

· 综 述 ·

早产儿视网膜病变的长期转归

邹雨娴 李芸

中南大学湘雅二医院眼科中心 湖南省眼科临床研究中心, 长沙 410011

通信作者: 李芸, Email: yun. li@csu. edu. cn

【摘要】 早产儿视网膜病变(ROP)是全球儿童盲的主要原因之一,既往研究认为,ROP 是一种主要发生在新生儿和婴幼儿期的疾病,但近年研究发现,其对患儿的影响更为深远。因此,眼科医生充分了解 ROP 患儿可能出现的长期并发症具有重要的临床意义。本文从 ROP 相关眼前节和眼后节疾病、长期视功能、全身并发症或合并症以及抗血管内皮生长因子(VEGF)治疗后长期并发症 5 个方面进行综合分析。ROP 相关眼前节疾病中,屈光不正、白内障、青光眼是主要并发症,对早产儿视力产生显著影响。在 ROP 相关眼后节疾病中,玻璃体积血、迟发性视网膜脱离及视网膜血管异常是 ROP 的典型表现,其严重程度与早产儿预后密切相关。ROP 对患儿长期视功能的影响主要体现在视力发育与视网膜病变的进展程度。而全身并发症或合并症,如神经系统和呼吸系统疾病,进一步增加了 ROP 的复杂性。抗 VEGF 治疗作为 ROP 的重要治疗手段,其长期安全性及可能引发的后遗症也是值得关注的问题。本文通过对这些关键方面深入探讨,旨在为临床医生提供全面的视角,以更好地理解 ROP 的长期转归,从而为患儿提供更有效的治疗与管理方案。

【关键词】 早产儿视网膜病变; 长期并发症; 眼发育异常; 视力障碍; 预防**基金项目:** 国家自然科学基金(82571276)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20231107-00162

Long-term regression of retinopathy of prematurity

Zou Yuxian, Li Yun

Ophthalmology Center, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Hunan Clinical Research Center of Ophthalmology, Changsha 410011, China

Corresponding author: Li Yun, Email: yun. li@csu. edu. cn

【Abstract】 Retinopathy of prematurity (ROP) is one of the leading causes of childhood blindness worldwide. Previously considered a disease primarily affecting neonates and infants, recent studies have revealed the far-reaching impact of ROP. Therefore, it is of great clinical significance for ophthalmologists to fully understand the possible long-term complications in children with ROP. The article conducts a comprehensive analysis across five domains: anterior segment, posterior segment, long-term visual function, systemic complications or comorbidities, and long-term complications post-anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) treatment. In the anterior segment, refractive errors, cataract, and glaucoma are major complications significantly affecting the vision of preterm infants. Regarding the posterior segment, vitreous hemorrhage, delayed retinal detachment, and retinal vascular abnormalities are typical manifestations of ROP, closely linked to the prognosis of preterm infants. The impact on long-term visual function is primarily reflected in visual development and the progression of retinal pathology. Systemic complications or comorbidities, such as neurological and respiratory system issues, further complicate ROP. Anti-VEGF treatment, a crucial strategy for ROP management, raises concerns about its long-term sequelae. By thoroughly exploring these key aspects, this article aims to provide a comprehensive perspective for clinicians to better understand the long-term outcomes of ROP, thereby offering more effective treatment and management strategies for affected children.

【Key words】 Retinopathy of prematurity; Long-term complications; Ocular development abnormalities; Visual impairment; Prevention

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82571276)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20231107-00162



早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP) 是一种发生于早产、低出生体重儿中的严重不可逆性致盲眼病,是全球范围内儿童盲的主要原因,在极低出生体重婴儿中的发病率约为 33%,主要的危险因素包括低胎龄、低出生体重和不规范用氧^[1]。随着 ROP 规范筛查的全球推广和治疗方式的不断发展,ROP 预后已大为改观。传统观念认为,ROP 仅在新生儿期及婴幼儿期病情变化较为显著,但近年的一些研究发现,早产、ROP 病史及 ROP 的各种治疗方法,如视网膜冷凝、激光光凝、抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 治疗,都可能导致患者出现长期的解剖结构异常及病理生理改变,且可能伴随青少年期甚至成年期出现相关并发症,这提示 ROP 是一种需要长期关注、定期随访的终身性疾病,因此,眼科医师充分了解 ROP 患儿可能出现的长期并发症,并对患儿进行长期监测和患者教育,具有重要的临床意义。本文就 ROP 的长期转归进行综述。

1 ROP 相关眼前节疾病

1.1 屈光不正

早产儿相较于正常人群,眼轴更短、前房更浅、晶状体更厚,与无 ROP 的早产儿和足月婴儿相比,曾发生 ROP 并在病退回退后进入非活动期 (稳定期) 患儿斜视、弱视和屈光不正 (特别是近视) 的发生率较高^[2]。与早产相关的低度近视不同,非活动期 ROP 最常见的屈光不正类型为远视 (66.7%)^[3];而经历过严重视网膜病变的儿童中,所有类型的屈光不正,特别是高度近视,发病率均呈上升趋势^[3]。视网膜病变的分期和分区对近视进展有显著影响,视网膜病变越严重,近视进展越快^[4],且无论是否联合玻璃体内注射贝伐珠单抗 (intravitreal bevacizumab, IVB),接受激光治疗的眼近视进展均明显更快,激光光斑数量每增加 100 个,可导致近视进展约 0.16 D。

