

- [2] 王晓川, 申昆玲. 反复呼吸道感染临床诊治路径[J]. 中国实用儿科杂志, 2016, 31(10): 721-725.
- [3] TOIVONEN L, KARPPINEN S, SCHUEZ-HAVUPALO L, et al. Burden of recurrent respiratory tract infections in children: a prospective cohort study [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2016, 35(12): e362-e369.
- [4] BOSSUYT X, MOENS L, VAN HOEYVELD E, et al. Coexistence of (partial) immune defects and risk of recurrent respiratory infections [J]. *Clin Chem*, 2007, 53(1): 124-130.
- [5] 刘秀云, 江载芳. 反复呼吸道感染 82 例病因分析[J]. 临床儿科杂志, 2008, 26(8): 693-696.
- [6] DE MARTINO M, BALLOTTI S. The child with recurrent respiratory infections: normal or not [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2007, 18(Suppl 18): 13-18.
- [7] SCHAAD U B. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review [J]. *World J Pediatr*, 2010, 6(1): 5-12.
- [8] 赵晓东, 杨锡强. 应当合理使用免疫调节剂[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(6): 401-402.
- [9] QUICK M. Cochrane commentary: probiotics for prevention of acute upper respiratory infection [J]. *Explore (NY)*, 2015, 11(5): 418-420.
- [10] KING S, GLANVILLE J, SANDERS M E, et al. Effectiveness of probiotics on the duration of illness in healthy children and adults who develop common acute respiratory infectious conditions: a systematic review and meta-analysis [J]. *Br J Nutr*, 2014, 112(1): 41-54.
- [11] OZEN M, KOCABAS S G, DINLEYICI E C. Probiotics for the prevention of pediatric upper respiratory tract infections: a systematic review [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2015, 15(1): 9-20.
- [12] SAAVEDRA J M. Use of probiotics in pediatrics: rationale, mechanisms of action, and practical aspects [J]. *Nutr Clin Pract*, 2007, 22(3): 351-365.
- [13] TOH Z Q, ANZELA A, TANG M L, et al. Probiotic therapy as a novel approach for allergic disease [J]. *Front Pharmacol*, 2012, 3: 171. doi: 10.3389/fphar.2012.00171.
- [14] CHAKRADHAR S. A curious connection: teasing apart the link between gut microbes and lung disease [J]. *Nat Med*, 2017, 23(4): 402-404.
- [15] THUM C, COOKSON A L, OTTER D E, et al. Can nutritional modulation of maternal intestinal microbiota influence the development of the infant gastrointestinal tract [J]. *J Nutr*, 2012, 142(11): 1921-1928.
- [16] SAMUELSON D R, WELSH D A, SHELLITO J E. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota [J]. *Front Microbiol*, 2015, 6: 1085. doi: 10.3389/fmicb.2015.01085.
- [17] CLARKE T B. Early innate immunity to bacterial infection in the lung is regulated systemically by the commensal microbiota via nod-like receptor ligands [J]. *Infect Immun*, 2014, 82(11): 4596-4606.
- [18] RUANE D, CHORNY A, LEE H, et al. Microbiota regulate the ability of lung dendritic cells to induce IgA class-switch recombination and generate protective gastrointestinal immune responses [J]. *J Exp Med*, 2016, 213(1): 53-73.
- [19] 王文建. 益生菌在儿童反复呼吸道感染中的应用[J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(2): 117-120.
- [20] TAIPALE T, PIENIHÄKKINEN K, ISOLAURI E, et al. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 in reducing the risk of infections in infancy [J]. *Br J Nutr*, 2011, 105(3): 409-416.
- [21] ZHANG A M, SUN Z Q, ZHANG L M. Mosapride combined with probiotics on gastrointestinal function and growth in premature infants [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(6): 2675-2680.
- [22] 郑跃杰, 黄志华. 正确认识、评价和使用益生菌药物[J]. 中国实用儿科杂志, 2011, 26(1): 24-26.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2017-10-23 修回日期:2017-12-29)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.05.005

• 论著 •

低分子肝素钠联合小剂量阿司匹林治疗胎儿生长受限疗效分析

傅兰勇 (福建医科大学附属宁德市医院, 福建宁德 352000)

