

早产儿视网膜病变自然消退儿童的视功能发育研究

孙光华, 满滕滕, 张楠, 王自冠, 刘军洋, 孙振静, 博文

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目(编号:2016WS0720)

作者单位: 277100 山东, 枣庄市妇幼保健院眼科

作者简介: 孙光华(1986-), 男, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 儿童眼病的诊治。E-mail: guanghuasun@126.com

通讯作者: 博文(1976-), 男, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 儿童眼病的诊治。E-mail: bwby2008@sina.com

[摘要] **目的** 研究早产儿视网膜病变(ROP)自然消退儿童的视功能发育情况。**方法** 回顾性收集ROP自然消退儿童238例(476眼)为观察组,并根据检查时年龄分为3~≤4岁组72例(144眼),4~≤5岁组65例(130眼),5~≤6岁组101例(202眼)。以同期未发生ROP的儿童262例(524眼)作为对照组,其中3~≤4岁组89例(178眼),4~≤5岁组82例(164眼),5~≤6岁组91例(182眼)。测量并比较两组的三个不同年龄段儿童的屈光状态、眼部生物学参数和黄斑中心凹视网膜厚度。**结果** 两组屈光状态分布、眼部生物学参数(眼轴、前房深度除外)和黄斑中心凹视网膜厚度比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。不同年龄段组内比较,球镜度数、眼轴、前房深度、晶状体厚度、黄斑中心凹视网膜厚度差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** ROP自然消退儿童3~6岁的屈光状态、眼部生物学参数和黄斑中心凹视网膜厚度与无ROP儿童无显著差异,均以正视和远视为主,眼球发育未受明显影响。应重视ROP自然消退儿童是否存在视功能异常,并应加强成长过程中的视功能监测与治疗,以最大程度保护视功能发育。

[关键词] 儿童; 早产儿视网膜病变; 视功能

[中图分类号] R 778.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2021)04-0376-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.04.11

A study on the development of visual function in children with spontaneous regression of retinopathy of prematurity SUN Guang-hua, MAN Teng-teng, ZHANG Nan, et al. Department of Ophthalmology, Maternity and Child Health Care Hospital of Zaozhuang, Shandong 277100, China

[Abstract] **Objective** To study the development of visual function in children with spontaneous regression of retinopathy of prematurity(ROP). **Methods** A total of 238 children with spontaneous regression of ROP(476 eyes) were retrospectively collected as the observation group. According to the ages of the patients at the time of examination, they were divided into 3-≤4 years old group($n=72$, 144 eyes), 4-≤5 years old group($n=65$, 130 eyes), and 5-≤6 years old group($n=101$, 202 eyes). A total of 262 children(524 eyes) without ROP in the same period were taken as the control group, including 89 cases(178 eyes) of the 3-≤4 years old group, 82 cases(164 eyes) of the 4-≤5 years old group, and 91 cases(182 eyes) of the 5-≤6 years old group. The refractive status, biological parameters and macula central foveal thickness of the children's eyes at different ages were measured and compared between the two groups. **Results** There were no statistically significant differences in the refractive status, biological parameters(except axial length and anterior chamber depth) and macula central foveal thickness of the eyes between the two groups($P>0.05$). Among the different age groups, there were statistically significant differences in the diopter of spherical power, axial length, anterior chamber depth, lens thickness and macular foveal retinal thickness($P<0.05$). **Conclusion** Compared with the children without ROP, the children with spontaneously regressed ROP have no significant differences in the refractive status, biological parameters and macula central foveal thickness of the eyes from age 3 to 6. They are mainly emmetropia and hyperopia, and the development of eyeballs is not significantly affected. Attention should be paid to the existence of visual dysfunction in children with spontaneous regression of ROP, and the monitoring and treatment of visual function should be strengthened during their growth process to protect the development of visual function to the greatest extent.

