

围产医学

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.003149

低剂量阿司匹林在产科及辅助生殖中的研究进展

谢 瑶¹, 宋甜蜜¹, 漆洪波², 罗 欣¹

(1. 重庆医科大学附属第一医院妇产科, 重庆 400016; 2. 重庆医科大学附属妇女儿童医院妇产科, 重庆 401147)

【摘要】阿司匹林是一种具有抗炎和抗血小板特性的环氧化酶抑制剂。近年来低剂量阿司匹林(low-dose aspirin, LDA)在产科及辅助生殖中的应用范围不断拓展,尤其是用于预防子痫前期已被多个国家指南推荐。LDA 主要通过抑制环氧化酶活性发挥抗血小板聚集作用,可有效改善胎盘浅着床引起的胎盘灌注不良,在胎儿生长受限、早产、产科抗磷脂综合征、辅助生殖等领域的适用指征也逐渐拓宽。本文就 LDA 在产科及辅助生殖应用的指南推荐意见和研究进展进行综述。

【关键词】低剂量阿司匹林;妊娠结局;子痫前期;抗磷脂综合征;胎儿生长受限

【中图分类号】R714.7

【文献标志码】A

【收稿日期】2022-06-14

Research progress of low-dose aspirin in obstetrics and assisted reproduction

Xie Yao¹, Song Tianmi¹, Qi Hongbo², Luo Xin¹

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University;

2. Department of Obstetrics and Gynecology, Women and Children's Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Aspirin is a cyclooxygenase inhibitor with anti-inflammatory and anti-platelet properties. As indicated by several national guidelines, low-dose aspirin(LDA) use in obstetrics and assisted reproduction has recently increased, particularly for the prevention of preeclampsia. At the same time, LDA can effectively improve the placental hypoperfusion by inhibiting the activity of cyclooxygenase to exert the effect of anti-platelet aggregation, and its indications for fetal growth restriction, preterm birth, obstetric antiphospholipid syndrome, assisted reproductive technology, and other conditions have been gradually expanded. This article reviews the recommendations and research progress of various guidelines on the application of low-dose aspirin in obstetrics and assisted reproduction.

【Key words】low-dose aspirin; pregnancy outcome; preeclampsia; antiphospholipid syndrome; fetal growth restriction

近年研究发现,低剂量阿司匹林(low-dose aspirin, LDA)可通过抑制环氧化酶减少前列腺素 E2 和血栓素 A2 生成,从而发挥抗炎、解热镇痛、抗血小板聚集等作用^[1],在预防高危孕妇的不良妊娠结局方面发挥重要作用。LDA 主要抑制环氧化酶 1 活性,下调血栓素 A2 表达,使前列环素和血栓素 A2 比值上升,从而改善高凝状态和胎盘循环,因此在围产期重要疾病如子痫前期(preeclampsia, PE)、胎儿生长受限(fetal

growth restriction, FGR)、早产、产科抗磷脂综合征(obstetric antiphospholipid syndrome, OAPS)等中的应用已呈日趋宽泛的趋势,尤其是用于预防子痫前期已被多个国家指南推荐。国内外相关指南均涉及 LDA 的应用,但具体用法尚不统一。本文总结了产科及辅助生殖应用 LDA 的临床证据及国内外指南的推荐意见,以期为临床实践提供理论依据。

1 PE

目前 LDA 用于预防和推迟 PE 的发生,其安全性和有效性已经得到国内外的广泛认同^[2-3]。对于存在 PE 风险的孕妇, LDA 可使 PE 发生风险下降 10%~20%,同时不增加母胎不良结局的风险^[4-5]。近年来,将 LDA 用于高危孕妇的 PE 预防已被 WHO、部分欧美国家及我国写入妊娠期高血压疾病诊疗

作者简介:谢 瑶, Email: 1241373961@qq.com,

研究方向:妇产科学。

通信作者:罗 欣, Email: 14802315@qq.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81771614, 82171662);

