

胎儿游离 DNA 浓度低导致无创产前检测失败的相关因素研究进展

李佳欣 魏媛 赵扬玉

北京大学第三医院妇产科 100191

通信作者: 魏媛, Email: weiyuanbysy@163.com, 电话: 010-82267842

【摘要】 无创产前检测 (non-invasive prenatal testing, NIPT) 技术在胎儿染色体非整倍体筛查中具有较高的敏感性和特异性。胎儿游离 DNA (cell-free fetal DNA, cffDNA) 浓度是决定 NIPT 结果准确性的重要因素。当 cffDNA 浓度低于 4% 时, 往往无法得出准确结果, 导致 NIPT 失败。现综述影响 cffDNA 浓度的相关因素, cffDNA 浓度与孕周呈正相关, 与孕妇体重、体重指数呈负相关, 妊娠期并发症或合并症 (子痫前期和多囊卵巢综合征等)、孕妇的年龄、中孕期唐氏综合征血清学筛查结果、胎儿染色体核型及颈项透明层厚度等也是潜在的影响因素。分析 cffDNA 浓度的影响因素有助于完善 NIPT 技术规范, 对产前遗传咨询具有指导意义。

【关键词】 非整倍性; 产前诊断; 无细胞系统; DNA; 胎儿

基金项目: 国家重点研发计划 (2018YFC1002904)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2019.01.007

Progress in non-invasive prenatal testing failure due to less cell-free fetal DNA

Li Jiaxin, Wei Yuan, Zhao Yangyu

Department of Obstetrics and Gynecology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding author: Wei Yuan, Email: weiyuanbysy@163.com, Tel: 0086-10-82267842

【Abstract】 Non-invasive prenatal testing (NIPT) has been extensively applied in fetal chromosomal aneuploidy screening with high sensitivity and specificity. The concentration of cell-free fetal DNA (cffDNA) is an important factor related to the accuracy of NIPT. When cffDNA concentration is lower than 4%, accurate results are often unavailable, resulting in failure of NIPT. The factors influencing cffDNA concentration in maternal blood were reviewed and it was found that the concentration of cffDNA was positively correlated with the gestational week at the time of sampling, but negatively correlated with the maternal weight/body mass index. Moreover, gestational complications (such as preeclampsia and polycystic ovary syndrome), maternal age, results of serological screening for Down's syndrome in second trimester, fetal chromosomal karyotype and nuchal translucency thickness were also potential influencing factors. Analysis of the influencing factors of cffDNA concentration helps to improve the NIPT specifications, which is significant for prenatal genetic counselling.

【Key words】 Aneuploidy; Prenatal diagnosis; Cell-free system; DNA; Fetus

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2018YFC1002904)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2019.01.007

随着母血中胎儿游离 DNA (cell-free fetal DNA, cffDNA) 的发现, 无创产前检测 (non-invasive prenatal testing, NIPT) 技术迅猛发展。大量研究表明, NIPT 在胎儿非整倍体检测中具有较高的敏感性和特异性, 对 21-三体、18-三体和 13-三体的检出准确率分别达到 99.3%、97.4% 和 97.4%, 总体假阳性率 < 1%^[1-9], 比唐氏综合征血清学筛查的准确率更高^[10]。NIPT 主要通过提取母体外周血血浆中

的游离 DNA 片段 (包括母体和胎儿的 DNA 片段), 进行基因组测序, 并将测序结果进行生物学分析, 从而检出胎儿染色体是否存在非整倍性变异。由于其具有无创性, 避免了羊膜腔穿刺、绒毛膜活检、脐静脉穿刺等有创性取材方式带来的感染、出血以及流产等风险, 所以深受广大孕妇和临床工作者的青睐。新一代的高通量基因测序技术具有快速、自动化、大规模、精确、并行测序等优势, 可以精确、快速计

