

不同颈项透明层厚度中位数对孕早期唐氏筛查效能的影响

丘文君 孔舒 刘维强 潘倩莹 梁意 王鼎 孙筱放 刘忠民

摘要 **目的** 探讨不同颈项透明层(NT)厚度中位数对孕早期唐氏综合征筛查效能的影响。**方法** 选择我院产前诊断中心11位具有孕早期NT检查资格的超声医师,对23 446例单胎妊娠孕妇行NT筛查。NT测值通过英国胎儿医学基金会(FMF)推荐预期中位数转换为NT中位数的倍数(NT-Mom),监测超声医师测量的NT-Mom中位数是否位于0.9~1.1,按NT-Mom中位数所属区间将超声医师分为测量不足组(NT-Mom<0.9)、在控组(NT-Mom 0.9~1.1)、测量过度组(NT-Mom>1.1)。再分别用本地中心特有的和NT测量操作者特有的中位数将NT值转换为NT-Mom,观察各组测得的NT-Mom数据分布情况,评估其对唐氏综合征的筛查效能。应用指数加权移动平均(EWMA)质控图分析各组失控率;应用多元Logistic回归分析FMF中位数筛查唐氏综合征的假阳性率与其相关影响因素的关系。**结果** 23 446例胎儿中,21-三体综合征胎儿57例,NT中位数3.40 mm;18-三体综合征胎儿24例,NT中位数5.40 mm;13-三体综合征胎儿6例,NT中位数2.00 mm;Turner综合征23例,NT中位数5.60 mm;其他染色体异常胎儿10例,NT中位数2.25 mm。11位超声医师中,测量不足组2位,在控组6位,测量过度组3位。测量不足组和测量过度组的NT测值使用本地中心特有的中位数转换为NT-Mom后,其中位数所在区间属性不变;而使用操作者特有的中位数转换后,其NT-Mom中位数回归0.9~1.1。唐氏综合征风险截断值为1:250时,FMF、本地中心特有及操作者特有NT中位数对唐氏综合征的检出率分别为77.19%、77.19%、78.95%,差异无统计学意义;假阳性率分别为6.58%、6.23%、6.43%,差异有统计学意义($P<0.05$)。多元Logistic回归分析显示,以唐氏综合征筛查风险值1:250为截断值,FMF中位数的假阳性率与操作者特有的NT-Mom、EWMA失控率及妊娠年龄均有关,OR值分别为453.72(95%CI: 108.05~1922.97)、1.39(95%CI: 1.10~1.75)、1.30(95%CI: 1.28~1.31)。**结论** 使用NT操作者特有的中位数可一定程度上降低NT测量结果的变异性,提高NT测值对唐氏综合征的筛查效能,保持适当的NT筛查效能需要持续监测超声操作者的检测质量。

关键词 超声检查;颈项透明层;唐氏综合征;孕早期;质量控制

[中图分类号]R445.1;R714.5

[文献标识码]A

Effect of different nuchal translucency thickness medians on Down's syndrome screening efficacy in first-trimester

QIU Wenjun, KONG Shu, LIU Weiqiang, PAN Qianying, LIANG Yi, WANG Ding, SUN Xiaofang, LIU Zhongming
Experimental Department of Institute of Gynecology and Obstetrics, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Key Laboratory of Reproduction and Genetics of Guangdong Higher Education Institutes, Key Laboratory for Major Obstetric Diseases of Guangdong Province, Guangzhou 510150, China

ABSTRACT Objective To investigate the effect of different nuchal translucency thickness (NT) thickness medians on screening efficacy for Down's syndrome in first-trimester. **Methods** Eleven NT credentialed sonographers of the prenatal diagnosis center in our hospital were picked out, who conducted NT scans on 23 446 cases of singleton pregnancies in first-trimester. NT measurements were firstly transformed into multiply of NT median (NT-Mom) by the expected medians from the recommendation of Fetal Medicine Foundation (FMF) in order to survey whether the median NT-Mom measured by sonographers was in the range of 0.9~1.1. The sonographers were grouped three categories, including <0.9 undermeasuring group, 0.9~1.1 in-

