

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.07.014

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190327.0939.022.html(2019-03-27)

多因素 Logistic 回归分析预测未足月胎膜早破的研究*

高旭东,胡建国,孙江川[△]

(重庆医科大学附属第二医院妇产科 400010)

[摘要] **目的** 探讨多因素 Logistic 回归分析预测未足月胎膜早破(PPROM)的可行性及其临床应用价值。**方法** 选取 2016 年 1 月至 2018 年 2 月该院未足月胎膜早破患者 237 例(观察组)、足月妊娠者 237 例(对照组),收集年龄、孕产次、胎数、孕晚期血常规结果、妊娠期糖尿病(GDM)、胎方位、胎盘位置、羊水量等临床资料进行单因素分析,并将有统计学意义的因素行多因素 Logistic 回归分析。**结果** 单因素分析显示:两组间年龄、孕次、产次、GDM、双胎、前置胎盘、血红蛋白、血小板计数与淋巴细胞计数比值(PLR)、淋巴细胞单核细胞比率(LMR)、中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值(NLR)比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素分析显示:年龄、孕次、血红蛋白、PLR、双胎为 PPROM 的独立危险因素($P<0.05$)。多因素回归模型预测 PPROM 的准确率、灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 80.38%、78.90%、81.86%、81.30%、79.51%。**结论** 该模型预测 PPROM 有一定临床研究价值。

[关键词] 胎膜早破;分娩,过早;Logistic 模型;回归分析;炎症反应标志物

[中图分类号] R714.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)07-1136-03

Multivariate logistic regression analysis for predicting preterm premature rupture of membrane*

GAO Xudong, HU Jianguo, SUN Jiangchuan[△]

(Department of Obstetrics and Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] **Objective** To explore the feasibility and clinical value of multivariate logistic regression analysis for predicting premature rupture of membranes (PPROM). **Methods** A total of 237 cases of patients with PPROM (the observation group) and 237 women with full-term pregnancy (the control group) in this hospital, from January 2016 to February 2018, were selected. The clinical data, including age, times of pregnancy and bearing birth, fetal number, routine blood results in the third trimester of pregnancy, gestational diabetes mellitus (GDM), fetal position, placental position and amniotic fluid volume, were collected. Furthermore, the clinical data were analyzed by univariate analysis, and the risk factors of statistical difference were analyzed by multivariate logistic regression. **Results** The results of univariate analysis showed that there were statistically significant differences in age, times of pregnancy and bearing birth, GDM, double fetus, placenta previa, hemoglobin, platelet-to-lymphocyte count ratio (PLR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) between the two groups ($P<0.05$). The results of multivariate analysis showed that age, times of pregnancy, hemoglobin, PLR and double fetus were independent risk factors for PPROM ($P<0.05$). The accuracy, sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of PPROM multifactor regression model was 80.38%, 78.90%, 81.86%, 81.30% and 79.51%, respectively. **Conclusion** This model has certain clinical value in predicting PPROM.

[Key words] fetal membranes, premature rupture; obstetric labor, premature; Logistic models; regression analysis; inflammatory marks

未足月胎膜早破(preterm premature rupture of membrane, PPROM)发生率为 2.0%~3.5%^[1],是造成我国新生儿死亡的主要原因之一^[2-3]。PPROM 是多因素影响下的产科并发症,如何预测 PPROM 的

生一直是临床工作的难题,目前已发现多个影响 PPROM 发生的危险因素^[2]。近期一项早产相关研究中观察组较对照组中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)明显升

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(no.81702557)。 作者简介:高旭东(1992-),在读硕士,主要从事妇产科常见病诊疗研究。

[△] 通信作者, E-mail: sunjiangchuan@126.com。

高^[4];另一项研究发现,血小板计数与淋巴细胞计数比值(platelet to lymphocyte ratio,PLR)在 PPROM 患者中较对照组明显升高^[5]。在临床应用中,单因素预测 PPROM 存在明显不足,PPROM 预测模型成为临床产科医生关注的焦点。现以本院 PPROM 患者、足月妊娠者为研究对象,收集相关晚孕期临床资料并回顾性分析,为临床医生防治可能发生 PPROM 的晚孕期患者提供部分理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2016 年 1 月至 2018 年 2 月本院产科 PPROM 患者 237 例(观察组),以及同期足月妊娠者 237 例(对照组)的晚孕期产检资料及本次妊娠 PPROM 相关临床资料。本院 2016 年 1 月至 2018 年 2 月,累计 7 921 例孕妇完成妊娠,其中早产 520 例,胎膜早破 695 例,早产合并胎膜早破 287 例,分别占 6.56%、8.77%、3.62%。

