

• 论 著 •

产前无创基因检测在诊断胎儿染色体非整倍体疾病中的临床价值*

谢建渝¹, 黎 义¹, 谢家宁^{2△}, 刘 琴¹, 熊建林³, 徐公辉¹, 兰 静¹, 邹光美¹, 林 为¹

(1. 重庆华西妇产医院检验科 400039; 2. 重庆市中医院检验科 400020;

3. 上海凡迪生物科技有限公司 201210)

摘要:目的 研究产前无创基因检测(NIPT)在诊断胎儿染色体非整倍体疾病中的临床价值。方法 选取 2013 年 9 月至 2017 年 8 月在重庆华西妇产医院产科门诊行 NIPT 的孕妇 3 685 例作为研究对象,利用高通量基因组测序平台及生物信息分析技术,对母体静脉血中的游离 DNA 进行深度测序,获取胎儿染色体信息。对 NIPT 结果高风险的孕妇行羊膜腔穿刺及胎儿染色体核型分析,对 NIPT 结果阴性的孕妇进行电话随访。结果 3 685 例孕妇行 NIPT 结果高风险孕妇有 42 例,检测报告显示,21-三体高风险 31 例,18-三体高风险 6 例,性染色体异常 5 例,阳性检出率为 1.14%(42/3 685)。将纳入研究的 3 685 例孕妇按年龄分组,40 岁以上患染色体非整倍体疾病高风险的阳性率为 4.17%。染色体非整倍体疾病高风险孕妇 42 例,有 5 例 NIPT 结果高风险孕妇未做羊膜腔穿刺液细胞染色体核型分析,直接引产终止妊娠,对 37 例高风险的孕妇行羊膜腔穿刺液细胞染色体核型分析,其中 21-三体 27 例,18-三体 5 例,性染色体异常 5 例。把 NIPT 高风险结果与羊膜腔穿刺液细胞染色体核型分析作为金标准进行比较,其中 21-三体细胞染色体非整倍体异常高风险结果与羊膜腔穿刺液细胞染色体核型结果进行分析显示,符合率为 96.30%(26/27),有 1 例假阳性结果,假阳性率为 3.70%(1/27);18-三体细胞染色体非整倍体异常高风险结果与羊膜腔穿刺液细胞染色体核型结果分析显示,符合率为 100.00%(5/5);性染色体异常非整倍体异常高风险结果与羊膜腔穿刺液细胞染色体核型结果分析显示,符合率为 80.00%(4/5),有 1 例假阳性结果,假阳性率为 20.00%(1/5)。NIPT 诊断胎儿染色体非整倍体疾病的敏感度为 100.00%(3 643/3 643),总特异度为 94.59%(35/37),总假阳性率为 0.05%(2/3 680),假阴性率为 0.00%(0/0)。结论 高通量基因组测序平台及生物信息分析技术具有较高的敏感度和特异度;重庆地区 NIPT 胎儿染色体非整倍体疾病的阳性检出率为 1.14%,主要以 21-三体检出为主,占 73.81%;40 岁高龄孕妇 NIPT 阳性率较其他年龄组高,达 4.17%;NIPT 在产前诊断胎儿染色体非整倍体疾病中有较高的临床应用价值,对预防出生缺陷有重要意义。

关键词:染色体非整倍体; 产前无创基因检测; 大规模平行测序技术; 基因检测; 胎儿

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.24.005 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)24-3579-04

Clinical significance of NIPT detection in the diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy disease*

XIE Jianyu¹, LI Yi¹, XIE Jianing^{2△}, LIU Qin¹, XIONG Jianlin³,XU Gonghui¹, LAN Jing¹, ZOU Guangmei¹, LIN Wei¹

