

# 早产儿视网膜病变的危险因素研究进展

高宏程<sup>1</sup>, 陈晨<sup>2</sup>, 张迎秋<sup>2</sup>, 张娟美<sup>2</sup>

作者单位:<sup>1</sup>(266000) 中国山东省青岛市, 青岛大学医学部;  
<sup>2</sup>(276000) 中国山东省临沂市, 青岛大学医学部第十一临床医  
学院 临沂市人民医院

作者简介:高宏程,在读硕士研究生,研究方向:眼底病。

通讯作者:陈晨,博士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方  
向:眼底病. sdchenchen@126.com

收稿日期:2017-08-17 修回日期:2017-11-28

## Progress on study of the risk factors of retinopathy of prematurity

Hong-Cheng Gao<sup>1</sup>, Chen Chen<sup>2</sup>, Ying-Qiu Zhang<sup>2</sup>,  
Juan-Mei Zhang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Qingdao University School of Medicine, Qingdao 266000,  
Shandong Province, China; <sup>2</sup>Linyi People's Hospital; the Eleventh  
Clinical Medical School, Qingdao University School of Medicine,  
Linyi 276000, Shandong Province, China

**Correspondence to:** Chen Chen. Linyi People's Hospital; the  
Eleventh Clinical Medical School, Qingdao University School of  
Medicine, Linyi 276000, Shandong Province, China. sdchenchen  
@126

Received:2017-08-17 Accepted:2017-11-28

## Abstract

• Retinopathy of prematurity (ROP) is an ocular disease caused by retinal ophthalmic dysplasia in premature infants, leads to strabismus, amblyopia, cataract, glaucoma, and even blindness, which seriously affects the quality of life of preterm infants. The infant blindness ratio has climbed to 6% - 18%, according to figures released by the World Health Organisation. ROP is the primary cause of blindness in children of the world in recent years. But the pathogenesis of ROP is not yet clear. Gestational age, birth weight, oxygen intake, delivery mode, multiple newborns, neonatal respiratory distress syndrome, anemia, blood transfusion, sepsis, infection, hypercapnia, hyperbilirubinemia, maternal prenatal use of a drug are all the risk factors. We reviewed the risk factors and possible mechanism of ROP, in order to offer theoretical support for the study and prevention of ROP in premature infants.

• KEYWORDS: preterm infants; retinopathy of prematurity; risk factors

**Citation:** Gao HC, Chen C, Zhang YQ, et al. Progress on study of the risk factors of retinopathy of prematurity. *Guoji Yanke Zazhi* 2018;18(1):80-83

## 摘要

早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)是早产儿视网膜血管发育异常所导致的眼病,可导致弱视、斜视、白内障、青光眼,甚至失明,严重影响存活早产儿的生存质量。据世界卫生组织统计,ROP导致早产儿失明的比例约为6%~18%,已成为导致世界儿童失明的首要原因。ROP的发病机制尚不完全清楚,国内外研究发现影响ROP发生的危险因素包括胎龄、出生体质量、吸氧、分娩方式、多胎、新生儿呼吸窘迫综合征、贫血、输血、败血症、感染、高碳酸血症、高胆红素血症、母体产前应用某种药物等。我们就ROP的危险因素和可能的作用机制进行综述,为ROP研究和防治提供理论支持。

**关键词:** 早产儿; 早产儿视网膜病变; 危险因素

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.1.18

**引用:** 高宏程,陈晨,张迎秋,等. 早产儿视网膜病变的危险因素研究进展. *国际眼科杂志* 2018;18(1):80-83

## 0 引言

随着早产儿存活率不断提高、医生和患者家属对早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)的重视、ROP筛查技术和手段的进步,ROP的检出率也日益提高。而ROP的主要危险因素有胎龄、出生体质量、吸氧,其他危险因素研究结果不一。2004年我国卫生部颁发了《早产儿治疗用药和视网膜病变防治指南》,其筛查标准为出生体质量 $\leq 2000\text{g}$ 或出生胎龄 $\leq 34\text{wk}$ 的早产儿和低体重儿。可见在危险因素中胎龄和出生体质量的重要性。本文就影响ROP发生的危险因素研究进行综述。

