

# 产前诊断技术在产科的临床应用专题讨论

无创产前检测在产科母体并发症和合并症诊断中的应用价值 .....	施炜慧, 徐晨明
全外显子测序技术在胎儿结构异常产前诊断中的应用 .....	孔令蓉, 孙路明
影像学技术对胎盘植入性疾病的诊断价值 .....	曾 帅, 赵扬玉
孕晚期介入性产前诊断的安全性及挑战 .....	李志华, 李穗婷, 陈敦金
多学科协作在产前诊断中的作用 .....	蒋宇林, 余 昶

文章编号: 1003-6946(2025)08-0617-04

## 无创产前检测在产科母体并发症和合并症诊断中的应用价值

施炜慧, 徐晨明

(复旦大学附属妇产科医院妇产科遗传中心, 上海 200011)

中图分类号: R714.5

文献标志码: B

无创产前检测 (non-invasive prenatal testing, NIPT) 利用新一代测序技术对母体外周血中胎儿游离 DNA (cell-free DNA, cfDNA) 片段进行生物信息分析, 能够有效筛查 21-三体综合征 (唐氏综合征)、13-三体综合征 (帕陶氏综合征) 及 18-三体综合征 (爱德华氏综合征) 三大染色体疾病。与传统的血清学筛查相比, NIPT 具有更高的敏感度和特异度, 因此, 其作为产前筛查的首选方法已在全球得到了广泛的应用。随着基因测序技术的发展, 新一代 NIPT 技术逐步扩展到了针对胎儿染色体非整倍体、染色体微缺失/微重复综合征和显性单基因遗传病的同步筛查, 并在临床得到推广及应用<sup>[1]</sup>。近年来, NIPT 的应用不仅限于胎儿健康的监测, 其在识别和管理妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 和胎儿生长受限 (fetal growth restriction, FGR) 等母体并发症和合并症方面的潜力也逐渐受到关注。本文将系统梳理 NIPT 在产科母体并发症和合并症诊断中应用的现状, 旨在揭示 NIPT 在提高妊娠安全性和改善母儿结局方面的潜在价值, 为临床实践提供参考和指导。

### 1 无创产前检测对妊娠期高血压疾病的早期预测

妊娠期高血压疾病是产科常见的并发症, 包括妊

娠期高血压、子痫前期-子痫、妊娠合并慢性高血压及慢性高血压伴发子痫前期, 其中子痫前期-子痫是导致孕产妇及围生儿病死率升高的主要原因之一。其发生机制复杂, 涉及多种因素, 如遗传、环境和免疫因素等。该类疾病主要的病理生理机制包括胎盘发育不良、血管内皮功能障碍和系统性炎症反应等, 这些变化均可造成滋养细胞的凋亡和坏死增多。及时识别和管理子痫前期等高风险孕妇可显著改善母婴结局, 因此风险评估模型是妊娠期高血压疾病的研究热点。目前多数研究将母体特征 [年龄、体质指数 (BMI)、种族等]、超声指标 (胎儿生长曲线、脐血流等) 以及血清生物标志物 [妊娠相关血浆蛋白 A (PAPP-A)、胎盘生长因子 (PlGF)、可溶性 fms 样酪氨酸激酶-1 (sFlt-1) 等] 等风险因素作为单一或多项指标建立评估体系, 但总体对妊娠期高血压疾病的检出率差异较大 (35% ~ 73%), 且各研究间存在高度异质性。

NIPT 检测中的 cfDNA 主要来源于胎盘的滋养层细胞, 因此当母体存在妊娠期高血压或子痫前期等并发症时, cfDNA 信号特征可能相应或提前出现变化。一项包含 56110 例孕妇的队列研究发现, 胎儿 cfDNA 比例 (fetal fraction, FF) 低的孕妇, 妊娠期高血压或子痫前期的发生风险更高, 提示 FF 可作为一种生物标志物, 用于预测妊娠期高血压疾病的风险评估<sup>[2]</sup>。有研究在利用临床风险因素 (如母亲年龄、BMI、孕次、既往病史和受孕方式等) 构建预测子痫前期人工神经网络模型时发现, 若同时结合 FF 和总 cfDNA 浓度分析, 可明显提高早发型子痫前期 (孕周 < 34 周) 预测的敏感度<sup>[3]</sup>。此外, 与对照人群相比, 子痫前期病例基因启动子区域的 cfDNA 覆盖度也存在差异, 联合 cfDNA 覆盖度与临床风险因素的算法模型对早发型子痫前期的预测显示出了更高的敏感度<sup>[4]</sup>。

