

妊娠合并自身免疫性疾病不良妊娠结局预测模型的构建及验证

孙常凤¹, 左建新^{2*}

¹青岛大学医学院, 山东 青岛

²青岛大学附属医院产科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年5月28日; 录用日期: 2024年6月23日; 发布日期: 2024年6月30日

摘要

目的: 构建及验证妊娠合并自身免疫性疾病患者发生不良妊娠结局的个体化预测模型。方法: 回顾性分析2016年01月至2022年12月入住青岛大学附属医院产科且入院诊断为妊娠合并明确自身免疫性疾病的患者的资料。对患者的临床资料进行应用单因素分析、多因素Logistic回归分析、LASSO筛选患者发生不良妊娠结局的独立危险因素, 建立相应的nomogram预测模型。采用测试集评估预测效能, 利用ROC曲线、Bootstrap自抽样法对模型进行验证, 进一步评估模型的区分能力和校准性。结果: 1) 经过单因素、多因素及LASSO回归分析, 筛选出预测妊娠合并自身免疫性疾病发生不良妊娠结局的最优预测变量: 高血压、其它并发症数量、血红蛋白、N/L比值、D-二聚体。2) 应用上述最优预测变量建立妊娠合并自身免疫性疾病不良妊娠结局的预测模型的性能较好, 灵敏度为74.3%, 特异度为82.5%, AUC为0.843 (95% CI: 0.789~0.898), 验证集模型的灵敏度为51.3%, 特异度为93.1%, AUC为0.75 (95% CI: 0.656~0.845)。3) 通过Bootstrap重复自抽样法获得校准曲线, 模拟曲线与实际曲线具有较强一致性。结论: 本研究构建预测妊娠合并自身免疫性疾病不良妊娠结局的预测模型, 可以作为预测妊娠合并自身免疫性疾病结局的较为简单的工具。

关键词

自身免疫性疾病, 不良结局, 预测模型, 列线图

Construction and Verification of Adverse Pregnancy Outcome Prediction Model for Pregnancy Complicated with Autoimmune Diseases

*通讯作者。

文章引用: 孙常凤, 左建新. 妊娠合并自身免疫性疾病不良妊娠结局预测模型的构建及验证[J]. 临床医学进展, 2024, 14(6): 1612-1621. DOI: 10.12677/acm.2024.1461955

Changfeng Sun¹, Jianxin Zuo^{2*}

¹Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Obstetrics, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: May 28th, 2024; accepted: Jun. 23rd, 2024; published: Jun. 30th, 2024

Abstract

Objective: To construct and verify an individualized prediction model for adverse pregnancy outcomes in pregnant patients with autoimmune diseases. **Methods:** The data of patients admitted to the Department of Obstetrics, Affiliated Hospital of Qingdao University from January 2016 to December 2022 who were diagnosed with pregnancy combined with definite autoimmune diseases were retrospectively analyzed. Using univariate analysis, multivariate Logistic regression analysis and LASSO to screen independent risk factors for adverse pregnancy outcomes, a nomogram prediction model was established. Test set was used to evaluate the prediction efficiency, ROC curve and Bootstrap self-sampling method were used to verify the model, and the distinguishing ability and calibration of the model were further evaluated. **Results:** 1) Through univariate, multivariate and LASSO regression analysis, the optimal predictors of adverse pregnancy outcomes with autoimmune diseases were selected: hypertension, number of other complications, hemoglobin, N/L ratio, D-dimer. 2) The application of the above optimal predictors to establish a predictive model for adverse pregnancy outcomes of pregnancy combined with autoimmune diseases has a good performance, with a sensitivity of 74.3%, specificity of 82.5%, and AUC of 0.843 (95% CI: The sensitivity and specificity of the validation set model were 51.3%, 93.1%, and AUC was 0.75 (95% CI: 0.656~0.845). 3) The calibration curve was obtained by Bootstrap repeated self-sampling method, and the simulated curve had a strong consistency with the actual curve. **Conclusion:** In this study, a prediction model for adverse pregnancy outcomes of pregnancy with autoimmune diseases was established, which can be used as a relatively simple tool to predict the outcome of pregnancy with autoimmune diseases.

