

我国早产儿视网膜病变的筛查现状

姜海涛, 李国仁

引用: 姜海涛, 李国仁. 我国早产儿视网膜病变的筛查现状. 国际眼科杂志 2021;21(8):1386-1389

作者单位: (222000) 中国江苏省连云港市, 徐州医科大学附属连云港医院 连云港市第一人民医院

作者简介: 姜海涛, 男, 主任医师, 眼科主任, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 李国仁, 男, 主任医师. Liguoren2015@163.com

收稿日期: 2020-08-31 修回日期: 2021-06-22

摘要

早产儿视网膜病变(ROP)是一种属于可避免、可控的儿童主要致盲性及低视力眼病。筛查是早检出、早干预和早治疗的前提和关键措施,对降低儿童致盲率及视力损伤具有重要意义。本文主要对我国ROP筛查和发病现状作一综述,以期对ROP的防治提供参考。

关键词: 早产儿视网膜病变; 筛查; 现状

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.8.15

Screening status of retinopathy of prematurity in China

Hai-Tao Jiang, Guo-Ren Li

The Affiliated Lianyungang Hospital of Xuzhou Medical University; The First People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang 222000, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Guo-Ren Li. The Affiliated Lianyungang Hospital of Xuzhou Medical University; The First People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang 222000, Jiangsu Province, China. Liguoren2015@163.com

Received: 2020-08-31 Accepted: 2021-06-22

Abstract

• Retinopathy of prematurity (ROP) is an avoidable and controllable oculopathy of blindness and low vision in children. Screening is the premise and a key measure for early detection, intervention and treatment. It is of great significance to reducing the blindness rate and visual impairment of children. The main of this review is to review the current situation on screening and morbidity of ROP in China, and to provide reference for preventive and treatment of ROP.

• KEYWORDS: retinopathy of prematurity; screening; current situation

Citation: Jiang HT, Li GR. Screening status of retinopathy of prematurity in China. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(8):1386-1389

0 引言

早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)是发生于新生儿(主要是早产儿或出生低体质量儿)的主要儿童致盲性及低视力眼病,占儿童盲的6%~18%,其中30%~72%均属于可避免、可控的致盲性眼病^[1];其对患儿的身心健康、家庭和社会带来负面影响;我国人口基数较大,出生率相对较高,每年新生儿约为2000万,其中早产儿占7%~10%,ROP的发生率为15%~20%;随着我国生育政策调整,高龄孕产妇增多,早产儿、低体质量儿和高危因素也相应增加,以及筛查设备的更新和进展,重症监护救治水平的提高,ROP的发生率和检出率有增加趋势^[1]。ROP的筛查是早期发现、早期干预和早期矫治的前提和关键措施,对降低儿童致盲率及视力损伤具有重要意义。本文对我国ROP筛查和发病的现状进行综述,以期对ROP的防治提供参考。

1 ROP 筛查的概况

ROP主要是发生在早产儿和低体质量儿的一种未成熟视网膜发生异常新生血管和纤维增生性的视网膜病变,是导致儿童盲和视力损害的主要原因。1942年Terry首先发现并报道;1951年Heath首先提出并于1984年世界眼科学会正式定名为早产儿视网膜病变,是新生儿主要“可避免”致盲性眼病。2006年WHO提出ROP是防治可避免盲和视觉损伤的工作重点。国内对盲校调查显示ROP是首位致盲原因,分别高达37.9%和32.98%^[2]。2004年《早产儿治疗用氧和视网膜病变防治指南》的制定实施和2014年《指南》修正,积极推动我国ROP的筛查和防治在全国各地区逐渐开展,报道增多,但研究样本量相对较小,筛查标准、方法、人群等存在差异。流行病学研究显示,我国每年约有30~40万早产儿出现视网膜病变,其中6%~13%伴有致盲风险^[3]。随着早产儿、低体质量儿和高危儿的出生和存活率的增加,筛查设备的更新,ROP的发生率和检出率有相应增加趋势;相对而言,ROP的防治体系、医疗资源、专业人员等,尚有差距,筛查和防治形势和任务较为严峻,任重而道远^[2]。

