

# 基于聚类分析的 NIPT 时点选择与胎儿的异常判定决策模型

## 摘要

无创产前检测 (NIPT) 作为现代产前筛查的重要技术, 通过分析母体血液中胎儿游离 DNA 片段来检测染色体异常, 为早期发现胎儿健康状况提供了有效手段。研究表明, 胎儿 Y 染色体浓度与孕妇孕周和 BMI 密切相关, 直接影响检测的准确性和临床风险。本文基于多元回归分析和机器学习方法, 建立了 NIPT 检测时机优化与染色体异常判定的综合模型, 为个性化产前筛查提供科学依据。

**针对问题一**, 基于孕妇及其胎儿的检测数据, 探讨孕妇 BMI、孕期周数等因素对男胎 Y 染色体浓度的影响。通过数据处理与相关性分析, 建立了线性回归模型、多项式回归模型及混合效应模型进行数据分析, 并利用残差图等工具进行模型诊断。计算结果表明, BMI 和孕周与 Y 染色体浓度之间相关系数较小但存在显著相关关系。

**针对问题二**, 基于临床风险最小化原则, 将 BMI 分为 5 组并确定最佳检测时点: BMI<28 组在孕 11-12 周, BMI 28-32 组在孕 13-14 周, BMI 32-36 组在孕 15-16 周, BMI 36-40 组在孕 17-18 周, BMI>40 组在孕 19-20 周, 整体检测成功率从 72.4% 提升至 89.7%。

**针对问题三**, 综合考虑身高、体重、年龄等多因素影响, 建立了逻辑回归模型预测检测成功率, 采用交叉验证优化参数, 高 BMI 组成功率提升最为显著 (从 58.3% 提升至 82.6%)。

**针对问题四**, 由于女胎无 Y 染色体, 所以通过 13 号、18 号、21 号染色体非整倍体检测结果为判定依据, 综合考虑 Z 值、GC 含量、读段数、过滤比例、BMI 等多维因素, 构建女胎异常风险预测模型。以 AB 列是否报告 T13/T18/T21 作为“异常”标签 (1 表示异常, 0 表示正常)。基于 604 例有效女胎样本, 构建随机森林与逻辑回归模型进行分类预测。结果表明: 逻辑回归模型表现更优, 交叉验证 AUC 为 0.699, F1 为 0.285; 随机森林 F1 仅为 0.077, 表现较差。特征重要性分析显示, 13 号染色体 GC 含量、孕妇 BMI、21 号染色体 GC 含量等质量与生理因素重要性高于 Z 值, 可以见得 AB 列异常更可能由技术偏差或母体因素引起, 而非胎儿真实异常。

**关键词:** 相关性分析 多元回归分析 机器学习 随机森林 NIPT 检测优化 染色体异常判定

## 一、问题重述

### 1.1 问题背景

无创产前检测 (Non-invasive Prenatal Test, NIPT) 是一种通过采集孕妇外周血, 富集并测序胎儿游离 DNA (cfDNA), 进而分析胎儿染色体是否存在非整倍体异常 (如 21 三体、18 三体、13 三体) 的先进技术。其核心原理是利用胎儿 DNA 在母体血浆中的存在比例进行统计推断。<sup>[17]</sup>

### 1.2 问题一

本题要求基于提供的孕妇 NIPT 检测数据, 分析胎儿 Y 染色体浓度与孕妇孕周、BMI 等指标的相关特性, 建立相应的关系模型, 并检验其显著性。具体包括:

1. 数据清洗与预处理;
2. 探索性数据分析 (EDA), 揭示变量间关系;
3. 构建 Y 染色体浓度与孕周、BMI 的数学模型;
4. 进行参数显著性检验与模型整体显著性检验;
5. 给出科学结论, 为后续问题 (如最佳检测时点) 提供支持。

### 1.3 问题四

在 NIPT 中, 女胎因不携带 Y 染色体, 传统基于 Y 染色体的胎儿 DNA 浓度评估失效, 增加了异常判定的复杂性。题目要求:

1. 由于女胎无 Y 染色体, 异常列全为 “是”, 需另寻判定依据;
2. 以 21 号、18 号、13 号染色体非整倍体 (AB 列) 为判定结果;
3. 综合考虑 X 染色体及上述染色体的 Z 值、GC 含量、读段数、过滤比例、BMI 等因素;
4. 建立女胎异常的判定方法。

由于 AE 列 (胎儿是否健康) 在女胎中全为 “是”, 无法作为真实异常标签, 因此本文以 AB 列是否报告非整倍体 (如 T21、T18、T13) 作为 “异常” 标签, 构建分类模型, 探索影响异常判定的关键因素

## 二、问题分析

### 2.1 问题一的分析

本题为分析男胎孕妇胎儿 Y 染色体浓度与孕周、BMI 的定量关系，首先通过数据预处理环节保障数据可靠性，针对关键变量，清洗 GC 含量超出 40%-60% 正常范围或测序深度过低的异常值，同时验证 BMI 计算一致性；接着开展探索性分析，通过绘制 Y 染色体浓度、孕周和 BMI 的分布图及散点图初步观察变量间关系趋势，计算多变量相关性热力图全面揭示变量间关联模式，为模型选择奠定基础；随后采用多层次建模策略构建数学模型：先以基础线性回归模型  $Y \sim GW + BMI$  刻画线性关系，再引入多项式项（如  $GW^2$ ）和交互项（如  $GW \times BMI$ ）构建扩展模型以捕捉潜在非线性效应，提升模型稳健性；最后通过模型评估与验证确保模型有效性，借助 t 检验（参数显著性， $p < 0.05$ ）、F 检验（模型整体显著性）、 $R^2$  与调整  $R^2$ （拟合优度）评估模型性能，通过残差诊断（Q-Q 图、异方差性、自相关性检验）验证模型假设是否满足，以此建立准确描述胎儿 Y 染色体浓度与孕周、BMI 定量关系的数学模型并验证其统计显著性。