Keywords

Autoimmune Disease, Adverse Outcome, Prediction Model, Nomograph

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

自身免疫性疾病(autoimmune disease, AID)是一类在遗传因素和外界环境因素综合作用下,破坏了机体自身平衡状态,免疫系统发生紊乱导致的自身组织器官受到免疫系统攻击的疾病,其发病机制不清,发病过程复杂多变,临床表现不一,结局多样。自身免疫性疾病的发病率女性明显高于男性,孕龄妇女多见,并且多在妊娠期间首次发现[1]。预测妊娠合并自身免疫性疾病的妊娠结局的风险,有助于早期识别高危患者,及时采取有效的干预措施,本研究回顾分析了青岛大学附属医院 2016~2022 年入院诊断为妊娠合并自身免疫性疾病患者的病历资料,探讨发生不良妊娠结局的相关危险因素,构建适合国内基层医院应用的妊娠合并自身免疫性疾病不良妊娠结局的预测模型,并进行验证。

2. 材料和方法

2.1. 研究对象

回顾性收集 2016 年 01 月~2022 年 12 月于青岛大学附属医院入院诊断为妊娠合并某种自身免疫性疾病的 614 名患者的临床资料, 按 7:3 的比例完全随机化抽样的方式随机分为实验组(435 人)和验证组(179 人), 实验组根据是否发生出现不良妊娠结局, 将其分为不良结局组(92 人)和非不良结局组(343 人)。本研究经过青岛大学附属医院伦理委员会审核通过。

2.2. 不良妊娠结局

本研究为复合不良结局, 只要发生其中任何一种不良妊娠结局, 即认为患者发生了不良妊娠结局。孕产妇的不良结局包括: 流产、胎停、胎死宫内、早产、出生低体重儿、新生儿窒息、产后出血等。

2.3. 患者一般资料

年龄、体重指数(BMI), 初/经产妇, 受孕方式、不良孕产史次数、治疗性流产次数、是否有家族史等; 合并症; 并发症及相关实验室检查包括血常规 + CRP、尿液检查、凝血检查、D-二聚体、红细胞沉降率、生化检查、补体检查等。

2.4. 统计学方法

本研究采用 R 进行统计学分析, 将两组资料具有统计学意义的变量纳入套索算法(Least Absolute Shrinkage and Selection Operator, LASSO)进行变量选择, 将 LASSO 筛选出的这些变量再纳入多因素 Logistic 回归分析, 得到最优预测变量。根据是否发生的不良妊娠结局作为因变量, 在 R 软件中建立妊娠合并自身免疫性疾病不良妊娠结局的个性化 nomogram 预测模型, 然后对模型进行验证及效能评价。通过 Bootstrap 重复自抽样法对列线图模型进行内部验证, 经过 Bootstrap 自抽样 1000 次获得校准曲线进行评估, 在软件中绘制出独立指标及列线图模型对不良结局预测价值对应的 ROC 曲线, 并计算相应的 AUC 及 95% CI, 双侧 $P < 0.05$ 时, 认为有统计学意义。

3. 结果

3.1. 研究人群入选情况

选取 2016 年 01 月~2022 年 12 月在青岛大学附属医院入院诊断为妊娠合并自身免疫性疾病且符合纳入标准及排除标准的共计 614 人, 以 7:3 的比例完全随机化抽样分为实验组(435 人)与验证组(179 人), 实验组根据患者是否发生不良结局分为不良结局组和非不良结局组。

3.2. 不良结局组与非不良结局组相关因素的比较

根据是否发生不良结局, 分为不良结局组(用 1 表示)和非不良结局组(用 0 表示)。

Table 1. Univariate analysis of pregnancy with autoimmune diseases

表 1. 妊娠合并自身免疫性疾病患者单因素分析

	0	1	P
n	343	92	
age (year)	31.95 (4.51)	31.17 (4.23)	0.075
Pregnancy History = 1 (times)	178 (37.0)	47 (35.3)	0.801

