



2016 ACOG 妇产科临床处理指南 胎儿非整倍体筛查

NO.163, 2016年5月

NO.163 2016年5月(更新 AGGO 指南 NO.77, 2007年1月)

(参考实践指南 NO.162, 《遗传病的产前诊断》)

产前遗传学筛查是用于评估患者怀有遗传病胎儿的风险是否升高。而产前遗传学诊断是要尽可能准确的确定胎儿是否存在某种具体的遗传性疾病或情况。非整倍体产前筛查目的是评估孕妇怀有某种常见染色体非整倍体的风险,与产前诊断不同。遗传性疾病的产前诊断是通过检测胎儿染色体评估是否存在数目、缺失和重复等异常,或者通过检测胎儿 DNA 评估是否存在具体的遗传性疾病。可供选择的筛查方法很多,每种方法提供不同水平的信息和准确性,需要医务人员提供详细的咨询,患者慎重考虑后选择。没有哪一种筛查方法在所有检验特点上优于其他筛查方法,每一种检验方法都有其优缺点。妇产科医生和其他产科保健人员不仅要和患者讨论胎儿非整倍体风险,也要提供现行筛查方法的优点、风险和局限性信息。非整倍体筛查应让患者知情下进行选择,在综合考虑患者的临床情况、价值观、利益和目的等基础上共同决定。

本指南提供了可选择的胎儿非整倍体筛查的最新信息,回顾了各种筛查方法的优点、准确性和局限性。有关产前遗传疾病诊断的资料参考第 162 号指南《产前遗传病诊断》。

前言:

非整倍体定义为整倍体染色体中缺少或额外增加一条或若干条染色体,导致细胞中染色体数目不成对。由于每条染色体都含数百个基因,大片段染色体的缺失或重复打乱大量遗传物质相互作用的平衡,常以死胎或新生儿出生后夭折为结局。即便新生儿存活,也会发生先天出生缺陷、生长发育障碍、功能异常(包括中重度的智力障碍、不孕/不育、寿命缩短)。

染色体异常在活产儿中的发生率约为 1:150^[1],而在早期妊娠中的患病率很高,这是因为非整倍体在妊娠早期流产病例中占很大比例。胎儿非整倍体的发生率随孕妇年龄增加而增加(见表 1),但其在各年龄育龄妇女都可发生,与种族和民族无关。引起胎儿非整倍体发生的高危因素还包括曾经孕育过非整倍体胎儿或本次妊娠胎儿畸形。非整倍体中最常见的是常染色体三体,与性染色体疾病无关。唐氏综合症(即 21-三体)是最常见的三体综合征,活产新生儿中患病率约为 1:800^[1]。克氏综合症(47, XXY)是性染色体非整倍体最常见类型,在男性中患病率为 1:500。特纳综合症(45, X)是人类唯一能存活单倍体。

唐氏综合症是最常见的遗传性智力障碍,美国每年大约有 6000 例患儿出生,其中约 95%唐氏综合症为 21 号染色体减数分裂不分离造成,其余是染色体易位或体细胞嵌合的结果^[2]。虽然唐氏综合症的临床表现多变,但它具有特征性面容,学习障碍,先天性心脏病(如房室管畸形),肠道闭锁,癫痫,儿童期白血病,早发型阿尔兹海默病。唐氏综合症胎儿从妊娠早期至足月约有 43%以流产或死产为妊娠结局而不能成活^[3]。目前,唐氏综合症人群在经济发达国家生存年龄中位数接近 60 岁^[4]。唐氏综合症的高危因素有:母亲高龄、父母一方为 21 号染色体易位、曾生育过三体综合征、超声检查阳性发现和产前筛查结果阳性。产前诊断后,产前评估不能预测唐氏综合症并发症的严重程度。

表 1 基于足月时孕妇年龄的胎儿染色体异常风险

足月时孕妇年龄	21 三体风险	其他染色体异常风险
15	1: 1578	1: 454
16	1: 1572	1: 475
17	1: 1565	1: 499
18	1: 1556	1: 525
19	1: 1544	1: 555
20	1: 1480	1: 525
21	1: 1460	1: 525
22	1: 1440	1: 499
23	1: 1420	1: 499
24	1: 1380	1: 475
25	1: 1340	1: 475
26	1: 1290	1: 475
27	1: 1220	1: 454
28	1: 1140	1: 434
29	1: 1050	1: 416
30	1: 940	1: 384
31	1: 820	1: 384
32	1: 700	1: 322
33	1: 570	1: 285
34	1: 456	1: 243
35	1: 353	1: 178
36	1: 267	1: 148
37	1: 199	1: 122
38	1: 148	1: 104
39	1: 111	1: 80
40	1: 85	1: 62
41	1: 67	1: 48
42	1: 54	1: 38
43	1: 45	1: 30
44	1: 39	1: 23
45	1: 35	1: 18
46	1: 31	1: 14
47	1: 29	1: 10
48	1: 27	1: 8
49	1: 26	1: 6
50	1: 25	§

§: 没有相关数据

总体来说, 经过非整倍体筛查的个体分两组: 1) 筛查结果阳性者, 怀有非整倍体胎儿的风险升高; 2) 筛查结果阴性者, 发生所评估的非整倍体的概率较低。应当向筛查阳性的孕妇提供非整倍体风险较高的相关咨询, 并建议其选择诊断性检查。对筛查结果阴性者告知低风险及剩余风险, 不应再采用其他非整倍体筛查方法, 可能会增加假阳性结果发生率。对筛查结果阴性的孕妇也可以在随后发现其他的指征(如超声随访提示胎儿畸形或者非整倍体标

记) 时选择产前诊断。

应在妊娠早期与所有的孕妇讨论非整倍体筛查或诊断, 最好在第一次产检时。最终检查与否, 取决于该孕妇的目标、个人价值观以及其对信息准确度的要求。尽管母亲的年龄因素有助于校正非整倍体胎儿的风险, 但不应单独用于决定是否进行非整倍体筛查或产前诊断。虽然胎儿非整倍体风险随母亲年龄的增加而升高, 但多数唐氏综合症患儿是由年轻的母亲所生, 因为年轻母亲所生的孩子占很大比例。一项对 3.8 万余名女性的观察性研究表明, 如果对所有 35 岁或以上的孕妇进行产前诊断, 唐氏综合症的检出率仅为 21.6%^[5]。

目前, 整个孕期均可以进行非整倍体筛查, 包括妊娠早期筛查、三联筛查、四联筛查、五联筛查; 细胞游离 DNA; 超声筛查作为单一的筛查。筛查试验在妊娠早期和妊娠中期进行, 包括整合筛查、序贯筛查和酌情筛查。