(1. Chongqing Huaxi Gynaecology Hospital, Chongqing 400039, China; 2. Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing 400020, China; 3. Shanghai Fandi Biotechnology Company, Shanghai 201210, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical significance of NIPT detection in the diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy disease. **Methods** From September 2013 to August 2017, 3 685 pregnant women were examined by NIPT in the obstetric clinic of our hospital, using high-throughput genomic sequencing platforms and bioinformatic analysis techniques, deep sequencing of free DNA in maternal venous blood was performed, and the information of fetal chromosome were obtained. Amniocentesis and fetal karyotype analysis were performed in pregnant women with high-risk NIPT test results, and telephone follow-up was performed on pregnant women with negative NIPT test results. **Results** 3 685 pregnant women were tested with NIPT, and 42 pregnant women were at high risk. The test report showed a high risk of 21-Trisomy syndrome in 31 patients, and of 18-trisomy in 6 cases, and sex chromosome abnormality was found in 5 cases. The positive rate was 1.14% (42/3 685). The 3 685 pregnant women were included in the study and were grouped according to age. The positive rate of the high risk of chromosomal aneuploidy in patients over 40 years old was 4.17%. There were 42 cases of high-risk women with chromosomal aneuploidy, and 5 cases of high-risk NIPT result did not undergo amniocentesis-karyotype analysis, using termination of pregnancy by induced labor. The karyotypes of 37 cases of high-risk pregnant women were analyzed by amniocentesis, and among them, there were 27 cases of 21-Trisomy syndrome, 5 cases of 18-Trisomy syndrome, and 5 cases of sex chromosome abnormality. The high risk results of NIPT detection were compared with the karyotype analysis of the membrane puncture fluid cell chromosome as the gold standard. The abnormally high risk results of Chromosomal aneuploidy in 21-Triple syndrome cell and the results of amniocentesis and karyotype analysis were analyzed; the coincidence rate was 96.30%(26/27), there is a false positive result, the false positive rate was 3.70%(1/27). The abnormally high risk

* 基金项目:重庆市九龙坡区科委社会发展类基金资助项目(201617)。

作者简介:谢建渝,男,主任技师,主要从事实验室诊断及分子生物学诊断方面的研究。△ 通信作者,E-mail:316359357@qq.com。

results of chromosomal aneuploidy in 18-Trisomy syndrome cell and the results of amniocentesis and karyotype analysis were analyzed; the coincidence rate was 100.00% (5/5). The abnormally high risk results of chromosomal aneuploidy in sex chromosome and the results of amniocentesis and karyotype analysis were analyzed; the coincidence rate was 80.00% (4/5), there is a false positive result, and the false positive rate was 20.00% (1/5). The sensitivity of NIPT in the diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy was 100.00% (3 643/3 643), and the overall specificity was 94.59% (35/37). The total false positive rate was 0.05% (2/3 680), and the false negative rate was 0.00% (0/0). **Conclusion** The high-throughput genomic sequencing platforms and bioinformatics analysis technique have relatively high sensitivity and specificity; the positive rate of fetal chromosomal aneuploidy detected by NIPT in Chongqing area was 1.13%, and mainly 21-Trisomy syndrome was detected, accounting for 73.81%; the positive rate of NIPT in 40 year old pregnant women is higher than that of other age groups, up to 4.17%; NIPT diagnosis has a high clinical value in the diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy disease, and it is important to prevent birth defects.

Key words: chromosome aneuploidy; NIPT; MPS; gene testing; fetus

染色体非整倍体疾病是指常见的包括 21-三体综合征(唐氏综合征或先天愚型)、18-三体综合征(爱德华氏综合征)、13-三体综合征(帕陶氏综合征)和 X、Y 性染色体非整倍体等,目前还没有治疗该染色体疾病的有效办法。产前筛查和产前诊断是当前优生的一项重要任务,同时也是防止染色体非整倍体胎儿出生的重要手段。随着孕妇血浆中游离胎儿脱氧核糖核酸(cfDNA)被发现,基因下一代高通量测序技术的快速发展,使 cfDNA 的分析技术促进了产前无创基因检测(NIPT)的良好发展。本研究选取 2013 年 9 月至 2017 年 8 月在重庆华西妇产院产科门诊行 NIPT 的孕妇 3 685 例,利用高通量基因组测序平台及生物信息分析技术,对母体静脉血中的游离 DNA 进行深度测序,获取胎儿染色体信息。对 NIPT 结果高风险的孕妇行羊膜腔穿刺及胎儿染色体核型分析,探讨 NIPT 在常见产前染色体非整倍体疾病诊断中的重要临床价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 9 月至 2017 年 8 月在重庆华西妇产院产科门诊行产前检查,自愿接受 NIPT 的孕妇共 3 685 例,平均年龄(29.00 ± 8.73)岁,平均孕周(20.47 ± 5.14)周。根据孕妇年龄分为 A、B、C、D、E、F 组, <20 岁 97 例,为 A 组; $20 \sim 25$ 岁 1 013 例,为 B 组; $>25 \sim 30$ 岁 1 106 例,为 C 组; $>30 \sim 35$ 岁 934 例,为 D 组; $>35 \sim 40$ 岁 391 例,为 E 组; $>40 \sim 45$ 岁 144 例,为 F 组。本研究获得重庆华西妇产院医学伦理委员会的批准,得到研究孕妇及家属的知情同意,并签署知情同意书。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)妊娠的孕周经 B 超校准后,实际孕周在 13~32 周;(2)单胎妊娠;(3)近期末接受过细胞治疗、移植手术、异体输血等;(4)体质量低于 100 kg。

