

# 母体临床特征与血生化指标在双胎妊娠子痫前期风险预测中的应用：现状与展望

侯佳, 李莉\*

重庆医科大学附属妇女儿童医院(重庆市妇幼保健院)妇产科, 重庆

收稿日期: 2026年2月28日; 录用日期: 2026年3月23日; 发布日期: 2026年3月30日

## 摘要

双胎妊娠子痫前期(PE)的发病率显著高于单胎妊娠, 其病理生理机制涉及胎盘体积增大、血管生成因子失衡、母体心血管负荷增加及免疫调节异常等多重因素。与单胎PE不同, 双胎PE表现出更早的发病年龄和更严重的临床表现, 但其危险因素谱和预测模型研究相对滞后。本文系统综述了双胎PE的发病机制、基于母体临床特征(孕前体质指数、孕期增重、受孕方式、绒毛膜性等)和血生化指标(胎盘生长因子、可溶性fms样酪氨酸激酶-1、妊娠相关血浆蛋白A、游离胎儿DNA分数等)的预测因子研究进展, 总结了国内外双胎PE预测模型的构建现状与效能评价。现有研究表明, 单一指标预测效能有限, 多指标联合模型可显著提升预测准确性, 但多数模型样本量较小、缺乏外部验证。未来研究应致力于多中心大样本队列的建立、多模态预测模型的优化、机器学习算法的应用以及临床决策支持系统的开发, 以实现双胎PE的精准早期筛查和个体化管理。

## 关键词

双胎妊娠, 子痫前期, 母体临床特征, 血生化指标, 预测模型

# Application of Maternal Clinical Characteristics and Blood Biochemical Markers in Risk Prediction of Preeclampsia in Twin Pregnancies: Current Status and Future Perspectives

Jia Hou, Li Li\*

Department of Obstetrics and Gynecology, Women and Children's Hospital of Chongqing Medical University

\*通讯作者。

文章引用: 侯佳, 李莉. 母体临床特征与血生化指标在双胎妊娠子痫前期风险预测中的应用: 现状与展望[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 23-32. DOI: 10.12677/acm.2026.1641221

## Abstract

The incidence of preeclampsia (PE) in twin pregnancies is significantly higher than that in singleton pregnancies. Its pathophysiology involves multiple factors, including increased placental volume, imbalance of angiogenic factors, increased maternal cardiovascular load, and immune dysregulation. Unlike singleton PE, twin PE presents with earlier onset and more severe clinical manifestations, yet research on its risk factor profile and predictive models lags behind. This article systematically reviews the pathogenesis of twin PE, the progress of predictive factors based on maternal clinical characteristics (pre-pregnancy body mass index, gestational weight gain, mode of conception, chorionicity, etc.) and blood biochemical markers (placental growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase-1, pregnancy-associated plasma protein A, cell-free fetal DNA fraction, etc.), and summarizes the current status and performance evaluation of predictive models for twin PE in China and internationally. Existing studies show that single indicators have limited predictive efficacy, while multi-indicator combined models significantly improve predictive accuracy. However, most models have small sample sizes and lack external validation. Future research should focus on establishing multicenter large-sample cohorts, optimizing multimodal prediction models, applying machine learning algorithms, and developing clinical decision support systems to achieve accurate early screening and individualized management of twin PE.

## Keywords

Twin Pregnancy, Preeclampsia, Maternal Clinical Characteristics, Blood Biochemical Markers, Prediction Model

Copyright © 2026 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

子痫前期(preeclampsia, PE)是妊娠期特发的高血压性疾病,以妊娠 20 周后新发高血压合并蛋白尿或多器官受累为主要临床特征,严重威胁母婴健康[1]。全球范围内,PE 影响 2%~8%的妊娠,是导致孕产妇死亡及围产儿不良结局的主要原因之一[2]。值得注意的是,双胎妊娠是 PE 的独立高危因素,其发病率较单胎妊娠增高 2~3 倍,可达 10%~13% [3][4]。随着辅助生殖技术的快速发展,双胎妊娠发生率显著上升,PE 患者中双胎妊娠的比例随之增加,已成为产科临床重点关注的高危人群[5]。

与单胎妊娠相比,双胎妊娠 PE 具有更早的发病年龄、更严重的临床表现和更差的母婴结局[6]。Wu 等[7]对 736 例双胎妊娠的回顾性队列研究显示,双胎妊娠 PE 的总发病率为 10.3%,且发生 PE 的孕妇出现早产、低出生体重、新生儿重症监护病房入住的风险分别增加 3.2 倍、2.8 倍和 2.5 倍。然而,当前临床指南对双胎妊娠 PE 的管理与单胎妊娠并无差异,这种管理模式可能导致对双胎 PE 高危人群的识别不足[8]。因此,建立针对双胎妊娠 PE 的精准早期预测模型,对于改善母婴结局具有重要的临床意义。

本文旨在系统综述双胎 PE 的发病机制、基于母体临床特征和血生化指标的预测因子研究进展,总结国内外双胎 PE 预测模型的构建现状,探讨现有研究的局限性与未来发展方向,为临床实践和后续研究提

供参考。

## 2. 双胎妊娠子痫前期的发病机制

双胎妊娠 PE 发病机制的特殊性是建立针对性预测模型的理论基础。目前公认的 PE 发病机制采用两阶段模型进行描述: 第一阶段为妊娠早期胎盘形成障碍, 表现为绒毛外滋养细胞浸润不足、子宫螺旋动脉重铸障碍; 第二阶段为妊娠中晚期的母体全身性反应, 包括血管生成因子失衡、全身炎症反应和内皮功能障碍[9]。

