

阿司匹林预防子痫前期的有效性和安全性: 更新系统评价和剂量反应荟萃分析

王一清¹, 蔡婧², 李敏¹, 马琳¹, 柯维萍¹, 赵云霞¹

1. 成都市中西医结合医院, 成都市第一人民医院妇产科, 2. 内分泌科; 四川 成都 610000

摘要: **目的** 通过剂量反应荟萃分析评估阿司匹林预防子痫前期的有效性和安全性, 明确最佳剂量及适用人群。**方法** 在中英文数据库中系统检索发表时间 1996—2025 年的文献, 采用剂量-反应和常规荟萃分析比较不同剂量阿司匹林(60~162 mg/d)与安慰剂或低剂量对照的效果。**结果** 纳入 36 项随机对照试验(33 225 例高危孕妇)。荟萃分析结果显示, 与安慰剂对照比较, 阿司匹林可降低总体子痫前期风险($RR=0.77$, $95\%CI$ 0.67~0.87, $P<0.001$)。亚组分析显示, 与安慰剂比较, 在 <100 mg/d 的低剂量($RR=0.74$, $95\%CI$ 0.63~0.87, $P<0.001$)、孕中期启动治疗($RR=0.78$, $95\%CI$ 0.67~0.90, $P=0.001$)、分娩期终止治疗($RR=0.78$, $95\%CI$ 0.66~0.93, $P=0.006$)、孕晚期终止治疗($RR=0.75$, $95\%CI$ 0.60~0.94, $P=0.014$)、亚洲($RR=0.60$, $95\%CI$ 0.47~0.77, $P<0.001$)、非洲($RR=0.48$, $95\%CI$ 0.26~0.88, $P=0.018$)、标准定义的子痫前期($RR=0.73$, $95\%CI$ 0.58~0.92, $P=0.008$)亚组中, 阿司匹林可降低子痫前期风险。此外, 阿司匹林还可降低早产($RR=0.84$, $95\%CI$ 0.74~0.87, $P=0.007$)和围产期死亡风险($RR=0.64$, $95\%CI$ 0.46~0.89, $P=0.007$), 但增加母体出血风险($RR=1.08$, $95\%CI$ 1.01~1.16, $P=0.032$)。剂量-反应曲线显示子痫前期风险随剂量增加呈非线性下降, 75 mg/d 剂量效果最优($OR=0.60$); 在剂量 ≥ 80 mg/d 时母体出血风险升高($OR=1.32$)。**结论** 荟萃分析结果显示, 低剂量尤其是 75 mg/d 阿司匹林是预防高危孕妇子痫前期的最优剂量, 亚洲、非洲人群及孕中期启动治疗获益明显, 但需权衡潜在出血风险。

关键词: 子痫前期; 阿司匹林; 剂量-反应荟萃分析; 有效性; 安全性

Efficacy and safety of aspirin for preventing preeclampsia: updated systematic review and dose-response meta-analysis

WANG Yiqing¹, CAI Jing², LI Min¹, MA Lin¹, KE Weiping¹, ZHAO Yunxia¹

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Chengdu Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Chengdu First People's Hospital; 2. Department of Endocrinology; Chengdu, Sichuan 610000, China

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy and safety of aspirin in preventing preeclampsia, and to identify the optimal dose and appropriate population through a dose-response meta-analysis. **Methods** A systematic search of Chinese and English databases for literature published between 1996 to 2025 was conducted. Dose-response and conventional meta-analyses were used to compare the effects of different doses of aspirin (60–162 mg/d) with placebo control or low-dose control (control group). **Results** Thirty-six randomized controlled trials (33 225 high-risk pregnant women) were included. Meta-analysis showed that aspirin can reduce the overall risk of preeclampsia compared with placebo control group ($RR=0.77$, $95\%CI$ 0.67–0.87, $P<0.001$). Subgroup analysis showed that in the less than 100 mg/d low dose ($RR=0.74$, $95\%CI$ 0.63–0.87, $P<0.001$), initiation of treatment in the second trimester ($RR=0.78$, $95\%CI$ 0.67–0.90, $P=0.001$), termination of treatment during labor ($RR=0.78$, $95\%CI$ 0.66–0.93, $P=0.006$), termination of treatment in the third trimester ($RR=0.75$, $95\%CI$ 0.60–0.94, $P=0.014$), Asia ($RR=0.60$, $95\%CI$ 0.47–0.77, $P<0.001$), Africa ($RR=0.48$, $95\%CI$ 0.26–0.88, $P=0.018$), and standard-defined preeclampsia ($RR=0.73$, $95\%CI$ 0.58–0.92, $P=0.008$) subgroups, aspirin can reduce the risk of preeclampsia compared with placebo. Furthermore, aspirin can reduce the risk of preterm birth ($RR=0.84$, $95\%CI$ 0.74–0.87, $P=0.007$) and perinatal death ($RR=0.64$, $95\%CI$ 0.46–0.89, $P=0.007$) but increased the risk of maternal bleeding ($RR=1.08$, $95\%CI$ 1.01–1.16, $P=0.032$). The dose-response curve showed a nonlinear decrease in the risk of preeclampsia with increasing dose, with the greatest effect at 75 mg/d ($OR=0.60$). The risk of maternal bleeding increased with doses ≥ 80 mg/d ($OR=1.32$). **Conclusions** The results of the meta-analysis showed that low-dose aspirin, especially

75 mg/d, is the optimal dose for preventing preeclampsia in high-risk pregnant women. The benefits of treatment are most obvious in women from Asia and Africa and those starting treatment in the second trimester, but the potential risk of bleeding needs to be weighed.

Keywords: preeclampsia; aspirin; dose-response meta-analysis; efficacy; safety

子痫前期作为妊娠期特有的高血压,全球发病率为2%~15%,是导致孕产妇死亡的第二大原因,每年约造成5万例死亡^[1]。该疾病不仅可引发母体凝血功能障碍、肝肾功能衰竭及脑卒中,还与胎儿宫内生长受限(intrauterine growth retardation, IUGR)密切相关,显著增加子代远期肥胖、心血管疾病及代谢性疾病风险,对母婴健康构成双重威胁,已成为全球公共卫生的重要挑战^[2]。

低剂量阿司匹林目前被国际指南广泛推荐为高危孕妇的预防基石,然而临床实践存在显著争议^[3]。世界卫生组织建议75 mg/d,美国预防服务工作组推荐81 mg/d,而循证研究定义的“有效剂量”横跨60~162 mg/d,导致临床决策混乱^[4]。现有随机试验虽证实阿司匹林可降低子痫前期风险,但不同剂量疗效差异显著,且有效性存在矛盾报道,更关键的是,针对亚洲人群的剂量特异性安全数据仍严重匮乏。

