

## 高龄孕产妇发生不良妊娠风险的列线图模型建立

张彩霞, 索 静\*

(内蒙古医科大学附属医院 妇产科, 内蒙古 呼和浩特 010050)

**摘要:**目的:探讨高龄孕产妇发生不良妊娠风险的列线图模型建立。方法:回顾性分析2018-08~2019-02于我院分娩的35~45岁的253例孕产妇的临床资料,使用单因素及多因素Logistic回归分析筛选发生不良妊娠的危险因素。基于筛选出的危险因子建立相关列线图模型,并对模型的预测能力进行验证。结果:通过对两组病人临床一般资料和妊娠合并症及并发症资料做logistic回归分析可知,年龄(OR=4.479,95%CI:1.989~10.087)、凝血功能异常(OR=3.855,95%CI:1.435~10.361)、妊娠合并甲减(OR=6.041,95%CI:1.891~19.293)、GDM(OR=4.108,95%CI:1.640~10.287)、HDGP(OR=2.509,95%CI:1.067~5.900)、ICP(OR=11.071,95%CI:2.696~45.464)及胎盘前置(OR=5.114,95%CI:1.827~14.318)为高龄孕产妇发生不良妊娠的独立危险因素,具有统计学差异( $P<0.05$ ),均与高龄孕产妇发生不良妊娠高度相关。基于筛选出的7项危险因子建立预测高龄孕产妇发生不良妊娠的列线图模型,Bootstrap内部验证显示校正曲线与理想曲线拟合良好,C-index指数高达0.807(95%CI:0.765-0.849),ROC曲线下面积较大,说明本研究列线图模型具有较好的预测能力。结论:高龄孕发生不良妊娠的风险较高,年龄、凝血功能异常、妊娠合并甲减、GDM、HDGP、ICP及胎盘前置等因素是高龄孕产妇发生不良妊娠的独立危险因素,相关列线图预测模型的建立能够提高对高龄孕产妇发生不良妊娠的诊断效能,临床应用价值较高,值得进一步推广使用。

**关键词:**高龄孕产妇;不良妊娠;列线图;风险模型

中图分类号: R714.2

文献标识码: A

文章编号:2095-512X(2020)06-0570-06

## ESTABLISHMENT OF NOMOGRAM MODEL FOR RISK OF ADVERSE PREGNANCY IN ELDERLY PREGNANT WOMEN

ZHANG Cai-xia, SUO Jing

(Obstetrics and Gynecology Department, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050 China)

**Abstract: Objective:** To explore the establishment of a nomogram model for the risk of adverse pregnancy in pregnant women. **Methods:** The clinical data of 253 pregnant women aged 35 to 45 who gave birth in our hospital from August 2018 to February 2019 were retrospectively analyzed, and single factor and multivariate logistic regression analysis was used to screen the risk factors of adverse pregnancy. A related nomogram model was established based on the selected risk factors, and the predictive ability of the model was verified. **Results:** Logistic regression analysis of clinical data and pregnancy complications and complication data of the two groups showed that age (OR=4.479, 95% CI: 1.989-10.087) and abnormal coagulation function (OR=3.855, 95% CI: 1.435 ~ 10.361), pregnancy with hypothyroidism (OR=6.041, 95% CI: 1.891 ~ 19.293), GDM (OR=4.108, 95% CI: 1.640 ~ 10.287), HDGP (OR=2.509, 95% CI: 1.067) ~ 5.900), ICP (OR=11.071, 95% CI: 2.696 ~ 45.464) and placenta preposition (OR=5.114, 95% CI: 1.827 ~ 14.318) are independent risk factors for adverse pregnancy in pregnant women with statistical significance. Differences ( $P<0.05$ ) were highly correlated with adverse pregnancy in older pregnant women. Based on the 7 selected risk factors, a nomogram model was established to predict the occurrence of adverse pregnancy in advanced-age pregnant women. Bootstrap internal verification showed that the calibration curve fits the ideal

收稿日期: 2020-07-01; 修回日期: 2020-11-10

作者简介: 张彩霞(1981-),女,内蒙古医科大学附属医院妇产科副主任医师。

通讯作者: 索静,主任医师,硕士研究生导师,E-mail:946908569@qq.com 内蒙古医科大学附属医院妇产科,010050

curve well, and the C-index index was as high as 0.807 (95%CI: 0.765-0.849), The area under the ROC curve was larger, which showed that the nomogram model of this study had better predictive ability. **Conclusion:** The risk of adverse pregnancy is higher in pregnant women. Age, coagulation abnormality, pregnancy with hypothyroidism, GDM, HDCP, ICP and placenta previa are independent risk factors for adverse pregnancy in older pregnant women. The establishment of predictive models can improve the diagnostic efficacy of adverse pregnancy in older pregnant women, and the clinical application value is higher, which is worth further promotion.

