

# 子痫前期预测模型的研究进展\*

张洋洋<sup>a</sup>, 顾珣可<sup>b</sup>, 王永清<sup>b</sup>, 贾珂珂<sup>a</sup> (北京大学第三医院 a. 检验科, b. 妇产科, 北京 100191)

**摘要:**子痫前期(PE)是妊娠期一种严重的并发症,全世界发病率为 2%~4%,是导致不良妊娠结局与围产儿死亡的主要原因之一。研究表明,在妊娠 16 周前开始服用低剂量阿司匹林可显著降低早产 PE 的发生率。因此,在妊娠 16 周前对 PE 进行预测有着非常重要的意义。迄今,已建立多种预测模型,纳入了包括母体因素、生物标志物、生物物理参数等多种指标。该文将聚焦孕早期预测模型进行总结归纳,以期为未来的研究指明方向。

**关键词:**子痫前期;孕早期筛查;预测模型

**中图分类号:**R446 **文献标志码:**A

子痫前期(preeclampsia, PE)是一种与新发高血压相关的妊娠疾病,发生在妊娠 20 周后,通常是在近足月妊娠。其最主要症状是高血压,部分可出现蛋白尿<sup>[1]</sup>,严重者可并发肾脏、心脏、肺、肝和神经功能障碍,血液系统异常改变,胎儿生长受限,死产和孕产妇死亡<sup>[2]</sup>。PE 是一种进行性疾病,全世界发病率为 2%~4%,每年会造成大约 46 000 例孕产妇死亡和大约 500 000 例胎儿和新生儿死亡。除终止妊娠外,无有效治疗方法<sup>[3]</sup>。其病理生理表现分为 2 个阶段<sup>[4]</sup>:(1)妊娠早期:胎盘异常阶段;(2)妊娠中期和晚期:以抗血管生成因子过量释放为特征的“母体综合征”阶段。已经有证据表明第 1 阶段的胎盘异常是导致第 2 阶段母体循环中可溶性毒性因子释放的原因,继而引起炎症,内皮功能障碍和母体全身性疾病等<sup>[4]</sup>。此外,研究者们还提出了包括氧化应激,母体-胎儿界面处的异常自然杀伤细胞作用,免疫失衡、遗传和环境因素等其他可能的机制<sup>[4]</sup>。

妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)指出:妊娠早中期(妊娠 12~16 周)开始每天服用小剂量阿司匹林(50~150 mg),依据个体因素决定用药时间,预防性应用可维持到妊娠 26~28 周<sup>[5]</sup>。另有研究表明,在妊娠 16 周前开始每日服用 $\geq 100$  mg 阿司匹林可显著降低早产 PE(在妊娠 $< 37$  周时因 PE 终止妊娠)的发病率<sup>[6]</sup>。因此,在妊娠 16 周前对 PE 进行预测至关重要。本文综述了在孕早期对 PE 进行预测的较有代表性的模型,将从纳入指标、预测模型种类、模型应用阶段、外部验证和中国现状 5 个方面进行讨论。

## 1 PE 预测模型纳入指标的选择

随着对 PE 病因、发病机制和临床表现的深入研究,其预测模型也渐渐纳入了更为全面的指标,包括:危险因素、生物标志物、生物物理参数等。

2013 年,Scazzochochio 等<sup>[7]</sup>基于 Logistic 回归建立了早发型 PE(PE 发生在妊娠 $< 34$  周时)和晚发型 PE(PE 发生在妊

