

# 早产儿视网膜病变危险因素研究进展

李玉, 薛黎萍

作者单位: (650000) 中国云南省昆明市, 昆明医科大学第四附属医院眼科

作者简介: 李玉, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 薛黎萍, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病、白内障。xueliping001@163.com

收稿日期: 2016-12-07 修回日期: 2017-05-31

## Research progress on risk factors of retinopathy of prematurity

Yu Li, Li-Ping Xue

Department of Ophthalmology, the Fourth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000, Yunnan Province, China.

**Correspondence to:** Li-Ping Xue. Department of Ophthalmology, the Fourth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000, Yunnan Province, China. xueliping001@163.com

Received: 2016-12-07 Accepted: 2017-05-31

### Abstract

• Retinopathy of Prematurity is a retinal vascular proliferative disease. With the improvement of the medical care in China, retinopathy of prematurity (ROP) has become one of the main causes of child hood blindness in recent years. Several factors such as short gestational age, low birth weight and oxygen supplementation are the three major risk factors for the disease, however, the pathogenesis is still not clear. This review here aims to expand the etiology and pathogenesis of ROP and provide a theoretical basis for the prevention and control of the disease.

• **KEYWORDS:** retinopathy; prematurity; risk factors

**Citation:** Li Y, Xue LP. Research progress on risk factors of retinopathy of prematurity. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(7):1265-1267

### 摘要

早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP) 是一种视网膜血管增生性疾病, 近年来随着医疗水平的不断提高, 其发病率也显著增高, 该病已成为我国儿童致盲的主要原因之一。目前其发病机制尚不清楚, 认为早产、低出生体质量和吸氧是该病的三大危险因素。本文就可能引发该病的多个因素进行综述, 旨在扩充 ROP 的病因和发病机制, 为该病的防治提供理论依据。

**关键词:** 视网膜病变; 早产儿; 危险因素

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.7.16

**引用:** 李玉, 薛黎萍. 早产儿视网膜病变危险因素研究进展. 国际眼科杂志 2017;17(7):1265-1267

### 0 引言

早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP) 是一种以视网膜缺血、新生血管形成为特点的眼病, 严重者可引起视网膜脱离, 导致失明。1942 年波士顿眼科病理学家 Terry 首先对该病做了报道, 命名为晶状体后纤维增生症 (retrolental fibroplasia, RLF)。其后发现晶状体后纤维增生症是严重 ROP 的晚期瘢痕改变, 1951 年 Heath 将其更名为“早产儿视网膜病变”。自发现以来, 该病出现了 3 次大的流行, 第 1 次是 1940/1945 年, 其间认识到出生后高浓度氧疗是 ROP 的高危因素; 第 2 次流行爆发于 1960/1970 年, 工业大国医疗水平显著提高, 极低出生体重儿的存活率提高; 第 3 次流行时间是 1980 年至今, 发展中国家利用有限的资源使出生体质量 < 1 500g, 产龄 < 32wk 的新生儿存活率提高<sup>[1]</sup>。近年来, 随着医疗水平的不断提高, 早产儿的存活率越来越高, ROP 也逐渐引起了人们的关注, 成为一个新的研究热点, 现就 ROP 患儿可能的多个危险因素的研究进展予以综述。

### 1 早产和吸氧对 ROP 的影响

ROP 的发病机制尚不完全清楚, 但目前的研究认为早产、低出生体质量和吸氧是该病的三大危险因素。血管生成是视网膜发育的基本过程, 人体视网膜血管发育开始于胚胎时期, 胚胎早期视网膜是没有血管的, 此时视网膜的营养供应来自于玻璃体动脉。从胚胎发育 16wk 开始, 视网膜动脉由视盘向视网膜周边发展, 至胚胎发育 32wk, 鼻侧血管基本发育完全, 而颞侧的血管需至胎儿足月产出时才能发育完全。早产儿出生时各个器官发育不成熟, 由于呼吸系统发育不全, 出生后多需要吸氧, 而不成熟的视网膜对产后高氧环境很敏感, 给氧时间、给氧浓度和压力等都会影响视网膜血管发育, 导致 ROP 的发生<sup>[2]</sup>。氧诱导 ROP 发生的过程分为两个阶段: (1) 早产儿吸入高浓度氧, 血氧浓度升高, 抑制血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 分泌, 视网膜血管收缩、闭塞, 生长停滞; (2) 视网膜相对缺氧, 缺氧诱导 VEGF 及其它生长因子大量分泌, 新生血管形成<sup>[3-5]</sup>。因此, 无论是高氧还是低氧, 在 ROP 的发展中都起到一定的作用, 控制好体外供氧量及早产儿血氧饱和度可以预防 ROP 的发生<sup>[3]</sup>。氧疗时间越长, 浓度越高, 越易发生 ROP, 病情也越严重。此外, Shah 等<sup>[6]</sup>研究指出, 给氧方式也是影响 ROP 的一个因素, 他认为连续气道正压通气 (CPAP) 或机械通气比面罩或鼻管通气更易引发 ROP。

