

肝素对胎儿生长受限脐血流的影响

余艳红¹, 沈立勇¹, 王志坚¹, 张宇², 苏桂栋¹ (¹第一军医大学南方医院妇产科, 广东广州 510515; ²解放军第536医院, 青海西宁 810007)

摘要:目的 探讨肝素对胎儿生长受限(FGR)脐血流的影响, 提供肝素治疗效果评价的依据。方法 将103例FGR患者随机分为3组, 在基础治疗的基础上, 分别采用低分子右旋糖苷加丹参(对照组)、标准肝素(标准肝素组)及低分子肝素(低分子肝素组)治疗。于治疗前及终止妊娠前用彩色多普勒超声监测各组胎儿脐血流收缩期最大血流速度/舒张期末血流速度的比值(S/D)、阻力指数(RI)、搏动指数(PI), 新生儿出生时进行Apgar评分、测量体质量及胎龄。结果 (1)随着孕周的增加, 脐血流有降低的趋势, 治疗后两肝素组脐血流S/D比值、PI、RI显著低于对照组($P<0.05$)。 (2)两肝素组新生儿1min Apgar评分、体质量显著高于对照组, 胎龄显著延长 ($P<0.05$)。 (3)两肝素组之间上述各指标无显著差异 ($P>0.05$)。结论 肝素可显著改善脐血流, 降低S/D比值、PI、RI, 促进胎儿生长发育, 使新生儿体质量增加, 延长胎龄, 提高新生儿1min Apgar评分, 且肝素对母、儿都是安全的。脐血流阻力指标可作为FGR治疗效果观察指标。

关键词: 胎儿生长受限/治疗; 肝素; 低分子右旋糖苷; 丹参; 脐血流

中图分类号: R722.6 文献标识码: A 文章编号: 1000-2588(2004)04-0423-03

Effect of heparin on umbilical blood flow in patients with fetal growth retardation

YU Yan-hong¹, SHEN Li-yong¹, WANG Zhi-jian¹, ZHANG Yu², SU Gui-dong¹

¹Department of Gynecology and Obstetrics, Nanfang Hospital, First Military Medical University, Guangzhou 510515, China; ²536 Hospital of PLA, Xining 810007, China

Abstract: Objective To investigate the effect of heparin on umbilical blood flow in pregnant women with fetal growth retardation (FGR). **Methods** A total of 103 FGR women were randomized into control group ($n=37$), standard heparin group ($n=35$) and low-molecular-weight heparin group ($n=31$). Low-molecular-weight dextran was given in the control group, and the other two groups received agents for intervention as indicated. The umbilical blood flow, 1-minute Apgar score, body weight and gestational age of the neonates were measured and compared between the 3 groups. **Results** As the gestational age increases, the systolic/diastolic (S/D) ratio, pulsatility index (PI) and resistance index (RI) were significantly lowered in the two heparin groups in comparison with those in the control group ($P<0.05$). One-minute Apgar score and body weight of the neonates were significantly greater in the two heparin groups ($P<0.05$), and the gestational age was also significantly longer ($P<0.05$). No statistical differences in the indices measured were noted between the two heparin groups ($P>0.05$). **Conclusions** Heparin, which is safe for both the mothers and their fetuses, might improve fetal growth and development, increase neonate body weight, prolong the gestational age and raise the one-minute Apgar score.

Key words: fetal growth retardation/therapy; heparin; low-molecular-weight dextran; *Radices salviae miltiorrhizae*; umbilical blood flow

胎儿生长受限(fetal growth retardation, FGR)是严重危害胎儿生存质量的产科并发症, 发病率约3%~7%^[1]。近年来, 由于病理生理学和血液学研究的进展, 发现孕妇血液的高凝状态及胎盘局部梗死与FGR的发生密切相关, 但临床上常用的补充氨基酸、低分子右旋糖苷加丹参的输液疗法疏通微循环疗效欠佳。而肝素能改善血液高凝状态, 降低血液粘滞度, 降低血管阻力, 用其治疗时的出血等副反应也可根据

量效关系来调节预防, 且不致畸, 不通过胎盘, 这使利用肝素治疗FGR成为可能。为探讨肝素对FGR脐血流及新生儿Apgar评分、体质量及胎龄的影响, 我们进行了临床大样本前瞻性研究。

