

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.22.015

无创产前筛查非整倍体及额外检测信息在产前诊断中的应用

黄丽婵, 陈亚军, 雷庆华

广东省韶关市妇幼保健院遗传与产前诊断中心, 广东韶关 512026

摘要:目的 探讨无创产前筛查(NIPT)非整倍体检测及额外检测信息在产前诊断中的临床应用价值。方法 回顾性分析 2015 年 1 月至 2020 年 12 月在该院产前诊断专科门诊就诊的因 NIPT 高风险接受介入性羊水穿刺产前诊断的孕妇 126 例,其中提示非整倍体数目异常 108 例,提示其他额外检测信息异常 18 例,统计、分析 NIPT 高风险病例的检测情况,通过染色体 G 显带核型分析结果和染色体微阵列分析(CMA)结果验证,电话随访妊娠结局。**结果** (1)与染色体 G 显带核型分析结果比较,NIPT 对 21-三体综合征、18-三体综合征、13-三体综合征、性染色体数目异常的阳性符合率分别为 85.48%(53/62)、68.42%(13/19)、31.25%(5/16)和 63.64%(7/11),差异有统计学意义($P < 0.05$)。(2)2015—2020 年各年间产前诊断非整倍体胎儿穿刺数比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。(3)NIPT 额外检测信息提示其他染色体异常 18 例,经 CMA 检测验证,5 例为阳性,阳性符合率为 27.78%(5/18)。通过电话随访,13 例胎儿正常分娩;1 例胎儿因彩超异常,终止妊娠;2 例胎儿检出致病性拷贝数变异;2 例胎儿检出单亲二倍体,选择终止妊娠。**结论** NIPT 非整倍体检测结果及额外检测信息在产前诊断中具有一定的临床应用价值,但筛查结果提示阳性必须进行介入性产前诊断,并结合产前诊断结果、超声检查、电话随访等进行全面的遗传咨询和风险评估。

关键词:无创产前筛查; 染色体核型分析; 染色体微阵列分析; 产前诊断

中图分类号:R715.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)22-3269-06

Application of non-invasive prenatal testing of aneuploidy and additional detection information in prenatal diagnosis

HUANG Lichan, CHEN Yajun, LEI Qinghua

Center of Genetic and Prenatal Diagnosis, Shaoguan Municipal Maternal and Child Health Care Hospital, Shaoguan, Guangdong 512026, China

Abstract: Objective To investigate the clinical application value of non-invasive prenatal testing (NIPT) of aneuploidy and additional detection information. **Methods** A total of 126 pregnant women (One hundred and eight cases of aneuploidy abnormality and 18 cases of abnormality indicating by other additional detection information) receiving the prenatal diagnosis of interventional amniocentesis due to NIPT high risk in the prenatal diagnosis specialist clinic of this hospital from January 2015 to December 2020 were retrospectively analyzed. The detection situation of NIPT high-risk cases was statistically analyzed. By the results of chromosomal G-banding karyotype analysis and chromosome microarray analysis (CMA) results validation, the pregnant outcomes were followed by telephone. **Results** (1) Comparison with chromosome G-banding karyotype analysis, the positive coincidence rates of NIPT with trisomy 21 syndrome, trisomy 18 syndrome, trisomy 13 syndrome and sex chromosome abnormality were 85.48%(53/62), 68.42%(13/19), 31.25%(5/16) and 63.64%(7/11) respectively, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). (2) The positive puncture number of prenatal diagnosis for aneuploidy fetuses had statistical difference among various years from 2015—2020 ($P < 0.05$). (3) The NIPT additional detection information prompted that 18 cases were other chromosomal abnormalities, 5 cases were positive by CMA validation, and the positive coincidence rate was 27.78%(5/18). Thirteen fetuses were normally delivered by telephone follow up; 1 case of fetus terminated the pregnancy due to the color ultrasound abnormality; the pathogenic copies number mutation was detected out in 2 cases of fetus; the uniparental disomy was detected in 2 cases of fetus and the pregnancy was terminated. **Conclusion** The aneuploidy detection results and additional detection information of NIPT in neonatal diagnosis

作者简介:黄丽婵,女,主管技师,主要从事遗传病的基因诊断与产前诊断相关研究。

本文引用格式:黄丽婵,陈亚军,雷庆华.无创产前筛查非整倍体及额外检测信息在产前诊断中的应用[J].检验医学与临床,2021,18(22):3269-3273.

has a certain clinical application value. But the screening results prompting that positive must conduct the interventional prenatal diagnosis, comprehensive genetic counseling and risk evaluation by combining with the prenatal diagnosis results, ultrasound examination and telephone follow up.

