

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.08.015

无创产前检测技术对胎儿染色体拷贝数变异检测的临床意义

翟秀璋¹, 卢庆², 赖春慧¹, 陈丹云¹, 刘孙荣¹, 刘薇¹, 周元圆^{1△}

广西壮族自治区南宁市第二人民医院:1. 检验科;2. 产科, 广西南宁 530031

摘要:目的 探讨无创产前检测技术(NIPT)对胎儿染色体拷贝数变异(CNV)的临床意义。方法 选择 2018 年 1 月至 2020 年 8 月在该院行 NIPT 筛查的 22 998 例单胎妊娠且筛查结果提示为 CNV 的 90 例孕妇为研究对象,经介入性产前诊断行胎儿染色体核型分析、拷贝数变异测序(CNV-Seq),随访妊娠结局,评估 NIPT 对胎儿 CNV 的检测效能,探讨其临床意义。结果 90 例 NIPT 提示 CNV 的孕妇中 60 例接受介入性产前诊断,其中 31 例(51.67%)未发现致病性 CNV 或其他染色体异常,28 例(46.67%)发现 CNV(27 例与 NIPT 检测结果一致,1 例不一致),1 例仅行胎儿染色体核型分析未见异常,但未进行 CNV-Seq。NIPT 检测 CNV 的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 77.14%、99.85%、49.23%、99.90%。28 例介入性产前诊断结果异常的孕妇 17 例引产,11 例顺产;31 例介入性产前诊断未见异常的孕妇 1 例引产,1 例顺产多趾,其余新生儿出生时表型未见异常。30 例未行介入性产前诊断的孕妇 4 例引产,1 例出生表型 U 型嘴,1 例失访,余 24 例新生儿表型正常。结论 NIPT 对胎儿 CNV 检测具有一定的临床意义,NIPT 阳性结果需行介入性产前诊断,阴性结果仍需加强超声检查及随访,做好遗传咨询。

关键词:无创产前检测; 拷贝数变异; 产前诊断**中图分类号:**R714.5;R446.9**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2022)08-1070-05**Clinical significance of non-invasive prenatal testing technology for fetal chromosome copy number variation detection**ZHAI Xiuzhang¹, LU Qing², LAI Chunhui¹, CHEN Danyun¹, LIU Sunrong¹,
LIU Wei¹, ZHOU Yuanyuan^{1△}1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Obstetrics, Nanning Second
People's Hospital, Nanning, Guangxi 530031, China

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of non-invasive prenatal testing technology (NIPT) in the detection of fetal chromosome copy number variation (CNV). **Methods** A total of 22 998 singleton pregnancies who underwent NIPT screening in this hospital from January 2018 to August 2020 and 90 pregnant women with CNV screening results were selected as the research objects. Fetal chromosome karyotype analysis and copy number variation sequencing (CNV-Seq) were performed after interventional prenatal diagnosis. The pregnancy outcome was followed up, the detection efficiency of NIPT for fetal CNV was evaluated, and its clinical significance was discussed. **Results** Among the 90 pregnant women with CNV indicated by NIPT, 60 cases received interventional prenatal diagnosis, of which 31 cases (51.67%) did not find pathogenic CNV or other chromosomal abnormalities, 28 cases (46.67%) had CNV (27 cases were consistent with NIPT test results, 1 case was inconsistent), and 1 case only had fetal karyotype analysis and no abnormality was found, but CNV-Seq was not performed. The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of NIPT for CNV detection were 77.14%, 99.85%, 49.23% and 99.90%, respectively. Among the 28 pregnant women with abnormal results of interventional prenatal diagnosis, 17 cases had induced labor and 11 cases had vaginal labor. Among the 31 pregnant women with no abnormality in interventional prenatal diagnosis, 1 case had induced labor, 1 case had polydactyly in vaginal delivery, and the rest of the newborns had no abnormal phenotype at birth. Among the 30 pregnant women without interventional prenatal diagnosis, 4 cases had induced labor, 1 case had a U-shaped mouth at birth, 1 case was lost to follow-up, and the remaining 24 newborns had normal phenotype. **Conclusion** NIPT has certain clinical significance for fetal CNV detection. A positive result of NIPT requires interventional prenatal diagnosis, and a negative result still needs to strengthen ultrasound examination and follow-up, and genetic counseling should be done.

