

四川地区21 723例早孕期唐氏综合征筛查报告*

罗蔚^{1,2}, 庞令^{1,2}, 何斌^{1,2}, 韩代文^{1,2}, 赖怡^{1,2}, 胡婷^{1,2}, 王和^{1,2}, 刘珊玲^{1,2△}

1. 四川大学华西第二医院 妇产科(成都 610041); 2. 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室(四川大学)(成都 610041)

【摘要】目的 比较分析采用不同筛查方案对四川地区早孕期孕妇进行唐氏综合征产前筛查的筛查效率, 探寻早孕期高效的唐氏综合征筛查方案。**方法** 回顾性分析2011年1月至2017年12月于四川大学华西第二医院产前诊断中心接受早孕期血清学生化指标联合胎儿颈项透明层(NT)厚度筛查的单胎妊娠孕妇的结果。根据接受羊膜腔穿刺胎儿染色体检查的染色体结果及未接受羊膜腔穿刺的孕妇电话随访结果, 了解胎儿染色体情况。比较分析孕妇年龄、NT厚度、血清学生化指标筛查、联合筛查这4种筛查方案对早孕期唐氏综合征的筛查效率。**结果** 符合纳入标准的21 723例孕妇中, 确诊唐氏综合征33例, 18-三体综合征19例, 性染色体异常4例及其他染色体异常8例。早期联合筛查唐氏综合征检出率72.73%, 假阳性率2.49%; 18-三体综合征检出率73.68%, 假阳性率0.39%。对唐氏综合征而言, 当假阳性率为5%时, 以孕妇预产期年龄为筛查指标时, 检出率为15.15%; 以NT厚度为筛查指标时, 检出率为57.58%; 以早孕期血清学生化指标作为筛查方案时, 检出率为60.61%; 以早孕期联合筛查作为筛查方案时, 检出率为87.88%。**结论** 4种筛查方案中, 早孕期联合筛查能够有效筛查出唐氏综合征胎儿, 对其他染色体异常也有良好的筛查效果, 是早孕期较好的产前筛查方案。

【关键词】 早孕期唐氏综合征筛查 胎儿颈项透明层厚度 预产期年龄

Analysis of 21 723 Pregnant Women's First Trimester Screening for Down Syndrome in Sichuan Province LUO Wei^{1,2}, PANG Ling^{1,2}, HE Bin^{1,2}, HAN Dai-wen^{1,2}, LAI Yi^{1,2}, HU Ting^{1,2}, WANG He^{1,2}, LIU Shan-ling^{1,2△}. 1. Department of Obstetric and Gynecologic, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children (Sichuan University), Ministry of Education, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: sunny630@126.com

【Abstract】 Objective To compare the effect of different first-trimester screening programmes for Down syndrome in Sichuan Province. **Methods** We retrospectively collected the data of singleton pregnancies that were screened by serum biochemistry markers combined with nuchal translucency screening tests in the first trimester in Prenatal Diagnosis Center of West China Second University Hospital of Sichuan University from January 2011 to December 2017. The fetal chromosome results were obtained by amniocentesis or by telephone follow-up. The screening effect of maternal age, nuchal translucency thickness, maternal serum biochemistry markers and combined screening in the first trimester were analyzed. **Results** Among the 21 723 singleton pregnancies, 33 cases were diagnosed as Down syndrome, and 19 cases were diagnosed as trisomy 18 sex chromosome abnormalities were found in 4 cases, and other chromosome abnormalities were found in 8 cases. For the combined screening, the detection rate of Down syndrome was 72.73%, and the false positive rate was 2.49%; the detection rate of trisomy 18 syndrome was 73.68% with the false positive rate of 0.39%. With a 5% false positive rate, maternal age, nuchal translucency thickness, serum biochemistry markers and combined screening would respectively detect 15.15%, 57.58%, 60.61% and 87.88% of Down syndrome fetuses. **Conclusion** Compared with the other three screening programmes, the combined screening can effectively screen fetuses with Down syndrome and other chromosomal abnormalities.

