

· 论著 · 腹部 ·

产前超声软指标异常的风险分层与染色体异常产前诊断策略探讨*

王亚琳^{1,2} 韩立芬² 刘春涛² 孙雪晶² 彭新国^{3,*}

1.滨州医学院(山东 滨州 256603)

2.聊城市东昌府区妇幼保健院(聊城市医学遗传重点实验室、聊城市新生儿疾病筛查与诊断重点实验室)(山东 聊城 252000)

3.滨州医学院附属医院(山东 滨州 256603)

【摘要】目的 分析超声软指标异常胎儿的染色体异常的检出特征, 评估单纯超声软指标异常与合并高危因素(如高龄妊娠、血清学筛查高风险或不良孕产史)胎儿群体间的染色体异常发生率差异, 验证实施风险分层管理的临床必要性。**方法** 纳入402名超声软指标异常孕妇行介入性产前诊断, 采用染色体核型分析联合染色体微缺失微重复(CNVs)检测, 比较单纯超声软指标异常与合并高危因素组的染色体异常风险差异。**结果** 402例胎儿中, 核型分析检出异常30例(7.46%), CNV-seq检出异常35例(8.71%), 包括染色体非整倍体19例, 致病性CNVs14例及嵌合体2例; 联合诊断总异常检出率为11.19%(45/402)。单纯超声软指标异常组阳性检出率为8.92%(28/314), 合并其他高危因素组阳性检出率为19.32%(17/88), 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 超声软指标异常与染色体异常有较高的相关性, CNV-seq联合染色体核型分析可以提高染色体异常检出率, 临床工作中应重视对胎儿超声软指标及高危因素的分层次风险评估、产前诊断和充分的遗传咨询, 在提高出生缺陷的检出率的同时保存生育力, 以保障母婴健康。

【关键词】超声软指标; 染色体异常; 染色体微缺失微重复; 产期诊断; 遗传咨询

【中图分类号】R715.5

【文献标识码】A

【基金项目】山东省医药卫生科技发展计划项目(202101030764); 聊城市重点研发计划(2024YD75)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2026.1.039

Risk Stratification of Abnormal Prenatal Ultrasound Soft Markers and Exploration of Prenatal Diagnostic Strategies for Chromosomal Abnormalities*

WANG Ya-lin^{1,2}, HAN Li-fen², LIU Chun-tao², SUN Xue-jing², PENG Xin-guo^{3,*}

1.Binzhou Medical University, Binzhou 256603, Shandong Province, China

2.Clinical Laboratory of Dongchangfu Maternal and Child Health Hospital(Liaocheng Key Laboratory of Medical Genetics, Liaocheng, Key Laboratory of newborn Screening and Diagnosis), Liaocheng 252000, Shandong Province, China

3.Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256603, Shandong Province, China

Abstract: Objective To analyze the detection characteristics of chromosomal abnormalities in fetuses with abnormal ultrasound soft markers, evaluate the difference in the incidence of chromosomal abnormalities between fetuses with isolated ultrasound soft marker anomalies and those combined with high-risk factors (such as advanced maternal age, high-risk serological screening, or adverse pregnancy history), and validate the clinical necessity of implementing risk-stratified management. **Methods** A total of 402 pregnant women with abnormal ultrasound soft markers underwent invasive prenatal diagnosis. Chromosomal karyotype analysis combined with chromosomal microdeletion and microduplication (CNVs) testing was performed to compare the risk of chromosomal abnormalities between the isolated ultrasound soft marker group and the combined high-risk factors group. **Results** Among the 402 fetuses, karyotype analysis detected abnormalities in 30 cases (7.46%), while CNV-seq identified abnormalities in 35 cases (8.71%), including 19 cases of chromosomal aneuploidy, 14 pathogenic CNVs, and 2 mosaicisms. The combined diagnostic total abnormality detection rate was 11.19% (45/402). The positive detection rate in the isolated ultrasound soft marker group was 8.92% (28/314), whereas the combined high-risk factors group had a positive detection rate of 19.32% (17/88), showing a statistically significant difference ($P<0.05$). **Conclusion** Abnormal ultrasound soft markers are highly correlated with chromosomal abnormalities. The combination of CNV-seq and chromosomal karyotype analysis can improve the detection rate of chromosomal abnormalities. Clinical practice should emphasize hierarchical risk assessment, prenatal diagnosis, and comprehensive genetic counseling for fetal ultrasound soft markers and high-risk factors, aiming to enhance the detection rate of birth defects while preserving fertility to ensure maternal and infant health.

