

基于产前超声指标和妊娠期高血压的列线图模型预测低体质量儿不良结局的价值

姚 雨 柳 阳 冯 梅 刘建新

摘 要 **目的** 探讨基于产前超声指标和妊娠期高血压(PIH)构建的列线图模型在预测低体质量儿不良结局中的价值。**方法** 选取在我院行产前超声检查且分娩的 PIH 孕妇 102 例(PIH 组)和正常孕妇 121 例(对照组),比较两组临床及产前超声检查资料的差异;应用单因素及多因素 Logistic 回归分析筛选低体质量儿不良结局的影响因素,并建立预测低体质量儿不良结局的列线图模型。采用 Bootstrap 重抽样法进行内部验证,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析模型的诊断效能;Hosmer-Lemeshow 检验并绘制校准曲线评估模型的拟合优度及校准度;决策曲线分析模型的临床获益。**结果** PIH 组检出低体质量儿 33 例,对照组检出低体质量儿 6 例,两组低体质量儿占比比较差异有统计学意义($P<0.01$)。单因素及多因素 Logistic 回归分析显示,PIH、晚孕期胎儿体质量、妊娠 32 周后脐动脉收缩末期峰值流速与舒张末期峰值流速比值均是低体质量儿不良结局的独立影响因素($OR=6.162, 0.997, 16.712$, 均 $P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,列线图模型预测低体质量儿不良结局的曲线下面积为 0.852(95% 可信区间:0.789~0.914);Hosmer-Lemeshow 检验显示,列线图模型预测概率与实际概率比较差异无统计学意义($P=0.788$);校准曲线图显示,标准曲线与校准曲线贴合良好(内部验证结果显示 C 指数为 0.841);临床决策曲线图显示该模型的潜在临床获益可观。**结论** 基于产前超声指标和 PIH 构建的列线图模型在预测低体质量儿不良结局方面具有较高的临床应用价值,可指导不良妊娠结局的早期干预。

关键词 超声检查, 产前; 妊娠期高血压; 低体质量儿; 列线图

[中图法分类号]R445.1

[文献标识码]A

Value of a nomogram model based on prenatal ultrasound indexes and pregnancy-induced-hypertension in predicting adverse outcomes in low birth weight infants

YAO Yu, LIU Yang, FENG Mei, LIU Jianxin

Department of Ultrasound Medicine, the Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430014, China

ABSTRACT **Objective** To explore the value of a nomogram model based on prenatal ultrasound indexes and pregnancy-induced-hypertension (PIH) in predicting adverse outcomes in low birth weight infants. **Methods** A total of 102 pregnant women (PIH group) and 121 cases of normal pregnant women (control group) who underwent prenatal ultrasonography and delivery in our hospital were selected. The clinical and prenatal ultrasonic data of the two groups were retrospectively analyzed, and the influencing factors of adverse outcomes of low birth weight infants were screened by univariate and multivariate Logistic regression, and a nomogram model for predicting adverse outcomes of low birth weight infants was established. Bootstrap resampling was used for internal validation, the receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic efficiency of the model. Hosmer-Lemeshow test and calibration curves were drawn to assess the goodness of fit and calibration of the model, and decision curves were used to analyze the clinical benefit of the model. **Results** A total of 33 cases of low birth weight infants were detected in PIH group and 6 cases in control group, the proportion of low birth weight infants was statistically significant ($P<0.01$). Univariate and multivariate Logistic regression analysis showed that PIH, fetal weight in late pregnancy and S/D of the umbilical artery after 32 weeks of gestation were independent influencing factors for adverse outcomes of low birth weight infants ($OR=6.162, 0.997, 16.712$, all $P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of the nomogram model for predicting adverse outcomes of low birth weight infants was 0.852 (95% confidence interval: 0.789~0.914).

Hosmer-Lemeshow test showed that there was no significant difference between the predicted probability of the nomogram model and the actual probability ($P=0.788$). The calibration curve showed that the standard curve fits well with the calibration curve (internal verification results show that the C index was 0.841). The clinical decision curve showed that the nomogram model had a considerable potential to benefit clinical. **Conclusion** The nomogram model based on prenatal ultrasound indexes and PIH has high clinical value in predicting adverse outcomes of low birth weight infants, and could guide the early intervention of adverse pregnancy outcomes.

