

• 临床研究 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.15.005

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240507.1148.016\(2024-05-07\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240507.1148.016(2024-05-07))

IVF-ET 术后 GDM 患者的妊娠风险评估及预测模型构建*

姚俊秀^{1,2}, 董旭东^{1△}

(1. 昆明理工大学附属医院/云南省第一人民医院产科, 昆明 650500;

2. 四川大学华西第二医院妇产科, 成都 610066)

[摘要] **目的** 探讨不同受孕方式的妊娠期糖尿病(GDM)患者不良妊娠结局并构建风险预测模型。**方法** 采用回顾性队列研究分析 2018 年 1 月至 2022 年 8 月在云南省第一人民医院产科产检且分娩的 1 453 例 GDM 患者的临床资料, 其中接受体外受精胚胎移植(IVF-ET)的 436 例 GDM 患者作为观察组, 同期自然受孕的 1 017 例 GDM 患者作为对照组。采用 t 检验、 χ^2 检验比较两组间基本资料、体重变化、血糖合格率、母婴妊娠结局及相关并发症; 采用多因素 logistic 回归分析导致不良妊娠结局的危险因素; 根据各危险因素的回归系数权重构建预测模型, 采用受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)评估各独立危险因素及联合预测模型的预测效能。**结果** IVF-ET 是 GDM 患者发生首次剖宫产($OR=1.809, 95\%CI:1.339\sim2.442$)、早产($OR=1.622, 95\%CI:1.090\sim2.413$)、产后出血($OR=2.377, 95\%CI:1.406\sim4.018$)、胎盘粘连($OR=1.971, 95\%CI:1.211\sim3.209$)、低出生体重儿($OR=2.232, 95\%CI:1.354\sim3.680$)的独立危险因素($P<0.05$)。应用产次、年龄、胎数、孕期总增重、IVF-ET 和瘢痕子宫建立联合预测模型, 联合预测概率 $P=e^{\text{Logit}(P)}/(1+e^{\text{Logit}(P)})$, $\text{Logit}(P)=\beta_1 X_1+\beta_2 X_2+\dots+\beta_n X_n$ 。该模型对早产、剖宫产、低出生体重儿的联合预测效能较好, AUC 约 0.8, 均大于各独立危险因素的 AUC。**结论** 由产次、年龄、胎数、孕期总增重、IVF-ET 和瘢痕子宫构成的联合预测模型对 GDM 患者剖宫产、早产及低出生体重儿发生风险有一定的预测价值。

[关键词] 体外受精胚胎移植; 妊娠期糖尿病; 妊娠结局; 危险因素; 预测

[中图法分类号] R714.256 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)15-2269-08

Risk assessment and prediction model construction of pregnant women with IVF-ET and GDM*

YAO Junxiu^{1,2}, DONG Xudong^{1△}

(1. Department of Obstetrics, Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology/the First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming, Yunnan 650500, China;

2. Department of Obstetrics and Gynecology, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610066, China)

[Abstract] **Objective** To explore the adverse pregnancy outcomes of gestational diabetes mellitus (GDM) patients with different conception methods, and to construct a risk prediction model. **Methods** A retrospective cohort study was carried out to analyze the clinical data of 1 453 cases of GDM patients who received regular prenatal care and delivery in the obstetrics department of the First People's Hospital of Yunnan Province from January 2018 to August 2022. A total of 436 patients with GDM who underwent in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) were served as the observation group, 1 017 GDM patients with natural gestation during the same period were selected as the control group. Chi-square test and t -test were used to compare the basic data, weight change, blood glucose reaching standard rate, maternal and infant pregnancy outcomes and related complications between the two group. The risk factors causing adverse pregnant outcomes were analyzed after controlling the confounding variables by adopting multivariate logistic regression. The prediction model was constructed according to the regression coefficient weight of each risk factor. The receiver

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(42167060); 云南省卫生健康委员会高级人才项目(L-2018006); 云南省妇产疾病临床医学研究中心开放课题(2022YJZX-FC20)。△ 通信作者, E-mail: dxdmail@sohu.com。

operating characteristic (ROC) curve and the area under the curve (AUC) were used to evaluate the predictive efficiency of each independent risk factor and combined predictive factors. **Results** IVF-ET was an independent risk factor for the first cesarean section ($OR=1.809, 95\%CI:1.339-2.442$), preterm birth ($OR=1.622, 95\%CI:1.090-2.413$), postpartum hemorrhage ($OR=2.377, 95\%CI:1.406-4.018$), adherent placenta ($OR=1.971, 95\%CI:1.211-3.209$), low birth weight infant ($OR=2.232, 95\%CI:1.354-3.680$) in the patients with GDM ($P<0.05$). A combined prediction model was established by parity, age, fetus number, gestational weight gain, IVF-ET and scar uterus. The combined prediction probability was $P=e^{Logit(P)}/(1+e^{Logit(P)})$, $Logit(P)=\beta_1X_1+\beta_2X_2+\cdots+\beta_nX_n$. The combined prediction efficacy of this study model for preterm birth, cesarean section and low birth weight infants was good, AUC was approximately 0.8, which was greater than AUC of each independent risk factor. **Conclusion** The combined model of parity, age, fetus number, gestational weight gain, IVF-ET and scar uterus has a certain predictive value for the risk of cesarean section, preterm birth and low birth weight infant in the patients with GDM.

