

IVF/ICSI-ET 后阴道出血患者妊娠结局的影响因素分析 及其列线图预测模型构建

朱大敏^{1,2,3,4}, 邹慧娟^{2,5,6,7}, 汪晶^{2,5,6,7}, 马聪^{2,5,6,7}, 彭晓清^{2,5,6,7}, 李丹阳^{2,5,6,7},
周扬帆^{5,6,7}, 杨雨露^{2,5,6,7}, 曹云霞^{2,5,6,7}, 许孝凤^{1,2,3,4}

摘要 目的 旨在探讨影响体外受精/卵胞浆内单精子注射-胚胎移植(IVF/ICSI-ET)后阴道出血患者并发症发生的危险因素及列线图预测模型的构建。方法 回顾性分析 IVF/ICSI-ET 术后先兆流产患者 272 例,依据妊娠最终结局将上述患者分为活产组和流产组。使用 χ^2 检验、独立样本 *t* 检验或 Wilcoxon 秩和检验评价患者特征。使用多变量 Logistic 回归系数创建了预测接受 IVF/ICSI 后先兆流产孕妇妊娠结局的列线图。结果 活产组和流产组在基础资料、冷冻胚胎占比、治疗方案、移植胚胎数、优质胚胎率和胚胎种植率差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组体质指数、胚胎移植后开始出现阴道出血时间、第 14 天血清 hCG 水平、第 14 天血清孕酮水平和孕囊数目差异有统计学意义($P < 0.05$)。经过多因素 Logistic 回归分析显示胚胎移植后开始出现阴道出血时间、移植后第 14 天血清 hCG 水平有统计学意义($P < 0.05$)。根据上述指标建立列线图,列线图的曲线下面积为 0.710。列线图的 ROC 曲线下面积优于单一预测因素的 ROC 曲线下面积(胚胎移植后阴道开始出血时间的 AUC 为 0.644,血清 hCG14 的 AUC 为 0.625)。结论 基于胚胎移植后开始出现阴道出血时间和胚胎移植后第 14 天血清 hCG 值建立的列线图模型能较好地预测 IVF/ICSI-ET 术后先兆流产患者的妊娠结局。

关键词 列线图模型; 胚胎移植; 先兆流产; 阴道开始出血时间; 绒毛膜促性腺激素

中图分类号 R 711.6

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2022)07-1171-06

2022-05-27 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 32000642、82000399); 安徽省自然科学基金(编号: 1908085MH244); 安徽省高等学校自然科学基金(编号: KJ2019A0285)

作者单位: ¹ 安徽医科大学附属巢湖医院妇产科, 巢湖 238001

² 安徽医科大学第一附属医院妇产科, 合肥 230022

³ 国家卫生健康委配子及生殖道异常研究重点实验室, 合肥 230032

⁴ 出生人口健康教育重点实验室, 合肥 230032

⁵ 生殖健康与遗传安徽省重点实验室, 合肥 230032

⁶ 安徽省生命资源保存与人工器官工程技术研究中心, 合肥 230032

⁷ 安徽省转化医学研究所, 合肥 230032

作者简介: 朱大敏, 男, 硕士研究生;

许孝凤, 女, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: xxf0550@126.com

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.07.030

先兆流产是孕早期最常见的妊娠并发症之一,其临床特点为妊娠 28 周前少量阴道出血,宫颈闭合,子宫大小与停经周数相符^[1]。如果先兆流产不能得到及时诊断和有效治疗,最终约 10%~20%甚至更多会发展为流产^[2]。