**Key words:** advanced maternal; adverse pregnancy; nomogram; risk model

随着人们生活水平的提高和二胎政策的全面放开,高龄孕产妇的比例逐渐增加<sup>[1]</sup>。高龄孕产妇由于年龄的增长,身体机能逐渐下降,以及社会心理压力较大,出现不良妊娠结局的风险系数更大<sup>[2]</sup>。产妇不良妊娠结局严重影响母婴的生活质量甚至导致新生儿死亡,加重家庭经济负担<sup>[3]</sup>,故掌握高龄孕产妇发生不良妊娠的风险因素并进行及早预测、防控具有重要的临床意义。基于此,本研究回顾性分析2018-08~2019-02我院253例高龄孕产妇的临床资料,使用Logistic回归方程筛选发生不良妊娠的危险因素,并根据筛选结果建立相关列线图预测模型,旨在给临床降低高龄孕产妇不良妊娠发生率提供科学参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2018-08~2019-02于我院分娩的253例的孕产妇。入选标准:(1)年龄在35~45岁;(2)临床一般资料和妊娠合并症及并发症资料完整;(3)单胎妊娠者;(4)有知情同意过程且签署知情同意书。排除标准:(1)近期行重大手术者;(2)患有恶性肿瘤者;(3)无认知功能和沟通障碍者;(4)严重肝、肾功能不全者;(5)妊娠期间严重感染者。本研究经医院伦理委员会审批通过。纳入的253例的孕产妇中,平均年龄为 $39.12 \pm 3.54$ 岁,发生不良妊娠结局44例,正常分娩的产妇209例,分别设为不良妊娠结局组和正常妊娠结局组。

### 1.2 观察指标

收集所有纳入孕产妇的临床一般资料和妊娠合并症及并发症资料,一般资料包括年龄、文化程度、工作强度、流产史、孕次、早孕反应程度、孕期感染史、分娩方式及凝血功能是否异常,妊娠合并症及并发症资料包括妊娠合并贫血、妊娠合并甲减、妊娠期糖尿病(GDM)、妊娠期高血压(HDCP)、妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)、子宫收缩乏力、胎盘前置、胎膜早破(PROM)、羊水异常、胎儿生长受限(FGR)及胎盘粘连/残留/植入。

### 1.3 统计学分析

数据均在微机上使用SPSS 22.0统计软件包进行分析,单因素计数资料组间比较采用 $\chi^2$ 检验,经分析将有统计学意义( $P < 0.05$ )的项目作为自变量,再进行多因素Logistic回归分析。基于筛选出的危险因素,采用R(R3.5.3)软件包和rms程序包建立列线图模型。应用caret程序包进行Bootstrap法做内部验证,采用一致性指数(C-index)、校正曲线、ROC曲线评估模型的预测能力。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料单因素分析

两组文化程度、工作强度、流产史、孕次、早孕反应程度、孕期感染史、分娩方式均无统计学差异( $P > 0.05$ ),年龄为40~45岁和凝血功能异常的产妇发生不良妊娠的概率偏大,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(见表1)。

表1 两组一般资料单因素分析  
Tab.1 Univariate analysis of two sets of general data

类别	不良妊娠结局组(n=44)	正常妊娠结局组(n=209)	统计值	P值
年龄(岁)	35~39	20	$\chi^2=7.981$	0.005
	40~45	24		
文化程度	小学及以下	6	$\chi^2=1.010$	0.603
	中学	13		
	专科及以上	25		

类别		不良妊娠结局组(n=44)	正常妊娠结局组(n=209)	统计值	P值
工作强度大	是	25	98	$\chi^2=1.434$	0.231
	否	19	111		
流产史	是	8	32	$\chi^2=0.225$	0.635
	否	36	177		
孕次	≥4	2	7	$\chi^2=0.152$	0.697
	<4	42	202		
早孕反应程度	无	7	21	$\chi^2=4.924$	0.085
	轻	19	128		
	重	18	60		
孕期感染史	是	5	11	$\chi^2=2.283$	0.131
	否	39	198		
分娩方式	顺产	31	162	$\chi^2=1.001$	0.317
	剖宫产	13	47		
凝血功能异常	是	11	18	$\chi^2=9.618$	0.002
	否	33	191		

