

# Müller 细胞在特发性黄斑裂孔形成及愈合机制中的研究进展

张子敬<sup>1</sup>, 刘涛<sup>2</sup>

引用:张子敬,刘涛. Müller 细胞在特发性黄斑裂孔形成及愈合机制中的研究进展.国际眼科杂志 2019;19(12):2061-2063

作者单位:<sup>1</sup>(710021)中国陕西省西安市,西安医学院;  
<sup>2</sup>(723200)中国陕西省汉中市,西安交通大学医学院附属三二〇一医院眼科

作者简介:张子敬,在读硕士研究生,研究方向:眼底病。

通讯作者:刘涛,毕业于第四军医大学,博士,副院长,硕士研究生导师,研究方向:眼底病. taoliustone@163.com

收稿日期:2019-03-28 修回日期:2019-10-28

## 摘要

特发性黄斑裂孔(IMH)是指发病原因不明的黄斑区视网膜神经上皮层组织缺损。目前玻璃体切除联合内界膜剥除术已成为治疗IMH常规术式,可使大部分IMH患者达到解剖愈合,但愈合机制仍不明确。近年来,神经胶质细胞的激活在神经系统损伤和疾病病理过程中的作用日益受到人们重视,几乎所有神经系统(包括视网膜)的损伤和疾病都伴随着神经胶质细胞的激活;Müller细胞是人视网膜主要的一类神经胶质细胞,在解剖和功能上与视网膜各层神经元的胞体和突起有着广泛联系,对神经元起支持、营养及信息传导作用,众多研究表明Müller细胞激活并增殖在闭合黄斑裂孔(MH)中起主导作用,本文就Müller细胞在IMH形成和愈合过程及相关机制中的作用予以综述。

**关键词:**特发性黄斑裂孔;内界膜;神经胶质细胞;Müller细胞

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.12.14

## Progress in the mechanism of Müller cells in the formation and prognosis of idiopathic macular hole

Zi-Yu Zhang<sup>1</sup>, Tao Liu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Xi'an Medical University, Xi'an 710021, Shaanxi Province, China;

<sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Hanzhong 3201 Hospital, Hanzhong 723200, Shaanxi Province, China

**Correspondence to:** Tao Liu. Department of Ophthalmology, Hanzhong 3201 Hospital, Hanzhong 723200, Shaanxi Province, China. taoliustone@163.com

Received:2019-03-28 Accepted:2019-10-28

## Abstract

• Idiopathic macular hole (IMH) refers to the defect of retinal nerve epidermis in macular area with unknown

pathogenesis. As present, pars plana vitrectomy combined with internal limiting membrane peeling has become a normal operation for the treatment of IMH, which enables most IMH patients to achieve anatomic healing, however, it is still unclear about the healing mechanism. The role of the glial cell activation in the pathological process of nervous system injury and disease has paid more and more attention. Nearly all the injuries and diseases of nervous system (including retina) are accompanied by the activation of glial cells; and Müller cells are the main type of glial cells in the human retina. In terms of anatomy and function, they are widely related to the cell bodies and processes of neurons in all layers of the retina, and play a supporting, nutritional and information transmission role in neurons. Numerous studies have shown that the activation and proliferation of Müller cells play a leading role in closed MH. It is reviewed in this paper that the role and its related mechanisms of Müller cells in the formation and healing of IMH.

• **KEYWORDS:** idiopathic macular hole; internal limiting membrane; glial cells; Müller cells

**Citation:** Zhang ZY, Liu T. Progress in the mechanism of Müller cells in the formation and prognosis of idiopathic macular hole. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(12):2061-2063

## 0 引言

特发性黄斑裂孔(idiopathic macular hole, IMH)是指发病原因不明的黄斑区视网膜神经上皮层组织缺损。最初由Knapp于1869年描述并报道,占有黄斑裂孔类型的83%,常见于老年女性,在一般人群中发病率为0.2%~0.8%<sup>[1-2]</sup>。IMH常见症状包括中心视力下降、视物变形等。近年来,随着对眼底疾病的深入研究,人们对IMH的发病机制、愈合过程及机制有了进一步的认识。

