

•眼科专题

淡澳大亚湾区早产儿视网膜病变的发生因素 及围生期胰岛素样生长因子-1 水平的研究

林 垦, 李秀华, 杨 锋, 刘 鹏

(惠州市第六人民医院新生儿科, 广东 惠州 516211)

摘要: **目的** 探讨影响淡澳大亚湾区早产儿视网膜病变 (ROP) 发生的相关危险因素, 并分析 ROP 患儿围生期胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 水平的变化, 为预防 ROP 的发生提供参考。**方法** 回顾性分析 2020 年 6 月至 2021 年 5 月惠州市第六人民医院收治的 400 例早产儿的临床资料, 根据其是否发生 ROP 分为阴性对照组 (未发生 ROP, 342 例) 和 ROP 组 (发生 ROP, 58 例)。收集两组孕妇与早产儿的一般资料并进行单因素分析, 将单因素分析中差异有统计学意义的指标纳入多因素 Logistic 回归分析模型中, 筛选出影响早产儿发生 ROP 的独立危险因素; 比较两组早产儿出生后第 1、2、3、4、5 周的血清 IGF-1 水平。**结果** 淡澳大亚湾区 ROP 的发生率为 14.50% (58/400); ROP 组胎龄<32 周、出生体质量<2 000 g、重度窒息、极重度贫血的新生儿占比均显著高于阴性对照组, 氧疗时间显著长于阴性对照组, 有妊娠期高血压、妊娠期糖尿病的产妇占比均显著高于阴性对照组; 多因素 Logistic 回归分析结果显示, 胎龄<32 周、出生体质量<2 000 g、重度窒息、氧疗时间长、极重度贫血、产妇有妊娠期糖尿病、有妊娠期高血压均为早产儿发生 ROP 的独立危险因素 ($OR=2.214$ 、 2.032 、 1.956 、 2.114 、 2.096 、 3.125 、 2.514 , 均 $P<0.05$); 与出生后第 1 周比, 出生后第 2~5 周, 两组新生儿血清 IGF-1 水平均显著升高, 且出生后第 1~5 周, 阴性对照组均显著高于 ROP 组 (均 $P<0.05$)。**结论** 胎龄<32 周、出生体质量<2 000 g、重度窒息、氧疗时间长、极重度贫血、产妇有妊娠期糖尿病、有妊娠期高血压均为早产儿发生 ROP 的独立危险因素, 临床应针对上述危险因素积极采取针对性防治措施; 此外, IGF-1 与早产儿 ROP 的发生有关, 未来可对此进行进一步的探讨, 以预防 ROP 的发生。

关键词: 早产儿视网膜病变; 胰岛素样生长因子-1; 危险因素

中图分类号: R774.1

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.11.0023.04

基金项目: 惠州市科技计划项目 (编号: 2020Y326)

作者简介: 林垦, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 新生儿科。

- after phacoemulsification surgery in diabetic patients[J]. BMC Ophthalmology, 2020, 20(1): 335.
- [2] 廖友生. 白内障超声乳化术后后囊膜破裂危险因素及预后研究 [J]. 国际眼科杂志, 2016, 16(8): 1554-1556.
- [3] JUN J H, CHANG S D. Clinical features of posterior capsule rupture during phacoemulsification performed by novice ophthalmologists[J]. J Kor Ophthalmol Soc, 2014, 55(5): 679.
- [4] 刘家琦, 李凤鸣, 吴静安, 等. 实用眼科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 216-219.
- [5] 李爽乐, 陈娟, 李桃, 等. 老年性白内障晶状体核分级的 CT 与临床相关研究 [J]. 国际眼科杂志, 2012, 12(2): 231-234.
- [6] NAGAR A M, LUIS J, KAINTH N, et al. Risk of posterior capsular rupture during phacoemulsification cataract surgery in eyes with previous intravitreal antivascular endothelial growth factor injections[J]. J Cataract Refr Surg, 2020, 46(2): 204-208.
- [7] 李达, 王丽丽, 朱飞. 超声乳化白内障吸除术中发生晶状体后囊膜破裂的危险因素分析 [J]. 宁夏医科大学学报, 2016, 38(8): 941-944.
- [8] 洪薇薇, 马鹤, 何媛, 等. 白内障超声乳化联合人工晶体植入术后囊袋收缩综合征发生危险因素分析 [J]. 临床误诊误治, 2021, 34(1): 103-107.
- [9] 张春建, 吴晋晖. 超声乳化白内障吸除术中晶状体后囊膜破裂的危险因素分析 [J]. 第二军医大学学报, 2020, 41(2): 226-229.
- [10] 高朋芬, 连丽芬, 张则福. 白内障超声乳化术后后囊膜破裂危险因素与预后分析 [J]. 临床眼科杂志, 2018, 26(2): 102-105.
- [11] 许衍辉, 董玮, 宫献珍, 等. 超声乳化白内障吸除术中晶状体后囊膜破裂风险因素及预后分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(22): 116-119.
- [12] 李厚秀, 刘中华, 陈智. 白内障超声乳化术后后囊膜破裂危险因素分析 [J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2018, 32(2): 88-90.
- [13] 章露易, 徐雯, 姚克. 超声乳化白内障吸除术中晶状体后囊膜破裂风险因素分析 [J]. 中华眼科杂志, 2015, 51(4): 282-287.
- [14] 刘影, 赵镇芳, 王文坡, 等. 超声乳化白内障摘除术中晶状体后囊膜破裂风险因素分析 [J]. 贵州医药, 2017, 41(2): 159-161.
- [15] 江明洁, 赵贵阳. 并发性白内障超声乳化摘除术后后囊膜破裂危险因素分析及处理 [J]. 临床眼科杂志, 2018, 26(6): 520-522.

