

黄斑前膜的研究进展

王晓娜, 王林, 于永斌

哈尔滨医科大学附属第一医院眼科医院眼科, 黑龙江 哈尔滨 150001

摘要: 黄斑前膜的发病机制复杂、尚未明确,过去的研究认为特发性黄斑前膜的发生主要与玻璃体后脱离以及各种玻璃体细胞的相互作用有关。最近有学者发现肥大细胞及硫、磷等微量元素在特发性黄斑前膜的发生过程中发挥了重要作用。此类研究结果让黄斑前膜的发病机制的探索又有了进一步的进展。目前黄斑前膜的主要治疗方式是手术治疗,但手术治疗并发症较多,对血-眼屏障破坏严重,所以如果能够通过药物治疗黄斑前膜将有重大意义。药物诱发玻璃体后脱离治疗黄斑前膜目前仍仅限于动物实验且效果欠佳。最新临床实验发现,利用全反式维甲酸类衍生物可以促使黄斑前膜发生自行脱离,且预后视力理想。此为药物治疗黄斑前膜带来了新的曙光。本文旨在对黄斑前膜的最新研究进行归纳总结。

关键词: 黄斑前膜; 发病机制; 治疗

中图分类号: R774.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)05-0672-04

黄斑前膜是一种与年龄密切相关的眼底疾病,即在视网膜内表面形成的无血管性、半透明的纤维细胞膜。在大多数情况下,黄斑前膜只对视力造成轻微影响或对视力无影响。但在某些情况下,膜组织收缩会对视网膜产生切向的牵拉作用,严重可导致视力完全丧失,继而极大的影响患者的生活质量。当今的治疗手段经过了多次改进,仍然存在一定缺陷,主要体现在患者术后的视力恢复不理想。如果可以通过早期药物干预来改善患者预后从而防止黄斑前膜的进一步恶化具有重大意义,本文对黄斑前膜相关研究进展作一综述如下。

1 黄斑前膜分类

在组织学上可以将黄斑前膜分为两种类型:一种是由单一的胶质细胞构成,主要是在内界膜破孔后,胶质细胞移行至视网膜表面增殖形成的膜状结构;另一种黄斑前膜是由成分复杂的细胞构成,其膜状结构中除包含胶质细胞外,还会出现巨噬细胞、纤维星形细胞及视网膜色素上皮细胞等成分^[1]。

根据病因黄斑前膜可分为特发性黄斑前膜(idiopathic macular epiretinal membrane, IMEM)和继发性黄斑前膜。IMEM主要发生在老年人群,其病理改变主要发生在玻璃体视网膜交界面^[2]。继发性黄斑前膜多继发于眼部血管病变、眼内手术及视网膜冷凝或光凝术后,其发病机制与炎症反应密切相关。

2 黄斑前膜的发病机制

IMEM在老年人群中最为常见,70~91岁人群患病率高达1/3^[3],其具体发病机制复杂,至今尚未明确。最常见的

IMEM的病因是年龄,随着年龄的增长,细胞外基质的糖基化终产物积累^[4],玻璃体逐渐液化,玻璃体皮质区与视网膜界面粘连作用减弱,继而玻璃体凝胶与视网膜分离,最终导致玻璃体后脱离的形成。

