

特发性黄斑前膜发病机制研究进展

王晨铭, 王晨光

引用: 王晨铭, 王晨光. 特发性黄斑前膜发病机制研究进展. 国际眼科杂志, 2025, 25(2): 246-250.

基金项目: 吉林省科技发展计划项目(No.20220203143SF); 吉林省自然科学基金(No.YDZJ202301ZYTS016)

作者单位: (130022) 中国吉林省长春市, 吉林大学第二医院眼科

作者简介: 王晨铭, 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 王晨光, 男, 博士, 副主任医师, 副主任, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底疾病的发病机制及治疗、眼外伤的治疗. wcg@jlu.edu.cn

收稿日期: 2024-05-09 修回日期: 2024-12-30

摘要

特发性黄斑前膜(IERM)是一种与年龄相关的黄斑区视网膜疾病。发病初期症状常以视力下降为主要特征。随着疾病的发展, 严重者可导致视物变形、明显视力下降。IERM的发病机制目前尚不明确。研究者发现玻璃体后脱离(PVD)、异常PVD、肾素血管紧张素系统(RAS)激活以及Müller细胞的胶质-间质转化(GMT)在IERM发病机制中发挥了重要作用。在IERM病理学研究发现, 星形胶质细胞、小胶质细胞、Müller细胞、透明细胞、成纤维细胞、肌成纤维细胞以及视网膜色素上皮层(RPE)细胞是组成IERM的主要细胞, 并且IERM的细胞外基质则是以细胞外胶原纤维为主要组成部分。文章主要结合近几年针对IERM形成的病因、细胞、细胞因子及细胞外基质方面的部分研究进展, 对IERM形成的相关机制进行综述, 以期对其预防及治疗方面提供方向。

关键词: 特发性黄斑前膜; 发病机制; 玻璃体后脱离(PVD); 细胞成分; 细胞因子; 胶原纤维

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2025.2.12

Recent progress in the pathogenesis of idiopathic epiretinal membrane

Wang Chenming, Wang Chenguang

Foundation items: Science and Technology Development Program Project of Jilin Province (No.20220203143SF); Natural Science Foundation of Jilin Province (No.YDZJ202301ZYTS016)

Department of Ophthalmology, the Second Hospital of Jilin University, Changchun 130022, Jilin Province, China

Correspondence to: Wang Chenguang, Department of Ophthalmology, the Second Hospital of Jilin University, Changchun 130022, Jilin Province, China. wcg@jlu.edu.cn

Received: 2024-05-09 Accepted: 2024-12-30

Abstract

• Idiopathic epiretinal membrane (IERM) is an age-related retinal disease of the macula. In early stages, symptoms of IERM are usually characterized by visual impairment. As the disease progresses, it can lead to metamorphopsia and lower visual acuity in severe cases, the pathogenesis of IERM remains a mystery. Researchers have found that posterior vitreous detachment (PVD), anomalous PVD, activation of the renin-angiotensin system (RAS), and glial to mesenchymal transition (GMT) of Müller cells play important roles in the pathogenesis of IERM. In pathological research of IERM, astrocytes, microglia, Müller cells, hyalocytes, fibroblasts, myofibroblasts, and retinal pigment epithelium (RPE) cells were found to be the major cellular components of IERM, and the extracellular matrix of IERM was mainly composed of extracellular collagen fibers. In this article, we summarize the mechanisms of IERM formation in the light of some of the recent advances in research on the pathogeny, cells, cytokines, and extracellular matrix of IERM, in order to provide directions for its prevention and treatment.

• **KEYWORDS:** idiopathic epiretinal membrane; pathogenesis; posterior vitreous detachment (PVD); cellular components; cytokine; collagenous fiber

Citation: Wang CM, Wang CG. Recent progress in the pathogenesis of idiopathic epiretinal membrane. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2025, 25(2): 246-250.

