

# 早产儿视网膜病变高危因素分析

黎作为,冯小志,黎容,邬永娟,侯晓燕

引用:黎作为,冯小志,黎容,等. 早产儿视网膜病变高危因素分析. 国际眼科杂志 2021;21(12):2187-2190

基金项目:2015年茂名市第二批(医疗卫生类)科技计划项目(No.2015120)

作者单位:(525200)中国广东省高州市人民医院眼科

作者简介:黎作为,毕业于海南医学院,本科,副主任医师,眼科主任,研究方向:玻璃体视网膜疾病、白内障。

通讯作者:黎作为. [zuwei402@163.com](mailto:zuwei402@163.com)

收稿日期:2021-06-15 修回日期:2021-11-09

## 摘要

目的:了解早产儿视网膜病变(ROP)的发病情况及该病的危险因素。

方法:回顾性研究。以2018-01/2021-01高州市人民医院符合《中国早产儿视网膜病变的筛查指南(2014)》的161例新生儿为研究对象。采用Retcam III对其进行眼底筛查。收集新生儿及母亲的临床资料。采用单因素分析及多因素Logistic回归分析ROP发生的高危因素。

结果:符合纳入标准的161例新生儿中,ROP组26例(16.1%)、非ROP组135例(83.9%)。在单因素分析结果显示胎龄、新生儿红细胞计数、出生体质量、母亲年龄、妊娠期高血压病、受孕方式在两组间存在差异( $P<0.05$ )。多因素Logistic回归分析结果显示胎龄( $OR=0.549$ ,  $95\%CI:0.391\sim0.770$ ,  $P=0.001$ )是ROP的保护因素,妊娠期高血压病( $OR=3.947$ ,  $95\%CI:1.049\sim14.852$ ,  $P=0.042$ )及辅助生殖( $OR=4.632$ ,  $95\%CI:1.112\sim19.305$ ,  $P=0.035$ )是ROP的危险因素。

结论:患儿胎龄是发生ROP的保护性因素,辅助生殖是发生ROP的危险因素。应高度关注低胎龄、采用辅助生殖技术孕生以及母亲患有妊娠期高血压病的患儿,实现早发现、早治疗,以减少ROP所致的眼盲。

关键词:早产儿视网膜病变;妊娠期高血压病;低胎龄;辅助生殖;危险因素

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.12.33

## High risk factors of retinopathy of prematurity

Zuo-Wei Li, Xiao-Zhi Feng, Rong Li, Yong-Juan Wu, Xiao-Yan Hou

Foundation item: The Second Batch of Science and Technology Plan of Maoming in 2015 (No.2015120)

Department of Ophthalmology, the People's Hospital of Gaozhou, Gaozhou 525200, Guangdong Province, China

Correspondence to: Zuo-Wei Li. Department of Ophthalmology, the People's Hospital of Gaozhou, Gaozhou 525200, Guangdong

Province, China. [zuwei402@163.com](mailto:zuwei402@163.com)

Received: 2021-06-15 Accepted: 2021-11-09

## Abstract

• AIM: To explore the incidence and high risk factors of retinopathy of prematurity (ROP).

• METHODS: Retrospective study. A total of 161 neonates in Gaozhou People's Hospital from January 2018 to January 2021 who met the screening guidelines for retinopathy of prematurity in China (2014) were selected as subjects. Retcam III was used for fundus screening. Clinical data of neonates and their mothers were analyzed retrospectively. Univariate analysis and Logistic regression analysis were used to analyze the risk factors for ROP.

