DOI:10.16016/j.2097-0927.202307052

基于机器学习算法构建组织学绒毛膜羊膜炎的预测模型

胡雪源[1],谭美玲[1],黄 苇[1],阎 萍[1],陈晓霞[1],郑明昱[2],王 丹[1] 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院:妇产科[1],药学部[2]

[**摘要**] **目的** 开发一项关于未足月胎膜早破(preterm premature rupture of membrane,PPROM)孕妇分娩后发生组织学绒毛膜羊膜炎(histologic chorioamnionitis,HCA)的机器学习预测模型。**方法** 选取在我院住院分娩的孕28周~36^{+6}周胎膜早破的病例512例。收集研究对象的一般资料、孕产史、实验室数据、超声数据等共31项资料。将所有研究对象按7∶3随机分配为训练集(n=358)和测试集(n=154)。使用最小绝对收缩和选择算子算法(the least absolute shrinkage and selection operator,LASSO)算法在训练集中筛选出6项危险因素:生殖道感染、B超胎儿体重、破膜胎龄、使用抗生素前最高体温、既往宫腔操作次数、破膜距抗生素使用的间隔时间纳入模型。基于支持向量机(support vector machine,SVM)、逻辑回归(logistic regression,LR)、多层感知机(multilayer perceptron,MLP)、随机森林(random forest,RF)、极端梯度提升(extreme gradient boosting,XGB)、决策树(decision tree ,DT)等机器学习算法绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线,通过比较曲线下面积(area under curve,AUC)选取最佳机器学习模型。同时对最终模型的预测效益及临床适用性进行评估并计算危险因素的重要性。**结果** 6种机器学习算法中SVM模型预测效能最高,在测试集中SVM的AUC为0.862,敏感度为84.0%,特异度为75.0%。其在校准曲线中辨别能力、临床决策(decision curve analysis,DCA)曲线中临床效益均获得良好评价。变量SHAP(SHapley Additive exPlanations)图按重要性依次排列呈现6项危险因素,其中最重要的是生殖道感染。**结论** 基于SVM算法成功建立未足月胎膜早破孕产妇组织学绒毛膜羊膜炎的预测模型。该模型对HCA的良好预测能力可以指导临床诊疗,改善不良妊娠结局,促进母婴健康。

[**关键词**] 未足月胎膜早破;绒毛膜羊膜炎;机器学习;预测模型
[**中图法分类号**] R319; R711.32; R714.52 [**文献标志码**] A

Construction of a prediction model of histologic chorioamnionitis based on machine learning

HU Xueyuan[1], TAN Meiling[1], HUANG Ge[1], YAN Ping[1], CHEN Xiaoxiai[1], ZHENG Mingyu[2], WANG Dan[1]
[1]Department of Obstetrics and Gynecology, [2]Department of Pharmacy, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] **Objective** To develop a machine learning prediction model for histologic chorioamnionitis (HCA) in patients with preterm premature rupture of membranes (PPROM) after delivery. **Methods** A total of 512 pregnant women who were diagnosed with PPROM at 28~36+6 weeks in our hospital were enrolled in this study. After 31 clinical items consisting of general information, maternal history, laboratory data, and imaging parameters were collected for each subject, they were randomly divided into a training set (n=358) and a testing set (n=154) in a ratio of 7∶3. Least absolute shrinkage and selection

[**基金项目**] 重庆市自然科学基金(CSTB2022NSCQ-MSX0169)
[**通信作者**] 王 丹,E-mail:swh_wang@163.com

2097-0927/Copyright © 2023, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

operator (LASSO) algorithm was used to identify independent predictors in the training set. Based on these factors (reproductive tract infection, ultrasound fetal weight, gestational age at PPROM, maximum body temperature before antibiotics, number of previous uterine operations, and interval between rupture of membranes and antibiotic use), 6 machine learning models, including support vector machine (SVM), logistic regression (LR), multilayer perceptron (MLP), random forest (RF), extreme gradient boosting (XGB) and decision tree (DT) were developed. Area under the curve (AUCs) value was used to compare the prediction efficiency of the built models. Then prediction efficiency and clinical applicability of optimal model were evaluated to calculate the importance of risk factors. **Results** Among 6 machine learning algorithms, the SVM model performed best with an accuracy of 0.862, sensitivity of 0.840, and specificity of 0.750 in the testing set. The predicted values derived from the model were highly consistent with the actual situations in discrimination of calibration curve and decision curve analysis. SHapley Additive exPlanations (SHAP) plot prioritized the predictive weights of 6 risk factors, and reproductive tract infection was of most significant importance. **Conclusion** An SVM prediction model of HCA occurrence in PPROM patients is successfully constructed. Its excellent predictive ability contributes to guiding clinical treatment, improving adverse pregnancy outcomes, and promoting maternal and infant health.