娠 $\geq 34$  周时)的预测模型,该模型纳入了母体特征(如病史和产科史、年龄、种族、吸烟状况、胎次、身高和体重),8~12 周的血清妊娠相关血浆蛋白-A(serum pregnancy associated plasma protein-A, PAPP-A)和游离人绒毛膜促性腺激素(free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin,  $\beta$ -HCG),11~13<sup>+6</sup> 周的血压和子宫动脉搏动指数(uterine artery pulsatility index, UtA-PI)。母体特征、生物标志物和生物物理指标的联合应用使用该模型成为了较早的具有不错表现的预测模型之一。而之后于 2016 年建立的胎儿医学基金会(Fetal Medicine Foundation, FMF)的孕早期预测模型(三联检验)<sup>[8]</sup>表现更为突出,它纳入的指标包括:母体因素、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、UtA-PI 和母体血清或血浆胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF),这一模型已经通过了多个国家的研究者进行的内部和外部验证,其纳入的指标对其他预测模型的构建具有一定的参考价值。

在纳入指标的选择上,Chen 等<sup>[9]</sup>发现将血清 D-二聚体(D-dimer, DD)与 PAPP-A、 $\beta$ -HCG、胎儿颈后透明层厚度(fetal nuchal translucency, NT)中任意的大于等于一项指标相结合,均会提高该生物标志物组合对妊娠期高血压疾病(hypertensive disorders of pregnancy, HDP)的预测性能,尤其是在重症 PE(severe preeclampsia, SPE)组中敏感性和特异性最佳,这提示孕早期孕妇血清 DD 水平对 HDP 或具有一定的诊断价值。

美国妇产科学院(The American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)和英国国家健康与护理卓越研究所(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)提议根据孕产妇风险因素对 PE 进行筛查,是 PE 较为传统的预测方法。ACOG<sup>[1]</sup>纳入的风险因素是从患者的病史中获得的,包括高风险因素、中风险因素和低风险因素,见表 1。NICE<sup>[10]</sup>最新指南建议的常规筛查风险因素与 ACOG 相似,两者的主要差异在中风险因素里的身体质量指数(BMI)和

\* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(62071007)。

作者简介:张洋洋,2000 年生,女,大学本科。

通信作者:贾珂珂,主任技师, E-mail: jiakeke76@126.com。

年龄上,2020 年 ACOG 把年龄限定为 $\geq 35$  岁,与高龄产妇定义相同,而 NICE 则将其限定为 $\geq 40$  岁,其限定的 BMI 界值也较 ACOG 大  $5 \text{ kg/m}^2$ ,较少用做行业标准,见表 1。此外,还有研究指出,在使用 ACOG 和 NICE 预测 PE 时,先怀怀孕

期间接受了阿司匹林的妇女可等视为初产妇,这是因为如果忽略先前怀孕时阿司匹林的服用,可能导致 PE 总检出率降低 5%~10%,筛查阳性率降低约 1%<sup>[11]</sup>。

表 1 ACOG 和 NICE 中列出的 PE 的母体危险因素

风险因素	ACOG <sup>[1]</sup> (2020)	NICE <sup>[10]</sup> (2019)
高风险因素	PE 病史,尤其是伴有不良结局的多胎妊娠;慢性高血压;1 型或 2 型糖尿病;肾病;自身免疫病(即 SLE,抗磷脂综合征);初产妇	妊娠期高血压疾病病史;慢性高血压;1 型或 2 型糖尿病;慢性肾病;自身免疫病如 SLE 和抗磷脂综合征;初产妇
中风险因素	肥胖(BMI $>30 \text{ kg/m}^2$ );PE 家族史(母亲或姐妹);社会人口特征(非裔美国人种族,低社会经济地位);年龄 $\geq 35$ 岁	首次就诊时 BMI $>35 \text{ kg/m}^2$ ;PE 家族史;多胎妊娠;年龄 $\geq 40$ 岁;妊娠间隔超过 10 年
低风险因素	以前无并发症的足月分娩	—

