

早产儿视网膜病变的危险因素分析及 Nomogram预测模型的构建

蒋韵红^{1,2}, 路玲², 郭立珍^{1,2}, 崔凤静², 刘冬云^{2*}

¹青岛大学医学部, 山东 青岛

²青岛大学附属医院儿童医学中心, 山东 青岛

收稿日期: 2023年6月25日; 录用日期: 2023年7月19日; 发布日期: 2023年7月26日

摘要

目的: 早产儿视网膜病变(ROP)是一种早产儿较常见的视网膜神经血管性疾病, 可导致儿童视力缺陷甚至失明。本研究的目的是利用产妇和新生儿的临床参数建立早产儿ROP的预测模型, 为ROP早期干预提供临床依据。方法: 该单中心回顾性研究共纳入309例早产儿, 收集人口统计学及临床资料。应用LASSO回归分析筛选变量, 多变量logistic回归分析构建nomogram模型。通过计算曲线下面积(AUC)来确定模型的判别能力, Hosmer-Lemeshow检验校正模型, 决策曲线分析(DCA)评估模型的临床效益性。结果: 通过LASSO分析确定的预测因素为输血 ≥ 3 次、吸氧 ≥ 2 周、 $FiO_2 \geq 0.3$ 使用24 h以上、出生胎龄、出生体重和生后体重增加率。训练集($n = 216$)建立的nomogram预测模型的AUC为0.859, $HL P = 0.3803$; 在内部验证($n = 93$)中, AUC为0.853, 模型具有理想的鉴别和校正效果。结论: 基于以上六项参数建立的nomogram模型对早产儿ROP发生的预测具有重要价值。

关键词

ROP, 早产儿, 危险因素, Nomogram模型

Analysis of Risk Factors for Retinopathy of Prematurity and Construction of Its Nomogram Model

Yunhong Jiang^{1,2}, Ling Lu², Lizhen Guo^{1,2}, Fengjing Cui², Dongyun Liu^{2*}

¹Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Children's Medical Center, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Jun. 25th, 2023; accepted: Jul. 19th, 2023; published: Jul. 26th, 2023

*通讯作者 Email: liudongyun007@163.com

文章引用: 蒋韵红, 路玲, 郭立珍, 崔凤静, 刘冬云. 早产儿视网膜病变的危险因素分析及 Nomogram 预测模型的构建[J]. 临床医学进展, 2023, 13(7): 11836-11846. DOI: 10.12677/acm.2023.1371658

Abstract

Objective: Retinopathy of prematurity (ROP) is a common neurovascular disease of the retina in preterm infants that can lead to visual defects and even blindness in children. The purpose of this study is to develop a predictive model for ROP in preterm infants using maternal and neonatal clinical parameters to provide a clinical basis for early intervention in ROP. **Methods:** 309 preterm infants were included in this single-center retrospective study, and demographic and clinical data were collected. LASSO regression analysis was applied to screen the variables, and multivariate logistic regression analysis was used to construct the nomogram model. The discriminative power of the model was determined by calculating the area under the curve (AUC), the Hosmer-Lemeshow test was used to correct the model, and decision curve analysis (DCA) was used to assess the clinical effectiveness of the model. **Results:** Predictors identified by LASSO analysis were transfusion ≥ 3 times, oxygen ≥ 2 weeks, $\text{FiO}_2 \geq 0.3$ used for more than 24 h, gestational age at birth, birth weight, and rate of postnatal weight gain. The AUC of the nomogram prediction model established in the training set ($n = 216$) was 0.859 with HL $P = 0.3803$; in the internal validation ($n = 93$), the AUC was 0.853 and the model had ideal discrimination and correction. **Conclusions:** The nomogram model based on the above six parameters is of great value in predicting the occurrence of ROP in preterm infants.

Keywords

ROP, Preterm Infants, Risk Factor, Nomogram Model

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)是由异常视网膜血管形成引起的疾病,若未及时发现和治疗,可导致视网膜脱离和严重的长期视力损害,其发病率随着目前超早产儿存活率的提高逐渐上升[1]。对严重 ROP 的治疗可显著降低不良预后的发生,但严重 ROP 必须及时诊断才能得到有效治疗[2]。

LASSO 回归是一种对回归模型进行收缩和变量选择的方法,已用于多种疾病的变量选择[3] [4] [5]。Nomogram 可以帮助呈现循证结果的风险程度,同时相应数学方程可以解决与疾病相关风险因素的影响,目前已在子宫内肿瘤、心房颤动、COVID-19 等诸多疾病中使用[6] [7] [8]。本研究基于 LASSO 回归分析来筛选风险预测因素,根据早产儿的人口学和临床特征开发了一个 ROP 的 nomogram 预测模型,通过评估辨别性能,可视化早产儿 ROP 的发生概率。

2. 对象与方法

2.1. 对象

回顾性纳入 2016 年 1 月至 2022 年 12 月于青岛大学附属医院新生儿科住院治疗的早产儿共 309 例。因生后 30 天内死亡($n = 27$)、转院($n = 17$),合并其他影响 ROP 诊断疾病($n = 2$),共排除患儿 46 例。本研究经青岛大学附属医院医学伦理委员会伦理审核通过(审批号: QYFYWZLL27795)。

