论著

文章编号:1000-5404(2010)05-0466-05

应用孕妇外周血胎儿有核红细胞数量及胎儿脐动脉血流变化预测胎儿慢性缺氧

杨晓菊[1],叶元华[1],赵金霞[2],陈燕秋[1],吴洪婧[1] (266003 山东 青岛,青岛大学医学院附属医院:产科[1],检验科[2])

[摘要] **目的** 探讨母血中胎儿有核红细胞(fetal nucleated red blood cells, FNRBC)数量及胎儿脐动脉血流改变与胎儿慢性缺氧的关系。**方法** 对78例孕妇(正常妊娠组30例、胎儿急性缺氧组18例、胎儿慢性缺氧组30例)的外周血分别进行单密度梯度离心、FNRBC计数;同时行彩色多普勒超声检测胎儿脐动脉血流搏动指数(pulsatility indexes,PI)、阻力指数(resistance indexes,RI)及收缩期最大血流速度与舒张末期血流速度的比值(systolic/diastolic, S/D);比较单法检测及二法联检的灵敏度、特异度及诊断正确率等。并通过病理证实胎盘变化。**结果** 胎儿慢性缺氧组、急性缺氧组、正常妊娠组孕妇外周血中FNRBC计数分别为(15.42±4.11)、(6.92±2.17)、(5.95±1.76)个/6 ml,慢性缺氧组FNRBC计数明显高于其他2组($P<0.05$),而后两组间比较无显著性差异($P>0.05$)。慢性缺氧组脐血流S/D、PI、RI值分别为(3.27±0.66)、(1.12±0.15)和(0.71±0.07),均显著高于正常妊娠组的(2.16±0.25)、(0.69±0.10)和(0.55±0.06)($P<0.05$)。慢性缺氧组孕妇外周血中FNRBC计数与脐动脉血流参数S/D及PI值呈正相关($r=0.815$、$r=0.587$,$P<0.05$),而正常妊娠组孕妇外周血中FNRBC计数与脐动脉血流各参数之间均无相关性。与单独检测相比,2种方法联合检测预测胎儿慢性缺氧的灵敏度、诊断正确率最高。**结论** 胎儿慢性缺氧时母血中FNRBC计数、脐动脉S/D、PI值升高,二者呈正相关;二法联检能提高预测胎儿慢性缺氧的灵敏度及诊断正确率。

[关键词] 孕妇;胎儿;脐动脉;红细胞计数;血流动力学;缺氧;产前诊断

[中图法分类号] R714.5; R364.4; R446.113 **[文献标志码]** A

Predicting chronic fetal distress by counting fetal nucleated red blood cells in maternal peripheral blood and observing hemodynamics of umbilical arteries

Yang Xiaoju[1], Ye Yuanhua[1], Zhao Jinxia[2], Chen Yanqiu[1], Wu Hongjin[1] ([1]Department of Obstetrics, [2]Department of Laboratory Medicine, Affiliated Hospital of Qingdao Medical College, Qingdao University, Qingdao, Shandong Province, 266003, China)

[Abstract] **Objective** To explore the relationship of fetal nucleated red blood cell counting and hemodynamics of umbilical arteries with chronic fetal distress, and provide experimental support to handle this clinic problem timely and rightly. **Methods** A total of 78 pregnant women, including 30 normal pregnant, 18 acute fetal distress groups and 30 chronic fetal distress groups were enrolled in this study after the informed consent was signed and the protocol was approved by the Ethics Committee of our hospital. Fetal nucleated red blood cells were isolated from maternal peripheral blood with single density gradient centrifugation and then counted. Color Doppler blood flow visualize technology was used to defect the pulsatility indexes (PI), resistance indexes (RI) and systolic/diastolic (S/D) ratio of fetal umbilical arteries. The results were compared among different groups. The sensitivity, speciality, diagnostic accuracy of the 2 methods, cell counting and ultrasonography, alone or combined together, were evaluated. Placenta change was verified by pathological method. **Results** The mean number of fetal nucleated red blood cells in maternal peripheral blood was 15.42±4.11, 6.92±2.17, and 5.95±1.76 cells /6 ml respectively in chronic fetal distress group, acute fetal distress group and normal pregnant group. The cell numbers of chronic fetal distress group was markedly higher than the other 2 groups ($P<0.05$). No difference was found between the acute fetal distress group and the normal control group ($P>0.05$). In the chronic fetal distress group, umbilical artery S/D, PI and RI value was 3.27±0.66, 1.12±0.15 and 0.71±0.07 respectively, which were higher than those of normal pregnant group (2.16±0.25,

