

椎管内分娩镇痛产妇产时发热预测模型的建立与验证

刘波 凌亮 魏大源 贾飞 王孟樵 张刚 张健

【摘要】 目的 建立椎管内分娩镇痛产妇产时发热预测模型并验证其效能。方法 选择 2021 年 1—12 月行椎管内分娩镇痛产妇 2 276 例作为训练集, 年龄 ≥ 18 岁, BMI 18.5~40.0 kg/m², ASA I 或 II 级, 根据产妇是否出现产时发热(体温 ≥ 38.0 °C)分为两组: 发热组与未发热组。采用多因素 Logistic 回归分析确定椎管内分娩镇痛产妇产时发热的危险因素并建立预测模型。选择 2022 年 1—3 月于同一医院行椎管内分娩镇痛产妇 568 例作为验证集, 纳入标准与训练集相同, 通过 R 语言进行模型的外部验证。结果 本研究训练集中有 197 例(8.7%)产妇出现产时发热; 验证集中有 46 例(8.1%)产妇出现产时发热。多因素 Logistic 回归分析显示, 训练集中初产妇、中性粒细胞计数升高、贫血及预估新生儿体重增加是产时发热的独立危险因素, 体表面积增大和分娩镇痛前宫口增大是产时发热的保护因素。根据上述危险因素建立椎管内分娩镇痛产妇产时发热的预测模型, 受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)为 0.698(95%CI 0.660~0.732), 敏感性为 83.2%, 特异性为 47.9%。验证集中通过 R 语言进行外部验证, 预测模型的 AUC 为 0.703(95%CI 0.634~0.772), 敏感性为 65.2%, 特异性为 71.3%。结论 初产妇、中性粒细胞计数升高、贫血及预估新生儿体重增加是产时发热的危险因素, 体表面积增大和分娩镇痛前宫口增大是保护性因素, 基于这些指标构建的预测模型可以较好地预测产时发热的发生。

【关键词】 椎管内分娩镇痛; 产时发热; 预测模型; 危险因素

Establishment and validation of predictive model for spinal canal labor analgesia-related intrapartum fever LIU Bo, LING Liang, WEI Dayuan, JIA Fei, WANG Mengqiao, ZHANG Gang, ZHANG Jian. Department of Anesthesiology, Chengdu Jinjiang District Women & Children Health Hospital, Chengdu 610000, China

Corresponding author: ZHANG Jian, Email: anesthesiology@zju.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To establish a predictive model for spinal canal labor analgesia-related intrapartum fever and validate its predictive efficacy. **Methods** A total of 2 276 parturients who received labor analgesia from January to December 2021 were selected as the training set, aged ≥ 18 years, BMI 18.5–40.0 kg/m², ASA physical status I or II. The patients were divided into fever group and non-fever group according to the occurrence of intrapartum fever (body temperature ≥ 38.0 °C). The independent risk factors of intrapartum fever were screened by multivariate logistic regression, and the predictive model was established. A total of 568 parturients who received labor analgesia in the same hospital from January to March 2022 were selected as the verification. The inclusion criteria were the same as the training set, and the model was externally verified by R language. **Results** There were 197 parturients (8.7%) in the training set and 46 parturients (8.1%) in the validation set experienced intrapartum fever. The multivariate logistic regression analysis showed that primiparity, a high neutrophil count, anemia, and a heavier estimated fetal weight were risk factors of intrapartum fever, while a large body surface area and large cervical dilatation degree before labor analgesia were protective factors against intrapartum fever. According to the predictors, the predictive model for spinal canal labor analgesia-related maternal fever was established. The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC) was 0.698 (95% CI 0.660–0.732), the sensitivity and specificity was 83.2% and 47.9%, respectively. Using R language for the external validation, the AUC of the predictive model was 0.703 (95% CI 0.634–0.772), the sensibility and specificity was 65.2% and 71.3%, respectively. The results showed that the prediction model for spinal canal labor

DOI: 10.12089/jca.2024.06.006

基金项目: 四川省科技计划资助(2023YFQ0005); 成都市医学科研课题(2023012)

作者单位: 610000 成都市锦江区妇幼保健院麻醉科(刘波、贾飞); 四川省妇幼保健院麻醉科(凌亮、魏大源、张刚、张健); 成都医学院公共卫生学院(王孟樵)

通信作者: 张健, Email: anesthesiology@zju.edu.cn

analgesia-related intrapartum fever is effective. **Conclusion** Primiparity, a high neutrophil count, anemia, and a heavier estimated fetal weight were risk factors of intrapartum fever, while a large body surface area and large cervical dilatation degree before labor analgesia were protective factors. The predictive model established based on these indicators can effectively predict the occurrence of intrapartum fever before labor analgesia.

