

早产儿视网膜病变抗 VEGF 治疗后复发的危险因素分析

尹雪, 杨晖, 傅征, 王娜, 熊薇薇

引用: 尹雪, 杨晖, 傅征, 等. 早产儿视网膜病变抗 VEGF 治疗后复发的危险因素分析. 国际眼科杂志 2020;20(6):1105-1108

基金项目: 厦门市科技惠民指导性立项项目 (No. 3502Z20159012, 3502Z20189046)

作者单位: (361000) 中国福建省厦门市儿童医院眼科

作者简介: 尹雪, 毕业于武汉大学, 博士, 主治医师, 研究方向: 早产儿视网膜病变等儿童眼底病及常见眼病。

通讯作者: 杨晖, 毕业于上海交通大学, 硕士, 主任医师, 研究方向: 儿童斜弱视、早产儿视网膜病变. andini2017@163.com

收稿日期: 2019-10-24 修回日期: 2020-05-13

摘要

目的: 探讨早产儿视网膜病变 (ROP) 抗 VEGF 治疗后复发的危险因素。

方法: 回顾性分析 2016-06/2019-10 在我院行抗 VEGF 治疗的 ROP 患儿 56 例的临床资料, 根据首次抗 VEGF 治疗后 ROP 复发情况分为复发组 (8 例) 和非复发组 (48 例)。比较两组患儿出生体质量、孕周、血小板体积及是否患有贫血、凝血障碍、败血症、支气管肺发育不良、新生儿呼吸窘迫综合征、窒息、肺炎、颅内出血、卵圆孔未闭、动脉导管未闭等情况, 分析抗 VEGF 治疗后 ROP 复发的危险因素。

结果: 两组患儿出生体质量和出生后颅内出血发生情况有明显差异, Logistic 回归分析结果显示, 出生低体质量 ($OR=9.800, P=0.039$) 和颅内出血 ($OR=17.571, P=0.002$) 均是抗 VEGF 治疗后 ROP 复发的危险因素。

结论: 出生低体质量 ($<1000g$) 和患有颅内出血是抗 VEGF 治疗后 ROP 复发的危险因素。

关键词: 早产儿视网膜病变; 抗 VEGF; 复发; 出生低体质量; 颅内出血

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.6.40

Risk factors for recrudescence of ROP after anti-VEGF treatment

Xue Yin, Hui Yang, Zheng Fu, Na Wang, Wei-Wei Xiong

Foundation items: Xiamen Science and Technology Guiding Project (No.3502Z20159012, 3502Z20189046)

Department of Ophthalmology, Xiamen Children's Hospital, Xiamen 361000, Fujian Province, China

Correspondence to: Hui Yang, Department of Ophthalmology, Xiamen Children's Hospital, Xiamen 361000, Fujian Province, China. andini2017@163.com

Received: 2019-10-24 Accepted: 2020-05-13

Abstract

• AIM: To investigate the risk factors about recrudescence of retinopathy of prematurity (ROP) after anti-VEGF treatment.

• METHODS: A retrospective study about all the infants diagnosed with ROP and treated with anti-VEGF from June 2016 to October 2019 in our hospital. They were divided into recrudescence group (8 cases) and non-recrudescence group (48 cases). The relationship between various clinical risk factors and the recrudescence of ROP after anti-VEGF treatment were considered. Those risk factors included birth weight, gestational age, thrombocytosis, anemia, coagulation disorder, sepsis, bronchopulmonary dysplasia, neonatal respiratory distress syndrome, asphyxia, pneumonia, intracranial hemorrhage, patent foramen ovale, and patency ductus arteriosus.

• RESULTS: According to single-factor analysis, birth weight and intracranial hemorrhage showed statistically significant differences between recrudescence group and non-recrudescence group. Logistic regression analysis showed low birth weight ($OR=9.800, P=0.039$) and intracranial hemorrhage ($OR=17.571, P=0.002$) had relationship with recrudescence of ROP after anti-VEGF.

• CONCLUSION: Low birth weight ($<1000g$) and intracranial hemorrhage are the risk factors about recrudescence of ROP after anti-VEGF.

