低分子肝素联合黄体酮治疗胚胎移植患者反复种植失败的有效性和安全性的Meta分析Δ

刘克锋[1*]，张莹莹[2]，杨　丽[2]，李　哲[3]，张　瑞[1]，赵　杰[1#]（1.郑州大学第一附属医院药学部，郑州　450052；2.郑州大学第一附属医院生殖医学科，郑州　450052；3.郑州大学附属郑州中心医院妇产科，郑州　450052）

中图分类号　R973+.2；R984　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2020）23-2895-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2020.23.14

摘　要　目的：系统评价低分子肝素联合黄体酮治疗胚胎移植患者反复种植失败（RIF）的有效性和安全性，为其临床应用提供参考。方法：计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、Embase、中国知网和万方数据库，收集低分子肝素联合黄体酮（试验组）对比黄体酮（对照组）用于RIF患者的随机对照试验（RCT）或观察性研究，检索时限为各数据库建库起至2020年7月。对符合纳入标准的研究进行资料提取，并采用Cochrane 5.1.0偏倚风险评估工具和Newcastle-Ottawa Scale评价量表分别对RCT和观察性研究进行质量评价。采用Rev Man 5.3软件进行Meta分析。结果：共纳入15项研究，包括10项RCT和5项观察性研究，合计2 353例患者。Meta分析结果显示，试验组患者的着床率[RR＝1.41，95%CI（1.24，1.60），$P<0.01$]、妊娠率[RR＝1.38，95%CI（1.23，1.56），$P<0.01$]、活产率[RR＝1.41，95%CI（1.19，1.67），$P<0.01$]均显著高于对照组，差异均有统计学意义；流产率[RR＝0.54，95%CI（0.33，0.86），$P=0.01$]显著低于对照组，差异有统计学意义。亚组分析结果显示，年龄≥35岁患者着床率[RR＝2.38，95%CI（1.31，4.31），$P=0.004$]、妊娠率[RR＝2.58，95%CI（1.62，4.11），$P<0.001$]均高于对照组，差异均有统计学意义。两组患者不良反应主要是少量出血和注射部位瘀斑，未见严重不良反应。结论：低分子肝素联用黄体酮可提高RIF患者的胚胎着床率、妊娠率和活产率，降低其流产率，且安全性较好。

关键词　低分子肝素；胚胎移植；反复种植失败；有效性；安全性；Meta分析

Meta-analysis of the Effectiveness and Safety of Low-molecular-weight Heparin Combined with Progesterone in the Treatment of Repeated Implant Failure in Embryo Transfer Patients

LIU Kefeng[1], ZHANG Yingying[2], YANG Li[2], LI Zhe[3], ZHANG Rui[1], ZHAO Jie[1]（1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; 2. Dept. of Reproductive Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; 3. Dept. of Obstetrics and Gynecology, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE: To systematically evaluate the effectiveness and safety of low-molecular-weight heparin combined with progesterone in the treatment of repeated implant failure (RIF) in embryo transfer patients, and to provide reference for clinical use of it. METHODS: Retrieved from Cochrane library, PubMed, Embase, CNKI and Wanfang database, randomized controlled trail (RCT) or observational study about low-molecular-weight heparin combined with progesterone (trial group) versus progesterone (control group) for RIF patients were collected during the inception to Jul. 2020. After data extraction of studies met included criteria, the Cochrane 5.1.0 bias risk assessment tool and the Newcastle-Ottawa Scale evaluation scale were used to evaluate the quality of RCTs and observational studies. Rev Man 5.3 software was used for Meta-analysis. RESULTS: A total of 15 studies were included, including 10 RCTs and 5 observational studies, with a total of 2 353 patients. Results of Meta-analysis showed that the implantation rate [RR=1.41, 95% CI (1.24, 1.60), $P<0.01$], pregnancy rate [RR=1.38, 95% CI (1.23, 1.56), $P<0.01$], live birth rate [RR=1.41, 95% CI (1.19, 1.67), $P<0.01$] of trial group were significantly higher than those of control group, with statistical significance; while the abortion rate [RR=0.54, 95% CI (0.33, 0.86), $P=0.01$] of trial group was significantly lower than that of control group, with statistical significance. The results of subgroup analysis showed that the implantation rate [RR=2.38, 95% CI (1.31, 4.31), $P=0.004$] and pregnancy rate [RR=2.58, 95% CI (1.62, 4.11), $P<0.001$] of patients over 35 years old in trial group were higher than control group, with statistical significance. The main ADR of 2 groups were a small amount of bleeding and ecchymosis at the injection site. No severe ADR was observed. CONCLUSIONS: Low-molecular-weight heparin combined with progesterone can improve the embryo implantation rate,

Δ 基金项目：国家自然科学基金资助项目（No.71673254）；国家重点研发计划精准医学研究重点专项（No.2017YFC0909900）

* 主管药师，硕士研究生。研究方向：循证医学、临床药理学。E-mail：liukefeng-num.1@163.com

通信作者：主任药师，博士生导师。研究方向：临床药理学、医院管理。E-mail：453503860@qq.com

pregnancy rate and live birth rate of RIF patients, reduce the abortion rate, with good safety.
KEYWORDS Low-molecular-weight heparin; Embryo transfer; Repeated implantation failure; Effectiveness; Safety; Meta-analysis

