

雷珠单抗治疗早产儿视网膜病变对眼部生物学参数的影响

马盼盼^{1,2}, 信伟¹, 杨静¹, 王倩¹, 张乐¹

引用: 马盼盼, 信伟, 杨静, 等. 雷珠单抗治疗早产儿视网膜病变对眼部生物学参数的影响. 国际眼科杂志 2023;23(5):818-822

基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划项目 (No. 2019JQ-982); 陕西省卫生健康科研基金项目 (No. 2022D036)

作者单位: ¹(710061) 中国陕西省西安市, 西北妇女儿童医院眼科; 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: 马盼盼, 毕业于陕西中医药大学, 西安交通大学第一附属医院在读硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 小儿眼底病和眼表疾病。

通讯作者: 张乐, 毕业于第四军医大学, 眼科学博士, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼视光学、小儿眼病。 fmmulele@126.com

收稿日期: 2022-10-10 修回日期: 2023-04-11

摘要

目的: 探讨玻璃体腔注射雷珠单抗治疗早产儿视网膜病变 (ROP) 对眼部参数的影响, 并分析其与出生体质量 (BW) 和矫正后年龄 (PMA) 的关系。

方法: 选取 2016-01-01/2022-01-31 于西北妇女儿童医院接受常规 ROP 筛查的早产儿 98 例, 根据 Retcam3 眼底筛查结果分为 ROP 组 (49 例) 和无 ROP 组 (49 例), 其中 ROP 组患儿双眼均行玻璃体腔注射雷珠单抗治疗, 平均治疗 PMA 为 38.02±3.03 周。两组患儿分别于 PMA 0 月 (40 周±14d)、PMA 3 月 (52 周±28d)、PMA 6 月 (64 周±28d) 测量眼部参数。

结果: PMA 0 月时, ROP 组和无 ROP 组患儿眼轴长度 (AL)、前房深度 (ACD)、晶状体厚度 (LT)、玻璃体长度 (VL) 和中央角膜厚度 (CCT) 均无差异 ($P>0.05$); PMA 3、6 月时, ROP 组患儿 ACD 均大于无 ROP 组, LT 均小于无 ROP 组 ($P<0.05$); PMA 6 月时, ROP 组患儿 AL、VL 均小于无 ROP 组 ($P<0.05$)。ROP 组和无 ROP 组患儿 AL、ACD、VL 与 PMA 呈正相关, CCT 与 PMA 呈负相关; 无 ROP 组患儿 LT 与 PMA 呈正相关; ROP 组患儿 LT 与 BW 和 PMA 均无相关性。

结论: 玻璃体腔注射雷珠单抗治疗 ROP 早期 (PMA 0~6 月) 患儿眼部发育较无 ROP 早产儿慢, BW、PMA 是早产儿眼部参数的主要影响因素。

关键词: 早产儿视网膜病变; 雷珠单抗; 眼部发育; 出生体质量; 出生胎龄; 矫正后年龄

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2023.5.20

Effects of Ranibizumab on ocular biological parameters in the treatment of retinopathy of prematurity

Pan - Pan Ma^{1,2}, Wei Xin¹, Jing Yang¹, Qian Wang¹, Le Zhang¹

Foundation items: Natural Science Basic Research Plan Program of

Shaanxi (No. 2019JQ-982); Shaanxi Provincial Health Science Research Fund Project (No. 2022D036)

¹Department of Ophthalmology, Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China; ²Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Le Zhang. Department of Ophthalmology, Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China. fmmulele@126.com

Received: 2022-10-10 Accepted: 2023-04-11

Abstract

• **AIM:** To investigate the effect of intravitreal ranibizumab injection on ocular parameters in the treatment of retinopathy of prematurity (ROP), and analyze its relationship with birth weight (BW) and postmenstrual age (PMA).

• **METHODS:** A total of 98 premature infants who received routine ROP screening at Northwest Women's and Children's Hospital from January 1, 2016 to January 31, 2022 were selected, and they were divided into ROP group (49 cases) and non-ROP group (49 cases) according to the results of Retcam3 fundus screening. All children in ROP group were treated with intravitreal ranibizumab injection, with an average PMA of 38.02±3.03 weeks. The ocular parameters were measured at the PMA of 0 month (40 weeks±14d), 3 months (52 weeks±28d) and 6 months (64 weeks±28d), respectively.