[**Key words**] preterm premature rupture of membranes; chorioamnionitis; machine learning; prediction model

Supported by the Natural Science Foundation of Chongqing (CSTB2022NSCQ-MSX0169). Corresponding author: WANG Dan, E-mail: swh_wang@163.com

妊娠37周内,临产前胎膜自发性破裂称为未足月胎膜早破(preterm premature rupture of membrane, PPROM)[1]。早产孕妇确诊PPROM后,若无宫内感染、胎盘早剥或胎儿窘迫、临产征兆等,可根据病人情况进行期待治疗,延长孕周,提高胎儿存活率[2]。但在期待治疗过程中,阴道内致病菌常上行感染造成局部绒毛膜蜕膜感染,随后侵入羊膜腔感染羊水和胎儿,最终引起弥漫性绒毛膜羊膜炎[3]。组织学绒毛膜羊膜炎(histologic chorioamnionitis, HCA)是指病原微生物侵入母体后出现胎盘内多核细胞浸润的炎症反应,但无发热、白细胞增多、心动过速、子宫压痛、羊水恶臭等绒毛膜羊膜炎的典型临床表现[4]。HCA可以影响约50%的PPROM女性,然而HCA常为回顾性诊断,临床表现隐匿,早期发现困难,且临床干预延迟会增加不良妊娠结局的几率[5]。本研究结合多领域交叉的机器学习算法得出预测HCA的模型,帮助临床医师识别高危PPROM患者,为评估HCA提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 数据来源 本研究采取单中心回顾性研究方法,选取2015年9月1日-2022年9月30日在陆军军医大学第一附属医院产科分娩的产妇。此项工作已获得陆军军医大学第一附属医院伦理委员会的批准[(B)KY2023054]。

1.1.2 研究对象 纳入标准:①孕28周~36+6周内单胎妊娠患者;②胎膜早破诊断基于病史、体格检查及临床检验。具体为在无菌窥器检查中肉眼观察到无色透明液体自宫颈流出;若无明显阴道流液,取宫颈口处分泌物行酸碱度(potential of hydrogen, PH)测定或类胰岛素样生长因子结合蛋白-1检测,化验结果呈阳性者;③此次入院后终止妊娠。排除标准:①不合并泌尿系统、呼吸系统、消化系统等其他系统感染;②合并严重妊娠期疾病需立即终止妊娠;③孕前女性合并心血管、消化、泌尿系、自身免疫、血液系统等异常等疾病;④入院时胎儿有严重疾病符合妊娠期引产标准的;⑤既往史、实验室、影像学或胎盘病理学标本等病历资料缺失的病例。

1.2 方法

1.2.1 数据收集 采集研究者的一般资料,如年龄、孕前体质指数(body mass index, BMI)等;妊娠相关指标如孕期增长体重、怀孕次数、分娩次数、生殖道感染等;入院后24 h内结果如白细胞数目、中性粒细胞数目、凝血酶原时间、B超胎儿体重、B超羊水指数、B超脐血流S/D值等指标共31项。

1.2.2 临床治疗 孕34周内PPROM患者入院后,如无感染、胎盘早剥或胎儿窘迫、未进入分娩活跃期等病情平稳者可使用抑制宫缩药物延长孕周,地塞米松宫内转运促进胎肺成熟,应用抗生素预防感染。

孕34周后停用宫缩抑制剂,与患者讨论风险和获益,以确定进行期待治疗或立即分娩[2]。住院期间患者每4小时测体温,每日复查血常规、降钙素原,分娩后胎盘送病检。

1.2.3 胎盘病理学检查 在胎盘可疑感染处及胎膜破口处取标本,甲醛固定,用乙醇溶液冲洗,以石蜡包埋、切片后,用HE液洗染。若在高倍镜的视野下观察到≥5个中性粒细胞侵入绒毛膜板及羊膜,则诊断为HCA[6]。

1.3 统计学分析

使用SPSS 27.0和R语言分析。计量数据若符合正态分布采用独立样本t检验,以$\bar{x}\pm s$表示;若不符合正态分布采用Mann-Whitney U检验,以$M(q_{25}, q_{75})$表示。分类变量采用χ^2检验,以频数(百分比)表示。$P<0.05$为差异有统计学意义。按7∶3比例随机分配所有研究对象为训练集($n=358$)和测试集($n=154$)。在训练集中使用最小绝对收缩和选择算子算法(the least absolute shrinkage and selection operator,LASSO)算法筛选候选因素,并构建支持向量机(support vector machine,SVM)、逻辑回归(logistic regression,LR)、多层感知机(multilayer perceptron,MLP)、随机森林(random forest,RF)、极端梯度提升(extreme gradient boosting,XGB)、决策树(decision tree,DT)6种机器学习模型。十折交叉验证法确定6种模型最优超参数,于测试集上进行独立验证,通过比较受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)的曲线下面积(area under curve,AUC)获得最佳模型。并对最终模型的预测性能及临床适用性进行评估并计算变量重要性。具体流程见图1。

2 结果

2.1 基线数据分析

总结所有研究对象的临床病史,其中符合HCA病理学诊断标准有166例,发生率为32.42%,其余346例均为对照组。HCA组在怀孕次数、既往宫腔操作次数、PPROM病史、生殖道感染、白细胞计数、中性粒细胞数目、中性粒细胞百分比、降钙素原、破膜距抗生素使用的间隔时间、使用抗生素前最高体温等方面较高;血红蛋白、B超胎儿体重、B超羊水指数、B超胎盘功能分级、破膜胎龄等方面较低,且均有统计学差异($P<0.05$)。对比分析训练集($n=358$)和测试集($n=154$),两组仅在自然流产、中性粒细胞百分比有统计学差异($P<0.05$),其余各项指标差异均无统计学意义。详见表1。

