

• 临床检验研究论著 •

6 168 例染色体核型分析的产前诊断指征评价

钟惠珠, 刘 晗, 易翠兴, 潘 敏, 杨 昕, 胡舜妍, 袁思敏, 李东至

(广州市妇女儿童医疗中心产前诊断科, 广东广州 510623)

摘要:目的 探讨不同产前诊断指征在胎儿染色体异常诊断中的价值。方法 对有产前诊断指征的 6 168 例孕妇, 在超声引导下经腹穿刺取材行染色体核型检查, 比较不同孕期不同指征的胎儿染色体异常检出率及检出类型, 评价各指征对胎儿染色体异常的预测提示作用。结果 全部病例共检出异常核型 370 例。血清筛查高风险组、高龄组、胎儿 NT 增厚组和超声筛查胎儿异常组染色体异常核型检出率分别为 4.32% (150/3469)、3.08% (16/519)、25.0% (18/72) 和 11.32% (18/72)。前三组检出异常核型以非整倍体为主, 21-三体居多, 后者以性染色体数目异常 Turner 及 21-三体为主。以现有的筛查标准得出四组阳性似然比 LR(+) 分别为 1.02、0.53、1.57、2.15, 阴性似然比 LR(-) 分别为: 0.84、1.05、0.57、0.71。超声筛查胎儿异常组中以发现胎儿全前脑、淋巴水囊瘤及胎儿多发畸形及胎儿 NT 增厚等指标更有意义, LR(+) 分别为 36.93、11.46、1.77 及 1.62, LR(-) 分别为 0.95、0.73、0.72 及 0.57。结论 超声筛查和胎儿 NT 测量可使更多的胎儿在妊娠早期获得诊断, 发现胎儿淋巴水囊瘤及多发畸形、NT 增厚等提示胎儿染色体异常率较高, 应行胎儿染色体检查。

关键词: 产前诊断; 超声筛查; 染色体核型分析

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.11.009

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)11-1367-03

Evaluation of prenatal diagnosis indicators of 6 168 cases of chromosome karyotype analysis

Zhong Huizhu, Liu Han, Yi Cuixing, Pan Min, Yang Xin, Hu Shunyan, Yuan Simin, Li Dongzhi

(Department of Prenatal Diagnosis, Guangzhou Women and Children Medical Center, Guangzhou, Guangdong 510623, China)

Abstract: **Objective** To study the value of different prenatal diagnosis indicators in diagnosis of fetal chromosomal abnormalities. **Methods** 6 168 pregnant women with indications of prenatal diagnosis were subjected to sampling through ultrasound-guided transabdominal puncture and chromosomal karyotype analysis. Detection rates and types of fetal chromosomal abnormalities in different pregnant period and with different indications were compared. Predictive function of indications for fetal chromosomal abnormalities were evaluated. **Results** 370 cases of abnormal karyotype were detected in all. The detection rates of abnormal chromosome karyotype in high risk by serum screening group, advanced maternal age group, fetal NT thickening group and abnormal fetuses by ultrasound screening group were 4.32% (150/3 469), 3.08% (16/519), 25.0% (18/72) and 11.32% (18/72). The major abnormal karyotypes in the first three groups were aneuploidy with majority of trisomy 21. The latter group, sex chromosome abnormality Turner and trisomy 21 were major. According to existing screening criteria, the positive likelihood ratios LR(+) of the four groups were 1.02, 0.53, 1.57 and 2.15, respectively, and the negative likelihood ratios LR(-) were 0.84, 1.05, 0.57 and 0.71, respectively. In the group of abnormal fetuses by ultrasound screening, positive detection of holoprosencephaly, lymphatic hygroma, fetal multiple malformation and fetal NT thickness etc. was more meaningful, LR(+) were 36.93, 11.46, 1.77 and 1.62, respectively, while LR(-) were 0.95, 0.73, 0.72 and 0.57, respectively. **Conclusion** Ultrasound screening and fetal NT measurement may help make diagnosis for more fetuses in early pregnancy. Fetal lymphatic hygroma, multiple malformation and fetal NT thickness etc. indicate higher rate of fetal chromosomal abnormalities and fetal chromosomal detection should be performed.