体外受精-胚胎移植（*in vitro* fertilization-embryo transfer，IVF-ET）技术自诞生以来就发展迅速，已经成为治疗不孕的有效方案，然而其在为广大不孕症患者带来希望的同时，仍有相当一部分患者出现不明原因的胚胎反复种植失败（Repeated implantation failure，RIF），给患者带来巨大的精神和经济压力，已成为当前辅助生殖领域亟需解决的问题[1]。2005年，欧洲人类生殖和胚胎年会提出将优质胚胎连续3次或者移植胚胎数目大于10个而未妊娠成功称为RIF[1]。Coughlan C等[2]建议，将RIF定义为40岁以下女性中，至少经过3次鲜胚或冻胚周期，或者移植4个优质胚胎而未能实现临床妊娠。导致种植失败的因素很多，例如子宫解剖结构异常、胚胎质量不高、移植技术不当、子宫内膜接受能力低、母体免疫异常等[3-6]。有研究表明，血栓形成和抗磷脂抗体也与RIF有关[7-8]，而低分子肝素除了其抗凝血作用外，还可以通过与某些黏附分子、生长因子、细胞因子和酶（基质金属蛋白酶）的相互作用，在胚胎植入过程中发挥有益作用[9-10]。但是，目前国内外关于低分子肝素是否有益于RIF的研究结果并不一致，本研究通过采用Meta分析的方法系统探讨低分子肝素治疗RIF的有效性和安全性，旨在为临床用药提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验（RCT）、队列或者病例对照研究；语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 年龄18～50岁、在IVF-ET中移植胚胎≥3次或者优质胚胎数≥4枚、术前常规检查未见异常、仍未获得临床妊娠的女性。

1.1.3 干预措施 对照组常规给予黄体酮；试验组患给予低分子肝素+黄体酮。

1.1.4 结局指标 ①着床率；②妊娠率；③流产率；④活产率；⑤试验组不良反应发生情况。

1.1.5 排除标准 非临床研究；非中、英文文献；全文无法获取或数据无法提取的文献；重复研究；病例报道；综述类或评论性研究。

1.2 文献检索策略

计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、Embase、中国知网数据库和万方数据库。中文检索词包括“低分子肝素”“胚胎移植”“RIF”；英文检索词包括“Low-molecular-weight heparin”“Embryo transfer”“Repeated implantation failure”等。检索采用主题词和自由词结合的方式；检索时限均为各数据库建库起至2020年7月。同时，检索纳入文献的参考文献。

1.3 文献筛选与资料提取

由2位研究者独立进行文献筛选和资料提取，并交叉核对，如遇分歧则通过讨论解决或由第3位研究者协商解决。资料提取包括第一作者及发表年份、患者例数、年龄、体质量、用药方案、结局指标等。

1.4 质量评价结果

采用Cochrane 5.1.0偏倚风险评估工具对RCT的质量进行评价，具体包括随机序列的产生、分配隐藏、研究对象和实施者的盲法、结局评估者盲法、不完整结局数据、选择性报道、其他偏倚7个方面，每个方面又分为高风险偏倚、低风险偏倚和不清楚3个等级[11-12]，采用Newcastle-Ottawa Scale评价量表根据11个评价条目对队列或病例对照研究文献的质量进行评价[13-14]。

1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.3软件进行Meta分析。计数资料采用相对危险度（RR）及其95%置信区间（CI）表示。纳入研究结果间的异质性采用χ^2检验，检验水准为$\alpha=0.1$。若各研究间无统计学异质性（$P\geq0.1$，$I^2<50\%$），则采用固定效应模型进行分析；反之，则采用随机效应模型进行分析[11]。同时，对部分报道了亚组数据的指标进行亚组分析或敏感性分析；采用Stata14.0软件进行发表偏倚分析，使用非参数剪补法校正发表偏倚引起的漏斗图不对称的问题[15-16]。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程图及结果

初筛共获得相关文献286篇，经过逐层筛选，最终纳入15篇（项）研究[17-31]，包括10项RCT[17-19,21-22,24-28]和5项队列或病例对照研究[20,23,29-31]。文献筛选流程及结果见图1。

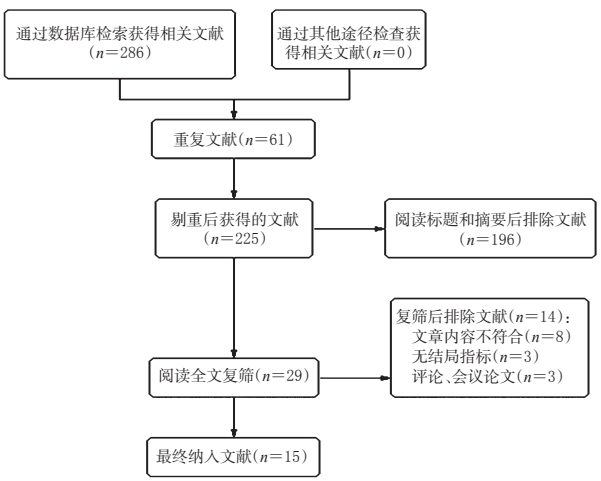


图1 文献筛选流程图

Fig 1 Flow chart of literature screening

2.2 纳入研究基本信息

本研究共纳入15项研究[17-31]，包括2 353例患者，其基本信息见表1。

2.3 纳入研究的质量评价结果

10篇RCT[17-19,21-22,24-28]的Cochrane偏倚风险评估结果见表2。其中，随机序列的产生中有5项研究[22,24-27]由于是根据患者意愿进行分组，故而被评为高风险；研究对象和实施者的盲法中有7项研究[21-22,24-28]由于研究对象或实施者知道分组，故而被评为高风险。5篇观察性研究[20,23,29-31]的Newcastle-Ottawa Scale评价量表中有11个评价条目评分均不低于6分。