非整倍体咨询目的是向孕妇宣教染色体疾病, 提供非整倍体胎儿个体化风险信息, 回顾可选择的方法, 使孕妇知情选择筛查或诊断方法。通过回顾和讨论后, 患者有权接受或拒绝筛查或诊断。筛查前后的咨询很重要, 必须作为所有筛查方案的一部分。当筛查试验的结果是阳性或阴性时, 应向患者提供胎儿非整倍体的校正风险值咨询, 阐述筛查或诊断试验漏诊遗传病胎儿的可能性。对产前诊断胎儿为非整倍体者, 必须提供恰当的咨询, 使她们能在知情的基础上做出有关本次妊娠的选择。咨询不仅应包括家庭教育和准备, 而且包括抚养还是终止妊娠的选择, 必要时可推荐到三级医疗中心分娩新生儿, 对出生后难以存活的孩子进行适当的围产期临终关怀等方面。怀有染色体异常胎儿的患者通常可从与遗传学专家更为详细的咨询中获益。

单一筛查试验

妊娠早期筛查

胎儿头臀长 (crown-rump length, CRL) 范围在(38-45)mm~84mm 之间 (通常相应的孕周为孕 10 周-孕 13⁺⁶ 周) 时进行, 妊娠早期筛查包括胎儿颈项透明层 (nuchal translucency, NT) 厚度测量、血清游离 β -hCG 或总 hCG 和妊娠相关蛋白 A (pregnancy-associated plasma protein A, PAPP-A) 水平。这些筛查结果和母体因素 (如孕妇年龄、非整倍体儿分娩史、体重、种族和胎儿数目) 用来计算非整倍体的个体患病风险值。

胎儿颈项透明层 (Nuchal Translucency, NT) 是指胎儿颈背部皮下积液的厚度。NT 增厚 (常定义为 $NT \geq 3.0mm$ 或大于 NT 的 CRL 相关第 99th 百分位数) 是胎儿染色体异常和结构畸形的独立相关因素。不良妊娠结局的风险与 NT 厚度成比例。NT 成像的标准技术对准确的风险评估至关重要, 因为即便仅仅 0.5mm 的误差也能降低 18% 的筛查敏感度^[6]。用适当的技术对超声检查操作者专门认证对筛查很重要。

四联筛查

四联筛查在约孕 15 周-孕 22⁺⁶ 周开展, 孕周范围是由妇产科医生或其他产科保健人员使用的实验室决定。四联筛查提供胎儿非整倍体风险评估和开放神经管缺陷风险, 而不需要测定 NT 的专业超声技术。四联筛查最佳时间是孕 16 周-孕 18 周, 此时还可有效的筛查神经管畸形。四联筛查包括 4 种母体血清物质测定: 1) hCG; 2) AFP; 3) 二聚体抑制素 A; 4) uE3, 综合年龄、体重、种族、是否为糖尿病等诸多母体因素来计算风险值。早孕期筛查和四联筛查唐氏综合症的检出率相当, 在阳性筛查率 5% 时检出率超过 80% (见表 2)^[5]。在静脉采血时准确的孕周非常重要, 不正确的孕周会降低筛查结果的准确性。越晚筛查留给筛查结果阳性患者的可选择性更少。

五联筛查

除四联筛查的标志物外, 五联筛查还增加了高糖基化 hCG (即细胞侵袭性滋养细胞抗原), 至少被一个国家级实验室用于中孕期筛查。来自有限的回顾性研究表明, 五联筛查将提高中孕期筛查的功能, 但其作用尚缺乏前瞻性研究证实, 也未被广泛采用。目前比较五联筛查与其他中孕期筛查试验精确度的数据资料不多。

三联筛查

三联标志物筛查通过检测血清 hCG、AFP 和未结合雌三醇进行风险评估。三联筛查比四联筛查、妊娠早期筛查对唐氏综合症的敏感性更低 (5% 筛查阳性率时敏感性 69%,)。

表 2 常见非整倍体筛查试验的特点、优点和缺点

筛查试验	筛查孕周范围(周)	唐氏综合症检出率(%)	筛查阳性率* (%)	优点	缺点	方法
妊娠早期	11-14	82-87	5	1.筛查早 2.一次试验 3.血清学评估其他不良结局	较联合筛查检出率低 需要 NT	NT+PAPP-A、hCG
三联筛查	15-22	69	5	1.一次试验 2.无需特殊 US 3.同时 NTD 筛查 4.血清学评估其他不良结局	较妊娠早期和四联筛查检出率低; 一次实验室检查中精确度最低	hCG、AFP、uE3
四联筛查	15-22	81	5	1.一次试验 2.无需特殊 US 3.同时 NTD 筛查 4.血清学评估其他不良结局	较联合筛查检出率低	hCG、AFP、uE3、DIA
整合筛查	11-14 15-22	96	5	联合筛查中检出率最高 同时 NTD 筛查	在报告结果前两次采样	NT+PAPP-A, 加四联筛查
阶段序贯筛查	11-14 15-22	95	5	提供 FTS; 过程与整合筛查相似, 但提供 FTS 结果; 同时 NTD 筛查; 血清学评估其他不良结局; 妊娠早期测试结果: 阳性: 进行诊断性试验 阴性: 不用后续测试 临界: 进行妊娠中期筛查 最后: 妊娠早期和妊娠中期联合筛查结果进行风险评估	需进行两次采样	NT+hCG+PAPP-A 然后进行四联筛查 NT+hCG+PAPP-A, 然后四联筛查
条件序贯筛查		88-94	5	阳性: 进行诊断性试验 阴性: 不用后续测试 临界: 进行妊娠中期筛查 最后: 妊娠早期和妊娠中期联合筛查结果进行风险评估	可能需两次采样	
血清整合筛查	11-14 15-22	88	5	1.检出率与其他检查相似 2.无需 NT	两次采样; 没有 FTS	PAPP-A+四联筛查
游离 DNA 筛查	10-足月	99 (在出报告患者中)	0.5	1.DS 检出率最高 2.可在孕 10 周后任何孕周进行 3.在高风险 (或 DS 高风险) 妇女中有低假阳性率	1.NPV 和 PPV 没有确切报告 2.在 DS 低风险妇女中有较高的假阳性率 3.关于三种三倍体和胎儿性染色体的资料有限 4.结果不完全代表胎儿 DNA 结果	三种大致等效的分子生物学方法
胎儿颈项透明层	11-14	64-70	5	允许多胎妊娠中单个胎儿的评估; 同时提供胎儿畸形和双胎输血综合征可能性筛查	1.单独应用效果差 2.需要超声认证	仅需 US

