

# 阿司匹林在围助孕期的应用

徐蓓,王梦婷,靳镭\*

基金项目:国家重点研发计划(项目编号:2016YFC1000206-5);国家自然科学基金项目(项目编号:81571439)

作者单位:430030 湖北 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院生殖医学中心

作者简介:徐蓓,毕业于华中科技大学同济医学院,副教授,副主任医师,硕士生导师,主要研究方向为生殖医学。靳镭,教授,主任医师,博士生导师,同济医院生殖医学中心主任,同济医院妇产科医疗副主任,主要研究方向为生殖医学,辅助生殖技术、生殖内分泌。

\* 通信作者, E-mail: ljin@tjh.tjmu.edu.cn

【关键词】阿司匹林;围助孕期;IVF-ET;OHSS;复发性流产

【中图分类号】R 714.21

【文献标志码】A

【文章编号】1674-4020(2021)09-042-03

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2021.09.10

阿司匹林作为经典的非甾体类抗炎药,具有解热镇痛、消炎抗风湿的作用;此外,阿司匹林具有明确的抗血小板聚集作用,广泛应用于心血管系统疾病的预防和治疗。近年来,阿司匹林的应用领域不断拓展,本文就阿司匹林在围助孕期的应用进行综述。

## 1 阿司匹林的作用机制

阿司匹林为环氧合酶(cyclooxygenase, COX)抑制剂,抑制前列腺素(prostaglandin, PGE<sub>2</sub>)的产生。在体内COX有两种同工酶即COX-1和COX-2。COX-1作为结构酶,通过介导PGE<sub>2</sub>合成而发挥促血小板聚集的生理作用;而COX-2作为诱导酶,通过诱导生成炎性PGE<sub>2</sub>分子而介导体内炎性反应。血栓素A<sub>2</sub>(thromboxaneA<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>)为COX的下游产物。当机体出现损伤时,粘附于损伤部位的血小板释放TXA<sub>2</sub>,而TXA<sub>2</sub>作为一种强效的血管收缩剂,可加速血小板聚集,促进血栓形成;另一方面,血管内皮细胞可释放前列环素(prostacyclin, PGI<sub>2</sub>)合成酶,而PGI<sub>2</sub>抑制二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)、胶原、花生四烯酸等诱导的血小板聚集和释放,在体内TXA<sub>2</sub>及PGI<sub>2</sub>处于动态平衡。阿司匹林通过不可逆结合COX丝氨酸530位点使其永久失活,可同时抑制COX-1和COX-2两种同工酶,阻断TXA<sub>2</sub>的合成,从而抑制TXA<sub>2</sub>诱导的血小板聚集。

不同剂量的阿司匹林其作用具有组织特异性。小剂量阿司匹林(25~150 mg/d)可选择性作用于成熟的血小板,充分抑制血小板COX活性,40 mg/d阿司匹林即可抑制大约80% TXA<sub>2</sub>的合成;而大剂量阿司匹林(>300 mg/d)对血小板以外组织的抑制作用增强,当剂

量达到324 mg/d可抑制血管内皮PGI<sub>2</sub>的分泌,促进血栓形成。临床上应用的低剂量阿司匹林(50~150 mg/d)能有效抑制TXA<sub>2</sub>的合成而不影响血管壁PGI<sub>2</sub>的分泌,使TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub>的平衡趋向于PGI<sub>2</sub>占优势,从而抑制血小板聚集,发挥预防血栓形成的作用。

## 2 阿司匹林在体外受精-胚胎移植中的应用价值

### 2.1 阿司匹林对卵巢反应性的影响

鉴于阿司匹林可通过抑制TXA<sub>2</sub>减少血小板聚集,理论上可能对卵巢的血供有一定的改善作用。一项RCT研究探索了低剂量阿司匹林治疗对体外受精(in vitro fertilization, IVF)妇女卵巢反应性、子宫及卵巢血流速度的可能影响,该研究从上一周期的黄体期开始每日给予100 mg阿司匹林或者安慰剂,发现阿司匹林治疗组其卵泡数、子宫及卵巢搏动指数显著增加<sup>[1]</sup>,但也有相反的研究结果报道<sup>[2-4]</sup>。卵巢低反应人群是促排的棘手人群,改善卵巢血供可能有利于增加卵巢对促性腺激素(gonadotropin, Gn)的反应性,但多项临床研究并未发现阿司匹林在卵巢低反应人群应用的明显益处<sup>[5]</sup>。最近一项回顾性队列研究比较了服用低剂量阿司匹林和安慰剂对不明原因不孕妇女IVF周期卵巢反应性的影响,结果发现阿司匹林组获卵率、MII率、受精率和优胚率低于安慰剂组<sup>[6]</sup>。

