

舱外高流量给氧联合低分子肝素钠 对胎儿生长受限的妊娠结局影响

何美荣 樊彩凤* 黄建春 赵开孙 原春兰 简文倩

南宁市第二人民医院产科 南宁 530000

摘要: 目的: 探讨舱外高流量给氧联合低分子肝素钠治疗胎儿生长受限的妊娠结局影响。方法: 选取 2022 年 7 月—2025 年 6 月在我院住院收治的胎儿生长受限 (FGR) 孕妇 117 例为研究对象, 根据不同干预措施分为 3 组, 干预措施 1 组给予低流量鼻导管吸氧及静脉营养, 干预措施 2 组在 1 组的基础上加皮下注射低分子肝素钠 4000U, 干预措施 3 组在 2 组的基础上加舱外高流量给氧。观察比较三组在不同干预措施治疗后的新生儿结局, 包括分娩孕周、新生儿出生体重、FGR 治愈率、低出生体重 (LBW)、早产 (PTB) 的妊娠结局。结果: 分娩孕周: 干预措施 3 组 (267.5 天) 显著长于干预措施 1 组 (265.0 天) 和干预措施 2 组 (264.0 天) ($P=0.002$)。出生体重: 干预措施 3 组 (2600g) 显著大于干预措施 1 组 (2360g) ($P<0.001$), 干预措施 2 与其他两组比较差异均无统计学意义。治愈率: 干预措施 3 组 (45.83%) 显著高于干预措施 1 组 (18.75%) ($P=0.042$), 干预措施 2 组 (32.43%) 与其他两组比较差异均无统计学意义。低出生体重儿 (LBW) 率: 干预措施 3 组 (33.33%) 显著低于干预措施 1 组 (65.63%) ($P=0.013$), 干预措施 2 组 (54.05%) 与其他两组比较差异均无统计学意义。早产率在 3 组间无统计学差异 ($P>0.05$)。结论: 本研究初步显示, FGR 患者接受舱外高流量给氧联合低分子肝素钠治疗可能对增加胎儿体重并降低 LBW 风险有利, 但受限于样本量及部分指标未改善, 需大样本、多中心研究验证。

关键词: 胎儿生长受限; 低分子肝素; 舱外高流量给氧

胎儿生长受限 (fetal growth restriction, FGR) 是指受母体、胎儿、胎盘等病理因素影响, 胎儿生长未达到其应有的遗传潜能, 多表现为胎儿超声估测体重或腹围低于相应胎龄第 10 百分位^[1-4]。作为围产儿死亡的第二大原因^[4], FGR 在我国的发病率约为 8.77%, 其中早产儿的发病率 (16.43%) 显著高于足月儿 (7.87%)^[5]。FGR 的发病原因较为复杂, 发病机制尚未完全清楚, 主要由母体因素、胎儿因素、胎盘及脐带因素等引起, 研究表明^[6], 绝大多数病因是由于胎盘血流灌注不足, 使宫内胎儿营养及氧供应受到影响, 导致生长受限。相关研究表明, FGR 胎儿发生胎儿窘迫的概率是正常胎儿的 2—3 倍, 这是因为胎儿生长受限往往伴随着胎盘功能不全, 导致胎儿获得的氧气和营养物质减少, 从而容易引发胎儿窘迫, 在产程中更易发生缺氧及酸中毒导致死胎死产等不良妊娠结局。早产是 FGR 的主要不良妊娠结局之一。当胎盘功能不全导致宫内环境恶化时, 母体通过提前分娩来终止妊娠, 以避免胎儿进一步受损。然而, 早产本身又带来新的健康威胁: 早产儿在新生儿期易发生呼吸窘迫综合征、颅内出血、坏死性小肠结肠炎等严重并发症; 远

期则面临代谢综合征 (肥胖、糖尿病、胰岛素抵抗)、心脑血管疾病及认知发育障碍等风险, 这些影响将伴随患儿终生^[7]。鉴于胎儿生长受限对妊娠结局的严重影响, 且目前缺乏充分的证据支持低流量鼻导管吸氧、增加营养、补充多种维生素及钙剂等措施对治疗 FGR 有效, 因此寻找有效的治疗方法至关重要。有文献指出, 可能通过改善胎盘微循环或抑制炎症反应间接影响 FGR^[8]。本研究聚焦于舱外高流量给氧联合低分子肝素钠治疗胎儿生长受限的临床效果, 旨在为临床实践提供提新的思路和方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为前瞻性观察下队列研究, 选取 2022 年 7 月—2025 年 6 月在我院住院收治的胎儿生长受限孕妇 117 例为研究对象, 根据孕妇统计接受的治疗措施, 分为干预措施 1 组给予低流量鼻导管吸氧及静脉营养 (32 例), 干预措施 2 组在 1 组的基础上加皮下注射低分子肝素钠 4000U (37 例), 干预措施 3 组在 2 组的基础上加舱外高流量给氧 (48 例)。由于本研究为探索新型联合治疗方案 (舱外高流量给氧 +

