

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.01.009

妊娠早期胚胎停育的危险因素分析及列线图诊断模型构建*

万方方,陈智英,李 莉

武汉大学中南医院生殖医学中心,湖北武汉 430071

摘要:目的 分析妊娠早期胚胎停育的危险因素,并构建列线图诊断模型进行验证。方法 选取 2020 年 6 月至 2022 年 7 月该院收治的 72 例妊娠早期胚胎停育患者纳入停育组,另选取同期在该院产检的 158 例健康孕妇为对照组。比较两组临床资料,采用多因素 Logistic 回归分析妊娠早期胚胎停育的影响因素,构建妊娠早期胚胎停育风险的列线图诊断模型,绘制受试者工作特征(ROC)曲线和校准曲线验证列线图模型的诊断效能。结果 停育组年龄大于对照组,甲状腺疾病、子宫异常、男性伴侣精液水平异常、叶酸代谢不良、接触放射性物质比例高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄越大、合并甲状腺疾病、子宫异常、男性伴侣精液水平异常、叶酸代谢不良、接触放射性物质为妊娠早期胚胎停育的危险因素($P < 0.05$)。构建的列线图诊断模型经 Bootstrap 自抽样内部验证后,一致性指数为 0.719。ROC 曲线分析该模型诊断妊娠早期胚胎停育的曲线下面积为 0.813。结论 导致妊娠早期胚胎停育的相关危险因素有年龄增大、合并甲状腺疾病、子宫异常、男性伴侣精液水平异常、叶酸代谢不良、接触放射性物质,针对危险因素对育龄期女性实施医学检查及相关干预措施有积极作用,基于各危险因素建立的列线图模型具有较高的临床应用价值,医生可以对妊娠早期胚胎停育的风险进行快速、准确的评估,从而为患者提供更好的诊断和治疗方案。

关键词:妊娠早期; 胚胎停育; 妊娠正常发育; 危险因素; 列线图

中图法分类号:R714.2;R714.21

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)01-0046-05

Analysis of risk factors of embryo termination in early pregnancy and construction of nomogram diagnostic model*

WAN Fangfang, CHEN Zhiying, LI Li

Center of Reproductive Medicine, Zhongnan Hospital, Wuhan University,

Wuhan, Hubei 430071, China

Abstract: Objective To analyze the risk factors of embryo termination in early pregnancy, and construct a nomogram diagnostic model for verification. **Methods** Seventy-two patients with early pregnancy embryo termination admitted to the hospital from June 2020 to July 2022 were retrospectively selected and included in the sterility group, and 158 healthy pregnant women who underwent birth examination in the hospital during the same period were selected as the control group. The clinical data of the two groups were compared, and the influencing factors of embryo termination in early pregnancy were analyzed by multivariate Logistic regression. The diagnostic model of the risk of embryo termination in early pregnancy was constructed, and the diagnostic efficiency of the model was verified by receiver operating characteristics (ROC) curve and calibration curve. **Results** The age in the sterility group was older than that in the control group, and the proportions of patients with thyroid disease, abnormal uterus, abnormal semen level of male partners, poor metabolism of folic acid and exposure to radioactive substances in the sterility group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that older age, thyroid disease, abnormal uterus, abnormal semen level of male partners, poor folate metabolism and exposure to radioactive substances were risk factors for embryo termination in early pregnancy ($P < 0.05$). The nomogram diagnostic model was internally verified by Bootstrap self-sampling, and the consistency index was 0.719. ROC curve analysis showed that the area under the curve of the model for diagnosing embryo arrest in early pregnancy was 0.813. **Conclusion** Older age, thyroid disease, abnormal uterus, abnormal semen level of male partner, poor metabolism of folic acid and exposure to radioactive substances are

* 基金项目:湖北省科技计划项目(2021FFB6467)。

作者简介:万方方,女,主管护师,主要从事生殖医学方向的研究。

the independent risk factors for embryo termination in early pregnancy. Medical examination and related intervention measures for women of childbearing age have a positive effect on risk factors, and the nomogram model based on each risk factor has high clinical application value. Doctors can quickly and accurately assess the risk of embryo loss in early pregnancy, so as to provide better diagnosis and treatment options for patients.

