

北京市NIPT产前筛查的临床应用效果分析

张彦春, 刘凯波, 张雯, 徐宏燕*

首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院, 北京 100026

[中图分类号] R715.5 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0095.2022.1209

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 张彦春, 刘凯波, 张雯, 等. 北京市NIPT产前筛查的临床应用效果分析[J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(7): 797-801.

[收稿日期] 2022-01-12 [录用日期] 2022-01-23 [上线日期] 2022-12-09

[摘要] **目的** 分析北京市孕妇外周血胎儿游离DNA无创产前检测(NIPT)对胎儿染色体非整倍体筛查的效率, 并评价NIPT在产前筛查中的临床效果。**方法** 收集2019年1月—2020年12月在北京市8家产前诊断机构行NIPT产前筛查的133 899例孕妇的临床资料进行回顾性分析, 记录检测指征、检测结果和产前诊断结果。所有孕妇按照检测指征计算阳性率; 按照检测结果分为21-三体综合征、18-三体综合征、13-三体综合征、性染色体异常、其他染色体异常, 计算产前诊断率、阳性率、阳性预测值、敏感度和特异度。**结果** NIPT筛查指征中高龄孕产妇检测占比最高, 达34.0%(45 509/133 899), 其次为自愿要求, 占32.7%(43 860/133 899)。NIPT高风险1647例, 阳性率为1.2%(1647/133 899), 其中胎儿颈后透明层厚度(NT)增厚和超声结构异常孕妇的阳性率最高。NIPT高风险孕妇中1348例进行了产前诊断, 18-三体综合征高风险的产前诊断率最高, 为91.5%(130/142), 最低的是性染色体异常率, 为76.4%(488/639), 总体产前诊断率为81.8%(1348/1647)。21-三体综合征、18-三体综合征、13-三体综合征、性染色体异常和其他染色体异常的阳性率分别为0.2%(318/133 899)、0.1%(142/133 899)、0.1%(77/133 899)、0.5%(639/133 899)和0.4%(471/133 899), 阳性预测值分别为71.1%(226/318)、38.0%(54/142)、18.2%(14/77)、31.3%(200/639)和17.8%(84/471)。21-三体综合征、18-三体综合征及13-三体综合征的筛查敏感度分别为98.7%、96.4%和100.0%, 特异度均为99.9%。**结论** NIPT的筛查敏感度和特异度较高, 但仍存在假阳性和假阴性的可能。NIPT高风险孕妇应行产前诊断, 加强检测前后的遗传咨询至关重要。

[关键词] 无创产前检测; 阳性预测值; 产前诊断率

Clinical effect analysis of NIPT prenatal screening in Beijing

Zhang Yan-Chun, Liu Kai-Bo, Zhang Wen, Xu Hong-Yan*

Beijing Maternity Hospital Affiliated to Capital Medical University/Beijing Maternal and Child Health Care Hospital, Beijing 100026, China

*Corresponding author, E-mail: xhy742000@ccmu.edu.cn

This work was supported by the National Key Research and Development Program of China (2018YFC1002304)

[Abstract] **Objective** To evaluate the clinical effect of non-invasive prenatal testing (NIPT) by analyzing the efficiency of fetal chromosomal aneuploidy screening in Beijing. **Methods** The clinical data of 133 899 pregnant women, who underwent NIPT in eight prenatal diagnosis institutions of Beijing from January 2019 to December 2020, were collected and retrospectively analyzed. The test indications, results and prenatal diagnosis results were recorded. The positive rate of all pregnant women was calculated according to the test indications; According to the test results, it can be divided into trisomy 21 syndrome, trisomy 18 syndrome, trisomy 13 syndrome, sex chromosome abnormality, and other chromosome abnormalities. The prenatal diagnosis rate, positive rate, positive predictive value (PPV), sensitivity and specificity were calculated. **Results** Among the NIPT screening indicators, the detection rate of elderly pregnant women was the highest, accounting for 34.0% (45 509/133 899), followed by voluntary requirements, accounting for 32.7% (43 860/133 899). There were 1647 cases with high risk of NIPT, the positive rate was 1.2% (1647/133 899), and the positive rate of NT thickening and ultrasound structure abnormal were the highest in pregnant

