

早产儿视网膜病变治疗研究新进展

谭俊霞, 朱丹

作者单位:(010050) 中国内蒙古自治区呼和浩特市, 内蒙古医学院附属医院眼科

作者简介:谭俊霞, 在读硕士研究生, 研究方向:眼底病。

通讯作者:朱丹, 主任医师, 教授, 博士, 硕士研究生导师, 研究方向:玻璃体视网膜病变. zhudnn@yahoo.com.cn

收稿日期:2010-01-29 修回日期:2010-03-08

New progress on the treatment of retinopathy of prematurity

Jun-Xia Tan, Dan Zhu

Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical College, Hohhot 010050, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Correspondence to: Dan Zhu. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical College, Hohhot 010050, Inner Mongolia Autonomous Region, China. zhudnn@yahoo.com.cn

Received:2010-01-29 Accepted:2010-03-08

Abstract

• Retinopathy of prematurity (ROP) is retinal vascular proliferative lesion occurred in prematurity and low birth weight infants. With the rising of the survival rate of premature children in recent years, the incidence of ROP has increased significantly. ROP treatment in the threshold or late threshold period is mainly the retinal laser and surgical treatment, while giving the body systemic hormone drugs. Due to the late timing of treatment, high surgical risks and many complications, the treatment effect is not ideal. To explore a simple, safe and effective treatment method has become the consensus of researchers in the early lesions stage. We reviewed the new progress on the current treatment of ROP.

• **KEYWORDS:** retinopathy of prematurity; treatment; new progress

Tan JX, Zhu D. New progress on the treatment of retinopathy of prematurity. *Int J Ophthalmol (Guji Yanke Zazhi)* 2010;10(5):898-900

摘要

早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP) 是早产儿和低体重儿发生的一种视网膜血管增生性病变, 近年来随着早产儿的存活率不断提高, ROP 的发生率也明显增加。以往 ROP 的治疗主要是在阈值期或阈值后期, 给

予视网膜激光及手术治疗为主, 同时给予机体全身应用激素药物, 因治疗时机晚, 且手术风险大、并发症多, 治疗效果很不理想。寻找一种在病变发生早期应用, 且操作简单、安全、有效的治疗方法, 已成为研究者的共识。我们就目前治疗 ROP 的新进展进行综述。

关键词: 早产儿视网膜病变; 治疗; 新进展

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2010.05.024

谭俊霞, 朱丹. 早产儿视网膜病变治疗研究新进展. 国际眼科杂志 2010;10(5):898-900

0 引言

早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP) 是早产儿和低体重儿发生的一种视网膜血管增生性病变, 近年来随着新生儿重症监护水平的不断提高, 早产儿的存活率不断提高, 同时 ROP 的发生率也相应的增加。研究发现, ROP 发生率与新生儿病死率呈负相关, 与其存活率呈正相关。因此, ROP 患儿的快速增长趋势给社会造成了巨大负担。但 ROP 的发病机制尚未完全清楚, 目前认为 ROP 是视网膜血管异常改变的疾病, 其病理生理的过程主要分为两个阶段: (1) 血管关闭和消失; (2) 视网膜血管异常增生。其病变分期: I 期为视网膜有血管区与无血管区之间出现一条清楚的分界线; II 期为分界线变宽、变高形成嵴; III 期为嵴伴视网膜纤维血管增生, 出现新生血管化改变; IV 期分 IV a 期和 IV b 期, IV a 期视网膜部分脱离, 未累及黄斑, IV b 期视网膜部分脱离, 累及黄斑; V 期为完全性视网膜脱离。多数 ROP 病变发展到某一阶段即自行消退而不再发展, 仅约 10% 病例发生视网膜全脱离。因此, 对 I, II 期病变只需观察而不用治疗, 如果病变发展到阈值期则需立即进行治疗。所以, 早期发现、及时治疗阈值 ROP 是本病治疗的基本原则。以往学者认为内科治疗不成熟, 基因治疗还处于实验阶段, 目前仍以手术治疗为主, 但经过实践证明, 手术治疗会造成视野缺损、视力下降甚至失明。目前, 随着科学技术的发展和不断的深入研究对 ROP 的治疗有了更新的认识, 对新的、有效的治疗方法的研究已经成为当务之急。

