

· 综述 ·

早产儿视网膜病

农绍汉 余宇晖 综述 谢衍铭 审校

(广东省人民医院新生儿科, 广东 广州 510080)

[中图分类号] R774.1 [文献标识码] A [文章编号] 1008-883(2002)02-0155-03

早产儿视网膜病(retinopathy of prematurity, ROP)旧称晶体后纤维增生症,是早产儿尤其是低出生体重儿发生的一种视网膜异常血管化的双侧性眼疾,包括视网膜和玻璃体的异常血管化、细胞成熟与分化异常等,为视力损害的重要原因之一。自1942年首次报道以来,大量的研究结果表明ROP与氧疗有关,但过分限制供氧(吸入氧浓度 $< 40\%$)可增加患儿死亡率及神经系统后遗症发生率。目前认为对早产儿应强调适度供氧。

1 发病机制

第16周胎儿视网膜血管开始生长,至孕28~40周眼球发育最活跃。血管生长始于视盘,向前部发展,孕32周时鼻侧视网膜、足月时颞侧视网膜血管化,并最终完成血管化。故对正常早产儿,其周边视网膜尚未完全血管化,有一个灰白色表面,似为一条血管前体不能逾越的分界线,阻止血管正常生长。ROP的易感性即与出生时视网膜无血管区的范围大小呈正相关。

视网膜前部缺氧时可发出化学信号,促进新血管生长,在其表面分界线处形成动静脉分流,并增大、变厚与突出。异常的嵴状组织即发生于已血管化的视网膜中心与未血管化的视网膜周边之连接处。伴纤维增生时产生结缔组织,形成环状,附着于视网膜和玻璃体,在眼球内扩展 360° ,收缩时即牵拉视网膜,导致牵拉性剥离,严重者视网膜完全剥离和致盲。氧疗可促进这些未成熟血管向心性异常生长,引起视网膜剥离^[1]。

2 临床表现

2.1 发病因素

视网膜不成熟程度与动脉血氧水平是决定ROP发病与严重程度的两大因素^[2]。

2.2.1 出生体重与胎龄 发病率与出生体重(BW)及胎龄(GA)成反比^[3]。存活早产儿ROP发病率与BW的关系见表1。对超早产儿(GA < 28 周)其发病率达61%,其中重度ROP(3级或以上)占21%,极早产儿(GA < 32 周)为33%,其中重度占5%~9%。如已发生ROP,则约17%进展到3级ROP,但几乎所有重度ROP患儿的BW均低于1000g,这与早产儿视网膜血管系统极其不成熟、容易受损有关,也与其它早产相关因素及治疗等相关。

表1 存活早产儿ROP发病率与BW的关系

BW	ROP发生率(%)
500 g ~	81
750 g ~	53
1 000 g ~	35
1 250 g ~	14
$> 1 500$ g	< 10

2.2.2 氧疗^[4] 低氧血症和高氧血症均可诱发相似的视网膜血管增生性改变。动脉血氧分压(PaO_2)波动越大(尤其是生后第1周内),ROP发生率越高,程度越重。动物实验表明,高氧血症时神经胶质细胞的血管内皮生长因子(VEGF)产生减少,细胞凋亡,毛细血管减少,视网膜缺血缺氧;后者反过来又

[收稿日期] 2001-05-31; [修回日期] 2001-12-31
[作者简介] 农绍汉(1966-),男,硕士,副主任医师。

可促进 VEGF 产生,引发血管增生性改变。由此推测,在视网膜血管增生期对早产儿供氧,有可能减少 VEGF 产生,控制血管增生;将来亦可考虑通过抑制 VEGF 的受体或阻断其细胞内信号的传导来减少 VEGF 产生,限制新的视网膜血管化。值得注意的是,氧疗时氧自由基产生增多,视网膜损害亦可加重。

临床上应尽量避免反复的高氧血症或持续的低氧血症。过多的尤其是持续的氧疗增加 ROP 可能性,但临床研究尚未能确定 PaO_2 的安全上限或持续氧疗的安全时间。为此,美国儿科学会建议把 PaO_2 控制在 6.7~10.7 kPa 范围内。鉴于经皮血氧饱和度 (SpO_2) 为 95%~96% 时, PaO_2 界于 8~10 kPa,故对早产儿, SpO_2 最好维持在 90%~91%,报警上限设为 95%~96%。然而 SpO_2 并不能准确反映 PaO_2 ,尚不能代替其它的动脉血氧监测方法。

2.2.3 肺表面活性物质应用 随着早产儿存活率的提高,ROP 发生率相应增加。理论上,应用肺表面活性物质(PS)可改善早产儿肺功能,缩短氧疗时间,从而 ROP 发病的可能性降低。临床回顾性研究亦表明 ROP 发生率有所降低。但动物实验结果显示,应用 PS 后, PaO_2 波动加大,ROP 加重,值得注意^[5]。

