· 论著 ·

妊娠期急性脂肪肝围产期不良结局与术中输血关联的探索性分析及风险预测模型构建

邓桂花　黄璜　汪萍萍　龙馨妍　周慧星　孙亚纯　徐筠娉

[深圳市人民医院(暨南大学第二临床医学院) 输血科,广东 深圳 518020]

摘要:目的　分析妊娠期急性脂肪肝(AFLP)患者术中输血与围产期不良结局(定义为孕产妇死亡、肝性脑病等复合终点)的关联;探讨 AFLP 围产期不良结局独立危险因素,构建并验证早期风险预测模型。**方法**　回顾性纳入 2008 年 1 月至 2025 年 1 月本院收治的 56 例 AFLP 患者。采用 χ^2 检验比较输血组与未输血组的不良结局发生率;通过单因素及多因素 Firth 惩罚 Logistic 回归筛选独立预测因子。引入中介效应分析术中输血对围产期不良结局的潜在路径。基于筛选变量建立联合预测模型,使用 Bootstrap 法(1 000 次重抽样)进行内部验证,以受试者工作特征(ROC)曲线评估区分度,通过校准曲线评估一致性。最后将模型可视化为列线图。**结果**　57.1%(32/56)的患者在终止妊娠期间接受了血制品输注。多因素 Firth 惩罚 Logistic 回归分析显示,在本研究样本量下未检测到术中输血对围产期不良结局的独立统计学效应(OR=0.812,95%CI:0.133-3.698,P=0.797);中介效应分析亦未发现显著的间接效应。AFLP 围产期不良结局独立危险因素包括:术前纤维蛋白原降低(OR=14.062,95%CI:2.389-126.656,P=0.003)、妊娠合并感染(OR=4.536,95%CI:1.143-22.107,P=0.031)和剖宫产(OR=8.691,95%CI:1.321-90.081,P=0.023)。联合预测模型受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)为 0.881(95%CI:0.793-0.969,P<0.001),在最佳截断值下,模型的灵敏度为 65.6%,特异度为 95.8%,阳性预测值为 95.5%,阴性预测值为 67.6%。Bootstrap 法内部验证显示预测模型区分度良好且未明显过拟合。校准曲线提示,模型预测风险与实际观测风险具有一致性。基于上述结果,本研究构建了 AFLP 围产期不良结局的列线图模型。**结论**　在本研究有限样本量下,未能检出术中输血对 AFLP 患者围产期不良结局的独立效应。由术前纤维蛋白原降低、妊娠合并感染及剖宫产构建的 Firth 惩罚 Logistic 回归模型区分度和校准能力良好,该列线图可为早期识别高危患者并实施主动干预提供探索性工具。

关键词:妊娠期急性脂肪肝;术中输血;妊娠合并感染;纤维蛋白原;不良结局;预测模型

中图分类号:R457.1　　**文献标识码:**A　　**文章编号:**1004-549X(2026)6-0734-09

DOI:10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2026.06.005

Association between the perinatal adverse outcomes in acute fatty liver of pregnancy and intraoperative blood transfusion and its prediction model

DENG Guihua, HUANG Huang, WANG Pingping, LONG Xingyan, ZHOU Huixing, SUN Yachun, XU Yunping.

Department of Blood Transfusion, Shenzhen People's Hospital (The Second Clinical Medical College, Jinan University), Shenzhen 518020, *China.*

*Corresponding author: XU Yunping, Email: yunpingxu*1982@*hotmail.com*

Abstract: Objective　To analyze the association between intraoperative blood transfusion and adverse perinatal outcomes (a composite of maternal death, hepatic encephalopathy, etc) in patients with acute fatty liver of pregnancy (AFLP), identify independent risk factors for these outcomes, and develop and validate a risk prediction model for early identification of high-risk patients. **Methods**　Clinical data of 56 AFLP patients admitted to our hospital from January 2008 to January 2025 were retrospectively analyzed. The chi-square test was used to compare the incidence of adverse perinatal outcomes between the transfusion group and the non-transfusion group. Univariate and multivariate Firth-penalized logistic regression analyses were performed to identify independent predictors of adverse outcomes. Based on the identified independent risk factors, a combined prediction model was developed. Internal validation was performed using the Bootstrap method (1 000 resamplings) to assess the model's generalizability. Model performance was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curves and calibration curves. Finally, a nomogram for predicting adverse perinatal outcomes in

基金项目:中华预防医学会 2026 年血液安全科研资金支持课题(YFYXH-2026-XYAQ-25)

第一作者简介:邓桂花(1990-),女,主管技师,Email:denggh2016@126.com;**通信作者:**徐筠娉,Email:yunpingxu1982@hotmail.com

AFLP was constructed. **Results** Overall, 57.1%(32/56) of the patients received blood product transfusion during the termination of pregnancy. Multivariate Firth-penalized logistic regression analysis showed that, given the limited sample size, intraoperative blood transfusion had no independent statistical effect on adverse outcomes (OR=0.812, 95%CI:0.133-3.698, P=0.797). Mediation analysis also revealed no significant indirect effect. The independent risk factors were decreased preoperative fibrinogen (OR=14.062, 95%CI:2.389-126.656, P=0.003), pregnancy with infection (OR=4.536, 95%CI:1.143-22.107, P=0.031), and cesarean section (OR=8.691, 95%CI:1.321-90.081, P=0.023). The combined prediction model achieved an AUC of 0.881 (95% CI:0.793-0.969, P<0.001), indicating good discrimination. At the optimal cut-off value, the sensitivity was 65.6%, specificity 95.8%, positive predictive value 95.5%, and negative predictive value 67.6%. Internal validation by the Bootstrap method showed that the predictive model had good discrimination and no obvious overfitting. The calibration curve demonstrated that the model's predicted risk was consistent with the actual observed risk. Based on this, an AFLP perinatal adverse outcome nomogram model was constructed. **Conclusion** Under the limited sample size of this study, no independent statistical effect of intraoperative blood product infusion on adverse perinatal outcomes in AFLP patients was detected. A multivariate Firth-penalized logistic regression model incorporating decreased preoperative fibrinogen, pregnancy with infection, and cesarean delivery demonstrated good discrimination and calibration. The derived nomogram may serve as an exploratory tool for early risk stratification and proactive intervention.