1.2 方法

1.2.1 纳入排除标准 纳入标准:(1)早期超声联合末次月经核算患者孕周(两者相差 1 周及以上以早期超声为准),观察组孕 28~36⁺⁶周,对照组孕 37~41⁺⁶周。(2)观察组至少符合以下诊断标准之一:①突发性大量阴道流液,其中可见胎粪和胎脂,肛诊胎先露部上移,可见阴道流液增多;②阴道内窥镜检查可见宫颈口流液,后穹窿部混有较多胎粪和胎脂;③酸碱测定阴道流液的 pH≥6.5;④对阴道液进行涂片检查,发现有羊齿样结晶。排除标准:(1)排除因合并严重产科并发症或内、外科疾病所致 PPROM 患者 4 例;(2)排除存在明确活动性炎症、重大创伤、基础心血管疾病、肝肾疾病、血液疾病、妊娠合并其他良恶性肿瘤患者 12 例;(3)排除既往有早产、胎膜早破及 PPROM 史患者 34 例。

1.2.2 收集资料 对符合纳入排除标准患者的临床资料进行 PPROM 相关因素分析,包括年龄、孕产次、

胎数、孕晚期血常规结果、妊娠期糖尿病(GDM)、胎方位、胎盘位置、羊水量。记录两组患者晚孕期产检孕周及分娩孕周,观察组破膜孕周,新生儿体质量,以及 1、5 min Apgar 评分等资料。本研究中胎数无 3 胎及以上。对照组胎膜早破患者 13 例。两组患者晚孕期超声检查均未提示羊水过多。27 例观察组患者胎盘组织病理检查均未见炎性细胞浸润。

1.3 统计学处理 本研究为定量数据成组分析,采用显著性水平 $\alpha=0.05, \beta=0.05$,30 例小样本数据处理采用 $\delta=10, S=30$,两组比例 50%:50%。计算样本量需 470 例。数据采用 SPSS19.0 统计软件进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验(双侧);计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。计数资料赋值如下:GDM=1,余者=0;双胎=1,余者=0;胎方位正常=0,余者=1;前置胎盘=1,余者=0;计量资料直接代入。两组间 PPROM 危险因素比较采用单因素方差分析(LSD 检验),将存在显著差异的危险因素行多因素 Logistic 回归(方法:前进 Wald)分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 两组晚孕期产检孕周比较,差异无统计学意义($P=0.644$),见表 1。

2.2 PPROM 危险因素分析 两组在年龄、孕次、产次、GDM、双胎、前置胎盘、血红蛋白(Hb)、PLR、淋巴细胞单核细胞比率(LMR)、NLR 比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析预测 PPROM 多因素分析结果显示,年龄、孕次、Hb、PLR、双胎为 PPROM 的独立危险因素,见表 3。

2.4 受试者工作特征(ROC)曲线预测 PPROM 价值 PPROM 预测模型 ROC 曲线下面积:0.847(95%CI:0.811~0.882, $P < 0.001$),最佳界值为-0.248。

表 1 观察组及对照组一般情况($n=237, \bar{x} \pm s$)

组别	产检孕周(周)	破膜孕周(周)	分娩孕周(周)	新生儿体质量(g)	Apgar 评分 1 min	Apgar 评分 5 min
观察组	30.9±1.2	34.1±2.2	34.5±2.0	2301.7±528.2	9.1±2.0	9.6±1.2
对照组	31.0±1.9	—	39.5±0.6	3281.7±223.4	10.0±0.1	10.0±0.1
<i>t</i>	0.463	—	36.774	26.802	8.295	4.629
<i>P</i>	0.644	—	0.000	0.000	0.000	0.000