作者简介:翟秀璋,女,主管技师,主要从事医学检验相关研究。△ 通信作者, E-mail: yuanyuanzhou2003@163.com。**本文引用格式:**翟秀璋, 卢庆, 赖春慧, 等. 无创产前检测技术对胎儿染色体拷贝数变异检测的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(8): 1070-1074.

Key words: non-invasive prenatal testing; copy number variant; prenatal diagnosis

从 1997 年 LO 等^[1]确认母体血液中存在胎儿游离 DNA (cfDNA) 并首次引入无创产前检测技术 (NIPT) 用于常见染色体非整倍体的检测, 到 2011 年 PETERS 等^[2]首次报道 NIPT 可用于检测胎儿拷贝数变异 (CNV), NIPT 被快速推广应用于临床实践中。从检测最常见的胎儿常染色体 21/18/13-三体数目异常, 逐渐扩展到性染色体非整倍体 47, XXY、45, X 的异常以及罕见常染色体三体、性染色体高风险甚至亚显微水平的 CNV, NIPT 的检测范围越来越广, 越来越受到临床医师的青睐^[3-4]。NIPT 作为一项高准确度近似于产前诊断的筛查技术, 具有无创、安全、高效、诊断早等优点, 并在国内外临床实践中得到广泛的应用, 但作为一项新技术尤其是在检测 CNV 的临床应用中仍面临诸多问题和挑战。有的学者认为, 常规 NIPT 只能检测大部分片段较大的 CNV (> 6 Mb), 并且需要了解胎儿分数, 认为其还不适合常规的临床应用^[5]。而有的学者认为, NIPT 对 5 种常见的微缺失综合征 (DiGeorge 综合征、Cri du Chat 综合征、Wolf-Hirschhorn 综合征、Prader-Willi/Angelman 综合征、1p36 缺失综合征) 具有较好的检出效能, 应大力推广应用于临床^[4,6]。尽管人们对 NIPT 检测 CNV 的效能及临床应用持不同态度, 但随着 NIPT 应用检测和信息分析方法不断地优化, NIPT 检测胎儿 CNV 具有了可行性。2019 年, 我国发表的专家共识明确提出, 具备良好产前诊断条件的机构可以将拷贝数变异测序 (CNV-Seq) 作为胎儿 CNV 的一线产前诊断技术而应用于临床^[7]。近年来, 基于高通量测序技术的快速发展, 国内外一些研究者致力于利用低深度 NIPT 对 CNV 进行检测的研究, 效果显著^[6,8-9]。本研究采用常规低深度 NIPT 筛查, 探讨 NIPT 在检测 CNV 中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2018 年 1 月至 2020 年 8 月在本院行 NIPT 筛查的孕妇共 22 998 例, 选择其中筛查结果提示为 CNV 的 90 例孕妇为研究对象。纳入标准: (1) 单胎妊娠的孕妇; (2) NIPT 检测提示高风险、缺失、重复异常的孕妇。90 例孕妇年龄 18~48 岁、平均 (32.0±5.5) 岁, 孕周 12~34 周、平均 (17.4±3.1) 周。本研究经医院医学伦理学委员会审核批准, 受试孕妇均知情本研究且签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 产前诊断 90 例 NIPT 检测提示胎儿染色体 CNV 的孕妇建议行介入性产前诊断, 其中有 60 例孕妇接受胎儿染色体核型分析和 CNV-Seq 产前诊断; NIPT 检测低风险的孕妇在医生指导下继续接受常规产前检查。

1.2.2 NIPT 检测方法 使用乙二胺四乙酸抗凝管采集孕妇外周血 10 mL, 冷冻低速离心机 (4 ℃,

1 600×g) 离心 15 min, 收集血浆立即放入 -20 ℃ 冰箱保存。严格按照核酸提取试剂盒 (北京博奥晶典生物技术有限公司) 说明书提取 DNA, 通过晶芯胎儿染色体非整倍体 (T21、T18、T13) 检测试剂盒 (北京博奥晶典生物技术有限公司), 经末端修复、接头连接和缺口修复、PCR 扩增、文库定量等, 采用博奥 BES4000 基因测序仪进行测序, 测序结果依据《无创产前数据分析管理软件》进行测序数据的分析, 判断胎儿患染色体非整倍体异常的风险值。

