

论著·临床研究

胎儿颈项透明层增厚的临床咨询及预后分析

赵欣荣, 王彦林, 范阳阳, 杲 丽

上海交通大学 医学院附属国际和平妇幼保健院产前诊断中心, 上海 200030

[摘要] **目的**·研究颈项透明层 (nuchal translucency, NT) 增厚与胎儿染色体异常、严重结构畸形和其他严重异常的关系, 了解其在评估胎儿预后中的价值。**方法**·对 583 例妊娠早期 (11 ~ 13⁺₆ 周) NT ≥ 2.5 mm 的单胎病例进行回顾性分析, 其中 252 例行介入性产前诊断, 统计胎儿染色体核型, 随访胎儿超声筛查结构异常情况及妊娠结局。按 NT 厚度将其依次分为 5 组: 组 1 ~ 4 的 NT 厚度分别为 2.5 ~ 2.9 mm、3.0 ~ 3.4 mm、3.5 ~ 4.4 mm 和 ≥ 4.5 mm; 组 5 为颈部水囊瘤胎儿组。利用趋势 χ^2 检验和 Fisher 确切概率法比较几种常见染色体异常胎儿的 NT 值。**结果**·583 例 NT 增厚胎儿中, 染色体核型异常 59 例 (23.4%, 59/252); 结构异常 38 例 (6.5%), 其中严重心脏畸形 13 例 (2.2%)。产前诊断术后无自然流产及宫内感染, 引产 86 例, 死胎 6 例, 难免流产 3 例, 自行终止妊娠 8 例, 出生后死亡 2 例, 活产 478 例。5 组胎儿染色体异常、结构异常及心脏畸形的发生率差异均有统计学意义 ($P=0.000$), 发生率具有随着 NT 增厚而升高的趋势; 组 1 ~ 5 存活率分别为 96.5%、81.9%、74.0%、35.6% 和 6.7%, 随 NT 增厚而下降 ($P=0.000$)。**结论**·NT 增厚与胎儿染色体异常、严重心脏畸形等不良妊娠结局有关; 随着 NT 增厚, 胎儿染色体异常、结构异常及心脏畸形的发生率升高, 不良妊娠结局的风险增加; 临床工作中需根据 NT 不同厚度给予个性化咨询及指导。

[关键词] 颈项透明层; 染色体异常; 心脏畸形; 产前诊断; 超声

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.05.009 **[中图分类号]** R714.53 **[文献标志码]** A

Clinical consultation and prognosis analysis of fetus with increased nuchal translucency

ZHAO Xin-rong, WANG Yan-lin, FAN Yang-yang, GAO Li

Department of Prenatal Diagnostic Center, The International Peace Maternity & Child Health Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

[Abstract] **Objective**·To investigate the correlation between increased nuchal translucency (NT) thickness and fetal chromosomal abnormalities, severe structure anomalies and other abnormalities, and its value in assessment of fetal prognosis. **Methods**·Five hundred and eighty-three singleton fetuses with NT ≥ 2.5 mm in the first trimester (11–13⁺₆ week) were retrospectively analyzed, of which 252 had invasive prenatal test for fetal chromosome and genetic tests. They were divided into 5 groups according to the NT thickness, 2.5 ~ 2.9 mm, 3.0 ~ 3.4 mm, 3.5 ~ 4.4 mm, and ≥ 4.5 mm as 1st to 4th group, and cystic hygroma as 5th group. The incidences among groups were analyzed by Cochran-Armitage Trend test. Fisher's exact test was used to compare diversities of NT thickness among the major chromosomal abnormalities. **Results**·Among the 583 singleton fetuses, 59 were diagnosed as chromosomal abnormalities (23.4%, 59/252), 38 with structure anomalies (6.5%), of which 13 cases with severe cardiac anomalies (2.2%). There were 6 fetal demise, 3 inevitable abortion, 2 stillborn, 94 terminations of pregnancy (8 for personal factors) and 478 live birth, without spontaneous abortions and congenital infections after invasive prenatal test. The differences among the incidences of chromosomal abnormalities, structure anomalies and cardiac anomalies in five groups were statistically significant ($P=0.000$) and the incidences all increased with fetal NT thickness. The healthy living rates of fetus were 96.5%, 81.9%, 74.0%, 35.6%, and 6.7% among groups, respectively, and the incidences all decreased with fetal NT thickness ($P=0.000$). **Conclusion**·Increased NT thickness is related to fetal chromosomal abnormalities, severe cardiac anomalies and poor pregnant outcome. The incidences of chromosomal abnormalities, structure anomalies, cardiac anomalies and pregnant outcome all increase with fetal NT thickness. In clinical practice, individualized guidance should be conducted according to different thickness of NT.