KEY WORDS Ultrasonography, prenatal; Pregnancy-induced-hypertension; Low birth weight infants; Nomogram

低体质量儿(出生体质量 <2500 g的新生儿)结局是临床长期关注的问题,全球每年约有250万新生儿死亡,其中80%的新生儿出生体质量过低,存活的低体质量儿成长过程中也可能面临生长发育迟缓、慢性病患病风险增加等问题^[1]。妊娠期高血压(pregnancy-induced-hypertension, PIH)是低体质量儿不良结局的重要影响因素^[2-3],同时也是孕产妇死亡的重要原因之一,临床上对PIH孕妇多采取及时阴道试产或剖宫产的干预手段,但该方法会进一步增加低体质量儿不良结局的风险。目前临床主要依赖产科医师的主观判断来平衡孕妇的生命安全和新生儿低体质量的发生风险,缺乏一个有效的综合判断工具。基于此,本研究尝试通过临床资料和产前超声指标构建预测低体质量儿不良结局的列线图模型,以指导产科医师在合适的妊娠时间进行综合判定,为临床诊断提供一个有效的决策工具。

资料与方法

一、研究对象

选取2019年1月至2021年12月在我院行产前超声检查且分娩的PIH孕妇102例(PIH组),年龄20~40岁,平均 (30.2 ± 4.6) 岁,分娩孕周30.0~41.0周,平均孕 (38.5 ± 1.8) 周;均符合PIH诊断标准^[4]。排除标准:①多胎妊娠;②合并严重肝、肾、心血管疾病;③合并胎膜早破、胎盘异常、胎儿呼吸窘迫综合征;④仅在我院行产前超声检查者;⑤有妊娠期毒物、放射线及禁忌药物接触史;⑥合并产前感染。另选同期正常孕妇121例为对照组,年龄20~40岁,平均 (29.4 ± 4.2) 岁,分娩孕周32.1~41.1周,平均孕 (38.9 ± 1.2) 周。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有孕妇及家属均知情同意。

二、仪器与方法

使用GE Voluson E 8彩色多普勒超声诊断仪,探头频率2.5~5.0 MHz。产前超声检查依据2021年国际妇产超声学会实践指南(更新版)^[5]。孕妇取仰卧位,

先测量胎儿双顶径、头围、腹围及股骨长径,仪器自动计算胎儿体质量;然后在羊水中选取一游离段脐带,超声束平行于血管,在脐带静止状态下获取5个连续脐动脉频谱,频谱形态清晰一致,计算收缩末期峰值流速与舒张末期峰值流速比值(S/D)、阻力指数(RI)。获得胎儿大脑轴向切面(包括丘脑及蝶骨翼)并放大,应用CDFI显示Willis环和大脑中动脉(MCA)近段,于MCA近段1/3处取样,测量时应避免对胎头进行不必要加压,超声束尽量与血流方向平行,记录5个连续波形频谱,获得峰值流速和RI。以上操作由同一经过系统培训且经验丰富的产前超声诊断医师完成。

三、统计学处理

应用SPSS 23.0及R 3.5.1统计软件,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位距)表示,两组比较采用秩和检验;计数资料以例或率表示,两组比较采用 χ^2 检验。先应用单因素Logistic回归分析筛选低体质量儿不良结局的可能预测因子,将 $P<0.01$ 的变量纳入多因素Logistic回归分析,筛选低体质量儿不良结局的独立影响因素,构建预测低体质量儿不良结局的列线图模型。采用Bootstrap重抽样法进行内部验证,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析列线图模型的诊断效能;Hosmer-Lemeshow检验并绘制校准曲线评估模型的拟合优度及校准度;决策曲线分析模型的临床获益。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、两组一般资料及超声参数比较

PIH组检出低体质量儿33例,对照组检出低体质量儿6例,两组低体质量儿占比比较差异有统计学意义($P<0.01$)。PIH组孕妇年龄 ≥ 35 岁、低蛋白血症、低甲状腺素血症占比及妊娠32周后胎儿脐动脉S/D、RI均高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.01$);两组其余一般资料比较差异均无统计学意义。见表1,2和图1,2。

二、单因素Logistic回归分析结果

表 1 两组孕妇一般资料比较

组别	年龄≥35 岁(例)	羊水过少(例)	低蛋白血症(例)	高脂血症(例)	高尿酸血症(例)	低甲状腺素血症(例)
PIH 组(102)	27	15	40	15	7	16
对照组(121)	2	9	32	28	3	39
χ^2 值	34.526	3.058	4.168	2.536	2.142	8.387
P 值	<0.01	0.081	0.042	0.112	0.255	0.004