纳入标准:符合2014年中国ROP筛查指南[9]建议的ROP筛查标准的早产儿,即:1) 出生体重 < 2000 g, 胎龄 < 32 周的早产儿; 2) 具有相应高危因素的出生体重 < 2200 g, 胎龄 < 34 周的早产儿; 3) 患儿监护人均知情并签署知情同意书。

排除标准: 1) 因自动出院及转院导致不能完整收集临床资料者; 2) 先天性眼部畸形及视力低下、眼部结构发育异常, 合并青光眼、白内障等影响ROP诊断的疾病及住院期间因其它疾病行眼部相关手术的患儿; 3) 严重代谢紊乱及先天性染色体异常等。

ROP诊断标准参考国际分类标准[10]及中国ROP筛查指南(2014年)[9]。

2.2. 观察指标

本研究收集了人口统计学、临床资料的相关潜在危险因素, 收集入组下述资料: 1) 孕母围产期资料: 高龄产妇、产前感染、产前激素使用次数、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、孕次、产次、分娩方式; 2) 新生儿临床资料: 出生胎龄(GA)、出生体重(BW)、生后体重增加率(g/d, 新生儿第一周多为生理性体重下降期, 计算取生后30天时体重较出生体重增加的总克数/23)、恢复出生体重时间、多胎、性别、动脉导管未闭(PDA)、新生儿呼吸窘迫综合征(RDS)、肺动脉高压(PPHN)、早产儿脑损伤(BIPI)、胆汁淤积(PNAC)、肺炎、败血症、甲状腺功能减低、新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)、新生儿窒息、出生贫血、支气管肺发育不良(BPD)、机械通气、无创通气 ≥ 2 周、吸氧 ≥ 2 周、氧浓度 $\geq 30\%$ 使用 24 h 以上、钙磷补充、输血次数 ≥ 3 次、肺泡表面活性物质(PS)治疗、激素治疗、利尿剂治疗、肠外营养使用天数、肠内微量喂养开始时间、禁食天数、咖啡因使用天数。

3. 统计分析

符合正态分布的定量资料以均数 \pm 标准差表示, 组间比较行t检验; 非正态分布的定量资料以中位数和四分位数表示, 组间比较采用Mann-Whitney U检验; 定性资料以率(%)表示, 组间比较行 χ^2 检验。采用最小绝对收缩和选择算子(LASSO)回归进行数据降维和预测因子的选择, 对数据集进行随机拆分, 数据集按7:3的比例分为训练集(n = 216)和验证集(n = 93), 对训练集数据采用多变量logistic回归分析建立ROP的nomogram预测模型。利用训练集和验证集的数据, 采用ROC曲线和校准曲线评估模型的预测性能。采用Hosmer-Lemeshow检验评估模型的校准性, 采用决策曲线分析(DCA)评估模型的临床效益性, 通过计算曲线下面积(AUC)来确定模型的判别能力。使用R 4.2.3软件进行统计分析及模型评价, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

4. 结果

纳入研究的309例早产儿中, 109例(35.3%)为ROP患者, 所有患者的人口学及临床资料基线数据分析见下表1。

Table 1. Baseline characteristics of study participants' demographic and clinical data

表 1. 研究参与者的人口学及临床资料基线特征

变量	总体(n = 309)	非ROP组(n = 200)	ROP组(n = 109)	P值
产妇资料				
高龄产妇, n (%)	117 (38)	76 (38)	41 (38)	1
产前感染, n (%)	105 (34)	58 (29)	47 (43)	0.017
妊娠期高血压, n (%)	121 (39)	85 (42)	36 (33)	0.132

