

湖北地区无创产前基因检测结果分析^{*}

黄景涛, 张 艳, 吕志华, 童永清, 李 艳[△]
(武汉大学人民医院检验科, 湖北武汉 430060)

摘要:目的 探讨无创产前基因检测(NIPT)在产前筛查和产前诊断中的应用,评价其准确性和适用范围。方法 回顾性分析从2016年1月至2017年12月在湖北省人民医院行NIPT检测的孕妇9 584例,评价湖北地区不同区域的胎儿染色体非整倍体异常的一致性,将孕妇按照年龄、孕周、胎儿DNA浓度以及孕产史的不同分组,分析影响NIPT结果的因素。NIPT高风险孕妇采用染色体核型分析或染色体微阵列分析进行产前诊断,NIPT低风险孕妇进一步行超声检查;对所有孕妇进行电话随访或病历随访,根据随访结果评价NIPT对染色体非整倍体异常的检测效能。结果 在湖北地区9 584例孕妇中,各区域孕妇的21、18、13-三体、性染色体异常和其余染色体异常高风险率差异无统计学意义($P>0.05$);9 584例孕妇中,高龄组(≥ 35 岁)孕妇2 425例,其21、18-三体、其余染色体高风险率和总体高风险率较年轻(<35 岁)组孕妇显著上升($P<0.05$);具有不良孕产史孕妇2 794例,其21、18-三体、性染色体、其余染色体高风险率和总体高风险率显著升高($P<0.05$)。该方法对21、18、13-三体、性染色体异常和其余染色体异常诊断的特异度均在99.98%以上,阳性预测值分别为95.8%、85.7%、62.5%、53.8%和33.3%。结论 NIPT对湖北地区染色体非整倍体异常的筛查效能良好,有效地降低漏诊和介入性产前诊断的比例,是有效的产前筛查方法;高龄和不良孕产史是影响胎儿染色体非整倍体异常的危险因素。

关键词:无创产筛; 产前诊断; 基因检测

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.18.015

中图法分类号:R446.9;R715.5

文章编号:1673-4130(2019)18-2234-05

文献标识码:A

Retrospective analysis of noninvasive prenatal testing in Hubei area^{*}

HUANG Jingtao, ZHANG Yan, LYU Zhihua, TONG Yongqing, LI Yan[△]

(Department of Clinical Laboratory, Renmin Hospital, Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China)

Abstract: Objective To explore the application of noninvasive prenatal genetic testing (NIPT) in prenatal diagnosis, and evaluate its accuracy and indication. **Methods** A total of 9 584 pregnant women who performed NIPT in Hubei General Hospital from January 2016 to December 2017 was enrolled in the study, to evaluate the consistency of fetal chromosomal aneuploidy abnormality in different regions of hubei province. All pregnant women were grouped according to age, pregnancy history, gestational weeks and fetal DNA concentration, to explored the factors influencing NIPT. High risk cases were verified by prenatal, low risk cases were received ultrasound examination. All cases were followed up by telephone or medical records to evaluate the efficiency of NIPT. **Results** There is no variance of different regions of Hubei province in NIPT results($P>0.05$). Among 9 584 pregnant women, advanced maternal age (more than 35 years old) and abnormal pregnancy pregnant women had higher risk of trisomy 21, trisomy 18, sex chromosome aneuploidies and other chromosome aneuploidies($P<0.05$). In 2 794 pregnant women with unhealthy pregnancy and childbirth history, the high risk rate and overall high risk rate of trisomy 21 and 18, sex chromosome and other chromosomes significantly increased ($P<0.05$). The specificity of 21, 18, 13-trisomy, sex chromosome aneuploidies and other chromosome aneuploidies was above 99.98%, and the positive predictive values were 95.8%, 85.7%, 62.5%, 53.8% and 33.3%, respectively. **Conclusion** NIPT is an effective method of prenatal screening for chromosomal aneuploidy in Hubei province, which can effectively reduce missed diagnosis and invasive prenatal diagnosis. Advanced age and adverse pregnancy history were risk factors for chromosome aneuploidies.

Key words: NIPT; prenatal diagnosis; genetic diagnosis

^{*} 基金项目:国家重点临床专科建设项目(财社[2010] 305号)。

作者简介:黄景涛,男,主管技师,主要从事遗传性疾病诊断的相关研究。 [△] 通信作者, E-mail: yanlitf1120@163.com。

本文引用格式:黄景涛,张艳,吕志华,等.湖北地区无创产前基因检测结果分析[J].国际检验医学杂志,2019,40(18):2234-2237.

