

· 论 著 ·

双胎妊娠孕妇产前风险预测模型研究

陆艳, 李琼珊, 孟迪云, 梅丽娜, 丁忠英, 李雯雯, 储华, 秦玲

湖州市妇幼保健院产科, 浙江 湖州 313000

摘要: **目的** 构建双胎妊娠孕妇产前(PE)风险预测模型,为PE早期筛查和预防提供依据。**方法** 选择在湖州市妇幼保健院产检并分娩的双胎妊娠孕妇467人,随访期内发生PE 60例纳入病例组,随机选择未发生PE 60人纳入对照组。收集一般资料、血液生化检测指标和子宫动脉阻力指数(UtA-RI);采用logistic回归模型分析预测因子并建立列线图;采用Bootstrap法进行内部验证,采用受试者操作特征(ROC)曲线、校准曲线和决策曲线分析法分别检验模型的区分度、校准度和临床实用性。**结果** 病例组年龄<35岁47例,占78.33%;孕前体质指数(BMI)≥25 kg/m² 21例,占35.00%;受孕方式以试管婴儿为主,33例占55.00%。对照组年龄<35岁57人,占95.00%;孕前BMI≥25 kg/m² 8人,占13.33%;受孕方式以自然妊娠为主,39人占65.00%。多因素logistic回归分析结果显示,年龄、孕前BMI、受孕方式、胎盘生长因子(PLGF)和UtA-RI是双胎妊娠孕妇发生PE的风险预测因子,建立的列线图曲线下面积为0.827(95%CI: 0.755~0.899),灵敏度为0.767,特异度为0.733;验证显示模型的区分度、校准度良好,临床净获益较高。**结论** 本研究建立的列线图对双胎妊娠孕妇PE风险具有较好的预测价值。

关键词: 双胎妊娠; 子痫前期; 列线图

中图分类号: R714.244

文献标识码: A

文章编号: 2096-5087(2024)04-0283-05

Prediction of preeclampsia in twin-pregnant women

LU Yan, LI Qionshan, MENG Diyun, MEI Lina, DING Zhongying, LI Wenwen, CHU Hua, QIN Ling

Department of Obstetrics, Huzhou Maternal and Child Health Hospital, Huzhou, Zhejiang 313000, China

Abstract: Objective To construct a prediction model for preeclampsia (PE) risk in twin-pregnant women, so as to provide the basis for early screening and prevention of PE. **Methods** A total of 467 twin-pregnant women who underwent prenatal examination and delivered at Huzhou Maternal and Child Health Hospital were selected. Sixty cases with preeclampsia (PE) were included in the case group, and 60 women without PE were included in the control group. General information, blood biochemical indicators and uterine artery resistance index (UtA-RI) were collected. A logistic regression model was used to screen predictive factors and establish a nomogram. The Bootstrap method was performed for the internal validation; the receiver operating characteristic (ROC) curve, calibration curve and decision curve analysis were employed to evaluate the discrimination, calibration and clinical utility of the nomogram, respectively. **Results** In the case group, there were 47 individuals (78.33%) aged younger than 35 years, 21 individuals (35.00%) with pre-pregnancy body mass index (BMI) of 25 kg/m² and above, and 33 individuals (55.00%) with *in vitro* fertilization. In the control group, there were 57 individuals (95.00%) aged younger than 35 years, 8 individuals (13.33%) with pre-pregnancy BMI of 25 kg/m² and above, and 39 individuals (65.00%) with natural pregnancy. Multivariable logistic regression analysis identified age, pre-pregnancy BMI, method of conception, placental growth factor (PLGF) and UtA-RI as risk prediction factors for PE in twin-pregnant women. The established nomogram had an area under the ROC curve of 0.827 (95%CI: 0.755-0.899), a sensitivity of 0.767, a specificity of 0.733, a good discrimination and calibration, and a

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2024.04.002

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2021KY1084); 浙江省医药卫生科技计划项目(2022KY1226); 湖州市科学技术局公益性应用研究项目(2019GYB15)

作者简介: 陆艳, 本科, 副主任医师, 主要从事高危产科研究工作,

E-mail: 115043225@qq.com

relatively high clinical net benefit. **Conclusion** The nomogram established by age, pre-pregnancy BMI, method of conception, PLGF and UtA-RI has a good predictive value for the risk of PE in twin-pregnant women.

