

婴儿型血管瘤与早产儿视网膜病可能相关

Vijayakumar Praveen, MD, Ramesh Vidavalur, MD, Ted S. Rosenkrantz, MD and Naveed Hussain, MD

Department of Neonatal-Perinatal Medicine, University of Connecticut Health Center, Farmington, Connecticut

摘 要

目的 研究早产儿婴儿型血管瘤与早产儿视网膜病之间的临床相关性。

方法 回顾性研究John Dempsey医院5 y (2000年11月1日—2005年10月31日)内所有出生体重 $\leq 1\,250\text{ g}$ 的早产儿前瞻性数据库。资料包括人口统计学特征(胎龄、出生体重和性别)以及产前/产后的类固醇使用情况。在婴儿出院时的体格检查中,对所有婴儿均进行核查,以发现是否有婴儿型血管瘤,并记录病变大小和数量。同时,在出院以前记录任何时间诊断的早产儿视网膜病分期中的最高一期,通过分析以确定相关的危险因素。

结果 在出生体重 $\leq 1\,250\text{ g}$ 的406例新生儿中,351例(86.4%)存活。存活者中49例(13.9%)在出院时诊断有婴儿型血管瘤。早产儿视网膜病患者中有16.8%伴有婴儿型血管瘤,无早产儿视网膜病患者中仅有6.7%有婴儿型血管瘤。在49例新生儿中,14例(28.5%)为多发性婴儿型血管瘤。在42例新生儿中,18例(42.8%)的婴儿型血管瘤 $\geq 1\text{ cm}$ 。单变量分析结果表明,低胎龄、低出生体重和出生后使用类固醇是早产儿视网膜病的预测指标,而产前使用类固醇、人种和性别则与早产儿视网膜病无显著相关性。当结果以胎龄和产后使用类固醇作为控制因素时,多变量logistic回归分析发现,婴儿型血管瘤是早产儿任何一期视网膜病的独立相关因素。婴儿型血管瘤的大小和数目与早产儿视网膜病的严重度之间不存在相关性。

结论 在出生体重 $\leq 1\,250\text{ g}$ 的早产儿中,婴儿型血管瘤与早产儿视网膜病发生之间存在相关性,此相关性为早产儿视网膜病的治疗提供了线索。

关键词

新生儿 (neonate); 早产儿视网膜病 (retinopathy of prematurity); 婴儿型血管瘤 (infantile hemangioma)

缩略语

ROP = retinopathy of prematurity
IH = infantile hemangioma
VEGF = vascular endothelial growth factor
IGF = insulin-like growth factor

Address correspondence to Vijayakumar Praveen, MD, Department of Pediatrics, Division of Neonatology, University of Connecticut Health Center, 263 Farmington Ave, MC2948, Farmington, CT 06030. E-mail: drpraveenvijay@hotmail.com

早产儿视网膜病 (ROP) 是发生于早产儿的一种血管增殖性疾病, 特别是出生体重 ≤ 1250 g 的早产儿^[1]。在出生体重 < 1251 g 的早产儿中, ROP 的发病率约为 37%, 其中不足 10% 的 ROP ≥ 3 期^[2, 3]。自从 1942 年首次报道^[4]以来, ROP 一直是导致美国儿童视力障碍的主要原因, 仅次于皮质视觉损害^[5]。在晶状体后纤维组织增生症高发的年代 (1942—1954 年), 一些患儿因误诊为视网膜母细胞瘤而进行了眼球摘除术。Reese 等^[6]研究这些视网膜样本, 发现此病变在组织病理学上类似于毛细血管瘤。由此推测, 这种得到重新认识的疾病可能就是出生后发生的视网膜血管瘤。事实上, Reese 和 Blodi^[7]首次研究了 ROP 患儿的皮肤血管瘤表现 (ROP, 即过去所称的晶状体后纤维组织增生症)。在一项 287 例儿童的研究中, ROP 患儿中有 25% 合并皮肤血管瘤, 而无 ROP 者中仅有 11% 伴有皮肤血管瘤^[8]。Greenhouse 和 Szewczyk^[9]也发现, ROP 患儿和无 ROP 患儿的皮肤血管瘤发病率分别为 14.3% 和 7.9%, 因此认为皮肤血管瘤更多见于 ROP 患儿。但是, 由于这些研究的样本数相对较小, 且出生体重范围较大, 因此皮肤血管瘤与 ROP 之间的相关程度仍然显得较弱^[8, 9]。皮肤血管瘤现已更名为婴儿型血管瘤 (IH), 被归类为血管性肿瘤。在一篇有关该主题的综述中, Silverman^[1]依据氧依赖性血管生成因子, 例如血管内皮生长因子 (VEGF) 和胰岛素样生长因子 (IGF) 对血管瘤发生的共同作用, 提出有必要对 ROP 和 IH 进行研究。

