

极低出生体质量儿出生后体质量增长速率与阈值病变早产儿视网膜病变的相关性研究

周真宝¹, 庄静宜¹, 陈焱¹, 刘显勇¹, 李清煌¹, 卓楠²

引用:周真宝,庄静宜,陈焱,等. 极低出生体质量儿出生后体质量增长速率与阈值病变早产儿视网膜病变的相关性研究. 国际眼科杂志 2019;19(12):2153-2156

作者单位:¹(361000)中国福建省厦门市,厦门大学附属第一医院眼科;²(361006)中国福建省厦门市中医院眼科

作者简介:周真宝,硕士研究生,主治医师,研究方向:晶状体与玻璃体超微结构。

通讯作者:庄静宜,本科,主任医师,眼科行政主任,研究方向:白内障、眼底病. xmdyzhuangyj@sina.com

收稿日期:2019-05-20 修回日期:2019-11-01

摘要

目的:探讨极低出生体质量儿出生后体质量增长速率与阈值病变早产儿视网膜病变(TDROP)的相关性,评估其预测TDROP发生的价值。

方法:回顾性病例分析。收集2017-01/2018-12于厦门大学附属第一医院住院的早产儿386例,出生体质量<1500g,分析其性别、出生体质量、胎龄、分娩方式、是否吸氧、Apgar评分、是否试管婴儿、是否双生、有无合并新生儿肺炎及出生后1~4wk的体质量增长速率等与TDROP的相关性。将入组患儿分为无ROP组298例和TDROP组88例。多因素Logistic回归分析TDROP的相关危险因素。ROC曲线确定临床诊断临界值,通过ROC曲线下面积(AUC)评估出生后2wk体质量增长速率对TDROP的预测价值。

结果:两组患儿出生体质量($t=2.264, P=0.024$)、出生胎龄($t=3.158, P=0.002$)、出生后2wk体质量增长速率($t=3.517, P<0.001$)、是否吸氧($\chi^2=20.514, P<0.001$)差异有统计学意义。多因素Logistic回归分析显示,出生体质量($\beta=0.699, P=0.016$)、出生胎龄($\beta=-0.631, P=0.039$)、出生后2wk体质量增长速率($\beta=-0.636, P=0.039$)、是否合并吸氧($\beta=-1.542, P<0.001$)与TDROP显著相关,其OR(95%CI)分别为2.013(1.140~3.553)、0.532(0.292~0.970)、0.529(0.289~0.969)和0.214(0.113~0.404)。进一步分析出生后2wk体质量增长速率的ROC曲线,结果显示AUC为0.710,诊断临界值为4.14g/d,敏感性为70.8%,特异性为65.9%。

结论:出生体质量是TDROP发生的独立危险因素之一,而极低出生体质量儿出生2wk体质量增长速率与TDROP的发生有显著相关,对其发生具有一定的预测价值。

关键词:早产儿视网膜病变;出生体质量;体质量增长速率
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.12.37

Study on the relationship between the growth rate of postnatal body mass and threshold lesion of retinopathy in preterm infants

Zhen-Bao Zhou¹, Jing-Yi Zhuang¹, Han Chen¹, Xian-Yong Liu¹, Qing-Huang Li¹, Nan Zhuo²

¹Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361000, Fujian Province, China;

²Department of Ophthalmology, Traditional Chinese Medicine Hospital of Xiamen, Xiamen 361006, Fujian Province, China

Correspondence to: Jing - Yi Zhuang. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361000, Fujian Province, China. xmdyzhuangyj@sina.com
Received:2019-05-20 Accepted:2019-11-01

Abstract

• **AIM:** To analyze the association between postnatal weight growth rate (PWGR) and the threshold disease of retinopathy of prematurity (TDROP) in preterm babies with very low birth weight (BW), and investigate the predictive ability of PWGR for the onset of TDROP.

• **METHODS:** A retrospective cohort study. Totally 386 preterm infants in the First Affiliated Hospital of Xiamen University from January 2017 to December 2018, whose weight was less than 1500g were enrolled in this study. The gender, BW, gestational age (GA), delivery mode, history of oxygen, Apgar score in 1-10min, *in vitro* fertilization infants, embryo number, neonatal pneumonia, PWGR with 4wk after birth, congenital heart disease were analyzed. The patients were divided into two groups: Non-ROP (NROP) group ($n=298$) and TDROP group ($n=88$). Multiple Logistic regression and receiver operating characteristic (ROC) curve were used to determine if the PWGR was independently related to TDROP development and if it was capable of predicting TDROP. This study determines the predict value by comparing the area under the ROC curve (AUC) of independent risk factors.

