

Title

2025 年 9 月 7 日

摘 要

摘要

关键词： 关键词

# 一、问题重述

## 1.1 问题背景

问题背景 NIPT (Non-invasive Prenatal Test, 无创产前检测) 是一种通过采集孕妇外周血中胎儿的游离 DNA 片段, 分析胎儿染色体是否异常的产前筛查技术。该技术主要用于早期发现如唐氏综合征 (21 号染色体异常)、爱德华氏综合征 (18 号染色体异常) 和帕陶氏综合征 (13 号染色体异常) 等常见染色体疾病。NIPT 的准确性高度依赖于胎儿性染色体浓度: 男胎 Y 染色体浓度需达到或超过 4%, 女胎 X 染色体浓度需无异常。

孕妇的孕周、BMI (身体质量指数) 等因素会影响胎儿染色体浓度的检测准确性。因此, 合理分组孕妇并确定最佳检测时点, 对提高检测成功率、降低因延迟发现胎儿异常所带来的风险 (如治疗窗口期缩短) 具有重要意义。

## 1.2 问题要求

问题一: 分析胎儿 Y 染色体浓度与孕妇孕周数、BMI 等指标的相关性, 建立关系模型并检验其显著性。

问题二: 以男胎孕妇的 BMI 为主要因素, 对其进行合理分组, 确定每组的最佳 NIPT 时点, 以最小化潜在风险, 并分析检测误差对结果的影响。

问题三: 综合考虑体重、年龄、检测误差及 Y 染色体浓度达标比例等因素, 对男胎孕妇的 BMI 进行分组, 确定每组的最佳 NIPT 时点, 以最小化潜在风险, 并分析检测误差的影响。

问题四: 针对女胎孕妇, 以 21、18、13 号染色体非整倍体为判定依据, 结合 X 染色体 Z 值、GC 含量、读段数、BMI 等因素, 建立女胎异常的判定方法。

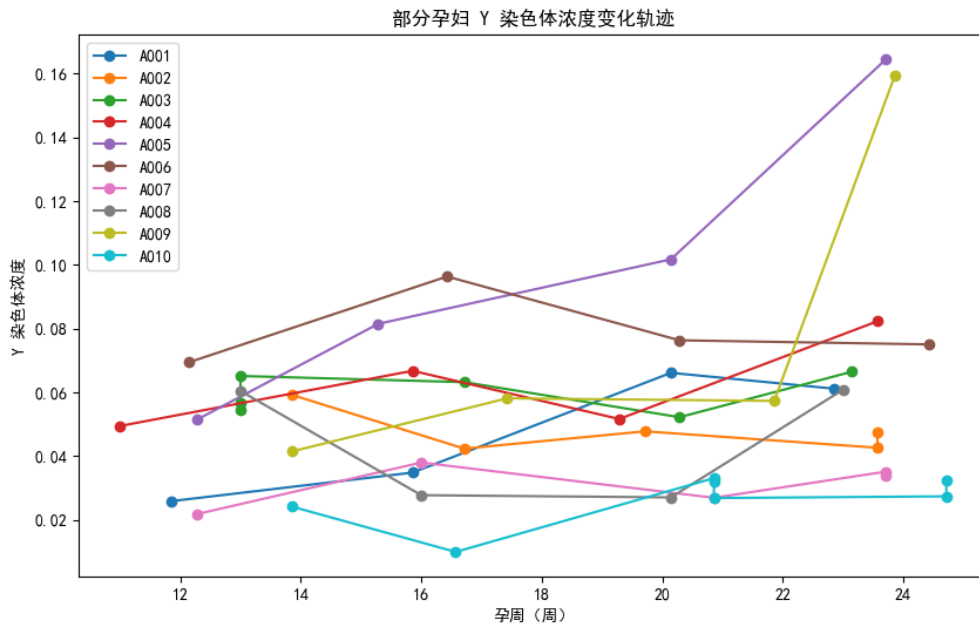
## 二、符号说明

符号	说明
$GA$	孕周
$V$	胎儿 Y 染色体浓度
$\beta_0$	胎儿 Y 染色体浓度基准水平
$\beta_1$	孕周与 Y 染色体浓度的回归关系系数
$\beta_2$	BMI 与 Y 染色体浓度的回归关系系数
$\beta_3$	孕周 $\times$ BMI 与 Y 染色体浓度的回归关系系数
$\beta_4$	年龄与 Y 染色体浓度的回归关系系数
$\beta_5$	GC 含量与 Y 染色体浓度回归关系系数
$\beta_6$	IVF 妊娠方式与 Y 染色体浓度回归关系系数
$\beta_7$	影响 NIPT 最佳时点的参数的基准值
$AG$	孕妇年龄
$GC$	孕妇体内 GC 含量
$u_i$	测量误差 (残差)
$T_r$	是否为 NIPT 最佳时点的判断值
$GA_{first}$	首次达标孕周
$Risk()$	逻辑回归模型中的风险函数
$\omega_1$	假阴性风险权重 (过早检测)
$\omega_2$	过晚检测风险权重
$\mathbf{X}$	影响 NIPT 最佳时点的多元因素构成的向量
$\boldsymbol{\beta}^\top$	影响 NIPT 的变量向量对应的回归系数向量
$W$	孕妇体重
$H$	孕妇身高
$Excep()$	染色体非整倍异常判定函数
$\mathbf{T}$	影响染色体非整倍异常的变量构成的向量
$E()$	$z$ 值、GC 含量、BMI 等因素的影响函数
$\lambda_i$	各影响函数所占权重