根据推断的血管原性因子的常见作用, 我们假设早产儿血管原性因子水平的升高可通过一种可能的共同机制而促进血管过度生长, 例如 ROP 和 IH。因此, 这两种情况可能与早产儿有关, 特别是与存在 ROP 高危因素的早产儿有关 (出生体重 < 1250 g)。据我们所知, 最近并没有旨在证明此相关性的报道, 因此本研究致力于这方面的研究就显得极有必要。

方 法

我们开展了这项回顾性队列研究, 收集 John Dempsey 医院 (Farmington, CT) 5 y 内 (2000 年 11 月 1 日—2005 年 10 月 31 日) 所有出生体重 ≤ 1250 g 早产儿的数据。数据来自于一个私立新生儿数据库 (新生儿信息系统 3 和医学数据系统) 前瞻性收集的数据。本研究方案得到了机构审查委员会的批准。在该新生儿出院时, 新生儿数据包括每日由主治医师执行的体格检查结果, 统一收集自一个前瞻性的新生儿数据库中的累积数据。

人口统计学数据包括: 胎龄、出生体重、母亲人种、性别和推测的与血管生长有关的危险因素 (包括产前和产后类固醇的使用)。产前皮质类固醇的使用方法大多为间隔 24 h 注射 1 次倍他米松, 共 2 次, 主要用于可能在预期妊娠满 34 wk 前发生的分娩。出生后使用的类固醇包括地塞米松和泼尼松龙, 但不包括肾上腺皮质功能不全时使用的氢化可的松。

ROP 筛查指南系根据美国儿科学会和美国眼科学会的联合声明^[10], 按照 ROP 国际分类法分成 5 期^[11]。将每一次婴儿住院时、任一只眼睛诊断为 ROP 的最高分期纳入分析。 ≥ 3 期为重度 ROP, 1 和 2 期为轻度 ROP。由于 2 期以前的 ROP 的血管增殖过程大多可逆, 因此 ≥ 3 期 ROP 血管增殖逆转的可能性不大, 除非进行治疗干预。因此, > 2 期 (即 3 和 4 期) ROP 被认为是严重的疾病。由于没有得到 ROP 的分区以及其他伴随疾病方面的资料, 因此我们没有把这些因素纳入我们的分析。

按照国际血管畸形研究协会的生物学分法, 将血管性胎记分为血管肿瘤和血管畸形^[12], 对于 IH 我们也采用了这一分类法。IH 属于血管肿瘤, 其组织学和临床特征不同于血管畸形。血管畸形在出生时即可存在, 通常发展缓慢, 不会消退, 这与 IH 不同。在本次研究中, 我们仅报道了 IH (过去命名为皮肤血管瘤), 未报道其他血管畸形 (例如肺