2.2 两组妊娠合并症及并发症资料单因素分析

两组妊娠合并贫血、子宫收缩乏力、PROM、羊水异常、FGR、胎盘粘连/残留/植入等情况均无统

计学差异( $P>0.05$ ),两组妊娠合并甲减、GDM、HDCP、ICP和胎盘前置差异有统计学意义( $P<0.05$ )(见表2)。

表2 两组妊娠合并症及并发症单因素分析  
Tab.2 Univariate analysis of pregnancy complications and complications in two groups

类别		不良妊娠结局组(n=44)	正常妊娠结局组(n=209)	统计值	P值
妊娠合并贫血	是	14	72	$\chi^2=0.112$	0.738
	否	30	137		
妊娠合并甲减	是	8	13	$\chi^2=6.833$	0.009
	否	36	196		
GDM	是	13	26	$\chi^2=8.156$	0.004
	否	31	183		
HDCP	是	15	31	$\chi^2=9.062$	0.003
	否	29	178		
ICP	是	6	5	$\chi^2=11.050$	0.001
	否	38	204		
子宫收缩乏力	是	18	66	$\chi^2=1.427$	0.232
	否	26	143		
胎盘前置	是	10	16	$\chi^2=8.955$	0.003
	否	34	193		
PROM	是	21	94	$\chi^2=0.490$	0.484
	否	18	103		
羊水异常	是	3	8	$\chi^2=0.782$	0.377
	否	41	201		
FGR	是	2	6	$\chi^2=0.333$	0.564
	否	42	203		
胎盘粘连/残留/植入	是	4	11	$\chi^2=0.955$	0.328
	否	40	198		

### 2.3 多因素 Logistic 回归分析结果

根据两组孕产妇的临床一般资料和妊娠合并症及并发症资料对比结果,对年龄、凝血功能异常、妊娠合并甲减、GDM、HDCP、ICP 和胎盘前置作二元 Logistic 回归分析(见表3),结果表明:年龄(OR=4.479,95%CI:1.989~10.087)、凝血功能异常(OR=3.855,95%CI:1.435~10.361)、妊娠合并甲减(OR=

6.041,95%CI:1.891~19.293)、GDM(OR=4.108,95%CI:1.640~10.287)、HDCP(OR=2.509,95%CI:1.067~5.900)、ICP(OR=11.071,95%CI:2.696~45.464)及胎盘前置(OR=5.114,95%CI:1.827~14.318)为高龄孕产妇发生不良妊娠的独立危险因素,具有统计学差异( $P<0.05$ ),均与高龄孕产妇发生不良妊娠高度相关。

表3 多因素 Logistic 回归分析结果  
Tab.3 Multivariate Logistic regression analysis results

因素	回归系数	标准误	Wald 值	P 值	OR	95%置信区间	
						下限	上限
年龄	1.499	0.414	13.100	0.000	4.479	1.989	10.087
凝血功能异常	1.349	0.504	7.159	0.007	3.855	1.435	10.361
妊娠合并甲减	1.798	0.592	9.214	0.002	6.041	1.891	19.293
GDM	1.413	0.468	9.101	0.003	4.108	1.640	10.287
HDCP	0.920	0.436	4.448	0.035	2.509	1.067	5.900
ICP	2.404	0.721	11.130	0.001	11.071	2.696	45.464
胎盘前置	1.632	0.525	9.654	0.002	5.114	1.827	14.318
常量	-3.553	0.428	69.069	0.000	0.029		

### 2.4 预测高龄孕产妇发生不良妊娠的列线图风险模型的建立

本研究基于年龄、凝血功能异常、妊娠合并甲减、GDM、HDCP、ICP 及胎盘前置这7项独立危险因素建立预测高龄孕产妇发生不良妊娠的列线图模型(见图1)。使用 Bootstrap 内部验证法对模型进行验证,结果显示:校正曲线与理想曲线拟合良好(见图2);C-index 指数高达 0.807(95%CI:0.765~0.849),ROC 曲线下面积较大(见图3),说明本研究列线图模型具有较好的预测能力。