Keywords: twin pregnancy; preeclampsia; nomogram

子痫前期 (preeclampsia, PE) 是孕妇在孕 20 周后出现血压升高, 伴有内分泌、心血管、神经系统和 (或) 心、脑、肾、肝等靶器官病变的产科并发症。与单胎妊娠相比, 双胎妊娠孕妇发生 PE 的风险提高了 2~3 倍, 母婴不良预后明显增加^[1-3]。临床上缺乏有效治疗 PE 的措施, 有专家共识指出通过对 PE 高风险的女性采取口服低剂量阿司匹林、补钙和体重管理等措施可以预防 PE 的发生^[4-7]。因此, 早期识别 PE 高危人群并进行干预是预防该病的重点。已有研究报道, 子宫动脉血流参数联合临床风险因素可预测双胎妊娠孕妇 PE 发生风险, 但模型的预测性能尚不理想且缺乏验证^[8-9]。本研究增加了血液生化指标作为预测因子, 构建双胎妊娠孕妇 PE 风险预测模型并进行验证, 为 PE 早期筛查和预防提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象

选择 2020 年 12 月—2022 年 12 月在湖州市妇幼保健院产检并分娩的双胎妊娠孕妇 467 人, 纳入标准: (1) 双胎妊娠; (2) 年龄 18~45 岁。排除标准: (1) 因理解困难、严重精神疾病等因素无法知情同意; (2) 子宫存在畸形; (3) 选择性减胎; (4) 中途失访; (5) 胎儿存在染色体或结构发育异常; (6) 不明原因的流产或死胎; (7) 服用阿司匹林或肝素等抗凝药物。根据中华医学会发布的《妊娠期高血压疾病诊治指南 (2020)》^[6] 诊断 PE。由专人负责随访, PE 孕妇随访至产后 12 周, 非 PE 孕妇随访至产后 42 d。采用巢式病例-对照研究, 以发生 PE 的 60 例双胎妊娠孕妇作为病例组, 未发生 PE 双胎妊娠孕妇中随机选取 60 人作为对照组。本研究经湖州市妇幼保健院医学伦理委员会审查 (2020-R-007)。

1.2 方法

1.2.1 基本信息收集

通过浙江省妇幼保健系统和医院电子病历系统收集孕妇基本信息, 包括年龄、孕前体质指数 (BMI)、受孕方式 (自然妊娠/人工授精/试管婴儿)、孕次、产次、吸烟史和 PE 家族史等。

1.2.2 血液生化指标检测

孕 12~22 周抽取外周血 2~4 mL, 离心取上清液, 于 -80 °C 冰箱保存, 检测前 1 天置于 4 °C 冰箱缓慢融化。使用雅培 c16000 仪及配套试剂和宁波奥承

生物科技有限公司的 iMAGIN1800 全自动化学发光免疫分析仪及配套试剂, 严格按照说明书检测 β -人绒毛膜促性腺激素 (β -human chorionic gonadotropin, β -HCG)、妊娠相关血浆蛋白 A (pregnancy associated plasma protein A, PAPP-A) 和胎盘生长因子 (placental growth factor, PLGF)。

1.2.3 超声检查

孕早期采用 GE 超声仪器 Voluson 系列中 730, E8 及 E6 expert 和 LOGIQ E9 中的阴道超声探头 5~9 MHz 与腹部超声探头 3.5 MHz 采集子宫动脉超声参数。孕妇取仰卧位, 由 1 名专业人员进行超声检查, 扫描胎儿的头臀长以明确胎龄, 检查胎儿绒毛膜性; 寻找子宫动脉血流信号, 记录 3 个连续波形, 计算子宫动脉阻力指数 (uterine artery resistance index, UtA-RI)。