Key words: prenatal diagnosis; ultrasound screening; karyotype analysis

目前, 在超声引导下经腹穿刺取材行细胞培养及染色体核型分析或进行快速分子诊断荧光定量 PCR 是现阶段产前诊断的主要技术, 但穿刺取材可能会引起胎儿流产。不同孕期及不同产前诊断指征, 染色体异常的检出率及检出类型均存在着差异。现通过回顾分析 6 168 例胎儿染色体核型结果以评价各类产前诊断指征对染色体异常的预测提示作用, 以了解本地区的产前诊断现状, 旨在为指导有产前诊断需求的孕妇选择合理的产前诊断方式提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2010 年 5 月至 2012 年 12 月因血清筛查高风险、高龄、胎儿颈部透明带(NT)增厚、胎儿超声筛查异常、不良孕产史等几种产前诊断指征行侵入性产前诊断取材并培养成

功者共 6 168 例, 年龄 19~43 岁, 孕周 10~36 周。其中绒毛细胞培养及染色体核型分析 394 例、羊水 5 022 例、脐血 752 例。产前诊断指征: 孕妇血清筛查提示 21、13、18-三体高风险, 风险值大于或等于 1/250; 孕妇年龄大于或等于 35 岁; 超声筛查 NT 增厚; 孕 11~13 周, NT $\geq$ 2.5 mm; 超声检查: 妊娠早期发现胎儿淋巴水囊瘤、NT 增厚、胎儿脑部结构异常、消化道畸形等, 中期发现胎儿脑部结构异常、唇腭裂、鼻骨缺如、羊水过多或过少、多囊肾、肠管回声增强、心脏畸形、胎儿肢体发育异常、肾盂扩张、单脐动脉等; 不良孕产史: 畸形儿生育史、曾分娩染色体异常儿等。

1.2 方法

1.2.1 孕妇血清学筛查 采用时间分辨免疫荧光分析法检测

甲胎蛋白(AFP)、游离人绒毛膜促性腺激素(β -hCG)和游离雌三醇(uE3)。分别于孕早期或孕中期用唐氏筛查风险软件结合孕妇年龄进行风险计算。

1.2.2 超声筛查 孕 11~13 周超声检查测量胎儿 NT 厚度, NT $\geq$ 2.5 mm 提示筛查异常,孕 21~26 周的孕妇行胎儿三维或四维彩超测量胎儿径线、检查胎儿结构及测量羊水指标等。

1.2.3 染色体核型结果获得 无菌条件下穿刺取材,孕 9~14 周的孕妇选择常规二维超声引导下经腹绒毛膜穿刺术,取绒毛组织 5~25 mg;孕 16~24 周的孕妇行经腹羊膜腔穿刺术,取羊水 15 mL,孕 25~38 周的孕妇经脐静脉穿刺术,抽取 1 mL 脐静脉血。取材后无菌条件下进行细胞培养,染色体制备,G 显带,核型分析,镜下观察并计数 20 个分裂象,配对分

析 5 个核型,发现嵌合则加大计数量至 100 个细胞。

1.3 统计学处理 以染色体分析结果联合复查及出生后 6 个月随访数据作为金标准,将研究对象的结果分为真阳性、假阳性、真阴性和假阴性,以现有的筛查标准作为截断值,评估各种产前诊断指征的灵敏度、特异性、阳性似然比及阴性似然等指标。

2 结 果

2.1 各种产前诊断指征与不同孕期胎儿异常核型检出率 全部病例共检出异常核型 370 例。血清筛查高风险病例数最多,其次为超声筛查异常组和高龄组。绒毛取材组异常核型检出率最高,其中超声筛查异常组异常核型检出率高达 60.94%。其他各组染色体异常核型检出率见表 1。

表 1 各种产前诊断指征在不同取材条件下胎儿异常核型检出率[%(*n*/*n*)]

产前诊断指征	异常检出率		
	绒毛	羊水	脐血
血清筛查高风险(<i>n</i> =3 469)	13.24(9/68)	3.98(134/3 364)	18.92(7/37)
胎儿 NT 增厚(<i>n</i> =72)	31.11(14/45)	14.81(4/27)	—
孕妇高龄(<i>n</i> =519)	2.22(1/45)	3.11(14/450)	4.17(1/24)
超声筛查异常(<i>n</i> =1 007)	60.94(39/64)	10.39(32/308)	6.77(43/635)
复合指征* (<i>n</i> =611)	20.17(24/119)	5.16(24/465)	11.63(5/43)
不良孕产史(<i>n</i> =177)	11.90(5/42)	3.88(5/129)	16.67(1/6)
血清筛查风险临界(<i>n</i> =286)	0.00(0/11)	2.51(7/279)	14.29(1/7)
合计(<i>n</i> =6 168)	23.35(92/394)	4.38(220/5022)	7.71(58/752)