妊娠早期阴道流血是先兆流产的主要症状。近年来,体外受精/卵胞浆内单精子注射-胚胎移植(*in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection embryo transfer, IVF/ICSI-ET)技术已成为输卵管因素和男性因素不孕不育夫妇的助孕方法。有研究表明胚胎移植后约 36% 的患者会出现阴道流血^[3]。与没有出现阴道流血的孕妇相比,怀孕期间阴道出血会增加怀孕早期流产的风险^[4]。因此,胚胎移植后人群中阴道出血的发生更值得关注。然而,大多数在怀孕早期出现阴道出血的女性并没有导致早期流产^[2]。许多患者因为阴道流血的症状而进行过度保胎治疗,因此需要提升先兆流产患者妊娠结局的可预测性。虽然有众多关于胚胎移植后妊娠结局预测因素的研究报道^[5],但相关研究的这些风险因素并不全面。该研究旨在探讨 IVF/ICSI-ET 后先兆流产患者妊娠结局的危险因素,建立预测妊娠结局的列线图模型,为胚胎移植后阴道出血患者提供早期预警。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集 2019 年 1 月—2020 年 6 月于安徽医科大学第一附属医院生殖医学中心行 IVF/ICSI-ET 后先兆流产患者的临床资料,按其妊娠最终结局分为活产组($n = 197$)和流产组($n = 75$)。纳入标准为:① 患者临床资料及数据完整;② 在本中心做试管婴儿助孕;③ 符合先兆流产临床诊断。排除标准:① 非试管婴儿助孕的孕妇或其他医院接受 IVF/ICSI-ET 治疗;② 胚胎移植后第 14 天未检测到血清 hCG 和孕酮水平的女性;③ 妊娠结局失访的周期;④ 夫妇染色体异常或其他影响妊娠结局的解

剖、内分泌及代谢性疾病。

1.2 辅助生殖方法 所有接受辅助生殖技术的患者均按照本中心的常规促排卵方案进行^[6]。同时阴道 B 超监测卵泡情况。当有 1 个直径 ≥ 18 mm 的优势卵泡或至少 2 个直径 ≥ 17 mm 的卵泡时,当晚注射 hCG(注射用绒促性素,上海丽珠制药有限公司) 5 000 ~ 10 000 IU 或重组人绒促性素注射液(艾泽,海南碧凯药业有限公司) 0.25 mg 约 34 ~ 36 h 后在阴道 B 超引导下取卵,然后经 IVF/ICSI 受精行新鲜或冷冻胚胎移植。对于新鲜移植助孕属于刺激周期,冷冻胚胎移植患者根据子宫内膜情况分为自然周期或激素替代周期,在 B 超引导下将其移植到子宫腔内。黄体支持采用肌内注射黄体酮或地屈孕酮。

1.3 胚胎评估标准 应用 Gardner 囊胚评分法^[7],根据囊胚的扩张程度以及孵化状态分类为 6 级,分级为 3 ~ 6 级的囊胚为完整的囊胚,根据内细胞团和滋养外胚层细胞发育程度分为 A、B、C 三级,3 级评分 > 3 BB 或 4 级评分 ≥ 4 BB 的囊胚定义为优质囊胚。优质胚胎率 = 移植优质胚胎数 / 总移植胚胎数。

1.4 结局评价 患者在移植后 14 d 测尿或血 hCG 值,若血清 hCG 值大于 5 mIU / ml 定义为生化妊娠。移植后 30 d 行孕早期超声检测,当宫腔内见孕囊和原始心管搏动为临床妊娠,见 2 枚及以上孕囊为多胎妊娠,妊娠 28 周前而终止妊娠者则定义为流产。

1.5 观察指标 观察两组年龄、体质指数 (body mass index, BMI)、不孕年限、基础卵泡刺激素 (follicle stimulating hormone, FSH)、基础雌激素 (estradiol, E2)、基础孕酮 (progesterone, P)、基础促黄体生成素 (luteinizing hormone, LH)、不孕类型、孕次、不良妊娠史、冷冻胚胎占比、治疗方案、移植胚胎数、优质胚胎率、囊胚数目、胚胎种植率、移植后开始阴道出血时间、胚胎移植后第 14 天血清 hCG (hCG14) 和孕酮 (P14) 水平。胚胎种植率 = 孕囊数 / 总移植胚胎数 × 100%。

