

·指南·共识·建议·

早产儿视网膜病预防管理专家共识(2024)

中华医学会儿科学分会新生儿学组

通信作者:周文浩,广州市妇女儿童医疗中心新生儿医学中心,广州 511400, Email:

zhouwenhao@fudan.edu.cn

【摘要】 中华医学会儿科学分会新生儿学组组织多学科专家,针对我国早产儿视网膜病临床预防管理中存在的问题,制订早产儿视网膜病预防管理专家共识(2024),总结了早产儿视网膜病预防管理的7个共性问题,并提出了7条专家推荐意见。文中集中阐述了预防早产儿视网膜病的管理目标,提供了防范视力威胁性早产儿视网膜病的措施以及综合管理意见,以供参与早产儿救治和管理的医护人员使用。

【关键词】 早产儿视网膜病; 高危因素; 预防; 管理

实践指南注册:国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2024CN893)

基金项目:国家重点研发计划(2022YFC2704805)

Expert consensus on the clinical management of retinopathy of prematurity (2024)

The Subspecialty Group of Neonatology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association

Corresponding author: Zhou Wenhao, Department of Neonatology, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou 511400, China, Email: zhouwenhao@fudan.edu.cn

早产儿视网膜病(retinopathy of prematurity, ROP)是一种可预防的视网膜血管异常增生相关的致盲性眼病,其受多因素影响,不规范氧疗、低胎龄和低出生体重是导致具有视力威胁ROP的主要高危因素。此外,炎症、感染、营养不良、贫血、酸碱失衡、早产儿并发症等也是发生ROP的危险因素。这些因素均可作为预防或治疗ROP的相关靶点。2008年法国研究人员偶然发现,普萘洛尔可成功调控婴儿血管瘤的生长并促进其消退。2015年普萘洛尔被提出作为ROP的一种早期预防方法以及现有ROP的一种治疗选择。本共识针对这些内容,明确ROP的临床预防管理策略。

2004年,新生儿科和眼科专家组制订了《早产儿治疗用氧和早产儿视网膜病变防治指南》^[1]。2013年中国医师协会新生儿分会专家组对其进行了修订,发布了《早产儿治疗用氧和早产儿视网膜病变防治指南(修订版)》^[2]。2014年和2023年眼

科专家组分别制订了《中国早产儿视网膜病变筛查指南(2014年)》^[3]和《早产儿视网膜病变分类和治疗专家共识(2023年)》^[4],明确了ROP的筛查、诊断和治疗,但是对于ROP的临床综合预防措施尚无共识意见。为降低严重ROP的发生率,减少早产儿童视力受损和失明的风险,需要进一步优化和规范预防ROP的临床措施。因此,中华医学会儿科学分会新生儿学组组织新生儿科和眼科专家,针对我国ROP临床管理的现状与存在的问题,共同制订了早产儿视网膜病预防管理专家共识(2024)(简称本共识),明确了ROP的临床预防管理方向。

一、共识制订方法

本共识按照卫生保健实践指南的报告条目、遵照《世界卫生组织指南制订手册》的标准指南制订方法及流程进行制订^[5],中华医学会儿科学分会新生儿学组成立ROP预防管理专家共识制订小组,2024年3月新生儿科和眼科专家对ROP预防面临

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2024.11.001

收稿日期 2024-07-09 本文编辑 刘卫华

引用本文:中华医学会儿科学分会新生儿学组. 早产儿视网膜病预防管理专家共识(2024)[J]. 中华新生儿科杂志, 2024, 39(11): 641-646. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2024.11.001.



Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



的现状提出需要解决的问题,广泛征求各专家的意见和建议,以国内外的循证医学证据为基础,历时 4 个月制订本共识。本共识已在国际实践指南注册与透明化平台(www.guidelines-registry.cn)注册,注册号为 PREPARE-2024CN893。