[摘要] 目的:探讨低分子肝素钠联合小剂量阿司匹林治疗胎儿生长受限的临床疗效及安全性。方法:选择 2015 年 10 月至 2017 年 10 月胎儿生长受限(FGR)患者 110 例,孕周 28~30 周,随机分为对照组和试验组各 55 例,对照组每天给予复方氨基酸,5% GNS 500 mL+维生素 C 2.0 g,5% GS 500 mL+脂溶性维生素 II 1 支;试验组在对照组基础上加用低分子肝素钠 0.4 mL, qd,皮下注射,口服阿司匹林 50 mg/d,均治疗 4 周。结果:试验组孕妇平均每周宫高及胎儿双顶径、头围、腹围、股骨径生长情况明显优于对照组($P<0.05$)。治疗后,试验组孕妇脐动脉血流指数降低,羊水指数增加,与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗期间,试验组孕妇血小板、凝血功能均正常。结论:低分子肝素钠联合小剂量阿司匹林治疗胎儿生长受限疗效显著,是一种安全有效的治疗方案,能提高围产儿质量,值得临床推广。

[关键词] 低分子肝素钠;小剂量阿司匹林;胎儿生长受限

[中图分类号] R714.51

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)05-0015-03

Low Molecular Weight Heparin Sodium Combined with Low Dose Aspirin in the Treatment of Fetal Growth Restriction

Fu Lanyong (Ningde City Hospital, Fujian Medical University, Fujian Ningde 352000, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of low molecular weight heparin combined with low dose aspirin in the treatment of fetal growth restriction (FGR). **Methods:** From October 2015 to October 2017, 110 cases of FGR between 28 ~ 30 weeks gestation were randomly divided into two groups: the control group was given compound amino acid 5% GNS 500 mL + vitamin C 2.0 g, 5% GS 500 mL + fat soluble vitamin II; the treatment group was given low molecular weight heparin subcutaneous injection of 0.4 mL, qd, and 50 mg/d aspirin orally on the basis of control group. The treatment lasted for 4 weeks. **Results:** The treatment group were significantly better than the control group in the fetal biparietal diameter, head circumference, abdominal circumference, femur diameter growth, and there were significant differences between the two groups ($P < 0.05$). The decrease of umbilical arterial blood index and the increase of amniotic fluid index in the treatment group were greater than those in the control group ($P < 0.05$). The platelet and coagulation function were normal during treatment. **Conclusion:** Low molecular weight heparin combined with low dose aspirin is a safe and effective treatment for fetal growth restriction. It can improve the perinatal quality and is worth popularizing in clinic.

[Keywords] low molecular weight heparin; low dose aspirin; fetal growth restriction

胎儿生长受限(FGR)为新生儿出生体质量小于相同胎龄和同性别胎儿平均体质量的两个标准差或十个百分点,或孕足月后新生儿出生体质量小于 2.5 kg。国内 FGR 发生率为 3%~7%。胎儿生长受限病因复杂,目前仍无法完全明确,其围生儿病死率高,占全国围生儿死亡总数的 42.3%,是正常胎儿的 4~6 倍,新生儿的近期及远期并发症明显高于正常胎儿^[1]。小剂量阿司匹林通过抑制血栓素 A₂ 的合成,增加前列环素和血栓素 A₂ 比例,进而扩张血管、并促进子宫与胎盘循环^[2]。目前临床上治疗胎儿生长受限主要通过改善胎盘微循环及静脉滴注营养支持。本研究主要通过低分子肝素钠联合小剂量阿司匹林,改善血液高凝状态,并降低血液黏稠度,扩张血管、降低血管阻力,从而改善胎盘供应,促进胎儿生长发育。

1 资料和方法

1.1 资料来源

选择 2015 年 10 月至 2017 年 10 月于我院产检后诊断为 FGR 的孕妇 110 例,孕周 28~30 周,年龄 18~35 岁。排除双胎妊娠、合并内外科疾病、出血性疾病、胎儿发育畸形以及有吸烟、酗酒等不良嗜好、滥用药物、接触有毒有害物质的孕妇。随机分为试验组和对照组各 55 例,试验组年龄(29.0±4.7)岁,孕周(29.2±0.6)周;对照组年龄(28.0±5.0)岁,孕周(29.0±0.7)周。两组孕妇孕周($t=1.608$)及年龄($t=1.081$)比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 FRG 诊断标准

