

胎儿生长受限专家共识 (2019 版)



中华医学会围产医学分会胎儿医学学组

中华医学会妇产科学分会产科学组

通信作者: 孙路明, 同济大学附属上海第一妇婴保健院, Email: luming_sun@163.com, 电话: 021-20261000; 胡娅莉, 南京大学医学院附属鼓楼医院, Email: glyyhuyali@163.com, 电话: 025-83106666; 漆洪波, 重庆医科大学附属第一医院, Email: qihongbo728@163.com, 电话: 023-89011102

【摘要】 胎儿生长受限 (fetal growth restriction, FGR) 是导致围产儿患病和死亡的重要原因, 还可能带来远期的不良结局。为规范和指导我国 FGR 的临床诊治工作, 中华医学会围产医学分会胎儿医学学组联合中华医学会妇产科学分会产科学组, 组织全国专家讨论并制定了我国 FGR 专家共识。本共识围绕 FGR 的定义、筛查、预防、诊断、宫内监护及临床处理等方面的临床问题, 参考最新发表的各国 FGR 指南和高质量临床研究结果, 运用德尔菲法, 通过 3 轮专家意见调查及多学科专家的讨论, 形成相对应的推荐及共识。

【关键词】 胎儿生长受限; 实践指南; 德尔菲技术

基金项目: 国家重点研发计划 (2018YFC1002900)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2019.06.001

Expert consensus on fetal growth restriction

Fetal Medicine Subgroup, Society of Perinatal Medicine, Chinese Medical Association

Obstetrics Subgroup, Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association

Corresponding author: Sun Luming, Shanghai First Maternity and Infant Hospital, Tongji University, Email: luming_sun@163.com, Tel: 0086-21-20261000; Hu Yali, Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School, Email: glyyhuyali@163.com, Tel: 0086-25-83106666; Qi Hongbo, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Email, qihongbo728@163.com, Tel: 0086-23-89011102

【Abstract】 Fetal growth restriction (FGR) is associated with higher perinatal mortality and morbidity, as well as a variety of long-term adverse outcomes. To standardize the clinical practice for the management of FGR in China, Fetal Medicine Subgroup, Society of Perinatal Medicine, Chinese Medical Association and Obstetrics Subgroup, Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association organized an expert committee to provide official consensus-based recommendations on FGR. The consensus was developed by experts' reviewing official guidelines from other countries, evaluating the results from relevant high quality literatures, performing a three-round Delphi study and organizing face-to-face meetings among experts with multidisciplinary backgrounds. Recommendations were presented regarding definition, screening, prevention, diagnosis, monitoring, and management of FGR.

【Key words】 Fetal growth restriction; Practice guideline; Delphi technique

Fund program: National Key Research & Development Program (2018YFC1002900)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2019.06.001

胎儿生长受限 (fetal growth restriction, FGR) 是导致围产儿患病和死亡的重要原因, 还可能带来远期的不良结局, 包括儿童期的认知障碍及

成人期疾病 (如肥胖、2 型糖尿病、心血管疾病、中风等) 的发生风险增加^[1-3]。因此, 科学地预防 FGR, 对 FGR 进行早期筛查、诊断和宫内监测,

以及适时终止妊娠, 尤为重要。中华医学会围产医学分会胎儿医学学组联合中华医学会妇产科学分会产科学组, 组织全国专家共同讨论并制定我国 FGR 专家共识, 旨在规范和指导我国 FGR 的临床诊治工作。

本共识的制定参考了美国妇产科医师协会 (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)、英国皇家妇产科医师协会 (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG) 和加拿大妇产科医师协会 (The Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada, SOGC) 等学术组织的 FGR 指南, 以及最新的基于临床研究的循证医学证据 (等级及推荐分类见表 1)。对具有较强临床循证证据等级 (Ⅲ级及以上), 国外指南给予 A 或 B 类推荐的处理措施, 本共识直接引用。对临床循证证据等级不高 (Ⅲ级以下), 国外指南给予 C 类及以下推荐的处理措施, 我们采用德尔菲法^[注], 通过 3 轮专家意见征询, 形成适合我国国情的 FGR 专家共识, 作为本共识的 C 类推荐意见。

第 1 轮 通过查阅文献, 以及与部分专家面谈或电话/网络咨询, 初步制定 FGR 专家共识调查问卷一。随后组织全国专家小组提出修改意见, 汇总确定调查问卷内容, 形成专家调查问卷二, 并制作网络版。

第 2 轮 筛选在本领域有经验 (从事本领域工作 10 年以上) 的专家 20~30 名, 请他们回答专家调查问卷二的问题, 填写或提出相关意见。收集并汇总第 2 轮专家意见, 通过归纳整理, 对未形成共识的问题, 设计问卷做更细致的调研, 形成专家调查问卷三。

第 3 轮 将专家调查问卷三推送给 20~30 名专家 (其中有一半专家与第 2 轮重复), 进行第 3 轮问卷调查, 收集问卷调查结果并汇总。

综合围绕 FGR 相关临床问题的推荐 (A 类及 B 类) 及通过德尔菲法形成的中国专家共识的结果, 撰写《胎儿生长受限专家共识》初稿。该稿先后经中华医学会围产学会胎儿医学学组专家面对面讨论, 多学科专家 (包括产前超声专家) 网络会议讨论, 以及中华医学会产科学组专家审阅修改后定稿。

一、FGR 的定义

问题 1 如何定义 FGR?

【推荐及共识】

1-1 小于胎龄 (small for gestational age, SGA) 胎儿的定义: 指超声估测体重或腹围低于同胎龄应有体重或腹围第 10 百分位数以下的胎儿。并非所有 SGA 胎儿均为病理性的生长受限。SGA 胎儿还包含了部分健康小样儿。建立种族特异性生长标准, 能够提高产前筛查 SGA 的敏感性 (推荐等级: 专家共识)。

1-2 FGR 是指受母体、胎儿、胎盘等病理因素影响, 胎儿生长未达到其应有的遗传潜能, 多表现为胎儿超声估测体重或腹围低于相应胎龄第 10 百分位 (推荐等级: 专家共识)。

国际上对于 FGR 的定义至今尚无统一的“金标准”。就相关概念的讨论及已形成的共识介绍如下。

1. SGA 胎儿: ACOG 推荐采用估测胎儿体重 (estimated fetal weight, EFW) < 第 10 百分位, 而 RCOG 及 SOGC 推荐采用 EFW < 第 10 百分位或胎儿腹围 < 第 10 百分位定义 SGA。本共识采用后者, 以检出更多的 SGA 胎儿^[1-3]。无论采用 EFW

表 1 证据等级及推荐等级

证据等级	说明	推荐等级	说明
I a	来自随机对照的 meta 分析文献	A	有良好和连贯的科学证据支持 (有随机对照研究支持, 如 I 级证据)
I b	至少来自 1 个随机对照研究	B	有限的或不连贯的文献的支持 (缺乏随机性的研究, 如 II 或 III 级证据)
II a	至少来自 1 个设计严谨的非随机对照研究		
II b	至少来自 1 个设计严谨的试验性研究		
III	至少来自 1 个设计良好的、非试验性描述研究, 如相关性分析研究、比较性分析研究或病例报告		
IV	来自专家委员会的报告或权威专家的经验	C (专家共识)	主要根据专家共识 (如 IV 级证据)

注: 德尔菲法 (Delphi technique) 又称专家意见法, 是一种综合多名专家经验与判断的方法, 本质上是一种反馈匿名函询法。德尔菲法产生的观点/意见具有广泛的代表性, 结果较为可靠, 经常用于专家对某一类问题的共识形成。

还是胎儿腹围,上述定义只是反映了基于人群的数据,提示胎儿生长在统计学上的偏小,并没有考虑到胎儿个性化的生长潜能。因此基于上述定义的 SGA 除包括病理性的 FGR 以外,还包括了健康小样儿,即尽管“体格小”,但生长达到了其遗传潜能,无不良围产结局及远期并发症^[2]。

鉴于已经认识到无论 EFW 或腹围测量值,均受胎儿性别及孕妇产次、父母种族、身高、体重、年龄等多种因素影响,目前建立并已发表的用于评估胎儿大小的生长曲线除非定制的生长曲线[如传统的 Hadlock 胎儿生长曲线^[4-5](附录)、INTERGROWTH-21st^[6-9](附录)、世界卫生组织胎儿生长曲线^[10-12]等),还包括 Mikolajczyk 等(该文献通信作者为张军教授)^[13]提出的基于中国人群校正的半定制胎儿生长曲线(附录)],以及定制的生长曲线,如 GROW 生长曲线^[14]、美国国家儿童健康与人类发展研究所(National Institute of Child Health and Human Development, NICHD)胎儿生长曲线^[15](亚裔,见附录)和中国南方人群胎儿生长曲线^[16](附录)等。以往文献及专家共识一致认为,有必要建立种族特异性的胎儿生长标准,但是否需要校正上述其他所有影响因素、定制个体化胎儿生长曲线以提高 SGA 产前筛查和不良结局预测的敏感性,有待进一步循证依据证实^[17]。本共识建议,国内在现有条件下,应尽可能选择基于中国人群数据的胎儿生长曲线(相关表格见附录)。附图 1~2 比较了目前已有的含有中国人群的胎儿生长曲线,发现 NICHD 胎儿生长曲线(亚裔)、基于中国人群的半定制胎儿生长曲线和中国南方人群胎儿生长曲线在同胎龄估测体重的第 10 百分位基本吻合,但在第 50 及第 90 百分位,中国南方人群与前两条曲线存在差异。对中国人群采用 NICHD 胎儿生长曲线(亚裔,包括腹围及 EFW)及基于中国人群的半定制曲线(仅包括 EFW)与 INTERGROWTH-21st 及 Hadlock 曲线相比,可以提高中国人群产前筛查 SGA 的准确度。

2. FGR: ACOG 2019 年发布的指南直接将超声 EFW < 相应胎龄第 10 百分位的胎儿定义为 FGR^[3],而 RCOG 和 SOGC 指南定义 FGR 为受病理因素影响(母体、胎儿、胎盘疾病等),胎儿生长未达到其遗传潜能,超声 EFW 或腹围低于相应胎龄应有体重或腹围第 10 百分位数以下^[2,18]。本共识采用后者。FGR 在产前多表现为 SGA,但也

可以表现为高于相应胎龄应有体重或腹围第 10 百分位,但其生长未达到其遗传潜能^[2,19],这部分 FGR 胎儿在产前可能被“漏诊”,导致不良妊娠结局发生。

为在产前检出真正与不良妊娠结局密切相关的 FGR,减少过度诊断及干预,一项前瞻性队列研究纳入了 1 116 例经超声评估可疑 FGR 的胎儿,分析了 EFW 或腹围过小、羊水量异常、血流异常,以及胎儿的生长速度等指标与围产儿不良结局的相关性,发现脐动脉血流异常(搏动指数 > 第 95 百分位、舒张末期血流缺失/反向)和 EFW < 第 3 百分位与 FGR 胎儿的不良结局密切相关,从而认为,对于超声 EFW 或腹围低于相应胎龄第 3 百分位以下,或伴有血流异常的胎儿,可定义为严重 FGR。严重 FGR 预示不良的妊娠结局,是孕期筛查、诊断及管理的重点^[20]。

二、FGR 的病因学调查

导致 FGR 的因素通常涉及母体、胎儿及胎盘脐带等 3 个方面。FGR 的预后取决于病因,因此寻找 FGR 的病因至关重要。FGR 的常见病因见表 2。

问题 2 对 FGR 应该筛查哪些母体相关疾病?

【推荐及共识】

2-1 建议对 FGR 进行母体因素的评估,包括各种妊娠合并症及并发症(推荐等级: B)。

2-2 当临床怀疑 FGR 的病理因素来自子宫胎盘灌注不良时,应考虑筛查自身抗体,以排除母体自身免疫系统疾病(推荐等级: 专家共识)。

表 2 胎儿生长受限的常见病因

类型	主要病因
母体因素	营养不良 妊娠合并症: 孕前合并紫绀型心脏病、慢性肾病、慢性高血压、糖尿病、甲状腺疾病、自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮、抗磷脂抗体综合征)等 妊娠并发症: 子痫前期、妊娠期肝内胆汁淤积等多胎妊娠
胎儿因素	遗传学异常: 染色体疾病、基因组疾病、单基因疾病等 结构异常: 先天性心脏病、腹壁裂等
胎盘、脐带因素	胎盘异常: 轮廓胎盘、胎盘血管瘤、绒毛膜下血肿、小胎盘、副胎盘等 脐带异常: 单脐动脉、脐带过细、脐带扭转、脐带打结等
其他因素	宫内感染(风疹、巨细胞病毒、弓形虫、梅毒等)、环境致畸物、药物的使用和滥用(烟草、酒精、可卡因、麻醉剂等)等

母体血管病变引起的子宫胎盘灌注不良占 FGR 病因的 25%~30%^[1]。任何增加母体血管病变或影响子宫胎盘灌注的妊娠合并症[如孕前紫绀型心脏病、慢性肾病、慢性高血压、糖尿病、甲状腺疾病、系统性红斑狼疮、抗磷脂抗体综合征(antiphospholipid syndrome, APS)等]或并发症(如子痫前期、妊娠期肝内胆汁淤积症)等,均有可能导致 FGR 的发生^[3-4]。因此,对疑似 FGR 人群,应仔细评估母体病史。

APS 和系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病会增加 FGR 的发生风险。在 APS 孕妇中, FGR 的发生率达 10%~30%^[21], 发生风险增加 6.2 倍^[22]。在 APS 孕妇中, 与单一抗体阳性组比较, 多个抗体阳性组 FGR 的发生风险增加 2.3 倍^[23]。故本共识认为, 当临床怀疑 FGR 的病理因素来自子宫胎盘灌注不良时, 要考虑自身抗体筛查, 以排除母体自身免疫系统疾病。

问题 3 对 FGR 应该筛查哪些胎儿疾病?

