

# 血清维生素 A 及碱性成纤维细胞生长因子水平预测早产儿视网膜病变的临床价值

莫李媚<sup>1</sup>, 薛玉<sup>1</sup>, 陈垂婉<sup>2</sup>, 龙雪娇<sup>3</sup>, 孙娜<sup>4</sup>, 杨瑰艳<sup>3</sup>, 陈垂海<sup>5</sup>

**引用:**莫李媚, 薛玉, 陈垂婉, 等. 血清维生素 A 及碱性成纤维细胞生长因子水平预测早产儿视网膜病变的临床价值. 国际眼科杂志, 2024, 24(1):122-126.

**基金项目:**2018年三亚市医疗卫生科技创新项目(No. 2018YW21)

**作者单位:**(572000)中国海南省三亚市,上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心海南医院<sup>1</sup>儿科;<sup>2</sup>检验科;<sup>3</sup>妇产科;<sup>4</sup>眼科;<sup>5</sup>(518133)中国广东省深圳市宝安中医院眼科

**作者简介:**莫李媚, 本科, 副主任医师, 研究方向:早产儿疾病防治。

**通讯作者:**陈垂海, 在读博士研究生, 副主任医师, 研究方向:眼底病. [chenchuihai168@126.com](mailto:chenchuihai168@126.com)

收稿日期:2023-05-08 修回日期:2023-12-01

## 摘要

**目的:**探讨血清维生素 A (Vit A) 及碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)水平预测早产儿视网膜病变(ROP)的临床价值。

**方法:**采用前瞻性队列研究。选取 2020-01/2022-12 在上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心海南医院分娩且胎龄小于 37 wk 或出生体质量小于 2500 g 的早产儿或低出生体质量儿 411 例作为研究对象, 分别于出生后 7 d 和 35 d 进行外周血 Vit A 和 bFGF 水平检测。

**结果:**最终完成临床研究的早产儿或低出生体质量儿共 392 例, 其中 1-2 期 ROP 组 51 例, 3-5 期 ROP 组 23 例, 未发生 ROP 组 318 例。生后 7 d, 1-2 期 ROP 组血清 Vit A ( $0.44 \pm 0.17 \mu\text{mol/L}$ ) 和 bFGF ( $0.53 \pm 0.16 \text{ ng/L}$ ) 水平分别低于未发生 ROP 组 ( $0.50 \pm 0.12 \mu\text{mol/L}$  和  $0.63 \pm 0.15 \text{ ng/L}$ ) (均  $P < 0.05$ ); 3-5 期 ROP 组血清 Vit A ( $0.34 \pm 0.18 \mu\text{mol/L}$ ) 和 bFGF ( $0.44 \pm 0.18 \text{ ng/L}$ ) 水平分别低于未发生 ROP 组 (均  $P < 0.05$ ); 3-5 期 ROP 组血清 Vit A 和 bFGF 水平分别低于 1-2 期 ROP 组 (均  $P < 0.05$ )。生后 35d, 3-5 期 ROP 组血清 Vit A ( $0.33 \pm 0.19 \mu\text{mol/L}$ ) 和 bFGF ( $0.39 \pm 0.19 \text{ ng/L}$ ) 水平分别低于 1-2 期 ROP 组 ( $0.43 \pm 0.16 \mu\text{mol/L}$  和  $0.48 \pm 0.17 \text{ ng/L}$ ) (均  $P < 0.05$ ); 根据血清 Vit A 绘制的 ROC 曲线, AUC 值为 0.853, Youden 指数最大值为 0.68, 最佳灵敏度为 73%, 最佳特异度为 95%; 根据血清 bFGF 绘制的 ROC 曲线, AUC 值为 0.828, Youden 指数最大值为 0.58, 最佳灵敏度为 90%, 最佳特异度为 68%; 根据血清 Vit A 联合 bFGF 绘制的 ROC 曲线, AUC 值为 0.917, Youden 指数最大值为 0.70, 最佳灵敏度为 70%, 最佳特异度为 100%。