1.2.2 排除标准 (1)孕妇为染色体异常者;(2)怀有多胎的孕妇;(3)孕妇接受过干细胞治疗、移植手术;(4)1 年内输过异体血液制品;(5)4 周内接受过免疫治疗。

1.3 仪器 (1)Ion Torrent “Ion Proton System”(用于测序);(2)Ion Torrent I “on OneTouch 2 System”(用于模板制备);(3)Ion Torrent Torrent Server (服务器用于数据处理、分析);(4)Millipore 18 M Ω water system(用于制备超纯水);(5)MLS “钢瓶气体”(用于提供压力);(6)Thermo “高速冷冻离心机”(用于分离血浆);(7)Thermo “小型高速冷冻离心机”(用于多步骤使用);(8)ABI “聚合酶链反应仪”(用于多步骤使用);(9)

Invitrogen “磁力架”(用于文库制备);(10)其林贝尔“漩涡振荡器”(用于多步骤使用);(11)Invitrogen “Qubit 2.0 Fluorometer”(用于定量、质量控制);(12)Agilent “Agilent 2100 Bioanalyzer”(用于定量、质量控制);(13)Ion Torrent “Ion Chip Mini-fuge”(用于 Loading ISP);(14)Eppendorf “移液器”(用于多步骤使用);(15)Labnet “干式加热器”(用于芯片预处理);(16)东芝“条码打印机”(用于条码打印)等。

1.4 试剂 (1)血浆游离 DNA 提取试剂盒;(2)高通量测序文库构建 DNA 纯化试剂盒;(3)胎儿染色体非整倍体(T13/T18/T21)检测试剂盒(可逆末端终止测序法);(4)NextSeq CN500 高通量测序试剂盒。所有试剂盒均由杭州贝瑞和康医疗器械公司提供。

1.5 NIPT 检测路线 采集孕妇 10 mL 外周静脉血,利用大规模平行测序技术,收集母体血清中的胎儿游离 DNA,进行高通量测序分析,获取胎儿染色体信息。孕妇 NIPT 路线见图 1。

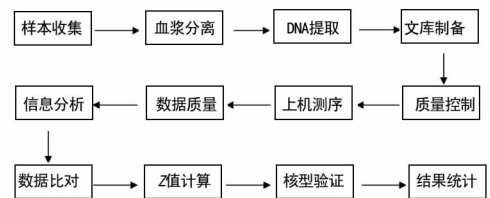


图 1 孕妇 NIPT 路线图

1.6 NIPT Z 值判断 以 $Z \geq 3$ 为切割值,当 21、18、13 号染色体 $Z \geq 3$ 时,提示胎儿存在该染色体三体综合征高风险。

1.7 羊膜腔穿刺液细胞培养及染色体核型分析 对 NIPT 结果提示染色体非整倍体疾病高风险的孕妇,由中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院产前诊断中心或重庆医科大学附属第一医院产前诊断中心进行遗传咨询和告知相关风险,并签署侵入性产前诊断知情同意书。羊膜腔穿刺液细胞培养及胎儿染色体核型分析,所有产前诊断严格按照标准进行操作,阳性结果均采用“人类全基因组单核苷酸多态性分型芯片”和荧光原位杂交产前诊断检测方法共同验证。