本共识制订小组检索了 Medline、PubMed、Web of Science、UpToDate、BMJ Clinical Evidence、National Guideline Clearinghouse、Joanna Briggs Institute Library、Cochrane Library、中国生物医学文献服务系统、中华医学期刊全文数据库、中国知网、万方数据库等建库至 2024 年 6 月 30 日的相关文献。检索关键词包括“retinopathy of prematurity”“neonate”“preterm infant”“prevention”“treatment”“pathogenesis”“inflammation response”“anemia”“receptor blocker”“acid-base balance”及其相对应的中文关键词“早产儿视网膜病”“新生儿”“早产儿”“预防”“治疗”“发病机制”“炎症反应”“贫血”“受体阻滞剂”“酸碱平衡”。

文献筛选标准:(1)纳入标准:研究类型为系统评价、随机对照试验、队列研究、病例对照研究、病例系列、病例报告和临床指南等。(2)排除标准:研究对象非人类早产新生儿,非临床研究,ROP 以外的眼病(如白内障、家族性渗出性玻璃体视网膜病变、巨细胞病毒感染等引起的眼部病变),研究对象基线资料(人口学特征、临床表现、家族史、喂养史)不完整且无监护人知情同意,未通过伦理审批,有利益纠纷等。最终入选合格文献 93 篇,包括诊断试验 3 篇、系统综述 17 篇,指南 10 篇,综述 16 篇,随机对照试验 15 篇,队列研究 12 篇,其他文献 20 篇,其中在研究设计上具有较高质量证据的文献 22 篇。新生儿科和眼科的 61 位专家经过反复多次讨论,共达成 7 条推荐意见。本共识供临床工作中关注、预防及治疗 ROP 等的医生使用。

二、共识提出的问题及推荐意见

2014 年眼科专家组制订的《中国早产儿视网膜病变筛查指南(2014 年)》^[3]提出,出生胎龄<32 周或出生体重<2 000 g 的早产儿应由眼科医生常规进行眼底筛查。近 10 年国内外的 ROP 筛查标准基本一致,《早产儿视网膜病变分类和治疗专家共识(2023 年)》^[4]明确了 ROP 的诊断和治疗。本共识围绕 ROP 的临床预防措施提出问题 and 推荐意见。

问题 1 是否应用早产儿目标氧饱和度控制早产儿用氧?

推荐意见 1 早产儿发育不完善,缺乏抗氧化防御能力,高氧会导致氧化损伤,发生 ROP、氧化脑损伤、肺损伤等并发症。早产儿用氧需要根据目标氧饱和度控制吸入氧浓度(fraction of inspired oxygen, FiO_2)和设置不同的呼吸支持参数。

出生复苏时,胎龄<28 周起始 FiO_2 为 30%,28~31 周为 21%~30%,≥32 周为 21%;目标氧饱和度生后 5 min 为 80%~85%,10 min 为 85%~93%,之后保持在 89%~93%^[6-7]。根据早产儿个体情况选用不同的呼吸支持模式。

早产儿肺发育不完善,缺乏肺表面活性物质,生后易发生呼吸窘迫,2022 年欧洲早产儿呼吸窘迫综合征管理指南提出,早产儿生后 5 min 目标氧饱和度达 80% 以上,应用呼吸支持(无创或有创机械通气)和肺表面活性物质后目标氧饱和度维持在 90%~94%,报警设置在 89%~95%^[6]。2013 年中国医师协会新生儿分会专家组的《早产儿用氧和早产儿视网膜病变防治指南(2013)》^[8]提出,氧疗过程中应密切监测 FiO_2 、动脉氧分压、经皮氧饱和度。在不同的呼吸支持水平,均应尽量以最低的 FiO_2 使动脉氧分压维持在 50~80 mmHg,经皮氧饱和度在 88%~93%。如高于目标值,应及时下调 FiO_2 。2013 年一项关于早产儿不同目标氧饱和度(85%~89% 与 91%~95%)结局的研究发表在《新英格兰杂志》上,该研究结论是采用 85%~89% 的血氧饱和度目标范围与 91%~95% 的血氧饱和度目标范围相比,2 年后早产儿死亡率或致残率未显著提高,但综合分析提示目标血氧饱和度低于 90% 与死亡风险增加相关^[9]。

安全的早产儿目标氧饱和度一直是有争议的问题。一篇荟萃分析纳入 5 项关于两种目标氧饱和度的随机对照研究,结果提示低氧饱和度(85%~89%)增加死亡和坏死性小肠结肠炎的风险,降低 ROP 的风险;高氧饱和度(91%~95%)未增加 ROP 的发生风险^[10]。结合我国《早产儿用氧和早产儿视网膜病变防治指南(修订版)》,早产儿合理用氧,目标氧饱和度维持在 89%~93% 安全可行。

问题 2 为了预防 ROP 的发生,早产儿的营养措施应该是什么?