• KEYWORDS: ROP; anti-VEGF; recurrence; low birth weight; intracranial hemorrhage

Citation: Yin X, Yang H, Fu Z, et al. Risk factors for recrudescence of ROP after anti-VEGF treatment. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(6):1105-1108

0 引言

早产儿视网膜病 (retinopathy of prematurity, ROP) 是由于早产儿视网膜血管发育异常引起的疾病, 是儿童致盲的重要原因之一^[1]。激光光凝是治疗 ROP 传统的一线方式^[2], 其通过破坏周边部视网膜, 将其转化为无功能的瘢痕组织达到治疗目的, 但存在相对滞后、不可逆周边视野缺损等局限性。有研究显示, 将近 15% 的 ROP 患儿由于光凝后的瘢痕组织引起中央视网膜牵拉, 有 17%~40% 患儿发生高度近视^[2-3]。

近年来, 随着对 ROP 的深入研究发现, 众多 ROP 发病相关的因子中, 抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物治疗疗效最确切, 是目前唯一被认可应用于 ROP 患儿玻璃体内注射的治疗药物^[4]。抗 VEGF 药物直接结合并中和 VEGF, 不依赖于破

表1 复发病例的基本资料

编号	术前诊断	治疗方案	复发间隔(wk)	复发情况	复发治疗方案
1	双眼 AP-ROP	双眼球内注射康柏西普	5	右眼 ROP II 区 2 期+ 左眼 ROP I 区 2 期+	双眼球内注射康柏西普
2	右眼 ROP II 区 3 期+	右眼球内注射雷珠单抗	10	右眼 AP-ROP 伴出血	右眼眼底激光光凝
3	双眼 AP-ROP	双眼球内注射康柏西普	4.2	双眼 ROP II 区 2 期+伴出血	双眼眼底激光光凝
4	右眼 ROP II 区 2 期+伴出血	右眼球内注射雷珠单抗	11	右眼 II 区 2 期+	右眼球内注射雷珠单抗
5	双眼 II 区 2 期+	双眼球内注射雷珠单抗	11	双眼 II 区 2 期+	双眼球内注射雷珠单抗
6	右眼 AP-ROP	右眼球内注射雷珠单抗	2.2	右眼 II 区 2 期+	右眼球内注射雷珠单抗
7	左眼 ROP II 区 2 期+	左眼球内注射康柏西普	2	左眼 ROP II 区 2 期+	左眼底激光光凝
8	右眼 ROP II 区 3 期+	右眼球内注射雷珠单抗	4	右眼 ROP II 区 2 期 合并玻璃体腔内出血	右眼玻璃体切割联合 眼底激光

坏周边部视网膜来减少 VEGF 的产生,避免了许多由激光光凝带来的并发症,是目前的研究热点。在目前开展的抗 VEGF 治疗中均出现了不同程度的复发,影响抗 VEGF 药物在临床的应用,但针对影响 ROP 抗 VEGF 治疗后复发的全身因素相关研究甚少。本研究选取在本院行抗 VEGF 治疗的 ROP 患儿 56 例作为研究对象,积极寻找 ROP 抗 VEGF 治疗后复发的危险因素,为临床工作提供参考,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 本研究为回顾性病例研究。选取 2016-06/2019-10 在本院行抗 VEGF 治疗的 ROP 患儿 56 例作为研究对象。根据首次抗 VEGF 治疗后 ROP 复发情况进行分组,复发组 8 例,其中出生孕周<28wk 者 3 例,28~32wk 者 5 例,出生体质量<1000g 者 7 例,≥1000g 者 1 例,复发组患儿的基本资料见表 1;非复发组 48 例,其中出生孕周<28wk 者 20 例,28~32wk 者 28 例,出生体质量<1000g 者 20 例,≥1000g 者 28 例。复发组纳入标准:行抗 VEGF 治疗后,嵴明显淡化、PLUS 征明显消退、增殖明显改善,但随访期间又出现病情进展需行二次抗 VEGF 治疗或激光治疗;排除标准:行抗 VEGF 治疗后,PLUS 征、嵴及增殖无改善或改善程度不明显,需持续行抗 VEGF 治疗或激光治疗。非复发组纳入标准:行抗 VEGF 治疗后,PLUS 征明显消退、增殖明显改善,随访期间病变完全消退。本研究已通过厦门市儿童医院伦理委员会审查。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患儿监护人均被充分告知抗 VEGF 药物(雷珠单抗和康柏西普)的作用原理、治疗详情及潜在风险,由患儿监护人自行选择注射药物种类,并签署知情同意书。手术均由同一名医生在显微镜下操作。治疗前常规抗生素眼液滴眼 3d,患儿行全身麻醉,术时常规消毒铺巾,聚维酮碘局部消毒,30G 1mL 注射器抽取 10mg/mL 抗 VEGF 药物 0.025mL,于角膜缘后 1.5mm 平行于眼轴方向穿刺注射。注射结束时妥布霉素地塞米松眼膏包眼并使用妥布霉素滴眼液 7d。

1.2.2 观察指标 收集患儿的出生资料,包括出生孕周、出生体质量、首次抗 VEGF 治疗前血小板体积以及是否患有贫血、凝血障碍、败血症、支气管肺发育不良、新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)、窒息、肺炎、颅内出血、卵圆孔未

