

陕西省卫生健康科研项目 申 请 书

课题名称： 胎盘植入不良妊娠结局

预后预测模型的构建与评价

项目类别： 青年科研项目

申 请 人： 杨希

工作单位： 安康市妇幼保健院

申请日期： 2021 年 10 月 18 日

陕西省卫生健康委员会制

填写说明

- 1、本申请书一式二份，A4 纸双面打印装订。
- 2、填写内容要求详实、准确、简明扼要，不得空项。
- 3、项目名称限 25 汉字以内。
- 4、所属学科按国家标准分类学科填写。
- 5、主题词按《医学主题词表 MESH》填写。

课题名称	胎盘植入不良妊娠结局预后预测模型的构建与评价										
研究项目	类别		D								
	研究领域		基础医学（）、临床医学（√）、预防医学与卫生学（）、药学（）、生物医学工程（）、生物技术（）、社会医学与软科学（）、其它（）								
	所属学科		妇产科			研究类型		应用研究			
	申请资助金额		3 万元			起止时间		2022年 01月至 2023年 12月			
课题申请人	姓名	杨希		性别	女	出生年月		1995-04	学历学位		研究生硕士
	职称	医师		近3年承担科研项目：国家级0项、省部级0项、其它0项							
	工作单位		陕西省安康市妇幼保健院			科室	妇科		职务	医师	
	通讯地址		安康市高新区汉江路28号			联系电话		18842627471			
合作单位名称											
课题组成员	姓名	性别	出生年月	职称	学位	从事专业	工作单位			项目分工	
	杨希	女	1995-04	医师	硕士	妇产科	安康市妇幼保健院			项目负责人，课题资料收集、整理、统计、总结	
	高显舜	男	1971-06	主任医师	硕士	妇产科	安康市妇幼保健院			课题设计、管理，技术总负责	

项目摘要（研究内容、创新点及预期成果）（限400字以内）

1、研究内容：

通过回顾我院2017-2021年胎盘植入病例，纳入标准：年龄 ≥ 18 岁且 ≤ 45 岁；临床最终诊断为胎盘植入。以患者术中或/术后出现产后出血、子宫切除、DIC、死亡等不良后果作为结局变量(预后评价指标)，排除了数据缺失的患者后,将预后良好和预后不良组随机分为训练集和测试集,分别占70%（构建模型）和30%（评价预测效果）。收集患者临床资料，采用单因素分析将 $P < 0.1$ 的变量纳入多因素分析,以术中或/和术后不良后果作为因变量,采用逐步回归法进行多因素logistic回归分析,建立胎盘植入患者预后风险预测评分系统。

2、创新性：

针对产前识别的胎盘植入人群,结合影像学和临床高危因素对病情严重程度评估,进行早期干预,密切监测,可减少其不良后果的发生。目前,全世界尚无统一规范的临床处理标准,故针对胎盘植入患者的临床高危因素制定个体化的干预治疗策略,改善预后是必要的。

3、预期成果：

建立胎盘植入患者预后风险预测评分系统,规范化制定个体性的治疗策略,改善预后。

主题词：胎盘植入，预后，预测模型

国内外研究现状、水平和发展趋势，当前存在的主要问题，附主要参考文献目录。（C类项目需详细介绍引进、开展项目在国内的技术水平和本地、省内同类技术开展现状及其比较）

1、国内外研究发展

胎盘植入性疾病（placenta accrete spectrum disorders, PAS）包括胎盘粘连（placenta accreta, PA）、胎盘植入（placenta increta, PI）和穿透性胎盘植入（placenta percreta, PP）。胎盘植入病情凶险，可导致产后大出血、休克、子宫穿孔、继发感染甚至死亡，逐渐成为产科面临的巨大挑战。孕产妇面临着子宫破裂或致命性大出血的风险，子宫切除率高，严重者可导致孕产妇死亡。目前已有研究表明年龄、孕前 BMI、产次、宫腔操作史、瘢痕子宫、前置胎盘、子宫内膜炎、Asherman综合征和吸烟等是胎盘植入发生的高危因素[1-2]。

