DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2023.01.03

· 出凝血功能检验 ·

结合凝血指标与临床信息的产后出血预测模型*

郭弯弯,何力力,龚晨,苏扬,刘成,乔蕊(北京大学第三医院检验科,北京 100191)

摘要:目的　探讨产前 24 h 内凝血指标、妊娠并发症、产妇合并症对产后出血的早期预测价值。**方法**　回顾性分析北京大学第三医院 2013—2018 年入院分娩的产妇 17 024 例,根据是否发生产后出血分为产后出血组(n=2 211)和非产后出血组(n=14 813)。比较两组产妇的人口学特征、临床诊断资料及产前 24 h 内凝血指标,用单因素及多因素 Logistic 回归模型分析产后出血的危险因素,用 ROC 曲线评估其对产后出血的早期预测价值。**结果**　单因素 Logistic 回归分析显示,两组间年龄、孕周、多胎、纤维蛋白原(Fib)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、国际标准化比值(INR)、子痫前期、胎盘早剥、前置胎盘、胎盘植入差异均有统计学意义(P 均<0.05)。多因素 Logistic 回归模型分析显示,年龄、孕周、INR 的增加,以及多胎、子痫前期、胎盘早剥、前置胎盘、胎盘植入是产后出血发生的独立危险因素(P 均<0.05)。多指标联合预测产后出血的 ROC 曲线下面积(AUC^{ROC})为 0.685(95%CI:0.672~0.698),准确度为 87.7%。**结论**　综合分析产妇年龄、孕周、多胎、分娩前 24 h 内凝血指标(Fib、APTT、INR)、胎盘介导妊娠并发症种类有助于发现产后出血高风险人群。

关键词:产后出血;预测模型;凝血

中图分类号:R446　　**文献标志码:**A

Prediction model of postpartum hemorrhage based on coagulation function test and clinical information

GUO Wanwan, HE Lili, GONG Chen, SU Yang, LIU Chen, QIAO Rui (Department of Laboratory Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, *China)*

Abstract: Objective　To explore the predictive values of blood coagulation index within 24 hours before delivery, pregnancy complications and maternal complications in postpartum hemorrhage. **Methods**　A total of 17 024 delivery of hospitalization in the Third Hospital of Peking Medical University from 2013 to 2018 were retrospectively analyzed by dividing into postpartum hemorrhage group (n=2 211) and the non-postpartum hemorrhage group (n=14 813) according to occurrence of postpartum hemorrhage. The demographic characteristics, clinical data and blood coagulation indexes within 24 hours before delivery of the two groups were compared. The risk factors of postpartum hemorrhage were analyzed by univariate and multivariate Logistic regression analysis. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to assess the early predictive value for postpartum hemorrhage. **Results**　Univariate Logistic regression analysis showed that the differences for a variety of factors showed statistical differences between both groups, including age, gestational age at admission, multiple gestations, coagulation indicator, i.e., fibrinogen (Fib), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), international normalized ratio (INR), preeclampsia, placental abruption, placental previa and placenta accreta (all P<0.05). Multivariate Logistic regression analysis showed that the increase of age, gestational age at admission and INR, multiple gestations, preeclampsia, placental abruption, placental previa and placenta accrete were independent risk factors of postpartum hemorrhage. ROC curve analysis showed that the AUC^{ROC} for the early prediction of postpartum hemorrhage by combined multiple index was 0.685 (95%CI: 0.672 to 0.698) and the accuracy was 87.7%. **Conclusion**　Comprehensive analysis for the factors including maternal age, gestational age at admission, multiple gestations, blood coagulation index within 24 hours before delivery (Fib, APTT and INR), placenta-mediated pregnancy complications could be helpful for early prediction of postpartum hemorrhage.

