

122例胎儿肾盂扩张与染色体非整倍体的关联性分析

商梅娇, 周 祎*, 鲁云涯, 陈涌珍, 陈宝江, 方 群
(中山大学附属第一医院妇产科胎儿中心, 广东 广州 510080)

摘要:【目的】探讨胎儿肾盂扩张在染色体非整倍体产前诊断中的价值,为临床咨询提供指导。【方法】对入选的122例超声诊断为肾盂扩张且行产前介入性诊断(羊膜腔穿刺或脐静脉穿刺)的胎儿,回顾其染色体核型分析结果,了解妊娠结局。【结果】1) 122例胎儿染色体核型中,87.7%(107/122)核型正常,4.9%(6/122)核型异常,7.4%(9/122)染色体核型多态性。2) I组:孤立性肾盂扩张(67例);II组:合并一个其他超声软指标(34例);III组:合并两个或两个以上其他超声软指标(7例);IV组:合并胎儿结构畸形(14例)。4组中,染色体核型正常者分别为63例(94%)、28例(82.4%)、7例(100%)、9例(64.3%);染色体核型多态性分别为3例(4.5%)、6例(17.6%)、0例、0例;染色体核型异常分别为1例(1.5%)、0例、0例、5例(35.7%,唐氏综合征3例,其他异常2例)。3)成功随访胎儿107例,其中男孩87例,女孩20例,男:女=4.35:1。11例终止妊娠,96例活产新生儿,早产4例,足月产92例,顺产35例,剖宫产61例,平均出生孕周为39.1周。10例新生儿出生后因肾积水无缓解或进行性加重行手术治疗。【结论】孤立性肾盂扩张不应直接作为产前诊断指征,但肾盂扩张合并其他超声软指标或者合并胎儿结构畸形,应建议行产前诊断,排除染色体非整倍体,胎儿生后应密切随访泌尿系统功能,绝大多数肾盂扩张胎儿预后良好。

关键词: 胎儿; 肾盂扩张; 产前诊断; 染色体非整倍体; 超声软指标

中图分类号: R71 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-3554(2013)01-0099-05

Correlation between Fetal Pyelectasis and Chromosome Aneuploidy: a Retrospective Study of 122 Cases

SHANG Mei-jiao, ZHOU Yi*, LU Yun-ya, CHEN Yong-zhen, CHEN Bao-jiang, FANG Qun

(Fetal Medicine Center, Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: 【Objective】 To explore the correlation between fetal pyelectasis and aneuploidy. 【Methods】 A retrospective study of the karyotypes and delivery outcomes of selected 122 cases with fetal pyelectasis. Invasive prenatal procedures (amniocentesis or cordocentesis) were performed on all 122 patients with ultrasound guidance. 【Results】 Among the 122 fetal karyotypes, 87.7% (107/122) were normal karyotype, 4.9% (6/122) chromosomal abnormality and 7.4% (9/122) chromosomal polymorphism. All the cases were divided into four groups, Group I (67 cases) with isolated pyelectasis, Group II (34 cases) in association with one soft marker, Group III (7 cases) complicated with two or more soft markers and Group IV (14 cases) accompanied with fetal structural malformation. From Group I to IV, there were 94% (63 cases), 82.4% (28 cases), 100% (7 cases), and 64.3% (9 cases) with normal karyotypes, respectively; 4.5% (3 cases), 17.6% (6 cases), none case, and none case with chromosomal polymorphism; 1.5% (1 case), none case, none case, and 35.7% (5 cases, including 3 Down syndrome, 2 other abnormal karyotypes) with abnormal karyotypes. The 107 successfully followed-up newborns, including 87 boys and 20 girls, made the sexy ratio 4.35:1 (boy:girl). Eleven cases terminated pregnancy. In the 96 alive cases, 4 newborns were delivered prematurely, 92 were termly, 35 eutocia, and 61 cesarean; the average born gestational weeks was 39.1 weeks. Surgeries were carried out on 10 newborns because of hydronephrosis without relieving or exacerbation. 【Conclusion】 Isolated pyelectasis should not be a direct indication of invasive prenatal procedures. However, when fetal pyelectasis is accompanied with other soft markers or fetal structural malformation, invasive

收稿日期:2012-08-28

基金项目:广东省科技基础条件建设项目(2011B060300011);广东省科技计划项目(2009B030801180);广东省国际合作项目(2010B050700006)

作者简介:商梅娇,在读硕士,研究方向:胎儿医学,E-mail:leajor@163.com; *通信作者:周祎,博士,副教授,E-mail:zhouyifm@yahoo.com

prenatal procedures for aneuploidy is advocated. The urinary system function should be followed up closely after birth, and the majority of the pyelectasis fetuses have satisfying prognosis.