Continued

妊娠期糖尿病, n (%)	51 (17)	38 (19)	13 (12)	0.15
孕次, M (Q1, Q3)	2 (1, 3)	2 (2, 3)	2 (1, 3)	0.062
产次, M (Q1, Q3)	2 (1, 2)	2 (1, 2)	2 (1, 2)	0.058
顺产, n (%)	101 (33)	51 (26)	50 (46)	<0.001
产前激素使用次数, M (Q1, Q3)	2 (1, 4)	2 (1, 4)	2 (0, 4)	0.303
新生儿资料				
出生胎龄, 周, Mean \pm SD	28.46 \pm 1.58	28.92 \pm 1.45	27.63 \pm 1.46	<0.001
出生体重, g, M (Q1, Q3)	980 (890, 1100)	990 (917.5, 1200)	910 (850, 990)	<0.001
生后体重增加, g/天, M (Q1, Q3)	15.65 (11.3, 20.43)	17.61 (13.48, 22.17)	12.61 (9.57, 16.52)	<0.001
恢复出生体重时间, M (Q1, Q3)	10 (7, 13)	9 (7, 12)	10 (8, 14)	0.013
多胎, n (%)	74 (24)	41 (20)	33 (30)	0.074
男性, n (%)	165 (53)	107 (54)	58 (53)	1
PDA, n (%)	159 (51)	94 (47)	65 (60)	0.045
RDS, n (%)	259 (84)	164 (82)	95 (87)	0.31
PPHN, n (%)	44 (14)	24 (12)	20 (18)	0.175
BIPI, n (%)	58 (19)	32 (16)	26 (24)	0.124
PNAC, n (%)	74 (24)	45 (22)	29 (27)	0.504
肺炎, n (%)	206 (67)	132 (66)	74 (68)	0.833
败血症, n (%)	93 (30)	58 (29)	35 (32)	0.66
甲状腺功能减低, n (%)	115 (37)	65 (32)	50 (46)	0.028
NEC, n (%)	32 (10)	21 (10)	11 (10)	1
生后窒息, n (%)	199 (64)	117 (58)	82 (75)	0.005
出生贫血, n (%)	64 (21)	39 (20)	25 (23)	0.572
BPD, n (%)	276 (89)	174 (87)	102 (94)	0.11
机械通气, n (%)	104 (34)	51 (26)	53 (49)	<0.001
无创呼吸机 \geq 2 周, n (%)	252 (82)	150 (75)	102 (94)	<0.001
吸氧 \geq 2 周, n (%)	202 (65)	112 (56)	90 (83)	<0.001
FiO ₂ \geq 0.3 使用 24 h 以上, n (%)	156 (50)	86 (43)	70 (64)	<0.001
钙磷补充, n (%)	196 (63)	125 (62)	71 (65)	0.737
输血次数 \geq 3 次, n (%)	171 (55)	79 (40)	92 (84)	<0.001
PS 治疗, n (%)	160 (52)	99 (50)	61 (56)	0.333
激素治疗, n (%)	78 (25)	37 (18)	41 (38)	<0.001
利尿剂治疗, n (%)	95 (31)	57 (28)	38 (35)	0.303

Continued

肠外营养天数, M (Q1, Q3)	28 (19, 41)	26 (18, 37.25)	32 (20, 50)	<0.001
肠内喂养开始时间, M (Q1, Q3)	1 (0, 2)	1 (0, 2)	1 (0, 2)	0.127
禁食天数, M (Q1, Q3)	1 (0, 3)	1 (0, 3.25)	1 (0, 3)	0.598
咖啡因使用天数, M (Q1, Q3)	45 (33, 59)	43 (31, 53)	54 (41, 67)	<0.001

数据以平均数(Mean) ± 标准差(SD)、病例数(比例, %)、中位数(M)和四分位数(Q1, Q3)表示。P 值为非 ROP 组的值与 ROP 组的比较。缩写词: PDA, 动脉导管未闭; NRDS, 新生儿呼吸窘迫综合征; PPHN, 肺动脉高压; BIPI, 早产儿脑损伤; PNAC, 胆汁淤积; NEC, 新生儿坏死性小肠结肠炎; BPD, 支气管肺发育不良; FiO₂, 吸入氧浓度; PS, 肺泡表面活性物质。

训练集(n = 216)与验证集(n = 93)人口学及临床资料比较 P 值均>0.05, 无统计学差异, 详见下述表 2。对所有变量进行 LASSO 回归分析及交叉验证, 选取 λ_{1se} , 筛选出了 6 个变量(图 1)。对该 6 个变量进行多变量 logistic 回归分析, 控制已知保护因素 GA 和 BW 的影响后, 结果显示输血≥3 次、吸氧≥2 周、FiO₂ ≥ 0.3 使用 24 h 以上均为 ROP 发生的独立危险因素; 生后体重增加率为 ROP 发生的独立保护因素。根据训练集 logistic 回归分析结果建立 ROP 的 nomogram 模型便于可视化(图 2)。

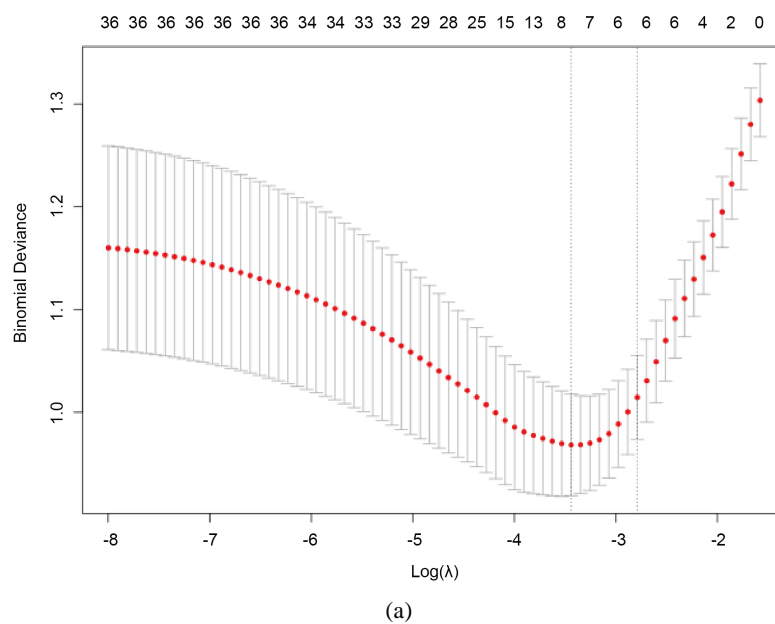
Table 2. Comparison of demographic and clinical data between the training and validation sets