1.8 统计学处理 所有数据采用 SPSS19.0 软件进行统计分析,计数资料以例数或百分率表示,采用描述性分析。

2 结果

2.1 6 组孕妇 NIPT 染色体非整倍体疾病高风险结果比较 见表 1。3 685 例孕妇行 NIPT 染色体非整倍体疾病高风险孕妇 42 例,其中 21-三体 31 例,18-三体 6 例,性染色体异常 5 例,阳性检出率为 1.14% (42/3 685),未检测出 13-三体。

表 1 6 组孕妇 NIPT 染色体先天愚型疾病高风险结果比较

组别	<i>n</i>	21-三体 (<i>n</i>)	18-三体 (<i>n</i>)	性染色 体异常(<i>n</i>)	合计 (<i>n</i>)	阳性检 出率(%)
A 组	97	0	0	0	0	0.00
B 组	1 013	4	1	1	6	0.59
C 组	1 106	6	2	3	11	0.99
D 组	934	8	2	1	11	1.18
E 组	391	7	1	0	8	2.05
F 组	144	6	0	0	6	4.17
合计	3 685	31	6	5	42	1.14

2.2 21-三体、18-三体细胞染色体核型结果分析 见表 2、3。胎儿染色体非整倍体疾病高风险 42 例孕妇中,有 5 例 NIPT 结果高风险孕妇未做羊膜腔穿刺液细胞染色体核型分析,直接引产终止妊娠。对 37 例高风险孕妇行羊膜腔穿刺液细胞染色体核型分析显示,其中 21-三体 27 例,18-三体 5 例。

表 2 21-三体细胞染色体核型结果分析

21-三体	核型结果分析(<i>n</i>)		合计(<i>n</i>)	符合率(%)
	阳性	阴性		
阳性	26	1	27	96.30
阴性	0	3 640	3 640	100.00
合计	26	3 641	3 667	99.97

表 3 18-三体细胞染色体核型结果分析

18-三体	核型结果分析(<i>n</i>)		合计(<i>n</i>)	符合率(%)
	阳性	阴性		
阳性	5	0	5	100.00
阴性	0	3 646	3 646	100.00
合计	5	3 646	3 651	100.00

2.3 性染色体异常高风险结果与染色体核型结果分析 见表 4。

表 4 性染色体异常高风险结果与染色体核型结果分析

性染色体异常高风险	核型结果分析(<i>n</i>)		合计 (<i>n</i>)	符合率(%)
	阳性	阴性		
阳性	4	1	5	80.00
阴性	0	3 643	3 643	100.00
合计	4	3 644	3 648	99.97

表 5 NIPT 阳性结果筛查效率分析(%)

染色体异常核型	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
21-三体	100.00	96.30	74.80	100.00
18-三体	100.00	100.00	100.00	100.00
47XN	100.00	99.68	59.76	100.00
46XXX	100.00	100.00	0.00	100.00

2.4 NIPT 阴性随访结果 对 3 643 例 NIPT 阴性的孕妇进行电话随访,未发现已出生的新生儿异常。

2.5 染色体异常核型与 NIPT 阳性结果筛查效率分析 见表 5。NIPT 诊断胎儿染色体非整倍体疾病的敏感度为 100.00%(3 643/3 643),总特异度为 94.59%(35/37),总假阳性率为 0.05%(2/3 680),假阴性率为 0.00%(0/0)。

3 讨 论

染色体异常是新生儿出生缺陷中最严重的缺陷之一,约 160 例新生儿中就有 1 例染色体异常。染色体非整倍体疾病包括 21-三体综合征(唐氏综合征或先天愚型)、18-三体综合征(爱德华氏综合征)、13-三体综合征(帕陶氏综合征)及 X、Y 性染色体等^[1]。目前对这类疾病尚无有效的治疗办法,只有进行产前筛查和产前胎儿畸形诊断,对可治疗性疾病适当时机采取宫内治疗;不可治疗性疾病,知情选择适时终止妊娠,这是降低出生缺陷的有效措施。超声波超声检查和血清生物标志物分析不能进行染色体非整倍体检测。必须通过高通量测序技术或羊膜腔穿刺术跟踪阳性筛选结果,以确定胎儿非整倍体是否真正存在^[2]。NIPT 是采用大规模平行测序技术采集孕妇 5~10 mL 静脉外周血,利用高通量基因组测序平台及生物信息分析技术,准确判断胎儿是否患有唐氏综合征及其他染色体非整倍体疾病,准确率高达 99.90%以上。该技术既可弥补血清标记物唐氏筛查假阳性率高的不足,以及存在假阴性漏筛的严重缺陷,又可有效避免因羊膜腔穿刺给孕妇带来的宫内感染和流产风险。