在 ROP 的治疗中,抗 VEGF 疗法相对于传统激光疗法,在屈光结局方面展现出潜在优势。尽管存在少数例外情况,但多数研究结果显示相较于激光光凝治疗,抗 VEGF 治疗可使患儿获得更好的视力预后,并减少屈光不正的发生^[5]。值得注意的是,激光治疗与更快的近视进展相关^[4],并已被证实为早发性高度近视的独立风险因素^[6]。此外,激光治疗还影响了眼部结构的变化,如等效球镜度改变及与近视相关的解剖特征改变^[7-8],这提示激光治疗 ROP 后需更密切地监测屈光不正的发展。抗 VEGF 治疗可促进视网膜血管向周边区域发育,改善眼前节局部生长因子的微环境^[9],并且进而使抗 VEGF 治疗后患眼的前段生长发育趋于正常,长期屈光状态接近 ROP 自然消退^[9]。

研究发现,出生胎龄较低、体重较轻的早产儿,屈光不正的发展主要表现为远视度数增加,而在有活动性视网膜病变的早产儿中,更倾向于近视进展^[3]。这些发现强调了早期诊断和干预在预防屈光不正及其对视力发展不利影响中的重要性。

1.2 白内障

ROP 中白内障的发生也可能与光凝或抗 VEGF 治疗有关,其形成通常在光凝治疗后 10 d~13 个月或玻璃体切割术后 2

个月~5.6 年^[10]。ROP 患者的白内障可能源于多种因素:

(1) 系统因素 早产儿代谢性酸中毒和败血症等风险因素会引发晶状体的渗透性改变,从而导致白内障形成,通常表现为沿着双侧晶状体后表面形成的透明空泡^[11]。(2) 并发性白内障 视网膜脱离 (retinal detachment, RD) 并发白内障多见于晚期视网膜病变,表现为后囊下白内障^[12]。(3) 治疗后白内障 ①冷冻治疗 在 CRYO-ROP 研究中,仅 2% 病例进行了白内障手术^[13]。②光凝治疗 ROP 患者接受激光光凝治疗后白内障发生率为 0.003%~6%^[14]。③抗 VEGF 药物注射 抗 VEGF 药物注射也可导致白内障,多由注射操作时的机械损伤引起^[2]。SAFER-ROP 方案为 ROP 患儿提供了更安全的抗 VEGF 药物注射方案^[15]。研究表明,ROP 患者在进行保留晶状体的玻璃体切割术后,由于手术相关机械损伤或眼内环境改变,有 5.6%~19% 的病例发生白内障^[10]。

以上信息提示,临床医师在制定 ROP 患者的治疗决策时,需综合评估不同治疗模式对晶状体状态的影响,以及形觉剥夺对视觉发育的潜在作用。此外,这也提示,在 ROP 治疗后监测这些潜在的中长期并发症,具有重要临床意义。

1.3 青光眼

早产、ROP 遗留的眼前段发育异常以及不同治疗/手术干预均可能增加眼压升高和青光眼发生风险。与足月儿相比,早产儿眼前节可表现为前房角更窄、前房深度更浅及晶状体厚度增加等结构差异^[16]。一项回顾性病例系列研究 (最长随访时间达 69 年) 显示,婴幼儿期急性 ROP 自然回退且未接受治疗的眼中,眼压升高发生率为 23.2%;仅接受消融治疗 (如激光、冷凝) 者为 23.3%;而需在急性期行切开性玻璃体视网膜手术的患者,其眼压升高发生率升至 58.5%;此外,Ⅳ期 ROP 患者的眼压升高发生率低于Ⅴ期患者^[17]。该研究认为,胎龄<32 周的早产史本身即可增加终身眼压升高/青光眼风险;同时,急性 ROP 越严重及需要切开性手术干预,与高血压发生率相关性越强^[17]。

在一项纳入 6 000 例 ROP 患儿的大型队列研究中,1.36% 的患眼发生继发性青光眼,其中闭角型青光眼占 47.6%,开角型青光眼占 42.7%,新生血管性青光眼占 9.8%,大部分患儿为Ⅴ期 (58.5%) 或Ⅳ期 (24.3%) ROP,从出生到确诊青光眼的时间为 7.8 (4.2, 24.9) 个月,1/5 的患眼需要接受青光眼手术治疗;在末次随访时,约 1/3 合并青光眼的 ROP 患眼视力仅能满足行走需求^[18]。尽管目前重症 ROP 的治疗可有效改善视网膜结构和视力预后,但一项回顾性病例系列研究显示,10.0% 的Ⅳ、Ⅴ期 ROP 患眼在平均 (3.06±4.11) 年的随访期内发生青光眼,且多变量分析显示,保留晶状体的玻璃体切割术是唯一与青光眼发生时间相关的独立危险因素^[19]。另一项研究指出,多数年轻的房角关闭患者均有 ROP 治疗史,且可能表现为晶状体增厚、小角膜以及房角闭合三联征^[20]。