【推荐及共识】

3-1 对于 FGR, 建议行详细的胎儿结构超声筛查。FGR 胎儿合并结构异常或中孕期超声软指标异常时, 建议介入性产前诊断, 进行染色体微阵列及核型分析(推荐等级: B)。

3-2 对于 < 孕 24 周或 EFW < 500 g 的 FGR 孕妇, 无论是否合并胎儿结构异常, 均建议提供遗传咨询和产前诊断(推荐等级: B)。

文献报道, FGR 胎儿合并结构异常或中孕期超声软指标异常(如肠回声增强等)的发生率可高达 37%, 但该研究未排除遗传学异常^[24]; 当不合并染色体核型异常时, FGR 中超声异常的发生率约为 25%, 以股骨短、脐膨出及腹壁裂多见^[25-26]。因此, 建议对 FGR 胎儿的结构进行详细的超声筛查。

胎儿染色体异常占 FGR 病因的 15%~20%, 以三倍体和非整倍体多见。有学者分析了孕 14~27 周的 238 例 FGR 病例(FGR 定义为腹围 < 第 5 百分位), 发现其中染色体核型异常占 15%^[26]。关于染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)技术应用于细胞核型正常的 FGR 的 meta 分析表明, 当 FGR 合并结构异常时, CMA 可额外检出 10% 的致病性拷贝数变异(copy number variation, CNV); 当 FGR 不合并结构异常时, CMA 可额外检出 4% 的致病性 CNV^[27]。另一项小

型研究发现, 不论是否存在结构异常, 孕 24 周之前出现的 FGR 发生非整倍体的概率显著高于孕 24 周以后^[2-3, 24]。因此, 当 FGR 胎儿合并结构异常或超声遗传标记物异常时, 建议行介入性产前诊断, 提供染色体微阵列及核型分析。对于 < 孕 24 周或 EFW < 500 g 的 FGR 孕妇, 无论是否伴有结构异常, 均建议提供遗传咨询和产前诊断。

此外, FGR 也与某些罕见单基因疾病(如 Cornelia de Lange 综合征等^[28]), 及表观遗传学异常(如 Russell-Silver 综合征等^[29])相关。建议根据产前胎儿表型提供个性化、专业化的遗传咨询及相关的遗传检测。

问题 4 引起 FGR 的胎盘和脐带的病理因素有哪些?

胎盘及脐带异常是引起 FGR 的常见病因, 包括胎盘局部梗死、胎盘形态异常(轮廓胎盘、副胎盘等)、胎盘染色体异常、胎盘肿瘤(如绒毛膜血管瘤)、单脐动脉、脐带帆状或边缘附着、脐带水肿和脐带过度螺旋等^[30-32]。一项包含 11 667 例孕妇的大样本临床研究发现, 在孕 34 周以前发生的 FGR 中, 有 60% 存在子宫动脉搏动指数 > 第 90 百分位^[33], 提示 FGR 的病因与胎盘灌注不良引起的胎盘功能异常相关。

问题 5 是否需要 FGR 常规行 TORCH 筛查?

【推荐及共识】

5-1 对于 FGR, 建议常规行 TORCH 筛查, 尤其是巨细胞病毒和弓形虫的产前筛查(推荐等级: 专家共识)。

感染性因素占 FGR 病因的 5%~10%^[34], 其中以巨细胞病毒、弓形虫和梅毒的感染多见^[35-37]。有学者对 392 例母体弓形虫、风疹、巨细胞病毒和单纯疱疹病毒及其他(toxoplasmosis, other, rubella, cytomegalovirus, herpes virus, TORCH)血清学检测结果研究发现, 3.4% 的 FGR 与母体 TORCH 感染相关^[38]。也有学者认为, 从卫生经济学的角度考虑, 不推荐对 FGR 常规行 TORCH 筛查; 但对于 TORCH 感染的高危人群或超声发现多个指标异常时, 建议 TORCH 筛查^[39-40]。

三、FGR 的筛查及预防

问题 6 如何进行 FGR 的筛查?

【推荐及共识】

6-1 建议对孕妇详细采集病史, 梳理罹患 FGR 的危险因素, 进行风险评估(推荐等级: A)。

6-2 采用孕妇宫高估测胎儿体重的方法筛查 FGR 的敏感性较低。在检查条件不完备的地区, 常规描绘宫高曲线图有助于发现 SGA 胎儿。对临床怀疑 FGR 者, 应进行超声评估 (推荐等级: 专家共识)。

6-3 采用非整倍体筛查的单个血清学标记物筛查 FGR 的价值有限 (推荐等级: 专家共识)。

6-4 早、中孕期采用多普勒检查子宫动脉血流预测 FGR 的敏感性低, 不推荐常规筛查 (推荐等级: B)。

目前认为, 母体病史、体格检查、血清学筛查和子宫动脉多普勒检查可用于筛查 FGR。但因为各种临床研究设计不同, 对筛查效果的评价存在较大的差异^[20]。

1. 与 FGR 相关的母体危险因素: 包括母体年龄 ≥ 40 岁、初产妇、体重指数 < 20 或 > 25 、2 次妊娠间隔过短、药物滥用、吸烟、子宫畸形、每天高强度运动等。不良妊娠史包括 FGR 妊娠史、子痫前期史、胎盘早剥史和死胎死产史等。妊娠合并症和并发症包括糖尿病合并血管病变、肾功能中重度受损 (尤其是合并高血压时)、APS、慢性高血压、严重的慢性贫血、严重的早孕期出血史等。

2. 体格检查: 宫高指耻骨联合上缘至宫底的距离。对于宫高异常的标准尚无定论。最常用的标准有 2 种。一种是宫高的数值 (单位为 cm) 比孕周的数值少 3^[41]; 另一种是由 INTERGROWTH-21st 根据全球 8 个国家 (包括我国) 共 13 108 例健康孕妇的宫高测量结果制定的标准^[42], 宫高异常指宫高低于标准值的第 3 或第 10 百分位。由于腹部触诊测量宫高腹围受孕妇女体重指数、产次、种族、是否合并子宫肌瘤, 以及羊水过多等因素影响, 利用宫高筛查 FGR 的敏感性差异较大^[40,42-44]。Pay 等^[45]开展的一项队列研究纳入了 42 018 例孕妇的 282 713 次宫高测量结果, 结果提示孕 24 周前的宫高对 FGR 的筛查价值有限, 但随孕周增加, 宫高对 FGR 的筛查价值增加 (敏感性从孕 24 周的 3% 增至孕 40 周的 20%)。另有研究发现, 对于基层检查条件不完备的地区, 描绘宫高曲线有助于检出 FGR 胎儿。对于宫高异常提示胎儿生长缓慢或停滞者, 建议进一步超声评估排除 FGR^[46]。

3. 母体血清学筛查: 据研究, 胎儿非整倍体筛查的血清学标记物对 FGR 也有一定的预测价值。Spencer 等^[47]对 49 801 例早孕期 (11~13 周⁺⁶)

唐氏综合征筛查结果提示低危的孕妇的血清学指标进行再分析发现, 妊娠相关血浆蛋白-A 为 0.415 中位数倍数时, 对出生体重小于第 10、第 5 和第 3 百分位的 FGR 的检出率分别为 12.0%、14.0% 和 16.0%。另一项纳入了来自 32 项研究共 175 240 例孕妇的 meta 分析结果提示妊娠相关血浆蛋白-A $<$ 第 5 百分位时, 预测 FGR 的敏感度为 13%, 特异度为 94%^[48]。Morris 等^[49]对共纳入了 382 005 例孕妇的研究文献 (包括 31 项前瞻性研究和 17 项回顾性研究) 进行 meta 分析, 发现其中 20 339 例 (5.32%) 发生了 FGR, 结果提示中孕期甲胎蛋白 > 2.0 中位数倍数预测 FGR 的敏感度和特异度分别为 6% 和 98%。总体而言, 采用非整倍体筛查的单个血清学标记物预测 FGR 的敏感性较低, 价值有限^[50-51]。

4. 子宫动脉血流筛查: 为探讨早、中、晚孕期子宫动脉血流对 FGR 的预测价值, 一项 meta 分析纳入了 61 项相关研究, 共 41 131 例孕妇, 其中 3 723 例 (9.05%) 发生 FGR。结果提示, 在子痫前期低危和高危人群中, 中孕期子宫动脉搏动指数增高伴切迹预测 FGR 的敏感度分别为 12% 和 45%, 特异度分别为 99% 和 90%; 预测严重 FGR (指 $<$ 第 3 或第 5 百分位的 FGR) 的敏感度分别为 23% 和 42%, 特异度分别为 98% 和 80%。因此, 无论高危或低危人群, 在中孕期用子宫动脉血流预测 FGR 尽管特异性较高, 但敏感性均较低^[52]。早孕期 (孕 11~14 周) 子宫动脉血流预测 FGR 的准确度低于中孕期。在子痫前期低危和高危人群中, 早孕期子宫动脉搏动指数增高预测 FGR 的敏感度分别为 12% 和 34%, 特异度分别为 96% 和 76%。因此不建议将子宫动脉血流用于早、中孕期 FGR 的常规筛查^[53-54]。

问题 7 如何预防 FGR 的发生?

【推荐及共识】

7-1 孕妇戒烟可预防 FGR 发生 (推荐等级: A)。

7-2 对于子痫前期高危孕妇, 孕 16 周前预防性口服阿司匹林, 除可预防子痫前期外, 也可以预防 FGR (推荐等级: A)。

7-3 对于 FGR 高危人群, 低分子量肝素不能有效预防 FGR 的发生 (推荐等级: A)。

7-4 补充孕激素及钙剂等措施并不能预防 FGR 的发生 (推荐等级: A)。

关于孕期营养（包括补充能量及蛋白质）对 FGR 的预防价值仍存在争议。平衡的能量/蛋白质补充可能改善胎儿生长，减少胎儿和新生儿死亡的风险，但目前尚缺乏高质量的研究^[53]。Cochrane 系统评价数据库的共 13 615 例孕妇的 4 项研究提示，孕期补充钙剂（ $\geq 1 \text{ g/d}$ ）无法预防 FGR（ $RR=1.05$ ，95%CI: 0.86~1.29）^[54]。对 1 445 例孕妇的 4 项研究则提示，孕激素无法预防 FGR^[55]。

对 2 504 例初产妇开展的随机队列研究比较了 261 例孕 15 周前戒烟和 251 例孕期继续吸烟孕妇的妊娠结局，结果提示后者 FGR 的发生风险增加，而前者 FGR 发生率则与正常对照相似^[56]。

Roberge 等^[57]的 meta 分析纳入了共计 20 909 例子痫前期高危孕妇的 45 项随机对照研究。分析发现，孕 16 周前每天口服小剂量阿司匹林可以预防 FGR（ $RR=0.56$ ，95%CI: 0.44~0.70）。《柳叶刀》发表的一项 meta 分析系统回顾了 8 项随机对照试验，包括有胎盘灌注不良史的 963 例高危孕妇（包括子痫前期病史、胎盘早剥史、SGA 生育史、孕 16 周后妊娠丢失史，或 2 次孕 12 周后妊娠丢失史）的随机对照研究，提示低分子肝素不能有效预防 FGR^[58]。

四、FGR 的诊断

问题 8 如何诊断 FGR？

【推荐及共识】

8-1 准确核实孕周是诊断 FGR 的重要前提（推荐等级：专家共识）。

FGR 的诊断流程应包括：

1. 准确核实孕周，评估胎龄：根据孕妇月经史、辅助生殖技术的相关信息，以及早、中孕期的超声检查结果，综合判断是否存在纠正预产期的指征^[59]。准确核实孕周对于诊断 SGA 或 FGR 至关重要。

2. 超声评估胎儿生长：超声是产前诊断 SGA 或 FGR 的重要工具。早孕期采用超声测量胎儿头臀长是准确评估胎龄的重要手段。中孕期可以通过超声评估胎儿的各项生长指标（包括双顶径、头围、腹围及股骨长度等），基于不同孕周的生长状况，还可以估测胎儿体重，并通过动态的监测，了解胎儿的生长趋势。如产前超声发现胎儿 EFW 或腹围小于相应胎龄的第 10 百分位，要考虑 SGA。

