

血液指标对早产儿视网膜病变影响的研究进展

唐稳稳^{1,2}, 马清敏², 李科军², 樊芳², 韩怡泽^{1,2}, 程静^{2,3}, 晏林伟^{2,3}, 王亚峰^{2,3}

引用:唐稳稳,马清敏,李科军,等. 血液指标对早产儿视网膜病变影响的研究进展. 国际眼科杂志, 2024,24(3):392-396.

China. min7409-2002@foxmail.com

Received:2023-09-01 Accepted:2024-01-23

基金项目:河北省医学适用技术跟踪项目(No.GZ2020094)

作者单位:¹(050011)中国河北省石家庄市,河北医科大学;
²(050051)中国河北省石家庄市,河北省人民医院眼科;
³(063210)中国河北省唐山市,华北理工大学

作者简介:唐稳稳,女,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:马清敏,女,硕士,副主任医师,副教授,硕士研究生导师,研究方向:眼底病. min7409-2002@foxmail.com

收稿日期:2023-09-01 修回日期:2024-01-23

摘要

早产儿视网膜病变(ROP)是发生在早产儿的血管异常增生性视网膜病变,可导致视网膜脱离和失明。随着新生儿医学的进步,低出生体质量儿及低胎龄儿存活率的提高,ROP发病率越来越高,因此,研究ROP的发病机制及影响因素具有重要的临床意义。既往文献对ROP的危险因素研究较多,如胎龄、吸氧、分娩方式、新生儿支气管肺的发育不良、表面活性剂的使用等。目前,早产、低出生体质量、出生后高浓度吸氧是国内外普遍公认的ROP独立危险因素。近些年来,越来越多的学者发现患儿的血液指标异常可能与ROP发生发展有关,本文就血小板、血红蛋白、血糖、炎症细胞及血脂对ROP的影响进行综述,为ROP危险因素的识别和预防提供参考。

关键词:早产儿视网膜病变;血液指标;危险因素;发病机制

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.3.12

Progress in the effect of blood indicators on retinopathy of prematurity

Tang Wenwen^{1,2}, Ma Qingmin², Li Kejun², Fan Fang², Han Yize^{1,2}, Cheng Jing^{2,3}, Yan Linwei^{2,3}, Wang Yafeng^{2,3}

Foundation item: Hebei Province Medical Applicable Technology Tracking Project (No.GZ2020094)

¹Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China; ²Departments of Ophthalmology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China; ³North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, Hebei Province, China

Correspondence to: Ma Qingmin. Departments of Ophthalmology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei Province,

Abstract

• Retinopathy of prematurity (ROP), an abnormal vascular proliferative retinopathy of prematurity, is a serious condition that can lead to retinal detachment or blindness. With the development of neonatal medicine, the survival rate of low birth weight and low gestational age infants has been increasing, as well as the incidence of ROP. Therefore, studying ROP's pathogenesis and influencing factors is of great clinical importance. Numerous studies have been conducted on the risk factors for ROP, including gestational age, oxygen intake, mode of delivery, neonatal bronchopulmonary dysplasia, and the use of surfactants. At present, it is widely accepted both at home and abroad that preterm birth, low birth weight, and high oxygen concentration after birth are independent risk factors for ROP. In recent years, more and more scholars have found that abnormalities in blood indicators in preterm infants may be associated with the development of ROP. This article reviews the effects of platelets, haemoglobin, blood glucose, inflammatory cells, and lipids on ROP, providing a reference for identifying and preventing risk factors for ROP.

• KEYWORDS: retinopathy of prematurity; blood indicators; risk factors; pathogenesis

Citation: Tang WW, Ma QM, Li KJ, et al. Progress in the effect of blood indicators on retinopathy of prematurity. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024,24(3):392-396.