**结论:**血清 Vit A 及 bFGF 水平均是预测 ROP 较敏感的有效指标, 如果早产儿或低出生体质量儿血清 Vit A 或 bFGF 水平越低, 可能提示 ROP 患病率越高及其病理分期越重。

血清 Vit A 联合 bFGF 诊断 ROP 的临床价值较其单独诊断价值高, 且减少误诊率。

**关键词:**血清维生素 A; 碱性成纤维细胞生长因子; 预测; 早产儿视网膜病变; 临床价值

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.1.24

## Clinical value of serum vitamin A and basic fibroblast growth factor levels in predicting retinopathy of prematurity

Mo Limei<sup>1</sup>, Xue Yu<sup>1</sup>, Chen Chuiwan<sup>2</sup>, Long Xuejiao<sup>3</sup>, Sun Na<sup>4</sup>, Yang Guiyan<sup>3</sup>, Chen Chuihai<sup>5</sup>

**Foundation item:** Sanya Medical and Health Science and Technology Innovation Project in 2018 (No.2018YW21)

<sup>1</sup>Department of Pediatrics; <sup>2</sup>Clinical Laboratory; <sup>3</sup>Obstetrics - Gynecology; <sup>4</sup>Department of Ophthalmology, Hainan Branch, Shanghai Children's Medical Center Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Sanya 572000, Hainan Province, China; <sup>5</sup>Department of Ophthalmology, Shenzhen Bao'an Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen 518133, Guangdong Province, China

**Correspondence to:** Chen Chuihai. Department of Ophthalmology, Shenzhen Bao'an Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen 518133, Guangdong Province, China. [chenchuihai168@126.com](mailto:chenchuihai168@126.com)  
Received:2023-05-08 Accepted:2023-12-01

## Abstract

• **AIM:** To investigate the clinical value of serum vitamin A (Vit A) and basic fibroblast growth factor (bFGF) levels predicting retinopathy of prematurity (ROP).

• **METHODS:** Prospective cohort studies. A total of 411 premature or low birth weight infants with gestational age less than 37 wk or birth weight less than 2500 g who were delivered in Hainan Branch, Shanghai Children's Medical Center Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from January 2020 to December 2022 were selected as subjects. The Vit A and bFGF levels in peripheral blood were detected at 7 d and 35 d after birth, respectively.

• **RESULTS:** A total of 392 premature infants or low birth weight infants completed clinical study, including 51 cases in stage 1-2 ROP group, 23 cases in stage 3-5 ROP group and 318 cases in the group without ROP. At 7 d postnatal, the serum Vit A ( $0.44 \pm 0.17 \mu\text{mol/L}$ ) and bFGF ( $0.53 \pm 0.16 \text{ ng/L}$ ) levels in stage 1-2 ROP group were lower than those in the group without ROP ( $0.50 \pm 0.12 \mu\text{mol/L}$  and

0.63±0.15 ng/L; all  $P < 0.05$ ). The serum Vit A (0.34±0.18 μmol/L) and bFGF (0.44±0.18 ng/L) levels in stage 3-5 ROP group were lower than those in the group without ROP ( $P < 0.05$ ). The serum Vit A and bFGF levels in stage 3-5 ROP group were lower than those in stage 1-2 ROP group ( $P < 0.05$ ). At 35d postnatal, the serum Vit A (0.33±0.19 μmol/L) and bFGF (0.39±0.19 ng/L) levels in stage 3-5 ROP group were lower than those in stage 1-2 ROP group (0.43±0.16 μmol/L and 0.48±0.17 ng/L; all  $P < 0.05$ ). According to the ROC curve drawn by serum Vit A, the AUC value was 0.853, the maximum Youden index was 0.68, the best sensitivity was 73%, and the best specificity was 95%. According to the ROC curve drawn by serum bFGF, the AUC value was 0.828, the maximum Youden index was 0.58, the best sensitivity was 90%, and the best specificity was 68%. According to the ROC curve drawn by serum Vit A combined with bFGF, the AUC value was 0.917, the maximum Youden index was 0.70, the best sensitivity was 70%, and the best specificity was 100%.

