

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.06.025

无创产前筛查中影响胎儿游离 DNA 浓度的因素研究进展*

魏智芳^{1,2,3} 综述, 侯东霞^{1,2}, 王晓华^{1,2△} 审校

1. 内蒙古自治区妇幼保健院遗传优生科, 内蒙古呼和浩特 010000; 2. 医学遗传学
内蒙古自治区工程研究中心, 内蒙古呼和浩特 010000; 3. 内蒙古自治区乌兰察布市妇幼保健院
新生儿筛查实验室, 内蒙古乌兰察布 012000

摘 要: 胎儿游离 DNA 浓度(FF)通过结合生物因素和生物信息算法解读无创产前筛查(NIPT)结果, 是 NIPT 的重要质量控制参数。不同个体间 FF 水平存在差异, 任何潜在干扰母体或胎盘中游离 DNA 浓度的因素, 都可能进一步影响 NIPT 结果的准确性。然而目前对于已知影响 FF 的因素仍未形成广泛共识。该文将重点探讨影响 NIPT 结果的生物因素, 涵盖母体及胎儿自身因素, 同时对 FF 的意义进行分析, 以期加深对此关键指标的全面理解, 进而有助于临床医生通过分析个体差异, 为筛查对象定制个性化的采血时机, 从而提高 NIPT 的准确率及临床应用效果。此外, 深入研究 FF 的意义也将是未来的一个热点趋势, 有望揭示其在预测不良妊娠结局方面的潜在价值。

关键词: 无创产前筛查; 非整倍体; 胎儿游离 DNA; 胎儿分数; 质量控制

中图法分类号: R715.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2025)06-0850-06

Research progress of factors affecting fetal fraction in noninvasive prenatal testing*

WEI Zhifang^{1,2,3}, HOU Dongxia^{1,2}, WANG Xiaohua^{1,2△}

1. Department of Genetic Eugenics, Maternal and Child Health Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot, Inner Mongolia 010000, China; 2. Inner Mongolia Autonomous Region Engineering Research Center for Medical Genetics, Hohhot, Inner Mongolia 010000, China; 3. Neonatal Screening Laboratory, Wulanqab City Maternal and Child Health Hospital, Wulanqab, Inner Mongolia 012000, China

Abstract: Fetal fraction (FF) is an important quality control parameter for non-invasive prenatal testing (NIPT), which is interpreted by combining biological factors and bioinformation algorithms. FF levels vary among individuals, and any potential interference with the content of free DNA in the mother or placenta may further affect the accuracy of NIPT results. However, there is still no broad consensus on the factors known to influence FF. This paper will focus on the biological factors affecting the results of NIPT, including maternal and fetal factors, and analyze the significance of FF, in order to deepen comprehensive understanding of this key indicator, and then help clinicians to analyze individual differences and customize personalized blood collection time for screening objects, so as to improve the accuracy and clinical application effect of NIPT. In addition, in-depth study of the significance of FF value will also be a hot trend in the future, and it is expected to reveal its potential value in predicting adverse pregnancy outcomes.

Key words: noninvasive prenatal testing; aneuploid; cell-free fetal DNA; fetal fraction; quality control

LO 等^[1]于 1997 年发现孕妇外周血中的细胞游离 DNA(cfDNA)除了来自母体自身外, 还有极少部分来自胎儿。无创产前筛查就是针对母体血浆中存在的胎儿游离 DNA(cffDNA)进行检测从而评估胎儿存在染色体病的风险。cffDNA 浓度(FF)也称胎儿分数, 定义为母体血浆中 cffDNA 在总细胞游离 DNA 的占比, 是保证无创产前检测(NIPT)结果可靠性的重要参数, 其范围通常在 3%~30%^[2]。一方面, 由于

cffDNA 在孕妇外周血中占比低, 因此 NIPT 检测的可靠性很大程度上取决于所测试血液标本中是否有足够的 cffDNA。目前国内开展 NIPT 有多种技术平台, 尽管技术方法、原理不同, 但为了保证 NIPT 对目标染色体的检出效率, 各平台对 FF 的最低要求基本相同, 如纳米球测序平台要求 $FF \geq 3.5\%$ 、边合成边测序平台要求 $FF \geq 4.0\%$ 、半导体测序平台要求 $FF \geq 4.0\%$ ^[3]。因此通常要求进行胎儿非整倍体产前

* 基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目(2019MS08006); 内蒙古自治区妇幼保健院院内科研基金项目(2023FYYNB003)。

△ 通信作者, E-mail: wangxiaohua2222@163.com。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20250218.1346.006.html\(2025-02-18\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20250218.1346.006.html(2025-02-18))

