

· 临床研究 ·

激光视网膜光凝与抗 VEGF 疗法治疗 I 型 ROP 后远期黄斑区形态比较及其对视力的影响

郭丽莉 程湧 邓洵 令狐丹丹 朱雪梅 石璇 黎晓新 梁建宏

北京大学人民医院眼科、眼视光中心 眼病与视光医学研究所 视网膜脉络膜疾病诊治研究

北京市重点实验室 北京大学医学部眼视光学院 100044

通信作者:梁建宏,Email:yding333@163.com

【摘要】 目的 评估和比较激光视网膜光凝与抗血管内皮生长因子(VEGF)玻璃体腔注射治疗早产儿视网膜病变(ROP)后患眼远期黄斑中心凹微血管形态特征、中心凹视网膜厚度(CFT)变化,探讨影响视力预后的因素。**方法** 采用队列研究方法,于2019年1月至2020年12月收集出生后因1型ROP曾在北京大学人民医院接受治疗的4~6岁ROP患儿40例40眼并行光相干断层扫描血管成像(OCTA)、最佳矫正视力(BCVA)和屈光状态检查。按照患儿曾接受的治疗方法不同分为激光视网膜光凝组和抗VEGF组,前者曾于出生后接受单次激光视网膜光凝疗法,后者曾接受单次抗VEGF药物(康柏西普或雷珠单抗0.25 mg/0.025 ml)玻璃体腔注射,并纳入年龄匹配的足月健康儿童20例20眼作为健康对照组。采用OCTA测定治疗后4~6年患眼黄斑中心凹无血管区(FAZ)面积、表层及深层视网膜血管密度(VD)和CFT变化,探讨出生孕周、出生体重、黄斑中心凹微血管形态特征、CFT对BCVA预后有无影响。**结果** 激光视网膜光凝组、抗VEGF组和健康对照组间FAZ面积、表层视网膜VD和深层视网膜VD总体比较差异有统计学意义($F=12.321, 8.436, 5.497$, 均 $P<0.05$),激光视网膜光凝组和抗VEGF组FAZ面积小于健康对照组,表层视网膜VD值和深层视网膜VD均大于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。激光视网膜光凝组CFT值为(267.6 ± 11.8) μm ,大于抗VEGF组的(259.5 ± 12.9) μm 和健康对照组的(242.4 ± 12.3) μm ,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),抗VEGF组CFT值大于健康对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。黄斑中心凹表层视网膜VD值与FAZ面积间呈强负相关($r=-0.713, P<0.05$),黄斑中心凹深层视网膜VD与FAZ面积间呈中等强度负相关($r=-0.565, P<0.05$);出生孕周与FAZ面积间呈中等强度正相关($r=0.485, P<0.05$)。出生孕周、FAZ、黄斑中心凹表层视网膜VD、黄斑中心凹深层视网膜VD、CFT与BCVA之间存在相关性(均 $P<0.05$),出生孕周和FAZ对BCVA的影响具有统计学意义($R^2=0.615$, 均 $P<0.05$)。**结论** 激光视网膜光凝和抗VEGF药物玻璃体腔注射治疗1型ROP后4~6年黄斑中心凹微血管形态表现相近,患眼BCVA预后接近,抗VEGF药物治疗后患眼CFT优于激光视网膜光凝。出生孕周和FAZ是1型ROP患儿治疗后视力的影响因素。

【关键词】 早产儿视网膜病变; 激光; 血管内皮生长因子; 光相干断层扫描血管成像; 黄斑中心凹; 微血管; 视力

基金项目:北京白求恩公益基金(2018-Z-08)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20210913-00508

Comparison of long-term macular morphology after laser retinal photocoagulation and anti-VEGF therapy and their effects on vision prognosis for type 1 ROP

Guo Lili, Cheng Yong, Deng Xun, Linghu Dandan, Zhu Xuemei, Shi Xuan, Li Xiaoxin, Liang Jianhong

Department of Ophthalmology, Peking University People's Hospital, Eye Disease and Optometry Institute, Beijing Key Laboratory of Diagnosis and Therapy of Retinal and Choroid Diseases, College of Optometry, Peking University Health Science Center, Beijing 100044, China

Correspondence author: Liang Jianhong, Email: yding333@163.com

[Abstract] Objective To evaluate and compare the foveal microvascular morphology and central foveal thickness (CFT) after laser retinal photocoagulation and intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with retinopathy of prematurity (ROP), and to explore the factors affecting the prognosis of vision. **Methods** A cohort study was conducted. Forty children (40 eyes) aged 4-6 years, who had been treated in