算出母体血浆中各种游离 DNA 的含量,经序列比对计算每条染色体的相对数量,进而发现胎儿 21-三体、18-三体、13-三体及少数性染色体异常。

母体外周血中混合了母体和胎儿两者的游离 DNA,能否准确检测出胎儿非整倍染色体异常主要取决于 cffDNA 占母体血中所有游离 DNA 的比例,即 cffDNA 浓度。大量研究表明,cffDNA 的平均浓度为 10%~15%,变化范围可以达到 3%~30%,甚至更大^[11-12]。通常情况下,胎儿非整倍体的基因筛查要求 cffDNA 浓度至少达到 4%,1%~3% 的母体血浆达不到此最低标准^[11,12]。如果母血中的 cffDNA 浓度过低(<4%),异常的胎儿 DNA 可能受相对大量的母体正常整倍体 DNA 影响而无法检测出准确结果,通常建议这部分孕妇重新采血再次检测,如果重采血的 cffDNA 浓度仍低于 4%,则第 2 次 NIPT 依然会失败。NIPT 失败不仅给孕妇造成困扰,还降低了该技术在临床应用的可行性及优势性。因此,探究影响 cffDNA 低浓度的因素,分析 NIPT 失败的原因,针对不同孕妇制定个体化的产前遗传学检测方案,具有重要的临床意义。现就 cffDNA 低浓度的影响因素进行综述。

一、影响母体外周血中 cffDNA 浓度的相关因素

目前研究表明,cffDNA 浓度受母体和胎儿两方面因素影响,已经证实与孕周呈正相关,与孕妇体重、体重指数(body mass index, BMI)呈负相关,胎儿染色体核型也会影响母血中的 cffDNA 浓度,孕妇的妊娠期并发症或合并症、年龄、中孕期唐氏综合征血清学筛查的危险系数及胎儿颈项透明层厚度等也是潜在的影响因素^[13-28]。

二、cffDNA 浓度与孕周的关系

近期研究表明,cffDNA 浓度与采血时的孕周有很强的正相关性。随着孕周增加,胎盘体积逐渐增大,凋亡的滋养层细胞增多,因此释放到母血中的 DNA 片段增加,导致 cffDNA 浓度升高。国外一项研究纳入了 22 384 例妊娠 10 周以上的单胎孕妇进行对照分析,发现 cffDNA 浓度随孕周增加而升高,但增长速度不一致,从孕 10 周到孕 21 周, cffDNA 浓度每周升高 0.1%,孕 21 周之后每周升高 1%^[13]。另一项大样本量($n=140\ 377$)的回顾性队列研究,测定 cffDNA 浓度,发现孕 20 周前每周升高 0.083%,20 周之后每周升高 1%,以 3.7% 的 cffDNA 浓度为界确定了孕周的临界值为 9~10 周,这个孕周之前取血,将无法检测出结果^[14]。

三、cffDNA 浓度与孕妇体重及 BMI 的关系

研究 cffDNA 浓度与孕妇体重的关系有助于为肥胖人群选择合适的采血孕周和产前筛查方式,减少无意义的临床行为,避免对孕妇和临床医生造成恐慌与困扰。

2004 年,利用特异性 Y 染色体探针技术测定中孕期母体血浆 cffDNA 浓度的研究首次发现了孕妇体重与 cffDNA 浓度之间存在负相关^[15]。另一项研究纳入 400 例孕 11~13 周的孕妇,孕妇体重范围为 60~120 kg,结果显示对应平均 cffDNA 浓度从 12% 下降到 6%,分析认为 cffDNA 浓度与

孕妇体重的关系主要受母血中总体游离 DNA 含量的影响,随着孕妇体重的增长,血容量增加导致血中的总体 DNA 含量升高,从而稀释了外周血中的 cffDNA,使 cffDNA 浓度降低^[16]。后续研究证实了这一观点,该研究分析 1 482 例孕育整倍体的单胎妊娠孕妇,依据体重、孕周及是否有阴道出血计算出一个预测 cffDNA 浓度的线性回归方程,即 $\text{cffDNA 拷贝数/ml} = 6\ 283 \times 1/\text{体重(kg)} + 3.6 \times \text{孕周} + 12.8 \times \text{是否阴道出血} - 16.0$ ^[17]。