染色体非整倍体异常是导致新生儿缺陷的主要原因之一,常见的染色体异常有 21-三体综合征、18-三体综合征、13-三体综合征和性染色体异常等等。1997 年,有学者发现孕妇外周血中存在有胎儿的游离 DNA^[1],结合近些年来高速发展的高通量测序技术,逐步开辟了无创产前检测技术(NIPT)。大量研究表明,NIPT 对胎儿染色体非整倍体异常具有良好的检测效果^[2],可以准确、安全、快速地检测胎儿染色体非整倍体异常,在世界范围内都得到了广泛的应用。本研究选择了 2016 年 1 月至 2017 年 12 月在湖北省人民医院行 NIPT 的孕妇 9 584 例,对其基本资料(户籍、年龄、孕产史、胎儿 DNA 浓度、孕周等)及检测结果进行回顾性分析,探讨 NIPT 技术在临床中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2016 年 1 月至 2017 年 12 月在湖北省人民医院就诊,自愿接受 NIPT 检测并签署知情同意书的早、中期孕妇 9 587 例纳入研究。筛查孕周范围为 12 至 33⁺⁶ 周,年龄 16~51 岁。排除标准:双胎以上妊娠,夫妻双方或之一具有明确的染色体异常,1 年内接受过异体输血、免疫治疗、干细胞移植、移植手术的孕妇。

1.2 方法

1.2.1 NIPT 检测 获得孕妇知情同意后,取孕妇外周血 5 mL,置于 EDTA 抗凝管中,4 ℃ 保存,8 h 内分离血浆。采用磁珠法核酸提取试剂盒提取孕妇血浆中的游离 DNA,以胎儿染色体非整倍体(T21、T18、T13)检测试剂盒(博奥基因公司)、Ion OneTouch™2 和 Ion OneTouch™ ES 仪(One Touch 公司)进行文库构建,BioelectronSeq 4000 基因测序仪(博奥基因公司)进行上机测序,每个样本的 reads 数必须大于 3 M,胎儿 DNA 浓度必须大于 4%。

1.2.2 介入性产前诊断 NIPT 检测结果为低风险孕妇,建议孕期随时进行超声检查排除胎儿畸形,若

发现异常,建议进一步产前诊断;对于 NIPT 检测结果为高风险的孕妇,建议行染色体核型分析或采用染色体微阵列分析(CMA)进行产前诊断。其中染色体核型分析采用羊水或脐带血样本,按照细胞培养、制片、阅片过程进行核型分析;CMA 采用 CytoScan 750K(Affymetrix 公司)芯片进行检测,操作参照说明书,结果分析采用 Chas 软件。

1.2.3 随访 对于在本院产检及生育的孕妇,收集临床资料进行随访;在外院产检及生育的孕妇,采用电话随访。

1.3 统计学处理 本实验采用 SPSS19.0 进行统计计算,对于正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验及方差分析;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

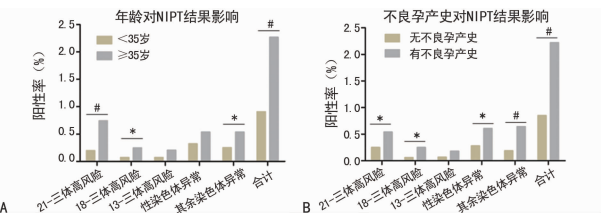
2.1 湖北地区 NIPT 结果 2016 年 1 月至 2017 年 12 月,本院共检测了湖北地区孕妇 9 584 例,平均年龄为(30.5 ± 5.2)岁,平均孕周(18 ± 2.8)周。9 584 例孕妇中,NIPT 提示高风险 120 例,阳性率为 1.25%;其中 21-三体高风险 32 例,18-三体高风险 11 例,13-三体高风险 10 例,性染色体异常 36 例,其余染色体异常 31 例。分析 9 584 例孕妇信息发现,来源武汉地区的孕妇为主,占 52.6%(5037/9 584),然后依次为黄冈[7.8%(752/9 584)]、襄阳[7.6%(724/9 584)]、孝感[6.8%(656/9 584)]、宜昌[6.2%(594/9 584)]、咸宁[5.8%(553/9 584)]、荆州[5.5%(528/9 584)]、恩施[2.5%(235/9 584)]和其他[5.3%(505/9 584)],见表 1。 χ^2 检验发现,湖北各地区 21-三体、18-三体、13-三体、性染色体异常和其余染色体异常高风险率差异无统计学意义(*P* > 0.05),湖北地区 NIPT 检测 21-三体、18-三体、13-三体、性染色体异常和其余染色体异常高风险率分别是 0.33%、0.11%、0.10%、0.38%和 0.32%。