缩写含义: AFP, 甲胎蛋白; DIA, 抑制素 A; DR, 检出率; DS, 唐氏综合症; FTS, 妊娠早期筛查; hCG 人类绒毛膜促性腺激素; NPV, 阴性预测值; NT, 颈项部透明层; NTD, 神经管缺陷; PAPP-A, 妊娠相关血浆蛋白 A; PPV 阳性预测值; uE3, 非结合雌三醇; US, 超声。

*一项筛查的阳性测试结果包括所有的阳性测试结果: 真阳性和假阳性。

妊娠早、中期联合筛查

妊娠早、中期联合筛查（整合筛查、序贯筛查或酌情筛查）比单个筛查的检出率高。根据所选筛查试验不同，在妊娠中期或者某种条件下的妊娠早期才能得到筛查结果。

整合筛查及血清整合筛查

整合筛查时，患者于妊娠早期行颈项透明层测定和血清学筛查，于妊娠中期行四联筛查，在妊娠中期统一报告筛查结果。对一些没有颈项透明层测定专业超声操作者的地区，或者因为胎方位、母体状况或影像特征无法精确地测量颈项透明层厚度时，可以进行血清整合筛查。血清整合筛查与整合筛查相比有略低但相近似的检出率（见表2）。整合筛查的局限性包括妊娠早期筛查不出报告，直到妊娠中期才报告结果；而且患者对第二次采血依从性差；据报道，在实际运行中，如果没有完整的书面提醒，整合筛查失随访率高达25%^[8]。

序贯筛查：包括阶段序贯筛查和酌情序贯筛查模式

孕早、中孕期序贯筛查使用的早中孕期联合筛查方法具有较高的检出率，同时妊娠早期可告知患者筛查风险，这使得早期干预得以进行。采用阶段序贯筛查时，在完成妊娠早期血清学检查和颈项透明层测定后，给予患者初步的风险评估。如果妊娠早期筛查结果提示非整倍体风险高于实验室的阳性截断值，应告知患者并推荐一个诊断性试验或游离DNA筛查，并终止筛查过程。若低于截断值，应告知患者筛查结果为阴性，并继续进行妊娠中期四联筛查。序贯筛查的检出率为91-93%，筛查阳性率为4-5%^[9,10]。

酌情筛查模式将妊娠早期筛查结果的非整倍体风险分为高风险、临界风险、低风险三个等级；对高风险的孕妇施以游离DNA筛查或诊断性试验如绒毛膜活检（chorionic villus sampling, CVS），对于低风险者不推荐进一步筛查。仅临界风险的孕妇需接受妊娠中期筛查，因此，只有少数的孕妇需要妊娠中期筛查。

阶段和酌情序贯筛查模式中，在妊娠早期被筛查出来的高风险孕妇应进行早期诊断。阶段序贯筛查低风险者，以妊娠早、中期的结果计算综合非整倍体风险值。序贯筛查的优势在于通过联合妊娠早、中期筛查结果检出率高，同时假阳性率仅仅是最低限度的增加。理论上讲，酌情序贯筛查可以保持高检出率、低假阳性率而减少需接受妊娠中期筛查的患者例数。

不建议分开使用多种筛查方法（例如妊娠早期筛查后进行无关联的四联筛查），会导致筛查的假阳性率急剧升高，并得出误导患者的风险值。接受了妊娠早期筛查的孕妇，如果随后查母血清甲胎蛋白（maternal serum alpha-fetoprotein, MSAFP）进行神经管缺陷筛查，应单独进行，而不是四联筛查的一部分。

超声筛查

13-三体（即Patua综合征，新生儿患病率为1:10000）或18-三体（即Edwards综合征，新生儿患病率为1:6000）胎儿常有超声可发现的结构异常，但唐氏综合症却很难通过超声识别。利用一些特异的超声发现，妊娠中期“超声遗传声像图”已经用于筛查唐氏综合症几十年了^[11]，这种方法力求识别胎儿主要器官结构异常和小的非整倍体超声“软指标”。唐氏综合症相关的大结构畸形有心脏畸形和十二指肠闭锁。心脏畸形（例如房室间隔缺损，法洛四联症，房室通道畸形）常在妊娠中期识别；十二指肠闭锁常在妊娠晚期识别。相比之下，妊娠中晚期非整倍体超声软指标并不特异，这些表现较常见于唐氏综合症胎儿，且某些情况下也能提示或将发展成明显的胎儿畸形（例如颈背部皮褶增厚，肾盂扩张，肠管回声增强）。非整倍体超声软指标也常见于正常胎儿，很难用其甄别非整倍体胎儿与正常胎儿。仅颈后皮褶增厚一项超声发现就提示胎儿非整倍体高风险，而仅有胎儿心内强回声灶是非整倍体风险最低的软指标之一^[12,13]。如果胎儿超声发现单一的低风险软指标如脉络丛囊肿或心内强回声灶，要回顾以前是否进行血清学筛查；如果没有，应行血清学筛查。单一的超声指标除了肾盂扩张，肠管回声增强，肱骨长或股骨长短需加强随访，其他通常没有意义^[14]。具备这些超声软指标的患者可能从后续详细的超声检查和随访中受益。妊娠中期超声指标应用的主要局限包括缺乏测量标准和定义阳性测试结果的特征，而且缺乏对孕妇BMI、多胎妊娠、仪器质量、超声操作员或超声专家的经验等因素的对筛查影响的认识。

细胞游离 DNA 筛查

细胞游离 DNA 筛查评估母血中 DNA 片断可用于筛查多种胎儿健康状况。释放到母体血循环中胎儿来源的细胞游离 DNA 主要源于胎盘细胞的凋亡或程序化细胞死亡，约占母血中总细胞游离 DNA 的 3-13%^[15]。孕期胎儿游离 DNA 总量增加，胎儿娩出后数小时内从母体血液循环清除^[16]。随着几种以游离 DNA 筛查非整倍体的分子生物学技术的进展，所有方法，虽未直接进行比较，但都呈现了相似的检出率和假阳性率。游离 DNA 筛查还可用于确定胎儿性别、识别 Rh 阴性母亲怀有 Rh 阳性胎儿、检测一些父源性常染色体显性遗传病^[17-19]。自早在孕 10 周至孕足月均可进行筛查，对唐氏综合症的检出率最高：在能报告结果的女性中，大于 98% 检出率，小于 0.5% 的筛查阳性率^[20]。13-三体和 18-三体的检出率略低^[21-27]。研究排除了无法报告结果的病例，这些孕妇的胎儿非整倍体风险是升高的^[22,23,28]。如果统计时将无法报告结果的病例纳入，其敏感性会更低；如果将无法报告结果的病例按筛查结果阳性处理，则降低特异性，增加筛查阳性率。

