

# 磺达肝癸钠与低分子肝素治疗复发性流产的成本-效果分析



朱玉蓉, 李兰兰, 张睿, 代伟, 杨威虎

甘肃省妇幼保健院(甘肃省中心医院)药学部(兰州 730050)

**【摘要】目的** 评估磺达肝癸钠与低分子肝素用于复发性流产患者抗凝治疗的经济性, 为临床合理用药提供依据。**方法** 从医疗卫生体系角度出发, 构建决策树模型, 概率参数来源于已发表的文献, 成本参数来源于甘肃省药品集中采购平台和医保支付标准, 对 2 种治疗方案进行成本-效果分析, 并通过单因素敏感性分析及概率敏感性分析验证结果的稳健性。**结果** 成本-效果分析结果显示, 与低分子肝素相比, 磺达肝癸钠的增量效果为 0.12, 增量成本为 501.17 元, 增量成本-效果比为 4 176.42 元/例有效。以 2024 年甘肃省居民人均可支配收入(26 612 元)作为意愿支付阈值, 磺达肝癸钠具有成本-效果优势的概率为 100%。敏感性分析结果与成本-效果分析结果基本一致。**结论** 在复发性流产患者的抗凝治疗中, 与低分子肝素相比, 磺达肝癸钠更具有经济性, 临床用药可结合患者的支付意愿合理选择。

**【关键词】** 复发性流产; 磺达肝癸钠; 低分子肝素; 成本-效果分析

**【中图分类号】** R956 **【文献标识码】** A

## Cost-effectiveness analysis of fondaparinux compared with low molecular-weight heparin in the treatment of recurrent spontaneous abortion

ZHU Yurong, LI Lanlan, ZHANG Rui, DAI Wei, YANG Weihu

Department of Pharmacy, Gansu Provincial Maternity and Child-care Hospital/Gansu Provincial Central Hospital, Lanzhou 730050, China

Corresponding author: YANG Weihu, Email: yangwh1981@163.com

**【Abstract】Objective** To evaluate the cost-effectiveness of fondaparinux compared with low molecular-weight heparin in the treatment of recurrent spontaneous abortion (RSA), to provide a basis for rational clinical medication. **Methods** A decision tree model was developed from the perspective of the healthcare system, probability parameters were derived from published literature and cost parameters were from Gansu provincial centralized drug procurement platform and medical insurance payment standards. Furthermore, cost-effectiveness analysis was conducted on two treatment options, one-way sensitivity analysis and probabilistic sensitivity analysis were performed to verify the robustness of the results. **Results** The results of cost-effectiveness analysis showed that compared with low molecular-weight heparin, the incremental effect of fondaparinux was 0.12, the incremental cost was 501.17 yuan, and the incremental cost-effectiveness ratio was 4,176.42 yuan per effective case. Using the per capita disposable income of Gansu Province residents in 2024 (26,612 yuan) as the willingness-to-pay (WTP) threshold, the probability that fondaparinux

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202507145

基金项目: 甘肃省卫生健康行业科研项目(GSWSKY2024-82)

通信作者: 杨威虎, 副主任药师, Email: yangwh1981@163.com

<https://ywlxbs.whuzhmedj.com/>

had a cost-effectiveness advantage was 100%. The sensitivity analysis results were consistent with those of the cost-effectiveness analysis. **Conclusion** Fondaparinux has an economic advantage over low molecular-weight heparin in the anticoagulant treatment of patients with recurrent spontaneous abortion. Clinical medication can be selected according to the patient's WTP.

**【Keywords】** Recurrent spontaneous abortion; Fondaparinux; Low molecular-weight heparin; Cost-effectiveness analysis

复发性流产 (recurrent spontaneous abortion, RSA) 的定义目前尚存争议, 国内共识将其界定为连续 2 次及以上妊娠 28 周前的胚胎丢失 (含生化妊娠), 而国外指南多称之为“反复妊娠丢失 (recurrent pregnancy loss, RPL)”<sup>[1]</sup>。RSA 发生率为 1%~5%<sup>[2]</sup>, 且 3 次以上妊娠丢失后, 再流产的风险会从 11% 增至 40%<sup>[3]</sup>。血栓前状态 (prethrombotic state, PTS) 是导致 RSA 的重要病因, 抗血栓治疗是 RSA 合并 PTS 的有效治疗方法<sup>[4]</sup>。

