

脑梗死后抑郁患者杏仁核及其亚区的功能连接研究

林江南 曹志坚 王晓航 许茂盛

【摘要】目的 利用功能性磁共振成像技术(fMRI),研究与分析脑梗死后抑郁(PSD)患者静息态下杏仁核以及其各亚区与其他脑区功能连接的变化,以期对 PSD 的早期诊断及临床治疗提供帮助。**方法** 对 18 例 PSD 患者及 19 例脑梗死后无抑郁患者(对照组)进行静息态 fMRI 扫描,以杏仁核自身及其 3 个亚区(两侧基底外侧核、两侧浅表核及两侧中央内侧核)为种子点,分别进行静息态脑功能连接(FC 值)分析。研究两组患者种子点 FC 值结果的差异,并对 PSD 组汉密尔顿抑郁量表(HAMD)得分与差异脑区 FC 值进行 Spearman 相关性分析。**结果** 与对照组相比,PSD 组患者功能连接增强脑区为左侧中央内侧核-右侧额中回。其它观测部位均发生功能连接减低。PSD 组左侧中央内侧核与右侧岛叶和前额叶,右侧基底外侧核与左侧楔前叶、左侧额上回,右侧浅表核与补充运动区,左侧杏仁核与下丘脑,右侧杏仁核与双侧楔前叶的功能连接与 HAMD 评分呈负相关,差异均有统计学意义($r=-0.674 \sim -0.444$,均 $P<0.05$)。PSD 组患者左侧中央内侧核与右侧额中回的功能连接与 HAMD 评分呈正相关,差异有统计学意义($r=0.546$, $P<0.05$)。**结论** 杏仁核可参与情绪控制与加工,PSD 患者的杏仁核自身及其各亚区与多个脑区 FC 值存在异常,这些改变可能在抑郁产生的机制中发挥了重要作用。

【关键词】 脑梗死 抑郁 功能连接 杏仁核 静息态功能磁共振

Alteration of brain functional connectivity of amygdala and its sub-regions with other brain regions in patients with post-stroke depression LIN Jiangnan, CAO Zhijian, WANG Xiaohang, et al. Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, China

【Abstract】Objective To analysis the functional connectivity changes of amygdala and its sub-regions with other brain regions in patients with post-stroke depression (PSD) by using resting-state functional magnetic resonance imaging (fMRI). **Methods** Eighteen patients with PSD and 19 cerebral infarction patients without PSD (control group) were recruited in the study. The functional connectivity (FC) method was used to select the amygdaloid nucleus and its three subpubs (both sides of laterobasal, centromedial and superficial) as the seed point, and the functional connectivity of amygdala and its sub-regions was analyzed. The difference between magnetic resonance data and the correlation with the HAMD score were analyzed by software SPSS 21.0. **Results** Compared with the control group, the connectivity of PSD was increased in brain regions including right middle frontal gyrus. Decreased functional connectivity occurred in all other observation sites. In PSD group, the functional connections between left medial central nucleus and right insular lobe and prefrontal lobe, right lateral basal nucleus and left anterior cuneiform lobe, left superior frontal gyrus, right superficial nucleus and complementary motor area, left amygdala and hypothalamus, right amygdala and bilateral anterior cuneiform lobe were negatively correlated with HAMD scores, and the differences were statistically significant ($r=-0.674 \sim -0.444$, $P<0.05$). The functional connection between the left medial central nucleus and the right middle frontal gyrus was positively correlated with the HAMD score in the patients with PSD ($r=0.546$, $P<0.05$). **Conclusion** Amygdala participates in processing emotion. Abnormal functional connectivity are demonstrated in amygdala and its subregions in PSD patients, which may play an important role in the mechanism of depression.

【Key words】 Post-stroke Depression Functional connectivity Amygdala Resting state functional magnetic resonance imaging

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.12.2018-1824

基金项目:浙江省卫计委科研项目(2014KYA155);浙江省卫计委一般研究项目(2012KYA139);浙江省中医药管理局青年基金项目(2012ZQ009)

