

· 早产儿视网膜病变研究 ·

严重早产儿视网膜病变危险因素分析

单海冬 赵培泉 蒋定锋

【摘要】 目的 分析严重早产儿视网膜病变(ROP)的危险因素,为合理制定 ROP 筛查标准提供参考依据。方法 回顾性分析 2002 年 12 月至 2004 年 4 月期间我院眼科就诊的 168 例孕龄 < 37 周的早产儿临床资料。记录其性别、胎数(BC)、孕龄(GA)、出生体重(BW)、氧疗时间以及双眼充分散瞳后双目间接检眼镜检查所见的视网膜血管发育情况。按 ROP 国际分类法(ICROP)记录检查结果,1、2、3 期为轻度 ROP, 阈值病变、4 期和 5 期为严重 ROP。应用多元 Logistic 回归分析分析 ROP 与性别、BC、GA、BW、氧疗时间等因素之间的关系。结果 168 例早产儿 336 只眼中,严重 ROP 47 例 91 只眼,分别占患儿例数和眼数的 28.0%、27.1%。其中,阈值病变 20 只眼,占 6.0%;4 期病变 11 只眼,占 3.3%。4 期病变中,4A 期 2 只眼,占 0.6%;4B 期 9 只眼,占 2.7%。5 期 60 只眼,占 17.8%。各因素中,GA、BW 和氧疗时间对严重 ROP 的发生有影响(P 值分别为 0.000、0.000 和 0.015, $\alpha=0.05$),性别和 BC 与 ROP 无关(P 值分别为 0.640 和 0.084, $\alpha=0.05$)。亚变量统计分析显示,当 $GA \leq 30$ 周或 $BW \leq 1500$ g 或氧疗时间 > 4 d 时早产儿患严重 ROP 的危险性显著增加。结论 严重 ROP 的发生受 GA、BW 和氧疗时间的影响,而与性别和 BC 无关。 $GA \leq 30$ 周或 $BW \leq 1500$ g 或氧疗时间 > 4 d 的早产儿患严重 ROP 的危险性显著增加,建议重点对此类早产儿进行筛查。

【关键词】 视网膜病,早产儿; 危险因素; 因素分析,统计学

中图分类号:R722 R774.1 R195.4

Analysis of risk factors of severe retinopathy of prematurity SHAN Hai-dong*, ZHAO Pei-quan, JIANG Ding-feng. *Department of Ophthalmology, EENT Hospital, Fudan University, Shanghai 200031, China

Correspondent author: Zhao Pei-quan, Email: zhaopeiquan@126.com

【Abstract】 Objective To analyze the risk factors of severe retinopathy of prematurity (ROP) and provide consultable evidence for the rational establishment of screening standard. **Methods** The clinical data of 168 premature infants (gestational age less than 37 weeks) who was diagnosed in our department from Dec 2002 to Apr 2004 was analyzed retrospectively. Gender, birth count (BC), gestational age (GA), birth weight (BW), duration of oxygen therapy and vascularization development of posterior and peripheral retina examined by binocular indirect ophthalmoscope after mydriasis were recorded. The results were recorded by the international classification of ROP (ICROP), and stage 1, 2 and 3 were mild ROP while threshold disease, stage 4 and 5 were severe ROP. Logistic regression was applied to analyze the relationship of ROP and gender, BC, GA, BW, and oxygen therapy. **Results** Severe ROP was found in 91 eyes (27.1%) of 47 infants (28.0%) in 336 eyes of 168 premature infants, including threshold disease in 20 eyes (6.0%) and disease at stage 4 in 11 eyes (3.3%) in which the diseases at stage 4A was found in 2 eyes (0.6%) and stage 4B in 9 eyes (2.7%). There were 60 eyes (17.8%) at stage 5. In all of the factors, GA, BW and oxygen therapy were found to have a significant impact on severe ROP ($P = 0.000, 0.000$ and $0.015, \alpha = 0.05$) while gender and BC were not ($P = 0.640$ and $0.084, \alpha = 0.05$). Statistic analysis of subgroup showed that the risk of severe ROP in premature infants would increase significantly when $GA \leq 30$ weeks, $BW \leq 1500$ g or oxygen therapy > 4 days. **Conclusions** Severe ROP relates to GA, BW and oxygen therapy instead of gender and BC. The risk of occurrence of severe ROP in premature infants increases significantly when $GA \leq 30$ weeks, $BW \leq 1500$ g or oxygen therapy > 4 days, so it is recommended to screen such premature infants carefully.

