

引文格式:王宗华,李秋平,白华,张惠敏,赵焯. 早产儿视网膜病变自然消退和进展的影响因素研究[J].

眼科新进展,2015,35(2):168-170. doi:10.13389/j.cnki.rao.2015.0045

【应用研究】

早产儿视网膜病变自然消退和进展的影响因素研究

王宗华 李秋平 白华 张惠敏 赵焯

作者简介:王宗华,女,1971年10月出生,河北邢台人,硕士,副主任医师。主要从事眼底病和小儿眼科方面的研究。联系电话:010-84008278; E-mail: zonghuaw2002@163.com

About WANG Zong-Hua: Female, born in October, 1971. Master degree, associate chief physician. Tel: +86-10-84008278; E-mail: zonghuaw2002@163.com

收稿日期:2014-07-21

修回日期:2014-09-29

本文编辑:方红玲

作者单位:100700 北京市,北京军区总医院眼科(王宗华,白华,张惠敏,赵焯);100700 北京市,北京军区总医院八一儿童医院(李秋平)

Received date: Jul 21, 2014

Accepted date: Sep 29, 2014

From the Department of Ophthalmology, General Hospital of Beijing Military Command of People's Liberation Army (WANG Zong-Hua, BAI Hua, ZHANG Hui-Min, ZHAO Ye), Beijing 100700, China; Bayi Children's Hospital Affiliated to the General Hospital of Beijing Military Command of People's Liberation Army (LI Qiu-Ping), Beijing 100700, China

Influencing factors of spontaneous regression and progression of retinopathy of prematurity

WANG Zong-Hua, LI Qiu-Ping, BAI Hua, ZHANG Hui-Min, ZHAO Ye

[Key words] retinopathy of prematurity; risk factors; prognosis

[Abstract] Objective To analyze the possible relative factors of spontaneous regression and progression of retinopathy of prematurity (ROP), and identify the risk factors of ROP. **Methods** This was a retrospective, hospital-based study. The prognosis of 189 infants diagnosed as ROP in our hospital from January 2012 to December 2012 was recorded. In all patients, gestational weeks, birth weight, time of oxygen by mechanical ventilation and other risk factors for ROP were also analyzed. **Results** Fifty-eight (30.69%) infants of ROP undergone surgery and 131 (69.31%) infants regressed completely. The gestational age and birth weight of the progress group were (28.66 ± 1.83) weeks and (1184.44 ± 281.20) g, which of the regress group were (28.97 ± 1.78) weeks and (1250.12 ± 287.98) g, the difference was not significant (all $P > 0.05$). The difference in multiple gestational birth, mechanical ventilation duration, 1-minute Apgar score, 5-minute Apgar score were statistically significant between the two groups (all $P < 0.05$). The difference in sex, anaemia, patent ductus arteriosus, meningitis, septicemia, respiratory distress syndrome, dexamethasone treatment, surfactant treatment, blood transfusion was no statistically significant between the two groups (all $P > 0.05$). Logistic regressive analysis indicated that mechanical ventilation duration was the risk factor of ROP progress ($\chi^2 = 73.623, P = 0.003$). **Conclusion** Most of ROP can spontaneously regress without surgery. ROP with long time of mechanical ventilation can progress and need surgery. For infants with ROP, we should shorten the time of mechanical ventilation. That should be helpful to prevent the progress of ROP and spontaneously regress.

【关键词】 早产儿视网膜病变;危险因素;转归

【摘要】 目的 分析早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)的自然消退和进展情况及相关因素,了解影响ROP病变进展的因素。**方法** 回顾分析我院2012年1月至12月189例ROP患儿,根据预后分为进展组和消退组,对两组出生胎龄、出生体质量、机械通气时间等相关因素进行统计学分析。**结果** 189例ROP患儿中,58例(30.69%)ROP进展至重度需手术治疗,131例(69.31%)患儿病变自然消退。进展组出生胎龄 (28.66 ± 1.83) 周、出生体质量 (1184.44 ± 281.20) g,与消退组患儿胎龄 (28.97 ± 1.78) 周、出生体质量 (1250.12 ± 287.98) g比较,差异均无统计学意义(均为 $P > 0.05$)。ROP病变进展与多胎、机械通气时间、出生后1 min和5 min Apgar评分相关性显著(均为 $P < 0.05$);而与性别、贫血、动脉导管未闭、脑炎、败血症、呼吸窘迫综合征、应用激素、肺表面活性剂应用、输血治疗无显著相关性(均为 $P > 0.05$)。多因素Logistic回归分析显示,长时间机械通气是ROP病变进展的危险因素($\chi^2 = 73.623, P = 0.003$)。**结论** ROP大部分可自行消退,长时间机械通气可加重病情,对早产儿及ROP患儿应严格把握吸氧浓度和用氧时间,有效阻止ROP病变进展,降低发生重症ROP的危险性。

早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)既非先天性,也非遗传性疾病,是发生于早产儿及低体质量出生儿中的一种视网膜血管增殖性疾

病,轻者可以引起近视、斜视、弱视,严重时可导致失明,需要及时发现和治疗^[1-2]。多数情况下,大部分ROP都可自然消退,仅少部分病变进展至视网膜脱

6 李凤鸣. 眼科全书(下册)[M]. 北京:人民卫生出版社,1996:2543-2559.