## 1 胎龄

已有研究结果提示,胎龄、出生体质量、吸氧等是影响ROP发生的主要危险因素,其中胎龄<sup>[1]</sup>是最根本的影响因素,重度ROP的早产儿平均出生胎龄在24~29wk<sup>[2-3]</sup>。研究发现在ROP筛查分析中,出生胎龄越小,病变越靠近后极部,发生严重ROP的几率越高<sup>[4]</sup>。李秋平等<sup>[5]</sup>在2185例ROP研究中发现,出生胎龄 $\leq 28\text{wk}$ 的早产儿,其ROP发病率为40.8%,总结得出胎龄越小,ROP发生的风险越高。毕明超等<sup>[6]</sup>在对吉林省ROP筛查中统计得出,胎龄 $< 32\text{wk}$ 患儿的ROP发生率为70.09%,而胎龄 $< 30\text{wk}$ 患儿的ROP发生率为40.51%。由此可见,研究地域、时间虽然存在差异,但研究结果总体表现为出生胎龄越小,ROP发生率越高。

然而,低出生胎龄引起ROP的机制仍存在争议,大部分学者推测可能与人类胚胎视网膜血管发育过程有关,胚胎在6mo左右的视网膜血管显著增生,8mo才到达鼻侧锯齿缘。所以,低胎龄和低出生体质量的胎儿,视网

膜周边血管尤其是颞侧血管发育尚未成熟,周边存在无血管区,更易诱发 ROP。

## 2 出生体质量

近年来,随着我国围产医学、新生儿学的不断发展,低体重儿的存活率不断提高。同时,其 ROP 检出率也得到相应提高。有研究显示随着出生体质量的降低,ROP 发生率和重度 ROP 发生率均呈逐渐增高趋势<sup>[7]</sup>。张军建等<sup>[8]</sup>观察发现,出生体质量<1500g 的早产儿,其 ROP 发生率为 46.61%;出生体质量在 1500~2500g 的早产儿,其 ROP 发生率为 8.81%;而出生体质量>2500g 的早产儿,ROP 发生率仅为 2.22%。王宗华等<sup>[4]</sup>研究 519 例早产儿发病情况中发现,在出生体质量≤1000g 的早产儿中 ROP 检出率为 52.78%,其中 I 区 ROP 占 27.78%,II 区 ROP 占 22.23%,III 区 ROP 占 2.77%,有附加病变者占 36.84%,需要治疗的严重 ROP 占 19.44%;而出生体质量>1000~1500g 的早产儿中 ROP 检出率占 28.47%,其中 I 区 ROP 占 3.73%,II 区 ROP 占 16.36%,III 区 ROP 占 8.38%,有附加病变者占 12.36%,需要治疗的严重 ROP 占 6.9%,充分表明出生体质量越低,病变越靠近后极部,病变越重,且附加病变出现的几率越高。有研究发现,极低出生体重儿出生后的早期体质量增长率与严重 ROP 息息相关,Wallace 等<sup>[9]</sup>和 Fortes 等<sup>[2]</sup>认为极低出生体重儿出生后 6wk 体质量增长速率是严重 ROP 的预测因素,而 Kim 等<sup>[3]</sup>和吕喆等<sup>[1]</sup>认为极低出生体重儿出生后 2wk 体质量增长速率是严重 ROP 的预测因素。由此可用来判断 ROP 进展和严重程度,从而有效减少筛查次数,这对于早产儿眼底筛查具有重大意义。