2 ROP 的发病机制和高危因素

2.1 ROP的发病机制 ROP的发病机制有诸多学说,但尚未完全明确,其发生、进展与众多因素相关。胎儿足月时,视网膜颞侧血管才发育完全。早产儿和低体质量儿由于宫内生理性视网膜发育迟缓,视网膜血管发育延迟,尚未成熟血管化,周围伴有大面积无血管区域;出生~矫正胎龄30~32wk,发育的血管处于相对富氧及氧疗环境,促使视网膜血管收缩,造成视网膜缺氧,刺激缺氧诱导因子,诱发VEGF大量生成;到32~34wk,由于视网膜生长和高代谢速率,导致视网膜无血管区相对缺氧,诱导VEGF、IGF-1等相关细胞因子释放及炎症和免疫反应,刺激未成熟视网膜新生血管的异常生成、过度增殖和纤维化,导致

视网膜病变的发生和发展^[3-4]。因此,出生胎龄小、低出生体质量、氧过度^[5],以及 VEGF、IGF-1 和白介素家族等细胞因子异常^[6],都是参与 ROP 发生和进展复杂过程的主要因素。

2.2 ROP 发生和发展的高危因素

2.2.1 出生胎龄 文献报道,胎龄 <28wk、~30wk、~32wk、~34wk、~36wk、≥36wk,ROP 检出率分别为 67.1%、42.1%、15.2%、7.6%、3.9%、2.5%^[7]; <28wk、~32wk、>32wk,检出率分别占 70%、26.5%、7.8%^[8]; ≤28wk、~32wk、~34wk、>34wk 分别为 75.59%、32.16%、5.36%、1.11%^[9];提示胎龄越小,ROP 发病率和重度几率越高,是主要独立高危因素。

2.2.2 出生体质量 文献报道,体质量 <1000g、~1250g、~1500g、~2000g、≥2000g,ROP 发病率分别为 55.3%、42.8%、21.8%、5.3%、3.7%^[7]; <1000g、~<1500g、~<2000g,ROP 发病率分别占 64.4%、21.7%、9.2%^[8]; ≤1000g、~1500g、~2000g、>2000g,ROP 发病率分别为 73.81%、30.08%、10.78%、4.81%^[9];提示体质量越低,ROP 发病率和重度几率越高,是主要独立高危因素。

2.2.3 不合理氧疗 出生后高浓度和不合理的氧疗,导致未成熟视网膜血管生成和抑制血管机制失衡^[10],是独立高危因素;李秋平等^[11]报道吸氧组检出率 17.3%,未吸氧组 2.4%,规范氧疗可降低 ROP 发生率。

2.2.4 遗传因素 ROP 是累及多个基因的病变^[4];检测发现患儿有一些基因多态性或基因突变,具有较强的遗传易感性。

2.2.5 出生后合并症 早产儿和低体质量儿以及高危儿(指已经发生或可能发生危重疾病而需要重症监护、符合高危新生儿诊断标准的新生儿)的合并症较多,如窒息、呼吸窘迫、败血症、贫血、颅内出血等,都是 ROP 发病的危险因素,大多需要入住重症监护病房(NICU)救治,又称为 NICU 儿或病理新生儿。NICU 早产儿,ROP 的发生率高达 43.7%^[12];窒息发生的概率是无窒息的 2.56 倍^[10]。陈志伟等^[13]报道 ROP 患儿应用呼吸机、输血、贫血、败血症的占比较高($P<0.05$),是独立危险因素。

2.2.6 母孕相关合并症 多胎妊娠、胎盘早剥、妊娠高血压疾病、糖尿病、使用激素等,也是 ROP 发病的危险因素^[13]。

2.2.7 体质量增长缓慢 近期研究发现出生后体质量增长缓慢,血清 IGF-1 浓度低,是与 ROP 发生及重度几率密切相关的危险因素,符合率为 100%^[4]。