此外,有研究表明,胎龄≤28 周和 ROP 都可能会影响个体的视盘形态,增加患者被误诊为青光眼的风险^[21]。这些信息对医生处理 ROP 相关并发症至关重要,强调了对 ROP 患儿进行细致检查和长期随访的重要性。

2 ROP 相关眼后节疾病

2.1 玻璃体积血

在 1~5 岁儿童中,20% 的非外伤性玻璃体积血是由退行性 ROP 引起^[22]。研究发现,在 ROP 退化的患者群体中,与其他玻璃体视网膜并发症(如视网膜脱离和视网膜破损)相比,玻璃体积血患者中 1 型 ROP 占比及既往接受治疗的患者比例均较高^[23]。ROP 引起的血管闭塞和异常血管增生、玻璃体牵拉等可能导致玻璃体积血的发生。当患者出现玻璃体积血时,需及时地进行手术干预,以确保其能获得良好的视力预后^[23]。

2.2 迟发性视网膜脱离

根据《早产儿视网膜病变国际分类法(第 3 版)》的解读,早产儿即使无 ROP 病史,也可能表现出一系列眼部后遗症,包括视网膜脱离^[24]。这表明早产儿即使没有明显的 ROP 病史,也可能存在迟发性视网膜脱离的风险。即使 ROP 病变自发退行,早产导致的视网膜血管发育异常也可遗留不同面积且持续存在的周边视网膜无血管区(peripheral avascular retina, PAR),随时间推移,患儿成年后 PAR 可能导致周边视网膜变性、萎缩及裂孔^[25]。另外,对于 ROP 引起的迟发性视网膜脱离,眼科医师在临床实践中应根据患者病情的具体情况和严重程度选择合适的治疗方法,并在必要时采取手术干预措施。

一项针对成人 ROP 队列的大型回顾性研究发现,视网膜周边网状病变、无血管视网膜、视网膜撕裂、视网膜脱离、视网膜皱褶、牵引性视网膜脱离是 ROP 的成人晚期并发症^[26]。在一项 ROP 的国际性回顾性研究中,RD 的发病年龄为(20.3±15.5)岁,接受手术干预的 RD 患者术后视力显著改善^[23]。因此,当临床中发现 RD 时,及时实施手术干预是保障患者获得良好视力预后的关键。

另一方面,约 8% 的患眼在接受抗 VEGF 治疗大约 10 周后出现了 RD^[27],RD 发生时间与注射时的矫正胎龄呈负相关,RD 的形态因治疗时原发性视网膜血管化的程度而异^[28]。在法国的一项对接受治疗的 ≥4A 期 ROP 患儿的新生儿特征和筛查/治疗路径进行的描述性研究中,诊断视网膜脱离时,仅有 36% 的患儿在视网膜脱离前遵循了推荐的筛查以及激光/抗 VEGF 药物的治疗方案。由于视网膜脱离后的视觉结局较差,优化 ROP 的筛查和治疗手段迫在眉睫^[33],对于合并其他病变的 ROP 患儿尤为重要^[27]。

2.3 视网膜血管病变

绝大多数接受过 IVB 治疗的 1 型 ROP 患眼在治疗后的很长时间内(胎龄 60 周后)仍存在血管病变,包括外周无血管区、不规则的外周分支、血管襻、血管球、血管吻合、渗漏、血管异常延伸至眼窝及迂曲的动静脉,还可出现新生血管;在某些病例中,视网膜血管化过程可能会长期进展^[29]。此外,关于 1 型 ROP 治疗后 4~6 年黄斑中心凹微血管形态的研究显示,视网膜激光光凝和抗 VEGF 药物玻璃体腔注射治疗的效果表现相近^[30],该研究推测,虽然抗 VEGF 药物对黄斑微血管发育的抑制作用强于激光光凝,但这种全面抑制可能会对黄斑发育产生毒性作用,可减缓视网膜内血管的生成和迁移以及光感受器细

胞发育,进而导致黄斑发育逐步停止;该研究还发现黄斑中心凹视网膜血管密度(vascular density, VD)与黄斑中心凹无血管区(foveal avascular zone, FAZ)关系密切,随着 FAZ 面积增加,视网膜 VD 下降。

3 长期视功能

早产、ROP 和神经系统并发症是对早产儿视觉发育产生重大影响的 3 个关键因素。ROP 引起的严重视网膜损伤与长期视力损害显著相关^[31]。胎龄 <28 周会对黄斑成熟产生负面影响,导致成年后的视觉问题^[32]。对于胎龄为 22~25 周的新生儿,ROP 只是造成其视觉和眼部缺陷问题部分原因^[33]。不管是否患有 ROP 和神经系统并发症,早产儿在最佳矫正视力、眼球运动异常、眼震颤、视野缺损和视觉功能上均表现出显著差异。然而,关于早产儿的屈光状态、对比敏感度及自述的视觉功能方面,不同研究间结果并不统一;进一步的多变量分析显示,接受 ROP 治疗是导致近视和视野缺损的主要风险因素^[33]。

