

妊娠期使用阿司匹林预防子痫前期的临床实践指南评价[△]

张颖*,徐曼,杜博冉,王然,冯欣[#](首都医科大学附属北京妇产医院药事部,北京 100026)

中图分类号 R973.2 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)08-0897-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.08.001



摘要 目的:探讨国内外妊娠期使用阿司匹林预防子痫前期相关临床实践指南的质量情况。方法:系统检索2012—2023年发布的妊娠期使用阿司匹林预防子痫前期相关临床实践指南,使用指南研究和评估工具Ⅱ(AGREEⅡ)对纳入指南的质量进行评价分析,并对各指南中的主要推荐内容进行比较和总结。结果:共纳入18部妊娠期使用阿司匹林预防子痫前期相关临床实践指南,其中4部为A级推荐,13部为B级推荐,1部为C级推荐。基于AGREEⅡ的整体指南评价结果显示,在范围和目的、参与人员、严谨性、清晰性、应用性、独立性各领域的平均得分分别为62.96%、60.03%、62.21%、96.14%、43.06%、66.20%。目前,各国指南均推荐具有一定子痫前期风险的妊娠期妇女预防性应用阿司匹林,但对阿司匹林疗程和剂量的推荐具有差异。结论:近10年全球发布的有关阿司匹林预防子痫前期的指南中,中等质量、高质量的指南相对较多,主要的不足集中在应用性领域,以及目标人群观点、证据选择标准和外审专家的参与等项目,需要指南开发者进一步改进。

关键词 阿司匹林; 子痫前期; 预防; 指南研究和评估工具Ⅱ; 指南评价

Evaluation on Clinical Practice Guidelines for Application of Aspirin in Preventing Preeclampsia During Pregnancy[△]

ZHANG Ying, XU Man, DU Boran, WANG Ran, FENG Xin (Dept. of Pharmacy, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100026, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the quality of clinical practice guidelines related to application of aspirin in preventing preeclampsia during pregnancy at home and abroad. METHODS: Clinical practice guidelines related to application of aspirin in preventing preeclampsia during pregnancy published from 2012 to 2023 were systematically retrieved, the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation Ⅱ (AGREE Ⅱ) were used to perform evaluation and analysis on the quality of enrolled guidelines, and to conduct comparison and summary on the main recommendations in each guidelines. RESULTS: A total of 18 clinical practice guidelines related to application of aspirin in preventing preeclampsia during pregnancy were enrolled, 4 of which were A-level recommendation, 13 were B-level recommendation and 1 was C-level recommendation. Results of general guideline evaluation based on AGREE Ⅱ indicated that the average scores were respectively 62.96%, 60.03%, 62.21%, 96.14%, 43.06%, 66.20% in the fields of range and purpose, participants, preciseness, explicitness, applicability, independence. Currently, the preventive application of aspirin for pregnant women with certain risk of preeclampsia were recommended in guidelines of various countries, while there were differences in the recommended treatment course and dosage of aspirin. CONCLUSIONS: Among the guidelines on aspirin for the prevention of preeclampsia published globally in the last 10 years, there are a relatively large number of moderate-quality and high-quality guidelines, with the main shortcomings centered in the applicability field, as well as in items such as target population perspectives, selection criteria of evidence and involvement of external reviewers, which require further improvement by guideline developers.

KEYWORDS Aspirin; Preeclampsia; Prevention; the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation Ⅱ; Guideline evaluation

△ 基金项目:国家自然科学基金青年项目(No. 72204170);北京市医院管理中心临床医学专项经费资助(No. ZYLX202119);广东省药品不良反应监测中心委托业务(委31);北京市属医院科研培育项目(No. PZ2021028);中国药学会医院药学专业委员会医院药学科研专项资助项目(No. CPA-Z05-ZC-2022-002);北京药学会临床药学研究项目(No. LCYX-2022-06);北京药理学会智慧药学专项(No. 320.6750.2020-08-48)

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail:18392357896@163.com

通信作者:主任药师,硕士生导师。研究方向:临床药学。E-mail:fengxin1115@cmu.edu.cn

子痫前期是全球孕产妇围产期发病和死亡的重要原因,且会对孕产妇及后代造成长远影响,其全球发病率约为4.6%^[1-3]。我国子痫前期发病率与瑞典相似(2.3% vs. 2.9%),但是重度子痫前期发病率远高于瑞典(68.1% vs. 32.5%),单胎妊娠死产率(4.6%)几乎是瑞典(0.4%)的10倍^[4]。因此,科学地预防子痫前期很重要。研究结果表明,阿司匹林可使子痫前期和围产期死亡的绝对风险降低^[5]。目前,妊娠期使用阿司匹林预防子痫前期的相关国内外指南较多,并且正在持续更新。本研究通过应用最广泛的指南研究和评估工具Ⅱ(AGREEⅡ)^[6],对妊娠期使用阿司匹林预防子痫前期的相关临床实践指南进行全面的质量评估和推荐内容比较,以提供可靠的指南质量信息,协助做出明智的医疗决策。