表1 人口统计学特征

特 征	仅有 ROP (<i>n</i> = 174)	ROP 和 IH ^a (<i>n</i> = 36)	仅有 IH (<i>n</i> = 13)	既无 ROP 也无 IH (<i>n</i> = 128)	<i>P</i> ^a
胎龄, $\bar{x} \pm s$ / wk	26.3 ± 1.9	26.4 ± 1.6	29.2 ± 1.9	28.5 ± 2.2	< 0.000 1
出生体重, $\bar{x} \pm s$ / g	834 ± 197	852 ± 179	1 068 ± 141	1 013 ± 179	< 0.000 1
男 / <i>n</i> (%)	77 (44.3)	15 (41.7)	5 (38.5)	59 (46.8)	NS
人种 / <i>n</i> (%)					
白种人	99 (57)	25 (69)	11 (85)	71 (55)	
黑种人	39 (19)	1 (3)	1 (8)	25 (20)	
其他	35 (20)	9 (25)	1 (8)	23 (18)	
信息缺失	1	1	0	9	

^a 方差分析。NS 指无统计学意义。

黄色斑)。IH 的记录是以出院时的体格检查结果为准, 此时 IH 通常处于确切的生长期內。IH 的大小 (<或 ≥1 cm) 和数量资料来源于出院时的体格检查记录结果。

应用 Student's *t* 检验分析连续变量, χ^2 检验用于分类变量的相关性分析。Mann-Whitney 检验用来比较 IH 数目, 这是因为数据不呈正态分布。采用线性回归分析判断 ROP/IH 与胎龄分类之间的关系。在多变量 logistic 逐步回归分析中, 以胎龄和出生后使用类固醇作为控制因素, 并以 ROP 作为结局变量进行分析。应用 Statview 4.0 (Abacus Concepts, Berkeley, CA) 对数据进行处理, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

在本研究的 5 y 内, 共有 406 名出生体重 ≤ 1 250 g 的新生儿被收入院, 其中 351 名 (86.4%) 存活出院, 55 名在出院前死亡, 其中 4 名患有 ROP (最大分期 ≤ 2 期), 无 IH 病例。

本研究仅纳入存活出院患儿, 这是因为我们的目的是研究 ROP 及其与 IH 之间的关系。进行 ROP 筛查的时间要迟于大多数新生儿在初期的死亡时间,

即出生后第 4 ~ 6 周; 同时, 出院时有 IH 的诊断记录, 因此只能获得那些可以存活至进行 ROP 筛查时的新生儿、且完成出院时 IH 检查者的上述数据。正如预期的那样, 大多数新生儿的死因归为极早产。

以下是对 351 名存活者的分析结果。按人口统计学特征分成 4 组, 即仅有 ROP 组、ROP + IH 组、仅有 IH 组以及无 ROP 或 IH 组 (表 1)。

本研究中各期 ROP 的比例如下: 1 期为 13%, 2 期为 31%, 3 期为 13%, 4 期为 2%; 没有 5 期 ROP 患儿。从 ROP 的变异范围来看, 351 例的样本量足以对任何 ROP 分期进行单变量分析的可信限达 95%。不过, 3 或 4 期 ROP (重度 ROP) 患儿的人数尚不够进行统计学效能分析。

在单变量分析中, ROP 与较低胎龄 (*P* < 0.000 1)、较低出生体重 (*P* < 0.000 1) 以及出生后使用类固醇 (*P* < 0.000 1) 显著相关, 而与人种、性别和产前使用类固醇无关。

共有 49 例 (13.9%) 新生儿在出院时体检发现有 IH, 其中 36 例 (73%) 伴有任何期别的 ROP。ROP 患儿的 IH 发病率 (17.1%) 显著高于无 ROP 患儿 [9.2%, 优势比为 2.3 (95% 的可信区间为 1.04 ~ 3.99), *P* =

