

早孕期胎儿超声筛查

李胜利* 陈秀兰

(南方科技大学附属深圳市妇幼保健院 超声科,广东 深圳 518028)

【中图分类号】R714.53 【文献标识码】A

随着超声诊断仪分辨率的不断改进提高,使得早孕期胎儿超声检查不断深入并细致化,胎儿结构超声显示的孕周、胎儿畸形的诊断孕周均得到不同程度的提前。这项技术的进步与应用让产科临床医师、孕妇等受益。对临床产科医师而言,提前诊断孕周能提前处理,而不会因为诊断孕周太晚而被动选择处理措施;对孕妇而言,提前严重畸形儿的引产孕周能减少引产对孕妇造成的伤害,也缩短孕妇忧虑的时间。在客观条件的推动下及外在需求的刺激下,早孕期胎儿超声筛查得到了飞速的发展,这已成为产科超声研究发展的主要方向。本文就早孕期超声筛查的时间、途径、效能等进行综述,以让产科超声医师更好地掌握早孕期胎儿超声筛查的应用。

1 筛查时间的选择

早孕期胎儿超声筛查的时间为11~13⁺6周,定于11周后是因为胎儿期是指受精8周后即第9周0天开始(相当于月经孕周的11周),且至孕11周胎儿各大体结构已基本发育完全^[1]。而在此期之前胎儿未发育完全,很多严重畸形难以诊断或排除,如无脑儿、露脑畸形,孕8~10周时的生理性中肠疝易误诊为脐膨出。定于13⁺6周前是依据早孕期的定义而定,早孕期是指孕14周0天前,即包括孕13周的第6天在内以前属于早孕期;此外,染色体异常胎儿在13⁺6周前出现NT增厚,在中孕期可消失而无表现^[2]。

2 选择经腹超声还是经阴道超声

早孕期胎儿超声筛查始于20世纪90年代,由

于受限于经腹探头分辨率低的原因,多采用经阴道探头检查胎儿结构^[3]。但经阴道超声检查存在以下限制因素:①探头需置于阴道后穹窿内,不易为孕妇所接受;②经阴道超声检查探头摆动不如经腹部超声检查灵活,难以获得一些诊断切面,特别是NT测量切面。21世纪后,特别是最近几年,由于经腹探头频率的增加,经腹超声分辨率不断提高,部分探头可达9MHz,经腹超声检查已几乎取代了经阴道超声检查^[4]。

3 早孕期超声的效能

3.1 筛查非整倍体染色体异常 早孕期胎儿超声筛查染色体异常的指标主要有NT增厚,其他的还有鼻骨缺如或发育不全、静脉导管a波消失或反向、额上颌角减小等。

3.1.1 NT增厚 基于已有的研究证实,中晚孕期颈部水肿或颈部水囊瘤与胎儿染色体异常关系密切,Nicolaidis等^[5]首先提出早孕期超声筛查颈部异常液体聚集筛查染色体异常的可能性,并于1990年1月至1991年12月进行临床研究,他们对孕周为10~14周的染色体异常高危胎儿于染色体检查前行超声检查,于正中矢状切面上测量头臀长的同时测量颈后皮肤与皮下软组织层之间的无回声最大厚度,结果发现该无回声厚度 ≥ 3 mm是早孕期筛查染色体异常的有用指标,并将该无回声定义为颈部透明层(nuchal translucency, NT)。随后的研究发现,NT与头臀长呈正线性关系,不同头臀长的胎儿NT正常值范围不同,在头臀长为45 mm时,中位及第95百分位数分别为1.2 mm及2.1 mm,而在头臀长为84 mm时,相应的中位数及第95百分位

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(61101026);深圳市重点科技计划项目(201101013)

* 通信作者:李胜利, E-mail: lishengli63@126.com

数分别为 1.9 mm 及 2.7 mm^[6]。此后,进一步大量的研究也证实了该方法筛查染色体异常尤其是非整倍体染色体异常的可行性,利用 NT 增厚筛查 21 三体的灵敏度约为 80%,假阳性率为 5%^[2]。

