http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2814%2961490-2/abstract

The Lancet, Vol. 384. No. 9946, 869-879

The translation has been undertaken by the authors at their sole responsibility. No responsibility is assumed by Elsevier or *The Lancet* in relation to the translation or for any injury and/or damage to persons or property as a matter of products liability, negligence or otherwise, or from any use or operation of any methods, products, instructions, or ideas contained in the material herein. Because of rapid advances in the medical sciences, in particular, independent verification of diagnoses and drug dosages should be made.

基于连续多次超声测量的胎儿生长的国际标准：二十一世纪国际胎儿、新生儿生长发育项目的有关新生儿纵向研究

Aris T Papageorghiou, Eric O Ohuma, Douglas G Altman, Tullia Todros, Leila Cheikh Ismail, Ann Lambert, Yasmin A Jaffer, Enrico Bertino, Michael G Gravett, Manorama Purwar, J Alison Noble, RuyanPang, Cesar G Victora, Fernando C Barros, Maria Carvalho, Laurent J Salomon, Zulfiqar A Bhutta, Stephen H Kennedy*, José Villar*，二十一世纪国际胎儿、新生儿生长发育项目（INTERGROWTH-21st）†*

* 共同资深作者 † 项目成员见附件

牛津大学纳菲尔德妇产科及格林普顿学院母婴健康研究所， (A T Papageorghiou MD, E O Ohuma MSc,L Cheikh Ismail PhD, A Lambert PhD,Prof S H Kennedy MD,Prof J Villar MD), 英国牛津市牛津大学 Botnar 研究中心的医学统计中心， (E O Ohuma, Prof D G Altman DSc),和工程科学系(Prof J A Noble DPhil); 意大利都灵市都灵研究大学，(TTodros PhD,Prof E Bertino MD); 阿曼马斯喀特市卫生部家庭和社区卫生科，(Y A Jaffer MD); 美国华盛顿州西雅图市华盛顿大学医学院，(M G Gravett MD); 印度那格浦尔市 Ketkar 医院那格浦尔 INTERGROWTH-21st 研究中心，(M Purwar MD); 北京大学公共卫生学院，(Prof RPang MD);巴西佩洛塔斯市佩洛塔斯联邦大学流行病学研究项目，(Prof C G Victora MD, Prof F C Barros MD); 巴西佩洛塔斯市佩洛塔斯天主大学卫生和行为学研究项目(Prof F C Barros); 肯尼亚内罗毕市阿加汗大学健康科学学院（ M Carvalho MD); 法国巴黎市巴黎笛卡尔大学，Necker Enfants Malades 医院,产科和胚胎医学科，(Prof L J Salomon PhD); 巴基斯坦卡拉奇市阿迦汗大学妇女和儿童保健中心， (Prof Z A Bhutta PhD); 加拿大多伦多儿童医院，全球儿童健康中心(Prof Z A Bhutta)

通讯地址: Prof José Villar,英国牛津海丁顿约翰拉德克利夫医院妇女中心牛津大学纳菲尔德妇产科，OX3 9DU, jose.villar@obs-gyn.ox.ac.uk

摘要

背景 2006 世界卫生组织（WHO）在一个其专家委员会提出的建议的基础上发布了婴儿和 5 岁以下儿童的国际生长标准。采用同样的方法和实施概念，作为二十一世纪国际胎儿、新生儿生长发育项目的一部分，胎儿生长发育的纵向研究（FGLS）旨在开发用于胎儿生长和尺寸的国际标准。

方法 采用多中心，以人口为基础的 FGLS 研究在八个国家中评估了在地理上定义的城市人口中的胎儿生长状况，在这些人群中母亲的健康和营养需求大都达标，并有足够的产前保健。我们在一组相对健康，拥有良好营养状态，及胎儿宫内生长受限风险率低的妇女队列中，从妊娠 14 周整直至分娩，使用超声进行前瞻性的胎儿身体测量。所有的妇女在第一孕期均利用超声测量胎儿冠臀长度得出可靠的胎龄估计，并。从妊娠 14 周至 42 周，平均每 5 周（误差前后不超过 1 周）我们测量五个主要的胎儿生长超声测量指标：头围，双顶径，枕额径，腹围，和股骨长度。由二度分

数多项式选择这五项测量数据的最佳拟合曲线，并进一步在一个多层次的框架进行修正以满足研究的纵向设计要求。

发现 我们筛选了 13 108 名于妊娠 14 周 0 天前开始产前保健的妇女，其中 4607（35%）名符合研究要求。4321（94%）名符合条件的妇女妊娠期间无主要并发症并分娩无先天性畸形存活单胎（分析人群）。我们记录了非常低的孕产妇和围产儿的死亡率和发病率，从而确认了参加者中不良后果的低风险率。所有五个胎儿生长测量数据中，第三，第五十，和第九十七百分位数的测量值和平滑处理后的百分位数值的平均差别都很小：分别为头围 2•25 mm (SD 3•0), 0•02 mm (3•0), 和 –2•69 mm (3•2); 双顶径 0•83 mm (0•9), –0•05 mm (0•8), 和 –0•84 mm (1•0); 枕额径 0•63 mm (1•2), 0•04 mm (1•1), 和 –1•05 mm (1•3); 腹围 2•99 mm (3•1), 0•25 mm (3•2), 和 –4•22 mm (3•7); 以及股骨长度 0•62 mm (0•8), 0•03 mm (0•8), 和 –0•65 mm (0•8). 我们根据胎龄计算了这些超声测量值的第三，第五，第十，第五十，第九十，第九十五和第九十七百分位曲线，作为代表胎儿生长的国际标准。

释义 我们建议使用这些国际胎儿生长标准作为常规超声测量的临床研判及用于不同人群之间的比较。

资金 Bill and Melinda Gates 基金会

引言

对胎儿的生长发育异常的筛查是产前检查的其中一个主要目的。到目前为止没有任何已发现的生物标志物可以准确地预测胎儿生长受限 [1]。因此，对此的筛选仅依赖于常规测量子宫底的高度，辅之以对有妊娠并发症，或相关病史，或有胎儿生长受限的临床表现的孕妇进行胎儿大小的超声测量。

尽管超声技术在全球广泛使用，即使主要用于高危人群时，人们还是对其在常规临床实践中对胎儿发育异常的低检测率较表示担心 [2, 3]。然而，由于大量可获取的源于地区性的参考图表 [4] 以及缺乏适当的类似于用于监测婴儿生长的国际标准 [5]，这些观察结果应谨慎对待。此外，即使是同一人群或地区中用于确定胎儿生长是否异常的分界点（例如，第三，第五，或第十百分位数）也存在大的差异 [4]。在对胎儿生长模式的临床决策中使用这样的图表和分界点 [4, 6] 必然导致诊断混乱，对不同人群结果的比较困难，以及导致孕妇及其家庭的不必要的焦虑。

不像新生儿期，对胎儿生长的检测现在没有任何 WHO 推荐的标准 [7]，因此，我们迫切地需要制定国际标准。胎儿生长发育的纵向研究（FGLS）是二十一世纪国际胎儿、新生儿生长发育项目（INTERGROWTH-21st）的一部分，其目的是采用和 WHO 的多中心生长参考研究（MGRS）[8] 相同的方法和策略，通过对一组来自于八个不同地理区域的健康，营养良好，并且对不良孕产妇和围产儿疾病的风险率低的孕妇进行研究，以构建关于胎儿生长的标准 [9, 10]。

方法

研究设计及参与者

INTERGROWTH-21ST 是一项多中心，多种族的以人口为基础的项目，开始于 2009 年 4 月 27 日，结束于 2014 年 3 月 2 日，在八个国家的八个地点采集数据：巴西的佩洛塔斯，意大利的都灵，阿曼的马斯喀特，英国的牛津，美国的西雅图，中国北京郊区的顺义县，印度马哈拉施特拉邦的那格浦尔市的中部地区（中部那格浦尔），和肯尼亚内罗毕的公园区 [9]。 INTERGROWTH-21st 项目的主要目的是通过采用 WHO MGRS 项目的研究框架 [8]，来研究从妊娠少于 14 周 0 天至婴儿 2 岁间胎儿和婴儿的生长，健康，营养及神经发育，从而制定规范的生长标准来补充现有的世卫组织儿童生长标准 [5]，并且开发一种新的胎儿生长受限和早产综合征的表型分类法。