1.6 统计学处理 使用 GraphPad Prism 5 和 R4.0.3 软件进行统计分析。对于统计描述使用 χ^2 检验评估分类变量,使用独立样本 t 检验或 Wilcoxon 秩和检验评估连续变量。然后根据 ROC 标准曲线确定 IVF/ICSI-ET 后阴道出血患者开始出血时间、移植后第 14 天血 hCG 和孕酮与妊娠结局相关的最佳截断值,且 BMI 的正常范围是 18.5 ~ 24.9 kg/m², ≥ 25 kg/m² 为超重。采用多因素二分类 Logistic 回归的方法筛选出独立预测因素,整合建立新型列线图预测模型,计算模型校准曲线,以 $P < 0.05$

为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况 共研究 272 个周期,其中活产组 197 个周期,流产组 75 个周期。两组在年龄、不孕年限、基础 FSH、基础 E2、基础孕酮、基础 LH、原发性不孕占比、孕次、不良妊娠史等方面差异均无统计学差异。但与流产组相比,活产组体质指数较低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者的一般资料 [M (P 25, P 75)]

项目	活产组 (n=197)	流产组 (n=75)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	29.72 ± 3.93	30.48 ± 4.26	1.391	0.165
BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	22.88 ± 3.07	23.75 ± 3.77	1.973	0.049
不孕年限(年)	2.25 (1.42, 4.00)	3 (1.33, 4.08)	-0.401	0.689
基础 FSH (IU/L)	6.95 (5.89, 7.90)	7.08 (6.01, 8.83)	-0.493	0.622
基础 E2 (pmol/L)	149 (87.25, 221.35)	127 (54.00, 195.00)	-1.861	0.063
基础 P (nmol/L)	1.65 (1.00, 2.71)	1.75 (1.13, 2.62)	-0.274	0.784
基础 LH (IU/L)	4.82 (3.42, 6.55)	4.25 (3.30, 6.17)	-0.969	0.333
原发不孕占比 [n (%)]	105 (53.30)	36 (48.00)	0.611	0.434
孕次	1 (0, 2)	1 (0, 2)	-0.393	0.694
不良妊娠史 [n (%)]	46 (23.35)	11 (14.67)	2.473	0.116

2.2 胚胎移植情况比较 两组在冷冻胚胎占比、移植胚胎数和治疗方案差异无统计学意义,见表 2。两组中活产组移植优质胚胎率略高,胚胎种植率较高,但差异无统计学意义。两组在所获得孕囊数目上差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与活产组相比,流产组胚胎移植后开始出现阴道流血时间较早,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。胚胎移植后第 14 天血清 hCG 水平低于活产组,差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。胚胎移植后第 14 天血清孕酮水平低于活产组,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

2.3 Logistic 回归分析 对单因素分析中具有统计学意义的影响因素进行二元 logistic 回归分析。ROC 曲线显示胚胎移植后阴道开始出血时间预测 IVF/ICSI-ET 后先兆流产患者妊娠结局的临界值为第 29 天(图 1A),且 ROC 曲线的敏感性为 0.76,特异性为 0.53。移植后第 14 天血清 hCG 预测移植后先兆流产患者妊娠结局的临界值为 2 140 IU/L(图 1B),ROC 曲线的敏感性和特异性分别为 0.56 和 0.69。预测移植后先兆流产患者妊娠结局的血清孕酮临界值为 68.29 IU/L(图 1C),ROC 曲线的敏感性为 0.76,特异性为 0.44。多因素分析可知 BMI、移植后第 14 天孕酮及孕囊数目无统计学意义,移植后开始出现阴道出血时间 ($P < 0.01$)、移植后第 14 天 hCG 值 ($P < 0.05$) 与 IVF/ICSI-ET 后先兆流产患者的妊娠结局有统计学意义。见表 3。