[基金项目] 青岛市科技局资助项目(Kzd-12)

[通信作者] 杨晓菊,电话:(0532)87109229,E-mail:yangxiaojuemail@163.com

0.69 ± 0.10 and 0.55 ± 0.06 respectively, $P < 0.05$). The counting of fetal nucleated red blood cells in chronic fetal distress group had a positive linear correlation with its umbilical artery S/D and PI values, but no such correlation was found in the normal pregnant group. The sensitivity and diagnostic accuracy of combined 2 methods was higher than either method alone. The results of the 2 methods were verified by pathological observation on the placenta. **Conclusion** The numbers of fetal nucleated red blood cells in maternal blood and umbilical artery S/D are increased markedly in the fetal chronic distress groups. So the 2 values can be used as the markers of chronic fetal distress. Combining the 2 methods together will improve the sensitivity and diagnostic accuracy to predict and diagnose chronic fetal distress.

[Key words] pregnant women; fetus; erythrocyte count; umbilical arteries, anoxia, hemodynamics; prenatal diagnosis

Supported by the Program of Sci & Tech Bureau of Qingdao (Kzd-12). Corresponding author: Yang Xiaoju, Tel: 86-532-87109229, E-mail: yangxiaojuemail@163.com

围产期慢性缺氧多发生在妊娠末期,可造成胎儿生长受限,新生儿窒息,导致各脏器功能受损。临床上因发病原因复杂,起病隐匿,目前尚缺乏有效的预测和早期诊断手段。近年来,胎儿有核红细胞(fetal nucleated red blood cells, FNRBC)因具有不存在正常人外周血中,且含量相对丰富、半衰期较短、易于识别等特点,可用于无创性产前诊断[1]。脐动脉是胎儿从母体获取营养的唯一途径[2],脐动脉血流受阻,可影响胎儿供血供氧,导致胎儿窘迫,对预测胎儿窘迫等具有相应的临床应用价值[3]。本研究拟通过测定围产期慢性缺氧孕妇外周血 FNRBC 水平及脐动脉血流动力学变化,探讨 FNRBC 计数和脐动脉血流在围产期慢性缺氧时的变化及二者的相关性,以期更好地识别、评价进而预测围产期胎儿慢性缺氧,为其诊断和治疗提供新的临床监测指标。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2008年1月至2009年2月我院产科门诊及住院患者共78例,年龄23~32岁,孕周34~41周。排除标准:①产前出血:如前置胎盘或胎盘早剥;②贫血(Hb < 100 g/L);③母婴血型不合;④多胎妊娠;⑤胎儿先天畸形或胎儿先天性心脏病。根据检查及诊断结果分组如下:

正常妊娠组:为同期进行产前检查的孕妇,无产科并发症和内科合并症,共30例;正常足月儿24例,早产儿6例。胎儿急性缺氧组:为分娩期因脐带绕颈、宫缩过强、胎盘早剥等致急性胎儿窘迫的孕妇,无产科并发症和内科合并症,共18例,其中早产儿4例。胎儿慢性缺氧组:包括各种妊娠合并症及并发症如重度子痫前期、妊娠期糖尿病(GDM)、慢性羊水过少、妊娠合并心脏病等,最终均因胎盘功能不全而导致胎儿慢性缺氧情况,30例,其中早产8例。胎儿急、慢性缺氧的诊断标准参照文献[4]。新生儿窒息以 Apgar 评分为标准。

1.2 标本来源及检测

以上研究对象均于临床诊断后、治疗前进行标本采集,采用单密度梯度离心,瑞氏染色鉴别细胞形态,通过显微镜下计数 FNRBC,检测方法如下:①每例孕妇采集外周血 6 ml,置于 EDTA 抗凝管中,6 h 内室温下检测。以 PBS 溶液 1∶1 稀释后铺于 2 ml 淋巴细胞分离液上,3 000 r/min 离心 30 min,收集上、中层分离界面细胞,PBS 离心洗涤,制成细胞悬液,每例标本涂片 3~5 张,并行瑞氏染色,光学显微镜下观察并辨认有核红细胞并进行盲法计数(个/6 ml);②对同一孕妇追踪至产后,于胎盘不同部位分别切取 1 cm × 1 cm × 1 cm 大小的胎盘组织 3 块(注意避开梗死及钙化部位),固定后石蜡包埋、切片及免疫组化 SABC 法、DAB 显色、光学显微镜下观察胎盘滋养细胞染色情况。同时记录新生儿 Apgar 评分及新生儿体质量。

