

基于 Cox 比例风险模型的子痫前期母儿结局分层及预后模型的建立*

何桂宁, 龙 玉, 吴 敏, 曾雅畅**

(广西医科大学第一附属医院产科, 南宁 530021)

【摘要】 目的:探究子痫前期(PE)母体及新生儿不良结局的独立危险因素,基于 Cox 比例风险回归模型,构建母体不良结局和新生儿不良结局的分层预测模型,为临床决策 PE 分娩时机提供参考。**方法:**回顾性纳入广西医科大学第一附属医院 280 例 20~37 孕周 PE 患者的临床资料,分别构建母体不良结局和新生儿不良结局预测模型,根据是否发生不良结局,将患者分为不良结局组及无不良结局组。运用 LASSO 回归筛选出不良妊娠结局组的独立危险因素,基于 Cox 比例风险回归构建预测模型。通过受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)检测模型预测效能,校准曲线判断模型校准度,借助 Bootstrap 重复取样法进行内部验证。同时收集另一家医院的 150 例临床数据开展外部验证。**结果:**母体不良结局预测模型纳入血小板、肌酐、丙氨酸氨基转移酶、入院前收缩压峰值、24h 尿蛋白定量、入院时孕周分层,模型 C-index 为 0.701(95% CI:0.63~0.77),在预测期待治疗 2、7、14 天的 AUC 分别为 0.791、0.755、0.80。新生儿不良结局预测模型纳入终止时孕周分层、入院时孕天数、胎儿窘迫、入院时平均动脉压、肌酐,模型 C-index 为 0.85(95% CI:0.82~0.87),在预测期待治疗 2 天、7 天、14 天 AUC 分别为 0.914、0.95、0.963,内部及外部验证提示两个模型预测性能良好。**结论:**血小板、肌酐、丙氨酸氨基转移酶、入院前血压收缩压峰值、24h 尿蛋白定量、入院时孕周分层是 PE 母体不良结局的独立危险因素,终止时孕周分层、入院时孕天数、胎儿窘迫、入院时平均动脉压、肌酐是新生儿不良结局的危险因素,构建的 PE 母体和新生儿不良结局分层预测模型能有效预测不良结局发生风险,指导临床决策分娩时机,降低不良结局风险从而改善围产结局。

【关键词】 COX 比例风险模型;子痫前期;母儿结局;分层模型;预测模型

中图分类号:R714.2 文献标志码:A 文章编号:1004-7379(2026)03-0173-09

DOI:10.13283/j.cnki.xdfckjz.2026.03.030

Development of a stratification and prognostic model for maternal and neonatal outcomes in preeclampsia based on Cox proportional hazards modeling. He Guining, Long Yu, Wu Min, et al. Department of Obstetrics, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021

【Abstract】 Objective: To investigate the independent risk factors for maternal and neonatal adverse outcomes in preeclampsia, and to construct stratified prediction models for maternal and neonatal adverse outcomes based on the Cox proportional hazards model, so as to provide references for the timing of clinical preeclampsia delivery. **Methods:** A retrospective study was conducted using clinical data from 280 patients with preeclampsia between 20 and 37 weeks

* 基金资助:广西适宜技术应用项目(No:S2022080);

广西医科大学第一附属医院临床研究攀登计划青年科技启明星项目(No:YYZS2023016);

国家自然科学基金地区科学基金项目(No:82560310);广西自然科学基金(No:2024GXNSFAA010368)

** 通信作者 Email:zengyachang@163.com

of gestation at the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University. Prediction models for maternal and neonatal adverse outcomes were developed separately. Patients were categorized into groups with and without adverse outcomes. Independent risk factors were screened using LASSO (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator) regression, and prediction models were constructed based on Cox proportional hazards regression. The predictive performance was evaluated by the area under the curve (AUC) of the receiver operating characteristic (ROC) curve. Calibration was assessed using calibration curves. Internal validation was performed using the bootstrap resampling method, and external validation was conducted on a dataset of 150 cases from another hospital. **Results:** The maternal adverse outcome prediction model incorporated platelet count, creatinine, alanine aminotransferase, peak systolic blood pressure prior to admission, 24-hour urinary protein quantification, and stratified gestational age at admission. The model's C-index was 0.701 (95% CI: 0.63 ~ 0.77). The areas under the curve (AUC) for predicting outcomes at 2, 7, and 14 days of expectant management were 0.791, 0.755, and 0.80, respectively. The neonatal adverse outcome prediction model incorporated stratified gestational age at delivery, gestational days at admission, fetal distress, mean arterial pressure at admission, and creatinine. This model achieved a C-index of 0.85 (95% CI: 0.82 ~ 0.87), with AUCs of 0.914, 0.95, and 0.963 for predicting outcomes at 2, 7, and 14 days of expectant management, respectively. Both internal and external validation indicated good predictive performance for the two models. **Conclusion:** Platelet count, creatinine, alanine aminotransferase, peak systolic blood pressure prior to admission, 24-hour urinary protein quantification, and stratified gestational age at admission are independent risk factors for maternal adverse outcomes in preeclampsia. Stratified gestational age at delivery, gestational days at admission, fetal distress, mean arterial pressure at admission, and creatinine are risk factors for neonatal adverse outcomes. The constructed stratified prediction models for maternal and neonatal adverse outcomes in PE can effectively predict the risk of adverse outcomes, guide clinical decision-making regarding the timing of delivery, and thereby reduce the risk of adverse outcomes to improve perinatal outcomes.