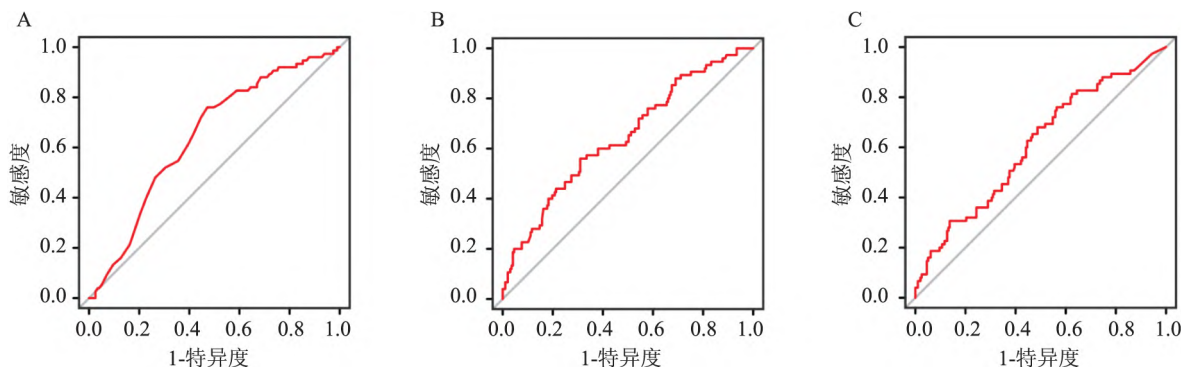


图1 ROC 曲线

A: 胚胎移植后阴道流血时间; B: 移植后第14天血清hCG; C: 移植后第14天孕酮水平

表2 IVF/ICSI-ET 后阴道出血患者胚胎移植情况 [n(%) M(P₂₅ P₇₅)]

项目	活产组 (n=197)	流产组 (n=75)	t/χ ² /Z 值	P 值
冷冻胚胎	184(93.40)	71(9.30)	0.149	0.700
治疗方案				
刺激周期	13(6.60)	4(5.33)	0.149	0.700
激素替代周期	177(89.85)	67(89.34)	0.016	0.901
自然周期	7(3.55)	4(5.33)	0.444	0.505
移植胚胎数目(枚)				
1	71(36.04)	35(46.67)	2.579	0.108
2	125(63.45)	39(52.00)	2.976	0.085
3	1(0.51)	1(1.33)	0.507	0.476
优质胚胎	270(83.33)	95(81.90)	0.125	0.724
孕囊数目(枚)	1(1.2)	1(1.4)	-2.910	0.004
胚胎种植率	274(84.57)	90(77.59)	0.920	0.088
移植后开始出现阴道出血时间($\bar{x} \pm s$)	36.69 ± 21.52	28.24 ± 17.10	3.378	0.003
hCG14(IU/L)	2792(1 775.5, 4 499)	2043(1 312, 3 348)	-3.708	<0.001
P ¹⁴ (nmol/L)	62.63(43.84, 94.50)	53.22(35.51, 67.76)	-2.766	0.006

表3 进入多因素二分类 Logistic 回归模型的因素及其参数估计值

变量	OR 值	95% CI	P 值
BMI	0.07	-0.02 ~ 0.16	0.120
移植后开始阴道出血时间	-0.02	-0.04 ~ -0.01	0.006
移植后第14天血hCG值	-0.000 2	-0.000 3 ~ -0.000 2	0.035
移植后第14天血孕酮值	-0.01	-0.018 3 ~ -0.000 2	0.062
孕囊数目	-0.49	-1.2 ~ 0.17	0.156

2.4 列线图模型的建立与验证 在多变量模型中, 胚胎移植后开始出现阴道出血时间、胚胎移植后第14天hCG值是影响IVF/ICSI-ET后先兆流产患者妊娠结局的独立预测因素。然后构建了一个列线图模型来预测IVF/ICSI-ET后先兆流产患者的妊娠结局(图2)。从列线图中可以看出, 当阴道出血患者在胚胎移植后第29天之前开始阴道出血时, 胚胎移植后第14天血清hCG小于2 140 IU/L, 总分越高,

此时的危险性就越高。为了验证模型, 计算了模型的校准曲线(图3)。预测值与实际值基本一致, 说明预测模型具有较好的预测能力。同时, 与单一预测因素(图4)相比, 胚胎移植后开始出现阴道出血的ROC曲线下面积为0.644, 胚胎移植后第14天血清hCG值的ROC曲线下面积为0.625, 我们的列线图预测模型的AUC值为0.710(图5), 具有更高的ROC曲线下面积。

