

阿司匹林对子痫前期及早产影响的 Meta 分析*

杨锐¹, 黄仁瑛^{2△}, 谌伦华³

(1. 川北医学院, 四川南充 637100; 2. 重庆市垫江县人民医院 408300;
3. 川北医学院附属医院, 四川南充 637002)

[摘要] **目的** 探讨阿司匹林对不同类型子痫前期及早产的影响, 并对使用剂量进行分析。**方法** 搜索 1978 年 1 月至 2021 年 7 月美国国立医学图书馆(Medline)、EMBase、Cochrane Library、Web of Science、Clinical Trials、美国科学索引数据库(SCI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、万方等收录的相关文章, 采用 Review Manager 5.3 对所纳入的文献进行质量评价, 计算主要结局指标为风险比(RR)或加权平均差异(WMD)及 95% 的置信区间(95%CI)。**结果** 对比轻度及重度子痫前期, 阿司匹林对后者更有效, 对比早发型及晚发型子痫前期, 阿司匹林对前者更有效, 当剂量为 60、75、150 mg 时都可降低子痫前期风险, 但前两组效果更为显著; 80~81 mg 仅表现出有益趋势, 差异无统计学意义($P>0.05$); 100 mg 则无明显影响。阿司匹林对于孕周小于 34 周的早产比孕周 34~<37 周的早产具有更有利的趋势, 但结果差异无统计学意义; 当剂量为 75 mg 时可以明显降低早产的发生率; 80~81 mg 仅表现出有益趋势差异无统计学意义, 60 mg 或 100 mg 未产生明显效果。**结论** 阿司匹林对于降低重度及早发型子痫前期作用较好, 当剂量为 60、75、150 mg 时均有有利作用, 但前两组效果更为明显。阿司匹林也可以降低早产的发生率, 在剂量为 75 mg 时较有益, 并且对孕龄小于 34 周的早产有更有利的趋势。

[关键词] 阿司匹林; 子痫前期; 早产; Meta 分析

[中图分类号] R714.259

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2022)03-0479-06

Effect of aspirin on preeclampsia and preterm labor: a meta-analysis*

YANG Rui¹, HUANG Renying^{2△}, CHEN Lunhua³

(1. North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637100, China; 2. Dianjiang People's Hospital of Chongqing, Chongqing 408300, China; 3. the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637002, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effect of aspirin on different types of preeclampsia and preterm labor, and analyze the dosage. **Methods** Articles published between January 1978 and July 2021 were searched in Medline, EMBase, the Cochrane Library, Web of Science, Chinese Biomedical Literature database (CBM), China National Knowledge Infrastructure (CNKI) and Wanfang Data. Review Manager 5.3 was used to evaluate the quality of the included literature, and the risk ratio (RR) or weighted mean difference (WMD) and 95% confidence interval (95%CI) of the main outcome indicators were calculated. **Results** Compared with the mild preeclampsia, aspirin was more effective for the severe preeclampsia. Compared with the late-onset preeclampsia, aspirin was more effective for the early-onset preeclampsia. When the dose was 60 mg, 75 mg, and 150 mg, it could reduce the risk of preeclampsia, but the effects of the first two groups were more significant, 80-81 mg showed only a beneficial trend and the difference was not statistically significant, and 100 mg had no significant effect. Aspirin had a more beneficial trend for preterm births with a gestational age of <34 weeks than that for preterm births with a gestational age of 34-<37 weeks, but neither result showed statistical significance. When the dose was 75 mg, it could significantly reduce the incidence of preterm delivery, 80-81 mg only showed a beneficial trend and the difference was not statistically significant, and no significant effect was observed at 60 mg or 100 mg. **Conclusion** Aspirin has a good effect on reducing severe and early-onset preeclampsia. When the dose is 60 mg, 75 mg, and 150 mg, both have beneficial effects, but the effects of

* 基金项目: 国家卫生和计划生育委员会医药卫生科技发展研究中心课题(W2016CWSC01)。 作者简介: 杨锐(1997-), 住院医师, 硕士, 主要从事妇产科学研究。 △ 通信作者, E-mail: 522923885@qq.com

the first two groups are more obvious. Aspirin also reduced the incidence of preterm birth, favorably at a dose of 75 mg, and tended to be more beneficial for preterm birth at gestational age <34 weeks.

