

210 923 例孕妇外周血胎儿游离 DNA 无创产前筛查研究

陈珏 朱丽萍 岑舒远 胡荷宇 何丽芸 赵培培 秦敏*

(上海市妇幼保健中心 孕产妇保科, 上海 200062)

【摘要】 目的 评价孕妇外周血胎儿游离 DNA 无创产前筛查(non-invasive prenatal testing, NIPT)对胎儿染色体异常产前筛查与产前诊断的临床应用价值。**方法** 收集 2017 年 1 月至 2020 年 12 月上海市所有产前诊断中心孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查 210 923 例,进行研究分析。**结果** NIPT 筛查出染色体高风险异常孕妇 2225 例,检出率 1.05%;其中 850 例行羊膜腔穿刺染色体核型产前诊断,确诊 506 例染色体异常,确诊率 59.53%,其中 21 三体综合征 284 例、18 三体综合征 65 例、13 三体综合征 17 例、性染色体异常 104 例、其他染色体异常 36 例。NIPT 筛查中自愿要求检测占 51.56%;行羊膜腔穿刺孕妇中,高龄妊娠(≥ 35 岁)占 39.85%。经统计分析,高龄妊娠在不同分型染色体异常中有差异($P < 0.05$)。NIPT 实验室检测失败占 0.15%,其中主要原因为质控标准未达标。**结论** 对于无明确筛查指征的孕妇,NIPT 是优选有效筛查方法;NIPT 染色体疾病筛查中,21 三体综合征检出率高;NIPT 实验室检测失败原因亦值得关注。

【关键词】 无创产前筛查, 产前诊断, 高龄, 染色体, 非整倍体, 21 三体综合征, 失败

【中图分类号】 R715 **【文献标识码】** A

Analysis of results from 210 923 cases of non-invasive prenatal testing of fetal free DNA in peripheral serum of pregnant women

Chen Jue, Zhu Liping, Cen Shuyuan, Hu Heyu, He Liyun, Zhao Peipei, Qin Min

(Maternal Health Department, Shanghai Center for Women and Child's Health, 200062 China)

【Abstract】 Objective To evaluate the fetal chromosomal abnormality screening and diagnosis of Non-invasive prenatal testing of fetal free DNA in peripheral serum of pregnant women. **Methods** A total of 210 923 cases of Non-invasive prenatal testing of fetal free DNA in peripheral serum of pregnant women were collected from all prenatal diagnosis centers in Shanghai From January 2017 to December 2020. **Results** NIPT screened 2225 pregnant women with abnormal chromosomal risk, the detection rate was 1.05%. Among them, 850 cases underwent prenatal diagnosis of chromosome karyotype by amniocentesis, 506 cases were diagnosed with chromosomal abnormality, with a diagnosis rate of 59.53%, including 284 cases of T21, 65 cases of T18, 17 cases of T13, 104 cases of sex chromosome abnormality and 36 cases of other chromosomal abnormality. 51.56% of NIPT screening patients requested voluntary testing. Among the pregnant women undergoing amniocentesis, 39.85% were advanced age (≥ 35 years). Statistical analysis showed that there were differences in chromosome abnormality among different types of pregnant women ($P < 0.05$). NIPT laboratory test failure accounted for 0.15%, and the main reason was that the quality control standards were not met. **Conclusion** Invasive puncture chromosome prenatal diagnosis is recommended for advanced age. For pregnant women without

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2023.01.006

* 通信作者: 秦敏, Email: qinmin0902@163.com

definite screening indications, NIPT is the preferred effective screening method. The detection rate of T21 was high in NIPT chromosomal disease screening. The cause of NIPT laboratory test failure is also of concern.

【Key words】 NIPT; Prenatal diagnosis; Advanced age; Chromosome; Aneuploidy; T21; Failure

出生缺陷是指出生前(胎儿期)出现的身体结构、功能或代谢异常,可由遗传因素、环境因素或两种因素交互作用所致。出生缺陷常导致胎儿死亡、婴儿死亡或先天残疾,严重影响儿童的生存和生活质量,给患儿及其家庭带来巨大痛苦和经济负担,成为影响人口素质和群体健康水平的公共卫生问题和社会问题。我国出生缺陷总发生率约 5.6%^[1],出生缺陷是我国 5 岁以下儿童死亡首要死因。