4 全身并发症或合并症

4.1 神经系统

研究发现,与无 ROP 儿童相比,患有 ROP(≤3 期)且未接受治疗儿童在 2 岁时的神经发育结果差异无统计学意义^[34]。值得特别关注的是,在 18~24 月龄时,严重或 1 型 ROP 相较于 2 型 ROP 有更大的脑瘫、认知障碍、智力残疾和行为问题风险^[35],且严重 ROP 儿童与神经发育异常的相关性约是轻度 ROP 儿童的 3 倍^[36]。此外,多项研究表明,ROP 与脑容量减少和神经发育受损有关,提示大脑和视网膜的神经及血管发育可能有共同的损伤机制^[37],并且 ROP 可能不仅是血管性疾病,更是神经血管疾病的一部分,具体包括视网膜和大脑神经血管界面的病理性发育^[38]。

在诊疗方面,脑视觉障碍(cerebral visual impairment, CVI)的存在表明,即使视力保持正常,早产儿也可能面临严重的视觉处理困难,这可能严重限制其日常生活^[39]。这些发现提示我们,在临床实践中,对于极早产儿,应重视除视力外的其他视觉处理功能异常,如视觉知觉功能异常和视觉运动协调障碍,以及这些问题对儿童日常生活的影响。此外,CVI 不易诊断,在一项针对 6.5 岁极早产儿的研究中,通过一份简单的问卷成功识别出视觉感知与认知功能异常^[40]。因此,需要开展更多此类研究,以更精确地识别这些需要多学科评估和治疗的儿童,以提高其生活质量。

4.2 呼吸系统

早产儿对环境和药物较为敏感,导致其治疗过程中面临多种全身并发症的风险,包括可能危及生命的心动过缓、呼吸暂停和低血压。这种情况在接受激光光凝治疗的早产儿中尤为显著。相比之下,IVB 治疗时间较短,通常无需机械通气。一项回顾性研究发现,在治疗后 24 h、48 h 和 7 d 内,接受激光治疗的早产儿恢复至呼吸基线水平的比例显著低于接受 IVB 治疗的早产儿,在第 28 天时,这一差异不再有统计学意义^[41]。与此相反,一项配对病例研究发现,在 IVB 治疗后 28 d 内和出

院时,IVB 对早产儿的呼吸功能无明显影响^[42]。然而,有研究指出,调整相关混杂因素后,IVB 治疗与呼吸支持时间延长相关,并可能增加婴儿使用呼吸机的概率^[43]。这些矛盾的发现凸显了在 ROP 治疗决策中,需进一步研究以明确不同治疗方式对早产儿呼吸功能的具体影响。

此外,一项多中心回顾性队列研究进一步探讨了与 ROP 治疗相关的系统性并发症,特别是在使用抗 VEGF 药物治疗 ROP 的早产儿中,肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)的发生风险。结果表明,尽管接受抗 VEGF 药物治疗的早产儿中,接受 PH 治疗的占比较高,但在校正治疗部位和治疗年份后,这一差异不再具有统计学意义^[44]。这些发现提示,虽然抗 VEGF 药物治疗可能与 PH 有关,但不能排除基于系统性共病或医院实践差异的残留混杂因素的影响。在一项大型研究中发现,12.8% (1 099/8 585) 的早产儿出现了严重的 ROP,且 8.0% (666/8 305) 被诊断患有严重的支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)^[45]。这不仅凸显了早产儿中 ROP 与 BPD 的高发病率,而且强调了两者的关联性,例如二者可能有某些共同的病理生理机制或风险因素。这要求临床医生和研究人员需要更加关注早产儿的呼吸功能管理和眼科监护,并在治疗策略制定中整合多学科协作模式,以最大限度减少这些并发症对早产儿长期健康的不良影响。

5 抗 VEGF 治疗后长期并发症

尽管抗 VEGF 治疗有多种明显的优势,但抗 VEGF 治疗后常见的并发症是早产儿视网膜病变进展性血管异常(progressive angiomatous proliferation, PAR),在 1 型 ROP 中,占比高达 71%^[46],该并发症与视网膜变薄、撕裂以及视网膜脱离相关^[26]。

1 型 ROP 患者玻璃体腔注射阿伐珠单抗(intravitreal aflibercept, IVA) 1 mg 或 IVB 0.625 mg 的治疗 3 个月后,血清 VEGF 水平和 VEGF/血小板计数比值均降低;相比之下,IVB 对循环系统的影响较 IVA 和玻璃体腔注射雷尼单抗(intravitreal ranibizumab, IVR)更为显著和持久^[47],体内其他器官中的药物浓度也更高。IVB 和 IVA 能够在 8~12 周内显著抑制 VEGF 表达,IVR 抑制作用较弱^[48]。鉴于 VEGF 参与多器官血管生成与发育过程,系统性抑制可能带来远期发育风险,因此需长期随访评估神经发育结局。因此,使用抗 VEGF 药物治疗 ROP 后患儿的神经发育结局仍需进一步研究和长期监测。