0 引言

特发性黄斑前膜(idiopathic epiretinal membrane, IERM)是一种与年龄相关的黄斑区视网膜疾病, 表现为于黄斑区视网膜前形成的无血管性纤维细胞膜。发病初期症状以视力轻微下降为主。眼底检查可发现黄斑处视网膜表面形成一层透明薄膜且呈不规则反光。随着年龄增长, IERM患者黄斑处可发生基质积累、细胞增殖以及纤维膜增厚、收缩, 进而导致视网膜褶皱, 血管扭曲等眼底改变, 临床表现为视物变形, 视力下降等^[1]。IERM可根据患者临床表现和眼底病变特点进行分级, 如Gass分级^[2]。Gass分级根据眼底病变特点将IERM分为玻璃纸样改变、褶皱玻璃纸样改变以及视网膜纤维化。此外, 也有研究根据膜组织中胶原纤维的差异特点将IERM分为玻璃体视网膜黄斑反射性前膜和视网膜黄斑纤维化性前膜^[3]。目前认为, IERM与年龄、玻璃体后脱离(posterior vitreous

detachment, PVD)、性别、种族、肾素血管紧张素系统 (renin angiotensin system, RAS) 激活等因素相关。IERM 发病率随着年龄的增长而增加, 大多发生在 50 岁以上, 60 岁以上者发病率约 34%^[4]。研究发现, 雌二醇激素的合成在眼球局部增加可能会导致其发病率增加^[1], 因此女性患病率较高。但关于种族之间的患病率差异一直存在争议。多数研究表明, IERM 的发生与种族差异无关^[5]。但也有研究表明, IERM 在亚洲人群中很常见, 特别是中国人群, 这可能与不同地区生活习惯有关^[6]。近年来研究者对于 IERM 已进行进一步研究, 因此本文主要结合近几年针对 IERM 形成的病因、细胞、细胞因子及细胞外基质方面的部分研究进展, 对 IERM 形成的相关机制进行综述。

1 病因

目前研究认为, IERM 的发生主要与 PVD、异常 PVD、RAS 激活等因素有关^[1]。其中, PVD 是 IERM 发病机制中最重要的诱发因素。80% - 95% 的 IERM 发病与 PVD 有关^[7]。

1.1 PVD 的形成及在 IERM 发生中的作用 PVD 的形成伴随两个过程: (1) 玻璃体黏附力减弱; (2) 玻璃体液化^[7]。玻璃体视网膜交界面是由玻璃体基底部、玻璃体后皮质与视网膜内界膜 (inner limiting membrane, ILM) 构成。玻璃体基底部借 II 型胶原垂直插入内界膜形成紧密连接, 而 ILM 表面小凹陷下方大多可发现 Müller 细胞足板, 它能分泌 IV 型胶原纤维等组成视网膜 ILM^[8]。因此, PVD 实质是玻璃体视网膜交界面中 II 型胶原纤维与 ILM 中 IV 型胶原纤维之间的分离。针对 IERM 的形成, 多数研究者认为是 PVD 导致视网膜 ILM 表面断裂, 故而允许 ILM 下的视网膜细胞 (主要包括 Müller 细胞等神经胶质细胞) 通过破损处迁移并在玻璃体视网膜界面上增殖、分化并分泌细胞外基质, 最终形成 IERM^[9]。因此, 在玻璃体手术中对于 ILM 剥离可以有效降低其复发率^[4-5]。这可以解释此前多项临床随机对照试验及荟萃分析的结果。同时, 也存在部分 IERM 患者未发生 PVD^[9], 所以 PVD 对 IERM 的影响尚需进一步研究。

