

象限分类法在 1 型阈值前期和阈值期早产儿视网膜病变中的应用

刘秋平¹, 彭琴¹, 覃亚周², 邹琼¹, 李晶明¹

引用: 刘秋平, 彭琴, 覃亚周, 等. 象限分类法在 1 型阈值前期和阈值期早产儿视网膜病变中的应用. 国际眼科杂志 2020; 20(10): 1802-1805

基金项目: 国家自然科学基金(No.81960177); 江西省自然科学基金(No.20192BAB205049)

作者单位:¹(330006) 中国江西省南昌市, 南昌大学附属眼科医院; ²(710061) 中国陕西省西安市, 西安交通大学第一附属医院眼科

作者简介: 刘秋平, 男, 博士, 硕士研究生导师, 主治医师, 研究方向: 早产儿视网膜病变。

通讯作者: 李晶明, 女, 博士, 硕士研究生导师, 副研究员, 研究方向: 眼底病. jingming_li@126.com

收稿日期: 2020-03-11 修回日期: 2020-08-27

摘要

目的: 探讨象限分类法在 1 型阈值前期、阈值期早产儿视网膜病变中的应用。

方法: 收集 2017-04/2018-01 来南昌大学附属眼科医院治疗的 1 型阈值前期、阈值期早产儿视网膜病变患儿 32 例进行回顾性病例分析。以象限法将这些早产儿视网膜病变病例中的主要病变位置及范围分为三类: 仅分布在一个象限(鼻上、鼻下、颞上、颞下)记录为“1 个象限”; 分布在两个象限者(颞上+颞下、鼻上+鼻下、鼻上+颞上、鼻下+颞下、鼻上+颞下、鼻下+颞上)记录为“2 个象限”, 分布超过两个象限者记录为“>2 个象限”。通过象限法来观察这些病例的临床特点以及玻璃体腔注射雷珠单抗治疗后的治愈及复发情况。

结果: 纳入研究的 32 例 62 眼早产儿视网膜病变患儿中, 仅分布在 1 个象限的有 2 眼(3%), 单次玻璃体腔注药治愈构成比 100%; 分布在 2 个象限的共 25 眼(40%), 单次玻璃体腔注药治愈构成比 100%; 分布>2 个象限的共 35 眼(56%), 单次玻璃体腔注药治愈构成比 74%, 复发构成比 26%。

结论: 1 型阈值前期、阈值期早产儿视网膜病变的主要病变部位大多数分布在颞侧上下象限, 而且分布的象限数越多, 病情越严重, 玻璃体腔注射雷珠单抗治疗的复发可能性越高。

关键词: 象限分类法; 早产儿视网膜病变; 雷珠单抗; 治愈构成比; 复发构成比

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.10.29

Application of quadrant classification in infants with threshold and type 1 prethreshold stage retinopathy of premature

Qiu-Ping Liu¹, Qin Peng¹, Ya-Zhou Qin², Qiong Zou¹, Jing-Ming Li¹

Foundation items: National Natural Sciences Foundation of China (No. 81960177); Research Grant from Jiangxi Science and Technology Department (No.20192BAB205049)

¹Affiliated Eye Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China; ²First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shangxi Province, China

Correspondence to: Jing - Ming Li. Affiliated Eye Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. jingming_li@126.com

Received:2020-03-11 Accepted:2020-08-27

Abstract

• **AIM:** To explore the possible application of quadrant classification in retinopathy of premature infants at threshold and type 1 pre-threshold stage.

• **METHODS:** Thirty-two preterm infants with retinopathy at the threshold and type 1 threshold preterm stage in the Affiliated Eye Hospital of Nanchang University from April 2017 to January 2018 were recruited for retrospective case analysis. The main location and stage of the retinopathy in these premature infants were divided into three categories by the quadrant method: only one quadrant (above the nose, subnasal, supratemporal, and subtemporal) recorded as “1 quadrant”; distributed in two quadrants (supertemporal+infratemporal, supra-nasal+sub-nasal, supra-nasal+super-temporal, sub-nasal+sub-temporal, supra-nasal+sub-temporal, sub-nasal+super-temporal) were recorded as “2 quadrants”; distributed more than two quadrants recorded as “>2 quadrants”. The clinic characteristics of all cases and the responses to intravitreal injection of ranibizumab were observed according to the quadrant method.