[Key words] nuchal translucency; chromosomal abnormality; cardiac anomaly; prenatal diagnosis; ultrasound

产前筛查及产前诊断是减少出生缺陷的主要方法。近年来, 超声筛查以其无创、经济、简便、快捷等优点成为产前筛查的重要方法。胎儿颈项透明层 (nuchal translucency, NT) 是指胎儿颈后皮下液体积聚, 在超声图像上表现为颈后无回声区, 是孕早期 (11 ~ 13⁺₆ 周) 超声筛查的一个重要指

标。NT 增厚与胎儿染色体异常、结构畸形、感染、遗传综合征等相关^[1]。目前, 国内很多产前诊断中心将 NT 作为常规筛查项目之一。研究通过回顾性分析 583 例 NT ≥ 2.5 mm 单胎病例, 分析 NT 增厚胎儿的产前诊断结果和妊娠结局, 以期临床咨询、预后评估和再生育指导提供依据。

[基金项目] 上海市科学技术委员会医学引导类项目 (16411962800); 上海交通大学医工交叉研究基金 (YG2017MS37) (Foundation of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality, 16411962800; Interdisciplinary Program of Shanghai Jiao Tong University, YG2017MS37)。

[作者简介] 赵欣荣 (1975—), 女, 副主任医师, 硕士; 电子信箱: zhaoxr75@sina.com。

[通信作者] 王彦林, 电子信箱: wyanlin@163.com。



1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2012 年 1 月—2015 年 12 月在上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院产前诊断中心进行咨询的妊娠 11 ~ 24 周且超声提示胎儿 NT ≥ 2.5 mm 的单胎孕妇 583 例, 孕妇平均年龄 30.8 岁 (19 ~ 43) 岁。其中 252 例在知情同意下接受介入性产前诊断, 行胎儿染色体核型分析, 部分病例进行了染色体微阵列检测 (chromosomal microarray, CMA); 其中绒毛穿刺 91 例, 羊水穿刺 157 例, 脐血穿刺 4 例。

1.2 方法

1.2.1 胎儿 NT 测量方法及 NT 增厚标准 超声检查按照英国胎儿医学基金会 (fetal medicine foundation, FMF) 的 NT 质控标准进行操作。检查孕周为 11 ~ 13⁺₆ 周, 获取胎儿正中矢状切面, 测量胎儿头臀长及 NT。每个对象重复测量 3 次, 取最大 NT 值。将 2.5 ~ 2.9 mm 定义为 NT 临界增厚, NT ≥ 3.0 mm 定义为 NT 增厚。对于临界增厚的人群, 结合早期母体血清学筛查指标及孕妇年龄, 高风险者建议孕妇行胎儿染色体核型分析; 对于 NT 增厚的人群, 建议行介入性产前诊断。所有未引产的病例于 18 ~ 24 周行胎儿系统超声检查, 了解有无严重结构畸形。

1.2.2 介入性产前诊断方法 ①绒毛活检: 妊娠 11 ~ 14 周, 在超声引导下经腹绒毛穿刺, 取绒毛组织 10 ~ 20 mg 送检。②羊膜腔穿刺: 妊娠 18 ~ 23 周, 在超声引导下行羊膜腔穿刺, 取羊水 20 ~ 30 mL 送检。③脐静脉穿刺: 妊娠 24 ~ 26 周, 在超声引导下行脐血管穿刺, 取脐血 2 mL 送检。

1.2.3 分组 根据 NT 厚度将 583 例病例分为 5 组: NT 厚度 2.5 ~ 2.9 mm 为组 1 ($n=372$), 3.0 ~ 3.4 mm 为组 2 ($n=72$), 3.5 ~ 4.4 mm 为组 3 ($n=50$), ≥ 4.5 mm 为组 4 ($n=59$); 若检测结果为颈部水囊瘤, 则分入组 5 ($n=30$)。

