

## 围产医学

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003141

# 子痫前期不良妊娠结局的影响因素和风险预测模型 建立与验证

谢 芳<sup>1</sup>, 张晓燕<sup>1</sup>, 苏 敏<sup>2</sup>, 高怡平<sup>1</sup>, 仲亚君<sup>1</sup>

(1. 苏州大学附属苏州九院产科, 苏州 215200; 2. 南通大学附属医院产科, 南通 226001)

**【摘要】目的:**探讨子痫前期(preeclampsia, PE)不良妊娠结局的影响因素并构建风险预测模型。**方法:**回顾性选取 2018 年 6 月至 2020 年 12 月苏州大学附属苏州九院和南通大学附属医院收治的 PE 患者作为建模集(模型开发),以患者入院 48 h 内是否出现不良妊娠结局划分为不良组、非不良组。对 2 组各项指标进行单因素筛选,再行多因素 logistic 回归分析 PE 不良妊娠结局的影响因素。基于筛选结果,利用 R 语言构建风险预测列线图模型。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析和拟合优度偏差性检验评价模型的表现。采用 Bootstrap 法(自抽样法)验证并制作校准图;采用决策曲线评价模型的临床获益率。选取 2021 年 1 月至 2022 年 3 月苏州大学附属苏州九院收治的 PE 患者作为验证集。**结果:**共纳入 381 例 PE 患者作为建模集,其中 126 例发生不良妊娠结局,255 例未发生不良妊娠结局;共纳入 102 例 PE 患者作为验证集,其中 34 例发生不良妊娠结局,68 例未发生不良妊娠结局。Logistic 回归分析显示:入院孕周越小( $OR=2.672$ , 95%CI=1.495~5.153)、临床症状数目越多( $OR=2.643$ , 95%CI=1.394~4.917)、24 h 蛋白尿定量越高( $OR=3.662$ , 95%CI=1.982~7.604)、血小板计数越低( $OR=2.396$ , 95%CI=1.307~4.653)、D-二聚体越高( $OR=2.929$ , 95%CI=1.728~5.843)、miR-21 表达量越高( $OR=4.302$ , 95%CI=2.426~9.185)均是 PE 患者发生不良妊娠结局的影响因素( $P<0.05$ )。基于上述 6 个因素构建风险预测列线图模型,模型的 ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.912(95%CI=0.864~0.956),最佳截断值(阈概率)为 0.32,此时的灵敏度和特异度分别 0.889、0.845;拟合优度偏差性检验( $\chi^2=4.214$ ,  $P=0.837$ );偏差校准曲线平均绝对误差为 0.013。验证集的 AUC 为 0.904(95%CI=0.842~0.936),灵敏度和特异度分别 0.874、0.823;拟合优度偏差性检验( $\chi^2=3.720$ ,  $P=0.729$ );偏差校准曲线平均绝对误差为 0.021。当决策曲线中阈概率值设为 32.0%,建模集和验证集的临床获益率分别为 69%、76%。**结论:**PE 患者的不良妊娠结局与入院孕周、临床症状数目、24 h 蛋白尿定量、血小板计数、D-二聚体、miR-21 表达量相关,以此构建风险预测列线图模型具有较高的预测效能。

**【关键词】**子痫前期;妊娠结局;影响因素;预测模型**【中图分类号】**R714.2**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2022-06-23

## Analysis of influencing factors of adverse pregnancy outcomes in preeclampsia and establishment and validation of risk prediction model

Xie Fang<sup>1</sup>, Zhang Xiaoyan<sup>1</sup>, Su Min<sup>2</sup>, Gao Yiping<sup>1</sup>, Zhong Yajun<sup>1</sup>

(1. Department of Obstetrics, Suzhou Ninth Hospital Affiliated to Soochow University;

2. Department of Obstetrics, Affiliated Hospital of Nantong University)

**【Abstract】Objective:** To explore the influencing factors of adverse pregnancy outcomes in preeclampsia(PE) and build a risk prediction model. **Methods:** The retrospective selection of PE patients admitted to the Ninth Affiliated Hospital of Suzhou University and the Affiliated Hospital of Nantong University from June 2018 to December 2020 as the modeling set(model development). According to whether the patients had adverse pregnancy outcomes within 48 hours of admission, they were divided into adverse group and non-adverse group. Single factor screening was performed for each index of the two groups. Multivariate logistic regression analysis was performed to analyze the influencing factors of adverse pregnancy outcomes in PE. Based on the filtered results, R language was used to

作者介绍:谢 芳, Email:xiwa745@163.com,

研究方向:高危妊娠及产科重症。

通信作者:张晓燕, Email:wup1189@163.com。

基金项目:南通市科技资助项目(编号:JC2021045)。

优先出版:https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1046.R.20221214.1052.001.html