[Key words] aspirin; preeclampsia; premature labor; meta-analysis

低剂量的阿司匹林(LDA)作为一项预防子痫前期策略已被广泛研究了四十多年,但通过回顾既往文献发现 LDA 对于不同类别子痫前期,如轻度、重度、早发型及晚发型的效果并非一致。因此近几年许多学者提出对孕妇使用阿司匹林要具体化,而非不加筛选广泛使用^[1]。同时有相关研究提出 LDA 也可以降低早产的发生率^[2],但这一发现还缺乏大量实验研究及循证医学证据支持,并且对不同孕周的早产预防作用也有差异,所以并未被推荐于临床应用。根据现有研究报道 LDA 的使用剂量有 50、60、75、80、81、100、150 mg,然而其最佳应用剂量还具有争议^[3-4]。本研究的目的是探讨阿司匹林对于预防不同类型子痫前期及早产的作用,同时对阿司匹林剂量范围进行讨论。

1 资料与方法

1.1 资料

这项系统评价与 Meta 分析注册于系统评价和 Meta 分析研究计划国际注册平台(International Platform of Registered Systematic Review and Meta-analysis Protocols; INPLASY),注册号:INPLASY2020100107, DIO 号:10.37766/inplasy2020.10.0107。纳入标准:(1)研究对象:具有子痫前期风险的妇女,基于 1 个或多个高危因素(子痫前期、多胎妊娠史、肾脏疾病、自身免疫性疾病、1 型或 2 型糖尿病和慢性高血压)或一个以上中度风险因素(第 1 次怀孕、母亲年龄大于或等于 35 岁、体重指数大于 30 kg/m²、子痫前期家族史、社会人口特征或个人史);(2)干预措施:LDA;(3)对照措施:空白对照或安慰剂;(4)结局指标:子痫前期或早产;(5)研究设计类型:随机对照试验。

1.2 方法

1.2.1 检索文献

(1)搜索关键词:中文包括阿司匹林、乙酰水杨酸、子痫前期、早产、随机对照研究。英文包括 Aspirin, Preeclampsia, Premature delivery, Systematic review, Meta analysis。(2)搜索现有的文献数据库如美国国立医学图书馆(Medline)、EMBase、Cochrane Library、Web of Science、Clinical Trials、美国科学索引数据库(SCI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、万方等,搜索年限为 1978 年 1 月至 2021 年 7 月发表的文章,只考虑完整出版物、英文或中文文献。

1.2.2 文献筛选

由 2 位评论员独立阅读文献标题、摘要,如果有必要阅读完整的报道及参考书目,根据文献纳入标准

独立选择需要纳入的文献,再相互对照,如有分歧则请第 3 位评论员商议决定。当多个报道涉及研究对象、试验方法及结局指标一致时选择最完整的报道纳入。

1.2.3 数据提取

使用提前设计好的 Excel 表格,由 2 位评论员独立阅读所有纳入文献并提取相关数据,对评论员隐藏研究的作者、单位及发表期刊,必要时与原文作者联系尽可能获取完整的数据,当 2 位评论员存在分歧时,请第 3 位评论员商议决定。

1.2.4 结果评价

此次评价的主要结局是子痫前期和早产。(1)子痫前期是指妊娠 20 周后孕妇出现收缩压 ≥ 140 mm Hg 和(或)舒张压 ≥ 90 mm Hg,伴有以下任何一项:尿蛋白定量 ≥ 0.3 g/24 h,或尿蛋白/肌酐比值 ≥ 0.3 ,或随机尿蛋白 $\geq +$ (无条件进行尿蛋白定量时的检查方法);无尿蛋白但伴有以下任何一种器官或系统受累:心、肺、肝、肾等重要器官,或血液系统、神经系统、消化系统的异常改变,胎盘-胎儿受到累及。(2)轻度及重度子痫前期因不同年代分型标准有差异,故以文献报道为依据。(3)对在妊娠 34 周前因子痫前期终止妊娠者定义为早发子痫前期。(4)早产根据世界卫生组织(WHO)的建议,定义为妊娠周数不足 37 周(孕 259 d)。(5)预先计划的亚组分析是阿司匹林对于不同类型的子痫前期及早产的预防作用,并针对不同使用剂量进行讨论。

1.3 统计学处理

使用 Review Manager 5.3 对所纳入的文献进行偏倚风险评估,研究间异质性采用 Higgins's I^2 检验及漏斗图评估。根据 Cochrane 评价手册,当 $I^2 > 50\%$ 则认为研究间的异质性高,采用随机效应模型;当 $I^2 \leq 50\%$ 则认为研究间的同质性好,采用固定效应模型。数据分析采用 Mantel-Haenszel 模型,计算主要结局指标风险比(RR)或加权平均差异(WMD)及 95%的置信区间(95%CI),以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。若要改变目前所提出问题,则记录并使用敏感性分析。

2 结果

2.1 文献偏倚风险及研究间异质性评估

筛选了 1 712 篇文献,共有 84 篇文献与阿司匹林预防子痫前期及早产相关,最终阅读全文后纳入 30 篇文献^[5-34],具体纳入及排除流程见图 1,纳入研究基本特征见表 1。所有纳入研究的文献质量如图 2 所示,8 项未明确描述随机分配方法^[16,18,21,27-28,31,33,35],12 项说明了分配隐藏^[7,9,11-13,15,17,20,23,29-30,32],10 项提