[基金项目] 国家重点研发计划(2018YFC1002304)

[作者简介] 张彦春, 医学博士, 副主任医师, 主要从事产前筛查与产前诊断方面的研究

[通信作者] 徐宏燕, E-mail: xhy742000@ccmu.edu.cn

women. One thousand three hundred and forty-eight cases received prenatal diagnosis. The highest prenatal diagnostic rate was trisomy 18 reached to 91.5% (130/142), the lowest was the rate of sex chromosome abnormality reached to 76.4% (488/639). The overall prenatal diagnostic rate was 81.8% (1348/1647). The positive rates of trisomy 21, trisomy 18, trisomy 13, sex chromosome abnormality and other chromosomes abnormality were 0.2% (318/133 899), 0.1% (142/133 899), 0.1% (77/133 899), 0.5% (639/133 899) and 0.4% (471/133 899), respectively. The positive predictive values were 71.1% (226/318), 38.0% (54/142), 18.2% (14/77), 31.3% (200/639) and 17.8% (84/471), respectively. The sensitivity of trisomy 21, trisomy 18 and trisomy 13 was 98.7%, 96.4% and 100.0%, and all the specificity of was 99.9%. **Conclusions** The NIPT had high sensitivity and specificity but also still had the limitations of false positive and false negative. Therefore, prenatal diagnosis should be carried out for NIPT high-risk pregnant women, and it is important to strengthen the genetic counseling before and after testing.

[Key words] non-invasive prenatal testing; positive predictive value; prenatal diagnosis rate

染色体非整倍体异常是最常见的出生缺陷,主要表现为新生儿智力落后、发育迟缓、多发畸形等,在活产新生儿中的发生率为6.25%^[1]。对孕妇进行产前筛查及产前诊断是有效降低染色体异常的重要手段。目前应用最为广泛的产前筛查方法是母亲血清学筛查,该方法费用低,但检出率和阳性预测值(positive predictive value, PPV)也较低,且假阳性率较高^[2]。随着高通量测序技术的发展,无创产前检测(non-invasive prenatal testing, NIPT)已成为目前筛查准确性最高的非介入性产前筛查方法。NIPT对于21、18、13-三体综合症的敏感度分别为95.9%、86.5%及77.5%,特异度分别为99.9%、99.8%及99.9%^[3],但其PPV各研究报道并不一致^[4-5]。PPV是反映筛查诊断效益的重要指标,PPV越高,筛查结果阳性者成为患者的可能性越高。本研究回顾性分析北京市NIPT产前筛查情况,从敏感度、特异度和PPV等三个方面探讨NIPT在胎儿染色体非整倍体产前筛查中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2019年1月—2020年12月在北京市8家产前诊断中心接受NIPT筛查的133 899例孕妇,筛查出染色体异常高风险1647例。收集胎儿染色体检测结果、妊娠结局等信息。所有孕妇均在采集标本前签署知情同意书。本研究由首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院牵头,且已获得首都医科大学附属北京妇产医院医学伦理委员会审核批准(2019-KY-025-01)。

1.2 方法 由国家卫生健康委员会审批的8家北京市产前诊断机构开展孕妇外周血胎儿游离DNA检测,筛查高风险人群行染色体核型分析,NIPT高风险的定义为 Z 值 ≥ 3 或 ≤ -3 ^[6]。通过电话及北京市出生缺陷监测信息系统完成相应的随访,随访内容包括产前诊断、妊娠及分娩结局等,随访时间至产后1年。同时按照北京市管理要求上报产前筛查与产前诊断报表及假阳性和假阴性个案。再将报表和个案根据NIPT检测指征计算阳性率、PPV、敏感

