

出生缺陷防治规范

目 录

1. 胎儿常见染色体异常与开放性神经管缺陷的产前筛查与 诊断技术标准.....	(1)
第 1 部分：中孕期母血清学产前筛查.....	(1)
第 2 部分：胎儿染色体异常的细胞遗传学产前诊断技术标准	(13)
2. 孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查与诊断技术规范	(38)
3. 染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用专家共识	(56)
4. 全基因组测序在遗传病检测中的临床应用专家共识	(64)
5. 双胎妊娠产前筛查与诊断技术规范.....	(75)
6. 妊娠期应用放射性影像学检查的专家建议.....	(84)

胎儿常见染色体异常与开放性神经管缺陷的 产前筛查与诊断技术标准

第 1 部分：中孕期母血清学产前筛查

——来源：《中国产前诊断杂志（电子版）》 2011 年第 3 卷第 3 期

1 范围

WS322 的本部分规定了中孕期母血清学产前筛查的工作程序、知情同意书、筛查资料和标本的采集、实验室检测、结果的告知及对高风险孕妇的处理和追踪随访等要求。

本部分适用于对分娩时年龄在 35 岁以下的中孕期孕妇进行胎儿常见染色体异常（唐氏综合征与 18—三体综合征）和开放性神经管缺陷的血清学产前筛查。

2 规范性引用文件

下列文件对于本标准的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

WS / T247 甲型胎儿球蛋白检测产前监测和开放性神经管缺损诊断准则

WS / T250 临床实验室质量保证的要求。

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1 常见胎儿染色体异常 染色体疾病是导致新生儿出生缺陷最多见的一类遗传性疾病。染色体病约有近 400 种，其中常见的有 60 多种，主要的染色体异常为 21—三体（唐氏综合征）、18—三体综合征和 13—三体综合征以及性染色体的异常，其次为染色体结构的异常。

3.2 开放性神经管缺陷 孕 4 周左右胚胎神经管未闭合导致，依据缺陷的部位和严重程度而临床表现不同，开放性神经管缺陷包括无脑儿和开放性脊柱裂，前者为致命性的，可导致流产、死胎或死产，后者可出现瘫痪，二便失禁等症状。

3.3 中孕期 孕 13~20⁺⁶周，中孕期筛查时限通常指孕 15~20⁺⁶周。

3.4 产前筛查 通过简便、经济和较少创伤的检测方法，从孕妇群体中发现某些有先天性缺陷和遗传性疾病胎儿的高风险孕妇，以便进一步明确诊断。

3.5 中孕期母血清学产前筛查 通过中孕期母体血清甲胎蛋白、血清人绒毛膜促性腺激素、血清人绒毛膜促性腺激素游离 p 亚基、抑制素 A 和非结合雌三醇指标结合孕妇的年龄、体重、孕周、病史等进行综合风险评估，得出胎儿罹患唐氏综合征、18 三体综合征和开放性神经管缺陷的风险度。

4 产前筛查工作程序

产前筛查工作应由经过专门培训的并已经取得产前筛查资

质的医疗保健机构和医务人员承担。中孕期产前筛查应在孕15~20⁺周进行。在确定筛查对象后,对自愿产前筛查的孕妇收集病史、签署知情同意书、确定孕周、采集外周血,测定血清学指标,并计算出风险,解释筛查报告;对高风险人群进行遗传咨询,对同意介入性产前诊断者进行产前诊断;随访妊娠结局。产前筛查诊断工作流程图参见附录A。

5 知情同意书

5.1 产前筛查应按照知情选择、孕妇自愿的原则,医务人员应事先告知孕妇或其家属产前筛查的性质。

5.2 提供产前筛查服务的医疗保健机构应在知情同意书中标明本单位所采用的产前筛查技术能够达到的检出率,以及产前筛查技术具有出现假阴性的可能性。各机构所使用的产前筛查知情同意书应报所在机构医学伦理委员会审议通过并报医务处备案。知情同意书的参考格式见附录B。

5.3 医疗机构只对已签署知情同意书,同意参加产前筛查的孕妇做产前筛查。

6 资料和标本的采集

6.1 产前筛查资料的收集

6.1.1 医师应详细询问病史、确认孕周,记录超声测定的头臀长(早孕期)或双顶径(中孕期)以及超声检查时间、孕妇提供的对确定孕周有重要价值的其它信息资料。

6.1.2 医师应在产前筛查申请单上准确填写下列资料:孕

妇的姓名、出生日期（公历）、采血日期、孕龄、体重、民族/种族、末次月经日期（公历）、月经周期、孕妇是否吸烟、本次妊娠是否为双胞胎或多胎、孕妇是否患有胰岛素依赖型糖尿病、既往是否有染色体异常或者神经管畸形等异常妊娠史、家族史、孕妇的通信地址和联系电话。

6.1.3 孕妇在申请单上签署知情同意书。

6.2 标本采集

6.2.1 按照无菌操作常规，用静脉穿刺术采取孕妇静脉血2~3mL，收集于真空干燥采血管中。

6.2.2 在采血管标签上写明患者姓名、标本编号、采血日期。标本编号应采用唯一编号，也可使用条形码作为唯一编号，应与产前筛查申请单及采血工作登记册上的编号一致。

6.2.3 产前筛查实验室应当对该实验室所接收的血液标本类型作出规定，如：空腹血标本、全血标本、血清分离管标本、离心分离的血清标本。

6.3 标本的贮存和运输

6.3.1 将盛有血液标本的采血管静置于室温下（18~28℃）约0.5~2h，待其凝集后迅速离心分离得到血清。若室温低于18℃，则可将盛有血液的采血管静置于37℃恒温水浴箱内0.5h使其凝集。

6.3.2 产前筛查实验室与采血点不在同一医疗机构者，应在采血点离心分离得到血清，以血清形式运送标本。血清标本

运输过程中应保持 4 ~ 8 °C 冷藏条件。

6.3.3 血清标本在 4 ~ 8 °C 温度下保存，不应超过 7 d；在 -20 °C 以下保存不应超过 3 个月；长期保存应在 -70 °C；保存过程中避免反复冻融。

7 实验室检测

7.1 标本的接收 标本采用唯一编号，实验开始前应再次核对标本编号与患者姓名，检查产前筛查申请单的相关信息及知情同意书。

7.2 实验室规范 产前筛查实验室应符合 WS / T250 的要求，应用定量检测系统，而非半定量或定性检测系统检测。应选择获得国家食品药品监督管理局批准上市使用的产前筛查设备、试剂盒和风险计算软件。AFP 检测按 WS / T247 执行。

7.3 实验室检测

7.3.1 实验室检测的母体血清标记物方案 实验室检测的母体血清标记物方案可选择下列任一种。

a) 二联法：血清甲胎蛋白 (alpha-fetoprotein, AFP) + 血清人绒毛膜促性腺激素游离 p 亚基 (Free p subunit of HCG, Free p-HCG) 或者 AFP + 血清人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, HCG)。

b) 三联法：AFP + Free p-HCG + 血清游离雌三醇 (uncoujugated estriol, uE3) 或者 AFP + HCG + uE3, 或者 AFP + Free p-HCG + 抑制素 A (inhibinA, Inh-A)。 c) 四联法：

AFP + Free p-HCG + uE3 + Inh-A 或者 AFP + HCG + uE3 + Inh-A。

7.3.2 实验室检测结果的计算和转换 产前筛查实验室应将检测到的标本标记物浓度 转化为相应孕周的中位数倍数 (multiple of medium, MOM)，计算风险时应结合孕妇的年龄、孕周、体重等资料，使用专门的风险计算软件分别计算胎儿罹患唐氏综合征、18—三体综合征和开放性神经管缺陷 (open neural tube defects, ONTD) 的风险。

7.3.3 结果的风险率表达方法 唐氏综合征、18—三体综合征的风险率以 $1/n$ 的方式来表示，意味着出生某一患儿存在 $1/n$ 的可能性。开放性神经管缺陷筛查结果可以风险率 ($1/n$) 的方式来表示，也可以高风险或低风险表示。

7.3.4 结果的判别 筛查结果分为高风险和低风险：

a) 唐氏综合征筛查结果可采用 $1/270$ 为阳性切割值 (临界值)，即筛查结果风险率 $\geq 1/270$ 者为高风险妊娠；

b) 18—三体综合征筛查结果可采用 $1/350$ 为阳性切割值，筛查结果风险率 $\geq 1/350$ 者为高风险妊娠；

c) 开放性神经管缺陷宜以母血清 AFP $\geq 2.0 \sim 2.5$ MOM，为阳性切割值，筛查结果 AFP $\geq 2.0 \sim 2.5$ MOM 者为高风险妊娠。

7.3.5 结果的审核与签发 产前筛查报告需两个以上相关技术人员核对后方可签发。其中，审核人应具备副高级以上检验或相关专业的技术职称 / 职务。

7.3.6 资料与标本的保存 有关筛查结果的原始资料，包括

产前筛查申请单、知情同意书、实验数据记录，均应保存 5 年以上，另有规定的除外。血清标本应保存至产后 2 年以上，血清标本应保存于 -70°C ，以备复查。

7.3.7 实验室技术的精密度要求 以变异系数 CV% 为代表，批内 CV% $< 3\%$ ，批间 CV% $< 5\%$ 。

7.3.8 产前筛查的检出率要求

7.3.8.1 二联法：对唐氏综合征的检出率 $\geq 60\%$ ，假阳性率 $< 8\%$ ；对 18-三体综合征的检出率 $\geq 80\%$ ，假阳性率 $< 5\%$ ；对开放性神经管缺陷（ONTD）的检出率 $\geq 85\%$ ，假阳性率 $< 5\%$ 。

7.3.8.2 三联法：对唐氏综合征的检出率 $\geq 70\%$ ，假阳性率 $< 5\%$ ；对 18-三体综合征的检出率 $\geq 85\%$ ，假阳性率 $< 5\%$ ；对开放性神经管缺陷（ONTD）的检出率 $> 85\%$ ，假阳性率 $< 5\%$ 。

7.3.8.3 四联法：对唐氏综合征的检出率 $\geq 80\%$ ，假阳性率 $< 5\%$ ；对 18-三体综合征的检出率 $\geq 85\%$ ，假阳性率 $< 1\%$ ；对开放性神经管缺陷（ONTD）的检出率 $\geq 85\%$ ，假阳性率 $< 5\%$ 。

7.3.9 阳性预测值 阳性预测值为筛查阳性病例中的真阳性率，唐氏综合征产前筛查的阳性预测值应 $\geq 0.5\%$ 。

7.3.10 实验室质量控制

每次实验应根据相应试剂盒的要求做标准曲线或校准标准

曲线、质控品测定，以评估该批次实验测定结果的可靠性。实验室每年应参加 1 ~ 2 次卫生部指定机构的室间质评计划，并取得合格证书。连续 3 年不参加或者未取得室间质评合格证书的产前筛查视为质量控制不合格。

8 结果的告知

8.1 筛查结果以书面形式告知被筛查者，应通知孕妇和（或）家属获取筛查结果报告单的时间与地点便于其及时获悉筛查结果。

8.2 报告应包括以下信息：

- a) 孕妇的年龄与预产期分娩的年龄；
- b) 标本编号；
- c) 筛查时的孕周及其推算方法；
- d) 各筛查指标的检测值和 MOM 值；
- e) 经校正后的筛查目标疾病的风险度
- f) 相关的提示与建议。

8.3 报告发放应在收到标本的 7 个工作日内。对于筛查结果为高风险的应尽快通知孕妇，建议该孕妇进行产前诊断，并有记录可查。筛查结果为低风险的，应向孕妇说明此结果并不是完全排除可能性。

9 高风险孕妇的处理

9.1 对于筛查结果为高风险的孕妇，应由产前咨询和 / 或遗传咨询人员解释筛查结果，并向其介绍进一步检查或诊断的

方法，由孕妇知情选择。

9.2 对筛查高风险的孕妇建议行产前诊断，产前诊断率宜 $\geq 80\%$ 。

9.3 对筛查出的高风险病例，在未进行产前诊断之前，不应为孕妇做终止妊娠的处理。

9.4 产前筛查机构应负责产前筛查高风险病例的转诊，产前诊断机构应在孕 22 周内进行筛查高风险病例的后续诊断。

10 追踪随访

10.1 强调对所有筛查对象进行随访，随访率应 $\geq 90\%$ 。随访时限为产后 1 ~ 6 月。

10.2 随访内容包括：妊娠结局，孕期是否顺利及胎儿或新生儿是否正常。

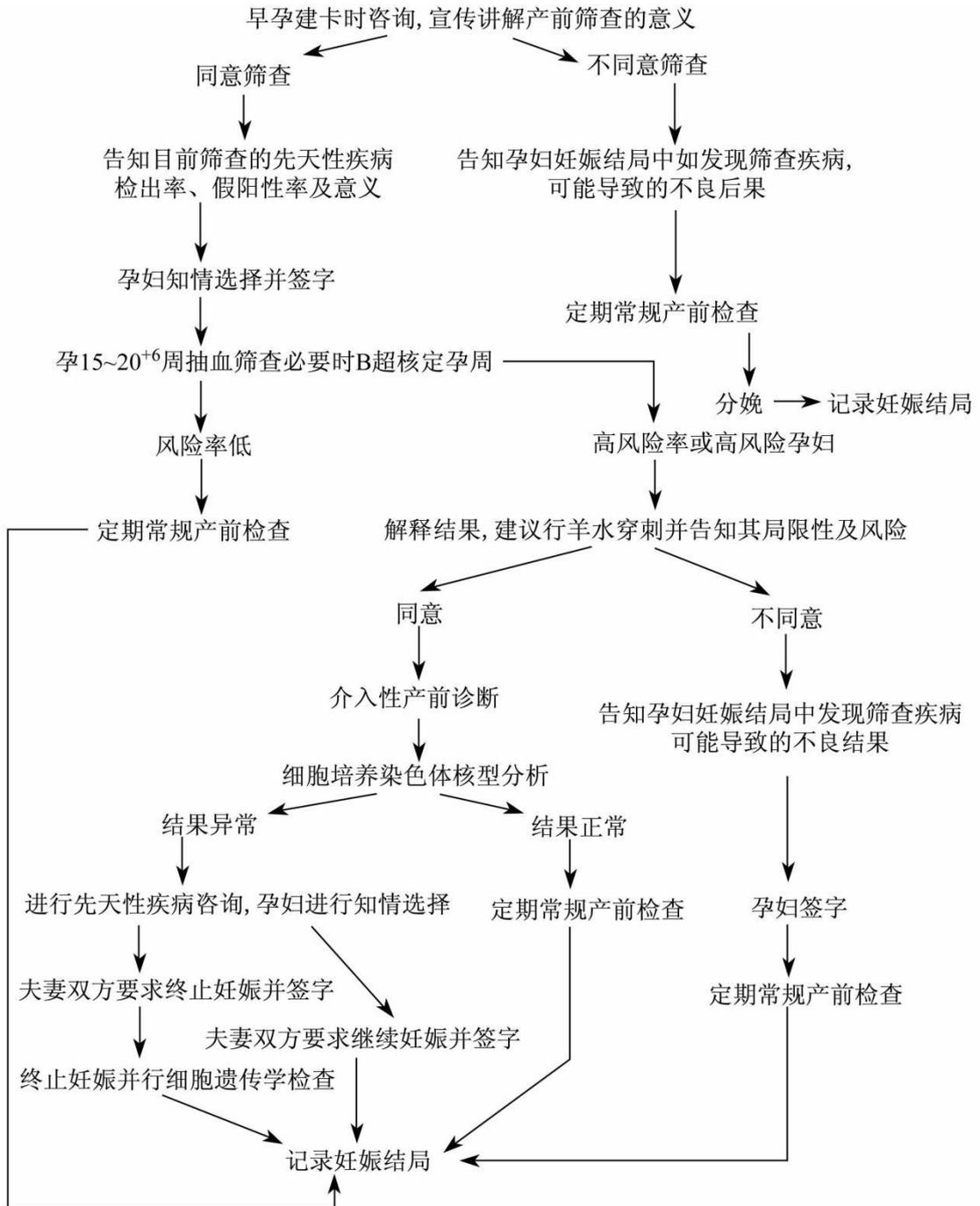
10.3 对筛查高风险的孕妇，应随访产前诊断结果、妊娠结局，对流产或终止妊娠者，应尽量争取获取组织标本行遗传学诊断，并了解引产胎儿发育情况。