• **RESULTS:** Totally 32 cases with 62 eyes of premature infants recruited in the study. Only 2 eyes were in 1 quadrant before surgery, and the efficiency of a single injection was 100%. A total of 25 eyes were distributed in 2 quadrants, and with a single injection, the effective rate was 100%. 35 eyes with a distribution “2 quadrants” had a

single injection rate of only 74% and a recurrence rate of 26%.

• **CONCLUSION:** The main lesions in most cases are distributed in “2 quadrants” (supertemporal + subtemporal). The more of quadrants accumulated for the major lesions and the more severe of the condition; the higher recurrence rate after intravitreal anti-VEGF therapy.

• **KEYWORDS:** quadrant classification; retinopathy of prematurity; ranibizumab; cure rate; relapse rate

Citation: Liu QP, Peng Q, Qin YZ, et al. Application of quadrant classification in infants with threshold and type 1 prethreshold stage retinopathy of prematurity. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020; 20 (10): 1802-1805

0 引言

早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP) 是发生在低出生体重早产儿视网膜发育阶段的血管性病变,它是一种严重的儿童致盲性疾病。目前关于 ROP 的定义和分类国际上比较公认的为 2005 年 ROP 国际分类 (修正版)^[1],而我国目前关于 ROP 的筛查主要参考中国早产儿视网膜病变筛查指南 (2014)^[2]。从以上两篇文献的 ROP 定义中,我们可以很明显的看到几个关键因素:分区、分期和附加病变 (plus disease, +),其中视网膜病变分区都是以视乳头为中心,Ⅰ区视乳头中央到黄斑中心凹距离 2 倍为半径画圆,Ⅱ区是以视乳头到鼻侧锯齿缘为半径画圆,然后除去Ⅰ区区域,Ⅲ区为除去Ⅰ、Ⅱ区的区域;附加病变是指至少 2 个象限出现视网膜血管扩张、迂曲,严重的附加病变还包括虹膜血管充血或扩张;分期病变的位置和范围从阈值病变的定义 (Ⅰ区或Ⅱ区的 3 期+,相邻病变连续至少 5 个钟点,或累积达 8 个钟点) 可见为时钟钟位法。3 个关键因素中位置和范围使用了 3 个不同的表示方法,其中分区和附加病变的表达比较明确,而分期病变的位置及范围采用的是时钟钟位法。临床工作中我们发现很多 ROP 中的阈值病变和 1 型阈值前病变具有象限发病的特点,但是时钟钟位法由于无法区分左右眼,故不能体现出病变的象限发病特征,因此无法全面地表现阈值病变和 1 型阈值前 ROP 病变的位置和范围的临床特点,尤其是 1 型阈值前病变。而如果能找到一种可以体现 ROP 象限发病的特征方法,对 ROP 的筛查及临床诊治工作将有一定的帮助。

目前早产儿视网膜病变的筛查在国内大中型城市已经开展了 10 余年,根据我国早产儿视网膜病变筛查指南建议确诊 ROP 阈值病变或 1 型阈值前病变后,应尽可能在 72h 内接受治疗。视网膜激光光凝是 ROP 治疗的经典方法^[3],但由于视网膜激光光凝带来的结构破坏及因此而导致的周边视野终身丧失,近年来临床上常常会优先使用玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物治疗,并且大量的研究报道玻璃体腔注射抗 VEGF 治疗早产儿视网膜病变普遍有效^[4-6]。因此本研究尝试根据视网膜血管的分布特点设计一种象限分类方法,用来分析 1 型阈值前期、阈值期早产儿视网膜病变中主要病变位置和范围的特点,以及从象限分类法

来观察玻璃体腔内注射雷珠单抗治疗这些病例后的治愈及复发情况。

1 对象和方法

1.1 对象 收集 2017-04/2018-01 来南昌大学附属眼科医院治疗的 1 型阈值前期、阈值期早产儿视网膜病变患儿 32 例 62 眼。所有患儿均采用复方托吡卡胺滴眼液充分散瞳,丙美卡因滴眼液表面麻醉后,使用 RETcam III 广角视网膜照相系统进行检查并拍摄记录病变情况,确定本研究纳入标准:阈值病变为Ⅰ区或Ⅱ区的 3 期+,相邻病变连续至少 5 个钟点,或累积达 8 个钟点;1 型阈值前病变为未达阈值病变的明显 ROP 病变,包括Ⅰ区伴附加病变的任意期病变、Ⅰ区不伴附加病变的 3 期病变以及Ⅱ区的 2 期+或 3 期+病变。