国家自然科学基金区域创新发展联合基金重点资助项目(编号:U21A20346)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20221214.1429.009.html>
(2022-12-15)

表 1 各指南 LDA 预防 PE 的使用

指南	用药时机	停药时机	剂量/(mg·d ⁻¹)
国际妊娠期高血压研究会(ISSHP, 2018) ^[6]	妊娠 20 周之前(16 周之前最佳)	持续至分娩	75~162
国际妇产科联盟(FIGO, 2019) ^[7]	妊娠 11~14 ⁶ 周	妊娠 36 周或分娩时,或被诊断为 PE 时	150
英国国家卫生和临床优化研究院(NICE, 2019) ^[8]	妊娠 12 周起	持续至分娩	75~100
美国妇产科医师协会(ACOG, 2019) ^[9]	妊娠 12~28 周(16 周之前最佳)	持续至分娩	81
2020 中华医学会妇产科学分会 ^[10]	妊娠 12~16 周	妊娠 26~28 周(依据个体因素决定用药时长)	50~150
世界卫生组织(WHO, 2021) ^[11]	妊娠 20 周或开始产前保健时	未说明	75

指南(表 1)。目前国际上根据孕妇的病史及社会人口特征将危险因素分为高危、中危及低危 3 组,对于存在 1 项高危因素或 2 项及以上中危因素者推荐使用 LDA。不同学术机构对 LDA 预防 PE 开始用药的孕周(12~16 周)意见较为一致,对于使用剂量、停药孕周尚未完全统一。基于孕产妇出血及麻醉风险的考虑,关于应该于 36 周停用还是可持续服用至分娩仍有争议。

2 FGR

目前对于 FGR 的发生机制尚未完全阐明,部分原因是胎盘血流灌注不足^[12]。LDA 主要通过不可逆抑制血小板中血栓素 A2 的生成,进而抑制血小板聚集,以及减少氧化应激、损伤和炎症,改善胎盘循环来减少 FGR 的发生。1 项纳入 20 909 例 PE 高危孕妇的 Meta 分析证实,孕 16 周前使用 LDA 可以显著降低 FGR 的发生^[13]。虽然以往研究发现 LDA 可能对预防 FGR 有益,但大多研究对象存在 PE 风险,因此在只有 FGR 病史的女性中, LDA 有效的证据仍不足。各国指南中关于是否推荐使用 LDA 预防 FGR 的观点仍存在争议。加拿大妇产科医师学会在 FGR 指南中推荐对既往发生胎盘功能不足史(如 FGR、PE)的孕妇,本次妊娠存在 2 项及以上 PE 危险因素的孕妇应在妊娠 12~16 周开始使用 LDA,并持续至妊娠 36 周^[14]。2018 年 ACOG 发布的 LDA 在孕期使用的指南中仅推荐在 16 周前将 LDA 用于合并 PE 风险因素者,可有效预防 PE 相关的 FGR 的风险,而对于不合并 PE 危险因素的孕妇,不推荐常规使用 LDA 预防 FGR^[15]。同时,2021 年 ACOG 的 FGR 指南重申此观点,即 FGR 可能是子宫螺旋动脉重构不足导致,但仍缺乏足够的证据支持常规应用 LDA 来预防所有的 FGR^[16]。我国新近发布的 FGR 专家共识亦与此一致^[17]。