IMEM主要是由各种细胞增殖与沉积形成,吴瑛洁等^[5]在IMEM前膜的组织中发现了多种细胞的存在,即神经胶质细胞、色素上皮细胞、肌成纤维细胞、巨噬细胞等。基于IMEM的细胞组成成分,研究者们提出以下主流学说。(1)视网膜色素上皮(RPE)细胞的迁移和胶原蛋白的异常沉积共同促进了IMEM的形成。在IMEM的组织培养中发现,RPE细胞均匀存在于增殖膜中^[6],所以许多研究认为RPE细胞是IMEM的主要参与者。进一步在培养RPE细胞的过程中发现,RPE细胞可以附着在胶原蛋白分子上并进行扩散、还可以附着在胶原蛋白的各个支链上并通过伪足的交替伸展和收缩来介导胶原蛋白凝胶的收缩,从而使黄斑前膜产生皱褶,影响患者视力。(2)另一种学说认为,IMEM是由神经胶质细胞在视网膜内界膜破损处增殖、迁移而形成。在玻璃体后脱离的过程中,玻璃体后皮质牵拉引起视网膜内界膜破损,造成了血-眼屏障的损伤和各种细胞因子的激活,视网膜表面的破损给予了神经胶质细胞在破损处迁移、生长并向四周移行的可乘之机^[2],继而导致IMEM形成。IMEM像玻璃纸一样出现,随着时间的推移,膜组织会发生收缩并引起视网膜的牵拉和皱褶,导致患者视力下降和异常。(3)还有学者认为,多种细胞共同参与IMEM的形成。实验发现玻璃体透明细胞能够分泌神经生长因子、转化生长因子 β_1 ,促使各种细胞迁移和滞留^[6];这些细胞可以穿透视网膜内界膜并向视网膜内表面沉积、增殖^[7]。

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2021.05.023

基金项目: 国家自然科学基金(81700818);黑龙江省博士后科研启动基金(LBH-Q15105);哈医大一院科研创新基金(2017B016)

通信作者: 于永斌, E-mail: yongbinyu9688@sina.com

各种细胞相互交织、连接组成纤维增殖膜,纤维增殖膜收缩牵拉视网膜形成 IMEM^[5]。(4) 肥大细胞和网状纤维细胞共同作用于 IMEM 的形成。研究发现 IMEM 患者的增殖膜与玻璃体中存在肥大细胞和网状纤维细胞。网状纤维细胞可诱导肥大细胞的迁移和分化,肥大细胞可以产生胰蛋白酶,继而胰蛋白酶可诱导促纤维化反应^[8-9]。IMEM 的形成是一种纤维化改变的过程,所以其形成与肥大细胞与网状纤维细胞密切相关。进一步研究表明黄斑前玻璃体在阳光的刺激作用下,会促进肥大细胞和成纤维细胞老化,故 IMEM 的年龄相关性可能与肥大细胞和成纤维细胞的功能障碍相关^[10]。(5) 微量元素在 IMEM 的形成过程中起到重要作用,检测发现 IMEM 中硫、磷的含量很高:① 已知硫元素是半胱氨酸和蛋氨酸^[11]的组成部分,而位于 RPE 细胞基底表面的具有粘附功能的是富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白(secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC)^[12-13]。故猜测在 IMEM 的形成过程中,SPARCs 减少了 RPE 和 Bruchs 膜之间的黏附,使 RPE 细胞迁移到玻璃体视网膜界面,并转为成纤维细胞样细胞,从而参与 IMEM 的形成。② 45% 的 IMEM 中存在大量的磷元素,这是由于 Muller 细胞的激活和增殖需要大量的三磷酸腺苷(ATP)进行 DNA 合成所致^[14]。所以认为 IMEM 的形成与 Muller 细胞的高表达密切相关。

继发性黄斑前膜主要由色素上皮细胞、纤维细胞、神经胶质细胞、巨噬细胞、成纤维细胞组成,其形成本质上是一种愈合反应。视网膜血-眼屏障的破坏,会趋化白细胞介素 6 等炎症因子表达的增加^[15],继而引发炎症反应,诱发组织损伤修复及机体的炎症保护机制。炎症介质的释放,会趋化色素上皮细胞和巨噬细胞侵入玻璃体腔内参与继发性黄斑前膜的形成^[16]。核转录因子 κB (NF- κB) 与炎症反应及细胞的增生密切相关^[17],在许多炎症性疾病中发现 NF- κB 自身可被激活并且持续表达。研究表明,NF- κB 可经内毒素激活进入胞核调控多种炎症介质的基因表达,进一步作用于巨噬细胞产生大量炎症介质和细胞因子从而产生过度的炎症反应,引起广泛组织和细胞的损伤。实验发现,黄斑前膜中 NF- κB 的表达量明显高于正常黄斑区视网膜组织,继发性黄斑前膜中 NF- κB 的表达量要明显高于 IMEM。以上证明 NF- κB 的异常活化与黄斑前膜尤其是继发性黄斑前膜的形成密切相关。

