数学建模比赛

摘要

本文针对NIPT（无创产前检测）技术中最佳检测时点选择与胎儿异常判定的问题，通过建立数学模型，对孕妇进行合理分组并确定最佳检测策略，以最小化潜在风险并提高检测准确性。我们综合利用了数理统计等方法，系统地解决了题目提出的四个问题。

针对问题一，首先处理表格中的数据，把检测次数不足四次的孕妇代码剔除并把检测孕周换算成天数，方便后使之后的线性回归计算更加可靠。之后剩下的每个人的y染色体浓度与检测孕周（天数）进行**线性回归**计算方程与 R^2，考察到整体y染色体浓度与检测孕周的**线性拟合程度都很高**。之后对于这些人，求出检测的时间中BMI增长速率。将每个人的线性回归程斜率与进行相关性分析，得到了一套比较显著可靠的关系模型。最后引入**斯皮尔曼系数**进行检验

针对问题二

针对问题三

针对问题四

关键词：线性回归，斯皮尔曼系数

一 问题重述

1.1 问题背景

NIPT（Non-invasive Prenatal Testing，无创产前检测）作为一项革命性的产前筛查技术，通过采集孕妇外周血中的胎儿游离DNA进行测序分析，能够有效评估胎儿常见染色体非整倍体异常的风险[1]。该技术具有无创、安全、准确性高等特点，已成为临床产前筛查的重要手段。

在实际临床应用中，NIPT检测的准确性受到多种因素影响，其中胎儿游离DNA浓度（特别是Y染色体浓度对于男胎）是关键因素之一。临床实践表明，胎儿Y染色体浓度与孕妇孕周数及身体质量指数（BMI）存在显著相关性[2]。同时，检测时机的选择对于尽早发现胎儿异常、降低临床风险至关重要：早期发现（12周以内）风险较低，中期发现（13-27周）风险较高，而晚期发现（28周以后）风险极高。

目前临床通常根据孕妇BMI值进行简单分组并确定统一的检测时点，但这种方法未能充分考虑孕妇年龄、体重等个体差异，可能导致部分孕妇错过最佳检测时机，增加临床风险。因此，需要建立更加科学、个性化的 NIPT时点选择模型，为不同特征的孕妇群体制定最优检测策略。

1.2 问题要求

附件提供了某地区（大多为高BMI）孕妇的NIPT检测数据，包括孕妇年龄、BMI、孕周数、胎儿染色体浓度、 Z值、GC含量、读段数等相关指标。现需要根据这些数据建立数学模型，解决以下问题：

问题一：基于附件中的数据，分析胎儿Y染色体浓度与孕妇孕周数、BMI等指标的相关特性，建立合适的数学模型描述它们之间的关系，并对模型的显著性进行统计检验。

问题二：临床证明男胎孕妇的BMI是影响胎儿Y染色体浓度达标时间（浓度≥4%的最早时间）的主要因素。请对男胎孕妇的BMI进行合理分组，确定每组的BMI区间和最佳NIPT检测时点，使得孕妇的潜在风险最小，并分析检测误差对结果的影响。

问题三：综合考虑体重、年龄等多种因素对男胎Y染色体浓度达标时间的影响，同时考虑检测误差和胎儿Y染色体浓度达标比例，根据男胎孕妇的BMI进行合理分组，确定每组的最佳NIPT检测时点，使孕妇潜在风险最小，并分析检测误差对结果的影响。

问题四：针对女胎异常的判定问题，以女胎孕妇的21号、18号和13号染色体非整倍体为判定结果，综合考虑X染色体及上述染色体的Z值、GC含量、读段数及相关比例、BMI等因素，建立女胎异常的判定模型和方法。

二 问题分析

2.1 问题一的分析

针对问题一，我们需要先对附件中的数据进行处理，为之后对每个人进行线性回归分析，剔除掉同一个人检测次数小于等于三的孕妇代码，使拟合结果更加可靠。之后对于每一个人，以y染色体为y轴，检测孕周（天数）为x轴进行线性回归计算，并求R^2确定拟合程度。之后对与每个孕妇代码求出BMI增长率，对比斜率与BMI增长率，检测其相关性。

问题一：

问题二：

问题三：

三 模型假设

1.假设附件所提供的孕妇NIPT检测数据真实、准确，且数据样本足以反映胎儿染色体浓度与孕妇孕周、BMI等指标间的统计规律。

2.假设题目中给出的Y染色体浓度4% 的临界值是可靠且普适的。

3.假设具有相似特征（如处于同一BMI区间）的孕妇群体，其胎儿Y染色体浓度的增长规律和达标时间具有相似的统计特征。

4.假设题目所提供的特征（包括但不限于X、21、18、13号染色体的Z值、GC含量、读段数比例及孕妇BMI等）包含了足以有效判别女胎染色体是否异常的信息。

四 符号说明

符号	说明
k_i	孕妇代码为i的个体Y染色体浓度与孕周线性回归方程斜率
c_{ij}	孕妇代码为i的个体第j次检测得到的Y染色体浓度
t_ij	孕妇代码为i的个体第j次检测的检测孕周（转化为天数）
b_i	孕妇代码为i的个体BMI增长率
$\overline{b}$	所有孕妇个体BMI增长率的平均数