• **RESULTS:** BW ($t=2.264, P=0.024$), GA ($t=3.158, P=0.002$), PWGR at 2wk ($\chi^2=20.514, P<0.001$), history of oxygen ($\chi^2=20.514, P<0.001$), had significant difference between two groups. Multiple Logistic regression analysis revealed that BW ($\beta=0.699, P=0.016$), GA ($\beta=-0.631, P=0.039$), PWGR at 2wk ($\beta=-0.636, P=0.039$), history of

oxygen ($\beta = -1.542, P < 0.001$) were correlated to TDROP, and their OR were 2.013 [95% CI: 1.140–3.553], 0.532 [95% CI: 0.292–0.970], 0.529 [95% CI: 0.289–0.969], 0.214, [95% CI: 0.113–0.404] respectively. Further study showed that the area of PWGF at 2wk under the ROC was 71%, and its optimal cut-off points was 4.14g/d, its sensitivity and specificity were 70.8%, 65.9% respectively.

• CONCLUSION: BW and PWGF at 2wk of very low BW preterm babies is an independent risk factor for TDROP, and has certain predictive value for the onset of TDROP.

• KEYWORDS: retinopathy of prematurity; birth weight; postnatal weight growth rate

Citation: Zhou ZB, Zhuang JY, Chen H, et al. Study on the relationship between the growth rate of postnatal body mass and threshold lesion of retinopathy in preterm infants. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(12):2153–2156

0 引言

早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)是发生于早产儿的视网膜血管性疾病,也是儿童的主要致盲性眼病,及早地进行眼底筛查,与适时的治疗干预,可以避免致盲。《中国早产儿视网膜病变筛查指南(2014年)》指出,对于出生体质量<2000g,或出生孕周<32wk的早产儿和低体质量儿,均应进行眼底筛查^[1]。可见对ROP筛查主要参考出生体质量和出生孕周两项指标,但并不能预测ROP的发生。研究发现,出生后体质量增长缓慢及血清中较低的血清胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor 1, IGF-1)水平,与严重ROP的发生相关^[2-3]。然而IGF-1检测,有创且费用高,给早产儿及家庭带来沉重负担。因此寻找一种无创且更便捷、有效地预测指标,用以判断ROP进展及减少筛查次数,意义重大。本研究通过探讨极低出生体质量儿出生后体质量增长速率与阈值病变早产儿视网膜病变(threshold disease of retinopathy of prematurity, TDROP)的相关性,评估其发生的预测价值。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性病例分析。选取2017-01/2018-12于厦门大学附属第一医院住院的极低出生体质量早产儿386例(极低出生体质量的界定标准为出生体质量<1500g)。所有入组的早产儿均采用RetCam3进行眼底筛查,观察视网膜血管发育情况。筛查标准参照《中国早产儿视网膜病变筛查指南(2014年)》。排除失访及死亡的早产儿。本研究通过厦门大学附属第一医院伦理委员会审批,且均告知患儿监护人,并签署知情同意书。依筛查结果,将入组早产儿分为TDROP组88例和无ROP组298例,TDROP组中,接受玻璃体腔注药治疗(雷珠单抗或康柏西普)者63例,接受激光治疗者23例,接受玻璃体切除术者2例。阈值病变:I区或II区的3期+,相邻病变连续至少达5个钟点,或累积达8个钟点。

1.2 方法 通过查阅入组早产儿的住院病历,收集其性别、出生体质量、胎龄、分娩方式、是否吸氧、Apgar评分、是否试管婴儿、是否双生、有无合并新生儿肺炎、先天性心脏病及出生后1~4wk的体质量增长速率。出生后1~4wk

体质量每周连续记录。体质量增长速率为(本周体质量-出生体质量)/(矫正胎龄-出生胎龄)。吸氧史包括使用高浓度呼吸机(氧浓度大于0.5%),或面罩或经鼻塞呼吸道正压给氧。

统计学分析:采用SPSS 20.0统计学软件进行统计学分析。对两组间性别、分娩方式、是否吸氧等计数资料的比较用 χ^2 检验;对两组间出生体质量、胎龄、Apgar评分、出生后1~4wk的体质量增长速率等计量资料进行独立样本 t 检验;对上述统计学分析有意义的危险因素采用多因素Logistic回归分析,分析各指标与TDROP的关系。采用ROC曲线确定临床诊断临界值,通过AUC评估出生后2wk体质量增长速率对TDROP的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