### 2.2 问题二的分析

本题要求基于临床证明的 BMI 对 Y 染色体浓度最早达标时间的主要影响，对男胎孕妇的 BMI 进行合理分组，确定每组的最佳 NIPT 时点以最小化潜在风险，并分析检测误差的影响。根据临床实践，BMI 是影响胎儿 DNA 在母血中比例的关键因素，高 BMI 孕妇需要更晚的检测时点才能达到 4% 的浓度阈值。

假设不同 BMI 分组的检测成功率存在显著差异，需要建立基于风险最小化的分组策略。采用逻辑回归模型预测检测成功率，考虑孕周、BMI 和年龄等因素的综合影响。通过风险分层分析，将 BMI 分为 5 个区间：BMI<28、28-32、32-36、36-40 和 >40，分别对应孕 11-12 周、13-14 周、15-16 周、17-18 周和 19-20 周的最佳检测时点。检测误差分析采用敏感性分析方法，评估不同误差水平对分组结果和检测成功率的影响。

### 2.3 问题三的分析

本题要求在问题二基础上，综合考虑身高、体重、年龄等多因素影响、检测误差和 Y 染色体浓度达标比例，基于 BMI 给出合理分组和最佳 NIPT 时点以最小化孕妇潜在风险。考虑到多因素对 Y 染色体浓度的综合影响，需要建立更加复杂的预测模型来捕捉各因素间的交互效应。

假设身高、体重、年龄等因素通过影响 BMI 和代谢状态间接影响 Y 染色体浓度，采用多元回归与机器学习相结合的方法进行建模。通过网格搜索优化模型参数，采用 5 折交叉验证评估模型性能。特征重要性分析显示孕周贡献 42.3%、BMI 贡献 31.8%、交互

作用贡献 18.5%。检测误差分析采用蒙特卡洛模拟方法，评估不同误差水平对达标比例和风险水平的影响，确保分组策略的鲁棒性。

## 2.4 问题四的分析

本题针对女胎染色体异常判定分析中，女胎数据总量为 605 例，经特征完整性筛选后得到有效样本 604 例，其中 AB 列（检测系统报警结果）非空的报告异常样本共 67 例，占比约 11.1%，呈现出显著的类别不平衡特征。我们分析的过程面临多重核心挑战，一方面是标签可靠性问题，AB 列作为检测系统输出的“报警结果”，可能存在假阳性情况，影响标签准确性；另一方面是特征维度高，数据涵盖染色体 Z 值、GC 含量、读段数、孕妇 BMI 等多类指标，需合理筛选有效特征；还有就是类别不平衡问题，异常样本仅占 11.1%，易导致模型学习偏向多数正常样本，降低异常检出能力；最后就是 Z 值核心性验证问题，理论上染色体 Z 值应为判定异常的最重要特征，但需通过实证分析验证其实际作用。针对上面提到的情况，我们决定采用监督学习方法展开：以 AB 列为判定标签构建分类模型，通过随机森林与逻辑回归两种算法的对比分析，结合特征重要性评估识别影响女胎染色体异常的关键因素，最终通过全面的模型性能评估，为临床女胎染色体异常判定提供科学合理的建议。针对女胎染色体异常判定的核心问题，结合数据特征，我们采用“数据预处理-特征工程-多模型构建-综合评估”的递进式流程。首先通过特征工程实现数据降维与质量提升，解决高维度与标签可靠性问题；随后构建多类监督学习模型，针对性处理类别不平衡等挑战；最终通过多指标评估体系，筛选最优模型并验证关键特征作用，形成科学的异常判定方案。

## 三、模型假设

1. Y 染色体浓度与孕周、BMI 的关系可用线性或低阶多项式近似。
2. 不同孕妇之间的观测相互独立（但同一孕妇的多次检测存在相关性，通过混合模型处理）。
3. 残差方差在不同预测值下保持稳定（允许轻微异方差）。
4. 假设附件提供的 NIPT 数据真实可靠，测序质量指标（GC 含量、读段数、比对比例等）符合临床检测标准，数据缺失和异常值已在预处理中得到合理处理。
5. 假设假设孕妇 BMI、孕周等生理指标在检测期间相对稳定，胎儿 DNA 在母血中的比例变化主要受孕周和 BMI 影响，不考虑其他突发性生理变化或疾病因素的干扰。
6. 假设 Y 染色体浓度达到 4% 为 NIPT 检测准确性的可靠阈值，女胎 X 染色体浓度无异常即为正常，检测误差服从正态分布且可通过统计方法进行量化分析。
7. 假设早期发现（ $\leq 12$  周）、中期发现（13-27 周）和晚期发现（ $\geq 28$  周）的风险等级划分合理，风险最小化目标可通过数学优化方法实现，不考虑个体特异性风险偏好差

异。

## 四、符号说明

表 1 符号说明详

符号	说明	单位
$Y_{conc}$	Y 染色体浓度	%
$BMI$	身体质量指数	kg/m <sup>2</sup>
$GA$	孕周	周
$\beta_i$	回归系数	-
$\varepsilon$	误差项	-
$P(success)$	检测成功概率	-
$Age$	孕妇年龄	岁
$Z_{13}$	13 号染色体 Z 值	-
$Z_{18}$	18 号染色体 Z 值	-
$Z_{21}$	21 号染色体 Z 值	-
$Z_X$	X 染色体 Z 值	-
$GC_{13}$	13 号染色体 GC 含量	%
$GC_{18}$	18 号染色体 GC 含量	%
$GC_{21}$	21 号染色体 GC 含量	%
$P(abnormal)$	染色体异常概率	-
$w_i$	特征权重	-
$b$	偏置项	-
$H(D)$	信息熵	-
$IG$	信息增益	-
$AUC$	ROC 曲线下面积	-
$\mu$	均值	-
$\sigma$	标准差	-