Key words: postpartum hemorrhage; predictive models; coagulation

产后出血是导致孕产妇死亡的主要原因。WHO 数据显示,产后出血在产妇中的发病率为 3%~5%,约占世界孕产妇死亡的 20%[1]。大多数产后出血相关的孕产妇死亡是可预防的[2]。识别产后出血高风险人群将有助于降低产后出血的发生率及死亡率[3]。

明确产后出血的危险因素对于早期识别产后出血的高风险人群至关重要。既往有关凝血指标与产后出血间关系的研究结论仍存在争议[4-8],且既往的产后出血预测模型考虑的风险因素多为孕

* **基金项目:**国家自然科学基金(82072352);北京市自然科学基金(7192222)。

作者简介:郭弯弯,1997 年生,女,硕士研究生,主要从事血栓与止血研究。

通信作者:乔蕊,研究员,E-mail: qrqiaorui@163.com。

产妇的人口学特征、孕产史及分娩方式等[9-11]，忽略了凝血指标在产后出血中的潜在影响。鉴于此，本研究旨在探讨孕产妇分娩前 24 h 内的凝血指标、人口学特征、妊娠并发症、产妇合并症等对产后出血的早期预测价值。

1　对象与方法

1.1　研究对象　回顾性收集 2013—2018 年于北京大学第三医院分娩的孕产妇的临床资料。纳入标准：分娩时孕周≥28 周，具有分娩前 24 h 内的凝血指标检测数据。排除标准：凝血指标缺失>2 个，单双胎信息缺失，孕周信息缺失，诊断信息缺失。

1.2　收集内容　回顾性收集研究人群的人口学特征、临床诊断资料及分娩前 24 h 内凝血指标，包括年龄、孕周、多胎、活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time，APTT）、纤维蛋白原（fibrinogen，Fib）、凝血酶时间（thrombin clotting time，TT）、国际标准化比值（international normalized ratio，INR）以及妊娠并发症、产妇合并症等。其中年龄、孕周、APTT、Fib、TT、INR 为连续变量，其余为分类变量。1 个目标变量，即产后出血。产后出血定义为胎儿娩出后 24 h 内，阴道分娩者出血量≥500 mL，剖宫产者出血量≥1 000 mL。

1.3　统计学分析　采用 SPSS 26.0 统计软件进行。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示，两组间比较采用两独立样本 t 检验；不符合正态分布的计量资料用 $M(P_{25},P_{75})$ 表示，两组间比较采用 Mann Whitney U 检验；分类变量用 n(%) 表示，组间比较采用 χ^2 检验。采用单因素 Logistic 回归分析各指标与产后出血的关系。组间比较有差异的指标被纳入产后出血危险因素的多因素分析，采用多因素 Logistic 回归模型分析产后出血的独立危险因素，用 ROC 曲线评估其对产后出血的早期预测价值。根据 ROC 曲线计算准确度，准确度定义为预测样本中所有被正确分类的样本数占样本总数的百分比。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　研究对象的基线特征　共纳入 17 024 例产妇，其中发生产后出血者 2 211 例，未发生产后出血者 14 813 例，研究对象的基线资料见表 1。51.6% 的产妇患有 1 种或 1 种以上妊娠并发症或产后合并症，合并妊娠期糖尿病者居多，占总人群的 29.5%。与非产后出血组相比，产后出血产妇具有更高的 Fib，更低的 TT 和 INR（P 均<0.05）。

表 1　研究对象的基线资料

变量	非产后出血组（n=14 813）	产后出血组（n=2 211）	Z/χ^2 值	P 值
年龄（岁）	32(29,35)	32(30,35)	−6.614	<0.001
Fib(g/L)	4.32(3.94,4.70)	4.15(3.78,4.56)	−11.663	<0.001
TT(s)	12.70(12.1,13.3)	12.90(12.30,13.60)	−9.425	<0.001
APTT(s)	28.60(27.0,30.6)	28.40(26.8,30.3)	−4.035	<0.001
INR	0.91(0.88,0.93)	0.92(0.89,0.95)	−9.470	<0.001
孕周（周）	39.29(38.29,40)	39.14(37.7,40)	−5.272	<0.001
多胎[n(%)]	769(5.2)	231(10.4)	96.138	<0.001
正常产妇[n(%)]	7 432(50.2)	815(36.9)	136.481	<0.001
HELLP 综合征[n(%)]	47(0.3)	10(0.5)	1.051	0.305
妊娠期高血压[n(%)]	350(2.4)	62(2.8)	1.587	0.208
妊娠期糖尿病[n(%)]	4 358(29.4)	660(29.9)	0.172	0.679
子痫前期[n(%)]	946(6.4)	175(7.9)	7.309	0.007
胎盘早剥[n(%)]	106(0.7)	25(1.1)	4.342	0.037
前置胎盘[n(%)]	1 087(7.3)	570(25.8)	744.732	<0.001
胎盘植入[n(%)]	180(1.2)	249(11.3)	790.511	<0.001
甲状腺功能减退症[n(%)]	1 586(10.7)	217(9.8)	1.617	0.203
抗磷脂综合征[n(%)]	108(0.7)	22(1.0)	1.795	0.180
血小板减少症[n(%)]	243(1.6)	49(2.2)	3.783	0.052
系统性红斑狼疮[n(%)]	40(0.3)	7(0.3)	0.152	0.697
肾小球肾炎[n(%)]	85(0.6)	12(0.5)	0.033	0.856
肾病综合征[n(%)]	37(0.2)	6(0.3)	0.036	0.850
结缔组织病[n(%)]	80(0.5)	11(0.5)	0.066	0.798