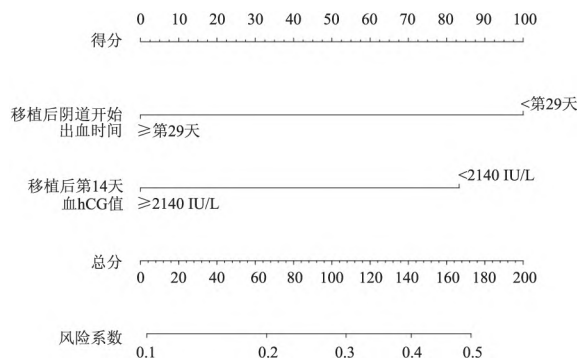


图2 预测影响胚胎移植后阴道出血患者妊娠结局的列线图模型

3 讨论

随着辅助生殖技术在全球范围内广泛开展, IVF/ICSI-ET妊娠后阴道出血患者越来越高, 而阴道流血是先兆流产患者常见的症状, 可增加妊娠早期流产的风险^[4]。目前影响辅助生殖技术阴道出血患者妊娠结局的危险因素尚不清楚。在本研究中两组年龄、不孕年限、基础激素水平、不孕类型、妊娠史差异无统计学意义。既往研究表明年龄和妊娠史是先兆流产并发症的危险因素^[8], 与此结果不一致可能是因为这些患者都是因为不孕症进行胚胎移植的孕妇, 在年龄和妊娠史都有较高的一致性。体质