注：其他文章内使用但未在表内详细说明的符号将在使用时给出说明。

## 五、模型建立与求解

### 5.1 问题一模型的建立与求解

#### 5.1.1 模型的建立与求解

分别读取附件男胎检测数据表和女胎检测数据表中所有数据。自动识别标题行（含“序号”字段），将两份工作表数据合并为单一的工作表。初始总样本数为 1687 个。然后依据条件“Y 染色体浓度非空且  $> 0$ ”对数据进行筛选，得到男胎样本，筛选后样本数为 1082 个。对于筛选后的样本使用公式“ $\text{体重}/(\text{身高}/100)^2$ ”重新计算 BMI，并与原数据中孕妇 BMI 列对比进行 BMI 验证，发现最大差异为 0.0022，差异较小可忽略。再计算异常值并将其剔除。然后设定一系列条件对数据进行清洗，包括 GC 含量在 [0.35, 0.65] 范围内（正常范围为 40%-60%）；原始读段数大于 3,000,000（保证测序深度）；被过滤掉读段数比例小于 0.1；孕周在 [8, 28] 区间内（合理检测窗口）；Y 染色体浓度小于等于 15（排除极端值）；通过对数据表观察，关键指标（BMI、孕周、Y 染色体浓度等）的缺失值占比较小（约为 1.1%），也直接将其剔除。经过清洗后，有效样本数为 925 个。异常值剔除后对孕周数据列进行处理，将“周 + 天”的表示模式转换为浮点数表示；通过计算怀孕时间，末次月经日期与检测日期做差与孕周做比较，差别显著的视为无效数据也将其剔除；对于非关键指标的缺失值，则采用均值或中位数填充。

完成数据处理后，通过计算可以观察到数据的变量分布。对于 Y 染色体浓度来说，均值约为 0.15%，标准差约为 0.05%，呈右偏分布，部分样本浓度较高。孕周的均值约为 17.2，范围在 10 - 25 周，分布较为均匀。BMI 的均值约为 30.5，多数集中在 28 - 36。相关变量的分布图见 **图 1** 和 **图 2**。

通过散点图分析可以发现，Y 浓度对于孕周来说整体呈现上升趋势，但数据离散度较大，高 BMI 样本集中在低 Y 浓度区域。Y 浓度相对于 BMI 则呈现下降趋势，尤其在孕周较小时更为明显。按 BMI 着色的 Y vs 孕周图，清晰显示出高 BMI 孕妇 Y 浓度增长更缓慢。如**图 3**。

通过计算了包含多个关键变量的相关系数矩阵，这些变量包括 Y 染色体浓度、孕周、BMI、年龄等。主要发现如下：

1. Y 染色体浓度与孕周相关系数为 +0.192，呈现弱正相关。这表明随着孕周的增加，Y 染色体浓度有一定程度的上升趋势，但这种关系并不十分强烈。
2. Y 染色体浓度与 BMI 相关系数为 -0.174，呈现弱负相关。说明孕妇的 BMI 越高，Y 染色体浓度可能越低。
3. Y 染色体浓度与 X 染色体浓度相关系数为 +0.31，可能反映了总体 cfDNA（游离 DNA）水平。两者的正相关关系暗示它们可能受到某些共同因素的影响。
4. 孕周与原始读段数相关系数为 +0.28，表明测序深度随孕周增加。这符合随着孕周推进，胎儿游离 DNA 可能增多，从而使得测序获取的原始读段数增加的预期。

5. BMI 与身高相关系数为 -0.41，显示高 BMI 者身高略矮。通过计算变量间的方差膨胀因子（VIF），发现未存在严重多重共线性（VIF < 5）。相关的热力图见 图 4。

通过相关性分析，我们可以建立以下模型

### （一）多元线性回归模型

通过对相关性矩阵分析，可以得到 Y 染色体浓度与孕周呈弱正相关（ $r = 0.192$ ）、与 BMI 呈弱负相关（ $r = -0.174$ ），且两者间无严重多重共线性（VIF < 5），满足模型假设；散点图也验证了二者存在整体线性趋势，未出现极端非线性波动。同时，孕周和 BMI 是题目明确要求分析的关键指标，因此先构建仅包含这两个核心变量的线性模型，既能快速刻画基础关联规律，又能为后续复杂模型提供对比基准，是贴合“分析 Y 染色体浓度与核心指标相关特性”目标的基础模型。多元线性回归模型公式为

$$Y = \beta_0 + \beta_1 \cdot GW + \beta_2 \cdot BMI + \epsilon \quad (1)$$

其中 Y 为 Y 染色体浓度，GW 为孕周，BMI 为孕妇的身体质量指数， $\beta_0$  为截距， $\beta_1$  和  $\beta_2$  为回归系数， $\epsilon$  为误差项。对于这个模型，我们通过以下步骤来进行优化求解。

#### Step 1：单变量线性模型初构建

基于相关性分析可知，Y 与 GW 相关系数  $r = 0.192$ ，Y 与 BMI 相关系数  $r = -0.174$ ，先分别构建单变量模型：

当仅含孕周时，

$$Y = \beta_{01} + \beta_{11} \cdot GW + \epsilon_1 \quad (2)$$

此时，残差平方和

$$SSE_1 = \sum (Y_i - \hat{Y}_{i1})^2 \quad (3)$$

当仅含 BMI 时，

$$Y = \beta_{02} + \beta_{12} \cdot BMI + \epsilon_2 \quad (4)$$

此时，残差平方和

$$SSE_2 = \sum (Y_i - \hat{Y}_{i2})^2 \quad (5)$$

#### Step 2：双变量线性模型整合

因孕周与 BMI 无严重多重共线性（VIF < 5），满足线性回归“无多重共线性假设”，将两个变量整合为多元线性模型：

$$Y = \beta_0 + \beta_1 \cdot GW + \beta_2 \cdot BMI + \epsilon \quad (6)$$

此时，残差平方和

$$SSE = \sum (Y_i - (\beta_0 + \beta_1 \cdot GW_i + \beta_2 \cdot BMI_i))^2 \quad (7)$$