[Key words] in vitro fertilization-embryo transfer; gestational diabetes mellitus; pregnancy outcomes; risk factors; prediction

2011 年我国开启二孩模式, 2021 年为进一步优化生育政策, 我国开始实施三孩政策。近 10 年来随着我国生育政策的改变, 高龄、辅助生殖、高产次人群伴随而来。同时, 肥胖人群增加、婚育年龄推迟及妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 筛查普及使得 GDM 患病率逐年上升, 已成为妊娠期间最常见的妊娠并发症。GDM 是指妊娠期间发生的糖代谢异常, 但血糖未达到显性糖尿病的水平, 占妊娠期高血糖的 83.6%^[1]。GDM 的全球患病率约为 13.2%, 中国的患病率约为 14.8%^[2]。另外, 世界卫生组织 (world health organization, WHO) 称不孕不育已是全球第三大疾病, 高收入国家人群患病率约为 17.8%, 低收入国家约为 16.5%^[3]。体外受精胚胎移植 (in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET) 技术是目前治疗不孕症及辅助生殖的最有效手段, 全球已有超过 800 万试管婴儿诞生^[4]。有队列研究及 meta 分析表明, 相较于自然受孕, IVF-ET 增加了不良妊娠结局的风险^[5]。目前有关 GDM 及 IVF-ET 双重作用对妊娠结局的影响鲜有报道, 本研究探讨接受 IVF-ET 的 GDM 患者的不良妊娠结局, 对危险因素进行多因素分析并计算危险系数, 进一步构建风险预测模型, 对高危人群做到早预防、早筛查、早诊断及后期合理的干预治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2018 年 1 月至 2022 年 8 月在云南省第一人民医院产科进行产前检查并分娩的 GDM 患者的临床资料, 基于两组患者均以 GDM 为基础, 预测两组患者不良妊娠结局发病率分别为 0.15、0.20, α 设定为 0.05, β 设定为 0.1, 样本量计算根据队列研究样本量计算公式:

$$N=(Z_{\alpha}\sqrt{2pq}+Z_{\beta}\sqrt{p_0q_0+p_1q_1})^2/(p_1-p_0)^2 \tag{1}$$

计算得出总样本量为 1 211 例, 调整增加 20% 样本量后总样本量为 1 453 例, 其中接受 IVF-ET 的 GDM 患者 436 例, 作为观察组; 同期分娩的自然受孕的 GDM 患者 1 017 例, 作为对照组。

1.2 纳入标准与排除标准

纳入标准: 孕前未发现血糖异常; 孕期在云南省第一人民医院规范化产检; 孕 24~28 周在云南省第一人民医院产检行 75 g 口服葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT), 空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG) 5.1~<7.0 mmol/L, 服糖后 1 h 血糖 ≥ 10.0 mmol/L, 服糖后 2 h 血糖 8.5~<11.1 mmol/L, 任意一点血糖达到上述标准且在云南省第一人民医院分娩。排除标准: 孕前糖尿病、妊娠合并严重器质性病变、妊娠合并免疫系统疾病、<28 周流产、病例资料存在严重缺失及拒绝签署相关知情同意书者。

1.3 方法

对孕产妇年龄、孕周、胎数、孕次、产次、BMI、民族、瘢痕子宫、糖尿病家族史、不良孕产史及多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 病史等一般资料进行记录; 分别对两组患者孕前、孕 10~14 周、孕 24~28 周、孕 28~32 周、孕 32~36 周及分娩时体重进行记录, 对孕期各阶段 (孕 0~14 周、孕 0~28 周、孕 28~32 周、孕 0~32 周、孕 32~36 周、孕 0~36 周) 体重增长进行记录; 对孕 24~28 周 OGTT 值, 孕 28~32 周、孕 32~36 周 FPG 及餐后 2 h 血糖 (2-hour postprandial plasma glucose, 2 h PG) 合格率 (参照第 9 版《妇产科学》糖尿病孕妇的管理: GDM 患者妊娠期血糖应控制在餐前及 2 h PG 值分别 ≤ 5.3

mmol/L 和 6.7 mmol/L)、孕期是否使用胰岛素进行记录;对母婴妊娠结局及相关并发症进行记录。采用回顾性队列研究分析两组患者的妊娠结局。

1.4 统计学处理

数据采用 SPSS27.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例数或百分比表示,采用 χ^2 检验;采用多因素 logistic 回归控制产次、年龄、孕期体重增长、胎数等混杂变量,分析导致不良母婴妊娠结局及并发症的独立危险因素,危险系数以 OR 、95% CI 表示;根据各危险因素的回归系数权重构建预测模型,采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线及曲线下面积(area under the curve, AUC)评估各独立危险因素及

联合预测模型的预测效能,计算灵敏度、特异度、Youden 指数,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者一般资料的比较

两组患者年龄、孕周、孕次、产次差异有统计学意义($P<0.05$);观察组不良孕产史、PCOS 的患病率及高龄患者占比高于对照组($P<0.05$);对照组瘢痕子宫占比高于观察组($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组患者孕期血糖值及使用胰岛素情况比较