*:复合指征包括血清筛查高风险+NT 增厚或(超声筛查异常)和血清筛查高风险+高龄等病例;—:无数据。

2.2 异常染色体核型的分布及与其对应的产前诊断征 各组检出异常核型类型有区别,血清筛查高风险、胎儿 NT 增厚、高龄组及超声筛查异常组中前三者以非整倍体数目异常为主,以 21-三体居多,后者以性染色体数目异常 Turner 及 21-三体为主,见表 2。370 例核型异常者有 31 例因绒毛或羊水结果为嵌合体而选择在本院重抽羊水或脐带血进行复查,18 例核型正常,相关指征为血清筛查高风险 11 例,2 例胎儿 NT 增厚,5 例超声筛查胎儿异常,其余 13 例仍为嵌合体。另外,绒毛取材有 8 例培养不成功者取羊水或脐带血复查,1 例血清学筛查高风险者检出为 21-三体,其余 7 例正常,相应指征:1 例 NT 增厚,

1 例淋巴水囊瘤,1 例曾育 21 三体儿,其余 4 例为血清筛查高风险。羊水及脐带血全部培养成功。有染色体数目异常及严重出生缺陷可能的均选择了引产。唐氏筛查随访发现 1 例血清学筛查低风险患者,出生 1 例唐氏综合征患儿,其余随访均未见明显出生缺陷。

2.3 染色体核型结果对几个产前诊断指征的评价 以胎儿染色体检查及复查结果作为金标准,剔除与被评价组有相关指征的数据作为对照组得出几个主要产前诊断指征的评价指标,见表 3。

表 2 染色体核型异常分布及与其对应的产前诊断指征[%(*n*)]

产前诊断指征	非整倍体数目异常				结构异常	嵌合体
	13-三体	18-三体	21-三体	性染色体		
血清筛查高风险(<i>n</i> =150)	3(2.86)	18(12.86)	56(40.00)	10(7.14)	21(15.00)	42(30.00)
胎儿 NT 增厚(<i>n</i> =18)	0(0.00)	2(11.11)	10(55.56)	2(11.11)	1(5.56)	3(16.67)
孕妇高龄(<i>n</i> =16)	0(0.00)	0(0.00)	7(43.75)	0(0.00)	5(31.25)	4(25.00)
超声筛查异常(<i>n</i> =114)	11(9.65)	20(17.54)	25(21.93)	26(22.81)	19(16.67)	13(11.40)
复合指征(<i>n</i> =52)	1(1.92)	6(11.54)	29(55.77)	5(9.62)	7(13.46)	5(9.62)
不良孕产史(<i>n</i> =11)	1(9.09)	0(0.00)	2(18.18)	1(9.09)	6(54.55)	1(9.09)
血清筛查风险临界(<i>n</i> =8)	0(0.00)	0(0.00)	2(25.00)	1(12.50)	3(37.50)	2(25.00)
合计(<i>n</i> =370)	16(4.32)	46(12.43)	131(35.41)	45(12.16)	62(16.76)	70(18.92)

表 3 染色体查结果对几个产前诊断指征的评价指标

产前诊断指征	染色体检查及复查结果				评价指标			
	真阳性(n)	假阴性(n)	假阳性(n)	真阴性(n)	灵敏度(%)	特异度(%)	LR(+)	LR(-)
血清筛查高风险	138	8	3 339	278	94.52	7.69	1.02	0.84
孕妇高龄	16	293	503	4 643	5.18	90.23	0.53	1.05
胎儿 NT 增厚*	16	8	56	80	66.67	58.82	1.62	0.57
超声筛查胎儿异常	109	146	898	3 617	42.76	80.11	2.15	0.71
淋巴水囊瘤*	32	26	23	696	55.17	96.80	11.46	0.73
两个指标以上异常、多发畸形*	51	58	237	661	46.79	73.61	1.77	0.72
先天性心脏病*	3	55	14	705	5.17	98.05	3.13	0.97
羊水多或少*	3	55	81	638	5.17	88.73	0.46	1.07
全前脑*	3	55	1	718	5.17	99.86	36.93	0.95
侧脑室增宽*	3	55	86	633	5.17	88.04	0.43	1.08
常见单指标异常*#	0	58	142	577	0.00	80.25	0.00	1.24
其他单指标异常*	14	44	314	405	24.14	56.33	0.55	1.35

