

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.24.011

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20241030.1139.002\(2024-10-30\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20241030.1139.002(2024-10-30))

基于 LASSO 回归分析构建不明原因复发性流产患者再次妊娠失败的风险预测模型与验证分析*

张伟¹,江雪娟^{1△},朱怡²,应翩³

(1. 杭州市红十字会医院生殖医学科,杭州 310003;2. 杭州市红十字会医院妇产科,杭州 310003;3. 浙江省中医院妇产科,杭州 310006)

[摘要] **目的** 基于最小绝对收缩和选择算子(LASSO)回归分析构建不明原因复发性流产(URSA)患者再次妊娠失败的相关因素,构建预测模型并验证。**方法** 采取前瞻性研究,选择 2021 年 2 月至 2024 年 2 月杭州市红十字会医院收治的 420 例 URSA 患者作为研究对象,以 7:3 比例进行简单随机抽样法,分为建模组与验证组。所有 URSA 患者均随访至终止妊娠,根据妊娠结局分为妊娠成功组、妊娠失败组,统计患者基线资料。采用 LASSO 回归筛选可能影响 URSA 患者再次妊娠失败的危险因素进行二元 logistic 回归分析,并依据相关因素构建列线图模型,根据回归结果构建列线图模型;采用 Bootstrap 内部验证法对列线图模型进行验证,以验证组数据对列线图模型进行外部验证。**结果** 通过 LASSO 回归模型的三折交叉验证确定最佳惩罚项系数 λ ,在 $\lambda \pm s_{\lambda}$ 处筛选,最终筛选出 9 个潜在的相关因素,分别为年龄、流产次数、自身免疫因素、空腹血糖受损、DNA 断裂指数(DFI)、优质胚胎数、人绒毛膜促性腺激素(HCG)、黄体酮(P)、雌二醇(E_2);二元 logistic 回归分析结果显示,年龄大、流产次数多、自身免疫因素异常、空腹血糖受损、DFI 高是 URSA 患者再次妊娠失败的危险因素($OR=1.286,4.574,3.114,3.204,1.234,P<0.05$);优质胚胎数多及血清 HCG、P、 E_2 高表达是 URSA 患者再次妊娠失败的保护因素($OR=0.547,0.826,0.948,0.995,P<0.05$);使用 Bootstrap 内部验证法对建模组、验证组列线图模型进行验证,一致性指数(C-index)值分别为 0.959、0.968,两组的校正曲线均与理想曲线拟合反应良好,绘制 ROC 曲线结果显示;建模组 AUC 为 0.959(95%CI:0.937~0.981, $P<0.001$),灵敏度为 86.6%、特异度为 95.7%、约登指数为 0.823;验证组 AUC 为 0.968(95%CI:0.949~0.988, $P<0.001$),灵敏度为 88.5%、特异度为 97.4%、Youden 指数为 0.859。**结论** 年龄、流产次数、自身免疫因素、空腹血糖受损、DFI、优质胚胎数、HCG、P、 E_2 与 URSA 患者再次妊娠失败密切相关,同时基于上述因素构建列线图模型对患者妊娠失败的预测效能较好。

[关键词] 不明原因复发性流产;再次妊娠失败;最小绝对收缩和选择算子回归;预测模型;危险因素

[中图法分类号] R715.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)24-3744-08

Construction and verification analysis of risk prediction model for re-pregnancy failure in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion based on LASSO regression analysis*

ZHANG Wei¹,JIANG Xuejuan^{1△},ZHU Yi²,YING Pian³

(1. Department of Reproductive Medicine, Hangzhou Red Cross Hospital, Hangzhou, Zhejiang 310003, China; 2. Department of Gynecology and Obstetrics, Hangzhou Red Cross Hospital, Hangzhou, Zhejiang 310003, China; 3. Department of Gynecology and Obstetrics, Zhejiang Provincial Hospital of Chinese Medicine, Hangzhou, Zhejiang 310006, China)

[Abstract] **Objective** To construct the related factors of re-pregnant failure in the patients with unexplained recurrent spontaneous abortion (URSA) based on the least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) regression analysis, and to construct the prediction model and conduct the verification. **Methods** The prospective study was adopted to select 420 URSA patients admitted and treated in Hangzhou Municipal Red Cross Hospital from February 2021 to February 2024 as the research subjects. They were divid-

