联合早孕期超声检查与无创产前基因检测筛查染色体非整倍体

王诗雅 王慧芳*
(深圳大学第一附属医院,深圳市第二人民医院超声科,广东 深圳 518035)

【摘要】 目的 联合早孕期超声检查与无创产前基因检测进行胎儿染色体非整倍体的筛查,探讨联合筛查的临床价值。**方法** 以 2012 年 12 月至 2015 年 3 月间于本院进行早孕期($11\sim13^{+6}$周)超声检查孕妇共 10 341 例作为研究对象,根据孕妇选择的早孕期检查项目分为超声组及联合组。联合组中超声检查发现胎儿异常和(或)NIPT 高风险为联合筛查高风险,超声检查未发现胎儿异常且 NIPT 低风险为联合筛查低风险。对超声组与联合组的筛查阳性率及染色体非整倍体检出率进行统计分析对比。**结果** 超声组共 7274 例,其中超声检查发现胎儿异常共 265 例,筛查阳性率为 3.42%(265/7274),行产前检查 79 例,染色体非整倍体 11 例,检出率为 13.9%(11/79);联合组共 3067 例,其中联合筛查高风险共 154 例,筛查阳性率为 5.02%(154/3067),行产前诊断 18 例,其中 12 例为染色体非整倍体,检出率为 67.6%(12/18)。联合组筛查阳性率及非整倍体检出率均高于超声组,其中筛查阳性率差异有统计学意义($P=0.001$)。**结论** 早孕期超声检查联合无创产前基因检测可提高筛查阳性率及非整倍体的检出率,二者互为补充,能有效地筛查非整倍体及减少漏诊。

【关键词】 早孕期超声检查;无创产前基因检测;染色体非整倍体;联合筛查;早期筛查;超声软指标;胎儿结构异常

【中图分类号】 R714.53 **【文献标识码】** A

【Abstract】 Objective To discuss the value of combination of first trimester ultrasound and non-invasive prenatal testing for screening fetal chromosomal aneuploid. **Method** A total of 10341 pregnant women who had first-trimester ultrasound scan in our hospital from December 2012 to March 2015 were chosen. All these women were divided into two groups, the ultrasound group and combined screening group. Abnormalities found in ultrasonography and/or NIPT high risk were defined as high risk in combined screening group. And cases with both normal ultrasonic finding and NIPT low risk were defined as low risk of combined screening. The screening positive rate and aneuploidy detectable rate of these two groups were compared. **Results** Totally 265 cases were found abnormal in these 7274 cases in ultrasound group and the screening positive rate was 3.42%(265/7274). 79 cases had karyotype analysis and 11 cases were aneuploidy. The detectable rate was 13.9%(11/79). There were 3067 cases in combined group and 154 of them were high risk. The screening positive rate was 5.02%(154/3067). 18 cases had karyotype analysis and 12 cases of them were aneuploidy. The detectable rate was67.6%(12/18). The screening positive rate and detectable rate of combined screening group were both higher than those of ultrasound group. **Conclusions** Combination of first trimester ultrasound scan and non-invasive prenatal testing could improve screening positive rate and aneuploidy detectable rate. This method could effectively screen aneuploid and decrease missed diagnosis rate.

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2015.02.009
*通讯作者:张建芳, E-mail: zhangjf@fmmu.edu.cn

【Key words】 first-trimester ultrasound scan; non-invasive prenatal testing; chromosomal aneuploidy; combined screening; early screening; structural abnormalities; soft marker

唐氏综合征(21-三体综合征、21 trisomy syndrome、T21)是临床上常见的染色体非整倍体,此外,18-三体(18 trisomy、T18)、13-三体(13 trisomy、T13)以及一些性染色体三体型及 X 单体型也较为常见。T21、T18 等染色体非整倍体的胎儿都可观察到 NT 颈项透明层(nuchal translucency,NT)增厚[1,2]。自 20 世纪 70 年代开始,临床上开始以孕妇年龄筛查唐氏综合征,后引入血清学检查,目前临床上应用最广泛的是超声 NT 检查联合孕妇血清学检查[3-5]。当 1997 年 Lo 等[6]研究并开发了无创产前检测(non-invasive prenatal testing,NIPT)这一技术,通过抽取母体外周血便能检测胎儿游离 DNA 含量,推算胎儿染色体异常风险率。后多位研究者[7-9]研究结果显示基于高通量测序(大规模并行测序技术,massively parallel sequencing, MPS)的 NIPT 技术能够准确检测 T21、T18、T13 等相对常见的染色体非整倍体。而且 NIPT 最早在孕 12 周便能进行,能将发现非整倍体的时间大大提前,并且无创方便,为筛查染色体非整倍体提供了新的手段。本研究就早孕期超声检查及早孕期超声检查联合无创产前基因检测进行对比研究,分析联合筛查能否提高染色体非整倍体检出率、筛查阳性率,探讨联合筛查的临床价值。