[Key words] Children; Retinopathy of prematurity(ROP); Visual function

早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP) 是新生儿在全球范围内的常见致盲性眼病之一。近年来,ROP 逐渐被广大小儿眼科医师认识,ROP 筛查在临床上受到重视^[1,2]。2005 年中华医学会制定了《早产儿治疗用氧和视网膜病变防治指南》^[3],2014 年重新修订了《中国早产儿视网膜病变筛查指南》^[4]。现已有发生 ROP 并进行干预治疗(冷冻、激光、抗血管内皮生长因子药物的使用或手术治疗)的患儿有长期的随访和视功能研究^[5]。但是对发生 ROP 但自然消退的儿童缺乏长期的随访及相关的视功能研究。本研究通过对 3~6 岁学龄前期儿童出生时发生 ROP 但自然消退者的远期视功能进行回顾性分析,以了解其视功能发育特点。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2012-01~2015-12 于枣庄市妇幼保健院眼科进行 ROP 筛查,诊断为 ROP 自然消退^[4]的儿童 238 例(476 眼)纳入观察组,其中男童 136 例(272 眼),女童 102 例(204 眼);出生胎龄为 25.89~36.72(32.52±2.18)周;出生体重为 825~2 360(1326.8±483.00)g;3~≤4 岁组 72 例(144 眼),4~≤5 岁组 65 例(130 眼),5~≤6 岁组 101 例(202 眼)。以同期未发生 ROP 的儿童 262 例(524 眼)作为对照组,其中男童 152 例(304 眼),女童 110 例(220 眼);出生胎龄为 26.32~35.65(32.36±1.96)周;出生体重为 783~2 651(1338.25±385.00)g;3~≤4 岁组 89 例(178 眼),4~≤5 岁组 82 例(164 眼),5~≤6 岁组 91 例(182 眼)。纳入标准:(1)无其他器质性眼病,未接受其他眼部治疗者;(2)屈光间质清,能进行视网膜检影验光者。排除标准:(1)病变进展为阈值前期 1 型或阈值期;(2)具有其他眼底病变;(3)具有严重全身性疾病;(4)家长不愿签署知情同意书;(5)具有家族性视网膜疾病遗传史的患者。两组性别、出生胎龄、出生体重比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。所有检查均已向患儿家长告知并获得患儿家长的知情同意。本研究通过医院伦理委员会批准。

表 1 两组儿童基本资料比较 [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

组 别	例数	性 别		出生胎龄 (周)	出生体重 (g)
		男	女		
观察组	238	136(57.1)	102(42.9)	32.52±2.18	1326.80±483.00
对照组	262	152(58.0)	110(42.0)	32.36±1.96	1338.25±385.00
χ^2/t	-	0.039		1.216	0.403
P	-	0.844		0.224	0.687

1.2 方法

1.2.1 一般检查 入组儿童均检查视力,裂隙灯显微

镜检查眼前节,广角数码儿童视网膜成像系统(wide field digital pediatric retinal imaging system,RetCamⅢ)检查眼底并拍照和注视性质。在睫状肌麻痹状态下进行检影验光,以复方托吡卡胺滴眼液(美多丽,日本参天制药株式会社)点眼 4 次,每次间隔 10 min,最后一次滴完 20 min 后,观察瞳孔散大 6 mm 以上且瞳孔对光反射消失,再行视网膜检影验光。

1.2.2 眼球生物学参数测量 眼球生物学参数测量采用 Lenstar 光学生物测量仪(LS900, Haag-Streit, Berne, Switzerland)。检查在半暗室下进行,取 3 次测量的平均值。主要指标:眼轴长度(axial length, AL)、角膜曲率半径(corneal curvature radius, CR)、晶状体厚度(lens thickness, LT)、中央角膜厚度(central corneal thickness, CCT)、前房深度(anterior chamber depth, ACD)参数。其中平均 $CR = (K1 + K2)/2$ 。轴率比(AL/CR) = 眼轴/平均角膜曲率半径。

1.2.3 黄斑中心凹视网膜厚度检查 采用 RTVue-FD-OCT(美国 Optovue 公司)进行黄斑中心凹视网膜厚度测量。检查在正常光线下进行,无需散瞳,入选对象取坐位,下巴置于颌拖上,调整眼位置,选择内固视。光源波长 820 nm,26 000 个 A 扫描/秒的采集速度,分辨率 5 μm,软件版本 BE4.0.5.100。

1.3 统计学方法 应用 SPSS17.0 软件进行统计学分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析。计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组儿童屈光状态分布比较 两组同年龄段球镜度数、柱镜度数、平均等效球镜度数比较差异均无统计学意义($P>0.05$),即自然消退 ROP 儿童和无 ROP 儿童之间的球镜度数、柱镜度数、平均等效球镜度数无显著差异。不同年龄段组内比较中球镜度数和平均等效球镜度数差异有统计学意义($P<0.05$),即自然消退 ROP 儿童和无 ROP 儿童之间的球镜度数随着年龄增加而变化。见表 2。