如上所述,炎症细胞因子在早期阶段促进继发性黄斑前膜的发展,所以可以在继发性黄斑前膜的发病早期应用糖皮质激素来进行治疗,通过糖皮质激素受体抑制 NF- κB 激活和减少炎症介质生成从而抑制黄斑前膜的进展^[17]。NF- κB 虽然对炎症因子的表达有明显的调节作用,在某些环境下可促进白细胞凋亡、缓解炎症,但全面抑制 NF- κB 的活性可能会削弱机体对病原体的抵抗力,降低机体的防御能力。所以,长期使用 NF- κB 抑制剂治疗继发性黄斑前膜无绝对的积极意义^[18],仍需根据患者的实时情况采取相应的治疗手段。

3 黄斑前膜的治疗与转归

黄斑前膜引发的症状通常较少,在少数情况下,可以导致

无痛性的视力丧失和变形。对于患者视力低于 0.2 或视力下降迅速及视物变形明显(视力低于 0.6)时采用手术方式进行治疗^[19],对于无明显视功能障碍的早期患者,采取保守治疗^[20]。对有明显视力下降的黄斑前膜患者和黄斑水肿患者过去的标准治疗方法是玻璃体切除加手术切除黄斑前膜,但术后黄斑前膜复发和黄斑水肿发生的几率较高。

剥除内界膜可以有效降低黄斑前膜复发率这一论点已在临床上得到证实。从病理研究角度出发,内界膜的断裂会使细胞进入黄斑表面,并且破裂的内界膜会成为 RPE 细胞及纤维细胞增殖的支架。剥除内界膜可以去除肌成纤维细胞增殖的支架,抑制神经胶质细胞在视网膜前表面的增生^[21],从而抑制黄斑前膜的复发。从功能角度出发,剥除内界膜可以解除黄斑处视网膜皱褶、解除对黄斑中心凹的牵拉^[22],同时还可以清除紧密附着在黄斑前视网膜表面的炎性物质,改善黄斑区局部的代谢^[23];一步性内界膜的剥除还可以适度刺激 Muller 细胞等胶质细胞的再生,促进黄斑区解剖结构的恢复^[24],故内界膜的剥除对黄斑前膜的治疗有重大意义。

黄斑前膜患者病情的发展通常与黄斑水肿的发展相对应。玻璃体切除联合黄斑前膜剥离术^[25]术后黄斑水肿形成的原因大体分为两种:一是特发性黄斑前膜牵拉黄斑区造成长时间的黄斑水肿以及继发性黄斑前膜由于眼部原发病引起的黄斑水肿。这类由膜组织对视网膜血管系统的机械牵拉造成的微血管损伤不能在短时间内恢复甚至不能恢复。另一种是手术操作损伤了血-眼屏障,血液成分渗出伴大量炎症因子释放。炎症因子促进了黄斑前膜患者中的血管渗漏和黄斑水肿的发展^[26],并维持黄斑水肿持续存在^[27]。一些专家会在术中对患者的玻璃体腔内注射曲安奈德。曲安奈德可以有效抑制眼部炎症物质的释放,抑制新生血管和成纤维细胞的增生,从而减轻黄斑水肿。同时曲安奈德还可以增强黄斑前膜的可视化,有助于完整的剥除黄斑前膜和内界膜。向患者的玻璃体腔内注射曲安奈德,还可以达到长期的抗炎和消除术后黄斑水肿的效果,降低血管的渗透性,抑制术后眼底炎症反应的发生,从而使患者视功能得到更好的恢复^[25]。但是部分患者在使用曲安奈德后会出現术后眼压升高和并发性白内障等并发症。近年来发现由黄斑前膜引起黄斑水肿患者玻璃体腔内的血管内皮生长因子(VEGF)的高表达^[28],VEGF 会增加血管通透性从而促进黄斑水肿的发生。故使用抗 VEGF 药物可以有效减轻患者术前及术后的黄斑水肿。雷珠单抗和康柏西普是新型抗 VEGF 药物,它们不存在应用曲安奈德后出现的眼压升高及白内障等并发症^[29],同时还可以降低血管的通透性、抑制眼部新生血管的形成。尤其是对于继发性黄斑前膜的患者,抗 VEGF 药物可以有效的消除眼部原发病及其牵拉所致的术后黄斑水肿^[30]。所以大家目前广泛使用雷珠单抗和康柏西普来治疗黄斑前膜并发的黄斑水肿。

