

doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2022.05.07

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1000-4432.2022.05.07>

## 早产儿视网膜病变患儿治疗后屈光状态的改变

尹雪, 杨晖, 傅征, 魏熙翔, 熊薇薇, 李秀婷

(厦门市儿童医院眼科, 福建 厦门 361000)

**[摘要]** 目的: 研究早产儿视网膜病变患儿经不同治疗措施后屈光状态的改变。方法: 将72例(127眼)早产儿视网膜病变患儿按治疗方式分为3组: 激光光凝组、注药(抗血管内皮生长因子药物)组和自然消退组。并于治疗前, 治疗后1、4、7、12个月对其进行睫状肌麻痹检影验光, 对比分析3组的球镜和等效球镜的差异。结果: 在治疗后1、4、7及12个月, 三组患儿的球镜度和等效球镜度的差异有统计学意义( $P < 0.05$ ): 注药组的球镜和等效球镜小于自然退化组及激光组(均 $P < 0.05$ ), 而自然退化组与激光组的球镜和等效球镜差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。治疗后12个月时激光光凝组、注药组和自然消退组近视发生率分别是2.4%、7.8%和2.0%, 差异无统计学意义( $P = 0.356$ )。结论: 经不同治疗措施的ROP患儿近视发生率无明显差异, 但经玻璃体腔注射抗VEGF药物的ROP患儿正视化进程更快。

**[关键词]** 早产儿视网膜病变; 激光光凝; 球内注药; 自然消退; 屈光状态

## Changes of refractive statuses in infants with retinopathy of prematurity after different treatments

YIN Xue, YANG Hui, FU Zheng, WEI Xixiang, XIONG Weiwei, LI Xiuting

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

**Abstract** **Objective:** To observe the changes of refractive statuses in infants with retinopathy of prematurity (ROP) after different treatments. **Methods:** According to different treatment methods, 72 cases (127 eyes) of infants with ROP were divided into 3 groups: laser photocoagulation group, intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs group and natural regression group. Their sphere and spherical equivalent were measured by retinoscopy optometrist after the ciliary muscles paralyzed. The data before treatments and 1, 4, 7 and 12 months after treatments were recorded and analyzed. **Results:** The differences of sphere and spherical equivalent among three groups were statistically significant: intravitreal injection of VEGF

收稿日期 (Date of reception): 2022-01-06

通信作者 (Corresponding author): 杨晖, Email: andini2017@163.com

基金项目 (Foundation item): 福建省卫生健康科技计划项目 (2021QNB024); 厦门市医疗卫生指导项目 (3502Z202009224; 3502Z20214ZD1240)。This work was supported by the Fujian Province Health Science and Technology Project (2021QNB024) and Xiamen Medical and Health Guidance Project (3502Z20209224; 3502Z20214ZD1240), China.

drugs group was lower than natural regression group and the laser photocoagulation group, but there was no significant difference between natural regression group and laser photocoagulation group. Incidence of myopia of laser photocoagulation, intravitreal injection of VEGF drugs, natural regression group were 2.4%, 7.8%, 2.0%, which was not statistically significant. **Conclusion:** There was no significant difference about the incidence rate of myopia among the three groups, but the emmetropization in infants with ROP after intravitreal injection of anti-VEGF drugs might be faster in the future.

**Keywords** retinopathy of prematurity; retinal laser photocoagulation; Intraocular injection; spontaneous regression; refractive state

早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)是一种主要发生于未成熟儿和低出生体重儿, 进行性视网膜血管异常生长、病理性新生血管生成的致盲性眼病。大部分ROP可在母体外继续发育到自然退化, 但对高危阈值前期及阈值期 ROP需进行治疗<sup>[1]</sup>, 目前常见的治疗方式包括视网膜光凝术及抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物玻璃体内注射术<sup>[2]</sup>。然而这两种治疗方法对于患儿屈光度的影响说法不一<sup>[3-6]</sup>。有研究<sup>[3-4]</sup>发现经光凝术治疗后的ROP患儿发生近视及高度近视的概率增高, 也有研究<sup>[5-6]</sup>发现玻璃体腔注射抗VEGF药物治疗与视网膜激光光凝治疗均可引起屈光不正, 且两者发生率没有显著差异。本研究旨在探讨不同治疗措施对ROP患儿屈光发育的影响。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

