

昆明市儿童医院 ROP 患儿的母亲孕期风险因素研究

肖亦爽, 许江涛, 金顺祥, 夏红玉, 吴斯琪, 赵书萍, 朱婷燕

基金项目: 云南省应用基础研究计划项目 (No. 2013FZ248); 昆明市卫计委昆明市儿童眼病诊治技术中心计划资助 [No. 2016-sw(技)-18]; 昆明市卫计委十百千人才培养工程计划资助 [No. 2016-sw(后备)-34]

作者单位: (650034) 中国云南省昆明市儿童医院眼科
作者简介: 肖亦爽, 男, 眼科学硕士, 主治医师, 研究方向: 小儿眼科学。

通讯作者: 许江涛, 毕业于昆明医学院, 本科, 主任医师, 眼科主任, 研究方向: 小儿眼科. xjt2003@sina.com

收稿日期: 2015-09-10 修回日期: 2016-08-03

Maternal risk factors of retinopathy of prematurity in Kunming Children's Hospital

Yi-Shuang Xiao, Jiang-Tao Xu, Shun-Xiang Jin, Hong-Yu Xia, Si-Qi Wu, Shu-Ping Zhao, Ting-Yan Zhu

Foundation items: Applied Basic Research Projects in Yunnan (No. 2013FZ248); Kunming Technology Center of Diagnosis and Treatment of Eye Disease in Children Supported by Kunming Health and Family Planning Commission [No. 2016-sw(T)-18]; Ten Hundred Thousand Project Supported by Kunming Health and Family Planning Commission [No. 2016-sw(P)-34]

Department of Ophthalmology, Kunming Children's Hospital, Kunming 650034, Yunnan Province, China

Correspondence to: Jiang-Tao Xu. Department of Ophthalmology, Kunming Children's Hospital, Kunming 650034, Yunnan Province, China. xjt2003@sina.com

Received: 2015-09-10 Accepted: 2016-08-03

Abstract

• **AIM:** To investigate the prenatal risk factors for retinopathy of prematurity (ROP) in Kunming Children's Hospital.

• **METHODS:** One thousand and one hundred cases of prematurity and infants (May 2010 to Dec. 2014) with birth weight less than 2000g were examined by Retcam II and recorded the stage and risk factors.

• **RESULTS:** One hundred and thirty-nine ROP patients were founded among the 1010 cases (13.76%), including 80 cases (57.55%) in Stage 1, 42 cases (30.22%) in Stage 2, 9 cases (6.47%) in Stage 3, 4 cases (2.88%) in Stage 4, 4 cases (2.88%) in Stage 5. Nine cases (6.47%) were threshold ROP. There was significant difference in birth weight (BW), gestational age (GA), multiple pregnancy and ischemia between ROP and Non-ROP groups. GA and BW, multiple pregnancy and ischemia were significant risk factors associated with ROP.

• **CONCLUSION:** In Kunming Children's Hospital, the

incidence of ROP is 13.67%. Low birth-weight and low gestational ages, multiple pregnancy and ischemia are main maternal risk factors for ROP.

• **KEYWORDS:** retinopathy of prematurity; maternal risk factors; high altitude and low oxygen pressure environment

Citation: Xiao YS, Xu JT, Jin SX, et al. Maternal risk factors of retinopathy of prematurity in Kunming Children's Hospital. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(9):1699-1701

摘要

目的: 研究并分析昆明市及周边地区高海拔条件下早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP) 患儿母亲孕期的相关风险因素。

方法: 使用宽视野数字化眼底照相机 (Retcam II), 对 2010-05/2014-12 到昆明市儿童医院眼科就诊的早产儿及部分足月小样儿 (出生体质量均 $\leq 2000\text{g}$) 共 1010 例进行视网膜检查, 收集 ROP 的发病数据及患儿母亲孕期相关资料, 对所获得的各项数据进行统计学处理和分析。