1.2.4 随访 统计所有入选病例的 NT 值、染色体核型、芯片检测结果、胎儿结构异常 (尤其是严重畸形), 追踪其妊娠结局, 即宫内感染、胎膜早破、流产、死胎、引产、早产、足月产的情况, 了解胎儿出生时是否合并畸形, 随访其生长发育情况至生后 6 个月。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。多组定量资料比较采用趋势 χ^2 检验; 2 组二分类及多组二分类变量资料的统计分析采用 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 介入性产前诊断结果

组 1 中 NT 临界增厚的 372 例孕妇, 经唐氏筛查 (简称唐筛), 低危 239 例, 高危 133 例; 高危孕妇中, 77 例进行了介入性产前诊断, 43 例选择无创性胎儿 DNA 检测技术 (non-invasive prenatal test, NIPT) 进行检查, 13 例拒绝进一步检查。组 2 中 72 例孕妇, 28 例直接行介入性产前诊断, 44 例行唐筛检查; 唐筛结果显示低危 3 例, 高危 41 例; 唐筛高危孕妇中, 22 例选择介入性产前诊断, 14 例选择 NIPT 检查, 5 例拒绝进一步检查。组 3 中 50 例孕妇, 40 例行介入性产前诊断, 8 例选择 NIPT 检查, 2 例拒绝进一步检查。组 4 中 59 例孕妇, 55 例行介入性产前诊断, 2 例选择 NIPT 检查, 2 例拒绝进一步检查。组 5 中 30 例孕妇全部行介入性产前诊断。

5 例孕妇进行染色体微阵列检测 (chromosomal microarray, CMA), 结果显示: 1 例 21 三体, 1 例 16p11.2 区域 0.52Mb 缺失, 1 例 del (4) (p15.2), 余 2 例未见致病性改变。

采用趋势 χ^2 检验比较各组间染色体异常发生率, 差异均有统计学意义 ($P=0.000$), 而且发生率具有随 NT 增厚而升高的趋势。NT 临界增厚孕妇 (组 1) 与 NT 增厚孕妇 (组 2 ~ 5) 染色体异常发生率分别为 9.1% (7/77) 和 29.7% (52/175), 经 Fisher 确切概率法比较, 差异有统计学意义 ($P=0.000$) (表 1)。

表 1 各组染色体异常类型、异常率及其分布情况

Tab 1 Abnormal species, rate and distribution of chromosomes in each group

组别	异常类型 /n					异常率 /%
	21 三体	18 三体	13 三体	45, XO	其他 ^①	
组 1	7	0	0	0	0	9.1 (7/77)
组 2	6	0	0	0	3	18.0 (9/50)
组 3	5	2	0	0	0	17.5 (7/40)
组 4	6	11	1	4	2	43.6 (24/55)
组 5	3	2	0	7	0	40.0 (12/30)
合计	27	15	1	11	5	23.4 (59/252)

注: ^①包含 “47, XXY” “48, XXY, +18” “del (4) (p15.2)” “46, XY[11]/47, XY, +16[6]”。

2.2 胎儿超声结构筛查结果

524 例继续随访的病例中, 合并结构异常者 38 例, 其中心脏畸形 13 例, 全身水肿 7 例, 其他异常主要有骨骼发育异常、唇腭裂、脑积水、胎儿生长受限以及多发畸形等。心脏畸形主要为心内膜垫缺损、室间隔缺损、房间隔缺损、四腔心结构显示不清及大动脉转位等。采用趋势 χ^2 检验比较各组间结构异常及心脏畸形发生率, 差异均有

统计学意义 ($P=0.000$), 而且发生率均随 NT 增厚有升高趋势 (表 2)。

表 2 各组结构异常及心脏畸形的检出情况
Tab 2 Structural abnormalities and cardiac malformations in each group

组别	结构异常		心脏畸形	
	例数 /n	比例 /%	例数 /n	比例 /%
组 1 (N=372)	4	1.1 (1.1)	2	0.5 (0.5)
组 2 (N=72)	3	4.2 (4.8)	0	0 (0)
组 3 (N=50)	8	16.0 (18.6)	5	10.0 (11.6)
组 4 (N=59)	13	22.0 (37.1)	4	6.8 (11.4)
组 5 (N=30)	10	33.3 (55.5)	2	6.7 (11.1)
合计 (N=583)	38	6.5 (7.3)	13	2.2 (2.5)

