

子痫前期早期肾损伤的风险预测模型构建

崔向华¹, 郝群¹, 吴帼蕴¹, 吴晓露¹, 张晓雯¹, 张红洋¹, 王晓燕¹, 于森森^{2*}

作者单位: 1. 210031 江苏 南京, 南京医科大学第四附属医院妇产科; 2. 210002 江苏 南京, 东部战区总医院妇产科

作者简介: 崔向华, 毕业于扬州大学, 本科, 副主任医师, 主要研究方向为妇产科

* 通信作者, E-mail: zekux939@163.com

【摘要】目的 基于危险因素构建子痫前期早期肾损伤预测风险模型, 并评估其预测效能。**方法** 选取南京医科大学第四附属医院 2021 年 1 月至 2023 年 11 月收治的 96 例子痫前期患者为研究对象, 依据早期肾损伤发生情况分为肾损伤组、无肾损伤组, 比较两组临床资料, Logistic 多因素回归分析影响子痫前期早期肾损伤的危险因素。采用 R 软件基于影响子痫前期早期肾损伤的危险因素构建子痫前期早期肾损伤风险列线图模型, 拟合优度、受试者工作特征曲线 (ROC) 评估该模型预测效能。**结果** 子痫前期患者早期肾损伤发生率约 43.75% (42/96)。两组高血糖、高血压疾病、重度子痫前期比例及尿酸、同型半胱氨酸、胱抑素 C 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 年龄、孕周、体重、脂肪肝比例、前置胎盘比例等指标比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。Logistic 多因素回归分析结果显示: 高血糖 ($OR = 1.842, 95\% CI: 1.627-2.152$)、高血压疾病 ($OR = 1.798, 95\% CI: 1.696-2.054$)、重度子痫前期 ($OR = 1.854, 95\% CI: 1.683-2.325$)、尿酸水平高 ($OR = 1.825, 95\% CI: 1.622-2.278$)、同型半胱氨酸水平高 ($OR = 1.825, 95\% CI: 1.624-2.357$)、胱抑素 C 水平高 ($OR = 1.818, 95\% CI: 1.658-2.274$) 是影响子痫前期早期肾损伤的危险因素。基于上述危险构建的子痫前期早期肾损伤风险列线图模型 C-index 指数为 0.899 (95% CI: 0.812-0.935), 证实该列线图模型预测效能较好。**结论** 高血糖、高血压疾病、重度子痫前期、尿酸、同型半胱氨酸、胱抑素 C 是影响子痫前期早期肾损伤的危险因素, 据此构建的列线图模型预测子痫前期早期肾损伤的效能良好。

【关键词】 子痫前期; 早期肾损伤; 危险因素; 列线图模型; 预测效能

【中图分类号】 R 714.25

【文献标志码】 A

【文章编号】 1674-4020(2024)11-059-05

doi: 10.3969/j.issn.1674-4020.2024.11.17

To construct a predictive risk model of early kidney injury in preeclampsia

Cui Xianghua¹, Hao Qun¹, Wu Guoyun¹, Wu Xiaolu¹, Zhang Xiaowen¹, Zhang Hongyang¹, Wang Xiaoyan¹, Yu Miaomiao^{2*}

1. Department of Obstetrics and Gynecology, the Fourth Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing Jiangsu 210031;

2. Department of Obstetrics and Gynecology, Eastern Theater Command General Hospital, Nanjing Jiangsu 210002, P. R. China

* Corresponding author, E-mail: zekux939@163.com

【Abstract】Objective Based on the risk factors, the prediction risk model of early preeclampsia kidney injury was constructed and its prediction efficiency was evaluated. **Methods** 96 cases of preeclampsia patients admitted to the Fourth Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from January 2021 to November 2023 were selected as the research objects, and were divided into kidney injury group and no kidney injury group according to the occurrence of early kidney injury, the clinical data of the two groups were compared, and the risk factors affecting early kidney injury of preeclampsia were identified by Logistic multivariate regression analysis. R software was used to construct a risk nomogram model of early preeclampsia kidney injury based on the risk factors affecting early preeclampsia kidney injury. Goodness of fit and receiver operating characteristic curve (ROC) were used to evaluate the predictive efficiency of the model. **Results** The incidence of early kidney injury in preeclampsia patients was about 43.75% (42/96). There were statistically significant differences in the proportions of hyperglycemia, hypertension, severe preeclampsia and the levels of uric acid, homocysteine and cystatin C between the two groups ($P < 0.05$), while there were no statistically significant differences in age, gestational age, body weight, fatty liver ratio and placenta previa ratio ($P > 0.05$). Logistic multivariate

