

[专题研究]

出生后第一周胆汁酸水平与早产儿视网膜病变的关系

仝子凡, 庞玉冰, 叶黎离, 徐 艳

(徐州医科大学附属医院新生儿科, 江苏 徐州 221002)

[摘要]目的 探讨早产儿出生后第一周胆汁酸水平与早产儿视网膜病变(ROP)的关系。方法 选取2018年9月至2022年12月于徐州医科大学附属医院新生儿重症监护病房(NICU)住院的早产儿作为研究对象,根据眼底筛查结果将纳入的345例早产儿分为ROP组150例和非ROP组195例,比较两组早产儿临床资料的差异性,Logistic回归分析ROP发生的危险因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线判断胆汁酸水平对ROP发生的预测价值。结果 ROP组患儿出生胎龄、出生体重、出生后5min Apgar评分均低于非ROP组,输注悬浮少白细胞 ≥ 3 次、呼吸机使用时长、禁食时间、静脉营养时间、出生后第1周最高胆汁酸水平及支气管肺发育不良(BPD)、败血症、贫血、颅内出血(ICH)发生率均高于非ROP组,差异有统计学意义(χ^2/Z 值介于 $-7.527 \sim 35.903$ 之间, $P < 0.05$);多因素Logistic回归分析结果显示出生胎龄是ROP发生的独立保护因素($OR = 0.776, 95\%CI: 0.636 \sim 0.946, P < 0.05$),出生后第一周最高胆汁酸水平是ROP发生的独立危险因素($OR = 1.099, 95\%CI: 1.048 \sim 1.152, P < 0.05$);ROC曲线分析显示,出生后第一周最高胆汁酸水平预测ROP的曲线下面积(AUC)为0.728($95\%CI: 0.673 \sim 0.783$),敏感度为69.30%,特异度为75.40%,截断值为 $10.25 \mu\text{mol/L}$;当第一周最高胆汁酸水平 $\geq 10.25 \mu\text{mol/L}$ 时,ROP发生风险增加($OR = 6.180, P < 0.05$)。结论 胎龄较小、出生后第一周高胆汁酸水平可能与ROP发生风险增高有关。

[关键词]早产儿视网膜病变;胆汁酸;早产儿;危险因素

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2025.03.001

[中图分类号]R174.1

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2025)03-0001-06

Relationship between bile acids level in the first postnatal week and retinopathy of prematurity in premature infants

TONG Zifan, PANG Yubing, YE Lili, XU Yan

(Department of Neonatology, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu Xuzhou 221002, China)

[Abstract] **Objective** To investigate relationship between bile acids level in the first postnatal week and retinopathy of prematurity (ROP) in premature infants. **Methods** A total of 345 premature infants who hospitalized in Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from September 2018 to December 2022 were selected as the study subjects, and were divided into ROP group ($n = 150$) and non-ROP group ($n = 195$) according to the result of fundus screening of the premature infants. The differences in clinical data between the two groups was compared. Binary Logistic regression analysis was used to analyze risk factors of ROP. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to judge predictive value of serum bile acids level for ROP. **Results** The gestational age at birth, birth weight, Apgar scores at postnatal 5 minutes of the premature infants in the ROP group were lower than those in the non-ROP group, however, the proportion of red blood cell transfusion ≥ 3 times, duration of mechanical ventilation, time of fasting, time of intravenous nutrition, the highest serum bile acids level in the first week after birth, and the incidence rates of bronchopulmonary dysplasia (BPD), sepsis, anemia and intracranial hemorrhage (ICH) in the ROP group were longer and higher than those in the non-ROP group, and the differences were statistically significant ($\chi^2/Z = -7.527 \sim 35.903$, all $P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the gestational age at birth ($OR = 0.776, 95\%CI: 0.636 \sim 0.946, P < 0.05$) was a protective factor for ROP, and the highest bile acids level in the first postnatal week ($OR = 1.099, 95\%CI: 1.048 \sim 1.152, P < 0.05$) was independent risk factor for ROP. ROC curve analysis showed that area under the curve (AUC) of the highest bile acids level in the first postnatal week for predicting occurrence of ROP was 0.728 ($95\%CI: 0.673 \sim 0.783$), the sensitivity was 69.3%, the specificity was 75.4%, and the cut-off value was $10.25 \mu\text{mol/L}$. When the highest bile acids

[收稿日期]2024-01-10

[作者简介]仝子凡(1998—),女,住院医师,主要从事新生儿疾病研究。

[通讯作者]徐 艳,副主任医师。

level in the first postnatal week was $\geq 10.25 \mu\text{mol/L}$, the risk of ROP increased ($OR = 6.180, P < 0.05$). **Conclusion** Small gestational age and high bile acids level in the first postnatal week maybe associated with increased risk of ROP in premature infants.

