论著

DOI：10.16016/j.1000-5404.201411214

阈值期和高危阈值前早产儿视网膜病变临床特点分析

王宗华[1]，李秋平[2]，何　涛[1]，杨秀梅[1]　（100700 北京，北京军区总医院：眼科[1]，八一儿童医院 NICU[2]）

［摘要］ **目的**　分析阈值期和高危阈值前早产儿视网膜病变（retinopathy of prematurity，ROP）的临床特点。**方法**　回顾分析2011年1月至2012年12月在北京军区总医院住院治疗确诊的阈值期和高危阈值前ROP患儿106例，分析其出生胎龄、出生体质量、病变程度和病变部位特点。**结果**　106例阈值期和高危阈值前ROP患儿出生胎龄（28.70±1.89）周。44.34%患儿出生胎龄≤28周，其中2例出生胎龄为24周，2例出生胎龄为25周，84.91%≤30周。出生体质量（1 190.00±282.33）g，86.27%患儿出生体质量<1 500 g，20.59%<1 000 g，3例患儿出生体质量超过2 000 g。1期病变2.83%，2期21.70%，3期73.58%，4期1.89%，没有5期病变的患儿。33.96%为Ⅰ区病变，66.04%为Ⅱ区病变。Ⅰ区病变患儿的出生胎龄（28.94±1.57）周和出生体质量（1224.31±196.04）g，与Ⅱ区病变患儿［（28.51±2.03）周；1 168.54±321.32）g］无显著性差异（$P>0.05$），治疗时矫正胎龄Ⅰ区病变为（35.09±1.28）周，与Ⅱ区病变（38.43±6.32）周有显著性差异（$P=0.000$）。**结论**　我国仍有较大、较成熟早产儿进展为阈值期或高危阈值前ROP的情况，目前指南适合我国国情。Ⅰ区病变进展至阈值期或高危阈值前发生较早，应注意及早筛查，缩短筛查间隔，及时治疗。

［关键词］ 早产儿视网膜病变；阈值病变；阈前病变

［中图法分类号］ R195.4；R722.6；R774.1　　［文献标志码］ A

Clinical characteristics of high-risk prethreshold and threshold retinopathy of prematurity

Wang Zonghua[1], Li Qiuping[2], He Tao[1], Yang Xiumei[1] ([1]Department of Ophthalmology, [2]NICU, Bayi Children's Hospital, General Hospital of Beijing Military Command, Beijing, 100700, China)

［**Abstract**］ **Objective**　To observe the clinical characteristics of high-risk prethreshold and threshold retinopathy of prematurity (ROP). **Methods**　There were 106 premature infants diagnosed with high-risk prethreshold or threshold ROP in our hospital from January 2011 to December 2012. The clinical characteristics such as gestational ages, birth weights, disease stages and disease zones were summarized. **Results**　The gestational ages of the ROP infants were 28.70±1.89 weeks, and there were 44.34% infants ≤28 weeks, 2 infants 24 weeks, 2 infants 25 weeks, and 84.91% infants ≤30 weeks. The diseased infants had birth weights of 1 190.00±282.33 g, and included 86.27% infants less than 1 500 g, 20.59% infants less than 1 000 g, and 3 infants more than 2 000 g. There were 2.83% infants in stage Ⅰ, 21.70% in stage Ⅱ, 73.58% in stage Ⅲ, 1.89% in stage Ⅳ, and zero in stage V. Among the ROP infants, 33.96% diseased in zone Ⅰ and 66.04% diseased in zone Ⅱ. The gestational ages and birth weights of the infants with ROP in zone I were 28.94±1.57 weeks and 1 224.31±196.04 g, respectively, while those of the infants with ROP in zone Ⅱ were 28.51±2.03 weeks and 1 168.54±321.32 g, respectively, and there was no significant difference ($P>0.05$). The correct gestational ages suitable for treating ROP in zone Ⅰ and ROP in zone Ⅱ were 35.09±1.28 weeks and 38.43±6.32 weeks, respectively, and there was significant difference ($P=0.000$). **Conclusion**　In China, there are still more larger and more mature infants progressed to high-risk prethreshold and threshold ROP, and the present guidelines are suitable for our country's conditions. The infants with ROP in zone I were always earlier progressed to high-risk prethreshold and threshold ROP, so early screening and frequent screening should be done to support timely treatment.