由于目前发达国家孕产妇死亡率较低，越来越多的国家趋向于用孕产妇严重不良妊娠结局替代孕产妇死亡率作为妊娠结局的评价指标[3]，以便更好地管理孕产妇。有研究认为，引起孕产妇严重不良妊娠结局的相关因素主要为高血压和产科性出血[4-5]，而胎盘植入是引起产科性出血的主要原因之一。产妇短时间内大量失血可引起包括弥散性血管内凝血（disseminated intravascular coagulation, DIC）、成人呼吸窘迫综合征（respiratory distress syndrome, RDS）、急性肾功能不全（acute renal insufficiency, ARI）、电解质紊乱、实施子宫切除术等不良事件的发生[6]，从而造成不良妊娠和分娩结局。国外文献报道，孕产妇严重不良妊娠结局的发生率为11%~11.2%[3-5]，国内报道其发生率为43.4%[7]，胎盘植入孕产妇严重不良妊娠结局的发生率为39.6%[8]。

我国一项针对除我国香港、澳门、台湾地区外的全国14个省份39家医院的112138例产妇的大范围、大样本临床数据调查显示剖宫产术率达54.5%[9]。近年来随着增加的剖宫产率，胎盘植入的发生率也在增加。与过去50年相比，胎盘植入病例增加了10倍以上。近30年来，胎盘植入的发生率逐渐上升，国外的文献报道其发生率为0.04%，国内为0.4%[10-11]。由于产前诊断较困难，常导致不良妊娠结局，产科急诊切除子宫的主要原因是胎盘植入，而子宫切除术是治疗胎盘植入最为确切的治疗方案[12-13]。目前，文献报道围产期子宫切除率各不相同。Shellhaas[14-15]等报道的子宫切除率为0.1%；而2011年我国围产期行子宫切除术的多中心流行病学调查报告显示，围产期子宫切除率为0.042%，并发现前置胎盘和胎盘植入增加了子宫切除的风险[16]。来自全国2011—2015年20个医学中心2219例PAS临床病例研究结果显示：不同类型PAS子宫切除率分别为11.2%

(PI) 和43.3% (PP) [17]。据英国皇家妇产科医师学会(Royal College of Obstetricians and Gynecologists,RCOG)调查研究显示,目前PAS在孕妇群体中的发生率约为1/300~1/2000,该数据在全球范围内正随着剖宫产(PAS发生的高危因素之一)例数的急剧上升而日益增长,其围产期死亡率可高达7%[18]。

2、发展趋势

目前胎盘植入患者分娩前诊断主要依靠超声和MRI,其中超声是最常用筛查方法。前瞻性研究表明利用超声筛查,由有经验的超声医师、应用灰度成像对前置胎盘合并胎盘植入诊断灵敏度和特异度高达85%以上[19]。随着超声的发展,发现利用彩色多普勒超声可以提高其诊断准确性,一项对3209例患者荟萃分析结果显示[20],彩色多普勒超声对胎盘粘连、胎盘植入、胎盘穿透性植入的敏感度分别为90.6%、93%和81.2%,特异度分别为97.1%、98.4%和98.9%。国内有学者制定了“胎盘植入超声评分量表”,根据胎盘位置、胎盘厚度、胎盘后低回声、膀胱线、胎盘陷窝、胎盘基底部血流信号、子宫颈血窦、子宫颈形态和剖宫产史9个方面评分预测胎盘植入是否发生及其类型,并给予临床监测、干预及终止妊娠时机的建议[21]。MRI由于受条件、人员限制,应用较为局限。有资料显示[22],MRI诊断胎盘植入的敏感度为94.4%(95%CI86.0~97.9),特异度为84.0%(95%CI76.0~89.8),与超声结果相似,但对胎盘植入的深度及胎盘形态、尤其是后壁前置胎盘合并胎盘植入、以及肥胖孕妇明显优于超声,有一定优势。