### 2.2 阿司匹林对子宫内膜的影响

阿司匹林可抑制TXA<sub>2</sub>,使TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub>的平衡趋向于PGI<sub>2</sub>占优势。而PGI<sub>2</sub>可通过调节松弛子宫内血管平滑肌来扩张内膜血管,从某种程度上可能有利于改善子宫内膜的血液供应。但也有研究认为COX-2催化

合成的 PGE2 参与植入窗期子宫内膜的调控,同时 COX-2 还参与调节胚胎植入过程的血管活性因子的表达,而阿司匹林抑制 COX-2 的合成,可能会对胚胎植入不利。

一项前瞻性 RCT 探索阿司匹林在行宫内人工授精 (intra-uterine insemination, IUI) 的薄型内膜 ( $\leq 8$  mm) 患者中的应用价值,观察组于月经第 1~20 天连续使用阿司匹林 75 mg/d;对照组给予安慰剂,分别于排卵前 1 d 和排卵后 10 d 检测两组子宫内膜形态、厚度及妊娠率,发现阿司匹林组子宫内膜三线征率高于对照组 (46.5% vs 26.2%),且增加临床妊娠率 (18.4% vs 9.0%)<sup>[7]</sup>。动物研究发现低剂量阿司匹林处理的雌鼠子宫内膜在种植窗期的白血病抑制因子 (leukemia inhibitory factor, LIF) 和整合素  $\beta 3$  的表达显著增加<sup>[8]</sup>。最新的一项 RCT 评估了阿司匹林在体外受精冻融周期移植 (frozen-thawed embryo transfer, FET) 的应用价值,发现阿司匹林 (80 mg/d) 治疗组子宫内膜厚度显著低于未治疗组 [ $(8.64 \pm 1.60)$  mm vs  $(9.29 \pm 1.70)$  mm,  $P = 0.028$ ],两组临床妊娠率及流产率相似<sup>[9]</sup>。

### 2.3 阿司匹林对体外受精妊娠结局的影响

阿司匹林是否能改善 IVF 妊娠结局备受争议,有研究报道小剂量阿司匹林可以增加临床妊娠率及活产率,但是一些研究持反对意见,认为阿司匹林不能改善妊娠结局,反而可能增加采卵术中出血和流产的风险。此外,关于阿司匹林治疗的起始时间和持续时间也无定论。最新的一项纳入 13 个 RCTs 的荟萃分析结果评估了小剂量阿司匹林在 IVF 中的应用价值,大部分研究阿司匹林在降调周期开始同步使用,但是持续时间各异,阿司匹林使用剂量为 80 或 100 mg/d;该 Meta 分析的结论是阿司匹林并不能改善临床妊娠率和活产率,多胎妊娠、流产、异位妊娠以及阴道流血的发生率与对照组相比也无明显差异<sup>[10]</sup>。根据欧洲人类生殖与胚胎学会 (ESHRE) 在体外受精 (IVF/ICSI) 卵巢刺激方案的最新指南,不推荐阿司匹林应用于 IVF 前预处理或促排过程 (包括卵巢反应不良患者)<sup>[11]</sup>。

## 3 阿司匹林在预防卵巢过度刺激综合征中的应用价值

卵巢过度刺激综合征 (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS) 是辅助生殖技术中最常见的并发症,其发病机理与 VEGF 的释放和血小板激活,导致组胺、五羟色胺等产生增加从而诱导血管通透性增加相关,而阿司匹林可发挥阻断血小板激活的作用,理论上可能对预防 OHSS 有效。

在一项纳入了 31 个 RCTs 的 Meta 分析中评估了 11 种预防 OHSS 的药物,结果发现 5 种药物在降低 OHSS 发生率方面优于安慰剂,其中阿司匹林可显著降低 OHSS 发生率 [相对风险 (RR) 0.07, 95% CI 0.01-0.30,  $P < 0.05$ ]<sup>[12]</sup>。在 2016 年美国生殖医学学会 (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) 发布的中重度 OHSS 防治指南中指出阿司匹林可有效预防 OHSS (B 级

证据)<sup>[13]</sup>。但 2017 年 Cochrane 循证数据库 Meta 分析认为目前无充分的证据证明阿司匹林干预对 OHSS 有效<sup>[14]</sup>。最新的一项 RCT 对 232 例多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 患者给予双盲安慰剂对照研究,治疗组从上一周期的第 21 天开始给予阿司匹林 (100 mg/d) 直到 hCG 扳机日,治疗组中重度 OHSS 发生率为 34.9%,安慰剂组为 30.5% ( $P = 0.494$ ),但治疗组的受精率 (71.8% vs 65.1%,  $P \leq 0.001$ ) 和低质量胚胎的平均数量 [ $(3.28 \pm 3.53)$  vs  $(1.46 \pm 1.42)$ ,  $P = 0.014$ ] 高于对照组<sup>[15]</sup>。