FGLS 是 INTERGROWTH-21st 项目三个主要研究项目之一， 其详细情况见另文 [9]。简而言之，首先在地理层面，继而在各研究地点的个体层面挑选项目参与者的来源人群。在人群水平上，我们界定城市地区（一个完整的市、县，或具有明确的政治或地理边界的城市的一部分），并且在此地区大多数新生儿出生于卫生机构。该地区必须位于海拔 1600 米或更低，接受产前保健的妇女必须在这些卫生机构或位于同一地理区域的类似医院中分娩。此外，该地区不能有或只能有低水平的已知的主要非微生物污染，如空气污染，由于吸烟或烹饪所产生的生活烟尘，辐射，或任何其他有毒物质 [11]。在所有八个研究地点，我们选择了所有提供产前及产时护理的卫生设施，在该城市地区 80%的分娩发生于这些机构。

在每个研究地点我们招募符合 FGLS 的特性要求的孕妇，即没有临床相关的产科，妇科，或一般病史，并已于妊娠 14 周前（按月经日期测量）开始产前保健，并且满足最佳健康，营养，教育，和社会经济地位等参与条件的孕妇。我们先前已发表了关于入选标准和各项定义的具体描述 [9]。例如，充足的营养状况被定义为在第一孕期孕妇身高 (≥153 厘米)，体重指数 (BMI≥18•5 并且＜30 公斤/米²)，血红蛋白浓度 (≥110 克/ L)，以及孕妇是否接受贫血治疗或有任何特殊的饮食食谱，例如，没有动物产品的素食主义者。由此我们选择了一群受过教育的，富裕的，临床健康的，有充足的营养状况的女性，这些参与者从定义上来讲在胎儿生长受限和早产方面的风险比较低。

INTERGROWTH-21st 项目由牛津郡研究伦理委员会“C”（参考：08 / H0606 / 139），各参与机构的研究伦理委员会，以及相应的项目实施当地的卫生当局批准。参与者均提供书面同意书以参与研究。

步骤

末次月经（LMP）被用来计算孕龄。但前提条件是孕妇的 LMP 日期是明确的；月经周期是规律的 24–32 天；孕妇没有在此前 2 个月使用过激素避孕药或母乳喂养；并且由 LMP 计算得到的孕龄与由使用 Robinson 和 Fleming[12] 的公式的超声于冠臀长于 LMP 后 9 周 0 天与 13 周 6 天之间测量冠臀长（CRL）所得孕龄之差不得大于 7 天) 。 为确保对 CRL 测量值的处理一致，所有研究用超声仪均装载了 Robinson 和 Fleming 公式；任何时候当必须使用当地另一台仪器进行 CRL 测量时，也将同时提供由同一公式提取的转换表。此 CRL 技术在所有站点也被标准化，并且所有超声技术员均接

受统一训练[13]。

在初次超声扫描后，我们平均每 5 周（误差前后不超过 1 周）扫描一次。因此在初次扫描后，可能的扫描时间范围是妊娠的第 14-18，19-23， 24-28，29-33，34-38 以及 39-42 周。在每次就诊时，从三帧分别获取的超声图像上测量三次胎儿的头围，双顶径，枕额径，腹围和股骨长度。我们已在别处报道过详细的测量方案和独特的标准化程序[14]，并且 INTERGROWTH-21st 网站免费提供所有的文件，研究方案，数据收集表格，和电子转移策略。

简而言之，取轴向视图在丘脑水平测量头围，照射角度尽可能接近 90°。头部一定要是椭圆形的，对称的，位于图像中央的，大小至少占据 30%的显示屏。中线回声（代表大脑镰）一定要在其前三分之一的位置由透明隔腔打断。丘脑一定要对称地位于中线的两侧。测量胎儿双顶径、枕额径时，卡钳要分别放置在头颅最宽或最长部分的顶骨的外边界（外边到外边）；头围是在头颅的外缘使用椭圆工具来测量的。

腹围测量自尽可能接近圆形的胎儿腹部横截面图，并且可见脐静脉位于腹部的前三分之一（在门静脉窦的水平），并可见胃泡。操作员被指示避免对传感器施加太多压力，以免扭曲胎儿腹部的圆形形状。腹部最好要占据至少 30%的屏幕，并且脊柱必须在三点或九点的位置以避免内部阴影。不要显示肾脏和膀胱。测量时，椭圆的轮廓放在腹部的外边界。

在意识到头部和腹部是椭圆形的之后，除了使用 B 超机椭圆工具获得头围和腹围的测量值，我们也从两个直接测量的直径（长轴和短轴）的长度来估计头围腹围。因为没有通过直径计算椭圆圆周的显式（闭式）计算公式，我们采用了基于圆的公式的常用近似方法。当两直径值相似时，这些近似方法更为准确，尤其是当双顶径与枕额径的比例约为 1 时；然而，当该比值小于 0.8 时，可能导致偏差。因此，我们使用衍生自椭圆积分的精确公式来计算头围和腹围（见附录）。

最后，股骨长度测量采用了股骨尽可能地贴近水平面的胎儿大腿最接近探针的纵视图。超声波束的照射角度约为 90，股骨全长显象，不被邻近骨性结构阴影所遮蔽，而且股骨必须占据至少 30%的屏幕。卡钳交汇点位于股骨干边缘的外边界（外边到外边）以确保清晰的股骨边缘；超声假象，例如股骨近端大转子或突出的股骨骨刺尖，则不在测量范围之内（具体方法和骨结构定位的图形显示均可在 INTERGROWTH-21st 网站找到）。

为了降低可预见到的数值偏差，超声技术员不能在屏幕上看见所有于妊娠 14 周 0 天或之后采取的测量值，这是通过调整 INTERGROWTH-21st 项目所有站点的超声机（飞利浦 HD-9 [Philip Ultrasound，Bothell，WA，USA] 配备曲线腹部探头 C5-2, C6-3，V7-3）来实现的[14]。所有超声数据以电子方式提交研究数据库。在每一组的测量后，超声技术员根据标准的图像-评分准则来对其图像的质量评分[15、16]。重复没有取得最佳评分的图像直到取得了最好的评分。培训，标准化，及所有站点使用的质量控制方法在其它地方另有详细描述[15]。简而言之，超声技术员的招募是根据他们的技术经验，积极性，可靠性，和能讲当地语言的能力。他们接受严格的培训，包括理论知识的获得和熟

悉研究方案，超声操作手册，超声机，数据采集，和质量控制措施。也进行了集中操作培训和初始标准化[17]。此外，定点的标准化也有超声质量控制单位定期进行以确保超声设备的正确使用，校准，和对研究方案的遵守。贯穿整个研究的质量控制系统有两个主要目的：评价每次扫描图像中的每个胎儿生物测量的三个盲测值的分布和建立累积和图表；由中心超声质量控制单位使用有效的评分系统评价随机挑选的 10%的超声图像样本的质量 并重新测量这些图像[15]。只有在记录了每一身体结构的三次测量值以后，才会把测量平均值显示给操作员以作临床用途。

所有 INTERGROWTH-21st 项目使用的文件都在本地测试，然后引入到由 MedSciNet UK (London, UK) 专门开发的在线电子数据录入，数据清理，和管理系统。数据在当地直接被输入进网络系统[18]。在数据清理过程中，我们认为一些数据不可信而剔除了 14 个头围，6 个双顶径，2 个枕额径，14 个腹围，和 7 个股骨长度测量值，剔除根据是基于所有站点的孕龄分布，或超过所有站点平均孕龄的 5 个 SD 以上。

统计分析

样本量是基于务实和统计方面的考虑；后者主要集中在一个极端分位数的精度和准确性，即第三或第九十七百分位数，以及基于回归的参考范围[19、20]。我们已经证明一个 4000 名孕妇组成的样本可以在第三或第九十七百分位数达到 0.03 SD 的精度。更多关于由样本量（500～6000 孕妇）导致的第五或第十百分位数的精度变化的详细信息已发表在早前一篇文章的表格里[21]。我们的目标是在排除了有妊娠并发症和未能参加后续检查的参与者后，样本量达到平均每个研究站点 500 名孕妇。这一样本量要大于大多数早前的纵向研究， 并被认为对探索地点特异性差异，或是在必要情况下分析约占整体研究 10%的亚组数据时是可行的和适当的。