Key words: fetal; pyelectasis; prenatal diagnosis; aneuploidy; soft marker

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2013, 34(1):99-103]

随着超声仪器的分辨率越来越高,在产前检查中发现胎儿肾盂扩张越来越多。Benacerraf 等^[1]认为在 15~20 周,肾盂前后径(anteroposterior diameter, APD) ≥ 4 mm, 21~30 周 APD ≥ 5 mm, 31~40 周 APD ≥ 7 mm, 可诊断肾盂扩张。Jeanine 等^[2]将中孕期胎儿 APD ≥ 4 mm 诊断为肾盂扩张。当胎儿出现肾盂扩张,且产前系统超声检查未见胎儿结构畸形(如先天性膈疝、心脏病、脐膨出等)或其他超声软指标异常(如 NT 增厚、肠管强回声、心室强光点等)时,则称为孤立性肾盂扩张。本研究回顾性分析 122 例肾盂扩张并行产前介入性诊断的胎儿,对其染色体非整倍体结果进行分析,随访妊娠结局,为临床咨询提供重要依据。

1 材料与方 法

1.1 研究对象

选择 2005 年 1 月 1 日-2011 年 12 月 1 日在中山大学附属第一医院胎儿中心按照 Benacerraf 等提出的超声诊断标准诊断的胎儿肾盂扩张并行介入性产前诊断病例 122 例,排除胎儿出现输尿管扩张、多囊肾发育不良、单独肾或羊水过多。122 例胎儿肾盂扩张孕妇中,3 例为双胎妊娠,但均为其中一胎出现肾盂扩张,故共有 122 例肾盂扩张胎儿。超声发现胎儿肾盂扩张孕周为 16~36 (25.0 \pm 3.0)周,孕妇平均年龄为 29 岁。

将 122 例肾盂扩张的胎儿分为 4 组: I 组,孤立性肾盂扩张; II 组,肾盂扩张合并一个其他超声软指标; III 组,肾盂扩张合并两个或两个以上其他超声软指标; IV 组,肾盂扩张合并胎儿结构畸形。

1.2 研究方法

1.2.1 超声检查 使用 ALOKA prosound 10、7 超声仪波对妊娠 16~36 周胎儿行超声检查测量胎儿 APD,经腹常规检查测量胎儿各项指标及胎盘羊水情况,重点观察胎儿双肾形态,选取胎儿腹部横切面,以脊柱为中心,显示肾实质及肾窦,分别测量双肾的肾盂前后径。

1.2.2 介入性产前诊断 根据妊娠周数,知情同

意在 ALOKA 5500SV 超声仪穿刺探头介导下行羊膜腔穿刺术(孕 16~24 周)或行脐静脉穿刺术(大于 24 周),抽取羊水 20~30 mL 或脐血 2 mL 进行染色体核型分析。122 例肾盂扩张胎儿,行羊膜腔穿刺术 24 例(19.7%),行脐静脉穿刺术 98 例(80.3%)。

1.2.3 染色体核型分析 对取得的胎儿羊水或脐血标本进行常规细胞培养、制片、G 显带,显微镜下检查 20 个核型,分析 3 个核型,若出现嵌合体则检查 50 个或 100 个核型。部分病例根据病情需要行 22q11 微缺失检测。

2 结 果

2.1 肾盂扩张胎儿的产前诊断结果

122 例胎儿的染色体核型中,87.7%(107/122)核型正常,4.9%(6/122)核型异常,包括 3 例唐氏综合征、1 例 46,XX,del(22)(q11.2q11.2)(TUPLE1-,N25-),1 例 46,X,inv(Y)(p11q11)、1 例 46,XX,der(10),7.4%(9/122)染色体核型多态性。染色体核型多态性的胎儿,均建议父母双方行外周血染色体检查,以判断多态性的来源及临床表型特征。