• **RESULTS:** There was no difference in axial length (AL), anterior chamber depth (ACD), lens thickness (LT), vitreous length (VL) and central corneal thickness (CCT) between ROP group and non-ROP group at the PMA of 0 month ($P>0.05$); At the PMA of 3 and 6 months, ACD in ROP group was higher than that in non-ROP group, and LT was lower than that in non-ROP group ($P<0.05$); at the PMA of 6 months, AL and VL in ROP group were lower than those in non-ROP group ($P<0.05$). AL, ACD and VL were positively correlated with PMA in ROP group and non-ROP group, while CCT was negatively correlated with PMA; there was a positive correlation between LT and PMA in children without ROP. There was no correlation among LT, BW and PMA in ROP group.

• **CONCLUSION:** The ocular development of children with early ROP (PMA 0~6 months) treated by intravitreal ranibizumab injection is slower than that of premature infants without ROP, and BW and PMA are the main influencing factors of ocular parameters of premature infants.

• KEYWORDS: retinopathy of prematurity; Ranibizumab; ocular development; birth weight; gestational age; postmenstrual age

Citation: Ma PP, Xin W, Yang J, et al. Effects of Ranibizumab on ocular biological parameters in the treatment of retinopathy of prematurity. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(5):818-822

0 引言

早产儿视网膜病变(ROP)是一种早产儿视网膜血管增生疾病。屈光问题如近视、散光和屈光参差在早产儿中很常见^[1]。近年研究发现,抗血管内皮生长因子(VEGF)药物,特别是雷珠单抗治疗3期ROP已经取得良好的效果^[2-3]。既往研究已证实ROP与近视的发展有关^[4]。早产儿近视的机制可能与眼轴长度(AL)、玻璃体长度(VL)、晶状体厚度(LT)、前房深度(ACD)、中央角膜厚度(CCT)等眼部参数有关^[5]。另有研究发现,眼部参数与出生体质量、胎龄呈负相关,与ROP的严重程度呈正相关^[6-7]。本研究旨在观察ROP患儿行玻璃体腔注射雷珠单抗治疗后与无ROP早产儿眼部参数的差异及其出生体质量(BW)和矫正后年龄(PMA)的关系,以期为临床提供更多关于早产儿早期眼部参数发育的数据。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2016-01-01/2022-01-31于西北妇女儿童医院接受常规ROP筛查的早产儿98例。纳入标准:出生胎龄(GA)小于37周,无其他眼部疾病(如先天性青光眼、先天性白内障、角膜病或其他眼底疾病等)、颅面畸形、脑损伤史。排除标准:ROP 4期、5期病变者,随访过程中需再次注射雷珠单抗和/或激光治疗者。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,并经西北妇女儿童医院伦理委员会批准,所有患儿监护人均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 检查方法 记录患儿的BW、GA、PMA,并使用便携式裂隙灯、眼部B超检查并排除眼部其他疾病。眼部A超检查并记录ACD、LT、VL、AL,角膜测厚仪测量CCT^[8-10]。眼部A超、B超、角膜测厚仪检查前1min,分别对探头进行消毒。患儿取仰卧位,每只眼睛滴1滴盐酸普罗帕卡因滴眼液,检查时A超探头轻轻放置在垂直于角膜中央的位置,测量AL、ACD、LT、VL时每只眼分别测量10次,同一参数测量值相差小于0.2mm,取其平均值。A超检查后采用角膜测厚仪测量CCT,每只眼分别测量10次,取平均值。所有检查均由同一名经验丰富的技师进行。此外,所有患儿均进行Retcam3眼底检查,检查前1h,每10min向每只眼滴1滴5g/L苯肾上腺素和5g/L托吡卡胺散瞳,共6次,瞳孔散大至少至5mm后进行眼底照相,采集后极部、颞侧、上方、鼻侧、下方、颞上、颞下、鼻上、鼻下9个方位的图像。眼底检查结果由3名高年资眼底病专科医生进行诊断,确定有无ROP。本研究中ROP的筛查遵循我国《2014版早产儿筛查指南》^[11]。