(2022-12-15)

build a risk prediction nomogram model. Receiver operating characteristic curve analysis and goodness-of-fit bias tests were used to evaluate model performance. Bootstrap method (self-sampling method) was used to verify and make calibration chart. A decision curve was used to evaluate the clinical benefit rate

of the model. The PE patients admitted to Suzhou Ninth Hospital affiliated to Suzhou University from January 2021 to March 2022 were taken as the validation set. **Results:** A total of 381 PE patients were included as the modeling set. Among them, 126 cases had adverse pregnancy outcomes, and 255 cases had no adverse pregnancy outcomes. A total of 102 PE patients were included as the validation set, among which, 34 had adverse pregnancy outcomes, and 68 had no adverse pregnancy outcomes. Logistic regression analysis showed: that the smaller the gestational age at admission ( $OR=2.672, 95\%CI=1.495-5.153$ ), the more the number of clinical symptoms ( $OR=2.643, 95\%CI=1.394-4.917$ ), and the higher the 24-hour proteinuria ( $OR=3.662, 95\%CI=1.982-7.604$ ), lower platelet count ( $OR=2.396, 95\%CI=1.307-4.653$ ), higher D-dimer ( $OR=2.929, 95\%CI=1.728-5.843$ ), higher miR-21 expression levels ( $OR=4.302, 95\%CI=2.426-9.185$ ) were all influencing factors of adverse pregnancy outcomes in PE patients ( $P<0.05$ ). Based on the above six factors, a risk prediction nomogram model was constructed. The area under the curve (AUC) of the model was 0.912 ( $95\%CI=0.864-0.956$ ), the optimal cutoff value (the threshold probability) was 0.32, and the sensitivity and specificity at this time were 0.889 and 0.845, respectively; goodness-of-fit bias test ( $\chi^2=4.214, P=0.837$ ); the mean absolute error of the bias calibration curve was 0.013. The AUC of the validation set was 0.904 ( $95\%CI=0.842-0.936$ ); the sensitivity and specificity were 0.874 and 0.823, respectively; goodness-of-fit bias test ( $\chi^2=3.720, P=0.729$ ); The mean absolute error of the bias calibration curve was 0.021. When the threshold probability value in the decision curve was set to 32.0%, clinical benefit rates for the modeling set and validation set were 69% and 76%, respectively. **Conclusion:** Adverse pregnancy outcomes in PE patients are related to gestational age at admission, number of clinical symptoms, 24-h proteinuria, platelet count, D-dimer, and miR-21 expression. Risk prediction nomogram model constructed in this way has high prediction performance.

**[Key words]** preeclampsia; pregnancy outcome; influencing factor; prediction model

子痫前期 (preeclampsia, PE) 背景复杂、机制未明, 血压升高和蛋白尿是其常见特征。该疾病的发病率为 2%~8%<sup>[1]</sup>, 且病情可呈进展性变化而随时恶化, 增加母体胸腔积液、羊水异常、胎盘早剥、胎儿宫内缺氧、早产、产后出血等不良结局。这可能与 PE 孕妇过早终止妊娠有关, 因为过早终止妊娠, 胎儿发育欠佳, 会增加围产儿并发症及死亡风险; 但若继续期待妊娠, 又会因 PE 病情持续发展而增加母亲围产期的恶性结局。因而在了解 PE 不良妊娠结局的影响因素时, 还应构建风险预测模型来评估 PE 孕妇存在的不良妊娠结局风险, 为围产医务人员精准衡量利弊, 采取措施确保母儿最大获益化。大量研究表明, PE 病情进展性变化受多因素、多通路及多机制调控<sup>[2-3]</sup>。高度保守型的内源性非编码微小分子 RNA (miRNA) 广泛参与人体内的多通路及多机制调控<sup>[4]</sup>。miR-21 是 miRNA 中表达较高的一种, 它是否参与 PE 患者不良妊娠结局尚不清楚。故本研究分析 PE 患者的外周血 miR-21 表达量及其临床资料, 探索 PE 不良妊娠结局的影响因素并构建风险预测模型, 为围产医务人员评估 PE 病情进展造成不良妊娠结局的风险和采取预防措施提供指导, 从而实现 PE 患者利益最大化。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

采用回顾性研究, 选取 2018 年 6 月至 2020 年 12 月苏州大学附属苏州九院和南通大学附属医院收治的 PE 患者作为建模集 (模型开发), 以患者入院 48 h 内是否出现不良妊娠结局划分为不良组、非不良组, 分析 2 组资料并建立预测模型。纳入 2021 年 1 月至 2022 年 3 月苏州大学附属苏州九院收治的 PE 患者 102 例作为验证集。两阶段人群均符合以下条件, 即纳入标准: 符合《妊娠期高血压疾病诊治指南 (2020)》<sup>[5]</sup> 中的 PE 诊断标准; 年龄 20~34 岁, 临床资料完整可查; 具有外周血 miR-21 表达量检测结果。排除标准: 合并恶性肿瘤、慢性高血压、糖尿病、慢性肾病等合并症; 除 PE 外, 已明确有妊娠期糖尿病、妊娠期贫血、妊娠期甲状腺疾病等合并症; 孕周 < 28 周; 多胎妊娠; 辅助生育技术受孕; 既往子宫手术史; 子宫畸形。

### 1.2 研究方法

1.2.1 资料收集 收集 PE 患者的基本信息 (年龄、生育史、入院孕周、是否定期产检), 入院时临床症状数目 (头痛、眩晕、胸闷、胸痛、恶心呕吐、视物模糊、呼吸困难、水肿等)、入院时血压值 (舒张压、收缩压)、入院时血液指标 [血红蛋白、血小板计数 (platelet count, PLT)、白蛋白、血肌酐、尿素氮、总胆红素、乳酸脱氢酶、天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotrans-

ferase, AST)、丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、D-二聚体、纤维蛋白原 (fibrinogen, Fib)、活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)、miR-21 表达量、24 h 蛋白尿定量等指标。