排除胎儿先天发育畸形,达到以下任一标准,均可诊断为 FRG:(1)每周产检 1 次,连续 3 次产检测量宫高均低于正常宫高平均值 2 个标准差;(2)胎儿发育指数<-3,胎儿发育指数=宫高(cm)-3×(孕月+1);(3)彩超测量双顶径,每周生长<2.0 mm,或 3 周生长<4.0 mm;

(4)测量腹围(AC)/头围(HC)值,小于同孕周平均值第 10 百分位数;(5)脐动脉血流指数(S/D)≤正常值 3,比值升高。

1.3 方法

对照组每天给予静脉滴注复方氨基酸 250 mL,5%葡萄糖酸钠(GNS)500 mL+维生素 C 2.0 g,5%葡萄糖(GS)500 mL+脂溶性维生素 II 1 支,治疗 4 周。试验组在对照组治疗基础上同时加用低分子肝素钠 0.4 mL/d 皮下注射,口服阿司匹林 50 mg/d,治疗 4 周。治疗期间,每周监测孕妇血常规及凝血功能。

1.4 观察指标

每周测量孕妇宫高、腹围及监测胎儿体质量增长情况,计算胎儿发育指数,彩超测量胎儿双顶径、头围、腹围、股骨径及羊水指数,彩超多普勒测量脐动脉 S/D 值。

1.5 统计学方法

应用 SPSS19.0 统计软件进行统计学分析,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胎儿每周发育情况比较

试验组孕妇每周宫高、胎儿双顶径、头围、腹围及股骨径生长情况优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 平均每周胎儿发育情况比较 cm

组别	例数	宫高	双顶径	头围	腹围	股骨径
对照组	55	1.2±0.2	1.7±0.3	1.0±0.1	1.3±0.3	1.4±0.2
试验组	55	1.7±0.3	2.5±0.2	1.5±0.3	1.9±0.4	2.0±0.3
t		10.317	16.528	11.709	8.927	12.313
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 两组孕妇脐动脉血流指数变化比较

两组孕妇治疗前脐动脉血流指数比较差异无统计

学意义,治疗后两组孕妇脐动脉血流指数均降低,对照组治疗前后比较差异无统计学意义($P>0.05$),试验组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$),对照组治疗后比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组孕妇治疗前后脐动脉血流指数变化比较

组别	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	55	3.0±0.6	2.8±0.5	1.899	>0.05
试验组	55	3.1±0.6	2.3±0.4	8.228	<0.05
<i>t</i>		0.874	5.791		
<i>P</i>		>0.05	<0.05		

2.3 两组孕妇治疗前后羊水指数变化比较

两组孕妇治疗前羊水指数比较差异无统计学意义,治疗后两组孕妇羊水指数均增加,且试验组较对照组增加明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组孕妇治疗前后羊水指数变化比较

组别	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	55	9.0±1.1	10.0±1.2	4.556	<0.05
试验组	55	8.8±1.2	14.2±1.5	20.849	<0.05
<i>t</i>		0.911	16.215		
<i>P</i>		>0.05	<0.05		

2.4 不良反应发生情况

治疗期间,试验组所有孕妇均未监测到有血小板减少、出血倾向等不良反应及药物过敏反应,血小板、凝血功能均正常。

3 讨论

胎儿生长受限又可称为胎盘功能不良综合征,胎儿身体器官发育不良,功能不全,免疫力低下,新生儿体质量较同龄新生儿低等都是胎儿生长受限的主要表现^[3]。胎儿生长受限病因复杂,危险因素主要包括母体因素(营养摄入不足,妊娠并发症及合并症,吸烟、酗酒不良嗜好等)、胎儿因素(种族、性别、染色体异常及宫内感染等)、胎盘及脐带因素导致胎盘血供不足^[4]。