1.3 胎儿脐动脉血流检测

对所有研究对象进行胎儿脐动脉血流检测,孕周为34~41周,其中 FGR 有13例。在胎儿相对安静时以彩色多普勒及脉冲多普勒测量胎儿脐动脉,探头频率 3.5 MHz,取容积小于 2 mm,脉冲多普勒取样线与脐动脉之间的夹角为 60°,获取 5 个清晰脉冲频,测得胎儿脐动脉收缩末期最大血流速度和舒张末期最大血流速度之比(systolic/diastolic, S/D)和搏动指数(pulsatility indexes, PI)、阻力指数(resistance indexes, RI)。

1.4 受试者工作曲线

根据受试者工作曲线(ROC)计算出的最佳切点值,再根据最佳切点值计算出每个指标对疾病预测的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、诊断正确率等。

采用联合检测原则,即几个检测方法中所有检测出现阳性结果才判断为检测阳性。诊断检测评价指标:灵敏度 a/(a + c) × 100%,特异度 d/(b + d) × 100%,阳性预测值 a/(a + b) × 100%,阴性预测值 d/(b + d) × 100%,诊断正确率(a + d)/(a + b + c + d) × 100%,其中 a 为各检测方法检测患病组的阳性数;b 为各检测方法对照组的阳性数;c 为各检测方法检测患病组中的阴性数;d 为各检测方法检测对照组中的阴性数。应用受试者工作特性曲线(receiver-operator characteristic, ROC)分析法确定最适预测界值,使预测结果的灵敏度和特异度最大。

1.5 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 SPSS 10.0 统计软件，年龄、孕次、孕周及新生儿体质量的比较采用单因素方差分析；孕妇外周血 FNRBC 比较采用多个样本比较的秩和检验；相关因素研究采用相关回归分析，采用 u 检验比较两方法的灵敏度与特异度等。

2 结果

2.1 3组的一般临床特点比较

见表1。正常妊娠组、胎儿急性缺氧组、胎儿慢性缺氧组孕妇年龄、孕次、孕周3组间差异无显著性（$P>0.05$）；3组间足月、早产新生儿 Apgar 评分7分以下者，慢性缺氧组所占比例较其他2组为高；3组间足月、早产新生儿体质量比较，慢性缺氧组显著低于其他2组（$P<0.05$），余两组间比较无统计学差异（$P>0.05$）。

表1 各组一般临床特点比较

临床特点	正常妊娠组 (n=30)	胎儿急性缺氧组 (n=18)	胎儿慢性缺氧组 (n=30)
孕妇年龄(岁)	26.6±2.4	27.1±2.3	26.8±2.6
分娩时胎龄(周)	37.3±3.2	37.6±3.9	37.4±3.4
初产妇(例)	22	16	23
经产妇(例)	8	2	7
早产新生儿出生体质量(kg)	1 850±340	1 870±350	1 520±360[a]
早产儿出生 Apgar 评分4~7分(例)	2	1	4[a]
早产儿出生 Apgar 评分0~3分(例)	0	0	2[a]
足月产新生儿出生体质量(kg)	3 500±420	3 550±430	2 800±450[a]
足月儿出生 Apgar 评分4~7分(例)	2	5	8[a]
足月儿出生 Apgar 评分0~3分(例)	0	2	3[a]
早产(例)	6	4	8
足月产(例)	24	14	22

a：$P<0.05$，与正常妊娠组和胎儿急性缺氧组比较

2.2 3组孕妇外周血中 FNRBC 计数及脐动脉血流 S/D、PI、RI 值测定结果

胎儿急性缺氧组因其临床特点如宫缩过强、过频，胎儿躁动等无法精确测量其脐动脉血流动力学各参数，未入组进行统计。从表2可见，胎儿慢性缺氧组孕妇外周血中 FNRBC 计数明显增高，与正常妊娠组及胎儿急性缺氧组比较差异有显著性（$P<0.05$），而正常妊娠组与胎儿急性缺氧组两者比较差异无显著性（$P>0.05$）。胎儿慢性缺氧组脐动脉血流动力学各参数较正常妊娠组明显升高，差异有显著性（$P<0.05$）。