作者单位:510150 广州市,广州医科大学附属第三医院妇产科研究所实验部 广州市高校生殖与遗传重点实验室 广东省产科重大疾病重点实验室(丘文君、孔舒、刘维强、潘倩莹、梁意、王鼎、孙筱放);广州医科大学附属第一医院检验科(刘忠民)

通讯作者:刘忠民,Email:gylzm08@126.com

control group, and >1.1 overmeasuring group in terms of their medians. Then local center-specific or practitioner-specific medians were used to convert NT measurements into NT-Mom. The changes of NT-Mom distributions from the three different categories were investigated and their performance of NT screening for Down's syndrome were also evaluated. Furthermore, out of control rate of ultrasound practitioner were calculated by exponentially weighted moving average (EWMA) chart for NT quality. Multiple Logistic regression was applied to analyze the correlation between the false positive rate of FMF median and its related influencing factors. **Results** In 23 446 fetuses, NT median was 3.40 mm for 57 fetuses affected by trisomy 21 syndrome, 5.40 mm for 24 fetuses affected by trisomy 18 syndrome, 2.00 mm for 6 fetuses affected by trisomy 13 syndrome, 5.60 mm for 23 fetuses affected by Turner's syndrome, 2.25 mm for 10 fetuses affected by other chromosome abnormalities, respectively. Among 11 sonographers, there were 2 sonographers classified as undermeasuring group, 6 as in-control group, 3 as overmeasuring group. NT-Mom medians in both undermeasuring group and overmeasuring groups after using local center-specific NT medians still stayed in the original interval, whereas their NT-Mom medians transformed with practitioner-specific NT medians returned into 0.9~1.1. The detection rates of Down's syndrome using FMF, local central-specific and practitioner-specific NT median were 77.19%, 77.19% and 78.95%, respectively, with no statistically significant difference at a risk cutoff value as 1:250, but the false positive rate were 6.58%, 6.23%, 6.43%, which were significantly different ($P<0.05$). Multiple Logistic regression analysis demonstrated that with a risk cutoff value as 1:250, the false positive rate of FMF median was associated with practitioner-specific NT medians, out of control rate of EWMA, and gestational age and OR were 453.7 (95%CI: 108.05~1922.97), 1.39 (95%CI: 1.10~1.75) and 1.30 (95%CI: 1.28~1.31), respectively. **Conclusion** Utilization of practitioner-specific NT medians to a certain extent reduces variation of NT value and improves the screening performance for Down's syndrome. Maintaining the appropriate performance of NT screening requires continuous supervision of NT measurement quality from sonographers.

KEY WORDS Ultrasonography; Nuchal translucency measurement; Quality control; Down syndrome; Pregnancy trimester, first

颈项透明层(nuchal translucency, NT)指胎儿皮肤与附着于胎儿颈椎软组织间的半透明空间,其厚度在孕10~14周时可通过超声测量。孕9~13周NT测值随孕周的增长而增厚,且存在个体差异,因此基于NT测量进行非整倍体风险计算时应重视NT的生理性变异影响。NT的超声测值高度依赖操作者,在不同中心和操作者间变异很大。因此,近年来NT的检测聚焦于NT测量的质量控制^[1]。目前,产前筛查中心NT的质量评估多使用英国胎儿医学基金会(FMF)推荐的NT预期中位数,并将NT测值转换为在某一头臀径时的预期NT中位数的倍数(NT-Mom)。通过计算NT-Mom的中位数及其对数非参数估计标准偏差是否处于允许范围内,从而评估NT测量的质量,若有偏差则需调整NT中位数^[2]。NT中位数调整方法包括产前筛查中心全体超声操作人员数据和个人操作的数据重新拟合NT预期中位数参考曲线方程,即NT预期中位数的中心化和操作人员个体化。本研究通过回顾性分析NT预期中位数中心化和个体化调整对唐氏综合征筛查效能的影响,探索NT预期中位数调整的最佳策略。

资料与方法

一、研究对象

选取2013年4月至2016年12月在我院产前诊

断中心行NT检查的单胎妊娠孕妇23 446例,年龄17~48岁,平均(31.5±4.7)岁,孕11~13周,平均孕(12.8±0.5)周,胎儿头臀径(64.3±7.4)mm;NT厚度0.3~3.3 mm,中位数1.8 mm。23 446例胎儿中,21-三体综合征57例,18-三体综合征24例,13-三体综合征6例,Turner综合征23例,其他染色体异常10例,核型或表型正常的新生儿23 326例。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有孕妇均签署知情同意书。