Natarajan 等^[49]的研究指出,相较于其他治疗方式,使用 IVB 治疗 ROP 的早产儿表现出更高的死亡率和神经发育障碍(neurodevelopmental impairment, NDI);其他高质量观察性研究也发现,这些儿童在校正月龄 18 个月时的发展商和运动能力评分低于激光治疗组^[50]。然而,这些发现可能受选择偏差的影响,因为与激光光凝相比,接受 IVB 的早产儿病情通常更为严重^[51],且 I 区 ROP 的严重性是 NDI 的独立危险因素^[52];此外,接受 IVB 的早产儿更可能合并后极部病变^[53]。一些研究则报告了与此相反的发现。一项风险中等的随机对照试验并未在 18~22 月龄的 ROP 患儿中观察到抗 VEGF 和激光光凝治

疗后神经发育存在显著差异^[54]。经过多变量校正后,Raghuram 等^[55]发现 IVB 组和激光光凝组在患儿 18~24 月龄时的 NDI 发生率相似。一项高质量的 meta 分析也表明 IVB 治疗后发生额外严重 NDI 的风险很低^[56]。

这些研究结果之间的矛盾可能源于研究对象的出生胎龄、检测时间不一致等。大规模研究中,IVB 分组倾向于纳入更严重的 ROP 患儿,存在选择偏倚。而小样本量研究受到的限制更大,研究结果未显示出差异。此外,目前采用玻璃体内注射抗 VEGF 药物治疗 ROP 的研究多为短期随访观察设计,且早产儿作为特殊群体,其出生胎龄、出生体重、病情严重程度、镇静麻醉方案均可影响神经发育结局,因此难以发现神经发育障碍与抗 VEGF 药物治疗之间的独立联系,仍需更高质量的研究数据来论证其中的因果关系^[57-59]。

ROP 患儿因早产、视网膜疾患及相关治疗,均可能出现伴随终身的眼部及系统性异常,及时识别并合理干预这些并发症及其所致的视觉发育障碍,对 ROP 患儿的视功能保护至关重要。因此,我们建议所有曾被诊断为 ROP 的患者,无论是否接受过治疗,均需建立长期、合理频次的眼科随访和系统监测体系,以评估可能威胁视力及其他生命质量维度的长期并发症和合并症。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Freitas AM, Mörschbacher R, Thorell MR, et al. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity: a retrospective cohort study[J]. *Int J Retina Vitreous*, 2018, 4: 20. DOI: 10.1186/s40942-018-0125-z.
- [2] Barnett JM, Hubbard GB. Complications of retinopathy of prematurity treatment[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2021, 32(5): 475-481. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000783.
- [3] Pidro A, Alajbegović-Halimić J, Jovanović N, et al. Evaluation of refractive errors in retinopathy of prematurity screening[J]. *Med Glas (Zenica)*, 2019, 16(2). DOI: 10.17392/992-19.
- [4] Wiecek E, Akula JD, Vanderveen DK, et al. Longitudinal change of refractive error in retinopathy of prematurity treated with intravitreal bevacizumab or laser photocoagulation[J]. *Am J Ophthalmol*, 2022, 240: 252-259. DOI: 10.1016/j.ajo.2022.03.020.
- [5] Stahl A, Lepore D, Fielder A, et al. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10208): 1551-1559. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31344-3.
- [6] Matsumura S, Matsumoto T, Katayama Y, et al. Risk factors for early-onset high myopia after treatment for retinopathy of prematurity[J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2022, 66(4): 386-393. DOI: 10.1007/s10384-022-00921-4.
- [7] Mori Y, Arima M, Ueda E, et al. Risk factors for myopia at 1-year corrected age following laser photocoagulation for retinopathy of prematurity[J]. *Eye (Lond)*, 2021, 35(10): 2820-2825. DOI: 10.1038/s41433-020-01321-z.
- [8] Lu X, Zeng X, Chen M, et al. Refractive and biometrical characteristics of children with retinopathy of prematurity who received laser photocoagulation or intravitreal ranibizumab injection[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2022, 260(10): 3213-3219. DOI: 10.1007/s00417-022-05663-0.
- [9] Eteazad Razavi M, Shoeibi N, Hassanzadeh S, et al. Refractive outcome of intravitreal bevacizumab injection in comparison to spontaneous regression of retinopathy of prematurity (ROP)[J]. *Strabismus*, 2020,