及双盲方法^[6-8,10-12,17,19,23,30]。子痫前期的研究中存在高度异质性($I^2=51\%$)，根据漏斗图分析不能排除发表偏倚(图3)。行敏感性分析，在排除文献[12]后异质性降低($I^2=41\%$)，再次仔细阅读文献后，不能排除这项研究存在临床异质性，此项研究所纳入的试验对象为单胎妊娠初产妇，对比其他研究此项研究所纳入的实验对象发生子痫前期的风险较低。早产研究组同质性较好($I^2=43\%$)。

2.2 阿司匹林对子痫前期预防作用分析

服用阿司匹林与降低子痫前期风险相关($RR=0.70, 95\%CI:0.63\sim0.78$)。在纳入研究中有7项研究区分了轻度与重度^[6-7,11,21,23,29,34]，4项研究区分了早发型与晚发型^[11,13,15,26]。

对比轻度子痫前期($RR=0.79, 95\%CI:0.57\sim1.09$)，LDA对重度子痫前期($RR=0.57, 95\%CI:0.40\sim0.80$)的作用更为明显。同时对于早发型子痫前期($RR=0.21, 95\%CI:0.10\sim0.45$)也比晚发型子痫前期($RR=0.75, 95\%CI:0.59\sim0.98$)的效果更好(表2)。

在阿司匹林剂量亚组中 60 mg($RR=0.67, 95\%$

$CI:0.54\sim0.84$)、75 mg($RR=0.66, 95\%CI:0.57\sim0.77$)、150 mg($RR=0.72, 95\%CI:0.54\sim0.98$)对预防子痫前期均具有明显有益作用($P<0.05$)。80~81 mg($RR=0.74, 95\%CI:0.52\sim1.05$)具有有益趋势但差异无统计学意义($P>0.05$)。100 mg($RR=0.93, 95\%CI:0.67\sim1.29$)无明显效果(表3)。