此外,2022 年的一项研究表明<sup>[12]</sup>,妊娠 11~13 周时眼动脉流速波形的第二峰值与第一峰值收缩速度(peak systolic velocity, PSV)比值是预测早产 PE 的潜在生物标志物,但需要更大规模的研究来验证这一发现。可溶性酪氨酸激酶-1(solute fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1)作为 PE 预测模型常见的纳入指标受到研究者的关注,有研究显示发展为 PE 的妇女和未发生 PE 的妇女在妊娠 11~13 周时的母体血清 sFlt-1 水平差异无统计学意义<sup>[13]</sup>,而 sFlt-1 与 PLGF 比值更有意义,当其比值 $\leq 38$  时可很好地预测临床上怀疑 PE 的女性短期内不会发展为 PE<sup>[14]</sup>,当其比值 $>38$  时有助于提高对 PE 不良妊娠结局的检测<sup>[15]</sup>。

## 2 PE 预测模型的种类和预测效果

目前,PE 的预测模型以 Logistic 回归,竞争风险模型居多,随着人工智能的应用越来越广泛,一些基于机器学习的算法也被应用于模型的建立。

迄今为止,已有非常多的模型被建立。其中,胎儿医学基金会(FMF)孕早期预测模型(即三联检验)表现最为突出,除了母体因素,这一模型纳入了 MAP、UtA-PI 和 PLGF,基于贝叶斯理论进行建模,FMF 三联试验在 10%的假阳性率(false-positive rate, FPR)下对早产 PE 和足月 PE(在妊娠 $\geq 37$  周时因 PE 终止妊娠)的预测检出率(detection rates, DR)分别为 75%(70%~80%)和 47%(44%~51%)<sup>[8]</sup>。

Manoochchri 等<sup>[16]</sup>使用数据挖掘方法来预测 PE 和相关危险因素,采用了 Logistic 回归、k-近邻、C5.0 决策树、判别分析、随机森林、支持向量机等 6 种数据挖掘方法,筛查出的诊断 PE 的最重要危险因素有:基础疾病、年龄、妊娠季节和怀孕次数。模型的准确性[(真阳性率+真阴性率)/总数]如下:逻辑回归(0.713)、k-近邻(0.742)、C5.0 决策树(0.788)、判别分析(0.687)、随机森林(0.758)和支持向量机(0.791)。其中,支持向量机表现最佳,但是由于这是一项横断面研究,尚缺乏足够的说服力。

现有的模型大多对早发型 PE 有较好的预测效果,但是对于晚发型 PE,有些模型的表现却不尽如人意。Vonck 等<sup>[17]</sup>的研究旨在解决这一问题,其研究结果中可以看到较为满意的晚发型 PE 模型的性能。该研究通过对 8~15<sup>+6</sup> 周和 18~27<sup>+6</sup> 周的 969 名妇女进行随机筛查,获得了其在这两个时间段中的母体特征(包括孕妇年龄、孕前体重、身高、孕

前 BMI、过敏、胎次、糖尿病史/子宫内死亡/子宫内生长受限/血栓形成倾向/高血压)以及生物物理参数(包括标准化心电图-多普勒超声检查、阻抗心动图和生物阻抗),基于此开发的偏最小二乘判别分析模型得到了如下结果:早发型 PE 的 ROC 曲线下面积(AUC<sup>ROC</sup>)为 0.999,晚发型 PE 的 AUC<sup>ROC</sup>为 0.953。偏最小二乘回归与传统的多元线性回归相比,有更强大的功能,它在多元线性回归分析的基础上增添了典型相关分析和主成分分析,能尽可能多的提取所在变量组的变异信息,同时保证了两者之间的相关性最大。这一运用偏最小二乘判别分析模型的研究结果很令人惊喜,在未纳入生化参数的情况下,仅使用母体特征结合生物物理指标的预测模型对早发型 PE 和晚发型 PE 均有很好的筛查性能。但是此模型也存在阳性预测值低的缺点,对早发型 PE 和晚发型 PE 来说,尽管在 FPR 分别为 0%和 14% 时,DR 与阴性预测值均为 100%,可阳性预测值却分别只有 67%和 21%。此外,如此高的 AUC<sup>ROC</sup>可能存在过拟合的问题,而且这项研究使用超声等检查也需要医务人员投入更多的时间和精力,同时患者也将承担更为昂贵的检查费用。