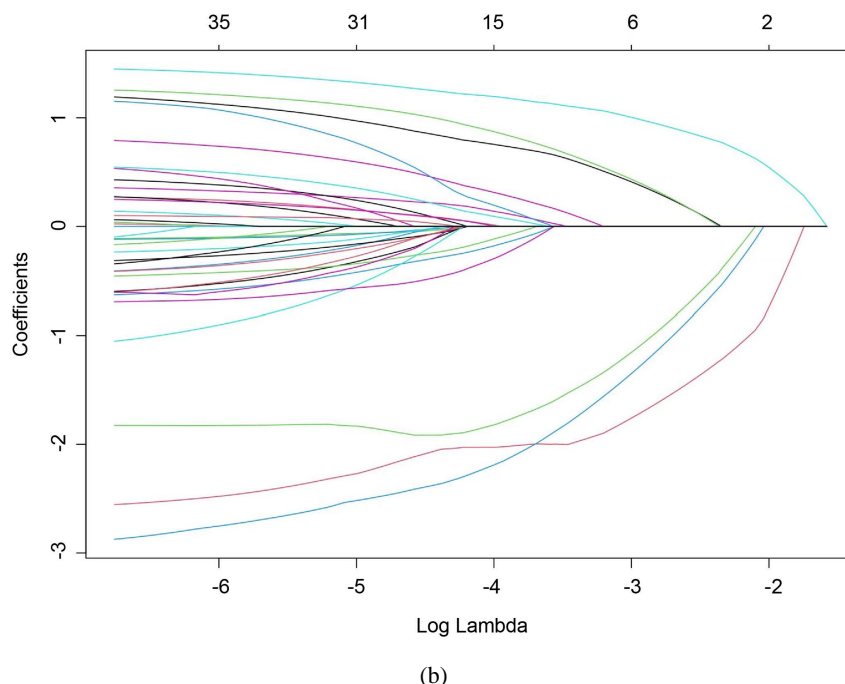
表 2. 训练集与验证集的人口学及临床数据比较

变量	总体(n = 309)	验证集(n = 93)	训练集(n = 216)	P 值
产妇资料				
高龄产妇, n (%)	117 (38)	36 (39)	81 (38)	0.942
产前感染, n (%)	105 (34)	30 (32)	75 (35)	0.773
妊娠期高血压, n (%)	121 (39)	32 (34)	89 (41)	0.32
妊娠期糖尿病, n (%)	51 (17)	9 (10)	42 (19)	0.051
顺产, n (%)	101 (33)	38 (41)	63 (29)	0.06
孕次, M (Q1, Q3)	2 (1, 3)	2 (1, 3)	2 (1, 3)	0.573
产次, M (Q1, Q3)	2 (1, 2)	2 (1, 2)	2 (1, 2)	0.523
产前激素使用次数, M (Q1, Q3)	2 (1, 4)	2 (1, 4)	2 (1, 4)	0.918
新生儿资料				
ROP, n (%)	109 (35)	30 (32)	79 (37)	0.55
出生胎龄, 周, Mean ± SD	28.46 ± 1.58	28.33 ± 1.50	28.52 ± 1.61	0.336
出生体重, g, M (Q1, Q3)	980 (890, 1100)	980 (890, 1100)	985 (890, 1100)	0.969
生后体重增加, g/天, M (Q1, Q3)	15.65 (11.3, 20.43)	15.65 (11.3, 19.13)	15.65 (11.74, 20.98)	0.573
恢复出生体重时间, M (Q1, Q3)	10 (7, 13)	10 (7, 14)	9 (7, 13)	0.104
多胎, n (%)	74 (24)	26 (28)	48 (22)	0.348
男性, n (%)	165 (53)	45 (48)	120 (56)	0.301
PDA, n (%)	159 (51)	47 (51)	112 (52)	0.93
NRDS, n (%)	259 (84)	80 (86)	179 (83)	0.602
PPHN, n (%)	44 (14)	14 (15)	30 (14)	0.927

Continued

BIPI, n (%)	58 (19)	17 (18)	41 (19)	1
PNAC, n (%)	74 (24)	18 (19)	56 (26)	0.273
肺炎, n (%)	206 (67)	59 (63)	147 (68)	0.511
败血症, n (%)	93 (30)	33 (35)	60 (28)	0.223
甲状腺功能减低, n (%)	115 (37)	27 (29)	88 (41)	0.068
NEC, n (%)	32 (10)	12 (13)	20 (9)	0.447
生后窒息, n (%)	199 (64)	58 (62)	141 (65)	0.718
出生贫血, n (%)	64 (21)	17 (18)	47 (22)	0.59
BPD, n (%)	276 (89)	82 (88)	194 (90)	0.82
机械通气, n (%)	104 (34)	29 (31)	75 (35)	0.636
无创呼吸机 ≥ 2 周, n (%)	252 (82)	77 (83)	175 (81)	0.834
吸氧 ≥ 2 周, n (%)	202 (65)	62 (67)	140 (65)	0.854
FiO ₂ ≥ 0.3 使用 24h 以上, n (%)	156 (50)	50 (54)	106 (49)	0.527
钙磷补充, n (%)	196 (63)	60 (65)	136 (63)	0.896
输血 ≥ 3 次, n (%)	171 (55)	50 (54)	121 (56)	0.81
PS 治疗, n (%)	160 (52)	51 (55)	109 (50)	0.561
激素治疗, n (%)	78 (25)	23 (25)	55 (25)	1
利尿剂治疗, n (%)	95 (31)	28 (30)	67 (31)	0.98
肠外营养天数, M (Q1, Q3)	28 (19, 41)	27 (19, 39)	28.5 (19, 43.25)	0.694
禁食天数, M (Q1, Q3)	1 (0, 3)	1 (0, 3)	1 (0, 4)	0.831
咖啡因天数, M (Q1, Q3)	45 (33, 59)	45 (33, 58)	44.5 (34, 59)	0.751
肠内微量喂养开始时间, M (Q1, Q3)	1 (0, 2)	1 (0, 2)	1 (0, 2)	0.542