我们预计，总体而言，低于 3%的参与者会在随访时丢失，还有 3%因胎儿死亡或先天性畸形被从研究人群中排除在外（由事先决定的标准判断）。我们也打算排除在怀孕期间患有严重疾病的母亲（例如，癌症或艾滋病），那些有严重的意外妊娠相关疾病并需住院治疗的（如子痫或重度子痫前期），以及在妊娠期间不再满足所有参与标准的孕妇（例如，在怀孕期间开始吸烟的女性或有疟疾发作的孕妇）。将所有研究站点的数据汇集起来以构建胎儿生长标准的决定是建立在使用 WHO MGRS 推荐的策略所进行的详细分析的基础上的；所得结果在其它文章中有详细描述[10]。用于将汇总的样本构建成胎儿标准的统计学方法是基于 Altman 和 Chitty[22] 以及 Royston 和 Altman[23] 的建议，辅之以最新科学文献综述[24,25]，和我们的旨在建立胎儿大小参考标注的前期超声研究所用方法的系统总结[26]。 我们的总体目标是建立随胎龄而平滑演变的百分位数曲线，而且在不影响模型的拟合的情况下最大程度地简化。我们研究了以下的统计方法：利用分数阶多项式的均值和 SD 法[27]；Cole 的 lambda（λ），mu（μ），和 sigma（σ）（LMS）法[28-30]，此方法评估三个年龄特异性参数（中位数[μ]，变异参数[σ]，每一孕龄时的 Box-Cox 幂变换以去除偏差[λ]，从而使数据大致呈正态分布）；LMST 方法[31]（即 λ，μ，σ，假设 Box-Cox t 分布），其假设一个移动并缩小比例的 t 分布以顾及偏差和峰态；LMSP 方法[32]（即 λ，μ，σ，假设 Box-Cox 幂指数分布），其假设一个 Box-cox 幂指数分布就已经将偏差，低峰态和尖峰态都考虑进去了；多级模型[33,34] 处理重复

测量值。此外，为了作图，我们评估了三种平滑技术：分数多项式[27]，三次样条函数[35]，和惩罚样条[36]。

在比较使用各种方法获得的结果后，我们没有发现证据支持特定胎龄的非正态分布。因此，此研究不需要使用允许偏差和峰态存在的更复杂的方法。我们选择了以下的方法。对头围，双顶径，枕额径，腹围，和股骨长度的中位值的最佳拟合能力由二度分数多项式提供，并且在一个多层次的框架内进一步模拟以适应此研究的纵向研究设计。数据结构由三个层次组成，即测量，场合和参与者。因此，我们使用 Stata 里面的 runmlwin 包安装了一个三层次模型[34]。为了得到计算 SD 的方程式，我们模拟了得自多级模型的方差分量。 多级模型利用分式多项式顾及了不同站点参与者与同一站点参与者的相关性。SD 用对数比例表示已稳定方差。

拟合优度结合视觉检测的整体模型通过比较经验百分位数（计算妊娠每一完整的一周，如孕 38 周相当于 38 周 0 天到 38 周 6 天的妊娠）和拟合的百分位数，使用分位数分位数（q-q）的残差图，残差与拟合值的图表，以及妊娠期间拟合 Z 分数的分布而得到。在胎儿之间调整相关数据有一个众所周知的作用就是通过减少随机误差使拟合的百分位数略窄[37, 38]；因此，我们预期拟合的百分位数比实际的百分位数要略窄。所有的分析使用 R 统计软件的位置、规模和形状（GAMLSS）框架的广义可加模型[40,41]，和 Stata 软件， 11.2 版本来完成。

表格中包含用完成妊娠周表示的孕龄（如 WHO 疾病和有关健康问题的国际统计分类第十修订本所推荐）的测量均值和 SD，百分位值，和 Z 评分，以及可打印的图表都将在 INTERGROWTH-21st 网站免费提供。一个用来计算不同胎龄时(精确到几周几天)单个百分位数和 Z 评分的工具也将于 2014 年十二月在同一网站免费公布。

资金提供者的角色

资助者们不参与研究设计，数据采集，数据分析，数据解释，或报告书写。JV，ATP，EOO，FCB，DGA，CGV 和 SHK 对完整的原始数据有使用权。通讯作者拥有所有数据的使用权和提交出版的最终责任。

结果

我们筛选了项目定义的地理区域内的孕龄少于 14 周 0 天并于研究医院就诊的 13 108 名孕妇，其中 4607（35%）名符合入选资格标准，提供了同意书，并加入研究（图 1）。最常见的不合格原因是母亲身高不足（8501 名不合格的患者中占 1022 [12%]），BMI 30 或更高（1009 [12%]），以及孕妇的年龄小于 18 岁或大于 35 岁（915 [11%]）。每个站点参与者的人数不等，从美国的 311（4607 的 7%）到英国的 640（14%）。之前已报道过关于每个站点的人口和他们的特征的具体描述[9, 10]。36（＜1%）名在怀孕期间出现严重的疾病，或开始吸烟或使用药物的孕妇被排除在外，71（2%）名孕妇未参加随访或撤回同意书。4422（96%）名孕妇分娩存活单胎，其中 4321（98%）例无先天性畸形。这些胎儿生长发育的纵向数据被用来建立本文报告的胎儿标准。

关于每个地理区域的环境特征和工作条件的详尽描述另有报道[11]。为本研究特制的数据收集表格调查结果显示大多数孕妇没有接触可能影响妊娠结果的环境危害的历史（如空气污染，由于吸烟或烹饪产生的生活烟尘，辐射，或任何其他有毒物质）；住房条件就大小，水源，公共卫生及建筑特点而言属于当地的相对富裕家庭[11]。

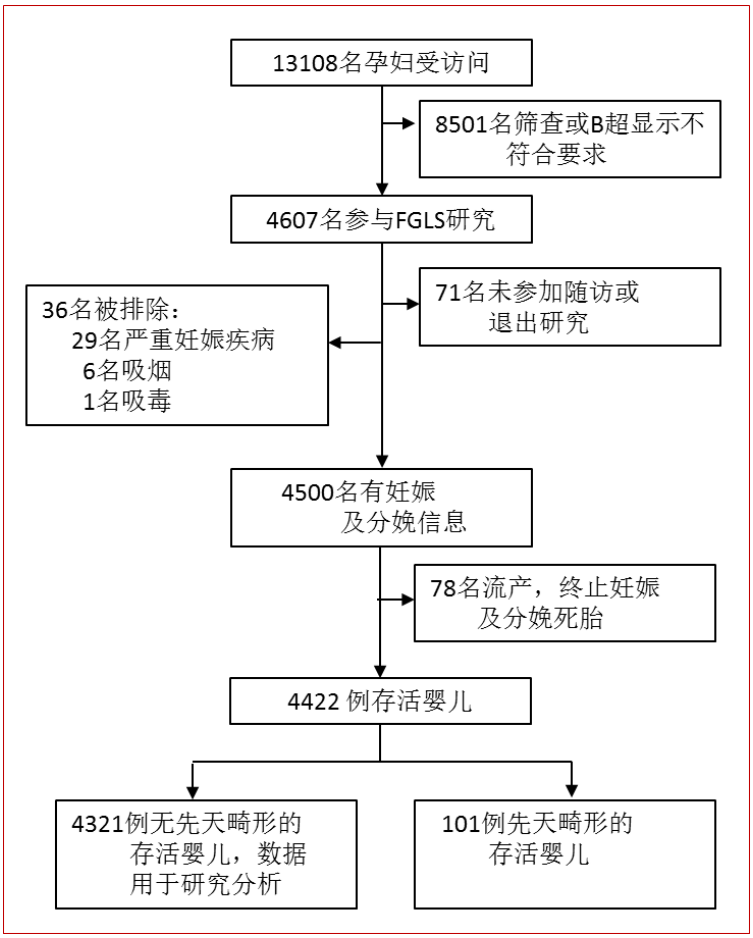

图 1. 胎儿生长纵向研究（FGLS）流程图

*孕期超声诊断或出生时临床检查诊断的先天性畸形。

正如我们所预期的一样，八个站点的研究群体的基线特征非常相似。这是因为这些孕妇是使用相同的临床和人口统计学标准从潜在的低风险人群中挑选出来的[10]。表 1 提供了整个群体的妊娠及围产期信息，进一步证实了她们是健康，营养良好，胎儿生长受损风险率低的孕妇。