1.2.2 miR-21 检测 ①采集患者入院时静脉血 5 mL, 置于抗凝管内, 离心处理后提取血清置于另一支无菌抗凝管内。②用 TRIzol 试剂提取血清总 RNA, 取 1  $\mu$ L, 采用光度计检测 RNA 浓度。③用反转录试剂盒将 1  $\mu$ g 总 RNA 反转录成 cDNA, 用实时荧光定量 PCR 试剂盒进行扩增, 以 U6 RNA 为定量内参, 反应条件: 95 $^{\circ}$ C 预变性 12 min $\rightarrow$ 95 $^{\circ}$ C 变性 15 s $\rightarrow$ 60 $^{\circ}$ C 复性 1 min $\rightarrow$ 72 $^{\circ}$ C 延伸 5 min, 共 40 个循环。采用  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  法计算 miR-21 表达量。

1.2.3 不良妊娠结局 孕产妇: 羊水异常 (指①羊水偏多: B 超提示羊水最大暗区垂直深度  $\geq 8$  cm 或羊水指数  $\geq 25$  cm; ②羊水偏少: B 超提示羊水最大暗区垂直深度  $\leq 2$  cm 或羊水指数  $\leq 5$  cm); 胎盘早剥 (以超声诊断及产后胎盘检查为依据); 溶血、肝酶升高和血小板减少综合征 (指①微血管内溶血: 外周血涂片见裂片红细胞, 血清总胆红素  $\geq 20.5$   $\mu$ mol/L, 乳酸脱氢酶升高; ②肝酶升高: ALT  $\geq 40$  U/L 或 AST  $\geq 70$  U/L; ③PLT 计数  $< 100 \times 10^9$ ); 子痫 (指 PE 患者无其他病因的情况下新发强直性阵挛); 视网膜脱离 (指患者视网膜神经感觉层与下方的视网膜色素上皮层、脉络膜分离); 可逆性后部白质脑病综合征 (指患者出现血压急剧升高、头痛、视觉障碍、意识障碍等症状, 神经影像学提示以双侧大脑后部白质为主的可逆性水肿); 肾功能受损 (无肾病史, 肌酐  $> 150$   $\mu$ mol/L; 有肾病史, 肌酐  $> 200$   $\mu$ mol/L); 产后出血 (指胎儿娩出后 24 h 内, 经阴分娩者失血量  $> 500$  mL, 剖宫产者失血量  $> 1\,000$  mL) 等。围产儿: 胎儿生长受限 (以超声估测体质量或腹围低于同

胎龄应有体质量或腹围第 10 百分位数以下的胎儿); 胎儿窘迫 (指子宫内胎儿因缺氧而危及胎儿健康者); 新生儿窒息 (指新生儿 Apgar 评分  $\leq 7$  分); 新生儿低体质量 (指足月胎儿在出生 1 h 内第 1 次称的重量不足 2 500 g) 等。将出现以上任意 1 项判为发生不良妊娠结局。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理。其中计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 2 组比较采用  $t$  检验; 计数资料以频数及率表示, 2 组比较采用卡方检验; 采用多因素 logistic 回归分析 PE 不良结局的影响因素, 以  $P < 0.05$  视为有统计学意义。采用 R 语言 (R3.4.3) 软件将多因素分析结果进行可视化处理获得列线图模型。采用拟合优度检验和受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析评价模型的表现; 采用计算机模拟重复采样法 (Bootstrap) 评价模型的校准度; 采用决策曲线评价模型的临床获益率。

## 2 结果

### 2.1 研究对象的纳入情况

建模人群的纳入及分组流程见图 1。381 例建模人群中, 轻度 PE 孕妇 204 例, 重度 PE 患者为 177 例。轻度 PE 和重度 PE 的不良妊娠结局发生率分别为 29.90% (61/204) 和 36.72% (65/177), 两者相比差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 1.992, P = 0.158$ )。

### 2.2 PE 不良妊娠结局单因素分析

PE 妊娠结局不良组与非不良组在入院孕周、临床症状数目、24 h 蛋白尿定量、PLT、AST、D-二聚体、miR-21 表达量方面的比较 ( $P < 0.05$ ) 见表 1。