二、仪器与方法

1. 仪器:使用GE Voluson E 8和Philips iU 22彩色多普勒超声诊断仪,RAB6-D探头,频率2~8 MHz。

2. 超声检查:所有检查均由11位获得早孕期NT检查资格的超声医师完成,NT和头臀径的测量严格遵循FMF标准。孕妇取仰卧位,胎儿自然屈度时取正中矢状面的超声图像,并将其图像放大至胎头和上胸部占据整个图像75%的倍数,区分胎儿皮肤与羊膜,测量胎儿颈部软组织与皮肤间半透明组织的最大厚度,至少测量3次,取最大值为NT测值。

3. NT预期中位数参考曲线方程:FMF推荐使用的NT预期中位数参考曲线方程: $\log_{10}(NT) = -0.3599 + 0.0127 \times \text{头臀径} - 0.000\ 058 \times \text{头臀径}^2$ ^[3],而产前诊断中心特有的和操作者特有的中位数方程则通过对应的正常妊娠胎儿NT数据拟合获得。头臀径测值每隔3 mm

为一组,分为若干组。统计各组头臂径和NT加权中位数,对加权中位数进行回归分析,获得NT与头臂径的曲线方程加权方法以避免离群值对回归趋势的影响^[4]。因此,通过已知头臂径即可推算NT预期中位数,NT-Mom=NT实际测值/NT预期中位数。

4. NT质量监控:NT-Mom中位数的理想值为1.0,允许范围为0.9~1.1^[2]。按照FMF预期中位数转换的NT-Mom中位数所属区间,将11位NT测量超声医师分为测量不足组(NT-Mom<0.9)、在控组(NT-Mom 0.9~1.1)及测量过度组(NT-Mom>1.1)。再分别用本地中心特有的和操作人员特有的中位数将NT值转换为NT-Mom,观察各组NT-Mom数据的分布情况,评估其对唐氏综合征的筛查效能。

5. 中位数及标准差(SD)的估算:log₁₀NT-Mom近似正态分布,SD的估算值=(第90百分位数-第10百分位数)/2.563^[5],在2个百分位数范围的log₁₀NT-Mom中位数作为相应孕周天数的中位数。

6. 妊娠年龄及唐氏综合征风险的计算:21-三体综合征胎儿NT测值的中位数和SD采用FMF公布的数据,基于贝叶斯定理和正态分布数学模型计算唐氏综合征个体患病风险。

7. 妊娠结局的确认:抽取绒毛、羊水、脐带血或外周血培养后进行染色体核型分析,最终确诊异常核型,其他病例通过追踪随访新生婴儿的儿科就诊记录确定核型结果。

8. 指数加权移动平均(EWMA)质控图的失控率:依据Hynek和Stejskal^[6]的EWMA质控图法,选取0.1~4.0 mm范围内的NT值,绘制EWMA图,为每位超声操作人员绘制NT测量质控图,统计失控率。

三、统计学处理

使用R v3.5.1统计软件,计量资料以中位数(四分位距)表示。FMF、本地中心特有及操作人员特有的NT中位数的log₁₀NT-Mom中位数、log₁₀NT-Mom的SD(以下简称SD)和唐氏筛查效能比较行t检验、F检验及

χ²检验;超声操作人员EWMA质控图失控率比较行χ²检验。应用多元Logistic回归分析FMF中位数筛查唐氏综合征的假阳性率与其相关影响因素的关系。P<0.05为差异有统计学意义。

结 果

一、超声操作人员NT测量数据分布情况

120例染色体异常胎儿NT中位数和NT-Mom中位数见表1。11位超声医师中,测量不足组2位,在控组6位,测量过度组3位。3种不同中位数转换的NT-Mom的中位数和SD估算值见表2。结果显示使用中心特有的中位数转换后并未改变NT-Mom的中位数在FMF处理组的原本区间属性,而操作人员特有的NT-Mom中位数则回归0.9~1.1,其NT-Mom值更接近1,且SD更小。

