

肝素治疗胎儿生长受限 27 例临床研究

刘艳鸽, 杨秀丽 (河南省平舆县人民医院妇产科, 河南 平舆 463400)

摘要:目的 观察肝素对胎儿生长受限的治疗效果。方法 51 例胎儿生长受限的患者按照是否自愿分为治疗组 27 例和对照组 24 例, 对照组患者均衡膳食, 硝本地平 10mg 口服, 1 日 3 次, 多种氨基酸 1 片, 1 日 3 次, 低分子右旋糖苷 500mL 加复方丹参注射液 30mL 静脉滴注。治疗组肝素 50mg 加 5% 葡萄糖溶液 500mL 点滴, 1 日 1 次, 7 日 1 疗程, 其余同对照组。治疗前后彩色多普勒测量子宫动脉及胎儿脐动脉的时间平均血流速度 (TAV) 和血流量 (Q), B 超测量胎儿双顶径, 尺测宫底高度。结果 (1) 治疗组产妇产子宫动脉 TAV 为 $(38.3 \pm 14.7) \text{ cm/s}$, Q 为 $(336.2 \pm 107.9) \text{ mL/min}$, 胎儿脐动脉 TAV 为 $(21.7 \pm 5.1) \text{ cm/s}$, Q 为 $(229.5 \pm 70.9) \text{ mL/min}$, 与治疗前的自身对照或与对照组对照, 差异均有显著性 ($P < 0.05$)。 (2) 治疗组 70.4% (19/27) 的患者宫底高度从第 10 百分位升高至第 50 百分位, 66.7% (18/27) 的胎儿双顶径增长每周 $> 2 \text{ mm}$, 对照组分别为 37.5% (9/24) 和 33.3% (8/24), 两组比较差异有显著性 ($P < 0.05$)。 (3) 两组新生儿出生时体重比较, 差异有显著性 ($P < 0.05$)。阿氏评分 1min 和 5min 比较, 差异均无显著性 ($P > 0.05$)。结论 肝素能增加胎儿生长受限患者子宫动脉和胎儿脐动脉平均血流速度及血流量, 调节宫内微环境, 促进胎儿生长。

关键词: 肝素; 胎儿生长受限

中图分类号: R723.1 文献标识码: B 文章编号: 1007-7693(2006)07-0671-03

The clinical trial of heparin curing on fetal growth restriction

LIU Yan-ge, YANG Xiu-li (Department of Obstetrics and Gynecology, People's Hospital Pingyu County Henan Province, Pingyu 463400, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To determine the clinical effect of heparin on fetal growth restriction (FGR) in patients. **METHODS** 51 cases with FGR were divided into study group ($n = 27$) and control group ($n = 24$) by wish. In control group the puerperas ate the proportionate diet, lay on the left side, inhaled oxygen two times daily, every time for an hour. Nifedipine 10mg and manifold amino acid one tablet were taken orally three times daily. 30 mL dan-shen added to 500 mL low-molecular-weight dextran infused intravenously for control group. In study group the cases were treated by intravenous infusion of heparin 50mg daily for 7 days, the rest as in control group. After seven days the arteria uterine of all cases and the arteria umbilicalis of all fetus were surveyed by measured for the time average blood velocity of flow (TAV) and the blood rate of flow (Q) by B-ultrasound. The curved distance was measured from the middle of upper edge of symphysis pubica to the upper edge of fundus. **RESULTS** (1) In study group the TAV of puerperantas was $(38.3 \pm 14.7) \text{ cm/s}$, Q was $(336.2 \pm 107.9) \text{ mL/min}$, and the TAV of fetus $(21.7 \pm 5.1) \text{ cm/s}$, Q $(229.5 \pm 70.9) \text{ mL/min}$ which were sig-

nificantly higher than those of control group($P<0.01$)after a period of treatment. (2)In study group the uterus height of 70.4%(19/27)of cases had ascended from tenth hundred-mark place to fiftieth hundred-mark place and the biparietal diameter of 66.7%(18/27) of the fetus had increased 2mm. In control group those were 38% and 40% respectively. The difference was statistically significant ($P<0.01$). (3)In the two groups the weight of newborns when were born had statistically difference($P<0.01$). Apgar score were similar ($P>0.05$) at 1 min and 5 min. **CONCLUSION** Heparin can increase the TA and Q of the arteria uterine and arteria umbilicalis, regulate profound environment in the uterus, promote fetus fetus growing.