作者单位:310006 杭州,浙江中医药大学附属第一医院医学影像科

通信作者:曹志坚, E-mail: 15762039@qq.com

脑梗死是严重危害中老年生命健康的常见病^[1], 常可导致多种并发症^[2], 其中脑梗死后抑郁(post-stroke depression, PSD) 是脑梗死患者在脑梗死发生后出现的一种心理障碍疾病^[3]。PSD 不仅对脑梗死患者神经功能康复产生负面影响, 而且是导致脑梗死患者生活质量降低及病死率增加的一个危险因素^[4]。大量研究表明杏仁核结构或功能异常与抑郁症存在一定的相关性^[5]。因此, 本研究利用功能性磁共振成像技术(functional magnetic resonance imaging, fMRI), 研究与分析 PSD 患者静息态下杏仁核以及其他脑区功能连接的变化, 以期对 PSD 的早期诊断及临床治疗提供帮助, 现将研究结果报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选择 2013 年 9 月至 2016 年 12 月我院神经内科门诊和医学影像科门诊的首次发作脑梗死患者 37 例。采用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)将患者分为 PSD 组(HAMD ≥ 7 分)及对照组(脑梗死后无抑郁, HAMD < 7 分)。PSD 组 18 例, 其中男 9 例, 女 9 例, 年龄 65(53, 76)岁; 对照组 19 例, 其中男 11 例, 女 8 例, 年龄 67(55, 78)岁。纳入标准: 首次发病, 且符合第四届全国脑血管病学术会议制定的脑梗死诊断标准; 右利手者; 发病 2 周内; 能配合进行头颅 MRI 和量表测定。排除标准: 简易精神状态检查 ≤ 24 分; 存在认知功能障碍、精神障碍者; 有 MRI 检查禁忌证者(例如安装心脏起搏器等)。

1.2 方法

1.2.1 MRI 检查 采用 3.0T 超导型磁共振成像仪(德国西门子 Magnetom Verio)。扫描序列包括常规横断位 T₁WI、T₂WI 扫描, 高分辨率结构 MRI 成像(3D-T₁WI)。扫描参数为: 176 个矢状位层面, 重复时间 1 900ms, 回波时间 2.45ms, 反转时间 900ms, 层厚 1.0mm, 成像野 256mm $\times$ 256mm, 翻转角 7°, 矩阵 256 $\times$ 256。静息态 fMRI 成像(Gradient-echo EPI 序列)扫描参数为: 33 个矢状位层面, 重复时间 2 000ms, 回波时间 30ms, 层厚 4.0 mm, 成像野 256mm $\times$ 256mm, 翻转角 90°, 矩阵 64 $\times$ 64。

1.2.2 临床量表评分 均由 2 名有经验的神经内科医师进行体格检查, 完成美国国立卫生研究所卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)及改良的 Rankin 量表(The Modified Rankin Scale, mRS)评分。

1.2.3 常规磁共振数据预处理 使用统计参数图进行数据预处理。预处理具体步骤: (1)头动校正; (2)T₁ 结构像数据分隔, 分成灰质、白质、脑脊液; (3)将功能像数据

配准到相应的结构像上; (4)将功能像数据配准到 MNI 标准空间; (5)头动异常检测: 基于伪影探测工具的异常头动识别; (6)以 8mm-FWHM 进行空间平滑; (7)滤波。

1.2.4 静息态功能连接数据处理 静息态功能连接(functional connectivity, FC 值)是指 2 个不同脑区间时间序列的相关性, 用来描述不同脑区之间的关系, 可以从脑区间的协同关系了解脑功能。依据德国 Jülich 研究中心的 Amunts 等^[6]细胞构筑划分法选取两侧杏仁核整体及两侧杏仁核的 3 个亚区模块作为种子点: 即两侧基底外侧核、两侧中央内侧核和两侧浅表核。第一阶段提取杏仁核整体及 3 个亚区模块时间序列的平均值, 然后与大脑其余的体素进行 Pearson 相关系数分析, 并对相关系数经过 Fisher Z 值转换, 得到每个被试者的 Z 值图, 以便进行第二阶段的相关性分析。提取每个种子点对应脑区所包含体素的时间序列平均值, 通过计算每对脑区间时间序列的 Pearson 相关系数(r 值), 应用 Fisher r -to- Z 变换 r 值为 Z 值, 经 Family Wise Error 校正($P < 0.05$)获得有意义的功能连接。对于在设定阈值内无统计学差异脑区的种子点在结果中不予显示及标注。

1.3 统计学处理 应用 SPSS21.0 统计软件。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验。非正态分布的计量资料以中位数及四分位数表示, 组间比较采用秩和检验; 计数资料以百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。各临床资料与 HAMD 评分之间相关性分析采用 Spearman 检验。采用两样本 t 检验比较差异脑区的相关系数 Z 转化之后的值, 对其与 HAMD 评分进行多元回归分析, 并将性别、年龄作为协变量, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料及 NIHSS、mRS 评分结果比较 见表 1。