ROP诊断标准:根据ROP早期治疗(ETROP)研究试验及2021年《国际早产儿视网膜病变分类补充修订》的诊断标准^[12-13]:(1)1型阈值前ROP(又称高危阈值ROP):I区,任何ROP Plus病变,Plus即后极部视网膜血管扩张,迂曲至少累及2个象限;I区,3期ROP不伴Plus

病变;II区,2期或3期ROP伴Plus病变。(2)2型阈值前ROP:不伴Plus病变,如发生在I区,包括1期或2期ROP;如发生在II区,则为3期ROP。(3)阈值ROP:存在Plus病变,I区或II区连续5个钟点位,或累计8个以上钟点位视网膜外纤维血管增生。

1.2.2 治疗方法 确诊为高危阈值前及阈值ROP的患儿需在72h内接受治疗。本研究纳入的ROP患儿均在手术室进行玻璃体腔注射雷珠单抗(Ranibizumab)治疗。在新生儿科医师监护下,麻醉师应用镇静剂联合眼科局部麻醉剂(盐酸丙美卡因)进行麻醉,眼科医师常规消毒术眼、铺巾及术眼贴膜,开睑器开睑,0.1%碘伏溶液或0.5%聚维酮碘消毒液浸泡结膜囊,60~90s,固定好患儿头部,于颞下方角膜缘后1.0~1.5mm处垂直眼球壁进针,深度大于1mm,玻璃体腔注射0.2mg(0.02mL)雷珠单抗,术毕结膜囊涂抗生素眼膏(氧氟沙星滴眼液、妥布霉素地塞米松眼膏)。本研究纳入的ROP患儿双眼均接受玻璃体腔注射雷珠单抗治疗,所有玻璃体腔注射均由同一名高年资眼底病医师进行。

1.2.3 随访观察 玻璃体腔注射后3d,1、2wk,根据复查眼底情况确定复查间距(一般为1~3wk),至少随访6mo,随访过程中观察术眼有无感染、出血等手术并发症及术后眼底病变转归情况。

统计学分析:使用SPSS 23.0软件进行统计分析。计数资料的组间比较采用卡方检验。符合正态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,双眼间比较采用配对样本t检验;两组间多个时间点重复测量指标的比较采用重复测量数据的方差分析,两组间比较采用独立样本t检验,组内两两比较采用LSD-t检验。眼部参数与BW和PMA的关系采用多因素线性回归分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入患儿基本资料 本研究纳入早产儿98例,其中男51例,女47例。根据是否发生ROP将纳入患儿分为ROP组和无ROP组。ROP组患儿49例,其中男26例,女23例,平均GA为 28.37 ± 1.75 周,平均BW为 1117.04 ± 244.58 g,平均治疗PMA为 38.02 ± 3.03 周,其中1型阈值前ROP者37例,阈值ROP者12例。无ROP组患儿49例,其中男25例,女24例,平均GA为 32.63 ± 2.95 周,平均BW为 1855.35 ± 486.06 g。两组患儿性别构成比差异无统计学意义($\chi^2 = 0.12, P = 0.73$),但GA和BW差异有统计学意义($t = -16.45, -15.07, 均 P < 0.01$)。此外,本研究纳入的早产儿双眼眼部参数差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1,故均以右眼数据进行分析。

2.2 两组患儿眼部参数比较 将PMA划分为3个年龄段,即PMA 0月(40周±14d)、PMA 3月(52周±28d)、PMA 6月(64周±28d)。PMA 0、3、6月时,两组患儿PMA比较,

表1 纳入患儿双眼眼部参数比较 $\bar{x} \pm s$

眼部参数	右眼(n=98)	左眼(n=98)	t	P
AL(mm)	18.24±1.27	18.23±1.26	0.60	0.55
ACD(mm)	2.33±0.37	2.32±0.38	1.30	0.19
LT(mm)	4.02±0.22	4.02±0.23	-0.16	0.87
VL(mm)	11.87±0.98	11.87±0.99	0.44	0.66
CCT(μm)	534.77±37.67	534.01±38.49	-0.39	0.70