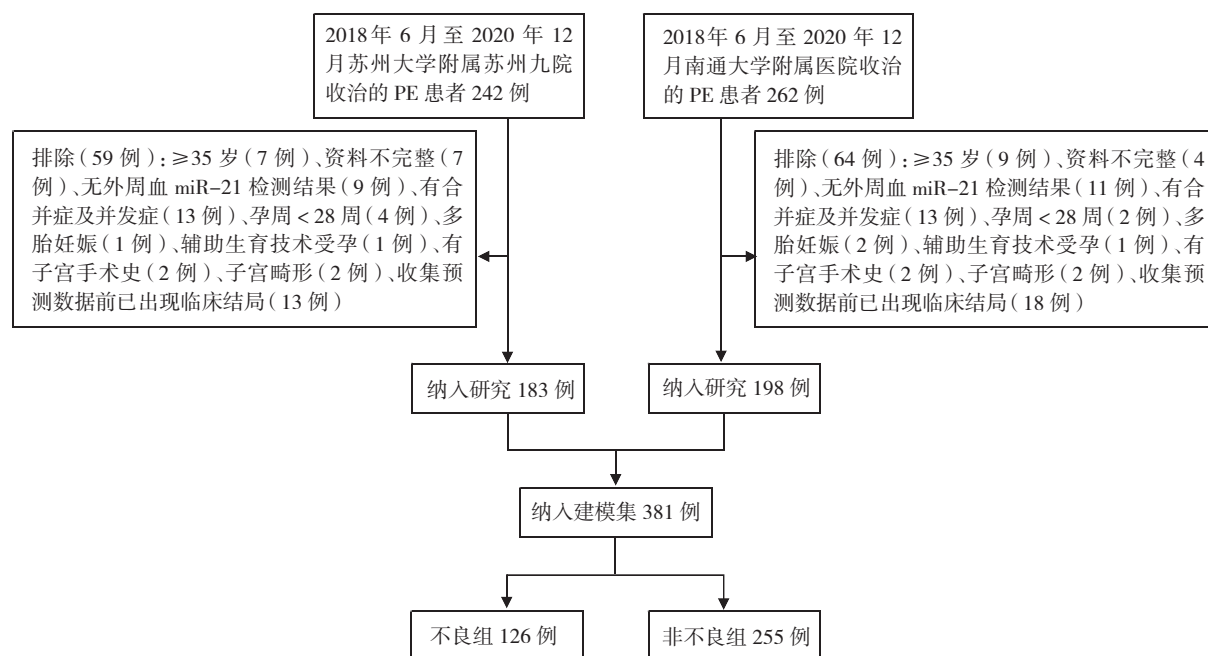


图1 建模人群的纳入与分组流程图

表 1 PE 不良妊娠结局单因素分析 ( $\bar{x} \pm s; n, \%$ )

| 临床特征                                     | 不良组<br>(n=126)     | 非不良组<br>(n=255)    | $t/\chi^2$ 值 | P 值    |
|------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------|--------|
| 年龄/岁                                     | 28.43 $\pm$ 3.54   | 27.89 $\pm$ 3.17   | 1.504        | 0.133  |
| 初产妇                                      | 85 (67.46)         | 166 (65.10)        | 0.209        | 0.647  |
| 入院孕周                                     | 35.53 $\pm$ 5.02   | 37.02 $\pm$ 4.18   | 3.058        | 0.002  |
| 定期产检                                     | 84 (66.67)         | 183 (71.76)        | 1.045        | 0.307  |
| 临床症状数目/个                                 | 3.21 $\pm$ 0.85    | 2.73 $\pm$ 0.69    | 5.904        | <0.001 |
| 舒张压/mmHg                                 | 104.61 $\pm$ 15.69 | 101.73 $\pm$ 14.82 | 1.750        | 0.081  |
| 收缩压/mmHg                                 | 156.43 $\pm$ 20.52 | 152.95 $\pm$ 16.58 | 1.778        | 0.076  |
| 24 h 蛋白尿定量/g                             | 3.58 $\pm$ 0.94    | 2.85 $\pm$ 0.73    | 8.324        | <0.001 |
| 血红蛋白/(g·L <sup>-1</sup> )                | 118.69 $\pm$ 18.75 | 120.17 $\pm$ 17.94 | 0.746        | 0.456  |
| PLT/(10 <sup>9</sup> 个·L <sup>-1</sup> ) | 131.73 $\pm$ 37.81 | 149.68 $\pm$ 42.32 | 4.031        | <0.001 |
| 白蛋白/(g·L <sup>-1</sup> )                 | 29.76 $\pm$ 4.58   | 30.21 $\pm$ 4.95   | 0.855        | 0.393  |
| 血肌酐/(μmol·L <sup>-1</sup> )              | 67.52 $\pm$ 16.43  | 64.65 $\pm$ 15.09  | 1.695        | 0.091  |
| 尿素氮/(mmol·L <sup>-1</sup> )              | 6.13 $\pm$ 1.95    | 5.94 $\pm$ 1.82    | 0.936        | 0.349  |
| 总胆红素/(μmol·L <sup>-1</sup> )             | 9.12 $\pm$ 2.78    | 8.75 $\pm$ 2.54    | 1.296        | 0.196  |
| 乳酸脱氢酶/(U·L <sup>-1</sup> )               | 266.97 $\pm$ 34.53 | 261.98 $\pm$ 31.07 | 1.421        | 0.156  |
| AST/(U·L <sup>-1</sup> )                 | 37.45 $\pm$ 12.29  | 34.68 $\pm$ 11.52  | 2.159        | 0.031  |
| ALT/(U·L <sup>-1</sup> )                 | 29.03 $\pm$ 9.47   | 27.99 $\pm$ 9.24   | 1.025        | 0.306  |
| D-二聚体/(mg·L <sup>-1</sup> )              | 0.95 $\pm$ 0.24    | 0.68 $\pm$ 0.17    | 12.660       | <0.001 |
| Fib/(g·L <sup>-1</sup> )                 | 3.97 $\pm$ 1.14    | 4.13 $\pm$ 1.18    | 1.259        | 0.209  |
| APTT/s                                   | 30.21 $\pm$ 2.58   | 29.97 $\pm$ 2.35   | 0.908        | 0.365  |
| miR-21 表达量                               | 1.97 $\pm$ 0.46    | 1.43 $\pm$ 0.28    | 14.180       | <0.001 |

## 2.3 PE 患者不良妊娠结局的多因素 logistic 回归分析

以 PE 患者是否(0=否;1=是)发生不良妊娠结局作为因变量,将表 1 分析中  $P<0.05$  的特征作为自变量(实测值)。多因素 logistic 回归分析显示,入院孕周越小、临床症状数目越多、24 h 蛋白尿定量越高、PLT 越低、D-二聚体越高、miR-21 表达越高均是 PE 患者发生不良妊娠结局的影响因素( $P<0.05$ ),见表 2。