Key words: noninvasive prenatal testing; karyotyping; chromosomal microarray analysis; prenatal diagnosis

无创产前筛查(NIPT)是指通过高通量测序技术(HTS)检测母体外周血中胎儿游离 DNA(cff-DNA)并进行生物信息学分析,计算出胎儿罹患 21-三体综合征、18-三体综合征、13-三体综合征等染色体疾病的风险。1997 年,LO 等^[1]发现了母体外周血循环体系中存在 cff-DNA 小片段,此后大量学者研究证实了母体中 cff-DNA 的存在。随着 HTS 的灵敏度升高及其在临床的广泛应用,基于母体外周血检测胎儿染色体疾病的 NIPT 成为可能。

近十年来,NIPT 由于无创性、高准确性和高灵敏性,得到广大临床医生和孕妇的认可,被广泛应用于产前筛查,积累了大量的临床数据。NIPT 高风险的孕妇需要进行介入性产前诊断、染色体核型 G 显带分析或者同时进行染色体微阵列分析(CMA)。本文回顾性分析 2015 年 1 月至 2020 年 12 月于本院产前诊断专科门诊就诊的因 NIPT 提示高风险而接受介入性产前诊断的孕妇,统计、分析 NIPT 提示非整倍体数目异常和其他额外检测信息异常的检出情况,通过染色体核型 G 显带分析结果和 CMA 结果验证,探讨该技术在产前诊断中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 1 月至 2020 年 12 月因 NIPT 高风险接受介入性羊水穿刺产前诊断的孕妇(本院及外院转诊)共 126 例作为研究对象,年龄 21~45 岁,孕周 16~27 周。本研究经医院伦理委员会批准,所有研究对象及家属均签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 NIPT DA8600 高通量测序仪(中山大学达安基因股份有限公司)、ABI7500 荧光定量 PCR 仪(美国 ABI 公司)、JW-1042R 低速冷冻离心机及 JW-2017HR 高速冷冻离心机(安徽嘉文仪器有限公司)、DNA 提取试剂盒(磁珠法,中山大学达安基因股份有限公司)。

1.2.2 染色体核型 G 显带分析 Axio imager Z2 染色体全自动扫描仪(德国 Zeiss 公司)、Ikaros 核型分析软件(德国 Metasystems 公司)、Class100 型 CO₂ 恒温细胞培养箱(美国 Thermo fisher scientific 公司)、羊水培养基(广州和能生物有限公司和以色列 Biological Industries 公司)。

1.2.3 CMA CytoScan[®] 750K 芯片、GeneChip[®] 洗涤工作站 450Dx v. 2、GeneChip[®] 杂交炉 645、GeneChip[®] 3000 7G 高分辨率扫描仪及自动装片机(美国

Affymetrix 公司)、DNA 试剂提取盒(德国 QIAGEN 公司)。

1.3 方法

1.3.1 NIPT 抽取孕妇外周血 10 mL,预冷低速离心机 4 °C、1 600×g 离心 10 min,吸取上清血浆,转移至 2.0 mL EP 管中。预冷高速离心机,4 °C,放入上步所得 2.0 mL EP 管,16 000×g 离心 10 min,吸取上清血浆,转移至置于 2.0 mL EP 管中,每管转入 750 μL 两次离心后分离血浆,并置于-80 °C 低温保存。通过血浆分离、cff-DNA 提取、DNA 测序文库构建、高通量测序模板制备、高通量测序上机测序、生物信息数据分析,计算胎儿患 21-三体综合征、18-三体综合征、13-三体综合征、性染色体数目异常等染色体非整倍体疾病的风险概率。结果判读:chr21 的 Z 值≥3.000 提示胎儿为 21-三体综合征高风险;chr18 的 Z 值≥3.000 提示胎儿为 18-三体综合征高风险;chr13 的 Z 值≥3.000 提示胎儿为 13-三体综合征高风险;若高通量检测发现其他染色体可能存在异常时,其报告形式为附加检测结果。

1.3.2 染色体核型 G 显带分析 彩超可视下抽取羊水 20 mL,分别注入 2 支无菌管,每管 10 mL,均在细胞培养后进行染色体核型 G 显带分析。经过细胞培养、换液、传代、收获、滴片、染片、Axio imager Z2 染色体全自动扫描仪分析,染色体核型诊断参照人类细胞遗传学国际命名标准(ISCN2016)^[2]。