推荐意见 2 早产儿尤其是极早产儿(胎龄<32 周)需要关注和改善营养,生后早期合理应用脂肪乳剂和氨基酸,在适宜条件下尽早经口喂养,避免高血糖,实施母乳喂养,适时补充维生素 A、D 和 DHA 等,使早产儿生后体重增长速率维持在 10~



15 g/(kg·d)。早产儿出生后 6 周内体重增长缓慢[增长速率<4.5 g/(kg·d)]会增加发生 ROP 的风险。

血浆胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 是参与 ROP 发生和发展的关键因子,早产和低出生体重新生儿 IGF-1 浓度降低,体重增长速率可反映体内 IGF-1 水平。极早产儿校正胎龄 29~33 周期间体重增长缓慢与 ROP 的发生和进展相关^[11]。

对于胎龄<32 周的早产儿需要关注和改善营养,生后早期合理应用脂肪乳剂,避免高血糖,实施母乳喂养,体重增长速率维持在 10~15 g/(kg·d)^[12]。一项回顾性研究观察到严重 ROP 患儿生后第 2、4、6 周时体重增长速率显著降低^[13]。研究发现,出生后最初 6 周内的体重增长速率<4.5 g/(kg·d) 与 ROP 的发生显著相关^[14]。另一项研究提示,生后最初 2 周内体重增长速率<2.9 g/(kg·d) 与需要手术治疗的严重 ROP 相关^[15]。

有研究比较了生后早期应用高剂量脂肪乳剂[生后 24 h 内给予,起始量≥1.5 g/(kg·d)]与低剂量脂肪乳剂[生后 12~48 h 给予,起始量 0.5~1.4 g/(kg·d)],结果显示前者可改善体重增长速率并降低 ROP 的发生率^[16]。此外还应监测血糖,避免高血糖^[17]和实施母乳喂养^[18]有助于减少 ROP 的发生。

生后宫外发育迟缓和体重增长缓慢是早产儿(尤其是极低出生体重儿)面临的常见临床问题。一项荟萃分析总结了 61 项关于早产儿生后应用体重增长运算法则预测 ROP 的研究,结果显示体重增长速率预测 ROP 的敏感度很高^[19]。

问题3 贫血是否影响 ROP 的发生?

推荐意见 3 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是 ROP 的驱动因素,严重贫血可减少氧气输送,导致 VEGF 水平增加。对于有 ROP 高风险的早产儿,应避免严重贫血。临床应减少取血检查,采用微量血化验;可早期预防性使用促红细胞生成素、铁剂等防治贫血。

影响早产儿血红蛋白水平的因素很多,临床输血受肺部疾病、氧合状态和早产儿整体健康状况等因素的影响。贫血可导致血液输送氧气减少,故 VEGF 水平增加^[20-21],因此,纠正贫血可以改善氧气输送,减少患儿眼内的 VEGF 水平,从而缓解 ROP^[20,22]。

多项研究发现,贫血与 ROP 之间存在重要关联,多次输血增加发生 ROP 的风险^[23-25]。对于出生后 1 周内病情危重和(或)需要呼吸支持的患儿,血

红蛋白干预阈值应维持在 110~130 g/L;对于不需要呼吸支持且日龄偏大的非危重早产儿,血红蛋白干预阈值应维持在 70~100 g/L^[26]。

循证依据表明,早产儿输血后胎儿血红蛋白被成人血红蛋白取代,可以引起氧亲和力从高到低的变化,增强氧的释放,可能是引起 ROP 的一个机制^[27]。由于胎儿血红蛋白的下降随着红细胞输血次数的增加而加重,多次输血可能导致视网膜血管受到更大的干扰^[27-28]。因此,要注意预防早产儿贫血,采用微量血化验,减少医源性采血量,早期预防性使用促红细胞生成素注射液^[29]等,以减少输血次数,避免胎儿血红蛋白被替代,从而降低发生 ROP 的风险。

问题4 血管活性药物 β-受体阻滞剂是否可以预防和改善 ROP?