超声扫描的中位数（不包括断定怀孕期的超声波扫描）在所有孕妇中是 5.0 次（范围是 1–7 次；平均值为 4. 9 次 [SD 0.8]）。3976（92%）名孕妇接受了 4 次或更多的扫描；这 3976 名孕妇中，超声检查的平均次数为 5.0 次（SD 0•6；范围为 4-7 次），表明参与者很好地遵守了研究步骤。

20313 次超声波扫描中的 17 261（85%）次是在研究步骤所预期的孕龄窗口内完成的（范围从印度的 2707 次扫描中的 2060 次[76%] 到阿曼的 3006 次扫描中的 2803 次 [93%] ）。

实际观察到的和平滑处理的孕龄特异的头围，双顶径，枕额径，腹围，和胫骨长度百分位数列于表 2. 平滑处理的百分位数曲线（第三，第五十，和第九十七百分位数）与实际观测值的相似度通过特定孕龄时的比较来评估。比较结果显示平滑处理的和实验所得的百分位数高度一致。

	妊娠例数（n=4321）
孕妇年龄，岁	28・4（3・9）
孕妇身高，cm	162・2（5・8）
孕妇体重，kg	61・3（9・1）
父亲身高，cm	174・4（7・3）
BMI，kg/m2	23・3（3・0）
首次就诊时孕龄，周	11・8（1・4）
正式教育年数，年	15・0（2・8）
妊娠少于15周时血红蛋白浓度，g/L	125（11）
已婚或同居	4204（97%）
未生育者	2955（68%）
早期子痫	31（<1%）
肾盂肾炎	16（<1%）
任何性传染疾病	3（<1%）
自然分娩启动	2868（66%）
胎膜早破（＜37周）	80（2%）
剖腹产	1541（36%）
新生儿重症监护病房住院多于 1 天	240（6%）
早产儿（＜37周）	195（5%）
早产伴随自然分娩启动	126（3%）
低出生体重（＜2500 g；≥37周）	128（3%）
新生儿死亡率	7（<1%）
男性婴儿	2149（50%）
出院时全部母乳喂养	3786（88%）
母亲入住 ICU	17（<1%）
出生体重（≥37周），kg	3・3（0・4）
出生身长（≥37周），cm	49・4（1・9）
出生头围（≥37周），cm	33・9（1・3）

数据显示为平均值（SD）或数字（%）。孕妇基线特征于孕14周前测量

表1. 胎儿生长纵向研究的基线特征及围产期情况

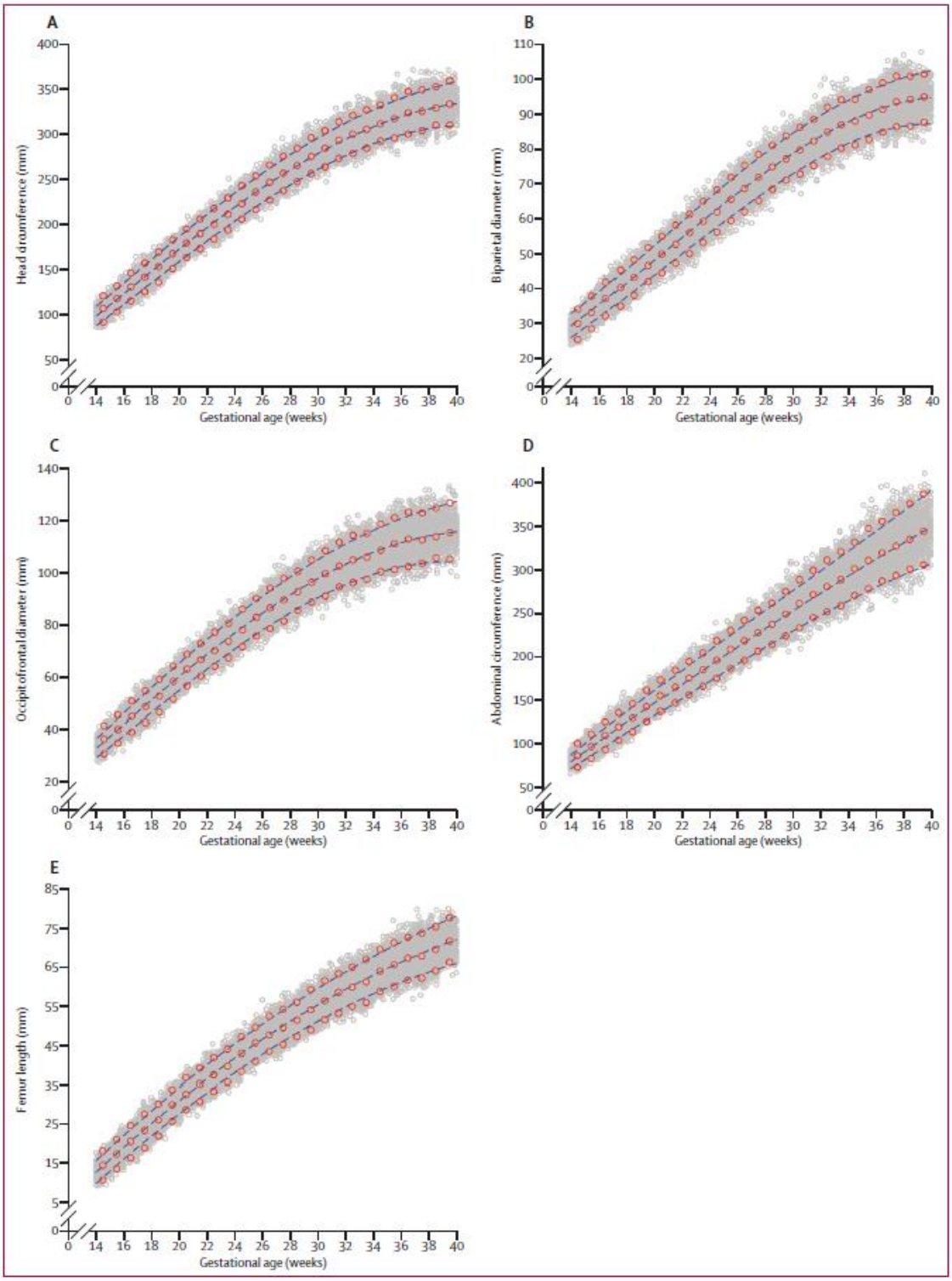

图 2.拟合的胎儿测量的 第三，第五十，和第九十七百分位数平滑曲线

拟合的第 3（底部虚线），第 50（中间虚线），和第 97（上部虚线）百分位数平滑曲线。不同胎龄的超声测量 （A）胎儿头围，（B）胎儿双顶径，（C）胎儿枕额径，（D）胎儿腹围及（E）胎儿股骨长度。红色圆圈代表每个孕周的经验值，灰色圆圈代表实际的观察。 横坐标：胎龄（周）