1.3.3 CMA 彩超可视下抽取羊水 10 mL 注入 1 支无菌管,直接进行 CMA,包括样本 DNA 制备、芯片杂交、芯片洗脱和染色、扫描、生物信息数据分析。样本基因组 DNA 数据分析参照 OMIM、UCSC、ISCA、DGV、DECIPHER 等数据库资料。基因组 DNA 拷贝数变异(CNVs)的分类参照美国医学遗传学与基因组学学会颁布的应用指南(2011 年)^[3],分为 4 类:(1)临床致病性 CNVs;(2)可能临床致病性 CNVs;(3)临床意义不明 CNVs;(4)良性 CNVs。

1.4 判断方法 确诊非整倍体胎儿穿刺数=当年羊水穿刺总例数/染色体核型 G 显带分析确诊的非整倍体胎儿例数,数值越高说明进行了不必要介入性羊水穿刺的胎儿例数越多。嵌合体是指一个生物个体中存在来源于同一合子产生的两个或多个细胞系现象。嵌合现象可以发生在常染色体、性染色体上。本文的嵌合体类型主要是数目异常之间的嵌合。

1.5 随访 因 NIPT 高风险进行介入性羊水穿刺产

前诊断的孕妇均由本中心产前诊断专业人员进行电话随访,了解新生儿生长发育情况及健康状况,并形成记录。

1.6 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 NIPT 提示高风险总体情况 本研究共收集 126 例因 NIPT 高风险接受介入性羊水穿刺产前诊断的孕妇(本院及外院转诊)。NIPT 结果报告范围为常见的 21-三体综合征、18-三体综合征、13-三体综合征和性染色体非整倍体数目异常。其中,NIPT 非整倍体高风险 108 例包括 21-三体综合征高风险 62 例,18-三体综合征高风险 19 例,13-三体综合征高风险 16 例,性染色体数目异常者 11 例。额外检测信息提示其他染色体异常 18 例,其中染色体缺失 8 例,染色体重复 10 例。

2.2 NIPT 提示非整倍体高风险染色体核型 G 显带

分析结果 NIPT 提示非整倍体高风险的 108 例孕妇均进行介入性羊水穿刺产前诊断。羊水细胞染色体核型 G 显带分析培养成功率为 100.00%。其中,21-三体综合征确诊 53 例,阳性符合率为 85.48% (53/62);18-三体综合征确诊 13 例,阳性符合率为 68.42% (13/19);13-三体综合征确诊 5 例,阳性符合率为 31.25% (5/16);性染色体数目异常确诊 7 例,阳性符合率为 63.64% (7/11)。各类型阳性符合率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 NIPT 提示非整倍体高风险例数增加对确诊非整倍体胎儿穿刺数的影响 因 NIPT 提示非整倍体高风险进行介入性羊水穿刺产前诊断的例数从 2015 年的 3 例增加到 2020 年的 27 例,相反,确诊非整倍体胎儿穿刺数在下降,从 2015 年的 42 下降到 2020 年的 20,减少约 50% 胎儿不必要进行介入性产前诊断。2015—2020 年各年间确诊非整倍体胎儿穿刺数比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 12.534, P < 0.05$),见表 1。

表 1 NIPT 高风险例数增加对产前诊断非整倍体胎儿穿刺数的影响

年度(年)	NIPT 高风险例数(n)	羊水穿刺总例数(n)	21-三体综合征(n)	18-三体综合征(n)	13-三体综合征(n)	性染色体数目异常(n)	确诊非整倍体胎儿穿刺数 [N(n/n)]
2015	3	460	7	1	0	3	42(460/11)
2016	13	862	18	4	1	0	38(862/23)
2017	27	975	25	11	4	3	23(975/43)
2018	25	850	31	7	1	5	20(850/44)
2019	13	820	25	6	2	6	21(820/39)
2020	27	710	22	5	2	6	20(710/35)

注:确诊非整倍体胎儿穿刺数中 N 为数值。

2.4 NIPT 提示非整倍体高风险染色体核型分析的嵌合体情况 2015—2020 年 NIPT 高风险孕妇 126 例,均进行染色体核型 G 显带分析,其中 8 例确诊为嵌合体核型:21-三体综合征有 6 例,18-三体综合征有 1 例,性染色体非整倍体异常 1 例,嵌合比例为 5.00%~74.65%,见表 2。

