

单个或多个不同部位骨密度检测对骨质疏松症的诊断效果评价*

周厚地¹ 黎黎² 刘瑶³ 刘欣鑫⁴ 陈泽琴³ 袁媛³ 钟二梅³ 隆敏³

(1. 重庆医科大学附属大学城医院内分泌科, 重庆 401331; 2. 陆军特色医学中心内分泌科, 重庆 400042; 3. 陆军军医大学第二附属医院内分泌科, 重庆 400037; 4. 重庆大学数理统计学院应用统计学, 重庆 400044)

【摘要】 目的 在保证诊断效率和可靠性的前提下, 为临床骨质疏松症的初步诊断寻找一种优化的骨密度检测策略。方法 共纳入 1480 名成人受试者, 采用双能 X 线骨密度仪 (DXA) 分别在腰椎 (L) 1-4 和左右髋部 (LH 和 RH) 进行骨密度测定。结果 以 L+LH+RH 等 3 个部位骨密度 T-值综合诊断骨质疏松为标准, 所有 2 个部位联合和单部位中, L+LH 骨密度诊断符合率最高 (96.76%), L (76.93%) 高于 LH (66.53%) 和 RH (64.94%)。考虑到性别和年龄因素, 在绝经后女性和 50 岁以上的男性中, 大多数患者 2 个部位联合时, L+LH (91.84%~99.40%) 骨密度的诊断符合率最高。绝经后女性和 50~59 岁的男性中, L 的诊断符合率 (63.27%~90.97%) 高于其他单部位骨密度。结论 L+LH 是测量骨密度的第一选择, 在有限的条件下, L 也是有价值的。此外, 对于不同部位骨密度检测诊断效率的热力图可能有助于骨质疏松症的个体化诊断。

【关键词】 骨质疏松; 骨密度; 双能 X 线; 检测部位; 诊断效果

【中图分类号】 R681 **【文献标志码】** A **DOI:** 10.3969/j.issn.1672-3511.2022.01.020

The diagnostic efficiency evaluation of different single and combined detection sites of bone mineral density in individual osteoporosis patients

ZHOU Houdi¹, LI Li², LIU Yao³, LIU Xinxin⁴, CHEN Zeqin³, YUAN Yuan³, ZHONG Ermei³, LONG Min³

(1. Department of Endocrinology, University Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China; 2. Department of Endocrinology, Daping Hospital, Army Military Medical University, Chongqing 400042, China; 3. Department of Endocrinology, Xinqiao Hospital, Army Military Medical University, Chongqing 400037, China; 4. Applied Statistics, College of Mathematics and Statistics, Chongqing University, Chongqing 400044, China)

【Abstract】 Objective To find an optimized bone mineral density (BMD) detection strategy for clinical preliminary osteoporosis diagnosis on the premise of ensuring the diagnostic efficiency and reliability. **Methods** A total of 1480 adult subjects were recruited. The BMD of these participants was detected by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) in the lumbar spine orthotopic positions 1-4 (L) and the left and right hip (LH and RH). **Results** The diagnostic efficiency of combined 3-sites (L+LH+RH) BMD was slightly higher than that of L+RH or L+LH BMD ($P < 0.05$), and the likelihood of missed diagnosis was lower than 5% with combined 2-sites (L+LH and L+RH) BMD detection. If the diagnostic efficiency of combined 3-sites T-scores served as the standard, the diagnostic accordance rate of L+LH BMD was the highest (96.76%), and that of L (76.93%) was higher than that of LH (66.53%) and RH (64.94%) in all subjects. Considering the sex and age factors, the diagnostic accordance rate of L+LH (91.84%~99.40%) BMD was the highest in both 2- and 1-site BMD detections of most postmenopausal females and males over 50 years old. The diagnostic accordance rate of L (63.27%~90.97%) was higher than the only other 1-site BMD in most postmenopausal females and males 50-59 years old. **Conclusion** Our results suggest L+LH as the first option for BMD measurements, and L was also valuable under limited conditions. In addition, our thermograph of diagnostic efficiency in different BMD detection

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81873657); 第三军医大学 (陆军军医大学) 苗圃培育项目 (2017R019); 第三军医大学新桥医院临床研究项目 (2016YLC15-M. L.)