两组患儿出生体质量、出生胎龄、出生后2wk体质量增长速率、是否吸氧差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。性别、分娩方式、是否为试管婴儿、是否双生、是否合并新生儿肺炎、是否合并先天性心脏病、出生后1min Apgar评分、出生后10min Apgar评分、出生后1、3、4wk体质量增长速率,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表1~3。

将两组间单因素分析,差异有统计意义的出生体质量、出生胎龄、出生后2wk体质量增长速率及是否吸氧作为自变量,纳入多因素Logistic回归分析,结果显示,出生体质量、出生胎龄、出生后2wk体质量增长速率及是否吸氧与TDROP显著相关(表4)。进一步分析出生后2wk体质量增长速率的ROC曲线,结果显示AUC为0.710,诊断临界值为4.14g/d,敏感性为70.8%,特异性为65.9%(图1)。

3 讨论

随着科技的进步,ROP筛查的敏感性逐渐增高,但特异性较低,因此经筛查确诊,且需接受治疗的患儿甚少。据统计,在美国,每年大约有65000例早产儿接受眼底筛查,但最终需要治疗的ROP患儿数低于5%^[4]。因此,我们通过研究本地区的极低出生体质量儿1~4wk体质量增长速率的情况与TDROP的相关性,探讨其在ROP发生过程中的预测价值。

大量研究显示,ROP的发生与血清中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)相关,VEGF是一种氧诱导的VEGF,在缺氧环境下,可诱导视网膜新生血管生长,导致ROP;而正常氧环境下,VEGF可诱导视网膜血管正常发育完全^[5]。进一步研究发现,VEGF表达接受IGF-1的调剂,互为抑制,且血清中IGF-1的量随胎龄的增加而增多^[6]。正常胎儿血清中最初的IGF-1主要来源于母体子宫,因此早产儿出生后,血清中IGF-1量相对于子宫内环境是缺乏的。IGF-1的缺乏,可导致VEGF的过度表达,诱导ROP的发生^[7]。Perez-Munuzuri等^[8]也认为出生后3wk内IGF-1低水平表达与严重ROP相关。且出生后IGF-1的表达与出生后体质量增长情况相关,IGF-1低水平表达、出生后体质量增长缓慢,VEGF高水平表达,严重ROP的发生率明显升高。

本研究通过对对比极低出生体质量儿中TDROP发生的主要危险因素,发现出生体质量、胎龄、出生后2wk体质量增长速率及吸氧史,在无ROP组和TDROP组间差异有

表1 两组患儿一般资料比较

组别	例数	性别(例)		胎龄 ($\bar{x}\pm s$,周)	出生体质量 ($\bar{x}\pm s$,g)	分娩方式(例)		是否双生(例)		是否为试管婴儿(例)	
		男	女			顺产	剖宫产	单胎	双胎	是	否
TDROP	88	40	48	29.4 \pm 3.8	1084.65 \pm 224.30	50	38	85	3	13	75
无ROP组	298	129	169	30.4 \pm 2.1	1140.98 \pm 199.15	136	162	277	21	31	267
χ^2/t		0.129		3.158	2.264	3.402		1.542		3.725	
<i>P</i>		0.807		0.002	0.024	0.700		0.315		0.620	

表2 两组患儿 Apgar 评分、是否合并肺炎、是否合并先天性心脏病、是否吸氧情况比较

组别	例数	Apgar 评分($\bar{x}\pm s$,分)		是否合并肺炎(例)		是否合并先天性心脏病(例)		是否吸氧(例)	
		1min	10min	是	否	是	否	是	否
TDROP	88	6.05 \pm 1.15	8.65 \pm 1.14	51	37	16	72	72	16
无ROP组	298	6.8 \pm 1.00	9.57 \pm 1.00	139	159	32	266	164	134
χ^2/t		1.529	1.615	0.367		1.457		20.514	
<i>P</i>		0.129	0.107	0.627		0.274		<0.001	

表3 两组患儿出生后1~4wk 体质量增长速率

组别	例数	出生后1wk	出生后2wk	出生后3wk	出生后4wk
TDROP	88	2.26 \pm 2.84	4.40 \pm 1.51	11.0 \pm 1.06	17.82 \pm 0.085
无ROP组	298	4.20 \pm 2.51	10.71 \pm 1.47	13.29 \pm 1.05	19.76 \pm 0.082
<i>t</i>		1.921	3.517	1.756	1.891
<i>P</i>		0.114	<0.001	0.080	0.061