差异无统计学意义($t = -1.01, 0.31, -0.60, P = 0.32, 0.76, 0.55$),见表2。PMA 0、3、6月时,两组患儿AL、ACD、LT、VL具有组间差异性、时间差异性和交互效应(均 $P < 0.05$),而CCT具有时间差异性($P < 0.05$),无组间差异性和交互效应(均 $P > 0.05$),见表3、4。ROP组患儿不同年龄时AL、ACD、VL、CCT两两比较差异均有统计学意义($P < 0.01$);无ROP组患儿不同年龄时AL、ACD、LT、VL、CCT两两比较差异均有统计学意义($P < 0.01$)。PMA 0月

时,两组患儿AL、ACD、LT、VL和CCT差异均无统计学意义($P > 0.05$);PMA 3、6月时,ROP组患儿ACD均大于无ROP组,LT均小于无ROP组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);PMA 6月时,ROP组患儿AL、VL小于无ROP组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。PMA 0~6月两组患儿AL、ACD、LT、VL增长情况比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),而CCT增长情况差异无统计学意义($P > 0.05$),见表5。

表2 两组患儿PMA比较

组别	例数	PMA 0月		PMA 3月		PMA 6月	
		范围	$\bar{x} \pm s$	范围	$\bar{x} \pm s$	范围	$\bar{x} \pm s$
ROP组	49	38.1~42.0	40.38±1.0	48.0~55.5	52.26±1.87	62.0~67.3	64.13±1.36
无ROP组	49	39.2~42.0	40.27±0.7	49.6~55.3	52.17±0.97	60.3~67.6	64.29±1.29

表3 两组患儿各年龄段眼部参数比较

眼部参数	PMA	ROP组($n=49$)	无ROP组($n=49$)	t	P
AL(mm)	0月	16.84±0.67	16.87±0.54	-0.23	0.82
	3月	18.36±0.70	18.57±0.66	-1.52	0.13
	6月	19.09±0.83	19.72±0.73	-4.06	<0.01
P_1		<0.01	<0.01		
P_2		<0.01	<0.01		
P_3		<0.01	<0.01		
ACD(mm)	0月	2.00±0.21	2.00±0.21	0.10	0.92
	3月	2.51±0.24	2.32±0.31	3.34	<0.01
	6月	2.67±0.31	2.51±0.31	2.57	0.01
P_1		<0.01	<0.01		
P_2		<0.01	<0.01		
P_3		<0.01	<0.01		
LT(mm)	0月	3.96±0.16	3.94±0.16	0.63	0.53
	3月	3.94±0.11	4.11±0.23	-4.66	<0.01
	6月	3.93±0.14	4.23±0.26	-6.89	<0.01
P_1		0.02	<0.01		
P_2		0.06	<0.01		
P_3		<0.01	<0.01		
VL(mm)	0月	10.86±0.57	10.92±0.46	-0.6	0.55
	3月	11.89±0.63	12.11±0.65	-1.71	0.09
	6月	12.46±0.70	12.98±0.66	-3.83	<0.01
P_1		<0.01	<0.01		
P_2		<0.01	<0.01		
P_3		<0.01	<0.01		
CCT(μm)	0月	548.71±45.84	558.33±36.08	-1.15	0.25
	3月	524.89±34.97	532.08±29.12	-1.11	0.27
	6月	516.53±33.93	522.08±25.84	-0.91	0.37
P_1		<0.01	<0.01		
P_2		<0.01	<0.01		
P_3		<0.01	<0.01		

注: P_1 :PMA 3月 vs PMA 0月; P_2 :PMA 6月 vs PMA 3月; P_3 :PMA 6月 vs PMA 0月。

表4 两组患儿各年龄段眼部参数比较的重复测量数据方差分析结果

眼部参数	F_{PMA}	P_{PMA}	F_{Group}	P_{Group}	$F_{PMA \times Group}$	$P_{PMA \times Group}$
AL(mm)	996.13	<0.01	5.67	0.02	22.05	<0.01
ACD(mm)	225.48	<0.01	7.89	<0.01	5.44	<0.01
LT(mm)	15.73	<0.01	32.85	<0.01	37.53	<0.01
VL(mm)	823.55	<0.01	5.72	0.02	13.56	<0.01
CCT(μm)	93.81	<0.01	1.36	0.25	0.31	0.68