3 早 产

早产分为自发性早产和治疗性早产。妊娠期高血压疾病是造成治疗性早产的重要因素, LDA 可通过预防 PE 发生减

少治疗性早产。2017 年 NEJM 发表了 1 项关于 LDA 对 PE 相关早产的研究,观察了来自全球 13 个中心的 1 776 例早孕期被筛查为 PE 高危的单胎妊娠女性。结果证实从孕 11~14 周至孕 36 周给予 LDA(150 mg/d),不仅使 PE 的发生率下降 62%,更显著降低了 PE 孕妇 34 周前的早产风险^[18]。而另 1 项研究中,对于既往有流产史的妇女给予 LDA 治疗,并未降低其总体早产率,包括自发性和治疗性早产^[19]。2018 年 ACOG 提出,对于不合并 PE 高危因素的孕妇,不推荐使用 LDA 以预防自发性早产^[20]。2020 年 *Lancet* 发表了 1 项纳入 11 976 例单胎初产妇的研究,结果表明对于中低收入国家,于孕 6~13⁶ 周给予 LDA(81 mg/d)可降低<37 周的早产发生率^[21]。而新近发表的 1 项研究纳入了 387 例 22~37 周有单胎自发早产史的单胎妊娠女性,于孕 8~16 周给予 LDA(81 mg/d)至 36 周或分娩,却并未显著降低该人群自发性早产的风险^[22]。上述各临床研究结果提示 LDA 用于预防早产的疗效不一致,可能与纳入研究对象的异质性有关,同时不同研究 LDA 使用的剂量、用药时长亦可能对研究结果造成影响。目前, LDA 防治早产相关的基础研究较为匮乏, LDA 能否预防自发性早产仍需高质量的临床研究来佐证。

4 OAPS

OAPS 以病理妊娠为主要临床特征,如复发性流产、死胎、早产、FGR^[23]。OAPS 大致分为典型、非典型、灾难性、难治性。近年 LDA 被越来越广泛地应用于 OAPS,常与低分子肝素联合应用作为其基础治疗^[24]。2018 年欧洲人类生殖与胚胎学会推荐对于典型 APS 患者,如存在≥3 次的妊娠丢失或≥1 次 10 周以上无法解释的形态学正常的死胎,于孕前开始预防性使用 LDA(75~100 mg/d),妊娠后联合使用预防剂量的低分子肝素,并持续整个孕期^[25]。2020 年我国颁布的专家共识推荐对于计划妊娠的无血栓病史的 APS 孕妇孕期持续使用 LDA(50~100 mg/d)至孕 36 周。而对于既往有严重动脉血栓并发症(如脑卒中、心肌梗死)的 APS 孕妇,建议延长用药周期,并推荐与治疗剂量低分子肝素联合应用,不推荐在分娩期停药^[26]。

5 妊娠期糖尿病与肥胖

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus,GDM)与肥胖都是妊娠结局的独立危险因素,目前尚无足够证据表明孕期使用 LDA 对 GDM 及肥胖孕妇的益处,但由于该类人群往往合并过高的体质指数、糖脂代谢紊乱,且易合并妊娠期高血压疾病、血栓栓塞性疾病、巨大儿等不良妊娠结局^[27-28],因此部分指南推荐对于肥胖且合并其他 PE 风险因素者,在孕 16 周以前开始口服 LDA(75~162 mg/d)以降低 PE 风险^[4,6-7]。由于 GDM 患者其远期进展为 2 型糖尿病的风险高达 17%~63%,而 1 型和 2 型糖尿病患者作为心血管疾病高危人群,因此 2014 年美国糖尿病学会提出可考虑将口服 LDA 作为 GDM 患者远期心血管事件的一级预防策略^[29],但其有效性仍有待商榷。

6 辅助生殖及高龄妊娠

近年来 LDA 在辅助生殖领域的应用已然成为临床研究热点。1 项基于体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization-embryo transfer,IVF-ET)孕妇的大样本临床研究显示,自胚胎移植日起口服 LDA(75 mg/d)2 周,可显著提高妊娠率^[30]。但最新的 1 项纳入 13 项随机对照研究的荟萃分析显示 LDA(81 mg/d 或 100 mg/d)并不能改善 IVF-ET 者的临床妊娠率和活产率^[31]。2020 年欧洲人类生殖与胚胎学会发布的指南中亦不推荐 LDA 应用于 ET 前预处理或促排过程^[32]。值得产科工作者重视的是,近年来随着国家生育政策的两度调整、女性生育年龄普遍推迟,高龄孕妇占比逐年攀升^[33]。对于该类人群,一旦合并 1 项 PE 中危因素,其患病风险将显著上升。因此目前包括我国在内的绝大部分 PE 指南均推荐该群体在孕期使用 LDA 以预防或推迟 PE 发生。另外,高龄作为不良妊娠结局的独立风险因素,其发生早产、FGR 及其他妊娠期代谢性疾病的风险均显著增加^[34],因此 LDA 对于该类人群妊娠结局的影响值得深入研究与探讨。

