Title

2025 年 9 月 6 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。

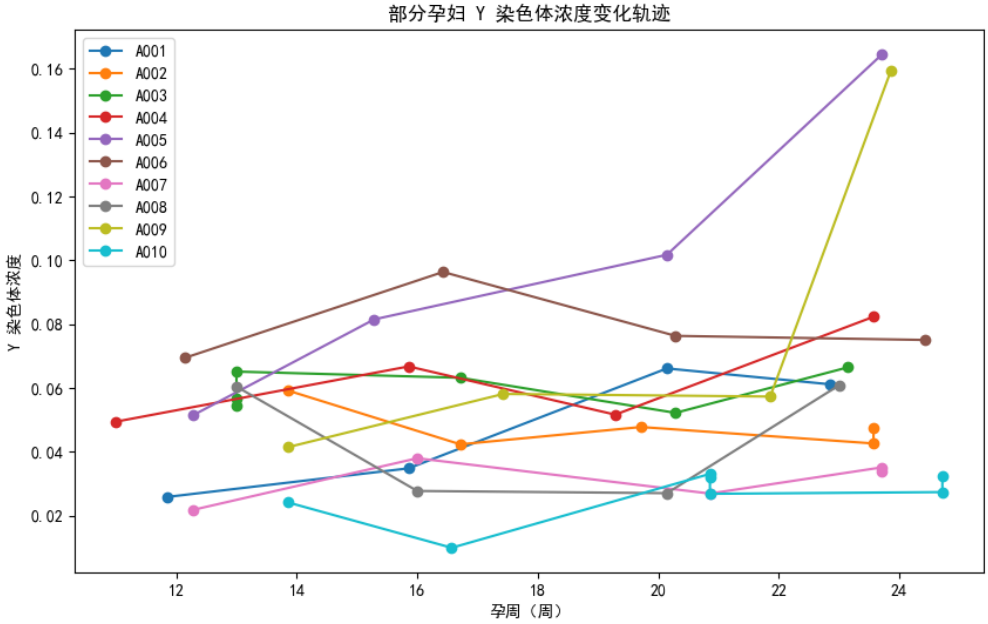
二、符号说明

符号	说明
GA	孕周
V	胎儿 Y 染色体浓度
β_0	胎儿 Y 染色体浓度基准水平
β_1	孕周与 Y 染色体浓度的回归关系系数
β_2	BMI 与 Y 染色体浓度的回归关系系数
β_3	孕周 ×BMI 与 Y 染色体浓度的回归关系系数
β_4	年龄与 Y 染色体浓度的回归关系系数
β_5	GC 含量与 Y 染色体浓度回归关系系数
β_6	IVF 妊娠方式与 Y 染色体浓度回归关系系数
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
ω_1	假阴性风险权重 (过早检测)
ω_2	过晚检测风险权重

三、问题分析

- 针对问题一：本问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**。

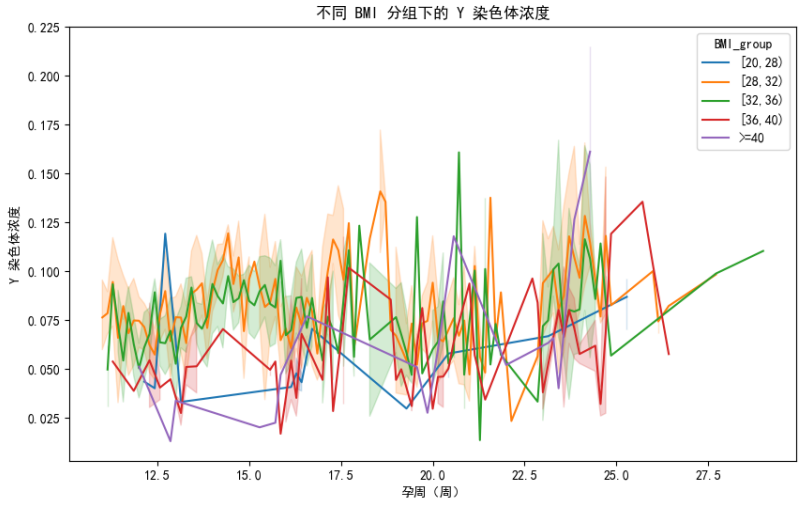
  注意到以上变量都是连续型的，我们最初考虑计算 Pearson 相关系数建立线性回归模型，但是，当我们绘制出部分孕妇 Y 染色体浓度变化轨迹如下图:



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: 本问题的核心是探索 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阳性率较低的结果，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，因为它足够稳定。

