

· 临床指南 ·

子痫前期预测与预防指南(2025)

中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组

中华医学会围产医学分会

通信作者:李笑天,深圳市妇幼保健院产科,深圳 518100, Email: xiaotianli555@163.com; 王志坚,广州医科大学附属第三医院产科,广州 510150, Email: wzjnfyy@163.com; 杨慧霞,北京大学第一医院妇产生殖医学中心,北京 100034, Email: yanghuixia@bjmu.edu.cn; 张为远,首都医科大学附属北京妇产医院 北京妇幼保健院产科,北京 100026, Email: zhangwy9921@hotmail.com

【摘要】 子痫前期是妊娠期常见的并发症,严重影响母婴健康。本指南遵循循证医学原则和生物合理性原则,参照《世界卫生组织指南制定手册》相关法学标准、国际指南报告规范、指南研究和评价工具等,系统检索截至2024年10月31日的国内外相关文献,进行证据合成和评价,最终形成12个临床问题和14条推荐意见。本指南分为预测和预防两部分,适用于备孕期、妊娠期以及产褥期妇女,提供给各级医疗机构从事围产保健的工作人员和产科医护人员使用,详细阐述了子痫前期的预测指标、预测方法和预防措施,为指导我国子痫前期预测及预防的临床实践,规范临床行为提供依据。以期实现早预测、早发现、早干预,减少子痫前期的发生,保障母婴安全的目的。

实践指南注册: 国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2023CN048)

子痫前期是妊娠期常见的并发症,严重影响母婴健康。全球范围内,子痫前期的发病率差异较大(1.0%~5.6%)^[1-2];我国妊娠期高血压疾病的发病率为9.5%,其中子痫前期为2.4%^[3]。子痫前期可导致一系列的母婴近、远期并发症。近年来,随着临床证据的不断增加,子痫前期防控策略逐渐成熟。2022年,国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)发布了子痫前期预测及预防指南^[4]。我国2020年版《妊娠期高血压疾病诊治指南》对子痫前期的预测及预防也作了原则性的论述^[5]。本指南在此基础上详细阐述子痫前期的预测指标、预测方法和预防措施,为指导我国预测及预防子痫前期的临床实践,规范临床行为提供依据,以达到早预测、早发现、早干预,减少子痫前期的发生,保障母婴安全的目的。

1. 目标人群:本指南适用于备孕期、妊娠期以

及产褥期妇女。

2. 使用人群:各级医疗机构从事围产保健的工作人员和产科医护人员。

3. 制定方法:本指南遵循循证医学原则和生物合理性原则。参照《WHO指南制定手册》相关法学标准^[6],以及指南研究和评价工具,并参考国际指南报告规范撰写文件^[7]。推荐方向和强度依据证据级别、干预效果利弊权衡、利益相关方价值取向一致性、资源消耗等方面综合考虑,见表1。2023年在国际实践指南注册与透明化平台(Practice guideline REgistration for transPAREncy, PREPARE)网站登记注册(注册号:PREPARE-2023CN048),并成立了指南制订专家组。在2023—2024年期间召开了5次指南制订会议,同时采用Delphi法广泛征集专家意见3次。最终确定本指南共分为预测和预防两大部分,共

DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20241130-00636

收稿日期 2024-11-30 本文编辑 张楠

引用本文:中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组,中华医学会围产医学分会.子痫前期预测与预防指南(2025)[J].中华妇产科杂志,2025,60(5):329-342. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20241130-00636.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



表 1 本指南的证据质量与推荐强度分级

类别	具体描述
证据质量分级	
高(A)	对观察值非常有把握:观察值接近真实值
中(B)	对观察值有中等把握:观察值有可能接近真实值,但也有可能差别很大
低(C)	对观察值的把握有限:观察值可能与真实值有很大差别
极低(D)	对观察值几乎无把握:观察值与真实值可能有极大差别
推荐强度分级	
强(1)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱(2)	存在利弊不确定或无论证据质量高低均显示利弊相当
有条件	基于非直接证据或专家意见、经验形成的推荐,或存在价值取向不一致

12个临床问题,14条推荐意见。

子痫前期的预测

一、预测指标

(一)临床风险因素

子痫前期的风险因素是预测子痫前期的首要指标。根据风险因素与子痫前期发病的关联强度,分为高、中、低三级风险因素,见表2。

临床问题 1:妊娠期存在哪些与子痫前期发病有关的风险因素?

表 2 子痫前期的风险因素分级

类别	具体描述
高风险因素	子痫前期史
	慢性高血压
	妊娠合并内科疾病(SLE、APS、肾脏疾病、糖尿病等)
	肥胖(BMI ≥ 28.0 kg/m ²)
	孕妇年龄 ≥ 40 岁
中风险因素	超重(BMI为24.0~27.9 kg/m ²)
	多胎妊娠
	孕妇年龄35~<40岁
	不良妊娠史(胎死宫内、胎盘早剥、FGR等)
低风险因素	子痫前期家族史
	初产(或再婚)
	妊娠间隔 >10 年
	辅助生殖技术妊娠
	妊娠期高血压史
	呼吸暂停综合征
	妊娠期糖尿病
	泌尿系统感染

注:SLE表示系统性红斑狼疮;APS表示抗磷脂综合征;BMI表示体重指数;FGR表示胎儿生长受限

【推荐意见】

风险因素根据与子痫前期发病的关联程度分为高、中、低三个等级。高风险因素包括子痫前期史、慢性高血压、妊娠合并内科疾病[系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)、肾脏疾病、糖尿病等]、肥胖[体重指数(body mass index, BMI) ≥ 28.0 kg/m²]和孕妇年龄 ≥ 40 岁;中风险因素包括超重(BMI为24.0~27.9 kg/m²)、多胎妊娠、孕妇年龄35~<40岁、不良妊娠史和子痫前期家族史;低风险因素包括初产妇(或再婚)、妊娠间隔 >10 年、辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)妊娠、妊娠期高血压史、呼吸暂停综合征、妊娠期糖尿病和泌尿系统感染等。(证据等级:B;推荐级别:强推荐)

【证据概要】

文献中报道的子痫前期风险因素有80多种,关联强度和证据质量各不相同。本指南参考Elawad等^[8]伞状评价整合证据,根据风险因素与子痫前期关联强度,且参考风险因素的患病率以及国际指南的分类等因素适当调整,定义高、中、低三级风险因素。高风险因素为OR或RR值 ≥ 3.0 ,阳性似然比(LR⁺) >10.0 ;中风险因素为OR或RR值为1.50~2.99,LR⁺为5.01~10.00;低风险因素为OR或RR值为1.10~1.49,LR⁺为2.01~5.00。本指南选择几个重要风险因素的证据叙述如下。

1. 子痫前期史:具有子痫前期史的女性再次妊娠时患病风险增加7~8倍。2005年BMJ发表的系统评价整合了2.2万例随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)数据和2.4万例队列研究数据,子痫前期史孕妇再次妊娠时发生子痫前期的RR值分别为7.61(95%CI为4.30~13.47)和7.19(95%CI为5.85~8.83)^[9]。另一项2016年BMJ发表的最新系统评价对2000—2015年间超过372万例孕产妇进行的分析显示,子痫前期史孕妇再次妊娠时发生子痫前期的RR值达到了8.4(95%CI为7.1~9.9)^[10]。其次,子痫前期史的病情越重、发病孕周越早、子痫前期史次数越多,再次妊娠时子痫前期的复发风险越高,具有量效关系。妊娠中期子痫前期史孕妇的复发率高达25%~65%^[11-14]。另有荟萃分析结果提示,妊娠期高血压史孕妇发生子痫前期的风险轻度增加^[15]。

2. 慢性高血压:根据2024年中国高血压防治指南^[16],慢性高血压定义为 $\geq 140/90$ mmHg



(1 mmHg=0.133 kPa), 正常高值定义为(120~139)/(80~89)mmHg。慢性高血压是子痫前期的独立危险因素。2014 年对 55 个研究超过 79 万例慢性高血压孕妇的荟萃分析显示, 子痫前期的发生率约 25.9%, RR 值达 7.7(95% CI 为 5.7~10.1)^[17]。此外, 慢性高血压孕妇的高血压严重程度与子痫前期发生风险呈量效关系^[18]。

血压正常高值也是子痫前期的高风险因素之一。2020 年澳大利亚的一项纳入了 1.8 万例孕妇的回顾性队列研究中, 孕 20 周前处于血压正常高值的孕妇, 发生子痫前期的风险显著升高($OR=2.94$, 95% CI 为 2.34~3.71)^[19]。中国、日本等亚洲国家的回顾性队列分析也得到了类似结论^[20-21]。