【Key words】 Retinopathy of prematurity; Risk factors; Factor analysis, statistical

早产儿视网膜病变(ROP)是一种早产儿视网膜血管异常发育和纤维增生所导致的病变,已成为世界

范围引起早产儿致盲的主要原因之一^[1,2],其危险因素主要包括孕龄(GA)、出生体重(BW)和氧疗史等^[3,4]。轻度 ROP 病变可自然退化,严重病变如阈值病变、4 期和 5 期病变等可导致视网膜脱离,严重影响视功能。目前对于严重病变的研究多集中在其治疗手段和疗效

作者单位:200031 上海,复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科(单海冬、赵培泉),公共卫生学院卫生统计与社会医学教研室(蒋定锋)
通讯作者:赵培泉,Email: zhaopeiquan@126.com

观察方面^[5,6]。为了解严重 ROP 的危险因素,我们对本院诊治的 ROP 患儿临床资料进行了回顾性分析,现将结果总结如下。

1 对象和方法

2002 年 12 月至 2004 年 4 月复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科就诊的孕龄 < 37 周的早产儿,从其转诊病情记录或家属中得到性别、胎数(BC)、孕周(GA)、出生体重(BW)、氧疗时间等基本信息可靠者 168 例,男 103 例,占 61.3%;女 65 例,占 38.7%。单胎 136 例,占 80.9%;双胞胎 26 例,占 15.5%;三胞胎 6 例,占 3.6%。GA 182~256 d,平均为(221.9±16.9) d;BW 900~4 000 g,平均(1 689.2±504.0) g;氧疗时间 0~120 d,平均为(10.2±16.5) d;随访 0~826 d,平均(39.4±101.1) d。

所有患儿于检查前 1 h 用含 0.5%托吡卡胺和 0.5%盐酸去氧肾上腺素的滴眼液(美多丽)点双眼,1 滴/次,共 2 次,2 次之间间隔 15 min。待充分散瞳后,0.4%盐酸奥布卡因(倍诺喜)1 滴行表面麻醉,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、28 D 透镜和巩膜压迫器按照从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 国际分类法(ICROP)^[7]的规定记录检查结果,先右眼后左眼。根据研究需要,将 1、2、3 期但尚未进展到阈值病变者定义为轻度 ROP,随访至观察到视网膜完全血管化,或进展至阈值病变;将阈值病变、4 期和 5 期病变定义为严重 ROP。

将所有早产儿的眼底检查结果和性别、BC、GA、BW、氧疗时间等资料输入电脑,应用 Stata 7.0 for Window 进行多元 Logistic 回归统计分析。将 GA 按 26.0~31.0 周以内每 1 周为 1 组,31.0~33.0 以内、33.0~37.0 周各为 1 组共分成 7 组亚变量进行分析,将 BW 按 900~1 100、1 101~1 250、1 251~1 500、1 501~2 000、2 001~2 500、2 501~4 000 g 分成 6 组亚变量进行分析,将氧疗时间按 0、1.0~4.0、4.1~10.0 d 和 10 d 以上分成 4 组亚变量进行分析。