度、特异度和产前诊断率。

1.3 统计学处理 采用SPSS 18.0软件进行统计分析。所有数据均为计数资料,以频数、率或构成比表示,检测结果间的比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NIPT检测指征的构成及阳性率分析 133 899例行NIPT检测的孕妇中,适用人群(血清学筛查临界风险、错过其他筛查孕周及介入性手术禁忌证)占14.8%(19 827/133 899),慎用人群[高龄(预产期年龄 ≥ 35 岁)妊娠、血清学筛查高风险、双胎或体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization and embryo transfer, IVF-ET)妊娠]占41.8%(56 025/133 899),不适用人群[胎儿颈后透明层厚度(*nuchal translucency*, NT)增厚、B超软指标异常及B超检出胎儿结构异常]占0.9%(1152/133 899),其他人群(自愿要求和除上述指征外的其他人群)占42.5%(56 895/133 899)。孕妇数目按筛查指征排序,首位为高龄,占34.0%(45 509/133 899),其次是自愿要求,占32.7%(43 860/133 899)。在不同的筛查指征中,阳性率最高的是NT增厚和B超检出胎儿结构异常,分别为5.8%(41/712)和5.6%(5/89)。具体筛查情况见表1。

2.2 NIPT筛查结果分析 133 899例孕妇中,高风险1647例(1.2%),其中21-三体综合征高风险318例,18-三体综合征高风险142例,13-三体综合征高风险77例,性染色体异常高风险639例,其他常染色体异常高风险471例。21-三体综合征、18-三体综合征、13-三体综合征、性染色体异常和其他染色体异常的阳性率分别为0.2%(318/133 899)、0.1%(142/133 899)、0.1%(77/133 899)、0.5%(639/133 899)和0.4%(471/133 899),总阳性率为1.2%(1647/133 899)(表1),PPV分别为71.1%(226/318)、38.0%(54/142)、18.2%(14/77)、31.3%(200/639)和17.8%(84/471),差异有统计学意义($\chi^2=107.42$, $P < 0.001$)。21-三体综合征、18-

表1 北京市2019-2020年NIPT筛查指征分布及异常结果阳性情况

Tab.1 Distribution of screening indicators and positive abnormal results of NIPT screening from 2019 to 2020

| 筛查指征 | 检测人数 | 构成比 (%) | 21-三体综合征 | | 18-三体综合征 | | 13-三体综合征 | | 性染色体异常 | | 其他染色体异常 | | 合计 | |
|-------------|---------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|
| | | | 高风险 人数 | 阳性率 (%) | 高风险 人数 | 阳性率 (%) | 高风险 人数 | 阳性率 (%) | 高风险 人数 | 阳性率 (%) | 高风险 人数 | 阳性率 (%) | 高风险 人数 | 阳性率 (%) |
| 高龄妊娠 | 45 509 | 34.0 | 156 | 0.3 | 66 | 0.1 | 24 | 0.1 | 246 | 0.5 | 171 | 0.4 | 663 | 1.5 |
| 血清学筛查高风险 | 4923 | 3.7 | 29 | 0.6 | 12 | 0.2 | 3 | 0.1 | 25 | 0.5 | 30 | 0.6 | 99 | 2.0 |
| 血清学筛查临界风险 | 19 214 | 14.3 | 27 | 0.1 | 12 | 0.1 | 16 | 0.1 | 71 | 0.4 | 51 | 0.3 | 177 | 0.9 |
| NT增厚 | 712 | 0.5 | 16 | 2.2 | 12 | 1.7 | 5 | 0.7 | 4 | 0.6 | 4 | 0.6 | 41 | 5.8 |
| B超软指标异常 | 351 | 0.3 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 7 | 2.0 |
| B超检出胎儿结构异常 | 89 | 0.1 | 1 | 1.1 | 1 | 1.1 | 2 | 2.2 | 1 | 1.1 | 0 | 0 | 5 | 5.6 |
| 双胎/IVF-ET妊娠 | 5593 | 4.2 | 9 | 0.2 | 4 | 0.1 | 3 | 0.1 | 28 | 0.5 | 10 | 0.2 | 54 | 1.0 |
| 错过其他筛查时机 | 531 | 0.4 | 2 | 0.4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.4 | 2 | 0.4 | 6 | 1.1 |
| 自愿要求 | 43 860 | 32.7 | 67 | 0.2 | 27 | 0.1 | 21 | 0 | 212 | 0.5 | 132 | 0.3 | 459 | 1.1 |
| 介入性手术禁忌证 | 82 | 0.1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1.2 | 1 | 1.2 |
| 其他 | 13 035 | 9.7 | 9 | 0.1 | 6 | 0 | 3 | 0 | 48 | 0.4 | 69 | 0.5 | 135 | 1.0 |
| 合计 | 133 899 | 100.0 | 318 | 0.2 | 142 | 0.1 | 77 | 0.1 | 639 | 0.5 | 471 | 0.4 | 1647 | 1.2 |