2.4 Meta分析结果

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者(发表年份)	国家	研究类型	对照组		试验组		样本总量	用药方案		结局指标
			例数	胚胎移植周期数	例数	胚胎移植周期数		对照组	试验组	
Qublan H(2008)[17]	约旦	RCT	41	131	42	139	83	黄体酮	依诺肝素钠40 mg/d，至分娩或胎儿死亡+对照组干预措施	①②③④⑤
Urman B(2009)[18]	土耳其	RCT	75	未报道	75	未报道	150	黄体酮凝胶90 mg/d	依诺肝素钠1 mg/（kg·d），至12周或失败+对照组干预措施	①②④⑤
Berker B(2011)[19]	土耳其	RCT	103	未报道	104	未报道	207	黄体酮凝胶600 mg/d	依诺肝素钠40 mg/d，至12周或失败+对照组干预措施	①②④⑤
Lodigiani C(2011)[20]	意大利	病例对照	未报道	57	未报道	512	265	黄体酮	依诺肝素钠40 mg/d，至着床成功或失败+对照组干预措施	②
Noci I(2011)[21]	意大利	RCT	80	未报道	73	未报道	153	黄体酮凝胶400 mg/d	达肝素钠2 500 IU/d，至着床成功或失败+对照组干预措施	①②④⑤
熊正方(2015)[22]	中国	RCT	72	111	62	87	134	黄体酮注射液60 mg/d	低分子肝素钙4 100 IU/d，至出现胚芽或胎心+对照组干预措施	①②⑤
Fishel S(2016)[23]	英国	队列研究	103	未报道	103	未报道	206	黄体酮	依诺肝素钠40 mg/d，至12周或失败+对照组干预措施	①②③④
高瑞格(2017)[24]	中国	RCT	58	58	50	50	108	黄体酮注射液60 mg/d	低分子肝素钠4 100 IU/d，至出现胚芽或胎心+对照组干预措施	①②③⑤
江晓玲(2017)[25]	中国	RCT	42	42	41	41	83	黄体酮注射液60 mg/d	低分子肝素钙4 100 IU/d，至出现胚芽或胎心+对照组干预措施	①②
邹琳(2017)[26]	中国	RCT	34	34	30	30	64	黄体酮注射液40 mg/d	低分子肝素钙4 100 IU/d，至12周或者失败+对照组干预措施	②③⑤
齐改梅(2018)[27]	中国	RCT	122	145	150	175	272	黄体酮40 mg/d	低分子肝素钙4 100 IU/d，至出现胚芽或胎心+对照组干预措施	①②③
詹桃桃(2018)[28]	中国	RCT	128	223	132	225	260	黄体酮40 mg/d	低分子肝素钙4 100 IU/d，至出现胚芽或胎心+对照组干预措施	①②③④
张晋丹(2018)[29]	中国	病例对照	84	未报道	79	未报道	163	黄体酮40 mg/d	低分子肝素钙4 100 IU/d，至出现胚芽或胎心+对照组干预措施	①②④⑤
李雪溪(2019)[30]	中国	队列研究	41	41	39	39	80	黄体酮40 mg/d	低分子肝素钙4 100 IU/d，至出现胚芽或胎心+对照组干预措施	①②③④⑤
张蕾(2020)[31]	中国	病例对照	67	73	58	62	125	黄体酮凝胶90 mg/d	达肝素钠5 000 IU/d，至出现胚芽或胎心+对照组干预措施	①②③⑤

表2 RCT的偏倚风险评估结果

Tab 2 Bias risk assessment results of RCT

第一作者(发表年份)	随机序列的产生	分配隐藏	研究对象和实施者的盲法	结局评估者盲法	不完整结局数据	选择性报道	其他偏倚
Qublan H(2008)[17]	低风险	不清楚	低风险	低风险	低风险	不清楚	不清楚
Urman B(2009)[18]	低风险	低风险	不清楚	低风险	低风险	不清楚	不清楚
Berker B(2011)[19]	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚	不清楚
Noci I(2011)[21]	低风险	不清楚	高风险	低风险	低风险	不清楚	不清楚
熊正方(2015)[22]	高风险	不清楚	高风险	低风险	低风险	不清楚	不清楚
高瑞格(2017)[24]	高风险	不清楚	高风险	低风险	低风险	不清楚	不清楚
江晓玲(2017)[25]	高风险	不清楚	高风险	低风险	低风险	不清楚	不清楚
邹琳(2017)[26]	高风险	不清楚	高风险	低风险	低风险	不清楚	不清楚
齐改梅(2018)[27]	高风险	不清楚	高风险	低风险	低风险	不清楚	不清楚
詹桃桃(2018)[28]	不清楚	不清楚	高风险	低风险	低风险	不清楚	不清楚