Peking University People's Hospital for type 1 ROP from January 2019 to December 2020, were enrolled. Optical coherence tomography angiography (OCTA), best corrected visual acuity (BCVA) and refractive status of the patients were examined. The patients were divided into laser retinal photocoagulation group and anti-VEGF group according to they received a single laser retinal photocoagulation therapy or a single intravitreal injection of anti-VEGF drugs (conbercept or ranibizumab 0.25 mg/0.025 mL) after birth. Twenty age-matched full-term healthy children (20 eyes) were enrolled as the normal control group. The FAZ area, superficial and deep foveal vessel density (VD) and CFT of the affected eyes were measured by OCTA at 4–6 years after treatment to investigate the influence of gestational age, birth weight, morphological characteristics of foveal microvessels and CFT on the prognosis of BCVA. This study protocol adhered to the Declaration of Helsinki and was approved by an Ethics Committee of Peking University People's Hospital (No. 2017PHB179-01). Written informed consent was obtained from the guardians prior to any medical examination. **Results** There were statistically significant differences in FAZ area, superficial foveal VD and deep foveal VD among the three groups ($F = 12.321, 8.436, 5.497$; all at $P < 0.05$). The FAZ area was smaller, and the superficial and deep foveal VD of the laser photocoagulation group and the anti-VEGF group were greater than those in the normal control group, and the difference was statistically significant (all at $P < 0.05$). The CFT of the laser photocoagulation group was $(267.6 \pm 11.8) \mu\text{m}$, greater than $(259.5 \pm 12.9) \mu\text{m}$ of the anti-VEGF group and $(242.4 \pm 12.3) \mu\text{m}$ of normal control group, and the CFT value of the anti-VEGF group was greater than that of the normal control group, and the differences were statistically significant (all at $P < 0.05$). There was a strong negative correlation between the superficial foveal VD and FAZ area ($r = -0.713, P < 0.05$), a moderate negative correlation between the deep foveal VD and FAZ area ($r = -0.565, P < 0.05$), and a moderate positive correlation between gestational age and FAZ area ($r = 0.485, P < 0.05$). Pearson correlation analysis results showed that gestational age, FAZ, superficial foveal VD, deep foveal VD, CFT were all correlated with BCVA (all at $P < 0.05$). The effects of gestational age and FAZ on BCVA were both statistically significant ($R^2 = 0.615$, both at $P < 0.05$).

Conclusions The morphology of microvessels in macular fovea and the prognosis of BCVA in the affected eye is similar at 4–6 years after laser retinal photocoagulation and intravitreal injection of anti-VEGF drugs for type 1 ROP. The CFT of the affected eye after anti-VEGF drug therapy is better than those after laser retinal photocoagulation. Gestational age and FAZ are the influencing factors of visual acuity after treatment in children with type 1 ROP.

[Key words] Retinopathy of prematurity; Laser coagulation; Vascular endothelial growth factor; Coherence tomography angiography, optical; Macular fovea; Microvessels; Visual acuity

Fund program: Beijing Bethune Charitable Foundation (2018-Z-08)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210913-00508

早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP) 是由于早产儿或低体重儿血管发育不成熟导致的视网膜血管异常增生性疾病^[1], 主要表现为视网膜血管纤维化增生、扩张、迂曲及收缩, 进而视网膜出现新生血管、出血、渗出甚至视网膜脱离等。随着我国医疗技术的快速进步, 早产儿成活率明显升高, ROP 的发生率也明显增加, 是新生儿及儿童的主要致盲眼病之一。据报道, 在中国有 26%~29.2% 的极低出生体重儿发生 ROP^[2-3], 因此 ROP 的早期预防、监测、治疗及严密的术后随访是提高患儿视觉质量及改善患儿视功能预后的关键。虽然近年来 ROP 治疗方法和策略不断发展, 但激光视网膜光凝疗法仍被认为是 ROP 治疗的金标准^[4]。近年来抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物广泛用于眼内新生血管性疾病的治疗并取得良好效果, 抗 VEGF 药物玻璃体腔注射治疗 ROP 已经被越来越多的眼科医生所采用和推荐^[5-8], 但是该疗法对术眼结构和功能的

长期影响及不同治疗方式的疗效差别尚未得到充分研究。光相干断层扫描血管成像 (optical coherence tomography angiography, OCTA) 通过测量连续横断面扫描光相干断层信号幅度改变以探测血管腔中运动的血细胞, 能够更准确地提供视网膜脉络膜的血流信息, 是监测黄斑中心凹微血管形态特征变化的有用手段^[4,9-10], 为探索不同治疗方式对 ROP 患儿黄斑中心凹微血管形态特征的影响提供了检测工具, 但目前尚缺乏激光视网膜光凝与抗 VEGF 药物玻璃体腔注射治疗 1 型 ROP 后长期视网膜血管变化和视功能发育情况的随访研究。本研究拟探讨激光视网膜光凝与抗 VEGF 疗法治疗后 5 年左右患眼黄斑区微血管形态、屈光状态及其与视力预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 纳入对象 采用队列研究方法, 于 2019 年

1 月至 2020 年 12 月在北京大学人民医院对出生后即接受过激光视网膜光凝或抗 VEGF 药物玻璃体腔注射的 1 型 ROP 患儿进行 4~6 年随访,均纳入任意一侧眼进行分析。依据新生儿期接受的治疗方法不同分为激光视网膜光凝组和抗 VEGF 组,激光视网膜光凝组 20 例 20 眼,男 8 例 8 眼,女 12 例 12 眼,年龄 4~6 岁,平均 (5.3 ± 0.6) 岁,从实施激光视网膜光凝到接受 OCTA 检查的时间间隔平均为 (79.1 ± 20.1) 个月;抗 VEGF 组 20 例 20 眼,男 11 例 11 眼,女 9 例 9 眼,年龄 4~6 岁,平均 (5.1 ± 0.5) 岁,从实施抗 VEGF 药物玻璃体腔注射到接受 OCTA 检查的时间间隔平均为 (68.8 ± 19.5) 个月。各组间基线特征比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$) (表 1)。纳入年龄和性别匹配的足月健康儿童 20 例 20 眼作为健康对照组,其中男 8 例 8 眼,女 12 例 12 眼,年龄 4~6 岁,平均 (5.4 ± 0.7) 岁。所有患儿监护人均了解本研究的方法和目的并自愿签署知情同意书。本研究过程遵循《赫尔辛基宣言》,研究方案经北京大学人民医院伦理委员会审核批准(2017PHB179-01)。