Key words: acute fatty liver of pregnancy; intraoperative blood transfusion; infection complicating pregnancy; fibrinogen; perinatal outcome; prediction model

妊娠期急性脂肪肝(acute fatty liver of pregnancy,AFLP)是一种罕见妊娠晚期特发性疾病,以急性肝功能衰竭和多器官功能障碍为主要特征,病情凶险、进展迅速、曾导致极高的孕产妇和围产儿死亡率[1-3],是产科最具挑战性的急危重症之一。AFLP 病理核心在于肝细胞微泡脂肪浸润,目前认为胎儿-胎盘脂肪酸氧化途径发生缺陷,导致脂肪酸及其代谢中间产物在母体循环中积聚并引发肝细胞损伤与全身炎症反应,严重者可出现多器官功能障碍综合征甚至死亡[4]。肝脏是合成凝血因子的主要场所[5],严重肝脏损伤常伴随显著的凝血功能障碍[6],从而极大增加了围产期出血及相关不良结局的风险[7]。

及时终止妊娠(常需剖宫产)是 AFLP 救治的根本措施[8],这使得围手术期管理,尤其是凝血功能的支持与纠正,变得至关重要。输注血浆、冷沉淀等血液制品是纠正 AFLP 相关凝血病、保障手术安全的关键支持手段[9-10]。然而,输血干预本身并非没有风险,其可能发生输血相关不良反应、免疫调节及感染等问题[11-12]。临床上 AFLP 患者的术中输血决策通常基于对患者凝血功能和出血风险的综合评估,但输血干预本身是否直接增加了患者的围产期不良结局发生,抑或只是患者基础病情危重的必然反应,尚不明确。澄清这一问题,对于制定合理的输血策略至关重要。尽管已有一些关于 AFLP 不良预后的相关研究[7,13],然而当前尚缺乏对此进行系统剖析为临床提供风险预警工具的研究。

因此,本研究旨在通过一个连贯的三阶段分析来进行探讨:第一阶段:分析明确 AFLP 患者术中输血与围产期不良结局之间的关联特征。第二阶段:通过控制混杂因素的多因素分析,探寻导致 AFLP 围产期不良结局的独立危险因素,旨在探讨输血在这一关联中的实际角色。第三阶段:基于真正独立的危险因素,初步探讨能否构建并验证一个可用于早期识别高危患者的风险预测模型。本研究旨在澄清输血干预在 AFLP 预后中的争议性角色,更能跨越单纯的关联分析,为临床提供一个风险管理分层工具,从而推动 AFLP 患者管理向更精准、早期主动干预方向发展。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究采用回顾性分析方法,收集 2008 年 1 月至 2025 年 1 月就诊于本院并确诊为 AFLP 的病例资料。依据纳入与排除标准,共 56 例患者被确定为研究对象,包含完整病例 49 例。本研究单一变量最大缺失比例<15%,采用基于链式方程的多重数据插补(MICE)处理,共进行 20 次插补。纳入标准包括:确诊为 AFLP。排除标准为:1)缺失本研究主要结局或关键变量者予以删除;2)缺失>30%的变量不纳入分析;3)合并其他可能引起严重肝功能损害的疾病,或伴有严重心脑血管疾病、恶性肿

瘤等基础疾病。

1.2　研究资料

通过医院电子病历系统收集以下研究资料：1）一般资料：包括年龄、入院孕周、孕产史、分娩方式、术中血液制品输注种类与剂量，产后血浆置换次数以及妊娠结局。2）实验室检测指标：凝血功能：凝血酶原时间（PT）、活化部分凝血活酶时间（APTT）、凝血酶时间（TT）、纤维蛋白原（Fib）及国际标准化比值（INR）；肝功能：谷丙转氨酶（ALT）、谷草转氨酶（AST）、总胆红素（TBIL）、直接胆红素（DBIL）、间接胆红素（IBIL）、血氨（BA）及白蛋白（Alb）；血常规：白细胞计数（WBC）、血红蛋白（Hb）、红细胞压积（Hct）及血小板计数（PLT）；肾功能：尿素氮（BUN）与肌酐（Cre）；3）患者不良结局：产后大出血、肝性脑病、弥散性血管内凝血（DIC）、多器官功能障碍综合征（MODS）及死亡。

1.3　定义与分组依据

1）不良结局定义：围产期发生“肝性脑病、DIC、MODS、产后宫缩乏力、产后出血量≥500 mL、死亡”中 1 项或多项即定义为孕妇围产期发生不良结局。2）妊娠合并感染定义：指孕妇分娩前 72 小时（包括产时）发生的，经临床或微生物学确诊的感染。妊娠合并感染诊断日期以病历中首次记录感染相关症状、体征、实验室或影像学证据的日期为准。若同一患者发生多次或多部位感染，以首次发生的感染进行主要分析。3）分组依据：根据患者分娩过程中是否接受过血液制品（RBC、血浆、PLT、冷沉淀中任一种或多种）输注分为输血组和未输血组。

1.4　临床实验室指标定义

根据本院实验室参考值范围进行定义：1）PT 延长：>14.5 s；2）TT 延长：>21 s；3）APTT 延长：>43 s；4）Fib 降低：<2 g/L；5）ALT 升高：>40 U/L；6）AST 升高：>45 U/L；7）Alb 降低：<35 g/L；8）DBIL 升高：>6 μmol/L；9）IBIL 升高：>16 μmol/L；10）TBIL 升高：>20 μmol/L；11）PLT 降低：$<125\times10^9$/L；12）Cre 升高：>133 μmol/L；13）BUN 升高：>7.5 mmol/L；14）BA 升高：>51 μmol/L；15）血糖（GLU）降低：<3.9 mmol/L。