Keywords: Ultrasonic Soft Index; Chromosomal Abnormalities; Chromosome Microdeletion Microduplication; Perinatal Diagnosis; Genetic Counseling

胎儿超声软指标异常是指在孕期超声检查时发现的非特异性结构改变, 软指标异常在正常胎儿和染色体异常胎儿中均可发生。研究表明, 胎儿出现超声结构畸形时发生染色体异常风险显著增高, 产前超声软指标异常的胎儿染色体异常的发生率也明显升高^[1-2]。超声软指标异常是染色体异常的高风险因素, 对发生胎儿软指标异常的孕妇进行介入性产前诊断判断染色体

异常情况, 可为产前遗传咨询提供科学依据, 进而为降低出生缺陷率提供支持^[3]。本研究通过联合染色体核型分析和基于高通量测序技术的基因组拷贝数变异分析(copy number variation sequencing, CNV-seq), 对402例超声软指标异常的胎儿羊水脱落细胞进行检测, 分析超声软指标异常胎儿的染色体异常的检出特征, 评估单纯超声软指标异常与合并高危因素胎儿群体间的染

【第一作者】王亚琳, 女, 主管技师, 主要研究方向: 临床血液学、医学遗传学。E-mail: 827384754@qq.com

【通讯作者】彭新国, 男, 主任技师, 主要研究方向: 临床检验诊断学。E-mail: bzyfxy@126.com

染色体异常发生率差异, 验证实施风险分层管理的临床必要性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2019年1月至2023年12月在我院因胎儿超声软指标异常行介入性产前诊断的402名孕妇, 经孕妇及家属知情同意下, 抽取羊水对胎儿脱落细胞进行染色体核型分析及CNV-seq高通量测序检测。本研究经过医院医学伦理委员会批准(批准号: 20240105)。

超声软指标异常判断标准: (1)颈项透明层(nuchal translucency, NT)增厚: 孕11~13+6周NT \geq 2.5mm; (2)脉络丛囊肿: 脉络丛内出现的充满脑脊液的假性囊肿; (3)单脐动脉: 脐带动脉数目为单支(正常为2条脐动脉、1条脐静脉); (4)心室强回声光斑: 心脏内回声强度与骨组织回声强度相似; (5)鼻骨缺失: 胎儿正中矢状面和横切面联合扫查未显示双侧或单侧鼻骨强回声, 鼻骨短小: 鼻骨长度 \leq 2.5mm或鼻骨长度小于同孕周的第5百分位数; (6)肾盂增宽: 妊娠33周前肾盂前后径 $>$ 4mm, 妊娠33周后肾盂前后径 $>$ 7mm; (7)肠管回声增强: 胎儿腹腔内肠管回声接近或高于骨骼回声; (8)侧脑室增宽: 单侧或双侧脑室后角宽度 \geq 10mm, 10~15mm为轻度扩张; \geq 15mm为重度扩张, 也称为脑积水。

排除标准: 父母一方有明确的染色体异常、遗传性疾病家族史、恶性肿瘤或1年内接受过异体输血、移植手术、异体细胞治疗。

研究分组: (1)单纯超声软指标异常组(n=314): 单一超声软指标阳性; (2)合并高危因素组(n=88): 超声软指标伴下列高危因素 \geq 1项, 高危因素包括孕妇年龄 \geq 35岁、唐氏筛查高风险、或染色体异常胎儿生育史。

1.2 超声筛查 采用美国GE-Voluson E10彩色多普勒超声诊断仪, 依据《中国胎儿产前超声检查规范》^[4]和《产前超声诊断学》^[5]中的产前超声检查及诊断标准, 对胎儿颈后透明层、颅脑、心脏、四肢、颜面部、脊椎、腹部发育情况进行系统评估。