1.2.4 PE 风险预测列线图构建与验证

采用 logistic 回归模型分析双胎妊娠孕妇 PE 风险预测因子, 建立列线图。采用 Bootstrap 法, 重复抽样 500 次, 验证模型的可重复性。采用受试者操作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评价预测模型的区分度, ROC 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 越接近 1, 模型的区分度越高, >0.8 提示区分度较高。采用 Hosmer-Lemeshow 检验评价预测模型的校准度, 实际校准线与标准线越接近, 说明模型的校准度越高。采用决策曲线分析法 (decision clinical analysis, DCA) 评价临床实用性, 以反映模型适用的宽度及不同阈值获益的可能范围, 为临床决策提供参考。

1.3 统计分析

采用 SPSS 26.0 和 R 4.1.2 软件统计分析。定量资料服从正态分布的采用均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述, 组间比较采用 *t* 检验; 不服从正态分布的采用中位数和四分位数间距 [$M(Q_R)$] 描述, 组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。定性资料采用相对数描述, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采用 “pROC” “rms” “rmda” 软件包分别进行区分度、校准度和临床决策曲线的统计分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 病例组和对照组孕妇基线特征比较

病例组 60 例, 年龄 <35 岁 47 例, 占 78.33%;

孕前 BMI \geq 25 kg/m² 21 例, 占 35.00%; 初次妊娠 28 例, 占 46.67%; 初产妇 44 例, 占 73.33%; 受孕方式以试管婴儿为主, 33 例占 55.00%; 有 PE 家族史 2 例, 占 3.33%; 吸烟 3 例, 占 5.00%。对照组 60 人, 年龄 <35 岁 57 人, 占 95.00%; BMI \geq 25 kg/m² 8 人, 占 13.33%; 初次妊娠 22 人, 占 36.67%; 初

产妇 40 人, 占 66.67%; 受孕方式以自然妊娠为主, 39 人占 65.00%; 有 PE 家族史 1 人, 占 1.67%; 吸烟 1 人, 占 1.67%。两组年龄、孕前 BMI、受孕方式、PLGF、 β -HCG 和 UtA-RI 水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组双胎妊娠孕妇基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between twin-pregnant women with and without PE

项目	病例组 (n=60)		对照组 (n=60)		统计量	P 值
年龄/岁					5.841	0.016
< 35	47	(78.33)	57	(95.00)		
\geq 35	13	(21.67)	3	(5.00)		
孕前 BMI/ (kg/m ²)					9.035	0.011
< 18.5	8	(13.33)	6	(10.00)		
18.5 ~	31	(51.67)	46	(76.67)		
\geq 25	21	(35.00)	8	(13.33)		
孕次					0.857	0.355
0	28	(46.67)	22	(36.67)		
\geq 1	32	(53.33)	38	(63.33)		
产次					0.357	0.550
0	44	(73.33)	40	(66.67)		
\geq 1	16	(26.67)	20	(33.33)		
受孕方式					10.134	0.006
自然妊娠	24	(40.00)	39	(65.00)		
人工授精	3	(5.00)	5	(8.33)		
试管婴儿	33	(55.00)	16	(26.67)		
绒毛膜性					0.052	0.819
单绒毛膜性	11	(18.33)	13	(21.67)		
双绒毛膜性	49	(81.67)	47	(78.33)		
PE 家族史						>0.999
有	2	(3.33)	1	(1.67)		
无	58	(96.67)	59	(98.33)		
吸烟史						0.619
有	3	(5.00)	1	(1.67)		
无	57	(95.00)	59	(98.33)		
PLGF/ (pg/mL)	88.09	(49.98)	125.09	(65.10)	3.825	<0.001
β -HCG/ (mIU/mL)	83 181.50	(98 821.00)	45 125.00	(46 651.25)	2.609	0.009
PAPP-A/ (μ IU/mL)	12 482.70 \pm 5	014.03	11 127.94 \pm 4	480.13	2.346	0.102
UtA-RI	0.73	(0.14)	0.62	(0.23)	3.921	<0.001

