

非标准抗磷脂抗体阳性不良妊娠结局预测模型的建立和验证

李冉^{1*}, 陈荔闽², 代玉红³, 朱霄鹤¹, 赵世福⁴

基金项目: 中国高校产学研创新基金—新一代信息技术创新项目(项目编号: 2020ITA03036)

作者单位: 261000 山东 潍坊, 1. 潍坊市人民医院产科; 2. 潍坊市人民医院健康管理中心; 3. 青州市妇幼保健院产科; 4. 潍坊医学院解剖教研室

作者简介: 李冉, 毕业福建医科大学, 博士研究生, 副主任医师, 主要研究方向为复发性流产

* 通信作者, E-mail: li_6913@163.com

【摘要】目的 建立并验证非标准抗磷脂抗体(NC-aPL)阳性孕妇不良妊娠结局风险预测模型。**方法** 选取2021年5月至2022年6月就诊于各中心的4 000例NC-aPL阳性孕妇作为研究对象, 采用随机数字表法分为建模组(2 800例)与验证组(1 200例); 根据妊娠后是否出现不良妊娠结局将建模组分为不良妊娠组和无不良妊娠组; 采用R软件通过Logistic回归建立预测模型并绘制列线图。采用受试者工作特征(ROC)曲线、校准曲线和Hosmer-Lemeshow拟合优度检验验证和评价预测模型的区分度和校准度。**结果** 本研究建模组中出现不良妊娠结局831例, 发生率29.68%; 验证组中出现357例, 发生率29.75%。多因素Logistic回归分析显示有吸烟史、不良生活方式、抗磷脂抗体-抗 $\beta 2$ 糖蛋白I抗体(aPL- $\alpha\beta 2$ GPI)阳性、未规范用药是NC-aPL阳性孕妇不良妊娠结局的危险因素($P < 0.05$)。验证结果显示, 建模组与验证组ROC曲线下面积(AUC)分别为0.853、0.936, 区分度较好; H-L检验显示一致性良好($\chi^2 = 7.208, 7.163, P = 0.503, 0.510$)。**结论** 有吸烟史、不良生活方式、aPL- $\alpha\beta 2$ GPI阳性、未规范用药是NC-aPL阳性孕妇不良妊娠结局的危险因素, 以此构建的列线图模型具有良好的区分度与一致性, 能直观地预测NC-aPL阳性孕妇发生不良妊娠结局的风险。

【关键词】 非标准抗磷脂抗体; 妊娠结局; 列线图

【中图分类号】 R 593.2; R 714.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-4020(2024)11-054-05

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2024.11.16

Development and validation of a predictive model for adverse pregnancy outcomes of non-standard antiphospholipid antibody-positive

Li Ran^{1*}, Chen Limin², Dai Yuhong³, Zhu Xiaohu¹, Zhao Shifu⁴

1. Department of Obstetrical, Weifang People's Hospital; 2. Health Management Centre, Weifang People's Hospital; 3. Department of Obstetrics, Qingzhou Maternal and Child Healthcare Hospital; 4. Anatomy Teaching and Research Department, Weifang Medical College, Weifang Shandong 261000, P. R. China

* Corresponding author, E-mail: li_6913@163.com

【Abstract】Objective Development and validation of a predictive model for the risk of adverse pregnancy outcomes in non-canonical antiphospholipid antibody (NC-aPL)-positive pregnant women. **Methods** 4 000 NC-aPL-positive pregnant women attending the centres from May 2021 to June 2022 were selected as the study subjects, and were divided into a modelling group (2 800 cases) and a validation group (1 200 cases) using the random number table method; the modelling group was divided into the adverse pregnancy group and the no-adverse-pregnancy group according to the presence or absence of an adverse pregnancy outcome after the pregnancy. A prediction model was established and a column chart was drawn using the R software through Logistic regression. The differentiation and calibration of the predictive models were verified and evaluated by using receiver operating characteristics (ROC) curves, calibration curves, and the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test. **Results** In this study, 831 cases of adverse pregnancy outcomes were seen in the modelling group with an incidence rate of 29.68% and 357 cases were seen in the

validation group with an incidence rate of 29.75%. Multifactorial Logistic regression analysis showed that a history of smoking, poor lifestyle, antiphospholipid antibody-anti-beta2 glycoprotein I antibody (aPL- $\alpha\beta 2$ GPI) positivity, and unregulated use of medication were the risk factors for adverse pregnancy outcomes in NC-aPL-positive pregnant women ($P < 0.05$). The validation results showed that the area under the ROC curve (AUC) of the modelling and validation groups were 0.853 and 0.936, respectively, with good differentiation; the H-L test showed good agreement ($\chi^2 = 7.208, 7.163, P = 0.503, 0.510$). **Conclusion** A history of smoking, poor lifestyle, aPL- $\alpha\beta 2$ GPI positivity, and unregulated medication use are risk factors for adverse pregnancy outcomes in NC-aPL-positive pregnant women, and the column-line graphical model constructed in this way has good differentiation and consistency, and is able to intuitively predict the risk of adverse pregnancy outcomes in NC-aPL-positive pregnant women.