采用回顾性分析。纳入2019年1月至2020年12月厦门市儿童医院住院治疗并成功的ROP患儿72例(127只眼)。所有患儿于检查前双眼用0.5%托吡卡胺(美多丽, 日本参天)充分散瞳, 0.4%盐酸丙卡因表面麻醉后置开睑器, 使用三代广角数码视网膜成像系统(RetCam III, 美国)和间接检眼镜进行眼底筛查。根据《中国早产儿视网膜病变筛查指南(2014年)》<sup>[7]</sup>进行分区分型。本研究符合《赫尔辛基宣言》的要求, 经过厦门市儿童医院临床研究伦理委员会批准, 取得对象监护人的知情同意并签署知情同意书。

按治疗方式分为三组。纳入标准: 以纤维增殖为主的II区3期ROP, 经单次激光光凝治疗后视网膜血管的发育趋于正常, 临床症状消失的患儿为激光组(25例41眼); AP-ROP、I区病变、伴plus

的II区或III区病变, 经单次玻璃体腔注射抗VEGF药物后视网膜血管的发育趋于正常, 临床症状消失的患儿为注药组(23例38眼); 不伴plus的II区或III区2期病变, 经随访观察病变逐渐消退, 血管发育到周边的患儿为自然消退组(24例48只眼)。

排除标准: 1)单次治疗后病变未能控制, 再次补充治疗者; 2)病变进展为4期或以上者; 3)屈光间质不清无法行视网膜检影验光者; 4)同一患儿, 一只眼睛行激光光凝, 另一只眼睛行玻璃体腔注药者; 5)有其他器质性眼病, 接受其他眼部治疗者。

### 1.2 方法

激光组: 患儿行全身麻醉, 光凝手术在暗室下进行。采用光太SUPRA810半导体激光光凝机, 在+28D透镜辅助的双目间接检眼镜直视下进行光凝术。激光能量为80~120 mV, 曝光持续时间0.2 s, 在瞄准光指引下行视网膜无血管区激光光凝, 对于周边网膜无血管区, 采用巩膜压迫器压迫眼球巩膜辅助操作。激光光凝的范围: 嵴上到锯齿缘之间视网膜无血管区。术后卡波姆用凝胶包眼。

注药组: 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, 由其自行选择药物种类, 并签署知情同意书。治疗前妥布霉素滴眼液(托百士, 美国爱尔康)滴眼3 d, 患儿行全身麻醉, 常规消毒铺巾, 聚维酮碘局部消毒, 用30G针头1 mL注射器抽取10 mg/mL药物0.025 mL于角膜缘后1.5 mm平行于眼轴方向穿刺注射, 并妥布霉素地塞米松眼膏(典必殊, 美国爱尔康)包眼并使用妥布霉素滴眼液7 d。

所有患儿分别于治疗前(因C组无需治疗, 故C组未采集此期数据)、治疗后1个月(C组为矫正胎

龄40~44周)、4个月、7个月和1年开始进行睫状肌麻痹后检影验光。检查前双眼用0.5%复方托吡卡胺滴眼液点眼4次, 共计40 min后进行验光, 0.4%盐酸丙美卡因表面麻醉后置开睑器, 护士固定患儿头部保证眼球正位, 由同一验光师在暗室中进行带状光检影并记录屈光状态。

### 1.3 统计学处理

用等量有效球镜(SE)作为评价指标, SE=球镜度数+1/2散光度数。SE $\geq$ -0.50D认为近视。采用SPSS 24.0统计软件行统计学分析, 正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, 计量资料采用个数( $n$ )表示, 组间比较采用独立样本 $t$ 检验, 三组屈光状态采用LSD多重分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组患儿一般情况比较

与自然消退组比较, 光凝组、注射组出生胎龄和出生体重差异均无统计学意义( $P>0.05$ , 表1)。

### 2.2 各组患儿屈光状态比较

治疗前, 激光组和注药组球镜度和等效球镜度差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 治疗后1、4、7、12个月, 三组患儿的球镜度和等效球镜度的差异有统计学意义( $P<0.05$ ; 表2, 3)。

治疗后不同时期三组球镜和等效球镜行LSD检验, 结果显示: B注药组的球镜和等效球镜小于自然退化组及激光组, 而自然退化与激光组的球镜和等效球镜差异无统计学意义( $P>0.05$ , 表4)。

表1 三组患儿一般情况比较

Table 1 General situation of infants in three groups

组别	例数(眼数)	孕周	出生体重/g
激光组	25 (41)	28.57 $\pm$ 2.20	1 265.71 $\pm$ 404.51
注药组	23 (38)	28.53 $\pm$ 2.82	1 195.79 $\pm$ 505.39
自然消退组	24 (48)	29.92 $\pm$ 2.66	1 417.08 $\pm$ 458.46
$t$		2.118	1.344
$P$		0.129	0.268