2.5 NIPT 额外检测信息提示其他染色体异常的产前诊断结果 NIPT 高风险孕妇 126 例,其中 18 例 NIPT 额外检测信息提示其他染色体异常,18 例孕妇接受介入性穿刺抽取羊水同时进行染色体核型 G 显带分析和 CMA。检测结果见表 3。

2.6 电话随访结果 NIPT 结果提示非整倍体高风险孕妇 108 例,经羊水细胞染色体核型 G 显带分析确诊 78 例,全部终止妊娠,30 例假阳性胎儿足月分娩,新生儿未见明显异常。NIPT 额外信息提示其他染色体异常 18 例,经 CMA 检测验证,检测结果较一致的有 5 例,阳性符合率为 27.78% (5/18),具体结果如下:通过羊水细胞染色体 G 显带核型分析和 CMA 检测,其中 11 例胎儿检测结果未见明显异常(不包括编

号 4 胎儿),11 例足月分娩,新生儿未见明显异常;2 例染色体 G 显带核型分析未见异常,CMA 检测出临床意义不明 CNVs,胎儿足月分娩,新生儿未见明显异常;1 例因孕后期发现彩超异常,明确胎儿预后不良,终止妊娠;2 例检出致病性 CNVs 和 2 例检出单亲二倍体(UPD),终止妊娠。见表 3。

表 2 NIPT 高风险染色体核型分析的嵌合体情况

NIPT 结果	n	染色体核型 G 显带分析结果	嵌合比例 (%)
21-三体综合征	6	47,XN,+21[5]/46,XN[95]	5.00
		47,XN,+21[17]/46,XN[43]	28.33
		47,XN,+21[24]/46,XN[37]	39.34
		47,XN,+21[28]/46,XN[35]	44.44
		47,XN,+21[51]/46,XN[58]	46.79
18-三体综合征	1	47,XN,+21[53]/46,XN[18]	74.65
		47,XN,+18[24]/46,XN[36]	40.00
性染色体非整倍体异常	1	45,X[4]/46,XN[56]	6.67

注:[]内数字代表分析个数;嵌合比例为异常核型个数/总分析个数。

表 3 NIPT 提示额外检测信息异常的产前诊断结果

胎儿编号	NIPT 检测结果	染色体核型 G 显带分析结果	CMA 结果	结局
1	7 号染色体部分缺失	46,XN,16qh+	未见明显异常	正常分娩 表型正常
2	7 号染色体部分缺失(20.28 Mb)	46,XN	未见明显异常	正常分娩 表型正常
3	14 号染色体部分缺失	46,XN	未见明显异常	正常分娩 表型正常
4	22 号染色体部分重复	46,XN	未见明显异常	彩超异常 终止妊娠
5	5 号染色体部分缺失 del(5p15.33-p14.3,19.46 Mb); dup(5p13.3-p12.11,11.15 Mb)	46,XN,del(5)(p14)	临床致病性 CNVs 5p15.33p14.3×1, 20.4 Mb; 5p14.3p14.2×3, 3.0 Mb	终止妊娠
6	11 号染色体部分重复	46,XN	临床意义不明 CNVs 11p13×3,805 kb	正常分娩 表型正常
7	9 号染色体部分缺失	46,XN	未见明显异常	正常分娩 表型正常
8	9 号染色体部分重复	46,XN	未见明显异常	正常分娩 表型正常
9	5 号染色体部分缺失(10.08 Mb) Cri du Chat 综合征	46,XN	未见明显异常	正常分娩 表型正常
10	7 号染色体部分重复	46,XN	未见明显异常	正常分娩 表型正常
11	5 号染色体部分缺失(10.25 Mb) Cri du Chat 综合征	46,XN	临床意义不明 CNVs 16p13.3×3,1.0 Mb	正常分娩 表型正常
12	5 号染色体部分缺失	46,XN	未见明显异常	正常分娩 表型正常
13	2 号染色体数目偏多	47,XN,+2[2]/46,XN[104]	2 号染色体嵌合重复(比例 20%); UPD(2)嵌合体	终止妊娠
14	16 号染色体数目偏多	46,XN	UPD(16)嵌合体 16p13.3×2 hmz,7.6 Mb; 16q22.1q24.3×2 hmz,21.3 Mb	终止妊娠
15	3 号染色体数目偏多	46,XN	未见明显异常	正常分娩 表型正常
16	11 号染色体部分重复(17.43 Mb)	47,XN,+mar	临床致病性 CNVs 11q23.3q25×3,18.25 Mb; 22q11.1q11.21×3,3.42 Mb	终止妊娠
17	15 号染色体部分重复(6.13 Mb)	46,XN	未见明显异常	正常分娩 表型正常
18	7 号染色体数目偏多	46,XN	未见明显异常	正常分娩 表型正常