2.2　产后出血影响因素的单因素及多因素 Logistic 回归分析　将上述产后出血相关因素进行单因素 Logistic 回归分析，结果示年龄（OR=1.037，95%CI：1.025～1.048，P<0.001）、TT（OR=1.186，95%CI：

1.140～1.234, $P<0.001$）及 INR（$OR=97.110$, 95% CI: 39.954～236.029, $P<0.001$）的增加，多胎（$OR=2.131$, 95% CI: 1.826～2.486, $P<0.001$）、子痫前期（$OR=1.260$, 95% CI: 1.065～1.490, $P=0.007$）、胎盘早剥（$OR=1.587$, 95% CI: 1.024～2.459, $P=0.039$）、前置胎盘（$OR=4.386$, 95% CI: 3.915～4.914, $P<0.001$）、胎盘植入（$OR=10.317$, 95% CI: 8.469～12.569, $P<0.001$）是产后出血的危险因素（$P<0.05$），Fib（$OR=0.669$, 95% CI: 0.625～0.717, $P<0.001$）、APTT（$OR=0.973$, 95% CI: 0.958～0.988, $P<0.001$）、孕周（$OR=0.921$, 95% CI: 0.903～0.940, $P<0.001$）的增加是产后出血的保护因素（$P<0.05$）。将单因素 Logistic 回归分析中的差异性指标进行多因素 Logistic 回归分析，纳入标准为 $P<0.05$，剔除标准为 $P>0.1$，采用逐步法进行变量筛选，结果显示年龄、INR、孕周的增加以及多胎、子痫前期、胎盘早剥、前置胎盘、胎盘植入是产后出血的独立危险因素，Fib、APTT 的增加是产后出血的保护因素（$P<0.05$），见表 2。

表 2　预测产后出血的多因素 Logistic 回归分析结果

影响因素	*OR*	95% *CI*	*P*
年龄	1.027	1.015～1.039	<0.001
Fib	0.665	0.620～0.714	<0.001
APTT	0.972	0.956～0.987	<0.001
INR	36.328	13.932～94.728	<0.001
多胎	2.616	2.184～3.134	<0.001
孕周	1.066	1.036～1.096	<0.001
子痫前期	1.368	1.127～1.660	0.002
胎盘早剥	1.730	1.086～2.756	0.021
前置胎盘	3.425	3.017～3.888	<0.001
胎盘植入	5.855	4.670～7.339	<0.001

2.3　联合不同指标对产后出血预测价值比较　为进一步验证添加凝血指标对预测产后出血的价值，对比无凝血指标模型及含凝血指标模型，结果显示含凝血指标模型阳性预测值、阴性预测值、准确度、AUC^{ROC} 均优于无凝血指标模型。见表 3。

表 3　联合不同指标对产后出血的预测价值

模型	阳性预测值（%）	阴性预测值（%）	准确度（%）	AUC^{ROC}（95% *CI*）
无凝血指标模型	46.3	87.1	87.0	0.641（0.628～0.655）
含凝血指标模型	69.1	88.0	87.6	0.685（0.672～0.698）

注：无凝血指标模型的指标有年龄、多胎、孕周、子痫前期、胎盘早剥、前置胎盘、胎盘植入；含凝血指标模型的指标有 Fib、APTT、INR、年龄、多胎、孕周、子痫前期、胎盘早剥、前置胎盘、胎盘植入。