[Key words] retinopathy of prematurity; bile acids; premature infant; risk factor

早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)是由于早产儿视网膜发育不成熟、血管异常增殖所致。围生期医学技术的巨大进步,在提高了早产儿存活率的同时,也一定程度上增加了ROP的发病率。ROP现已成为儿童致盲的首要原因之一^[1]。本病早期多无明显症状,容易被忽视而错过最佳治疗时机,因此尽早识别和干预具有ROP高危因素的患儿将有助于减少不良结局发生率和改善预后。近期,越来越多的研究聚焦于胆汁酸相关信号分子功能在视网膜疾病中的作用^[2]。临床研究也发现,不同胆汁酸水平与青光眼、糖尿病视网膜病变等眼部疾病相关^[3-4]。ROP与上述疾病同样存在氧化应激、炎症反应等相似的病理过程,由此推测早产儿出生后胆汁酸水平可能与ROP的发生也存在一定联系。因此,本研究旨在通过对ROP患儿临床资料的分析,了解本病发生的相关危险因素,并分析出生后第一周胆汁酸水平与ROP间的关系,为临床更好地防治ROP提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2018年9月至2022年12月出生并于出生后24小时内转入徐州医科大学附属医院新生儿重症监护病房(neonatal intensive care unit, NICU)的患儿为研究对象。纳入标准:①出生胎龄 < 32 周或出生体重 $< 2\,000\text{g}$;②出生后第一周内至少测量过一次胆汁酸水平;③住院期间至少完成一次眼底筛查。排除标准:①未完成眼底筛查病例;②母亲妊娠期间患有胆汁淤积及其他各类型肝肾疾病;③出生后存在胆汁淤积;④在检查中发现视网膜母细胞瘤、先天性青光眼等其他先天性眼病的患儿;⑤存在严重先天性畸形或病情危重早期放弃治疗;⑥临床资料不完整者。本研究符合医学伦理学要求,获得徐州医科大学附属医院医学伦理委员会审批(编号:XYFY2023-KL333-01),所有治疗和检查均获得患者家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 眼底筛查方法

依据《中国早产儿视网膜病变筛查指南》(2014版),对符合检查标准的早产儿和低出生体重儿进行眼底检查。住院期间所有检查均由同一位经验丰富的眼科医师进行,过程中由新生儿科医师进行协助检查,同时观察受检者生命体征以保证安全。

1.2.2 复查方法

复查频率根据有无视网膜病变和视网膜血管发育程度定为1~3周。

1.3 数据收集

回顾性收集研究对象的临床资料,包括①一般资料:性别、出生胎龄、出生体重、分娩方式;②围产期资料:产前激素使用情况、出生后1min和5min Apgar评分、母孕期合并症(妊娠期糖尿病、妊娠期高血压疾病);③治疗情况:呼吸支持方式和呼吸支持时间、禁食时间、静脉营养时间、肺泡表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)的使用、输注悬浮少白红细胞 ≥ 3 次等;④并发症:新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)、支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)、新生儿败血症、贫血、颅内出血(intracranial hemorrhage, ICH)、早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)、高胆红素血症等。

1.4 诊断标准与分组

ROP的诊断标准参照2014版《中国早产儿视网膜病变筛查指南》。其他新生儿疾病的诊断参照第5版《实用新生儿学》^[5]。孕母疾病的诊断参考《妇产科学》第9版^[6]。

1.5 统计学方法

应用SPSS 22.0统计软件对数据进行分析。正态分布的定量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;非正态分布的定量资料以中位数及四分位间距 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,两组间比较采用Mann-Whitney U检验,多组间比较采用Kruskal-Wallis H检验。

定性资料使用例数(n)和百分比(%)描述,组间比较采用 χ^2 检验。采用二分类 Logistic 回归模型分析 ROP 高危因素;通过受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线获得出生后第一周最高胆汁酸水平预测 ROP 发生的截断值、敏感度和特异度。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ROP 组与非 ROP 组临床资料比较