3.1.2 鼻骨缺如或发育不全 胎儿鼻骨缺如或发育不全与非整倍体染色体异常(特别是 21 三体)的关系已通过多篇研究报道得到证实。虽然正常人群也可发生鼻骨缺如,但发生率仅约 1.4%,明显低于非整倍体染色体异常胎儿(21 三体儿 60%~70%, 18 三体儿约 50%, 13 三体儿约 30%)。Cicero S 等^[7]的研究发现鼻骨缺如筛查 21 三体的阳性似然比为 146(95%CI 50~434)。联合运用母体年龄、NT 值、鼻骨缺如筛查 21 三体灵敏度提高至 85%,假阳性率减低至 1%,并得出联合运用鼻骨缺如进行筛查可减低有创检查率及假阳性率的结论。

3.1.3 静脉导管 a 波消失或反向 静脉导管是将脐静脉的有氧血运输至心脏的重要通路。静脉导管血流频谱是由心室收缩期的 S 波和舒张期的 D 波以及心房收缩期的 a 波组成。正常情况下,S 波、D 波及 a 波均为同方向的向心血流形成的前向波。静脉导管 a 波消失或倒置是较常用来筛查非整倍体染色体异常的指标。据报道,21 三体、18 三体、13 三体和 45,XO 静脉导管 a 波倒置的发生率分别为 66.4%、58.3%、55.0%、75.0%。正常胎儿也可出现 a 波倒置,但发生率明显低于上述,约为 3.2%^[8]。此外心脏畸形、胎儿宫内生长受限、肾脏畸形等也可发生静脉导管 a 波消失或反向^[9]。单纯利用静脉导管 a 波异常筛查非整倍体染色体异常效能较低,但联合利用 NT 和静脉导管 a 波异常其筛查非整倍体染色体异常的灵敏度可达 93.5%^[10]。

3.1.4 上颌骨长度 21 三体儿面部扁平,有人认为可能是上颌骨发育不全的后果。Farkas 等^[11]的研究发现,50%的 21 三体儿超声显示有上颌骨发育不全。Cicero 等^[12]的研究发现染色体正常胎儿上颌骨长随孕周的增长而增长,CRL 为 45 mm 时,上颌骨长为 4.8 mm;CRL 为 84 mm 时,为 8.3 mm。相同孕周下,21 三体儿上颌骨明显短于正常儿,约短 0.7 mm。相同孕周下的 21 三体儿,无鼻骨的比

有鼻骨的上颌骨短 0.5 mm。Unsal N 等^[13]的研究认为上颌骨长与母体血 PAPP-a 呈正性线性关系,与 β -HCG 呈负性线性关系,并认为可以与其他指标联合应用以筛查 21 三体。

3.1.5 额上颌角增大 21 三体儿额上颌角增大,大多数认为是上颌骨发育不全的结果。额上颌角指额骨与上颌骨之间的夹角,在 NT 测量切面上测量,该角的一边经过上颌骨上缘,另一边经过以下两点:该切面上上颌骨最前点及额骨最前突点。21 三体儿该角大于正常儿,分别为 88.7°(75.4°~104°)、78.1°(66.6°~89.5°)^[14]。

3.2 筛查胎儿严重结构异常

3.2.1 胎儿神经系统异常 11~13⁺⁶周胎儿神经系统大体结构已发育完全,如神经管完全闭合完成于孕 6 周末、端脑于孕 10 周时已分成左右两侧半球、颅骨钙化于孕 10 周时候开始。因此,早孕期胎儿超声可筛查无脑儿、露脑畸形、脑膜脑膨出、全前脑及开放性脊柱裂。因以下结构发育较晚,这些结构的相关畸形不能在早孕期进行筛查,如小脑蚓部在孕 19 周前尚未完全形成,胼胝体于孕 20 周才发育完全,脑沟脑回自孕 23~25 周开始发育。