表 1 两组患者一般资料及 NIHSS、mRS 评分结果比较

组别	n	性别(男/女, n)	年龄(岁)	NIHSS 评分(分)	mRS 评分(分)
PSD 组	18	9/9	65(53, 76)	4.94 $\pm$ 2.77	1.83 $\pm$ 0.99
对照组	19	11/8	67(55, 78)	2.21 $\pm$ 1.69	0.90 $\pm$ 0.32
$\chi^2/t/Z$ 值		0.232	0.526	3.333	3.782
P 值		> 0.05	> 0.05	< 0.01	< 0.01

由表 1 可见, 两组患者性别、年龄差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。PSD 组 NIHSS 及 mRS 评分显著高于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

2.2 临床资料与 HAMD 评分相关性分析 所有入组

患者HAMD 评分与 NIHSS 评分、mRS 评分均呈正相关($r=0.692, 0.746$, 均 $P<0.05$)。HAMD 评分与年龄无相关性($r=-0.024, P>0.05$)。

2.3 两组患者差异种子点 FC 值及 HAMD 评分相关性分析 见表 2。

表 2 两组患者差异种子点 FC 值及 HAMD 评分相关性分析

种子点 - 差异脑区	对比	簇大小	最大 Z 值	MNI 坐标点			统计结果	
				x	y	z	r 值	P 值
左侧中央内侧核								
右侧岛叶	PSD 组<对照组	411	4.45	-24	20	34	-0.674	<0.01
右侧前额叶	PSD 组<对照组	244	3.86	-34	18	-6	-0.651	<0.01
右侧额中回	PSD 组>对照组	1 096	4.10	6	-96	4	0.546	<0.01
右侧基底外侧核								
左侧楔前叶	PSD 组<对照组	385	3.68	12	-74	64	-0.445	<0.01
左侧额上回	PSD 组<对照组	811	4.07	6	-48	50	-0.581	<0.01
右侧浅表核 - 补充运动区	PSD 组<对照组	405	3.80	4	16	58	-0.444	<0.01
左侧杏仁核 - 下丘脑	PSD 组<对照组	456	4.82	-8	-22	-6	-0.612	<0.01
右侧杏仁核 - 双侧楔前叶	PSD 组<对照组	1 933	4.37	0	-56	42	-0.484	<0.01

由表2可见,与对照组相比,PSD 组患者功能连接增强脑区为左侧中央内侧核-右侧额中回。其它观测部位均发生功能连接减低。PSD 组左侧中央内侧核与右侧岛叶和前额叶,右侧基底外侧核与左侧楔前叶、左侧额上回,右侧浅表核与补充运动区,左侧杏仁核与下丘脑,右侧杏仁核与双侧楔前叶的功能连接与 HAMD 评分呈负相关,差异有统计学意义($r=-0.674\sim-0.444$, 均 $P<0.05$)。PSD 组患者左侧中央内侧核与右侧额中回的功能连接与 HAMD 评分呈正相关,差异有统计学意义($r=0.546, P<0.05$)。

2.4 两组患者对比后静息态脑功能磁共振成像显示的脑功能连接异常差异脑区图 PSD 组中 18 例患者与对照组中 19 例患者分别以两侧杏仁核整体及两侧杏仁核的 3 个亚区作为种子点对比后,仅有左侧中央内侧核、右侧基底外侧核、右侧浅表核、左侧杏仁核及右侧杏仁核为种子点时存在脑功能连接异常的差异脑区,见图 1。

由图 1 可见,PSD 组 18 例患者叠加后的不同脑功能连接异常的差异脑区,白色不规则区域代表功能减低的脑区。

3 讨论

目前 PSD 的发生机制倾向于认为这是一种生物-心理-社会医学的多种模式的复杂疾病^[7],PSD 的发生与脑梗死后神经功能缺损程度有关,PSD 不仅仅是对神经及躯体功能缺损表现出的一种简单的情绪创伤反应,同时神经、躯体功能缺损可加重抑郁程度,而抑郁一旦发生也将延缓神经及躯体功能的恢复^[8]。本研究发现 PSD 的发生同脑梗死后急性期的神经功能缺损程度的