1.1.2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)出生后诊断为 1 型 ROP 且符合 ETROP 研究早期治疗适应证^[11-12]且接受过激光视网膜光凝或抗 VEGF 药物玻璃体腔注射者;(2)仅进行过一次激光视网膜光凝治疗或抗 VEGF 药物玻璃体腔注射且没有采取其他治疗措施,其中抗 VEGF 药物包括康柏西普或雷珠单抗,2 种药物注射的剂量均为 0.25 mg (0.025 ml);(3)治疗后进行 OCTA 检查者。

排除标准:(1)患儿进行过额外的激光视网膜光凝治疗或者抗 VEGF 药物玻璃体腔注射;(2)随访期间接受过其他治疗;(3)合并高度近视 (≥ -6.00 DS)、白内障、青光眼或葡萄膜炎,有其他视网膜疾病及眼部外伤者;(4)检查欠配合致 OCTA 图像质量欠佳者。

表 1 激光视网膜光凝组与抗 VEGF 组
基线资料比较 (mean $\pm$ SD)
Table 1 Comparison of demographic data between
the two groups (mean $\pm$ SD)

组别	例数	出生孕周(周)	出生体质量(g)	观察时长(个月)
激光视网膜光凝组	20	30.4 $\pm$ 2.5	1 455.5 $\pm$ 409.8	79.1 $\pm$ 20.1
抗 VEGF 组	20	30.6 $\pm$ 1.6	1 637.0 $\pm$ 561.7	68.8 $\pm$ 19.5
<i>t</i> 值		0.227	1.167	-1.639
<i>P</i> 值		0.822	0.250	0.109

注:(独立样本 *t* 检验)

Note: (Independent sample *t*-test)

1.2 方法

1.2.1 激光视网膜光凝疗法 在暗室于双目间接检眼镜 (Spectra IRIS, 英国 Keeler 公司) 直视下,用 810 nm 激光机 (Iridex SI, 美国 IRIDEX 公司) 对嵴和周边视网膜无血管区进行光凝,远周边视网膜通过巩膜压迫器辅助进行激光光凝。光凝范围包括从嵴到锯齿缘所有视网膜无血管区,激光能量为 100~450 mW,起始能量为 100 mW,逐渐增加至光斑为灰白色 (三级光斑),曝光时间 0.3~0.4 s,光凝点间隔约 0.5 个光斑直径。

1.2.2 抗 VEGF 药物玻璃体腔注射 在眼科手术室中常规消毒铺巾,于角巩膜缘后 1.5 mm 处进针,玻璃体腔注射 0.25 mg (0.025 ml) 康柏西普 (成都康弘生物科技有限公司) 或雷珠单抗 (美国诺华公司),结膜囊内涂妥布霉素地塞米松眼膏 (美国 Alcon 公司) 并用纱布包扎。

1.2.3 眼部常规检查 (1) 裸眼视力检查 (国际标准视力表); (2) 眼前节检查采用裂隙灯显微镜 (SL-1E, 日本 Topcon 公司) 进行眼前节检查,包括角膜、前房、虹膜、晶状体等检查; (3) 眼底检查 采用间接检眼镜检查玻璃体、视盘、黄斑和视网膜大体形态; (4) 眼压测量 采用非接触眼压计 (Canon TX-F, 日本佳能公司) 测量眼压; (5) 最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 及屈光状态检查 所有受检眼用质量浓度 1% 阿托品眼用凝胶 (沈阳兴齐眼药股份有限公司) 点眼扩瞳,由同一验光师检影验光,再采用自动验光仪 (RM8900, 日本 Topcon 公司) 进行主觉验光,并进行红绿色光测试。

1.2.4 黄斑区 OCTA 检查 采用 RTVue XR Avanti-OCTA 仪器 (美国 Optovue 公司) 对所有受检眼进行 OCTA 检测。用 840 nm 的超发光二极管以 70 000 帧/s 的频率进行扫描,对黄斑中心凹 3 mm $\times$ 3 mm 视网膜血管进行完整成像,实时追踪系统可修正眼动并减少血管伪影。利用仪器自带软件测量黄斑中心凹无血管区 (foveal avascular zone, FAZ), 表层及深层视网膜血管密度 (vessel density, VD) 和中央视网膜厚度 (central foveal thickness, CFT)。所有受检眼均行 2 次 OCTA 检查,并且由同一操作者完成,留存清晰度最高的图像。

1.2.5 评估指标 (1) BCVA 和等效球镜 (equivalent sphere, SE) 采用国际标准视力表检查并记录 BCVA, SE 以球镜度加 1/2 柱镜度计算; (2) FAZ、表层及深层视网膜 VD 和 CFT 在以黄斑中心凹为中心,半径 0.5 mm 的圆形区域内记录 FAZ 面积、表层及深层视网膜 VD 和 CFT。VD 是血流信号像素点与图像

总像素点的比值,表层视网膜血管丛位于内界膜和内丛状层外边界之间,深层视网膜血管丛位于内丛状层外边界和外丛状层外边界之间。CFT 为内界膜到视网膜色素上皮层之间的距离。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计学软件进行分析,计量资料采用 Shapiro-Wilk 检验进行正态分布检验,符合正态分布数据以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 进行表达。采用 Levene 检验进行组间方差齐性检验,激光视网膜光凝组、抗 VEGF 组和健康对照组间计量资料总体差异比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD- t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。偏态分布的计量资料数据以 $M(Q_1, Q_3)$ 进行表达,3 个组间偏态分布计量资料总体差异比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验,两两比较采用 Wilcoxon 秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 Pearson 相关分析评估黄斑中心凹微血管形态特征之间的关联强度。采用单纯 Pearson 线性相关分析法检验患儿出生孕周、出生体质量、黄斑中心凹 FAZ、表层视网膜 VD、深层视网膜 VD、CFT 与 BCVA 之间的相关性,对相关系数进行 t 检验,将 $P < 0.05$ 的变量纳入自变量,以 BCVA 作为因变量进行多重线性回归分析,评估影响视力预后的因素。