2.4.1 着床率 有13项研究[17-19,21-25,27-31]报道了2 088例患者的着床率，各研究间无统计学异质性（$P=0.54$，$I^2=0$），采用固定效应模型进行Meta分析，详见图2。Meta分析结果显示，试验组患者着床率显著高于对照组，差异具有统计学意义[RR=1.41，95%CI(1.24，1.60)，$P<0.01$]。

2.4.2 妊娠率 有15项研究[17-31]报道了2 353例患者的妊娠率，各研究间无统计学异质性（$P=0.43$，$I^2=2\%$），采用固定效应模型进行Meta分析，详见图3。Meta分析结果显示，试验组患者的妊娠率显著高于对照组，差异具有统计学意义[RR=1.38，95%CI(1.23，1.56)，$P<0.01$]。

2.4.3 流产率 有8项研究[17,23-24,26-28,30-31]报道了1 198例患者的流产率，各研究间无统计学异质性（$P=0.89$，$I^2=0$），采用固定效应模型进行Meta分析，详见图4。Meta

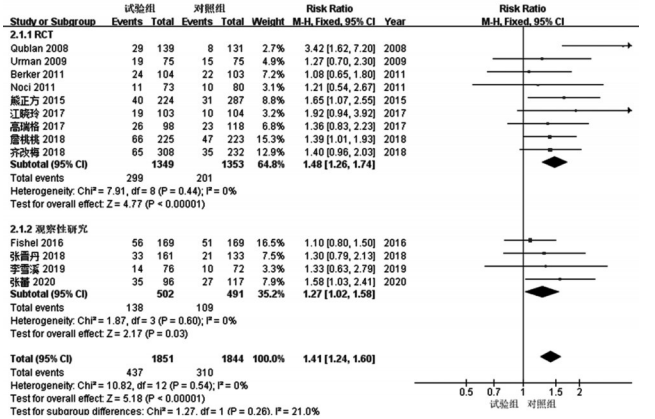


图2 两组患者着床率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of embryo implantation rate in 2 groups

分析结果显示，试验组患者的流产率显著低于对照组，差异具有统计学意义[RR=0.54，95%CI(0.33，0.86)，$P=0.01$]。

2.4.4 活产率 有9项研究[17-19,21,23,26,28-30]报道了1 366例患者的活产率，各研究间无统计学异质性（$P=0.37$，$I^2=7\%$），采用固定效应模型进行Meta分析，详见图5。Meta分析结果显示，试验组患者活产率显著高于对照组，差异具有统计学意义[RR=1.41，95%CI(1.19，1.67)，$P<0.01$]。

2.4.5 亚组分析 根据年龄分层进行亚组分析，结果显示，对于年龄<35岁的患者，两组患者胚胎着床率[RR=

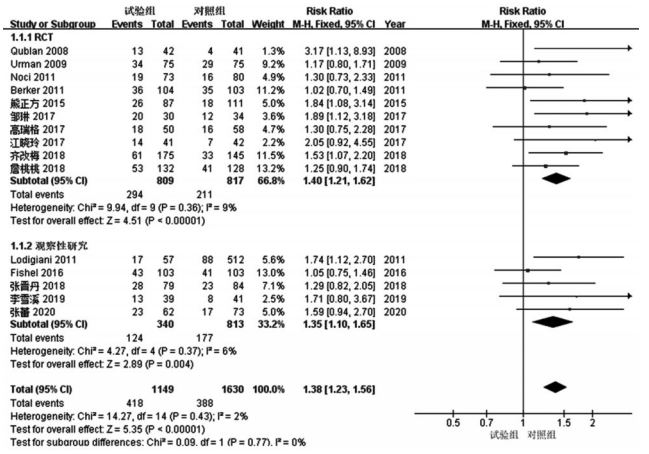


图3 两组患者妊娠率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the pregnancy rate in 2 groups

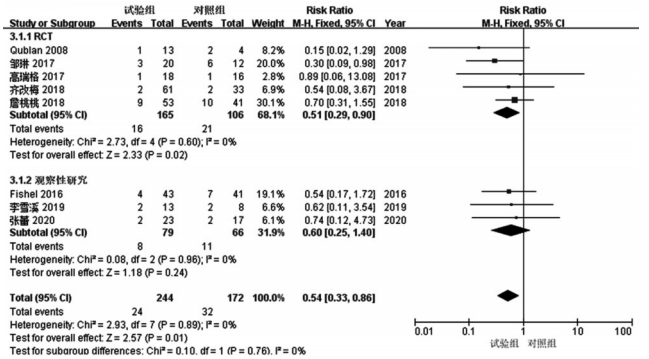


图4 两组患者流产率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the abortion rate in 2 groups

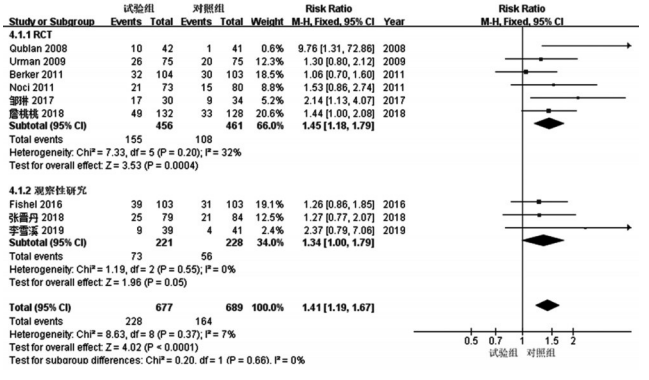


图5 两组患者活产率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the live birth rate in 2 groups