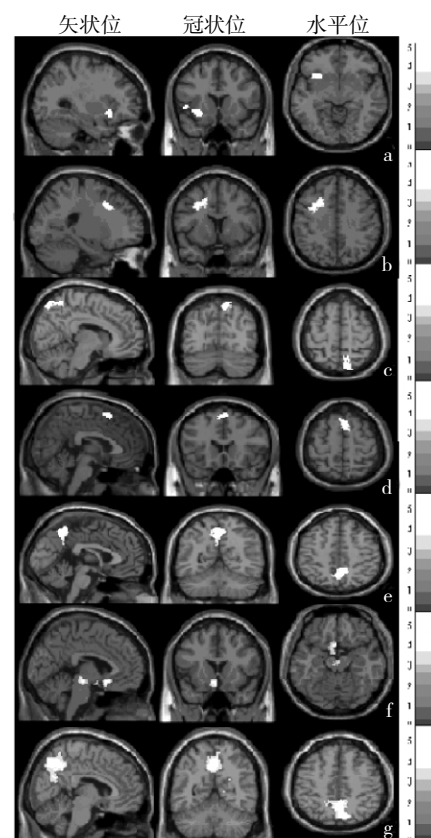


图 1 两组患者对比后静息态脑功能磁共振成像显示的脑功能连接异常差异脑区(a:左侧中央内侧核-右侧岛叶;b:左侧中央内侧核-右侧前额叶;c:右侧基底外侧核-左侧楔前叶;d:右侧浅表核-左侧额上回;e:右侧浅表核-补充运动区;f:左侧杏仁核-下丘脑;g:右侧杏仁核-双侧楔前叶)。

NIHSS 评分及功能残疾程度 mRS 评分明显相关,PSD 更容易发生于 NIHSS 评分较低及 mRS 较高的患者。这

些患者所需要承受的心理及精神压力更大,更易导致 PSD 的发生。

本研究发现,PSD 组较对照组左侧杏仁核到下丘脑功能连接减低。目前已有研究证实杏仁核结构或功能的异常是导致抑郁症患者丧失快感和情绪淡漠的神经基础^[9],而杏仁核与下丘脑间存在着双向直接纤维投射。下丘脑-垂体-肾上腺轴是参与情绪调节的重要通路,杏仁核与下丘脑间的功能连接减低,在一定程度上引起下丘脑-垂体-肾上腺轴的异常,引发人体应激激素的分泌减少,导致负面情绪的产生及负性记忆的固化,这一过程也间接诱导了脑梗死患者抑郁症状的产生。

杏仁核内部核团与其他脑区的连接改变与抑郁症的发生有紧密关系。本研究发现 PSD 组患者右侧基底外侧核与左侧楔前叶的功能连接减弱。杏仁核的基底外侧核是感觉信息与行为输出的情感意义之间联合学习的关键部位,在人类情绪记忆的巩固中具有关键性作用。楔前叶具有提取记忆及评价外界情感刺激的作用^[9],PSD 患者杏仁核的右侧基底外侧核与楔前叶的连接减弱,导致记忆环路及情感反馈环路的功能也被削弱。此外,本研究还发现 PSD 组的杏仁核的左侧中央内侧核与右侧岛叶及前额叶功能连接明显减低。中央内侧核被认为是与传出相关的脑区,其过程是信号自中央内侧核传入脑干,人体选择性地表达并作出相对应的情感反应,而岛叶前部具有部分语言功能,负责接收来自杏仁核及丘脑内侧核的投射纤维,同时也有纤维向杏仁核投射^[10];此外,岛叶还与海马旁回、脑沟共同构成了边缘系统,是精神活动及思维记忆的高级中枢,有研究显示抑郁症患者右侧岛叶的功能显著下降^[11]。PSD 患者杏仁核中央内侧核与岛叶环路的功能连接减弱,与其出现语言功能减退、反应迟缓的表现存在一定相关性。此外,由于杏仁核内的左侧中央内侧核与前额叶皮层连接明显减弱,前额叶皮层与杏仁核之间的环路受损,进而导致了情感回落的异常、情绪控制能力的减弱、认知能力的下降,与抑郁症的发生有密切联系。额中回在抑郁症中可以表现为功能激活增强^[12]。本研究发现,在以左侧中央内侧核作为种子点时,PSD 组的右侧额中回与左侧中央内侧核的功能连接增强,这种增强可能参与了抑郁情绪的调节。PSD 患者杏仁核内部核团与其他脑区功能连接发生了改变,这种改变主要是与情绪及评价外界情感刺激相关的楔前叶、参与精神活动及思维记忆的岛叶以及与情感和情绪控制存在联系的前额叶出现功能连接的减弱,而与右侧额中回的连接增强相关。

