

早产儿视网膜病变的危险因素研究进展

洪乔羽, 韦红*

重庆医科大学附属儿童医院新生儿科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2022年2月25日; 录用日期: 2022年3月10日; 发布日期: 2022年3月25日

摘要

早产儿视网膜病变(Retinopathy of prematurity, ROP)是发生在早产儿和低体重儿的视网膜血管疾病, 尽管早期发现与治疗有利于改善预后, 现仍是目前导致婴幼儿视功能受损或盲的主要原因之一。ROP的发病机制尚不完全清楚, 相关危险因素包括胎龄、出生体重、氧疗时间及给氧浓度、多胎妊娠及分娩方式、输注红细胞、母体妊娠期高血压及糖尿病等, 及早发现ROP尽早治疗, 可有效降低视网膜脱落及失明的风险。

关键词

早产儿, 早产儿视网膜病变, 危险因素

Research Progress on the Risk Factors of Retinopathy of Prematurity

Qiaoyu Hong, Hong Wei*

Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Neonatology Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Feb. 25th, 2022; accepted: Mar. 10th, 2022; published: Mar. 25th, 2022

Abstract

Retinopathy of prematurity (ROP), a retinal vascular proliferative disease that occurs in preterm and low weight infants, which is one of the main causes of visual impairment or blindness in in-

*通讯作者。

fants, may severely affect the quality of life of surviving preterm infants. The pathogenesis of ROP remains unclear, and associated risk factors include gestational age, birth weight, duration of oxygen therapy and oxygen concentration, multiple gestation and mode of delivery, red blood cell transfusion, maternal gestation hypertension and diabetes etc. Early identification of ROP, and early treatment can effectively reduce the risk of retinal detachment and blindness.

Keywords

Preterm Infants, Retinopathy of Prematurity (ROP), Risk Factors

Copyright © 2022 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

由于新生儿学专业的进步及护理水平的提高,低出生体重儿的存活率较前增高,随之而来的是,而早产儿视网膜病变(ROP)的发生率呈上升趋势。早产儿视网膜病(ROP)是一种影响早产儿视网膜血管增生的疾病,主要发生于低孕龄、低出生体重早产儿,据世界卫生组织统计,ROP 现已成为世界儿童失明的首要原因,占比约为 6%~18% [1]。根据中华医学会 2014 年颁发的《中国早产儿视网膜病变筛查指南》,其筛查标准为出生体重 < 2000 g 或出生孕周 < 32 周的早产儿和低体重儿。由此可见低孕龄、低出生体重为公认的 ROP 的主要危险因素。因此,我们将对现已提出的影响 ROP 发生的危险因素进行探讨,以指导未来具有 ROP 风险的患儿的早期处理,以避免其远期 ROP 的发生。

2. 胎龄、出生体重

目前,胎龄及低出生体重是 ROP 公认的主要危险因素,胎龄越小,体重越低,ROP 的发生率越高,这与早产儿及低出生体重儿出生时自身视网膜神经与血管发育不成熟程度有关。现有一部分学者提出与胚胎视网膜血管化发育过程有关的推测,视网膜血管在胎龄 6 月时显著增生,8 月时生长至鼻侧锯齿缘,以及眼底的视网膜周围血管特别是颞侧血管一般到了足月时,才能完全发育。但是,胎龄越小,体重越低,其视网膜颞侧毛细血管发育的成熟度就越低,未成熟的眼底视网膜毛细血管萎缩越严重,且周围出现了无毛细血管区,越容易引起新生毛细血管的增殖,进一步导致 ROP 的发生[2]。温伶俐[3]等发现 GA 小于 28 周的早产儿的 ROP 发生率为 53.8%, GA 28~32 周为 12.5%, GA 32~34 周为 5.8%。出生体重 1000 克以下婴儿的 ROP 发生率为 64.0%, 出生体重 1000~1500 克的为 23.9%; 体重 1501~2000 克的为 7.9%, 体重 2001~2500 克的为 2.8%。其中出生体重 1000 g 以下的 ROP 发生率最高,提示出生体重越低,ROP 的发生率越高。因此,在做好 ROP 的早期筛查工作时应重点筛查胎龄 < 32 周及出生体重 < 1500 g 的早产儿,以便早发现,从而早干预。