在这一经典框架下, 双胎妊娠展现出独特的病理生理特征。首先, “大胎盘”假说认为, 双胎妊娠中由于胎盘体积显著增大, 胎盘源性抗血管生成因子的分泌总量相应增加。Bdolah 等[10]发现, 双胎妊娠孕妇血清 sFlt-1 水平是单胎妊娠的 2.2 倍, 且与胎盘重量呈显著正相关。值得注意的是, 单个滋养细胞内 sFlt-1 mRNA 水平及缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ )表达并未升高, 提示双胎妊娠中 sFlt-1 的升高主要源于胎盘体积增大, 而非胎盘缺血缺氧[11]。这一发现提示, 双胎 PE 的发病机制可能更接近“过量抗血管生成因子”模型, 而非经典的“胎盘缺血缺氧”模型。

与胎盘因素相伴随的是母体心血管系统的适应性改变。双胎妊娠对母体心血管系统的负荷显著增加, 血容量增加 40%~50%, 心输出量增加 30%~40%, 均高于单胎妊娠的相应变化[12]。这种超负荷状态可能暴露潜在的母体心血管功能储备不足, 导致血管内皮功能障碍和血压升高。研究显示, 双胎妊娠孕妇在孕中期即表现出左心室质量增加、舒张功能下降等心肌重构改变, 这些改变在后续发生 PE 的孕妇中更为显著[13]。

近年来, 分子层面的研究进一步揭示了双胎 PE 的异质性。Ackerman 等[14]通过对双胎胎盘样本的 RNA 测序分析发现, 双胎胎盘部分表现出与单胎 PE 一致的分子特征, 但在双绒毛膜双胎中, 两个胎盘可能受到不均等影响, 提示双胎 PE 可能与单一病变胎盘有关。功能通路分析显示, PE 中观察到一致的失调模式, 但双胎样本中存在显著的异质性[15]。部分无临床 PE 的双胎胎盘表现出类似 PE 的转录特征, 提示分子水平的变化可能先于临床症状出现。

更为深层的表观遗传学机制也在这一过程中发挥作用。Zhang 等[16]通过多组学整合分析发现, PE 的发病机制与滋养细胞发育不成熟和内皮细胞发育异常有关。早期胚外组织发育过程中的表观遗传重编程延迟导致过多不成熟滋养细胞生成, 这些滋养细胞中 DNA 甲基化水平降低导致母源印记基因选择性过表达, 包括内源性逆转录病毒来源的 PEG10 基因。PEG10 可形成病毒样颗粒, 从滋养细胞转移至邻近的内皮细胞, 通过抑制 TGF- $\beta$  信号通路破坏母体血管发育。

上述发病机制的复杂性决定了单一预测因子难以全面捕捉双胎 PE 的风险特征, 这为后续探讨多维度预测指标的必要性奠定了基础。

## 3. 双胎妊娠子痫前期的预测因子

正是基于对发病机制的认识, 研究者们从母体临床特征、血生化指标和超声参数等多个维度探索了双胎 PE 的预测因子。

### 3.1. 母体临床特征

在众多母体临床特征中, 孕前体质指数是最早被确认的危险因素之一。Yang 等[17]对 1256 例双胎妊娠的回顾性研究表明, 孕前 BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> 的孕妇发生 PE 的风险是 BMI 正常孕妇的 2.3 倍。宋慧颖等[18]对 236 例双胎妊娠并发 PE 患者的研究显示, 孕前 BMI  $\geq 24$  kg/m<sup>2</sup> 使 PE 风险增加 3.482 倍(95%CI: 2.064~5.874)。其病理生理机制涉及肥胖相关的慢性炎症状态、氧化应激增强、胰岛素抵抗及脂代谢紊乱

[19]。

与孕前 BMI 同样重要的是孕期增重。Yang 等[17]发现, 孕期增重超过美国医学研究院(IOM)推荐范围的孕妇 PE 风险增加 1.8 倍。宋慧颖等[18]的研究显示, 孕期增重  $\geq 20$  kg 者 PE 风险增加 2.387 倍(95%CI: 1.580~3.604)。孕期增重影响 PE 发病的机制主要包括脂代谢紊乱、炎症反应加重、血流动力学改变及胎盘功能异常[20]。

在母体基础特征之外, 受孕方式与双胎妊娠 PE 的关联备受关注。Okby 等[21]对 4428 例双胎妊娠的研究显示, IVF 双胎 PE 发生率显著高于自然受孕双胎(13.8% vs 7.6%, OR = 1.81)。IVF 妊娠患者本身存在高龄、初产、多囊卵巢综合征等 PE 高危因素, 且辅助生殖技术操作可能影响胎盘形成和血管重铸[22]。一项基于人群的队列研究显示, BMI 和 IVF 在单胎和双胎妊娠中对重度 PE/HELLP 综合征的影响存在差异: 在单胎妊娠中, IVF 与风险增加相关(aOR = 1.93, 95%CI: 1.64~2.27), 但在双胎妊娠中未见显著关联(aOR = 0.85, 95%CI: 0.65~1.11) [23]。这一发现提示, 双胎妊娠 PE 的危险因素可能与单胎存在差异, 不能简单套用单胎的经验。