1 资料与方法

1.1 指南来源

外文数据库及相关学会网站:Web of Science、PubMed、Embase、世界卫生组织(WHO)网站、国际妇产科联盟(FIGO)网站、美国妇产科医师学会(ACOG)网站、英国国家卫生与临床优化研究所(NICE)网站等;中文数据库:中国知网、万方数据库、维普数据库、中华医学期刊全文数据库。英文检索以关键词和医学主题词表(MeSH)检索词结合:“pregnancy, preeclampsia, hypertension, guidelines”;中文检索以自由词和主题词结合:“孕妇、子痫前期、高血压、指南”,以确定2012—2023年发表的相关临床实践指南。

纳入标准:(1)包含关于在妊娠期使用阿司匹林预防子痫前期的建议的临床实践指南;(2)对于修订版的指南,纳入其最新版本;(3)指南最新版本时间为2012—2023年。

排除标准:(1)未提及阿司匹林预防性应用;(2)共识或规范、会议摘要、综述、新闻报道等非临床实践指南;(3)已经被替代的旧版指南;(4)指南重复发表、翻译、解读;(5)信息不全的指南。

1.2 指南筛选

2名独立评价者根据指南的纳入和排除标准对指南的标题和摘要进行评估,分歧由第3名评价者参与决定,以确定最终纳入指南。

1.3 信息提取

提取的信息包括指南的标题、最新年份(出版/修订)、发布国家、发布机构/组织、阿司匹林相关推荐、阿司匹林相关推荐强度分级。

1.4 指南质量评价

1.4.1 指南项目评价:评价涵盖范围和目的、参与人员、严谨性、清晰性、应用性、独立性6个质量领域,共32个项目。每个项目的评估采用了7分制(1表示非常不同意,7表示非常同意)。2名独立评价者根据AGREEⅡ标准进行评估,在评估过程中,如果评价者之间的分歧超过2分,则第3名评价者参与决定。

1.4.2 指南整体质量评价:计算AGREEⅡ领域分数[(实际

得分-最小可能分数)/(最大可能分数-最小可能分数)×100%],然后根据6个领域分数判断指南质量。A级(推荐),6个领域分数均≥60%;B级(完善后推荐),领域分数≥30%的领域数≥3个,且有领域分数<60%;C级(不推荐),领域分数<30%的领域数≥3个。

1.5 统计学方法

使用SPSS 22.0统计软件进行描述性统计分析。 $\bar{x} \pm s$ 用于总结每个领域所有指南的分数。组内相关系数(ICC)用于对2名独立评价者的一致性进行评价。如果 $ICC \geq 0.75$,则一致性较好; ICC 为 $0.40 \sim < 0.75$,则一致性一般; $ICC < 0.40$,则一致性差。

2 结果

2.1 纳入指南的基本特征和质量评价

通过检索共获得文献2120篇,剔除重复文献后获得文献1765篇,根据纳入和排除标准筛选文献,最终纳入18部妊娠期使用阿司匹林预防子痫前期相关临床实践指南,包含国外指南17部^[2,7-22],国内指南1部^[23]。纳入的18部指南的AGREEⅡ质量评价及一致性检验结果见表1。质量评价结果显示,18部指南中,4部指南[WHO、NICE、荷兰妇产科协会(NVOC)、昆士兰指南]的推荐级别为A级,即推荐;13部指南的推荐级别为B级,即修改完善后推荐;仅澳大利亚和新西兰产科医学会(SOMANZ)指南的推荐级别为C级,即不推荐。经过整体评价,指南在范围和目的、参与人员、严谨性、清晰性、应用性、独立性各领域的平均得分分别为62.96%、60.03%、62.21%、96.14%、43.06%、66.20%。质量评价的一致性检验结果显示,6个领域的ICC均>0.75,表明评价者间一致性较高。

2.2 指南推荐内容比较

2.2.1 妊娠期预防性应用阿司匹林的对象:纳入的18部指南中,有16部指南^[2,7-10,12-19,21-23]建议预防性应用阿司匹林的对象为具有一定程度子痫前期风险的妊娠期妇女。

