

## 建立子痫前期不良结局风险预警模型的初步研究\*

廖媛<sup>1,2</sup>, 刘兴会<sup>1,2</sup>, 谭婧<sup>1,2</sup>, 何国琳<sup>1,2</sup>, 杨红梅<sup>1,2</sup>, 陈钰<sup>1,2△</sup>

1. 四川大学华西第二医院 妇产科(成都 610041); 2. 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室(四川大学)(成都 610041)

**【摘要】** 目的 分析子痫前期患者发生不良结局的预后因素,并建立不良结局的风险预警模型及探讨其运用价值。**方法** 回顾性分析 2005 年 1 月至 2014 年 12 月我院收治的 2 532 例子痫前期患者的临床资料,根据患者是否出现不良结局分为有不良结局组 990 例(39.1%)与无不良结局组 1 542 例(60.9%)。统计分析两组患者的一般特征,并对可能导致不良结局发生的相关临床指标进行单因素分析,再将研究对象随机分为 80% 的建模组与 20% 的验证组,对建模组进行多因素 logistic 回归分析,并建立风险预警模型。最后用 20% 的验证组对所建立模型进行评价,绘制 ROC 曲线并结合临床意义寻找最佳预测点。**结果** 单因素分析结果显示,子痫前期发生不良结局的预测指标包括初产妇、产检次数、双胎、水肿、胸闷胸痛、呼吸困难、头昏头痛、视力模糊、合并妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)、合并妊娠期糖代谢异常、合并心血管疾病、入院时血压值、尿蛋白定性定量结果、肝肾功能结果等。多因素 logistic 回归分析显示,有统计学意义的预测指标有双胎、水肿、呼吸困难、视力模糊、合并心血管疾病、尿蛋白定量及血生化结果异常( $P < 0.05$ )。建立的 Logit( $P$ )模型预测患者不良结局的准确度为 77.1%,拟合优度检验示该模型拟和良好。用此模型的风险值预测 20% 的验证组患者的不良结局 ROC 曲线的曲线下面积(AUC)为 0.804( $P < 0.01$ , 95% 可信区间: 0.758~0.849)。结合临床对高敏感度的要求,当诊断点取风险值为 0.300 时,58.6% 将发生不良结局,其敏感度为 83.8%,假阳性率为 46.8%。**结论** 可通过患者是否为双胎妊娠,是否出现水肿、呼吸困难、视力模糊,是否合并心血管疾病及尿蛋白定量和血生化结果对子痫前期不良结局进行预测。运用此风险预警模型进行风险预测时,对风险值 $\geq 0.300$ 的患者应予以重视。

**【关键词】** 子痫前期 预后因素 预测 不良结局

**Development of a Predictive Model for Adverse Outcomes of Preeclampsia** LIAO Yuan<sup>1,2</sup>, LIU Xing-hui<sup>1,2</sup>, TAN Jing<sup>1,2</sup>, HE Guo-lin<sup>1,2</sup>, YANG Hong-mei<sup>1,2</sup>, CHEN Meng<sup>1,2△</sup>. 1. Department of Obstetrics and Gynecology, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children (Sichuan University), Ministry of Education, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: 526543200@qq.com

**【Abstract】 Objective** To determine factors associated with adverse outcomes of preeclampsia and develop a predictive model. **Methods** Clinical data of 2 532 patients with preeclampsia who were admitted to our hospital from 2005 to 2014 were extracted for the study. The patients were divided into two groups, including 990 (39.1%) with adverse outcomes and 1 542 (60.9%) without adverse outcomes. Factors associated with adverse outcomes were identified through univariate analyses. The predictive model was developed through multivariate logistic regression analyses using a randomly selected sample containing 80% of the cases. The remaining 20% of cases served for the purpose of validation and the establishment of the ROC curve. **Results** Primiparas, educational attainments, prenatal care, multiple births, edema, chest pain, dyspnea, dizziness, headache, blurred vision, intrahepatic cholestasis of pregnancy, gestational diabetes, cardiovascular disease, blood pressure, urine protein, liver and kidney functions were found to be associated with adverse outcomes of preeclampsia. Multiple births, edema, dyspnea, blurred vision, cardiovascular disease, liver and kidney functions entered into the logistic regression model ( $P < 0.05$ ). The Logit( $P$ ) model had a good fitness of data and 77.1% accuracy in predicting adverse outcomes. The area under the curve (AUC) of the ROC curve was 0.804 [ $P < 0.01$ , 95% confidence interval (CI): 0.758 to 0.849]. The highest sensitivity was achieved when the cut-off point set risk value at 0.300, with 58.6% patients having adverse outcomes representing 83.8% true positive rate and 46.8% false positive rate.