早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP) 是病理性新生血管增殖伴纤维样改变的一种早产儿眼底疾病, 该病是引起早产儿致盲的主要原因之一。由于早产儿的视网膜血管尚未发育成熟, 出生后视网膜血管在发育成熟过程中由于代谢需求增加, 导致视网膜缺氧, 诱发多种血管生长因子产生, 从而刺激视网膜新生血管形成, 最终导致 ROP^[1]。由于 ROP 是可以防治的疾病, 为此加强对早产儿这一群体 ROP 筛查及防治工作至关重要。有研究发现, 胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 是同视网膜病变存在联系的物质, 其可调节血管内皮生长因子 (VEGF) 的表达, 影响新生血管的生成, 对这一机制进行研究可指导临床合理防治^[2]; 淡澳大亚湾区位于南部地区, 靠近沿海部位, 人口众多, 可利用早产儿样本量多的优势进行研究。基于此, 本研究旨在探讨淡澳大亚湾区早产儿 ROP 的发病情况及其危险因素, 并分析 ROP 的发生与围生期 IGF-1 水平的关系, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2020 年 6 月至 2021 年 5 月惠州市第六人民医院收治的 400 例早产儿的临床资料, 根据其是否发生 ROP 分为阴性对照组 (未发生 ROP, 342 例) 和 ROP 组 (发生 ROP, 58 例)。纳入标准: 符合《实用新生儿学 (第 4 版)》^[3] 中早产儿的诊断标准, 出生胎龄 < 37 周的活产婴儿; 出生体质量 ≤ 2 500 g; 单胎妊娠者; 胎儿及母体临床资料完整者等。排除标准: 合并肝、肾功能损伤者; 合并其他眼底疾病者; 合并其他先天性疾病者等。本研究经院内医学伦理委员会审核批准。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集 收集孕妇与早产儿的一般资料, 早产儿的一般资料包括胎龄、性别、出生体质量、是否窒息 [窒息判定标准: 新生儿出生后 5 min 新生儿阿氏评分 (Apgar)^[4] 分值为 8~10 分为无窒息; 4~7 分为轻度窒息; 0~3 分为严重窒息]、氧疗时间、是否合并贫血 (抽取新生儿清晨空腹静脉血 2 mL, 以 2 500 r/min 离心 10 min 后, 采用全自动生化分析仪检测血红蛋白水平, 贫血判定标准: 血红蛋白 ≤ 145 g/L, 其中轻度贫血: 120~145 g/L; 中度贫血: 90~119 g/L; 重度贫血: 60~89 g/L; 极重度贫血: < 60 g/L^[5]) 等; 孕妇的一般资料包括是否有妊娠期糖尿病和妊娠期高血压。

1.2.2 眼底检查 早产儿在矫正胎龄 31 周或出生后 2~4 周首次进行眼底检查。眼底检查方法如下: 检查前 30 min~1 h, 使用托吡卡胺滴眼, 充分散瞳后, 应用超广角眼底相机 (英国 OPTOS 公司, 型号: Daytona) 进行成像检查, 自颞侧顺时针对周边视网膜检查, 进行眼底正