1.3 染色体核型分析 在超声引导下羊膜腔穿刺术, 抽取30 mL羊水样本, 按照双线培养原则进行细胞培养、染色体制备、核型分析, 用蔡司全自动染色体扫描分析系统扫描计数, 根据人类细胞遗传学国际命名体制标准进行核型分析诊断。

1.4 CNV-seq检测及生物信息学分析 采用Illumina550AR高通量测序仪, 北京安诺优达公司科诺安试剂盒, 按照标准流程操作进行DNA提取、文库构建、上机测序、数据分析。测序所得的序列信息与GRCh37 版本参考基因组序列信息比对, 检测有无染色体非整倍体、多倍体以及大于100Kb的微缺失/微重复(CNVs)。综合参考美国医学遗传学与基因组学会(ACMG)和临床基因组资源机构(ClinGen)于2019年联合发布的共识建议^[6], 以及我国2020年最新发布的《产前遗传学诊断拷贝数变异和纯合区域的数据分析解读及报告规范化共识》^[7], 对100kb以上的CNVs进行致病性分析(致病、可能致病、临床意义不明、可能良性、良性)。本研究中, 我们重点针对所有评为“致病”和“可能致病”的CNVs进行讨论分析。

1.5 统计学方法 采用SPSS 19.0 软件对所得数据进行统计分析, 计数资料以率(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 双侧检验水准 $\alpha=0.05$ 。计算比值比(OR)和相对风险(RR), 以单纯超声软指标异常组作为对照组, 合并高危因素组作为暴露组, OR通过 $(a \times d) / (b \times c)$ 计算, 其中a和b分别为对照组的阳性和阴性例数, c和d分别为暴露组的阳性和阴性例数; RR通过 $[a / (a + b)] / [c / (c + d)]$ 计

算, 反映两组阳性结局发生率的相对差异。

2 结果

2.1 胎儿染色体核型及CNVs结果分析 402例超声软指标异常的胎儿, 染色体核型分析共检出异常30例, 阳性率为7.46%, CNV-seq检测共检出染色体异常35例(染色体非整倍体19例, 致病性CNVs 14例, 嵌合体2例), 阳性率为8.71%; 染色体核型分析联合CNV-seq共检出45例, 提升阳性检出率至11.19%。单纯超声软指标异常组共检出染色体异常28例, 阳性检出率为8.92%(28/314), 合并高危因素组检出染色体异常17例, 阳性检出率为19.32%(17/88), 两组染色体异常检出率差异有统计学意义($P < 0.05$)。超声软指标异常胎儿染色体异常情况。见表1。

2.2 超声软指标异常胎儿染色体核型异常分析 402例超声软指标异常中, 染色体核型异常30例, 性染色体异常3例, 包括47, XYY 1例, Y染色体倒位1例和X染色体嵌合一例; 常染色体异常27例, 包括21三体12例(经典型21三体7例, 易位型21三体4例, 倒位型21三体1例), 18三体5例, 13三体1例, 2号染色体、6号染色体嵌合型三体各1例, 6号染色体和10号染色体平衡易位各1例, 13号和4号染色体罗伯氏易位1例, 9号染色体短臂缺失1例, 9号染色体壁内倒位2例, 染色体异常情况见表2。

2.3 CNVs异常结果分析及妊娠结局 CNV-seq共检出致病性CNVs14例, 阳性率3.48%(14/402), 其中14例致病性CNVs中9例超声软指标表现为NT增厚, 占比64.29%。此外还发现15q11.2微缺失占21.43%(3/14), 其3例样本中1例超声表现为NT增厚合并高龄, 1例表现为鼻骨显示不清, 1例表现为输尿管扩张、输尿管膀胱移行处狭窄。对14例致病性CNVs的父母进行验证, 4例拒绝验证直接选择引产, 遗传自父母5例, 新发变异4例, 1例胎儿两条染色体出现CNVs, 分别来自父亲和新发变异, 其来源及与超声软指标的相关性见表3。