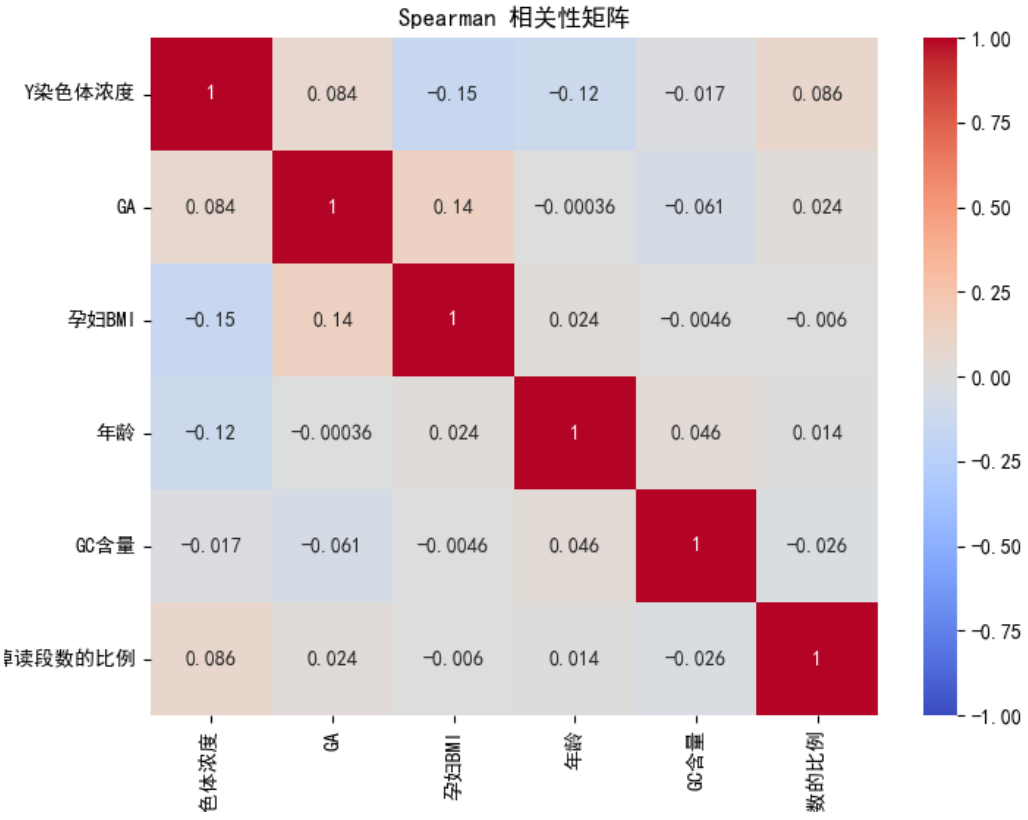
- 针对问题三:

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 LLM（Linear Mixed Model）:
M1(孕周主效应)

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

其中：

- β_0 为基准水平, 表示自变量效应为 0 时，Y 染色体浓度水平
- β_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：

- β_2 为 BMI 与 Y 染色体浓度回归关系的系数

M3(孕周 ×BMI；交互效应)

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

其中：

- β_3 为孕周与 BMI 交互项回归系数

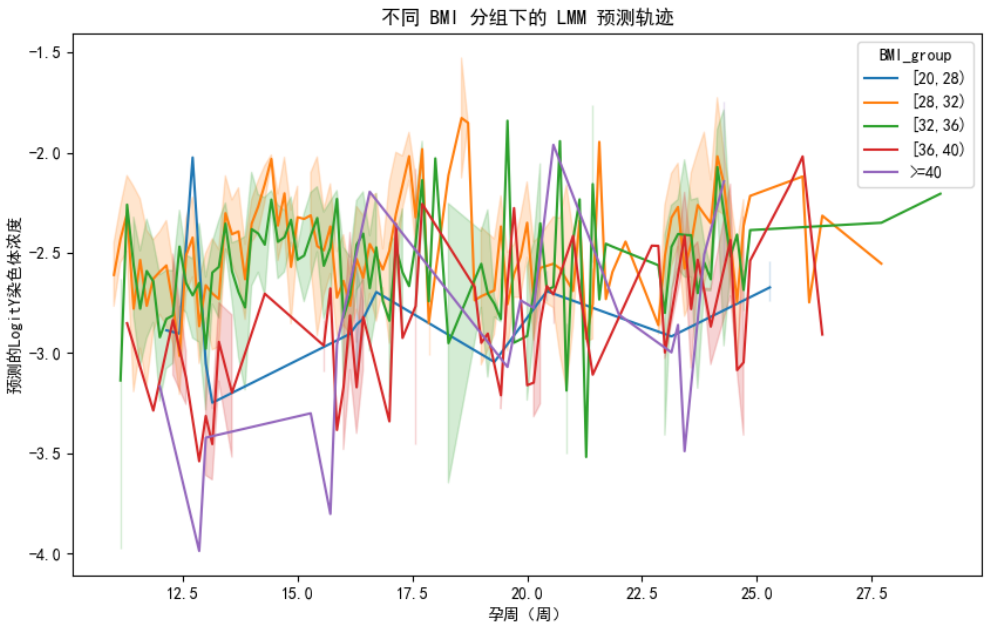
M4(协变量扩展)