* 基金项目:浙江省自然科学基金项目(LY22H270001)。△ 通信作者,E-mail:981120302@qq.com。

ed into modeling group and verification group by simple random sampling method with a ratio of 7 : 3. All URSA patients were followed up until termination of pregnancy. They were divided into the pregnancy success group and pregnancy failure group based on the pregnancy outcome. The baseline data of the patients conducted the statistics. LASSO regression was used to screen the risk factors that might affect the re-pregnancy failure of URSA patients for conducting the binary logistic regression analysis, and the nomogram model was constructed according to the relevant factors and a nomogram model was constructed according to the regression results. The Bootstrap internal verification method was used to verify the nomogram model, and the verification group data were used to conduct the external verification on the nomogram model. **Results** The optimal penalty term coefficient λ was determined by the three-fold cross-validation of the LASSO regression model. Nine potential related factors were screened at $\lambda \pm s_x$, which were the age, number of abortions, autoimmune factors, impaired fasting glucose, DFI, number of high-quality embryos, human chorionic gonadotropin (HCG), progesterone (P) and estradiol (E_2). The results of binary logistic regression analysis showed that elder, more abortions, abnormal autoimmune factors, impaired fasting glucose and high DFI were the risk factors for re-pregnancy failure in URSA patients ($OR = 1.286, 4.574, 3.114, 3.204, 1.234, P < 0.05$). The large number of high-quality embryos and high expression of serum HCG, P and E_2 were the protective factors for the re-pregnancy failure in URSA patients ($OR = 0.547, 0.826, 0.948, 0.995, P < 0.05$). The Bootstrap internal validation method was used to verify the nomogram model of the modeling group and validation group. The consistency index (C-index) values were 0.959 and 0.968, respectively. The calibration curves of the two groups were well fitted with the ideal curve. The results of drawing the receiver operating characteristic (ROC) curve showed that the area under the curve (AUC) of the modeling group was 0.959 (95% CI: 0.937-0.981, $P < 0.001$), the sensitivity was 86.6%, the specificity was 95.7% and the Youden index was 0.823. AUC of the validation group was 0.968 (95% CI: 0.949-0.988, $P < 0.001$), the sensitivity was 88.5%, the specificity was 97.4% and the Youden index was 0.859. **Conclusion** The age, number of abortions, autoimmune factors, impaired fasting glucose, DFI, number of high-quality embryos, HCG, P and E_2 are closely correlated to the failure of re-pregnancy in URSA patients. At the same time, the constructed nomogram model based on the above factors has a good predictive efficiency on the pregnant failure of the patients.

[Key words] unexplained recurrent spontaneous abortion; re-pregnancy failure; minimum absolute shrinkage and selection operator regression; prediction model; risk factor

复发性流产(RSA)是指同一性伴侣连续发生2次及以上妊娠丢失,目前研究发现,RSA的发生可能与胎盘因素、染色体因素、感染等相关,但仍有45%~50%的RSA患者流产原因不明,被称为不明原因复发性流产(URSA)^[1]。据临床研究显示,URSA患者再次妊娠流产的概率高达70%~80%,满足URSA患者生育愿望已成为临床难题,严重影响女性身心健康及家庭和睦^[2]。因此临床急需探寻可影响URSA患者再次妊娠失败的因素,并构建预测模型,并针对高风险者进行干预,以提高妊娠成功率。

最小绝对收缩和选择算子(LASSO)回归分析方法,强调个体层面分析,通过最小而成的基础上施加惩罚项,缩小部分系数,使其他系数为0,从而保留与因变量最相关的特征变量,是临床筛选影响因素的重要手段^[3]。鉴于此,本研究基于LASSO回归分析构建不明原因复发性流产患者再次妊娠失败的风险预测模型并验证。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采取前瞻性研究的方法,选择2021年2月至2024年2月杭州市红十字会医院收治的420例URSA患者作为研究对象,以7:3比例进行简单随机抽样法分组,分为建模组($n = 294$)与验证组($n = 126$)。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。患者已签署知情同意书。纳入标准:(1)URSA符合《复发性流产诊治的专家共识》^[4]中的诊断标准;(2)年龄 ≥ 20 岁;(3)自然流产次数 ≥ 3 次;(4)夫妻双方染色体正常;(5)均接受体外受精-胚胎移植技术,成功受孕。排除标准:(1)生殖道畸形;(2)阴道内支原体、衣原体及解脲支原体阳性;(3)妊娠前有基础疾病史;(4)本次妊娠为异位妊娠、葡萄胎、生化妊娠;(5)合并急慢性感染;(6)外周血淋巴细胞分型异常;(7)血栓前状态。样本量计算:本研究共纳入15个潜在影响因素,样本量需为因素的5~10倍,考虑

20%失访率,最低样本量为 90 例,根据纳入排除标准,最终纳入 420 例 URSA 患者作为研究对象。

1.2 方法

1.2.1 妊娠结局及分组

于 URSA 患者再次妊娠后初次产检时开始随访直至终止妊娠,根据妊娠结局分为妊娠成功(成功分娩)、妊娠失败(再次流产),将妊娠成功患者纳入妊娠成功组,将妊娠失败患者纳入妊娠失败组。

1.2.2 临床相关指标的检测和判断

统计 URSA 患者基线资料,包括年龄、BMI、流产次数。同时检测以下指标:(1)自身免疫因素是否异常。URSA 患者初次产检时,检测抗心磷脂抗体、抗核抗体、狼疮抗凝物、抗 β_2 糖蛋白抗体是否阳性,阳性为异常,阴性为正常。(2)亚临床甲状腺功能减退症(以下简称亚临床甲减)。于 URSA 患者初次产检时,采集患者空腹静脉血 5 mL,离心取血清,使用电化学发光法检测促甲状腺激素(TSH)、游离甲状腺素(FT4)和游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)水平,排除其