3. 寻找引起 SGA 的病理因素：一旦产前超声提示 SGA，需详细询问病史，检查母体合并症或并发症，筛查胎儿遗传因素或结构异常及感染与胎盘

病理因素等。如发现存在相关的病理因素，则可以考虑临床诊断 FGR。

五、FGR 胎儿的宫内监护

问题 9 FGR 胎儿的孕期监护方法包括哪些？

FGR 胎儿的孕期监护方法主要包括计数胎动、超声和电子胎心监护。超声是目前最理想的评估 FGR 的方法。评估内容包括胎儿生长趋势、多普勒血流、羊水量和生物物理评分等。

问题 10 孕妇计数胎动是否可以预防 FGR 胎儿发生胎死宫内？

【推荐及共识】

10-1 推荐单胎 FGR 孕妇每天计数胎动。但是计数胎动对预防 FGR 胎儿发生胎死宫内的有效性尚不确定（推荐等级：A）。

10-2 建议 FGR 孕妇如发现胎动减少，则需要及时就诊，进一步行胎儿评估（推荐等级：B）。

胎动减少与胎盘灌注降低和胎儿酸中毒相关^[60]。一项包括 24 项研究的 meta 分析显示，在高危妊娠中，实施计划性计数胎动，发现胎动异常（2 h 内胎动 < 6 次）与不良妊娠结局密切相关^[61]。其中，围产儿死亡率（ $OR=44.0$ ，95%CI: 22.3~86.8）、5 min Apgar 评分 < 7 分（ $OR=10.2$ ，95%CI: 5.99~17.3）和因胎儿窘迫行紧急剖宫产（ $OR=9.40$ ，95%CI: 5.04~17.5）的风险均显著增高。在低危妊娠中，实施计划性计数胎动后，胎儿死亡率有下降的趋势，但差异无统计学意义（ $OR=0.74$ ，95%CI: 0.51~1.07）。另一项样本量达 68 000 例低危妊娠的随机对照研究提示，按计划计数胎动并不能降低胎死宫内发生率^[62]。但是该研究本身存在方法学上的局限性。因此，计数胎动预防 FGR 胎儿发生胎死宫内的有效性尚待进一步循证医学证据支持。

问题 11 超声在 FGR 胎儿生长发育评估中的监测频率如何？

【推荐及共识】

11-1 当采用动态胎儿腹围或 EFW 估计生长速度时，应该至少间隔 2~3 周，以降低 FGR 筛查的假阳性率（推荐等级：专家共识）。

Mongelli 等^[63]用数学模型评估了检查间隔时间对 FGR 筛查假阳性率的影响。初次扫描在孕 32 周进行，间隔 1、2、3 和 4 周的假阳性率分别为 30.8%、16.9%、8.1% 和 3.2%。选择在孕 36 周进行首次扫描的假阳性率更高（分别为 34.4%、

22.1%、12.7% 和 6.9%)。因此,如果通过对比 2 次胎儿生长测量值以评估生长速度,至少应该间隔 2~3 周,以降低 FGR 筛查的假阳性率。

问题 12 如何利用超声多普勒血流检测对 FGR 进行评估?

超声多普勒血流检测对 FGR 的评估内容主要包括脐动脉血流、脐静脉血流、大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)血流、静脉导管血流等。

(一) 脐动脉血流

【推荐及共识】

12-1 对怀疑 FGR 的胎儿,建议进行脐动脉血流监测,可以帮助制定产科处理决策,从而降低因 FGR 导致的围产儿病率及死亡率,是 FGR 最重要的监测方法(推荐等级: A)。

12-2 对于 FGR 胎儿,如果脐动脉搏动指数正常,建议每 2 周复查 1 次(推荐等级: B)。

12-3 发现 FGR 胎儿脐动脉舒张末期血流缺失或反向具有重要意义,提示可能需要干预和考虑分娩时机(推荐等级: A)。

12-4 如发现 FGR 胎儿脐动脉舒张末期血流缺失或反向,则建议转诊至有 FGR 监护和诊治经验的医疗中心进一步监测(推荐等级: 专家共识)。

FGR 多普勒血流监测的目的是预测胎儿酸中毒,以期在发生不可逆的胎儿器官损伤和胎儿死亡前及时分娩。一项包括了 5 项临床研究的 meta 分析并未发现常规脐动脉多普勒检查对孕妇或胎儿有益;但是对可疑 FGR 的胎儿,在产前评估中增加脐动脉多普勒测量,可使围产儿死亡率下降 29%^[64]。因此推荐对 FGR 胎儿进行脐动脉多普勒的评估。

一项随机对照研究对疑似 FGR 且脐动脉血流正常的胎儿每周 2 次或每 2 周 1 次监测脐动脉血流,发现 2 种监测频率的围产儿病率和死亡率差异无统计学意义,但增加监测频率会导致更多的产科干预,如引产和更早分娩^[65]。因此推荐,对脐动脉血流正常的 FGR 胎儿每 2 周监测 1 次。对于脐动脉血流异常的 FGR 胎儿,目前尚无循证证据提供最佳的多普勒监测频率。RCOG 推荐对于短期内需继续妊娠的、脐动脉搏动指数 > 第 95 百分位的 FGR 胎儿,每周超声多普勒监测 2 次;对舒张末期血流缺失或反向者,每天监测 1 次。

结合我国现状,本共识建议,对于 FGR 胎儿,宫内监护中一旦发现脐动脉血流异常(包括脐动脉

搏动指数 > 第 95 百分位、脐动脉舒张末期血流缺失或反向),需转诊至有 FGR 监护和诊治经验的医疗中心进一步评估和适时终止妊娠。

(二) MCA 血流

【推荐及共识】

12-5 在 < 孕 32 周的 FGR 中, MCA 血流预测新生儿酸中毒和不良结局的准确度有限。尤其当脐动脉舒张末期血流正向时,不可单独将 MCA 血流作为决定分娩时机的依据(推荐等级: B)。

12-6 在 ≥ 孕 32 周的 FGR 中,如果脐动脉舒张末期血流正向, MCA 搏动指数降低(< 第 5 百分位)对新生儿酸中毒有一定预测价值,可作为决定分娩时机的参考(推荐等级: B)。

胎儿慢性缺氧时,脑血管代偿性扩张,舒张期血流量增加,表现为 MCA 搏动指数降低。因此, MCA 搏动指数降低反映了 FGR 胎儿缺氧时的“脑保护效应”^[66]。一项对于胎龄 < 32 周的 FGR 新生儿(604 例)的研究显示,尽管 MCA 搏动指数 < -2SD 与新生儿死亡(似然比 = 1.12, 95%CI: 1.04~1.21)及病率(似然比 = 1.12, 95%CI: 1.1~1.33)有微弱的相关性,但并不能有效预测新生儿酸中毒和不良结局^[67]。多项研究显示, MCA 血流不能单独用于决定孕 32 周前 FGR 胎儿的分娩时机^[68]。一项针对 210 例脐动脉舒张末期血流正向的晚孕期 FGR 胎儿的研究发现, MCA 搏动指数 < 第 5 百分位可较好地预测新生儿代谢性酸中毒(OR=9.0, 95%CI: 1.25~395)^[69]。基于上述证据,本共识认为, MCA 多普勒异常(搏动指数 < 第 5 百分位)对 ≥ 孕 32 周且脐动脉舒张末期血流正向的 FGR 胎儿分娩时机的选择有一定指导价值。而该指标预测 < 孕 32 周 FGR 胎儿酸中毒及不良结局的价值有限。

近年来有研究提出,与单独运用 MCA 或脐动脉血流相比,采用 MCA/脐动脉搏动指数比值(cerebroplacental ratio, CPR)和 MCA/脐动脉/子宫动脉搏动指数比值(cerebral-placental-uterine ratio, CPUR)可能提高预测 FGR 不良结局的敏感性。但 CPR 和 CPUR 的临床应用价值尚有待循证医学研究^[70-71]。

(三) 以静脉导管为主的胎儿静脉血流评估

【推荐及共识】

12-7 静脉导管血流评估对新生儿酸中毒和不良结局有一定预测价值(推荐等级: A)。

12-8 在未足月 FGR 中, 如果脐动脉血流异常, 则建议评估静脉导管血流, 有助于决定分娩时机 (推荐等级: 专家共识)。

胎儿的静脉导管是连接脐静脉和下腔静脉的小静脉, 反映胎儿右心房的压力。在正常胎儿的整个心动周期中, 静脉导管血流为持续的前向血流。静脉导管 a 波的减少、缺失甚至反向通常代表胎儿心肌损伤和右心室后负荷增加所引起的心室舒张末期压力增加, 与新生儿死亡率增加有关。

对 18 项观察性研究 (2 267 例高危胎儿) 的系统综述提示, 静脉导管多普勒对预测胎盘功能不全的高危胎儿的围产期死亡率 (阳性似然比为 4.21, 阴性似然比为 0.43) 及不良围产期结局 (阳性似然比为 3.15, 阴性似然比为 0.49) 具有一定价值^[72]。Turan 等^[73]报告, 静脉导管搏动指数预测新生儿酸中毒的 OR 值为 5.68 (95%CI: 1.67~19.32), 脐静脉搏动为 45.0 (95%CI: 5.0~406.5), 而脐动脉舒张末期血流缺失或反向仅为 2.12 (95%CI: 0.66~6.83), 提示静脉多普勒 (包括脐静脉和静脉导管) 可作为胎儿代谢性酸中毒的独立预测指标^[74]。

问题 13 羊水量监测在 FGR 胎儿监护中的作用如何?

【推荐及共识】

13-1 与羊水指数法相比, 使用最大羊水池深度法诊断羊水过少, 可减少假阳性及不必要的干预 (推荐等级: A)。

羊水量是 FGR 孕期监测的重要指标之一。目前广泛应用于临床的超声评估羊水量方法包括最大羊水池深度法和羊水指数法。一项包含了 5 项随机对照研究、共 3 226 例孕妇的 Cochrane 系统综述评估了这 2 种方法预防不良围产结局的效果, 结果发现这 2 种方法的差异并无统计学意义。但由于在羊水过少的诊断中, 羊水指数法 (定义为羊水指数 < 5 cm) 较最大羊水池深度法 (定义为最大羊水池深度 < 2 cm) 诊断的假阳性率更高, 导致引产率或剖宫产率升高, 且不能改善围产结局。因此, 推荐将最大羊水池深度法用于胎儿监护中的羊水量评估^[74]。

问题 14 电子胎心监护在 FGR 胎儿监护中的作用如何?

【推荐及共识】

14-1 对 FGR 胎儿, 如有条件, 建议行基于计算机分析的电子胎心监护。但电子胎心监护不应作为 FGR 唯一的监护方法 (推荐等级: A)。

14-2 在电子胎心监护的各项参数中, 胎心率的短变异是预测胎儿宫内安危的有效参数 (推荐等级: A)。

14-3 如 FGR 孕妇自然临产, 建议及早入院, 进行持续电子胎心监护 (推荐等级: 专家共识)。

一项 Cochrane 系统综述回顾评价了产前电子胎心监护的随机对照试验结果。基于 4 项针对高危妊娠的研究数据 (共 1 627 例胎儿), 没有明确证据显示传统的产前电子胎心监护可降低围产儿死亡率 ($RR=2.05$, 95%CI: 0.95~4.42), 但纳入的研究全部采用人工分析的传统电子胎心监护^[75]。与存在较高的内部和观察者间差异的传统电子胎心监护相比, 基于计算机分析的电子胎心监护结果判读更为客观^[76]。在 FGR 胎儿中, 胎儿心率短变异是胎儿宫内健康最有效的预测指标之一。研究发现, 分娩前 24 h 内短变异 ≤ 3 ms 与新生儿代谢性酸中毒和新生儿死亡密切相关, 结合超声多普勒等其他检查手段可进一步降低单独应用电子胎心监护产生的假阳性率^[73-77]。

FGR 胎儿在分娩时发生胎心减速的风险增加, 紧急剖宫产风险也相应增加。有研究发现, 脐动脉血流异常的 FGR 胎儿, 在分娩过程中疑似胎儿窘迫所导致的紧急剖宫产率为 17%~32%, 而脐动脉血流正常的 FGR 胎儿的紧急剖宫产率仅为 6%~9%^[78]。因此建议自然临产的 FGR 孕妇及早入院, 以便持续进行电子胎心监护^[3]。

问题 15 生物物理评分 (biophysical profile, BPP) 在 FGR 胎儿监护中的作用如何?