表 1 湖北地区 NIPT 高风险结果分析[n(%)]

地区	<i>n</i>	21-三体高风险	18-三体高风险	13-三体高风险	性染色体异常	其余染色体异常
武汉	5 037	20(0.40)	8(0.16)	5(0.10)	23(0.46)	20(0.40)
黄冈	752	2(0.27)	2(0.27)	0(0)	2(0.27)	3(0.40)
襄阳	724	2(0.28)	0(0)	0(0)	1(0.14)	3(0.41)
孝感	656	1(0.15)	0(0)	1(0.15)	2(0.30)	1(0.15)
宜昌	594	1(0.17)	0(0)	0(0)	1(0.17)	1(0.17)
咸宁	553	1(0.18)	0(0)	1(0.18)	2(0.36)	1(0.18)
荆州	528	3(0.57)	0(0)	3(0.57)	3(0.57)	0(0)
恩施	235	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.43)
其他	505	2(0.40)	1(0.20)	0(0)	2(0.40)	1(0.20)
总计	9 584	32(0.33)	11(0.11)	10(0.10)	36(0.38)	31(0.32)

表 2 孕妇指征对 NIPT 结果影响[n(%)]

影响因素		n	21-三体高风险	18-三体高风险	13-三体高风险	性染色体异常	其余染色体异常
年龄	<35 岁	7 159	14(0.20)	5(0.07)	5(0.07)	23(0.32)	18(0.25)
	≥35 岁	2 425	18(0.74)	6(0.25)	5(0.21)	13(0.54)	13(0.54)
不良孕产史	无	6 790	17(0.25)	4(0.06)	5(0.07)	19(0.28)	13(0.19)
	有	2 794	15(0.54)	7(0.25)	5(0.18)	17(0.61)	18(0.64)
孕周	<18 周	6 626	22(0.33)	8(0.12)	8(0.12)	22(0.33)	22(0.33)
	≥18 周	2 958	10(0.34)	3(0.10)	2(0.07)	14(0.47)	9(0.30)
胎儿 DNA 浓度	4%~10%	3 708	10(0.27)	4(0.11)	5(0.13)	13(0.35)	12(0.32)
	>10%	5 876	22(0.37)	7(0.12)	5(0.09)	23(0.39)	19(0.32)



注:合计指具有任意染色体非整倍体异常; * 表示 $P<0.05$; # 表示 $P<0.001$

图 1 年龄、不良孕产史对 NIPT 结果的影响

2.2 孕妇指征对 NIPT 结果影响 将收集的孕妇样本按照年龄(<35 岁和≥35 岁)、有无不良孕产史、孕周(<18 周和≥18 周)和胎儿 DNA 浓度(4%~10%和大于 10%)进行分组^[3],探究不同孕妇指征对于 NIPT 结果的影响,见表 2。高龄(≥35 岁)和有不良孕产史会导致 NIPT 高风险概率显著提高($P<0.05$),在<35 岁的孕妇中,21、18、13-三体高风险、性染色体异常以及其余染色体异常的概率分别

是 0.20%、0.07%、0.07%、0.32%和 0.25%,远低于高龄孕妇的高风险概率,见图 1。另外,具有不良孕产史的孕妇,其 21、18、13-三体高风险、性染色体异常以及其余染色体异常率分别是 0.54%、0.25%、0.18%、0.61%和 0.64%,远高于无不良孕产史的孕妇,见图 1。而孕妇孕周以及胎儿 DNA 浓度对于 NIPT 检测结果无影响。

2.3 介入性产前诊断结果 本研究中共有 120 例孕妇 NIPT 检测结果为高风险,遗传咨询后,43 例孕妇明确拒绝接受介入性产前诊断,其余 77 例孕妇接受染色体核型分析或染色体微阵列分析,见表 3。介入性产前诊断发现 21-三体、18-三体、13-三体、性染色体异常和其余染色体异常的阳性预测值分别是 95.8%、85.7%、62.5%、53.8%和 33.3%。随访至今未发现假阴性病例。