他原因引起 TSH 升高,FT4、FT3 水平正常,则为亚临床甲减。(3)空腹血糖受损情况。于 URSA 患者初次产检时,使用血糖仪(CONTOUR[®] CARE, Ascensia Diabetes Care Holdings AG, 国械注进 20222220188)检测患者空腹血糖为 6.1~7.0 mmol/L,即为空腹血糖受损。(4)宫腔情况。包括双角子宫、子宫内膜息肉、宫腔粘连、正常子宫。(5)DNA 断裂指数(DFI)。URSA 患者性伴侣禁欲 3~5 d,采用手淫法取精液,精子质量分析仪(Medical Electronic Systems, LTD., 国械注进 20192220479)检测 DFI、优质胚胎数(在受精第 3 天观察卵裂期胚胎形态,以碎片比 ≤ 20 ,卵裂球大小无差异为优质胚胎)。(6)性激素水平。于 URSA 患者初次产检时,采集患者空腹静脉血 5 mL,离心取血清,使用全自动生化分析仪(ADVIA Chemistry XPT, Siemens Healthcare Diagnostics Inc., 国械注进 20152224028)检测人绒毛膜促性腺激素(HCG)、黄体酮(P)、雌二醇(E₂)、催乳素(PRL)、促卵泡激素(FSH)、睾酮(T)水平。

表 1 两组患者一般资料的比较

项目	建模组(n=294)	验证组(n=126)	U/t/ χ^2	P
年龄[M(Q ₁ ,Q ₃),岁]	30.00(27.00,32.00)	30.00(28.00,33.00)	0.399	0.690
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	25.59 \pm 1.27	25.46 \pm 1.33	0.948	0.344
流产次数[M(Q ₁ ,Q ₃),次]	4.00(4.00,5.00)	4.00(3.00,5.00)	1.273	0.203
自身免疫因素[n(%)]				
异常	119(40.48)	47(37.30)	0.372	0.542
正常	175(59.52)	79(62.70)		
亚临床甲状腺功能减退[n(%)]				
有	15(5.10)	5(3.97)	0.250	0.617
无	279(94.90)	121(96.03)		
空腹血糖受损[n(%)]				
是	87(29.59)	39(30.95)	0.078	0.780
否	207(70.41)	87(69.05)		
宫腔情况[n(%)]				
双角子宫	15(5.10)	6(4.76)	0.043	0.998
子宫内膜息肉	10(3.40)	4(3.17)		
宫腔粘连	18(6.12)	8(6.35)		
正常子宫	251(85.37)	108(85.71)		
DFI($\bar{x}\pm s$,%)	28.16 \pm 5.54	27.96 \pm 4.68	0.355	0.723
优质胚胎数[M(Q ₁ ,Q ₃),个]	3.00(2.00,3.00)	3.00(1.00,4.00)	0.784	0.433
性激素指标				
HCG($\bar{x}\pm s$,U/L)	54 806.89 \pm 2 471.25	54 911.42 \pm 2 502.12	0.396	0.693
P($\bar{x}\pm s$,nmol/L)	73.20 \pm 23.16	74.06 \pm 22.96	0.350	0.727
E ₂ ($\bar{x}\pm s$,pmol/L)	388.09 \pm 111.76	382.61 \pm 109.88	0.463	0.644
PRL($\bar{x}\pm s$, μ g/L)	23.10 \pm 4.09	23.69 \pm 4.13	1.351	0.178
FSH($\bar{x}\pm s$,IU/L)	3.38 \pm 1.22	3.41 \pm 1.18	0.233	0.816
T($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	0.60 \pm 0.15	0.59 \pm 0.13	0.651	0.516

DFI:DNA 断裂指数;HCG:人绒毛膜促性腺激素;P:黄体酮;E₂:雌二醇;PRL:催乳素;FSH:促卵泡激素;T:睾酮。

1.3 统计学处理

采用 SPSS25.0 软件进行数据处理,计量资料采用 Shapiro-Wilk 检验正态性,符合正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料采用例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 R4.1.3 语言“glmnet”包进行 LASSO 回归分析以筛选协变量,在此基础上采用二元 logistic 回归分析 URSA 患者再次妊娠失败的危险因素;采用 R4.1.0 软件包及 rms 程序包,构建预测 URSA 患者再次妊娠失败的列线图模型;应用 caret 程序包进行 Bootstrap 内部验证法,计算一致性指数(C-index);绘制受试者工作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积(AUC),检验列线图模型对 URSA 患者再次妊娠失败的预测价值,AUC<0.50 表示无价值,AUC 为 0.50~<0.70 表示价值较低,AUC 为 0.70~<0.90 表示价值

中等,AUC \geq 0.90 表示价值高;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 URSA 患者再次妊娠结局

