

## · 早产儿视网膜病变研究 ·

# 阈值前病变 1 型和阈值期早产儿视网膜病变的激光和冷冻治疗

赵培泉 单海冬 程朝晖 黄欣

**【摘要】** 目的 评价激光和(或)冷冻治疗阈值前病变 1 型和阈值期早产儿视网膜病变(ROP)的疗效。方法 回顾分析 2003 年 1 月 30 日至 2005 年 1 月 13 日期间通过 ROP 筛查发现并施行视网膜激光和(或)冷冻治疗的阈值前病变 1 型和阈值期 ROP 共 15 例(29 只眼),随访比较治疗前后的 ROP 病变情况,记录任何有关的局部和全身并发症。结果 激光和(或)冷冻治疗的 29 只眼中,19 只眼(65.5%)病变完全退化,7 只眼(24.1%)残存牵引状视网膜,3 只眼(10.3%)进展为视网膜脱离。初次治疗病变即完全退化者 12 只眼(41.4%),再次治疗后完全退化者 7 只眼(24.1%)。治疗中 2 只眼出现一过性角膜混浊,1 只眼发生玻璃体积血,1 只眼黄斑区误光凝 1 处。所有病例均未出现全身并发症。结论 对阈值前病变 1 型和阈值期 ROP 进行及时的激光和(或)冷冻治疗具有比较满意的疗效。

**【关键词】** 视网膜病变;早产儿; 阈值前病变; 激光手术; 冷冻疗法

中图分类号:R772 R774.1

**Photocoagulation and cryotherapy for prethreshold type 1 and threshold disease of retinopathy of prematurity** ZHAO Pei-quan, SHAN Hai-dong, CHEN Zhao-hui, et al. Department of Ophthalmology, EENT Hospital, Fudan University, Shanghai 200031, China

Corresponding author: ZHAO Pei-quan, Email: zhaopeiquan@126.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the prognosis of photocoagulation and (or) cryotherapy for prethreshold type 1 and threshold disease of retinopathy of prematurity (ROP). **Methods** The data of 29 eyes of 15 infants who were diagnosed as with prethreshold type 1 or threshold disease of ROP from Jan 30th, 2003 to Jan 13th, 2005 were retrospectively analysed. Pre- and post-operative conditions of ROP were compared in the follow up. Any related local and systemic complications were recorded. **Results** In 29 eyes which had undergone photocoagulation and (or) cryotherapy, ROP regressed completely in 19 (65.5%), remained dragged retina was found in 7 (24.1%), and retinal detachment was seen in 3 (10.3%). ROP regressed completely in 12 eyes (41.4%) after the initial treatment and in 7 eyes (24.1%) after the secondary treatment. During the treatment, temporary corneal haze was found in 2 eyes, vitreous hemorrhage occurred in 1 eye, and inadvertent photocoagulation at macular area happened in 1 eye. No systemic complications were found in all cases. **Conclusion** Timely treatment of photocoagulation and (or) cryotherapy for prethreshold type 1 and threshold disease of ROP may lead to famous prognosis.

**【Key words】** Retinopathy of prematurity; Prethreshold disease; Threshold disease; Photocoagulation; Cryotherapy

随着我国围产医学水平的不断发展和早产儿存活率的逐步提高,早产儿视网膜病变(ROP)的发病率亦相应地逐年提高。ROP 是未成熟的视网膜血管在发育过程中出现的新生血管形成和纤维增生性病变,轻者自然退化,严重者可致盲<sup>[1]</sup>。国外的多项研究表明,ROP 治疗的关键是通过规范的筛查,早期发现,并在时间窗内及时干预,即对阈值前病变 1 型和阈值期病变进行积极的激光和(或)冷冻治疗<sup>[2-7]</sup>。目前国内 ROP 的防治工作刚刚起步,我们近年来对一些 ROP

患儿进行了激光和(或)冷冻治疗,现总结报告如下。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 自 2003 年 1 月 30 日至 2005 年 1 月 13 日期间,在复旦大学附属眼耳鼻喉科医院完成阈值前病变 1 型和阈值期 ROP 的冷冻和激光治疗共 15 例(29 只眼),其中男性 13 例(22 只眼);女性 4 例(7 只眼)。孕周(26~32 周)平均孕周(GA)(29±1.4)周,体重(886~1 830 g),平均出生体重(BW)(1 373±210.4) g,随访时间(1~23.4 个月),平均随访时间(6.1±6.2)个月。