1.2 方法

1.2.1 象限分类法 结合视网膜血管形态的分布和发育规律,我们对 1 型阈值前期、阈值期早产儿视网膜病变中主要病变 (如果病变中含有 1、2、3 期病变,以较高级病变为主) 的分布采取象限分类法进行描述。仅分布在一个象限 (鼻上、鼻下、颞上、颞下) 的,记录为“1 个象限”,分布在两个象限者 (颞上+颞下、鼻上+鼻下、鼻上+颞上、鼻下+颞下、鼻上+颞下、鼻下+颞上) 记录为“2 个象限”,超过两个象限者记录为“>2 个象限”。

1.2.2 治疗方法 所有患者经南昌大学附属眼科医院伦理委员会批准,患儿监护人签署知情同意后,于确诊 72h 内在手术室行玻璃体腔注射雷珠单抗治疗。患儿术前禁饮禁食 2h,复方托吡卡胺滴眼液 3 次 (10min/次) 充分散瞳下,丙美卡因滴眼液表面麻醉 3 次 (5min/次) 后,5% 聚维酮碘溶液消毒术眼,儿童专用开睑器开睑,眼科显微镊固定眼球,30G 注射针头自术眼颞侧角膜缘后 1.0mm 平行于视轴进针^[7],注入雷珠单抗 0.25mg^[4],术后妥布霉素地塞米松眼膏包眼,术后 3d 常规抗生素滴眼。

1.2.3 观察项目及疗效判断 标准术后 3d 检查患眼前房及屈光介质,双目间接眼底镜检查眼底情况。术后 1、2wk,1、2、3、6、9、12mo 使用 RETcam III 检查患眼的眼底情况,随访至 12mo,观察和记录病变消退及视网膜血管发育情况。如遇复发情况,观察项目重新开始。

疗效判断标准:附加病变及嵴完全消退,无新生血管和新的嵴形成,且病情稳定为治愈;再次出现新生血管或嵴或纤维膜持续增生牵拉视网膜,甚至发展为 ROP 4、5 期则为病情复发。

2 结果

2.1 一般结果 本研究共纳入 32 例 62 眼,其中男 19 例,女 13 例,平均出生体重 1215.63±244.51g,平均出生胎龄 28.69±1.79 周,平均初次治疗时矫正胎龄 36.53±2.56 周。其中阈值期 ROP 38 眼,1 型阈值前 ROP 24 眼。主要病变位于Ⅱ区 60 眼,位于Ⅰ区 2 眼。

2.2 象限分类法结果 术前视网膜主要病变象限分类法分布情况如表 1 所示:分布 1 个象限的有 2 眼 (3%),其中 1 眼分布在颞下象限,1 眼分布在颞上象限;分布 2 个象限的有 25 眼 (40%),均为颞上+颞下象限;超过两个象限者有 35 眼 (56%),28 眼分布在 4 个象限,7 眼分布在 3 个象限,其中 3 眼分布在颞上+颞下+鼻上象限,4 眼分布在颞上+颞下+鼻下象限。其中分布 1 个象限的 2 眼,均为 1 型

表1 术前视网膜主要病变象限分类法分布情况

| 类型 | 1个象限 | | 2个象限 | >2个象限 | | |
|-------------|------|----|-------|----------|----------|------|
| | 颞上 | 颞下 | 颞上+颞下 | 颞上+颞下+鼻上 | 颞上+颞下+鼻下 | 4个象限 |
| 1型阈值前ROP(眼) | 1 | 1 | 12 | 1 | 2 | 7 |
| 阈值期ROP(眼) | 0 | 0 | 13 | 2 | 2 | 21 |
| 合计(眼) | 2 | | 25 | 35 | | |
| 构成比(%) | 3 | | 40 | 56 | | |