表 3 介入性产前诊断结果

NIPT 异常分类	n	介入性诊断结果(n)			特异度(%)	阳性预测值(%)
		介入性诊断证实	介入性诊断排除	拒绝接受介入性诊断		
21-三体高风险	31	23	1	8	99.99	95.8
18-三体高风险	11	6	1	4	99.98	85.7
13-三体高风险	10	5	3	2	99.97	62.5
性染色体异常	36	14	12	10	99.87	53.8
其余染色体异常	31	4	8	19	99.91	33.3

3 讨 论

我国是出生缺陷的高发国家之一,资料显示每年新增的出生缺陷数大约为 90 万例,出生缺陷发现率约为 5%^[4]。最常见的出生缺陷原因是胎儿的染色体非整倍体异常,主要是 21、18、13-三体和性染色体的非整倍体异常,占出生后染色体异常缺陷的 85%。对于 21、18、13-三体以及性染色体异常的早期筛查是十分必要的,传统的血清学筛查和超声筛查对于胎儿染色体异常风险的检出率为 50%~90%,其中假阳性率约为 5%,扩大了介入性产前诊断的范围,加重了孕妇

的心理负担^[5]。近年来伴随着二代测序技术的发展,NIPT-广泛应用于孕妇产前筛查过程中,可以有效地减少大量不必要的有创性产前诊断^[6]。

在之前的研究中,NIPT 对染色体高风险检出率不等,罗丽双等^[7]对于 5 756 例孕妇外周血进行 NIPT 筛查,结果提示 21-三体、18-三体、13-三体和总高风险率分别是 0.54%、0.21%、0.09%和 1.08%;王德刚等^[8]对 4 271 例孕妇进行 NIPT 筛查,总高风险率是 1.83%;段红蕾等^[9]对 13 041 例孕妇进行 NIPT 检测,结果发现 21-三体、18-三体、13-三体和性

染色体高风险率分别是 0.67%, 0.15%, 0.07% 和 0.49%。本研究发现湖北地区孕妇 21-三体、18-三体、13-三体、性染色体异常和其余染色体异常高风险率分别是 0.33%, 0.11%, 0.10%, 0.38% 和 0.32%^[7-9], NIPT 筛查胎儿非整倍体的总高风险率为 1.24%, 结果与之前的结果类似。笔者发现湖北各地区的 NIPT 检测结果不具有差异性, 湖北地区染色体非整倍体异常分布均一。

在国家卫计委发布的《孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查与诊断技术规范》中, 明确孕妇高龄 (≥ 35 岁) 为 NIPT 慎用指标, 但是在临床研究发现, 近些年来高龄产妇占产前诊断的主导地位, 其中 21-三体、18-三体、13-三体、性染色体异常占有所有染色体异常的 90% 以上^[10]。在本研究发现, 高龄 (≥ 35 岁) 指征会带来孕妇 21-三体、18-三体、其余染色体异常和总高风险率显著上升; 其中 21 三体高风险率从 0.20% 上升为 0.74%, 18 三体高风险率由 0.07% 上升为 0.25%, 其余染色体高风险率由 0.25% 上升为 0.54%, 胎儿染色体非整倍体高风险概率由 0.91% 上升为 2.27%。在高龄指征下, NIPT 对胎儿染色体非整体异常检测性能良好。此外, 不良孕产史也是影响胎儿染色体非整体异常的指征之一, 具有不良孕产史孕妇的 21-三体、18-三体、性染色体异常、其余染色体异常和总高风险率显著升高, 其中 21 三体高风险率由 0.25% 上升为 0.54%, 18 三体高风险率由 0.06% 上升为 0.25%, 性染色体高风险率由 0.28% 上升为 0.61%, 其余染色体高风险率由 0.19% 上升为 0.64%, 胎儿染色体非整倍体高风险概率由 0.85% 上升为 2.22%, 提示具有高龄和不良孕产史的孕妇应该行 NIPT 筛查。

本研究中 NIPT 对胎儿染色体非整倍体异常检测的检出率为 100.00%, 特异度在 99% 以上, 均优于传统的血清学筛查和超声筛查, 可以极大地减少漏诊和介入性产前诊断^[9,12]。研究发现 21-三体、18-三体、13-三体、性染色体异常和其余染色体异常的阳性预测值分别是 95.8%, 85.7%, 62.5%, 53.8% 和 33.3%, 与之前的研究结果一致, 21-三体、18-三体的阳性预测值较高, 13-三体、性染色体异常和其余染色体异常的阳性预测值显著下降, 提示 NIPT 对 21-三体、18-三体的检测假阳性率低, 对于 13-三体、性染色体异常和其余染色体异常假阳性率高, 在遗传咨询中应该予以注意。