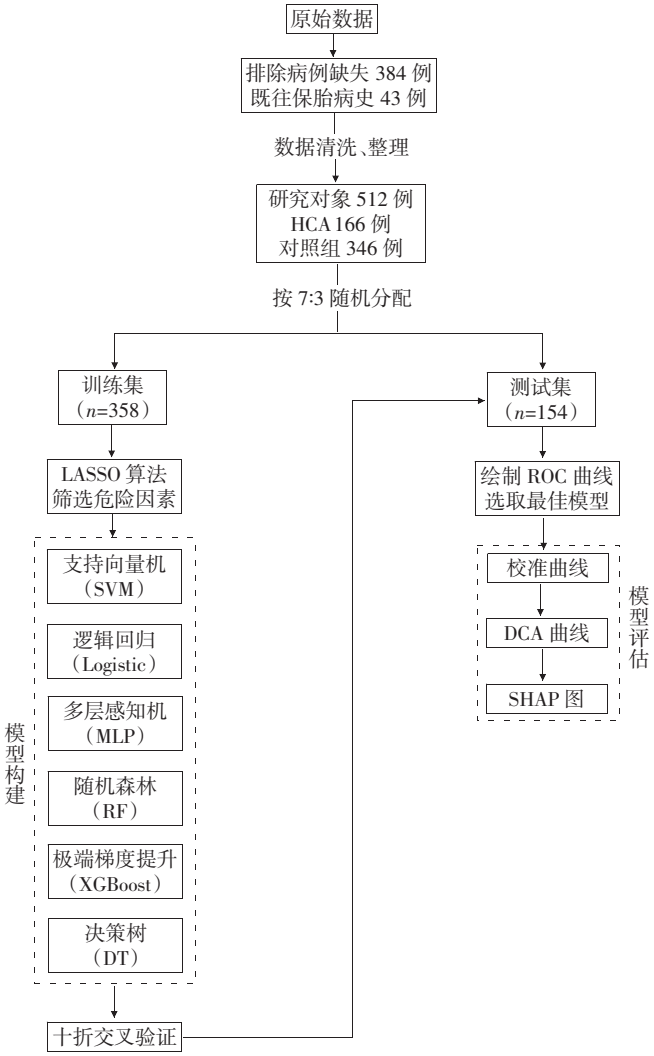


图1 机器学习模型流程图

2.2 模型的建立

LASSO回归通过构造一个惩罚函数,将变量的系数进行压缩并使某些回归系数变为0,进而达到变量选择的目的。该惩罚函数主要由超参数λ调整。通过十折交叉验证得到均方误差最小时的λ值(图2A左虚线)及距离最小均方误差一个标准误差的λ值(图2A右虚线)。选择后者为最佳λ值,因其有助于获得更精简的预测模型。图2B是在不同对数λ值下与HCA相关的31个特征的LASSO回归系数图谱,每条曲线代表模型中的每个特征。随着惩罚系数增大,模型压缩程度增加,模型选择重要变量的功能增加。根据图2A中选择的最优超参数λ,选取出特征系数不为0的6个预测因子,分别为生殖道感染、B超胎儿体重、破膜胎龄、使用抗生素前最高体温、既往宫腔操作

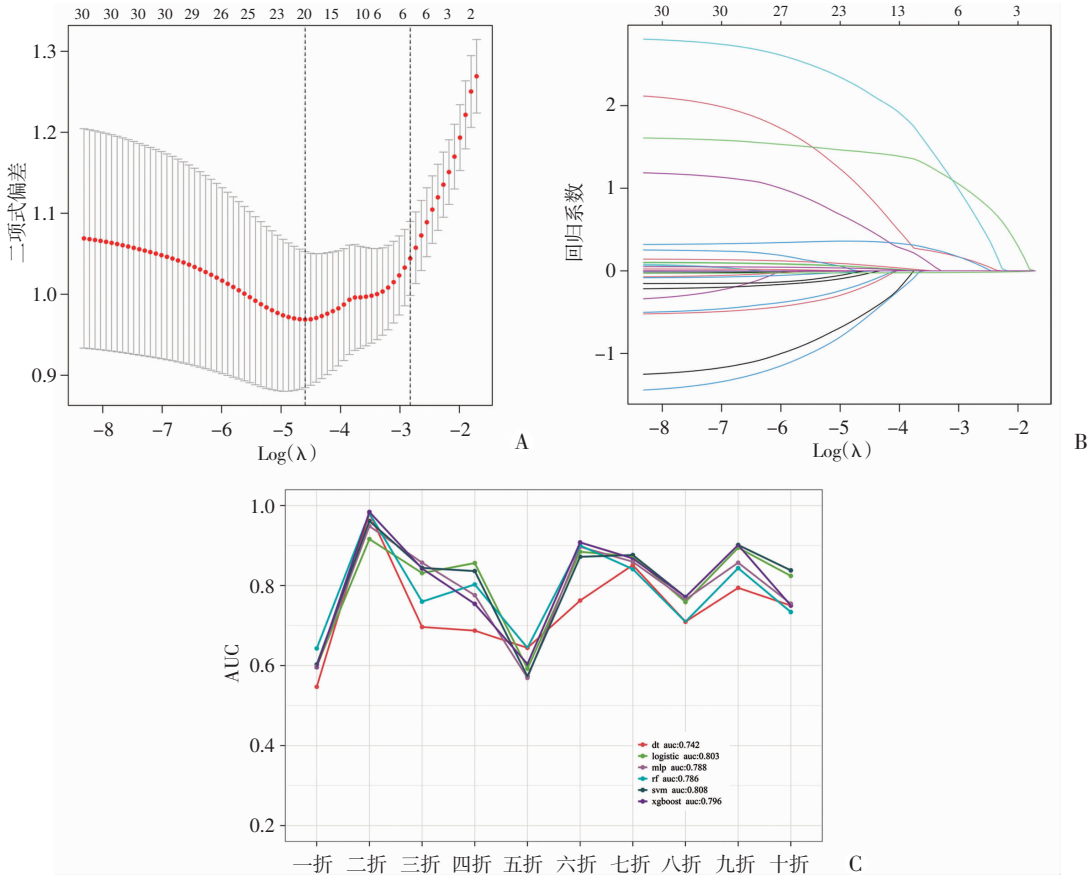
次数、破膜距抗生素使用的间隔时间,具体特征系数见表2。这6项危险因素均与基线数据分析中的高危因素一致。