［**Key words**］ retinopathy of prematurity; threshold disease; prethreshold disease

Corresponding author: Wang Zonghua, E-mail: wangzonghua2468@yahoo.com.cn

［通信作者］ 王宗华，E-mail：wangzonghua2468@yahoo.com.cn

［优先出版］ http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20150324.1316.010.html（2015-03-24）

早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)是发生于早产儿及低出生体质量儿中的一种视网膜血管增殖性疾病,是早产儿的主要致盲原因。随着围产医学及新生儿医学的发展和新生儿救治水平的提高,使早产儿存活率不断提高,早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)的发生率也随之上升,发生重度ROP的比率也随之增加[1-2]。在发达国家,发生重度ROP的患儿平均出生体质量在750~800 g,平均出生胎龄25~26周[3]。我国报道2001-2005年发生重度ROP的出生胎龄为26~34周,仅31.6%出生胎龄≤28周,68.42%出生胎龄为≤30周,出生体质量为760~2 500 g,6.3%出生体质量低于1 000 g[4]。自2004年中华医学会制定并颁布了"早产儿治疗用氧和视网膜病变防治指南"(以下简称指南)[5],我国各地都重视了ROP的筛查和治疗,筛查工作逐渐普及,ROP的救治水平显著提高,需治疗的严重ROP的临床特征发生了哪些变化? 本研究分析了2011年1月至2012年12月我院新生儿中心治疗的阈值期和高危阈值前ROP患儿的情况,以指导ROP和筛查,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 对象

2011年1月到2012年12月共筛查北京军区总医院NICU的早产儿和低体质量儿1 966例,发现ROP 378例,ROP发生率19.23%。阈值期和高危阈值前ROP患儿106例,发生率为5.39%。其中32例出生在北京或在北京军区总医院NICU住院治疗,74例患儿来自外地,男性68例(64.15%),女性38例(35.85%)。双胞胎38例(35.85%),三胞胎9例(8.49%)。根据ROP国际分类法(ICROP),阈值期病变:Ⅰ区和Ⅱ区的3期病变伴附加病变,范围连续达5个钟点,或间断累积达8个钟点;高危阈值前病变:Ⅰ区任何病变伴附加病变或3期病变伴或不伴附加病变,或Ⅱ区的2、3期病变伴有附加病变[2,6]。

1.2 方法

根据指南,排除有危及生命全身情况差的患儿或有其他先天性异常,以及由于眼内出血不能进行筛查者。对符合筛查标准的患儿,首先复方托品酰胺滴眼液(5 mL含托品酰胺25 mg,盐酸去氧肾上腺素25 mg)滴双眼,1次/10 min,共4次,同时压迫泪囊,待瞳孔充分散大后,将受检儿仰卧位置于专用检查床上,助手协助固定头,0.4%盐酸奥布卡因(倍诺喜)眼液表面麻醉后,用婴儿专用开睑器开睑,采用RetCam Ⅱ(Massie Research Laboratories Inc.,美国)数字视网膜照相机进行筛查,对使用呼吸机、全身情况差者由有经验的眼科医师使用双目间接眼底镜和屈光度28D的透镜在散瞳状态下行ROP筛查,必要时借助巩膜压迫器观察整个眼底尤其是周边视网膜发育情况,直至发育中的视网膜血管末端范围,详细记录病变情况及治疗方法。随访28~872 d。对符合高危阈值前病变的患儿,根据家长的意愿及时手术或密切随访,所有符合ROP阈值病变的患眼均在48 h内接受激光治疗。采用回顾性调查方法,收集观察对象的性别、出生体质量、出生胎龄、治疗时矫正胎龄(矫正胎龄=孕周+出生后周数)、病变部位、病变程度等情况,并详细记录。

1.3 统计学分析

采用SPSS 11.0软件进行统计学分析,病变程度为计数资料,采用χ^2检验,治疗时矫正胎龄是计量资料,用$\bar{x} \pm s$描述,2组资料经正态性检验,符合正态分布,采用两独立样本t检验。

2 结果

2.1 出生胎龄

106例阈值期和高危阈值前ROP患儿出生胎龄24~33(28.70±1.89)周。47例ROP患儿(44.34%)出生胎龄≤28周,其中2例出生胎龄为24周,2例出生胎龄为25周,51例(84.91%)出生胎龄≤30周,仅16例(15.09%)出生胎龄>30周(图1)。

