

UOG Journal Club: August 2015

胎盘生长因子和超声参数来预测耻骨联合-宫底高度（SFH）降低的孕妇分娩小于胎龄儿（SAG）的诊断准确性

M Griffin, PT Seed, L Webster, J Myers, L Mackillop, N Simpson, D Anumba, A Khalil, M Denbow, A Sau, K Hinshaw, P Von Dadelszen, S Benton, J Girling, CWG Redman, LC Chappell and AH Shennan

Volume 46, Issue 2, Date: August (pages 182–190)

Journal Club slides prepared by Dr Shireen Meher
(UOG Editor for Trainees)



PIGF to predict SGA

Griffin et al., UOG 2015

Introduction

- Identifying small-for-gestational-age (SGA) infants is challenging in the low-risk population, as it relies on imprecise techniques such as symphysis–fundus height (SFH) measurement.
- 在低危人群中鉴别胎儿小于胎龄（SGA）是一项挑战，因为SGA诊断是建立在不精准技术的基础上，如：耻骨联合-宫底高度（SFH）
- UK guidelines do not advocate routine ultrasound in the third trimester as a screening tool for SGA because of poor predictive value (sensitivity, 38–51%) and no evidence of improved neonatal outcome.
- 英国指南不提倡把常规超声作为孕晚期SGA的诊断工具，因为超声的预测价值低（敏感性，38-51%），且没有证据表明超声技术能改善新生儿结局。

- As placental insufficiency is causative in many cases of growth restriction, markers of placental function could provide adjuncts to currently used methods.
- 由于胎盘功能不全是许多胎儿发育迟缓的致病因素，因此胎盘功能的指标能够为目前的诊断方法带来借鉴意义。
- Previous studies have shown that low levels of maternal serum placental growth factor (PIGF) can distinguish placental SGA from constitutionally small fetuses.
- 目前研究表明孕妇血清低水平的胎盘生长因子（PIGF）可以从本质上鉴别胎盘源性的小于胎龄儿（SGA）。

PIGF to predict SGA
Griffin et al., UOG 2015

Aim of the study

研究目标

To assess the diagnostic accuracy of PIGF levels and ultrasound parameters to predict delivery of a small-for-gestational-age infant in women presenting with reduced symphysis–fundus height.

- **通过PIGF水平与超声参数，来诊断耻骨联合-宫底高度减少的孕妇分娩小于胎龄儿（SGA），并且评估该诊断技术的准确性**

PIGF to predict SGA
Griffin et al., UOG 2015

方法

- 研究设计:多中心前瞻性观察研究
- 研究中心:从2011.12-2013.7, 11个英国、加拿大的研究中心
- 参加者
 - 纳入标准:
 - 大于16岁女性
 - 24+0 周到 36+6 周之间单胎妊娠
 - 耻骨联合-宫底高度减少 (>2cm 或< SFH正常范围的第10个百分点以内)
 - 排除标准: 确诊SGA、胎膜破裂或严重胎儿畸形
- 干预:血中 PIGF检测和超声扫描

PIGF to predict SGA

Griffin et al., UOG 2015

方法

- 结果

诊断标准如下（独立或结合标准）

- 血中低水平PIGF < 正常范围的第5个百分位数
- 胎儿估计体重 (EFW) < 正常范围的第10个百分位数
- 脐动脉多普勒搏动指数 (UA-PI) > 正常范围的第95个百分位数
- 羊水过少 (AFI < 5cm)