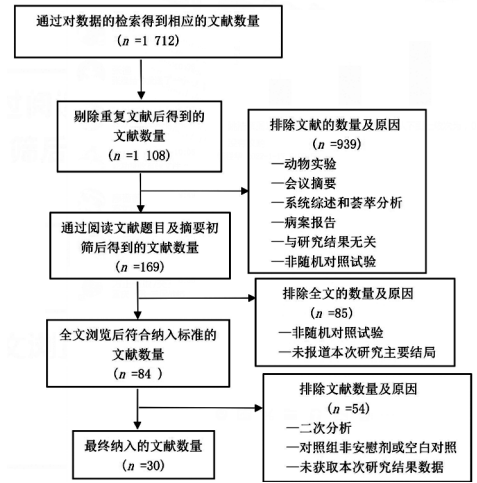


图1 文献筛选流程图

表1 纳入文献特征

| 作者 | 发表年份 | 试验组[n(a,b)] | 对照组[n(a,b)] | 阿司匹林剂量(mg) | 开始时间(周) | 结局指标 |
|------------------------------|------|---------------|---------------|------------|--------------------|----------|
| ABDI等 ^[5] | 2020 | 43(15,3) | 43(26,0) | 80 | 12~15 | 子痫前期, 早产 |
| SILVER等 ^[6] | 2015 | 535(23,22) | 543(25,31) | 81 | 孕前 | 子痫前期, 早产 |
| EBRASHY等 ^[7] | 2005 | 74(26,3) | 65(40,9) | 75 | 14~16 | 子痫前期, 早产 |
| CHIAFFARINO等 ^[8] | 2004 | 16(5,-) | 19(7,-) | 100 | <14 | 子痫前期 |
| BYARUHANGA等 ^[9] | 1998 | 113(17,-) | 117(23,-) | 75 | 20~28 | 子痫前期 |
| CARITIS等 ^[10] | 1998 | 1254(18,40) | 1249(20,43) | 60 | 13~26 | 子痫前期, 早产 |
| BOWER等 ^[11] | 1996 | 31(9,1) | 29(12,7) | 60 | 24 | 子痫前期, 早产 |
| HOFFMAN等 ^[12] | 2020 | 5990(150,688) | 5986(141,754) | 81 | 6~13 ⁺⁶ | 子痫前期, 早产 |
| GU等 ^[13] | 2020 | 271(26,8) | 284(51,26) | 75 | 12 | 子痫前期, 早产 |
| MONE等 ^[14] | 2018 | 192(8,3) | 354(7,2) | 75 | 11~13 | 子痫前期, 早产 |
| ROLNIK等 ^[15] | 2017 | 798(66,-) | 822(94,-) | 150 | 11~14 | 子痫前期 |
| LIU等 ^[16] | 2016 | 50(3,-) | 48(10,-) | 100 | 诊断妊娠 | 子痫前期 |
| KHAZARDOOST等 ^[17] | 2014 | 65(5,12) | 68(8,11) | 80 | 15~18 | 子痫前期, 早产 |
| HARRINGTON等 ^[18] | 2000 | 107(7,-) | 103(9,-) | 100 | 17~23 | 子痫前期 |
| GALLERY等 ^[19] | 1997 | 58(-,6) | 50(-,8) | 100 | 17~19 | 早产 |
| MORRIS等 ^[20] | 1996 | 52(4,3) | 50(7,5) | 100 | 入组时间 | 子痫前期, 早产 |
| HERABUTYA等 ^[21] | 1996 | 651(9,-) | 697(20,-) | 60 | 18~24 | 子痫前期 |
| KYLE等 ^[22] | 1995 | 44(11,-) | 36(4,-) | 60 | 28 | 子痫前期 |
| HAUTH等 ^[23] | 1993 | 302(5,20) | 302(17,24) | 60 | 24 | 子痫前期, 早产 |
| SUN等 ^[24] | 2020 | 54(12,18) | 58(36,29) | 75 | 16~22 | 子痫前期, 早产 |
| SHARMA等 ^[25] | 2018 | 97(25,31) | 92(38,34) | 75 | 12~20 | 子痫前期, 早产 |
| 刘津予 ^[26] | 2017 | 52(12,11) | 52(27,25) | 75 | 14 | 先兆子痫, 早产 |
| 芮璨等 ^[27] | 2016 | 20(8,5) | 33(23,20) | 75 | 20~24 | 先兆子痫, 早产 |
| 尹悦 ^[28] | 2016 | 64(3,-) | 64(13,-) | 60 | 12~20 | 先兆子痫 |
| SUBTIL等 ^[29] | 2003 | 1634(28,47) | 1640(26,42) | 100 | 14~20 | 子痫前期, 早产 |
| SUBTIL等 ^[30] | 2003 | 1244(28,110) | 616(9,49) | 100 | 22~24 | 子痫前期, 早产 |
| 廖明松等 ^[31] | 2001 | 23(1,-) | 24(5,-) | 60 | 妊娠中晚期 | 先兆子痫 |
| ROTCHHELL等 ^[32] | 1998 | 1819(76,255) | 1812(85,270) | 75 | 12~32 | 子痫前期, 早产 |
| WANG等 ^[33] | 1996 | 40(-,4) | 44(-,6) | 75 | 28~30 | 早产 |
| SIBAI等 ^[34] | 1993 | 1485(69,157) | 1500(94,147) | 60 | 13~25 | 子痫前期, 早产 |

a: 子痫前期事件数; b: 早产事件数; -: 表示无数据。

2.3 阿司匹林对早产预防作用分析

阿司匹林能降低早产的发病率($RR=0.85, 95\%CI:0.75\sim0.97$)。在纳入研究中 4 项报道了孕龄小于 34 周早产发生情况^[6,12-13,34], 3 项报道了孕龄 34~<37 周早产发生情况^[6,12,34], 但两组差异均无统计学意义($P>0.05$), 就目前分析 LDA 对孕龄小于 34 周早产($RR=0.72, 95\%CI:0.52\sim1.00$)比孕龄 34~<37 周早产($RR=1.00, 95\%CI:0.85\sim1.17$)的效果更好, 见表 2。在阿司匹林剂量亚组中仅发现 75 mg($RR=0.64, 95\%CI:0.47\sim0.88$)能降低早产风险($P<0.05$), 80~81 mg($RR=0.91, 95\%CI:0.83\sim1.00$)具有有益趋势但差异无统计学意义($P>0.05$); 60 mg($RR=0.94, 95\%CI:0.70\sim1.27$)、100 mg($RR=1.06, 95\%CI:0.83\sim1.35$)的产风险都没有显著降低(表 3)。

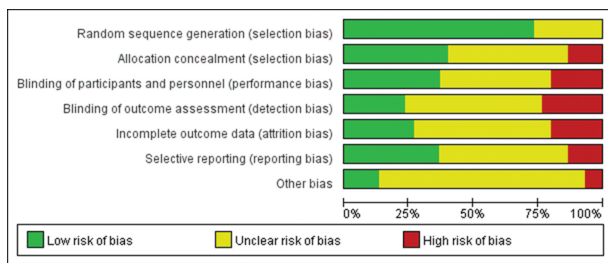
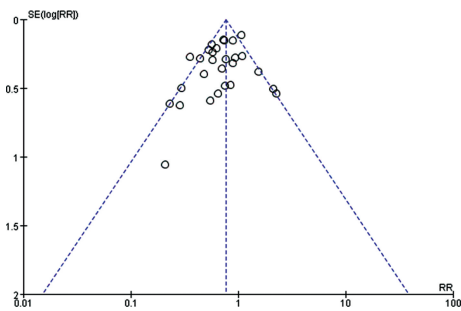