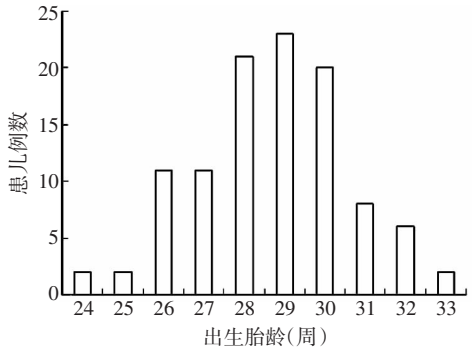


图1 阈值期和高危阈值前ROP患儿的出生胎龄分布

2.2 出生体质量

阈值期和高危阈值前ROP患儿中有4例出生体质量不详,故统计102例患儿,出生体质量580~2 300(1 190.00±282.33)g。其中88例(86.27%)患儿出生体质量低于1 500 g,21例(20.59%)出生体质量低于1 000 g,其中11例低于900 g,1例为580 g,仅3例患儿出生体质量超过2 000 g,最大的患儿出生体质量为2 300 g,出生胎龄为32周,最成熟的患儿出生胎龄为33周,出生体质量为1 750 g(图2)。

2.3 病变程度

1期病变3例(2.83%),2期23例(21.70%),3期78例(73.58%),4期2例(1.89%),没有5期病变的患儿。表1为各年度的病变程度例数。比较2年

1、2、3期例数，无统计学差异（$\chi^2=0.224$，$P=0.894$），因2年4期的病例仅2例，病例数太少，故未对4期进行统计分析。见表1，图3。

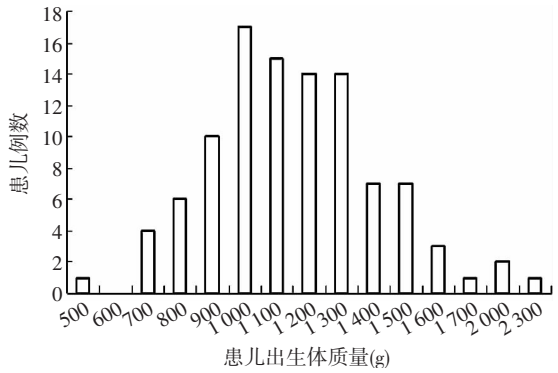


图2 阈值期和高危阈值前ROP患儿的出生体质量分布

表1 2011－2012年各期ROP病变患儿例数比较

年份	1期	2期	3期	4期
2011	1	11	36	0
2012	2	12	42	2

2.4 病变部位

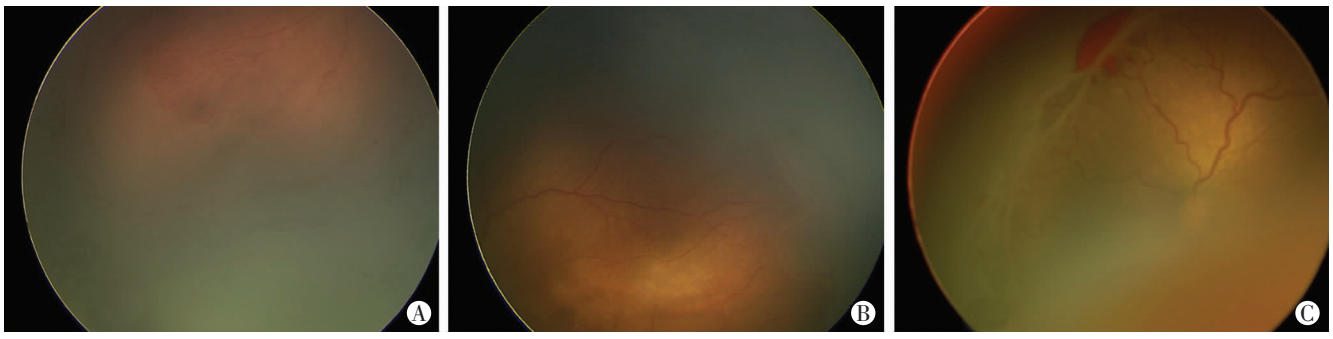
36例（33.96%）为Ⅰ区病变，70例（66.04%）为Ⅱ区病变。Ⅰ区病变患儿的出生胎龄为（28.94±1.57）周，出生体质量（1 224.31±196.04）g，与Ⅱ区病变患儿[（28.51±2.03）周，（1 168.54±321.32）g]无显著性差异（$P>0.05$），而治疗时矫正胎龄Ⅰ区病变为（35.09±1.28）周，与Ⅱ区病变（38.43±6.32）周有显著性差异（$P=0.000$）。见表2。