【Key words】 Cox proportional hazards regression model; Pre-eclampsia; Maternal and neonatal outcomes; Hierarchical model; Prediction model

子痫前期 (Pre-eclampsia, PE) 是一种累及多系统的妊娠并发症, 发病率为 3% ~ 5%^[1], 是孕产妇和围产期死亡率和发病率的主要原因。PE 的病因和发病机制目前仍不清楚, 目前普遍被认可是胎盘滋养细胞异常侵入子宫螺旋动脉, 导致滋养细胞重铸异常, 释放的胎盘因子进入母体循环, 促进炎症反应及内皮细胞的损伤, 导致多种不良妊娠结局。多项研究表明, PE 引起的全身血管内皮损伤和高血压状态可能在产后持续存在, 进而增加远期心血管疾病的发生风险^[2-5]。PE 导致胎儿胎盘功能紊乱, 进而导致胎盘灌注不足, 而胎盘灌注不足又会进一步诱发胎儿出生受限以及低体重、早产等一系列不良妊娠结局, 并且增加胎儿死亡率^[6]及胎儿呼吸系统、心血管系统并发症的风险^[7]。

近年来, 国内外学者致力于预测 PE 的早期诊断及不良妊娠结局。2021 年的国际妊娠高血压研究学会 (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy, ISSHP)^[8] 提出基于临床指标的

风险评估模型, 而对于不良妊娠结局, 尚没有统一标准, 对于分娩时机往往依靠临床医生经验及当地医院的诊疗水平共同评估 PE 患者病情决定终止时机。2020 年美国妇产科医师学会 (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) 指南指出: 对于病情平稳的 PE 孕妇, 可期待治疗至孕 34 ~ 37 周终止妊娠。经典模型如 fullPIERS 模型, 可有效识别出 PE 患者入院 48h 内发生不良结局的风险^[9]。后续 HYPITAT- II 试验表明孕 34 ~ 37 周之间确诊为 HDP 的患者如立即终止妊娠, 胎儿风险较高; 而如果期待至孕 37 周, 母亲风险较高^[10]。国外学者也在多个不同医院展开了对 fullPIERS 模型的外部验证^[11], 模型表现出良好的预测能力。然而, 现有经典模型大多是在发达国家开展研究并建立的, 在人种、医疗资源、孕期保健体系以及人群的遗传背景、生活方式等方面与我国存在较大差异, 对于我国人群的适用性具有一定限制。此外, 既往研究多基于传统 logistic 回归建模, 只能对单一时间点进行预

测,无法动态评估风险。基于以上背景,本研究利用 Cox 模型(cox regression model)可灵活处理时间依赖性变量(time-dependent covariates)优势,并纳入孕周分层的模式,构建母体及新生儿不良及结局双模型,分别预测母体和新生儿不同时间节点的不良结局发生风险。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性收集广西医科大学第一附属医院 2012 年 1 月至 2022 年 1 月孕 20~37 周诊断 PE 的 280 例孕妇资料作为训练队列。收集广西医科大学第五附属医院(南宁市第一人民医院)2016 年 1 月至 2020 年 12 月的 150 例患者资料作为验证队列。纳入标准:妊娠 20 周后孕妇出现收缩压 ≥ 140 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg,伴有下列任意 1 项:尿蛋白定量 ≥ 0.3 g/24h,或尿蛋白/肌酐比值 ≥ 0.3 ,或随机尿蛋白 $\geq (+)$ (无条件进行蛋白定量时的检查方法);无蛋白尿但伴有以下任何 1 种器官或系统受累:心、肺、肝、肾等重要器官,或血液系统、消化系统、神经系统的异常改变,胎盘-胎儿受到累及等。排除标准:(1)临产、因胎膜早破、胎儿宫内窘迫无法继续期待治疗而终止妊娠;(2)入院时已发生严重并发症如胎死宫内、胎盘早剥、HELLP 综合征(HELLP Syndrome)、器官损害(心脏、肝脏、肾脏)等;(3)尚未发生严重并发症,在期待治疗过程中自愿放弃胎儿。(4)失访及临床资料缺失。构建母体不良结局和新生儿不良结局预测模型,根据是否发生不良结局,分为不良结局组和无不良结局组。

1.2 预测变量 (1)一般基线特征:年龄、BMI、产次、胎儿数、诊断时孕天数、入院时孕天数、终止时孕天数;(2)妊娠期合并症:妊娠期糖尿病、原发高血压、妊娠期合并肾脏病;(3)既往病史:妊娠期高血压、子痫前期病史;(4)临床症状:恶心呕吐、头痛头晕、视力障碍、右上腹痛、胸痛胸闷;(5)血压:入院前血压、入院时血压、入院 24h 血压;(6)超声指标:SD 比值、脐血流舒张期缺如/反向、胎儿生长受限。(7)血生化指标:白细胞计数(white blood cell count, WBC)、红细胞压积(hematocrit, HCT)、血红蛋白(hemoglobin, HGB)、血小板计数(platelet count, PLT)、血小板体积(mean platelet volume, MPV)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、纤维蛋白原(fibrinogen)、尿蛋白、24h 尿蛋白定量、随机尿蛋白/肌酐比、血肌酐(creatinine, Cr)、尿酸(uric acid, UA)、血清白蛋白(albumin, ALB)、总胆红素(total bilirubin, TB)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)。(8)胎心监护提示胎儿宫内窘迫。

1.3 结局指标 PE 产妇出现以下一种或多种症状^[12]:血栓栓塞并发症、肺水肿、HELLP 综合征、子痫、胎盘早剥,其他器官受累(心、肝、肾)或孕产妇死亡。新生儿不良结局^[13]:新生儿或胎儿死亡、新生儿窒息、新生儿呼吸窘迫综

合征、新生儿缺氧缺血性脑病、出院前死亡、新生儿感染或败血症;新生儿低血糖(需要静脉注射葡萄糖纠正)、新生儿短暂性呼吸过速、胎粪吸入综合征、气胸或纵膈气肿,坏死性小肠结肠炎、脑室内出血,脑室周围白质软化和惊厥。

1.4 统计分析 采用 SPSS 26.0 软件,计数资料采用卡方检验或 Fisher 精确概率法,计量资料采用 t 检验或 U 检验。连续变量采用 $\bar{x} \pm s$ 或中位数(四分位数间距)表示,分类变量采用频数(百分比)表示。通过 R 语言(R version 4.2.2)对缺失数据进行多重插补。对不符合线性关系和 PH 假定的连续性变量通过限制性立方样条进行分层,对不符合 PH 假定的分层变量转化为时依协变量。单因素 Cox 分析筛选差异变量($P < 0.05$),通过 LASSO 回归筛选预测变量以解决多重共线性问题,随后将筛选出的变量纳入多因素 Cox 比例风险回归模型,并采用基于 AIC 的逐步向后法确定最终模型。使用列线图可视化模型。采用一致性指数(consistency index, C-index)、受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线、校准曲线及决策曲线(decision curve analysis, DCA)曲线进行预测模型效能评价。