## 三、问题分析

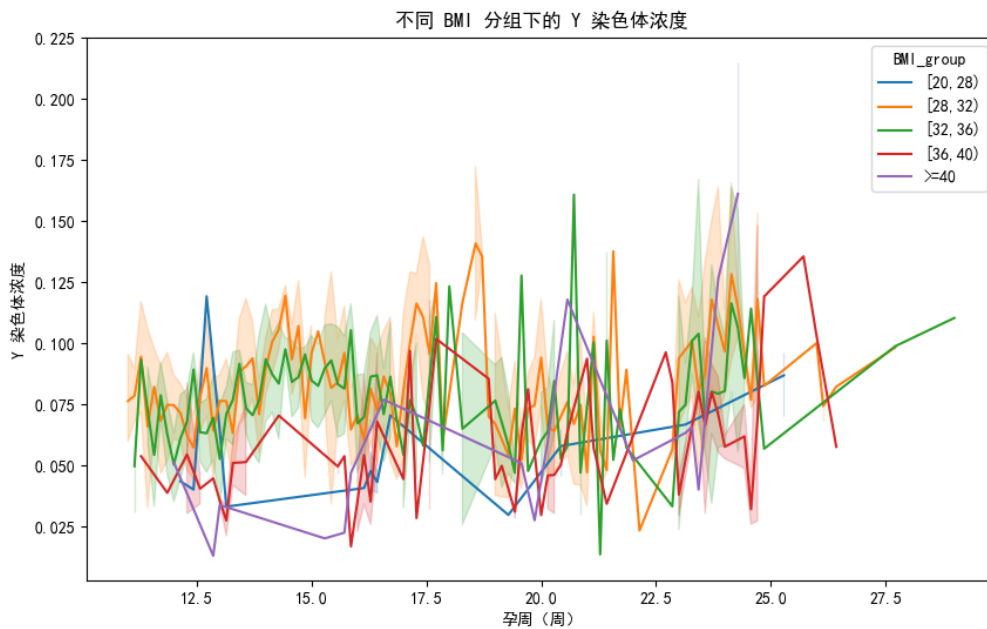
- 针对问题一：本题的核心是定量探究胎儿 Y 染色体浓度  $V$ 、孕妇孕周数  $GA$  和  $BMI$  值之间的相关性。

注意到以上变量都是连续型的，我们最初考虑计算 Pearson 相关系数建立线性回归模型，但是，当我们绘制出部分孕妇 Y 染色体浓度变化轨迹如下图：



部分孕妇 Y 染色体浓度变化轨迹

可以清楚地发现 Y 染色体浓度和孕周之间单独线性关系很弱。  
进一步绘制不同 BMI 分组下的 Y 染色体浓度如下图：



不同 BMI 分组下的 Y 染色体浓度

可以推测出胎儿 Y 染色体浓度随孕周和 BMI 的变化都非简单线性，那么就需要对变量做某种非线性变换，然而合适的变换方式并不能从数据中直观地看出，

于是我们想到了 Spearman 相关性分析, 根据 Spearman 相关性矩阵的计算结果来考虑模型的构建。

- 针对问题二: 本题的核心是探索 BMI 与首次达标孕周的关系, 求出合理 BMI 分组以及对应分组下的最佳 NIPT 时点, 并分析检测误差的影响。

为了得到更可靠的结果, 我们可以通过不同方案来求解。分位数统计法能快速得到假阴性率较低的结果, 逻辑回归模型则是动态的、可预测风险的, 这两个方案相得益彰。

两个方案都需要先求出合理的 BMI 分组, 聚类算法非常适合解决这个问题。我们采用 K-means 聚类算法, 因为它足够高效。

- 针对问题三: 本题需在第二问基础上, 进一步加入孕妇年龄、体重、检测误差及胎儿 Y 染色体浓度达标比例等多个变量, 求出更合理的 BMI 分组以及对应分组下的最佳 NIPT 时点, 并分析检测误差的影响。

本情景下考虑的影响因素较多, 分位数统计法很可能不再稳定, 因此我们集中于优化和推广逻辑回归模型的一般形式, 依赖风险函数决定最优 NIPT 时点。

- 针对问题四: 本题最直接的方案是构建一个基于包括 X 染色体 Z 值、GC 含量、读段数、BMI 等影响因素在内的变量的异常判定模型, 以判断胎儿是否存在 21 号、18 号或 13 号染色体非整倍体异常。

这样的模型可能建立异常函数如:

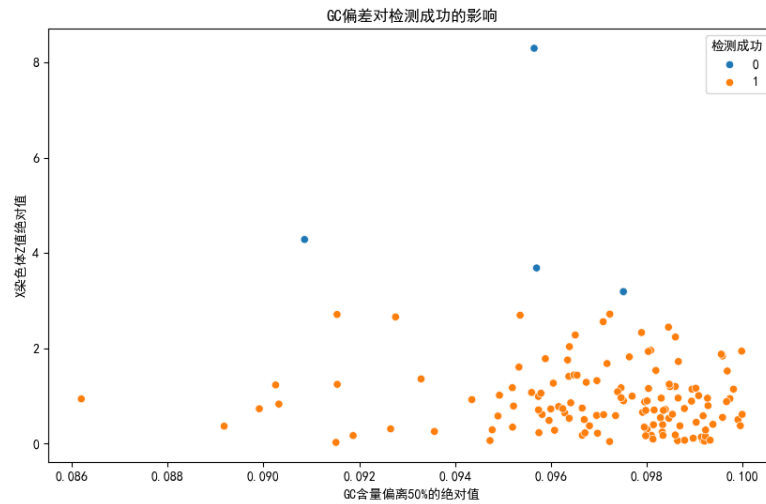
$$Excep(\mathbf{T}) = \sum \lambda_i \cdot E(T_i)$$

其中:

- $Excep()$  为异常函数。
- $\mathbf{T}$  为影响因素构成的向量。
- $E(T_i)$  为各影响因素变量的影响函数, 其中,  $E(T_0)$  为 z 值影响函数。
- $\lambda_i$  为各影响函数的权重。

然后, 根据  $Excep()$  函数的值来判定胎儿是否异常。但我们建模过程中发现, 影响函数是难以拟合的。注意到  $Excep()$  函数的判定值是由样本数据决定的, 我们想到了更简洁的解决方案, 即设计合理的分组, 计算不同分组下的 z 值阈值。

在求解过程中, 我们逐步发现 BMI 是影响 z 值的最主要因素, GC 含量影响 z 值阈值判定的准确度 (如下图) ——事实上 GC 含量本身就影响了测序质量准确度。