低分子肝素)的初步效应,尚无前期数据支持精确样本量计算。我们采取全样本纳入策略(total population sampling),连续纳入研究期内所有符合标准的病例,最大限度保证临床场景的真实性。参考既往FGR研究样本量范围(30-164例)^[9],我们117例的样本量处于中间水平。本研究已得到南宁市第二人民医院伦理委员会批准同意。

1.2 纳入标准

①核实孕周,经产前超声确诊;②单活胎妊娠;③孕期定期产检,病历资料完整者;④孕周在28-37周;⑤产妇均为FGR病因不明,无其他合并症;⑥产妇及其家属自愿参与且签订相关同意书。

1.3 排除标准

①对研究所用药物过敏;②严重心肝肾功能障碍;③合并胎儿染色体异常、胎儿畸形;④伴有认知障碍或精神疾病;⑤合并糖尿病、妊娠期高血压疾病等内外科合并症。

1.4 诊断标准

①早产:指妊娠达到28周但不足37周分娩者^[10]。②低出生体重:足月胎儿出生时的体重小于2500g^[10]。

1.5 方法

1.5.1 治疗方法

入院后3组孕妇均进行严密监护、左侧卧位,及时处理缺血缺氧状态,避免发生胎死宫内。干预措施1组给予低流量鼻导管吸氧+静脉营养,即氧流量2-5L/min,氧浓度30-40%,每次吸30min,2次/d,给予维生素C注射液(厂家:瑞阳制药有限公司,批准文号H41023393)4支即8mL加入5%葡萄糖注射液(厂家:安徽双鹤药业有限责任公司,批准文号:国药准字H51020634)500mL以及复

方氨基酸(厂家:福州海王福制药有限公司,批准文号:国药准字H20083703)200mL静脉滴注,1次/d,7d为1个疗程,干预措施2组在1组基础上给予低分子量肝素钠注射液(厂家:法国安万特制药公司,批准文号:国药准字H20030429),剂量为4000IU,0.4ml,皮下注射,1次/d,7d为1疗程,干预措施3组在2组的基础上,给予舱外高流量给氧,即在高压氧舱外佩戴密闭式高压氧舱吸氧面罩(常州市武进新华医疗器械有限公司,型号:XQ-02),呼吸高浓度、高流量的氧,氧流量8-10L/min,氧浓度95%,1次/d,45min/次。

1.5.2 观察指标

观察比较三组不同干预措施治疗后孕妇分娩孕周、新生儿出生体重、FGR治愈率、早产及低出生体重。

1.6 统计学分析:本研究运用SPSS 29.0 统计学软件对相关数据展开统计分析。对于计数资料,以率(%)表示,统计分析时采用 χ^2 检验;当期望计数小于5时,将检验方法调整为Fisher检验; $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。对于呈现正态分布或者近似正态分布特征的计量资料,用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较用方差分析;非正太分布用中位数(四分位法),多组间比较用Kruskal-Wallis H检验。两两比较采用Bonferroni法校正, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

(1)一般资料比较,三组不同干预措施在年龄、孕次、产次、孕前BMI及分娩前体重之间的比较,差异无统计学意义($P>0.05$),表1所示。

表1 三组不同干预措施孕妇一般资料比较

	干预措施1 (n=32)	干预措施2 (n=37)	干预措施3 (n=48)	F/H	P
年龄(岁)	29.56 $\pm$ 6.17	28.70 $\pm$ 5.14	30.71 $\pm$ 5.91	1.46	0.237
孕次	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	0.82	0.664
产次	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-2)	2.15	0.341
BMI	20.82 (18.84-23.97)	22.20 (19.68-23.64)	20.83 (18.84-23.79)	2.78	0.249
分娩前体重(kg)	50.25 (43.25-60.00)	53.00 (47.00-55.00)	50.00 (46.13-55.75)	3.91	0.142

注:干预措施1:低流量鼻导管吸氧+输液;干预措施2:干预措施1组+低分子肝素钠;干预措施3:干预措施2组+舱外高流量给氧。

(2)三组在不同干预措施治疗后,分娩孕周:干预措施3组(267.5天)显著长于干预措施1组(265.0天)和干预措施2组(264.0天)($P=0.002$)。出生体重:干预措施