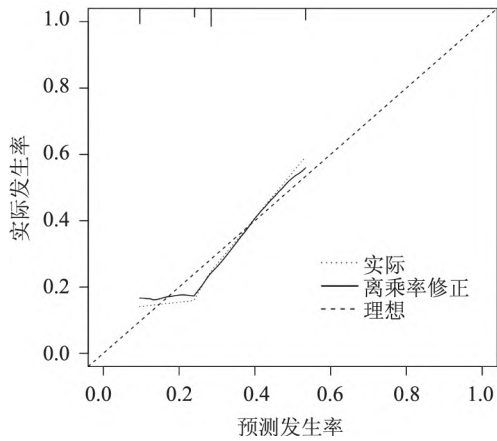


图3 列线图模型的校准曲线

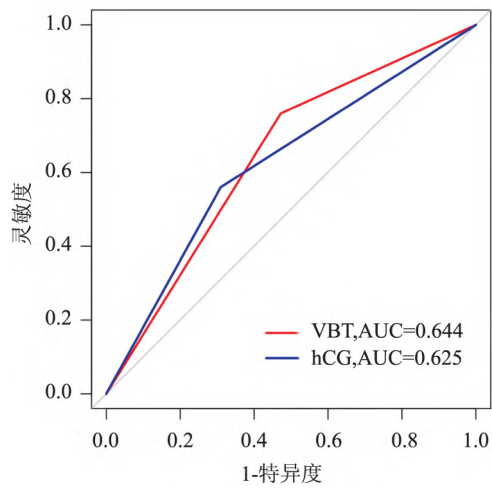


图4 移植后开始阴道出血时间(VBT)、移植后第14天血hCG值的ROC曲线及曲线下面积

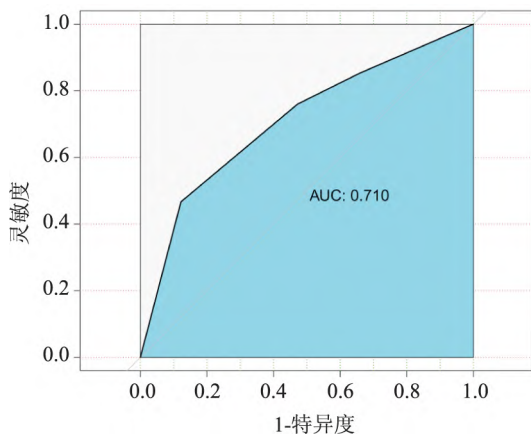


图5 列线图模型的ROC曲线及曲线下面积

指数与流产风险增加有关^[9],本研究活产组相比于流产组体质指数较低,差异有统计学意义。两组胚胎移植情况研究显示在孕囊数目、移植后开始阴道

出血时间、移植后14天血清hCG和孕酮水平差异有统计学意义。

本研究通过多因素 Logistic 回归分析发现胚胎移植后开始出现阴道出血时间和移植后第14天血清hCG是影响IVF/ICSI-ET后先兆流产患者妊娠结局的独立预测因素。对272例接受IVF/ICSI-ET治疗后出现先兆流产的不孕患者进行危险因素分析,得到原始列线图,与单个预测因素相比,该列线图可以更好地预测IVF/ICSI-ET后先兆流产患者的妊娠结局。近年来,使用列线图构建预测模型已成为趋势,如外科并发症、绒毛膜下血肿、宫颈机能不全、早产等^[10-13]。本研究的列线图预测模型是第一个预测IVF/ICSI-ET后先兆流产患者妊娠结局的研究。推导出的列线图结果提供了图形化简单直观的计算器,以期对临床妊娠结局具有良好的预测和指导意义,根据这个列线图及时并采取干预措施。

在本研究中发现胚胎移植后阴道开始出血时间是预测IVF/ICSI-ET后先兆流产患者妊娠结局的重要预测因素。有研究^[14]发现阴道流血随着获得的卵子数量而增加,IVF/ICSI-ET后的阴道出血可能是由于高水平的雌激素干扰了子宫内膜血管的功能^[10]。另一项研究^[3]表明女性在接受辅助生殖技术后前3周阴道出血是常见事件。这可能是由于IVF/ICSI-ET患者接受了促排卵治疗,药物导致雌激素水平升高和卵子数量增多。本研究表明,胚胎移植后阴道流血时间是一个独立的预测因素,在胚胎移植后第29天之前出现阴道流血具有更高的危险性。

IVF/ICSI-ET后先兆流产患者妊娠结局的另一个独立预测因素是胚胎移植后第14天的血清hCG值。研究^[15]表明,血清hCG不仅是妊娠诊断中最早发现的标志物,而且对妊娠结局有很好的预测价值,最早可在排卵8~10天检测到。血清hCG水平在妊娠前3个月迅速增加,通常在怀孕6~7周内每1.8~3d增加1倍^[16],以往文献研究用来预测妊娠结果的hCG值非固定妊娠天数检测的结果,而在本研究中血清hCG水平是统一胚胎移植后第14天的测量水平,具有良好的时间一致性,同时发现流产组具有较低的hCG值,胚胎移植后第14天的hCG水平低于2140IU/L对妊娠结果有预测价值。

综上所述,基于胚胎移植后开始出现阴道流血时间、胚胎移植后第14天血清hCG水平建立的列线图模型对先兆流产患者IVF-ET后妊娠结局具有较高的预测价值。当移植后第29天前出现阴道流

血移植后第14天血清hCG较低时,结合该研究预测模型进行打分;对得出风险系数较高的患者,需要尽早干预,积极治疗,以改善妊娠结局。该模型将为临床干预提供参考标准,但由于当前研究病例样本量有限,该模型在临床应用过程中仍有待进一步扩大样本量进行验证和完善。