Key words: early pregnancy; embryo termination; normal development of pregnancy; risk factor; nomogram

胚胎在子宫中发育到一定阶段,因为各种可能的因素死亡而停止发育的现象称为胚胎停育,临床上将其归属于流产或死胎的范畴^[1]。胚胎停育大多发生在妊娠早期。近年来,我国胚胎停育的发生率呈上升趋势。药物、人工流产为胚胎停育的主要治疗方法,但胚胎停育时的坏死组织可能与子宫壁紧密连接,无法完全脱离子宫壁,造成流产困难^[2-3]。若妊娠组织在宫腔内滞留时间较长,还会导致组织溶解,释放大量的溶血素进入孕妇血液循环,引起凝血功能障碍,从而导致子宫大量出血,甚至造成弥散性血管内凝血的发生,使得孕妇后期妊娠困难^[4-5]。因此,探讨影响妊娠早期胚胎停育的相关因素,针对其影响因素进行针对性的干预,对有效预防妊娠早期胚胎停育的发生具有重要作用。本研究探讨了妊娠早期胚胎停育的影响因素,并构建了列线图诊断模型,旨在为临床更好地预防妊娠早期胚胎停育提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 6 月至 2022 年 7 月本院收治的 72 例妊娠早期胚胎停育患者纳入停育组。纳入标准:(1)符合早期停育的诊断标准^[6],且经 B 超检查确诊为胚胎停育,包括胚芽>5 mm 但未见心搏或孕囊最大径>2.5 cm 但未见胚芽;(2)孕妇孕周≤12 周;(3)具有正常的肾功能及心脏功能;(4)怀孕前月经周期正常。排除标准:(1)存在认知功能障碍;(2)有相关家族病史或遗传性疾病;(3)异位妊娠;(4)存在习惯性流产。另选取同期在本院产检的 216 例

孕妇,排除复发性自然流产、剖宫产疤痕部位妊娠、宫外孕、高危妊娠等孕妇 58 例,最终纳入 158 例健康孕妇为对照组。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(20200102),且所有患者或家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法 收集孕妇临床资料,包括年龄、孕前体质量、月经初潮年龄、文化程度、子宫肌瘤史、不良孕产史、结核病史,以及是否合并高血压、糖尿病、甲状腺疾病,是否存在子宫异常、男性伴侣精液水平异常、叶酸代谢不良、接触放射性物质、支原体感染、低危型人乳头瘤病毒(HPV)感染等情况。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析妊娠早期胚胎停育的影响因素;采用 R3.5.2 统计软件中的“rms”包构建妊娠早期胚胎停育风险的列线图诊断模型;绘制受试者工作特征(ROC)曲线和校准曲线验证列线图模型的诊断效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料在两组中的比较 停育组年龄大于对照组,甲状腺疾病、子宫异常、男性伴侣精液水平异常、叶酸代谢不良、接触放射性物质比例高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 临床资料在两组中的比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	停育组($n=72$)	对照组($n=158$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	30.19±3.35	28.73±2.36	3.793	<0.001
孕前体质量(kg)	55.38±6.27	54.49±5.18	1.129	0.260
月经初潮年龄(岁)	14.06±1.72	13.86±1.67	0.834	0.405
文化程度			0.928	0.335
初中及以下	20(27.78)	54(34.18)		
高中及以上	52(72.22)	104(65.82)		
子宫肌瘤史			0.479	0.489
有	44(61.11)	104(65.82)		
无	28(38.89)	54(34.18)		
不良孕产史			3.112	0.078
有	40(55.56)	68(43.04)		
无	32(44.44)	90(56.96)		
合并高血压			2.670	0.102