2 结果

2.1 各组受检术后 BCVA 和屈光状态比较

激光视网膜光凝组、抗 VEGF 组和健康对照组受检眼的 BCVA 总体比较差异有统计学意义 ($F = 19.292, P < 0.05$);激光视网膜光凝组、抗 VEGF 组 BCVA 均低于健康对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。3 个组间受检眼平均 SE 差异无统计学意义 ($H = 1.363, P > 0.05$) (表 2)。

2.2 各组受检眼黄斑中心凹微血管形态特征的比较

激光视网膜光凝组、抗 VEGF 组和健康对照组间受检眼 FAZ 面积总体比较差异有统计学意义 ($F = 12.321, P < 0.05$),激光视网膜光凝组和抗 VEGF 组受检眼

FAZ 面积小于健康对照组 ($P < 0.05$)。激光视网膜光凝组、抗 VEGF 组和健康对照组间受检眼黄斑中心凹表层视网膜 VD 和深层视网膜 VD 总体比较差异均有统计学意义 ($F = 8.436, 5.497$, 均 $P < 0.05$),激光视网膜光凝组和抗 VEGF 组受检眼表层和深层视网膜 VD 值大于健康对照组,差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$) (图 1, 表 3)。

表 2 各组受检术后 BCVA 和 SE 比较
Table 2 Comparison of postoperative BCVA and SE among various groups

组别	眼数	BCVA [*] (mean $\pm$ SD)	SE [#] [$M(Q_1, Q_3)$, D]
激光视网膜光凝组	20	0.69 $\pm$ 0.22 ^a	0.00(-0.75, 1.00)
抗 VEGF 组	20	0.79 $\pm$ 0.15 ^a	1.00(-1.69, 1.25)
健康对照组	20	1.00 $\pm$ 0.09	0.00(-0.75, 0.00)
F/H 值		19.292	1.363
P 值		<0.05	>0.05

注: *: 与健康对照组比较, ^a $P < 0.05$ (单因素方差分析, LSD- t 检验) #; Kruskal-Wallis 秩和检验 BCVA: 最佳矫正视力; SE: 等效球镜

Note: *: compared with the normal control group, ^a $P < 0.05$ (One-Way ANOVA, LSD- t test) #; Kruskal-Wallis rank sum test BCVA: best-corrected visual acuity; SE: sphere equivalent

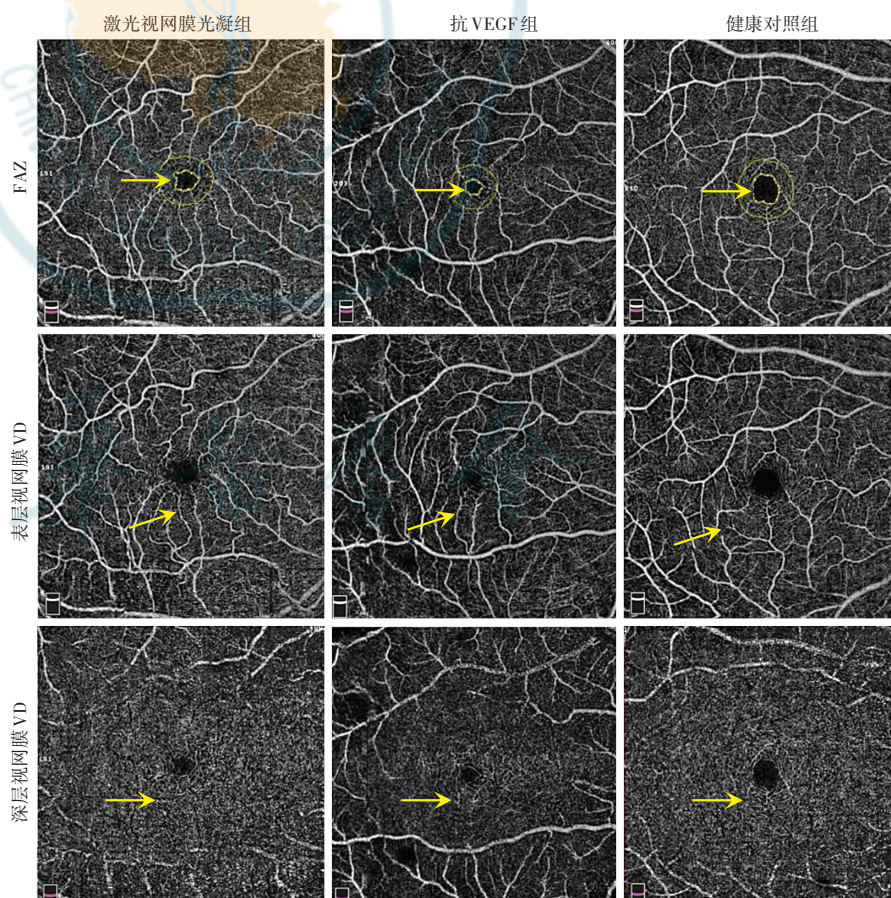


图 1 各组黄斑中心凹微血管形态特征 OCTA 图像 激光视网膜光凝组和抗 VEGF 组 FAZ 面积小于健康对照组(箭头),表层及深层 VD 均大于健康对照组(箭头) FAZ: 黄斑中心凹无血管区; VD: 血管密度