续表

BMI (kg/m ²)	27.28 (3.75)	26.85 (4.19)	0.25
tube = 1 (times)	58 (12.1)	14 (10.5)	0.739
Family History = 1 (times)	12 (2.5)	7 (5.3)	0.177
Abnormal Pregnancy (times)	0.98 (1.28)	1.20 (1.44)	0.095
hemoglobin (g/L)	123.04 (13.31)	118.39 (17.62)	0.001
N/L	4.43 (2.46)	5.41 (4.94)	0.002
bloodplatelet (10 ⁹ /L)	187.59 (60.57)	179.20 (77.38)	0.185
CRP	2.03 (5.19)	3.09 (7.57)	0.063
ESR (mm/L)	28.54 (14.27)	33.20 (17.82)	0.002
APTT (s)	31.04 (16.70)	31.04 (5.52)	0.996
INR	0.91 (0.17)	0.89 (0.08)	0.162
DD (mg/L)	1038.79 (709.99)	856.39 (601.89)	0.007
Total Protein (g/L)	61.46 (5.88)	59.28 (6.66)	<0.001
albumin (g/L)	40.38 (147.97)	31.61 (4.14)	0.495
Total Bilirubin (umol/L)	9.30 (3.69)	7.84 (3.48)	<0.001
AST (U/L)	17.14 (7.62)	19.50 (13.14)	0.008
ALT (U/L)	14.56 (14.78)	19.57 (23.24)	0.003
Uric Acid (mmol/L)	278.25 (80.11)	323.53 (116.17)	<0.001
Urea Nitrogen (mmol/L)	3.43 (1.19)	4.16 (2.01)	<0.001
creatinine (umol/L)	57.67 (16.56)	55.62 (18.80)	0.22
C1q (mg/L)	158.92 (55.04)	147.05 (33.49)	0.018
Urine Occult Blood	481	133	0.052
0	432 (89.8)	101 (75.9)	
1	34 (7.1)	18 (13.5)	
2	12 (2.5)	11 (8.3)	
3	3 (0.6)	3 (2.3)	
Urine Protein (%)			<0.001
0	354 (73.6)	61 (45.9)	
1	113 (23.5)	34 (25.6)	
2	10 (2.1)	17 (12.8)	
3	3 (0.6)	19 (14.3)	
4	1 (0.2)	2 (1.5)	
C3 (g/L)	1.11 (0.22)	1.25 (3.23)	0.335
C4 (g/L)	0.22 (0.13)	1.46 (14.55)	0.061
cesarean = 1 (times)	370 (76.9)	105 (78.9)	0.706
others (times)	0.5 (0.63)	1.04 (0.8)	<0.001
Geweeks (w)	38.33 (1.02)	32.48 (4.84)	<0.001
Informal examination (times)	18 (5.2)	25 (27.2)	<0.001

备注: 1) tube: 试管婴儿。2) 尿蛋白 < 0.15 g: 阴性, 用 0 表示; 尿蛋白 0.2~1 g/L: +, 用 1 表示; 尿蛋白 1~2 g/L: ++, 用 2 表示; 尿蛋白 2~4 g/L: +++, 用 3 表示; 尿蛋白 > 4 g/L: +++++, 用 4 表示。3) 尿潜血阴性, 用 0 表示; 尿潜血(+), 用 1 表示, 尿潜血(++), 用 2 表示; 尿潜血(+++), 用 3 表示。4) others: 指与胎盘功能有关的并发症数量, 如羊水过少、胎儿窘迫、B 超示子宫血流异常等。

3.2.1. 母体因素比较

由表 1 可知: 不良结局组与非不良结局组相比: 两组患者在受孕年龄、初产妇/经产妇、体重指数、受孕方式、家族史、不良孕产史次数等方面的差异无统计学意义($P > 0.05$)。

不良结局组较非不良结局组相比: 是否正规产检、入院孕周、高血压、其它并发症数量, 两组具有统计学意义($P < 0.05$)。

3.2.2. 两组患者的检验结果比较

通过表 1 可以看出: 两组的 PLT、CRP、ESR、APTT、INR、白蛋白、肌酐、C1q、尿潜血、补体 C3、C4 无统计学意义($P > 0.05$)。两组的 Hb、N/L 比值、D-D 二聚体、总蛋白、胆红素、AST、ALT、尿酸、尿素氮、尿蛋白, 具有统计学意义($P < 0.05$)。

3.2.3. 两组患者的分娩结局

通过表 1 比较可以看出: 分娩孕周: 不良妊娠结局组小于非不良结局组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 剖宫产率: 不良妊娠结局组大于非不良结局组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3.3. 相关因素的单因素分析

将不良结局组和非不良结局组两组所有相关因素进行单因素 Logistic 回归分析, 结果显示: 高血压、其它并发症数量、Hb、N/L 比值、ESR、D-D 二聚体、总蛋白、胆红素、AST、ALT、尿酸、尿素氮、C1q、尿蛋白、入院孕周、未规范产检等 16 个指标认为有统计学意义, 是发生不良妊娠结局的危险因素。