2 结果

2.1 一般资料 训练队列共纳入 280 例患者,根据不良结局进行分组,两组在年龄分布、产次及分娩方式方面均无显著差异($P > 0.05$),见表 1。

2.2 不良结局预测模型

2.2.1 母体不良结局预测模型 Cox 单因素分析发现,终止时孕天数、终止时孕周分层、胎儿窘迫、入院前收缩压峰值、血小板、肌酐、尿蛋白、24h 尿蛋白定量、总胆红素、ALT、AST、LDH 与母体不良结局显著相关,入院时孕周分层、入院时平均动脉压峰值、诊断时孕周分层、入院时平均动脉压、临床症状、ALB 提示与母体不良结局可能具有一定关联性(表 2)。经 LASSO 回归分析后最终确定将 9 个指标纳入多因素回归(表 3),根据 AIC 最小法则最终确定模型纳入的变量:血小板、肌酐、ALT、入院前血压收缩压峰值、24h 尿蛋白定量、入院时孕周分层,以列线图可视化(图 1A)。

模型的 C-index 为 0.701(95% CI: 0.63 ~ 0.77),brier 评分是 0.037。预测入院 2、7、14 天未发生不良结局概率的 AUC 分别是 0.791、0.755 和 0.8(图 2A)。3 个时间点的校准曲线显示预测结果与实际结果具有良好的一致性(图 2B),DCA 曲线显示三个时间点阈值概率净收益稳定且较高(图 3A)。Bootstrap 重抽样内部验证 C-index 为 0.715(0.68 ~ 0.78),brier 评分 0.036。外部验证验证队列 C-index 为 0.667(95% CI: 0.54 ~ 0.79)。

表 1 人口学特征及临床特征

变量	母体不良结局				新生儿不良结局			
	发生(<i>n</i> =64)	未发生(<i>n</i> =216)	χ^2/t	<i>P</i>	发生(<i>n</i> =183)	未发生(<i>n</i> =97)	χ^2/t	<i>P</i>
年龄(岁)								
<35	39(60.9)	134(62.1)	-		112(61.2)	61(62.8)	-	
≥35	25(39.1)	82(38.1)	<0.01	0.99	71(38.8)	36(37.1)	0.021	0.883
BMI(kg/m ²)								
<28	62(96.9)	193(89.4)			168(91.8)	87(89.7)		
≥28	2(3.1)	23(10.6)	3.43	0.064	15(8.2)	10(10.3)	0.348	0.55
胎儿数								
单胎	52(81.2)	186(86.1)	-		159(86.9)	79(81.4)	-	
多胎	12(18.8)	30(18.9)	0.24	0.622	24(13.1)	18(18.6)	1.08	0.299
孕次								
初产	23(35.9)	85(39.4)			71(38.8)	37(38.1)	-	
经产	41(64.1)	131(60.6)	0.12	0.738	112(61.2)	60(61.9)	0.00	1
分娩方式								
顺产	12(18.8)	25(11.6)			24(13.1)	13(13.4)		
剖宫产	52(81.3)	191(88.4)	1.64	0.201	159(86.9)	84(86.6)	<0.1	1
诊断时孕天(d)	215.06±27.09	227.12±25.71	-3.255	0.387	219.8±25.94	232.97±25.43	-4.069	0.258
入院时孕天(d)	222.47±22.08	233.85±20.47	-3.837	0.118	225.7±21.552	241.72±16.57	-6.387	<0.01
终止时孕天(d)	230.31±19.48	243.13±17.05	-5.108	0.007	235.05±19.20	249.92±11.83	-6.957	<0.01
诊断时孕周分层								
<32 ⁺³ 周	44(68.8)	117(54.2)	-		124(67.7)	37(38.1)	-	
≥32 ⁺³ 周	20(31.2)	99(45.8)	4.29	0.038	59(32.3)	60(61.9)	36.24	<0.01
入院时孕周分层								
<32 ⁺⁴ 周	40(62.5)	97(44.9)			114(62.3)	23(24.7)		
≥32 ⁺⁴ 周	24(37.5)	119(55.1)	6.11	0.013	69(37.7)	74(79.6)	34.22	<0.01
终止孕周分层								
20~27 ⁺⁶ 周	2(4.1)	6(0.0)	-		7(3.8)	1(1.0)	-	
28~31 ⁺⁶ 周	22(20.8)	19(0.0)	-		39(21.3)	2(2.1)	-	
32~33 ⁺⁶ 周	12(19.8)	32(6.0)	-		39(21.3)	5(5.2)	-	
34~36 ⁺⁶ 周	26(51.8)	131(79.5)	-		90(49.2)	67(69.1)	-	
≥37周	2(3.6)	28(14.5)	30.55	<0.01	8(4.4)	22(22.7)	52.62	<0.01
妊娠合并症 ^a								
否	40(62.5)	126(58.3)	-		113(61.7)	53(54.6)	-	
是	24(37.5)	90(41.7)	0.20	0.65	70(38.3)	44(45.4)	1.05	0.305
既往妊娠病史 ^b								
否	55(85.9)	192(88.9)	-		163(89.1)	84(86.6)	-	
是	9(14.1)	24(11.1)	0.18	0.672	20(10.9)	13(13.4)	0.173	0.677
临床症状 ^c								
否	35(54.7)	154(71.3)	-		111(60.7)	78(80.4)	-	
是	29(45.3)	62(28.7)	5.47	0.019	72(39.3)	19(19.6)	10.40	<0.01
脐血流舒张期缺如/反向								
否	32(50)	138(63.9)	-		94(51.4)	76(78.4)	-	
是	32(50)	78(36.1)	3.43	0.063	89(48.6)	21(21.6)	18.24	<0.01
胎心监护提示胎儿窘迫								
否	40(62.5)	179(82.9)	-		132(73.6)	87(89.7)	-	
是	24(37.5)	37(17.1)	10.85	<0.01	51(26.3)	10(10.31)	10.46	<0.01
入院前血压峰值(mmHg)								
收缩压	166.28±20.10	159.49±14.97	2.924	<0.01	163.39±16.98	156.62±14.71	3.32	0.114
舒张压	101.38±16.76	98.98±14.68	1.927	0.068	100.87±11.67	96.99±13.22	2.53	0.08
平均动脉压	123.01±16.80	119.15±10.92	2.169	<0.05	121.71±12.37	116.86±12.42	2.43	0.881
入院时血压(mmHg)								
收缩压	155.19±22.52	149.95±15.75	2.101	0.01	152.83±17.79	147.98±16.93	2.20	0.252
舒张压	98.59±14.95	98.11±12.43	1.262	<0.01	99.13±13.93	96.51±11.01	1.60	0.126
平均动脉压	117.46±16.63	115.38±12.23	1.809	<0.01	117.03±14.02	113.66±11.79	2.01	0.104
入院 24h 血压峰值(mmHg)								
收缩压	148.36±13.63	148.58±13	-0.670	0.91	148.76±12.89	148.09±14.79	0.39	0.058
舒张压	95.23±11.97	94.14±11.34	0.114	0.504	94.33±11.38	94.49±11.73	-0.11	0.966
平均动脉压	112.94±10.94	112.28±10.54	0.434	0.665				