根据胎儿肾盂扩张发现的孕周,12.3%(15/122)在孕 15~20⁺⁶周发现肾盂扩张、80.3%(98/122)在孕 21~30⁺⁶周、7.4%(9/122)在孕 31~40⁺⁶周。

根据超声检查的分组, I 组 67 例(54.9%); II 组 34 例(27.9%); III 组 7 例(5.7%); IV 组 14 例(11.5%)。各组的染色体核型分布见表 1。

2.2 肾盂扩张胎儿的妊娠结局

追踪 122 例肾盂扩张胎儿妊娠结局,15 例失访,共有 107 例胎儿随访成功,其中男孩 87 例,女孩 20 例,男:女 = 4.35:1。11 例终止妊娠,其中 1 例胎儿伴有 FGR 及多发异常,孕妇及家属放弃,于孕 36⁺⁵周引产一女死婴,其余 10 例胎儿,包括 3 例唐氏综合征患儿、4 例肾盂扩张合并胎儿结构畸形(包括核型异常为 46,XX,del(22)(q11.2q11.2))

表 1 4 组的染色体核型分布

Table 1 Chromosomal karyotype distribution in 4 groups

Group	Normal	Polymorphism	Other abnormality	Down's syndrome	Total
I	63(94.0%)	3(4.5%) ¹⁾	1(1.5%) ³⁾	0	67
II	28(82.4%)	6(17.6%) ²⁾	0	0	34
III	7(100%)	0	0	0	7
IV	9(64.3%)	0	2(14.3%) ⁴⁾	3(21.4%)	14
Total	107	9	3	3	122

1) Three cases of karyotype polymorphisms were 46,XX,15p+, 46,X,Yqh- and 46,XY,13pstk+, del(13)(qter→p10:); 2) Six cases of karyotype polymorphisms were 46,XYqh+, 46,XY,inv(9)(p11q13), 46,XY,13pstk+, 46,X,Yqh- and two 46,XX,15p+; 3) One karyotype abnormality was 46,X,inv(Y)(p11q11), which is the same as its father; 4) Two cases of karyotype abnormality were 46,XX,del(22)(q11.2q11.2)(TUPLE1-,N25-) (which in association with heart malformation) and 46,XX,der(10).

(TUPLE1-,N25-)胎儿,余 3 例核型正常)、2 例孤立性肾盂扩张胎儿(均为重度肾积水,核型正常),1 例肾盂扩张合并双侧侧脑室增宽胎儿(核型正常)。96 例活产新生儿(包括另外 2 例核型异常胎儿),平均出生孕周为 39.1 周,早产 4 例,足月产 92 例,顺产 35 例,剖宫产 61 例。10 例新生儿出生后因肾积水无缓解或进行性加重行手术治疗,平均手术年龄为 2.55 个月,术后预后均良好。所有随访的 107 例病例均行介入性产前诊断,术后未发生胎膜早破、流产、感染等手术并发症。

3 讨论

肾盂扩张的病因可分为生理性和病理性,生理性肾盂扩张因胎儿在发育过程中泌尿系统发育不成熟而出现,随着孕周的增加或出生后可逐渐消退,多表现为轻度肾盂扩张,肾皮质厚度变化不明显,不伴有输尿管的扩张;病理性肾盂扩张可有多种原因,如为肾盂输尿管移行处狭窄、输尿管膀胱连接处狭窄、先天性巨输尿管或后尿道瓣膜等,多表现为肾积水,可伴有肾皮质变薄、输尿管扩张、巨膀胱等。而轻度的肾盂扩张,作为一种超声软指标,常可合并其他提示染色体非整倍体核型异常的超声软指标异常或胎儿结构畸形。