近年,多项荟萃分析试图澄清剂量争议,但存在根本局限,未能建立连续性剂量-效应关系,且纳入研究和分析不全面。本研究通过剂量-反应荟萃分析,首次将全球研究纳入模型,构建非线性剂量-反应曲线,并结合孕周、地域进行分层分析,旨在为临床提供个体化给药的科学依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 使用主题词和自由文本检索词组合,对多个数据库进行计算机检索,包括中国知网、万方数据库、维普数据库、PubMed、Embase、Scopus、Cochrane Library。同时还检索了纳入研究的参考文献列表。文献检索过程由经验丰富的图书管理员协助完成。检索发表时间1996年1月1日至2025年5月31日的文献。中文使用的检索词为子痫前期/先兆子痫/阿司匹林,检索策略为:(子痫前期或先兆子痫)和阿司匹林。英文使用的检索词为preeclampsia/pre-eclampsia/aspirin,检索策略为:(preeclampsia or pre-eclampsia)and aspirin。

1.2 文献纳入与排除标准 本研究纳入有关阿司匹林预防子痫前期有效性的随机对照研究。纳入标准:①妊娠期妇女存在一种或多种子痫前期高危因素,包括子痫病史、子宫动脉血流异常、高血压、糖尿病等;

②妊娠期间规律服用特定剂量的阿司匹林;③采用安慰剂对照或不同剂量阿司匹林作为对照;④报告了子痫前期的发病率或有数据可计算发病率。主要排除标准为:①确诊为子痫前期的患者;②阿司匹林与其他药物(如钙补充剂、低分子量肝素钠等)联合应用预防子痫前期;③缺乏对照组或自身对照设计的研究;④学位论文、评论、会议摘要、书信、社论、综述等;⑤联系作者后仍无法获取关键数据的研究。

1.3 文献筛选及资料提取 根据纳入和排除标准,两名经过培训且合格的研究人员审阅论文标题和摘要,以确定文献是否符合标准,获取并阅读入选研究的全文,以确定其相关性。两名研究人员独立提取信息,如有分歧,则通过讨论或与第三方协商解决。提取的主要信息包括基本信息、干预信息和研究结局。

1.3.1 基本信息 作者、出版年份、国家、研究类型、患者平均或中位年龄、患者平均或中位体重指数、试验组和对照组的样本量。

1.3.2 干预信息 阿司匹林剂量、用药起始时间、对照组干预方式。

1.3.3 主要结局指标 每组发生子痫前期的人数、其他有效性和安全性指标,包括早产、溶血、肝酶升高和低血小板计数综合征(hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome, HELLP)、围产期死亡、IUGR、母体出血的发生率。子痫前期的标准定义为:妊娠20周后出现高血压,即两次在安静的状态下间隔4 h以上测量血压,均 $\geq 140/90$ mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),且24 h尿蛋白定量 ≥ 0.3 g。与标准定义不完全一致的视为非标准定义。根据原始文献结合指南,母体出血包括胎盘早剥和其他类型出血。

1.4 文献质量评估 两名研究人员独立地根据《Cochrane 干预措施系统评价手册》对纳入研究的质量进行评估,如有分歧,则通过第三方进行复评。随机对照试验的质量评估基于修订版Cochrane 随机试验偏倚风险工具(RoB 2)^[5]。根据该工具,研究质量分为:①低偏倚风险,即所有领域均观察到低偏倚风险;②中等偏倚风险,即至少在一个领域存在一些问题;③高偏倚风险,即至少在一个领域观察到高偏倚风险,或在多个领域存在一些问题,导致结果可信度显著降低。

1.5 统计学方法 采用StataMP 18.0软件进行荟萃分

析并绘制结果图像。常规荟萃分析效应量采用RR值和95%CI, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。异质性采用 I^2 值检验进行评估, $I^2 > 50\%$ 认为存在异质性, 采用随机效应模型进行效应量合并, 否则采用固定效应模型。剂量-反应和时间-反应关系采用荟萃回归分析^[6], 效应量采用OR。通过逐一剔除法进行敏感性分析评估荟萃分析结果的稳定性。使用Begg、Egger及倒漏斗图检验可能存在的发表偏倚。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.6 伦理声明 本研究严格遵循PICOS(Population, Intervention, Comparator, Outcomes, and Study Design)原则, 并遵循系统综述和荟萃分析的优选报告项目(preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses, PRISMA)指南。研究方案已在国际注册前瞻性系统评价研究平台(prospective register of systematic reviews, PROSPERO)中预先注册(CRD420251076844)。由于本研究为系统综述/荟萃分析, 不涉及使用患者数据, 无需知情同意和机构伦理审查委员会的批准。

2 结果

2.1 文献检索结果 初检获得4 720篇文献, 去重后剩余2 738篇, 阅读题目和摘要排除不相关文献后余42篇, 进一步阅读全文排除数据重复使用、仅摘要等信息文献后最终36篇文献^[3, 7-41]纳入该荟萃分析, 文

献筛选流程见图1。

2.2 纳入文献的基本特征和干预特征 纳入的36篇文献^[3, 7-41], 来自英国、泰国、澳大利亚、美国、中国等, 总计33 225例患者, 其中试验组(阿司匹林组)16 822例, 对照组16 403例。其中33篇文献报道了患者的平均年龄(23~34岁), 21篇文献报道了患者入组时平均或中位体重指数(21~38 kg/m²)。见表1。