2.2 两组儿童眼部生物学参数比较 两组同年龄段各生物学参数 3~≤4 岁组和 4~≤5 岁组 AL 以及两组间 ACD 差异有统计学意义($P<0.05$),其余差异均无统计学意义($P>0.05$)。不同年龄段组内比较 AL、CR、ACD、LT 差异均有统计学意义($P<0.05$),即自然消退 ROP 儿童和无 ROP 儿童之间随年龄变化 AL、CR、ACD、LT 表现出正常发育变化。不同年龄段组 CCT 差异无统计学意义($P>0.05$),

即 CCT 发育变化不大。见表 3。

2.3 两组儿童黄斑中心凹视网膜厚度比较 两组同年龄段黄斑中心凹视网膜厚度比较差异无统计学意义($P>0.05$),即自然消退 ROP 儿童和无 ROP 儿童之间的黄斑中心凹视网膜厚度无显著差异。不同

年龄段组内比较黄斑中心凹视网膜厚度之间的差异有统计学意义($P<0.05$),即自然消退 ROP 儿童和无 ROP 儿童之间随年龄变化黄斑中心凹视网膜厚度表现出正常发育变化。见表 4。

表 2 两组儿童屈光状态分布比较[D, ($\bar{x}\pm s$)]

组 别	眼数	球镜度数			F	P	柱镜度数			F	P	平均等效球镜度数			F	P
		3~≤4 岁	4~≤5 岁	5~≤6 岁			3~≤4 岁	4~≤5 岁	5~≤6 岁			3~≤4 岁	4~≤5 岁	5~≤6 岁		
观察组	476	1.05±0.36	0.85±0.42	0.82±0.39	15.980	0.000	0.63±0.39	0.58±0.41	0.68±0.52	1.942	0.145	1.21±0.56	1.06±0.49	1.08±0.51	3.581	0.029
对照组	524	1.09±0.42	0.91±0.46	0.89±0.47	10.599	0.000	0.68±0.42	0.62±0.39	0.65±0.47	0.834	0.435	1.32±0.53	1.12±0.64	1.11±0.58	7.285	0.000
t	-	0.905	1.154	1.578	-	-	1.096	0.854	0.591	-	-	1.805	0.910	0.539	-	-
P	-	0.366	0.250	0.112	-	-	0.274	0.394	0.555	-	-	0.072	0.363	0.590	-	-

注:观察组 3~≤4 岁 144 眼,4~≤5 岁 130 眼,5~≤6 岁 202 眼;对照组 3~≤4 岁 178 眼,4~≤5 岁 164 眼,5~≤6 岁 182 眼,以年龄段眼数进行统计分析。表 3、表 4 同

表 3 两组儿童眼部生物学参数比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	眼数	AL(mm)			F	P
		3~≤4 岁	4~≤5 岁	5~≤6 岁		
观察组	476	21.51±0.52	21.78±0.49	22.32±0.56	105.257	0.000
对照组	524	21.65±0.46	22.12±0.63	22.26±0.58	86.240	0.000
t	-	2.561	5.058	1.031	-	-
P	-	0.011	0.000	0.303	-	-

组 别	眼数	CR(mm)			F	P
		3~≤4 岁	4~≤5 岁	5~≤6 岁		
观察组	476	7.63±0.32	7.65±0.39	7.72±0.28	3.693	0.026
对照组	524	7.62±0.38	7.68±0.31	7.75±0.41	5.543	0.004
t	-	0.257	0.716	0.828	-	-
P	-	0.798	0.474	0.408	-	-

组 别	眼数	CCT(mm)			F	P
		3~≤4 岁	4~≤5 岁	5~≤6 岁		
观察组	476	541.21±32.21	542.06±31.59	546.45±35.16	1.246	0.288
对照组	524	542.68±33.19	543.12±34.68	547.12±33.72	0.935	0.393
t	-	0.425	0.271	0.191	-	-
P	-	0.671	0.787	0.849	-	-

组 别	眼数	ACD(mm)			F	P
		3~≤4 岁	4~≤5 岁	5~≤6 岁		
观察组	476	2.67±0.16	2.82±0.13	3.01±0.25	127.746	0.000
对照组	524	2.61±0.26	2.74±0.19	2.96±0.23	107.070	0.000
t	-	2.541	4.099	2.032	-	-
P	-	0.011	0.000	0.043	-	-

组 别	眼数	LT(mm)			F	P
		3~≤4 岁	4~≤5 岁	5~≤6 岁		
观察组	476	3.81±0.23	3.85±0.27	3.68±0.25	21.543	0.000
对照组	524	3.85±0.31	3.79±0.28	3.71±0.32	9.579	0.000
t	-	1.328	1.854	1.018	-	-
P	-	0.184	0.065	0.310	-	-