染色体是基因的载体,染色体畸变是导致出生缺陷的主要原因之一,常见染色体异常疾病有:21 三体综合征(唐氏综合征)、18 三体综合征(爱德华氏综合征)、13 三体综合征(帕陶氏综合征)和性染色体疾病。其中 21 三体综合征是最常见的染色体疾病,发病率 1/800^[2]。三级预防措施中的二级预防措施(产前筛查与产前诊断)是预防出生缺陷的最有效方法。因此,染色体异常的早期发现成为产前筛查与产前诊断的重要内容,早期发现、早期诊断、早期干预,能有效预防和减少出生缺陷,提高出生人口素质和儿童健康水平。

上海市政府将唐氏综合征确立为出生缺陷重点干预病种之一,于 2016 年建立唐氏综合征产前筛查预防干预服务网络,以各产前诊断中心为技术支撑,将产前诊断中心与区县助产医疗机构工作对应网络划分,凡参加本市生育保险的孕妇,均可免费进行唐氏综合征孕中期三联血清学产前筛查,以提高筛查覆盖率。2017 年将孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查与诊断纳入辖区唐氏综合征产前筛查干预服务网络内统一管理,建立健全以产前诊断中心为核心、辐射区县助产医疗机构和社区卫生服务中心的服务网络,各级机构各司其职。上海市卫健委行政部门每年对各产前诊断中心进行技术评审,对硬件设施、人员配备、质量管理等多方面严格监督管理。本文通过对 2017 年至 2020 年上海市所有产前诊断中心孕妇外周血胎儿游离 DNA 筛查 210 923 例结果进

行回顾性分析,追踪研究其对胎儿染色体异常产前筛查与诊断的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2017 年 1 月至 2020 年 12 月在上海市所有产前诊断中心进行孕妇外周血胎儿游离 DNA 筛查孕妇 210 923 例。筛查指征:高龄妊娠(≥ 35 岁)、血清学筛查高风险/临界风险、颈项透明层(nuchal translucency, NT)增厚、B 超软指标异常/结构异常、双胎/体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)妊娠、错过其他筛查时机、自愿要求检测、介入性手术禁忌证以及其他原因,共 9 项筛查指征。检测前充分告知孕妇抽取孕妇外周血胎儿游离 DNA 筛查的检测方法、目的、意义、检测效能、检测局限性及可能面临的风险等。经过遗传咨询,孕妇自愿选择接受筛查并签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 筛查方法 采集孕妇外周血,提取游离 DNA,进行胎儿染色体非整倍体检测,采用大规模平行测序结合生物信息分析,确定胎儿患染色体疾病的风险率,分析该 210 923 例孕妇外周血胎儿游离 DNA 筛查结果。

1.2.2 对筛查结果为高风险孕妇进行干预 筛查出 2225 例染色体异常高风险孕妇,均进行产前遗传咨询,其中 850 例孕妇选择行羊膜腔/脐静脉穿刺细胞培养,进行染色体核型分析/荧光原位杂交(FISH)/微阵列分析(CMA)/下一代测序(NGS)等产前诊断。其余孕妇,有的拒绝进一步产前诊断,有的未选择在上海进行产前诊断,有的结合自身实际情况经过考虑后未选择产前诊断。对于拒绝进一步行产前诊断的孕妇,再次进行遗传咨询,耐心通俗的沟通与充分告知,并做好相应的医学记录。

1.2.3 对筛查结果为低风险者进行随访 发现有

2例假阴性,该2例早期染色体筛查均异常低风险,后在超声检查时发现胎儿结构异常(鼻骨缺失、心脏强光点、肠道回声增强),继而进行产前遗传咨询,经知情同意后做羊膜腔穿刺染色体核型分析诊断为18、13三体综合征。

1.3 统计学分析 采用spss 22.0统计软件进行分析,率的比较采用卡方检验分析,多个指标的分析采用列联表法,如理论数 $T < 1$,则用Fisher's确切概率法。检验水平 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 产前筛查结果

