

早产儿视网膜病变及诊治进展*

郭 岩 孔佑华

(济宁医学院基础学院, 山东 济宁 272067)

摘 要 目的 早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)是好发于早产儿的血管增生性疾病,发病数量因早产儿存活率提高而逐年增加。新生儿眼底筛查可尽早发现其存在,及时治疗可有效阻碍其发生发展和降低致盲率,但目前临床尚未出现疗效确切的药物和手术方法。本文综述当前 ROP 病因、病变和早期诊断治疗方法的研究进展。

关键词 ROP; 病因学; 筛查标准; 治疗

中图分类号: R774.1 **文献标识码**: A **文章编号**: 1000-9760(2014)08-294-04

早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)是目前儿童致盲主要原因。常见双眼发病于低出生体重儿及早产儿,病变特征为视网膜血管异常增生;病变过程为视网膜缺血、血管新生和纤维化;最终因病发症致盲^[1]。美国病理学家 Terry 于 1942 年首例报道时称纤维膜增生症,为先天性血管疾病^[2]。后有学者观察证实纤维膜增生仅为病程之一,并于 1984 年由国际眼科学会命名为 ROP。伴随新生儿重症监护技术和围产医学的发展,早产儿存活率大幅上升,ROP 发病率也随之增加。世界卫生组织“视力 2020 项目”将 ROP 定为高中水平收入国家重要致盲因素^[3]。据统计,我国每年因早产儿罹患 ROP 导致失明而引发的医疗纠纷可达数百起^[4]。尽早发现和治疗 ROP 可提高患儿生活质量,减轻其家属情感伤害和经济负担。

1 ROP 病因学与病理生理学

1.1 胎儿发育成熟度不足

ROP 发生的公认关键因素是早产和低体重出生。人胚发育早期,视网膜所需营养来自脉络膜和玻璃体动脉;当胚体长度发育至 10cm 左右时,玻璃体血管发出分支并穿过视盘向周边视网膜神经纤维层延伸,之后向深层逐渐生长;视网膜血管最显著生长于胚胎 6 至 7 个月^[5]。早产新生儿视网膜血管发育不完善,眼底中央部位存留无血管区,且该区大小与胚胎龄成反比,缺氧和其他因素可导

致仍在发育的视网膜血管内皮受损、收缩,造成病变局部缺血缺氧,从而刺激血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)分泌量增加进而诱发血管异常增生。异常增生的血管可穿越内界膜,分支生长至视网膜表面或玻璃体内部。逐渐机化的血管会在晶状体后面形成结缔组织筋膜,并可能发生纤维牵拉视网膜脱落的结果。出生时胚胎龄越小,体重越低,ROP 的发病率就越高,极低或超低出生体质量儿病变更为严重^[6]。

1.2 氧气吸入

胎儿在母体内通过脐带和胎盘获取氧和养料,呼吸系统尚无功能。某些早产儿出生时呼吸系统发育不完善,未成熟的Ⅱ型肺泡上皮细胞不能产生足够的肺泡表面活性物质将导致新生儿肺泡扩张障碍、呼吸困难,此时供给氧气吸入往往是临床救治的一种常见且有效的手段。但此时仍在发育过程中视网膜血管非常敏感,在接触到浓度较高的氧时,会经由内皮细胞损伤,VEGF 水平降低致使已发生的血管发育缓甚至闭锁消失;当间断供氧时,VEGF 水平升高刺激血管异常新生,同时促进重组人促红细胞生成素释放,后者反向作用于 VEGF,导致大量血管新生,血浆纤维蛋白原渗出、沉积从而诱发和加重 ROP 病程^[7-9]。研究表明,吸氧的时间、供给方式和浓度以及婴儿动脉氧分压波动状况等均对发病率和病变程度均有明显影响。出生体重低于 2500g 或(和)胎龄少于 32 周的早产儿吸氧时间与 ROP 发病程度负相关^[10]。供氧方式应采用面罩给养而非机械通气或持续的正压输送^[11],吸入氧气浓度大于 400ml/l 可明显提高发

* [基金项目] 2013 年山东省高校青年骨干教师国内访问学者项目(编号:鲁教人字[2013] 8 号)

病率^[12]。《早产儿用氧和视网膜病防治指南》主张尽量控制婴儿动脉氧分压,避免突然停止或反复高浓度给氧,减小其波动幅度可以降低 ROP 的发病率、病变程度和致盲率起到重要的作用^[13]。

1.3 其他相关因素

近期研究认为孕妇吸烟是 ROP 的一种独立危险因素^[14],尼古丁可收缩血管减少胎盘血流量,造成胎儿缺血缺氧、肺慢性损伤,提高早产发生率,间接诱发 ROP^[15]。早产儿输血、生长缓慢、胰岛素应用^[16]、感染^[17]、种族差异等也已被证实与 ROP 发病有关。另外,孕妇服药、胎儿宫内窘迫、新生儿呼吸窘迫综合征与应用肺泡表面活性物质、先天性心脏病、发热惊厥、光照等若干因素是否导致 ROP 还有待进一步研究^[18]。