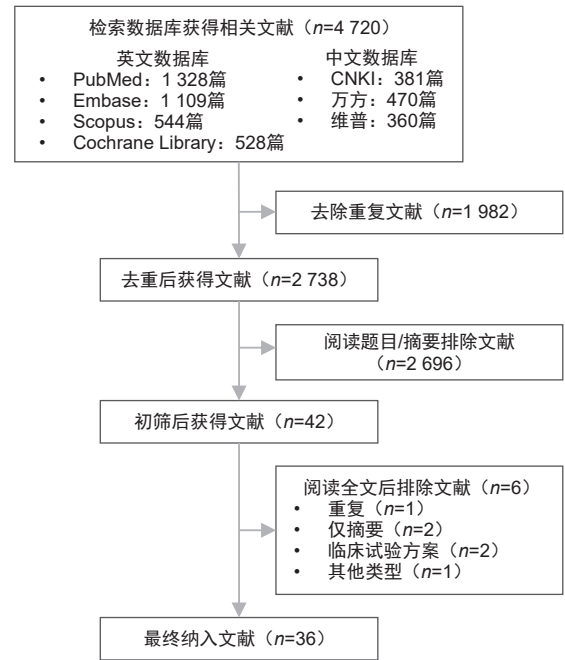


图1 文献筛选流程图

表1 纳入文献的基本特征和干预特征

文献	国家及地区	样本量		平均年龄(岁)		体重指数(kg/m ²)		阿司匹林剂量(mg)	起始治疗时间(周)	对照组干预方式	主要结果
		试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组				
Bower (1996) ^[7]	英国	31	29	24.0	24.9	未提及	未提及	60	24	安慰剂	①②③
Herabutya (1996) ^[8]	泰国	651	697	24.1	24.4	未提及	未提及	60	21	安慰剂	①
Morris (1996) ^[9]	澳大利亚	52	50	23.7	23.8	未提及	未提及	100	18	安慰剂	①③④
Byaruhanga (1998) ^[10]	津巴布韦	113	117	27.3	28.1	未提及	未提及	75	23	安慰剂	①③④
Caritis (1998) ^[11]	美国	1 254	1 249	25.0	25.0	未提及	未提及	60	19	安慰剂	①②③④⑤
Rotchell (1998) ^[12]	巴巴多斯	1 819	1 822	25.0	25.0	未提及	未提及	75	22	安慰剂	①③④⑤
Harrington (2000) ^[13]	英国	107	103	28.0	28.9	未提及	未提及	100	20	安慰剂	①②
廖明松 (2001) ^[14]	中国	23	24	26.1	24.7	未提及	未提及	60	未提及	安慰剂	①⑤
Subtil_a (2003) ^[15]	法国	1 634	1 640	24.7	24.6	22.5	22.3	100	16	安慰剂	①③④⑥
Subtil_b (2003) ^[16]	法国	1 244	616	24.7	24.8	22.3	22.2	100	23	安慰剂	①③④⑥
Yu (2003) ^[17]	英国	276	278	29.0	29.0	25.6	25.0	150	23	安慰剂	①③④⑤
Chiaffarino (2004) ^[18]	意大利	16	19	未提及	未提及	未提及	未提及	100	14	安慰剂	①
Ebrashy (2005) ^[19]	埃及	74	65	28.5	29.1	未提及	未提及	75	15	安慰剂	①③②④
Villa (2013) ^[20]	芬兰	61	60	30.8	31.0	27.9	29.7	100	12	安慰剂	①
Khazardoost (2014) ^[21]	伊朗	65	68	27.7	28.1	30.4	31.4	80	16	安慰剂	①③②
Talari (2014) ^[22]	伊朗	40	40	27.8	27.0	25.1	25.5	80	14	安慰剂	①
Odibo (2015) ^[23]	美国	16	16	31.6	30.0	36.5	37.4	81	12	安慰剂	①

续表 1

文献	国家及地区	样本量		平均年龄(岁)		体重指数(kg/m ²)		阿司匹林剂量(mg)	起始治疗时间(周)	对照组干预方式	主要结果
		试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组				
Silver (2015) ^[24]	美国	535	543	28.8	28.7	26.3	26.5	81	7	安慰剂	①③
Liu (2016) ^[25]	中国	50	48	26.6	25.3	31.5	31.7	100	8	安慰剂	①
芮璨 (2016) ^[26]	中国	20	33	31.3	32.9	23.7	24.4	75	20	安慰剂	①③④
Rolnik (2017) ^[27]	多国家	798	822	31.5	31.4	26.7	26.5	150	12	安慰剂	①④
Scazzocchio (2017) ^[28]	西班牙	80	75	32.3	33.4	23.5	23.5	150	12	安慰剂	①②④
Mone (2018) ^[29]	爱尔兰	192	354	33.0	34.0	25.2	22.9	75	11	安慰剂	①③④⑤
Sharma (2018) ^[30]	印度	97	92	未提及	未提及	未提及	未提及	75	16	安慰剂	①③②④
Abdi (2020) ^[31]	伊朗	43	43	29.5	31.1	未提及	未提及	80	13	安慰剂	①③②
Hoffman (2020) ^[32]	多国家	5787	5771	未提及	未提及	21.0	21.0	81	10	安慰剂	①③④⑤
Huai (2021) ^[33]	中国	44	49	32.1	32.5	24.5	26.2	100	16	安慰剂	①③④
Kumar (2020) ^[34]	印度	91	87	28.1	27.7	24.5	25.0	150	12	75 mg阿司匹林	①④⑥
孙红霞 (2020) ^[35]	中国	54	58	28.5	28.7	未提及	未提及	75	19	安慰剂	①③
Tapp (2020) ^[36]	加拿大	54	53	30.0	32.0	26.0	29.0	160	12	80 mg阿司匹林	①②
Anjum (2022) ^[37]	巴基斯坦	119	121	27.3	29.0	未提及	未提及	80	6	安慰剂	①③④⑤
Diguisto (2022) ^[38]	法国	550	550	28.3	28.7	22.2	22.0	160	13	安慰剂	①③②④⑤
Lin (2022) ^[3]	中国	464	434	32.9	32.8	25.4	25.5	100	14	安慰剂	①③④⑥
Sinha (2023) ^[39]	印度	57	56	26.8	28.05	25.8	25.4	150	14	75 mg阿司匹林	①②④⑥
Amro (2025) ^[40]	美国	107	102	30.0	29.0	37.0	38.0	162	16	81 mg阿司匹林	①④
Mkhize (2024) ^[41]	南非	209	214	28.4	27.9	未提及	未提及	162	12	安慰剂	①③

注:①为子痫前期;②为IUGR;③为早产;④为母体出血;⑤为围产期死亡;⑥为HELLP综合征。IUGR为胎儿生长受限;HELLP综合征为一种以溶血、肝酶升高、血小板减少为特征的妊娠期严重并发症。

纳入的 36 篇文献^[3, 7-41],阿司匹林的使用剂量涉及多个剂量(60、75、80、81、100、150、160、162 mg/d),起始治疗时间从孕第 6 周至 24 周。其中 32 篇文献^[3, 7-33, 35, 37-38, 41]使用了安慰剂对照,4 篇文献^[34, 36, 39-40]使用了更低剂量的阿司匹林作为对照。纳入研究的干预特征详细数据见表 1。

2.3 文献质量评估结果 纳入文献质量见图 2,41.7%的研究未描述随机分配方法,55.6%的研究未说明分配隐藏,58.3%的研究未明确说明采用双盲方法,63.9%的研究未明确说明结局评估设盲。2.8%和 52.8%的研究存在报告偏倚或其他偏倚。

2.4 荟萃分析结果

2.4.1 阿司匹林预防子痫前期的有效性 由于 $I^2=53.9%$,因此,采用随机效应模型对 32 篇文献(对照组为安慰剂)^[3, 7-33, 35, 37-38, 41]的效应量进行合并,结果显示,服用阿司匹林可降低子痫前期发生风险($RR=0.77, 95\%CI 0.67\sim 0.87, Z=-3.940, P<0.001$),见图 3。由于 $I^2=67.2%$,采用随机效应模型对 4 篇文献(对照组为低剂量阿司匹林)^[34, 36, 39-40]的效应量进行合并,结果显示,服用阿司匹林未降低子痫前期发生风险($RR=0.60, 95\%CI 0.31\sim 1.14, Z=-1.553, P=0.120$)。后续有效性分析仅纳入以安慰剂为对照组的文献。