## 2.4 PE 患者不良妊娠结局的风险预测模型构建

以表 2 所筛选出  $P<0.05$  的 6 个因素构建风险预测列线图模型,每个指标数值对应的相应得分相加得到总分,将总分转化为 PE 患者不良妊娠结局风险预测概率。例如,某 PE 患者入院孕周为 32 周、2 个临床症状、24 h 蛋白尿定量为 3 g、PLT 为  $80 \times 10^9$  个/L、D-二聚体为 0.9 mg/L、miR-21 表达量为 2.0,预测不良结局总分为  $52+35+23.5+58+44+64=$

276.5 分,与之对应的不良妊娠结局发生风险为 68%(图 2)。

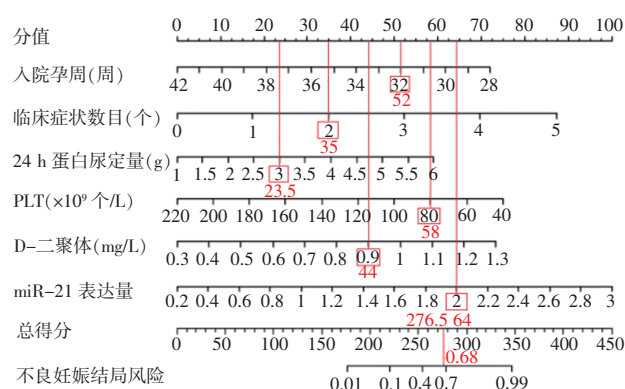


图 2 PE 患者不良妊娠结局风险列线图模型

## 2.5 PE 患者不良妊娠结局风险预测模型的验证

列线图模型在预测建模集的 ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.912(95%CI=0.864~0.956),通过最大约登指数计算出最佳截断值 0.32,相应的灵敏度和特异度分别为 0.889、0.845,说明列线图模型区分度较好(图 3A);拟合优度偏差性检验模型预测值与实际值之间的偏差性不具备统计学意义( $\chi^2=4.214, P=0.837$ ),表明预测模型不存在过拟合现象;列线图模型预测验证集的 AUC 为 0.904(95%CI=0.842~0.936)、灵敏度为 0.874、特异度为 0.823,说明该列线图模型有良好的预测准确性(图 3B);拟合优度偏差性检验模型预测值与实际值之间的偏差性不具备统计学意义( $\chi^2=3.720, P=0.729$ ),说明模型拟合程度良好。经 Bootstrap 法自 1 000 次抽样验证列线图模型表明,建模集的校准曲线平均绝对误差为 0.013(图 4A),验证集的校准曲线平均绝对误差为 0.021(图 4B),提示模型的预测概率与实际值基本一致。决策曲线分析显示风险预测模型在建模集与验证集人群中的阈概率分别在 3%~90%与 2%~94%范围内,患者净获益均比另外 2 条极端曲线高,提示在此范围内模型具有临床的有效性。将 0.32(32.0%)作为是否采取干预措施的判断依据时,建模集与验证集每 100 例患者中分别有 69 人(69%)与 76 人(76%)能够在不损害他人利益的基础上获益。在相应阈概率范围内,列线图模型的获益率明显高于 None 曲线(所有 PE 患者均默认不会发生不良妊娠结局且不采取干预)与 All 曲线(所有 PE 患者均默认会发生不良妊娠结局且全部干预),见图 5。

表 2 多因素 logistic 分析结果

| 变量                                       | $\beta$ | SE    | Wald $\chi^2$ | P 值    | OR (95%CI)            |
|------------------------------------------|---------|-------|---------------|--------|-----------------------|
| 入院孕周/周                                   | 0.983   | 0.375 | 6.871         | 0.019  | 2.672 (1.495 ~ 5.153) |
| 临床症状数目/个                                 | 0.972   | 0.408 | 5.676         | 0.026  | 2.643 (1.394 ~ 4.917) |
| 24 h 蛋白尿定量/g                             | 1.298   | 0.406 | 10.221        | 0.003  | 3.662 (1.982 ~ 7.604) |
| PLT/(10 <sup>9</sup> 个·L <sup>-1</sup> ) | 0.874   | 0.295 | 8.778         | 0.008  | 2.396 (1.307 ~ 4.653) |
| AST/(U·L <sup>-1</sup> )                 | 0.031   | 0.019 | 2.662         | 0.119  | 1.031 (0.862 ~ 1.118) |
| D-二聚体/(mg·L <sup>-1</sup> )              | 1.075   | 0.352 | 9.327         | 0.005  | 2.929 (1.728 ~ 5.843) |
| miR-21 表达量                               | 1.459   | 0.418 | 12.183        | <0.001 | 4.302 (2.426 ~ 9.185) |