五 问题一模型建立求解

5.1 模型建立思路

问题一要求分析胎儿Y染色体浓度与孕妇孕周数和BMI等指标的相关特性。为精确刻画个体增长规律并避免群体平均带来的偏差，我们决定采用**基于个体时间序列的线性拟合方法**。核心思路是：首先对数据进行清洗，保证每个个体的数据点足以支持回归分析；然后为每一位符合条件的孕妇单独建立Y染色体浓度随孕周（天数）变化的线性回归模型，以拟合斜率量化其增长速率；最后，将所有个体的增长速率（斜率）与其对应的BMI指标进行相关性分析，从而揭示BMI对Y染色体浓度增长的影响。

5.2 数据预处理

附件中的数据存在个别孕妇检测次数过少的情况，这会导致线性回归结果不可靠。为确保模型稳定性，我们设定了数据筛选条件：仅保留检测次数大于3次的孕妇数据。

对于计算出来的结果，我们剔除掉一下拟合直线：

1.R^2小于0.5。此时拟合效果差。

2.斜率小于0此时Y染色体。此时浓度呈现随时间下降趋势，而经过收集资料，我们发现孕妇体内胎儿Y染色体浓度的正常趋势是：孕早期（10-12 周）从无法检出到逐步升高→孕中期（12-22 周）稳步升至峰值→孕晚期（＞22 周）进入稳定平台期（允许轻微波动，但始终可检出）。

经过预处理，原始数据中共包含261名孕妇的记录，其中符合要求的有效孕妇样本为178名。

5.3 个体线性回归模型

对于每一位有效孕妇个体 i，以其多次检测的孕周（转换为天数t_{ij}）为自变量，对应的Y 染色体浓度（c_{ij}）为因变量，建立一元线性回归模型：

$$c_{ij} = k_i * t_{ij} + b_i + \epsilon_{ij} \tag{1}$$

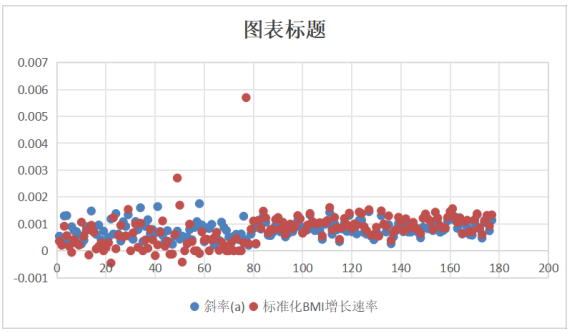
其中：k_i 表示第 i 位孕妇的胎儿Y染色体浓度的日增长率，这是我们关注的核心参数; b_i 为截距项;ϵ_{ij}为随机误差项。

我们采用最小二乘法进行参数估计，并计算确定系数 R_i^2 以评估拟合优度

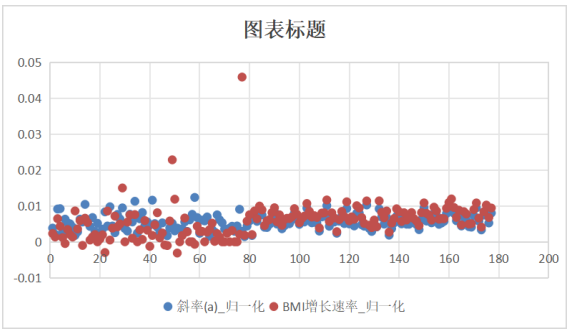
5.4 BMI与增长速率的全局相关性分析

为探究BMI是否导致了上述增长速率的差异，我们计算了每位孕妇的BMI增长率个体Y染色体浓度增长率 k_i 的相关性。

我们绘制了标准化BMI增长速率与斜率 k_i 的散点图和对两者都进行归一化之后的散点图，如下



(a) 标准化BMI增长速率与斜率的散点图



(b) 归一化BMI增长速率与归一化斜率的散点图

我们可以看到这两组点的吻合程度较高，并下结论BMI增长率个体Y染色体浓度增长率有较高关联性。

之后，我们采用**Pearson相关系数** r 来衡量二者之间的线性相关强度，并计算其显著性p值以判断该相关性是否由随机因素引起。计算公式如下： **Pearson相关系数计算公式：**

$$r = \frac{\sum_{i=1}^{n}(b_i - \bar{b})(k_i - \bar{k})}{\sqrt{\sum_{i=1}^{n}(b_i - \bar{b})^2}\sqrt{\sum_{i=1}^{n}(k_i - \bar{k})^2}} \tag{2}$$

其中，n 为有效孕妇样本数，b_i 和 k_i 分别为第 i 位孕妇的初始BMI和Y染色体浓度日增长率，$\bar{b}$ 和 $\bar{k}$ 分别为它们的样本均值。

显著性检验（t检验）统计量及p值计算公式：

为检验相关系数的显著性，构建t统计量：

$$t = r\sqrt{\frac{n-2}{1-r^2}} \tag{3}$$

我们通过上述公式计算得到r值为0.2795，p值为0.000165，满足$p < 0.001$，在统计上，我们有极大把握认为两者具有显著相关性。这表明，**BMI更高的孕妇，其胎儿Y染色体浓度随孕周增长的速度更快。**这一结论与临床经验相符，为临床上进行个性化NIPT时点预测提供了重要的数学依据。