通过十折交叉验证调试六种机器学习模型的超参数,最优超参数组合的确定来自于每种具有最佳预测性能的模型(图2C)。

表1 研究对象的基线数据分析[$M(q_{25},q_{75})$,例(%),$\bar{x}\pm s$]

临床指标	HCA(n=166)	对照组(n=346)	P	测试集(n=154)	P^g
年龄/岁	29.00(27.00,33.00)	30.00(27.00,34.00)	0.28	30.00(27.00,33.00)	0.98
孕前BMI/(kg/m^2)	20.80(19.10,23.40)	20.85(19.20,23.00)	0.47	21.00(19.10,23.40)	0.47
孕期增长体质量/kg	10.00(9.00,14.00)	11.00(9.00,14.50)	0.29	11.00(9.00,15.00)	0.69
怀孕次数/例	2.00(1.00,3.00)	2.00(1.00,3.00)	0.03	2.00(1.00,3.00)	0.70
分娩次数[a]/例	0.00(0.00,1.00)	0.00(0.00,1.00)	0.25	0.00(0.00,1.00)	0.33
自然流产	29(17.47)	71(20.52)	0.42	34(22.08)	0.03
既往宫腔操作次数[b]/例	1.00(0.00,2.00)	0.00(0.00,1.00)	<0.001	0.50(0.00,2.00)	0.994
PPROM病史	35.00(21.08)	35.00(10.12)	<0.001	22.00(14.29)	0.79
生殖道感染[c]	66.00(39.76)	30.00(8.76)	<0.001	34.00(22.08)	0.21
子宫畸形[d]	5.00(3.01)	18.00(5.20)	0.26	6.00(3.90)	0.67
糖尿病[e]	47.00(28.31)	100.00(28.90)	0.50	45.00(29.22)	0.87
妊娠期高血压疾病	5.00(3.01)	3.00(0.87)	0.12	1.00(0.65)	0.45
血红蛋白/(g/L)	118.00(108.00,127.00)	123.00(114.00,130.00)	0.002	120.50(110.75,128.25)	0.21
白细胞数/(10^9/L)	10.97(8.66,13.57)	9.77(8.19,11.75)	<0.001	10.52(8.49,12.71)	0.13
中性粒数目/(10^9/L)	8.49(6.55,11.28)	7.54(6.27,9.44)	<0.001	8.00(6.47,11.02)	0.09
中性粒细胞百分比	79.20+7.39	77.32+6.42	0.005	78.96+7.37	0.03
降钙素原/(ng/mL)	0.06(0.04,0.08)	0.05(0.03,0.08)	0.02	0.05(0.03,0.08)	0.42
超敏C反应蛋白/(mg/L)	3.61(1.60,8.77)	3.25(1.50,6.35)	0.09	3.83(1.55,7.86)	0.20
D-二聚体/(mg/L)	1.39(0.96,2.50)	1.48(1.04,2.29)	0.61	1.32(0.99,1.98)	0.12
凝血酶原时间/s	10.50(10.10,10.90)	10.40(10.10,10.90)	0.38	10.50(10.10,10.93)	0.34
纤维蛋白原/(g/L)	4.45+0.94	4.38+0.86	0.43	4.33+0.84	0.19
活化部分凝血活酶时间/s	26.60(24.20,28.30)	26.00(23.80,27.90)	0.09	26.30(23.88,28.23)	0.67
凝血酶时间/s	16.40(15.50,17.70)	16.60(15.70,17.80)	0.39	16.60(15.50,17.93)	0.78
B超胎儿体质量/g	2101.50(1739.25,2495.25)	2647.00(2290.00,2895.00)	<0.001	2456.50(1976.50,2773.50)	0.12
B超羊水指数/mm	72.00(52.00,105.00)	91.00(57.00,114.00)	0.004	82.00(52.75,110.00)	0.85
B超胎盘功能分级/级			<0.001		0.96
Ⅰ	40.00(24.10)	28.00(8.09)		20.00(12.99)	
Ⅱ	112.00(67.47)	255.00(73.70)		111.00(72.08)	
Ⅲ	14.00(8.43)	63.00(18.21)		23.00(14.94)	
B超S/D值/(cm/s)	2.30(2.04,2.57)	2.27(2.00,2.50)	0.41	2.30(2.10,2.57)	0.14
破膜胎龄/周	34+1(31+6,35+5)	35+6(34+6,36+3)	<0.001	35+4(33+4,36+2)	0.36
破膜距抗生素使用的间隔时间[f]/h			<0.001		0.68
<12	101.00(60.84)	287.00(82.95)		115.00(74.68)	
12~24	42.00(25.30)	46.00(13.29)		27.00(17.53)	
>24	23.00(13.86)	13.00(3.76)		12.00(7.79)	
使用抗生素前最高体温/℃	36.80(36.70,37.00)	36.70(36.60,36.80)	<0.001	36.80(36.60,36.90)	0.35
最高体温时胎心率/(次/分)	142.00(137.00,149.00)	142.00(139.00,147.00)	0.89	142.00(138.00,148.00)	0.58

a:包括顺产和剖宫产的分娩次数;b:包括人工流产、宫腔镜手术史、IVF-ET手术史、清宫术、诊断性刮宫术等;c:包括真菌、细菌、B族链球菌感染等;d:包括纵隔子宫、弓形子宫、双子宫;e:包括糖尿病合并妊娠、妊娠期糖尿病;f:从胎膜破裂时间至抗生素治疗时间;g:P值为测试集和训练集比较结果