- 28(1):49-54. DOI: 10.1080/09273972.2019.1697302.
- [10] Ezisi CN, Kekunnaya R, Jalali S, et al. Cataract surgery in children with retinopathy of prematurity (ROP): surgical outcomes[J]. Br J Ophthalmol, 2017, 101(8):1128-1131. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-309392.
- [11] Freedman SF, Del Monte MA, Diva U, et al. Prevalence of cerebrotendinous xanthomatosis among patients diagnosed with early-onset idiopathic bilateral cataracts: final analysis[J]. J AAPOS, 2023, 27(4):208-211. DOI: 10.1016/j.jaapos.2023.04.013.
- [12] Knight-Nanan DM, Algawi K, Bowell R, et al. Advanced cicatricial retinopathy of prematurity—outcome and complications[J]. Br J Ophthalmol, 1996, 80(4):343-345. DOI: 10.1136/bjo.80.4.343.
- [13] Al-Damri A, Alotaibi HM. Congenital cataracts in preterm infants: a review[J/OL]. Cureus, 2023, 15(6):e40378[2025-04-11]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10344420/>. DOI: 10.7759/cureus.40378.
- [14] Davitt BV, Christiansen SP, Hardy RJ, et al. Incidence of cataract development by 6 months' corrected age in the early treatment for retinopathy of prematurity study[J]. J AAPOS, 2013, 17(1):49-53. DOI: 10.1016/j.jaapos.2012.10.011.
- [15] Beck KD, Rahman EZ, Ellis A, et al. SAFER-ROP: updated protocol for anti-VEGF injections for retinopathy of prematurity[J]. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina, 2020, 51(7):402-406. DOI: 10.3928/23258160-20200702-05.
- [16] Takkar B, Tewari R, Khokhar S. Anterior chamber angle and anterior segment structure of eyes in children with early stages of retinopathy of prematurity[J]. Am J Ophthalmol, 2017, 182:206-207. DOI: 10.1016/j.ajo.2017.07.025.
- [17] Robinson J, Cheung AY, Nudleman E, et al. Ocular hypertension in adults with a history of prematurity[J]. Ophthalmol Retina, 2018, 2(6):629-635. DOI: 10.1016/j.oret.2017.10.005.
- [18] Senthil S, Balijepalli P, Mohamed A, et al. Management outcomes of secondary glaucoma due to retinopathy of prematurity: a 19-year prospective study at a tertiary eye care Institute. The Indian Twin cities ROP Screening (ITCROPS) database report number 8[J/OL]. PLoS One, 2020, 15(9):e0238633[2025-01-15]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0238633>. DOI: 10.1371/journal.pone.0238633.
- [19] Nudleman E, Muftuoglu IK, Gaber R, et al. Glaucoma after lens-sparing vitrectomy for advanced retinopathy of prematurity[J]. Ophthalmology, 2018, 125(5):671-675. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.11.009.
- [20] Chang TC, Tran KD, Cernichiaro-Espinosa LA, et al. Microcornea and thickened lens in angle closure following nonsurgical treatment of retinopathy of prematurity[J]. J Ophthalmol, 2020, 2020:7510903. DOI: 10.1155/2020/7510903.
- [21] Fieß A, Giller S, Mildenberger E, et al. Optic nerve head morphology in adults born extreme, very, and moderate preterm with and without retinopathy of prematurity: results from the Gutenberg Prematurity Eye Study[J]. Am J Ophthalmol, 2022, 239:212-222. DOI: 10.1016/j.ajo.2022.03.005.
- [22] Liu ZW, Peng J, Chen CL, et al. Analysis of the etiologies, treatments and prognoses in children and adolescent vitreous hemorrhage[J]. Int J Ophthalmol, 2021, 14(2):299-305. DOI: 10.18240/ijo.2021.02.18.
- [23] Hsu HT, Yu-Chuan Kang E, Blair MP, et al. Late vitreoretinal complications of regressed retinopathy of prematurity: retinal break, vitreous hemorrhage, and retinal detachment[J]. Ophthalmol Retina, 2023, 7(1):72-80. DOI: 10.1016/j.oret.2022.07.005.
- [24] Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, et al. International classification of retinopathy of prematurity, third edition[J/OL]. Ophthalmology, 2021, 128(10):e51-e68[2025-01-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34247850/>. DOI: 10.1016/j.ophtha.2021.05.031.
- [25] Li JQ, Pfeil JM, Stahl A, et al. Late sequelae of retinopathy of prematurity in infancy[J]. Ophthalmologie, 2023, 120(6):588-596. DOI: 10.1007/s00347-023-01876-8.
- [26] Hamad AE, Moinuddin O, Blair MP, et al. Late-onset retinal findings and complications in untreated retinopathy of prematurity[J]. Ophthalmol Retina, 2020, 4(6):602-612. DOI: 10.1016/j.oret.2019.12.015.
- [27] Kondo C, Iwahashi C, Utamura S, et al. Characteristics of eyes developing retinal detachment after anti-vascular endothelial growth factor therapy for retinopathy of prematurity[J]. Front Pediatr, 2022, 10:785292. DOI: 10.3389/fped.2022.785292.
- [28] Yonekawa Y, Wu WC, Nitulescu CE, et al. Progressive retinal detachment in infants with retinopathy of prematurity treated with intravitreal bevacizumab or ranibizumab[J]. Retina, 2018, 38(6):1079-1083. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001685.
- [29] Sternfeld A, Rahmani S, Rossen JL, et al. Long-term retinal vasculature abnormalities following intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2022, 260(6):1915-1921. DOI: 10.1007/s00417-021-05499-0.
- [30] 郭丽莉, 程湧, 邓洵, 等. 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预后的影响[J]. 中华实验眼科杂志, 2022, 40(1):47-53. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210913-00508.
- Guo LL, Cheng Y, Deng X, et al. Comparison of long-term macular morphology after laser retinal photocoagulation and anti-VEGF therapy and their effects on vision prognosis for type 1 ROP[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2022, 40(1):47-53. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210913-00508.
- [31] Seely KR, Mangalesh S, Shen LL, et al. Association between retinal microanatomy in preterm infants and 9-month visual acuity[J]. JAMA Ophthalmol, 2022, 140(7):699-706. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2022.1643.
- [32] Balasubramanian S, Beckmann J, Mehta H, et al. Relationship between retinal thickness profiles and visual outcomes in young adults born extremely preterm: The EPICure@19 Study[J]. Ophthalmology, 2019, 126(1):107-112. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.07.030.
- [33] Jain S, Sim PY, Beckmann J, et al. Functional ophthalmic factors associated with extreme prematurity in young adults[J/OL]. JAMA Netw Open, 2022, 5(1):e2145702[2025-01-07]. <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2788461>. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.45702.
- [34] Brumbaugh JE, Bell EF, Hirsch SC, et al. Relationships between retinopathy of prematurity without ophthalmologic intervention and neurodevelopment and vision at 2 years[J]. Pediatr Res, 2023, 94(5):1720-1730. DOI: 10.1038/s41390-021-01778-y.
- [35] Diggikar S, Gurumoorthy P, Trif P, et al. Retinopathy of prematurity and neurodevelopmental outcomes in preterm infants: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Pediatr, 2023, 11:1055813. DOI: 10.3389/fped.2023.1055813.
- [36] Choi YJ, Hong EH, Shin YU, et al. Severe retinopathy of prematurity associated with neurodevelopmental disorder in children[J]. Front Pediatr, 2022, 10:816409. DOI: 10.3389/fped.2022.816409.
- [37] Kaul YF, Naseh N, Strand Brodd K, et al. Average 2.5-year neurodevelopmental test results in children born very preterm did not rule out cognitive deficits at 6.5 years of age[J]. Acta Paediatr, 2021, 110(3):846-854. DOI: 10.1111/apa.15586.
- [38] Morken TS, Dammann O, Skranes J, et al. Retinopathy of prematurity, visual and neurodevelopmental outcome, and imaging of the central nervous system[J]. Semin Perinatol, 2019, 43(6):381-389. DOI: 10.1053/j.semper.2019.05.012.
- [39] Peheri NK, Narasaiah A, Dutton GN. Cerebral visual impairment is a major cause of profound visual impairment in children aged less than 3 years: a study from tertiary eye care center in South India[J]. Indian J Ophthalmol, 2019, 67(10):1544-1547. DOI: 10.4103/ijo.ijo_1850_18.
- [40] Hellgren K, Jacobson L, Frumeto P, et al. Cerebral visual impairment captured with a structured history inventory in extremely preterm born children aged 6.5 years[J]. J AAPOS, 2020, 24(1):28. DOI: 10.1016/j.jaapos.2019.11.011.