参考文献

- [1] 谢幸,孔北华,段涛,等. 妇产科[M]. 9版. 北京:人民卫生出版社,2018:89.
- [2] Greene M F. Progesterone for threatened abortion[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(19):1867-8.
- [3] Hofmann G E, Gundrum C L, Drake L M, et al. Frequency and effect of vaginal bleeding on pregnancy outcome during the first 3 weeks after positive beta-hCG test results following IVF-ET[J]. *Fertil Steril*, 2000, 74(3):609-13.
- [4] Coomarasamy A, Gallos I D, Papadopoulou A, et al. Sporadic miscarriage: evidence to provide effective care[J]. *Lancet* 2021, 397(10285):1668-74.
- [5] Bu Z Q, Hu L L, Su Y C, et al. Factors related to early spontaneous miscarriage during IVF/ICSI treatment: an analysis of 21 485 clinical pregnancies[J]. *Reprod Biomed Online*, 2020, 40(2):201-6.
- [6] 刘璠娟,邹慧娟,魏兆莲,等. 235例剖宫产后体外受精-胚胎移植的妊娠结局分析[J]. *安徽医科大学学报*, 2021, 56(3):466-70.
- [7] Gardner D K, Lane M, Stevens J, et al. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer[J]. *Fertil Steril* 2000, 73(6):1155-8.
- [8] Lisonkova S, Potts J, Muraca G M, et al. Maternal age and severe maternal morbidity: A population-based retrospective cohort study [J]. *PLoS Med*, 2017, 14(5):e1002307.
- [9] Ng K Y B, Cherian G, Kermack A J, et al. Systematic review and meta-analysis of female lifestyle factors and risk of recurrent pregnancy loss[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):7081.
- [10] Yue M, Ma L N, Cao Y R, et al. Application of a nomogram for predicting the risk of subchorionic hematoma in early pregnancy with in vitro fertilization-embryo transfer/frozen embryo transfer [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12:631097.
- [11] Rencuzogullari A, Benlice C, Valente M, et al. Predictors of anastomotic leak in elderly patients after colectomy: nomogram-based assessment from the american college of surgeons national surgical quality program procedure-targeted cohort [J]. *Dis Colon Rectum*, 2017, 60(5):527-36.
- [12] Wu Y Q, Liang X Y, Cai M H, et al. Development and validation of a model for individualized prediction of cervical insufficiency risks in patients undergoing IVF/ICSI treatment [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2021, 19(1):6.
- [13] Mehta-Lee S S, Palma A, Bernstein P S, et al. A Preconception nomogram to predict preterm delivery [J]. *Matern Child Health J*, 2017, 21(1):118-27.
- [14] Zhou J J, Wu M, Wang B, et al. The effect of first trimester subchorionic hematoma on pregnancy outcomes in patients underwent IVF/ICSI treatment [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017, 30(4):406-10.
- [15] Carmona F, Balasch J, Creus M, et al. Early hormonal markers of pregnancy outcome after in vitro fertilization and embryo transfer [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2003, 20(12):521-6.
- [16] Xu L, Wei Q, Wu Q, et al. Higher β -human chorionic gonadotropin and estrogen levels during the first 6 weeks of pregnancy are associated with threatened abortion [J]. *BioSci Trends*, 2019, 13(3):245-52.

Influencing factors and nomogram prediction model of pregnancy outcome of patients with vaginal bleeding after IVF/ICSI-ET

Zhu Damin^{1 2 3 4}, Zou Huijuan^{2 5 6 7}, Wang Jing^{2 5 6 7}, Ma Cong^{2 5 6 7}, Peng Xiaoping^{2 5 6 7},
Li Danyang^{2 5 6 7}, Zhou Yangfan^{5 6 7}, Yang Yulu^{2 5 6 7}, Cao Yunxia^{2 5 6 7}, Xu Xiaofeng^{1 2 3 4}

(¹Dept of Obstetrics and Gynecology, Chaohu Hospital of Anhui Medical University, Chaohu 238001;

²Dept of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022;

³NHC Key Laboratory of Study on Abnormal Gametes and Reproductive Tract, Anhui Medical University, Hefei 230032; ⁴Key Laboratory of Population Health Across Life Cycle, Anhui Medical University, Ministry of Education of the People's Republic of China, Hefei 230032; ⁵Anhui Province Key Laboratory of Reproductive Health and Genetics, Hefei, 230032; ⁶Biopreservation and Artificial Organs, Anhui Provincial Engineering Research Center, Anhui Medical University, Hefei 230032;

⁷Anhui Provincial Institute of Translational Medicine, Hefei 230032)

Abstract Objective To investigate the risk factors affecting the occurrence of complications in patients with vaginal bleeding after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection embryo transfer (IVF/ICSI-ET) and the

construction of nomogram prediction model. **Methods** A total of 272 patients with threatened abortion after IVF/ICSI-ET were retrospectively analyzed in this study. They were divided into the live birth group and abortion group according to the final outcome of pregnancy. Patient characteristics were evaluated using the chi-square test, independent-samples Student's t-test or Wilcoxon rank sum test. A nomogram was created to predict the pregnancy outcome of women with threatened abortion who received IVF/ICSI using multivariate logistic regression coefficients.