表2 三组患儿球镜度比较

Table 2 The sphere of infants in three groups

组别	球镜度/D				
	治疗前	1个月	4个月	7个月	12个月
激光组(41眼)	3.23 $\pm$ 1.28	3.21 $\pm$ 1.51	3.17 $\pm$ 1.29	2.59 $\pm$ 0.93	2.15 $\pm$ 0.93
注药组(38眼)	3.02 $\pm$ 1.33	2.23 $\pm$ 1.50	1.96 $\pm$ 1.22	1.68 $\pm$ 1.27	0.99 $\pm$ 1.52
自然消退组(48眼)	—	3.15 $\pm$ 1.55	2.70 $\pm$ 1.56	2.40 $\pm$ 1.45	1.75 $\pm$ 1.10
$t$	0.717	5.357	7.743	5.775	9.364
$P$	0.476	0.006	0.001	0.004	0.0001

表3 三组患儿等效球镜度比较

Table 3 Spherical equivalent of infants in three groups

组别	等效球镜度/D				
	治疗前	1个月	4个月	7个月	12个月
激光组(41眼)	2.69 ± 1.33	2.72 ± 1.44	2.47 ± 1.36	2.02 ± 0.91	1.46 ± 0.81
注药组(38眼)	2.780 ± 1.27	1.86 ± 1.61	1.50 ± 1.14	1.10 ± 1.19	0.45 ± 1.48
自然消退组(48眼)	—	2.80 ± 1.54	2.37 ± 1.49	2.04 ± 1.43	1.38 ± 1.17
<i>t</i>	-0.307	4.825	6.242	7.795	8.877
<i>P</i>	0.76	0.010	0.003	0.001	0.0001

表4 三组患儿球镜和等效球镜LSD多重分析

Table 4 LSD multiple analysis of sphere and spherical equivalent in three groups

时间	球镜	等效球镜
治疗后1个月	C组>B组; A组>B组	C组>B组; A组>B组
治疗后4个月	C组>B组; A组>B组	C组>B组; A组>B组
治疗后7个月	C组>B组; A组>B组	C组>B组; A组>B组
治疗后12个月	C组>B组; A组>B组	C组>B组; A组>B组

治疗后12个月时各组近视发生率分别是2.4%(1/41)、7.8%(3/38)和2.0%(1/48), 差异无统计学意义( $P=0.356$ )。各组患者随访中未发现高度近视及高度散光。

### 3 讨论

ROP患儿过早脱离母体子宫环境, 其眼球发育及正视化过程受外界影响较大, 导致屈光不正发生风险高<sup>[8]</sup>。ROP即使经过自然消退或经过临床干预后视网膜血管发育恢复正常, 其视网膜功能障碍仍持续存在, 也会导致屈光不正, 以近视更为突出<sup>[9-10]</sup>。

有研究<sup>[11-12]</sup>表明: 视网膜激光光凝较玻璃体腔注药更易导致ROP患儿术后出现近视和高度近视, 考虑可能和激光损伤周边视网膜, 造成周边视野形觉剥夺有关。但也有学者<sup>[13-14]</sup>对比视网膜激光凝术后与玻璃体腔注射抗VEGF药物术后屈光发育的结果发现: 两组患儿近视发生率无显著差

异。而本研究中激光组与注药组、自然消退组近视发生率无明显差别, 考虑可能是因为激光组病例纳入标准为: 单次激光光凝治疗的以纤维增殖为主的II区3期ROP, 无ROP I区病例, 且激光范围小以减少破坏周边视野; 激光治疗组使用的是180 nm的红外光。有研究<sup>[15]</sup>表明激光治疗的ROP患儿的近视化进程与使用的激光类型和受累区有关, 红色激光比二极管激光会引起较少的近视化<sup>[16]</sup>, 而发病在I区的患儿比在II区的患儿有更大的近视化概率<sup>[17]</sup>。

本研究发现玻璃体腔内注药后ROP患儿的球镜和等效球镜小于自然退化及激光术后的患儿。按照眼球正视化规律来预测, 经玻璃体腔注射抗VEGF药物的ROP患儿将来在学龄期更易发生近视。这一现象的机制目前尚不明确, 可能和眼球发育相关。新生儿眼球的生物学发育指标正常依赖于玻璃体腔一定浓度的VEGF以及VEGF诱导的某些信号通路表达<sup>[18-19]</sup>, 但是玻璃体腔注射抗VEGF药物治疗可能一定程度抑制了ROP患儿玻璃