注:UPD 为单亲二倍体。

3 讨 论

一直以来,唐氏筛查(孕早期、孕中期)高风险孕妇需要进行介入性产前诊断,抽取胎儿(绒毛、羊水、

脐血)细胞进行体外培养,并采用细胞遗传染色体核型 G 显带分析进行诊断。由于唐氏筛查高风险假阳性率高,约 95% 孕妇进行了不必要的穿刺,染色体病

发生率仅为 2.14%^[4],一部分健康胎儿因唐氏筛查而丢失,增加了孕妇心理负担。NIPT 具有无创性、高通量、高准确性和高灵敏性,对唐氏综合征检出准确性高达 99%^[5],孕妇接受度高。

3.1 NIPT 对非整倍体染色体疾病的检测效能 本研究共收集 NIPT 高风险孕妇 126 例,其中有 108 例提示 21-三体综合征、18-三体综合征、13-三体综合征和性染色体数目异常,全部进行了介入性羊水穿刺产前诊断。羊水细胞染色体核型 G 显带分析提示:21-三体综合征阳性符合率为 85.48%;18-三体综合征阳性符合率为 68.42%;13-三体综合征阳性符合率为 31.25%;性染色体数目异常阳性符合率为 63.64%。各类型的阳性符合率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。NIPT 出现假阳性的原因可能为双胎之一死亡、母亲染色体异常、限制性胎盘嵌合、胎儿 DNA 拷贝数异常、母体血中 cfDNA 水平过低、母亲罹患肿瘤等^[6-8]。

3.2 NIPT 高风险例数增加与确诊非整倍体胎儿穿刺数的关系 本中心李锦昌等^[9]报道了 NIPT 高风险孕妇进行介入性产前诊断的数量增加与确诊非整倍体胎儿穿刺数间的关系。经过本中心近几年的数据分析,提示 NIPT 高风险例数增加与确诊非整倍体胎儿穿刺数关系密切。由于唐氏筛查假阳性率高,在 2015 年确诊非整倍体胎儿穿刺数为 42 才能诊断出 1 例非整倍体胎儿,NIPT 具有高灵敏度和高准确性,随着 NIPT 高风险孕妇进入介入性产前诊断的数量增加,到 2020 年确诊非整倍体胎儿穿刺数下降到 20 就能诊断出 1 例非整倍体胎儿,避免了近 50% 胎儿进行介入性产前诊断,降低了胎儿流产风险,减轻了孕妇的心理负担,有效地节约了医疗卫生资源。

3.3 NIPT 嵌合体染色体非整倍体疾病的检测效能 从表 2 可见,NIPT 不仅可以筛查出纯合的非整倍体染色体疾病,还可以筛查出不同嵌合比例的非整倍体染色体疾病。嵌合体是在受精卵形成后的胚胎发育过程有丝分裂中形成的。在个体胚胎发育过程中,嵌合体形成的时间(早或晚)及部位(分化的器官)不同,嵌合体个体临床表现差异很大。在 126 例 NIPT 高风险孕妇中,有 8 例经染色体核型 G 显带分析诊断为嵌合体核型,嵌合比例为 5.00%~74.65%,其中 21-三体综合征有 6 例,18-三体综合征有 1 例,性染色体非整倍体异常 1 例,说明 NIPT 具有高准确性和高灵敏性,对于不同嵌合比例的嵌合体染色体非整倍体异常具有一定的检测效能。

3.4 NIPT 提示额外检测信息异常的检测效能 染色体微缺失/微重复综合征是由于染色体拷贝数变异引起的,能引起一系列临床症状的染色体疾病,可以为新发,也可以从无症状或轻中度症状父母遗传而

得。有学者研究报道,染色体微缺失/微重复在健康人群中的发生率为 0.1%~0.3%^[10]。本研究中,NIPT 提示额外检测信息异常与 CMA 结果较一致的有 5 例(表 3 中胎儿编号 5、6、13、14、16)。其阳性符合率为 27.78%(5/18),略低于姜楠等^[11]报道的检测结果,这可能与本研究 NIPT 高风险孕妇来自不同的实验室有关,因不同实验室 NIPT 检测平台不同,高通量测序深度不一致或生物信息数据分析程度不同。