### 1 IMH 发病机制

1988年Gass<sup>[3]</sup>在观察大量临床病例的基础上提出了革命性见解,认为玻璃体对中心凹的切线力是黄斑裂孔形成的主要原因。这一观点为后来的玻璃体手术治疗IMH奠定了理论基础。Kwok等<sup>[4]</sup>通过对IMH患者剥除的内界膜(internal limiting membrane, ILM)进行的组织学研究,认为ILM上的Müller细胞以及肌成纤维细胞等细胞成分增殖收缩是黄斑裂孔继续扩大的原因之一。Woon等<sup>[5]</sup>从机械力的角度解释了IMH形成的原因,包括3个方面:(1)中心凹处内层视网膜复合体(包括神经纤维层、神经节细胞层和内丛状层)为浅盘状形态,具有稳定性。当内层视网膜复合体受到触发力时,例如玻璃体牵拉等,形态

随之变化,稳定性被破坏;(2)内层视网膜与外层视网膜的运动通过 Müller 细胞连接起来。当触发力作用于中心凹处的内层视网膜时,该力便会通过 Müller 细胞从内层视网膜中心凹处传到外层视网膜复合体(包括外核层和感光细胞的内外节),由于 Müller 细胞在中心凹处以前后且离心的方式特殊排列,故传导至外层视网膜复合体为前后且离心方向的力;(3)由于 Müller 细胞的特殊排列方式,传导至中心凹处外层视网膜复合体的触发力为切线力;当组织间黏附力无法抵制触发力时,黄斑裂孔(macular hole, MH)就会形成。IMH 发生是多因素的,除了中心凹前表面的前后牵拉力及切线力外,可能还有其他因素导致 IMH 的形成。为此, Tornambe<sup>[6]</sup> 观察大量 IMH 患者的 OCT 图像后,提出了水化理论,即玻璃体后脱离造成视网膜膜缺损后,黄斑区内表面被液化玻璃体水化。在正常生理状态下,视网膜神经上皮层的完整性保证视网膜稳态;一旦视网膜神经上皮出现小缺口,破坏视网膜神经上皮的完整性及稳态,黄斑区的独特结构使其在不平衡状态下积聚液体,并暴露于玻璃体液体中,从而导致孔缘变厚并外翻;当更多液体积聚时,裂孔进一步扩大。

## 2 ILM 及 Müller 细胞结构与功能

Wollensak 等<sup>[7]</sup>证实 ILM 位于视网膜和玻璃体间,是视网膜 Müller 细胞基底膜形成的一层 10 $\mu\text{m}$  厚透明无结构的均质膜,主要由 IV 型胶原、纤连蛋白、层粘连蛋白构成<sup>[8]</sup>;其内表面与玻璃体后皮质接触,其外层与 Müller 细胞的纤维支架脚板相吻合。ILM 从视盘边缘向周边覆盖整个视网膜内表面;黄斑区的 ILM 较厚,与玻璃体皮质黏连较为牢固,但在中心凹处较薄,且缺乏细胞纤维脚板附着;在病理状态下,ILM 成为 Müller 细胞、肌成纤维细胞等成分的增殖支架。

Müller 细胞是人视网膜主要的神经胶质细胞,分布于视网膜各层,在视网膜发育过程中引导视网膜神经元迁移。在生理状态下,对视网膜神经元起支持、营养等作用,维持细胞外环境稳定,调节血-视网膜屏障;在病理状态下,一方面传递视网膜神经元损伤的内源性信号,另一方面保护视网膜神经元,并在视网膜受到损伤时发生增殖、去分化,可呈现出神经干细胞特性,替代部分损伤的视网膜神经元<sup>[9]</sup>。结合 Müller 细胞在成熟视网膜中的位置及作用,推测 Müller 细胞可能介导损伤信号的传递,激活内源性保护机制,从而有助于闭合 MH。

## 3 MH 愈合机制及过程

1997 年 Eckardt 等<sup>[10]</sup>提出玻璃体切除(pars plana vitrectomy, PPV)联合内界膜剥除术(internal limiting membrane peeling, ILMP)治疗 MH;ILM 剥除这一过程,不仅解除了 ILM 对 MH 切线力,而且所引起视网膜的轻微损伤可导致玻璃体中的透明质细胞,即巨噬细胞样细胞受到刺激,浸润视网膜组织,激活 Müller 细胞,诱导神经胶质细胞增殖,促进 MH 闭合<sup>[11-12]</sup>;而且,ILMP 可增加视网膜顺应性,使视网膜更自由地移动,这一特性更有利于裂孔的完全闭合<sup>[8]</sup>;有报道指出,PPV 联合 ILMP 治疗 IMH 的闭合率可达到 95%<sup>[13]</sup>。Michalewska 等<sup>[14]</sup>提出 PPV 联合内界膜瓣翻转覆盖术,以及 Morizane 等提出的 PPV 联合 ILM 填塞术均有效提高孔径较大(裂孔最小直径 $>500\mu\text{m}$ )MH 的闭合率<sup>[15]</sup>。一方面,翻转覆盖在 MH 上方的 ILM 瓣对视网膜组织移行、裂孔闭合发挥桥梁作用,缓解了视网膜长度的相对不足,可提高孔径较大(裂孔最小直径