【Key words】 The first trimester screening for Down syndrome Nuchal translucency thickness Maternal age at expected date of delivery

唐氏综合征(Down syndrome, DS)又称21-三体综合征, 是最常见的染色体异常疾病, 在新生儿中发病率为1/1 000~1/800^[1]。DS患者具有特殊面容, 如宽眼距、低鼻梁、通贯掌、睑裂上斜等, 常表现为中到重度智力低下及

发育异常, 且常携带多系统并发症, 给患儿家庭和社会造成严重的精神和经济负担^[2]。目前针对DS患儿尚无有效治疗手段, 有效地降低DS患儿的出生率, 主要是通过孕期筛查发现高风险人群, 建议高风险人群进行产前诊断确诊, 及早发现并及时终止妊娠, 避免此类患儿的出生。本研究对早孕期血清学生化指标联合胎儿颈项透明层(nuchal translucency, NT)厚度筛查的结果进行回顾性分析, 探讨早孕期不同DS筛查方案的筛查效率。

* 国家重点研发计划“生殖健康及重大出生缺陷防控研究”重点专项项目(No. 2018YFC1002203)和四川省科技厅重点研发项目(No. 2018SZ0127)资助

△ 通信作者, E-mail: sunny630@126.com

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2011年1月至2017年12月于四川大学华西第二医院产前诊断中心接受早孕期DS联合筛查的单胎妊娠孕妇。本研究纳入标准:9~13⁺6孕周,单胎妊娠,自愿接受早孕期DS联合筛查,有接受羊膜腔穿刺胎儿染色体检查的染色体结果或未接受羊膜腔穿刺的孕妇有电话随访结果;排除标准:有染色体异常和先天性畸形家族史者,妊娠合并内外科疾病者,双胎或多胎妊娠者,双胎之一消失者。受检者均签署知情同意书,最终纳入孕妇共21 723例。

1.2 检测方法 & 指标

1.2.1 NT厚度测量 检查孕周为11~13⁺6周。孕妇取平卧位,选择胎儿处于自然屈曲位状态,使用彩色超声诊断仪获取胎儿正中矢状切面,测量胎儿头臀长(crown-rump length, CRL)及NT厚度。

1.2.2 血清学生化指标检测 检查孕周为11~13⁺6周。抽取孕妇肘静脉血2~3 mL,不抗凝,采血管于室温(18~25℃)静置30 min,待血液自然凝固后,以1 800×g离心10 min后分离血清,进行游离β-人绒毛膜促性腺激素(free beta subunit of human chorionic gonadotropin, freeβ-hCG)、妊娠相关蛋白A(pregnancy-associated plasma protein A, PAPP-A)水平检测,采用时间分辨荧光免疫分析仪及其配套试剂(美国PerkinElmer股份有限公司)。

1.2.3 DS筛查风险值分析 早孕期联合筛查是联合超声指标的胎儿NT厚度和血清学生化指标的freeβ-hCG、PAPP-A等测定值^[3],导入DS血清学筛查风险分析软件Lifecycle软件(芬兰Wallac Oy公司),根据孕妇的出生日期、孕周、体质量、吸烟史、1型糖尿病史等基础信息计算出该孕妇各指标的中位数倍数(multiples of median, MoM)及目标疾病风险值。自然妊娠孕妇的孕周根据CRL确定,辅助妊娠孕妇的孕周根据胚胎植入时间确定。

1.2.4 判断标准 预产期年龄≥35周岁孕妇则为年龄高风险孕妇即高龄孕妇,<35周岁孕妇则为年龄低风险孕妇即低龄孕妇。NT厚度≥3.0 mm则为高风险孕妇,<3.0 mm则为低风险孕妇^[4-5]。早孕期血清学生化筛查和早孕期联合筛查DS高风险切割值为1/270,风险值≥1/270则为DS高风险孕妇,<1/270则为DS低风险孕妇;18-三体综合征高风险切割值为1/350,风险值≥1/350则为18-三体综合征高风险孕妇,<1/350则为18-三体综合征低风险孕妇。

1.2.5 假阳性率、检出率 以接受羊膜腔穿刺胎儿染色体检查的染色体结果或未接受羊膜腔穿刺的孕妇电话随

访结果为金标准结果。计算公式为:假阳性率(false positive rate, FPR)=假阳性例数/(假阳性例数+真阴性例数)×100%;检出率(detection rate, DR)=真阳性例数/(真阳性例数+假阴性例数)×100%。