2.2.2 妊娠期预防性应用阿司匹林的疗程:指南倾向于推荐妊娠期妇女较早开始预防性应用阿司匹林,其中5部指南^[2,8,12,14,18]建议预防性应用阿司匹林的疗程最好应在妊娠12周开始,11部指南^[9-10,13,15-17,19-23]建议在妊娠12~16周或妊娠16周之前开始(其余指南无明确推荐);基于现实因素,WHO仍推荐在超出妊娠20周后,根据个体情况考虑使用阿司匹林^[14],也有推荐最迟在妊娠28周之前^[13]。较多指南推荐妊娠期妇女长时间预防性应用阿司匹林,其中8部指南^[9-10,15,17-20,22]推荐妊娠期妇女无特殊情况应持续应用阿司匹林至妊娠36周,或延长至妊娠37周^[8,16],仅1部指南^[23]推荐停止于妊娠26~28周。若存在分娩或子痫前期的情况,6部指南推荐持续用药至分娩^[2,9,12-13,17-18],2部指南推荐持续用药至分娩或手术前7 d左右^[15-16];2部指南^[9,17]推荐持续用药至子痫前期。

2.2.3 妊娠期预防性应用阿司匹林的剂量:各指南对于妊娠期妇女预防性应用阿司匹林的剂量推荐存在较大差异。其中

表1 纳入指南的AGREE II评价结果

指南*	范围和目的得分/%	参与人员得分/%	严谨性得分/%	清晰性得分/%	应用性得分/%	独立性得分/%	ICC	得分≥60%的指南数量/部	得分<30%的指南数量/部	推荐等级
2023年NVOG指南	83.33	91.67	91.67	100.00	66.67	100.00	0.821	6	0	A
2021年WHO指南	88.89	86.11	90.63	100.00	72.92	100.00	0.876	6	0	A
2021年昆士兰指南	63.89	63.89	60.42	97.22	64.58	83.33	0.866	6	0	A
2019年NICE指南	91.67	94.44	87.50	100.00	68.75	75.00	0.866	6	0	A
2023年SFOG指南	83.33	44.44	61.46	100.00	0	20.83	0.953	3	1	B
2022年新西兰指南	75.00	58.33	29.17	97.22	62.50	25.00	0.915	3	2	B
2022年IETSI指南	94.44	61.11	91.67	100.00	39.58	79.17	0.912	5	1	B
2021年USPSTF指南	100.00	94.44	83.33	100.00	25.00	100.00	0.984	5	1	B
2021年ISSHP指南	55.56	41.67	86.46	100.00	60.42	91.67	0.870	4	0	B
2021年FIGO指南	44.44	55.56	40.63	100.00	79.17	70.83	0.971	3	0	B
2021年芬兰指南	63.89	80.56	46.88	100.00	56.25	41.67	0.912	3	0	B
2021年DSOG指南	86.11	25.00	80.21	100.00	18.75	45.83	0.962	3	2	B
2020年中华医学会指南	63.89	27.78	44.79	91.67	43.75	45.83	0.842	2	1	B
2020年ACOG指南	27.78	47.22	33.33	100.00	0	100.00	0.971	2	2	B
2020年挪威指南	8.33	38.89	56.25	100.00	14.58	37.50	0.947	1	2	B
2019年DGGG指南	61.11	77.78	42.71	86.11	16.67	79.17	0.954	4	1	B
2018年ESC指南	27.78	77.78	69.79	100.00	52.08	95.83	0.934	4	1	B
2015年SOMANZ指南	13.89	13.89	22.92	58.33	33.33	0	0.925	1	4	C
$\bar{x} \pm s$	62.96 ± 27.53	60.03 ± 24.41	62.21 ± 22.96	96.14 ± 9.85	43.06 ± 24.78	66.20 ± 30.93				

注：“*”，指南时间均为最新更新时间；SFOG为瑞典妇产科协会；IETSI为秘鲁社会医疗保险机构下属卫生技术评估与研究所；USPSTF为美国预防服务工作组；ISSHP为国际妊娠期高血压研究学会；DSOG为丹麦妇产科学会；DGGG为德国妇产科学会；ESC为欧洲心脏病学会。