推荐意见 4 当早产儿眼底筛查发现眼底 2 区或 3 区的 2 期病变时,预防性口服 β-受体阻滞剂普萘洛尔可能会减少视网膜病变进一步进展的风险,并降低玻璃体腔注射抗 VEGF 药物或激光治疗的需求。普萘洛尔剂量为 0.25~0.5 mg/(kg·12 h)^[30-31],住院期间服用至周边视网膜血管化,周边视网膜未达血管化者可服用至出院前,具体疗程因个体而异。

服用普萘洛尔时需要仔细考虑用药剂量、时间,注意监测心率。该药适合在新生儿重症监护病房中使用,不适用于出院后。眼睛局部使用该药可能成为未来预防重度 ROP 的一种方法。2019 年的一项荟萃分析总结了 3 项临床研究,结果提示中低质量证据表明预防性口服 β-受体阻滞剂可能会减少视网膜病变向 3 期发展的风险,并减少对抗 VEGF 药物或激光治疗的需求^[32]。然而,这些研究结果的临床意义尚不明确,仍缺乏有关长期视力损害的数据。口服 β-受体阻滞剂普萘洛尔的主要不良反应包括低血糖、心动过缓、低血压和支气管阻塞。有研究显示,血药浓度 20 ng/ml 是安全的临界值^[31]。

大多数研究集中在口服普萘洛尔的使用上。有 2 项研究采用眼睛局部滴用 0.2% 的普萘洛尔,结果显示其能明显抑制 ROP 的进展,并且在大量样本研究人群中严重不良事件的发生率极低^[30,33]。这提示眼睛局部用药可能成为未来预防重度 ROP 的一种方法。

2024 年的荟萃分析纳入了 8 项临床研究,结果提示,作为预防性治疗,早产儿口服 β-受体阻滞剂普萘洛尔的最佳疗效取决于是否在 ROP 病理第二阶段精确用药,这可以预防重度 ROP^[30]。因此,需



要仔细斟酌普萘洛尔的剂量和用药时机^[31]。研究还发现,0.2% 普萘洛尔眼睛局部用药可抑制 ROP 的进展,其效果具有剂量依赖性,最大剂量为每次滴入 3 滴,每滴 12 μg , q6h^[30]。

问题 5 严重感染、炎症反应是否增加 ROP 发生的风险?

推荐意见 5 严重感染、炎症反应增加 ROP 发生的风险,存在严重感染或全身炎症的情况下,及早采取抗感染和抗炎反应的策略,有助于降低早产儿发生 ROP 的风险。

对于母亲有发热、绒毛膜羊膜炎、子宫内膜炎、盆腔脓肿、胎膜早破等高危因素的早产儿和极低/超低出生体重儿,应在生后立即转入新生儿重症监护病房,及时给予抗炎、营养支持和呼吸支持等综合治疗,并注意无菌操作;当生后能够进行肠内营养时,建议母乳喂养。

ROP 是一种多因素复杂的新生儿疾病,严重感染是其发生的一个重要因素。感染通过全身炎症反应启动 ROP 发病机制的早期阶段^[34]。眼内的免疫和炎症反应介质会破坏视网膜血管的发育,导致视网膜血管异常,引起视网膜病变^[35]。

围产期严重感染和炎症反应增加 ROP 发生的风险。ROP 的发生可能受到全身炎症和细胞因子释放的影响,其发病机制可能早在出生前就已开始。严重感染可通过全身炎症反应启动 ROP 发病机制的早期阶段。炎症反应会导致 VEGF 异常,从而引起视网膜病变。

问题 6 为了预防 ROP 的发生,如何应对早产儿并发症?