2 ROP 病变过程分期

ROP 病变分为 5 个时期^[19]。1 期为界限期:视网膜内有血管区与无血管区间出现分界线;2 期为嵴期:分界线增多并增宽,呈现嵴状隆起;3 期为嵴伴视网膜外纤维增生期:视网膜的新生血管延伸入嵴中,使隆起更显著,为红色,若新生血管连续占据 5 个时钟范围或病变虽不连续,却累计达 8 个时钟范围则称为阈值病变;4 期为亚全视网膜脱离期:可分 a、b 两阶段,4a 期内视网膜仅部分脱离,未累及黄斑;4b 期视网膜部分脱离,累及黄斑;5 期为全视网膜脱离期:视网膜完全脱离。

ROP 国际分类标准(International classification of retinopathy of prematurity, ICROP)于 2005 年在此分期和 Plus 病的基础上进行修订,重点强调了前 Plus 病、急进性后极部 ROP(AP-ROP)和阈值前 ROP 等 3 个概念^[19]。前 Plus 病是指眼底血管形态介于正常和 Plus 病之间的状态,较正常血管迂曲扩张但未达到 Plus 病程度,若发展可形成 Plus 病。可与分期同时诊断,如 2 期并前 Plus 病。AP-ROP 好发于极低体重儿,进展迅速严重 ROP 病变,预后差;若未能及时发现和治疗,可迅速发生视网膜完全脱离,即第 5 期。按照 ICROP,在该次指南修订时,增补了对应内容,旨在提高对 Plus 病变和 AP-ROP 的警惕观念,降低 ROP 致盲率。阈值前 ROP 的病变可进展迅速,应密切观察、及时复查。阈值前 ROP 分为 I 型和 II 型。I 型包括 1 区任何期病变伴有 Plus 病变;1 区 3 期病变不伴有 Plus 病变;2 区 II 型或 3 期病

变伴有 Plus 病变。II 型包括 1 区 1 或 2 期病变不伴 Plus 病变;2 区的 3 期病变不伴 Plus 病变^[13,20]。

3 ROP 筛查与治疗

3.1 ROP 筛查标准

世界各国围生医学水平差异较大,ROP 筛查范围和筛查标准也存在诸多不同。有研究^[22]报道发达国家的筛查范围普遍小于发展中国家。绝大多数国家均将出生胎龄和体质量列为 ROP 主要筛查标准,例如美国该标准为出生胎龄小于 30 周和(或)出生体质量低于 1500g,英国为出生胎龄 <30 周和(或)出生体质量 <1500g。同时,筛查范围小的国家多数还设立次要筛查标准,扩大针对某些具有高危因素的早产儿 ROP 筛查指征。结合我国医疗卫生技术发展的地域性差异等多方面因素,目前新指南确定我国 ROP 筛查标准为出生胎龄 ≤34 周和(或)出生体质量 <2000g,且说明该规范在一段时间内不以缩小,以避免不必要的筛查所带来的伤害和资源浪费。仅允许部分高水平新生儿监护病房在保证不漏筛的前提之下酌情缩小筛查范围^[13]。新生儿首次眼底检查时间与 ROP 筛查结果密切相关,新指南参考 AAP-ROP 筛查指南明确了不同出生胎龄的初次筛查时间以及筛查间隔时间^[22-23]。新生儿科医生进行筛查时可利用眼底成像系统,但报告出具需与有资质的眼科医生合作完成。

3.2 治疗现状

ROP 的治疗关键是尽早发现并及时干预。该病发现已 70 余年,至今尚未见报道可控制 ROP 发展的特效药物。一些新生血管抑制因子如血管生成抑素,内皮抑素, TNP470, 纤溶酶原激活因子抑制剂-1, 血栓素, PEDF 及贝伐单抗等均有待研究是否可对 ROP 具有良好治疗效果。随着基因时代的到来,学者也尝试通过基因和干细胞治疗来调节这些细胞因子的表达从而取得治疗 ROP 的结果,但目前还处于实验研究阶段,是否能够真正应用到临床治疗还需经历更深入的实验室和大范围的临床实验研究^[24-27]。

现有的治疗方法主要是控制给氧浓度和非药物治疗。然而给氧过程中既要避免氧浓度过高加重 ROP 病情,恶化预后;又要考虑机体相对缺氧给早产儿心肺功能及神经系统发育造成的不利影响,尺度把握并非易事,目前尚无世界公认的精

