

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.18.026

西地那非联合低分子量肝素治疗胎儿可疑生长受限临床评价*

钱同刚¹, 王倩¹, 李娟², 张颖², 翟丽莉³

(1. 河北省遵化市人民医院超声诊断科, 河北 唐山 064200; 2. 河北省唐山市妇幼保健院产科, 河北 唐山 063000; 3. 河北省唐山市人民医院麻醉科, 河北 唐山 063001)

摘要:目的 探讨西地那非联合低分子量肝素治疗可疑胎儿生长受限的临床效果。方法 选取遵化市人民医院2018年4月至2020年4月收治的胎儿可疑生长受限的患者116例,随机分为观察组和对照组,各58例。两组患者均予基础治疗及低分子量肝素钠注射液皮下注射,观察组患者加服枸橼酸西地那非片。结果 观察组治疗后的患者宫高、胎儿头围、腹围、双顶径、股骨长增长值,胎盘血管化指数、血管化-血流指数及胎盘表皮生长因子、胎盘生长因子、血管内皮生长因子水平均显著高于对照组($P < 0.05$);观察组患者的血流阻力指数(RI),以及胎儿窘迫、胎盘早剥、早产、新生儿窒息、低体质量新生儿发生率均显著低于对照组($P < 0.05$);观察组与对照组不良反应发生率相当(15.52%比8.62%, $P > 0.05$)。结论 西地那非联合低分子量肝素治疗胎儿可疑生长受限,能改善患者的胎盘血管指数,促进胎儿发育,上调生长因子水平,降低新生儿不良结局发生率。

关键词: 胎盘生长受限;超声检测;低分子量肝素;西地那非;胎盘血管指数;胎盘生长因子;新生儿结局;临床疗效

中图分类号:R969.4;R977

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)18-0097-03

Clinical Evaluation of Sildenafil Combined with Low-Molecular-Weight Heparin in the Treatment of Suspected Fetal Growth Restriction

QIAN Tonggang¹, WANG Qian¹, LI Juan², ZHANG Ying², ZHAI Lili³

(1. Department of Ultrasound Diagnosis, Zunhua People's Hospital, Tangshan, Hebei, China 064200; 2. Department of Obstetrics, Tangshan Maternal and Child Health Care Hospital, Tangshan, Hebei, China 063000; 3. Department of Anesthesiology, Tangshan People's Hospital, Tangshan, Hebei, China 063001)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of sildenafil combined with low-molecular-weight-heparin (LMWH) in the treatment of suspected fetal growth restriction (FGR). **Methods** A total of 116 pregnant women with suspected FGR in the Zunhua People's Hospital from April 2018 to April 2020 were selected and randomly divided into the observation group and the control group, 58 cases in each group. The pregnant women in the two groups were given basic treatment and subcutaneous injection of Low Molecular Weight Heparin Sodium Injection, on this basis, the pregnant women in the observation group were treated with Sildenafil Citrate Tablets. **Results** After the treatment, the increased values of pregnant women's uterine height, fetal head circumference, abdominal circumference, biparietal diameter, femoral length, placental vascular index (VI), vascularization flow index (VFI) and the levels of placental epidermal growth factor (EGF), placental growth factor (PLGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The blood flow resistance index (RI) and the incidence of fetal distress, placental abruption, premature delivery, neonatal asphyxia and low birth weight in the observation group were significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (15.52% vs. 8.62%, $P > 0.05$). **Conclusion** Sildenafil combined with LMWH in the treatment of suspected FGR can improve the placental VI, promote the development of fetus, up-regulate the level of growth factor and reduce the incidence of adverse neonatal outcomes.

Key words: placental growth restriction; ultrasonography; low-molecular-weight heparin; sildenafil; placental vascular index; placental growth factor; neonatal outcome; clinical efficacy

胎儿生长受限是妊娠期常见的胎儿发育异常和生长迟缓现象,表现为胎儿的体质量低于同胎龄胎儿平均值的2个标准差^[1],是妊娠期胎儿死亡的主要原因,也是新生儿健康状况的主要影响因素。目前,胎儿生长受限在妇产科临床的总体发病率为5%~10%,已成为产科严重的并发症^[2]。其发病机制尚未完全明确,目前认为主要与母体营养供应、胎盘因素、脐带因素等有关,最