2.2.8 其他因素 研究显示相关生长因子 VEGF、FGF2、PIGF、PEDF、IGF-1 等,参与视网膜病理性新生血管形成和增殖^[14];白介素家族(FGF、C-CSF、GM-CSF)参与病变的进展过程^[4];有研究显示高血糖症、高同型半胱氨酸、血清微量元素以及血清谷氨酸^[15]、血浆 sE-选择素^[4]等均可能是 ROP 的危险因素,尚处于初步阶段。因此,对早产儿,尤其高于筛查标准的早产儿,应进行有效评估,鉴别和筛选具有危险因素的高危儿,可提高 ROP 的检出率和精准度,以减少对无危险和低危险性新生儿不必要的常规眼底检查,避免经济、时间、人力、资源的浪费和检查风险。

3 ROP 筛查的标准和方法

3.1 ROP 筛查的标准 有效的标准应以“最小的人力财

力投入而最大限度地避免漏诊”为原则;既要及时检出早期 ROP,不会漏诊阈值前及阈值病变,又要减少筛查范围和不必要的检查次数,避免不必要的资源浪费、过度诊疗及其检查风险^[2],是目前筛查的策略。美国 1996 年制定的标准为:出生体质量 <1500g,胎龄 <28wk 的早产儿;首次检查时间在出生后 4~6wk,或矫正胎龄 31wk^[16],2013 年修订为 ≤1500g,≤30wk^[1]。我国 2004 年《筛查指南》的标准是出生体质量 <2000g;2014 年修正为出生体质量 <2000g,或出生孕周 <32wk 的早产儿和低体质量儿必须筛查眼底,首次筛查在出生后 4~6wk 或矫正胎龄 31~32wk^[17]。

目前各地区,各单位的筛查标准尚不统一和规范,检出率存在较大差异,缺乏可比性。国内筛查标准为早产儿出生体质量 1500g~2000g,其筛查数量多,阳性率不高;有调查显示出生体质量 ~2000g,ROP 发生率为 5.3%,出生胎龄 ~34wk,为 7.6%,为避免资源的浪费和检查风险,建议筛查指标下调设定为 <1500g,或 <34wk 较为合适^[7];但是,杨洋等^[18]报道 >2000g ROP 发生率为 1.12%;王倩等^[19]报道 >2000g ROP 发生率为 6.55%,>34wk ROP 发生率为 5.87%;查汝勤等^[9]报道 >2000g ROP 发生率为 4.81%,>34wk ROP 发生率为 1.11%;宁静静等^[20]报道足月高危儿,34~37wk ROP 发生率为 1.24%,≥37wk ROP 发生率为 1.29%;以上提示 >1500g,或 >34wk 及足月高危儿仍有发生 ROP 的风险;按照《2014 年筛查指南》的出生胎龄和体质量标准,ROP 漏诊率分别为 11.90%、4.29%^[9]。因此,为避免漏筛,建议对超出《筛查指南》标准,经评估和预测属于具有高危因素的早产儿及足月儿,应适当扩大筛查范围,进行选择性的筛查,以提高筛查准确度。但是,多数学者认为我国早产儿出生体质量和孕周目前尚无本质改善,指南制定的 <32wk 的标准,比 <35wk 可减少筛查量 29.1%,而避免漏筛 I 期以上病变,还是符合国情的,对指导 ROP 筛查仍具有重要意义^[16]。因此,筛查的标准有待进一步规范。