3. 糖尿病: 孕前糖尿病人群的子痫前期发生率升高。2005 年一项荟萃分析对来自 3 个回顾性队列研究的 5.6 万例孕妇的妊娠结局分析显示, 孕前需胰岛素控制的糖尿病患者发生子痫前期的风险升高, RR 值达 3.56(95% CI 为 2.54~4.99)^[9]。2016 年的荟萃分析对来自 19 个队列的超过 255 万例孕妇的分析显示, 孕前糖尿病患者子痫前期的综合发生率为 11.0%(95% CI 为 8.4%~13.8%), 综合 RR 值为 3.7(95% CI 为 3.1~4.3)^[10]。

4. 慢性肾脏病: 妊娠期肾脏负担加重, 慢性肾脏病尤其是伴随血压升高者的子痫前期发生风险升高。苏格兰一项回顾性队列研究对 1995—1997 年间 3 405 例慢性肾脏病女性及其 5 655 例次妊娠的结局进行随访, 当慢性肾脏病伴随高血压时, 产科复合不良结局[子痫前期、小于胎龄儿(small for gestational age, SGA)、早产]的发生风险增加($OR=4.24$, 95% CI 为 1.89~9.50)^[22]。2016 年 *BMJ* 发表的荟萃分析对来自 5 个队列超过 96 万例孕妇慢性肾脏病与子痫前期关系的分析显示, 慢性肾脏病孕妇发生子痫前期的概率为 5%, RR 值为 1.8(95% CI 为 1.5~2.1)^[10]。

5. 免疫性疾病: 妊娠期常见的免疫性疾病包括 SLE 和 APS。2016 年的荟萃分析对 3 个队列研究中超过 22 万例孕妇的分析显示, 妊娠合并 APS 孕妇子痫前期的发生率高达 17.3%, RR 值为 2.8(95% CI 为 1.8~4.3)^[10]。2021 年一项荟萃分析总结了近 20 年 27 个队列研究中 3 013 例 APS 孕妇的妊娠结局, 抗磷脂抗体谱的 3 种抗磷脂抗体均异常者, 子痫前期的发生风险升高 2.43 倍; 狼疮抗凝物阳性者, 子痫前期的发生风险升高 2.10 倍^[23]。2016 年对 2 个队列研究超过 241 万例孕妇的分析显示, 妊

娠合并 SLE 孕妇发生子痫前期的 RR 值为 2.5(95% CI 为 1.0~6.3)^[10]。参考国际指南, 本指南将免疫性疾病列为子痫前期的高风险因素。

6. 肥胖: 许多高质量研究证据支持肥胖与子痫前期有较强的相关性^[24]。国外指南将肥胖列为子痫前期的危险因素^[8, 24]。2016 年 *BMJ* 发表的荟萃分析对 40 个队列研究的 592 万例孕妇分析显示, 孕前肥胖是子痫前期的重要危险因素, OR 值达 2.8(95% CI 为 2.6~3.1)^[10]。亚洲人群较欧美人群体格偏小, 我国人群肥胖的定义为 $BMI \geq 28.0 \text{ kg/m}^2$ ^[25]。2021 年发表的一项中国横断面研究纳入了 2015—2016 年全国约 7.9 万例孕妇, 结果显示, 在所有危险因素中, 肥胖是我国女性发生子痫前期最重要的危险因素($OR=5.12$, 95% CI 为 3.82~6.86)^[26]。其后, 2022 年发表的 2015—2018 年在我国开展的回顾性队列研究纳入了 11.7 万例单胎妊娠孕妇, 结果显示, 与正常体重($BMI < 24.0 \text{ kg/m}^2$)孕妇相比, 肥胖是子痫前期的显著危险因素, OR 值达 5.06(95% CI 为 4.43~5.78)^[27]。因此, 本指南将孕前肥胖列为子痫前期的高风险因素, 超重列为中风险因素。

7. ART: 随着 ART 的广泛开展, 越来越多的研究关注到 ART 与子痫前期的相关性。2016 年的伞状评价对 20 个队列研究超过 146 万例孕妇的分析发现, ART 作为子痫前期危险因素的 OR 值为 1.8(95% CI 为 1.6~2.1)^[10]。2019 年另一篇荟萃分析纳入了来自 48 个研究(3 个 RCT, 45 个队列研究)的 21.6 万例孕妇, 得到了类似的结果, 且发现亚洲人群与欧美人群之间无显著差异^[28]。因此, 本指南将 ART 妊娠列为子痫前期的低风险因素。

8. 多胎妊娠: 多胎妊娠是子痫前期发病的中风险因素。2005 年的一项系统评价中对来自 5 个队列研究的约 3.8 万例孕妇进行分析, 与单胎妊娠孕妇相比, 双胎妊娠孕妇发生子痫前期的 OR 值为 4.17(95% CI 为 2.30~7.55)^[9]。2019 年美国妇产科医师协会(American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)及 FIGO 指南均将多胎妊娠列为子痫前期的高风险因素, 由于三胎及以上妊娠较为少见, 极少研究将三胎及以上妊娠单独作为风险因素。因此, 本指南将多胎妊娠列为子痫前期的中风险因素。

9. 高龄: 随着社会经济的发展, 初产妇年龄越来越大, 我国高龄孕产妇比例越来越高^[29]。高龄妊娠增加子痫前期发病风险, 且年龄 ≥ 40 岁的孕妇子痫前期的发生风险显著升高^[30-32]。我国一项



2021 年发表的纳入了我国约 7.9 万例孕妇的横断面研究提示,年龄 ≥ 35 岁的孕妇产前和重度子痫前期的发生风险均显著升高,aOR 值分别为 2.06(95%CI 为 1.22~3.48)和 2.04(95%CI 为 1.59~2.63)^[26]。另一项纳入了 2 800 例孕妇的回顾性队列研究显示,年龄 ≥ 35 岁和 ≥ 40 岁孕妇发生子痫前期的 aOR 值分别为 3.97(95%CI 为 1.81~8.74)和 7.33(95%CI 为 3.43~15.86)^[33]。因此,本指南将孕妇产前年龄 ≥ 40 岁作为子痫前期的高风险因素,年龄 35~ <40 岁列为子痫前期的中风险因素。

10. 初产和妊娠间隔 >10 年:2005 年一项纳入了 3 个研究 3.8 万例孕妇的荟萃分析显示,初产妇发生子痫前期的 aOR 值为 2.91(95%CI 为 1.28~6.61)^[9]。而最新的系统评价对来自 25 个队列研究超过 297 万例孕妇的荟萃分析显示,初产妇发生子痫前期的综合 OR 值为 2.1(95%CI 为 1.9~2.4)^[10]。流行病学数据显示,妊娠间隔过长与子痫前期的发生存在相关性。2021 年一项在澳大利亚开展的纳入了超过 10 万例孕妇的回顾性队列研究提示,妊娠间隔 >10 年孕妇的子痫前期发生风险升高(OR=1.30,95%CI 为 1.10~1.53)^[34]。国外指南多将妊娠间隔 >10 年列为中风险因素^[8]。考虑到初产妇占比较大,而其与子痫前期为弱相关,本指南将初产和妊娠间隔 >10 年均列为子痫前期的低风险因素。

11. 不良妊娠史:不良妊娠史[如胎死宫内、胎盘早剥或胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)史]与子痫前期的发生具有相关性。一项纳入了 25 万例孕妇的荟萃分析显示,具有胎死宫内和胎盘早剥史的孕妇再次妊娠时,子痫前期发生风险的 OR 值为 2.4(95%CI 为 1.7~3.4)^[10]。一项纳入了 5 万例孕妇的多中心回顾性队列研究显示,前次 FGR 史孕妇产前发生风险的 RR 值为 1.4(95%CI 为 0.6~3.0)^[10]。目前,加拿大和国际妊娠期高血压研究学会(International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy, ISSHP)指南将 FGR 史列为子痫前期的中风险因素^[8,24]。本指南将不良妊娠史列为子痫前期的中风险因素。

12. 子痫前期家族史:孕妇的母亲或者同父母的姊妹有子痫前期史,其发生子痫前期的风险显著升高。一项 RCT 研究(纳入了子痫前期组孕妇 3 510 例、对照组孕妇 4 512 例)显示,若孕妇的母亲有子痫前期史,其发生子痫前期的 OR 值为 3.38(95%CI 为 2.89~3.96);若孕妇同父母的姐妹有子痫前期史,其发生子痫前期的 OR 值为

2.43(95%CI 为 2.02~2.93);若同时具备上述两个风险因素,孕妇产前发生子痫前期的风险显著增加(OR=4.17,95%CI 为 2.60~6.69)^[35]。本指南与美国和欧洲等妇产科协会保持一致,将子痫前期家族史列为子痫前期的中风险因素。

【推荐说明】

(1)详细追问病史和查体是筛查子痫前期风险因素的重要手段。

(2)有风险因素的孕妇提示子痫前期的发生风险增加;但无风险因素的孕妇也可能发生子痫前期。

(3)不规律、不规范的产前检查,未能及时筛查风险因素并及时干预,也可增加子痫前期的发生风险^[2]。

(二)平均动脉压

临床问题 2:妊娠期血压监测如何有效预测子痫前期?