3.4. 变量选择

将单因素分析中具有统计学意义的因素纳入 LASSO 中进行变量筛选: 如图 1。

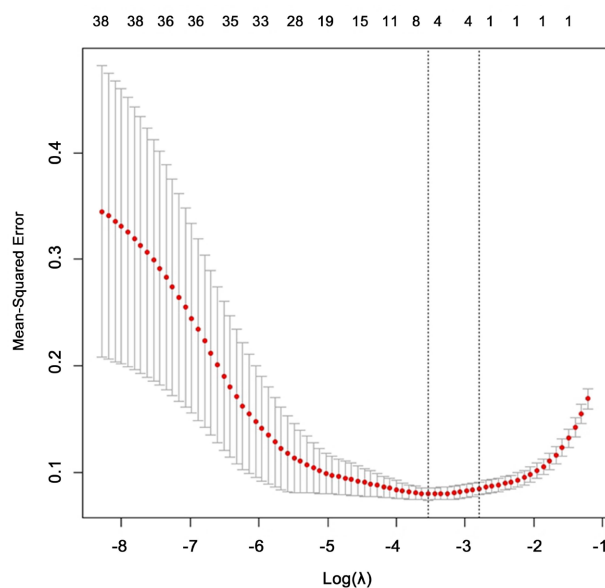


Figure 1. LASSO regression analysis cross-validation curves
图 1. LASSO 回归分析交叉验证曲线

将单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量经 LASSO 降维处理及多因素 Logistic 回归分析筛选出最终纳入的变量, 因变量为是否出现不良妊娠结局, 多因素 Logistic 回归结果: Hb (OR = 0.352, 95% CI = 0.2579~0.4816)、

高血压(OR = 3.096, 95% CI = 1.050~9.126)、N/L (OR = 1.916, 95% CI = 1.215~3.028)、其它并发症数量(OR = 1.693, 95% CI = 1.047~2.738)、D-二聚体(OR = 0.996, 95% CI = 0.995~0.998); 这些均是妊娠合并自身免疫性疾病不良结局得独立危险因素($P < 0.05$)。进一步判断上述独立危险因素有无多重共线性, 方差膨胀因子(VIF)分别是 1.5、1.2、1.4、1.9、1.1, 说明变量间不存在共线性。

3.5. 建立患者发生不良结局的预测模型

将多因素筛选出来的变量, 纳入二分类 Logistic 回归分析, 以建立预测模型(如表 2)。

Table 2. Multifactor Logistic regression analysis results

表 2. 多因素 Logistic 回归分析结果

	OR	SE	Z	P > IZI	95% CI
hemoglobin	0.352	0.056	-6.54	0.000	0.258~0.482
hypertention	3.096	1.708	2.05	0.04	1.050~9.126
N/L	1.916	0.001	-6.24	0.000	1.215~3.028
others	1.693	0.415	2.15	0.032	1.047~2.738
D-D	0.996	0.060	2.084	0.037	0.995~0.998

基于多因素 Logistic 回归结果, 应用 R 软件在预测模型中列入五个独立危险因素, 然后建立妊娠合并自身免疫性疾病不良妊娠结局的个性化列线图预测模型。列线图如下图 2: 根据 nomogram 图, 可以得到每个预测指标的分数, 将所有变量的分数相加得出一个总分, 看总分对应的不良结局风险轴的点, 即为发生不良妊娠结局的概率。

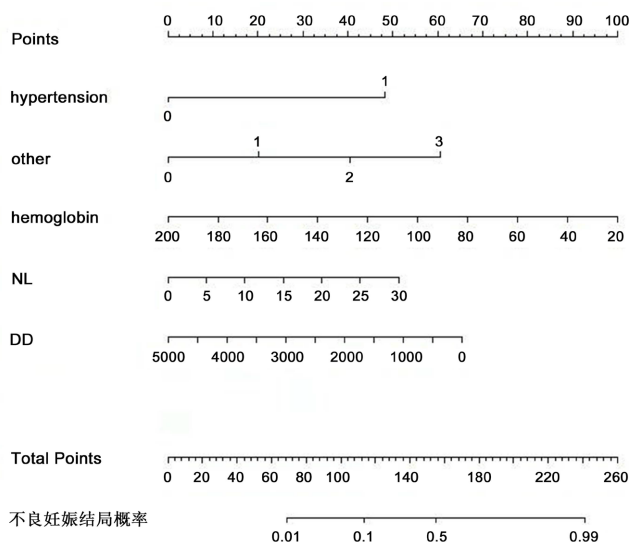


Figure 2. Establishment of adverse pregnancy outcomes in pregnancy with autoimmune disease