通信作者: 隆敏, E-mail: longmin_casper@163.com

引用本文: 周厚地, 黎黎, 刘瑶, 等. 单个或多个不同部位骨密度检测对骨质疏松症的诊断效果评价[J]. 西部医学, 2022, 34(1): 104-108. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2022.01.020

sites might be useful for the individual diagnosis of osteoporosis.

【Key words】 Osteoporosis; Bone density; Dual-energy X-ray absorptiometry; Detection site; Diagnosis efficiency

骨质疏松症是一种全身性骨骼疾病,随着老龄化的快速发展和人类预期寿命的延长,骨质疏松症的患病率逐渐增高^[1]。双能 X 线吸收法(Dual-energy X-ray absorptiometry, DXA)检测骨密度(Bone mineral density, BMD)是 WHO 推荐的临床无创诊断骨质疏松症的金标准,也是评价抗骨质疏松药物疗效的主要方法^[2]。骨密度一般用 T-值表示,参照 WHO 推荐的诊断标准,对于绝经后女性、50 岁及以上男性,基于 DXA 测量的中轴骨—腰椎 1-4(Lumbar spine, L)和左右髋部(Left hip, LH)(Right hip, RH)骨密度 T-值 ≤ -2.5 诊断为骨质疏松^[1]。

从逻辑上讲,若 L、LH 和 RH 等 3 个部位都进行骨密度测定,可以最大限度减少骨质疏松漏诊的风险。然而考虑到统计学、流行病学和经济学等多个因素,目前指南推荐临床上进行腰椎加至少一侧髋部(L+LH/RH)共 2 个部位的骨密度联合测定,但是并没有具体指出测哪一侧髋部。有研究报道,随着年龄的增长,不同身体部位的骨量丢失不同^[3],不同年龄和性别人群的腰椎和髋部的骨密度值也不同^[4]。因此,优化骨密度检测部位有助于不同人群骨质疏松症的早期诊断。本研究通过比较不同部位骨密度检测的诊断效率,旨在探讨个体化骨密度检测在骨质疏松症常规体检、临床初步诊断和治疗随访中的应用策略。

1 资料与方法

1.1 研究对象 共纳入陆军军医大学第二附属医院内分泌科 1480 名成人为研究对象。所有受试者都来自中国西南地区,全部进行 3 个部位(L+LH+RH)骨密度测量,根据指南诊断标准^[5],均被诊断为骨质疏松症。排除标准为腰椎金属固定器、脊柱侧凸或其他影响骨密度测量的因素。最后,共 1450 例受试者数据被纳入分析。

1.2 检测方法 使用 DXA 设备(DPX-NT, GE Healthcare)测量骨密度(g/cm^2)。根据中国《原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)》,DXA 的骨密度测量由具有 ISCD 专业资格的技术人员根据标准方案^[1]进行。测量结果由仪器公司提供的相应软件(13.60.033 版)自动控制和分析。

1.3 骨质疏松症的评价指标与诊断 根据指南,3 个部位(L、LH 和 RH)中至少一个 T-值 ≤ -2.5 时,患者被诊断为骨质疏松症^[1],T-值与正常年轻人(由制造商提供)数据进行比较^[6]。不同部位骨密度检测的诊断符合率为与 3 个部位骨密度检测结果一致的比例。

1.4 统计学分析 采用卡方检验,对各组不同单个或联合部位(即 L、LH、RH 或 L+LH、L+RH、LH+RH)的骨密度诊断符合率进行比较分析。所有分析都使用 R 编程语言 V3.5.2 进行。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 受试者基本情况 对 1450 例骨质疏松症患者的临床资料进行回顾性分析,其中绝经后女性 869 例,50 岁以上男性 581 例。所有受试者均按性别分组,从 40 岁开始,每 10 岁分 1 组,共分为 5 个年龄组。年龄在 50 岁以上 80 岁以下的女性 738 例,男性 553 例,约占全部受试者的 89%。只有 98 例女性年龄在 50 岁以下,61 例受试者(33 例女性,28 例男性)年龄在 80 岁以上,见表 1。