1.2.3 羊膜腔穿刺术 所有接受介入性产前诊断的孕妇均知晓羊膜腔穿刺术风险, 并签署穿刺知情同意书, 然后进行羊膜腔穿刺胎儿羊水细胞培养, 行 G 显带胎儿染色体核型分析 (350 条带)、CNV-Seq, CNV-Seq 报告的解读参照公共数据库 (DECIPHER、DGV、OMIM、ClinVar、ISCA、NCBI、UCSC)。

1.2.4 核心家系调查 对 NIPT 检测和 CNV-Seq 均为阳性的胎儿, 为明确致病基因, 给胎儿父母再生育提供指导依据, 故抽取胎儿父母外周血提取 DNA 行 CNV-Seq 进行核心家系调查。

1.3 随访 通过电话、电子病历记录系统进行随访、追踪妊娠结局。

1.4 统计学处理 数据采用 Excel 2016 进行处理。计数资料以例数、率表示。

2 结果

2.1 介入性产前诊断结果 60 例接受介入性产前诊断的孕妇中: 31 例 (51.67%) 未发现致病性 CNV 或其他染色体异常; 1 例仅接受羊水细胞培养、胎儿染色体核型分析未见异常, 但未进行 CNV-Seq, 故未纳入统计分析; 28 例 (46.67%) 发现 CNV, 其中 27 例 (病例 2~28) CNV-Seq 结果与 NIPT 检测结果一致, 1 例 (病例 1) 不一致, 包括 11 例 (30.29%) 拷贝数重复和 17 例 (60.71%) 拷贝数缺失, 变异主要涉及 3、4、7、8、9、10、13、15、18、20、22 号及 X 染色体, 且大多数 (11 例) 变异位于 13 号和 X 染色体, 见表 1。将 CNV-Seq 鉴定的变异与 OMIM、DGV、DECIPHER 等数据库进行比对, 并根据 NIH 和 ACMG 达成的技术标准和最新报告解读, 确定了 16 例致病性 CNV (包括 Prader-Willi/Angelman 综合征、Wolf-Hirschhorn 综合征、Cri du Chat 综合征、DiGeorge 综合征、X 连锁鱼鳞病等), 5 例可能致病性 CNV, 5 例临床意义不明性 CNV, 2 例可疑致病性/临床意义不明 CNV。因检测方法的局限性, 经染色体核型分析总共诊断出 7 例 CNV, 2 例染色体结构异常, 其余病例均未见异常。

2.2 NIPT 对 CNV 的检测效能 NIPT 检测 CNV 的灵敏度、特异度、阳性预测值 (PPV)、阴性预测值分别为 77.14%、99.85%、49.23%、99.9%。NIPT 对不同片段大小 CNV 检测效能不同: (1) 对 CNV-Seq < 5 Mb 的 CNV 片段, NIPT 检测的 PPV、灵敏

度、特异度分别为 66.67%、55.56%、99.97%；(2) 对 CNV-Seq 5~<10 Mb 的 CNV 片段, NIPT 检测的 PPV、灵敏度和特异度分别为 50.00%、100.00%、99.97%；(3) 对 CNV-Seq ≥ 10 Mb 的 CNV 片段, NIPT 检测的 PPV、灵敏度和特异度分别为 35.48%、100.00%、99.91%。