图 2 文献偏倚风险评估图



RR: 风险比率 SE: 标准误差。

图 3 漏斗图

表 2 阿司匹林对不同类型子痫前期及早产的作用分析

| 项目 | 研究数量 | 参与者总数 | 风险率 RR(95%CI) | P | I ² (%) |
|----------|------|--------|------------------|-----------|--------------------|
| 子痫前期组 | 27 | 23 075 | 0.70(0.63,0.78) | 0.000 01 | 41 |
| 轻度 | 7 | 9 488 | 0.79(0.57,1.09) | 0.190 00 | 33 |
| 重度 | 7 | 9 488 | 0.57(0.40,0.80) | 0.003 00 | 8 |
| 早发型 | 4 | 2 339 | 0.21(0.10,0.45) | <0.000 01 | 0 |
| 晚发型 | 4 | 2 339 | 0.75(0.59,0.98) | 0.050 00 | 15 |
| 早产组 | 21 | 33 181 | 0.85(0.75,0.97) | 0.020 00 | 43 |
| <34 周 | 4 | 16 594 | 0.72(0.52,1.00) | 0.050 00 | 54 |
| 34~<37 周 | 3 | 16 039 | 1.00(0.85,1.17) | 0.990 00 | 33 |

表 3 不同剂量阿司匹林对子痫前期及早产的作用分析

| 阿司匹林(mg) | 研究数量 | 参与者总数 | 风险率 RR(95%CI) | P | I ² (%) |
|----------|------|-------|------------------|----------|--------------------|
| 子痫前期组 | | | | | |
| 60 | 8 | 8 065 | 0.67(0.54,0.84) | 0.000 40 | 50 |

续表 3 不同剂量阿司匹林对子痫前期及早产的作用分析

| 阿司匹林(mg) | 研究数量 | 参与者总数 | 风险率 RR(95%CI) | P | I ² (%) |
|----------|------|--------|------------------|-----------|--------------------|
| 75 | 9 | 6 109 | 0.66(0.57,0.77) | <0.000 01 | 56 |
| 80~81 | 3 | 1 399 | 0.74(0.52,1.05) | 0.090 00 | 0 |
| 100 | 6 | 5 722 | 0.93(0.67,1.29) | 0.650 00 | 24 |
| 150 | 1 | 1 780 | 0.72(0.54,0.98) | 0.030 00 | — |
| 早产组 | | | | | |
| 60 | 4 | 6 591 | 0.94(0.70,1.27) | 0.690 00 | 37 |
| 75 | 9 | 6 182 | 0.64(0.47,0.88) | 0.005 00 | 62 |
| 80~81 | 4 | 14 794 | 0.91(0.83,1.00) | 0.050 00 | 0 |
| 100 | 4 | 5 614 | 1.06(0.83,1.35) | 0.650 00 | 0 |

—: 表示无数据。

3 讨 论

这项 Meta 分析研究了 30 项随机对照试验, 调查了服用阿司匹林的孕妇产前及早产的相关结局。主要研究结果如下: LDA 降低了子痫前期的风险, 尤其对重度及早发型子痫前期效果显著, 这与 TURNER 等^[4]研究结果一致, 关于这些影响的解释, 还不能根据原始文章提供的数据加以阐述, 因此建议进一步研究 LDA 对重度及早发型子痫前期影响差异的原因, 以评估 LDA 对延长这些患者妊娠期的影响。

既往的大规模系统评价或 Meta 分析仅仅只讨论了阿司匹林剂量以 100 mg 为界点的作用差异, 未对所研究过的剂量进行具体的分层分析, 所以本研究对剂量进行了详细的分层分析, 发现阿司匹林使用剂量为 60、75、150 mg 时对于预防子痫前期均有有益作用, 但前两组效果更为明显。目前国际上对于阿司匹林预防子痫前期的推荐剂量是每天 75~81 mg^[35]。2020 年中国最新发布的指南关于预防子痫前期的推荐剂量为每天 50~150 mg, 由于这一剂量范围过于宽泛, 针对亚洲女性的最佳使用剂量相关研究也在逐步开展^[36]。近年来相关 meta 分析表明阿司匹林的作用以剂量反应方式发生, 在每日剂量大于 100 mg 时效果最大化^[37-38]。一些学者提出环氧合酶 2(COX-2)比环氧合酶 1(COX-1)在子痫前期发病机制中起着更大的作用^[39]; 高剂量阿司匹林具有双重环氧合酶抑制作用, 对比 LDA 可能产生更大的益处, 且不产生与过量 COX-1 抑制相关的胃肠道反应, 但这一效应还缺乏有效证据证明^[40]。并且关于阿司匹林剂量大于 100 mg 的研究还十分有限, 符合本项研究纳入条件的试验也很少, 未来在临床前及临床研究中还需要更多功能和生化测试来探索阿司匹林的最佳使用剂量, 而不是局限于目前的经验性给药方案。