广州医科大学附属第三医院是广东省重症孕产妇救治中心,对重症孕产妇救治进行优化管理,成立三色管理-快速反应团队,极大缩短了重症孕产妇发生病情变化的处理时间,有效处理率从原来的88.5%提高到93.2%,改善了母婴结局[23]。有荟萃分析研究[24]表明有多学科团队参与管理的胎盘植入患者与无多学科团队参与组相比,产后出血、输血量及并发症发生率明显降低。

3、现存在的问题

目前大多对于胎盘植入的严重程度均通过影像学来评价,缺少临床表现的评价。因此,本研究旨在建立胎盘植入患者预后风险预测评分系统。拟在我院成立多学科的快速反应团队,通过对患者的基本信息及临床表现的评价,及早发现相关危险因素,针对患者病情程度分层管理,及早干预指导,针对严重病情者可由快速反应团队做出快速有效的治疗方案,对患者的孕期保健及术前准备具有一定指导意义,为改善患者的预后做好保障。

参考文献

[1] Silver RM. Abnormal placentation: placenta previa, vasa previa,

- and placenta accreta [1]. *Obstet Gynecol*. 2015,126(3):654-668.
- [2] Balayla J, Bondarenko HD. Placenta accreta and the risk of adverse maternal and neonatal outcomes [J]. *J PerinatMed*,2013, 41(2):141-149.
- [3] Cecatti JG, Costa ML, Haddad SM, et al. Network for surveillance of severe maternal morbidity: a powerful national collaboration generating data on maternal health outcomes and care. *BJOG*, 2016,123:946-953 .
- [4]Rulisa S, Umuziranenge I, Small M, et al. Maternal near miss and mortality in a tertiary care hospital in Rwanda. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2015, 15: 203.
- [5] Madeiro AP, Rufino AC, Lacerda EZ, et al. Incidence and determinants of severe maternal morbidity: a transversal study in a referral hospital in Teresina, Piaui, Brazil. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2015, 15: 210.
- [6]American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee opinion no. 529: placenta accreta[J]. *Obstet Gynecol*,2012,120(1) : 207-211.
- [7] Tan J, Liu XH, Yu C, et al. Effects of medical co-morbidities on severe maternal morbidities in China: a multicenter clinic register study. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2015, 94: 861-868.
- [8]李秀英, 李晓梅, 潘燕梅, 等. 胎盘植入严重不良妊娠结局相关危险因素分析[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2016, 17(6): 519-522.
- [9]张为远, 侯磊. 中国大陆剖宫产状况大数据调查的启示[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34 (1) : 38-40.
- [10]Heller DS.Placenta accrete and percreta[J]. *Surg PatholClin*, 2013,6(3):181-197.
- [11]Pinho S,Sarzedas S,Pedroso S,et al.Partial placenta increta and methotrexate therapy:three case reports[J].*Clin Exp Obstet Gyneol*,2008,35(3):221-224.
- [12]马水清, 边旭明, 郎景和. 产科临床中的子宫切除术[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2001 (01) 43.
- [13]Garmil G, Aalim R. Epidemiology,etiology,diagnosis,and management of placenta accrete[J]. *Obstet Gyneol Int*,2012,2012:873-929.