1 药物治疗

目前, 治疗 ROP 的药物缺乏特异性及长期的临床观察, 大多数药物都处于动物实验研究阶段, 但这些药物都是从 ROP 的发病机制及病理生理机制出发进行研制, 在预防早期及中晚期 ROP 具有良好的应用前景, 有待于进一步长期临床观察。

1.1 精氨酸-谷氨酰胺 精氨酸-谷氨酰胺通过依赖 L-Arg 一氧化氮合成通路致局部一氧化氮合成增加微血管的血流量。王爱媛等^[1]通过制作 ROP 动物模型, 每天给予腹腔注射赖氨酸-谷氨酰胺 2 次, 连续 5d, HE 染色, 通过光学

显微镜观察并计数突破视网膜内界膜的血管内皮细胞数目和通过 RT-PCR 方法测量每组血管内皮生长因子 (VEGF) 的 mRNA 水平, 赖氨酸-谷氨酰胺注射组以剂量依赖方式无灌注面积和新生血管团明显减少, 实验组中最大剂量组 [5.0g/(kg·d)] 突破视网膜内界膜的血管内皮细胞数目减少 75% ($P < 0.01$), 实验组视网膜 VEGF mRNA 水平较对照组明显下降。精氨酸-赖氨酸能够有效地抑制早产儿视网膜病动物模型视网膜新生血管的形成。

1.2 GM6001 GM6001 是一种人工合成的金属蛋白酶抑制剂, 其对抗金属蛋白酶的过度表达降低疾病的发生及其安全性已得到研究证实。李贞等^[2]通过制作 ROP 大鼠动物模型, 给模型组玻璃体腔内注入 75 μ mol/L 的 GM6001 0.5 μ L, 另一组不治疗, 5d 后处死行 HE 细胞染色和 VEGF 和金属蛋白酶 2 (MMP-2) 免疫组织化学染色, GM6001 治疗组发生视网膜新生血管数较对照组少, 但较正常组多; 视网膜免疫组化染色 GM6001 治疗组 VEGF 和 MMP-2 与对照组有统计学差异 ($P < 0.05$), 较高氧组有显著统计学差异 ($P < 0.01$), GM6001 的安全性已得到证实, 并且抑制 ROP 发病机制所需要酶的表达, 抑制血管增生, 但仍需大量的多中心研究。

1.3 曲安奈德 曲安奈德 (triamcinolone acetonide, TA) 是一种合成的长效肾上腺糖皮质激素, 目前在临床中的应用范围较广, 自 20 世纪 80 年代开始用于眼科, 玻璃体腔内注射 TA 主要用于治疗多种原因引起的黄斑囊样水肿, 抑制年龄相关性黄斑变性所致的脉络膜新生血管等疾病^[3-5], 近年来临床采用玻璃体腔内注射曲安奈德来治疗脉络膜新生血管、增生性玻璃体视网膜病变、葡萄膜炎以及继发糖尿病视网膜静脉阻塞、白内障术后的黄斑囊样水肿等, 临床应用有较好的疗效, 且无明显的视网膜毒副作用。王璞等^[6]通过建立高氧诱导的早产儿视网膜病变的动物模型, 探讨曲安奈德在抑制视网膜新生血管方面的作用。药物治疗组与高氧对照组相比视网膜血管分布规则, 密度减少且突破视网膜内界膜的血管内皮细胞数且明显减少, 说明曲安奈德有抑制视网膜新生血管形成的作用。但曲安奈德抑制视网膜新生血管生成的作用机制还不清楚。

1.4 Bevacizumab Bevacizumab (avastin) 是全长的 VEGF mAb, 其中核酸为 149kb, 与 VEGF 有两个结合位点, 能结合和阻断所有 VEGF 的异构体。用于眼科最早报道的是全身用药治疗渗出性年龄相关性黄斑变性^[7]。ROP 前段缺血是激光术后少见并发症, 预后极差。Shah 等^[8]报道后极部急进性 ROP 患者激光术后引起前段缺血, 出现低眼压、眼前节纤维血管增殖及虹膜新生血管 1 例。玻璃体腔内注射 bevacizumab 0.75mg 后 1wk 起至 10wk 所有虹膜新生血管及增殖的眼前节纤维血管完全消退, 屈光间质透明, 眼压恢复正常; 随访至 10mo ROP 症状明显消退。Quiroz-Mercado 等^[9]研究 ROP 患者玻璃体腔内注射 bevacizumab 抗毛细血管增生的治疗, 根据国际分期分别在阈值前期、阈值期和阈值后期 (IVa 或 IVb) 患儿注射 bevacizumab, 结果所观察的 18 只 ROP 眼, 其中 17 眼发生血管退化, 无血管闭塞和全身系统不良反应, 仅 1 例 1 眼 IVa 期的 ROP 患儿玻璃体腔内注射 bevacizumab 后发生自