• **CONCLUSION:** Serum Vit A and bFGF levels are sensitive and effective indicators for predicting ROP. If the serum Vit A or bFGF levels are lower in premature infants or low birth weight infants, it may indicate the higher probability of ROP and its pathological stages. In addition, the clinical value of serum Vit A combined with bFGF in the diagnosis of ROP is higher than that of Vit A or bFGF alone, and the misdiagnosis rate is reduced.

• **KEYWORDS:** serum vitamin A; basic fibroblast growth factor; forecast; retinopathy of prematurity; clinical value

**Citation:** Mo LM, Xue Y, Chen CW, et al. Clinical value of serum vitamin A and basic fibroblast growth factor levels in predicting retinopathy of prematurity. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2024, 24(1):122-126.

## 0 引言

早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)是指发生在孕 37 wk 以下、低出生体质量、长时间吸氧的早产儿,其临床以视网膜周边部没有完成血管化,或者伴有新生血管形成,眼内出血及牵拉性视网膜脱离等为主要表现。我国自《早产儿治疗用氧和视网膜病变防治指南(2004 年)》颁布以来,国内对 ROP 的防治逐渐重视,并且做了大量、详细的调查研究工作。据统计,在造成我国儿童失明的诸多原因中,仅 ROP 就占 6%~8%<sup>[1]</sup>。国外也有类似研究表明,ROP 可导致严重的视力下降甚至致盲,是目前世界范围内儿童失明的主要原因<sup>[2-3]</sup>。而更为迫切的是,近年来我国 ROP 发病率呈逐年上升趋势,且发病机制尚未完全明确<sup>[4-5]</sup>。对此,国外 Austeng 等<sup>[6]</sup>也曾报道了与此类似的结论。可见,寻找预防和治疗 ROP 的方法依旧刻不容缓。维生素 A(Vitamin A, Vit A)是脂溶性的醇类物质,其对视网膜、脑、骨骼等的正常发育和生长极其重要。有研究证实,早产儿出生时低水平 Vit A 可持续到 1 岁<sup>[7]</sup>。碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)是一个传递发育信号,能促进中胚层和神经外胚层细胞分裂的多肽,且具有强烈的血管生成作用。然而,目前国内外临床上有关 Vit A 及 bFGF 水平预

测 ROP 的研究报道尚少甚或无。基于此,本文旨在探讨血清 Vit A 及 bFGF 水平预测 ROP 的临床价值,以期有助于临床医生更全面地预估 ROP 的发生、发展和预后。现将研究结果报告如下。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 前瞻性队列研究。选取 2020-01/2022-12 期间在上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心海南医院分娩且胎龄<37 wk 或者出生体质量<2500 g 的早产儿或低出生体质量儿 411 例作为研究对象,平均胎龄 32.13±1.52 wk,平均体质量 1.88±0.30 kg。纳入研究对象于矫正胎龄 31~34 wk 或生后 4~5 wk 由眼科专业医师进行间接眼底镜筛查并随访。ROP 诊断标准<sup>[8]</sup>: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;5 期:视网膜全脱离呈漏斗状;Plus 病视网膜后极部血管迂曲扩张。纳入标准:(1)胎龄<37 wk 或出生体质量<2500 g 活产儿;(2)无先天性畸形和眼部无其他器质性病变。排除及脱落标准:(1)母亲妊娠期有外伤,或感冒发烧,或有毒有害气体接触,或有明确家族遗传病史等。(2)临床资料收集不全者。(3)拒绝参加或自动退出本项研究者。本研究经上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心海南医院医学伦理委员会审核与批准,且符合《赫尔辛基宣言》,并获得监护人知情同意,同时签署知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 血清学检查** 生后 7 d,所有研究对象无菌抽取外周静脉血 2 mL,离心(3500 r/min,15 min)后吸取血清,采用国产 LK3000V 维生素检测仪检测血清 Vit A 水平和酶联免疫吸附法(试剂盒购自武汉华美有限公司)检测血清 bFGF 水平。矫正胎龄 31~34 wk 或生后 4~5 wk 检查眼底,无论是否确诊为 ROP,均于生后 35 d 再次检查血清 Vit A 和 bFGF 水平。