二、不同NT中位数对唐氏综合征的筛查效能

唐氏综合征风险截断值为1:250时,FMF、本地中心特有及操作人员特有NT中位数对唐氏综合征的检出率分别为77.19%、77.19%、78.95%,差异无统计学意义;假阳性率分别为6.58%、6.23%、6.43%,差异有统计学意义(P<0.05)。在控组和测量过度组的操作人员特有中位数假阳性率显著低于其他两种中位数,但测量不足组操作人员特有中位数筛查假阳性率显著高于其他两种中位数,差异均有统计学意义(均P<0.05)。见表3。

三、EWMA质控分析

NT测值为0.1~4.0 mm的胎儿共23 188例,11位超声医师NT测量质控情况显示,操作人员特有中位数转换的失控率最小(8.1%),与FMF和本地中心特有中位数转换的失控率(22.8%、21.1%)比较,差异均有统计学意义(均P<0.05)。见表4。

四、多元逻辑回归分析

多元Logistic回归分析显示,以唐氏综合征筛查风险值1:250为截断值,FMF中位数的假阳性率与操

表1 染色体异常胎儿NT测值和3种不同中位数转换的NT-Mom[M(P₂₅,P₇₅)]

染色体异常类别	例数	NT测值(mm)	NT-Mom		
			FMF	中心特有	操作人员特有
21-三体	57	3.40(2.30,5.10)	2.12(1.30,3.16)	2.04(1.28,3.10)*	2.12(1.31,3.10)
18-三体	24	5.40(2.40,7.28)	3.55(1.75,4.95)	3.52(1.75,4.87)	3.56(1.70,4.53)*
13-三体	6	2.00(1.61,2.75)	1.28(1.09,1.60)	1.28(1.08,1.56)	1.33(1.11,1.77)
Turner综合征	23	5.60(2.36,8.42)	3.44(1.44,5.79)	3.36(1.40,5.88)*	3.76(1.45,6.04)
其他染色体异常	10	2.25(1.85,2.47)	1.34(1.16,1.51)	1.32(1.13,1.47)*	1.22(1.09,1.66)

与同一染色体异常类别FMF组的NT-Mom比较,*P<0.05。NT:颈项透明层;NT-Mom:颈项透明层中位数的倍数;FMF:英国胎儿医学基金会

作者特有的 NT-Mom、EWMA 失控率及妊娠年龄均有关, OR 值分别为 453.72 (95%CI: 108.05~1922.97)、1.39 (95%CI: 1.10~1.75)、1.30 (95%CI: 1.28~1.31)。见表 5。

表 2 各组不同中位数转换的 NT-Mom 中位数和 SD 估算值

组别	NT-Mom 中位数	SD 估算值
测量不足组		
FMF	0.8877(0.7440, 1.0605)	0.1121
中心特有	0.8678(0.7294, 1.0344)	0.1139
操作者特有	1.0053(0.8451, 1.1957)* [△]	0.1117* [△]
在控组		
FMF	1.0484(0.9249, 1.2050)	0.0881
中心特有	1.0284(0.9052, 1.1800)	0.0883
操作者特有	1.0014(0.8825, 1.1381)* [△]	0.0868* [△]
测量过度组		
FMF	1.1353(0.9927, 1.2920)	0.0868
中心特有	1.1104(0.9698, 1.2591)	0.0868
操作者特有	1.0011(0.8750, 1.1340)* [△]	0.0855* [△]
合计		
FMF	1.0293(0.8721, 1.1978)	0.1045
中心特有	1.0081(0.8547, 1.1707)	0.1049
操作者特有	1.0026(0.8679, 1.1523)* [△]	0.0944* [△]

与同组 FMF 的 NT-Mom 中位数比较, *P<0.05; 与同组中心特有的 NT-Mom 中位数比较, [△]P<0.05。SD: log₁₀NT-Mom 的标准差

表 3 各组不同 NT-Mom 筛查唐氏综合征的效能分析

组别	真阳性例数 (检出率)	假阴性 例数	假阳性例数 (假阳性率)	真阴性 例数
测量不足组				
FMF	15(78.95%)	4	366(4.83%)	7217
中心特有	15(78.95%)	4	336(4.43%)	7247
操作者特有	16(84.21%)	3	593(7.82%)* [△]	6990
在控组				
FMF	17(70.83%)	7	642(6.6%)	9084
中心特有	17(70.83%)	7	617(6.34%)	9109
操作者特有	17(70.83%)	7	566(5.82%)* [△]	9160
测量过度组				
FMF	12(85.71%)	2	532(8.75%)	5548
中心特有	12(85.71%)	2	504(8.29%)	5576
操作者特有	12(85.71%)	2	346(5.69%)* [△]	5734
合计				
FMF	44(77.19%)	13	1540(6.58%)	21849
中心特有	44(77.19%)	13	1457(6.23%)	21932
操作者特有	45(78.95%)	12	1505(6.43%)* [△]	21884