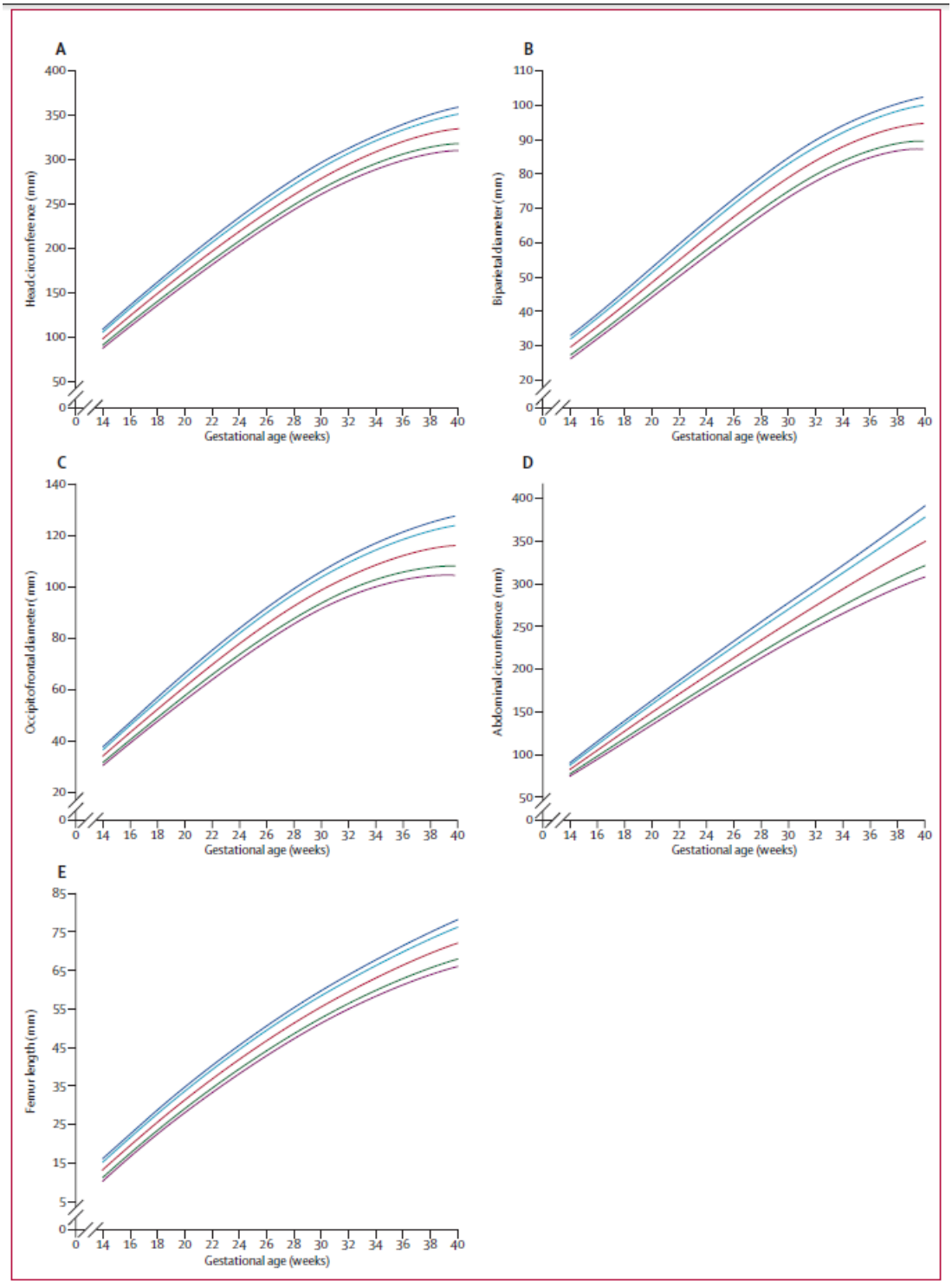

图 3. 第三，第五十，第九十和第九十七平滑百分位曲线

根据胎龄超声测量的（A）胎儿头围，（B）胎儿双顶径，（C）胎儿枕额径，（D）胎儿腹围及（E）胎儿股骨长度　横坐标：胎龄（周）

总的来说，平滑处理的和实际观察到的第三，第五十，和第九十七百分位数的平均差异很小，分别为：头围的 2.25 毫米（SD 3。0），0.02 毫米（3.0），和-2.69 毫米（3.2）（图 2A）；双顶径的 0 .83 毫米（0.9），-0.05 毫米（0 .8），和–0. 84 毫米（1.0）（图 2B）；枕额径的 0.63 毫米（1.2），0.00 毫米（1.1），和-1.05 毫米（1.3）（图 2C）；腹围的 2. 99 毫米（3.1），0.25 毫米（3.2），和-4.22 毫米（3.7）（图 2D）；以及股骨长度的 0.62 毫米（0.8），0.03 毫米（0. 8），和-0.65 毫米（0.8）（图 2E）。

代表胎儿生长国际标准的不同孕龄时头围，双顶径，枕额径，股骨长度和腹围的第三，第五，第十，第五十，第九十，第九十五，和第九十七拟合百分位数曲线如图 3 所示。每次测量的多层次回归模型中相应的均值和 SD 的计算公式列于表 2，这样方便读者根据准确胎龄计算任何所需的百分位数。例如，可以用公式“均值±Z×SD”来计算第三，第五，第十，第五十，第九十，第九十五，和第九十七的百分位数，其中 Z 分别为-1.88，-1.645，-1.28，0，1.28 ，1.645，和 1.88。不同胎龄时这些百分位数的实际值在附录中给出。

回归方程式	
头围	
Mean	$-28{\cdot}2849 + 1{\cdot}69267 \times GA^2 - 0{\cdot}397485 \times GA^2 \times \log(GA)$
SD	$1{\cdot}98735 + 0{\cdot}0136772 \times GA^3 - 0{\cdot}00726264 \times GA^3 \times \log(GA) + 0{\cdot}000976253 \times GA^3 \times \log(GA)^2$
双顶径	
Mean	$5{\cdot}60878 + 0{\cdot}158369 \times GA^2 - 0{\cdot}00256379 \times GA^3$
SD	$\exp(0{\cdot}101242 + 0{\cdot}00150557 \times GA^3 - 0{\cdot}000771535 \times GA^3 \times \log(GA) + 0{\cdot}0000999638 \times GA^3 \times \log(GA)^2)$
枕额径	
Mean	$-12{\cdot}4097 + 0{\cdot}626342 \times GA^2 - 0{\cdot}148075 \times GA^2 \times \log(GA)$
SD	$\exp(-0{\cdot}880034 + 0{\cdot}0631165 \times GA^2 - 0{\cdot}0317136 \times GA^2 \times \log(GA) + 0{\cdot}00408302 \times GA^2 \times \log(GA)^2)$
腹围	
Mean	$-81{\cdot}3243 + 11{\cdot}6772 \times GA - 0{\cdot}000561865 \times GA^3$
SD	$-4{\cdot}36302 + 0{\cdot}121445 \times GA^2 - 0{\cdot}0130256 \times GA^3 + 0{\cdot}00282143 \times GA^3 \times \log(GA)$
股骨长度	
Mean	$-39{\cdot}9616 + 4{\cdot}32298 \times GA - 0{\cdot}0380156 \times GA^2$
SD	$\exp(0{\cdot}605843 - 42{\cdot}0014 \times GA^{-2} + 0{\cdot}00000917972 \times GA^3)$

所有对数均为自然对数。GA=准确胎龄

表 2. 根据准确胎龄（周）计算每一个胎儿生物测量的均值和 SD（毫米）的公式

讨论

为了描述单胎妊娠最佳胎儿生长状况，INTERGROWTH-21st 项目根据 1995 年 WHO 专家委员会 [43] 提出并由 WHO MGRS 项目执行 [7] 的对婴儿和儿童的建议，使用一规范的方法 [42] 挑选出一组健康，营养良好的孕妇及其胎儿和新生儿。这意味着接受研究的是一群拥有低不利孕期和围产期后果（包括胎儿生长受限）的女性群体。这一预期是根据她们个人的临床资料及相关的八个不同地区人群

的社会经济和人口特征而做出的。

通过这一人群，由全部 4321 例无先天性畸形的存活单胎 FGLS 样本，我们已经构建了第一个胎儿生长国际标准（相对于参考而言）。这些胎儿的健康状况经孕期密切随访和新生儿评估而证实，并与他们在 1 岁时的成长，营养，和大体运动发育检查相符。

值得注意的是，在出生时和 1 岁时，包括在国际胎儿生长标准研究里的婴儿和参与 WHO MGRS 研究的婴儿非常相似。那些婴儿的数据被用来构建现在已为 140 多个国家所采用的婴儿和儿童生长标准。例如，在 WHO MGRS 研究中，妊娠 37 周 0 天后出生的婴儿的平均身长为 49.5 厘米（SD 1.9），在 INTERGROWTH-21st 项目群体中是 49.4 厘米（SD1.9），在 WHO MGRS 研究中，平均出生体重为 3.3 公斤（0.5），与本项目的 3.3 公斤（0.4）几乎相同。此外，数据令人安心的是，在 1 岁时，FGLS 群体在身高上位于 WHO 儿童生长标准的第四十九和第五十二百分位数，在头围上，位于第四十九和第五十百分位数（分别代表男孩和女孩）。