\* 国家科技支撑计划项目(No. 2014BAI05B05、No. 2016YFC1000400 和 No. 2016YFC1000406)资助

△ 通信作者, E-mail: 526543200@qq.com

**Conclusion** Adverse outcomes of preeclampsia can be predicted through multiple births, edema, dyspnea, blurred vision, cardiovascular disease, liver and kidney functions. Risk value  $\geq 0.300$  is recommended.

**【Key words】** Preeclampsia Prognostic factors Predictive model Adverse outcomes

子痫前期属于妊娠期特有疾病,是导致母婴发病与死亡的重要原因。目前其病因尚不明确,临床上以高血压和尿蛋白为主要特征,严重者可出现全身多脏器功能衰竭甚至死亡。现临床上以对症治疗为主,但终止妊娠才是唯一有效的治愈手段。

子痫前期全球发病率约为 2%~8%,全球每年约有 50 000~60 000 例孕产妇死于子痫前期,我国研究者也报道子痫前期是导致孕产妇死亡的主要三大原因之一<sup>[1-2]</sup>。我国子痫前期的发病率约为 5%~8%,并且在死亡孕产妇中约 9.2%~12.1%的孕产妇死于该病<sup>[3]</sup>。目前,子痫前期的防控任务仍然艰巨,为了进一步降低死亡率,必须控制疾病的危重症程度,那么如何预测子痫前期不良结局的发生则十分关键,据此可及时予以临床干预,改善围产结局。目前,国内尚缺乏相关的大样本研究,如何从众多临床指标中筛选出高效率,并利于基层医院开展的预测指标,探索预测子痫前期发生不良结局风险预测模型,具有非常重要的临床意义。

本研究通过回顾性分析 2 532 例子痫前期患者的临床资料,探索子痫前期发生不良结局的预后因素并建立风险预警模型,旨在为临床防治子痫前期并发症及改善母婴妊娠结局提供参考依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

2005 年 1 月至 2014 年 12 月四川大学华西第二医院子痫前期住院患者共 2 542 例,收集患者临床特征、实验室检查结果、母体并发症及预后情况等信息,排除诊断不清或重要临床资料缺乏的 10 例病例,最后共纳入 2 532 例。根据患者是否出现不良结局分为两组,包括有不良结局组 990 例,无不良结局组 1 542 例。

### 1.2 诊断标准

根据美国 2013 年《妊娠期高血压疾病诊治指南》的诊断标准,子痫前期是指妊娠 20 周后出现收缩压 $\geq 140$  mmHg 和(或)舒张压 $\geq 90$  mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),伴尿蛋白阳性(尿蛋白 $\geq 0.3$  g/24 h,或尿蛋白/肌酐比值 $\geq 0.3$ ,或随机尿蛋白 $\geq 1+$ ),或无尿蛋白阳性但伴重要器官受累,如心血管系统、肝肾功能、血液系统、神经系统及胎儿-胎盘等<sup>[2,4]</sup>。

### 1.3 观察指标

**1.3.1 母体不良结局指标** 孕产妇死亡(maternal deaths, MD):指妊娠期间或产后 42 d 之内发生的由各种原因导致的孕产妇死亡,除意外死亡的病例<sup>[5]</sup>。严重威胁生命的病例(maternal near miss, MNM):指妊娠期间或产后 42 d 之内发生的严重威胁孕产妇生命的并发症,若未及时处理,则会发生死亡的病例<sup>[5]</sup>。可威胁生命的病例(life-threatening

conditions, LTC):指妊娠期间或产后 42 d 之内发生的可能威胁孕产妇生命的并发症,包括 MNM 与 MD<sup>[5]</sup>。潜在威胁生命的病例(potentially life-threatening conditions, PLTC):指妊娠期间或产后 42 d 之内有潜在威胁孕产妇生命的并发症<sup>[5]</sup>。