A:LASSO 回归交叉验证曲线图;B:LASSO 回归变量收缩图;C:十折交叉验证 AUC 变化图

图 2 LASSO 回归图

表 2 LASSO 变量特征系数

变量	特征系数	变量	特征系数	变量	特征系数	变量	特征系数
年龄	0.000 000 00	生殖道感染	0.963 105 10	降钙素原	0.000 000 00	B 超羊水指数	0.000 000 00
孕前 BMI	0.000 000 00	子宫畸形	0.000 000 00	超敏 C 反应蛋白	0.000 000 00	B 超胎盘功能分级	0.000 000 00
孕期增长体重	0.000 000 00	糖尿病	0.000 000 00	D-二聚体	0.000 000 00	B 超 S/D 值	0.000 000 00
怀孕次数	0.000 000 00	妊娠期高血压疾病	0.000 000 00	凝血酶原时间	0.000 000 00	破膜胎龄	−0.018 799 30
分娩次数	0.000 000 00	血红蛋白	0.000 000 00	纤维蛋白原	0.000 000 00	破膜距抗生素使用的间隔时间	0.122 728 40
自然流产	0.000 000 00	白细胞数	0.000 000 00	活化部分凝血活酶时间	0.000 000 00	使用抗生素前最高体温	0.789 394 50
既往宫腔操作次数	0.132 403 40	中性粒数目	0.000 000 00	凝血酶时间	0.000 000 00	最高体温时胎心率	0.000 000 00
PPROM 病史	0.000 000 00	中性粒细胞百分比	0.000 000 00	B 超胎儿体重	−0.000 458 19		

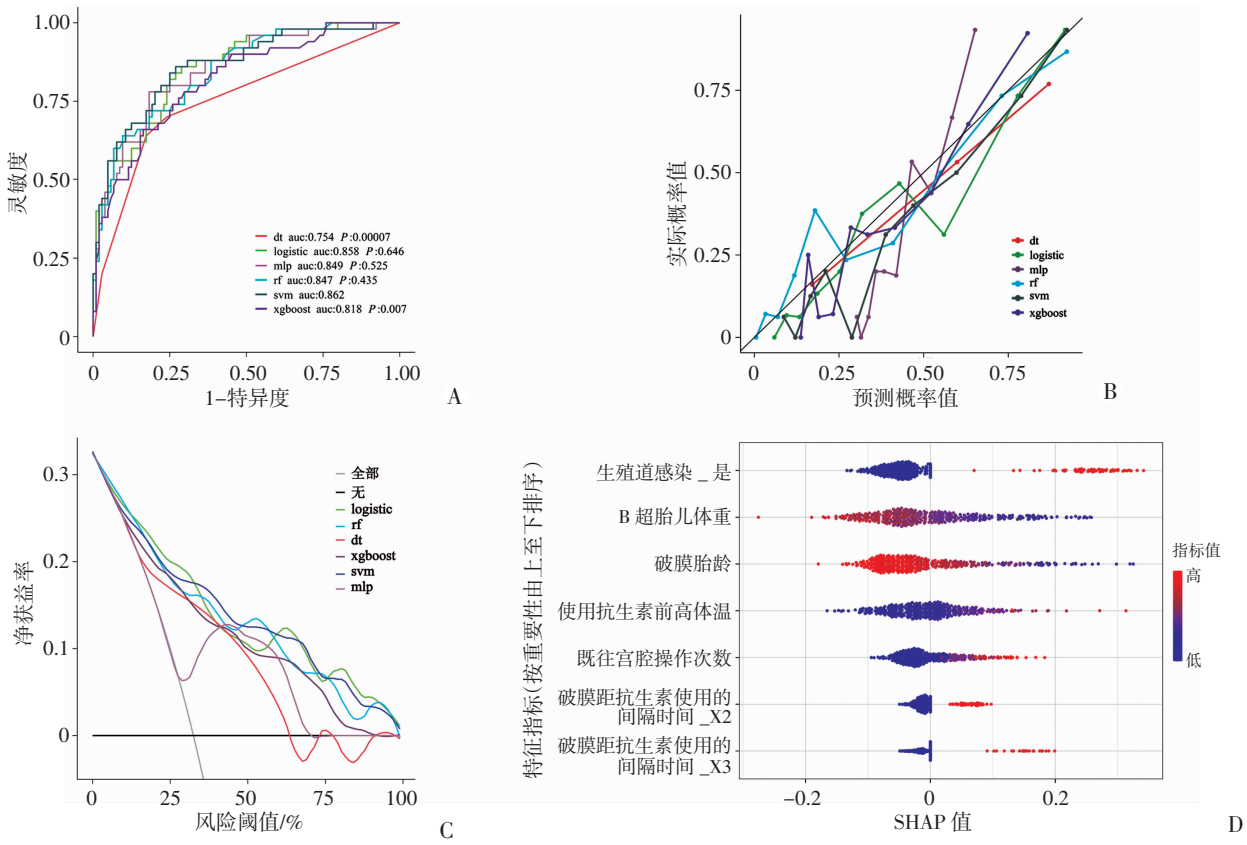
将训练好的模型应用于测试集,6 种模型 ROC 曲线的 AUC 值由高到低排列为 SVM(0.862)、LR(0.858)、MLP(0.849)、RF(0.847)、XGB(0.818)、DT(0.754)(图 3A)。运用 Delong 检验比较 SVM 与其他 5 种模型的 ROC 曲线的 AUC 值,具体比较结果见图 3A 右下角标示。根据计算结果,SVM 模型与 LR、MLP、RF 的 AUC 值并无统计学差异(P>0.05)。但是 SVM 算法在测试集上的其他有参考价值的传统统计学指标如敏感度(0.840)、阴性预测值(0.907)、准确率(0.779)、F1 分值(0.712)均高于上述 3 种模型,同时特异度(0.750)、阳性预测值(0.618)均排名第 2,表现优秀(表 2)。综上所述,SVM 算法建立的预测模型临床性能最好。