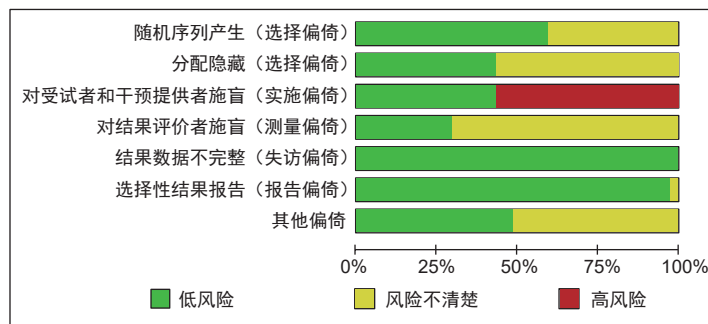
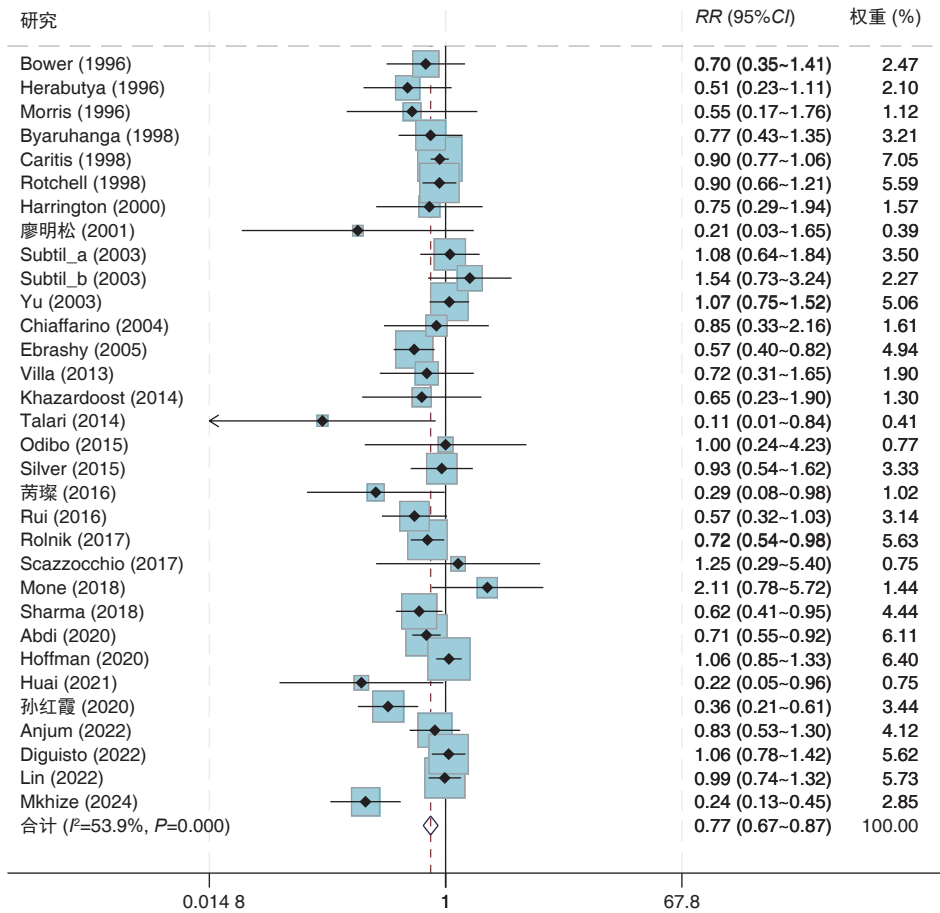


图 2 文献偏倚风险评估图

进一步采用固定效应模型($I^2=4.6%$)对严重子痫前期发生风险进行分析,纳入 7 篇文献^[7-8, 15, 19-20, 28, 38],结

果显示,服用阿司匹林可降低严重子痫前期发生风险($RR=0.58, 95\%CI 0.38\sim 0.88, Z=-2.590, P=0.010$),见图 4。



注: 权重来自随机效应分析。

图3 阿司匹林预防子痫前期有效性的森林图(总体)

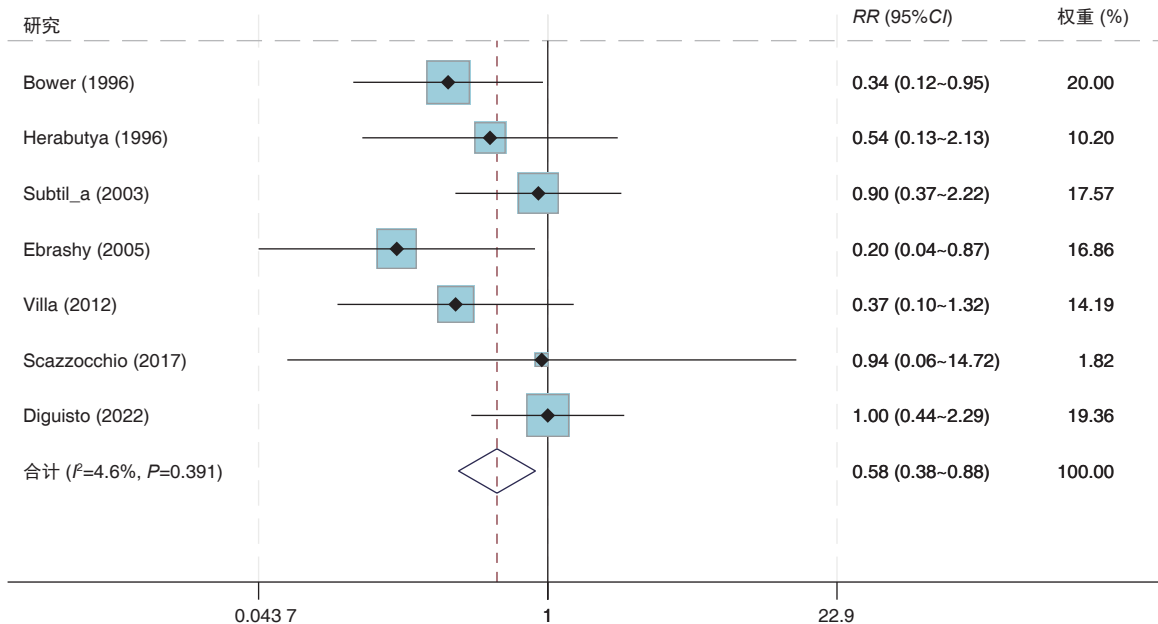


图4 阿司匹林预防严重子痫前期有效性的森林图

进一步分析按照阿司匹林剂量(低剂量: < 100 mg; 高剂量: ≥100 mg)、起始治疗时间(孕早期: ≤12周; 孕中期: 13~28周)、终止治疗时间(分娩、孕晚期)、地域(欧洲、亚洲、大洋洲、非洲、北美洲)、子痫前期定义(标准定义、非标准定义)分组进行亚组分析, 结