表1 210 923例孕妇外周血胎儿游离DNA筛查构成比与相应不同指征筛查阳性率

项目	例数(n)	构成比(%)	高风险T21例数(n)	筛查T21阳性率(%)	高风险T18例数(n)	筛查T18阳性率(%)	高风险T13例数(n)	筛查T13阳性率(%)
自愿要求检测	108755	51.56	176	0.16	77	0.07	61	0.06
高龄妊娠(≥ 35 岁)	54540	25.86	200	0.37	83	0.15	36	0.07
血清学筛查高风险/临界风险	27211	12.90	77	0.28	27	0.10	12	0.04
双胎/IVF-ET妊娠	10934	5.18	11	0.10	5	0.05	1	0.01
B超软指标异常/结构异常	4618	2.19	13	0.28	4	0.09	3	0.06
其他原因	3072	1.46	6	0.20	2	0.07	2	0.07
NT增厚	935	0.44	7	0.75	3	0.32	1	0.11
错过其他筛查时机	839	0.40	0	0.00	0	0.00	1	0.12
介入性手术禁忌症	19	0.01	0	0.00	0	0.00	0	0.00
合计	210923	100	490	0.23	201	0.10	117	0.06

2.1.3 产前筛查高风险情况 T21高风险490例(22.02%),T18高风险201例(9.03%),T13高风险117例(5.26%),性染色体异常高风险917例(41.21%),其他异常高风险500例(22.47%),见表2。

表2 2225例孕妇外周血胎儿游离DNA筛查高风险异常构成比

项目	例数(n)	构成比(%)
高风险T21例数	490	22.02
高风险T18例数	201	9.03
高风险T13例数	117	5.26
性染色体异常高风险例数	917	41.21
其他异常高风险例数	500	22.47
合计	2225	

2.2 产前诊断结果

2.2.1 产前诊断结果 850例染色体异常高风险者行羊膜腔/脐静脉穿刺染色体核型产前诊断,确诊

2.1.1 产前筛查结果 210 923例孕妇外周血胎儿游离DNA,筛查出染色体异常高风险2225例,阳性率1.05%(2225/210 923)。

2.1.2 产前筛查指征情况 高龄妊娠54540例(25.86%),血清学筛查高风险/临界风险27211例(12.90%),NT增厚935例(0.44%),B超软指标异常/结构异常4618例(2.19%),双胎/IVF-ET妊娠10934例(5.18%),错过其他筛查时机839例(0.40%),自愿要求检测108 755例(51.56%),介入性手术禁忌症19例(0.01%),其它原因3072例(1.46%),见表1。

染色体异常506例,确诊率59.53%(506/850),其中确诊21三体综合征284例、18三体综合征65例、13三体综合征17例、性染色体异常104例、其他染色体异常36例。21三体综合征阳性预测值最高,达83.78%,18三体综合征阳性预测值52.00%,13三体综合征阳性预测值24.29%;性染色体异常阳性预测值55.91%;其他染色体异常阳性预测值27.69%,见表3。

表3 850例NIPT高风险异常行羊水穿刺染色体产前诊断结果

项目	穿刺数(n)	符合(n)	不符合(n)	阳性预测值(%)
T21	339	284	55	83.78
T18	125	65	60	52.00
T13	70	17	53	24.29
性染色体异常	186	104	82	55.91
其他染色体异常	130	36	94	27.69

2.2.2 产前诊断指征情况 依据上海市所有产前诊断中心上报的阳性个案登记表,根据每个个案的测序检测指征情况(部分个案为多个测序检测指征),506例确诊染色体异常产前诊断指征占比最多为高龄妊娠组 208例(39.85%),血清学筛查高风险/临界风险73例(13.98%),NT增厚9例(1.72%),B超软指标异常/结构异常15例(2.87%),双胎/IVF-ET妊娠5例(0.96%),错过其他筛查时机1例(0.19%),自愿要求检测203例(38.89%),介入性手术禁忌证0例(0.00%),其他原因8例(1.53%),见表4。

表4 506例确诊染色体异常产前诊断指征构成与相应不同指征诊断率

项目	例数 (n)	构成比 (%)	诊断率 (%)
高龄妊娠(≥35岁)	208	39.85	0.38
自愿要求检测	203	38.89	0.19
血清学筛查高风险/临界风险	73	13.98	0.27
B超软指标异常/结构异常	15	2.87	0.32
NT增厚	9	1.72	0.96
其他原因	8	1.53	0.26
双胎/IVF-ET妊娠	5	0.96	0.05
错过其他筛查时机	1	0.19	0.12
介入性手术禁忌证	0	0.00	0.00

2.2.3 不同年龄段孕妇染色体异常比较 对506例确诊染色体异常,将不同染色体分型与年龄进行统计分析,结果显示不同分型染色体异常中有差异, $P<0.05$,见表5。