1 资料与方法

1.1 研究对象

患者来源于我院产科2001年1月至2003年10月的住院病人, 共103例。FGR诊断标准: (1)孕妇体质量、宫高增长慢; (2)B超检查示胎儿生长各径线预测的胎儿体质量低于同孕龄胎儿平均体质量10%或2个标准差; (3)排除胎儿畸形或染色体畸形等因素引起的内因性均称型FGR。FGR的发生原因部分为母体并发症(妊高征、抗磷脂综合征等)引起, 部分原

收稿日期: 2003-11-08

基金项目: 广东省重大社会问题联合攻关课题(ZKB04701S)

This study is sponsored by Guangdong Province as a Joint Project for Tackling Key Social Problems(ZKB04701S)

作者简介: 余艳红(1962-), 女, 教授, 主任医师, 主要研究方向为围产医学, 以第一负责人身份承担多项国家、省部级科研课题, 电话: 020-61641907, E-mail: youthkitty@yahoo.com

因不明确。彩色多普勒超声监测由专人操作,所有病例均排除有肝素使用禁忌症者,血小板及凝血象检查正常。将 103 例患者随机分为 3 组,即低分子右旋糖苷加丹参组(对照组)、标准肝素组及低分子肝素组。对照组 37 例,年龄 26.84 ± 5.40 岁,胎次 1.37 ± 0.39 ,孕龄 31.90 ± 3.54 周;标准肝素组 35 例,年龄 26.37 ± 5.34 岁,胎次 1.34 ± 0.45 ,孕龄 31.61 ± 3.46 周;低分子肝素组 31 例,年龄 26.51 ± 5.40 岁,胎次 1.33 ± 0.46 ,孕龄 31.78 ± 3.75 周。各组间年龄、胎次、孕龄无统计学差别。

1.2 治疗方案

在常规侧卧位休息及加强营养、吸氧、补充微量元素的基础上,各组分别采用不同的抗凝、疏通微循环药物,改善胎盘供血及功能。即对照组用低分子右旋糖苷 500 ml 加丹参 20 ml,标准肝素组用 50~75 mg 标准肝素溶于 5%葡萄糖氯化钠注射液 500 ml 中静滴(6~8 h 滴完),低分子肝素组用低分子肝素(速避凝 0.2~0.4 ml)皮下注射。均为 1/d,疗程 7~10 d。1 个疗程结束后,休息 1 周,再继续下 1 疗程。

1.3 临床观察指标

分别于治疗前及终止妊娠前用多普勒彩色超声监测脐血流收缩期最大血流速度 / 舒张期末血流速度的比值(S/D)、阻力指数(RI)、搏动指数(PI)及羊水指数;新生儿出生后测 1 min Apgar 评分、体质量、胎龄。

1.4 统计学方法

用 SPSS10.0 软件对数据进行处理,所用方法为重复测量设计资料的方差分析及 SNK 法。

2 结果

2.1 肝素对胎儿脐血流的影响

治疗后对照组与两肝素组相比 S/D、PI、RI 有显著差异($P < 0.05$),2 肝素组显著低于对照组,而 2 肝素组间无显著差异($P > 0.05$,表 1)。

2.2 肝素对新生儿 Apgar 评分、体质量、胎龄的影响

对照组与两肝素组相比新生儿 1 min Apgar 评分、体质量、胎龄均有显著差异($P < 0.05$),两肝素组 Apgar 评分优于对照组,胎龄显著延长,新生儿体质量也高于对照组;而两肝素组间新生儿 1 min Apgar 评分、体质量、胎龄无显著差异($P > 0.05$,表 2)。

表 1 各组治疗前后脐血流的变化情况

Tab.1 Changes of the umbilical blood flow in each group

Group	n	S/D		PI		RI	
		Before	After	Before	After	Before	After
Control	37	2.97±0.62	2.90±0.55	1.23±0.19	1.19±0.18	0.79±0.10	0.76±0.09
Standard heparin	35	2.96±0.56	2.61±0.50*	1.25±0.17	0.97±0.15*	0.82±0.11	0.67±0.09*
LMW heparin	31	3.11±0.58	2.70±0.53**	1.24±0.16	0.92±0.15**	0.80±0.08	0.68±0.11**

* $P < 0.05$ vs control group; ** $P > 0.05$ vs standard heparin group. S/D: Systolic-to-diastolic ratio of the blood flow velocities; PI: Pulsatility index; RI: Resistance index; LMW: Low molecular weight.