一项回顾性队列研究将孕妇体重按间隔 10 kg 分为一组,发现不同体重区间孕妇 cffDNA 浓度差异有统计学意义($P=0.0003$),与体重变化呈负相关,且 cffDNA 浓度高于 4% 的比例随体重增长而依次递减,说明体重越大的孕妇发生 NIPT 失败的概率越高^[13]。除此之外,因为母体血容量受体重和身高 2 方面影响,所以该研究认为用 BMI 或血容量这种综合的指标替代体重更有意义。因为在肥胖孕妇中,脂肪组织通过脂肪细胞坏死或基底层的血管组织凋亡进行活跃的脂肪重建,脂肪细胞裂解后,游离 DNA 释放入血,从而导致血中母体来源的 DNA 含量更高^[18]。进而推测,用体脂率代替 BMI 可能更加准确,因为有些 BMI 高的孕妇,肌肉含量很高,脂肪含量很低,所以体脂率相对较低,测得的 cffDNA 浓度可能比体脂率高但 BMI 值低的孕妇更高^[16]。但临床上并不常规测定孕妇的体脂率,所以相关研究或应用较难实现。

但也有研究认为,与孕妇 BMI 相比,孕妇体重与 cffDNA 浓度的相关性更为显著。该研究将孕妇体重、BMI、血容量、身高按与 cffDNA 浓度的相关性强度进行了排序,由大到小依次为体重、BMI、血容量和身高(Spearman's $\rho = -0.4072$ 、 -0.3934 、 -0.3780 和 -0.1970),说明与 BMI 和血容量相比,孕妇体重与 cffDNA 浓度的关系更接近线性关系^[14]。

上述研究表明,孕妇体重或 BMI 增加会降低 cffDNA 浓度。因此,为肥胖孕妇确定一个行 NIPT 检查的合适孕周范围,以降低 NIPT 失败的发生率具有重要临床意义。一项单中心回顾性队列研究探讨了孕妇 BMI 与 NIPT 失败发生率的关系,按世界卫生组织制定的 BMI 分级将 2 385 例孕妇按体重逐级分层(偏瘦: BMI ≤ 18.5 ; 正常: BMI 18.5~24.9; 超重: BMI 25~29.9; 肥胖 I 级: BMI 30~34.9; 肥胖 II 级: BMI 35~39.9; 肥胖 III 级: BMI ≥ 40),通过分类变量的单因素方差分析发现无论哪个体重级,其 NIPT 失败的发生率均随孕周的增长而下降。其中 BMI > 35 (肥胖 II、III 级)的孕妇从孕 8 周到孕 16 周 NIPT 失败的发生率有显著下降趋势(下降了 4.5%),孕 21 周后与正常体重孕妇的差异无统计学意义^[19]。但 NIPT 检测孕周越大风险越高,因为可能会延迟胎儿非整倍体的诊断时间。所以对于明显肥胖的孕妇(BMI > 35),适当延迟检测孕周对降低 NIPT 失败的发生率有一定的可行性。唯一不足的是,该研究没有定量分析 cffDNA 浓度,NIPT 失败也可能是其他因

素引起,因此无法显示 cffDNA 浓度对检测结果的影响^[19]。随着 NIPT 的普及和肥胖孕妇的增加,NIPT 失败较为常见,主要受 cffDNA 浓度的影响,因此需要确定一个对于 NIPT 可行的体重或 BMI 限值。目前,临床医生对明显肥胖的孕妇,应该事先考虑到其发生 NIPT 失败的可能性更高,需要告知相关风险。

四、cffDNA 浓度与妊娠相关并发症 / 合并症的关系

一些妊娠期的母体及胎儿并发症影响 cffDNA 浓度,已经证实某些并发症可以使 cffDNA 浓度升高,比如子痫前期、胎儿生长受限、早产、前置胎盘和妊娠剧吐等^[20]。cffDNA 来源于凋亡的胎儿滋养层细胞,经过胎盘屏障时受母体免疫攻击破裂、坏死,从胎盘的合体滋养层细胞中进入母血自然降解成 DNA 片段,绝大部分的 cffDNA 包裹在核小体内部,与胎儿游离 RNA 相比,其在外周血中的性质更加稳定。基于这一原理推测,子痫前期、胎儿生长受限等并发症,因为胎盘功能不全、免疫炎症反应或缺血缺氧继发的胎盘灌注不良导致细胞裂解、坏死,胎盘释放 DNA 增加,从而可能使 cffDNA 浓度升高。