同时本研究发现每日服用阿司匹林的孕妇产前早产的发生率降低, 与之前的研究结论一致^[2,12,41], 并且在剂量为 75 mg 时效果较为显著, 但是对于孕周小于 34 周及 34~<37 周的早产发病风险影响并不明显, 仅

表现出对前者的有益趋势,可能是这 2 项亚组分析纳入研究较少,且不同研究入组标准有差异所致,因此对这一结果需保有谨慎的态度。早产的病因与子痫前期多有重叠,例如胎盘循环障碍,炎症反应等^[39]。关于阿司匹林是否对早产也同样具有预防作用也逐步吸引了许多学者注意,特别是自发性早产,一项纳入 2 528 例参与者的研究中提出它还能减轻自发性早产中的黑人、白人、西班牙裔、其他人种种族差异^[2,42]。这些研究结果提示阿司匹林作为一种早产的预防策略是有希望的,只是还缺乏大规模的确定性试验将其作为早产的一级预防措施,并且具体用药剂量还有待探究。本项研究为阿司匹林应用于预防早产提供了进一步的循证医学证据。

本项研究仅包括 84 项试验中的 30 项,这些试验的结果报道了子痫前期或早产的临床结局,大多数作者没有回应对数据的要求,或者已经没有数据了,因此不能排除发表偏倚的可能性。本研究中并未区分阿司匹林用药时间对于子痫前期及早产的影响,主要原因是在对阿司匹林进行具体剂量分层后,部分研究纳入试验对象妊娠时间范围太宽,但分组分析是必要的,既可以更好地解释研究间的异质性,同时也对既往研究中阿司匹林剂量研究进行更详细的分析。由于既往研究中并未严格区分自发性早产及医源性早产的患者数量,因此暂未对两者阿司匹林影响作用进行分组。

综上所述,阿司匹林对于降低重度及早发型子痫前期作用较好,当剂量为 60、75、150 mg 时均有有利作用,但前两组效果更为明显,高剂量的阿司匹林是否与子痫前期发生率呈反比还需更多临床前及临床研究证实。阿司匹林也可以降低早产的发生率,在剂量为 75 mg 时较为有益,并且对孕周小于 34 周的早产有更有利的趋势。

参考文献

- [1] 赫英东,陈倩. 阿司匹林预防子痫前期的局限性和临床应用选择[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021,37(5):519-522.
- [2] KANE V A, ANDRIKOPOULOU M, BERTOZZI-VILLA C, et al. 595 Low-dose aspirin for preterm birth prevention in low-risk mothers by race[J]. *Am J Obst Gynecol*, 2021,224(2): S374-S375.
- [3] 杨孜,张为远. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)[J]. 中华妇产科杂志, 2020,55(4):227-228.
- [4] TURNER J M, ROBERTSON N T, HARTEL G, et al. Impact of low-dose aspirin on adverse perinatal outcome: meta-analysis and meta-regression[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2020, 55(2):157-169.
- [5] ABDI N, ROZROKH A, ALAVI A, et al. The effect of aspirin on preeclampsia, intrauterine growth restriction and preterm delivery among healthy pregnancies with a history of preeclampsia[J]. *J Chin Med Assoc*, 2020, 83(9): 852-857.
- [6] SILVER R M, AHRENS K, WONG L F, et al. Low-dose aspirin and preterm birth: a randomized controlled trial[J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 125(4):876-884.
- [7] EBRASHY A, IBRAHIM M, MARZOOK A, et al. Usefulness of aspirin therapy in high-risk pregnant women with abnormal uterine artery Doppler ultrasound at 14-16 weeks pregnancy: randomized controlled clinical trial [J]. *Croat Med J*, 2005, 46(5):826-831.
- [8] CHIAFFARINO F, PARAZZINI F, PALADINI D, et al. A small randomised trial of low-dose aspirin in women at high risk of preeclampsia[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2004, 112(2):142-144.
- [9] BYARUHANGA R N, CHIPATO T, RUSAKANIKO S. A randomized controlled trial of low-dose aspirin in women at risk from preeclampsia[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 1998, 60(2):129-135.
- [10] CARITIS S, SIBAI B, HAUTH J, et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units[J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(11):701-705.
- [11] BOWER S J, HARRINGTON K F, SCHUCHTER K, et al. Prediction of preeclampsia by abnormal uterine Doppler ultrasound and modification by aspirin[J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1996, 103(7):625-629.
- [12] HOFFMAN M K, GOUDAR S S, KODKANY B S, 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.
- [13] GU W, LIN J, HOU Y Y, et al. Effects of low-dose aspirin on the prevention of preeclampsia and pregnancy outcomes: A randomized controlled trial from Shanghai, China [J]. *Eur J*