1.2 异常 PVD 的形成及在 IERM 发生中的作用 Kishi 等^[10]曾报道在发生 PVD 时, 玻璃体后皮质会有部分残留于视网膜表面, 且此种情况高达 44%。后来 Sebag^[11]统一了人们对于 PVD 的认识, 并提出异常 PVD 的概念。异常 PVD 是广泛的玻璃体结构塌陷以及玻璃体与视网膜脱离不充分的结果。此时, 玻璃体液化程度超过玻璃体与视网膜间的黏附力, 最终导致部分玻璃体后皮质残留于视网膜表面。此外, 晚期糖基化终产物 (advanced glycation end products, AGEs) 对异常 PVD 的发生也具有一定影响, 主要表现为促进玻璃体内纤维机械特性的改变, 同时激活部分信号通路, 从而导致玻璃体退化性改变^[12]。异常 PVD 为 IERM 的发生提供了合适的条件。研究者也发现了异常 PVD 导致的玻璃体皮质残余物在 IERM 发展中的作用, 并强调了残余物中透明细胞在 IERM 发展中的重要性^[13]。

1.2.1 AGEs 的积累在异常 PVD 形成中的作用 AGEs 的积累也是异常 PVD 形成的重要机制。AGEs 是通过还原

糖的羰基与核酸、蛋白质或脂质的游离胺基之间的非酶类缩合反应所形成的, 随后通过进一步重排, 最终表达出稳定性和不可逆性。研究发现, AGEs 在老化的玻璃体皮质纤维、ILM 以及 Müller 细胞中积累^[14]。这会影响到细胞外基质网络的结构和机械性能, 从而诱导玻璃体液化并促进玻璃体内的纤维机械性损伤。研究表明, AGEs 可以通过诱导透明质酸降解以及透明质酸与玻璃体胶原纤维的分离来促进玻璃体的退化性变化^[15]。另外, AGEs 的积累也与富含胶原组织的组织硬度和脆性增加有关^[16]。硬度和脆性的增加可能导致胶原纤维抵抗机械应力的能力下降, 而老化是胶原纤维结构损伤的诱发因素。因此, AGEs 的积累可能会导致胶原纤维机械特性改变, 从而导致异常 PVD 的形成。除了纤维机械性损伤外, AGEs 与其主要细胞受体的结合也激活了部分信号通路, 如 MAPK/ERK、TGF- β 和 NF- κ B 等^[17], 最终也将促进疾病发生。因此, 在疾病预防当中我们应该注意此类相关指标的异常, 尤其是糖代谢异常患者。值得注意的是, 虽然 AGEs 可以对多种细胞因子产生存在影响, 但针对 IERM 发展的具体分子机制还需要进一步探索。

1.2.2 透明细胞通过异常 PVD 促进 IERM 形成 透明细胞存在于玻璃体皮质中, 其在异常 PVD 中起到关键作用。残留于黄斑部视网膜表面的薄层玻璃体皮质及其中的透明细胞可作为一种培养基。而经过 PVD 的牵拉后, Müller 细胞受到刺激会分泌碱性成纤维细胞因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 等促纤维化因子, 从而激活组织的修复机制, 也因此促使滞留于玻璃体视网膜界面的透明细胞进行增殖^[18]。此外, 转化生长因子 β 1 (transforming growth factor β 1, TGF- β 1) 也会促使透明细胞等产生细胞外基质, 并且转化生长因子 β 2 (transforming growth factor β 2, TGF- β 2) 对透明细胞的肌成纤维细胞转分化存在较强的影响, 最终导致 IERM 的形成^[18]。但是具体形成机制尚不清楚。

1.3 RAS 的激活在 IERM 发生中的作用 研究表明, RAS 也参与了 IERM 的发病机制^[1]。Dong 等^[19]对 IERM 组织和人 Müller 细胞进行逆转录 PCR (RT-PCR) 检测, 结果显示受体相关肾素原系统 (receptor associated renin precursor system, RAPS) 中肾素原与肾素受体和血管紧张素 II (Ang II) 1 型受体均有表达。双标记分析表明肾素原与肾素受体和 Ang II 1 型受体在胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 阳性的细胞中均可表达, 并分别与肾素原和血管紧张素原共定位。此外, 研究也表明给予 Müller 胶质细胞肾素原可增强成纤维细胞生长因子 2 (fibroblast growth factor 2, FGF2) 的 mRNA 表达, 而 Ang II 可刺激胶质细胞源性神经营养因子 (glial-cell-line-derived neurotrophic factor, GDNF)、神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 和 TGF- β 1 的表达^[20]。FGF2 支持神经胶质细胞的存活及成熟, GDNF 在胶质细胞中可增加 FGF2 的产生, NGF 和 TGF- β 1 可刺激神经胶质细胞向肌成纤维细胞转化。因此, 与 IERM 纤维化的相关因子 (FGF2、GDNF、NGF、TGF- β 1) 将受 RAS 机制的介导和调