【推荐意见】

将平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)作为联合预测指标加入子痫前期多因素预测模型中,以提高预测的准确率和可靠性,但不单独采用 MAP 作为预测指标。(证据等级:A;推荐级别:强烈推荐)

【证据概要】

妊娠早期血压是预测子痫前期的重要指标,但单一指标的预测敏感度较低。妊娠早期和中期,MAP 预测子痫前期的曲线下面积(area under curve, AUC)优于舒张压(diastolic blood pressure, DBP)和收缩压(systolic blood pressure, SBP)。特异度为 90% 时,MAP、DBP、SBP 预测子痫前期的敏感度波动于 24%~35%。以 MAP 为 85 mmHg 或 90 mmHg 为截断值,其对于子痫前期预测的敏感度可升高至 52%~62%^[4,24]。

【推荐说明】

(1)测量血压的仪器、体位及要求参照《妊娠期血压管理中国专家共识(2021)》^[36]。建议静坐 15 min 后开始测量,用两个血压计左右手臂同时检测血压,休息 1 min 后再次测量,共测量 4 次取平均值计算 MAP。在无法同时测量双侧手臂时,应保持相同姿势和方法测量单侧血压,间隔 1 min,取两次读数的平均值计算 MAP。

(2) MAP 的计算公式: $MAP = DBP + (SBP - DBP) / 3$ 。

(3)测量孕妇血压是每次产前检查的必查项目。



(三) 子宫动脉搏动指数

临床问题 3: 子宫动脉搏动指数 (uterine artery pulsatility index, UtPI) 监测如何有效预测子痫前期?

【推荐意见】

不建议将 UtPI>第 90 百分位数作为子痫前期的独立预测指标; UtPI 可以作为联合预测指标之一, 加入子痫前期多因素预测模型中。(证据等级: B; 推荐级别: 有条件推荐)

【证据概要】

大量证据说明 UtPI 升高与子痫前期的发生风险升高有关, 但其单独作为风险指标预测的敏感度较低。2008 年一项关于 UtPI 与子痫前期发生风险的荟萃分析中, UtPI 升高(>第 90 百分位数)预测子痫前期的敏感度为 26.4%~47.8%, 特异度为 92.1%~93.4%^[37]。基于其潜在价值, 英国胎儿医学基金会 (Fetal Medicine Foundation, FMF) 的子痫前期预测模型将妊娠早期 UtPI 的中位数倍数 (multiple of median, MoM) 列为其重要组成部分之一。

【推荐说明】

(1) UtPI 可以作为子痫前期的联合预测指标之一, 能够提高预测的准确率。筛查模型中的 UtPI 应在妊娠 11~13⁺ 周经腹部超声检查测量, 为左右两侧子宫动脉 UtPI 的平均值。

(2) 子宫动脉多普勒超声检查对超声科医师的专业性要求较高, 对开展这项技术的单位应该进行规范化的评估和质控。

(3) 资源不充分的地区和单位, 可以暂不开展相关检查。

(四) 生化指标

大量研究致力于寻找与子痫前期发生相关的孕妇血生化指标, 包括免疫相关的炎症因子、血管生成及抗血管生成因子、血小板因子及抗血小板因子等。有重要临床预测价值的生物标志物包括胎盘生长因子 (placental growth factor, PlGF) 和可溶性 fms 样酪氨酸激酶 1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1), 妊娠期 PlGF 水平降低、sFlt-1 水平升高或 sFlt-1/PlGF 比值升高预示着子痫前期的发生风险升高。

临床问题 4: 孕妇血清标志物可否有效预测子痫前期?

【推荐意见】

妊娠期 PlGF 水平降低、sFlt-1 水平升高或 sFlt-1/PlGF 比值升高预示子痫前期的发生风险升

高。在医疗资源充分的情况下, 建议采用其结合孕妇风险因素、MAP 和超声参数, 综合评估孕妇产前发生风险。具体的参考值范围需要结合试剂盒和地区的人群数据判断。(证据等级: A; 推荐级别: 有条件推荐)

【证据概要】

PlGF 作为独立指标预测子痫前期的价值有限。在低风险孕妇中, 特异度标准设定为 90%, 妊娠早期 PlGF 预测早发和晚发子痫前期的敏感度分别为 55% 和 33%^[38]。然而, FMF 多因素模型中增加 PlGF 指标可以提高检测效能^[4,39]。大量荟萃分析也得到类似的结果^[40-42]。sFlt-1 水平在妊娠 21~24 周时才开始增高^[43]。在妊娠中晚期, 孕妇血 PlGF 水平降低和 sFlt-1/PlGF 比值升高均与子痫前期风险升高有关^[44]。临床上, 尚未达到子痫前期诊断标准但高度疑似的孕妇, 采用 PlGF 和 sFlt-1/PlGF 比值这两个指标具有重要的预测价值。在疑似子痫前期妇女中预测子痫前期或子痫的随机干预性研究 (INSPIRE 研究) 表明, 疑似子痫前期的孕妇在门诊检测 sFlt-1/PlGF 比值 ≤ 38 , 预测 1 周内发生子痫前期的敏感度和阴性预测值均达到 100%^[45-46]。

【推荐说明】

(1) 妊娠早期, PlGF 可以作为预测子痫前期的生物标志物, 但单独预测的敏感度较低, 而其联合其他指标的预测价值较高。

(2) 妊娠中晚期, PlGF 和 sFlt-1 对于子痫前期均有一定的预测价值, 但目前尚处于研究阶段, 有条件的单位可以开展探索性研究。

(3) 由于 PlGF 和 sFlt-1 的参考值存在地域差异, 应建立符合本地区特征的参考值范围和预测模型。

(五) 其他指标

血清指标如可溶性内皮糖蛋白 (soluble endoglin, sEng)、妊娠相关血浆蛋白 A (pregnancy associated plasma protein A, PAPP-A) 和维生素 D 均与子痫前期相关。血清 sEng 水平在子痫前期孕妇中通常较高。PAPP-A 水平较低与子痫前期发生风险升高相关。维生素 D 缺乏可能与子痫前期发生有关, 但研究结果尚不一致。目前尚无足够的证据说明这些血清指标可有效预测子痫前期^[4]。

二、预测方法

临床问题 5: 妊娠早期如何预测子痫前期?

目前国际上有两种方法, 即基于风险因素的预测和 FMF 多因素模型预测。其中, FMF 多因素模



型基于风险因素、MAP、UtPI 和生物标志物,该模型的风险计算器可在 FMF 网站免费获取 (<http://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia>)。

(一) 基于风险因素的预测模型

【推荐意见 1】

基于风险因素的评估策略简单易行,应在建档时对所有孕妇进行评估。高风险因素每项 3 分,中风险因素每项 2 分,低风险因素每项 1 分。总评分 ≥ 3 分的孕妇被认为是子痫前期的高危人群。(证据等级:C;推荐级别:有条件推荐)

【证据概述】

ACOG 最早提出基于孕妇是否存在子痫前期的风险因素,将具有 1 个高风险因素或 2 个中风险因素的孕妇定义为高危人群,予以预防性应用小剂量阿司匹林。该方法方便、实用、依从性好,很快获得推广应用^[47]。英国国家卫生与临床优化研究所(National Institute of Health and Clinical Excellence, NICE)和 ISSHP 也提出了类似的方法。丹麦的 59 万例孕妇的登记数据比较了 ACOG 和 NICE 标准的差异,采用 ACOG 标准,子痫前期风险人群总体高风险阳性率为 17%,子痫前期的发生率为 60%;采用 NICE 标准,子痫前期风险人群总体高风险阳性率为 7.5%,子痫前期的发生率为 47.6%,提示 NICE 标准风险因素预测的敏感度较低^[48]。

【推荐说明】

(1) 基于风险因素筛查子痫前期风险人群的方法简单易行,可在各级医院推广。

(2) 建议联合 MAP 预测子痫前期的发生风险,可以提高阳性预测值。

(二) 基于风险因素和 MAP 的预测模型

【推荐意见 2】

对于无法进行 UtPI、PIGF 检测的医疗机构,建议所有孕妇在妊娠早期进行基于风险因素结合 MAP 的子痫前期发生风险评估。(证据等级:B;推荐级别:有条件推荐)

【证据概要】

在风险因素基础上增加 MAP,可以明显提高子痫前期的预测率。大样本量前瞻性多中心研究显示,联合临床风险因素及 MAP 对孕周 < 32 周、 < 37 周和 ≥ 37 周子痫前期的检出率分别为 61.2% (95%CI 为 52.1%~69.6%)、50.5% (95%CI 为 46.1%~54.9%)、38.2% (95%CI 为 35.6%~40.9%),比单纯风险因素模型的预测率明显提高(分别提高 52%、45% 和 33%)^[40-41]。