结果: 早产儿 1010 例中发现 ROP 患儿 139 例 278 眼, 患病率为 13.76%, 其中 1 期病变 80 例 (57.55%), 2 期病变 42 例 (30.22%), 3 期病变 9 例 (6.47%), 4 期病变 4 例 (2.88%), 5 期病变 4 例 (2.88%)。阈值病变 9 例 (6.47%)。ROP 组与正常眼底组早产儿在出生体质量、胎龄、宫内窘迫、多胎妊娠方面的差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

结论: 在昆明市高海拔低氧分压地区, ROP 患病率为 13.76%, 低出生体重、小胎龄、宫内窘迫、多胎妊娠是 ROP 发生的主要孕期因素。

关键词: 早产儿视网膜病变; 孕期风险因素; 高海拔低氧分压地区

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2016.9.25

引用: 肖亦爽, 许江涛, 金顺祥, 等. 昆明市儿童医院 ROP 患儿的母亲孕期风险因素研究. 国际眼科杂志 2016;16(9):1699-1701

0 引言

早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP) 是一种发生于低出生体重早产儿的视网膜血管异常增生性疾病, 是发达国家首位的儿童致盲性疾病^[1-2], 也是发展中国家重要的儿童致盲性疾病^[3]。自 2004 年我国颁布《早产儿治疗用氧和视网膜病变防治指南》后, 国内对 ROP 的防治逐渐重视, 特别是北京、上海、广州等发达地区对 ROP 的发病情况做了大量详细的调查研究。而位于我国西南部的昆明市, 地处高海拔低氧分压地区, 地理条件特殊, 该病的大样本筛查资料尚缺乏^[4]。缺氧作为 ROP 发病的重要因素之一, 早已得到公认, 而低氧分压环境条

件下的ROP发病情况国内外却都仅有个别报道。昆明市及周边地区平均海拔2000m左右,空气氧分压相对较低,我们对该地区的早产儿进行了大样本的调查,以了解该地区ROP的发病情况及母亲孕期的危险因素,为云南省ROP的防治提供依据,现将调查结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 按照《早产儿治疗用氧和视网膜病变防治指南》,选择2010-05/2014-12间在昆明市儿童医院眼科进行眼底筛查的1010例出生体质量 $\leq 2\text{kg}$ 的早产儿和个别低出生体重足月儿。

1.2 方法

1.2.1 问卷调查 对筛查对象的出生史、产后治疗情况及母亲妊娠期情况进行问卷调查,调查结果记录于调查表内。

1.2.2 早产儿视网膜检查方法和流程 所有早产儿及足月小样儿首次检查时间均为产后4~6wk或矫正胎龄32周龄。在评估全身状况良好后,于检查前1h禁食、禁水。检查前30~40min予复方托吡卡胺滴眼液点双眼散瞳,每5~10min 1次,共3次,点药后压迫泪囊区3~5min,瞳孔充分散大(瞳孔直径约5~6mm,直接对光反射消失)后用4g/L盐酸奥布卡因眼液点双眼行角膜表面麻醉,用约束单包裹四肢和躯干呈蜡烛包制动,护士双手固定患儿头部,睑裂内放置婴儿专用开睑器开睑。探头涂抹耦合剂使用Retcam II数字化广角视网膜照相机,对视网膜各象限逐一进行检查,对诊断为ROP早产儿使用间接检眼镜加巩膜顶压器再次行眼底检查以行双项确诊。检查毕打印眼底相片并填写检查报告单,检查结果填入调查表,定期将调查表资料录入数据库。