- Obstet Gynecol Reprod Biol, 2020, 248: 156-163.
- [14] MONE F, MULCAHY C, MCPARLAND P, et al. Trial of feasibility and acceptability of routine low-dose aspirin versus Early Screening Test indicated aspirin for pre-eclampsia prevention (TEST study): a multicentre randomised controlled trial [J]. *BMJ Open*, 2018, 8 (7): e022056.
- [15] ROLNIK D L, WRIGHT D, POON L C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(7): 613-622.
- [16] LIU F M, ZHAO M, WANG M, et al. Effect of regular oral intake of aspirin during pregnancy on pregnancy outcome of high-risk pregnancy-induced hypertension syndrome patients [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20 (23): 5013-5016.
- [17] KHAZARDOOST S, MOUSAVI S, BORNA S, et al. Effect of aspirin in prevention of adverse pregnancy outcome in women with elevated alpha-fetoprotein [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014, 27(6): 561-565.
- [18] HARRINGTON K, KURDI W, AQUILINA J, et al. A prospective management study of slow-release aspirin in the palliation of uteroplacental insufficiency predicted by uterine artery Doppler at 20 weeks [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2000, 15(1): 13-18.
- [19] GALLERY E M, ROSS M R, HAWKINS M, et al. Low-dose aspirin in high-risk pregnancy? [J]. *Hyperten Pregn*, 1997, 16(2): 229-238.
- [20] MORRIS J M, FAY R A, ELLWOOD D A, et al. A randomized controlled trial of aspirin in patients with abnormal uterine artery blood flow [J]. *Obstet Gynecol*, 1996, 87(1): 74-78.
- [21] HERABUTYA Y, JETSAWANGSRI T, SAROPALA N. The use of low-dose aspirin to prevent preeclampsia [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 1996, 54(2): 177-178.
- [22] KYLE P M, BUCKLEY D, KISSANE J, et al. The angiotensin sensitivity test and low-dose aspirin are ineffective methods to predict and prevent hypertensive disorders in nulliparous pregnancy [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1995, 173 (3 Pt 1): 865-872.
- [23] HAUTH J C, GOLDENBERG R L, PARKER C J, et al. Low-dose aspirin therapy to prevent preeclampsia [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1993, 168(4): 1083-1091.
- [24] SUN H, CAI Y, MA Z, et al. Preventive effect of low-dose aspirin on preeclampsia occurred in preeclampsia high-risk pregnant women and its mechanism [J]. *J Jilin Univ (Medicine Edition)*, 2020, 46(1): 138-143.
- [25] SHARMA N, SRINIVASAN S, SRINIVASAN K J, et al. Role of aspirin in high pulsatility index of uterine artery: a consort study [J]. *J Obstet Gynaecol India*, 2018, 68(5): 382-388.
- [26] 刘津予. 小剂量阿司匹林预防高危孕妇子痫前期的临床效果观察 [J]. *广西医学*, 2017, 39(3): 347-349.
- [27] 芮璨, 宋学静, 陆元庆, 等. 妊娠 20 周后应用小剂量阿司匹林预防子痫前期的疗效分析 [J]. *实用妇产科杂志*, 2016, 32(12): 913-916.
- [28] 尹悦. 小剂量阿司匹林在预防孕妇先兆子痫中的临床应用 [J]. *吉林医学*, 2016, 37(7): 1590-1591.
- [29] SUBTIL D, GOEUSSE P, PUECH F, et al. Aspirin (100 mg) used for prevention of pre-eclampsia in nulliparous women: the Essai Régional Aspirine Mère-Enfant study (Part 1) [J]. *BJOG*, 2003, 110(5): 475-484.
- [30] SUBTIL D, GOEUSSE P, HOUFFLIN-DEBARGE V, et al. Randomised comparison of uterine artery Doppler and aspirin (100 mg) with placebo in nulliparous women: the Essai Régional Aspirine Mère-Enfant study (Part 2) [J]. *BJOG*, 2003, 110(5): 485-491.
- [31] 廖明松, 唐小丽, 李树森, 等. 彩色多普勒超声预测先兆子痫及小剂量阿司匹林防治的研究 [J]. *中国超声医学杂志*, 2001, 17(4): 307-308.
- [32] ROTCHELL Y E, CRUICKSHANK J K, GAY M P, et al. Barbados low dose aspirin study in pregnancy (BLASP): a randomised trial for the prevention of pre-eclampsia and its complications [J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1998, 105(3): 286-292.
- [33] WANG Z, LI W. A prospective randomized placebo-controlled trial of low-dose aspirin for prevention of intra-uterine growth retardation [J]. *Chin Med J*, 1996, 109(3): 238-242.
- [34] SIBAI B M, CARITIS S N, THOM E, et al. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-(下转第 490 页)