regression analysis showed: hyperglycemia ($OR = 1.842$, 95% CI : 1.627-2.152), hypertension ($OR = 1.798$, 95% CI : 1.696-2.054), severe preeclampsia ($OR = 1.854$, 95% CI : 1.683-2.325), high uric acid level ($OR = 1.825$, 95% CI : 1.622-2.278), high homocysteine level ($OR = 1.825$, 95% CI : 1.624-2.357), high cystatin C level ($OR = 1.818$, 95% CI : 1.658-2.274) were risk factors for kidney injury in early preeclampsia. The C-index of the risk profile model of early preeclampsia kidney injury constructed based on the above risks was 0.899 (95% CI : 0.812-0.935), which confirmed that the model had good predictive efficacy. **Conclusion** Hyperglycemia, hypertension, severe preeclampsia, uric acid, homocysteine, cystatin C are risk factors for early preeclampsia kidney injury, and the nomogram model based on this construction is effective in predicting early preeclampsia kidney injury.

【Key words】 preeclampsia; early renal injury; risk factors; nomogram model; predictive effectiveness

子痫前期是妊娠期特有疾病之一,发生率约 3% ~ 5%,临床表现有手及面部水肿、高血压、蛋白尿、水肿等,随妊娠进展可逐渐加重,可能出现呼吸困难、剧烈头痛、视力障碍、上腹痛等症状,对孕妇、胎儿均有不利影响^[1-3]。肾损伤导致蛋白尿是子痫前期发病早期常见的并发症之一,肾功能损伤后导致水钠潴留,严重者可引起少尿甚至肾衰竭,如果并发肾皮质坏死将无法逆转,最终影响妊娠结局^[4];也有研究认为,子痫前期并发早期肾损伤与不良妊娠结局高度相关,主要源于子痫前期出现肾损伤后增加血管阻力,肾脏血流量减少,可能诱发肾小球硬化甚至肾衰竭,增加不良妊娠结局发生风险^[5]。尽早识别子痫前期患者并发早期肾损伤后给予干预措施有望降低不良妊娠结局风险。本研究基于影响子痫前期早期肾损伤的危险因素构建列线图模型,以期对子痫前期早期肾损伤的风险评估提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取南京医科大学第四附属医院 2021 年 1 月至 2023 年 11 月收治的 96 例子痫前期患者为研究对象,年龄 24 ~ 45 岁、平均(29.70 ± 3.50)岁,孕周 24 ~ 39 周、平均(29.50 ± 2.50)周。纳入标准:①符合《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》^[6]中子痫前期诊断标准,且经临床确诊;②单胎妊娠且妊娠孕周 20 周以上,孕期于本院产检;③入组患者自愿签署研究相关知情同意书。排除标准:①伴子痫前期家族史者;②合并恶性肿瘤、肝肾等重要脏器严重病变或自身免疫性疾病者;③合并凝血功能异常、精神系统疾病或依从性差者;④主动退出研究者。本研究经医院伦理委员会审批通过(伦理批号:201903)。

1.2 方法

1.2.1 早期肾损伤评估标准^[7] 符合以下任意一项即判定为存在早期肾损伤:①尿蛋白 > 300 mg/24 h;②48 h 内血肌酐水平增幅 ≥ 26.5 μmol/L;③连续 6 h 尿量 < 0.5 mL/(kg · h);④过去 7 d 内血肌酐增加超过 1.5 倍基线水平;⑤48 h 内血肌酐清除率 < 80 mL/min。

1.2.2 分组及临床资料收集 依据上文早期肾损伤

评估标准,将住院期间发生早期肾损伤的 42 例子痫前期患者纳入肾损伤组,未发生早期肾损伤的 54 例子痫前期患者纳入无肾损伤组。从医院电子病历系统中调取两组临床资料,包括一般资料:年龄、孕周、体质量、血糖控制、高血压疾病(妊娠前即患有高血压),是否并发脂肪肝、前置胎盘,子痫前期严重程度,入院 24 h 内生化学指标:尿蛋白定量、血小板计数、白细胞计数、血红蛋白、白蛋白、总胆固醇、甘油三酯、纤维蛋白原、血钾、尿酸、同型半胱氨酸、胱抑素 C。

1.3 观察指标

①记录子痫前期早期肾损伤发生率;②比较肾损伤组、无肾损伤组临床资料;③ Logistic 多因素回归分析法明确影响子痫前期早期肾损伤的危险因素;④构建子痫前期早期肾损伤风险列线图模型并评估其效能。