表2 孕妇外周血中 FNRBC 计数及脐动脉血流 S/D、PI、RI 值测定结果（$\bar{x} \pm s$）

组别	脐动脉血流 S/D 值	脐动脉血流 PI 值	脐动脉血流 RI 值	外周血 FNRBC 计数(个/6 ml)
正常妊娠组	2.16±0.25	0.69±0.10	0.55±0.06	5.95±1.76
胎儿急性缺氧组	–	–	–	6.92±2.17
胎儿慢性缺氧组	3.27±0.66[a]	1.12±0.15[a]	0.71±0.07[a]	15.42±4.11[ab]

a：$P<0.05$，与正常妊娠组比较；b：$P<0.05$，与胎儿急性缺氧组比较

2.3 正常妊娠组、胎儿慢性缺氧组孕妇外周血 FNRBC 水平与脐动脉血流动力学各参数相关性分析

胎儿慢性缺氧组孕妇外周血 FNRBC 水平与脐动脉 S/D 值、PI 值显著正相关（r 分别为0.815、0.587，$P<0.05$），而与 RI 无相关性（$r=0.293$，$P>0.05$）；正常妊娠组外周血 FNRBC 水平与脐动脉血流 S/D、PI、RI 值均无相关性（r 分别为0.143、0.203、0.279，$P>0.05$）。

2.4 胎儿慢性缺氧组 FNRBC 计数、脐动脉血流 S/D 值与围产期慢性缺氧预测指标的关系

结果显示胎儿慢性缺氧组孕妇外周血中 FNRBC 计数以8.3个/6 ml 为最适界值；对正常孕妇进行检测所得各妊娠周数彩色多普勒血流参数值为正常参考范围，以高于同孕周第90百分位数为异常临界值，确定各组数值的阳性和阴性，分别计算出二法联检与一法单独检测诊断围产期慢性缺氧的灵敏度、特异度、诊断正确率、阳性预测值和阴性预测值。见表3、4。

表3 脐动脉血流与孕妇外周血 FNRBC 计数单独检测和二法联合检测结果

组别	例数	脐动脉血流 S/D 值		外周血 FNRBC 计数		二法联检	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
胎儿慢性缺氧组	30	23	7	26	4	26	4
正常妊娠组	30	4	26	5	25	5	25

表4 脐动脉血流 S/D 值与 FNRBC 计数检测在预测围产期慢性缺氧中的效果评价(%)

检测方法	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	诊断正确率
脐动脉血流	76.7	86.7	85.2	78.8	81.6
外周血中 FNRBC	86.7	83.3	83.9	86.2	85.0
二法联检	96.7	80.0	82.9	96.0	88.3