表4 多因素 Logistic 回归分析结果

变量	β	<i>S. E.</i>	<i>Walds</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
胎龄	-0.631	0.306	4.248	0.039	0.532	0.292~0.970
出生体质量	0.699	0.290	5.817	0.016	2.013	1.140~3.553
出生后2wk 体质量增长速率	-0.636	0.309	4.250	0.039	0.529	0.289~0.969
是否吸氧	-1.542	0.324	22.642	<0.001	0.214	0.113~0.404

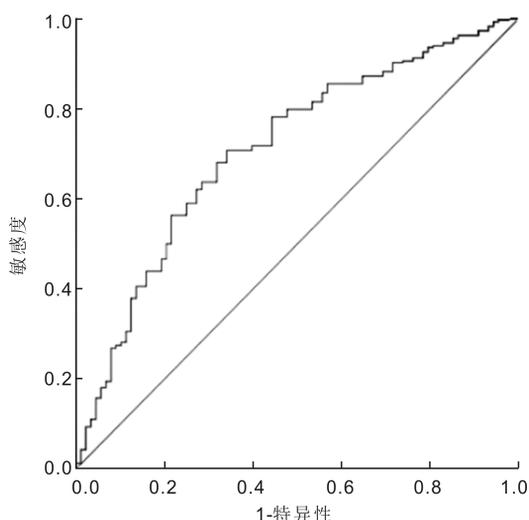


图1 出生后2wk 体质量增长速率的 ROC 曲线 AUC 为 0.710, 诊断临界值为 4.14g/d, 敏感性为 70.8%, 特异性为 65.9%。

统计学意义,是 TDROP 发生的危险因素。目前大量的研究已认为低胎龄、低出生体质量及吸氧史是 ROP 发生的三大危险因素^[9-10]。视网膜血管的发育从胚胎 16wk 开始,由视盘向视网膜周边生长,至胚胎 32wk,鼻侧视网膜血管发育完全,颞侧视网膜血管一般至胎儿足月才发育完

全,因此,胎龄越小,病变越靠近后极部,严重 ROP 的发生率越高。Abdel 等^[11]的多中心研究发现,在阿拉伯人群中,出生胎龄低于 29.4wk,ROP 发生率明显增加,而在伊朗人群为 30.18wk^[12],埃及人群为 30.00wk^[13],约旦人群则为 28.9wk^[14],且低出生胎龄与严重 ROP 相关。不成熟的视网膜对生后氧环境十分敏感,缺氧可诱导 VEGF 的分泌上调,导致新生血管的生成。研究发现吸氧浓度过高、吸氧时间过长和吸氧方式等均可能导致 ROP 的发生,短时间内早产儿血氧浓度的剧烈波动,可导致严重 ROP 的发生^[15]。Abdel 等^[11]认为吸氧是 ROP 发生的危险因素,与吸氧时间无关。而基于巴西人群的一项研究,则认为给氧方式与 ROP 的发生相关,同样吸氧时间大于 5d 的情况下,机械性通气,相较鼻罩给氧及正压持续性通气,ROP 发生率显著增加^[16]。

出生体质量作为 ROP 发生的危险因素之一,出生体质量越小,越易患 ROP。Ying 等^[17]在 7483 例早产儿的研究中发现,出生体质量<501g 者,ROP 的发生率是出生体质量>1250g 者的 5.2 倍。Abdel 等^[11]认为出生体质量与 ROP 的发生发展相关,甚至对于出生体质量>1500g,或出生胎龄>32wk 的患儿,严重 ROP 的发生仍具有一定的预测价值。近年来,研究发现,早产儿出生后体质量增长速率是预测 ROP 发生的一项重要指标^[18-19]。Kim 等^[20]认为极低出生体质量儿出生后 2wk 体质量增长速率是严重

ROP的预测因素,国内学者的相关性研究,也同样发现,出生后2wk体质量增长率低于12.80%者,严重ROP发生率显著提高^[18]。而Wallace等^[15]则认为极低出生体质量儿出生后6wk体质量增长速率是严重ROP的预测因素。McCauley等^[21]发现出生后28d内,日平均体质量增加23g/d者或1mo内体质量增加低于649.6g者,严重ROP的发生率增加,特异性高达62%。本研究发现,极低出生体质量早产儿出生后2wk体质量增长速率与TDROP发生相关,生后2wk内,日平均体质量增加低于4.14g/d者,TDROP的发生率增加,AUC为0.710,具有中等预测价值,特异性高达65.9%。综上研究,结果的差异,考虑为入选标准及人群的不同。