0 引言

早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)是发生在早产儿的血管异常增生性视网膜病变,是防可治的疾病,早期进行ROP的筛查可及时对患儿实施最佳的治疗措施。调查发现,ROP是儿童致盲的首要原因,在全球每年约有500万例ROP患儿永久性失明的情况下,中国占据了4000例^[1]。2010年,一项荟萃分析研究得出,在18.5万患有ROP早产儿中,其中有2万例随后出现了严重的并发症,最终导致严重的视力障碍或失明^[2]。因此研究ROP的发病机制及影响因素具有重要的临床意义。但是目前ROP发病机制尚未明确,除了早产、低出生体质量、出生后高浓度吸氧是国内外公认的危险因素外,国内外研究较多的影响因素还有分娩方式、多胎、贫血、输

血、新生儿支气管肺的发育不良、表面活性剂的使用、动脉导管未闭、坏死性小肠结肠炎等^[3]。近些年来,越来越多的学者发现患儿部分血液指标的异常可能与 ROP 发生有关,并且可以作为 ROP 的危险因素及预后的指标,本文就 ROP 与血小板、血红蛋白、血糖、炎症细胞、血脂等血液指标的相关性进行综述。

1 ROP 的临床表现与发病机制

尽管新生儿护理水平在过去的几十年里取得了巨大的进步,ROP 仍然是新生儿科医生和眼科医生面临的跨学科挑战,及时确定 ROP 的严重程度并及早干预至关重要。ROP 的严重程度是根据分区、分期以及是否出现眼后极部视网膜血管的迂曲和扩张来确定的。ROP 的病理特征表现为视网膜血管化的异常,根据第三版国际 ROP 分类(International Classification of Retinopathy of Prematurity Third Edition, ICROP3)方法^[4],将视网膜分为 3 区(图 1),病变严重程度分为五期。以视盘为中心,以视盘至黄斑距离的 2 倍为半径的圆形区域为 I 区,以视盘为中心,视盘至鼻侧锯齿缘的距离为半径的圆形除去 I 区的区域为 II 区,其中, I 区边缘周围 2 个视盘直径的环形区域定义为后 II 区,剩下颞侧的新月形区域为 III 区。1 期为视网膜有血管区和无血管区出现白色分界线,2 期为分界线出现嵴样隆起,3 期嵴处出现新生血管并向玻璃体延伸,4 期纤维血管牵拉形成视网膜脱离,未累积黄斑的为 4A 期,累积黄斑的为 4B 期,5 期为全视网膜脱离。ICROP3 将急进型后极部 ROP(AP-ROP)更改为了急进型 ROP(A-ROP),并提出了“后 II 区”“切迹”及“5 期亚分类”的概念。附加病变(plus)指后极部至少 2 个象限出现视网膜血管扩张、迂曲,提示活动期病变的严重性,记录时用“+”表示。病变严重程度不同,治疗方法也不同,早期病变越靠近后极部进展的危险性越大,当病变为 I 型阈值前病变、阈值病变或 AP-ROP 时,应在确诊的 72 h 内接受治疗。目前临床上的治疗方法有视网膜冷冻术、视网膜激光光凝术、玻璃体内注射抗血管内皮生长因子药物,发生视网膜脱离应行巩膜扣带术或玻璃体切割术,如果不及治疗,最终会导致视力严重损伤甚至失明,因此,及时筛查和诊断是至关重要的^[5]。