无脑儿早孕期超声检查表现与中晚孕期声像表现有异,除了颅骨强回声环缺失外,脑组织可正常或不正常。当脑组织正常时仅行胎儿正中矢状切面易漏诊,常规显示胎儿正中矢状切面时,声束与头颅顶骨平行,正常情况下颅骨强回声环也难以显示,因此行胎儿正中矢状切面检查对于脑组织正常的无脑儿常可漏诊,应加扫颅脑横切面进行检查。也有研究报道胎头冠状切面筛查无脑儿检出率高达 80%,有脑组织存在的无脑儿在冠状切面上呈“米老鼠”征^[15]。虽然理论上无脑儿头臀长会低于正常胎儿,但据报道,仅有 27%的无脑儿头臀长低于正常均数第 5 百分位数,也说明仅 27%的无脑儿在早孕期表现为脑组织缺如。

正常情况下,侧脑室水平横切面上双侧脉络丛呈“蝴蝶征”,这对早孕期排除全前脑畸形非常有用。Sepulveda W 等^[16]于绒毛穿刺前利用这一超声征象筛查 378 例高危胎儿(孕 11~14 周),其中 3 例未

能显示正常的脉络丛“蝴蝶征”,并可观察到一个融合的巨大的侧脑室和融合的丘脑,染色体检查结果2例为13三体,1例为环状13三体。目前报道最早超声诊断无叶全前脑的月经龄是 9^{+2} 周^[17]。

早孕期超声检查脑膜脑膨出表现为在缺损水平切面上可见颅骨缺损,缺损处多为无回声包块向颅外膨出^[18],这与中孕期检查有不同之处。脑膜脑膨出75%发生于枕部(膨出物多含脑组织),常合并小头畸形、脑积水、脊柱裂、Meckel-Gruber综合征等。

开放性脊柱裂的产前超声表现有颅骨光环“柠檬征”、小脑“香蕉征”、缺损处皮肤连续性中断、缺损处膨出包块等。但在早孕期超声这些征象只能在一些病例中出现,且其出现的机率尚不明确。Blumenfeld等^[19]报道了1例开放性脊柱裂,第一次于孕10周时检查表现为骶尾部脊椎排列不规则,但小脑是正常的;12孕周时复查时可观察到小脑“香蕉征”;15孕周再次复查时发现缺损处膨出包块。近期研究的颅内透明层(intracranial translucency, IT)对筛查开放性脊柱裂非常有用^[20]。IT的测量方法与NT的测量方法类似,是在NT测量平面上测量脑干与脉络丛之间的无回声区,该无回声区平行于颈后透明层。开放性脊柱裂时IT消失。其原理与中孕期出现小脑“香蕉征”是一样的,开放性脊柱裂时,蛛网膜下腔压力降低,脑组织向后下移位所致,相当于Chiari II型。在一项回顾性分析报道中,200例正常胎儿均可显示IT,但在4例开放性脊柱裂胎儿IT均消失。然而利用IT诊断开放性脊柱裂的价值还在研究中,还需要大规模的研究来证实。当产前超声发现IT消失时应认真扫查胎儿脊柱并建议超声随访复查证实。

3.2.2 胎儿心脏异常 心脏结构畸形的筛查是早孕期超声检查的难点。最初较多见的是利用经阴道超声检查的研究报道,经腹超声检查心脏的可行性研究较经阴道超声检查要晚一些。至今研究已比较成熟,结果也是比较肯定的:早孕期可进行胎儿严重心脏畸形的筛查。早孕期胎儿心脏畸形的筛查主要通过测量NT及心脏切面检查。多篇报道证实有先天性心脏病胎儿NT值比没有先天性心脏病胎儿

NT要厚,根据NT值大小将胎儿分为 $NT < 3.5$ mm组与 $NT \geq 3.5$ mm组,该2组胎儿先天性心脏病发生率不同,分别为0.8/1000和63.5/1000,差别有统计学意义^[21]。

早孕期超声检查胎儿心脏的方法与中孕期相同,主要的检查切面有四腔心切面、左室流出道切面、右室流出道切面及三血管气管切面等,并在上述切面上叠加彩色多普勒或频谱多普勒了解是否存在血流异常。目前,对于早孕期超声对各切面的显示率报道不一,主要受胎儿孕周、检查方法(经腹或经阴道超声)、检查者等因素影响,但大致认为孕12周后超声检查心脏各切面及结构的显示率均较佳^[22]。2011年,Persico N等^[23]利用经腹高频探头(线阵探头,频率为9MHz)检查孕11~13周高危胎儿心脏,采用四腔心切面、四腔心切面叠加CDFI、CDFI显示主动脉与肺动脉交叉(X征)、动脉导管与主动脉连接的V征4个切面于筛查胎儿心脏异常,收到良好的效果,严重心脏结构畸形的产前检出率达93.1%(54/58)。