1 资料与方法

1.1 基本资料　选择 2012 年 12 月至 2015 年 3 月本院进行早孕期($11\sim13^{+6}$ 周)超声检查孕妇共 10 341例作为研究对象,要求:①超声测量胎儿头臀径(crown-rump length,CRL)45～84 mm;②单胎妊娠。根据孕妇选择的早孕期检查项目分为两组,仅行早孕期超声检查的 7874 例孕妇为超声组,同时行早孕期超声检查及无创产前基因检测的 3067 例孕妇为联合组。

1.2 超声检查　应用 GE Voluson E8、Voluson E6 及 Philips IU22 彩色多普勒超声诊断仪,探头频率范围约 2～5 MHz,选择早孕期胎儿检查程序及早孕期胎儿心脏检查程序,由受过培训的医生按照英国胎儿基金会(Fetal Medicine Foundation, FMF)[10]及国际妇产超声协会(International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, ISUOG)指南[11]要求,对胎儿颈后透明层、颅脑、心脏、双下肢、双上肢、前腹壁进行检查,再对胎盘、羊水、宫颈进行常规测量。

1.3 无创产前基因检测　对自愿行 NIPT 检查的孕妇,在孕 12 周后抽取 5ml 全血外周血送至华大基因进行检测,由华大基因检验中心进行 DNA 提取、文库制备以及行大规模基因并行测序,通过华大基因自主研发的 GC 关联 T 检验方法检测测试样本中覆盖深度 CovchrN 与标准参照样的覆盖深度 CovchrN 是否有显著性差异来评估胎儿患染色体非整倍体(21、18、13 号常染色体及性染色体)的风险率,结果以高风险或低风险表示。

1.4 早孕期超声检查异常及联合筛查高风险的判定　早孕期超声发现胎儿异常包括软指标异常(NT 增厚、胎儿鼻骨缺失等)及胎儿结构异常(颈部水囊瘤、全前脑、露脑畸形、前腹壁异常、四肢畸形、心脏畸形等)。联合组中超声检查发现胎儿异常和(或)NIPT 高风险为联合筛查高风险,超声检查未发现胎儿异常且 NIPT 低风险为联合筛查低风险。

2 结　果

2.1 一般情况　超声组共 7274 例,孕妇年龄 19～43 岁,平均(29.33±3.52)岁,CRL (64.31 ± 9.48) mm,NT 厚度(1.59±0.34) mm;联合组共 3067 例,孕妇年龄 20～48 岁,平均(28.83±4.32)岁,CRL(64.51±9.43) mm,NT 厚度(1.59±0.56) mm。两组一般情况差异无统计学意义($P>0.01$)。

2.2 超声组与联合组筛查阳性率及染色体非整倍体检出率的比较　超声组共 7274 例,其中超声检查发现胎儿异常共 265 例,筛查阳性率为 3.42%(265/7274),行产前检查 79 例,检出率为 13.9%(11/79);联合组共 3067 例,其中联合筛查高风险共

154 例,筛查阳性率为 5.02%(154/3067),行产前诊断 18 例,检出率为 67.6%(12/18)。联合组筛查阳性率高于超声组,且差异有统计学意义($P=0.001$)(表 1、2)。