表 1 男性及女性受试者按年龄分组

Table 1 The patients were grouped according to age

年龄(岁)	男性	女性
40~49	0	98
50~59	261	260
60~69	200	310
70~79	92	168
≥ 80	28	33
总计	581	869

注:将受试者按 10 岁为 1 组,分为 5 个组

2.2 单部位和 2 个部位联合的骨密度检测诊断效率

计算不同部位的总的诊断符合率,见表 2。在单部位检测中,L 骨密度检测诊断符合率高于 LH 或 RH。2 个部位联合检测时,除 LH+RH 外,其他两种联合方式(L+LH 和 L+RH)的诊断符合率均超过 95%,高于任一种单部位检测方法。L+LH 的诊断符合率最高,但仍显著低于 3 个部位($P < 0.05$)。因此,L 应被视为单部位骨密度检测的首选方案,而 L+LH 则是 2 个部位骨密度检测最有价值的组合。

表 2 总诊断符合率($\times 10^{-2}$)

Table 2 The total diagnostic accordance rates

项目	L	LH	RH	L+LH	L+RH	LH+RH
诊断符合率	76.93	66.53 ^①	64.94 ^①	96.76 ^①	95.52 ^{①②}	73.76 ^②

注:以 L+LH+RH 的骨密度测量为标准,L,腰椎,LH,左髋,RH,右髋。与 L 比较,① $P < 0.05$;与 L+LH 比较,② $P < 0.05$

2.3 按性别分层的诊断效率 按性别分组,分析不同部位的诊断符合率,见表 3。在所有女性受试者中,L 仍然被认为是单部位检测的首选。而女性 L+LH 与 L+RH 的诊断符合率无统计学差异,明显高于 LH+RH。

在男性中,3 个单部位检测方法的诊断符合率无差异,均低于任意 2 个部位联合的骨密度检测效率。L+LH 和 L+RH 同样是男性 2 个部位骨密度测量的推荐选择。

因此,考虑到性别因素,在单部位骨密度检测诊断符合率的比较中,男性 3 个部位的诊断效率相当,而女性中 L 仍被视为首选。另外,不论男女,L+LH 和 L+RH 都被推荐为 2 个部位骨密度检测的最有价值的组合。

表 3 根据性别分层的诊断符合率($\times 10^{-2}$)

Table 3 The diagnostic accordance rates stratified by gender

性别	L	LH	RH	L+LH	L+RH	LH+RH
男性	67.53	67.70	66.15	94.16 ^①	91.75 ^①	73.54 ^②
女性	83.31	65.82 ^②	64.21 ^①	97.12 ^①	96.66 ^①	72.61 ^②

注:与 L 比较,① $P < 0.05$;与 L+LH 比较,② $P < 0.05$

表 4 根据年龄分层的诊断符合率($\times 10^{-2}$)

Table 4 The diagnostic accordance rates stratified by age

年龄(岁)	L	LH	RH	L+LH	L+RH	LH+RH
40~49	62.63	58.59	53.54	91.92 ^①	94.95 ^①	69.70 ^②
50~59	75.24	58.54 ^①	56.05 ^①	97.12 ^①	95.01 ^{①②}	65.45 ^②
60~69	81.96	68.24 ^①	67.84 ^①	97.25 ^①	96.67 ^①	74.51 ^②
70~79	78.08	79.23	78.08	98.08 ^①	95.38 ^{①②}	86.92 ^②
≥ 80	68.85	80.33	80.33	93.44 ^①	93.44 ^①	90.16 ^①

注:与 L 比较,① $P < 0.05$;与 L+LH 比较,② $P < 0.05$

2.5 按性别和年龄分层的诊断效率 按性别和年龄分层的不同部位骨密度检测诊断效率的热力图,见图 1。相应的诊断符合率,见表 5。对于女性受试者,在 50~59 岁、60~69 岁和 70~79 岁年龄组若进行单部位的检测,推荐用 L。而 40~49 岁及 ≥ 80 岁的女性中 3 种单部位检测方法的诊断符合率相似。此外,在 40~79 岁女性中,2 个部位骨密度联合检测时推荐 L+LH 和 L+RH,对 80 岁以上的女性而言,3 种 2 个部位联合方式的诊断符合率无差异。男性 50~59 岁