$>500\mu\text{m}$ )MH 的闭孔率;同时,将含有 Müller 细胞的 ILM 覆盖在孔缘周围,可为神经胶质细胞增殖提供支架,增殖的神经胶质细胞填充了裂孔缺损,同时也可能促进了中心凹处感光细胞的复位<sup>[8]</sup>,得到较好的术后解剖结构及功能恢复;另一方面,翻转覆盖于 MH 上的 ILM 瓣使裂孔形成闭合腔,促进视网膜色素上皮细胞(retinal pigment epithelium, RPE)发挥“泵”作用吸收视网膜下液,提高视网膜复位率<sup>[14]</sup>;ILM 瓣还可防止玻璃体液体直接接触孔缘并沿着孔缘进入黄斑裂孔内,减少孔缘水化和外翻<sup>[16]</sup>。Ogugua 等发现随着时间的推移,孔缘和翻转的 ILM 瓣之间形成较强粘附力,从而防止 MH 在愈合过程中再次形成裂孔<sup>[17]</sup>。Jong 等和 Naresh 研究表明,孔径较大的 MH 在闭合过程中,填入黄斑裂孔中的 ILM 与覆盖在黄斑裂孔上方的 ILM 瓣发挥相似的作用,且两种术式术后解剖及功能结果类似<sup>[18-19]</sup>。由此可见 ILM 以及 Müller 细胞在闭合 MH 过程中起关键性作用。

## 4 相关因子对 Müller 细胞调节作用

MH 形成后,淋巴细胞可破坏血-视网膜屏障进入玻璃体腔,与移行的巨噬样细胞、神经胶质细胞等接触,分泌相关细胞因子,促进炎症反应。巨噬样细胞可能通过组织坏死生长因子- $\alpha$  诱导胶质增生来激活 Müller 细胞<sup>[14]</sup>。而 ILM 剥除后,一方面去除 ILM“牵拉作用”;另一方面“剥除”这一机械损伤过程刺激并激活了 Müller 细胞,首先表现为神经胶质细胞骨架蛋白包括神经胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、波形蛋白(vimentin)和巢蛋白(nestin)表达上调,而 GFAP、vimentin 和 nestin 的表达上调是神经胶质细胞反应的关键特征<sup>[20]</sup>,这一类中间丝蛋白的增加使 Müller 细胞刚性增强,这可能有利于减轻视网膜机械损伤。

神经胶质细胞增殖是对损伤快速反应的有益过程,这一过程激活不同的内源性保护机制,释放多种保护神经元的相关因子。Shiode 等<sup>[8]</sup>表明 ILM 中存在神经生长因子(nerve growth factor, NGF),激活的 Müller 细胞也可合成和分泌大量 NGF;Wang 等<sup>[21]</sup>发现 NGF 通过酪氨酸激酶(TrkA)、磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)(PI3K/Akt)和细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)通路促进 Müller 细胞增殖和细胞周期进展;也有研究表明 ILM 的 3 种主要成分 IV 型胶原、纤连蛋白和层粘连蛋白,均可促进 Müller 细胞的增殖,其中 IV 型胶原和纤连蛋白还可促进 Müller 细胞的迁移<sup>[22]</sup>;迁移至神经损伤部位的 Müller 细胞分泌的脑源性神经营养因子、睫状神经营养因子、神经胶质细胞源性神经营养因子、碱性成纤维细胞生长因子等因子可抑制细胞凋亡,维持视网膜神经元和感光细胞的存活<sup>[8]</sup>;Lenzi 等<sup>[23]</sup>研究发现 NGF 直接对抗退化或刺激 Müller 细胞神经营养因子(neurotrophic factor)的表达,间接提高感光细胞的存活率;另一方面增生的胶质组织趋化感光细胞复位,或未受损的感光细胞促进受损感光细胞外节恢复<sup>[14,23]</sup>,均有利于术后视力的恢复。由此可推测诱导 Müller 细胞增殖不仅可提高 MH 闭合率,而且有助于术后视功能恢复。