1.4 统计学分析

SPSS 26.0 统计学软件、R 软件分析数据,检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验,R 软件构建子痫前期早期肾损伤风险列线图模型,rms 程序包、Bootstrap 内部验证法对列线图模型进行验证。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 子痫前期早期肾损伤发生率

本次研究共纳入 96 例子痫前期患者,早期肾损伤发生率约 43.75% (42/96)。

2.2 两组临床资料比较

两组高血糖、高血压疾病、重度子痫前期比例及尿酸、同型半胱氨酸、胱抑素 C 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),年龄、孕周、体质量、脂肪肝比例、前置胎盘比例等指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见下页表 1。

2.3 影响子痫前期早期肾损伤的危险因素

将两组存在统计学差异的指标(高血糖、高血压疾病、重度子痫前期、尿酸、同型半胱氨酸、胱抑素 C)作为自变量(X)、早期肾损伤(发生 = 1、未发生 = 0)作为因变量(Y)进行 Logistic 多因素回归分析。结果显示:高血糖($OR = 1.842$, 95% CI : 1.627-2.152)、高血压疾病

($OR = 1.798, 95\% CI: 1.696-2.054$)、重度子痫前期($OR = 1.854, 95\% CI: 1.683-2.325$)、尿酸水平高($OR = 1.825, 95\% CI: 1.622-2.278$)、同型半胱氨酸水平高($OR = 1.825, 95\% CI: 1.624-2.357$)、胱抑素 C 水平高($OR = 1.818, 95\% CI: 1.658-2.274$)是影响子痫前期早期肾损伤的危险因素。见表 2。

表 1 两组临床资料比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

临床资料	肾损伤组 ($n = 42$)	无肾损伤组 ($n = 54$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	26.19 ± 1.50	25.67 ± 1.35	1.783	0.078
孕周(周)	29.00 ± 2.15	28.32 ± 2.20	1.517	0.133
体重(kg)	64.52 ± 6.20	64.05 ± 6.15	0.370	0.712
血糖控制			6.800	0.009
正常	23(54.76)	43(79.63)		
高血糖	19(45.24)	11(20.37)		
高血压疾病	27(64.29)	17(31.48)	10.240	0.001
脂肪肝	4(9.52)	4(7.41)	0.139	0.710
前置胎盘	3(7.14)	2(3.70)	0.566	0.452
子痫前期严重程度			7.462	0.024
轻度	21(50.00)	40(74.07)		
中度	11(26.19)	10(18.52)		
重度	10(23.81)	4(7.41)		
入院 24 h 内生生化指标				
尿蛋白(mg/24 h)	342.25 ± 10.20	340.98 ± 10.25	0.604	0.548
血小板计数($\times 10^9/L$)	97.60 ± 11.63	98.02 ± 15.60	0.146	0.884
白细胞计数($\times 10^9/L$)	14.52 ± 3.25	14.08 ± 3.18	0.666	0.507
血红蛋白(g/L)	88.60 ± 10.61	89.12 ± 10.80	0.236	0.814
白蛋白(mg/L)	25.26 ± 4.02	26.08 ± 3.98	0.997	0.321
总胆固醇(mmol/L)	4.12 ± 0.80	3.99 ± 0.82	0.779	0.438
甘油三酯(mmol/L)	1.50 ± 0.20	1.46 ± 0.18	1.029	0.306
纤维蛋白原(g/L)	3.08 ± 0.46	3.20 ± 0.50	1.208	0.230
血钾(mmol/L)	4.06 ± 0.50	3.92 ± 0.44	1.457	0.149
尿酸($\mu\text{mol/L}$)	489.25 ± 82.46	352.60 ± 50.60	10.002	<0.001
同型半胱氨酸($\mu\text{mol/L}$)	30.50 ± 3.70	22.80 ± 2.15	12.779	<0.001
胱抑素 C(mg/L)	1.62 ± 0.22	1.09 ± 0.15	14.013	<0.001

2.4 子痫前期早期肾损伤风险列线图模型构建及验证
基于高血糖、高血压疾病、重度子痫前期、尿酸、同型半胱氨酸、胱抑素 C 构建子痫前期早期肾损伤风险列线图模型,Calibration 验证结果显示实测值与预测值结果基本一致,Bootstrap 内部验证法结果显示 C-index 指数为 0.899($95\% CI: 0.812-0.935$),证实该列线图模型校准度、区分度、预测效能均较好。见图 1、图 2、图 3。