* :为超声筛查出的胎儿异常指标;#:常见单指标异常包括心室强光斑、肾脏异常、唇腭裂、肠管回声增强等。

3 讨 论

近年来,因国家对产前诊断的重视,人们优生优育意识加强,加上环境污染、孕妇年龄增高,孕期超声技术快速发展,开展产前筛查的单位快速增多,被列入产前诊断范畴的孕妇群体也快速增长。需要产前诊断的人群中,除部分明显的胎儿多发畸形或结构改变能通过 B 超或 MR 等方式得以诊断外,对于大部分有产前诊断指征的孕妇都需要通过侵入性的方式取材进行产前诊断而避免缺陷患儿出生^[1]。但当孕妇面临产前诊断技术选择时仍然表现出有所顾虑,因此了解本地区的产前诊断现状,将为合理产前诊断提供依据。

美国 Pergment 的研究指出常见的产前诊断指征是高龄,其次是血清学筛查阳性,超声软指标异常。但从本文数据得出血清学筛查高风险是众多指征中居第一位的,其次超声软指标异常(包括 NT 增厚),高龄等,这与中国血清学筛查的常规应用及计划生育现状有关。夫妇一方为染色体平衡易位携带者其胎儿存在多发畸形或致死性突变可能而应常规接受侵入性的产前诊断,故本文未把此组列入统计。除去这一指征,本研究得出胎儿染色体异常率最高的指征依次为超声筛查异常、NT 增厚、血清学筛查高风险、不良孕产史和高龄,与国内研究^[2]相近。

超声筛查及胎儿 NT 测量已被我院纳入作为常规的产前筛查项目。从文中的数据看出,超声筛查绒毛异常组染色体异常检出率可达到 60.94%(39/64),检出胎儿异常核型以性染色体数目异常(Turner 综合征)为主,可见 21-三体,18-三体及 13-三体以及染色体结构异常,与文献^[3]报道一致。胎儿 NT 增厚组检出异常核型达 31.11(14/45),以 21-三体为主,与国外 Bromley 等^[4]研究结果一致,两者检出核型类型存在差异。国内学者指出超声软指标与染色体异常有关,但后来的研究发现其相关性并不高,特别是单一的超声软指标与染色体异常相关性较低^[5-7];有学者指出^[8-9]胎儿染色体核型异常与胎儿 NT 增厚、胎儿先天性心脏病及其他结构畸形高度相关而曹坪等^[10]未发现肾积水与染色体异常相关等。本研究与国内学者的结论不尽相同,在众多的超声软指标指标中,因两个指标以上异常和多发畸形进行染色体检查的病例最多,但以发现胎儿

全前脑畸形、淋巴水囊瘤、先天性心脏病、胎儿多发畸形或 2 个软指标异常及胎儿 NT 增厚等筛查指标对染色体异常的提示作用明显,当发现这些指标异常时应行染色体检查以明确诊断。而羊水指标异常、侧脑室增宽、腹部包块等单一指标与胎儿染色体异常相关性不高。研究者常常关心的胎儿心室强光点、肾积水、肾盂扩张、唇腭裂、肠管回声增强等单一超声异常指标均未发现胎儿染色体异常。而胎儿淋巴水囊瘤和 NT 测量等是妊娠早期可发现的异常,所以有条件的产前诊断机构可以把早期产前超声筛查作为重点发展的目标,这样可以使更多的胎儿异常在早期获得诊断。

目前本院开展或合作开展的产前诊断项目包括 QF-PCR 分子诊断、array-CGH 基因芯片检测及无创产前筛查。产前诊断技术的选择也是人们关注的问题。国外有研究证实 QF-PCR 能检出 13, 18, 21, X 和 Y 这几种染色体异常中的 98.6%^[11];Comas 分析发现 QF-PCR 技术仅漏诊 0.12%的特殊病例,认为只有遇到一些特殊的指征才需要全套染色体核型分析^[12];CGH 技术是鉴定小的遗传不平衡极有效的方法^[11];Comas 等^[13]认为快速分子诊断技术不能完全替代传统的核型分析,且每个实验室或每个地区都应根据本地区的数据分析去寻找出适合本地区或各自产前诊断中心的诊断方法。本文 370 例异常核型中检出非整倍体数目异常占 67.03%,结构异常占 16.76%,嵌合体占 18.92%,嵌合体检出率高于文献^[14]报道。31 例在本院接受复查的病例复查后仍为嵌合体的有 13 例,故真嵌合体比例实际只占染色体异常的 7%左右。结构异常组中不改变染色体数目的染色体平衡易位或倒位与染色体遗传不平衡这两类异常占总体比例分别为 8.65%(32/370)和 8.11%(30/370)。面对众多的产前诊断技术,合理选择这些技术均有赖于基础的染色体核型分析及随访资料的完善。对胎儿染色体嵌合体进行复查也将有助于为临床提供更真实的数据。对妊娠结局进行综合分析均有助于明确出可能有严重出生缺陷表现者与各种指征的关系。本文对不同的染色体结构异常类型与产前诊断指征进行评价,认为高龄以及血清筛查高风险这 2 个指征对染色体异常的提示作用比超声筛查胎儿异常及 NT 增厚这 2 个指征低,而前两者非整(下转第 1371 页)