续表 1 临床资料在两组中的比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	停育组($n=72$)	对照组($n=158$)	t/χ^2	P
是	4(5.56)	20(12.66)		
否	68(94.44)	138(87.34)		
合并糖尿病			0.434	0.510
是	3(4.17)	10(6.33)		
否	69(95.83)	148(93.67)		
合并甲状腺疾病			9.859	0.002
是	24(33.33)	24(15.19)		
否	48(66.67)	134(84.81)		
结核病史			3.170	0.075
有	8(11.11)	8(5.06)		
无	64(88.89)	150(94.94)		
子宫异常			12.103	0.001
是	23(31.94)	20(12.66)		
否	49(68.06)	138(87.34)		
男性伴侣精液水平异常			11.646	0.001
是	24(33.33)	22(13.92)		
否	48(66.67)	136(86.08)		
支原体感染			2.395	0.122
是	17(23.61)	24(15.19)		
否	55(76.39)	134(84.81)		
低危型 HPV 感染			1.808	0.179
是	14(19.44)	20(12.66)		
否	58(80.56)	138(87.34)		
叶酸代谢不良			17.067	<0.001
是	30(41.67)	26(16.46)		
否	42(58.33)	132(83.54)		
接触放射性物质			12.031	0.001
是	28(38.89)	28(17.72)		
否	44(61.11)	130(82.28)		

2.2 妊娠早期胚胎停育的多因素 Logistic 回归分析 以妊娠早期胚胎是否停育(0=否,1=是)为因变量,以表 1 中差异有统计学意义的指标[年龄(原值输入)、合并甲状腺疾病(0=否,1=是)、子宫异常(0=否,1=是)、男性伴侣精液水平异常(0=否,1=是)、叶酸代谢不良(0=否,1=是)、接触放射性物质情况(0=否,1=是)]作为自变量进行多因素 Logistic 回

归分析。结果显示,年龄越大、合并甲状腺疾病、子宫异常、男性伴侣精液水平异常、叶酸代谢不良、接触放射性物质为妊娠早期胚胎停育的危险因素($P < 0.05$)。并以此构建模型 $\text{Log}(P) = 1.206 \times X_{\text{年龄}} + 1.486 \times X_{\text{甲状腺疾病}} + 2.321 \times X_{\text{子宫异常}} + 1.062 \times X_{\text{男性伴侣精液水平异常}} + 1.337 \times X_{\text{叶酸代谢不良}} + 1.052 \times X_{\text{接触放射性物质}} - 3.167$ 。见表 2。

表 2 妊娠早期胚胎停育的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
年龄	1.206	0.546	4.886	0.027	3.340(1.146~9.731)
甲状腺疾病	1.486	0.707	4.416	0.036	4.418(1.105~17.658)
子宫异常	2.321	0.995	5.445	0.020	10.183(1.450~71.520)
男性伴侣精液水平异常	1.062	0.318	11.153	<0.001	2.892(1.551~5.392)
叶酸代谢不良	1.337	0.251	28.374	<0.001	3.808(2.328~6.228)
接触放射性物质	1.052	0.315	11.153	<0.001	2.863(1.545~5.307)
常数项	-3.167	0.715	19.280	<0.001	—