本研究不良结局组是指子痫前期中可威胁生命的病例,包括 MD 与 MNM,根据 2009 年 WHO 发布的关于孕产妇危重症病情评判标准及加拿大 VON DADELSZEN 教授在其所建立的子痫前期风险预警模型中定义的母体各系统严重并发症<sup>[6]</sup>,纳入的评判标准主要依据各器官系统是否功能不全甚至衰竭,包括下列任何情况之一:①心血管与呼吸系统并发症,如需要强心治疗、心肌缺血、需要高浓度吸氧超过 1 h、除剖宫产外的插管和肺水肿、大量胸腔积液等情况;②中枢神经系统并发症,如发生子痫、昏迷、脑血管意外等;③肝功能异常(大于 3 倍正常值);④急性肾功能不全(有肾病史者,肌酐 $>200$   $\mu\text{mol/L}$ ;无肾病史者,肌酐 $>150$   $\mu\text{mol/L}$ )等;⑤血液系统并发症,如血小板低于  $50 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、凝血异常、弥漫性血管内凝血(DIC)等;⑥产科并发症,如发生 HELLP 综合征、产后出血、胎盘早剥等。

**1.3.2 研究指标** 研究纳入的高危因素包括:①基本信息:孕产妇年龄、文化程度、孕前体质量指数(BMI)、产次、产检、辅助生殖技术(IVF)、合并妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)、合并妊娠期糖尿病(GDM)、合并心血管系统疾病(先天性心脏病、风湿性心脏病、心肌病等)、合并免疫系统疾病(如系统性红斑狼疮、硬皮病、抗磷脂综合征等)等。②症状及体征:入院时症状包括水肿(双下肢凹陷性水肿或全身性水肿)、呼吸困难(合并胸腔积液或呼吸频率 $\geq 20 \text{ min}^{-1}$ )、头昏头痛、视力模糊(合并眼底病变)等,入院时血压值及治疗 24 h 后血压值等。③实验室检查指标:尿蛋白定性及定量、肝肾功能、凝血指标等。

### 1.4 统计学方法

建立 epidata 数据库,先对子痫前期发生不良结局的高危因素进行单因素检验,其中非正态分布的定量资料用中位数和四分位间距表示,应用 Mann-Whitney *U* 秩和检验,定性资料用卡方检验。将单因素分析有统计学意义的因素( $\alpha_{\text{I}}=0.1, \alpha_{\text{III}}=0.1$ )纳入多因素 logistic 回归分析,采用逐步前进法, $P<0.05$  为差异有统计学意义。将研究对象随机分为 80% 的建模组与 20% 的验证组,以建模组病例初步建立风险预警模型,并以验证组对所建立模型进行评价,绘制 ROC 曲线。

## 2 结果

### 2.1 子痫前期发生不良结局高危因素的单因素分析

对子痫前期发生不良结局进行单因素检验,其中差异有

统计学意义( $P < 0.1$ )的指标包括：年龄、居住地、文化程度、双胎、初产妇、产检次数、水肿、胸闷胸痛、呼吸困难、头昏头痛、视力模糊、合并 ICP、合并妊娠期糖代谢异常、合并心血管疾病、入院时血压值、尿蛋白定性定量结果、肝肾功能结果等。见表 1、表 2。

