

半全视网膜激光光凝术治疗阈值前和阈值期早产儿视网膜病变的疗效

曹贺¹, 张璐²

引用: 曹贺, 张璐. 半全视网膜激光光凝术治疗阈值前和阈值期早产儿视网膜病变的疗效. 国际眼科杂志 2019; 19(8): 1411-1414

基金项目: 深圳市卫生计生系统科研项目 (No.SZFZ2018028)

作者单位:¹ (518020) 中国广东省深圳市人民医院眼科;
² (710004) 中国陕西省西安市第四医院眼科

作者简介: 曹贺, 毕业于汕头大学医学院, 博士, 主治医师, 研究方向: 小儿眼科和斜弱视、早产儿视网膜病变。

通讯作者: 张璐, 毕业于山西医科大学, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 青光眼、白内障、小儿眼科和斜弱视. 493098006@qq.com

收稿日期: 2019-04-23 修回日期: 2019-07-03

摘要

目的: 观察半全视网膜激光光凝治疗阈值前和阈值期早产儿视网膜病变 (ROP) 的临床疗效和安全性。

方法: 经临床确诊的 ROP 患儿 25 例 46 眼纳入研究。其中, 阈值前病变 24 眼, 阈值病变 22 眼。46 眼中, I 区病变 20 眼, II 区病变 26 眼。所有患儿均在全身麻醉下采用波长为 810nm 的 Iridis 激光机经双目间接检眼镜输出, 保留 I 区及其颞侧 2 个视乳头直径区域不接受光凝, 对其余无血管区进行光凝治疗。随访 42~881 (362±59.6) d, 进行疗效分析。

结果: 一次光凝术后病变完全消退 38 眼 (83%); 进展期患眼 8 眼 (17%) 经 I 区颞侧 2PD 区域补全激光光凝治疗, 二次光凝治疗时间在首次治疗术后 33~45d, 病变完全消退。未出现局部纤维增生、局限性视网膜脱离等严重并发症。阈值前病变组 24 眼中, 病变完全消退 22 眼 (92%); 阈值病变组 22 眼中, 病变完全消退 10 眼 (73%)。两组病变完全消退率比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

结论: 半全视网膜激光光凝术可以有效治疗阈值前和阈值期早产儿视网膜病变, 对周边视网膜破坏少。

关键词: 激光光凝术; 阈值前病变; 阈值病变; 早产儿视网膜病变

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.8.35

Clinical effect of semi-panretinal laser photocoagulation in prethreshold and threshold retinopathy of premature infants

He Cao¹, Lu Zhang²

Foundation item: Scientific Research Program in Health Family Planning System of Shenzhen (No.SZFZ2018028)

¹Department of Ophthalmology, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen 518020, Guangdong Province, China; ²Department of Ophthalmology, the Fourth Hospital of Xi'an, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Lu Zhang. Department of Ophthalmology, the Fourth Hospital of Xi'an, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China. 493098006@qq.com

Received: 2019-04-23 Accepted: 2019-07-03

Abstract

• AIM: To explore the clinical curative effect of semi-panretinal laser photocoagulation in treatment of the prethreshold and threshold retinopathy of premature (ROP) infants.

• METHODS: Totally 25 patients with ROP were selected, 24 eyes of prethreshold, 22 eyes of threshold period. All preterm infants (46 eyes) were given semi-panretinal laser photocoagulation via laser indirect ophthalmoscopy and completed the 42-881 (362±59.6) d follow-up period.

• RESULTS: ROP regressed after single photocoagulation in 38 eyes (83%) and in 8 eyes (17%) after the second photocoagulation totally. No infants had localized proliferation or detachment post total treatment. The regression of retinopathy was found in 22 eyes in prethreshold group (92%) and in 16 eyes in threshold group (73%), while the difference was statistically significant ($P<0.05$).

• CONCLUSION: The effects of semi-panretinal laser photocoagulation in treatment of the prethreshold and threshold ROP are quite. The benefits of protected larger vision field have the potential to improve ROP outcomes.