2.4 按年龄分层的诊断效率 不论性别,按年龄将所有受试者分为 5 个年龄组,见表 4。单部位检测时,50~59 岁和 60~69 岁年龄组中,L 的诊断符合率最高,而在其他 3 个年龄组中,3 种单部位检测方法的诊断符合率没有差异。2 个部位联合检测中,50~59 岁和 70~79 岁年龄组的 L+LH 诊断符合率均高于 L+RH 和 LH+RH,而 40~49 岁和 60~69 岁年龄组的 L+LH 和 L+RH 诊断符合率无显著性差异,但都高于 LH+RH($P < 0.05$)。在 ≥ 80 岁年龄组中,3 种 2 个部位联合检测方法的诊断符合率无差异($P > 0.05$)。

按年龄分层后,在 50~59 岁和 60~69 岁人群中若使用单部位检测,建议检测符合率最高的 L,其他年龄组没有推荐的单部位检测方法。此外,推荐的 2 个部位联合骨密度检测组合是 L+LH 和 L+RH,但不应考虑 LH+RH。

组单部位检测方法推荐符合率最高的 L,而 60~69 岁组,3 种单部位检测方法的诊断符合率相似($P > 0.05$)。70~79 岁和 ≥ 80 岁男性 LH 和 RH 的诊断符合率均远高于 L,这与既往有些报道一致^[7]。对于 2 个部位的联合测量,50~69 岁男性,推荐诊断符合率最高的 L+LH 和 L+RH,但 70~79 岁男性推荐 L+LH 和 LH+RH,3 种 2 个部位的检测方法在 80 岁以上男性的诊断符合率相似。

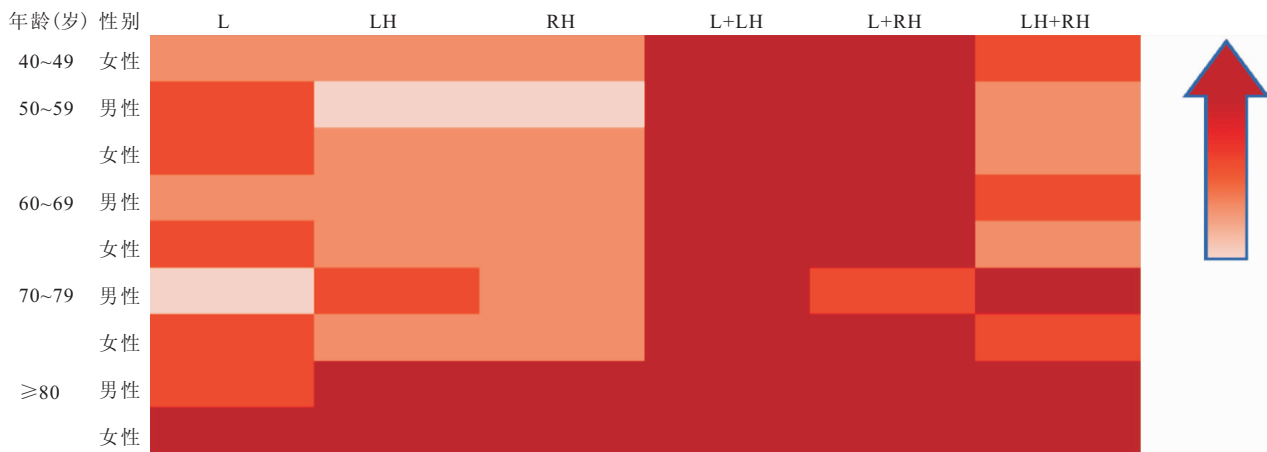


图 1 不同部位骨密度检测诊断效率的热力图

Figure 1 The thermograph of diagnostic efficiency in different BMD detection sites