肥胖是导致 cffDNA 浓度低的高危因素,根据体重与 cffDNA 浓度的负相关性推测临床上常伴有肥胖的疾病如多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS)、激素治疗的自身免疫性疾病和糖尿病也可能会导致 cffDNA 浓度降低,使 NIPT 失败的发生率增加,但目前的研究结果尚未证实这一观点。一项研究选取了 257 例 PCOS 患者,采用双盲随机对照试验分别予二甲双胍治疗或者安慰剂,发现早孕期二甲双胍治疗组的 cffDNA 浓度大于安慰剂组,中晚孕期差异无统计学意义^[21]。二甲双胍常用于治疗肥胖和胰岛素抵抗的 PCOS 患者,可以减轻患者体重,但没有直接证据表明 PCOS 患者的 cffDNA 浓度降低。另一项研究比较了 4 例经治疗的抗磷脂综合征患者和 21 例正常孕妇 cffDNA 浓度及其随孕周的变化,结果差异无统计学意义,但该研究认为抗磷脂综合征作为一种自身免疫性疾病,会促发胎盘病理性的免疫炎症反应,从而使滋养层细胞凋亡破裂增加,可能会使 cffDNA 浓度升高而不是降低^[22],故确切结果有待进一步研究。大样本研究发现,糖尿病合并妊娠 ($n=41$)、甲状腺功能亢进 ($n=62$) 孕妇的 cffDNA 浓度与正常孕妇 ($n=22\ 650$) 差异无统计学意义^[23]。

cffDNA 浓度的变化机制尚处于猜测中,妊娠相关并发症的发生机制复杂,目前尚未检索到大样本量研究证明哪种并发症可使 cffDNA 浓度降低。

五、cffDNA 浓度与胎儿染色体核型的关系

近年来,有研究发现 NIPT 检测结果的 Z 值受母体血浆中 cffDNA 浓度的影响,并呈现一定的线性增长关系^[24]。Z 值是测序数据经去低质量、去重复、GC 校正等处理后得到的 21、18 和 13 号染色体的风险判断值,以 Z 值 > 3 判断为该染色体三体阳性^[25]。异常染色体的比例与 cffDNA 浓度成正比,cffDNA 浓度越高,异常的染色体越容易被检

测到;相反,cffDNA 浓度越低,异常的胎儿 DNA 可能受相对大量的母体正常整倍体 DNA 影响而无法检测出准确的结果。换言之,因 cffDNA 浓度低导致 NIPT 失败的人群胎儿非整倍体的风险更高。

2 项回顾性研究分析了超过 16 000 例孕妇,结果发现母血中的 cffDNA 浓度低会增加胎儿非整倍体的风险,其中三倍体最常见 (31%),21-三体在 cffDNA 低浓度病例中占 23%^[26-27]。研究显示,与正常整倍体胎儿相比,21-三体胎儿孕妇 cffDNA 浓度升高,胎儿 18-三体、13-三体时 cffDNA 浓度下降^[16]。胎儿染色体核型对 cffDNA 浓度的影响是随孕周变化而变化的,其中 21-三体在孕 16 周之前与整倍体的 cffDNA 浓度相似,在孕 16 周后比整倍体更高;18-三体在孕 21 周之前 cffDNA 浓度远低于整倍体,但孕 21 周后 2 者差异无统计学意义;13-三体,起始 cffDNA 浓度最低,到 18 周后超过正常整倍体,孕 20 周开始超过 21-三体,成为 cffDNA 浓度最高的染色体核型,直到孕 28 周后浓度逐渐降低^[14]。

虽然胎儿染色体核型导致 cffDNA 浓度变化的生物学机制尚不确定,但 cffDNA 浓度与染色体核型具有比较明确的相关性,说明对 NIPT 失败人群完善产前诊断和提供遗传咨询,并对其胎儿结局进行随访十分重要。