3.1 孤立性肾盂扩张与染色体非整倍体的关系

肾盂扩张或肾盂分离在产前超声检查相对常见,其胎儿发生率报道不一,有文献报道在所有胎

儿中的发生率为 2.1%^[3]、1.25%^[4]及 1.4%^[5],也有报道在所有胎儿中的发生率为 4.5%^[6],但是该研究其中 1.5%为严重的泌尿系疾病。肾盂扩张或肾盂分离在胎儿中的发生率各文献报道不一,与研究的孕周不同、采取的诊断标准不同及样本量相关。本研究肾盂扩张胎儿中染色体非整倍体的发生率为 2.5%(3/122),同文献报道^[7]是一致的。Benacerraf 等^[1]首次提出肾盂扩张与染色体非整倍体的联系,报道唐氏综合征的胎儿 25%出现肾盂扩张,相反的,出现肾盂扩张的胎儿发生唐氏综合征的风险为 3.3%。从此,陆续涌现的学者不断地进一步探讨肾盂扩张与染色体非整倍体特别是唐氏综合征的关系。Havutcu 等^[4]回顾性分析了 320 例胎儿肾盂扩张与染色体非整倍体的关系,其中 301 例为孤立性肾盂扩张,19 例合并其他超声异常,成功分娩的 315 例孕妇未发现一例染色体非整倍体,所以 Havutcu 等认为肾盂扩张与染色体非整倍体没有太大的关联性,孤立性肾盂扩张不应该做为产前诊断的指征。Coco 等^[8]回顾性分析 366 例肾盂扩张胎儿,其中 83.3%为孤立性肾盂扩张,16.7%合并其他超声软指标异常或胎儿结构畸形,仅有 2 例唐氏综合征,一例为孤立性肾盂扩张,1 例为合并其他超声软指标异常或胎儿结构畸形,孤立性肾盂扩张筛查唐氏综合征的灵敏度为 9.09%,特异性为 97.6%,阳性预测值为 0.33%,阴性预测值为 99.9%,似然比(likelihood ratio,LR)为 3.79(95%CI 0.582-24.616),所以该研究认为孤立性肾盂扩张不应该做为产前诊断的指征。肾盂扩张增加了染色体非整倍体的风险,特别是唐氏综合征,然而产前诊断前仍需考虑其他超声异常因素及背景因素。大多数出现孤立性轻度肾盂扩张的胎儿,其患唐氏综合征等染色体非整倍体风险值仍然很低。且一般认为轻中度的肾盂扩张与染色体非整倍体有一定的相关性,若是出现重度的肾盂扩张则考虑是泌尿系统的梗阻可能性大。

在我们的研究中,孤立性肾盂扩张胎儿未发现唐氏综合征等染色体非整倍体,发现的 3 例唐氏综合征均为多个超声软指标异常合并胎儿结构异常胎儿,本研究支持孤立性肾盂扩张不应该直接作为产前诊断的指征。

Carbone 等^[2]大样本回顾性分析 62103 例在该中心行 B 超检查的胎儿,其中 1055 例诊断为孤立性肾盂扩张,分析其与染色体非整倍体的关系,发

现孤立性肾盂扩张的出现与染色体非整倍体密切相关,OR(Odds Ratio)值为 1.93(CI 1.06 ~ 3.54),特别是唐氏综合征,OR 值为 2.91(CI 1.48 ~ 5.71)。孤立性肾盂扩张的出现可以使唐氏风险值增加 2 倍以上,其阳性似然比 LR+ 为 2.44(CI 1.28 ~ 4.64),所以该学者认为孤立性肾盂扩张可作为产前诊断的指征。我们理解该研究并没有推翻之前的文献报道结果,实际工作中,对于染色体非整倍体筛查临界风险的病例,若出现孤立性肾盂扩张,背景风险乘以 OR 值(约 2.9),得出胎儿患唐氏综合征的新风险值,若此值为高风险,应行产前诊断。反之,经过校正后的唐氏综合征新风险值若仍为低风险,则没有必要行产前诊断。所以我们依然不提倡将孤立性肾盂扩张直接做为产前诊断的指征。

3.2 肾盂扩张与性别的关系

Coco 等^[8]回顾性研究中,出现肾盂扩张的胎儿性别比例为男:女=1.9:1。Havutcu 等^[4]回顾性研究中肾盂扩张胎儿中性别比例男:女=2.57:1。Wax 等^[9]曾研究提示染色体非整倍体的超声软指标在胎儿性别中是否有区别,发现观察单一孤立性软指标时,肾盂扩张在男孩中比女孩更多见,OR 值为 2.32(95% CI 1.32 ~ 4.09, $P = 0.003$)。本研究中,出现肾盂扩张胎儿的性别比为男:女=4.35:1,提示肾盂扩张可能在男孩中更容易发生。这与前人的报道是相似的^[10]。但是,由于各个研究使用的肾盂扩张诊断标准、孕妇妊娠年龄、孕周等均不一样,及有些研究并不区分孤立性肾盂扩张与肾盂扩张合并其他超声软指标异常,所以相互之间难以比较。