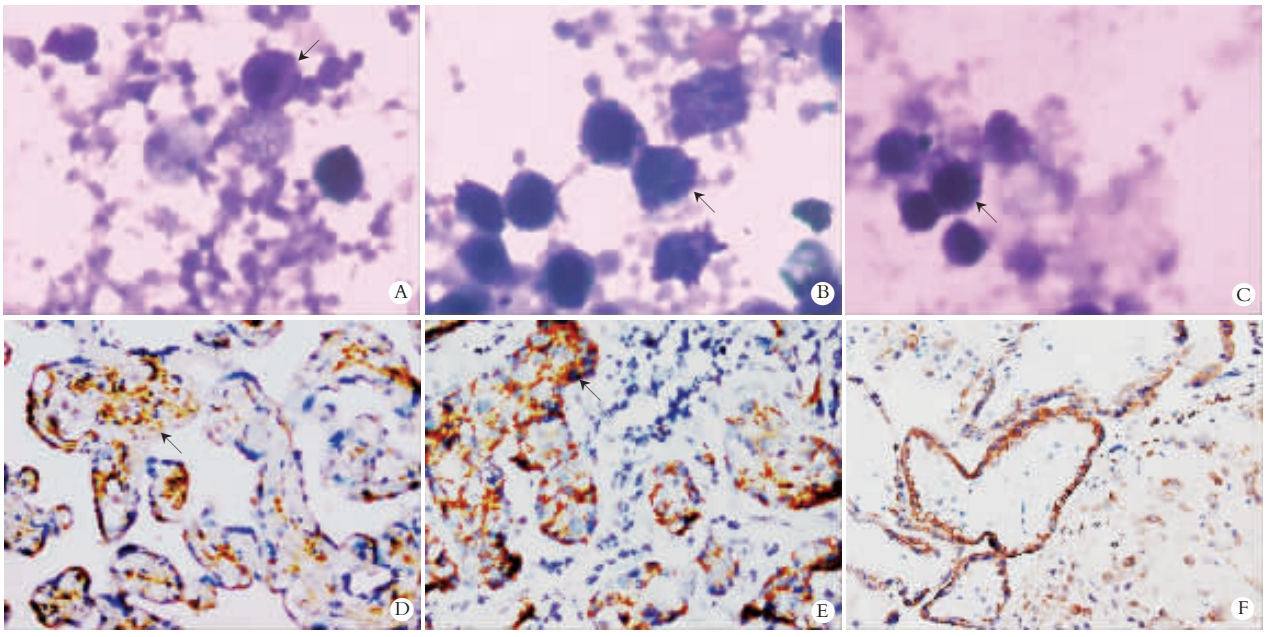
2.5 胎儿有核红细胞及缺氧组胎盘病理学观察

在高倍镜下观察靶区，母血中胎儿有核红细胞的形态学特征为细胞呈圆形或椭圆形，直径15~18 μm，细胞核圆形，染色质深紫红色，粗颗粒或碎末状，细胞质量多，呈蓝紫色或蓝色，核周淡染区明显，细胞核与细胞质比约为1∶2（图1A~C）。而慢性缺氧组胎盘病理显示合体滋养细胞结节增多、绒毛血管减少等（图1D、E），但在正常妊娠组、急性缺氧组的胎盘病理检查并无明显的上述胎盘组织形态异常的表现（图1F）。

3 讨论

3.1 FNRBC 的富集分离

正常成人外周血中不存在有核红细胞，妊娠后由于存在母胎输血，FNRBC 可通过胎盘进入母血，FNRBC 易通过其形态学进行鉴别，母血中 FNRBC 数量可能因富集方法不同而有差异。目前富集 FNRBC 方法较多[5,6]，包括密度梯度离心法、荧光原位杂交法、流式细胞仪等，各法均有优劣。本研究采用单密度梯度离心法，该法常被选作母血中 FNRBC 富集的第一步或唯一的一步，操作步骤少，减少了细胞丢失，保持了细胞形态完整，操作简便、易掌握，结果可靠[7]。



A～C:FNRBC形态学特征(瑞氏染色 ×400);A:胎儿急性缺氧组 ↑:FNRBC分布稀少;B、C:胎儿慢性缺氧组 ↑:FNRBC分布较密集
D～F:胎盘病理学观察(SABC);D、E:胎儿慢性缺氧组(×400) ↑:合体滋养细胞结节;F:胎儿急性缺氧组(×100)

图1 孕妇外周血FNRBC形态学特征及胎盘病理学观察

3.2 FNRBC与围产期慢性缺氧的关系

FNRBC是胎儿血循环中的特征性标志,母体妊娠后发生了胎-母双向细胞交通现象[8]。FNRBC随妊娠周数的增加而逐渐减少,生后短时间内迅速消失。近期研究发现,FNRBC的增加是胎儿对缺氧的一种代偿性反应,可作为胎儿缺氧的指标[9,10]。Sauer-Heilborn等[11]研究发现胎儿处于缺氧状态时,促红细胞生成素(EPO)浓度增加,刺激红细胞生成,导致FNRBC升高,从而增加氧气的携带能力而改善缺氧状态。国内相关研究[12]也发现FNRBC的数量随缺氧程度的加重而增加。