10.4 随访信息登记：产前筛查机构应如实登记随访结果，总结统计分析、评估筛查效果，定期上报省级产前诊断中心。

附录 A

(资料性附录)

中孕期孕妇血清学产前筛查及产前诊断工作流程图



附录 B

(规范性附录)

中孕期母血清学产前筛查知情同意书的格式

中孕期母血清学产前筛查知情同意书

唐氏综合征又称先天愚型，是由胎儿 21 号染色体三体引起的出生缺陷，也是智力低下最常见的遗传性病因。18—三体综合征是由胎儿 18 号染色体三体引起的出生缺陷，常伴有多种畸形如先天性心脏病等。神经管缺陷是一类中枢神经系统的出生缺陷，是一种多基因遗传疾病，包括无脑儿、脊柱裂、脑积水等，常导致胎死宫内或者出生后夭折，能存活者通常也伴有智力发育迟缓和多发畸形。上述疾病大多并非由家系遗传而来，因此每个孕妇都有分娩先天缺陷儿的可能。患儿一旦出生则无法治愈，目前唯一有效减少上述出生缺陷发生的方法就是进行产前筛查和产前诊断，预防这几种疾病的患儿出生。

目前针对上述胎儿异常的中孕期产前筛查方法为在最佳筛查时间即妊娠 15 周 ~ 20⁺⁶ 周内，通过抽取少量孕妇静脉血，测定孕妇血清中的生化指标如甲胎蛋白 (AFP)、人绒毛膜促性腺激素 (p-HCG) 和游离雌三醇 (uE3) 等的水平，结合孕妇的年龄，体重等因素来计算胎儿罹患上述先天性疾病的风险。若筛查结果为低风险，我们建议继续妊娠和产前检查；若筛查结果

为高风险，我们建议进一步行介入性产前诊断或产科超声检查。通过介入性产前诊断或产科超声检查，若胎儿确诊为染色体异常或开放性神经管畸形，可按孕妇本人的意愿终止或继续妊娠。若胎儿染色体核型分析结果正常，则可排除唐氏综合征或 18—三体综合征等胎儿重大染色体异常疾病，可继续妊娠和产前检查。

针对上述三种先天性疾病的中孕期产前筛查，其结果不是诊断，只是风险的评估。通过上述产前筛查和诊断的流程，能够产前发现约 60% 的唐氏综合征患儿和约 85% 的神经管缺陷患儿。亦有少数胎儿有染色体异常或开放性神经管畸形时，孕妇血清筛查结果可能为低风险而未能产前发现。同时，本筛查对其他类型的出生缺陷如单基因病、唇腭裂、先天性心脏病、染色体微缺失、闭合性神经管畸形等无风险评估作用。

我们已充分了解该检查的目的、性质、必要性和风险性。经本人及家属慎重考虑后同意接受产前筛查，并承诺如实提供产前筛查所需资料，愿将本次妊娠的最终结局及时与医方沟通。为确认上述内容为双方意思的真实表达，医方已履行了告知义务，孕妇方已享有充分知情和选择的权利，签字生效。

孕妇签字：

医生签字：

日期：

日期：

第 2 部分: 胎儿染色体异常的细胞遗传学产前诊断技术标准

——来源: 《中国产前诊断杂志(电子版)》 2011 年第 3 卷第 4 期

1 范围

WS322 本部分规定了产前诊断的临床工作、实验室工作以及产前诊断病例的追踪和随访的要求。本部分适用于已取得产前诊断技术服务资质的医疗保健机构,采用细胞遗传学方法等国家认可的相关技术,对孕妇实施胎儿染色体检查,从而对胎儿是否罹患目前细胞遗传学技术可诊断的染色体病作出产前诊断。

2 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

2.1 细胞遗传学产前诊断 通过细胞遗传学技术,对胎儿来源的细胞标本进行染色体数目和结构的分析检查,从而对其是否存在染色体异常做出诊断。

2.2 核型分析 一个体细胞中特定数目和形态的染色体称为核型。对中期细胞显带染色体标本进行染色体计数和带型模式分析,称为核型分析。

2.3 染色体计数 在显微镜下计数一定数量的中期细胞中具有着丝粒的染色体数目。

2.4 分析细胞数 在镜下、或计算机处理图像、或根据照片对显带标本中期细胞中每一条染色体的形态进行分析的细胞数量。

2.5 核型分析细胞数 根据 ISCN1995 或 ISCN2005 规则对一个细胞的染色体照片或者计算机处理图像进行分组、排队、配对并进行形态分析的细胞数量。

2.6 评估细胞数 用于评估标本中具有或缺少某一特殊细胞遗传学特点而需要分析的细胞数量。一般是由于患者有某种临床病史，或在分析过程中发现有 1 到 2 个异常细胞。评估细胞数通常由实验室负责人规定，本标准中另有说明的除外。

2.7 集落 经收获并染色后贴附在细胞培养物生长基底上相对聚集的细胞克隆。

2.8 异常克隆 至少有两个细胞含有相同的额外染色体或染色体结构异常，或至少有 3 个细胞均丢失同一号染色体。

2.9 染色体异常 细胞的染色体发生了数目或者结构变异，统称为染色体异常。

2.10 染色体病 由染色体数目或结构异常所引起的疾病称为染色体病。

2.11 非整倍体 人类体细胞为二倍体，含 46 条染色体，任何不成倍增加或者减少的染色体异常个体均统称为非整倍体。

2.12 嵌合体 由两种或多种具有不同核型的细胞系所组成的个体称为嵌合体。

3 缩略语

3.1 ISCN1995: 人类细胞遗传学国际命名体制 1995

3.2 ISCN2005: 人类细胞遗传学国际命名体制 2005

4 临床工作

4.1 门诊工作程序

产前诊断门诊工作应由经过专门培训的、有资质的医师承担。在孕妇进行遗传咨询或者妇产科产前咨询时，医师应了解孕妇的个人史、既往史、孕产史、遗传病家族史、产前诊断指征，帮助孕妇正确理解胎儿可能罹患染色体病的风险，以及该染色体病的临床表现。同时，还应让孕妇理解采取介入性取材手术可能发生的各种并发症的风险。对于年龄在 35 岁以上，或者符合其他产前诊断指征的孕妇，均应推荐其做产前诊断。

细胞遗传学产前诊断指征：35 岁以上的高龄孕妇；产前筛查出来的胎儿染色体异常高风险的孕妇；曾生育过染色体病患儿的孕妇；产前 B 超检查怀疑胎儿可能有染色体异常的孕妇；夫妇一方为染色体异常携带者；医师认为有必要进行产前诊断的其他情形。

介入性产前诊断手术包括绒毛取材术、羊膜腔穿刺术和经皮脐血管穿刺术，分别应在孕 10~13⁺⁶周、16~23⁺⁶周和孕 18 周之后进行。医师应选择合适的时期和方法进行产前诊断，手术前医师应正确掌握产前诊断及取材手术的适应证和禁忌证，并完成必要的检查。

4.2 知情同意书的签署

产前诊断手术取材之前应按照知情同意、孕妇自愿的原则，医务人员事先告知孕妇或其家属本次产前诊断的目的和必要性，讲清细胞遗传学产前诊断的局限性、穿刺取材手术的风险。医师只对已签署知情同意书，并同意接受产前诊断的孕妇实施产前诊断手术及其相关检查。知情同意书见附录A。

医师在术前谈话及知情同意书中应向孕妇说明细胞遗传学产前诊断技术的局限性，即常规染色体检查不能诊断染色体微小结构改变、单基因遗传病、多基因遗传病、环境以及药物导致的胎儿宫内发育异常。如因细胞培养失败而无法得到结果，则有再次取材的可能。

4.3 产前诊断病历资料和样本采集

4.3.1 产前诊断病历的书写要求

4.3.1.1 孕妇的一般情况 孕妇的姓名、年龄、民族/种族、产前诊断指征、末次月经日期（公历）、是否双胞胎或多胞胎、是否有异常妊娠史以及联系方式。

4.3.1.2 产前诊断病史资料采集 妊娠期异常情况、妊娠期感染情况、是否有其他妊娠合并症，是否有取材手术的禁忌证、超声检查资料、血清学产前筛查结果以及其他与产前诊断相关的病史资料和术前检查结果。

4.3.1.3 产前诊断病历保存规格和期限 按照重要技术档案保存，保存期限至少20年。

4.3.2 标本采集 医师在了解孕妇情况，确认符合适应证、无禁忌证，并签署知情同意后，实施取材手术。当孕妇有取材手术的禁忌证，但又确有必要进行产前诊断时，医师应向孕妇详细说明可能发生的手术并发症及相应的解决办法。在孕妇做出要求手术的决定，医师制定相应的应急预案之后才能实施取材手术。

4.3.2.1 一般要求：手术室配备（抢救设备）、消毒环境、设备（B超）、手术组人员搭配合理。手术医师相对固定。

4.3.2.2 羊膜腔穿刺术：操作程序参见附录B.1。

4.3.2.3 绒毛取材术：操作程序参见附录B.2。

4.3.2.4 经皮脐血管穿刺术：操作程序参见附录B.3。

4.3.3 取材手术的质量控制 羊膜腔穿刺术一次穿刺成功率99%以上，术后一周内的胎儿丢失率小于0.5%；绒毛取材术一次穿刺成功率98%以上，术后一周内的胎儿丢失率小于1.5%；经皮脐血管穿刺术一次穿刺成功率90%以上，术后一周内的胎儿丢失率小于2%。

4.3.4 标本的标识 标本采集后应立即置入有清晰标注孕妇姓名和唯一编码的无菌试管中，及时送往细胞遗传产前诊断实验室。唯一编号的编码规则由各实验室制定。

5 产前诊断的实验室工作

5.1 标本的接收登记 细胞遗传实验室收到标本后，应立即核对标本标识的孕妇姓名与产前诊断申请单和产前诊断病历、

知情同意书是否一致，若同一批标本中有同名孕妇，应按出生日期区分。每份标本有一个唯一的编号，在产前诊断标本接收登记本上登记。

5.2 细胞培养

5.2.1 一般要求 细胞接种操作应在超净工作台进行。

5.2.2 培养箱 应定期清洗并检查培养箱：每个工作日检查指示的培养箱内温度和二氧化碳浓度。应注明最高与最低温度控制，应制定并张贴出仪器运行的合理范围，当读数超过合理范围时应有相应处理方案。每周检查贮气瓶气体和实验室空气湿度。

5.3 外周血淋巴细胞染色体（植物血凝素刺激）检查

5.3.1 一般要求

5.3.1.1 每份标本至少建立两个独立的培养系统。

5.3.1.2 90%以上的常规外周血分析应在收到标本之日起21个工作日之内发出最终书面报告。特殊染色和分析可以酌情延迟发放报告时间。有特殊情况时要及时与被检人和送检单位取得联系。

5.3.1.3 每年的诊断失败率不超过2%。

5.3.2 G显带染色体标本应达到320条带的分辨率

5.3.3 外周血染色体分析标准

5.3.3.1 计数：至少计数20个细胞，记录任何观察到的染色体数目或结构异常。对可能有性染色体异常病例的标本，至

少计数 30 个细胞。

5.3.3.2 分析：分析 5 个细胞，所分析细胞的染色体分辨率应达到 320 条带水平。

5.3.3.3 核型分析：2 个细胞，如果标本中发现有一个以上的细胞克隆，则每个克隆核型分析一个细胞。

5.4 产前诊断实验室的一般要求

5.4.1 至少应建立两个独立的培养系统并分别置于不同的培养箱中。

5.4.2 除了经皮脐血管穿刺获取的脐血标本外，其他标本应有备份培养以备进一步研究所需。

5.4.3 如果需要对父母的染色体进行分析以助于鉴别胎儿染色体异常或异态性，应由同一个实验室进行上述分析。

5.4.4 诊断失败率不应超过 2%。应尽可能明确所有诊断失败的原因，诊断失败的记录以及相应整改措施的记录至少应保存一年。

5.4.5 除了经皮脐血管穿刺获取的脐血染色体分析，90% 以上的最终结果应在从接收到标本之日起 28 个工作日之内完成并发出正式报告，除非需要进行进一步的研究。

5.4.6 不能达到上述标准的实验室应将标本转送到其他实验室，直至达到上述要求为止。

5.4.7 对异常诊断结果应尽可能进行细胞遗传学随访，以对产前诊断结果进行确认。

5.5 羊水细胞染色体分析

5.5.1 一般要求 如果细胞培养不满意，实验室应在羊膜腔穿刺之日起 14 天之内通知临床医师。

5.5.2 羊水细胞染色体分析

5.5.2.1 培养瓶法

5.5.2.1.1 计数：至少计数在 2 个以上独立培养的培养瓶中平均分布的 20 个细胞，记录任何观察到的染色体数目或结构异常。

5.5.2.1.2 分析：至少分析在 2 个以上独立培养的培养瓶中的 5 个细胞，所分析的细胞的染色体分辨率应达到 320 条带水平。

5.5.2.1.3 核型分析：2 个细胞，每个独立的培养瓶各分析一个细胞。

5.5.2.2 原位法

5.5.2.2.1 计数：至少计数在 2 个以上独立培养的器皿中平均分布的 15 个细胞集落中的 15 个细胞，一个集落计数一个细胞。如果没有 15 个集落，则至少计数 10 个集落中的 15 个细胞。记录任何观察到的染色体数目或结构异常。

5.5.2.2.2 分析：至少分析在 2 个以上独立培养的培养器皿中的 5 个细胞，所分析的细胞的染色体分辨率应达到 320 条带水平。

5.5.2.2.3 核型分析：2 个细胞，如果发现有一个以上的细

胞克隆，则每个克隆核型分析一个细胞。

5.5.3 对羊水细胞嵌合体的真实性评估及处理规则 对羊水细胞嵌合体的真实性评估及处理规则参见附录 C。

5.6 绒毛细胞染色体分析

5.6.1 一般要求

5.6.1.1 如果在临床上采用直接法（未培养）染色体制备，则应同时采用培养法（定义为培养时间在 48 h 以上）染色体制备方法。

5.6.1.2 最终的书面报告应包括细胞培养的方法。

5.6.2 绒毛细胞染色体分析标准

5.6.2.1 直接法（未培养）染色体制备方法 不建议使用。

5.6.2.2 培养法（培养瓶法或原位法）

5.6.2.2.1 计数：至少计数在 2 个以上独立培养的培养瓶中平均分布的 20 个细胞，记录任何观察到的染色体数目或结构异常。

5.6.2.2.2 分析：至少分析在 2 个以上独立培养的培养器皿中的 5 个细胞，所分析的细胞的染色体分辨率应达到 320 条带水平。

5.6.2.2.3 核型分析：2 个细胞，使用原位法如果发现有一个以上的细胞克隆，则每个克隆核型分析一个细胞；培养瓶法的每个独立培养瓶各分析一个细胞。

5.7 胎儿脐带血染色体分析

5.7.1 一般要求

5.7.1.1 至少应建立两个独立的培养系统。

5.7.1.2 建议分别培养 48 h 和 72 h。

5.7.1.3 最终结果应在从穿刺之日起7个工作日之内获得。

5.7.2 脐血细胞染色体分析标准

5.7.2.1 计数：至少计数在 2 个以上独立培养的培养瓶中平均分布的 20 个细胞，记录任何观察到的染色体数目或结构异常。

5.7.2.2 分析：至少分析在 2 个以上独立培养的培养器皿中的 5 个细胞，所分析细胞的染色体分辨率应达到相应标准。

5.7.2.3 核型分析：2 个细胞，如果发现有一个以上的细胞克隆，则每个克隆核型分析一个细胞。

5.8 细胞遗传学检查报告

5.8.1 细胞核型分析记录及染色体异常的命名法：采用 ISCN1995 或者 ISCN2005 均可。

5.8.2 最终书面报告

5.8.2.1 一般信息：患者姓名、年龄、标本采集日期、实验室收到标本日期、实验室编号、标本的唯一编号、送检医师的姓名。

5.8.2.2 检查内容的报告应包括：产前诊断指征；细胞培养的方法：显带方法、染色体分辨率；对所分析细胞的现行 ISCN 命名；除非有明确胎儿性别的医疗指征，不得报告胎儿性别。