表 4 两组儿童黄斑中心凹视网膜厚度比较[($\bar{x}\pm s$), μm]

组 别	眼数	3~≤4 岁	4~≤5 岁	5~≤6 岁	F	P
观察组	476	215.62±16.43	230.38±16.51	232.11±18.15	42.830	0.000
对照组	524	212.31±15.28	226.57±18.23	228.73±16.68	50.479	0.000
t	-	1.869	1.855	1.893	-	-
P	-	0.063	0.065	0.059	-	-

3 讨论

3.1 有研究报道早产儿发生 ROP 的几率约为 10%,其中不给予干预便可自行消退者占多数。有学者^[6]发现在斜视及近视发病率的研究上,1 岁以内发生 ROP 但自然消退的儿童比无 ROP 的儿童高,Chen 等^[7]研究发现各个年龄阶段的自然消退 ROP 儿童的屈光状态异常率比无 ROP 儿童高。本研究发现,无 ROP 儿童和 3~6 岁学龄前期儿童(出生时发生 ROP 但自然消退者)之间的屈光状态无明显差异,与 Vujanović 等^[8]研究结论相符。Vujanović 等^[8]研究发现,ROP 儿童在进行激光光凝术后易发生屈光度的异常,而 ROP 自然消退及无 ROP 儿童发生屈光异常的概率与正常儿童基本一致。这可能与纳入的样本量、年龄、基数(如出生胎龄、出生体重等)及 ROP 消退前的发病程度有关。因此,在今后的研究中将收集更多的数据进行分析。

3.2 Özdemir 等^[9]发现正常足月儿与无 ROP 的早产儿相比,早产儿眼球形态表现为眼轴短,前房浅,但是角膜曲率较高。早产儿比较容易发生屈光不正的原因正是这样的眼球形态学差异,因此系统的前瞻性研究对于发生过 ROP 儿童的远期视觉发育具有重要意义。决定眼球屈光状态的三个主要因素为角膜屈光力、晶体的屈光力和位置以及 AL。眼轴增长多与年龄、种族和性别相关,而目前国内外对于眼球生理变化参数的研究集中在 AL 与近视的关系。AL 是指角膜正中到视神经与视网膜黄斑中心凹之间的距离,也就是眼球前后径的长度,与眼球发育密切相关,眼轴的增长会导致眼球病理性的改变。吕帆等^[10]研究发现早产儿与足月儿在 CR、AL 具有显著的差异,这意味着在眼球生物学基础上早产儿和足月儿的眼屈光状态具有差异。

3.3 有研究表明,发生在儿童的眼底病变或遗传性眼底病常合并黄斑区视网膜厚度的改变,如视网膜色素变性^[11]、视锥细胞营养不良^[12]、Stargardt 病^[13,14]、卵黄样黄斑变性^[15,16]、性连锁青少年视网膜劈裂^[17]等。而对于自然消退 ROP 儿童是否存在黄斑区视网膜厚度变化,目前国内外鲜有研究报道。以往的研究主要关注成年人检测到的黄斑厚度的变化,而本研究检测的是学龄前(3~6岁)儿童的黄斑中心凹视网膜厚度。本研究发现自然消退 ROP 儿童和无 ROP 儿童的黄斑中心凹视网膜厚度比较情况与其他研究一致^[18~22]。

3.4 欧美国家通过对3月龄、6月龄、1岁、3岁以及5岁的儿童进行视力筛查,从而达到视力异常和弱视的早发现、早诊断、早治疗的目的,因此他们已经对早产儿建立了比较完善的视力筛查及随访体系。目前,我国正在建立针对早产儿的筛查随访体系,有针对性地关注发生过 ROP 的儿童,但是对于自然消退的 ROP 儿童还有待进一步的观察随访其视功能发育情况。尽管自然消退 ROP 解剖结构恢复正常,但其视功能发育情况尚不明确,需要长期观察随访,以达到早期干预和矫治,以提高其远期的生活质量。

综上所述,3~6岁 ROP 自然消退儿童与无 ROP 儿童的屈光状态和眼部生物学参数无明显差异,出现 ROP 自然消退后对儿童的屈光状态未产生明显影响。我们还将继续对 ROP 自然消退儿童今后的视功能发育情况进行随访追踪,探索 ROP 自然消退儿童屈光状态的变化机制及规律,降低儿童屈光不正发病率。