NIPT 检测的对象是母体的外周血的游离 DNA (cfDNA), 通过高通量测序和生物信息学计算分析其中胎儿游离 DNA (cffDNA) 比例^[13], 评价胎儿染色体非整倍体异常。cffDNA 主要来源于胎盘滋养层细胞, 胎儿胎盘嵌合体会导致 NIPT 出现假阳性^[14]及假阴性^[15], NIPT 仅反映滋养层细胞的核型, 而不是胎儿核型, 当出现嵌合体时可能出现与胎儿核型结果不

一致的情况, 应进行介入性产前诊断。此外, 母体染色体异常也会影响 NIPT 的结果, 现有的 NIPT 检测未将母体的 cfDNA 分离, 若出现母体染色体异常, 会影响 NIPT 结果判读。母体染色体拷贝数异常^[16]、非整倍体、嵌合以及孕期肿瘤^[17], 由于母体 cfDNA 异常, 会导致 NIPT 出现假阳性或假阴性结果。在遗传咨询中应明确 NIPT 是一项筛查技术而非诊断技术, 存在其方法的局限性, 需要充分结合胎儿超声结果综合考虑, 必要时选择介入性产前诊断帮助确诊。

4 结 论

高龄和不良孕产史是湖北地区孕妇 NIPT 高风险的危险因素, 21-三体和 18-三体具有较高的阳性预测值, 但是 13-三体、性染色体异常和其余染色体异常的阳性预测值较低, 均表明 NIPT 是一项筛查技术, 高风险孕妇仍需要进行介入性产前诊断确诊; 低风险孕妇也应该重视包括超声学在内的其他孕期检查, 用以弥补 NIPT 的局限性。在临床应用, 应结合孕妇的个人情况, 充分告知孕妇 NIPT 的检测范围和局限性, 根据临床需要合理应用。

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(976): 485-487.
- [2] NORTON M E, JACOBSSON B, SWAMY G K, et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy[J]. N Engl J Med, 2015, 372(17): 1589-1597.
- [4] 秦怀金, 朱军. 中国出生缺陷防治报告[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [3] SIMPSON J L. Cell-free fetal DNA and maternal serum analytes for monitoring embryonic and fetal status[J]. Fertil Steril, 2013, 99(4): 1124-1134.
- [5] 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.
- [6] BIANCHI D W, PLATT L D, GOLDBERG J D, et al. Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing[J]. Obstet Gynecol, 2012, 119(5): 890-901.
- [7] 罗丽双, 孟繁杰, 张宁, 等. 5 756 例孕妇外周血胎儿游离 DNA 无创产前筛查结果分析[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2018, 37(2): 103-106.
- [8] 王德刚, 马肇华, 梁少霞, 等. 应用高通量平行测序技术产前筛查胎儿常见非整倍体的前瞻性研究[J]. 中华围产医学杂志, 2018, 21(2): 118-121.
- [9] 段红蕾, 李洁, 薛源, 等. 江苏省 13 041 例无创产前检测的指征及结果分析[J]. 中华围产医学杂志, 2014, 17(12): 813-816.
- [10] 戚庆伟, 蒋宇林, 周希亚, 等. 6 584 例高龄孕妇妊娠中期羊水染色体核型分析结果[J]. 中华围产医学杂志, 2013, 16(2): 76-81.