1.38，95%CI（0.85，2.22），P=0.19]、妊娠率[RR=1.37，95%CI（0.88，2.14），P=0.16]比较，差异均无统计学意义；对于年龄≥35岁的患者，试验组患者的着床率[RR=2.38，95%CI（1.31，4.31），P=0.004]、妊娠率[RR=2.58，95%CI（1.62，4.11），P<0.01]均显著高于对照组，差异均有统计学意义，详见图6、图7。

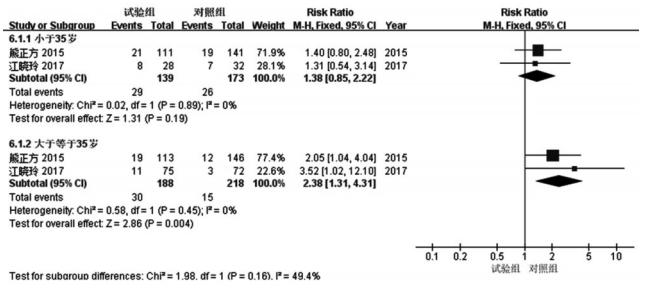


图6 不同年龄两组患者着床率的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of implantation rate of patients of different ages in 2 groups

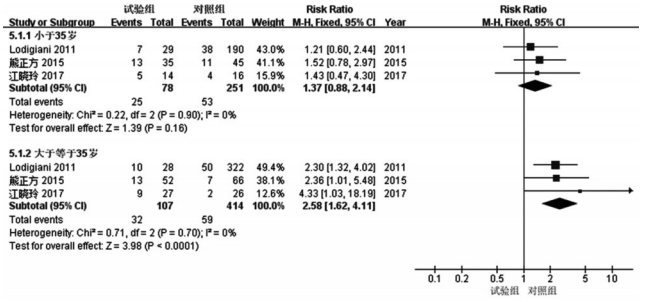


图7 不同年龄两组患者妊娠率的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of pregnancy rate of patients of different ages in 2 groups

2.5 不良反应发生情况

试验组患者的主要不良反应是注射部位出现瘀点或瘀斑，少量患者有出血或肝酶水平升高现象，但无严重不良反应发生，而对照组患者未发生不良反应，详见表3。

表3 试验组不良反应发生情况

Tab 3 Occurrence of adverse drug reactions in trial group

第一作者（发表年份）	不良反应
Qublan H（2008）[17]	出血（3/42）、血小板减少（2/42）、过敏反应（1/42）
Urman B（2009）[18]	注射部位小瘀斑
Berker B（2011）[19]	无严重的不良反应
Lodigiani C（2011）[20]	未描述
Noci I（2011）[21]	少数患者出现注射部位小瘀斑
熊正方（2015）[22]	出血（5/62）、注射部位小瘀斑、肝酶轻度升高（3/62）
Fishel S（2016）[23]	未描述
高瑞格（2017）[24]	出血（4/50），部分患者出现注射部位皮肤瘀点、瘀斑，均无皮下血肿或皮肤坏死。未发生血小板减少，肝酶水平轻度升高（3/50）
江晓玲（2017）[25]	未描述
邹琳（2017）[26]	部分患者出现注射部位皮肤瘀点、瘀斑
齐改梅（2018）[27]	未描述
詹桃桃（2018）[28]	未描述
张晋丹（2018）[29]	少量出血（6/79），部分患者出现注射部位皮肤瘀点、瘀斑，肝酶轻度升高（4/79）
李雪溪（2019）[30]	部分患者出现注射部位皮肤瘀点、瘀斑，均无皮下血肿或皮肤坏死。未发生血小板减少，肝酶轻度升高（3/39）
张蕾（2020）[31]	出血（6/62），部分患者出现注射部位皮肤瘀点、瘀斑，均无皮下血肿或皮肤坏死。未发生血小板减少，肝酶轻度升高（2/62）