建模组 294 例 URSA 患者,妊娠失败 201 例(68.37%),验证组 126 例 URSA 患者,妊娠失败 85 例(67.46%),两组妊娠失败率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.033, P=0.855$)。

2.2 建模组不同结局 URSA 患者基线资料比较

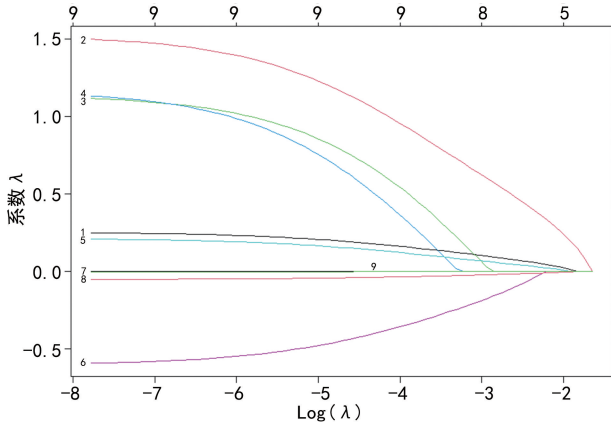
将建模组中的 201 例妊娠失败患者纳入妊娠失败组,将 93 例妊娠成功患者纳入妊娠成功组。妊娠失败组年龄、流产次数、DFI 高于妊娠成功组,优质胚胎数、HCG、P、E₂ 低于妊娠成功组,自身免疫因素异常、空腹血糖受损患者占比高于妊娠成功组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 妊娠失败组与妊娠成功组基线资料比较

项目	妊娠失败组($n=201$)	妊娠成功组($n=93$)	$U/t/\chi^2$	P
年龄[M(Q ₁ ,Q ₃),岁]	31.00(29.00,33.00)	28.00(24.00,31.00)	5.571	<0.001
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	25.67 \pm 1.28	25.41 \pm 1.35	1.592	0.113
流产次数[M(Q ₁ ,Q ₃),次]	5.00(4.00,5.00)	3.00(3.00,4.00)	7.422	<0.001
自身免疫因素[n(%)]				
异常	93(46.27)	26(27.96)	8.849	0.003
正常	108(53.73)	67(72.04)		
亚临床甲减[n(%)]				
有	11(5.47)	4(4.30)	0.020	0.889
无	190(94.53)	89(95.70)		
空腹血糖受损[n(%)]				
是	68(33.83)	19(20.43)	5.480	0.019
否	133(66.17)	74(79.57)		
宫腔情况[n(%)]				
双角子宫	11(5.47)	4(4.30)	0.928	0.819
子宫内膜息肉	8(3.98)	2(2.15)		
宫腔粘连	12(5.97)	6(6.45)		
正常子宫	170(84.58)	81(87.10)		
DFI($\bar{x} \pm s$,%)	29.42 \pm 5.03	25.43 \pm 5.62	6.091	<0.001
优质胚胎数[M(Q ₁ ,Q ₃),个]	2.00(2.00,3.00)	3.00(2.00,4.00)	3.513	<0.001
性激素指标				
HCG($\bar{x} \pm s$,U/L)	54 230.14 \pm 2 456.28	56 053.41 \pm 2 009.09	6.254	<0.001
P($\bar{x} \pm s$,nmol/L)	67.25 \pm 22.26	86.05 \pm 19.67	6.980	<0.001
E ₂ ($\bar{x} \pm s$,pmol/L)	367.52 \pm 102.36	432.55 \pm 118.67	4.812	<0.001
PRL($\bar{x} \pm s$, μ g/L)	23.36 \pm 4.17	22.55 \pm 4.25	1.540	0.125
FSH($\bar{x} \pm s$,IU/L)	3.35 \pm 1.13	3.62 \pm 1.29	1.820	0.070
T($\bar{x} \pm s$,ng/mL)	0.61 \pm 0.14	0.58 \pm 0.16	1.632	0.104

2.3 LASSO 回归筛选影响 URSA 患者再次妊娠失败的潜在因素

将 URSA 患者再次妊娠结局作为影响因素 (“1”=妊娠失败组,“0”=妊娠成功组),通过 LASSO 回归模型的三折交叉验证确定最佳惩罚项系数 λ ,在 $\lambda \pm s_x$ 处筛选,最终筛选出 9 个潜在的相关因素,分别为年龄、流产次数、自身免疫因素、空腹血糖受损、DFI、优质胚胎数、HCG、P、E₂,见图 1、2。



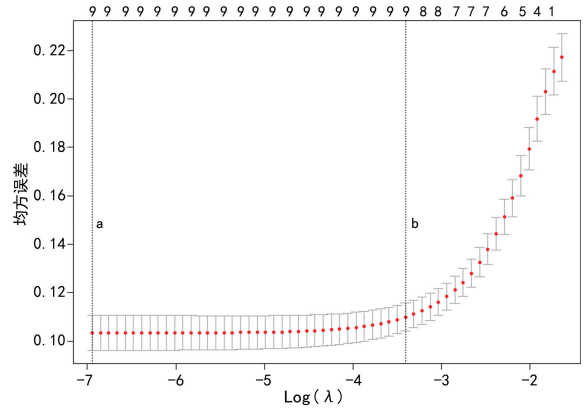
1: 流产次数;2: 空腹血糖受损;3: 自身免疫因素异常;4: 年龄;5: DFI;6: E₂;7: P;8: HCG;9: 优质胚胎数。