0.035]。在控制了胎龄和出生后使用类固醇因素后，多变量logistic逐步回归分析结果表明，IH与ROP之间仍存在显著相关性[优势比为2.7(95%的可信区间为1.1~5.5)， $P = 0.03$]。在IH患儿中，28.5%(14/49)为多发性IH，而42.8%(18/42)的患儿的IH病变数 ≥ 1 ，且病变最大径 > 1 cm。不过，IH的大小和数目与ROP风险之间无相关性。

正如预期的那样，ROP的发病率随出生时胎龄的增加而下降(图1)；但是，IH的发病率并没有随着单一项胎龄的增加而发生显著变化。在胎龄22~24 wk组，IH的发病率为16%；胎龄25~27 wk组和28~30 wk组的IH发病率均为14%；胎龄31~33 wk组的IH发病率为13%。随着胎龄的增加，IH与ROP的联合发病率呈显著下降趋势，与单独的ROP发病率趋势相一致。由此证明，两者之间存在相关性的进一步证据是ROP越严重则发生IH的可能性就越大(图2)。

讨 论

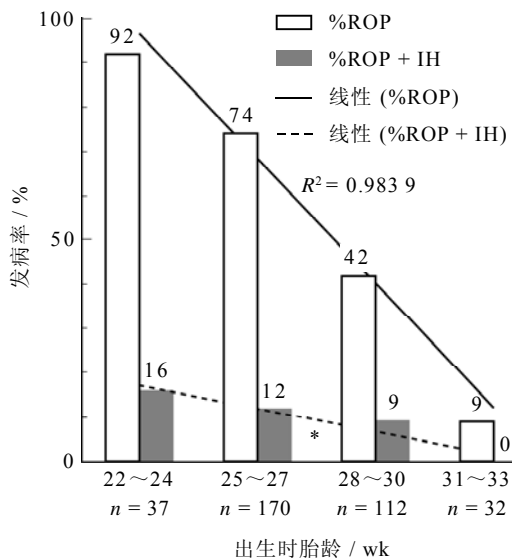


图1 与单有ROP相比，不同胎龄婴儿同时患有ROP和IH的发病率

* $R^2 = 0.9373$ 。

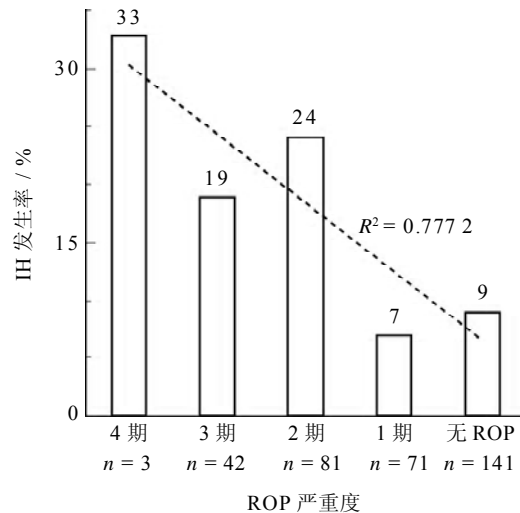


图2 同期别ROP患儿的IH发病率

本研究再次证实了最初于20世纪50年代提出的IH与ROP之间存在的显著相关性。随着表面活性物质的应用，胎龄较小、病情更为严重的新生儿得以存活下来，因此更有助于我们研究ROP与IH之间的临床相关性，这是了解IH和ROP个体发育史的一个重要步骤。

与许多较早研究^[13,14]的结论一致，本研究认为ROP与出生时胎龄较小、出生体重较低有关。由于在我们的医院中大多数($>85\%$)新生儿均在产前使用类固醇，因此本研究没有发现ROP与产前使用类固醇之间存在相关性。不过，我们发现的ROP与出生后使用类固醇之间存在的相关性，与过去的研究结果一致，并认为出生后长期使用氢化可的松^[15]以及较高的类固醇累积剂量^[16]能够增加重度ROP的发生危险。一些研究报道男婴的ROP发病率更高^[17]，但另一些研究则认为ROP与性别之间无相关性^[2,18]。因此，本研究也未发现其与ROP之间存在相关性就不足为奇了。