1.5　统计学分析

1）关联分析：为明确术中输血与围产期不良结局的关联，采用 SPSS 27.0 软件完成。采用 χ^2 检验比较术中输血组与未输血组各类不良结局的发生率。计数资料以例数（百分比）描述，根据期望频数选用非校正 χ^2、连续校正 χ^2 或 Fisher 精确概率法。符合正态分布的计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用独立样本 t 检验；非正态分布资料以中位数（四分位距）[M（QR）]表示，采用 Mann-Whitney U 检验。2）影响因素分析：采用 SPSS 软件进行单因素 Logistic 回归分析；采用 R 4.4.3 软件进行 Firth 惩罚 Logistic 回归分析。采用 Jamovi 2.6.45（函数包 Medmod 模块，Mediation 功能）分析术中输注血液制品作为中介变量对研究结局的中介效应。3）采用 R 4.4.3 进行回归预测模型构建及评估。数据读取与整理使用 readxl 及 dplyr 包。考虑样本量有限且可能存在完全分离，采用 logistf 包进行 Firth 惩罚 Logistic 回归。以 car 包的 vif（）函数计算各变量的广义方差膨胀因子（generalized variance inflation factor，GVIF），GVIF 大于 5 作为存在严重共线性的判断标准。模型区分度以受试者工作特征曲线下面积（AUC）评价，通过 pROC 包绘制 ROC 曲线并计算 AUC 及其 95% 置信区间，采用 DeLong 方法构建 Z 检验判断 AUC 是否显著高于 0.5。模型内部验证采用 Bootstrap 法（1 000 次重采样），计算平均测试 AUC、乐观值及校正后 AUC，并以 ggplot2 绘制平均 ROC 曲线及 95%置信带。校准度采用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验，通过 ggplot2 绘制校准散点图与 loess 平滑线。同时借助 rms 包，以 OLS 伪模型为基础并替换为 Firth 系数，构建列线图以直观展示风险预测。4）双侧检验，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　AFLP 患者基线临床特征与分娩情况比较

两组患者在分娩年龄、孕周、新生儿出生体重、临床症状（如消化道症状、黄疸）及常见并发症（妊娠期高血压、糖尿病）等方面差异无统计学意义（表 1），这为后续比较提供了重要的人口学和临床表现可比性基础。

然而，与病情严重程度和临床决策相关的两项特征存在显著差异：分娩过程输血组患者的剖宫产比例更高（96.9% *vs* 58.3%，$P=0.001$），且初产妇比例更高（62.5% *vs* 33.3%，$P=0.031$）。前者可能与该组患者病情危重，需通过剖宫产迅速终止妊娠；后者则可能提示初产妇在应对 AFLP 这类急症时，生理代偿能力或临床进程有所不同。

表 1 AFLP 患者基线临床特征与分娩情况比较

Table 1 Comparison of baseline clinical characteristics and delivery outcomes between AFLP patients with and without intraoperative transfusion

	输血组(n=32) $\bar{x}\pm s$/n(%)/M(Q25,Q75)	未输血组(n=24) $\bar{x}\pm s$/n(%)/M(Q25,Q75)	χ^2/t/Mann-Whitney U	P
分娩年龄(岁)	30.31±5.52	30.17±5.48	0.098	0.922
分娩孕周(周)	36.10±2.27	36.86±1.75	1.352	0.182
住院天数(d)	12.50 (9.25-19.75)	9.50 (8.00-14.00)	1.527	0.127
分娩史				
初产妇*	20(62.5)	8(33.3)	4.667	0.031
分娩方式				
剖宫产分娩**	31(96.9)	14(58.3)	10.580	0.001
胎儿数目				
单胎	23(71.9)	22(91.7)	2.265	0.132
双胎	9(28.1)	2(8.3)	2.265	0.132
新生儿出生体重(g)	2 502.55±834.61	2 751.10±670.56	1.197	0.237
临床表现				
消化道症状	26(81.3)	15(62.5)	2.459	0.138
口渴	8(25.0)	4(16.7)	0.566	0.525
恶心	13(40.6)	9(37.5)	0.056	1.000
呕吐	12(37.5)	9(37.5)	0.000	1.000
食欲缺乏	15(46.9)	10(41.7)	0.151	0.789
黄疸	12(37.5)	9(37.5)	0.000	1.000
眩晕	1(3.1)	2(8.3)	0.066	0.797
腹痛	7(21.9)	6(25.0)	0.075	1.000
阴道流血	3(9.4)	4(16.7)	0.167	0.683
阴道流液	1(3.1)	4(16.7)	1.652	0.199
并发症				
妊娠期高血压	4(12.5)	6(25)	0.733	0.392
妊娠期糖尿病	8(25.0)	2(8.3)	1.585	0.208

*表示该指标组间比较 P<0.05;**表示该指标组间比较 P<0.01。

2.2 术中输血组与未输血组患者术前基线病情严重程度比较

如表 2 所示,所有 AFLP 患者普遍存在凝血功能障碍与肝功能异常。然而,在决定是否输血的术前阶段,两组患者的病情严重度已呈现显著差异。具体而言,输血组患者术前纤维蛋白原(Fib)降低的比例显著高于未输血组(90.6% *vs* 58.3%,P=0.005),间接胆红素(IBIL)升高的比例也显著更高(65.6% *vs* 25.0%,P=0.003)。其余术前实验室指标在两组间的差异无统计学意义。

表 2 术中输血组与未输血组患者术前基线病情严重程度比较

Table 2 Comparison of preoperative disease severity between patients with and without intraoperative transfusion