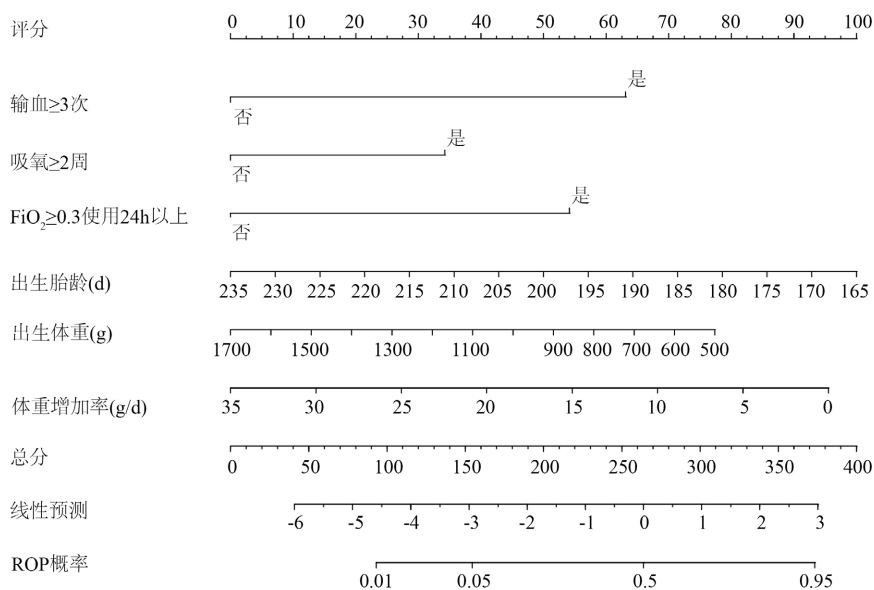




(a) 使用 LASSO 回归选择变量，左侧虚线为 λ_{\min} 即最小目标参数平均值的 λ 值。右侧虚线为 λ_{1se} 即在 λ_{\min} 一个方差范围内得到最简单模型的 λ 值。(b) LASSO 模型中最优参数(λ)的选择。纵坐标表示目标参数；上面的横坐标表示非零系数的个数；下面的横坐标代表对数(λ)。

Figure 1. LASSO analysis

图 1. LASSO 分析

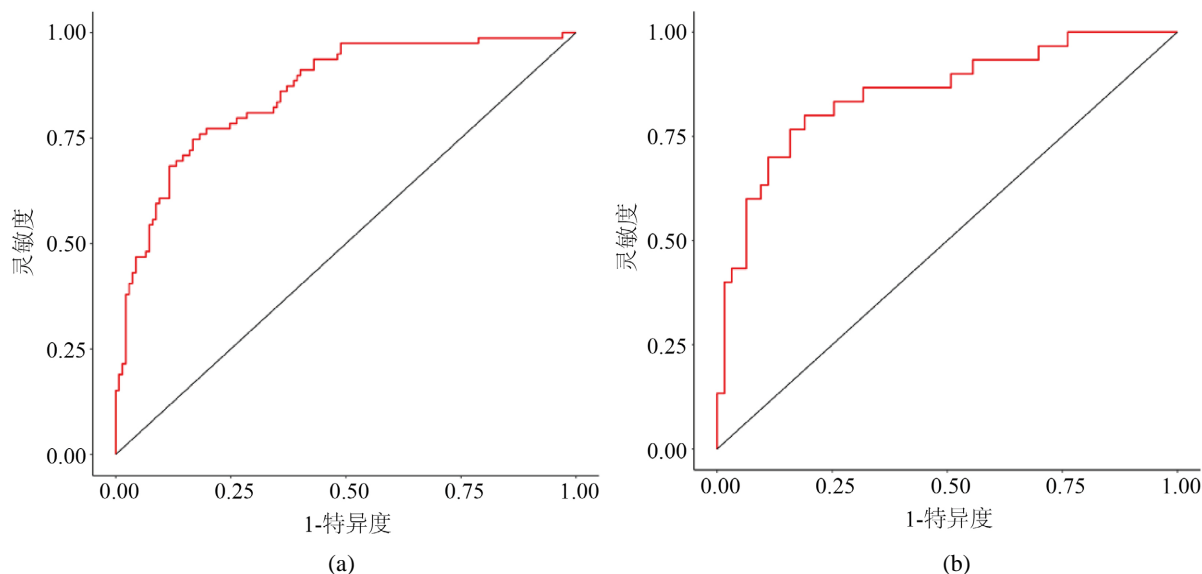


模型包含输血 ≥ 3 次、吸氧 ≥ 2 周、 $FiO_2 \geq 0.3$ 使用24h以上、出生胎龄、出生体重及体重增加率。将与每个变量对应的第一行分值相加得到总分，总分对应在最后一行上的值即为患儿发生 ROP 的概率。