7 汪芳润,尹忠贵,杨晨浩. 儿童视力与屈光特点及相关问题讨论[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志,2006,14(6):341-343.

8 Cook A, White S, Batterbury M, Clark D. Ocular error development in premature infants with prematurity[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003, 44(3):953-960.

9 童梅玲,张桂英,吴兴香,吴广强,王勤,许景. Suresight手持式自动验光仪检测婴幼儿屈光状态对早期弱视筛查价值的探讨[J]. 中国儿童保健杂志,2007,15(5):474-475.

10 熊丽春,陈金国,林秀梅. 视力筛查仪在儿童散光调查中的应用[J]. 中国斜视与小儿眼科杂志,2011,19(3):136-137.

离或者后极部视网膜血管严重迂曲而最终导致严重的视力损害^[3]。ROP 是一种多因素综合作用的疾病,其中早产、低出生体质量和氧疗是公认的三大高危因素,其他高风险因素包括多胎、败血症、颅内出血、糖皮质激素治疗、呼吸暂停、动脉导管未闭、蓝光照射、肺表面活性剂的应用、输血等都有相关报道^[4-7]。但 ROP 发生后病变进展的危险因素尚未见报道。我们对 2012 年 1 月至 12 月我院新生儿中心的早产儿、低体质量儿进行了筛查,旨在研究 ROP 消退和进展情况及相关因素,为下一步采取综合防治策略提供基础。

1 资料与方法

1.1 筛查对象 根据指南,出生体质量≤2000 g 的早产儿和低体质量儿纳入筛查,而对有抢救吸氧史者由新生儿科医师根据全身情况决定是否进行筛查。首次检查时间为出生后 4~6 周或矫正胎龄 32~34 周(取严格标准,如胎龄 25 周,则生后 4~6 周筛查);根据 ROP 国际分类法(ICROP)^[8]分为 5 期,对双眼无病变或仅有 1 期病变,可隔周复查 1 次,直至 ROP 退行,视网膜血管长到锯齿缘为止;如有 2 期病变或阈值前病变应每周复查 1 次,随访过程中若 ROP 程度下降,可隔周检查 1 次,直至病变完全退行;若出现 3 期病变,每周复查 2~3 次,如病变进展至阈值病变或阈值前病变 1 型患儿,在 72 h 内进行激光光凝治疗。2012 年 1 月至 12 月共筛查由北京市及周边地区转入本院 NICU 的早产儿和低体质量儿 983 例,发现 ROP 患儿 189 例,发生率为 19.23%。ROP 患儿中男 112 例,女 77 例;孕周 26~32 (28.85±1.77) 周;出生体质量 580~2300 (1231.27±297.71) g。

1.2 筛查方法 检查前 2 h 禁食、禁水;检查前 1 h, 5 g·L⁻¹托吡卡胺眼液滴双眼,10 min 滴 1 次,共 4 次,待瞳孔充分散大后将受检儿仰卧位置于专用检查床上,助手协助固定头部,4 g·L⁻¹盐酸奥布卡因(倍诺喜)眼液表面麻醉后,用婴儿专用开睑器开睑,采用 RetCam II(Massie Research Laboratories Inc., 美国)数字视网膜照相机进行筛查,对使用呼吸机、全身情况差者由有经验的眼科医师使用双目间接眼底镜和屈光度 28 D 的透镜在散瞳状态下行 ROP 筛查,必要时配合巩膜压迫器观察整个眼底尤其是周边视网膜发育情况,直至发育中的视网膜血管末端范围,详细记录病变情况及治疗方法。重度 ROP 指需要治疗的 ROP 患儿,包括阈值期病变:Ⅰ区和Ⅱ区的 3 期病变伴附加病变,范围连续达 5 个钟点,或间断累积达 8 个钟点;阈值前病变 1 型:Ⅰ区任何病变伴附加病变或 3 期病变伴或不伴附加病变,或Ⅱ区的 2 期、3 期病变伴有附加病变。重度 ROP 患儿行视网膜光凝或球内注射抗血管内皮生长因子类药物。轻度 ROP 自然退行,其 ROP 未经任何眼科治疗最终病

变消退而周边视网膜完全血管化。采用回顾性调查方法,收集观察对象的性别、出生体质量、出生胎龄、分娩方式、吸氧情况、有无并发症(呼吸暂停、肺炎、败血症、贫血)等情况,并详细记录。