SVM 是一种监督机器学习技术,适用于分类和回归问题。本研究使用线性 SVM,通过寻找最优决策超平面,以最大间隔把两类样本分开。样本中距离超平面最近的点为支持向量。SVM 只处理支持向量,而不是整个训练数据集。因此 SVM 模型受训练集的大小和离群值的影响较小,泛化能力好。

表 3 机器学习各预测模型综合性能比较

	SVM	LR	MLP	RF	XGB	DT
测试集						
灵敏度	0.840	0.680	0.800	0.780	0.760	0.640
特异度	0.750	0.817	0.731	0.692	0.712	0.827
阴性预测值	0.907	0.842	0.884	0.867	0.860	0.827
阳性预测值	0.618	0.642	0.588	0.549	0.559	0.640
准确率	0.779	0.773	0.753	0.721	0.727	0.766
F1-score	0.712	0.660	0.678	0.645	0.644	0.640

F1-score:F1 分值, SVM:支持向量机,LR:逻辑回归,MLP:多层感知机,RF:随机森林,XGB:极限梯度增强,DT:决策树



A:ROC 曲线;B:校准曲线;C:DCA 曲线;D:SHAP 图

图 3 预测模型的评估

2.3 模型的评估

在测试集校准曲线中(图 3B),SVM 在校准曲线中实际概率均接近理想概率,曲线伸展,表现出良好的一致性。预测模型测试集的 DCA 曲线(图 3C)中,横线无表示没有患者接受干预,净获益为 0。斜线全部表示所有患者都接受了干预。在 DCA 曲线中,SVM 模型曲线与横线和斜线围成的面积最大。当 HCA 的阈值概率介于 0.09~1.00 之间,SVM 模型可以提供临床净获益。

变量 SHAP 图(图 3D)依次展示危险因素的重要性排序:生殖道感染>B 超胎儿体质量>破膜胎龄>使用抗生素前最高体温>既往宫腔操作次数>破膜距抗生素使用的间隔时间_X2(12~24 h)>破膜距抗生素使用的间隔时间_X3(>24 h)。其中红色越深表示变量值越高,蓝色越深表示变量值越低。在 6 个危险因素中,B 超胎儿体质量、破膜胎龄与 HCA 结局呈负相关趋势,对于未足月胎膜早破患者发生 HCA 结局具有抑制作用,即早产孕妇发生胎膜早破时 B 超胎儿体重越

低,破膜胎龄越小,分娩时越容易发生 HCA。其余生殖道感染、使用抗生素前最高体温、既往宫腔操作次数、破膜距抗生素使用的间隔时间与 HCA 结局均为正相关趋势,对于未足月胎膜早破患者发生 HCA 结局具有积极促进作用,即早产孕妇发生胎膜早破时患有生殖道感染、使用抗生素前体温越高、既往宫腔操作次数越多、破膜距抗生素使用的间隔时间越长,分娩时越容易发生 HCA。

3 讨论

3.1 未足月胎膜早破明显增加不良母婴结局

据统计全球每年约有 1 500 万早产儿出生,早产是<5 岁儿童死亡的主要原因[7]。而 PPROM 占自发性早产的三分之一,是威胁女性生育健康的重要因素[8]。约 50%的 PPROM 患者受到并发症绒毛膜羊膜炎影响[5]。绒毛膜羊膜炎会增加新生儿不良结局如肺炎、败血症、坏死性小肠结肠炎等 2~3.5 倍[9]。致病菌侵入羊膜腔引起羊水、胎膜、胎盘的感染称为绒毛膜羊膜炎。绒毛膜羊膜炎分为临床型绒毛膜羊膜炎(clinical chorioamnionitis,CCA)和 HCA。CCA 的诊断基于发热、白细胞增多、心动过速、子宫压痛、羊水恶臭等典型临床表现,而 HCA 是指只在显微镜下见中性粒细胞浸润至胎盘但无明显临床症状[10],且 HCA 的发生率是 CCA 的 3 倍[11]。

3.2 组织学绒毛膜羊膜炎起病隐匿,早期发现困难

HCA 确诊“金标准”为病理学诊断,具有滞后性。根据统计数据显示,所有研究对象中只有 HCA 组 8 人在使用抗生素前处于低热状态,其余均孕妇体温均正常。HCA 组在使用抗生素前最高体温[36.80 ℃(36.70 ℃,37.00 ℃)]、白细胞计数[10.97(8.66,13.57)]和对照组体温[36.70 ℃(36.60 ℃,36.80 ℃)]、白细胞计数[9.77(8.19,11.75)]有统计学差异(P<0.001),然而在临床诊疗意义方面无明显差异,早期发现十分困难,这与日本富士山大学妇产科的研究结果一致[12]。因此在 PPROM 的诊疗过程中,医生要综合考虑患者多方面因素,在相似患者中识别高危 PPROM 患者,积极处理,改善不良妊娠结局,促进母婴健康。