Figure 2. Nomogram model to assess the probability of retinopathy of prematurity

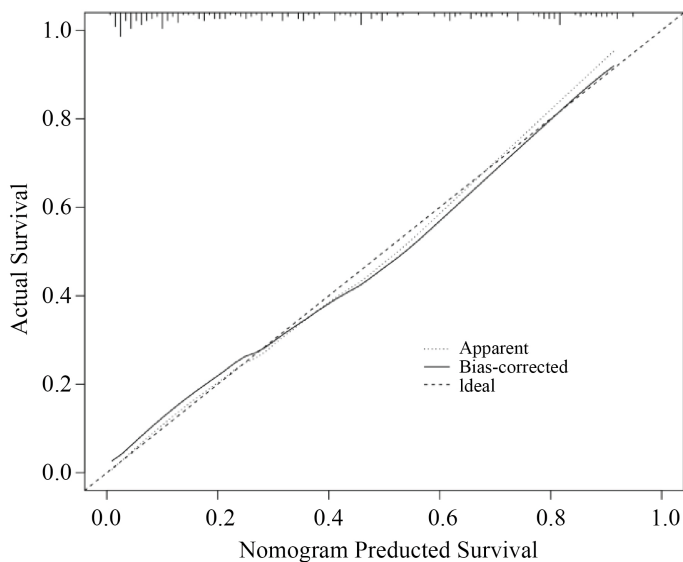
图 2. Nomogram 模型评估早产儿视网膜病变(ROP)的概率

训练集($n = 216$)建立的预测模型的 AUC 为 0.859, 对验证集($n = 93$)进行的内部验证 AUC 为 0.853, 表明模型的判别能力良好(图 3)。ROP 概率的 nomogram 模型校准曲线显示, 预测概率和观察概率的一致性良好(图 4)。Hosmer-Lemeshow 检验的 P 值为 $0.3803 > 0.05$, 表明预测值和实测值之间没有统计学差异。模型的 DCA 曲线表明, 在训练集的大范围阈值概率上, 应用该 nomogram 可增加净收益, 这表明模型可带来临床获益(图 5)。



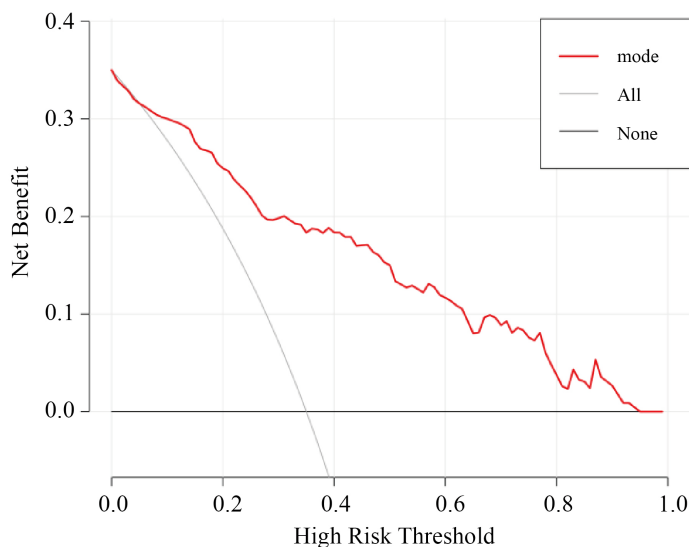
训练集(图(a), AUC = 0.859)和验证集(图(b), AUC = 0.853)比较模型的预测灵敏度和特异度。

Figure 3. The nomogram model predicts the subject work characteristic profile for the occurrence of ROP
图 3. Nomogram 模型预测 ROP 发生的受试者工作特征曲线(ROC)



显示预测概率与观测概率之间的一致性程度(Hosmer-Lemeshow 检验, $P = 0.3803$)。

Figure 4. Calibration curve of nomogram model in the training set
图 4. 训练集中的 nomogram 模型的校准曲线



红线表示 nomogram 模型；黑线表示将所有受试者判定为不发生 ROP 的假设；灰线表示将所有受试者判定为患有 ROP 的假设。

Figure 5. Decision curve analysis of nomogram model

图 5. Nomogram 模型的决策曲线分析(DCA)

5. 讨论

ROP 是一种由产前及产后多因素导致的疾病[11]。其筛查时间相对较晚，首次筛查多为生后 4~6 周或矫正胎龄 31~32 周开始[9]。因此对其高危因素及早期预测的研究至关重要。目前已开发了一些 ROP 的预测模型和算法，并证实可能对 ROP 的诊断及治疗具有意义[12] [13] [14] [15]。本研究旨在探讨 ROP 的高危因素并建立预测模型，评估模型是否可以在早期预测 ROP 的发生，从而减少大量的眼底筛查，避免医疗资源的浪费。