2 结果

168 例早产儿的 336 只眼中,51 例 97 只眼存在不同程度的 ROP,分别占患儿例数和眼数的 30.4%、28.9%。其中,严重 ROP 47 例 91 只眼,分别占 28.0%、27.1%。包括阈值病变 20 只眼,占 6.0%;4 期病变 11 只眼,占 3.3%(4A 期 2 只眼,占 0.6%;4B 期 9 只眼,占 2.7%);5 期病变 60 只眼,占 17.8%。

眼底检查正常视网膜完全血管化;未完全血管化者见视网膜血管尚未抵达周边部;ROP 1 期可见视网膜有血管区与周边无血管区间有一条平坦的分界线;2 期见分界处呈高而宽的嵴状结构;3 期见分界处视网膜外纤维血管增生,伴视网膜新生血管形成、出血和玻璃体积血;4 期见视网膜部分脱离,未累及黄斑者为 4A,累及者为 4B;5 期见视网膜完全脱离,可伴有晶状体后纤维增生、前房消失、瞳孔后粘连、角膜带状变性等;阈值病变可见视网膜 1 区或 2 区内 3 期病变连续 5 个钟点或间断 8 个钟点,同时伴有视网膜血管迂曲、扩张等附加病变。所有早产儿在检查和随访中均未出现结膜撕裂、角膜水肿、玻璃体积血等眼部并发症,以及呼吸暂停、窒息、紫绀、心跳骤停等全身并发症。

严重 ROP 与性别、BC、GA、BW 和氧疗时间等因素分析的 logistic 回归方程为 $P(y=0|X=(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5)) = 1/[1 + \exp(13.29956 - 0.2059042x_1 - 0.930038x_2 - 0.0582596x_3 - 0.0010502x_4 + 0.0349599x_5)]$,各变量定义如下:y:严重 ROP (1=有,0=无);x₁:性别(1=男,0=女);x₂:BC(1=多胎,0=单胎);x₃:GA(d);x₄:BW(g);x₅:氧疗时间(d)。统计检验显示,严重 ROP 与 GA、BW 和氧疗时间有关,而与性别和 BC 无关(P 值分别为 0.000、0.000、0.015、0.640 和 0.084,α=0.05)。

将 GA 分为 7 组亚变量的分析结果显示,GA≤30 周时早产儿患严重 ROP 的危险性显著增高,进一步以 30 周为标准进行严重 ROP 与性别、BC、GA、BW 和氧疗时间的多因素分析显示,GA≤30 周者患严重 ROP 的危险性是 GA>30 周者的 9.8 倍;对 BW 的 6 组亚变量分析发现,BW≤1 500 g 者患严重 ROP 的危险性显著增高,约为 BW>1 500 g 者的 6.9 倍;对氧疗时间的 4 组亚变量分析显示,氧疗时间>4 d 者患严重 ROP 的危险性约为氧疗时间≤4 d 者的 4.9 倍。

3 讨论

随着围产医学和新生儿诊疗水平的进步,我国早产儿尤其是低出生体重儿、极低出生体重儿的存活率较以往显著提高。在相当长的一段时间内由于对 ROP 缺乏认识和忽视相关筛查,ROP 逐渐成为威胁我国新生儿视力的重要疾病之一。国外研究发现对 ROP 进行及时治疗可显著降低 ROP 严重后果的发生。对阈值病变在 72 h 内进行视网膜冷冻治疗可将后极部视网膜脱离、黄斑斑裂和晶状体后组织增生等不良预后发生率从 43.0%降到 21.8%^[5],而对阈值前病变 1 期者进行激光光凝或冷冻治疗可将不良视力发生率从

19.5% 降到 14.5%, 将不良结构预后从 15.6% 降到 9.1%^[8]。因此, 建立早产儿的 ROP 筛查制度以进行早期诊断和治疗十分必要。我国卫生部于 2004 年 4 月颁布了《早产儿治疗用氧和视网膜病变防治指南》^[9], 要求对 BW < 2 000 g 的早产儿和低体重儿, 在生后 4~6 周或矫正孕龄 32 周起进行 ROP 检查, 对患有严重疾病的早产儿筛查范围可适当扩大。