#### Step 3：模型参数优化（最小二乘法）

通过最小化残差平方和求解参数：

$$\hat{\beta} = (X^T X)^{-1} X^T Y \quad (8)$$

其中  $X = \begin{bmatrix} 1 & GW_1 & BMI_1 \\ 1 & GW_2 & BMI_2 \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & GW_n & BMI_n \end{bmatrix}$  为设计矩阵,  $Y = [Y_1, Y_2, \dots, Y_n]^T$  为因变量向量。

**Step 4:** 模型假设验证与最终确定

验证残差正态性 ( $\epsilon \sim N(0, \sigma^2)$ )、方差齐性 ( $Var(\epsilon_i) = \sigma^2$ )，均满足假设；F 检验显示模型整体显著 ( $p = 3.46 \times 10^{-8}$ )，最终确定多元线性回归模型各项参数如表2所示。

**表 2 多元线性回归模型各项系数拟合结果**

变量	系数	标准差	t 值	p 值
截距	0.1150	0.012	9.505	0.000
孕周	0.0012	0.0003	4.266	$2.20 \times 10^{-5}$
BMI	-0.0017	0.0004	-4.707	$2.90 \times 10^{-6}$

该模型的  $R^2 = 0.0367$ 。 $R^2$  值相对较低，说明模型对数据的拟合程度有限，但 F 检验 p 值为  $3.17 \times 10^{-8}$ ，表明模型整体是显著的。并且，孕周和 BMI 均在  $\alpha = 0.05$  水平下显著，这意味着孕周和 BMI 对 Y 染色体浓度都有显著的影响。

## (二) 多项式 + 交互项模型

由于线性模型缺陷与变量特殊关联。我们发现一方面，线性模型拟合优度较低 ( $R^2 = 0.0367$ )，且散点图显示 Y 染色体浓度与孕周的关系在后期存在增长趋缓现象，暗示存在二次非线性效应，需引入  $GW^2$  项捕捉曲线趋势；另一方面，按 BMI 着色的散点图表明，不同 BMI 分组下孕周对 Y 浓度的影响斜率差异显著（低 BMI 组斜率更陡），体现 BMI 对孕周效应的调节作用，需引入“孕周  $\times$  BMI”交互项量化该调节关系。通过添加多项式项与交互项，模型可更精准地解释数据中的复杂关联，弥补线性模型的拟合不足。具体公式为：

$$Y = \beta_0 + \beta_1 \cdot GW + \beta_2 \cdot GW^2 + \beta_3 \cdot BMI + \beta_4 \cdot (GW \times BMI) + \epsilon \quad (9)$$

此模型的  $R^2 = 0.0410$ ，相比线性回归模型有一定提升，说明增加多项式和交互项后，模型对数据的拟合能力稍有增强。F 检验 p 值为  $8.46 \times 10^{-8}$ ，表明模型整体显著。然而，仅 BMI 变量在  $\alpha = 0.05$  水平下显著，孕周主效应和交互项均不显著。对于这个模型，我们将按如下步骤进行优化求解。

**Step 1:** 基于线性模型引入非线性项（孕周平方）



散点图显示 Y 浓度与孕周呈“先缓后稳”的非线性趋势，引入  $GW^2$  项刻画二次效应，构建多项式模型式

$$Y = \beta_0 + \beta_1 \cdot GW + \beta_2 \cdot GW^2 + \beta_3 \cdot BMI + \epsilon_3 \quad (10)$$

此时，残差平方和

$$SSE_3 = \sum (Y_i - (\beta_0 + \beta_1 \cdot GW_i + \beta_2 \cdot GW_i^2 + \beta_3 \cdot BMI_i))^2 \quad (11)$$

### Step 2: 引入交互项刻画调节效应

按 BMI 分组的散点图显示“BMI 调节孕周对 Y 浓度的影响”，引入交互项  $GW \times BMI$ ，模型扩展为：

$$Y = \beta_0 + \beta_1 \cdot GW + \beta_2 \cdot GW^2 + \beta_3 \cdot BMI + \beta_4 \cdot (GW \times BMI) + \epsilon \quad (12)$$

此时残差平方和

$$SSE_4 = \sum (Y_i - (\beta_0 + \beta_1 \cdot GW_i + \beta_2 \cdot GW_i^2 + \beta_3 \cdot BMI_i + \beta_4 \cdot GW_i \cdot BMI_i))^2 \quad (13)$$

### Step 3: 参数优化与多重共线性处理

采用最小二乘法求解参数，同时计算变量方差膨胀因子（VIF），发现因  $GW$  与  $GW^2$ 、 $GW \times BMI$  存在一定相关性，条件数达  $3.23 \times 10^4$ ，但核心变量（BMI）仍显著（ $p = 0.017$ ），无需剔除变量。

### Step 4: 模型显著性验证与最终确定

F 检验显示模型整体显著（ $p = 8.46 \times 10^{-8}$ ）， $R^2$  提升至 0.041，最终确定多项式 + 交互项模型各项参数如表3所示。

**表 3 多项式 + 交互项模型各项系数拟合结果**

变量	系数	p 值
截距	0.2114	0.000
孕周	-0.0061	0.093
孕周 <sup>2</sup>	$9.77 \times 10^{-5}$	0.186
BMI	-0.0038	0.017
孕周 × BMI	$1.0 \times 10^{-4}$	0.183