表5 纳入患儿PMA 0~6月眼部参数增长情况比较

眼部参数	ROP组($n=49$)	无ROP组($n=49$)	t	P
Δ AL(mm)	2.85±0.57	2.24±0.70	4.67	<0.01
Δ ACD(mm)	0.67±0.31	0.51±0.24	-2.64	0.01
Δ LT(mm)	-0.03±0.30	0.29±0.30	6.13	<0.01
Δ VL(mm)	2.06±0.51	1.60±0.51	4.53	<0.01
Δ CCT(μm)	-36.24±25.72	-32.18±28.51	-0.74	0.46

2.3 纳入患儿眼部参数与 BW 和 PMA 的相关性 以眼部参数(AL、VL、ACD、LT、CCT)为因变量,BW、PMA 为自变量,经逐步回归法剔除无关因素后得出回归方程。ROP 组:AL=16.12+0.001×BW+0.37×PMA ($R=0.79$,调整后 $R^2=0.62$, $P<0.05$);VL=10.29+0.001×BW+0.27×PMA ($R=0.73$,调整后 $R^2=0.53$, $P<0.05$);ACD=1.73+0.00029×BW+0.11×PMA ($R=0.74$,调整后 $R^2=0.55$, $P<0.05$);CCT=542.66-5.36×PMA ($R=0.32$,调整后 $R^2=0.10$, $P<0.05$),见表 6。无 ROP 组:AL=16.10+0.00047×BW+0.48×PMA ($R=0.89$,调整后 $R^2=0.79$, $P<0.01$);VL=10.12+0.00046×BW+0.34×PMA ($R=0.85$,调整后 $R^2=0.72$, $P<0.01$);ACD=2.06+0.085×PMA ($R=0.59$,调整后 $R^2=0.34$, $P<0.01$);LT=3.90+0.048×PMA ($R=0.48$,调整后 $R^2=0.22$, $P<0.01$);CCT=555.62-6.04×PMA ($R=0.44$,调整后 $R^2=0.18$, $P<0.01$),见表 7。结果提示,ROP 组与无 ROP 组患儿 AL、ACD、VL 与 PMA 呈正相关,CCT 与 PMA 呈负相关;无 ROP 组患儿 LT 与 PMA 呈正相关;ROP 组患儿 LT 与 BW 和 PMA 均无相关性。

3 讨论

本研究分析玻璃体注射雷珠单抗治疗的 ROP 患儿与无 ROP 早产儿眼部生物特征参数(AL、ACD、LT、AL、CCT)的差异及其与 BW 和 PMA 的关系。Cook 等^[14]对不同分期(0、1、2、3、3+)的 ROP 患儿研究发现,ROP 分期越高,其平均 AL 越低,平均 ACD 越浅,平均 LT 无明显变化。Modrzejewska 等^[15]研究中 PMA 6 月的早产儿 AL 平均值为 19.46mm,这高于本研究中 PMA 6 月的 ROP 患儿,低于本研究中 PMA 6 月的无 ROP 早产儿。Kaur 等^[16]研究发现,无 ROP 早产儿 AL 于 PMA 0 月时平均值为 16.40mm, PMA 3 月时平均值为 17.60mm, PMA 6 月时平均值为 18.20mm,低于本研究中无 ROP 早产儿 AL, PMA 0 月时为 16.87±0.54mm, PMA 3 月时为 18.57±0.66mm, PMA 6 月时为 19.72±0.73mm; ROP 患儿 AL 于 PMA 0 月时平均值为 15.97mm, PMA 3 月时平均值为 16.60mm, PMA 6 月时平均值为 17.80mm,均低于本研究中行玻璃体腔注射雷珠单抗治疗的 ROP 患儿 AL, PMA 0 月时为 16.84±0.67mm, PMA 3 月时为 18.36±0.70mm, PMA 6 月时为 19.09±0.83mm。本研究纳入的 PMA 0~6 月玻璃体腔注射雷珠单抗治疗后早产儿 ACD、LT 较 Cook 等^[14]研究中同龄 3+期 ROP 患儿发育慢,较 Kaur 等^[16]研究中同龄 ROP 患儿快,而 AL、VL 较 Cook 等^[14]研究中同龄 3+期 ROP 患儿发育快,较 Kaur 等^[16]研究中同龄 ROP 患儿慢。