【推荐说明】

(1) 检测孕妇的 MAP 不需要额外的医疗资源,简单方便。

(2) 由于环境的不同(如海拔高度不同,血压可能不同),随着此方法的普及和数据的积累,建议各地区根据自身的检测结果计算 MAP 的 MoM 值。

(三) 基于 UtPI 和 PIGF 的多因素预测模型

【推荐意见 3】

建议有条件的地区和单位对所有孕妇在妊娠早期采用 FMF 多因素模型预测子痫前期的发生风险,预测指标包括风险因素、MAP、UtPI 和 PIGF。(证据等级:A;推荐级别:强推荐)

【证据概述】

自 FMF 提出基于 PIGF 的联合预测模型后,大量的外部验证均提示其结果一致、稳定,具有可重复性。Tan 等^[49]基于前瞻性多中心子痫前期筛查项目(SPREE 研究)队列纳入了 16 747 例孕妇,比较不同预测模型的预测价值,研究发现基于孕妇风险因素、MAP、UtPI 和 PIGF 的多因素模型的预测策略最佳,设定假阳性率为 10% 的前提下,子痫前期的阳性预测率为 81.7%。见表 3。随后大量的荟萃分析得到了类似结果^[40-42]。

表 3 妊娠早期各种指标组合对不同孕周子痫前期的阳性预测值(设定假阳性率为 10%)^[49-50]

预测模型	阳性预测值(%)		
	孕周 < 34 周	孕周 < 37 周	孕周 ≥ 37 周
MF	48.3	41.5	30.2
MF+MAP	65.0	70.0	38.7
MF+MAP+UtPI	88.3	73.9	43.5
MF+MAP+PIGF	73.3	68.3	39.6
MF+MAP+PIGF+UtPI	90.0	81.7	42.6

注:MF 表示孕妇风险因素;MAP 表示平均动脉压;UtPI 表示子宫动脉搏动指数;PIGF 表示胎盘生长因子

【推荐说明】

(1) 在医疗资源许可的地区和(或)单位,强烈推荐采用基于 PIGF 的预测模型,可以显著提高子痫前期的阳性预测值。

(2) 如果 UtPI 检测技术存在难度,且检测离散度高,可以采用风险因素+MAP+PIGF 的预测模型。

(3) 为节省资源,可以采用两步法预测子痫前期风险。第一步筛查风险因素,高危人群采用阿司匹林预防;第二步针对一般风险人群测量 MAP、UtPI、PIGF 也能实现与一次性筛查相似的阳性预测值^[51]。



临床问题 6: 妊娠中晚期如何预测子痫前期?

随着孕周的增加,PIGF 和 sFlt-1 水平的变化与子痫前期的关联越来越强,且妊娠期体重增加、血压动态改变均与子痫前期的发生有关。建议动态监测血压,可最大化预测子痫前期。

【推荐意见】

子痫前期发生的风险因素伴随整个妊娠期,多因素预测模型在妊娠中晚期仍具有一定的临床价值。(证据等级:C;推荐级别:有条件推荐)

【证据概要】

针对孕周为 19~23^[6]周的孕妇,通过多因素预测(包括风险因素、MAP、UtPI、PIGF,以及可能的 sFlt-1),假阳性率设定为 10%,预测孕周<32 周、<37 周和≥37 周子痫前期的阳性预测值分别为 99%、85% 和 46%^[52]。针对妊娠 30~34 周的孕妇,基于多因素模型(包括风险因素、UtPI、MAP、PIGF)对孕周<37 周和≥37 周子痫前期的阳性预测值分别为 98% 和 49%^[53]。针对近足月(妊娠 35~36 周)孕妇,采用多因素模型对足月子痫前期的阳性预测值为 84%^[54]。

【推荐说明】

(1)妊娠中晚期预测的证据,虽然质量较低,但效果较好,在知情同意的基础上有条件推荐。

(2)由于目前证据有限,建议有条件的单位可以开展相关的临床研究。

子痫前期的预防

针对所有人群,加强妊娠前及妊娠期宣教,增强孕妇自我识别和自我监测意识,保持良好愉悦的心态,遵循规范、规律的产前检查,及时筛查子痫前期的风险因素,及早预测子痫前期的发生风险,并及时干预。针对风险人群,积极治疗和控制原发疾病,给予小剂量阿司匹林、低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)等药物预防子痫前期的发生。

一、风险因素预防

临床问题 7: 消除或控制临床可预防的风险因素是否可以降低子痫前期的发生风险?

【推荐意见】

针对妊娠前或妊娠期发现的各种可预防风险因素,如合并内科疾病,子痫前期最好的预防策略是尽可能控制基础疾病。(证据等级:B;推荐级别:强推荐)

【证据概要】

针对妊娠前和妊娠期发现的可预防风险因素,

控制基础疾病的发展,不仅可以改善原发疾病对妊娠的影响,而且可能降低子痫前期的发生风险。慢性高血压患者,妊娠期舒张压控制在 85 mmHg 以下,可以中等程度减少重度高血压以及溶血、肝酶升高和低血小板计数综合征(hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome, HELLP 综合征)的发生,且不增加母儿并发症^[55]。肥胖者妊娠期采用饮食控制、改变生活习惯等方法控制体重,可有效降低子痫前期的发生风险^[56]。妊娠期控制血糖可以降低糖尿病患者子痫前期的发生风险^[57]。SLE、APS 等免疫性疾病的妊娠期监测和控制可以降低子痫前期的发生风险,改善妊娠结局^[58]。

【推荐说明】

(1)对于慢性高血压、糖尿病、免疫性疾病等慢性疾病,妊娠前及妊娠期控制原发疾病可以降低子痫前期的发生风险。

(2)加强孕前和妊娠期保健,尽早发现和控制基础疾病,不仅可降低子痫前期的发生风险,而且可以改善妊娠结局。

二、饮食及生活方式

临床问题 8: 饮食和生活方式管理是否可以降低子痫前期的发生风险?

【推荐意见】

建议所有孕妇采用健康的生活方式,妊娠期控制热量摄入和体重增加,适度增加绿色蔬果。(证据等级:B;推荐级别:强推荐)

【证据概要】

健康的生活方式包括六要素:正常的 BMI (18.5~24.9 kg/m²)、不吸烟、不饮酒、适当运动、健康饮食和使用多种维生素。一项纳入了 15 509 例育龄期妇女和 27 135 例孕妇的前瞻性队列研究显示,具备健康生活方式六要素的妇女,不良妊娠结局的风险降低了 37%(RR=0.63, 95%CI 为 0.55~0.72),包括妊娠期糖尿病、妊娠期高血压和低出生体重儿的发生风险较低^[59]。一项前瞻性、多中心、非配对的 RCT 研究纳入了 453 例孕妇,采用当面访谈的方式记录其饮食情况,结果发现,妊娠期 1 周至少食用 3 次水果(aOR=0.37, 95%CI: 0.19~0.73)或蔬菜(aOR=0.45, 95%CI: 0.22~0.91)可降低子痫前期的发生风险^[60]。

【推荐说明】

(1)孕妇采用健康的生活方式(正常 BMI、禁烟酒、适当运动、健康饮食、多种维生素等),可以降低



子痫前期的发生风险。

(2)适度增加蔬菜水果摄入有利于改善血糖和血脂,控制妊娠期体重增加。

(3)特殊饮食对子痫前期的预防作用尚需高质量的证据,有条件的单位可以开展相关领域的基础和临床研究。

三、运动

临床问题 9:运动是否可以降低子痫前期的发生风险?

【推荐意见】

告知所有孕妇,适量、适度的运动可降低子痫前期的发生风险;在无禁忌证的情况下,推荐妊娠期低~中等强度运动,每周持续时间累计至少 140 min。运动方式包括快走、有氧运动、阻力训练等,运动强度以心率加快、可以说话但不能唱歌为准。(证据等级:B;推荐级别:强推荐)

【证据概要】

2018 年一项纳入了 15 个 RCT、3 322 例孕妇的系统评价显示,与未运动的孕妇相比,运动干预显著降低子痫前期的发生风险($OR=0.59$, 95% CI 为 0.37~0.90),且无明显不良母儿结局;并且,妊娠期每周进行累计至少 140 min 的快走、水上有氧运动、自行车或阻力训练等中等强度运动,可以降低 25% 的子痫前期发生风险^[61]。此外,妊娠期运动减少妊娠期糖尿病、控制体重、改善心情、增加心血管适应性等优点均已被证实^[62-65]。基于利大于弊的原则,在无禁忌证的情况下,应针对所有孕妇,告知运动的利弊,并强烈推荐适当的运动。

【推荐说明】

(1)妊娠期适度运动,根据妊娠期不同阶段的解剖和生理变化,需对运动类型、强度做适当调整。必要时咨询运动医学专业人员。

(2)选择妊娠期合适的运动类型和强度,避免过度运动、低血糖等。

四、小剂量阿司匹林

临床问题 10:口服小剂量阿司匹林是否可以预防子痫前期?