3组(2600g)显著大于干预措施1组(2360g)($P<0.001$),干预措施2与其他两组比较差异均无统计学意义。治愈率:干预措施3组(45.83%)显著高于干预措施1组(18.75%)

($P=0.042$)，干预措施 2 组 (32.43%) 与其他两组比较差异均无统计学意义。低出生体重儿 (LBW) 率：干预措施 3 组 (33.33%) 显著低于干预措施 1 组 (65.63%) ($P=0.013$)，

表 2 三组不同干预措施新生儿结局的比较

	干预措施 1 (n=32)	干预措施 2 (n=37)	干预措施 3 (n=48)	H/ χ^2	P
分娩孕周 (天)	265.0 (260.3–268.8) ^a	264.0 (260.5–267.5) ^a	267.5 (263.5–273.0) ^b	12.36	0.002
出生体重 (g)	2360 (2273–2498) ^a	2442 (2360–2600) ^{a,b}	2600 (2423–2810) ^b	17.44	<0.001
治愈 n (%)	6 (18.75%) ^a	12 (32.43%) ^{a,b}	22 (45.83%) ^b	6.33	0.042
LBW n (%)	21 (65.63%) ^a	20 (54.05%) ^{a,b}	16 (33.33%) ^b	8.64	0.013
PTB n (%)	5 (15.63%)	2 (5.41%)	3 (6.25%)	2.84	0.241

注：干预措施 1：低流量鼻导管吸氧 + 输液；干预措施 2：干预措施 1 组 + 低分子肝素钠；干预措施 3：干预措施 2 组 + 舱外高流量给氧；事后两两比较使用 Bonferroni 校正，同一指标中，不同字母（如 a、b）表示组间差异有统计学意义 ($P<0.05$)；未标注字母的指标表示组间无差异。LBW：低出生体重；PTB：早产。

3 讨论

胎儿生长受限作为产科常见并发症，全球发生率约为 5%–10%^[11]，其治疗一直是产科临床的难点。目前 FGR 的治疗策略主要围绕改善胎盘循环和加强胎儿监护展开，但传统的保守治疗措施效果有限，既往采用的右旋糖酐、丹参注射液等药物联合治疗虽有一定效果，但整体疗效仍不理想。近年来，低分子肝素钠因其改善胎盘血供的机制而受到关注^[8,12]，但相关临床证据仍显不足。本研究通过前瞻性队列设计，系统比较了三种不同干预方案对 FGR 的治疗效果，结果显示舱外高流量给氧联合低分子肝素的三联治疗方案表现出显著的临床优势：与单纯静脉营养支持相比，干预措施 3 组分娩孕周显著延长 (267.5 天 vs 265.0 天, $P=0.002$)，新生儿出生体重明显增加 (2600g vs 2360g, $P<0.001$)，治愈率提高至 45.83% ($P=0.042$)，低出生体重儿发生率降至 33.33% ($P=0.013$)。这些结果表明，舱外高流量给氧联合低分子肝素的干预措施在改善 FGR 的妊娠结局方面具有潜在的应用价值，为未来的临床实践提供了重要的参考依据。

近年来有研究证明高压氧治疗能改善子宫、胎盘的血液循环，改善胎盘供氧及功能，促进胎儿生长发育^[13]。另有研究显示，高压氧疗显著降低了胎儿的脐动脉阻力指数 (RI 值)、脐动脉血流速率在收缩期末和舒张期末的比值 (S/D 值) 和全血粘度值，极大改善了胎盘的微循环，改善了胎儿窘迫，促进胎儿生长发育，改善围产儿结局^[14,15]。但本研究发现，舱外高流量给氧联合低分子肝素钠在改善胎儿生长受限的临床效果可能存在协同效应，本研究中干预措施 3 组分娩孕