表 1 超声组中染色体非整倍体病例的超声异常表现及染色体检查结果

编号	年龄(岁)	检出孕周(周)	超声检查所见	妊娠结局	染色体结果
1	26	12^{+3}	NT 增厚(4.2 mm)	引产	47,XN,+21
2	40	13^{+4}	NT 增厚(3.0 mm)、单脐动脉	引产	47,XN,+21
3	30	12^{+2}	全前脑伴面部畸形合并桡骨缺如、单脐动脉	引产	47,XY,+18
4	23	11^{+4}	NT 增厚(6.6 mm)、颈部水囊瘤、脐膨出、单脐动脉	引产	47,XN,+18
5	25	12^{+6}	心脏畸形(考虑房室间隔缺损)	引产	47,XN,+21
6	27	12^{+4}	NT 增厚(6.8 mm)、颈部水囊瘤、静脉导管频谱 a 波反向	引产	47,XN,+21
7	24	14	胎儿全身水肿、颈项部水囊瘤、双侧胸腔及腹腔积液,单脐动脉	引产	47,XN,+21
8	26	11^{+5}	NT 增厚(2.8 mm)、胎儿心率较快	引产	47,XN,+21
9	33	12^{+4}	NT 增厚(3.0 mm)	引产	47,XN,+21
10	43	12^{+1}	NT 增厚(3.1 mm)	引产	47,XN,+21
11	19	13^{+1}	NT 增厚(3.4 mm)	引产	47,XN,+21

表 2 联合组高风险病例的超声表现及染色体检查结果

编号	年龄(岁)	检出孕周(周)	超声检查所见	NIPT	妊娠结局	染色体结果
1	26	13^{+5}	鼻骨发育不良	T21 高风险	引产	47,XN,+21
2	37	12^{+6}	NT 增厚(11.0 mm),颈部水囊瘤	T21 高风险	引产	47,XN,+21
3	39	13^{+1}	NT 增厚(8.2 mm)、颈部水囊瘤、全身皮肤水肿、静脉导管频谱 a 波反向、双上肢畸形	T18 高风险	引产	47,XN,+18
4	30	13^{+6}	NT 增厚(3.1 mm)、左手钩状手、右下肢足内翻、静脉导管频谱 a 波反向	T18 高风险	引产	47,XN,+18
5	39	12^{+2}	—	T21 高风险	引产	47,XN,+21
6	25	12^{+5}	NT 增厚、全身皮肤水肿	T21 高风险	引产	47,XN,+21
7	34	11^{+5}	NT 增厚、脐膨出、静脉导管 a 波反向,心脏血流异常	T21 高风险	引产	47,XN,+21
8	29	12^{+2}	NT 增厚、鼻骨显示不清	T21 高风险	引产	47,XN,+21
9	34	13^{+6}	—	T21 高风险	引产	47,XN,+21
10	27	12^{+4}	—	T18 高风险	引产	47,XN,+21
11	24	14	鼻骨缺如、心脏复杂性畸形可能、双手钩状手、静脉导管频谱 a 波反向	T18 高风险	引产	47,XN,+18
12	24	13	心内膜垫缺损、右室双出口、草莓头、胼胝体缺失、小眼畸形、重叠指、多趾畸形	T18 高风险	引产	47,XN,+18
13	28	12^{+6}	—	XO 高风险	后续超声检查未见异常,出生后情况良好	46,XN
14	35	11^{+3}	—	T18 高风险	后续超声检查未见异常,出生后情况良好	46,XN
15	32	11^{+6}	NT 增厚(6.7 mm)、颈部水囊瘤	低风险	中孕期复查水囊瘤消退,出生后情况良好	46,XN
16	30	13^{+5}	NT 增厚(3.8 mm)	低风险	中孕期结构筛查未见异常,出生后情况良好	46,XN
17	38	12^{+5}	NT 增厚(4.0 mm)	低风险	中孕期结构筛查未见异常,出生后情况良好	46,XN
18	26	12^{+5}	NT 增厚(2.8 mm)、静脉导管频谱 a 波反向	低风险	引产	16 号染色体长臂异常

注:"—"代表早孕期超声检查未见异常。

2.3　胎儿软指标异常与染色体非整倍体的关系　早孕期超声检查软指标异常共 68 例(包括软指标异常 48 例、胎儿结构异常合并软指标异常 20 例),确诊染色体非整倍体 28 例,染色体非整倍体发生率为 41.2%(28/68)。其中 NT 增厚(>2.5 mm)共 56 例(36 例单纯 NT 增厚、20 例合并胎儿结构异常),确诊染色体非整倍体 11 例(8 例 T21、3 例 T18),发生率为 19.6%(11/56);鼻骨异常 20 例,染色体非整倍体 3 例(21-三体 2 例、18-三体 1 例),发生率为 15%,其中 3 例鼻骨缺如(中孕期胎儿结构筛查时仍未见鼻骨显示),17 例中孕早期复查或中孕期胎儿结构筛查时双侧鼻骨均可显示。