GC 偏差对检测成功的影响

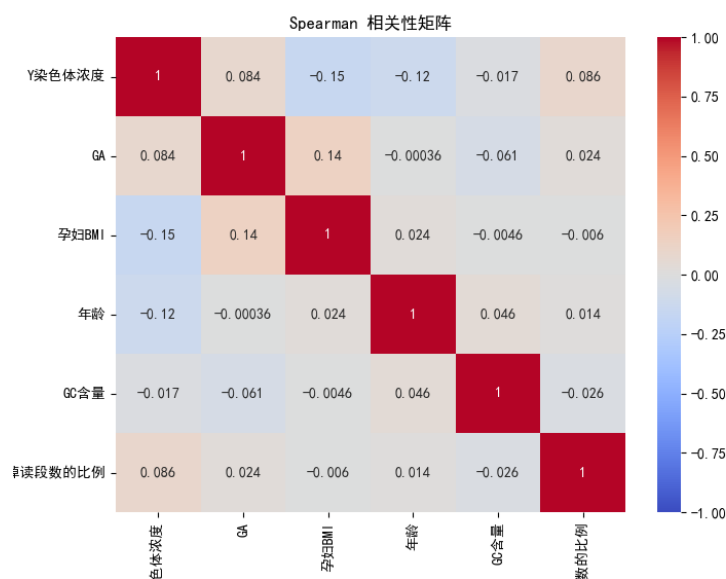
至于  $z$  值阈值的求解，这是一个典型的二分类问题，ROC 曲线（Receiver Operating Characteristic Curve）和 Youden 指数将能够很好地完成这个任务。

## 四、问题一模型的建立与求解

### 4.1 数据预处理

对孕周数据进行**标准化**处理，转换为连续数值（如 12w+3d 转换为 12.43 周）。针对 Y 染色体浓度  $V$ ，进行 Logit 变换或 Arcsin 平方根变换可以满足线性模型对因变量的要求。此外，还需处理缺失值，并基于测序质量指标剔除异常样本。

而更关键的另一个角色：Spearman 相关性矩阵，它的计算结果如下：



Spearman 相关性矩阵

观察图中数据, GA-Y 染色体浓度的数值为 0.084 说明孕周 (GA) 与 Y 染色体浓度相关性较弱, BMI-Y 染色体浓度的数值为-0.15, 年龄-Y 染色体浓度的数值为-0.12, 这说明 BMI 与年龄这两个变量与 Y 染色体浓度之间应该存在较强的负相关性。

## 4.2 模型的构建

我们这样逐步构建了线性混合模型 (Linear Mixed Model, LLM) :

M1(孕周主效应)

$$y = \beta_0 + \beta_1 GA + u_i$$

其中:

- $\beta_0$  为基准水平, 表示自变量效应为 0 时, Y 染色体浓度水平。
- $\beta_1$  为孕周效应与 Y 染色体浓度回归关系系数, 表示孕周对胎儿 Y 染色体浓度的影响。
- $u_i$  为残差, 即实际值与计算值的差值。

M2(孕周 +BMI; 独立效应)

$$y = \beta_0 + \beta_1 GA + \beta_2 BMI + u_i$$

其中:

- $\beta_2$  为 BMI 与 Y 染色体浓度回归关系的系数。

M3(孕周  $\times$  BMI; 交互效应)

$$y = \beta_0 + \beta_1 GA + \beta_2 BMI + \beta_3 GA \times BMI + u_i$$

其中:

- $\beta_3$  为孕周与 BMI 交互项回归系数。

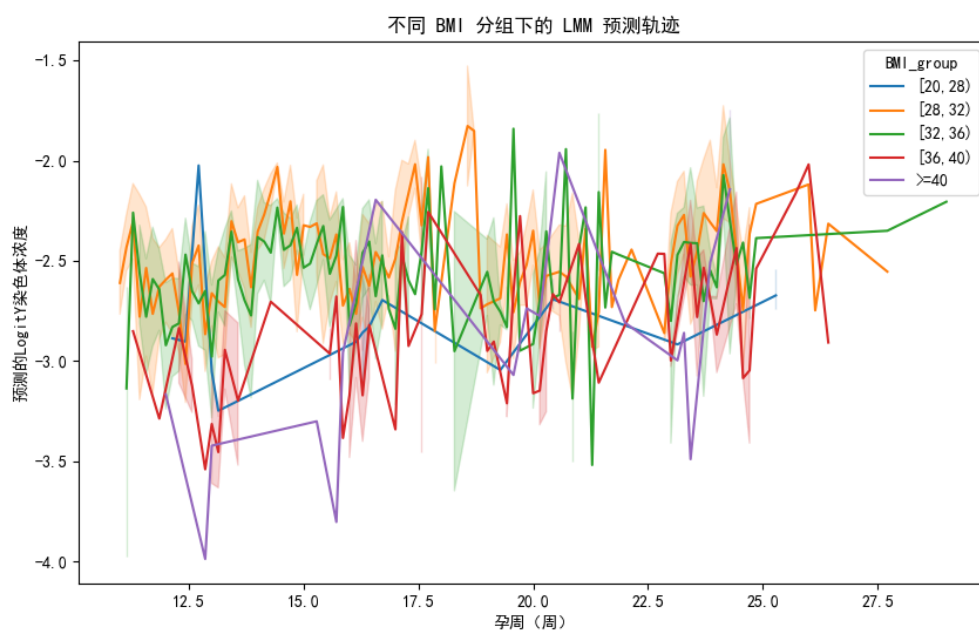
M4(协变量扩展)

$$y = \beta_0 + \beta_1 GA + \beta_2 BMI + \beta_3 (GA \times BMI) + \beta_4 AG + \beta_5 GC + \beta_6 I + u_i$$

其中:

- $\beta_i (i = 0, 1, \dots, 6)$  表示所乘变量的回归关系系数。
- AG 表示孕妇年龄效应值。
- GC 表示孕妇 GC 含量, 即序列中碱基 G (鸟嘌呤) 和 C (胞嘧啶) 所占的比例。
- I 表示孕妇 IVF 妊娠方式效应值。

完整的 LLM 模型 (M4) 构建成功后, 我们能够做出如下预测:

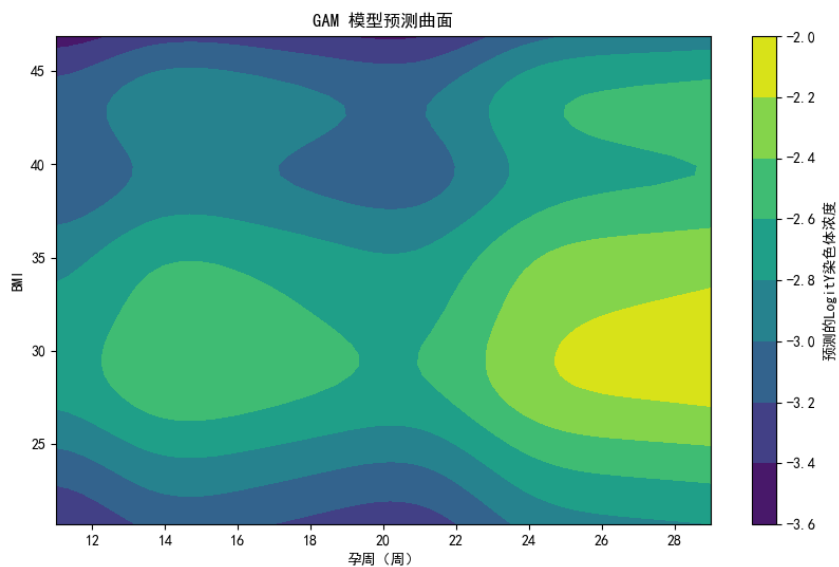


不同 BMI 分组下的 LMM 预测轨迹

为了获得更确切的结果，我们同时构建了广义可加模型（Generalized Additive Model, GAM）[1]，这个模型的一大优势是它可以出色地解释本题中的非线性关系，其具体表达式如下：

$$y = \beta_0 + f_1(GA) + f_2(BMI) + f_3(GA, BMI)$$

为获得更加直观的结果，我们将计算出的结果绘制成曲面，得到了 GAM 模型预测曲面如下：



GAM 模型预测曲面

接下来需要检验显著性，我们选择调用 MixedLM。在查阅参考资料 [2] 后，我



们考虑到似然比检验（Likelihood Ratio test, LRT）方法可能不稳定，遂参考模型 summary 中交互项系数的 z 值、p 值进行显著性判断。

以下为计算结果：

变量	p 值	说明
$GA$	0.688	单独孕周对 Y 染色体浓度没有显著影响
$BMI$	0.006	BMI 对 Y 染色体浓度有显著负向影响
$GA \times BMI$	0.104	BMI 对孕周影响的调节作用可能存在但不强
$AG$	0.103	年龄可能对 Y 染色体浓度有轻微负向影响
$GC$	0.012	测序质量影响结果
$I$	0.276	IVF 妊娠方式对 Y 染色体浓度影响不显著

### 4.3 结论

孕妇 BMI 对男胎 Y 染色体浓度具有显著负向影响，孕周的影响不显著（即使 BMI 可能调节孕周的效应，这种调节也是轻微的）。而孕周  $\times$  BMI 的交互效应，处于边缘显著水平。

## 五、问题二模型的建立和求解

### 5.1 数据分析与处理

在这个模型的数据预处理中，我们同样需要将孕周  $GA$  转化为连续型变量。同时，我们剔除了出现数值异常的样本。

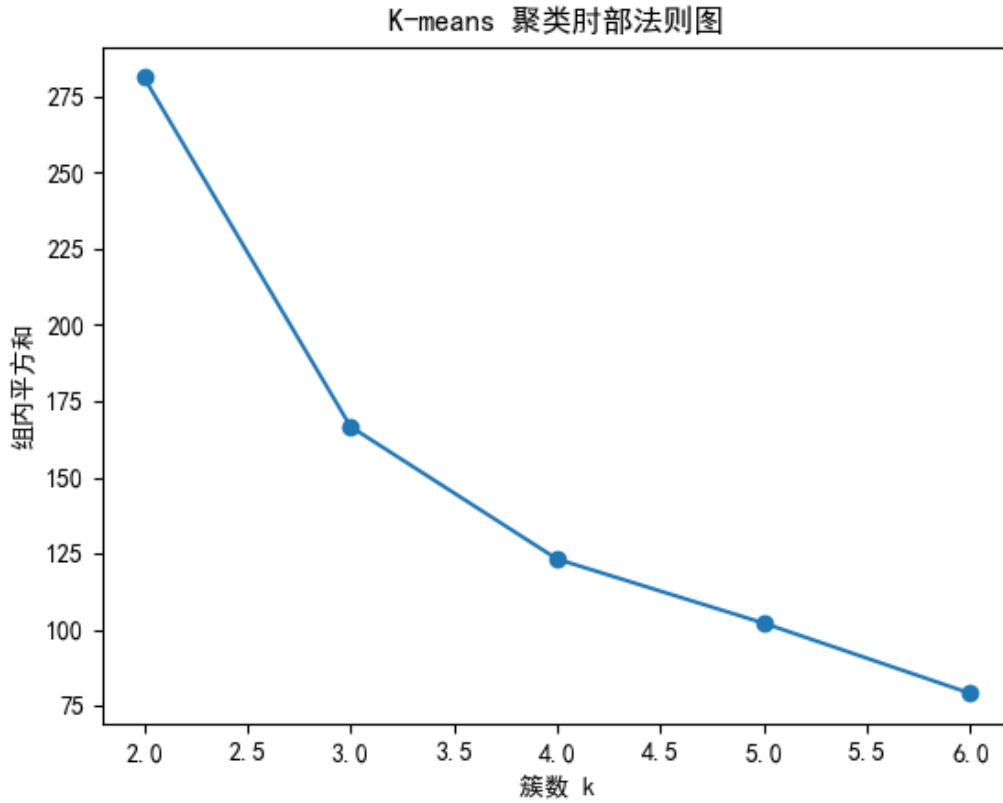
### 5.2 建模求解

#### 5.2.1 BMI 分组与最佳 NIPT 时点

首先需要得到合理的 BMI 分组，我们通过 K-means 聚类算法求解。确定聚类变量如下：

- BMI，表示孕妇体脂率。 $GA_{first}$ ，表示首次达标孕周。

接下来需要确定 K-means 算法中的 k 值，我们选择通过肘部法来确定 k，其法则如下图：



K-means 聚类肘部法则图

求出最佳  $k$  值为 4，我们综合考虑了聚类算法与等分分组的稳定性，得出合理的 BMI 分组如下表：

BMI 区间	BMI 最小值	BMI 最大值
(26.618, 29.885]	26.619343	29.878128
(29.885, 31.321]	29.891162	31.320929
(31.321, 33.419]	31.344816	33.409205
(33.419, 41.133]	33.428446	41.132812

接下来就可以求解最佳 NIPT 时点了。

对于每个 BMI 簇，计算  $GA_{first}$  的 80% 分位数作为最佳 NIPT 时点，因为取 80% 分位点能很好地在假阴性和过晚检测之间找到平衡。