**2.2 建立子痫前期发生不良结局的风险预警模型**

将 2 532 例研究对象随机分成约 80% 建模组 (2 154 例) 与 20% 验证组 (378 例)。根据建模组数据,以是否发生不良

结局作为因变量,多因素 logistic 回归分析得到差异有统计学意义( $P < 0.05$ )的预测指标:双胎、水肿、呼吸困难、视力模糊、合并心血管疾病、血浆纤维蛋白原量、尿蛋白定量及生化结果,见表 3。再以上述 12 个因素建立 logistic 回归方程,可表示为:

$$\text{Logit}(P) = -1.520 + 0.451 \times \text{双胎} + 0.798 \times \text{水肿} + 1.583 \times \text{呼吸困难} + 0.557 \times \text{视力模糊} + 0.875 \times \text{合并心血管疾病} - 0.003 \times \text{血浆纤维蛋白原} + 0.015 \times \text{谷丙转氨酶} +$$

表 1 子痫前期发生不良结局高危因素的单因素分析(卡方检验)

Table 1 Factors associated with adverse outcomes of preeclampsia (Chi-square test)

Risk factor	Cases without adverse outcomes/ case (%)	Cases with adverse outcomes/ case (%)	$\chi^2$	P
Age			0.043	<0.001
<20 yr.	17 (1.1)	25 (2.5)		
20-34 yr.	1099 (71.4)	713 (72.1)		
≥35 yr.	424 (27.5)	251 (25.4)		
Residency			0.177	<0.001
City	744 (49.0)	354 (36.2)		
County	162 (10.7)	130 (13.3)		
Township	130 (8.6)	105 (10.7)		
Countryside	481 (31.7)	388 (39.7)		
Level of education			0.138	0.011
Illiterate	18 (1.9)	18 (2.9)		
Primary school	80 (8.3)	75 (11.9)		
Junior high school	255 (26.5)	188 (29.9)		
Senior high school	162 (16.8)	108 (17.2)		
Undergraduate degree	393 (40.8)	227 (36.1)		
Postgraduate	56 (5.8)	12 (1.9)		
Primipara	1014 (65.8)	619 (62.5)	1.151	0.097
IVF	91 (5.9)	61 (6.2)	1.047	0.788
Twins	199 (12.9)	183 (18.5)	1.530	<0.001
HDP medical history	56 (3.6)	25 (2.5)	0.687	0.123
Number of maternal examinations			0.161	<0.001
0	127 (9.3)	148 (17.9)		
1-4	259 (19.0)	218 (26.3)		
5-8	442 (32.5)	309 (37.3)		
≥9	533 (39.2)	154 (18.6)		
Symptoms at admission				
Edema	410 (26.6)	409 (41.3)	1.944	<0.001
Chest tightness and pain	28 (1.8)	52 (5.3)	2.998	<0.001
Difficult breathing	32 (2.1)	74 (7.5)	3.812	<0.001
Felt sick and vomit	30 (1.9)	45 (4.5)	2.400	<0.001
Dizzy headache	217 (14.1)	229 (23.1)	1.837	<0.001
Blurred vision	90 (5.8)	138 (13.9)	2.613	<0.001
ICP	158 (10.2)	258 (26.1)	3.087	<0.001
Abnormal glucose metabolism	360 (23.3)	180 (18.2)	0.730	0.002
Thyroid disease	61 (4.0)	52 (5.3)	1.346	0.123
Central nervous system diseases	8 (0.5)	6 (0.6)	1.169	0.773
Cardiovascular disease	31 (2.0)	53 (5.4)	2.757	<0.001
Respiratory disease	7 (0.5)	5 (0.4)	0.222	0.237
Immune system diseases	21 (1.4)	20 (2.0)	1.493	0.200
Urinary protein			0.206	<0.001
+++	799 (59.7)	452 (49.6)		
++++	540 (40.3)	460 (50.4)		

IVF: *In-vitro* fertilization; HDP: Hypertensive disorder in pregnancy; ICP: Intrahepatic cholestasis of pregnancy

表 2 子病前期发生不良结局高危因素的单因素分析(Mann-Whitney *U* 检验)Table 2 Factors associated with adverse outcomes of preeclampsia (Mann-Whitney *U* test)