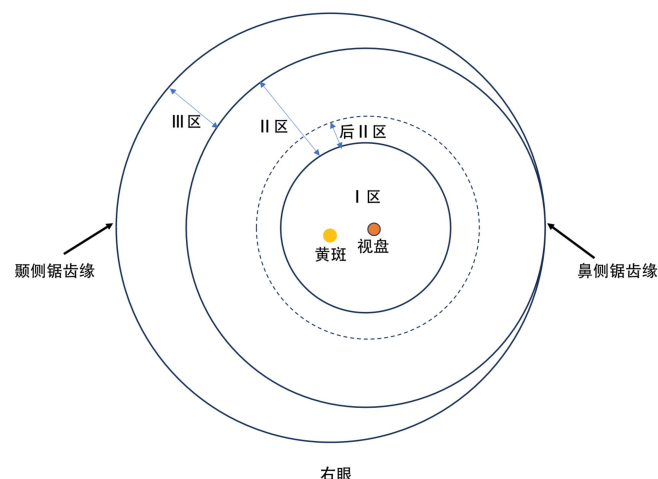


图 1 以右眼为例,视网膜 3 区示意图。

目前,ROP 的具体发病机制及过程尚未完全阐明。胎儿视网膜血管化开始于胚胎 16 周,约 36 周时到达鼻侧锯齿缘,颞侧锯齿缘完成血管化需要到矫正胎龄 40 周左右,所以早产儿的视网膜血管尚未发育完全,需要在出生后继续发育。现认为 ROP 的发病机制主要是血管生成促进因子和抑制因子之间的失衡。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)已被发现参与 ROP 的发生发展。VEGF 是一个多肽家族,通过酪氨酸激酶受体生成,其在 ROP 中起重要作用。研究表明^[6-8], ROP 发病机制分为两个阶段,第一阶段的特点是血管闭塞(vaso-obliterative),该阶段开始发生在早产儿出生时,由于早产儿出生进入相对高氧的环境(子宫外环境的氧分压(PaO₂)接近 100 mmHg,而子宫内的 PaO₂ 低于 35 mmHg),高氧抑制 VEGF 的生成,VEGF 的突然减少使正常视网膜发育中断;第二阶段的特点是血管增生(vaso-proliferative),在该阶段由于视网膜逐渐发育成熟,血管发育的中断使得视网膜没有足够的血液供应,导致视网膜缺氧,进一步导致 VEGF 表达增加,视网膜新生血管形成。此外,胰岛素生长因子-1(insulin-like growth factors, IGF-1)可与 VEGF 协同来调节新血管的形成。这些因子的过量表达或失衡,则会导致 ROP。

2 血液指标对 ROP 的影响

2.1 血小板对 ROP 的影响

2.1.1 血小板影响 ROP 的生理学基础 血小板是由巨核细胞产生没有细胞核的细胞质块,具有活跃的生理特性,可调节新生血管的生成及纤维蛋白的形成和沉积。研究表明,血小板可局部促进或抑制血管的生成。血小板内存在 α 颗粒,这些颗粒可以储存不同的血管生成调节因子,包括促血管生成因子(如 VEGF、IGF-1)和血管生成抑制因子(如内皮抑素),储存在不同的颗粒中,并交替释放,从而具有调节血管生成的功能^[9]。血小板平均体积(mean platelet volume, MPV)是衡量血小板体积大小的指标,反映血小板的活性,体积较大的血小板代谢和酶活性更高,其内含有更多的 α 颗粒,低氧刺激血小板时,血小板表现为功能亢进,平均体积增大,较大体积的血小板释放更多的促血管生成因子,从而诱导新生血管的形成^[10-11],因此血小板在血管生成调控中起着重要作用。

2.1.2 血小板计数对 ROP 的影响 有研究表明血小板计数(platelet count, PLT)降低与 ROP 相关,并且 PLT 降低与发展为重度 ROP 显著相关^[11-14]。在一项回顾性研究中^[13],研究者将早产儿分为无 ROP 组,轻度 ROP 组(无需治疗),重度 ROP 组(需要治疗),发现出生后 1 wk 内血小板计数低是发生 ROP 的危险因素,较低的血小板计数与进展为重度 ROP 相关,与孙慧清等^[14]研究结果一致。Cakir 等^[12]回顾性研究发现,在校正了出生体质量、败血症等混杂因素后,患儿在矫正胎龄大于 30 周时发生血小板减少与重度 ROP 具有相关性,并且 Cakir 团队的动物实验表明,血小板对视网膜内皮细胞具有抗血管生成作用,可减少 VEGFA 的产生,当血小板降低时,内皮细胞中 VEGFA mRNA 和 VEGFA 蛋白表达上调,导致视网膜新生血管大量生成。除此之外,也有学者认为^[9],血小板可以

清除 VEGF,从而在新生血管中发挥清道夫的作用,当血小板减少时,对 VEGF 的清除作用降低,VEGF 增多导致新生血管大量生成。上述研究说明血小板计数较低可以增加早产儿患 ROP 的风险。

但也有研究未发现血小板计数降低与 ROP 之间的关系。Özkaya^[15]回顾性研究发现,需要治疗的 ROP 患儿与无需治疗的 ROP 患儿 PLT 无明显差异,可能是因为该研究未排除血小板输注的数量或血小板减少持续时间对 ROP 造成的影响,因为血小板输注可以使 VEGFA 蛋白表达减少,从而减少 ROP 的发生^[12]。Bhandary 等^[16]前瞻性队列研究中也未发现 PLT 与 ROP 之间的关系,可能是纳入对象所处的新生儿科护理水平较高,新生儿的整体健康状况得到改善,阻止了 ROP 的发展,并且该研究未排除新生儿败血症对结果造成的偏差。