周中位数为 267.5 天，干预措施 2 组为 264.0 天，干预措施 1 组为 265.0，三组比较，干预措施 3 组分娩孕周均大于其他两组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)，而干预措施 1 组与干预措施 2 组比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)。干预措施 3 组新生儿出生体重中位数达到 2600g，而干预措施 2 组为 2442g，干预措施 1 组为 2360g，三组比较，干预措施 3 组的新生儿出生体重明显优于干预措施 1 组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)，但干预措施 2 组与其他两组比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)。干预措施 3 组低体重儿治愈率为 45.83%，干预措施 2 组为 32.43%，干预措施 1 组为 18.75%，三组比较，干预措施 3 组对 FGR 的治愈率显著高于干预措施 1 组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)，但干预措施 2 组与其他两组比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)。低出生体重儿 (LBW) 率：干预措施 3 组 (33.33%) 显著低于干预措施 1 组 (65.63%) ($P<0.05$)，干预措施 2 组 (54.05%) 与其他两组比较差异均无统计学意义。但三组在早产发生率上的比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)，提示孕期接受舱外高流量给氧可能对早产发生率影响有限。高压氧治疗可能通过多重机制改善子宫–胎盘循环功能。具体而言，高压氧能显著提高血氧分压 (增加 10–15 倍) 和氧弥散距离 (延伸 3–4 倍)，从而有效改善胎盘缺氧状态^[16]。这些改变可能与以下机制有关：(1) 高压氧通过增加组织氧储备，逆转胎盘绒毛间隙的缺氧性血管收缩；(2) 抑制氧化应激反应，减少自由基对胎盘血管内皮细胞的损伤^[15,16]；(3) 调节胎盘血管生成因子 (如 VEGF、PlGF) 的表达，促进胎

盘血管重塑^[17]。

然而值得注意的是，高压氧治疗在产科应用仍存在明显局限性。多项研究报道了其潜在并发症，包括气压相关性中耳损伤（发生率约 17%）、氧中毒（约 2%），以及理论上的流产风险增加（特别是在妊娠早期）^[18]。这些安全性问题严重限制了该疗法在孕期的临床推广^[19]。相比之下，常规低浓度氧疗由于无法达到有效的氧分压提升（仅提高 20–30%），对 FGR 的改善作用有限^[15]。基于我们的研究发现，舱外高流量给氧可能是一个平衡疗效与安全性的替代方案。在理论上兼具高压氧的氧合优势与常压氧的安全性特征^[15,19]。不过，这一假设仍需通过严格的对照研究来验证，特别是需要明确不同氧疗方式对胎盘血流动力学参数影响的量效关系，以及长期胎儿预后的差异。

舱外高流量给氧又称常压氧疗，即高流量脉冲式给氧，在常压环境面罩或吸氧头罩吸入高浓度、高流量的氧，氧流量为 8–10L/min，浓度可达 95%。已有研究证明常压氧疗可直接增加母体、胎盘和胎儿的氧分压、氧含量及组织氧气储备，提高血氧张力，加快血流速度，增加毛细血管的血氧弥散半径，减少酸性代谢产物蓄积，改善子宫的血供及血流淤滞，改善全身各器官的缺氧状态，从而改善胎盘的氧供及功能，增加胎儿的氧气及能量供应^[20]。近年来，常压氧疗已逐渐应用于产科临床治疗胎儿窘迫、胎儿心律失常、胎盘功能减退等疾病，取得了一定疗效^[21]，但对产科其他常见疾病，如 FGR、妊娠期高血压疾病、羊水过少等是否有治疗作用，其疗效及安全性仍有待研究。低分子肝素钠在妊娠期的应用也有着重要的作用机制。肝素钠作为一种抗凝剂，它主要通过抑制凝血因子的活性，降低血液黏稠度，能够改善胎盘微循环，减少胎盘血栓形成，从而增加胎盘血流灌注，从而有利于胎儿获取更多的营养物质。过动物实验证明^[21]，常压高浓度氧疗治疗 FGR 与高压氧疗相比具有相同的显著疗效，这提示舱外高流量给氧可作为一种新的治疗手段用于 FGR 的治疗。有研究显示^[22]，单独使用舱外高流量给氧或低分子肝素钠在降低脐动脉血流阻力改善胎儿窘迫及改善 FGR 方面有一定的疗效。