直接的原因是子宫-胎盘血流灌注不足导致胎儿营养缺乏^[3]。基于此,应着力改善胎儿生长受限患者子宫-胎盘的血流情况,同时给予患者充足的营养供应,以改善胎儿的营养状况。既往研究中常在营养支持治疗基础上增加低分子量肝素、阿司匹林、丹参、硫酸镁等药物治疗,但总体疗效欠佳^[4-5]。西地那非是磷酸二酯酶选择性抑制剂,具有血管扩张和增加血流的作用,既往用于勃

*基金项目:河北省医学科学研究课题[20200160]。

第一作者:钱同刚,男,满族,大学本科,主任医师,研究方向为胎儿生长受限监测,(电子信箱)13832895559@163.com。

起功能障碍的治疗,还能增加子宫血流,增强雌激素诱导的血管舒张作用^[6]。本研究中对胎儿生长受限患者给予西地那非联合低分子量肝素治疗,观察临床效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:超声检测发现可疑胎儿生长受限,符合《胎儿生长受限专家共识(2019版)》相关诊断标准^[7];单胎妊娠;产前检查未见胎儿畸形等。患者自愿加入本项研究,能配合完成整个治疗及评估过程。本研究经医院医学伦理学委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:先天性染色体异常;胎儿畸形;合并高血压、糖尿病等并发症;伴精神障碍,不能配合治疗;对本研究拟用药物过敏;基础资料、临床资料缺失或不完整。

病例选择与分组:选取遵化市人民医院2018年4月至2020年4月收治的胎儿可疑生长受限的患者116例,随机分为观察组和对照组,各58例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n=58$)

Tab.1 Comparison of the patients' general data between the two groups($n=58$)

组别	年龄	体质量指数	发病孕周	分娩孕周	产次(例)	
	($\bar{X} \pm s$,岁)	($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	($\bar{X} \pm s$,周)	($\bar{X} \pm s$,周)	初产	经产
观察组	31.98±8.79	24.56±2.79	24.67±3.99	37.49±2.07	37	21
对照组	30.62±9.16	24.97±2.85	25.56±4.08	38.17±1.96	42	16
t/χ^2 值	0.816	0.783	1.188	1.549	0.992	
P 值	0.417	0.435	0.237	0.124	0.319	

1.2 方法

两组患者均给予胎儿生长受限的基础治疗,入院后予严密监护,患者取左侧卧位,视症状给予间断性吸氧,并予高蛋白和高能量饮食;并予低分子量肝素钠注射液(杭州九源基因工程有限公司,国药准字H10980114,规格为每支含1mL:2500IU)皮下注射,每次1mL,每日2次。观察组患者加用枸橼酸西地那非片(广州白云山医药集团股份有限公司白云山制药总厂,国药准字H20143255,规格为每片按C₂₂H₃₀N₆O₄S计50mg)口服,每次25mg,每日3次。两组均以2周为1个疗程,连续治疗2个疗程。

1.3 观察指标

采用E8型彩色多普勒超声诊断仪(美国GE公司)检测胎儿发育指标,测量患者的宫高及胎儿的头围、腹围、双顶径、股骨长,并计算增长值。分别于治疗前后监测患者的脐动脉血流,记录胎盘血管指数,包括血管化指数(VI)、血管化-血流指数(VFI)、血流阻力指数(RI)。采集患者空腹静脉血各约3mL,置含乙二胺四乙酸二钠抗凝管中,以5424R型台式高速离心机(德国Eppendorf公司)5000r/min离心10min(离心半径8cm),

分离,得血清,以FMQ-9013C型放射免疫分析仪(福瑞润泽生物科技有限公司)检测胎盘表皮生长因子(EGF)、胎盘生长因子(PLGF)、血管内皮生长因子(VEGF)水平,试剂盒购自北京凯茵生物科技有限公司,操作步骤按试剂盒说明书进行。观察胎儿娩出后新生儿不良结局,包括胎儿窘迫、胎盘早剥、早产、新生儿窒息、低体质量新生儿等。观察患者治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组胎儿发育指标比较($\bar{X} \pm s$,cm, $n=58$)

Tab.2 Comparison of development parameters of fetus between the two groups($\bar{X} \pm s$,cm, $n=58$)