- 22(19):176-177.
- [14] 王军,张永红,李宽,等. 胫骨横向骨搬运治疗糖尿病足 30 例疗效观察[J/CD]. 世界最新医学信息文摘:连续型电子期刊,2020,20(98):46-47.
- [15] 荆安龙. 胫骨横向骨搬运技术治疗糖尿病足及下肢血管闭塞症的疗效分析[J]. 大医生,2020,5(15):26-28.
- [16] 西立峰. 胫骨横向骨搬运技术治疗糖尿病足及下肢血管闭塞症的临床效果[J]. 中国实用医药,2019,14(15):63-64.
- [17] 贾中伟,余建平,于翰,等. 胫骨横向骨搬运微血管网再生技术结合高压氧治疗糖尿病足溃疡的临床研究[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志,2018,25(1):22-26.
- [18] 赵威,鲁志超,王新栋,等. 介入联合胫骨横向搬运治疗下肢缺血性疾病[J]. 中国矫形外科杂志,2019,27(9):809-814.
- [19] 邹予俭,何贵,林宝举,等. 胫骨横向骨搬运技术治疗糖尿病足的疗效观察及研究[J]. 双足与保健,2018,27(13):79-80.
- [20] 韦积华,唐乾利,罗群强,等. Ilizarov 微循环重建技术对糖尿病足溃疡的临床疗效观察[J]. 右江民族医学院学报,2019,41(3):239-245.
- [21] 马敬伟,赵琳琳,马德春. 胫骨横向骨搬运微循环再生技术治疗糖尿病足的临床疗效分析[J]. 黑龙江科学,2018,9(9):6-7.
- [22] 龚海涛. 胫骨横向骨搬运技术治疗糖尿病足的临床观察[J/CD]. 临床医药文献电子杂志,2020,7(57):40.
- [23] MAURICIO D, JUDE E, PIAGGESI A, et al. Diabetic foot: current status and future prospects[J]. J Diabetes Res,2016,2016:5691305.
- [24] CACIONE DG. DO CARMO NOVAES F, MORENO DH. stem cell therapy for treatment of thromboangiitis obliterans (buerger's disease) [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 31(10):98-102.
- [25] ABBAS Z G, LUTALE J K, GAME F L, et al. Comparison of four systems of classification of diabetic foot ulcers in Tanzania [J]. Diabet Med,2008,25(2):134-137.
- [26] SHEVTSOV V I, SHUROVA E N, SHUROV V A. Functional outcomes of legs obliterative endarteritis treatment by Ilizarov's method[J]. Khirurgiia (Mosk),1997(6):47-50.
- [27] MARWAH V. Management of thromboangiitis obliterans using distraction osteogenesis: A retrospective study[J]. Indian J Orthop,2012,46(4):490.
- [28] 欧栓机,许长鹏,李贵涛,等. 胫骨横向骨搬运对血清血管生成相关因子表达的影响[J]. 中国修复重建外科杂志,2020,34(1):98-101.

(收稿日期:2021-04-18 修回日期:2021-08-08)

(上接第 484 页)

- Fetal Medicine Units[J]. N Engl J Med,1993,329(17):1213-1218.
- [35] BANALA C, MORENO S, CRUZ Y, et al. Impact of the ACOG guideline regarding low-dose aspirin for prevention of superimposed preeclampsia in women with chronic hypertension [J]. Am J Obstet Gynecol,2020,223(3):419.e1-419.e16.
- [36] 杨孜,张为远. 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.
- [37] 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.
- [38] LOWE S A, BOWYER L, LUST K, et al. SO-MANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014 [J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol,2015,55(5):e1-e29.
- [39] 吴宝华,颜建英. 阿司匹林防治早产应用的研究进展[J]. 现代妇产科进展,2019,28(6):472-474.
- [40] MIRABITO C K, NEUMAN R I, VISSER W, et al. Aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia: A matter of COX-1 and/or COX-2 inhibition? [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol,2020,127(2):132-141.
- [41] VAN VLIET E O G, ASKIE L A, MOL B W J, et al. Antiplatelet agents and the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis [J]. Obstet Gynecol,2017,129(2):327-336.
- [42] BERGER R, KYVERNITAKIS I, MAUL H. Spontaneous preterm birth: is prevention with aspirin possible? [J]. Geburtshilfe Frauenheilkd,2021,81(3):304-310.

(收稿日期:2021-05-21 修回日期:2021-10-12)