3. 氧疗时间及给氧浓度

早在 1952 年, Patz 及其同事[4]在一项临床研究发现高浓度氧气与早产儿视网膜病变之间存在关联, Ashton [5]随后通过动物实验提出 ROP 的发病机制涉及 2 个阶段,氧毒性所致的初始损伤,加上自由基形成,会破坏新生血管,从而阻碍正常的血管形成。随后血管恢复正常生长,或者异常新生血管增生,通透性增加,进而引起视网膜水肿与出血。在动物[6]和人类研究中,高氧是第 1 阶段血管生长停滞

的重要驱动因素。与宫内环境相比,即使是室内空气也会导致高氧,更重要的是,给患有呼吸窘迫的早产儿补充氧气会导致异常高氧饱和度。高氧导致氧调节的血管生成生长因子的抑制,特别是红细胞生成素和血管内皮生长因子(VEGF),这反过来又导致视网膜血管生长的停止和一些现有视网膜血管的丧失。Shah 研究表明[7],在更成熟的婴儿中,暴露于高氧浓度会导致现有血管的丧失,而在控制氧输送的情况下则不易发生。侯林静[8]等在研究早产儿视网膜病变的相关分析中发现,ROP 与非 ROP 组组间比较,不同的氧疗方式有统计学意义,认为氧疗方式的不同,ROP 发生率亦可变化。因此,临床医生严格评估用氧指征、把控用氧浓度、选择用氧方式是至关重要的。

4. 多胎妊娠和分娩方式

近年来,由于促排卵药的广泛应用以及受孕技术的发展,多胎妊娠率显著上升。Vikrant [9]的研究表明在 19 对早产儿中,ROP 的总发生率约为 68.42%。这一发生率远远高于整个研究组(45.57%),也高于单胎(38.33%),由此可推断多胎妊娠是导致 ROP 的独立危险因素。然而在另一项由 Friling R 等人[10]进行的研究中,表明双胞胎出生体重较低是 ROP 的最重要预测因素,而不是单胎或多胎妊娠。Holmstrom 等人[11]发现双胞胎出生体重与 ROP 之间没有相关性,同理,对于分娩方法对于 ROP 严重程度的影响也存在着分歧[9]。所以,多胎妊娠也应被看做 ROP 的一个额外风险因素,因此在临床管理中,需要给予双胞胎更多关注,关于分娩方法和多胎妊娠与 ROP 之间的关系也仍需深入探讨研究。

5. 贫血和输血

目前,关于贫血和输血是否会导致 ROP 的发生,尚存在分歧。由于造血系统不成熟,早产儿经常接受输血。90%的极低出生体重儿易出现早产儿贫血,需要至少一次红细胞输注,其中很大一部分在初次入院时需要多次输血[12]。ROP 的潜在发病机制主要不是炎症的结果。对于输血对 ROP 的作用机制,现有以下两种观点[13]:其一,新鲜血液中的生物活性物质可能导致氧化还原反应及氧化损伤,但这些反应是否会导致 ROP 的发生率增加尚不清楚。其二,新生儿早期的血红蛋白主要为胎儿型血红蛋白(HbF),新鲜血液属猪降低 HbF 与成人 Hb 的比例,将氧解离曲线向右移动并增加发育中的视网膜的氧可用性,增加视网膜含氧量,激发氧化应激反应。由此,Podraza [14]等人提出“新生儿输血”的概念,将从健康新生儿的胎盘中获取的脐带血,用于早产儿的贫血治疗。早在 1997 年,Inder 等[15]就发现了任何阶段 ROP 的婴儿在第 7 天的平均血清铁和反式铁饱和水平显著高于无 ROP 的婴儿,28 天时,血浆铁蛋白水平是发生视网膜病变的婴儿中唯一显著升高的变量。克劳福德[16]等人研究表明红细胞输注与 ROP 等多种早产儿疾病的发生有关。路德维希[17]等人的一项全国性调查表示输血组的 ROP 发生率是非输血组的 1.68 倍。然而,红细胞输注能够改善贫血,增加组织氧合,促进生长和降低死亡率。一项比较限制与自由输血的随机试验的荟萃分析未能证明随着输血暴露增加,ROP 发生率随之增加增加[18]。且陶媛[19]等研究表明,ROP 的发病与贫血和输血无明显关联。