注:a:妊娠合并症:妊娠期糖尿病、原发高血压、妊娠期合并肾脏病;b:既往病史:妊娠期高血压、子痫前期病史;

c:临床症状:恶心呕吐、头痛头晕、视力障碍、右上腹痛、胸痛胸闷;计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验或 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料采用 *n*(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法

2.2.2 新生儿不良结局模型 单因素 Cox 分析表明,入院时孕天数、诊断时孕天数、入院时孕周分层、入院时收缩压、入院时舒张压、入院时平均动脉压、血小板、肌酐、尿酸与新生儿不良结局风险呈正相关,终止妊娠时孕周分层、终止妊娠时孕天数、无妊娠合并症是新生儿不良结局的保护因素;胎儿生长受限、胎儿窘迫显著增加新生儿不良结局的风险(表 2)。经 LASSO 回归及多因素回归分析,最终保留 5 个预测因子:终止妊娠时孕周分层、入院时孕天数、入院时平均

动脉压、胎心监护提示胎儿窘迫及肌酐水平(表 3),模型以列线图呈现(图 1B)。模型的 C-index 为 0.85(95% CI:0.82~0.87),brier 评分是 0.014,预测入院 2、7、14 天时未发生不良结局概率的 AUC 分别是 0.914、0.95 和 0.963(图 2C)。三个时间点的校准曲线显示预测结果与实际结果度一致(图 2D)。DCA 曲线具有净收益(图 3B)。内部验证 C-index 为 0.85(95% CI:0.82~0.88),校正后的 brier 评分是 0.137。外部验证 C-index 为 0.95(95% CI:0.93~0.98)。

表 2 不良结局 Cox 单因素分析

变量	母体不良结局			新生儿不良结局		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
年龄	1.11	0.67~1.83	0.688	1.06	0.79~1.43	0.7
BMI	0.49	0.12~2.02	0.324	1.44	0.85~2.46	0.178
孕次	1.05	0.63~1.75	0.856	1.15	0.85~1.55	0.364
胎儿个数	1.41	0.75~2.64	0.287	0.89	0.58~1.37	0.608
分娩方式	0.62	0.33~1.15	0.130	1.00	0.65~1.54	0.998
入院孕时天数	1.00	0.99~1.02	0.662	1.02	1.01~1.02	0.001
诊断时孕天数	1.00	0.99~1.01	0.861	1.01	1.00~1.01	0.003
终止时孕天数	0.98	0.97~0.99	0.001	0.98	0.97~0.99	0.001
入院时孕周分层	1.65	0.96~2.83	0.072	1.87	1.34~2.59	0.001
诊断时孕周分层	1.72	0.98~3.03	0.06	1.97	1.41~2.77	0.001
终止时孕周分层	0.63	0.5~0.8	0.001	0.75	0.65~0.86	0.001
妊娠合并症	0.77	0.46~1.28	0.316	0.71	0.53~0.97	0.029
既往病史	1.42	0.7~2.87	0.333	1.07	0.67~1.7	0.777
临床症状	1.52	0.93~2.49	0.096	1.25	0.93~1.68	0.147
脐血流缺如/反向	1.35	0.83~2.2	0.232	1.27	0.95~1.7	0.104
SD 比值	1.00	0.6~1.67	0.991	1.11	0.82~1.5	0.504
胎儿生长受限	1.25	0.76~2.07	0.378	0.94	0.70~1.26	0.667
胎儿窘迫	2.39	1.44~3.97	0.001	1.61	1.16~2.23	0.004
入院前收缩压峰值	1.02	1.00~1.03	0.011	1.01	1.00~1.02	0.031
入院前舒张压峰值	1.01	0.99~1.03	0.234	1.01	1.00~1.02	0.173
入院前平均动脉压峰值	1.02	1.00~1.04	0.054	1.01	1.00~1.02	0.062
入院时收缩压	1.02	1.00~1.03	0.008	1.01	1.00~1.02	0.004
入院时舒张压	1.01	0.99~1.03	0.332	1.01	1.00~1.02	0.031
入院时平均动脉压	1.02	1.00~1.04	0.066	1.02	1.00~1.03	0.007
入院 24h 收缩压峰值	1.00	0.99~1.02	0.625	1.01	1.00~1.02	0.092
入院 24h 舒张压峰值	1.01	0.99~1.03	0.359	1.01	0.99~1.02	0.395
入院 24h 平均动脉压峰值	1.01	0.99~1.04	0.388	1.01	1.00~1.02	0.176
WBC	1.04	0.95~1.13	0.419	0.98	0.93~1.04	0.542
HGB	1.00	0.99~1.02	0.61	1.01	1.00~1.02	0.246
HCT	1.02	0.97~1.07	0.41	1.02	0.99~1.05	0.139
PLT	0.99	0.99~1.00	0.001	1.00	0.99~1.00	0.001
INR	0.19	0.00~15.89	0.466	0.07	0.00~1.08	0.057
纤维蛋白原	0.88	0.7~1.11	0.279	0.93	0.81~1.06	0.28
APTT	1.04	0.97~1.12	0.24	1.02	0.98~1.06	0.363
尿蛋白	1.24	1.01~1.53	0.042	1.09	0.97~1.21	0.141
24h 尿蛋白定量	1.00	1.00~1.00	0.001	1.00	1.00~1.00	0.06
Cr	1.01	1.01~1.02	0.001	1.01	1.01~1.02	0.001
UA	1.00	1.00~1.00	0.883	1.00	1.00~1.00	0.007
TB	1.05	1.01~1.09	0.01	1.02	0.98~1.05	0.316
ALB	0.96	0.91~1.01	0.096	0.97	0.94~1.00	0.051
ALT	1.01	1.01~1.01	0.001	1.00	1.00~1.01	0.305
AST	1.01	1.00~1.01	0.001	1.00	1.00~1.01	0.188
AST/ALT	0.98	0.84~1.15	0.802	0.98	0.89~1.08	0.648
LDH	1.00	0.01~1.00	0.001	1.00	0.99~1.00	0.16