- [14]Shellhaas,C.S,et al.The frequency and complication rates of hysterectomy accompanying cesarean delivery [J].*Obstet Gynecol*,2009,114(1 Pt 1):p.224-9.
- [15]Wei,Q,et al.Peripartum hysterectomy in 38 hospitals in China:a population-based study [J].*Archives of Gynecology and Obstetrics*,2014,289(3):p.549-553.
- [16]Bodelon C,Bernabe-Ortiz A,Schiff MA,et al.Factors associated with peripartum hysterectomy [J].*Obstet Gynecol*,2009,114(1):115-123.
- [17]Zhang H, Dou R, Yang H, et al.Maternal and neonatal outcomes of placenta increta and percreta from a multicenter study in China[J].*J Matern Fetal Neonatal Med*,2019,32(16):2622-2627.
- [18]吴柄钢,姚强,崔陶.胎盘植入诊断国内外指南解读[J].*现代妇产科进展*,2020,1(1):71-73.
- [19]Cal M,Ayres-De-Campos D,Jauniaux E.International survey of practices used in the diagnosis and management of placenta accreta spectrum disorders [J].*Int J Gynecol Obstet*,2017,140(3):307-311.
- [20]Pagani G,Cali G,Acharya G,et al.Diagnostic accuracy of ultrasound in detecting the severity of abnormally invasive placentation: a systematic review and meta-analysis[J].*Acta Obstet Gynecol Scand*,2018,97(1):25-37.
- [21]张丽姿,毕石磊,陈敦金,等.前置胎盘合并胎盘植入的认识及处理[J].*中国实用妇科与产科杂志*,2020,2(2):107-110.
- [22]D'Antonio F,Iacovella C,Palacios-Jaraquemada J,et al.Prenatal identification of invasive placentation using magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis [J].*Ultrasound Obstet Gynecol*,2014,44(1):8-16.
- [23]王晓怡,孙雯,李志华,等.多学科团队参与对胎盘植入患者母婴结局的影响 [J].*中国实用妇科与产科杂志*,2015,31(5):445-448.
- [24]Bartels HC, Rogers AC, O'Brien D, et al. Association of implementing a multidisciplinary team approach in the management of morbidly adherent placenta with maternal morbidity and mortality [J].*Obstet Gynecol*,2018,132(5):1167-1176.

研究内容、研究目标、研究方法和技术路线、以及拟解决的关键科学问题

1、研究目标

通过回顾我院既往胎盘植入病例，建立预后预测模型，评估严重程度并进行分层管理；然后针对性的给予患者孕期指导监测，形成个体化的治疗方案，并通过多学科合作，减少妊娠不良结局的发生，改善预后。

2、研究内容

2.1 收集病例信息，建立预后预测模型，并进一步检验其效能；

通过回顾我院 2017-2021 年胎盘植入病例，纳入标准：年龄 ≥ 18 岁且 ≤ 45 岁；临床最终诊断为胎盘植入。排除标准：妊娠 < 28 周；不符合胎盘植入诊断标准；临床资料不完整。以患者术中或/术后出现产后出血、子宫切除、DIC、死亡以及胎儿预后不良及丢失等不良妊娠结果作为结局变量(预后评价指标)，如未出现不良妊娠结果则为预后良好，否则为预后不良。排除了数据缺失的患者后，将预后良好和预后不良组随机分为训练集和测试集，分别占 70%和 30%，其中 70%用于构建预后预测模型，30%用于评价预测效果。收集患者临床资料：1) 基本信息：患者年龄、产前 BMI、吸烟、饮酒；2) 生育史：孕次、产次、人流或清宫史、辅助生殖技术、剖宫产史（指征，择期剖宫产或是紧急剖宫产、上次剖宫产切口类型、手术缝合方式及缝合线类型）、分娩距离上次剖宫产时间、手剥胎盘史；3) 既往史：子宫畸形、子宫肌瘤或子宫腺肌症史、宫腔操作史、子宫肌瘤或子宫腺肌瘤剔除史；4) 产前检查：B 超、MRI、孕中晚期血 β -HCG、AFP；5) 本次妊娠相关病史：单胎妊娠或多胎妊娠、妊娠合并症及妊娠并发症、孕期保胎药物接触史、孕期阴道流血史、前置胎盘状态；6) 产妇产后出血、子宫切除、DIC、死亡以及胎儿预后不良及丢失等妊娠结局。采用单因素分析将 $P < 0.1$ 的变量纳入多因素分析，以术中或/和术后不良妊娠结局作为因变量，采用逐步回归法进行多因素 logistic 回归分析，建立胎盘植入患者预后风险预测评分系统。以 AUC、灵敏度、特异度、准确率来评价区分度，使用 Hosmer-Lemeshow