- [41] Barry GP, Tauber KA, Greenberg S, et al. A comparison of respiratory outcomes after treating retinopathy of prematurity with laser photocoagulation or intravitreal bevacizumab[J]. *Ophthalmol Retina*, 2020, 4(12): 1202–1208. DOI: 10.1016/j.oret.2020.06.002.
- [42] Huang YC, Hsu KH, Chu SM, et al. Respiratory outcomes in preterm infants following intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity—a 10-year matched case study[J]. *Eye (Lond)*, 2023, 37(17): 3675–3681. DOI: 10.1038/s41433-023-02579-9.
- [43] Huang CY, Huang HC, Chen MH, et al. Intravitreal bevacizumab is associated with prolonged ventilatory support in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia[J]. *Chest*, 2022, 162(6): 1328–1337. DOI: 10.1016/j.chest.2022.06.017.
- [44] Nitkin CR, Bamat NA, Lagatta J, et al. Pulmonary hypertension in preterm infants treated with laser vs anti-vascular endothelial growth factor therapy for retinopathy of prematurity[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2022, 140(11): 1085–1094. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2022.3788.
- [45] Bell EF, Hintz SR, Hansen NI, et al. Mortality, in-hospital morbidity, care practices, and 2-year outcomes for extremely preterm infants in the US, 2013–2018[J]. *JAMA*, 2022, 327(3): 248–263. DOI: 10.1001/jama.2021.23580.
- [46] Arámbulo O, Dib G, Iturralde J, et al. Analysis of the recurrence of plus disease after intravitreal ranibizumab as a primary monotherapy for severe retinopathy of prematurity[J]. *Ophthalmol Retina*, 2018, 2(8): 858–863. DOI: 10.1016/j.oret.2017.11.012.
- [47] Huang CY, Lien R, Wang NK, et al. Changes in systemic vascular endothelial growth factor levels after intravitreal injection of aflibercept in infants with retinopathy of prematurity[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018, 256(3): 479–487. DOI: 10.1007/s00417-017-3878-4.
- [48] Fidler M, Fleck BW, Stahl A, et al. Ranibizumab population pharmacokinetics and free VEGF pharmacodynamics in preterm infants with retinopathy of prematurity in the RAINBOW Trial[J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2020, 9(8): 43. DOI: 10.1167/tvst.9.8.43.
- [49] Rodriguez SH, Blair MP, Shapiro MJ, et al. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants with retinopathy of prematurity by treatment [J/OL]. *Pediatrics*, 2020, 145(4): e20200056A [2025–01–07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32234794/>. DOI: 10.1542/peds.2020-0056A.
- [50] Morin J, Luu TM, Superstein R, et al. Neurodevelopmental outcomes following bevacizumab injections for retinopathy of prematurity[J/OL]. *Pediatrics*, 2016, 137(4): e20153218 [2025–01–07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27244705/>. DOI: 10.1542/peds.2015-3218.
- [51] Walz JM, Bemme S, Pielen A, et al. The German ROP Registry: data from 90 infants treated for retinopathy of prematurity [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2016, 94(8): e744–e752 [2025–01–07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27197876/>. DOI: 10.1111/aos.13069.
- [52] Beligere N, Perumalswamy V, Tandon M, et al. Retinopathy of prematurity and neurodevelopmental disabilities in premature infants [J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2015, 20(5): 346–353. DOI: 10.1016/j.siny.2015.06.004.
- [53] Gundlach BS, Kokhanov A, Altendahl M, et al. Real-world visual outcomes of laser and anti-VEGF treatments for retinopathy of prematurity[J]. *Am J Ophthalmol*, 2022, 238: 86–96. DOI: 10.1016/j.ajo.2021.11.015.
- [54] Kennedy KA, Mintz-Hittner HA, BEAT-ROP Cooperative Group. Medical and developmental outcomes of bevacizumab versus laser for retinopathy of prematurity[J]. *J AAPOS*, 2018, 22(1): 61–65. e1. DOI: 10.1016/j.jaapos.2017.10.006.
- [55] Raghuram K, Isaac M, Yang J, et al. Neurodevelopmental outcomes in infants treated with intravitreal bevacizumab versus laser [J]. *J Perinatol*, 2019, 39(9): 1300–1308. DOI: 10.1038/s41372-019-0420-z.
- [56] Tsai CY, Yeh PT, Tsao PN, et al. Neurodevelopmental outcomes after bevacizumab treatment for retinopathy of prematurity: a meta-analysis [J]. *Ophthalmology*, 2021, 128(6): 877–888. DOI: 10.1016/j.optha.2020.11.012.
- [57] 钟育晟, 梁建宏, 黎晓新, 等. 抗 VEGF 疗法治疗早产儿视网膜病变后复活因素及防治研究进展[J]. *中华实验眼科杂志*, 2025, 43(8): 761–765. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20211116-00633.
- Zhong YS, Liang JH, Li XX, et al. Research progress in reactivation factors and prevention of retinopathy of prematurity after anti-VEGF therapy[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2025, 43(8): 761–765. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20211116-00633.
- [58] 张国明, 田娅. 重视抗血管内皮生长因子药物对早产儿视网膜病变患儿神经发育的影响[J]. *中华眼底病杂志*, 2022, 38(7): 535–538. DOI: 10.3760/cma.j.cn11434-20220523-00319.
- Zhang GM, Tian Y. Pay attention to the effect of anti-vascular endothelial growth factor drugs on neurodevelopment in children with retinopathy of prematurity[J]. *Chin J Ocular Fundus Dis*, 2022, 38(7): 535–538. DOI: 10.3760/cma.j.cn11434-20220523-00319.
- [59] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210520-00313.
- Yang XY, Cai YT, Li Y. Interpretation of *Clinical Guideline for Anti-vascular Endothelial Growth Factor Therapy of Retinopathy of Prematurity* by Japanese Ophthalmological Society [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2021, 39(11): 1003–1009. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210520-00313.