表2 象限法早产儿视网膜病变治疗效果

| 疗效 | 1个象限 | 2个象限 | >2个象限 |
|----------|------|------|-------|
| 治愈(眼) | 2 | 25 | 26 |
| 复发(眼) | 0 | 0 | 9 |
| 治愈构成比(%) | 100 | 100 | 74 |
| 复发构成比(%) | 0 | 0 | 26 |

阈值前ROP;分布在颞上+颞下象限的25眼,其中12眼为1型阈值前ROP,13眼为阈值期ROP;>2个象限共35眼,其中分布在3个象限的7眼中,3眼为1型阈值前ROP,4眼为阈值期ROP,分布在4个象限的28眼中7眼为1型阈值前ROP,21眼为阈值期ROP。

2.3 疗效 患儿32例62眼均行玻璃体腔注射雷珠单抗治疗。其中一次玻璃体腔注药治愈者53眼,9眼首次玻璃体腔注药治疗后随访中出现视网膜嵴加重病情复发,接受了二次治疗,7眼再次行玻璃体腔注药治疗,另外2眼行视网膜激光光凝后均恢复达到治愈效果(表2)。

3 讨论

早产儿视网膜病变是一类发生在低体质量早产儿的血管增殖性疾病,尽早发现并给予及时干预处理,大部分可避免致盲。我国早产儿视网膜病变筛查指南建议:对于出生体质量<2000g,或出生孕周<32周的早产儿或低体质量儿,进行眼底病变筛查,随诊直至周边视网膜血管化。目前随着医疗技术水平的发展,越来越多的更小出生孕周早产儿得以存活,因此对ROP的筛查工作要求越来越高,众所周知,在准确率大体一致的情况下筛查时间越短,对早产儿的影响越小。许多研究发现术前筛查次数及多次重复开睑器刺激及散瞳可能使患儿反复受到刺激,降低患儿免疫力并增加患儿对视网膜激光光凝术刺激的敏感性,继而增加术后不良反应几率^[8-9]。目前国际及我国ROP指南中关于ROP分期病变的位置和范围都采用时钟钟位法来描述,筛查时需要按钟位来进行所需时间较长。临床工作中发现大量的ROP患儿存在象限发病的特点,而如果采用象限法筛查可以明显缩短筛查时间,提高效率,减轻对早产儿的影响。本研究首次尝试使用象限分类法对1型阈值前期及阈值期ROP患儿进行分类分析,发现研究中大部分病例的主要病变分布在颞侧上下象限,而且主要病变累积的象限数越多,病情越严重,玻璃体腔注射雷珠单抗治疗的复发性也越高。

视网膜的血管发育自视盘开始,血管从视盘发出后负责中央血管弓等主要浅丛血管形成,然后在已存在的血管上发芽形成新的血管^[10]。从视网膜的血管发育特点不难看出也是以四个象限为主,而且临床上很多眼底病的发病也具有象限性特点:如视网膜分支静脉阻塞、孔源性视网膜脱离,均以颞侧象限为主^[11-14]。我们的研究也同样发

现1型阈值前期及阈值期ROP的主要病变分布具有象限分布的特点:单个象限的发病较少(3%),2个象限(颞上+颞下)占40%,2个象限以上占56%,虽然我们的病例中2个象限以上者占比最高,但是不难发现>2个象限者也都包括颞上+颞下象限,因此大部分病例的主要病变分布在颞侧上下象限,根据这些特点我们在进行ROP筛查时可以首先检查颞上和颞下这两个象限,这样可以同时提高效率及准确度。此外,从象限分类法中不难发现1型阈值前期及阈值期ROP的主要病变很可能从颞侧开始,逐渐进展到4个象限。

近年来大量研究发现VEGF在ROP的发病过程中起着重要的作用^[15],使得玻璃体腔注射抗VEGF越来越成为ROP治疗的主要方式,而抗VEGF药物的选择很多,目前具有明确的适应证的为雷珠单抗眼内注射液。本研究同样选择雷珠单抗作为玻璃体腔注射药物,我们发现1个象限和2个象限的治愈构成比均为100%,而>2个象限的治愈构成比为74%、复发构成比为26%,从这些结果我们发现ROP的主要病变分布的象限越多,范围越广,病情越严重。而从我国ROP筛查指南中也不难发现,主要病变累及的时钟钟位数越多,病情越严重,因此象限分类法与时钟钟位法在这点上具有一致性。