果显示, 在低剂量 ($RR=0.74$, $95\%CI$ 0.63~0.87, $Z=-3.640$, $P<0.001$)、孕中期启动治疗 ($RR=0.78$, $95\%CI$ 0.67~0.90, $Z=-3.470$, $P=0.001$)、分娩期终止治疗 ($RR=0.78$, $95\%CI$ 0.66~0.93, $Z=-2.752$, $P=0.006$)、孕晚期终止治疗 ($RR=0.75$, $95\%CI$ 0.60~0.94, $Z=-2.470$, $P=0.014$)、

亚洲($RR=0.60$, $95\%CI$ $0.47\sim 0.77$, $Z=-4.022$, $P<0.001$)、非洲($RR=0.48$, $95\%CI$ $0.26\sim 0.88$, $Z=-2.365$, $P=0.018$)、标准定义的子痫前期($RR=0.73$, $95\%CI$ $0.58\sim 0.92$, $Z=-2.670$, $P=0.008$)亚组,服用阿司匹林均可降低子痫

前期风险。而在高剂量、孕早期启动治疗、欧洲、大洋洲、北美洲、非标准定义的子痫前期亚组中,服用阿司匹林降低子痫前期风险的效果无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 阿司匹林预防子痫前期有效性的亚组分析

分层	文献数量	异质性		合并效应值		
		I^2 (%)	P 值	RR ($95\%CI$)	Z 值	P 值
阿司匹林剂量(mg)						
低剂量(<100)	18 [7-8, 10-12, 14, 19, 21-24, 26, 29-32, 35, 37]	51.5	0.006	0.74 (0.63~0.87)	-3.640	<0.001
高剂量(≥ 100)	14 [3, 9, 13, 15-18, 20, 25, 27-28, 33, 38, 41]	59.4	0.002	0.79 (0.62~1.01)	-1.870	0.061
治疗起始时间(周)						
孕早期(≤ 12)	10 [20, 23-25, 27-29, 32, 37, 41]	66.9	0.001	0.76 (0.55~1.06)	-1.630	0.102
孕中期(13~28)	21 [3, 7-13, 15-19, 21-22, 26, 30-31, 33, 35, 38]	48.0	0.008	0.78 (0.67~0.90)	-3.470	0.001
终止治疗时间						
分娩	11 [7, 10-12, 17-19, 22, 25-26, 37]	36.5	0.107	0.78 (0.66~0.93)	-2.752	0.006
孕晚期	17 [9, 13, 15-16, 20-21, 23, 27-33, 35, 38, 41]	65.5	<0.001	0.75 (0.60~0.94)	-2.470	0.014
地域						
欧洲	12 [7, 13, 15-18, 20, 27-29, 32, 38]	0	0.475	0.98 (0.87~1.12)	-0.282	0.778
亚洲	12 [3, 8, 14, 21-22, 25-26, 30-31, 33, 35, 37]	50.7	0.022	0.60 (0.47~0.77)	-4.022	<0.001
大洋洲	1 [9]	—	—	0.55 (0.17~1.76)	-1.007	0.314
非洲	3 [10, 19, 41]	75.8	0.016	0.48 (0.26~0.88)	-2.365	0.018
北美洲	4 [11-12, 23-24]	0	0.998	0.90 (0.79~1.04)	-1.460	0.143
子痫前期定义						
标准	10 [11, 18-22, 25, 27, 33, 38]	51.0	0.031	0.73 (0.58~0.92)	-2.670	0.008
非标准	13 [3, 7, 9-10, 13, 15-17, 23, 28-30, 41]	57.3	0.005	0.84 (0.64~1.09)	-1.313	0.190

采用逐一剔除法对上述结果进行敏感性分析,上述结果均未发生显著改变,见网络版附表S1。

2.4.2 阿司匹林预防子痫前期的其他有效性指标 分析阿司匹林(仅安慰剂对照)的其他有效性指标,早产指标纳入22篇文献[3, 7, 9-12, 15-17, 19, 21, 24, 26, 29-33, 35, 37-38],采用随机效应模型合并效应量($I^2=59.0\%$),结果显示,阿司匹林可降低早产发生风险($RR=0.84$, $95\%CI$ $0.74\sim 0.87$, $Z=-2.688$, $P=0.007$)。HELLP综合征指标纳入3篇文献[15-16, 25],采用固定效应模型合并效应量($I^2<0.1\%$),结果显示,阿司匹林未降低HELLP综合征的发生风险($RR=0.84$, $95\%CI$ $0.74\sim 1.13$, $Z=2.040$, $P=0.052$)。围产期死亡指标纳入8篇文献[11-12, 14, 17, 29, 32, 37-38],采用固定效应模型合并效应量($I^2<0.1\%$),结果显示,阿司匹林可降低围产期死亡的发生风险($RR=0.64$, $95\%CI$ $0.46\sim 0.89$, $Z=-2.699$, $P=0.007$)。IUGR指标纳入9篇文献[7, 11, 13, 19, 21, 28, 30-31, 38],采用固定效应模型合并效应量($I^2=21.8\%$),结果显示,阿司匹林可未降低IUGR发生率($RR=0.95$, $95\%CI$ $0.81\sim 1.11$, $Z=-0.690$, $P=0.491$)。

采用逐一剔除法对上述结果进行敏感性分析,除

围产期死亡指标(剔除 Caritis 1998 文献[11]后,阿司匹林未降低围产期死亡发生风险)外,上述结果均未发生改变,见网络版附表S1。

2.4.3 阿司匹林预防子痫前期的安全性 母体出血指标纳入21篇文献[3, 9-12, 15-17, 19, 26-30, 32-34, 37-40],其中18篇[3, 9-12, 15-17, 19, 26-30, 32-33, 37-38]对照为安慰剂,3篇[34, 39-40]对照为低剂量阿司匹林。采用固定效应模型合并效应量(安慰剂对照 $I^2=39.0\%$, 低剂量对照 $I^2=0\%$),结果显示,与安慰剂相比,阿司匹林增加母体出血发生率($RR=1.08$, $95\%CI$ $1.01\sim 1.16$, $Z=2.139$, $P=0.032$),见图5。与低剂量相比,高剂量阿司匹林未增加母体出血发生风险($RR=0.90$, $95\%CI$ $0.47\sim 1.72$, $Z=-0.324$, $P=0.746$)。在对照为安慰剂的研究中,阿司匹林未增加胎盘早剥发生风险($RR=0.98$, $95\%CI$ $0.74\sim 1.30$, $Z=-0.157$, $P=0.875$)。采用逐一剔除法对上述结果进行敏感性分析,上述结果均未发生改变,见网络版附表S1。