六、cffDNA 浓度与孕妇年龄、唐氏综合征血清学筛查结果、胎儿颈项透明层厚度等非整倍体高危因素的关系

一项回顾性队列研究将 3 007 例孕 10 周以上、年龄超过 18 岁的单胎妊娠孕妇按孕妇年龄、中孕期唐氏综合征血清学筛查的危险系数和胎儿颈项透明层厚度作为胎儿非整倍体的危险因素,分为高风险人群和低风险人群,比较 cffDNA 浓度,结果发现每种影响因素的高风险和低风险人群中 cffDNA 浓度差异并无统计学意义,即 cffDNA 浓度不受孕妇年龄、中孕期唐氏综合征血清学筛查的危险系数和胎儿颈项透明层厚度这 3 个因素的影响^[28]。

七、重采血可行性

临床上对于首次检查发现 cffDNA 浓度低的孕妇先进行重采血检测,而不直接进行有创产前诊断。目前重采血时机选择及再次 NIPT 获得结果的可能性尚未达成共识,因为重采血时,随着孕周的增加,孕妇体重和 BMI 也会增加。

一项研究纳入 22 384 例单胎妊娠孕妇,357 例第 1 次采血时的 cffDNA 浓度 < 4%,其中 135 例进行了重采血,2 次采血的平均间隔时间为 3.6 周,总体 22 384 例孕妇与重采血的 135 例孕妇比较,初次采血的平均孕周更小 (13.9 与 15.8 周, $P < 0.0001$),初次采血的平均体重更高 (103 与 73 kg, $P < 0.0001$),重采血孕妇的平均 cffDNA 浓度较初次采血的孕妇升高 1%。重采血的 135 例孕妇中有 76 例 (56%) 第 2 次采血的 cffDNA 浓度 > 4%,对 135 例孕妇进行了体重分层 (孕妇体重: < 90 kg, 90~100 kg, 100~110 kg, 110~120 kg, 120~130 kg, 130~140 kg 以及 ≥ 140 kg),发现重采血时 cffDNA 浓度 > 4% 的孕妇占有

重采血的 135 例孕妇的比例随体重增加而下降^[13], 也就是说体重越大的孕妇再次进行 NIPT 的成功率越低。因此, 需要预先限制重采血人群的体重范围。

另一项研究比较了 2 次采血的时间间隔与第 2 次 NIPT 成功率的关系。该研究纳入了 684 例因 cffDNA 浓度低导致 NIPT 失败的孕妇, 其中有 371 例选择重采血进行第 2 次 NIPT, 208 例第 2 次 NIPT 成功, 成功率为 56.2% (208/371)。同一孕妇 2 次采血的时间间隔波动在 1~40 d, 平均为 14 d。将这 371 例孕妇按 2 次采血的间隔时间长短逐级分层, NIPT 成功率分别为 71.43% (间隔 1~10 d, $n=35$)、53.85% (间隔 11~20 d, $n=247$)、53.42% (间隔 21~30 d, $n=73$)、50.00% (间隔 31~40 d, $n=16$), 可见 2 次采血的时间间隔在 1~10 d 时第 2 次 NIPT 的成功率最高, 而间隔 11~40 d 的成功率基本波动在同一水平 (略高于 50%), 所以延长 2 次采血的时间间隔并不一定能增加第 2 次采血时 NIPT 的成功率^[14]。

当第 1 次 NIPT 失败时, 选择重采血进行 NIPT 是一个可行的办法, 50%~60% 的孕妇第 2 次 NIPT 会得到结果^[27,29]。对于第 2 次 NIPT 失败的孕妇, 建议接受进一步的遗传咨询、全面的超声评估和产前诊断^[30]。但美国医学遗传与基因组学学会在 2016 年发布的关于 NIPT 在胎儿染色体非整倍体疾病筛查的应用指南中建议: 如果孕妇是在合适的检测孕周出现了 cffDNA 浓度低导致的 NIPT 失败, 建议患者直接进行产前诊断, 而不是重采血再次 NIPT 检测^[31]。