低分子肝素 (low molecular-weight heparin, LMWH) 主要通过抑制凝血酶 IIa (factor II activated, FIIa) 和凝血因子 Xa (factor X activated, FXa) 发挥抗凝作用<sup>[5]</sup>, 磺达肝癸钠则是 Xa 因子的特异性抑制剂, 两者均为临床常用的血栓栓塞治疗抗凝剂<sup>[6]</sup>。在 RSA 患者的治疗中, LMWH 与磺达肝癸钠均可有效改善妊娠结局, 且患者耐受性良好。目前国内专家共识<sup>[4]</sup>推荐, 对于合并 PTS、抗磷脂抗体综合征及自身免疫性疾病的 RSA 患者, 抗凝治疗首选 LMWH; 磺达肝癸钠因需考虑到胎儿安全性, 仅被推荐用于以下情况: 使用普通肝素 (heparin, UFH) 或 LMWH 后出现中重度肝功能受损、发生肝素诱导性血小板减少症 (heparin-induced thrombocytopenia, HIT), 以及出现较大的绒毛膜下血肿。然而, 有研究<sup>[7]</sup>表明, 磺达肝癸钠可有效改善患者的高凝状态, 其戊糖结构与抗凝血酶 (antithrombin, AT) 的赖氨酸残基结合, 诱导 AT 构象发生改变, 从而增强其对 Xa 因子的抑制效果, 相较于 LMWH, 该抑制作用可增强约 340 倍, 对于妊娠患者, 高凝状态的改变能有效预防子宫内微血栓形成, 从而达到保胎目的。一项 Meta 分析<sup>[8]</sup>结果显示, 磺达肝癸钠与 LMWH 治疗 RSA 的活产率、流产率相近, 但磺达肝癸钠的不良事件发生率更低, 有望成为 LMWH 的替代治疗选择。磺达肝癸钠价格较 LMWH 高, 可能会成为限制其临床应用的因

素之一。尤其是对于需要长期抗凝治疗的妊娠患者而言, 较高的日均治疗费用可能会增加其经济负担, 从而影响治疗方案的选择和依从性。因此, 从药物经济学角度对磺达肝癸钠与 LMWH 在复发性流产治疗中的成本-效果进行分析, 对于评估其临床应用价值和推广前景具有重要意义。

目前, 我国尚无相关文献对磺达肝癸钠与 LMWH 治疗 RSA 的经济性进行评价。因此, 本研究采用药物经济学评价方法, 从我国医疗卫生体系角度出发, 构建决策树模型, 对 2 种药物治疗 RSA 进行成本-效果分析, 以期筛选出更安全、有效、经济的治疗方案, 同时为该类药品的进院、临床选用和指南制定提供循证支持, 为临床合理用药提供更科学的依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 目标人群

本研究的目标人群来源于 Liu 等<sup>[9]</sup>发表的单中心回顾性队列研究, 该研究是目前最新的基于中国女性群体的回顾性研究, 纳入样本量相对较大, 比较了磺达肝癸钠与 LMWH 治疗后的活产率、分娩时的妊娠周数、新生儿出生体重和 Apgar 评分、不良反应发生率, 为临床选用和指南制订提供循证支持, 为合理配置药品资源提供参考依据。该研究选取 2019 年 2 月—2022 年 8 月在国内某三甲医院进行抗凝治疗的 RSA 患者作为研究对象, 纳入标准: ①诊断为 RSA (符合 2011 年英国皇家妇产科医师协会诊断标准<sup>[10]</sup>); ②处于高凝状态; ③单胎妊娠; ④使用磺达肝癸钠或 LMWH 治疗; ⑤具有完整的临床数据以供分析。排除标准: ①合并出血性疾病或凝血障碍; ②合并急性感染性心内膜炎、消化性溃疡、严重肝功能不全或严重肾功能不全; ③有外伤或术后活动性出血史。按照用药方案分为磺达肝癸钠组和 LMWH 组, 分别接受磺达肝癸钠或 LMWH 治疗。共纳入 132 例 RSA 患者, 其中磺达肝癸钠组 45 例患者, LMWH