表 1 28 例产前诊断异常病例的检测结果及妊娠结局

病例编号	CNV-Seq 结果	NIPT 结果	CNV-Seq 与 NIPT 比较	变异类型	妊娠结局
1	4q35.2 (187.86Mb-190.4Mb) $\times$ 3, Xq28 (151.96Mb-152.22Mb) $\times$ 3	del(X), 15M	不一致	不明确	顺产
2	13q31.3q34(94.62Mb-114.50Mb) $\times$ 3, 13q34(114.52Mb-115.10Mb) $\times$ 1	dup(13)(q31.3q34), 29M	一致	致病性/不明确	引产
3	20p13 (0.60Mb-1.26Mb) $\times$ 1; 20p13-p11.23 (1.26Mb-20.28Mb) $\times$ 3	dup(20)(p13p11.21), 23M	一致	致病性	引产
4	18pterp11.21(0.12Mb-15Mb) $\times$ 3[70%]	dup(18)(q11.2q13.2), 13M	一致	可能致病性	引产
5	13q33.2qter(105.64Mb-115.1Mb) $\times$ 3, 18pterp11.22(0.12Mb-9.26Mb) $\times$ 1	dup(13)(q33.3q34), 6M; del(18)(p11.32p11.23), 8M	一致	致病性	顺产
6	8q13.3q24.3(71Mb-143Mb) $\times$ 3	dup(8)(q13.3q24.3), 70M	一致	致病性	引产
7	5p15.33p15.2(0.56Mb-14.85Mb) $\times$ 1; 18q12.3q23 (34.66Mb-78.01Mb) $\times$ 3	dup(18), 31; del(5)p15.33p15.2(1Mb-13Mb), 12M	一致	猫叫综合征	引产
8	13q11q14.2(19.2Mb-48.3Mb) $\times$ 3	dup(13)(q11q14.2)	一致	致病性	引产
9	18(q21.2q22.3)(53M-68M) $\times$ 3	dup(18)(q21.2-q22.2), 16M	一致	可能致病性	引产
10	8q24.12(121.82Mb-122.32Mb) $\times$ 3	dup(8)(q23.3q24.1), 14M	一致	不明确	顺产
11	13q12.2 (28.04Mb-28.5Mb) $\times$ 3, 13q12.3 (30.34Mb-30.82Mb) $\times$ 3	dup(13)(q12.22), 3M	一致	不明确	顺产
12	Xp22.31(6.53Mb-8.13Mb) $\times$ 0	del(X)(p22.31), 2M	一致	致病性	顺产
13	Xp22.31(6.46Mb-8.14Mb) $\times$ 1	del(X)(p22.31), 1.8M	一致	致病性	顺产
14	Xp22.31(6.46Mb-8.14Mb) $\times$ 1	del(X)(p22.31), 2M	一致	致病性	顺产
15	7q34q36.1(139.28Mb-149.6Mb) $\times$ 1	del(7)(q34q36.1), 8M	一致	可能致病性	引产
16	4q13.3q21.21(74.18Mb-82.3Mb) $\times$ 1	del(4)(q13.3q21.21), 7M	一致	不明确	顺产
17	15q11.2q13.1(23.62Mb-28.58Mb) $\times$ 1	del(15)(q11.2q12), 5M	一致	AS 综合征	引产
18	del(10)(q22.3q23.2)(81.64Mb-89.26Mb) $\times$ 1,	del(10)(q22.2), 7M	一致	致病性	引产
19	15q11.2q13.1(22.75Mb-28.53Mb) $\times$ 1	del15(q11.2q12), 5M	一致	AS 综合征	引产
20	13q31.3(90.91Mb-94.36Mb) $\times$ 1	del(13)(q22q32), 3M	一致	可能致病性	引产
21	3p14.2p11.1(63.18Mb-90.04Mb) $\times$ 1; 22q11.23 (23.65Mb-25.17Mb) $\times$ 3	del(3)(p14.2p11.1), 27M	一致	致病性/不明确	引产
22	9q22.33q31.3(100.04Mb-111.32Mb) $\times$ 1	del(9)(q22.33q31.2), 11M	一致	可能致病性	引产
23	4p16.3-p15.2(1M-27M) $\times$ 1	del(4)(p16.3p15.2), 27M	一致	wolf 综合征	引产
24	10(q22.3q23.2)(81.68-88.84) $\times$ 1	del(10)(q22.3q23.1), 7M	一致	致病性	引产
25	18q11.2q12.1(24Mb-28Mb) $\times$ 1	del(18)(q11.2q12.1), 4M	一致	不明确	顺产
26	22q11.21(18M-21M) $\times$ 1	del(22)q11.21	一致	DiGeorge 综合征	引产
27	Xp22.31(6.46Mb-8.12Mb) $\times$ 0	del(X)(p22.31), 2M	一致	致病性	顺产
28	Xp22.31(6.44Mb-8.12Mb) $\times$ 0	del(X)(p22.31), 2M	一致	致病性	顺产