3.2.3 胎儿肢体异常 首先,早孕期羊水较充足,据推测,此期羊水最可能的主要来源是羊膜对电解质溶液的主动传输使水通过被动转运的方式逆化学梯度进入羊膜腔内。在此情况下,胎儿肢体显示较为满意。其次,此期胎儿头臀长为45~84 mm,胎儿肢体长与头臀长相差不大,胎儿整条肢体可在一个平面上显示,容易获取胎儿肢体的整体观。已见的报道有早孕期超声筛查胎儿肢体畸形有致死性骨发育不良、并腿畸形、裂手/足畸形、桡骨缺如、肢体缺如、足内翻、多发性关节挛缩。

早孕期胎儿致死性骨发育不良除了胎儿臂、腿长骨短小畸形及窄胸外,常合并颈项透明层增厚。Ngo C等^[24]对2007年前发表的有关早孕期超声诊断胎儿肢体畸形进行统计分析,致死性骨发育不良30例(77.0%,30/39),其中27例(69%,27/30)合并NT增厚。目前研究认为,致死性骨发育不良常合并NT增厚可能与窄胸致纵膈受压、肢体畸形运动减少、胶原缺陷导致的皮肤结构异常等有关。此外,根据不同类型的致死性骨发育不良还可有其特

征性表现,这与中孕期超声表现相似,如软骨不发育还表现为颅骨、椎体骨化差,致死性侏儒还表现为股骨呈“听筒状”、躯干短小等。

多发性关节挛缩是由于神经、肌肉、结缔组织或骨骼畸形等原因导致胎儿关节挛缩、宫内活动受限。2009年Dane B等^[25]报道早孕期超声检出7例多发性关节挛缩胎儿,声像图表现为肢体缺少活动、关节挛缩、手紧握、内翻足、脐带短、羊水多、肺发育不良、小下颌等。其他肢体局部畸形的声像表现与中孕期超声表现相像。但值得提出的是,不是所有的肢体畸形都可以在早孕期得到诊断,如杂合子软骨发育不良的胎儿可能要到21~27孕周时才会出现股骨短;成骨发育不全III型,要到19~22孕周才能发现长骨变短和变形;成骨发育不全I型及IV型,常常要到24周才能发现骨骼回声偏低及肢体弯曲。

3.2.4 胎儿颜面部畸形 早孕期胎儿超声检查颜面部的切面有正中矢状切面、横切面、冠状切面等。目前,早孕期超声诊断及发现较多的是唇腭裂,特别是双侧唇腭裂。Markov D等^[26]于早孕期超声检查诊断1例双侧唇腭裂,诊断孕周为14周,特征性表现为正中矢状切面上及旁正中矢状切面上鼻尖下方出现异常团块样强回声,为颌骨前突。也有研究总结早孕期超声诊断唇腭裂技巧的报道,研究表明冠状切面上腭及两侧上颌骨额突组成的完整鼻后三角有利于诊断唇腭裂,唇腭裂胎儿此三角不完整,出现强回声的连续性中断^[27]。其他颜面部畸形如眼距过近、独眼、喙鼻、中央性唇裂等也见有合并于全前脑的报道。

3.2.5 胎儿腹部异常 生理性中肠疝是由于消化道生长速度超过腹腔及腹壁的生长速度,此时中肠被挤到脐带根部,并向外膨出形成一个包块,常见于12周前,因此孕12周前诊断脐膨出需格外小心。1989年Timor-Tritsch IE等对61例胚胎/胎儿(孕7~12周)行阴道超声检查观察胎儿中肠疝,孕8周时约64%可观察到,9~10周时100%,11周时25%,12周时0%,通过研究他们认为经阴道超声于孕12周时可很好地评价腹壁缺陷,包括脐膨出、腹裂。