双胎妊娠特有的因素——绒毛膜性, 与 PE 之间的关系尚存争议。陆艳等[24]对 467 例双胎妊娠的研究显示, 双绒毛膜双胎 PE 发生率显著高于单绒毛膜双胎(81.67% vs 18.33%,  $P < 0.01$ )。Qiao 等[25]提出两种解释: 双绒毛膜双胎的胎盘较大, 导致循环 sFlt-1 水平升高; 母体免疫反应机制与父系遗传的不相容性, 即胎儿作为一种半同种异体移植物, 其一半的组织相容性抗原来自父系。

另一个双胎特有的危险因素是双胎生长不一致(ITGD)。Chen 等[26]基于 4396 例双胎妊娠的研究发现, ITGD  $\geq 10\%$ 在双绒毛膜双胎中与 PE 风险增加相关(AOR = 1.285, 95%CI: 1.143~1.444), 在单绒毛膜双胎中关联更强(AOR = 2.410, 95%CI: 1.452~3.400)。其机制可能与生长受限胎盘分泌更多 sFlt-1 有关, 研究显示生长受限的双胎胎盘 sFlt-1 蛋白表达量较正常胎盘增加约 2.5 倍[27]。

### 3.2. 血生化指标

在母体特征的基础上, 血生化指标为 PE 预测提供了更为直接的分子水平证据。胎盘生长因子(PIGF)是研究最为深入的 PE 预测标志物。陆艳等[24]对 467 例双胎妊娠孕妇的研究显示, 孕中期 PIGF 水平降低与 PE 风险显著相关, 联合母体年龄、孕前 BMI、受孕方式构建的列线图模型 AUC 达 0.827, 显示出良好的预测效能。Zhong 等[28]的荟萃分析显示, PIGF 预测 PE 的阳性似然比为 4.01 (95%CI: 3.74~4.28), 阴性似然比为 0.67 (95%CI: 0.64~0.69), 对早发型 PE 的预测价值优于晚发型。

与 PIGF 相对应的抗血管生成因子——可溶性 fms 样酪氨酸激酶-1 (sFlt-1)及其与 PIGF 的比值在双胎 PE 预测中具有重要价值。Dröge 等[29]的研究显示, sFlt-1/PIGF 比值  $> 38$  预测双胎妊娠 PE 的灵敏度为 94.4%, 特异度为 74.2%。Martinez-Varea 等[30]发现, 妊娠 24 周 sFlt-1/PIGF 比值  $\geq 17$  的双胎妊娠孕妇发生 PE 的风险显著增加(OR = 37.13, 95%CI: 4.78~288.25)。Yang 等[31]的荟萃分析显示, sFlt-1/PIGF 比值预测双胎 PE 的特异度为 89%, 敏感度为 84%。

妊娠相关血浆蛋白 A (PAPP-A)在双胎妊娠中的预测价值则存在争议。Svirsky 等[32]发现双胎妊娠 PE 患者孕早期 PAPP-A 水平反而升高(3.91 MoM vs 2.43 MoM,  $P < 0.0005$ ), 与单胎妊娠中的降低趋势相反, 提示双胎妊娠 PE 可能存在不同的分子机制。Queiros 等[33]对 466 例双胎妊娠的回顾分析显示, PAPP-A 水平低于第 10 百分位或高于第 90 百分位均与晚发型 PE 无显著关联, 表明 PAPP-A 水平尚不足以作为预测双胎 PE 的独立标志物。

近年来, 游离胎儿 DNA 分数(cffDNAF)成为新发现的预测标志物。Svirsky 等[34]对 183 例双胎妊娠的前瞻性研究发现, 发生 PE 的孕妇孕早期 cffDNAF 中位数为 9.0%, 显著低于未发生 PE 组的 14% ( $P < 0.001$ ), cffDNAF 的 AUROC 为 0.73, 联合 PIGF 和平均动脉压后 AUROC 提升至 0.89。这一发现为将无

创产前检测同时用于 PE 筛查提供了新思路。

此外,其他血清学指标也显示出一定的预测价值。Kim 等[35]纳入 532 例双胎妊娠的研究发现,抑制素 A (inhibin A)在 PE 组显著升高,联合母体年龄、BMI 及游离雌三醇(uE3)构建的预测模型 AUC 为 0.73。Lu 等[36]的最新研究进一步证实,年龄、孕前 BMI、受孕方式、血清同型半胱氨酸、 $\beta$ -人绒毛膜促性腺激素及子宫动脉搏动指数是双胎妊娠 PE 的独立危险因素,列线图模型在训练集和验证集的 AUC 分别达 0.880 和 0.831。

### 3.3. 超声指标

与血生化指标相互补充的是超声多普勒参数,其为评估胎盘灌注提供了直观的影像学依据。子宫动脉多普勒参数是评估胎盘灌注的重要指标。陆艳等[24]的研究显示,子宫动脉阻力指数(UtA-RI)是双胎妊娠 PE 的独立预测因子,联合母体因素和 PIGF 可显著提升预测效能。Springer 等[37]发现,子宫动脉切迹与 UtA-PI 最高值高于第 95 百分位数联合预测双胎 PE 的敏感度为 91%,特异度达 93%。然而,Rizzo 等[38]的研究发现,早发型 PE 双胎中,孕 11~13 周的子宫动脉 PI 水平反而显著低于正常组( $P < 0.001$ ),提示单一超声指标预测价值有限。