计算结果如下表：

BMI Interval	$BMI_{Min}(kg/m^2)$	$BMI_{Max}(kg/m^2)$	Optimal Timing (week)
(26.618, 29.885)	26.619343	29.878128	16.000000
(29.885, 31.321)	29.891162	31.320929	18.600000
(31.321, 33.419)	31.344816	33.409205	15.485714
(33.419, 41.133)	33.428446	41.132812	20.028571

### 5.2.2 分析检测误差影响

建立逻辑回归模型：

$$T_r \sim GA + BMI + GA \times BMI$$

$$P(T_r = 1|GA, BMI) \in (0, 1)$$

其中：

- $T_r$  表示是否为 NIPT 最佳时点；若是，则值为 1，反之为 0。
- $P(T_r = 1|GA, BMI)$  为达标概率曲线。

风险函数：

- 假阴性风险：  $P(V < 0.04|GA, BMI)$ 。
- 过晚检测风险：  $(GA - GA_{min})^2$ ,  $GA_{min} = 10$ 。
- 总风险：

$$Risk(GA, BMI) = w_1 \cdot P(V < 0.04|GA, BMI) + w_2 \cdot (GA - 10)^2$$

其中：

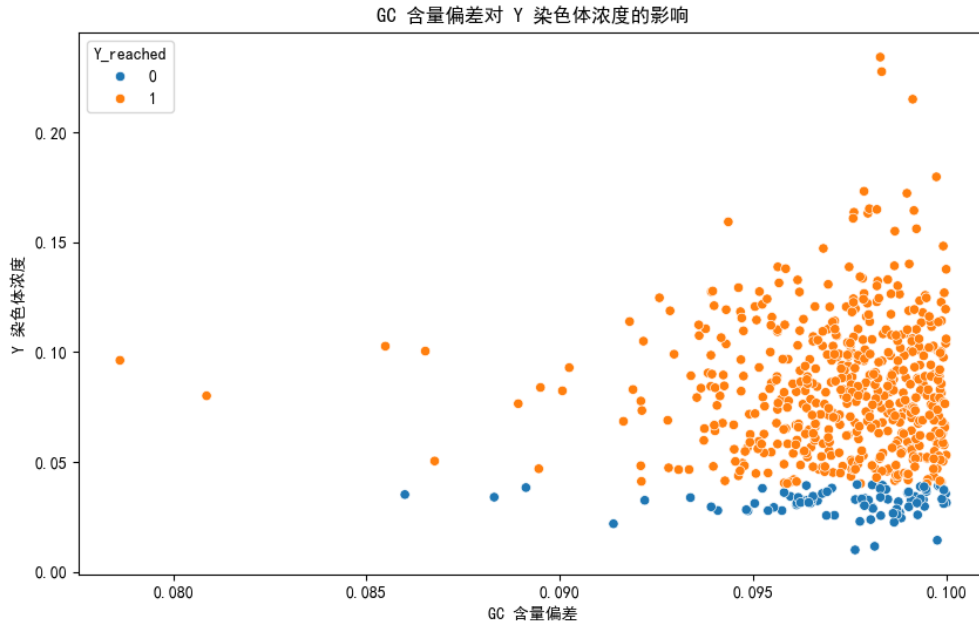
- $w_1$  表示假阴性风险权重。
- $w_2$  表示过晚检测风险权重。

误差的可能来源：

- GC 含量偏差：偏离 40%-60% 导致  $V$  测量不准确。
- 总读段数：过低增加  $V$  方差。
- 过滤比例：过高表示数据质量差。

通过计算风险函数、查询相关资料 [3] 发现,GC 偏离 50% 会导致测序偏倚直接影响 Y 染色体浓度的准确性, 因此可以认为 GC 含量偏差是误差的主要来源。

我们绘制出 GC 含量偏差对 Y 染色体浓度影响如下图：



GC 含量偏差对 Y 染色体浓度的影响

## 六、问题三模型的建立与求解

### 6.1 模型推广

本题我们基于第二题建立的模型进行推广，完善为更加一般的模型如下：

$$P(T_r = 1|\mathbf{X}) = \frac{1}{1 + \exp(-(\beta_7 + \boldsymbol{\beta}^\top \mathbf{X}))}$$

其中：

- $P(T_r = 1|\mathbf{X})$  为达标概率曲线。
- $\mathbf{X}$  表示孕妇 BMI、身高、体重、年龄等变量构成的向量。
- $\beta_7$  表示基准值。
- $\boldsymbol{\beta}^\top$  为变量向量对应的回归系数向量。

在求解最佳 NIPT 时点分析风险函数之前，我们仍需要求出合理的 BMI 分组，K-means 算法再次发力：

- 确定聚类变量如下：
  - BMI, 表示孕妇体脂率。
  - $GA_{first}$ , 表示首次达标孕周。
  - AG, 表示孕妇年龄。
  - W, 表示孕妇体重。
  - H, 表示孕妇身高。

- 求得最佳  $k$  值为 4，由于考虑的影响因素较多，我们认为等分分组不再具备足够稳定性，最终依据  $k$  值得到合理的 BMI 分组如下表：

BMI Interval	$BMI_{Min}(kg/m^2)$	$BMI_{Max}(kg/m^2)$
(26.619, 28.071)	26.619343	28.071089
(28.071, 31.888)	28.080249	31.887755
(31.888, 35.684)	31.896616	35.684444
(35.684, 41.133)	35.685352	41.132813

接下来讨论风险函数：

- 假阴性风险： $P(V < 0.04|\mathbf{X})$ 。
- 过晚检测风险： $(GA - GA_{min})^2$ ， $GA_{min} = 10$ 。
- 总风险： $Risk(\mathbf{X}) = \omega_1 \cdot P(V < 0.04|\mathbf{X}) + \omega_2 \cdot (GA - GA_{min})^2$ ， $GA_{min} = 10$   
其中：

- $\omega_1$  表示假阴性风险权重。
- $\omega_2$  表示过晚检测风险权重。

依据题意，我们取风险函数最小的孕周（Risk Optimal GA）作为最佳 NIPT 时点即可。

最终的 BMI 分组及最佳 NIPT 时点如下表：

BMI Interval	$BMI_{Min}(kg/m^2)$	$BMI_{Max}(kg/m^2)$	Risk Optimal GA(week)
(26.619, 28.071)	26.619343	28.071089	13.2
(28.071, 31.888)	28.080249	31.887755	13.3
(31.888, 35.684)	31.896616	35.684444	13.3
(35.684, 41.133)	35.685352	41.132813	14.1