2.2.4 维生素 E 作用 早产儿相对缺乏维生素 E (VitE)。动物实验表明, VitE 可保护视网膜梭状细胞,拮抗氧自由基损害,减轻由氧疗诱发的视网膜病。大剂量 VitE 在一定程度上确可减轻 ROP,但其副作用如败血症、坏死性小肠结肠炎、颅内出血和视网膜出血等可能会更突出,故不应常规的应用 VitE 来防治 ROP。

2.2.5 其它因素 ROP 与遗传因素有一定关系,白种人发病率远高于黑人,程度亦更重^[6]。换血,消炎痛的应用,复发性呼吸暂停或心率缓慢,宫内慢性缺氧,高碳酸血症,呼吸窘迫综合征^[5],机械通气,抽搐,颅内出血,贫血,血液粘稠,体温变化,强光,以及利用体外受精技术受孕等均可能与 ROP 有一定的关系。

2.2 临床特征

ROP 多见于曾接受氧疗的早产儿,常双侧发病,男女相等,为儿童视力损害的常见原因之一。84% 的视力损害儿童和 90% 的极低出生体重儿 (VLBW) 其视力损害为早产或围产期损伤所致,出生体重较大者多与产前损伤有关。63.5% VLBW 患儿可出现视力功能降低,若婴儿早期即出现严重视力障碍,可能伴有颅脑损伤。ROP 视网膜电流图正常,但视觉诱发反应缺乏或异常,头颅 CT 或 MRI 检查可见视皮质损害或视辐射线改变。

3 诊断

如发现早产儿周边视网膜的血管化区与非血管化区交界处出现特殊的形态学改变,即可确诊为急性 ROP。对 $\text{BW} > 1500 \text{ g}$ 的新生儿,若治疗恰当,很少会发生严重 ROP,但若发生,则需考虑可能存在家族性渗出性视网膜病、Norrie's 病等。

3.1 筛查^[7]

筛查对象包括 $\text{GA} < 32$ 周或 $\text{BW} < 1500 \text{ g}$ 的所有新生儿。如 $\text{GA} < 35$ 周和/或 $\text{BW} < 1800 \text{ g}$,并在生后曾接受过氧疗,亦应进行筛查。筛查一般从生后第 4~6 周开始。急性期至少每 1~2 周检查 1 次,直至视网膜边缘已正常血管化,或 ROP 开始消退,或已进展到 3 级 ROP。转院或出院者仍需继续并完成 ROP 筛查。无论是否患 ROP,所有早产儿均应在儿童期内监测视力功能。ROP 有瘢痕残留者最少每年随访一次,直至终身。对 ROP 高危人群,可辅以立体检测和对比物敏感性检查。

3.2 记录方法

选用国际分类法 (CCRP 1987 与 RCO/BAPM 1995) 记录,内容包括严重程度(分级)、病灶部位(分区)、范围(按时钟点位置描述)、附加病变和其他临床表现以及 ROP 退化性改变等 5 个方面。

ROP 一般采用 5 级分类法分级,即 1 级:血管分界线;2 级:嵴状改变;3 级:嵴状改变伴有血管纤维化的增生性改变;4 级:视网膜次全剥离,即凹面外剥离,伴或不伴凹面剥离;5 级:视网膜全部剥离。

视网膜以视盘为中心分为 3 区。1 区为后周视网膜,3 区即周边视网膜,2 区则位于 1 区与 3 区之间。

依严重程度排列,附加病变常见后周视网膜血管扩张与扭曲;虹膜血管充血;瞳孔僵硬;玻璃体浑浊。

ROP 退化性改变包括外周性与后周改变两部分。外周性改变可见:①血管改变,如视网膜外周静脉未能血管化,非分叉视网膜分枝静脉异常,出现连结周围血管的血管连拱和毛细血管扩张;②视网膜改变,如颜色改变,玻璃体视网膜界面改变,视网膜变薄,周围视网膜出现皱折,玻璃体膜状改变(伴或不伴视网膜剥离),格子样退行性改变,视网膜断裂和牵引性或破裂源性视网膜剥离。后周改变有:①血管改变,如血管扭曲,颞部连拱血管变直和主要颞部连拱血管植入角度变小;②视网膜改变,如颜色改变,黄斑扭曲与异位,玻璃体视网膜界面改变,玻璃体膜状改变,覆盖视盘的视网膜出现牵拉状改变以及牵引性或破裂源性视网膜剥离。

4 预防

预防早产是预防 ROP 的最好方法。对早产儿一般认为以氧疗能避免低氧血症即可,尽量用较低的氧浓度,控制 PaO₂ 在 6.7~10.7 kPa, SpO₂ 在 90%~96% 之间。缓慢撤氧^[4]及预防性应用 D-青霉胺(DPA)^[8],可能减少 ROP。戴上眼镜避光不能减少 ROP,但仍主张尽量避免强光。有认为 VitE 对 ROP 和支气管肺发育不良亦有一定的保护作用。