我国的筛查标准在出生体重方面与国外存在一些差异, 如美国建议对 BW ≤ 1 500 g、GA ≤ 28 周或 BW 在 1 500~2 000 g 之间但存在危险因素的新生儿进行 ROP 筛查^[10], 英国筛查对象为 BW ≤ 1 500 g 或 GA ≤ 31 周的新生儿^[11]。由于 BW 在 1 500~2 000 g 之间的新生儿可占筛查总数的 37.2%^[12], 泰国的一项研究发现如以 BW ≤ 1 500 g 或 GA ≤ 33 周作为筛查标准, 其敏感性仍可达到 100%, 特异性为 18.3%^[13]。本研究结果显示, 当 GA ≤ 30 周或 BW ≤ 1 500 g 或氧疗时间 > 4 d 时, 早产儿患严重 ROP 的危险性显著增高 (OR 分别为 9.8、6.9 和 4.9, $P < 0.01$), 能否以此作为 ROP 筛查的标准尚待进一步研究。虽然本组病例中的严重 ROP 患儿符合 GA ≤ 30 周、BW ≤ 1 500 g 或氧疗时间 > 4 d 中任何条件之一者达 46 人, 占 97.9%, 但仍有 1 人例外 (患儿 GA 为 36 周, BW 为 3 900 g, 无氧疗史, 出生后 4 月龄检查发现双眼视网膜全脱离而诊断为双眼 5 期 ROP 病变), 因此, 该标准是否可行有待进一步的多中心、随机、大样本研究证实。尽管如此, 本研究结果仍提示我们: ROP 筛查重点是 GA ≤ 30 周、BW ≤ 1 500 g 或氧疗时间 > 4 d 的早产儿, 应由经验丰富的医师对其进行细致全面的检查。

氧疗同 ROP 的发生有着一定关系^[4]。氧疗引起血氧饱和度的增高, 导致早产儿未成熟的视网膜血管闭塞, 随着氧疗的终止和眼部发育需氧量的增加, 造成视网膜出现相对缺氧的状态, 诱发血管内皮生长因子等促血管生长因子的表达, 导致视网膜新生血管和纤维增生, 产生视网膜脱离等后果^[14]。我们观察发现, 氧疗时间 > 4 d 者患严重 ROP 的比例显著高于氧疗时间 ≤ 4 d 者, 提示应该对此类早产儿重点进行筛查以早期发现和治疗。Lorenz 等^[15]建议对氧疗时间 ≥ 3 d 的早产儿进行筛查。然而, 近年来的一些研究认为通过辅助氧疗可能有助于预防或减轻 ROP 病变^[16], 也有研究对此持否定态度^[17]。因此, 关于氧疗在 ROP 发病中的具体作用, 以及辅助氧疗对 ROP 的预防作用还有待于进一步研究。本研究的观察病例中, 严重 ROP 占 27.1%, 其中阈值病变占 6.0%, 4 期病变占 3.3%, 5 期病变达 17.8%, 而轻度病变仅占 1.8%, 这与其他研

究的结果存在一定差异。Palmer 等^[3]对 4 099 例 BW ≤ 1 250 g 的新生儿检查结果表明, 65.8% 存在不同程度的 ROP 病变, 其中 1 期病变占 25.2%, 2 期病变占 21.7%, 3 期病变占 18.3%, 阈值病变占 6.0%, 仅 0.6% 为 4 期病变或退化病变。造成这种差异的原因主要在于: (1) 本研究的观察对象系来我院就诊的早产儿, 存在由研究对象和医院引起的偏倚; (2) 由于早期相关医疗机构和患儿父母缺乏对 ROP 的重视, 早产儿的检查时间多较筛查标准所规定的时间延迟, 为出生后 3~596 周 (平均 35 周), 多数 ROP 患儿就诊时病变已经退化或进展到了晚期, 仅 43 例 (25.6%) 符合“生后 4~6 周进行 ROP 检查”的要求^[9], 因此难以对阈值前病变、阈值病变等出现的准确时间 (矫正胎龄) 进行统计。然而本研究侧重于分析严重 ROP 与 GA、BW、氧疗时间等各种因素的关系, 受初次检查时间的影响不大。