综上所述,LDA 在围产期的应用近年来逐渐拓展,现有证据表明其能有效预防 PE 及相关并发症、特定人群的早产以及 APS 所致的复发性流产等。但 LDA 在产科的临床应用仍有诸多问题悬而未决,例如给药剂量及时长的规范化、中危人群使用的安全性和有效性评价、妊娠期代谢综合征孕妇孕期乃至产后持续使用 LDA 的风险及获益等。推荐在孕前及孕早期对孕妇进行全面详细的风险筛查,以评估其用药的合理性。同时仍需开展高质量的循证医学研究来提供更多的证

据,以指导 LDA 临床使用的规范化。

参 考 文 献

- [1] Mather AR,Dom AM,Thorburg LL. Low-dose aspirin in pregnancy: who? when? how much? and why?[J]. Curr Opin Obstet Gynecol,2021,33(2):65-71.
- [2] Duley L,Henderson-Smart DJ,Knight M,et al. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications[J]. Cochrane Database Syst Rev,2004(1):CD004659.
- [3] Mol BWJ,Roberts CT,Thangaratinam S,et al. Pre-eclampsia[J]. Lancet,2016,387(10022):999-1011.
- [4] Henderson JT,Whitlock EP,O'Connor E,et al. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia;a systematic evidence review for the U. S. preventive services task force[J]. Ann Intern Med,2014,160(10):695-703.
- [5] Atallah A,Lecarpentier E,Goffinet F,et al. Aspirin for prevention of preeclampsia[J]. Drugs,2017,77(17):1819-1831.
- [6] Brown M,Magee L,Kenny L,et al. The hypertensive disorders of pregnancy:ISSHP classification,diagnosis & management recommendations for international practice[J]. Pregnancy Hypertens,2018,13:S6-S7.
- [7] Poon LC,Shennan A,Hyett JA,et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia;a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention[J]. Int J Gynaecol Obstet,2019,145(Suppl 1):1-33.
- [8] Hypertension in pregnancy:diagnosis and management[C]. London: National Institute for Health and Care Excellence,2019.
- [9] Espinoza J,Vidaeff A,Pettker C,et al. Gestational hypertension and preeclampsia:ACOG practice bulletin,number 222[J]. Obstet Gynecol,2020,135(6):e237-e260.
- [10] 妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)[J]. 中华妇产科杂志,2020,55(4):227-238.
- Diagnosis and treatment of hypertension and pre-eclampsia in pregnancy;a clinical practice guideline in China(2020)[J]. Chin J Obstet Gynecol,2020,55(4):227-238.
- [11] World Health Organization. WHO recommendations on antiplatelet agents for the prevention of pre-eclampsia[EB/OL]. (2021-12-06) [2022-03-21]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037540>.
- [12] 曾汝君,姚 强. 阿司匹林在产科的应用[J]. 现代妇产科进展,2019,28(6):469-471.
- Zeng RJ,Yao Q. Application of aspirin in obstetrics[J]. Prog Obstet Gynecol,2019,28(6):469-471.
- [13] Roberge S,Nicolaides K,Demers S,et al. The role of aspirin dose

on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction; systematic review and Meta-analysis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 216(2): 110–120.e6.

[14] Lausman A, Kingdom J. Intrauterine growth restriction; screening, diagnosis, and management[J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2013, 35(8): 741–748.

[15] 单楠, 刘骥遥, 漆洪波. 2018 美国妇产科医师协会“妊娠期低剂量阿司匹林的应用”指南要点解读[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35(7): 788–792.