Figure 1 OCTA images of foveal microvascular structure in the three groups The FAZ (arrow) was smaller, and the superficial and deep VD (arrow) were greater in the laser-coagulation group and anti-VEGF group than those in the normal control group FAZ: foveal avascular zone; VD: vessel density

表 3 各组受检眼黄斑中心凹微血管形态特征相关指标比较 (mean±SD)

Table 3 Comparison of microvascular morphology-related indexes around macular fovea among various groups (mean±SD)

组别	眼数	FAZ (mm)	表层视网膜 VD (%)	深层视网膜 VD (%)
激光视网膜光凝组	20	0.170±0.073 ^a	26.68±6.00 ^a	41.15±4.67 ^a
抗 VEGF 组	20	0.151±0.047 ^a	27.84±4.76 ^a	42.75±3.49 ^a
健康对照组	20	0.242±0.059	21.97±3.16	37.41±6.93
F 值		12.321	8.436	5.497
P 值		<0.05	<0.05	<0.05

注:与健康对照组比较,^a $P<0.05$ (单因素方差分析, LSD-*t* 检验) FAZ:黄斑中心凹无血管区; VD:血管密度; VEGF:血管内皮生长因子

Note: Compared with the normal control group, ^a $P<0.05$ (One-way ANOVA, LSD-*t* test) FAZ: foveal avascular zone; VD: vessel density; VEGF: vascular endothelial growth factor

2.3 各组受检眼 CFT 的比较

激光视网膜光凝组、抗 VEGF 组和健康对照组间受检眼 CFT 值总体比较差异有统计学意义 ($F=15.171, P<0.05$); 其中激光视网膜光凝组 CFT 值大于抗 VEGF 组和健康对照组, 抗 VEGF 组 CFT 值大于健康对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$) (表 4)。

表 4 各组受检眼 CFT 比较 (mean±SD)
Table 4 Comparison of CFT among various groups (mean±SD)

组别	眼数	CFT (μm)
激光视网膜光凝组	20	267.6±11.8 ^{ab}
抗 VEGF 组	20	259.5±12.9 ^a
健康对照组	20	242.4±12.3
F 值		15.171
P 值		<0.05

注:与健康对照组比较,^a $P<0.05$;与抗 VEGF 组比较,^b $P<0.05$ (单因素方差分析, LSD-*t* 检验) CFT:黄斑中心凹视网膜厚度; VEGF:血管内皮生长因子

Note: Compared with the normal control group, ^a $P<0.05$; compared with the anti-VEGF group, ^b $P<0.05$ (One-way ANOVA, LSD-*t* test) CFT: central foveal thickness; VEGF: vascular endothelial growth factor

2.4 受检眼视力预后的影响因素

黄斑中心凹表层视网膜 VD 与 FAZ 间呈强负相关 ($r=-0.713, P<0.05$); 黄斑中心凹深层视网膜 VD 与 FAZ 间呈中等强度负相关 ($r=-0.565, P<0.05$); 出生孕周与 FAZ 间呈中等强度正相关 ($r=0.485, P<0.05$)。

单因素相关分析筛选结果显示出生孕周、FAZ、表层视网膜 VD、深层视网膜 VD、CFT 与 BCVA 间的相关性有统计学意义 (均 $P<0.05$) (表 5)。

表 5 与 BCVA 相关的单因素线性回归分析
Table 5 Univariate linear regression analysis for factors correlated with BCVA

	相关系数	P 值
出生孕周	0.564	<0.001
FAZ	0.744	<0.001
表层视网膜 VD	-0.514	<0.001
深层视网膜 VD	-0.444	0.002
CFT	-0.410	0.004

注: (Pearson 相关分析) BCVA: 最佳矫正视力; FAZ: 黄斑中心凹无血管区; VD: 血管密度; CFT: 黄斑中心凹视网膜厚度

Note: (Pearson correlation analysis) BCVA: best corrected visual acuity; FAZ: foveal avascular zone; VD: vessel density; CFT: central foveal thickness

多重线性回归分析显示, 构建的多重线性回归模型 ($BCVA=0.005+0.024\times\text{出生孕周}+1.655\times\text{FAZ}$) 具有统计学意义 ($F=10.859, P<0.05$), 因变量 BCVA 变异的 61.5% 可由出生孕周和 FAZ 的变化来解释 ($R^2=0.615$), 出生孕周和 FAZ 对 BCVA 的影响具有统计学意义 ($P<0.05$, 表 6)。

3 讨论

ROP 是由 VEGF 介导的视网膜血管异常增生性疾病^[13], 采用激光光凝破坏未血管化的视网膜是治疗 ROP 的有效手段^[14]。近年来单独玻璃体腔注射抗 VEGF 药物或联合激光光凝已经用于治疗 ROP^[15-17], 其优点包括新生血管更快消退; 对视网膜组织损伤更少; 较低的视网膜脱离发生率以及高度近视可能性^[18-19]。OCTA 技术在评价视网膜和玻璃体病变的结构改变方面有着突破性的进步, 尤其在观察 ROP 血管异常上有着传统荧光血管造影检查无法比拟的优势^[20-22]; 能够在无创的条件下通过层层扫描提供高分辨率的图像。本研究采用 OCTA 技术, 解决了以往