早孕期因双肾与周边组织声阻抗差较低,难以显示双肾横切面,除了当肾脏畸形,尤其是多囊肾。Pachi A等^[28]诊断1例孕13周的Meckel-Gruber综合征,早孕期超声表现为腹部膨隆,双肾体积明显增大并于肾实质内发现多个细小无回声区。

膀胱增大可以是正常变异,也可以合并染色体异常、结构异常(较常见的是后尿道瓣膜)。正常情况下,胎儿的膀胱径线随孕周的增长而增长,但在11~13⁺⁶周时膀胱上下径很少超过6~7 mm。巨膀胱是指膀胱异常增大,可发生于任何孕周。14周前诊断巨膀胱的标准是膀胱上下径>7 mm。早孕期巨膀胱增大根据膀胱上下径的大小可分成3级。I级为轻度增大,上下径范围8~11 mm;II级中度增大,上下径范围12~15 mm;III级为重度增大,上下径>15 mm。在一个前瞻性研究中,早孕期(11~13⁺⁶周)超声检查24 492例单胎妊娠中,15例巨膀胱,发生率为1/1633,其中3例(20%,3/15)染色体异常,染色体正常的轻中度巨膀胱增大(膀胱长径8~12 mm)大部分在随后的检查中膀胱恢复正常,而无异常并发症;重度巨膀胱(膀胱长径≥17 mm)进展为梗阻性尿路病及肾发育不全^[29]。

4 早孕期胎儿超声筛查的安全性

现在,许多国家超出70%的孕妇会进行早孕期胎儿超声检查。早孕期胎儿超声检查最初主要是进行NT测量评估染色体异常的风险,通过二维超声获取NT测量平面进行测值,这从超声安全性而言是没问题的。当下担心早孕期胎儿超声检查的安全性问题主要是因为超声多普勒的应用。国际妇产科超声协会也因此对早孕期胎儿超声筛查应用多普勒进行规范,在该规范下使用对胎儿是安全的。该规范要求多普勒不能作为常规的超声检查方法,使用多普勒超声检查时TI≤1.0,检查时间应尽可能短(通常为5~10分钟),且不应超过60分钟。早孕期检查母体子宫动脉时,只要胚胎/胎儿不位于多普勒超声束扫查范围内,不太可能涉及胚胎/胎儿安全性问题^[30]。

综上所述,早孕期胎儿超声筛查的意义价值甚

大,在规范的使用下也是安全的,染色体异常高危的胎儿或有胎儿结构异常高危的胎儿不应错过这一检查时机。早孕期胎儿超声检查也应像中孕期胎儿超声检查一样,进行严格质量控制,以达到预期效果。