2.4　胎儿结构异常与染色体非整倍体的关系　超声检查发现胎儿结构异常共 42 例(包括胎儿结构异常 22 例、胎儿结构异常合并软指标异常 20 例),确诊染色体非整倍体 13 例,染色体非整倍体发生率为 31.0%(13/42)。颈部水囊瘤共 16 例,其中染色体非整倍体 5 例,发生率为 31.3%(5/16)。多发性畸形(畸形数>3 个)共 10 例,其中非整倍体 5 例(超声组病例 3,联合组病例 3、病例 4、病例 11、病例 12),发生率为 50%,其中 4 例为 T18,1 例 T21。

3　讨　论

目前临床筛查染色体非整倍体主要是依靠早孕期 NT 检查联合血清学检查。早孕期超声检查能通过软指标和结构异常评估胎儿患染色体非整倍体的风险率,是筛查的主要手段。而 NIPT 在孕 12 周即可检测,操作简单,检测周期较短,无需长时间等待,而且对胎儿无影响,并不会增加流产及宫内感染的风险。本研究将两者结合进行染色体非整倍体的筛查,联合组的筛查率和检出率均高于超声组,可见联合筛查能更好地、更早地筛查染色体非整倍体。但在联合组中,部分超声检查发现胎儿异常而华大基因低风险,大多数选择继续妊娠,并未行染色体检查,导致联合组中产前诊断结果正常的病例相对较少,故联合组中检出率较高。

在超声软指标中,NT 厚度是提示胎儿染色体异常特异性和敏感性最高的软指标[12]。本研究 NT 增厚中非整倍体的发生率为 19.6%,可见 NT 增厚与染色体非整倍体关系密切。除 NT 增厚外,Cicero S 等[13]研究表明鼻骨缺失与非整倍体的关系也较密切,部分染色体正常的胎儿也存在鼻骨缺如或显示不清[14]。本研究中 3 例鼻骨阙如,中孕期结构筛查时仍未见显示,均为染色体非整倍体;而鼻骨显示不清 17 例,中孕期复查时鼻骨可显示,这可能是由于孕妇腹壁脂肪较厚或剖宫产瘢痕遮挡,加之部分鼻骨早孕期尚未骨化完全,导致超声检查时显示不清,随着孕周增加骨化完全后就能很好地显示。因此早孕期超声检查正中矢状面鼻骨显示不清时,应多切面反复扫查,并嘱咐孕妇中孕期复查。石晓梅等[15]发现 21-三体胎儿多数是多个软指标异常或是软指标异常合并结构畸形。本研究共发现非整倍体 23 例,其中软指标异常 16 例,包括合并胎儿结构异常8 例,单纯软指标异常 8 例,可见软指标与染色体非整倍体关系较密切。此外,与胎儿染色体异常相关的软指标还包括静脉导管频谱异常及三尖瓣反流等[16-18]。

染色体异常的胎儿可能会出现唇腭裂、上颌发育不良、全前脑、颈部水囊瘤等结构畸形[19-23]。在本研究中,颈部水囊瘤共 16 例,其中染色体非整倍体 5 例,发生率为 31.3%,稍低于国外研究[19,24],可能是由于病例数较少所致。颈部水囊瘤与 NT 明显增厚不同,前者表现为颈部两侧或围绕颈部的囊性包块,内可见网状分隔,存在颈部水囊瘤的胎儿 NT 必然增厚[1],亦提示颈部水囊瘤与染色体异常的关系。心脏畸形亦提示胎儿为染色体异常的风险更高,其中以 18-三体综合征最常见,但在早孕期只能发现严重心脏畸形,如单心房单心室,复杂性大血管畸形仍需待中孕时诊断[25]。有研究发现多发畸形发生染色体异常的风险越高,且随畸形数目增多而增高,单发畸形合并单个软指标异常胎儿为染色体异常的风险与多发畸形相若[26,27]。本研究染色体非整倍体 23 例中,多发畸形 5 例(21.7%),4 例为 18-三体,1 例为 21-三体,可见多发畸形与 T18 的关系较为密切,因此在早孕期超声检查发现胎儿畸形时,应仔细检查是否同时合并其他畸形或软指标异常,当存在多发畸形或者合并软指标异常时,提示胎儿染色体异常的风险率升高,应该建议孕妇进一步行染