【Key words】non-criteria antiphospholipid antibody; pregnancy outcome; column chart

抗磷脂综合征 (antiphospholipid syndrome, APS) 是一种自身免疫性疾病, 主要由抗磷脂抗体 (antiphospholipid antibody, aPL) 和自身磷脂抗原相互作用引发, 可引起机体中内皮细胞释放炎症介质, 导致出现静脉血栓、复发性流产等症状^[1-2]。APS 会在胎盘内形成静脉血栓, 影响胎盘功能导致不良妊娠事件发生^[3]。但并非所有患者均符合 APS 的诊断标准, 部分患者也可在抗栓治疗中获益, 因此称之为非标准抗磷脂抗体 (NC-aPL), 抗栓治疗可以降低不良妊娠的次数, 但有些患者仍会发生不明原因的不良妊娠结局^[4]。因此, 寻找与其不良妊娠结局有关的因素进行针对性干预, 对于减少不良妊娠结局发生尤为重要。本研究旨在探讨 NC-aPL 阳性孕妇不良妊娠结局发生风险预测模型的建立和验证, 以期实现早期干预, 改善患者妊娠结局。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2021 年 5 月至 2022 年 6 月就诊于各中心 (潍坊市人民医院、山东第二医科大学附属医院、青州市妇幼保健院) 的 4 000 例 NC-aPL 阳性孕妇作为研究对象, 年龄 22 ~ 42 岁。采用随机数字表法分为建模组 (2 800 例) 与验证组 (1 200 例)。

纳入标准: ① 患者符合非标准 APS 的诊断标准^[7], 符合 1 条非标准临床表现以及 1 条国际标准的实验室表现。临床标准为出现 2 次流产 (不明原因)、3 次流产 (不连续)、孕晚期出现子痫前期、胎盘早剥等; 实验室标准: 抗心磷脂抗体 (aCL) 或者抗 $\beta 2$ 糖蛋白 I 抗体 ($\alpha\beta 2$ GPI) 低滴度呈现阳性, 但检测时间间隔 < 12 周, 经典 APS 临床表现伴 aPL 间歇阳性, 或滴度为第 95 ~ 99 百分位数; ② 临床资料完整; ③ 患者及家属签署承诺书。排除标准: ① 遗传因素导致的病理妊娠; ② 内分泌异常导致的妊娠异常; ③ 合并自身免疫疾病; ④ 合并乙型、丙型肝炎病毒。本研究经潍坊市人民医院伦理委员会批准 (伦理审批号: 202101015)。

1.2 资料收集及分组

使用医院电子病历系统来设计病理资料调查表进行资料收集, 数据收集者工作年龄超过 5 年, 具有科研能力, 熟练使用电子病历系统。之后逐项将调查内容复合, 来确保资料的有效性和真实性。

收集患者年龄、体质质量指数 (body mass index, BMI)、孕次、产次、血栓史、吸烟史、居住环境、负面情绪 (根据焦虑自评量表评估, 总分 80 分; 标准分的分界值为 50 分, 超过分界值为有负性情绪)、规范服用叶酸、胎位、流产史、不良生活方式 (孕期进行染发和美甲, 存在其中一种则为不良生活方式)、aPL-狼疮抗凝物 (Lupus anticoagulant, LA) 阳性、aPL-aCL 阳性、aPL- $\alpha\beta 2$ GPI 阳性、用药情况 (规范用药为早期开始阿司匹林联合低分子肝素的治疗, 未规范用药为未用药以及在孕中晚期开始用药)。根据患者是否出现不良妊娠结局分为不良妊娠结局组和无不良妊娠结局组, 不良妊娠结局包括胎儿丢失、子痫前期、胎儿生长受限、在孕 34 周之前分娩。