• RESULTS: Among 161 neonates meeting the inclusion criteria, 26 (16.1%) were in the ROP group and 135 (83.9%) were in the non-ROP group. Gestational age, neonatal red blood cell count, birth weight, maternal age, gestational hypertension, method of conception showed statistical significance between the two groups ( $P<0.05$ ) in Univariate analysis. Multivariate Logistic regression analysis revealed that age ( $OR=0.549$ ,  $95\%CI:0.391\sim0.770$ ,  $P=0.001$ ) is a protective factor of ROP, however, hypertension during pregnancy ( $OR=3.947$ ,  $95\%CI:1.049\sim14.852$ ,  $P=0.042$ ) and assisted reproductive ( $OR=4.632$ ,  $95\%CI:1.112\sim19.305$ ,  $P=0.035$ ) are risk factors of ROP.

• CONCLUSION: Gestational age is a protective factor for ROP, and assisted reproduction is a risk factor for ROP. High attention should be paid to the neonates with low gestational age, assisted reproductive technology and whose mother has hypertensive disorders of pregnancy. Early screening, early detection, and early treatment of neonatal fundus may reduce blindness caused by ROP.

• KEYWORDS: retinopathy of prematurity; hypertensive disorders of pregnancy; low gestational age; assisted reproductive technology; risk factors

Citation: Li ZW, Feng XZ, Li R, et al. High risk factors of retinopathy of prematurity. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021; 21(12):2187-2190

## 0 引言

早产儿视网膜病(retinopathy of prematurity, ROP)是一种影响早产儿的视网膜血管增殖性疾病。ROP是世界范围内儿童失明的主要原因<sup>[1-2]</sup>。目前的筛查指南主要基于两个危险因素:出生体质量和胎龄<sup>[3]</sup>。然而大量的研究显示ROP的发病可能与多种危险因素相关。本文对2018-01/2021-01我院行新生儿眼底筛查患者资料进行回顾性分析,探讨粤西地区ROP的发病率和与ROP相关

表1 ROP组和非ROP组新生儿一般统计描述及单因素分析

指标	非ROP组(135例)	ROP组(26例)	$t/\chi^2/Z$	$P$	
胎龄[ $M(P_{25}, P_{75})$ ,周]	33.0(31.3,34.4)	30.0(29.0,30.0)	-4.722	<0.001	
男性(例,%)	73(54.1)	19(73.1)	3.215	0.073	
出生体质量( $\bar{x}\pm s$ ,kg)	1.692±0.413	1.377±0.356	3.637	<0.001	
胎数(例,%)	单胎	16(61.5)			
	双胎	32(23.7)	9(34.6)	-	0.121
	三胎	1(0.7)	1(3.8)		
Apgar评分[ $M(P_{25}, P_{75})$ ,分]	1min	8(7,10)	8(6,10)	-0.459	0.646
	5min	9(8,10)	9(7,10)	-1.306	0.192
	10min	10(9,10)	9(8,10)	-1.937	0.053
高浓度吸氧(例,%)	66(48.9)	15(57.7)	0.676	0.411	
呼吸窘迫综合征(例,%)	59(43.7)	16(61.5)	2.787	0.095	
支气管/肺发育不良(例,%)	22(16.3)	3(11.5)	-	0.769	
使用氨茶碱(例,%)	7(5.2)	3(11.5)	-	0.206	
使用咖啡因(例,%)	8(5.9)	4(15.4)	-	0.106	
肺炎(例,%)	29(21.5)	5(19.2)	0.066	0.797	
缺血缺氧性脑病(例,%)	42(31.1)	11(42.3)	1.238	0.266	
动脉导管未闭(例,%)	32(23.7)	4(15.4)	-	0.447	
输血(例,%)	69(51.1)	13(50.0)	0.011	0.917	
血红蛋白[ $M(P_{25}, P_{75})$ ,g/L]	173(154,185)	156(139,177)	-1.948	0.051	
红细胞计数( $M(P_{25}, P_{75})$ ,/L)	4.77(4.28,5.14)×10 <sup>12</sup>	4.14(3.76,4.79)×10 <sup>12</sup>	-2.846	0.004	
总胆红素( $\bar{x}\pm s$ ,μmol/L)	58.04±4.376	59.75±1.262	-0.19	0.849	