检验和校准图来评价校准度。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

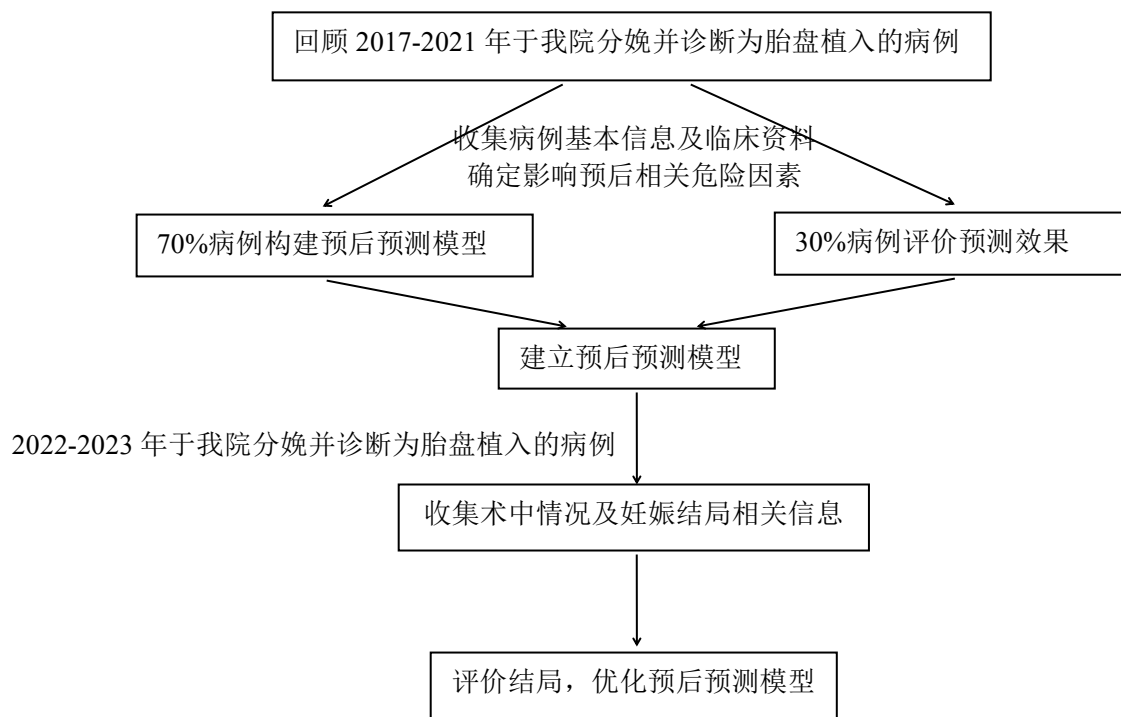
2.2 通过预后预测模型评估严重程度并进行分层管理；

前瞻性收集 2022-2023 年 1 年的胎盘植入病例，结合临床高危因素和影像学对胎盘植入类型进行早期识别，并运用预后预测评分系统评估其病情严重程度，并分层管理。

2.3 建立早期的干预体系，密切监测；建立规范化的治疗体系，指导选择分娩方式、分娩时机，避免急诊剖宫产、紧急子宫切除，通过快速反应的多学科团队，针对胎盘植入患者的临床高危因素来制定个体化的治疗策略；