**1.2.2 眼底检查** 对所有符合纳入标准研究的早产儿或低出生体质量儿,采用复方托吡卡胺滴眼液进行双眼散瞳,每眼每 10 min 各滴 1 次,每次 1-2 滴,连续滴 3 次,且每次都压迫其双眼泪囊区以免药物通过鼻腔黏膜吸收。使用盐酸奥布卡因滴眼液进行双眼表面麻醉,每眼每 10 min 各滴 1 次,每次 1-2 滴,连续滴 3 次。使用 Ret-Cam III 眼底筛查系统配合巩膜压迫器在暗室中进行检查,先右眼后左眼,检查顺序依次为颞侧、后极部、黄斑、视盘及鼻侧,并由 2 名具有多年 ROP 眼底检查经验的眼科医师完成,且依据 ROP 分期标准统计其临床分期。

统计学分析:采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据处理,计量资料采用 Shapiro-Wilk 法进行正态性检验,符合正态分布的计量资料均以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用单因素方差分析,组间多重比较采用 Dunnett-*t* 检验。Vit A、bFGF 及其联合对 ROP 预测价值采用 ROC 曲线分析和 Medcalc18.2.1 软件绘图。双侧检验,均以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 三组患儿及母亲一般资料比较** 本研究共纳入胎龄<37 wk 或者出生体质量<2500 g 的早产儿或低出生体质量儿 411 例,因 11 例失访或自动退出,6 例妊娠期母亲发烧,2 例妊娠期母亲外伤,最终完成临床研究的早产儿或

低出生体质量儿共 392 例。依据 ROP 诊断标准将筛查结果分为 1-2 期 ROP 组 51 例,3-5 期 ROP 组 23 例和未发生 ROP 组 318 例,ROP 发病率为 18.9%(74/392)。三组患儿间矫正胎龄、出生体质量、母亲孕龄、母亲体质量比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

**2.2 三组患儿出生后不同时间血清 Vit A 及 bFGF 水平比较** 三组患儿出生后 7、35 d 血清 Vit A 及 bFGF 水平比较差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。生后 7 d,1-2 期 ROP 组和 3-5 期 ROP 组患儿血清 Vit A 和 bFGF 水平均低于未发生 ROP 组患儿,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );3-5 期 ROP 组血清 Vit A 和 bFGF 水平均低于 1-2 期 ROP 组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。生后 35 d,3-5 期 ROP 组血清 Vit A 和 bFGF 水平分别低于 1-2 期 ROP 组,差异

均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

**2.3 ROP 患儿血清 Vit A 水平预测 ROP 价值** 生后 7 d, ROP 患儿血清 Vit A 为  $0.41\pm 0.19 \mu\text{mol/L}$ ,其 AUC 值为 0.853,Youden 指数最大值为 0.68,最佳灵敏度为 73%,最佳特异度为 95%,见图 1。

**2.4 ROP 患儿血清 bFGF 水平预测 ROP 价值** 生后 7 d, ROP 患儿血清 bFGF 为  $0.49\pm 0.20 \text{ ng/L}$ ,其 AUC 值为 0.828,Youden 指数最大值为 0.58,最佳灵敏度为 90%,最佳特异度为 68%,见图 1。

**2.5 ROP 患儿血清 Vit A 联合 bFGF 水平预测 ROP 价值** ROP 患儿血清 Vit A 联合 bFGF 水平预测 ROP 的 AUC 值为 0.917,Youden 指数最大值为 0.70,最佳灵敏度为 70%,最佳特异度为 100%,见图 1。

表 1 三组患儿及母亲一般资料比较

组别	例数	生后 7 d 矫正胎龄(wk)	生后 35 d 矫正胎龄(wk)	出生体质量(kg)	母亲孕龄(岁)	母亲体质量(kg)
1-2 期 ROP 组	51	32.16±1.47	36.58±1.66	1.84±0.27	30.75±3.63	63.39±3.15
3-5 期 ROP 组	23	31.82±1.52	36.19±1.83	1.81±0.29	31.82±3.93	64.24±3.36
未发生 ROP 组	318	32.43±1.44	37.01±1.90	1.90±0.26	30.65±2.97	63.05±3.06
<i>F</i>		2.4556	2.9624	2.1872	1.5059	1.7480
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 2 三组患儿出生后不同时间血清 Vit A 及 bFGF 水平比较