2部指南^[14,17]建议预防性应用阿司匹林的剂量为75 mg/d，2部指南^[2,13]建议81 mg/d，2部指南^[19,22]建议预防剂量为100 mg/d，4部指南^[9-10,16,21]则建议预防剂量为150 mg/d左右；一些指南推荐的日剂量范围为50~150 mg^[23]，或75~150 mg^[12,18]，或100~150 mg^[7-8,20]，或80~150 mg^[15]（SOMANZ指南^[11]提及剂量问题，引用了1篇文献的结果，阿司匹林50~150 mg有效，但并未给出指南组的明确推荐）。8部指南推荐服用阿司匹林的时间为晚上睡前^[9-10,15-19,22]。

3 讨论

3.1 评价指南的不足及改进措施

本研究纳入的指南在清晰性领域的平均得分为96.14%，代表指南结构清晰，使用人群能迅速获取推荐内容。然而，总体在应用性领域的平均得分仅为43.06%，具体来说，其中55.56%的指南未考虑实施影响因素，66.67%的指南未涉及经济投入问题，55.56%的指南缺乏监督审计标准，这些不足之处降低了指南的实际可行性并且影响了资源限制的评估。

在参与人员领域，50%的指南未明确是否收集目标人群观点，可能导致指南适用性不足。建议指南开发者考虑采用调查或面对面访谈等定性或定量方法，以获取目标人群的观点，支持指南的制定和修订。严谨性方面是指南制定的核心环节，其中50%的指南未明确选择证据的标准，指南开发者应清晰描述选择证据的过程，包括文献搜索、筛选、评估和整合的方法，以提高指南的证据基础。此外，44.44%的指南缺乏外部专家评审，应引入来自不同领域和背景的外部专家，以获得多样化的观点和反馈，确保指南的制定过程更具科学性和专业性。

对于国内指南，除上述问题外，还在范围和使用人群方面

存在不足，建议未来制定指南时加以补充。在严谨性领域，也应更清晰地描述推荐意见的形成过程，应用科学的方法学。

3.2 指南对阿司匹林推荐内容的差异

本研究分析了18部指南关于妊娠期使用阿司匹林预防子痫前期的推荐，发现虽然目前各指南对阿司匹林预防性应用于具有子痫前期风险的妊娠期妇女具有循证证据和明确意见，但是在风险判断、开始时间、停用时机和剂量等方面存在一定差异。这些推荐差异需要将来更多的循证证据支持。

WHO、ISSHP、NICE等指南^[2,7-8,10,12,14-16]中明确列出了需要预防的判断标准，为具有1个“高风险”因素或≥2个“中风险”因素的妊娠期妇女。“高风险”因素：(1)子痫前期既往病史；(2)慢性高血压或妊娠前糖尿病或慢性肾病或自身免疫性疾病等基础疾病。“中风险”因素：(1)未生育；(2)高龄；(3)既往不良妊娠结果；(4)子痫前期家族史；(5)与前次妊娠间隔10年以上。一些因素判断具有差异：例如，多胎妊娠以及肥胖、辅助生殖等，更倾向于“中风险”因素。而SFOG指南推荐的中风险妊娠期妇女为具有≥3个“中风险”因素^[17]。

指南对阿司匹林疗程及剂量的推荐差异，主要聚焦在子痫前期的风险降低的最大化与出血或其他不良事件的最小化方面。例如，有综述报告，妊娠早期至妊娠37周每日服用低剂量阿司匹林可将发生子痫前期的风险降低约18%^[24]；也有研究指出，仅在妊娠16周前开始服用阿司匹林，且每日剂量达到或超过100 mg时，才可以有效降低早产子痫前期的风险^[25]。

本研究的优势体现在2个方面：(1)使用AGREE II工具对全球阿司匹林预防子痫前期的指南进行了质量评价，包括所有语言的指南，避免了选择性偏倚；(2)系统整理了全球指南

