

早产儿视网膜病变的神经视网膜发育研究

罗毅,王平

作者单位:(410007)中国湖南省长沙市,南华大学儿科学院 湖南省儿童医院眼科

作者简介:罗毅,南华大学儿科学院在读硕士研究生,住院医师,研究方向:小儿眼科学。

通讯作者:王平,博士,主任医师,湖南省儿童医院眼科副主任,研究方向:小儿眼科学。wangping22@sina.com

收稿日期:2015-03-10 修回日期:2015-09-07

Development of neural retina in retinopathy of prematurity

Yi Luo, Ping Wang

Department of Ophthalmology, Hunan Children's Hospital, Pediatric Academy of University of South China, Changsha 410007, Hunan Province, China

Correspondence to: Ping Wang. Department of Ophthalmology, Hunan Children's Hospital, Pediatric Academy of University of South China, Changsha 410007, Hunan Province, China. wangping22@sina.com

Received:2015-03-10 Accepted:2015-09-07

Abstract

• Retinopathy of prematurity (ROP) is an important cause of infant blindness and visual impairment in the world, of which main clinical characteristics are peripheral retinal vascular abnormalities, including large non-perfusion area and abnormal neovascularization. Numerous researches have demonstrated that ROP affects the differentiation and maturity of retinal photoreceptor cells, with more significantly effect on rods than cones, and later mostly caused ametropia, strabismus, amblyopia and a series of abnormal visual functions, the specific mechanism remains unclear. After treatments, even the retinal vascular proliferation lesions disappear itself, but the abnormal development of photoreceptor cells and the resulting visual dysfunction will persist. Currently the best evaluation mean of clinical assessment about retinal function is mainly visual electrophysiology, especially flash electroretinogram (f-ERG), which can reflect the whole retinal functional status before ganglion cells, has a unique significance for the evaluation of retinal photoreceptor cells function. In this review, we aims at the development of neural retina (mainly photoreceptor cells) and its related mechanisms, also the visual function

changes appeared in the late period about ROP and its mechanisms, guiding us to pursuit better methods for treatment.

• **KEYWORDS:** retinopathy of prematurity; photoreceptor cells; electroretinogram; dark adaptation threshold; retinal mechanism

Citation: Luo Y, Wang P. Development of neural retina in retinopathy of prematurity. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2015;15(10):1741-1744

摘要

早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)被视为引起视觉受损的重要疾病之一,它的主要临床特点是视网膜周边血管异常,包括大片无血管灌注区及异常新生血管形成。大量研究证明 ROP 会影响视网膜光感受器细胞的分化和成熟,且对视杆细胞影响较视锥细胞显著,后期还大多引起屈光不正、斜视、弱视等一系列的视功能异常表现,具体机制尚不明确。经治疗后即使视网膜本身血管增殖病变消失,但 ROP 光感受器细胞的异常发育及由此导致的视功能障碍会持续存在。目前临床上对视网膜功能的最佳评估手段主要是视觉电生理,尤其是闪光视网膜电流图(f-ERG)可反映神经节细胞以前整个视网膜的功能状态,对评估视网膜的感光细胞功能具有独特的意义。本文主要针对 ROP 对神经视网膜发育(主要是光感受器细胞)的影响及其相关机制、ROP 后期视功能改变及相关机制进行综述,从而指导我们寻求更佳的治疗方法。

关键词: 早产儿视网膜病变;光感受器细胞;视网膜电流图;暗适应阈值;视网膜机制

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.10.17

引用: 罗毅,王平. 早产儿视网膜病变的神经视网膜发育研究. 国际眼科杂志 2015;15(10):1741-1744

0 引言

早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)是发生于早产儿的视网膜血管异常增殖性疾病,随着我国医疗条件和水平的提高,早产儿的存活率也不断提高,因此 ROP 的发生率也日趋升高。严重的 ROP 可导致视网膜脱离,甚至永久性失明,从而影响儿童的生存质量,目前,ROP 已成为世界范围内儿童致盲的主要原因。即使未致盲,ROP 患眼也易引起视网膜光感受器细胞发育异常,后期出现斜视、弱视、屈光不正等并发症的风险性高,如不及时干预可导致各种屈光不正性视力障碍。然而其