组别	例数	Vit A ( $\mu\text{mol/L}$ )		bFGF (ng/L)	
		生后 7d	生后 35d	生后 7d	生后 35d
1-2 期 ROP 组	51	0.44±0.17 <sup>a,c</sup>	0.43±0.16 <sup>c</sup>	0.53±0.16 <sup>a,c</sup>	0.48±0.17 <sup>c</sup>
3-5 期 ROP 组	23	0.34±0.18 <sup>a</sup>	0.33±0.19	0.44±0.18 <sup>a</sup>	0.39±0.19
未发生 ROP 组	318	0.50±0.12	0.49±0.15	0.63±0.15	0.61±0.16
<i>F</i>		8.6058	13.8694	23.6914	30.5524
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 未发生 ROP 组;<sup>c</sup> $P<0.05$  vs 3-5 期 ROP 组。

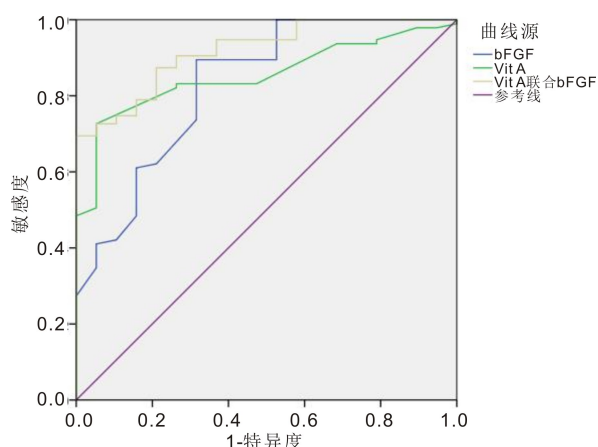


图 1 ROP 患儿血清 Vit A 和 bFGF 水平预测 ROP 价值。

### 3 讨论

**3.1 ROP 的起源及其流行现况** ROP 由美国病理学家 Terry 于 1942 年首次发现并报道。直至 1984 年才被正式命名为 ROP。目前,世界各地统计报道 ROP 的发病率并不一致,国内各省市研究报道 ROP 的发病率也同样存在着较大差异性。骆新瑞等<sup>[9]</sup>报道四川省成都市 ROP 的发病率大约 14.7%;陈金国等<sup>[10]</sup>报道福州地区约为 9.4%;麦

伟虎等<sup>[11]</sup>报道海南地区平均接近 18.59%;王倩等<sup>[12]</sup>报道陕西省西安市约 16.66%;孙娜等<sup>[13]</sup>报道海南省三亚地区约 14.8%。本次研究结果显示,2020-01/2022-12 三亚地区 ROP 的发病率为 18.9%(74/392),尽管与孙娜等<sup>[13]</sup>报道的 14.8%相近,但也暗示了该地区本病最近的患病率仍有上升趋势。针对不同发病率分析其原因:(1)经济、文化、医疗发展水平等的差异性;(2)研究对象、质量控制、技术水平、诊断经验等的不同;(3)父母对 ROP 筛查的意义不够重视等均是造成了各地区 ROP 发病率不同的主要原因。

**3.2 ROP 公认的三大首要及其他危险因素** 既往学者认为 ROP 是早产儿放入保温箱中吸入高浓度氧后造成的不可逆性的视网膜病变。但随着研究的不断深入,与既往不同的是现代学者认为 ROP 是一种除了吸氧引发外,也发生于小胎龄、低出生体质量婴儿等多方面综合作用而最终引发眼底视网膜病变的疾病<sup>[14-15]</sup>。譬如,Schaffer 等<sup>[16]</sup>研究结果表明,出生胎龄每增加 1 wk,ROP 发生率下降 19%;出生体质量每增加 100 g,ROP 发生率下降 27%。对此结果,在后续大量的国内外相关研究中也得到了证实<sup>[17]</sup>。由此可见,早产、低出生体质量以及吸氧是目前 ROP 公认的三大首要危险因素。除此,还需要注意的是