给氧方案。非药物治疗主包括冷冻疗法和激光消融疗法等,这些处理手段虽然可以降低 ROP 向第 5 期发展的比例,但都对组织有破坏性,即便手术成功,患儿仍有因远期并发症的隐患^[28]。因此,目前 ROP 研究的焦点是何种预防方法可以安全有效、易于操作,又不会给患者家庭造成沉重负担。国外研究者组织了大规模多中心临床试验,目的是降低 ROP 发病率和控制病变进展水平,同时探索除激光消融视网膜之外的其他治疗方法是否有效。有文献^[29-30]专门对目前大规模进行的 3 类临床试验做了详细介绍,即减少光照对 ROP 的效应(LIGHT-ROP);阈值前 ROP 补充氧(STOP-ROP)以及贝伐单抗消除 ROP 的血管生成威胁(BEAT-ROP)。

4 展望

当前我国围产医学迅速发展,新生儿重症监护水平大幅上升,早产儿与低出生质量新生儿存活率显著提高,ROP 的发生率也随之大量增加。鉴于 ROP 的病变特征,预防性新生儿筛查和及时有效地进行治疗是降低其发生和发展的关键所在。但现在无论是吸氧治疗还是激光消融治疗都仅能取得暂时效果,并有可能导致视网膜结构不同损伤和远期并发症。ROP 的未来研究目标和方向是如何通过药物治疗、手术治疗及其结合治疗,可以既长期有效地抑制视网膜血管异常增生,同时又维持正常视力生长,这一目标的达成需要基础与临床医学研究者的共同努力。

参考文献:

- [1] Ke XY, Ju RH, Zhang JQ, et al. Risk factors for severe retinopathy of prematurity in premature infants: a single-center study[J]. Academic Journal of South Medical University, 2011, 31(12): 1963-1967.
- [2] Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic over growth of persistent vascular shasth behind each crystalline lens[J]. Am J Ophthalmology, 1942, 25: 203-204.
- [3] Gilbert C, Foster A. Childhood blindness in the context of vision 2020 the right of to sight[J]. Bull World Health Organ, 2001, 79(3): 227-232.
- [4] Luo LL, Chen DP, QU Y, et al. Analysis of 218 cases of retinopathy of prematurity[J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2013, 28(14): 1058-1060.
- [5] WEI Yun-chang. Functional development of retina in children with retinopathy of prematurity[J]. Journal of Hainan Medical University, 2013, 19(5): 670-672.
- [6] Akcakaya AA, Yaylali SA, Erbil HH, et al. Screening for retinopathy in a tertiary hospital in Istanbul: incidence and risk factors[J]. J Pediatrics Ophthalmology Strabismus, 2012, 49(1): 21-25.
- [7] Jin J, Feng J, Gu MH, et al. Analysis on the result of prematurity in premature screening in 1225 premature infants[J]. The Chinese journal pediatrics, 2010, 48(11): 829-833.
- [8] Dubova EA, Pavlov KA, Borovkova EI, et al. Vascular endothelial growth factor and its receptors in the placenta of pregnant women with obesity[J]. Bull Exp Biol Med, 2011, 151(2): 253-258.
- [9] Romagnoli C, Tesfagabir MG, Giannantonio C, et al. Erythropoietin and retinopathy of prematurity[J]. Early Hum Dev, 2011, 87(1): S39-S42.
- [10] Jian G, Guo-Xing X, Jin-Guo Ch. Study on related factors of retinopathy of prematurity and oxygen[J]. Int J Ophthalmol, 2011, 11(11): 2023-2024.
- [11] Niwald A, Piotrowski A, Gralek M. Analysis of some of the possible neonatal risk factors of development of retinopathy of prematurity[J]. Klin Oczna, 2008, 110(1): 31-34.
- [12] Lau YY, Tay YY, Shah VA, et al. Maintaining optimal oxygen saturation in premature infants[J]. Perm J, 2011, 15(1): 108-113.
- [13] 李秋平, 张国明, 封志纯.《早产儿治疗用氧和视网膜病变防治指南》(修订版)解读[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(23): 1837-1840.
- [14] Hirabayashi H, Honda S, Morioka I, et al. Inhibitory effects of maternal smoking on the development of severe retinopathy of prematurity[J]. Eye (Lond), 2010, 24(6): 1024-1027.
- [15] Kiechl-Kohlendorfer U, Ralser E, Pupp Peglow U, et al. Smoking in pregnancy: a risk factor for adverse neurodevelopment outcome in preterm infant? [J]. Acta Paediatr, 2010, 99(7): 1016-1019.
- [16] Ebrahim M, Ahmad RS, Mohammad M, et al. Incidence and risk factor of retinopathy of prematurity in Babol, North of Iran[J]. Ophthalmic Epidemiol, 2010, 17(3): 166-170.
- [17] Lee J, Dammann O, Perinatal infection, inflammation, and retinopathy of prematurity [J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2012, 17(1): 26-29.
- [18] Giapros V, Drougia A, Asproudis I, et al. Low gestational age and chronic lung disease are synergistic risk factors for retinopathy of prematurity[J]. Early Hum Dev, 2011, 87(10): 653-657.
- [19] International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited[J]. Arch Ophthalmology, 2005, 123(7): 991.
- [20] Yang H, Zhuang JY, Chen H, et al. Applying screening criteria for retinopathy of prematurity in preterm infants[J]. Chin