KEY WORDS: heparin; fetal growth restriction

胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)是围产儿发病率率和死亡率均较高的疾病,且影响婴儿以后的体格和智力发育^[1],此病晚期治疗效果不佳,因此,正确和及时的治疗是改善FGR围生儿预后的关键。从2004年2月,我们开始使用肝素治疗胎儿生长受限27例,并与同期未接受治疗的24例进行比较,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2004年2月至2006年2月在我科住院分娩的胎儿生长受限患者51例,胎儿生长受限诊断标准按文献^[2],初产妇47例,经产妇4例,均为单胎妊娠,已排除胎儿畸形和染色体畸形等因素所致的内因性、匀称性FGR病例,B超诊断及监测由专人操作。无肝素使用禁忌症。51例患者根据是否使用肝素治疗分为治疗组27例(孕32±3周)和对照组24例(孕32±4周),两组产妇治疗前的一般情况如年龄、孕周、体重、妊娠合并症、并发症等比较,差异无显著性($P>0.05$)。

1.2 方法

FGR筛选方法:详细询问月经史,周期及经期是否规则,准确了解末次月经日期及胎动日期,准确计算孕周,测量宫高、腹围,宫高、腹围值连续3周均在第10百分位以下者或B超测量胎儿双顶径,孕28周<70mm、孕30周<75mm、孕32周<80mm或双顶径增长速度3周≤4mm者为筛选FGR的指标。初步诊断FGR后1~2周复查,仍符合上述诊断标准者,确诊为FGR。

FGR治疗方法:对照组:患者均衡膳食,吸氧1日2次,每次1h,左侧卧位,硝本地平10mg口服,1日3次,多种氨基酸1片,1日3次,低分子右旋糖苷500mL加复方丹参注射液30mL静脉滴注。治疗组:肝素50mg加入5%葡萄糖溶液500mL,静脉滴注,1日1次,6~8h滴完,其余同对照组。两组均7d为1个疗程,每疗程结束后休息一周,再继续下一个疗程。

检测指标及方法:分别于治疗前后及终止妊娠前监测宫高增长情况;彩超监测胎儿生长情况和母体子宫动脉及胎儿脐血流指标。用连续波超声血流分析仪确诊子宫动脉和胎儿脐动脉血流速度波形,超声频率5kHz,发射功率<10W/cm³。在显示屏上获得收缩期峰值一致的波形后,测量5个波形的S、D值,输入计算机,计算出子宫动脉和胎儿脐动脉平均血流速度和血流量。

1.3 统计方法

自身配对资料及组间均数比较采用t检验,率的比较用

χ^2 检验判定结果。

2 结果

2.1 彩色多普勒血流图,观察子宫动脉及胎儿脐动脉的平均血流速度(TAV)及血流量(Q),两组患者治疗前的TAV及Q比较,差异无显著性($P>0.05$),见表1。治疗1疗程后,两组患者的TAV及Q比较,见表2,差异有显著性($P<0.05$)。

表1 两组患者治疗前子宫动脉和脐动脉的平均血流速度和血流量($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	子宫动脉		脐动脉	
		TAV(cm/s)	Q(mL/min)	TAV(cm/s)	Q(mL/min)
治疗组	27	29.5±15.3	269.1±126.0	18.1±5.4	183.6±81.7
对照组	24	29.8±14.9	270.4±127.7	17.9±5.3	184.3±80.6

表2 两组患者治疗1周后子宫动脉和脐动脉的平均血流速度和血流量($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	子宫动脉		脐动脉	
		TAV(cm/s)	Q(mL/min)	TAV(cm/s)	Q(mL/min)
治疗组	27	38.2±14.7*	336.2±107.9*	21.7±5.1*	229.5±70.9*
对照组	24	29.4±15.1	274.7±126.3	18.4±5.6	179.6±83.1

* $P<0.05$

2.2 宫底高度及胎儿双顶径增长速度 治疗1疗程后治疗组70.4%(19/27)的患者宫底高度从第10百分位升高至第50百分位,66.7%(18/27)的胎儿双顶径增长每周>2mm,对照组分别为37.5%(9/24)和33.3%(8/24),两组比较差异有显著性($P<0.05$)。19例双顶径增长速度每周>2mm的胎儿中14例在孕32周或以前开始治疗,其余5例的孕周在33~36周之间。

2.3 两组产妇分娩方式比较,差异无显著性($P>0.05$)。新生儿出生时体重和阿氏评分比较见表3。两组体重比较差异有显著性($P<0.05$),阿氏评分1min和5min比较差异均无显著性($P>0.05$)。

表3 两组新生儿出生时体重和阿氏评分($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	体重(g)	阿氏评分(分)	
			1min	5min
治疗组	27	2565.6±563.4*	8.2±1.4	9.1±0.7
对照组	24	2243.3±574.7	8.1±1.3	9.2±0.8