发性视网膜剥离。Kusaka 等^[10]研究发现严重的 ROP 患儿玻璃体腔内注射 bevacizumab 0.5mg, 通过荧光造影发现新生毛细血管明显减少。玻璃体腔内注射 bevacizumab 治疗 ROP 尚需大量的基础研究和多中心临床研究证实, 该方法被认为是目前较有前景的 ROP 治疗方法之一。

2 基因治疗

基因治疗是从控制 ROP 的基因水平进行调控蛋白的表达, 从而干扰视网膜高氧后在缺氧时新生血管的表达, 具有广阔的研究前景, 尤其对预防 ROP 或治疗早期 (阈值前期) ROP 具有决定性的意义, 但目前基因治疗只处于动物实验研究阶段。Robinson 等^[11]用 VEGF 反义寡核苷酸 (ODS) 注入缺氧视网膜新生血管模型鼠玻璃体腔内, 通过与 VEGF mRNA 结合, 抑制 VEGF 的蛋白结合, 抑制视网膜新生血管, 其抑制程度与寡核苷酸浓度成正比。有报道表明: 两种环缩酚肽衍生物 (Hep-A 和 Hep-B) 通过抑制 VEGF 的 mRNA 水平可抑制氧诱导的小鼠视网膜表达 VEGF^[12]。从上述两项研究表明基因治疗是从 ROP 的发病机制上进行研究, 具有靶向性, 这也是目前最值得期待的一种治疗 ROP 的方法。

3 手术治疗

3.1 冷冻治疗 据美国 ROP 冷凝联合治疗小组建议^[13], 当 ROP 发展至阈值病变时则需行冷冻治疗, CRVO-ROP 小组^[13]的研究证实对阈值病变进行视网膜周边无血管区的连续冷冻治疗, 可使黄斑皱襞、后极部视网膜脱离、晶状体后纤维增生等影响视力的严重后果减少约 50%。冷冻治疗通常在全身麻醉下进行。目前, 虽然 ROP 冷冻治疗的短期疗效已得到肯定, 但冷冻治疗对 III 期病变操作困难, 易引起新生儿窒息、心动过缓、玻璃体出血等并发症。

3.2 激光治疗 视网膜激光光凝治疗与冷冻治疗相比, 其疗效大致相同, 某些方面甚至超过冷冻治疗, 但操作更准确, 并发症更少, 眼部炎症反应较轻, 近年来已经取代冷冻治疗, 在临床上广泛应用。激光光凝治疗最好在全身麻醉或镇静状态下进行, 研究发现, 二极管激光能够安全的通过晶状体后纤维血管膜, 并且对视网膜色素上皮细胞和血-眼屏障的破坏较冷冻治疗小得多。有研究报道: 间接使用的二极管激光的功率应小于 500mV, 激光点应小于 1500 个, 这样有助于减少视网膜出血, 巩膜渗漏, 前房缺血和减少术后白内障的发病率。

3.3 巩膜扣带术 ROP 如果阈值期病变没有得到控制, 病变进一步发展将发生牵引性视网膜脱离 (IV 和 V 期)。巩膜扣带术治疗 ROP 有两个目的: (1) 解除视网膜牵引, 促进视网膜下液吸收及视网膜复位; (2) 可以阻止 IVa, IVb 期病变发展到 V 期^[14]。手术方法与成人巩膜扣带术基本相同, 但目前单独应用治疗 ROP 患儿已经很少用, 多联合玻璃体切除手术。另外为了不影响患儿眼球和眼眶的发育, ROP 巩膜扣带术 1a 后要常规取出硅胶带, 有发生视网膜脱离危险者拆除时间可适当延长^[15, 16]。Parvaresh 等^[17]研究发现经巩膜激光凝固在阈值期治疗, 是在表面麻醉下进行的, 无结膜切口, 96.1% 的新生血管发生退化, 此种方法将值的推广, 将会替代巩膜扣带术。