综上所述, 孕周和体重对母血中 cffDNA 浓度的影响基本明确, 孕周越小, 体重越大, cffDNA 浓度越低, NIPT 的失败率越高, 所以临床上需要告知相关风险, 根据患者的体重情况确定个体化的采血时间, 对于明显肥胖的孕妇建议进行传统的血清学检测替代 NIPT。但仍有一部分 cffDNA 浓度低导致 NIPT 失败的原因不明, 后续关于胎儿染色体核型、母体并发症/合并症、重采血时机和其他影响 cffDNA 浓度的因素研究需要进一步完善。另外, 导致 NIPT 失败的原因除了 cffDNA 浓度低, 还可能与实验室设备误差, 肿瘤或有输血、移植史的患者体内存在异源性的基因干扰, 微缺失、微重复等复杂的染色体核型有关, NIPT 报告中应该明确标注 cffDNA 浓度值, 相关医务人员应结合这部分患者的临床情况进一步明确导致 cffDNA 浓度低的相关因素。

参 考 文 献

- [1] Sparks AB, Struble CA, Wang ET, et al. Noninvasive prenatal detection and selective analysis of cell-free DNA obtained from maternal blood: evaluation for trisomy 21 and trisomy 18[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2012,206(4):319.e1-9. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.01.030.
- [2] Norton ME, Brar H, Weiss J, et al. Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) Study: results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2012,207(2):137.e1-8. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.05.021.
- [3] Sparks AB, Wang ET, Struble CA, et al. Selective analysis of cell-free DNA in maternal blood for evaluation of fetal trisomy[J]. *Prenat Diagn*, 2012,32(1):3-9. DOI: 10.1002/pd.2922.
- [4] Ashoor G, Syngelaki A, Wagner M, et al. Chromosome-selective sequencing of maternal plasma cell-free DNA for first-trimester detection of trisomy 21 and trisomy 18[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2012,206(4):322.e1-5. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.01.029.
- [5] Bianchi DW, Platt LD, Goldberg JD, et al. Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing[J]. *Obstet Gynecol*, 2012,119(5):890-901. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31824fb482.
- [6] Dan S, Wang W, Ren J, 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. DOI: 10.1002/pd.4002.
- [7] Chitty LS, Hill M, White H, et al. Noninvasive prenatal testing for aneuploidy—ready for prime time?[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2012,206(4):269-275. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.02.021.
- [8] Canick JA, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, et al. DNA sequencing of maternal plasma to identify Down syndrome and other trisomies in multiple gestations[J]. *Prenat Diagn*, 2012,32(8):730-734. DOI: 10.1002/pd.3892.
- [9] Nicolaides KH, Syngelaki A, Ashoor G, et al. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2012,207(5):374.e1-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.08.033.
- [10] Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks[J]. *Prenat Diagn*, 2011,31(1):7-15. DOI: 10.1002/pd.2637.
- [11] Zimmermann B, Hill M, Gemelos G, et al. Noninvasive prenatal aneuploidy testing of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y, using targeted sequencing of polymorphic loci[J]. *Prenat Diagn*, 2012,32(13):1233-1241. DOI: 10.1002/pd.3993.
- [12] Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, et al. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study[J]. *Genet Med*, 2011,13(11):913-920. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3182368a0e.
- [13] Wang E, Batey A, Struble C, et al. Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma[J]. *Prenat Diagn*, 2013,33(7):662-666. DOI: 10.1002/pd.4119.
- [14] Kinnings SL, Geis JA, 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. DOI: 10.1002/pd.4625.
- [15] Wataganara T, Peter I, Messerlian GM, et al. Inverse correlation between maternal weight and second trimester circulating cell-free fetal DNA levels[J]. *Obstet Gynecol*, 2004,104(3):545-550.