3.2 ROP 的筛查时间 ROP 通常最早出现在矫正胎龄 32wk,发生、发展通常要经过 4~6wk 的过程,有约 85% 未经治疗可自行消退并发育成完全血管化的视网膜,急性期消退时间为平均胎龄 38.6wk,90% 在出生后 44wk 前可以消退^[16]。因此,多数学者建议初次筛查一般从出生后 4~6wk,或矫正胎龄 31~32wk,开始进行规范筛查,直至出生后 46wk。复查时间根据病变有无和视网膜血管发育程度拟定,通常定为 1~3wk,及时发现 3 期病变,这是治疗的关键,也是降低致盲率的重要措施^[1]。筛查间隔时间依首次检查结果而定,《筛查指南》定为 I 区无 ROP、1 或 2 期,1 次/周;I 区退行 ROP,每 1~2 周 1 次;II 区 2 或 3 期,1 次/周;II 区 1 期,每 1~2 周 1 次;II 区 1 期或无 ROP,或 III 区 1、2 期,可 2~3wk 随诊^[17]。筛查结束时间和标准定为,直至周边视网膜血管化,发育至锯齿缘,轻微病变发生退行性改变^[1];或矫正胎龄 45wk,无阈值前病变及阈值病变,或视网膜病变退行而终止检查^[17]。目前,我国的筛查、复查和终止筛查时间与国外基本一致^[21]。

3.3 ROP 的筛查方法 目前常用的眼底检查手段是双目间接检眼镜(BIO)和数字化广域眼底成像系统(RetCam),都是 ROP 筛查的“金标准”。BIO 具有经济、便捷的特点,

辅助使用巩膜压迫器,可提高周边病变的诊断准确率。RetCam是目前最先进的眼疾筛查设备,主要用于筛查眼底病变,灵敏度、特异度为100%、96%^[1],其具有观察范围广、操作简便、检查快速,实时图像直观清晰,图片易保存分析,检查结果精确度更高,提供方便、快捷的分析和诊断、有良好的安全性和准确性等优点,是一种客观、无损伤的检查方法。对照研究显示双目间接检眼镜和RetCam对ROP准确诊断的敏感度、特异度分别为100%、99.51%,诊断一致率为97.3%^[22];不良事件发生率分别为0.22%、0.18%,安全性相当^[22];因此,RetCam有可能逐渐取代BIO的趋向^[2]。但是,RetCam图像存在盲区,缺乏立体感,对眼底病变的漏诊率、误诊率分别为3.53%、6.67%^[23];假阳性率为3.57%^[22];有人建议联合应用,有助于提高ROP的诊断率^[1]。近年便携式广域眼底成像系统(PanoCam LT)可在床旁或暖箱内对高危儿进行检查,诊断ROP的灵敏度、特异度、误诊率、漏诊率分别为97.6%、100.0%、0、2.4%,效用一致,具有推广优势^[12]。目前《指南》推荐使用BIO,是基层医院较为适用的检测方法^[2]。有人提出,为确定ROP的分期、鉴别诊断和手术预后评估,可针对性选择试行CDFI、OCT或FFA作为辅助检查,但不适用作常规筛查^[16]。

4 ROP筛查和发病的现状

目前,国内外尚无以人群为基础的大规模ROP流行病学调查资料和发病率统计数据。1980年代,欧美国家早产儿中ROP的发生率为10%~34%。美国1950年代对高危早产儿进行筛查,ROP的检出率为50%;随着筛查和治疗体系的建立和完善,发病率已降至较低水平,1965年降至4%,2009年为0.17%^[2]。

国内1994年黎晓新教授首次报道ROP,2004年以前仅少数地区,大的单位开展筛查,相关报道少见。随着2004年《防治指南》和2014年《筛查指南》的制定和实施,要求对具有高危因素的新生儿尽早筛查,以及RetCam应用,积极推动筛查工作逐渐在全国各地区开展。储昭节等^[13]检索国内文献(1994/2010年)显示1980/1990年代少见报道;~2004年报道为11篇,~2010年报道54篇;王雨生等^[2]检索~2004年30篇,~2010年280篇;本文检索1990/2003年筛查相关报道35篇,2004/2011年273篇,2012/2019年531篇;显示已遍及我国17个省市,主要集中在东部发达地区,以省会城市医院为主,西部地区鲜见报道^[13],其与地区的筛查理念、设备条件、专业人员和技术的限制相关,与相应地区年度人均生产总值(APGDP)呈负相关。因此,目前ROP筛查工作的开展尚不普遍,也不均衡,覆盖面及普及率有待提高。