1.3 实验室检测

aCL、 $\alpha\beta 2$ GPI 采用化学发光法检测, ≥ 20 CU 为阳性, ≥ 40 CU 为中、高滴度阳性; 狼疮初筛/狼疮确认 (LA1/LA2) 采用毒蛇试验检测, $LA = LA1/LA2 = 0.8 \sim 1.2$, 弱阳性为 $1.2 \leq LA < 1.5$, 中度阳性 $1.5 \leq LA < 2.0$, 强阳性为 $LA \geq 2.0$ 。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 分析数据, 计数资料以例 (%) 表示, 组间比较行 χ^2 检验, 计量资料符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较行 t 检验。采用多因素 Logistic 回归分析影响 NC-aPL 阳性产妇不良妊娠结局的危险因素; 采用 R 软件建立预测模型并绘制列线图。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线、校准曲线和 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验验证和评价预测模型的区分度和校准度。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 建模组与验证组临床资料比较

建模组与验证组临床资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见下页表 1。

2.2 不良妊娠结局组和无不良妊娠结局组临床资料比较

建模组中 831 例出现不良妊娠结局, 发生率 29.68%。从 16 个变量中筛选出 4 个有差异的预测变量, 包括吸烟史、不良生活方式、aPL- $\alpha\beta 2$ GPI 阳性、用药情况。不良妊娠结局组和无不良妊娠结局组临床资料比较见下页表 2。

表 1 建模组与验证组临床资料比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

组别	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	孕次		产次			
			≥3次	<3次	初产妇	经产妇		
建模组(<i>n</i> = 2 800)	31.23 ± 5.25	24.61 ± 4.28	1 600(57.14)	1 200(42.86)	1 689(60.32)	1 111(39.68)		
验证组(<i>n</i> = 1 200)	31.20 ± 5.34	24.36 ± 4.32	694(57.83)	506(42.17)	753(62.75)	447(37.25)		
<i>ι</i> /χ ²	0.165	1.688	0.164		2.083			
<i>P</i> 值	0.869	0.091	0.686		0.149			
血栓史		吸烟史		居住环境		负面情绪		
有	无	有	无	有	无	有	无	
427(15.25)	2 373(84.75)	1 189(42.46)	1 611(57.54)	615(21.96)	2 185(78.04)	562(20.07)	2 238(79.93)	
168(14.00)	1 032(86.00)	521(43.42)	679(56.58)	267(22.25)	933(77.75)	231(19.25)	969(80.75)	
1.037		0.311		0.040		0.357		
0.309		0.577		0.842		0.550		
规范服用叶酸		胎位		流产史		不良生活方式		
有	无	头位	横位	臀位	有	无	有	无
308(11.00)	2 492(89.00)	864(30.86)	871(31.10)	1 065(38.04)	414(14.79)	2 386(85.21)	1 231(43.96)	1 569(56.04)
123(10.25)	1 077(89.75)	378(31.50)	391(32.58)	431(35.92)	167(13.92)	1 033(86.08)	498(41.50)	702(58.50)
0.491		0.843		0.511		2.079		
0.483		0.359		0.475		0.149		
aPL-LA 阳性		aPL-aCL 阳性		aPL-αβ2GPI 阳性		用药情况		
有	无	有	无	有	无	有	无	
1 213(43.32)	1 587(56.68)	670(23.93)	2 130(76.07)	1 264(45.14)	1 536(54.86)	1 273(45.46)	1 527(54.54)	
532(44.33)	668(55.67)	302(25.17)	898(74.83)	529(44.08)	671(55.92)	541(45.08)	659(54.92)	
0.350		0.700		0.381		0.049		
0.554		0.403		0.537		0.824		