NICU 受检患儿共 623 例,眼底筛查阳性 181 例,检出阳性率 29.1%。临床资料齐全的病例共 424

例,母亲妊娠期间存在肝肾疾病 15 例,患儿存在胆汁淤积 61 例,存在先天性眼病 3 例。最终纳入 345 例,其中 ROP 组 150 例,非 ROP 组 195 例。

ROP 组患儿出生胎龄、出生体重、出生后 5min Apgar 评分均低于非 ROP 组,输注悬浮少白红细胞 ≥ 3 次、呼吸机使用时长、禁食时间、静脉营养时间、出生后第 1 周最高胆汁酸水平及 BPD、败血症、贫血、ICH 发生率均高于非 ROP 组,差异有统计学意义(χ^2/Z 值介于 $-7.527\sim 35.903$ 之间, $P<0.05$),其余指标差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 ROP 组与非 ROP 组临床资料比较[$M(P_{25}\sim P_{75}),n(\%)$]
Table 1 Comparison of clinical data of the premature infants between the ROP group and the non-ROP group [$M(P_{25}-P_{75}),n(\%)$]

指标	非 ROP 组(n=195)	ROP 组(n=150)	χ^2/Z	P
出生胎龄(周)	31.71(30.57~32.86)	30.00(28.71~31.86)	-6.853	<0.001
出生体重(克)	1 580.00(1 370.00~1 830.00)	1 245.00(1 020.00~1 540.00)	-7.527	<0.001
男性	120(61.54)	87(58.00)	0.442	0.506
1min Apgar 评分(分)	5.00(4.00~6.00)	5.00(4.00~6.00)	-2.774	0.006
5min Apgar 评分(分)	7.00(6.00~7.00)	6.00(5.00~7.00)	-2.895	0.004
剖宫产	159(81.53)	122(81.33)	0.002	0.961
妊娠期糖尿病	14(7.18)	17(11.33)	1.789	0.181
妊娠期高血压疾病	58(29.74)	50(33.33)	0.508	0.476
产前糖皮质激素	111(56.92)	86(57.33)	0.006	0.939
PS 的使用	105(53.85)	95(63.33)	3.132	0.077
输红细胞 ≥ 3 次	11(5.64)	28(18.67)	14.347	<0.001
有创机械通气时间 ≥ 7 天	26(13.33)	49(32.67)	18.627	<0.001
无创通气时间(天)	17.79(11.00~28.25)	29.55(16.73~45.26)	-6.015	<0.001
禁食时间(天)	1.29(0.79~2.46)	1.77(0.88~3.77)	-2.537	0.011
静脉营养时间(天)	13.00(8.00~18.00)	16.00(11.00~23.00)	-4.158	<0.001
出生后第 1 周最高胆汁酸($\mu\text{mol/L}$)	8.20(6.00~10.20)	12.80(8.85~18.93)	-7.256	<0.001
NRDS	190(97.44)	146(97.33)	0.004	0.953
BPD	31(15.90)	68(45.33)	35.903	<0.001
败血症	98(50.26)	102(68.00)	10.955	0.001
贫血	91(46.67)	94(62.67)	8.728	0.003
ICH	22(11.28)	31(20.67)	5.743	0.017
高胆红素血症	132(67.69)	113(75.33)	2.405	0.121

2.2 不同胆汁酸水平早产儿的临床资料分析

根据出生后第一周最高胆汁酸水平四分位数分为 $\leq 6.75\mu\text{mol/L}$ (Q_1 组)、 $6.76\sim 9.50\mu\text{mol/L}$ (Q_2

组)、 $9.51\sim 15.39\mu\text{mol/L}$ (Q_3 组)、 $\geq 15.40\mu\text{mol/L}$ (Q_4 组)。结果显示四组出生胎龄、出生体重、孕母妊娠期高血压疾病发病率、静脉营养时间、BPD 及

ROP 发病率差异有统计学意义,进一步两两比较显示 Q_4 组孕母妊娠期高血压疾病、BPD 及 ROP 发病

率相对较高(χ^2/Z 值介于 11.684~86.018 之间, $P<0.05$),见表 2。

表 2 第一周内最高胆汁酸水平四分位数分组患儿临床资料比较 [$M(P_{25} \sim P_{75}), n(\%)$]

Table 2 Comparison of clinical data of premature infants among four groups by quartile of the highest bile acids level within the first postnatal week of age [$M(P_{25} \sim P_{75}), n(\%)$]