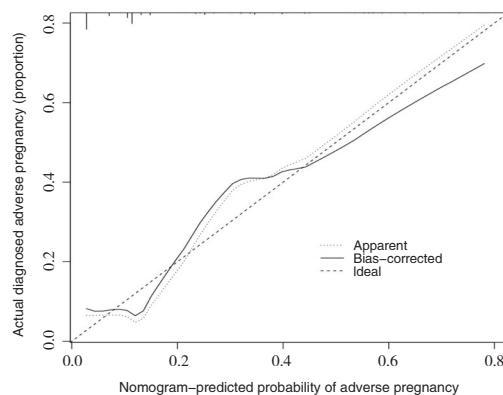


图2 列线图的校正曲线验证

Fig.2 Calibration curve verification of the nomogram

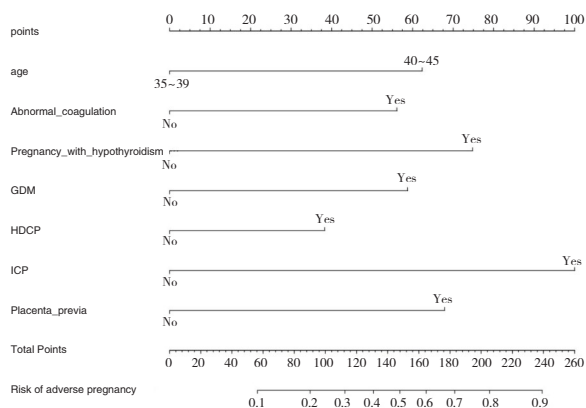


图1 预测高龄孕产妇发生不良妊娠的列线图风险模型  
Fig.1 A nomogram risk model for predicting adverse pregnancy in elderly pregnant women

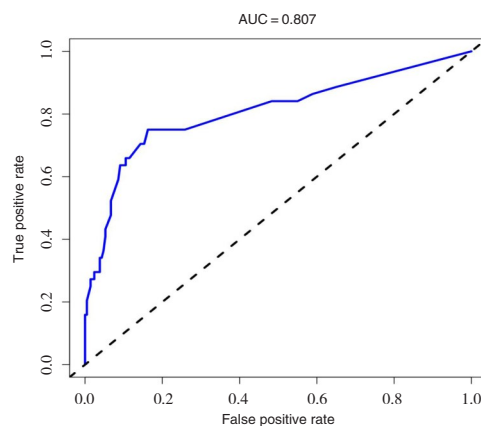


图3 列线图的 ROC 曲线验证

Fig.3 ROC curve verification of the nomogram

### 3 讨论

西方国家和亚洲国家的平均孕产妇年龄一直在稳步上升<sup>[4]</sup>,国内外均报道高龄孕产妇不良妊娠结局的发生率较高<sup>[5,6]</sup>,给产妇以及新生儿的个人和家庭带来巨大的负面影响,不良妊娠结局已成为严重的公共健康和人口素质问题。据报道,高龄孕产妇不良妊娠结局的危险因素较多<sup>[7]</sup>,本研究通过调取孕产妇的临床一般资料和妊娠合并症及并发症资料,较为全面筛选出高龄孕产妇发生不良妊娠的独立危险因素。结果显示:年龄(OR=4.479,95%CI:1.989~10.087)、凝血功能异常(OR=3.855,95%CI:1.435~10.361)、妊娠合并甲减(OR=6.041,95%CI:1.891~19.293)、GDM(OR=4.108,95%CI:1.640~10.287)、HDCP(OR=2.509,95%CI:1.067~5.900)、ICP(OR=11.071,95%CI:2.696~45.464)及胎盘前置(OR=5.114,95%CI:1.827~14.318)为高龄孕产妇发生不良妊娠的独立危险因素,具有统计学差异( $P<0.05$ ),均与高龄孕产妇发生不良妊娠高度相关。