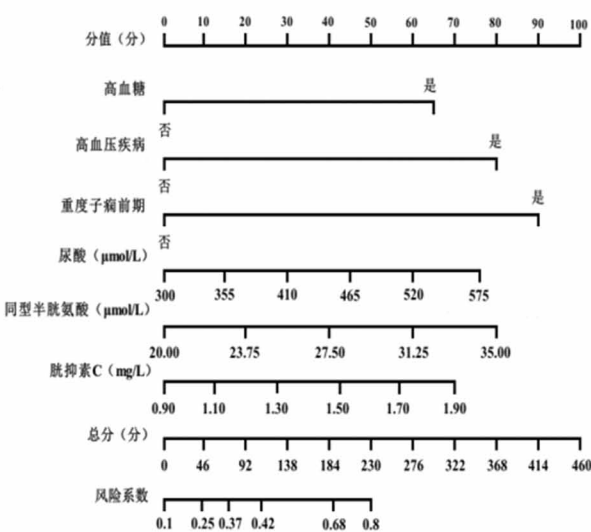


图 1 子痫前期早期肾损伤风险列线图模型

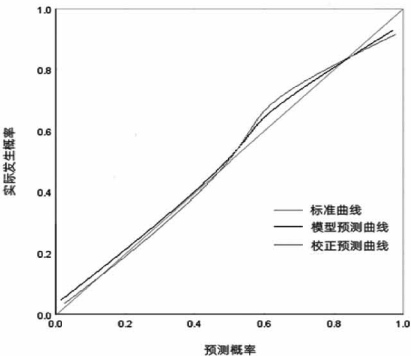


图 2 子痫前期早期肾损伤风险列线图模型验证

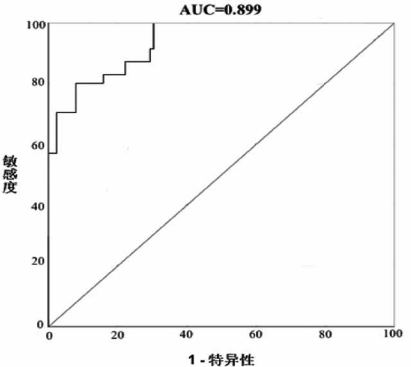


图 3 子痫前期早期肾损伤风险列线图模型 ROC 曲线图

表 2 影响子痫前期早期肾损伤的危险因素

自变量	β	SE	$Wald\chi^2$	P 值	OR	$95\% CI$
高血糖	0.582	0.337	3.268	<0.001	1.842	1.627-2.152
高血压疾病	0.591	0.328	3.242	<0.001	1.798	1.696-2.054
重度子痫前期	0.612	0.336	3.375	<0.001	1.854	1.683-2.325
尿酸水平高	0.607	0.321	3.288	<0.001	1.825	1.622-2.278
同型半胱氨酸水平高	0.595	0.330	3.263	<0.001	1.825	1.624-2.357
胱抑素 C 水平高	0.599	0.325	3.305	<0.001	1.818	1.658-2.274

3 讨论

子痫前期发病后最早累及的脏器往往是肾脏,源于长期高血压状态下导致周围血管阻力增加,全身脏器血流量灌注减少,肾脏作为承担排除体内代谢废物的重要脏器,其血流动力学异常后进一步诱发神经系统、免疫系统等全身功能性障碍,不利于母婴结局^[8,9]。肾脏因具有较强的代偿能力,其实质结构、功能在肾损伤早期无明显变化,处于一种可逆性的隐匿状态,易被临床医护人员忽略^[10],明确子痫前期早期肾损伤的危险因素,据此给予预防性措施有望改善孕妇妊娠结局。

子痫前期早期肾损伤包括肾血流动力学异常、肾小球痉挛等,患者存在不同程度肾功能障碍,其发病机制复杂,是多因素共同作用的结果^[11]。本研究纳入 96 例临床确诊的子痫前期患者,发现早期肾损伤发生率约为 43.75% (42/96),进一步 Logistic 多因素回归分析发现高血糖、高血压疾病、重度子痫前期比例高及尿酸、同型半胱氨酸、胱抑素 C 水平高是影响子痫前期早期肾损伤的危险因素。究其原因可能在高糖状态下非酵糖酰化速度明显加快,组织血氧供应不足后增加血液黏度,内皮素、一氧化氮等血管活性物质大量释放,增加肾小球毛细血管张力,诱使肾血流动力学改变,损伤肾功能^[12-13]。肾脏是高血压的靶器官,机体长期高压状态促使肾小球基底膜小动脉发生应力性损伤,此时无明显临床症状,不加以干预易诱发孕妇凝血障碍、胎儿宫内生长受限等严重症状,即重度子痫前期,不仅易损伤肾功能,更有甚者影响孕妇生命安全^[14]。尿酸是反映机体肾功能损伤程度的重要指标之一,其水平异常升高意味着肾功能出现不同程度障碍,其除了是影响子痫前期早期肾功能损伤的危险因素外,也有研究指出尿酸是影响高危妊娠孕产妇发生早期肾损伤的独立危险因素^[15]。正常情况下,同型半胱氨酸维持在一个较低的水平,其水平异常升高后可通过影响低密度脂蛋白氧化促进血管平滑肌细胞异常增殖,损伤血管内皮细胞,干扰甘肽等氧化剂合成,进一步降低肾小球滤过率^[16-17];胱抑素 C 是体内有核细胞恒定产生的一种蛋白质,在人体组织中稳定表达,是反映肾小球滤过率的理想内源性指标,其水平随肾小球滤过率降低而异常升高,即当胱抑素 C 水平异常升高时提示机体肾功能可能受到不同程度损伤^[18]。基于上述观点,临床应重点关注伴高血糖、妊娠前即患高血压疾病或重度子痫前期患者,同时应重点关注尿酸、同型半胱氨酸等生化指标变化趋势,若有异常及时给予针对性干预措施以改善孕妇妊娠结局。