注: PLGF、 β -HCG 和 UtA-RI 采用 $M(Q_n)$ 描述, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验; PAPP-A 采用 $\bar{x}\pm s$ 描述, 组间比较采用 t 检验; 其他项采用 n (%) 描述, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。

2.2 双胎妊娠孕妇 PE 预测因子的筛选

以 PE 为因变量 (0=否, 1=是), 以年龄、吸烟史、孕前 BMI、孕次、产次、受孕方式、家族 PE 史、胎儿绒毛膜性、PLGF、PAPP-A、 β -HCG 和 UtA-RI 为自变量进行单因素和多因素 logistic 回归分析, 获得 5 个预测因子, 分别为年龄、孕前 BMI、

受孕方式、PLGF 和 UtA-RI。表达式如下: $\ln[P(1-P)] = -9.850 + 1.601 \times \text{年龄} + 1.320 \times \text{孕前 BMI} + 1.117 \times \text{受孕方式} - 0.124 \times \text{PLGF} + 0.411 \times \text{UTRI}$ 。见表 2。

2.3 双胎妊娠孕妇 PE 风险预测模型验证结果

纳入年龄、孕前 BMI、受孕方式、PLGF 和 UtA-RI 构建双胎妊娠孕妇 PE 预测列线图。根据回

表 2 双胎妊娠孕妇 PE 影响因素的多因素 logistic 回归分析

Table 2 Multivariable logistic regression analysis of factors affecting PE in twin-pregnant women

变量	参照组	β	$s_{\bar{x}}$	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
年龄/岁							
≥35	<35	1.601	0.755	4.500	0.034	4.958	1.249 ~ 26.010
孕前BMI/(kg/m ²)							
<18.5	18.5 ~	0.929	0.703	1.744	0.187	2.531	0.642 ~ 10.550
≥25.0		1.320	0.552	5.707	0.017	3.742	1.310 ~ 11.660
受孕方式							
人工授精	自然妊娠	0.157	0.904	0.030	0.862	1.170	0.175 ~ 6.676
试管婴儿		1.117	0.485	5.302	0.021	3.055	1.202 ~ 8.163
PLGF		-0.124	0.055	5.061	0.024	0.883	0.788 ~ 0.980
UtA-RI		0.411	0.187	4.830	0.028	1.509	1.062 ~ 2.226
常量		-9.850	3.637	5.563	0.007	0.203	

注：PLGF采用PLGF/10换算后，UtA-RI采用10×UtA-RI换算后进行logistic回归分析。

归系数分配评分，各因子评分相加为总分，总分对应 PE 风险概率，见图 1。该模型的 AUC 值为 0.827 (95%CI: 0.755 ~ 0.899)，灵敏度为 0.767，特异度为 0.733，提示该模型具有较好的辨别能力。Bootstrap 重复抽样校正后的校准曲线与理想曲线重合度较好 (P>0.05)，见图 2。当概率阈值≥7% 时，使用该列线图预测双胎妊娠孕妇发生 PE 风险的净获益较高，见图 3。