【Key words】 Spinal canal labor analgesia; Intrapartum fever; Predictive model; Risk factors

椎管内分娩镇痛为目前公认的最有效且安全的分娩镇痛方式。椎管内分娩镇痛的普及导致产时发热率明显升高,椎管内分娩镇痛相关产时发热率约 20%^[1]。产时发热增加产妇剖宫产率,甚至增加新生儿脑病发病率^[2]。早期识别高危产妇并干预可降低产时发热率^[3]。本研究旨在探索椎管内分娩镇痛产妇产时发热的预测模型,为临床管理提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究经医院伦理委员会批准[(2021)伦审第(14)号]。选择 2021 年 1—12 月行椎管内分娩镇痛产妇作为训练集,选择 2022 年 1—3 月行椎管内分娩镇痛产妇作为验证集,年龄 ≥ 18 岁, BMI 18.5~40.0 kg/m², ASA I 或 II 级。排除标准:产前诊断感染性疾病,长期类固醇药物或产前非甾体类抗炎药服用史,产前体温 >37.2 °C,临床资料不完整。

镇痛方法 常规行心电监护,开放上肢静脉通道,给予复方氯化钠静脉滴注。产妇宫口 ≥ 1 指行腰-硬联合分娩镇痛:选取 L₃₋₄ 间隙穿刺,硬膜外穿刺成功后行蛛网膜下腔穿刺,于蛛网膜下腔注入 0.1% 罗哌卡因、0.5 μ g/ml 舒芬太尼和生理盐水共 2 ml,并于硬膜外腔朝头端置入硬膜外导管 3~5 cm,注入 1.5% 利多卡因 3 ml 作为试验剂量。30~45 min 后连接镇痛泵,采用程控硬膜外脉冲间隙输注镇痛模式,镇痛泵配方:0.1% 罗哌卡因、0.5 μ g/ml 舒芬太尼、生理盐水共 100 ml。镇痛泵参数设置:脉冲剂量 8 ml/h,背景剂量 2 ml/h,单次追加剂量 5 ml,极限剂量 25 ml/h,锁定时间 20 min。

产时发热诊断 产妇进入产房后,每 2 小时进行一次腋窝温度测量。若腋窝温度 ≥ 38 °C,则 10 min 后复测体温。若复测后的腋窝温度仍 ≥ 38 °C,则判定为产时发热^[4]。根据产妇是否出现产时发热分为两组:发热组和未发热组。

数据收集 通过查询电子病历系统收集产妇信息。一般资料:年龄、BMI、ASA 分级、体表面积、孕周、初产妇、合并症(妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、贫血、乙型肝炎及甲状腺功能减退)。产前资

料:分娩镇痛前的白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数、中性粒细胞百分比、淋巴细胞计数、淋巴细胞百分比、中性粒细胞淋巴细胞比值(NLR)、血小板淋巴细胞比值(PLR)、缩宫素及硫酸镁的使用情况、阴道检查次数、分娩镇痛前宫口大小、预估新生儿体重。产时资料:产时最高体温。

统计分析 采用 SPSS 25.0 软件和 R 语言软件进行统计分析。正态分布计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;非正态分布计量资料以中位数和四分位数间距 [*M*(IQR)]表示。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。通过逐步法结合单因素分析结果,筛选出临床指标纳入多因素 Logistic 回归确定产时发热的预测因子。根据多因素 Logistic 回归分析结果建立预测模型,绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线并计算曲线下面积(area under the curve, AUC)评估模型区分度,采用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验评价模型校准度,若 $P > 0.05$,表明模型校准度较好。采用校准曲线验证模型性能。运用验证集数据,严格按照原有模型计算预测概率,使用 R 语言绘制 ROC 曲线并计算 AUC,进行外部验证。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究纳入 2 276 例产妇作为训练集,其中发热组 197 例,未发热组 2 079 例。纳入 568 例产妇作为验证集,其中发热组 46 例,未发热组 522 例。