图 2. 妊娠合并自身免疫性疾病患者不良妊娠结局列线图的建立

例如: 一名 35 岁的妊娠合并自身免疫性疾病患者, 入院时高血压(47 分), 有其它两个并发症(40 分), Hb 80 g/L (65 分), N/L5 (8 分), D-二聚体 1000 (50 分), 各预测指标累计得分约 $47 + 40 + 65 + 8 + 50 = 210$ 分, 相应预测风险 $> 70\%$, 表明该患者发生不良妊娠结局为高风险。

3.6. 妊娠合并自身免疫性疾病不良妊娠结局预测模型的验证及评价

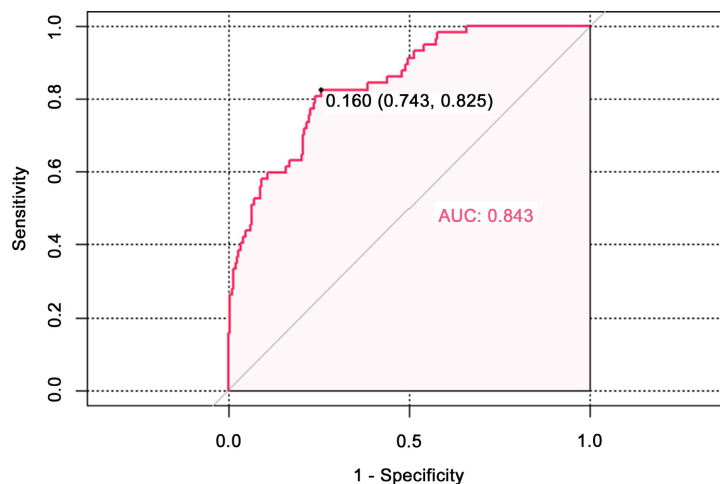


Figure 3. ROC curve of the experimental group

图 3. 实验组列线图 ROC 曲线

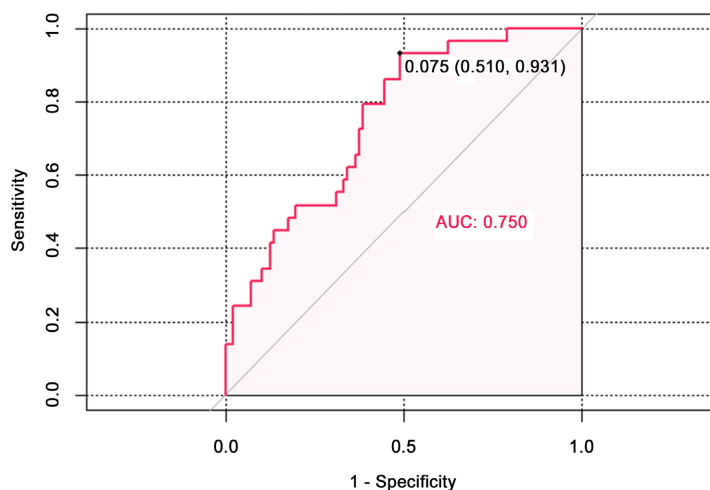


Figure 4. ROC curve of validation group nomogram

图 4. 验证组列线图 ROC 曲线

由图 3 可知: 列线图模型的灵敏度为 74.3%, 特异度为 82.5%, 对区分性评价的结果绘制出相应的 ROC 曲线, 实验组区分性评价指标 C-index 为 0.843 (95% CI: 0.789~0.898), 模型的曲线下面积 AUC 为 0.843。验证组 179 人, 其中不良结局人数为 55 人次, 不良结局发生率为 30.7% > 实验组不良结局的发生率 23.9%, 进一步对两组进行比较, $P > 0.05$, 说明两组不良结局发生率无明显意义。由图 4 可知: 验证组模型 C-index 为 0.75 (95% CI: 0.656~0.845), 曲线下面积 AUC 为 0.75, 灵敏度为 51%, 特异度为 93.1%。

在实验组中计算并绘制校准曲线(Calibration curve)。将模型预测概率所对应的实际发生概率绘制成一条曲线即为校准曲线, 可以用来预测概率与实际概率的一致程度。校准曲线距离对角线越远, 说明预测的误差越大。通过 Bootstrap 重复自抽样法对列线图模型进行内部验证, 经过 Bootstrap 自抽样 1000 次获得校准曲线, 模拟曲线与实际曲线绝对误差是 0.016, 如图 5, 可以看出预测曲线与对角线走势轨迹基本一致, 具有较强的一致性, 结果较为理想。