指标	Q_1 组 (n=86)	Q_2 组 (n=88)	Q_3 组 (n=81)	Q_4 组 (n=87)	χ^2/Z	P
出生胎龄(周)	31.86(31.00~33.14)	31.43(30.14~32.40)	30.00(29.22~32.07)	29.86(28.71~31.86)	37.802	<0.001
出生体重(克)	1700.0(1540.0~1870.0)	1505.0(1327.5~1840.0)	1390.0(1215.0~1595.0)	1160.0(980.0~1490.0)	86.018	<0.001
妊娠期高血压疾病	22(25.58)	22(25.00)	24(29.63)	40(45.98) ^{abc}	11.684	0.009
禁食时间(天)	1.00(0.75~2.22)	1.56(0.79~2.74)	1.63(0.92~3.27)	1.96(0.79~3.46)	5.822	0.121
静脉营养时间(天)	11.00(7.75~17.00)	12.50(8.00~19.00)	14.00(10.0~21.0)	16.00(11.00~23.00)	14.566	0.002
BPD	8(9.30)	24(27.27) ^a	23(28.40) ^a	43(49.43) ^{abc}	34.199	<0.001
ROP	20(23.26)	24(27.27)	44(54.32) ^{ab}	62(71.26) ^{ab}	54.796	<0.001

注:^a为与 Q_1 组相比差异有统计学意义;^b为与 Q_2 组相比差异有统计学意义;^c为与 Q_3 组相比差异有统计学意义。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 ROP 的危险因素

以是否发生 ROP 作为因变量,将单因素分析中差异有统计学意义的变量作为自变量,纳入多因素 Logistic 回归分析模型中。结果显示出生胎龄是

ROP 发生的独立保护因素($OR = 0.776, 95\%CI: 0.636 \sim 0.946, P<0.05$),出生后第一周最高胆汁酸水平是 ROP 发生的独立危险因素($OR = 1.099, 95\%CI: 1.048 \sim 1.152, P<0.05$),见表 3。

表 3 影响 ROP 发生的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis for risk factors of ROP

指标	β	Wald χ^2	OR	P	95%CI
胎龄	-0.254	6.307	0.776	0.012	0.636~0.946
出生后第 1 周最高胆汁酸水平	0.094	15.263	1.099	<0.001	1.048~1.152
常量	6.675	4.693	—	0.030	—

2.4 出生后第一周最高胆汁酸水平对 ROP 发生的预测价值

ROC 曲线分析显示,出生后第一周最高胆汁酸水平预测 ROP 的曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.728(95%CI: 0.673~0.783),敏感度为 69.30%,特异度为 75.40%,截断值为 $10.25\mu\text{mol/L}$,见图 1。

2.5 以截断值为界的第一周最高胆汁酸水平与 ROP 发生的多因素 Logistic 回归分析

在校正胎龄、体重等相关因素后,Logistic 回归分析显示当第一周最高胆汁酸水平 $\geq 10.25\mu\text{mol/L}$ 时,ROP 发生风险增加($OR = 6.180, P<0.05$),见表 4。

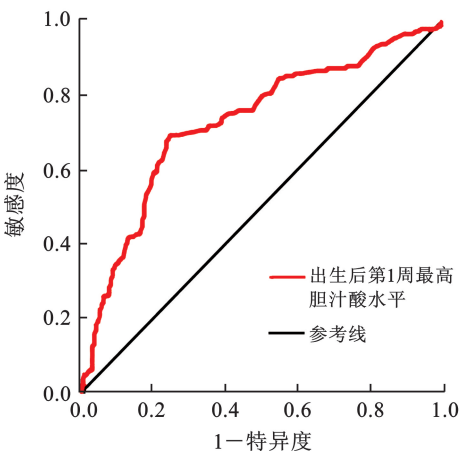


图 1 出生后第 1 周最高胆汁酸水平预测 ROP 发生的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for predicting occurrence of ROP by the highest bile acids level in the first postnatal week

表 4 第一周最高胆汁酸水平与 ROP 发生的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multivariate Logistic regression of association of the highest bile acids level in the first postnatal week with occurrence of ROP

指标	单因素			多因素		
	β	OR(95%CI)	P	β	OR(95%CI)	P
第一周最高胆汁酸 $\geq 10.25\mu\text{mol/L}$	1.935	6.924(4.301~11.145)	<0.001	1.821	6.180(2.764~13.819)	<0.001