闭、动脉导管未闭等。

统计学分析:采用 SPSS 22.0 统计学软件进行统计分析。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料采用 *n* 表示,组间比较采用 Fisher 确切概率法。采用 Logistic 回归分析抗 VEGF 治疗后 ROP 复发的危险因素。*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿出生资料的比较 两组患儿出生体质量和出生后颅内出血发生情况差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

2.2 抗 VEGF 治疗后 ROP 复发的危险因素分析 以“加权个案=病例数,因变量=抗 VEGF 治疗后 ROP 复发情况(复发=1;非复发=0),协变量=出生体质量(<1000g=1;≥1000g=0)/颅内出血(有=1;无=0)”行二元 Logistic 回归分析,结果表明,出生低体质量(<1000g)、颅内出血均是抗 VEGF 后 ROP 复发的危险因素,见表 3。

3 讨论

随着抗 VEGF 药物在 ROP 治疗中的应用日益增多,其复发问题引起广泛关注。目前研究表明其复发的原因可能有多种:(1)抗 VEGF 药物药效维持时间有限,当药物作用消失后可能由于尚未发育完全的血管再次诱发 VEGF 水平升高^[5];(2)在 ROP 的发生过程中,除了 VEGF 外可能还有其他因子参与,如胰岛素样生长因子-1、血管生成素-1、血管生成素-2 等,降低 VEGF 后由这些因子主导的 ROP 可能继续发展^[6];(3)I 区血管中血管前体细胞的转化不依赖 VEGF 的调节,而 II 区已有血管以出芽的方式产生,视网膜血管新生化与 VEGF 有关,所以抗 VEGF 药物对于依赖 VEGF 的 II 区病变首次治愈率更高^[7]。

抗 VEGF 药物中,雷珠单抗是单克隆抗体 Fab 片段,康柏西普是一种基因工程抗体类融合蛋白。虽然两者的结构和作用机制不同,有研究表明,康柏西普的单次治愈率优于雷珠单抗,但两者差异并无统计学意义^[8]。早产儿出生时的全身情况较非早产儿差,许多危险因素相互作用导致早产儿发生各种临床并发症,而抗 VEGF 术后复发的患儿全身情况更差。本研究回顾性收集 56 例抗 VEGF 治疗的 ROP 患儿的出生资料,分析出生体质量、孕周、首次抗 VEGF 治疗前平均血小板体积及常见并发症(贫血、凝

表 2 两组患儿出生资料的比较

影响因素	复发组(n=8)	非复发组(n=48)	t/Fisher	P
孕周($\bar{x}\pm s$,wk)	28.78±3.03	28.65±1.91	0.11	0.916
出生体质量($\bar{x}\pm s$,g)	992.86±268.37	1184.74±221.77	-2.084	0.042
血小板体积($\bar{x}\pm s$,fL)	11.2±0.92	10.92±0.99	0.705	0.484
贫血(例)	2	31	-	0.053
凝血障碍(例)	2	7	-	0.602
败血症(例)	1	8	-	1.000
支气管肺发育不良(例)	4	30	-	0.698
肺炎(例)	5	30	-	1.000
NRDS(例)	2	20	-	0.460
窒息(例)	1	20	-	0.235
颅内出血(例)	6	7	-	0.001
卵圆孔未闭(例)	4	20	-	0.713
动脉导管未闭(例)	4	15	-	0.423

表 3 Logistic 回归分析结果

影响因素	B	SE	Wald	OR	95%CI	P
出生低体质量	1.108	0.442	4.240	9.800	2.773~21.398	0.039
颅内出血	2.866	0.913	9.852	17.571	1.713~33.751	0.002

血障碍、败血症、支气管肺发育不良、NRDS、窒息、肺炎、颅内出血、卵圆孔未闭、动脉导管未闭)与抗 VEGF 治疗后 ROP 复发的关系。结果表明,出生低体质量(<1000g)和颅内出血是影响 ROP 抗 VEGF 治疗后复发的危险因素。

视网膜血管发育不成熟是 ROP 发生的关键因素,其可增加视网膜对氧化性损伤的敏感性。孕周和出生体质量是 ROP 发生的主要危险因素,出生胎龄越小,ROP 发生率越高,出生体质量越低,ROP 发生率亦越高^[9]。上述两个因素均与早产儿出生后视网膜神经、血管发育不成熟有关,尤其是极不成熟儿 ROP 的发生与低出生胎龄、低出生体质量密切相关。目前认为孕周是影响 ROP 治疗的因素,而出生低体质量是否是 ROP 治疗因素的结论并不一致^[10]。但本研究发现,出生低体质量是影响抗 VEGF 治疗后 ROP 复发的危险因素,而孕周却无明显差异,其原因可能是本研究选取行 ROP 治疗的患儿孕龄偏低,而出生体质量却不一,在分析复发因素时,复发组和非复发组患儿的孕龄差异就小,出生体质量差异大。出生体质量与视网膜神经及血管的发育程度相关,即相同孕龄条件下出生体质量低的早产儿视网膜发育程度越低,更易受损,ROP 复发风险增加。