两组患者孕 24~28 周 FPG、服糖后 2 h 血糖及孕 28~32 周 2 h PG 合格率差异有统计学意义($P<0.05$),观察组使用胰岛素占比明显高于对照组($P<0.05$),见表 2。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	观察组($n=436$)	对照组($n=1\ 017$)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	33.51 $\pm$ 4.30	32.31 $\pm$ 4.37	-4.576	<0.001
孕周($\bar{x}\pm s$,周)	37.64 $\pm$ 2.43	38.78 $\pm$ 1.52	9.123	<0.001
孕次($\bar{x}\pm s$,次)	2.11 $\pm$ 1.30	2.53 $\pm$ 1.38	4.764	<0.001
产次($\bar{x}\pm s$,次)	1.26 $\pm$ 0.53	1.55 $\pm$ 0.61	8.194	<0.001
孕前 BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	22.90 $\pm$ 2.95	22.92 $\pm$ 3.28	0.120	0.905
孕 24~28 周 BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	26.28 $\pm$ 2.98	26.01 $\pm$ 3.20	-1.515	0.130
分娩 BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	27.94 $\pm$ 3.14	27.61 $\pm$ 3.40	-1.776	0.076
高龄[$n(\%)$]	166(38.07)	300(29.50)	5.526	0.025
双胞胎[$n(\%)$]	129(29.59)	14(1.38)	248.865	<0.001
经产妇[$n(\%)$]	104(23.85)	491(48.28)	81.479	<0.001
瘢痕子宫[$n(\%)$]	63(14.45)	268(26.35)	28.804	<0.001
少数民族[$n(\%)$]	69(15.83)	160(15.73)	0.002	1.000
糖尿病家族史[$n(\%)$]	24(5.50)	61(6.00)	0.731	0.493
不良孕产史[$n(\%)$]	72(16.51)	89(8.75)	17.121	<0.001
PCOS[$n(\%)$]	32(7.34)	6(0.59)	44.499	<0.001

表 2 两组患者血糖值及使用胰岛素情况比较

项目	观察组($n=436$)	对照组($n=1\ 017$)	t/χ^2	P
孕 24~28 周 OGTT				
FPG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	4.99 $\pm$ 0.58	4.92 $\pm$ 0.56	-2.110	0.030
服糖后 1 h 血糖($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	9.93 $\pm$ 1.53	9.77 $\pm$ 1.59	-1.813	0.070
服糖后 2 h 血糖($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	8.46 $\pm$ 1.67	8.22 $\pm$ 1.59	-2.597	0.010
孕 28~32 周 FPG 合格[$n(\%)$]	368(84.40)	875(86.04)	0.000	1.000
孕 28~32 周 2 h PG 合格[$n(\%)$]	321(73.62)	706(69.42)	4.994	0.025
孕 32~36 周 FPG 合格[$n(\%)$]	370(84.86)	916(90.07)	0.033	0.856
孕 32~36 周 2 h PG 合格[$n(\%)$]	311(71.33)	740(72.76)	1.587	0.208
使用胰岛素[$n(\%)$]	57(13.07)	50(4.92)	29.765	<0.001

2.3 两组患者孕期增重及孕期 BMI 变化比较

观察组患者孕期总增重、孕 0~28 周增重、孕 0~32 周增重、孕 32~36 周增重、孕 0~36 周增重均明显大于对照组($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组母婴妊娠结局及相关并发症比较

观察组首次剖宫产、早产、胎膜早破、妊娠期高血压疾病、产后出血、胎盘粘连、甲状腺功能减退、妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy,ICP)、胎儿畸形和低出生体重儿发生率明显高于对照组($P<0.05$),见表 4。采用多因素 logistic 回归控制年龄、孕期总增重、产次、胎数、瘢痕子宫等混杂变量后,对两组患者妊娠结局及相关并发症进一步分析,IVF-ET 是发生首次剖宫产($OR=1.809,95\%CI:1.339\sim2.442$)、早产($OR=1.622,95\%CI:1.090\sim2.413$)、产后出血($OR=2.377,95\%CI:1.406\sim4.018$)、胎盘粘连($OR=1.971,95\%CI:1.211\sim3.209$)、低出生体重儿($OR=2.232,95\%CI:1.354\sim3.680$)的独立危险因素($P<0.05$)。其中双胎对妊娠结局的影响尤为明显,双胎是发生首次剖宫产($OR=7.624,95\%CI:4.441\sim13.087$)、早产($OR=27.600,95\%CI:16.472\sim46.247$)、胎膜早破($OR=2.034,95\%CI:1.328\sim3.115$)、妊娠期高血压疾病($OR=2.102,95\%CI:1.296\sim3.410$)、胎儿畸形($OR=11.394,95\%CI:2.601\sim49.916$)、低出生体重儿($OR=21.649,95\%CI:12.478\sim37.558$)、ICP($OR=4.365,95\%CI:1.820\sim10.465$)的独立危险因素,见表 5。

2.5 不良妊娠结局风险评估及预测模型构建

相关连续变量对妊娠结局的影响进一步做 ROC 曲线,计算其灵敏度、特异度、最大 Youden 指数得出年龄 ≥ 31.5 岁是 GDM 患者发生首次剖宫产的危险界限;年龄 ≥ 35.5 岁的 GDM 患者是发生妊娠期高血压疾病的高危人群;年龄 ≥ 38.5 岁的 GDM 患者是发生 ICP 的高危人群,但危险界限无绝对意义。年龄 ≥ 30.5 岁的 GDM 患者是分娩低出生体重儿的高危人群($P<0.05$)。孕期总增重 ≥ 7.25 kg 的 GDM 患者分娩低出生体重儿的风险降低,同时早产的风险也降低,但后者无绝对意义,见表 6。应用年龄、孕期总增重、产次、胎数、IVF-ET 和瘢痕子宫建立联合预测模型,logistic 回归计算预测概率:

$$P=e^{\text{Logit}(P)} / (1+e^{\text{Logit}(P)})$$

(2)

$$\text{Logit}(P)=\beta_1 X_1+\beta_2 X_2+\cdots+\beta_n X_n$$

(3)

