

母胎医学协会

参考文献系列 #52: 胎儿生长受限的诊断和处理



(取代 2021 年 4 月的第 3 号临床指南)

母胎医学协会 (Society for Maternal-Fetal Medicine, SMFM); 医学博士 Juliana Gevaerd Martins; 医学博士兼理学硕士 Joseph R. Biggio; 医学博士 Alfred Abuhamad

美国超声医学研究所 (AIUM) 支持本文档对这一主题的评述, 并认为其有助于我们理解该主题。

胎儿生长受限可能由多种母体、胎儿和胎盘状况引起。妊娠过程中发生胎儿生长受限的概率高达 10%, 是婴儿发病和死亡的主要原因。这种复杂的产科问题面临着已公开的诊断标准未统一、相对较低的检出率以及有限的预防和治疗选择等情况。本参考文献的目的是概述一种循证的标准化方法, 用于胎儿生长受限的产前诊断和管理。母胎医学协会的建议如下: (1) 我们建议将胎儿生长受限定义为超声估计的胎儿体重或腹围低于胎龄的第 10 个百分点 (1B 级); (2) 我们建议在确定胎儿体重百分位数时使用基于人群的胎儿生长参考 (例如 Hadlock) (1B 级); (3) 我们不推荐使用低分子肝素作为预防复发性胎儿生长受限的唯一指征 (1B 级); (4) 我们建议不要使用西地那非或限制活动来在宫内治疗胎儿生长受限 (1B 级); (5) 我们建议对早发性胎儿生长受限 (孕周 <32) 进行详细的产科超声检查 (当前程序术语代码 76811) (1B 级); (6) 我们建议, 当检测到胎儿生长受限, 且胎儿畸形、羊水过多或两者同时存在时, 无论胎龄如何, 都应向妇女提供胎儿诊断性检测, 包括染色体微阵列分析 (1B 级); (7) 我们建议在妊娠 32 周内诊断出不明原因的孤立性胎儿生长受限时, 应为孕妇提供产前诊断检测和染色体微阵列分析 (1C 级); (8) 我们不建议在没有任何其他危险因素的情况下对胎儿生长受限的孕妇进行弓形虫病、风疹或疱疹筛查, 并建议对选择羊膜穿刺术进行诊断性检测的不明原因胎儿生长受限的女性进行巨细胞病毒的聚合酶链反应 (1C 级); (9) 我们建议一旦诊断为胎儿生长受限, 应进行连续脐动脉多普勒评估以评估是否恶化 (1C 级); (10) 舒张末期血流速度降低 (即血流比大于第 95 个百分点) 或胎儿生长严重受限 (估计胎儿体重小于第 3 个百分点) 的孕妇, 我们建议每周进行脐动脉多普勒检查 (2C 级); (11) 当检测到脐动脉舒张末期血流缺失时, 我们建议每周进行多达 2-3 次的多普勒评估 (1C 级); (12) 在舒张末期血流速度逆转的情况下, 我们建议住院, 产前给予皮质类固醇, 每天至少 1-2 次胎心加强监测, 并根据整个临床情况和胎儿的额外评估结果考虑分娩 (2C 级); (13) 我们建议不要将静脉导管、大脑中动脉或子宫动脉的多普勒评估用于早发性或迟发性胎儿生长受限的常规临床管理 (2B 级); (14) 我们建议在无舒张末期血流速度缺失/反转的情况下, 在胎儿生长受限后每周进行一次心电图检查, 并且当胎儿生长受限合并舒张末期血流速度缺失/反转或其他合并症或危险因素时, 应增加频率 (2C 级); (15) 我们建议在妊娠 37 周分娩, 当胎儿生长受限且脐动脉多普勒波形舒张期血流减少但无舒张末期血流速度缺失/逆转或严重胎儿生长受限且估计胎儿体重小于第 3 个百分点 (1B 级); (16) 对于胎儿生长受限且舒张末期血流速度缺失的孕妇, 我们建议在妊娠 33-34 周分娩 (1B 级); (17) 对于胎儿生长受限和舒张末期血流速度逆转的孕妇, 我们建议在妊娠 30-32 周分娩 (1B 级); (18) 当胎儿生长受限、估计的胎儿体重在第 3 和第 10 个百分点之间且脐动脉多普勒正常时, 我们建议在妊娠 38 至 39 周分娩 (2C 级); (19) 我们建议对于胎儿生长受限合并舒张末期血流速度缺失/逆转的孕妇, 应根据整个临床情况考虑剖宫产 (2C 级); (20) 我们建议如果预期在 33 6/7 周前分娩, 或妊娠期在 34 0/7 周至 36 6/7 周之间、无禁忌症、7 天内有早产风险且之前没有接受过产前皮质类固醇治疗的妇女使用产前皮质类固醇 (1A 级); (21) 对于小于 32 周妊娠的孕妇, 我们推荐产时硫酸镁用于保护胎儿和新生儿神经 (1A 级)。

关键词: 胎心造影、多普勒、胎儿生长受限、胎儿体重、脐动脉

介绍

胎儿生长受限 (FGR) 可能由多种母体、胎儿和胎盘状况引起。¹ 尽管 FGR 的主要潜在机制各不相同, 但它们通常具有相同的最终共同途径, 即胎儿营养不佳和子宫胎盘灌注。¹² 染色体疾病和先天性畸形约占 FGR 病例的 20%。^{2,3} 母体胎盘循环灌注不足是 FGR 的最常见原因, 占有所有病例的 25-30%。^{2,3}

妊娠过程中发生胎儿生长受限的概率高达 10%, 是婴儿发病和死亡的主要原因。^{1,4,5} 在体重低于第 10 个百分位的所有胎龄胎儿中, 死产率约为 1.5%, 是正常生长胎儿死产率的两倍。胎儿体重低于第 5 个百分位, 死产率可高达 2.5%。^{6,7} 此外, 出生体重低于第 10 个百分位的婴儿更有可能在出生时出现严重的酸中毒、较低的 5 分钟阿普加评分以及住进新生儿重症监护室。⁸ 早产进一步增加了 FGR 不良后果的风险。⁹ 研究报告, 与足月 FGR 胎儿相比, 早产 FGR 胎儿的围产期死亡率增加了 2 至 5 倍。⁹ 围产期结局很大程度上取决于 FGR 的严重程度, 同时发现最差的结局发生在估计胎儿体重 (EFW) 低于第 3 个百分位或与胎儿多普勒异常相关的胎儿中。^{5,10}

除了对围产期有重大影响外, FGR 还对长期健康状况产生影响。它与代谢程序化有关, 会增加未来发生代谢综合征和随之而来的心血管和内分泌疾病的风险。^{11,12} 它还可以导致心脏重构, 导致心血管功能障碍, 且这种功能障碍可能会持续到儿童期和青春期。^{13,14} 此外, 研究表明 FGR 与长期神经功能障碍之间存在关联, ¹⁵⁻²⁰ 到学龄时认知和学习障碍的发生率高达 20%-40%。²¹

FGR 仍然是一个复杂的产科问题, 针对这一问题已公开的诊断标准未统一、检出率相对较低以及预防和治疗选择有限。²²⁻²⁵ FGR 的产前护理通常因母体疾病 (如高血压) 而变得复杂化, 最佳管理包括平衡母体、胎儿和新生儿的风险。本文件的目的是概述 FGR 产前诊断和管理的循证标准化方法。

术语和诊断标准

术语和诊断标准 FGR 和小于胎龄儿 (SGA) 是在文献和临床实践中有时互换使用的术语。FGR 一词用于描述 EFW 低于第 10 个百分位的胎儿, 而 SGA 用于描述出生体重

低于胎龄第 10 个百分位的新生儿。²⁶ 应放弃使用宫内生长受限 (IUGR) 这一术语, 而改用 FGR。

伴有 FGR 的胎儿在出生时并不总是 SGA, 而 SGA 的新生儿在产前超声检查中往往不会被诊断为生长受限。²⁷ 在被诊断患有 FGR 的胎儿中, 大约 18% 至 22% 的胎儿出生时体型较小但健康且结果正常。²⁴ FGR 产前管理中一项重要的挑战是如何将先天小胎儿与病理生长受限且有产后并发症风险的胎儿区分开来。

FGR 通常被定义为低于胎龄第 10 个百分位的超声 EFW。回顾 6 个国家 (美国、英国、法国、爱尔兰、加拿大和新西兰) 针对 FGR 诊断标准所提出的国家指南, 其揭示了对人们对 FGR 定义的广泛共识。²⁴ 然而, FGR 的诊断标准存在显著差异。一些诊断标准仅限于胎儿生物特征测量, 而其他诊断标准则包含异常的多普勒检查结果。²⁸ 此外, FGR 诊断标准的生物特征组成部分根据人群的选择以及定制的参考生长标准的选择而有所不同, EFW 是单独使用还是与腹围 (AC) 一起使用, 以及使用哪个截止值来定义异常生长。^{24,29,30} 例如, 6 个国家中有 3 个国家也将 AC 作为诊断标准, 英国和加拿大将第 10 个百分位作为 AC 截止值, 新西兰则将第 5 个百分位作为 AC 截止值。²⁴ 有证据支持使用 AC 作为 FGR 的诊断标准。在一项针对 1000 例低风险妊娠的前瞻性研究中, 发现小于第 10 个百分位的 AC 与小于第 10 个百分位的 EFW 对 SGA 的预测具有相似的诊断准确性。³¹ 在 2017 年发表的一项荟萃分析中, 小于第 10 个百分位的 AC 预测的 SGA 以及超声 EFW 小于第 10 个百分位, 具有相当的敏感性和特异性。与其他截止值相比, 小于第 5 个百分位的 AC 在预测 SGA 方面具有显著降低的敏感性但更高的特异性。³² 另一项系统评论和荟萃分析报告称, AC 和 EFW 的表现相似, 对于 10% 的修正假阳性率, AC 具有更高的敏感性。³³