现将部分有代表性的 PE 预测模型列出,见表 2。

## 3 采用模型进行预测的妊娠阶段及时机

孕 12 周时,胎儿头臀长在 45~84 mm 之间,可查 NT、B 超,并进行孕早期唐氏筛查,在第一次排除胎儿形态和染色体异常可能后,即进入常规产检流程并办理健康手册。此次产检检查的项目较多,包括孕妇各项生化指标,NT 和 B 超等,利用这些检查结果可以对母体和胎儿情况做出初步判断,PE 预测模型所纳入的指标多在这一时期获得。从指标的获取以及阿司匹林的预防效果两方面考虑,大多数模型应用的时间都在 11~13 周,但是根据不同国家和地区经济水平与社会环境的差别以及纳入指标的适宜检测时间不同,模型应用的时间也有一些变动,在 8~18 周不等。

FMF 三联检验模型应用的时间为 11~13 周<sup>[8]</sup>。Serra 等<sup>[21]</sup>的研究使用多元高斯分布模型对单胎妊娠进行早发型 PE 筛查,包括在 8~13<sup>+6</sup> 周评估的母体特征、PAPP-A、PLGF,以及在 11~13<sup>+6</sup> 周测量的 MAP 和 UtA-PI。而加拿大一项研究<sup>[23]</sup>则在妊娠 10~18 周进行 PE 预测,这可能是因为模型中纳入了 sFlt-1,与正常孕妇相比,PE 患者的 sFlt-1 水平从妊娠 15 周才开始显著升高,且差异随孕龄增加而增大<sup>[24]</sup>。

表 2 PE 预测模型相关指标及其表现

作者 及发表年份	样本数量 (PE 发病率)	国家 及收样年份	研究阶段 (周)	纳入指标	预测模型	结果
Poon <i>et al</i> <sup>[18]</sup> , 2010 年	402 例 病例对照研究	英国 2006—2007 年	11~13 <sup>+6</sup>	早发型 PE: 母体因素, MAP, UtA-PI, PLGF; 晚发型 PE: 母体因素, MAP, UtA-PI, PLGF, 激活素-A 和 P-选择素	Logistic 回归	5% FPR: 早发型 PE: DR 88.5%; 晚发型 PE: DR 46.7%
Poon <i>et al</i> <sup>[19]</sup> , 2010 年	8 366 例 (PE 2.0%)	英国 2006—2007 年	11~13 <sup>+6</sup>	早发型 PE: 母体因素, UtA-PI, MAP, PAPP-A; 晚发型 PE: 母体因素, MAP, UtA-PI	Logistic 回归	5% FPR: 早发型 PE: DR 83.8%; 晚发型 PE: DR 42.2%
Akolekar <i>et al</i> <sup>[20]</sup> , 2011 年	33 602 例 (PE 2.2%)	英国 2006—2009 年	11~13 <sup>+6</sup>	母体因素, UtA-PI, MAP, PAPP-A, PLGF, PP-13, 抑制素-A, 激活 素-A, 可溶性内皮糖蛋白, 五 聚素 3, P-选择素	Logistic 回归	5% FPR: 早期 PE (< 34 周)、中期 PE (34~37 周)、晚期 PE (>37 周) 的 DR 分别为 91.0%、79.4%、60.9%
Scazzocchio <i>et al</i> <sup>[7]</sup> , 2013 年	5 170 例 (PE 2.6%)	西班牙 2009—2011 年	8~13 <sup>+6</sup>	母体特征, 8~12 周 PAPP-A, f $\beta$ -HCG, 11~13 <sup>+6</sup> 周的血压, UtA-PI	Logistic 回归	5% FPR: 早发型 PE: DR 69.2%; 晚发型 PE: DR 29.4%
Andrieffi <i>et al</i> <sup>[8]</sup> , 2016 年	35 948 例 (PE 2.9%)	英国 2010—2014 年	11~13 <sup>+6</sup>	母体因素, UtA-I, MAP, PLGF	贝叶斯 定理	10% FPR: 早产 PE: DR 75%; 足月 PE: DR 47%
Vonck <i>et al</i> <sup>[17]</sup> , 2019 年	969 例 (PE 3.8%)	比利时 2011—2016 年	8~15 <sup>+6</sup> ; 18~27 <sup>+6</sup>	母体特征, 标准化心电图-多 普勒超声检查, 阻抗心动图和 生物阻抗	偏最小二 乘判别分 析	早发型 PE: AUC <sup>ROC</sup> 0.999; 晚发型 PE: AUC <sup>ROC</sup> 0.953
Serra <i>et al</i> <sup>[21]</sup> , 2020 年	6 893 例 (PE 2.3%)	西班牙 2014—2017 年	8~13 <sup>+6</sup>	母体特征、生物物理参数, PLGF	多元高斯 分布模型	5% FPR: 早发型 PE 的 DR 为 59%; 10% FPR: 早发型 PE 的 DR 为 94%
Jiang <i>et al</i> <sup>[22]</sup> , 2020 年	513 例 SLE 患者	中国 2010—2018 年	16~20	MAP, 孕前高血压, 血液系统 疾病, IgM aCL, 清蛋白, 尿酸, 24 h 尿蛋白	逐步回归 法	SLE 患者中: PE 预测准确率 为 93.6% (敏感性 88.5%, 特 异性 94.5%)
Gana <i>et al</i> <sup>[12]</sup> , 2022 年	4 066 例 (PE 2.8%)	英国 2019—2021 年	11~13 <sup>+6</sup>	母体因素, UtA-PI, MAP, PLGF, 眼动脉流速波形的 PSV 比值	竞争风险 模型	10% FPR: 早产 PE 的 DR 76.7%; 足月 PE 的 DR 47.0%