注: 组 1 ~ 5 排除染色体异常后分别为 365、63、43、35、18 例, 合计 524 例, 括号内数值为排除染色体异常后的结果。

2.3 妊娠结局

59 例染色体异常的胎儿均于孕中期终止妊娠。524 例继续随访的病例中, 不明原因死胎 6 例; 难免流产 3 例, 其中 1 例孕 25 周羊水过少, 2 例孕 24 周原因不明流产; 1 例 16p11.2 区域 0.52 Mb 缺失的胎儿于孕 16 周引产; 8 例因个人因素自行终止妊娠; 38 例结构异常, 其中 26 例引产, 12 例生育 [其中 5 例合并室间隔缺损; 1 例左心偏小; 1 例右位主动脉弓; 1 例永存左上腔静脉; 1 例合并幕上脑积水; 1 例合并足内翻; 1 例孕 28 周后出现胎儿发育迟缓并于孕 38 周分娩, 发育不良 (脊柱呈 S 形) 而死亡; 1 例骨骼发育异常, 出生后死亡]。余 478 例新生儿均无出生缺陷。胎儿存活率随着 NT 增厚而逐渐下降, 组间差异具有统计学意义 ($P=0.000$) (表 3)。

表 3 各组妊娠结局
Tab 3 Pregnancy outcome in each group

组别	N	引产 /n							生育
		染色体异常	结构异常	心脏异常	死胎	难免流产	自行终止	死亡 /n	
组 1	372	7	1	2	2	0	0	1	359 (96.5)
组 2	72	9	1	0	1	1	1	0	59 (81.9)
组 3	50	8 ^①	2	1	0	1	0	1	37 (74.0)
组 4	59	24	9	1	1	1	2	0	21 (35.6)
组 5	30	12	8	1	2	0	5	0	2 (6.7)
合计	583	60	21	5	6	3	8	2	478 (82.0)

注: ① 1 例为 CMA 异常。

3 讨论

3.1 NT 厚度在筛查胎儿染色体异常中的作用

自 20 世纪 90 年代来, 人们逐渐认识到胎儿 NT 增厚与染色体异常尤其是 21 三体密切相关。既往报道, NT>2.5 mm 的发生率为 2.3%^[2], 本研究数据为 2.0%

(583/29 151), 略低于文献报道。孕早期 NT 测量结合母体血清学筛查可以提高胎儿染色体异常的检出率。在假阳性为 5% 的情况下, 对于 21 三体筛查的敏感度为 82%。本研究中组 1 NT 临界增厚的 372 例样本中, 母体血清学筛查高危 133 例, 筛查阳性率为 35.8%; 组 2 中 44 例行母体血清学筛查, 高危 41 例, 筛查阳性率为 93.2%; 均明显高于一般人群的筛查阳性率 (5% ~ 8%)^[3]。

相关研究^[4]表明, NT 增厚胎儿染色体异常的发生率为 31%, 且随 NT 增厚显著升高; NT 厚度为第 95 个百分位数 ~ 3.4 mm、3.5 ~ 4.4 mm、4.5 ~ 5.4 mm、5.5 ~ 6.4 mm 和 ≥ 6.5 mm 的染色体异常发生率分别为 15%、30%、47%、63% 和 65%。本研究结果显示, NT 增厚 (≥ 2.5 mm) 胎儿染色体异常的总发生率为 23.4% (59/252), 各组胎儿染色体异常发生率分别为 9.1% (7/77)、18.0% (9/50)、17.5% (7/40)、43.6% (24/55) 和 40.0% (12/30), 均略低于文献报道, 可能与样本中 NT 增厚胎儿的构成比例不同及部分病例未行染色体检查有关。

NT 厚度不同, 染色体异常的种类分布亦有所差异。有研究^[4]提示, NT 厚度 <4.5 mm 时, 染色体异常中约 50% 为 21 三体; NT 厚度 ≥ 4.5 mm 时, 染色体异常中约 60% 为 13 三体, 约 75% 为 18 三体, 约 90% 为 X 单体。本研究中, 组 1 ~ 组 3 (NT 厚度 < 4.5 mm) 染色体异常以 21 三体为主 (78.3%, 18/23); 组 4 ~ 组 5 (NT 厚度 ≥ 4.5 mm) 染色体异常以 18 三体 (36.1%, 13/36) 和 X 单体 (30.6%, 11/36) 为主, 21 三体与 13 三体的比例分别为 25.0% (9/36) 和 2.8% (1/36)。该结果与既往报道有所差异, 但亦能说明 NT 厚度不同, 染色体异常的种类会发生变化。