## 七、问题四模型的建立与求解

### 7.1 数据分析与处理

分析中已经提到，GC 含量的偏离将同时影响测序质量和我们  $z$  值阈值判定的准确性，所以我们需要先筛选出 GC 含量在正常范围 (40% 60%) 内的孕妇。

我们取每位孕妇第一次检测数据，并标记染色体非整倍体异常的孕妇。

在运用 ROC 曲线和 Youden 指数之前，最关键的一步是给出 BMI 分组。在观察 K-means 算法给出的分组结果后，不失一般性地，我们给出这样的分组方案：

BMI Interval	Quantity
(25,30)	50
(30,35)	71
(35,40)	15
(40, $+\infty$ )	2

## 7.2 建模求解

对于上述分组，我们需要生成 ROC 曲线:

- $TPR = \frac{TP}{TP+FN}$  表示真正例率。
- $FPR = \frac{FP}{FP+TN}$  表示假正例率。其中:
  - TP 表示真实异常，预测异常。
  - TN 表示真实正常，预测正常。
  - FP 表示真实正常，预测异常。
  - FN 表示真实异常，预测正常。

接下来遍历每个阈值:

$$TPR(z) = \frac{TP(z)}{TP(z) + FN(z)} = \frac{TP(z)}{P}$$
$$FPR(z) = \frac{FP(z)}{FP(z) + TN(z)} = \frac{FP(z)}{N}$$

其中:

- $P$  是数据集中所有真实异常的样本总数。
- $N$  是数据集中所有真实正常的样本总数。
- $TP(z), FP(z), FN(z), TN(z)$  的值都依赖于阈值  $z$  的选择。

同时，依靠 Youden 指数选择最优阈值:

$$J(z) = TPR(z) - FPR(z)$$

最后我们求得结果如下:

BMI Interval	$z$ 值阈值
(25,30)	1.506379
(30,35)	1.000000
(35,40)	1.000000
(40, $+\infty$ )	3.000000

故我们的结论是: 对于 BMI 处于 (25,30) 内的孕妇, 若  $z$  值高于 1.506379, 则判定相应染色体存在非整倍体异常; 对于 BMI 处于 (30,35) 内的孕妇, 若  $z$  值高于 1, 则判定相应染色体存在非整倍体异常; 对于 BMI 处于 (35,40) 内的孕妇, 若  $z$  值高于 1, 则判定相应染色体存在非整倍体异常; 对于 BMI 大于 40 的孕妇, 若  $z$  值高于 3, 则判定相应染色体存在非整倍体异常。

## 参考文献

- [1] 统计机器学习方法（三十四）- 广义加性模型 *GAM*. chinese. 2025. URL: <https://zhuanlan.zhihu.com/p/718244682> (visited on 09/06/2025).
- [2] 似然比检验 *LRT*. chinese. 2025. URL: <https://blog.csdn.net/fjsd155/article/details/84866222> (visited on 09/06/2025).
- [3] *GC bias* *GC* 偏好. chinese. 2025. URL: [https://blog.csdn.net/qq\\_36654309/article/details/114539013](https://blog.csdn.net/qq_36654309/article/details/114539013) (visited on 09/06/2025).

## 附录 A 支撑材料文件列表

文件名	文件类型	简介
附件.xlsx	Excel 表格文件	孕妇数据集
1 数据预处理.py	python 代码文件	数据预处理代码
2 探索性分析.py	python 代码文件	探索性分析代码
3 构建关系模型与可视化.py	python 代码文件	模型关系代码
4 稳定性与敏感性分析.py	python 代码文件	稳定性与敏感性分析代码
5kmeans 聚类确定 bmi 分组.py	python 代码文件	聚类算法代码
6 回归分析与风险监测.py	python 代码文件	风险检验代码
7Kmeans 聚类（多特征）.py	python 代码文件	多变量聚类算法代码
8 特征工程.py	python 代码文件	数据处理代码
9 分组确定阈值.py	python 代码文件	分组计算 z 值阈值代码

## 附录 B 源数据

## 附录 C 所用软件

所用软件包括：Excel、PycharmCommunity、VisualStudioCode、TexStudio

## 附录 D 数据预处理代码

```
import pandas as pd
import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt
import seaborn as sns
from statsmodels.regression.mixed_linear_model import MixedLM
↳ #线性混合效应模型
from pygam import LinearGAM, s # 广义线性模型
import statsmodels.api as sm
from datetime import datetime
from scipy.stats import spearmanr # 相关性检验

plt.rcParams['font.sans-serif'] = ['SimHei'] # 黑体，支持中文
plt.rcParams['axes.unicode_minus'] = False # 解决负号显示为方块

data = pd.read_excel("附件.xlsx", sheet_name="男胎检测数据")

# 数据预处理
# 转换孕周函数（小数表示）
def convert_gestational_age(ga_str):
    if isinstance(ga_str, str): # 检查是否为字符串
        try:
            # 将大写 W 转换为小写 w，确保兼容大小写
            ga_str = ga_str.lower()
            # 分割字符串，提取周数和天数
```



```

        weeks_part = ga_str.split('w')[0].strip()
        weeks = int(weeks_part) # 转换为整数
        # 检查是否有天数部分
        days = 0
        if '+' in ga_str:
            days_part = ga_str.split('+')[1].strip()
            days = int(days_part) if days_part else 0
        # 确保周数和天数合理
        if weeks >= 0 and 0 <= days < 7:
            return weeks + days / 7
        else:
            return np.nan
    except (ValueError, IndexError):
        return np.nan
return np.nan

# 读取并清洗列名
data = pd.read_excel(" 附件.xlsx", sheet_name=" 男胎检测数据")
# 去掉首尾空白与换行
data.columns = data.columns.str.strip().str.replace("\n", "",
    ↪ regex=True)
print("Columns in sheet:", data.columns.tolist())
# 计算孕周数值
data['GA'] = data['检测孕周'].apply(convert_gestational_age)

# 对 Y 染色体浓度进行 logit 变换
epsilon = 1e-6 # 避免溢出
data['Y_concentration_logit'] = np.log(data['Y染色体浓度'] / (1 -
    ↪ data['Y染色体浓度'] + epsilon))

# 处理日期（末次月经时间和检测日期，后续计算时间差）
data['末次月经'] = pd.to_datetime(data['末次月经'])
data['检测日期'] = pd.to_datetime(data['检测日期'])

# 检查缺失值
print(" 缺失值检查: ")
print(data.isnull().sum())