联合预测模型预测不良母婴妊娠结局的 ROC 曲线结果见表 7。各危险因素的回归系数权重见表 8,联合预测 AUC >0.7 的妊娠结局预测效能较好,进一步作预测模型 ROC 曲线(图 1)。本研究联合预测模

型对早产、剖宫产、低出生体重儿的预测效能较好,AUC 约 0.8,多因素联合预测 ROC 曲线见图 2。

表 3 两组患者的孕期体重变化比较($\bar{x}\pm s$,kg)

项目	观察组 (<i>n</i> =436)	对照组 (<i>n</i> =1 017)	<i>t</i>	<i>P</i>
孕前体重	58.41±8.16	58.55±8.93	0.287	0.774
孕 10~14 周体重	60.83±8.24	60.76±8.92	-0.146	0.884
孕 24~28 周体重	67.04±8.39	66.43±8.77	-1.233	0.218
孕 28~32 周体重	68.79±8.58	68.09±8.84	-1.407	0.160
孕 32~36 周体重	70.45±8.75	69.55±8.99	-1.753	0.080
分娩体重	71.30±8.96	70.52±9.34	-1.473	0.141
孕 0~14 周增重	2.42±3.07	2.21±3.60	-1.092	0.275
孕 0~28 周增重	8.63±4.08	7.88±3.68	-3.321	0.001
孕 28~32 周增重	1.75±1.39	1.66±1.38	-1.202	0.230
孕 0~32 周增重	10.38±4.45	9.51±3.98	-3.524	<0.001
孕 32~36 周增重	1.65±1.19	1.46±1.15	-2.852	0.004
孕 0~36 周增重	12.04±4.79	11.00±4.31	-3.899	<0.001
孕期总增重	12.89±5.06	11.97±4.52	-3.282	0.001

表 4 两组患者母婴妊娠结局及相关并发症比较[*n*(%)]

项目	观察组 (<i>n</i> =436)	对照组 (<i>n</i> =1 017)	χ^2	<i>P</i>
剖宫产	293(67.20)	487(47.89)	45.792	<0.001
首次剖宫产	237(54.36)	239(23.50)	131.913	<0.001
早产	131(30.05)	91(8.95)	104.941	<0.001
胎膜早破	106(24.31)	200(19.67)	3.963	0.049
前置胎盘	11(2.52)	15(1.47)	1.907	0.195
妊娠期高血压疾病	78(17.89)	89(8.75)	25.054	<0.001
妊娠期高血压	47(10.78)	55(5.41)		
子痫前期	31(7.11)	34(3.34)		
产后出血	37(8.49)	39(3.83)	13.320	<0.001
产褥期贫血	47(10.78)	82(8.06)	2.784	0.107
胎盘早剥	8(1.83)	17(1.67)	0.048	0.827
胎盘粘连	41(9.40)	56(5.51)	7.440	0.008
甲状腺功能减退	78(17.89)	131(12.88)	6.217	0.014
ICP	17(3.90)	20(1.97)	4.593	0.044
羊水浑浊	60(13.76)	125(12.29)	0.594	0.441
羊水过多	13(2.98)	37(3.64)	0.396	0.638
羊水过少	16(3.67)	19(1.87)	4.213	0.060
新生儿窒息	3(0.69)	5(0.49)	0.006	0.703
胎儿宫内窘迫	25(5.73)	54(5.31)	0.107	0.801
胎儿畸形	8(1.83)	4(0.39)	6.083	0.009
巨大儿	20(4.59)	50(4.92)	0.072	0.894
低出生体重儿	89(20.41)	41(4.03)	100.524	<0.001

表 5 相关妊娠结局的多因素二元 logistic 回归分析									
项目	年龄			孕期总增重			产次		
	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
首次剖宫产	<0.001	1.069	1.035~1.104	0.210	1.018	0.990~1.046	<0.001	0.369	0.272~0.500
剖宫产	<0.001	1.070	1.038~1.103	0.116	1.022	0.995~1.049	<0.001	0.404	0.306~0.533
早产	0.273	1.024	0.981~1.069	<0.001	0.905	0.870~0.940	0.664	0.925	0.650~1.315
胎膜早破	0.145	1.024	0.992~1.057	0.476	0.990	0.963~1.018	0.070	0.775	0.589~1.021
妊娠期高血压疾病	0.012	1.053	1.012~1.097	0.214	1.022	0.987~1.058	0.011	0.605	0.412~0.891
产后出血	0.680	0.988	0.933~1.046	0.386	1.022	0.973~1.072	0.179	1.340	0.874~2.055
胎儿畸形	0.493	0.947	0.811~1.106	0.108	0.904	0.799~1.022	0.235	1.807	0.680~4.801
胎盘粘连	0.914	1.033	0.952~1.057	0.739	1.008	0.963~1.054	0.554	0.872	0.553~1.373
低出生体重儿	0.023	1.063	1.008~1.121	<0.001	0.874	0.833~0.917	0.887	0.969	0.627~1.498
ICP	0.017	1.101	1.017~1.191	0.122	0.945	0.879~1.015	0.225	0.620	0.287~1.342
甲状腺功能减退	0.067	1.034	0.998~1.072	0.279	0.982	0.951~1.014	0.059	0.729	0.525~1.012