表2 ROP病变部位与出生体质量以及出生胎龄的关系

病变部位	出生胎龄（周）	治疗时矫正胎龄（周）	出生体质量（g）
Ⅰ区	28.94±1.57	35.09±1.28	1 224.31±196.04
Ⅱ区	28.51±2.03	38.43±6.32	1 168.54±321.32
t	1.197	−4.160	0.947
P	0.235	0.000	0.346
95%可信区间	−0.283 87～1.143 34	−4.941 63～−1.742 23	−61.071 66～172.605 85

3 讨论

ROP是一种致盲性眼病，1998－2001年根据我国盲童学校的统计，ROP占儿童失明原因的2%～3%[7]。近年来早产儿的出生率不断上升，国外早产儿发生率在4%～9%之间[8]，流行病学资料显示：我国城市早产儿的发生率约为7.76%[9]，与发达国家报道的资料相近。由于围产医学与新生儿医学的进展，尤其是危重新生儿救治水平的提高，早产儿，尤其极低出生体质量儿的存活率明显提高，出生体质量<1 000 g，1 000～1 500 g的早产儿存活率达分别为34.6%和55.0%[9]。而据报道美国出生体质量介于1 000～1 250 g的婴儿其ROP发生率为47.00%；出生体质量介于750～999 g的婴儿其ROP发生率高达78.00%；出生体质量低于750 g的婴儿其ROP发生的比率高达90.00%[10]，ROP的患病率与其存活率呈正相关，重度ROP的比例也随之上升[11]，发达国家出生体质量低于1 251 g的早产儿中约有7%进展为阈值期[12]。在加拿大、美国和英国，严重ROP患儿的平均出生体质量为750 g，出生胎龄为25周[3]。我国报道2001－2005年发生重度ROP的出生胎龄为26～34周，平均29.8周，出生胎龄≤28周的为31.6%，≤30周的占68.42%，出生体质量为760～2 500 g，平均1 454 g，出生体质量<1 000 g的为6.3%，<1 500 g为61.26%[4]。而本研究需治疗的严重患儿出生胎龄24～33周，平均28.70周，≤28周的为44.34%，≤30周的为84.91%，且有2例出生胎龄24周，2例为25周。出生体质量580～2 300 g，平均1 190.00 g，出生体质量<1 000 g的为20.59%，<1 500 g为86.27%，仅3例患儿超过2 000 g。说明随着我国指南的颁布和早产儿救治水平的提高，极低出生体质量儿成活率增加，发生严重ROP患儿出生胎龄越来越小，出生体质量越来越轻，但还未达到发达国家水平。且本研究仍有3例出生体质量2 300 g的患儿发生阈值期ROP，提示我国仍有较



A：1期病变，可见血管区与无血管区交界处分界线；B：2期病变，可见血管区与无血管区交界处嵴状增生；C：3期病变，可见血管区与无血管区交界处纤维增殖伴片状出血

图3 不同病变程度患儿眼底观察

大、较成熟早产儿进展为阈值期或高危阈值前ROP的情况。因此,目前指南适合于我国国情,同时临床工作中还需根据患儿全身情况适当放宽标准,以免漏诊,减少ROP的致盲率,无疑这将增加筛查婴儿的数目,也增加了眼科医师的工作量。