1.2.3 ROP分类标准及治疗 分期:1期:后极视网膜血管区与无血管区之间出现一条平坦的细分界线。2期:分界线增宽隆起形成“嵴”。3期:新生血管长入嵴上,玻璃体纤维增生。4期:部分视网膜脱离,4a期视网膜脱离未累及黄斑,4b期视网膜脱离累及黄斑。5期:视网膜全脱离呈漏斗状。分区:1区:以视盘为中心,视盘到黄斑中心凹2倍距离为半径范围的区域内。2区:以视盘为中心,视盘到鼻侧锯齿缘距离为半径,不含1区的范围内。3区:颞侧2区以外新月形的区域。阈值病变:1区或2区的3期伴附加病变,相邻病变连续至少达5个钟点,或累积达8个钟点;阈值前病变:指存在明显ROP病变但尚未达到阈值病变的严重程度,分为“1型”和“2型”,1型包括1区伴有附加病变的任何一期病变、1区不伴附加病变的3期病变、2区的2期伴附加病变或3期伴附加病变;2型包括1区不伴附加病变的1期或2期病变,2区不伴附加病变的3期病变。本组阈值病变中3期病变均在确诊后尽快行视网膜激光光凝治疗,4期或5期患儿转至上级医院行玻璃体切割并视网膜复位手术。

统计学分析:应用SPSS 16.0统计软件包进行数据的统计学处理。统计方法为卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 受检的1010例早产儿中发现ROP患儿139例,患病率为13.76%,1期病变80例(57.55%),2期病变42例(30.22%),3期病变9例(6.47%),4期病变4例(2.88%),5期病变4例(2.88%)。阈值前病变122例(87.77%),阈值病变9例(6.47%)。

表1 胎数与ROP检出率的关系

胎数	正常眼底(例)	ROP(例)	检出率(%)
单胎	617	89	12.61
双胎	242	44	15.38
三胎	12	6	33.33

2.2 胎龄与ROP检出率的关系 按胎龄将受检儿分为 < 28 周(15例)、28~32周(351例)、 > 32 周(644例)共三组(依据《实用新生儿学》,人民卫生出版社)。筛查出的ROP患儿中, < 28 周组12例,检出率为80.00%;28~32周组74例,检出率21.08%; > 32 周53例,检出率8.23%。三组ROP检出率比较有统计学差异($\chi^2 = 87.908, P < 0.001$)。

2.3 出生体质量与ROP检出率的关系 按出生体质量将受检儿分为 $< 1000\text{g}$ (6例)、 $1000\text{g} \sim 1499\text{g}$ (264例)、 $1500\text{g} \sim 2000\text{g}$ (740例)三组(依据《实用新生儿学》,人民卫生出版社)。在检出的ROP患儿中, $< 1000\text{g}$ 组有3例,检出率为50.00%; $1000\text{g} \sim 1499\text{g}$ 组有74例,检出率为28.03%; $1500\text{g} \sim 2000\text{g}$ 组有62例,检出率为8.38%。三组ROP检出率比较有统计学差异($\chi^2 = 56.257, P < 0.001$)。

2.4 胎儿宫内窘迫与ROP检出率的关系 按是否发生过宫内窘迫将受检儿分为2组。发生宫内窘迫组60例中检出ROP 16例,检出率为26.67%;未发生宫内窘迫组950例中检出ROP 123例,检出率为12.95%;两组比较有统计学差异($\chi^2 = 8.950, P = 0.003$)。

2.5 胎数与ROP检出率的关系 将受检儿按出生胎数分为单胎、双胎、三胎3组。在单胎组检出ROP 89例,检出率为12.61%;双胎组检出ROP 44例,检出率为15.38%;三胎组检出ROP 6例,检出率为33.33%。三组ROP检出率进行 χ^2 检验有统计学差异($\chi^2 = 7.239, P = 0.027$),见表1。

2.6 Logistic多因素分析ROP组与正常眼底组检出率相关因素差异 胎龄($P < 0.01$)、出生体质量($P < 0.01$)、宫内窘迫($P < 0.05$)有统计学意义。而多胎妊娠($P = 0.231$)无统计学差异,与单因素分析结果比较多胎妊娠有统计学意义矛盾,这是由于多胎妊娠,胎儿出生体质量低,在多因素分析中,该项被包含在出生体质量低这一单因素中。所以综上,低出生体重、小胎龄、宫内窘迫是ROP发生的主要孕期因素。