表 2 两组胎儿超声参数比较

组别	中孕期胎儿体重(g)	中孕期脐动脉 S/D	中孕期脐动脉 RI	中孕期 MCA 峰值流速(cm/s)	中孕期 MCA RI	晚孕期胎儿体重(g)
PIH 组	543.08±79.60	3.12(2.78, 3.66)	0.69(0.64, 0.73)	27.65±5.47	0.77(0.74, 0.80)	1396.53±198.89
对照组	529.76±65.64	3.16(2.78, 3.59)	0.68(0.64, 0.72)	26.57±5.13	0.77(0.74, 0.80)	1403.76±134.34
χ^2 值	-1.370	-0.374	-1.054	-1.513	-1.743	0.312
P 值	0.212	0.708	0.292	0.132	0.098	0.755

组别	晚孕期脐动脉 S/D	晚孕期脐动脉 RI	晚孕期 MCA 峰值流速(cm/s)	晚孕期 MCA RI	妊娠 32 周后脐动脉 S/D	妊娠 32 周后脐动脉 RI
PIH 组	2.74±0.41	0.63(0.60, 0.67)	38.96±8.55	0.82(0.78, 0.85)	2.36(2.19, 2.65)	0.50(0.54, 0.63)
对照组	2.68±0.39	0.62(0.58, 0.66)	38.27±7.84	0.83(0.80, 0.85)	2.20(2.00, 2.40)	0.55(0.50, 0.58)
χ^2 值	-1.247	-1.309	-0.358	-1.655	-4.180	-4.596
P 值	0.120	0.191	0.720	0.098	<0.01	<0.01

S/D:收缩末期峰值流速与舒张末期峰值流速比值;RI:阻力指数;MCA:大脑中动脉

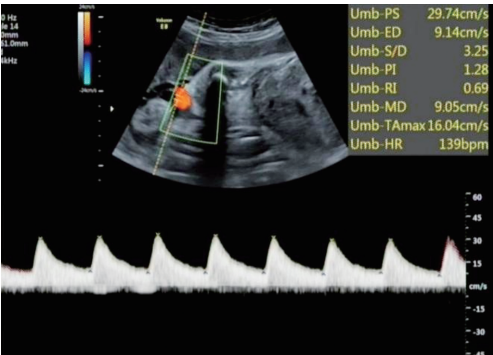


图 1 PIH 组孕妇(年龄 32 岁,孕 34⁺5 周,胎儿出生体重 2270 g)妊娠 32 周后脐动脉 S/D 检测图

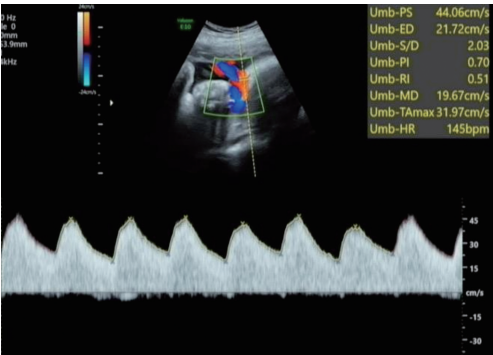


图 2 对照组孕妇(年龄 27 岁,孕 34⁺3 周,胎儿出生体重 3180 g)妊娠 32 周后脐动脉 S/D 检测图

单因素 Logistic 回归分析显示,PIH、中孕期 MCA 峰值流速、晚孕期胎儿体重、妊娠 32 周后脐动脉 S/D 和 RI 均为低体重儿不良结局的影响因素(均 $P<0.05$)。见表 3。