表1 超声软指标异常胎儿染色体异常检出情况

分组	超声软指标	CNV-seq检出阳性例数(%)	联合检测阳性例数(%)
单纯超声软指标异常组	NT增厚	17(7.69)	22(9.95)
	单脐动脉	0(0)	2(11.11)
	脉络丛囊肿	0(0)	0(0)
	脑室增宽	0(0)	0(0)
	肾盂增宽	0(0)	0(0)
	鼻骨缺失或短小	3(12.5)	3(12.5)
	心室强回声光斑	0(0)	1(9.09)
	肠管回声增强	0(0)	0
总计		20(6.37)	28(8.92)
合并高危因素组	NT增厚	4(11.43)	4(11.43)
	单脐动脉	3(27.27)	3(27.27)
	脉络丛囊肿	4(13.79)	6(20.69)
	脑室增宽	0(0)	0(0)
	肾盂增宽	1(33.33)	1(33.33)
	鼻骨缺失或短小	0(0)	0(0)
	心室强回声光斑	2(28.57)	2(28.57)
	肠管回声增强	1(50)	1(50)
总计		15(16.09)	17(19.32)
合计		35(8.71)	45(11.19)

注: 合并高危因素组与单纯超声软指标异常组的阳性率比较, 合并高危因素组的OR=2.45, RR=2.17, χ^2 检验 $P=0.006$ 。

表2 染色体核型异常类型与超声软指标的相关性分析

序号	染色体分类	异常染色体核型	类型	例数(%)	超声软指标指征	妊娠结局
1	性染色体	47,XXY	数目异常	1(3.33)	NT增厚	引产
2	性染色体	45,X[19]/46,Xi(X)(q10)[81]	结构/数目异常(嵌合)	1(3.33)	NT增厚	引产
3	性染色体	46,X,inv(Y)(p11.2q11.23)	多态	1(3.33)	高龄合并脉络丛囊肿	顺产
4	常染色体21号	47,XN,+21	标准型三体	7(23.33)	NT增厚3例; NT增厚合并高龄1例; 鼻骨缺失2例; 脉络丛囊肿合并高龄1例	引产
5	常染色体21号	46,XN,der(13;21)(q10;q10),+21	易位型三体	1(3.33)	NT增厚	引产
6	常染色体21号	46,XN,+21,der(21;21)(q10;q10)	易位型三体	1(3.33)	NT增厚	引产
7	常染色体21号	46,XN,der(14;21)(q10;q10)+21	易位型三体	1(3.33)	NT增厚	引产
8	常染色体21号	46,XN,+21,der(21;21)(q10;q10)[82]/46,XN[18]	易位型三体(嵌合型)	1(3.33)	NT增厚, T21高风险	引产
9	常染色体21号	47,XN+21,inv(9)(p12,q13)	倒位型三体	1(3.33)	产筛T21高风险, 超声示胎儿肠管强回声	引产
10	常染色体18号	47,XN,+18	标准型三体	5(16.67)	NT增厚1例; 单脐静脉合并开放性脊柱裂1例; 单脐动脉合并高龄1例; 脉络丛囊肿合并T18高风险1例; 脉络丛囊肿合并颈部囊性淋巴瘤1例	引产
11	常染色体13号	47,XN+13	标准型三体	1(3.33)	NT增厚合并高龄	引产
12	常染色体6	47,XN,+6[3]/46,XN[51]	嵌合型三体	1(3.33)	单脐动脉	顺产
13	常染色体2	47,XN,+2[2]/46,XN[58]	嵌合型三体	1(3.33)	单脐动脉	顺产
14	常染色体	46,XN,der(10)t(6;10)(q22;p15)	衍生染色体	1(3.33)	NT增厚	引产
15	常染色体	46,XN,t(6;10)(q16;p12)	平衡易位	1(3.33)	NT增厚	顺产
16	常染色体	46,XN,t(8;10)(q22;q26)	平衡易位	1(3.33)	NT增厚	顺产
17	常染色体	45,XN,der(13;14)(q10;q10)	罗伯氏易位	1(3.33)	NT增厚	顺产
18	常染色体	46,XN,del(9)(p22)	结构缺失	1(3.33)	NT增厚	引产
19	常染色体	46,XN,inv(9)(p12q13)	多态	2(6.67)	左心室点状强回声	顺产
合计				30		