【推荐及共识】

15-1 不建议对 < 孕 32 周的 FGR 胎儿采用 BPP 评估其宫内安危 (推荐等级: A)。

BPP 分值降低与新生儿脐静脉血 pH 值降低及围产儿死亡率增加有关^[79]。但 BPP 存在检测耗时较长, 以及实际操作中对 FGR 胎儿评定为不满意结果 (如评为 6 分) 的发生率较高 (15%~20%) 等局限性^[80], 已较少在临床中应用。

系统回顾 BPP 作为高危妊娠监测工具的有效性 (共 5 项研究、2 974 例胎儿) 发现, 使用 BPP 与围产期死亡率降低 ($RR=1.33$, 95%CI: 0.60~2.98) 或 5 min Apgar 评分 < 7 分 ($RR=1.27$, 95%CI: 0.85~1.92) 无明显相关性^[81]。其中 2 项高质量研究的联合数据表明, BPP 组剖宫产率略增加 ($RR=1.60$, 95%CI: 1.05~2.44), 但围产儿结局没有改善^[82]。

对 < 孕 32 周 FGR 胎儿的研究表明, BPP 并不是胎儿酸中毒的准确预测指标, 其假阴性率高达 11%。因此不推荐将 BPP 用于 < 孕 32 周 FGR 胎儿的监测^[73,82]。对 > 32 周的 FGR, BPP 假阴性率较低, 即如果 BPP 正常, 1 周内胎死宫内的发生率较低。此时, BPP 与其他监护手段联合运用评估胎儿宫内状况仍有一定的价值^[83]。

问题 16 FGR 的胎儿监护方案如何制定?

【推荐及共识】

16-1 一旦诊断 FGR, 建议每 2 周行超声监测胎儿生长情况, 同时进行羊水和脐动脉血流监测。如脐动脉血流阻力增高, 甚至出现舒张末期血流缺失或反向, 则建议转诊至有 FGR 监护和诊治经验的医疗中心 (推荐等级: A)。

16-2 目前较为理想的 FGR 监测方案是综合评估, 即联合多普勒超声、羊水量、BPP、电子胎心监护和胎儿生长趋势等多个指标, 评估胎儿宫内安危 (推荐等级: 专家共识)。

FGR 胎儿的监测方法和频率取决于胎龄和评估后的胎儿宫内状况。

首选的胎儿监测指标是脐动脉血流。对于脐动脉血流正常的 FGR, 建议每 2 周复查 1 次, 至孕足月。对于晚孕期末分娩的 FGR, 建议联合胎儿 MCA (孕 32 周以后) 和基于计算机分析的电子胎心监护进行监测。当 MCA 搏动指数异常 (< 第 5 百分位) 或胎心短变异异常 (< 3 ms) 时, 提示胎儿酸中毒风险增加, 有助于决定分娩时机^[3]。

对于脐动脉血流异常 (阻力增高、舒张末期血流缺失或反向) 的 FGR, 建议转诊至具有 FGR 监护和诊治经验的医疗中心, 结合胎儿孕周、监测胎儿生长趋势、羊水量、静脉导管血流及电子胎心监护结果综合判断宫内监测终点。如果上述监测结果保持良好, 对于脐动脉舒张末期血流反向者宫内监测不超过孕 32 周; 对于有脐动脉舒张末期血流缺失的 FGR 胎儿宫内监测不超过孕 34 周; 对于脐动脉舒张末期血流降低 (即脐动脉搏动指数增加) 者可宫内监测至孕 37 周^[84]。

对于孕 34 周之前脐动脉舒张末期血流缺失, 或孕 32 周前脐动脉舒张末期血流反向的 FGR 胎儿, 持续宫内监护能否在尽可能延长孕周的同时不影响胎儿的近期和远期预后, 下述 2 项研究给出了很好的证据。

生长受限干预研究 (Growth Restriction Intervention

Trial, GRIT)^[85] 是确认 < 孕 34 周 FGR 胎儿早产时机的随机对照研究。该研究将 < 孕 34 周的 FGR 胎儿随机分为分娩组 (促胎肺成熟后 48 h 立即分娩) 及期待治疗组 (产前监测至胎儿状况进一步恶化时分娩)。这 2 组胎儿的倍他米松给药率、围产儿存活率, 以及存活儿 6~12 岁的认知、语言、行为、控制能力差异均无统计学意义^[86]。这提示在孕 34 周前的 FGR 如出现胎儿状况恶化并不直接影响分娩后新生儿的神经功能和发育。随后欧洲进行的 TRUFFLE 研究 (TRial of Umbilical and Fetal Flow in Europe) 随机按照电子胎心监护短变异减少、静脉导管搏动指数 > 第 95 百分位、静脉导管 a 波缺失或反向分组, 决定孕 26~32 周 FGR 胎儿的分娩时机, 结果表明, 3 组存活新生儿在神经损伤方面无明显差异, 但在分娩后 2 年随访时, 以静脉导管 a 波缺失或反向作为终止妊娠指征的新生儿中, 神经损伤发生率 (5%) 明显低于电子胎心监护短变异异常组的新生儿 (15%)^[86]。不同于电子胎心监护短变异异常组, 该研究的静脉导管 a 波异常组常规采用电子胎心监护作为安全评估指标之一, 提示联合静脉导管血流和电子胎心监护这 2 种监测方法优于单一监测方法。因此, 最佳的孕 32 周前宫内监护方案是结合静脉导管和基于短变异的电子胎心监护, 并根据监测结果考虑监测终点^[87]。

六、FGR 的干预

问题 17 如何对 FGR 孕妇进行孕期管理?

【推荐及共识】

17-1 目前尚无证据表明, 对 FGR 孕妇采取营养补充、吸氧、住院保胎或改变体位等措施, 可以改善胎儿的宫内生长状况 (推荐等级: A)。

17-2 发生 FGR 的孕妇使用西地那非, 并不能改善胎儿的生长和宫内健康状况 (推荐等级: B)。

迄今已经开展了一些小样本随机试验评估 FGR 的产前干预方法, 包括母亲营养补充、吸氧治疗、住院保胎以及改善胎盘血流的一些干预措施。1 项研究针对 107 例 FGR 孕妇评估住院卧床休息的疗效, 结果并未发现胎儿的生长有任何改善^[88]。另有 3 项关于 94 例 FGR 孕妇吸氧治疗的研究, 其中有 2 项研究存在方法学问题 (吸氧组的孕周大于对照组), 因此即使研究结果提示吸氧与出生体重增加及围产儿死亡率降低存在正相关 ($RR=0.50$, $95\%CI: 0.32\sim0.81$), 但专家们仍一致认为, 该证据尚不足以评估 FGR 孕妇氧疗的益处和风险^[89]。

总之,目前缺乏足够证据证明上述干预措施能够改善 FGR 胎儿的生长情况^[90-91]。

目前已发布的 STRIDER-NZAus 研究^[92]和 UK-STRIDER 研究^[93]均表明,孕期服用西地那非(25 mg, 3 次/d)对改善胎儿生长没有显著效果。Dutch-STRIDER 研究^[94]的中期分析显示,西地那非组新生儿发生持续性肺动脉高压的比例显著增加(因果关系尚待确定),且新生儿的病率和死亡率并未随治疗而降低,甚至出现了新生儿死亡增多的趋势(尽管差异无统计学意义)。同样,Canadian-STRIDER 研究^[95-96]也因为无明显效果和安全问题而终止。

虽然有研究者认为是由于 STRIDER 研究选择的西地那非剂量过低,才未显现治疗效果^[97],但鉴于已经出现新生儿持续性肺动脉高压发生率增加的潜在危险信号,目前研究不应考虑增加剂量,而应当着重于验证西地那非的安全问题。由此专家们一致认为,目前不应当采用西地那非治疗 FGR^[94,97]。

问题 18 如何确定 FGR 胎儿的分娩时机?

【推荐及共识】

18-1 FGR 孕妇终止妊娠的时机必须综合考虑孕周、病因、类型、严重程度、监测指标和当地新生儿重症监护的技术水平等决定(推荐等级:专家共识)。

18-2 对于<孕 24 周或 EFW < 500 g 的胎儿,如果存在明确生长受限的表现,应建议到当地的产前诊断中心接受专业咨询和评估,排除胎儿遗传疾病。如伴发胎儿多普勒血流异常,建议和孕妇仔细沟通胎儿的预后,明确孕妇对胎儿的态度(是否继续妊娠),帮助决定进一步诊疗计划(推荐等级:专家共识)。

18-3 对于孕 24~28 周或 EFW 500~1 000 g 的胎儿,在出现明确的脐动脉多普勒血流异常(舒张末期血流缺失或反向)时,如果孕妇和家属要求积极救治,则建议在具备一定的极低出生体重儿救治能力的医疗中心进行产前监护和分娩。在病情稳定的情况下,基层医院可以和转诊中心协调沟通,争取宫内转运的机会(推荐等级:专家共识)。

目前 FGR 最有效的干预措施仍然是终止妊娠。因此,为了平衡早产和继续妊娠可能发生的胎儿器官损害或死亡的风险,确定合适的分娩时机至关重要。FGR 的最佳分娩时机取决于生长受限的潜在

病因(如果已明确)、孕周以及胎儿的产前监测指标等^[2]。对于因胎儿病理因素(如遗传疾病或先天性感染)所导致的 FGR,即使延长孕周也不会改善 FGR 的围产结局;对排除胎儿病理因素的 FGR,在继续妊娠的过程中,评估胎儿宫内死亡风险超过新生儿死亡风险时,应考虑终止妊娠。

FGR 胎儿的宫内死亡风险是同胎龄正常胎儿的 2 倍,而严重 FGR 的胎儿死亡风险更高。FGR 胎儿如果出现脐动脉舒张末期血流缺失或反向,其不良围产结局风险明显增加,同时新生儿病率和死亡率也显著增加^[98]。因此认为,孕 24~28 周是早产相关并发症和新生儿死亡的高风险阶段。EFW 500~1 000 g 的 FGR,在出现脐动脉舒张末期血流缺失或反向等异常时,如果孕妇和家属选择积极救治,应当充分考虑 FGR 的不良围产结局,最好在分娩前咨询母胎医学专家,转诊到具备新生儿重症监护病房的医疗中心分娩^[2]。FGR 在孕 34 周之前终止妊娠的,均应在具备新生儿救治能力的医疗中心分娩^[2]。

【推荐及共识】

18-4 对于孕 28~32 周的 FGR,如脐动脉血流出现异常(舒张末期血流缺失或反向)同时合并静脉导管 a 波异常(缺失或反向),建议尽快完成糖皮质激素促胎肺成熟后,积极终止妊娠。如果是单纯脐动脉血流舒张末期反向,而没有其他胎儿窘迫的证据(如异常电子胎心监护图形、静脉导管 a 波异常等),可期待妊娠至不超过孕 32 周(推荐等级:专家共识)。

18-5 对于孕 32~34 周的 FGR,如存在单纯的脐动脉舒张末期血流缺失,而没有其他胎儿窘迫的证据(如异常电子胎心监护图形、BPP < 4 分、静脉导管 a 波异常等),可期待妊娠至不超过孕 34 周(推荐等级:专家共识)。

18-6 对于预计在孕 34 周之前分娩的 FGR,建议产前使用糖皮质激素;对于孕 34~37 周,预计 7 d 内有早产风险,且孕期末接受过糖皮质激素治疗的,也建议产前使用糖皮质激素(推荐等级:A)。

18-7 对于孕 32 周之前分娩的 FGR,应使用硫酸镁保护胎儿和新生儿的中枢神经系统(推荐等级:A)。

GRIT 研究中纳入的 588 例 FGR 孕妇经产科医生评估,均不能确定最佳的终止妊娠时机,因此被随机分为早期分娩组或期待观察组。结果发现 2 组

倍他米松的给药率相同,围产儿存活率相似,新生儿出生后 2 年内的总死亡率 (12% 与 11%) 和严重残疾的比例相似 ($OR=1.1$, $95\%CI$: $0.7\sim1.8$),并且在生后 6~12 年的随访中发现,2 组儿童在认知、语言、行为和运动能力等方面均没有明显差异^[85]。这些结果表明,远离足月的 FGR 延迟分娩会导致一些死产,但立即分娩会发生几乎数量相等的新生儿死亡;2 种处理方式下,新生儿远期的神经发育没有明显差异。故结合目前研究及专家共识,ACOG、RCOG 和 SMFM 均推荐,如 FGR 出现脐动脉舒张末期血流反向,不应超过孕 32 周分娩;出现脐动脉舒张末期血流缺失,不应超过孕 34 周分娩^[2-3,84]。

GRIT 试验中,FGR 出现脐动脉舒张末期血流缺失或反向时,胎儿围产期死亡率为 12%;当静脉导管搏动指数升高时,其中 41% 表现为静脉导管 a 波缺失或反向,FGR 的围产期死亡率可增至 39%^[85],同时观察性研究也发现静脉导管搏动指数升高 ($OR=5.68$, $95\%CI$: $1.67\sim19.32$) 比脐动脉搏动指数 ($OR=2.1$, $95\%CI$: $0.66\sim6.83$) 能更准确地预测胎儿酸中毒^[67]。并且大样本研究已发现,在孕 29 周之后,仅通过静脉导管多普勒即可预测新生儿的存活情况^[78]。由此 ACOG 建议,如果 FGR 出现静脉导管多普勒异常,估计胎儿可能存活 (≥ 24 周且 $EFW > 500$ g) 并且已完成糖皮质激素促胎肺成熟,应考虑终止妊娠^[2]。

基于已发表的高质量证据,ACOG 强烈推荐:

(1) 如果 FGR 预期在孕 32 周前分娩,应使用硫酸镁保护胎儿和新生儿神经系统。(2) 如果 FGR 预期在孕 34 周前分娩,应使用糖皮质激素促进胎儿肺成熟。(3) 如果 FGR 预期在孕 34~37 周之间分娩,预计 7 d 内有早产风险,且孕期未接受过糖皮质激素治疗,建议产前使用糖皮质激素^[2]。

【推荐及共识】

18-8 对于孕 34~37 周的 FGR,单次脐动脉多普勒血流升高不应作为立即分娩的指征。应考虑完善对胎儿健康情况的系统评估,密切随访病情的变化。如胎儿监护情况良好,可期待至孕 37 周以后分娩。> 34 周的 FGR 胎儿如果出现停滞生长 > 2 周、羊水过少 (最大羊水池深度 < 2 cm)、BPP < 6 分、无应激试验频发异常图形或明确的多普勒血流异常,可考虑积极终止妊娠 (推荐等级: 专家共识)。

18-9 对于 > 孕 37 周的 FGR,可以考虑积极分娩终止妊娠。如果继续期待观察,需要和家属沟通期待观察与积极分娩的利弊 (推荐等级: 专家共识)。

目前尚缺乏高质量的随机对照试验确定 FGR 在孕 34~37 周的最佳分娩时机。根据现有 FGR 分娩时机的研究数据认为,单纯 FGR 可以期待至孕 37 周。但如果 > 孕 34 周的 FGR 出现发生不良围产结局的危险因素,如胎儿停止生长 > 2 周、羊水过少、BPP < 6 分、无应激试验频发异常图形、多普勒血流异常、母亲存在危险因素或合并症时,需要积极终止妊娠。

有关近足月 FGR 分娩时机的研究并不多。在 DIGITAT (Disproportionate Intrauterine Growth Intervention Trial At Term) 研究中,650 例 $\geq$ 孕 36 周疑似 FGR 的孕妇随机分为终止妊娠组或期待观察组 (直至出现终止妊娠的指征)。结果 2 组新生儿的不良围产结局发生率无差异 (终止妊娠组和期待观察组分别为 6.1% 和 5.3%)^[99],且 2 组幼儿在 2 岁时的发育和行为情况相似。另外在 TRUFFLE 研究中也发现,FGR 延迟分娩直至静脉导管出现显著异常 (缺失或反向) 并没有带来短期新生儿益处,仅在 2 岁时可能有神经发育方面的微小获益^[87]。基于这些结果,RCOG 认为,FGR 孕妇在孕 37 周后可考虑终止妊娠^[3]。但 ACOG 认为可以期待至孕 38~40 周分娩^[2]。目前意见尚未统一,有待高质量研究加以验证。

问题 19 如何评估 FGR 胎儿的分娩方式?

【推荐及共识】

19-1 FGR 本身并不是剖宫产的绝对指征。但存在脐动脉血流异常 (舒张末期血流缺失或反向) 时,建议剖宫产终止妊娠 (推荐等级: 专家共识)。

目前尚无有关 FGR 胎儿分娩方式的随机对照研究。所有关于脐动脉舒张末期血流缺失或反向的存活 FGR 围产结局的研究中,分娩方式均为剖宫产。因此无法分析这类脐动脉血流异常的 FGR 引产或自然临产的不良结局。但根据现有研究及专家共识,RCOG 认为,单纯 FGR 并不能作为剖宫产指征^[2],应当结合其他危险因素和监测指标确定分娩方式。如果 FGR 伴有脐动脉舒张末期血流缺失或反向,则推荐行剖宫产终止妊娠^[3]。

本共识的全部推荐意见见表 3。

参与本共识执笔的专家 段涛(同济大学附属上海第一妇婴保健院), 杨慧霞(北京大学第一医院), 胡娅莉(南京大学医学院附属鼓楼医院), 漆洪波(重庆医科大学附属第一医院), 孙路明(同济大学附属上海第一妇婴保健院), 郑明明(南京大学医学院附属鼓楼医院)

参与本共识德尔菲问卷设计及编写的专家 孙路明、邹刚、周奋翮、刘勇、孟梦、卫星、葛玉纯、陈建平(同济大学附属上海第一妇婴保健院), 乔娟(重庆医科大学附属第一医院)

参与本共识德尔菲问卷修改的专家 段涛(同济大学附属上海第一妇婴保健院), 杨慧霞(北京大学第一医院), 刘兴会(四川大学华西第二医院), 胡娅莉(南京大学医学院附属鼓楼医院), 王谢桐(山东省立医院), 漆洪波(重庆医科大学附属第一医院), 赵扬玉(北京大学第三医院), 张军(上海交通大学医学院附属新华医院)

参与本共识德尔菲问卷回答/填写的专家(按姓名拼音排序) 常颖(天津市中心妇产科医院), 陈倩(北京大学第一医院), 陈妍(上海交通大学医学院附属新华医院), 陈兢思(广州医科大学附属第三医院), 陈俊雅(北京大学第一医院), 韩瑾(广州市妇女儿童医疗中心), 黄帅(重庆医科大学附属第一医院), 蒋宇林(北京协和医院), 李红燕(山东省立医院), 李俊男(重庆医科大学附属第一医院), 罗艳敏(中山大学附属第一医院), 漆洪波(重庆医科大学附属第一医院), 宋文岭(吉林大学第二医院), 孙瑜(北京大学第一医院), 王红梅(山东省立医院), 王谢桐(山东省立医院), 魏媛(北京大学第三医院), 温弘(浙江大学医学院附属妇产科医院), 杨芳(南方医科大学南方医院), 尹少尉(中国医科大学附属盛京医院), 余海燕(四川大学华西第二医院), 张琳(上海交通大学医学院附属新华医院), 赵扬玉(北京大学第三医院), 郑明明(南京大学医学院附属鼓楼医院), 周祎(中山大学附属第一医院)

参与本共识讨论的专家(按姓名拼音排序) 陈敏(广州医科大学附属第三医院), 陈叙(天津市中心妇产科医院), 陈敦金(广州医科大学附属第三医院), 陈欣林(湖北省妇幼保健院), 邓学东(苏州市立医院), 段涛(同济大学附属上海第一妇婴保健院), 范玲(首都医科大学附属北京妇产医院), 高劲松(北京协和医院), 古航(海军军医大学附属上海长海医院), 顾圆圆(南京大学医学院附属鼓楼医院), 李力(陆军军医大学大坪医院), 李俊男(重庆医科大学附属第一医院), 李胜利(南方医科大学深圳妇幼保健院), 林建华(上海交通大学医学院附属仁济医院), 刘喆(北京大学第一医院), 刘彩霞(中国医科大学附属盛京医院), 卢彦平(解放军总医院第一医学中心), 马润玫(昆明医科大学第一附属医院), 漆洪波(重

庆医科大学附属第一医院), 时春艳(北京大学第一医院), 孙瑜(北京大学第一医院), 孙路明(同济大学附属上海第一妇婴保健院), 王欣(首都医科大学附属北京妇产医院), 王子莲(中山大学附属第一医院), 魏媛(北京大学第三医院), 温弘(浙江大学医学院附属妇产科医院), 肖梅(湖北省妇幼保健院), 谢红宁(中山大学附属第一医院), 熊钰(复旦大学附属妇产科医院), 杨慧霞(北京大学第一医院), 尹少尉(中国医科大学附属盛京医院), 余海燕(四川大学华西第二医院), 赵扬玉(北京大学第三医院), 郑明明(南京大学医学院附属鼓楼医院), 周祎(中山大学附属第一医院), 朱宝生(云南省第一人民医院), 邹丽(华中科技大学同济医学院附属协和医院)

附录 几种非定制、半定制和定制胎儿生长曲线(附表 1、附图 1~2 和附表 2~6)

参 考 文 献

- [1] Lausman A, Kingdom J. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2013,35(8):741-748. DOI: 10.1016/S1701-2163(15) 30865-3.
- [2] ACOG Practice bulletin no. 204: fetal growth restriction[J]. Obstet Gynecol, 2019,133(2):e97-97e109. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003070.
- [3] RCOG. The investigation and management of the small for gestational age fetus. Green-top Guideline No.31[S/OL]. (2013-03-22)[2019-05-10]. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg31/>.
- [4] Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard[J]. Radiology, 1991,181(1):129-133. DOI: 10.1148/radiology.181.1.1887021.
- [5] Modi N. Time to bring fetal growth assessment into the 21st century[J]. BJOG, 2016,123(12):1989. DOI: 10.1111/1471-0528.13974.
- [6] Villar J, Cheikh IL, Victora CG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project[J]. Lancet, 2014, 384(9946):857-868. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60932-6.
- [7] Papageorgiou AT, Ohuma EO, Altman DG, et al. International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project[J]. Lancet, 2014, 384(9946):869-879. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61490-2.
- [8] Papageorgiou AT, Kennedy SH, Salomon LJ, et al. The INTERGROWTH-21st fetal growth standards: toward the global integration of pregnancy and pediatric care[J]. Am J Obstet Gynecol, 2018,218(2S):S630-S630S640. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.01.011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29422205>.

表 3 胎儿生长受限专家共识 (2019 版) 的推荐条款

推荐内容	推荐等级
问题 1 如何定义 FGR	
1-1 SGA 胎儿的定义: 指超声估测体重或腹围低于同胎龄应有体重或腹围第 10 百分位数以下的胎儿。并非所有 SGA 胎儿均为病理性的生长受限。SGA 胎儿还包含了部分健康小样儿。建立种族特异性生长标准, 能够提高产前筛查 SGA 的敏感性	专家共识
1-2 FGR 是指受母体、胎儿、胎盘等病理因素影响, 胎儿生长未达到其应有的遗传潜能, 多表现为胎儿超声估测体重或腹围低于相应胎龄第 10 百分位	专家共识
问题 2 对 FGR 应该筛查哪些母体相关疾病?	
2-1 建议对 FGR 进行母体因素的评估, 包括各种妊娠合并症及并发症	B
2-2 当临床怀疑 FGR 的病理因素来自子宫胎盘灌注不良时, 应考虑筛查自身抗体, 以排除母体自身免疫系统疾病	专家共识
问题 3 对 FGR 应该筛查哪些胎儿疾病?	
3-1 对于 FGR, 建议行详细的胎儿结构超声筛查。FGR 胎儿合并结构异常或中孕期超声软指标异常时, 建议介入性产前诊断, 进行染色体微阵列及核型分析	B
3-2 对于 <孕 24 周或 EFW < 500 g 的 FGR 孕妇, 无论是否合并胎儿结构异常, 均建议提供遗传咨询和产前诊断	B
问题 4 引起 FGR 的胎盘和脐带的病理因素有哪些? (暂无推荐意见)	
问题 5 是否需要常规行 TORCH 筛查?	
5-1 对于 FGR, 建议常规行 TORCH 筛查, 尤其是巨细胞病毒和弓形虫的产前筛查	专家共识
问题 6 如何进行 FGR 的筛查?	
6-1 建议对孕妇详细采集病史, 梳理罹患 FGR 的危险因素, 进行风险评估	A
6-2 采用孕妇宫高估测胎儿体重的方法筛查 FGR 的敏感性较低。在检查条件不完备的地区, 常规描绘宫高曲线图有助于发现 SGA 胎儿。对临床怀疑 FGR 者, 应进行超声评估	专家共识
6-3 采用非整倍体筛查的单个血清学标记物筛查 FGR 的价值有限	专家共识
6-4 早、中孕期采用多普勒检查子宫动脉血流预测 FGR 的敏感性低, 不推荐常规筛查	B
问题 7 如何预防 FGR 的发生?	
7-1 孕妇戒烟可预防 FGR 发生	A
7-2 对于子痫前期高危孕妇, 孕 16 周前预防性口服阿司匹林, 除可预防子痫前期外, 也可以预防 FGR	A
7-3 对于 FGR 高危人群, 低分子量肝素不能有效预防 FGR 的发生	A
7-4 补充孕激素及钙剂等措施并不能预防 FGR 的发生	A
问题 8 如何诊断 FGR?	
8-1 准确核实孕周是诊断 FGR 的重要前提	专家共识
问题 9 FGR 胎儿的孕期监护方法包括哪些? (暂无推荐意见)	
问题 10 孕妇计数胎动是否可以预防 FGR 胎儿发生胎死宫内?	
10-1 推荐单胎 FGR 孕妇每天计数胎动。但是计数胎动对预防 FGR 胎儿发生胎死宫内的有效性尚不确定	A
10-2 建议 FGR 孕妇如发现胎动减少, 则需要及时就诊, 进一步行胎儿评估	B
问题 11 超声在 FGR 胎儿生长发育评估中的监测频率如何?	
11-1 当采用动态胎儿腹围或 EFW 估计生长速度时, 应该至少间隔 2~3 周, 以降低 FGR 筛查的假阳性率	专家共识
问题 12 如何利用超声多普勒血流检测对 FGR 进行评估?	
12-1 对怀疑 FGR 的胎儿, 建议进行脐动脉血流监测, 可以帮助制定产科处理决策, 从而降低因 FGR 导致的围产儿病率及死亡率, 是 FGR 最重要的监测方法	A
12-2 对于 FGR 胎儿, 如果脐动脉搏动指数正常, 建议每 2 周复查 1 次	B
12-3 发现 FGR 胎儿脐动脉舒张末期血流缺失或反向具有重要意义, 提示可能需要干预和考虑分娩时机	A
12-4 如发现 FGR 胎儿脐动脉舒张末期血流缺失或反向, 则建议转诊至有 FGR 监护和诊治经验的医疗中心进一步监测	专家共识
12-5 在 <孕 32 周的 FGR 中, MCA 血流预测新生儿酸中毒和不良结局的准确度有限。尤其当脐动脉舒张末期血流正向时, 不可单独将 MCA 血流作为决定分娩时机的依据	B
12-6 在 ≥孕 32 周的 FGR 中, 如果脐动脉舒张末期血流正向, MCA 搏动指数降低 (<第 5 百分位) 对新生儿酸中毒有一定预测价值, 可作为决定分娩时机的参考	B