本次研究中高龄孕产妇的不良妊娠发生率高达17.39%(44/253),较适龄孕产妇明显升高<sup>[8]</sup>,说明 $\geq 35$ 岁的高龄孕产妇是发生不良妊娠的高危人群。Marozioi等<sup>[9]</sup>研究发现:产妇40岁以上是不良妊娠结局的独立危险因素,与本文的研究结果一致。随着女性年龄的增加,机体代谢功能和免疫功能逐渐下降,导致内分泌失调影响子宫内膜功能,且年龄相关慢性疾病的发生率也随之升高<sup>[10]</sup>,从而影响母婴的正常分娩。同时,本文中在凝血功能异常的孕产妇发生不良妊娠的概率更大,凝血功能异常易引发出血性疾病和血栓栓塞性疾病,Julia<sup>[11]</sup>指出,无论是遗传性还是后天性血栓形成症都与不良妊娠结局有关,且凝血功能较差的产妇易引发产后出血,导致不良分娩的风险更高。本次研究中发现妊娠合并甲减、GDM、HDCP、ICP及胎盘前置等妊娠合并症及并发症严重影响高龄产妇的正常分娩,具体原因是:(1)妊娠合并甲减的孕产妇甲状腺素合成及分泌减少,生理效应不足引起机体代谢降低,临床表现为疲乏软弱,心搏缓慢,生活质量受损<sup>[12]</sup>,导致高龄孕产妇发生不良妊娠的风险的增加,与Kudugunti<sup>[13]</sup>的报道一致;(2)GDM的孕产妇对抗胰岛素的敏感性降低,导致胰岛素的需求量增加,胰岛素的用量难以控制导致妊娠期间血糖不平稳,易发生感染以及酮症酸中毒甚至危及生命<sup>[14]</sup>,且产妇多饮多食多尿,胎儿易成巨大儿导致难产的概率增

高;(3)HDCP是一种全身性、难料预后、累及多脏器的疾病,产妇全身小血管痉挛导致灌注减少<sup>[15]</sup>,严重威胁产妇妊娠结局。Turpi报道,HDCP可能与血管生成调节因子和氧化应激生物标记物失衡所致的内皮功能障碍相关,是不良妊娠结局的危险因素,与本文研究结果一致;(4)ICP会对脂溶性维生素的吸收产生不利影响,导致孕产妇凝血功能异常以及糖、脂代谢紊乱。同时也会危及胎儿,诱发胎膜早破、FGR、羊水胎粪污染等问题,使围产儿的患病率和死亡率增加,故ICP是导致高龄孕产妇发生不良妊娠的危险因素,与Jin报道中相关的阐述一致;(5)胎盘前置会导致母体子宫胎盘下段收缩力差胎盘不易剥离,剥离后血窦闭合而大出血,引起产妇失血以及诱发羊水栓塞。且胎盘前置也会使胎儿宫内缺氧、宫内窘迫、甚至新生儿死亡等不良妊娠结局的发生率增高。

列线图(Nomogram图)是一种能综合分析临床事件风险的数学模型,本研究基于多因素回归分析将筛选出的7项危险因素进行整合,并根据各项贡献率将相应指标按照一定的比例分布在同一平面上,从而绘制得到预测高龄孕产妇发生不良妊娠的列线图模型。模型将繁琐的回归方程转换为可视、可读的图形,实际应用方便快捷,且经Bootstrap内部验证在预测操作系统中具有良好的准确性,临床人员可以根据每项危险因素的评分定量化、个体化评估高龄孕产妇发生不良妊娠的风险,积极做好不良妊娠结局的预防工作。

综上所述,高龄孕产妇发生不良妊娠的风险较高,年龄、凝血功能异常、妊娠合并甲减、GDM、HDCP、ICP及胎盘前置等因素是高龄孕产妇发生不良妊娠的独立危险因素。相关列线图预测模型的建立能够提高对高龄孕产妇发生不良妊娠的诊断效能,有利于临床筛查高风险孕妇和制定针对性的防控措施,临床应用价值较高,值得进一步推广使用。

### 参考文献

- [1]中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 高龄妇女妊娠前、妊娠期及分娩期管理专家共识(2019)[J]. 中华妇产科杂志, 2019;54(1):24-26
- [2]陈钿,徐继红,孙沛. 近十年中国妇女不良妊娠结局与社会心理压力、被动吸烟相关性的meta分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2017;25(7):438-443
- [3]Kristensen J, Vestergaard M, Wisborg K, et al. Pre-pregnancy weight and the risk of stillbirth and neonatal death[J]. 2015;