另一种诊断 FGR 的方法包括通过多种超声检查确定胎儿的生长轨迹, 以及确定脱离其自身生长轨迹的胎儿。从理论上讲, 这种方法考虑了生长的动态方面和每个胎儿的个体化生长潜力。³⁴ 然而, 这种方法需要多次超声检查, 前瞻性研究未能证明这种方法在改善临床结果方面的优越性。³⁵ 我们建议将 FGR 定义为超声 EFW 或 AC 低于胎龄的第 10 个百分位 (1B 级)。

胎儿体重的超声估计

准确的孕期计算是诊断 FGR 的重要前提。通过超声确定胎龄的参数最近已经进行了更新。³⁶ 当使用孕早期的头臀长来确定月经日期或指定新的日期时，最好确定怀孕日期。³⁶ 超声胎儿体重估计是通过使用结合胎儿双顶径、头围 (HC)、AC 和股骨长度的生物特征测量的回归方程生成的；一个多社会工作组最近对这些用于胎儿生物测量的图像标准进行了标准化。³⁷ 然后将超声 EFW 与参考图表进行比较以生成体重百分位数。

1977 年，Warsof 等人发表了第一个用于估计胎儿体重的超声图像方程，此后多个方程已被开发出来。³⁸ 在对 26 个超声胎儿体重估计公式的回顾性研究中，发现准确性存在相当大的差异。对于 1000-4500 克范围内的出生体重，基于 3 或 4 个胎儿生物特征指标的公式在估计胎儿体重方面比基于 1 或 2 个指标的公式要准确得多。³⁹ 在回顾与估计胎儿体重的方法和不准确来源有关的文献时，作者得出结论，多重测量的平均、图像质量的改善、设备的统一校准和定期审计可能有助于改善胎儿体重估计和减少误差。⁴⁰

胎儿生长列线图通常代表未调整的人群标准或根据性别和种族调整胎儿大小的体质或生理变化的定制标准。^{35,41-44} 在美国，最广泛使用的估计胎儿体重和计算体重百分比的方法是基于 Hadlock 公式，该公式源自德克萨斯州一家机构对 392 名以白人为主的中产阶级妇女的妊娠进行的研究。⁴¹ 在一些研究中，使用定制的生长标准已被证明可以提高区分生长受限胎儿和先天小胎儿的能力。⁴⁵⁻⁴⁷

使用定制的生长标准是否能改善妊娠结局是最近几项研究的主题：INTERGROWTH-21st 标准、⁴⁴ Eunice Kennedy Shriver 国家儿童健康与人类发展研究所 (NICHD) 标准⁴⁸ 以及世界卫生组织 (WHO) 标准。^{49,50} INTERGROWTH-21st 研究包括来自 8 个国家的没有母体或胎儿危险因素的健康孕妇，并在未调整种族差异的情况下创建了一个统一的胎儿生长标准。⁴⁴ NICHD 研究在美国的 12 个地点进行，制定了特定种族/民族的胎儿生长标准。⁴⁸ 最后，WHO 的研究根据从 10 个国家收集的数据制定了总体增长标准。^{49,50}

尽管 NICHD 和 WHO 的研究都确定了胎儿生长的种族/民族差异，但迄今为止的证据表明，在临床实践中使用这些新公式并不能改善 FGR 的检测和结果。⁵¹⁻⁵³ 在法国的早产人群中，与 Hadlock 公式相比，在妊娠 > 28 周时，INTER- growth -21 公式对出生体重的平均百分比误差和低估程度更高。Hadlock 公式将更多婴儿划入实际出生体重的 10% 以内，并且在妊娠 22 至 34 周之间分娩的胎儿体重的总体估计方面比 INTERGROWTH-21st 更准确。⁵³ 使用 NICHD 标准和 Hadlock 公式在 1514 名不同种族的孕妇中比较了估计胎儿体重和预测新生儿发病率的诊断准确性。与 NICHD 生长标准相比，Hadlock 公式能更好地预测出生时 SGA 和复合新生儿发病率，且超声与出生体重的百分位差异更低。被 Hadlock 诊断为生长受限，但未被 NICHD 诊断为生长受限的胎儿，其综合发病率明显高于正常生长的胎儿。⁵¹ 鉴于这些发现，我们建议在确定胎儿体重百分位数时使用基于人群的胎儿生长参考（例如 Hadlock）（1B 级）。

胎儿生长受限的分类

诊断时机

根据产前超声诊断的胎龄，FGR 分为早发性和晚发性，在妊娠 32 周之前诊断出来的是早发性 FGR，在妊娠 32 周或之后诊断出来的是晚发性 FGR。在一项包含 656 例 FGR 孕妇的定群研究中，诊断时胎龄为 32 周的孕妇被认为是最大限度地提高早发和晚发 FGR 之间相关共病和妊娠结局差异的最佳截止日期。⁵⁴ 早发性和晚发性 FGR 的临床表现也不同；早发性 FGR 通常更严重，倾向于遵循已建立的胎儿恶化多普勒模式，更常与妊娠期母体高血压疾病相关，并且比晚发性 FGR 表现出更显著的胎盘功能障碍。^{23,28,54-56} 遗传异常的胎儿也可能出现早发性 FGR，通常与胎儿和羊水异常有关。³ 晚发性 FGR 约占 FGR 病例的 70%-80%，通常表现较轻。^{55,56} 与早发性 FGR 不同，晚发性 FGR 不太可能与母体高血压疾病相关，并且通常灌注不足的胎盘组织病理学表现也较少。⁵⁷⁻⁵⁹ 在早发性 FGR 中，多普勒恶化的模式从脐动脉和静脉导管异常发展为异常的生物物理参数。^{55,56} 相比之下，迟发性 FGR 的血管适应通常局限于脑循环，通常与脐动脉的正常多普勒有关。^{57,60,61}

胎儿生长受限的严重程度

研究回顾了各种超声参数，以更好地识别围产期发病率和死亡率风险增加的生长受限胎儿。²⁸ 已发现异常脐动脉多普勒指数的存在可预测不良围产期结果。⁶² 无论脐动脉和大脑中动脉多普勒指数如何，低于第三个百分位的 EFW 也与围产期不良结果的风险增加有关。¹⁰ 在一项包含 300 多万单胎妊娠的大型回顾性定群研究中，出生体重低于第 3 百分位的胎儿死产的风险在几乎所有胎龄比第 3 到第 5 个百分位组增加了大约 3 倍，比第 5 到第 10 个百分位组增加了 4 到 7 倍。⁶³ 这些结果与新生儿数据一致，显示出生体重低于第三个百分位的新生儿的发病率和死亡率风险显著增加。⁶⁴ 因此，已发现低于第三个百分位的 EFW 代表更严重的 EGR 形式。

对称和不对称胎儿生长受限

根据头围和腹围 (HC/AC) 之间的比率分，FGR 已被分为对称或不对称。过去，这种分类被认为可以提供有关妊娠损伤时间以及 FGR 的病因和预后的有价值的信息。⁶⁵ 最近，已对从出生到 4 岁的生长和发育迟缓进行了评估，并发现对称和不对称生长受限的早产儿的生长和发育迟缓相似。⁶⁶ 此外，没有发现 HC/AC 是不良妊娠结果的独立预测因子。⁶⁷

胎儿生长受限的管理

一般注意事项

目前没有任何 FGR 的预防策略或治疗方法被证明有效。没有统一的证据表明营养和膳食补充剂或卧床休息可以防止 FGR 或降低 SGA 分娩的发生率。⁶⁸⁻⁷¹ 两项荟萃分析显示，预防性使用低剂量阿司匹林可适度降低 FGR 和 SGA 风险。^{72,73} 然而，这一发现并未在阿司匹林循证先兆子痫预防 (ASPREE) 试验中得到证实，该试验主要针对早产先兆子痫预防而设计。^{74,75} 由于低剂量阿司匹林在预防低风险女性 FGR 复发方面的作用存在相互矛盾的证据，美国妇产科学院建议不要将低剂量阿司匹林用作 FGR 预防的唯一指征。⁷⁶ 此外，未显示使用低分子量肝

素可降低高危女性复发性胎盘介导的妊娠并发症的风险。^{75,77,78} 目前，没有证据表明治疗干预措施（包括西地那非通过血管舒张增加子宫胎盘灌注）可以改善胎盘灌注和 FGR 妊娠的结果。^{75,79} 我们不推荐使用低分子肝素作为预防 FGR 复发的唯一指征（1B 级）。我们建议不要在 FGR 的子宫内治疗中使用西地那非或限制活动（1B 级）。

FGR 的管理以早期诊断、最佳胎儿监护和及时分娩为基础，以降低围产期死亡率并将短期和长期发病率降至最低。在 FGR 妊娠中，分娩决策需要平衡早产风险和死产风险。分娩相关决定通常取决于母体因素，例如母体存在高血压，以及胎儿合并症，例如生长受限的程度和异常胎儿监测结果的严重程度。尽管有大量关于该主题的文献，但目前对 FGR 管理的最佳方法尚未达成共识。未达成一致共识的主要原因是随机试验的缺乏和研究人群的异质性。

尽管存在这些限制，但越来越多的证据表明，在 FGR 监测中使用脐动脉多普勒是有益的。此外，诊断和管理标准化方案的存在似乎会带来更有利的结果，而欧洲随机脐带和胎儿流试验 (TRUFFLE) 中围产期发病率和死亡率好于预期就证明了这一点。⁸⁰ 该试验的结果标准化了护理方法和分娩标准，与生长限制干预试验 (GRIT) 的结果形成对比^{81,82} 后者将管理留给管理提供者的自由裁量权。对于生长受限的早产儿，最重要的预后因素是分娩时的胎龄。^{80,83} 一项关于 FGR 的大型纵向定群研究显示，在妊娠 32 周之前，在子宫内每增加一天，完整存活率就会增加 1%-2%。⁸³ 图 1 提供了 FGR 的诊断和管理算法。

孕产妇高血压疾病在早发性 FGR 中很常见，并且对妊娠结果有着重要的影响。在 TRUFFLE 中，研究期间 50% 的妊娠和分娩时 70% 的妊娠存在母体高血压。母体高血压的存在是不良结果最重要的独立决定因素之一。^{16,80} 患有高血压的孕妇从研究入组到分娩的中位间隔显著缩短，患有高血压孕妇所生的新生儿出生时胎龄较小并且出生体重较低。⁸⁰ 应密切监测早发性 FGR 妇女妊娠期高血压疾病的发展。