2.2 慢性乙型肝炎患者 ALT 异常组外周血 CD3⁺、CD8⁺ 细胞数百分率明显高于慢性乙型肝炎患者中 ALT 正常组, 差异具有统计学意义 ($P<0.01$), ALT 异常组和 ALT 正常组 CD4⁺ 百分率差异无统计学意义 ($P>0.05$), ALT 异常组 CD4⁺/CD8⁺ 比值低于 ALT 正常组, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 2。

表 2 ALT 正常组与 ALT 异常组 CD3 ⁺ 、CD4 ⁺ 、CD8 ⁺ 百分率及 CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值结果 (%)					
组别	<i>n</i>	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
ALT 异常组	162	65.57±2.21*	31.86±2.46	32.14±2.53*	1.00±0.12**
ALT 正常组	118	58.00±4.56	30.67±3.01	26.50±2.51	1.11±0.12

*: $P<0.01$; **: $P<0.05$, 与 ALT 正常组比较。

3 讨 论

慢性乙型肝炎是一种常见的传染病,当机体感染 HBV 后并不是直接损伤肝细胞,而是诱发机体的免疫应答间接的损伤肝细胞。慢性乙型肝炎患者病情反复发作一方面与病毒损害程度有关,另一方面与机体免疫功能紊乱有关。外周血 T 淋巴细胞亚群是公认的反映机体细胞免疫状态的较好指标。

HBV 感染时对病毒抗原的免疫作用与病毒清除和乙型肝炎发病机制相关,其中包括特异性的 CD8⁺ 细胞、毒性 T 细胞 (CTL 细胞) 和 CD4⁺ 辅助性 T 细胞 (Th 细胞)、非特异性的单核巨噬细胞还有自然杀伤细胞,他们可直接损伤肝细胞或由其分泌细胞因子发挥抗病毒作用。乙型肝炎的免疫病理机制主要由 T 细胞的免疫应答所决定。CD4⁺ 细胞在不同细胞因子作用下分化为 Th1 和 Th2 两种^[4]。对病毒的清除起重大作用的 CD8⁺ 细胞的抑制和激活依赖 CD4⁺ 细胞。如果 Th1 细胞比例占优势,可提高 CD8⁺ 细胞的活性,进而清除病毒并使得肝细胞损伤加重;如果 Th2 细胞比例占优势,CD8⁺ 细胞的活性降低,肝细胞损伤减轻。因此 Th1/Th2 比值是反映机体免疫状态的非常重要指标。

(上接第 1369 页)

倍体数目异常检出率较高,以 21-三体为主。故对血清筛查高风险或高龄孕妇可根据孕妇的需求选择快速的分子诊断技术,结合超声筛查诊断技术可一定程度弥补快速分子诊断技术的不足,降低染色体缺陷患儿的出生概率。

参考文献

[1] 高健,朱俊真,余小平,等. 产前诊断新技术及在临床综合应用研究[J]. 中国优生与遗传杂志,2002 10(2):57-58.

[2] 潘小英,钟燕芳,傅文婷,等. 3 045 例产前诊断的指证及其结果评价[J]. 生殖与避孕,2008,28(5):268-272.

[3] 凌晨,邓东学,刘一琳,等. 胎儿淋巴水囊瘤超声诊断联合染色体核型分析[J]. 中华医学超声杂志,2011,8(4):838-842.

[4] Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, et al. The genetic sonogram: a method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester[J]. J Ultrasound Med, 2002, 21(10):1087-1096.