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

其中：

- $\beta_i (i = 0, 1, ..., 6)$ 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：

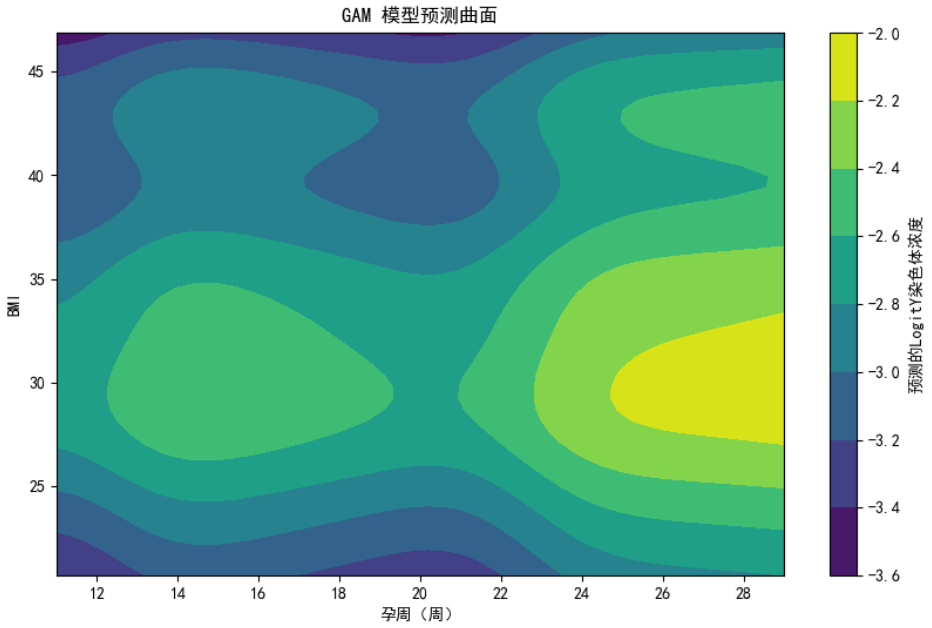


不同 BMI 分组下的 LMM 预测轨迹

为了获得更确切的结果，我们同时构建了 GAM（Generalized Additive Model）模型:

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

并绘制了预测曲面如下：



GAM 模型预测曲面

接下来需要检验显著性，我们选择使用 MixedLM，此时考虑到 LRT（Likelihood

Ratio test）方法可能不稳定，遂参考模型 summary 中交互项系数的 z 值和 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 ×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缺失或异常的样本。