注: IgM aCL, 抗心磷脂 IgM 抗体 (IgM anti-anticardiolipin)。

#### 4 PE 预测模型的地域差异 (外部验证)

不同的国家和地区由于经济水平、地域特征、生活习惯的不同, 孕期妇女 PE 的患病情况也不尽相同, 在某一地区建立的模型可能对其他地区人群的预测效果不佳, 因此需要用本地区的人群来验证新的预测模型以检测该模型在本地区的筛查效果。此外, 模型若直接在训练集内验证会出现过拟合现象, 使准确率偏高, 外部验证则可以防止过拟合。

FMF 三联检验的预测模型作为表现突出的模型, 很多研究对其进行了外部验证。O’Gorman 等<sup>[25]</sup> 在英格兰、西班牙、比利时、意大利和希腊 12 家妇产医院中的 8 775 名接受孕早期 PE 筛查的单胎妊娠妇女中检查了 FMF 算法的性能。在 10% 的 FPR 下, FMF 算法对 PE < 32 周、PE < 37 周、PE  $\geq$  37 周的 DR 分别为 100% (95% CI: 80% ~ 100%)、75% (95% CI: 62% ~ 85%)、43% (95% CI: 35% ~ 50%), 优于 NICE 指南仅采用危险因素进行预测的结果: 在 10.2% FPR 下相应的 DR 分别为 41%、39% 和 34%, 而 ACOG 中当 FPR 为 64.2% 时, 相对应的 DR 分别为 94%、90% 和 89%。这项外部