2.4.4 剂量-反应和时间-反应分析 进一步使用荟萃回归分析解析不同剂量和起始时间与药物主要有效性及安全性指标的关系,结果显示,在降低子痫前期发生

风险方面,存在非线性剂量-反应关系($SE=0.305$, $r^2=0.210$, $P=0.031$),曲线分两段(第一段:0~75 mg, OR 值逐渐降低,其中75 mg的 OR 值为0.60,95% CI 为0.35~0.93;第二段:80~162 mg, OR 值逐渐降低,其中162 mg的 OR 值为0.78,95% CI 为0.52~1.17)。在安全性(母体出血)方面,存在非线性剂量-反应关系($SE=0.209$, $r^2=0.173$, $P=0.040$),曲线分两段(第一段:

0~75 mg, OR 值均为1.00,95% CI 为0.75~1.75;第二段:80~162 mg, OR 值逐渐降低,其中80 mg的 OR 值为1.32,95% CI 为1.16~1.50,162 mg的 OR 值为1.11,95% CI 为0.77~1.43)。见图6。进一步对有效性和安全性进行时间-反应荟萃回归分析,结果显示,在降低子痫前期发生风险和增加母体出血风险方面,均不存在线性和非线性时间-反应关系($P>0.05$)。

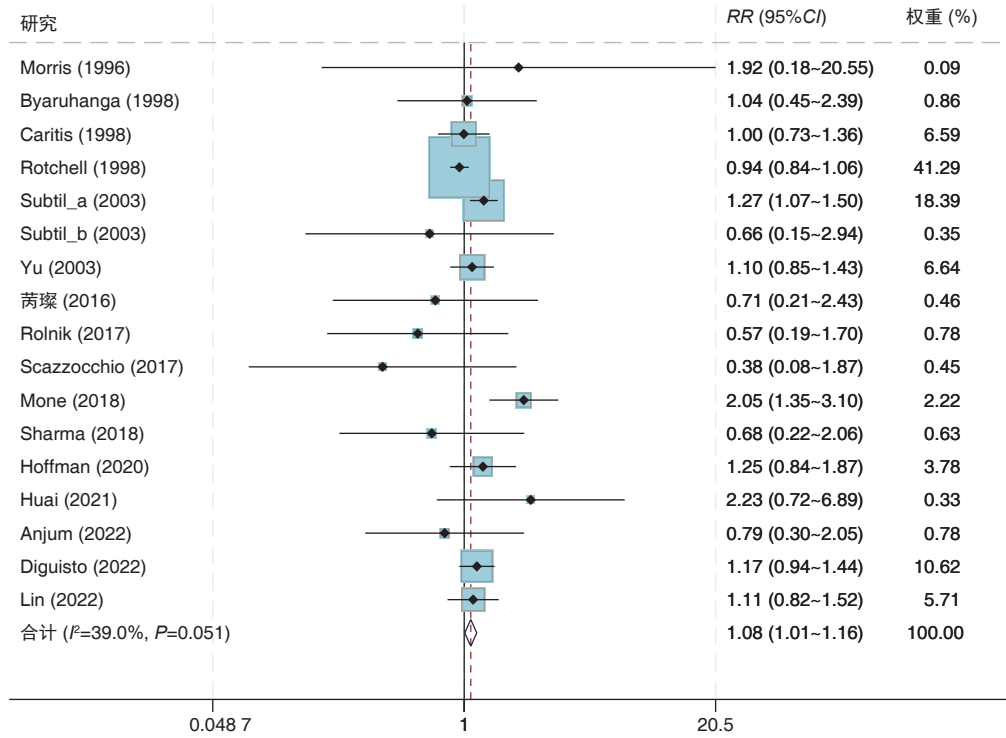
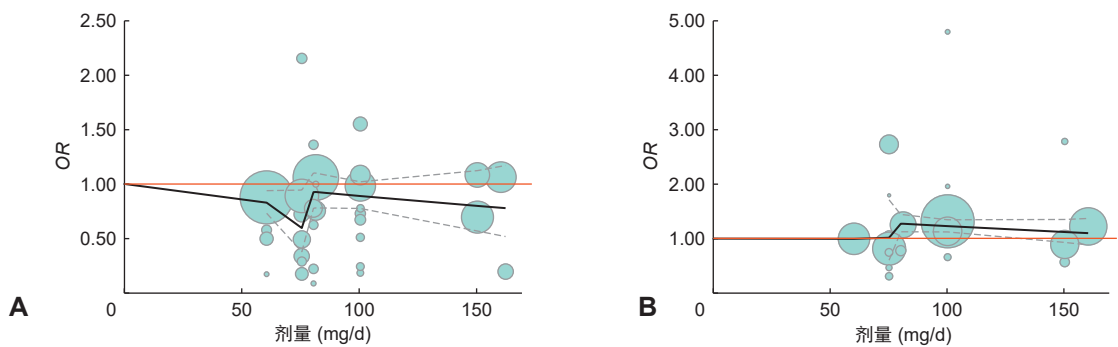


图5 阿司匹林预防子痫前期的安全性森林图(母体出血)



注: A 为有效性(降低子痫前期风险); B 为安全性(增加母体出血); 橘色线 $OR=1$, 黑色实线为 OR , 灰色虚线为 95% CI 。

图6 阿司匹林预防子痫前期有效性和安全性的剂量-反应曲线

2.4.5 发表偏倚 采用 Begg 检验和 Egger 检验进行发表偏倚评估, Begg 检验 $P=0.090$, Egger 检验 $P=0.085$, 均提示不存在发表偏倚,倒漏斗图见图7,显示效应值基本对称分布。

3 讨论

本研究通过剂量-反应荟萃分析证实,阿司匹林对

子痫前期的预防效果存在明确的非线性剂量依赖性,并且存在人群差异(仅亚洲和非洲有效)。当剂量为75 mg/d时,子痫前期风险降低幅度达40%,剂量为162 mg/d时,也可达20%,显著优于传统推荐80~150 mg/d剂量。本研究首次通过量化剂量-效应曲线揭示阿司匹林的临床药效学特征。这一结果与国际指南中60~150 mg/d的推荐剂量稍有差异。美国预防服务工作组指南^[42]引用美国人群研究证据建议剂量范