然而在本次研究中也存在很多不足,比如急进型后极部ROP(aggressive posterior ROP, AP-ROP),这种特殊的类型就无法使用象限法来描述以及本次研究纳入的样本量偏少等,此外我们使用象限法无法精确定位病变范围,这一点不及时钟钟位法。我们的研究主要基于临床中发现的ROP象限发病的特点而开展,对于ROP的临床筛查和治疗提供一定的帮助,至于是否具有广泛性的特点以及为什么会出现象限性发病,还有待进一步更大的样本量和更深入的研究。

参考文献

- 1 International Committee For The Classification of Retinopathy of prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123(7):991-999
- 2 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
- 3 Kennedy KA, Mintz-Hittner HA. Medical and developmental outcomes of bevacizumab versus laser for retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2018;22(1):61-65
- 4 Huang Q, Zhang Q, Fei P, et al. Ranibizumab Injection as Primary Treatment in Patients with Retinopathy of Prematurity: Anatomic Outcomes and Influencing Factors. *Ophthalmology* 2017; 124(8): 1156-1164
- 5 Gilsal E, Sukgen EA. Cardiovascular assessment after treatment for retinopathy of prematurity: a comparative study between anti-VEGF agent (aflibercept) and laser. *Cardiovasc J Afr* 2020;31:1-7
- 6 Stahl A, Lepore D, Fielder A, et al. Ranibizumab versus laser therapy

for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394(10208):1551-1559

7 Kang HG, Choi EY, Byeon SH, *et al.* Anti-vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Retinopathy of Prematurity: Efficacy, Safety, and Anatomical Outcomes. *Korean J Ophthalmol* 2018;32(6):451-458

8 聂川, 罗先琼, 王俊平, 等. 早产儿视网膜病变激光光凝术后不良反应发生情况及其影响因素. *吉林大学学报(医学版)* 2013;39(4):824-827

9 Axer-Siegel R, Maharshak I, Snir M, *et al.* Diode laser treatment of retinopathy of prematurity: anatomical and refractive outcomes. *Retina* 2008;28(6):839-846

10 Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vascularization of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*

2000;41(5):1217-1228

11 Mitry D, Chalmers J, Anderson K, *et al.* Temporal trends in retinal detachment incidence in Scotland between 1987 and 2006. *Br J Ophthalmol* 2011;95(3):365-369

12 Battaglia PM, Iacono P, Di Crecchio L, *et al.* Clinical and angiographic features in nasal branch retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2004;218(3):210-213

13 Oztas Z, Akkin C, Nalcaei S, *et al.* Branch retinal vein occlusion: the importance of the topographical distribution of retinal vessels among risk factors. *Eye (Lond)* 2017;31(5):726-731

14 Pierru A, Girmens JF, Heron E, *et al.* Retinal vein occlusions. *J Fr Ophthalmol* 2017;40(8):696-705

15 李丹, 董宇. 早产儿视网膜病变发病基础及抗 VEGF 药物治疗研究进展. *眼科新进展* 2016;36(4):396-400

国际眼科理事会主席 Peter Wiedemann 教授 为本刊英文版 IJO 投稿并获得多位审稿专家高度评价

本刊总顾问/国际眼科理事会(ICO)主席 Peter Wiedemann 教授研究团队于 2019-11-08 为国际眼科杂志英文版 International Journal of Ophthalmology(IJO)提交了一篇高水平的研究论文——Different modes of foveal regeneration after closure of full-thickness macular holes by (re) vitrectomy and autologous platelet concentrate. 本文受到三位审稿专家的高度评价,一致认为这是一篇优秀的(Excellent)研究论文,具有世界领先(World-leading)水平,并具有很强的实用性。Peter Wiedemann 教授发表 SCI 论文 500 余篇,并是国际权威眼底病专著《Ryan's Retina》副主编,具有很高的学术水平。ICO 主席为 IJO 提交高水平高质量研究论文是对 IJO 的高度信任和宝贵支持,也是 IJO 国际影响力不断提升的表现。本文已发表在 IJO 2020 年第 1 期,特别向广大读者推荐,欢迎查阅、欢迎引用。

IJO 编辑部