2.7 ROP组与正常眼底组间的其他因素比较 在本研究中,将发生ROP的受检儿与未发生ROP的受检儿进行比较,在孕次($\chi^2 = 3.025, P = 0.082$)、产次($\chi^2 = 0.078, P = 0.780$)、母亲孕期患糖尿病与否($\chi^2 = 0.291, P = 0.590$)、受孕方式($\chi^2 = 1.146, P = 0.284$)、生产方式($\chi^2 = 2.770, P = 0.096$)、民族($\chi^2 = 1.163, P = 0.281$)、胎膜早破与否($\chi^2 = 0.291, P = 0.590$)、使用产前激素与否($\chi^2 = 3.087, P = 0.079$)、母亲年龄($\chi^2 = 3.069, P = 0.080$)均无统计学差别。

3 讨论

ROP由美国病理学医师Terry^[5]于1942年首先报道,是一种发生于低体重、小胎龄婴儿,多因素综合作用所致的眼部疾病^[6]。其中,患儿的出生体质量和孕周是公认的发生ROP的主要危险因素^[7]。而作为早产儿的母亲的年龄、孕次、产次、受孕方式、孕期的患病情况、用药、生产方

式等对 ROP 的发生是否存在影响,尚无定论。本次研究希望通过对 1010 例早产儿及低出生体重足月儿的视网膜筛查对上述因素提供依据。

3.1 高海拔低氧分压地区的 ROP 发生率 国内低海拔地区 ROP 发生率为 12.49% ~ 13.43%^[8-11]。本研究表明:在昆明市及周边地区 2000m 左右的高海拔低氧分压条件下,ROP 的发生率为 13.76%,与国内大多数地区相似。虽然昆明处于高海拔低氧分压的地理环境下,早产儿在母体内的孕育过程中虽处于相对缺氧状态,但并未对 ROP 的发生产生明显影响。本研究纳入对象处于高海拔地区,大气压下降,空气密度降低,氧气含量减低,而相对的大气低氧含量只引起了血样饱和度的轻微下降,这种稳定而轻微的血样饱和度下降并未造成视网膜的组织损害。

3.2 ROP 的发生与胎龄和出生体质量的关系 出生体质量和胎龄作为 ROP 发病的主要风险因素,已得到广泛的认可。本研究将 ROP 患儿按出生体质量分为 <1000g、1000g ~ 1499g、1500g ~ 2000g 三组,ROP 检出率分别为 50.00%、28.03%、8.38%;按胎龄分为 <28 周、28 ~ 32 周、>32 周 3 组,ROP 发病率分别为 80.00%、21.08%、8.23%,组间比较差异均有统计学意义($P < 0.001$)。说明出生体质量越轻,胎龄越小,ROP 发病率越高,与国内外文献相吻合,提醒我们应高度重视低出生体重和小胎龄高危早产儿的视网膜检查。

3.3 ROP 与宫内窘迫 本研究根据是否发生宫内窘迫将受检儿分为两组,发现有宫内窘迫组的早产儿的 ROP 发病率高于无宫内窘迫组(26.67% vs 12.95%)。ROP 的发病机制是 VEGF 高表达的结果^[12]。宫内窘迫是导致胎儿缺氧的主要原因之一。由于胎儿宫内窘迫导致的缺氧和胎儿低氧血症,会引起胎儿体内 VEGF 生成增加,是引起早产儿出生后发生 ROP 的高危因素之一。

3.4 ROP 发生与胎数的关系 国内有报道认为多胎可导致 ROP 发病率增高^[13]。国外有报道则认为多胎对 ROP 无影响^[14]。本次研究将单胎、双胎和三胎分组进行比较,发现胎数越多,越易发生 ROP(12.61%:15.38%:33.33%),这与多胎早产儿出生体质量更低,更易发生并发症有关^[15]。