注:—表示无数据。

2.3 妊娠早期胚胎停育风险列线图诊断模型的构建

根据多因素 Logistic 回归分析结果构建妊娠早期胚胎停育的列线图诊断模型。见图 1。

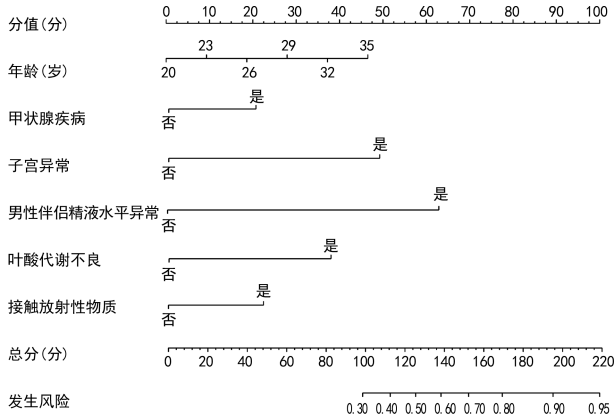


图 1 妊娠早期胚胎停育风险列线图诊断模型

2.4 列线图诊断模型效能验证

该列线图诊断模型经 Bootstrap 自抽样内部验证后，一致性指数为 0.719。见图 2。ROC 曲线分析该模型诊断妊娠早期胚胎停育的曲线下面积 (AUC) 为 0.813 (95%CI: 0.726~0.900)。见图 3。

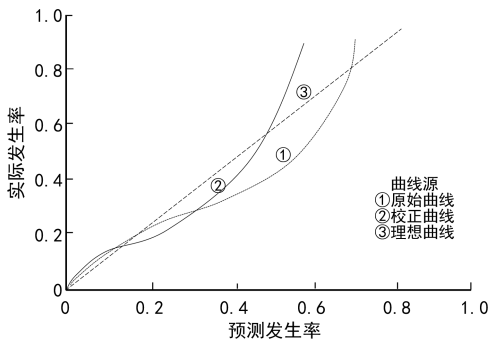


图 2 妊娠早期胚胎停育风险列线图诊断模型的校准曲线

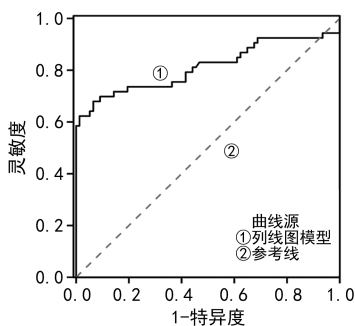


图 3 妊娠早期胚胎停育风险列线图诊断模型的 ROC 曲线

3 讨论

胚胎停育又称稽留流产，属于自然流产的一种特殊情况。目前，国内外关于妊娠早期胚胎停育临床管理方法已有相关报道，既往多数患者主要采用雌激素药物联合清宫的治疗方式，但部分患者无法实现满意的宫颈扩张，或由于胚囊滞留在子宫内导致软组织组织化，增加其与子宫壁脱离的难度而造成清宫不完全，造成阴道持续出血或感染，甚至需要多次清除，增加并发症发生率及继发性不孕风险，从而对患者术后

生活质量产生严重影响^[6-7]。对于有生育需求的女性来说，胚胎停育无疑是身心上的巨大挫折。因此，识别妊娠早期胚胎停育高危妇女至关重要。

多因素 Logistic 回归分析结果显示，年龄越大、合并甲状腺疾病、子宫异常、男性伴侣精液水平异常、叶酸代谢不良、接触放射性物质为妊娠早期胚胎停育的危险因素 ($P < 0.05$)。

本研究中，年龄越大为妊娠早期胚胎停育的危险因素 ($P < 0.05$)，分析原因包括：年龄越大，卵巢储备功能减退、卵子质量下降、胚胎着床障碍的发生率越高，这些因素均会增加妊娠早期胚胎停育的风险^[8]。随着年龄增长，女性胚胎质量下降，还容易出现染色体异常、基因突变等问题。此外，年龄较大的女性胚胎停育风险也与自身免疫性疾病、代谢性疾病等密切相关^[9]。有研究发现，年龄较大的女性子宫内环境较差，如子宫内膜薄、内膜血流减少等，这些因素均不利于胚胎着床和发育^[10]。