控,从而参与 IERM 的形成。ACEI 和 Ang II 受体阻滞剂 (ARB)可针对此类机制进行治疗及预防作用,这将扩展此类药物在眼科上的应用。

2 IERM 形成过程中的重要细胞类型及相关机制

2.1 Müller 细胞在 IERM 中的作用

2.1.1 IERM 中的 Müller 细胞 Müller 细胞是位于内核层中特化的放射状神经胶质细胞,其胞体位于内核层 (inner nuclear layer, INL) 中,轴突以相反的方向跨越 ILM 和外界膜 (outer limiting membrane, OLM) 之间的视网膜组织。

为了识别 Müller 细胞,研究中经常使用免疫组织化学标记物进行标记。其中最常见的是细胞视黄醛结合蛋白、谷氨酸天冬氨酸转运蛋白、谷氨酰胺合成酶以及中间丝波形蛋白。尽管 GFAP 被认为是星形胶质细胞的标志物,但研究发现 Müller 细胞激活后会诱导 GFAP 表达,即激活状态的 Müller 细胞也表达 GFAP^[21]。

在 IERM 的研究中,研究者发现 IERM 组织中细胞视黄醛结合蛋白、GFAP 以及 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 共表达,并且在 IERM 组织中激活的 Müller 细胞表面会表达 GFAP,而 α -SMA 表达不明显。但当激活的 Müller 细胞分化为肌成纤维细胞后,细胞表面则会明显表达 α -SMA,而 GFAP 表达下降^[22]。这些研究结果与 Müller 细胞在 IERM 中活化以及转分化为肌成纤维细胞有关。同时,Müller 细胞在 TGF- β 2 等活性因子的作用下会发生反应性神经胶质增生,其特征是细胞肥大,增殖、迁移以及细胞外基质的分泌,并且还可以促进 Müller 细胞向肌成纤维细胞分化,从而导致前膜的形成^[23]。

2.1.2 Müller 细胞中的胶质细胞间质转化

2.1.2.1 GMT 的定义 近几年有学者研究发现,在 IERM 形成过程中存在 Müller 细胞的胶质-间质转化 (glial-mesenchymal transition, GMT)^[24],并且 TGF- β 已被证明可诱导 Müller 细胞的 GMT 过程^[23]。受 TGF- β 刺激的 Müller 细胞经历 GMT 后,其特征是 Müller 细胞标志物的下调和肌成纤维细胞标志物的上调。研究者用一组 IERM 玻璃体样本诱导 MIO-M1 细胞(一种自发永生化的 Müller 细胞系,在培养中保留了原代分离细胞的特征,以更好地了解 Müller 细胞在正常和病理条件下的作用)发生分化,结果显示 Müller 细胞标志物 RLBPI(一种参与细胞视黄醛结合蛋白的编码基因)和 GFAP 下调,同时促纤维化肌成纤维细胞标志物 ACTA2、TAGLN[参与 α -SMA 和平滑肌 22(SM22)细胞骨架蛋白合成的编码基因]和细胞增殖标记 CCDN1(编码细胞周期 G1 期所需的细胞周期蛋白 D1 蛋白)显著上调,最终导致 MIO-M1 细胞出现完全 GMT。但研究中也发现存在一些 CCDN1 显著表达但却不表达肌成纤维细胞标记物 ACTA2 和 TAGLN 的分化细胞^[23]。研究者称这种情况为部分 GMT 状态。这表明 GMT 是一个逐步去分化的过程。在此过程中,Müller 细胞可能先分化为部分 GMT 状态从而再实现完全 GMT,以此实现胶质细胞状态转变为间充质状态。