本研究2期(21.70%)、3期(73.58%)病变为主,4期病变仅为1.89%,没有5期病变的患儿,比较2011年和2012年2年1、2、3期ROP患病情况并无统计学差异,因2年4期的病例仅2例,病例数太少,未对4期进行统计分析。陈宜[4]报道的严重ROP5期占44.74%,分析原因:一方面陈宜报道的病例为2001年1月至2005年5月,是在指南颁布之前的数据,当时我国还未在大范围的开展ROP的筛查,5期ROP较多,随着指南的颁布,新生儿和眼科医师对ROP逐渐重视,ROP的筛查工作逐渐普及,ROP早期发现,及时给予治疗,避免其进展至5期病变,所以5期病变发生率明显降低;另一方面根据国外报道对高危阈值前ROP给予激光光凝治疗可将不良视力由19.5%降低至14.5%,结构不良发生由15.6%降低至9.1%[6,13]。本研究一部分患儿是高危阈值前,有1、2期的病例。最后,病例构成的差别,本研究基于北京军区总医院NICU,早期开展筛查,早期发现,早期就给予治疗,没有进展至5期患儿,而北京大学人民医院眼科中心[4]是小儿眼病中心,许多未及时筛查,进展至5期的全国各地患儿都转至此治疗,5期患儿相对比例较高,造成病例构成的差别。本研究仅为一个中心的病例回顾性研究,还需多中心、大样本的流行病学调查,以进一步了解我国严重ROP的发生情况,以指导临床筛查。

相关研究发现Ⅰ区病变靠近后极部,多进展迅速,预后较差,出现不良后果的发生率Ⅰ区病变是Ⅱ区病变的3.3倍,有颞侧血管牵引者Ⅰ区病变是Ⅱ区病变的13.7倍[11,14]。本研究阈值期和高危阈值前ROP 43.10%为Ⅰ区病变,66.04%为Ⅱ区病变,对Ⅰ区病变早期治疗,有效控制病变的进展,提高了ROP的治愈率。比较Ⅰ区和Ⅱ区患儿的出生体质量和出生胎龄无显著性差异,而治疗时矫正胎龄Ⅰ区病变为35.09周,明显早于Ⅱ区病变(38.43±6.32)周。提示对需治疗的Ⅰ区病变出现较早,应高度重视,尽早筛查,缩短筛查间隔,及早治疗,减少ROP的致盲率。

随着我国指南的颁布,ROP的筛查工作逐渐普及,发生严重ROP患儿出生胎龄越来越小,出生体质量越来越轻,但仍有极个别的较大、较成熟早产儿进展为阈值期或高危阈值前ROP,不能放松对较大儿的ROP筛查。需治疗的Ⅰ区病变出现较早,应尽早开展筛查,缩短筛查间隔,早期发现,早期治疗。

参考文献:

[1] Tasman W, Patz A, McNamara J A, *et al*. Retinopathy of prematurity: the life of a lifetime disease[J]. Am J Ophthalmol, 2006, 141(1): 167-174.

[2] 黎晓新. 我国早产儿视网膜病变特点和筛查指南[J]. 中华眼底病杂志, 2004, 20(6): 384-386.

[3] Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, *et al*. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs[J]. Pediatrics, 2005, 115(5): e518-e525.

[4] 陈宜, 黎晓新. 严重早产儿视网膜病变的临床特征分析[J]. 中华眼科杂志, 2006, 42(9): 838-840.

[5] 中华医学会. 早产儿治疗用氧和视网膜病变防治指南[J]. 中华眼科杂志, 2005, 41(4): 375-376.

[6] 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[J]. Arch Ophthalmol, 2003, 121(12): 1684-1694.

[7] 石玉, 许作敏. 华东地区七所盲校儿童致盲原因调查[J]. 中华眼科杂志, 2002, 38(12): 747-749.

[8] Mazor M, Chaim W, Maymon E, *et al*. The role of antibiotic therapy in the prevention of prematurity[J]. Clin Perinatol, 1998, 25(3): 659-685, x.

[9] 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[J]. 中国当代儿科杂志, 2005, 7(1): 25-28.

[10] Rekhat S, Battu R R. Retinopathy of prematurity: incidence and risk factors[J]. Indian Pediatr, 1996, 33(12): 999-1003.

[11] Gotz-Wieckowska A, Kociecki J, Burchardt-Kroll E, *et al*. The results of diode treatment of active phase of retinopathy of prematurity[J]. Klin Oczna, 2003, 105(6): 395-397.

[12] Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results[J]. Arch Ophthalmol, 1988, 106(4): 471-479.

[13] Good W V, Hardy R A, Dobson V, *et al*. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study[J]. Pediatrics, 2005, 116(1): 15-23.

[14] Foroozan R, Connolly B P, Tasman W S. Outcomes after laser therapy for threshold retinopathy of prematurity[J]. Ophthalmology, 2001, 108(9): 1644-1646.

(**收稿**:2014-11-23;**修回**:2015-01-22)

(编辑 张 维)