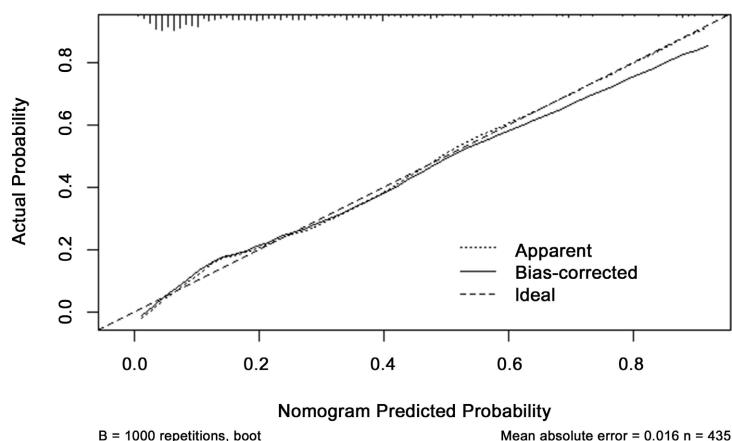


Figure 5. Calibration curve of the nomogram

图 5. 列线图校准曲线

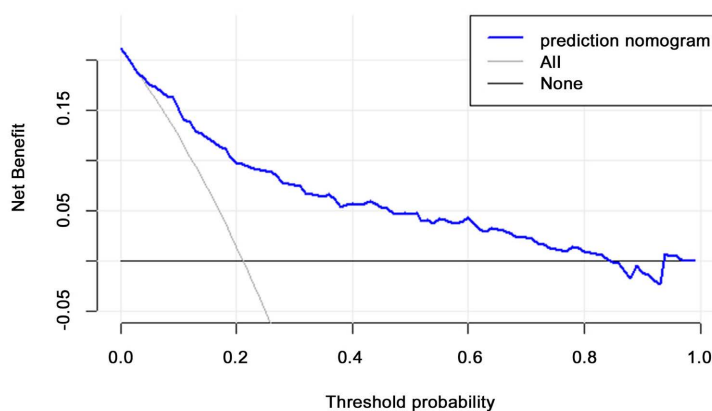


Figure 6. Clinical decision curve of the nomogram

图 6. 列线图的临床决策曲线

利用模型得出的结果，绘制出临床决策曲线，如图 6。可以看出模型曲线明显高于反斜参考线，表明该患者具有较好的患者净获益。

以上结果显示，应用 Logistic 回归建立的列线图预测模型能够较好的进行妊娠合并自身免疫性疾病不良结局的预测。

4. 讨论

自身免疫性疾病(autoimmune disease, AID)是一种慢性全身性疾病，通常影响生育年龄妇女，出现大量的不良妊娠结局。近些年通过对自身免疫性疾病的研究及治疗的进展，使绝大多数病情稳定的自身免疫性疾病患者能够正常妊娠并安全度过妊娠期，获得良好的妊娠结局。

自身免疫性疾病是发生高血压的危险因素[2]，妊娠合并 SLE 患者发生妊娠期高血压的风险为 28.5%、子痫前期-子痫的发病率为 18%~25%，当其在受孕处于狼疮活动期或并发肾功能不全时，子痫前期更为常见；系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)患者受孕时子痫前期发生率明显升高，累及肾脏时，更易出现高血压危象；抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)患者抗磷脂抗体干扰滋养细胞的侵蚀及子宫螺旋动脉血管重铸，并促进血栓形成，导致妊娠期间子痫前期常见，也可并发 HELLP 综合征；糖尿病患者若血糖控制不佳，高血糖引起血管病变，进而导致妊娠期高血压疾病。患者高血压引起血管内皮细

胞受损, 导致胎盘供血不足、胎盘功能下降, 胎盘功能不全可导致宫内生长受限和小于胎龄儿。这种不良妊娠结局已被证明与不同 AID 中的母体疾病活动有关。本研究对 614 名自身免疫性疾病患者研究结果显示, 孕期血压升高者新生儿胎龄降低, 这与以往 SLE 队列中研究结果一致, 即高血压与出生时的胎龄有关[3]-[6]。有研究表明, 低剂量的阿司匹林可以降低先兆子痫和早产的风险, 但因为病人资料缺失, 我们研究中没有考虑孕期是否使用阿司匹林对于妊娠结局的影响。