Risk factor	Patients without adverse outcomes [median (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )]	Patients with adverse outcomes [median (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )]	Z	P
Frequency of rise in blood pressure/(times/d)	8 (2-30)	7 (2-21)	1.191	0.234
Blood pressure at admission				
SBP/mmHg	145 (132-159)	149 (134-166)	4.836	<0.001
DBP/mmHg	92 (83-101)	96 (85-106)	4.988	<0.001
Blood pressure 24 h after treatment				
SBP/mmHg	135 (123-145)	138 (127-148)	4.110	<0.001
DBP/mmHg	84 (74-92)	87 (76-96)	4.810	<0.001
BMI before pregnancy/(kg/m <sup>2</sup> )	22.3 (20.0-24.8)	22.0 (19.8-24.4)	1.980	0.048
Laboratory test results				
RBC/10 <sup>12</sup> L <sup>-1</sup>	3.99 (3.67-4.32)	3.96 (3.58-4.38)	1.358	0.174
HB/(g/L)	120 (109-131)	119 (103-134)	2.187	0.029
WBC/10 <sup>9</sup> L <sup>-1</sup>	8.9 (7.4-10.8)	9.1 (7.3-11.6)	2.068	0.039
PLT/10 <sup>9</sup> L <sup>-1</sup>	151 (115-189)	141 (100-188)	4.202	<0.001
PT/s	10.2 (9.6-10.9)	10.1 (9.5-10.9)	2.268	0.023
APTT/s	26.2 (24.2-28.1)	26.5 (24.2-29.2)	2.938	0.003
FIB/(mg/dL)	419 (362-477)	414 (345-485)	2.123	0.034
ALT/(U/L)	23 (15-40)	50 (23-175)	18.385	<0.001
AST/(U/L)	30 (22-46)	60 (33-151)	21.105	<0.001
TBIL/(μmol/L)	9 (6.8-12.0)	10 (7.2-15.0)	6.751	<0.001
ALB/(g/L)	31.5 (28.1-35.0)	28.5 (24.7-32.0)	13.191	<0.001
Bu/(mmol/L)	4.01 (3.16-5.10)	4.86 (3.71-6.61)	11.677	<0.001
Cr/(μmol/L)	57 (47-67)	68 (56-86)	15.123	<0.001
Urinary protein/(g/24 h)	1.36 (0.49-3.48)	2.44 (0.90-4.78)	8.544	<0.001

SBP; Systolic blood pressure; DBP; Diastolic blood pressure; BMI; Body mass index; RBC; Red blood cell; HB; Hemoglobin; WBC; White blood cell; PLT; Blood platelet; PT; Prothrombin time; APTT; Activated partial thromboplastin time; FIB; Fibrinogen; ALT; Alanine transaminase; AST; Glutamic-oxalacetic transaminase; TBIL; Total bilirubin; ALB; Albumin; Bu; Blood urea; Cr; Creatinine

0.008×谷草转氨酶-0.05×白蛋白+0.126×血清尿素氮+0.017×血肌酐+0.062×24 h尿蛋白定量

式中,“双胎”“水肿”“呼吸困难”“视力模糊”和“合并心血管疾病”按“有”或“无”计算,“有”时该项为1,“无”时该项为0。

### 2.3 预测模型的评价

该模型预测患者不良结局准确度为77.1%。根据上述回归模型,将验证组的378例对象进行回代检验,各风险值

所对应的孕产妇临床结局见表4。风险值为0.000~0.099、0.100~0.299、0.300~0.499、0.500~0.699和≥0.700的患者分别占验证组发病人数的8.7%、28.0%、21.4%、12.2%和29.6%,各组并发不良结局的比例分别为18.2%、19.8%、34.6%、45.7%和81.3%。从ROC曲线可知(附图),以此模型的风险值预测验证组的不良结局,其曲线下面积(AUC)为0.804( $P < 0.01$ , 95%可信区间:0.758~0.849);当风险值为0.631时,约登指数最大,为0.477,此时