续表 3

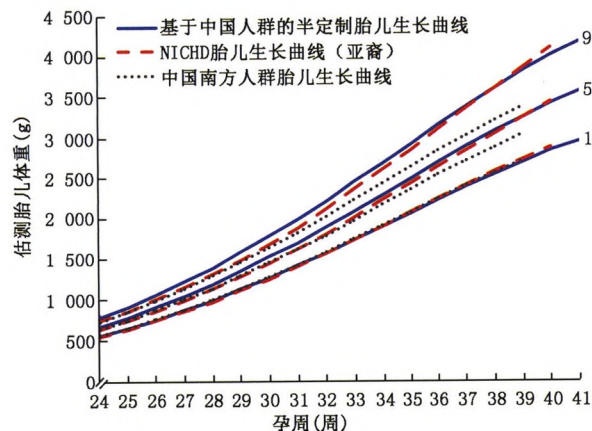
推荐内容	推荐等级
12-7 静脉导管血流评估对新生儿酸中毒和不良结局有一定预测价值	A
12-8 在未足月 FGR 中, 如果脐动脉血流异常, 则建议评估静脉导管血流, 有助于决定分娩时机	专家共识
问题 13 羊水量监测在 FGR 胎儿监护中的作用如何?	
13-1 与羊水指数法相比, 使用最大羊水池深度法诊断羊水过少, 可减少假阳性及不必要的干预	A
问题 14 电子胎心监护在 FGR 胎儿监护中的作用如何?	
14-1 对 FGR 胎儿, 如有条件, 建议行基于计算机分析的电子胎心监护。但电子胎心监护不应作为 FGR 唯一的监护方法	A
14-2 在电子胎心监护的各项参数中, 胎心率的短变异是预测胎儿宫内安危的有效参数	A
14-3 如 FGR 孕妇自然临产, 建议及早入院, 进行持续电子胎心监护	专家共识
问题 15 BPP 在 FGR 胎儿监护中的作用如何?	
15-1 不建议对 < 孕 32 周的 FGR 胎儿采用 BPP 评估其宫内安危	A
问题 16 FGR 的胎儿监护方案如何制定?	
16-1 一旦诊断 FGR, 建议每 2 周行超声监测胎儿生长情况, 同时进行羊水和脐动脉血流监测。如脐动脉血流阻力增高, 甚至出现舒张末期血流缺失或反向, 则建议转诊至有 FGR 监护和诊治经验的医疗中心	A
16-2 目前较为理想的 FGR 监测方案是综合评估, 即联合多普勒超声、羊水量、BPP、电子胎心监护和胎儿生长趋势等多个指标, 评估胎儿宫内安危	专家共识
问题 17 如何对 FGR 孕妇进行孕期管理?	
17-1 目前尚无证据表明, 对 FGR 孕妇采取营养补充、吸氧、住院保胎或改变体位等措施, 可以改善胎儿的宫内生长状况	A
17-2 发生 FGR 的孕妇使用西地那非, 并不能改善胎儿的生长和宫内健康状况	B
问题 18 如何确定 FGR 胎儿的分娩时机?	
18-1 FGR 孕妇终止妊娠的时机必须综合考虑孕周、病因、类型、严重程度、监测指标和当地新生儿重症监护的技术水平等决定	专家共识
18-2 对于 < 孕 24 周或 EFW < 500 g 的胎儿, 如果存在明确生长受限的表现, 应建议到当地的产前诊断中心接受专业咨询和评估, 排除胎儿遗传疾病。如伴发胎儿多普勒血流异常, 建议和孕妇仔细沟通胎儿的预后, 明确孕妇对胎儿的态度 (是否继续妊娠), 帮助决定进一步诊疗计划	专家共识
18-3 对于孕 24~28 周或 EFW 500~1 000 g 的胎儿, 在出现明确的脐动脉多普勒血流异常 (舒张末期血流缺失或反向) 时, 如果孕妇和家属要求积极救治, 则建议在具备一定的极低出生体重儿救治能力的医疗中心进行产前监护和分娩。在病情稳定的情况下, 基层医院可以和转诊中心协调沟通, 争取宫内转运的机会	专家共识
18-4 对于孕 28~32 周的 FGR, 如脐动脉血流出现异常 (舒张末期血流缺失或反向) 同时合并静脉导管 a 波异常 (缺失或反向), 建议尽快完成糖皮质激素促肺成熟后, 积极终止妊娠。如果是单纯脐动脉血流舒张末期反向, 而没有其他胎儿窘迫的证据 (如异常电子胎心监护图形、静脉导管 a 波异常等), 可期待妊娠至不超过孕 32 周	专家共识
18-5 对于孕 32~34 周的 FGR, 如存在单纯的脐动脉舒张末期血流缺失, 而没有其他胎儿窘迫的证据 (如异常电子胎心监护图形、BPP < 4 分、静脉导管 a 波异常等), 可期待妊娠至不超过孕 34 周	专家共识
18-6 对于预计在孕 34 周之前分娩的 FGR, 建议产前使用糖皮质激素; 对于孕 34~37 周, 预计 7 d 内有早产风险, 且孕期未接受过糖皮质激素治疗的, 也建议产前使用糖皮质激素	A
18-7 对于孕 32 周之前分娩的 FGR, 应使用硫酸镁保护胎儿和新生儿的中枢神经系统	A
18-8 对于孕 34~37 周的 FGR, 单次脐动脉多普勒血流升高不应作为立即分娩的指征。应考虑完善对胎儿健康情况的系统评估, 密切随访病情的变化。如胎儿监护情况良好, 可期待至孕 37 周以后分娩。> 34 周的 FGR 胎儿如果出现停滞生长 > 2 周、羊水过少 (最大羊水池深度 < 2 cm)、BPP < 6 分、无应激试验频发异常图形或明确的多普勒血流异常, 可考虑积极终止妊娠	专家共识
18-9 对于 > 孕 37 周的 FGR, 可以考虑积极分娩终止妊娠。如果继续期待观察, 需要和家属沟通期待观察与积极分娩的利弊	专家共识
问题 19 如何评估 FGR 胎儿的分娩方式?	
19-1 FGR 本身并不是剖宫产的绝对指征。但存在脐动脉血流异常 (舒张末期血流缺失或反向) 时, 建议剖宫产终止妊娠	专家共识

注: FGR: 胎儿生长受限 (fetal growth restriction); SGA: 小于胎龄 (small for gestational age); EFW: 估计胎儿体重 (estimated fetal weight); TORCH: 弓形虫、风疹、巨细胞病毒和单纯疱疹病毒及其他 (toxoplasmosis, other, rubella, cytomegalovirus, herpes virus); MCA: 大脑中动脉 (middle cerebral artery); BPP: 生物物理评分 (biophysical profile)

附表 1 几种胎儿生长曲线简介^a

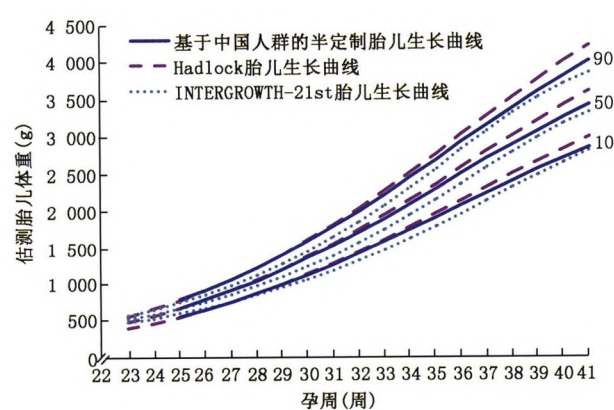
名称	分类	文献来源	样本量 (例)	研究对象	研究方法及其他说明	不同孕周估 测胎儿体重 参考标准
Hadlock 胎儿生长 曲线	非定制	Hadlock 等 ^[4]	392	美国中产白人孕妇, 不含中国 及亚裔孕妇	测量胎儿双顶径、头围、腹围、股骨长; 应用广泛, 由于数据来源较为局限, 当它用于其他种族时可能引起偏移; 目前, 多数超声仪器采用的胎儿体重 参考值均源自该标准	附表 2
INTERGROWTH- 21st 胎儿生长曲线	非定制	Stirmemann 等 ^[100]	4 321	8 个国家, 其中 609 例来自中 国北京	与区域性的生长曲线相比, 在中低收 入国家使用 INTERGROWTH-21st 后 SGA 的检出率显著增加; 但也有文献 报道发现, 该方法在中国人中过度诊 断了 SGA, 而在法国、加拿大和澳大 利亚人中易漏诊 SGA	附表 3
基于中国人群的半定 制胎儿生长曲线 ^b	半定制	Mikolajczyk 和 张军 ^[13]	14 793	根据 Hadlock 的胎儿生长曲线, 用各地健康孕妇孕 40 周出 生的新生儿平均出生体重进 行调整, 得到针对不同种族 的半定制胎儿生长曲线。	来自中国 25 省市分娩调查数据库, 根据 加权计算的平均出生体重获得基于中 国人群的半定制胎儿生长曲线	附表 4
中国南方人群胎儿生 长曲线 ^c	定制	Cheng 等 ^[101]	970	我国香港一所大学附属医院的 孕 11~13 周健康单胎华人孕 妇	孕 20 周后进行一次标准的胎儿生长测 量, 并分别用 Hadlock 的公式 3 和 INTERGROWTH-21st 的胎儿体重公 式计算胎儿估重, 分别建立了胎儿生 长曲线(本附件引用其 Hadlock 公式 建立的曲线进行比较)	表略
NICHD 胎儿生长 曲线(亚裔) ^b	定制	Buch Louis 等 ^[102]	1 737	美国 12 个医疗中心/点 4 个种 族(非西班牙裔白人、非西 班牙裔黑人、西班牙裔、亚 裔)的健康单胎妊娠的低危 孕妇, 含亚裔 342 例(含华裔)	孕期进行 6 次测量, 其中针对 342 例亚 裔孕妇(包含华裔)也建立了相应的 胎儿体重和腹围参考标准	附表 5~6

注: ^a表中所列仅为几种重要的或包含中国人群的胎儿生长曲线; ^b推荐中国人群选用; ^c推荐中国南方人群选用; SGA: 小于胎龄 (small for gestational age); NICHD: 美国国家儿童健康与人类发展研究所 (National Institute of Child Health and Human Development)



注: 90、50、10 分别指各曲线第 90、50 和 10 百分位;
NICHD: 美国国家儿童健康与人类发展研究所 (National Institute of Child Health and Human Development)

附图 1 基于中国人群的半定制胎儿生长曲线^[13]与 NICHD (亚裔)^[102]和中国南方人群胎儿生长曲线^[101]比较



注: 90、50、10 分别指各曲线第 90、50 和 10 百分位

附图 2 基于中国人群的半定制胎儿生长曲线^[13]与 Hadlock^[4]胎儿生长曲线¹和 INTERGROWTH-21st 胎儿生长曲线^[100]比较

附表 2 Hadlock 不同孕周胎儿估测体重参考标准 (g)^[4]

孕周 (周)	主要百分位数				
	第 3	第 10	第 50	第 90	第 97
14	70	77	93	109	116
15	88	97	117	137	146
16	110	121	146	171	183
17	136	150	181	212	226
18	167	185	223	261	279
19	205	227	273	319	341
20	248	275	331	387	414
21	299	331	399	467	499
22	359	398	478	559	598
23	426	471	568	665	710
24	503	556	670	784	838
25	589	652	785	918	981
26	685	758	913	1 068	1 141
27	791	876	1 055	1 234	1 319
28	908	1 004	1 210	1 416	1 513
29	1 034	1 145	1 379	1 613	1 724
30	1 169	1 294	1 559	1 824	1 649
31	1 313	1 453	1 751	2 049	2 189
32	1 465	1 621	1 953	2 285	2 441
33	1 622	1 794	2 162	2 530	2 703
34	1 783	1 973	2 377	2 781	2 971
35	1 946	2 154	2 595	3 036	3 244
36	2 110	2 335	2 813	3 291	3 516
37	2 271	2 513	3 028	3 543	3 785
38	2 427	2 686	3 236	3 786	4 045
39	2 576	2 851	3 435	4 019	4 294
40	2 714	3 004	3 619	4 234	4 524