本研究纳入的 ROP 患儿平均注药 PMA 为 38.02±3.03周, PMA 0 月(即 PMA 40 周)时注药术后 ROP 患儿眼部参数与无 ROP 早产儿眼部参数差异无统计学意义,而 PMA 3、6 月时两组患儿 ACD、LT 差异均有统计学意义。ACD、LT 的差异可能与不同年龄段 ROP 患儿和无 ROP 早产儿玻璃体中 VEGF 水平不同有关^[3],玻璃体中 VEGF 水平会影响脉络膜对眼部生长正常信号的传导,进一步影响支撑正视化和视觉引导眼球生长的分子,最终影响眼部生物参数(CCT、ACD、LT、VL、AL)的发育^[17-18]。

Özdemir 等^[19]研究发现 ACD、LT、VL 和 AL 在 PMA 31.3~47.9 周呈线性增长。ACD 增长速率为 0.13mm/mo,这与本研究中 ROP 患儿 ACD 增长速率接近,高于本研究中无 ROP 早产儿 ACD 增长速率。本研究发现,ROP 患儿 LT 稍变薄,而无 ROP 早产儿晶状体增厚速率为 0.048mm/mo,

表 6 ROP 组多因素线性回归分析结果

因变量	自变量	回归系数	标准误	t	P
AL	常数	16.12	0.29	54.85	<0.01
	PMA	0.37	0.025	15.11	<0.01
	BW	0.001	<0.01	3.07	0.03
ACD	常数	1.73	0.10	16.84	<0.01
	PMA	0.11	0.009	12.81	<0.01
	BW	0.00029	<0.01	3.37	0.01
VL	常数	10.29	0.25	40.88	<0.01
	PMA	0.27	0.021	12.56	<0.01
	BW	0.001	<0.01	2.73	0.007
CCT	常数	542.66	15.51	34.99	<0.01
	PMA	-5.36	1.31	-4.11	<0.01

表 7 无 ROP 组多因素线性回归分析结果

因变量	自变量	回归系数	标准误	t	P
AL	常数	16.10	0.21	75.92	<0.01
	PMA	0.48	0.021	22.77	<0.01
	BW	0.00047	<0.01	4.40	<0.01
ACD	常数	2.06	0.097	54.53	<0.01
	PMA	0.085	0.010	8.85	<0.01
VL	常数	10.12	0.19	53.47	<0.01
	PMA	0.34	0.014	18.44	<0.01
	BW	0.00046	<0.01	4.91	<0.01
LT	常数	3.90	0.029	136.51	<0.01
	PMA	0.048	0.007	6.49	<0.01
CCT	常数	555.62	4.01	138.41	<0.01
	PMA	-6.04	1.04	-5.83	<0.01

无 ROP 早产儿 LT 增长与 Özdemir 等^[19]研究中 LT 呈线性增长一致。Pennie 等^[20]研究发现 1 岁内足月儿 ACD、LT 无明显变化。Simmons 等^[21]研究认为 ROP 相关的近视与眼前段发育异常有关。Summers^[17]研究认为 ROP 可能会改变和影响眼部发育所需的视网膜信号和/或巩膜对这些信号的接收和反应,延迟或干扰正常的巩膜发育。Fielder 等^[22]研究认为与 ROP 相关的近视可能是因为受损的周围视网膜限制了眼前段的发展。

本研究中玻璃体腔注射雷珠单抗治疗的 ROP 患儿 ACD 增长速率较无 ROP 患儿快(0.11mm/mo vs 0.085mm/mo),可能的原因是由于 ROP 患儿眼前段发育受损,晶状体在前 6mo 发育迟缓,而无 ROP 患儿的晶状体在前 6mo 内变厚,因此无 ROP 早产儿 ACD 增长速率较玻璃体腔注射雷珠单抗治疗的 ROP 患儿低,而除 ACD 外其余眼部参数行玻璃体腔注射雷珠单抗治疗的 ROP 患儿均低于无 ROP 早产儿。本研究发现,在 PMA 0~6 月发育过程中,行玻璃体腔注射雷珠单抗治疗的 ROP 患儿 AL 增长速率为 0.38mm/mo, 0.095mm/wk;而无 ROP 早产儿 AL 增长速率为 0.48mm/mo, 0.12mm/wk,两组患儿 Δ AL 差异有统计学意义($t=4.67$, $P<0.01$),这与 Groot 等^[23]研究结果一致。本研究纳入的两组早产儿 AL 均呈线性生长模式。Kardaras 等^[24]研究认为 30~38 周的早产儿,有 ROP 者 AL 增长速率为 0.11mm/wk,无 ROP 者 AL 增长速率为 0.24mm/wk。