三、多因素 Logistic 回归分析结果

多因素 Logistic 回归分析显示,PIH、晚孕期胎儿

体重、妊娠 32 周后脐动脉 S/D 均为低体重儿不良结局的独立影响因素($OR=6.162、0.997、16.712$,均 $P<0.05$)。见表 4。

表 3 低体重儿不良结局影响因素的单因素 Logistic 回归分析

变量	β 值	S.E. 值	Wald χ^2 值	OR 值(95% 可信区间)	P 值
PIH	2.207	0.469	22.113	9.167(3.654-22.993)	<0.01
年龄≥35 岁	0.689	0.459	2.246	1.991(0.809-4.899)	0.134
羊水过少	0.299	0.539	0.306	1.348(0.468-3.881)	0.580
低蛋白血症	0.456	0.363	1.578	1.578(0.775-3.213)	0.209
高脂血症	-1.211	0.627	3.730	0.298(0.087-1.018)	0.053
高尿酸血症	1.204	0.672	3.207	3.333(0.893-12.449)	0.073
低甲状腺素血症	-0.911	0.507	3.225	0.402(0.149-1.087)	0.073
中孕期胎儿体重	-0.004	0.002	2.058	0.996(0.992-1.001)	0.151
中孕期脐动脉 S/D	0.097	0.300	0.104	1.102(0.612-1.983)	0.747
中孕期脐动脉 RI	0.565	2.491	0.051	1.759(0.013-232.003)	0.821
中孕期 MCA 峰值流速	0.069	0.034	4.104	1.071(1.002-1.145)	0.043
中孕期 MCA RI	0.890	4.199	0.045	2.434(0.001-9125.623)	0.832
晚孕期胎儿体重	-0.003	0.001	6.513	0.997(0.995-0.999)	<0.01
晚孕期脐动脉 S/D	0.513	0.438	1.370	1.670(0.708-3.943)	0.242
晚孕期脐动脉 RI	2.771	3.227	0.738	15.980(0.029-8921.277)	0.390
晚孕期 MCA 峰值流速	0.029	0.021	2.015	1.030(0.989-1.072)	0.156
晚孕期 MCA RI	-6.794	3.601	3.560	0.001(0.000-1.301)	0.059
妊娠 32 周后脐动脉 S/D	3.257	0.654	24.814	25.977(7.211-93.576)	<0.01
妊娠 32 周后脐动脉 RI	11.087	2.614	17.989	65 304.119(388.966-10 964 006.75)	<0.01

表 4 低体重儿不良结局影响因素的多因素 Logistic 回归分析

变量	β 值	S.E. 值	Wald χ^2 值	OR 值(95% 可信区间)	P 值
PIH	1.818	0.495	13.487	6.162(2.335-16.232)	<0.01
妊娠 32 周后脐动脉 S/D	2.816	0.685	16.913	16.712(4.367-63.952)	<0.01
晚孕期胎儿体重	-0.003	0.001	5.613	0.997(0.995-0.999)	0.018
常数项	-5.699	2.234	6.510	0.003(-)	<0.01

四、列线图模型的建立与验证

根据 PIH、妊娠 32 周后脐动脉 S/D、晚孕期胎儿体重质量构建预测低体质量儿不良结局的列线图模型。见图 3。ROC 曲线分析显示,该模型的曲线下面积为 0.852(95% 可信区间:0.789~0.914),灵敏度为 82.5%,特异度为 76.9%。见图 4。

Hosmer-Lemeshow 检验显示,列线图模型预测概率与实际概率比较差异无统计学意义($P=0.788$)。校准曲线图显示,标准曲线与校准预测曲线贴合良好,表明本模型校准度良好(内部验证结果 C 指数为 0.841)。见图 5。临床决策曲线图显示该模型的潜在临床获益可观。见图 6。