## 4. 双胎妊娠子痫前期预测模型的现状

在明确了各维度预测因子的基础上,研究者们开始探索将这些因子整合为综合性预测模型,以期提升预测效能。

### 4.1. 单胎妊娠预测模型及其借鉴意义

在单胎妊娠中,PE 预测模型已取得显著进展,为双胎研究提供了重要参考。胎儿医学基金会(FMF)开发的竞争风险模型结合母体因素、平均动脉压、子宫动脉搏动指数、PIGF 和 PAPP-A,在单胎妊娠中预测早发型 PE 的检出率可达 75% (10%假阳性率) [39]。fullPIERS 模型用于预测已确诊 PE 患者的不良结局风险, AUC 为 0.88 [40]。miniPIERS 模型则适用于资源有限地区, AUC 为 0.77 [41]。然而,这些模型主要基于单胎人群研发,其在双胎妊娠中的适用性尚不明确[42]。

### 4.2. 双胎妊娠预测模型的探索

受双胎妊娠样本量限制,目前国际上针对双胎妊娠的 PE 预测模型相对较少。多数研究仍集中于单一血清学或超声指标,少数已建立的预测模型纳入样本量大多在 200~600 例之间[43] [44]。

Benkő 等[45]基于竞争风险模型对 2219 例双胎妊娠进行 PE 预测,虽经 2999 例外部验证,但模型的 AUC 仅为 0.647,预测风险高于实际发病风险,提示模型校准度欠佳。在中国,Chen 等[46]排除了高龄、肥胖、合并症等高危因素,共纳入 769 例“低危”双胎妊娠,采用年龄、BMI、平均动脉压、PIGF 及 PAPP-A 构建预测模型,对早发型/晚发型 PE 的预测成功率仅为 40.7%与 22%。

相较之下,陆艳等[24]纳入 467 例双胎妊娠,采用年龄、孕前 BMI、受孕方式、PIGF 及 UtA-RI 构建列线图模型, AUC 为 0.827 (95%CI: 0.755~0.899),灵敏度 0.767,特异度 0.733,内部验证显示模型区分度和校准度良好。该研究在前期工作基础上增加了病例数量和预测指标,提高了模型预测结果的稳定性,但作为单中心研究,可能存在高估模型性能的风险。

### 4.3. 现有模型的效能比较与启示

综合比较现有研究,可以发现预测效能与指标选择的丰富程度密切相关。联合血清学与超声指标的模型(如陆艳等) AUC 可达 0.827,显著高于仅纳入母体特征的模型(如 Benkő 等, AUC = 0.647)。这一差

异提示, 多模态整合是提升预测效能的关键方向, 国内外主要双胞胎妊娠 PE 预测模型比较见表 1。

**Table 1.** Comparison of prediction models for PE in twin pregnancies at home and abroad

**表 1.** 国内外双胞胎妊娠 PE 预测模型比较

研究	样本量	纳入指标	AUC	优势与局限
<b>Benkő 等[45]</b>	2219	母体特征、绒毛膜性	0.647	样本量大, 采用竞争风险模型方法学严谨; 但预测效能偏低, 校准度欠佳
<b>陆艳等[24]</b>	467	年龄、孕前 BMI、受孕方式、PIGF、UtA-RI	0.827	联合血清学与超声指标, 预测效能优异; 但样本量较小, 需外部验证
<b>Kim 等[35]</b>	532	年龄、BMI、抑制素 A、uE3	0.73	纳入多维度血清学指标, 预测效能中等; 但未进行外部验证
<b>Chen 等[46]</b>	769	年龄、BMI、MAP、PIGF、PAPP-A	0.71	针对低危人群, 外推性受限, 预测效能中等

深入分析导致效能差异的潜在原因对指导未来研究具有重要意义。首先, 人群异质性不可忽视: Benkő 等[45]的研究基于欧洲多中心人群, 而陆艳等[24]的研究对象为中国人群, 不同种族、地区的基线风险及生物学特征可能存在差异, 影响模型泛化能力。其次, 预测时间点不同: 多数模型在孕早期(11~13 周)预测, 但陆艳等采用孕中期(20~24 周)指标, 此时病理生理变化更明显, 预测准确性更高, 但牺牲了早期干预机会。第三, 模型构建方法差异: Benkő 等[45]采用竞争风险模型, 将分娩时间作为竞争事件, 方法学严谨, 但仅纳入母体特征, 未纳入血清学或超声指标, 导致预测效能较低; 陆艳等[24]采用 Logistic 回归构建列线图, 联合多维度指标, 但未考虑竞争事件, 可能存在偏倚。第四, 指标组合方式影响: Chen 等[46]针对低危人群的研究预测效能中等(AUC = 0.71), 提示低危人群预测难度更大, 高危因素剔除会削弱模型区分能力。第五, 双胞胎特有因素的纳入: 现有模型中仅 Benkő 等[45]考虑了绒毛膜性, 但未发现显著改善预测效能; 陆艳等[24]虽未纳入绒毛膜性, 但纳入了受孕方式这一双胎相关变量。提示未来需系统评估双胎特有变量(绒毛膜性、双胎生长不一致、受孕方式等)与经典标志物的交互作用, 探索更适合双胎妊娠的模型构建策略。此外, FMF 算法在单胎中预测早发型 PE 检出率可达 90%以上[39], 但在双胎中效能显著下降[47], 可能与双胎病理生理机制异于单胎有关, 例如双胎中 sFlt-1 升高主要源于胎盘体积而非缺血缺氧[10], 需重新校准基于单胎机制筛选的标志物权重。

## 5. 挑战与展望

尽管现有研究取得了一定进展, 但该领域仍面临诸多挑战, 这些挑战也指明了未来研究的方向。

### 5.1. 当前研究的局限性

当前双胞胎妊娠 PE 预测研究仍存在诸多局限。首先, 多数研究样本量有限, 预测因子的选择较为单一, 且缺乏内外部验证, 模型的外推性难以保证[48]。樊博扬等[49]的综述指出, 双胞胎妊娠 PE 预测研究存在样本量不足、缺乏内外部验证等缺陷, 需要更多的多中心大样本研究以辅助临床决策。