表 2 不良妊娠结局组和无不良妊娠结局组临床资料比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

组别	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	孕次		产次			
			≥3次	<3次	初产妇	经产妇		
不良妊娠结局组(<i>n</i> = 831)	31. 15 ± 5. 19	24. 67 ± 4. 30	472(56. 80)	359(43. 20)	486(58. 48)	345(41. 52)		
无不良妊娠结局组(<i>n</i> = 1 969)	31. 26 ± 5. 28	24. 59 ± 4. 27	1 128(57. 29)	841(42. 71)	1 203(61. 10)	766(38. 90)		
<i>t</i> / <i>χ</i> ²	0. 506	0. 452	0. 057		1. 667			
<i>P</i> 值	0. 613	0. 651	0. 811		0. 197			
血栓史		吸烟史		居住环境		负面情绪		
有	无	有	无	有	无	有	无	
125(15. 04)	706(84. 96)	433(52. 11)	398(47. 89)	189(22. 74)	642(77. 26)	173(20. 82)	658(79. 18)	
302(15. 34)	1 667(84. 66)	756(38. 40)	1 213(61. 60)	426(21. 64)	1 543(78. 36)	389(19. 76)	1 580(80. 24)	
0. 040		44. 963		0. 419		0. 411		
0. 842		<0. 001		0. 518		0. 522		
规范服用叶酸		胎位		流产史		不良生活方式		
有	无	头位	横位	臀位	有	无	有	无
102(12. 27)	729(87. 73)	267(32. 13)	234(28. 16)	330(39. 71)	112(13. 48)	719(86. 52)	445(53. 55)	386(46. 45)
206(10. 46)	1 763(89. 54)	597(30. 32)	637(32. 35)	735(37. 33)	302(15. 34)	1 667(84. 66)	786(39. 92)	1 183(60. 08)
1. 960		4. 795		1. 605		44. 075		
0. 161		0. 091		0. 205		<0. 001		
aPL-LA 阳性		aPL-aCL 阳性		aPL-αβ2GPI 阳性		用药情况		
有	无	有	无	有	无	有	无	
376(45. 25)	455(54. 75)	203(24. 43)	628(75. 57)	458(55. 11)	373(44. 89)	460(55. 35)	371(44. 65)	
837(42. 51)	1 132(57. 49)	467(23. 72)	1 502(76. 28)	806(40. 93)	1 163(59. 07)	813(41. 29)	1 156(58. 71)	
1. 784		0. 162		47. 447		46. 625		
0. 182		0. 687		<0. 001		<0. 001		

2.3 NC-aPL 阳性孕妇不良妊娠结局的 Logistic 回归分析

以 NC-aPL 阳性孕妇是否出现不良妊娠结局为因变量(是=1,否=0),将上述有差异变量作为自变量进行分析,吸烟史(有=1,无=0),不良生活方式(有=1,无=0),aPL-αβ2GPI 阳性(有=1,无=0),用药情况(用药

情况)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,有吸烟史、不良生活方式、aPL-αβ2GPI 阳性、未规范用药是 NC-aPL 阳性孕妇不良妊娠结局的危险因素($P < 0.05$)。见表 3。根据预测变量绘制列线图,在该列线图模型中,影响评分的最重要因素是吸烟史,其次是 aPL-αβ2GPI 阳性、不良生活方式、用药情况。见图 1。

表 3 NC-aPL 阳性孕妇不良妊娠结局的 Logistic 回归分析

变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
吸烟史	0.282	0.128	4.887	0.027	1.326	1.033-1.704
不良生活方式	0.297	0.146	4.105	0.043	1.346	1.010-1.793
aPL-αβ2GPI 阳性	0.346	0.153	5.144	0.023	1.414	1.048-1.907
用药情况	0.361	0.126	8.137	0.004	1.434	1.119-1.838
常量	-1.482	3.872	481.253	<0.001	0.227	-

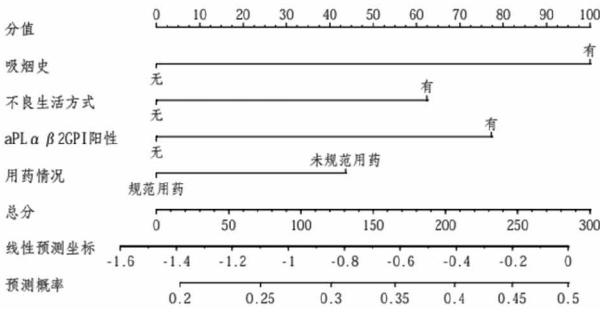


图 1 NC-aPL 阳性孕妇不良妊娠结局的列线图模型

2.4 预测模型的检验与评价

该模型主要是验证模型的区分度和校准度,绘制模型预测 NC-aPL 阳性孕妇不良妊娠结局的 ROC 曲线评估模型区分度。建模组验证结果显示,ROC 曲线下面积(AUC)为 0.853(95% CI:0.786-0.930)(见图 2),外部验证的 AUC 为 0.936(95% CI:0.913-0.979)(见图 3),说明预警模型判别能力较好。建模组校准曲线斜率与 1 接近(见图 4),H-L 检验为 $\chi^2 = 7.208, P = 0.503$,一致性良好。验证组校准曲线斜率与 1 接近(见图 5),H-L 检验为 $\chi^2 = 7.163, P = 0.510$,一致性良好。