表5 不同年龄组染色体异常分布比较

年龄	筛查总 人数(n)	确诊 T21 [n(%)]	确诊 T18 [n(%)]	确诊 T13 [n(%)]
高龄妊娠(≥35岁)	54540	143(0.26)	33(0.06)	9(0.02)
非高龄妊娠(<35岁)	156383	141(0.09)	32(0.02)	8(0.01)
合计	210923	284(0.13)	65(0.03)	17(0.01)
P值	/	<0.0001	<0.0001	0.0217

2.3 检测失败原因分析 实验室检测中,经两次采血进行检测均失败共308例,占总筛查例数的0.15%(308/210923),其中未达技术质控标准161例(52.27%);胎儿DNA量不达标129例(41.88%);血浆提取总游离核酸浓度不达标18例(5.84%),见表6。

表6 两次采血进行检测失败原因

失败原因	例数 (n)	构成比 (%)
未达技术质控标准	161	52.27
胎儿DNA量不达标	129	41.88
血浆提取总游离核酸浓度不达标	18	5.84
合计	308	

3 讨论

随着基因组技术的发展,迎来了基于大规模平行测序的胎儿游离DNA无创产前检测技术(non-invasive prenatal testing, NIPT)。NIPT通过对孕妇外周血中的游离胎儿DNA进行高通量测序,进行序列测定,通过生物信息与统计学分析定位和读数,筛查胎儿染色体非整倍体异常^[3]。只需抽取孕妇外周血10ml,提取血浆中的胎儿游离DNA,是一种对胎儿没有创伤的无创产前检测技术。1997年,Lo等首次证实孕妇外周血中存在胎儿游离DNA^[4],为NIPT技术提供了理论依据,基于二代测序技术的NIPT逐步在包括美国^[5]、澳大利亚^[6]等发达国家推广应用,使得NIPT的使用率和意识不断提高^[7]。

我国自从商业化应用NIPT技术,经历不同阶段技术改进,2016年发布《孕妇外周血胎儿游离DNA产前筛查与诊断技术规范》,在全国全面开展,对开展的医疗机构和人员做出了明确规定,并发布NIPT技术规范与NIPT实验检测技术规范^[8]。2019年,发布《关于加强孕妇外周血胎儿游离DNA产前筛查与诊断监督管理的通知》,进一步加强NIPT监督管理,提高出生缺陷防治服务能力和质量^[9]。

近年来“两孩”“三孩”政策实施,使得生育人群结构发生了改变,女性晚育的情况越来越普遍,高龄妊娠比例明显增加。高龄女性卵子遗传物更易发生断裂、重排以及不分离等畸变,因此高龄孕妇染色体异常发生率高^[10]。

“卫生部关于印发《产前诊断技术管理办法》相关配套文件的通知”将35岁以上的高龄孕妇列为产前诊断适应症之一^[11]。“国家卫计委关于规范有序开展孕妇外周血胎儿游离DNA产前筛查与诊断工

作的通知”将预产期年龄 ≥ 35 岁列为慎用人群^[8]。上海市规范执行国家文件内容,开展广泛的宣传教育,健全各种管理规章制度,完善信息系统,实现标准化管理。

3.1 无明确筛查指征的孕妇 NIPT 是优选的有效筛查方法 随着生活水平的提高和优生优育意识的加强,越来越多的孕妇愿意接受产前筛查与产前诊断,孕妇对除常规产前检查项目外的新技术需求日益增多。本组研究结果显示:自愿要求检测组占 210 923 例 NIPT 筛查指征的第一位(51.56%);自愿要求检测组占 506 例产前诊断的诊断指征第二位(38.89%)。NIPT 能早期检测,具有无创安全、快速简便、并发症少、高准确性等优点,值得临床推广应用,因此对于无明确产前筛查指征者,经济条件许可,建议优选孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查,以减少出生缺陷产前筛查漏诊率,提高产前筛查有效性。