临床思考和建议

哪些人应该进行非整倍体筛查？

向所有孕妇（无论其年龄大小）提供胎儿遗传病的非整倍体筛查或诊断的相关信息，让其做出选择。筛查方法的选择取决于许多因素，包括是否希望分娩前得知检查结果，生产史，家族史，胎儿数目。其他还应考虑的因素包括：目前孕周、能否进行准确的颈项透明层测定、筛查试验的敏感性和局限性、筛查成本、长期护理患儿的限制条件、诊断胎儿染色体异常后选择继续孕期保健还是终止妊娠等。没有哪一种筛查在所有特征上优于其他筛查方法，也不是所有的检测中心都能进行所有试验。应该与每位患者讨论筛查实验的优缺点，根据她的想法、需要和价值观提供合适的检查。妇产科医生和其他产科保健人员都应熟悉现行的筛查和诊断方法，以便临床中供患者选择，并进行正规的咨询。无论采用哪种筛查方法，应告知患者筛查的检出率（灵敏度）、阳性率、假阳性率、优点、缺点、局限性等。非整倍体筛查咨询时，都应提及诊断性试验（羊水穿刺和绒毛膜绒毛取样术）的益处和风险^[29]。咨询之后，患者可因任何理由拒绝筛查或诊断。

超声检查在胎儿非整倍体筛查中扮演怎样的角色？

高龄孕妇经产前超声筛查未发现异常超声指标，其胎儿非整倍体的风险降低 80% 以上^[30,31]。除孕妇年龄外，妊娠中期超声对唐氏综合症的初步筛查效果最低，仅检出 50-60% 患儿。因此，超声检查不能单独用于诊断或排除唐氏综合症。超声指标可以识别其他异常，而且不同的超声软指标与唐氏综合症的相关程度也不同。非整倍体风险与每项超声指标的相关性应结合整体临床情况个性化考虑。出现非整倍体相关超声软指标是排畸超声检查和指出了与其他明显畸形相关的目标超声波回顾或向患者提供非整倍体筛查的指征。在超声软指标中，妊娠晚期随访的仅限于单纯肾盂扩张、肠回声增强、肱骨长和股骨长较短^[4]。非整倍体筛查结果阴性或诊断性检查结果正常的孕妇，超声检查不应再作为非整倍体筛查工具。如果在超声检查前进行了非整倍体筛查，孤立出现的超声指标如心内强回声或者脉络丛囊肿不再需要进一步评估（见表 3）。然而，推荐对胎儿鼻骨发育不良或鼻骨缺失、肠回声增强、颈后皮褶增厚等进行详尽的咨询^[4]。如果发现单一的非整倍体超声标志物，且患者之前没进行过筛查，应行非整倍体筛查。

对于妊娠早期颈项透明层增厚的患者来说，即使诊断性检查报告染色体正常，依然会增加遗传综合征和独立畸形（如先天性心脏病、腹壁缺损、膈疝）风险^[32]，建议其应在妊娠中期进行靶向超声检查和胎儿心脏超声检查。

超声发现增厚的颈背部透明层沿着胎体蔓延，其内有清晰可见的分隔，则被称为胎儿淋巴水囊瘤。50% 胎儿淋巴水囊瘤可能合并胎儿非整倍体（最常见唐氏综合症，45,X，和 18-三体综合征），其余的整倍体胎儿中的半数也会有严重的结构畸形（如先天性心脏病，膈疝，骨骼发育不良，或者其他的遗传性综合征），足月分娩健康活婴率小于 20%^[33]。在妊娠早期行游离 DNA 筛查时，颈项透明层测定不是必须的。然而，对选择游离 DNA 筛查的患者，超声在确定胎儿是否存活、胎儿数目、是否空妊娠囊、核实孕周、严重胎儿畸形的辨认等方面发挥作用^[34]。对选择

血清整合筛查的孕妇，妊娠早期超声即使不能进行或无法测量颈项透明层，也可用于确定孕周。如果超声发现颈项透明层增厚、明显畸形，或是淋巴水囊瘤，应给予患者遗传咨询和非整倍体诊断性试验及对胎儿的结构异常进行超声随访。由于这些胎儿存在先天性心脏病的高发风险，建议行胎儿心脏超声检查。颈项透明层增厚或淋巴水囊瘤胎儿即便染色体正常，在妊娠中期仍需做胎儿系统超声筛查、胎儿心脏超声，并进一步咨询，告知存在未被非整倍体筛查检测到的遗传性综合征的可能性。

不同筛查方法的特点和局限性是什么？

妊娠早期筛查

妊娠早期筛查或妊娠早期联合筛查（NT 测量联合血清学检查）应在孕 14⁺⁰⁻⁷ 周前（孕周范围由接受标本的实验室决定，通常在孕 10⁺⁰⁻⁷ 周到孕 13⁺⁶⁻⁷ 周之间）进行，要求 CRL 在约 38-45mm 到 84mm 之间。与妊娠中期筛查相比，妊娠早期筛查的优点是唐氏综合症的检出率略高（但没有明显的差异），可以更早的进行产前诊断，还能用于筛查其他胎儿或胎盘疾病。妊娠早期筛查不能评估开放性神经管缺陷，且需要经认证的超声检查操作者。进行了妊娠早期筛查的孕妇，需要在妊娠中期通过超声和/或 MSAFP 行胎儿开放性胎儿畸形的筛查和其他胎儿结构畸形的超声筛查。

妊娠中期血清筛查试验

妊娠中期血清筛查通常于孕 15⁰⁻⁷ 周到孕 22⁶⁻⁷ 周之间进行，提供唐氏综合症、18-三体综合征、开放性胎儿缺陷校正后的风险评估值。四联筛查与妊娠早期筛查的检出率相似：筛查阳性率为 5% 时，唐氏综合症的检出率为大于 80%。如果游离雌三醇值极低时，一些实验室另外提供罕见疾病如史-伦-奥三氏综合征和胎盘硫酸酯酶缺乏症的筛查。同样在妊娠中期进行，三联筛查对唐氏综合症筛查的敏感性就较低（筛查阳性率为 5% 时，灵敏度是 69%）。五联筛查没有前瞻性研究来证明其有效性；运用模型表明，增加侵袭性滋养细胞抗原作为标志物的效果很好^[7]。尽管准确的孕周可以提高筛查风险值的准确性，但是所有这些筛查中没有一个要求专业的超声检查。

整合筛查

整合筛查是将妊娠早期颈项透明层测量和妊娠中期四联筛查相结合，得出一个非整倍体的风险值，对于唐氏综合症筛查阳性率为 5% 时，其检出率约为 96%（见表 2）。除了对唐氏综合症有较高的灵敏度外，整合筛查还可提供颈项透明层测量所得不到的关于胎儿畸形和开放性神经管畸形风险评估的信息。但是整合筛查非常复杂，它要求妊娠早期超声检查和两次抽血化验，且要到妊娠中期才能拿到结果。