## 1.2 方法

筛查标准:参照美国 ROP 筛查标准<sup>[8]</sup>,2004 年 4 月 27 日后遵照卫生部颁布的“早产儿治疗用氧和视网膜病变防治指南”。

筛查方法:所有筛查对象于检查前 1 h 用美多丽眼药水(0.5%托吡卡胺和 0.5%盐酸去氧肾上腺素,参天制药生产)充分散瞳(1 滴/次,共 2~4 次,间隔 15 min),倍诺喜眼药水(0.4%盐酸奥布卡因,参天制药生产)1 滴行表面麻醉,先右眼后左眼。置开睑器后,由具备丰富 ROP 检查经验的医师在暗室中使用双目间接检眼镜、28D 透镜和巩膜压迫器按照后极部至周边部的顺序依次检查全部视网膜的血管发育情况,按 ROP 国际分类的规定<sup>[9]</sup>记录检查结果。

ROP 阈值前病变和阈值病变的定义<sup>[3,9]</sup>:(1)阈值前病变 1 型:1 区任何病变伴附加病变或 3 期病变或不伴附加病变,或 2 区的 2、3 期病变伴有附加病变;(2)阈值期病变:1 区和 2 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;(3)附加病变:指后极部至少 2 个象限的视网膜血管的扩张和迂曲。

治疗指征:所有符合 ROP 阈值前病变 1 型和阈值病变定义的 ROP 患眼均在 48 h 内接受激光和(或)冷冻治疗。

## 1.3 治疗方法

激光治疗适应证:(1)屈光间质透明者;(2)无血管区视网膜无严重水肿者。以美多丽眼药水充分散瞳,倍诺喜眼药水进行眼结膜表面麻醉。采用 Nd:YAG 倍频激光机(Alcon,美国),波长 532 nm,持续时间 0.3 s,能量 200~280 mW。用晶状体圈套器固定和压陷巩膜。配合 Ocular 28D 间接检眼镜镜头,间隔 0.5 个激光点连续光凝病变部视网膜无血管区,以达 III 级激光

反应为宜。激光治疗结束后立即用 20D 镜头观察外眼和眼前节有无激光灼伤。手术后 2 周内如 plus 病变无变化或加重,则对遗漏区再予激光治疗或进行冷冻治疗。

冷冻治疗适应证:(1)初期无间接检眼镜激光输出系统时;(2)激光治疗反应不明显时;(3)激光治疗无效时。全身麻醉下进行手术。360°剪开球结膜,四条直肌穿线牵引眼球;使用冷冻机(Keeler,英国)和 2.5 mm 巩膜外冷冻笔连续冷冻病变部视网膜无血管区,发现冷冻部位变白则立即终止冷冻。

随访:用双目间接检眼镜观察和评价疗效及并发症,RETCAM II (Massie Research Laboratories Inc., 美国)照相记录。

## 2 结果

ROP 病变情况:包括阈值前病变 1 型 25 只眼,阈值期病变 4 只眼(表 1)。

激光治疗情况:共 26 只眼,初次光凝 ROP 病变即完全退化 12 只眼(图 1,2);再次光凝 7 只眼,其中 4 只眼完全退化,1 只眼出现牵引状视网膜,2 只眼继续进展为视网膜脱离;再次冷冻治疗 7 只眼,其中 3 只眼退化,3 只眼出现牵引状视网膜,1 只眼继续进展为视网膜脱离。根据病变范围大小激光点数约 120~550 点不等,激光斑处见视网膜中度瘢痕。

视网膜冷冻治疗情况:共 10 只眼,其中 3 只眼初次冷冻术治疗后出现牵引状视网膜(图 3~6),另 7 只眼系上述激光光凝后 ROP 病变无明显退化者。由于新生儿眼球相对较小,成人冷冻笔的冷冻斑可覆盖 ROP 病变区域至视网膜锯齿缘,通常 ROP 病变区只需 3~10 个冷冻斑就可以完成,4 周后冷冻斑部位可见显著的脉络膜视网膜萎缩区。