SLE、APS 等自身免疫性疾病存在较明显凝血功能异常和易栓倾向。D-二聚体是一种近几年来研究和应用较为广泛的凝血指标[7] [8], 可以反应血栓性疾病的严重程度及疾病的动态过程。监测 D-二聚体水平可以预测血栓形成风险[9]。活动期狼疮肾炎患者尿液中的 D-二聚体水平高于非活动期狼疮肾炎患者和健康人群, 其水平升高与全身以及肾脏疾病活动均相关[10]。Liang 等[11]研究发现 D-二聚体升高与系统性红斑狼疮疾病活动度评分呈正相关。I型糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)患者血 D-二聚体升高且与所有肾损伤标志物(半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C、肌酐、尿素、肾小球滤过率、蛋白尿等)有相关性[OR 分别为 9.8 (3.8~25.5), 5.3 (2.2~12.9), 8.4 (2.5~25.4), 9.1 (2.6~31.4), 3.5 (1.4~8.4)] [12]。D-二聚体在多种自身免疫性疾病升高且可应用于类风湿性关节炎等疾病的辅助诊断[13]。

血栓性疾病与炎症反应是密切相关的[14], N/L (中性粒细胞与淋巴细胞比值)已经证实是血栓性疾病的危险因素之一[15]。N/L 水平越高, 表示机体越处于炎症失衡状态。既往研究[16]证明, SLE 活动期 N/L 值明显高于非活动期, 并发有狼疮性肾炎患者的 N/L 明显高于没并发肾炎的患者; 同样, Peng YF 等[17]人发现, N/L 在类风湿性关节炎患者明显高于健康人群; Zeb A 等[18]人研究发现, N/L 是强直性脊柱炎患者炎症标志, 值越高表明疾病越活跃。

本实验并未发现体重指数、胆固醇对于妊娠结局的影响[19], 有可能与孕妇体重控制有关, 需要进一步扩大标本量进行论证。但是我们发现 Hb 减少是不良结局的一个重要的预测因子, 这可能与本研究选取标本中 SLE 患者偏多, 其中高血压、子痫前期的患者居多有一定关系, 当然我们需要以后进一步验证。

妊娠合并自身免疫性疾病属于高危妊娠, 导致母胎不良妊娠结局显著增高[20]。妊娠期对母体与胎儿的严密监测, 动态监测母体病情及胎儿宫内情况, 降低不良妊娠结局的发生风险。

5. 局限性

本研究选用的预测模型的数据来源于同一的三级甲等医疗机构, 不良结局的样本量相对较少, 且缺少中小医院样本(目前中小医院对于自身免疫性疾病认识不足诊疗相对较低, 病例少)进行外部验证。但本研究为回顾性研究, 不可避免的出现选择偏倚。除此外, 患者的 CRP 及免疫性指标不是我们入院的常规检查中, 且有明确意义激素用量等信息存在严重数据缺失, 因此这些数据未被纳入本研究。

6. 结论

应用筛选出的 5 个最优预测变量建立妊娠合并自身免疫性疾病不良妊娠结局的预测模型的性能较好, 经内部验证显示该模型准确性高, 有较高的诊断价值。

有利于临床医师早期识别妊娠合并自身免疫性疾病患者的高危患者, 尽早采取必要的干预措施, 改善母婴不良结局。

参考文献

- [1] Wahren-Herlenius, M. and Dörner, T. (2013) Immunopathogenic Mechanisms of Systemic Autoimmune Disease. *The Lancet*, **382**, 819-831. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)60954-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60954-x)
- [2] 郭宏霞, 杨孜. 自身免疫性疾病与妊娠[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2014, 30(6): 489-491.