应标注实验室结果报告的局限性。

5.8.2.3 至少应由两个有资质的人员对细胞进行分析和评估。

5.8.2.4 对结果的解释应包括：和临床信息之间的关系；对结果的意义的讨论；应建议进行进一步的遗传咨询。

5.8.2.5 实验室信息应包括：实验室名称、技术员姓名、签发报告的实验室负责人姓名和签名。

5.8.3 细胞遗传学产前诊断结果的报告：报告单式样见附录D。

5.8.3.1 对正常核型的报告：G显带染色体 320 条带水平未见异常。

5.8.3.2 对异常核型的报告：按 ISCN1995 或者 ISCN2005 书写和描述，并建议遗传咨询。

5.9 产前诊断病历资料存档及标本保存

5.9.1 产前诊断病历含术前相关检查登记，知情同意书、细胞遗传学分析实验记录合并入病历中，存入产前诊断档案保存，保存期限 20 年以上。

5.9.2 细胞培养及染色体标本制备的实验记录按实验室工作日志保存档案，保存期限 5 年以上。

5.9.3 用于诊断性实验的玻片保存期限有限，如果是永久性的显带方法（G—，C—，R—带），玻片宜保存两年。荧光染色体的染色体玻片的保存时间由实验室主任决定。

5.9.4 各个实验室应制定相应的方案以确保在获得足够的能够完成所要求的分析所需的中期分裂象细胞之前，要保存有部分原始标本、细胞培养物或细胞沉淀物。

5.9.5 每个产前诊断病例至少有 2 个细胞的核型图像照相记录并永久保存电子版或者相片。

6 产前诊断病例的追踪和随访 对产前诊断核型异常的病例应进行随访，尽可能了解胎儿的发育情况和妊娠结局，并将随访结果记录在产前诊断病历中，尽可能明确染色体核型和临床表现之间的关系。

附录 A

(规范性附录)

介入性产前诊断知情同意书

A.1 羊膜腔穿刺术知情同意书

患者 ， 岁，因 需要作羊膜腔穿刺术进行产前诊断胎儿有无异常。羊膜腔穿刺术是一项相对安全的中孕期有创性介入性产前诊断技术，存在但不局限于以下医疗风险：

- 1) 孕妇有发生出血、羊水渗漏、流产的可能。
- 2) 穿刺有损伤胎儿的可能性。
- 3) 因孕妇子宫畸形、胎盘位于子宫前壁、腹壁太厚、羊水量少等原因，可能发生羊水穿刺失败。
- 4) 如术前孕妇存在隐性感染或术后卫生条件不佳，有发生宫内感染及胎儿感染死亡的可能。
- 5) 疼痛、紧张等刺激有诱发孕妇出现心脑血管意外的可能。

鉴于当今医学技术水平的限制、患者的个体差异以及其他无法预知的原因，即使在医务人员已认真履行了工作职责和严格执行操作规程的情况下，上述风险仍有可能发生。医务人员将严格按照医疗技术规范进行操作，尽最大努力减少上述风险的发生。

孕妇方应提供真实有效的病史材料。

孕妇方已充分了解该检查的性质、目的、风险性和必要性，对其中的疑问已得到经治医生的解答。经本人及家属慎重考虑后同意接受产前诊断并愿将本次妊娠的最终结局及时与医方沟通。为确认上述内容为双方意思的真实表达，医方已履行了告知义务，孕妇方已享有充分知情和选择的权利，签字生效。

孕妇签字： 日期：

家属签字： 与孕妇关系：

医生签字： 日期：

A.2 绒毛取材术知情同意书

患者 ， 岁，因 需要行绒毛取材术进行产前诊断。绒毛取材术是一项相对安全的早孕期有创性介入性产前诊断技术，存在但不局限于以下医疗风险：

1) 孕妇有发生出血、流产的可能。

2) 穿刺有损伤胎儿可能性。

3) 因孕妇子宫畸形、腹壁太厚、胎盘位于子宫后壁、胎盘太薄等原因，可能发生绒毛取材失败。

4) 如术前孕妇存在隐性感染或术后卫生条件不佳，有发生宫内感染及流产的可能。

5) 疼痛、紧张等刺激有诱发孕妇出现心脑血管意外的可能。

鉴于当今医学技术水平的限制、患者的个体差异以及其他无法预知的原因，即使在医务人员已认真履行了工作职责和严格执行操作规程的情况下，上述风险仍有可能发生。医务人员

将严格按照医疗技术规范进行操作，尽最大努力减少上述风险的发生。

孕妇方应提供真实有效的病史材料。

孕妇方已充分了解该检查的性质、目的、风险性和必要性，对其中的疑问已得到经治医生的解答。经本人及家属慎重考虑后同意接受产前诊断并愿将本次妊娠的最终结局及时与医方沟通。为确认上述内容为双方意思的真实表达，医方已履行了告知义务，孕妇方已享有充分知情和选择的权利，签字生效。

孕妇签字： 日期：

家属签字： 与孕妇关系：

医生签字： 日期：

A.3 经皮脐血管穿刺术知情同意书

患者，岁，因 需要行经皮脐血管穿刺术进行产前诊断。经皮脐血管穿刺术是一项相对安全的中孕期有创性介入性产前诊断技术，存在但不局限于以下医疗风险：

1) 孕妇可能发生出血、胎盘出血、血肿、胎盘早剥、羊水渗漏、胎膜早破、胎死宫内、晚期流产等手术并发症。

2) 胎儿并发症包括感染、出血、严重的心动过缓、脐带压塞或血栓形成，以及穿刺造成的胎儿损伤。

3) 因孕妇子宫畸形、胎盘位于子宫后壁、腹壁太厚、脐血管异常等原因，可能发生穿刺失败。

4) 如术前孕妇存在隐性感染或术后卫生条件不佳，有发

生宫内感染及胎儿感染死亡的可能。

5) 疼痛、紧张等刺激有诱发孕妇出现心脑血管意外的可能。

鉴于当今医学技术水平的限制、患者的个体差异以及其他无法预知的原因，即使在医务人员已认真履行了工作职责和严格执行操作规程的情况下，上述风险仍有可能发生。医务人员将严格按照医疗技术规范进行操作，尽最大努力减少上述风险的发生。

孕妇方应提供真实有效的病史材料。

孕妇方已充分了解该检查的性质、目的、风险性和必要性，对其中的疑问已得到经治医生的解答。经本人及家属慎重考虑后同意接受产前诊断并愿将本次妊娠的最终结局及时与医方沟通。为确认上述内容为双方意思的真实表达，医方已履行了告知义务，孕妇方已享有充分知情和选择的权利，签字生效。

孕妇签字： 日期：

家属签字： 与孕妇关系：

医生签字： 日期：

A.4 关于胎儿染色体检查的说明

患者 ， 岁，因 胎儿细胞培养制备胎儿染色体是进行产前诊断的一项技术，在培养、分析过程中可能出现以下情况：

1) 培养失败：由于活细胞数量少、质量差或宫内感染等原因导致细胞生长较差或不生长，使培养失败。

2) 影响检测结果: 细胞生长较差以及染色体可分析核型过少或形态较差时, 影响分析结果。

3) 常规染色体检查不能诊断染色体微小结构改变、单基因遗传病、多基因遗传病、环境以及药物导致的胎儿宫内发育异常。

4) 如孕妇术前存在隐性感染, 则细胞培养可能因感染而失败, 无法得到产前诊断结果。如因细胞培养失败而无法得到结果, 则有再次取材的可能。

鉴于当今医学技术水平的限制、患者的个体差异以及其他无法预知的原因, 即使在医务人员已认真履行了工作职责和严格执行操作规程的情况下, 上述情况仍有可能发生。医务人员将严格按照医疗技术规范进行操作, 尽最大努力减少上述情况的发生。

孕妇方已充分了解该检查的性质, 对其中的疑问已得到经治医生的解答。经本人及家属慎重考虑后同意接受胎儿染色体检查并愿将本次妊娠的最终结局及时与医方沟通。为确认上述内容为双方意思的真实表达, 医方已履行了告知义务, 孕妇方已享有充分知情和选择的权利, 签字生效。

孕妇签字: 日期:

家属签字: 与孕妇关系:

医生签字: 日期:

附录 B

(资料性附录)

介入性产前诊断技术操作程序

B.1 羊膜腔穿刺术操作程序

B.1.1 目的：主要用于有医学指征的孕 16 周 ~ 22 周 + 6 的产前诊断。

B.1.2 羊膜腔穿刺术指征：

- a) 孕妇预产期年龄大于等于 35 岁；
- b) 孕妇曾生育过染色体异常患儿；
- c) 夫妇一方有染色体结构异常者；
- d) 孕妇曾生育过单基因病患儿或先天性代谢病患儿；
- e) 21-三体综合征、18-三体综合征产前筛查高风险者；
- f) 其他需要抽取羊水标本检查的情况。

B.1.3 羊膜腔穿刺术禁忌证

- a) 先兆流产；
- b) 术前两次测量体温（腋温）高于 37.2℃；
- c) 有出血倾向（血小板 $\leq 70 \times 10^9 / L$ ，凝血功能检查有异常）；
- d) 有盆腔或宫腔感染征象；
- e) 无医疗指征的胎儿性别鉴定。

B.1.4 羊膜腔穿刺术术前准备包括：

- a) 认真核对适应证及有无禁忌证:
- b) 查血常规, H I V 抗体、H B s A g、抗梅毒抗体、A B O 血型 and R h 因子, 如 R h (-), 查间接 C o o m b s' 试验, 告知胎母输血的风险, 建议准备抗 D 球蛋白;
- c) B 超检查了解胎儿情况以及胎盘附着情况。

B. 1.5 羊膜腔穿刺术操作步骤如下:

- a) 孕妇排空膀胱, 取仰卧位, 常规消毒铺巾;
- b) 超声定位穿刺部位:
- c) 将穿刺针垂直方向刺入宫腔, 拔出针芯, 见有淡黄色清亮羊水溢出, 接注射器抽取 2mL 后, 更换注射器, 抽取羊水, 取羊水量不宜多于 30mL。插入针芯, 拔出穿刺针。术毕超声观察胎心及胎盘情况;
- d) 抽出羊水注入无菌试管, 送实验室接种;
- e) 如两次穿刺未获羊水时应终止手术, 1 ~ 2 周后再次手术。

B. 1.6 术后注意事项如下:

- a) 向孕妇说明可能发生的并发症:
- b) 嘱孕妇若有腹痛、阴道出血、阴道流液等及时就诊;
- c) 禁止性生活 2 周;
- d) 预约 2 周后复诊。

B. 2 B 超引导下绒毛取材术操作程序

B. 2.1 目的 主要用于有医学指征的孕 10 ~ 13 + 6 周期间的产前诊断。

B. 2.2 绒毛取材术指征 绒毛取材术指征如下:

- a) 孕妇预产期年龄大于等于 35 岁;
- b) 孕妇曾生育过染色体异常患儿;
- c) 夫妇一方有染色体结构异常者;
- d) 孕妇曾生育过单基因病患儿或先天性代谢病患儿;
- e) 21—三体综合征、18—三体综合征产前筛查高风险者;
- f) 其他需要抽取绒毛标本检查的情况。

B. 2.3 绒毛取材术禁忌证

绒毛取材术禁忌证包括:

- a) 先兆流产:
- b) 术前两次测量体温 (腋温) 高于 37.2℃:
- c) 有出血倾向 (血小板 $\leq 70 \times 10^9 / L$, 凝血功能检查有异常):
- d) 有盆腔或宫腔感染征象;
- e) 无医疗指征的胎儿性别鉴定。

B. 2.4 绒毛取材术术前准备

绒毛取材术术前准备包括:

- a) 认真核对适应证及有无禁忌证:
- b) 查血常规, HIV 抗体、HBsAg、抗梅毒抗体、ABO 血型 and Rh 因子, 如 Rh (—), 查间接 Coombs' 试验, 告知胎母输血的风险, 建议准备抗 D 球蛋白;
- c) B 超检查了解胎儿情况以及胎盘附着情况。

B. 2.5 绒毛取材术操作步骤

B. 2.5.1 经腹途径 (双针套管法) 操作步骤如下:

- a) 孕妇排空膀胱，取仰卧位，常规消毒铺巾；
- b) 超声定位穿刺部位；
- c) 在超声引导下，将引导套针经腹壁及子宫穿刺入胎盘。拔出针芯，将活检针经引导套针内送入盘绒毛组织；
- d) 接含 2 ~ 4mL 生理盐水的 20mL 注射器，以 5mL 左右的负压上下移动活检针以吸取绒毛组织；
- e) 取绒毛量一般不超过 25mg。获取需要量的绒毛标本后插入针芯，拔出穿刺针；
- f) 术毕超声观察胎心及胎盘情况；
- g) 如引导套针两次穿刺均未穿入胎盘绒毛组织则应终止手术，1 周 ~ 2 周后重新手术。

B. 2.5.2 经宫颈途径操作步骤如下：

- a) 孕妇排空膀胱，取膀胱截石位，常规消毒铺巾；
- b) 在超声引导下，将导管经宫颈穿刺入胎盘；
- c) 连接含 2 mL ~ 4 mL 生理盐水的 20 mL 注射器，以 5 mL ~ 10 mL 左右的负压吸取绒毛组织。取绒毛量一般不超过 25 mg；
- d) 术毕超声观察胎心及胎盘情况；
- e) 如两次穿刺均未吸出绒毛组织则应终止手术，1 周 ~ 2 周后重新手术。

B. 2.6 术后注意事项

术后注意事项如下：

- a) 向孕妇说明可能发生的并发症；
- b) 嘱孕妇若有腹痛、阴道出血、阴道流液等及时就诊；

- c) 禁止性生活 2 周;
- d) 预约 2 周后复诊。

B.3 经皮脐血管穿刺术操作程序

B.3.1 目的 主要用于有医学指征的孕 18 周以后的产前诊断。

B.3.2 经皮脐血管穿刺术指征

经皮脐血管穿刺术指征如下:

- a) 胎儿核型分析;
- b) 胎儿宫内感染的诊断;
- c) 胎儿血液系统疾病的产前诊断及风险估计;
- d) 其他需要抽取脐血标本检查的情况。

B.3.3 经皮脐血管穿刺术禁忌证:

经皮脐血管穿刺术禁忌证如下:

- a) 先兆晚期流产;
- b) 术前两次测量体温 (腋温) 高于 37.2℃;
- c) 有出血倾向 (血小板 $\leq 70 \times 10^9 / L$, 凝血功能检查有异常);
- d) 有盆腔或宫腔感染征象;
- e) 无医疗指征的胎儿性别鉴定。

B.3.4 经皮脐血管穿刺术前准备

经皮脐血管穿刺术前准备包括:

- a) 认真核对适应证及有无禁忌证;
- b) 查血常规, HIV 抗体、HBsAg、抗梅毒抗体、ABO 血型 and Rh 因子, 如 Rh (一), 查间接 Coombs' 试验, 告知胎母输血的风

险，建议准备抗D球蛋白：

c) B超检查了解胎儿、脐带和胎盘情况。

B. 3.5 经皮脐血管穿刺术操作步骤

经皮脐血管穿刺术操作步骤包括：

a) 孕妇排空膀胱，取仰卧位，常规消毒铺巾；

b) 超声定位穿刺部位；

c) 在超声引导下，将穿刺针经腹壁及子宫穿刺入脐带；

d) 拔出针芯，连接注射器，抽取需要量的脐血，取血量不宜多于 5 ml。插入针芯后拔针：

e) 超声观察胎心、胎盘和脐带情况；

f) 手术时间不宜超过 20 min，如穿刺针两次经皮穿刺均未穿入脐带则应终止手术，1周～2周后重新手术。

B. 3.6 术后注意事项

术后注意事项包括：

a) 向孕妇说明可能发生的并发症；

b) 嘱孕妇若有腹痛、阴道出血、阴道流液、胎动异常等及时就诊；

c) 禁止性生活 2 周；

d) 预约 2 周后复诊。

附录 C

(资料性附录)