项目	胎数			IVF-ET			瘢痕子宫		
	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
首次剖宫产	<0.001	7.624	4.441~13.087	<0.001	1.809	1.339~2.442			
剖宫产	<0.001	8.296	4.778~14.404	<0.001	1.733	1.293~2.323	<0.001	39.268	23.905~64.505
早产	<0.001	27.600	16.472~46.247	0.017	1.622	1.090~2.413	0.274	0.744	0.437~1.264
胎膜早破	0.001	2.034	1.328~3.115	0.671	0.934	0.680~1.281	0.049	0.668	0.448~0.999
妊娠期高血压疾病	0.003	2.102	1.296~3.410	0.052	1.467	0.997~2.158	0.054	0.841	0.623~1.789
产后出血	0.294	0.665	0.311~1.423	0.001	2.377	1.406~4.018	0.001	0.121	0.036~0.406
胎儿畸形	0.001	11.394	2.601~49.916	0.392	1.971	0.417~9.322	0.495	0.458	0.049~4.311
胎盘粘连	0.516	1.260	0.628~2.529	0.006	1.971	1.211~3.209	<0.001	3.355	1.899~5.930
低出生体重儿	<0.001	21.649	12.478~37.558	0.002	2.232	1.354~3.680	0.112	0.557	0.270~1.146
ICP	0.001	4.365	1.820~10.465	0.942	0.971	0.435~2.165	0.517	0.693	0.228~2.105
甲状腺功能减退	0.783	1.074	0.645~1.791	0.166	1.281	0.903~1.817	0.531	0.865	0.549~1.362

妊娠期高血压疾病;妊娠期高血压及子痫前期。

表 6 连续变量与妊娠结局关系的 ROC 曲线结果						
自变量-因变量	AUC	95% <i>CI</i>	标准误	截断值	Youden 指数	<i>P</i>
年龄-首次剖宫产	0.531	0.499~0.563	0.016	31.5 岁	0.07	0.055
年龄-妊娠期高血压疾病	0.532	0.485~0.579	0.024	35.5 岁	0.07	0.176
年龄-低出生体重儿	0.563	0.506~0.621	0.029	30.5 岁	0.15	0.048
年龄-ICP	0.568	0.470~0.666	0.050	38.5 岁	0.22	0.157
孕期总增重低出生体重儿	0.559	0.502~0.615	0.029	7.25 kg	0.15	0.027
孕期总增重早产	0.532	0.487~0.577	0.023	7.25 kg	0.11	0.130

妊娠期高血压疾病;妊娠期高血压及子痫前期。

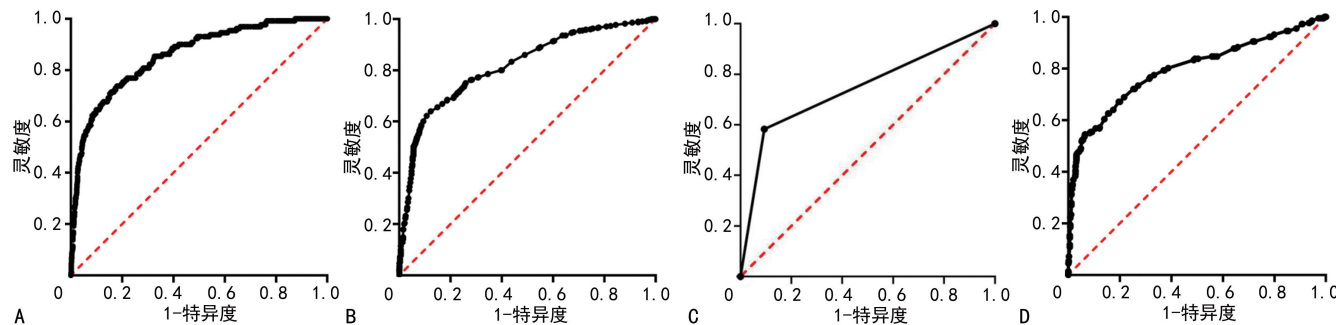
表 7 联合预测模型预测不良母婴妊娠结局的 ROC 曲线结果							
自变量	AUC	95% <i>CI</i>	标准误	Youden 指数	<i>P</i>	灵敏度	特异度
首次剖宫产	0.786	0.761~0.811	0.013	0.44	<0.001	0.878	0.600
剖宫产	0.816	0.794~0.837	0.011	0.52	<0.001	0.640	0.877
早产	0.795	0.758~0.833	0.019	0.48	<0.001	0.545	0.935
胎膜早破	0.574	0.538~0.610	0.018	0.09	<0.001	0.853	0.244
妊娠期高血压疾病	0.660	0.615~0.705	0.023	0.28	<0.001	0.653	0.625
产后出血	0.658	0.602~0.714	0.029	0.21	<0.001	0.461	0.752
胎儿畸形	0.744	0.575~0.914	0.087	0.49	0.003	0.583	0.906
胎盘粘连	0.656	0.600~0.712	0.028	0.27	<0.001	0.742	0.532
低出生体重儿	0.857	0.822~0.892	0.018	0.56	<0.001	0.738	0.822
ICP	0.642	0.538~0.747	0.053	0.35	<0.001	0.541	0.809