筛查时 $FF \geq 4\%$, 否则可能导致检测失败。这一要求也在一项研究中进一步得到证实, 当 FF 为 4% 时, 胎儿常见染色体非整倍体检出率为 62.1% ; 当 FF 增加到 9% 时, 其检出率可达 100.0% ^[4]。另一方面, 进行 NIPT 时胎儿和母体的游离 DNA 很难分离的问题一直存在, 导致 NIPT 检测的准确性受到母体 cfDNA 的影响。不仅如此, 近年来越来越多的研究显示 FF 本身又会受到多方因素的影响, 包括生物因素如产妇体质质量指数 (BMI)、妊娠方式、孕周、药物暴露、胎儿遗传状况等, 以及实验相关因素如标本处理和生物信息学工具的选择, 其中 HESTAND 等^[5] 认为基于 Y 染色体的工具 DEFrag 对男性胎儿的 FF 测定效果最好, 而基于计数的工具 Seq FF 对女性胎儿的 FF 测定效果最佳^[5]。此外, FF 对于不良妊娠结局及妊娠期并发症的预测价值也是近几年研究的热点。综上所述, NIPT 要想有效地检测出胎儿染色体数目异常情况, 有必要对影响 FF 的因素及 FF 的意义有一个全方位的了解。

1 母体因素

NIPT 已成功应用于筛查胎儿 21-三体, 18-三体, 13-三体, 且灵敏度和特异度均可达 99.0% 以上^[6]。 FF 作为 NIPT 技术有效检测胎儿染色体数目异常的重要参数, 可能会受到母体因素的影响, 如 BMI、年龄及妊娠方式等。 FF 水平越高, NIPT 区分胎儿染色体数量是否正常的性能越优越。反之, 当 FF 水平偏低时, 源自胎儿异常染色体的微量 DNA 极可能被大量存在的母体 cfDNA 所干扰, 从而导致结果呈假阴性甚至检测失败。

1.1 BMI FF 受多种母体因素的影响, 其中最广为人知的因素就是母体 BMI。许多研究发现 FF 随着母体 BMI 的增加而降低。王杰等^[7] 认为 FF 与孕妇 BMI 之间存在负相关。CRESWELL 等^[8] 研究发现, FF 不足的风险随着母体 BMI 的增加和体外受精而显著增加。一方面, 随着孕妇 BMI 的增加, 血容量增加, 血液中的总体 cfDNA 浓度升高, 从而稀释了外周血中的 cfDNA, 可能导致 FF 相对降低。另一方面, 肥胖孕妇血浆中母体 cfDNA 不仅源于凋亡的造血细胞, 还源于脂肪和间质血管组织的凋亡和坏死细胞, 这些细胞裂解后 DNA 释放入血, 导致血中来源于孕妇的 DNA 浓度更高而 FF 相对降低。不仅如此, 肥胖孕妇的 FF 降低, 随之而来的往往还有更高的 NIPT 检测失败率。ASHOOR 等^[9] 通过多变量回归分析, 在证实 FF 与母体体质量之间关系的同时, 也进一步证实了 FF 与 NIPT 检测失败率的关系: 当母体平均体质量为 60 kg 时, FF 通常为 11.7% , NIPT 检测失败率为 0.7% ; 当母体平均体质量为 160 kg 时, FF 下降到 3.9% , 而 NIPT 检测失败率上升到 51.1% 。韩国的一项研究也得出了类似的结论: FF 随着母亲 BMI 的升高而显著降低, 且在过度肥胖的孕妇中, NIPT 检测失败率约为 8% , 远高于正常体质量孕

妇的 0.33% ^[10]。由此可见母体高 BMI 不仅容易导致 FF 降低, 甚至还易导致 NIPT 检测失败。

针对母体高 BMI 对 FF 的影响, 2016 年美国医学遗传学与基因组学学会 (ACMG) 指出, 肥胖孕妇外周血中的 FF 通常较低, 建议肥胖孕妇直接使用传统筛查方法, 而不采用 NIPT^[11]。我国也将重度肥胖孕妇 ($BMI > 40\text{ kg/m}^2$) 列入 NIPT 慎用人群^[12]。此外, 临床医生在选择是否对肥胖孕妇进行 NIPT 时还应考虑 BMI、孕周与 FF 之间的关系。因为 BMI 也会随着孕周的增加而增加, 因此, 这 2 个因素可能同时影响 FF 。