• KEYWORDS: laser photocoagulation; prethreshold ROP; threshold ROP; retinopathy of prematurity

Citation: Cao He, Zhang L. Clinical effect of semi-panretinal laser photocoagulation in prethreshold and threshold retinopathy of premature infants. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019; 19(8): 1411-1414

0 引言

早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP) 是未成熟的视网膜血管在发育过程中由于新生血管和纤维增生导致的病变, 低孕周、低出生体质量为高危因素, 是引起早产儿致盲的重要原因之一^[1]。临床上阈值前期和阈值期 ROP 病情发展迅速, 如不及时干预治疗会引起后

极部视网膜脱离、黄斑皱襞牵引或晶状体后纤维增生等不良后果^[2-5],因此该类型疾病的早期诊断和干预治疗尤为重要^[6-8]。目前国内外研究一致认为,全视网膜激光光凝术通过改善阈值前期及阈值期视网膜缺氧状况、抑制新生血管因子的生长进而控制 ROP 进展^[9-15]。不足之处在于光凝导致的视网膜外层细胞凋亡会引起远期的视野缺损、近视、高度近视和散光等并发症^[16]。因此,如何在有效控制该期 ROP 进展的条件下,将无血管区的光凝范围最小化、探讨治疗该期病变的最小光凝范围及临床疗效,尚待深入研究。现将本研究得出的结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2016-03/2018-03 在我院新生儿中心住院筛查确诊为阈值前和阈值期 ROP 且行半全视网膜激光光凝治疗的患儿 25 例 46 眼纳入研究。46 眼中, I 区病变 20 眼, II 区病变 26 眼。男女比例为 16:9,男 16 例 30 眼(64%),女 9 例 16 眼(36%)。出生胎龄 25~34(28.19±3.23)wk;出生体质量 676~2031(1219.65±303.27)g。其中单胎 23 例 44 眼,双胎 2 例 2 眼,所有的手术病例均按照严格的适应证。阈值前病变组 24 眼,平均出生胎龄 28.93±3.27wk,平均出生体质量 1251.46±276.43g,治疗时矫正胎龄 36.35±1.46wk;阈值病变组 22 眼,平均出生胎龄 29.01±2.35wk,平均出生体质量 1267.37±289.56g,治疗时矫正胎龄 37.18±1.09wk。两组患儿平均出生胎龄、平均出生体质量之间比较,差异无统计学意义($t=1.35, 2.61, P>0.05$);两组患儿治疗时矫正胎龄比较,差异无统计学意义($t=2.09, P>0.05$)。排除标准:(1)经全身检查、眼部 RetCam II 及间接眼底镜检查确诊为家族性渗出性视网膜病变家族史、其他眼底病变、Norrie 病变;(2)后极部急性早产儿视网膜病变(aggressive posterior ROP, AP-ROP);(3)糖尿病、严重心脏疾病、血液系统疾病、呼吸性肝肾功能异常及败血症等严重危及患儿生命的疾患。本研究已通过医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 眼底筛查 通过新生儿科和眼科医师诊断后需实施眼底筛查的患儿,使用复方托吡卡胺滴眼液双眼散瞳后,采用盐酸奥布卡因滴眼液对双眼进行表面麻醉,小儿开睑器开睑。以双目间接检眼镜和 28D 透镜,配合巩膜压迫器加压分别检查眼底及周围视网膜,采用广角数码视网膜成像系统(RetCam II)对眼底进行拍照,记录眼底尤其是周边视网膜血管末端发育范围,检查结果符合阈值前和阈值期 ROP 的诊断。阈值病变(threshold disease)为 I 区和 II 区的 3 期病变,相邻病变连续至少达 5 个钟点,或间断累积达 8 个钟点。I 型阈值前病变(pre-threshold)包括 I 区伴有附加病变的任何一期病变、I 区不伴附加病变的 3 期病变、II 区伴附加病变的 2 期或 3 期病变;2 型阈值前病变包括 I 区不伴附加病变的 1 期或 2 期病变、II 区不伴附加病变的 3 期病变。附加病变(plus disease)指后极部至少 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、瞳孔散大困难(瞳孔强直),玻璃体可有混浊^[17-20]。