- [3] Gilbert, W.M., Young, A.L. and Danielsen, B. (2007) Pregnancy Outcomes in Women with Chronic Hypertension: A Population-Based Study. *Journal of Reproductive Medicine*, **52**, 1046-1051.
- [4] Catov, J.M., Nohr, E.A., Olsen, J. and Ness, R.B. (2008) Chronic Hypertension Related to Risk for Preterm and Term Small for Gestational Age Births. *Obstetrics & Gynecology*, **112**, 290-296. <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e31817f589b>
- [5] Chatzi, L., Plana, E., Daraki, V., Karakosta, P., Alegkakis, D., Tsatsanis, C., *et al.* (2009) Metabolic Syndrome in Early Pregnancy and Risk of Preterm Birth. *American Journal of Epidemiology*, **170**, 829-836. <https://doi.org/10.1093/aje/kwp211>
- [6] Petri, M., Howard, D., Repke, J. and Goldman, D.W. (1992) The Hopkins Lupus Pregnancy Center: 1987-1991 Update. *American Journal of Reproductive Immunology*, **28**, 188-191. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.1992.tb00788.x>
- [7] Singer, A.J., Zheng, H., Francis, S., Fermann, G.J., Chang, A.M., Parry, B.A., *et al.* (2019) D-Dimer Levels in VTE Patients with Distal and Proximal Clots. *The American Journal of Emergency Medicine*, **37**, 33-37. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.04.040>
- [8] Nañez-Terrerros, H., Jaime-Perez, J.C., Muñoz-Espinoza, L.E., Camara-Lemaro, C.R., Ornelas-Cortinas, G.E., Ramos-Dena, R.D., *et al.* (2018) D-Dimer from Central and Peripheral Blood Samples in Asymptomatic Central Venous Catheter-Related Thrombosis in Patients with Cancer. *Phlebology: The Journal of Venous Disease*, **34**, 52-57. <https://doi.org/10.1177/0268355518772171>
- [9] 施君, 赵爱民. 风湿免疫性疾病母婴不良结局监测和防范[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(3): 267-272.
- [10] Qin, L., Stanley, S., Ding, H., Zhang, T., Truong, V.T.T., Celhar, T., *et al.* (2019) Urinary Pro-Thrombotic, Anti-Thrombotic, and Fibrinolytic Molecules as Biomarkers of Lupus Nephritis. *Arthritis Research & Therapy*, **21**, Article No. 176. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1959-y>
- [11] Liang, Y., Xie, S., Wu, C., Hu, Y., Zhang, Q., Li, S., *et al.* (2017) Coagulation Cascade and Complement System in Systemic Lupus Erythematosus. *Oncotarget*, **9**, 14862-14881. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23206>
- [12] Domingueti, C.P., Fóscolo, R.B., Dusse, L.M.S., Reis, J.S., Carvalho, M.d.G., Gomes, K.B., *et al.* (2018) Association of Different Biomarkers of Renal Function with D-Dimer Levels in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus (Renal Biomarkers and D-Dimer in Diabetes). *Archives of Endocrinology and Metabolism*, **62**, 27-33. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000003>
- [13] Tan, L., Wang, Q., Zeng, T., Long, T., Guan, X., Wu, S., *et al.* (2018) Clinical Significance of Detecting HLA-DR, 14-3-3 η Protein and D-Dimer in the Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. *Biomarkers in Medicine*, **12**, 697-705. <https://doi.org/10.2217/bmm-2017-0371>
- [14] Gupta, N., Sahu, A., Prabhakar, A., Chatterjee, T., Tyagi, T., Kumari, B., *et al.* (2017) Activation of NLRP3 Inflammasome Complex Potentiates Venous Thrombosis in Response to Hypoxia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **114**, 4763-4768. <https://doi.org/10.1073/pnas.1620458114>
- [15] Ruhnau, J., Schulze, J., Dressel, A. and Vogelgesang, A. (2017) Thrombosis, Neuroinflammation, and Poststroke Infection: The Multifaceted Role of Neutrophils in Stroke. *Journal of Immunology Research*, **2017**, Article ID: 5140679. <https://doi.org/10.1155/2017/5140679>
- [16] Wang, L., Wang, C., Jia, X., Yang, M. and Yu, J. (2020) Relationship between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis. *Clinics*, **75**, e1450. <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e1450>
- [17] Peng, Y., Cao, L., Zeng, Y., Zhang, Z., Chen, D., Zhang, Q., *et al.* (2015) Platelet to Lymphocyte Ratio and Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Open Medicine*, **10**, 249-253. <https://doi.org/10.1515/med-2015-0037>
- [18] Zeb, A., Khurshid, S., Bano, S., Rasheed, U., Zammurrad, S., Khan, M.S., *et al.* (2019) The Role of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio as Markers of Disease Activity in Ankylosing Spondylitis. *Cureus*, **11**, e6025. <https://doi.org/10.7759/cureus.6025>
- [19] Eudy, A.M., Siega-Riz, A.M., Engel, S.M., Franceschini, N., Howard, A.G., Clowse, M.E.B., *et al.* (2018) Preconception Cardiovascular Health and Pregnancy Outcomes in Women with Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Rheumatology*, **46**, 70-77. <https://doi.org/10.3899/jrheum.171066>
- [20] 宋亦军, 刘俊涛. 自身免疫性疾病是孕期发生还是孕期产科发现[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(2): 157-161.