附表 3 INTERGROWTH-21st 胎儿生长曲线不同孕周胎儿估测体重参考标准 (g)^[100]

孕周 (周)	主要百分位数				
	第 3	第 10	第 50	第 90	第 97
22	463	481	525	578	607
23	516	538	592	658	695
24	575	602	669	751	796
25	641	674	756	858	913
26	716	757	856	980	1 048
27	800	849	969	1 119	1 202
28	892	951	1 097	1 276	1 375
29	994	1 065	1 239	1 452	1 569
30	1 106	1 190	1 396	1 647	1 783
31	1 227	1 326	1 568	1 860	2 016
32	1 357	1 473	1 755	2 089	2 266
33	1 495	1 630	1 954	2 332	2 529
34	1 641	1 795	2 162	2 583	2 800
35	1 792	1 967	2 378	2 838	3 071
36	1 948	2 144	2 594	3 089	3 335
37	2 106	2 321	2 806	3 326	3 582
38	2 265	2 495	3 006	3 541	3 799
39	2 422	2 663	3 186	3 722	3 976
40	2 574	2 818	3 338	3 858	4 101

附表 4 中国人群不同孕周的胎儿估测体重参考标准 (g)

孕周 (周)	主要百分位数						
	第 3	第 5	第 10	第 50	第 90	第 95	第 97
24	505	526	558	673	788	821	842
25	589	614	652	786	920	958	983
26	683	712	756	911	1 067	1 111	1 139
27	787	820	870	1 049	1 228	1 279	1 312
28	899	937	995	1 199	1 404	1 462	1 500
29	1 021	1 063	1 129	1 361	1 593	1 659	1 702
30	1 150	1 198	1 273	1 534	1 796	1 870	1 918
31	1 287	1 341	1 424	1 717	2 010	2 093	2 147
32	1 430	1 490	1 583	1 908	2 233	2 326	2 385
33	1 578	1 644	1 746	2 105	2 464	2 566	2 632
34	1 729	1 802	1 913	2 306	2 700	2 811	2 884
35	1 881	1 960	2 081	2 509	2 937	3 058	3 137
36	2 032	2 117	2 248	2 710	3 172	3 303	3 388
37	2 179	2 271	2 411	2 907	3 402	3 543	3 634
38	2 321	2 418	2 568	3 096	3 624	3 773	3 870
39	2 454	2 557	2 715	3 274	3 832	3 990	4 093
40	2 577	2 685	2 851	3 437	4 023	4 190	4 297
41	2 687	2 799	2 973	3 584	4 195	4 368	4 481

注: 参考文献 [13] 的 Excel 计算公式获得此表格数据

附表 5 NICHD 亚裔人群不同孕周胎儿估测体重参考标准 (g)^[102]

孕周 (周)	主要百分位数					
	第 3	第 5	第 10	第 50	第 90	第 95
14	66	68	71	83	97	101
15	86	88	92	108	125	131
16	110	113	118	138	160	167
17	139	143	149	173	202	211
18	172	177	185	215	250	261
19	211	217	227	264	307	321
20	257	264	275	320	373	389
21	308	317	331	385	447	467
22	367	378	394	458	532	556
23	434	446	466	541	628	656
24	509	524	546	634	737	769
25	594	611	637	740	859	896
26	690	709	740	859	997	1 040
27	796	818	853	990	1 149	1 199
28	913	938	978	1 136	1 318	1 375
29	1 039	1 068	1 114	1 293	1 501	1 566
30	1 175	1 208	1 260	1 463	1 698	1 772
31	1 318	1 355	1 414	1 642	1 908	1 991
32	1 467	1 508	1 574	1 830	2 129	2 222
33	1 620	1 667	1 740	2 026	2 360	2 464
34	1 778	1 829	1 911	2 229	2 600	2 717
35	1 938	1 995	2 085	2 438	2 851	2 980
36	2 100	2 162	2 262	2 653	3 111	3 255
37	2 259	2 327	2 437	2 869	3 376	3 536
38	2 408	2 483	2 604	3 077	3 637	3 814
39	2 539	2 621	2 752	3 269	3 884	4 078
40	2 643	2 731	2 873	3 434	4 105	4 318

注: NICHD: 美国国家儿童健康与人类发展研究所 (National Institute of Child Health and Human Development) 是美国国立卫生研究院 (National Institute of Health, NIH) 的一个研究所

附表 6 NICHD 亚裔人群不同孕周胎儿
腹围参考标准 (mm) ^[102]

孕周 (周)	主要百分位数						
	第 3	第 5	第 10	第 50	第 90	第 95	第 97
14	68.8	70.0	71.8	78.4	85.7	87.9	89.4
15	79.7	81.0	83.0	90.4	98.5	100.9	102.5
16	90.8	92.2	94.3	102.5	111.3	113.9	115.6
17	101.8	103.3	105.7	114.5	123.9	126.8	128.6
18	112.9	114.5	117.0	126.3	136.4	139.4	141.4
19	123.8	125.5	128.1	138.0	148.7	151.8	153.9
20	134.6	136.4	139.2	149.6	160.8	164.1	166.3
21	145.3	147.2	150.2	161.1	172.8	176.3	178.6
22	155.9	157.9	161.0	172.4	184.6	188.2	190.6
23	166.2	168.3	171.5	183.4	196.2	200.0	202.5
24	176.3	178.4	181.8	194.3	207.6	211.5	214.1
25	186.1	188.4	191.9	204.9	218.8	222.9	225.6
26	195.7	198.1	201.8	215.4	229.9	234.2	237.0
27	205.2	207.6	211.5	225.8	241.0	245.5	248.4
28	214.5	217.1	221.2	236.1	252.1	256.8	259.9
29	223.9	226.7	230.9	246.7	263.4	268.4	271.7
30	233.4	236.3	240.8	257.3	275.0	280.3	283.7
31	242.8	245.8	250.5	268.0	286.7	292.3	295.9
32	252.0	255.2	260.2	278.7	298.5	304.3	308.2
33	260.9	264.3	269.6	289.1	310.1	316.3	320.4
34	269.5	273.1	278.7	299.3	321.4	328.0	332.3
35	277.6	281.4	287.3	309.0	332.4	339.3	343.9
36	285.2	289.2	295.4	318.3	342.9	350.3	355.1
37	292.4	296.6	303.1	327.2	353.2	360.9	366.0
38	299.4	303.7	310.6	335.9	363.2	371.4	376.8
39	306.2	310.7	317.9	344.5	373.4	382.0	387.7
40	312.9	317.7	325.2	353.3	383.8	392.9	398.9

注: NICHD: 美国国家儿童健康与人类发展研究所 (National Institute of Child Health and Human Development)

- [9] 朱晨, 任芸芸, 吴江南. INTERGROWTH-21st 标准评价胎儿宫内生长受限的临床价值[J]. 复旦学报(医学版), 2017, 44(3):307-311,325. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8467.2017.03.009.http://d.oldg.wanfangdata.com.cn/Periodical_shykdxb201703009.aspx.
- [10] Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, et al. The World Health Organization Fetal Growth Charts: a multinational longitudinal study of ultrasound biometric measurements and estimated fetal weight[J]. PLoS Med, 2017,14(1):e1002220. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002220.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28118360.
- [11] Kabiri D, Romero R, Gudicha DW, et al. Prediction of adverse perinatal outcomes by fetal biometry: a comparison of customized and population-based standards[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2019,DOI: 10.1002/uog.20299.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31006913.
- [12] Kiserud T, Benachi A, Hecher K, et al. The World Health Organization fetal growth charts: concept, findings, interpretation, and application[J]. Am J Obstet Gynecol, 2018, 218(2S):S619-629. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.010. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29422204.
- [13] Mikolajczyk RT, Zhang J, Betran AP, et al. A global reference for fetal-weight and birthweight percentiles[J]. Lancet, 2011,377(9780):1855-1861. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60364-4.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21621717.
- [14] Gardosi J. Customized fetal growth standards: rationale and clinical application[J]. Semin Perinatol, 2004,28(1): 33-40.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15058900.
- [15] Tarca AL, Romero R, Gudicha DW, et al. A new customized fetal growth standard for African American women: the PRB/NICHD Detroit study[J]. Am J Obstet Gynecol, 2018,218(2S):S679-691.e4. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.229.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29422207.
- [16] Leung TN, Pang MW, Daljit SS. Fetal biometry in ethnic Chinese: biparietal diameter, head circumference, abdominal circumference and femur length[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2008,31(3):321-327. DOI: 10.1002/uog.5192.
- [17] De Jong CL, Francis A, Van Geijn HP, et al. Customized fetal weight limits for antenatal detection of fetal growth restriction[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2000,15(1):36-40. DOI: 10.1046/j.1469-0705.2000.00001.x.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10776010
- [18] Gordijn SJ, Beune IM, Ganzevoort W. Building consensus and standards in fetal growth restriction studies[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018,49:117-126. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.02.002.
- [19] Gaccioli F, Aye ILMH, Sovio U, et al. Screening for fetal growth restriction using fetal biometry combined with maternal biomarkers[J]. Am J Obstet Gynecol, 2018,218(2S):S725-737. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.002.
- [20] Nardoza LM, Caetano AC, Zamarian AC, et al. Fetal growth restriction: current knowledge[J]. Arch Gynecol Obstet, 2017,295(5):1061-1077. DOI: 10.1007/s00404-017-4341-9.
- [21] Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 132: Antiphospholipid syndrome[J]. Obstet Gynecol, 2012, 120(6): 1514-1521. DOI: 10.1097/01.AOG.0000423816.39542.0f.
- [22] Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, et al. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy[J]. Obstet Gynecol, 1995,86(4 Pt 1):555-559.
- [23] Saccone G, Berghella V, Maruotti GM, et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study[J]. Am J Obstet Gynecol, 2017,216(5):525.e1-525.e12. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.01.026.

- [24] Borrell A, Grande M, Meler E, et al. Genomic microarray in fetuses with early growth restriction: a multicenter study[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2017,42(3):174-180. DOI: 10.1159/000452217.
- [25] Vanlieferinghen S, Bernard JP, Salomon LJ, et al. Second trimester growth restriction and underlying fetal anomalies[J]. *Gynecol Obstet Fertil*, 2014,42(9):567-571. DOI: 10.1016/j.gyobfe.2014.07.002.
- [26] Zhu H, Lin S, Huang L, et al. Application of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis of fetal growth restriction[J]. *Prenat Diagn*, 2016,36(7):686-692. DOI: 10.1002/pd.4844.
- [27] Borrell A, Grande M, Pauta M, et al. Chromosomal microarray analysis in fetuses with growth restriction and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2018,44(1):1-9. DOI: 10.1159/000479506.
- [28] Wilmink FA, Papatsonis DN, Grijseels EW, et al. Cornelia de lange syndrome: a recognizable fetal phenotype[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2009,26(1):50-53. DOI: 10.1159/000236361.
- [29] Abi HW, Brioude F, Edouard T, et al. Genetic disruption of the oncogenic HMGA2-PLAG1-IGF2 pathway causes fetal growth restriction[J]. *Genet Med*, 2018,20(2):250-258. DOI: 10.1038/gim.2017.105.
- [30] Maulik D. Fetal growth restriction: the etiology[J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2006,49(2):228-235.
- [31] Costantini D, Walker M, Milligan N, et al. Pathologic basis of improving the screening utility of 2-dimensional placental morphology ultrasound[J]. *Placenta*, 2012,33(10):845-849. DOI: 10.1016/j.placenta.2012.07.010.
- [32] Higgins LE, Simcox L, Sibley CP, et al. Third trimester placental volume and biometry measurement: A method-development study[J]. *Placenta*, 2016,42:51-58. DOI: 10.1016/j.placenta.2016.04.010.
- [33] García B, Llurba E, Valle L, et al. Do knowledge of uterine artery resistance in the second trimester and targeted surveillance improve maternal and perinatal outcome? UTOPIA study: a randomized controlled trial[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016,47(6):680-689. DOI: 10.1002/uog.15873.
- [34] Toal M, Keating S, Machin G, et al. Determinants of adverse perinatal outcome in high-risk women with abnormal uterine artery Doppler images[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2008,198(3):330.e1-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.09.031.
- [35] Neerhof MG. Causes of intrauterine growth restriction[J]. *Clin Perinatol*, 1995,22(2):375-385.
- [36] Hendrix N, Berghella V. Non-placental causes of intrauterine growth restriction[J]. *Semin Perinatol*, 2008,32(3):161-165. DOI: 10.1053/j.semperi.2008.02.004.
- [37] Walker PG, ter Kuile FO, Garske T, et al. Estimated risk of placental infection and low birthweight attributable to *Plasmodium falciparum* malaria in Africa in 2010: a modelling study[J]. *Lancet Glob Health*, 2014,2(8):e460-467. DOI: 10.1016/S2214-109X(14)70256-6.
- [38] Desai M, ter Kuile FO, Nosten F, et al. Epidemiology and burden of malaria in pregnancy[J]. *Lancet Infect Dis*, 2007,7(2):93-104.
- [39] Voekt CA, Rinderknecht T, Hirsch HH, et al. Ultrasound indications for maternal STORCH testing in pregnancy[J]. *Swiss Med Wkly*, 2017,147:w14534. DOI: 10.4414/smww.2017.14534.
- [40] Yamamoto R, Ishii K, Shimada M, et al. Significance of maternal screening for toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus and herpes simplex virus infection in cases of fetal growth restriction[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2013,39(3):653-657. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2012.02012.x.
- [41] Belizán JM, Villar J, Nardin JC, et al. Diagnosis of intrauterine growth retardation by a simple clinical method: measurement of uterine height[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1978,131(6):643-646.
- [42] Papageorgiou AT, Ohuma EO, Gravett MG, et al. International standards for symphysis-fundal height based on serial measurements from the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project: prospective cohort study in eight countries[J]. *BMJ*, 2016,355:i5662. DOI: 10.1136/bmj.i5662.
- [43] Rosenberg K, Grant JM, Tweedie I, et al. Measurement of fundal height as a screening test for fetal growth retardation[J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1982,89(6):447-450.
- [44] Goetzinger KR, Tuuli MG, Odibo AO, et al. Screening for fetal growth disorders by clinical exam in the era of obesity[J]. *J Perinatol*, 2013,33(5):352-357. DOI: 10.1038/jp.2012.130.
- [45] Pay A, Frøen JF, Staff AC, et al. Prediction of small-for-gestational-age status by symphysis-fundus height: a registry-based population cohort study[J]. *BJOG*, 2016,123(7):1167-1173. DOI: 10.1111/1471-0528.13727.
- [46] Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2011,204(4):288-300. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.08.055.
- [47] Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, et al. First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008,31(1):15-19. DOI: 10.1002/uog.5165.
- [48] Morris RK, Bilagi A, Devani P, et al. Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis[J]. *Prenat Diagn*, 2017,37(3):253-265. DOI: 10.1002/pd.5001.
- [49] Morris RK, Cnossen JS, Langejans M, et al. Serum screening with Down's syndrome markers to predict pre-eclampsia and small for gestational age: systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2008,8:33. DOI: 10.1186/1471-2393-8-33.
- [50] Hui D, Okun N, Murphy K, et al. Combinations of maternal serum markers to predict preeclampsia, small for gestational age, and stillbirth: a systematic review[J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2012,34(2):142-153. DOI: 10.1016/S1701-2163(16)35157-X.
- [51] Rodriguez A, Tuuli MG, Odibo AO. First-, second-, and third-