【推荐意见】

对子痫前期的风险人群,推荐妊娠 12~16 周起口服小剂量阿司匹林;推荐剂量为 100~150 mg/d,特别瘦小者可酌情减量;在妊娠 36 周或子痫前期发病时停药,高危人群可考虑妊娠 24~28 周行风险再评估,低危人群可考虑妊娠 28 周停药。(证据等级:A;推荐级别:强推荐)

【证据概要】

1. 有效性:口服小剂量阿司匹林可有效预防子痫前期的发生。2017 年英国 FMF 发起的欧洲最大规模的前瞻性、多中心、随机、双盲研究(即 ASPIRE 研究)纳入了 1 776 例子痫前期高风险孕妇,自妊娠 11~14 周起开始服用阿司匹林(150 mg/d)至妊娠 36 周,比不服用阿司匹林者子痫前期的发生风险降低了 62%(发生率分别为 1.6%、4.3%; $OR=0.38$, 95% CI 为 0.20~0.74; $P=0.004$)^[66]。对阿司匹林用于子痫前期的循证研究(ASPREE 研究)数据的二次分析显示,在患有慢性高血压的亚组中,阿司匹林无明确的保护作用^[67]。

2. 用药时机:(1)起始时机:2010 年一项纳入了 11 348 例孕妇的荟萃分析显示,子痫前期风险人群妊娠 16 周前开始服用阿司匹林,可有效降低子痫前期的发生风险($RR=0.47$, 95% CI 为 0.34~0.65),且具有量效关系;而妊娠 16 周后开始服用阿司匹林对子痫前期的保护效果不显著($RR=0.81$, 95% CI 为 0.63~1.03)^[68]。(2)停药时机:大部分研究显示,子痫前期发生后即刻停止使用阿司匹林,或用药时间持续至妊娠 36 周。2023 年 Mendoza 等^[69]研究显示,对阿司匹林预防子痫前期的孕妇在妊娠 24~28 周再次评估,当 sFlt-1/PlGF 比值<38 时,停药组子痫前期的发生率未显著升高,且产前出血的发生率显著降低。

3. 安全性:基于分娩安全考虑,阿司匹林可能影响血小板的生理功能,包括凝血、血栓形成、维持血管完整性、免疫以及切口愈合等。一般状态下血小板的生命周期 7~10 d,因此,停药至少 7 d 以上,体内的血小板才恢复正常功能。

【推荐说明】

(1)特殊人群的有效性:口服小剂量阿司匹林是否降低早产、FGR、死胎等其他母儿并发症的发生风险,证据尚不充分。此外,尚无证据推荐所有孕妇(包括妊娠合并慢性高血压、双胎妊娠等特殊人群)口服阿司匹林可预防子痫前期的发生。

(2)在知情同意的基础上,个体化推荐口服阿司匹林预防子痫前期。根据目前的有效性证据,一般推荐剂量为 100~150 mg/d;考虑到个体差异,特别瘦小的孕妇可酌情减量。

(3)妊娠期间使用小剂量阿司匹林(100~150 mg/d)对母儿相对安全,但对于慢性胃炎、泌尿系统结石、异常子宫出血等出血高危人群,需要权衡利弊,告知可能的出血风险,并加强自我监督。



若出现副反应则暂停使用阿司匹林,咨询医师后决定是否继续服用。

(4)对于妊娠早期的子痫前期风险人群,阿司匹林的剂量和预防效果存在一定的量效关系,可根据风险等级及孕妇特征个体化调整阿司匹林剂量。

五、补钙

临床问题 11:妊娠期补钙是否降低子痫前期的发生风险?

【推荐意见】

推荐所有孕妇,尤其是子痫前期高危人群和(或)钙摄入不足地区的孕妇,适量补钙以降低子痫前期的发生风险。(证据等级:A;推荐级别:有条件推荐)

【证据概要】

2022 年一项纳入了 20 445 例孕妇的荟萃分析表明,妊娠期补钙可有效降低子痫前期的发生风险($RR=0.49$, 95% CI 为 0.39~0.61);高剂量和低剂量补钙对子痫前期的预防作用相似;在平均基线钙摄入量充足的孕妇中补钙无效,但低钙人群(<0.9 g/d)的补钙效果更显著($RR=0.45$, 95% CI 为 0.35~0.58)^[70]。开始服用孕周(妊娠 20 周前或后)以及是否联合维生素 D 与补钙效果无关^[71]。2024 年印度和坦桑尼亚分别开展的非劣性试验显示,每日补充 500 mg 与 1 500 mg 钙剂预防子痫前期的效果无显著差异^[72]。

【推荐说明】

(1)妊娠期补钙相对安全,补钙可能降低子痫前期的发生风险。推荐钙摄入不足地区的孕妇常规补钙。

(2)对于钙剂的剂量无明确推荐,500~2 000 mg/d 均可。

(3)尚无证据支持维生素 D 补充促进钙吸收。

六、其他

临床问题 12:LMWH、二甲双胍、他汀类及叶酸等是否可用于预防子痫前期?

【推荐意见】

对于子痫前期高风险并伴有复发性流产史、血栓史、抗心磷脂抗体阳性等高风险孕妇,在充分知情的情况下酌情采用阿司匹林联合 LMWH 预防子痫前期。对存在肥胖、胰岛素抵抗等的子痫前期高风险孕妇,在知情同意的情况下酌情采用阿司匹林联合二甲双胍预防子痫前期。尚不推荐采用他汀类、叶酸等药物预防子痫前期。(证据等级:C;推荐级别:有条件推荐)

【证据概要】

目前,关于 LMWH、他汀类、二甲双胍的研究尚在进行中,证据尚不充足。目前的证据均说明叶酸预防子痫前期无效。

1. LMWH: LMWH 常用于妊娠期的血栓高风险、APS、易栓症等情况下预防血栓。子痫前期孕妇的胎盘常伴有血栓形成,LMWH 可能会减少胎盘血栓形成、改善胎盘微循环,同时具有改善血管内皮细胞功能的作用^[73]。因此,LMWH 用于预防子痫前期具有一定的生物合理性,但临床研究证据缺乏一致性。2022 年一项荟萃分析总结了近年来的 RCT 研究^[74],收集了 15 项 RCT 共 2 795 例子痫前期高风险孕妇,研究显示 LMWH 治疗可以减少 38% 的子痫前期、39% 的 SGA 以及 51% 的围产儿死亡;如果在妊娠 16 周前开始使用 LMWH,子痫前期的发生风险可降低 45%;联合阿司匹林治疗比单独阿司匹林治疗再下降 38%。

2. 二甲双胍:2016 年一项以分析二甲双胍改善肥胖孕妇新生儿出生体重为主要目的的 RCT 研究显示,二甲双胍可降低肥胖孕妇 76% 的子痫前期发生风险($OR=0.24$, 95% CI 为 0.10~0.61)^[75]。2022 年一项纳入了 8 项 RCT 研究的荟萃分析提示,对于胰岛素抵抗妇女,妊娠前或妊娠期服用二甲双胍(838 例)比使用胰岛素(836 例)者子痫前期的发生风险显著降低($RR=0.68$, 95% CI 为 0.48~0.95)^[76]。

3. 他汀类:妊娠期应用他汀类药物能够降低血浆 sFlt-1 水平^[77],从而缓解实验动物的子痫前期样症状^[78]。但目前少量的临床证据并不支持他汀类药物对于子痫前期的预防作用。2021 年一项发表于 *Circulation* 的多中心、双盲 RCT 研究表明,对于子痫前期高危人群,妊娠 35~37 周采用 20 mg/d 普伐他汀干预,未明显降低孕周 ≥ 37 周子痫前期的发生风险^[79]。但是目前多项关于普伐他汀预防子痫前期的临床注册研究尚在进行中,期待后续高质量临床证据。

4. 叶酸:关于叶酸预防子痫前期的争议不断,近期的高质量循证证据并不支持叶酸用于预防子痫前期。2018 年一项随机、Ⅲ期、双盲、多中心国际临床试验纳入了基于临床风险因素筛选的 2 464 例子痫前期高风险孕妇,自妊娠 8~16 周起口服高剂量叶酸(4.0 mg/d)并未显著降低子痫前期的发生风险^[80]。

【推荐说明】

(1)基于 LMWH 本身可能有利于 APS 等疾病,

对这部分人群预防子痫前期应在知情同意下使用,关于使用时间、安全监测指标等问题尚待循证医学证据支持。关于 LMWH 的副反应、监测方法参考血栓防治相关指南。

(2) 基于有限的证据,目前仅对肥胖、胰岛素抵抗者,可在知情同意下使用阿司匹林联合二甲双胍,但是关于其安全性等问题尚待循证医学证据支持。

《子痫前期预测与预防指南(2025)》临床问题 及推荐意见汇总:

临床问题 1: 妊娠期存在哪些与子痫前期发病有关的风险因素?