因此，本文所提出的国际胎儿生长标准有助于加强对孕妇和孩子的护理：提供了一套独特的可在所有卫生保健系统使用的统一诊断胎儿生长受限，以及监测建立在相同的概念和方法策略和年龄特定的截止点基础上的从妊娠早期，到新生儿期，直至 5 岁的发育的临床工具。

相对于一些在世界范围内使用的由局部地区制定的参考值[4]，我们相信本文的这些标准有改善妊娠结局的可能性[44]，这不只是因为目前胎儿生长受限的诊断，即使是在同一地区或国家， 也是由不同层次的医疗机构使用不同的胎儿生长图表和分界点来作出的，也就是说胎儿可能在一个国家或一个城市的一个地区被诊断为生长受限，而在另一个地区被诊断为正常大小。这会导致诊断的不准确性，以及最终不必要的，或是缺乏适当的干预措施。此外，使用从一个健康的群体得到的胎儿生长标准可降低漏诊胎儿生长受限的风险，这种风险会在使用包括有高危产妇信息的参考值来监测胎儿时发生（参见嵌板）。

嵌板：研究背景

系统回顾

超声在世界范围内广泛用于检测胎儿发育异常，但其作为一种测试的精确度取决于所使用的胎儿大小图表的可靠性。一篇系统回顾发现了发表于 1968 年 1 月 1 日至 2011 年 9 月 30 日的 83 个观察性研究，这些研究的主要目的就是创建这样的图表。我们检索了 MEDLINE，EMBASE，和 CINAHL 数据库中以英文发表的研究。所用搜索术语列表先前已公布[4]。我们发现了 337 项研究，这些研究存在重大的方法上的异质性，并且没有一项研究达到了 WHO 关于监测胎儿体位测量的建议要求[7]。大量可找到的图表，因为其设计的参考性（即它们与特定的地点和时间相关），以及用于定义异常生长的分界点的不确定性，致使使用它们在常规的临床实践中难以发现胎儿生长受限（FGR）。因此，我们迫切需要从出生到 5 岁儿童的国际生长标准[5, 22]。

解释

我们的研究群体是从八个不同地区的人群中前瞻性招募的健康，营养良好的孕妇，其不利的孕产妇和围产儿结局的风险（包括 FGR）是低的。通过对她们的研究，我们产生了基于主要超声测量不同胎龄时的头围，双顶径，枕额径，腹围，和股骨长度的胎儿生长的第一个国际标准。结合我们的新生儿标准[45]，新的胎儿标准可全球范围用于 FGR 的统一诊断和监测自妊娠早期至新生儿期的胎儿生长。我们建议在解释常规超声测量值和在人群中进行比较时使用这些工具。

现有的胎儿生长的参考有一些重大的局限性，并已在一篇系统综述里阐述[4]。这些局限性包括回顾性设计；使用常规获得的测量值；非最佳的妊娠就诊策略；没有前瞻性超声质量控制，标准化，或设备的校准；在医院采样；缺乏从健康，营养良好的基础人口抽样；没有对测量的盲设计[4]。由于这些局限性及其设计的参考目的（即他们与一特定的地点和时间相关），所以毫不奇怪，对胎儿生长受限的甄别存在很大问题。此外，参考图表的选择通常是根据当地的偏好，或单纯是使用装入超声机软件的图表。然而，此选择具有重要的临床意义。例如，当使用三个不同的常用的超声参考时，被判定为妊娠 20–24 周时双顶径低于第五百分位数的胚胎比例是 6% 到 23 7%[46].

我们的研究旨在避免这些局限性[4]。此研究是真正的前瞻性的，我们采用以人群为基础的抽样策略，初步选定一个相当比例的妇女是健康的，营养良好的，受过教育的，并且胎儿生长受限的风险低的地理区域，然后在第二个步骤中，我们根据几个独立的临床和人口统计学特征，确定参与 FGLS 研究的孕妇。超声测量的目的是专门为了构建国际标准，并且测量方法严谨，在所有研究地点统一实施：我们使用集中培训的员工实施对胎儿大小的标准测量；每个研究网站使用相同的专用超声设备以允许盲测量；对每次扫描的每个生物变量进行多次测量以减少误差；并且我们开发了一种新的超声测量质量控制策略，包括评估所有站点的观察者自己和不同观察者之间的变化性，以及在储存有所以影像资料以备独立重新测量的一个中心部门进行持续的独立影像检查和评分[14、15]。最后，使用适当的统计方法来分析我们重复测量的数据；因此，我们是在致力于描述真实的生长。

不幸的是，由于后勤方面的限制在每个站点只有一个专用超声机用于研究，因此不是所有基础低危人群中符合条件的妇女都参加了研究。在各地域的每个妊娠诊所，符合条件的妇女被不断地招募，但是数量限制为每个站点每周约六名妇女以避免超出项目超声研究团队的能力负荷。我们认为，选择偏倚的风险是小的，并且经比较表明，FGLS 群体与相对应的具有相同特征的全部妇女人口非常相似，而 FGLS 群体亦来自于此人群。

在实施国际的，约定俗成的生长标准（包括我们的）时不可避免的和经常遇到的问题是，考虑到它们仅仅是从-在我们的案例中-八个不同地理研究地点，所产生出来的，那它们是否可以推广到所有人群。答案是，基于规范的方法以及地理和种族多元化的人口国际抽样框的人体测量标准的普适性是由围绕着对特异的有关民族的数量，复杂性状的功能上显著的常见的遗传变异的识别的不确定性所支持的[47、48]。此外，我们在每个 INTERGROWTH21st 项目研究站点选取营养良好的参与者的人群样本，即，我们有意排除了有据可查的对胎儿生长发育具有普遍性限制的不利的环境或社会经济条件，从而大大减少了经常在不同的人群中观察到的整个人群的生长差异的一个常见的原因。此外，在所有研究站点从相同的人群所得到的实际数据显示，从妊娠早期到所有胎儿出生以及新生儿的骨骼测量都是相似的[10].

最后，在 140 多个国家执行 WHO MGRS 标准所累积的经验，进一步支持我们的标准的普适性。WHO MGRS 标准来自于对出生后的生长的规范性国际性研究，其设计与方法和 INTERGROWTH-21st 项目几乎相同。国际生长标准可以看作是尽可能地接近于全球通用而且比其他可用的方法更准确。我们希望这些国际胎儿生长标准，能补充我们出版的早期胎儿线性尺寸标准 [49]，并和我们的新生儿标准 [45] 一起将有助于最近推出的关注每一位新生儿计划。此计划关注于发展一个计算出生，死胎，新生儿死亡，出生体重和胎龄的标准指标的最小的围产期数据集”[50]。

论文贡献

JV 和 SHK 构思和设计了 INTERGROWTH-21st 项目。在 ATP，LCI，FCB 和 ZAB 的协助下，JV，SHK，DGA 和 JAN 准备了原始实验步骤。JV,ATP,LI,AL,和 ZAB 监督和协调整个项目的进行。EOO，DGA，ATP，和 JV 与 CGV 联合负责数据管理与分析。RP, FCB, MC, YAJ, EB, MGG, MP, 和 TT 负责总体项目以及其在他们各自的国家的实施。LJS 是项目质量控制单元的高级顾问。ATP，SK，和 JV 书写报告，所有作者均有参与。所有的作者阅读报告并对其内容提出建议。

利益声明

ATP 从智能超声接收了个人费用并从飞利浦超声接受了非经济支持。MGG 已从牛津大学收到 INTERGROWTH-21st 项目的分包合同。JAN 从智能超声接收了个人费用并从飞利浦超声接受了非经济支持和科研基金。所有其他的作者宣称没有利益冲突。