表 2 各组新生儿 1 min Apgar 评分、体质量、胎龄情况

Tab.2 One-minute Apgar score, body weight and gestational age of the neonates

Group	n	Apgar score [n(%)]		Gestational age(w)	Body weight(g)
		8-10	≤7		
Control	37	28(75.6)	9(24.4)	36.1±3.6	2 515±304
Standard heparin	35	31(88.5)*	4(11.5)*	37.4±3.5*	3 027±266*
LMW heparin	31	27(87.1)**	4(12.9)**	37.3±4.1**	2 986±275**

* $P < 0.05$ vs control group; ** $P > 0.05$ vs standard heparin group

3 讨论

3.1 FGR 时的病理生理及凝血机能的变化

FGR 的围生儿病死率为正常儿的 4~6 倍, FGR 时胎儿窘迫、新生儿窒息、胎粪吸入、新生儿低血糖和红细胞增多症甚至死亡的危险性增加,并且还能影响儿童和青春期的体能和智能发育,甚至与成年期一些疾病的发生也存在一定的相关性^[2,3]。研究发现, FGR 时胎盘螺旋小动脉末端在进入绒毛间隙前,有血管硬化和纤维沉着及血栓形成,造成血管部分或完全阻塞。

进而出现胎盘绒毛内血管床减少,胎盘绒毛直径变小,基底膜变厚,合体滋养细胞核增加,细胞滋养细胞核减少,间质中纤维蛋白原沉积增加,胎盘梗死等^[4]。另外由于胎盘绒毛上皮细胞质 RNA 及绒毛间基质酸性粘多糖体含量低于正常妊娠的胎盘值,导致蛋白合成功能障碍、间质基质物质通过受阻及绒毛间质血管间物质转运受阻^[5,6]。FGR 时孕妇血中凝血酶-抗凝血酶复合物、组织纤维蛋白溶酶原活化剂水平升高,纤维蛋白溶酶原活化剂抑制剂水平较正常降低,

表明 FGR 时凝血系统部分激活,处于高凝高纤溶相互代偿状态^[7]。上述原因造成子宫-胎盘供血不足,导致物质转换能力下降,供给胎儿的营养物质减少,影响胎儿生长发育。

3.2 肝素降低脐血流、促进胎儿生长发育的机理

肝素是一类结构异常复杂的糖胺聚糖,其作用机制为:(1)与抗凝血酶Ⅲ结合形成复合物,抑制 FⅡa、激肽释放酶、FⅦa、FⅪa、FⅨa、FⅩa 等,阻断内源性凝血连锁反应,尤其对 FⅡa、FⅩa 抑制作用最强。(2)抑制血小板凝聚,并促使血管内释放内源性氨基酸糖醛酸和组织型纤溶酶原。(3)使受损的内皮细胞表面恢复负电荷而起到保护血管内皮细胞的作用,降低血液粘度。(4)增强血细胞表面负电荷,防止血细胞聚集,降低血脂。(5)结合并灭活血管紧张素和血管活性物质,并抑制由它们所介导的血管收缩。(6)具有抗醛固酮作用,增加肾小球滤过率。(7)有胰岛素样生长因子-1 生物活性转变成游离型,促进胎儿发育的作用。

3.3 低分子肝素与标准肝素治疗 FGR 的比较

本实验观察的各指标无显著差异,说明促进胎儿生长发育的效果相近,二者对母儿都是安全的。低分子肝素主要抑制 FⅩa,对 FⅡa 抑制作用较弱,对凝血系统的影响较小,使用方便,但价格相对较贵。

3.4 肝素治疗前后各监测指标变化及意义

彩色多普勒超声具有方便、无损伤等优点,脐血流 S/D 比值、PI、RI 是测定胎盘外周阻力的指标,从血流动力学的角度反映胎儿胎盘的循环情况,阻力越大,血流量越小。标准肝素及低分子肝素治疗 FGR, S/D 比值、PI、RI 值与对照组相比有显著下降,血流阻力降低,胎盘血流灌注增加,供给胎儿的营养物质增加,促进胎儿的生长,与有关报道相符^[8]。肝素治疗 FGR 延长了胎龄、增加了胎儿体质量。标准肝素及低分子肝素组 1 min Apgar 评分显著高于对照组,胎龄也显著高于对照组。这些临床疗效的取得可能与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沉积,促进血液循环,从根本上改善宫内微环境,促进胎儿生长发育有关^[9]。