本研究中，合并甲状腺疾病为妊娠早期胚胎停育的危险因素 ($P < 0.05$)，分析原因为正常妊娠时母体下丘脑-垂体-甲状腺轴处于一种特殊的应激状态，妊娠期受到雌激素和人绒毛膜促性腺激素 (HCG) 的影响，机体甲状腺激素水平呈现复杂变化，血清 HCG 水平升高，HCG 的化学结构与血清促甲状腺激素 (TSH) 的化学结构相似。因此，它对甲状腺细胞中的 TSH 受体具有刺激作用，导致甲状腺功能亢进^[11-12]。在 HCG 的影响下，TSH 水平在整个妊娠期降低，而血清甲状腺激素和三碘甲状腺原氨酸增加 50%，受体对甲状腺激素需求增加的影响，甲状腺会发生代偿性肿大，分泌更多的甲状腺激素来满足妊娠需求，而甲状腺激素分泌过多可能抑制正常的垂体功能，促使性腺激素的分泌减少，影响胚胎及其他组织的代谢，从而引发胚胎停育^[13-14]。有研究表明，妊娠期合并甲状腺疾病可导致流产、早产、死胎等不良妊娠结局^[15]，这与本研究结果基本相符。

本研究中，子宫异常为妊娠早期胚胎停育的危险因素 ($P < 0.05$)，分析原因为子宫里的内环境和子宫整体的环境都对胚胎有着重要的影响，子宫内膜太薄或太厚均影响胚胎着床，宫腔粘连可阻碍正常蜕膜化和胎盘种植^[16]。此外子宫纵隔、子宫肌瘤、宫腔粘连等都存在导致胚胎停育的风险。

本研究中，男性伴侣精液水平异常为妊娠早期胚胎停育的危险因素 ($P < 0.05$)，分析原因为精子 DNA 碎片率与反复流产密切相关，正常情况下，男性的精子 DNA 碎片率 $\leq 25\%$ ，若 DNA 碎片率 $> 30\%$ 则影响男性的生育能力，同时，也会降低胚胎的发育潜能，增加胚胎停育的概率^[17]。

本研究中，叶酸代谢不良为妊娠早期胚胎停育的危险因素 ($P < 0.05$)，分析原因为叶酸代谢障碍实际是人体叶酸代谢通路中遗传基因的突变，会使得关键

酶的活性下降,影响生长发育过程中关键物质的合成^[18]。研究表明对有胚胎停育史女性和正常妊娠女性分别检测叶酸代谢基因,胚胎停育女性叶酸代谢异常率明显升高^[19]。

本研究中,接触放射性物质为妊娠早期胚胎停育的危险因素($P < 0.05$),分析原因为放射性物质对胎儿和胚胎均有一定的影响,胚胎在生长发育过程中对放射性物质敏感,如果孕妇在此期间接受辐射,受精卵在接受辐射后可能会发生染色体变异和基因突变,从而导致胎儿畸形或胚胎死亡^[20]。

本研究建立了列线图模型来诊断妊娠早期胚胎停育的风险,该模型经 Bootstrap 自抽样内部验证后,一致性指数为 0.719,分辨率良好;经 ROC 曲线分析该模型诊断妊娠早期胚胎停育的 AUC 为 0.813。列线图模型通过将危险因素进行量化处理,并将其组合成一个评分系统,对妊娠早期胚胎停育的风险进行诊断具有一定临床价值。然而,列线图模型也存在一定的局限性。首先,模型的建立依赖于现有的研究数据,可能无法涵盖所有影响因素,导致诊断结果的准确性受限。其次,列线图模型需要定期更新,以反映不断变化的研究进展和临床实践。最后,模型诊断仅作为参考,具体的临床决策仍需结合患者的实际情况和医生的专业判断。

综上所述,导致妊娠早期胚胎停育的相关危险因素有年龄增大、合并甲状腺疾病、子宫异常、男性精液水平异常、叶酸代谢不良、接触放射性物质,针对危险因素对育龄期女性实施医学检查及相关干预措施有积极作用,基于各危险因素建立的列线图模型具有较高的临床应用价值,医生可以对妊娠早期胚胎停育的风险进行快速、准确的评估,从而为患者提供更好的诊断和治疗方案。但本研究样本量较小,纳入影响妊娠早期胚胎停育的因素涵盖不够全面,后期需要更大的样本量及进行前瞻性研究以进一步确认这些因素与妊娠早期胚胎停育的关系。