中、上下、左右的成像观察。参照《早产儿治疗用氧和视网膜病变防治指南 (修订版)》^[6] 中的评估标准, 根据有血管视网膜和无血管视网膜结合部位的病变程度将 ROP 分为 1~5 期及附加病变 (存在附加病变时, 病变分期描述为 3 期+)。

1.2.3 IGF-1 水平测定 采集两组早产儿出生后第 1、2、3、4、5 周静脉血液 2 mL, 以 2 500 r/min 离心 10 min, 采取双抗体夹心酶联免疫吸附实验法测定血清 IGF-1 水平。

1.3 观察指标 ①计算淡澳大亚湾区 ROP 的发生率, 并对两组早产儿的一般资料进行单因素分析。②将单因素分析中差异有统计学意义的指标, 纳入多因素 Logistic 回归分析模型中, 筛选出影响 ROP 发生的独立危险因素。③比较两组早产儿出生后第 1、2、3、4、5 周血清 IGF-1 水平。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 21.0 统计软件分析数据, 计数资料以 [例 (%)] 表示, 组间比较行 χ^2 检验; 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较行 t 检验, 多时间点计量资料比较采用重复测量方差分析。危险因素分析采用多因素 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ROP 发生的单因素分析 400 例早产儿中发生 ROP 的有 58 例, 发生率为 14.50% (58/400), 其中 1 期 14 例, 2 期 20 例, 3 期 11 例, 4 期 7 例, 5 期 5 例, 3 期+1 例。单因素分析结果显示, ROP 组胎龄 < 32 周、出生体质量 < 2 000 g、重度窒息、极重度贫血的早产儿占比均显著高于阴性对照组, 氧疗时间显著长于阴性对照组, 有妊娠期高血压、妊娠期糖尿病的产妇占比均显著高于阴性对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 多因素 Logistic 回归分析 多因素 Logistic 回归分析结果显示, 胎龄 < 32 周、出生体质量 < 2 000 g、重度窒息、氧疗时间长、极重度贫血、产妇有妊娠期糖尿病、有妊娠期高血压均为早产儿发生 ROP 的独立危险因素 ($OR = 2.214, 2.032, 1.956, 2.114, 2.096, 3.125, 2.514$, 均 $P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组早产儿各时期血清 IGF-1 水平 与出生后第 1 周比, 出生后第 2~5 周, 两组新生儿的血清 IGF-1 水平均升高, 且出生后第 1~5 周, 阴性对照组早产儿的血清 IGF-1 水平均显著高于 ROP 组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 3。

3 讨论

ROP 是一种增殖性视网膜病变, 其发病主要是视网膜血管发育不全、病理性新生血管形成所致。早产儿这一群体因为视网膜发育尚未完全成熟, 易发生 ROP。ROP 分成活动期及纤维膜形成期, 其中在活动期可引起视网膜病变

表 1 影响早产儿发生 ROP 的单因素分析

项目	ROP 组 (58 例)	阴性对照组 (342 例)	χ^2/t 值	P 值
胎龄 [例 (%)]			96.274	<0.05
<32 周	30(51.72)	51(14.91)		
32~35 周	20(34.48)	80(23.39)		
>35 周	8(13.79)	211(61.70)		
性别 [例 (%)]			0.000	>0.05
男	34(58.62)	201(58.77)		
女	24(41.38)	141(41.23)		
出生体质量 [例 (%)]			54.062	<0.05
<2 000 g	28(48.28)	53(15.50)		
2 000~2 500 g	22(37.93)	72(21.05)		
>2 500 g	8(13.79)	217(63.45)		
窒息 [例 (%)]			129.386	<0.05
无	18(31.03)	304(88.89)		
轻度	14(24.14)	28(8.19)		
重度	26(44.83)	10(2.92)		
氧疗时间 ($\bar{x} \pm s, d$)	10.54 \pm 1.45	7.22 \pm 1.54	15.306	<0.05
贫血 [例 (%)]			30.224	<0.05
无	10(17.24)	182(53.22)		
轻度	22(37.93)	94(27.49)		
中度	12(20.69)	34(9.94)		
重度	10(17.24)	20(5.85)		
极重度	4(6.90)	12(3.51)		
妊娠期糖尿病 [例 (%)]			25.839	<0.05
有	30(51.72)	70(20.47)		
无	28(48.28)	272(79.53)		
妊娠期高血压 [例 (%)]			43.357	<0.05
有	40(68.97)	87(25.44)		
无	18(31.03)	255(74.56)		