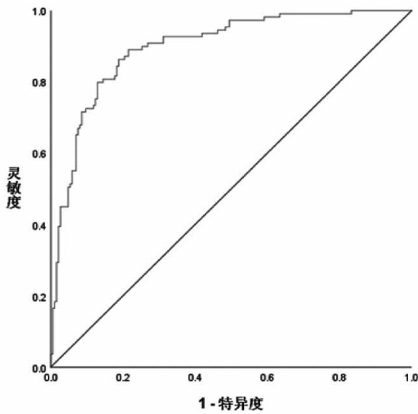


图 2 建模组 ROC 曲线

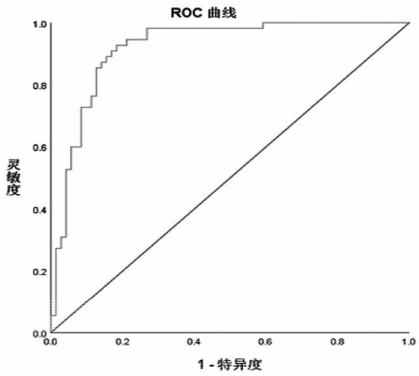


图 3 验证组 ROC 曲线

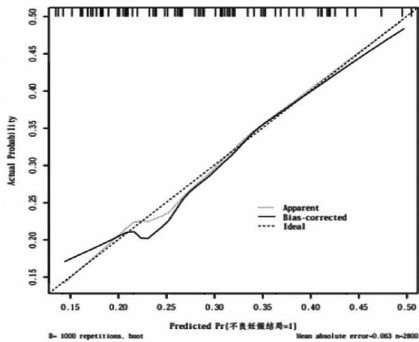


图 4 建模组校准曲线

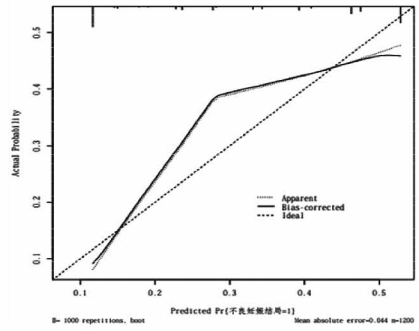


图 5 验证组校准曲线

3 讨论

APS 作为以病态妊娠为主的系统性自身免疫性疾病,主要与 aPL 有关^[8]。有学者发现许多不良妊娠史均符合 APS 的诊断标准,其中 NC-aPL 不符合 APS 诊断标准,症状的不定性使其诊断充满挑战,也是严重影响育龄期女性生育转归的重要因素,妥善管理可以改善妊娠结局^[9-11]。

临床上可依据危险因素来强化对 NC-aPL 阳性孕妇不良妊娠结局的风险管理。本研究筛选出吸烟史、有不良生活方式、aPL- $\alpha\beta 2$ GPI 阳性、未规范用药 4 个影响因素,分析认为:① 主动和被动吸烟均可导致流产等不良影响,香烟中的尼古丁会使子宫和胎盘毛细血管出现痉挛,香烟中大量有害物质暴露时会损害胎儿遗传物质。这也可能是 APS 的诱因,在 APS 引发的复发性流产中发挥促进作用,且被动吸烟产生的化学物质浓度更高,也会导致血管痉挛缺氧,出现内皮损伤,增加 NC-aPL 患者心肌梗死的风险,2019 年欧洲已将戒烟作为预防和治疗 APS 的方法^[3,12]。② 有研究发现不良生活方式会增加胎儿窘迫等不良妊娠结局的发生风险,对于超重和肥胖的 APS 孕妇要积极纠正;对患者进行心理干预、健康教育可缓解孕妇的不良情绪,改善生活方式,可有效降低不良妊娠结局的发生风险^[13-14]。③ $\alpha\beta 2$ GPI 主要在肝细胞合成,是 aPL 最常见的靶标,可产生 C5a,诱导机体出现炎症和胎盘功能不全^[15-16]。研究发现 aPL- $\alpha\beta 2$ GPI 与晚期妊娠并发症有关,与产科 APS 有关^[17]。因此,aPL- $\alpha\beta 2$ GPI 阳性可诱导不良妊娠结局出现。④ 研究发现未规范用药的 APS 患者出现不良预后的占比达 38.6%,且出现不良妊娠结局的危险度较高,对于治疗依从性差的 APS 孕妇,要积极开展用药指导以及健康用药,避免不规范用药带来的影响,而规范用药可延长孕周,减少胎儿生长受限等并发症^[15,18]。