表 3 不良结局 Cox 多因素分析

变量	母体不良结局			新生儿不良结局		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
入院时孕周分层	1.82	0.70 ~ 4.79	0.222			
入院时孕天数				1.13	1.1 ~ 1.15	0.001
诊断时孕周分层	1.74	0.64 ~ 4.73	0.277	1.16	0.71 ~ 1.91	0.561
终止妊娠孕周分层				0.22	0.18 ~ 0.28	0.001
胎儿窘迫				1.85	1.28 ~ 2.68	0.001
入院前收缩压峰值	1.02	1.00 ~ 1.04	0.05			
入院时平均动脉压				1.00	1.00 ~ 1.00	0.060
PLT	1.00	0.99 ~ 1.00	0.065	1.00	1.00 ~ 1.00	0.67
尿蛋白	1.06	0.82 ~ 1.36	0.655			
24h 尿蛋白定量	1.00	1.00 ~ 1.00	0.05			
Cr	1.01	1.00 ~ 1.02	0.13	0.99	0.96 ~ 1.02	0.035
ALT	1.01	1.00 ~ 1.01	0.091			
AST	1.00	1.00 ~ 1.01	0.655			

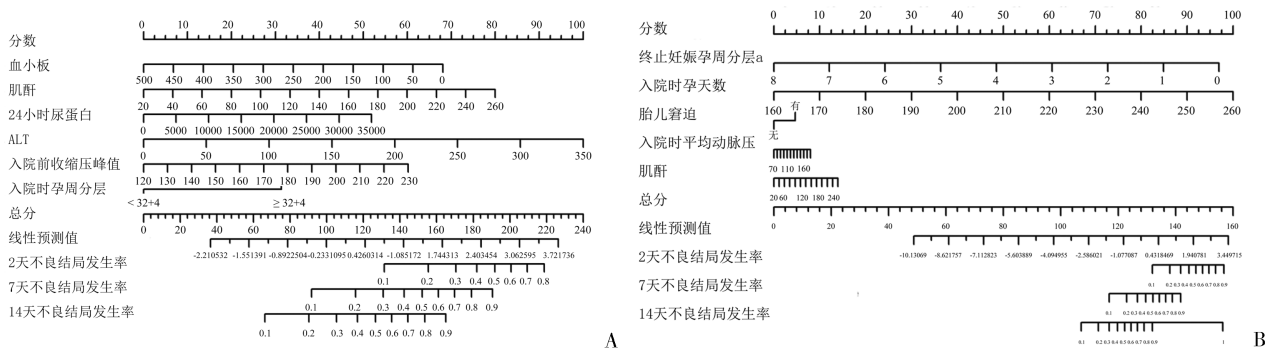


图 1 不良结局模型列线图

A: 母体不良结局模型列线图; B: 新生儿不良结局模型列线图; 注: 终止妊娠孕周为 5 个分层, 以 5 个数值分别赋值: 0: 20 ~ 27⁺⁶; 1: 28 ~ 31⁺⁶ 周; 2: 32 ~ 33⁺⁶ 周; 3: 34 ~ 36⁺⁶ 周; 4: ≥ 37 周; 终止妊娠孕周分层 a 为转化后时依协变量, 转化公式: 终止妊娠孕周分层 a = 终止妊娠孕周分层 * log10(期待治疗时间+20)