推荐意见 6 早产儿并发症越多、病情越严重,ROP 发生率越高,应积极防治早产儿各种并发症,使早产儿尽可能平稳度过危险期,减少吸氧机会,以降低 ROP 发生率。

小胎龄和低出生体重是支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)、动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)、新生儿坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)和 ROP 发生的共同主要高危因素。BPD 和 ROP 均与血管异常发育有关^[36-37]。BPD 是极早产儿最常见的慢性氧依赖性肺部疾病,是一种肺泡及肺血管发育障碍,严重 BPD 不仅导致早产儿用氧浓度增高,而且延长用氧时间,致使视网膜血管过度氧暴露而增加 ROP 发生的风险及严重程度^[36,38]。临床管理早产儿过程中需要密切注意 BPD 的防治措施。

有血流动力学意义的动脉导管未闭(hemodynamically significant patent ductus arteriosus, hsPDA)存在大的左向右分流,动脉导管前的器官,如大脑、眼灌注过多,承受更高的氧负荷,增加眼部的氧输送,使早产儿易患 ROP^[37]。因此,对于 hsPDA 患儿需要布洛芬或吲哚美辛治疗,必要时进行手术。

有研究报道,部分发生 ROP 的患儿前期曾患有 NEC^[39]。患有需外科手术治疗的 NEC 患儿,尤其是早期接受外科手术的 NEC 患儿,发生 ROP 和严重 ROP 的风险更高^[40]。因此,临床需要密切观察患儿喂养和腹部情况,避免严重 NEC 的发生。

问题 7 酸碱平衡紊乱是否增加 ROP 的风险?

推荐意见 7 代谢性酸中毒是 ROP 发生的高危因素,酸中毒持续时间越长,ROP 的发生率越高。

酸碱平衡紊乱是危重早产儿常见的临床问题。临床研究发现,早产儿暴露于低血 pH 环境下发生 ROP 的风险增加^[41]。喂养氯化铵造成酸中毒的动物模型结果显示,酸中毒可引起新生鼠视网膜新生血管形成,且酸中毒持续时间越长,新生血管形成发生率越高^[42-43]。酸中毒持续 1、3、6 d 时,新生血管形成的发生率分别为 34%、38%、55%^[43]。

在临床工作中,应尽可能避免早产儿发生代谢性酸中毒。对于极早/超早产儿,出生后应注意监测血气分析,保持体温稳定,及时给予营养支持、呼吸支持、预防感染等措施。如果发生酸中毒,应及时纠正。早产儿代谢性酸中毒常发生于生后 1~3 周内,这是早产儿常见的酸碱代谢紊乱时期。早产儿碳酸氢根阈值极低,肾小管排酸能力差,胎龄和出生体重越小,代谢性酸中毒的发生率越高^[44]。因此,需要及时纠正代谢性酸中毒,以避免增加 ROP 的风险,甚至生命危险。

三、结语

ROP 是早产儿童致盲的主要因素,是一种多因素疾病。胎龄越小、出生体重越低、早产儿发育越不成熟,ROP 的风险越高。针对 ROP 的发病因素,积极采取预防措施对于降低 ROP 的发生率具有重要作用。在临床工作中,需要规范氧疗,积极防治早产儿的各种并发症,包括呼吸暂停和代谢性酸中毒,优化营养,预防贫血及减少不必要的输血,防治感染,防止二氧化碳分压过低,以减少 ROP 的发生。

由于 ROP 的致病因素众多,发病机制非常复杂,目前还没有单一的预防手段,应采取综合预防措施,尽可能稳定病情。同时,应对高危早产儿进



行规范的眼底筛查,及早发现 ROP 病变,及时治疗,以减少致盲的发生。

本共识结合 ROP 临床特点和易感因素,由新生儿科专家和眼科专家经过深度讨论后形成,提出了预防 ROP 的 7 个重点关注问题,并形成相应推荐意见与建议。其中一些建议的形成缺乏高质量证据的支撑,是本共识的不足之处。在形成建议时已尽量考虑到这些因素,并结合国内实际情况和专家的实践经验,制订出合理、可实施的推荐意见,以降低 ROP 的发生率,减少早产儿童的视力受损,提高人口素质。

(孙慧清 王建辉 李欣 张黎 项道满 母得志 富建华 冯星 史源 周文浩 执笔)

参与本专家共识讨论的专家(按单位及姓氏汉语拼音排序):