2.1.2.2 TGF- β -SNAIL 通路在 Müller 细胞 GMT 中的作用 在 Müller 细胞的 GMT 中,TGF- β -SNAIL 轴起到了关键作

用。Kanda 等^[25] 研究结果表明,在使用 TGF- β 1 刺激 Müller 细胞后,细胞将表达 α -SMA 和细胞外基质蛋白 (I 型胶原纤维和纤连蛋白),同时也上调 SNAIL 转录因子的表达。重要的是,研究发现当 TGF- β 1 刺激 SNAIL 基因敲除的 Müller 细胞时,TGF- β 1 刺激所产生的 α -SMA 以及 I 型胶原蛋白和纤连蛋白均有减少,且显著抑制了 TGF- β 1 诱导的细胞活动,如细胞迁移和细胞增殖等。这揭示了 SNAIL 转录蛋白可以在 GMT 中起到促进细胞运动能力、细胞外基质生产力和细胞骨架收缩能力,并减弱 Müller 细胞的胶质特性从而促进向肌成纤维细胞转化。同时,IERM 患者的免疫组化结果进一步证实了 SNAIL 与 TGF- β 配体的受体蛋白在 Müller 细胞中共定位,且 Müller 细胞表达 α -SMA^[23]。这将表明 Müller 细胞可以通过 TGF- β -SNAIL 通路介导 GMT,从而产生肌成纤维细胞分化的细胞表型,最终完成 GMT 过程。所以,Müller 细胞的 GMT 是基于促纤维化细胞因子 TGF- β 和转录因子 SNAIL 的特定组合以及由此产生的肌成纤维细胞分化的细胞表型而完成的。这将使 TGF- β -SNAIL 通路成为预防 IERM 形成和收缩的重要治疗靶标。但其潜在的分子机制尚不明确。

2.2 成纤维细胞在 IERM 中的作用 IERM 中存在梭形的成纤维细胞。活跃分泌状态的成纤维细胞的细胞质通常包含粗糙的内质网和高尔基体复合物^[26]。在 IERM 的标本中,通常在新形成的胶原蛋白附近发现成纤维细胞。它的存在通常代表有纤维化改变。同时,成纤维细胞也是肌成纤维细胞的前体细胞。随着 α -SMA 的表达增加,成纤维细胞逐渐具有平滑肌细胞的收缩特征,从而转化为肌成纤维细胞。

2.3 肌成纤维细胞在 IERM 中的作用 肌成纤维细胞通常存在于伤口愈合和慢性炎症部位,并且在组织愈合过程和纤维化的发病机制中起关键作用。在 IERM 中,肌成纤维细胞的前体细胞有很多种。除了成纤维细胞外,Müller 胶质细胞、透明细胞已被确定为是 IERM 中的肌成纤维细胞前体细胞。肌成纤维细胞是 IERM 收缩功能的关键细胞,而 α -SMA 在肌成纤维细胞的收缩功能中起主要作用。 α -SMA 通过对微丝束或应力纤维进行调节从而发挥收缩功能^[27]。同时,肌成纤维细胞的 α -SMA 表达则受到周围的机械微环境或“刚度”、细胞外基质蛋白和促纤维化因子(如 TGF- β 等)的影响^[28]。除了收缩功能外,肌成纤维细胞还可以促进细胞因子及细胞外基质的分泌,从而进一步促进纤维膜的形成^[21]。这将成为 IERM 进展的关键。肌成纤维细胞作为 IERM 的主要组成部分,其特点为促进组织愈合,保护视网膜。所以营养神经及减少视网膜损伤将在一定程度上降低 IERM 的发生。