同时在本研究中还发现 PSD 患者的右侧浅表核与

补充运动区的功能减低。补充运动区以及中央旁小叶、中央前回等都属于皮质运动区,部分脑梗死患者在发病后都出现了躯体运动障碍,可能与皮质运动区的受损有关。对于浅表核是否参与了抑郁的发生尚有待进一步研究,但 PSD 患者的浅表核与补充运动区的功能减低可能与 PSD 患者在皮质运动区等脑区的异常自发神经活动异常有关,提示浅表核可能参与了躯体运动。

综上所述,PSD 患者的杏仁核及其亚区与全脑的功能连接分析均较对照组有显著意义,这意味着,比较杏仁核及其亚区到各脑区功能连接,将差异显著的脑区作为生物标记,或许可用于指导临床上对 PSD 的早期识别与诊断,同时对杏仁核及其亚区进行精准定位电极治疗或许也将作为 PSD 治疗性干预的新靶点。由于 PSD 患者样本量有限,且没有设置单纯抑郁组作为对照组进行研究分析,可能影响结果的稳定性,故在今后的研究中,加强对于患者的随访研究,将同一患者治疗前后的功能磁共振数据进行对比分析,使研究更有深度,将更有利于客观地探讨 PSD 的发病机制。

4 参考文献

- [1] 戚筱花, 刘小利. 脑卒中急性期抑郁心理护理干预联合药物治疗的效果[J]. 浙江医学, 2016, 38(12): 1037-1039.
- [2] Dijkhuizen RM, Kajo VDM, Otte WM, et al. Functional MRI and Diffusion Tensor Imaging of Brain Reorganization After Experimental Stroke[J]. Translational Stroke Research, 2012, 3(1): 36-43. DOI: 10.1007/s12975-011-0143-8.
- [3] Stalder-L ü thy F, Messerli-Bürgy N, Hofer H, et al. Effect of Psychological Interventions on Depressive Symptoms in Long-Term Rehabilitation After an Acquired Brain Injury: a systematic review and meta-analysis[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2013, 94(7): 1386-1397. DOI: 10.1016/j.apmr.2013.02.013.
- [4] Dwyer HK. Screening, diagnosis, and treatment of post-stroke depression[J]. Journal of Neuroscience Nursing, 2014, 46(3): 135-141. DOI: 10.1097/JNN.0000000000000047.
- [5] Li W, Ward BD, Xie C, et al. Amygdala network dysfunction in late-life depression phenotypes: Relationships with symptom dimensions[J]. Journal of Psychiatric Research, 2015, 70: 121-129. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2015.09.002.
- [6] Amunts K, Kedo O, Kindler M, et al. Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: intersubject variability and probability maps[J]. Anatomy & Embryology, 2005, 210(5-6): 343-352. DOI: 10.1007/s00429-005-0025-5.
- [7] Sun N, Li QJ, Lv DM, et al. A survey on 465 patients with post-stroke depression in China[J]. Archives of Psychiatric Nursing, 2014, 28(6): 368-371. DOI: 10.1016/j.apnu.2014.08.007.
- [8] Egorova N, Veldsman M, Cumming T, et al. Fractional amplitude of low-frequency fluctuations (fALFF) in poststroke depression[J].

- NeuroImage Clin, 2017, 16, 116–124. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.07.014.
- [9] 王恩锋, 刘立亚, 张红菊, 等. 伴有抑郁症状原发性失眠患者静息态磁共振脑默认网络评价[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(11): 1000–1006. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.11.014.
- [10] Liu H, Tang Y, Womer F, et al. Differentiating Patterns of Amygdala–Frontal Functional Connectivity in Schizophrenia and Bipolar Disorder [J]. Schizophrenia Bulletin, 2014, 40(2): 469–477. DOI: 10.1093/schbul/sbt044.
- [11] Liu Z, Xu C, Xu Y, et al. Decreased regional homogeneity in insula and cerebellum: a resting-state fMRI study in patients with major depression and subjects at high risk for major depression [J]. Psychiatry Research Neuroimaging, 2010, 182(3): 211–215. DOI: 10.1016/j.psychres.2010.03.004.
- [12] 程健, 吴文, 额叶梗死卒中后抑郁患者静息态功能 MRI 的局部一致性研究[J]. 中华神经医学杂志, 2017, 16(11): 1107–1111. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2017.11.005.
- (收稿日期: 2018-07-17)
(本文编辑: 杨丽)