其次, 国际上成熟的 PE 预测模型主要基于单胎人群研发, 其在双胞胎妊娠中的适用性尚不明确[50]。FMF 算法在单胎妊娠中预测早发型 PE 的检出率可达 90%以上, 但在双胞胎妊娠中的预测效能显著下降[47]。

然后, 多数研究纳入的预测指标如 sFlt-1、PIGF 等血清学标志物检测成本较高, 需要特定的检测设备和试剂, 在基层医疗机构推广存在困难[51]。子宫动脉多普勒检查同样需要专业超声医师和高端设备, 限制了其广泛应用[52]。

## 5.2. 未来研究方向

基于现有研究进展和局限性, 未来双胎妊娠 PE 预测研究可从以下方向深化:

第一, 开展多中心、前瞻性外部验证。联合多家医疗机构开展前瞻性队列研究, 对现有模型进行外部验证, 评估模型在不同人群、不同地区的稳定性和泛化能力。需关注不同种族、地域及医疗环境下人群基线特征差异, 并在验证过程中对模型进行校准或更新, 确保临床适用性。同时, 应针对双胎特有因素(如绒毛膜性、受孕方式、双胎生长不一致)进行分层分析, 探讨其对模型预测效能的影响。

第二, 构建多模态预测模型。联合母体临床特征、血清学标志物及超声指标, 构建多模态预测模型, 提升预测效能[53]。在指标选择上应充分考虑双胎特殊性: 例如将双胎生长不一致作为变量纳入模型, 探索其与 PIGF、sFlt-1 等血管生成因子的交互作用; 绒毛膜性可作为分层因素或交互项, 分析其独立作用; 受孕方式(IVF 与自然受孕)可能影响胎盘形成及血清标志物基线水平[22], 需评估其与标志物的联合效应。Meiri 等[54]研究显示, 采用机器学习整合三个孕期的母体因素和生物标志物, 预测双胎 PE 的 AUC 可达 0.97, 10%假阳性率下检出率达 91%, 提示多模态、多时点联合是提升效能的有效途径。

第三, 进行亚组分析。扩大样本量, 对早发型和晚发型 PE、合并 FGR 与不合并 FGR 的 PE 等进行分层分析, 探索不同亚型的危险因素差异, 构建针对性的预测模型。

第四, 应用机器学习算法。探索随机森林、XGBoost、支持向量机等机器学习算法在双胎妊娠 PE 预测中的应用, 与传统 Logistic 回归模型进行比较, 寻找最优算法[54]。机器学习模型能自动捕捉高维数据中的非线性关系和复杂交互作用, 对处理双胎特有变量(如绒毛膜性、双胎生长不一致)与其他预测因子的交互效应具有优势。例如决策树及其集成方法可自然处理分类变量与连续变量的组合, 揭示不同亚群风险模式; 通过特征重要性评估可识别贡献最大的变量组合, 为简化模型提供依据。但需注意过拟合问题, 需结合严格内部验证(如交叉验证)和外部验证评估泛化能力[51]。

第五, 开发动态预测模型。利用孕早、中、晚期多次测量的指标数据, 构建动态预测模型, 实现 PE 风险的实时更新和动态评估。双胎妊娠中, 胎盘及母体心血管负荷随孕周变化更显著, 动态模型有望更准确捕捉风险演变轨迹。例如以孕早期母体特征为基线, 后续纳入孕中期 PIGF、sFlt-1 及子宫动脉多普勒重复测量值, 采用联合模型或 landmark 分析方法, 评估不同时间点风险更新的临床价值。

第六, 建立临床决策支持系统。基于预测模型开发临床决策支持系统, 嵌入电子病历系统, 实现 PE 风险的自动化评估和预警, 辅助临床决策。针对双胎妊娠, 系统应内置双胎专用的风险阈值和干预建议, 如根据双胎生理特点调整 sFlt-1/PIGF 比值截断值[29], 或基于绒毛膜性提供分层管理方案。同时系统应具备可解释性, 清晰展示风险贡献因素, 增强临床接受度和信任度。

第七, 开展预防策略研究。基于模型识别的高危人群, 开展预防性干预研究(如小剂量阿司匹林、钙剂补充、生活方式干预等), 评估干预措施的有效性和安全性[55]。双胎妊娠中预防性干预的时机、剂量和获益可能异于单胎, 例如阿司匹林最佳启动孕周及剂量尚需在双胎人群中进行随机对照试验验证[55]。未来可结合预测模型筛选高危个体, 开展前瞻性干预试验, 实现从风险预测到风险干预的闭环管理。

## 6. 结语

双胎妊娠子痫前期的发病机制涉及胎盘体积增大、血管生成因子失衡、母体心血管负荷增加及免疫调节异常等多重因素, 其复杂性决定了单一预测因子难以实现准确预测。母体临床特征(孕前 BMI、孕期增重、受孕方式、绒毛膜性、双胎生长不一致)和血生化指标(PIGF、sFlt-1、PAPP-A、cffDNAF 等)在双胎 PE 预测中具有重要价值, 而超声指标则提供了补充信息。现有研究表明, 单一指标预测效能有限, 多指标联合模型可显著提升预测准确性。当前研究仍面临样本量不足、缺乏外部验证、预测指标成本高等挑战。未来应致力于多中心大样本队列的建立、多模态预测模型的优化、机器学习算法的应用以及临床决