Results There was no significant difference in the basic data, percentage of frozen embryos, treatment method, number of embryos transferred, high-quality embryo rate, and embryo implantation rate of the live birth group and abortion group ($P > 0.05$). There were significant differences in body mass index, the onset of vaginal bleeding time after transplantation, serum levels of hCG and progesterone on 14th day after embryo-transfer, and the number of gestational sacs between the two groups ($P < 0.05$). After multivariate logistic regression analysis, the onset of vaginal bleeding time after transplantation and serum hCG levels on 14th day after transfer were statistically significant ($P < 0.05$). The nomogram was established based on the above indicators, with an area under the curve of 0.710 for the nomogram. The area under the ROC curve of our nomogram was better than the area under the ROC curve of a single risk factor (AUC of bleeding time after embryo-transfer: 0.644, AUC of serum hCG14: 0.625).

Conclusion The nomogram model established based on the onset of vaginal bleeding time after embryo-transfer and serum hCG value on 14th day after embryo-transfer can better predict pregnancy outcome of patients with threatened abortion after IVF/ICSI-ET.

Key words nomogram model; embryo-transfer; threatened abortion; the onset of vaginal bleeding time; human chorionic gonadotrophin

(上接第 1170 页)

Meier survival analysis, Logistic regression analysis and Cox regression analysis were used to analyze the risk factors for short-term efficacy, long-term survival rate and the dominant population suitable for concurrent chemoradiotherapy. **Results** There was no significant difference about the short-term efficacy between the two groups ($P > 0.05$), but in patients with TNM $< IV$, the complete remission (CR) rate in concurrent chemotherapy group (18.6%) was higher than that in sequential chemotherapy group (7.7%) ($\chi^2 = 5.079, P = 0.024$). Among patients with mid-piece esophageal cancer, CR rate in concurrent chemotherapy group was higher than that in sequential chemotherapy group (20.0% vs 6.7%, $\chi^2 = 4.498, P = 0.034$). The CR rate in patients with TNM $< IV$ and midpiece esophageal cancer was higher in concurrent chemotherapy group (21.2%) than that in sequential chemotherapy group (2.2%) ($\chi^2 = 7.459, P = 0.006$). Results of Kaplan-Meier survival analysis showed that the total survival time (4.0 years) and the 3-year survival rate (73.2%) in concurrent chemotherapy group were higher than those in sequential chemotherapy group (2.8 years, 24.2%) ($P < 0.0001, P < 0.0001$). Logistic regression analysis showed that patients with TNM $< IV$ and midpiece esophageal cancer ($OR = 11.85$) had higher CR rate in group with concurrent chemoradiotherapy ($P < 0.05$). Cox regression analysis showed that concurrent chemoradiotherapy was a protective factor for death in patients with esophageal cancer ($HR = 0.448, P < 0.0001$). Concurrent chemoradiotherapy was also a protective factor for death in patients with TNM $< IV$ ($HR = 0.286$), with midpiece esophageal cancer ($HR = 0.499$), with midpiece esophageal cancer and TNM $< IV$ ($HR = 0.218$), with non-esophageal involvement all around ($HR = 0.384$), with TNM $< IV$ and non-esophageal involvement all around ($HR = 0.197$), and with TNM $< IV$ and non-ulcer type ($HR = 0.266, P < 0.05$). **Conclusion** Compared to patients with esophageal cancer treated with sequential chemoradiotherapy, patients treated with concurrent chemoradiotherapy have higher CR rate and long-term survival rate. Patients with TNM $< IV$, midpiece tumor location, non-esophageal involvement all around and non-ulcer type esophageal are the superior population for concurrent chemoradiotherapy.

Key words esophageal cancer; concurrent chemoradiotherapy; sequential chemoradiotherapy; dominant population