中的具体机制尚不明确,本文主要从 ROP 的主要特点、视网膜的不良影响以及部分相关机制作一归纳总结。

1 ROP 的视网膜发育特点

1.1 ROP 对整体视网膜发育的影响

ROP 系低胎龄、低出生体重早产儿发生的最普遍的视网膜血管异常增殖性疾病,主要特点是视网膜周边部血管异常,包括周边无血管灌注区及异常新生血管形成,大量研究表明 ROP 会引起视网膜光感受器细胞的分化成熟障碍以及视神经发育及功能的异常,ROP 病变处于活跃期时,视网膜神经和血管都是未发育成熟的,二者发育规律比较复杂,在许多共同因素的支配下进行,在视网膜的发育中血管内皮生长因子和脑信号蛋白起重要作用,且血管内皮细胞和神经细胞中存在共同的受体-神经丝蛋白感受器,据研究该感受器是支持视网膜神经与血管发育之间存在不可分割联系的证据^[1]。

1.2 ROP 对光感受器细胞发育的影响

在眼球和视网膜发育过程中,视网膜光感受器细胞的成熟存在区域分布差异。解剖学研究表明,黄斑中心凹周围的视杆细胞成熟落后于周边视网膜,而视锥细胞比视杆细胞成熟得早,1 周龄大的婴儿视网膜周边的视锥细胞外节长度相当于 91% 的成人水平,而视杆细胞仅相当于 42% 成人水平^[2]。ROP 发病时段与生理性视杆细胞外节快速伸长及视紫红质含量增多的时段相符合,且视网膜的视杆细胞外节成熟最晚,而感光细胞的外段是进行光—电信号转换的关键部位,因此视网膜周边部的视杆细胞易遭受 ROP 的不良影响,当然由于早产儿本身视网膜发育落后及 ROP 影响整个神经视网膜的发育,视锥光感受器也会不同程度受侵犯^[3]。

1.3 ROP 激光手术及抗 VEGF 治疗对视网膜的影响

ROP 目前的治疗热点为激光光凝及抗 VEGF 治疗,但预后仍不理想。ROP 患儿即使得到及时的激光手术治疗,光感受器细胞的功能仍受影响,且治疗后视网膜残留的瘢痕可导致视网膜萎缩和神经胶质过多症,引起脉络膜及其血管异常,导致对周围光感受器细胞供能减退及信号传导障碍^[4],不可逆的破坏周边视野。另外 ROP 光凝的范围越大,对视网膜及晶状体和睫状肌的不良影响越显著^[5],具体机制尚不明确。

Geloneck 等^[6]指出玻璃体腔药物注射抗 VEGF 药物比激光光凝治疗具有明显的优势,可减少对视网膜正常解剖结构的破坏,而且还能减少周边视野的缺损、视网膜脱离的几率以及高度近视的发生率。但相关文献指出 ROP 贝伐单抗治疗可引发持续存在的严重血管异常结构,如血管分支畸形、毛细血管闭塞等,且脉络膜亦可出现异常,从而引起视网膜血流动力学及营养障碍^[7]。综上所述,ROP 无论经何种方式治疗均不同程度的影响视网膜的发育。

2 ROP 的特征性电生理改变

2.1 早产儿及正常足月儿视网膜电流图特征

视觉电生理尤其是闪光视网膜电流图(f-ERG)可反映神经节细胞以前整个视网膜的功能状态,对评估婴幼儿视觉发育及视网膜的感光细胞功能具有独特的意义。足月新生儿视网

膜发育已基本成熟,但 1 岁前仍处于动态发育过程,早产儿在出生后相当一段时期视网膜的发育程度是落后于足月儿的,相关 ERG 研究证明了这个观点,体现在与足月儿比较,早产儿视杆反应、最大混合反应、视锥反应中 b 波的潜伏期延长,振幅降低,其中视锥更为显著,且发现出生孕周越低,视网膜的发育程度越差^[8]。足月婴儿和成人对相同程度的刺激强度可同时产生反应,且婴儿和成人暗适应 b 波的最大振幅是相似的,但婴儿却没有明显的明适应波峰,这可能与视锥细胞反应相关的 ON-OFF 通路突触及双极细胞功能不足有关^[9]。

2.2 ROP 光感受器细胞异常的 f-ERG 改变

ROP 影响光感受器细胞的功能,从而出现相应的 ERG 改变。Fulton 等^[10]通过对 42 例 ROP 患儿及无 ROP 的早产儿行 ERG 检查比较发现,ROP 患儿的视杆细胞反应明显低下, b 波振幅显著降低,而视锥细胞反应则无明显差异,提示视锥细胞 ON-OFF 通路可能受 ROP 侵犯不明显,说明 ROP 对视网膜的视锥细胞影响相对轻微,而对视杆细胞影响更显著,这与我们对 34 例阈值和阈值前期 ROP 患儿的远期 ERG 观察研究结果及相关文献报道是一致^[8,11],共同反映了无论 ROP 治疗与否视网膜功能均会不同程度受影响,ERG 可作为评价早产儿视网膜发育及功能的检测手段。然而目前国内关于 ROP 的电生理研究仍相对甚少,我们希望进行更深入的临床研究。