IH是儿童期最为常见的皮肤病变，可影响多达10%的婴儿；常常出现在出生后的数星期至数月内，而出生时往往并无这些皮肤病变^[19]。IH表现

为一个特征性的增殖期(内皮细胞增殖),平均持续6~18 mo,之后进入慢性退化期(数月至数年)。增殖期间,IH的内皮细胞静止于血管分化的发育早期;增殖期间,未成熟及未完全分化的免疫表型可能导致IH在出生后的最初几个月内迅速生长^[20]。由于这是不成熟血管组织的增殖现象,因此IH更常见于早产儿。Amir等^[21]的一项研究发现,在出生后的1y内,早产儿(124/973)IH的发病率为12.7%(124例),其中大多数(94/124)为单个血管瘤,少数患儿(3/124)的血管瘤数目>10个;男女比例为1:1.4。IH在极低出生体重儿中的发病率为15.6%,在出生体重<1000g的早产儿中的发病率为22.9%。除1例以外,其余患儿均不需要进行治疗,在出生后的5~12 mo即开始自发消退。在本次研究中,出院时IH的发病率为12.1%,但与出生体重或胎龄之间无显著相关性,这表明IH与ROP不同,宫内生长情况或成熟度以外的因素影响IH的发生。在本次研究中,当结果以胎龄和出生后类固醇的使用作为控制因素时,多变量logistic回归分析结果显示IH与ROP之间存在显著相关性。因为这些分析的95%的可信区间较宽,所以尽管存在统计学意义,但对其生物学意义仍需要通过前瞻性的、统计学效能更高的分析加以证实。很有可能的是,ROP与IH之间常见的关联并非由于早产,而是其他尚未知晓的

生物学变量,其中血管原性因子可能是发病机制中的重要因素。另一个增强ROP与IH之间相关性的发现是在ROP分期较高的患儿中,IH的发病率较高(图2)。在一篇关于IH与ROP匹配的早产儿报道中提及,有67%的IH患儿需要进行>1次的ROP手术激光治疗(表示疾病严重),而对照组仅为25%^[22]。IH患儿因ROP接受视网膜复置术后的结局大多不良^[22]。这一初步研究中的另一个令人感兴趣的发现是,IH患儿的血清VEGF水平均较高^[22]。

ROP和IH尽管在临床上各不相同,但确实存在显著的共同点,例如早期有丝分裂活跃的内皮细胞和胚芽随时间推移而逐渐消退、具有独特的围生期表现以及在早产儿中的发病率较高等^[23]。IH的发病机制仍不十分清楚,但受累患儿的尿碱性成纤维生长因子水平升高,后者是血管发生的标志物^[19]。Boye等^[24]假设IH患者存在内皮细胞克隆形成能力和行为的改变。North等^[25,26]证明胎盘血管抗原决定簇在IH中有表达,例如葡萄糖载体1。葡萄糖载体1通常在胚胎和胎儿内皮细胞中呈现高表达,但在大多数组织中消失,除了中枢神经系统和胎盘中的微血管。葡萄糖载体1的表达是IH内皮表型的固有特征,不依赖于增殖活性,不存在于其他良性血管瘤、反应性增殖和血管畸形中^[25]。葡萄糖载体1也表达于ROP的血管增殖组织中,然而并不表达于其他异常的视网膜增殖形式中,例如糖尿病性视网膜病^[23]。Lewis Y抗原,一种与胎盘共有的抗原,表达于IH但不表达于ROP的血管增殖组织中^[25]。对增殖期IH手术样本的研究证实,IH中存在大量的低氧诱导因子1 α 蛋白,表明局限性低氧可能与IH的最初增殖期有关^[27]。相较而言,ROP的增殖期开始于氧诱导的视网膜血管收缩,继而导致局部微环境的低氧。众所周知,VEGF和IGF-1在ROP的视网膜新生血管形成中起重要作用^[28]。尽管对其准确作用尚不清楚,但VEGF在IH中的表达有所增加^[29]。IGF-2也在IH的发展中起一定作用^[30]。循环内皮祖细胞被确认是血管干细胞,在出生后具