4 黄斑前膜的预后

大量研究表明,患者视力的预后主要由椭圆体带的完整性和黄斑中心凹视网膜的厚度决定^[31]。一方面椭圆体带完

整的黄斑前膜患者远期视力的恢复程度明显好于椭圆体带不完整的患者^[32]。原因在于,椭圆体带的完整性可以促进患者黄斑水肿的有效吸收,使患者术后视力得到更有效的恢复。另一方面视网膜敏感度与视敏度随视网膜厚度的减少而增加,所以视网膜厚度的减少是远期术后视力逐渐恢复的原因^[33];反之当视网膜厚度增加时,细胞间的距离变长,离脉络膜较远的组织得到氧的概率下降,导致术后视力变差^[34]。

5 预防

有研究显示,糖尿病、空腹血糖升高^[3]和高脂血症是特发性黄斑前膜发生的易感因素^[35]。糖尿病与高脂血症会使得血流速度大大降低,血小板和白细胞逐渐聚集,从而造成视网膜血管供应区缺血缺氧,进而引发血管性纤维增生,最终形成特发性黄斑前膜。所以预防糖尿病和高脂血症也是对特发性黄斑前膜的有效预防。另外手术损伤会破坏血-眼屏障,趋化色素上皮细胞游离到玻璃体内。故建议在对患者实施眼底手术后适当转换体位,避免手术后各种细胞在视网膜表面大量沉积^[16],导致继发性黄斑前膜的形成。

6 讨论

目前黄斑前膜主要的治疗方法是行玻璃体切除联合黄斑前膜及内界膜剥除手术。其中对于是否联合剥除内界膜存在争议,部分反对者指出,剥除内界膜的患者与未剥除内界膜的患者术后视力与视觉效果无明显差异,且内界膜剥除可能会引起 Muller 细胞的功能障碍、神经纤维层损伤,视网膜水肿和视网膜出血等并发症的发生。还有人认为内界膜的剥离可能导致 Muller 细胞损伤,引起胶质细胞凋亡和视网膜功能下降^[36],继而多种术后并发症。然而支持者指出,是否剥除内界膜应该根据患者黄斑前膜的病程及性质决定:对于病程短的患者,黄斑前膜尚未与内界膜及其下组织发生紧密黏附时能很容易将其剥除,去除内界膜有利于患者术后视功能恢复。而对于病程长且有原发病的继发性黄斑前膜患者,内界膜已经与黄斑前膜紧密黏附甚至发生融合,且可能存在较重的炎症反应。此时在剥除内界膜的过程中易对视网膜组织结构造成损害^[37],从而影响患者术后的视力恢复。因此,手术治疗黄斑前膜时是否剥除内界膜要根据患者的实际情况决定。