—:无数据

表 2 两组组间 PPROM 危险因素分析结果($n=237$)

组别	年龄 ($\bar{x} \pm s$,岁)	孕次 ($\bar{x} \pm s$,次)	产次 ($\bar{x} \pm s$,次)	GDM(<i>n</i>)		双胎(<i>n</i>)		异常胎方位(<i>n</i>)		前置胎盘(<i>n</i>)		Hb ($\bar{x} \pm s$,g/L)	PLR ($\bar{x} \pm s$)	LMR ($\bar{x} \pm s$)	NLR ($\bar{x} \pm s$)
				是	否	是	否	是	否	是	否				
观察组	29.3±4.2	2.1±1.1	0.2±0.4	42	195	42	195	16	221	9	228	119.8±10.2	135.106±58.179	3.541±1.849	6.311±4.195
对照组	27.7±1.9	1.6±0.7	0.1±0.3	10	227	4	233	10	227	0	237	128.8±11.7	110.903±26.189	3.137±0.984	5.280±1.676
<i>t</i> / χ^2	-5.037	-6.629	-5.086	22.119		34.765		1.465		9.174		8.999	-5.840	-2.969	-3.512
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000		0.000		0.226		0.002		0.000	0.000	0.003	0.000

以年龄、孕次、Hb、PLR、双胎联合预测 PPRM, 准确率、灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 80.38% (381/474)、78.90% (187/237)、81.86% (194/237)、81.30% (187/230)、79.51% (194/244), 见图 1。

表 3 PPRM 危险因素的多因素 Logistic 回归分析

因素	B	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄	0.158	0.039	16.750	0.000	1.172	1.086~1.264
孕次	0.856	0.162	27.795	0.000	2.354	1.712~3.235
Hb	-0.093	0.012	59.904	0.000	0.911	0.890~0.933
PLR	0.014	0.003	22.156	0.000	1.014	1.008~1.020
双胎	1.752	0.591	8.790	0.003	5.766	1.811~18.358
常量	3.681	1.779	4.281	0.039	39.696	—

—: 无数据

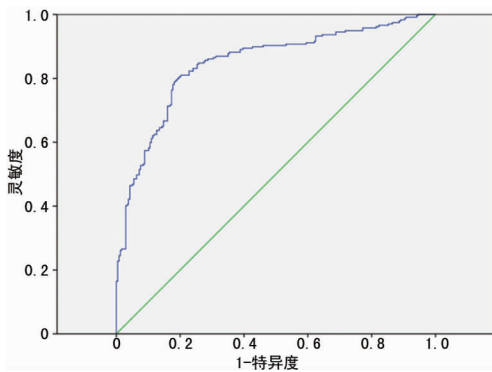


图 1 PPRM 预测模型 ROC 曲线

3 讨论

PPROM 是多因素影响下的产科并发症, 一旦发生预后较差, 其发生受母胎两方面因素的影响。研究显示 PPRM 与患者基因、免疫应答、激素水平、感染与炎症、GDM、孕妇肥胖等相关^[6-9], 与胎儿个数、胎儿自身免疫系统提前成熟等相关^[10]。本研究结果中 PLR 升高提示 PPRM 风险, 与 TOPRAK 等^[5]的研究结果一致。年龄、孕次、Hb、PLR、双胎为 PPRM 独立危险因素, 与 YU 等^[2]的研究结论一致。

生殖道病原微生物上行感染产生大量水解酶, 对胎膜细胞外基质进行降解, 进而增加胎膜脆性, 使胎膜局部张力下降, 这可能是引起 PPRM 发生率增高的一个主要原因^[11]。其中 B 族链球菌 (GBS) 产生透明质酸酶, 可明显增加未足月胎膜早破风险^[12], 其他生殖道微生物感染也会显著增加 PPRM 风险。临床工作中 GBS 筛查阳性率低^[13], 且不能排除其他生殖道常驻机会致病菌群, 故本研究收集相关患者炎症反应标志物用以代表患者可能存在的感染^[14]。炎症标志物为全身性指标, 不排除全身其他部位隐形感染导致的影响。本研究结果表明, 在 PPRM 发生前, 已经存在 PLR 异常, 若孕晚期产检发现并提前给予预防感染治疗, 或可降低 PPRM 发病率。结果显示, 既往孕次是 PPRM 的独立危险因素, 这可能与