表2 ROP和IH的生物学标志物

生物学标志物	作用	
	ROP	IH
VEGF	+(28, 29)	+/- (33)
IGF-1	+(28, 29)	不清楚
IGF-2	不清楚	+(18)
葡萄糖载体1	+(25)	+(23, 25, 26)
Lewis Y抗原	-(25)	+(25)
低氧诱导因子1	不清楚	+(31)
循环内皮祖细胞	不清楚	+(33)

括号中为参考文献序数。+代表起作用;-代表不起作用;+/-代表双向作用。

有增殖能力, 例如IH^[31, 32]。与IH和ROP相关的血管生成因子见表2。此外, 有研究表明Wnt / Frizzled信号对胚胎血管的发生起重要作用, 还对发育过程中眼睛内血管的发生也起重要作用。Wnt蛋白是一种富含半胱氨酸的分泌糖蛋白, 可连接和活化Frizzled受体, 为跨膜蛋白7家族^[34, 35]。由于Wnt信号参与了胚胎血管发生和视网膜血管发生, 因此此信号过程可能在IH与ROP之间的关联中起一定作用。

本研究的局限之一是, 这是一项基于前瞻性数据的回顾性队列研究。尽管IH被详细地记录于出院时的体格检查中, 但仍不同于对IH进行仔细的前瞻性搜索。在本次回顾性研究中, 总会发生IH的漏诊。不过需要强调的是, 本研究证实有12.1%的新生儿患有IH, 这与以往其他研究的结论一致^[21]。针对可能存在的确认性偏倚, 即较大的新生儿可能并未接受过多次检查, 我们仅仅纳入了出生体重 $\leq 1\ 250\text{ g}$ 的新生儿, 而剔除了较大的新生儿。同时, 我们也排除了在检查眼睛前就已死亡的新生儿, 以避免发生确认性偏倚。另一个局限是, 我们的医院在研究期间的ROP和(或)IH的发病率较高, 不同研究时段可能并没有如此高的发病率。不过, 我们数据库中资料的时间跨度 $> 20\text{ y}$, 因此我们未发现此种变异。另一个重要的局限性是, ROP的发生在地域和医院与医院之间存在差异, 因此需要通过进一步研究来证实本次研究的可重复性。

结 论

ROP的发病率随出生体重的增加而降低。IH的发病率与胎龄之间无显著相关性。但是, 在出生体重 $\leq 1\ 250\text{ g}$ 的早产儿中, IH与ROP的发生及其严重程度有关。因此, 出生时即有IH和之后的生长可能是发生血管增殖性ROP的临床替代标志。积极开展早期筛查和治疗可能对患病婴儿有益; 因此需要通过设计良好的前瞻性研究来进行验证。