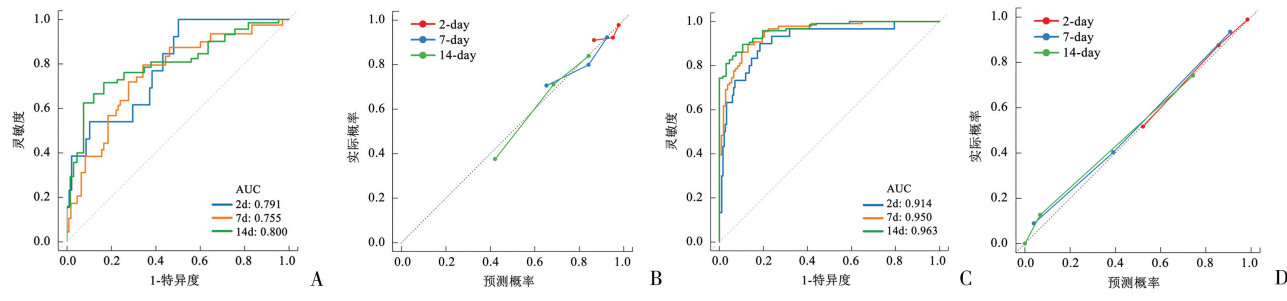


图 2 不良结局模型 ROC 曲线和校准曲线

A: 母体不良结局模型 ROC 曲线; B: 母体不良结局模型校准曲线; C: 新生儿不良结局模型训练集 ROC 曲线; D: 新生儿不良结局模型训练集校准曲线

2.2.3 Kaplan-Meier 曲线 依据临床特征将中位风险评分设置为临界值, 通过 Kaplan-Meier 曲线比较将人群分

为低风险组和高风险组(图 4)。K-M 曲线提示两个模型队列对低风险组和高风险组均有较好的区分能力。

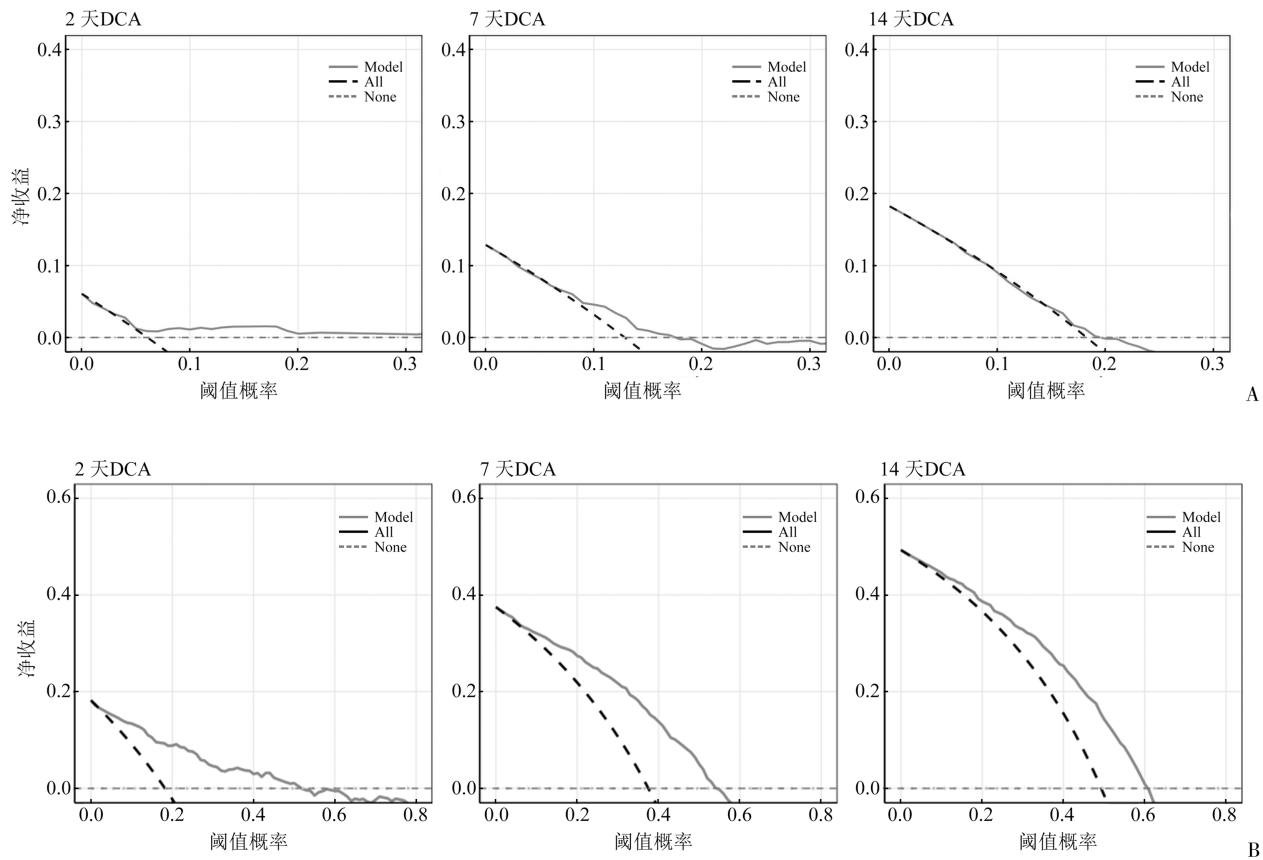


图3 DCA 曲线

A: 母体不良结局预测模型; B: 新生儿不良结局预测模型

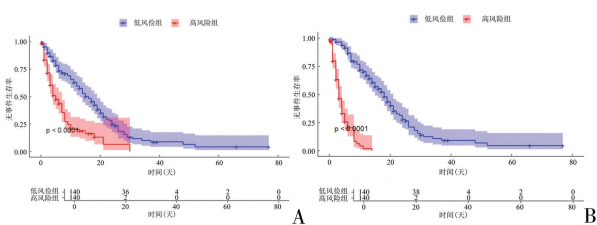


图4 K-M 曲线

A: 母体不良结局按风险评分分组后的 K-M 曲线;

B: 新生儿不良结局按风险评分分组后的 K-M 曲线;

注: 无事件生存率指未发生不良结局率

3 讨论

PE 是产科常见的危急重症疾病之一,是造成孕产妇死亡的重要原因,其疾病的严重程度与孕周密切相关,随着期待治疗时间延长,母体发生不良并发症的风险可能升高,而过早终止妊娠引起医源性早产,早产儿并发症多,预后差。本研究旨在预测分层期待时间下 PE 孕妇发生母体及新生儿不良结局的风险。为进一步探究疾病孕周与不良结局关系,本研究首先将各个孕周转化成分类变量纳入分析,以 20 ~ 27⁺⁶周、28 ~ 31⁺⁶周、32 ~ 33⁺⁶周、34 ~ 36⁺⁶周对诊断时孕周、入院时孕周、终止时妊娠孕周进行分层,结果显示,终止妊娠时孕周分层符合 PH 假定。

对于不符合 PH 的连续变量,本研究突破传统逻辑回归对于连续变量分段的局限性,采用限制性立方样条(restricted cubic spline, RCS)探究孕周与不良结局的关系,结果显示,基于 RCS 曲线形态,诊断孕周在 32⁺³周、入院孕周在 32⁺⁴周出现风险变化拐点。本研究突破传统以 34 周为界进行分层,发现了介于 32 ~ 34 周间 PE 母婴结局的关键节点,与近几年研究趋势一致^[14],对于早发型 PE 精细化分层具有一定参考意义。

本研究发现,孕周是影响母儿不良结局的关键因素,终止孕周、入院孕周均是母体和新生儿不良结局的独立预测因子。入院时间越晚,其新生儿结局(入院时孕天数 $HR=1.13$)与母体结局(入院时孕周分层 $HR=1.82$)预后更差。这提示孕周递进与不良结局风险呈显著剂量-效应关系。随着孕周增长,胎盘缺血缺氧诱导的氧化应激反应增强^[15],胎盘源性血管活性介质释放量随孕周增加,全身血管内皮损伤从代偿期向失代偿期转变^[16],部分 PE 患者入院时已处于器官损害临界状态,不良结局发生率较高。在 PE 管理中,仅单独评估母体或新生儿结局难以辅助临床医师综合判断并权衡分娩时机。本研究结果强调,应对入院孕妇进行全面评估,对中低风险孕妇可采用积极期待治疗,动态监测各项危险因素,在保