中关于阿司匹林预防子痫前期的建议,为临床治疗提供了清晰的指南参考。然而,本研究仅纳入了具有阿司匹林预防子痫前期推荐的指南,未包括其他妊娠期高血压方面的指南。

参考文献

- [1] WANG W, XIE X, YUAN T, et al. Epidemiological trends of maternal hypertensive disorders of pregnancy at the global, regional, and national levels: a population-based study[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2021, 21(1): 364.
- [2] US Preventive Services Task Force, DAVIDSON K W, BARRY M J, et al. Aspirin use to prevent preeclampsia and related morbidity and mortality: US preventive services task force recommendation statement[J]. *JAMA*, 2021, 326(12): 1186-1191.
- [3] KONG L H, CHEN X X, LIANG Y J, et al. Association of preeclampsia and perinatal complications with offspring neurodevelopmental and psychiatric disorders [J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(1): e2145719.
- [4] YANG Y Y, LE RAY I, ZHU J, et al. Preeclampsia prevalence, risk factors, and pregnancy outcomes in Sweden and China [J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(5): e218401.
- [5] HENDERSON J T, VESCO K K, SENGER C A, 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.
- [6] BROUWERS M C, KHO M E, BROWMAN G P, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care[J]. *CMAJ*, 2010, 182(18): E839-E842.
- [7] YANQUE-ROBLES O, BECERRA-CHAUCA N, NIETO-GUTIÉRREZ W, et al. Clinical practice guideline for the prevention and management of hypertensive disorders of pregnancy [J]. *Rev Colomb Obstet Ginecol*, 2022, 73(1): 48-141.
- [8] REGITZ-ZAGROSEK V, ROOS-HESSELINK J W, BAUERSACHS J, et al. 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(34): 3165-3241.
- [9] POON L C, MAGEE L A, VERLOHREN S, et al. A literature review and best practice advice for second and third trimester risk stratification, monitoring, and management of pre-eclampsia: compiled by the Pregnancy and Non-Communicable Diseases Committee of FIGO (the International Federation of Gynecology and Obstetrics) [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2021, 154 (Suppl 1): 3-31.
- [10] MAGEE L A, BROWN M A, HALL D R, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice[J]. *Pregnancy Hypertens*, 2022, 27: 148-169.
- [11] LOWE S A, BOWYER L, LUST K, et al. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014 [J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2015, 55(5): e1-e29.
- [12] NICE. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management[EB/OL]. (2023-04-17) [2023-06-12]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133>.
- [13] Gestational Hypertension and preeclampsia: ACOG practice bulletin, Number 222[J]. *Obstet Gynecol*, 2020, 135(6): e237-e260.
- [14] World Health Organization. WHO recommendations on antiplatelet agents for the prevention of pre-eclampsia[EB/OL]. (2021-12-07) [2023-06-12]. <https://iris.who.int/handle/10665/350190>.
- [15] Federatie Medisch Specialisten. Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap VOLGEN[EB/OL]. (2023-01-23) [2023-06-12]. https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/hypertensieve_aandoeningen_in_de_zwangerschap/acetylsalicyluur_pre-eclampsie_zwangerschap.html#.
- [16] Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG). Acetylsalicylsyre i graviditeten[EB/OL]. (2022-08-25) [2023-06-12]. <https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/v/631a45b6ebace45e11ec2273/1662666169631/AcetylsalicylsyreGuidelineFinal+.pdf>.
- [17] Svensk förening för Obstetrik & Gynekologi (SFOG). Riktlinjer för hypertonusjukdomar under graviditet [EB/OL]. (2023-02-14) [2023-06-12]. <https://www.sfog.se/media/338533/pe-riktlinje-230214.pdf>.
- [18] Norsk Gynekologisk Forening. Hypertensive svangerskapskomplikasjoner og eklampsi[EB/OL]. (2020-02-16) [2023-06-12]. <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veileder-i-fodselshjelp/hyperten-sivesvangerskapskomplikasjoner-og-eklampsi/>.
- [19] Suomalainen Lääkärisseura Duodecim. Raskaudenaikeinen kohonnut verenpaine ja pre-eklampsia [EB/OL]. (2021-12-02) [2023-06-12]. <https://www.kaypahoito.fi/hoi50128>.
- [20] Queensland Health. Hypertension and pregnancy [EB/OL]. (2021-02) [2023-06-17]. https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0034/139948/g-hdp.pdf.
- [21] German Society of Gynecology and Obstetrics (DGGG). Hypertensive pregnancy disorders [EB/OL]. [2023-06-12]. https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-0181_S2k_Hypertensive-Erkrankungen-Schwangerschaft-HES-Diagnostik-Therapie_2024-07.pdf.
- [22] Health New Zealand. Diagnosis and treatment of hypertension and pre-eclampsia in pregnancy in Aotearoa New Zealand [EB/OL]. [2023-06-19]. <https://www.tewhatuora.govt.nz/publications/diagnosis-and-treatment-of-hypertension-and-pre-eclampsia-in-pregnancy-in-aotearoa-new-zealand/>.
- [23] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 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.
- [24] ROBERGE S, BUJOLD E, NICOLAIDES K H. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 218(3): 287-293.e1.
- [25] DULEY L, MEHER S, HUNTER K E, et al. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 2019(10): CD004659.

(收稿日期:2024-02-22 修回日期:2024-04-08)