3.4 玻璃体切除手术 ROP 发展到晚期, 即使行玻璃体视网膜手术, 其视功能的恢复也很难达到理想的效果。

对于有V期病变的患者因为肯定会出现严重的弱视,又存在麻醉危险性,以及可以预期的很差的预后,所以对于单眼患病的患者是否需要施行玻璃体切除手术目前尚存在争议。玻璃体切除手术有两种方法:(1)闭合式,即常规的三通道玻璃体切除术,对不太复杂的V期病变,即宽漏斗状视网膜脱离或后极部视网膜脱离可选用此种方法;(2)开窗式,对严重增殖引起视网膜全脱离主张用此种方法。但是,在很多V期病变常要行晶状体切除联合玻璃体切除手术。

综上所述,当今ROP的治疗方法仍然存在很多的缺陷,而目前处于研究阶段的治疗方法,如 bevacizumab 玻璃体腔内注射、基因治疗等都有早期预防ROP的发生、发展的作用,如果能够应用于临床,由于其具有安全、有效、简便的特点,会有广阔的应用前景。

参考文献

- 1 王爱媛, 裁军, 陈晓隆. 精氨酸-谷氨酰胺在幼鼠早产儿视网膜病变模型中的应用. 国际眼科杂志 2008;8(3): 442-444
- 2 李贞, 倪卫杰. GM6001 抑制视网膜新生血管形成 VEGF 和 MMP2 的表达. 国际眼科杂志 2008;8(2):268-271
- 3 Ciardella AP, Klancnik J, Schiff W, et al. Intravitreal triamcinolone for the treatment of refractory diabetic macular oedema with hard exudates: an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol* 2004;88(9): 1131-1136
- 4 Nelson ML, Martidis A. Managing cystoid macular edema after cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2003;14(1):39-43
- 5 Gillies MC, Simpson JM, Luo W, et al. A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: one-year results. *Arch Ophthalmol* 2003;121(5): 667-673
- 6 王璞, 金凤琴. 曲安奈德抑制早产儿视网膜病变视网膜新生血管的实验研究. 内蒙古医学杂志 2008;40(6): 652-655
- 7 Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Systemic bevacizumab (avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twenty-four-week results of an uncontrolled, open-label clinical study. *Ophthalmology* 2006;113(11):11-12
- 8 Shah PK, Narendran V, Tawansy KA, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) for post laser anterior segment ischemia in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Indian Ophthalmol* 2007;55(1):75-76
- 9 Quiroz-Mercado H, Martinez-Castellanos MA, Hernandez-Rojas ML, et al. Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina* 2008;28(3):19-25
- 10 Kusaka S, Shima C, Wada K, et al. Efficacy of intravitreal injection of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 2008;92(11):1450-1455
- 11 Robinson GS, Pierce EA, Rook SL, et al. Oligodeoxynucleotides inhibit retinal neovascularization in a murine model of proliferative retinopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93(10):4851-4856
- 12 梁小玲, 刘汉生, 陈浩宇, 等. 环缩酚肽抑制小鼠血管增殖性视网膜病变的研究. 中山大学学报(医学科学版)2003;24(6): 532-535
- 13 赵培泉, 单海冬, 程朝晖, 等. 阈值前病变1型和阈值期早产儿视网膜病变的激光和冷冻治疗. 中华眼底病杂志 2005;21(5):278-281
- 14 张国明, 高汝龙, 吴德正. 早产儿视网膜病变手术治疗新进展. 国外医学眼科学分册 2000;24(3):173-179
- 15 Capone A Jr, Terse MT. Take good care of my baby: evolving, standards of care for prematurity. *Ophthalmology* 2002;109(5):831-833
- 16 Capone A Jr, Terse MT. Lens-sparing vitreous surgery for tractional stage 4A retinopathy of prematurity retinal detachments. *Ophthalmology* 2001;108(11): 2068-2070
- 17 Parvareh MM, Modarres M, Falavarjani KG, et al. Transscleral diode laser retinal photocoagulation for the treatment of threshold retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2009;13(6): 535-538