2.4 收集术中情况及妊娠结局相关信息、随访、预后预测模型的改进及成果实践推广。

3、技术路线



4、拟解决的关键问题：

4.1 建立胎盘植入患者预后风险预测评分系统；

4.2 规范化制定个体性的治疗策略；

4.3 改善预后。

预期结果、创新点及对医疗卫生技术进步的促进作用和意义

1、预期结果：

拟在我院成立多学科的快速反应团队,通过对患者的基本信息及临床表现的评价,建立胎盘植入患者预后风险预测评分系统,及早发现相关危险因素,及早干预指导,针对患者病情程度分层管理,做出快速有效的个体化治疗方案,为改善患者的预后做好保障。

2、创新点：

目前,全世界尚无统一规范的临床处理的标准,所以要制定一个个体化的治疗策略。控制出血是胎盘植入的治疗关键。多学科团队管理能提供准确的产前诊断、围术期的协作计划,能为更安全的手术提供有效的保障,改善患者的临床结局,但仅能改善胎盘植入和穿透性胎盘植入孕妇的并发症,并不能改善围产儿结局,因此有必要作好预后预测,进行分层管理。现国内外缺乏相关的系统性评估胎盘植入患者围产期结局的预后预测模型,未能根据实际的严重程度提出是否需要预防性治疗建议,因此该项目课题组将充分利用安康市妇幼保健院资源平台,建立系统性的预后评分系统,分层管理,并结合术前评估和术中情况,对指导胎盘植入术前准备和术中处理提供相对更加适宜的方案,降低预后风险。

3、意义：

随着社会经济、生活水平的提高,人们思想的转变,“二胎”、“三胎”政策的开放,女性结婚年龄的后移,生二胎、三胎宝宝的年龄普遍偏大甚至成为高龄孕产妇,且部分由于不孕等原因接受了辅助生殖技术,大众对于药物流产、人工流产的接受度高造成的频繁宫腔内操作等都是胎盘植入的危险因素,因此,胎盘植入发生率逐渐上升,而其导致的不良妊娠结局发生率也随之升高,对患者、家庭和社会都造成了不同程度的损害。现阶段,我市分娩量逐年增加,故寻求胎盘植入患者孕期安全的监测、干预、指导、治疗策略十分必要。本研究有助于明确胎盘植入的危险因素,通过建立预后预测模型来及时干预指导孕期保健,为及早做出个体化治疗方案提供参考依据,对于改善胎盘植入患者的预后具有很好的应用前景以及良好社会效益。

研究基础

项目承担单位安康市妇幼保健院成立于1964年，是一家集妇女、儿童医疗、急救、保健、康复、教学、科研于一体的国家三级公立妇幼保健院，安康市产前筛查中心、高危孕产妇转诊救治中心、安康市新生儿疾病筛查中心。我院承担了安康市1/4-1/3的分娩量，产科患者量大，年剖宫产2300人次，胎盘植入患者占2.9%，其中发生产后出血者42%，子宫切除者0.1%。

我院现有以副院长高显舜主任医师为核心的专科团队，在病例诊断以及干预治疗方面有很好的支持，且我院设有妇保科门诊、新生儿科、功能科、麻醉科、检验科等多可学科科室，临床医师经验丰富，为患者的个体化干预治疗提供良好保障。

项目负责人近三年主要科研成绩及既往承担省卫生健康委科研基金情况和完成情况（包括承担课题、成果获奖、发表论文等）
无。

本课题所需仪器设备、试剂 无。	现有情况 无。	解决办法（无偿使用、租用或 购置等） 无。
经费总预算		总额 3 万元
申请政府资助金额		金额 2 万元
支出项目	金额（万元）	计算根据及理由
1、实验材料费		
2、实验动物费		
3、购置仪器设备费		
4、发表论文费	1.0	
5、协作费	0.5	
6、管理费		
7、其它	0.5	
预算投入：3 万元	单位配套：1万元	其它配套：2 万元
帐户名：安康市妇幼保健院 开户银行：中国建设银行股份有限公司安		

康江北支行

帐号：61050166871200000015