序贯筛查：阶段序贯筛查和酌情序贯筛查

同整合筛查一样，两种序贯筛查都可以选择妊娠早、中期筛查，形成一个最终筛查结果。但在序贯筛查中，妊娠早期筛查结果可以告知患者，如果患者在第一次检查后发现非整倍体高风险，允许通过游离 DNA 筛查或诊断性检查进一步评估。当有更多诊断性或治疗性方法可供选择时，序贯筛查允许患者在妊娠早期接受异常结果。

游离 DNA 筛查的局限性有哪些？

作为产前筛查，游离 DNA 允许出现假阳性和假阴性结果，故不能代替产前诊断。一个以转诊为基础的大型细胞遗传学实验室连续检测了 109 例游离 DNA 筛查阳性的胎儿样本（来自 4 家采用不同技术的实验室），经细胞遗传学结果证实，游离 DNA 筛查的阳性预测值（或筛查试验阳性结果是真阳性的可能性），对唐氏综合症为 93%，18-三体为 64%，13-三体为 44%，性染色体非整倍体为 39%^[35]。因为这个试验通常不能分辨胎儿 DNA 和母亲 DNA，所以阳性筛查结果可能是胎盘局限性嵌合体、双胞胎一胎停止发育或少数病例为母体恶性肿瘤、母体非整倍体^[36]。

胎儿比值越大，通过游离 DNA 筛查区别胎儿整倍体和非整倍体的效率越高。孕 11-13 周，母体血浆中细胞游离 DNA 的胎儿比值平均约为 10%^[15]。导致胎儿比值低的因素包括：孕 10 周前采样、孕妇高 BMI 和胎儿非整倍体。在一些实验室中，如果细胞游离 DNA 片断少于 4% 而无法报告结果，通常被称为“无应答”的结果。近期文献报道胎儿比值低提示非整倍体高风险^[22,23,28]。在一项超过 1000 份样本的研究中，无法报告结果占 8%，其中 22% 为非整倍体^[28]。因胎儿比值低而最初没有获得游离 DNA 测试结果的孕妇，可以重复游离 DNA 筛查或行诊断性检查。尽

管可以重复游离 DNA 筛查，但可能会拖延胎儿非整倍体的诊断，影响分娩方式的选择。

目前，大多数已发表的关于游离 DNA 筛查的研究都是基于高风险人群的，普通人群应用效果的数据也有报道（22,37-40），普通人群中胎儿游离 DNA 筛查的敏感性和特异性与高风险人群相近。但低风险人群（如年轻女性）的游离 DNA 筛查准确性不同，这是因为阳性预测值受患病率的影响。普通人群的阳性预测值较低是由于这个人群的非整倍体发生率更低。

在低危人群中，很大一部分阳性筛查结果是假阳性。据报道，这种低危人群筛查准确性的降低特别易发生在部分孕妇非整倍体筛查阳性而未经细胞遗传学确诊即终止妊娠^[38]。所有游离 DNA 阳性患者应在不可逆操作（如终止妊娠）前行诊断检测。传统筛查结果阳性的孕妇可能更愿进行细胞游离 DNA 筛查，而不是产前诊断。但这样可能会延迟最终的诊断和治疗，也会漏诊部分非整倍体胎儿。即使细胞游离 DNA 结果为真阳性，也不能辨别出非整倍体是来源于染色体易位还是不分离，会影响对再发风险的咨询和理解。如果细胞游离 DNA 筛查结果为未报告、未能确定、无法解读（即测试结果“无应答”），意味着染色体非整倍体的发生风险增高，这些孕妇必须接受进一步的遗传学咨询，并进行系统超声评估及诊断性检查^[28,39]。

目前细胞游离 DNA 筛查提供三种最常见染色体和性染色体的信息，而不进行其他染色体的非整倍体筛查。在没有临床验证研究发表的情况下，某些实验室已经开始用细胞游离 DNA 筛查其他疾病，包括两种不能存活的非整倍体疾病（16-三体 and 22-三体）和 5 种或以上的染色体微缺失综合征。微缺失综合征是指由微小的、经传统细胞遗传分析难以发现的包含连续基因的染色体缺失而导致的遗传性疾病。由于这些疾病很罕见，不能确定阳性或阴性筛查结果的意义。目前，微缺失的细胞游离 DNA 筛查未被临床证实，也不被推荐应用。孕妇希望知道自己的胎儿是否患有微缺失综合征，最好的选择通过绒毛膜活检或羊水穿刺胎儿细胞微阵列产前诊断^[34,41]。

细胞游离 DNA 筛查不提供开放性神经管畸形的信息。因此，进行细胞游离 DNA 筛查的孕妇应通过超声和/或 MSAFP 评估胎儿开放性神经管畸形的风险。

如何解释非整倍体筛查结果？

阳性或阴性筛查截断值通常由不同的实验室来确定。由于截断值的差异及患者对信息理解的不同，实验室结果应该以阳性或阴性的形式报告；无论何种筛查试验，应提供校正过的非整倍体风险值。也可以将筛查风险与患者的年龄风险、普通人群风险对比。对有些患者来说，用图表形式表示结果有助于理解。在提供所有的信息后，确认患者对结果的理解程度并记录下来。

对筛查阳性者应后续提供何种筛查或诊断？

应向胎儿非整倍体筛查阳性的孕妇提供进一步详细的咨询和检查。血清学检查或超声筛查阳性的孕妇应提供进一步详细的咨询、细胞游离 DNA 筛查或产前诊断（绒毛膜采样术或羊水穿刺术）。不应同时或平行采用多种非整倍体筛查方法，不符合成本效益原则。传统筛查阳性而又不愿做产前诊断的患者，将细胞游离 DNA 筛查作为后续检查是合理的，但这样可能会延迟最终的诊断和治疗。文献报道显示，以细胞游离 DNA 筛查作为传统筛查阳性的后续检查，胎儿染色体异常剩余风险高达 2%，应告知患者这一潜在的局限性^[42]。细胞游离 DNA 筛查报告非整倍体高危风险的孕妇应进行诊断性试验和超声评估是否存在胎儿结构异常。如果非整倍体筛查不包括 MSAFP，应检查 MSAFP 或超声筛查开放性神经管缺陷，而且妊娠中期胎儿畸形评估适用于所有患者。在妊娠早期，孕妇 PAPP-A 水平低于第 5 百分位数是自然流产、新生儿死亡、胎儿生长受限、子痫前期、胎盘早剥和早产等产科并发症的独立相关因素^[43]。在妊娠中期 hCG，AFP 和二聚体抑制素 A 水平升高，若无胎儿结构异常，则提示胎死宫内、胎儿宫内生长受限和子痫前期等不良妊娠结局的发生率增高^[44,45]。在同一筛查中，如果异常的血清学标记物项目越多、标记物水平越不正常均提示不良妊娠结果的可能性增加^[46]。尽管已对血清标记物异常的孕妇已提出了处理方案，但仍缺乏循证医学的证据^[46]。