* $P<0.05$

3 讨论

3.1 FGR是指胎儿出生体重低于同孕龄正常体重的第10百分位数。FGR时围生儿的并发症及病死率明显增加。近

年的研究表明:FGR 时围生儿并发症除胎儿窘迫、新生儿窒息、胎粪吸入、新生儿低血糖和红细胞增多症增加外,成年期一些疾病发生率也明显升高,主要包括有冠心病、中风、慢性高血压及 2 型糖尿病。因此,预防和减少 FGR 的发生对改善围生儿预后、提高人口素质具有重要意义。研究发现,FGR 时胎盘螺旋小动脉可表现为血管硬化和纤维蛋白原沉着及血栓形成,造成血管部分或完全阻塞,胎盘绒毛内血管床减少,胎盘绒毛直径变小,胎盘梗死,绒毛间质血管间物质转运受阻,导致供给胎儿的营养物质减少,影响胎儿生长发育。应用胎盘闪烁技术测定,FGR 孕妇女宫胎盘血流量较正常孕妇下降至少 50% 以上^[3]。认识到这一病理生理变化后,我们从 2004 年开始使用肝素治疗 FGR,收到了良好的效果,使用肝素治疗后,自身对照或与对照组对照,子宫动脉和胎儿脐动脉的平均血流速度和血流量的变化都有显著性的差异。

3.2 肝素作为抗凝剂在临床上应用已有六十多年的历史,肝素为带有强负电荷的粘多糖硫酸酯,相对分子质量为 2000~4000,Vd 为 0.06L/kg,血浆蛋白结合率为 80%,在肝脏代谢,经肾排出, $T_{1/2}$ 约为 1h,可随剂量增加而延长。肝素不通过胎盘,对胎儿安全,无致畸作用,可于妊娠期使用。国外有文献报道,妊娠中、晚期,肝素与小剂量阿司匹林合用,预防妊高征、胎盘早剥、胎儿生长受限等与抗磷脂抗体有关的并发症^[4,6],初步认为与肝素的免疫抑制和免疫调节作用有关。肝素具有抗动脉粥样硬化、抗血栓形成、抗凝等多种作用,此外,还能调节血脂和脂蛋白,激活脂蛋白脂酶,使血液中的胆固醇、低密度脂蛋白和极低密度脂蛋白下降,而使高密度脂蛋白有效循环,从而使血脂代谢平衡^[7]。肝素能阻断激素、细胞因子及毒素对血管内皮细胞的作用,保护血管内皮细胞,防止血管壁损伤,血栓形成,促进血管内皮的修复生长,抑制血管壁平滑肌细胞的增生,具有消肿、利尿、降血压作用^[8]。最近有关 FGR 的动物模型显示,在抗磷脂抗体和血小板来源的磷脂促凝物介导的 FGR 胎儿的胎盘上,与有凝血功能异常相关的组织病理学改变:如子宫胎盘血管堵塞和绒毛周围血液凝固,提示胎盘血凝状态增强可能导致 FGR,

血液高凝状态是 FGR 发展的一个重要危险因素^[18]。肝素可阻断纤维蛋白原转变成纤维蛋白,防止其在胎盘血管基底膜上的沉积,促进血液循环,改善胎盘功能,从而调节宫内微环境,促进胎儿生长^[9]。

3.3 使用肝素治疗时的注意事项与建议 肝素不能与右旋糖酐配伍,以免减低药效。肝、肾功能有异常,或血小板减少症患者禁用。建议小剂量、低分子量、短疗程(7~10d)、间隙性用药,加强护理宣教,避免意外创伤,术前或产前 4~6h 停药。

参考文献

- [1] 刘映,尹利荣,韩玉环,等. 胎儿宫内生长迟缓. 高危妊娠杂志. 1996,84-102.
- [2] 乐杰,主编. 妇产科学. 第 5 版. 北京:人民卫生出版社, 2001,155-157.
- [3] Lunell NO, Nylund L. Uteroplacental blood flow. Clin Obstet Gynecol, 2002, 2, 35(1): 108.
- [4] Kutteh WH Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. Am J Obstet Gynecol. 2003; 184: 1788-1791.
- [5] Rai R, Cohen H, Dave M, *et al* Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies) BMJ. 1997; 314: 253-257.
- [6] Peter A, Mayes D. Bioenergetic metabolism of carbohydrates and lipids. In: Robert K. Murray MD. eds Harper's biochemistry 22nd California: Lange medical Publications. 2004: 198-203.
- [7] 尚涛,乔宠. 肝素在重度妊高征治疗中的价值. 中国实用妇科与产科杂志. 1997, 13: 229-230.
- [8] Sugimura M, Ohashi R, Kobayashi T, *et al* Intraplacental coagulation in intrauterine growth restriction: cause or result? Semin Thromb Hemost. 2001. 27: 107-113.
- [9] 樊尚荣,董悦. 胎儿及新生儿疾病. 见:顾美皎,主编. 临床妇产科学. 北京:人民卫生出版社, 2001. 455-494.

收稿日期:2006-05-10