NIPT: 无创产前检测; NT: 胎儿颈后透明层厚度; IVF-ET: 体外受精-胚胎移植

三体综合征和13-三体综合征的筛查敏感度分别为98.7%、96.4%和100.0%，特异度均为99.9%(表2)。

2.3 NIPT高风险孕妇的产前诊断结果分析 1647例NIPT高风险孕妇中接受介入性产前诊断者共1348例，产前诊断率为81.8%(1348/1647)，21-三体综合征、18-三体综合征、13-三体综合征、性染色体异常和其他染色体异常的产前诊断率分别为88.7%(282/318)、91.5%(130/142)、85.7%(66/77)、76.4%(488/639)和81.1%(382/471)，差异有统计学意义($\chi^2=13.41$, $P=0.009$)，其中21-三体综合征、18-三体综合征和13-三体综合征的总产前诊断率为89.0%(478/537)。

3 讨 论

传统的血清学筛查因检出率低和假阳性率高而使其进一步发展受到了限制^[7]。NIPT是利用高通量测序技术检测孕妇外周血中的胎儿游离DNA，因具有高敏感度、高特异度和无创等特点，在国内外被广泛应用于临床诊断胎儿非整倍染色体异常等。近年来文献报道，NIPT对21-三体综合征的检出率为94.4%~100.0%，18-三体综合征的检出率为87.5%~100.0%，13-三体综合征的检出率为40.0%~100.0%，假阳性率均在1.0%以下^[8-10]。2020年美国妇产学会建议对所有孕妇进行NIPT筛查^[11]。我国国家卫生和计划生育委员会于2016年底在全国开展该项技术的试点工作，北京市同期规范开展NIPT工作。本研究分析了北京市2019—2020年NIPT的数据，有133 899例孕妇选择NIPT检测，其中1647例(1.2%)提示高风险，1348例行产前诊断进行染色体核型分析。《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筛查与诊断工作的通知》中将NIPT的检测对象分为适用人群、慎用人群和不适用人群^[12]。本研究结果发现，自愿要求检测者居多(占32.7%)，可能与北京市的人均收入高有关。高龄孕产妇选择NIPT的人数最多(占34.0%)，且慎用人群比例(高达41.8%)高于适用人群，这可能与国家生育政策调整、高龄孕妇比例升高有关。在NIPT的筛查指征中，阳性率最高的是超声异常，包括胎儿结构异常和NT增厚，由此可见，超声筛查提示上述异常时，胎儿发生染色体异常的概率会增高，尤其是结构异常和NT增厚，因此建议超声结构异常和NT增厚的胎儿应行介入性产前诊断。既往研究报道，20%~33%超声结构异常的胎儿染色体异常不是常见的非整倍体或三倍体，而先做NIPT检测可能会导致延迟诊断或漏诊^[13]。但对于超声软指标的异常要进行综合评价，孤立性的超声软指标异常可进行NIPT