2.1.3 血小板体积对 ROP 的影响 有研究发现血小板平均体积和 ROP 存在相关性。吴晓蓉等^[17]发现 MPV 的变化可能与 ROP 的检查时间的差异相关,在矫正胎龄 36~37 周时(临床研究证实阈值前病变和阈值病变分别平均发生于矫正胎龄 36 周和 37 周,即第二阶段),ROP 组的 MPV 较无 ROP 组的大,可能是由于此时间段视网膜处于缺氧状态,VEGF 表达的持续增加刺激了新生血管的大量形成,血小板在此过程中发挥新生血管生成调节和运输新生血管生成因子的作用,外周血中血小板功能亢进,体积增大,MPV 值也相对增高。目前国内外关于血小板参数与 ROP 相关性的研究较少,血小板对 VEGF 平衡的影响和对 ROP 严重程度的影响以及发病机制还需进一步的研究。

2.2 血红蛋白和输血后胎儿血红蛋白及成人血红蛋白对 ROP 的影响

2.2.1 血红蛋白对 ROP 的影响 低血红蛋白水平与 ROP 的发生发展密切相关。血红蛋白含量降低致使携带氧气减少,在 ROP 的第一个阶段,低血红蛋白(haemoglobin, Hb)的患儿不能对发育中的视网膜增加的氧气需求做出反应,第二个阶段,缺氧使 VEGF 水平增加,促进新生血管的形成。Lundgren 等^[18]对 227 名孕周为 28 周以下的早产儿进行回顾性研究,发现需要治疗的 ROP 患儿出生后第 1 wk 的血红蛋白水平明显低于无需治疗的 ROP 患儿,并进行 Logistic 回归分析得出需要治疗的 ROP 患儿出生后 1 wk 内贫血的持续时间是 ROP 治疗的独立危险因素,预防早期贫血可降低患 ROP 的风险。Akyüz Ünsal 等^[19]回顾性分析 150 例早产新生儿的病例中全血细胞计数参数,研究结果表明平均红细胞血红蛋白(mean red cell haemoglobin, MCH)是所有参数中最显著的预测值。MCH 代表红细胞中 Hb 的平均值,他们认为 MCH 与 ROP 关系的潜在机制可能与一氧化氮(NO)通路有关,过多的 NO 会导致血管扩张、毛细血管渗漏和水肿,Hb 能清除 NO 并产生 Hb-NO 复合物。也有研究认为^[20],早产儿贫血易诱发 ROP 的原因可能是缺血、缺氧通过激活缺氧诱导因子-1 转录来诱导 VEGF 的分泌,促进新生血管形成;也可能是严重缺血、缺氧损伤了毛细血管内皮细胞,使 5-羟色胺释放增加导致眼底静脉扩张,或伴随视网膜中央静脉压

升高,使血管壁渗透性增加以致发生出血、渗出等改变^[21]。这些研究都表明足够的 Hb 对预防 ROP 的重要性。

2.2.2 输血后胎儿血红蛋白和成人血红蛋白对 ROP 的影响 胎儿血红蛋白(foetal haemoglobin, HbF)是胎儿发育过程中主要的氧载体蛋白,参与将母体血液中的氧气输送到胎儿的器官和组织,早产儿出生后体内的 HbF 会向成人血红蛋白(adult haemoglobin, HbA)转换,HbF 比 HbA 具有更高的氧亲和力,HbF 被 HbA 取代的过程中会导致的氧解离曲线右移,导致血浆中溶解的氧气比例更高,组织暴露于氧气的几率增加^[22],因此,不同的输血方案对 ROP 的影响也不同,贫血的患儿输注成人红细胞要比输注自体脐带血红细胞 ROP 发生率高,输血时以 HbA 替代 HbF 可促进 ROP 的发生发展^[23]。在 Prasad 等^[22, 24]前瞻性研究中发现,轻度 ROP 组(无需治疗组)患儿血液中 HbF 浓度较重度 ROP 组(需要治疗组)高,输血时以 HbA 替代 HbF 可促进 ROP 的发生,HbF 对 ROP 具有保护作用。输注 HbA 使机体氧浓度升高,VEGF 下调,从而导致视网膜血管系统发育的停滞^[25]。还有研究者认为^[26],患儿输注成人血液后,血中游离铁含量的突然增加可催化芬顿反应(芬顿反应是一种氧化还原反应,其原理为亚铁离子和过氧化氢反应,生成具有强氧化性的羟基自由基^[27]),这种反应会产生破坏视网膜的游离羟基,从而诱发视网膜病变^[28]。