围 60~150 mg/d, 推荐常用 81 mg/d。国际妇产科联盟指南^[43] 基于 Rolnik 等^[27] 的研究结果推荐阿司匹林剂量 150 mg/d。世界卫生组织指南^[44] 从全球可及性及成本效益角度推荐 75 mg/d。与 Hu 等^[45] 的研究不同, 本剂量-反应荟萃分析广泛且系统性整合全球证据后认为 75 mg/d 为最佳剂量, 并且亚洲、非洲人群获益显著, 与指南的剂量推荐差异可能来源于分析的人群不同以及引用的原始研究差异所致。其他有效指标和安全性方面, 阿司匹林也降低了早产等指标发生率, 但母体出血风险升高。本研究结果为精准预防子痫前期提供了新视角, 也为临床实践提供新的关键循证依据, 有助于临床决策。

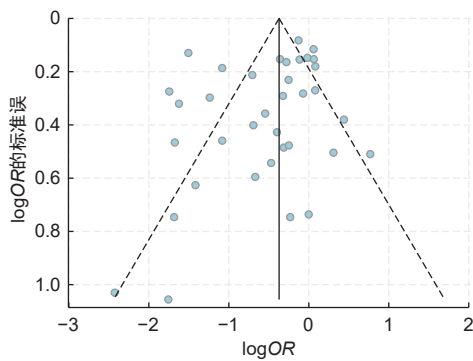


图 7 发表偏倚倒漏斗图

虽然从总体(36 篇文献)来看用阿司匹林明显获益, 但异质性较大, 在亚组分析中, 亚洲和非洲孕妇的获益程度高于欧美人群, 这一差异可能与遗传药理学机制相关。Huai 等^[33] 的研究表明, 细胞色素 P450 2C9 (cytochrome P450 2C9, *CYP2C9*) 等位基因在亚洲人群中的携带率高于高加索人群, 该基因变异可降低阿司匹林代谢速率, 增强抗血小板效应。同时, 用药时机被证实为关键调节因素^[42], 孕中期干预组效果优于孕早期, 这一结论与 Amro 等^[40] 的孕中期启动干预未能显著获益不一致, 考虑是研究人群不同所致。但基于起始时间的时间-反应荟萃回归分析并未证实阿司匹林预防子痫前期发生的效果与时间相关, 并且目前也缺乏不同干预时机的头对头研究。

其他临床获益方面, 与早期杨锐等^[46] 的荟萃分析结论一致, 阿司匹林也可降低早产发生风险, 并且敏感性分析未改变结论。虽然初始效应量合并显示, 阿司匹林可降低孕妇围产期死亡风险, 但与大部分原始研究结论一致, 在敏感性分析剔除权重较大的阳性结果研究后, 阿司匹林在此方面的获益不再有统计学意义。此外, IUGR 和 HELLP 综合征的发生率在两组间差异无统计学意义。

安全性分析显示, 阿司匹林增加母体出血风险, 但进一步的剂量-反应荟萃回归分析结果显示, 80 mg/d

以下阿司匹林未增加母体出血风险。这一结果与 Caritis 等^[11] 的试验结论一致, 证实了低剂量阿司匹林的安全性边界。当剂量位于 80~162 mg/d 时, 随着剂量的增大, 母体出血风险也进一步缓慢地降低, 且未增加胎盘早剥风险, 这与 Rolnik 等^[27] 报道的 150 mg/d 阿司匹林胎盘早剥发生率与对照组差异无统计学意义的结论一致。

本荟萃分析不存在发表偏倚, 但具有一定局限性。首先, 剂量-反应关系分析是建立在随机对照试验上, 原始研究基本为两组剂量的头对头比较, 现有分析插件仅能呈现 OR 值而非 RR; 其次, 各原始研究中高危孕妇的高危因素存在差异, 可能会掩盖不同高危类型对阿司匹林疗效的影响, 但数据提取无法进一步分层; 最后, 子痫前期的定义在不同研究间存在差异, 且大部分原始研究未对严重子痫前期进行定义, 而不同病情特征可能会影响阿司匹林的干预效果, 从而造成风险偏倚。但总的来说, 本研究证实 75 mg/d 阿司匹林是预防高危孕妇子痫前期的最优剂量选择, 其效益在亚洲和非洲人群、孕中期干预中尤为显著。

本主题国内外已有的结论
• 针对不同阿司匹林剂量预防子痫前期有效性和安全性的结论不一致, 且无剂量-反应荟萃分析。
本文特色与见解
• 75 mg/d 阿司匹林是预防高危孕妇子痫前期的最优剂量选择。

参考文献

- [1] Roberts JM. Preeclampsia epidemiology and pathophysiology [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2024: 102480.
- [2] Honigberg MC, Jowell AR. Accelerated coronary atherosclerosis after preeclampsia: seeing is believing[J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 79(23): 2322-2324.
- [3] Lin L, Huai J, Li B, et al. A randomized controlled trial of low-dose aspirin for the prevention of preeclampsia in women at high risk in China[J]. Am J Obstet Gynecol, 2022, 226(2): 251. e1-251. e12.
- [4] Ninan K, Morfaw F, Ali R, et al. Prevention of preeclampsia with aspirin: a systematic review of guidelines and evaluation of recommendation evidence[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2023, 161(1): 26-39.
- [5] Minozzi S, Cinquini M, Gianola S, et al. The revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2) showed low interrater reliability and challenges in its application[J]. J Clin Epidemiol, 2020, 126: 37-44.
- [6] Liu Q, Cook NR, Bergström A, et al. A two-stage hierarchical regression model for meta-analysis of epidemiologic nonlinear