表 3 子病前期发生不良结局多因素 logistic 模型参数估计及检验结果

Table 3 Multivariate logistic model predicting adverse outcomes of preeclampsia

Risk factor	Partial regression coefficient	Standard deviation	Wald	P	OR (95% CI)
Twins	0.451	0.188	5.765	0.016	1.569 (1.086-2.267)
Edema	0.798	0.146	29.750	<0.001	2.220 (1.667-2.957)
Difficulty breathing	1.583	0.368	18.515	<0.001	4.870 (2.368-10.017)
Blurred vision	0.557	0.224	6.162	0.013	1.745 (1.124-2.709)
Cardiovascular disease	0.875	0.391	5.003	0.025	2.399 (1.114-5.164)
FIB	-0.003	0.001	21.600	<0.001	0.997 (0.995-0.998)
ALT	0.015	0.003	20.484	<0.001	1.015 (1.008-1.021)
AST	0.008	0.004	4.742	0.029	1.008 (1.001-1.016)
ALB	-0.050	0.014	12.363	<0.001	0.951 (0.925-0.978)
Bu	0.126	0.041	9.167	0.002	1.134 (1.045-1.230)
Cr	0.017	0.004	20.186	<0.001	1.017 (1.009-1.024)
24 h urinary protein	0.062	0.026	5.657	0.017	1.064 (1.011-1.120)

FIB, ALT, AST, ALB, Bu and Cr denote the same as those in table 2

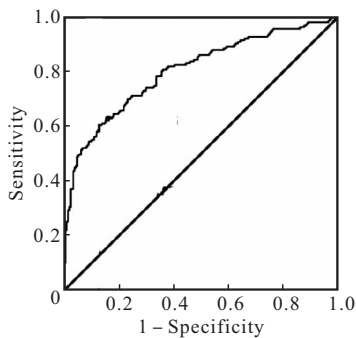
表4 根据 logistic 回归模型计算的风险值与不良结局发生的关系

Table 4 Predicting results of different risk values

Risk value	Case (%)	Cases adverse outcomes without/case (%)	Cases with adverse outcomes/case (%)	Sensitivity	False positive rate
0.000-0.099	33 (8.7)	27 (81.8)	6 (18.2)	1	0
0.100-0.299	106 (28.0)	85 (80.2)	21 (19.8)	0.964	0.872
0.300-0.499	81 (21.4)	53 (65.4)	28 (34.6)	0.838	0.469
0.500-0.699	46 (12.2)	25 (54.3)	21 (45.7)	0.671	0.218
≥0.700	112 (29.6)	21 (18.8)	91 (81.3)	0.545	0.100
Total	378 (100.0)	211 (55.8)	167 (44.2)	—	—

敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 0.605、0.872、0.789 和 0.736。但由于子痫前期发生不良结局的预后较差,应提高预测值敏感度的权重,重新在曲线上选择切点。若以风险值=0.300 作为预测临界值对子痫前期患者进行风险评估时,可以预测 58.6% 患者将发生不良结局,其敏感度可达 0.838,假阳性率为 46.9%。

对模型进行拟合优度检验,即 Hosmer-Lemeshow 检验 ( $\chi^2=10.194, P=0.252$ ),认为该模型拟合良好。



附图 利用 logistic 回归模型计算后得到的 ROC 曲线

Fig ROC curve of the predictive model

### 3 讨论

我们通过参考近年来国内外有关子痫前期临床的相关研究,认为子痫前期不良结局的发生、进展受多种因素共同影响,本研究先通过单因素分析筛选出 32 个有统计学意义的因素,再进一步应用 logistic 多因素逐步向前回归法筛选出 12 项主要预测因子,并建立了预测模型。此概率模型判断子痫前期不良结局的准确度为 77.1%,敏感度、特异度、阳性预测值与阴性预测值分别为 0.605、0.872、0.789 与 0.736,由 ROC 曲线得出当风险值为 0.631 时,其约登指数最大。但由于子痫前期发生不良结局的预后较差,应提高预测值的敏感度,以便及时采取防治措施,降低母婴不良预后发生率。若以风险值=0.300 作为预测临界值对子痫前期患者进行风险评估时,58.6% 将发生不良结局,其敏感度可达 83.8%,假阳性率为 46.9%,表明该模型能较好地满足预测要求。通常标准化回归系数的大小可以反映该因素对模型的影响,标准化回归系数绝对值越大,那么该因素对模型的影响也越大。从本研究预警模型可以看出,若患者出现呼吸困难等临床症状时,出现不良结局的风险更大。本模型显