3.3 成功建立预测组织学绒毛膜羊膜炎的模型

传统早产预测模型多单一从生物学标志物、超声影像、破膜胎龄等特征进行预测[13]。传统模型纳入的研究指标少,展示候选因子的效能差,并且无法评估多种特征之间的相关性。而机器学习综合了概率论、统计学、逼近论等复杂性理论的多门学科知识,可以从大量病人的多种方面的特征数据中自动分析获得规律,通过非线性规则构建预测模型,将危险因素按重要性排序,有利于临床疾病管理[14]。

SVM 算法在妇产科中既往也用于宫腔电图预测晚期选择性引产的研究[15]。在本篇文章中,SVM 在一般资料、孕产史、实验室数据、影像学参数全方位筛选出了 6 种危险因素。SVM 算法在校准图、DCA 图中的表现验证了其在临床诊疗中优秀的诊断效能。同时 SHAP 图将筛选出的 6 种危险因素按重要性排列并直接展示了其对 HCA 结局的影响程度,临床医生面对高危 PPROM 患者的不同阳性指标,需根据其对 HCA 结局的贡献程度仔细判断。

3.4 预测阳性病例危险因素的管理

根据本文的研究结果,在 HCA 结局的事件中,起主要促进作用的是生殖道感染。正常孕妇有宫颈黏液栓封闭子宫颈,加上完整的胎膜和健全的母体免疫系统共同作用,对正常和致病性宫颈阴道菌群的宫内迁移形成有效的屏障[16]。胎膜破裂后羊水伴瞬间变化的羊膜腔压力冲走了宫颈黏液,加上定植在阴道内的病原微生物,逆行感染至宫内的概率明显提高。宫颈-阴道菌群进入羊膜腔后首先引起母体炎性反应。来自游离胎膜的蜕膜小静脉中的和/或来自绒毛间隙的母体中的中性粒细胞,逐渐向羊膜腔迁移并浸润绒毛膜板(6~12 h)、羊膜(12~36 h),最终形成绒毛膜羊膜炎[17]。因此临床未使用抗生素的时间超过 12 h 尤其是超过 24 h 会明显增加发生 HCA 的风险。这与本研究筛选出的第 5 位[破膜距抗生素使用的间隔时间_X_2(12~24 h)]、第 6 位[破膜距抗生素使用的间隔时间_X_3(>24 h)]危险因素一致。

根据 HCA 结局研究显示,起主要保护作用的是 B 超胎儿体质量、破膜胎龄。PPROM 患者 B 超胎儿体质量越小,破膜胎龄越小,导致绒毛膜羊膜炎的概率越高。根据巴西圣保罗医院 Marco 教授的结果显示,HCA 患者分娩时胎龄较低,平均胎儿出生体质量较轻[18]。MATULOVA 等[19]也发现了 HCA 与 PPROM 妊娠的低出生体重有关,且标准为从 B 超估计的胎儿体重百分位数。这与本课题的研究结果相符合。

随着微创宫腔手术如:人流术、宫腔镜手术、辅助生殖技术的次数增加,子宫内膜损伤的风险越高,甚至可能损害子宫肌层;同时手术创面容易引起细菌的入侵,导致子宫内膜感染,形成宫腔慢性炎症,在胎膜早

破的患者中它可以通过未修复完善的蜕膜进入羊膜腔引起感染,最终发展为弥漫性绒毛膜羊膜炎[17]。所以,在微创技术快速发展的同时,医护人员有创操作过程中的无菌要求、手术医生熟练的操作技术都是有效减少并发症、保障生育安全的措施。

有报道指出,妊娠期糖尿病患者的主要并发症之一为胎膜早破,若孕期血糖控制不佳会明显增加感染风险[20],但在本研究中 HCA 组和对照组糖尿病患者并无统计学差异。回顾纳入研究对象,HCA 组与对照组的糖尿病患者血糖情况大部分控制良好,有效降低了感染风险,使本研究的 HCA 的发生率较低。同时研究对象主要来自于西南医院定期产检孕妇,可能与西南医院糖尿病高危妊娠门诊的严格管理有关。

但是,本研究还存在一定的局限性。本研究纳入了既往 7 年的病例,期间 PPROM 的临床指南经过 3 次修改,不同时期患者的处理流程略有不同。此外,本研究仅对内部数据进行了测试,缺乏外部数据的检验。

综上所述,本研究 SVM 建立的模型预测 HCA 的效能最佳,量化了 HCA 的风险,为临床医生面对 PPROM 患者提供了较好的评估参考,并指导高危患者的临床诊疗,改善不良妊娠结局。同时,本研究中生殖道感染和宫腔有创操作作为高危产妇中孕期可控的独立危险因素,在临床工作中妇产科医生不仅要加强生殖道感染的筛查力度,控制好妊娠期糖尿病等增加感染风险的基础疾病,同时需要明确手术指针,避免不必要的手术,且在宫腔手术休复后再备孕。

参考文献:

[1] CHOI E K, KIM S Y, HEO J M, *et al*. Perinatal outcomes associated with latency in late preterm premature rupture of membranes[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(2): 672. DOI: 10.3390/ijerph18020672.

[2] RONZONI S, BOUCOIRAN I, YUDIN M H, *et al*. Guideline No. 430: diagnosis and management of preterm prelabour rupture of membranes[J]. J D'obstetrique Gynecol Du Can, 2022, 44(11): 1193-1208. e1. DOI: 10.1016/j.jogc.2022.08.014.