1.2 年龄 孕妇年龄是否影响 FF 存在一些争议。有些研究认为 FF 随着孕妇年龄的增加而降低。一项基于 153 306 名单胎孕妇的回顾性研究将入组人群分为 <25 岁组、 $25 \sim <30$ 岁组、 $30 \sim <35$ 岁组、 $35 \sim 40$ 岁组和 >40 岁组, 各组 FF 分别为 12.04% 、 11.81% 、 11.51% 、 10.85% 和 10.65% ^[13], 提示 FF 随着年龄的增加总体呈下降趋势。PARK 等^[10] 研究结果显示, 40 岁孕妇的 FF 为 $(8.74 \pm 3.20)\%$, 低于 30 岁孕妇的 FF 为 $(9.23 \pm 3.34)\%$ 。这可能与随着孕妇年龄的增加, 一些产前疾病和妊娠期并发症的发病率增加有关, 如先兆子痫、妊娠期高血压。其中先兆子痫会使母源性 cfDNA 大量增加从而稀释了 FF 。但 HESTAND 等^[5] 认为在妊娠早期孕妇年龄与 FF 之间并无关联。DENG 等^[12] 的一篇综述表明, 在不同的研究中孕妇年龄和 FF 的关系有所不同。因此, 目前对于孕妇年龄与 FF 的关系尚需更多的研究来证实。

对于高龄孕妇是否推荐使用 NIPT, 美国妇产科医师学会和遗传学委员会建议, 预期分娩年龄 ≥ 35 岁的孕妇应谨慎接受 NIPT^[14]。虽然这主要是由于高龄准妈妈发生胎儿染色体异常的风险高于年轻准妈妈。但从 FF 的角度来看, 可能会避免因产妇年龄增加而导致 FF 下降的情况^[13]。但单纯停止使用 NIPT 是不可取的, 需综合考虑多种因素。也有学者建议对于肥胖、年龄较大的孕妇可适当将筛查孕周后移^[7]。

1.3 其他因素 除 BMI 和年龄外, 更多的母体相关因素也在逐渐被发掘和证实, 如孕妇吸烟史、母体自身疾病及用药情况、母体血清学标志物及妊娠方式等。MOUSAVI 等^[15] 一篇综述系统性回顾了近年来 10 篇关于孕妇吸烟对 FF 影响的报道, 其中 3 项报道称, FF 与孕妇吸烟状况显著相关, 活跃吸烟孕妇中的 FF 有所降低; 另外 7 项报道认为孕妇吸烟状况与 FF 之间无显著相关性。不仅如此, 母亲因某些特定疾病用药也会导致低 FF 。一方面这些疾病本身会影响 FF , 其主要指任何可能影响 DNA 更新速度的疾病, 如自身免疫性疾病、血栓性疾病等。另一方面, 这些药物会通过影响母体细胞周转率, 而不影响胎盘细胞的周转率从而间接影响 FF ^[16]。有研究发现低分子肝素或依诺肝素的使用与低 FF 导致 NIPT 检测失败相关, 因此使用低分子肝素治疗可能导致细胞凋亡而降

低 FF^[17]。然而,也有研究认为肝素治疗对 NIPT 检测并无影响,自身免疫性疾病才是检测失败的独立预测因素^[18]。此外,MILTOFT 等^[19]对母体血清学标志物与 FF 的关系进行了研究,表明血清妊娠相关血浆蛋白(PAPP-A)和游离 β -人绒毛膜促性腺激素亚基(β -hCG)水平与 FF 呈正相关,其可能原因是这些胎盘源性蛋白质和 cfDNA 受到相同因素的影响。除此之外,母亲的妊娠方式是否会影响 FF 也是近几年研究的热点。有数据显示辅助生殖导致 FF 不足 4% 的概率是自然妊娠的 3.8 倍^[20],一种可能的机制是辅助生殖时激素的使用会减少 cfDNA 的产生;而另一种机制则认为辅助生殖时孕妇的内皮损伤和炎症增加,进而导致母体 cfDNA 增加^[21]。这也可能是临床通常认为辅助生殖是 NIPT 检测失败的原因之一。但也有研究认为,辅助生殖和自然妊娠的 FF 并没有显著差异^[22]。

基于以上研究数据,临床通常建议当母体处于疾病或炎症状态时,避免使用肝素抗凝剂进行 NIPT 采样,同时避免产妇在采血前使用肝素以及一些药物。当然随着更多影响 FF 的母体因素不断发现与证实,进行 NIPT 时,更多的孕妇特征将会纳入相关规范及个体化建议之中。