1.3 统计学方法

定量资料为正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布以中位数表示;定性资料采用百分率、例数表示。多个样本率的比较采用R×C列联表资料的 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 孕妇一般临床资料

21 723例孕妇的预产期年龄为18.8~44.5岁,平均(30.0±3.0)岁,413例(1.90%)孕妇为高龄孕妇;孕77~97 d,平均为(88±4)d;体质量44~118 kg,平均(54.1±7.5) kg。自然妊娠20 828例(95.88%),人工辅助妊娠895例(4.12%);160例(0.74%)有吸烟史,14例(0.06%)有1型糖尿病史。

2.2 早孕期联合筛查情况

MoM值的中位数(P_3, P_{95})经过校正公式调整后,NT MoM值为1.00(0.67, 1.52);PAPP-A MoM值为1.03(0.40, 2.30);freeβ-hCG MoM值为0.99(0.39, 2.84)。

21 723例孕妇中,确诊DS 33例,18-三体综合征19例,性染色体异常4例及其他染色体异常8例。MoM值[中位数(范围)],33例DS的NT MoM值为1.98(0.77~6.24),PAPP-A MoM值为0.42(0.17~1.44),freeβ-hCG MoM值为2.31(0.82~6.85);19例18-三体综合征的NT MoM值为2.38(0.98~8.62),PAPP-A MoM值0.21(0.04~2.55),freeβ-hCG MoM值为0.33(0.10~1.49)。见表1。

确诊的33例DS中有24例筛查结果为DS高风险,检出率为72.73%,确诊的21 690例非DS中有540例筛查结果为DS高风险,假阳性率为2.49%。确诊的19例18-三体综合征中有14例筛查结果为18-三体综合征高风险,检出率为73.68%,确诊的21 704例非18-三体综合征中有85例筛查结果为18-三体综合征高风险,假阳性率为0.39%。

2.3 DS的筛查情况

以预产期年龄为筛查标准时,预产期年龄≥35岁的孕妇有413例,其中3例胎儿被确诊为DS;低龄孕妇21 310例,其中30例胎儿被确诊为DS;其假阳性率为1.89%,检出率为9.09%。以NT厚度作为筛查标准时,NT厚度≥3.0 mm的胎儿有153例,13例胎儿被确诊为DS;NT厚度<3.0 mm的胎儿有21 570例,20例胎儿被确诊为DS;其假阳性率为0.65%,检出率为39.39%。以早孕期血清学生化

表 1 确诊胎儿异常染色体情况
Table 1 Diagnosis of fetal abnormal chromosome

Abnormal chromosome type of fetus	Abnormal case	NT MoM	PAPP-A MoM	Free β -hCG MoM
47, □□, +21	33	1.98*	0.42*	2.31*
47, □□, +18	19	2.38*	0.21*	0.33*
47, □□, +13	1	4.45	0.56	0.73
69, XXX	1	1.00	0.03	0.35
47, XXY	2	1.95/0.84	0.30/0.86	0.51/2.17
47, XXX	1	0.97	0.26	0.52
45, X	1	0.65	0.29	3.58
46, □□, der(4)t(4; 18)(p16; q11.2)	1	1.00	0.35	0.03
46, □□, t(2; 5)(q22; p14)pat	1	1.52	0.88	1.21
46, □□, der(2)t(2; 15)(p25.2; q23)mat	1	1.71	0.88	0.78
46, □□, del(14)(p11.2)mat	1	1.04	0.40	2.36
Copy number variation [#]	2	1.09/1.28	2.34/0.57	0.25/0.54

* Median MoM; # Results of chromosome microarray analysis: arr[hg19]10q11.22(46,975,076-48,279,862)x3 (1 305 kb), arr[hg19]Xp22.31(6,455,151-8,141,076)x0 (1 686 kb). NT: Nuchal translucency; MoM: Multiples of median; PAPP-A: Pregnancy-associated plasma protein A; Free β -hCG: Free beta subunit of human chorionic gonadotropin

指标作为筛查标准时, 筛查结果为DS高风险的孕妇有 1 113例, 20例胎儿被确诊为DS; 筛查结果为DS低风险孕妇有 20 610例, 13例胎儿被确诊为DS; 其假阳性率为 5.04%, 检出率为60.61%。以早孕期联合筛查作为筛查方案时, DS高风险孕妇有 564例, 24例胎儿被确诊为DS; DS低风险孕妇有 21 159例, 9例胎儿被确诊为DS; 其假阳性率为2.49%, 检出率为72.73%。