宫颈机能不全发生率随着妊娠次数增加而增加有关。双胎妊娠患者与同孕周单胎妊娠患者相比, 宫内压力明显升高, 胎膜内外压力差波动增加, 这与 PPRM 发生密切相关。

本研究中 PPRM 发生与患者年龄、孕次、产次、双胎、GDM 及生殖道感染关系密切。在相同年龄段孕妇中, 社会压力、饮食结构、生理状态等均可能影响 PPRM 的发生及预后^[15]; 多次妊娠史孕妇中, 既往妊娠结局、终止妊娠方式、有无并发症等均影响妊娠结局; 双胎妊娠孕妇中, 胎儿大小、羊水量、孕妇自身身体条件等均是影响因素; GDM 患者中, 血糖控制情况、波动大小均可影响妊娠结局。

PPROM 在多因素协同作用下发生, 目前关于模型正常范围、治疗时机、预防感染的有效性、安全性、抗生素的选择^[16] 未行相关研究。本文所有血液标本均为晚孕期产检采集, 观察组患者产检孕周距发病孕周相差近 4 周, 对照组相差 8 周以上, 期间无相关随访资料, 是否存在如性交、便秘、咳嗽等机械力影响、贫血纠正情况不可知。近期研究发现, 早产具有明显遗传性, 既往早产、胎膜早破及 PPRM 病史患者再次妊娠均应视为高危人群^[8], 故本研究未纳入, 可能对模型产生影响。既往研究显示肥胖女性早产风险将显著增加, 但本研究因相关临床资料未能完整采集, 可能对模型有效性产生影响。本模型最终纳入 5 个独立危险因素, 在临床工作应用中可能出现计算繁琐、工作量增加等不利因素。

胎膜早破危险因素多, 任何预测模型均无法全部纳入, 本研究所选择危险因素存在片面性。预测 PPRM 有助于临床防治, 改善妊娠结局, 但理想、高效、使用便捷的预测模型仍待继续关注及研究。

参考文献

- [1] Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin No. 188: prelabor rupture of membranes[J]. *Obstet Gynecol*, 2018, 131(1): e1-14.
- [2] YU H, WANG X, GAO H, et al. Perinatal outcomes of pregnancies complicated by preterm premature rupture of the membranes before 34 weeks of gestation in a tertiary center in China: a retrospective review[J]. *Biosci Trends*, 2015, 9(1): 35-41.
- [3] LEE J Y, AHN T G, JUN J K. Short-term and long-term postnatal outcomes of expectant management after preivable preterm premature rupture of membranes with and without persistent oligohydramnios[J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 126(5): 947-953.
- [4] DAGLAR H K, KIRBAS A, KAYA B, et al. The value of complete blood count parameters in predicting preterm delivery[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(5): 801-805.
- [5] TOPRAK E, BOZKURT M, DINÇGEZ Ç B, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio: a new inflammatory (下转第 1144 页)