2.3 ROP 暗适应阈值改变

暗适应阈值反应代表视网膜对最小光刺激的敏感性,视杆细胞的敏感性与光传导激活有关,建立在视紫红质光子吸收的分子过程基础上。相关文献报道正常婴儿在 10 周龄时旁中心凹感光阈值比周边视网膜大约高 0.5 对数单位,到 6 月龄时二者下降达成人水平,以同等照度对旁中心凹(10°)和周边(30°)视网膜刺激发现 ROP 患儿的暗适应阈值在这两个区域均明显高于健康成年人对照组,以旁中心凹更显著,且 ROP 患儿旁中心凹达到成人阈值水平的年龄(约 12 月龄)较正常婴儿显著落后,周边部位稍落后(约 2 月龄)^[12],这表明轻度 ROP 患儿暗适应阈值也会升高,即在弱光下视网膜的敏感性下降,说明即使 ROP 病变轻微也影响神经视网膜的发育,且视网膜旁中心凹视杆细胞比周边视杆细胞更易受病变影响。对这一结果的解释可能是相对于健康婴幼儿的周边视网膜来说,患儿旁中心凹处视杆细胞外段伸长延迟或排列紊乱,量子捕获减少,从而暗适应阈值升高^[13],具体机制尚不明确有待进一步研究。不同的光刺激参数会使暗适应阈值水平出现差异,我们设想何种强度及频率的刺激能使 ROP 患儿视网膜产生最佳电反应,值得进一步研究探讨,可能为寻找途径诱导出光感受器细胞的最佳功能这一治疗提供理论依据。

3 ROP 影响视网膜光感受器细胞功能的相关机制

目前已有不少文献报道 ROP 影响视网膜光感受器细胞的发育及功能,然而相关机制尚不明确,目前存在以下几种学说。

3.1 血管及供氧异常机制

ROP 造成的光感受器细胞不良影响极有可能因为它是人体内对氧需求量最高的特殊

细胞之一,而ROP患儿视网膜周边无灌注区必定得不到足够的氧气输送,新陈代谢减弱,从而导致光感受器细胞发育异常。相对于视杆细胞来说,锥细胞成熟较早且含有更多的线粒体并产生较多的ATP,还具有利用内生性糖原的能力,这使其对缺氧的耐受性提高从而产生保护作用,因此视杆细胞分化异常较明显^[14]。也有研究表明,视杆细胞敏感性下降与严重的血管异常相关,尤其后极部视杆细胞敏感性受视网膜血管的迂曲度显著影响,越早出现的视杆细胞异常就预示着视网膜血管的异常程度如迂曲越严重^[15]。此外,视网膜缺氧会增加一氧化氮和一氧化氮合酶生成,NO可触发包括VEGF在内的多种血管调节因子的表达,可能使视网膜的血管生成及分布发生变化^[16]。故多因素最终引起光感受器功能异常从而出现电生理改变。

3.2 光相关机制 有研究表明氧诱导ROP大鼠多巴胺含量是下降的,多巴胺能影响视网膜的电流信号传导,通过一定程度上触发视锥细胞活动以适应光亮环境,触发视杆细胞以适应暗环境,这一过程可能与多巴胺影响NO的释放相关^[17-18]。多巴胺(DA)是人眼必需的促生理性光适应物质,能提升光感受器细胞对光的敏感性,能根据昼夜时间和背景照明来调节视网膜电流信号,帮助我们在不同的光刺激环境中获得最佳视力及眼分辨能力^[19]。Arden等^[20]根据电生理检查推测提倡小剂量光照射可作为ROP的一种安全而有效的辅助治疗方式,它可能通过某种机制间接调控视杆细胞外节反应,并抑制视杆细胞活动时内部的“循环电流”,从而减少光感受器的能量需求。关于与ROP影响视网膜反应相关的多巴胺机制及光—循环电流信号机制值得进一步探索。