图 1 LASSO 回归系数路径

2.4 二元 logistic 回归分析 URSA 患者再次妊娠失败的影响因素

将 URSA 患者再次妊娠结局作为影响因素 (“1”=妊娠失败组,“0”=妊娠成功组),将 LASSO 回归筛选出的因素作为自变量(年龄、流产次数、自身免疫因素、空腹血糖受损、DFI、优质胚胎数、HCG、P、E₂),赋值说明(自身免疫因素:“1”=异常,“0”=正

常,空腹血糖受损:“1”=是,“0”=否,其余变量均为连续变量),二元 logistic 回归分析结果显示,年龄大、流产次数多、自身免疫因素异常、空腹血糖受损、DFI 高是 URSA 患者再次妊娠失败的危险因素($OR > 1, P < 0.05$);优质胚胎数多及血清 HCG、P、E₂ 高表达是 URSA 患者再次妊娠失败的保护因素($OR < 1, P < 0.05$),见表 3。



a: lambda.min, 表示在交叉验证过程中,偏差(即模型的预测误差)达到最小的 λ 值;b: lambda.1se, 表示在偏差增加一个标准误(Standard Error)时的 λ 值。

图 2 LASSO 回归交叉验证结果

2.5 URSA 患者再次妊娠失败的列线图预测模型构建

基于年龄、流产次数、自身免疫因素、空腹血糖受损、DFI、优质胚胎数及血清 HCG、P、E₂ 水平构建 URSA 患者再次妊娠失败的列线图预测模型。使用 Bootstrap 内部验证法对建模组、验证组列线图模型进行验证,C-index 值分别为 0.959、0.968,两组的校正曲线均与理想曲线拟合反应良好。见图 3~5。

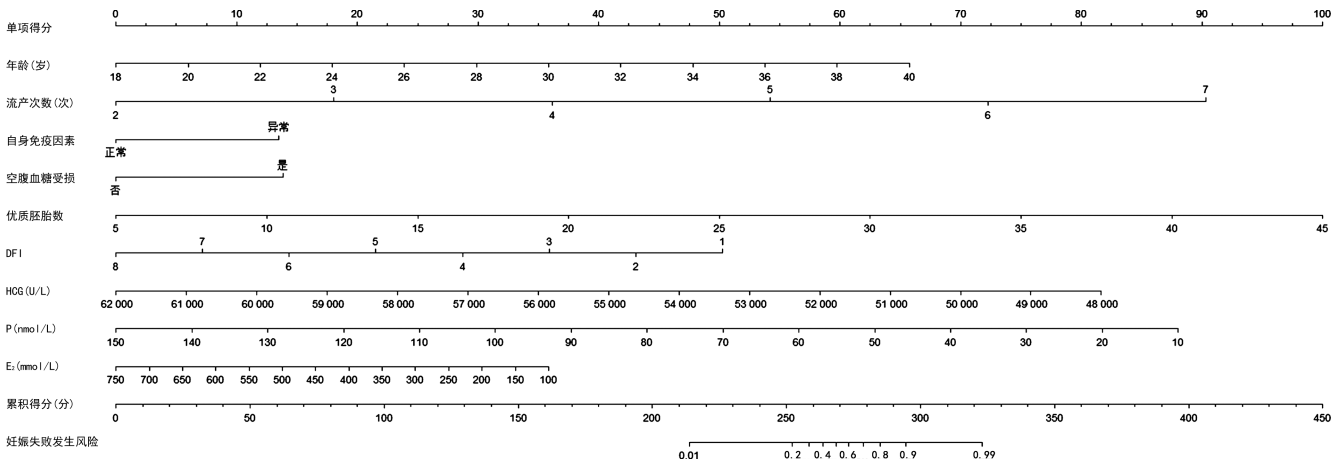


图 3 URSA 患者再次妊娠失败的列线图

2.6 列线图预测模型区分度的评价及验证

ROC 曲线结果显示,采用列线图预测建模组妊娠失败的 AUC 为 0.959(95%CI: 0.937~0.981, $P < 0.001$),灵敏度为 86.6%,特异度为 95.7%,

Youden 指数为 0.823;采用列线图预测验证组妊娠失败的 AUC 为 0.968(95%CI: 0.949~0.988, $P < 0.001$),灵敏度为 88.5%,特异度为 97.4%,Youden 指数为 0.859,见图 6、7。

