

探讨不同胎龄早产儿引起视网膜病变的因素

王云云¹, 张振丽², 孙学梅^{3*}

¹青岛大学第十一临床医学院, 山东 青岛

²临沂市兰山区人民医院, 山东 临沂

³临沂市人民医院儿科, 山东 临沂

收稿日期: 2023年6月18日; 录用日期: 2023年7月13日; 发布日期: 2023年7月20日

摘要

目的: 通过单中心回顾性研究不同胎龄早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)的发生率, 探讨母乳喂养对其影响, 为ROP的防治提供临床指导。方法: 选取2017年1月至2021年1月山东省临沂市人民医院新生儿重症监护室(neonatal intensive care unit, NICU)接受住院监护及眼底筛查的早产儿共计240例作为研究对象, 收集患儿的性别、胎龄、出生体重、新生儿疾病、住院及治疗情况、1 min Apgar评分情况、分娩方式、孕母妊娠期合并症、母乳喂养等, 根据筛查结果通过ROP发生率, 录入SPSS25.0统计学软件, 进行质量控制, 采用单因素及Logistic多因素回归分析, 分析ROP发生的影响因素。结果: 240例早产儿中共筛查出胎龄 < 28周、28~32周、>32周三组ROP发生率分别为37.78%、22.22%、9.52%; 出生体重(OR = 5.241)、新生儿呼吸窘迫综合征(OR = 1.952)、孕母妊娠期贫血(OR = 5.224)是不同胎龄ROP发生的高危因素($P < 0.05$), 母乳喂养(OR = 0.632)是不同胎龄ROP发生的保护性因素($P < 0.05$)。结论: 1) 胎龄越小, ROP发生率越高。2) 影响ROP发生的高危因素较多, 包括出生体重、新生儿呼吸窘迫综合征、孕母妊娠期贫血。3) 母乳喂养是ROP发生的保护性因素。

关键词

早产儿视网膜病变, 发生率, 影响因素, 母乳喂养

Exploring the Factors Causing Retinopathy in Premature Infants of Different Gestational Ages

Yunyun Wang¹, Zhenli Zhang², Xuemei Sun^{3*}

¹The Eleventh School of Clinical Medicine, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Linyi Lanshan District People's Hospital, Linyi Shandong

³Department of Pediatrics, Linyi People's Hospital, Linyi Shandong

*通讯作者。

Received: Jun. 18th, 2023; accepted: Jul. 13th, 2023; published: Jul. 20th, 2023

Abstract

Objective: Through a single center retrospective study on the incidence of Retinopathy of prematurity (ROP) in different gestational ages, to explore the impact of breast feeding on it, and to provide clinical guidance for the prevention and treatment of ROP. **Methods:** From January 2017 to January 2021, a total of 240 preterm infants in the neonatal intensive care unit (NICU) of Linyi People's Hospital in Shandong Province who received in-patient care and fundus screening were selected as the study subjects, and their gender, gestational age, birth weight, neonatal diseases, hospitalization and treatment, 1-minute Apgar score, delivery mode, maternal complications, breastfeeding, etc. were collected. Based on the screening results, the incidence of ROP was recorded into SPSS 25.0 statistical software for quality control. Single factor and logistic multiple factor regression analysis were used to analyze the influencing factors of ROP occurrence. **Result:** A total of 1.240 premature infants were screened with ROP incidence rates of 37.78%, 22.22%, and 9.52% in the gestational age < 28 weeks, 28~32 weeks, and >32 weeks groups, respectively; Birth weight (OR = 5.241), Infant respiratory distress syndrome (OR = 1.952), maternal anemia during pregnancy (OR = 5.224), were high risk factors for ROP at different gestational ages ($P < 0.05$). Breastfeeding (OR = 0.632) was a protective factor for ROP at different gestational ages ($P < 0.05$). **Conclusion:** 1) The younger the gestational age, the higher the incidence of ROP. 2) There are many high risk factors affecting the occurrence of ROP, including birth weight, Infant respiratory distress syndrome, and oxygen therapy mode. 3) Breastfeeding is a protective factor for the occurrence of ROP.