注:-:为 Fisher 确切概率法。

的危险因素,为临床筛查及诊治提供参考依据,以便实现新生儿ROP的早发现、早治疗,降低ROP的致盲率。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

回顾性研究。对2018-01/2021-01至我院行新生儿眼底筛查资料进行分析。共纳入161例新生儿;胎龄27.9~40.3周;出生体质量0.8~3.4kg。纳入标准:(1)根据《中国早产儿视网膜病变的筛查指南(2014)》<sup>[3]</sup>:对出生体质量<2000g,或出生孕周<32周的早产儿和低出生体质量儿,进行眼底筛查;(2)对于临床上有长期吸氧史或严重并发症的高危患儿,适当放宽筛查标准(将有机机械通气及呼吸窘迫综合征、支气管肺发育不良、肺炎、缺血缺氧性脑病、动脉导管未闭的患儿也纳入研究)。排除标准:诊断有视网膜母细胞瘤、先天性青光眼等其它眼病。根据新生儿眼底筛查结果,一眼诊断ROP纳入ROP组,双眼均未发现ROP则纳入非ROP组。本研究通过高州市人民医院伦理委员会审核,对患者进行眼底检查时皆经过患者监护人同意并予签字。

## 1.2 方法

### 1.2.1 眼底筛查

所有需要筛查的新生儿均由具有丰富临床经验的眼科医师采用Retcam III进行眼底筛查。筛查前1h禁饮、禁食,检查前新生儿双眼予复方托吡卡胺滴眼液散瞳,1滴/次,每10min 1次,约3~4次。瞳孔充分散大后予0.4%盐酸奥布卡因眼液表面麻醉,用小儿开睑器开睑,涂氧氟沙星眼膏后分别检查新生儿双眼眼底。检查方位分别是:视盘、黄斑、颞上、颞侧、颞下、下方、鼻下、鼻侧、鼻上及上方。检查完毕后予氧氟沙星眼膏涂眼预防感染。检查及随访时间参照《中国早产儿视网膜病变的筛查指南(2014)》<sup>[3]</sup>。

### 1.2.2 数据采集

(1)收集新生儿临床资料:性别,胎数

(单胎、双胎、三胎),胎龄,出生体质量,出生后1、5、10min Apgar评分,血红蛋白,总胆红素,红细胞计数,是否有高浓度吸氧、输血,是否患有呼吸窘迫综合征、支气管肺发育不良、肺炎、缺血缺氧性脑病、动脉导管未闭,是否使用氨茶碱、咖啡因;(2)收集新生儿母亲临床资料:年龄,是否患有妊娠期高血压病、妊娠期糖尿病、胎盘早剥、胎膜早破,受孕方式(自然、辅助生殖),产前激素、硫酸镁使用情况,血红蛋白,白细胞计数。

统计学分析:采用SPSS 23.0软件对数据进行录入和统计分析。出生体质量、总胆红素、年龄、母亲白细胞计数服从正态分布、方差齐,其余计量资料不符合正态分布或方差不齐。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验;不符合正态分布或方差不齐的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用两独立样本秩和检验;计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。采用多因素 Logistic 回归分析ROP的危险因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

新生儿161例中,ROP组26例(16.1%)、非ROP组135例(83.9%)。其中男92例(57.1%),女69例(42.9%)。新生儿平均出生体质量为1.64±0.42kg,总胆红素为58.32±41.92μmol/L。母亲的平均年龄为28.94±5.89岁,白细胞平均计数为(11.74±4.39)×10<sup>9</sup>/L。母亲发生妊娠期高血压病有27例(16.8%)。在受孕方式上,自然受孕的有138例(85.7%),采用辅助生殖的有23例(14.3%)。新生儿及母亲的一般资料见表1、2。