低分子肝素钠能够干预凝血过程中各个环节,如抑制凝血酶原转换为凝血酶、阻碍血小板聚集和释放反应、对抗凝血酶等,同时还能保护血管内皮细胞功能,改善血液高凝状态,降低血液黏稠度及血管阻力,增加胎盘血供,从本质上改善胎盘循环,促进胎儿生长发育^[5-6]。有研究^[7]表明,低分子肝素钠通过增加抗凝血酶的活性,并保护血管壁,改善胎盘微循环,胎儿可顺利得到各种营养物质,促进生长发育。伍冠^[8]的研究指出,低分子肝素钠早期干预治疗胎儿生长受限效果显著,能明显改善治疗效果,提高围生期母婴安全性,减少胎儿围生期死亡。

阿司匹林亦可明显改善血液高凝状态,其药理作用主要表现为抗血小板聚集、预防微血栓形成,并改善微循环。有研究^[9]表明,小剂量阿司匹林口服可以降低 20% 胎儿生长受限的发生。

胎儿生长受限可导致胎儿窘迫、窒息,治疗不及时可能胎死宫内。采取有效措施,加强营养,改善胎盘血供,促进营养吸收,对于保证母婴安全,降低新生儿窒息至关重要。冯翠仪^[10]指出,小剂量阿司匹林和肝素配伍治疗胎儿生长受限,无明显凝血功能异常及血小板减少、出血等不良反应,治疗效果显著。

本研究结果显示,试验组胎儿生长受限患者给予低分子肝素钠皮下注射并联合小剂量阿司匹林口服,发现胎儿双顶径、腹围、股骨径增长明显,脐动脉血流指数(S/D)明显降低,羊水量较治疗前明显增加,是一种疗效较为显著的治疗方案。临床上低分子肝素钠及阿司匹林主要不良反应为出血,但本研究中试验组患者未出现出血等不良反应,治疗期间监测凝血功能无明显异常,血小板无明显减少,是一种安全的治疗方案。但在治疗期间及治疗后需严密注意出血倾向,监测血小板及凝血指标,尤其治疗期间,若临产发动,分娩过程中出血情况及风险的评估。

综上所述,皮下注射低分子肝素钠联合口服小剂量阿司匹林,可以有效改善胎盘循环,增加血流灌注,降低血液高凝状态,促进胎儿营养吸收,改善胎儿宫内生长环境,对临床干预治疗胎儿生长受限疗效显著,是一种安全有效的方案,可明显提高围产儿质量,值得临床推广。但若无静脉营养支持,疗效仍需进一步评价,疗程仍需进一步研究。

参考文献:

- [1] 丰有吉, 沈铿. 妇产科学(八年制版)[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 104-106.
- [2] SCHRAMM A M, CLOWSE M E. Aspirin for prevention of preeclampsia in lupus pregnancy [J]. Autoimmune Dis, 2014, 2014: 920467.
- [3] 徐春晓. 重度子痫前期合并胎儿生长受限临床分析[J]. 中国现代医药杂志, 2014, 16(6): 65-66.
- [4] 乔文俊. 低分子肝素钠在胎儿生长受限治疗中的应用研究[J]. 中国综合临床, 2014, 30(3): 332-333.
- [5] 吴婷, 罗力冰. 低分子肝素对胎儿生长受限孕妇血栓前状态的改善作用[J]. 中国临床研究, 2015, 28(3): 353-355.
- [6] 朱慧, 路妍妍, 田耕. 丹参注射液与低分子肝素治疗胎儿生长受限的临床疗效比较[J]. 现代医院, 2016, 16(4): 483-485.
- [7] 肖怀金. 低分子肝素钠治疗肺心病并心衰疗效观察[J]. 中国现代医生, 2009, 47(16): 79-80.
- [8] 伍冠. 低分子肝素钠早期干预治疗胎儿生长受限的效果及对围生儿结局的影响[J]. 中国当代医药, 2017, 24(6): 83-85.
- [9] LEFEVRE M L. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U. S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement [J]. Ann Intern Med, 2014, 161(11): 819-826.
- [10] 冯翠仪. 小剂量阿司匹林和肝素配伍治疗胎儿生长受限的疗效[J]. 泰山医学院学报, 2014, 35(6): 503-504.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2017-12-30 修回日期:2018-01-20)