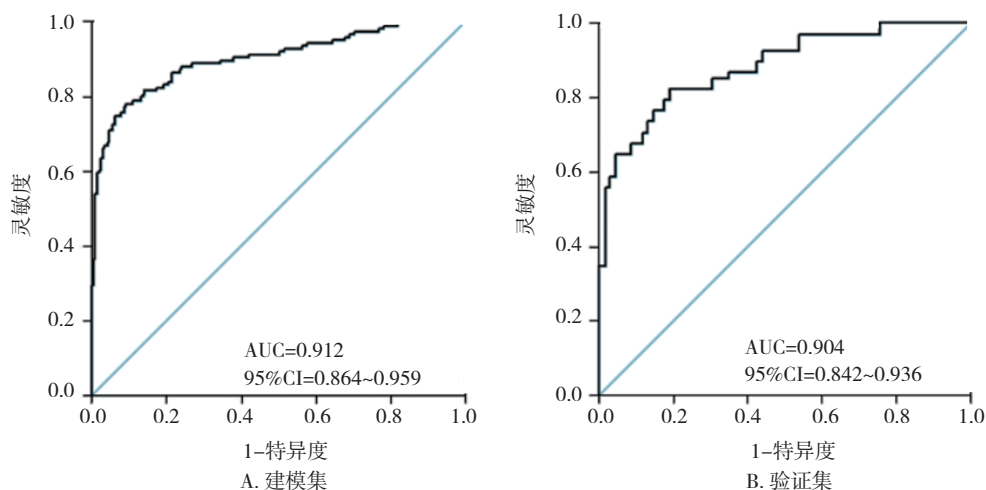


图3 模型预测 PE 不良妊娠结局风险的 ROC 曲线

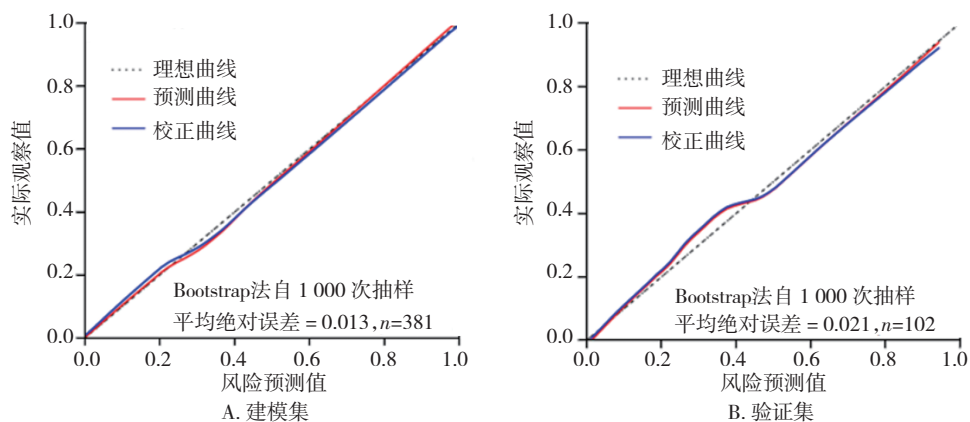


图4 模型预测 PE 不良妊娠结局风险的校正图

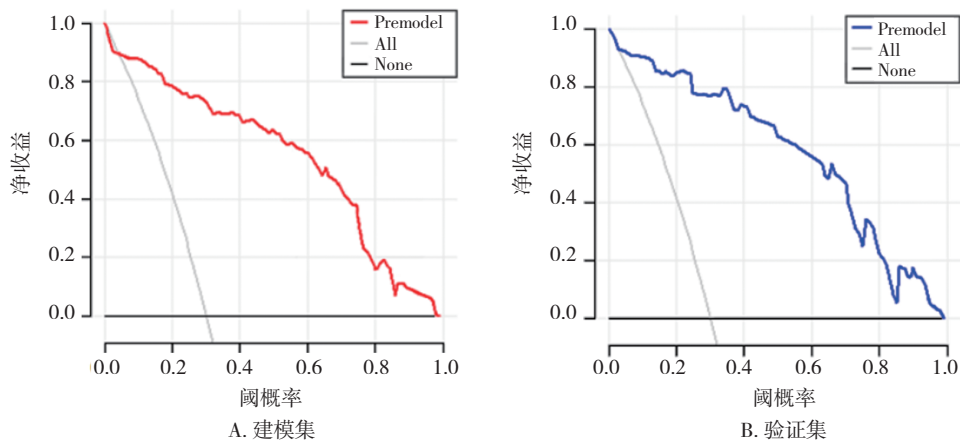


图5 模型预测 PE 不良妊娠结局风险的决策曲线

### 3 讨论

多数 PE 孕妇经保守治疗后可延长妊娠时间, 但 PE 背景复杂, 即使患者积极配合治疗, 不良妊娠

结局风险仍较高。因而有必要找出 PE 不良妊娠结局的影响因素, 并构建相应的风险预测模型, 以便对患者进行个体化的风险评估并采取有效预防措施, 这对降低 PE 患者不良妊娠结局具有理论与实际的双重意义<sup>[6]</sup>。