验证的结果与开发 FMF 算法时得出的 DR 相似, 印证了 FMF 算法在此类人群中确实具有相对稳定且较为优越的性能。另一项在英格兰 7 家国家卫生服务妇产医院的 16 747 名妇女中开展的前瞻性多中心队列研究<sup>[26]</sup> 也紧跟其后, 在 FMF 算法的筛选下, 筛查阳性率为 10.0% 时, PE < 34 周、PE < 37 周和 PE  $\geq$  37 周的检出率分别为 90.0% (79.5% ~ 96.2%)、81.7% (74.3% ~ 97.7%)、42.6% (37.2% ~ 48.1%), 验证结果较满意。2019 年发表的一篇文章报告了孕早期 FMF 三联检验在亚洲人群中的外部验证, 这是一项基于 10 935 例单胎妊娠的前瞻性非干预多中心研究<sup>[27]</sup>, FMF 三联检验在 5%、10%、15% 和 20% 的固定 FPR 下预测早产 PE 实现了 48.2%、64.0%、71.8% 和 75.8% 的检测率, 性能也优于 ACOG 和 NICE。这项研究表明, 基于 FMF 贝叶斯定理的模型可较为有效地预测亚洲人群的早产 PE。但 FMF 模型纳入了子宫动脉压等参数, 需要 B 超辅助测量, 在很多地区的临床产检中并未对所有孕妇进行检测, 这也是 FMF 模型应用的一个局限性因素。

## 5 PE 预测模型在我国的应用现状

目前,中国 PE 的总体患病率为 2.3%,其中 68.1%为 SPE<sup>[28]</sup>。我国已针对 PE 验证并建立了一些模型。

在一项前瞻性、多中心、观察性队列研究中<sup>[29]</sup>,以来自于中国七座城市 13 家医院的 10 899 名单胎妊娠妇女为样本,使用 FMF 算法计算早产 PE 的个体化风险,在固定的 FPR 为 10%、15% 和 20% 时分别达到了 65.0%、72.7% 和 76.1% 的早产 PE 检出率。由于 FMF 三联算法在我国的表现尚不令人十分满意,而且在资源匮乏的地区推广应用的可行性、经济性都不高,进一步开发针对中国人群的预测模型势在必行。

2022 年的一项研究<sup>[30]</sup>对检测成本与可行性进行了探讨,该研究结合早孕期非整倍体筛查(即早孕唐筛)获得 PAPP-A 数据,用 PAPP-A 取代 FMF 算法中的 PLGF,以母体因素+MAP+PAPP-A 的方案预测早产型 PE,其敏感性接近 70%。该方案不增加超声检查和生化检测等额外医疗费用,具有良好的成本效益比及可行性。

一项回顾性队列研究<sup>[31]</sup>使用最小绝对收缩和选择算子(LASSO)从人口统计学特征、血压、血常规检查和生化测试中进行变量选择发现,在妊娠 5~10 周和 11~13 周检测尿酸,18~23 周和 24~31 周检测血小板,28~31 周、32~35 周和 36~39 周检测碱性磷酸酶,可以进一步提高 Logistic 回归模型的预测性能。使用此 Logistic 回归模型在 11~13 周基于母体特征、病史、平均动脉压(5~10 周,11~13 周)和生物标志物(含尿酸)对 PE 进行预测,AUC<sup>ROC</sup>分别为:早发型 PE(0.78)、晚发型 PE(0.75)、早产 PE(0.78)、足月 PE(0.74)。对于所有 PE,测试集上的最佳预测模型的 AUC<sup>ROC</sup>为:11~13 周(0.75)、24~27 周(0.80)、36~39 周(0.95),此预测模型覆盖了妊娠全阶段,其性能也值得肯定。