综上所述，结合我们的数据，舱外高流量给氧与低分子肝素钠联合治疗能够一定程度上改善胎儿生长受限状况，对增加胎儿体重并降低 LBW 风险可能有利。

然而，本研究也存在一定局限性，样本量相对较小，

研究时间较短，且还没能完成对所有新生儿的长期随访。未来研究可扩大样本量，多中心，延长观察时间，进一步深入探究联合治疗的长期效果和潜在机制。

参考文献：

- [1]Salmeri N, Carbone IF, Cavoretto PI, Farina A, Morano D. Epigenetics Beyond Fetal Growth Restriction: A Comprehensive Overview. *Mol Diagn Ther*. 2022 Nov;26(6):607–626.
- [2]Fernandez A, Liauw J, Mayer C, Albert A, Hutcheon JA. Predictive ability of fetal growth charts in identifying kindergarten–age developmental challenges: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2024 Jan;6(1):101220.
- [3]Sypiańska M, Stupak A. Introduction to the Proteomic Analysis of Placentas with Fetal Growth Restriction and Impaired Lipid Metabolism. *Metabolites*. 2024 Nov 16;14(11):632.
- [4]隽娟, 杨慧霞. 胎儿生长受限对围产儿结局及远期健康的影响 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*. 2020;36(8):710–712.
- [5]Liu J, Wang XF, Wang Y, et al. The incidence rate, high–risk factors, and short– and long–term adverse outcomes of fetal growth restriction: a report from Mainland China [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2014, 93 (27): e210.
- [6]王美玲, 李燕, 罗丹, 等. 早发型重度子痫前期合并胎儿生长受限期待治疗的妊娠结局分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31 (14): 2810–2812.
- [7]范子田, 杨慧霞. 妊娠期营养不良对后代的远期影响 [J]. *中华围产医学杂志*, 2005, 8 (4): 278–281.
- [8]Singh KK, Gupta A, Forstner D, Guettler J, Ahrens MS, Prakasan Sheeja A, Fatima S, Shamkeeva S, Lia M, Dathan–Stumpf A, Hoffmann N, Shahzad K, Stepan H, Gauster M, Isermann B, Kohli S. LMWH prevents thromboinflammation in the placenta via HBEGF–AKT signaling. *Blood Adv*. 2024 Sep 24;8(18):4756–4766.
- [9]Oluklu D, Menekse Beser D, Uyan Hendem D, Yıldırım M, Laleli Koc B, Tanacan A, Sahin D. Assessment of fetal cardiac morphology and functional changes in early–onset and late–onset fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023 Apr;161(1):241–249.
- [10]Hewish A, Dibley MJ, Raihana S, Rahman MM, Islam

S, El Arifeen S, Huda T. The neonatal mortality risk of vulnerable newborns in rural Bangladesh: A prospective cohort study within the Shonjibon trial. *Trop Med Int Health*. 2025 Apr;30(4):283–291.

[11] 王昊, 漆洪波. 全球胎儿生长受限指南: 求同存异 [J]. 中华围产医学杂志, 2024, 27 (9): 710–721.

[12] 汪萍, 单腾飞. 低分子肝素联合硫酸镁治疗胎儿生长受限的临床效果及可行性 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32 (17): 4171–4173.

[13] 刘丽华, 杨华, 赵玉宇. 硫酸镁与高压氧联合治疗胎儿宫内发育迟缓效果及对孕妇外周血中一氧化氮水平和前列腺素水平的影响 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2019, 11(3):49–52.

[14] 刘宏健, 吴小华, 孙金豹等. 高压氧综合治疗对重度子痫前期合并胎儿生长受限患者的疗效分析 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2007, 23(2):113–116.

[15] Olex-Zarychta D. Effects of hyperbaric oxygen therapy on human psychomotor performance: A review. *J Integr Med*. 2023 Sep;21(5):430–440. doi: 10.1016/j.joim.2023.08.006. Epub 2023 Aug 20. PMID: 37652780.

[16] Tu P, Halili X, Zhang S, Yang J, Xiao Y. The effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in children and adolescents and with autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2025 Mar 20;137:111257.

[17] Zhou H, Zhao C, Wang P, Yang W, Zhu H, Zhang S. Regulators involved in trophoblast syncytialization in the placenta of intrauterine growth restriction. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 31;14:1107182.

[18] Zhang Y, Zhou Y, Jia Y, Wang T, Meng D. Adverse effects of hyperbaric oxygen therapy: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2023 May 18;10:1160774.

[19] Kulseng CPS, Sommerfelt S, Flo K, Gjesdal KI, Peterson HF, Hillestad V, Eskild A. Placental size at gestational week 27 and 37: The associations with pulsatility index in the uterine and the fetal-placental arteries. *Placenta*. 2024 Jan;145:45–50.

[20] 任国平 王保莲 袁社霞. 常压高浓度氧疗综合治疗胎儿生长受限的疗效分析 [J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(19):5–7.

[21] 万婷, 潘石蕾, 何援利等. 高压氧及常压高浓度氧治疗实验性胎儿生长受限大鼠的疗效观察 [J]. 解放军医学杂志, 2011, 36(10):1057–1061.

[22] 李静, 黄春力, 梁旭霞. 氧舱外高流量给氧在脐血流阻力增高孕妇中的应用效果 [J]. 广西医学, 2018, 40(18):2141–2143.

作者简介: 何美荣, 出生年月: 1988 年 12 月, 性别: 女, 民族: 汉族, 广西壮族自治区南宁市, 学历: 硕士研究生, 现就职于南宁市第二人民医院, 研究方向: 围产医学。

通讯作者: 樊彩凤

基金项目: 自筹课题: 舱外高流量给氧联合低分子肝素钠治疗胎儿生长受限及对妊娠结局影响的研究