组别	宫高	头围	腹围	双顶径	股骨长
观察组	1.67±0.49	1.48±0.42	1.86±0.51	2.08±0.53	1.91±0.46
对照组	1.35±0.47	1.20±0.41	1.53±0.49	1.76±0.50	1.69±0.44
t 值	3.589	3.633	3.553	3.345	2.632
P 值	0.000	0.000	0.001	0.001	0.009

表3 两组患者胎盘血管指数比较($\bar{X} \pm s$, $n=58$)

Tab.3 Comparison of placental vascular indexes between the two groups($\bar{X} \pm s$, $n=58$)

组别	VI		VFI		RI	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	16.27±3.09	28.29±4.18*	4.06±1.25	8.93±1.97*	0.80±0.21	0.51±0.19*
对照组	16.79±3.35	25.03±4.05*	4.30±1.31	7.35±1.85*	0.83±0.20	0.67±0.22*
t 值	0.869	4.266	1.009	4.453	0.788	4.192
P 值	0.387	0.000	0.315	0.000	0.432	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。表4同。

Note: Compared with those before treatment, * $P<0.05$, as well as Tab. 4.

表4 两组患者的生长因子水平比较($\bar{X} \pm s$, $n=58$)

Tab.4 Comparison of growth factor levels between the two groups($\bar{X} \pm s$, $n=58$)

组别	EGF(μg/L)		PLGF(ng/L)		VEGF(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	15.38±3.97	31.09±4.47*	19.59±3.96	41.25±5.43*	32.39±5.87	63.23±6.67*
对照组	15.89±4.02	28.04±4.18*	20.31±4.12	38.08±5.22*	32.90±5.93	58.10±6.22*
t 值	0.687	3.795	0.960	3.205	0.465	4.284
P 值	0.493	0.000	0.339	0.002	0.642	0.000

3 讨论

胎儿生长受限是一种病因机制复杂的妊娠期并发症,胎盘血流供应不足导致的胎儿营养补充缺乏是最直接原因^[8]。故对其治疗可从补充机体的营养摄入、改善胎盘、脐带血流供应等途径着手。低分子量肝素是临床

表5 两组新生儿不良结局发生情况比较[例(%), n=58]

Tab. 5 Comparison of incidence of adverse neonatal outcomes between the two groups [case(%), n=58]

组别	胎儿窘迫	胎盘早剥	早产	新生儿窒息	低体质量新生儿
观察组	3(5.17)	4(6.90)	5(8.62)	2(3.45)	6(10.34)
对照组	10(17.24)	12(20.69)	13(22.41)	8(13.79)	15(25.86)
χ^2 值	4.245	4.640	4.209	3.940	4.710
P 值	0.039	0.031	0.040	0.047	0.030

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n=58]

Tab. 6 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups [case(%), n=58]

组别	头晕恶心	口干	血压异常	潮红	合计
观察组	3(5.17)	2(3.45)	2(3.45)	2(3.45)	9(15.52)
对照组	2(3.45)	1(1.72)	1(1.72)	1(1.72)	5(8.62)
χ^2 值					1.230
P 值					0.254

治疗胎儿生长受限的常用药物,其主要通过增加抗凝血酶Ⅲ活性,有效降低孕妇胎盘脐带血液黏稠度,减轻血管阻力,从而改善其血液高凝状态,有效促进患者的血液循环,增加胎盘的血液供应^[8-9]。应用低分子量肝素还可维持血液流动的稳定性,调节宫内微环境,促进胎儿生长发育。但随着应用的增加,低分子量肝素对胎儿生长受限的缓解能力仍有不足,且仅从抗凝角度改善血流状态,对血液黏稠度不高的胎盘无改善效果。