## 4 阿司匹林在复发性流产中的应用价值

复发性流产 (recurrent spontaneous abortion, RSA) 是指 3 次或 3 次以上在妊娠 28 周之前的胎儿丢失,发生率约 5% 左右,如连续发生 2 次流产因其再次出现流产的风险与 3 次者相近,也应予以重视并评估。RSA 病因包括母体和胚胎染色体异常、内分泌因素、解剖因素、自身免疫疾病 [如抗磷脂综合征 (antiphospholipid syndrome, APS)]、血栓前状态 (prethrombotic state, PTS) 等,而 APS、PTS 导致 RSA 的证据等级为 I 级,其引起不良妊娠结局的明确机制是母-胎界面的血栓形成,因此抗凝治疗公认为是首选的治疗方法。ESHRE 复发性流产指南<sup>[16]</sup>推荐对于典型 APS 及其导致的获得性 PTS 患者,如存在 3 次及以上的妊娠丢失或  $\geq 1$  次发生 10 周以上无法解释的形态学正常的死胎,推荐使用低剂量阿司匹林 (75~100 mg/d),于孕前开始给药,确定妊娠后给予预防剂量的低分子肝素,并持续整个孕期。“低分子肝素治疗自然流产中国专家共识”<sup>[17]</sup>推荐对于单纯抗磷脂抗体 (APL) 阳性而非典型 APS 患者,既往无自然流产史或仅有 1 次  $<$  孕 10 周的自然流产者,可单独给予小剂量阿司匹林 50~75 mg/d 治疗;对于合并典型 APS 的 RSA 或既往有  $\geq$  孕 10 周自然流产、胎死宫内、子痫前期、胎儿生长受限 (fetal growth restriction, FGR) 等胎盘功能不全病史者,应联合使用小剂量阿司匹林和低分子肝素,受孕当月月经干净后给药并持续至分娩前 24~48 h 停药,分娩后 12~24 h 继续给药至少至产后 2 周。

鉴于反复生化妊娠和 RSA 患者在病因学方面有高度的相似性,中国防治自然流产专家共识<sup>[18]</sup>建议对于反复生化妊娠的患者可按照 RSA 的诊治规范进行管理,先进行严格的病因筛查,根据病因决定是否进行抗凝治疗。而对于经过医学检测仍原因不明的反复自然流产、反复生化妊娠患者,目前尚无足够的临床研究证据证明阿司匹林或肝素能增加改善活产率,ESHRE 复发性流产指南及中国专家共识均不建议预防性使用抗凝药物。

## 5 阿司匹林的不良反应与安全性

阿司匹林不良反应包括各种出血并发症、胃肠道溃疡、肝肾功能障碍、皮疹及过敏反应等,其中最常见的不良反应就是出血。由于阿司匹林对血小板 COX 的抑制作用在低剂量即可达到饱和,增加阿司匹林用量及持续

时间不会增加其抗栓效应,但可能增加各种类型出血的发生概率,在阿司匹林治疗过程中需注意监测血小板计数、凝血功能及纤溶指标。

小剂量阿司匹林属于美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)妊娠期用药的C类药,但长期大剂量服用时有证据支持对胎儿不利,成为D类药。最近一项RCT研究评估了孕前服用低剂量阿司匹林对母胎的安全性,将1 228例曾有1~2次妊娠丢失史的患者随机分为低剂量阿司匹林(81 mg/d)和安慰剂组,对受试者进行长达6个月经周期的随访,如果怀孕则随访到分娩后,发现阿司匹林组最常见的不良反应是呕吐(22% vs 17%,  $P=0.02$ )和阴道出血(49% vs 46%,  $P=0.28$ );服用阿司匹林与对照组相比,早产、绒毛膜下出血、鼻出血、呕吐、肾结石、胎盘早剥和产后出血的发生率无明显差异,且胎儿和新生儿并发症的发生率两组无明显差异<sup>[19]</sup>。

最近有研究探索了阿司匹林对女性生殖健康的影响,该研究对915例月经规律的未孕妇女给予81 mg/d阿司匹林或安慰剂治疗至少一个月经周期,发现两组在经期、卵泡期或黄体期长度以及激素水平没有显著差异,认为给予低剂量阿司匹林不影响月经周期<sup>[20]</sup>。