4 ROP后期的视功能改变及相关视网膜机制

4.1 ROP对后期的视功能影响 ROP即使治疗后血管异常增殖病变消退,视网膜结构和功能异常却将持续存在,后期屈光不正(尤其是近视)和斜弱视的发生率较正常儿明显提高^[21]。Mutlu等^[22]对2.5~5岁阶段的ROP激光术后患儿98眼的随访研究发现大约一半出现了近视,27.1%患儿出现了斜视,且四分之三属内斜视,Wang等^[23]也关注到ROP患儿的近视和斜视发生率增加,且发现新生儿期脑室内出血与严重的ROP相关,提示脑室内出血即中枢神经系统异常可能与ROP不良的视觉预后相关,有待进一步研究证明。

4.2 ROP视功能改变的相关视网膜机制 目前关于ROP后期出现屈光不正、斜弱视等视功能异常表现的相关机制尚不明确,有学者开始关注视网膜多巴胺机制,我们推测视杆细胞分化异常调控眼球生长也是重要机制之一。

多巴胺是通过多巴胺无轴突细胞到达目标神经细胞的突触终端或通过旁分泌途径释放的,能广泛影响眼球生长、眼前节发育及调控视网膜信号,研究表明氧诱导ROP大鼠(OIR)多巴胺网络系统发育延迟及功能减弱,后期易导致神经视网膜功能异常和近视发生,可能与病变导致视网膜多巴胺系统变异及新陈代谢减弱相关^[17]。尚有报道表明NO抑制神经元释放多巴胺递质,多巴胺则反而能诱

导视网膜NO的释放,且OIR模型的一氧化氮合成酶活性是降低的^[18,24],这表明NO的生成与出生后多巴胺神经元的分化和成熟存在某种相关性,二者可能系影响ROP视网膜发育导致视功能改变的一个重要机制。

婴幼儿的眼球通常情况下处于远视状态,研究发现角膜曲率、前房深度、晶状体厚度、眼轴长度等在“正视化”过程中起重要作用,眼球各屈光指数的精细匹配方可使得远处物象成像逐渐由视网膜后聚焦在视网膜上,否则极易造成屈光状态异常^[25]。一般认为眼轴在眼正视化过程中起着主导作用,而Yang等^[26]对9岁年龄ROP激光术后患儿研究发现,患儿普遍存在浅前房、厚晶状体,角膜曲度大,眼轴与正常组无显著差异,与相关文献报道相一致^[27],说明影响ROP患儿屈光的重要因素并非眼轴。视网膜调控眼球生长和屈光发育,而多项研究表明ROP对视网膜视杆细胞的不良影响显著,因此我们进一步推测ROP影响患儿视杆细胞分化和成熟,从而影响眼球生长及视觉发育,各项屈光成分指数不匹配,不能使得眼球屈光朝向正视化方向发展,最终导致屈光不正和斜弱视。我们希望通过进一步的研究来证实这个重要机制。

5 小结

目前ROP的治疗主要是针对周边无血管区行激光光凝术或玻璃体腔内注射抗VEGF药物,二者对控制ROP的进展均有显著的疗效,但即使如此ROP导致的光感受器细胞功能异常仍得不到非常理想的改善,甚至手术治疗过程本身产生的激光瘢痕以及VEGF药物引起的血管畸形及闭塞可能对视网膜造成一定程度的损害,后期还多出现屈光不正及斜弱视,且激光治疗者的近视程度更为显著^[4,6,7,28],多表现为电生理及视功能的异常改变。然而ROP对光感受器细胞发育及视功能影响的可能机制尚不明确,许多学者已关注到了一些相关的机制,如血管及供氧异常、光相关机制,多巴胺机制及视杆调控眼球发育机制。因此进一步探索并证实ROP对光感受器及视功能影响的可能视网膜机制并进行早期评估显得尤为重要,我们希望借助一些有意义的手段(如f-ERG)评估,主要更深入的从屈光指数及多巴胺角度探索ROP自然过程及干预治疗中神经视网膜发育特点及相关机制,从而开辟出能改善ROP光感受器功能及视功能的新思路。

参考文献

- Gariano RF, Hu D, Helms J. Expression of angiogenesis-related genes during retinal development. *Gene Expression Patterns* 2006;6(2):187-192
- Albert DM, Jakobiec FA. Principles and Practice of Ophthalmology: Basic Sciences. Philadelphia: WB Saunders 1994; 561-577
- Fulton AB, Hansen RM, Moskowitz A, et al. The neurovascular retina in retinopathy of prematurity. *Prog Retin Eye Res* 2009;28(6):452-482
- Ells AL, Gole GA, Lloyd HP, et al. Posterior to the ridge laser treatment for severe stage 3 retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)* 2013;27(4):525-530
- Iwase S, Kaneko H, Fujioka C, et al. A long-term follow-up of patients with retinopathy of prematurity treated with photocoagulation and cryotherapy. *Nagoya J Med Sci* 2014;6(1-2):121-128
- Geloneck MM, Chuang AZ, Clark WL, et al. Refractive outcomes

following bevacizumab monotherapy compared with conventional laser treatment; a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(11):1327-1333