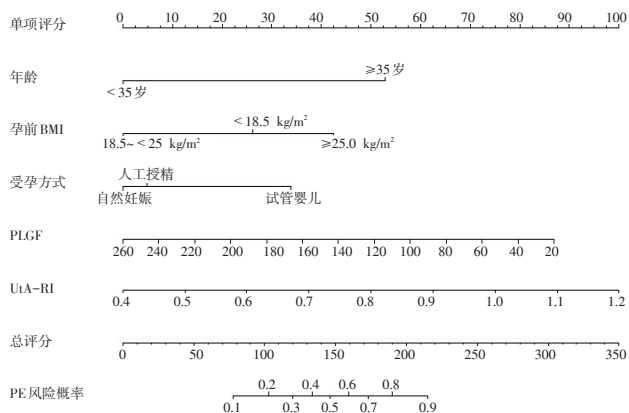


图 1 双胎妊娠孕妇 PE 风险预测列线图

Figure 1 A nomogram predicting the risk of PE in twin-pregnant women

3 讨论

PE 风险预测的发展经历了从指南推荐的母体风险因素筛查的简单模型，到联合更广泛指标的复杂模型的过程 [10-13]，但大部分研究对象为单胎妊娠孕妇，关于双胎妊娠孕妇 PE 风险预测的检出率差异较大 [14-15]。本研究纳入了双胎妊娠孕妇的临床风险因素、血液生化指标和 UtA-RI，获得 5 个 PE 风险预测因子，分别为年龄、孕前 BMI、受孕方式、PLGF

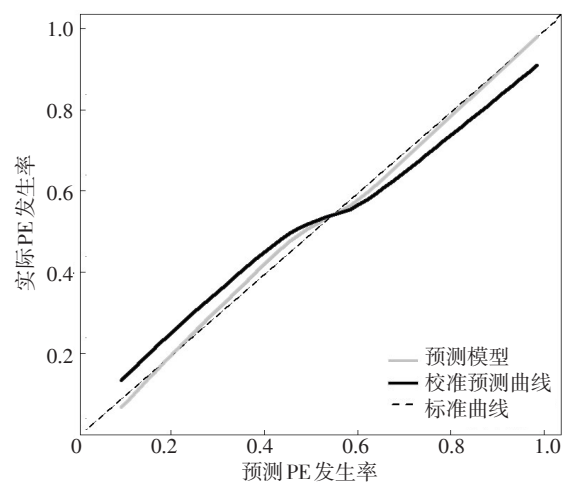


图 2 双胎妊娠孕妇 PE 风险预测模型的校准曲线图

Figure 2 Calibration curve for the model predicting the risk of PE in twin-pregnant women

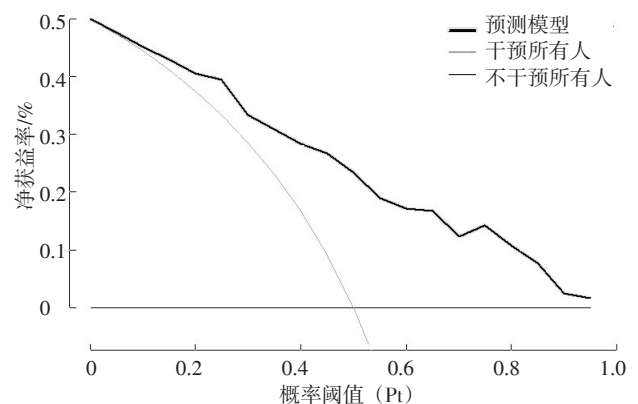


图 3 双胎妊娠孕妇 PE 风险预测模型的决策曲线图

Figure 3 Decision curve for the model predicting the risk of PE in twin-pregnant women

和 UtA-RI，即≥35 岁、孕前 BMI 超重、试管婴儿方式受孕、UtA-RI 升高可增加 PE 风险。FOX 等 [16]

研究表明,孕前高BMI ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$)使双胎妊娠孕妇PE的发病风险增加1.367倍。TAGUCHI等^[17]发现初产、有PE家族史和前次妊娠高血压疾病史是双胎妊娠孕妇发生PE的高危因素。本研究与这些研究结论并不完全一致。

基于以上5个预测因子建立双胎妊娠孕妇PE风险预测列线图,经内部验证,区分度、校准度和临床决策曲线均显示该模型具有良好的预测效能。本研究在前期研究^[18-19]的基础上,增加了病例数量和预测指标,在一定程度上提高了模型预测结果的稳定性。与国内2项进行内部验证的双胎妊娠孕妇PE风险预测研究^[20-21]相比较,本研究建立的预测模型虽然预测因子较少,但模型的区分度更高,并且通过校准曲线与临床决策曲线综合评估模型,模型的评价更加全面。本研究是一项单中心研究,可能存在高估模型性能的风险。今后应进一步开展前瞻性队列研究和多中心联合研究,并增加外部验证,提高模型预测精度。