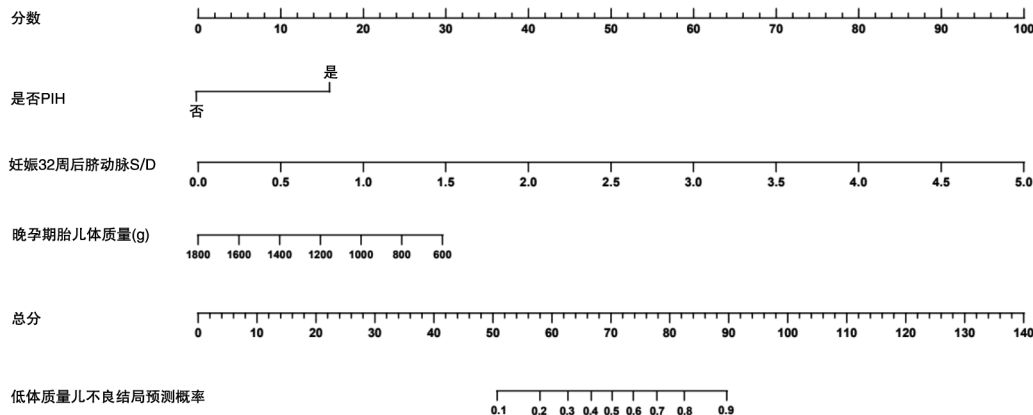


图3 预测低体质量儿不良结局的列线图模型

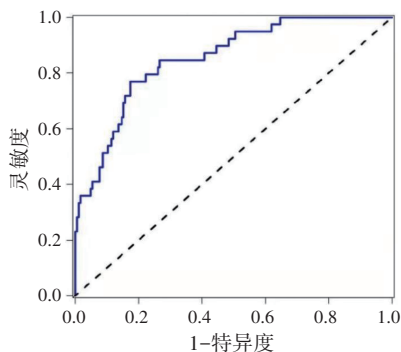


图4 列线图模型预测低体质量儿不良结局的 ROC 曲线图

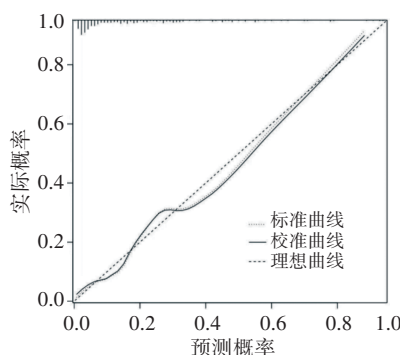


图5 列线图模型的校准曲线图

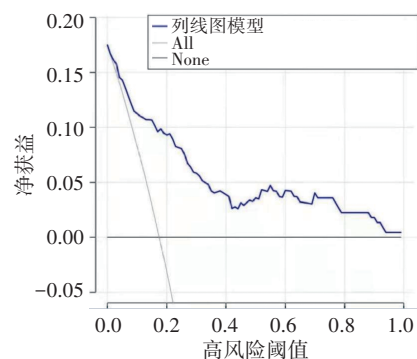


图6 列线图模型的决策曲线图

讨论

PIH 会增加低体质量儿的不良结局已成为学术共识^[6],与正常孕妇相比,PIH 孕妇胎盘血管生成较少,胎盘血流灌注相对不足^[7-8],且 PIH 可使全身小血管痉挛,导致血管管腔狭窄,血管阻力增大。而胎盘血流低阻抗和胎盘血流高灌注是胎儿正常生长发育的必备因素,当胎盘血流灌注减少,胎儿生长过程中所需的各类营养物质和氧气的摄取均发生障碍,导致胎儿低出生体质量^[9]。同时,PIH 也是孕产妇死亡的重要原因之一,若未及时行阴道试产或剖宫产,孕妇病情可能加重;但若过早终止妊娠,会导致低体质量儿不良结局发生率增加。目前临床多依赖医师的主观判断来平衡孕妇的生命安全和新生儿低体质量的发生风险,缺乏一个精准判断的工具。既往虽有学者^[10]对低体质量儿的预测进行了研究,但尚未在国内得到广

泛验证,且部分先进检查手段在医疗欠发达地区难以实际应用。本研究纳入了丰富的产前超声指标,使用更为直观的列线图模型,以期帮助临床医师更为准确便捷地预测低体质量儿不良结局。

妊娠期高血压疾病诊治指南^[4]显示,妊娠 34 周被认为是胎儿成熟的一个关键时间点,也是决定 PIH 孕妇是否提前终止妊娠的关键时间点,考虑妊娠 32 周胎儿已行晚孕期系统超声检查,排除了影响分娩的严重胎儿畸形,因此本研究选择纳入妊娠 32 周后的常规超声检查指标。本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示,妊娠 32 周后脐动脉 S/D 是低体质量儿不良结局的独立影响因素($OR=16.712$),分析原因为脐动脉 S/D 可反映胎盘末梢循环阻力和胎盘血流灌注情况,正常妊娠情况下随孕周增加,胎盘绒毛血管增多,血管阻力可逐渐降低;S/D 值升高提示可能存在宫内缺氧,使胎儿生长发育受限^[11],从而导致低体质量儿。

另外,PIH 和晚孕期胎儿体质量也均为低体质量儿不良结局的独立影响因素($OR=6.162, 0.997$, 均 $P<0.05$)。PIH 对低体质量儿的影响机制多认为是 PIH 患者胎盘血流低灌注导致胎儿生长发育受限,Liu 等^[12]最近进行的一项国内大型队列研究也得出类似结论。晚孕期胎儿体质量是通过测量胎儿双顶径、头围、腹围和股骨长径,然后由超声仪器内所带程序自动计算所得,一定程度上可以反映晚孕期胎儿的生长情况^[13]。既往研究^[14]发现,晚孕期测量胎儿体质量对其结局的判断有一定的价值。