黄斑前膜自发脱离是一种临床上的罕见现象,其具体机制尚不明确。有临床研究表明,部分患者是在玻璃体后脱离时,黄斑前膜发生了自行脱离^[38]。黄斑前膜的自行脱离多发生在年轻人群,推测主要与年轻患者黄斑前膜的细胞组成不成熟、活动性强有关。根据这一现象,使用药物诱导黄斑前膜脱离成为了当今的研究热点。有学者认为黄斑前膜自发性脱离的决定因素在于黄斑前膜组织和视网膜的粘连程度^[39]。如果可以通过药物诱导玻璃体后脱离,从而使黄斑前膜脱离^[40],则可以避免手术操作对患者视网膜造成的损害,从而更好的恢复视功能。有实验发现某些酶促反应可促使玻璃体发生液化和后脱离,其中可诱导的酶包括:软骨素酶、透明质酸酶、分散酶和纤溶酶等^[41]。但只有软骨素酶可以在诱导玻

璃体后脱离的过程中去除黄斑前膜^[42]。目前该研究仍在动物实验过程中,临床效果仍有待考察。从特发性黄斑前膜的发病机制出发,有学者发现全反式维甲酸通过降低 RPE 细胞的收缩性^[6]、控制转化生长因子 $\beta 1$ 来减少细胞的迁移^[43]和减弱各种细胞的增殖作用,来抑制黄斑前膜的形成及收缩。有临床病例证明,利用反式维甲酸的衍生物-类维生素 A 酸可使黄斑前膜自行发生脱离,且患者视力预后理想^[44]。

7 结语

黄斑前膜已经成为老年人视力下降的常见原因之一,对于黄斑前膜的发病机制众说纷纭,目前的主流学说主要是根据黄斑前膜的细胞组成成分来展开讨论。随着医学技术的发展和应用,直接测量脉络膜厚度及血流已经实现,有学者研究黄斑前膜患者的脉络膜厚度与正常人的差异,IMEM 患者患眼的脉络膜厚度比健眼、正常人眼均薄^[45];此类变化可能与黄斑前膜的发病机制存在关联,但具体机制仍有待探讨。

治疗方面,目前黄斑前膜的治疗方式尽管已经经过多次改进,但是从手术疗效来看仍存在一定缺陷,患者的预后并不理想。所以很多学者近些年开始采用软骨霉素等药物治疗的方式来诱导黄斑前膜的自行脱离,但效果一般。之后有研究发现全反式维甲酸可以抑制黄斑前膜组织的收缩性^[6],且有明确病例证明全反式维甲酸的衍生物-类维生素 A 可以使黄斑前膜自行脱离^[44]。但全反式维甲酸成功治疗的病例仍较少,还有待进一步的临床验证。可见对黄斑前膜的发生机制进一步研究和开发有效的药物治疗是未来研究的重要方向。

参考文献

- [1] Messmer EM, Heidenkummer HP, Kampik A. Ultrastructure of epiretinal membranes associated with macular holes[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1998, 236(4): 248-254.
- [2] 王群, 刘丹. 玻璃体视网膜界面早期变化的研究[J]. 国际眼科杂志, 2014, 14(12): 2179-2181.
- [3] Mitchell P, Smith W, Chey T, et al. Prevalence and associations of epiretinal membranes. The blue mountains eye study, Australia[J]. Ophthalmology, 1997, 104(6): 1033-1040.
- [4] Bu SC, Kuijer R, Li XR, et al. Idiopathic epiretinal membrane[J]. Retin Phila Pa, 2014, 34(12): 2317-2335.
- [5] 吴瑛洁, 雍红芳, 左玲. 特发性黄斑前膜形成机制及其术后视功能影响因素的研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2018, 18(11): 1999.
- [6] Chang YC, Kao YH, Hu DN, et al. All-trans retinoic acid remodels extracellular matrix and suppresses laminin-enhanced contractility of cultured human retinal pigment epithelial cells[J]. Exp Eye Res, 2009, 88(5): 900-909.
- [7] Maruichi M, Oku H, Takai S, et al. Measurement of activities in two different angiotensin II generating systems, chymase and angiotensin-converting enzyme, in the vitreous fluid of vitreoretinal diseases: a possible involvement of chymase in the pathogenesis of macular hole patients. [J]. Curr Eye Res, 2004, 29(4/5): 321-325.
- [8] Morgan CM, Schatz H. Idiopathic macular holes[J]. Am J Ophthal-