组 87 例患者。LMWH 组和磺达肝癸钠组患者的平均年龄分别为  $(32.8 \pm 3.0)$  岁和  $(33.3 \pm 2.8)$  岁 ( $P=0.389$ )，2 组年龄  $\geq 35$  岁的患者比例分别为 42.2% 和 32.2% ( $P=0.254$ )。2 组患者的身体质量指数、既往流产次数和受孕类型等临床特征差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

### 1.2 干预措施

磺达肝癸钠组给予磺达肝癸钠  $2.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ；LMWH 组给予 LMWH  $40 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。2 组患者均从确认妊娠开始给药直至分娩或妊娠 24 周，治疗时间至少为 12 周。

### 1.3 模型构建

本研究从我国医疗卫生体系角度出发，研究人群为诊断为 RSA，同时需接受抗凝治疗的患者。因 RSA 抗凝治疗的临床路径明确、结局相对单一（成功妊娠 / 治疗失败），且治疗周期较短，适合采用决策树模型进行短期药物经济学评价。因此使用 TreeAge Pro 2018 软件构建决策树模型，见图 1。基于疾病特征，将抗凝的结局分为成功妊娠和治疗失败。抗凝不良反应分为临床需治疗的出血事件及 HIT 的发生。

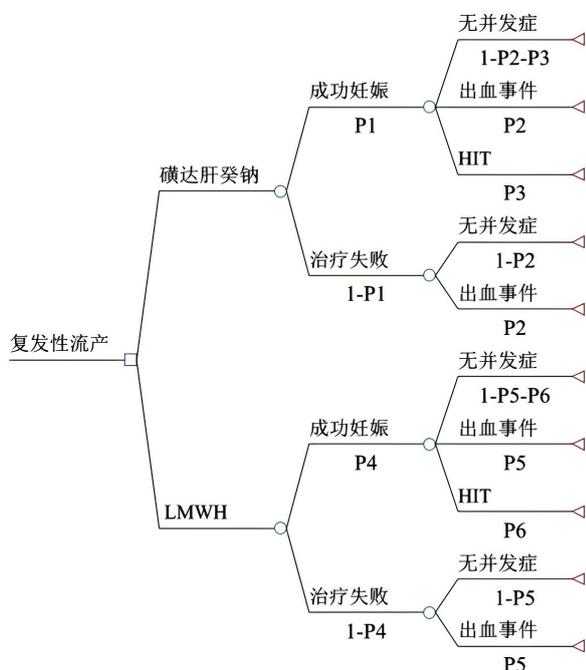


图1 RSA抗凝治疗决策树模型结构

Figure 1. Decision tree model structure of anticoagulant treatment of RSA

注：P1. 磺达肝癸钠妊娠成功率；P2. 磺达肝癸钠出血率；P3. 磺达肝癸钠HIT发生率；P4. LMWH妊娠成功率；P5. LMWH出血率；P6. LMWH致HIT发生率。

## 1.4 模型参数确定

### 1.4.1 概率参数

模型概率来源于纳入的回顾性队列研究<sup>[9]</sup>。分别提取 2 种治疗方案的妊娠成功率、出血事件发生率及 HIT 发生率，并采用 R 4.03 软件计算其 95% 置信区间，见表 1。

### 1.4.2 成本参数

因研究从医疗卫生体系角度出发，故仅计算直接医疗成本，包括治疗药物、药物监测、化验检查、门诊、住院、手术等费用。药品价格来源于甘肃省药品集中采购平台 (<https://yphcgl.ylbz.gansu.gov.cn/tps-local/#/login>)，获得时间为 2025 年 6 月 2 日。因当前中标药品较多，选取全部中标价格的中位数，磺达肝癸钠 29.97 元 / 支，12 周治疗需花费 2 517.48 元；LMWH 21.21 元 / 支，12 周治疗需花费 1 781.64 元。产后出血治疗成本及妊娠期血小板减少症治疗成本来源于兰州市城乡居民基本医疗保险重大疾病病种及支付标准<sup>[11]</sup>，分别为 2.25 万元和 1.5 万元。妊娠期间各项成本、分娩及产后护理成本来源于育娲专家团队发布的《中国生育成本报告 2024 版》<sup>[12]</sup>，其中妊娠期间各项成本包括办卡建档、营养品、产前检查费用及备孕用品，估算平均支出 1 万元；分娩及产后护理成本包括住院费用、顺产或剖宫产费用及无痛分娩费用，估算平均支出 1.5 万元。发生流产后所需治疗成本来源于一项国内稽留流产临床路径管理模式下的住院费用研究<sup>[13]</sup>，患者发生流产所需住院总费用为 2 369.96 元（表 1）。