尽管既往已有研究^[15]对低体质量儿不良结局的影响因素进行分析,但缺少对孕妇一般资料和胎儿超声参数进行综合分析的模型。本研究使用简洁明了的列线图形式对模型进行了呈现,预测低体质量儿不良结局,结果发现曲线下面积为 0.852(95% 可信区间:0.789~0.914),表明该模型具有良好的预测效能。列线图模型预测概率与实际概率比较差异无统计学意义($P=0.788$),标准曲线与校准曲线贴合良好,表明该模型校准度良好。临床决策曲线图显示该模型的潜在临床获益可观,较以往研究^[16]构建的模型价值更高。

本研究的局限性:①为回顾性研究,可能存在信息偏倚;②导致低体质量儿的原因复杂,由于纳入标准的局限性及样本量的限制,可能还存在其他影响因素;③本预测模型主要针对妊娠 32 周后 PIH,不适用于早发子痫;④为单中心研究,未进行多中心、大规模的外部验证。今后需多中心收集样本并建立模型,进一步提高其准确性和普遍适用性。

综上所述,基于产前超声指标和 PIH 构建的列线图模型在预测低体质量儿不良结局方面有较高的临床应用价值,可指导不良妊娠结局的早期干预。

参考文献

- [1] Seal A. Mapping nutrition and health data in conflict-affected countries[J]. Lancet Global Health, 2018, 6(4): 365-366.
- [2] Tsujimoto Y, Kataoka Y, Banno M, et al. Association of low birth weight and premature birth with hypertensive disorders in pregnancy: a systematic review and Meta-analysis[J]. J Hypertens, 2022, 40(2): 205-212.
- [3] Ushida T, Kotani T, Kinoshita F, et al. Maternal low birth weight and hypertensive disorders of pregnancy[J]. Pregnancy Hypertens, 2021, 23(3): 5-10.
- [4] 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.
- [5] Bhide A, Acharya G, Baschat A, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): use of Doppler velocimetry in obstetrics[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2021, 58(2): 331-339.
- [6] Adugna DG, Worku MG. Maternal and neonatal factors associated with low birth weight among neonates delivered at the University of Gondar comprehensive specialized hospital, Northwest Ethiopia[J]. Front Pediatr, 2022, 10(8): 899922.
- [7] Osol G, Ko NL, Mandalà M. Plasticity of the maternal vasculature during pregnancy[J]. Annu Rev Physiol, 2019, 81(2): 89-111.
- [8] Rana S, Lemoine E, Granger JP, et al. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives[J]. Circ Res, 2019, 124(7): 1094-1112.
- [9] Roberts LA, Ling HZ, Poon LC, et al. Maternal hemodynamics, fetal biometry and Doppler indices in pregnancies followed up for suspected fetal growth restriction[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2018, 52(4): 507-514.
- [10] Papastefanou I, Wright D, Nicolaides KH. Competing-risks model for prediction of small-for-gestational-age neonate from maternal characteristics and medical history[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2020, 56(2): 196-205.
- [11] Liu Q, Li B. The diagnostic value of ultrasound detection of the fetal middle cerebral artery, umbilical artery blood flow and fetal movement reduction in fetal distress[J]. Am J Trans Res, 2021, 13(4): 3529-3535.
- [12] Liu Y, Li N, An H, et al. Impact of gestational hypertension and preeclampsia on low birthweight and small-for-gestational-age infants in China: a large prospective cohort study[J]. J Clin Hyperten, 2021, 23(4): 835-842.
- [13] Siskovicova A, Ferianec V, Krizko M, et al. Analysis of factors influencing ultrasound-based fetal weight estimation[J]. Bratisl Lek Listy, 2023, 124(1): 25-28.
- [14] Kim HM, Cha HH, Seong WJ, et al. Prediction of maternal complications and neonatal outcome in dichorionic diamniotic twins with fetal weight discordancy measured by ultrasonography[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 14889.
- [15] Kuhn-Santos RC, Suano-Souza FI, Puccini RF, et al. Factors associated with excess weight and stunting in schoolchildren born with low birth weight[J]. Cien Saude Colet, 2019, 24(2): 361-370.
- [16] Islam Pollob SMA, Abedin MM, Islam MT, et al. Predicting risks of low birth weight in Bangladesh with machine learning[J]. PloS One, 2022, 17(5): e0267190.

(收稿日期:2022-10-01)