Keywords

Retinopathy of Prematurity, Incidence Rate, Influencing Factors, Breast Feeding

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)是一种发育性血管增生性疾病，早产儿及低出生体重儿是ROP的好发人群，视网膜缺血导致视网膜发育不良、形成新生血管，进而发生增殖性病变为主要特点，患病后会引起早产儿视力不同程度的受损，严重者可能导致失明，而该病的发生率会随着胎龄及出生体重的增加而降低[1]。近年来，发展中国家围产医学及新生儿重症医学水平不断提高，早产儿及低出生体重儿存活率亦不断提高，随之ROP发病风险越来越大，该种现象被称为“第三次大流行”[2]。

本研究分析了在临沂市人民医院新生儿重症监护室(neonatal intensive care unit, NICU)接受住院监护及眼底筛查的不同胎龄 ROP 发生率，明确了不同胎龄 ROP 的影响因素，并将这些影响因素与先前研究中的个体化因素进行比较，以期为临床早期预防及干预提供建议，降低甚至避免 ROP 的发生。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

选取 2017 年 1 月至 2021 年 1 月临沂市人民医院 NICU 接受住院监护及眼底筛查的早产儿共计 240

例作为研究对象。纳入标准：①胎龄 < 37 周的早产儿；② 临床资料完整；③ 在眼科接受眼底检查直至病变消失。排除标准：① 先天性白内障患儿；② 眼内出血或其他原因引起屈光介质浑浊影响眼底检查的患儿；③ 合并其他眼底疾病者。

2.2. 方法

ROP 初次筛查矫正胎龄 31~32 周(出生胎龄在 28 周以上)或新生儿出生后 4~6 周(出生胎龄在 28 周及以内)，检查前 2 h 禁食，从事眼底专业的眼科医生检查前 1 h 采用复方托吡卡胺滴眼液(商品名：卓比安，生产厂家：沈阳兴齐眼药股份有限公司，国药准字 H20123453，规格：1 ml)，每 10 min 用一次，共用 4 次，以使双眼散瞳，在瞳孔散大至一定程度，将受检新生儿置于检查床上，取仰卧位，将其头部固定，用盐酸丙美卡因滴眼液(商品名：爱尔凯因，生产厂家：s.aALCON-COUVREUR n.v，国药准字 HJ20160133，规格：15 ml:75 mg)对眼部进行表面麻醉，用小儿专用开睑器将眼睑拉开，通过屈光度 20D 的透镜、间接检眼镜对新生儿进行眼底检查，若检查不顺利可借助巩膜压迫器，观察眼底各部位情况，通过 B 超对视网膜、玻璃体及眼轴长度进行检查，密切观察新生儿生命体征，若出现异常立即停止检查。

后期筛查间隔时间根据初次筛查结果进行确定：① 若双眼无明显病变，可每 2 周复查 1 次，直至矫正胎龄 44 周、视网膜血管达到锯齿缘；② 若发生 1 期、2 期病变，每周复查 1 次，随访过程中经过干预出现好转后可每 2 周复查 1 次，直至病变完全消失；③ 若发生 3 期病变，每周复查 1~2 次；④ 病变为阈值病变或急性后极部 ROP 则进行手术或相应处理。

2.3. 统计学方法

采用 SPSS25.0 统计学软件，计数资料以 [n(%)] 描述，组间比较采用 χ^2 检验；计量资料服从正态分布的以 $(\bar{x} \pm s)$ 描述，组间比较采用 t 检验或校正的 t 检验，不服从正态分布的以 $(M \pm QR)$ 描述，采用秩和检验；采用单因素与 Logistic 多因素回归分析每个危险因素与 ROP 的相关性，以 OR 和 95%CI 表示， $P < 0.05$ 说明差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 不同胎龄 ROP 发生率

按照胎龄分为<28 周、28~32 周、>32 周三组，ROP 发生率分别为 37.78%、22.22%、9.52%，不同胎龄间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)，提示随着胎龄的增加，ROP 的发生率降低。见表 1。

