

宫内生长发育迟缓和早产儿视网膜病变的关系研究

彭 铎, 鲁曦婷, 李之喆, 顾文婷, 王 蕾, 刘 婕, 耿 宁, 顾永辉, 王 珍

作者单位: (215002) 中国江苏省苏州市立医院眼科

作者简介: 彭铎, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 王珍, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 眼底病。

hndcwangzhen@126.com

收稿日期: 2017-09-06 修回日期: 2017-11-27

Relationship of intrauterine growth retardation and retinopathy of prematurity

Duo Peng, Xi-Ting Lu, Zhi-Zhe Li, Wen-Ting Gu, Lei Wang, Jie Liu, Ning Geng, Yong-Hui Gu, Zhen Wang

Department of Ophthalmology, Suzhou Municipal Hospital, Suzhou 215002, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Zhen Wang. Department of Ophthalmology, Suzhou Municipal Hospital, Suzhou 215002, Jiangsu Province, China. hndcwangzhen@126.com

Received: 2017-09-06 Accepted: 2017-11-27

Abstract

• **AIM:** To analyze the association of intrauterine growth retardation (IUGR) and retinopathy of prematurity (ROP).

• **METHODS:** A retrospective analysis of a case series included in ROP screening from January 2011 to December 2015 was performed in Suzhou Municipal Hospital. Totally 2527 children (5054 eyes) underwent screening. According to the gestational age, the data was divided into 4 groups (≤ 32 wk, >32 and ≤ 34 wk, >34 and ≤ 37 wk, >37 wk). Every group was divided into two groups (IUGR group and no IUGR group) respectively. We compared the incidence of ROP in IUGR and non IUGR group.

• **RESULTS:** Of all the 2527 children, IUGR group were 702 including 78 ROP children, and non IUGR group were 1825 including 329 ROP children. There were 991 children were divided into ≤ 32 wk group, including 63 IUGR in which 27 children were screened out ROP (42.9%) and 928 non IUGR in which 274 children were screened out ROP (29.5%), the difference on the incidence of ROP was statistically significant ($\chi^2 = 4.958, P = 0.026$). There were 1025 children were divided into >32 and ≤ 34 wk group, including 232 IUGR in which 33 children were screened out ROP (14.2%) and 793 non IUGR in which 51 children were screened out ROP (6.4%) and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 14.488, P < 0.001$). There were 464 children were divided into >34 and ≤ 37 wk group, including 374 IUGR in which 18 children were screened out ROP (4.8%) and 90 non IUGR in which 4 children were screened out ROP (4.4%) and the difference was not

statistically significant (Fischer exact test, $P = 1$). There were 47 children were divided into >37 wk group, including 33 IUGR and 14 non IUGR, none were screened out in the two groups.

• **CONCLUSION:** Intrauterine growth retardation was closely related to the incidence of ROP. In the preterm infants with gestational age less than 34wk, the incidence of ROP in children with intrauterine growth retardation is significantly higher than that in children without intrauterine growth retardation.

• **KEYWORDS:** retinopathy of prematurity; intrauterine growth retardation; birth weight; gestational age

Citation: Peng D, Lu XT, Li ZZ, *et al.* Relationship of intrauterine growth retardation and retinopathy of prematurity. *Guoji Yanke Zazhi* 2018;18(1):163-165

摘要

目的: 探讨宫内生长发育迟缓 (intrauterine growth retardation, IUGR) 和早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP) 发病率的关系。

方法: 对 2011-01/2015-12 在苏州市立医院新生儿病房及门诊接收的符合 ROP 筛查标准的儿童 2527 例 5054 眼, 按照胎龄分为 4 组 (≤ 32 周, >32 周且 ≤ 34 周, >34 周且 ≤ 37 周, >37 周), 每组再根据出生体质量分为 IUGR 组和非 IUGR 组, 分别比较每个孕周组中 IUGR 组和非 IUGR 组 ROP 发病率的差异。