### 1.4.3 效果参数

由于 RSA 抗凝治疗周期不足 1 年，参考中国《药物经济学评价指南（2020 版）》<sup>[14]</sup>，对于短期治疗，直接使用临床效果指标是推荐的方法之一，且目前缺乏针对本研究特定健康状态的健康效用值，因此直接选用效果指标妊娠成功率作为健康产出，见表 1。

### 1.4.4 贴现和意愿支付阈值

考虑治疗周期并未超过 1 年，因此无需对成本进行贴现。意愿支付 (willingness-to-pay, WTP) 阈值设定为 2024 年甘肃省居民人均可支配收入 26 612 元<sup>[15]</sup>，该阈值能直观地反映增量成本相对于本地区居民实际支付能力的可接受程度。

表1 模型参数及其分布

Table 1. Model parameters and their distribution

参数定义	参数名称	基础值	下限	上限	分布
C1	磺达肝癸钠治疗成本(元)	2 517.480	2 265.730	2 769.230	Gamma
C2	LMWH治疗成本(元)	1 781.640	1 603.480	1 959.800	Gamma
C3	产后出血治疗成本(元)	22 500.000	20 250.000	24 750.000	Gamma
C4	发生HIT治疗成本(元)	15 000.000	13 500.000	16 500.000	Gamma
C5	孕期各项成本(元)	10 000.000	9 000.000	11 000.000	Gamma
C6	分娩成本(元)	15 000.000	13 500.000	16 500.000	Gamma
C7	流产成本(元)	2 369.960	2 132.960	2 606.960	Gamma
P1	磺达肝癸钠组妊娠成功率	0.689	0.540	0.800	Beta
P2	磺达肝癸钠组出血发生率	0.089	0.040	0.210	Beta
P3	磺达肝癸钠组HIT发生率	0.022	0.004	0.116	Beta
P4	LMWH组妊娠成功率	0.563	0.460	0.660	Beta
P5	LMWH组出血发生率	0.161	0.100	0.250	Beta
P6	LMWH组HIT发生率	0.057	0.020	0.130	Beta

## 1.5 成本-效果分析

将各分支节点概率及成本参数代入 TreeAge Pro 2018 软件, 运行决策树模型, 模拟比较不同方案的总成本差异, 以及治疗 RSA 成功率的差异, 计算每使 1 例患者成功妊娠所需的增量花费并计算增量成本-效果比 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER)。若 ICER < WTP 阈值, 认为治疗方案具有经济性, 反之则认为治疗方案不具有经济性。

## 1.6 敏感性分析

为评估研究结果的稳健性, 对基础分析结果进行单因素敏感性分析, 以检测关键变量在一定范围内变化时对 ICER 的影响, 包括成本、成功妊娠率、不良事件发生率。成本参数变化范围取基础值  $\pm 10\%$ , 概率参数变化范围取其 95% 置信区间。采用二阶蒙特卡洛模拟进行概率敏感性分析, 对于概率参数假设其遵循 Beta 分布, 对于成本参数假设其遵循 Gamma 分布<sup>[16]</sup>, 模拟次数为 1 000 次, 各变量的变化范围及分布类型见表 1。

## 2 结果

### 2.1 基础分析结果

基础分析结果显示, 磺达肝癸钠和 LMWH 的直接医疗成本分别为 25 854.87、25 353.70 元, 效果分别为 0.46、0.34。在成本和效果方面, 磺

达肝癸钠均表现出高于 LMWH 的水平。相较于 LMWH, 磺达肝癸钠的增量成本为 501.17 元, 增量效果为 0.12, ICER 值为 4 176.42 元/例有效, 即磺达肝癸钠组每使 1 例患者成功妊娠的增量成本较 LMWH 组高 4 176.42 元, 见表 2。当 WTP 阈值为 26 612 元时, 磺达肝癸钠的 ICER 较低, 仅为甘肃省人均可支配收入的 15.69%, 表明磺达肝癸钠作为 RSA 的抗凝治疗药物, 在控制成本的同时, 提供了良好的治疗效果, 能更好地满足患者的需求。