ROP 在高海拔低氧分压条件下的发病情况,无论是国内还是国外目前都缺乏大样本的调查报道,国外学者 Paranka^[16]于 2001 年报道:海拔 4300 英尺以上和 4300 英尺以下出生体质量在 500 ~ 1500g 的新生儿,严重病变 ROP(3 ~ 4 期)发病率无显著差异。国内巨晓芳等^[17]使用间接检眼镜对收住 PICU 的 261 例青海早产儿行 ROP 筛查,调查的 ROP 发病率为 23.3%,明显高于低海拔地区 ROP 的发病率,受检者来自平均海拔 2602.6m 的高海拔地区,作者认为海拔差异可能是导致发病率差异的重要原因。本研究结果填补了此方面的空白。对于早产儿合并

低体重、多胎、宫内窘迫等情况时,需要重点筛查避免 ROP 的发生。由于云南省各地区的经济水平和医疗卫生水平参差不齐,对 ROP 的防治宣传不足,儿科、产科和眼科从业人员对本病的认识不足等原因,导致早产儿的视网膜筛查率较低,高危早产儿发生 ROP 致盲的情况时有发生。因此,应加强对 ROP 防治的宣教工作,提高公众和儿科专业人员对 ROP 的认知水平,尤其需要重视对低出生体重、小胎龄、多胎、发生过宫内窘迫的早产儿行视网膜筛查,早期发现 ROP 患儿,使其得到早期治疗,以降低本地区的儿童致盲率。

参考文献

- Lad EM, Hernandez - Boussard T, Morton JM, *et al.* Incidence of retinopathy of prematurity in the United States: 1997 through 2005. *Am J Ophthalmol* 2009;148(3):451-458
- Lad EM, Nguyen TC, Morton JM, *et al.* Retinopathy of prematurity in the United States. *Br J Ophthalmol* 2008;92(3):320-325
- Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, *et al.* Retinopathy of prematurity in middle-income countries. *Lancet* 1997;350(9070):12-14
- 储昭节,王雨生.我国大陆地区近 20 年早产儿视网膜病变发病情况. *中华眼科杂志* 2012;48(2):179-183
- Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens;I. Preliminary report. *Am J Ophthalmol* 1942;25(2):203
- 杜婉丽,张瑜,范真.早产儿视网膜病变筛查结果分析. *中国斜视与小儿眼科杂志* 2012;1(1):11-13
- Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity: a multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica* 2000;214(3):131-135
- 深圳市早产儿视网膜病变协作组.深圳地区早产儿视网膜病变 10 年发病情况分析. *中华眼底病杂志* 2014;1(1):12-16
- 李颖洁,刘维锋,肖国蓓.早产儿视网膜病变筛查的初步分析. *中华眼底病杂志* 2014;1(1):88-90
- 李秋平,王宗华,李耀宇.早产儿视网膜病变筛查分析. *中华眼科杂志* 2012;10(10):903-907
- 王雨生,张自峰,李曼红.西安地区早产儿视网膜病变筛查的初步结果. *中华眼科杂志* 2010;46(2):119-124
- 黎晓新.眼内抗血管生成药物临床应用的利与弊. *中华眼科杂志* 2012;10(10):870-873
- 王志立,董应丽.多胎早产儿视网膜病变的分析研究. *眼科研究* 2008;26(3):228-230
- Chiang MF, Arons RR, Flynn JT, *et al.* Incidence of retinopathy of prematurity from 1996 to 2000 analysis of a comprehensive New York state patient database. *Ophthalmology* 2004;111(7):1317-1325
- 王平,罗俊,何容.多生子早产儿视网膜病变的临床特点. *中华临床医师杂志* 2012;2(4):932-934
- Paranka M. Are very low birth weight infants born at high altitude at greater risk for adverse outcomes. *J Pediatr* 2001;139(5):669-672
- 巨晓芳,李家宁,律鹏.261 例青海新生儿重症监护病房早产儿视网膜病变筛查相关因素分析. *中华眼底病杂志* 2012;28(1):76-78