然而,视网膜色素上皮层 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞在 IERM 中的存在尚不明确。RPE 细胞是维持视网膜健康和功能的关键细胞,它具有分泌功能,且参与感光细胞外段的吞噬,维生素 a 的回收以及血-视网膜屏障的维持^[29]。多数研究者认为 RPE 细胞主要参与继发于增殖性玻璃体视网膜膜病变的黄斑前膜形成,其作用机制

认为是与 RPE 细胞通过不连续的 ILM 进入视网膜内表面有关,并且视网膜表面的 RPE 细胞与神经胶质细胞以及透明细胞一样,可以通过 TGF- β 2 来刺激自身向肌成纤维细胞转分化^[30]。而少数研究者在 IERM 细胞组成成分中发现仅少数 RPE 细胞被识别出。因此,RPE 细胞在 IERM 形成的作用及机制尚不明确。这将在未来探索中进一步研究。

3 胶原纤维在 IERM 形成中的作用

IERM 的细胞外基质的主要成分是细胞外的胶原纤维。超微结构研究已证实 IERM 中的胶原纤维主要为 I、II、III、IV 以及 VI 型胶原纤维,并且免疫组织化学研究进一步阐明了以上胶原纤维的存在^[3]。

3.1 胶原纤维的来源 I、II、III、IV 以及 VI 型胶原纤维在 IERM 形成过程中大量生成,广泛存在于前膜组织中。IERM 中的胶原纤维主要由神经胶质细胞和肌成纤维细胞等细胞合成和分泌的,其中 I、III 和 IV 型胶原纤维主要由肌成纤维细胞产生的,起到促进纤维化的进程并增加视网膜的硬度作用,而 VI 型胶原纤维则主要由神经胶质细胞(如 Müller 细胞和星形胶质细胞等)产生的,其在肌成纤维细胞的增生、迁移和转分化过程中起着至关重要的作用^[23]。如上所述,研究者普遍认为 Müller 细胞、透明细胞等是 IERM 中肌成纤维细胞的前体细胞。因此,随着 IERM 发展,膜组织中胶原纤维组成成分的改变可能反映了 IERM 中是否发生肌成纤维细胞转分化。

3.2 胶原纤维的分类 有研究者根据膜组织中各型胶原纤维的特点将其分为天然玻璃体胶原纤维(NVC)以及新形成的胶原纤维(NFC)^[2]。两类胶原纤维的不同之处在于,NVC 的纤维直径较小,且比 NFC 的纤维排列更规则。其中,NFC 主要由 I、II、III 型胶原纤维组成,而 NVC 主要是由 II 型和 IV 型胶原纤维组成。此外,也有研究者根据其组成成分将胶原纤维分为纤维胶原蛋白(I 型和 III 型胶原)和非纤维胶原蛋白(IV 型和 VI 型胶原)^[31]。

3.3 VI 型胶原纤维的功能 IERM 中的胶原纤维是膜组织中多种细胞黏附、增殖以及分化的主要结构框架。IERM 中肌成纤维细胞的前体细胞锚定在这些胶原纤维时将将对促纤维化因子更加敏感,最终有助于前膜组织的形成^[27]。在 IERM 中的五种胶原纤维中,VI 型胶原纤维对 IERM 中前体细胞的增殖、迁移以及向肌成纤维细胞转分化过程均存在促进作用。Bu 等^[23]研究发现 IERM 中的 VI 型胶原纤维可以在体外诱导成纤维细胞和其他间充质细胞系的增殖。这些作用不依赖于生长因子,如血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、bFGF 和 TGF- β 2。并且研究者还发现 VI 型胶原纤维可以在体外诱导 IERM 中 Müller 细胞的 α -SMA 上调,这表明 VI 型胶原纤维可以促进视网膜 Müller 细胞向肌成纤维细胞转分化^[32]。而肌成纤维细胞又可以合成及分泌多种胶原纤维,这将起到一个类似正反馈的作用机制。此外,VI 型胶原纤维也被认为是作为连接胶原纤维与周围基质的锚定纤维^[33]。在人皮肤和软骨中 VI 型胶原的超微结构表明这种丝状网络具有锚定功能。因此,VI 型胶原蛋白可能在维持 IERM 膜组织