3.3 合并其他软指标或胎儿结构畸形与染色体非整倍体的关系

常见的染色体非整倍体超声软指标有颈项透明层(nuchal translucency, NT)或颈部软组织厚度(nuchal fold thickness, NF)增厚、鼻骨缺失、侧脑室增宽、短长骨、心内灶性强回声、肠管强回声、肾盂扩张和脉络膜囊肿等。单独出现一个超声软指标异常对染色体非整倍体没有太大的意义,但是如果同时出现多个软指标异常或者在较大年龄的孕妇中出现心内灶性强回声、脉络膜囊肿、肾盂扩张或单脐动脉,就要引起我们的高度重视^[11]。Bromley 等^[12]对比 164 例唐氏综合征与 656 例核型正常的胎儿的超声软指标异常情况,任何超声

软指标异常的出现对于预测唐氏综合征的敏感性为 80.5%,假阳性率为 12.4%。若没有任何超声软指标异常出现,可能发生唐氏综合征的 LR 为 0.2,大大降低发生唐氏综合征的风险 80%。然而,NT 作为独立的软指标,出现 NT 增厚发生唐氏综合征的风险大大升高,独立短肱骨的 LR 为 5.8,独立胎儿结构畸形的 LR 为 3.3,出现一个、两个或三个超声软指标异常的 LR 分别为 1.9、6.2 和 80。所以尽管仅有一个低似然比的超声软指标异常不会增加染色体非整倍体的风险,但也阻止了染色体非整倍体风险的降低。在该研究中,肾盂扩张合并其他超声软指标异常评估唐氏综合征的 LR 为 8.8,孤立性肾盂扩张发生唐氏综合征仅为 1.5(0.6 ~ 4.3)。在我们检出的 3 例唐氏综合征中,1 例为肾盂扩张合并左心室强回声、侧脑室增宽等超声软指标异常及室间隔缺损结构畸形,即三个超声软指标并胎儿结构畸形,根据上述的研究,其发生唐氏综合征的 LR 大大的增高,而产前诊断也验证了这一结果。

目前大家都公认 NF 增厚或者胎儿结构畸形与唐氏综合征有着明显的关联性。Smith 等^[13]对 56 篇研究超声异常与染色体非整倍体关系的文献进行 meta 分析,指出孤立性 NF 增厚预测唐氏综合征的 LR 为 17,孤立性肾盂扩张的 LR 为 1.9。可见,相比之下,孤立性肾盂扩张预测唐氏综合征的 LR 远远低于孤立性 NF 增厚或者胎儿结构异常。在我们的研究中,孤立性肾盂扩张的胎儿均未检出唐氏综合征,而检出的 3 例唐氏综合征均是合并多个超声软指标或胎儿结构异常,其中 1 例为肾盂扩张合并 NF 增厚、NB 短小、长骨短、肠管强回声等超声软指标异常及持续左上腔静脉结构畸形。本例病例无论是从 NF 增厚还是从多个超声软指标还是从胎儿结构畸形分析,其发生唐氏综合征的风险值均大大的上升。

Mazzoni 等^[14]学者发现超声胎儿鼻骨(nasal bone, NB)定性检测(存在或缺失)对于染色体非整倍体的敏感性为 34.1%,特异性为 99.1%,LR+ 为 37.89,预测唐氏综合征 LR+ 为 58。Krantz 等^[15]及 Dhaifalah 等^[16]均提出 NB 的检测可以降低 NT 筛查核型三体异常的假阳性率。我们诊断的 3 例唐氏综合征胎儿,另有 1 例为肾盂扩张合并鼻骨缺失、左心室强回声及髌骨角增宽等异常。既往的研究及我们的经验都支持孤立性 NF 增厚或孤立性

NB缺失或胎儿结构多发畸形均应行产前诊断,对于肾盂扩张合并其他超声软指标异常或胎儿结构畸形,应行染色体核型分析。唐氏综合征患儿的出生给社会、给家庭均带来沉重的负担,产前检查诊断唐氏综合征对于我们产科医生来说,是不可推脱的责任,而唐氏综合征的筛查及更多提示可能唐氏综合征的超声软指标或者胎儿结构异常的认识和发现,是至关重要的。