综上所述,及早纠正贫血可有效减少 ROP 严重病变的发生,为 ROP 的自行消退提供有利条件,仍需要进行大规模的前瞻性研究以评估早产儿贫血的早期识别对 ROP 的预测价值。

2.3 血糖对 ROP 的影响 血糖会对视网膜产生生物学改变,多数研究发现,血糖水平升高与 ROP 的发展呈正相关。为探讨血糖与 ROP 的关系,Mohsen 等^[29]对 65 例患儿进行前瞻性研究,发现发生 ROP 患儿的最高血糖浓度和平均血糖浓度均明显高于非 ROP 患儿,并采用 Logistic 回归分析得出患儿出生后第 1 wk 平均血糖浓度升高是 ROP 发展的独立危险因素,该项研究结果与 Vannadil 等^[30]研究结论相吻合。关于血糖水平升高对 ROP 影响机制的研究中发现,主要和 VEGF、IGF-1 有关,并且两者起协同作用。在细胞培养研究中发现^[31],视网膜 Müller 细胞的 VEGF 蛋白在葡萄糖浓度较高时表达增加,原因是高血糖可通过激活蛋白激酶 C 刺激 VEGF 的产生^[32]。血清中低 IGF-1 水平促进视网膜病理性新生血管生成,同时,低 IGF-1 水平会阻碍视网膜正常血管的发育,导致局部缺血,产生大量 VEGF,从而导致视网膜血管增生性改变;此外,IGF-1 被认为可以抵消胰岛素抵抗,IGF-1 与胰岛素具有同源性,当血糖浓度升高时,胰岛素会增加,它会抑制胰岛素样生长因子结合蛋白 1(insulin-like growth factor binding protein-1, IGFBP-1)的生成,IGFBP-1 降低会削弱 IGF-1 与其受体结合的能力,从而导致 IGF-1 增加,IGF-1 和胰岛素协同作用降低血糖,因此 IGF-1 缺乏可能导致血糖浓度不稳定,血糖升高直接激活蛋白激酶 C,刺激产生 VEGF,IGF-1 的缺乏也会促进新生血管的形

成,从而促进 ROP 的发生^[30, 33-34],可见高血糖只是低 IGF-1水平的临床表现还是 ROP 的真正原因尚不清楚。然而,与上述研究结果相反,一些学者并未发现血糖水平与 ROP 相关^[35-36],因为在判定视网膜病变的危险因素时,他们忽略了高血糖持续时间对 ROP 产生的影响,高血糖持续时间比平均血糖水平更重要。

2.4 炎症细胞对 ROP 的影响 母亲孕期全身性炎症和新生儿炎症暴露都会增加患 ROP 的风险。母亲孕期炎症主要是发生绒毛膜羊膜炎(histologic chorioamnionitis, HCA),产后新生儿炎症暴露主要是由于早产儿脓毒症。HCA 是围产期常见的炎症损伤,HCA 是母体对子宫内绒毛膜和胎盘膜羊膜感染的反应,子宫内细菌感染是绒毛膜羊膜炎的主要诱因。一项荟萃分析表明母亲患绒毛膜羊膜炎增加 ROP 的发生风险^[37]。脓毒症是指各种病原体感染所引起的全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)。Wang 等^[38]通过 meta 分析得出,脓毒症与任何阶段的 ROP 尤其是严重 ROP 程度密切相关,脓毒症会增加早产儿患 ROP 的风险。在动物模型中发现^[39],早期严重的全身炎症反应综合征可导致视网膜血管发育异常和血管吻合增多,这与小胶质细胞激活有关。此外,可能是因为病原微生物及其毒素对血管内皮细胞造成损伤,使白细胞容易黏附在血管壁上,在视网膜小血管中形成微血栓,这些微血栓会导致血管阻塞及血管渗漏^[38]。中性粒细胞计数是反映炎症最直观的指标,一项回顾性病例对照研究表明^[40],出生后 1 mo 的患 ROP 的早产儿中性粒细胞计数较非 ROP 早产儿高。