表3 致病性CNVs的结果分析

序号	CNVs	超声软指标	父母验证	外显率	妊娠结局
1	seq[GRCh37] dup(7)(q11.23q11.23)	NT增厚	新发	60%	引产
2	seq[GRCh37] del(9)(p24.3p22.3)	NT增厚	新发	未见外显率报道	引产
3	seq[GRCh37] del(16)(p11.2p11.2)	NT增厚	新发	50%	引产
4	seq[GRCh37]del(4)(p16.3p16.3)del(5)(p14.3p14.3)dup(11)(p15.5p15.4)	NT增厚	del(5)来自父源, del(4)、dup(11)新发	均未未见外显率报道	引产
5	seq[GRCh37]del(22)(q11.21q11.21)	NT增厚	未做	80%	引产
6	seq[GRCh37]del(2)(q31.2q32.1)	NT增厚	新发	NCKAP1相关神经发育障碍未见外显率报道, TTN相关扩张型心肌病外显率约为62.1%	引产
7	seq[GRCh37]del(1)(q21.1q21.1)	NT增厚	未做	40%	引产
8	seq[GRCh37]dup(6)(q22.33q27)	NT增厚	未做	未见外显率报道	引产
9	seq[GRCh37] del(15)(q11.2q11.2)	高龄, NT增厚	母源	5%~10%	剖宫产
10	seq[GRCh37] del(15)(q11.2q11.2)	鼻骨显示不清	父源	5%~10%	引产
11	seq[GRCh37] del(X)(q28q28)	高龄, 单脐动脉	母源	未见报道	剖宫产
12	seq[GRCh37] dup(17)(q12q12)	心室多发灶状强回声, 三尖瓣轻度反流	母源	40%	剖宫产
13	seq[GRCh37] del(15)(q13.2q13.3)	拇指多指, 心室强回声	父源	55%	剖宫产
14	seq[GRCh37] del(15)(q11.2q11.2)	输尿管扩张, 输尿管膀胱移行处狭窄	未做	5%~10%	引产

3 讨论

超声软指标异常与染色体异常密切相关, 研究发现, 超声软指标阳性胎儿染色体异常的发生率高于软指标阴性胎儿^[8]。超声软指标异常的介入产前诊断检测技术包括染色体核型分析、染色体微阵列分析技术、基因组拷贝数变异测序技术(CNV-seq)、全外显子测序等技术。染色体核型分析是判断染色体是否正常的金标准, 但只能检测出≥5-10 Mb的染色体异常^[9], 基因组拷贝数变异测序技术(CNV-seq)可以检测全基因组的CNVs且具有成本较低的优势, 对染色体异常具有较高的检出率^[10-11]。本研究采用CNV-seq和染色体核型分析联合检测, 分析超声软指标异常胎儿的染

色体异常的检出特征, 评估胎儿染色体异常及预后发生风险, 为产前诊断策略优化及遗传咨询提供依据。

本研究显示, 超声软指标异常的胎儿染色体核型异常检出率为7.46%(30/402), 略低于刘新、郭晓玲等前期研究的阳性率8.21%^[12]、8.25%^[13], 但比单独血清学产前筛查高风险(3.17%)、高龄(3.59%)、超声异常(6.67)不良孕产史(1.02%)^[14]指征的胎儿染色体异常检出率稍高; 致病性CNVs检出率3.48%, 略高于本研究团队前期致病性的2.79%^[12]但低于刘建生等研究的5.83%^[15]。本研究发现了6例染色体核型异常但CNV-seq技术未检出的平衡易位、倒位和低比例嵌合及13例核型未检出的致病性CNVs(变异

片段<10Mb),联合检测将染色体异常检出率提升至11.19%,与张莉^[16]等联合检测的结果基本一致。因此,CNV-seq联合核型分析技术可以互相补充,极大提高异常检出率,增加产前诊断准确性,对于超声软指标异常胎儿的产前诊断具有较大的临床意义。