表 3 二元 logistic 回归分析 URSA 患者再次妊娠失败的影响因素

影响因素	B	SE	Wald	P	OR	95%CI
年龄	0.251	0.064	15.337	<0.001	1.286	1.134~1.458
流产次数	1.520	0.284	28.636	<0.001	4.574	2.621~7.982
自身免疫因素异常	1.136	0.479	5.629	0.018	3.114	1.218~7.958
空腹血糖受损	1.164	0.552	4.444	0.035	3.204	1.085~9.458
DFI	0.210	0.050	17.684	<0.001	1.234	1.119~1.361
优质胚胎数	-0.604	0.177	11.584	0.001	0.547	0.386~0.774
HCG	-0.191	0.068	7.894	0.005	0.826	0.724~0.944
P	-0.053	0.011	23.368	<0.001	0.948	0.928~0.969
E ₂	-0.005	0.002	5.179	0.023	0.995	0.991~0.999
常量	15.461	6.184	6.251	0.012		

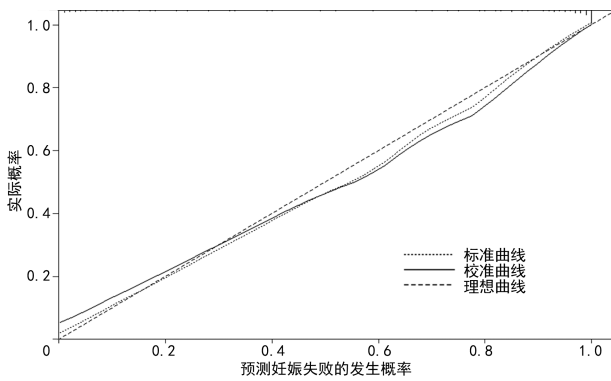


图 4 模型校准曲线内部验证图

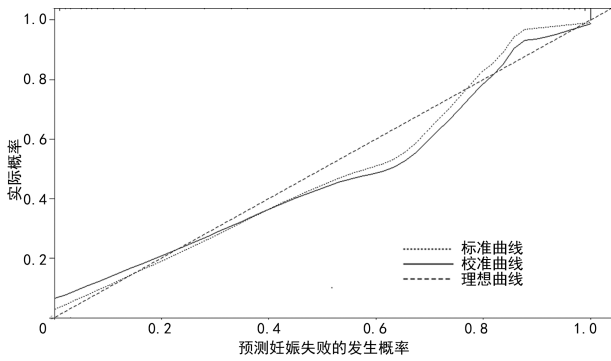


图 5 模型校准曲线外部验证图

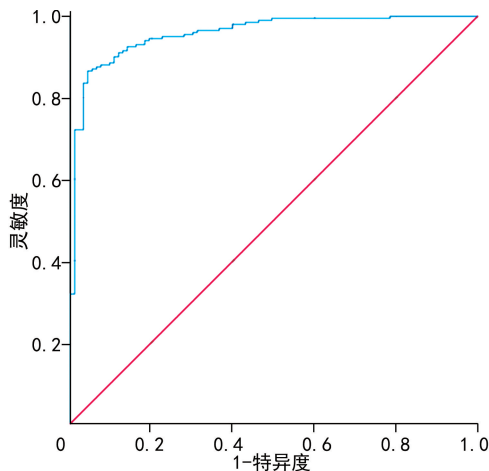


图 6 建模组 URSA 患者再次妊娠失败的 ROC 曲线

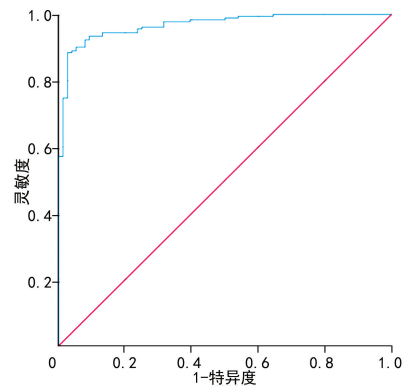


图 7 验证组 URSA 患者再次妊娠失败的 ROC 曲线

3 讨论

体外受精胚胎移植是目前临床解决 URSA 的有效手段之一,临床妊娠率为 30%~60%,但妊娠失败率仍较高^[5-6]。临床研究显示,由于尚未完全明确 URSA 发生原因,缺乏有效的保胎策略,导致再次妊娠流产率高达 40%~80%,本研究为 68.37%,仍处于较高水平^[7]。为降低 URSA 患者再次妊娠失败风险,有必要探寻可影响患者流产的危险因素,并构建预测模型,针对高风险者采取针对性干预,以改善患者妊娠结局。

二元 logistic 回归分析结果显示,年龄大、流产次数多、自身免疫因素异常、空腹血糖受损、DFI 高是 URSA 患者再次妊娠失败的危险因素,优质胚胎数多及血清 HCG、P、E₂ 高表达是保护因素。有调查研究显示,约 1/5 的复发性流产与内分泌因素有关^[8]。HCG 是一种糖蛋白激素,其在受精卵着床过程中发挥重要作用,大量的 HCG 可促进月经黄体向妊娠黄体转变,为整个妊娠过程做好准备^[9]。同时 HCG 水平升高,可刺激黄体分泌 P^[10]。P 作为胎盘、卵巢黄体分泌的一种甾体激素具有帮助子宫内膜向分泌期转换、调节母体耐受的作用,以确保胚胎着床、发芽及生长,同时高水平 P 对子宫具有明显的镇静作用,可