示结合患者的一般临床特点、先兆症状及实验室检查结果,可对患者发生不良结局进行预测。

双胎妊娠属于高危妊娠,与单胎妊娠相比,它的妊娠并发症发生早、发生率高,会面临更大的挑战,既往研究已经证实双胎发生妊娠期糖尿病、早产、子痫前期及产后出血的风险较大<sup>[5]</sup>。本研究预警模型也已证实双胎妊娠合并子痫前期,则发生不良结局的风险明显增加。所以,应该加强对双胎妊娠的管理。

子痫前期在出现临床症状前,早已出现了基础病理改变,具有首发症状多样、疾病进程不同、临床表现复杂等特点。重视对子痫前期首发症状的观察,有利于我们在亚临床阶段早期识别及干预,降低患者不良结局的风险。已有大量研究阐明患者临床症状与发生不良结局的关系,但结局尚不统一<sup>[6-7]</sup>。2011 年发表的一篇系统评价得出临床症状对不良结局预测价值较大的结论,发现在进行不良结局预测时头痛症状的敏感度与特异度分别为 0.54、0.59;上腹痛症状的敏感度与特异度分别为 0.34、0.83;恶心呕吐症状的敏感度与特异度分别是 0.24、0.87<sup>[8]</sup>。而一项大型前瞻性临床研究发现,用上腹部疼痛与视力模糊对不良结局进行预测时,特异度超过 80%,但敏感度仅为 18%~25%<sup>[9]</sup>。本研究发现子痫前期患者临床首发症状不一致,包括水肿、恶心呕吐、胸闷胸痛、头昏头痛、视力模糊等,其中水肿、呼吸困难和视力模糊被纳入风险预警模型,提示这 3 种临床症状可对母婴的预后结局进行预判。

研究发现不同患者其重要器官包括心血管系统、肝脏、肾脏、胎盘等受累情况及受损程度有很大差异<sup>[10]</sup>。子痫前期患者本身器官功能已严重受损,若合并基础内外科疾病,那么极易加重对该器官的损伤程度,导致不良母婴结局<sup>[11]</sup>。如子痫前期常累及心血管系统,若患者孕前合并心脏疾病(如风湿性心脏病、先心病、心肌炎等),可显著增加心脏负荷,使孕产妇并发严重心衰死亡。子痫前期常引起血液系统异常改变,这是由于全身小血管痉挛可导致血管内皮受损,受损部位能引发促凝血因子合成并激活凝血系统,导致血小板聚集,微血栓形成,使各组织器官灌流量进一步减低<sup>[12]</sup>。本研究发现若病情累及血液系统,如血小板降低、纤维蛋白原改变等,则发生不良结局的风险增加;风险预警模型提示,是否合并心血管疾病和血浆纤维蛋白原定量可对母婴结局进行预判。

子痫前期的发病或进展与尿蛋白密切相关,本研究发现

24 h 尿蛋白定量水平的增加预示患者发生不良结局的风险较大,且该指标也被纳入风险预警模型,这与文献<sup>[11, 13]</sup>结论一致,即母婴不良结局与尿蛋白增加的程度相关。但 LIN 等<sup>[14]</sup>认为尿蛋白的增加程度并不能对母婴发生不良结局进行预测。另一篇文献也提出尿蛋白/肌酐比值 $>0.3$ 可作为子痫前期的诊断指标,但并不能因此来评估患者病情恶化情况及预测母婴预后<sup>[15]</sup>。我国的一项研究也发现尿蛋白严重程度不能用于预测重度子痫前期患者发生不良妊娠结局的风险<sup>[16]</sup>。最新指南虽然弱化了尿蛋白的地位,不再将其作为诊断子痫前期的必备条件,但不能就此否认尿蛋白在患者病情中的意义。当病变累及肝脏时,将会出现异常的肝酶指标,国外有研究发现肝功能异常指标能较好地对于子痫前期不良结局进行预测,并认为其预测价值仅次于血压值及尿蛋白<sup>[17]</sup>。本研究的风险预警模型亦包括了谷丙转氨酶、谷草转氨酶、白蛋白、血清尿素氮和肌酐。