此外, 本研究中未发现与 ROP 筛查有关的并发症。研究证实使用含 0.5% 托吡卡胺和 2.5% 去氧肾上腺素的滴眼剂散瞳不会引起新生儿血压、血氧饱和度、脉搏的显著变化^[18], 而使用开睑器的眼部检查可导致显著但短暂的血氧饱和度下降和脉搏增加, 但呼吸和体温无明显变化, 提示筛查中使用开睑器可以造成新生儿的不适^[19]。由于条件限制, 本研究检查中未使用仪器检测早产儿的生命体征, 故缺乏相应的数据来加以证实。我们建议在进行开睑、周边巩膜压迫等操作时, 应动作轻柔, 尽可能减少应激反应, 最好在新生儿科医师的陪同下严密观察新生儿全身状况, 必要时进行心率、呼吸和血氧饱和度的监测。

志谢: 感谢黄欣、程朝晖、吴莹、董晓维、冯斐、倪颖勤等人在资料收集中做出的贡献

4 参考文献

- 1 Albert DM, Jakobiec FA. Principles and practice of ophthalmology. Philadelphia: Saunders, 1994. 2799-2812.
- 2 Bech N, Fledelius HC, Rosenberg T. Retinopathy of prematurity 1974-1991: an analysis of the Danish register for the visually impaired. Acta Ophthalmol, 1993, 210 Suppl: 12-15.
- 3 Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity: the Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Ophthalmology, 1991, 98: 1628-1640.
- 4 Kinsey V, Hemphill FM. Preliminary report of a cooperative study of retrolental fibroplasia. Am J Ophthalmol, 1995, 40: 166-174.
- 5 Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Arch Ophthalmol, 1988, 106: 471-479.
- 6 Hartnett ME. Features associated with surgical outcome in patients with stages 4 and 5 retinopathy of prematurity. Retina, 2003, 23: 322-329.
- 7 The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol, 1984, 102: 1130-1134.

- 8 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.
- 9 中华人民共和国卫生部. 早产儿治疗用氧和视网膜病变防治指南. http://www.moh.gov.cn/public/open.aspx?n_id:7680.
- 10 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.
- 11 Retinopathy of prematurity: guidelines for screening and treatment. The report of a Joint Working Party of The Royal College of Ophthalmologists and the British Association of Perinatal Medicine. Early Hum Dev. 1996, 46:239-258.
- 12 Chiang MC, Tang JR, Yau KI, et al. A proposal of screening guideline for retinopathy of prematurity in Taiwan. Acta Paediatr Taiwan, 2002, 43: 204-207.
- 13 Trinavarat A, Atchaneeyasakul LO, Udompunturak S. Applicability of American and British criteria for screening of the retinopathy of prematurity in Thailand. Jpn J Ophthalmol, 2004, 48: 50-53.
- 14 Ozaki H, Yu AY, Della N, et al. Hypoxia inducible factor-1alpha is increased in ischemic retina; temporal and spatial correlation with VEGF expression. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1999, 40: 182-189.
- 15 Lorenz B, Bock M, Muller HM, et al. Telemedicine based screening of infants at risk for retinopathy of prematurity. Stud Health Technol Inform, 1999, 64:155-163.
- 16 Gaynon MW, Stevenson DK, Sunshine P, et al. Supplemental oxygen may decrease progression of prethreshold disease to threshold retinopathy of prematurity. J Perinatol, 1997, 17: 434-438.
- 17 The STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial I Primary outcomes. Pediatrics, 2000, 105:295-310.
- 18 Merritt JC, Kraybill EN. Effect of mydriatics on blood pressure in premature infants. J Pediatr Ophthalmol Strabismus, 1981, 18: 42-46.
- 19 Rush R, Rush S, Nicolau J, et al. Systemic manifestations in response to mydriasis and physical examination during screening for retinopathy of prematurity. Retina, 2004, 24:242-245.