研究结果显示:NIPT 筛查高风险异常检出率 1.05%。羊膜腔/脐静脉穿刺确诊染色体异常准确率 59.53%,21 三体综合征诊断阳性预测值最高,达 83.78%,其余染色体异常诊断的阳性预测值较低。NIPT 检测 DNA 直接靶标,对 21、18、13 三体有很高的敏感度和特异性,是一种高精度筛查,已广泛应用于常见染色体非整倍体的检测^[12],并对性染色体异常有一定的提示作用^[13]。现阶段 NIPT 目标筛查疾病主要是常见染色体非整倍体^[14],尤其是 21 三体综合征产前筛查^[15],目前逐渐向检测染色体微缺失、亚染色体拷贝数变异(CNVs)和单基因疾病的研究发展^[16]。

3.2 减少实验室检测失败率 近年来,诸多研究者已经开始关注 NIPT 检测失败的问题^[17]。本组研究发现 308 例经两次采血进行检测均检测失败的情况,其中大部分是由于未达技术质控标准。目前上海市的部分产前诊断中心采取收集标本后送往具有资质的医学检验实验室进行检测,对于运送过程中以及医学检验实验室检测过程中可能存在的问题缺乏掌控,故要重视对实验室质量控制,加强监督与管理,降低失败率。

3.3 NIPT 局限性 NIPT 是一项筛查技术,尽管技术优势明显,但并非直接获取胎儿的遗传物质,存在一定局限性,会出现假阳性和较低的假阴性。存在假阳性和假阴性是由于胎儿游离 DNA 主要来源

于胎盘细胞滋养层,存在胎儿染色体嵌合或胎儿游离 DNA 浓度较低等情况^[18-20]。本组研究结果显示:在进行产前诊断的人群中,高龄妊娠组(≥ 35 岁)占染色体异常诊断的诊断指征的第一位(39.85%),占比最多。在确诊染色体异常的人群中,高龄妊娠(≥ 35 岁)与非高龄妊娠(< 35 岁)统计分析, P 值有统计意义。高龄是胎儿染色体异常的重要高危因素之一,因此做好高龄妊娠的产前筛查与诊断,对于降低出生缺陷具有重要意义。

NIPT 技术有待于进一步优化和改进。临床应用过程中要做好贯穿检测前、后及产前诊断后的遗传咨询及知情同意,要科学告知 NIPT 优势及局限性,建立完善的遗传咨询体系,帮助咨询者理解并做出恰当的选择。测序高风险的人群需进一步产前诊断,测序低风险人群并不能完全排除染色体异常,依然要进行定期产前检查和加强超声监测等,做好随访与管理。

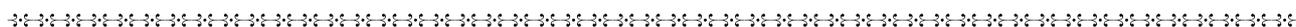
参考文献

- [1] 国家卫生健康委员会. 关于印发全国出生缺陷综合防治方案的通知, 国卫办妇幼发[2018]19号[EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/fys/s3589/201812/9644ce7d265342779099d54b6962a4e0.shtml>, 2018-09-01.
- [2] 叶燕绸, 章钧. 应用孕妇血浆胎儿游离 DNA 进行无创产前检测的研究[J]. 中华产科急救电子杂志, 2017, 6(4): 223-227.
- [3] DU Y, LIN J, LAN L, et al. Detection of chromosome abnormalities using current noninvasive prenatal testing: A multi-center comparative study [J]. Biosci Trends, 2018, 12(3): 317-324.
- [4] LO YM, CORBETTA N, CHAMBERLAIN PF, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum [J]. Lancet, 1997, 350(9076): 485-487.
- [5] NORTON ME, BRAR H, WEISS J, et al. Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) Study: results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18 [J]. Am J Obstet Gynecol. 2012, 207(2): 137-145.
- [6] HUI L, TEOH M, SILVA-COSTA FDA, et al. Clinical implementation of cell-free DNA-based aneuploidy screening: perspectives from a national audit [J]. 2015, 45(1): 10-15.
- [7] BENACHI A, CAFFREY J, CALDA P, et al. Understanding attitudes and behaviors towards cell-free DNA-based noninvasive prenatal testing (NIPT): A survey of European health-care providers [J]. Eur J Med Genet, 2020, 63(1): 103616.
- [8] 国家卫生和计划生育委员会. 关于规范有序开展孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查与诊断工作的通知[Z]. 国卫办妇幼