NIPT 不仅可以检测常见非整倍体染色体疾病,还可以检测出其他染色体异常,包括胎儿 CNVs 等。但是,不同染色体的阳性符合率不一样,染色体含有较少基因组信息的阳性符合率较高,本研究中 21-三体综合征阳性符合率达 85.48%,13-三体综合征阳性符合率较低,为 31.25%,而胎儿 CNVs 的阳性符合率为 27.78%,与既往研究报道中 NIPT 胎儿非整倍体阳性符合率和胎儿 CNVs 阳性符合率基本一致^[12-14]。在临床工作中选择合适的测序深度,降低 NIPT 的假阳性率,满足临床的需求,还需要进一步探讨。

作为无创性筛查技术,NIPT 可以大规模并行检测,且检测时间范围广(孕周 12~22⁺6 周),若检测结果提示非整倍体高风险或额外检测信息异常时,必须进行介入性羊水穿刺产前诊断。值得注意的是,本研究发现,在产前筛查引入 NIPT,能有效降低确诊非整倍体胎儿穿刺数,提高非整倍体胎儿确诊效能。NIPT 提示额外检测信息异常,包括胎儿 CNVs,往往会使胎儿发育出现结构异常,通常这些胎儿的结构畸形是在孕中后期三级彩超被发现。NIPT 因其高通量测序,仅需要通过无创性方法抽取母体外周血进行胎儿 cfDNA 检测,若胎儿 DNA 携带有染色体异常,可提前在孕中期发现,从而进入产前诊断,减少胎儿流产风险,减轻孕妇的身体伤害和心理负担。NIPT 非整倍体检测结果及额外检测信息在产前诊断中具备一定的临床应用价值,但筛查结果提示阳性者必须进行介入性产前诊断,并结合产前诊断结果、超声检查、电话随访等进行全面的遗传咨询和风险评估。

参考文献

- [1] LO Y M, CORBETTA N, CHAMBERLAIN P F, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum[J]. Lancet, 1997, 350(9076):485-487.
- [2] JEAN M J, ANNET S, MICHAEL S. An international system for human cytogenomic nomenclature (2016) [M]. Basel, Switzerland S: Karger AG, 2016.
- [3] KEARNEY H M, THORLAND E C, BROWN K K, et al. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants [J]. Genet Med, 2011, 13(7):680-685.

总之,要充分重视妊娠期特别是孕中晚期女性的阴道微生态状况,加强孕期检查,降低不良妊娠结局的发生率,切实保障母婴安全。

参考文献

[1] 李康怡. 女性生殖道微生态评价的临床价值研究[J]. 中国医药指南, 2020, 18(10): 151-152.

[2] 刘朝晖, 张岱, 赵敏, 等. 5 236 例健康妇女阴道微生态状况的分析[J]. 现代妇产科进展, 2009, 18(2): 129-131.

[3] 李海霞, 郭春秀, 杨保军, 等. 妊娠早期阴道微生态与宫颈人乳头瘤病毒感染临床特点分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 12(6): 20-24.

[4] 陆红艳, 李雪娇. 妊娠期间纠正无症状产妇产道微生态失衡对预防未足月胎膜早破的意义[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(1): 115-117.

[5] 吴雪梅, 焦国立, 李传胜. 妊娠期孕妇阴道微生态失调对妊娠结局的影响研究[J]. 实用中西医结合临床, 2019, 19(4): 143-145.

[6] 肖冰冰, 杨慧霞. 妊娠晚期阴道微生态的改变与围产结局的关系[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(10): 10-11.

[7] 蒋湘, 应豪. 孕妇微生态菌群与自发性早产相关性的研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2019, 54(10): 706-709.

[8] PERLITZ Y, BEN-AMI M, MEGORY E C, et al. A comparison of enriched culture and Xpert polymerase chain reaction assay of Group B streptococcus carrier status at 35-37-week gestation to labor onset: a prospective controlled study[J]. J Maternal Fetal Neonatal Med, 2018, 31(16): 2170-2174.