与同组 FMF 的 NT-Mom 中位数比较, *P<0.05; 与同组中心特有的 NT-Mom 中位数比较, [△]P<0.05

表 4 各组不同中位数转换的 log₁₀NT-Mom 在 EWMA 质控图上的分布

组别	例	
	在控	失控
测量不足组(7519)		
FMF	6455	1064
中心特有	6146	1373
操作者特有	7340	179*
在控组(6030)		
FMF	2893	3137
中心特有	3324	2706
操作者特有	4825	1205*
测量过度组(9639)		
FMF	8564	1075
中心特有	8836	803
操作者特有	9145	494*
合计		
FMF	17912	5276
中心特有	18306	4882
操作者特有	21310	1878*

与同组 FMF 和中心特有比较, *P<0.05

表 5 FMF 中位数筛查唐氏综合征的假阳性率与其相关影响因素的多元 Logistic 回归分析

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	OR 值(95%CI)	P 值
妊娠年龄	0.26	0.0065	1567.7	1.30(1.28~1.31)	<0.0001
失控率	0.33	0.1188	7.7	1.39(1.10~1.75)	0.0056
操作者特有的 NT-Mom 中位数	6.12	0.7343	69.4	453.72(108.05~1922.97)	<0.0001
常数项	-11.60	0.2433	2274.0	-	<0.0001

讨 论

本研究结果显示, 23 446 例单胎妊娠中染色体正常胎儿的 NT 中位数为 1.8 mm, 21-三体综合征和 18-三体综合征胎儿的 NT 中位数分别为 3.4 mm 和 5.4 mm, 正常胎儿与异常胎儿间 NT 测值的差异程度与国外报道^[7]结果一致。13-三体综合征胎儿的 NT 测值明显偏低, 中位数为 2.00 mm, NT-Mom 为 1.28, 与染色体正常胎儿的 NT-Mom 分布数据重叠较多, 失去了 NT 检查对 13-三体综合征的分辨能力。本研究中 6 例 13-三体综合征胎儿的 NT 检查结果有 2 例来自测量不足组 FMF 的 NT-Mom。FMF 的 NT-Mom 中位数<0.9 或>1.1 的 NT 值分布与标准测量的 NT 分布偏差并非由种族差异引起。Cowans 等^[8]研究显示, 与高加索人相比, 亚洲人的 log₁₀NT-Mom 降低 0.8%, 仅有细微的种族差异, 差异无统计学意义; Sahota 等^[9]也认为东方人的 NT-Mom 与种族无关。Nicolaidis 等^[3]从 FMF 研究结果中推导的正常胎儿特定头臂径的 NT 中位数公式已被 FMF 采

纳,成为国际接受的NT参考分布,并被国外学者在超声操作人员NT检查质量保证评审的研究中作为对照组的标准参考分布^[10-11]。我中心所有超声操作人员进行NT测量时均遵循FMF指南,使用FMF接受的NT预期中位数作为“主”中位数。

本研究有2位超声操作者的FMF推荐中位数转换的NT-Mom <0.9 ,中心特有的中位数转换后NT-Mom在FMF处理组的区间未发生改变,仅是全体数据的中位数更接近1,SD更小。而使用操作者特有的中位数转换后NT-Mom区间回归0.9~1.1。Wu等^[12]利用操作者特有的中位数重新计算加州产筛方案数据库的孕妇个体风险,结果增加了原本漏诊的14例染色体异常的案例。操作者特有中位数的调整使原来低于0.9的NT-Mom值回归到1附近,筛查唐氏综合征的OR值增大($OR=453.72$, $95\%CI:108.05\sim1922.97$),选择固定的筛查阳性切割值时理论上会增加检出率和假阳性率,反之本研究中操作者特有的中位数回调,FMF的NT-Mom >1.1 即测量过度组假阳性率也减少,与Kagan等^[13]研究结果一致。中位数的细微增幅导致假阳性率的极大飙升,可以解释FMF的原来低于0.9的Mom值回归到1附近,操作者特有NT-Mom调整的假阳性率并未低于其他两者。