[5] 韩瑾,李东至. 超声软指标在染色体病产前筛查中的应用进展[J]. 中国优生与遗传杂志,2007,15(12):7-10.

[6] 耿秀平,廖灿,李东至,等. 221 例超声结构畸形和软指标阳性胎儿的染色体分析[J]. 中国妇幼保健,2008,23(28):4010-4013.

[7] 潘敏,廖灿,李东至,等. 胎儿结构畸形、微小畸形与染色体异常的相关性研究[J]. 中国优生与遗传杂志,2007,15(12):42-43.

[8] 孟然,戚红. 早孕期颈部透明层增厚胎儿产前诊断分析[J]. 中国

国内有实验报道,慢性肝炎患者总体上表现为 CD4⁺ T 细胞计数明显低于健康人,CD8⁺ T 细胞计数则较健康人高,CD4⁺/CD8⁺ 比值下降,与本实验结果一致。段国荣等^[5]报道,慢性乙型肝炎患者外周血 CD3⁺、CD4⁺ 百分率、CD4⁺/CD8⁺ 比值下降。有研究发现,CD3⁺、CD4⁺ 百分率在各型肝炎患者中均有下降,CD3⁺、CD8⁺ 细胞数均明显高于健康对照组,在慢性乙型肝炎患者中,肝功能损害越重,其变化程度越明显,而随着病情缓解^[6],这种变化接近正常,其中 CD3⁺、CD4⁺ 百分率下降,与本实验结果不一致。

本实验表明,由于 T 细胞亚群间的不平衡,导致免疫功能紊乱,病毒清除障碍。本研究病例数不多,仍需扩大样本进一步观察对比,比如 T 细胞分化和成熟以及细胞间信号转导方面是否障碍,希望能对慢性乙型肝炎的免疫应答和免疫治疗提供一些参考和启发。

参考文献

[1] Mizukoshi E, Sidney J, Livingston B, et al. Cellular immune responses to the hepatitis B virus polymerase[J]. J Immunol, 2004, 173(9):5863-5871.

[2] 金萍,杨明荣,孙琦. 慢性肝炎患者外周血单个核细胞 Fas 抗原及 T 淋巴细胞亚群的检测意义[J]. 大连医科大学学报, 2003, 25(3):204-206.

[3] 郭祥惠. 慢性肝炎的发病机理和治疗[J]. 现代实用医学, 2001, 13(1):5.

[4] 李梦东. 实用传染病学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,1998:104-111.

[5] 段国荣,周永兴,聂青和,等. 慢性乙型肝炎,慢性丙型肝炎患者外周血 T 细胞亚群及其细胞膜 IFN- γ , IL-6 表达的变化[J]. 第四军医大学学报, 24(15):F001.

[6] 李鸣,林蔚. 慢性乙型肝炎患者外周血 T 淋巴细胞亚群的变化[J]. 现代临床医学生物工程学杂志, 2002, 8(1):36-37.

(收稿日期:2013-01-08)

全科医学, 2010, 13(14):1587-1588.

[9] 徐艳萍,马小燕,尚宁. 颈项透明层增厚胎儿的临床结局分析[J]. 中华生物医学工程杂志, 2010, 16(4):367-370.

[10] 曹坪,刘雨均,张晓航,等. 孕期胎儿肾盂积水的临床评价[J]. 中国医药指南, 2008, 6(4):5-6.

[11] 戴美珍,褚帮勇,陈雪娇,等. 6 431 份高危孕妇羊水细胞染色体核型分析. 中华医学遗传学杂志, 2012, 29(4):492-493.

[12] Nicolini U, Lalatta F, Natacci F, et al. The introduction of QF-PCR in prenatal diagnosis of fetal aneuploidies: time for reconsideration[J]. Hum Reprod Update, 2004, 10(6):541-548.

[13] Comas C, Echevarria M, Carrera M, et al. Rapid aneuploidy testing versus traditional karyotyping in amniocentesis for certain referral indications[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2010, 23(9):949-955.

[14] 符芳,廖灿,潘敏,等. 应用微阵列比较基因组杂交技术精确诊断不平衡染色体畸变[J]. 中华医学遗传学杂志, 2010, 27(1):47-51.

[15] Gaudry P, Lebbar A, Choiset A, et al. Is rapid aneuploidy screening used alone acceptable in prenatal diagnosis? An evaluation of the possible role of ultrasound examination[J]. Fetal Diagn Ther, 2009, 25(2):285-290.

(收稿日期:2013-04-06)