### 2 体质量对 ROP 的影响

低出生体质量和年龄作为 ROP 的危险因素, 均与视网膜不成熟有关, 相同出生年龄, 体质量越小, 越易患 ROP<sup>[7]</sup>。近年来的研究还指出, 早产儿出生后体质量增长的速度也是预测 ROP 发生的一项指标<sup>[1,7-8]</sup>。Sabzehei 等<sup>[1]</sup>研究指出, 新生儿恢复至最佳体质量的时间延长到产后 10d, 发生 ROP 的风险将增加 6%。双胞胎出生 4~6wk

内,每天体质量增加 7g 以上可明显降低 ROP 的发生率<sup>[7]</sup>。还有研究认为,产后体质量增加与血浆中胰岛素样生长因子(insulin-like growth factors-1, IGF-1)的含量有关,IGF-1 含量低,出生体质量增加速度慢,ROP 发生率高<sup>[9]</sup>。

### 3 感染和炎症对 ROP 的影响

越来越多的研究表明,新生儿感染和围产期炎症是 ROP 的危险因素,在出生体质量、年龄、产后供氧时间及 5min Apgar 评分相同的情况下,念珠菌败血症的婴儿患 ROP 的几率增加了 4 倍<sup>[5]</sup>,脓毒症患者发生 ROP 的概率是没有患脓毒症患儿的 2 倍<sup>[10]</sup>。炎症过程会对易受损区的视网膜血管造成干扰,在高氧诱导小鼠模型中,基因敲除小鼠因缺乏强促炎因子肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )而出现相对保护状态,而在另一个模型中, $\omega$ -3 不饱和脂肪酸可通过抑制 TNF- $\alpha$  而减少无血管区的面积<sup>[5]</sup>。感染和炎症能够促进促炎性因子的产生,促炎因子通过改变 VEGF 的可用性来发挥作用。此外,脓毒症后的低血压及血氧饱和度的波动可能会影响视网膜的灌注,增加视网膜缺血,频繁的间歇性低氧与 ROP 的严重程度密切相关<sup>[11]</sup>。绒毛膜羊膜炎(chorioamnionitis, CA)是一种伴或不伴胎儿感染的嗜中性粒细胞浸润的羊膜或绒毛膜的炎症,是医生在胎儿即将娩出时对母体的发热现象做出的一种诊断<sup>[12]</sup>。关于组织学 CA 是否是 ROP 的危险因素的研究一直没有定论,CA 与 ROP 的研究目前仅限于单因素分析<sup>[11]</sup>。Woo 等<sup>[13]</sup>研究认为,临床 CA 及产妇入院时过高的白细胞计数与 ROP 的发生有关。母亲患有 CA 的新生儿与母亲没有患该病的新生儿相比,ROP 的发生率高。预先存在的组织学 CA 比在胎膜早破后发生的 CA 的危险性更大<sup>[14]</sup>。感染、吸氧、早产是 ROP 的非独立危险因素,新生儿单独暴露于感染环境中 ROP 的风险并不会增加<sup>[11,15-16]</sup>。此外,还有研究指出早产儿出生年龄在 23~25wk 时,吸氧是 ROP 的主要危险因素;当早产儿出生年龄在 28~29wk 时,感染是 ROP 的主要危险因素<sup>[15]</sup>。