妊娠期高血压疾病;妊娠期高血压及子痫前期。

表 8 各危险因素回归系数权重

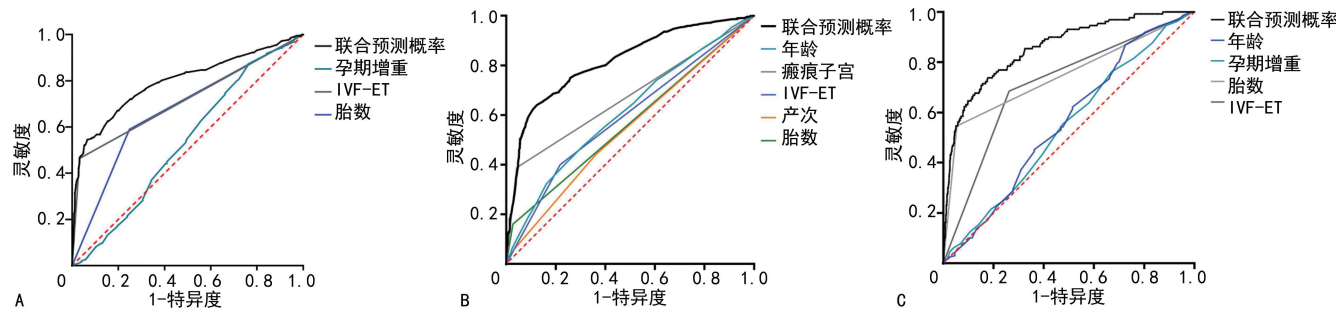
项目	年龄		孕期总增重		产次		胎数		IVF-ET		瘢痕子宫	
	B	SE	B	SE	B	SE	B	SE	B	SE	B	SE
首次剖宫产	0.067	0.017	0.018	0.014	-0.997	0.155	2.0.31	0.276	0.593	0.153		
剖宫产	0.068	0.016	0.021	0.014	-0.907	0.142	2.116	0.281	0.550	0.150	3.670	0.253
早产	0.024	0.022	-0.100	0.020	-0.078	0.180	3.318	0.263	0.483	0.203	-0.296	0.271
胎膜早破	0.024	0.016	-0.010	0.014	-0.254	0.141	0.710	0.217	-0.069	0.161	-0.403	0.205
妊娠期高血压疾病	0.052	0.021	0.022	0.018	-0.502	0.197	0.743	0.247	0.383	0.197	-0.054	0.269
产后出血	-0.012	0.029	0.021	0.025	0.293	0.218	-0.407	0.388	0.866	0.268	-2.110	0.617
胎儿畸形	-0.054	0.079	-0.101	0.063	0.592	0.498	2.433	0.754	0.679	0.793	-0.781	1.144
胎盘粘连	0.003	0.027	0.008	0.023	-0.137	0.232	0.231	0.356	0.679	0.249	1.211	0.291
低出生体重儿	0.061	0.027	-0.135	0.024	-0.032	0.222	3.075	0.281	0.803	0.255	-0.586	0.368
ICP	0.096	0.040	-0.057	0.037	-0.477	0.394	1.474	0.446	-0.030	0.409	-0.367	0.567
甲状腺功能减退	0.034	0.018	-0.018	0.016	-0.316	0.167	0.072	0.261	0.247	0.178	-0.145	0.232

妊娠期高血压疾病;妊娠期高血压及子痫前期。



A:低出生体重儿预测模型;B:剖宫产预测模型;C:胎儿畸形预测模型;D:早产预测模型。

图 1 预测模型 ROC 曲线



A:相关因素联合预测早产的 ROC 曲线;B:相关因素联合预测剖宫产的 ROC 曲线;C:相关因素联合预测低出生体重儿的 ROC 曲线。

图 2 多因素联合预测不良母婴妊娠结局的 ROC 曲线

3 讨 论

GDM 作为妊娠期最常见并发症一直备受各国学者关注,其诊断及预防治疗措施也在不断改进。1964 年 GDM 的诊断标准被首次提出,但一直未统一,直到 2010 年国际糖尿病协会妊娠研究小组阐述了新的、严格的诊断标准,确定了在孕 24~28 周通过 75 g OGTT 诊断 GDM 的标准。本研究通过此标准对初次诊断为 GDM 的孕妇采用控糖饮食配合适量运动调控血糖,在孕 28~32 周、32~36 周产检及入院分娩前进行 FPG、2 h PG 监测并调整治疗方案。对照组 90% 以上的孕妇仅采用控糖饮食配合适量运动调控血糖,观察组由于珍贵儿、OGTT 值显著异常、血糖控制不满意等因素,13.07% 的患者使用了胰岛素。

两组患者于孕 28~32 周、孕 32~36 周产检时 FPG 合格率均高于 84%,随着孕周增加,对照组患者 2 h PG 合格率呈上升趋势。因此,本课题组认为胰岛素并不能明显提升 GDM 患者的血糖达标率,饮食改良和血糖监测是对 GDM 患者的一线治疗方法。如何有效预防、诊断、控制 GDM 患者不良妊娠结局的发生仍在不断研究、改进中。监测孕早期糖化血红蛋白水平、将 OGTT 提前至孕 20 周、超声监测孕早期胎儿生长情况等是目前国内外学者提倡的用于预防、减少 GDM 发生的措施^[6-8]。