【推荐意见】

风险因素根据与子痫前期发病的关联程度分为高、中、低三个等级。高风险因素包括子痫前期史、慢性高血压、妊娠合并内科疾病[系统性红斑狼疮(SLE)、抗磷脂综合征(APS)、肾脏疾病、糖尿病等]、肥胖[体重指数(BMI) $\geq 28.0 \text{ kg/m}^2$]和孕妇年龄 ≥ 40 岁;中风险因素包括超重(BMI 为 $24.0 \sim 27.9 \text{ kg/m}^2$)、多胎妊娠、孕妇年龄 $35 \sim <40$ 岁、不良妊娠史和子痫前期家族史;低风险因素包括初产妇(或再婚)、妊娠间隔 >10 年、辅助生殖技术妊娠、妊娠期高血压史、呼吸暂停综合征、妊娠期糖尿病和泌尿系统感染等。(证据等级:B;推荐级别:强推荐)

临床问题 2: 妊娠期血压监测如何有效预测子痫前期?

【推荐意见】

将平均动脉压(MAP)作为联合预测指标加入子痫前期多因素预测模型中,以提高预测的准确率和可靠性,但不单独采用 MAP 作为预测指标。(证据等级:A;推荐级别:强推荐)

临床问题 3: 子宫动脉搏动指数(UtPI)监测如何有效预测子痫前期?

【推荐意见】

不建议将 UtPI $>$ 第 90 百分位数作为子痫前期的独立预测指标;UtPI 可以作为联合预测指标之一,加入子痫前期多因素预测模型中。(证据等级:B;推荐级别:有条件推荐)

临床问题 4: 孕妇血清标志物可否有效预测子痫前期?

【推荐意见】

妊娠期胎盘生长因子(PIGF)水平降低、可溶性 fms 样酪氨酸激酶 1(sFlt-1)水平升高或 sFlt-1/

PIGF 比值升高预示子痫前期的发生风险升高。在医疗资源充分的情况下,建议采用其结合孕妇风险因素、MAP 和超声参数,综合评估孕妇产前发生风险。具体的参考值范围需要结合试剂盒和地区的人群数据判断。(证据等级:A;推荐级别:有条件推荐)

临床问题 5: 妊娠早期如何预测子痫前期?

【推荐意见】

1. 基于风险因素的评估策略简单易行,应在建档时对所有孕妇进行评估。高风险因素每项 3 分,中风险因素每项 2 分,低风险因素每项 1 分。总评分 ≥ 3 分的孕妇被认为是子痫前期的高危人群。(证据等级:C;推荐级别:有条件推荐)

2. 对于无法进行 UtPI、PIGF 检测的医疗机构,建议所有孕妇在妊娠早期进行基于风险因素结合 MAP 的子痫前期发生风险评估。(证据等级:B;推荐级别:有条件推荐)

3. 建议有条件的地区和单位对所有孕妇在妊娠早期采用英国胎儿医学基金会(FMF)多因素模型预测子痫前期的发生风险,预测指标包括风险因素、MAP、UtPI 和 PIGF。(证据等级:A;推荐级别:强推荐)

临床问题 6: 妊娠中晚期如何预测子痫前期?

【推荐意见】

子痫前期发生的风险因素伴随整个妊娠期,多因素预测模型在妊娠中晚期仍具有一定的临床价值。(证据等级:C;推荐级别:有条件推荐)

临床问题 7: 消除或控制临床可预防的风险因素是否可以降低子痫前期的发生风险?

【推荐意见】

针对妊娠前或妊娠期发现的各种可预防风险因素,如合并内科疾病,子痫前期最好的预防策略是尽可能控制基础疾病。(证据等级:B;推荐级别:强推荐)

临床问题 8: 饮食和生活方式管理是否可以降低子痫前期的发生风险?

【推荐意见】

建议所有孕妇采用健康的生活方式,妊娠期控制热量摄入和体重增加,适度增加绿色蔬果。(证据等级:B;推荐级别:强推荐)

临床问题 9: 运动是否可以降低子痫前期的发生风险?

【推荐意见】

告知所有孕妇,适量、适度的运动可降低子痫



前期的发生风险;在无禁忌证的情况下,推荐妊娠期低~中等强度运动,每周持续时间累计至少 140 min。运动方式包括快走、有氧运动、阻力训练等,运动强度以心率加快、可以说话但不能唱歌为准。(证据等级:B;推荐级别:强推荐)

临床问题 10:口服小剂量阿司匹林是否可以预防子痫前期?

【推荐意见】

对子痫前期的风险人群,推荐妊娠 12~16 周起口服小剂量阿司匹林;推荐剂量为 100~150 mg/d,特别瘦小者可酌情减量;在妊娠 36 周或子痫前期发病时停药,高危人群可考虑妊娠 24~28 周行风险再评估,低危人群可考虑妊娠 28 周停药。(证据等级:A;推荐级别:强推荐)

临床问题 11:妊娠期补钙是否降低子痫前期的发生风险?

【推荐意见】

推荐所有孕妇,尤其是子痫前期高危人群和(或)钙摄入不足地区的孕妇,适量补钙以降低子痫前期的发生风险。(证据等级:A;推荐级别:有条件推荐)

临床问题 12:低分子肝素(LMWH)、二甲双胍、他汀类及叶酸等是否可用于预防子痫前期?

【推荐意见】

对子痫前期高风险并伴有复发性流产史、血栓史、抗心磷脂抗体阳性等高风险孕妇,在充分知情的情况下酌情采用阿司匹林联合 LMWH 预防子痫前期。对存在肥胖、胰岛素抵抗等的子痫前期高风险孕妇,在知情同意的情况下酌情采用阿司匹林联合二甲双胍预防子痫前期。尚不推荐采用他汀类、叶酸等药物预防子痫前期。(证据等级:C;推荐级别:有条件推荐)

执笔专家:李笑天(深圳市妇幼保健院)、张为远(首都医科大学附属北京妇产医院)、杨慧霞(北京大学第一医院)、王志坚(广州医科大学附属第三医院)、陈敦金(广州医科大学附属第三医院)、杨孜(北京大学第三医院)、林建华(上海交通大学医学院附属仁济医院)、漆洪波(重庆医科大学附属第一医院)、孙丽洲(南京医科大学第一附属医院)、顾蔚蓉(复旦大学附属妇产科医院)、周琼洁(复旦大学附属妇产科医院)、胡蓉(复旦大学附属妇产科医院)、熊钰(复旦大学附属妇产科医院)、高劲松(中国医学科学院北京协和医院)、罗琼(浙江大学医学院附属妇产科医院)、郑明明(安徽省妇女儿童医学中心)、陈奕(首都医科大学附属北京妇产医院)

参与本指南制定与讨论的专家(按姓氏笔画排序):丁桂凤(乌鲁木齐市妇幼保健院)、马玉燕(山东大学齐鲁医院)、王子莲(中山大学附属第一医院)、王志坚(广州医科大学附属第三医院)、王晓怡(广

州医科大学附属第三医院)、王谢桐(山东大学附属省立医院)、牛建民(中山大学附属第八医院)、古航(海军军医大学第一附属医院)、龙伟(南京医科大学附属妇产医院)、白晓霞(浙江大学医学院附属妇产科医院)、冯玲(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、朱毓纯(北京大学第一医院)、乔宠(中国医科大学附属盛京医院)、刘兴会(四川大学华西第二医院)、刘国莉(北京大学人民医院)、刘俊涛(中国医学科学院北京协和医院)、刘铭(上海市东方医院)、刘彩霞(中国医科大学附属盛京医院)、孙丽洲(南京医科大学第一附属医院)、李笑天(深圳市妇幼保健院)、李雪兰(西安交通大学第一附属医院)、杨孜(北京大学第三医院)、杨海澜(山西医科大学第一医院)、杨慧霞(北京大学第一医院)、邹丽(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、邹丽颖(首都医科大学附属北京妇产医院)、应豪(上海市第一妇婴保健院)、张卫社(中南大学湘雅医院)、张为远(首都医科大学附属北京妇产医院)、张雪芹(厦门大学附属妇女儿童医院)、陈叙(天津市中心妇产科医院)、陈奕(首都医科大学附属北京妇产医院)、陈敦金(广州医科大学附属第三医院)、林建华(上海交通大学医学院附属仁济医院)、林靛(福建省立医院)、罗琼(浙江大学医学院附属妇产科医院)、周玮(重庆医科大学附属妇女儿童医院)、周容(四川大学华西第二医院)、周琼洁(复旦大学附属妇产科医院)、郑明明(安徽省妇女儿童医学中心)、郑勤田(石家庄市妇产医院)、孟海霞(内蒙古医科大学附属医院)、赵扬玉(北京大学第三医院)、胡娅莉(南京大学医学院附属鼓楼医院)、胡雅毅(四川大学华西第二医院)、胡蓉(复旦大学附属妇产科医院)、段涛(上海市第一妇婴保健院)、侯磊(首都医科大学附属北京妇产医院)、贺晶(浙江大学医学院附属妇产科医院)、栗宝华(浙江大学医学院附属妇产科医院)、顾蔚蓉(复旦大学附属妇产科医院)、徐先明(上海市第一人民医院)、高劲松(中国医学科学院北京协和医院)、高岩(四川省妇幼保健院)、涂新枝(深圳市妇幼保健院)、曹引丽(西北妇女儿童医院)、蒋玉蓉(湖南省妇幼保健院)、程蔚蔚(上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院)、曾晓明(江西省妇幼保健院)、谢涵(上海市第一妇婴保健院)、靳瑾(南方医科大学珠江医院)、赫英东(北京大学第一医院)、蔡雁(哈尔滨医科大学附属第四医院)、蔺莉(首都医科大学附属北京友谊医院)、漆洪波(重庆医科大学附属第一医院)、熊钰(复旦大学附属妇产科医院)、颜建英(福建省妇幼保健院)