早孕期联合筛查检出率72.73%高于早孕期血清学生化筛查的检出率60.61%, 早孕期血清学生化筛查的检出率高于以NT厚度作为筛查方案的检出率39.39%, 以NT厚

度作为筛查方案的检出率高于以预产期年龄为筛查方案的检出率9.09%, 且4种筛查方案的检出率差异有统计学意义($\chi^2=31.04, P<0.01$)。见表2。

如设定假阳性率为5%, 对数据进行模拟调整, 在仅以预产期年龄为筛查方案时, 检出率15.15%; 仅以NT厚度(≥ 2.5 mm为高风险)为筛查方案时, 检出率57.58%; 以早孕期血清学生化指标为筛查方案时, 检出率为60.61%; 而以早孕期联合筛查作为筛查方案, 检出率87.88%; 且4种筛查方案的检出率差异有统计学意义($\chi^2=36.13, P<0.01$)。见表2。

表 2 4种筛查方案对DS的筛查情况

Table 2 The performance detection indicators of the four screening programmes strategies for Down syndrome

Screening strategy	FPR/% (case)	DR/% (case)	Adjusted DR [#] /%(case)
Maternal age	1.89 (410/21 690)	9.09 (3/33)	15.15 (5/33)
NT thickness	0.65 (140/21 690)	39.39 (13/33)	57.58 (19/33)
Serum biochemistry screening	5.04 (1 093/21 690)	60.61 (20/33)	60.61 (20/33)
Combined screening	2.49 (540/21 690)	72.73 (24/33)	87.88 (29/33)
χ^2	907.50	31.04	36.13
P	<0.01	<0.01	<0.01

FPR: False positive rate; DR: Detection rate; #Set FPR=5%

3 讨论

MoM值是指孕妇个体的血清学标志物的检测结果是在正常孕妇群体在该孕周时血清学标志物浓度中位数的多少倍。理论上, 一段时期内样本例数足够的情况下, 各血清学标志物MoM值的中位数应等于1。研究显示, 胎儿为DS时, 胎儿NT厚度增加, 孕妇PAPP-A MoM降低、

free β -hCG MoM升高; 胎儿为18-三体综合征时, 胎儿NT厚度增加, 孕妇PAPP-A MoM降低、free β -hCG MoM亦降低^[6-7]。本研究显示, 胎儿为DS、18-三体综合征时胎儿NT厚度, 孕妇PAPP-A MoM、free β -hCG MoM的变化与已知研究报道一致; 同时, 除DS、18-三体综合征以外的其他染色体异常胎儿妊娠在早期联合筛查中筛查结果为PAPP-A MoM小于第五百分位、free β -hCG MoM小于

第五百分位、NT MoM大于第九十五百分位,占83.33% (10/12)。有研究^[7-8]报道,除了DS、18-三体综合征、13-三体综合征等常见染色体非整倍体,对于嵌合体、多倍体及性染色体异常的胎儿,早孕期联合筛查同样具有一定的指向性。早孕期联合筛查的free β -hCG MoM小于第五百分位与染色体拷贝数变异具有相关性^[9]。

在执行我国国务院和卫生部实施的《中华人民共和国母婴保健法实施办法》和《产前诊断技术管理办法》中规定的“建议年龄超过35周岁的孕妇进行产前诊断”的要求下,以预产期年龄 ≥ 35 岁为年龄高风险切割值判断是否需要产前诊断时,其检出率仅9.09%,假阳性率为1.89%。在开展产前筛查较早的美国、加拿大等国家已先后对进行产前筛查与产前诊断的年龄做了更细的划分,近年来甚至废除了仅以高龄作为是否行产前诊断的基本指征。美国妇产科协会(ACOG)联合母胎医学会(SMFM)意见、加拿大妇产科医师协会(SOGC)联合加拿大医学遗传学会(CCMG)意见均提出:无论孕妇是否为高龄孕妇,都应该向孕妇提供产前筛查和产前诊断的选择,高龄不应作为实施产前诊断的基本指征^[7,10]。仅以预产期年龄作为筛查指标,检出率极低,不能作为唯一的筛查方案。