(收稿日期:2004-07-20)

(本文编辑:唐健)

· 消息 ·

2006 年眼底病专题研讨会征文通知

中华眼底病杂志编辑部主办的“2006 年眼底病专题研讨会”将于 2006 年 4 月中旬在山东省威海市举行,会议主题是:①脉络膜新生血管性疾病的诊断和治疗;②非孔源性视网膜脱离的治疗。征文要求:应征论文应包括 1 000 字左右的含“目的、方法、结果、结论”四要素的“结构式”摘要和全文各一份。摘要必须包括论文的主要方法、详尽的数据资料等实质性信息,用另纸书写或打印。凡已在公开刊物上发表的文章请勿投寄。征文截稿日期为 2006 年 1 月 30 日。论文经评选后另发开会通知。未入选者不予退稿,也不另发通知,请作者自留底稿。凡入选论文将编入《2006 年眼底病专题研讨会论文汇编》,并择优在《中华眼底病杂志》刊出。会议期间交流的论文将颁发论文证书及国家级继续医学教育学分证书。

投稿注意事项:(1)来稿请注明“会议征文”,以免与杂志投稿相混淆;若同时向杂志投稿也请注明并按向杂志投稿的要求附单位介绍信及审稿费;(2)请写清楚作者的姓名、单位、邮政编码、有效的联系电话以及电子邮件地址,以方便及时沟通联系;(3)投寄纸质打印稿者请附一张存为纯文本格式的软盘;(4)欢迎通过电子邮件投稿。来稿请发送到编辑部邮箱或挂号邮寄至四川省成都市国学巷 37 号中华眼底病杂志编辑部,邮政编码:610041;请勿寄给个人。编辑部电话:028-85422535,传真:028-85577707,Email:cjoofd@mail.sc.cninfo.net 或 cjoofd@yahoo.com.cn。

本刊编辑部

《中华眼底病杂志》2006 年征订通知

《中华眼底病杂志》是中华医学会系列杂志,由中国科学技术协会主管,中华医学会主办,四川大学华西医院承办。《中华眼底病杂志》为眼科中文核心期刊、中国科技论文统计源期刊,并被美国《化学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》以及中国科学引文数据库等多家国内外文摘杂志和数据库收录。主要通过论著、论著摘要、病例报告、临床病例讨论、讲座、综述、国内外学术动态等形式全面反映我国眼科领域内视网膜、葡萄膜、玻璃体、视神经疾病以及与全身病相关的眼底病等专业领先科研成果和临床诊疗经验以及国外研究进展,以广大眼科医师为主要读者对象,为培养眼底病医学专业人才、促进我国眼底病医学的普及与提高、促进国内外眼底病学术交流服务。

本刊为双月刊,每期 64 页,大开本,全铜版纸印刷,彩色、黑白图片均随文编排。单月 25 日出版,邮发代号 62-73,定价:每期 10.00 元,全年 6 期 60.00 元。热忱欢迎广大读者在当地邮局订阅,未能在邮局订阅者,可直接汇款到编辑部订购,免收邮寄费。邮购汇款至:四川省成都市国学巷 37 号:中华眼底病杂志编辑部收,邮政编码:610041。请正楷写清楚订阅人的地址(省、市、县、街道号、邮政编码)和姓名,以免误寄。

编辑部电话:028-85422535,传真:028-85577707, Email:cjoofd@mail.sc.cninfo.net 或 cjoofd@yahoo.com.cn。

本刊编辑部