综上,现有的研究尚未能明确关于贫血、输血和 ROP 之间的影响,未来仍需要更多深入的多中心大样本研究。但实际临床诊疗工作中,切不可忽视这些因素对 ROP 发病中的作用。

6. 母体妊娠期高血压及妊娠期糖尿病

妊娠期并发症是指孕妇在妊娠期出现的各种疾病表现,现已对母婴健康产生严重影响,成为社会关注的公共卫生问题之一[20]。孕期出现糖尿病、糖尿病等妊娠期并发症,体内代谢异常,不仅增加了早产风险,与其易导致胎膜早破等并发症相关,还对胎儿宫内发育产生不良影响,胎儿代谢增强,耗氧量增强,导致相对缺氧。张乐[21]等人提出,根据血糖及血压分级做出的等级相关性分析以及线性趋势检测,

ROP 的严重程度与孕母血压、空腹血糖的严重程度呈线性正相关($P < 0.05$)。此外, Yang [22]、Ozkan [23] 等提出子痫可提高 ROP 的发病风险, 并对 ROP 的病程发展及严重程度有一定的影响。因此, 子痫可能是促使 ROP 进展的重要原因之一。近来, 国内外均有研究证实, ROP 与妊娠期高血压和妊娠糖尿病严重程度均呈线性正相关[24] [25]。

因此, 在临床上加强孕期检查是十分必要的, 早发现高血压、高血糖, 早期干预, 有利于减少母婴并发症, 改善预后。

7. IGF-1

ROP 的病理过程可能受 VEGF、红细胞生成素(erythropoietin, EPO), IGF-1 以及 ω -长链多不饱和脂肪酸等多种因子调控。VEGF 能促进血管内皮细胞的有丝分裂、迁移与血管管腔生成, 刺激产生新的视网膜血管。妊娠晚期 IGF-1 水平显著升高, 并控制正常的 VEGF 介导的视网膜血管生长。各种动物研究 [26] 已经证明血管内皮生长因子(VEGF)和胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)是正常视网膜血管发育所必需的。产后早期低血清 IGF-1 浓度与早产儿视网膜病变及其他早产相关疾病之前存在着密切联系[27]。Hellstrom [28] 等人在瑞典队列中发现了低血清 IGF-1 与 ROP 进展严重程度之间存在关联, Jensen [27] 等人同样在种族多样化的美国婴儿队列之间发现了相同关联。另外, 低水平 IGF-1 还与其他早产儿相关疾病有关, 例如支气管肺发育不良(BPD)、新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)和新生儿脑室出血(IVH) [29], 并且这些早产儿疾病又反过来增加了 ROP 发病率。

8. 总结

综上所述, ROP 发病受多种因素影响, 目前具体的发病机制尚不明确。部分危险因素目前仍存在争议, 需进一步多中心大样本试验论证。然而 ROP 目前尚无有效的预防手段, 明确危险因素及相互作用可做到通过对相关危险因素的避免。积极孕期保健, 普及相关知识, 从而减少低体重儿、极早早产儿的比率, 做到根本预防, 最终减少 ROP 的发病率和致盲率, 仍需不断努力。