表 1 ROP 患儿一般临床资料

| 例序 | 性别 | 孕周(wk) | 出生体重(g) | 诊断        | 治疗    | 再次治疗           | 随访时间(月) |
|----|----|--------|---------|-----------|-------|----------------|---------|
| 1  | 女  | 29     | 1 225   | 阈值前病变 1 型 | 右眼冷冻术 | 无              | 23.4    |
| 2  | 男  | 29     | 1 500   | 阈值前病变 1 型 | 双眼激光术 | 无              | 2.3     |
| 3  | 男  | 31     | 1 265   | 阈值病变      | 双眼激光术 | 双眼激光术、右眼开放式玻切术 | 7.6     |
| 4  | 男  | 30     | 1 477   | 阈值前病变 1 型 | 双眼激光术 | 无              | 3.7     |
| 5  | 女  | 29     | 1 320   | 阈值前病变 1 型 | 双眼激光术 | 双眼冷冻术          | 1.4     |
| 6  | 男  | 26     | 1 470   | 阈值前病变 1 型 | 双眼激光术 | 无              | 9.9     |
| 7  | 男  | 29     | 1 500   | 阈值前病变 1 型 | 双眼激光术 | 无              | 5.3     |
| 8  | 女  | 29     | 1 830   | 阈值病变      | 双眼激光术 | 双眼冷冻术          | 2.8     |
| 9  | 男  | 28     | 1 300   | 阈值前病变 1 型 | 双眼激光术 | 双眼冷冻术、左眼闭合式玻切术 | 9.0     |
| 10 | 男  | 32     | 1 650   | 阈值前病变 1 型 | 双眼冷冻术 | 无              | 14.7    |
| 11 | 男  | 30     | 886     | 阈值前病变 1 型 | 双眼激光术 | 无              | 1.0     |
| 12 | 男  | 29     | 1 385   | 阈值前病变 1 型 | 双眼激光术 | 右眼冷冻术          | 4.3     |
| 13 | 女  | 29     | 1 305   | 阈值前病变 1 型 | 双眼激光术 | 右眼激光术          | 2.5     |
| 14 | 男  | 29     | 1 300   | 阈值前病变 1 型 | 双眼激光术 | 无              | 2.1     |
| 15 | 男  | 27     | 1 180   | 阈值前病变 1 型 | 双眼激光术 | 双眼激光术          | 1.1     |

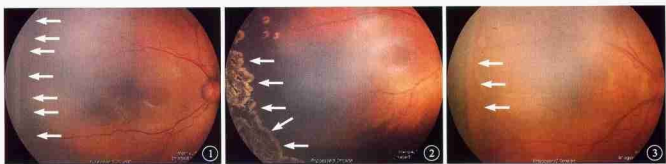


图1 第11例患儿右眼眼底像。视网膜2区3期病变连续达4个钟点,伴附加病变,呈阈前期病变1型(白箭)。第11例患儿右眼眼底像。激光术后4周,ROP病变完全退化,附加病变消失(白箭)。图3 第8例患儿右眼眼底像。视网膜2区3期病变连续达5个钟点,伴附加病变,呈阈值病变(白箭)。

Fig. 1 Retina of the right eye in case 11. Stage 3 ROP of continuous 4 clocks in zone 2 with plus disease (prethreshold disease type 1) was seen (white arrows). Fig. 2 Retina of the right eye in case 11. ROP and plus disease totally regressed after 4 weeks of photocoagulation (white arrows). Fig. 3 Retina of the right eye in case 8. Stage 3 ROP of continuous 5 clocks in zone 2 with plus disease (threshold disease) was seen (white arrows).

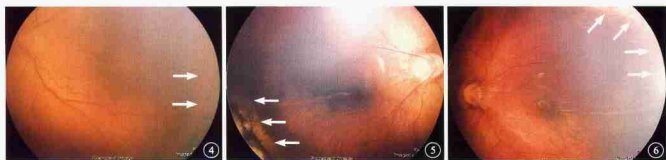


图4 第8例患儿左眼眼底像。左眼视网膜2区3期病变连续达8个钟点,伴附加病变,呈阈值病变(白箭)。阈值病变冷冻术后12周,可见附加病变消失,周边ROP病变退化,轻度黄斑部牵引状视网膜(白箭)。图5 第8例患儿右眼眼底像。阈值病变冷冻术后12周,可见附加病变消失,周边ROP病变退化,轻度黄斑部牵引状视网膜(白箭)。图6 第8例患儿左眼眼底像。阈值病变冷冻术后12周,可见附加病变消失,周边ROP病变退化,轻度黄斑部牵引状视网膜(白箭)。

Fig. 4 Retina of the left eye in case 8. Stage 3 ROP of continuous 8 clocks in zone 2 with plus disease (threshold disease) was seen (white arrows). Fig. 5 Retina of the right eye in case 8. ROP in peripheral retina and plus disease regressed with mild dragged macula after 12 weeks of cryotherapy (white arrows). Fig. 6 Retina of the left eye in case 8. ROP in peripheral retina and plus disease regressed with mild dragged macula after 12 weeks of cryotherapy (white arrows).