2 胎儿因素

cfDNA 主要来源于穿过胎盘屏障的胎盘滋养细胞,最早于妊娠 5~7 周可在母体血浆中检出,妊娠 8 周后其水平增加并保持稳定,孕 10~20 周时,cfDNA 平均水平为 10%~15%^[2]。cfDNA 虽为短片段,但仍具备重构出胎儿完整遗传信息的能力,最初用于胎儿性别测定。下一代测序技术的出现,使通过 cfDNA 筛查胎儿常见染色体非整倍体成为现实,然而 FF 除受到母体因素影响外,胎儿性别、胎儿染色体核型及孕周等胎儿自身因素也可能影响 FF。

2.1 孕周 采血时孕周是影响 FF 的关键因素。大多数学者认为 FF 与孕周呈正相关,且在不同妊娠阶段 FF 增长速度不一致。HOU 等^[23]研究表明,妊娠 13 周时 FF 为 12.74%,14~18 周时 FF 为 12.73%,19~23 周、24~28 周及 29 周之后,FF 分别为 13.11%,16.14% 及 21.17%。这与 KINNINGS 等^[24]报道的 FF 从妊娠 20 周开始大幅增加相符。近年来王杰等^[7]也有类似的报道:在妊娠 11~22 周,FF 每周约增加 0.2%;妊娠 22 周以后,FF 每周约增加 0.7%。这可能是随着孕周增加胎盘体积增大,更多的滋养细胞凋亡,这一过程促使更多的 cfDNA 片段释放到母体的血液循环中。与此同时,胎儿头臀长作为孕早期一个重要的计算孕周的参数,FF 也会随之增加。但也有研究认为,妊娠 21 周前孕周的增加对 FF 并无影响,这可能是在此阶段 FF 增长速度较慢并且呈不连续增长造成的^[5]。

考虑到 FF 与孕周的关系,孕妇行 NIPT 应选择合适的孕周。ACMG 在 2016 年发布声明,NIPT 可

用于筛查孕周为 9~10 周及以上的 21-三体、18-三体和 13-三体胎儿^[11]。石杨等^[25]研究认为孕周和肝素的使用是首次 NIPT 检测失败的独立危险因素。并且通过建立回归方程确定了最佳取样孕周为 16.36 周,可为 NIPT 筛查时机提供参考。

2.2 胎儿染色体异常 胎儿非整倍体是否会影响 FF 也是一直以来研究的热点。DENG 等^[13]的一项基于 153 306 例单胎孕妇的回顾性研究表明,21-三体组的 FF 大于 NIPT 阴性组,而 18-三体和 13-三体组的 FF 小于 NIPT 阴性组,但差异并无统计学意义。但大多数学者认为,胎儿非整倍体会影响 FF,且不同胎儿非整倍体类型对于 FF 的影响不同。BALSLEV-HARDER 等^[26]报道,与整倍体胎儿相比,21-三体胎儿的 FF 较高,而 18-三体胎儿的 FF 较低。VORA 等^[27]发现怀有整倍体和 21-三体胎儿孕妇的 FF 相当,分别为 13.7% 和 13.6%,怀有 18-三体和 13-三体胎儿的 FF 分别为 11.0% 和 8.0%,明显低于整倍体胎儿。其原因可能是 13-三体、18-三体胎儿的胎盘体积较小,因此 FF 较低。这也可能进一步解释为什么 NIPT 对于 21-三体检测效能更好,而对于 18-三体和 13-三体检测更具挑战性。不仅如此,BECKING 等^[28]的一项 243 700 例单胎妊娠的数据荟萃分析表明,低 FF 与胎儿 13-三体、18-三体、X 单体和三倍体的风险增加有关,但与 21-三体无关。不仅局限于常见胎儿非整倍体,研究者们已经把目光进一步聚焦于其他类型胎儿染色体畸变,并且发现低 FF 与其他类型胎儿染色体畸变的高风险相关^[29]。

针对以上研究结论,对那些因 FF 不足而导致 NIPT 检测失败的个体提供后续的遗传咨询并采取更加全面的产前诊断措施显得尤为关键。与此同时,胎儿染色体异常会影响 FF,但这是否也意味着 FF 值异常可以提示和预测胎儿染色体异常情况,值得临床继续深入探索。