障母体安全的前提下尽量延长孕周,促进胎儿宫内发育成熟,从而降低早产相关并发症风险;而对于病情高风险孕妇,则应及时终止妊娠,以最大限度减少母婴不良结局的发生。2022 年美国妇产科医师学会 (ACOG) 妊娠高血压工作组建议,初始评估应在医疗机构内完成^[17]。既往研究也表明,住院治疗有助于降低严重高血压和早产风险^[18]。本研究进一步说明,对于 PE 孕妇,早期入院管理对改善母儿预后具有重要意义。

本研究结果表明,入院前收缩压峰值升高是母体不良结局的独立危险因素,入院平均动脉压对于新生儿不良结局预测更为显著。收缩压峰值是评估 PE 严重程度的核心血流动力学指标。潘洁怡等^[19]研究表明,PE 孕妇的夜间 SBP 负荷值升高是 PE 孕妇围生期结局不良的独立危险因素。PREP 模型^[20]将入院时的收缩压及舒张压纳入分析后发现收缩压与不良结局有关。近期研究表明,平均动脉压在 PE 诊断预测中的效能较收缩压更佳^[21]。2018 年版 FIGO 指南也推荐将平均动脉压用于 PE 的诊断预测中^[22]。此外,多项研究表明^[23-24],使用平均动脉压联合生化标志物提示模型预测性能更佳。

此外,本研究发现,肌酐及胎儿窘迫是新生儿不良结局的危险因素。PE 引起全身性小血管痉挛,导致肾血流量及肾小球滤过量下降,从而使血清肌酐水平升高,因此血清肌酐水平升高是疾病进展的预警^[25]。Kendrick 等^[26]研究表明,母亲血肌酐高于正常水平的新生儿出生体重低的比例和入住新生儿科率高于母亲血肌酐正常的新生儿。PE 引起的宫内环境改变及胎盘低灌注导致胎儿生长受限,进一步增加胎儿窘迫风险^[27],最终引发新生儿低出生体重、窒息、多器官发育不良或损伤等不良结局^[28]。有研究指出,胎儿生物物理评分+CST/NST 对不良结局的预测性能优于单个指标^[29-30]。此后研究中可探索将其纳入多指标联合预测策略,以提升整体风险评估的精准性。

既往研究表明,血小板减少往往警示着不良结局风险升高^[31-32],其机制可能胎盘源性氧化应激物质通过激活 Toll 样受体 4 (TLR4)/NF- κ B 通路,诱导血管内皮细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 表达上调,促使血小板表面 P-选择素暴露并异常聚集有关。当血管内皮损伤,血管内皮损伤进一步诱发血小板活化、聚集,促进微血栓形成,最终表现为血小板数量下降^[33-34]。本研究结果同样证实,血小板减少是母体不良结局的独立危险因素。ALT 水平升高与母体不良结局风险增加相关,该结果与 Kozic 等^[35]报道一致。Selek 等^[36-37]进一步指出,ALT 在 PE 早期预测中具有潜在价值,从酶代谢角度揭示了其在疾病进展中的意义。一项

前瞻性队列研究显示,PE 孕妇产后 10 年内罹患慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 的风险较正常妊娠妇女增加 3.2 倍^[38]。庄旭等^[39]也指出,24h 尿蛋白定量与 PE 不良妊娠结局密切相关,是评估肾功能损害的简便有效指标。本研究同样证实,24h 尿蛋白定量越高,母体结局越差,与既往研究结论一致。

本研究结果显示,新生儿不良结局预测模型 (AUC=0.85) 相较于母体不良结局预测模型 (AUC=0.70) 具有更高的预测能力。值得关注的是,随着期待治疗时间的动态延长,新生儿不良结局预测模型的预测能力呈现出更为显著的提升趋势。对此,我们认为 PE 的核心病理改变(胎盘缺血缺氧-全身炎症反应-血管内皮损伤)呈现渐进性发展特征。在期待治疗初期 (≤ 2 天),患者虽已存在胎盘灌注不足,但代偿机制可能掩盖生化指标的异常波动。在入院 48h 内需结合动态监测以完善风险评估,不同时间点预测不良结局发生率进行比较,可作为延长期期待治疗时机的决策辅助工具。对于低风险组的孕妇,病情相对平稳,可适当延长期期待治疗时间。高风险组孕妇不良结局发生风险较高,应及时终止妊娠。

本研究具有一定局限性:(1) 选取病例横跨 10 年,临床检验与实践可能存在演变,一些新兴的、预测效能良好的生物标志物,如可溶性类酪氨酸激酶 1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1)、胎盘生长因子 (placental growth factor, PIGF)、妊娠相关血浆蛋白 (pregnancy-associated plasma protein, PAPP) 未纳入分析,这可能在某种程度上限制了模型的敏感性与现代适用性。(2) 单中心研究受地域人口特征及基层医疗水平限制,影响模型的外部适用性。(3) 对孕周分层节点设置仍显宽泛,未来有望通过多中心前瞻性队列扩大样本量,细化孕周分层,并结合动态监测数据,以实现更精准的亚组风险评估。

参 考 文 献

- [1] Chappell LC, Cluver CA, Kingdom J, et al. Pre-eclampsia [J]. *Lancet*, 2021, 398 (10297): 341-354
- [2] Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, et al. Preeclampsia - pathophysiology and clinical presentations [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76 (14): 1690-702
- [3] Srialluri N, Surapaneni A, Chang A, et al. Preeclampsia and long-term kidney outcomes: an observational cohort study [J]. *Am J Kidney Dis*, 2023, 82 (6): 698-705
- [4] Ghossein-Doha C, van Neer J, Wissink B, et al. Pre-eclampsia: an important risk factor for asymptomatic heart failure [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017, 49 (1): 143-149
- [5] Orabona R, Sciatti E, Sartori E, et al. The impact of pre-eclampsia on women's health: cardiovascular long-term implications [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2020, 75 (11): 703-709
- [6] Magee LA, Brown MA, Hall DR, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations

- for international practice[J]. *Pregnancy Hypertens*, 2022, 27:148-169
- [7] Rocha G. Consequences of early-onset preeclampsia on neonatal morbidity and mortality[J]. *Minerva Pediatrics*, 2023, 75(1):87-97
- [8] Bokslag A, van Weissenbruch M, Mol BW, et al. Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate[J]. *Early Hum Dev*, 2016, 102:47-50
- [9] 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
- [10] Broekhuijsen K, van Baaren GJ, van Pampus MG, et al. Immediate delivery versus expectant monitoring for hypertensive disorders of pregnancy between 34 and 37 weeks of gestation (HYPITAT-II): an open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 385(9986):2492-2501
- [11] Ponce Nájera E, Montoya Hinojosa M, Lozano Galván RA, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in women with early-onset preeclampsia with severe features in Mexico: validation of the full-PIERS model[J]. *Obstet Gynecol Int*, 2024, 2024:5520312
- [12] 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
- [13] 王卫平, 孙锟, 常立文. 儿科学[M]. 第9版. 北京: 人民卫生出版社, 2023
- [14] Brodowski L, Knoth M, Zehner L, et al. Assessing severity and need for delivery in early onset preeclampsia before 32 weeks of gestation: a Delphi consensus procedure[J]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2024, 84(8):760-772
- [15] Ferguson KK, Meeker JD, McElrath TF, et al. Repeated measures of inflammation and oxidative stress biomarkers in preeclamptic and normotensive pregnancies[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 216(5):527. e1-. e9
- [16] Barbouti A, Varvarousis DN, Kanavaros P. The role of oxidative stress-induced senescence in the pathogenesis of preeclampsia[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2025, 14(5):529
- [17] Magee LA, Smith GN, Bloch C, et al. Guideline No. 426: hypertensive disorders of pregnancy: diagnosis, prediction, prevention, and management[J]. *J Obstet Gynaecol Canada*, 2022, 44(5):547-571. e1
- [18] Meher S, Abalos E, Carroli G. Bed rest with or without hospitalisation for hypertension during pregnancy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(4):CD003514
- [19] 潘洁怡, 史蓓, 杨优维, 等. 24h 动态血压监测联合血清 NT-proBNP、T-cadherin 水平对子痫前期孕妇围生期结局的预测价值[J]. *山东医药*, 2023, 63(13):15-19
- [20] Thangaratnam S, Allotey J, Marlin N, et al. Prediction of complications in early-onset pre-eclampsia (PREP): development and external multinational validation of prognostic models[J]. *BMC Medicine*, 2017, 15(1):68
- [21] Poon LC, Kametas NA, Valencia C, et al. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by systolic diastolic and mean arterial pressure at 11-13 weeks[J]. *Hypertens Pregnancy*, 2011, 30(1):93-107
- [22] Poon LC, Shennan A, Hyett JA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2019, 145(Suppl 1):1-33
- [23] Nevalainen J, Korpimäki T, Kouru H, et al. Performance of first trimester biochemical markers and mean arterial pressure in prediction of early-onset pre-eclampsia[J]. *Metabolism*, 2017, 75:6-15
- [24] Li Z, Dai Y, Yun L, et al. A prediction model for the progression from gestational hypertension to pre-eclampsia complicated with HELLP syndrome[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2024, 165(3):1002-1012
- [25] Piani F, Agnoletti D, Baracchi A, et al. Serum uric acid to creatinine ratio and risk of preeclampsia and adverse pregnancy outcomes[J]. *Hypertens*, 2023, 41(8):1333-1338
- [26] Kendrick J, Sharma S, Holmen J, et al. Kidney disease and maternal and fetal outcomes in pregnancy[J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 66(1):55-59
- [27] ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction[J]. *Obstet Gynecol*, 2019, 133(2):e97-e109
- [28] Jamieson-Grigg C, Kalinowski P, Tong S, et al. Slowing fetal growth velocity from the mid-trimester may signal increased risks of perinatal morbidity and mortality: a retrospective cohort study[J]. *BMC Med*, 2025, 23(1):298
- [29] Payne BA, Kyle PM, Lim K, et al. An assessment of predictive value of the biophysical profile in women with preeclampsia using data from the fullPIERS database[J]. *Pregnancy Hypertens*, 2013, 3(3):166-171
- [30] Kale RM, Tirupathi RG, Sheela SR. Role of ultrasonography and color doppler in the assessment of high-risk pregnancies and their accuracy in predicting fetal outcome[J]. *Cureus*, 2023, 15(5):e39017
- [31] Walle M, Gelaw Y, Getu F, et al. Preeclampsia has an association with both platelet count and mean platelet volume: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2022, 17(9):e0274398
- [32] Peng J, Zhao Q, Pang W, et al. Changes of coagulation function and platelet parameters in preeclampsia and their correlation with pregnancy outcomes[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2024, 26(10):1181-1187
- [33] Lecarpentier é, Vieillefosse S, Haddad B, et al. Placental growth factor (PlGF) and sFlt-1 during pregnancy: physiology, assay and interest in preeclampsia[J]. *Ann Biol Clin (Paris)*, 2016, 74(3):259-267
- [34] Han C, Chen YY, Dong JF. Prothrombotic state associated with preeclampsia[J]. *Curr Opin Hematol*, 2021, 28(5):323-30
- [35] Kozic JR, Benton SJ, Hutcheon JA, et al. Abnormal liver function tests as predictors of adverse maternal outcomes in women with preeclampsia[J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2011, 33(10):995-1004
- [36] Selek S, Gul AZ, Atakul N, et al. Investigation of serum enzyme activities and oxidative stress markers in preeclampsia: a multiparameter analysis[J]. *Ginekol Pol*, 2023, 94(6):442-450
- [37] Fondjo LA, Amoah B, Annan JJ, et al. Hematobiochemical variability and predictors of new-onset and persistent postpartum preeclampsia[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):3583
- [38] Stillman IE, Karumanchi SA. The glomerular injury of preeclampsia[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(8):2281-2284
- [39] 庄旭, 陈云燕, 汪川, 等. 不同程度蛋白尿的子痫前期孕妇尿蛋白成分的差异及尿蛋白定量与肾小球滤过率的相关性分析[J]. *中华妇产科杂志*, 2023, 58(8):582-588

(收稿日期 2025-07-17)

第一作者简介:何桂宁(1998-),女,广西医科大学第一附属医院产科住院医师。主要研究方向:围产医学、高危妊娠及围产期保健。