### 2.2 单因素敏感性分析

单因素敏感性分析结果显示, 磺达肝癸钠治疗后出血率对结果的影响最大, 当磺达肝癸钠组出血率达到其上限值 0.21 时, ICER 值为 51 857 元/例有效, 超过了 WTP 阈值, 见图 2。然而, 此情况仅发生在磺达肝癸钠组出血率变动范围的极端值, 且在所有其他参数的整个变动范围内, 磺达肝癸钠均显示出经济性优势。

### 2.3 概率敏感性分析

增量成本-效果散点图 (图 3) 显示, 基础分析结果较稳健; 当 WTP 阈值为 26 612 元时, 磺达肝癸钠可被患者接受的概率为 100%, 结果支持磺达肝癸钠相对于 LMWH 更具有成本-效果优势。成本-效果可接受曲线 (图 4) 提示, 磺达肝癸钠治疗方案随着 WTP 阈值的不断增加,

表2 2种治疗方案的成本-效果分析

Table 2. Cost-effectiveness analysis of two treatment options

组别	成本(元)	效果	增量成本(元)	增量效果	ICER(元/例有效)
磺达肝癸钠组	25 854.87	0.46 <sup>a</sup>	501.17	0.12	4 176.42
LMWH组	25 353.70	0.34 <sup>a</sup>			

注: <sup>a</sup>. 由于模型中纳入了因发生出血事件或 HIT 而被迫中止治疗的患者, 表中的效果实质为扣除了出血事件发生率及 HIT 发生率后的成功妊娠率, 因此表中的效果值要低于临床试验报告的理想条件下的疗效。

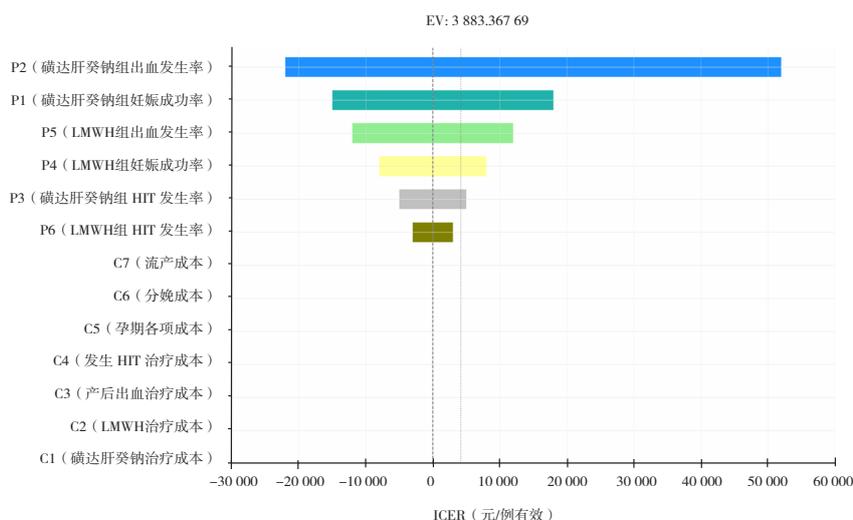


图2 2种治疗方案的单因素敏感性分析旋风图

Figure 2. Tornado diagram of one-way sensitivity analysis of two treatment options