本研究建模组 AUC 为 0.853,验证组为 0.936,表明区分度较高,校准曲线斜率均与 1 接近,提示模型预测 NC-aPL 阳性孕妇不良妊娠结局的风险与实际风险一致性良好。临床医护人员可根据危险因素来预测 NC-aPL 阳性孕妇不良妊娠结局,及早进行干预。

综上所述,有吸烟史、有不良生活方式、aPL- $\alpha\beta 2$ GPI 阳性、未规范用药是 NC-aPL 阳性孕妇发生不良妊娠结局的危险因素,以此构建的列线图模型具有良好的区分度与一致性,能直观地预测 NC-aPL 阳性孕妇不良妊娠结局的风险,对不良妊娠的早期诊断和治疗有重要的价值。

利益冲突 作者均声明无利益冲突。

【参考文献】

[1] Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome [J]. N Engl J Med, 2018, 378 (21):

2010-2021.

- [2] 李洁琼,张文. 抗磷脂综合征诊治及发病机制 [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2018, 12 (4): 423-429.
- [3] 徐仰英,李莉,宋钰,等. 抗磷脂综合征伴复发性流产的危险因素分析 [J]. 医学综述, 2021, 27 (6): 1205-1209.
- [4] Pires da Rosa G, Bettencourt P, Rodríguez-Pintó I, et al. "Non-criteria" antiphospholipid syndrome: a nomenclature proposal [J]. Autoimmun Rev, 2020, 19 (12): 102689-102706.
- [5] 张博雅,张雅宁,牛少欣,等. 抗磷脂综合征孕妇不良妊娠结局发生率及预测模型构建 [J]. 中国性科学, 2023, 32 (9): 90-94.
- [6] 邓兴宇,杨楠,薛宇廷,等. 基于危险因素和常规实验室指标的产前期风险预测模型研究 [J]. 临床检验杂志, 2021, 39 (8): 566-572.
- [7] Arachchilage DR, Machin SJ, Mackie IJ, et al. Diagnosis and management of non-criteria obstetric antiphospholipid syndrome [J]. Thromb Haemost, 2015, 113 (1): 13-9.
- [8] Sayar Z, Nallamilli S, Efthymiou M, et al. Coexistent antiphospholipid syndrome and myeloproliferative neoplasm [J]. Lupus, 2021, 30 (9): 1502-1508.
- [9] Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, et al. Comparative study of obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) and non-criteria obstetric APS (NC-OAPS): report of 1640 cases from the EUROAPS registry [J]. Rheumatology (Oxford), 2020, 59 (6): 1306-1314.
- [10] 杨晓曦,孙伊多,赵久良,等. 非标准产科抗磷脂综合征患者的临床特征及妊娠转归 [J]. 中华内科杂志, 2021, 60 (9): 812-816.
- [11] 李舒婷,舒强. 非标准抗磷脂抗体检测对于风湿病合并不良妊娠患者的治疗意义 [J]. 现代妇产科进展, 2022, 31 (4): 308-312, 315.
- [12] Petri M. Antiphospholipid syndrome [J]. Transl Res, 2020, 225 (1): 70-81.
- [13] 林妹,喻灿阳,施蕾. 孕期生活方式干预对妊娠期糖尿病孕妇妊娠结局的影响 [J]. 华南预防医学, 2021, 47 (6): 800-803.
- [14] 买存玉,何全中,杜敏霞. 情志干预联合渐进性放松训练对先兆流产孕妇不良情绪及妊娠结局的影响 [J]. 新乡医学院学报, 2020, 37 (12): 1182-1185, 1189.
- [15] 韦欣,叶剑锋,龚波. 抗心磷脂抗体及抗 $\beta 2$ 糖蛋白 I 抗体的检测对不明原因流产妇女的诊断价值 [J]. 血栓与止血学, 2019, 25 (6): 901-902, 905.
- [16] Negrini S, Pappalardo F, Murdaca G, et al. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment [J]. Clin Exp Med, 2017, 17 (3): 257-267.
- [17] Chighizola CB, Pregnolato F, Andreoli L, et al. Beyond thrombosis: anti- $\beta 2$ GPI domain 1 antibodies identify late pregnancy morbidity in anti-phospholipid syndrome [J]. J Autoimmun, 2018, 90 (1): 76-83.
- [18] Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, et al. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): a survey of 1000 consecutive cases [J]. Autoimmun Rev, 2019, 18 (4): 406-414.

(收稿日期:2024-01-08 实习编辑:陈飘逸)