Table 1. Comparison of the incidence of ROP at different gestational ages [n(%)]

表 1. 不同胎龄 ROP 发生率比较[n(%)]

胎龄(周)	例数	ROP	非 ROP	发生率(%)
<28	90	34	56	37.78
28~32	108	24	84	22.22
>32	42	4	38	9.52
χ^2				13.268
P				0.001

按照出生体重分为<1000 g、1000~1500 g、1501~2000 g、>2000 g 四组，ROP 发生率分别为 54.16%、32.39%、20.00%、0.00%，不同出生体重间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)，提示随着出生体重的增加，

ROP 发生率越低。见表 2。

Table 2. Comparison of ROP incidence rate with different birth weights
表 2. 不同出生体重 ROP 发病率比较

出生体重(g)	例数	ROP	非 ROP	发生率(%)
<1000	24	13	11	54.16
1000~1500	71	23	48	32.39
1501~2000	130	26	104	20.00
>2000	15	0	15	0.00
χ^2				20.591
P				0.000

3.2. 不同胎龄 ROP 发生的单因素分析

单因素分析显示，<28 周、28~32 周、>32 周在胎数、出生体重、新生儿疾病、1 min Apgar 评分、PS 使用情况、新生儿输血、孕母妊娠合并症、羊水胎粪污染、母乳喂养情况上比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

Table 3. Single factor analysis of ROP occurrence at different gestational ages
表 3. 不同胎龄 ROP 发生的单因素分析

项目	<28 周(n = 34)	28~32 周(n = 24)	>32 周(n = 4)	χ^2/F	P
新生儿性别				0.026	0.987
男	16	11	2		
女	18	13	2		
出生体重(g)				11.817	0.019
<1000	8	4	1		
1000~1500	18	4	1		
1501~2000	8	16	2		
>2000	0	0	0		
胎数				7.933	0.019
单胎	22	21	1		
多胎	12	3	3		
分娩方式				0.556	0.757
自然分娩	11	9	2		
剖宫产	23	15	2		
早产儿脑损伤				9.698	0.008
是	20	6	0		
否	14	18	4		
宫内感染性肺炎				6.014	0.049

Continued

是	19	6	1		
否	15	18	3		
新生儿败血症				12.311	0.002
是	30	11	3		
否	4	13	1		
新生儿呼吸窘迫综合征				9.158	0.010
是	30	17	1		
否	4	7	3		
新生儿高胆红素血症				11.281	0.004
是	17	2	1		
否	17	22	3		
新生儿颅内出血				8.421	0.015
是	25	8	2		
否	10	16	2		
孕母妊娠期高血压				8.886	0.012
是	22	6	2		
否	12	18	2		
孕母妊娠期糖尿病				6.878	0.032
是	15	4	0		
否	19	20	4		
孕母妊娠期贫血				6.452	0.040
是	18	5	1		
否	16	19	3		
产前母亲激素使用情况				2.581	0.275
使用	6	4	2		
未使用	28	20	2		
羊水胎粪污染				7.155	0.028
是	16	4	0		
否	18	18	4		
1min Apgar 评分(分)	5.18±0.33	6.22±0.42	7.52±0.49	101.713	0.000
PS 使用情况				6.452	0.040
是	18	5	1		
否	16	19	3		
新生儿输血				7.355	0.025
是	28	12	2		
否	6	12	2		

Continued

母乳喂养情况				13.319	0.010
母乳喂养	1	2	2		
混合喂养	12	6	2		
奶粉喂养	21	16	0		

3.3. 不同胎龄 ROP 发生的多因素分析

以 ROP 发生作为因变量，以单因素分析中有统计学意义的因素作为自变量，分别进行赋值，见表 4。建立 Logistic 多因素回归模型，发现孕母妊娠期贫血(OR = 5.224)、出生体重(OR = 5.241)、新生儿呼吸窘迫综合征(OR = 1.952)、氧疗时间(OR = 8.842)、氧疗方式(OR = 4.552)是不同胎龄 ROP 发生的高危因素($P < 0.05$)，母乳喂养(OR = 0.632)是不同胎龄 ROP 发生的保护性因素($P < 0.05$)。见表 5。