- mol, 1985, 99(4): 437-444.
- [9] Sato T, Morishita S, Horie T, et al. Involvement of premacular mast cells in the pathogenesis of macular diseases[J]. *PLoS One*, 2019, 14(2): e0211438.
- [10] Brosnan JT, Brosnan ME. The sulfur-containing amino acids: an overview[J]. *J Nutr*, 2006, 136(6 Suppl): 1636S-1640S.
- [11] Hiscott P, Hagan S, Heathcote L, et al. Pathobiology of epiretinal and subretinal membranes: possible roles for the matricellular proteins thrombospondin 1 and osteonectin (SPARC) [J]. *Eye (Lond)*, 2002, 16(4): 393-403.
- [12] Ueno S, Kondo M, Piao C H, et al. Selective amplitude reduction of the PhNR after macular hole surgery: ganglion cell damage related to ICG-assisted ILM peeling and gas tamponade. [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(8): 3545-3549.
- [13] Moll V, Weick M, Milenkovic I, et al. P2Y receptor-mediated stimulation of Müller glial DNA synthesis[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002, 43(3): 766-773.
- [14] Ikeda T, Nakamura K, Oku H, et al. The role of tryptase and anti-type II collagen antibodies in the pathogenesis of idiopathic epiretinal membranes[J]. *Clin Ophthalmol*, 2015, 9: 1181-1186.
- [15] 王禹, 翟刚, 孙笑. 孔源性视网膜脱离术后黄斑前膜[J]. *国际眼科杂志*, 2003, 3(4): 51-52.
- [16] 李静, 贾亚丁, 周国红, 等. 核转录因子- κ B 及抑制蛋白 I κ B α 在黄斑前膜中的表达及临床意义[J]. *眼视光学杂志*, 2008, 10(2): 126-130.
- [17] 付馨余, 邹文进. 核转录因子- κ B 信号通路的研究进展[J]. *广东医学*, 2012, 33(19): 2999-3001.
- [18] Scavelli K, Chatterjee A, Rhee DJ. Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine in Ocular Tissue[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2015, 31(7): 396-405.
- [19] 李善雨. 特发性黄斑前膜的诊断与治疗进展[J]. *中国实用眼科杂志*, 2013, 31(12): 1511-1514.
- [20] 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.
- [21] Kiss CG, Richter-Müsch S, Sacu S, et al. Anatomy and function of the macula after surgery for retinal detachment complicated by proliferative vitreoretinopathy[J]. *Am J Ophthalmol*, 2007, 144(6): 872.
- [22] Tranos P, Vakalis A, Asteriadis S, et al. Anatomic and functional outcomes of retinectomy for the management of complicated retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2015, 11: 1515-1521.
- [23] Olsen TW, Sternberg P Jr, Capone A Jr, et al. Macular hole surgery using thrombin-activated fibrinogen and selective removal of the internal limiting membrane[J]. *Retina*, 1998, 18(4): 322-329.
- [24] Shahsuvaryan ML. Therapeutic potential of intravitreal pharmacotherapy in retinal vein occlusion[J]. *Int J Ophthalmol*, 2012, 5(6): 759.
- [25] Applewhite BP, Babapoor-Farrokhran S, Poon D, et al. Lack of evidence for vasoactive and inflammatory mediators in the promotion of macular edema associated with epiretinal membranes[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 10608.