[9] 杨新民, 潘明香, 林琳, 等. 妊娠合并需氧菌性阴道炎的微

生态特征和围产结局分析[J]. 中国微生态学杂志, 2017, 29(4): 99-102.

[10] 张帝开, 李佳琛. 阴道微生态环境对辅助生殖技术安全性影响[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(6): 605-608.

[11] 黄亚军, 张艳彬, 赵艳丽, 等. 妊娠期生殖道 B 族链球菌感染患者阴道微生态, 血清炎症因子变化及母婴结局调查[J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(4): 89-94.

[12] 陈涛, 王昆, 芦云娥, 等. 2 261 例妊娠女性下生殖道微生态检测结果分析[J]. 医学检验与临床, 2019, 30(1): 23-26.

[13] 王英, 余平, 贝宁, 等. 孕妇阴道假丝酵母菌携带特征及其药敏检测[J]. 现代预防医学, 2015, 42(23): 4276-4279.

[14] 苏世萍, 张岱. 不良生活习惯对外阴阴道念珠菌病发生的影响[J]. 中华现代护理杂志, 2010, 16(5): 562-563.

[15] 曹清芸, 柏明见, 何美琳, 等. B 族链球菌在妊娠末期孕妇中的感染状态与阴道微生态评分相关性分析[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(2): 122-124.

[16] 蒋玉, 潘珂, 尚志容, 等. 妊娠晚期女性 B 族链球菌感染状态与阴道微生态及妊娠结局的相关性分析[J]. 中国病案, 2020, 21(3): 109-113.

[17] BABU G. Comparative study on the vaginal flora and incidence of asymptomatic vaginosis among healthy women and in women with infertility problems of reproductive age[J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11(8): DC18-DC22.

[18] 杨瑞雪, 熊正爱. 阴道微生态平衡影响因素的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(7): 147-150.

(收稿日期: 2021-01-28 修回日期: 2021-06-09)

(上接第 3273 页)

[4] 柳爱华, 宋奉侠, 郝明革, 等. 母血清筛查 21-三体、18-三体高风险病例的产前诊断[J/CD]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2012, 4(2): 8-10.

[5] GRACE M R, HARDISTY E, DOTTERS-KATZ S K, et al. Cell-free DNA screening: complexities and challenges of clinical implementation[J]. Obstet Gynecol Surv, 2016, 71(8): 477-487.

[6] BIANCHI D W. Cherchez la femme: maternal incidental findings can explain discordant prenatal cell-free DNA sequencing results[J]. Genet Med, 2018, 20(9): 910-917.

[7] BRISON N, VAN DEN BOGAERT K, DEHASPE L, et al. Accuracy and clinical value of maternal incidental findings during noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidies[J]. Genet Med, 2017, 19(3): 306-313.

[8] CURNOW K J, WILKINS-HAUG L, RYAN A, et al. Detection of triploid, molar, and vanishing twin pregnancies by a single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal test[J]. Am J Obstet Gynecol, 2015, 212(1): 79. e1-79. e9.

[9] 李锦昌, 卢海亮, 吴新秀, 等. 无创产前基因检测在韶关地区胎儿染色体疾病的临床应用[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2018, 15(1): 133-135.

[10] ARADHYA S, MANNING M A, SPLENDORE A, et al.

Whole-genome array-CGH identifies novel contiguous gene deletions and duplications associated with developmental delay, mental retardation, and dysmorphic features[J]. Am J Med Genet A, 2007, 143A(13): 1431-1441.

[11] 姜楠, 张印帅, 宋丽杰, 等. 高通量测序技术在胎儿染色体拷贝数变异检测中的应用[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(7): 779-784.

[12] YARON Y, JANI J, SCHMID M, et al. Current status of testing for microdeletion syndromes and rare autosomal trisomies using cell-free DNA technology[J]. Obstet Gynecol, 2015, 126(5): 1095-1099.

[13] PETERSEN A K, CHEUNG S W, SMITH J L, et al. Positive predictive value estimates for cell-free noninvasive prenatal screening from data of a large referral genetic diagnostic laboratory[J]. Am J Obstet Gynecol, 2017, 217(6): 691. e1-691. e6.

[14] SCHWARTZ S, KOHAN M, PASION R, et al. Clinical experience of laboratory follow-up with noninvasive prenatal testing using cell-free DNA and positive microdeletion results in 349 cases[J]. Prenat Diagn, 2018, 38(3): 210-218.

(收稿日期: 2021-01-18 修回日期: 2021-06-15)