为制定经济有效的 PE 筛查计划,一项基于福建省 568 例孕妇的研究<sup>[32]</sup>利用低成本易获取的外周血变量,使用 TensorFlow(一个端到端开源机器学习平台)生成了 1 个 BP 神经网络,将清蛋白、血小板平均体积和尿素在内的 25 个潜在影响因素作为输入神经元节点,并使用 PE、妊娠高血压和正常足月妊娠的妇女样本类型作为输出节点。对神经网络模型进行训练后,得到输入层神经元节点的权重值 W1,并根据权重的大小确定了对 PE 影响最大的前 5 个因素是清蛋白、血小板平均体积、尿素、乳酸脱氢酶和三酰甘油。使用测试集测试训练好的神经网络,结果表明神经网络的正确率为 79.8%。另一项基于 2 338 例中国籍孕妇的回顾性研究<sup>[33]</sup>,纳入了患者的一般资料、PE 发病危险因素,6~10 周常规实验室指标,采用传统 Logistic 回归和机器学习 XG Boost 算法构建预测模型,结果表明 XG Boost 模型(AUC<sup>ROC</sup>: 0.867, 95% CI: 0.839~0.896)在孕早期预测 PE 发病的性能优于 Logistic 回归模型(AUC<sup>ROC</sup>: 0.752, 95% CI: 0.735~0.769)。目前中国的 PE 预测模型已经在不断发展创建,部分模型也有着不错的性能,期待未来有合适的模型能最终广泛应用于临床,使患者受益。

## 6 总结与展望

PE 作为妊娠期一种严重的并发症,正在引起人们越来越多的关注,对 PE 的预测从 ACOG 和 NICE 的单一风险因素到逐渐改进为纳入更多的生化指标和生物物理参数,从传统的 Logistic 回归到竞争风险模型、机器学习等多种新模型的创建,预测模型的准确性日趋升高。目前 FMF 联合算法及竞争风险模型已成为风险预测的主流,而机器学习算法和人工智能也有不可忽视的发展潜力。由于 FMF 模型的大多数证据都是基于白种人或非洲裔美国人,在中国人群中的表现尚不能令人非常满意,因此虽然国际妇产联合会<sup>[34]</sup>(The International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)在 PE 预测预防指南中接受了这一算法,但是该模型却未能在我国大规模地投入临床使用。

期待未来可以创建性能更优、应用更广,经济成本较低的预测模型,实施有效的预防措施,减小 PE 对孕产妇及胎儿的不良影响。

## 7 参考文献

- [1] Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG practice bulletin summary, number 222[J]. *Obstet Gynecol*, 2020, 135(6): 1492-1495.
- [2] Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, et al. Preeclampsia-pathophysiology and clinical presentations: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(14): 1690-1702.
- [3] Magee LA, Nicolaides KH, von Dadelszen P. Preeclampsia[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(19): 1817-1832.
- [4] Rana S, Lemoine E, Granger JP, et al. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives[J]. *Circ Res*, 2019, 124(7): 1094-1112.
- [5] 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.
- [6] Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 218(3): 287-293.e1.
- [7] Scaccocchio E, Figueras F, Crispì F, et al. Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2013, 208(3): 203.e1-203.e10.
- [8] Andrietti S, Silva M, Wright A, et al. Competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 35-37 weeks' gestation[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016, 48(1): 72-79.
- [9] Chen YM, Ning WW, Chu XL, et al. Predicting hypertensive disease in the first trimester of pregnancy: risk models and analysis of serum D-dimer levels combined with plasma pregnancy-associated protein A, free  $\beta$ -subunit of human chorionic gonadotropin, and fetal nuchal translucency[J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 8264958.
- [10] National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management[EB/OL]. [2022-12-01]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133>.
- [11] Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model for prediction of preeclampsia[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 225(2): 205-206.
- [12] Gana N, Sarno M, Vieira N, et al. Ophthalmic artery Doppler at 11-13 weeks' gestation in prediction of pre-eclampsia[J]. *Ultra-*