建议摘要

序号	建议	级别
1	我们建议将 FGR 定义为低于胎龄第 10 个百分位的超声 EFW 或 AC。	1B 强烈推荐，中等质量证据
2	我们建议在确定胎儿体重百分位时使用基于人群的胎儿生长参考（例如 Hadlock）。	1B 强烈推荐，中等质量证据
3	我们建议不要将低分子肝素作为预防 FGR 复发的唯一指征。	1B 强烈推荐，中等质量证据
4	我们建议不要在 FGR 的子宫内治疗中使用西地那非或限制活动。	1B 强烈推荐，中等质量证据
5	我们建议对早发性 FGR（孕周<32）进行详细的产科超声检查（CPT 代码 76811），因为高达 20% 的病例与胎儿或染色体异常有关。	1B 强烈推荐，中等质量证据
6	当检测到 FGR 并且无论胎龄如何，同时存在胎儿畸形、羊水过多或两者兼有时，我们建议为女性提供胎儿诊断测试，包括 CMA。	1B 强烈推荐，中等质量证据
7	我们建议孕妇在孕 32 周前确诊原因不明的孤立性 FGR 时进行 CMA 产前诊断测试。	1C 强烈推荐，低质量证据
8	我们不建议在没有任何危险因素的情况下对胎儿生长受限的孕妇进行弓形虫病、风疹或疱疹筛查，并建议对选择羊膜穿刺术进行诊断性检测的不明原因 FGR 的女性进行针对 CMV 的 PCR。	1C 强烈推荐，低质量证据
9	我们建议一旦诊断出 FGR，应进行连续脐动脉多普勒评估以评估恶化情况。	1C 强烈推荐，低质量证据
10	对于舒张末期血流速度降低（即血流比大于第 95 个百分位）或有严重 FGR（EFW 小于第 3 个百分位）的孕妇，我们建议每周进行脐动脉多普勒检查。	2C 轻度推荐，低质量证据
11	当检测到脐动脉 AEDV 时，我们建议每周进行多达 2-3 次的多普勒评估，因为 REDV 可能恶化和发展。	1C 强烈推荐，低质量证据
12	在 REDV 的情况下，我们建议住院、产前使用皮质类固醇、每天至少 1-2 次 CTG 加强监测，并根据整个临床情况和额外评估胎儿健康的结果考虑分娩。	2C 轻度推荐，低质量证据
13	我们建议不要将静脉导管、大脑中动脉或子宫动脉的多普勒评估用于早发性或迟发性 FGR 的常规临床管理。	2B 轻度推荐，中等质量证据
14	我们建议在没有 AEDV/REDV 的 FGR 存活后每周进行一次 CTG 检测，并且当 FGR 并发 AEDV/REDV 或其他合并症或风险因素时增加检测频率。	2C 轻度推荐，低质量证据
15	对于 FGR 和脐动脉多普勒波形伴舒张期血流减少但无 AEDV/REDV 或严重 FGR 且 EFW 小于第三个百分位的妊娠，我们建议在妊娠 37 周分娩。	1B 强烈推荐，中等质量证据
16	对于患有 FGR 和 AEDV 的孕妇，我们建议在妊娠 33-34 周分娩。	1B 强烈推荐，中等质量证据
17	对于患有 FGR 和 REDV 的孕妇，我们建议在妊娠 30-32 周分娩。	1B 强烈推荐，中等质量证据
18	我们建议对于孕妇伴有 FGR 且 EFW 位于第 3 和第 10 个百分位数之间且脐动脉多普勒正常时，在妊娠 38-39 周进行分娩。	2C 轻度推荐，低质量证据

母胎医学协会。

SMFM 参考文献系列#52：胎儿生长受限的诊断和处理。Am J Obstet Gynecol 2020。

（续）

建议摘要 (续)

序号	建议	级别
19	我们建议，对于 FGR 合并 AEDV/REDV 的孕妇，应根据整个临床情况考虑剖宫产。	2C 轻度推荐，低质量证据
20	我们建议如果预期在妊娠 33 6/7 周之前分娩，或妊娠 34 0/7 周至 36 6/7 周之间、无禁忌症、7 天内有早产风险且此前未接受过产前皮质类固醇治疗的妇女使用产前皮质类固醇。	1A 强烈推荐，高质量证据
21	我们推荐对小于 32 周妊娠的孕妇在产时使用硫酸镁来保护胎儿和新生儿神经。	1A 强烈推荐，高质量证据

AC, 腹围; AEDV, 脐动脉舒张末期血流缺失; CMA, 染色体微阵列分析; CMV, 巨细胞病毒; CPT, 当前的程序术语; CTG, 心脏造影; EFW, 估计胎儿体重; FGR, 胎儿生长受限; PCR, 聚合酶链式反应; REDV, 舒张末期血流速度逆转。
母胎医学协会。SMFM 参考文献系列#52: 胎儿生长受限的诊断和处理。Am J Obstet Gynecol 2020。

初步诊断

对于 FGR 的初步诊断，如果之前未进行过检查，我们建议对早发性 FGR 进行详细的产科超声检查（当前程序术语代码 76811），因为高达 20% 的病例与胎儿或染色体异常有关^{2,3,84,85}（1B 级）。FGR 合并胎儿畸形或羊水过多应促使进行遗传咨询并考虑进行产前诊断检测。⁸⁶ 当检测到 FGR 和胎儿畸形、羊水过多，或两者同时存在时，无论孕周如何，我们建议为女性提供胎儿诊断测试，包括染色体微阵列分析 (CMA)（1B 级）。

尽管染色体异常在结构异常和 FGR 的妊娠中更为常见，但在一项纳入无结构畸形胎儿的系统综述中，染色体异常的平均发生率为 6.4%。只有一小部分研究纳入了明显孤立性 FGR 的妊娠晚期妇女，但在这些妇女中未发现核型异常。由于系统综述中所选择的研究存在较大的异质性，无法应用荟萃分析方法，例如计算效果估计值。⁸⁷ 最近的研究评估了 CMA 在早发性生长受限和无结构性畸形胎儿中的作用；此类研究已确定 CMA 比核型增加了 4%-10%。⁸⁸⁻⁹⁰ 我们建议，当在妊娠 32 周内诊断出不明原因的孤立性 FGR 时，为孕妇提供 CMA 产前诊断测试（1C 级）。

最近在一项包括 319 例妊娠的研究中评估了母体感染与 FGR 的关联。未发现母体或先天性弓形虫、风疹或疱疹感染病例，而 6 (1.8%) 例胎儿被诊断为患有先天性巨细胞病毒 (CMV)。两例 (0.6%) 先天性 CMV 胎儿除了 FGR 外没有其他超声检查结果。⁹¹ 在另一项针对 48 例 FGR 妊娠的前瞻性定群研究中，1 例新生儿 (2.1%) 被诊

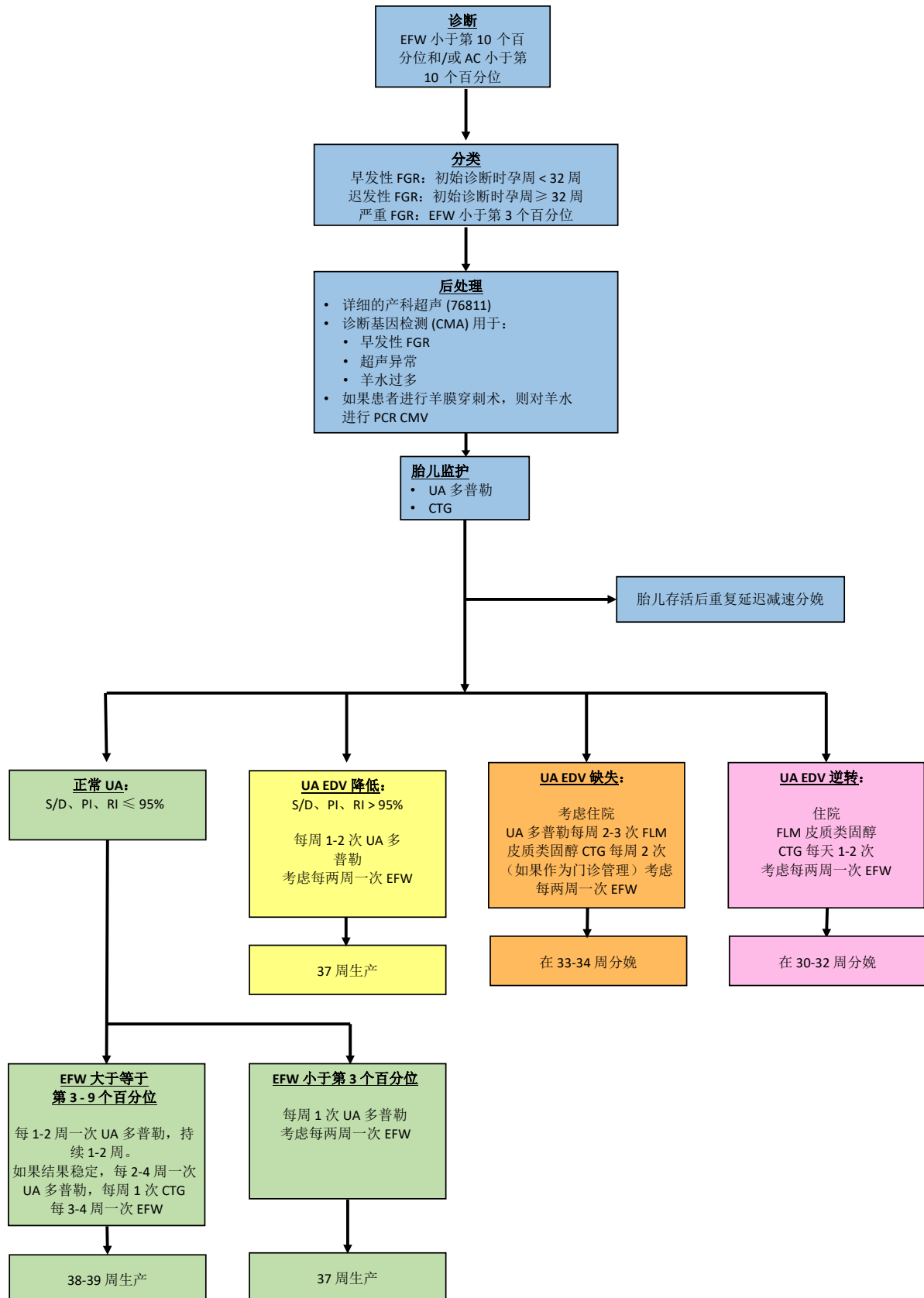
断为先天性 CMV。⁹² 我们不建议在没有任何危险因素的情况下对胎儿生长受限的孕妇进行弓形虫病、风疹或疱疹筛查，并建议对选择羊膜穿刺术进行诊断性检测的不明原因 FGR 的女性进行 CMV 的聚合酶链反应 (PCR)（1C 级）。然而，鉴于 FGR 病例中 CMV 的发生率较低，缺乏有效的产前干预措施，以及在妊娠晚期 CMV 血清学检测的效用有限，在缺乏胎儿感染的危险因素或超声标记物的情况下，常规的感染血清学可能没有必要。⁹¹⁻⁹⁴ PCR 是 CMV 的首选检测方法，应在接受羊膜穿刺术诊断检测的不明原因 FGR 的女性中进行。