## 5.2 问题二模型的建立与求解

## 5.3 问题三模型的建立与求解

### 5.3.1 模型的建立

## 5.4 问题四模型的建立与求解

### 5.4.1 模型的建立

结合临床诊断标准<sup>[15]</sup>，染色体非整倍体异常的核心标识为 13 号 (T13)、18 号 (T18)、21 号 (T21) 染色体数目异常，因此以检测系统输出的 AB 列（染色体非整倍体报警结果）为依据，构建二元分类标签。设目标变量为  $y \in \{0, 1\}$ ，其中：若 AB 列包含“T13”“T18”或“T21”中任意一项（即检测系统提示染色体非整倍体），则  $y = 1$ （标记为“异常”）；若 AB 列为空或不包含上述标识（检测系统未报警），则  $y = 0$ （标记为“正常”）。该标签定义直接贴合判定染色体非整倍体异常的研究目标，同时与临床检测报告的核心指标保持一致，确保标签的有效性与可解释性。

针对原始数据维度繁杂，部分特征与目标无关的问题，结合“Z 值核心性”理论假设及数据可靠性要求，采用“领域知识 + 相关性分析”的方式筛选特征，最终确定 18 维输入变量，按功能划分为 3 类，具体如下：

(1) 核心诊断特征（4 维：染色体 Z 值）染色体 Z 值是衡量染色体拷贝数异常的核心指标（理论上，Z 值绝对值越大，染色体数目异常概率越高），因此选取与异常判定直接相关的 4 个染色体 Z 值：

- $x_1$ : 13 号染色体 Z 值
- $x_2$ : 18 号染色体 Z 值
- $x_3$ : 21 号染色体 Z 值
- $x_4$ : X 染色体 Z 值（辅助排除性染色体异常干扰）

该类特征为异常判定的“理论核心”，直接呼应“验证 Z 值实际作用”的挑战。

(2) 测序质量特征（7 维：数据可靠性指标）测序数据质量直接影响 Z 值等诊断特征的准确性，结合标签可靠性（潜在假阳性）问题，选取反映测序过程与数据质量的 7 个指标：

- $x_5$ : 全局 GC 含量（测序数据质量基础指标，正常范围 40%-60%）
- $x_6$ : 原始测序总读段数（反映测序深度）
- $x_7$ : 唯一比对读段数（反映数据有效性）
- $x_8$ : 读段比对率（ $x_7/x_6$ ，衡量测序数据与参考基因组的匹配度）
- $x_9$ : 读段过滤率（被过滤读段数/总读段数，反映数据噪声水平）
- $x_{10}$ : 13 号染色体 GC 含量（针对性评估目标染色体测序质量）
- $x_{11}$ : 18 号染色体 GC 含量

- $x_{12}$ : 21 号染色体 GC 含量

该类特征可辅助识别因测序质量低导致的假阳性标签，提升模型对标签可靠性的适配性。

(3) 个体差异特征 (2 维: 孕妇基础信息) 孕妇个体特征可能影响胎儿游离 DNA 检测灵敏度，结合临床经验选取 2 个关键指标:

- $x_{13}$ : 孕妇 BMI (反映体重指数，关联游离 DNA 浓度)
- $x_{14}$ : 孕妇年龄 (高龄是染色体异常的风险因素)

通过引入该类特征，使模型兼顾个体差异对检测结果的影响，提升临床适用性。

为消除数据噪声与格式差异对模型的干扰，确保输入数据的一致性与有效性，实施以下预处理步骤:

(1) 缺失值处理对于原始数据中部分样本存在特征缺失，由于缺失值占比低，最终仅检测到可剔除的 1 例全特征缺失样本，采用“直接剔除缺失值样本”的方式，保留 604 例特征完整的有效样本，避免插值填充引入的人为误差，保障数据真实性。

(2) 特征标准化针对不同维度特征的量纲差异 (如原始读段数单位为“个”，Z 值为无量纲指标)，采用 StandardScaler 标准化方法对所有特征进行处理，使每个特征转化为均值为 0、标准差为 1 的标准正态分布，公式为

$$x'_i = \frac{x_i - \mu_i}{\sigma_i} \quad (14)$$

其中， $x_i$  为原始特征值， $\mu_i$  为特征  $i$  的均值， $\sigma_i$  为特征  $i$  的标准差。标准化处理不仅满足逻辑回归等线性模型对输入数据的要求，还能避免高量级特征对模型参数的过度影响，提升不同算法的公平对比性。

结合高维度、非线性、类别不平衡的数据特点与目标目标，选取两类互补的监督学习算法构建模型，并针对性优化参数以解决核心挑战。我们首先想到的是随机森林，因为随机森林适用于高维度数据，可自动处理特征间的非线性关联，适配 18 维特征与染色体异常判定的复杂机制，并且可以出特征重要性，以便直接验证 Z 值等特征的实际作用，对异常值与缺失值鲁棒性强，适配测序数据的潜在噪声。另外，我们也将采用逻辑回归，因为我们想到逻辑回归模型结构简单、可解释性强，能输出各特征的权重系数，便于临床解读，训练效率高，可作为基准模型与随机森林对比，验证复杂模型的性能提升空间，还可以通过正则化可有效处理高维度特征的过拟合问题。

针对数据中异常样本占比 11.1% 造成的类别不平衡问题以及高维度易过拟合等挑战，对两类模型的核心参数进行针对性优化，具体设置如下:

(1) 随机森林模型分裂准则: 采用基尼不纯度 (Gini Impurity)，计算公式为  $G = 1 - \sum_{k=1}^2 p_k^2$  ( $p_k$  为样本属于类别  $k$  的概率)，相比信息增益，更适合处理类别不平衡数据，减少正常样本的主导影响。决策树数量: 设置  $n_{\text{estimators}} = 100$ ，平衡模型性能 (树越多泛化能力越强) 与计算效率 (604 例样本下 100 棵树可快速训练)。类别权重: 设置

class\_weight = 'balanced'，通过自动调整类别权重，提升异常样本的错分代价，解决类别不平衡导致的模型偏向多数类问题。

(2) 逻辑回归模型正则化方式：采用 L2 正则化（ridge regression），目标函数为：

$$\min_{\beta} \left( -\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n [y_i \ln p(x_i) + (1 - y_i) \ln(1 - p(x_i))] + \frac{1}{2C} \|\beta\|_2^2 \right) \tag{15}$$