NT测量的准确性高度依赖于超声医师的经验和技能,NT测值较实验室指标具有更高的可变性,即使NT测量中出现微小的偏差也可能显著改变其筛查效能^[12]。目前通常使用测定值与目标值的偏差累积和(CUSUM)图表和EWMA图表监测操作过程中出现的变异干扰,前者需同时绘制检测上限和下限两条质控线,制图过程复杂^[11],后者仅需绘制一条质控线,检测操作过程小变异的能力可与CUSUM法相媲美,且有现成的R统计软件包完成复杂的绘图过程^[6]。因此,本研究选用了EWMA法作为日常室内质控方法,结果显示操作者特有中位数转换的失控率最小(8.1%),与FMF和中心特有中位数转换的失控率比较,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。本研究应用多元Logistic回归分析失控率、操作者特有NT-Mom和妊娠年龄与假阳性率的关系,其中操作者特有NT-Mom OR值达453.72,在3个因素中占据主要矛盾地位。

综上所述,使用NT操作者特有的中位数可在—

定程度上降低NT测量结果的变异性,从而提高NT测值对唐氏综合征的筛查效能,保持适当的NT筛查效能需要持续监测超声操作者的检测质量。

参考文献

- [1] Sahota DS, Leung WC, To WK, et al. Quality assurance of nuchal translucency for prenatal fetal Down syndrome screening [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2012, 25(7): 1039-1043.
- [2] D'Alton ME, Fuchs KM, Abuhammad A, et al. Implementation of a national nuchal translucency education and quality monitoring program [J]. Obstet Gynecol, 2014, 123(1): 149-154.
- [3] Nicolaides KH, Snijders RJ, Cuckle HS. Correct estimation of parameters for ultrasound nuchal translucency screening [J]. Prenat Diagn, 1998, 18(5): 519-523.
- [4] Bestwick JP, Huttly WJ, Wald NJ. The estimation of median nuchal translucency values between 10 and 14 weeks of pregnancy [J]. J Med Screen, 2014, 21(2): 110-112.
- [5] Karki S, Joshi KS, Tamrakar SR, et al. Nuchal translucency in normal fetus and its variation with increasing crown rump length (CRL) and gestational age [J]. Kathmandu Univ Med J, 2015, 11(44): 282-286.
- [6] Hynek M, Stejskal D. Exponentially weighted moving average chart as a suitable tool for nuchal translucency quality review [J]. Prenat Diagn, 2014, 34(4): 367-376.
- [7] Wright D, Syngelaki A, Bradbury I, et al. First-trimester screening for trisomies 21, 18 and 13 by ultrasound and biochemical testing [J]. Fetal Diagn Ther, 2014, 35(2): 118-126.
- [8] Cowans NJ, Spencer K. The relationship between maternal body mass, smoking status and ethnicity and first trimester nuchal translucency thickness [J]. Prenat Diagn, 2011, 31(5): 446-449.
- [9] Sahota DS, Leung TY, Fung TY, et al. Medians and correction factors for biochemical and ultrasound markers in Chinese women undergoing first-trimester screening for trisomy 21 [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2009, 33(4): 7.
- [10] Sabrià J, Barceló-Vidal C, Arigita M, et al. The CUSUM test applied in prospective nuchal translucency quality review [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2011, 37(5): 582-587.
- [11] Koster MP, Wortelboer EJ, Engels MA, et al. Quality of nuchal translucency measurements in the Netherlands: a quantitative analysis [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2009, 34(2): 136-141.
- [12] Wu N, Platt LD, Greene N, et al. Practitioner-specific medians for nuchal translucency to improve first-trimester screening performance [J]. Obstet Gynecol, 2012, 119(4): 785-794.
- [13] Kagan KO, Wright D, Etchegaray A, et al. Effect of deviation of nuchal translucency measurements on the performance of screening for trisomy 21 [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2009, 33(6): 657-664.

(收稿日期:2019-03-06)