脐动脉多普勒

脐动脉多普勒评估沿胎盘单元胎儿成分的血流阻抗。早在妊娠 14 周，胎儿胎盘循环的低阻抗允许脐动脉在整个心动周期中持续向前流动。⁹⁵ 脐动脉的多普勒波形可以从沿脐带的任何节段获得。靠近脐带胎盘端得到的波形反映了下游的阻抗，显示舒张末期血流速度高于靠近胎儿脐带附着点处得到的波形。⁹⁵ 一般来说，脐动脉多普勒舒张末期血流沿脐带的这种变化很小，不足以影响临床决策。

搏动指数 (PI)、阻力指数 (RI) 或收缩压-舒张压 (S/D) 比值均可用于脐动脉多普勒波形的量化，尽管最近的研究通常使用 PI 或 RI。^{5,16,28,30,80,83} 脐动脉多普勒异常被定义为 PI、RI 或 S/D 比大于胎龄的第 95 个百分位或舒张末期血流速度缺失或逆转 (AEDV 或 REDV)。

图 1
胎儿生长受限的诊断和管理的算法



从异常脐动脉多普勒伴舒张期血流减少到 AEDV/REDV 的进展可能需要数天至数周，特别是在没有母体疾病的情况下。在一项关于 FGR 的大型研究中，脐动脉 PI 大于第 95 个百分位、AEDV 和 REDV 的平均分娩时间间隔分别为 26、13 和 4 天。⁶²

异常的脐动脉多普勒波形反映了胎盘功能不全的存在，可以帮助区分生长受限的胎儿和先天性小胎儿。已经证实将脐动脉多普勒评估纳入高危妊娠的管理可显著降低围产期死亡、引产和剖宫产的风险。因此，它是 FGR 胎儿监护的重要组成部分。^{96,97} 相比之下，一项对 5 项试验的系统评价发现，没有证据表明在低危妊娠中常规使用脐动脉多普勒对母体或新生儿有益。⁹⁸

脐动脉内的 AEDV/REDV 反映了显著的胎盘恶化，并与围产期高死亡率相关。可能间歇性发现脐动脉内存在 AEDV/REDV；这可能代表了多普勒恶化的连续性，发生在持续性血流缺失或逆转出现之前。⁹⁹ 一项对 31 项关于妊娠 34 周前 FGR 胎儿死亡风险研究的荟萃分析报告显示，AEDV 和 REDV 的胎儿死亡比值比分别为 3.59（95% 可信区间 [CI] 2.3-5.6）和 7.27（95% CI, 4.6-11.4）。该荟萃分析的汇总数据还显示，在脐动脉或静脉导管中，AEDV 的死产风险为 6.8%，REDV 的死产风险为 19%。¹⁰⁰ 根据 TRUFFLE 的报道，在 33-34 周的 AEDV 和 30-32 周的 REDV，死产的风险高于婴儿死亡或严重发病的风险。⁸⁰

有证据表明，脐动脉多普勒不能可靠地预测迟发性 FGR 的不良妊娠结果。¹⁰¹ 与早发性 FGR 相比，该结果可能与迟发性 FGR 的胎盘病理学发现频率较低有关。¹⁰²⁻¹⁰⁴ 实验模型表明，在脐动脉多普勒异常出现之前，需要达到胎盘血管闭塞阈值。因此，迟发性 FGR 中存在正常的脐动脉多普勒并不能排除胎盘疾病。^{105,106}

目前没有具有足够样本量的随机试验来提供关于脐动脉多普勒监测 FGR 的最佳频率的建议。¹⁰⁷ 治疗方案从每周脐动脉多普勒到 2 至 4 周间隔不等。^{24,108} 一项关于 FGR 多普勒异常进展的前瞻性观察研究表明，如果发生快速进展，通常会在诊断后的前 2 周内注意到。^{24,108}

我们建议一旦诊断出 FGR，应进行一系列脐动脉多普勒评估以评估恶化情况（1C 级）。该评估最初应每 1-2 周进行一次。如果在初步评估后脐动脉多普勒仍然正常，则可以考虑减少脐动脉多普勒检测间隔（例如每 2-4 周一次）。¹⁰⁸

对于舒张末期血流速度降低（即血流比大于第 95 个百分位）或有严重 FGR（EFW 小于第 3 个百分位）的孕妇，我们建议每周进行脐动脉多普勒检查。^{24,95}（2C 级）。当检测到脐动脉 AEDV 时，我们建议每周进行多达 2-3 次的多普勒评估，因为 REDV 可能恶化和发展（1C 级）。在 REDV 的情况下，我们建议住院、产前使用皮质类固醇、每天至少 1-2 次加强型胎心监护 (CTG)，并根据整个临床情况和额外评估胎儿健康的结果考虑分娩。如果认为有必要每周进行 3 次以上的胎儿监护，则应考虑住院。一旦诊断出 FGR，应至少每 3-4 周评估一次胎儿生长和体重；而重度 FGR 或脐动脉多普勒异常可考虑间隔 2 周进行一次。¹⁰⁹

静脉导管多普勒

纵向研究表明，FGR 静脉导管的多普勒异常反映了胎儿受损晚期，与围产期发病率和死亡率增加有关。^{2,23,55,110-117} 妊娠 34 周内 FGR 的荟萃分析报告，静脉导管 A 波缺失或逆转的死产比值比为 11.16（95% CI, 6.31-19.73），死产发生率为 20%；A 波逆转导致死产的风险为 46%。¹⁰⁰ 在 FGR 中，静脉导管的多普勒异常主要反映中心静脉压升高，这是由于右心室舒张末期压力升高和心肌顺应性降低所致。^{110,118} FGR 中静脉导管的 A 波逆转表示的胎儿心脏损害更明显。¹¹⁹ 在脐动脉多普勒正常的情况下，静脉导管的多普勒异常提示另一种病理生理病因，可能与胎儿心脏、血管或遗传异常有关，因此通常不反映明显的胎盘疾病。

TRUFFLE 比较了静脉导管多普勒和计算机生成的短期胎儿心率变异性 (cSTV) 在监测早发性 FGR 的分娩和分娩时间方面的差异。

AC, 腹围；CMA, 染色体微阵列分析；CMV, 巨细胞病毒；CTG, 胎心监护；EDV, 舒张末期血流速度；EFW, 估计胎儿体重；FGR, 胎儿生长受限；FLM, 胎肺成熟度；PCR, 聚合酶链式反应；PI, 搏动指数；RI, 阻力指数；SD, 收缩舒张比；UA, 脐动脉。

母胎医学协会。SMFM 参考文献系列#52：胎儿生长受限的诊断和处理。Am J Obstet Gynecol 2020

在对早产儿进行治疗后，与 cSTV (85%) 相比，根据晚期静脉导管改变 (95%) 分娩的组中无神经功能障碍的存活率显著更高。¹⁶ 然而，当将 TRUFFLE 的研究结果外推到美国的实践中时，我们敦促谨慎行事。TRUFFLE 将 cSTV 与静脉导管多普勒进行了比较，结果不能推广到 CTG 的可视化解读。此外，静脉导管的 A 波缺失或逆转代表胎儿受损达晚期，且并不常见。即使在脐动脉 AEDV/REDV 妊娠中，也只有约 41% 的胎儿出现晚期静脉导管多普勒异常。¹¹⁷ 妊娠 32 周后，CTG 异常结果几乎总是先于静脉导管多普勒异常。¹¹¹ 在 TRUFFLE 中，由静脉导管多普勒检查结果指导的分娩决定仅占分配到晚期静脉导管检查结果组的约 11%，因为大多数分娩是由于其他胎儿或母体指征决定的。^{115,120,121} 在推荐将其用于 FGR 妊娠的常规监测之前，需要进行前瞻性研究以进一步阐明静脉导管多普勒在早发性 FGR 妊娠中的作用。

大脑中动脉多普勒

大脑中动脉是胎儿脑循环的最大血管，承载约 80% 的脑血流。¹²² 与生长受限相关的胎儿低氧血症会导致脑血管舒张，这是一种早期的适应性机制，称为脑保护效应。使用多普勒测量通过大脑中动脉的血流可以识别脑血管舒张，这可以使用 PI 或脑胎盘比率 (CPR) 进行量化。CPR 的计算方法是将大脑中动脉 PI 除以脐动脉 PI。¹²³⁻¹²⁶ 多项研究评估了大脑中动脉多普勒在早发性 FGR 管理中的作用。¹²⁷⁻¹²⁹ 在对 35 项研究的荟萃分析中，大脑中动脉多普勒异常对围产期死亡率 (LR 1.36 [1.10-1.67]) 和不良围产期结果 (LR 2.77 [1.93-3.96]) 的预测似然比 (LR) 较低。¹³⁰ 同样，在对 TRUFFLE 数据的二次分析中，除了脐动脉和静脉导管多普勒评估外，大脑中动脉多普勒没有为优化分娩时机提供有用的信息。¹³¹