策支持系统的开发, 以实现二胎 PE 的精准早期筛查和个体化管理, 最终改善母婴结局。

## 参考文献

- [1] Chappell, L.C., Cluver, C.A., Kingdom, J. and Tong, S. (2021) Pre-Eclampsia. *The Lancet*, **398**, 341-354. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32335-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32335-7)
- [2] Bokuda, K. and Ichihara, A. (2023) Preeclampsia up to Date—What’s Going on? *Hypertension Research*, **46**, 1900-1907. <https://doi.org/10.1038/s41440-023-01323-w>
- [3] Aviram, A., Berger, H., Abdulaziz, K.E., Barrett, J.F.R., Murray-Davis, B., McDonald, S.D., et al. (2021) Outcomes Associated with Hypertensive Disorders of Pregnancy in Twin Compared with Singleton Gestations. *Obstetrics & Gynecology*, **138**, 449-458. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000004506>
- [4] Sibai, B.M., Hauth, J., Caritis, S., Lindheimer, M.D., MacPherson, C., Klebanoff, M., et al. (2000) Hypertensive Disorders in Twin versus Singleton Gestations. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **182**, 938-942. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(00\)70350-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(00)70350-4)
- [5] Whittaker, M., Greatholder, I., Kilby, M.D. and Heazell, A.E.P. (2023) Risk Factors for Adverse Outcomes in Twin Pregnancies: A Narrative Review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **36**, Article ID: 2240467. <https://doi.org/10.1080/14767058.2023.2240467>
- [6] Siegler, Y. (2025) Preeclampsia in Twin Pregnancies: Time for Differential Approaches? *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, **292**, 112-118.
- [7] Wu, H., Yu, L., Xie, Z., Cai, H. and Wen, C. (2024) The Impact of Maternal Serum Biomarkers on Maternal and Neonatal Outcomes in Twin Pregnancies: A Retrospective Cohort Study Conducted at a Tertiary Hospital. *PeerJ*, **12**, e18415. <https://doi.org/10.7717/peerj.18415>
- [8] Magee, L.A., Nicolaides, K.H. and von Dadelszen, P. (2022) Preeclampsia. *New England Journal of Medicine*, **386**, 1817-1832. <https://doi.org/10.1056/nejmra2109523>
- [9] Burton, G.J., Redman, C.W., Roberts, J.M. and Moffett, A. (2019) Pre-Eclampsia: Pathophysiology and Clinical Implications. *BMJ*, **366**, 12381. <https://doi.org/10.1136/bmj.12381>
- [10] Bdolah, Y., Lam, C., Rajakumar, A., Shivalingappa, V., Mutter, W., Sachs, B.P., et al. (2008) Twin Pregnancy and the Risk of Preeclampsia: Bigger Placenta or Relative Ischemia? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **198**, 428.e1-428.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.10.783>
- [11] Adank, M.C., Broere-Brown, Z.A., Gonçalves, R., Ikram, M.K., Jaddoe, V.W.V., Steegers, E.A.P., et al. (2020) Maternal Cardiovascular Adaptation to Twin Pregnancy: A Population-Based Prospective Cohort Study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, **20**, Article No. 327. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-02994-w>
- [12] Ghi, T., Dall’Asta, A., Franchi, L., Fieni, S., Gaibazzi, N., Siniscalchi, C., et al. (2018) The Effect of Chorionicity on Maternal Cardiac Adaptation to Uncomplicated Twin Pregnancy: A Prospective Longitudinal Study. *Fetal Diagnosis and Therapy*, **45**, 394-402. <https://doi.org/10.1159/000490462>
- [13] Melchiorre, K. and Thilaganathan, B. (2021) Maternal Cardiac Function in Preeclampsia. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, **33**, 367-373.
- [14] Ackerman, C. (2023) Placental Transcriptome Analysis in Twin Pregnancies with Preeclampsia. *Placenta*, **142**, 45-53.
- [15] Roberts, J.M., Rich-Edwards, J.W., McElrath, T.F., Garmire, L. and Myatt, L. (2021) Subtypes of Preeclampsia: Recognition and Determining Clinical Usefulness. *Hypertension*, **77**, 1430-1441. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.14781>
- [16] Gong, X., He, W., Jin, W., Ma, H., Wang, G., Li, J., et al. (2024) Disruption of Maternal Vascular Remodeling by a Fetal Endoretrovirus-Derived Gene in Preeclampsia. *Genome Biology*, **25**, Article No. 117. <https://doi.org/10.1186/s13059-024-03265-z>
- [17] Yang, R., Yuan, X., Zheng, W., Wang, J., Zhang, K., Ma, Y., et al. (2023) Dynamic Changes in Blood Lipid Levels and Their Associations with Hypertensive Disorders of Pregnancy in Twin Pregnancy: A Retrospective Study. *Journal of Clinical Lipidology*, **17**, 765-776. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2023.09.001>
- [18] Song, H.Y., Liu, Z.D. and Qian, N.F. (2018) Clinical Analysis of High Risk Factors for Preeclampsia in Twin Pregnancy. *Chinese Journal of Physicians*, **20**, 976-979. (In Chinese)
- [19] Rana, S., Lemoine, E., Granger, J.P. and Karumanchi, S.A. (2019) Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circulation Research*, **124**, 1094-1112. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.313276>
- [20] Phipps, E.A., Thadhani, R., Benzing, T. and Karumanchi, S.A. (2019) Pre-Eclampsia: Pathogenesis, Novel Diagnostics and Therapies. *Nature Reviews Nephrology*, **15**, 275-289. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0119-6>
- [21] Okby, R., Harlev, A., Sacks, K.N., Sergienko, R. and Sheiner, E. (2018) Preeclampsia Acts Differently in *in Vitro*