20世纪90年代ROP患者少见;2004/2006年北京ROP的发生率为10.8%,重度为3.6%^[11];~2009年筛查检出率为5.5%~23%^[7]。储昭节等^[13]统计1994/2010年17个地区50多家医院,筛查的检出率为2.2%~48.7%,其中华东地区,是全国筛查较早且较普及的地区,检出率2.33%~48.7%;华南地区,筛查较为普及,检出率2.2%~25.4%;华北地区,北京筛查较早,检出率6.4%~30.15%;华中地区,检出率3.09%~26.4%;西北地区、东北地区,开展较少,检出率分别为13.4%~41.9%、22.7%;西南地区筛查资料尚缺乏。陈新科等^[24]统计2002/2011年19个省

市,检出率为1.54%~46.25%;早产儿视网膜病变多中心调查协作组^[7]统计2010/2012年7个地区22家单位,检出率为15.2%(2.8%~31.3%);我院检出率为17.57%^[25]。各地区ROP检出率相差悬殊,多数单位报道检出率为10%~20%;差异原因可能与报道年代、筛查对象、方法、标准、患儿来源、人群因素以及各级医院的救治水平、检查者的经验相关^[13],与地区经济发展水平(APGDP)呈负相关^[7,24]。

5 结语

我国ROP的筛查和防治已取得成效,但筛查开展不均衡,覆盖面和筛查率有待提高,筛查标准尚不统一、规范,筛查形势严峻,任务繁重;因此,建议考虑王雨生^[26]提出构建ROP三级防治网的设想和探索,依托我国医院等级分类和分级诊疗模式的构架,建立早产儿视网膜病变的筛查组织和信息管理系统。随着我国社会经济的高速发展和十四五规划的公布实施,建议逐渐将ROP筛查和防治列入新生儿疾病筛查的系统化社会优生工程;相应发展区域经济,加大社会投入,构建防治体系,培养专业人员,规范技术培训,以适应筛查和防治的形势;积极开展互联网+远程医疗筛查模式;陈亦棋等^[27]报道远程筛查的灵敏性、特异性、阳性预测值、阴性预测值较高,分别为99.39%、99.63%、94.44%、99.48%,准确性及性价比较高,有助于实现筛查-诊断-干预-随访-质量控制和后续管理一体化的区域化网络管理体系,达到筛查规范,数据共享,提高不同级别医院对ROP诊断“同质化”,使ROP得到早发现、早诊断、早干预、早矫治,实现减少“可避免盲和视力损伤”的战略目标。

参考文献

- 1 张国明,李娜,张福燕.早产儿视网膜病变和足月新生儿眼病筛查指南.眼科新进展2014;34(2):101-107
- 2 王雨生,李蓉.重视我国早产儿视网膜病变的防治工作.中华眼科杂志2011;47(6):483-486
- 3 陈志伟,凌华,林琳.早产儿视网膜病变筛查结果及其高危因素分析.中国医药科学2019;9(2):77-80
- 4 孙丽颖.早产儿视网膜病变筛查及治疗新进展.中国斜视与小儿眼科杂志2016;24(2):46-47,53
- 5 Yau GSK, Lee JWY, Tam VTY, et al. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in extreme low birth weight Chinese infants. *Int Ophthalmol* 2015;35(3):365-373
- 6 Sato T, Kusaka S, Shimojo H, et al. Simultaneous analyses of vitreous levels of 27 cytokines in eyes with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2009;116(11):2165-2169
- 7 早产儿视网膜病变多中心调查协作组.中国大陆早产儿视网膜病变临床特点和眼底病变的多中心调查.中国循证儿科杂志2015;10(3):161-165
- 8 吴俊,吴本清,文飞球,等.早产儿视网膜病变的高危因素分析及治疗.陕西医学杂志2007;36(6):674-676
- 9 查汝勤,王琼,刘辉.安徽省妇幼保健院1041名早产儿或低体重儿早产儿视网膜病变筛查结果.中华眼底病杂志2019(5):496-497
- 10 袁莹莹,刘海燕.高危新生儿眼底疾病的筛查与随访研究.中国医刊2019;54(1):102-107
- 11 李秋平,王宗华,李耀宇,等.早产儿视网膜病变筛查分析.中华眼科杂志2012(10):903-907
- 12 杨莹莹,王曦琅,谭艺兰,等.新生儿重症监护病房便携式广域眼底成像系统早产儿视网膜病变筛查结果分析.中华眼底病杂志2017;33(6):635-637
- 13 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概

