

孕妇血栓前状态对胎儿生长受限及新生儿结局的影响

陈晖* 姜立新 雷艳爱

(广东省江门市人民医院 产科,广东 江门 529000)

【摘要】 目的 研究孕妇血栓前状态对胎儿生长受限(fetal growth restriction,FGR)及新生儿结局的影响。**方法** 观察 2010 年 1 月至 2012 年 12 月在本院按期产检、无合并症的第一胎孕妇共 732 人,发现胎儿生长受限(FGR)42 例,自愿接受低分子肝素治疗的患者 11 例为研究 1 组;继续观察并在本院分娩的 14 例为研究 2 组;同期正常分娩孕妇 14 例为对照组。比较:①各组孕 28~32 周、36 周及分娩前凝血功能,包括红细胞压积(HCT)、血小板计数(PLT)、凝血酶原时间(PT)、部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT);②新生儿出生孕周及体重。**结果** ①孕 32 周:研究 1 组血小板计数(PLT)明显低于对照组, $P=0.004, P<0.05$,差异有统计学意义;②孕 36 周:研究 1 组血小板计数(PLT)与研究组无差异,但明显低于研究 2 组, $P=0.014, P<0.05$;研究 1 组治疗后与对照组凝血酶原时间(PT)比较有明显差异,有统计学意义, $P=0.045, P<0.05$;③分娩前:各组间凝血功能无明显差异;④组内比较分娩前与孕 32 周:研究 1 组 $P=0.054$,研究 2 组 PLT 增加有明显差异性, $P=0.046, P<0.05$;⑤各组新生儿胎龄无明显差异, $P=0.22, P=0.23, P=0.81, P>0.05$ 。各组出生体重比较有明显差异, $P=0.002, P=0.033, P=0.002, P<0.05$ 。**结论** ①FGR 孕妇在孕 28~32 周前已存在有血栓前状态,导致胎儿宫内生长减缓,低体重儿出生;②低分子肝素治疗可改善 FGR 患者的血栓前状态,可改善新生儿的妊娠结局。

【关键词】 胎儿生长受限;低分子肝素;血栓前状态;妊娠结局

【中图分类号】 R714.51 **【文献标识码】** A

【Abstract】 Objective To explore the effects of thrombophilia on fetal growth restriction (FGR) and newborn outcome. **Method** 11 cases of FGR enrolled in low-molecular-heparin were in group 1. 14 cases of FGR in study group 2. 14 cases normal pregnant women were in control group 3. Monitor in 32 weeks, 36 weeks and the time before labor; Hematocrit(HCT), blood platelet(PLT), Activated partial thromboplastin time (APTT), Plasma prothrombin time(PT), Thrombin time(TT); birth weight and embryo age. **Results** ①32weeks: The number of PLT in group 1 is lower than group 3, $P=0.004$. ②36 weeks: PT in group 1 is longer than in group 3, $P=0.014$. ③ There were no differences in three groups at the time before labor. ④Compare 32-weeks with the time before labor: PLT had risen up. Group 1, $P=0.054$. Group 2, $P=0.046$. Group 3, $P=0.34$. ⑤ The gestational age had no difference in three groups. The newborn weight have significantly difference, $P=0.002, P=0.033, P=0.002, P<0.05$. **Conclusions** ① Effects of thrombophilia on fetal growth restriction had been existed before 28~32 weeks, and can conduce low birth weight. 2. Low-molecular-heparin can increase the birth weight.

【Key words】 fetal growth restriction; thrombophilia; low-molecular-heparin; pregnancy outcome

近年研究表明,产科疾病如胎儿宫内生长受限(fetal growth restriction,FGR)等其发病机制均与

胎盘内或母亲重要脏器内血栓前状态和血栓形成有关。而低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)能改善患者血液高凝状态,降低血液粘滞度,减少血管阻力,改善胎盘屏障,无致畸作用,对母