本研究结果显示,胎儿慢性缺氧时孕妇外周血FNRBC计数为(15.42±4.11)个/6 ml,明显高于胎儿急性缺氧时的FNRBC计数(6.92±2.17)个/6 ml和正常妊娠时的(5.95±1.76)个/6 ml($P<0.05$),说明胎儿在慢性缺氧状态时,母-胎双向细胞交通的平衡状态被打破。由于胎儿宫内缺氧,对血红蛋白携氧的需求量增加,将会反馈刺激胎儿红系造血系统释放不成熟的红细胞进入胎儿血循环,造成胎儿血循环中有核红细胞数量增加。同时由于胎儿血循环中的有核红细胞浓度增加,通过胎盘屏障引起母体血循环中的FNRBC相应增加,表明FNRBC计数增加是胎儿窘迫的代偿性反应。由于FNRBC的半衰期为60～90 d,在母体外周血循环中观察到FNRBC增加时,其在母血中的增加可能已于数周前发生。Mavrou等[10]对FNRBC的研究表明:分娩前7 d发生缺氧,分娩时才可能发现FNRBC的增加;分娩时的急性缺氧,脐血中不出现FNRBC,但可能在新生儿期检测出。本研究结果显示围产期慢性缺氧组孕妇外周血中FNRBC计数无论在足月儿或早产儿都明显增高,提示胎儿宫内慢性缺氧,这为明确胎儿宫内缺血、缺氧的确切时间提供了新思路。因此我们认为将FNRBC计数作为监测胎儿慢性宫内缺氧的指标具有前瞻性、可靠性。

围产期慢性缺氧时处于一种病理妊娠状态,多存在胎盘功能不良。此时,由于胎盘缺氧,胎盘供血不足,为缓解这种缺氧压力,机体需启动一种代偿机制以弥补胎盘的供血不足,因此在胎盘着床处允许大量的FNRBC涌入,从而使FNRBC聚集在胎盘着床部位,并通过胎盘屏障尤其在损伤的胎盘屏障处进入母体血循环中,从而引起母血中FNRBC数量相应增加[13]。本研究通过胎盘绒毛病理发现,围产期慢性缺氧组的胎盘绒毛多数表现为不同程度的细胞滋养细胞增生、合体滋养细胞结节增多、绒毛血管减少等胎盘组织形态异常的表现,细胞滋养细胞增生、合体滋养细胞结节增多是胎盘缺血的组织反应,特别是合体结节的增多,被认为是胎盘绒毛间隙血氧含量降低、胎儿遭受缺氧的一个指征。长此以往,导致了新生儿低体质量和低Apgar评分。

3.3 脐动脉血流与胎儿窘迫

脐动脉是胎儿从母体获取营养的唯一途径,胎儿

脐动脉血流受胎盘血管阻力及胎儿循环功能的影响，对预测胎儿宫内窘迫等具有临床应用价值[14]。脐动脉血流受阻可影响胎儿供血供氧，导致胎儿窘迫及死产、新生儿窒息等。脐动脉血流S/D、PI、RI等量化指标增高均可反映脐动脉血流受阻情况，在正常妊娠时，随妊娠的进展，胎盘逐渐成熟，绒毛血管增多、增粗，胎盘血管阻力下降，血流量增多，以保证胎儿正常发育的血液供应。胎儿脐动脉(UA)血流参数随妊娠进展逐渐下降。孕30周后S/D值<3.0，且下降趋势平稳。所以对UA的多普勒检测，可反映胎盘-胎儿的循环状况。在胎儿缺氧情况下，脐动脉出现的变化最早，胎盘阻力略有升高，脐动脉即可表现出来。当发生子痫前期、GDM、胎儿生长受限(FGR)等造成围产儿慢性缺氧情况时，由于血管壁痉挛、梗死、水肿，管腔狭窄，胎盘功能低下[15]，致胎儿胎盘循环阻力增加，使脐动脉舒张期血流减少，S/D比值增高，可解释因胎盘病理性改变而导致血流阻力增高引发胎儿宫内慢性缺氧的情况及新生儿出生低体质量和低Apgar评分。所以利用多普勒超声常规检查脐动脉血流，用来辅助诊断慢性缺氧时宫内胎儿缺血、缺氧及胎儿窘迫是非常简便有效的方法，还具有无创、客观、可重复，易于为临床接受的优点，可作为围产儿的主要监测手段广泛应用。