注: NIPT 结果与 CNV-seq 结果相比, CNV 的位置至少大于 50% 甚至完全重叠被分类为“一致”, 少于 50% 位置重叠为“不一致”。

2.3 核心家系调查结果 2 例(病例 1、15) NIPT 检测和 CNV-Seq 均为阳性的胎儿核心家系调查结果见

表 2。根据测序结果,病例 1 的 NIPT 检测与 CNV-Seq 检测结果不一致,结合其父母 CNV-Seq 结果,胎儿遗传了其父 4q35.2 和其母 Xq28 的重复片段,经调查其父母表型正常,无相关遗传病临床表现,经遗传咨询和结合 B 超结果,其父母选择继续妊娠并于足月

剖腹产,新生儿表型正常。病例 15 父母双方外周血 CNV-Seq 检测未发现其他致病性或可疑致病性 CNV,结合胎儿 NIPT、CNV-Seq 结果,证实胎儿 CNV 是新发突变且为“可疑致病性”,经遗传咨询,于孕 28 周对胎儿进行引产。

表 2 2 例 NIPT、CNV-Seq 结果及胎儿遗传方式

病例编号	NIPT	CNV-Seq			遗传方式
		胎儿	父亲	母亲	
病例 1	del(X),15M	4q35.2(187.86Mb-190.4Mb)×3, Xq28(151.96Mb-152.22Mb)×3	4q35.2(187.86Mb-190.4Mb)×3, 11q22.1(100.6Mb-101.58Mb) ×3	Xp22.33p22.12(2.7Mb-19.7Mb) ×1,Xq28(151.96Mb-152.22Mb) ×3	遗传父母
病例 15	del(7)(q34q36.1),8M	7q34q36.1(139.28Mb-149.6Mb) ×1	(1-22)×2,(XY)×1	(1-22,X)×2	新发突变

2.4 随访妊娠结局 28 例产前诊断结果异常的孕妇 17 例引产,11 例顺产;31 例产前诊断未见异常的孕妇中,1 例胎儿因生长受限、宫内死胎而引产,1 例足月顺产儿多趾,其余新生儿表型未见异常。30 例未进行产前诊断的孕妇中,4 例因胎儿心包积液、心脏畸形等引产,1 例出生后新生儿表型 U 型嘴,1 例失访,余 24 例新生儿表型正常。

3 讨论

长期以来,NIPT 检测的结果基本通过 CMA 进行确证,最新研究表明,CNV-seq 可检测大于 100 bp 的染色体结构异常和大于 10% 的非整倍体嵌合,比 CMA 应用更广泛、检测更灵敏^[10]。本研究通过对 NIPT 提示 CNV 且接受介入性产前诊断的 60 例孕妇进行胎儿染色体核型分析和 CNV-Seq,发现有 46.67% 胎儿为 CNV,51.67% 的胎儿未进一步发现 CNV 及其他染色体异常;NIPT 检测 CNV 的灵敏度、特异度分别为 77.14%、99.85%,与既往报道相似^[11-12]。本研究共发现 16 例致病性 CNV、5 例可能致病性 CNV、5 例临床意义不明性 CNV 和 2 例可疑致病性/临床意义不明 CNV。这些致病性 CNV 涵盖了临床常见的 5 种微缺失综合征:DiGeorge 综合征、Cri du Chat 综合征、Wolf-Hirschhorn 综合征、Prader-Willi/Angelman 综合征及 Xp22.31 缺失综合征,这些常见致病性 CNV 胎儿除了 Xp22.31 缺失综合征经过产前诊断遗传咨询继续妊娠外,其余均被引产。Xp22.31 缺失可导致 X 连锁鱼鳞病等,是罕见的皮肤病,且男女患病概率不同,研究发现这种病变有可能是良性,患者可选择继续妊娠^[13]。上述结果表明,通过非侵入性方法鉴定意义明确的微缺失综合征是可行的,采用 NIPT 筛查常见的致病性 CNV 有较好的检出率,其为产前诊断遗传咨询提供了建设性的意见和有效帮助,为预防出生缺陷患儿提供有力的筛查技术^[14]。