Müller 细胞与视网膜神经元在发育上有共同的祖细胞,具有成为视网膜神经元祖细胞的潜力,可能成为视网膜神经元再生的重要细胞来源。Zhang 等<sup>[24]</sup>研究发现,视网膜损伤后,外源性 NGF 通过 TrkA 和 PI3K/Akt 信号通路促进 G1/S-特异性周期蛋白-D1(cyclin D1)、pAkt、配

对的表达盒 6 (PAX6)、性别决定区域 Y-box 2 (SOX2)、LIN28 等神经生成重要调节因子表达的增加,并通过抑制 let-7b、let-7d、let-7i 和 miR-98 的表达,间接上调 cyclin D1、NGF 和 Achaete-scute homolog (MASH) 的表达,促进 Müller 细胞向视网膜神经干细胞而非神经胶质细胞去分化,并进一步向感光细胞再分化;由此可推测激活的 Müller 细胞分泌的内源性 NGF 促进 Müller 细胞上调表达 SOX2、LIN28 等神经生成重要调节因子,抑制下游 let-7 家族成员的表达,随着神经生成重要调节因子表达的增加,可促进 Müller 细胞去分化为感光神经元。Mohan 等还发现 Müller 细胞被激活后 CD44 表达上调,促进 Müller 细胞迁移以及神经胶质细胞向纤维母细胞转化,加速组织的增生修复<sup>[25]</sup>。

虽然 Müller 细胞增生能有效闭合 MH,但过度胶质增生对视网膜神经元有细胞毒性作用,这可能预示着视功能不良预后<sup>[26]</sup>。研究发现与无明显神经胶质增生的患者相比,有明显神经胶质增生的患者光感受器层缺损发生率较高,且神经胶质细胞增殖生成的神经胶质组织仅替代外核层,而非光感受器层,由此可以推测神经胶质细胞增生的存在可能延缓相邻光感受器层缺损的修复,并可能会阻碍正常感光细胞的排列<sup>[8,27]</sup>。Michalewska 等<sup>[14]</sup>报道称翻转 ILM 瓣术后 OCT 显示中央凹高反射病灶,提示中央凹过度胶质增生;虽然中央凹高反射病灶会逐渐消失,但神经胶质细胞的持续活化可能导致组织损伤。由此推测,如果形成瘢痕愈合,视网膜无法愈合为正常结构,导致功能缺陷,影响视功能恢复。

## 5 总结与展望

随着对 IMH 认识的深入及术式的完善,IMH 术后闭合率逐步提高,除了解除 ILM“牵拉作用”,形成 ILM 桥梁作用及神经胶质细胞激活增生外,手术造成的轻微创伤激活 Müller 细胞,以及其自身分泌 NGF、脑源性神经生长因子等相关因子,诱导神经胶质细胞增生,共同导致 MH 闭合,并在一定程度上改善术后视功能;但神经胶质细胞的过度增生也会导致视网膜组织损伤,影响感光细胞排列,这可能是众多 IMH 术后视功能改善不明显的原因之一。然而目前大部分文献主要研究 IMH 术后早期的闭孔机制,长期的愈合机制研究甚少;神经胶质细胞增生后向视网膜各层结构演变的过程仍需大量研究;此外,如何调控神经胶质细胞过度增生也将是未来研究所需要探索的问题。

## 参考文献

- 1 McCannel CA, Ensminger JL, Diehl NN, et al. Population-based Incidence of Macular Holes. *Ophthalmology* 2009;116(7):1366-1369
- 2 Szigiatto AA, Gilani F, Walsh MK, et al. Induction of Macular Detachment for the Treatment of Persistent or Recurrent Idiopathic Macular Holes. *Retina* 2016;36(9):1694-1698
- 3 Cass JD. Idiopathic Senile Macular Hole. Its Early Stages and Pathogenesis. *Arch Ophthalmol* 1988;106(5):629-639
- 4 Kwok AK, Li WW, Pang CP, et al. Indocyanine Green Staining and Removal of Internal Limiting Membrane in Macular Hole Surgery: Histology and Outcome. *Am J Ophthalmol* 2001;132(2):178-183
- 5 Woon WH, Greig D, Savage MD, et al. Asymmetric Vitreomacular Traction and Symmetrical Full Thickness Macular Hole Formation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253(11):1851-1857
- 6 Tornambe PE. Macular Hole Genesis: the Hydration Theory. *Retina* 2003;23(3):421-424
- 7 Wollensak G, Spoerl E. Biomechanical Characteristics of Retina. *Retina* 2004;24(6):967-970