对羊水细胞嵌合体的真实性评估及处理规则

C.1 诊断羊水细胞嵌合体的步骤(两步法以及额外工作的程度):

C. 1.1 常规的最初工作(即第一阶段)

C. 1.1.1 培养瓶法: 每个培养瓶中计数 8 个~10 个细胞, 总共 16 个细胞。

C. 1.1.2 原位法: 共计数 10 个~16 个克隆。

C. 1.1.3 在收获之前, 必须计数每个培养瓶或器皿中的克隆数目, 对于培养瓶法, 每个培养瓶中至少应该有 12 个克隆才能收获。

C. 1.2 需要进行第二阶段的情形 当最初的工作中发现异常细胞时才需要分析额外的细胞, 而不是在每一份羊水标本中都常规计数大量的细胞。

C. 1.3 第二阶段的三种工作程度

C. 1.3.1 高强度的额外工作

C. 1.3.1.1 培养瓶法: 在第二个培养瓶中再分析 10 个细胞, 从第三个培养瓶中再分析 20 个细胞, 总共分析 50 个细胞。需要指出的是, 嵌合是在对原始培养的分析的基础上提出的, 发现异常的最初的计数和分析的细胞, 在评估嵌合的百分数和可

信程度的时候不被计算在内。如，共计数 50 个细胞，在培养瓶 A 的 10 个细胞中发现异常，在培养瓶 B 和 C 中共计数 40 个，只在后 40 个细胞中进行评估。

C. 1.3.1.2 原位法：额外检查 24 个集落中的细胞。

C. 1.3.2 中等强度的额外工作

C. 1.3.2.1 培养瓶法：在初始的培养瓶中再检查 10 个细胞，总共检查 30 个细胞，如果初始的培养瓶中的细胞数不够，则需要收获第三瓶。

C. 1.3.2.2 原位法：额外检查 12 个克隆的细胞。

C. 1.3.3 无需额外工作 所有的原先检查过的细胞都必须重新针对特异性的异常进行检查。

C.2 羊水染色体嵌合体诊断标准（见表 C.1）

表 C.1 羊水染色体嵌合体诊断标准

	培养瓶法	原位法
A. 高强度额外工作指征	(1)以下常染色体三体： 2,5,8,9,12,13,14,15,16,18,20,21,or 22(SC,MC) ^a (2)不平衡性结构重排(MC) (3)标记染色体(MC)	(1)以下常染色体三体： 2,5,8,9,12,13,14,15,16,18,20,21,or 22(SCo,MCo) ^b (2)不平衡性结构重排(MCo) (3)标记染色体(MCo)
B. 中等额外强度工作指征	(4)额外的性染色体(SC,MC) (5)以下常染色体三体： 1,3,4,6,7,10,11,17,19(SC,MC) (6)45,X(MC) (7)除 45,X 以外的单体(MC) (8)标记染色体(SC) (9)平衡性结构重排(MC)	(4)额外的性染色体(SCo,MCo) (5)以下常染色体三体： 1,3,4,6,7,10,11,17,19(SCo,MCo) (6)45,X(SCo,MCo) (7)除 45,X 以外的单体(SCo,MCo) (8)标记染色体(SCo) (9)平衡性结构重排(MCo) (10)不平衡性结构重排(SCo)
C 无需额外工作的指征	(10)45,X(SC) (11)不平衡性结构重排(SC) (12)平衡性结构重排(SC) (13)在着丝粒处断裂从而丢失一臂(SC)	(11)平衡性结构重排(SCo) (12)在着丝粒处断裂从而丢失一臂(SCo)

注:SC^a 指单个培养瓶中的单个细胞(single cell single flask);

MC^a 指单个培养瓶中的多个细胞(multiple cells single flask);

SCo^b 指单个培养皿中的单个集落 single colony(single dish);

MCo^b 指单个培养皿中的多个集落 multiple colonies(single dish)

孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前 筛查与诊断技术规范

来源—国家卫生计生委办公厅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（国卫办妇幼发〔2016〕45号）

孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查与诊断是应用高通量基因测序等分子遗传技术检测孕期母体外周血中胎儿游离 DNA 片段，以评估胎儿常见染色体非整倍体异常风险。为规范该类技术的临床应用，制订本规范。本规范主要包括开展孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查与诊断技术的基本要求、适用范围、临床服务流程、检测技术流程以及质量控制指标等内容。

第一部分 基本要求

一、机构要求

（一）开展孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查与诊断的医疗机构应当获得产前诊断技术类《母婴保健技术服务执业许可证》。

（二）开展孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查与诊断采血服务的医疗机构（以下简称采血机构）应当为有资质的产前筛查或产前诊断机构。开展采血服务的产前筛查机构须与产前诊断机构建立合作关系，并向省级卫生计生行政部门备案。

（三）开展孕妇外周血胎儿游离 DNA 实验室检测的医疗机构（以下简称检测机构）应当具备临床基因扩增检验实验室资质，严格遵守《医疗机构临床实验室管理办法》、《医疗机构临床基因扩增检验实验室管理办法》等相关规定，相应检验项目应当接受国家卫生计生委临床检验中心组织的室间质量评价。

二、人员要求

（一）从事孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查与诊断的专业技术人员应当按照《产前诊断技术管理办法》要求取得相应资质。

（二）从事孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前检测的实验室人员应当经过省级以上卫生计生行政部门组织的临床基因扩增检验技术培训，并获得培训合格证书。

三、设备试剂要求

（一）在具备细胞遗传学实验诊断设备的基础上，同时具备开展孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查与诊断相应的主要设备，包括 DNA 提取设备、PCR 仪、高通量基因测序仪或其他分子检测设备。设备的种类、数量应当与实际开展检测项目及检测测量相匹配。

（二）设备、试剂和数据分析软件应当符合《医疗器械监督管理条例》和《医疗器械注册管理办法》等相关规定，经过食品药品监督管理部门批准注册。

四、工作要求

（一）严格遵守《中华人民共和国母婴保健法》及其实施办法、《产前诊断技术管理办法》、《医疗机构临床实验室管理办法》等有关规定。

（二）产前诊断机构与产前筛查机构建立合作关系时，双方应当签订协议明确各自责任和义务。具体要求如下：

1. 产前筛查机构主要负责制订产前筛查方案、检测前咨询、检测申请（包括签署知情同意书、标本采集、检测信息采集）、对检测结果为低风险人群进行后续咨询、妊娠结局随访等。产前筛查机构应当及时将检测标本送至有合作关系的产前诊断机构，由产前诊断机构安排进行后续检测。

2. 产前诊断机构主要负责确定产前筛查与诊断方案、标本检测、出具发放临床报告、对检测结果为高风险人群进行后续咨询、诊断与妊娠结局随访等。产前诊断机构负责对具有合作关系的产前筛查机构进行技术指导、人员培训和质量控制。

（三）产前诊断机构与其他具备高通量基因测序等分子遗传技术能力的医疗机构合作时，双方应当签订协议明确各自责任和义务，并向省级卫生计生行政部门备案。具体要求如下：

1. 产前诊断机构负责临床服务。主要包括确定产前筛查与诊断方案、检测前咨询、检测申请（包括签署知情同意书、标本采集、检测信息采集）、依据检测结果出具发放临床报告、后续咨询、诊断与妊娠结局随访等。

2. 检测机构负责提供检测技术。包括检测技术平台建设、

技术人员培训、技术支持、开展室内质量控制和室间评价、标本转运与检测,提供检测结果并对检测结果负责,按照本规定保存相关标本、信息资料等,接受卫生计生行政部门的监督检查。检测机构不可直接面向孕妇开展外周血胎儿游离 DNA 产前筛查与诊断临床服务。

(四) 产前诊断机构应当定期向省级卫生计生行政部门报送相关信息,由省级卫生计生行政部门汇总后按要求报送国家卫生计生委。

(五) 相关医疗机构要按照医学伦理原则,自觉维护孕妇权益,保护孕妇隐私。医务人员要坚持知情选择原则,全面、客观介绍各类产前筛查与诊断技术的适用人群、优缺点以及可供选择的产前筛查与诊断方案等,取得孕妇或其家属同意后方可开展。重要事项需经过本单位伦理委员会审议通过。

(六) 严禁发布虚假医疗广告和信息,严禁夸大本技术临床应用效果。

(七) 严禁任何机构或人员利用孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查与诊断技术进行非医学需要的胎儿性别鉴定。

第二部分 适用范围

一、目标疾病

根据目前技术发展水平,孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查与诊断的目标疾病为 3 种常见胎儿染色体非整倍体异常,即

21 三体综合征、18 三体综合征、13 三体综合征。

二、适宜时间

孕妇外周血胎儿游离 DNA 检测适宜孕周为 12⁺⁰ ~ 22⁺⁶ 周。

三、适用人群

(一) 血清学筛查显示胎儿常见染色体非整倍体风险值介于高风险切割值与 1/1000 之间的孕妇。

(二) 有介入性产前诊断禁忌证者(如先兆流产、发热、出血倾向、慢性病原体感染活动期、孕妇 Rh 阴性血型等)。

(三) 孕 20⁺⁶ 周以上, 错过血清学筛查最佳时间, 但要求评估 21 三体综合征、18 三体综合征、13 三体综合征风险者。

四、慎用人群

有下列情形的孕妇进行检测时, 检测准确性有一定程度下降, 检出效果尚不明确; 或按有关规定应建议其进行产前诊断的情形。包括:

(一) 早、中孕期产前筛查高风险。

(二) 预产期年龄 ≥ 35 岁。

(三) 重度肥胖(体重指数 >40)。

(四) 通过体外受精——胚胎移植方式受孕。

(五) 有染色体异常胎儿分娩史, 但除外夫妇染色体异常的情形。

(六) 双胎及多胎妊娠。

(七) 医师认为可能影响结果准确性的其他情形。

五、不适用人群

有下列情形的孕妇进行检测时，可能严重影响结果准确性。

包括：

- (一) 孕周 $<12^{+0}$ 周。
- (二) 夫妇一方有明确染色体异常。
- (三) 1年内接受过异体输血、移植手术、异体细胞治疗等。
- (四) 胎儿超声检查提示有结构异常须进行产前诊断。
- (五) 有基因遗传病家族史或提示胎儿罹患基因病高风险。
- (六) 孕期合并恶性肿瘤。
- (七) 医师认为有明显影响结果准确性的其他情形。

除外上述不适用情形的，孕妇或其家属在充分知情同意情况下，可选择孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前检测。

第三部分 临床服务流程

一、检测前咨询及知情同意

(一) 对符合适用人群情形并自愿进行检测的，或符合慎用人群情形但在充分告知并知情同意的前提下仍自愿要求进行检测的孕妇，医师应当对孕妇本人及其家属详细告知该检测的目标疾病、目的、意义、准确率、局限性、风险以及其他筛查与诊断方案，与孕妇本人或其家属签署知情同意书并填写申请单。

(二) 知情同意书应当包括以下要点（参考模板见附表 1）：

1. 告知本技术的目标疾病。

2. 告知本技术的检出率、假阳性和假阴性率，强调该检测结果不是产前诊断结果，高风险结果必须进行介入性产前诊断以确诊，以及检测费用及流程等。

3. 告知本技术有因检测失败重新采血的可能。

4. 告知影响该检测准确性的相关因素。

5. 医师对病例个案认为应该说明的相关问题。

（三）对未接受中孕期血清学筛查直接选择孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前检测的孕妇，应当在中孕期进行胎儿神经管缺陷风险评估。

（四）产前筛查机构承担采血服务时，知情同意书应当一式两份，一份留存产前筛查机构，一份随标本运转至有合作关系的产前诊断机构。

二、检测信息采集

医师应当仔细询问孕妇基本情况、孕产史、本次妊娠情况、既往史和家族史等，如实、准确、详细填写检测申请单（参考模板见附表 2）。检测申请单第一联由产前诊断机构留存，第二联由检测机构留存。

三、标本采集及运转

（一）标本编号。采血机构应当对采血管进行唯一编号。该编号应当与知情同意书、检测申请单和临床报告单编号一致。

（二）标本采集。按照无菌操作要求，采取孕妇外周静脉

血。标本的采集和处理均应当按照标准操作流程和产品说明书要求进行。

（三）标本的分离、保存和运转。

1. 采用常规乙二胺四乙酸（以下简称 EDTA）抗凝采血管采集的标本应当自离体后 8 小时内完成血浆分离，在干冰冷链状态下暂时保存及运转。采用专用血浆保存管的，可在室温下完成暂时保存与运转。此操作环节须双人复核。

2. 标本应当与知情同意书、检测申请单等资料同时运转。运转过程应当符合生物安全和环境要求，同时做好交接记录。

四、临床报告的出具发放

（一）自采血至发放临床报告时间不超过 15 个工作日，其中发出因检测失败须重新采血通知的时间不超过 10 个工作日。

（二）临床报告应当由副高以上职称并具备产前诊断资质的临床医师出具发放。

（三）临床报告应当以开展相关技术的产前诊断机构名义出具，以书面报告形式告知受检者。

（四）临床报告应当包括以下信息（参考模板见附表 3）：

1. 送检单位和送检医师姓名。
2. 孕妇基本信息，包括姓名、年龄、末次月经时间、孕周等。
3. 标本信息，包括标本编号、标本状态、采血日期等。
4. 检测项目和检测方法。

5. 目标疾病检测值、参考范围、低风险或高风险结果。
6. 结果描述与建议。
7. 检测单位、检测时间、检测人员及审核人员签名。
8. 临床报告审核发放时间、审核医师签名。

五、检测后咨询及处置

对检测结果为低风险的孕妇，采血机构应当建议其定期进行常规产前检查；如果同时存在胎儿影像学检查异常，应当对其进行后续咨询及相应产前诊断。对检测结果为高风险的孕妇，产前诊断机构应当尽快通知其到本机构进行后续咨询及相应产前诊断。咨询率应达到 100%，产前诊断率应达到 95%以上。

对于目标疾病以外的其他异常高风险结果，产前诊断机构应当告知孕妇本人或其家属进行进一步咨询和诊断。

六、妊娠结局随访

（一）采血机构应当负责对孕妇的妊娠结局进行追踪随访。对检测结果为高风险的孕妇，妊娠结局随访率应达到 100%；对检测结果为低风险的孕妇，妊娠结局随访率应达到 90%以上。随访应至少至分娩后 12 周，有条件的可随访至分娩后 1 年。

（二）随访内容应包括：后期流产、引产、早产或足月产、死产、死胎等妊娠结局，是否为 21 三体综合征、18 三体综合征、13 三体综合征患儿，有条件的可将后期流产、死胎的遗传学诊断纳入妊娠结局随访内容。

七、标本与资料信息的保存

采血机构负责保存知情同意书，产前诊断机构负责保存检测申请单第一联。检测机构负责保存检测申请单第二联、实验室检测核心数据信息和剩余标本。标本、信息和资料的保存期限应不少于 3 年。

第四部分 检测技术流程

一、标本的接收

检测机构应当制定标本接收和拒收原则。拒绝接收不符合要求的标本时应当书面反馈拒收原因，具体拒收情况包括：

（一）标本采集不当，如抗凝剂使用不正确、容器使用不正确、严重溶血或有血凝块、采血管破裂或开盖、标本标识不清等。

（二）标本未按照规定的温度、时限等保存和运输。

（三）检测申请单填写不完整。

二、信息记录要求

在标本检测过程中，应当及时、准确、如实记录操作人员、仪器、试剂及检测数据等相关信息。

三、血浆DNA的提取

血浆 DNA 提取应当在标本制备区进行，各项操作应当符合标准操作流程和说明书要求。如提取 2 次仍不符合质量标准，应当与采血机构充分进行沟通后决定后续处理。剩余的血浆标本应当在 -70°C 以下保存不少于 3 年，避免反复冻融。

四、文库构建

文库构建流程和上机文库质量评估应当严格按照标准操作流程进行。实验操作应当符合《医疗机构临床基因扩增检验实验室管理办法》相关要求。文库检测浓度及文库片段分布范围应当符合试剂说明书的要求。