综上,本研究发现出生体质量是TDROP发生的独立危险因素之一,而极低出生体质量儿出生2wk体质量增长速率与TDROP的发生有显著相关,对其发生具有一定的预测价值。但尚存在不足,本研究只回顾性分析了患儿出生后4wk的体质量增长情况,观察时间较短,未能考虑出生4wk后体质量增长情况;再者,未能排除出生后营养等因素对体质量的影响;且样本量较小,尚需扩大样本量及进行多中心研究,减小偏倚。但我们仍建议,在早产儿眼底筛查过程中,出生胎龄低于29.4wk、出生体质量低于1084.65g,出生后2wk内日平均体质量增加低于4.14g/d,及有吸氧史者,在眼底筛查过程中,应需更密切的监测。

参考文献

- 1 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).中华眼科杂志 2014;50(12):933-935
- 2 Jensen AK, Ying GS, Huang J, et al. Postnatal Serum Insulin-Like Growth Factor I And Retinopathy of Prematurity. *Retina* 2017;37(5):867-872
- 3 Hellstrom A, Engstrom E, Hard AL, et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics* 2003;112(5):1016-1020
- 4 Early Treatment For Retinopathy of Prematurity Cooperative G. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121(12):1684-1694
- 5 Hellstrom A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet* 2013;382(9902):1445-1457
- 6 Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(10):5804-5808
- 7 Miell JP, Langford KS, Jones JS, et al. The maternal insulin-like

- growth factor (IGF) and IGF-binding protein response to trisomic pregnancy during the first trimester: a possible diagnostic tool for trisomy18 pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(1):287-292
- 8 Perez-Munuzuri A, Fernandez-Lorenzo JR, Couce-Pico ML, et al. Serum levels of IGF1 are a useful predictor of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatrica* 2010;99(4):519-525
- 9 Bas AY, Demirel N, Koc E, et al. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. *Br J Ophthalmol* 2018;102(12):1711-1716
- 10 Acevedo-Castellon R, Ramirez-Neria P, Garcia-Franco R. Incidence of retinopathy of prematurity type 1 and type 2 in a regional Hospital of Social Security in the state of Queretaro, Mexico (2017-2018). *BMC Ophthalmol* 2019;19(1):91
- 11 Abdel HA, Mohamed GB, Othman MF. Retinopathy of Prematurity: A Study of Incidence and Risk Factors in NICU of Al-Minya University Hospital in Egypt. *J Clin Neonatol* 2012;1(2):76-81
- 12 Alizadeh Y, Zarkesh M, Moghadam RS, et al. Incidence and Risk Factors for Retinopathy of Prematurity in North of Iran. *J Ophthalmic Vis Res* 2015;10(4):424-428
- 13 Nassar MM. Screening for retinopathy of prematurity: a report from upper Egypt. *Int J Ophthalmol* 2016;9(2):262-265
- 14 Gharaibeh A, Khassawneh M, Khriesat W, et al. Adopting Western Retinopathy of Prematurity Screening Programs in Eastern Countries, are we Screening Properly? *Middle East Afr J Ophthalmol* 2011;18(3):209-213
- 15 Wallace DK, Kylstra JA, Phillips SJ, et al. Poor postnatal weight gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2000;4(6):343-347
- 16 Goncalves E, Nasser LS, Martelli DR, et al. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in a Brazilian reference service. *Sao Paulo Med J* 2014;132(2):85-91
- 17 Ying GS, Bell EF, Donohue P, et al. Perinatal Risk Factors for the Retinopathy of Prematurity in Postnatal Growth and ROP Study. *Ophthalmic Epidemiol* 2019;26(4):270-278
- 18 吕喆,毛剑波,陈亦棋,等.极低出生体质量早产儿体质量增长率与严重早产儿视网膜病变的相关性分析.中华眼底病杂志 2016;32(2):172-176
- 19 Kaempf JW, Kaempf AJ, Wu Y, et al. Hyperglycemia, insulin and slower growth velocity may increase the risk of retinopathy of prematurity. *J Perinatol* 2011;31(4):251-257
- 20 Kim J, Jin JY, Kim SS. Postnatal weight gain in the first two weeks as a predicting factor of severe retinopathy of prematurity requiring treatment. *Korean J Pediatr* 2015;58(2):52-59
- 21 McCauley K, Chundu A, Song H, et al. Implementation of a Clinical Prediction Model Using Daily Postnatal Weight Gain, Birth Weight, and Gestational Age to Risk Stratify ROP. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2018;55(5):326-334