### 2.2 ROP单因素分析

ROP组与非ROP组两组间单因素分析显示新生儿胎龄组间差异有统计学意义( $\chi^2 = -4.722, P<0.001$ )。两组间新生儿红细胞计数比较差异有

表 2 ROP 组和非 ROP 组母亲一般统计描述及单因素分析

指标	非 ROP 组(135 例)	ROP 组(26 例)	$t/\chi^2/Z$	<i>P</i>
年龄( $\bar{x}\pm s$ , 岁)	28.5 $\pm$ 5.6	31.2 $\pm$ 6.72	-2.112	0.036
妊娠期高血压病(例,%)	19(14.1)	8(30.8)	4.354	0.037
妊娠期糖尿病(例,%)	18(13.3)	5(19.2)	0.619	0.431
胎盘早剥(例,%)	13(9.6)	4(15.4)	-	0.482
胎膜早破(例,%)	36(26.7)	11(42.3)	2.58	0.108
受孕方式(例,%)				
自然受孕	119(88.1)	19(73.1)		
辅助生殖	16(11.9)	7(26.9)	4.044	0.044
使用产前激素(例,%)	62(45.9)	17(65.4)	3.303	0.069
使用硫酸镁(例,%)	67(49.6)	16(61.5)	1.238	0.266
血红蛋白[ $M(P_{25}, P_{75})$ , g/L]	111(99, 122)	118(108.25, 125)	-1.503	0.133
白细胞计数( $\bar{x}\pm s$ , /L)	(11.8 $\pm$ 4.4) $\times 10^9$	(11.5 $\pm$ 4.3) $\times 10^9$	0.244	0.807

注: - : 为 Fisher 确切概率法。

表 3 ROP 相关因素 Logistic 回归分析

自变量	回归系数	标准差	OR	95%CI		<i>P</i>
				下限	上限	
胎龄	-0.600	0.173	0.549	0.391	0.770	0.001
出生体质量	-0.378	0.866	0.685	0.125	3.740	0.662
红细胞计数	-0.607	0.378	0.545	0.260	1.143	0.108
年龄	0.007	0.044	1.007	0.925	1.097	0.872
妊娠性高血压病	1.373	0.676	3.947	1.049	14.852	0.042
受孕方式	1.533	0.728	4.632	1.112	19.305	0.035
常量	18.337	5.230	-	-	-	-

统计学意义( $\chi^2 = -2.846, P = 0.004$ )。ROP 组平均出生体质量小于非 ROP 组, 差异有统计学意义( $t = 3.637, P < 0.001$ )。两组间母亲妊娠期高血压病比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.354, P = 0.037$ )。两组间母亲受孕方式比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.044, P = 0.044$ )。ROP 组母亲平均年龄大于非 ROP 组, 差异有统计学意义( $t = -2.112, P = 0.036$ )。其余 23 项因素: 性别, 单胎, 双胎, 三胎, 出生后 1、5、10min Apgar 评分, 血红蛋白, 总胆红素, 高浓度吸氧、输血, 呼吸窘迫综合征、支气管肺发育不良、肺炎、缺血缺氧性脑病、动脉导管未闭, 是否使用氨茶碱、咖啡因, 妊娠期糖尿病、胎盘早剥、胎膜早破, 产前激素、硫酸镁使用情况, 血红蛋白, 白细胞计数在 ROP 组和非 ROP 组间差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 1、2。

**2.3 ROP 相关因素 Logistic 回归分析** 根据临床经验及单因素分析结果, 将单因素分析中具有统计学意义的 6 项自变量(新生儿胎龄、新生儿红细胞计数、出生体质量、妊娠期高血压病、受孕方式、母亲年龄)纳入二分类 Logistic 回归分析中。分析结果显示胎龄( $OR = 0.549, 95\% CI: 0.391 \sim 0.770, P = 0.001$ )及妊娠期高血压病( $OR = 3.947, 95\% CI: 1.049 \sim 14.852, P = 0.042$ )、辅助生殖( $OR = 4.632, 95\% CI: 1.112 \sim 19.305, P = 0.035$ )是 ROP 的影响因素, 见表 3。