参 考 文 献

- 1 Silverman WA. Paediatr Perinat Epidemiol 2004;18(2):95-96
- 2 Hussain N, et al. Pediatrics 1999;104(3). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/104/3/e26
- 3 Chiang MF, et al. Ophthalmology 2004;111(7):1317-1325
- 4 Terry TL. Trans Am Ophthalmol Soc 1942;40:262-284
- 5 Steinkuller PG, et al. J AAPOS 1999;3(1):26-32
- 6 Reese AB, et al. Am J Ophthalmol 1952;35(10):1407-1426
- 7 Reese AB, et al. N Y State J Med 1952;52(23):2869-2874
- 8 Andrews GC, et al. AMA Arch Derm Syphilol 1953;68(3):320-322
- 9 Greenhouse JM, et al. AMA Arch Derm 1956;73(6):568-571
- 10 American Academy of Pediatrics, Section on Ophthalmology. Pediatrics 2001;108(3):809-811
- 11 Flynn JT. Ophthalmology 1985;92(8):987-994
- 12 Enjolras O. J Dermatol 1997;24(11):701-710
- 13 Kim TI, et al. Paediatr Perinat Epidemiol 2004;18(2):130-134
- 14 Schaffer DB, et al. Phthalmology 1993;100(2):230-237
- 15 Termote J, et al. Am J Perinatol 2000;17(6):291-298
- 16 Haroon Parupia MF, et al. J Perinatol 2001;21(4):242-247
- 17 Yang MB, et al. J AAPOS 2006;10(3):253-261
- 18 Bizzarro MJ, et al. Pediatrics 2006;118(5):1858-1863
- 19 Drolet BA, et al. N Engl J Med 1999;341(3):173-181
- 20 Dadras SS, et al. Mod Pathol 2004;17(9): 1068-1079
- 21 Amir J, et al. Pediatr Dermatol 1986;3(4):331-332
- 22 Tawansy KA, et al. Accelerated ROP in neonates with large cutaneous and systemic capillary hemangiomas. Presented at the American Academy of Ophthalmology Annual Meeting; October 15-18, 2005; Chicago, IL
- 23 North PE, et al. Br J Ophthalmol 2003; 87(3):275-278
- 24 Boye E, et al. J Clin Invest 2001;107(6):745-752
- 25 North PE, et al. Hum Pathol 2000;31(1):11-22
- 26 North PE, et al. Arch Dermatol 2001;137(5):559-570
- 27 Kleinman ME, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007;27(12):2664-2670
- 28 Hellström A, et al. Pediatrics 2003;112(5):1016-1020
- 29 Smith LE. Biol Neonate 2005;88(3):237-244
- 30 Yu Y, et al. Mol Med 2004;10(7-12):117-123
- 31 Kleinman ME, et al. Lymphat Res Biol 2003;1(4):301-307
- 32 Xu Q, et al. Cell 2004;116(6):883-895
- 33 Takahashi K, et al. J Clin Invest 1994;93(6):2357-2364
- 34 Masckauchjñ TN, et al. Physiology (Bethesda) 2006;21(3):181-188

儿科时讯

GUIDELINES SET FOR PREVENTING HOSPITAL INFECTIONS

“Hoping to improve infection control in hospitals, the nation’s top epidemiological societies joined Wednesday with the American Hospital Association and the Joint Commission, which accredits hospitals, to issue a compendium of guidelines for preventing 6 lethal conditions. The unified backing of the hospital association and the accrediting agency should give the recommendations some teeth. The Joint Commission’s vice president, Dr Robert A. Wise, said his agency would spend the next year studying which guidelines it would add to its accrediting standards in 2010. The recommended practices, like vigorous hand-washing before the insertion of catheters and warnings against using razors to remove hair before surgery, do not vary in significant ways from the encyclopedic guidelines issued and revised over the last 2 decades by a government advisory panel. Epidemiologists contend that the challenge in reducing hospital infections, which are said to attack 1 of every 22 patients, has not been a dearth of guidelines but a lack of adherence. A survey of hospitals last year by The Leapfrog Group, which advocates for health-care quality, found that 87% did not consistently follow infection control guidelines. ‘One of the reasons hospitals are having difficulty now is that when they look at guidelines they are drinking from a fire hose,’ Dr Wise said. ‘There are thousands of these things, and they don’t quite know what to do with them.’ The 6 conditions covered in the guidelines, which run 6 to 16 pages, are central-line-associated bloodstream infections, ventilator-associated pneumonia, catheter-associated urinary tract infections, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, or MRSA, and *Clostridium difficile*, an intestinal bacteria.”

Sack K. *New York Times*. October 9, 2008