近来有研究报道称,多胎妊娠、甲状腺功能亢进、种族、妊娠期药物使用、败血症、呼吸暂停、妊娠期糖尿病、机械通气时间延长、暴露于光照、脑室内出血和多次输血等均是导致 ROP 的相关危险因素<sup>[18-19]</sup>。说明了无论是在当下还是在未来,对于 ROP 的防治仍然不可忽视,开发潜在的防治方法也是必然的。

**3.3 ROP 与血清 Vit A 及 bFGF 的相关性** Vit A 的化学名为视黄醇(分子式 C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O),是最早被发现和临床应用的维生素。因其参与机体多种生理过程,包括促进骨骼的生长发育,维持细胞膜的稳定性,调控细胞的分化与分裂,保持人体的免疫功能等而被誉爲新生儿必不可少的微量营养素。除此, Vit A 也是视网膜内感光色素的重要组成部分,更是增进视力和保护眼睛不可缺少的营养素。目前,有调查资料显示国内儿童 Vit A 的缺乏率可高达 61.7%,多见于新生儿及婴幼儿时期,特别是早产儿<sup>[20]</sup>。与此同时,贾鑫磊等<sup>[21]</sup>研究发现,早期发现 Vit A 缺乏并积极补充 Vit A,对提高早产儿的救治成功率和生存质量等均具有重要意义。早产儿或低出生体质量儿的 Vit A 主要来源于母亲,并在孕晚期时通过脐血管和胎盘转运至胎儿脂肪组织和肝脏中储存。但是,刘敬礼等<sup>[22]</sup>研究证实, Vit A 含量往往很少且低于足月儿。而分析归纳其原因,主要有三方面:(1)原发性因素,比如胎龄及出生体质量等。(2)消化系统因素,比如肠道功能不成熟,导致对 Vit A 的吸收水平低等。(3)自身存储因素,常见的如生长发育导致对 Vit A 的需求增加等。Mactier 等<sup>[23]</sup>报道随机、双盲的方法对胎龄 <32 wk 和/或体质量 <1500 g 的新生儿从第 2 d 开始肌内注射 Vit A 1000IU,3 次/周,至少 2 wk,在胎龄 36 wk 时测定视网膜电图,并证明早期大剂量能够改善 36 wk 时早产儿患视网膜病变风险。Darlow 等<sup>[24]</sup>研究结果亦表明,给极低出生体质量儿预防性应用 Vit A,能够降低 ROP 的风险。在本研究中,从表 2 结果中可知,绝大部分早产儿或低出生体质量儿血清 Vit A 值均低于正常值(0.35~0.69 μmol/L)<sup>[25]</sup>状态(Vit A ≥ 0.7 μmol/L 为正常),进一步佐证了文献<sup>[23-24]</sup>的相关研究结果。此外,本研究结果首次显示,血清 Vit A 水平在诊断 ROP 中的临床预测价值较高:其 AUC 值为 0.853, Youden 指数最大值为 0.68,最佳灵敏度为 73%,最佳特异度为 95%。说明了临床可加强对血清 Vit A 水平的监测来预测 ROP 的发生以及评估其患儿的预后。