单纯超声软指标异常组中,染色体异常检出率最高的是胎儿鼻骨缺失(或短小)组,检出率12.5%,其次为单脐动脉11.11%,NT增厚和心室强回声光斑,检出率分别为9.95%和9.09%。超声软指标异常合并其他高风险组肠管回声增强染色体异常检出率最高50%,其次为肾盂增宽33.33%,其他指标如单脐动脉为27.27%、脉络丛囊肿为20.69%、NT增厚为11.43%。单独软指标染色体异常检出率为8.92%,合并高危因素组染色体异常检出率为19.32%,两组染色体异常检出率差异有统计学意义($P<0.05$),提示高危因素的存在可能增加了染色体异常的风险,这表明当胎儿出现软指标异常且合并高危因素时,建议采取必要性诊断。研究发现NT增厚、单脐动脉、鼻骨缺失(或短小)、心室强回声光斑、肾盂增宽、脉络丛囊肿均检出染色体异常,且检出率均大于8%,与染色体核型异常和CNVs有密切相关性。脑室增宽8例胎儿中未检出异常,可能与标本量少相关,我们将继续随访期妊娠结局。

NT增厚、鼻骨缺失(或短小)、单脐动脉、脉络丛囊肿是本研究孕期发生率较高的超声软指标。研究发现,NT增厚、鼻骨发育不良与染色体异常密切相关,尤其是21三体综合征^[17-18],本研究NT增厚组、鼻骨发育不良组染色体异常总发生率为10%(26/256)、12%(3/25),NT增厚组21三体综合征占比高达30.7%(8/26)高于前期报道比例^[19],鼻骨发育不良组21三体综合征占比高达66.6%(2/3),与前期报告比例相当^[17];另外,NT增厚组检出多条染色体和CNVs异常,说明NT增厚与多种染色体异常相关。研究发现,单纯单脐动脉组和单纯脉络丛囊肿组染色体异常比率远低于合并高风险组,两组间均有显著差异($P<0.05$),染色体异常主要为18三体有关,与前期研究一致^[20-24]。因此,发现孤立性单脐动脉或脉络丛囊肿时,建议充分的遗传咨询并进行持续监测,当合并其他结构异常或高风险因素时应高度怀疑染色体异常时,建议进一步行产前诊断。

我们对14例致病性CNVs父母进行充分沟通,建议验证异常来源,根据父母表型和CNVs的外显率给与综合遗传咨询,特别是部分致病性CNVs存在外显不全现象,我们按致病风险分层咨询。非常遗憾的是4例父母拒绝验证直接选择引产,4例新发变异且外显率较高的父母选择了引产,1例新发变异但未见外显率报道的也选择了引产,4例来源于双亲未见外显率报道或低外显率和1例高外显率的父母因为珍贵儿父母均选择正常分娩,分娩后对其新生儿进行随访,目前未发现异常,我们将进一步跟踪其生长发育情况。

因此,CNVs的高检出率为临床医生带来高检出率的同时也带来遗传咨询的挑战,建议应由经过培训的医学遗传医生结合临床表现、体征、检验检查进行风险分层和综合判断,给予父母更科学、客观的遗传咨询,在预防出生缺陷儿出生的同时避免过度解读而引导引产。

综上所述,超声软指标异常与染色体异常有较高的相关性,CNV-seq联合染色体核型分析可以提高染色体异常检出

率,提升产前诊断的准确性,临床工作中应重视对胎儿超声软指标及高危因素的进行充分评估,按照风险分层进行产前诊断和充分的遗传咨询,在提高出生缺陷的检出率的同时保存生育力,以保障母婴健康。