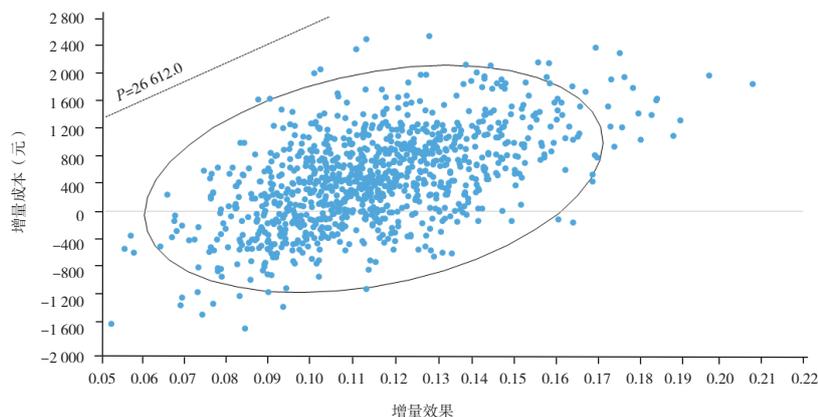


图3 2种治疗方案的增量成本-效果散点图

Figure 3. Cost-effectiveness scatter plot of two treatment options

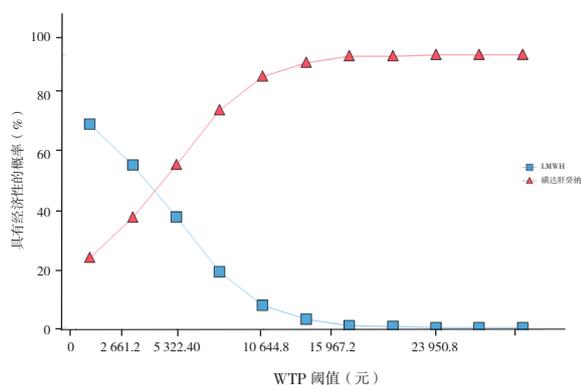


图4 2种治疗方案的成本-效果可接受曲线

Figure 4. Cost-effectiveness acceptability curves of two treatment options

成为最优方案的概率不断上升，当 WTP 阈值为 2 661.20 元时，磺达肝癸钠具有经济性的概率为 40.3%，当 WTP 阈值升高至 5 322.40 元时，磺达肝癸钠具有经济性的概率为 59.5%。

### 3 讨论

RSA 的发病率及危害性不仅严重影响育龄期女性的身心健康，还给患者家庭带来极大的经济负担 [17-19]。目前，虽然专家共识 [20] 推荐 LMWH 为 RSA 抗凝治疗的首选，而磺达肝癸钠的相对分子质量较小（约 1 728 Da），理论上存在通过胎盘屏障的可能性，因此仅被推荐用于特定情况，但目前尚无研究发现磺达肝癸钠对胎儿有直接危害。相关研究 [8-9] 显示，磺达肝癸钠与 LMWH 治疗后的相关妊娠结局指标（活产率、分娩时妊娠周数、新生儿出生体重等）差异无统计学意义，证明两者具有相似的有效性及安全性，磺达肝癸钠可能成为 LMWH 的替代治疗方案。本研究首次从我国医疗卫生体系角度出发，对磺达肝癸钠与 LMWH 治疗 RSA 进行药物经济学评价。基

础分析与敏感性分析结果均一致表明,相较于 LMWH,磺达肝癸钠是一种更具成本-效果优势的抗凝治疗方案。

目前国际上关于磺达肝癸钠与 LMWH 在 RSA 抗凝治疗中的药物经济学评价研究较少,多数集中于发生 HIT 时的抗凝治疗领域。一项基于瑞士卫生体系的成本-效果分析<sup>[21]</sup>显示,在 RSA 患者发生 HIT 时采用磺达肝癸钠治疗具有经济性,但其结果难以直接外推至整个 RSA 人群。本研究从中国医疗卫生体系角度出发,评估其在 RSA 患者中的经济性,结果更具本土参考价值。研究基于 2024 年国内发表的一项回顾性研究,结合 RSA 的疾病特征建立决策树模型,比较了磺达肝癸钠和 LMWH 治疗 RSA 的成本-效果。结果显示,磺达肝癸钠相较于 LMWH 具有成本-效果优势,其 ICER (4 176.42 元/例有效)远低于 2024 年甘肃省人均可支配收入 (26 612 元) 这一设定的 WTP 阈值。这一优势主要源于磺达肝癸钠较高的妊娠成功率 (0.689 vs. 0.563) 及较低的不良反应发生率 (出血发生率 0.089 vs. 0.161, HIT 发生率 0.022 vs. 0.057), 从而在增量成本有限的情况下实现了更优的健康产出。敏感性分析结果提示磺达肝癸钠组出血率是影响结果的关键参数。若磺达肝癸钠治疗患者的出血发生率显著高于 LMWH,可能会降低其经济性优势,因此在临床使用中需重点关注磺达肝癸钠出血不良事件的发生。此外,概率敏感性分析进一步验证了基础分析的稳健性,结果显示在不同 WTP 阈值下,磺达肝癸钠始终表现出更高的成本-效果可接受性。尤其是在甘肃省人均可支配收入作为 WTP 阈值时,磺达肝癸钠被患者接受的概率达到 100%,这为其在临床中的推广提供了强有力的支持。