单因素分析显示,与未发热组比较,训练集和验证集中发热组初产妇比例、WBC、中性粒细胞计数、NLR、贫血比例明显升高,预估新生儿体重明显增大,分娩镇痛前宫口明显缩小($P < 0.05$)(表 1)。

将所有指标纳入逐步 Logistic 回归分析,筛选出体表面积、初产妇、中性粒细胞计数、贫血、分娩镇痛前宫口大小及预估新生儿体重为可能的影响因素。多因素 Logistic 回归分析结果显示,初产妇、中性粒细胞计数升高、贫血及预估新生儿体重增大为产时发热的危险因素($P < 0.05$);体表面积增大和分娩镇痛前宫口增大为产时发热的保护因素($P < 0.05$)(表 2)。

表 1 训练集和验证集中两组产妇一般资料和产前资料的比较

指标	训练集			验证集		
	发热组 (n=197)	未发热组 (n=2 079)	P 值	发热组 (n=46)	未发热组 (n=522)	P 值
年龄(岁)	28.4±3.6	28.6±3.8	0.583	29.6±2.8	29.0±3.8	0.151
BMI(kg/m ²)	26.2±3.0	25.9±2.9	0.248	27.1±3.1	26.4±3.0	0.131
ASA I/II级(例)	92/105	1 081/998	0.157	24/22	264/258	0.760
体表面积(m ²)	1.8±0.1	1.8±0.1	0.825	1.8±0.1	1.8±0.1	0.392
孕周(周)	39.5±1.1	39.3±1.3	0.107	39.3±1.0	39.3±1.3	0.715
初产妇[例(%)]	189(95.9)	1 671(80.4)	<0.001	44(95.7)	422(80.8)	0.009
合并症[例(%)]						
妊娠期糖尿病	42(21.3)	484(23.3)	0.596	13(28.3)	98(18.8)	0.123
妊娠期高血压	7(3.6)	83(4.0)	1.000	5(10.9)	22(4.2)	0.058
贫血	65(33.0)	427(20.5)	<0.001	19(41.3)	133(25.5)	0.024
乙型肝炎	11(5.6)	102(4.9)	0.609	3(6.5)	29(5.6)	0.737
甲状腺功能减退	13(6.6)	124(6.0)	0.753	5(10.9)	34(6.5)	0.232
WBC(10 ⁹ /L)	9.6±2.9	9.1±2.4	0.044	10.2±3.3	9.0±2.2	0.024
中性粒细胞计数(10 ⁹ /L)	7.3±2.7	6.9±2.2	0.026	7.8±3.3	6.8±2.1	0.038
中性粒细胞百分比(%)	75.0±6.8	74.6±6.3	0.382	75.0±6.5	74.4±7.0	0.580
淋巴细胞计数(10 ⁹ /L)	1.5±0.4	1.5±0.4	0.537	1.5±0.4	1.5±0.5	0.594
淋巴细胞百分比(%)	16.9±5.6	17.4±5.4	0.276	17.1±5.5	17.6±5.9	0.552
NLR(%)	5.2±2.5	4.9±2.2	0.038	5.8±2.8	4.9±2.5	0.015
PLR(%)	125.3±48.2	120.5±47.1	0.179	123.6±41.5	126.1±52.8	0.755
分娩镇痛前使用缩宫素 [例(%)]	72(36.5)	726(34.9)	0.640	16(34.8)	177(33.9)	0.873
分娩镇痛前使用硫酸镁[例(%)]	10(5.1)	143(6.9)	0.455	2(4.3)	24(4.6)	1.000
分娩镇痛前宫口(cm)	1.2±0.6	1.4±0.9	<0.001	1.2±0.5	1.5±0.9	<0.001
预估新生儿体重(kg)	3.3±0.4	3.2±0.4	<0.001	3.4±0.4	3.3±0.4	0.031
分娩镇痛前阴道检查次数(次)	2.6±1.3	2.5±1.2	0.283	2.4±1.2	2.3±1.2	0.591