### 4 产前因素对 ROP 的影响

目前的研究主要集中在围产期和产后各因素对 ROP 的影响,然而 ROP 的一级预防仅通过排除这些危险因素是不可行的,需加上作用于产前的因素,当预防措施对准母亲及胎儿时可为该病提供新的线索。Lee 等<sup>[16]</sup>研究指出,妊娠期疾病导致的早产改变了产后发生 ROP 的风险,在单变量分析中,妊娠期疾病及胎儿早产迹象与 ROP 无关,只有当极低出生体质量儿出现高氧血症时才与 ROP 显著相关。胎膜早破、胎盘早剥也是 ROP 的危险因素,但风险性比早产低。宫内发育迟缓的婴儿与发育正常婴儿相比,患 ROP 的几率更大<sup>[17]</sup>。先兆子痫是否可以作为 ROP 的危险因素尚存在争议,部分研究认为先兆子痫可增加 ROP 的发生率,但也有部分研究认为其对 ROP 起保护效应,可降低 ROP 的风险<sup>[6,11,16,18-19]</sup>。在成人中,高血糖是视网膜血管增生的一个重要因素,Mohamed 等<sup>[20]</sup>研究发现,在早产儿中高血糖可影响 ROP 的发生,未接受胰岛素治疗的患儿发生 ROP 的风险每天增加 7%。Kaempf 等<sup>[8]</sup>研究也指出,产后高血糖发作的次数和严重程度以及产后外源性胰岛素的应用都可以增加 ROP 发生的风险。此外,产妇高龄也被认为是 ROP 的一个危险因素<sup>[21]</sup>。

### 5 输血对 ROP 的影响

极低出生体质量儿限制性输血可减少临床上的死亡率及其他的短期风险,但目前很多研究认为,输血是加快

ROP 发生的一个危险因素,因为输血可加快氧、铁离子和氧自由基运输到视网膜的速度<sup>[1]</sup>。但也有研究指出,出生年龄<29wk 的早产儿产后 1wk 内两次以上输入新鲜冰冻血浆可降低 ROP 的发生率,这是由于早产儿出生时 IGF-1 缺乏,阻止了视网膜血管的正常生长,缺氧诱导的 VEGF 含量增加,导致新生血管形成,而来自于成人的新鲜冰冻血浆中含有丰富的 IGF-1 和 IGFBP-3,可阻止 ROP 的发生;但在 ROP 的晚期,随着婴儿各器官的逐渐成熟,自身分泌的 IGF-1 增多,此时若仍大量输血,过量的 IGF-1 可增强 VEGF 刺激新生血管生成的作用,加重 ROP 的病情<sup>[22-23]</sup>。因此,在早产儿输血过程中应加强对血液输入量及输入时间的把控。

### 6 多胎对 ROP 的影响

Sabzehei 等<sup>[1]</sup>研究认为,多胎也是 ROP 的一个危险因素,但在 ROP 发病的严重程度多胎和单胎并无差异。但 Riazi-Esfahani 等<sup>[24]</sup>则认为,ROP 发生率和严重程度与单胎或多胎无关。孕期患有双胎输血综合征(TTTS)的患儿,即使在产龄正常的情况下也易患 ROP,TTTS 胎儿宫内缺氧,导致 VEGF 分泌失调,大量分泌的 VEGF 引起视网膜新生血管形成<sup>[25]</sup>。

### 7 胆红素水平对 ROP 的影响

胆红素水平与 ROP 的发生风险呈反比,胆红素水平升高对 ROP 起保护作用。Kao 等<sup>[26]</sup>研究指出,胆红素是一种抗氧化剂,可被氧化成胆绿素,同时胆绿素还可被还原成胆红素,在体内作为抗氧化剂再次被利用,胆红素、胆绿素之间的这种循环可以为氧化应激提供抗氧化剂,对抗 ROP。

### 8 激素的应用对 ROP 的影响

早产儿产后常应用糖皮质激素治疗慢性肺疾病,有报道指出产后 7~14d 应用糖皮质激素,因肺功能得到改善,视网膜血管损伤减少,因此不会增加 ROP 的发病率,但对于已经发生 ROP 的婴儿,长期使用糖皮质激素会增加 ROP 的严重程度<sup>[27]</sup>。Karna 等<sup>[28]</sup>研究中也指出,极低出生体质量早产儿产后 3wk 才开始应用激素,累计使用时间 $\geq 2$ wk,使用剂量 $\geq 7$ mg/kg 体质量的患儿,ROP 的发生率会增高。而在孕妇怀孕 24~34wk 应用的用于预防呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, RDS)及降低新生儿死亡率的产前激素;有的报道认为,这是 ROP 的一个保护性因素,可减低 ROP 的发生率,但 Karna 的研究认为产前激素的应用与 ROP 无相关性。