并发症:冷冻术和激光光凝术中各有1只眼出现一过性角膜混浊。冷冻术者1只眼发生玻璃体积血,手术后均出现眼脸和结膜水肿。激光术者1只眼黄斑区误光凝1处,无眼前节激光损伤。所有病例未出现全身并发症。

### 3 讨论

ROP 阈值前病变1型和阈值病变的治疗主要采用激光和(或)冷冻两种方法。冷冻治疗是早期主要采用的方法。CRYO-ROP 小组的研究<sup>[2]</sup>证实对阈值病变进行视网膜周边无血管区的连续冷冻治疗,可使黄斑皱裂、后极部视网膜脱离、晶状体后纤维增生等影响视力的严重后果减少约50%。冷冻治疗通常在全身麻醉下进行,手术中可能出现心动过缓、呼吸暂停、紫绀等并发症<sup>[3]</sup>。如条件有限无法施行全身麻醉,亦可尝试在局部麻醉下操作。本研究中的1例患儿因全身麻醉无法实施,在表面麻醉和血氧饱和度、心电图监护下完成了冷冻治疗,未发生眼部和全身严重并发症。冷冻治疗的

眼部并发症包括球结膜水肿、出血、撕裂、玻璃体积血、视网膜中央动脉阻塞、视网膜出血等<sup>[2]</sup>。由于婴幼儿眼球的巩膜、脉络膜较薄,使用成人冷冻笔和较低温度可导致较重的巩膜和脉络膜损伤及手术后疼痛反应,国外多采用小儿专用冷冻笔或白内障冷冻摘除笔。治疗时切忌经结膜直接操作,以防手术后发生严重的睑球粘连。本组冷冻术患者中曾出现一过性角膜混浊,手术后均可见眶周和结膜水肿,1只眼发生玻璃体积血。虽然冷冻治疗的短期疗效已得到肯定<sup>[2]</sup>,但远期疗效并不十分令人满意,对采用冷冻治疗的ROP患儿在10岁时进行视力检查,仍有44.4%的治疗眼视力等于或低于0.1,仅有25.2%的治疗眼视力等于或高于0.5<sup>[10]</sup>。

间接检眼镜激光输出装置系统的问世为早期ROP的光凝治疗提供了新的方式<sup>[4]</sup>。与冷冻治疗方法相比,光凝对1区ROP疗效更好,对1区病变疗效相似,但操作更准确,并发症如玻璃体积血、手术后球结膜水肿、眼内炎症反应等较少<sup>[5-7]</sup>。由于氩激光易被眼

前节组织吸收而导致角膜上皮水肿、虹膜灼伤、瞳孔缩小、晶状体血管膜凝固等并发症<sup>[6]</sup>,故目前多采用二极管激光治疗 ROP。二极管激光属近红外光,穿透性强,能量不宜被屈光间质吸收,并发症少<sup>[7-11]</sup>。也有人尝试用经巩膜的 810 nm 激光代替冷冻方法,据报道并发症亦明显减少<sup>[12]</sup>。本组患儿激光治疗病例均采用 Nd:YAG 倍频 532 激光,由于手术前充分散瞳,未见虹膜灼伤等眼前节激光损伤,但 1 只眼手术中曾出现一过性角膜混浊,另 1 只眼黄斑区误光凝损伤,其原因可能是激光术中患儿头部突然移动,而且初次操作此激光系统的医生治疗经验不足所致,因此在全麻下进行光凝更加安全,如在表面麻醉下操作应当固定好患儿头部并使用巩膜压迫器稳定眼球。治疗后随访过程中如发现病变无明显退化甚至持续进展,应进行再次激光或冷冻治疗,可取得一定疗效。本组患儿中再次光凝或冷冻治疗共 14 只眼,其中 7 只眼完全退化,4 只眼出现牵引状视网膜,3 只眼继续进展为视网膜脱离。