中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)和血小板与淋巴细胞比值(PLR)已被提出作为多种疾病诊断和预后的潜在炎症标志物,近些年来,这两种新型标志物与 ROP 的相关性也有一定的研究。有学者在研究早产儿出生后 1 wk 的全血细胞计数(complete blood count, CBC)中发现,ROP 患儿 NLR 较非 ROP 早产儿的高,并且 NLR 与 ROP 的发展独立相关^[41]。与上述结论相反的是,Ozturk 等^[42]回顾性分析发现 NLR 或 PLR 不是 ROP 患儿治疗需求的预测危险因素,可能是由于该研究所选取的是早产儿出生 24 h 内的 CBC,早期新生儿的免疫系统未发育成熟影响检测结果。由此可见,关于 ROP 与 NLR、PLR 的研究结果存在争议,可能与采集患儿血液标本的时间有关。

2.5 血脂对 ROP 的影响 脂质代谢异常与 ROP 相关,但是目前国内外关于脂质代谢紊乱对 ROP 的影响这方面的研究较少。Yang 等^[43]采用质谱分析的技术研究了代谢改变在 ROP 发展中的作用,该研究发现 ROP 组与非 ROP 组相比,患儿血浆中存在显著的代谢紊乱,其中包括脂质水平的升高及脂质代谢的过度活跃。视网膜富含脂质,脂质氧化是视网膜能量的主要来源,血脂异常可以影响视网膜病理性血管生成,发现 ROP 组脂质代谢途径的异常激活(如脂肪酸 ω 氧化和脂肪酸 β 氧化)可能导致乳酸积累和酮体的产生。血脂异常可表现为血清总胆固醇、低密度脂蛋白和甘油三酯水平升高,或血清高密度脂蛋白浓度下降。

近些年来,也有一些学者研究脂联素与 ROP 发展之

间的关系。脂联素是由脂肪细胞分泌的一种内源性生物活性蛋白,具有调节糖和脂质代谢的作用。脂联素调节脂质代谢主要是通过促进脂肪酸氧化和抑制脂质合成两种途径,从而降低血液中甘油三酯或胆固醇的含量。近年来研究发现脂联素可能通过调节血清肿瘤坏死因子 α 、IGF-1 和 VEGF 水平抑制新生血管形成作用,从而参与 ROP 的发生及发展^[44]。张琴等^[45]纳入 48 例 ROP 患儿母亲和 48 例早产非视网膜病变患儿母亲,得出孕晚期脂质代谢紊乱是 ROP 的影响因素,可能与脂联素相关,并采用 Logistic 回归分析显示母亲孕晚期总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、载脂蛋白 B 升高,高密度脂蛋白、载脂蛋白 A1 的水平降低为 ROP 的危险因素。目前国内外关于 ROP 患儿的血脂水平对 ROP 影响的研究较少,仍需大量的研究来证实。

3 总结与展望

综上所述,ROP 的危险因素并不是单独作用,而是多种因素相互作用,并且有些因素相互协同。比如研究发现高血糖与 MPV 存在内在联系,糖尿病患者中血管内皮病变加速了血小板活化,外周血 MPV 值增大,MPV 的增高会加速视网膜病变的进展^[46]。近些年来,质谱技术广泛应用在 ROP 代谢组学的研究,越来越多的研究发现 ROP 患儿血浆中代谢物的潜在信号通路,如糖代谢、氧化还原稳态和精氨酸途径与 ROP 的发展密切相关,ROP 的代谢组学特征可能为发现新的 ROP 治疗策略提供线索,但其临床意义需要进一步验证^[43, 47]。总之,ROP 是多种病因共同作用的结果,探索出一种微创、高效、客观的检测方法对 ROP 的诊断及治疗预后非常重要,血液学参数可能成为 ROP 发展的指示性危险因素,也可以为早产儿的护理提供指导意义,具体机制有待通过进一步的前瞻性研究来阐明。