的完整性以及将膜组织锚定至 ILM 方面具有关键作用,这也将会为 IERM 的预防及治疗措施上提供新的方向。

4 结语

总之,IERM 的病理学特征是存在于玻璃体视网膜界面黄斑处的无血管性纤维细胞膜。肌成纤维细胞是其主要的细胞组成部分,且多种细胞分泌的细胞因子(如 TGF- β)和细胞外胶原纤维在 IERM 形成中也发挥重要作用。同时,PVD、异常 PVD 以及 RAS 系统等可以促进 IERM 的发生。因此,在针对 IERM 的预防及治疗中,我们可以从其病因及发病机制上进行进一步探索,如减缓玻璃体的液化、减少 AGEs 的积累、抑制 RAS 系统的发生以及部分胶原纤维的产生等。同时,探索 IERM 发病机制也能帮助患者进行手术方案的选择。然而,关于 IERM 的发病中的具体机制仍需要进一步探索。与既往类似文章相比,本文总结 IERM 发病机制,并从细胞、细胞因子及细胞外基质方面解释了 IERM 组成部分及形成过程。这将丰富我们对 IERM 的认识,并对其预防及治疗方面提供新的方向。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:王晨铭论文选题,初稿撰写,文献检索;王晨光选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] 杨金波, 谢琳. 黄斑前膜形成的病因及机制研究进展. 山东医药, 2019,59(21):86-89.
- [2] Fung AT, Galvin J, Tran T. Epiretinal membrane: a review. Clin Exp Ophthalmol, 2021,49(3):289-308.
- [3] Kritzenberger M, Junglas B, Framme C, et al. Different collagen types define two types of idiopathic epiretinal membranes. Histopathology, 2011,58(6):953-965.
- [4] Chua PY, Sandinha MT, Steel DH. Idiopathic epiretinal membrane: progression and timing of surgery. Eye, 2022,36(3):495-503.
- [5] Xiao W, Chen X, Yan W, et al. Prevalence and risk factors of epiretinal membranes: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. BMJ Open, 2017,7(9):e014644.
- [6] Ye H, Zhang Q, Liu X, et al. Prevalence and associations of epiretinal membrane in an elderly urban Chinese population in China; the Jiangning eye study. Br J Ophthalmol, 2015,99(12):1594-1597.
- [7] Ożóg MK, Nowak-Wąs M, Rokicki W. Pathophysiology and clinical aspects of epiretinal membrane - review. Front Med, 2023, 10:1121270.
- [8] Forlini M, Date P, D'Eliseo D, et al. Limited vitrectomy versus complete vitrectomy for epiretinal membranes: a comparative multicenter trial. J Ophthalmol, 2020,2020:6871207.
- [9] Eastlake K, Banerjee PJ, Angbohang A, et al. Müller Glia as an important source of cytokines and inflammatory factors present in the gliotic retina during proliferative vitreoretinopathy. Glia, 2016,64(4):495-506.
- [10] Kishi S, Demaria C, Shimizu K. Vitreous cortex remnants at the fovea after spontaneous vitreous detachment. Int Ophthalmol, 1986, 9(4):253-260.
- [11] Sebag J. Anomalous posterior vitreous detachment: a unifying

concept in vitreo-retinal disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2004,242(8):690-698.

[12] Perrone A, Giovino A, Benny J, et al. Advanced glycation end products (AGEs): biochemistry, signaling, analytical methods, and epigenetic effects. *Oxid Med Cell Longev*, 2020,2020:3818196.

[13] Kato Y, Inoue M, Hirakata A. Effect of foveal vitreous cortex removal to prevent epiretinal membrane after vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment. *Ophthalmol Retina*, 2021,5(5):420-428.

[14] Twarda-Clapa A, Olczak A, Białkowska AM, et al. Advanced glycation end-products (AGEs): formation, chemistry, classification, receptors, and diseases related to AGEs. *Cells*, 2022,11(8):1312.