### 9 母乳喂养对 ROP 的影响

母乳喂养是目前公认的最有益于婴儿健康的喂养方式,母乳中含有婴儿生长发育所需要的各种营养物质,在保证婴儿正常营养需求的同时,还可以通过许多不同的方式来保护婴儿。母乳喂养的婴儿,坏死性结肠炎和感染的发生率低,且母乳中含有丰富的抗氧化剂,可减少氧化应激。但母乳喂养在 ROP 的预防和改善方面的作用还未明确,一些研究显示为保护性因素,一些研究则认为无保护。Maayan-Metzger 等<sup>[29]</sup>在多变量分析中指出,出生年龄在 24~28wk 的极早产儿,母乳喂养的婴儿与奶粉喂养的婴儿相比,发生 ROP 的发生率及严重程度显著下降。而 Kao 等<sup>[26]</sup>则认为喂养方式与 ROP 之间无关。

### 10 其他

**10.1 试管婴儿** 近年来,随着不孕不育患者数量的增多,试管婴儿技术飞速发展。有研究指出试管婴儿是 ROP 的一个独立危险因素,Alpay 等<sup>[30]</sup>研究指出,1 型 ROP 在试管婴儿中高发,在出生年龄和体质量无显著差异的情况

下,试管婴儿中76.1%孩子可诊断出ROP,其中19%为1型ROP,而正常受精的婴儿这两个数据仅为29.1%和4.5%。也有研究认为辅助生育并不是ROP的危险因素<sup>[31]</sup>。

**10.2 红细胞生成素** 出生后贫血的婴儿常会给予红细胞生成素进行治疗,Buksh等<sup>[32]</sup>指出早产儿产后1wk内应用红细胞生成素,由于可引起短暂性高血压,ROP的发生率会增加。也有研究认为ROP的发生与红细胞生成素无关<sup>[19]</sup>。

**10.3 性别** 一些研究中把性别也作为ROP的危险因素之一<sup>[33-34]</sup>,认为男孩比女孩患ROP的风险高,可能的原因是男孩前置胎盘比例比女孩高,更易导致早产,宫内窘迫等;男孩发育过程中脑成熟时间相对女孩晚,神经系统发育迟缓,出生后视觉障碍较女孩严重,早产的孩子,特别是男孩,视觉异常的同时常伴有脑功能紊乱。

## 11 小结

综上所述,ROP是一种多因素疾病,应深入了解其发病原因,从源头上认识ROP。在关注已知的早产、低出生体质量和吸氧等因素的同时,不忽略其他危险因素的影响,做到早预防、早发现、早治疗,减少婴儿致盲致残率。希望将来出现更多相关报道,为ROP的防治提供理论依据。

## 参考文献

- Sabzehei MK, Afjeh SA, Dastjani Farahani A, et al. Retinopathy of prematurity: incidence, risk factors, and outcome. *Arch Iran Med* 2013; 16(9):507-512
- Liu Q, Yin ZQ, Ke N, et al. Incidence of retinopathy of prematurity in southwestern China and analysis of risk factors. *Med Sci Monit* 2014; 20(14):1442-1451
- Di Fiore JM, Bloom JN, Orge F, et al. A higher incidence of intermittent hypoxemic episodes is associated with severe retinopathy of prematurity. *J Pediatr* 2010; 157(1):69-73
- Hellström A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *The Lancet* 2013; 382(9902):1445-1457
- Dammann O. Inflammation and retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr* 2010; 99(7):975-977
- Shah VA, Yeo CL, Ling YL, et al. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2005; 34(2):169-178
- Garcia - Serrano JL, Ramirez - Garcia MC, Pinar - Molina R. Retinopathy of prematurity in multiple births: risk analysis for plus disease. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2009; 84(4):191-198
- Kaempf JW, Kaempf AJ, Wu Y, et al. Hyperglycemia, insulin and slower growth velocity may increase the risk of retinopathy of prematurity. *J Perinatol* 2011; 31(4):251-257
- Hellstrom A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet* 2013; 382(9902):1445-1457
- Quinn GE, Gilbert C, Darlow BA, et al. Retinopathy of prematurity: an epidemic in the making. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123(20):2929-2937
- Lee J, Dammann O. Perinatal infection, inflammation, and retinopathy of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012; 17(1):26-29
- Mitra S, Aune D, Speer CP, et al. Chorioamnionitis as a risk factor for retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology* 2014; 105(3):189-199
- Woo SJ, Park KH, Jung HJ, et al. Effects of maternal and placental inflammation on retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012; 250(6):915-923
- Moscuzza F, Belcari F, Nardini V, et al. Correlation between placental histopathology and fetal/neonatal outcome: chorioamnionitis