北京大学第三医院(童笑梅);重庆医科大学附属第二医院(张黎);重庆医科大学附属儿童医院(李欣、史源、王建辉);福建省妇幼保健院(杨长仪);福建医科大学附属福州儿童医院(章丽燕);复旦大学附属儿科医院(陈超、王瑾、王来栓、杨晨皓);甘肃省妇幼保健院(易彬);广西医科大学第二附属医院(陈玉君);广州市妇女儿童医疗中心(项道满、张华岩、周伟、周文浩);哈尔滨市儿童医院(董力杰);河北省儿童医院(马莉);华中科技大学同济医学院附属湖北省妇幼保健院(祝华平);华中科技大学同济医学院附属同济医院(李文斌);吉林大学第一医院(严超英);江西省儿童医院(陈丽萍);解放军总医院第七医学中心儿科医学部(尹晓娟);昆明医科大学第一附属医院(梁琨);南方科技大学医院(余加林);南方医科大学深圳妇幼保健院(杨传忠);南方医科大学南方医院(杨杰);内蒙古医科大学附属医院(梅花);宁夏医科大学总医院(李怀玉);青岛大学附属医院(姜红);青海省妇女儿童医院(刘充德);山东大学齐鲁儿童医院(李晓莺);山西省儿童医院/山西省妇幼保健院(秦桂秀);上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心(孙建华);上海交通大学医学院附属上海市儿童医院(裘刚);上海交通大学医学院附属新华医院(张拥军);首都儿科研究所附属儿童医院(李莉);首都医科大学附属北京儿童医院(黑明燕);四川大学华西第二医院(母得志、王华);苏州大学附属儿童医院(丁欣、冯星);天津市中心妇产科医院(郑军);温州医科大学附属第二医院(陈尚勤);西北妇女儿童医院(李占魁);西南医科大学附属医院(董文斌);厦门市儿童医院(杨晖);新疆维吾尔自治区儿童医院(李龙);浙江大学医学院附属儿童医院(杜立中、马晓路);郑州大学第三附属医院(徐发林);郑州大学附属儿童医院/河南省儿童医院郑州儿童医院(康文清、卢跃兵、孙慧清);中国科技大学附属第一医院/安徽省立医院(周晓丽);中国医科大学附属盛京医院(富建华);中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院(王丹华);中南大学湘雅医院(王铭杰);中山大学附属第八医院(周晓光);遵义医科大学附属医院(曹云涛)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中华医学会. 早产儿治疗用氧和视网膜病变防治指南[J]. 中华医学杂志, 2005, 85(10): 661-662. DOI: 10.3760/j.issn: 0376-2491.2005.10.005.
- [2] 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. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 2095-42-8X. 2013.23.023.
- [3] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-40-81.2014.12.017.
- [4] 中华医学会眼科学分会眼底病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼底病专委会. 中国早产儿视网膜病变分类和治疗专家共识(2023 年)[J]. 中华眼底病杂志, 2023, 39(9): 720-727. DOI: 10.3760/cma.j.cn511434-20230815-00346.
- [5] Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement[J]. Ann Intern Med, 2017, 166(2): 128-132. DOI: 10.7326/M16-1565.
- [6] Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome: 2022 update[J]. Neonatology, 2023, 120(1): 3-23. DOI: 10.1159/000528914.
- [7] Gaynon MW. Rethinking STOP-ROP: is it worthwhile trying to modulate excessive VEGF levels in prethreshold ROP eyes by systemic intervention? A review of the role of oxygen, light adaptation state, and anemia in prethreshold ROP[J]. Retina, 2006, 26(7 Suppl): S18-23. DOI: 10.1097/01.iae.0000244292.86627.1e.
- [8] 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. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 20-95-428X. 2013.23.023.
- [9] Stenson BJ, Tarnow-Mordi WO, Darlow BA, et al. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants[J]. N Engl J Med, 2013, 368(22): 2094-2104. DOI: 10.1056/NEJMoa1302298.
- [10] Askie LM, Darlow BA, Davis PG, et al. Effects of targeting lower versus higher arterial oxygen saturations on death or disability in preterm infants[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 4(4): CD011190. DOI: 10.1002/14651858. CD011190.pub2.
- [11] Bal S, Ying GS, Tomlinson L, et al. Association of weight gain acceleration with risk of retinopathy of prematurity[J]. JAMA Ophthalmol, 2019, 137(11): 1301-1305. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2019.3447.
- [12] Fenton TR, Anderson D, Groh-Wargo S, et al. An attempt to standardize the calculation of growth velocity of preterm infants-evaluation of practical bedside methods[J]. J Pediatr, 2018, 196: 77-83. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.10.005.
- [13] de Alba Campomanes AG, Espinoza Navarro J, Shaffer J, et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I and retinopathy of prematurity in latin american infants[J]. Ophthalmic Epidemiol, 2021, 28(3): 213-219. DOI: 10.1080/092865-86. 2020.1812090.
- [14] Kim J, Jin JY, Kim SS. Postnatal weight gain in the first two weeks as a predicting factor of severe retinopathy of prematurity requiring treatment[J]. Korean J Pediatr, 2015, 58(2): 52-59. DOI: 10.3345/kjp.2015.58.2.52.
- [15] Wongnophirun A, Khuwuthyakorn V, Tantiprabha W, et al. Association between severe retinopathy of prematurity and postnatal weight gain in very low-birthweight infants