色体检查。

临床研究显示,NIPT 检测非整倍体的敏感度达到 100%,准确度达到 99.71%,且可以检测任何一条染色体的非整倍体。本研究中 NIPT 高风险 14 例,确诊非整倍体 12 例,检出率为 86%,低于临床研究结果[28],可能是因为高风险样本量少所致。目前除 21、18、13 号染色体异常有较多样本研究外,其他染色体的异常的病例数仍然较少,所以临床上 NIPT 主要还是运用于筛查 21-三体、18-三体及 13-三体[29]。而联合组有 2 例 NIPT 提示 T18 高风险,早孕期超声检查均未见明显异常,1 例确诊为 T21,另 1 例染色体正常,T18 一般会出现多发畸形,如钩状手、全前脑等[30],所以当 NIPT 提示高风险时必须同时考虑超声检查结果,联合筛查则解决了这部分问题。

本研究中联合组病例 12 在 13^{+1} 周超声检查时发现胎儿 NT 增厚(2.8 mm)、静脉导管频谱未见明显异常,NIPT 提示低风险,23^{+1} 周胎儿系统结构筛查时提示胎儿颈后皮肤增厚(8 mm),静脉导管频谱 a 波反向,外院进行产前诊断,染色体核型分析提示胎儿 16 号染色体长臂异常,父母双方核型分析均未见异常。由此可见,尽管 NIPT 具有高敏感性与高特异性,但对于非整倍体以外的染色体异常,例如嵌合体型、易位型微缺失等结构性异常,由于 NIPT 自身的局限性,无法进行筛查。所以即便 NIPT 提示低风险,超声检查发现异常,并且存在染色体异常的高风险因素,如高龄初产、曾有不明原因的胎儿宫内停止发育史、染色体异常胎儿孕产史等,仍需建议孕妇行产前诊断以进一步了解胎儿染色体情况。

综上所述,联合早孕期超声检查和无创产前基因检测可提高染色体非整倍体的筛查阳性率和检出率,早孕期超声检查应作为非整倍体筛查的首要步骤,NIPT 作为补充,二者相辅相成,能提高筛查的阳性率及减少漏诊。

参 考 文 献

[1] 严英榴,杨秀峰.产前超声诊断学[M].北京:人民卫生出版社,第 2 版,2012:202-207.

[2] Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, et al. Fetalnuchal translucency: ultrasound screening for chromosomaldefects in first trimester of pregnancy[J]. BMJ,1992,304: 867-889.

[3] Ferguson-Smith MA, Yates JR. Maternal age specific rates for chromosome aberrations and factors influencing them: report of a collaborative european study on 52 965 amniocentes[J]. Prenat Diagn, 1984, 4(7): 5-44.

[4] Benn PA, Egan JFX, Fang M, et al. Changes in the utilization of prenatal diagnosis[J]. Obste Gynecol, 2004, 103(6): 1255-1260.

[5] Cuckle H, Benn P. Multianalyte maternal serum screening for chromosomal defects[M]. In Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention and Treatment. 6th ed. UK: Wiley-Blackwell, Chichester,2010:771-818.

[6] Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum[J]. Lancet, 1997, 350(9076):485-487.

[7] BennP, CuckleH, Pergament E. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: current status and future prospects[J]. Ultrasound Obstet Gynecol,2013,42: 15-33.

[8] Chiu RW,Akolekar R, Zheng YW, et al. Non-ivasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study[J]. BMJ, 2011, 342: c7401.

[9] Lau TK, Chen F, Pan X, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of common fetal chromosomal aneuploidies by maternal plasma DNA sequencing[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2012,25(8): 1370-1374.

[10] Nicolaides KH. The 11-13^{+6} weeks scan[M]. London: The Fetal Medication Foundation, 2004.

[11] ISUOG Practice Guidelines: performances of first-trimester fetal ultrasound scan[J]. Ultrasound Obstet Gynecol,2013, 41: 102-113.

[12] Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities[J]. Am J Obster Gynecol, 2004, 191:45-47.

[13] Cicero S, Longo D, Rembouskos G, et al. Absent nasal bone at 11- 14 weeks of gestation and chromosomal defects[J]. Ultrasound Obstet Gynecol,2003,22:31-35.

[14] Sonek JD. Nasal bone evaluation with ultrasonography: a marker for fetal aneuploidy[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2003, 22(1): 11-15.

[15] 石晓梅,方群,陈宝江,等.超声软指标在筛查胎儿 21 三体综合征中的应用[J].中华妇产科杂志,2013,48(002):81-85.

[16] 唐英,杨太珠,朱琦,等.早孕期超声探查胎儿静脉导管血流频

谱筛查染色体异常的价值[J]. 声学技术. 2011,30(4):449-452.