3 讨论

3.1 ROP 发生现状

ROP 是早产儿的常见并发症之一,主要发生在小胎龄、低出生体重的新生儿中。世界范围内因 ROP 导致的中重度视力丧失和失明比例已分别达到 55%和 32%^[7],极其影响患儿的生活质量,给家庭和社会带来沉重负担。目前早期进行眼底筛查仍是诊断本病的主要手段。临床上对可能影响 ROP 发生的相关高危因素进行改善和控制后,其发病率无显著下降^[8],因此进一步探明更多疾病相关因素有助于早期识别高危患儿及改善 ROP 的预后。

3.2 出生胎龄、体重及用氧对 ROP 发生的影响

在不同研究中,影响 ROP 发生的高危因素并不完全相同。出生胎龄、出生体重、出生后长时间高氧暴露是公认的 ROP 主要危险因素。其中低出生胎龄最为重要,且出生孕周作为 ROP 的主要危险因素其作用强于出生体重^[9]。当早产儿在孕母宫内发育时间受限制时,低体重可能仅是小胎龄的表现,而非疾病发生的独立危险因素。本研究发现 ROP 组出生胎龄、出生体重明显小于对照组,多因素 Logistic 回归中小胎龄与 ROP 的发生有关,与之前的研究结果相符。长时间高浓度用氧被认为会增加 ROP 的发生风险,且氧疗方式与 ROP 的发生密切相关^[10]。本次单因素分析亦显示,有创及无创机械通气时长在 ROP 组中明显增高。而在多因素回归分析中,氧疗相关因素并非最终 ROP 的独立影响因素,这可能是由于随着临床对高氧危害认知加深及临床诊治技术提高,住院过程中严密监测血氧饱和度波动,严格控制给氧浓度及用氧时间,故吸氧作为 ROP 的非独立危险因素之一,其对 ROP 的影响是可以通过合理用氧而避免的。此外,两组间比较发现,ROP 组患儿出生后 5min Apgar 评分更低,输血频率更高,合并贫血、败血症及 ICH 概率更高。有研究认为在上

述情况下早产儿更容易出现血氧波动,损伤不成熟的视网膜,从而影响 ROP 的发生及进展^[11]。而在欧洲进行的一项关于输血阈值对极低出生体重儿神经认知结局的临床试验中则认为限制输血次数并不能降低 ROP 的发生率及 2 岁时儿童死亡的可能性^[12],本研究中同样未发现贫血及输血与 ROP 发生间的独立关联。

3.3 出生后第一周最高胆汁酸水平对 ROP 发生的影响

近年来,胆汁酸在视网膜疾病中的作用越来越受关注。研究证实,亲水性胆汁酸在成人糖尿病视网膜病变中可通过抑制视网膜炎症反应对其产生保护作用^[3],而在原发性开角型青光眼中,高胆汁酸水平则可以增加氧化应激反应从而诱导视网膜神经节细胞凋亡^[4]。本次研究结果显示,ROP 组患儿出生后第一周最高胆汁酸水平高于非 ROP 组,且 Logistic 回归分析显示出生后第 1 周最高胆汁酸水平与 ROP 发生独立相关;当出生后第一周最高胆汁酸浓度 $\geq 10.25\mu\text{mol/L}$ 时,其发生 ROP 的 OR 值为 6.180。ROP 的发生同样存在炎症反应、氧化应激等病理生理过程,胆汁酸参与 ROP 发生的具体机制可能如下:高浓度胆汁酸可导致氧化应激,继而诱导视网膜神经元细胞死亡^[13],损伤早产儿不成熟的视网膜;Amaral 等在 2009 年研究发现疏水性胆汁酸可以通过诱导活性氧的产生或激活促凋亡因子直接作用于线粒体导致细胞凋亡;疏水性胆汁酸也可刺激炎症因子的产生,加重炎症反应,最终引起视网膜疾病的发生^[13]。值得注意的是,胆汁酸分子所具有疏水和亲水的两种特性在其发挥生物学作用中至关重要。亲水性胆汁酸(例如熊去氧胆酸)对中枢神经系统和视网膜疾病可能具有潜在的保护作用^[14-15]。在一项氧诱导视网膜病变小鼠的研究中,发现亲水性胆汁酸可以阻止病理性新生血管的形成,改善血管分布,降低血管内皮生长因子和炎症因子的表