## 3 吸氧

新生儿病房中最常用的“药物”可以说是氧气,而吸氧与 ROP 的关系是临床上争论的焦点,很多研究表明不规范吸氧,包括吸氧浓度过高、吸氧时间过长和吸氧方式等均可能是引起 ROP 的原因<sup>[9]</sup>。成洋阳等<sup>[10]</sup>在 1313 例早产儿的研究中发现,在其他因素不变的情况下,有不规范吸氧史的早产儿比无不规范吸氧史的早产儿发生 ROP 的几率明显高 5 倍。同样,金宏等<sup>[11]</sup>比较分析规范化氧疗指导前后 ROP 发病率和严重程度的变化情况,结果表明规范化氧疗指导前 ROP 发病率为 22.83%,其中严重 ROP 占 9.4%,而规范化指导氧疗后,ROP 发病率降至 18.82%,其中严重 ROP 降至 4.7%,同时表现为氧疗时间和方式与 ROP 的发生呈正相关。有学者认为吸氧并不单纯是 ROP 的发病原因,而是相对缺氧<sup>[11-13]</sup>,贫血、呼吸窘迫、呼吸暂停等会造成体内血液含氧量相对降低,促使 ROP 发生。上述合并疾病导致短时间内早产儿血氧浓度在暂时缺氧与高浓度吸氧浓度之间剧烈变化,加重 ROP<sup>[14]</sup>。下面我们就关于吸氧问题对 ROP 的影响及影响机制进行研究分析。

**3.1 吸氧浓度** 大量研究证明高浓度吸氧可增加 ROP 发生率。刘毅<sup>[15]</sup>在对 103 例早产儿的研究中发现高浓度吸氧是导致 ROP 出现的危险因素。苏艳兰等<sup>[16]</sup>研究表明,当吸氧浓度≤29%时,其 ROP 发生率占总 ROP 患儿的 15.38%;当吸氧浓度在 30%~39%时,其 ROP 发生率

占 32.00%;当吸氧浓度≥40%时,其 ROP 发生率占 58.33%,且低吸氧浓度的患儿发生 III~IV 期病变的概率明显低于高浓度吸氧患儿。而对于高浓度吸氧引起 ROP 的机制报道不一,有临床研究发现,发育未成熟的视网膜血管对氧极度敏感,高浓度给氧可引起不成熟的视网膜血管收缩、缺氧,并能促进血管内皮生长因子产生和释放,导致新生血管生成,引起 ROP。此外,部分学者提出“氧自由基学说”,认为早产儿抗氧化系统本身存在缺陷,而早产儿高浓度吸氧可能会刺激机体产生大量氧自由基,引起过氧化损伤,更易促使 ROP 发生和发展。

2005 年美国心脏学会及美国儿科学会制定的新生儿复苏指南中推荐,32wk 以下的新生儿吸氧时给予混合氧。曹静等<sup>[17]</sup>对新疆医科大学第一附属医院新生儿重症监护室的早产儿给予空氧混合器给氧,密切关注早产儿经皮氧饱和度变化,及时下调吸氧浓度,显著降低了 ROP 的发生率。有研究推荐早产儿出生后立即维持血氧饱和度(SaO<sub>2</sub>)在 83%~93%之间,同时严格控制吸入氧浓度的波动,可降低 ROP 发生率<sup>[18]</sup>。所以,在临床中应该规范用氧,及时、逐步调整用氧浓度,避免在缺氧和高浓度吸氧之间快速转换,尽最大可能降低 ROP 发生率。

**3.2 吸氧时间** 近些年来国内外眼科学、妇产科学、新生儿科研究发现,吸氧浓度是 ROP 发生和发生程度的重要影响因素,而吸氧时间也是影响因素之一。Rasoulinejad 等<sup>[19]</sup>认为早产儿持续吸氧时间>5d 是 ROP 发生的危险因素。而何敏等<sup>[20]</sup>认为吸氧时间>10d 是 ROP 发生的独立危险因素。但大多数研究结果显示,吸氧时间越长,ROP 发生的几率越高。苏艳兰等在研究 164 例吸氧的早产儿中发现,吸氧时间<10d 的患儿 I 期病变发病率明显高于吸氧时间>10d 的患儿,III~IV 期病变发病率明显低于吸氧时间≥10d 的患儿,表明吸氧时间与 ROP 病情相关,吸氧时间越长,ROP 病情越严重。关于吸氧时间对 ROP 产生影响的机制,有学者认为随着吸氧时间的延长,氧浓度和氧分压激烈波动的可能性就越大,从而出现“相对缺氧”的概率就越高,ROP 发生率越高<sup>[21]</sup>,也有学者认为长期吸氧阻碍了视网膜的发育,促进了 ROP 的发生<sup>[22]</sup>。