```

## 附录 E 探索性分析代码

```

# 探索性分析 (EDA)
# 轨迹图：每位孕妇的 Y 染色体浓度随孕周变化
plt.figure(figsize=(10, 6))
for id in data['孕妇代码'].unique()[:10]: # 展示前 10 个孕妇，
    ↪ 直观感受趋势。
    subset = data[data['孕妇代码'] == id]

```

```

plt.plot(subset['GA'], subset['Y染色体浓度'], marker='o',
        ↪ label=id)
plt.xlabel('孕周（周）')
plt.ylabel('Y 染色体浓度')
plt.title('部分孕妇 Y 染色体浓度变化轨迹')
plt.legend()
plt.show()

# BMI 分层分析
bmi_bins = [20, 28, 32, 36, 40, np.inf]
bmi_labels = ['[20,28)', '[28,32)', '[32,36)', '[36,40)', '>=40']
data['BMI_group'] = pd.cut(data['孕妇BMI'], bins=bmi_bins,
        ↪ labels=bmi_labels, right=False)

plt.figure(figsize=(10, 6))
sns.lineplot(x='GA', y='Y 染色体浓度', hue='BMI_group', data=data)
plt.xlabel('孕周（周）')
plt.ylabel('Y 染色体浓度')
plt.title('不同 BMI 分组下的 Y 染色体浓度')
plt.show()

# Spearman 相关性分析
corr_vars = ['Y染色体浓度', 'GA', '孕妇BMI', '年龄', 'GC含量',
        ↪ '被过滤掉读段数的比例']
corr_matrix = data[corr_vars].corr(method='spearman')
plt.figure(figsize=(8, 6))
sns.heatmap(corr_matrix, annot=True, cmap='coolwarm', vmin=-1,
        ↪ vmax=1)
plt.title('Spearman 相关性矩阵')
plt.show()

```

## 附录 F 模型关系代码

```

# 模型构建
# 线性混合效应模型 (LMM)
# 模型 M1: 仅包含孕周主效应
model_m1 = MixedLM.from_formula(
    "Y_concentration_logit ~ GA",
    data,
    groups=data['孕妇代码']
)
result_m1 = model_m1.fit()
print(" 模型 M1 (仅孕周): ")
print(result_m1.summary())

# 模型 M2: 孕周 + BMI
model_m2 = MixedLM.from_formula(

```

```

    "Y_concentration_logit ~ GA + 孕妇 BMI",
    data,
    groups=data['孕妇代码']
)
result_m2 = model_m2.fit()
print(" 模型 M2 (孕周 + BMI): ")
print(result_m2.summary())

# 模型 M3: 孕周 + BMI + 交互项
data['GA_BMI_interaction'] = data['GA'] * data['孕妇 BMI']
model_m3 = MixedLM.from_formula(
    "Y_concentration_logit ~ GA + 孕妇 BMI + GA_BMI_interaction",
    data,
    groups=data['孕妇代码']
)
result_m3 = model_m3.fit()
print(" 模型 M3 (孕周 + BMI + 交互项): ")
print(result_m3.summary())

# 模型 M4: 加入协变量
model_m4 = MixedLM.from_formula(
    "Y_concentration_logit ~ GA + 孕妇BMI + GA_BMI_interaction + 年龄
    ↪ + GC含量 + IVF妊娠",
    data,
    groups=data['孕妇代码']
)
result_m4 = model_m4.fit()
print(" 模型 M4 (完整模型, 含协变量): ")
print(result_m4.summary())

# 非线性模型 (GAM) 使用 pygam
gam = LinearGAM(s(0, n_splines=10) + s(1, n_splines=10)).fit(
    data[['GA', '孕妇 BMI']], data['Y_concentration_logit']
)
print("GAM 模型结果: ")
print(gam.summary())

# 可视化模型结果
# LMM 预测轨迹
data['predicted_m3'] = result_m3.fittedvalues
plt.figure(figsize=(10, 6))
sns.lineplot(x='GA', y='predicted_m3', hue='BMI_group', data=data)
plt.xlabel('孕周 (周)')
plt.ylabel('预测的 LogitY 染色体浓度')
plt.title('不同 BMI 分组下的 LMM 预测轨迹')
plt.show()

# GAM 预测曲面

```

```

XX, YY = np.meshgrid(np.linspace(data['GA'].min(), data['GA'].max(),
    ↪ 50),
                    np.linspace(data['孕妇BMI'].min(),
    ↪ data['孕妇BMI'].max(), 50))
Z = gam.predict(np.c_[XX.ravel(), YY.ravel()]).reshape(XX.shape)

plt.figure(figsize=(10, 6))
contour = plt.contourf(XX, YY, Z, cmap='viridis')
plt.colorbar(contour, label='预测的 LogitY 染色体浓度')
plt.xlabel('孕周 (周)')
plt.ylabel('BMI')
plt.title('GAM 模型预测曲面')
plt.show()

```

## 附录 G 稳定性与敏感性分析代码

```

# 稳定性与敏感性分析
# 剔除异常值 (例如 Y 染色体浓度 < 0.01)
data_robust = data[data['Y 染色体浓度'] > 0.01]
model_m3_robust = MixedLM.from_formula(
    "Y_concentration_logit ~ GA + 孕妇 BMI + GA_BMI_interaction",
    data_robust,
    groups=data_robust['孕妇代码']
)
result_m3_robust = model_m3_robust.fit()
print(" 模型 M3 (健壮性分析, 剔除 Y 浓度 < 0.01 的样本): ")
print(result_m3_robust.summary())

```

## 附录 H

```

data['GA'] = data['检测孕周'].apply(convert_gestational_age)
data['Y_reached'] = (data['Y 染色体浓度'] >= 0.04).astype(int)

# 过滤异常值
data = data[(data['GC 含量'] >= 0.4) & (data['GC 含量'] <= 0.6)]

first_reached = data[data['Y_reached'] ==
    ↪ 1].groupby('孕妇代码')['GA'].min().reset_index()
first_reached = first_reached.rename(columns={'GA': 'GA_first'})
data_unique = data.drop_duplicates('孕妇代码')[['孕妇代码',
    ↪ '孕妇BMI']].merge(first_reached, on='孕妇代码')

X_cluster = data_unique[['孕妇 BMI', 'GA_first']].dropna()
scaler = StandardScaler()