五、DNA 序列分析

DNA 序列分析应当在扩增产物分析区（如测序区域）按照标准操作流程进行。实验室分区温度和湿度应当符合设备说明书要求。每个标本有效数据量、唯一比对序列数目等均应当符合试剂说明书要求。DNA 序列分析应当严格按照产品说明书具体要求进行。

六、数据分析与结果判断

（一）检测质量合格的标本应当严格按照产品说明书进行实验室结果判读。

（二）检测质量不合格的标本应当重新提取 DNA 再次检测，再次检测后仍不符合数据分析或结果判断质量要求的标本，检测机构应当与产前诊断机构充分沟通后确定后续处理。

（三）检测机构应当按照检测方法相关说明书要求建立有关数据质量参考标准。

七、检测结果的出具

（一）检测机构填写临床报告中检测结果部分，描述目标疾病的高风险或低风险结果。

(二) 对检测失败的样本，检测机构应当发放检测失败报告并注明原因。

八、检测数据的存储与安全

相关医疗机构应当严格保护孕妇隐私，严禁泄漏受检者信息，采取措施确保信息安全。检测数据应当进行安全备份，并与互联网物理隔离。可追溯原始序列的核心数据保存应当不少于3年。

第五部分 质量控制指标

一、检出率

21 三体综合征检出率不低于 95%，18 三体综合征检出率不低于 85%，13 三体综合征检出率不低于 70%。

二、假阳性率

21 三体综合征、18 三体综合征、13 三体综合征的复合假阳性率不高于 0.5%。

三、阳性预测值

21 三体综合征、18 三体综合征、13 三体综合征的复合阳性预测值不低于 50%。

四、检测失败率

由于凝血、溶血、DNA 质量控制不合格等标本原因造成的检测失败率不超过 5%。

附表 1

孕妇外周血胎儿游离DNA产前检测 知情同意书（参考模板）

本检测是应用高通量基因测序等分子遗传技术检测孕期母体外周血中胎儿游离DNA片段，以评估胎儿常见染色体非整倍体异常风险。现将有关情况告知如下：

1. 本检测适宜检测孕周为 $12^{+0} \sim 22^{+6}$ 周。

2. 本检测仅针对21三体综合征、18三体综合征和13三体综合征3种常见胎儿染色体非整倍体异常。

3. 有下列情形的孕妇为慎用人群，进行检测时检测准确性有一定程度下降，检出效果尚不明确；或按有关规定应建议其进行产前诊断的情形。包括：（1）早、中孕期产前筛查高风险。（2）预产期年龄 ≥ 35 岁。（3）重度肥胖（体重指数 >40 ）。（4）通过体外受精-胚胎移植方式受孕。（5）有染色体异常胎儿分娩史，但除外夫妇染色体异常的情形。（6）双胎及多胎妊娠。（7）医师认为可能影响结果准确性的其他情形。

4. 有下列情形的孕妇进行检测时，可能严重影响结果准确性。包括：（1）孕周 $<12^{+0}$ 周。（2）夫妇一方有明确染色体异常。（3）1年内接受过异体输血、移植手术、异体细胞治疗等。

(4) 胎儿超声检查提示有结构异常须进行产前诊断。(5) 有基因遗传病家族史或提示胎儿罹患基因病高风险。(6) 孕期合并恶性肿瘤。(7) 医师认为有明显影响结果准确性的其他情形。

5. 鉴于当前医学检测技术水平的限制和孕妇个体差异(胎盘局限性嵌合、孕妇自身为染色体异常患者)等原因,本检测有可能出现假阳性或假阴性的结果。

6. 如出现不可抗拒因素导致样品损耗或其他特殊情形(如因个体差异血浆中胎儿游离DNA含量过低),有可能需重新抽血取样。

7. 本检测结果为筛查结果,不作为最终诊断结果。

8. 其他需要说明的问题:

孕妇在充分知晓上述情况的基础上,承诺以下事项:

1. 已阅读《孕妇外周血胎儿游离DNA产前检测知情同意书》相关内容,充分了解本检测的性质、适用范围、目标疾病和局限性,其中的疑问已得到医生的解答,经本人及家属慎重考虑,自愿进行孕妇外周血胎儿游离DNA产前检测。

2. 本人承诺提供的相关信息真实可靠。

3. 知晓并同意院方对妊娠结局进行随访。

4. 授权院方处理本次检测涉及的血液、血浆和医疗废弃物。

为确认上述内容为双方意愿的真实表达,院方已履行了告

附表2

孕妇外周血胎儿游离DNA产前检测申请单 (第一联参考模板)

标本采集时间：_____年____月____日____时____分 编号：_____

门诊号/住院号：_____

孕妇姓名：_____ 出生日期：____年____月____日

末次月经：____年____月____日 孕____次；产____次

孕周：____周____天 体重：_____公斤 身高：_____厘米

本次妊娠情况：自然受孕：是否 促排卵：是否 IUI：是否 IVF：是否

临床诊断：_____

既往史：异体输血：无有 移植手术：无有 异体细胞治疗：无有

干细胞治疗：无有

家族史：_____

不良孕产史：无有

若有，自然流产____次；死胎____次；新生儿死亡____次；畸形儿史____次

辅助检查：1. B超：单胎 双胎 多胎 异常 _____

2. 筛查模式：未做 NT筛查 早孕期筛查 中孕期筛查

早中孕期联合筛查 超声NT测定孕周：____周____天 NT测定值____mm

母体血清筛查风险：高风险低风险 临界风险

21三体综合征1 / _____ 18三体综合征1 / _____

3. 夫妻双方染色体检查结果：

孕妇染色体核型：未做正常异常 _____

丈夫染色体核型：未做正常异常 _____

手机/电话：_____ 通讯地址：_____ 电子邮箱：_____

送检单位： : _____ 送检医师：_____ 联系电话：_____

申请日期：_____年____月____日

孕妇外周血胎儿游离DNA产前检测申请单 (第二联参考模板)

标本采集时间：_____年____月____日____时____分 编号：_____

门诊号/住院号：_____

孕妇姓名：_____ 出生日期：_____年____月____日

末次月经：_____年____月____日 孕____次；产____次

孕周：_____周____天 体重：_____公斤 身高：_____厘米

本次妊娠情况：自然受孕：是否 促排卵：是否 IUI：是否 IVF：是否

临床诊断：_____

既往史：异体输血：无有 移植手术：无有 异体细胞治疗：无有

干细胞治疗：无有

家族史：_____

不良孕产史：无有

若有，自然流产____次；死胎____次；新生儿死亡____次；畸形儿史____次

辅助检查：1. B超：单胎 双胎 多胎 异常 _____

2. 筛查模式：未做 NT筛查 早孕期筛查 中孕期筛查

早中孕期联合筛查 超声NT测定孕周：_____周____天 NT测定值_____mm

母体血清筛查风险：高风险低风险 临界风险

21三体综合征1 / _____ 18三体综合征1 / _____

3. 夫妻双方染色体检查结果：

孕妇染色体核型：未做正常异常 _____

丈夫染色体核型：未做正常异常 _____

送检单位：_____ 送检医师：_____ 联系电话：_____

申请日期：_____年____月____日

附表3

孕妇外周血胎儿游离DNA产前检测 临床报告单（参考模板）

送检单位：	送检医师：	标本编号：
孕妇姓名：	年龄：	住院/门诊号：
末次月经：_____年_____月____日	筛查孕周：	
标本采集时间：_____年____月____日	标本类型：	标本状态：
标本检测时间：_____年____月____日		

检测项目：胎儿染色体非整倍体（T21、T18、T13）检测

检测方法：孕妇外周血胎儿游离DNA产前检测分析

结果：

检测项目	检测值 (Z)	参考范围	高风险 / 低风险
21 三体		(-3 < Z < 3)	
18 三体		(-3 < Z < 3)	
13 三体		(-3 < Z < 3)	
结果描述及建议：			
<p>说明：</p> <ol style="list-style-type: none"> 本报告仅针对21三体综合征、18三体综合征和13三体综合征3种常见胎儿染色体异常。 该技术不适用的检测孕妇人群为：孕周<12⁺周；夫妇一方有明确染色体异常；1年内接受过异体输血、移植手术、异体细胞治疗等；胎儿超声检查提示有结构异常须进行产前诊断；有基因遗传病家族史或提示胎儿罹患基因病高风险；孕期合并恶性肿瘤；医师认为有明显影响结果准确性的其他情形。 鉴于当前医学技术发展水平和孕妇个体差异等因素，本检测可能出现假阳性或假阴性结果。 本检测结果不作为产前诊断结果。如检测结果为高风险，建议受检者接受遗传咨询及相应产前诊断；如检测结果为低风险，说明胎儿罹患本检测目标疾病的风险很低，但不排除其他异常可能性，应当进行胎儿系统超声等其他检查。 医疗机构不承担因孕妇提供信息资料不实而导致检测结果不准确的责任。 			
检测机构：	检测者：	审核者：	日期：____年____月____日
医师签名：		发放日期：____年____月____日	

染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用专家共识

来源--2013年产前分子诊断新技术专家研讨会 2013年12月14日 成都

目前,G 显带染色体核型分析技术仍然是细胞遗传学产前诊断的“金标准”, 但该技术具有细胞培养耗时长、分辨率低以及耗费人力的局限性。包括荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 技术在内的快速产前诊断技术的引入虽然具有快速及特异性高的优点, 但还不能做到对染色体组的全局分析。染色体微阵列分析 (chromosomal microarray analysis, CMA) 技术又被称为“分子核型分析”, 能够在全基因组水平进行扫描, 可检测染色体不平衡的拷贝数变异 (copy number variant, CNV), 尤其是对于检测染色体组微小缺失、重复等不平衡性重排具有突出优势。根据芯片设计与检测原理的不同, CMA 技术可分为两大类: 基于微阵列的比较基因组杂交 (array-based comparative genomic hybridization, aCGH) 技术和单核苷酸多态性微阵列 (single nucleotide polymorphism array, SNP array) 技术。前者需要将待测样本 DNA 与正常对照样本 DNA 分别标记、进行竞争性杂交后获得定量的拷贝数检测结果, 而后者则只需将待测样本 DNA 与一整套正常基因组对照资料进行对比即可获得诊断结果。通过 aCGH 技术能够很好地检

出 CNV，而 SNP array 除了能够检出 CNV 外，还能够检测出大多数的单亲二倍体 (uniparental disomy, UPD) 和三倍体，并且可以检测到一定水平的嵌合体。而设计涵盖 CNV+SNP 检测探针的芯片，可同时具有 CNV 和 SNP 芯片的特点。

2010 年，国际细胞基因组芯片标准协作组 (International Standards for Cytogenomic Arrays Consortium, ISCA Consortium) 在研究了 21698 例具有异常临床表征，包括智力低下、发育迟缓、多种体征畸形以及自闭症的先证者的基础上，发现 aCGH 技术对致病性 CNV 的检出率为 12.2%，比传统 G 显带核型分析技术的检出率提高了 10%。因此，ISCA Consortium 推荐将 aCGH 作为对原因不明的发育迟缓、智力低下、多种体征畸形以及自闭症患者的首选临床一线检测方法。近年来，CMA 技术在产前诊断领域中的应用越来越广泛，很多研究也证明了该技术具有传统胎儿染色体核型分析方法所无法比拟的优势。CMA 对非整倍体和不平衡性染色体重排的检出效率与传统核型分析方法相同，并具有更高的分辨率和敏感性，且 CMA 还能发现额外的、有临床意义的基因组 CNV，尤其是对于产前超声检查发现胎儿结构异常者，CMA 是目前最有效的遗传学诊断方法。基于上述研究结果，不少学者认为，CMA 技术有可能取代传统的核型分析方法，成为产前遗传学诊断的一线技术。但到目前为止，尚缺乏基于人群的大规模应用研究结果。

目前，在国内 CMA 只有少数具有技术条件和资质的医疗机

构进行了小规模探索，大致有以下几类临床应用情况：

1. 儿童复杂、罕见遗传病，如：智力障碍、生长发育迟缓、多发畸形、孤独症样临床表现，排除染色体病、代谢病和脆性 X 综合征之后的全基因组 CNV 检测。

2. 对自然流产、胎死宫内、新生儿死亡等妊娠产物 (product of concept, POC) 的遗传学检测。

3. 对产前诊断中核型分析结果异常，但无法确认异常片段的来源和性质者进行 DNA 水平的更精细分析。

4. 对产前超声检查异常而染色体核型分析结果正常的胎儿进一步行遗传学检测。

在产前诊断领域中，CMA 的应用主要在后两种情况中。虽然目前应用研究的范围不广，积累的例数也不多，但却显现出一些问题的存在，主要表现在：

1. 在部分开展应用的医疗机构，对 CMA 检测前和检测后的产前咨询能力存在不足。

2. 对 CMA 检测结果的临床意义的判读能力不足，尤其是对临床意义不明确的 CNV (variants of unknown significance, VOUS) 的判读和解释。

3. 缺乏规范化的对 CNV 检测结果的验证工作。

新技术的发展、成熟和应用，必然会对现有的临床体系产生巨大的影响。随着 CMA 技术逐步进入产前诊断的临床实践，如何统一各级医务人员的认识，正确定位其适宜的临床应用适

应证和禁忌证，确定该项技术在临床使用中的技术路线、产前咨询、规范应用等，以及指明下一阶段该领域的临床研究方向，均成为亟须解决的重要课题。在这种形势下，由中华妇产科杂志编辑委员会主办，北京协和医院产前诊断中心和四川大学华西第二医院产前诊断中心承办的“2013年产前分子诊断新技术专家研讨会”于2013年12月14日在成都召开，会议就CMA技术在产前诊断中临床应用问题的研究进展及其在国内应用存在的具体问题进行了深入而广泛的探讨，并形成了CMA技术在产前诊断中应用的专家共识。

一、CMA技术的临床应用适应证和禁忌证

1. 产前超声检查发现胎儿结构异常是进行CMA检查的适应证，建议在胎儿染色体核型分析的基础上进行，如核型分析正常，则建议进一步行CMA检查。

2. 对于胎死宫内或死产、需行遗传学分析者，建议对胎儿组织行CMA检测，以提高其病因的检出率。

3. 对于胎儿核型分析结果不能确定染色体畸变情况时，建议采用CMA技术进行进一步分析以明确诊断。

4. CMA应用于评估早、中孕期胎儿丢失原因的研究数据积累不足，暂不推荐使用。

5. CMA技术(特指具有SNP探针的平台)对于异常细胞比例 $\geq 30\%$ 的嵌合体检测结果比较可靠，反之，对异常细胞比例 $< 30\%$ 的嵌合体结果不可靠。

二、涉及 CMA 技术的产前诊断技术路线

对于产前超声检查发现有胎儿结构异常的患者，建议先行胎儿染色体核型分析和快速产前诊断，如结果异常，则可直接发放诊断报告。如结果正常，则应进一步行 CMA 技术检测，对重要的 CMA 异常结果，应采用 FISH 技术对其进行验证，并在必要时对父母的外周血进行检测。

三、产前遗传咨询相关问题

虽然有关 CMA 技术在产前诊断中应用的研究结果令人鼓舞，但 CMA 也存在固有的局限性，主要表现在以下几个方面：(1) 无法可靠地检出低水平的嵌合体。(2) 无法检出平衡性染色体重排和大多数的基因内点突变。(3) aCGH 检测平台无法检出三倍体。(4) CMA 的阳性检出率仍然较低(并非所有病例都能发现具有临床意义的 CNV)，对于超声检查发现结构异常但胎儿染色体核型正常的病例，目前 CMA 增加检出致病性 CNV 的比例 $<10\%$ 。(5) 最主要的难点是对 VOUS 的判读和解释，其中部分情况是罕见的新生突变，部分与突变基因的外显率有关，即胎儿有罹患某种遗传病的易感性，但并不一定发病，如自闭症。对胎儿父母样本进行检测、综合家系分析对 VOUS 结果的判读和解释有一定帮助。但在很多情况下，就目前对人类基因组的认识和数据库的积累，仍然无法对全部结果给出确切的临床性质判读。这种情况往往会导致孕妇及其家属的焦虑，甚至是错误的终止妊娠。(6) 采用不同的 CMA 检测平台以及不同分辨率的芯片，对同一胎儿样本，