**3.3 吸氧方式** 有研究认为不同吸氧方式对 ROP 的发生也有影响,机械通气是 ROP 发生的危险因素<sup>[22-23]</sup>,应用头罩吸氧和呼吸机也增加了 ROP 发生率,可能是头罩吸氧,其氧浓度高,易致 ROP 发生,而面罩吸氧可通过调节面罩与面部距离调节吸氧浓度,不易出现过高的氧浓度<sup>[24]</sup>。然而头罩/面罩、单鼻道低流量给氧患儿的 ROP 发生率低于机械通气给氧患儿的 ROP 发生率<sup>[17]</sup>,并且有报道指出有创机械通气较无创机械通气对 ROP 影响更大<sup>[25]</sup>。因此,在选择早产儿吸氧方式中,应尽量减少头罩吸氧,有创机械通气,减少有创机械通气时间,这对于降低 ROP 严重程度有重要作用。

## 4 多胎妊娠和分娩方式

近年来,随着促排卵药物的应用和受孕技术的发展,多胎妊娠率明显增高。而多胎妊娠最常见的并发症是早产。华文娟等<sup>[26]</sup>和郭佃强等<sup>[27]</sup>研究发现,多胎 ROP 发

生率和病变程度均高于单胎儿。这可能与多胎妊娠易致早产率、出生体质量低、缺氧等原因相关<sup>[28]</sup>。这一结果提醒临床医生,多胎早产儿是ROP高发人群,应高度重视。然而王宗华等<sup>[4]</sup>研究认为多胎早产儿与ROP的发生无关。同理,分娩方式对ROP的影响也存在分歧。所以,对于分娩方式及多胎妊娠与ROP的关系仍需进一步探讨研究。

### 5 贫血和输血

贫血和输血与ROP的关系至今存在争议,贫血与输血二者息息相关,贫血的早产儿几乎都需要经输血治疗。金俊霞等<sup>[29]</sup>研究结果显示231例早产儿中,ROP发生率为18.18%,而输血患儿ROP发生率为38.16%,输血可明显增加ROP的发生率,其原因可能是贫血致使携带氧气减少,视网膜缺血缺氧、新生血管形成或本身贫血早产儿身体状况差,本身处于高危因素中。而成人血红蛋白携氧能力高于胎儿血红蛋白,当成人血输给新生儿时,会给予新生儿视网膜更多氧气,输血后的新生儿视网膜处于高氧状态,并且输血时造成血压及血氧浓度的波动,进一步促使ROP发生和发展<sup>[30]</sup>。然而也有学者认为贫血和输血与ROP的发生并无关系<sup>[31]</sup>。对于贫血和输血对ROP的影响,已有的研究并未给出明确答案,仍需进一步多中心大样本研究。

### 6 妊娠期高血压和糖尿病

妊娠期影响母儿最常见的两个重要危险因素就是妊娠期合并高血压和糖尿病。Zayed等<sup>[32]</sup>和张乐等<sup>[33]</sup>研究发现,母亲患有妊娠期高血压和妊娠期糖尿病可增加ROP发生率。更有最近研究证实,妊娠期高血压和妊娠期糖尿病严重程度与ROP均呈线性正相关<sup>[33]</sup>。这可能与妊娠期糖尿病和高血压造成早产儿体内代谢异常,使视网膜处于相对缺氧状态有关<sup>[33]</sup>。然而以往研究证明,妊娠期糖尿病与妊娠期高血压病密切相关,糖代谢异常程度越高,妊娠期高血压的发生率越高,二者相互促进<sup>[34]</sup>。若孕妇同时患有两种疾病,则其早产的新生儿的ROP发生率将极大增加。这对我们今后的临床工作具有重要的指导意义,应加强宣传孕周健康教育和健康检查,尽早发现妊娠期高血压和糖尿病,及时治疗,改善母婴预后。