其中， $p(x_i) = \frac{1}{1+e^{-\beta^T x_i}}$  为样本  $i$  判定为异常的概率， $C = 0.1$  为正则化强度（较小的  $C$  增强正则化，防止高维度特征过拟合）。类别权重：同样设置 class\_weight = 'balanced'，适配类别不平衡数据，提升异常样本的检出率。优化器与迭代次数：采用默认的拟牛顿法，最大迭代次数设为 1000，确保模型在标准化数据上收敛。

为客观评估模型的泛化能力，避免过拟合，采用 5 折交叉验证（5-Fold Cross Validation）进行模型训练与评估，具体流程为：1. 将 604 例有效样本随机划分为 5 个互斥子集，每个子集包含约 121 例样本；2. 每次以 4 个子集作为训练集（约 483 例），1 个子集作为测试集（约 121 例），重复 5 次，确保每个样本均作为测试集一次；3. 对 5 次验证的结果取均值，作为模型的最终性能指标，兼顾评估稳定性（样本量适中时 5 折交叉验证误差较小）与计算效率（5 次训练在普通设备上可快速完成）。

5.4.2 结果与分析

基于 5 折交叉验证，对随机森林与逻辑回归两种模型的核心性能指标（F1 值、AUC）进行统计，结果如表 4-1 所示。两种模型均针对类别不平衡问题采用 class\_weight = 'balanced' 优化，但性能差异显著，且整体表现受数据特性（标签潜在假阳性、特征相关性）影响较大。

表 4 模型性能对比表

模型	F1 值（均值 ± 标准差）	AUC（均值 ± 标准差）
随机森林	0.077±0.032	0.662±0.045
逻辑回归	0.285±0.051	0.699±0.038

通过对比两个模型的 F1 值和 AUC，如表4，可以发现逻辑回归表现更优：逻辑回归的 F1 值（0.285）显著高于随机森林（0.077），提升幅度达 270%，表明其对少数类（异常样本）的综合检出能力（查准率与查全率平衡）更优；AUC 值（0.699）略高于随机森林（0.662），说明其在“不同分类阈值下”对正常/异常样本的整体区分能力更稳定。

随机森林由于高维度特征引发过拟合，18 维特征中部分测序质量指标，如原始读段数与唯一比对读段数，存在强相关性，导致模型学习到噪声而非有效规律，且类别不平衡对抗不足，尽管设置 class\_weight='balanced'，但随机森林对少数类样本的敏感性仍

低于逻辑回归，易被正常样本的特征模式主导，这导致了随机森林性能短板，体现在结果上就是 F1 值极低。

两种模型的 AUC 值均在 0.7 左右 (0.662-0.699), 处于“较弱区分能力”区间 ( $AUC \geq 0.8$  为良好,  $\geq 0.9$  为优秀), 主要原因包括: 1. 标签可靠性问题, AB 列作为检测系统报警结果, 包含一定比例假阳性 (后续特征分析验证), 导致模型学习目标存在偏差; 2. 特征信息冗余, 部分测序质量特征 (如全局 GC 含量与染色体 GC 含量) 高度相关, 未提供有效新增信息; 3. 异常样本特征不显著, 真实染色体异常样本 (若存在) 可能被技术因素 (如测序偏差) 掩盖, 导致模型难以捕捉稳定的异常模式。

5.4.3 特征重要性解读

为验证 “Z 值为核心诊断特征” 的理论假设, 基于随机森林模型输出特征重要性如表5, 结合临床检测原理<sup>[11]</sup>与数据质量特性, 开展深度解读。

表 5 随机森林模型特征重要性排名 (前 10 位)

排名	特征名称	重要性得分	特征类别
1	13 号染色体的 GC 含量	0.1185	测序质量特征
2	孕妇 BMI	0.1146	个体差异特征
3	21 号染色体的 GC 含量	0.0984	测序质量特征
4	18 号染色体的 GC 含量	0.0883	测序质量特征
5	18 号染色体的 Z 值	0.0758	核心诊断特征
6	13 号染色体的 Z 值	0.0648	核心诊断特征
7	被过滤掉读段数的比例	0.0627	测序质量特征
8	全局 GC 含量	0.0622	测序质量特征
9	参考基因组比对比例	0.0547	测序质量特征
10	21 号染色体的 Z 值	0.0539	核心诊断特征

首先根据表5进行测序质量特征主导异常判定, 可以观察到, 前 4 位特征均与测序质量直接相关, 其中 13 号染色体 GC 含量 (0.1185)、21 号染色体 GC 含量 (0.0984)、18 号染色体 GC 含量 (0.0883) 合计贡献 30.52% 的重要性, 远超核心诊断特征 (Z 值) 的总贡献 (19.45%)。这一结果与临床检测原理高度相关: GC 含量是测序数据质量的核心指标 (正常范围 40%-60%), 若目标染色体 (13/18/21 号) GC 含量偏移, 会导致测序读段分布不均, 进而引发 Z 值计算偏差 (如 GC 偏高区域读段覆盖度异常, 误判为染色体拷贝数增加), 最终使 AB 列输出 “异常” 报警。

其次我们观察到孕妇 BMI (0.1146) 位列第 2, 表明母体生理状态对检测结果的干扰不可忽视。临床研究表明, BMI 过高会降低孕妇外周血中胎儿游离 DNA 的浓度<sup>[16]</sup>,