* 通讯作者:陈晖,E-mail:nिया9999@sina.com

儿安全^[1]。本文研究 FGR 孕妇的血栓前状态、对胎儿生长受限(FGR)和新生儿结局的影响,并探讨低分子肝素治疗 FGR 的临床价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2010年1月至2012年12月在本院于孕12周前建立保健册、按期产检、无合并症的第一胎孕妇共732人,均予营养指导、体重管理、绘制宫高及胎儿增长趋势图。按照《妇产科学》^[2]诊断标准,并行B超核实小于同胎龄胎儿发育指标2个标准差,诊断为胎儿生长受限共42例,诊断孕周为(31.32±2.42)周(27~34⁺周),孕妇年龄为(29.90±7.02)岁(22~40岁)。其中11名孕妇愿意接受低分子肝素治疗,无肝素禁忌证,为研究1组;继续观察并在本院分娩的14例为研究2组;同期宫高及B超监测结果正常的孕妇14例做为对照组,平均年龄(25.88±4.20)岁(18~34岁)。研究组和对照组年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法研究1组 低分子肝素5000U皮下注射,1次/日,一疗程7~10天。

1.3 检测指标 ①各组孕妇孕28~32周、36周及分娩前凝血功能;②检测项目为红细胞压积(HCT)、血小板计数(PLT)、凝血酶原时间(PT)、部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)。

1.4 统计学方法 应用SPSS19.0统计软件对所有数据进行统计学处理,结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间用 t 检验和方差分析,以 $P<0.05$ 为有差异有统计学意义。

2 结果

2.1 孕32周凝血功能比较研究1组血小板计数(PLT)明显低于对照组, $P=0.004$, $P<0.05$,差异有统计学意义(见表1)。

2.2 孕36周凝血功能比较研究1组PT高于对照组, $P=0.045$, $P<0.05$,差异有统计学意义(见表2)。

2.3 分娩前凝血功能无明显差异(见表3)。

表1 研究组与正常孕妇孕32周凝血功能比较

组别	例数	HCT	PLT	PT	APTT	TT
研究1组	11	0.33±0.027	184.27±46.38	9.54±3.41	25.27±9.67	14.06±5.13
研究2组	14	0.35±0.027	218.30±60.10	10.16±0.68	24.00±1.67	15.63±0.57
对照组	14	0.35±0.030	246.27±39.78	10.75±0.43	26.20±1.97	16.21±0.98
P^*		0.10	0.004	0.28	0.76	0.21
P^{**}		0.96	0.22	0.096	0.10	0.34
P^{***}		0.67	0.097	0.54	0.38	0.23

注: P^* 研究1组与对照组比较、 P^{**} 研究2组与对照组比较、 P^{***} 研究1组与2组比较

表2 研究组与正常孕妇孕36周凝血功能比较

组别	例数	HCT	PLT	PT	APTT	TT
研究1组	11	0.33±0.036	205.20±34.49	10.69±0.81	24.14±9.24	14.15±5.07
研究2组	14	0.33±0.024	248.62±31.91	10.33±0.70	25.30±2.80	16.90±2.90
对照组	14	0.35±0.024	237.45±44.74	9.99±0.80	26.08±1.38	16.52±0.83
P^*		0.21	0.08	0.045	0.49	0.14
P^{**}		0.10	0.55	0.45	0.49	0.69
P^{***}		0.92	0.014	0.51	0.839	0.39

注: P^* 研究1组与对照组比较、 P^{**} 研究2组与对照组比较、 P^{***} 研究1组与2组比较

表3 研究组与正常孕妇分娩前凝血功能比较

组别	例数	HCT	PLT	PT	APTT	TT
研究1组	11	0.34±0.035	207.60±34.24	10.69±0.82	26.98±3.42	15.97±3.47
研究2组	14	0.33±0.033	248.57±82.02	10.57±0.94	26.70±3.77	17.27±0.76
对照组	14	0.34±0.021	238.18±44.60	10.03±0.68	26.08±1.38	15.25±4.74
P^*		0.99	0.097	0.63	0.43	0.64
P^{**}		0.24	0.70	0.12	0.61	0.23
P^{***}		0.33	0.152	0.75	0.85	0.25

注: P^* 研究1组与对照组比较、 P^{**} 研究2组与对照组比较、 P^{***} 研究1组与2组比较

2.4 各组内孕32周与分娩前凝血功能比较:对照组PT缩短, $P=0.01$, $P<0.05$,有显著差异性。研究1组PLT有增加, $P=0.054$,未表现为明显差异性。研究2组PLT增加有明显差异性, $P=0.046$, $P<0.05$ 。

2.5 新生儿出生胎龄和体重比较各组新生儿胎龄无明显差异。各组间出生体重有明显差异性(见表4), $P=0.041$, $P=0.000$, $P=0.003$, $P<0.05$ 。