[17] 崔洪艳,陈叙,常颖,等. 妊娠 11～13+6 周胎儿三尖瓣反流与染色体异常的关系[J]. 中国妇幼保健,2013,28(008):1274-1276.

[18] 袁岩,孟华,姜玉新,等. 孕 11～14 周胎儿三尖瓣频谱测量与分析[J]. 中华超声影像学杂志,2011,20(7):602-604.

[19] Johnson MP, Johnson A, Holzgreve W, et al. First-trimester simple hygroma: cause and outcome[J]. Am J Obster Gynecol,1993,168(1):156-161.

[20] 欧阳云淑,孟华,姜玉新,等.产前超声评估胎儿颜面轮廓及相关遗传学疾病[J]. 中国医学影像技术,2012,28(12):2225-2228.

[21] St-Vil D, Shaw KS, Lallier M, et al. Chromosomal anomalies in newborns with omphalocele[J]. J Pediatr Surg, 1996, 31(6):831-834.

[22] 何花,冯洁玲,谢红宁,等. 产前超声诊断胎儿脐膨出及其相关异常研究[J]. 影像诊断与介入放射学,2012,21(6):442-445.

[23] 许雅娟,李蕾,薛萍. 胎儿单脐动脉与染色体关系的临床调查[J]. 中国妇幼保健,2013,28(006):974-975.

[24] Graesslin O, Derniaux E, Alanio E, et al. Characteristics and outcome of fetal cystic hygroma diagnosed in the first trimester[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2007, 86(12):1442-1446.

[25] 杨文娟,吴青青,姚苓,等. 产前超声筛查胎儿心脏异常表现与染色体异常的相关性研究[J/CD]. 中华医学超声杂志(电子版),2011,8:765-772.

[26] 吴怡,王彦林,韩旭,等. 胎儿畸形与染色体异常的关系[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2013,(10):808-812.

[27] 王莉,吴青青,陈焰,等. 标准化超声切面筛查孕 11～13+6 周胎儿结构畸形的临床意义[J/CD]. 中华医学超声杂志(电子版),2014,11(1):19-24.

[28] Liang D, Lv W, Wang H, et al. Non - invasive prenatal testing of fetal whole chromosome aneuploidy by massively parallel sequencing[J]. Prenat Diagn, 2013, 33(5):409-415.

[29] Fairbrother G, Johnson S, Musci T J, et al. Clinical experience of noninvasive prenatal testing with cell - free DNA for fetal trisomies 21, 18, and 13, in a general screening population[J]. Prenat Diagn, 2013, 33(6):580-583.

[30] 李胜利. 胎儿畸形产前超声诊断学[M]. 北京:人民军医出版社,2004:40-41.

(收稿日期:2015-04-30)
编辑:宋文颖

读者 · 作者 · 编者

本刊对参考文献格式的要求

参考文献按 GB771487《文后参考文献著录规则》采用顺序编码制著录,依参考文献在正文中首次出现的先后顺序用阿拉伯数字加方括号以角码注明,并按引用先后顺序排列于文末,一般不超过 15 篇。

各条项目之间的符号(“,”和“.”等)必须按要求使用(见下面的例子),三个以上作者保留 3 位再加“,等”(中文文献)或“, et al”(英文文献);

期刊文献的格式举例:

[1] Brantigan JW, Cunningham BW, Warden K, et al. Compression strength of donor bone for posterior lumbar fusion[J]. Spine, 1993,18:1213-1221.

[2] 张喆人,蔡春林,叶圣诞,等. 110 例 75 岁以上老年人老年人腹部手术的临床分析[J]. 中华老年医学杂志,1995,14:336-338.

注:页码之间连接用“-”(半字线),不能用“～”;起止页码注写完整,不能用“1213-21”的形式;题目后加“[J]”表示来源于期刊文献,注意各条项目之间的标点符号书写正确。

专著文献的格式举例:

[1] Khan MG . Cardiac drug therapy[M]. 4th ed. London: WB Saunders Company, 1995.

[2] 罗瑞德. 传染病讲座[M]. 北京:人民卫生出版社,2002. 25-27.

注:需加出版地项目,二版和二版以上加版次,页码之间连接用“-”(半字线),不能用“～”;起止页码注写完整,不能用“1213-21”的形式,如参考全书可不加页码项目;题目后加“[M]”表示来源于专著文献,注意各条项目之间的标点符号书写正确。