本研究两组患者的首次剖宫产率均超过 WHO 设置的警戒线(15%),原因是两组均为 GDM 患者,巨大儿、羊水异常、胎膜早破等原因增加了剖宫产的发

生率。其中观察组首次剖宫产率(54.36%)明显高于对照组(23.50%)。观察组如此高剖宫产率可能与社会心理因素及孕期体重增长控制欠佳有关。本研究随访了两组 GDM 患者孕期各阶段的体重增长,主要在孕中、晚期增加明显,观察组增重明显大于对照组。一方面是观察组双胎妊娠率近 30%,孕中、晚期胎儿迅速生长使其增重明显大于对照组,而双胎试产也是目前产科医生面临的巨大挑战,90%以上的多胎妊娠孕妇拒绝阴道试产,胎位不正、胎头交锁及胎头碰撞增加了医患双方的心理负担^[9-10];另一方面观察组由于社会心理因素、保胎治疗等,在整个孕期尤其是在孕中晚期多食少动。应加强对接受 IVF-ET 的 GDM 患者的心理宣教,给予合理的控糖饮食及运动指导,必要时可开设专病门诊或联合营养科、内分泌科等多学科制订个体化方案并通过线上远程监测^[11],严格控制其孕中晚期体重增长。同时,无痛分娩及导乐的开展也是改善及提高自然分娩成功率的有效方式^[12-13]。另外,瘢痕子宫是导致再次剖宫产的最主要因素,其 OR 值高达 39.268。很多医生及患者因担心子宫破裂停留在“一次剖宫产,终身剖宫产”的观念中,这是剖宫产率随着瘢痕子宫率增加而增加的一个主要原因^[14]。本研究应用年龄、产次、胎数、IVF-ET 和瘢痕子宫建立剖宫产联合预测模型,其预测效能较好,AUC 为 0.816,灵敏度 0.640,特异度 0.877。当 GDM 患者系高龄合并 IVF-ET 且为多胎妊娠时应放宽剖宫产指征,若同时合并瘢痕子宫应及时完善剖宫产术前准备,严格把控阴道试产指征,减少母婴不良妊娠结局的发生。

早产是新生儿死亡的首要原因,也是 5 岁以下儿童死亡的第二大原因^[15]。值得注意的是,本研究观察组早产率高达 30.05%,经多因素回归分析后得出双胎、IVF-ET 均是导致早产的独立危险因素。其中 IVF-ET 的 OR 值为 1.622,双胎的 OR 值为 27.600,导致如此高早产率的主要原因是观察组双胎占比高。50%以上的双胎妊娠发生早产^[16],我国双胎妊娠发生率约为 1/90,其中双卵双胎占 70%,单卵双胎占 30%^[17]。本研究对照组双胎占比(1.38%)与我国双胎妊娠发生率基本相符,而观察组双胎占比高达 29.59%。本研究应用胎数、IVF-ET 和孕期总增重建早产联合预测模型,其预测效能较好,AUC 为 0.795,灵敏度 0.545,特异度 0.935。当 GDM 患者系 IVF-ET 多胎妊娠且孕期增重不足时要谨慎早产的发生,给予早产预防性干预,降低早产对新生儿的生命威胁。另外,有研究指出胎儿纤维连接蛋白、血清钙调节蛋白、游离雌三醇、血清炎症因子、阴道微生态、宫颈管长度等对早产也有预测价值^[18-20]。

两组患者低出生体重儿的发生率存在明显差异,

观察组(20.41%)约为对照组的 5 倍。多因素 logistic 回归分析后得出年龄、IVF-ET、双胎是低出生体重儿的独立危险因素,三者的 OR 值分别为 1.063、2.232、21.649。孕期体重增长是低出生体重儿的保护性因素。计算特异度、灵敏度得出最大 Youden 指数,30.5 岁是 GDM 患者发生低出生体重儿的危险界限,GDM 患者孕期总增重 ≥ 7.25 kg 是低出生体重儿的保护性因素,可减少不良结局的发生。随着年龄增长代谢功能减弱,同时 GDM 患者本身存在代谢障碍,以及母胎屏障的不稳定将影响胎儿的生长,增加了低出生体重儿的发生。有学者指出 IVF-ET 患者胎盘相对较薄,容易形成较多部位的坏死和梗死,导致母体对胎儿的营养供给不足,因而较易出现极低出生体重儿^[21]。双胎妊娠使宫体过度增长、宫颈过度扩张,容易导致自发性早产。即便没有早产征兆的双胎孕产妇在孕 37 周前也普遍选择剖宫产终止妊娠,双胎妊娠的特异性合并症如双胎输血综合征、选择性生长受限等也增加了低出生体重儿的风险。本研究应用年龄、胎数、IVF-ET 和孕期总增重建低出生体重儿联合预测模型,其预测效能较好,AUC 为 0.857,灵敏度为 0.738,特异度为 0.822。当 GDM 患者年龄 ≥ 30.5 岁且合并 IVF-ET、多胎妊娠、孕期总增重不足 7.25 kg 时,要高度警惕低出生体重儿的发生,及时给予合理干预,避免不良结局。

妊娠期高血压疾病是导致孕产妇入住 ICU 及死亡的主要原因之一^[22]。我国妊娠期高血压疾病的患病率约为 5%^[23]。本研究在去除慢性高血压合并妊娠患者的基础上,研究 GDM 合并妊娠期高血压、子痫前期的患病率。本研究对妊娠期高血压疾病患者进行早筛查、早发现、早处理,避免了孕产妇子痫甚至死亡的发生。其中对照组妊娠期高血压及子痫前期的患病率为 8.75%,观察组为 17.89%。尽管妊娠期高血压疾病的发病机制至今不明,但多项研究已证实 GDM 患者由于血管内皮的损伤、母体炎症反应等增加了妊娠期高血压疾病的发生^[24]。本研究经多因素分析后得出 IVF-ET 并非妊娠期高血压疾病的独立危险因素。IVF-ET 是产后出血的独立危险因素,本研究中观察组产后出血患病率(8.49%)明显高于对照组(3.83%),分析其原因可能与胎盘因素、药物使用相关。IVF-ET 患者长期使用肝素、阿司匹林、保胎药物等均可能增加胎盘粘连、凝血功能障碍等风险,进一步导致产后出血。