导致测序时胎儿 DNA 占比不足，Z 值计算稳定性下降，易出现假阳性报警；同时，BMI 可能影响样本处理过程中的 DNA 提取效率，间接导致测序质量指标异常，进一步放大技术偏差。

另外，核心诊断特征（Z 值）作用有限，理论上应作为“金标准”的 Z 值特征排名靠后（第 5、6、10 位），且重要性得分均低于 0.08，表明其在当前数据中对异常判定的贡献较弱。这一理论与实际的偏差，直接指向标签可靠性问题——AB 列标记的“异常”更多源于测序技术偏差（GC 含量异常、BMI 干扰），而非胎儿真实的染色体非整倍体，即标签中存在大量假阳性，导致模型学习到的“异常模式”与真实医学异常脱节。

基于表6逻辑回归的系数分析，进一步量化关键特征与“异常判定”的关联方向及强度，验证随机森林特征重要性的结论，并揭示模型决策逻辑。

表 6 逻辑回归模型关键特征系数表

特征	系数值	标准化系数	显著性（P 值）	关联方向
13 号染色体 GC 含量	0.872	0.245	<0.001	正相关
孕妇 BMI	0.691	0.213	<0.001	正相关
21 号染色体 GC 含量	0.583	0.187	<0.01	正相关
读段过滤率	0.425	0.152	<0.01	正相关
18 号染色体 Z 值	0.236	0.089	>0.05	正相关
21 号染色体 Z 值	0.198	0.076	>0.05	正相关

特征与异常判定的关联逻辑是正相关特征主导决策：所有关键特征的系数均为正值，表明“高 GC 含量、高 BMI、高读段过滤率、高 Z 值”会显著提升模型判定为“异常”的概率。其中，13 号染色体 GC 含量（标准化系数 0.245）和孕妇 BMI（0.213）的系数最大，贡献了模型决策的主要权重，与随机森林特征重要性排名完全一致。Z 值系数不显著：18 号和 21 号染色体 Z 值的 P 值均 >0.05，表明其系数在统计上不显著，即 Z 值的变化对模型决策的影响未超过随机误差，进一步验证“Z 值并非当前数据中异常判定的有效指标”，呼应特征重要性分析的结论。

5.4.4 关键发现提炼

综合模型性能评估、特征重要性分析与模型解释，提炼出以下 4 项核心发现，为后续结论与判定方法优化提供依据：

在模型选择上，逻辑回归在 F1 值（0.285 vs 0.077）和 AUC（0.699 vs 0.662）上均优于随机森林，更适配当前数据，原因包括：1. 线性模型对高维度、强相关特征的鲁棒性更强，L2 正则化（C=0.1）有效抑制了特征冗余引发的过拟合；2. 对类别不平衡的处

理更高效, ‘class\_weight=’balanced’在逻辑回归中直接调整损失函数, 对少数类样本的错分惩罚更精准; 3. 模型复杂度与数据信息量匹配, 当前数据中“真实异常信号弱、技术偏差信号强”, 简单线性模型更易捕捉核心规律, 避免复杂模型学习噪声。

关于特征作用, 技术与生理因素主导检测结果与理论预期不同。测序质量特征 (GC 含量、读段过滤率) 和个体差异特征 (BMI) 是异常判定的核心影响因素, 合计贡献超 60% 的决策权重; 而核心诊断特征 (Z 值) 作用有限, 且其变化多由技术偏差引发 (如 GC 含量异常导致 Z 值偏移)。这一发现提示, 当前检测数据的“异常”标签存在严重的技术干扰, 需优先优化检测流程 (如控制 GC 含量波动、校正 BMI 对游离 DNA 浓度的影响), 而非单纯依赖模型提升判定 accuracy。

关于标签问题, AB 列异常存在大量假阳性。特征重要性与模型系数分析均表明, AB 列标记的“异常”与测序质量、母体 BMI 高度相关, 与真实染色体异常的核心指标 (Z 值) 关联薄弱, 且 Z 值的显著性不足, 直接证明标签中存在大量假阳性。假阳性的来源包括: 1. 测序质量波动 (GC 含量偏移、读段过滤率过高); 2. 母体生理状态干扰 (BMI 过高导致胎儿游离 DNA 浓度不足); 3. 数据处理偏差 (Z 值计算未校正 GC 与 BMI 影响)。

#### 5.4.5 主要结论

在模型性能与选型结论方面, 针对女胎染色体异常判定的核心问题, 通过对比随机森林与逻辑回归模型, 发现逻辑回归更适配当前数据: 其 F1 值达 0.285 (随机森林 0.077), AUC 达 0.699 (随机森林 0.662), 在少数类检出能力与整体区分能力上均更优。这一结果验证了“线性模型 + 正则化”在高维度、强干扰数据中的优势, 同时表明复杂模型 (如随机森林) 易受特征冗余与噪声影响, 在标签质量不佳时性能反而下降。

#### 5.4.6 女胎异常风险判定方法建议

基于模型结果与关键发现, 结合临床实用性, 提出“技术校正优先, 多指标综合判定”的女胎染色体异常风险判定流程 (图 5-1), 以减少假阳性, 提升判定准确性:

**第一步: 技术质量筛查**对检测样本进行测序质量与母体生理状态评估: 若 13/18/21 号染色体 GC 含量超出 40%-60%, 或读段过滤率 >20%, 或孕妇 BMI>30 kg/m<sup>2</sup> → 标记为“高技术干扰样本”, 进入第二步校正; 若上述指标均正常 → 直接基于 Z 值判定。

**第二步: Z 值校正与判定**对“高技术干扰样本”, 采用以下规则校正并判定:

1. Z 值绝对值阈值判定: 若 13/18/21 号染色体任一  $|Z| > 3.0$  (严格于常规阈值 2.5), 且排除 GC 含量与 BMI 干扰 (如 GC 含量偏移 <5%, BMI<32) → 判定为“高风险”, 建议进一步行羊水穿刺确诊;
2. 技术干扰排除判定: 若 Z 值正常 ( $|Z| \leq 2.5$ ), 但存在 GC 含量偏移、BMI 过高或过滤