2.4　联合指标对产后出血早期预测价值的 ROC 曲线分析　利用多因素 Logistic 回归分析构建产后出血模型。建立的产后出血预测概率（P）值模型为：$P=0.026\times$年龄$-0.407\times$Fib$-0.029\times$APTT$+3.593\times$INR$+0.962\times$多胎$+0.064\times$孕周$+0.313\times$子痫前期$+0.548\times$胎盘早剥$+1.231\times$前置胎盘$+1.767\times$胎盘植入-6.287。联合凝血指标早期预测产后出血的 ROC 曲线见图 1，$AUC^{ROC}=0.685$（95% *CI*: 0.672～0.698），准确度为 87.7%。

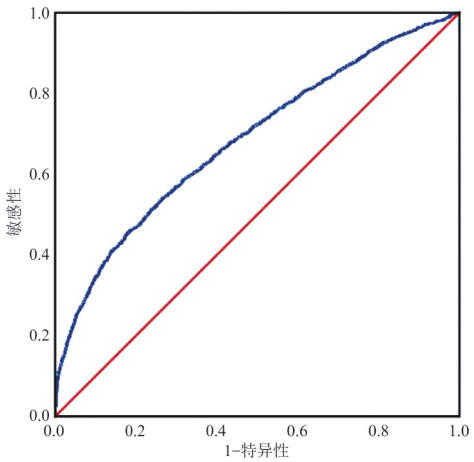

图 1　联合凝血指标早期预测产后出血的 ROC 曲线

3　讨论

产后出血是导致孕产妇死亡的主要原因，早期预测产后出血对于降低产后出血的发生率及死亡率至关重要。而识别产后出血的危险因素对于早期预测产后出血具有重要意义。本研究中多因素 Logistic 回归模型分析显示，年龄、INR、孕周的增加以及多胎、子痫前期、胎盘早剥、前置胎盘、胎盘植入是产后出血的危险因素，Fib、APTT 的增加是产后出血的保护因素，联合指标早期预测产后出血的 AUC^{ROC} 为 0.685（95% *CI*: 0.672～0.698），准确度为 87.7%。

既往研究中凝血指标（APTT、TT、Fib、INR）与产后出血的关系仍存在争议。Fan 等[4] 研究认为 APTT、PT、TT 延长及 Fib 减低与产后出血的风险增加相关，Endo-Kawamura 等[7] 研究也发现妊娠晚期 Fib 是产后出血的保护性因素，然而 Karlsson 等[8] 研究认为 Fib 与重症产后出血无关，这些研究均未明确限制凝血指标的检测时间。检测时间点不同将导致结论不同，而越接近分娩时的检测值越能反映凝血指标与产后出血的关系。本研究选择分娩

前 24 h 内的凝血指标,结果显示 Fib 是产后出血的保护性因素,具有可参考价值。Fan 等[4]研究认为产后出血产妇多伴 APTT 延长,而本研究发现 APTT 是产后出血的保护性因素,其原因可能是本研究中 APTT 主要集中于 26~32 s 之间,居于参考区间内,此时 APTT 延长,表示影响 APTT 的主要凝血因子即Ⅷ因子水平降低,Ⅷ因子除作为凝血因子参与凝血外,还是一种急性期反应蛋白,可反映产妇体内炎症水平,故当 APTT 在参考区间内时,其升高提示孕产妇体内炎症水平降低,为产后出血的保护性因素。

本研究还发现孕周的增加是产后出血的独立危险因素。Butwick 等[12]研究也发现当孕周≥41 周时产后出血的风险增加,而在本研究中,当采用单因素 Logistic 回归分析时,孕周增加表现为产后出血的保护性因素,在多因素 Logistic 回归模型分析中,校正混杂因素后,孕周增加表现为产后出血的危险因素,究其原因可能是本研究人群中 51.6% 孕产妇具有 1 种或 1 种以上产科并发症或合并症,在将妊娠并发症和产妇合并症纳入分析后,随妊娠时间延长,妊娠并发症或产妇合并症发生不良事件的可能性增加,产后出血的发生率增加,孕周成为产后出血的危险因素。此外本研究还发现,年龄的增加、多胎、子痫前期、胎盘早剥、前置胎盘、胎盘植入也是产后出血的独立危险因素,与既往研究一致[13-14];说明产后出血不是由单一因素介导,妊娠合并症及并发症参与了产后出血的发生,对于产后出血的早期预测需综合评估产妇的整体状况。