众所周知,胎儿 DNA 水平、CNV 的片段大小和位置、测序深度以及统计方法是 NIPT 检测胎儿染色

体 CNV 准确性的关键因素,其中 CNV 的片段大小是最重要的因素^[12]。本研究对 CNV 片段大小为 <5 Mb、5~<10 Mb 及 ≥10 Mb 检出的特异度相似,分别为 99.97%、99.97%、99.91%,但对 CNV 片段 <5 Mb 检出的灵敏度(55.56%)相对较低,而 CNV 片段 ≥5 Mb 则具有较高的灵敏度(100.00%),与相关研究基本一致^[12,15],而略高于叶小青等^[9]的研究。因此,常规测序深度下,NIPT 用于筛查胎儿 CNV 具有一定的临床应用效能,而对于小片段 CNV 的检测能力有待进一步研究。

本研究 NIPT 检测 CNV 的阳性预测值为 49.23%,高于王梓茗等^[12]的研究,对 CNV 片段 <5 Mb 和 5~<10 Mb 检测的 PPV 均高于 CNV 片段 ≥10 Mb 的 PPV,与 PEI 等^[5]的研究结果相似。有报道,导致阳性预测值较低的原因,一方面是因现行技术的局限性未能检出小片段的 CNV。另一方面是微缺失、微重复综合征在正常人群中的患病率极低,并受其缺失、重复片段大小的影响^[9,12,16]。一般认为,造成 NIPT 假阳性的原因包括染色体 CNV、母体细胞中自身 CNV、母体恶性肿瘤、限制性胎盘嵌合等,其中母体细胞中携带的自身 CNV 是造成 NIPT 检测假阳性最常见原因^[17]。cffDNA 水平过低、嵌合体、母体染色体 CNV 或染色体部分缺失等多种因素可能造成生物学假阴性结果^[18]。本研究阳性预测值相对以往研究较高,主要原因是 NIPT 提示 CNV 阳性孕妇未能全部接受介入性产前诊断进行确证,致使病例较少。因此,在进行遗传咨询时,医生需要向孕妇详细告知 NIPT 技术的优势和局限性,NIPT 出现假阳性可以通过介入性产前诊断做进一步的诊断,然而出现假阴性常常在超声等影像学检查提示异常或胎儿出生后才发现,因此要重视阴性结果,加强孕期超声检查及随访追踪。

2019 年专家共识提出,NIPT 筛查出胎儿 CNV 时,应对胎儿样本及其父母双方外周血标本同时做 CNV-Seq 确证,有利于确定 CNV 的来源,从而判断

胎儿 CNV 的致病性^[7]。本研究对病例 1、15 进行核心家系调查:病例 1 遗传了其父亲 4q35.2、母亲 Xq28 的重复片段,结合其父母正常表型及遗传咨询,其父母选择继续妊娠并于足月剖腹产,新生儿表型正常;病例 15 父母双方外周血 CNV-Seq 检测未发现其他致病性或可疑致病性 CNV,结合胎儿 NIPT、CNV-Seq 结果,证实胎儿 CNV 是新发突变且是“可疑致病性”,经遗传咨询,孕妇终止妊娠。SHI 等^[19]研究表明核心家系验证对解读胎儿 CNV 的致病性具有重要意义,为胎儿父母再生育提供正确的指导。

综上所述,NIPT 技术用于筛查胎儿 CNV 是可行的,因现有检测水平的局限性,NIPT 阳性结果仍需行介入性产前诊断,阴性结果也需加强超声检查及随访,做好遗传咨询。尽管 CNV 的 NIPT 检测技术存在着局限性,但得益于现代分子技术,从而不断优化 NIPT 的检测效能,提高 NIPT 检测 CNV 的阳性预测值。通过开发有效的胎儿来源细胞识别与富集技术以及无偏倚的单细胞全基因组扩增技术和高效的 cfDNA 富集技术,为限制性胎盘嵌合、母体肿瘤等情况下的 NIPT 寻找解决方案。