2012 年国际产前诊断学会发表声明指出,在遗传咨询指导下,孕妇知情同意后,通过母亲年龄、家族病史或其他筛查方法确定为高风险的孕妇,可以进行 NIPT^[3]。同年美国母胎医学会与美国妇产科学会联合发表委员会指导意见推荐 NIPT 作为非整倍体高危人群的一种筛查检测^[4]。我国产前诊断技术专家组于 2012 年就对 NIPT 进行了论证。边旭明等^[5]研究指出,NIPT 是一种近似于诊断水平、目标疾病指向精确的产前筛查新技术,应该与现行产前筛查体系相结合。本研究 NIPT 针对 21-三体、18-三体敏感度和特异度进行检测,21-三体敏感度为 100.00%、特异度为 96.30%(26/27);18-三体敏感度为 100.00%、特异度 100.00%。21-三体、18-三体 NIPT 检测总敏感度为 100.00%,总特异度为 96.88%,与国外 Palomaki 等^[6]和 Dan 等^[7]的研究报道结果基本一致。

NIPT 技术以无创伤、准确性高、检测孕周范围广等特点被越来越多的孕妇所接受,传统血清学筛查有被 NIPT 逐渐代替的趋势。本研究 3 685 例孕妇标本中检出染色体非整倍体异常高风险 42 例,其中 21-三体 31 例,18-三体 6 例,性染色体异常 5 例,阳性检出率为 1.14%(42/3 685),与国内相关报道的阳性率(1.09%~1.80%)基本一致^[8-10]。把 NIPT 高风险结果与羊膜腔穿刺液细胞染色体核型分析作为金标准进行比较,其中 21-三体细胞染色体非整倍体异常高风险结果与羊膜腔穿刺液细胞染色体核型结果分析显示,符合率为 96.30%(26/27),有 1 例假阳性结果,假阳性率为 3.70%(1/27)。18-三体细胞染色体非整倍体异常高风险结果与羊膜腔穿刺液细胞染色体核型结果分析显示,符合率为 100.00%(5/5)。性染色体异常非整倍体异常高风险结果与羊膜腔穿刺液细胞染色体核型结果分析显示,符合率为 80.00%(4/5),有 1 例假阳性

结果,假阳性率为 20.00%(1/5),是因为 NIPT 性染色体非整倍体时 X 单体具有较高的假阳性率或发生母体异常的 DNA 干扰高通量测序技术的准确性所致^[11]。NIPT 诊断胎儿染色体非整倍体疾病的敏感度为 100.00%(3 643/3 643),特异度为 94.59%(35/37),总假阳性率为 0.05%(2/3 680),假阴性率为 0.00%(0/0)。分析比较的结果与国外 Jeon 等^[2]报道 NIPT 与 cfDNA 的结果准确性基本一致。本研究结果表明,NIPT 在产前孕妇检查中,较传统的筛查方法对于 21-三体非整倍体染色体和 18-三体非整倍体染色体具有较高的阳性预测值和阴性预测值,具有较低的假阳性率 0.05%(2/3 680),与国内外报道基本吻合^[12-13],也与新英格兰杂志于 2014 年发表的 NIPT 应用研究结果基本一致^[14]。本研究主要以 21-三体检出为主,为 73.81%(31/42),与国内外有关研究报道基本吻合^[14-15]。本研究出现的 21-三体和性染色体假阳性结果分析是因为胎盘嵌合体或胎儿 X 染色体异常嵌合体等因素影响所致^[8,16]。本研究可能因标本例数较少及 13-三体综合征发病率较低的原因,未检出 13-三体综合征非整倍体染色体异常结果。