表 6 与 BCVA 相关的多重线性回归分析
Table 6 Multivariate linear regression analysis for factors correlated with BCVA

	偏回归系数	标准误	标准回归系数	P 值	95% 置信区间	VIF 值
常量	0.005	0.494	-	0.992	(-0.999, 1.010)	-
出生孕周	0.024	0.011	0.297	0.028	(0.003, 0.046)	1.469
FAZ	1.655	0.478	0.619	0.001	(0.683, 2.627)	2.820
表层视网膜 VD	0.003	0.005	0.119	0.482	(-0.006, 0.013)	2.428
深层视网膜 VD	-0.001	0.004	-0.038	0.784	(-0.009, 0.007)	1.670
CFT	-0.001	0.002	-0.077	0.576	(-0.004, 0.002)	1.651

注: BCVA: 最佳矫正视力; FAZ: 黄斑中心凹无血管区; VD: 血管密度; CFT: 黄斑中心凹视网膜厚度; -, 无

Note: BCVA: best corrected visual acuity; FAZ: foveal avascular zone; VD: vessel density; CFT: central foveal thickness; -, no data



ROP 患儿因年龄小无法配合荧光血管造影检查的难题,能够简便快捷地观察黄斑中心凹微血管形态特征,发现 1 型 ROP 患儿经过激光视网膜光凝或抗 VEGF 药物玻璃体腔注射后,与健康足月产儿比较,FAZ 面积有了显著变小,同时黄斑中心凹视网膜 VD 显著增加,但 2 种治疗方式之间黄斑中心凹微血管形态特征没有显著差异。我们推测虽然抗 VEGF 药物抑制黄斑微血管发育的影响要强于激光光凝,但这种全面的抑制可能会对黄斑发育产生毒性作用:减缓视网膜内血管的生成及迁移以及进一步的光感受器细胞的发育,进而导致黄斑发育逐步停止。本研究还发现黄斑中心凹视网膜 VD 与 FAZ 关系密切:随 FAZ 的增加,视网膜 VD 下降,这与之前的报道相一致^[8,22]。同时,出生孕周与 FAZ 之间也存在相关性:出生孕周越大,FAZ 面积越大。在胎龄 24~28 周时,视网膜血管开始由视盘向着视网膜中心发育^[23]。早期研究者认为最初的黄斑中心区域全部血管化,随着胎儿生长发育血管慢慢消退形成了 FAZ^[24-25]。然而,有研究提出了相反的结论:黄斑中心区域未血管化,血管围绕黄斑中心区域呈放射状生长从而形成了 FAZ^[26-27]。我们的结论更进一步的支持了 Henkind 等^[25]的假说。

目前关于 2 种治疗方式对黄斑中心凹结构影响比较的研究报道尚不多见,Wu 等^[28]报道了在 1 型 ROP 患儿中,激光光凝及冷冻治疗与黄斑中心凹增厚的发生相关。另一项研究表明在玻璃体腔注射雷珠单抗的 1 型 ROP 患儿中,治疗后 1 周时 CFT 升高,治疗后 2 个月时 CFT 降低^[29]。黄斑的发育关键期是胎龄 24~27 周^[30],并且持续到大约出生后 17 个月^[31-32],黄斑发育的可见标志之一是视网膜厚度的改变^[33],包括内层视网膜的挤压、迁移、变薄和外层视网膜保持完整。已有大量研究报道在早产儿中发现黄斑中心凹深度减少、中心凹内层视网膜迁移挤压不完全及持续存在^[33-35]。本研究发现在观察时间相同的情况下,经过激光光凝治疗的患儿黄斑中心凹 CFT 大于玻璃体腔注射抗 VEGF 药物治疗的患儿,与 Chen 等^[36]的研究结果一致,推测相比激光光凝治疗,抗 VEGF 药物能够更好的促进黄斑区内层视网膜的发育从而获得相对较低的视网膜厚度。

关于黄斑中心凹形态结构改变与视力预后的关系目前存在不同结论,有研究表明黄斑中心凹形态结构改变与视力之间不存在显著关系^[6,22,37],另外的研究则显示表层黄斑中心凹视网膜 VD 和内层 CFT 与视力相关^[8,38]。与以往的研究结论不同,我们的研究发现在 1 型 ROP 患儿中,出生孕周和 FAZ 是影响视力预后

的因素,即出生孕周越大、FAZ 面积越大,患儿视力越好;同时出生孕周与 FAZ 之间存在正相关,提示了出生孕周和 FAZ 之间关系密切,更大的出生孕周有利于黄斑中心凹区域血管消退,FAZ 的形成,预示着患儿拥有更好的视力预后。

综上所述,本研究对 1 型 ROP 行激光视网膜光凝或抗 VEGF 药物玻璃体腔注射后的患儿进行 OCTA 检查,在治疗后 4~6 年发现激光视网膜光凝组患儿的 CFT 大于抗 VEGF 组,2 个组患儿的黄斑中心凹微血管形态特征(FAZ、表层视网膜 VD 和深层视网膜 VD)没有显著差异,治疗后 2 个组患儿的 BCVA 接近,一方面提示 2 种治疗方式对黄斑中心凹微血管形态的影响相近;另一方面可能由于在行 OCTA 检查时,需要患儿高度配合才能采集到高质量清晰图像,导致入组患儿的年龄较大、观察时间间隔较长,无法检测到治疗后较短观察期内 2 个组患儿黄斑中心凹微血管形态的变化。同时,本研究将 2 个组患儿治疗后的数据合并后发现患儿的出生孕周和 FAZ 是影响视力预后的因素,为临床上应用出生孕周和 FAZ 作为判断 1 型 ROP 患儿视功能预后的指标提供可能,但由于本研究样本入组困难,观察时间长,失访率高等因素导致样本量较小,无法分开单独研究不同治疗方式对视功能预后的影响。另外,本研究仅设立了健康足月产儿对照组,没有 ROP 自行消退组,缺少基线参照数据,无法比较激光视网膜光凝和抗 VEGF 药物玻璃体腔注射对黄斑中心凹微血管形态特征的真实影响,需在今后的研究中进一步探索。