1.3 统计学方法 分析 ROP 患儿病变进展和消退情况,运用 SPSS 15.0 软件对各种高危因素的相关数据进行统计分析,采用卡方检验,然后以 ROP 病变轻重作为因变量,将上述分析有意义的因素作为自变量,采用多因素 Logistic 回归(Forward LR)进一步分析各因素与 ROP 预后的相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ROP 转变与出生体质量和胎龄的关系 189 例 ROP 患儿中 58 例进展需手术治疗,131 例自发消退,进展组患儿出生胎龄(28.66±1.83)周,出生体质量(1184.44±281.20)g,与自发消退组患儿胎龄(28.97±1.78)周、出生体质量(1250.12±287.98)g 比较,差异均无统计学意义($t=-1.442, P=0.151$; $t=-1.745, P=0.083$)。

2.2 ROP 转归的临床单因素分析 单因素分析发现 ROP 进展与多胎、机械通气时间、出生后 1 min 和 5 min Apgar 评分相关性均显著(均为 $P<0.05$,见表 1);而与性别、贫血、动脉导管未闭、PDA、脑炎、败血症、呼吸窘迫综合征、应用激素、肺表面活性剂应用、输血治疗均无相关性(均为 $P>0.05$)。

表 1 ROP 病变转归的临床单因素分析
Table 1 Univariate analysis for outcomes of ROP

Item	Progressed group	Regressed group	P
Female	19 (32.76%)	58 (44.27%)	0.137
Multiplets	28 (48.28%)	30 (22.90%)	0.000
Apgar 1 minute <7'	22 (37.93%)	29 (22.14%)	0.024
Apgar 5 minutes <7'	20 (34.48)	15 (11.45%)	0.000
Anemia	44 (75.86%)	104 (79.39%)	0.587
PDA	24 (41.38)	60 (45.80%)	0.573
Cerebritis	3 (5.17%)	9 (6.87%)	0.659
Septicemia	9 (15.52%)	30 (22.90%)	0.247
Respiratory distress syndrome	32 (55.17%)	89 (67.94%)	0.092
Dexamethasone treatment	37 (63.79%)	91 (69.47%)	0.442
Mechanical ventilation(t/day)	25.21±27.77	15.45±18.07	0.022
Surfactant treatment	37/21	94/37	0.274
Blood transfusion	44/14	111/20	0.143

2.3 ROP 转归的临床多因素 Logistic 分析 以 ROP 病变程度作为因变量,以单变量分析有意义的因素(多胎、机械通气时间、出生后 1 min 和 5 min Apgar 评分)作为自变量,多因素 Logistic 回归分析 ROP 转归与这些因素之间的关系,显示机械通气时间是 ROP 病变进展的危险因素($\chi^2=73.623, P=0.003$),而与多胎、出生后 1 min 和 5 min Apgar 评分无相关性(均为 $P>0.05$;见表 2)。

表2 ROP 病变转归的多因素分析

Table 2 Logistic regression analysis of outcomes of ROP

Variable	Beta	OR	95% CI	P
Multiplets	-1.200	0.301	0.023-3.941	0.340
Apgar 1 minute <7'	0.650	1.916	0.022-163.712	0.759
Apgar 5 minutes <7'	-0.685	0.691	0.017-14.857	0.719
Mechanical ventilation	0.550	1.743	0.017-7.830	0.003

3 讨论

ROP 是一种仅发生于低出生体质量儿、早产儿的严重致盲眼病,是周边未完全血管化视网膜的血管异常增殖和纤维组织增生,晚期出现牵拉性视网膜脱离^[8-10]。ROP 是个暂时性病变,大约 85% ROP 可自行退化,需要治疗的病变有 2% ~ 44%^[8-10],在出生体质量低于 1251 g 的早产儿中仍有约 7% 进展为阈值期^[5],需激光或手术治疗。随着新生儿医学的发展和早产儿救护水平的提高,早产儿、低出生体质量儿甚至极低出生体质量儿存活率大大提高,而 ROP 的患病率与其存活率呈正相关,由此所致严重 ROP 的比例增加。众所周知,出生胎龄、出生体质量和氧疗是 ROP 发病的高危因素,但影响 ROP 病变进展原因尚不完全清楚^[11]。我们分析了 189 例 ROP 患儿中 ROP 进展的 58 例,出生胎龄和出生体质量分别(28.66 ± 1.83)周和(1184.44 ± 281.20)g;而 131 例自然消退 ROP 患儿出生胎龄(28.97 ± 1.78)周、出生体质量(1250.12 ± 287.98)g,两组间差异均无统计学意义。提示出生胎龄与出生体质量并不是 ROP 病变进展的危险因素。