Shan N, Liu XY, Qi HB. Interpretation of ACOG guidelines for the application of small-dosage aspirin during pregnancy(2018)[J]. *Chin J Pract Gynecol Obstet*, 2019, 35(7): 788–792.

[16] Restriction FG. ACOG practice bulletin, number 227[J]. *Obstet Gynecol*, 2021, 137(2): e16–e28.

[17] 段涛, 杨慧霞, 胡娅莉, 等. 胎儿生长受限专家共识(2019 版)[J]. *中国产前诊断杂志(电子版)*, 2019, 11(4): 78–98.

Duan T, Yang HX, Hu YL, et al. Expert consensus on fetal growth restriction(2019 edition)[J]. *Chin J Prenat Diagn Electron Version*, 2019, 11(4): 78–98.

[18] Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(7): 613–622.

[19] Silver RM, Ahrens K, Wong LF, et al. Low-dose aspirin and preterm birth; a randomized controlled trial[J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 125(4): 876–884.

[20] Committee on Obstetric Practice. ACOG committee opinion No. 743 summary: low-dose aspirin use during pregnancy[J]. *Obstet Gynecol*, 2018, 132(1): 254–256.

[21] Hoffman MK, Goudar SS, Kodkany BS, et al. Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy(ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2020, 395(10220): 285–293.

[22] Landman AJEMC, de Boer MA, Visser L, et al. Evaluation of low-dose aspirin in the prevention of recurrent spontaneous preterm labour (the APRIL study): a multicentre, randomised, double-blinded, placebo-controlled trial[J]. *PLoS Med*, 2022, 19(2): e1003892.

[23] D'Ippolito S, Meroni PL, Koike T, et al. Obstetric antiphospholipid

syndrome; a recent classification for an old defined disorder[J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(9): 901–908.

[24] Ruffatti A, Favaro M, Calligaro A, et al. Management of pregnant women with antiphospholipid antibodies[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2019, 15(4): 347–358.

[25] The ESHRE Guideline Group on Rpl, Bender Atik R, Christiansen OB, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss[J]. *Hum Reprod Open*, 2018, 2018(2): hoy004.

[26] 中华医学会围产医学分会. 产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识[J]. *中华围产医学杂志*, 2020, 23(8): 517–522.

Society of Perinatal Medicine, Chinese Medical Association. Expert consensus on diagnosis and management of obstetric antiphospholipid syndrome[J]. *Chin J Perinat Med*, 2020, 23(8): 517–522.

[27] Alexopoulos AS, Blair R, Peters AL. Management of preexisting diabetes in pregnancy: a review[J]. *JAMA*, 2019, 321(18): 1811–1819.

[28] Vitner D, Harris K, Maxwell C, et al. Obesity in pregnancy: a comparison of four national guidelines[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32(15): 2580–2590.

[29] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes; 2014[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(Suppl 1): S14–S80.

[30] Schisterman EF, Silver RM, Leshner LL, et al. Preconception low-dose aspirin and pregnancy outcomes: results from the EAGeR randomised trial[J]. *Lancet*, 2014, 384(9937): 29–36.

[31] Siristatidis CS, Basios G, Pergialiotis V, et al. Aspirin for *in vitro* fertilisation[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 11(11): CD004832.

[32] The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, Bosch E, Broer S, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI[J]. *Hum Reprod Open*, 2020, 2020(2): hoaa009.

[33] 赵捷, 冯玲. 高龄孕妇的孕期管理[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(1): 96–99.

Zhao J, Feng L. Management of pregnant women at advanced maternal age[J]. *Chin J Pract Gynecol Obstet*, 2017, 33(1): 96–99.

[34] du Fossé NA, van der Hoorn ML P, van Lith JMM, et al. Advanced paternal age is associated with an increased risk of spontaneous miscarriage: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Hum Reprod Update*, 2020, 26(5): 650–669.

(责任编辑: 周一青)