体腔VEGF的浓度,从而产生了对眼球生物学发育指标相关生长因子、眼球生长发育相关信号通路的影响,导致玻璃体腔注射抗VEGF药物治疗后ROP患儿正视化加快,屈光度减少<sup>[20-21]</sup>。

本研究结果显示经不同治疗措施的ROP患儿近视发生率无明显差异,但是经玻璃体腔注射抗VEGF药物的ROP患儿正视化进程更快。本研究的局限在于单中心研究,样本量较少,容易出现偏差,注药组没有将注射雷珠单抗和注射康柏西普患儿进一步分组,无法判断不同抗VEGF类药物对于患儿屈光度的影响。且随访时间较短,缺乏幼儿期及青春期的屈光状态,无法比较远期的屈光状态。

## 开放获取声明

本文适用于知识共享许可协议(Creative Commons),允许第三方用户按照署名(BY)-非商业性使用(NC)-禁止演绎(ND)(CC BY-NC-ND)的方式共享,即允许第三方对本刊发表的文章进行复制、发行、展览、表演、放映、广播或通过信息网络向公众传播,但在这些过程中必须保留作者署名、仅限于非商业性目的、不得进行演绎创作。详情请访问:<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>。

## 参考文献

1. 申战省,陈梦平,李娴.玻璃体腔注射康柏西普治疗早产儿视网膜病变的临床疗效[J].中华眼视光学与视觉科学杂志,2020,22(2):143-147.  
SHEN Zhansheng, CHEN Mengping, LI Xian. Effects of intravitreal injection of compaq spray for the treatment of retinopathy of prematurity[J]. Chinese Journal of Optometry Ophthalmology and Visual Science, 2020, 22(2): 143-147.
2. Kang HG, Choi EY, Byeon SH, et al. Anti-vascular endothelial growth factor treatment of retinopathy of prematurity: efficacy, safety, and anatomical outcomes[J]. Korean J Ophthalmol, 2018, 32(6): 451-458.
3. 胡兰香,项道满,宋生芳.早产儿视网膜病变激光光凝与玻璃体腔注射Bevacizumab治疗后屈光状态的对比观察[J].中国实用眼科杂志,2015,33(7):731-734.  
HU Lanxiang, XIANG Daoman, SONG Shengfang. Refractive status in retinopathy of prematurity treated with laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab injection[J]. Chinese Journal of Practical Ophthalmology, 2015, 33(7): 731-734.
4. Harder BC, Schlichtenbrede FC, von Baltz S, et al. Intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity: refractive error results[J]. Am J Ophthalmol, 2013, 155(6): 1119-1124.
5. Kuo HK, Sun IT, Chung MY, et al. Refractive error in patients with retinopathy of prematurity after laser photocoagulation or bevacizumab monotherapy[J]. Ophthalmologica, 2015, 234(4): 211-217.
6. 阮露,黄欣.早产儿视网膜病变的屈光状态[J].中华眼底病杂志,2012,28(1):93-95.  
RUAN Lu, HUANG Xin. Refractive statues in infants with retinopathy of prematurity[J]. Chinese Journal of Ocular Fundus Diseases, 2012, 28(1): 93-95.
7. 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.  
Ophthalmic Fundus Division of Chinese Ophthalmological Society. Screening guidelines for retinopathy of prematurity in China (2014)[J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 2014, 50(12): 933-935.
8. 傅征,杨晖,尹雪,等.早产儿早期屈光参数特点及相关因素研究[J].中华眼科杂志,2021,57(5):353-357.  
FU Zheng, YANG Hui, YIN Xue, et al. Characteristics and associated factors of early refractive parameters in premature infants[J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 2021, 57(5): 353-357.
9. 谢黎,王平,罗毅,等.早产儿视网膜病变近视患儿的屈光参数分析[J].中华眼视光学与视觉科学杂志,2017,19(3):163-167.  
XIE Li, WANG Ping, LUO Yi, et al. Optical components of myopic children with a history of retinopathy of prematurity[J]. Chinese Journal of Optometry Ophthalmology and Visual Science, 2017, 19(3): 163-167.
10. 陈爽爽,张琦,任佳宁.早产儿视网膜病变治疗后黄斑发育研究现状及进展[J].中华眼底病杂志,2021,37(5):394-398.  
CHEN Shuangshuang, ZHANG Qi, REN Jianing. Recent advances in foveal development after treatment for retinopathy of prematurity[J]. Chinese Journal of Ocular Fundus Diseases, 2021, 37(5): 394-398.
11. 姚昱欧,尹虹,黎晓新,等.激光光凝治疗对早产儿视网膜病变视野及屈光状态的影响[J].中华眼底病杂志,2017,33(2):148-152.  
YAO Yu'ou, YIN Hong, LI Xiaoxin, et al. Visual field outcomes and refractive status of retinopathy of prematurity after laser treatment[J]. Chinese Journal of Ocular Fundus Diseases, 2017, 33(2): 148-152.
12. Acar DE, Acar U, Tunay ZO, et al. Effects of diode laser photocoagulation treatment on ocular biometric parameters in premature infants with retinopathy of prematurity[J]. Int J Ophthalmol, 2021, 14(2): 277-282.
13. 刘敏,皮练鸿,欧阳丽娟,等.早产儿及早产儿视网膜病变患儿的屈光状态及视神经纤维层厚度分析[J].中华眼视光学与视觉