- DOI: 10.1097/01.AOG.0000137352.93110.15.
- [16] Ashoor G, Poon L, Syngelaki A, et al. Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11–13 weeks' gestation: effect of maternal and fetal factors[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2012,31(4):237–243. DOI: 10.1159/000337373.
- [17] Canick JA, Palomaki GE, Kloza EM, et al. The impact of maternal plasma DNA fetal fraction on next generation sequencing tests for common fetal aneuploidies[J]. *Prenat Diagn*, 2013,33(7):667–674. DOI: 10.1002/pd.4126.
- [18] Haghiac M, Vora NL, Basu S, et al. Increased death of adipose cells, a path to release cell-free DNA into systemic circulation of obese women[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2012,20(11):2213–2219. DOI: 10.1038/oby.2012.138.
- [19] Livergood MC, LeChien KA, Trudell AS. Obesity and cell-free DNA "no calls": is there an optimal gestational age at time of sampling?[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2017,216(4):413.e1–413.e9. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.01.011.
- [20] Sifakis S, Koukou Z, Spandidos DA. Cell-free fetal DNA and pregnancy-related complications (review)[J]. *Mol Med Rep*, 2015,11(4):2367–2372. DOI: 10.3892/mmr.2014.3118.
- [21] Christiansen SC, Vanky E, Klungland H, et al. The effect of exercise and metformin treatment on circulating free DNA in pregnancy[J]. *Placenta*, 2014,35(12):989–993. DOI: 10.1016/j.placenta.2014.09.010.
- [22] Korabecna M, Ulcova-Galova Z, Horinek A, et al. Quantification of circulating fetal DNA as a tool for potential monitoring of pregnant patients with antiphospholipid antibodies[J]. *Autoimmunity*, 2014,47(7):473–477. DOI: 10.3109/08916934.2014.917372.
- [23] Zhou Y, Zhu Z, Gao Y, et al. Effects of maternal and fetal characteristics on cell-free fetal DNA fraction in maternal plasma[J]. *Reprod Sci*, 2015,22(11):1429–1435. DOI: 10.1177/1933719115584445.
- [24] Hudecova I, Sahota D, Heung MM, et al. Maternal plasma fetal DNA fractions in pregnancies with low and high risks for fetal chromosomal aneuploidies[J]. *PLoS One*, 2014,9(2):e88484. DOI: 10.1371/journal.pone.0088484.
- [25] Chiu RW, Akolekar R, Zheng YW, et al. Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study[J]. *BMJ*, 2011,342:c7401.
- [26] Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy[J]. *N Engl J Med*, 2015,372(17):1589–1597. DOI: 10.1056/NEJMoa1407349.
- [27] Pergament E, Cuckle H, Zimmermann B, et al. Single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal screening in a high-risk and low-risk cohort[J]. *Obstet Gynecol*, 2014,124(2 Pt 1):210–218. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000363.
- [28] Brar H, Wang E, Struble C, et al. The fetal fraction of cell-free DNA in maternal plasma is not affected by a priori risk of fetal trisomy[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2013,26(2):143–145. DOI: 10.3109/14767058.2012.722731.
- [29] Willems PJ, Dierickx H, Vandenakker E, et al. The first 3,000 Non-Invasive Prenatal Tests (NIPT) with the Harmony test in Belgium and the Netherlands[J]. *Facts Views Vis Obgyn*, 2014,6(1):7–12.
- [30] Committee Opinion No. 640: Cell-free DNA screening for fetal aneuploidy[J]. *Obstet Gynecol*, 2015,126(3):e31–e37. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001051.
- [31] Gregg AR, Skotko BG, Benkendorf JL, 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. DOI: 10.1038/gim.2016.97.

(收稿日期: 2018-05-03)

(本文编辑: 刘菲)

• 消息 •

本刊入编 2017 年版《中文核心期刊要目总览》

近日, 根据北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》2017 年版编委会通知, 《中华围产医学杂志》入编《中文核心期刊要目总览》2017 年版(即第 8 版)之妇产科学类的核心期刊。《中文核心期刊要目总览》由北京大学出版社出版, 在我国学术界具有高度权威性。本刊得以入编《中文核心期刊要目总览》, 是近年来本刊主管、主办单位领导的大力支持, 全体编委、专家学者、作者、广大读者及关心与支持本刊的

各界热心人士的热情帮助, 以及本刊同仁共同努力的结果。

在此, 向所有支持与关心本刊工作的各界人士及部门(组织)对本刊长久以来的贡献致以最崇高的敬意和最衷心的感谢! 在收获喜悦的同时, 本刊编辑部必将继续努力, 勤奋工作, 力创精品, 进一步提升本刊的学术质量!

本刊编辑部

2018 年 9 月