利益冲突 本研究作者均声明无任何利益冲突

作者贡献声明 郭丽莉:课题设计、收集数据、资料分析及解释、撰写论文,根据编辑部的修改意见进行修改;程湧:资料分析及解释;邓洵:资料分析及解释;令狐丹丹:收集数据、资料分析及解释;朱雪梅:收集数据;石璇:资料分析及解释;黎晓新:课题设计;梁建宏:课题设计、资料分析及解释,根据编辑部的修改意见进行深度修改

志谢 感谢苏州大学附属儿童医院眼科徐华医生在论文撰写前期所做的工作

参考文献

- [1] Ni YQ, Huang X, Xue K, et al. Natural involution of acute retinopathy of prematurity not requiring treatment: factors associated with the time course of involution [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55 (5): 3165-3170. DOI: 10.1167/iovs.13-13744.
- [2] Wu T, Zhang L, Tong Y, et al. Retinopathy of prematurity among very low-birth-weight infants in China: incidence and perinatal risk factors [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59 (2): 757-763. DOI: 10.1167/iovs.17-23158.
- [3] Shah VA, Yeo CL, Ling YL, et al. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore [J]. Ann Acad Med Singap, 2005, 34 (2): 169-178.
- [4] Zhang A, Zhang Q, Chen CL, et al. Methods and algorithms for optical coherence tomography-based angiography: a review and comparison