2.6 发表偏倚

以妊娠率为指标进行发表偏倚分析。结果显示，漏斗图两侧研究分布不对称，可能存在发表偏倚，详见图

8。采用非参数剪补法对发表偏倚造成的漏斗图不对称进行校正，结果显示新的合并效应量估计值变化不大，表明发表偏倚影响不大、结果比较稳健，详见图9。

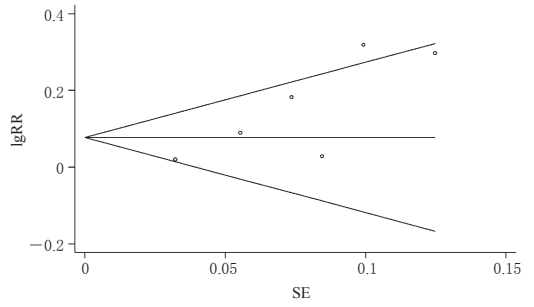


图8　Begg's检验图

Fig 8　Begg 's test chart

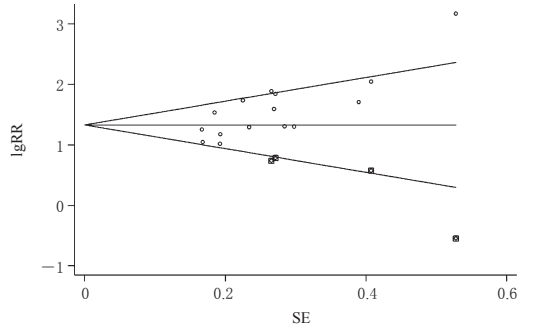


图9　校正后的Begg's检验图

Fig 9　Corrected Begg 's test chart

2.7　敏感性分析

采用Stata 14.0软件，以妊娠率为指标进行敏感性分析。结果显示，排除任何一项研究的结局效应量均未发生显著性变化，表明结果稳健可信，详见图10。

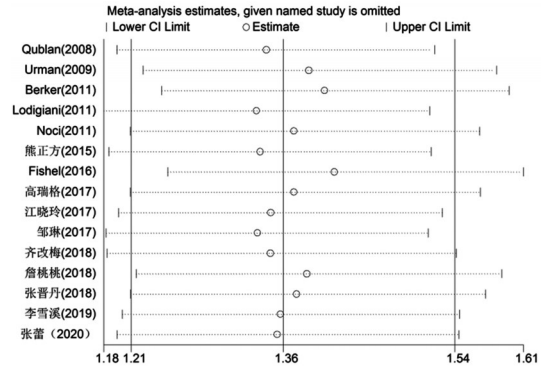


图10　敏感性分析结果

Fig 10　Results of sensitivity analysis

3　讨论

胚胎移植是一个复杂的过程，其植入成功率仅约30%[2]，而关于胚胎移植失败的原因尚不完全清楚，目前学界认为大致包含胚胎质量和母体因素两个方面，比如母体子宫内膜容受性差、生殖器官解剖结构异常、血栓前状态和免疫系统异常等[4,32-33]。其中，母体血栓前状态被认为是引起RIF的重要原因[34-35]。血栓前状态是由各种因素引起的凝血、止血、抗凝和纤溶系统功能失调的一种病理过程，容易使全身血液处于高凝状态[27]，其导致RIF的研究越来越受到关注。有研究认为，妊娠后孕妇的凝血时间会生理性缩短，而高凝状态可以保护机体避免产后出血；如果母体长期处于异常高凝的病理状态中，会引起子宫胎盘部位血流状态改变，容易形成微血栓，引起胚胎缺血缺氧、营养障碍，致使胚胎着床失败或早期流产[28,36-37]。

低分子肝素除了抗凝血和抗血栓之外，还有抗炎、免疫调节和改善滋养层细胞等作用[29]。有研究认为，肝素结合表皮生长因子（HB-EGF）在胚胎植入和胎盘早期发育阶段发挥了重要作用[38-39]；HB-EGF在妊娠前3个月的滋养层中高水平表达，可诱导侵袭性滋养细胞表型并抑制细胞凋亡，而EGF与其受体的结合和激活需要肝素[40-41]。与此同时，低分子肝素可使基质金属蛋白酶（MMP）增加，有助于EGF受体的激活，从而阻止滋养细胞的凋亡[42]。此外，低分子肝素可增加胰岛素样生长因子结合蛋白（IGF-BP）的合成，从而调节IGF-Ⅰ和IGF-Ⅱ作用，改善胚胎植入结果[43-44]。本研究结果显示，低分子肝素用于RIF患者，其着床率、妊娠率和活产率均高于对照组，而流产率低于对照组，并且没有严重不良反应。

本研究结果显示，在黄体酮的基础上加用低分子肝素可以提高RIF患者的胚胎着床率、临床妊娠率和活产率，同时可以降低流产率；而其不良反应主要是注射部位的瘀点、瘀斑及少量出血，未见严重不良反应。因此，使用低分子肝素对于RIF患者或许是一种可行的药物治疗方法。

本研究局限性包括：（1）大部分研究随机化方法不够清楚，降低了文献质量和结果的可靠性；（2）大部分研究未描述具体的分配隐藏和盲法，可能存在实施、测量等偏倚；（3）纳入研究的样本量较小，检验效能可能不足。因此，本文结论有待更多大样本、多中心、高质量的RCT进一步验证。

参考文献

[1] THORNHILL AR，DEDIE-SMULDERS CE，GERAEDTS JP，et al. ESHRE PGD Consortium‘Best practice guidelines for clinical preimplantation genetic diagnosis（PGD）and preimplantation genetic screening（PGS）’[J]. *Hum Reprod*，2005，20(1)：35-48.

[2] COUGHLAN C，LEDGER W，WANG Q，et al. Recurrent implantation failure：definition and management[J]. *Reprod Biomed Online*，2014，28(1)：14-38.

[3] ROYCHOUDHURY S，SINGH A，GUPTAUPTA NJ，et al. Repeated implantation failure versus repeated implantation success：discrimination at a metabolomic level[J]. *Hum Reprod*，2016，31(6)：1265-1274.

[4] MARGALIOTH EJ，BEN-CHETRIT A，GAL M，et al. In-

vestigation and treatment of repeated implantation failure following IVF-ET[J]. *Hum Reprod*, 2006, 21(12): 3036-3043.