参考文献

- [1] 冯小月,陈利侠,吴惠芹,等.妊娠早期胚胎停育的高危因素分析[J].中国药物与临床,2021,21(23):3852-3855.
- [2] ALLAMEH Z,GOHARIAN M,ESLAMIAN M. Effect of misoprostol with and without letrozole on the induction of abortion for women with first-trimester missed abortion[J]. Int J Gynaecol Obstet,2020,151(2):214-218.
- [3] JIANG W Z,YANG X L,LUO J R. Risk factors for missed abortion: retrospective analysis of a single institution's experience[J]. Reprod Biol Endocrinol,2022,20(1):115.
- [4] BIYIK I,ALBAYRAK M,KESKIN F. Platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio in missed abortion[J]. Rev Bras Ginecol Obstet,2020,42(5):235-239.
- [5] SALMAN A F,ALRAWI S,ABDULRAHMAN H B A, et al. Maternal platelets in missed abortion; from a clinical perspective[J]. J Pak Med Assoc,2021,71(Suppl 9):S43-S46.
- [6] 黄凌佳,杨舒奇,孙欣,等.从分子生物学角度探究胚胎停育相关影响因素的研究进展[J].中国生育健康杂志,2021,32(1):79-82.
- [7] ZHAO X Y,ZHANG C Y,LOU H T, et al. Clinical efficacy and safety study of mifepristone with misoprostol treatment in patients with missed abortion[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2021,2021:9983023.
- [8] 兰萌,林雪娟,陈杭,等.不同年龄段胚胎停育患者中医症状与证素的分布特点[J].中华中医药杂志,2023,38(1):423-427.
- [9] LEBOVITZ O,MICHAELI M D,ASLIH N, et al. Embryonic development in relation to maternal age and conception probability[J]. Reprod Sci,2021,28(8):2292-2300.
- [10] 江峰,杨岳洲,朱勇,等.输卵管因素不育夫妇年龄和值或差值对辅助生殖结局的影响[J].中国男科学杂志,2021,35(6):9-14.
- [11] 王雪莹,郭薇,谢聪聪,等.体外受精胚胎移植患者中基础促甲状腺激素与胚胎发育的相关性研究[J].生殖医学杂志,2020,29(8):1008-1012.
- [12] KREBS J. The influence of thyroid hormone on Ca^{2+} signaling pathways during embryonal development[J]. Curr Top Med Chem,2021,21(13):1121-1128.
- [13] 季滢,朱蓓,马宗丽.妊娠期妇女甲减与亚甲减对妊娠结局和胎儿影响的分析对比研究[J].中国医药导报,2021,18(3):116-119.
- [14] 王海峡,王玉娜,刘海芳,等.胚胎停止发育发生风险预测模型的构建及基于风险因素的预防性护理效果研究[J].新疆医科大学学报,2023,46(3):418-422.
- [15] 王凌.子宫内腔容受性与胚胎植入及其中医药治疗的研究进展[J].中国中西医结合杂志,2021,41(2):172-176.
- [16] 曲仕浩,罗英,周益平,等.精子 DNA 碎片指数对体外受精胚胎及囊胚发育的影响[J].生殖医学杂志,2021,30(12):1650-1652.
- [17] TOMAIUOLO G,FELLICO F,PREZIOSI V, et al. Semen rheology and its relation to male infertility[J]. Interface Focus,2022,12(6):20220048.
- [18] STEANE S E,CUFFE J,MORITZ K M. The role of maternal choline,folate and one-carbon metabolism in mediating the impact of prenatal alcohol exposure on placental and fetal development[J]. J Physiol,2023,601(6):1061-1075.
- [19] 袁碧波,王秋霞,李增彦,等.叶酸代谢障碍与复发性流产相关性研究进展[J].国际妇产科学杂志,2021,48(2):191-195.
- [20] 张素琴,王渊萍,方静.人工流产后继发性不孕发生原因及相关危险因素分析[J].中国妇幼保健,2023,38(2):292-295.