### 3 讨论

早产儿视网膜病变是一种血管增殖性视网膜疾病, 是早产儿视力下降和失明的主要原因。由于不同地区对早产儿的诊疗水平存在差异, 导致各地区之间 ROP 发生率存在差异。总体而言, 中低收入国家 ROP 的发生率较高收入国家高。在印度尼西亚胎龄小于 32 周的新生儿 ROP 的发生率为 18%~30%<sup>[4]</sup>。相比之下, 在发达国家 ROP 的

发生率在胎龄小于 32 周的婴儿中约为 21.8%<sup>[5]</sup>。近来印度尼西亚的一项多中心研究显示在胎龄为 28~32 周的新生儿中, ROP 的发生率为 7%, 较之前的发生率有明显下降, 这可能得益于诊疗技术水平的提升<sup>[6]</sup>。在中国, 不同地区 ROP 的发生率也有所不同。中国大陆的一项新生儿多中心调查研究显示, 2010/2012 年中国大陆 ROP 的发生率为 15.2%<sup>[7]</sup>。在本研究回顾性分析 2018-01/2021-01 我院新生儿资料, ROP 的发生率为 16.1%, 略高于总体水平。这可能与医学的发展导致的极低体质量、低胎龄早产儿死亡率降低有关<sup>[8]</sup>。随着我国危重新生儿救治水平的提高, ROP 的检出率较前可能有所提高, 这需要对这些危重儿的眼底筛查加强关注。

当前的研究普遍认为低胎龄和低出生体质量是 ROP 的危险因素, 这两个因素都与出生时视网膜神经和血管发育的不成熟程度有关, 因此视网膜易受损伤<sup>[9]</sup>。我们的研究同样发现低胎龄是 ROP 的危险因素。虽然在单因素分析中 ROP 组平均出生体质量小于非 ROP 组, 差异有统计学意义, 但在多因素分析中显示出生体质量不是 ROP 的危险因素。我们考虑这是因为出生体质量与胎龄存在强的相关性, 如果新生儿在母亲子宫中发育时间受限, 那么低出生体质量很大程度与低胎龄有关。所以在进行多因素分析后出生体质量不再是 ROP 的危险因素。一项瑞典的早产儿研究同样认为出生体质量不是 ROP 的危险因素<sup>[10]</sup>。一项多中心研究显示每增加 1 周胎龄将降低 19% 的阈值期 ROP 发生率<sup>[11]</sup>。这提示临床应保证孕妇及胎儿安全的前提下, 尽量提高胎儿的成熟度, 降低早产的发生率。

新生儿出生后的高浓度给氧是诱导 ROP 发生原因之一。在第一阶段高浓度氧对视网膜具有氧毒性作用会抑

制新生儿视网膜血管的发育,由于视网膜血管发育异常导致的缺氧将介导视网膜新生血管的增殖<sup>[12-13]</sup>。对于低胎龄早产儿而言,与宫内环境相比,即使是室内空气也会导致高氧,因为宫内环境在妊娠后期的平均氧压小于50mmHg<sup>[14]</sup>。我们的研究发现高浓度吸氧在ROP组及非ROP组比较差异无统计学意义,推测这是因为采集的数据没有考虑到氧浓度、给氧的持续时间。目前有大量的研究显示氧对早产儿视网膜的毒性作用,关于如何平衡早产儿早期高氧治疗以防止早产儿死亡和低氧治疗以防止视网膜血管损伤之间的关系仍存在争议。关于早产儿给氧浓度及持续时间仍是一个值得探讨的问题。