	输血组(n=32) n(%)	未输血组(n=24) n(%)	χ^2	P
术前 GLU 降低	11(34.4)	5(20.8)	1.232	0.373
术前 BA 升高	18(58.1)	11(45.8)	0.812	0.422
术前贫血	11(34.4)	5(20.8)	1.232	0.373
术前 PLT 降低	14(43.8)	6(25.0)	2.100	0.171
术前 Fib 降低**	29(90.6)	14(58.3)	8.023	0.005
术前 APTT 延长	25(78.1)	13(54.2)	3.609	0.057
术前 TT 延长	25(78.1)	15(62.5)	1.641	0.241
术前 PT 延长	27(84.4)	15(62.5)	3.500	0.117
术前 ALT 升高	31(96.9)	22(91.7)	0.734	0.571
术前 AST 升高	32(100)	22(91.7)	2.765	0.179
术前 TBIL 升高	31(96.9)	23(95.8)	0.043	1.000
术前 IBIL 升高	21(65.6)	6(25.0)	9.065	0.003
术前 DBIL 升高	31(96.9)	24(100)	0.764	1.000
术前 Alb 降低	26(81.3)	20(83.3)	0.041	1.000
术前 Cre 升高	18(56.3)	14(58.3)	0.024	1.000
术前 BUN 升高	9(28.1)	4(16.7)	1.010	0.358

*表示该指标组间比较 P<0.05;**表示该指标组间比较 P<0.01。

2.3 术中输血与 AFLP 患者围产期不良结局的关联分析

AFLP 患者总体围产期不良结局发生率为 57.1%(32/56)。如表 3 所示,输血组不良结局发生率显著高于未输血组(71.9% *vs* 37.5%,P=0.010)。为进一步探究输血与病情严重程度的关系,接着分析了不同血制品输注模式的影响。如表 4 所示,在输血患者中,需要同时输注血浆及冷沉淀的患者,其不良结局比例(43.8%)显著高于仅输注单一成分或未输血者。这提示,临床对复杂凝血支持的需求(反映为多种血制品输注),可能与患者更差的预后密切相关,再次印证了输血需求本身是病情危重程度的一个重要表征。

表 3 AFLP 患者围产期不良结局比较

Table 3 Comparison of postpartum adverse outcomes among patients with AFLP

	n(%)	输血组(n=32) n(%)	未输血组(n=24) n(%)	OR	95% CI	χ^2	P
总体*	32(57.1)	23(71.9)	9(37.5)	4.259	1.376-13.184	6.617	0.010
产后肝性脑病	3(5.4)	2(6.3)	1(4.2)	1.533	0.131-17.968	1.000	1.000
产后 DIC	5(8.9)	4(12.5)	1(4.2)	1.571	0.263-9.383	0.004	0.950
产后 MODS	4(7.1)	4(12.5)	0(0.0)			1.621	0.203
产后宫缩乏力**	27(48.2)	21(65.6)	6(25.0)	5.727	1.765-18.587	9.065	0.003
产后出血量>500 mL	17(30.4)	13(40.6)	4(16.7)	3.421	0.947-12.361	3.723	0.054
患者死亡	1(1.8)	1(3.1)	0(0.0)			0.000	1.000

*表示该指标组间比较 P<0.05;**表示该指标组间比较 P<0.01。

表 4　不同输血模式的亚组分析

Table 4　Subgroup analysis of different transfusion modes

	总人数（n=56）	不良结局发生人数（%）	*P*
未输注血液制品*	24(42.9)	9(28.1)	0.010
输注任一血液制品*	32(57.1)	23(71.9)	0.010
仅输注血浆	11(19.6)	6(18.8)	0.563
仅输注冷沉淀	1(1.8)	0(0.0)	1.000
同时输注血浆及冷沉淀**	17(30.4)	14(43.8)	0.004
同时输血浆与 Fib 制剂	3(5.4)	3(9.4)	0.075

* 表示该指标组间比较 $P<0.05$；** 表示该指标组间比较 $P<0.01$。

2.4　单因素分析 AFLP 患者围产期不良结局的预测因素

通过单因素 logistic 回归分析发现了 4 个与 AFLP 围产期不良结局潜在相关因素，分别是：剖宫产（$P=0.009$）、妊娠合并感染（$P=0.005$）、术前 Fib 降低（$P=0.002$）、术中输注血制品（$P=0.012$）（见表 5）。