### 7 其他因素

ROP是一种多因素综合作用的疾病,低出生胎龄、低出生体质量、吸氧是主要危险因素。此外,母亲年龄、试管婴儿、胎膜早破、宫内感染、胎盘异常、母体产前应用某种药物等同样影响ROP的发生、发展,但这些因素对ROP的影响及影响机制目前尚无定论和共识。有学者认为,孕妇产前应用地塞米松是ROP发生的高危因素<sup>[35]</sup>。刘丹等<sup>[13]</sup>研究结果显示,母亲宫内感染、胎盘异常可增加ROP的发生率,胎膜早破与ROP无相关性。同样,谢露露等<sup>[36]</sup>研究结果表明,母亲围生期感染性疾病是ROP发生的独立危险因素。这些研究虽未见明确结论,但也对我们今后的临床工作具有指导意义,应尽量减少可能的危险因素,尽可能地降低ROP发生率,改善母婴预后。

### 8 小结

综上所述,ROP是一种多因素疾病,其中低出生胎龄、低出生体质量、吸氧是ROP三大主要危险因素,而这

些因素之间相互作用,当多种因素同时存在时,ROP的发生几率会成倍增加<sup>[37-38]</sup>。因为ROP的治疗干预时间短,病情进展快,一旦病情到晚期,发生视网膜脱离,治疗费用昂贵,治疗效果差。所以,我们需要从围产医学、优生优育的角度出发,降低低出生胎龄、低出生体质量、多胎比例,预防早产,规范用氧,降低ROP的危险因素,减少ROP的发生。同时,做好健康宣传工作,让备孕夫妇及早对ROP患儿进行早期干预治疗,减少ROP致盲率。此外,应该规范ROP筛查,定期随访,使患有ROP的早产儿能得到及时治疗,遏制病变,提高早产儿的生存质量。因此,明确ROP的危险因素,并且进行及时干预,减少ROP致盲率是眼科学、儿科学和围产科学学者努力的方向。

### 参考文献

- 1 吕皓,毛剑波,陈亦棋,等. 极低出生体质量早产儿体重增长率与严重早产儿视网膜病变的相关性分析. 中华眼底病杂志 2016;32(2):172-176
- 2 Fortes FJ, Bonomo PP, Maia M, et al. Weight gain measured at 6 weeks after birth as a predictor for severe retinopathy of prematurity: study with 317 very low birth weight preterm babies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247(6):831-836
- 3 Kim J, Jin JY, Kim SS. Postnatal weight gain in the first two weeks as a predicting factor of severe retinopathy of prematurity requiring treatment. *Korean J Pediatr* 2015;58(2):52-59
- 4 王宗华,李秋平,李耀宇,等. 极低出生体质量早产儿视网膜病变筛查及相关因素分析. 眼科新进展 2014;4(34):361-363
- 5 李秋平,周细中,章晟,等. 2185例早产儿视网膜病变筛查结果及其高危因素. 中华围产医学杂志 2013;16(2):71-75
- 6 毕明超,李松鹤,陆成伟,等. 吉林省早产儿视网膜病变筛查结果分析. 中国实用眼科杂志 2014;32(7):909-913
- 7 周也群,陈超,陈露,等. 中国大陆早产儿视网膜病变临床特点和眼底病变的多中心调查. 中国循证儿科杂志 2015;3(10):161-165
- 8 张军建,刘艳霞. 早产儿视网膜病变的筛查及其相关因素分析. 中国医药科学 2014;41(4):61-63
- 9 Wallace DK, Kylstra JA, Phillips SJ, et al. Poor postnatal weight gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2000;4(6):343-347
- 10 成洋阳,曾亚薇,胡婕,等. 1313例早产儿眼底疾病筛查结果及分析. 中国儿童保健杂志 2016;12(24):1299-1302
- 11 金宏,刘丹,陈如,等. 规范氧疗指导前后早产儿视网膜病变发病情况分析. 浙江医学 2015;37(18):1497-1500
- 12 刘恒,姜海涛,陈晶,等. 早产儿视网膜病变发病率及高危因素分析. 中国医药导报 2012;9(21):64-66
- 13 刘丹,陈如,陈婕灵,等. 早产儿视网膜病变与母体因素的相关性. 浙江医学 2016;38(8):545-547
- 14 朱丽,石文静,张淑莲,等. 早产儿视网膜病变危险因素的前瞻性多中心队列研究. 中华医学杂志 2011;91(25):1749-1752
- 15 刘毅. 早产儿视网膜病变影响因素调查. 国际眼科杂志 2014;14(11):2074-2076
- 16 苏艳兰,陈均,欧小燕. 早产儿治疗用氧和早产儿视网膜病变的相关性研究. 吉林医学 2016;37(6):1347-1349
- 17 曹静,朱艳萍,李明霞. 早产儿视网膜病变发病情况对比研究. 中国新生儿科杂志 2016;15(5):330-334
- 18 朱国青,刘秀香. 氧诱导早产儿视网膜病变的机制研究进展. 中华临床医师杂志(电子版) 2013;7(13):6060-6062
- 19 Rasoulinejad SA, Montazeri M. Retinopathy of Prematurity in Neonates and its Risk Factors: A Seven Year Study in Northern Iran.