and funisitis are associated to intraventricular haemorrhage and retinopathy of prematurity in preterm newborns. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27(5):319-323

- Chen M, Cital A, McCabe F, et al. Infection, oxygen, and immaturity: interacting risk factors for retinopathy of prematurity. *Neonatology* 2011; 99(2):125-132
- Lee JW, McElrath T, Chen M, et al. Pregnancy disorders appear to modify the risk for retinopathy of prematurity associated with neonatal hyperoxemia and bacteremia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26(8):811-818
- Dhaliwal CA, Fleck BW, Wright E, et al. Retinopathy of prematurity in small-for-gestational age infants compared with those of appropriate size for gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94(3):F193-195
- Yu XD, Branch DW, Karumanchi SA, et al. Preeclampsia and retinopathy of prematurity in preterm births. *Pediatrics* 2012; 130(1):e101-107
- Zayed MA, Uppal A, Hartnett ME. New-onset maternal gestational hypertension and risk of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(10):4983-4988
- Mohamed S, Murray JC, Dagle JM, et al. Hyperglycemia as a risk factor for the development of retinopathy of prematurity. *BMC Pediatr* 2013; 13(1):78
- Wu WC, Ong FS, Kuo JZ, et al. Retinopathy of prematurity and maternal age. *Retina* 2010; 30(2):327-331
- Dani C, Poggi C, Bresci C, et al. Early fresh-frozen plasma transfusion decreases the risk of retinopathy of prematurity. *Transfusion* 2014; 54(4):1002-1007
- van Sorge A, Kerkhoff F, Halbertsma FJ, et al. Severe retinopathy of prematurity in twin-twin transfusion syndrome after multiple blood transfusions. *Acta Ophthalmol* 2014; 92(2):e167-168
- Riazi-Esfahani M, Alizadeh Y, Karkhaneh R, et al. Retinopathy of Prematurity: Single versus Multiple-Birth Pregnancies. *J Ophthalmic Vis Res* 2008; 3(1):47-51
- Gschliesser A, Stifter E, Neumayer T, et al. Twin-twin transfusion syndrome as a possible risk factor for the development of retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015; 253(1):151-156
- Kao JS, Dawson JD, Murray JC, et al. Possible roles of bilirubin and breast milk in protection against retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr* 2011; 100(3):347-351
- Termote J, Schalij-Delfos NE, Donders AR, et al. Do postnatal glucocorticoids and retinopathy of prematurity relate? *Am J Perinatol* 2000; 17(6):291-298
- Karna P, Muttineni J, Angell L, et al. Retinopathy of prematurity and risk factors: a prospective cohort study. *BMC Pediatr* 2005; 5(1):18
- Maayan-Metzger A, Avivi S, Schushan-Eisen I, et al. Human milk versus formula feeding among preterm infants: short-term outcomes. *Am J Perinatol* 2012; 29(2):121-126
- Alpaya A, Ugurbas SH. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in the West Black Sea region, Turkey. *Turk J Pediatr* 2012; 54(2):113-118
- Friling R, Axer-Siegel R, Herscovici Z, et al. Retinopathy of prematurity in assisted versus natural conception and singleton versus multiple births. *Ophthalmology* 2007; 114(2):321-324
- Buksh MJ, Dai S, Kuschel CA. AP-ROP in an infant with minimal oxygen exposure. *J Paediatr Child Health* 2008; 44(4):228-230
- Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, et al. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics* 2005; 115(4):990-996
- Jacobson L, Hard AL, Horemuzova E, et al. Visual impairment is common in children born before 25 gestational weeks - boys are more vulnerable than girls. *Acta Paediatr* 2009; 98(2):261-265