- trimester screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction[J]. Clin Lab Med, 2016,36(2):331-351. DOI: 10.1016/j.cll.2016.01.007.
- [52] Cnossen JS, Morris RK, ter RG, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis[J]. CMAJ, 2008,178(6):701-711. DOI: 10.1503/cmaj.070430.
- [53] Kramer MS, Kakuma R. Energy and protein intake in pregnancy[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2003,(4): CD000032.
- [54] Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah ÁN, et al. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018,10:CD001059. DOI: 10.1002/14651858.CD001059.pub5.
- [55] Meher S, Duley L. Progesterone for preventing pre-eclampsia and its complications[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2006,(4):CD006175. DOI: 10.1002/14651858.CD006175.
- [56] McCowan LM, Dekker GA, Chan E, et al. Spontaneous preterm birth and small for gestational age infants in women who stop smoking early in pregnancy: prospective cohort study[J]. BMJ, 2009,338:b1081. DOI: 10.1136/bmj.b1081.
- [57] Roberge S, Nicolaides K, Demers S, et al. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis[J]. Am J Obstet Gynecol, 2017,216(2):110-120.e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.09.076.
- [58] Rodger MA, Gris JC, de Vries JIP, et al. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials[J]. Lancet, 2016,388(10060):2629-2641. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31139-4.
- [59] Committee on Obstetric Practice, the American Institute of Ultrasound in Medicine, and the Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee opinion no 700: methods for estimating the due date[J]. Obstet Gynecol, 2017,129(5):e150-154. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002046.
- [60] Bocking AD. Assessment of fetal heart rate and fetal movements in detecting oxygen deprivation in-utero[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2003,110 Suppl 1:S108-112.
- [61] Frøen JF. A kick from within--fetal movement counting and the cancelled progress in antenatal care[J]. J Perinat Med, 2004,32(1):13-24. DOI: 10.1515/JPM.2004.003.
- [62] Grant A, Elbourne D, Valentin L, et al. Routine formal fetal movement counting and risk of antepartum late death in normally formed singletons[J]. Lancet, 1989,2(8659):345-349.
- [63] Mongelli M, Ek S, Tambyrajia R. Screening for fetal growth restriction: a mathematical model of the effect of time interval and ultrasound error[J]. Obstet Gynecol, 1998,92(6):908-912.
- [64] Alfievic Z, Stampalija T, Gyte GM. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in normal pregnancy[J]. Cochrane Database Syst Rev,2010,(8):CD001450. DOI: 10.1002/14651858.CD001450.pub3.
- [65] McCowan LM, Harding JE, Roberts AB, et al. A pilot randomized controlled trial of two regimens of fetal surveillance for small-for-gestational-age fetuses with normal results of umbilical artery doppler velocimetry[J]. Am J Obstet Gynecol, 2000,182(1 Pt 1):81-86.
- [66] Morris RK, Say R, Robson SC, et al. Systematic review and meta-analysis of middle cerebral artery Doppler to predict perinatal wellbeing[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2012,165(2):141-155. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2012.07.027.
- [67] Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction[J]. Obstet Gynecol, 2007,109(2 Pt 1):253-261. DOI: 10.1097/01.AOG.0000253215.79121.75.
- [68] Vergani P, Roncaglia N, Ghidini A, et al. Can adverse neonatal outcome be predicted in late preterm or term fetal growth restriction?[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2010,36(2):166-170. DOI: 10.1002/uog.7583.
- [69] Cruz-Martínez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, et al. Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses[J]. Obstet Gynecol, 2011,117(3):618-626. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31820b0884.
- [70] MacDonald TM, Hui L, Robinson AJ, et al. The cerebral-placental-uterine ratio as a novel predictor of late fetal growth restriction: a prospective cohort study[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2018. DOI: 10.1002/uog.20150.
- [71] Sirico A, Diemert A, Glosemeyer P, et al. Prediction of adverse perinatal outcome by cerebroplacental ratio adjusted for estimated fetal weight[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2018,51(3):381-386. DOI: 10.1002/uog.17458.
- [72] Yagel S, Kivilevitch Z, Cohen SM, et al. The fetal venous system, Part II: ultrasound evaluation of the fetus with congenital venous system malformation or developing circulatory compromise[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2010,36(1):93-111. DOI: 10.1002/uog.7622.
- [73] Turan S, Turan OM, Berg C, et al. Computerized fetal heart rate analysis, Doppler ultrasound and biophysical profile score in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2007,30(5):750-756. DOI: 10.1002/uog.4101.
- [74] Nabhan AF, Abdelmoula YA. Amniotic fluid index versus single deepest vertical pocket as a screening test for preventing adverse pregnancy outcome[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2008,(3):CD006593. DOI: 10.1002/14651858.CD006593.pub2.
- [75] Grivell RM, Alfievic Z, Gyte GM, et al. Antenatal cardiotocography for fetal assessment[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015,(9):CD007863. DOI: 10.1002/14651858.CD007863.pub4.
- [76] Dawes GS, Moulden M, Redman CW. Improvements in computerized fetal heart rate analysis antepartum[J]. J Perinat Med, 1996,24(1):25-36.

- [77] Serra V, Moulden M, Bellver J, et al. The value of the short-term fetal heart rate variation for timing the delivery of growth-retarded fetuses[J]. BJOG, 2008,115(9):1101-1107. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2008.01774.x.
- [78] Baschat AA, Weiner CP. Umbilical artery doppler screening for detection of the small fetus in need of antepartum surveillance[J]. Am J Obstet Gynecol, 2000,182(1 Pt 1):154-158.
- [79] Manning FA. Fetal biophysical profile: a critical appraisal[J]. Clin Obstet Gynecol, 2002,45(4):975-985.
- [80] Baschat AA, Galan HL, Bhide A, et al. Doppler and biophysical assessment in growth restricted fetuses: distribution of test results[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2006,27(1):41-47. DOI: 10.1002/uog.2657.
- [81] Lalor JG, Fawole B, Alfrevic Z, et al. Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2008,(1):CD000038. DOI: 10.1002/14651858.CD000038.pub2.
- [82] Kaur S, Picconi JL, Chadha R, et al. Biophysical profile in the treatment of intrauterine growth-restricted fetuses who weigh <1 000 g[J]. Am J Obstet Gynecol, 2008,199(3):264.e1-4. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.06.074.
- [83] Dayal AK, Manning FA, Berck DJ, et al. Fetal death after normal biophysical profile score: An eighteen-year experience[J]. Am J Obstet Gynecol, 1999,181(5 Pt 1):1231-1236.
- [84] Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction[J]. Am J Obstet Gynecol, 2012,206(4):300-308. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.01.022.
- [85] Walker DM, Marlow N, Upstone L, et al. The Growth Restriction Intervention Trial: long-term outcomes in a randomized trial of timing of delivery in fetal growth restriction[J]. Am J Obstet Gynecol, 2011,204(1):34.e1-9. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.09.019.
- [86] Lees CC, Marlow N, van Wassenae-Leemhuis A, et al. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial[J]. Lancet, 2015,385(9983):2162-2172. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62049-3.
- [87] Visser GHA, Bilardo CM, Derks JB, et al. Fetal monitoring indications for delivery and 2-year outcome in 310 infants with fetal growth restriction delivered before 32 weeks' gestation in the TRUFFLE study[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2017,50(3):347-352. DOI: 10.1002/uog.17361.
- [88] Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Bed rest in hospital for suspected impaired fetal growth[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2000,(2):CD000034. DOI: 10.1002/14651858.CD000034.
- [89] Say L, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Maternal oxygen administration for suspected impaired fetal growth[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2003,(1):CD000137. DOI: 10.1002/14651858.CD000137.
- [90] Say L, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Maternal nutrient supplementation for suspected impaired fetal growth[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2003,(1):CD000148. DOI: 10.1002/14651858.CD000148.
- [91] Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Plasma volume expansion for suspected impaired fetal growth[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2000,(2):CD000167. DOI: 10.1002/14651858.CD000167.
- [92] Groom KM, McCowan LM, Mackay LK, et al. STRIDER NZAus: a multicentre randomised controlled trial of sildenafil therapy in early-onset fetal growth restriction[J]. BJOG, 2019,126(8):997-1006. DOI: 10.1111/1471-0528.15658.
- [93] Sharp A, Cornforth C, Jackson R, et al. Maternal sildenafil for severe fetal growth restriction (STRIDER): a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind trial[J]. Lancet Child Adolesc Health, 2018,2(2):93-102. DOI: 10.1016/S2352-4642(17)30173-6.
- [94] Groom KM, Ganzevoort W, Alfrevic Z, et al. Clinicians should stop prescribing sildenafil for fetal growth restriction (FGR): comment from the STRIDER Consortium[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2018,52(3):295-296. DOI: 10.1002/uog.19186.
- [95] Pels A, Kenny LC, Alfrevic Z, et al. STRIDER (Sildenafil TheRapy in dismal prognosis early onset fetal growth restriction): an international consortium of randomised placebo-controlled trials[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2017,17(1):440. DOI: 10.1186/s12884-017-1594-z.
- [96] Terstappen F, Paaauw ND, Joles JA, et al. No improvement of pregnancy outcomes in first STRIDER trial: result of a low dose?[J]. Lancet Child Adolesc Health, 2018,2(6):e11. DOI: 10.1016/S2352-4642(18)30114-7.
- [97] Figueras F. Sildenafil therapy in early-onset fetal growth restriction: waiting for the individual patient data meta-analysis[J]. BJOG, 2019,126(8):1007. DOI: 10.1111/1471-0528.15753.
- [98] Vergani P, Roncaglia N, Locatelli A, et al. Antenatal predictors of neonatal outcome in fetal growth restriction with absent end-diastolic flow in the umbilical artery[J]. Am J Obstet Gynecol, 2005,193(3 Pt 2):1213-1218. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.07.032.
- [99] Boers KE, Vijgen SM, Bijlenga D, et al. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT)[J]. BMJ, 2010,341:c7087. DOI: 10.1136/bmj.c7087.
- [100] Stirnemann J, Villar J, Salomon LJ, et al. International estimated fetal weight standards of the INTERGROWTH-21st Project[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2017, 49(4):478-486. DOI: 10.1002/uog.17347.
- [101] Cheng YKY, Lu J, Leung TY, et al. Prospective assessment of INTERGROWTH-21st and World Health Organization estimated fetal weight reference curves[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2018,51(6):792-798. DOI: 10.1002/uog.17514.
- [102] Buck Louis GM, Grewal J, Albert PS, et al. Racial/ethnic standards for fetal growth: the NICHD Fetal Growth Studies[J]. Am J Obstet Gynecol, 2015,213(4):449.e1-449.e41. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.08.032.

(收稿日期: 2019-06-10)

(本文编辑: 李晔)