- Fertilization versus Spontaneous Twins. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **297**, 653-658. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4635-y>
- [22] Zhao, L., Sun, L., Zheng, X., Liu, J., Zheng, R., Yang, R., *et al.* (2020) *In Vitro* Fertilization and Embryo Transfer Alter Human Placental Function through Trophoblasts in Early Pregnancy. *Molecular Medicine Reports*, **21**, 1897-1909. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.10971>
- [23] Campbell, M., Koegl, J., Bone, J.N., Nicolls, S., Lyons, J., Mayer, C., *et al.* (2025) Differences in Risk Factors for Severe Preeclampsia and HELLP Syndrome in Singleton versus Twin Pregnancies: A Population-Based Cohort Study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, **0**, 1-12. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.18351>
- [24] Lu, Y., Li, Q.S., Meng, D.Y., *et al.* (2024) Development of a Risk Prediction Model for Preeclampsia in Twin Pregnancy. *Journal of Preventive Medicine*, **36**, 283-287. (In Chinese)
- [25] Qiao, P., Zhao, Y., Jiang, X., Xu, C., Yang, Y., Bao, Y., *et al.* (2020) Impact of Growth Discordance in Twins on Preeclampsia Based on Chorionicity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **223**, 572.e1-572.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.024>
- [26] Ohkuchi, A. (2025) Inter-Twin Growth Discordance in Monochorionic Twins as a Novel Risk Factor for Preeclampsia. *Hypertension Research*, **48**, 1024-1026. <https://doi.org/10.1038/s41440-024-02047-1>
- [27] Nevo, O., Many, A., Xu, J., Kingdom, J., Piccoli, E., Zamudio, S., *et al.* (2008) Placental Expression of Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase 1 Is Increased in Singletons and Twin Pregnancies with Intrauterine Growth Restriction. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **93**, 285-292. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1042>
- [28] Zhong, Y., Zhu, F. and Ding, Y. (2015) Serum Screening in First Trimester to Predict Pre-Eclampsia, Small for Gestational Age and Preterm Delivery: Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*, **15**, Article No. 191. <https://doi.org/10.1186/s12884-015-0608-y>
- [29] Dröge, L., Herráiz, I., Zeisler, H., Schlembach, D., Stepan, H., Küssel, L., *et al.* (2015) Maternal Serum sFlt-1/PlGF Ratio in Twin Pregnancies with and without Pre-Eclampsia in Comparison with Singleton Pregnancies. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, **45**, 286-293. <https://doi.org/10.1002/uog.14760>
- [30] Martínez-Varea, A., Martínez-Sáez, C., Domenech, J., Descob-Blay, J., Monfort-Pitarch, S., Hueso, M., *et al.* (2022) sFlt-1/PlGF Ratio at 24 Weeks Gestation in Twin Pregnancies as a Predictor of Preeclampsia or Fetal Growth Restriction. *Fetal Diagnosis and Therapy*, **49**, 206-214. <https://doi.org/10.1159/000525169>
- [31] Yang, M., Bai, Y., Li, M., Lin, X., Duan, X. and Zhang, X. (2024) Predictive Value of the Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase 1 to Placental Growth Factor Ratio for Preeclampsia in Twin Pregnancies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, **6**, Article ID: 101290. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2024.101290>
- [32] Svirsky, R., Levinsohn-Tavor, O., Feldman, N., Klog, E., Cuckle, H. and Maymon, R. (2016) First- and Second-Trimester Maternal Serum Markers of Pre-Eclampsia in Twin Pregnancy. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, **47**, 560-564. <https://doi.org/10.1002/uog.14873>
- [33] Queirós, A., Gomes, L., Pereira, I., Charepe, N., Plancha, M., Rodrigues, S., *et al.* (2024) First-Trimester Serum Biomarkers in Twin Pregnancies and Adverse Obstetric Outcomes—A Single Center Cohort Study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **310**, 315-325. <https://doi.org/10.1007/s00404-024-07547-6>
- [34] Svirsky, R., Sharabi-Nov, A., Maymon, R., Kugler, N., Landau Rabbi, M., Brown, R., *et al.* (2025) Prediction of Preeclampsia in Twins Using First Trimester: cfDNA fraction, PlGF, and MAP. *Prenatal Diagnosis*, **45**, 968-978. <https://doi.org/10.1002/pd.6820>
- [35] Kim, Y.R., Jung, I., Heo, S.J., Chang, S.W. and Cho, H.Y. (2021) A Preeclampsia Risk Prediction Model Based on Maternal Characteristics and Serum Markers in Twin Pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **34**, 3623-3628. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1686757>
- [36] Lu, Y., Li, Q., Meng, D., Mei, L., Ding, Z., Li, W., *et al.* (2025) Construction and Validation of a Column-Line Diagram Predictive Model for the Development of Preeclampsia in Women with Twin Pregnancies: A Retrospective Study. *Medicine*, **104**, e45407. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000045407>
- [37] Springer, S., Polterauer, M., Stammer-Safar, M., Zeisler, H., Leipold, H., Worda, C., *et al.* (2020) Notching and Pulsatility Index of the Uterine Arteries and Preeclampsia in Twin Pregnancies. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article No. 2653. <https://doi.org/10.3390/jcm9082653>
- [38] Rizzo, G., Pietrolucci, M.E., Aiello, E., Capponi, A. and Arduini, D. (2014) Uterine Artery Doppler Evaluation in Twin Pregnancies at 11 + 0 to 13 + 6 Weeks of Gestation. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, **44**, 557-561. <https://doi.org/10.1002/uog.13340>
- [39] Chaemsaitong, P., Sahota, D.S. and Poon, L.C. (2022) First Trimester Preeclampsia Screening and Prediction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **226**, S1071-S1097.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.020>
- [40] von Dadelszen, P., Payne, B., Li, J., Ansermino, J.M., Pipkin, F.B., Côté, A., *et al.* (2011) Prediction of Adverse Maternal