参 考 文 献

- [1] 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. 4.
- [2] Pandya PP, Snijders RJ, Johnson S, et al. Natural history of trisomy 21 fetuses with increased nuchal translucency thickness[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1995, 5(6): 381-383.
- [3] Achiron R, Tadmor O. Screening for fetal anomalies during the first trimester of pregnancy: transvaginal versus transabdominal sonography[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1991, 1(3): 186-191.
- [4] Persico N, Moratalla J, Lombardi CM, et al. Fetal echocardiography at 11-13 weeks by transabdominal high-frequency ultrasound[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011, 37(3): 296-301.
- [5] Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, et al. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy[J]. *BMJ*, 1992, 304(6831): 867-869.
- [6] Snijders RJ, 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 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group[J]. *Lancet*, 1998, 352(9125): 343-346.
- [7] Cicero S, Curcio P, Papageorgiou A, et al. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study [J]. *Lancet*, 2001, 358(9294): 1665-1667.
- [8] Maiz N, Valencia C, Kagan KO, et al. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009, 33(5): 512-517.
- [9] Oh C, Harman C, Baschat AA. Abnormal first-trimester ductus venosus blood flow: a risk factor for adverse outcome in fetuses with normal nuchal translucency[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2007, 30(2): 192-196.
- [10] Mavrides E, Sairam S, Hollis B, et al. Screening for aneuploidy in the first trimester by assessment of blood flow in the ductus venosus[J]. *BJOG*, 2002, 109(9): 1015-1019.
- [11] Farkas LG, Katic MJ, Forrest CR, et al. Surface anatomy of the face in Down's syndrome: linear and angular measurements in the craniofacial regions [J]. *J Craniofac Surg*, 2001, 12(4): 373-380.
- [12] Cicero S, Curcio P, Rembouskos G, et al. Maxillary length at 11-14 weeks of gestation in fetuses with trisomy 21[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2004, 24(1): 19-22.
- [13] Unsal N, Ozat M, Kanat-Pektas M, et al. The significance of fetal maxillary length in the first trimester screening for trisomy 21[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2011, 283(6): 1199-1205.
- [14] Plasencia W, Dagklis T, Sotiriadis A, et al. Frontomaxillary facial angle at 11+0 to 13+6 weeks' gestation-reproducibility of measurements[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2007, 29(1): 18-21.
- [15] Chatzipapas IK, Whitlow BJ, Economides DL. The 'Mickey Mouse' sign and the diagnosis of anencephaly in early pregnancy[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1999, 13(3): 196-199.
- [16] Sepulveda W, Dezerega V, Be C. First-trimester sonographic diagnosis of holoprosencephaly: value of the "butterfly" sign [J]. *J Ultrasound Med*, 2004, 23(6): 761~765, 766-767.
- [17] Blaas HG, Eik-Nes SH, Vainio T, et al. Alobar holoprosencephaly at 9 weeks gestational age visualized by two- and three-dimensional ultrasound [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2000, 15(1): 62-65.
- [18] Bronshtein M, Zimmer EZ. Transvaginal sonographic follow-up on the formation of fetal cephalocele at 13-19 weeks' gestation[J]. *Obstet Gynecol*, 1991, 78(3 Pt 2): 528-530.
- [19] Blumenfeld Z, Siegler E, Bronshtein M. The early diagnosis of neural tube defects[J]. *Prenat Diagn*, 1993, 13(9): 863-871.
- [20] Chaoui R, Nicolaides KH. From nuchal translucency to intracranial translucency: towards the early detection of spina bifida[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010, 35(2): 133-138.
- [21] Hyett J, Perdu M, Sharland G, et al. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study[J]. *BMJ*, 1999, 318(7176): 81-85.
- [22] Russell NE, McAuliffe FM. First-trimester fetal cardiac function[J]. *J Ultrasound Med*, 2008, 27(3): 379-383.
- [23] Persico N, Moratalla J, Lombardi CM, et al. Fetal echocardiography at 11-13 weeks by transabdominal high-

- frequency ultrasound[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011, 37(3):296-301.
- [24] Ngo C, Viot G, Aubry MC, et al. First-trimester ultrasound diagnosis of skeletal dysplasia associated with increased nuchal translucency thickness [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2007, 30(2):221-226.
- [25] Dane B, Dane C, Aksoy F, et al. Arthrogryposis multiplex congenita: analysis of twelve cases [J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2009, 36(4):259-262.
- [26] Markov D, Jacquemyn Y, Leroy Y. Bilateral cleft lip and palate associated with increased nuchal translucency and maternal cocaine abuse at 14 weeks of gestation [J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2003, 30(2-3):109-110.
- [27] Sepulveda W, Wong AE, Martinez-Ten P, et al. Retronasal triangle: a sonographic landmark for the screening of cleft palate in the first trimester [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010, 35(1):7-13.
- [28] Pachi A, Giancotti A, Torcia F, et al. Meckel-Gruber syndrome: ultrasonographic diagnosis at 13 weeks' gestational age in an at-risk case [J]. *Prenat Diagn*, 1989, 9(3):187-190.
- [29] Sebire NJ, Von Kaisenberg C, Rubio C, et al. Fetal megacystis at 10-14 weeks of gestation [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1996, 8(6):387-390.
- [30] Salvesen K, Lees C, Abramowicz J, et al. ISUOG statement on the safe use of Doppler in the 11 to 13⁺⁶-week fetal ultrasound examination [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011, 37(6):628.

编辑:王燕芸

(收稿日期:2012-08-29)

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。