- 科学杂志, 2020, 22(10): 775-780.
- LIU Min, PI Lianhong, OUYANG Lijuan, et al. Analysis of refractive status and thickness of retinal nerve fiber layer in children with or without retinopathy of prematurity[J]. Chinese Journal of Optometry Ophthalmology and Visual Science, 2020, 22(10): 775-780.
14. Mintz-Hittner HA, Geloneck MM. Review of effects of anti-VEGF treatment on refractive error[J]. Eye Brain, 2016, 8: 135-140.
15. 曾宪露, 赵金凤, 王施丹, 等. 早产儿视网膜病变激光光凝术后角膜地形图状况[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2021, 23(7): 522-527.
- ZENG Xianlu, ZHAO Jinfeng, WANG Shidan, et al. Corneal topography of children after laser photocoagulation for retinopathy of prematurity[J]. Chinese Journal of Optometry Ophthalmology and Visual Science, 2021, 23(7): 522-527.
16. Roohipour R, Karkhaneh R, Riazi Esfahani M, et al. Comparison of refractive error changes in retinopathy of prematurity patients treated with diode and red lasers[J]. Ophthalmologica, 2016, 235(3): 173-178.
17. 陈宜, 李方焱, 邓洵, 等. 早产儿视网膜病变阈值前1型激光光凝的疗效观察[J]. 中华眼科杂志, 2015, 51(11): 814-817.
- CHEN Yi, LI Fangting, DENG Xun, et al. The efficiency of 810 nm diode laser photocoagulation for type1 retinopathy of prematurity[J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 2015, 51(11): 814-817.
18. Kimyon S, Mete A. Comparison of bevacizumab and ranibizumab in the treatment of type 1 retinopathy of prematurity affecting zone 1[J]. Ophthalmologica, 2018, 240(2): 99-105.
19. 田娅, 张福燕, 张国明. 抗VEGF药物玻璃体内注射治疗对早产儿视网膜病变神经系统发育的影响[J]. 中华实验眼科杂志, 2022, 40(3): 271-275.
- TIAN Ya, ZHANG Fuyan, ZHANG Guoming. Effect of anti-VEGF intravitreal injections on the development of nervous system in retinopathy of prematurity[J]. Chinese Journal of Experimental Ophthalmology, 2022, 40(3): 271-275.
20. 梁建宏, 程湧. 谨慎开展抗血管内皮生长因子药物治疗早产儿视网膜病变[J]. 中华眼科杂志, 2019, 55(4): 246-249.
- LIANG Jianhong, CHENG Yong. Be cautious to treat retinopathy of prematurity with anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy[J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 2019, 55(4): 246-249.
21. 杨小元, 蔡瑜婷, 李芸. 日本眼科学会《早产儿视网膜病变的抗vegf疗法临床指南》解读[J]. 中华实验眼科杂志, 2021, 39(11): 1003-1009.
- YANG Xiaoyuan, CAI Yuting, LI Yun. Interpretation of clinical guideline for anti-vascular endothelial growth factor therapy of retinopathy of prematurity by Japanese Ophthalmological Society[J]. Chinese Journal of Experimental Ophthalmology, 2021, 39(11): 1003-1009.

(责任编辑: 陈凌燕; 责任编辑: 李扬桦)

本文引用: 尹雪, 杨晖, 傅征, 魏熙翔, 熊薇薇, 李秀婷. 早产儿视网膜病变患儿治疗后屈光状态的改变[J]. 眼科学报, 2022, 37(10): 774-779. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2022.05.07

**Cite this article as:** YIN Xue, YANG Hui, FU Zheng, WEI Xixiang, XIONG Weiwei, LI Xiuting. Changes of refractive statuses in infants with retinopathy of prematurity after different treatments[J]. Yan Ke Xue Bao, 2022, 37(10): 774-779. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2022.05.07