指南制定工作组成员:陈世耀(复旦大学附属中山医院)、金雪娟(复旦大学附属中山医院)、李宏田(北京大学公共卫生学院)、周琼洁(复旦大学附属妇产科医院)

指南证据合成与评价组成员:周琼洁(复旦大学附属妇产科医院)、涂新枝(深圳市妇幼保健院)、王一男(复旦大学附属妇产科医院)、叶云贞(复旦大学附属妇产科医院)、唐瑶(复旦大学附属妇产科医院)、聂庆文(广州医科大学附属第三医院)

指南指导委员会成员:潘昭颐(香港中文大学)、Daljit Singh Sahota(香港中文大学)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, et al. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2013, 170(1): 1-7. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.05.005.



- [2] Lyu X, Zhang W, Zhang J, et al. Morbidity and maternal and infant outcomes of hypertensive disorder in pregnancy in China in 2018[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2021, 23(6): 1194-1204. DOI: 10.1111/jch.14248.
- [3] Liu Y, Li N, Li Z, et al. Impact of gestational hypertension and preeclampsia on fetal gender: a large prospective cohort study in China[J]. *Pregnancy Hypertens*, 2019, 18: 132-136. DOI: 10.1016/j.preghy.2019.09.020.
- [4] 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, 145Suppl 1(Suppl 1):1-33. DOI: 10.1002/ijgo.12802.
- [5] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20200114-00039.
- [6] WHO. WHO handbook for guideline development [EB/OL]. [2024-11-30]. <https://iris.who.int/handle/10665/75146>.
- [7] Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting, and evaluation in health care[J]. *Prev Med*, 2010, 51(5): 421-424. DOI: 10.1016/j.ypmed.2010.08.005.
- [8] Elawad T, Scott G, Bone JN, et al. Risk factors for pre-eclampsia in clinical practice guidelines: comparison with the evidence[J]. *BJOG*, 2024, 131(1): 46-62. DOI: 10.1111/1471-0528.17320.
- [9] Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies[J]. *BMJ*, 2005, 330(7491): 565. DOI: 10.1136/bmj.38380.674340.E0.
- [10] Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, et al. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies[J]. *BMJ*, 2016, 353: i1753. DOI: 10.1136/bmj.i1753.
- [11] Sibai BM, el-Nazer A, Gonzalez-Ruiz A. Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1986, 155(5): 1011-1016. DOI: 10.1016/0002-9378(86)90336-4.
- [12] van Rijn BB, Hoeks LB, Bots ML, et al. Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2006, 195(3):723-728. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.06.044.
- [13] Gaugler-Senden IP, Berends AL, de Groot CJ, et al. Severe, very early onset preeclampsia: subsequent pregnancies and future parental cardiovascular health[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2008, 140(2): 171-177. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2008.03.004.
- [14] Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1991, 165(5 Pt 1): 1408-1412. DOI: 10.1016/0002-9378(91)90379-6.
- [15] van Oostwaard MF, Langenveld J, Schuit E, et al. Recurrence of hypertensive disorders of pregnancy: an individual patient data metaanalysis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 212(5): 624. e1-17. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.01.009.
- [16] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中国医疗保健国际交流促进会高血压分会, 等. 中国高血压防治指南(2024年修订版)[J]. *中华高血压杂志*, 2024, 32(7): 603-700. DOI: 10.16439/j.issn.1673-7245.2024.07.002.
- [17] Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, et al. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2014, 348:g2301. DOI: 10.1136/bmj.g2301.
- [18] McCowan LM, Buist RG, North RA, et al. Perinatal morbidity in chronic hypertension[J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1996, 103(2): 123-129. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1996.tb09662.x.
- [19] Reddy M, Rolnik DL, Harris K, et al. Challenging the definition of hypertension in pregnancy: a retrospective cohort study[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2020, 222(6): 606. e1-606.e21. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.12.272.
- [20] Wu DD, Gao L, Huang O, et al. Increased adverse pregnancy outcomes associated with stage 1 hypertension in a low-risk cohort: evidence from 47 874 cases[J]. *Hypertension*, 2020, 75(3): 772-780. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14252.
- [21] Shindo R, Aoki S, Nakanishi S, et al. Women with elevated blood pressure and stage 1 hypertension are at high risk for preeclampsia: a retrospective study at a tertiary facility in Japan[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2024, 50(3): 366-372. DOI: 10.1111/jog.15852.
- [22] Munkhaugen J, Lydersen S, Romundstad PR, et al. Kidney function and future risk for adverse pregnancy outcomes: a population-based study from HUNT II, Norway[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(12): 3744-3750. DOI: 10.1093/ndt/gfp320.
- [23] Walter IJ, Klein Haneveld MJ, Lely AT, et al. Pregnancy outcome predictors in antiphospholipid syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Autoimmun Rev*, 2021, 20(10):102901. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102901.
- [24] Magee LA, Brown MA, Hall DR, 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. DOI: 10.1016/j.preghy.2021.09.008.
- [25] 武阳丰, 马冠生, 胡永华, 等. 中国居民的超重和肥胖流行现状[J]. *中华预防医学杂志*, 2005, 39(5): 316-320. DOI: 10.3760/j.issn:0253-9624.2005.05.006.
- [26] Yang 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. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.8401.
- [27] Wu K, Gong W, Ke HH, et al. Impact of elevated first and second trimester white blood cells on prevalence of late-onset preeclampsia[J]. *Heliyon*, 2022, 8(11): e11806. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e11806.
- [28] Almasi-Hashiani A, Omani-Samani R, Mohammadi M, et al. Assisted reproductive technology and the risk of preeclampsia: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2019, 19(1): 149. DOI: 10.1186/s12884-019-2291-x.
- [29] Zhou Q, Zhang S, Wang Q, et al. China's community-based strategy of universal preconception care in rural areas at a population level using a novel risk classification system for stratifying couples' preconception health status[J]. *BMC Health Serv Res*, 2016, 16(1): 689. DOI: 10.1186/