注:颜色越深,推荐强度越大

表 5 根据性别和年龄分层的诊断符合率($\times 10^{-2}$)

Table 5 The diagnostic accordance rates stratified both by gender and age

年龄(岁)	性别	L	LH	RH	L+LH	L+RH	LH+RH
40~49	女性	63.27	58.16	53.06	91.84 ^①	94.90 ^①	69.39 ^②
50~59	男性	72.03	57.47 ^①	58.24 ^①	97.70 ^①	95.40 ^①	66.28 ^②
	女性	78.46	59.62 ^①	53.85 ^①	96.54 ^①	94.62 ^①	64.62 ^②
60~69	男性	68.00	69.50	69.50	95.50 ^①	95.00 ^①	78.00 ^②
	女性	90.97	67.42 ^①	66.77 ^①	98.39 ^①	97.74 ^①	72.26 ^②
70~79	男性	57.61	82.61 ^①	77.17 ^①	95.65 ^①	89.13 ^{②③}	91.30 ^①
	女性	89.29	77.38 ^①	78.57 ^①	99.40 ^①	98.81 ^①	84.52 ^②
≥80	男性	57.14	82.14 ^①	78.57 ^①	92.86 ^①	89.29 ^①	92.86 ^①
	女性	78.79	78.79	81.82	93.94	96.97	87.88

注:与 L 比较,① $P < 0.05$;与 L+LH 比较,② $P < 0.05$

在大多数绝经后女性及 50 岁以上男性的 2 个部位联合和单部位骨密度测量中,L+LH 的诊断符合率最高(91.84%~99.40%)。绝经后女性和 50~59 岁男性中,L 由于其较高的诊断符合率(63.27%~90.97%),应作为单部位骨密度测量的首选。

3 讨论

骨质疏松症是世界上主要的健康问题之一,也是最常见的骨病^[8],它所造成的骨质疏松性骨折,死亡率和致残率都很高。骨质疏松导致骨的力学性能下降,易发生脆性骨折^[9-11]。腰椎、髌部和桡骨远端均由松质骨构成,骨质疏松性骨折主要为左右髌部及腰椎的压缩性骨折。诊断骨质疏松症的金标准是用 DXA 测量腰椎和髌部的骨密度^[12]。DXA 已广泛应用于临床。骨质疏松症可以在骨折前通过测量骨密度来诊断。然而,DXA 测量不同部位的骨密度可导致不同的诊断结果,并可能出现漏诊。因此,大多数骨质疏松专业协会推荐联合部位的骨密度测量。

与指南一致,建议大多数绝经后女性和 50 岁以上男性,结合 2 个部位的骨密度(L+LH 和 L+RH)测量来进行常规体检、诊断和骨质疏松症治疗的随访,其中优先考虑 L+LH 联合,因为 L+RH 的诊断效率相似于或略低于 L+LH。同时,除了 70 岁以上的男性以外,不推荐 LH+RH 作为测量骨密度的第一选择。

本研究数据显示,单部位骨密度测量的诊断效率通常远低于双部位骨密度测量。由于诊断效率低,不建议对 50 岁以下人群进行单部位骨密度测量。考虑到现实条件的局限性,L 可能是绝经后女性单部位骨密度测量的首选方法。然而对于男性,随着年龄的增长,其推荐的单部位骨密度检测从 L 变为 LH,这与罗薇^[13]、孙添明^[14]等的结论一致。一些学者提出男性更年期可能始于 60 岁左右^[15],雌激素和雄激素的失衡可能部分解释了男性单部位骨密度检测诊断效率的变化。尤其是 60 岁以上的男性,随着年龄的增长,各个部位的骨丢失都有不同程度的增加。与这些数

据一致,澳大利亚的一项纵向研究报告称,60 岁以上男性的椎骨和髌部骨折总发生率分别为 0.8 和 2.4/1000 人/年^[16]。此外,随着年龄的增长,体重减轻时,肌肉对不同部位的骨骼施加不同的机械力,睡眠姿势和优势侧肢体活动等习惯也可能使老年人最佳骨密度检测部位改变^[17-18]。