GA 和 BW 是目前 ROP 发生及发展的两个最强已知保护因素。冷冻治疗 ROP 的多中心研究随访了 4099 名 $BW \leq 1251$ g 的婴儿，发现 BW 每增加 100 g，ROP 发生率会降低 27%，GA 每增加一周，ROP 发生率会降低 19% [16]。随后的多项研究中亦得到类似的结果[17] [18] [19] [20]。本研究同样证实了 GA 和 BW 是 ROP 发生的独立保护因素。

Lin Lisa 等人发现生后体重增加缓慢是 ROP 的高危因素[21]。体重增加缓慢与血清胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)浓度低有关，血清 IGF-1 浓度低时不能充分激活视网膜 VEGF，导致生后早期视网膜血管生长不良[22]。本研究同样发现，在一定范围内(日增加克数 < 35 g)生后体重增长越快，发生 ROP 的风险越小。

早产儿氧治疗的适应症是呼吸窘迫、动脉血氧分压低或吸入空气时经皮血氧饱和度难以维持等，在本研究中心严格控制用氧指征下，我们的研究表明，氧浓度升高及长时间吸氧均是 ROP 发生独立危险因素。原因可能是氧治疗会抑制 VEGF 的产生，从而使正常血管生长停止，现有血管退化。随着视网膜的成熟，后期供血不足导致视网膜缺氧，从而引起 VEGF 的表达增加。同时随着早产儿的器官系统继续发育成熟，IGF-1 水平上升，使现有的高 VEGF 水平引起视网膜周围血管化和增殖，若异常的新生血管通过视网膜进展至玻璃体，血液和液体渗漏会扩散到眼睛的不同部位，导致视网膜形成瘢痕，进而导致视网膜完全脱离，最终永久失明[11] [17]。

既往研究发现，输血是 ROP 的危险因素，主要原因包括：1) 输血可能会增加 IGF-1 水平，从而刺

激视网膜新生血管形成；2) 重复输注具有低氧亲和力的成人血红蛋白会导致氧化性血管损伤，从而诱导 ROP 的发展；3) 多次输血产生的铁负荷可能催化活性氧的形成，并加速氧化损伤，导致 ROP [23] [24] [25]。本研究结果显示多次输血与 ROP 的发生独立相关。中国既往新生儿输血治疗的决策多基于经验或参考国外输血指南，2022 年儿科输血指南的出台也更利于规范新生儿的输血指征[26]。

本研究建立了预测早产儿发生 ROP 的 nomogram 模型，如图 2 所示，该模型纳入了 6 个变量，包括输血 ≥ 3 次、吸氧 ≥ 2 周、 $\text{FiO}_2 \geq 0.3$ 使用 24 h 以上、出生胎龄、出生体重和生后体重增加率。模型的 ROC 曲线显示，灵敏度的增加不以牺牲特异度为前提，即在避免大量的眼部检查时，绝大多数 ROP 仍能被发现，表明模型具有良好的鉴别能力。同时模型的校准曲线和决策曲线显示模型具有良好校正能力和临床应用价值。建立预测模型可用于早期预测早产儿 ROP 的发生概率，从而帮助临床医生早期诊断疾病、设计治疗方案及评估预后。

综上，本研究支持用 LASSO 回归分析筛选的 6 个变量来预测早产儿 ROP 的发生概率。开发的 nomogram 模型提供了 ROP 的风险预测因子，调整已知危险因素小胎龄及低出生体重后，多次输血、高浓度及长时间用氧，生后每天体重增长克数低均为 ROP 的独立危险因素。但本研究仅为单中心研究，且样本量有限，仍需从多个医疗中心获取更多样本来进行外部验证。

利益冲突

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Sabri, K., Ells, A.L., Lee, E.Y., Dutta, S. and Vinekar, A. (2022) Retinopathy of Prematurity: A Global Perspective and Recent Developments. *Pediatrics*, **150**, e2021053924. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-053924>
- [2] Fierson, W.M. (2018) Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*, **142**, e20183061. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-3061>
- [3] Wang, L., Li, P., Hou, M., Zhang, X., Cao, X. and Li, H. (2021) Construction of a Risk Prediction Model for Alzheimer's Disease in the Elderly Population. *BMC Neurology*, **21**, Article No. 271. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02276-8>
- [4] Wang, S. and Tu, J. (2020) Nomogram to Predict Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, **19**, Article No. 27. <https://doi.org/10.1186/s12941-020-00369-9>
- [5] Gao, Y., Cai, G.-Y., Fang, W., et al. (2020) Machine Learning Based Early Warning System Enables Accurate Mortality Risk Prediction for COVID-19. *Nature Communications*, **11**, Article No. 5033. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18684-2>
- [6] Wu, J., Zhang, H., Li, L., Hu, M., Chen, L., Xu, B. and Song, Q. (2020) A Nomogram for Predicting Overall Survival in Patients with Low-Grade Endometrial Stromal Sarcoma: A Population-Based Analysis. *Cancer Communications*, **40**, 301-312. <https://doi.org/10.1002/cac2.12067>
- [7] Mao, Y., Liu, Y., Zhang, J., Zhu, Y., Chen, X., et al. (2022) A Nomogram Predicting Atrial Fibrillation in Patients with Dilated Cardiomyopathy. *Chinese Medical Journal*, **135**, 991-993. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001926>
- [8] Hess, D.R. (2021) A Nomogram for Use of Non-Invasive Respiratory Strategies in COVID-19. *The Lancet Digital Health*, **3**, e140-e141. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(21\)00006-6](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(21)00006-6)
- [9] 中华医学会眼科学分会眼底病学组. 中国早产儿视网膜病变筛查指南(2014 年) [J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(12): 933-935.
- [10] Chiang, M.F., Quinn, G.E., Fielder, A.R., Ostmo, S.R., Paul Chan, R.V., et al. (2021) International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology*, **128**, e51-e68. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.05.031>
- [11] Kim, S.J., Port, A.D., Swan, R., Campbell, J.P., Chan, R.V. and Chiang, M.F. (2018) Retinopathy of Prematurity: A Review of Risk Factors and Their Clinical Significance. *Survey of Ophthalmology*, **63**, 618-637. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2018.04.002>
- [12] Wu, Q., Wu, Q., Hu, Y., Mo, Z., Wu, R., et al. (2022) Development and Validation of a Deep Learning Model to Predict the Occurrence and Severity of Retinopathy of Prematurity. *JAMA Network Open*, **5**, e2217447.