表 5　单因素分析 AFLP 围产期不良结局潜在因素

Table 5　Univariate analysis of potential factors for adverse outcomes of AFLP

	B	SE	Waldχ^2	OR(95%CI)	*P*
初产妇（参考：经产妇）	0.292	0.542	0.291	1.339(0.463-3.872)	0.590
双胎妊娠（参考：单胎）	1.460	0.837	3.043	4.304(0.835-22.187)	0.081
胎儿性别（参考：女）	-0.932	0.578	2.594	0.394(0.127-1.224)	0.107
早产（参考：否）	0.310	0.557	0.310	1.364(0.458-4.061)	0.577
剖宫产**（参考：顺产）	2.197	0.843	6.789	9.000(1.724-46.994)	0.009
消化道症状（参考：否）	-0.963	0.662	2.114	0.382(0.104-1.398)	0.146
口渴（参考：否）	-0.799	0.662	1.456	0.450(0.123-1.647)	0.228
恶心（参考：否）	-0.788	0.559	1.992	0.455(0.152-1.359)	0.158
呕吐（参考：否）	-0.938	0.567	2.740	0.391(0.129-1.188)	0.098
食欲缺乏（参考：否）	-0.084	0.543	0.024	0.919(0.317-2.664)	0.877
腹痛（参考：否）	0.671	0.674	0.991	1.957(0.522-7.335)	0.320
黄疸（参考：否）	0.636	0.573	1.231	1.889(0.614-5.810)	0.267
眩晕（参考：否）	-1.036	1.256	0.680	0.355(0.030-4.161)	0.409
临床表现					
阴道流血（参考：否）	0.000	0.816	0.000	1.000(0.202-4.955)	1.000
阴道流液（参考：否）	-0.762	0.956	0.635	0.467(0.072-3.040)	0.425
妊娠期高血压（参考：否）	0.673	0.751	0.803	1.960(0.450-8.539)	0.370
妊娠期糖尿病（参考：否）	-0.847	0.713	1.413	0.429(0.106-1.732)	0.234
妊娠合并感染**（参考：否）	1.631	0.585	7.780	5.111(1.624-16.083)	0.005
产后血浆置换频率			5.823		0.121
未进行血浆置换（参考）					
1~3 次血浆置换	0.405	0.842	0.232	1.500(0.288-7.807)	0.630
4~7 次血浆置换	0.811	0.697	1.353	2.250(0.574-8.824)	0.245
≥8 次血浆置换	2.110	0.894	5.572	8.250(1.430-47.581)	0.018
实验室检验结果					
术前贫血（参考：否）	0.310	0.606	0.262	1.364(0.415-4.475)	0.609
术前 PLT 降低（参考：否）	0.847	0.591	2.056	2.333(0.733-7.430)	0.152
术前 TT 延长（参考：否）	1.130	0.614	3.390	3.095(0.930-10.305)	0.066
术前 PT 延长（参考：否）	1.176	0.644	3.332	3.240(0.917-11.449)	0.068
术前 APTT 延长（参考：否）	1.106	0.592	3.488	3.022(0.947-9.646)	0.062
术前纤维蛋白原降低**（参考：否）	2.541	0.837	9.208	12.692(2.459-65.509)	0.002
术前 TBIL 升高（参考：否）	0.298	1.441	0.043	1.348(0.080-22.698)	0.836
术前 IBIL 升高（参考：否）	0.462	0.545	0.718	1.587(0.545-4.616)	0.397
术前 Cre 升高（参考：否）	0.511	0.548	0.870	1.667(0.570-4.876)	0.351
术前 Glu 降低（参考：否）	0.688	0.625	1.211	1.990(0.584-6.781)	0.271
术前 Alb 降低（参考：否）	0.847	0.713	1.413	2.333(0.577-9.432)	0.234
术前 BUN 升高（参考：否）	0.671	0.674	0.991	1.957(0.522-7.335)	0.320
术前 BA 升高（参考：否）	-0.401	0.548	0.535	0.670(0.229-1.961)	0.465
术前 ALT 升高（参考：否）	-0.427	1.256	0.116	0.652(0.056-7.642)	0.734
术前 AST 升高（参考：否）	0.298	1.441	0.043	1.348(0.080-22.698)	0.836
发病 1 周内就诊（参考：否）	-0.762	0.572	1.775	0.467(0.152-1.432)	0.183
就诊 4 h 内终止妊娠（参考：否）	0.125	0.541	0.054	1.133(0.393-3.269)	0.817
就诊 24 h 内终止妊娠（参考：否）	1.609	0.869	3.428	5.000(0.910-27.470)	0.064
术中输注血制品*（参考：否）	1.449	0.577	6.318	4.259(1.376-13.184)	0.012

注：除“产后血浆置换频率”为多分类变量，其余均为二分类变量。

2.5 采用多变量 Firth 惩罚 logistic 回归建立 AFLP 围产期不良结局预测模型

以 AFLP 患者是否发生围产期不良结局作为因变量,采用 Firth 惩罚 logistic 回归,纳入单因素分析中差异有统计学意义的 4 个自变量,最终预测模型共纳入 3 个自变量:术前纤维蛋白原降低(OR=14.062,95%CI:2.389-126.656,P=0.003)、妊娠合并感染(OR=4.536,95%CI:1.143-22.107,P=0.031)、剖宫产(OR=8.691,95%CI:1.321-90.081,P=0.023)。本研究样本量下,未能检出术中输血对 AFLP 围产期不良结局的独立统计学效应(OR=0.812,P=0.797),提示术中输注血制品可能仅为病情严重程度的伴随现象。经分析,所有自变量的 GVIF 值范围为 1.33~1.64,均远低于阈值,表明各自变量间不存在需要处理的共线性问题(表 6)。

表 6 多变量 Firth 惩罚 logistic 回归建立的 AFLP 围产期不良结局预测模型

Table 6 Multivariable Firth penalized logistic regression model for predicting adverse perinatal outcomes in AFLP

	B	SE	似然比χ^2	OR	95%CI	P	GVIF
术前纤维蛋白原降低**	2.643	0.948	9.112	14.062	2.389-126.656	0.003	1.630
妊娠合并感染*	1.512	0.705	4.647	4.536	1.143-22.107	0.031	1.578
剖宫产*	2.162	1.000	5.155	8.691	1.321-90.081	0.023	1.332
术中输注血制品	-0.208	0.783	0.066	0.812	0.133-3.698	0.797	1.637

*表示该指标组间比较 P<0.05;**表示该指标组间比较 P<0.01。

2.6 使用 Mediation 中介模型分析术中输血对 AFLP 围产期不良结局的影响

以术前纤维蛋白原降低、妊娠合并感染、剖宫产分别作为自变量(X),术中输注血液制品作为中介变量(M),围产期不良结局作为因变量(Y)建立中介效应模型,结果显示:在本研究有限样本量下,3 个独立危险因素未通过术中输注血液制品影响孕产妇围产期不良结局(ACME 对应的 P 值均>0.05)(见表 7)。

表 7 使用 Mediation 中介模型分析术中输注血制品对 AFLP 围产期不良结局的影响

Table 7 Impact of intraoperative blood product infusion on perinatal adverse outcomes of AFLP using the Mediation model

	Estimate	SE	95%CI	Z	P
术前 Fib 降低					
TE	0.396	0.101	0.198-0.594	3.92	<0.001
ACME	0.073	0.045	-0.014-0.160	1.64	0.102
ADE	0.323	0.104	0.220-0.526	3.11	0.002
妊娠合并感染					
TE	0.385	0.124	0.142-0.628	3.109	0.002
ACME	0.013	0.046	-0.076-0.103	2.292	0.770
ADE	0.372	0.132	0.114-0.631	2.821	0.005
剖宫产					
TE	0.312	0.109	0.095-0.531	2.85	0.004
ACME	0.108	0.058	0.018-0.255	1.86	0.063
ADE	0.204	0.097	0.013-0.392	2.1	0.036