此外,我们发现,颅内出血是 ROP 抗 VEGF 治疗后复发的危险因素。早产儿颅内出血与胚胎生发基质存在一定关联,早产儿的生发基质内富含不成熟毛细血管,并且缺少结缔组织支持,受缺氧等因素的影响,极易导致血管破裂,造成颅内出血^[11]。脑出血后血肿的占位效应所致微循环受压、出血灶周围组织损伤及脑水肿形成均可引起脑缺血缺氧,诱导 VEGF 的表达^[12]。因此我们推测颅内出血的 ROP 患儿血清或者玻璃体内有更高含量的 VEGF,常规的抗 VEGF 方式并不足以降低其水平,故导致 ROP 复发,但此推测尚需进一步证实。

目前,血小板体积是 ROP 研究的一个新领域。Tao 等^[13]研究纳入 ROP 和无 ROP 的早产儿各 74 例,与无 ROP 早产儿相比,ROP 患儿血浆血小板体积值增高非常显著,并提出激活的血小板可能参与 ROP 增殖期病理过程。但是相关文献报道极少,且临床研究方法、结果存在差异,明确血小板体积是否与 ROP 有关还有待进一步临床及实验研究证实。本研究结果显示,血小板体积不是 ROP 抗 VEGF 后复发的危险因素,其他早产儿常见并发症(贫血、凝血障碍、败血症、支气管肺发育不良、NRDS、窒息、肺炎、卵圆孔未闭、动脉导管未闭)也不是 ROP 抗 VEGF 后复发的危险因素。

本研究中,56 例 ROP 患儿接受抗 VEGF 治疗后复发 8 例,首次治愈率为 86%,复发率为 14%。8 例复发病例中 4 例再次行抗 VEGF 治疗,3 例行激光光凝治疗,1 例因玻璃体体积血形成积化行玻璃体切割联合激光光凝术,均未再次复发。本研究结果表明,出生低体质量和发生颅内出血的 ROP 患儿行抗 VEGF 治疗有更高的复发几率,提示临床医生在面对出生体质量低于 1000g 和有颅内出血的 ROP 患儿时需重点关注,谨慎选择治疗方式,并与家属进行充分沟通。

参考文献

- 1 郑玲, 冯光强. 早产儿视网膜病变药物治疗研究新进展. 国际眼科杂志 2014; 14(3): 460-463
- 2 Hwang CK, Hubbard GB, Hutchinson AK, et al. Outcomes after intravitreal bevacizumab versus laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: A 5-Year retrospective analysis. *Ophthalmology* 2015; 122(5): 1008-1015
- 3 曹贺, 罗小玲, 李志光, 等. 激光光凝联合玻璃体腔注射低剂量雷珠单抗治疗急进型后极部 ROP 的疗效. 国际眼科杂志 2019; 19(11): 1978-1981
- 4 Hong YR, Kim YH, Lee SJ, et al. Plasma level of vascular endothelial

growth factor in retinopathy of prematurity after intravitreal injection of bevacizumab. *Retina* 2015; 30(3): 816-819

5 Yi Z, Su Y, Zhou Y, *et al.* Effects of Intravitreal Ranibizumab in the Treatment of Retinopathy of Prematurity in Chinese Infants. *Curr Eye Res* 2015; 41(8): 1092-1097

6 Lei XJ, Zhao YX, Qiao T. Influence of polymorphisms in VEGF, ACE, TNF and GST genes on the susceptibility to retinopathy of prematurity among Chinese infants. *Int J Ophthalmol* 2018; 11(9): 1451-1457

7 卢跃兵, 黄云云, 孙先桃, 等. 抗血管内皮生长因子玻璃体内注射治疗不同区域早产儿视网膜病变的疗效观察. *眼科新进展* 2017; 37(5): 477-479

8 Huang Q, Zhang Q, Fei P, *et al.* Ranibizumab injection as primary treatment in patients with retinopathy of prematurity: Anatomic outcomes

and influencing factors. *Ophthalmology* 2017; 124(8): 1156-1164

9 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

10 Yang MC, Hsiao HF, Tseng HL, *et al.* Aerosol therapy in relation to retinopathy of prematurity in mechanically ventilated preterm infants. *BMC Pulm Med* 2019; 19(1): 145

11 胡晶, 张小莉. 颅内出血早产儿血管内皮生长因子和血小板计数变化的研究. *中国新生儿科杂志* 2014; 29(2): 94-97

12 岑丽霞, 靳敏, 袁汝康. 急性脑出血患者血清 HIF-1 α 与 VEGF、Hsp70 动态表达情况研究. *临床与病理杂志* 2016; 36(8): 1177-1181

13 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