参考文献

- [1] Xu SM, Liang ZJ, Du QY, et al. A systematic study on the prevention and treatment of retinopathy of prematurity in China. *BMC Ophthalmol*, 2018,18(1):44.
- [2] Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, et al. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res*, 2013,74(Suppl 1):35-49.
- [3] Kim SJ, Port AD, Swan R, et al. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. *Surv Ophthalmol*, 2018,63(5):618-637.
- [4] Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, et al. *International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition*, Ophthalmology, 2021,128(10):e51-e68.
- [5] Dammann O, Hartnett ME, Stahl A. Retinopathy of prematurity. *Dev Med Child Neurol*, 2023,65(5):625-631.
- [6] Quimson SK. Retinopathy of prematurity: pathogenesis and current treatment options. *Neonatal Netw*, 2015,34(5):284-287.
- [7] Mezu-Ndubuisi OJ. *In vivo* angiography quantifies oxygen-induced retinopathy vascular recovery. *Optom Vis Sci*, 2016,93(10):1268-1279.
- [8] Kim C, D'Amore P, Connor K. Revisiting the mouse model of oxygen-induced retinopathy. *Eye Brain*, 2016,8:67-79.

- [9] Parrozzani R, Nacci EB, Bini S, et al. Severe retinopathy of prematurity is associated with early post-natal low platelet count. *Sci Rep*, 2021,11:891.
- [10] Tao Y, Dong Y, Lu CW, et al. Relationship between mean platelet volume and retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2015,253(10):1791-1794.
- [11] 徐利辉, 余继锋, 孙爽, 等. 血小板参数、红细胞参数与早产儿视网膜病变的相关性. *广东医学*, 2023,44(4):477-481.
- [12] Cakir B, Liegl R, Hellgren G, et al. Thrombocytopenia is associated with severe retinopathy of prematurity. *JCI Insight*, 2018,3(19):e99448.
- [13] Şahinoğlu Keşkek N, Gülcan H, Yılmaz G, et al. Impact of platelet count in retinopathy of prematurity. *Turk J Ophthalmol*, 2020,50(6):351-355.
- [14] 孙慧清, 李明超, 余增渊, 等. 血小板减少对早产儿视网膜病变的影响. *眼科新进展*, 2018,38(8):779-782.
- [15] Özkaya D. The role of thrombocyte parameters in retinopathy of prematurity development. *Int J Clin Pract*, 2022,2022:7518533.
- [16] Bhandary S, Reddy R, Rao K, et al. Assessment of role of platelet indices in the occurrence of retinopathy of prematurity. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 2022,29(2):91.
- [17] 吴晓蓉, 邵毅, 袁高乐, 等. 1型阈值前期和阈值期早产儿视网膜病变血小板参数分析. *眼科新进展*, 2016,36(2):129-132.
- [18] Lundgren P, Athikarisamy SE, Patole S, et al. Duration of anaemia during the first week of life is an independent risk factor for retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr*, 2018,107(5):759-766.
- [19] Akyüz Ünsal Ai, Key Ö, Güler D, et al. Can complete blood count parameters predict retinopathy of prematurity? *Turk J Ophthalmol*, 2020,50(2):87-93.
- [20] 郗晓云, 武正清. 缺氧性视网膜病变玻璃体液中炎症介质相关研究进展. *中国现代医药杂志*, 2016,18(2):104-108.
- [21] 侯林静, 黄帅, 王双连. 早产儿贫血与早产儿视网膜病变的相关分析. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2018,18(6):392-395.
- [22] Prasad N, Dubey A, Kumar K, et al. Role of fetal hemoglobin in the development and progression of retinopathy of prematurity in preterm infants. *Indian J Ophthalmol*, 2023,71(11):3478-3483.
- [23] Teofili L, Bianchi M, Baldascino A, et al. Foetal haemoglobin, blood transfusion, and retinopathy of prematurity. *Eye*, 2018,32(6):1155-1156.
- [24] Prasad N, Kumar K, Dubey A. Fetal hemoglobin, blood transfusion, and retinopathy of prematurity in preterm infants; an observational, prospective study. *Indian J Ophthalmol*, 2023,71(7):2803-2807.
- [25] Stutchfield CJ, Jain A, Odd D, et al. Foetal haemoglobin, blood transfusion, and retinopathy of prematurity in very preterm infants: a pilot prospective cohort study. *Eye*, 2017,31(10):1451-1455.