- s12913-016-1930-4.
- [30] Khalil A, Syngelaki A, Maiz N, et al. Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013, 42(6): 634-643. DOI: 10.1002/uog.12494.
- [31] Zhang X, Xu H, Hu R, et al. Changing trends of adverse pregnancy outcomes with maternal age in primipara with singleton birth: a join point analysis of a multicenter historical cohort study in China in 2011-2012[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2019, 98(8): 997-1003. DOI: 10.1111/aogs.13595.
- [32] Zhang XL, Liang H, Zhao HQ, et al. Optimized cutoff maternal age for adverse obstetrical outcomes: a multicenter retrospective cohort study in Urban China during 2011 to 2012[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(3): 269-276. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000626.
- [33] Shan D, Qiu PY, Wu YX, et al. Pregnancy outcomes in women of advanced maternal age: a retrospective cohort study from China[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12239. DOI: 10.1038/s41598-018-29889-3.
- [34] Gebremedhin AT, Regan AK, Ball S, et al. Interpregnancy interval and hypertensive disorders of pregnancy: a population-based cohort study[J]. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2021, 35(4): 404-414. DOI: 10.1111/ppe.12668.
- [35] Serrano NC, Quintero-Lesmes DC, Dudbridge F, et al. Family history of pre-eclampsia and cardiovascular disease as risk factors for pre-eclampsia: the GenPE case-control study[J]. *Hypertens Pregnancy*, 2020, 39(1): 56-63. DOI: 10.1080/10641955.2019.1704003.
- [36] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期血压管理中国专家共识(2021)[J]. *中华妇产科杂志*, 2021, 56(11): 737-745. DOI: 10.3760/cmaj.cn112141-20210506-00251.
- [37] Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis[J]. *CMAJ*, 2008, 178(6): 701-711. DOI: 10.1503/cmaj.070430.
- [38] Akolekar R, Zaragoza E, Poon LC, et al. Maternal serum placental growth factor at 11+0 to 13+6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008, 32(6): 732-739. DOI: 10.1002/uog.6244.
- [39] Ansbacher-Feldman Z, Syngelaki A, Meiri H, et al. Machine-learning-based prediction of pre-eclampsia using first-trimester maternal characteristics and biomarkers[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2022, 60(6): 739-745. DOI: 10.1002/uog.26105.
- [40] O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 214(1): 103.e1-103.e12. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.08.034.
- [41] O'Gorman N, Wright D, Poon LC, et al. Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017, 49(6): 751-755. DOI: 10.1002/uog.17399.
- [42] Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018, 52(2): 186-195. DOI: 10.1002/uog.19112.
- [43] Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(7): 672-683. DOI: 10.1056/NEJMoa031884.
- [44] Agrawal S, Shinar S, Cerdeira AS, et al. Predictive performance of PlGF (placental growth factor) for screening preeclampsia in asymptomatic women: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hypertension*, 2019, 74(5): 1124-1135. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13360.
- [45] Poon LC, Magee LA, 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, 154Suppl 1(Suppl 1): 3-31. DOI: 10.1002/ijgo.13763.
- [46] Stepan H, Hund M, Andrzejczak T. Combining biomarkers to predict pregnancy complications and redefine preeclampsia: the angiogenic-placental syndrome[J]. *Hypertension*, 2020, 75(4): 918-926. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13763.
- [47] ACOG Practice Bulletin No. 202 Summary: gestational hypertension and preeclampsia[J]. *Obstet Gynecol*, 2019, 133(1): 1. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003019.
- [48] Rode L, Ekelund CK, Riishede I, et al. Prediction of preterm pre-eclampsia according to NICE and ACOG criteria: descriptive study of 597 492 Danish births from 2008 to 2017[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2021, 58(4): 561-567. DOI: 10.1002/uog.23693.
- [49] Tan MY, Wright D, Syngelaki A, et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018, 51(6): 743-750. DOI: 10.1002/uog.19039.
- [50] Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W, et al. Pre-eclampsia[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2023, 9(1): 8. DOI: 10.1038/s41572-023-00417-6.
- [51] Wright D, Gallo DM, Gil Pugliese S, et al. Contingent screening for preterm pre-eclampsia[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016, 47(5): 554-559. DOI: 10.1002/uog.15807.
- [52] Gallo DM, Wright D, Casanova C, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 19-24 weeks' gestation[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 214(5): 619.e1-619.e17. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.11.016.
- [53] Tsiakkas A, Saiid Y, Wright A, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 30-34 weeks' gestation[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 215(1): 87.e1-87.e17. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.02.016.
- [54] Andrietti S, Silva M, Wright A, et al. Competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 35-37 weeks' gestation[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016, 48(1): 72-79. DOI: 10.1002/uog.15812.
- [55] Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, et al. Treatment for mild chronic hypertension during pregnancy[J]. *N Engl J Med*,



- 2022, 386(19):1781-1792. DOI: 10.1056/NEJMoa2201295.
- [56] Allen R, Rogozinska E, Sivarajasingam P, et al. Effect of diet-and lifestyle-based metabolic risk-modifying interventions on preeclampsia: a meta-analysis[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2014, 93(10): 973-985. DOI: 10.1111/aogs.12467.
- [57] Jeeyavudeen MS, Crosby M, Pappachan JM. Continuous glucose monitoring metrics in pregnancy with type 1 diabetes mellitus[J]. *World J Methodol*, 2024, 14(1): 90316. DOI: 10.5662/wjm.v14.i1.90316.
- [58] Gamba A, Zen M, Depascale R, et al. Modern management of pregnancy in systemic lupus erythematosus: from prenatal counseling to postpartum support[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(12):3454. DOI: 10.3390/jcm13123454.
- [59] Wang S, Mitsunami M, Ortiz-Panozo E, et al. Prepregnancy Healthy lifestyle and adverse pregnancy outcomes[J]. *Obstet Gynecol*, 2023, 142(6):1278-1290. DOI: 10.1097/AOG.0000000000005346.
- [60] Endeshaw M, Abebe F, Bedimo M, et al. Diet and pre-eclampsia: a prospective multicentre case-control study in Ethiopia[J]. *Midwifery*, 2015, 31(6): 617-624. DOI: 10.1016/j.midw.2015.03.003.
- [61] Davenport MH, Ruchat SM, Poitras VJ, et al. Prenatal exercise for the prevention of gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Sports Med*, 2018, 52(21): 1367-1375. DOI: 10.1136/bjsports-2018-099355.
- [62] ACOG Committee Opinion No. 650: physical activity and exercise during pregnancy and the postpartum period[J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 126(6):e135-e142. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001214.
- [63] Paulsen CP, Bandak E, Edemann-Callesen H, et al. The effects of exercise during pregnancy on gestational diabetes mellitus, preeclampsia, and spontaneous abortion among healthy women: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2023, 20(12):6069. DOI: 10.3390/ijerph20126069.
- [64] Melzer K, Schutz Y, Boulvain M, et al. Physical activity and pregnancy: cardiovascular adaptations, recommendations and pregnancy outcomes[J]. *Sports Med*, 2010, 40(6): 493-507. DOI: 10.2165/11532290-000000000-00000.
- [65] Huifen Z, Yaping X, Meijing Z, et al. Effects of moderate-intensity resistance exercise on blood glucose and pregnancy outcome in patients with gestational diabetes mellitus: a randomized controlled trial[J]. *J Diabetes Complications*, 2022, 36(5): 108186. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2022.108186.
- [66] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1704559.
- [67] Poon LC, Wright D, Rolnik DL, et al. Aspirin for evidence-based preeclampsia prevention trial: effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia in subgroups of women according to their characteristics and medical and obstetrical history[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 217(5): 585.e1-585.e5. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.07.038.
- [68] Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis[J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 116(2 Pt 1): 402-414. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181e9322a.
- [69] Mendoza M, Bonacina E, Garcia-Manau P, et al. Aspirin discontinuation at 24 to 28 weeks' gestation in pregnancies at high risk of preterm preeclampsia: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2023, 329(7):542-550. DOI: 10.1001/jama.2023.0691.
- [70] Woo Kinshell ML, Sarr C, Sandhu A, et al. Calcium for pre-eclampsia prevention: a systematic review and network meta-analysis to guide personalised antenatal care[J]. *BJOG*, 2022, 129(11): 1833-1843. DOI: 10.1111/1471-0528.17222.
- [71] Khaing W, Vallibhakara SA, Tantrakul V, et al. Calcium and vitamin D supplementation for prevention of preeclampsia: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Nutrients*, 2017, 9(10): 1141. DOI: 10.3390/nu9101141.
- [72] Dwarkanath P, Muhihi A, Sudfeld CR, et al. Two randomized trials of low-dose calcium supplementation in pregnancy[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(2): 143-153. DOI: 10.1056/NEJMoa2307212.
- [73] McLaughlin K, Baczyk D, Potts A, et al. Low molecular weight heparin improves endothelial function in pregnant women at high risk of preeclampsia[J]. *Hypertension*, 2017, 69(1): 180-188. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08298.
- [74] Cruz-Lemini M, Vázquez JC, Ullmo J, et al. Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(2S): S1126-S1144. e17. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.11.006.
- [75] Syngelaki A, Nicolaidis KH, Balani J, et al. Metformin versus placebo in obese pregnant women without diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(5):434-443. DOI: 10.1056/NEJMoa1509819.
- [76] Tong S, Kaitu'u-Lino TJ, Hastie R, et al. Pravastatin, proton-pump inhibitors, metformin, micronutrients, and biologics: new horizons for the prevention or treatment of preeclampsia[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(2S): S1157-S1170. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.09.014.
- [77] Cudmore M, Ahmad S, Al-Ani B, et al. Negative regulation of soluble Flt-1 and soluble endoglin release by heme oxygenase-1[J]. *Circulation*, 2007, 115(13): 1789-1797. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.660134.
- [78] Bergmann A, Ahmad S, Cudmore M, et al. Reduction of circulating soluble Flt-1 alleviates preeclampsia-like symptoms in a mouse model[J]. *J Cell Mol Med*, 2010, 14(6B): 1857-1867. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00820.x.
- [79] Döbert M, Varouxaki AN, Mu AC, et al. Pravastatin versus placebo in pregnancies at high risk of term preeclampsia [J]. *Circulation*, 2021, 144(9): 670-679. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053963.
- [80] Wen SW, White RR, Rybak N, et al. Effect of high dose folic acid supplementation in pregnancy on pre-eclampsia (FACT): double blind, phase III, randomised controlled, international, multicentre trial[J]. *BMJ*, 2018, 362:k3478. DOI: 10.1136/bmj.k3478.