况. 中华眼科杂志 2012;48(2):179-183

14 李翠洁, 叶天航, 邹毅, 等. 早产儿视网膜病变的发病机制研究进展. 湖北民族学院学报(医学版) 2018;35(1):63-66

15 李慧林, 张国明, 张福燕, 等. 早产儿视网膜病变血清代谢通路研究进展. 眼科新进展 2016;36(9):881-884

16 陈锋, 项道满. 早产儿视网膜病变的筛查及预后. 国际眼科纵览 2007(3):194-197

17 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

18 杨洋, 罗先琼. 出生体重 2000—2999g 早产儿眼底疾病筛查结果分析. 中华眼底病杂志 2014(1):87-88

19 王倩, 李聪慧, 信伟, 等. 早产儿视网膜病变 2203 例筛查结果分析. 国际眼科杂志 2018;18(6):1093-1096

20 宁静静, 黄学林, 杨璇. 推广新生儿眼病筛查的必要性. 眼科学报 2018;33(2):72-77

21 Wilson CM, Ells AL, Fielder AR. The challenge of screening for retinopathy of prematurity. *Clin Perinatol* 2013;40(2):241-259

22 孙森, 张映萍. RetCam 与 BIO 在 ROP 筛查中的应用效果对比. 国际眼科杂志 2018;18(4):748-750

23 李丽婷. 婴幼儿 RetCam 眼底筛查的应用与价值探究. 临床医药文献电子杂志 2018;5(75):147-148

24 陈新科, 皮练鸿, 方静, 等. 中国大陆各地区早产儿视网膜病变发病率与当地经济发展程度相关性研究. 齐齐哈尔医学院学报 2014;35(23):3513-3515

25 姜海涛, 刘恒, 陶玥, 等. 以新生儿重症监护病房为中心的早产儿视网膜病变筛查模式. 黑龙江医药科学 2010;33(5):10-11

26 王雨生. 我国早产儿视网膜病变三级防治网建设的设想与实践. 中华眼底病杂志 2014;30(1):6-8

27 陈亦棋, 祝晨婷, 沈丽君, 等. 早产儿视网膜病变远程筛查的有效性评估. 中华眼底病杂志 2017;33(6):633-634

2020 中国科技核心期刊眼科学类期刊主要指标及排名

期刊名称	核心总被引频次		核心影响因子		综合评价总分	
	数值	排名	数值	排名	数值	排名
中华眼科杂志	1909	2	0.963	1	73.2	1
眼科新进展	1430	3	0.842	2	66.0	2
国际眼科杂志	2133	1	0.589	5	54.9	3
中华眼科医学杂志电子版	114	10	0.455	8	48.3	4
中华实验眼科杂志	1056	4	0.677	3	43.1	5
中华眼底病杂志	738	5	0.585	6	37.9	6
临床眼科杂志	450	7	0.470	7	37.6	7
眼科	388	8	0.393	9	26.9	8
中华眼视光学与视觉科学杂志	661	6	0.590	4	21.8	9
中国斜视与小兒眼科杂志	240	9	0.376	10	13.6	10

摘编自 2020 版《中国科技期刊引证报告》核心版