抑制子宫平滑肌收缩,降低子宫敏感性,对维持妊娠十分重要^[11-12]。而 E₂ 是活性最高的雌激素,具有促进子宫内膜增生及血管扩张等生理功能,据相关研究显示,E₂ 高表达能够更好地维持母体与胚胎间的物质交换,降低流产风险^[13]。

目前,临床认为妊娠状态是一种特殊的同种异体移植过程,胚胎之所以不受母体排斥,与母体和胎儿界面形成的免疫耐受相关,一旦免疫失衡,母体对胚胎产生排斥反应,即会造成流产^[14-16]。自身免疫因素中的抗心磷脂抗体,可使组织胎盘合体滋养细胞聚集,降低滋养细胞侵蚀能力,减弱子宫螺旋动脉血管重铸,从而增加胚胎着床难度,提高流产概率^[17-18]。同时有相关研究指出,抗心磷脂抗体可与产妇血小板、血管内皮细胞膜上的磷脂相结合,激活补体系统,从而损伤血管内皮细胞及血小板,促使血栓素 A₂ 释放,导致前列环素的合成与释放降低,进而影响蛋白质 C 系统的活化^[19-20]。而蛋白质 C 属于具有抗凝作用的血浆蛋白系统,可影响机体血栓调节素、纤维蛋白酶原激活剂的释放,从而造成产妇胎盘、蜕膜血管内血小板聚集,促进血栓形成,引起蜕膜及胎盘供血不足,诱发胎盘梗死,最终导致流产及宫内死胎的发生^[21-22]。

DFI 是评估男性精子 DNA 损伤的指标,既往研究显示,RSA 的发生除女性因素外,男性因素也是诱发 URSA 的关键,RSA 可能与 DFI 增加有关,DFI 值与妊娠率、分娩率呈负相关^[23]。DFI 值高影响精子染色质完整性,从而影响精子受精能力、受精卵的分裂及胚胎的继续发育。同时精子 DNA 损伤还可导致精子表观遗传的改变,如染色质组装改变,可影响精子功能;除此以外,如果生成精子过程中,微管蛋白的表达基因受损,可造成受精卵、胚胎发育停止,从而导致早期流产^[24-25]。年龄、流产次数、优质胚胎数、空腹血糖受损均属于临床较为常见的影响因素,既往研究已较多,在此不再深入探讨。

中医认为 URSA 属于“滑胎”“数堕胎”等范畴,据《素问·奇病论》记载:“胞络者,系于肾”,同时《傅青主女科》指出“胎动乃脾肾双亏之证”,认为 URSA 病机在于脾肾不足,气血不足。孕妇由于特殊原因,往往难以行药物治疗,而中医物理疗法较多,如穴位按揉、推拿等,穴位按揉可通过按揉关元穴、三阴交等穴位,发挥调和气血、补肾固本之效。同时配合血海、神阙穴,可起到助孕安胎、养血调经的作用。同时据张春花等^[26] 研究显示,穴位辅助治疗能够有效提升 RSA 患者保胎率,可见中医在改善 URSA 患者妊娠结局中可发挥重要作用。但本研究也有不足之处,如为单中心研究,可能会发生选择偏倚,另外在收集患者临床资料时可能不能将所有因素纳入研究,未来还

需前瞻性、大样本、多中心研究,纳入更多可能影响 URSA 患者再次妊娠失败的风险因素,对列线图模型进一步进行验证。

综上所述,年龄、流产次数、自身免疫因素、空腹血糖受损、DFI、优质胚胎数、HCG、P、E₂ 与 URSA 患者再次妊娠失败密切相关,同时基于上述因素构建列线图模型对患者妊娠失败的预测效能较好。

参考文献

- [1] MOU J T, HUANG S X, YU L L, et al. Identification of genetic polymorphisms in unexplained recurrent spontaneous abortion based on whole exome sequencing [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(10): 603.
- [2] 胡学亭, 李玉娟, 魏红, 等. 复发性流产患者再次妊娠时血清 IL-35 和 IL-17 水平及与妊娠结局的关系 [J]. *中国妇幼保健*, 2023, 38(17): 3262-3265.
- [3] 丰逸轩, 杨会生, 房繁恭, 等. 基于病例注册登记研究平台和 LASSO-Cox 模型的针灸对早发性卵巢功能不全患者妊娠结局影响的临床预测模型构建 [J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(4): 1979-1983.
- [4] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 复发性流产诊治的专家共识 [J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51(1): 3-9.
- [5] SHEN M J, PAN D C, DU L, et al. Clinical research into treating unexplained recurrent spontaneous abortion during early pregnancy with the qing yi tiao mian formula [J]. *Explore (NY)*, 2023, 19(1): 52-57.
- [6] BHATT S J, MARCHETTO N M, ROY J, et al. Pregnancy outcomes following in vitro fertilization frozen embryo transfer (IVF-FET) with or without preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) in women with recurrent pregnancy loss (RPL): a SART-CORS study [J]. *Hum Reprod*, 2021, 36(8): 2339-2344.
- [7] YILMAZ N, TIMUR H, UGURLU E N, et al. Placenta specific protein-1 in recurrent pregnancy loss and in vitro fertilisation failure: a prospective observational case-control study [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2020, 40(6): 843-848.
- [8] 吴亚男, 任俊娇, 陈利春, 等. 子宫动脉血流参数联合血清 β -HCG、P、E₂ 预测复发性流产再次妊