我们本次的回顾性研究,最大的优势在于所有的病例均在胎儿出生前通过介入性产前诊断(羊膜腔穿刺术或脐静脉穿刺术)确诊染色体核型,且我们采用了严格的结合孕周和 APD 诊断标准来定义肾盂扩张。尽管我们的研究有我们的优势,但也存在缺陷:由于本文病例的局限性,无法计算孤立性肾盂扩张筛查唐氏综合征的灵敏度、特异性及似然比。同时,由于本中心常会接收较多的转诊孕妇,对染色体非整倍体的人群流行病学的研究会有一定的偏倚。进一步的探讨需要更大的样本研究及我们的深入的思考。

综上所述,我们认为,孤立性肾盂扩张不是独立的产前诊断指征,但是出现肾盂扩张提示我们应该更仔细的进行全面超声系统检查,以评估是否合并其他染色体非整倍体的超声软指标。出现 2 个或者 2 个以上的超声软指标异常时,染色体非整倍体风险升高数倍甚至更多,应重新评估染色体非整倍体风险值,必要时行产前诊断。肾盂扩张合并胎儿结构畸形,染色体非整倍体的风险值大大的增加,应该行产前诊断,排除染色体非整倍体。

参考文献:

- [1] Benacerraf BR, Mandell J, Estroff JA, et al. Fetal pyelectasis: a possible association with Down syndrome [J]. *Obstet Gynecol*, 1990, 76(1): 58-60.
- [2] Carbone JF, Tuuli MG, Dicke JM, et al. Revisiting the risk for aneuploidy in fetuses with isolated pyelectasis [J]. *Prenat Diagn*, 2011, 31(6): 566-570.
- [3] Borrelli AL, Borrelli P, Di Domenico A, et al. The incidence of chromosomal anomalies in fetuses affected by mild renal pyelectasis [J]. *Minerva Ginecol*, 2004, 56(2): 137-140.
- [4] Havutcu AE, Nikolopoulos G, Adinkra P, et al. The association between fetal pyelectasis on second trimester ultrasound scan and aneuploidy among 25,586 low risk unselected women [J]. *Prenat Diagn*, 2002, 22(13): 1201-1206.
- [5] Jakobsen TR, Sogaard K, Tabor A. Implications of a first trimester Down syndrome screening program on timing of malformation detection [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2011, 90(7): 728-736.
- [6] Ismaili K, Hall M, Donner C, et al. Results of systematic screening for minor degrees of fetal renal pelvis dilatation in an unselected population [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2003, 188(1): 242-246.
- [7] Beke A, Papp C, Tóth-Pál E, et al. Trisomies and other chromosome abnormalities detected after positive sonographic findings [J]. *J Reprod Med*, 2005, 50(9): 675-691.
- [8] Coco C, Jeanty P. Isolated fetal pyelectasis and chromosomal abnormalities [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2005, 193(3 Pt 1): 732-738.
- [9] Wax JR, Cartin A, Pinette MG, et al. Does the frequency of soft sonographic aneuploidy markers vary by fetal sex? [J]. *J Ultrasound Med*, 2005, 24(8): 1059-1063.
- [10] Bornstein E, Barnhard Y, Donnenfeld A, et al. Fetal pyelectasis: does fetal gender modify the risk of major trisomies? [J]. *Obstet Gynecol*, 2006, 107(4): 877-879.
- [11] Ben-Ami M, Jadaon JE. The genetic sonogram [J]. *Harefuah*. 2009, 148(7): 455-459, 474.
- [12] 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, 1097-1098.
- [13] Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, et al. Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: a meta-analysis [J]. *JAMA*, 2001, 285(8): 1044-1055.
- [14] Mazzoni GJ, Cabral AC, de Lima FM, et al. Ultrasound evaluation of the fetal nasal bone: what is the most appropriate first-trimester cut-off point for aneuploidy screening? [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 285(5): 1263-1270.
- [15] Krantz DA, Hallahan TW, He K, et al. First-trimester screening in triplets [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 205(4): 361-364.
- [16] Dhaifalah I, Dusek L, Santavy J. Implementation of One-Stop-Clinic for Risk Assessment of chromosomal abnormalities in the first trimester, evaluating the effectiveness and making it part of our daily practice [J]. *Ceska Gynecol*, 2011, 76(4): 292-306.

(编辑 孙慧兰)