FGF 是一类与细胞增殖分化、神经发育、血管形成以及代谢稳态等一系列生理和病理过程密切相关的细胞因子,至今共发现 22 个成员。其中, bFGF 是 FGF 家族成员之一,为一种强效促新生血管形成生长因子,具有促增生、促分化、营养神经以及抑制凋亡等生理功能。bFGF 在人体内的分布比较广泛,比如正常生理状态下在心、肝、垂体、胎盘、视网膜、肾上腺、神经及肌肉组织等中均有存在,其中以垂体中的含量最高。近来, bFGF 在关于糖尿病视网膜病变中的研究较多,并一致认为视网膜增生膜组织中 FGF2 蛋白表达水平与糖尿病视网膜病变的发生密切相关<sup>[26]</sup>。另外,杜婉丽等<sup>[27]</sup>研究表明,由于 ROP 患儿视网膜血管的非正常增生,进而抑制 bFGF 的产生而致使其表达水平降低,最终造成视网膜血管发育不全,加重 ROP 病理分期。除此之外,郑靖阳等<sup>[28]</sup>研究表明,随着 ROP 分期增加, bFGF 水平逐渐降低,且 bFGF 水平越低,早产儿出现 ROP 的风险也相对越高。在本次研究中,早产儿或

低出生体质量儿血清 bFGF 水平均随着 ROP 的有无及其病情的轻重呈现明显差异( $P < 0.05$ )。与既往文献<sup>[25-26]</sup>报道的研究结果近似。此外,本研究结果还显示,血清 bFGF 水平在诊断 ROP 中的临床预测价值较高:其 AUC 值为 0.828, Youden 指数最大值为 0.58,最佳灵敏度为 90%,最佳特异度为 68%。说明临床可加强对血清 bFGF 水平的监测来预测 ROP 的发生以及评估其患儿的预后。

既往有研究指出 ROP 的发生是多种血管生长因子相互协调的结果,其中 bFGF、色素上皮衍生因子(pigment epithelium-derived factor, PEDF)及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)均可能参与 ROP 的发生与发展。据此,姚慧等<sup>[29]</sup>最新研究结果证实了 ROP 患儿血清 bFGF 及 PEDF 水平较低,而血清 VEGF 水平较高,并认为临床可加强对血清 bFGF 与 VEGF 水平的监测来预测 ROP 的发生及评估患儿预后。对此,本研究在探讨血清 Vit A 及 bFGF 水平预测 ROP 的临床价值中发现,随着 ROP 病理分期升高,其患儿血清 Vit A 及 bFGF 水平却都依次降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。对血清 Vit A 及 bFGF 进行联合计算,其 AUC 值为 0.917, Youden 指数最大值为 0.70,最佳灵敏度为 70%,最佳特异度为 100%。说明血清 Vit A 联合 bFGF 预测 ROP 的临床价值较血清 Vit A 或 bFGF 单独预测价值高,且减少误诊率。

**3.4 结语与展望** 综上所述,血清 Vit A 及 bFGF 水平均是预测 ROP 较敏感的有效指标,如果早产儿或低出生体质量儿血清 Vit A 和(或) bFGF 水平越低,就可能提示 ROP 的患病几率越高及其病理分期越重。值此,对于全身情况或者鉴于当地医疗条件水平难以完成眼底检查的早产儿或低出生体质量儿可以提供参考。

#### 参考文献

- [1] 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.
- [2] Siswanto JE, Bos AF, Dijk PH, et al. Multicentre survey of retinopathy of prematurity in Indonesia. *BMJ Paediatr Open*, 2021; 5(1): e000761
- [3] Wirth M, Naud A, Caputo G, et al. Algorithm for predicting threshold retinopathy of prematurity is insufficient and fundus examinations are still needed before 31 weeks. *Acta Paediatr*, 2019, 108(6): 1049-1054.
- [4] Trzcionkowska K, Vehmeijer W, Kerkhoff FT, et al. Increase in treatment of retinopathy of prematurity in the Netherlands from 2010 to 2017. *Acta Ophthalmol*, 2021; 99(1): 97-103.
- [5] 毕晓娜, 冯向春, 刘刚. 极低出生体质量儿早产儿视网膜病变筛查及相关因素分析. 中国妇幼保健, 2016, 31(22): 4790-4793.
- [6] Austeng D, Kallen KB, Hellstrom A, et al. Screening for retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks, gestation in Sweden. *Arch Ophthalmol*, 2011; 129(2): 167-172.
- [7] 张霄, 王立凤, 王洪娟, 等. 出生时血清维生素 A 水平与极低出生体质量早产儿预后相关性分析. 中国妇幼保健, 2023, 38(2): 266-269.
- [8] Maubare C, Hamel C. Genetics of retinitis pigmentosa metabolic classification and pheno-type/genotype correlations. *J Fr Ophthalmol* 2005; 28(1): 71-92.
- [9] 骆新瑞, 杜娟, 罗晓燕, 等. 四川省早产儿视网膜病变初步筛查结果及危险因素分析. 国际眼科杂志, 2019, 19(5): 813-816.
- [10] 陈金国, 熊丽春, 葛品, 等. 福州地区 617 例早产儿视网膜病变筛查结果与危险因素分析. 临床眼科杂志, 2019, 27(6): 546-548.