表 2 训练集中两组产妇多因素 Logistic 回归分析

指标	OR	95%CI	P 值
体表面积增大	0.242	0.064~0.916	0.037
初产妇	5.669	2.754~11.670	<0.001
中性粒细胞计数升高	1.091	1.026~1.160	0.006
贫血	1.865	1.351~2.576	<0.001
宫口增大	0.713	0.560~0.908	0.006
预估新生儿体重增大	1.001	1.001~1.002	<0.001

根据多因素 Logistic 回归分析得出的指标建立列线图预测模型(图 1)。绘制预测模型的 ROC 曲线, AUC 为 0.696(95%CI 0.660~0.732), 最大临界值为 0.312, 敏感性为 83.2%, 特异性为 47.9%(图 2)。拟合优度检验显示模型校准度良好。模型校准曲线分析显示, 模型预测产时发热的概率与实际概率吻合良好(图 3)。

验证集中通过 R 语言进行模型的外部验证, 结果显示 AUC 为 0.703(95%CI 0.634~0.772), 最大临界值为 0.097, 敏感性为 65.2%, 特异性为 71.3%, 表明本研究模型具有良好的区分度(图 4)。

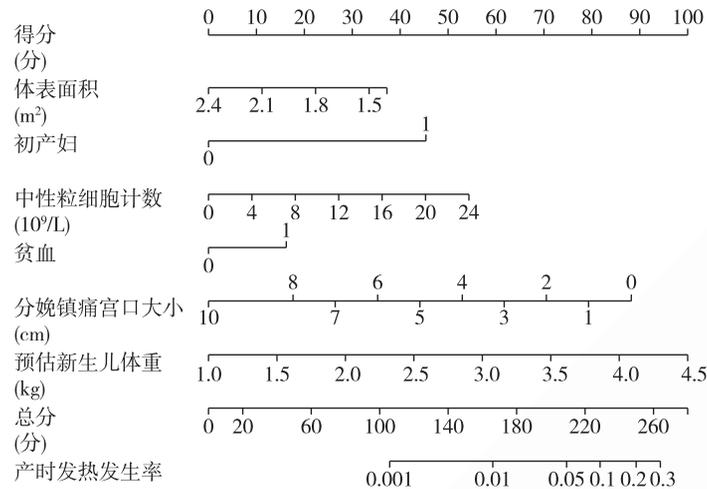


图 1 椎管内分娩镇痛产妇产时发热风险预测的列线图

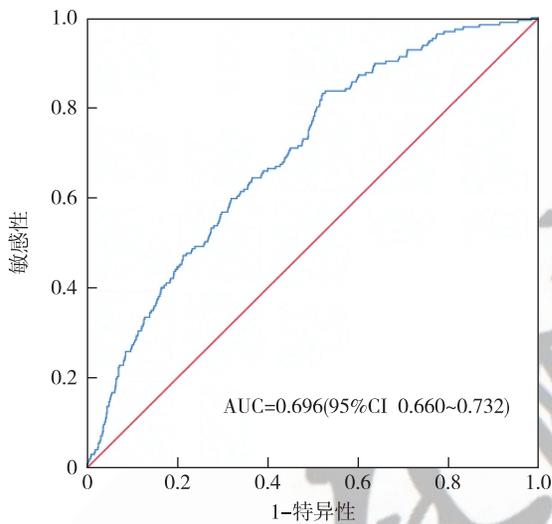


图 2 训练集中椎管内分娩镇痛产妇产时发热预测模型的 ROC 曲线图

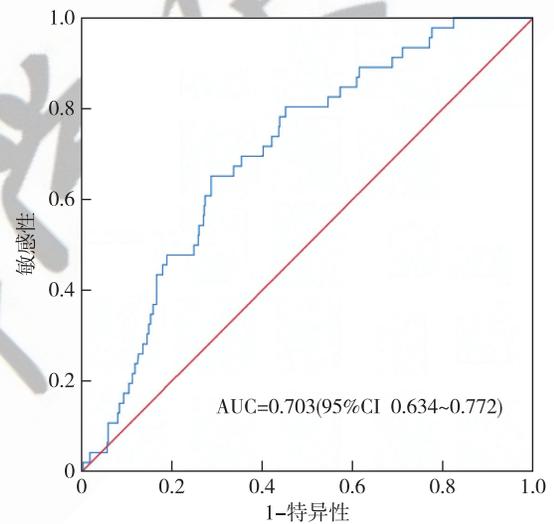


图 4 验证集中椎管内分娩镇痛产妇产时发热预测模型的 ROC 曲线图

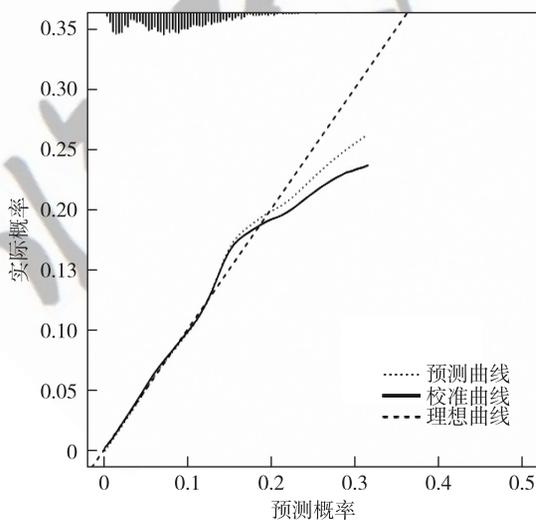


图 3 椎管内分娩镇痛产妇产时发热预测模型校准曲线图