[15] Portillo JC, Pfaff A, Vos S, et al. Advanced glycation end products upregulate CD40 in human retinal endothelial and Müller cells: relevance to diabetic retinopathy. *Cells*, 2024,13(5):429.

[16] Ai J, Liu Y, Sun JH. Advanced glycation end-products stimulate basic fibroblast growth factor expression in cultured Müller cells. *Mol Med Rep*, 2013,7(1):16-20.

[17] Hachana S, Larrivé B. TGF- β superfamily signaling in the eye: implications for ocular pathologies. *Cells*, 2022,11(15):2336.

[18] Song P, Li P, Geng W, et al. Cytokines possibly involved in idiopathic epiretinal membrane progression after uncomplicated cataract surgery. *Exp Eye Res*, 2022,217:108957.

[19] Dong Y, Kanda A, Noda K, et al. Pathologic Roles of Receptor-Associated Prorenin System in Idiopathic Epiretinal Membrane. *Scientific Reports*, 2017,7:44266.

[20] Limb GA, Earley O, Jones SE, et al. Expression of mRNA coding for TNF α , IL-1 β and IL-6 by cells infiltrating retinal membranes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1994,232(11):646-651.

[21] Martín JCM, Sánchez LF, Piñero DP, et al. Immunohistochemical, functional, and anatomical evaluation of patients with idiopathic epiretinal membrane. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2024,262(5):1443-1453.

[22] Tosi GM, Regoli M, Altera A, et al. Heat shock protein 90 involvement in the development of idiopathic epiretinal membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020,61(8):34.

[23] Bu SC, Kuijer R, van der Worp RJ, et al. Immunohistochemical

evaluation of idiopathic epiretinal membranes and *in vitro* studies on the effect of TGF- β on Müller cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015,56(11):6506-6514.

[24] KrishnaChandran AM, Coltrini D, Belleri M, et al. Vitreous from idiopathic epiretinal membrane patients induces glial-to-mesenchymal transition in Müller cells. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021,1867(10):166181.

[25] Kanda A, Noda K, Hirose I, et al. TGF- β -SNAIL axis induces Müller glial-mesenchymal transition in the pathogenesis of idiopathic epiretinal membrane. *Sci Rep*, 2019,9(1):673.

[26] Crispin M, Gerhart J, Heffer A, et al. Myo/nog cells give rise to myofibroblasts during epiretinal membrane formation in a mouse model of proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023,64(2):1.

[27] Feist RM Jr, King JL, Morris R, et al. Myofibroblast and extracellular matrix origins in proliferative vitreoretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014,252(2):347-357.

[28] Kohno RI, Hata Y, Kawahara S, et al. Possible contribution of hyalocytes to idiopathic epiretinal membrane formation and its contraction. *Br J Ophthalmol*, 2009,93(8):1020-1026.

[29] Duan Y, Wu W, Cui J, et al. Ligand-independent activation of platelet-derived growth factor receptor β promotes vitreous-induced contraction of retinal pigment epithelial cells. *BMC Ophthalmol*, 2023,23(1):344.

[30] Wang LC, Hung KH, Hsu CC, et al. Assessment of retinal pigment epithelial cells in epiretinal membrane formation. *J Chin Med Assoc*, 2015,78(6):370-373.

[31] Bianchi L, Altera A, Barone V, et al. Untangling the extracellular matrix of idiopathic epiretinal membrane: a path winding among structure, interactomics and translational medicine. *Cells*, 2022,11(16):2531.

[32] Freise C, Lee H, Chronowski C, et al. Alpha-single chains of collagen type VI inhibit the fibrogenic effects of triple helical collagen VI in hepatic stellate cells. *PLoS One*, 2021,16(9):e0254557.

[33] Theocharidis G, Drymoussi Z, Kao AP, et al. Type VI collagen regulates dermal matrix assembly and fibroblast motility. *J Invest Dermatol*, 2016,136(1):74-83.