3.4 FNRBC和胎儿脐动脉血流预测胎儿慢性缺氧价值

本研究表明，FNRBC和胎儿脐动脉血流检测都是反应胎儿慢性宫内缺氧的有效指标，但是单项指标所反映的缺氧状况有自己的局限性，本研究采用此两项指标联合检测时，如果以任何一项阳性即定为阳性，两项同为阴性时定为阴性，其诊断胎儿/新生儿慢性缺氧的灵敏度为96.7%，特异度为80.0%，诊断正确度为88.3%。阳性预测值为82.9%，阴性预测值为96.0%，与单独应用FNRBC计数或胎儿脐动脉血流检测相比，灵敏度、诊断正确率明显提高，特异度降低。可见孕妇外周血FNRBC计数和胎儿脐动脉血流检测联检胎儿慢性缺氧具有很好的互补性。两种方法联合可以提高胎儿慢性宫内缺氧的检出率。而且二者联合检测还提高了对阴性病例的预测价值。

胎儿慢性缺氧是产科的常见并发症之一，严重威胁胎儿健康和生命安全。本研究结果提示：在临床上利用孕妇外周血FNRBC计数和胎儿脐动脉血流联合检测对胎儿慢性缺氧具有较高的诊断和预测价值，此两种方法用于预测病理妊娠有效，且方法简便、仪器简单，在临床可广泛推广使用，在我国尤为实用。对于正确衡量病情严重程度，及早采取预防治疗措施，提高围产儿预后，减少围产儿患病率和死亡率，降低新生儿脏器损害及远期并发症有非常深远的意义。

参考文献：

[1] 王兴彤，刘睿智. 孕妇外周血胎儿细胞应用于非侵入性产前诊断研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志，2009，17(9)：5－7，17.

[2] 张斌，王雅荪. 胎儿静脉导管多普勒血流波形测定的临床意义[J]. 中华妇产科杂志，2004，39(4)：273－277.

[3] Yoon，B H，Romoro，R，Poh，C R，*et al*. Relationship between the fetal biophysical profile score，umbilical artery Doppler velocimetry，and fetal blood acid-base status determined by cordocentesis [J]. Am J Obstet Gyneeol，1993，169(6)：1586－1594.

[4] 乐杰. 妇产科学[M]. 第6版. 北京：人民卫生出版社，2004：135－136.

[5] 靳廷丽，游雪云，黄健，等. 孕妇外周血中胎儿有核红细胞富集分离鉴别及应用的研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志，2007，15(8)：56－60.

[6] Krabchi K，Gadji M，Samassekou O，*et al*. Quantification of fetal nucleated cells in maternal blood of pregnant women with a male trisomy 21 fetus using molecular cytogenetic techniques[J]. Prenat Diagn，2005，26(1)：28－34.

[7] 韦红英，龙桂芳，林伟雄，等. 联苯胺染色联合显微操作法获取孕妇外周血中有核红细胞[J]. 广西医科大学学报，2006，23(2)：54－58.

[8] Lim T H，Tan A S，Goh V H. Relationship between gestational age and frequency of fetal trophoblasts and nucleated erythrocytes in maternal peripheral blood [J]. Prenat Diagn，2001，21(1)：14－21.

[9] Phelan J P，Kirkendall C，Korst L M，*et al*. Nucleated red blood cell and platelet counts in asphyxiated neonates sufficient to result in permanent neurologic impairment[J]. J Matern Fetal Neonatal Med，2007，20(5)：377－380.

[10] Mavrou A，Kouvidi E，Antsaklis A，*et al*. Identification of nucleated red blood cells in maternal circulation：a second step in screening for fetal aneuploidies and pregnancy complications [J]. Prenat Diagn，2007，27(2)：150－153.

[11] Sauer-Heilborn A，Kadidlo D，McCullough J. Patient care during infusion of hematopoietic progenitor cells[J]. Transfusion，2004，44(6)：907－916.

[12] 陈莉娟，朱剑文，邹丽. 孕妇外周血中胎儿有核红细胞数量与胎儿窘迫的关系[J]. 实用医学杂志，2005，21(6)：558－559.

[13] 马天平，黄引平. 胎盘滋养层细胞的体外分离培养及研究进展[J]. 医学综述，2004，10(4)：103－107.

[14] 陆琼，林克萍，张荣惠. 妊娠晚期脐血流异常的围产儿预后分析[J]. 中国优生与遗传杂志，2008，16(3)：80，79.

[15] 马小卿，吴青青，李萍，等. 三维能量彩色多普勒超声用于检测子痫前期孕妇胎盘组织血流灌注的价值[J]. 中华妇产科杂志，2009，44(3)：179－182.

（**收稿**：2009-07-15；**修回**：2009-09-10）

（编辑　汪勤俭）