致谢

这个项目是由来自比尔和梅林达盖茨基金会向牛津大学（英国牛津）的慷慨资助支持，对此我们非常感激。我们也感谢巴西佩洛塔斯，中国北京，印度那格浦尔，意大利都灵，肯尼亚内罗毕，阿曼马斯喀特，英国牛津，和美国西雅图的允许建立这些研究站点并作为研究合作中心， 因此极大推动了本项目的进程。我们对飞利浦医疗系统为整个项目提供超声设备和技术援助表示非常感激。我们也感谢 MedSciNet UK 建立 INTERGROWTH-21st 网站，并开发，维护，和支持在线数据管理系统。我们要感谢参加研究的父母和婴儿和 200 多名研究团队的成员，他们使这个项目的实施变为可能。参与研究的医院包括：巴西佩洛塔斯（Hospital Miguel Piltcher, Hospital São Francisco de Paula, Santa Casa de Misericórdia de Pelotas, and Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas）；中国北京（北京妇产医院，顺义妇幼保健中心，顺义总医院）；印度那格浦尔（Ketkar Hospital, Avanti Institute of Cardiology Private Limited, Avantika Hospital, Gurukrupa Maternity Hospital, Mulik Hospital and Research Centre, Nandlok Hospital, Om Women’s Hospital, Renuka Hospital and Maternity Home, Saboo Hospital, Brajmonhan Taori Memorial Hospital, and Somani Nursing Home），肯尼亚内罗毕（Aga Khan University Hospital, MP Shah Hospital, and Avenue Hospital); 意大利都灵 (Ospedale Infantile Regina Margherita Sant’ Anna and Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano）；阿曼马斯喀特（Khoula Hospital, Royal Hospital, Wattayah Obstetrics and Gynaecology Poly Clinic, Wattayah Health Centre, Ruwi Health Centre, Al-Ghoubra Health Centre, and Al-Khuwair Health Centre）；英国牛津（约翰拉德克利夫医院）和美国西雅图（华盛顿大学医院，瑞典医院，和 Providence Everett 医院）。在 INTERGROWTH-21st 网站可找到对所有为 INTERGROWTH-21st 项目实验步骤的发展做出贡献的人员的致谢。

此翻译版只为学术交流之用途，如翻译的版本与英版本有不同之处，以英文为准。

参考文献

1. Conde-Agudelo A, Papageorghiou AT, Kennedy SH, Villar J. Novel biomarkers for predicting intrauterine growth restriction: a systematic review and meta-analysis. BJOG 2013; 120(6): 681-94.

2. Bricker L, Neilson JP, Dowswell T. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation). Cochrane Database Syst Rev 2008; (4): CD001451.

3. Sylvan K, Ryding EL, Rydhstroem H. Routine ultrasound screening in the third trimester: a population-based study. Acta Obstet Gynecol Scand 2005; 84(12): 1154-8.

4. Ioannou C, Talbot K, Ohuma E, et al. Systematic review of methodology used in ultrasound studies aimed at creating charts of fetal size. BJOG 2012; 119(12): 1425-39.

5. de Onis M, Garza C, Onyango AW, Martorell R. WHO Child Growth Standards. Acta Paediatr Suppl 2006; 450: 1-101.

6. Napolitano R, Dhami J, Ohuma E, et al. Pregnancy dating by fetal crown-rump length: a systematic review of charts. BJOG 2014; 121(5): 556-65.

7. de Onis M, Habicht JP. Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. Am J Clin Nutr 1996; 64(4): 650-8.

8. Garza C, de Onis M. Rationale for developing a new international growth reference. Food Nutr Bull 2004; 25(1 Suppl): S5-14.

9. Villar J, Altman DG, Purwar M, et al. The objectives, design and implementation of the INTERGROWTH-21st Project. BJOG 2013; 120 Suppl 2: 9-26.

10. Villar J, Papageorghiou AT, Pang R, et al. The likeness of fetal growth and newborn size across non-isolated populations in the INTERGROWTH-21st Project: the Fetal Growth Longitudinal Study and Newborn Cross-Sectional Study. Lancet Diabetes Endocrinol. Early Online Publication, 7 July 2014 doi:10.1016/S2213-8587(14)70121-4

11. Eskenazi B, Bradman A, Finkton D, et al. A rapid questionnaire assessment of environmental exposures to pregnant women in the INTERGROWTH-21st Project. BJOG 2013; 120 Suppl 2: 129-38.

12. Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. Br J Obstet Gynaecol 1975; 82(9): 702-10.

13. Ioannou C, Sarris I, Hoch L, et al. Standardisation of crown-rump length measurement. BJOG 2013; 120 Suppl 2: 38-41.

14. Papageorghiou A, Sarris I, Ioannou C, et al. Ultrasound methodology used to construct the fetal growth standards in the INTERGROWTH-21st Project. BJOG 2013; 120 Suppl 2: 27-32.

15. Sarris I, Ioannou C, Ohuma E, et al. Standardisation and quality control of ultrasound measurements taken in the INTERGROWTH-21st Project. BJOG 2013; 120 Suppl 2: 33-7.

16. Salomon LJ, Bernard JP, Duyme M, Doris B, Mas N, Ville Y. Feasibility and reproducibility of an image-scoring method for quality control of fetal biometry in the second trimester. Ultrasound Obstet Gynecol 2006; 27(1): 34-40.

17. Sarris I, Ioannou C, Dighe M, et al. Standardization of fetal ultrasound biometry measurements: improving the quality and consistency of measurements. Ultrasound Obstet Gynecol 2011; 38(6): 681-7.

18. Ohuma E, Hoch L, Cosgrove C, et al. Managing data for the international, multicentre INTERGROWTH-21st Project. BJOG 2013; 120 Suppl 2: 64-70.

19. Bellera CA, Hanley JA. A method is presented to plan the required sample size when estimating regression-based reference limits. J Clin Epidemiol 2007; 60(6): 610-5.

20. Royston P. Constructing time-specific reference ranges. Stat Med 1991; 10(5): 675-90.

21. Altman D, Ohuma E. Statistical considerations for the development of prescriptive fetal and newborn growth standards in the INTERGROWTH-21st Project. BJOG 2013; 120 Suppl 2: 71-6.

22. Altman DG, Chitty LS. Design and analysis of studies to derive charts of fetal size. Ultrasound Obstet Gynecol 1993; 3(6): 378-84.

23. Royston P, Altman DG. Design and analysis of longitudinal studies of fetal size. Ultrasound Obstet Gynecol 1995; 6(5): 307-12.

24. Wright EM, Royston P. A Comparison of Statistical Methods for Age-related Reference Intervals. J Royal Stat Soc. Series A (Statistics in Society) 1997; 160(1): 47-69.

25. Hynek M. Approaches for constructing age-related reference intervals and centile charts for fetal size. Eur J Biomed Informatics 2010; 6(1): 51-60.

26. Ioannou C, Talbot K, Ohuma E, et al. Systematic review of methodology used in ultrasound studies aimed at creating charts of fetal size. BJOG 2012; 119(12): 1425-39.

27. Royston P, Altman DG. Regression using fractional polynomials of continuous covariates: Parsimonious parametric modelling. J Royal Stat Soc. Series C 1994; 43(3): 429-67.

28. Cole TJ. Fitting smoothed centile curves to reference data. J Royal Stat Soc. Series A 1988; 151(3): 385-418.

29. Cole TJ. Using the LMS method to measure skewness in the NCHS and Dutch National height standards. Ann Hum Biol. 1989; 16(5): 407-19.

30. Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: The lms method and penalized likelihood. Stat Med. 1992; 11(10): 1305-19.

31. Rigby RA, Stasinopoulos DM. Using the Box-Cox t distribution in GAMLSS to model skewness and kurtosis. Stat Model. 2006; 6(3): 209-29.

32. Rigby RA, Stasinopoulos DM. Smooth centile curves for skew and kurtotic data modelled using the Box–Cox power exponential distribution. Stat Med. 2004; 23(19): 3053-76.

33. Rasbash J, Charlton, C., Browne, W.J., Healy, M. and Cameron, B. MLwiN Version 2.1. Centre for Multilevel Modelling, University of Bristol. 2009.

34. Leckie G, Charlton, C. runmlwin: A program to run the MLwiN multilevel modeling software from within Stata. J Stat Soft 2013; 52(11): 1-40.