妊娠期高血压病是一种围产期疾病与高水平的抗血管生长因素、抗血管内皮生长因子以及胎盘生长因子存在密切关联<sup>[15-17]</sup>。部分研究认为妊娠期高血压病是ROP的危险因素<sup>[18-20]</sup>,这与我们的研究发现一致。考虑这可能与妊娠期高血压病母亲高水平的抗血管生长因子导致胎儿视网膜发育异常有关。我们的研究发现辅助生殖技术是ROP的危险因素,这与一项Meta分析<sup>[21]</sup>结果一致。目前关于辅助生殖在ROP的作用机制尚不十分清楚,考虑这可能与多胎妊娠存在一定关系<sup>[2, 21]</sup>。

综上所述,低胎龄、妊娠期高血压病及辅助生殖技术是ROP的危险因素。这提示我们需对妊娠期高血压母亲加强管理,积极控制血压,加强因辅助生殖技术生产及低胎龄的新生儿眼底筛查,以降低早产儿视网膜病变发生的风险。

#### 参考文献

- 1 Ting DS, Wu WC, Toth C. Deep learning for retinopathy of prematurity screening. *Br J Ophthalmol* 2019;103(5):577-579
- 2 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
- 3 黎晓新. 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
- 4 Edy Siswanto J, Sauer PJ. Retinopathy of prematurity in Indonesia: Incidence and risk factors. *J Neonatal Perinatal Med* 2017;10(1):85-90
- 5 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
- 6 Siswanto JE, Bos AF, Dijk PH, et al. Multicentre survey of retinopathy of prematurity in Indonesia. *BMJ Paediatr Open* 2021;5(1):e000761

- 7 周也群, 陈超, 陈露, 等. 中国大陆早产儿视网膜病变临床特点和眼底病变的多中心调查. *中国循证儿科杂志* 2015;10(3):161-165
- 8 王永明, 韦红. 早产儿预后研究进展. *中华产科急救电子杂志* 2018;7(4):236-240
- 9 Hellström A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet* 2013;382(9902):1445-1457
- 10 EXPRESS Group. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatr* 2010;99(7):978-992
- 11 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
- 12 Chan - Ling T, Gole GA, Quinn GE, et al. Pathophysiology, screening and treatment of ROP: a multi-disciplinary perspective. *Prog Retin Eye Res* 2018;62:77-119
- 13 Chen W, Zhang J, Zhang P, et al. Role of TLR4-MAP4K4 signaling pathway in models of oxygen-induced retinopathy. *FASEB J* 2019;33(3):3451-3464
- 14 Nicolaides KH, Economides DL, Soothill PW. Blood gases, pH, and lactate in appropriate- and small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(4):996-1001
- 15 Engels T, Pape J, Schoofs K, et al. Automated measurement of sFlt1, PlGF and sFlt1/PlGF ratio in differential diagnosis of hypertensive pregnancy disorders. *Hypertens Pregnancy* 2013;32(4):459-473
- 16 Rana S, Hacker MR, Modest AM, et al. Circulating angiogenic factors and risk of adverse maternal and perinatal outcomes in twin pregnancies with suspected preeclampsia. *Hypertension* 2012;60(2):451-458
- 17 Sahay AS, Patil VV, Sundrani DP, et al. A longitudinal study of circulating angiogenic and antiangiogenic factors and AT1-AA levels in preeclampsia. *Hypertens Res* 2014;37(8):753-758
- 18 Gagliardi L, Rusconi F, Bellu R, et al. Association of maternal hypertension and chorioamnionitis with preterm outcomes. *Pediatrics* 2014;134(1):e154-e161
- 19 Martínez-Cruz C F, Salgado-Valladares M, Poblano A, et al. Risk factors associated with retinopathy of prematurity and visual alterations in infants with extremely low birth weight. *Rev Invest Clin* 2012;64(2):136-143
- 20 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
- 21 Trifonova K, Slaveykov K, Mumdzhev H, et al. Artificial reproductive technology—a risk factor for retinopathy of prematurity. *Open Access Maced J Med Sci* 2018;6(11):2245-2249