- J Pract Ophthalmol, 2012, 30(11):1280-1283.
- [21] Slidsborg C, Forman JL, Rasmussen S, et al. A new risk — based screening criterion for treatment demanding retinopathy of prematurity in Denmark[J]. Pediatrics, 2011, 127(3):e598-e606.
- [22] American Academy of Pediatrics. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity[J]. Pediatrics, 2006, 117(2):572-576.
- [23] Fierston WM. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity[J]. Pediatrics, 2013, 131(1):189-195.
- [24] Konno H. Antitumor effect of the angiogenesis inhibitor TNP-470 on human digestive organ malignancy[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 1999, 43:85-89.
- [25] Ogata N, Wesolowski E. Oxygen-induced retinopathy in the rabbit[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002, 43:1168.
- [26] Mintr-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ, et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of pre-

- maturity[J]. N Engl J Med, 2011, 364:603-615.
- [27] Atchaneeyasakul LO, Trinavarat A. Choroidal ruptures after adjuvant intravitreal injection of bevacizumab for aggressive posterior retinopathy of prematurity[J]. J Perinatol, 2010, 30(7):497-499.
- [28] Jones JG, MacKinnon B, Good WV, et al. The early treatment for ROP (ETROP) randomized trial: study results and nursing care adaptations[J]. Insight, 2005, 30(2):7-13.
- [29] Li Rong, Wang Yu-sheng. Introduction of multicenter clinical trials for retinopathy of retinopathy: LIGHT-ROP, STOP-ROP and BEAT-ROP[J]. Int Rev Ophthalmol, 2012, 36(1):21-25.
- [30] Wang ZH, Li YY, Huang QM, et al. Comparing the outcome between the prethreshold and threshold retinopathy of prematurity after laser photocoagulation[J]. Chin J Ocul Fundus Dis, 2012, 28(1):29-32.

(收稿日期 2014-05-13)

(上接第 291 页)个人的实验技能,又能考查团队协作能力^[6]。

4 结语

基础医学实验技能大赛是探索实验教学改革迈出的成功的一步,大赛提高了教师实验教学水平和教学质量;为学生提供了理论结合实践的机会,提高了动手能力,规范了实验操作技能,激发了学生的学习兴趣,提高了学生的科研思维能力。同时,这也是培养学生综合能力的新举措,具有极大的借鉴意义及推广价值。

参考文献:

- [1] 余秋颖,杨晓霞,李舒音.基础医学教学中加强学生能力素质

综合培养的实践与探索[J].基础医学教育,2011,12(2):22-24.

- [2] 郭英,刘洁,伍百奇.有机化学实验技能大赛的教学实践与思考[J].石家庄职业技术学院学报,2006,18(2):49-50.
- [3] 刘瑞文,李琛.浅议基础医学教学质量监控体系的构建与实践[J].济宁医学院学报,2012,35(6):442-446.
- [4] 毛熠,张晓龙,郑杰民,等.浅谈科研素养培养在基础医学教育中的作用[J].西北医学教育,2011,19(3):454-456.
- [5] 赵勇,杨继文,杨宗琪,等.医学微生物学与免疫学实验技能大赛初探[J].现代医药卫生,2012,28(19):3008-3009.
- [6] 王晓琴,刘华,宋淑华,等.开展实验技能大赛促进实验中心建设[J].实验室研究与探索,2011,30(5):83-85.

(收稿日期 2014-05-14)

(上接第 293 页)互认制度、建立网络选课平台、建立体育课程资源网络共享平台等。

参考文献:

- [1] 张永强.对大学园区建设热潮的思考[J].城市规划建设,2002,9(2):47-50.
- [2] 郑怀庆.大学园区的规划与建设[J].决策探索,2004,20(1):70-71.
- [3] 张振助.高等教育与区域互动发展论[M].桂林:广西师范大

学出版社,2004:138-157.

- [4] 许玲,王岩,刘文董.广州大学城体育场馆资源运营效能研究[J].武汉体育学院学报,2008,50(12):98-99.
- [5] 陈子锐.广州大学城体育教学资源综合使用的调查分析[J].华南师范大学学报(社会科学版),2008,52(2):68-70.
- [6] 黄晨曦,张宏成.江苏大学城体育服务体系构建设想[J].体育文化导刊,2008,26(12):56-57.

(收稿日期 2014-05-25)