表2 北京市2019—2020年NIPT的筛查效果分析

Tab.2 Analysis of screening effect of NIPT in Beijing from 2019 to 2020

| NIPT结果 | 高风险(例) | 真阳性(例) | 假阳性(例) | 假阴性(例) | 敏感度(%) | 特异度(%) | PPV(%) |
|----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 21-三体综合征 | 318 | 226 | 92 | 3 | 98.7 | 99.9 | 71.1 |
| 18-三体综合征 | 142 | 54 | 88 | 2 | 96.4 | 99.9 | 38.0 |
| 13-三体综合征 | 77 | 14 | 63 | 0 | 100.0 | 99.9 | 18.2 |
| 性染色体异常 | 639 | 200 | 439 | — | — | — | 31.3 |
| 其他染色体异常 | 471 | 84 | 387 | — | — | — | 17.8 |
| 合计 | 1647 | 578 | 1069 | 5 | 99.1 | 99.2 | 35.1 |

NIPT: 无创产前检测; PPV: 阳性预测值; “—”: 无具体数值

检测^[14]。本研究发现, 超声软指标异常的阳性率为2.0%(7/351), 与唐筛高风险的阳性率相近。因此, 建议两个及以上超声软指标异常或鼻骨缺失等^[15]应进行产前诊断, 上述异常应在检测前后充分告知患者相应检查方法的利弊。

本研究中NIPT对21-三体综合征、18-三体综合征和13-三体综合征的敏感度分别为98.7%、96.4%和100.0%, 特异度均为99.9, 与既往文献报道基本一致^[16]。21-三体综合征筛查最为准确, PPV为71.1%, 高于18-三体综合征(38.0%)和13-三体综合征(18.2%), 与国内外报道的21-三体综合征、18-三体综合征和13-三体综合征的PPV基本一致^[7,17]。13-三体综合征PPV较低, 可能是由于病例数较少, 差异更明显。本研究结果提示, NIPT高风险并不意味着胎儿异常, 进行产前诊断是必不可少的。但是, 从北京市近两年的产前诊断率和出生缺陷监测结果来看, 仍存在未经诊断直接终止妊娠的情况, 因此有必要加强产前咨询医师的业务培训, 以免引起不必要的医疗纠纷。此外, 本研究还对非目标疾病(性染色体异常和其他染色体异常)进行了分析, 发现性染色体异常和其他染色体异常的PPV分别为31.3%和17.8%, 其中其他染色体异常的PPV与既往研究报道相似^[18], 性染色体的PPV略低于其他研究^[18-19], 可能与以下两方面有关: (1)性染色体异常的产前诊断率低, 可能与医师对NIPT性染色体异常的相关告知不足或者家庭对于性染色体异常胎儿的接受程度较其他染色体异常的胎儿高有关; (2)在随访期内性染色体异常胎儿出生后未进行验证, 且在新生儿时期未表现出行为或智力异常^[20]。因此, 在进行NIPT检测前充分告知孕妇其局限性是非常重要的。

本研究还发现5例NIPT检测为低风险, 但后续因超声异常确诊的假阴性病例, 这与NIPT检测的DNA来源主要为胎盘滋养层细胞有关。虽然相关研究证实胎儿与胎盘组织的遗传物质相同^[21], 但当滋养层细胞正常, 间充质与胎儿存在嵌合时, 可导致NIPT结果呈假阴性, 或当滋养层细胞、间充