- [26] Dai AI, Demiryürek S, Aksoy SN, et al. Maternal iron deficiency Anemia as a risk factor for the development of retinopathy of prematurity. *Pediatr Neurol*, 2015,53(2):146-150.
- [27] 侯琳萌, 清华, 吉庆华, 类芬顿反应的催化剂、原理与机制研究进展. *环境化学*, 2022,41(6):1843-1855.
- [28] 龙雪娇, 陈垂婉, 孙娜, 等. 母亲缺铁性贫血与早产儿或低出生体重儿发生 ROP 的相关分析. *国际眼科杂志*, 2022,22(5):853-857.
- [29] Mohsen L, Abou-Alam M, El-Dib M, et al. A prospective study on hyperglycemia and retinopathy of prematurity. *J Perinatol*, 2014,34(6):453-457.
- [30] Vannadil H, Moulick PS, Khan MA, et al. Hyperglycaemia as a risk factor for the development of retinopathy of prematurity: a cohort study. *Med J Armed Forces Ind*, 2020,76(1):95-102.
- [31] Brooks SE, Gu XL, Kaufmann PM, et al. Modulation of VEGF production by pH and glucose in retinal Müller cells. *Curr Eye Res*, 1998,17(9):875-882.
- [32] Kim NH, Jung HH, Cha DR, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in response to high glucose in rat mesangial cells. *J Endocrinol*, 2000,165(3):617-624.
- [33] Cakir B, Hellström W, Tomita Y, et al. IGF1, serum glucose, and retinopathy of prematurity in extremely preterm infants. *JCI Insight*, 2020,5(19):e140363.
- [34] 惠琼琼, 师丛, 叶新华, 胰岛素样生长因子-1 与儿童肥胖的相关性研究进展. *安徽医药*, 2023,27(3):428-432.
- [35] Nicolaeva GV, Sidorenko EI, Iosifovna AL. Influence of the blood glucose level on the development of retinopathy of prematurity in extremely premature children. *Arquivos Brasileiros De Oftalmol*, 2015,78(4):232-235.
- [36] Lei CY, Duan JN, Ge G, et al. Association between neonatal hyperglycemia and retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Eur J Pediatr*, 2021,180(12):3433-3442.
- [37] Bahmani T, Karimi A, Rezaei N, et al. Retinopathy prematurity: a systematic review and meta-analysis study based on neonatal and maternal risk factors. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022,35(25):8032-8050.
- [38] Wang XF, Tang K, Chen L, et al. Association between sepsis and retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 2019,9(5):e025440.
- [39] Tremblay S, Miloudi K, Chaychi S, et al. Systemic inflammation perturbs developmental retinal angiogenesis and neuroretinal function. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013,54(13):8125.
- [40] Akdogan M, Ustundag Y, Cevik S, et al. Correlation between systemic immune-inflammation index and routine hemogram-related inflammatory markers in the prognosis of retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol*, 2021,69(8):2182.
- [41] Fevereiro - Martins M, Santos AC, Marques - Neves C, et al. Complete blood count parameters as biomarkers of retinopathy of prematurity: a Portuguese multicenter study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2023,261(10):2997-3006.
- [42] Ozturk T, Durmaz Engin C, Kaya M, et al. Complete blood count parameters to predict retinopathy of prematurity: when to evaluate and what do they tell us? *Int Ophthalmol*, 2021,41(6):2009-2018.
- [43] Yang YH, Yang Q, Luo SS, et al. Comparative analysis reveals novel changes in plasma metabolites and metabolomic networks of infants with retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022,63(1):28.
- [44] 杨宇航, 脂联素在早产儿视网膜病变中的作用. *中华实验眼科杂志*, 2019,37(10):833-838.
- [45] 张琴, 黄丽群, 俞生林. 孕晚期母亲脂质代谢紊乱对早产儿视网膜病变的影响. *国际眼科杂志*, 2022,22(1):135-138.
- [46] Ayhan Tuzcu E, Arica S, Ilhan N, et al. Relationship between mean platelet volume and retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014,252(2):237-240.
- [47] Zhou YD, Xu Y, Zhang X, et al. Plasma metabolites in treatment-requiring retinopathy of prematurity: potential biomarkers identified by metabolomics. *Exp Eye Res*, 2020,199:108198.