- at Chiang Mai University Hospital, Thailand[J]. *Paediatr Int Child Health*, 2020, 40(2): 85-91. DOI: 10.1080/20469047.2019.1631588.
- [16] Kim ES, Calkins KL, Chu A. Retinopathy of prematurity: the role of nutrition[J]. *Pediatr Ann*, 2023, 52(8): e303-e308. DOI: 10.3928/19382359-20230613-06.
- [17] SanGiovanni JP, Chew EY. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2005, 24(1): 87-138. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2004.06.002.
- [18] Parker MG, Stellwagen LM, Noble L, et al. Promoting human milk and breastfeeding for the very low birth weight infant[J]. *Pediatrics*, 2021, 148(5): e2021054272. DOI: 10.1542/peds.2021-054272.
- [19] Athikarismy S, Desai S, Patole S, et al. The use of postnatal weight gain algorithms to predict severe or type 1 retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(11): e2135879. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.35879.
- [20] Prasad N, Kumar K, Dubey A. Fetal hemoglobin, blood transfusion, and retinopathy of prematurity in preterm infants: an observational, prospective study[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2023, 71(7): 2803-2807. DOI: 10.4103/IJO.IJO_692_23.
- [21] Stutchfield CJ, Jain A, Odd D, et al. Foetal haemoglobin, blood transfusion, and retinopathy of prematurity in very preterm infants: a pilot prospective cohort study[J]. *Eye (Lond)*, 2017, 31(10): 1451-1455. DOI: 10.1038/eye.2017.76.
- [22] Teofili L, Papacci P, Orlando N, et al. BORN study: a multicenter randomized trial investigating cord blood red blood cell transfusions to reduce the severity of retinopathy of prematurity in extremely low gestational age neonates[J]. *Trials*, 2022, 23(1): 1010. DOI: 10.1186/s13063-022-06949-8.
- [23] Chattopadhyay MP, Pradhan A, Singh R, et al. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in neonates[J]. *Indian Pediatr*, 2015, 52(2): 157-158. DOI: 10.1007/s13312-015-0594-1.
- [24] Banerjee J, Asamoah FK, Singhvi D, et al. Haemoglobin level at birth is associated with short term outcomes and mortality in preterm infants[J]. *BMC Med*, 2015, 13: 16. DOI: 10.1186/s12916-014-0247-6.
- [25] Glaser K, Härtel C, Dammann O, et al. Erythrocyte transfusions are associated with retinopathy of prematurity in extremely low gestational age newborns[J]. *Acta Paediatr*, 2023, 112(12): 2507-2515. DOI: 10.1111/apa.16965.
- [26] Holzapfel LF, Rysavy MA, Bell EF. Red blood cell transfusion thresholds for anemia of prematurity[J]. *Neoreviews*, 2023, 24(6): e370-e376. DOI: 10.1542/neo.24-6-e370.
- [27] Collard KJ. Transfusion related morbidity in premature babies: possible mechanisms and implications for practice[J]. *World J Clin Pediatr*, 2014, 3(3): 19-29. DOI: 10.5409/wjcp.v3.i3.19.
- [28] Hirano K, Morinobu T, Kim H, et al. Blood transfusion increases radical promoting non-transferrin bound iron in preterm infants[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2001, 84(3): F188-193. DOI: 10.1136/fn.84.3.f188.
- [29] Juul SE, Comstock BA, Heagerty PJ. Erythropoietin in preterm infants. Reply[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(19): 1862-1863. DOI: 10.1056/NEJMc2002493.
- [30] Shafique MA, Haseeb A, Uddin M, et al. Effectiveness of propranolol in preventing severe retinopathy of prematurity: a comprehensive systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Ophthalmol*, 2024, 259: 141-150. DOI: 10.1016/j.ajo.2023.11.012.