讨论

本研究筛选椎管内分娩镇痛产妇产时发热的危险因素,并构建预测模型,结果显示,初产妇、中性粒细胞计数升高、贫血及预估新生儿体重增大是接受椎管内分娩镇痛产妇产时发热的独立危险因素,体表面积大和分娩镇痛前宫口增大为产时发热的保护因素。

Jiang 等^[5]构建了产时发热的预测模型,但其纳入对象包括了未行分娩镇痛的产妇,且其预测指标大多在实施分娩镇痛前无法获得。Sun 等^[6]利用脉搏灌注指数预测产时发热,但其预测指标同样不能于分娩镇痛前获得。本研究采用分娩镇痛前的临床指标构建预测模型,可以在产妇分娩镇痛前预测

其产时发热风险,更具有临床意义。同时本研究还对预测模型进行了外部验证,结果提示本模型具有一定的临床应用价值。

本研究结果显示,初产妇为椎管内分娩镇痛产妇产时发热的独立危险因素,这与 Seijmonsbergen-Schermers 等^[7]研究结果一致。椎管内相关产时发热与非感染性炎症相关^[8],而分娩过程与炎症反应密切相关。初产妇产程明显长于经产妇,分娩启动引起的炎性水平也可能更高^[9]。此外,初产妇由于初次分娩,对分娩的恐惧程度更高,恐惧可能增加产妇对促炎性细胞因子的敏感性^[10]。同样,作为人类免疫细胞中含量最为丰富的中性粒细胞,具有强大的抗炎抗感染作用。本研究结果显示,发热产妇产时分娩镇痛前中性粒细胞计数更高,与 Wang 等^[11]研究结果一致。以上结果提示,初产妇可能会发生更严重的免疫应答反应,引起体温明显升高。

对于合并贫血产妇,贫血可以明显降低产妇免疫力,导致在分娩过程中更可能出现感染而导致发热。本研究结果显示,合并贫血的产妇产时发热率明显更高,与 Jiang 等^[5]研究结果一致。Zhao 等^[12]研究表明,发热产妇预计新生儿体重较未发热产妇增大,本研究结果与之一致。胎儿体重越大,其在阴道分娩的过程当中越容易形成头位难产,可引起产程延长,而产程延长已被证实为发热的独立危险因素^[13]。