风险评估是疾病诊断、预后评估的重要方法,其中列线图模型基于危险因素预测某种结局发生的概率,为临床评估疾病/预后不良风险提供了更科学、直观的理论依据^[19-20]。本研究基于高血糖、高血压疾病、重度子痫前期、尿酸、同型半胱氨酸、胱抑素 C 构建子痫前期早期肾损伤风险列线图模型,结果显示 C-index 指数为

0.899 (95% CI: 0.812-0.935),证实该列线图模型预测效能较好,为临床早期评估子痫前期肾损伤及预防提供了理论依据。本研究构建并验证了子痫前期早期肾损伤风险的效能,但因选取样本量有限、临床数据存在偏倚性,后续可开展大样本、重复试验进一步提高本研究相关结论论证强度。

综上所述,高血糖、高血压疾病、重度子痫前期、尿酸、同型半胱氨酸、胱抑素 C 是影响子痫前期早期肾损伤的危险因素,据此构建的列线图模型预测子痫前期早期肾损伤的效能良好。

利益冲突 作者均声明无利益冲突。

【参考文献】

- [1] Hauspurg A, Jeyabalan A. Postpartum preeclampsia or eclampsia: defining its place and management among the hypertensive disorders of pregnancy [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(2): 1211-1221.
- [2] Richards EMF, Giorgione V, Stevens O, et al. Low-dose aspirin for the prevention of superimposed preeclampsia in women with chronic hypertension: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2023, 228(4): 395-408.
- [3] Liu YH, Zhang YS, Chen JY, et al. Comparative effectiveness of prophylactic strategies for preeclampsia: a network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2023, 228(5): 535-546.
- [4] 李引弟, 宋渊丽, 李雪峰. 血清肝细胞生长因子和富亮氨酸 $\alpha 2$ 糖蛋白 1 水平与子痫前期及急性肾损伤的相关性分析 [J]. *中国医药*, 2023, 18(4): 555-559.
- [5] Trakarnvanich T, Ngamvichchukorn T, Susantitaphong P. Incidence of acute kidney injury during pregnancy and its prognostic value for adverse clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(30): e29563.
- [6] 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.
- [7] Conti-Ramsden FI, Nathan HL, De Greeff A, et al. Pregnancy-related acute kidney injury in preeclampsia: risk factors and renal outcomes [J]. *Hypertension*, 2019, 74(5): 1144-1151.
- [8] Rao SJ, Martin SS, Lawson SM, et al. Evaluating the role of statins in prevention of preeclampsia: deeper insights into maternal cardiometabolic changes [J]. *J Clin Lipidol*, 2022, 16(4): 403-416.
- [9] Liu Y, Wei Y, Zhang Y, et al. Hydroxychloroquine significantly decreases the risk of preeclampsia in pregnant women with autoimmune disorders: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Rheumatol*, 2023, 42(5): 1223-1235.
- [10] Shalaby AS, Shemies RS. Pregnancy-related acute kidney injury in the African continent: where do we stand? a systematic review [J]. *J Nephrol*, 2022, 35(9): 2175-2189.
- [11] Rao A, Brewster UC. Pregnancy in chronic kidney disease: acute kidney injury in pregnant women and management of chronic kidney disease in the pregnant patient [J]. *Med Clin North Am*, 2023, 107(4): 717-726.
- [12] 李柯瑾, 赵玉荣, 杜金龙, 等. 补体 B 因子与补体 H 因子对妊娠期糖尿病患者并发子痫前期预测价值 [J]. *临床军医杂志*, 2023, 51(6): 638-640.

(下转第 71 页)