## 6 结语

鉴于阿司匹林可减少血小板聚集,发挥抗凝、预防血栓形成的作用,理论上可能对卵巢、子宫内膜及母胎循环的血供有一定的改善作用,因此近年来阿司匹林在围助孕期的应用越来越广泛,但阿司匹林是否能改善卵巢反应性、子宫内膜容受性及IVF妊娠率、是否能有效预防OHSS尚存争议,有待高质量的证据支持,最新的ESHRE指南不推荐阿司匹林应用于IVF前预处理或促排过程。对于RSA患者,阿司匹林的应用指征为特定病因(如APS)所致的RSA。对于原因不明的反复自然流产、反复生化妊娠或反复着床失败患者,并没有明确证据支持阿司匹林能改善妊娠结局,多个专家共识及指南均不建议预防性使用阿司匹林等抗凝药物。

## 【参考文献】

- [1] Rubinstein M, Marazzi A, Polak De FE. Low-dose aspirin treatment improves ovarian responsiveness, uterine and ovarian blood flow velocity, implantation, and pregnancy rates in patients undergoing in vitro fertilization: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled assay [J]. *Fertility and Sterility*, 1999, 71(5): 825-829.
- [2] Hurst BS, Bhojwani JT, Marshburn PB, et al. Low-dose aspirin does not improve ovarian stimulation, endometrial response, or pregnancy rates for in vitro fertilization [J]. *Journal of Experimental & Clinical Assisted Reproduction*, 2005, 2(1): 8.
- [3] Gelbaya TA, Kyrgiou M, Li TC, et al. Low-dose aspirin for in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis [J]. *Human Reproduction Update*, 2007, 13(4): 357-364.
- [4] Ruopp MD, Collins TC, Whitcomb BW, et al. Evidence of absence or absence of evidence? A reanalysis of the effects of low-dose aspirin in in vitro fertilization [J]. *Fertility and Sterility*, 2008, 90(1):

- 71-76.
- [5] Ubaldi F, Vaiarelli A, D'anna R, et al. Management of poor responders in IVF: is there anything new? [J]. *BioMed Research International*, 2014; 352098.
- [6] Gizzo S, Capuzzo D, Zicchina C, et al. Could empirical low-dose-aspirin administration during IVF cycle affect both the oocytes and embryos quality via COX 1-2 activity inhibition? [J]. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2014, 31(3): 261-268.
- [7] Hsieh YY, Tsai HD, Chang CC, et al. Low-dose aspirin for infertile women with thin endometrium receiving intrauterine insemination: a prospective, randomized study [J]. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2000, 17(3): 174-177.
- [8] Zhao M, Chang C, Liu Z, et al. Treatment with low-dose aspirin increased the level LIF and integrin  $\beta 3$  expression in mice during the implantation window [J]. *Placenta*, 2010, 31(12): 1101-1105.
- [9] Davar R, Pourmasumi S, Mohammadi B, et al. The effect of low-dose aspirin on the pregnancy rate in frozen-thawed embryo transfer cycles: A randomized clinical trial [J]. *International Journal of Reproductive Biomedicine*, 2020, 18(9): 693-700.
- [10] Siristatidis CS, Dodd SR, Drakeley AJ. Aspirin for in vitro fertilization [J]. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011, 11(8): CD004832.
- [11] Ovarian ST, Bosch E, Broer S, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI [J]. *Human Reproduction Open*, 2020, 2020(2): hoaa009.
- [12] Guo JL, Zhang DD, Zhao Y, et al. Pharmacologic interventions in preventing ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review and network Meta-Analysis [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 19093.
- [13] Pfeifer S, Butts S, Dumesic D, et al. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline [J]. *Fertility and Sterility*, 2016, 106(7): 1634-1647.
- [14] Mourad S, Brown J, Farquhar C. Interventions for the prevention of OHSS in ART cycles: an overview of Cochrane reviews [J]. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017, 1(1): CD012103.
- [15] Namavar JB, Zolghadri J, Rahmani E, et al. Effect of low-dose aspirin on the development of ovarian hyperstimulation syndrome and outcomes of assisted reproductive techniques in the women with PCOS, a randomized double-blinded clinical trial [J]. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2019, 58(2): 255-260.
- [16] ESHRE Guideline Group on RPL, Bender AR, Christiansen OB, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss [J]. *Human Reproduction Open*, 2018, 2018(2): hoy004.
- [17] 低分子肝素防治自然流产中国专家共识编写组. 低分子肝素防治自然流产中国专家共识 [J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2018, 38(9): 701-708.
- [18] 张建平. 复发性流产诊治的专家共识 [J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51(1): 3-9.
- [19] Ahrens KA, Silver RM, Mumford SL, et al. Complications and safety of preconception Low-Dose aspirin among women with prior pregnancy losses [J]. *Obstetrics and Gynecology*, 2016, 127(4): 689-698.
- [20] Evans MB, Nobles CJ, Kim K, et al. Low-dose aspirin in reproductive health: effects on menstrual cycle characteristics [J]. *Fertility and Sterility*, 2020, 114(6): 1263-1270.