2.3 其他因素 除此之外,双胎妊娠、胎儿性别也是近年来研究的热点因素。随着辅助生殖技术的应用,双胎妊娠比例逐渐增高,但目前关于双胎妊娠影响 FF 的研究仍然有限。其主要原因是基于 NIPT 的检测原理,很难区分每个胎儿究竟贡献出多少 cfDNA。有数据表明双胎妊娠的总 FF 比单胎妊娠的 FF 高 35%^[30],但双胎妊娠中每个胎儿的 FF 贡献并非均等,其贡献差异可能高达 2 倍^[31]。这也可能是为什么双胎 NIPT 检测失败率较单胎更高的原因之一。QIAO 等^[32]研究表明,使用更小的 DNA 片段进行 NIPT 可以提高双胎妊娠的 FF。除此之外,关于胎儿性别对 FF 的影响尚未有统一定论。BARANOVA 等^[33]报道称,男性胎儿的 FF 为 9.9%,女性胎儿的 FF 为 6.8%,可见男性胎儿的 FF 更高。韩国的一项研究也认为男性胎儿 FF 比女性胎儿 FF 高 2.76%^[10]。但也有研究认为怀有女性胎儿的孕妇 FF 更高^[19]。

对于双胞胎妊娠而言,主要瓶颈就是确定双胞胎的合子性及确定双卵双胞胎中每个胎儿贡献的 FF。为此,NIPT 在对双胞胎妊娠筛查时为了防止假阴性结果的出现,策略上倾向于对双胎中 FF 较低值进行评估,而非总的 FF 值,以此来进行非整倍体风险的精确判断。也有研究建议妊娠 14 周后采血可能会减少消失的双胞胎对于 NIPT 的影响^[34]。还有部分研究者们试图通过基于单核苷酸多态性的 NIPT 技术来解决这一问题。

3 FF 的意义

FF 作为 NIPT 的重要参数,其大小不仅直接影响 NIPT 检测染色体非整倍体的准确性,若 FF 过低甚至还会影响 21-三体嵌合体和 18-三体嵌合体的准确识别^[35]。因此通常建议在 NIPT 时进行 FF 评估以确保母体血浆中存在足够的 cfDNA。这也意味着实验室在设置 FF 阈值时必须在 NIPT 的可靠性最大化和故障率最小化之间进行权衡,目前大部分实验室将获得准确 NIPT 结果的 FF 最小阈值设置为 2%~4%^[36]。

鉴于 cfDNA 来源于胎盘,FF 也可能会反映胎盘/胎儿健康状况以及母体妊娠适应情况。现阶段对于异常高和异常低的 FF 解释有所不同。就低 FF 而言,一方面,低 FF 被认为可能与胎盘/胎儿健康状况相关。早期就有大量研究数据显示低 FF 的出现可能意味着胎儿非整倍体的风险增高^[21],其中 SMITH 等^[37]研究表明在 FF<4% 的孕妇中,胎儿非整倍体患病率为 4.7%,明显高于整个队列的胎儿非整倍体患病率 0.4%。但荷兰一项纳入 56 110 例孕妇的全国性回顾性研究表明,未发现低 FF 与胎儿先天性异常、死产或新生儿死亡存在关联,但与小胎龄儿、早产儿相关联^[38]。另一方面,低 FF 还可能与母体妊娠适应情况相关。BECKING 等^[39]在 2021 年就表明在低 FF 导致 NIPT 检测失败的孕妇中,妊娠期高血压和子痫前期的发生率较普通人群偏高。但在探讨妊娠高血压与 FF 关联性时,不能忽视妊娠高血压常伴有肥胖或高 BMI 这一现象的存在,因此在分析过程中需校正 BMI 引入的干扰因素。MADALA 等^[40]就在排除孕妇 BMI 影响后,仍得出了类似的结论。近期 KIM^[21]等研究数据表明在妊娠早期和中早期低 FF 与不良妊娠结局相关,特别是对于妊娠期高血压而言,低 FF 可以作为其预测指标。但 CALDWELL 等^[41]研究认为低 FF 并不是胎儿非整倍体风险或不良妊娠结局的指标。因此,低 FF 在指示胎儿染色体异常及评估孕妇妊娠并发症风险方面的潜力仍需通过更深入的研究加以明确。而对于那些因 FF 偏低而导致 NIPT 检测失败的孕妇,不仅要警觉胎儿可能面临的胎儿染色体异常的问题,还应告知孕妇对可能出现的妊娠期间并发症保持警惕并采取预防措施。

然而 FF 也并非越高越好。FF>40% 通常认为会导致 NIPT 检测失败^[36]。异常升高的 FF 也可能

预示不良妊娠结局,如自发性早产^[42]。但 SHOOK 等^[43]认为高 FF 与早产或妊娠高血压疾病之间没有显著关联。目前尚有大量的研究正在进一步研究高 FF 与妊娠并发症或不良妊娠结局的关系,但高 FF 带给孕妇和胎儿的风险总体上要比低 FF 更小。此外,妊娠早期 FF 升高被认为是异常侵入性胎盘的标志。