参考文献

- [1] CHANTANAHOM N, PHUPONG V. Clinical risk factors for preeclampsia in twin pregnancies [J]. *PLoS One*, 2021, 16 (4): 1-8.
- [2] POON L C, SHENNAN A, HYETT J A, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on preeclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2019, 145 (Suppl.1): 1-33.
- [3] 张芝银, 李秀央, 郑国英, 等. 不良妊娠结局的影响因素分析 [J]. *预防医学*, 2020, 32 (1): 94-97.
- [4] ROBERGE S, NICOLAIDES K, DEMERS S, et al. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 216 (2): 110-120.
- [5] National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Multiple pregnancy: the management of twin and triplet pregnancies in the antenatal period [M]. London: RCOG Press, 2011.
- [6] 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.
- [7] U.S. Preventive Services Task Force. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement [J]. *Ann Intern Med*, 2014, 161 (11): 819-826.
- [8] DE KAT A C, HIRST J, WOODWARD M, et al. Prediction models for preeclampsia: a systematic review [J]. *Pregnancy Hypertens*, 2019, 16: 48-66.
- [9] 谢金亮, 王筱金, 王炳顺. 双胎妊娠子痫前期的预测进展 [J]. *中华围产医学杂志*, 2023, 26 (7): 601-606.
- [10] POON L C, KAMETAS N A, CHELEMEN T, et al. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach [J]. *J Hum Hypertens*, 2010, 24 (2): 104-110.
- [11] FRANCISCO C, WRIGHT D, BENKÓ Z, et al. Competing-risks model in screening for pre-eclampsia in twin pregnancy by maternal characteristics and medical history [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017, 50 (4): 501-506.
- [12] HU J, GAO J, LIU J, et al. Prospective evaluation of first-trimester screening strategy for preterm pre-eclampsia and its clinical applicability in China [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2021, 58 (4): 529-539.
- [13] 李丽洁, 王梁萍, 郑艳鹏. 抑制素A、激活素A与子宫动脉搏动指数联合预测子痫前期的效果分析 [J]. *预防医学*, 2017, 29 (3): 251-254, 259.
- [14] SVIRSKY R, LEVINSOHN-TAVOR O, FELDMAN N, et al. First- and second-trimester maternal serum markers of pre-eclampsia in twin pregnancy [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016, 47 (5): 560-564.
- [15] MAYMON R, TRAHTEHERTS A, SVIRSKY R, et al. Developing a new algorithm for first and second trimester preeclampsia screening in twin pregnancies [J]. *Hypertens Pregnancy*, 2017, 36 (1): 108-115.
- [16] FOX N S, ROMAN A S, SALTZMAN D H, et al. Risk factors for preeclampsia in twin pregnancies [J]. *Am J Perinatol*, 2014, 31 (2): 163-166.
- [17] TAGUCHI T, ISHII K, HAYASHI S, et al. Clinical features and prenatal risk factors for hypertensive disorders in twin pregnancies [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2014, 40 (6): 1584-1591.
- [18] HAN Q, ZHENG S S, CHEN R X, et al. A new model for the predicting the risk of preeclampsia in twin pregnancy [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 1-9.
- [19] CHEN J P, ZHAO D P, LIU Y, et al. Screening for preeclampsia in low-risk twin pregnancies at early gestation [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2020, 99 (10): 1346-1353.
- [20] LU Y, DING Z Y, LI W W, et al. Prediction of twin pregnancy preeclampsia based on clinical risk factors, early pregnancy serum markers, and uterine artery pulsatility index [J]. *Pak J Med Sci*, 2021, 37 (7): 1727-1733.
- [21] 陆艳, 丁忠英, 李雯雯, 等. 子宫动脉阻力指数联合临床危险因素预测双胎孕妇产前子痫前期的应用价值 [J]. *浙江医学*, 2021, 43 (20): 2185-2189.

收稿日期: 2023-11-20 修回日期: 2024-02-10 本文编辑: 徐文璐