- [J/OL]. J Biomed Opt, 2015, 20 (10) : 100901 [2021-09-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26473588>. DOI: 10. 1117/1. JBO. 20. 10. 100901.
- [5] Zhao Q, Yang WL, Wang XN, et al. Repeatability and reproducibility of quantitative assessment of the retinal microvasculature using optical coherence tomography angiography based on optical microangiography [J]. Biomed Environ Sci, 2018, 31 (6) : 407-412. DOI: 10. 3967/bes2018. 054.
- [6] Nonobe N, Kaneko H, Ito Y, et al. Optical coherence tomography angiography of the foveal avascular zone in children with a history of treatment-requiring retinopathy of prematurity [J]. Retina, 2019, 39 (1) : 111-117. DOI: 10. 1097/IAE. 0000000000001937.
- [7] Takagi M, Maruko I, Yamaguchi A, et al. Foveal abnormalities determined by optical coherence tomography angiography in children with history of retinopathy of prematurity [J]. Eye (Lond), 2019, 33 (12) : 1890-1896. DOI: 10. 1038/s41433-019-0500-5.
- [8] Chen YC, Chen YT, Chen SN. Foveal microvascular anomalies on optical coherence tomography angiography and the correlation with foveal thickness and visual acuity in retinopathy of prematurity [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2019, 257 (1) : 23-30. DOI: 10. 1007/s00417-018-4162-y.
- [9] Zhang G, Yang M, Zeng J, et al. Comparison of intravitreal injection of ranibizumab versus laser therapy for zone ii treatment-requiring retinopathy of prematurity [J]. Retina, 2017, 37 (4) : 710-717. DOI: 10. 1097/IAE. 0000000000001241.
- [10] Lee YS, See LC, Chang SH, et al. Macular structures, optical components, and visual acuity in preschool children after intravitreal bevacizumab or laser treatment [J]. Am J Ophthalmol, 2018, 192 : 20-30. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2018. 05. 002.
- [11] International Committee for the Classification of retinopathy of prematurity. the international classification of retinopathy of prematurity revisited [J]. Arch Ophthalmol, 2005, 123 (7) : 991-999. DOI: 10. 1001/archophth. 123. 7. 991.
- [12] Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group; Good WV, Hardy RJ, Dobson V, et al. Final visual acuity results in the early treatment for retinopathy of prematurity study [J]. Arch Ophthalmol, 2010, 128 (6) : 663-671. DOI: 10. 1001/archophth. 2010. 72.
- [13] Ludwig CA, Chen TA, Hernandez-Boussard T, et al. The epidemiology of retinopathy of prematurity in the United States [J]. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina, 2017, 48 (7) : 553-562. DOI: 10. 3928/23258160-20170630-06.
- [14] Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial [J]. Arch Ophthalmol, 2003, 121 (12) : 1684-1694. DOI: 10. 1001/archophth. 121. 12. 1684.
- [15] Sankar MJ, Sankar J, Mehta M, et al. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity [J/OL]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 2 : CD009734 [2021-09-15]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26932750>. DOI: 10. 1002/14651858. CD009734. pub2.
- [16] Chen SN, Lian I, Hwang YC, et al. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinopathy of prematurity: comparison between Ranibizumab and Bevacizumab [J]. Retina, 2015, 35 (4) : 667-674. DOI: 10. 1097/IAE. 0000000000000380.
- [17] VanderVeen DK, Melia M, Yang MB, et al. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for primary treatment of type 1 retinopathy of prematurity: a report by the american academy of ophthalmology [J]. Ophthalmology, 2017, 124 (5) : 619-633. DOI: 10. 1016/j. optha. 2016. 12. 025.
- [18] Bashinsky AL. Retinopathy of prematurity [J]. N C Med J, 2017, 78 (2) : 124-128. DOI: 10. 18043/ncm. 78. 2. 124.
- [19] Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ, et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity [J]. N Engl J Med, 2011, 364 (7) : 603-615. DOI: 10. 1056/NEJMoa1007374.
- [20] Campbell JP, Nudelman E, Yang J, et al. Handheld optical coherence tomography and ultra-wide-field optical coherence tomography in retinopathy of prematurity [J]. JAMA Ophthalmol, 2017, 135 (9) : 977-981. DOI: 10. 1001/jamaophth. 2017. 2481.
- [21] Vinekar A, Chidambara L, Jayadev C, et al. Monitoring neovascularization in aggressive posterior retinopathy of prematurity using optical coherence tomography angiography [J]. J AAPOS, 2016, 20 (3) : 271-274. DOI: 10. 1016/j. jaapos. 2016. 01. 013.
- [22] Falavarjani KG, Iafe NA, Velez FG, et al. Optical coherence tomography angiography of the fovea in children born preterm [J]. Retina, 2017, 37 (12) : 2289-2294. DOI: 10. 1097/IAE. 0000000000001471.
- [23] Provis JM. Development of the primate retinal vasculature [J]. Prog Retin Eye Res, 2001, 20 (6) : 799-821. DOI: 10. 1016/s1350-9462 (01) 00012-x.
- [24] Mintz-Hittner HA, Knight-Nanan DM, Satriano DR, et al. A small foveal avascular zone may be an historic mark of prematurity [J]. Ophthalmology, 1999, 106 (7) : 1409-1413. DOI: 10. 1016/S0161-6420(99)00732-0.
- [25] Henkind P, Bellhorn RW, Murphy ME, et al. Development of macular vessels in monkey and cat [J]. Br J Ophthalmol, 1975, 59 (12) : 703-709. DOI: 10. 1136/bjo. 59. 12. 703.
- [26] Engerman RL. Development of the macular circulation [J]. Invest Ophthalmol, 1976, 15 (10) : 835-840.
- [27] Springer AD, Hendrickson AE. Development of the primate area of high acuity, 3; temporal relationships between pit formation, retinal elongation and cone packing [J]. Vis Neurosci, 2005, 22 (2) : 171-185. DOI: 10. 1017/S095252380522206X.
- [28] Wu WC, Lin RI, Shih CP, et al. Visual acuity, optical components, and macular abnormalities in patients with a history of retinopathy of prematurity [J]. Ophthalmology, 2012, 119 (9) : 1907-1916. DOI: 10. 1016/j. optha. 2012. 02. 040.
- [29] Erol MK, Coban DT, Özdemir Ö, et al. Spectral-domain OCT analyses of macular changes after ranibizumab therapy for type 1 retinopathy of prematurity [J]. J Pediatr Ophthalmol Strabismus, 2015, 52 (3) : 152-158. DOI: 10. 3928/01913913-20150326-12.
- [30] Yanni SE, Wang J, Chan M, et al. Foveal avascular zone and foveal pit formation after preterm birth [J]. Br J Ophthalmol, 2012, 96 (7) : 961-966. DOI: 10. 1136/bjophthol-2012-301612.
- [31] Dubis AM, Costakos DM, Subramaniam CD, et al. Evaluation of normal human foveal development using optical coherence tomography and histologic examination [J]. Arch Ophthalmol, 2012, 130 (10) : 1291-1300. DOI: 10. 1001/archophth. 2012. 2270.
- [32] Hendrickson A, Possin D, Vajzovic L, et al. Histologic development of the human fovea from midgestation to maturity [J]. Am J Ophthalmol, 2012, 154 (5) : 767-778. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2012. 05. 007.
- [33] Hammer DX, Iftimia NV, Ferguson RD, et al. Foveal fine structure in retinopathy of prematurity: an adaptive optics Fourier domain optical coherence tomography study [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49 (5) : 2061-2070. DOI: 10. 1167/iovs. 07-1228.
- [34] McAllister JT, Dubis AM, Tait DM, et al. Arrested development: high-resolution imaging of foveal morphology in albinism [J]. Vision Res, 2010, 50 (8) : 810-817. DOI: 10. 1016/j. visres. 2010. 02. 003.
- [35] Rosén R, Sjöstrand J, Nilsson M, et al. A methodological approach for evaluation of foveal immaturity after extremely preterm birth [J]. Ophthalmic Physiol Opt, 2015, 35 (4) : 433-441. DOI: 10. 1111/opo. 12221.
- [36] Chen YC, Chen SN. Foveal microvasculature, refractive errors, optical biometry and their correlations in school-aged children with retinopathy of prematurity after intravitreal anti-vascular endothelial growth factors or laser photocoagulation [J]. Br J Ophthalmol, 2020, 104 (5) : 691-696. DOI: 10. 1136/bjophthol-2019-314610.
- [37] Villegas VM, Capó H, Cavuoto K, et al. Foveal structure-function correlation in children with history of retinopathy of prematurity [J]. Am J Ophthalmol, 2014, 158 (3) : 508-512. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2014. 05. 017.
- [38] Magrath GN, Say E, Sioufi K, et al. Variability in foveal avascular zone and capillary density using optical coherence tomography angiography machines in healthy eyes [J]. Retina, 2017, 37 (11) : 2102-2111. DOI: 10. 1097/IAE. 0000000000001458.

(收稿日期:2021-12-02 修回日期:2021-12-12)

(本文编辑:尹卫靖)