5.2 建模求解

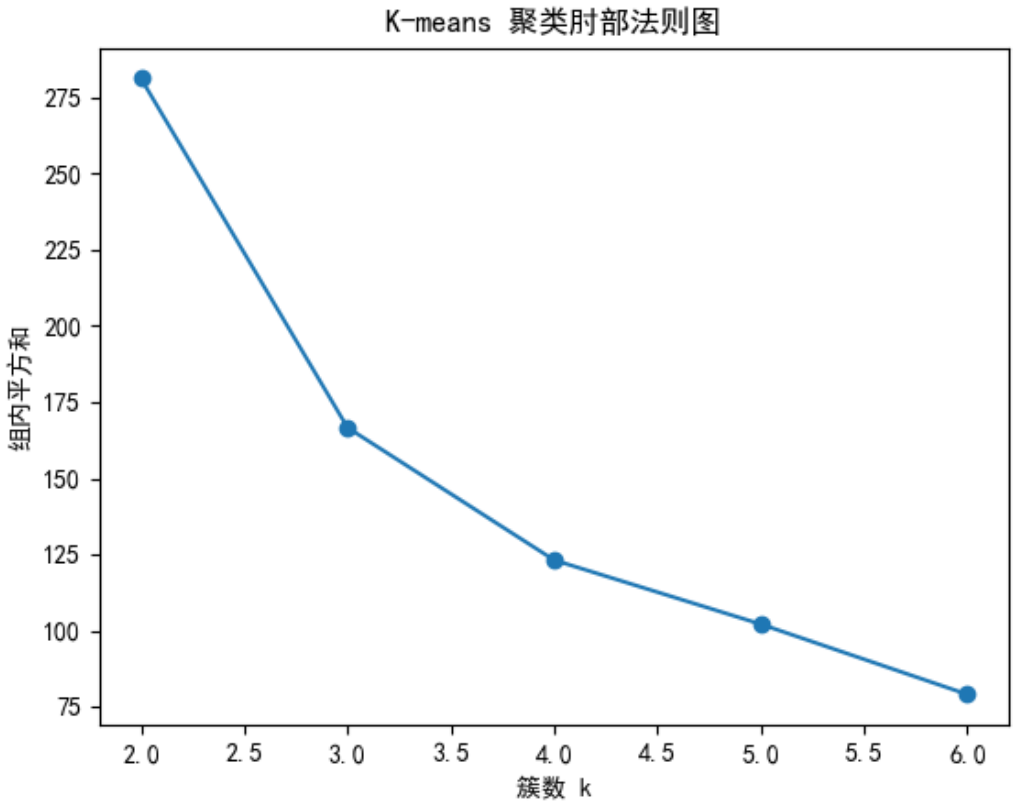
5.2.1 BMI 分组与最佳 NIPT 时点

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。

注意到它们都是连续型变量。

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 分组如下图：

	BMI_Min	BMI_Max
(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

BMI 分组

接下来就可以求解最佳 NIPT 时点了。

对于每个 BMI 簇，计算 $GA_{first}80\%$ 分位数作为最佳 NIPT 时点，结果如下表：

BMI Interval	BMI Min	BMI Max	NIPT 80% Quantile
(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，则值表示为 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：

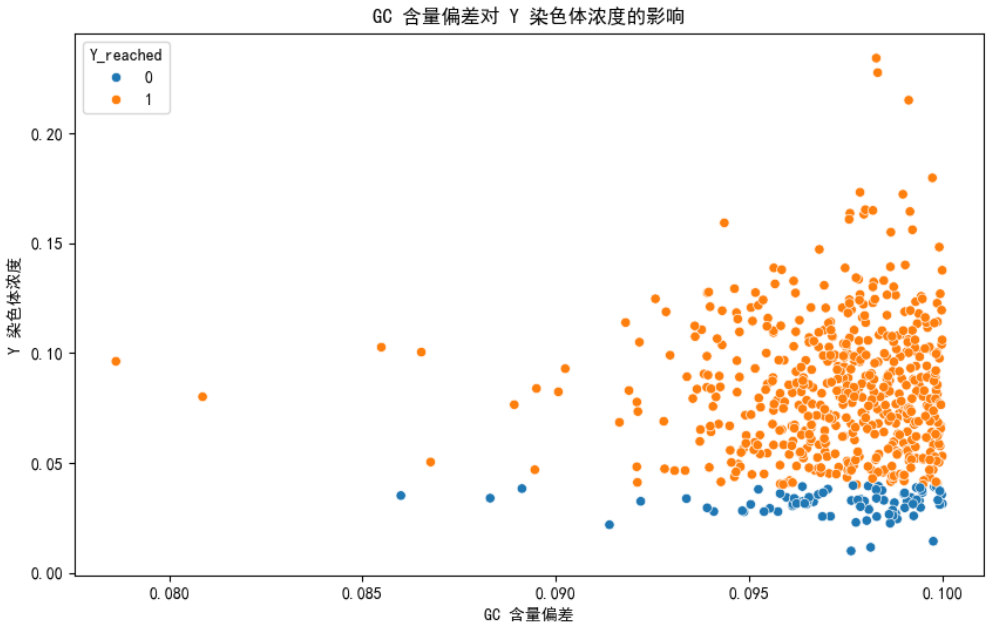
$$Risk(GA, BMI) = w_1 \cdot P(V < 0.04|GA, BMI) + w_2 \cdot (GA - 10)^2$$

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 [1] 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 数据分析与处理

6.2 建模求解

七、问题四模型的建立与求解

7.1 数据分析与处理

7.2 建模求解

参考文献

[1] *GC bias GC 偏好*. chinese. 2025. URL: 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

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())
```