注:总效应(TE):X 对 Y 的总效应;直接效应(ADE):X 不通过 M 直接对 Y 产生的影响;间接效应(ACME):X 通过 M 对 Y 产生的影响。

2.7 AFLP 围产期不良结局预测模型的效能评估

以预测概率 0.5 为判别界值,根据 AUC 大小评估模型区分度。Firth 惩罚 logistic 回归预测模型区分度分析:联合 3 个自变量预测模型(AUC=0.881,95%CI:0.793-0.969,P<0.001)、剖宫产(AUC=0.656,95%CI:0.549-0.764,P=0.002)、术前纤维蛋白原降低(AUC=0.698,95%CI:0.588-0.808,P<0.001)、妊娠合并感染(AUC=0.693,95%CI:0.568-0.817,P=0.001),联合模型的 AUC 显著高于各单项指标(图 1)。联合模型预测 AFLP 围产期不良结局效能最佳时,对应的最大约登指数为 0.615,此时灵敏度为 65.6%,特异度为 95.8%,阳性预测值 95.5%,阴性预测值 67.6%。

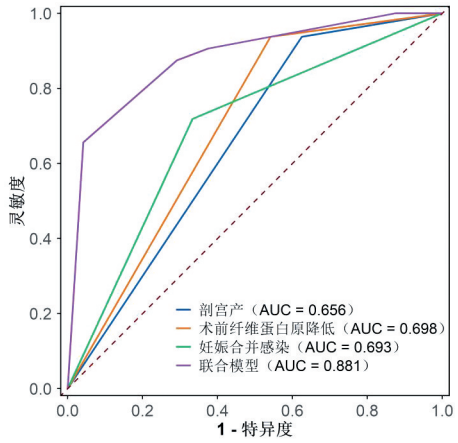


图 1 ROC 曲线评估 Firth 惩罚 logistic 回归预测模型的区分度

Figure 1 ROC curve for evaluating the discrimination ability of the Firth penalized logistic regression prediction model

为进一步评估模型泛化能力,采用 Bootstrap 法(1 000 次重采样)进行内部验证,结果显示:原始模型表观 AUC 为 0.881,Bootstrap 平均测试 AUC 为 0.870(95%CI:0.837-0.881),平均乐观值为 0.016,校正后 AUC 为 0.865,表明预测模型区分度良好且未明显过拟合。Bootstrap 平均 ROC 曲线及置信带见图 2。

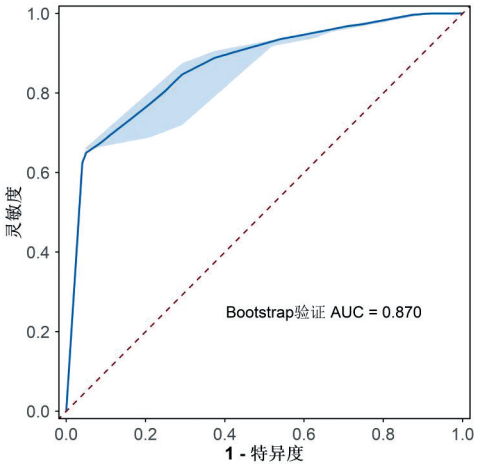


图 2　Bootstrap 法内部验证的平均 ROC 曲线及置信带

Figure 2　Average ROC curve and confidence band of the model using Bootstrap

2.8　Firth 惩罚 logistic 回归联合预测模型的一致性分析

基于 Firth 惩罚 Logistic 回归联合预测模型绘制校准曲线,Hosmer-Lemeshow 检验结果显示 χ^2 = 2.117,P = 0.714>0.05,说明联合预测模型在本研究队列中校准度良好(图 3)。校准曲线散点紧密围绕理想对角线,loess 平滑线与理想线接近,提示模型预测风险与实际观测风险具有较好的一致性。

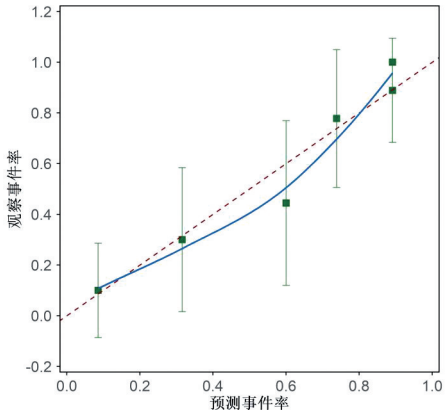


图 3　Firth 惩罚 logistic 回归联合预测模型的校准曲线

Figure 3　Calibration curve of the Firth penalized logistic regression model

2.9　AFLP 围产期不良结局的列线图模型

Firth 惩罚 Logistic 回归分析显示,剖宫产、术前纤维蛋白原降低及妊娠合并感染是围产期不良结局的独立预测因素(P<0.05)。基于上述三者,成功构建了 AFLP 围产期不良结局的列线图模型(图 4)。

3　讨论

本研究通过回顾性纳入 56 例 AFLP 患者的临床资料,探讨 AFLP 患者术中输血与围产期不良结局之间的关系、AFLP 围产期不良结局独立危险因素,并构建经内部验证的基于术前纤维蛋白原降低、妊娠合并感染及剖宫产的风险预测模型。主要发现如下:第一,AFLP 患者术中输血与围产期不良结局存在关联;但受样本量限制,未检测到术中输血对不良结局的独立统计学效应(OR = 0.812,95% CI:0.133-3.698,P = 0.797);中介效应分析亦未发现显著的间接效应;第二,由术前纤维蛋白原降低、妊娠合并感染及剖宫产构建的 Firth 惩罚 Logistic 回归模型表现出良好的区分度和校准能力,其列线图可为早期识别高危患者并实施主动干预提供探索性工具。