[3] CAPPELLETTI M, PRESICCE P, KALLAPUR S G. Immunobiology of acute chorioamnionitis[J]. Front Immunol, 2020, 11: 649. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00649.

[4] JAIN V G, WILLIS K A, JOBE A, *et al*. Chorioamnionitis and neonatal outcomes[J]. Pediatr Res, 2022, 91(2): 289-296. DOI: 10.1038/s41390-021-01633-0.

[5] SHI H N, SUN L L, WANG Z J, *et al*. Non-invasive prediction of histologic chorioamnionitis using maternal serum markers in women with preterm prelabour rupture of membranes[J]. Am J Reprod Immunol, 2022, 88(3): e13594. DOI: 10.1111/aji.13594.

[6] 郭孝君, 张雪芹, 何远敏, 等. 基于 ROC 曲线评价血常规指标中系统性炎症参数识别硬膜外镇痛相关产时发热与组织型绒毛膜羊膜炎的临床价值[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(7): 753-756. DOI: 10.19538/j.fk2021070115.
GUO X J, ZHANG X Q, HE Y M, *et al*. Based on ROC curve, the clinical value of systemic inflammatory parameters in blood routine indexes in identifying intrapartum fever related to epidural analgesia and tissue chorioamnionitis was evaluated[J]. Chin J Pract Gynecol Obstet, 2021, 37(7): 753-756. DOI: 10.19538/j.fk2021070115.

[7] BLENCOWE H, COUSENS S, OESTERGAARD M Z, *et al*. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications[J]. Lancet, 2012, 379(9832): 2162-2172. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60820-4.

[8] GOLDENBERG R L, CULHANE J F, IAMS J D, *et al*. Epidemiology and causes of preterm birth[J]. Lancet, 2008, 371(9606): 75-84. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60074-4.

[9] VENKATESH K K, JACKSON W, HUGHES B L, *et al*. Association of chorioamnionitis and its duration with neonatal morbidity and mortality[J]. J Perinatol, 2019, 39(5): 673-682. DOI: 10.1038/s41372-019-0322-0.

[10] PENG J, CHEN Y, WAN S, *et al*. Predictors for histological chorioamnionitis among women with preterm prelabour rupture of membranes after dexamethasone treatment: a retrospective study[J]. BJOG, 2023, 130(9): 1072-1079. DOI: 10.1111/1471-0528.17431.

[11] ALJERIAN K. Pathologist interobserver variability in diagnosing acute ascending intrauterine infection[J]. Ann Diagn Pathol, 2022, 56: 151874. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2021.151874.

[12] YONEDA S, SHIOZAKI A, ITO M, *et al*. Accurate prediction of the stage of histological chorioamnionitis before delivery by amniotic fluid IL-8 level[J]. Am J Reprod Immunol, 2015, 73(6): 568-576. DOI: 10.1111/aji.12360.

[13] OSKOVI KAPLAN Z A, OZGU-ERDINC A S. Prediction of

preterm birth: maternal characteristics, ultrasound markers, and biomarkers: an updated overview[J]. J Pregnancy, 2018, 2018: 8367571. DOI: 10.1155/2018/8367571.

[14] 张颖莹, 刘怡果, 赵丹, 等. 基于机器学习建立脓毒症心肾综合征患者早期死亡风险预测模型[J]. 中华肾脏病杂志, 2022, 38(9)785-793. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20211126-00113
ZHANG Y Y, LIU Y G, ZHAO D, *et al*. Early mortality risk prediction models for patients with sepsis-induced cardiorenal syndrome based on machine learning[J]. Chin J Nephrol, 2022, 38(9)785-793. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20211126-00113

[15] ALBEROLA-RUBIO J, GARCIA-CASADO J, PRATS-BOLUDA G, *et al*. Prediction of labor onset type: spontaneous vs induced; role of electrohysterography? [J]. Comput Methods Programs Biomed, 2017, 144: 127-133. DOI: 10.1016/j.cmpb.2017.03.018.

[16] REZEBERGA D, LAZDANE G, KROICA J, *et al*. Placental histological inflammation and reproductive tract infections in a low risk pregnant population in Latvia[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2008, 87(3): 360-365. DOI: 10.1080/00016340801936487.

[17] 李娟, 尹燕雪, 赵澄泉, 等. 胎盘炎性病变的分类、病理特征及临床意义[J]. 中华病理学杂志, 2021, 50(3): 300-304. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20201228-00975.
LI J, YIN Y X, ZHAO C Q, *et al*. Classification, pathological features and clinical significance of placental inflammatory lesions[J]. Chin J Pathol, 2021, 50(3): 300-304. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20201228-00975.

[18] GALLETTA M A K, SCHULTZ R, SARTORELLI M F G O P, *et al*. Clinical characteristics, complications, and predictive model of histological chorioamnionitis in women with preterm premature rupture of membranes[J]. PLoS One, 2023, 18(4): e0283974. DOI: 10.1371/journal.pone.0283974.

[19] MATULOVA J, KACEROVSKY M, HORNYCHOVA H, *et al*. Acute histological chorioamnionitis and birth weight in pregnancies with preterm prelabor rupture of membranes: a retrospective cohort study[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 861785. DOI: 10.3389/fphar.2022.861785.

[20] CHEN J, WANG Z Y, WU W Z, *et al*. Clinical analysis of 2860 cases of diabetes in pregnancy: a single-center retrospective study[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2022, 22(1): 418. DOI: 10.1186/s12884-022-04712-0.

(**收稿**:2023-07-13;**修回**:2023-11-01)

(编辑 张艺霖)