对于 80 岁以上人群,除了 LH 作为男性单部位骨密度测量的首选部位外,另外女性单部位及男女性 2 个部位联合检测本研究没有特殊推荐。与本研究数据一致,通过对结构模型和骨小梁厚度的三维分析发现,老年人的结构模型中骨小梁向棒状转变,其厚度随着年龄的增长而下降^[18],这些变化在 80 岁以后变得明显;而这种情况在 20 到 80 岁之间时,保持相对稳定。这些数据表明,骨小梁厚度的各向异性随着年龄的增长而减小,这可能是 80 岁以上人群中 3 个部位骨量相等的原因之一^[19]。在未来的研究中,增加老年参与者的数量可能有助于识别不同检测部位之间的显著差异。此外,考虑到原发性骨质疏松症的高发生率,本研究没有严格区分原发性或继发性骨质疏松症的参与者。这些因素可能导致了结果与其他群体的结果之间的差异。

4 结论

本研究推荐 L+LH 作为骨密度测量的首选,L 是绝经后女性和 50~59 岁男性在常规体检、初步临床诊断和治疗随访时判断骨质疏松症的最佳单部位检测点。最后,热力图提供了骨密度测量首选检测部位的详细信息,这将便于临床应用。

【参考文献】

- [1] SHEPHERD JA, SCHOUSBOE JT, BROY SB, *et al.* Executive Summary of the 2015 ISCD Position Development Conference on Advanced Measures From DXA and QCT: Fracture Prediction Beyond BMD [J]. *J Clin Densitom*, 2015, 18: 274-286.
- [2] 李婷,李楠,李春霖. DXA 与 QCT 在骨质疏松诊断及预后监测中的应用[J]. *医学综述*, 2020, 26(10): 1999-2003.
- [3] HUI SL, SLEMENDA CW, JOHNSTON CC, *et al.* Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study [J].

The Journal of clinical investigation, 1988, 81: 1804-1809.

[4] KANIS JA, JOHNNELL O, ODEN A, *et al.* Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds[J]. Osteoporosis international, 2001, 12: 989-995.

[5] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10(5): 413-443.

[6] ADLER RA, EL-HAJJ FULEIHAN G, BAUER DC, *et al.* Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research [J]. J Bone Miner Res, 2016, 31: 1910.

[7] 杨立进, 陈博来, 胡伟雄, 等. 广州市多社区 1529 名中老年人骨质疏松患病率及骨质疏松性骨折发生率分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(10): 1341-1345.

[8] HARVEY N, DENNISON E, COOPER C. Osteoporosis: impact on health and economics [J]. Nature reviews Rheumatology, 2010, 6: 99-105.

[9] ULIVIERI FM, CAUDARELLA R, CAMISASCA M, *et al.* Assessment of Bone Quality in Osteoporosis Treatment with Bone Anabolic Agents: Really Something New [J]. Curr Rheumatol Rev, 2018, 14: 53-61.

[10] RAMCHAND SK, SEEMAN E. The Influence of Cortical Porosity on the Strength of Bone During Growth and Advancing Age [J]. Curr Osteoporosis Rep, 2018, 16: 561-572.

[11] GHAYOR C, WEBER FE. Epigenetic Regulation of Bone Remodeling and Its Impacts in Osteoporosis [J]. Int J Mol Sci, 2016, 9(17), 1-14.

[12] ANDREOPOULOU P, BOCKMAN RS. Management of postmenopausal osteoporosis [J]. Annu Rev Med, 2015, 66: 329-342.

[13] 罗薇, 刘珍, 刘海丹, 等. 北京地区 3859 名体检人群骨密度调查及骨量异常患病率分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(5): 719-722.

[14] 孙添明, 靳平燕, 林明, 等. 中老年男性不同部位骨密度和骨质疏松检出率的对比分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(2): 203-205.

[15] 马健雄, 陈望强, 王彬, 等. 李曰庆治疗男性迟发性性腺功能减退药对浅析[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(10): 5015-5019.