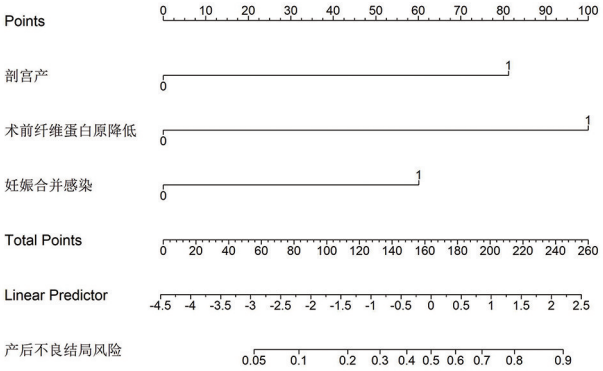


图 4　AFLP 围产期不良结局列线图模型

Figure 4　Nomogram model for predicting perioperative adverse outcomes of AFLP

本研究中接受术中输血的 AFLP 患者,其围产期不良结局发生率显著高于未输血者,此现象与肝脏危重需输血患者预后表现往往更相符[14-16]。然而,简单的关联性不能等同于因果性。本研究进一步分析发现,术中输血组患者在术前已表现出更严重的纤维蛋白原降低和间接胆红素升高(表 2),且需要更复杂的凝血支持(如联合输注血浆及冷沉淀)的患者围产期结局最差(表 4)。以上线索提示,术前病情本身更为危重的患者,其术中输血需求往往更为迫切与复杂。研究发现,严重 AFLP 患者常常伴发显著的凝血功能障碍[17],而术中输注血浆、冷沉淀等血液制品则是纠正患者凝血障碍、保障患者术中安全的关键措施[9-10]。因此,若将 AFLP 围产期不良结局直接归因于输血,可能导致因果关系的混淆。目前关于 AFLP 术中血液制品输注与围产期结局关系的研究很有限[18],本研究旨在对这一缺乏关注的研究领域进行初步探索。

本研究通过多因素 Firth 惩罚 Logistic 回归分析,结果显示在本研究样本量下,未能检出术中输

血对围产期不良结局的独立统计学效应。同时,我们采用术中输注血液制品作为中介变量(M),围产期发生不良结局作为因变量(Y)进行中介效应分析亦未发现显著的间接效应(表 7)。进一步分析发现,术前纤维蛋白原(Fib)降低、妊娠合并感染与剖宫产是 AFLP 围产期不良结局的独立危险因素。Fib 作为肝脏合成的重要糖蛋白,是机体凝血过程中的关键蛋白质。Fib 水平严重降低直接反映了 AFLP 患者肝脏合成功能下降与凝血功能障碍,成为患者产后出血的重要危险因素[19]。而感染,在 AFLP 病程中则可能扮演“触发-加剧”的双重角色:一方面,AFLP 患者可因肝内巨噬细胞功能受损导致免疫力降低,易于诱发感染;另一方面,感染也可能作为诱因加剧全身炎症反应,进一步加重肝损伤与凝血紊乱。研究认为,感染是影响 AFLP 患者预后的独立危险因素[20-21]。因此,基于本研究有效样本量分析,AFLP 患者术中输血需求可视为“严重凝血障碍-感染状态”危重病情在临床决策层面的一个集中体现。因此,优化 AFLP 患者围产期的凝血功能管理及感染防控策略,对于改善预后具有重要意义。

值得注意的是,本研究多因素 Firth 惩罚 Logistic 回归分析中,术中输血与不良结局的关联方向为负(OR = 0.812),但其 95%置信区间跨度极大且包含 1(95%CI:0.133-3.698, P = 0.797),提示此处的点估计值极不稳定。鉴于本研究有限的样本量,不宜将此点值解读为输血的“保护效应”趋势。结合术中输血组患者术前凝血功能障碍更严重(表 2)及单因素分析中的阳性关联,我们认为这一方向反转更可能归因于“适应证混杂”——即多变量模型在校正了高度相关的“术前纤维蛋白原降低”等反映病情严重程度的变量后,术中输血与结局的独立关联由于共线性或过度校正而被扭曲。因此,本结果强调在观察性研究中评估输血预后时,须审慎分离病情严重度带来的混杂影响。

由术前纤维蛋白原降低、妊娠合并感染及剖宫产构建的 Firth 惩罚 Logistic 回归模型的联合指标的 AUC 显著高于各单项指标(图 1),在本研究中表现出良好的区分度。联合模型预测 AFLP 围产期不良结局效能最佳时对应最大约登指数为 0.615,此时灵敏度为 65.6%,特异度为 95.8%,阳性预测值 95.5%,阴性预测值 67.6%。为进一步评估模型泛化能力,采用 Bootstrap 法(1 000 次重采样)进行内部验证,结果显示:原始模型区分度良好且未明显过拟合。基于 Firth 惩罚逻辑回归联合预测模型绘制校准曲线(图 3),校准曲线散点紧密围绕理想对角线,loess 平滑线与理想线接近,提示模型预测风险与实际观测风险具有较好的一致性。基于上述结果,本研究构建了 AFLP 围产期不良结局的列线图模型,为临床早期识别高危患者并实施主动干预提供探索性工具。对于存在“病情危重→高输血风险→围产期不良结局风险高”内在特征的患者,临床团队实施手术前可提前启动多学科协作(MDT)、预警输血科充分备血、制定个体化凝血管理方案、积极预防感染并加强术后监护,可能对改善 AFLP 患者围产期结局有较大的益处。

但是,我们也认识到本研究存在若干局限性。首先,本研究属于回顾性单中心设计,不可避免地存在选择偏倚,且部分潜在预测变量(如炎症标志物、特定遗传标志物、影像学特征等)未纳入分析,无法完全排除所有未测量的混杂因素,因果推断仍需前瞻性研究证实。其次,样本量相对较小(n = 56),相对有限的样本量可能影响统计效力与参数估计的精确性,例如,研究中部分临床指标(如某些并发症)在组间未显示统计学差异,可能是真实无差异,也可能因样本量不足而未能检出。尽管预测模型经 Bootstrap 内部验证显示区分度良好且未明显过拟合,但缺少外部验证,预测模型普适性与外推性可能存在受限。未来研究应通过扩大样本量、纳入更多维度的预测指标,并开展前瞻性多中心队列验证等提升预测模型的普适性。