- dose-response data[J]. *Comput Stat Data Anal*, 2009, 53(12): 4157-4167.
- [7] Bower SJ, Harrington KF, Schuchter K, et al. Prediction of pre-eclampsia by abnormal uterine Doppler ultrasound and modification by aspirin[J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1996, 103(7): 625-629.
- [8] Herabutya Y, Jetsawangsi T, Saropala N. The use of low-dose aspirin to prevent preeclampsia[J]. *Int J Obstet Gynaecol*, 1996, 54(2): 177-178.
- [9] Morris JM, Fay RA, Ellwood DA, et al. A randomized controlled trial of aspirin in patients with abnormal uterine artery blood flow[J]. *Obstet Gynecol*, 1996, 87(1): 74-78.
- [10] Byaruhanga RN, Chipato T, Rusakaniko S. A randomized controlled trial of low-dose aspirin in women at risk from pre-eclampsia[J]. *Int J Obstet Gynaecol*, 1998, 60(2): 129-135.
- [11] Caritis S, Sibai B, Hauth J, et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk[J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(11): 701-705.
- [12] Rotchell YE, Cruickshank JK, Gay MP, 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Yu CKH, Papageorgiou AT, Parra M, et al. Randomized controlled trial using low-dose aspirin in the prevention of pre-eclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler at 23 weeks' gestation[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003, 22(3): 233-239.
- [18] Chiaffarino F, Parazzini F, Paladini D, et al. A small randomised trial of low-dose aspirin in women at high risk of pre-eclampsia[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2004, 112(2): 142-144.
- [19] 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.
- [20] Villa PM, Kajantie E, Räikkönen K, et al. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials[J]. *BJOG: Int J Obstet Gynaecol*, 2013, 120(1): 64-74.
- [21] 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.
- [22] Talari H, Mesdaghinia E, Abedzadeh Kalahroudi M. Aspirin and preeclampsia prevention in patients with abnormal uterine artery blood flow[J]. *Iran Red Crescent Med J*, 2014, 16(8): e17175.
- [23] Odibo AO, Goetzinger KR, Odibo L, et al. Early prediction and aspirin for prevention of pre-eclampsia (EPAPP) study: a randomized controlled trial[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015, 46(4): 414-418.
- [24] 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.
- [25] Liu FM, 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.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] Scazzocchio E, Oros D, Diaz D, et al. Impact of aspirin on trophoblastic invasion in women with abnormal uterine artery Doppler at 11-14 weeks: a randomized controlled study[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017, 49(4): 435-441.
- [29] 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.
- [30] Sharma N, Srinivasan S, Srinivasan KJ, 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.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] Huai J, Lin L, Juan J, et al. Preventive effect of aspirin on preeclampsia in high-risk pregnant women with stage 1 hypertension[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2021, 23(5): 1060-1067.
- [34] Kumar N, Das V, Agarwal A, et al. Pilot interventional study comparing fetomaternal outcomes of 150 mg versus 75 mg aspirin starting between 11 and 14 weeks of pregnancy in patients with high risk of preeclampsia: a randomized control trial[J]. *J Obstet Gynaecol India*, 2020, 70(1): 23-29.
- [35] 孙红霞, 蔡娱飞, 马哲, 等. 小剂量阿司匹林对子痫前期高危孕妇发生子痫前期的预防作用及其机制[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2020, 46(1): 138-143.
- [36] Tapp S, Guerby P, Girard M, et al. A pilot randomized trial comparing the effects of 80 versus 160 mg of aspirin on midtrimester uterine artery pulsatility index in women with a history of preeclampsia[J]. *J*

Obstet Gynaecol Can, 2020, 42(12): 1498-1504.

[37] Anjum S, Khalid S, Mahmood A, et al. Use of prophylactic aspirin in patients with previous history of pre-eclampsia[J]. Pak J Med Sci, 2022, 16(7): 124-128.

[38] Diguisto C, Le Gouge A, Marchand MS, et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia and growth restriction in nulliparous women identified by uterine artery Doppler as at high risk of preeclampsia: a double blinded randomized placebo-controlled trial[J]. PLoS One, 2022, 17(10): e0275129.

[39] Sinha N, Singh S, Agarwal M, et al. A randomized controlled study comparing the efficacy of 75 mg versus 150 mg aspirin for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women[J]. Cureus, 2023, 15(5): e39752.

[40] Amro FH, Blackwell SC, Pedroza C, et al. Aspirin 162 mg vs 81 mg for preeclampsia prophylaxis in high-risk obese individuals: a comparative effectiveness open-label randomized trial (ASPREGO)[J]. Am J Obstet Gynecol, 2025, 232(3): 315. e1-315. e8.

[41] Mkhize PZ, Dorsamy V, Khaliq OP, et al. The effectiveness of low-dose aspirin for the prevention of hypertensive disorders of pregnancy in a sub-Saharan Africa Country: A randomized clinical trial[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2024, 303: 259-265.

[42] Henderson JT, Vesco KK, Senger CA, et al. Aspirin use to prevent preeclampsia and related morbidity and mortality: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force[J]. JAMA, 2021, 326(12): 1192-1206.

[43] 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(Suppl 1): 1-33.

[44] World Health Organization. WHO recommendations on antiplatelet agents for the prevention of pre-eclampsia[M/OL]. World Health Organization, 2021: 9-10. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037540>

[45] Hu X, Chen D, Wang H, et al. The optimal dosage of aspirin for preventing preeclampsia in high-risk pregnant women: A network meta-analysis of 23 randomized controlled trials[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2024, 26(5): 455-464.

[46] 杨锐, 黄仁瑛, 谏伦华. 阿司匹林对子痫前期及早产影响的 Meta 分析[J]. 重庆医学, 2022, 51(3): 479-484,490.

收稿日期: 2025-07-02 责任编辑: 罗晓惠

• 简 讯 •

马什哈德脑卒中与心脏动脉粥样硬化性疾病队列人群血清钠钾水平及膳食摄入与高血压的关联性: 一项横断面研究

Sherkati A, Saffar Soflaei S, Darroudi S, Moodi Ghalibaf A, Esmaili S, Abdollahian N, Arabpour S, Omouri-Kharashtomi M, Mirzaei M, Ensan B, Allahyari M, Latifi M, Esmaily H, Ferns GA, Ebrahimi M, Ghayour-Mobarhan M. Association of serum levels and intakes of sodium and potassium with hypertension in the MASHAD cohort study population: a cross-sectional study. *J Health Popul Nutr*, 2025, 44(1):184.

高血压是一个重大的健康问题,也是多种疾病的危险因素。本研究旨在比较马什哈德脑卒中与心脏动脉粥样硬化性疾病(Mashhad stroke and heart atherosclerotic disorder, MASHAD)队列研究中高血压患者与健康对照者的血清钠钾水平及其膳食摄入量。方法和设计: 纳入 MASHAD 队列全部参与者。高血压定义为收缩压 ≥ 140 和/或舒张压 ≥ 90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)或有高血压病史。由医护人员收集人口统计学变量,通过食物频率问卷评估钠钾膳食摄入量,电解质分析仪常规检测血清钠钾水平。采用 SPSS 18 版

进行数据分析。采用二元 logistic 回归模型控制混杂因素。结果: 在 9 704 名参与者中, 6 641 人血压正常, 3 063 例为高血压。两组血清钠钾水平差异无统计学意义(分别 $P=0.700, 0.360$)。校正混杂因素后, 这种关联性保持不变。高血压组钠钾膳食摄入量明显更高, 校正基线特征后, 膳食钠摄入量每增加 1 单位, 高血压风险升高 0.8%(95%CI 1.000~1.015)。结论: MASHAD 参与者血清钠钾水平与高血压无关, 但膳食钠摄入增加与高血压风险独立相关。

袁源(译)、郑武洪(摘、审校)