质核心与胎儿存在嵌合, 但嵌合水平较低时也会导致假阴性^[22]。此外, 本研究还发现了1000余例假阳性病例。NIPT假阳性的原因既往报道主要有以下几方面: 受精卵发生染色体不分离或三倍体胚胎发生“三体营救”时可形成限制性胎盘嵌合, 而胎儿染色体核型正常, 这种情况下若胎盘异常染色体细胞释放游离DNA, 往往导致NIPT结果出现假阳性^[23]; 孕妇外周血胎儿游离DNA有母血污染的可能, 如果母亲存在染色体异常, 同样会导致NIPT假阳性^[24]。但在北京市的产前诊断中心进行假阳性和假阴性原因验证的病例数较少, 因此本研究未对其具体原因进行分析, 后续将加强管理, 并收集假阳性和假阴性母血和胎盘组织进行原因验证。

综上所述, NIPT检测的敏感度和特异度较高, 但仍可能存在假阳性和假阴性, 且在不同的筛查指征下NIPT的阳性率也不同, 因此, 重视NIPT检测前后的遗传咨询非常重要, 尤其应充分告知孕妇NIPT的局限性, 以及在检测结果为高风险后行产前诊断的重要性。此外, 加强NIPT假阳性和假阴性的原因验证也将成为后续工作的重点内容。

【参考文献】

- [1] Driscoll DA, Gross S. Clinical practice. Prenatal screening for aneuploidy[J]. N Engl J Med, 2009, 360(24): 2556-2562.
- [2] Giannopoulos E, Tsakiridis I, Mamopoulos A, et al. Invasive prenatal diagnostic testing for aneuploidies in singleton pregnancies: a comparative review of major guidelines[J]. Medicina (Kaunas), 2022, 58(10): 1472.
- [3] Demko Z, Prigmore B, Benn P. A critical evaluation of validation and clinical experience studies in non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18, and 13 and monosomy X[J]. J Clin Med, 2022, 11(16): 4760.
- [4] Ma Y, Lu YP, Gao ZY, et al. Clinical performance of non-invasive prenatal testing in 7 707 pregnancies[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2020, 41(6): 568-572. [马莹, 卢彦平, 高志英, 等. 无创产前筛查技术的临床效能分析[J]. 解放军医学院学报, 2020, 41(6): 568-572.]
- [5] Wang YX, Peng HS, Hou YP, et al. Comparison of clinical application value of non-invasive prenatal testing in young and elderly pregnant women[J/CD]. Chin J Prenat Diagn (Electr Ver), 2019, 11(4): 37-41. [王奕霞, 彭海山, 侯亚萍, 等. 无创基因检