- <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.17447>
- [13] Ahmed, I.S.H., Aclimandos, W., Azad, N., Zaheer, N., Barry, J.S., *et al.* (2021) The Postnatal Growth and Retinopathy of Prematurity Model: A Multi-Institutional Validation Study. *Ophthalmic Epidemiology*, **29**, 296-301. <https://doi.org/10.1080/09286586.2021.1939885>
- [14] Ding, W., Luo, C., Cheng, X., Shi, Z., Lei, M., *et al.* (2021) A Good Way to Reduce Screening for Retinopathy of Prematurity: Development of the ROP Model in a China Preterm Population. *Frontiers in Pediatrics*, **9**, Article 697690. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.697690>
- [15] Ying, G.-S., Quinn, G.E., Wade, K.C., Repka, M.X., Baumritter, A., Daniel, E., for the e-ROP Cooperative Group (2015) Predictors for the Development of Referral-Warranted Retinopathy of Prematurity in the Telemedicine Approaches to Evaluating Acute-Phase Retinopathy of Prematurity (e-ROP) Study. *JAMA Ophthalmology*, **133**, 304-311. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.5185>
- [16] Schaffer, D.B., Palmer, E.A., Plotsky, D.F., Metz, H.S. and Flynn, J.T. (1993) Prognostic Factors in the Natural Course of Retinopathy of Prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology*, **100**, 230-237. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(93\)31665-9](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(93)31665-9)
- [17] Quimson, S.K. (2015) Retinopathy of Prematurity: Pathogenesis and Current Treatment Options. *Neonatal Network*, **34**, 284-287. <https://doi.org/10.1891/0730-0832.34.5.284>
- [18] 李丽丽, 李瑞, 曾月瑶, 等. 早产儿视网膜病变与支气管肺发育不良的相关临床因素分析[J]. 中华眼底病杂志, 2020, 36(8): 600-604.
- [19] Palmer, E.A., Flynn, J.T., Hardy, R.J., Phelps, D.L., Phillips, C.L., *et al.* (2020) Incidence and Early Course of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*, **127**, S84-S96. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.01.034>
- [20] Taner, A., Tekle, S., Hothorn, T., Adams, M. and Bassler, D. (2020) Higher Incidence of Retinopathy of Prematurity in Extremely Preterm Infants Associated with Improved Survival Rates. *Acta Paediatrica*, **109**, 2033-2039. <https://doi.org/10.1111/apa.15197>
- [21] Lin, L. and Binenbaum, G. (2019) Postnatal Weight Gain and Retinopathy of Prematurity. *Seminars in Perinatology*, **43**, 352-359. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2019.05.008>
- [22] Hellström, A., Hård, A.-L., Engström, E., Niklasson, A., Andersson, E., Smith, L. and Löfqvist, C. (2009) Early Weight Gain Predicts Retinopathy in Preterm Infants: New, Simple, Efficient Approach to Screening. *Pediatrics*, **123**, e638-e645. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-2697>
- [23] Dutta, S., Narang, S., Narang, A., Dogra, M. and Gupta, A. (2004) Risk Factors of Threshold Retinopathy of Prematurity. *Indian Pediatrics*, **41**, 665-671.
- [24] Chang, J.W. (2019) Risk Factor Analysis for the Development and Progression of Retinopathy of Prematurity. *PLOS ONE*, **14**, e0219934. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219934>
- [25] Hesse, L., Eberl, W., Schlaud, M. and Poets, C.F. (1997) Blood Transfusion. Iron Load and Retinopathy of Prematurity. *European Journal of Pediatrics*, **156**, 465-470. <https://doi.org/10.1007/s004310050641>
- [26] 国家卫生健康委员会通告 国卫通[2022] 1 号[J]. 中华人民共和国国家卫生健康委员会公报, 2022(1): 1.