- 娠孕妇流产的价值研究[J]. 现代生物医学进展, 2024,24(6):1140-1144.
- [9] CHEN Y, WU Q, WEI J, et al. Effects of aspirin, vitamin D₃, and progesterone on pregnancy outcomes in an autoimmune recurrent spontaneous abortion model[J]. Braz J Med Biol Res, 2021,54(9):e9570.
- [10] ZHU X X, YIN X Q, HEI G Z, et al. Increased miR-6875-5p inhibits plasmacytoid dendritic cell differentiation via the STAT3/E₂-2 pathway in recurrent spontaneous abortion[J]. Mol Hum Reprod, 2021,27(8):gaab044.
- [11] LABARTA E. Relationship between serum progesterone (P) levels and pregnancy outcome: lessons from artificial cycles when using vaginal natural micronized progesterone[J]. J Assist Reprod Genet, 2020,37(8):2047-2048.
- [12] WANG S, LI M, SUN F, et al. Th17/Treg-cell balance in the peripheral blood of pregnant females with a history of recurrent spontaneous abortion receiving progesterone or cyclosporine A[J]. Exp Ther Med, 2021,21(1):37.
- [13] 董浩岩, 张佳炜, 王维俊, 等. 孕早期血清同型半胱氨酸、25-羟维生素 D 联合子宫动脉血流参数对子痫前期的预测价值[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2024,44(10):1390-1395.
- [14] YAO Y, YE Y, CHEN J, et al. Maternal-fetal immunity and recurrent spontaneous abortion[J]. Am J Reprod Immunol, 2024, 91(5): e13859.
- [15] WANG F, JIA W, FAN M, et al. Single-cell immune landscape of human recurrent miscarriage[J]. Genomics Proteomics Bioinformatics, 2021,19(2):208-222.
- [16] TANG C, HU W. The role of Th17 and Treg cells in normal pregnancy and unexplained recurrent spontaneous abortion (URSA): new insights into immune mechanisms[J]. Placenta, 2023,142:18-26.
- [17] 李国华, 邓胥晶, 鲍时华. 高龄复发性流产患者体液免疫异常的单中心研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2024,55(3):605-611.
- [18] LIU Z, SUN S, XU H, et al. Prognostic analysis of antibody typing and treatment for antiphospholipid syndrome-related recurrent spontaneous abortion[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2022, 156(1):107-111.
- [19] YU X, HE L. Aspirin and heparin in the treatment of recurrent spontaneous abortion associated with antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Exp Ther Med, 2021,21(1):57.
- [20] YANG Z, SHEN X, ZHOU C, et al. Prevention of recurrent miscarriage in women with antiphospholipid syndrome: a systematic review and network meta-analysis[J]. Lupus, 2021,30(1):70-79.
- [21] LI D, ZHENG L, ZHAO D, et al. The role of immune cells in recurrent spontaneous abortion[J]. Reprod Sci, 2021,28(12):3303-3315.
- [22] KOLANSKA K, DABI Y, DECHARTRES A, et al. Unexplained recurrent miscarriages: predictive value of immune biomarkers and immunomodulatory therapies for live birth[J]. Am J Reprod Immunol, 2021,86(2):e13425.
- [23] 詹绪新, 战明威, 娄强, 等. 男性血清和精浆 HCY 水平与精液参数的相关性及其对复发性自然流产的影响[J]. 中华男科学杂志, 2023, 29(4):311-316.
- [24] 王志强, 丁仲军, 陕文生, 等. 精子 DNA 损伤对体外受精-胚胎移植妊娠结局的影响研究[J]. 中国性科学, 2023,32(1):11-14.
- [25] POURMOGHADAM Z, SOLTANI-ZANGBAR M S, SHEIKHANSARI G, et al. Intrauterine administration of autologous hCG-activated peripheral blood mononuclear cells improves pregnancy outcomes in patients with recurrent implantation failure; a double-blind, randomized control trial study[J]. J Reprod Immunol, 2020,18(142):103182.
- [26] 张春花, 李静, 王文第, 等. 综合护理干预在菟丝子杜仲膏穴位贴敷辅助治疗复发性流产中的应用[J]. 西部中医药, 2023,36(7):134-137.

(收稿日期:2024-03-22 修回日期:2024-09-03)

(编辑:管佩钰)