本研究还存在一定的局限性:①本研究的效果数据主要来源于 1 篇单中心回顾性队列研究,各地区 RSA 发病率及治愈率可能由于地域原因存在差异,导致结果的代表性较为局限;同时该研究样本量有限且随访时间相对较短,对胎儿长期安全性结果还需更大样本量、更长随访时间的研究予以验证;②本研究治疗周期也是基于该项研究,以 12 周为研究时限,但目前指南推荐抗凝治疗周期要维持整个孕周期至产后 2 周或 6 周<sup>[1]</sup>,因此未来还需基于更多的临床研究数据,以进一

步提高研究结果的适用性;③由于国内外对 RSA 抗凝治疗方案的经济性评价较少,缺乏效用值的参考,后续可开展以患者健康生活质量为健康产出的成本效用分析。

综上所述,在 RSA 患者的抗凝治疗中,与 LMWH 相比,磺达肝癸钠更具有经济性,临床用药可结合患者的支付意愿合理选择。

**利益冲突声明:** 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

### 参考文献

- 1 中华医学会妇产科学分会产科学组,复发性流产诊治专家共识编写组.复发性流产诊治专家共识(2022)[J].中华妇产科杂志,2022,57(9):653-667.[Obstetrics Subgroup, Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association, Chinese Expert Consensus Group on Diagnosis and Management of Recurrent Spontaneous Abortion. Chinese expert consensus on diagnosis and management of recurrent spontaneous abortion (2022)[J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2022, 57(9): 653-667.] DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20220421-00259.
- 2 Han AR, Han JW, Lee SK. Inherited thrombophilia and anticoagulant therapy for women with reproductive failure[J]. Am J Reprod Immunol, 2021, 85(4): e13378. DOI: 10.1111/aji.13378.
- 3 Grandone E, Tiscia GL, Mastroianno M, et al. Findings from a multicentre, observational study on reproductive outcomes in women with unexplained recurrent pregnancy loss: the OTTILIA registry[J]. Hum Reprod, 2021, 36(8): 2083-2090. DOI: 10.1093/humrep/deab153.
- 4 国家妇幼健康研究会生殖免疫学专业委员会专家共识编写组.复发性流产抗血栓药物治疗中国专家共识[J].中华生殖与避孕杂志,2022,42(12):1207-1217.[Experts Consensus Group on Reproductive Immunology, Maternal and Child Health Research Association. Antithrombotic drug use for recurrent spontaneous abortion: a Chinese expert consensus[J]. Chinese Journal of Reproduction and Contraception, 2022, 42(12): 1207-1217.] DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20220907-00385.
- 5 曹苹,张麟生.低分子肝素的抗凝与抗血栓作用[J].中国医院药学杂志,2001,21(5):289-291.[Cao P, Zhang LS. Study on anticoagulant effects and antithrombotic effects of low molecular weight heparin (LMWH)[J]. Chin Hosp Pharm J, 2001, 21(5): 289-291.] DOI: 10.3321/j.issn:1001-5213.2001.05.018.
- 6 Bauer KA, Hawkins DW, Peters PC, et al. Fondaparinux, a synthetic pentasaccharide: the first in a new class of antithrombotic agents—the selective factor Xa inhibitors[J]. Cardiovasc Drug Rev, 2002, 20(1): 37-52. DOI: 10.1111/j.1527-3466.2002.tb00081.x.
- 7 Zhao L, Bi S, Fu J, et al. Retrospective analysis of fondaparinux and low-molecular-weight heparin in the treatment of women with recurrent spontaneous abortion[J]. Front Endocrinol (Lausanne),