参考文献

- [1] LEE H, PARK J Y, LEE T, et al. Intermediate risk of multidrug-resistant organisms in patients who admitted intensive care unit with healthcare-associated pneumonia [J]. Korean J Intern Med, 2016, 31(3): 525-534.
 - [2] LAI H H, LIOU B H, CHANG Y Y, et al. Risk factors and clinical outcome of sulbactam nonsusceptibility in monomicrobial *Acinetobacter nosocomialis* bacteremia [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2016, 49(3): 371-377.
 - [3] 中华医学会呼吸病学分会. 医院获得性肺炎诊断和治疗指南(草案)[J]. 现代实用医学, 2002, 14(3): 160-161.
 - [4] CHULSOO A, SUN Y S, YONG T S, et al. The resistance mechanism and clonal distribution of Tigecycline-Nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* Isolates in Korea; [J]. Yonsei Med J, 2016, 57(3): 641-646.
 - [5] 黄依馨, 袁海鸥, 戚军娜. 呼吸内科医院获得性肺炎危险因素分析及护理[J]. 现代实用医学, 2016, 28(4): 550-552.
 - [6] MAGALHAES S, AROSO M, ROXO I, et al. Proteomic profile of susceptible and multidrug-resistant clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* using label-free and immunoproteomic strategies[J]. Res Microbiol, 2017, 168(3): 222-233.
 - [7] PAUL M, HUSSEIN K. Lowering methodological standards for studies of multidrug-resistant bacteria is counter-productive[J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22(6): 497-498.
 - [8] 曹彬, 蔡柏蔷. 美国胸科协会和美国感染病协会对医院内获得性肺炎诊治指南的修订[J]. 中华内科杂志, 2005, 44(12): 945-948.
 - [9] 施毅. 美国胸科学会医院获得性肺炎最新诊治指南给我们的启示[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2005, 4(4): 248-249.
 - [10] 周颖杰, 李光辉. 成人及儿童复杂性腹腔内感染的诊断与处理: 美国外科感染学会及美国感染病学会指南[J]. 中国感染与化疗杂志, 2010, 10(4): 241-247.
 - [11] ACHARYA M, JOSHI P R, THAPA K, et al. Detection of metallo- β -lactamases-encoding genes among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in a tertiary care hospital, Kathmandu, Nepal [J]. BMC Res Notes, 2017, 10(1): 718.
 - [12] SUL J H, BILOW M, YANG W Y, et al. Accounting for population structure in gene-by-environment interactions in genome-wide association studies using mixed models [J]. PLoS Genet, 2016, 12(3): e1005849.
 - [13] WU Z, RONG L, THOMAS O, et al. Heterogeneity of human neutrophil CD177 expression results from CD177P1 pseudo gene conversion[J]. PLoS Genet, 2016, 12(5): e1006067.
 - [14] 常明, 卢红艳, 相虹, 等. 不同机械通气方式联合肺表面活性剂对新生儿急性呼吸窘迫综合征呼吸力学的影响[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(6): 916-919.
 - [15] SJAKSTE T, PARAMONOVA N, OSINA K, et al. Genetic variations in the PSMA3, PSMA6 and PSMC6 genes are associated with type 1 diabetes in Latvians and with expression level of number of UPS-related and T1DM-susceptible genes in HapMap individuals[J]. Mol Genet Genomics, 2016, 291(2): 891-903.
- (收稿日期: 2019-01-26 修回日期: 2019-03-18)
-
- (上接第 2237 页)
- [11] 郭芳芳, 杨洁霞, 齐一鸣, 等. 无创产前基因检测在产前筛查异常指标中的应用[J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(7): 509-513.
 - [12] PORRECO R P, GARITE T J, MAUREL K A, et al. Noninvasive prenatal screening for fetal trisomies 21, 18, 13 and the common sex chromosome aneuploidies from maternal blood using massively parallel genomic sequencing of DNA[J]. Am J Obstet Gynecol, 2014, 211(4): 1-12.
 - [13] LO Y M, CHAN K C, SUN H, et al. Maternal plasma DNA sequencing reveals the genome-wide genetic and mutational profile of the fetus[J]. Sci Transl Med, 2010, 2(61): 61-91.
 - [14] WALSH J M, GOLDBERG J D. Fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing: a technology assessment[J]. Prenat Diagn, 2013, 33(6): 514-520.
 - [15] GAO Y, STEJSKAL D, JIANG F, et al. False-negative trisomy 18 non-invasive prenatal test result due to 48, XXX, + 18 placental mosaicism[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2014, 43(4): 477-478.
 - [16] SNYDER M W, SIMMONS L E, KITZMAN J O, et al. Copy-number variation and false positive prenatal aneuploidy screening results[J]. N Engl J Med, 2015, 372(17): 1639-1645.
 - [17] VANDENBERGHE P, WLODARSKA I, TOUSSEYN T A, et al. Non-invasive detection of genomic imbalances in Hodgkin/Reed-Sternberg cells in early and advanced stage Hodgkin's lymphoma by sequencing of circulating cell-free DNA: a technical proof-of-principle study [J]. Lancet Haematol, 2015, 2(2): 55-65.
- (收稿日期: 2019-01-28 修回日期: 2019-03-20)