综上所述,本研究结果提示,AFLP 患者术中输血与围产期不良结局的关联,主要反映了驱使输血决策的病情危重程度。基于纤维蛋白原降低、妊娠合并感染与剖宫产构建列线图,为临床早期识别干预 AFLP 围产期不良结局提供了探索性工具,有助于推动 AFLP 的临床管理向精准化方向进一步发展。

利益冲突说明/Conflict of Interests

所有作者均声明不存在利益冲突。

伦理批准及知情同意/Ethics Approval and Patient/Donor Consent

本研究通过深圳市人民医院伦理委员会批准(审批号:LL-KY-2024051-04);本研究回顾性分析免知情同意。

作者贡献/Authors' Contribution

邓桂花:研究设计、数据收集、论文撰写;黄璜、汪萍萍:数据采集及整理;龙馨妍:统计分析协助;周慧星、孙亚纯:文献查阅与稿件修订协助;徐筠娉:研究指导、论文审阅与定稿。

[参考文献]

[1] MORRISON M A, CHUNG Y, HENEGHAN M A. Managing hepatic complications of pregnancy: practical strategies for clinicians[J]. BMJ Open Gastroenterol, 2022, 9: e000624.

[2] DWIVEDI S, RUNMEI M. Retrospective study of seven cases with acute Fatty liver of pregnancy[J]. ISRN Obstet Gynecol, 2013, 2013: 730569.

[3] AHMED K T, ALMASHHRAWI A A, RAHMAN R N, et al. Liver diseases in pregnancy: diseases unique to pregnancy[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(43): 7639-7646.

[4] LISMAN T, BERNAL W. Hemostatic issues inpregnancy-related liver disease[J]. Thromb Res, 2017, 151 (Suppl) 1: S78-S81.

[5] BIANCHINI M, DE PIETRI L, VILLA E. Coagulopathy in liver diseases: complication or therapy[J]. Dig Dis, 2014, 32(5): 609-614.

[6] 邓桂花, 龙馨妍, 周慧星, 等. 妊娠期急性脂肪肝临床特征及减少血浆置换的预测因素分析——单中心诊疗决策优化[J]. 中国计划生育和妇产科, 2025, 17(9): 82-87.
DENG G H, LONG X Y, ZHOU H X, et al. Clinical features of acute fatty liver of pregnancy and predictors for reducing plasma exchange—a single-center decision optimization study[J]. Chin J Fam Plann Gynecol, 2025, 17(9): 82-87.

[7] KNIGHT M, NELSON-PIERCY C, KURINCZUK J J, et al. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK[J]. Gut, 2008, 57(7): 951-956.

[8] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠期急性脂肪肝临床管理指南(2022)[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(4): 776-783.
Obstetrics Subgroup, Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association. Clinical management guidelines for acute fatty liver of pregnancy in China (2022)[J]. Chin J Clin Hepatol, 2022, 38(4): 776-783.

[9] FORKIN K T, COLQUHOUN D A, NEMERGUT E C, et al. The coagulation profile of end-stage liver disease and considerations for intraoperative management[J]. Anesth Analg, 2018, 126(1): 46-61.

[10] ROBERTS L N, BERNAL W. Management of bleeding and thrombosis in critically ill patients with liver disease[J]. Semin Thromb Hemost, 2015, 41(5): 520-526.

[11] MONCHARMONT P, BARDAY G, MEYER F, et al. Adverse transfusion reactions in patients with liver disease[J]. Transfus Med, 2018, 28(4): 331-332.

[12] LISMAN T, PORTE R J. Value of preoperative hemostasis testing in patients with liver disease for perioperative hemostatic management[J]. Anesthesiology, 2017, 126 (2): 338-344.

[13] TERRAULT N A, WILLIAMSON C. Pregnancy-associated liver diseases[J]. Gastroenterology, 2022, 163(1): 97-117.

[14] MASSICOTTE L, SASSINE M P, LENIS S, et al. Survival rate changes with transfusion of blood products during liver transplantation[J]. Can J Anaesth, 2005, 52 (2): 148-155.

[15] VAMVAKAS E C, BLAJCHMAN M A. Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention[J]. Blood, 2009, 113(15): 3406-3417.

[16] BENSON A B, BURTON J R, AUSTIN G L, et al. Differential effects of plasma and red blood cell transfusions on acute lung injury and infection risk following liver transplantation[J]. Liver Transpl 2011, 17(2): 149-158.

[17] NELSON D B, BYRNE J J, CUNNINGHAM F G. Acute fatty liver of pregnancy[J]. Obstet Gynecol, 2021, 137 (3): 535-546.

[18] PAN X, CHU R, QIAO X, et al. Association of adverse perinatal outcomes with blood components transfusion in patients with acute fatty liver of pregnancy[J]. Int J Womens Health, 2025, 17: 21-32.

[19] LISMAN T, BAKHTIARI K, ADELMEIJER J, et al. Intact thrombin generation and decreased fibrinolytic capacity in patients with acute liver injury or acute liver failure[J]. J Thromb Haemost, 2012, 10(7): 1312-1319.

[20] 邓桂花, 孙亚纯, 王雷萍, 等. 妊娠期急性脂肪肝患者住院时间影响因素分析及预测模型建立[J]. 中国输血杂志, 2024, 37(4): 431-438.
DENG G H, SUN Y C, WANG L P. Analysis on factors influencing the length of hospital stay of the AFLP patients and the establishment of prediction model[J]. Chin J Blood Transfusion, 2024, 37(4): 431-438.

[21] 付丽华, 曹彦君, 王晓娟, 等. 影响妊娠急性脂肪肝患者治愈时间的危险因素[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2021, 13(2): 52-57.
FU L H, CAO Y J, WANG X J. Risk factors of the cure time of patients with acute fatty liver of pregnancy[J]. Chin J Liver Dis(Electron Ed), 2021, 13(2): 52-57.

(2026-05-10 收稿, 05-20 修回, 05-28 接收)

本文编辑: 李宜蔓