35. Green PJ, Silverman BW. Nonparametric regression and generalized linear models: A roughness penalty approach. London: Chapman & Hall; 1994.

36. Eilers PHC, Marx BD. Flexible smoothing with B-splines and penalties. Statist Sci 1996; 11(2): 89-158.

37. Wade A, Kurmanavicius J. Creating unbiased cross-sectional covariate-related reference ranges from serial correlated measurements. Biostatistics 2009; 10(1): 147-54.

38. Wade AM, Ades AE. Incorporating correlations between measurements into the estimation of age-related reference ranges. Stat Med 1998; 17(17): 1989-2002.

39. R Development Core Team (2008). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing V, Austria.

40. Rigby RA, Stasinopoulos DM. Generalized additive models for Location Scale and Shape (GAMLSS) in R. J Stat Soft 2007; 23(i07).

41. Rigby RA, Stasinopoulos DM. Generalized additive models for location, scale and shape. Appl Statist 2005; 54(3): 507-54.

42. Garza C. New growth standards for the 21st century: a prescriptive approach. Nutr Rev 2006; 64(5 Pt 2): S55-9.

43. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organization Technical Report Series 1995; 854: 1-452.

44. Chatfield A, Caglia JM, Dhillon S, et al. Translating research into practice: the introduction of the INTERGROWTH-21st package of clinical standards, tools and guidelines into policies, programmes and services. BJOG 2013; 120 Suppl 2: 139-42, v.

45. Salomon LJ, Bernard JP, Duyme M, Buvat I, Ville Y. The impact of choice of reference charts and equations on the assessment of fetal biometry. Ultrasound Obstet Gynecol 2005; 25(6): 559-65.

46. Cooper RS, Kaufman JS, Ward R. Race and genomics. N Engl J Med 2003; 348(12): 1166-70.

47. Kato N. Ethnic differences in genetic predisposition to hypertension. Hypertension Res 2012; 35(6): 574-81.

48. Papageorghiou AT, Kennedy SH, Salomon LJ, et al. International standards for early fetal size and pregnancy dating based on ultrasound measurement of crown-rump length in the first trimester. Ultrasound Obstet Gynecol 2014 July 7 DOI: 10.1002/uog.13448 [Epub ahead of print].

49. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, et al. International standards for newborn weight, length and head circumference according to gestational age and sex. Lancet (in press).

50. Lawn JE, Blencowe H, Oza S, et al. Progress, priorities, and potential beyond survival. Lancet 2014 May 19. pii: S0140-6736(14)60496-7. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60496-7. [Epub ahead of print].

附件 I: 二十一世纪国际胎儿、新生儿生长发育项目及委员会成员名单 Members of the International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st) and its Committees

Scientific Advisory Committee

M Katz (Chair from January 2011), MK Bhan, C Garza, S Zaidi, A Langer, PM Rothwell (from February 2011), Sir D Weatherall (Chair until December 2010).

Steering Committee

ZA Bhutta (Chair), J Villar (Principal Investigator), S Kennedy (Project Director), DG Altman, FC Barros, E Bertino, F Burton, M Carvalho, L Cheikh Ismail, WC Chumlea, MG Gravett, YA Jaffer, A Lambert, P Lumbiganon, JA Noble, RY Pang, AT Papageorghiou, M Purwar, J Rivera, C Victora.

Executive Committee

J Villar (Chair), DG Altman, ZA Bhutta, L Cheikh Ismail, S Kennedy, A Lambert, JA Noble, AT Papageorghiou.

Study Co-ordinating Unit

J Villar (Head), S Kennedy, L Cheikh Ismail, A Lambert, AT Papageorghiou, M Shorten, L Hoch (until May 2011), HE Knight (until August 2011), EO Ohuma (from September 2010), C Cosgrove (from July 2011), I Blakey (from March 2011).

Data Analysis Group

DG Altman (Head), EO Ohuma, J Villar.

Data Management Group

DG Altman (Head), F Roseman, N Kunnawar, SH Gu, JH Wang, MH Wu, M Domingues, P Gilli, L Juodvirsiene, L Hoch (until May 2011), N Musee (until June 2011), H Al-Jabri (until October 2010), S Waller (until June 2011), C Cosgrove (until April 2013), EO Ohuma (from September 2010), D Yellappan (from November 2010), A Carter (from July 2011), D Muninzwa (from October 2011), D Reade (from June 2012), R Miller (from June 2012).

Ultrasound Group

AT Papageorghiou (Head), LJ Salomon (Senior external advisor), A Leston, A Mitidieri, F Al-Aamri, W Paulsene, J Sande, WKS Al-Zadjali, C Batiuk, S Bornemeier, M Carvalho, M Dighe, P Gaglioti, N Jacinta, S Jaiswal, JA Noble, K Oas, M Oberto, E Olearo, MG Owende, J Shah, S Sohoni, T Todros, M

Venkataraman, S Vinayak, L Wang, D Wilson, QQ Wu, S Zaidi, Y Zhang, P Chamberlain (until September 2012), D Danelon (until July 2010), I Sarris (until June 2010), J Dhami (until July 2011), C Ioannou (until February 2012), CL Knight (from October 2010), R Napolitano (from July 2011), C Pace (from January 2011), V Mkrtychyan (from June 2012).

Anthropometry Group

L Cheikh Ismail (Head), WC Chumlea (Senior external advisor), F Al-Habsi, ZA Bhutta, A Carter, M Alija, JM Jimenez-Bustos, J Kizidio, F Puglia, N Kunnawar, H Liu, S Lloyd, D Mota, R Ochieng, C Rossi, M Sanchez Luna, YJ Shen, HE Knight (until August 2011), DA Rocco (from June 2012), IO Frederick (from June 2012).

Neonatal Group

ZA Bhutta (Head), E Albernaz, M Batra, BA Bhat, E Bertino, P Di Nicola, F Giuliani, I Rovelli, K McCormick, R Ochieng, RY Pang, V Paul, V Rajan, A Wilkinson, A Varalda (from September 2012).

Environmental Health Group

B Eskenazi (Head), LA Corra, H Dolk, J Golding, A Matijasevich, T de Wet, JJ Zhang, A Bradman, D Finkton, O Burnham, F Farhi.

Participating countries and local investigators

Brazil: FC Barros (Principal Investigator), M Domingues, S Fonseca, A Leston, A Mitidieri, D Mota, IK Sclowitz, MF da Silveira.

China: RY Pang (Principal Investigator), YP He, Y Pan, YJ Shen, MH Wu, QQ Wu, JH Wang, Y Yuan, Y Zhang.

India: M Purwar (Principal Investigator), A Choudhary, S Choudhary, S Deshmukh, D Dongaonkar, M Ketkar, V Khedikar, N Kunnawar, C Mahorkar, I Mulik, K Saboo, C Shembekar, A Singh, V Taori, K Tayade, A Somani.

Italy: E Bertino (Principal Investigator), P Di Nicola, M Frigerio, G Gilli, P Gilli, M Giolito, F Giuliani, M Oberto, L Occhi, C Rossi, I Rovelli, F Signorile, T Todros.

Kenya: M Carvalho (Principal Investigator), J Kizidio, R Ochieng, J Shah, W Stones, S Vinayak, N Musee (until June 2011), C Kisiang'ani (until July 2011), D Muninzwa (from August 2011).

Oman: YA Jaffer (Principal Investigator), J Al-Abri, J Al-Abduwani, FM Al-Habsi, H Al-Lawatiya, B Al-Rashidiya, WKS Al-Zadjali, FR Juangco, M Venkataraman, H Al-Jabri (until October 2010), D Yellappan (from November 2010).

UK: S Kennedy (Principal Investigator), L Cheikh Ismail, AT Papageorghiou, F Roseman, A Lambert, S Lloyd, R Napolitano (from July 2011), C Ioannou (until February 2012), I Sarris (until June 2010),

USA: MG Gravett (Principal Investigator), C Batiuk, M Batra, S Bornemeier, M Dighe, K Oas, W Paulsene, D Wilson, IO Frederick, HF Andersen, SE Abbott, AA Carter, H Algren, DA Rocco, TK Sorensen, D Enquobahrie, S Waller (until June 2011).