参考文献

- [1] Elizabeth Hartnett, M. (2016) Advances in Understanding and Management of Retinopathy of Prematurity. *Survey of Ophthalmology*, **62**, 257-276. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2016.12.004>
- [2] 高宏程, 陈晨, 张迎秋, 张娟美. 早产儿视网膜病变的危险因素研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2018, 18(1): 80-83.
- [3] Li, W.L., He, L., Liu, X.H., Wang, Y.M. and Liu, J.Q. (2011) Analysis of Risk Factors for Retinopathy of Prematurity. *International Journal of Ophthalmology*, **4**, 631-633.
- [4] Patz, A., Hoek, L.E. and De La Cruz, E. (1952) Studies on the Effect of High Oxygen Administration in Retrolental Fibroplasia: I. Nursery Observations. *American Journal of Ophthalmology*, **35**, 1248-1253. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(52\)91140-9](https://doi.org/10.1016/0002-9394(52)91140-9)
- [5] Ashton, N. (1954) Pathological Basis of Retrolental Fibroplasia. *The British Journal of Ophthalmology*, **38**, 385-396. <https://doi.org/10.1136/bjo.38.7.385>
- [6] Connor, K.M., Krah, N.M., Dennison, R.J., Aderman, C.M., Chen, J., Guerin, K.I., et al. (2009) Quantification of Oxygen-induced Retinopathy in the Mouse: A Model of Vessel Loss, Vessel Regrowth and Pathological Angiogenesis. *Nature Protocols*, **4**, 1565-1573. <https://doi.org/10.1038/nprot.2009.187>
- [7] Shah, P.K., Narendran, V. and Kalpana, N. (2012) Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity in Large Preterm Babies in South India. *Archives of Disease in Childhood, Fetal and Neonatal Edition*, **97**, F371-F375. <https://doi.org/10.1136/fetalneonatal-2011-301121>
- [8] 侯林静, 黄帅, 王双连. 新生儿重症监护室发生早产儿视网膜病变的相关分析[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2017, 17(6): 399-402.
- [9] Vikrant, S., Harish, C., Sugandha, A. and Guliani, B.P. (2012) Changing Spectrum of Retinopathy of Prematurity (ROP) and Variations among Siblings of Multiple Gestation. *Indian Journal of Pediatrics*, **79**, 905-910.