- 2021, 12: 1–6. DOI: [10.3389/fendo.2021.717630](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.717630).
- 8 Mu F, Wang M, Huang J, et al. Pregnancy outcomes and adverse events in patients with recurrent miscarriage receiving fondaparinux versus low molecular-weight heparin: a Meta-analysis[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2023, 287: 29–35. DOI: [10.1016/j.ejogrb.2023.05.031](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.05.031).
  - 9 Liu C, Ma C, Hao Y. Fondaparinux results in similar pregnancy outcomes with lower adverse reaction rates compared to low molecular weight heparin in Chinese recurrent miscarriage women[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2024, 262(2): 125–131. DOI: [10.1620/tjem.2023.J098](https://doi.org/10.1620/tjem.2023.J098).
  - 10 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage[EB/OL]. (2011–04) [2025–06–23]. [https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg\\_17.pdf](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_17.pdf).
  - 11 兰州市医疗保障局. 兰州市城乡居民基本医疗保险重大疾病病种及支付标准 [EB/OL]. (2024–07) [2025–06–23]. <https://ybj.lanzhou.gov.cn/module/download/downfile.jsp?classid=0&filename=2407301448293438.pdf>.
  - 12 育娲人口研究. 中国生育成本报告 2024 版 [EB/OL]. (2024–02) [2025–06–23]. <https://file.c-ctrip.com/files/6/yuwa/0R72u12000d9cuimnBF37.pdf>.
  - 13 廖洁容, 林德南. 三级甲等医院稽留流产临床路径患者的住院费用分析 [J]. *中国医院统计*, 2020, 27(3): 221–225. [Liao JR, Lin DN. Analysis of hospitalization expense of missed abortion patients in clinical pathway from tertiary hospitals[J]. *Chinese Journal of Hospital Statistics*, 2020, 27(3): 221–225.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-5253.2020.03.008](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-5253.2020.03.008).
  - 14 刘国恩, 主编. 中国药物经济学评价指南 2020[M]. 北京: 中国市场出版社, 2020: 36–46.
  - 15 甘肃省人民政府. 2024 年甘肃省国民经济和社会发展统计公报 [R/OL]. (2025–03) [2025–06–23]. <https://www.gs.gov.cn/gsszf/gsyw/202503/174095898.shtml>.
  - 16 罗霞, 彭六保, 万小敏, 等. 运用 Markov 模型进行药物经济学评价的概率敏感度分析 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2009, 28(3): 175–178. [Luo X, Peng LB, Wan XM, et al. Probabilistic sensitivity analysis of pharmacoeconomics research based on Markov model[J]. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies*, 2009, 28(3): 175–178.] DOI: [CNKI:SUN:XYYL.0.2009-03-007](https://doi.org/CNKI:SUN:XYYL.0.2009-03-007).
  - 17 Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, et al. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study[J]. *BMJ*, 2019, 364: 1869. DOI: [10.1136/bmj.1869](https://doi.org/10.1136/bmj.1869).
  - 18 Khalife D, Ghazeeri G, Kutteh W. Review of current guidelines for recurrent pregnancy loss: new strategies for optimal evaluation of women who may be superfertile[J]. *Semin Perinatol*, 2019, 43(2): 105–115. DOI: [10.1053/j.semperi.2018.12.008](https://doi.org/10.1053/j.semperi.2018.12.008).
  - 19 Toth B, Würfel W, Bohlmann M, et al. Recurrent miscarriage: diagnostic and therapeutic procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-level, AWMF registry number 015/050)[J]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2018, 78(4): 364–381. DOI: [10.1055/a-0586-4568](https://doi.org/10.1055/a-0586-4568).
  - 20 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. [Chinese Experts Consensus Group on Low Molecular Weight Heparin for Prevention and Treatment of Spontaneous Abortion. Chinese experts consensus on prevention and treatment of spontaneous abortion with low molecular weight heparin[J]. *Chinese Journal of Reproduction and Contraception*, 2018, 38(9): 701–708.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.2096-2916.2018.09.001](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2096-2916.2018.09.001).
  - 21 Tuleja A, Salvador D, Muka T, et al. Cost-effectiveness analysis of alternative anticoagulation in suspected heparin-induced thrombocytopenia[J]. *Blood Adv*, 2022, 6(10): 3114–3125. DOI: [10.1182/bloodadvances.2022007017](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007017).

收稿日期: 2025 年 07 月 31 日 修回日期: 2026 年 02 月 03 日  
本文编辑: 杨燕 周璐敏