1.2.2 半全视网膜光凝范围及光斑能量设定 传统光凝范

围为 I 区以外的 360°从锯齿缘到嵴之间的无血管区,但不包括嵴^[20]。本研究保留 I 区及其颞侧 2 个视乳头直径(papilla diameter, PD)区域不接受光凝,嵴后有棉絮状改变,嵴上和嵴后也需光凝。光斑能量设定与传统方法设定相同,从 110mW 开始,曝光时间 200ms,每个光斑之间相隔半个光斑距离,以 III 级光斑强度使视网膜产生灰白反应为宜。

1.2.3 手术方法 确诊后与家长签署病情告知和手术同意后 48h 内接受激光光凝治疗。所有患儿均在全身麻醉下采用波长为 810nm 的 Iridis 激光机经 20D 双目间接检眼镜输出,对患眼在充分散瞳条件下,给予心电、血氧监测,辅以手术护士和麻醉医生协助。基本步骤:(1)术前 5min 行 4mg/mL 盐酸奥布卡因滴眼液角膜表面麻醉;(2)手术护士双手手掌轻轻夹住患儿头部两侧,使其固定;(3)进行半全视网膜光凝治疗,设置激光能量 110~450mW,起始能量 110mW,治疗过程中逐渐增加至光斑呈灰白色,曝光时间 200ms,间隔 0.5 个光斑直径为 1 个光凝点;(4)随访 42~881(平均 362±59.6)d,首次行光凝术后 2wk 内,观察病变有无进展、血管嵴发展及 Plus 病变加重等情况,如有,则进行颞侧 2PD 直径区域重复光凝治疗。

光凝疗效评价:主要包括近期和远期指标。(1)近期指标:光凝术后 2wk 内,主要观察病变消退情况,术后激光反应良好者表现为附加病变消退、血管嵴消失、光凝斑融合成色素斑块;(2)远期指标:光凝术后 3mo 后,观察是否出现视网膜不良结构,包括后极部视网膜脱离、晶状体后纤维血管膜和后极部视网膜皱襞。

统计学分析:使用统计学软件 SPSS20.0 进行统计学分析。采用独立样本 t 检验和 Fisher 确切概率法检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 光凝术后效果分析 1 次光凝后病变完全消退 38 眼(83%);进展期 8 眼(17%),经 I 区颞侧 2PD 区域补全激光光凝治疗,二次光凝治疗时间在首次治疗术后 33~45d,病变完全消退。未出现局部纤维增生、局限性视网膜脱离等严重并发症。

阈值前病变组 24 眼中,病变完全消退 22 眼(92%);病变进展 2 眼(8%)。阈值病变组 22 眼中,病变完全消退 16 眼(73%);病变进展 6 眼(27%)。两组病变完全消退率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。阈值期前病变组接受半全视网膜激光光凝术的病变消退比例明显高于阈值病变组。

2.2 光凝术后并发症分析 两组患儿患眼术后均未发生眼前节缺血、带状角膜病变、结膜下出血、角膜上皮损伤、白内障、玻璃体积血、系统性疾病等并发症。

3 讨论

随着国内外 ROP 筛查和治疗的规范化推广,早期发现并在时间窗内及时干预,使得该病的致盲率大为降低,减少了患儿失明风险^[20-21]。对视网膜无血管区进行激光光凝术可以破坏患儿视网膜的无血管区,减少视网膜的代谢需氧量,消除视网膜的缺血,降低视网膜血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平,从而