Table 4. Assignment of independent variables**表 4.** 自变量赋值表

自变量	赋值
出生体重	<1000 g = 1, 1000~1500 g = 2, 1501~2000 g = 3, >2000 g = 4
早产儿脑损伤	否 = 0, 是 = 1
宫内感染性肺炎	否 = 0, 是 = 1
新生儿败血症	否 = 0, 是 = 1
新生儿呼吸窘迫综合征	否 = 0, 是 = 1
新生儿高胆红素血症	否 = 0, 是 = 1
新生儿颅内出血	否 = 0, 是 = 1
孕母妊娠期高血压	否 = 0, 是 = 1
孕母妊娠期糖尿病	否 = 0, 是 = 1
孕母妊娠期贫血	否 = 0, 是 = 1
多胎妊娠	否 = 0, 是 = 1
羊水胎粪污染	否 = 0, 是 = 1
1 min Apgar 评分	≥7 分 = 0, <7 分 = 1
PS 使用情况	否 = 0, 是 = 1
新生儿输血	否 = 0, 是 = 1
母乳喂养情况	纯母乳喂养 = 1, 混合喂养 = 2, 奶粉喂养 = 3

Table 5. Logistic multiple factor regression analysis of ROP occurrence**表 5.** ROP 发生的 Logistic 多因素回归分析

影响因素	B.	S.E.	Wald	P	OR	95%CI
出生体重	1.657	0.512	10.474	0.001	5.241	2.259~12.596
新生儿呼吸窘迫综合征	0.669	0.214	9.773	0.002	1.952	1.314~4.258
孕母妊娠期贫血	1.653	0.429	14.847	0.000	5.224	1.325~7.653
母乳喂养情况	0.459	0.133	11.910	0.000	0.632	0.349~0.956

4. 讨论

本研究发现，胎龄越小，ROP发生率越高。ROP发生的独立危险因素之一为胎龄，基质及外层细胞是视网膜颞侧血管发育的重要基础，当胎儿足月出生时，人体的视网膜颞侧血管才可完全发育，因此胎龄较小的新生儿，对基质及外层细胞支持相对缺乏，导致视网膜颞侧血管发育不成熟，易引起视网膜血管剧烈收缩，发生断流，甚至闭锁，还可能引起新生血管在视网膜上的出现，导致视网膜发生增生性病变。在胎儿的生长发育过程中，有研究指出，妊娠40周时视网膜才会完全血管化，正常情况下，视网膜血管达鼻侧锯齿缘时为36周，达颞侧锯齿缘时为40周[3]。因此，早产儿视网膜未发生血管化，血管尚未到达锯齿缘，部分区域无血管存在，因此对高浓度氧的敏感度较高，易因脉络膜血液中的氧张力升高而致使视网膜血管收缩、闭塞，且在供氧不足时出现视网膜缺血缺氧现象，导致新生血管异常增生，最终引起ROP。有学者指出，胎儿视网膜及视力发育的最重要时期在孕28~32周，若该时期受到其他因素的干扰，则极易导致早产儿出现视网膜发育不全问题，进而引起ROP的发生[4]。

在既往研究显示，ROP发生率会随出生体重的降低而提高，出生体重在1000 g以下的早产儿与体质量在1000 g以上的早产儿相比ROP发生率明显更高[5]。此外，胎龄越小，出生体重越低，因此体质量较低的早产儿往往存在视网膜发育不全的问题，则会导致ROP发生风险进一步加大。视网膜发育不完善是指视网膜中无血管区域越大，若过早地在高氧的环境中暴露，VEGF则会因受到高氧的影响而减少，随之视网膜血管化过程逐渐停止，引起血管收缩闭塞、退化等问题，诱发ROP。有研究指出，在ROP的发生与发展中视网膜新生血管的形成与VEGF存在很大关系，出生时视网膜无血管区域越大，ROP的发病率则会越高，因此出生体重越低，ROP的发生率则会越高[6]。出生体重低的早产儿各器官系统发育不完全，易发生宫外生长受限，且其出生后的喂养效果多不理想，难以摄取充足的热量及蛋白质，无法满足视网膜发育正常所需，可导致视网膜血管化速度减慢甚至停滞，升高ROP的患病风险。这与本次回顾性研究中的出生体重是影响ROP发生的高位因素结论相一致。