近几年相关学者尝试建立产后出血的预测模型,但是所建立的产后出血预测模型多考虑孕妇的 BMI、并发症、产程信息等临床特征,而未将产前的凝血指标纳入分析,且构建的产后出血预测模型复杂,不适宜临床医师快速识别高风险人群。本研究发现凝血指标与产后出血相关,且利用多因素 Logistic回归模拟建立联合指标预测模型,涉及因素较简单,有利于临床医师在分娩前快速识别高风险人群。但联合指标早期预测产后出血模型的 AUC^{ROC} 不高,为 0.685(CI:0.672~0.698),准确度为 87.7%,可能原因是产后出血的发生受孕产妇基础疾病、妊娠并发症、分娩医师的操作水平、产妇的产后护理等多种因素的影响。

本研究为单中心研究,产后出血事件组例数较少,涉及危险因素较少,仍需扩大样本量加以验证。

4　参考文献

[1] Say L, Chou D, Gemmill A, *et al*. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis[J]. Lancet Glob Health, 2014, 2(6): e323-e333.

[2] Berg CJ, Harper MA, Atkinson SM, *et al*. Preventability of pregnancy-related deaths: results of a state-wide review[J]. Obstet Gynecol, 2005, 106(6): 1228-1234.

[3] Bienstock JL, Eke AC, Hueppchen NA. Postpartum hemorrhage [J]. N Engl J Med, 2021, 384(17): 1635-1645.

[4] Fan GL, Yuan M, Niu HY, *et al*. The significance of thromboelastogram in predicting postpartum hemorrhage and guiding blood transfusion[J]. Clin Lab, 2022, 68(2). 10.7754/Clin. Lab. 2021. 210317.

[5] Nair M, Chhabra S, Choudhury SS, *et al*. Relationship between anaemia, coagulation parameters during pregnancy and postpartum haemorrhage at childbirth: a prospective cohort study[J]. BMJ Open, 2021, 11(10): e050815.

[6] Kaufner L, Henkelmann A, von Heymann C, *et al*. Can prepartum thromboelastometry-derived parameters and fibrinogen levels really predict postpartum hemorrhage? [J]. J Perinat Med, 2017, 45(4): 427-435.

[7] Endo-Kawamura N, Obata-Yasuoka M, Yagi H, *et al*. Higher D-dimer level in the early third trimester predicts the occurrence of postpartum hemorrhage[J]. J Perinat Med, 2016, 44(5): 551-556.

[8] Karlsson O, Jeppsson A, Thornemo M, *et al*. Fibrinogen plasma concentration before delivery is not associated with postpartum haemorrhage: a prospective observational study[J]. Br J Anaesth, 2015, 115(1): 99-104.

[9] Akazawa M, Hashimoto K, Katsuhiko N, *et al*. Machine learning approach for the prediction of postpartum hemorrhage in vaginal birth[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 22620.

[10] Du LL, Feng L, Bi SL, *et al*. Probability of severe postpartum hemorrhage in repeat cesarean deliveries: a multicenter retrospective study in China[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 8434.

[11] Venkatesh KK, Strauss RA, Grotegut CA, *et al*. Machine learning and statistical models to predict postpartum hemorrhage[J]. Obstet Gynecol, 2020, 135(4): 935-944.

[12] Butwick AJ, Liu C, Guo N, *et al*. Association of gestational age with postpartum hemorrhage: an international cohort study[J]. Anesthesiology, 2021, 134(6): 874-886.

[13] von Schmidt auf Altenstadt JF, Hukkelhoven CWPM, van Roosmalen J, *et al*. Pre-eclampsia increases the risk of postpartum haemorrhage: a nationwide cohort study in the Netherlands[J]. PLoS One, 2013, 8(12): e81959.

[14] Vinograd A, Wainstock T, Mazor M, *et al*. A prior placenta accreta is an independent risk factor for post-partum hemorrhage in subsequent gestations[J]. Eur J Obstet Gynecol Reproductive Biol, 2015, 187: 20-24.

（收稿日期:2022-11-04）

（本文编辑:王海燕）