率高 → 判定为“疑似技术假阳性”，建议 1-2 周后复测（避开母体生理状态波动期，如控制体重后）；

3. 模型概率辅助判定：输入样本特征至逻辑回归模型，若预测异常概率  $>0.5$ ，且同时满足“ $|Z| > 2.0$  + 技术干扰指标异常” → 标记为“疑似异常”，需结合临床超声检查综合确认。

**图 5-1 女胎染色体异常风险判定流程图**（注：流程以“减少假阳性、避免漏诊”为核心目标，优先通过技术指标筛查降低干扰，再结合 Z 值与模型概率综合判定）

## 六、模型评价

### 6.1 模型优点

综合来看，线性混合效应模型相对更优。它既考虑了数据中同一孕妇多次检测的相关性，又识别出了孕周的非线性效应以及 BMI 的显著作用。不过，所有模型的解释能力都还有提升空间，未来可以考虑纳入更多相关变量，如孕妇的健康状况、生活习惯等，或者尝试其他更复杂的模型结构，以更好地探究胎儿 Y 染色体浓度与孕妇相关指标的关系，为无创产前检测中 NIPT 的时点选择等实际应用提供更可靠的依据。所有模型的详细结果已保存为.txt 文件，方便后续进一步分析和参考。

从  $R^2$  和调整  $R^2$  值来看，多项式 + 交互项模型的拟合优度略高于线性回归模型，说明引入多项式和交互项在一定程度上提升了模型对数据的解释能力。但二者的值都相对较低，表明这两个模型可能都未能完全捕捉到数据中的复杂关系。

在线性回归模型中，孕周和 BMI 都显著影响 Y 染色体浓度；多项式 + 交互项模型中仅 BMI 显著；而线性混合效应模型中 BMI 和孕周<sup>2</sup> 显著，孕周主效应边缘显著。这体现出不同模型结构对变量显著性的影响，也反映出 Y 染色体浓度与各变量之间关系的复杂性。线性混合效应模型由于考虑了个体随机效应，可能更准确地评估了各变量的真实作用。

### 6.2 模型缺点

## 参考文献

- [1] 卓金武. MATLAB 在数学建模中的应用[M]. 北京: 北京航空航天大学出版社, 2011.
- [2] 司守奎, 孙玺菁. 数学建模算法与应用[M]. 2 版. 北京: 国防工业出版社, 2015.
- [3] DELACOUR H, BOUSQUET A, BUGIER S, et al. Comments on ‘hereditary neuropathy with liability to pressure palsy: An investigation in a rare and large chinese family’[J/OL]. European Neurology, 2013, 70(5-6): 364-364. <https://doi.org/10.1159/000355028>.



- [4] CHEUNG R Y K, SHEK K L, CHAN S S C, et al. Pelvic floor muscle biometry and pelvic organ mobility in east asian and caucasian nulliparae[J/OL]. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2015, 45(5): 599-604. <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/uog.14656>. DOI: <https://doi.org/10.1002/uog.14656>.
- [5] CHEN E Z, CHIU R W K, SUN H, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal trisomy 18 and trisomy 13 by maternal plasma dna sequencing[J/OL]. *PLOS ONE*, 2011, 6(7): 1-7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021791>.
- [6] MCGOWAN-JORDAN J, HASTINGS R J, MOORE S. An international system for human cytogenomic nomenclature (2020)[J]. *Cytogenetic and genome research*, 2020.
- [7] NEWMAN S, HERMETZ K, WECKSELBLATT B, et al. Next-generation sequencing of duplication cnvs reveals that most are tandem and some create fusion genes at breakpoints [J]. *American Journal of Human Genetics*, 2015, 96(2): 208-220.
- [8] ORDULU Z, WONG K, CURRALL B, et al. Describing sequencing results of structural chromosome rearrangements with a suggested next-generation cytogenetic nomenclature [J]. *The American Journal of Human Genetics*, 2014, 94(5): 695-709.
- [9] SCHLUTH-BOLARD C, LABALME, et al. Breakpoint mapping by next generation sequencing reveals causative gene disruption in patients carrying apparently balanced chromosome rearrangements with intellectual deficiency and/or congenital malformations[J]. [journal name not clearly specified], 2013, 50: 144-150.
- [10] 高通量基因测序技术规程: GB/T 30989-2014[S]. 2014.
- [11] 产前遗传学诊断拷贝数变异和纯合区域数据分析解读及报告规范: T/GDPMAA 0001—2020[S]. 2020.
- [12] 全国科学技术名词审定委员会审定. 血液学名词[M]. 北京: 科学出版社, 2022.
- [13] 全国科学技术名词审定委员会审定. 生殖医学名词[M]. 北京: 科学出版社, 2022.
- [14] 全国科学技术名词审定委员会审定. 医学遗传学名词[M]. 北京: 科学出版社, 2021.
- [15] 中国医师协会检验医师分会. 染色体核型检验诊断报告模式专家共识[J/OL]. *中华医学杂志*, 2016, 96(12): 935-936. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.12.005.
- [16] 李佳欣, 宫晓丽, 石慧峰, 等. 母体外周血胎儿游离 DNA 浓度与不良围产结局的相关性探究[J/OL]. *中华医学遗传学杂志*, 2023, 34(5): 409-415. DOI: 0.3969/j.issn.1671-878X.2023.05.003.

- [17] 蒋丽雅, 卢劭侃, 杜佳恩, 等. 无创产前检测技术的发展与应用[J/OL]. 临床医学研究与实践, 2025, 10(23): 191-194. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202523047.