- 测在低龄与高龄孕妇中的临床应用价值比较[J/CD]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2019, 11(4): 37-41.]
- [6] Chiu RWK, Chan KCA, Gao Y, *et al.* Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(51): 20458-20463.
 - [7] Zeng L, Deng Y, Wei P, *et al.* Analysis of fetal chromosome aneuploidies and pregnancy outcomes in 58 113 cases of non-invasive prenatal testing in Sichuan[J]. *Chin J Birth Health Hered*, 2021, 29(5): 658-663. [曾兰, 邓艺, 魏萍, 等. 四川地区 58 113 例无创DNA产前检测胎儿染色体非整倍体及其妊娠结局分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2021, 29(5): 658-663.]
 - [8] Bedei I, Wolter A, Weber A, *et al.* Chances and challenges of new genetic screening technologies (NIPT) in prenatal medicine from a clinical perspective: a narrative review[J]. *Genes*, 2021, 12(4): 501.
 - [9] la Verde M, de Falco L, Torella A, *et al.* Performance of cell-free DNA sequencing-based non-invasive prenatal testing: experience on 36, 456 singleton and multiple pregnancies[J]. *BMC Med Genomics*, 2021, 14(1): 93.
 - [10] Wang Y, Li N, Zhang LH, *et al.* Evaluation of non-invasive prenatal test in detection of fetal aneuploidy abnormality in 11 501 singleton pregnancies with different clinical indications[J]. *Prog Obstet Gynecol*, 2021, 30(11): 827-832. [王玉, 李娜, 张丽华, 等. 11 501 例不同临床指征单胎孕妇 NIPT 临床应用效力比较[J]. 现代妇产科进展, 2021, 30(11): 827-832.]
 - [11] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics; Committee on Genetics; Society for Maternal-Fetal Medicine. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities: ACOG Practice Bulletin, Number 226[J]. *Obstet Gynecol*, 2020, 136(4): e48-e69.
 - [12] National Health and Family Planning Commission. Notice of the General Office of the National Health and Family Planning Commission on standardizing and orderly carrying out prenatal screening and diagnosis of cell-free DNA in the peripheral blood of pregnant women[EB/OL]. [2016-11-09], <http://www.nhc.gov.cn/fys/s3581/201611/0e6fe5bac1664ebda8bc28ad0ed68389.shtml>. [国家卫生计生委. 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[EB/OL]. [2016-11-09]. <http://www.nhc.gov.cn/fys/s3581/201611/0e6fe5bac1664ebda8bc28ad0ed68389.shtml>.]
 - [13] Mastromoro G, Guadagnolo D, Khaleghi Hashemian N, *et al.* Molecular approaches in fetal malformations, dynamic anomalies and soft markers: diagnostic rates and challenges-systematic review of the literature and meta-analysis[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(3): 575.
 - [14] Zhang LZ, Wei Y, Bai LW. Clinical application of NIPT in low-risk pregnant women with solitary abnormal ultrasound soft marker[J]. *Chin J Fam Plann Obstet*, 2020, 12(8): 49-52, 58. [张丽珍, 魏瑗, 白力伟. 无创产前检测在孤立性超声软指标异常低危孕妇中的临床应用探讨[J]. 中国计划生育和妇产科, 2020, 12(8): 49-52, 58.]
 - [15] Chen YP, Zhou Q, Shi Y, *et al.* Preliminary study on prenatal screening and diagnosis of abnormal fetal ultrasound[J]. *Prog Obstet Gynecol*, 2021, 30(10): 780-782. [陈英苹, 周琴, 史焱, 等. 胎儿超声异常行产前筛查与诊断的初步探讨[J]. 现代妇产科进展, 2021, 30(10): 780-782.]
 - [16] D'Ambrosio V, Squarcella A, Vena F, *et al.* Update in non-invasive prenatal testing[J]. *Minerva Ginecol*, 2019, 71(1): 44-53.
 - [17] Luo LS, Meng FJ, Zhang N, *et al.* 5756 cases analysis of non-invasive prenatal fetal free-DNA testing in peripheral serum of pregnant women[J]. *J Int Reprod Health/Fam Plan*, 2018, 37(2): 103-106. [罗丽双, 孟繁杰, 张宁, 等. 5756 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.]
 - [18] Wang JW, Lv YN, Qiao B, *et al.* Cell-free fetal DNA testing and its correlation with prenatal indications[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2021, 21(1): 585.
 - [19] Zheng Y, Wan S, Dang Y, *et al.* Non-invasive prenatal testing for detection of trisomy 13, 18, 21 and sex chromosome aneuploidies in 8594 cases[J]. *Ginekol Pol*, 2019, 90(5): 270-273.
 - [20] Berglund A, Stockholm K, Gravholt CH. The epidemiology of sex chromosome abnormalities[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2020, 184(2): 202-215.
 - [21] Stefanovic V. The importance of pre- and post-test counseling for prenatal cell-free DNA screening for common fetal aneuploidies[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2019, 19(3): 201-215.
 - [22] 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.
 - [23] Chen CP, Tsai C, Lin MH, *et al.* Application of non-invasive prenatal testing in late gestation in a pregnancy associated with intrauterine growth restriction and trisomy 22 confined placental mosaicism[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2017, 56(5): 691-693.
 - [24] Hartwig TS, Ambye L, Sørensen S, *et al.* Discordant non-invasive prenatal testing (NIPT) - a systematic review[J]. *Prenat Diagn*, 2017, 37(6): 527-539.

(责任编辑: 张小利)