参考文献

- [1] 宋双,李辉.胎儿超声软指标在临床应用中的正确解读[J].中国实用妇科与产科杂志,2013,29(8):627-30.
- [2] Van den Hof MC,Wilson RD. Diagnostic imaging committee, society of obstetricians and gynaecologists of Canada; Genetics committee, society of obstetricians and gynaecologists of Canada. Fetal soft markers in obstetric ultrasound[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2005, 27(6): 592-636.
- [3] Hu T, Tian T, Zhang Z, et al. Prenatal chromosomal microarray analysis in 2466 fetuses with ultrasonographic soft markers: a prospective cohort study[J]. Am J Obstet Gynecol, 2021, 224(5): 516. e1-516. e16.
- [4] 姜玉新.中国胎儿产前超声检查规范[M].北京:人民卫生出版社,2016:52-54.
- [5] 严英榴,杨秀雄,沈理.产前超声诊断学[M].北京:人民卫生出版社,2003:41-43.
- [6] Riggs E, Andersen E, Cherry A, et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen). [J]. Genet Med, 2020, 22(2): 245-257.
- [7] 刘维强,卢建,章钧,等.产前遗传学诊断拷贝数变异和纯合区域的数据分析解读及报告规范化共识[J].中华医学遗传学杂志.2020,37(7)701-708.
- [8] 孙玲玲,邓学东,等.中孕期超声软指标在胎儿染色体筛查中的价值[J].中国医学影像技术,2016,32(5):765-768.
- [9] 魏淑彦,封纪珍,贾立云,等.产前诊断中CNV-seq和染色体核型分析应用效果[J].中国计划生育学杂志,2023,31(10):2482-2487.
- [10] 靳倩,令狐克燕,卓召振,等.1674例孕妇羊水细胞G显带核型与染色体微阵列结果对比分析[J].中国计划生育学杂志,2021,29(5):1046-1049.
- [11] Qiao J, Yuan J, Hu W, et al. Combined diagnosis of QF-PCR and CNV-Seq in fetal chromosomal abnormalities: a new perspective on prenatal diagnosis [J]. J Clin Lab Anal, 2022, 36(4): 24311.
- [12] 刘新,周林,孙雪晶,等.基因组拷贝数变异测序技术联合染色体核型分析在产前诊断中的应用价值[J].中国妇幼保健,2023,38(23):4701-4705.
- [13] 郭晓玲,钟进,邓璐莎,等.胎儿超声软指标在诊断染色体异常中的应用价值[J].广东医学,2018,39(10):1513-1517.
- [14] 赖晓敏,刘桂英,黄敏红.闽西地区羊水细胞染色体核型及产前诊断指征分析[J].罕少疾病杂志,2024,31(7):102-103.
- [15] 刘建生.染色体微阵列技术在胎儿遗传学诊断中的应用[J].罕少疾病杂志,2023,30(6):100-101.
- [16] 张莉,柳爱华,游园园,邵文杰.高通量测序技术与染色体核型分析技术在产前诊断中的联合应用价值[J].国际医药卫生导报,2020,26(9):1210-1213.
- [17] Cicero S, Longo D, Rembouskos G, et al. Absent nasal bone at 11-14 weeks of gestation and chromosomal defects[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2003, 22(1): 31-35.
- [18] Singh C, Thakur S, Arora N, et al. Revisiting absent nasal bone in the second trimester [J]. J Clin Ultrasound, 2021, 49(1): 3-7.
- [19] 阎冲,官一童,高新茹,等.胎儿NT增厚与染色体异常及妊娠结局的相关分析[J].中国妇幼保健研究,2022,33(7):79-83.
- [20] 涂艳萍,尚宁,张婕,等.超声诊断胎儿单脐动脉合并畸形及其他染色体异常的关系[J].中国医学影像学杂志,2019,27(4):309-312,319.
- [21] Voskamp BJ, Fleurke-Rozema H, Oude-Rengerink K, et al. Relationship of isolated single umbilical artery to fetal growth, aneuploidy and perinatal mortality [J]. Ultra-sound Obstet Gynecol, 2013, 42(6): 622-628.
- [22] 虞欢,曹丽,叶江枫,等.单纯性单脐动脉与不良妊娠结局的相关性研究[J].上海医学,2020,43(6):369-374.
- [23] Nadl AS, Bromler BS, Frigletto FD, et al. Isolated choroids plexus cysts in the second trimester fetus: Is amniocentesis really indicated [J]. Radiology, 1992, 185(5): 545.
- [24] Benacrraf BR, Hahow B, Frigoletto FD. Are choroids plexus cysts an indication for second trimester amniocentesis [J]. Am Obstet Gynecol, 1990, 162(10): 1001.

(收稿日期:2025-07-13)

(校对编辑:翁佳鸿)