预测

主要指标: SGA 新生儿 < 正常新生儿体重范围的第3个百分位数

- 次要指标: SGA 新生儿 < 正常新生儿体重范围的第10个百分位数, 以及围产期预后不良

PIGF to predict SGA

Griffin et al., UOG 2015

方法

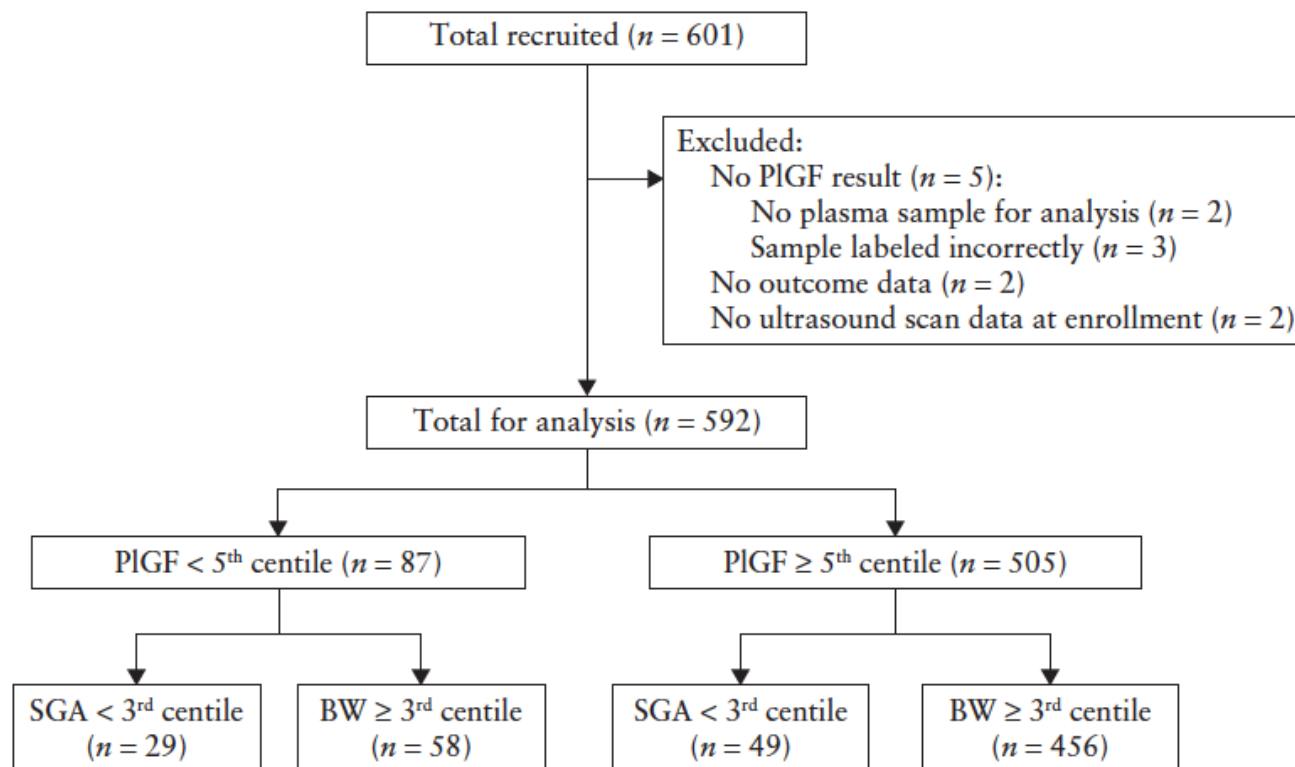
- 将实验室人员与临床诊断以及临床人员与PIGF水平结合
- 样本量:为了比较高度（80%）到中度（60%）敏感度的差异，需要55例样本，才能达到90%的检验效能以及5%统计学差异。研究终点:601位孕妇纳入研究（78个SGA胎儿）
- 统计分析:灵敏度、特异度、阳性预测值(PPV)、阴性预测值(NPV)、ROC曲线, Fisher's确切概率法, 来评估事件发生率 (STATA 统计软件包)
- 以STARD为指南得出结果

PIGF to predict SGA

Griffin et al., UOG 2015

结果

- 601名女性参与者, 592名纳入研究
- 78名SGA出生体重小于正常范围的第3百分数
- 192名SGA出生体重小于正常范围的第10百分数



PIGF to predict SGA

Griffin et al., UOG 2015

结果

- 在诊断SGA <正常范围第3个百分位数的所有单一指标中，EFW指标的敏感度最高(58%),阴性预测值为93%。
- 单因素的低水平PIGF 的敏感度为37%， 阴性预测值为 90%。
- PIGF联合EFW， 在诊断SGA <正常范围第3个百分位数中， 可使敏感度由 58% 增加到 69%（NPV不变）； 诊断SGA <正常范围第10个百分位数中， 使敏感度由 47% 增加到 57%（阴性预测值由 77% 增加到 78%）。
- EFW ≥正常范围第10个百分位的孕妇中， PIGF低水平而在检查时发现新增9位孕妇最后被诊断为SGA <正常范围第3个百分位数。
- 在SGA <正常范围第3个百分位数的胎儿中， PIGF低下(20.5%)的孕妇与PIGF正常(5.9%)的孕妇差异显著($P=0.002$)。

PIGF to predict SGA

Griffin et al., UOG 2015

结果: 预测SGA<正常范围的第3个百分位数

生物标记/检查	敏感度 (% (95% CI))	特异度 (% (95% CI))	阳性预测值 (% (95% CI))	阴性预测值 (% (95% CI))
EFW <10 th centile	57.9 (46.0–69.1)	78.8 (75.0–82.3)	28.9 (21.9–36.8)	92.6 (89.8–94.9)
AFI <5cm	3.7 (0.5–12.7)	99.0 (97.0–99.8)	40.0 (5.3–85.3)	84.8 (80.5–88.4)
UA-PI >95 th centile	16.4 (8.2–28.1)	96.0 (93.5–97.7)	38.5 (20.2–59.4)	88.2 (84.8–91.1)
PIGF <5 th centile	37.2 (26.5–48.9)	88.7 (85.7–91.3)	33.3 (23.6–44.3)	90.3 (87.4–92.7)
Abnormal AFI or EFW	57.7 (43.2–71.3)	79.0 (73.9–83.6)	33.0 (23.5–43.6)	91.3 (87.1–94.4)
Abnormal PIGF or AFI or EFW	69.2 (54.9–81.3)	72.2 (66.6–77.2)	30.8 (22.6–40.0)	92.9 (88.8–95.9)