注: ROP: 早产儿视网膜病变。

及伴视网膜血管增生,若是活动期无法自行消退可进展为瘢痕化,形成纤维机化膜,纤维机化膜牵拉视网膜形成褶皱,持续覆盖整个晶体而致盲。由于 ROP 是可以防治的疾病,因此早期筛查和治疗 ROP,对降低新生儿致盲率有重要意义。

本研究中,早产儿发生 ROP 的发生率为 14.50%,表明淡澳大亚湾区早产儿 ROP 的发病率较高。多因素 Logistic

回归分析结果显示,胎龄<32 周、出生体质量<2 000 g、重度窒息、氧疗时间长、极重度贫血、产妇有妊娠期糖尿病、有妊娠期高血压均为早产儿发生 ROP 的独立危险因素。分析原因主要为,出生胎龄及出生体质量越低,表明自身发育越不足,早产儿出生时视网膜神经和血管发育越不成熟,越易受到外界各种有害物质的侵害,导致视网膜神经受损,继而容易发生 ROP^[7]。新生儿窒息会影响脑部正常的供血和供氧,脑部血液瘀滞,使得视网膜血管出现阻塞,引起视网膜出血,使得 ROP 的发生率增加^[8]。在早产儿出生后持续吸氧可抑制 VEGF 的生成,导致视网膜血管无法正常发育,现有血管退化,而在矫正胎龄 32~34 周时,由于相对缺氧,激活 VEGF 和 IGF-1 的生成,导致病理性视网膜血管异常增殖,从而发生 ROP^[9]。贫血导致的缺血、缺氧可通过激活缺氧诱导因子-1 转录来诱导 VEGF 的分泌,促进形成发育异常的视网膜血管,导致 ROP 的发生^[10]。此外,孕妇持续高血糖与高血压状态可对新生儿脑神经血管造成压迫,阻滞血液流动,造成器质性损伤,引起 ROP 发生^[11-12]。因此,应持续监测胎龄较小和低体质量早产儿的生命体征,加强对其营养的补充,促进器官功能的早期发育,预防 ROP 发生;若新生儿窒息应及时纠正缺氧情况,具体是可清理新生儿呼吸道,借助挤压法清除口鼻咽喉黏液以及羊水,维持呼吸通畅,提高通气质量,并严格把控用氧指征,尽量缩短氧疗时间;对贫血的患儿可以给予营养素补充,缺铁性贫血患儿可及时补充铁剂,对溶血性贫血患儿给予激素或者大剂量丙种球蛋白治疗;而针对妊娠合并症的孕妇应用降压药物与胰岛素药物控制血压及血糖,改善妊娠结局情况。

IGF-1 是神经细胞、肝细胞等多种细胞分泌的一种胰岛素分子,新生血管的形成需要大量因子的参与,而 IGF-1 就是其中重要的因子,IGF-1 是 VEGF 的正向调节因子,能激活 VEGF 诱导新生血管的形成,参与视网膜血管的发育和增生。IGF-1 的减少可使视网膜血管生成减慢,影响视网膜正常发育,使得无血管区增大,引起视网膜缺氧,随着持续低 IGF-1,血管生长越少,视网膜缺氧也越严重,新生儿出现 ROP 的概率也明显升高^[13-14]。本研究中,与出生后第 1 周比,出生后第 2~5 周两组新生儿血清 IGF-1 水平平均升高,且出生后第 1~5 周阴性对照组均显著高于 ROP 组,表明未合并 ROP 的早产儿 IGF-1 水平高于 ROP 患儿。IGF-1 在胎儿期是宫内发育的主要调控因子,出生后亦发挥着介导生长发育的主要作用,因早产儿组织器官发育尚不成熟,出生后随着组织器官发育的成熟,其分泌 IGF-1 水平也升高,但是 ROP 患儿相较于早产儿器官组织处于严重抑制状态,所以 IGF-1 分泌相对非 ROP 新生儿较为缓慢^[15-16]。

表 2 影响早产儿发生 ROP 的多因素 Logistic 回归分析

变量	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI 值
胎龄<32 周	1.524	0.254	8.264	<0.05	2.214	1.725~2.562
出生体质量<2 000 g	1.254	0.665	7.456	<0.05	2.032	1.564~2.514
重度窒息	1.223	0.784	12.254	<0.05	1.956	1.485~2.514
氧疗时间长	1.384	0.865	10.154	<0.05	2.114	1.712~2.662
极重度贫血	1.154	0.512	7.512	<0.05	2.096	1.703~2.541
有妊娠期糖尿病	1.448	0.625	8.815	<0.05	3.125	2.415~3.625
有妊娠期高血压	1.895	0.558	9.145	<0.05	2.514	1.952~3.115