NT增厚时胎儿染色体异常风险率会增加,NT增厚作为早孕期预测胎儿染色体异常敏感且有效的超声指标^[11-12]。在假阳性率为5%时,NT厚度筛查能检出64%~70%的DS胎儿^[10,13]。本研究显示,以NT厚度 ≥ 3.0 mm为高风险时,其检出率为39.39%,假阳性率仅为0.65%;而当假阳性率为5%时,NT厚度 ≥ 2.5 mm为高风险,检出率为57.58%。MONNI等^[14]报道,用与胎儿医学基金会(FMF)建立的指南一致的NT测量技术,NT厚度筛查的检出率由30%提高到84%。但由于目前国内广泛缺乏规范的超声NT测量培训,各机构的NT测量水平有明显差异,导致国内NT厚度作为独立筛查指标的筛查效率远低于国外的研究报道。本研究中NT厚度联合早孕期血清学生化指标筛查的检出率由早孕期血清学生化指标筛查的60.61%提高到72.73%,但与早孕期血清学生化指标筛查5.04%的假阳性率相比,增加NT厚度作为筛查指标后的早孕期联合筛查假阳性率2.49%明显降低,导致漏筛风险增加。因此,对超声医师规范的训练、测量标准化和持续的质控是十分重要的。

年龄筛查、NT厚度筛查、早孕期血清学生化指标筛查和早孕期联合筛查的假阳性率分别为1.89%、0.65%、5.04%、2.49%时,其检出率分别为9.09%、39.39%、60.61%、72.73%。当假阳性率为5%时,年龄筛查、NT厚度筛查、早孕期血清学生化指标筛查和早孕期联合筛查

的检出率分别为15.15%、57.58%、60.61%、87.88%。可见早孕期联合筛查的检出率高于早孕期血清学生化指标筛查,早孕期血清学生化指标筛查的检出率高于NT厚度筛查,NT厚度筛查的检出率高于年龄筛查,且差异均有统计学意义($P < 0.01$)。早孕期DS筛查的4种筛查方案中,早孕期联合筛查有较低的假阳性率和较高的检出率,为早孕期DS筛查较好的筛查方案^[15]。本研究中早孕期联合筛查假阳性率为5%时,DS检出率为87.88%,与之前研究显示的DS检出率约90%相近^[16-19]。

目前国内外用中孕期血清学筛查方案有中孕期二联筛查(free β -hCG、甲胎蛋白)、中孕期三联筛查(free β -hCG、甲胎蛋白、游离E3或抑制素A)、中孕期四联筛查(free β -hCG、甲胎蛋白、游离E3、抑制素A)等,在假阳性率为5%时,检出率60%~81%;早中期联合筛查、序贯筛查在假阳性率为5%时,检出率约90%^[7,10]。孕妇外周血胎儿游离DNA产前筛查检测对胎儿DS的检出率可达99%,假阳性率仅0.5%^[20]。与孕中期筛查方案相比,早孕期联合筛查的筛查效率良好,可以尽早发现高风险人群,进行产前诊断并采取干预措施^[21];与敏感无创的孕妇外周血胎儿游离DNA产前检测相比,早孕期联合筛查的检测成本较低,性价比较高,便于普及开展,是早孕期较好的DS筛查方案^[22]。同时,早期联合筛查结果中单项指标小于第五百分位或大于第九十五百分位对性染色体异常、三倍体、染色体拷贝数变异及其他染色体异常的检出有一定指向性。但由于目前国内广泛缺乏规范的超声NT测量培训,各机构NT测量水平有差异,致NT测量水平或成为早孕期联合筛查推广使用的瓶颈。

参 考 文 献

- [1] Al-NBAHEEN M S. Analysis of Down's syndrome with molecular techniques for future diagnoses. *Saudi J Biol Sci*, 2018, 25(30): 558-562.
- [2] SAQUETTO M B, PEREIRA F F, QUEIROZ R S, *et al*. Effects of whole-body vibration on muscle strength bone mineral content and density, and balance and body composition of children and adolescents with Down syndrome: a systematic review. *Osteoporos Int*, 2018, 29(3): 527-533.
- [3] MALONE F D, CANICK J A, BALL R H, *et al*. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med*, 2005, 353: 2001-2011.
- [4] SNIJDERS R J, NOBLE P, SEBIRE N, *et al*. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 11-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet*, 1998, 352(9125):343-346.
- [5] O'BRIEN B M, HALLIDAY J, LAMBERT M G, *et al*. Nuchal translucency measurement in the era of prenatal screening for aneuploidy