达^[16],这可能为 ROP 的临床防治提供了新思路。当然,不同种类、不同浓度胆汁酸对 ROP 的影响仍需进行更多基础实验和临床试验进行验证。

本次研究以出生后第一周最高胆汁酸水平为中心,对发生 ROP 相关危险因素进行了探讨,更具有指向性,同时还得到了胆汁酸水平截断值,对临床工作有一定指导意义。本研究局限性在于:首先,这是一项单中心回顾性研究,纳入样本数量不足,尽管进行了多因素分析,但很难控制偏倚和混杂因素,仍需要进行多中心、大样本研究进一步验证结果;其次,本研究缺乏对早产儿出生后胆汁酸水平动态变化的追踪,未来需深入分析不同时期胆汁酸变化与 ROP 间的关系。

综上所述,出生胎龄、出生后第一周最高胆汁酸水平是 ROP 发生的影响因素。关注早产儿出生后第一周胆汁酸水平可有助于早期识别 ROP 高风险患者,从而及时进行 ROP 筛查和诊治,以降低致盲率。

[参考文献]

- [1] Hong E H, Shin Y U, Cho H. Retinopathy of prematurity: A review of epidemiology and current treatment strategies[J]. Clin Exp Pediatr, 2022, 65(3): 115-126.
- [2] Win A, Delgado A, Jadeja R N, et al. Pharmacological and metabolic significance of bile acids in retinal diseases [J]. Biomolecules, 2021, 11(2): 292-309.
- [3] Ouyang H, Mei X, Zhang T, et al. Ursodeoxycholic acid ameliorates diabetic retinopathy via reducing retinal inflammation and reversing the breakdown of blood-retinal barrier[J]. Eur J Pharmacol, 2018, 840: 20-27.
- [4] Jacob M M, Pai H V, Gnanaharan J, et al. Serum bile acids in patients with primary open-angle glaucoma[J]. J Glaucoma, 2018, 27(8): 687-690.
- [5] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 451-860.
- [6] 颜培实, 李如治. 妇产科学[M]. 9 版. 北京: 高等教育出版社, 2021: 83-109.
- [7] Zhang R H, Liu Y M, Dong L, et al. Prevalence, years lived with disability and time trends for 16 causes of blindness and vision impairment: Findings highlight in retinopathy of prematurity[J]. Front Pediatr, 2022, 10: 735335.
- [8] García H, Villasis-Keever M A, Zavala-Varga G, et al. Global prevalence and severity of retinopathy of prematurity over the last four decades (1985-2021): A systematic review and meta-analysis[J]. Arch Med Res, 2024, 55(2): 102967.
- [9] Trzcionkowska K, Groenendaal F, Andriessen P, et al. Risk factors for retinopathy of prematurity in the Netherlands: A comparison of two cohorts [J]. Neonatology, 2021, 118(4): 462-469.
- [10] Higgins R D. Oxygen saturation and retinopathy of prematurity[J]. Clin Peri-natol, 2019, 46(3): 593-599.
- [11] Imanishi Y, Hirata K, Nozaki M, et al. Effect of fluctuation of oxygenation on the development of severe retinopathy of prematurity in extremely preterm infants [J]. J Perinatol, 2020, 40(3): 515-521.
- [12] Franz A R, Engel C, Bassler D, et al. Effects of liberal vs restrictive transfusion thresholds on survival and neurocognitive outcomes in extremely low-birth-weight infants: The ETTNO randomized clinical trial[J]. JAMA, 2020, 324(6): 560-570.
- [13] Engin A. Bile acid toxicity and protein kinases[J]. Adv Exp Med Biol, 2021, 1275: 229-258.
- [14] Pardue M T, Allen R S. Neuroprotective strategies for retinal disease[J]. Prog- Retin Eye Res, 2018, 65: 50-76.
- [15] Daruich A, Picard E, Boatright J H, Behar-Cohen F. Review: The bile acids ursodeoxycholic acid and tauroursodeoxycholic acid as neuroprotective therapies in retinal disease[J]. Mol Vis, 2019, 25: 610-624.
- [16] Thounaojam M C, Jadeja R N, Rajpurohit S, et al. Ursodeoxycholic acid halts pathological neovascularization in a mouse model of oxygen-induced retinopathy [J]. J Clin Med, 2020, 9(6): 1921.

[专业责任编辑: 艾 婷]

[中文编辑: 郭乐倩; 英文编辑: 杨周岐]