7 Tahija SG, Hersetyati R, Lam GC, *et al*. Fluorescein angiographic observations of peripheral retinal vessel growth in infants after intravitreal injection of bevacizumab as sole therapy for zone I and posterior zone II retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2014;98(4):507-512

8 张建萍, 韦美荣, 梁鸿刚, 等. 正常早产儿与足月儿视网膜电图特征分析. *临床眼科杂志* 2013;21(3):250-252

9 Hansen RM, Fulton AB. Development of the cone ERG in infants. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(9):3458-3462

10 Fulton AB, Hansen RM, Moskowitz A. The cone electroretinogram in retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(2):814-819

11 王平, 陶利娟, 唐景, 等. 阈值和阈值前期早产儿视网膜病变儿童视网膜电图观察. *中国斜视与小兒眼科杂志* 2014;(1):1-4

12 Barnaby AM, Hansen RM, Moskowitz A, *et al*. Development of scotopic visual thresholds in retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(10):4854-4860

13 Hansen RM, Fulton AB. Dark-adapted thresholds at 10- and 30-deg eccentricities in 10-week-old infants. *Vis Neuro Sci* 1995;12(3):509-512

14 Perkins GA, Ellisman MH, Fox DA. Three-dimensional analysis of mouse rod and cone mitochondrial cristae architecture: bioenergetic and functional implications. *Mol Vis* 2003;9:60-73

15 Akula JD, Mocko JA, Benador IY, *et al*. The neurovascular relation in oxygen-induced retinopathy. *Mol Vis* 2008;14:2499-2508

16 Kermorvant-Duchemin E, Sapieha P, Sirinyan M, *et al*. Understanding Ischemic retinopathies; emerging concepts from oxygen-induced retinopathy. *Doc Ophthalmol* 2010;120(1):51-60

17 Zhang N, Favazza TL, Baglieri AM, *et al*. The rat with oxygen-induced retinopathy is myopic with low retinal dopamine. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(13):8275-8284

18 Sekaran S, Cunningham J, Neal MJ, *et al*. Nitric oxide release is induced by dopamine during illumination of the carp retina: serial neurochemical control of light adaptation. *Eur J Neurosci* 2005;21(8):2199-2208

19 Jackson CR, Ruan GX, Aseem F, *et al*. Retinal dopamine mediates multiple dimensions of light-adapted vision. *J Neurosci* 2012;32(27):9359-9368

20 Arden GB, Sidman RL, Arap W, *et al*. Spare the rod and spoil the eye. *Br J Ophthalmol* 2005;89(6):764-769

21 Maureen EH, Anne M, Ronald MH, *et al*. Long term effects of retinopathy of prematurity on rod and rod-driven function. *Doc Ophthalmol* 2011;122(1):19-27

22 Mutlu FM, Kucukcilioglu M, Ceylan OM, *et al*. Risk factor analysis for long-term unfavorable ocular outcomes in children treated for retinopathy of prematurity. *Turk J Pediatr* 2013;55(1):35-41

23 Wang J, Ren X, Shen L, *et al*. Development of refractive error in individual children with regressed retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(9):6018-6024

24 Griffith RM, Li H, Zhang N, *et al*. Next-generation sequencing analysis of gene regulation in the rat model of retinopathy of prematurity. *Doc Ophthalmol* 2013;127(1):13-31

25 王平, 陶利娟, 杨俊芳, 等. 早产儿及足月儿早期眼球生物学指标变化规律. *中国斜视与小兒眼科杂志* 2011;19(3):131-133,135

26 Yang CS, Wang AG, Shih YF, *et al*. Long-term biometric optic components of diode laser-treated threshold retinopathy of prematurity at 9 years of age. *Acta Ophthalmol* 2013;91(4):e276-282

27 Wu WC, Lin RI, Shih CP, *et al*. Visual acuity, optical components, and macular abnormalities in patients with a history of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2012;119(9):1907-1916

28 Hwang CK, Hubbard GB, Hutchinson AK, *et al*. Outcomes after intravitreal Bevacizumab versus laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: a 5-year retrospective analysis. *Ophthalmology* 2015;122(5):1008-1015