本研究中，新生儿疾病影响ROP发生的因素中，新生儿颅内出血、新生儿缺氧缺血性脑病、宫内感染性肺炎等的发生与ROP存在一定相关性，但新生儿呼吸窘迫综合征是导致ROP发病的另一重要因素，这与潘雅芳[7]等的研究结果相吻合，考虑新生儿缺氧影响患儿视网膜氧供给水平，导致其异常波动，从而使血管内皮细胞生长表达呈异常状态，引发ROP。此外，窒息导致患儿脑部血流量减少，严重时甚至出现血流暂停状况，对患儿颅脑造成损伤，脑细胞对氧敏感性较其他组织细胞明显更高，早产儿脑部毛细血管较为丰富，在神经系统等发育不成熟情况下，极易引发颅内出血、缺氧缺血性脑病等并发症，促使患儿颅内压升高，对眼部血管造成压迫，早产儿眼部血管自我调节机制发育不成熟，局部血液循环受阻易导致眼部供血不足，从而引起眼部病变。

在母体因素对ROP发生率的研究中，发现孕母妊娠期贫血会对胎儿的生长发育情况产生不利影响，且在胎儿出生后，可能存在生理性贫血，不仅延缓各器官发育速度，还会使视网膜血管异常发育，最终导致ROP[8]。长时间的贫血状态会损伤毛细血管内皮细胞，使得血管壁渗透压增加，引起眼底出血、渗出等症状，可导致ROP的自愈能力变差。母体妊娠期贫血还可导致游离铁离子的浓度升高，继而产生催化反应，使超氧化物和过氧化氢产生游离羟基，并对早产儿视网膜造成破坏[9]。临幊上在救治由于孕母妊娠期贫血而出现生理性贫血的早产儿时，多采用输血的方式，但容易增加ROP发生率，这与杜洪等研究相一致[10]。且输注的血液成分来自于成年人，其红细胞携氧能力相对更强，但早产儿肺部发育不成熟，无法提供充足氧份，可加重ROP病情。

以上讨论发现新生儿出生过早、体重过轻是ROP发生的决定性因素，但是在ROP发生因素的研究中，导致缺氧的因素是影响ROP发生的基本因素，在孕期、胎儿出生后均可以通过解决新生儿缺氧的治

疗，达到降低 ROP 发生的目的。比如治疗孕母妊娠期贫血，减少新生儿颅内出血、新生儿缺氧缺血性脑病、宫内感染性肺炎的发生，及时治疗新生儿呼吸窘迫综合征(氧疗)。

在本研究中，还发现母乳喂养是 ROP 发生的保护性因素。有研究证实，母乳喂养能够使 IGF-I 水平有所升高[11]。IGF-I 是一种多肽，对胰岛素的合成与代谢具有促进作用，能够为视网膜的发育提供必需物质，在各种奶粉中并无此配方[12]。而在早产儿视网膜病患儿中可发现，IGF-I 在血液循环中的水平明显较低，此类早产的纠正胎龄均在 32 周左右，是视网膜成熟较为重要的时期，若缺乏母乳喂养则会导致 ROP 的发生。另有学者指出，母乳中还含有大量的抗氧化剂，早产儿由于机体发育尚未成熟，导致抗氧化剂相对缺乏，通过母乳喂养，能够增加早产儿体内抗氧化剂，使氧疗过程中生成的活性氧有所减少，减轻氧自由基对视网膜细胞的破坏，降低 ROP 发生风险[13]。此外，叶黄素是视网膜外网状层的一种天然抗氧化剂，能够减少 DHA 的氧化反应，为视觉感受器提供所需的 DHA [14]。而叶黄素在母乳中的含量能够达到 25 μg/L，含量相对较高，能够为新生儿提供充足的叶黄素，母乳喂养也就成为早产儿摄取叶黄素的主要来源。国外也有研究指出，母乳中含有较为丰富的不饱和脂肪酸，例如 ω3-多不饱和脂肪酸等，当机体暴露于高氧环境中时，该物质能够有效促进血管再生，减少视网膜小胶质细胞内炎性因子的生成及释放，使缺氧环境下的视网膜神经得到有效保护，促进视杆细胞功能的维持，进一步避免 ROP 的发生[15]。