- 发[2016]45号, 2016, 1-24.
- [9] 国家卫生健康委员会. 关于加强孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查与诊断监督管理的通知, 国卫办妇幼函[2019]847号[EB/OL]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2019-11/26/content_5455826.htm, 2019-11-19.
- [10] HAYATA K, HIRAMATSU Y, MASUYAMA H, et al. Discrepancy between noninvasive prenatal genetic testing (NIPT) and amniotic chromosomal test due to placental mosaicism: A case report and literature review [J]. *Acta Medica Okayama*, 2017, 71(2): 181-185.
- [11] 国家卫生部. 关于印发《产前诊断技术管理办法》相关配套文件的通知, 卫基妇发[2002]307号[EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/fzs/s3576/201808/afaf5625ff7147b7b1f7d91925f72fe4.shtml>, 2002-12-13.
- [12] ZHANG B, LU BY, YU B, et al. Noninvasive prenatal screening for fetal common sex chromosome aneuploidies from maternal blood[J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(2): 621-630.
- [13] WANG S, HASSOLD T, HUNT P, et al. Inefficient Crossover Maturation Underlies Elevated Aneuploidy in human Female Meiosis[J]. *Cell*, 2017, 9(6): 977-989.
- [14] LEE CY, SU HJ, CHENG YT, et al. Detection of fetal trisomy 9 mosaicism by noninvasive prenatal testing through maternal plasmaDNA sequencing [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2018, 57(4): 594-597.
- [15] CURNOW KJ, SANDERSON RK, BERUTI S. Noninvasive Detection of Fetal Aneuploidy Using Next Generation Sequencing[J]. *Methods Mol Biol*, 2019;1885:325-345.
- [16] LUO Y, JIA B, YAN K, et al. Pilot study of a novel multi-functional noninvasive prenatal test on fetus aneuploidy, copynumber variation, and single-gene disorder screening[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7(4): e00597.
- [17] GIL MM, QUEZADA MS, REVELLO R, et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015, 45(3): 249-266.
- [18] VAN OPSTAL D, SREBNIK MI, POLAK J, et al. False Negative NIPT Results: Risk Figures for Chromosomes 13, 18 and 21 Based on Chorionic Villi Results in 5967 Cases and Literature Review[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0146794.
- [19] HARTWIG TS, AMBYE L, SORENSEN S, et al. Discordant non-invasive prenatal testing (NIPT)-a systematic review[J]. *Prenat Diagn*, 2017, 37(6): 527-539.
- [20] KASENIIT KE, HOGAN GJ, D' AURIA KM, et al. Strategies to minimize false positives and interpret novel microdeletions based on maternal copy-number variants in 87, 000 noninvasive prenatal screens[J]. *BMC Med Genomics*, 2018, 11(1): 90.

(收稿日期:2022-11-29)

编辑:陈建平



(上接第17页)

- [22] DONG SZ, ZHU M. MR imaging of subaortic and retroesophageal anomalous courses of the left brachiocephalic vein in the fetus[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):14781.
- [23] DONG SZ, ZHU M. Prenatal cardiac magnetic resonance imaging of right aortic arch with mirror image branching and retroesophageal left ductus arteriosus[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32(7):1057-1062.
- [24] DONG SZ, ZHU M. Utility of fetal cardiac magnetic resonance imaging to assess fetuses with right aortic arch and right ductus arteriosus[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018, 31(12):1627-1631.
- [25] 刘可,董素贞. 孕20~36周正常胎儿主动脉弓峡部和动脉导管直径的MRI测量[J]. *中华围产医学杂志*, 2021, 24(3): 220-225.
- [26] 刘可,董素贞. 产前MRI量化评估孕20~36周正常胎儿心室内径价值[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2022, 33(5):354-358.
- [27] 张霞,朱铭,董素贞. 产前MRI对法洛四联症胎儿心血管结构和脑发育的评估[J]. *中华放射学杂志*, 2022, 56(5):488-493.
- [28] PRSA M, SUN L, VAN AMEROM J, et al. Reference ranges of blood flow in the major vessels of the normal human fetal circulation at term by phase-contrast magnetic resonance imaging [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(4):663-670.
- [29] SCHRAUBEN EM, SAINI BS, DARBY JRT, et al. Fetal hemodynamics and cardiac streaming assessed by 4D flow cardiovascular magnetic resonance in fetal sheep [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2019, 21(1):8.
- [30] SAINI B, DARBY JRT, PORTNOY, et al. Normal human and sheep fetal vessel oxygen saturations by T2 magnetic resonance imaging [J]. *J Physiol*, 2020, 598(15): 3259-3281.

(收稿日期:2023-02-09)

编辑:刘邓浩