参考文献

- [1] 李丹,潘家华,潘晖. 616例早产儿视网膜病变筛查分析[J]. 中华全科医学,2018,16(11):1822-1825.
- [2] 郑璟,柯晓云,徐进,等. 无 ROP 早产儿视盘周围视网膜神经纤维层及黄斑区视网膜和脉络膜厚度分析[J]. 眼科新进展,2015,35(9):844-846.
- [3] 中华医学会. 早产儿治疗用氧和视网膜病变防治指南[J]. 中华眼科杂志,2005,41(4):375-376.
- [4] 中华医学会眼科学分会眼底病学组. 中国早产儿视网膜病变筛查指南(2014年)[J]. 中华眼科杂志,2014,50(12):933-935.
- [5] 许晓璇,胡裕翔,程艺,等. 早产儿视网膜病变抗血管内皮生长因子药物治疗新进展[J]. 眼科新进展,2018,38(9):883-886.
- [6] 杨晨皓. 早产儿视网膜病变自然退行者视功能发育研究[J]. 中国耳鼻咽喉科杂志,2016,16(2):107-110.
- [7] Chen XK, Ouyang LJ, Yin ZQ, et al. Effects of microRNA-29a on retinopathy of prematurity by targeting AGT in a mouse model[J].

Am J Transl Res, 2017,9(2):791-801.

- [8] Vujanović MS, Stanković BGL, Oros A, et al. Refractive errors in premature infants with retinopathy of prematurity after anti-vascular endothelial growth factor(anti-VEGF) therapy[J]. Vojnosanit Pregl, 2017,74(4):323-328.
- [9] Özdemir Ö, ÖzenTunay Z, ErgintürkAcar D. Growth of biometric components and development of refractive errors in premature infants with or without retinopathy of prematurity[J]. Turk J Med Sci, 2016,46(2):468-473.
- [10] 吕帆,吴松一,李晓霞,等. 早产儿383例ROP筛查情况分析报告[J]. 国际眼科杂志,2012,12(2):298-300.
- [11] 包力,王晓悦,杜采凤,等. 原发性视网膜色素变性患者全视野视网膜电图及光学相干断层扫描分析[J]. 华西医学,2016,31(11):1818-1821.
- [12] Fujinami K, Tsunoda K, Nakamura N, et al. Molecular characteristics of four Japanese cases with KCNV2 retinopathy: report of novel disease-causing variants[J]. Mol Vis, 2013,19:1580-1590.
- [13] 张议文,陈婷,徐甄,等. Stargardt 病患儿的影像学图像特征分析[J]. 中国斜视与小儿眼科杂志,2018,26(3):24-27.
- [14] 何颖,戴旭峰,张华,等. Stargardt 病基因治疗研究现状与进展[J]. 中华眼底病杂志,2016,32(2):224-227.
- [15] 王霄娜,彭晓燕. 光相干断层扫描血管成像在遗传性视网膜脉络膜变性疾病中的应用研究现状[J]. 中华眼底病杂志,2019,35(1):86-90.
- [16] 郭敬丽,张勇进. 成人型卵黄样黄斑营养不良的临床特征及研究进展[J]. 中华眼底病杂志,2017,33(4):431-434.
- [17] 李倩,彭晓燕,王霄娜,等. 隐性遗传性卵黄样营养不良临床及视网膜影像学特点分析[J]. 中华眼科杂志,2018,54(4):263-269.
- [18] Molnar A, Holmström G, Larsson E. Macular thickness assessed with spectral domain OCT in a population-based study of children: normative data, repeatability and reproducibility and comparison with time domain OCT[J]. Acta Ophthalmol, 2015,93(5):470-475.
- [19] Ohno-Matsui K, Alkabes M, Salinas C, et al. Features of posterior staphylomas analyzed in wide-field fundus images in patients with unilateral and bilateral pathologic myopia[J]. Retina, 2017,37(3):477-486.
- [20] 蔺云霞,夏阳,徐玲. 近视程度与黄斑部神经节细胞——内丛状层(GCIPL)厚度的相关性研究[J]. 眼科新进展,2017,37(11):1075-1078.
- [21] Georgiou M, Kalitzeos A, Patterson EJ, et al. Adaptive optics imaging of inherited retinal diseases[J]. Br J Ophthalmol, 2018,102(8):1028-1035.
- [22] Zhou Y, Song M, Zhou M, et al. Choroidal and retinal thickness of highly myopic eyes with early stage of myopic chorioretinopathy: tessellation[J]. J Ophthalmol, 2018;2181602.

[收稿日期 2020-09-10][本文编辑 韦所苏 韦颖]

本文引用格式

孙光华,满滕滕,张楠,等. 早产儿视网膜病变自然消退儿童的视功能发育研究[J]. 中国临床新医学,2021,14(4):376-379.