西地那非的既往适应证为男性勃起功能障碍,也有用于胎盘生长受限治疗的报道^[10]。本研究中,观察组患者的宫高及胎儿的头围、腹围、双顶径、股骨长的增长值均明显高于对照组;超声检查发现,观察组患者的VI和VFI值均明显高于对照组,RI明显低于对照组。表明西地那非可改善胎盘的血流参数,促进胎儿发育。西地那非能通过抑制磷酸二酯酶而升高细胞内的鸟苷酸水平,进而增加机体一氧化氮的释放,促使血管平滑肌舒张,从而增加子宫胎盘的血流量;且可增强雌激素诱导的血管舒张作用^[11-12]。另外,西地那非还可通过改善血管内皮细胞的功能,舒张患者子宫肌层分离出的小动脉,减小血流阻力,增加胎盘的血液灌注^[13]。EGF和PLGF均为胎盘生长的重要生长因子,促进胎儿组织、器官的发育及功能成熟,诱导胎盘滋养细胞和内皮细胞的生长及分化。VEGF是血管生成的关键始动因子,促进血管增生与增加血管通透性^[14]。本研究中,观察组患者的各项生长因子水平均明显高于对照组,表明西地那非能增加胎盘血管数量及血管壁的厚度,促进胎盘的发育。观察组胎儿窘迫、胎盘早剥、早产、新生儿窒息、低体质量新生儿等不良结局发生率均明显低于对照组,表明西地那非的应用能改善胎盘的血液供应,使胎儿能汲取充足的营养物质,满足胎盘的正常生长发育。胎儿的妊娠过程

恢复正常,分娩后的不良结局也随之减少。且观察组增加西地那非治疗的不良反应未明显增加。

综上所述,西地那非联合低分子量肝素治疗胎儿可疑生长受限,能改善患者的脐血流参数,促进胎儿发育,上调生长因子水平,降低新生儿不良结局发生率。

参考文献

- [1] DALL'ASTA A, LEES L. Early second - trimester fetal growth restriction and adverse perinatal outcomes[J]. Obstetrics and Gynecology, 2018, 131(4): 739 - 740.
- [2] 王 燕, 张炜芬, 刘伯元, 等. 彩色多普勒超声检测孕晚期胎儿脐动脉及大脑中动脉血流评估胎儿生长受限的价值[J]. 河北医学, 2019, 25(4): 614 - 616.
- [3] YU Z, HAN Y, SHEN R, et al. Gestational di - (2 - ethylhexyl) phthalate exposure causes fetal intrauterine growth restriction through disturbing placental thyroid hormone receptor signaling[J]. Toxicology Letters, 2018, 29(4): 1 - 10.
- [4] 金 彦, 朱 敏, 牛艳昕, 等. 低分子肝素联合硫酸镁治疗胎儿生长受限的效果及对围生儿结局的影响[J]. 中华全科医学, 2018, 16(10): 1677 - 1679.
- [5] 万 玲. 低分子肝素联合护理干预治疗产妇弥漫性血管内凝血35例[J]. 中国药业, 2015, 24(23): 149 - 151.
- [6] 桂玉燕, 沈 婕, 肖喜荣. 西地那非治疗胎儿生长受限的应用进展[J]. 中华围产医学杂志, 2018, 21(2): 130 - 133.
- [7] 中华医学会围产医学分会胎儿医学学组, 中华医学会妇产科学分会产科学组. 胎儿生长受限专家共识(2019版)[J]. 中华围产医学杂志, 2019, 22(6): 361 - 380.
- [8] 傅兰勇. 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[J]. 儿科药学杂志, 2018, 37(5): 1092 - 1094.
- [9] 李玲玲, 张 龔. 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, 2018, 23(6): 45 - 47.
- [10] GANZEVOORT W, DADELSZEN P, BAKER P, et al. STRIDER: Sildenafil therapy in dismal prognosis early - onset fetal growth restriction - A systematic review with individual participant data[J]. Pregnancy Hypertension, 2018, 37(13): 3920 - 3926.
- [11] 高 谦, 张馨月. STRIDER NZ Aus: 西地那非治疗早发型胎儿生长受限的多中心随机对照试验[J]. 中华围产医学杂志, 2019, 22(7): 471 - 472.
- [12] FIGUERAS F. Sildenafil therapy in early - onset fetal growth restriction: waiting for the individual patient data meta - analysis[J]. BJOG, 2019, 126(8): 1007.
- [13] LOMBARDI N, CRESCIOLI G, BETTIOL A, et al. Perinatal deaths after sildenafil treatment of fetal growth restriction raise the issue of safety in randomised clinical trials[J]. Pharmacoeconomics Drug Safety, 2019, 28(4): 437 - 438.
- [14] 施素然, 翁妍艳, 黄江萍. 低分子肝素联合复方氨基酸治疗胎儿生长受限的效果分析及对胎盘表皮生长因子表达的影响[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(16): 2782 - 2784.

(收稿日期: 2020 - 11 - 28; 修回日期: 2021 - 03 - 10)