结果: 所有受检 2527 例患儿中, IUGR 共 702 例, 其中 ROP 患儿 78 例, 非 IUGR 共 1825 例, 其中 ROP 329 例。 ≤ 32 周胎龄组 991 例中, IUGR 组共 63 例, 其中 ROP 27 例 (42.9%), 非 IUGR 组共 928 例, 其中 ROP 274 例 (29.5%), IUGR 的 ROP 发病率高于非 IUGR 组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.958, P = 0.026$)。 >32 周且 ≤ 34 周胎龄组 1025 例中, IUGR 共 232 例, 其中 ROP 33 例 (14.2%); 非 IUGR 共 793 例, 其中 ROP 51 例 (6.4%), IUGR 的 ROP 发病率高于非 IUGR 组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 14.488, P < 0.001$)。 >34 周且 ≤ 37 周胎龄组 464 例中, IUGR 共 374 例, 其中 ROP 18 例 (4.8%); 非 IUGR 共 90 例, 其中 ROP 4 例 (4.4%), IUGR 的 ROP 发病率略高于非 IUGR 组, 但差异无统计学意义 ($P = 1$)。 >37 周胎龄组 47 例中, IUGR 共 33 例, 非 IUGR 共 14 例, 均无 ROP 发病患儿。

结论: IUGR 和 ROP 的发病密切相关, 胎龄 ≤ 34 周的早产儿中, IUGR 的患儿 ROP 的发病率明显高于非 IUGR 的患儿。

关键词: 早产儿视网膜病变; 宫内生长发育迟缓; 出生体质量; 胎龄

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2018.1.41

引用:彭铎,鲁曦婷,李之喆,等. 宫内生长发育迟缓和早产儿视网膜病变的关系研究. 国际眼科杂志 2018;18(1):163-165

0 引言

早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)是一类多发于早产、低体质量儿的视网膜血管发育异常和纤维增生导致的可致盲疾病^[1],目前公认该病与低出生胎龄和低出生体质量密切相关^[2]。宫内发育迟缓(intrauterine growth retardation, IUGR)^[3]为出生体质量低于同胎龄儿第10百分位,或胎龄已达37周出生体质量低于2500g的患儿。宫内发育迟缓的患儿和同龄儿相比体质量更低,器官发育更不成熟,伴随更严重的全身疾病。宫内发育迟缓的早产儿是否更易发生ROP? 现对2011-01/2015-12在我院NICU收治及门诊接收的患儿资料做一阶段性总结。

1 对象和方法

1.1 对象 收集2011-01/2015-12在苏州市立医院新生儿病房及门诊接收的符合ROP筛查标准的患儿资料进行回顾性分析。共有早产、低体质量、有吸氧史的患儿2527例5054眼纳入筛查,其中男1407例,女1120例;出生胎龄24.5~41.1(平均32.40±2.22)周;出生体质量640~4200(平均1694.99±370.88)g。采用RetCamII辅以双目间接眼底镜进行筛查,首次检查在出生后4~6周开始。接受检查的患儿于检查前2h禁食,复方托吡卡胺眼液散瞳3次,按压泪囊区5min,盐酸丙美卡因滴眼液表面麻醉,以氧氟沙星凝胶作为耦合剂。检查、记录及随访均由我科专门培训的医师实施,诊断、治疗时机及随访标准参照《中国早产儿视网膜病变筛查指南(2014年)》^[4]。参照“Fenton生长曲线2003—胎儿、婴儿生长曲线(供早产儿参考)(WHO生长标准版)”,出生体质量低于同胎龄儿第10百分位,或胎龄>37周出生体质量低于2500g的患儿记为IUGR,反之称为非IUGR^[3]。

1.2 方法 按照胎龄分为4组(≤32周,>32周且≤34周,>34周且≤37周,>37周),每组再根据出生体质量分为IUGR组和非IUGR组,分别比较每个孕周组中IUGR组和非IUGR组ROP发病率的差异。

统计学分析:采用SPSS22.0统计软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料行 χ^2 或Fisher精确检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