[5] SIMON A, LAUFER N. Repeated implantation failure: clinical approach[J]. *Fertil Steril*, 2012, 97(5): 1039-1043.

[6] FRANASIAK JM, SCOTT RT. Contribution of immunology to implantation failure of euploid embryos[J]. *Fertil Steril*, 2017, 107(6): 1279-1283.

[7] AZEM F, MANY A, YOVEL I, et al. Increased rates of thrombophilia in women with repeated IVF failures[J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(2): 368-370.

[8] GRANDONE E, COLAIZZO D, BUE AL, et al. Inherited thrombophilia and in vitro fertilization implantation failure[J]. *Fertil Steril*, 2001, 76(1): 201-202.

[9] FIEDLER K, WURFEL W. Effectivity of heparin in assisted reproduction[J]. *Eur J Med Res*, 2004, 9(4): 207-214.

[10] NELSON SM, GREER IA. The potential role of heparin in assisted conception[J]. *Hum Reprod Update*, 2008, 14(6): 623-645.

[11] 谷鸿秋, 王杨, 李卫. Cochrane偏倚风险评估工具在随机对照研究Meta分析中的应用[J]. 中国循环杂志, 2014, 29(2): 147-148.

[12] 曾宪涛, 包翠萍, 曹世义, 等. Meta分析系列之三: 随机对照试验的质量评价工具[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(3): 183-185.

[13] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603-605.

[14] 曾宪涛, 刘慧, 陈曦, 等. Meta分析系列之四: 观察性研究的质量评价工具[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(4): 18-20.

[15] DUVAL S, TWEEDIE R. Trim and fill: a simple funnel-plot-based method[J]. *Biometrics*, 2000, 56(2): 455-463.

[16] 张天嵩, 钟文昭. 非参数剪补法在Stata中的实现[J]. 循证医学, 2009, 9(4): 240-242.

[17] QUBLAN H, AMARIN Z, DABBAS M, et al. Low-molecular-weight heparin in the treatment of recurrent IVF-ET failure and thrombophilia: a prospective randomized placebo-controlled trial[J]. *Hum Fertil: Camb*, 2008, 11(4): 246-253.

[18] URMAN B, ATA B, YAKIN K, et al. Luteal phase empirical low molecular weight heparin administration in patients with failed ICSI embryo transfer cycles: a randomized open-labeled pilot trial[J]. *Hum Reprod*, 2009, 24(7): 1640-1647.

[19] BERKER B, TAŞKIN S, KAHRAMAN K, et al. The role of low-molecular-weight heparin in recurrent implantation failure: a prospective, quasi-randomized, controlled study[J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(8): 2499-2502.

[20] LODIGIANI C, DI MICCO P, FERRAZZI P, et al. Low-molecular-weight heparin in women with repeated implantation failure[J]. *Womens Health: Lond*, 2011, 7(4): 425-431.

[21] NOCI I, MILANINI M N, RUGGIERO M, et al. Effect of dalteparin sodium administration on IVF outcome in non-thrombophilic young women: a pilot study[J]. *Reprod Biomed Online*, 2011, 22(6): 615-620.

[22] 熊正方, 党小红, 李冰, 等. 低分子肝素钙在多次着床失败患者中的应用[J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(8): 614-617.

[23] FISHEL S, BAKER D, ELSON J, et al. Precision medicine in assisted conception: a multicenter observational treatment cohort study of the annexin A5 M2 haplotype as a biomarker for antithrombotic treatment to improve pregnancy outcome[J]. *EBioMedicine*, 2016, 8(10): 298-304.

[24] 高瑞格, 白静, 范造锋. 低分子肝素钠在多次反复种植失败患者解冻移植周期中的应用[J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25(6): 113-115.

[25] 江晓玲. 低分子肝素与生长激素对反复种植失败者的应用效果比较[D]. 唐山: 华北理工大学, 2017.

[26] 邹琳, 何红华, 庞小艳, 等. 低分子肝素在人类辅助生殖技术获得妊娠后发生复发性流产患者中的临床研究[J]. 医学研究生学报, 2017, 30(4): 399-404.

[27] 齐改梅, 毕慧霞, 康荣彦, 等. 低分子肝素在体外受精-胚胎移植反复胚胎种植失败患者中的应用研究[J]. 山西医药杂志, 2018, 47(22): 2719-2721.

[28] 詹桃桃, 吴丽敏, 栾红兵, 等. 丹红注射液对反复种植失败患者冻胚移植妊娠结局的影响[J]. 中国计划生育和妇产科, 2018, 10(10): 26-29.

[29] 张晋丹. 79例胚胎反复种植失败患者应用低分子肝素钙的临床结局观察[D]. 太原: 山西医科大学, 2018.

[30] 李雪溪. 低分子肝素用于反复植入失败患者的临床疗效研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2019.

[31] 张蕾, 李慧娟, 齐卫婷, 等. 达肝素钠在反复移植失败的血栓前状态患者解冻移植周期中的应用[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2020, 39(1): 15-17.

[32] 刘婧, 宋亚丽, 许茜亚, 等. 反复着床失败的病因及治疗现状与进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2017, 36(1): 53-56.

[33] ELRAM T, SIMON A, ISRAEL S, et al. Treatment of recurrent IVF failure and human leukocyte antigen similarity by intravenous immunoglobulin[J]. *Reprod Biomed Online*, 2005, 11(6): 745-749.