3.2 胎儿 NT 增厚与胎儿异常、不良妊娠结局的关系

对于染色体正常的胎儿, NT 增厚与很多胎儿缺陷和遗传综合征有关。胎儿异常的发生率与 NT 增厚值有关, NT 厚度 >3 mm、>4 mm、>5 mm、>6 mm、>7 mm 的胎儿发生率分别为 2.4%、7.1%、12.3%、16.7% 和 35.6%^[5]。本研究中, 各组胎儿结构畸形的发生率分别为 1.1%、4.8%、18.6%、37.1% 和 55.5%, 各组间差异有统计学意义。

NT 增厚胎儿的结构异常中, 心脏畸形较为常见。NT 增厚的病理生理原因为心脏异常、贫血、感染、心房钠肽表达异常等引起的心功能衰竭、细胞外基质异常、淋巴系统结构和引流异常。淋巴管阻塞引起颈静脉淋巴结扩大, 同时导致淋巴液在胸导管内聚积。由于其解剖位置的关系, 胸导管扩大可能压迫心脏或导致心脏移位, 继而心脏血流受阻, 最终导致心脏结构异常或发育不良, 如主动脉缩窄、左心发育不良等^[6]。

有研究^[7]显示,心脏异常的发生率与NT厚度呈正相关;NT厚度<3.5 mm的胎儿心脏异常的发生率为6.0% (5.2%~6.8%),NT厚度3.5~4.4 mm的胎儿心脏异常的发生率为3.2% (2.3%~4.1%),而NT厚度>4.5 mm的胎儿心脏异常的发生率上升至11.8% (9.8%~13.8%)。一项研究分析了29 000例染色体正常胎儿的NT厚度与心脏畸形关系,结果显示心脏畸形在NT厚度正常的胎儿中发生率为0.08%,在NT厚度为3.5~4.4 mm时上升至2.89%,NT厚度为4.5~5.4 mm时心脏畸形发生率为9.09%,NT厚度>5.5 mm时为19.51%^[8]。本研究中,各组胎儿心脏畸形发生率分别为0.5%、0、11.6%、11.4%和11.1%,组间差异有统计学意义;可见,NT增厚胎儿发生心脏畸形的概率远高于普通人群,有必要在妊娠中期甚至妊娠早期对胎儿进行超声心动图检查。

此外,NT增厚亦增加流产、死胎、宫内发育迟缓、围生儿死亡及出生缺陷的风险。相关研究表明,NT厚度为3.5~4.4 mm、4.5~5.4 mm、5.5~6.4 mm、 ≥ 6.5 mm的染色体正常的胎儿,流产、死胎的风险分别为2.7%、3.4%、10.1%和19.0%,出生时无大结构异常的比例分别为70%、50%、30%和15%^[9],总的不良妊娠结局分别占14.1%、22.7%、30.7%、68.8%^[7]。本研究中,组3、组4、组5的流产、死胎率分别为4.8% (2/42)、5.7% (2/35)和11.1% (2/18),出生时无大结构异常的比例分别为88.0% (37/42)、60% (21/35)和11.1% (2/18),总的不良妊娠结局分别占11.9% (5/42)、34.3% (12/35)和61.1% (11/18),与文献报道有所差异。第4组 (NT厚度 ≥ 4.5 mm)有2例自行终止妊娠,第5组 (颈部水囊瘤)有5例自行终止妊娠;这7例是否存在染色体异常及结构异常无法追踪,亦可能导致数据偏倚。

3.3 NT增厚的临床咨询

NT增厚不代表胎儿一定异常,一旦排除染色体异常和明显的结构异常后,80%~90%的胎儿预后良好^[3,6]。本研究结果显示,虽然近18%的NT增厚的胎儿预后不良,但仍有82%的胎儿健康存活。在临床咨询中,一旦

发现胎儿NT增厚或临界增厚,需与孕妇及家属进行客观、恰当的沟通和交流,既要使孕妇充分了解并重视胎儿发生异常的风险以进行及时的产前诊断,亦要注意避免夸大风险,增加孕妇及家属的焦虑。