所有受检2527例患儿中,IUGR共702例,其中ROP患儿78例,非IUGR共1825例,其中ROP329例。≤32周胎龄组991例中,IUGR组共63例,其中ROP27例(42.9%);非IUGR组共928例,其中ROP274例(29.5%),IUGR的ROP发病率高于非IUGR组,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.958, P = 0.026$)。>32周且≤34周胎龄组1025例中,IUGR共232例,其中ROP33例(14.2%);非IUGR共793例,其中ROP51例(6.4%),IUGR的ROP发病率高于非IUGR组,差异有统计学意义($\chi^2 = 14.488, P < 0.001$)。>34周且≤37周胎龄组464例中,IUGR共374例,其中ROP18例(4.8%);非IUGR共90例,其中ROP4例(4.4%),IUGR的ROP发病率略高于非IUGR组,但差异无统计学意义($P = 1$)。>37周胎龄组47例中,IUGR共33例,非IUGR共14例,均无ROP发病患儿,见表1。

3 讨论

随着围产医学的进步,我国早产儿的存活率提高,有数据表明近年来我国新生儿早产的发病率为8.1%,其中低体质量儿为0.2%,极低体质量儿为0.7%^[5]。妊娠合并慢性高血压、妊高症、贫血等均可致胎儿慢性缺氧,使胎儿宫内生长发育受限^[6],并可导致出生后生长发育迟缓^[7]。IUGR的患儿表现为体质量低于同孕周胎儿,且伴随着神经系统、呼吸系统等全身器官发育极度不成熟。

早产儿视网膜病变和低体质量密切相关^[8],宫内发育迟缓的患儿较同龄儿体质量更低,血清中和生长发育相关的因子含量更低,器官发育更不成熟,且导致出生后生长发育缓慢^[9],这些均为ROP发病的高危因素^[2,8,10]。本研究结果显示,在胎龄≤34周的早产儿中,IUGR的患儿ROP的发病率高于同孕周的婴儿,而>34周的宫内发育迟缓患儿ROP的发病率和同龄儿相比无明显增加,说明相较于大胎龄儿,小胎龄儿的宫内发育迟缓对ROP的发病率影响较大。

胎儿宫内发育迟缓和血清IGF-1水平^[11]、Wnt信号通路基因多样性等与生长发育的因素均有密切关系^[12],IGF-1是体内一个重要的生长因子,参与调控VEGF对血管内皮细胞增殖及应激的激活,早产儿体内来源于母体的IGF-1在出生时骤降,并在出生后维持低速增长甚至进一步降低这种变化可能是ROP发病及最终转归的一个重要因素。IGF-1对视网膜血管生长的调控分为出生前及出生后两个阶段,越早出生的患儿体内IGF-1越匮乏,可导致出生后IGF-1处于长期的缓慢增长状态,且宫内发育迟缓的患儿出生后多合并严重疾病,常规喂养不能耐受,营养摄取不足,导致出生后生长发育迟缓^[13]。而宫内发育迟缓导致的出生后的生长发育迟缓又是ROP发生发展的另一个影响因素。我们也曾对2011年的小样本数据进行宫外生长发育迟缓与ROP发病率关系进行过研究验证^[14],瑞典研发的基于出生后体质量增长及IGF-1水平的WINROP预测方法,已在多国家进行多中心临床试验验证^[10]。本研究中低胎龄儿的宫内发育迟缓导致了更高的ROP发病率可能和上述原因相关。

Hellstrom等^[11]研究中发现,在未发生ROP的对照组中,在胎龄30~33周时早产儿体内的IGF-1水平迅速增加并达到接近宫内的峰值,而发生ROP的病例组IGF水平则未升高。因为30~33周是眼、脑、血管等器官成熟的关键时期^[15],IGF-1的增加可能是ROP的一个保护因素,而IGF-1缺乏则导致视网膜血管分支点减少,影响视网膜正常血管化,则促进ROP的发生发展^[16]。故本研究中胎龄≤34周的IUGR和非IUGR组ROP发病率对比差异有统计学意义,而胎龄>34周以后,两组对比差异无统计学意义,可能和上述原因有关,也可能和我们样本量不够大有关,需要我们今后进一步验证。本数据中重症ROP例数较少,容易引起偏倚,故本文中未予分析讨论,待积累一定数据量后可进一步分析IUGR和ROP发病程度的关系。本文只分析了宫内的生长发育迟缓与ROP的发病率的关系,未对出生后的发育情况以及是否对疾病的转归有所影响等方面进一步统计分析,这也是我们以后深入研究的方向。本文主要是对筛查数据的回顾性分析,因当时科研条件限制未同时检测患儿的IGF-1水平以进一步验证,IUGR、IGF-1及ROP的相互作用尚待进一步研究。