表 3 两组早产儿各时期血清 IGF-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	例数	出生后第 1 周	出生后第 2 周	出生后第 3 周	出生后第 4 周	出生后第 5 周
ROP 组	58	24.41±4.45	25.42±4.86	27.04±5.03*	29.78±5.24*#△	33.41±5.62*#△▲
阴性对照组	342	33.02±5.03	35.42±4.28*	38.14±4.48*#	40.26±5.35*#△	43.41±5.71*#△▲
t 值		12.246	16.123	17.131	13.835	12.360
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注：与出生后第 1 周比，* $P<0.05$ ；与出生后第 2 周比，# $P<0.05$ ；与出生后第 3 周比，△ $P<0.05$ ；与出生后第 4 周比，▲ $P<0.05$ 。IGF-1：胰岛素样生长因子-1。

综上，胎龄 <32 周、出生体质量 <2 000 g、重度窒息、氧疗时间长、极重度贫血、产妇产有妊娠期糖尿病、有妊娠期高血压均为早产儿发生 ROP 的独立危险因素，临床应针对上述危险因素积极采取针对性防治措施，此外，IGF-1 与早产儿 ROP 的发生有关，临床可对此进行进一步的探讨，以预防 ROP 的发生。

参考文献

- [1] 麦伟虎, 向伟, 郭梦颖, 等. 海南地区早产儿视网膜病变筛查及相关因素分析 [J]. 精准医学杂志, 2018, 33(4): 328-332.
- [2] 时少丹, 杨卫国, 王莹, 等. 早产儿视网膜病变与胰岛素样生长因子-1 的相关性研究进展 [J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(5): 782-785.
- [3] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学 [M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 887-891.
- [4] 刘斌, 曹文文. 脐动脉血气分析及 Apgar 评分在新生儿窒息评估中的临床应用价值 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14(13): 1964-1965.
- [5] 苏成杰, 潘春燕, 李洁琼. 新生儿贫血危险因素的单一因素与多元 Logistic 回归模型分析 [J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(9): 218-219.
- [6] 中国医师协会新生儿科医师分会. 早产儿治疗用氧和视网膜病变防治指南 (修订版) [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(23): 1835-1836.
- [7] 刘莉, 赵德胜, 苏晓锋, 等. 重庆大足区早产儿视网膜病变致病

- 因素分析及筛查策略研究 [J]. 实用医院临床杂志, 2021, 18(6): 136-139.
- [8] 廖达思, 罗丽勇, 方慕. 揭阳市早产儿视网膜病变筛查情况及相关因素分析 [J]. 牡丹江医学院学报, 2018, 39(6): 84-85.
- [9] 侯林静, 黄帅, 王双连. 早产儿贫血与早产儿视网膜病变的相关分析 [J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2018, 18(6): 392-395.
- [10] 余瑜, 马晓利, 钟桂朝, 等. 不同呼吸支持模式对早产儿视网膜病发生及血清 IGF-1 与 VEGF 水平的影响观察 [J]. 吉林医学, 2020, 41(7): 1577-1579.
- [11] 成洋阳, 胡婕, 曾亚薇, 等. 早产儿视网膜病变的危险因素分析 [J]. 中国儿童保健杂志, 2019, 27(10): 1120-1123.
- [12] 张乐, 张坚, 刘晓娟, 等. 妊娠期并发高血压及高血糖疾病与早产儿视网膜病变的相关性研究 [J]. 眼科新进展, 2016, 36(8): 741-744.
- [13] 郑靖阳, 肖秀漫, 陈清, 等. 血清 IGF-1、bFGF 及 VEGF 浓度与早产儿视网膜病的关系 [J]. 医学研究杂志, 2015, 44(11): 153-156.
- [14] 徐文芹, 王雨生. IGF-1/IGFBP-3 在早产儿视网膜病变中的作用及其应用 [J]. 眼科新进展, 2014, 34(9): 889-892.
- [15] 王梦娇, 刘高勤, 徐静, 等. 胰岛素样生长因子 1 对视网膜血管内皮细胞生物学行为的促进作用及其机制 [J]. 中华实验眼科杂志, 2017, 35(5): 417-422.
- [16] 王改琴, 高雪辉. 早产儿视网膜病变玻璃腔内注射雷珠单抗对患儿 VEGF、IGF-1、GLU 的影响 [J]. 西北国防医学杂志, 2017, 38(6): 356-360.