5 治疗

ROP 治疗的目的在于切除无血管的周边视网膜,减少 VEGF,促进新血管退化,防止结缔组织形成与视网膜分离。对 1 级或 2 级 ROP,仅常规随访即可,不需特殊治疗。若已进展到 3 级 ROP,尤其是当病变波及 1 区或 2 区时应积极治疗。监测到 3 级 ROP 后最好在确诊 2~3 d 内开始治疗。后极视网膜血管充血是 ROP 活动的标志,出现时更应尽早治疗^[9]。

5.1 视网膜切除^[10,11]

方法包括激光治疗、冰冻固定术、巩膜弯曲术和玻璃体切除术等。常采用激光治疗,用二极管或氩激光均可,对局限于 1 区的 ROP 治疗较有效。对严重病例(3 级或 4 级 ROP)切除周边的无血管视网膜后,视网膜皱折或剥离约减少 49%,视力障碍减少 22%,但如已发生玻璃体浑浊或虹膜改变则效果较差。对在婴儿期视网膜即已剥离者可考虑手术弯曲巩膜或切除玻璃体与晶体,但仅为晚期补救方法,效果不佳。视网膜完全剥离者应监测继发性青光眼和眼球发育不良,并应适当干预。

5.2 药物治疗

铜整合剂 DPA^[8]对早产儿存活率无影响,但可减少存活者的急性 ROP。VitE 与激素治疗^[12]效果不确切。

6 预后

ROP 预后与其严重程度有关,仅为 1 级或 2 级时全部急性病例均可自行消退,不会遗留瘢痕与视力障碍。达 3 级但局限于 3 区时预后亦良好,但若已为 3 级治疗阈 ROP,未治疗者 50% 发生视网膜完全剥离或严重瘢痕,及时治疗者仅 25% 发生,而给予最佳治疗者亦约有 20% 发生。小部分患儿可发生退行性变,多为异常新血管吻合移向视网膜周边,

代之以正常血管^[13,14,15]。ROP 痊愈后,患儿发生近视、斜视和弱视的可能性仍较正常儿为高。约 4% BW < 1 000 g 的存活儿发生视网膜剥离或在生后 2~12 月内致盲,约 6% 早产儿,2% 足月儿,24% ROP 患儿,70%~80% 达治疗阈的 ROP 患儿发生近视。

【参考文献】

- [1] Ticho BH, Dreger V. Retinopathy of prematurity [J]. *Insight*, 1997, 2(2): 57-61.
- [2] Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity: a multivariate statistical analysis [J]. *Ophthalmologica*, 2000, 214(2): 131-135.
- [3] Hussain N, Clive J, Bhandari V. Current incidence of retinopathy of prematurity, 1989-1997 [J]. *Pediatrics*, 1999, 104(3): e26.
- [4] Askie LM, Henderson-Smart DJ. Gradual versus abrupt discontinuation of oxygen in preterm or low birth weight infants [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001, (4): CD001075.
- [5] Termote J, Schalij-Delfos NE, Brouwers HA, et al. New developments in neonatology: less severe retinopathy of prematurity [J]? *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2000, 37(3): 142-148.
- [6] Saunders RA, Donahue ML, Christmann LM, et al. Racial variation in retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group [J]. *Arch Ophthalmol*, 1997, 115(5): 604-608.
- [7] Chen HJ, Teng RJ, Tsou Yau KI, et al. Optimal timing of retina examinations for premature infants [J]. *J Formos Med Assoc*, 1998, 97(8): 552-556.
- [8] Phelps DL, Lakatos L, Watts JL. D-Penicillamine for preventing retinopathy of prematurity in preterm infants [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001, (1): CD001073.
- [9] Deshpande DA, Chaturvedi M, Gopal L, et al. Treatment of threshold retinopathy of prematurity [J]. *Indian J Ophthalmol*, 1998, 46(1): 15-19.
- [10] Axer-Siegel R, Snir M, Cotlear D, et al. Diode laser treatment of posterior retinopathy of prematurity [J]. *Br J Ophthalmol*, 2000, 84(12): 1383-1386.
- [11] Andersen CC, Phelps DL. Peripheral retinal ablation for threshold retinopathy of prematurity in preterm infants [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000, (2): CD001693.
- [12] Termote J, Schalij-Delfos NE, Donders AR, et al. Do postnatal glucocorticoids and retinopathy of prematurity relate [J]? *Am J Perinatol*, 2000, 17(6): 291-298.
- [13] Kent D, Pennie F, Laws D, et al. The influence of retinopathy of prematurity on ocular growth [J]. *Eye*, 2000, 14(Pt 1): 23-29.
- [14] Choi MY, Park IK, Yu YS. Long term refractive outcome in eyes of preterm infants with and without retinopathy of prematurity: comparison of keratometric value, axial length, anterior chamber depth, and lens thickness [J]. *Br J Ophthalmol*, 2000, 84(2): 138-143.
- [15] Holmstrom G, el Azazi M, Kugelberg U. Ophthalmological follow up of preterm infants: a population based, prospective study of visual acuity and strabismus [J]. *Br J Ophthalmol*, 1999, 83(2): 143-150.

(本文编辑 刘丽旭)