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] PETERS D, CHU T, YATSENKO S A, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of a fetal microdeletion syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(19):1847-1848.
- [3] HYBLOVA M, HARSANYOVA M, NIKULENKOV-GR OCHOVA D, et al. Validation of copy number variants detection from pregnant plasma using low-pass whole-genome sequencing in noninvasive prenatal testing-like settings[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(8):569.
- [4] RIGGS E R, ANDERSEN E F, CHERRY A M, et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen)[J]. *Genet Med*, 2020, 22(2):245-257.
- [5] PEI Y, HU L, LIU J, et al. Efficiency of noninvasive prenatal testing for the detection of fetal microdeletions and microduplications in autosomal chromosomes[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2020, 8(8):e1339.
- [6] KUCHARIK M, GNIP A, HYBLOVA M, et al. Non-invasive prenatal testing (NIPT) by low coverage genomic sequencing: detection limits of screened chromosomal microdeletions[J]. *PLoS One*, 2020, 15(8):e0238245.
- [7] 中华医学会医学遗传学分会临床遗传学组, 中国医师协
- 会医学遗传医师分会遗传病产前诊断专业委员会, 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会遗传病防控学组. 低深度全基因组测序技术在产前诊断中的应用专家共识[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2019, 36(4):293-296.
- [8] 徐晶晶, 胡月, 刘文, 等. 低深度全基因组测序技术联合核型分析在无创产前检测高风险孕妇产前诊断中的应用[J]. *安徽医科大学学报*, 2021, 56(4):619-623.
- [9] 叶小青, 高雅, 宋西卫, 等. 基于低深度测序的无创产前基因检测技术对胎儿染色体拷贝数变异的检测效能评估[J]. *实用妇产科杂志*, 2020, 36(5):380-384.
- [10] MA N, XI H, CHEN J, et al. Integrated CNV-seq, karyotyping and SNP-array analyses for effective prenatal diagnosis of chromosomal mosaicism[J]. *BMC Med Genomics*, 2021, 14(1):56.
- [11] CUI W, LIU X, ZHANG Y, et al. Evaluation of non-invasive prenatal testing to detect chromosomal aberrations in a Chinese cohort[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(11):7873-7878.
- [12] 王梓茗, 杨洁霞, 尹爱华. 无创产前检测对常规染色体数目异常之外的拷贝数变异的检出意义:205 例临床分析[J]. *中华围产医学杂志*, 2020, 23(6):405-410.
- [13] BRCIC L, UNDERWOOD J F, KENDALL K M, et al. Medical and neurobehavioural phenotypes in carriers of X-linked ichthyosis-associated genetic deletions in the UK Biobank[J]. *J Med Genet*, 2020, 57(10):692-698.
- [14] 刘颖迪, 邬玲仟. 高通量测序技术在产前筛查和产前诊断中的应用[J]. *中华预防医学杂志*, 2021, 55(9):1037-1042.
- [15] YU D, ZHANG K, HAN M, et al. Noninvasive prenatal testing for fetal subchromosomal copy number variations and chromosomal aneuploidy by low-pass whole-genome sequencing[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7(6):e674.
- [16] GOU L, SUO F, WANG Y, et al. Clinical value for the detection of fetal chromosomal deletions/duplications by noninvasive prenatal testing in clinical practice[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2021, 9(6):e1687.
- [17] SAMURA O, OKAMOTO A. Causes of aberrant non-invasive prenatal testing for aneuploidy: a systematic review[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2020, 59(1):16-20.
- [18] LI X, JU D, SHI Y, et al. Fetal aneuploidy screening by non-invasive prenatal testing of maternal plasma DNA sequencing with "false negative" result due to confined placental mosaicism: a case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(29):e20848.
- [19] SHI P, LI R, WANG C, et al. Influence of validating the parental origin on the clinical interpretation of fetal copy number variations in 141 core family cases[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7(10):e00944.

(收稿日期:2021-12-21 修回日期:2022-02-21)