- sound Obstet Gynecol, 2022, 59(6): 731-736.
- [13] Chaiyasit N, Sahota DS, Ma RM, *et al.* Prospective evaluation of international prediction of pregnancy complications collaborative network models for prediction of preeclampsia; role of serum sFlt-1 at 11-13 weeks' gestation[J]. Hypertension, 2022, 79(2): 314-322.
- [14] Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, *et al.* Predictive value of the sFlt-1; PIGF ratio in women with suspected preeclampsia[J]. Obstet Anesth Dig, 2016, 36(3): 145-146.
- [15] Dröge LA, Perschel FH, Stütz N, *et al.* Prediction of preeclampsia-related adverse outcomes with the sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1)/PLGF (placental growth factor)-ratio in the clinical routine; a real-world study[J]. Hypertension, 2021, 77(2): 461-471.
- [16] Manoochehri Z, Manoochehri S, Soltani F, *et al.* Predicting preeclampsia and related risk factors using data mining approaches; a cross-sectional study[J]. Int J Reprod Biomed, 2021, 19(11): 959-968.
- [17] Vonck S, Staelens AS, Lanssens D, *et al.* Development of a biophysical screening model for gestational hypertensive diseases[J]. J Biomed Sci, 2019, 26(1): 38.
- [18] Poon LCY, Akolekar R, Lachmann R, *et al.* Hypertensive disorders in pregnancy: screening by biophysical and biochemical markers at 11 - 13 weeks[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2010, 35(6): 662-670.
- [19] Poon LCY, Stratieva V, Piras S, *et al.* Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-a at 11-13 weeks[J]. Prenat Diagn, 2010, 30(3): 216-223.
- [20] Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, *et al.* Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks[J]. Prenat Diagn, 2011, 31(1): 66-74.
- [21] Serra B, Mendoza M, Scaccocchio E, *et al.* A new model for screening for early-onset preeclampsia[J]. Am J Obstet Gynecol, 2020, 222(6): 608.e1-608.e18.
- [22] Jiang M, Wang Y, Fu Q, *et al.* Preeclampsia risk prediction model for Chinese pregnant patients with systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2020, 72(11): 1602-1610.
- [23] Giguère Y, Massé J, Thériault S, *et al.* Screening for pre-eclampsia early in pregnancy: performance of a multivariable model combining clinical characteristics and biochemical markers[J]. BJOG, 2015, 122(3): 402-410.
- [24] Khalil A, Maiz N, Garcia-Mandujano R, *et al.* Longitudinal changes in maternal serum placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 in women at increased risk of pre-eclampsia[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2016, 47(3): 324-331.
- [25] O'Gorman N, Wright D, Poon LC, *et al.* Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11 - 13 weeks' gestation; comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2017, 49(6): 756-760.
- [26] Tan MY, Wright D, Syngelaki A, *et al.* Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers; results of SPREE[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2018, 51(6): 743-750.
- [27] Chaemsaitong P, Pooh RK, Zheng MM, *et al.* Prospective evaluation of screening performance of first-trimester prediction models for preterm preeclampsia in an Asian population[J]. Am J Obstet Gynecol, 2019, 221(6): 650.e1-650.e16.
- [28] Yang YY, Le Ray I, Zhu J, *et al.* Preeclampsia prevalence, risk factors, and pregnancy outcomes in Sweden and China[J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(5): e218401.
- [29] Hu J, Gao J, Liu J, *et al.* Prospective evaluation of first-trimester screening strategy for preterm pre-eclampsia and its clinical applicability in China [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2021, 58(4): 529-539.
- [30] 王媛, 王娅, 唐慧荣, 等. 基于早孕期非整倍体筛查参数的子痫前期筛查效率评估[J]. 中华围产医学杂志, 2022, 25(8): 601-608.
- [31] Tang ZY, Ji YL, Zhou S, *et al.* Development and validation of multi-stage prediction models for pre-eclampsia; a retrospective cohort study on Chinese women[J]. Front Public Health, 2022, 10: 911975.
- [32] Han Q, Zheng W, Guo XD, *et al.* A new predicting model of pre-eclampsia based on peripheral blood test value[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(13): 7222-7229.
- [33] 邓兴宇, 杨楠, 薛宇廷, 等. 基于危险因素和常规实验室指标的子痫前期风险预测模型研究[J]. 临床检验杂志, 2021, 39(8): 566-572.
- [34] Poon LC, Shennan A, Hyett JA, *et al.* The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2019, 145(Suppl 1): 1-33.

(收稿日期:2022-12-09)

(本文编辑:王海燕)