- [11] 麦伟虎, 向伟, 郭梦颖, 等. 海南地区早产儿视网膜病变筛查及相关因素分析. 精准医学杂志, 2018,33(4):328-332.
- [12] 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.
- [13] 孙娜, 陈垂海, 杨瑰艳, 等. 三亚地区早产儿视网膜病变流行现状及其母亲相关因素分析. 国际眼科杂志, 2021,21(3):500-504.
- [14] 荣辉, 毛国顺, 刘梅, 等. 极低出生体质量早产儿视网膜病变危险因素分析及风险评估系统模型构建. 临床军医杂志, 2023,51(9):940-944.
- [15] 朱艳萍, 蒋思远, 王晓康, 等. 中国多中心新生儿重症监护室胎龄小于 34 周早产儿出院前视网膜病变发生率的横断面调查. 中国循证儿科杂志, 2020,15(1):45-49.
- [16] Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, et al. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology*, 1993,100(2):230-237.
- [17] Siswanto JE, Ronoatmodjo S, Adisasmita A, et al. Risk factors for the development and progression of retinopathy of prematurity in preterm infants in Indonesia. *J Neonatal Perinatal Med*, 2020,13(2):253-260.
- [18] 杜淼, 陈婷婷, 苏毅华, 等. 早产儿视网膜病变危险因素研究新进展. 眼科学报, 2020,35(4):249-254.
- [19] Dogra MR, Katoch D, Dogra M. An update on retinopathy of prematurity (ROP). *Indian J Pediatr*, 2017,84(12):930-936.
- [20] 蒋依伶, 彭东红. 3 岁以内肺炎患儿血清维生素 A 水平研究. 中国当代儿科杂志, 2016,18(10):980-983.
- [21] 贾鑫磊, 钱素云, 曾健生, 等. 危重症患儿血清维生素 A 水平变化及意义. 山东医药, 2016,56(20):36-38.
- [22] 刘登礼, 何必子. 不同胎龄和不同出生体质量新生儿出生时血清维生素 A 水平测定. 中国新生儿科杂志, 2015;30(5):358-360
- [23] Mactier H, McCulloch DL, Hamilton R, et al. Vitamin A supplementation improves retinal function in infants at risk of retinopathy of prematurity. *J Pediatr*, 2012,160(6):954-959.
- [24] Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(10):CD000501.
- [25] 薛辛东. 儿科学. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010:82.
- [26] 刘有娅, 李红军. miRNA-15b 和成纤维细胞生长因子 2 (FGF2) 在增生型糖尿病视网膜病变患者玻璃体及视网膜增生膜组织中的表达. 眼科新进展, 2020,40(11):1055-1059.
- [27] 杜婉丽, 王玉瑾, 吴彩云, 等. 色素上皮衍生因子及碱性成纤维细胞生长因子在早产儿视网膜病中的表达及临床意义. 中国斜视与小儿眼科杂志, 2019,27(2):13-15.
- [28] 郑靖阳, 肖秀漫, 陈清, 等. 血清 IGF-1、bFGF 及 VEGF 浓度与早产儿视网膜病的关系. 医学研究杂志, 2015,44(11):153-156.
- [29] 姚慧, 刘德林, 姜茜亚. 早产儿视网膜病变患儿 bFGF、PEDF 及 VEGF 水平的变化及其临床意义. 现代实用医学, 2021,33(8):1027-1028.