本研究结果显示,分娩镇痛前宫口大小和产妇产时体表面积为产时发热的保护因素。接受分娩镇痛时宫口越小的产妇,其分娩镇痛时间可能更长。Yin 等^[14]研究表明,分娩镇痛时间越长的产妇,其发热率越高。体表面积作为人体散热的重要途径之一,在体温调节中发挥了一定的作用。体表面积越大的产妇,其与外界接触面积也越大,热量交换也更快。同时体表面积越大产妇,其分泌汗液也可能更多,将会散发更多的热量。

本研究存在不足之处:首先,产妇体温为间断水银温度计测量,未采用连续体温监测,可能存在发热时长较短产妇未被发现的情况。其次,本研究为回顾性研究,未能纳入疼痛相关指标和白细胞介素-6 等非常规检测指标。最后,验证集为同一医院不同时间段产妇,验证效率有一定局限性。

综上所述,初产妇、中性粒细胞计数升高、贫血及预估新生儿体重增大是接受椎管内分娩镇痛产妇产时发热的独立危险因素,体表面积增大和分娩

镇痛前宫口增大为产时发热的保护因素,基于以上因素构建的椎管内分娩镇痛产妇产时发热预测模型能够较好地预测产时发热的风险。

参 考 文 献

- [1] Sultan P, David AL, Fernando R, et al. Inflammation and epidural-related maternal fever: proposed mechanisms. *Anesth Analg*, 2016, 122(5): 1546-1553.
- [2] Hensel D, Zhang F, Carter EB, et al. Severity of intrapartum fever and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 227(3): 513.e1-e8.
- [3] 卢冬梅, 龙焱, 周冀, 等. 地塞米松对硬膜外分娩镇痛产妇产时发热的影响. *临床麻醉学杂志*, 2021, 37(8): 828-831.
- [4] 刘叶, 李红, 刘枝, 等. 硬膜外分娩镇痛期间产时发热的相关因素. *临床麻醉学杂志*, 2022, 38(1): 57-60.
- [5] Jiang Z, Hu X, Zeng H, et al. Nomogram for perinatal prediction of intrapartum fever: a retrospective case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2021, 21(1): 445.
- [6] Sun C, Ren S, Chen C, et al. Pulse perfusion index for predicting intrapartum fever during epidural analgesia. *J Clin Anesth*, 2022, 80: 110852.
- [7] Seijmonsbergen-Schermers AE, van den Akker T, Rydahl E, et al. Variations in use of childbirth interventions in 13 high-income countries: a multinational cross-sectional study. *PLoS Med*, 2020, 17(5): e1003103.
- [8] 刘波, 左云霞. 椎管内阻滞分娩镇痛相关产时发热的研究进展. *临床麻醉学杂志*, 2021, 37(12): 1314-1316.
- [9] Peng Q, Yang Z, Zhang W, et al. Comparison of median effective concentration of ropivacaine in multiparas or primiparas during epidural labor analgesia: STROBE compliant. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(1): e18673.
- [10] Kuhlman KR, Robles TF, Haydon MD, et al. Early life stress sensitizes individuals to the psychological correlates of mild fluctuations in inflammation. *Dev Psychobiol*, 2020, 62(3): 400-408.
- [11] Wang H, Yang Z, Wei S, et al. Perinatal outcomes and risk factors for epidural analgesia-associated intrapartum maternal fever: a retrospective study. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2023, 36(1): 2179383.
- [12] Zhao W, Wang LZ, Chang XY, et al. Maternal serum C-reactive protein and white blood cell count at hospital admission as predictors of intrapartum maternal fever: a retrospective case-control study in women having epidural labor analgesia. *Int J Obstet Anesth*, 2022, 50: 103537.
- [13] Ren J, Wang T, Yang B, et al. Risk factors and safety analyses for intrapartum fever in pregnant women receiving epidural analgesia during labor. *Med Sci Monit*, 2021, 27: e929283.
- [14] Yin H, Hu R. A cohort study of the impact of epidural analgesia on maternal and neonatal outcomes. *J Obstet Gynaecol Res*, 2019, 45(8): 1435-1441.

(收稿日期:2023-07-21)