本研究中虽有数据支持母乳喂养有降低 ROP 发生的作用，但是早产儿，特别是低出生体重儿受各种因素影响，在院内，特别是 NICU 中能给予母乳喂养的受限，导致有效样本量下降，需要更加庞大的病例数据作为循证医学的支撑。希望后期加强纵向随访研究，分析 ROP 的发生情况及针对性干预效果。

参考文献

- [1] AlMouqdad, M.M., Huseynova, R., Khalil, T.M., et al. (2021) Relationship between Intraventricular Hemorrhage and Acute Kidney Injury in Premature Infants and Its Effect on Neonatal Mortality. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 13262. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92746-3>
- [2] 姜海涛, 李国仁. 我国早产儿视网膜病变的筛查现状[J]. 国际眼科杂志, 2021, 21(8): 1386-1389.
- [3] Bhatia, S.K., Siegel, L., Braverman, R., et al. (2021) Socioeconomics of Retinopathy of Prematurity Screening and Treatment in the United States. *Journal of AAPPOS*, **25**, 1-227. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2021.03.014>
- [4] 王亮, 张自峰, 陶梦璋, 等. 中国大陆地区 2008 至 2018 年早产儿视网膜病变发病变化趋势[J]. 中华眼科杂志, 2021, 57(5): 379-385.
- [5] 张晶玲. 血红蛋白水平、输血与早产儿视网膜病变的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2021.
- [6] 焦慧慧. 早产儿视网膜病变危险因素分析及血清白介素 17A 对疾病的早期预测价值研究[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2021.
- [7] 潘雅芳, 谭庆雄. 住院早产儿视网膜病变发生情况及视网膜发病影响因素[J]. 现代仪器与医疗, 2018, 24(2): 121-123.
- [8] 黎作为, 冯小志, 黎容, 等. 早产儿视网膜病变高危因素分析[J]. 国际眼科杂志, 2021, 21(12): 2187-2190.
- [9] 刘莉, 赵德胜, 苏晓锋, 等. 重庆大足区早产儿视网膜病变致病因素分析及筛查策略研究[J]. 实用医院临床杂志, 2021, 18(6): 136-139.
- [10] 杜洪, 魏广友, 刘金广, 等. 安徽省亳州市早产儿视网膜病变筛查结果及影响因素分析[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(7): 48-51.
- [11] 申璐, 殷其改. 产前地塞米松暴露对极低和超低体重早产儿生存结局及早期并发症的影响[J]. 诊断学理论与实践, 2021, 20(1): 60-65.
- [12] 熊惠民. 690 例早产儿眼病筛查结果及筛查策略临床分析[J]. 中国处方药, 2021, 19(2): 134-135.
- [13] 祝巍, 王书兰. 母乳喂养对早产儿视网膜病变的影响[J]. 中外女性健康研究, 2020, 1(6): 75+77.
- [14] Arunkumar, R., Li, B., Addo, E.K., et al. (2023) Prenatal Carotenoid Supplementation with Lutein or Zeaxanthin Ame-

- liorates Oxygen-Induced Retinopathy (OIR) in Bco2^{-/-} Macular Pigment Mice. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **64**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1167/iovs.64.4.9>
- [15] Strzalka Mrozik, B., Madej, M., Kurowska, N., et al. (2023) Changes in the Expression Profile of Pyroptosis-Related Genes in Senescent Retinal Pigment Epithelial Cells after Lutein Treatment. *Current Issues in Molecular Biology*, **45**, 1500-1508. <https://doi.org/10.3390/cimb45020097>