PIGF to predict SGA

Griffin et al., UOG 2015

结果: 预测SGA<正常范围的第10个百分位数

生物标记/检查	敏感度 (% (95% CI))	特异度 (% (95% CI))	阳性预测值 (% (95% CI))	阴性预测值 (% (95% CI))
EFW <10 th centile	47.1 (39.7–54.5)	84.0 (80.0–87.4)	57.9 (49.6–65.8)	77.2 (72.9–81.1)
AFI <5 cm	3.4 (0.9–8.5)	99.6 (97.6–100)	80.0 (28.4–99.5)	66.6 (61.3–71.6)
UA-PI >95 th centile	8.2 (4.3–13.8)	95.5 (92.6–97.5)	46.2 (26.6–66.6)	68.8 (64.1–73.1)
PIGF <5 th centile	24.5 (18.6–31.2)	90.0 (86.6–92.8)	54.0 (43.0–64.8)	71.3 (67.1–75.2)
Abnormal AFI or EFW	48.7 (39.3–58.2)	84.6 (79.3–89.1)	61.5 (50.8–71.6)	76.6 (70.9–81.7)
Abnormal PIGF or AFI or EFW	57.4 (47.8–66.6)	77.6 (71.7–82.9)	56.4 (46.9–65.6)	78.3 (72.4–83.5)

PIGF to predict SGA

Griffin et al., UOG 2015

结果: 围产期数据

- 94% (555/592) 位妇女参加了这项研究，她们均无妊娠期并发症，4% (24/592) 有新发高血压。
- 不良的围产期风险2.2% (13例)
 - 1例新生儿死亡 (无SGA, 血中PIGF正常)
 - 4例有呼吸窘迫综合征
 - 9例新生儿在新生儿重症监护室治疗超过48小时
- 产妇不良预后占3.2%
- 在SGA患儿中，产妇并发症和围产期并发症会更高 (分别是4.7%、3.1%与2.5%、1.8%)

PIGF to predict SGA

Griffin et al., UOG 2015

讨 论

- 目前使用的超声参数，包括EFW <正常范围的第10个百分点，在预测SGA胎儿中有中等的诊断效果。
- 孕妇的PIGF检测意义并不优于超声检查，且联合应用仅仅能提高微小的准确性
- 在妊娠晚期、临产时的SFH减少孕妇中，PIGF仅表现出有限的临床应用价值。这项研究发现PIGF并不能在SFH较少的孕妇中筛查出SGA胎儿。

PIGF to predict SGA

Griffin et al., UOG 2015

讨 论

• 优点

- 这是目前报道中最大的前瞻性研究，在**SFH减少的孕妇**中，评估孕晚期**PIGF**来预测**SGA胎儿的可行性**
- 包含了**不同民族和地域的人群**
- 结合临床与**PIGF**结果
- 临床相关的纳入标准：**SFH与正常值相差>2 cm**
- **EFW <正常范围的第3个百分位数**，无法从本质上鉴别小于胎龄儿

缺点

- 这项研究结果表明，利用**PIGF**来预测胎儿不良结局是不可行的，因为围产期的不良结果发生率很低 (2.2%)。
- 单项**PIGF**检测在研究中被纳入标准：通过多项检测来评估动态变化与胎盘功能障碍是否相关，其信息量会更全面。

PIGF to predict SGA

Griffin et al., UOG 2015

讨 论

与目前研究相似的发现

- Conde-Agudelo 2013: 系统性回顾分析了标记物在预测FGR时，发现PIGF在诊断SGA中灵敏度为49% (95% CI, 44–53%; 13 个研究)
- Persson 1986: 大型研究表明SFH诊断SGA中灵敏度为27%
- 研究发现EFW <正常范围第10个百分位数在诊断SGA中，灵敏度为21-46%，阴性预测值为90-94%
- Morris 2014: 羊水过少和SGA <正常范围第10个百分位数有强相关性，但是羊水过少预测不良妊娠结局的准确性很差

- **与目前研究结果相反的发现**

- Chappell 2013

- PIGF在孕周超过35周的疑似子痫前期孕妇中，预测SGA有高敏感性(93%)和阴性预测值 (96%)
 - 引起不同结果的因素
 - 不同人群 (61%进展型子痫前期，19%有不良预后)
 - 目前研究中SGA潜在的病因不同

PIGF to predict SGA

Griffin et al., UOG 2015

未来展望

- 在孕晚期、低风险孕妇中，SGA胎儿的鉴别诊断，仍需要进一步的研究

讨论要点

- 在不同的人群中应用这些研究发现需要谨慎，在将其运用到临床实践中，需要对新的标记物进行适当的评估。
- 妊娠晚期，超声检查是否能够在低风险孕妇中作为SGA胎儿的常规检查手段？