研究发现，在脐带血流正常的迟发性生长受限胎儿中，有 15%-20% 的大脑中动脉多普勒表现为脑血管扩张，也有研究表明 CPR 在预测迟发胎儿不良结果和指导分娩时机方面的作用。^{101, 115, 132-137} IUGR 中优化儿科健康的前瞻性观察性试验 (PORTO) 研究评估了妊娠 24 0/7 至 36 6/7 周 FGR 胎儿的最佳管理，包括多普勒测量和 CPR。这项研究的数据表明，CPR 评估对预测不良结果的敏感性为 66%，特异性为 85%。¹³⁸

然而，一项关于 CPR 和大脑中动脉多普勒对 FGR 围产期不良结果预后准确性的大型系统评价和荟萃分析显示，高质量的研究很少，并且报告的敏感性和特异性存在很大差异。¹³⁹ 现有证据并未表明 CPR 的准确性优于脐动脉多普勒，需要临床试验来评估 CPR 在指导临床管理方面的有效性，特别是在迟发性 FGR 中，然后才能推荐将其用于 FGR 妊娠的常规监护。¹³⁹

子宫动脉多普勒

子宫动脉多普勒评估胎盘血流的母体成分，是滋养层细胞侵袭引起螺旋动脉重塑的标志物。在正常妊娠中，螺旋动脉重塑导致低阻抗循环，在子宫动脉中反映为舒张期存在高速和连续的血流。¹⁴⁰ 这种妊娠适应优化了绒毛间胎盘血流以及向胎儿输送氧气和营养。重度早发性 FGR 的特点是滋养细胞无法侵入肌层螺旋动脉，导致子宫胎盘灌注减少。¹⁴⁰

异常子宫动脉多普勒，定义为 PI 大于胎龄的第 95 个百分位或存在舒张切迹，与不良妊娠结局相关，包括子痫前期、FGR 和围产期死亡率。^{137,141-147} 然而，子宫动脉多普勒在预测 FGR、SGA 出生和围产期死亡率方面的诊断准确性和临床实用性有限。^{148,149} 尽管在结合母体因素、生化标志物和子宫动脉多普勒的妊娠早期和中期预测模型中报告了 FGR 检出率 > 90%，但缺乏改善妊娠结果的外部验证或证明限制了它们的临床适用性。^{145,150,151} 根据现有证据，子宫动脉多普勒并没有为诊断或管理增加临床有价值的信息。**我们建议不要将静脉导管、大脑中动脉或子宫动脉的多普勒评估用于早发性或迟发性 FGR 的常规临床管理 (2B 级)。**

胎心监护

CTG 目前被认为是美国高危妊娠胎儿监护的主要方法。尽管缺乏关于 CTG 在 FGR 管理中作用的大型前瞻性研究，但 FGR 妊娠中 CTG 正常更可能与正常围产期结果相关，并且自发性重复性晚期减速的存在被认为是存活的 FGR 妊娠分娩的指征，无论多普勒检查结果如何。¹²¹ 尽管支持 FGR 妊娠中 CTG 频率的证据有限，但在存活后诊断时或在发现异常会触发干预措施的胎龄时开始检测是

合理的。²⁴ 我们建议在没有 AEDV/REDV 的 FGR 存活后每周进行一次 CTG 检测，并且当 FGR 并发 AEDV/REDV 或其他合并症或风险因素时增加检测频率（2C 级）。

生物物理概况

观察性研究表明，异常的生物物理特征 (BPP) 是胎盘疾病的晚期表现，90% 的病例在静脉导管多普勒异常后 48 至 72 小时出现异常。¹⁵² 最近的研究质疑 BPP 在高危妊娠胎儿监护中的价值，包括早发性重度 FGR，因为假阳性和假阴性结果的发生率很高。Cochrane 的一篇综述得出结论，随机对照试验的现有证据不支持在高危妊娠中使用 BPP 作为胎儿健康的测试。^{153,154} 尽管已报道多普勒和 BPP 检测可独立反映胎儿恶化，但仍需要进一步的研究来证明 BPP 或结合这些检测方式的有用性。¹⁵⁵

羊水量

羊水过少指的是一个深度小于 2 厘米的垂直羊水囊。对 1100 多例 FGR 妊娠进行研究的 PORTO 研究指出，单羊水量异常并不会增加 FGR 不良结果的风险。³⁰ 目前关于羊水量测量在 FGR 管理和分娩中的作用的的数据很少。³⁰ 然而，目前关于晚期早产儿和早期分娩的医学指南建议针对与羊水过少相关的 FGR，在妊娠期 34 0/7 至 37 6/7 周分娩。¹⁵⁶

新生儿结果和分娩时间

有关 FGR 的分娩的决定是由胎儿和母体因素驱动的。胎儿因素包括 EFW、胎龄和胎儿监护结果。母体因素包括合并症的存在，例如高血压。在围存活期，分娩决定可能具有挑战性，因为在这个胎龄窗口中围产期死亡率、神经发育障碍和其他不良后果的发生率很高。¹⁵⁷⁻¹⁵⁹

极早产儿的存活率随着体重百分比的降低而逐渐下降。¹⁶⁰⁻¹⁶³ 与正常生长的新生儿相比，在妊娠 24 至 29 周之间出生的 SGA 新生儿死亡率增加了 2 至 4 倍。^{4,164-166} 在欧洲的一项大型研究中，出生体重在第 10 到 25 百分位之间的婴儿死亡率是第 50 到 75 百分位的婴儿死亡率的两倍。¹⁶⁷ 在与异常多普勒研究相关的早发性 FGR 中，新生儿存活率从 24 周的 13% 增加到 25 周的 43% 和 26 周的 58%-76%。妊娠 24 周时完整存活率为 0%，妊娠 25 周时为 13%，妊娠 26 周时为 6%-31%。¹⁵⁹ 鉴于不良结果的高发生率，对于严重早发性 FGR 的孕妇，建议阈值为妊娠 26 周，500g 或两者都考虑。^{55,80,83,159} 随着新生儿护理和在生存能力极限下

胎儿存活率的最新进展，在妊娠 26 周前或 500 克分娩的决定应包括母胎医学和新生儿科服务之间的护理协调，以及患者对新生儿发病率和死亡率的全面咨询以及有关妊娠管理的共同决策。

支撑 FGR 和脐动脉多普勒异常但没有 AEDV/REDV 妊娠相关的分娩时机的证据有限。¹⁶⁸ 在一项对 FGR 妊娠的回顾性定群研究中，脐动脉多普勒正常的胎儿在妊娠 39 周分娩与脐动脉 S/D 比升高的胎儿在妊娠 37 周分娩之间的综合新生儿结果没有差异。¹⁶⁸ 一项大型美国定群研究报告称，在存在 FGR 等风险因素的情况下，妊娠 37 周分娩会降低死产率。¹⁶⁹ 我们建议伴有 FGR 且脐动脉多普勒波形伴舒张流量下降（S/D、RI 或 PI 大于 95 百分位），但不伴有 AEDV/REDV 或伴有严重 FGR 且 EFW 小于第 3 个百分位的孕妇在第 37 孕周分娩（1B 级）。

如前所述，与 AEDV 相关的新生儿发病率和死亡率高于妊娠 33-34 周早产儿并发症发生率。¹⁰⁰ 因此，对于伴有 FGR 和 AEDV 的妊娠，我们建议在妊娠 33-34 周分娩（1B 级）。在存在 REDV 的情况下，新生儿发病率和死亡率高于妊娠 30-32 周的早产儿并发症。¹⁰⁰ 因此，对于伴有 FGR 和 REDV 的妊娠，我们建议在妊娠 30-32 周分娩（1B 级）。我们建议对于孕妇伴有 FGR 且在 EFW 位于第 3 和第 10 个百分位数之间且脐动脉多普勒正常时，在妊娠 38-39 周进行分娩（2C 级）。

关于伴有 FGR 的复杂妊娠的分娩方式建议的数据有限。生长受限的胎儿，尤其是那些患有 AEDV/REDV 的胎儿，在分娩时出现分娩减速、紧急剖宫产和代谢性酸血症的风险增加。^{170,171} 较早的研究报告，在伴有 FGR 和 AEDV/REDV 的妊娠中，75%-95% 的孕妇出现需要剖宫产的产时胎儿心率减慢发生率。^{172,173} 来自 4 个国家的国家指南建议在 FGR 并发脐动脉 AEDV/REDV 时进行剖宫产。²⁴ 最近的研究报告了 FGR 合并 AEDV/REDV 的妊娠结果，分娩方式主要是剖宫产，因此无法确定与自发或引产阴道分娩相关的不良结果的可能性。⁸⁶ 鉴于这些数据和结果，我们建议对于 FGR 合并 AEDV/REDV 的妊娠，应根据整个临床情况考虑剖宫产（2C 级）。

根据其他指南¹⁷⁴，在妊娠 33 6/7 周之前分娩，或妊娠 34 0/7 周至 36 6/7 周之间、无禁忌症、7 天内有早产风险且此前未接受过产前皮质类固醇治疗的妇女使用产前皮质类固醇。