Choo 等^[25]研究认为早产儿 CCT 较足月儿厚。另有研究认为 6.5±0.9 岁时早产儿平均 CCT 为 547.3±6.36 μ m,

足月儿平均 CCT 为 $574.9 \pm 6.38 \mu\text{m}$, 足月儿 CCT 明显高于早产儿^[26]。本研究中, 玻璃体腔注射雷珠单抗治疗的 ROP 患儿与无 ROP 早产儿的 CCT 在 PMA 0 月分别为 548.71 ± 45.84 、 $558.33 \pm 36.08 \mu\text{m}$, PMA 3 月分别为 524.89 ± 34.97 、 $532.08 \pm 29.12 \mu\text{m}$, PMA 6 月分别为 516.53 ± 33.93 、 $522.08 \pm 25.84 \mu\text{m}$, 所有年龄段 ROP 患儿 CCT 均低于无 ROP 早产儿, 这与 Kardaras 等^[24] 研究结果不同, 该研究发现 PMA 38 周的 ROP 患儿 CCT 为 $571.52 \pm 37.05 \mu\text{m}$, 无 ROP 的早产儿 CCT 为 $541.85 \pm 77.56 \mu\text{m}$, 无 ROP 早产儿 CCT 低于 ROP 患儿。

此外, 本研究发现两组早产儿 AL、ACD、VL 与 BW 和/或 PMA 呈正相关, CCT 与 PMA 呈负相关; 无 ROP 组患儿 LT 与 PMA 呈正相关; ROP 组患儿 LT 与 BW 和 PMA 均无相关性。该结果与 Özdemir 等^[19] 研究认为 GA 和 BW 对 LT、VL 和 AL 增长有显著影响, 而对 ACD 的生长无影响, Modrzejewska 等^[15] 研究认为 BW 影响眼部发育的结果相似。

出生后眼部结构经历了一个持续的发展和重塑过程。Cook 等^[14] 研究认为过早脱离子宫内环境可能影响眼球发育, 因此了解早产儿的眼部生物特征参数至关重要。本研究对 PMA 0~6 月的早产儿眼部参数进行追踪观察, 结果表明玻璃体腔注射雷珠单抗治疗后早期 (PMA 0~6 月) ROP 患儿 LT、VL、AL 均较无 ROP 早产儿发育慢, 而引起两组早产儿眼部参数差异的主要原因是由于注药治疗后 ROP 患儿 LT 发育迟缓, 这与 Etezzad Razavi 等^[27] 研究认为 ROP 术后早产儿高度近视主要原因是 LT 的改变一致, 与 Snir 等^[28] 认为眼后段发育异常与高度近视相关的观点不同。然而, 本研究仅随访观察 6mo, 无法确定屈光参数在较长时间过程中如何继续发展, 且本研究为单中心研究, 样本量相对较少, 研究结论仍需进一步多中心、前瞻性、大样本量研究进行验证, 且需延长随访时间以探讨早产儿眼部参数随年龄增长的变化。

参考文献

- 1 Strube YNJ, Wright KW. Pathophysiology of retinopathy of prematurity. *Saudi J Ophthalmol* 2022; 36(3): 239-242
- 2 Eftekhari Milani A, Hassanpoor N, Mousavi Mirkala M, et al. Intravitreal bevacizumab injection in aggressive posterior retinopathy of prematurity compared with type I retinopathy of prematurity. *Int Ophthalmol* 2020; 40(2): 477-482
- 3 Hartnett ME. Retinopathy of prematurity: evolving treatment with anti-vascular endothelial growth factor. *Am J Ophthalmol* 2020; 218: 208-213
- 4 Matsumura S, Matsumoto T, Katayama Y, et al. Risk factors for early-onset high myopia after treatment for retinopathy of prematurity. *Jpn J Ophthalmol* 2022; 66(4): 386-393
- 5 Uprety S, Morjaria P, Shrestha JB, et al. Refractive status in Nepalese pre-term and full-term infants early in life. *Optom Vis Sci* 2017; 94(10): 957-964
- 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 Petricli iS, Kara C, Işık DU, et al. Effect of birth weight on retinopathy of prematurity in discordant twin pairs. *Indian J Ophthalmol* 2019; 67(6): 806-810
- 8 Kaur R, Singh H, Samria S, et al. MII RetCam assisted smartphone-based fundus imaging (MSFI)-a boon for paediatric retinal imaging. *Eye (Lond)* 2020; 34(8): 1307-1309