- proliferation markers Ki-67/MIB-1, phosphohistone H3, and survivin may contribute in the identification of aggressive ovarian carcinomas[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2011, 4(5):444-453.
- [8] PILLAI K, POURGHOLAMI M H, CHUA T C, et al. Ki67-BCL2 index in prognosis of malignant peritoneal mesothelioma[J]. *Am J Cancer Res*, 2013, 3(4):411-423.
- [9] YAN T D, DERACO M, ELIAS D, et al. A novel tumor-node-metastasis (TNM) staging system of diffuse malignant peritoneal mesothelioma using outcome analysis of a multi-institutional database[J]. *Cancer*, 2011, 117(9):1855-1863.
- [10] CHOUEIRI M B, SHEN J P, GROSS A M, et al. ERCC1 and TS expression as prognostic and predictive biomarkers in metastatic colon cancer[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6):e0126898.
- [11] MATSUBARA J, NISHINA T, YAMADA Y, et al. Impacts of excision repair cross-complementing gene 1 (ERCC1), dihydropyrimidine dehydrogenase, and epidermal growth factor receptor on the outcomes of patients with advanced gastric cancer[J]. *Br J Cancer*, 2008, 98(4):832-839.
- [12] TISEO M, BORDI P, BORTESI B, et al. ERCC1/BRCA1 expression and gene polymorphisms as prognostic and predictive factors in advanced NSCLC treated with or without cisplatin[J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(8):1695-1703.
- [13] MHAWECH-FAUCEGLIA P, HERRMANN F R, BSHARRA W, et al. Friend leukaemia integration-1 expression in malignant and benign tumours: a multiple tumour tissue microarray analysis using polyclonal antibody[J]. *J Clin Pathol*, 2007, 60(6):694-700.
- [14] KAYGUSUZ G, KUZU I. Friend leukemia virus integration-1 (FLI-1) expression in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2009, 20(2):83-86.
- [15] YANG C, WEN Y, LI H, et al. Overexpression of minichromosome maintenance 2 predicts poor prognosis in patients with gastric cancer[J]. *Oncol Rep*, 2012, 27(1):135-142.
- [16] KHURANA S, GEORGE S P. Regulation of cell structure and function by actin-binding proteins: Villin's perspective[J]. *FEBS Lett*, 2008, 582(14):2128-2239.
- [17] WELTI J, LOGES S, DIMMELER S, et al. Recent molecular discoveries in angiogenesis and antiangiogenic therapies in cancer[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(8):3190-3200.
- [18] 李明彪, 徐嵩, 范海洋, 等. PD-1 和 PD-L1 在肺类癌中的表达情况和其临床意义[J]. *中国肺癌杂志*, 2016, 19(12):847-853.

(收稿日期:2018-09-20 修回日期:2018-11-05)

(上接第 1138 页)

- marker for the diagnosis of preterm premature rupture of membranes[J]. *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 2017, 18(3):122-126.
- [6] MORGAN T K. Role of the placenta in preterm birth: a review[J]. *Am J Perinatol*, 2016, 33(3):258-266.
- [7] RAMOS B R, MENDES N D, TANIKAWA A A, et al. Ancestry informative markers and selected single nucleotide polymorphisms in immunoregulatory genes on preterm labor and preterm premature rupture of membranes: a case control study[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2016, 16:30.
- [8] STRAUSS J F, ROMERO R, GOMEZ-LOPEZ N, et al. Spontaneous preterm birth: advances toward the discovery of genetic predisposition[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 218(3):294-314.
- [9] CNATTINGIUS S, VILLAMOR E, JOHANSSON S, et al. Maternal obesity and risk of preterm delivery[J]. *JAMA*, 2013, 309(22):2362-2370.
- [10] FRASCOLI M, CONIGLIO L, WITT R, et al. Alloreactive fetal T cells promote uterine contractility in preterm labor via IFN- γ and TNF- α [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(438):eaan2263.
- [11] DECHEN T C, SUMIT K, RANABIR P. Correlates of vaginal colonization with group B streptococci among pregnant women[J]. *J Glob Infect Dis*, 2010, 2(3):236-241.
- [12] VORNHAGEN J, QUACH P, BOLDENOW E, et al. Bacterial hyaluronidase promotes ascending GBS infection and preterm birth[J]. *Mbio*, 2016, 7(3):e00781-16.
- [13] BUCHAN B W, FARON M L, FULLER D, et al. Multi-center clinical evaluation of the Xpert GBS LB assay for detection of group B streptococcus in prenatal screening specimens[J]. *J Clin Microbiol*, 2015, 53(2):443-448.
- [14] MAHESH V N. Albumin: a marker of inflammation[J]. *BMJ*, 2015, 136(25):8923-8927.
- [15] NA-RUNGSRI K, LERTMAHARIT S, LOHSOONTHORN V, et al. Obstructive sleep apnea and the risk of preterm delivery[J]. *Sleep Breath*, 2016, 20(3):1111-1117.
- [16] ALLSHOUSE A A, JESSEL R H, HEYBORNE K D. The impact of low-dose aspirin on preterm birth: secondary analysis of a randomized controlled trial[J]. *J Perinatol*, 2016, 36(6):427-431.

(收稿日期:2018-09-20 修回日期:2018-11-05)