3.5 肝素治疗的安全性及副反应

只要严格掌握好应用指征,使用肝素治疗 FGR 是安全的。美国 FDA 将肝素定为 B 类药,目前未发现肝素有致畸作用^[10],标准肝素及低分子肝素均不通过胎盘^[11]。本研究未观察到新生儿发生畸形者,也无其它明显的后遗症。肝素治疗后未观察到血小板数量减少及凝血异常、过敏、腹泻、恶心、呕吐、头痛、骨质疏松等不良反应。一旦过量可用等量鱼精蛋白对抗(1 mg 鱼精蛋白对抗 1 mg 标准肝素),低分子肝素

(速避凝)则用 0.6 ml 鱼精蛋白中和大约 0.1 ml 速避凝。但在肝肾功能衰竭、严重动脉性高血压、消化道溃疡或出血倾向、高血钾倾向、正在服抗凝剂如阿司匹林等情况下应慎用。

参考文献:

- [1] 乐杰. 妇产科学[M]. 第 5 版,北京:人民卫生出版社,2000. 163-5.
- [2] Harding R, Cock ML, Louey S, *et al.* The compromised intrauterine environment: implications for lung health [J]. *Clin Exp Pharma Physiol*, 2000,27(10):965-7.
- [3] 王伊鹏,余艳红. 胎儿宫内发育迟缓患者胎盘滋养细胞表面内源性血红素氧化酶的表达[J]. 第一军医大学学报, 2002, 22(7): 637-9.
Wang YP, Yu YH. Expression of endogenous heme oxygenase on surface of placental trophoblasts of pregnant women with intrauterine growth retardation of the fetus [J]. *J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*, 2002, 22(7): 637-9.
- [4] 刘媛,戴笙,江森,等. 胎盘细胞凋亡与胎儿生长受限关系的研究[J]. 中华妇产科杂志, 2002, 37(12):721-3.
Liu Y, Dai S, Jiang S. The relationship between cell apoptosis of the placenta and fetal growth retardation[J]. *Chin J Obstet Gynecol*, 2002, 37(12): 721-3.
- [5] 闻良珍,熊锦文. 胎儿宫内发育迟缓的病理生理变化[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2002, 18(1): 4-5.
Wen LZ, Xiong JW. The pathophysiological change in the fetal growth retardation[J]. *Chin J Pract Gynecol Obstet*, 2002, 18(1): 4-5.
- [6] 王志坚,余艳红,沈立勇. 妊高征合并胎儿宫内发育迟缓者胎盘病理改变与血管细胞粘附分子-1 表达水平的关系[J]. 第一军医大学学报, 2002, 22(11): 1022-4.
Wang ZJ, Yu YH, Shen LY. Relationship between pathological changes and the expression of vascular cell adhesion molecule-1 in the placenta of patients with pregnancy-induced hypertension complicated by intrauterine growth retardation [J]. *J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*, 2002, 22(11): 1022-4.
- [7] Bellart J, Gilabert R, Fontcuberta J, *et al.* Coagulation and fibrinolytic parameters in normal pregnancy and in pregnancy complicated by intrauterine growth retardation [J]. *Am J Perinatol*, 1998, 15(1): 81-5.
- [8] Bar J, Mashiah R, Cohen SB, *et al.* Effect of thrombophylaxis on uterine and fetal circulation in pregnant women with a history of pregnancy complications[J]. *Thromb Res*, 2001, 101(4): 235-41.
- [9] 褚红女,黄荷凤. 肝素在产科中的应用[J]. 中华妇产科杂志, 2003, 38(4): 252-3.
Zhu HN, Huang HF. The application of heparin in the obstetrics[J]. *Chin J Obstet Gynecol*, 2003, 38(4): 252-3.
- [10] Dulitzki M, Pauzner R, Langevitz P, *et al.* Low-molecular-weight heparin during pregnancy and delivery: preliminary experience with 41 pregnancies[J]. *Obstet Gynecol*, 1996, 87: 380-3.
- [11] Dimitrakakis C, Papageorgiou P, Papageorgiou L, *et al.* Absence of transplacental passage of the low molecular weight heparin in enoxaparin[J]. *Hamostasis*, 2000, 30(2): 243-8.

(责任编辑:杨金星)