- [31] Kaempfen S, Neumann RP, Jost K, et al. Beta-blockers for prevention and treatment of retinopathy of prematurity in preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 3(3): CD011893. DOI: 10.1002/14651858.CD011893.pub2.
- [32] Stritzke A, Kabra N, Kaur S, et al. Oral propranolol in prevention of severe retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Perinatol*, 2019, 39(12): 1584-1594. DOI: 10.1038/s41372-019-0503-x.
- [33] Filippi L, Cavallaro G, Berti E, et al. Propranolol 0.2% eye micro-drops for retinopathy of prematurity: a prospective phase IIB study[J]. *Front Pediatr*, 2019, 7: 180. DOI: 10.3389/fped.2019.00180.
- [34] Scaramuzzo RT, Bagnoli P, Dal Monte M, et al. Treating infants with 0.2% propranolol eye micro-drops drastically reduced the progression of retinopathy of prematurity[J]. *Acta Paediatr*, 2023, 112(9): 1905-1906. DOI: 10.1111/apa.16850.
- [35] Dammann O, Stansfield BK. Neonatal sepsis as a cause of retinopathy of prematurity: an etiological explanation[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2024, 98: 101230. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2023.101230.
- [36] Singh JK, Wymore EM, Wagner BD, et al. Relationship between severe bronchopulmonary dysplasia and severe retinopathy of prematurity in premature newborns[J]. *J AAPOS*, 2019, 23(4): 209. e1-209. e4. DOI: 10.1016/j.jaapos.2019.02.008.
- [37] Ford A, Beauchene M, Stanford AH, et al. Exposure to persistent hemodynamically significant patent ductus arteriosus is associated with retinopathy of prematurity[J]. *J AAPOS*, 2024, 28(3): 103923. DOI: 10.1016/j.jaapos.2024.103923.
- [38] Aboudi D, Swaminathan N, Brumberg H, et al. Sildenafil and retinopathy of prematurity in preterm Infants with bronchopulmonary dysplasia[J]. *J Pediatr*, 2018, 199: 16-21. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.04.005.
- [39] Fullerton BS, Hong CR, Velazco CS, et al. Severe neurodevelopmental disability and healthcare needs among survivors of medical and surgical necrotizing enterocolitis: A prospective cohort study[J]. *J Pediatr Surg*, 2017: S0022-3468(17)30651-30656 [pii]. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2017.10.029.
- [40] Fundora JB, Binenbaum G, Tomlinson L, et al. Association of surgical necrotizing enterocolitis and its timing with retinopathy of prematurity[J]. *Am J Perinatol*, 2023, 40(11): 1178-1184. DOI: 10.1055/s-0041-1733785.
- [41] Hauspurg AK, Allred EN, Vanderveen DK, et al. Blood gases and retinopathy of prematurity: the ELGAN study[J]. *Neonatology*, 2011, 99(2): 104-111. DOI: 10.1159/000308454.
- [42] Zhang S, Leske DA, Lanier WL, et al. Preretinal neovascularization associated with acetazolamide-induced systemic acidosis in the neonatal rat[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42(5): 1066-1071.
- [43] Kitzmann A, Leske D, Chen Y, et al. Incidence and severity of neovascularization in oxygen- and metabolic acidosis-induced retinopathy depend on rat source[J]. *Curr Eye Res*, 2002, 25(4): 215-220. DOI: 10.1076/ceyr.25.4.2-15.13483.
- [44] Bonsante F, Gouyon JB, Robillard PY, et al. Early optimal parenteral nutrition and metabolic acidosis in very preterm infants[J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0186936. DOI: 10.1371/journal.pone.0186936.