¹⁷⁵（1A 级）。我们还推荐对妊娠不足 32 周的孕妇在产时使用硫酸镁来保护胎儿和新生儿神经（1A 级）。■

母胎医学协会分级系统：建议评估、制定和评价的分级¹⁷⁶

推荐等级	风险和收益的明确性	支持性证据的质量	影响
1A。强烈推荐， 高质量证据	收益明显大于风险和负担，反之亦然。	执行良好的随机对照试验中所得出的一致证据或其他形式的压倒性证据。进一步的研究不太可能改变对收益和风险估计的可信度。	在大多数情况下可以毫无保留地适用于大多数患者的强烈建议。除非存在明确且令人信服的替代方法的理由，否则临床医生应遵循强烈建议。
1B。强烈推荐， 中等质量证据	收益明显大于风险和负担，反之亦然。	具有重大局限性（不一致的结果、方法学缺陷、间接或不精确）的随机对照试验得出的证据或其他一些研究设计的非常有力的证据。进一步的研究（如果进行）可能会对收益和风险估计的可信度产生影响，并可能改变估计。	适用于大多数患者的强烈建议。除非存在明确且令人信服的替代方法的理由，否则临床医生应遵循强烈建议。
1C。强烈推荐， 低质量证据	收益似乎大于风险和负担，反之亦然。	来自观察性研究、非系统临床经验或存在严重缺陷的随机对照试验的证据。任何对效果的估计都是不确定的。	适用于大多数患者的强烈建议。然而，支持该建议的一些证据基础质量较低。
2A。轻度推荐， 高质量证据	收益与风险和负担密切平衡。	执行良好的随机对照试验中所得出的一致证据或其他形式的压倒性证据。进一步的研究不太可能改变对收益和风险估计的可信度。	轻度推荐；最佳行动可能因情况或患者或社会价值观而异。
2B。轻度推荐， 中等质量证据	收益与风险和负担密切平衡；收益、风险和负担的估计存在一些不确定性。	来自具有重要局限性（不一致的结果、方法学缺陷、间接或不精确）的随机对照试验的证据，或其他一些研究设计的非常有力的证据。进一步的研究（如果进行）可能会对收益和风险估计的可信度产生影响，并可能改变估计。	轻度推荐；在某些情况下，替代方法可能对某些患者更好。
2C。轻度推荐， 低质量证据	收益、风险和负担估计的不确定性；收益可能与风险和负担密切平衡。	来自观察性研究、非系统临床经验或存在严重缺陷的随机对照试验的证据。任何对效果的估计都是不确定的。	不太推荐；其他替代方案可能同样合理。
最佳实践	推荐中，如果有 (1) 有大量间接证据清楚地证明强烈推荐是合理的（收集和仔细总结直接证据会很有挑战性，而且对时间和资源的使用效率很低）或 (2) 相反的推荐是不道德的。	—	—

改编自 Guyatt 等人。¹⁷⁷

母胎医学协会。SMFM 参考文献系列#52：胎儿生长受限的诊断和处理。Am J Obstet Gynecol 2020。

参考

1. Swanson AM, David AL. Animal models of fetal growth restriction: Considerations for translational medicine. *Placenta* 2015;36:623–30.
2. Bamfo JE, Odibo AO. Diagnosis and management of fetal growth restriction. *J Pregnancy* 2011;2011:640715.
3. Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol* 2002;99:490–6.
4. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182: 198–206.
5. Unterscheider J, O'Donoghue K, Daly S, et al. Fetal growth restriction and the risk of perinatal mortality-case studies from the multicentre PORTO study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:63.
6. Ego A, Subtil D, Grange G, et al. Customized versus population-based birth weight standards for identifying growth restricted infants: a French multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1042–9.
7. Getahun D, Ananth CV, Kinzler WL. Risk factors for antepartum and intrapartum stillbirth: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:499–507.
8. Madden JV, Flatley CJ, Kumar S. Term small-for-gestational-age infants from low-risk women are at significantly greater risk of adverse neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:525.e1–9.
9. Pallotto EK, Kilbride HW. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49:257–69.
10. Savchev S, Figueras F, Cruz-Martinez R, Illa M, Botet F, Gratacos E. Estimated weight centile as a predictor of perinatal outcome in small-for-gestational-age pregnancies with normal fetal and maternal Doppler indices. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39:299–303.
11. Crispi F, Figueras F, Cruz-Lemini M, Bartrons J, Bijlens B, Gratacos E. Cardiovascular programming in children born small for gestational age and relationship with prenatal signs of severity. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:121.e1–9.
12. Crispi F, Miranda J, Gratacos E. Long-term cardiovascular consequences of fetal growth restriction: biology, clinical implications, and opportunities for prevention of adult disease. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218: S869–79.
13. Cruz-Lemini M, Crispi F, Valenzuela-Alcaraz B, et al. Fetal cardiovascular remodeling persists at 6 months in infants with intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:349–56.
14. Crispi F, Bijlens B, Figueras F, et al. Fetal growth restriction results in remodeled and less efficient hearts in children. *Circulation* 2010;121: 2427–36.
15. Egana-Ugrinovic G, Sanz-Cortes M, Couve-Perez C, Figueras F, Gratacos E. Corpus callosum differences assessed by fetal MRI in late-onset intrauterine growth restriction and its association with neuro-behavior. *Prenat Diagn* 2014;34:843–9.
16. Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, et al. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet* 2015;385:2162–72.
17. Sanz-Cortes M, Egana-Ugrinovic G, Zupan R, Figueras F, Gratacos E. Brainstem and cerebellar differences and their association with neuro-behavior in term small-for-gestational-age fetuses assessed by fetal MRI. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:452.e1–8.
18. Sanz-Cortes M, Figueras F, Bargallo N, Padilla N, Amat-Roldan I, Gratacos E. Abnormal brain microstructure and metabolism in small-for-gestational-age term fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:159–65.
19. Story L, Damodaram MS, Allsop JM, et al. Brain metabolism in fetal intrauterine growth restriction: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:483.e1–8.
20. Tolsa CB, Zimine S, Warfield SK, et al. Early alteration of structural and functional brain development in premature infants born with intrauterine growth restriction. *Pediatr Res* 2004;56:132–8.
21. Leitner Y, Fattal-Valevski A, Geva R, et al. Neurodevelopmental outcome of children with intrauterine growth retardation: a longitudinal, 10-year prospective study. *J Child Neurol* 2007;22:580–7.
22. Copel JA, Bahtiyar MO. A practical approach to fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 2014;123:1057–69.
23. Figueras F, Gratacos E. Stage-based approach to the management of fetal growth restriction. *Prenat Diagn* 2014;34:655–9.
24. McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:S855–68.
25. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, et al. Definition and management of fetal growth restriction: a survey of contemporary attitudes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;174:41–5.
26. Platz E, Newman R. Diagnosis of IUGR: traditional biometry. *Semin Perinatol* 2008;32:140–7.
27. Monier I, Ancel PY, Ego A, et al. Fetal and neonatal outcomes of preterm infants born before 32 weeks of gestation according to antenatal vs postnatal assessments of restricted growth. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:516.e1–10.
28. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:333–9.
29. Chauhan SP, Gupta LM, Hendrix NW, Berghella V. Intrauterine growth restriction: comparison of American College of Obstetricians and Gynecologists practice bulletin with other national guidelines. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:409.e1–6.
30. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:290.e1–6.
31. David C, Tagliavini G, Pilu G, Rudenhof A, Bovicelli L. Receiver-operator characteristic curves for the ultrasonographic prediction of small-for-gestational-age fetuses in low-risk pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1037–42.
32. Blue NR, Yordan JMP, Holbrook BD, Nirgudkar PA, Mozurkewich EL. Abdominal Circumference Alone versus Estimated Fetal Weight after 24 Weeks to Predict Small or Large for Gestational Age at Birth: A Meta-Analysis. *Am J Perinatol* 2017;34:1115–24.
33. Caradeux J, Martinez-Portilla RJ, Peguero A, Sotiriadis A, Figueras F. Diagnostic performance of third-trimester ultrasound for the prediction of late-onset fetal growth restriction: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019;220:449–59.e19.
34. Deter RL, Lee W, Yeo L, et al. Individualized growth assessment: conceptual framework and practical implementation for the evaluation of fetal growth and neonatal growth outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:S656–78.
35. Grantz KL, Hediger ML, Liu D, Buck Louis GM. Fetal growth standards: the NICHD fetal growth study approach in context with INTERGROWTH-21st and the World Health Organization Multi-centre Growth Reference Study. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218: S641–55.
36. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion No. 700: Methods for estimating the due date. *Obstet Gynecol* 2017;129:e150–4.
37. Abuhamad A, Minton KK, Benson CB, et al. Obstetric and gynecologic ultrasound curriculum and competency assessment in residency training programs: consensus report. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218: 29–67.
38. Warsof SL, Gohari P, Berkowitz RL, Hobbins JC. The estimation of fetal weight by computer-assisted analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1977;128:881–92.