- 9 Bontzos G, Douglas VP, Douglas KAA, et al. Ultrasound elastography in ocular and periocular tissues: a review. *Curr Med Imaging* 2021; 17(9): 1041-1053
- 10 Gokcinar NB, Yumusak E, Ornek N, et al. Agreement and repeatability of central corneal thickness measurements by four different optical devices and an ultrasound pachymeter. *Int Ophthalmol* 2019; 39(7): 1589-1598
- 11 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
- 12 Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, et al. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology* 2021; 128(10): e51-e68.
- 13 Titawattanukul Y, Kulvichit K, Varadisai A, et al. Outcomes of Pre-Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (Pre-ETROP). *Clin Ophthalmol* 2020; 14: 3393-3397
- 14 Cook A, White S, Batterbury M, et al. Ocular growth and refractive error development in premature infants with or without retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(12): 5199-5207
- 15 Modrzejewska M, Grzesiak W, Karczewicz D, et al. Refractive status and ocular axial length in preterm infants without retinopathy of prematurity with regard to birth weight and gestational age. *J Perinat Med* 2010; 38(3): 327-331
- 16 Kaur S, Dogra M, Sukhija J, et al. Preterm refraction and ocular biometry in children with and without retinopathy of prematurity in the first year of life. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2021; 25(5): 271. e1-e6
- 17 Summers JA. The choroid as a sclera growth regulator. *Exp Eye Res* 2013; 114: 120-127
- 18 Hartnett ME. Pathophysiology and mechanisms of severe retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2015; 122(1): 200-210
- 19 Özdemir Ö, Özen Tunay Z, Ergintürk Acar D. Growth of biometric components and development of refractive errors in premature infants with or without retinopathy of prematurity. *Turk J Med Sci* 2016; 46(2): 468-473
- 20 Pennie FC, Wood ICJ, Olsen C, et al. A longitudinal study of the biometric and refractive changes in full-term infants during the first year of life. *Vis Res* 2001; 41(21): 2799-2810
- 21 Simmons M, Wang JY, Leffler JN, et al. Longitudinal development of refractive error in children treated with intravitreal bevacizumab or laser for retinopathy of prematurity. *Transl Vis Sci Technol* 2021; 10(4): 14
- 22 Fielder AR, Quinn GE, Paul Chan RV, et al. Retinopathy of prematurity classification updates: possible implications for treatment. *J AAPOS* 2022; 26(3): 109-112
- 23 Groot ALW, Lissenberg-Witte BI, van Rijn LJ, et al. Meta-analysis of ocular axial length in newborns and infants up to 3 years of age. *Surv Ophthalmol* 2022; 67(2): 342-352
- 24 Kardaras D, Papageorgiou E, Gaitana K, et al. The association between retinopathy of prematurity and ocular growth. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019; 60(1): 98-106
- 25 Choo MM, Yeong CM, Grigg JR, et al. Central corneal thickness changes and horizontal corneal diameter in premature infants: a prospective analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(48): e13357
- 26 Kıvanç SA, Akova Budak B, Olcaysü OO. Association of birth parameters with corneal thickness in prematurely born and full-term school-aged children. *Cornea* 2016; 35(5): 634-637
- 27 Etezzad Razavi M, Shoeibi N, Hassanzadeh S, et al. Refractive outcome of intravitreal bevacizumab injection in comparison to spontaneous regression of retinopathy of prematurity (ROP). *Strabismus* 2020; 28(1): 49-54
- 28 Snir M, Friling R, Weinberger D, et al. Refraction and keratometry in 40 week old premature (corrected age) and term infants. *Br J Ophthalmol* 2004; 88(7): 900-904