表1 不同胎龄组中 IUGR 和非 IUGR 患儿的 ROP 发病情况比较

例

分组	IUGR 组(ROP/非 ROP)	非 IUGR 组(ROP/非 ROP)	总计
≤32 周	63(27/36)	928(274/654)	991
>32 周且≤34 周	232(33/199)	793(51/742)	1025
>34 周且≤37 周	374(18/356)	90(4/86)	464
>37 周	33(0/33)	14(0/14)	47
总计	702	1825	2527

总之,宫内发育迟缓和 ROP 的发病密切相关,宫内发育迟缓儿较同胎龄儿发育更不成熟,除了与 IGF-1、Wnt 信号通路基因多样性等因素相关外,仍有许多未知的因素需要我们进一步研究。加强围产保健,做好高危孕产妇的管理,及时纠正宫内发育迟缓,尤其是胎龄<34 周的早期的宫内发育迟缓,或许也是减少 ROP 发病的一种有效途径。

参考文献

- 黎晓新. 我国早产儿视网膜病变特点和筛查指南. 中华眼底病杂志 2004;20(6):384-386
- Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity. a multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica* 2000; 214 (2): 131-135
- Fenton TR. A new growth chart for preterm babies; Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr* 2003;3(1):13
- 中华医学会眼科学分会眼底病学组. 中国早产儿视网膜病变筛查指南(2014 年). 中华眼科杂志 2014;50(12):933-935
- 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 中国城市早产儿流行病学初步调查报告. 中国当代儿科杂志 2005;7(1):25-28
- 刘玉梅, 曾蔚越, 姚远. 胎儿宫内发育迟缓相关因素分析及处理. 华西医学 2005;20(2):241-243
- 极低出生体重儿营养与生长发育研究协作组. 极低出生体重儿院内生长发育状态多中心回顾性研究. 中华儿科杂志 2013;51(1):4-11

8 Simons BD, Flynn JT. Retinopathy of prematurity and associated factors. *Int Ophthalmol Clin* 1999;39(2):29-48

9 项慧秋, 黄贤苹, 金佳希, 等. 宫内发育不一致性双胎出生后 1 年婴儿生长发育的研究. 温州医科大学学报 2016;46(2):84-87

10 Hard AL, Lofqvist C, Fortes Filho JB, et al. Predicting proliferative retinopathy in a Brazilian population of preterm infants with the screening algorithm WINROP. *Arch Ophthalmol* 2010;128(11):1432-1436

11 Hellstrom A, Engström E, Hard AL, et al. Postnatal serum insulin-like growth factor i deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics* 2003; 112(5): 1016-1020

12 Dailey WA, Gryc W, Garg PG, et al. Frizzled-4 variations associated with retinopathy and intrauterine growth retardation a potential maker for prematurity and retinopathy. *Ophthalmology* 2015;122(9):1917-1923

13 谭小华, 崔其亮, 吴繁, 等. 广州和佛山地区早产低体质量儿出院时宫外发育迟缓发生情况调查. 中国新生儿科杂志 2012;27(2):73-77

14 王珍, 李之喆, 强丽莉. 早产儿视网膜病变和宫外生长发育状况的关系研究. 国际眼科杂志 2011;11(12):2227-2229

15 O'Rahilly R, Muller F. *Human Embryology and Teratology*. New York: Wiley-Liss 1996: 19-157

16 Hellstrom A, Carlsson B, Niklasson A, et al. IGF-1 is critical for normal vascularization of the human retina. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(7):3413-3416