39. Melamed N, Yogev Y, Meizner I, Mashiach R, Bardin R, Ben-Haroush A. Sonographic fetal weight estimation: which model should be used? *J Ultrasound Med* 2009;28:617–29.
40. Dudley NJ. A systematic review of the ultrasound estimation of fetal weight. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:80–9.
41. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology* 1991;181:129–33.
42. Gardosi J, Francis A, Turner S, Williams M. Customized growth charts: rationale, validation and clinical benefits. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218: S609–18.
43. Papageorgiou AT, Kennedy SH, Salomon LJ, et al. The INTERGROWTH-21(st) fetal growth standards: toward the global integration of pregnancy and pediatric care. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218: S630–40.
44. 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. *Lancet* 2014;384:869–79.
45. Villar J, Cheikh Ismail L, Staines Urias E, et al. The satisfactory growth and development at 2 years of age of the INTERGROWTH-21(st) Fetal Growth Standards cohort support its appropriateness for constructing international standards. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:S841–54.e2.
46. Hanley GE, Janssen PA. Ethnicity-specific birthweight distributions improve identification of term newborns at risk for short-term morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:428.e1–6.
47. Anderson NH, Sadler LC, McKinlay CJD, McCowan LME. INTERGROWTH-21st vs customized birthweight standards for identification of perinatal mortality and morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214: 509.e1–7.
48. Buck Louis GM, Grewal J, Albert PS, et al. Racial/ethnic standards for fetal growth: the NICHD Fetal Growth Studies. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:449.e1–41.
49. 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. *PLoS Med* 2017;14:e1002220.
50. Kiserud T, Benachi A, Hecher K, et al. The World Health Organization fetal growth charts: concept, findings, interpretation, and application. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:S619–29.
51. Blue NR, Beddow ME, Savabi M, Katukuri VR, Chao CR. Comparing the Hadlock fetal growth standard to the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development racial/ethnic standard for the prediction of neonatal morbidity and small for gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 2018;219:474.e1–12.
52. Blue NR, Savabi M, Beddow ME, et al. The Hadlock Method Is Superior to Newer Methods for the Prediction of the Birth Weight Percentile. *J Ultrasound Med* 2019;38:587–96.
53. Monier I, Ego A, Benachi A, Ancel PY, Goffinet F, Zeitlin J. Comparison of the Hadlock and INTERGROWTH formulas for calculating estimated fetal weight in a preterm population in France. *Am J Obstet Gynecol* 2018;219:476.e1–12.
54. Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M, et al. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 2014;36:99–105.
55. Dall'Asta A, Brunelli V, Prefumo F, Frusca T, Lees CC. Early onset fetal growth restriction. *Matern Health Neonatol Perinatol* 2017;3:2.
56. Figueras F, Caradeux J, Crispi F, Eixarch E, Peguero A, Gratacos E. Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:S790–802.e1.
57. Parra-Saavedra M, Crovetto F, Triunfo S, et al. Neurodevelopmental outcomes of near-term small-for-gestational-age infants with and without signs of placental underperfusion. *Placenta* 2014;35:269–74.
58. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:S745–61.
59. Sultana Z, Maiti K, Dedman L, Smith R. Is there a role for placental senescence in the genesis of obstetric complications and fetal growth restriction? *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:S762–73.
60. Figueras F, Eixarch E, Meler E, et al. Small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery Doppler have suboptimal perinatal and neurodevelopmental outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;136: 34–8.
61. Severi FM, Bocchi C, Visentin A, et al. Uterine and fetal cerebral Doppler predict the outcome of third-trimester small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:225–8.
62. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, et al. Predictable progressive Doppler deterioration in IUGR: does it really exist? *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:539.e1–7.
63. Pilliod RA, Cheng YW, Snowden JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of intrauterine fetal death in the small-for-gestational-age fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:318.e1–6.
64. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med* 1999;340:1234–8.
65. Hirsch L, Melamed N. Fetal growth velocity and body proportion in the assessment of growth. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:S700–11.e1.
66. Bocca-Tjeertes I, Bos A, Kerstjens J, de Winter A, Reijneveld S. Symmetrical and asymmetrical growth restriction in preterm-born children. *Pediatrics* 2014;133:e650–6.
67. David C, Gabrielli S, Pilu G, Bovicelli L. The head-to-abdomen circumference ratio: a reappraisal. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5: 256–9.
68. Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Bed rest in hospital for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;1996: Cd000034.
69. Khoury J, Henriksen T, Christophersen B, Tonstad S. Effect of a cholesterol-lowering diet on maternal, cord, and neonatal lipids, and pregnancy outcome: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1292–301.
70. Mori R, Ota E, Middleton P, Tobe-Gai R, Mahomed K, Bhutta ZA. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;Cd000230.
71. Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Garcia-Casal MN, Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;Cd004736.
72. Roberge S, Nicolaidis K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:110–20.e6.
73. Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:121–8.e2.
74. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med* 2017;377: 613–22.
75. Groom KM, David AL. The role of aspirin, heparin, and other interventions in the prevention and treatment of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:S829–40.
76. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018;132:e44–52.
77. Haddad B, Winer N, Chitrit Y, et al. Enoxaparin and Aspirin Compared With Aspirin Alone to Prevent Placenta-Mediated Pregnancy Complications: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2016;128:1053–63.
78. Groom KM, McCowan LM, Mackay LK, et al. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:296.e1–14.
79. Groom KM, McCowan LM, Mackay LK, et al. STRIDER NZAus: a multicentre randomised controlled trial of sildenafil therapy in early-onset fetal growth restriction. *BJOG* 2019;126:997–1006.
80. Lees C, Marlow N, Arabin B, et al. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:400–8.

81. Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, Spiegelhalter DJ, Levene M. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *BJOG* 2003;110:27–32.
82. Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, Spiegelhalter DJ, Levene M. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364: 513–20.
83. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol* 2007;109: 253–61.
84. Hendrix N, Berghella V. Non-placental causes of intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol* 2008;32:161–5.
85. Maulik D. Fetal growth restriction: the etiology. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49:228–35.
86. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and management of the small-for-gestational age fetus. RCOG Green-top Guideline No. 31. 2014. Accessed April 24, 2020. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_31.pdf.
87. Sagi-Dain L, Peleg A, Sagi S. Risk for chromosomal aberrations in apparently isolated intrauterine growth restriction: A systematic review. *Prenat Diagn* 2017;37:1061–6.
88. Borrell A, Grande M, Pauta M, Rodriguez-Revenga L, Figueras F. Chromosomal Microarray Analysis in Fetuses with Growth Restriction and Normal Karyotype: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Fetal Diagn Ther* 2018;44:1–9.
89. Borrell A, Grande M, Meler E, et al. Genomic Microarray in Fetuses with Early Growth Restriction: A Multicenter Study. *Fetal Diagn Ther* 2017;42: 174–80.
90. An G, Lin Y, Xu LP, et al. Application of chromosomal microarray to investigate genetic causes of isolated fetal growth restriction. *Mol Cytogenet* 2018;11:33.
91. 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 Obstet Gynaecol Res* 2013;39:653–7.
92. Tsuge M, Hida AI, Minematsu T, et al. Prospective Cohort Study of Congenital Cytomegalovirus Infection during Pregnancy with Fetal Growth Restriction: Serologic Analysis and Placental Pathology. *J Pediatr* 2019;206:42–8.e2.
93. Sukenik-Halevy R, Katz A, Regev RH, et al. The yield of the prenatal work-up in intrauterine growth restriction and the spectrum of fetal abnormalities detected postnatally (dagger). *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;32:753–9.
94. Chung MH, Shin CO, Lee J. TORCH (toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, and herpes simplex virus) screening of small for gestational age and intrauterine growth restricted neonates: efficacy study in a single institute in Korea. *Korean J Pediatr* 2018;61:114–20.
95. Trudinger BJ. Doppler ultrasonography and fetal well-being. In: Reece EA, Hobbins JC, Mahoney M, Petrie RH, eds. *Medicine of the Fetus and Mother*. Philadelphia, PA: JB Lippincott Co; 1992.
96. McCowan LM, Harding JE, Roberts AB, Barker SE, Ford C, Stewart AW. 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. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182: 81–6.
97. Alfrevic Z, Stampalija T, Dowswell T. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6: Cd007529.
98. Alfrevic Z, Stampalija T, Medley N. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in normal pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015: Cd001450.
99. Rosner J, Rochelson B, Rosen L, Roman A, Vohra N, Tam Tam H. Intermittent absent end diastolic velocity of the umbilical artery: antenatal and neonatal characteristics and indications for delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27:94–7.
100. Caradeux J, Martinez-Portilla RJ, Basuki TR, Kiserud T, Figueras F. Risk of fetal death in growth-restricted fetuses with umbilical and/or ductus venosus absent or reversed end-diastolic velocities before 34 weeks of gestation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:S774–82.e21.
101. Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, Meler E, Munmany M, Gratacos E. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:191–5.
102. Apel-Sarid L, Levy A, Holcberg G, Sheiner E. Term and preterm (<34 and <37 weeks gestation) placental pathologies associated with fetal growth restriction. *Arch Gynecol Obstet* 2010;282:487–92.
103. Stanek J. Comparison of placental pathology in preterm, late-preterm, near-term, and term births. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:234.e1–6.
104. Salafia CM, Vintzileos AM, Silberman L, Bantham KF, Vogel CA. Placental pathology of idiopathic intrauterine growth retardation at term. *Am J Perinatol* 1992;9:179–84.
105. Morrow RJ, Adamson SL, Bull SB, Ritchie JW. Effect of placental embolization on the umbilical arterial velocity waveform in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1055–60.
106. Thompson RS, Stevens RJ. Mathematical model for interpretation of Doppler velocity waveform indices. *Med Biol Eng Comput* 1989;27: 269–76.
107. Grivell RM, Wong L, Bhatia V. Regimens of fetal surveillance for impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2012: Cd007113.
108. Turan OM, Turan S, Gungor S, et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:160–7.
109. Mongelli M, Ek S, Tambyrajah R. Screening for fetal growth restriction: a mathematical model of the effect of time interval and ultrasound error. *Obstet Gynecol* 1998;92:908–12.
110. Baschat AA. Arterial and venous Doppler in the diagnosis and management of early onset fetal growth restriction. *Early Hum Dev* 2005;81: 877–87.
111. Baschat AA, Gembruch U, Weiner CP, Harman CR. Qualitative venous Doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:240–5.
112. Bellotti M, Pennati G, De Gasperi C, Bozzo M, Battaglia FC, Ferrazzi E. Simultaneous measurements of umbilical venous, fetal hepatic, and ductus venosus blood flow in growth-restricted human fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1347–58.
113. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, et al. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19: 140–6.
114. Frauenschuh I, Frambach T, Karl S, Dietl J, Muller T. [Ductus venosus blood flow prior to intrauterine foetal death in severe placental insufficiency can be unaffected as shown by doppler sonography]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2014;218:218–22.
115. Ganzevoort W, Mensing Van Charante N, Thilaganathan B, et al. How to monitor pregnancies complicated by fetal growth restriction and delivery before 32 weeks: post-hoc analysis of TRUFFLE study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49:769–77.
116. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:564–70.
117. Schwarze A, Gembruch U, Krapp M, Katalinic A, Germer U, Axt-Fliedner R. Qualitative venous Doppler flow waveform analysis in preterm intrauterine growth-restricted fetuses with ARED flow in the umbilical artery—correlation with short-term outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:573–9.
118. Abuhamad A, Chaoui R. *A Practical Guide to Fetal Echocardiography: Normal and Abnormal Hearts*, 3rd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016.
119. 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. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:93–111.
120. Bilardo CM, Hecher K, Visser GHA, et al. Severe fetal growth restriction at 26–32 weeks: key messages from the TRUFFLE study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50:285–90.
121. 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. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50:347–52.
122. Veille JC, Hanson R, Tatum K. Longitudinal quantitation of middle cerebral artery blood flow in normal human fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1393–8.
123. Mari G, Abuhamad AZ, Cosmi E, Segata M, Altaye M, Akiyama M. Middle cerebral artery peak systolic velocity: technique and variability. *J Ultrasound Med* 2005;24:425–30.
124. Baschat AA, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:124–7.
125. Gramellini D, Folli MC, Raboni S, Vadora E, Meriardi A. Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 1992;79:416–20.
126. Odibo AO, Riddick C, Pare E, Stamilio DM, Macones GA. Cerebroplacental Doppler ratio and adverse perinatal outcomes in intrauterine growth restriction: evaluating the impact of using gestational age-specific reference values. *J Ultrasound Med* 2005;24:1223–8.
127. DeVore GR. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:5–15.
128. Meher S, Hernandez-Andrade E, Basheer SN, Lees C. Impact of cerebral redistribution on neurodevelopmental outcome in small-for-gestational-age or growth-restricted babies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46:398–404.
129. Hernandez-Andrade E, Stampalija T, Figueras F. Cerebral blood flow studies in the diagnosis and management of intrauterine growth restriction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013;25:138–44.
130. Morris RK, Say R, Robson SC, Kleijnen J, Khan KS. Systematic review and meta-analysis of middle cerebral artery Doppler to predict perinatal wellbeing. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;165:141–55.
131. Stampalija T, Arabin B, Wolf H, Bilardo CM, Lees C. Is middle cerebral artery Doppler related to neonatal and 2-year infant outcome in early fetal growth restriction? *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:521.e1–13.
132. Cruz-Martinez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Oros D, Gratacos E. Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for non-reassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses. *Obstet Gynecol* 2011;117:618–26.
133. Cruz-Martinez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Puerto B, Gratacos E. Longitudinal brain perfusion changes in near-term small-for-gestational-age fetuses as measured by spectral Doppler indices or by fractional moving blood volume. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:42.e1–6.
134. Cruz-Martinez R, Figueras F, Oros D, et al. Cerebral blood perfusion and neurobehavioral performance in full-term small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:474.e1–7.
135. Hernandez-Andrade E, Figueroa-Diesel H, Jansson T, Rangel-Nava H, Gratacos E. Changes in regional fetal cerebral blood flow perfusion in relation to hemodynamic deterioration in severely growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:71–6.
136. Hershkowitz R, Kingdom JC, Geary M, Rodeck CH. Fetal cerebral blood flow redistribution in late gestation: identification of compromise in small fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:209–12.
137. Khalil A, Morales-Rosello J, Townsend R, et al. Value of third-trimester cerebroplacental ratio and uterine artery Doppler indices as predictors of stillbirth and perinatal loss. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47:74–80.
138. Flood K, Unterscheider J, Daly S, et al. The role of brain sparing in the prediction of adverse outcomes in intrauterine growth restriction: results of the multicenter PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:288.e1–5.
139. Vollgraff Heidweiller-Schreurs CA, De Boer MA, Heymans MW, et al. Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;51:313–22.
140. Sciscione AC, Hayes EJ. Uterine artery Doppler flow studies in obstetric practice. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:121–6.
141. Conde-Agudelo A, Bird S, Kennedy SH, Villar J, Papageorgiou AT. First- and second-trimester tests to predict stillbirth in unselected pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Bjog* 2015;122:41–55.
142. Papageorgiou AT, Roberts N. Uterine artery Doppler screening for adverse pregnancy outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:584–90.
143. Papageorgiou AT, Yu CK, Cicero S, Bower S, Nicolaides KH. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;12:78–88.
144. Papageorgiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:441–9.
145. Poon LC, Lesmes C, Gallo DM, Akolekar R, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by biophysical and biochemical markers at 19–24 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46:437–45.
146. Levytska K, Higgins M, Keating S, et al. Placental Pathology in Relation to Uterine Artery Doppler Findings in Pregnancies with Severe Intrauterine Growth Restriction and Abnormal Umbilical Artery Doppler Changes. *Am J Perinatol* 2017;34:451–7.
147. Roberts LA, Ling HZ, Poon LC, Nicolaides KH, Kametas NA. Maternal hemodynamics, fetal biometry and Doppler indices in pregnancies followed up for suspected fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;52:507–14.
148. Chien PF, Arnott N, Gordon A, Owen P, Khan KS. How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of pre-eclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? An overview. *Bjog* 2000;107:196–208.
149. Parry S, Sciscione A, Haas DM, et al. Role of early second-trimester uterine artery Doppler screening to predict small-for-gestational-age babies in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217:594.e1–10.
150. Karagiannis G, Akolekar R, Sarquis R, Wright D, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestation neonates from biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. *Fetal Diagn Ther* 2011;29:148–54.
151. Cruz-Martinez R, Savchev S, Cruz-Lemini M, Mendez A, Gratacos E, Figueras F. Clinical utility of third-trimester uterine artery Doppler in the prediction of brain hemodynamic deterioration and adverse perinatal outcome in small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:273–8.
152. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:571–7.
153. Lalor JG, Fawole B, Alfirevic Z, Devane D. Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; Cd000038.
154. Kaur S, Picconi JL, Chadha R, Kruger M, Mari G. Biophysical profile in the treatment of intrauterine growth-restricted fetuses who weigh <1000 g. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:264.e1–4.
155. Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:288–300.
156. Spong CY, Mercer BM, D'Alton M, Kilpatrick S, Blackwell S, Saade G. Timing of indicated late-preterm and early-term birth. *Obstet Gynecol* 2011;118:323–33.
157. Raju TN, Mercer BM, Burchfield DJ, Joseph GF. Periviable birth: executive summary of a Joint Workshop by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Academy of Pediatrics, and American College of Obstetricians and Gynecologists. *J Perinatol*. 2014;34(5): 333–42. <https://doi.org/10.1038/jp.2014.70>.