植入前遗传学筛查（preimplantation genetic screening, PGS）存在假阴性，所以孕期仍应向 PGS 后怀孕的患者提供非整倍体筛查和诊断^[47]。

表 3 胎儿非整倍体超声软指标的处理

软指标	影像学标准	非整倍体相关性	处理
妊娠早期： 颈项透明层 增厚	经认证的超声测量 NT \geq 3.0mm 或 $>$ 第 99 百分位数 (CRL)	非整倍体风险随 NT 的增厚而增 大；与努南综合征、多发性翼 状赘肉综合征、骨发育不良、 先天性心脏病、其他畸形有关	1.遗传咨询 2.进行 cfDNA 或 CVS 3.妊娠中期系统的胎儿结构筛查和 胎儿心脏超声
妊娠早期： 淋巴水囊瘤	较大的单房或是多房充满 液体的囊腔，位于胎儿颈 背部或沿其胎体延伸	如果为隔膜型，约有 50% 为非 整倍体	1.遗传咨询 2.进行 CVS 3.妊娠中期详细的胎儿结构检查和 胎儿心脏超声
妊娠中期： 心内强回声 灶	在四腔心切面上一个或两 个心室见强回声点	唐氏综合症 LR:为：1.4-1.8； 可见于 15-30% 的唐氏儿和 4-7% 的整倍体胎儿	1.如果单独发现，且之前未做过非 整倍体筛查，则应进行筛查 2.如果非整倍体筛查结果为阴性， 不需其他检查
妊娠中期： 肾盂扩张	在孕 20 周后，肾盂前后径 大小 \geq 4mm	唐氏综合症 LR:为:1.5-1.6	1.如果单独发现，且之前未做过非 整倍体筛查，则应进行筛查 2.孕晚期针对泌尿道梗阻超声复查
妊娠中期： 肠管强回声	胎儿小肠回声强度如骨骼 回声	唐氏综合症 LR:为 5.5-6.7；与非 整倍体、羊膜腔内出血、囊性 纤维化、巨细胞感染有关	1.进一步咨询 2.行巨细胞病毒、囊性纤维化和非 整倍体筛查或产前诊断
妊娠中期： 颈部皮肤褶 皱增厚	胎头横切第四平面，中线 上测枕骨外缘到皮肤外缘 的距离 \geq 6mm	唐氏综合症 LR:为 5.5-6.7，其灵 敏度为 40-50%，特异性 $>$ 99%；妊娠中期最有效的标	1.详细胎儿结构检查 2.进一步详细的遗传学咨询和非整 倍体筛查或诊断
妊娠中期： 轻度脑室扩 张	侧脑室测量值为 10-15mm	与非整倍体有关； 唐氏综合症的 LR:为 25	1.遗传学咨询 2.妊娠中期对胎儿进行系统的超声 评估 3.考虑非整倍体诊断和查巨细胞病 毒 4.于孕晚期复查超声
妊娠中期： 胎儿脉络丛 囊肿	一侧或两侧脉络丛内的局 限性囊肿	单一指标与非整倍体无关	1.妊娠中期胎儿系统超声评估和胎 儿心脏超声 2.若单一指标，则无需后续检查 3.若同时存在其他标记物，考虑非 整倍体筛查或诊断
妊娠中期： 股骨长度较 短	$<$ 第 2.5 百分位数（孕 周）	唐氏综合症 LR:1.2-2.2；与非整 倍体、IUGR、短肢发育不良有 关	1.于妊娠中期对胎儿短肢发育不良 进行详细的评估 2.进一步详细咨询 3.针对胎儿生长发育于孕晚期复查 超声

缩写：CF，囊性纤维化；cfDNA，细胞游离 DNA；CMV，巨细胞病毒；CRL，头臀长；CVS，绒毛膜绒毛取样；IUGR，胎儿
宫内生长受限；LR 似然比；NT，颈项透明层。

多胎妊娠的非整倍体筛查有何不同？

在多胎妊娠中，胎儿非整倍体风险受胎儿数目和受精卵数目的影响；但多胎妊娠非整倍体风险的数据较单胎妊娠少。双卵双胞胎的每个胎儿非整倍体风险与校正后的母亲年龄风险相当，但因多了一个胎儿，怀非整倍体胎儿的风险是增加的。通常单卵双胞胎染色体核型相同，两个胎儿或都影响，或都不影响，非整倍体胎儿的风险与校正后的母亲年龄风险相似。

没有一种非整倍体筛查方法在双胞胎的准确性和单胎一样。对多胎妊娠筛查或诊断的风险和益处分析更为复杂，要考虑到筛查效力的减小、在产前鉴别出单个胎儿为非整倍体对孕期治疗有何影响。由于多胎妊娠产前诊断操作难度和流产率更高，接受度较低。

胎儿颈项透明层测量可以独立筛查多胎妊娠中的每一个胎儿，可用于双胞胎或多胎妊娠。胎儿颈项透明层测量值的分布在单胎和多胎之间没有显著的差异，标准截断值可通用^[48]。一项研究回顾了双胞胎的妊娠早期筛查病例，得到每个胎儿的颈项透明层值和妊娠早期筛查的个体风险，发现在截断值为 1:300 时，21-三体综合征的阳性筛查率为 9%，检出率为 75%^[49]，研究结论认为颈项透明层测定用于评估双胎非整倍体更可靠。若单绒毛膜双胎发育不均衡，其中一胎颈项透明层增厚，应考虑双胎输血综合征早期征象，而非染色体非整倍体^[50]，并对患者随访评估。

由于缺乏三胎及以上多胎妊娠的数据，胎儿非整倍体血清学筛查仅限于单胎或双胎妊娠。尽管筛查有关的前瞻性研究数据很少，妊娠早期筛查、四联筛查和联合血清学筛查可选择用于双胎妊娠的筛查。血清学筛查反映的是整个妊娠的风险，而不是每一个胎儿的风险。双胞胎的妊娠中期血清学筛查能检出约 50% 的唐氏儿，筛查阳性率为 5% 时^[51]。由于筛查效果的证据有限，不推荐细胞游离 DNA 用于多胎妊娠的非整倍体筛查^[34]。

多胎妊娠一胎死亡或畸形病例不推荐进行血清学筛查，因这些情况下血清学筛查结果很可能不准确，应向患者提供咨询并考虑行诊断性试验，而不是筛查试验。若多胎妊娠中的一胎为空妊娠囊时，其非整倍体筛查的准确性未知。