- 112(4):403-408
- [4]Kato T, Yorifuji T, Yamakawa M, et al. Association of maternal age with child health: A Japanese longitudinal study[J]. PLoS ONE, 2017;12(2):e0172544
- [5]姚雪梅,丁桂凤. 产妇高龄对妊娠合并症及妊娠结局影响的研究[J]. 实用预防医学, 2017;24(10):1200-1204
- [6]Lean S C, Hayley D, Jones R L, et al. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis[J]. PLOS ONE, 2017;12(10):e0186287
- [7]L.E. Frederiksen, A. Ernst, N. Brix, et al. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes at Advanced Maternal Age[J]. Obstetric Anesthesia Digest, 2018;38(3):155
- [8]张雪, 刘凯波, 刘凤杰, 等. 北京市不同年龄段孕妇妊娠期临床特点及妊娠结局的分析[J]. 中华妇产科杂志, 2018;53(7):452-458
- [9]Marozio Luca, Picardo Elisa, Filippini Claudia, et al. Maternal age over 40 years and pregnancy outcome: a hospital-based survey[J]. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine, 2019;32(10):1602-1608
- [10]Feely A, Lix L M, Reimer K. Estimating multimorbidity prevalence with the Canadian Chronic Disease Surveillance System[J]. 2017;37(7):215-222
- [11]Julia Unterscheider, Stefan C Kane, Briony Cutts, et al. The role of thrombophilia testing in women with adverse pregnancy outcomes[J]. Obstetrician & Gynaecologist, 2017;19(2):163-172
- [12]Shivaprasad C, Rakesh B, Anish K, et al. Impairment of health-related quality of life among Indian patients with hypothyroidism[J]. 2018;22(3):335-338
- [13]Kudugunti Neelaveni, Rakesh Sahay, K V. S Hari Kumar. Levothyroxine Dosing after Delivery in Women Diagnosed with Hypothyroidism During Pregnancy—A Retrospective, Observational Study[J]. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism, 2019;23(2):238-241
- [14]Rashid M O, Sheikh A, Salam A, et al. DIABETIC KETO ACIDOSIS CHARACTERISTICS AND DIFFERENCES IN TYPE 1 VERSUS TYPE 2 DIABETES PATIENTS[J]. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2017;29(3):398-402
- [15]Ida Behrens, Saima Basit, Mads Melbye, et al. Risk of post-pregnancy hypertension in women with a history of hypertensive disorders of pregnancy: nationwide cohort study[J]. Bmj, 2017;358(02):3078

(上接第564页)

- [3]张国军, 颜国飞, 劳阿力, 等. 一期前后路联合手术治疗腰椎布氏杆菌性脊柱炎[J]. 河北医学, 2013;19(4):585-587
- [4]Chen Y, Yang JS, Li T, et al. One-stage Surgical Management for Lumbar Brucella Spondylitis by Posterior Debridement, Autogenous Bone Graft and Instrumentation: A Case Series of 24 Patients[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2017;42(19):E1112-E1118
- [5]Lim KB, Kwak YG, Kim DY, et al. Back pain secondary to Brucella spondylitis in the lumbar region[J]. Ann Rehabil Med, 2012;36(2):282-6
- [6]孙阳, 韩波, 初占飞. 布氏杆菌性脊柱炎的MRI表现临床分析[J]. 中国保健营养, 2016;26(10):67
- [7]李晶, 张继军, 张建. 布氏杆菌性脊柱炎与脊椎结核的MRI表现及鉴别诊断[J]. 新疆医学, 2017;47(2):135-139
- [8]Esendagli-Yilmaz G, Uluoglu O. Pathologic basis of pyogenic, nonpyogenic, and other spondylitis and discitis[J]. Neuroimaging Clin N Am, 2015;25(2):159-61
- [9]Li T, Liu T, Jiang Z, et al. Diagnosing pyogenic, brucella and tuberculous spondylitis using histopathology and MRI: A retrospective study[J]. Exp Ther Med, 2016;12(4):2069-2077
- [10]Bagheri AB, Ahmadi K, Chokan NM, et al. The Diagnostic Value of MRI in Brucella Spondylitis With Comparison to Clinical and Laboratory Findings[J]. Acta Inform Med, 2016;24(2):107-110
- [11]CHENG Zhihong, ZHANG Na, ZHANG Yuxi, et al. Clinical research of mouse nerve growth factor in the treatment of brucellosis spondylitis[J]. ningxia medical journal, 2016;16(22):121-125
- [12]Ersoy Y, Sonmez E, Tevfik M R, et al. Comparison of three different combination therapies in the treatment of human brucellosis[J]. Tropical Doctor, 2005;35(4):210-212
- [13]Colmenero J D, Cisneros J M, Orjuela D L, et al. Clinical course and prognosis of Brucella spondylitis[J]. Infection, 1992;20(1):38-42
- [14]Xin-Ming Y, Wei S, Ya-Kun D U. Manifestation of clinical imageology and surgical treatment of the brucellosis spondylitis [J]. orthopedic journal of china, 2007;2005(5):159-160
- [15]曾兆清, 王彬, 李程, 等. Diagnosis and treatment of brucellosis spondylitis[J]. 中国现代医生, 2019;057(003):23-25