本研究结果显示入院孕周是 PE 患者不良妊娠结局的影响因素。可能是 PE 终止妊娠时间较早,尤其是 34 周以内分娩的,因距足月仍有较长时间,胎儿发育欠充分,极大增加新生儿低体质量、新生儿窒息等不良结局;另外 PE 患者血压升高,其血压变异波动的剪切力会对血管壁产生破坏性作用,增加血管内皮损伤,使子宫胎盘动脉痉挛收缩,造成胎盘和子宫内缺血缺氧,影响胎儿发育。临床上常见 PE 患者伴有头痛、眩晕、视物模糊等症状,临床症状数目越多,预示病情越严重<sup>[7]</sup>,不良妊娠结局概率越大。1 项荟萃分析表明,有症状的 PE 患者比无症状者更容易发生不良结局<sup>[8]</sup>。本研究发现临床症状数目是 PE 患者不良妊娠结局的影响因素,与上述结论相符。PE 患者的临床症状表现与其自身尿蛋白严重程度相关,因为蛋白尿是由患者体内白蛋白自尿液丢失引起,在一定程度上可诱发低蛋白血症,使机体胶体渗透压下降,引起脑水肿、眼底水肿,继而出现头痛、视物模糊等症状<sup>[9]</sup>。有研究表明,PE 患者的 24 h 尿蛋白定量程度与不良妊娠结局相关<sup>[10]</sup>。本研究发现,24 h 尿蛋白定量是 PE 患者不良妊娠结局的影响因素。可能是因为患者 24 h 尿蛋白定量增加,毛细血管渗漏现象加重,导致胸腹腔积液,同时造成胎儿宫内低营养状态,使胎儿生长受限,所以增加了医源性早产风险。但仅以患者临床症状和蛋白尿特征仍不足以解释 PE 不良妊娠结局的病理过程。血小板作为一项血细胞指标,主要作用为促进止血和加速凝血。当 PE 患者的 24 h 尿蛋白定量超过 5 g 时,其血小板水平会明显减少<sup>[11]</sup>,可能会增加产后出血的不良结局风险。Ngwenya S 等<sup>[12]</sup>研究表明,PE 患者的血小板水平越低,不良妊娠结局风险越高,与本研究结果相符。正常妊娠中,母体会处于相对高凝状态,但凝血系统与纤溶系统间仍处在生理性动态平衡。然而常见 PE 患者存在凝血系统与纤溶系统处于病理性失衡状态,可能是 PE 患者小血管痉挛及血管内皮受损,机体产生了凝血或纤维蛋白溶解相关因子,导致纤溶受损、凝血亢进。D-二聚体是反映凝血/纤溶系统的常用指标。已有研究发现,PE 患者的 D-二聚体水平较正常妊娠者高<sup>[13]</sup>,其水平与 PE 严重程度呈正相关<sup>[14]</sup>。Shao HL 等<sup>[15]</sup>研究表明,D-二聚体升高与 PE 不良妊娠结局有关,与本研结果相符。景艳辉等<sup>[16]</sup>研究发现,D-二聚体在预测 PE 不良妊娠结局具有一定的灵敏度,但特异度

不强。因此还需联合其他指标提高预测效能。miRNA 在人体内广泛存在,参与妊娠过程中细胞功能调节,包括血管生成和滋养层细胞的分化、增殖、凋亡等<sup>[17]</sup>。miR-21 是 miRNA 家族重要成员,其水平升高与 PE 患者的 24 h 尿蛋白、收缩压、舒张压呈正相关<sup>[18]</sup>,这提示 miR-21 与 PE 发生发展有关联。本研究发现 miR-21 高表达是 PE 患者发生不良妊娠结局的影响因素。可能是 miR-21 在促进滋养细胞的凋亡时,导致 PE 患者的重要器官和胎盘发生血供不足<sup>[19-20]</sup>,增加不良妊娠结局风险。

国外已有一些 PE 不良妊娠结局的预测模型研究,但这些模型在筛选患者资料时未排除高龄、合并症及并发症<sup>[21-22]</sup>,纳入范围较广。而这些因素(高龄、合并症、并发症)本身就存在增加不良妊娠结局的风险,导致其研究结果容易遭受质疑。本研究排除高龄、合并症及并发症,在多因素回归分析基础上将多个显著相关的预测指标组合构建带有刻度和线段图形的列线图预测模型,采用建模集(内部)和验证集(外部)的数据进行验证,发现两队列人群的 AUC 均大于 0.9,表明该模型对 PE 患者不良妊娠结局风险能力较强,且结果中的校正曲线贴近理想曲线,说明此列线图模型预测 PE 患者不良妊娠结局风险与实际发生具有良好的一致性。将模型 ROC 曲线分析中的最佳临截值 32.0%作为临床获益率阈值,结果发现患者的临床净获益率均高于不采取干预及全部采取干预的 2 种极端方式,提示当模型预测出 PE 患者不良妊娠结局风险高于 32.0%,应当采取预防措施,使患者获益。

综上所述,PE 不良妊娠结局主要与入院孕周、临床症状数目、24 h 蛋白尿定量、PLT、D-二聚体、miR-21 表达量指标相关,以此构建列线图预测模型,区分度良好。尽管本研究在建模时采集江苏地区 2 所综合医院(苏州大学附属苏州九院、南通大学附属医院)的 PE 患者资料构建其不良妊娠结局的预测模型,属双中心研究,在一定程度上克服因 PE 发病率较低导致建模资料不足的现象,这为建立精准 PE 不良妊娠结局的预测模型奠定了基础,同时本研究对模型进行外部验证时,也得到模型有较好预测效能的结论。但仅验证苏州大学附属苏州九院的 PE 人群,样本量相对较少,仍存在一定局限性。下一阶段将针对上述局限性,纳入更多样本量,并在南通大学附属医院及其他医疗机构验证模型的可靠性。