- Outcomes in Pre-Eclampsia: Development and Validation of the fullPIERS Model. *The Lancet*, **377**, 219-227. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)61351-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61351-7)
- [41] Payne, B.A., Hutcheon, J.A., Ansermino, J.M., Hall, D.R., Bhutta, Z.A., Bhutta, S.Z., *et al.* (2014) A Risk Prediction Model for the Assessment and Triage of Women with Hypertensive Disorders of Pregnancy in Low-Resourced Settings: The miniPIERS (Pre-Eclampsia Integrated Estimate of Risk) Multi-Country Prospective Cohort Study. *PLOS Medicine*, **11**, e1001589. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001589>
- [42] Wright, D., Wright, A. and Nicolaides, K.H. (2020) The Competing Risk Approach for Prediction of Preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **223**, 12-23.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.11.1247>
- [43] Maymon, R., Trahtenherts, A., Svirsky, R., Melcer, Y., Madar-Shapiro, L., Klog, E., *et al.* (2016) Developing a New Algorithm for First and Second Trimester Preeclampsia Screening in Twin Pregnancies. *Hypertension in Pregnancy*, **36**, 108-115. <https://doi.org/10.1080/10641955.2016.1242605>
- [44] Benkő, Z., Chaveeva, P., de Paco Matallana, C., Zingler, E., Wright, D. and Nicolaides, K.H. (2019) Revised Competing-risks Model in Screening for Pre-eclampsia in Twin Pregnancy by Maternal Characteristics and Medical History. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, **54**, 617-624. <https://doi.org/10.1002/uog.20411>
- [45] Benkő, Z., Chaveeva, P., de Paco Matallana, C., Zingler, E., Wright, A., Wright, D., *et al.* (2019) Validation of Competing-Risks Model in Screening for Pre-Eclampsia in Twin Pregnancy by Maternal Factors. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, **53**, 649-654. <https://doi.org/10.1002/uog.20265>
- [46] Chen, J., Zhao, D., Liu, Y., Zhou, J., Zou, G., Zhang, Y., *et al.* (2020) Screening for Preeclampsia in Low-Risk Twin Pregnancies at Early Gestation. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, **99**, 1346-1353. <https://doi.org/10.1111/aogs.13890>
- [47] Benkő, Z., Chaveeva, P., de Paco Matallana, C., Zingler, E., Wright, D. and Nicolaides, K.H. (2019) Revised Competing-Risks Model in Screening for Pre-Eclampsia in Twin Pregnancy by Maternal Characteristics and Medical History. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, **54**, 617-624. <https://doi.org/10.1002/uog.20411>
- [48] Tan, M.Y., Syngelaki, A., Poon, L.C., Rolnik, D.L., O’Gorman, N., Delgado, J.L., *et al.* (2018) Screening for Pre-Eclampsia by Maternal Factors and Biomarkers at 11-13 Weeks’ Gestation. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, **52**, 186-195. <https://doi.org/10.1002/uog.19112>
- [49] Fan, B.Y. and Hu, L.Y. (2024) Research Advancements on the Pathogenesis and Prediction Approaches of Twin Pregnancies Complicated with Preeclampsia. *Journal of International Obstetrics and Gynecology*, **51**, 611-615. (In Chinese)
- [50] Roman, A., Saltzman, D., Hourizadeh, T., Hastings, J., Rebarber, A. and Fox, N. (2013) Risk Factors for Preeclampsia in Twin Pregnancies. *American Journal of Perinatology*, **31**, 163-166. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1343775>
- [51] Collins, G.S., Reitsma, J.B., Altman, D.G. and Moons, K.G.M. (2015) Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): The TRIPOD Statement. *Circulation*, **131**, 211-219. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.014508>
- [52] von Elm, E., Altman, D.G., Egger, M., Pocock, S.J., Gøtzsche, P.C. and Vandenbroucke, J.P. (2007) The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. *The Lancet*, **370**, 1453-1457. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)61602-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)61602-x)
- [53] Riley, R.D., Ensor, J., Snell, K.I.E., Harrell, F.E., Martin, G.P., Reitsma, J.B., *et al.* (2020) Calculating the Sample Size Required for Developing a Clinical Prediction Model. *BMJ*, **368**, m441. <https://doi.org/10.1136/bmj.m441>
- [54] Meiri, H., Bevilacqua, E., Kugler, N., Michelson, T., Sharabi-Nov, A., Svirsky, R., *et al.* (2026) Preeclampsia Prediction by Machine Learning in Twin Pregnancies. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 1-13. <https://doi.org/10.1159/000549223>
- [55] Rolnik, D.L., Wright, D., Poon, L.C., O’Gorman, N., Syngelaki, A., de Paco Matallana, C., *et al.* (2017) Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *New England Journal of Medicine*, **377**, 613-622. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1704559>