抑制新生血管发生发展,进一步终止 ROP 的进展^[22]。

激光光凝术被国内外广泛应用的同时,其远期并发症及局限性也相继被报道,例如:患眼近视、屈光不正、对于急进性 ROP 等 I 区病变疗效不佳等。抗血管内皮生长因子的玻璃体腔注射术近年来被应用于控制 I 区急进性 ROP 的进展,但是由于其安全性及远期系统性尚未明了,所以传统视网膜光凝术被公认为是治疗阈值期及阈值前 ROP 病变的安全、有效疗法。本组 46 眼经半全视网膜激光光凝治疗,病变消退 38 眼,首次激光光凝治愈率为 83%,二次激光光凝治愈率为 100%。25 例患儿治疗中及治疗后均未见相关并发症发生,为国内首次报道。国外学者尝试联合应用玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物和 III 区视网膜无血管区激光光凝术治疗阈值期病变,目的在于控制 ROP 进展的前提下,减少周边视网膜受损面积,少数病例出现视盘萎缩,可能与患儿的眼部发育及抗 VEGF 的应用有关^[9]。由于本研究对传统激光光凝治疗区域提出了首次治疗增加“遗漏区”的尝试,为了消除混杂因素,我们将合并有系统性疾患的患儿排除。目的在于探索减少 II 区后极部小面积激光光凝范围条件下,ROP 病情是否进展。现有结论证实:有 8 眼(17%)需要接受补全光凝治疗,并且远期预后良好。因此,本研究推论:半全视网膜光凝术可以在控制 ROP 进展的条件下,减少脉络膜和视网膜瘢痕,更好地保护患儿远期周边视野。激光光凝是应严格掌握适应症,不能过早或过迟激光光凝治疗,而应是“适时”、适度范围激光光凝治疗,减少并发症的发生^[23]。

本研究阈值前病变组行激光光凝治疗后,92%的患眼病变完全消退,明显好于阈值病变组的 73%。因此,建议对阈值前病变患儿及时行激光光凝治疗,避免进展至阈值病变。本研究中不良预后明显低于国外文献报道^[24],可能与样本量较小且随访时间相对较短有关。应进一步扩大样本,增加随访时间追踪观察。

本研究的局限性如下:(1)纳入样本量有限,未能在大样本的患儿群体开展研究,需要今后进一步深入探讨;(2)本研究尚未纳入合并系统性疾患的 ROP 患眼,半全视网膜光凝术在特殊患儿群体的应用疗效有待研究。合并系统性疾患的 ROP 患眼视网膜缺血缺氧更加严重,减少光凝范围是否导致病情进展是今后研究的方向;(3)已排除 AP-ROP,现有研究证实,玻璃体腔内注射抗 VEGF 是首选治疗方法^[25]。半全视网膜激光光凝方法联合低剂量抗 VEGF 药物治疗是否可以应用于 AP-ROP,值得探索;(4)本研究中较少比例的患眼(17%)需要二次补全光凝治疗,增加患儿医疗负担,需要和患儿家长充分沟通知情,医疗成本效益分析亦是需要考虑的问题;(5)随访时间有限,患儿远期眼球屈光发育状态、周边视野情况需要增加随访时间,进而验证被保留的非光凝区域是否对提高患眼视野及视功能有显著意义。

综上所述,本研究对阈值前期和阈值期 ROP 的光凝治疗提出新的治疗尝试,取得一定的治疗效果,所得结果有待今后的前瞻性研究进一步证实。

参考文献

1 Isaza G, Donaldson L, Chaudhary V. Increased incidence of retinopathy of prematurity and evolving treatment modalities at a