## 参 考 文 献

- [1] 庄彩霞,刘俊涛,高劲松. 中国人群子痫前期发病率和临床危险因素分析[J]. 生殖医学杂志,2019,28(4):336-341.
- Zhuang CX, Liu JT, Gao JS. Incidence and clinical risk factors of preeclampsia in China[J]. J Reproductive Med, 2019, 28(4): 336-341.
- [2] Rana S, Lemoine E, Granger JP, et al. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives[J]. Circ Res, 2019, 124(7): 1094-1112.
- [3] 杨 孜. 多因素、多通路、多机制致病解子痫前期综合征制胜真实世界临床实践[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(1): 45-51.
- Yang Z. Understanding preeclampsia syndrome in multi-factor and multi-mechanism as well as multipath winning the real world clinical practice[J]. Chin J Pract Gynecol Obstet, 2017, 33(1): 45-51.
- [4] 史晓明,魏 媛,赵扬玉. 竞争性内源 RNA 在子痫前期中的研究进展[J]. 中国妇产科临床杂志, 2018, 19(2): 177-179.
- Shi XM, Wei Y, Zhao YY. Research progress of competitive endogenous RNA in preeclampsia[J]. Chin J Clin Obstet Gynecol, 2018, 19(2): 177-179.
- [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.
- Group of Hypertension in Pregnancy, Branch of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association. Diagnosis and treatment of hypertension and pre-eclampsia in pregnancy: a clinical practice guideline in China(2020)[J]. Chin J Obstet Gynecol, 2020, 55(4): 227-238.
- [6] Ukah UV, Payne B, Karjalainen H, et al. Temporal and external validation of the fullPIERS model for the prediction of adverse maternal outcomes in women with pre-eclampsia[J]. Pregnancy Hypertens, 2019, 15: 42-50.
- [7] Sun FC, Han B, Chen YG, et al. Development and external validation of a model for predicting adverse outcomes in women with preeclampsia: a retrospective study from two trans-regional centers in China[J]. Pregnancy Hypertens, 2021, 26: 133-140.
- [8] Thangaratnam S, Gallos ID, Meah N, et al. How accurate are maternal symptoms in predicting impending complications in women with preeclampsia? A systematic review and Meta-analysis[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2011, 90(6): 564-573.
- [9] Mateus J, Newman R, Sibai BM, et al. Massive urinary protein excretion associated with greater neonatal risk in preeclampsia[J]. AJP Rep, 2017, 7(1): e49-e58.
- [10] 庄 旭,林建华. 子痫前期患者 24 h 尿蛋白值与不良妊娠结局的相关性[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(7): 538-540.
- Zhuang X, Lin JH. Correlation between 24-hour urinary protein value and adverse pregnancy outcome in preeclampsia patients[J]. Chin J Obstet Gynecol, 2014, 49(7): 538-540.
- [11] 瞿 琳,周 欣,殷 茵,等. 子痫前期患者 24 h 尿蛋白定量与其不良妊娠结局的相关性临床研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2022, 42(2): 216-221.
- Qu L, Zhou X, Yin Y, et al. A clinical study on the correlation between 24-hour urinary protein and its adverse pregnancy outcome in pre-eclampsia[J]. J Nanjing Med Univ Nat Sci, 2022, 42(2): 216-221.
- [12] Ngwenya S, Jones B, Mwembe D, et al. Development and validation of risk prediction models for adverse maternal and neonatal outcomes in severe preeclampsia in a low-resource setting, Mpilo Central Hospital, Bulawayo, Zimbabwe[J]. Pregnancy Hypertens, 2021, 23: 18-26.
- [13] Marcq G, Beaugrand Dubart L, Tournoy A, et al. Evaluation of D-dimer as a marker for severity in pregnancies with preeclampsia[J]. Gynecol Obstet Fertil, 2014, 42(6): 393-398.
- [14] 颜 芸,方建红,韩艳艳,等. 血浆 D-二聚体与子痫前期-子痫严重程度的相关性分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2021, 29(9): 1285-1288.
- Yan Y, Fang JH, Han YY, et al. Correlation analysis of plasma D-dimer and severity of preeclampsia-eclampsia[J]. Chin J Birth Health Hered, 2021, 29(9): 1285-1288.
- [15] Shao HL, Gao SC, Dai DR, et al. The association of antenatal D-dimer and fibrinogen with postpartum hemorrhage and intrauterine growth restriction in preeclampsia[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2021, 21(1): 605.
- [16] 景艳辉,向 瑛,谢睦星. 子痫前期患者血清 AFP、D-二聚体、PLGF 水平对母体及妊娠结局影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(1): 55-60.
- Jing YH, Xiang Y, Xie MX. Influence of serum alpha-fetoprotein, D-dimer, and placental growth factor levels on pregnancy outcomes of women with preeclampsia[J]. Chin J Fam Plan, 2021, 29(1): 55-60.
- [17] Kolkova Z, Holubekova V, Grendar M, et al. Association of circulating miRNA expression with preeclampsia, its onset, and severity[J]. Diagnostics (Basel), 2021, 11(3): 476.
- [18] 袁 媛,韩大鹏,胡 丽. 子痫前期患者血清 miR-21, miR-125b 的相对表达水平变化及其临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(9): 1041-1045.
- Yuan Y, Han DP, Hu L. Detection levels and clinical significance of serum miR-21 and miR-125b in patients with preeclampsia[J]. Int J Lab Med, 2021, 42(9): 1041-1045.
- [19] Dong K, Hou Y, Zhang N, et al. Down-regulated placental miR-21 contributes to preeclampsia through targeting RASA1[J]. Hypertens Pregnancy, 2021, 40(3): 236-245.
- [20] Liu HY, Cai XD, Liu J, et al. The MEG3 lncRNA promotes trophoblastic cell growth and invasiveness in preeclampsia by acting as a sponge for miR-21, which regulates BMP2 levels[J]. Eur J Histochem, 2021, 65(4): 3323.
- [21] von Dadelszen P, Payne B, Li J, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model[J]. Lancet, 2011, 377(9761): 219-227.
- [22] Guida JP, Cralcev C, Costa Santos J, et al. Validation of the fullPIERS model for prediction of adverse outcomes in preeclampsia at a referral center[J]. Pregnancy Hypertens, 2021, 23: 112-115.

(责任编辑:周一青)