- using cell free (cf)DNA. *Prenat Diagn*, 2017, 37(3):303-305.
- [6] CAUGHEY A B, KUPPERMANN M, NORTON M E, *et al*. Nuchal translucency and first trimester biochemical makers for down syndrome screening: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, 187(5): 1239-1245.
- [7] CHITAYAT D, LANGLOIS S, WILSON R D, *et al*. No.261-Prenatal screening for fetal aneuploidy in singleton pregnancies. *J Obstet Gynecol Can*, 2017, 39(9): e380-e394.
- [8] 杨微微, 任晨春, 王文靖, 等. 13 042例孕妇早期产前筛查的研究分析. *现代妇产科进展*, 2018, 27(3): 179-181.
- [9] BOMSTEIN E, GULERSEN M, KRANTZ D, *et al*. Microarray analysis: first-trimester maternal serum free β -hCG and the risk of significant copy number variants. *Prenat Diagn*, 2018, 38(12): 971-978.
- [10] Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, Committee on Genetics, and the Society for Maternal-Fetal Medicine, ROSE N C, MERCER B M. Practice Bulletin No.163: screening for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol*, 2016, 127(5): e123-e137.
- [11] 胡莎, 宋清芸, 刘洪倩, 等. 胎儿颈部透明层增厚在早孕期筛查染色体核型异常中的价值. *四川大学学报(医学版)*, 2017, 48(4): 626-627.
- [12] OZYUNCU O, TANACAN A, FADILUOLU E, *et al*. Impact of increased nuchal translucency values on pregnancy outcomes: a tertiary center experience. *Fetal Pediatr Pathol*, 2019, 7: 1-9.
- [13] BARD F, BOSSCHIETERP F N, VERHEIJJB G M, *et al*. Is there still a role for nuchal translucency measurement in the changing paradigm of first trimester screening? *Prenat Diagn*, 2019 [2019-09-10]. <https://doi.org/10.1002/pd.5590>.
- [14] MONNI G, ZOPPI M A, IBBA R M, *et al*. Fetal nuchal translucency test for Down's syndrome. *Lancet*, 1997, 350(9091): 1631[2019-09-10]. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)64050-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)64050-0).
- [15] ALLDRED S K, TAKWOINGI Y, GUO B, *et al*. First trimester ultrasound tests alone or in combination with first trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 15(3): CD012600[2019-10-13]. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012600>.
- [16] BINDRA R, HEATH V, LIAO A, *et al*. One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks : a prospective study of 15 030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2002, 20: 219-225.
- [17] EKELUND C K, PETERSEN O B, JORGENSEN F S, *et al*. The Danish Fetal Medicine Database: establishment, organization and quality assessment of the first trimester screening program for trisomy 21 in Denmark, 2008-2012. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2015, 94(6): 577-583.
- [18] PARK S Y, JANG I A, LEE M A, *et al*. Screening for chromosomal abnormalities using combined test in the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol Sci*, 2016, 59(5): 357-366.
- [19] PAN M, HAN J, YANG X, *et al*. A 1st-trimester combined screening test in pregnant women of advanced maternal age in a Chinese population. *J Obstet Gynaecol*, 2015, 35(2): 121-124.
- [20] BIANCHI D W, PARKER R L, WENTWORTH J, *et al*. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N Engl J Med*, 2014, 370(9): 799-808.
- [21] LAN R Y, CHOU C T, WANG P H, *et al*. Trisomy 21 screening based on first and second trimester in a Taiwanese population. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2018, 57(4): 551-554.
- [22] LI B, SAHOTA D S, LAO T T, *et al*. Applicability of first-trimester combined screening for fetal trisomy 21 in a resource-limited setting in mainland China. *BJOG*, 2016, 123(Suppl 3): 23-29.

(2019-07-19收稿, 2019-12-18修回)

编辑 汤洁