- <https://doi.org/10.1007/s12098-011-0574-y>
- [10] Holmström, G., Broberger, U. and Thomassen, P. (1998) Neonatal Risk Factors for Retinopathy of Prematurity—A Population-Based Study. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, **76**, 204-207. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0420.1998.760216.x>
- [11] Friling, R., Rosen, S.D., Monos, T., Karplus, M. and Yassur, Y. (1997) Retinopathy of Prematurity in Multiple-Gestation, Very Low Birth Weight Infants. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, **34**, 96-100. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0420.1998.760216.x>
- [12] Strauss, R.G. (2010) Anaemia of Prematurity: Pathophysiology and Treatment. *Blood Reviews*, **24**, 221-225. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2010.08.001>
- [13] 杜淼, 陈婷婷, 苏毅华, 黄静文, 余芬芬, 朱文琿, 万鹏霞. 早产儿视网膜病变危险因素研究新进展[J]. 眼科学报, 2020, 35(4): 249-254.
- [14] Podraza, W. (2020) A New Approach to Neonatal Medical Management That Could Transform the Prevention of Retinopathy of Prematurity: Theoretical Considerations. *Medical Hypotheses*, **137**, Article ID: 109541. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.109541>
- [15] Inder, T.E., Clemett, R.S., Austin, N.C., Graham, P. and Darlow, B.A. (1997) High Iron Status in Very Low Birth Weight Infants Is Associated with an Increased Risk of Retinopathy of Prematurity. *The Journal of Pediatrics*, **131**, 541-544. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(97\)70058-1](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(97)70058-1)
- [16] Crawford, T.M., Andersen, C.C., Hodyl, N.A., Robertson, S.A. and Stark, M.J. (2019) The Contribution of Red Blood Cell Transfusion to Neonatal Morbidity and Mortality. *Journal of Paediatrics and Child Health*, **55**, 387-392. <https://doi.org/10.1111/jpc.14402>
- [17] Ludwig, C.A., Chen, T.A., Hernandez-Boussard, T., Moshfeghi, A.A. and Moshfeghi, D.M. (2017) The Epidemiology of Retinopathy of Prematurity in the United States. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*, **48**, 553-562.
- [18] Keir, A., Pal, S., Trivella, M., Lieberman, L., Callum, J., Shehata, N. and Stanworth, S.J. (2016) Adverse Effects of Red Blood Cell Transfusions in Neonates: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transfusion*, **56**, 2773-2780. <https://doi.org/10.1111/trf.13785>
- [19] 陶媛, 陆成伟, 李松鹤, 董宇, 刘卫东, 宋鄂. 早产儿视网膜病变阈值病变的相关因素分析[J]. 中国实用眼科杂志, 2012, 30(11): 1276-1279.
- [20] 刘世平, 颜艳, 高晓, 向仕婷, 沙婷婷, 曾广宇, 何琼, 陈橙, 李玲. 妊娠并发症影响因素的对应分析[J]. 中国卫生统计, 2018, 35(2): 197-199+203.
- [21] 张乐, 张坚, 刘晓娟, 张红梅, 李雪颖. 妊娠期并发高血压及高血糖疾病与早产儿视网膜病变的相关性研究[J]. 眼科新进展, 2016, 36(8): 741-744. <https://doi.org/10.13389/j.cnki.rao.2016.0197>
- [22] Yang, C.-Y. (2011) Analysis of Incidence and Risk Factors of Retinopathy of Prematurity among Very-Low-Birth-Weight Infants in North Taiwan. *Pediatric Research*, **70**, 757. <https://doi.org/10.1038/pr.2011.982>
- [23] Hilal, O., Merih, C., Nilgun, K., Ahmet, O. and Meral, Y. (2011) Maternal Preeclampsia Is Associated with an Increased Risk of Retinopathy of Prematurity. *Journal of Perinatal Medicine* **39**, 523-527. <https://doi.org/10.1515/jpm.2011.071>
- [24] 王小红, 颀延卓, 毋立新, 王佳欢, 赵晔, 罗少龙. 早产儿视网膜病变的危险因素分析[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(28): 34-36. <https://doi.org/10.19347/j.cnki.2096-1413.202028012>
- [25] Zayed, M.A., Abhineet, U. and Elizabeth, H. M. (2010) New-Onset Maternal Gestational Hypertension and Risk of Retinopathy of Prematurity. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **51**, 4983-4988. <https://doi.org/10.1167/iops.10-5283>
- [26] Langford, K., Nicolaidis, K. and Miell, J.P. (1998) Maternal and Fetal Insulin-like Growth Factors and Their Binding Proteins in the Second and Third Trimesters of Human Pregnancy. *Human Reproduction*, **13**, 1389-1393. <https://doi.org/10.1093/humrep/13.5.1389>
- [27] de Alba, C.A.G., Espinoza, N.J., Shaffer, J., Ying, G.S., Zepeda, R.L.C., Cesareo, G.B., *et al.* (2020) Postnatal Serum Insulin-Like Growth Factor I and Retinopathy of Prematurity in Latin American Infants. *Ophthalmic Epidemiology*, **28**, 213-219.
- [28] Binenbaum, G., Ying, G.-S., Quinn, G.E., Dreiseitl, S., Karp, K., Roberts, R.S. and Kirpalani, H. (2011) A Clinical Prediction Model to Stratify Retinopathy of Prematurity Risk Using Postnatal Weight Gain. *Pediatrics*, **127**, e607-e614. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2240>
- [29] Hellström, A., Engström, E., Hård, A.-L., Albertsson-Wikland, K., Carlsson, B., Niklasson, A., *et al.* (2003) Postnatal Serum Insulin-Like Growth Factor I Deficiency Is Associated with Retinopathy of Prematurity and Other Complications of Premature Birth. *Pediatrics*, **112**, 1016-1020. <https://doi.org/10.1542/peds.112.5.1016>