也可能会得出不同的检测结果。这是 CMA 检测本身的技术特点所决定的，并非医务人员造成的误诊或漏诊。

基于 CMA 在产前诊断应用中存在上述问题，在对患者进行产前 CMA 检测前和检测后，进行恰当的遗传咨询十分重要，内容包括：

1. 产前遗传咨询：在进行产前 CMA 检测之前和检测之后必须进行相关的产前遗传咨询。

2. 咨询资质：产前遗传咨询应由有产前遗传咨询资质的专业医务人员担任。

3. 患者知情：CMA 检测前的咨询应详细解释 CMA 的优点和局限性，并让患者充分地知情同意，明确指出：(1)CMA 能够检出所有通过染色体核型分析能够检出的染色体不平衡变异，并可能发现其他的特定遗传性疾病，但不能检出所有的遗传性疾病，如低比例嵌合体、平衡性染色体重排、单基因突变等。(2)所检出的特定疾病在不同患者间临床表现可能存在很大的变异，原因是与所累及基因的表现度和外显率不同有关。(3)CMA 检测可能会发现 VOUS，可能需要对父母样本进行检测并辅以家系综合分析，协助对胎儿样本检测结果的判读。但在很多情况下，基于目前对人类基因组的认识和数据库的积累程度，仍然无法对某些检测结果进行判读和解释。(4)CMA 检测可能会发现一些成人期迟发型疾病，这提示父母之一可能罹患同一疾病但尚未表现出临床症状。

4. 客观看待差异性结果：检测前的咨询应强调，采用不同

的 CMA 检测平台以及不同分辨率的芯片，即使是针对同一胎儿样本分别进行检测，也可能会出现差异性结果。这是 CMA 检测本身的技术特点所决定的，并非医务人员造成的误诊或漏诊。

四、CMA 技术在产前诊断中的规范化应用

1. 产前诊断技术资质：根据 2002 年颁发的《产前诊断技术管理办法》的有关规定，开展产前诊断技术的医疗保健机构，是指经省级卫生行政部门许可开展产前诊断技术的医疗保健机构。强调利用 CMA 技术进行产前诊断，需在具有产前诊断技术资质的医疗机构内、由具有产前诊断技术资质的医务人员进行。

2. 产前遗传咨询资质：在进行产前 CMA 检测前和检测后，必须对患者进行相关的产前遗传咨询，根据 2002 年颁发的《产前诊断技术管理办法》的有关规定，从事产前诊断技术的卫生专业技术人员，必须经过系统的产前诊断技术专业培训，通过省级卫生行政部门的考核并获得从事产前诊断技术的“母婴保健技术考核合格证书”。

3. 签署知情同意书：在进行产前 CMA 检测之前，必须让患者签署有关的知情同意书。知情同意书上需详细说明 CMA 检测的优点和局限性。

4. 发放 CMA 检测报告：在实验室发放 CMA 检测报告时，应在报告上明确说明所使用的 CMA 检测技术平台以及该技术平台的检测内容和优缺点。

5. 规范化操作：应遵循产前 CMA 检测的技术路线进行规范化操作，由于 CMA 技术不足以提供染色体重排类型方面的信息，

其结果应得到核型分析和 FISH 等技术的验证。通过核型分析和中期核分裂象的 FISH 获得染色体异常的表述形式，阐明其发生机制，评估再次妊娠时发生染色体异常的风险，给患者提供全面的咨询。

目前，针对 CMA 技术的临床应用，在医务人员层面还缺乏正确客观的知识培训和宣教，导致了该技术在临床应用层面观点不一、流程混乱，不利于该技术在临床应用的长期健康发展。在专家层面，取得较一致意见的基础上应加强对普通医务人员的宣教和培训，规范该技术的临床应用。

五、行政和法律层面的顾虑

产前诊断中存在较高的风险，其检测结果具有不确定性，需要高新技术的支撑。CMA 技术是非常重要的分子诊断技术，需要在临床应用实践中发展完善。但是在法律法规对其应用管理暂时缺位的情况下，应用 CMA 技术会对产前诊断医疗机构和从业人员造成相当大的压力甚至困扰，这不仅不利于这项技术的健康发展，也不利于对复杂遗传病患者和罕见胎儿异常的产前诊断服务。希望国家相关机构和部门能尽快解决该技术面临的一系列行政许可问题。同时，CMA 技术相关产品的厂商也应遵守中国对临床诊断医疗器械和体外诊断试剂的管理规定，第一时间申报进口注册或产品许可。这样才有利于国内医疗机构规范 CMA 技术的临床应用，保障患者的医疗安全并得到较高质量的产前诊断服务，规避医疗风险，为该项技术的临床应用奠定合理合法的基础。

全基因组测序在遗传病检测中的临床应用

专家共识

来源—中华儿科杂志 2019 年 6 月第 57 卷第 6 期

遗传病是指由于基因或基因组的结构或功能改变所导致的疾病。下一代测序(next-generation sequencing, NGS)是遗传病检测领域的一项革新性技术。近年来靶向测序和全外显子组测序(whole exome sequencing, WES)得到广泛认可,逐渐成为辅助医生进行遗传病诊断的重要工具。这些检测手段尽管有效,仍然存在一些技术限制,特别是在检测结构变异(structural variations, SV)等方面。全基因组测序(whole genome sequencing, WGS)有望进一步提升临床遗传检测的效能。WGS对受检者基因组中的全部DNA序列进行检测,较WES所覆盖的区域更广,不仅覆盖了几乎全部基因的外显子序列,也覆盖了内含子序列和基因间序列。现在认为WGS可有效避免在对相关基因组区域进行靶向富集时产生的技术偏差,不仅可以检出单核苷酸变异(single nucleotide variations, SNV),还可以对SV进行分析,并常规性地对线粒体基因组(mitochondrial genome DNA, mtDNA)变异进行分析。同时其操作步骤相对简化,能更加快速地获得更完整的基因组信息。因此,WGS应用于临床遗传诊断有望提高诊断率,缩短诊断流程,节省时间及降低诊疗费用。

由于 WGS 产生的数据涉及受检者的几乎全部遗传信息，其应用于临床遗传病检测需遵循医学伦理中的自愿、患者受益、不伤害和公平原则。为了实现其应有的临床意义，并妥善处理检测可能带来的复杂遗传咨询问题，本共识列出了 WGS 作为遗传病诊断检测手段的关键特征，并在检测申请、检测及分析流程、报告及遗传咨询等方面给出建议，但其实施流程及效能验证的具体步骤不在本共识的涵盖范围。本共识适用于以 NGS 技术为主的高覆盖度 WGS（通常 > 40X）在遗传病临床诊断性检测中的应用，主要针对符合孟德尔遗传规律的基因或基因组疾病。对于 WGS 在预测性检测、筛查等场景中的应用，不在本共识的讨论范畴。

一、送检目的及临床适应证

1. 送检目的：本共识认为 WGS 可用于以下送检目的，（1）临床诊断不明但怀疑为遗传病的患者，通过 WGS 寻求相关的分子诊断和鉴别诊断；（2）临床诊断明确的遗传病患者，为进一步指导治疗或生育寻求分子水平的确诊。

2. 临床适应证：WGS 适用于怀疑遗传病是患者全部或部分症状原因的所有情况。（1）推荐 WGS，①高度怀疑患者有遗传病的可能（如临床症状、体征和其他检测结果提示，家族史阳性或近亲结婚家系），但先前经过如染色体核型、微阵列芯片或全外显子组测序等一种或多种遗传学检测未获得明确的分子诊断；②患者表型为非特异性〔不明原因的智力落后和（或）发育迟

缓、非已知综合征的多发畸形等]或临床诊断明确但目标疾病遗传异质性高(先天性白内障、腓骨肌萎缩症、脑白质病等),为获得时间或经济效益而寻求一次性、全面性的遗传学检测(新生儿重症患儿等)(2)可使用WGS,但应结合具体情况选择优先的检测方法:目标疾病遗传异质性低,虽已有公认的靶向检测方法,但有可能部分致病变异(非编码区变异等)不在靶向检测的范围(神经纤维瘤1型等)。(3)不推荐使用WGS,①目标疾病致病基因的相当一部分变异类型不在WGS检测范围,例如Beckwith-Wiedemann综合征等基因印记疾病;②目标疾病致病基因存在同源区域等情况,如先天性肾上腺皮质增生(CYP21A2基因相关)等。

二、检测前咨询

1. 遗传咨询的必要性:受检者在进行WGS前,原则上应由接受过医学遗传学培训的临床医生(含继续教育)或遗传咨询师进行遗传咨询以明确检测目的,了解检测方法及其局限性,知晓预期结果和可能的风险,并知悉数据及样本的相关处理。

2. 检测前遗传咨询及知情同意的内容:在WGS检测前进行遗传咨询有助于受检者充分知情,建议以书面的形式获得受检者或其监护人签署的知情同意书。遗传咨询及知情同意的内容应包括:(1)送检的目的及意义;(2)检测方法、周期及局限性;(3)预期结果及可能的风险:检测结果可能为阳性,即在与受检者表型相关的基因中找到致病性变异;阴性,即未发现与

受检者表型相关的致病性变异；或结果不确定，即在与受检者表型相关的基因中找到意义不明的变异，或在与受检者表型可能相关但是不确定的基因中找到致病性变异。受检者应知悉次要发现的可能及其意义和风险，确认“不知权”。检测过程中及知晓结果后，受检者可能会出现不同程度的精神压力和心理负担；（4）数据及样本处理的相关规则；（5）数据再分析的可能性。

三、检测流程

1. 信息和样本采集：检测前应收集尽可能详细的表型信息。表型信息包括临床症状、体征、实验室检查、病理检查和影像学及其他检查结果等。建议使用人类表型标准用语（human phenotype ontology, HPO）或中文人类表型标准用语（China human phenotype ontology, CHPO）等统一术语。家族史信息收集建议达到三代或三代以上，对于家族史阳性的，应详细记录每个患者的表型信息，含发病年龄、轻重程度等。临床医生与实验室和受检者沟通后，可以在缺乏部分辅助检测结果的情况下先提供 WGS 检测，然后在结果分析时或分析后针对性地对患者进行检查。样本采集应按实验室要求，采集含基因组 DNA 的生物样本，包括但不限于全血、组织、培养的细胞等。

2. 标准操作程序（standard operating procedure, SOP）的建立及检测性能确认：检测机构需建立符合相关规定的 SOP。此 SOP 需对每一个环节的质控和操作关键参数有明确界定。检测性能确认时建议采用国际通用的标准样本，以已确认的变异

为对象，分析界定其对不同变异类型的敏感性、特异性，并对检测性能的稳定可靠性做批间、批内的差异分析，界定可接受和可报告的范围。应遵循 SOP 进行检测及质控。操作流程中的重要成分或处理方法有改变时应对检测性能进行再次确认，并记录与原 SOP 的主要差别和改进。实验室 SOP 及其性能确认报告应为含有效期和版本号的书面文本，以备培训、操作时参阅和检查时展示递交。

3. 确认性实验：用于诊断目的的变异检测结果，建议经过确认性实验后报出。确认性实验目的的一为排除样品混淆等人为错误，二为排除变异的假阳性。（1）样本真实性的追踪及确认。为了排除样本混淆的风险，实验室应建立样本追踪方案，如通过单核苷酸多态性 3.（SNP 指纹图谱）来确认送检样本与数据相符。（2）用于诊断目的的变异确认。对于 SNV、拷贝数变异、SV 和 mtDNA 变异，可以根据涉及变异的位置和特性选择适合的方法进行确认，如 Sanger 测序确认 SNV、微阵列芯片或多重连接探针技术等确认拷贝数变异、核型分析和荧光原位杂交等确认 SV、特异性高的 mtDNA 检测确认线粒体基因组变异。对变异进行确认性实验时，应考虑到不同方法间灵敏度的差异，如 WGS 可检出等位基因频率占比低的嵌合性变异，但此类变异可能无法通过 Sanger 测序检出及确认。（3）对新发变异应通过父母亲源关系检测确认。

4. 检测的局限性：WGS 检测的局限性主要包括，（1）涉及

高度重复或同源的基因组区域的检测及分析可能不准确。在染色体着丝粒 DNA、着丝粒旁的异染色质、端粒、亚端粒区间或线粒体基因组等高度重复或同源的区间，较短的读长在与参考基因组进行比对时可能存在不唯一性。这些区域还存在活跃的重组，也会增加比对难度。临床常见的与高度重复或同源基因或基因组相关疾病包括耳聋（STRC 基因相关），先天性肾上腺皮质增生（CYP21A2 基因相关），Lynch 综合征（PMS2 基因相关）等。

（2）对于 mtDNA 变异识别存在局限性，需用特异性高的 mtDNA 检测方法进行验证。原因是线粒体基因组变异有杂质性的特点”。准确区分同质性和杂质性，以及测定杂质性的水平对于线粒体基因组变异的分类有非常重要的意义。由于线粒体基因组存在大量与核基因同源的序列，WGS 测序可能出现 mtDNA 变异假阳性、不能准确区分同质性和杂质性以及不能对杂质性进行准确定量的情况(3)。（3）人类基因组参考序列仅来源于有限个体，部分基因组区域还存在参考序列的误差和空白间隙，变异识别可能出现假阳性和假阴性。（4）鸟嘌呤和胞嘧啶（guanine and cytosine, GC）占比高区域的覆盖可能不完全。WGS 的覆盖均一性虽较捕获测序有显著改善，但由于基因组构型的复杂性，高 GC 含量区域的变异评估应谨慎。（5）部分变异类型，如环状染色体等复杂结构变异，WGS 的检出率及准确性仍有待进一步的确认。

值得一提的是，上述讨论的局限性并非一成不变，由于技术及算法的改进，这些局限性相关的问题在将来可能得到解决，

例如某些涉及高度同源基因的疾病已有通过 NGS 方法进行检测的文献报道。

四、检测报告

检测报告是其在临床应用的重要依据。建议检测机构参照 2018 年 2 月发表的“临床基因检测报告规范与基因检测行业共识探讨”，出具符合行业标准和规范的检测报告。

1. 报告发放的对象：建议检测报告先发给送检者指定的有遗传咨询或临床遗传医师资质的专业人员，考虑国情也可同时发放给送检者（或其法定监护人、代理人）。

2. 报告的形式及内容：报告的形式须简明扼要，所列内容定义明确，结果解读依据充分，检测报告的适用范围和局限性须明确说明。检测报告应包括如下主要方面，①一般信息：检测单位或实验室信息、受检者信息、送检单位和医师信息、报告出具和签发时间等。②检测信息及局限性：包括检测技术的范围、方法的说明、局限性等具体描述。对于 WGS 检测，应特别说明分析所包含的变异类型，如是否包含结构变异及线粒体变异等，以及是否采用其他方法对结果进行验证。③检测结果的报告、解读和结论：建议报告与临床表型相关的致病、疑似致病及意义不明变异。对于与临床表型无关但有临床意义的次要发现，依情况而定是否报告。应对检测到的基因变异及其分类进行解读，包括对致病性与否进行具体解释，其所导致的相关疾病应进行简单解释和说明，并给出基于变异分类的报告结论。④遗传咨

询和建议:报告应明确说明由具遗传咨询或临床遗传医师资质的专业人员进行相应遗传咨询或下一步临床决策。可在必要时对可能的遗传咨询提出建议,如根据获得的临床信息或其他相关信息进一步明确遗传变异致病相关性的建议。

五、检测后遗传咨询

无论何种检测结果,均应给予受检方相应的检测后遗传咨询,就检测的意义及结果进行解释和教育,辅导其进行知情选择,使其对所患疾病及其再发风险有所认知和接受,并提供有关的治疗、求助渠道等信息。