表4 各组新生儿胎龄及体重比较

	例数	出生胎龄(周)	体重(g)
研究1组	11	38.41±1.06	2915.00±442.87
研究2组	14	38.27±1.64	2460.71±226.32
对照组	14	38.96±0.97	3231.8±175.03
P^*		0.22	0.041
P^{**}		0.23	0.000
P^{***}		0.81	0.003

注: P^* 研究1组与对照组比较、 P^{**} 研究2组与对照组比较、 P^{***} 研究1组与2组比较

3 讨论

3.1 妊娠妇女随孕周增加,其高凝状况逐渐递增,中晚期孕妇血液处于高凝状态^[3]。本对照组表现为随孕周增加,PT逐渐缩短,表现为逐渐高凝状态,与文献报道一致。

3.2 少数孕妇妊娠期间因血管内皮细胞功能、血小板数量和功能、凝血、抗凝、纤溶系统以及血液流变学系统出现异常,发生病理性高凝,即血栓前状态^[1]。研究1组临床诊断为FGR时PLT数量明显低于对照组,提示该组PLT数量及凝血功能可能出现异常。经低分子肝素治疗一疗程后,PLT增加,孕36周及分娩前与对照组无明显差异。研究2组PLT数量存在异常,孕36周时明显多于研究1组;组内比较PLT随孕周明显增多,而PT无明显变化,提示凝血功能出现异常。研究组结果提示FGR患者存在血栓前状态。

3.3 文献报道低分子肝素可与阻断凝血连锁反应,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,恢复受损内皮细胞表面的负电荷起保护血管内皮细胞的作用,降低血液黏度^[1]。低分子肝素治疗后,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^[4]。PT反映血浆中凝血因子I、II、V、VII、X的水平,是反映外源性凝血途径最常用的筛选试验,其

明显缩短提示血液呈高凝状态^[5]。研究1组治疗后PLT有增多,PT较对照组延长,说明低分子肝素阻断了孕妇随孕周增加而出现的高凝状态,可改善FGR患者的病理性高凝状态。

3.4 新生儿出生胎龄无明显差异,但3组间体重比较仍有明显差异性。研究1组经低分子肝素治疗后新生儿出生体重明显高于研究2组,但仍低于对照组,说明低分子肝素治疗可改善FGR患者的血栓前状态。经过积极治疗的FGR患者,新生儿的体重增加,可改善妊娠结局。

3.5 本文研究表明,FGR患者存在血栓前状态,多在孕28~32周出现临床表现。研究1组在该时间段出现PLT数量减少,而研究2组则表现出有PLT数量异常增多且新生儿结局最差,提示研究2组的患者出现血栓期状态的时间较研究1组更早,已经历了血小板的减少期而进入异常增生期,胎儿生长受限的发生时间可能更早。

李玲玲等^[6]报道28~32孕周FGR孕妇、电镜下FGR合体滋养细胞微绒毛部分缺失,线粒体髓鞘样改变,内质网高度扩张,部分膜溶解,脱颗粒,绒毛间质毛细血管明显减少,并出现大量胶原沉积。发病孕周与本研究相一致。提示FGR患者在28~32孕周前已存在有血栓前状态,影响胎盘功能导致胎儿宫内生长减缓。临床上如何在孕28周前发现有FGR,值得进一步研究。

参考文献

- [1] 林建华,张建平,贺晶,等.低分子肝素在产科中的应用[J].现代妇产科进展,2007,16(6):401-405.
- [2] 乐杰.妇产科学[M].第7版.北京:人民卫生出版社,2008:130.
- [3] 吴小梅,丁晓兰,刘艳玲.中晚期孕妇凝血四项检测的临床意义[J].国际医药卫生导报,2007,13(12):105-106.
- [4] 沈宇清,郑亮玉,司徒文慈,等.速避凝改善妊娠中晚期胎盘血流阻力的临床分析[J].国际医药卫生导报,2010,16(13):1545-1547.
- [5] 周卫萍,顾桂兰.产前孕妇凝血四项联合抗凝血酶、D二聚体检测的意义[J].血栓与止血学,2012,18(5):229-230.
- [6] 李玲玲,张龚.低分子肝素对胎儿生长受限患者胎盘超微结构及血管内皮生长因子表达的影响[J].中国妇产科临床杂志,2012,13(6):440-442.

编辑:宋文颖

(收稿日期:2013-07-02)