(收稿日期:2025-01-29 修回日期:2025-12-28)

(本文编辑:张宇 施晓萌)

读者·作者·编者

本刊对存在科研诚信问题或发表流程中存在严重缺陷稿件的撤稿及其流程

依据中华医学会系列杂志论文发表后撤稿的推荐规范,如发生下列情况本刊将予以撤稿处理:(1)编辑部收到举报并已经证实论文存在较严重的不可信、学术不端或非主观的错误,以至于该论文所报道的发现和结果不可信。(2)论文存在剽窃问题。(3)论文所报道的研究违反医学伦理规范。(4)未被允许的重复发表。(5)在稿件发表流程中存在严重缺陷。上述问题经编辑部严格调查属实后将按照撤稿流程分别在纸版期刊、本刊网站刊登撤稿声明,刊登前编辑部和所有作者就撤稿声明的内容达成一致,以保证各方利益。但在无法就撤稿声明的内容与作者达成一致时,如已有充足证据表明必须撤稿,本刊将尽快刊出撤稿声明。撤稿声明对所有读者免费开放,以最大限度地减少该论文发表带来的负面影响。编辑对存在科研诚信问题或发表流程中存在严重缺陷稿件的撤稿拥有最终决定权。

(本刊编辑部)

中华医学会杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究