由于各妊娠结局及妊娠期并发症的影响因素众多,单一因素的预测效能有限。本研究按受孕方式分为对照组及观察组,观察组较对照组患者存在年龄更大、双胎占比更高、孕期增重更多等特点。虽然通过入组限制、配对的方法可以一定程度上增加研究的内

部真实性,但会限制其外部真实性并增加纳入过程的困难程度^[25];另外,对一般资料存在差异的因素进行分层具有其局限性,在某些分层中因数据稀疏或缺失数据从而丢失信息^[26]。因此,本研究采用多因素 logistic 回归分析,用数学模型在同时控制多个其他因素的效应时,评价一个变量的潜在效益。本研究对两组患者的一般资料进行多因素分析后应用年龄、孕期总增重、产次、胎数、IVF-ET 和瘢痕子宫建立联合预测模型,其中早产、剖宫产、低出生体重儿的联合预测曲线 AUC 分别为 0.795、0.816、0.857,均大于 0.7,模型拟合度良好,且优于各独立影响因素的预测效能,具备较好的预测价值。单因素预测效能较局限,且纳入标准严格、入组困难,联合预测模型的准确性较单一因素预测更高^[27-28]。例如,本研究在不考虑年龄、产次、胎数等差异情况下,观察组胎膜早破、妊娠期高血压疾病、胎儿畸形、ICP、甲状腺功能减退的患病率均明显高于对照组,但经多因素分析后,IVF-ET 并不是导致上述结局的独立影响因素。另外,在多因素联合预测的基础上,可进一步对高效能联合预测模型进行分析并根据各危险因素的回归系数权重构建预测模型: $\text{Logit}(P)=\beta_1 X_1+\beta_2 X_2+\cdots+\beta_n X_n$,计算出联合预测概率 $P=e^{\text{Logit}(P)}/(1+e^{\text{Logit}(P)})$,根据其概率值更好地评估患者发生不良妊娠结局的风险,能为产科医师提供更准确的判断,给予患者更及时的干预,减少甚至避免不良结局的发生。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2021,13(4):315-409.
- [2] 王雪茵,杨慧霞. 妊娠期糖尿病的遗传流行病学研究进展[J]. 中华围产医学杂志,2022,25(10):760-764.
- [3] COX C M, THOMA M E, TCHANGALOVA N, et al. Infertility prevalence and the methods of estimation from 1990 to 2021: a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod Open, 2022(4):hoac051.
- [4] HARPER J C, SCHATTEN G. Are we ready for genome editing in human embryos for clinical purposes? [J]. Eur J Med Genet, 2019, 62(8):103682.
- [5] LIANG Y, CHEN L, YU H, et al. Which type of congenital malformations is significantly increased in singleton pregnancies following after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection; a systematic review and meta-analysis [J]. Oncotarget, 2018, 9(3):4267-4278.
- [6] WANG M C, SHAH N S, PETITO L C, et al. Gestational diabetes and overweight/obesity: analysis of nulliparous women in the U. S., 2011 — 2019[J]. Am J Prev Med, 2021, 61(6):863-871.
- [7] FRITSCH L, PETER A, HUMMEL J, et al. HbA1c measurement cannot replace an oral glucose tolerance test for the diagnosis of gestational diabetes[J]. Dtsch Arztebl Int, 2021, 118(25):432-443.
- [8] MIRABELLI M, CHIEFARI E, TOCCI V, et al. Gestational diabetes: implications for fetal growth, intervention timing, and treatment options[J]. Curr Opin Pharmacol, 2021, 60:1-10.
- [9] 伍秋菊, 罗丽娟. 双胎胎头交锁阴道分娩 1 例并文献复习[J]. 重庆医学, 2022, 51(3):472-474.
- [10] 刘铭, 段涛. 内倒转术的临床应用[J/CD]. 中华产科急救电子杂志, 2018, 7(3):153-155.
- [11] TIAN Y, ZHANG S, HUANG F, et al. Comparing the blood glucose control efficacy of telemedicine with that of standard prenatal care in women with gestational diabetes mellitus: a randomized controlled trial[J]. JMIR Mhealth Uhealth, 2021, 9(5):e22881.
- [12] NANJ I J A, CARVALHO B. Pain management during labor and vaginal birth[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2020, 67(1):100-112.
- [13] 黄谱, 丁洁, 李雪兰. 降低剖宫产率策略细节与并发症防控[J]. 中国计划生育和妇产科, 2022, 14(11):13-15.
- [14] ELOGE I M, OLIVIER N, RAHA M, et al. Spontaneous open book uterine rupture at 15 weeks' gestation in a pauciparous woman with scarred uterus: a case study[J]. Pan Afr Med J, 2020, 36:44.
- [15] SANTANA D S, CECATTI J G, SURITA F G, et al. Maternal and perinatal outcomes and factors associated with twin pregnancies among preterm births: Evidence from the Brazilian Multi-center Study on Preterm Birth (EMIP)[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2020, 149(2):184-191.
- [16] 中国妇幼保健协会双胎妊娠专业委员会. 双胎早产诊治及保健指南(2020 年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(10):949-956.
- [17] 武艳梅, 陈奕. 双胎妊娠 222 例临床分析[J]. 中国临床医生杂志, 2015, 43(11):81-84.
- [18] WALANI S R. Global burden (下转第 2283 页)