- 8 Shioda Y, Morizane Y, Matoba R, et al. The Role of Inverted Internal Limiting Membrane Flap in Macular Hole Closure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(11):4847-4855
- 9 Otteson DC, Phillips MJ. A conditional Immortalized Mouse Muller Glial Cell Line Expressing Glial and Retinal Stem Cell Genes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(11):5991-6000
- 10 Eckardt C, Eckardt U, Groos S, et al. Removal of the Internal Limiting Membrane in Macular holes. Clinical and morphological findings. *Ophthalmologie* 1997;94(8):545-551
- 11 Park JH, Lee SM, Park SW, et al. Comparative Analysis of Large Macular Hole Surgery Using an Internal Limiting Membrane Insertion Versus Inverted Flap Technique. *Br J Ophthalmol* 2019;103(2):245-250
- 12 Fernandez-Bueno I, Pastor JC, Gayoso MJ, et al. Müllerand Macrophage-like Cell Interactions in an Organotypic culture of Porcine Neuroretina. *Mol Vis* 2008;14:2148-2156
- 13 Christensen UC. Value of Internal Limiting Membrane Peeling in Surgery for Idiopathic Macular Hole and the Correlation between Function and Retinal Morphology. *Acta Ophthalmologica* 2009;87(thesis2):1-23
- 14 Michalewska Z, Michalewski J, Adelman R, et al. Inverted Internal Limiting Membrane Flap Technique for Large Macular Holes. *Ophthalmology* 2010;117(10):2018-2025
- 15 Yuki M, Fumio S, Shuhei K, et al. Autologous Transplantation of the Internal Limiting Membrane for Refractory Macular Holes. *Am J Ophthalmol* 2014;157(4):861-869
- 16 Chung H, Byeon SH. New Insights Into the Pathoanatomy of Macular Holes Based on Features of Optical Coherence Tomography. *Surv Ophthalmol* 2017;62(4):506-521
- 17 Okonkwo ON, Gyasi ME, Hassan AO, et al. Inverted Internal Limiting Membrane Technique Maintains Macular Hole Closure in Retinal Detachment Following Macular Hole Repair. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2018;25(3-4):167-169
- 18 Park JH, Lee SM, Park SW, et al. Comparative analysis of large macular hole surgery using an internal limiting membrane insertion versus inverted flap technique. *Br J Ophthalmol* 2019;103(2):245-250
- 19 Kannan NB, Kohli P, Parida H, et al. Comparative study of inverted internal limiting membrane (ILM) flap and ILM peeling technique in large macular holes:a randomized-control trial. *BMC Ophthalmol* 2018;18(1):177
- 20 Lu YB, Iandiev I, Hollborn M, et al. Reactive Glial Cells:Increased Stiffness Correlates with Increased Intermediate Filament Expression. *FASEB J* 2011;25(2):624-631
- 21 Wang J, He C, Zhou T, et al. NGF Increases VEGF Expression and Promotes Cell Proliferation via ERK1/2 and AKT Signaling in Müller Cells. *Mol Vis* 2016;22:254-263
- 22 Zhang P, Zhu M, Zhao Y, et al. A proteomic approach to understanding the pathogenesis of idiopathic macular hole formation. *Clin Proteomics* 2017;14:37
- 23 Lenzi L, Coassin M, Lambiase A, et al. Effect of exogenous administration of nerve growth factor in the retina of rats with inherited retinitis pigmentosa. *Vision Res* 2005;45(12):1491-1500
- 24 Zhang L, Li X, Shen Y, et al. Transdifferentiation Effects and Related Mechanisms of Nerve Growth Factor and Internal Limiting Membrane on Muller Cells. *Exp Eye Res* 2019;180:146-154
- 25 Negi LM, Talegaonkar S, Jaggi M, et al. Role of CD44 in Tumour Progression and Strategies for Targeting. *J Drug Target* 2012;20(7):561-573
- 26 Michalewska Z, Michalewski J, Nawrocki J. Long-term Decrease of Retinal Pigment Epithelium Defects in Large Stage iv Macular Holes with Borders Mechanically Joined during Surgery. *Case Rep Ophthalmol* 2011;2(2):215-221
- 27 Oh J, Yang SM, Choi YM, et al. Glial proliferation after vitrectomy for a macular hole:a spectral domain optical coherence tomography study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251(2):477-484