重庆是我国人口最多的直辖市,当前国家二孩政策的执行,妇女生育年龄有明显上升趋势。大量农村人口进入城市,使育龄妇女的遗传背景也发生了较大变化。本研究将纳入的 3 685 例孕妇按年龄分组,<20 岁的 97 例孕妇 NIPT 均为阴性,20~25 岁的 1 013 例孕妇 NIPT 阳性率为 0.59%(6/1 013),>25~30 岁的 1 106 例孕妇 NIPT 阳性率为 0.99%(11/1 106),>30~35 岁的 934 例孕妇 NIPT 阳性率为 1.18%(11/934),>35~40 岁的 391 例孕妇 NIPT 阳性率为 2.05%(8/391),>40~45 岁的 144 例孕妇 NIPT 阳性率为 4.17%(6/144)。本研究结果表明,随着年龄的增高,NIPT 阳性率随之增高;35 岁以上高龄是生产先天性畸形胎儿的危险因素,这也是高龄孕妇检出率较高的主要原因。说明 NIPT 在高龄孕妇的产前胎儿基因检测工作中有很高的优生优育价值,NIPT 能为胎儿的先天性畸形预防和控制提供科学依据。

综上所述,高通量基因组测序平台及生物信息分析技术具有较高的阳性预测值和阴性预测值,具有较低的假阳性率;重庆地区孕妇 NIPT 胎儿染色体非整倍体疾病的阳性检出率为 1.14%,主要以 21-三体检出为主,占 73.81%;>40~45 岁的高龄孕妇 NIPT 阳性率为 4.17%,高龄是生产先天畸形胎儿十分危险的因素;NIPT 在产前诊断胎儿染色体非整倍体疾病应用中有较高的临床价值,对制订预防和控制新生儿出生缺陷的策略有重要意义。

参考文献

- [1] 王南飞. 无创产前诊断胎儿常见染色体非整倍体异常的临床探讨[J]. 中国医药指南, 2016, 14(13): 129.
- [2] Jeon YJ, Zhou YL, Li YH, et al. The feasibility Study of non-Invasive fetal trisomy 18 and 21 detection with semiconductor sequencing platform [J]. PLoS One, 2014, 9(10): 1-5.
- [3] Benn P, Borrell A, Cuckle H, et al. Prenatal detection of down syndrome using massively parallel sequencing (mps): a rapid response position statement from a committee on behalf of the board of the international society for prenatal diagnosis [J]. Prenat Diagn, 2012, 32(1): 1-2.
- [4] American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. Committee opinion No. 545: Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy [J]. Obstet Gynecol, 2012, 120(6): 1532-1534.
- [5] 边旭明, 蒋宇林, 戚庆炜. 产前诊断, 走中国自己的道路 [J]. 中华妇产科杂志, 2012, 47(11): 801-803.
- [6] Palomaki GE, Deciu C, Kloza EM, et al. DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as down syndrome; an international collaborative study [J]. Genet Med, 2012, 14(3): 296-305.
- [7] Dan S, Wang W, Ren JH, et al. Clinical application of massively parallel sequencing-based prenatal noninvasive fetal trisomy test for trisomies 21 and 18 in 11,105 pregnancies with mixed risk factors [J]. Prenat Diagn, 2012, 32(13): 1225-1232.
- [8] 冯暄, 闫有圣, 胡秀琴, 等. 2 654 例无创产前基因检测结果分析 [J]. 检验医学与临床, 2016, 13(23): 3283-3286.
- [9] 罗颖, 鲁婷, 陶靖, 等. 母血游离胎儿 DNA 检测在染色体非整倍体无创产前诊断的应用 [J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(7): 1481-1483.
- [10] 蔡惠霞. 无创胎儿染色体非整倍体疾病基因检测在产前诊断中的临床应用价值分析 [J]. 中国疗养医学, 2017, 26(7): 691-694.
- [11] Cheung SW, Patel A, Leung TY. Accurate description of DND-based Noninvasive prenatal screening [J]. N Engl J Med, 2015, 372(17): 1675-1677.
- [12] 林胜, 陈敏, 王晨虹, 等. 妊娠早期唐氏综合征筛查方案的功效、安全性及卫生经济学分析 [J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(5): 325-330.
- [13] 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.
- [14] Bianchi DW, Parkenr RL, Wentworth J, et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening [J]. N Engl J Med, 2014, 370(9): 799-808.
- [15] 张展, 赵小辰. 基于胎儿游离 DNA 的无创产前检测的研究进展 [J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(4): 307-310.
- [16] 殷一旋, 梅瑾, 王昊. 无创产前基因检测技术在胎儿性染色体非整倍体检测中的临床应用 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25(2): 24-40.