```

```

X_scaled = scaler.fit_transform(X_cluster)

inertias = []
for k in range(2, 7):
    kmeans = KMeans(n_clusters=k, random_state=42)
    kmeans.fit(X_scaled)
    inertias.append(kmeans.inertia_)
plt.plot(range(2, 7), inertias, marker='o')
plt.xlabel('簇数 k')
plt.ylabel('组内平方和')
plt.title('K-means 聚类肘部法则图')
plt.show()

kmeans = KMeans(n_clusters=4, random_state=42)
data_unique['Cluster'] = kmeans.fit_predict(X_scaled)

bmi_edges = pd.qcut(data_unique['孕妇 BMI'], q=4)
data_unique['BMI_group'] = bmi_edges
bmi_ranges =
    ↪ data_unique.groupby('BMI_group')['孕妇BMI'].agg(BMI_Min='min',
    ↪ BMI_Max='max')

```

## 附录 I

```

X = data[['GA', '孕妇 BMI']].dropna()
y = data['Y_reached'].dropna()
model_lr = LogisticRegression().fit(X, y)

def risk_function_updated(ga, bmi, model, w1=0.7, w2=0.3):
    X_pred = pd.DataFrame({'GA': [ga], '孕妇 BMI': [bmi]})
    prob_false_negative = 1 - model.predict_proba(X_pred)[: , 1]
    delay_penalty = ((ga - 12) / 15) ** 2
    return w1 * prob_false_negative + w2 * delay_penalty

ga_grid = np.arange(10, 25, 0.1)

quantiles_80 = data_unique.groupby('BMI_group')['GA_first'].quantile
    ↪ (0.8).rename('NIPT_80_Quantile')
risk_results_updated = {}
for group in data_unique['BMI_group'].unique():
    bmi_mean = data_unique[data_unique['BMI_group'] ==
    ↪ group]['孕妇BMI'].mean()
    risks = [risk_function_updated(ga, bmi_mean, model_lr) for ga in
    ↪ ga_grid]
    optimal_ga = ga_grid[np.argmin(risks)]
    risk_results_updated[group] = optimal_ga

```

## 附录

```
features = ['孕妇 BMI', 'GA_first', '身高', '体重', '年龄']
X_cluster = data_unique[features].dropna()
scaler = StandardScaler()
X_scaled = scaler.fit_transform(X_cluster)

kmeans = KMeans(n_clusters=3, random_state=42)
data_unique.loc[X_cluster.index, 'Cluster'] =
    ↪ kmeans.fit_predict(X_scaled)

cluster_order = data_unique.groupby('Cluster')['孕妇BMI'].mean().sort_values().index
cluster_map = {old: new for new, old in enumerate(cluster_order)}
data_unique['Cluster_ordered'] =
    ↪ data_unique['Cluster'].map(cluster_map)

cluster_stats_ordered = data_unique.groupby('Cluster_ordered').agg({
    '孕妇 BMI': ['min', 'max', 'mean'],
    '身高': 'mean',
    '体重': 'mean',
    '年龄': 'mean',
}).reset_index()
cluster_stats_ordered.columns = ['Cluster', 'BMI_Min', 'BMI_Max',
    ↪ 'BMI_Mean', 'Height_Mean', 'Weight_Mean', 'Age_Mean']
```

## 附录

```
# 特征工程
data['GC 偏差'] = np.abs(data['GC 含量'] - 0.5)
data['读段质量'] = data['唯一比对的读段数'] / data['原始读段数']
data['Z值综合'] = data[['13号染色体的Z值', '18号染色体的Z值',
    ↪ '21号染色体的Z值']].abs().mean(axis=1)
data['检测成功'] = (data['X 染色体的 Z 值'].abs() < 3).astype(int)

# 过滤数据
data = data[(data['GC 含量'] >= 0.4) & (data['GC 含量'] <= 0.6) &
    (data['GA'] >= 10) & (data['GA'] <= 25)].copy()

# 取每位孕妇第一次检测数据
data_unique = data.sort_values(['孕妇代码',
    ↪ 'GA']).groupby('孕妇代码').first().reset_index()

# 异常标签 (基于 AB 列)
data_unique['异常'] = data_unique['染色体的非整倍体'].apply(lambda x:
    ↪ 1 if pd.isna(x) else 0)
```

## 附录

```
bins = [20, 25, 30, 35, 40, float('inf')]
labels = ['[20, 25)', '[25, 30)', '[30, 35)', '[35, 40)', '40+']
data_unique['BMI分组'] = pd.cut(data_unique['孕妇BMI'], bins=bins,
    ↪ labels=labels, right=False)

for label in labels:
    group_data = data_unique[data_unique['BMI分组'] ==
    ↪ label].dropna(subset=['Z值综合', '异常'])
    print(f"BMI 组 {label} 样本量: {len(group_data)}")

z_thresholds = {}
for label in labels:
    group_data = data_unique[data_unique['BMI分组'] ==
    ↪ label].dropna(subset=['Z值综合', '异常'])
    if len(group_data) > 5: # 要求至少 5 个样本
        # 初始阈值: 均值 + 3 倍标准差
        initial_threshold = group_data['Z值综合'].mean() + 3 *
        ↪ group_data['Z值综合'].std()
        fpr, tpr, thresholds = roc_curve(group_data['异常'],
        ↪ group_data['Z值综合'])
        youden_idx = np.argmax(tpr - fpr)
        z_thresholds[label] = max(min(thresholds[youden_idx], 5.0),
        ↪ 1.0) # 限制范围1.0-5.0
    else:
        z_thresholds[label] = 3.0 # 默认值, 若样本量不足

optimal_ga = data_unique.groupby('BMI 分组')['GA'].median()
abnormal_rate =
    ↪ data_unique.groupby('BMI分组')['异常'].mean().fillna(0) #
    ↪ 填充NaN为0

results_df = pd.DataFrame({
    'BMI 范围': labels,
    'Z 值阈值': [z_thresholds[label] for label in labels],
    '最佳孕周': optimal_ga,
    '异常率': abnormal_rate
})
results_df.to_csv('nipt_fourth_results.csv', index=False)

print("\n结果表格: ")
print(results_df)
```