总而言之,正常范围内的 FF 是保证 NIPT 结果准确性的前提。FF 过低可能影响 NIPT 的准确性,而 FF 过低或过高均可能提示不良妊娠结局。对于以上问题,有研究人员通过改进现有的 FF 计算方法从而解决低 FF 的问题。这些改进包括 cfDNA 的富集,测序条件的优化,生物信息学算法的改进,以及对母体和胎儿 DNA 片段的大小差异进行最大化区分。

4 小 结

NIPT 的临床应用存在众多环节,从 cfDNA 的富集方法、测序条件及深度,到生物信息学算法等,每一环节都是重要的质量控制节点。而 FF 作为 NIPT 重要的质量控制环节之一,有必要对其有一个详尽的了解。众多研究数据及经验表明 FF 的正常范围对于获得准确的 NIPT 结果非常重要。尽管目前发现多种因素会影响 FF,如母体特征、胎儿特征、实验因素、计算方法等,但大部分因素对 FF 的影响尚未得出一致的结论,日后还需进一步明确。此外,异常低和异常高的 FF 值尽管会影响 NIPT 检测的准确性甚至导致检测失败,但其潜在价值可能远超出此。众多研究提示因 FF 过低而检测失败的孕妇,其胎儿发生染色体非整倍体的概率要比普通孕妇人群显著升高。同时,孕妇本人更易发生妊娠期并发症。这都意味着 NIPT 在产前筛查领域有巨大的应用潜力,在揭示胎儿染色体构成的同时,NIPT 中的 FF 值有望成为预测胎盘/胎儿健康状况以及母亲妊娠适应等的潜在指标。

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] DENG C C, LIU S L. Factors affecting the fetal fraction in noninvasive prenatal screening: a review[J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 812781.
- [3] 刘维强, 杨洁霞, 章钧, 等. 孕妇外周血浆胎儿游离 DNA 高通量测序筛查致病性拷贝数变异的技术标准共识[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2021, 38(7): 613-619.
- [4] WRIGHT D, WRIGHT A, NICOLAIDES K H. A unified approach to risk assessment for fetal aneuploidies[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015, 45(1): 48-54.
- [5] HESTAND M S, BESSEM M, VAN RIJN P, et al. Fetal fraction evaluation in non-invasive prenatal screening (NIPS)[J]. *Eur J Hum Genet*, 2019, 27(2): 198-202.
- [6] 刘静, 赵建宏, 楚伟, 等. 河北省 42 万余例孕妇无创产前检测结果回顾性分析一线筛查方案评价[J]. *中华妇产科杂志*, 2022, 57(12): 900-906.