咨询内容包括是否可就检测结果做出明确的基因诊断;是否需要针对性的辅助检查来进一步明确检出变异的致病相关性,尤其是对意义不明的变异;是否需要进一步对受检者或家庭成员进行检测验证或排除诊断;根据基因检测结果,是否需进行适当的治疗干预,调整治疗方案或饮食,明确药物禁忌等;根据做出的基因诊断对患者的病情预后发展等进行评估,制定治疗及随访观察计划、并发症的预防干预;对患者和家属提供心理干预或社会救助资源和渠道等;根据遗传规律对父母的再生育风险的评估及其再生育指导,包括产前诊断或辅助生育计划的方式等;患者或先证者的下一代风险评估及其再生育指导;家族内其他家庭成员的风险评估;疾病的有关研究进展信息等。需注意的是,如受检方要求进行产前诊断或辅助生殖等,则需根据相关共识或指南明确告知风险,进行相应的指导或咨询。

六、其他相关问题

1. 次要发现:WGS 的主要目的是揭示可解释患者临床表型的致病基因(组)变异,但在部分个体基因组中还可能检测出与受检指征不相关但具有重要临床功效性(主要是指能较好预测未来发病的可能并可进行预防性干预或治疗)的基因(组)变异。当这些变异是无意中被发现时,曾被称为意外发现。美国医学遗传及基因组专家委员会(American college of medical genetics and genomics, ACMG)建议有意识地分析这些有重要临床意义的基因(组)变异,并将称其为次要发现。ACMG 建议对 59 个推荐的基因进行数据分析并根据患者的选择意愿报告其中的致病性和可能致病性变异,建议对于意义未明的相关罕见变异不进行报告。本共识专家团队原则上认可报告次要发现的临床功效及意义,同时建议结合国情制定执行层面的政策和方案。具体建议如下,(1)应该为所有参与 WGS 检测的患者(或家属)提供有关次要发现的介绍,并在知情同意的情况下明确选择是否接受报告次要发现。(2)ACMG 推荐的 59 个基因可以作为分析和报告次要发现的主要对象,但需要在综合考虑以下因素的情况下决定删增基因及病种,①在中国人群中的发生频率及外显率;②目前医疗条件下提前干预治疗或预防的可及性及有效性。(3)只对根据 ACMG 变异分析指南判定为致病性和可能致病性的变异进行报告。(4)建议对报告的次要发现进行跟踪随访,以评估其实际的临床功效,积累致病变异外显率相关数据并以此为依据建

立更新修改次要发现的报告原则、基因和疾病种数及报告内容的机制。基于核心家系的 WGS 测序能发现父母的近亲关系和非亲子关系，这也属于一种检测的意外发现，除非对患者的诊断治疗有特别的必要性，建议不在检测报告中体现这些信息。建议有遗传咨询资质的专业人员在检测后的遗传咨询过程中酌情处理。

2. 样本及数据的处理：（1）样本及数据的保存，基因检测的样本及数据应由检测机构长期保存（建议至少保存 2 年）。检测机构应根据不同的样本及数据类型选择合适的保存方式。检测机构可以在送检知情同意书中约定保存的年限，若超过年限则可以自行销毁或交由委托人自己保存。数据保存的考量应包括原始数据的可溯源性、现有技术（包括测序技术、遗传变异位点处理技术）的版本可溯源性、基于目前知识注释解读的可溯源性。基于数据安全考虑，要实施必要的防火墙、加密和管理；基于患者隐私考虑，个人信息、医疗记录和 WGS 数据要有效地分开管理。（2）样本及数据的调用及所有权，检测机构应建立样本库和数据库，采用二级分层（检索库和匿名化的主库）管理，调用样本或数据需要设置流程并规范执行。因为样本及数据涉及患者隐私，应对样本及数据调用者进行必要的身份验证，即仅提供给患者本人、法定监护人或获得其书面授权的人员，并将调用样本或数据的目的、时间、形式（如生物样本的类型和数量等）、调用者信息及签名等记录在案。（3）数据的再分析，随着基因组学技术的不断发展，对基因（组）疾病的认识也

在不断更新和深入。建议检测单位可应送检者要求，根据自身情况制定相应的标准操作流程，对数据进行重新解读和再分析。

(4) 数据共享，在基因或基因组疾病科研以及临床应用飞速发展的大背景下，WGS 数据共享是值得大力提倡、积极促进的。目标包括①鼓励患者及家庭积极参与，以捐赠形式共享自身遗传测序数据；②鼓励科研人员、临床医生或医院、检测机构在保护隐私、保证数据安全、符合伦理知情同意等前提条件下共享测序数据；③科研成果按照行业惯例分享，形成正面良性循环。

3. 研究与临床诊断的界限：由于 WGS 检测的特殊性以及基因与疾病关联性知识的快速更新，临床检测与科学研究的界限容易模糊。但鉴于检测目的的不同以及临床医学的特殊性，WGS 在临床诊断和科学研究中的应用有清晰的区别。诊断性检测是指为了解决患者医疗过程中的临床问题进行的检测，其目的是为临床诊治提供依据和指导，此类检测应由经认可的临床检测实验室完成，并限于已知与疾病相关的基因。其分析结果可以产生理论假设，在符合医学伦理原则的前提下，可用作科学研究数据。

科学研究性质的检测是指为了探索或者证明某种科学假说而进行的检测，其结果对于参与研究项目的患者可能临床意义有限。应该告知患者及家庭研究项目存在发现潜在遗传病的可能性；若研究中发现临床相关结果，应该经由诊断体系证实之后方可纳入患者临床病历。

双胎妊娠产前筛查与诊断技术规范（2017）

来源--中国实用妇科与产科杂志 2017年8月 第33卷 第8期

中国是出生缺陷高发国之一，出生缺陷发生率约为 5.6%，每年新增出生缺陷数约 90 万例，出生缺陷儿给社会和家庭带来了巨大的经济负担和精神压力。近年来，随着我国计划生育政策的变化及辅助生殖技术的发展，双胎妊娠发生率逐年升高。双胎妊娠死亡率、患病率、流产率、胎儿畸形率、染色体异常的风险以及其特有并发症的发生率均明显升高。与单胎相比，双胎妊娠的产前筛查和产前诊断复杂，准确性差并且咨询难度更大。根据国家卫生和计划生育委员会（以下简称卫生计生委）公益性行业项目 10 家参加单位的统计结果，双胎出生缺陷的发生率为 6.3%，远高于单胎。为降低双胎出生缺陷率，适时采用安全有效的双胎妊娠产前筛查与诊断技术，特制定本规范。本规范主要包括开展双胎妊娠产前筛查与诊断的机构人员设置、设备条件、适应证、取样方法以及检测方法等内容。

1 定义

本规范中所称的产前筛查与诊断，是指对双胎进行先天性缺陷和遗传性疾病的筛查与诊断。

2 机构资质

2.1 国家法规规定的资质依据《中华人民共和国母婴保健

法》、《中华人民共和国母婴保健法实施办法》以及《产前诊断技术管理办法》，本规范的实施须在有产前筛查、产前诊断资质的医疗机构进行，其资质必须经过省级医疗行政管理部门正式批准。

2.2 硬件方面的资质 在开展常规血清学和影像学等产前筛查及细胞培养染色体核型分析诊断的基础上，如开展测序和（或）染色体微阵列分析，机构须具有临床检验行政管理部门审批核发的临床基因扩增检测检验实验室资质及相关设备，相关工作开展符合《临床基因扩增检测检验实验室工作规范》的规定。

3 设备条件

机构须具备开展常规血清学和影像学等产前筛查及细胞培养染色体核型分析诊断的设备，如开展基因测序和（或）染色体微阵列分析，实验室应具有相应的检测设备。各种设备的种类、数量须与实际开展的项目与工作规模相匹配。

4 人员条件

开展本项规范的医疗机构必须建立与本项检测工作相适应的专业技术人员团队，其中包括：具备从事产前诊断技术资质的副高职称以上的临床医师，具备临床检验资质的中级职称以上的实验室技术人员，具备医学、生物学或遗传学本科及以上学历的专业技术人员。如进行基因检测和（或）染色体微阵列分析，开展本项规范工作的专业技术人员必须具有基因扩增实验室技术人员上岗培训合格证。开展本项规范的医疗机构必须

具有经系统培训并取得相应资格证书的遗传咨询人员。

5 双胎产前筛查与诊断的咨询及知情同意

双胎产前筛查推荐早孕期多项指标及多种筛查手段的联合应用，以提高检出率。对符合适应证的孕妇，医师应当对孕妇本人及其家属详细告知产前筛查与诊断的目的、方法、意义、准确率、局限性及风险等。孕妇本人及其家属自行选择后，签署知情同意书并填写申请单。

6 双胎产前筛查适应证及方法

6.1 适应证 所有双胎妊娠孕妇都应接受产前筛查。

6.2 产前筛查方法

6.2.1 早孕期超声筛查 筛查时间：孕 11~13⁺6 周。检测染色体疾病相关的软指标：胎儿颈项透明层（NT）厚度、鼻骨及静脉导管等。尽可能发现严重的胎儿畸形，如无脑儿、单心室、胎儿严重水肿。

6.2.2 血清学筛查 目前，并不推荐对双胎妊娠单独进行血清学筛查。

6.2.3 无创 DNA 检测（NIPT） 在有经验的产前诊断机构，双胎 21-三体综合症的筛查可选择 NIPT 的方式。根据文献报道，双胎 NIPT 对 21-三体综合症的检出率目前可达到 93.7% 以上，假阳性率为 0.23%。而 NIPT 应用于 18-三体综合症及 13-三体综合症的筛查数据十分有限，需更多的研究及数据积累。卫生计生委公益性行业项目对中国 1789 例双胎妊娠孕妇进行了 NIPT

筛查，结果显示，其检测效果明显优于传统筛查方法。当出现双胎一胎消失的情况时，消失胎儿的 DNA 将会影响 NIPT 的准确性，并且目前没有足够的证据证实该影响将在几周后消失，因此，对于出现双胎一胎消失时推荐产前诊断而非产前筛查。另外，需要强调的是，当 NIPT 检测结果提示为高风险时，并不能依此诊断异常胎儿，必须通过介入性产前诊断进行确诊，以明确受累胎儿的个数及在宫内的位置。

7 产前诊断适应证

(1) 35 岁以上孕妇推荐产前诊断，32 岁以上双胎孕妇建议进行产前诊断。

(2) 产前筛查结果提示高风险的孕妇。

(3) 有遗传病家族史或者曾经分娩过先天性严重缺陷新生儿者。

(4) 产前影像学检查提示双胎或双胎之一胎儿结构异常的孕妇。

(5) 夫妇一方为染色体异常携带者。

(6) 多胎妊娠出现一胎消失的情况，推荐进行产前诊断而非产前筛查。

(7) 孕早期时接触过可能导致胎儿先天缺陷物质者。

(8) 医师认为需进行产前诊断的其他情况。

8 介入性产前诊断取样方法

双胎妊娠的有创性产前诊断操作建议转诊至有能力进行胎

儿宫内干预的胎儿医学中心或母胎医学中心进行。随着分子遗传学检测手段的不断发展，对于双胎产前诊断的取样方法推荐早期的绒毛穿刺术以及孕中晚期的羊水穿刺术，应严格掌握脐血穿刺的适应证。需要注意的是，通常认为单绒毛膜双胎只需对一个胎儿取样，但亦有报道两个胎儿核型不一致，因此，当一个胎儿存在超声异常或产前筛查提示高风险时，仍建议对两个胎儿分别进行介入性产前诊断。

8.1 绒毛穿刺术

取样时间：孕 11 ~ 13⁺⁶ 周。取样方式：经腹。操作步骤：

(1) 孕妇排空膀胱，取仰卧位，常规消毒铺巾。(2) 超声监测下记录胎心，确定绒毛膜性，确定胎盘位置，选择穿刺点。

(3) 进针方法的选择：单绒毛膜双胎采用 1 次穿刺 1 次胎盘取样，双绒毛膜双胎可采用 2 次进针分别取样，或者双胎套管针 1 次穿刺取样（标记胎儿方法：超声下根据胎盘位置、脐带插入点与宫颈关系进行标记）。(4) 选择穿刺点后，避开胎儿，超声引导下进针取样。对于两个胎盘融合的取样部位接近脐带插入部位，尽量远离融合区。(5) 取样后目测取样数量是否满足细胞培养需求，每个样本至少含有 5mg 绒毛组织。(6) 达到要求后退针，超声下测量胎心。(7) 穿刺后第 2 天复查超声。

8.2 羊水穿刺术 取样时间：≥ 孕 15 周。取样方式：经腹。操作方法：(1) 孕妇排空膀胱，取仰卧位，常规消毒铺巾。(2) 超声监测下记录胎心，羊水量，胎盘位置，标记取样胎儿，选

择穿刺点（标记胎儿方法：根据超声下胎儿结构异常情况、胎儿性别、胎盘位置、胎盘脐带插入点与宫颈内口关系等差别进行标记）。文献报道使用染料标记后胎儿出现胎儿畸形甚至胎死宫内的情况，因此，建议仅在极少部分难以进行鉴别的时候进行染料注入以明确穿刺的羊膜腔。（3）选择的穿刺点，超声引导下选择羊水池较深处，避开胎儿，尽量避开胎盘。若为前壁胎盘无法避开，穿刺针通过胎盘时要一过性进针不要来回抽针进出胎盘面，且要选择胎盘相对较薄的位置，尽量争取1次穿刺成功，避免重复穿刺。（4）拔出针芯，抽取羊水标本10~20mL送检。（5）进针方法可选择：2针同时进针法、1次进针法、分次2次进针法。（6）插入针芯，拔出穿刺针。按压穿刺点片刻无渗血后无菌纱布覆盖穿刺点。（7）超声测量记录胎心。

8.3 脐血穿刺术 取样时间： \geq 孕18周。取样方式：经腹。操作步骤：（1）孕妇排空膀胱，取仰卧位，常规消毒铺巾。（2）超声监测下记录胎心，羊水量，胎盘位置，标记取样胎儿，选择穿刺点（标记胎儿方法：根据超声下胎儿结构异常情况、胎儿性别、胎盘位置、胎盘脐带插入点与宫颈内口关系等差别进行标记）。（3）超声引导下确定脐带穿刺点（脐带游离段或脐带胎盘插入部位），避开胎儿，尽量避开胎盘，若为前壁胎盘无法避开，穿刺针通过胎盘时要一过性进针不要来回抽针进出胎盘面，且要选择胎盘相对较薄的位置，尽量争取1次穿刺成功，避免重复穿刺。脐血穿刺尽量穿刺脐静脉血管。（4）拔出

针芯，抽取脐血 1.0~1.5mL 送检。检测目的不同，需要抽取的脐血量不同，但应尽可能减少脐血抽取量。（5）进针方法可选择：分次 2 次进针。使用手腕的力量快速冲击方式进入脐血管（每个胎儿进针次数应 ≤ 2 次）。（6）插入针芯，拔出穿刺针。按压穿刺点片刻无渗血后无菌纱布覆盖穿刺点。（7）超声监测穿刺点渗血情况，测量记录胎心，尤其是妊娠晚期密切监测胎心变化。（8）观察 30min，超声下再次测量胎心并记录。适应证：（1）胎儿血液系统疾病的诊断和风险评估。（2）胎儿宫内感染的诊断。（3）胎儿宫内输血治疗。

8.4 介入性产前诊断取样术中常见并发症的预防及处理

8.4.1 出血 包括穿刺部位出血及脐带穿刺点出血。羊膜腔穿刺时应在超声引导下选择羊水池较深处。羊膜腔及脐血穿刺尽量避开胎盘。若为前壁胎盘无法避开，穿刺针通过胎盘时要一过性进针不要来回抽针进出胎盘面，且要选择胎盘相对较薄的位置，尽量争取一次穿刺成功，避免重复穿刺。脐血穿刺尽量穿刺脐静脉血管，减少重复穿

刺是减少脐带出血的关键。穿刺部位出血可采用局部加压缩短出血时间，穿刺部位或脐带穿刺点出血多在数秒钟内自行停止，对于脐带穿刺点出血时间长者应密切注意胎心变化做必要处理。

