sun Y. Effect of internal limiting membrane peeling for idiopathic epiretinal membrane [J/OL]. *Heliyon*, 2023, 9(3): e14079 [2024-04-11]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36915505>. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e14079.
- [5] Chen L, Wei Y, Zhou X, et al. Morphologic, biomechanical, and compositional features of the internal limiting membrane in pathologic myopic foveoschisis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(13): 5569-5578. DOI: 10.1167/iovs.18-24676.
- [6] Henrich PB, Monnier CA, 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. DOI: 10.1167/iovs.11-8502.
- [7] Ferrara M, Lugano G, Sandinha MT, et al. Biomechanical properties of retina and choroid: a comprehensive review of techniques and translational relevance [J]. *Eye (Lond)*, 2021, 35(7): 1818-1832. DOI: 10.1038/s41433-021-01437-w.
- [8] 陈璐,魏雁涛,方冬,等.高度近视黄斑裂孔内界膜的超微结构及生物力学性能研究[J]. *中华实验眼科杂志*, 2020, 38(6): 482-487. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190612-00257.
- [9] Chen L, Wei YT, Fang D, et al. Ultrastructural and biomechanical characteristics of internal limiting membrane in high myopic macular hole [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2020, 38(6): 482-487. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190612-00257.
- [10] Pinzón-Duarte G, Daly G, Li YN, et al. Defective formation of the inner limiting membrane in laminin beta2- and gamma3-null mice produces retinal dysplasia [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(3): 1773-1782. DOI: 10.1167/iovs.09-4645.
- [11] Clements R, Turk R, Campbell KP, et al. Dystroglycan maintains inner limiting membrane integrity to coordinate retinal development [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(35): 8559-8574. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0946-17.2017.
- [12] 胡文强,纪晓萍,王彩霞,等.急性淋巴细胞性白血病的眼部表现研究进展[J]. *新医学*, 2020, 51(6): 418-421. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2020.06.003.
- [13] Hu WQ, Ji XP, Wang CX, et al. Research progress on ophthalmic manifestations of acute lymphoblastic leukemia [J]. *New Med*, 2020, 51(6): 418-421. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2020.06.003.
- [14] Peynshaert K, Devoldere J, Minnaert AK, et al. Morphology and composition of the inner limiting membrane: species-specific variations and relevance toward drug delivery research [J]. *Curr Eye Res*, 2019, 44(5): 465-475. DOI: 10.1080/02713683.2019.1565890.
- [15] Pike D, Mandelcorn ED, Sheidow T, et al. Inner-limiting-membrane peeling in epiretinal membrane surgery: an evolving surgical trend [J/OL]. *Can J Ophthalmol*, 2020, 55(2): e72-e74 [2023-08-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31712045>. DOI: 10.1016/j.cjco.2019.07.016.
- [16] Vogt D, Stefanov S, Guenther SR, et al. Comparison of vitreomacular interface changes in myopic foveoschisis and idiopathic epiretinal membrane foveoschisis [J]. *Am J Ophthalmol*, 2020, 217: 152-161. DOI: 10.1016/j.ajo.2020.04.023.
- [17] Jun SY, Hwang DD. Effect of vitrectomy with silicone oil tamponade and internal limiting membrane peeling on eyes with proliferative diabetic retinopathy [J/OL]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 8076 [2024-04-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35577870>. DOI: 10.1038/s41598-022-12113-8.
- [18] Peng KL, Kung YH, Hsu CM, et al. Surgical outcomes of centripetal non-fovea-sparing internal limiting membrane peeling for myopic foveoschisis with and without foveal detachment: a follow-up of at least 3 years [J]. *Br J Ophthalmol*, 2020, 104(9): 1266-1270. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2019-314972.
- [19] 刘桂阳,田蕊,张璐,等.玻璃体切割联合内界膜剥离术治疗高度近视黄斑裂孔性视网膜脱离[J]. *眼科新进展*, 2021, 41(7): 655-659.
- [20] Liu GY, Tian R, Zhang L, et al. Vitrectomy combined with internal limiting membrane peeling in the treatment of macular hole retinal detachment in high myopic eyes [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2021, 41(7): 655-659.