- [7] 王杰,冀小平,武丽琼,等. 无创产前筛查中胎儿游离 DNA 比例的影响因素分析[J]. 国际检验医学杂志, 2021,42(2):146-150.
- [8] CRESWELL L,DODDY F,MANNING C,et al. Cell free DNA screening for fetal aneuploidy in Ireland;an observational study of outcomes following insufficient fetal fraction[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2023, 290: 143-149.
- [9] ASHOOR G,SYNGELAKI A,POON L C Y,et al. Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11-13 weeks' gestation;relation to maternal and fetal characteristics[J]. Ultrasound Obstet Gynecol,2013,41(1):26-32.
- [10] PARK J E,KANG K M,KIM H,et al. Cell-free fetal DNA screening analysis in Korean pregnant women; six years of experience and a retrospective study of 9 327 patients analyzed from 2017 to 2022[J]. J Pers Med,2023, 13(10):1468.
- [11] GREGG A R,SKOTKO B G,BENKENDORF J L,et al. Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy,2016 update;a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics[J]. Genet Med,2016,18 (10):1056-1065.
- [12] 国家卫生计生委办公厅. 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[J]. 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会公报,2016(10): 52-68.
- [13] DENG C C,LIU J L,LIU S,et al. Maternal and fetal factors influencing fetal fraction;a retrospective analysis of 153 306 pregnant women undergoing noninvasive prenatal screening[J]. Front Pediatr,2023,11:1066178.
- [14] AMERICAN C O O,GYNECOLOGISTS COMMITTEE ON G. Committee opinion no. 545;noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy[J]. Obstet Gynecol,2012,120 (6):1532-1534.
- [15] MOUSAVI S,SHOKRI Z,BASTANI P,et al. Factors affecting low fetal fraction in fetal screening with cell-free DNA in pregnant women;a systematic review and Meta-analysis[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2022, 22 (1): 918.
- [16] XING L L,BAI T,LIU S,et al. Maternal,neonatal, pregnancy outcome characteristics of pregnant women with high plasma cell-free DNA concentration in non-invasive prenatal screening;a retrospective analysis[J]. Front Pediatr,2023,11:1195818.
- [17] BURNS W,KOELPER N,BARBERIO A,et al. The association between anticoagulation therapy,maternal characteristics,and a failed cfDNA test due to a low fetal fraction[J]. Prenat Diagn,2017,37(11):1125-1129.
- [18] DABI Y,GUTERMAN S,JANI J C,et al. Autoimmune disorders but not heparin are associated with cell-free fetal DNA test failure[J]. J Transl Med,2018,16(1):335.
- [19] MILTOFT C B,RODE L,EKELUND C K,et al. Contingent first-trimester screening for aneuploidies with cell-free DNA in a Danish clinical setting[J]. Ultrasound Obstet Gynecol,2018,51(4):470-479.
- [20] GALEVA S,GIL M M,KONSTANTINIDOU L,et al. First-trimester screening for trisomies by cfDNA testing of maternal blood in singleton and twin pregnancies: factors affecting test failure[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2019,53(6):804-809.
- [21] KIM S H,HONG Y M,PARK J E,et al. The association between low fetal fraction of non-invasive prenatal testing and adverse pregnancy outcomes for placental compromise[J]. Diagnostics (Basel),2024,14(10):1020.
- [22] BALAGUER N,MATEU-BRULL E,GÓMEZ-LÓPEZ M,et al. Cell-free fetal DNA testing performance and fetal fraction estimation are not affected in ART-conceived pregnancies[J]. Hum Reprod,2022,37(12):2743-2756.
- [23] HOU Y P,YANG J X,QI Y M,et al. Factors affecting cell-free DNA fetal fraction;statistical analysis of 13,661 maternal plasmas for non-invasive prenatal screening[J]. Hum Genomics,2019,13(1):62.
- [24] KINNINGS S L,GEIS J A,ALMASRI E,et al. Factors affecting levels of circulating cell-free fetal DNA in maternal plasma and their implications for noninvasive prenatal testing[J]. Prenat Diagn,2015,35(8):816-822.
- [25] 石杨,姜海燕,邵小光. 基于多因素非条件 Logistic 回归分析探讨无创产前检测技术筛查失败的影响因素[J]. 中华医学遗传学杂志,2023,40(5):519-526.
- [26] BALSLEV-HARDER M,RICHTER S R,KJAERGAARD S,et al. Correlation between Z score,fetal fraction,and sequencing reads in non-invasive prenatal testing[J]. Prenat Diagn,2017,37(9):943-945.
- [27] VORA N L,JOHNSON K L,BASU S,et al. A multifactorial relationship exists between total circulating cell-free DNA levels and maternal BMI[J]. Prenat Diagn,2012,32 (9):912-914.
- [28] BECKING E C,SCHUIT E,VAN BAAR DE KNEGT S M E,et al. Association between low fetal fraction in cell-free DNA screening and fetal chromosomal aberrations;a systematic review and Meta-analysis[J]. Prenat Diagn, 2023,43(7):838-853.
- [29] 邓泽桦,刘维强. 胎儿游离 DNA 浓度的临床意义[J/CD]. 中国产前诊断杂志(电子版),2023,15(3):1-4.
- [30] HEDRIANA H,MARTIN K,SALTZMAN D,et al. Cell-free DNA fetal fraction in twin gestations in single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal screening [J]. Prenat Diagn,2020,40(2):179-184.
- [31] QU J Z Z,LEUNG T Y,JIANG P Y,et al. Noninvasive prenatal determination of twin zygosity by maternal plasma DNA analysis[J]. Clin Chem,2013,59(2):427-435.
- [32] QIAO L W,YU B,LIANG Y T,et al. Sequencing shorter cfDNA fragments improves the fetal DNA fraction in noninvasive prenatal testing[J]. Am J Obstet Gynecol, 2019,221(4):345.
- [33] BARANOVA E E,SAGAYDAK O V,GALAKTIONOVA A M,et al. Whole genome non-invasive prenatal testing in prenatal screening algorithm; clinical experience from 12 700 pregnancies[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2022,22(1):633.