- [26] 许丽, 常鲁, 李聪伶, 等. 特发性黄斑前膜术后黄斑区形态结构及视功能的研究[J]. *中国实用眼科杂志*, 2017, 35(5): 490-493.
- [27] 李志强, 张国明, 苏康进, 等. 膜剥离联合玻璃体腔注射贝伐单抗治疗黄斑前膜[J]. *南方医科大学学报*, 2014, 34(8): 1207.
- [28] Kriechbaum K, Prager S, Mylonas G, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) versus triamcinolone (Volon A) for treatment of diabetic macular edema: one-year results[J]. *Eye (Lond)*, 2014, 28(1): 9.
- [29] 王雨晴, 张招德, 郭艳, 等. 23G 玻璃体切割术联合玻璃体腔注射康柏西普治疗黄斑前膜患者的临床效果[J]. *医疗装备*, 2018, 31(19): 103-104.
- [30] Frisina R, Pinackatt SJ, Sartore M, et al. Cystoid macular edema after pars plana vitrectomy for idiopathic epiretinal membrane[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2015, 253(1): 47-56.
- [31] Byon IS, Jo SH, Kwon HJ, et al. Changes in visual acuity after idiopathic epiretinal membrane removal: good versus poor preoperative visual acuity[J]. *Ophthalmologica*, 2015, 234(3): 127-134.
- [32] Donati S, Caprani SM, Semeraro F, et al. Morphological and functional retinal assessment in epiretinal membrane surgery[J]. *Semin Ophthalmol*, 2017, 32(6): 751-758.
- [33] Romano MR, Cennamo G, Montorio D, et al. Correlation between various trace elements and ultramicroscopic structure of epiretinal macular membranes and glial cells [J]. *PLoS One*, 2018, 13(9): e02004497.
- [34] 祖媛媛, 刘铁城. 特发性黄斑视网膜前膜的易感因素分析[J]. *解放军医学院学报*, 2015, 36(6): 574-576, 594.
- [35] 冷瀛. 糖尿病视网膜病变中 Müller 细胞 bFGF 的表达及其机制的研究[D]. 吉林: 吉林大学, 2004.
- [36] 张怀强, 李玉涛. 特发性黄斑部前膜自发脱离一例[J]. *中华眼底病杂志*, 2011, 27(4): 393-394.
- [37] Greven CM, Slusher MM, Weaver RG. Epiretinal membrane release and posterior vitreous detachment[J]. *Ophthalmology*, 1988, 95(7): 902-905.
- [38] Inoue M, Arakawa A, Yamane S et al. Long-term outcome of preoperative disrupted inner/outer segment junctions assessed using spectral-domain optical coherence tomography in patients with idiopathic epiretinal membrane[J]. *Ophthalmologica*, 2012, 228(4): 222.
- [39] 李欢欢, 廖昕, 谢春蕾, 等. 特发性黄斑前膜与手术相关的预后影响因素[J]. *中华眼科杂志*, 2017, 53(5): 344-351.
- [40] 高永峰, 雷祥. 玻璃体后脱离与糖尿病视网膜病变[J]. *国际眼科纵览*, 2015, 39(2): 116-120.
- [41] 王婷婷, 王喻, 赵少贞. 玻璃体后脱离及其并发症的发病机制[J]. *国际眼科纵览*, 2012, 36(6): 392-396.
- [42] Du YH, Hirooka K, Miyamoto O, et al. Retinoic acid suppresses the adhesion and migration of human retinal pigment epithelial cells[J]. *Exp Eye Res*, 2013, 109: 22-30.
- [43] Lai HC, Wu HJ, Wu WC. Spontaneous separation of idiopathic epiretinal membrane after retinoid acid use [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2019, 35(7): 450-451.
- [45] 马君择, 权彦龙, 杨格强. 脉络膜厚度与特发性黄斑前膜的关系研究[J]. *国际眼科杂志*, 2018, 18(4): 734-736.