- [18] Ye J, Wu Y, Zhu S, et al. Evaluation of the efficacy of posterior scleral contraction in the treatment of macular hole with retinal detachment in high myopia [J]. *Retina*, 2021, 41 (9) : 1874–1882. DOI: 10.1097/IAE.0000000000003126.
- [19] Yokota R, Hirakata A, Hayashi N, et al. Ultrastructural analyses of internal limiting membrane excised from highly myopic eyes with myopic traction maculopathy [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2018, 62 (1) : 84–91. DOI: 10.1007/s10384-017-0542-9.
- [20] Ciasca G, Pagliei V, Minelli E, et al. Nanomechanical mapping helps explain differences in outcomes of eye microsurgery: a comparative study of macular pathologies [J/OL]. *PLoS One*, 2019, 14 (8) : e0220571 [2023-08-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31390353>. DOI: 10.1371/journal.pone.0220571.
- [21] Romano MR, Allegrini D, Della Guardia C, et al. Vitreous and intraretinal macular changes in diabetic macular edema with and without tractional components [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2019, 257 (1) : 1–8. DOI: 10.1007/s00417-018-4173-8.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] Rush RB, Del Valle Penella A, Reinauer RM, et al. Internal limiting membrane peeling during vitrectomy for diabetic vitreous hemorrhage: a randomized clinical trial [J]. *Retina*, 2021, 41 (5) : 1118–1126. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002976.
- [25] Chang HH, Chen SJ, Hsu CA, et al. Efficiency and safety of internal limiting membrane peeling with different forceps for macular disease [J]. *Retina*, 2024, 44 (4) : 618–626. DOI: 10.1097/IAE.0000000000004008.
- [26] 黄志坚, 陈晓, 洪玲, 等. 玻璃体切割联合内界膜填塞或内界膜翻转对特发性大黃斑裂孔患者治疗效果的对比研究 [J]. *眼科新进展*, 2020, 40 (1) : 58–61.
Huang ZJ, Chen X, Hong L, et al. Comparative study between PPV combined with internal limiting membrane insertion and inverted internal limiting membrane for large idiopathic macular hole [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2020, 40 (1) : 58–61.
- [27] Far PM, Yeung SC, Ma PE, et al. Effects of internal limiting membrane peel for idiopathic epiretinal membrane surgery: a systematic review of randomized controlled trials [J]. *Am J Ophthalmol*, 2021, 231 : 79–87. DOI: 10.1016/j.ajo.2021.04.028.
- [28] Chatziralli IP, Theodossiadis PG, Steel D. Internal limiting membrane peeling in macular hole surgery; why, when, and how? [J]. *Retina*, 2018, 38 (5) : 870–882. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001959.
- [29] 何情依, 解正高. 黄斑裂孔手术中内界膜剥除对视网膜结构及功能的影响 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2019, 37 (1) : 51–54. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.01.012.
He QY, Xie ZG. Effects of internal limiting membrane peeling during macular hole surgery on retinal anatomical and functional outcomes [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2019, 37 (1) : 51–54. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.01.012.
- [30] 付燕, 谢天皓, 杨娜, 等. 内界膜剥除对孔源性视网膜脱离玻璃体切割术后黄斑前膜形成及视力预后的影响 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2022, 40 (1) : 62–66. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190428-00188.
Fu Y, Xie TH, Yang N, et al. Effects of internal limiting membrane peeling on post-vitrectomy epiretinal membrane and visual prognosis of rhegmatogenous retinal detachment [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2022, 40 (1) : 62–66. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190428-00188.
- [31] Chou HD, Teh WM, Wu WC, et al. Peeling and internal limiting membrane reposition (PAIR) for myopic foveoschisis [J]. *Retina*, 2023, 43 (12) : 2134–2138. DOI: 10.1097/IAE.0000000000003516.
- [32] 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 [2023-08-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29423341>. DOI: 10.1167/tvst.7.1.15.
- [33] 陈秀菊, 罗向东, 孙遥遥, 等. 非内界膜剥除与保留黄斑中心凹内界膜剥除的玻璃体切割术临床疗效比较 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2020, 38 (1) : 50–54. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.01.010.
Chen XJ, Luo XD, Sun YY, et al. Comparison of the clinical effects on vitrectomy with or without fovea-sparing internal limiting membrane peeling [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2020, 38 (1) : 50–54. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.01.010.
- [34] 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 [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014, 252 (10) : 1553–1560. DOI: 10.1007/s00417-014-2613-7.
- [35] Ho TC, Ho AY, Chen MS. Reconstructing foveola by foveolar internal limiting membrane non-peeling and tissue repositioning for lamellar hole-related epiretinal proliferation [J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1) : 16030 [2023-08-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31690760>. DOI: 10.1038/s41598-019-52447-4.
- [36] Chatziralli I, Machairoudia G, Kazantzis D, et al. Inverted internal limiting membrane flap technique for myopic macular hole: a meta-analysis [J]. *Surv Ophthalmol*, 2021, 66 (5) : 771–780. DOI: 10.1016/j.survophthal.2021.02.010.
- [37] 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.
- [38] Singh DV, Reddy RR, Sharma A, et al. Impact of inverted internal limiting membrane-flap technique on functional outcome and structural restoration of small and medium size macular holes [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2023, 71 (6) : 2537–2542. DOI: 10.4103/IJO.IJO_102_23.
- [39] Iwase T, Baba T, Kakisu M, et al. Comparison of internal limiting membrane peeling and flap removal to flap insertion on visual outcomes in highly myopic eyes with macular-hole retinal detachment [J]. *Ophthalmologica*, 2021, 244 (2) : 110–117. DOI: 10.1159/000510150.
- [40] Li S, Zhang L, Yu JG. Inverted internal limiting membrane flap versus internal limiting membrane insertion technique for large macular holes: a meta-analysis [J]. *Semin Ophthalmol*, 2023, 38 (8) : 752–760. DOI: 10.1080/08820538.2023.2209167.
- [41] Hisatomi T, Notomi S, Tachibana T, et al. Ultrastructural changes of the vitreoretinal interface during long-term follow-up after removal of the internal limiting membrane [J]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 158 (3) : 550–556. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.05.022.

(收稿日期: 2023-09-18 修回日期: 2024-04-13)

(本文编辑: 张宇 骆世平)