8.4.2 感染 介入性穿刺存在发生术后感染可能，感染增加胎膜早破及流产的风险。术前应充分准备及消毒，术中应注意

严格进行无菌操作。术后应注意严密监测感染指标，必要时应用抗生素治疗。

8.4.3 胎儿心动过缓及胎心减慢 术前安抚孕妇，防止其过度紧张而引起的胎心率异常。减少操作时间及穿刺次数，脐血穿刺时尽量穿刺入脐静脉血管。当发生胎心减慢后应立即停止操作，侧卧位吸氧，大多数孕妇胎心在 5 min 之内恢复正常，必要时给予阿托品肌肉注射等处理。

8.4.4 流产和早产 随着介入性产前诊断操作技术水平的不断提高，总的流产及早产发生率趋于稳定。术后密切注意孕妇出现腹痛、宫缩、阴道流血流液情况。若出现流产、早产迹象应进行保胎治疗。

8.4.5 胎儿丢失 术中及术后注意监测胎儿宫内状态，对于出现胎心减慢及胎儿心动过缓者必要时入院监测。穿刺后 2 周常规产检监测胎儿宫内情况。

对于每一种介入性产前诊断方法，都需要术者有精湛的穿刺技术。不断提高穿刺技术水平，减少重复穿刺是降低并发症发生的关键，术后密切随访，定期产检，防止严重并发症的发生，提高新生儿生存率，改善母儿预后。

9 双胎产前诊断检测方法

双胎妊娠的产前诊断方法与单胎妊娠相同，主要分为影像学诊断、细胞遗传学诊断及分子遗传学诊断。

9.1 影像学诊断 主要包括超声检查及磁共振检查。超声产

前诊断参照相应规范，值得一提的是双胎妊娠早孕期必须鉴定双胎的绒毛膜性并进行 NT 测量。胎儿磁共振检查一般应用于超声提示结构异常需要磁共振进一步确认及双胎一胎胎死宫内后存活胎儿的病理状态评估等。对于检查设备，目前，建议应用 1.5T 磁共振，并且建议检查孕周为 26~32 周，不建议妊娠 18 周前行胎儿磁共振检查。

9.2 细胞遗传学诊断 主要包括核型分析及 FISH 检测。样本来源为绒毛活检、羊膜腔穿刺或脐血穿刺，其中细胞培养染色体核型分析目前仍为产前诊断的金标准。

9.3 分子遗传学诊断 主要包括微阵列分析、基因测序、QF-PCR、MLPA 等技术，样本来源为绒毛活检、羊膜腔穿刺或脐血穿刺等，具体参见产前诊断技术管理办法及相关专家共识、教材及指南。由于分子遗传学只需要少量的样本即可进行检测，并且检测周期相对更短，因此，在孕晚期时的产前诊断中具有更大的优势。

综上所述，双胎的产前筛查及诊断具有复杂性和特殊性，应在有经验的产前筛查与诊断机构进行。对于双胎妊娠的产前筛查，推荐孕早期超声筛查（NT 厚度、鼻骨及静脉导管）联合血清学筛查或者 NIPT。但需做详细的风险告知及咨询并且要求夫妻双方均知情同意。随着分子检测技术的不断发展以及脐血穿刺术的风险，建议对双胎妊娠的产前诊断慎重选择脐血穿刺术。

妊娠期应用辐射性影像学检查的专家建议

来源—中华围产医学杂志 2020 年 3 月第 23 卷第 3 期

X 射线、超声、CT、核素显像及 MRI 等影像学检查是众多急、慢性疾病的重要辅助检查方法之一，妊娠期间也因为各种内、外科疾病或其并发症、合并症需要采用这些影像学检查。由于超声和 MRI 无辐射性，在妊娠期间更易被医生和患者接受。但近年来，随着影像学技术的发展、疾病诊疗需求的增加及防护措施的不断改善等原因，X 射线、CT、核素显像等辐射性影像学检查在妊娠期的应用有所增加，这些接受了辐射性影像学检查的孕妇中 95% 接受了 1 次检查，少数接受了 2 次检查。2016 年美国 and 加拿大的统计分析发现，3.6%~5.3% 的孕妇曾接受过辐射性影像学检查，较 1996 年增加了 2.0~3.7 倍，其中 X 射线检查占 3.1%~4.6%、CT 占 0.6%~0.8%。尽管这些检查在妊娠期应用越来越多，但仍然有很多医生和患者对其安全性存在疑问，这不仅造成焦虑和不安等不良情绪，也造成临床上对这些检查不必要的规避或者不恰当的处置（如因检查暴露而终止妊娠）。现基于 2017 年美国妇产科医师学会发布的指南，并根据国内外的研究及其他相关指南，制订妊娠期应用辐射性影像学检查的专家建议，旨在希望临床医务工作者和患者正确认识妊娠期辐射性影像学检查的相关问题，并指导其临床处理。

一、妊娠期应用放射性影像学检查的风险

妊娠期辐射暴露的潜在不良结局风险主要是胚胎死亡以及胎儿生长受限、小头畸形、肿瘤以及远期智力障碍等。既往资料显示，导致不良结局的风险大小和程度取决于胎儿的暴露孕周和暴露剂量。动物实验及回顾性临床资料显示，造成胎儿不良结局的最低辐射暴露剂量通常为 50~200mGy，大剂量的暴露（ $>1\text{Gy}$ ， $1\text{Gy}=1000\text{mGy}$ ）才容易导致胚胎死亡，临床上造成出生后严重智力障碍的最低暴露剂量是 610mGy。

据测试，临床上常用的诊断性放射性影像学检查方法的剂量通常低于 50mGy，其中常用的胸部 X 射线和胸部 CT 的胎儿辐射暴露剂量分别为 0.0005~0.01mGy 和 0.01~0.66mGy（表 1）。瑞典的一个队列研究发现，早、中孕期因疾病导致 X 射线暴露的胎儿生后在学校的成绩与无暴露组并无明显区别。辐射暴露的远期影响，主要考虑是否增加肿瘤发生率。一项研究对 2690 例儿童期癌症患者进行配对分析，发现孕期诊断性放射性影像学检查不会明显增加儿童期肿瘤（ $\text{OR}=1.14$ ， $95\%\text{CI}: 0.90\sim 1.45$ ）和白血病的发生率（ $\text{OR}=1.36$ ， $95\%\text{CI}: 0.91\sim 2.02$ ）。但也有回顾性资料显示，早孕期 10~20mGy 的胎儿辐射暴露剂量可能会使生后白血病的发病风险增加 1.5~2.0 倍，但白血病的发病率仅 1/3000，且白血病发生原因众多，是否为孕期辐射暴露导致的发生率增加尚不清楚。综上所述，尚无证据表明妊娠期单次 X 射线和 CT 影像学检查对胎儿存在危害。

表1 妊娠期常用X射线、CT及核素显像的照射部位及胎儿辐射暴露剂量

检查方法及照射部位	胎儿辐射暴露剂量 (mGy)
X射线 (正侧位)	
颈椎	< 0.001
四肢 (仅检测一侧上肢或下肢时)	< 0.001
乳房	0.001 ~ 0.01
胸部	0.0005 ~ 0.01
腹部	0.1 ~ 3.0
腰椎	1.0 ~ 10
静脉肾盂造影	5 ~ 10
结肠气钡双重造影	1.0 ~ 20
CT	
头、颈部	0.001 ~ 0.01
胸部或肺动脉造影	0.01 ~ 0.66
限制性骨盆测量(经股骨头层面的单层轴位扫描)	< 1
腹部	1.3 ~ 35
盆腔	10 ~ 50
核素显像	
低剂量灌注显像	0.1 ~ 0.5
^{99m} Tc骨显像	4 ~ 5
全身PET/CT	10 ~ 50

注：PET/CT：正电子发射计算机断层显像 (positron emission tomography/computed tomography)

部分孕妇意外接受了辐射性影像学检查，由于其胎儿辐射暴露剂量远远低于 50 ~ 100mGy，不推荐作为终止妊娠的医疗指征。但孕期，尤其是早孕期，因病情需要特殊类型检查或多次检查导致累积暴露剂量超过 50 ~ 100mGy 时，可根据孕周及胎儿

辐射暴露剂量大小（表 2）综合分析其风险；同时，是否继续妊娠还需要尊重孕妇及家属意愿，并参考相关法律法规。

表2受孕后不同时间辐射暴露的风险及估计影响胎儿的辐射剂量阈值

受孕后时间及可能影响	估计辐射暴露剂量阈值（mGy）
0~2周	
胚胎死亡或没有影响	50~100
2~8周	
先天畸形（骨骼、眼、生殖器）	200
生长受限	200~250
8~15周	
严重智力障碍（风险高）	60~310 ^a
小头畸形	200
16~25周	
严重智力障碍（风险低）	250~280

注：^a每增加1000mGy，智力商数降低25

此外，为提高对病变组织的辨识度，在 CT 检查过程中，可能需要使用对比剂。使用对比剂时应考虑孕周、对比剂性质以及使用途径。口服碘对比剂因不被吸收，不会造成实质的伤害，但静脉使用的碘对比剂能够穿过胎盘屏障进入胎儿循环及羊水。动物研究结果显示，孕期使用静脉碘对比剂未见致畸或造成遗传变异。有研究对 21 例行 CT 检查同时静脉使用碘对比剂孕妇的新生儿进行随访，CT 检查的平均孕周为 23 周，平均分娩

孕周为 38 周,分娩后 36h 行新生儿甲状腺功能检查均未见异常。理论上,碘对比剂对胎儿甲状腺功能存在潜在影响,但并未在人类研究中得到证实。尽管如此,妊娠期尤其早孕期应尽量避免使用对比剂,仅在权衡利弊认为有额外的诊断价值时才考虑使用。

X 射线和 CT 主要是为了显示组织或器官的解剖位置关系,但部分病变仅引起如甲状腺、骨和肾脏等组织或器官的功能变化,不会导致明显解剖学改变。此时,可借助核素显像进行辅助诊断,这需要使用到同位素扫描。常用的放射性同位素包括 ^{99m}Tc 和 ^{131}I 。 ^{99m}Tc 的半衰期为 6h,在不影响图像判断的情况下,其辐射量可低至 5mGy,妊娠期使用无明显伤害。而 ^{131}I 会穿过胎盘,且半衰期为 8d,妊娠期尤其是孕 10~12 周后使用会影响胎儿的甲状腺,不建议在妊娠期使用,此时可考虑用 ^{99m}Tc 代替。

二、产科临床应用指征

上述证据绝大多数来源于回顾性临床资料分析和动物研究,而超声和 MRI 等影像学技术无辐射方面的危害,又基本可以满足大部分疾病的临床需求。因此,不建议妊娠期常规开展 X 射线、CT 或核素显像等放射性影像学检查,以避免不必要的胎儿辐射暴露。但超声和 MRI 无法满足少部分疾病需要,仍需要采用放射性影像学检查。

妊娠期采用放射性影像学检查的总体原则是:(1)患者诊

断获益大于风险原则；（2）遵循尽可能低剂量（as low as reasonably achievable, ALARA）的原则。例如，肺栓塞是一种严重威胁患者生命的疾病，在妊娠期间，尽管放射性影像学检查方法会带来辐射暴露，但考虑到辐射暴露剂量较低和疾病诊疗所需，对怀疑肺栓塞的孕妇建议行 X 射线、肺通气-灌注扫描（ventilation-perfusion scan, VQ）或者肺动脉 CT 肺血管造影（CT pulmonary angiography, CTPA）；怀疑外伤、脑缺血性病变、小肠梗阻、肺炎等其他疾病时也可以考虑应用放射性影像学检查。同时必须注意，即使孕妇具有 X 射线或 CT 检查的临床应用指征，也必须遵循医学伦理学基本原理，尊重孕妇及家属的知情同意权，必须在检查前充分告知其目前已知的疾病相关信息、放射性影像学检查的诊断重要性及潜在的胎儿伤害风险，并签署知情同意书。

目前，正值新型冠状病毒肺炎的疫情期间，X 射线或 CT 是妊娠合并新型冠状病毒肺炎诊断及判断预后的重要检查手段之一，且 CT 优于 X 射线。所以，具有上述临床指征时，可考虑单次胸部 CT 或者 X 射线检查，但应注意防止交叉感染。三、妊娠期应用放射性影像学检查的保护措施为降低近、远期不良结局发生风险，妊娠期使用 X 射线、CT 和核素显像检查时需要考虑以下 4 个方面内容：孕周、暴露持续时间、是否实施防护以及暴露距离。具体措施是：科学客观告知、合理选择检查方法、正确进行辐射防护以及遵循 ALARA 原则。目的是在确保诊疗效

果的情况下减轻孕产妇焦虑，降低辐射暴露剂量。尽量避免早孕期使用。为了减少辐射暴露持续时间，需要熟练而准确地定位、合理而个性化的参数设定，告知患者正确配合顺利完成检查。暴露距离方面，主要是注意患者合适的体位，既保证检查时观察到病变区域，也减少孕妇其他部位的暴露，并便于辐射防护。对于孕妇因疾病诊断需要对非盆腔部位和腹部进行检查时，可考虑加用腹部防护装置。最常用的腹部防护装置是铯铈防护和铅防护，通常置于孕妇下腹部、胎儿正前方，防护标准应达到 5mm 铅当量，使用此类防护可以有效减少胎儿暴露辐射剂量；但使用防护措施时，应避免影响检查效果，以免导致重复检查而增加暴露次数。

尽管 X 射线和 CT 检查在孕期使用较为安全，但近年来资料显示，CT 应用仅占放射性影像学检查的 7%~15%，严格掌握指征至关重要。近年来，孕产妇行 X 射线、CT 和/或核素显像检查时，采用低剂量扫描或适当改进相应技术参数，如采用管电压调节技术降低管电流、使用迭代重建技术等，既可降低辐射暴露剂量，又可实现检查效果。但需注意的是，在降低辐射暴露剂量的同时，不应降低检查的准确性，即达到保证诊疗所需的最小辐射暴露剂量。有研究显示，通过调整相应参数，CT 骨盆测量的辐射暴露剂量降至约 2.5mGy 时仍可以满足诊断需要。

四、结语

目前，产科医师、放射科医师及孕产妇，对孕期有指征时

使用 X 射线、CT 和/或核素显像检查用于诊断疾病及判断疾病预后准确性方面的认识较为一致，但对其是否会导致胎儿近、远期不良影响的认识并不一致。虽然，国内产科和放射科医师临床应用病例并不多，但现有的研究结果较为一致，即孕期有指征地使用 X 射线、CT 对胎儿未见明显危害。所以，应该科学宣传、普及相关知识，且以保障孕产妇安全为前提。

专家建议要点

1. 妊娠期病情需要且有检查指征时，超声、MRI 检查仍然是优先考虑的检查手段。

2. 用于诊断的放射性影像学检查相对安全。当病情需要时，建议采用单次或低剂量的放射性影像学检查。对于有肺部疾病、尤其是发热或伴有流行病学史怀疑新型冠状病毒感染孕妇，建议行 X 射线、CT 等胸部影像学检查，以便准确地评估病情。检查前应获得孕妇知情同意。

3. 目前，临床用于诊断的 X 射线、CT 和核素显像辐射剂量通常小于以往报道的胎儿致畸剂量。故单次放射性影像学检查带来的胎儿辐射暴露不是终止妊娠的医疗指征。胎儿辐射暴露剂量过高，尤其高于 50mGy 时，应结合孕周和暴露剂量综合分析其风险，在遵守相关法律法规和尊重孕妇及家属意愿的前提下决定是否继续妊娠。

4. 孕妇接受放射性影像学检查时，应尽可能缩短暴露时间，并考虑加用合适的防护装备、调整设备参数等进一步降低胎儿接受的辐射暴露剂量。

附录

湖北省出生缺陷防治规范编写专家组

组 长：乔福元

成 员：（按姓氏笔画为序）

冯 玲	冯晓萍	任 野	刘书莲	刘妮英	刘雪琴
刘 铭	孙国强	李 华	李 晖	李家福	肖凤仪
吴义军	谷 新	邹 丽	汪树德	宋成文	宋晓婕
陈素华	范翠芳	周 蕾	柯丽娜	姚 蕾	贺 艺
贺 漪	徐 红	徐晓燕	郭 琴	黄利红	黄艳丽
董瑞卿	熊国平	熊琼英			

秘 书：石鑫玮 刘海意 吴媛媛