158. The American College of Obstetricians and Gynecologists and the Society for Maternal-Fetal Medicine. Obstetric Care consensus No. 6: Periviable Birth. *Obstet Gynecol* 2017;130:e187–99.
159. Visser GH, Bilardo CM, Lees C. Fetal growth restriction at the limits of viability. *Fetal Diagn Ther* 2014;36:162–5.
160. Story L, Sankaran S, Mullins E, et al. Survival of pregnancies with small for gestational age detected before 24 weeks gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;188:100–3.
161. Lawin-O'Brien AR, Dall'Asta A, Knight C, et al. Short-term outcome of periviable small-for-gestational-age babies: is our counseling up to date? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:636–41.
162. Cole TJ, Hey E, Richmond S. The PREM score: a graphical tool for predicting survival in very preterm births. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95:F14–9.
163. Bader D, Kugelman A, Boyko V, et al. Risk factors and estimation tool for death among extremely premature infants: a national study. *Pediatrics* 2010;125:696–703.
164. Regev RH, Lusk A, Dolfin T, Litmanovitz I, Arnon S, Reichman B. Excess mortality and morbidity among small-for-gestational-age premature infants: a population-based study. *J Pediatr* 2003;143:186–91.
165. Westby Wold SH, Sommerfelt K, Reigstad H, et al. Neonatal mortality and morbidity in extremely preterm small for gestational age infants: a population based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F363–7.
166. De Jesus LC, Pappas A, Shankaran S, et al. Outcomes of small for gestational age infants born at <27 weeks' gestation. *J Pediatr* 2013;163: 55–60.e1–3.
167. Zeitlin J, El Ayoubi M, Jarreau PH, et al. Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *J Pediatr* 2010;157:733–9.e1.
168. Maggio L, Dahlke JD, Mendez-Figueroa H, Albright CM, Chauhan SP, Wenstrom KD. Perinatal outcomes with normal compared with elevated umbilical artery systolic-to-diastolic ratios in fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 2015;125:863–9.
169. Trudell AS, Cahill AG, Tuuli MG, Macones GA, Odibo AO. Risk of stillbirth after 37 weeks in pregnancies complicated by small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:376.e1–7.
170. Lin CC, Moawad AH, Rosenow PJ, River P. Acid-base characteristics of fetuses with intrauterine growth retardation during labor and delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:553–9.
171. Baschat AA, Weiner CP. Umbilical artery doppler screening for detection of the small fetus in need of antepartum surveillance. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:154–8.
172. Karsdorp VH, van Vugt JM, van Geijn HP, et al. Clinical significance of absent or reversed end diastolic velocity waveforms in umbilical artery. *Lancet* 1994;344:1664–8.
173. Forouzan I. Absence of end-diastolic flow velocity in the umbilical artery: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1995;50:219–27.
174. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion No. 713: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstet Gynecol* 2017;130:e102–9.
175. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, et al. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *N Engl J Med* 2016;374:1311–20.
176. Chauhan SP, Blackwell SC. SMFM adopts GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) for clinical guidelines. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:163–5.
177. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj* 2008;336:924–6.

所有作者和委员会成员都提交了利益冲突披露，描述了可能被视为与本出版物相关的真实或潜在利益冲突的个人、专业和/或商业利益。任何冲突均已通过执行委员会批准的程序解决。母胎医学协会 (SMFM) 既没有征求也没有接受任何商业参与来开发本出版物的内容。

该文件通过 SMFM 内部的多层委员会程序进行了内部同行评审。该审查包括来自 SMFM 出版物和文件审查委员会的批评和反馈，以及 SMFM 执行委员会的最终批准。SMFM 对文档内容承担全部责任。SMFM 出版物未接受 *美国妇产科杂志* 的编辑和同行评审。SMFM 出版委员会每 18 到 24 个月审查一次出版物，并根据需要发布更新版。有关 SMFM 出版物的更多详细信息，请访问 www.smfm.org/publications。

SMFM 采用了“女人”这个词（以及代词“她”和“她”）来指代出生时被分配为女性的个体，包括认为自己是男性的个体，以及认为自己是两种性别或两种性别都不是的非二元性别个体。随着科学和医学界的性别中立语言不断发展，SMFM 将重新评估这种用法并在必要时进行适当的调整。

有关该文件的所有问题或意见都应提交给 SMFM 出版委员会：pubs@smfm.org。