[34] SAFDARIAN L, NAJMI Z, ALEYASIN A, et al. Recurrent IVF failure and hereditary thrombophilia[J]. *Iran J Reprod Med*, 2014, 12(7): 467-470.

[35] 倪亚莉, 邓伟. 易栓症与反复胚胎种植失败的相关性研究[J]. 生殖医学杂志, 2018, 27(1): 60-63.

[36] GULINO FA, CAPRIGLIONE S, FAUZIA M, et al. Which

·全民健康助力全民小康专栏·

编者按：为深入学习贯彻党的十九届四中全会精神以及习近平总书记关于卫生健康工作系列重要论述和重要指示批示精神，坚决贯彻落实党中央、国务院决策部署，启动实施健康中国行动，深化医改和健康扶贫工作，稳步提升医疗服务水平，振兴中医药发展，我刊特从2020年7月起开设“全民健康助力全面小康”专栏，从我刊实际出发，陆续推出一系列健康中国建设与药学工作结合的相关文章，从而助力提高人民健康水平制度保障、坚持和发展中国特色卫生健康制度。本期专栏文章《我国静脉用药集中调配中心可持续发展的关键要素分析》是以某医院静脉用药集中调配中心（PIVAS）近10年的实际发展经验为基础，结合1999年国内第一家医院PIVAS建立以来20余年我国PIVAS的运行情况以及发展轨迹，从药品管理、质量控制、药师专业素质提升、药学服务延伸、成本与效益5个方面分析影响PIVAS可持续发展的关键要素，旨在促进我国PIVAS持续健康发展，更好地发挥其促进临床合理用药、降低药品不良反应、实现个体化用药等作用。

我国静脉用药集中调配中心可持续发展的关键要素分析Δ

庞国勋*，王　涛，靳会欣（河北省人民医院药学部，石家庄　050051）

中图分类号　R197.38；R954　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2020）23-2901-08
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2020.23.15

摘　要　目的：探讨影响静脉用药集中调配中心（PIVAS）可持续发展的关键要素，为PIVAS的持续健康发展提供理论依据。方法：通过在PubMed、中国知网、万方数据库和维普网中检索1999年1月—2020年7月发表的与PIVAS发展相关的文献。采用回顾性研究方法，结合近20余年我国PIVAS的运行情况以及发展轨迹，并以我院PIVAS近10年的实际发展经验为基础，从药品管理、质量控制、药师专业素质提升、药学服务延伸、成本与效益5个方面分析影响PIVAS可持续发展的关键要素。结果与结论：药品库存、药品效期、药品“日盘点”、高警示药品、药品破损、药品滞销和药品短缺是PIVAS药品管理的关键要素；人员质量控制、环境质量控制、成品输液质量控制是PIVAS质量控制的关键要素；PIVAS药师专业能力、沟通和服务能力的提升是药师专业素质提升的

are the most common thrombophilic genetic nucleotide polymorphisms in infertile women undergoing an IVF cycle?[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2016, 32(11): 896-899.

[37] STOCKER L, CAGAMPANG F, CHEONG Y. Identifying stably expressed housekeeping genes in the endometrium of fertile women, women with recurrent implantation failure and recurrent miscarriages[J]. *Sci Rep*, 2017. DOI: 10.1038/s41598-017-07901-6.

[38] CHOBOTOVA K, SPYROPOULOU I, CARVER J, et al. Heparin-binding epidermal growth factor and its receptor ErbB4 mediate implantation of the human blastocyst[J]. *Mech Dev*, 2002, 119(2): 137-144.

[39] CHOBOTOVA K, KARPOVICH N, CARVER J, et al. Heparin-binding epidermal growth factor and its receptors mediate decidualization and potentiate survival of human endometrial stromal cells[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(2): 913-919.

[40] AVIEZER D, YAYON A. Heparin-dependent binding and autophosphorylation of epidermal growth factor (EGF) receptor by heparin-binding EGF-like growth factor but not by EGF[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91(25): 12173-12177.

[41] MICHALSKY MP, KUHN A, MEHTA V, et al. Heparin-binding EGF-like growth factor decreases apoptosis in intestinal epithelial cells in vitro[J]. *J Pediatr Surg*, 2001, 36(8): 1130-1135.

[42] ARMANT DR, KILBURN BA, PETKOVA A, et al. Human trophoblast survival at low oxygen concentrations requires metalloproteinase-mediated shedding of heparin-binding EGF-like growth factor[J]. *Development*, 2006, 133(4): 751-759.

[43] CONSTANCIA M, HEMBERGER M, HUGHES J, et al. Placental-specific IGF-Ⅱ is a major modulator of placental and fetal growth[J]. *Nature*, 2002, 417(6892): 945-948.

[44] MOLLER AV, JØRGENSEN SP, CHEN JW, et al. Glycosaminoglycans increase levels of free and bioactive IGF-Ⅰ in vitro[J]. *Eur J Endocrinol*, 2006, 155(2): 297-305.

（收稿日期：2020-08-26　修回日期：2020-09-23）
（编辑：刘明伟）

Δ 基金项目：河北省医学科学研究课题（No.20190201）

* 主任药师。研究方向：医院药学、PIVAS管理与合理用药。电话：0311-85988076。E-mail：13503291608@163.com