初期激光和冷冻治疗 ROP 的指征是出现阈值病变<sup>[2]</sup>,近年早期治疗 ROP 的研究(early treatment for retinopathy of prematurity, ET-ROP)<sup>[3]</sup>证实,对阈值前病变 1 型的 ROP 患儿在 48 h 内进行激光和(或)冷冻治疗可使不良预后从 15.6% 显著减少至 9.1%,从而建议对阈值前病变 1 型的患儿进行早期干预。初期,我们以阈值病变作为冷冻和激光治疗的指征,但对于尚未达到阈值病变规定的范围(即连续 5 个钟点或间断累积 8 个钟点),但符合其他条件(即位于 1 区或 2 区的 3 期病变,且伴有附加病变),而且难以密切随访的患儿采取积极的激光和(或)早期冷冻治疗。后期则严格参照 ET-ROP 的建议,对于阈值前病变 1 型进行激光和(或)冷冻治疗。本组患眼经激光和(或)冷冻治疗后,约 65.5% 的病变完全退化,24.1% 残存牵引状视网膜,仅 10.3% 发展为视网膜脱离,总体疗效比较满意。根据我们在临床实践中的体会,ROP 患儿就诊和随访并不十分及时和准时,即便经验丰富的眼科医师在间接检眼镜下也很难准确定位病变钟点范围,故 ET-ROP 对于阈值前病变 1 型和 2 型的划分比较适合

我国国情,其摒弃了阈值病变中对于钟点范围的描述,一旦发现 1 型病变就积极干预治疗,避免其发展成为阈值病变。

由于晚期 ROP 的手术疗效不佳,即使手术后视网膜解剖复位良好,但视功能的恢复仍然十分有限,因此防止 ROP 致盲的关键在于普及筛查、早期发现、及时治疗。我们的研究表明,对筛查中发现的阈值前病变 1 型和阈值期 ROP 进行及时的激光或(和)冷冻治疗具有比较满意的疗效。

#### 参考文献

- Hunter DG, Mukai S. Retinopathy of prematurity: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Int Ophthalmol Clin*, 1992, 32: 163-184.
- Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. One-year outcome-structure and function. *Arch Ophthalmol*, 1990, 108: 1408-1416.
- Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol*, 2003, 121: 1684-1694.
- McNamara JA, Tasman W, Brown GC, Federman JL. Laser photocoagulation for 3+ retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*, 1991, 98: 576-580.
- Landers MB, Toth CA, Sample HC, et al. Treatment of retinopathy of prematurity with argon laser photocoagulation. *Arch Ophthalmol*, 1992, 110: 44-47.
- Irvine WD, Smiddy WE, Nicholson DH. Corneal and iris burns with the laser indirect ophthalmoscope. *Am J Ophthalmol*, 1990, 110: 311-313.
- Hunter DG, Repka MX. Diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity: a randomized study. *Ophthalmology*, 1993, 100: 238-244.
- American Academy of Pediatrics, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, American Academy of Ophthalmology. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*, 2001, 108: 809-811.
- The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*, 1984, 102: 1130-1134.
- Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. *Arch Ophthalmol*, 2001, 119: 1110-1118.
- Rescan Z, Vamos R, Salacz G. Laser treatment of zone 1 prethreshold and stage 3 threshold retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2003, 40: 204-207.
- Davis AR, Jackson H, Trew D, et al. Transscleral diode laser in the treatment of retinopathy of prematurity. *Eye*, 1999, 13: 571-576.

(收稿日期: 2005-05-30)

(本文编辑: 韦纯义)

#### 读者·作者·编者

##### 关于书写论文作者单位名称的要求

(1)作者在投稿时,首先应列出单位名称的全称,如已归属于综合大学的单位,应先列出大学名称,之后列出医学院名称或医院名称、科室名称;(2)单位的英文名称应根据所在单位统一的英文名称书写;(3)作者在向本刊投稿时,单位科研部门开具文稿推荐信上的公章内容,须与文稿中所书写的单位名称一致;(4)由不同单位共同撰写的一篇文章,各个单位的名称均须分别列出,由第一作者所在单位开具文稿推荐信;(5)如文稿作者为集体作者,英文摘要的作者项中,应列出本文稿第一整理者(即第一执笔者)的姓名及工作单位;(6)如文稿第一作者在投稿后工作单位有变动,英文摘要的作者项中,应同时列出第一作者的原单位及现在单位。

本刊编辑部