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.06.026

Xp11.2 易位性肾细胞癌的诊断及治疗进展^{*}

薛 琦^{1,2}, 罗志嵘², 郭煦妍², 谭 啸²综述, 张 波^{1△}审校

1. 西安医学院研究生处, 陕西西安 710021; 2. 空军军医大学唐都医院泌尿外科, 陕西西安 710032

摘 要: 转录因子 E3(TFE3)基因融合性肾细胞癌, 又称为 Xp11.2 易位性肾细胞癌(tRCC), 是一种罕见的肾细胞癌, 由 TFE3 和其他融合因子平衡易位产生, 已有多种亚型。该病多发于儿童和青少年, 更易出现淋巴结及远处转移。初步筛查主要通过免疫组织化学染色, 确诊则依赖荧光原位杂交技术检测出 TFE3 断裂基因。由于其罕见性, Xp11.2 tRCC 在治疗方面尚无共识, 相关前瞻性研究仍在进行中。该文综述了 Xp11.2 tRCC 的诊断及治疗进展, 以期为该类型肾细胞癌的进一步研究提供帮助。

关键词: 转录因子 E3; 易位性肾细胞癌; 基因融合; 染色体易位; 治疗

中图法分类号: R737.11

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2025)06-0855-05

Advances in the diagnosis and treatment of Xp11.2 translocation renal cell carcinoma^{*}

XUE Qi^{1,2}, LUO Zhirong², GUO Xuyan², TAN Xiao², ZHANG Bo^{2△}

1. Graduate Student Affairs Office, Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi 710021, China;

2. Department of Urology, Tangdu Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China

Abstract: Transcription factor E3 (TFE3) gene fusion renal cell carcinoma, also known as Xp11.2 translocation renal cell carcinoma(Xp11.2 tRCC), is a rare renal cell carcinoma arising from a balanced translocation of TFE3 and other fusion factors, of which there have been several subtypes. The disease is most common in children and adolescents and is more prone to lymph node and distant metastases. Initial screening is mainly by immunohistochemical staining, and definitive diagnosis relies on fluorescence in situ hybridization technology to detect the TFE3 breakage gene. Due to its rarity, there is no consensus on the treatment of Xp11.2 tRCC, and relevant prospective studies are still in progress. This article reviews the diagnostic and therapeutic progress of Xp11.2 tRCC, with the aim of contributing to further studies of this type of renal cancer.

Key words: transcription factor E3; translocation renal cell carcinoma; gene fusion; chromosomal translocation; treatment

Xp11.2 易位性肾细胞癌(tRCC), 作为非透明肾细胞癌(nccRCC)中的一种罕见亚型, 是由 DE JONG 等^[1]于 1986 年首次描述。2004 年 WHO 首次将其定义为一种独立的肾细胞癌亚型, 2016 年再次将其同 t(6;11)肾细胞癌一同归为小眼畸形(MIT)转录因子家族^[2]。其特点是由 X 染色体短臂 1 区 1 带 2 亚带的 TFE3 基因发生断裂并与其他染色体上的基因发生平衡易位形成, 最常见的易位基因有 ASPSCR1、PRCC、SFPQ(也称为 PSF)及一些少见的基因易位对象包括 CLTC、NONO、RBM10、PARP14、LUC7L3、KHSRP、DVL2、MED15、GRIPAP1、NEAT1 和 KAT6, 到目前为止, 已发现的 TFE3 融合基因伴侣多达 20 余种^[3]。流行病学上, Xp11.2 tRCC 多见于儿童和青少年, 但在成人中也偶有报道。由于 Xp11.2 tRCC 对放化疗不敏感, 且患者数量较少, 缺乏大规模的临床试验数据支持, 目前的治疗信息主要来源于个案报道或小规模的回顾性研究。因此, 关于 Xp11.2

tRCC 的治疗方案尚无统一的共识。手术治疗被认为是首选方法, 尤其对早期病例具有重要意义, 但对于无法通过手术切除的肿瘤, 或术后出现复发的情况, 则需要结合免疫治疗和靶向疗法。然而, 目前关于免疫治疗和靶向治疗在 Xp11.2 tRCC 中的疗效, 尚缺乏大规模前瞻性研究的验证, 临床实践中多参考透明肾细胞癌(ccRCC)的治疗策略, 但针对 Xp11.2 tRCC 的治疗效果往往难以达到预期目标。因此, 亟需探索更多创新性的治疗方案, 以提高疗效并延长患者的生存时间。本文通过总结目前 Xp11.2 tRCC 的诊断与治疗进展, 为该类型肾细胞癌的未来研究提供了参考和借鉴。

1 Xp11.2 tRCC 的临床特征

1.1 流行病学 Xp11.2 tRCC 的临床特征多样, 从惰性到快速侵袭性不等, 约占儿童肾脏肿瘤的 33%。在成年人中, Xp11.2 tRCC 占成人肾脏肿瘤的 2%~5%^[4]。由于该病与 ccRCC 相似, 常导致误诊的发生。

^{*} 基金项目: 空军军医大学重大临床研究项目(2021LCYJ010; 2021LC2110)。

[△] 通信作者, E-mail: zhangbo@fmmu.edu.cn。