建议和结论总结

以下的建议和总结是基于良好和一致的科学证据（A 级证据）：

- 筛查结果阴性的孕妇不应进行额外的非整倍体筛查，会增加假阳性的可能。
- 如果超声发现颈项透明层增厚，明显的畸形或淋巴水囊瘤，应该向患者提供遗传学咨询和非整倍体产前诊断，以及针对胎儿结构异常的超声随访。
- 颈项透明层增厚或淋巴水囊瘤胎儿即使染色体检查正常，在妊娠中期仍需做胎儿系统超声筛查、胎儿心脏超声，并进一步咨询，告知存在未被非整倍体筛查检测到的遗传性综合征的可能性。
- 接受过妊娠早期筛查的妇女应在妊娠中期行开放性神经管缺陷的评估（通过超声和/或母亲血清甲胎蛋白）及胎儿结构畸形超声筛查。
- 因细胞游离 DNA 是一种筛查，存在假阳性和假阴性结果，不能代替诊断性检查。
- 所有细胞游离 DNA 阳性者应在不可逆操作（如终止妊娠）前行产前诊断。
- 如果细胞游离 DNA 筛查结果为未报告、未能确定、无法解读（即测试结果“无应答”），意味着染色体非整倍体的发生风险增高，这些孕妇必须接受进一步的遗传学咨询，并进行系统超声评估及诊断性检查
- 应向胎儿非整倍体筛查阳性的孕妇提供进一步详细的咨询和产前诊断。

以下的建议和结论是基于有限、不一致的科学证据（B 级证据）：

- 细胞游离 DNA 筛查微缺失综合征未得到临床证实，目前不推荐。

- 应向胚胎植入前遗传学筛查后怀孕的妇女提供孕期非整倍体筛查和诊断。
- 没有一种非整倍体筛查方法能在双胞胎中像单胎一样的准确。由于缺乏三胎及以上多胎妊娠的数据，胎儿非整倍体血清学筛查仅限于单胎或双胞胎妊娠。

以下的建议和结论是基于共识和专家意见（C级证据）：

- 非整倍体筛查应经患者知情选择，在综合考虑患者的临床情况、价值观、利益和目的等基础上共同决定。
- 应在妊娠早期与所有的孕妇讨论非整倍体筛查或诊断，最好在第一次产检时。
- 向所有孕妇（无论其年龄大小）提供胎儿遗传病的非整倍体筛查或诊断的相关信息，让其做出选择。
- 如果发现单一的非整倍体超声标志物，且患者之前没进行过筛查，应行非整倍体筛查。
- 传统筛查结果阳性的孕妇可能更愿进行细胞游离 DNA 筛查，而非产前诊断。但这样可能会延迟最终的诊断和治疗，也会漏诊部分非整倍体胎儿。
- 不应同时或平行采用多种非整倍体筛查方法，不符合成本效益原则。
- 多胎妊娠一胎死亡或畸形，不推荐进行血清学筛查，因这些情况下血清学筛查结果很可能不准确。

参考文献

1. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Principles of clinical cytogenetics and genome analysis. In: Thompson & Thompson genetics in medicine. Philadelphia (PA): Elsevier; 2016. p. 57–74. (Level III)
2. Sherman SL, Allen EG, Bean LH, Freeman SB. Epidemiology of Down syndrome. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2007;13:221–7. (Level III)
3. Morris JK, Wald NJ, Watt HC. Fetal loss in Down syndrome pregnancies. Prenat Diagn 1999;19:142–5. (Level III)
4. Glasson EJ, Sullivan SG, Hussain R, Petterson BA, Montgomery PD, Bittles AH. The changing survival profile of people with Down's syndrome: implications for genetic counselling. Clin Genet 2002;62:390–3. (Level II-3)
5. Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First-trimester or secondtrimester screening, or both, for Down's syndrome. Firstand Second-Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. N Engl J Med 2005;353:2001–11. (Level II-3)
6. Evans MI, Van Decruyes H, Nicolaidis KH. Nuchal translucency measurements for first-trimester screening: the 'price' of inaccuracy. Fetal Diagn Ther 2007;22: 401–4. (Level II-3)
7. Palomaki GE, Neveux LM, Knight GJ, Haddow JE, Pandian R. Maternal serum invasive trophoblast antigen (hyperglycosylated hCG) as a screening marker for Down syndrome during the second trimester. Clin Chem 2004;50:1804–8. (Level II-3)
8. Weisz B, Pandya P, Chitty L, Jones P, Huttly W, Rodeck C. Practical issues drawn from the implementation of the integrated test for Down syndrome screening into routine clinical practice. BJOG 2007;114:493–7. (Level II-3)
9. Cuckle HS, Malone FD, Wright D, Porter TF, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Contingent screening for Down syndrome--results from the FaSTER trial. Prenat Diagn 2008;28:89–94. (Level II-3)
10. Baer RJ, Flessel MC, Jelliffe-Pawlowski LL, Goldman S, Hudgins L, Hull AD, et al. Detection rates for aneuploidy by first-trimester and sequential screening. Obstet Gynecol 2015;126:753–9. (Level II-3)
11. Aagaard-Tillery KM, Malone FD, Nyberg DA, Porter TF, Cuckle HS, Fuchs K, et al. Role of second-trimester genetic sonography after Down syndrome screening. First and Second Trimester Evaluation of Risk Research Consortium. Obstet Gynecol 2009;114:1189–96. (Level II-3)
12. Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LC, Kosinski P, Nicolaidis KH. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. Ultrasound Obstet Gynecol 2013;41:247–61. (Meta-analysis)