对于NT厚度为2.5~2.9 mm的人群,建议结合母体血清学筛查及其他指标决定是否行介入性产前诊断。至于选择NIPT检测的孕妇,需详细告知该技术的优点及假阴性、假阳性可能。虽然NT增厚主要与常见染色体数目异常有关,但单纯利用NIPT检测,2%~10%的染色体异常会被漏诊^[10]。并且,NIPT报告阳性后需进一步行产前诊断,会造成最终确诊时间的延迟。本研究组1中,53例选择NIPT检查,其中1例孕23周胎儿因唇腭裂引产,未行染色体检查;其余52例无明显出生缺陷;13例拒绝进一步检查,其中1例孕20周胎死宫内,余12例无明显出生缺陷。

对于NT厚度 ≥ 3.0 mm的胎儿,由于其染色体异常的发生率高达29.7% (52/175),则建议直接行介入性产前诊断、染色体检查,必要时行染色体微阵列检测。本研究组2~5中,23例选择NIPT检查,9例拒绝介入性检查,其中1例NT厚度为5.6 mm的胎儿孕中期胎死宫内,余31例无明显出生缺陷。鉴于NT增厚的程度与胎儿染色体异常、结构异常及不良妊娠结局有关,对于胎儿NT厚度 ≥ 4.5 mm,尤其是胎儿颈部水囊瘤的孕妇及家属要告知详尽。本研究中,NT厚度 ≥ 4.5 mm胎儿的染色体异常、结构异常及不良妊娠结局发生率为61.0% (36/59),颈部水囊瘤胎儿的染色体异常、结构异常及不良妊娠结局的发生率为76.7% (23/30)。由于不良妊娠结局的概率较大,应提醒孕妇及家属不良预后的可能。

综上所述,孕早期胎儿NT厚度与胎儿发育异常密切相关,NT厚度不同者妊娠结局差异较大。在临床工作中,需根据不同NT厚度给予个性化指导,让孕妇及家属详细了解NT厚度的临床意义。在排除NT增厚胎儿染色体异常后,定期产前超声检查对评估胎儿预后有很大帮助,有助于优生优育。

参·考·文·献

- [1] 殷林亮,邓学东,杨忠.孕11~13⁺周胎儿颈项透明层增厚的临床意义[J].中华医学超声杂志(电子版),2014,11(4):295-300.
- [2] Nicolaides KH, Heath V, Cicero S. Increased fetal nuchal translucency at 11-14 weeks[J]. Prenat Diagn, 2002, 22(4): 308-315.
- [3] Spaggiari E, Czerkiewicz I, Sault C, et al. Impact of including or removing nuchal translucency measurement on the detection and false-positive rates of first-trimester Down Syndrome screening[J]. Fetal Diagn Ther, 2016, 40(3): 214-218.
- [4] Sharifzadeh M, Adibi A, Kazemi K, et al. Normal reference range of fetal nuchal translucency thickness in pregnant women in the first trimester, one center study[J]. J Res Med Sci, 2015, 20(10): 969-973.
- [5] Oh SY, Hong JS, Seol HJ, et al. 2014 First-trimester ultrasound forum from the Korean Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology[J]. Obstet Gynecol Sci, 2015, 58(1): 1-9.
- [6] Baken L, Benoit B, Koning AHJ, et al. First-trimester crown-rump length and embryonic volume of fetuses with structural congenital abnormalities measured in virtual reality: an observational study[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 1953076.
- [7] Salman Guraya S. The associations of nuchal translucency and fetal abnormalities: significance and implications[J]. J Clin Diagn Res, 2013, 7(5): 936-941.
- [8] Abu-Rustum RS, Ziade MF, Abu-Rustum SE, et al. Are there head volume alterations at 11 to 14 weeks in fetuses with congenital heart defects? A first trimester case series[J]. AJP Rep, 2016, 6(2): e232-238.
- [9] Socolov D, Socolov R, Gorduza VE, et al. Increased nuchal translucency in fetuses with a normal karyotype-diagnosis and management: an observational study[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(29): e7521.
- [10] Srebnik MI, de Wit MC, Diderich KE, et al. Enlarged NT (≥ 3.5 mm) in the first trimester: not all chromosome aberrations can be detected by NIPT[J]. Mol Cytogenet, 2016, 9(1): 69.

[收稿日期] 2017-11-29

[本文编辑] 吴洋