- Open Ophthalmol J* 2016;10(1):17-21
- 20 何敏,李济育,陈丹丹,等. 早产儿视网膜病变相关危险因素分析. 宁夏医学杂志 2017;39(5):414-416
- 21 Vento M, Escobar J, Cernada M, *et al.* The use and misuse of oxygen during the neonatal period. *Clin Perinatol* 2012; 39 (1): 165-176
- 22 吕喆,毛剑波,陈亦棋,等. 极低出生体重儿体重增长率与严重早产儿视网膜病变的相关性及预测价值的分析. 2015年浙江省眼科学术年会:75
- 23 张学印. 早产儿及低体质量儿视网膜疾病的发病率及影响因素. 中国基层医药 2016;23(8):1244-1247
- 24 张宏业,张宏玉. 极低出生体质量儿用氧方式对早产儿视网膜病变的影响. 护理学报 2009;16(3):5-7
- 25 Sears JE, Pietz J, Sonnie C, *et al.* A change in oxygen supplementation can decrease the incidence of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2009;116(3):513-518
- 26 华文娟,强丽莉,李之喆,等. 单胎和多胎早产儿视网膜病变发生率比较及相关因素分析. 中华实验眼科杂志 2015;33(7):660-663
- 27 郭佃强,韩梅,单若冰,等. 多胎与单胎早产儿视网膜病变的发病率及危险因素的比较. 眼科新进展 2017;37(4):348-350
- 28 Dos SMM, Fortes FJ, Coblentz J, *et al.* Multiple pregnancies and its relationship with the development of retinopathy of prematurity (ROP). *Clin Ophthalmol* 2011;5:1783-1787
- 29 金俊霞,孙晓凡. 胎龄小于32周早产儿视网膜病发病率及高危因素分析. 中国妇幼保健 2016;31(24):5407-5409
- 30 孙燕,蒯焯滨. 早产儿视网膜病变的影响因素分析. 天津医药 2016;44(8):1033-1035
- 31 陶媛,陆成伟,李松鹤,等. 早产儿视网膜病变阈值病变的相关因素分析. 中国实用眼科杂志 2012;30(11):1276-1279
- 32 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
- 33 张乐,张坚,刘晓娟,等. 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. 眼科新进展 2016;36(8):741-744
- 34 Chen T, Hsiao H, Chiu Y, *et al.* Maternal diabetes or hypertension and lifestyle factors may be associated with metabolic syndrome: A population-based study in Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci* 2014;30(2):86-93
- 35 江建华. 早产儿视网膜病的高危因素和预后调查研究. 江西医药 2014;49(8):720-722
- 36 谢露露,罗先琼,聂川,等. 母婴围生期感染因素对早产儿视网膜病的影响. 中华实用儿科临床杂志 2017;32(10):759-762
- 37 Chen M, Cital A, Mecabe F, *et al.* Infection, oxygen, and immaturity: interacting risk factors for retinopathy of prematurity. *Neonatology* 2011;99(2):125-132
- 38 Dammann O, Brinkhaus MJ, Bartels DB, *et al.* Immaturity, perinatal inflammation, and retinopathy of prematurity: a multi-hit hypothesis. *Early Hum Dev* 2009;85(5):325-329