-
13. Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, Luthhardt F, Luthy DA. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med* 2001;20:1053–63. (Level II-3)
14. Reddy UM, Abuhamad AZ, Levine D, Saade GR. Fetal imaging: executive summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Institute of Ultrasound in Medicine, American College of Obstetricians and Gynecologists, American College of Radiology, Society for Pediatric Radiology, and Society of Radiologists in Ultrasound Fetal Imaging workshop. *Fetal Imaging Workshop Invited Participants. Obstet Gynecol* 2014;123:1070–82. (Level III)
15. Ashoor G, Syngelaki A, Poon LC, Rezende JC, Nicolaides KH. Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11-13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41: 26–32. (Level II-3)
16. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 1997;350:485–7. (Level III)
17. Amicucci P, Gennarelli M, Novelli G, Dallapiccola B. Prenatal diagnosis of myotonic dystrophy using fetal DNA obtained from maternal plasma. *Clin Chem* 2000;46: 301–2. (Level III)
18. Chitty LS, Finning K, Wade A, Soothill P, Martin B, Oxenford K, et al. Diagnostic accuracy of routine antenatal determination of fetal RHD status across gestation: population based cohort study. *BMJ* 2014;349:g5243. (Level III)
19. Li Y, Page-Christiaens GC, Gille JJ, Holzgreve W, Hahn S. Non-invasive prenatal detection of achondroplasia in sizefractionated cell-free DNA by MALDI-TOF MS assay. *Prenat Diagn* 2007;27:11–7. (Level III)
20. Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:249–66. (Level III)
21. Ashoor G, Syngelaki A, Wagner M, Birdir C, Nicolaides KH. Chromosome-selective sequencing of maternal plasma cell-free DNA for first-trimester detection of trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:322.e1–5. (Level II-3)
22. Bianchi DW, Platt LD, Goldberg JD, Abuhamad AZ, Sehnert AJ, Rava RP. Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. *Maternal Blood IS Source to Accurately diagnose fetal aneuploidy (MELISSA)*
Study Group [published erratum appears in *Obstet Gynecol* 2012;120:957]. *Obstet Gynecol* 2012;119:890–901. (Level II-3)
23. Norton ME, Brar H, Weiss J, Karimi A, Laurent LC, Caughey AB, et al. Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) Study: results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:137.e1–8. (Level II-3)
24. Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, Ehrich M, et al. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. *Genet Med* 2011;13: 913–20. (Level II-3)
25. Palomaki GE, Deciu C, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, et al. DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome: an international collaborative study. *Genet Med* 2012;14:296–305. (Level II-3)
26. Sparks AB, Struble CA, Wang ET, Song K, Oliphant A. Noninvasive prenatal detection and selective analysis of cell-free DNA obtained from maternal blood: evaluation for trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:319.e1–9. (Level III)
27. Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, Agbebiyi A, Uthman OA, Madan J, et al. Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6:e010002. (Meta-analysis)
28. Pergament E, Cuckle H, Zimmermann B, Banjevic M, Sigurjonsson S, Ryan A, et al. Single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal screening in a high-risk and low-risk cohort. *Obstet Gynecol* 2014;124:210–8. (Level II-3)
29. Prenatal diagnostic testing for genetic disorders. Practice Bulletin No. 162. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2016;127:XX–X. (Pagination forthcoming)
(Level III)
30. Egan JF, Malakh L, Turner GW, Markenson G, Wax JR, Benn PA. Role of ultrasound for Down syndrome screening in advanced maternal age. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1028–31. (Level II-3)

31. Vintzileos AM, Guzman ER, Smulian JC, Yeo L, Scorza WE, Knuppel RA. Down syndrome risk estimation after normal genetic sonography. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1226–9. (Level II-3)
32. Nicolaides KH, Heath V, Cicero S. Increased fetal nuchal translucency at 11-14 weeks. *Prenat Diagn* 2002;22: 308–15. (Level III)
33. Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Saade GR, Berkowitz RL, et al. First-trimester septated cystic hygroma: prevalence, natural history, and pediatric outcome. FASTER Trial Research Consortium. *Obstet Gynecol* 2005;106:288–94. (Level II-2)
34. Cell-free DNA screening for fetal aneuploidy. Committee Opinion No. 640. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2015;126:e31–7. (Level III)
35. Wang JC, Sahoo T, Schonberg S, Kopita KA, Ross L, Patek K, et al. Discordant noninvasive prenatal testing and cytogenetic results: a study of 109 consecutive cases. *Genet Med* 2015;17:234–6. (Level III)
36. Amant F, Verheecke M, Wlodarska I, Dehaspe L, Brady P, Brison N, et al. Presymptomatic Identification of Cancers in Pregnant Women During Noninvasive Prenatal Testing. *JAMA Oncol* 2015;1:814–9. (Level III)
37. Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, Madankumar R, Saffer C, Das AF, et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. CARE Study Group. *N Engl J Med* 2014;370:799–808. (Level II-3)
38. Dar P, Curnow KJ, Gross SJ, Hall MP, Stosic M, Demko Z, et al. Clinical experience and follow-up with large scale single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal aneuploidy testing. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211: 527.e1–17. (Level II-3)
39. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H, et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med* 2015;372:1589–97. (Level II-3)
40. Zhang H, Gao Y, Jiang F, Fu M, Yuan Y, Guo Y, et al. Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146,958 pregnancies [published erratum appears in *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46:130]. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:530–8. (Level II-3)
41. Prenatal aneuploidy screening using cell-free DNA. SMFM Consult Series No. 36. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) . *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:711–6. (Level III)
42. Norton ME, Jelliffe-Pawlowski LL, Currier RJ. Chromosome abnormalities detected by current prenatal screening and noninvasive prenatal testing. *Obstet Gynecol* 2014;124:979–86. (Level III)
43. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1446–51. (Level II-3)
44. Chandra S, Scott H, Dodds L, Watts C, Blight C, Van Den Hof M. Unexplained elevated maternal serum alphafetoprotein and/or human chorionic gonadotropin and the risk of adverse outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:775–81. (Level II-2)
45. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Vidaver J, Sullivan L, Canick JA, et al. Quad screen as a predictor of adverse pregnancy outcome. FASTER Trial Research Consortium. *Obstet Gynecol* 2005;106:260–7. PMID: 16055573. (Level II-3)
46. Dugoff L. First- and second-trimester maternal serum markers for aneuploidy and adverse obstetric outcomes. Society for Maternal-Fetal Medicine. *Obstet Gynecol* 2010;115:1052–61. (Level III)
47. Preimplantation genetic testing: a Practice Committee opinion. Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology; Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* 2008;90:S136–43. (Level III)
48. Cleary-Goldman J, D’Alton ME, Berkowitz RL. Prenatal diagnosis and multiple pregnancy. *Semin Perinatol* 2005;29:312–20. (Level II-3)
49. Spencer K, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twins using first trimester ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years experience. *BJOG* 2003;110:276–80. (Level III)
50. Kagan KO, Gazzoni A, Sepulveda-Gonzalez G, Sotiriadis A, Nicolaides KH. Discordance in nuchal translucency thickness in the prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29: 527–32. (Level II-3)
51. Neveux LM, Palomaki GE, Knight GJ, Haddow JE. Multiple marker screening for Down syndrome in twin pregnancies. *Prenat Diagn*

郑州大学第三附属医院产科李根霞、杨培峰、王梦琪、郭淑华翻译
医脉通陈佳佩审核，医脉通屈胜胜编辑排版 医脉通核发

医脉通指南翻译组出品

“医脉通指南翻译组”是由医脉通组织的，
平等协作的国际指南翻译组织。
如果您想了解我们正在做的事情，
或者加入我们，欢迎点击以下链接：

<http://group.medlive.cn/topic/92419>