ROP 的发生与多种因素有关,相关研究报道合并败血症、贫血、动脉导管未闭、呼吸窘迫综合征、输血、脑炎、使用激素、肺泡表面活性剂应用等是 ROP 发生的危险因素^[12],但是不是 ROP 病变进展的危险因素呢? 本研究发现 ROP 病变进展与性别、贫血、动脉导管未闭、脑炎、败血症、呼吸窘迫综合征、应用激素、肺表面活性剂应用、输血治疗均无显著相关性,而与多胎、机械通气时间、出生后 1 min 和 5 min Apgar 评分有关,多胎患儿因出生胎龄多较小和出生体质量低而有肺部发育不成熟;而出生后 1 min 和 5 min Apgar 评分低,提示患儿缺氧、窒息,需要更多的辅助呼吸,经多因素 Logistic 回归分析 ROP 进展与这些因素之间的关系,显示仅机械通气时间是 ROP 病变进展的危险因素,这与相关研究结果一致^[13]。国内外研究也表明给氧持续时间与 ROP 的发病程度密切相关,但其对病变程度的影响较氧浓度变化小^[5,14-15]。我院新生儿监护病房,严格控制患儿用氧,发现 ROP 患儿 104 例,其中仅 17 例(16.35%)因病情较重而手术治疗,其余 44 例需手术的 ROP 患儿均由外地转入,因当地医疗条件限制,在我科住院治疗之前曾接受较长时间高浓度的氧疗,这也是导

致我们的病例手术率较高的原因之一。因此对早产儿及 ROP 患儿,应严格把握吸氧浓度和用氧时间,有效阻止 ROP 病变进展,降低发生严重 ROP 的危险性。

综上所述,长时间机械通气高浓度氧疗可能加重 ROP 病情,预后不佳。ROP 是一种致盲眼病,我们应采取一切措施阻止 ROP 进展。眼科医师与新生儿科医师之间应密切合作,建立和完善 ROP 筛查系统,及时发现 ROP 并密切随访,尽可能减少机械吸氧时间,严格把握用氧浓度和用氧时间,对阈值病变或进展的阈值前病变尽早手术可使大部分患儿获得满意的治疗效果。

参考文献

1 黎晓新.我国早产儿视网膜病变特点和筛查指南[J].中华眼底病杂志,2004,20(6):384.
2 罗黎力,陈大鹏,屈艺,母得志.早产儿 218 例视网膜病变筛查分析[J].中华实用儿科临床杂志,2013,28(14):1058-1060.
3 Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, Metz HS, Flynn JT, Tung B, et al. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group[J]. *Ophthalmology*, 1993, 100(2):230-237.
4 王宗华,黄秋闽,李耀宇.早产儿视网膜病变临床分析[J].眼科新进展,2010,30(1):56-58.
5 中国医师协会新生儿科医师分会.早产儿治疗用氧和视网膜病变防治指南(修订版)[J].中华实用儿科临床杂志,2013,28(23):1835-1836.
6 Vander Merwe SK, Freeman N, Bekker A, Harvey J, Smith J. Prevalence of and risk factors for retinopathy of prematurity in a cohort of preterm infants treated exclusively with non-invasive ventilation in the first week after birth[J]. *S Afr Med J*, 2013, 103(2):96-100.
7 Support Study Group of the Eyuce Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network; Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, et al. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(21):1959-1969.
8 An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited[J]. *Arch Ophthalmol*, 2005, 123(7):991-999.
9 Good WV, Hardy RA, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL, Quintos M, et al. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study[J]. *Pediatrics*, 2005, 116(1):15-23.
10 Todd DA, Wright A, Smith J; NICUS Group. Severe retinopathy of prematurity in infants < 30 weeks' gestation in New South Wales and the Australian Capital Territory from 1992 to 2002[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2007, 92(4):251-254.
11 Dhaliwal CA, Fleck BW, Wright E, Graham C, McIntosh N. Retinopathy of prematurity in small-for-gestational age infants compared with those of appropriate size for gestational age[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2009, 94(3):193-195.
12 Wheatley CM, Dickinson JI, Mackey DA. Retinopathy of prematurity: recent advances in our understanding[J]. *Br J Ophthalmol*, 2002, 86(6):696-700.
13 Akkoyun I, Olo S, Yilmaz G. Risk factors in the development of mild and severe retinopathy of prematurity[J]. *J AAPOS*, 2006, 10(5):449-453.
14 Modrzejewska M. Retinopathy of prematurity-pathogenesis and prevalence[J]. *Ann Acad Med Stein*, 2006, 52(1):67-72.
15 Vanderveen DK, Mansfiel TA, Eichenwald EC. Lower oxygen saturation alarm limits decrease the severity of retinopathy of prematurity[J]. *J AAPOS*, 2006, 10(5):445-448.