[16] ORWOLL ES, KLEIN RF. Osteoporosis in men [J]. Endocrine reviews, 1995, 16: 87-116.

[17] CAWTHON PM, SHAHNAZARI M, ORWOLL ES, *et al.* Osteoporosis in men: findings from the Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOS) [J]. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2016, 8: 15-27.

[18] REID DM, MALLARKEY G. Latest therapeutic advances in musculoskeletal disease from the ACR 2015 annual conference [J]. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2016, 8: 8-14.

[19] DING M, HVID I. Quantification of age-related changes in the structure model type and trabecular thickness of human tibial cancellous bone [J]. Bone, 2000, 26: 291-295.

(收稿日期: 2020-07-07; 编辑: 郭翠)

(上接第 103 页)

[7] 刘芳, 高建丽. 产前超声检查在双胎妊娠并发症诊断及治疗中的价值探讨[J]. 山西医药杂志, 2020, 49(16): 2125-2126.

[8] 李莹, 唐佳松. 超声诊断早孕期胎儿畸形产前价值分析[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(12): 2329-2331.

[9] BEN-AMI I, R. MAYMON, R. SVIRSKY, *et al.* Down syndrome screening in assisted conception twins: an iatrogenic medical challenge[J]. Obstet Gynecol Surv, 2013, 68(11): 764-773.

[10] GRATI F. R. Chromosomal Mosaicism in Human Feto-Placental Development: Implications for Prenatal Diagnosis[J]. J Clin Med, 2014, 3(3): 809-837.

[11] CZYZ W., J. M. MORAHAN, G. C. Ebers, *et al.* Genetic, environmental and stochastic factors in monozygotic twin discordance with a focus on epigenetic differences[J]. BMC Med, 2012, 10: 93.

[12] 邹刚, 孙路明. 双胎妊娠的产前筛查、诊断与干预: 转诊是关键[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(9): 814-817.

[13] SAMURA O., A. OKAMOTO. Causes of aberrant non-invasive prenatal testing for aneuploidy: A systematic review[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2020, 59(1): 16-20.

[14] YU W., Y. LV, S. YIN, *et al.* Screening of fetal chromosomal aneuploidy diseases using noninvasive prenatal testing in twin pregnancies[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2019, 19(2): 189-196.

[15] CHEN J., L. LIU, D. XIA, *et al.* Comparison of spontaneous fetal loss rates between women with singleton and twin pregnancies after mid-trimester amniocentesis - A historical cohort study [J]. Prenat Diagn, 2020, 40(10): 1315-1320.

[16] 蔡璐瑶, 孙路明. 双胎妊娠产前诊断取样技术评估[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(2): 101-104.

[17] LI L., Z. HE, X. HUANG, *et al.* Chromosomal abnormalities detected by karyotyping and microarray analysis in twins with structural anomalies[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2020, 55(4): 502-509.

[18] 韦世录, 余奇松, 侯伟, 等. 611 例双胎孕妇羊水染色体核型结果分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2020, 40(8): 1202-1205.

[19] 段巍芳, 张卫社. 高龄对妊娠特有疾病的影响及影响机制的研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2019, 28(1): 65-70.

[20] SONG T., S. WAN, Y. LI, *et al.* Detection of copy number variants using chromosomal microarray analysis for the prenatal diagnosis of congenital heart defects with normal karyotype[J]. J Clin Lab Anal, 2019, 33(1): e22630.

[21] WU X. L., R. LI, F. FU, *et al.* Chromosome microarray analysis in the investigation of children with congenital heart disease[J]. BMC Pediatr, 2017, 17(1): 117.

[22] ZHANG J., B. ZHANG, T. LIU, *et al.* Partial trisomy 4q and monosomy 5p inherited from a maternal translocation(4;5)(q33; p15) in three adverse pregnancies[J]. Mol Cytogenet, 2020, 13: 26.

[23] 庄建龙, 王元白, 曾书红, 等. 一例 15q11.2 微重复患儿的临床及遗传学分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(1): 64-66.

(收稿日期: 2020-12-25; 修回日期: 2021-10-26; 编辑: 郭翠)