(上接第 1277 页)

4 参考文献

- [1] 孙丽雅, 邢清和, 贺林. 中国出生缺陷遗传学研究的回顾与展望[J]. 遗传, 2018, 40(10): 800–813. DOI: 10.16288/j.ycz.18-181.
- [2] 严恺, 金帆. 出生缺陷相关遗传病产前诊断技术新进展[J]. 浙江大学学报(医学版), 2017, 46(3): 227–232. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2017.06.01.
- [3] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 159.
- [4] Mark IE, Mark PJ, Yuval Y. 产前诊断[M]. 段涛, 胡娅莉, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 381–385.
- [5] 赵欣荣, 吴怡, 韩旭, 等. 产前诊断中羊水细胞染色体嵌合体的发现与处理[J]. 中国优生与遗传杂志, 2014, 22(5): 66–67, 76. DOI: 10.13404/j.cnki.cjbh.2014.05.027.
- [6] 戚庆炜, 郝娜, 周京, 等. 羊水间期细胞荧光原位杂交检测残余风险评估: 6125 例产前细胞遗传学诊断回顾性分析[J]. 生殖医学杂志, 2015, 24(6): 429–435. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2015.06.001.
- [7] Benn P, Cuckle H, Pergament E. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: current status and future prospects [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2013, 42(1): 15–33. DOI: 10.1002/uog.12513.
- [8] 夏蓓, 刘之英, 秦利, 等. 5622 例高龄孕妇妊娠中期羊水细胞遗传学分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2017, 34(3): 454–455. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2017.03.033.
- [9] Sipek AJ, Mihalova R, Panczak A, et al. Advanced maternal age as a sole indication for amniocentesis—analysis of 418 fetal karyotypes[J]. Ceska Gynekol, 2011, 76(3): 230–234.
- [10] MA J, HONG P, FU J, et al. Prenatal diagnostic testing among women referred for advanced maternal age in Beijing, 2001–2012 [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2014, 125(3): 232–236. DOI: 10.1016/j.ijgo.2013.12.004.
- [11] Petersen OB, Vogel I, Ekelund C, et al. Potential diagnostic consequences of applying non-invasive prenatal testing: population-based study from a country with existing first-trimester screening[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2014, 43(3): 265–271. DOI: 10.1002/uog.13270.
- [12] Summers AM, Langlois S, Wyatt P, et al. Prenatal screening for fetal aneuploidy [J]. J Obstet Gynecol Can, 2007, 29(2): 146–149. DOI: 10.1016/s1701-2163(16)32379-9.
- [13] 陈铁峰, 毛倩倩, 鲁莉萍, 等. 羊水细胞染色体核型分析与高龄孕妇年龄因素的相关性[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(6): 423–426. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2016.06.007.
- [14] 戚庆炜, 蒋宇林, 刘俊涛, 等. 对高龄孕妇于孕中期行血清学三联指标筛查胎儿唐氏综合征的多中心前瞻性研究 [J]. 中华妇产科杂志, 2008, 43(10): 737–741. DOI: 10.3321/j.issn:0529-567X.2008.10.005.
- [15] Chitayat D, Langlois S, Wilson RD. No.261—Prenatal screening for fetal aneuploidy in singleton pregnancies [J]. J Obstet Gynecol Can, 2017, 39(9): e380–e394. DOI: 10.1016/j.jogc.2017.06.013.
- [16] Practice bulletin No.163 summary: Screening for fetal aneuploidy [J]. Obstet Gynecol, 2016, 127(5): 979–981. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001439.
- [17] 候巧芳. 孕妇外周血中游离胎儿的 DNA 检查在无创产前诊断中的临床应用[J]. 中华妇产科杂志, 2012, 47(11): 813–817. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2012.11.004.
- [18] Shaffer LG, Rosenfeld JA, Dabell MP, et al. Detection rates of clinically significant genomic alterations by microarray analysis for specific anomalies detected by ultrasound [J]. Prenat Diagn, 2012, 32(10): 986–995. DOI: 10.1002/pd.3943.
- [19] 赵淳, 邓学东. 染色体异常胎儿超声指标分析[J]. 中华医学超声杂志: (电子版), 2011, 8(1): 27–29. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2011.01.011.
- (收稿日期: 2019-01-24)
(本文编辑: 沈昱平)