Canadian tertiary centre. *Can J Ophthalmol* 2019;54(2):269-274
2 Roohipoor R, Torabi H, Karkhaneh R, et al. Comparison of intravitreal bevacizumab injection and laser photocoagulation for type 1 zone II retinopathy of prematurity. *J Curr Ophthalmol* 2018;31(1):61-65
3 Greven MA, Moshfeghi DM. Stanford University Network for Diagnosis of Retinopathy of Prematurity (SUNDRROP): telemedicine - based examination after laser photocoagulation for treatment - warranted retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)* 2019 [Epub ahead of print]
4 Katoch D, Dogra MR, Aggarwal K, et al. Posterior zone I retinopathy of prematurity: spectrum of disease and outcome after laser treatment. *Can J Ophthalmol* 2019;54(1):87-93
5 Lyu J, Zhang Q, Chen C, et al. Ranibizumab injection and laser photocoagulation to treat type 1 retinopathy of prematurity after 40 weeks post menstrual age: a retrospective case series study. *BMC Ophthalmol* 2019;19(1):60
6 Chandra P, Bhoutekar P, Azad R, et al. Large Spot Laser for Treatment of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2018;49(12):e233-e239
7 Leng Y, Huang W, Ren G, et al. The treatment and risk factors of retinopathy of prematurity in neonatal intensive care units. *BMC Ophthalmol* 2018;18(1):301
8 Dannelley JF, Johnson PN, Anderson MP, et al. Assessment of Outcomes With a Sedation Protocol During Laser Photocoagulation in Preterm Infants With Retinopathy of Prematurity. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2018;23(5):410-416
9 Seo EJ, Lee JY. Functional and Structural Outcomes of Temporal Zone II - Sparing Laser Photocoagulation Combined with Intravitreal Bevacizumab in Retinopathy of Prematurity. *J Ophthalmol* 2018;2018:2376240
10 Pirelli A, Savant Levet P, Garetti E, et al. Pain Study Group of the Italian Society of Neonatology. Literature review informs clinical guidelines for pain management during screening and laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr* 2019;108(4):593-599
11 Liang J. Systematic review and meta - analysis of the negative outcomes of retinopathy of prematurity treated with laser photocoagulation. *Eur J Ophthalmol* 2019;29(2):223-228
12 Kara C, Hekimoğlu E, Petriçlii S, et al. Intravitreal bevacizumab as rescue therapy following treatment failure with laser photocoagulation in retinopathy of prematurity. *J Curr Ophthalmol* 2017;30(1):80-84
13 Stoica F, Chirita-Emandi A, Andreescu N, et al. Clinical relevance of retinal structure in children with laser - treated retinopathy of prematurity versus controls - using optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol* 2018 ;96(2) :e222-e228
14 Lepore D, Quinn GE, Molle F, et al. Follow-up to Age 4 Years of Treatment of Type I Retinopathy of Prematurity Intravitreal Bevacizumab Injection versus Laser: Fluorescein Angiographic Findings. *Ophthalmology* 2018;125(2):218-226
15 Dogra MR, Katoch D, Dogra M. An Update on Retinopathy of Prematurity (ROP). *Indian J Pediatr* 2017;84(12):930-936
16 Lolas M, Tuma A, Zanolli M, et al. Anatomical and refractive outcomes in patients with treated retinopathy of prematurity. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2017;92(10):472-476
17 Liegl R, Hellström A, Smith LE. Retinopathy of prematurity: the need for prevention. *Eye Brain* 2016;8:91-102
18 张晓琳.激光光凝、玻璃体腔注射雷珠单抗治疗早产儿视网膜病

变的临床效果分析. 中国医药指南 2017;15(6):154-155

19 蔡德栋,余汉霞.视网膜病变的早产患儿采用激光光凝的临床效果观察.世界最新医学信息文摘 2017;17(33):161

20 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

21 Matsumoto T, Itokawa T, Shiba T, *et al.* A Change in Ocular Circulation after Photocoagulation for Retinopathy of Prematurity in a Neonate. *Case Rep Ophthalmol* 2017;8(1):91-98

22 Ghauri AJ, Al-Feky M, Kapellou O, *et al.* Bruch Membrane Breaks Independent of Laser Spots Following Photocoagulation for Retinopathy of Prematurity. *JAMA Ophthalmol* 2017;135(3):286-287

23 Arvas S, Sarici AM, Akar S. Diode laser photocoagulation posterior to the ridge in severe stage 3+ threshold retinopathy of prematurity. *Cutan Ocul Toxicol* 2014 ;33(3):197-200

24 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

25 Fukushima Y, Fujino T, Kusaka S, *et al.* Favorable outcomes of adequate laser photocoagulation and salvage bevacizumab treatment for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2018;11:66-71

新书介绍——《激素与眼底病》

由张红兵教授主编、王雨生教授主审的《激素与眼底病》一书,已由陕西省科学技术出版社出版。该书共十五章,详述了人体内常见激素在眼底组织的表达、分布、生理作用和机制,尤其是对眼底疾病的作用和研究进展,是广大眼科和内分泌科的医生和科研人员全面认识激素与眼底疾病关系的良师益友。目前该书暂由陕西省眼科研究所代为发行,联系人:郑博,联系电话:186-2934-6493。