子痫前期若存在高危因素或伴多种生化指标异常,常预示妊娠结局不佳,应在治疗过程中注重早期识别、注意防范不良结局的发生。同时,应注重临床预警信息,如是否有水肿、呼吸困难、视力模糊症状,是否合并心血管疾病及贫血等,这对降低妊娠不良结局发生率具有重要临床意义。本研究通过回顾性分析初步得到子痫前期发生不良结局的风险预警模型,利用该模型可在临床工作中对于子痫前期患者不良结局进行风险预测,对于风险值 $\geq 0.300$ 的患者,我们应予以高度重视。但本研究中仅用 20% 的样本对该模型进行了内部验证,今后仍需进行大样本的前瞻性试验对该模型进行外部验证。

### 参 考 文 献

[1] DULEY L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol*, 2009, 33(3):130-137.

[2] American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2013, 122(5):1122-1131.

[3] 周远洋, 朱 军, 王艳萍, 等. 1996~2010 年全国孕产妇死亡率变化趋势. *中华预防医学杂志*, 2011, 45(10):934-939.

[4] 陈 扬, 杨 孜, 宋 颖, 等. 重度子痫前期病情发展与行变 396 例分析. *中国实用妇科与产科杂志*, 2015(10):937-941.

[5] 廖 媛, 张 静, 陈 锰, 等. 重度子痫前期单双胎妊娠不良结局的高危因素分析. *实用妇产科杂志*, 2015, 31(10):771-775.

[6] SAY L, SOUZA JP, PATTINSON RC. Maternal near miss—towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2009, 23(3):287-296.

[7] VON DP, PAYNE B, LI J, *et al.* Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet*, 2011, 377(9761):219-227.

[8] MATSUDA H, SAKAGUCHI K, SHIBASAKI T, *et al.* Cerebral edema on MRI in severe preeclamptic women developing eclampsia. *J Perinat Med*, 2005, 33(3):199-205.

[9] DO DV, RISMONDO V, NGUYEN QD. Reversible cortical blindness in preeclampsia. *Am J Ophthalmol*, 2002, 134(6):916-918.

[10] ROBERTS JM, BODNAR LM, LAIN KY, *et al.* Uric acid is as important as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestational hypertension. *Hypertension*, 2005, 46(6):1263-1269.

[11] ROBERTS JM, BELL MJ. If we know so much about preeclampsia, why haven't we cured the disease? *J Reprod Immunol*, 2013, 99(1/2):1-9.

[12] THANGARATINAM 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. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2011, 90(6):564-573.

[13] MENZIES J, MAGEE LA, MACNAB YC, *et al.* Current CHS and NHBPEP criteria for severe preeclampsia do not uniformly predict adverse maternal or perinatal outcomes. *Hypertens Pregnancy*, 2007, 26(4):447-462.

[14] LIN S, LEONARD D, CO MA, *et al.* Pre-eclampsia has an adverse impact on maternal and fetal health. *Transl Res*, 2015, 165(4):449-463.

[15] 沈素娟, 郑帅英, 董 云. 子痫前期预测模型的建立与评价. *青岛医药卫生*, 2014, 46(1):46-48.

[16] BOUZARI Z, JAVADIANKUTENAI M, DARZI A, *et al.* Does proteinuria in preeclampsia have enough value to predict pregnancy outcome? *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2014, 41(2):163-168.

[17] MARTINS-COSTA SH, VETTORAZZI J, VALERIO E, *et al.* Protein creatinine ratio in random urine sample of hypertensive pregnant women: maternal and perinatal outcomes. *Hypertens Pregnancy*, 2011, 30(3):331-337.

(2018-03-04 收稿, 2018-07-01 修回)

编辑 余 琳