全基因组甲基化相关研究揭示了胎盘为适应内外环境变化呈现特定的甲基化特征和印记模式, 而氧

基金项目: 国家重点研发计划 (编号: 2023YFC2705600; 2023YFC2705601); 上海市科委科技项目 (编号: 22S31901500); 上海市申康医院发展中心项目 (编号: SHDC12023120)

通讯作者: 徐晨明, E-mail: chenming\_xu2006@163.com

化应激等引发胎盘功能障碍的病理过程被证实可诱发胎盘甲基化模式异常及基因表达改变。有研究对子痫前期病例 NIPT 样本进行甲基化分析,发现孕晚期的 cfDNA 相较于孕早期呈现更低的甲基化状态,较对照组全孕期的甲基化水平也存在显著差异。更有意义的是,孕晚期发生子痫前期的孕妇,在孕早期已显示出与正常妊娠不同的甲基化模式,提示 cfDNA 相关表观遗传改变可能早于临床症状出现<sup>[5]</sup>。该研究利用鉴定出的差异甲基化区域构建了独立应用的预测模型,敏感度达 71.4%,特异度达 100%。

随着检测和分析技术的发展,有研究者利用 cfDNA 深度测序数据绘制了体内核小体全基因组占据模式图谱。核小体不仅保护 cfDNA 片段免于降解,其占据模式与细胞核结构、基因架构及表达特征高度相关,能够反映来源组织的染色质特征。基于此,一项最新的研究开发了核小体可及性量化母胎组织特征的智能算法,通过解读 cfDNA 的核小体分布模式,能在孕 16 周前捕捉到胎盘缺氧和血管内皮损伤的早期信号<sup>[6]</sup>。在 831 例的独立验证队列中,该子痫前期风险预测模型对子痫前期的预测敏感度达 81%,为子痫前期风险评估及预防提供了更精准的方法<sup>[6]</sup>。

## 2 无创产前检测对妊娠期糖尿病的早期预测

GDM 是指在妊娠期间首次出现或被诊断的葡萄糖耐量异常,是妊娠期间常见的内分泌疾病,影响着全球约 16.7% 的孕妇。受孕龄女性肥胖率上升、生育年龄推迟等流行病学因素影响,GDM 全球患病率持续攀升。长期以来,GDM 被认为主要与新生儿出生体质量增加等产科及新生儿并发症相关。而近年来研究逐渐证实母体高血糖对胎儿的影响早在传统诊断时点(孕 24 周)之前就已显现并可持续至儿童期及青春期,是母体及子代未来发生心血管代谢疾病的重要危险因素。最新 Cochrane 系统评价指出,GDM 的饮食干预和(或)胰岛素治疗,可显著降低巨大儿、子痫前期、死亡、肩难产等围产期并发症的发病率<sup>[7]</sup>。因此,GDM 的早期诊断和管理是预防不良分娩结局、降低 2 型糖尿病和心血管疾病等远期并发症的关键策略。

NIPT 作为一种新兴的产前筛查手段,逐渐在 GDM 的管理中展现出应用价值。多项研究表明,与正常人群相比,GDM 病例中母体血清 FF 水平更低,这可能由于 GDM 引起胎盘出现绒毛水肿、合体滋养层纤维素沉积及细胞滋养层显著增生等病理生理变化,从而减少了胎儿 cfDNA 的释放,然而其发生机制仍有待阐明。

遗传变异对人类疾病易感性具有重要影响,为探索疾病病因及创新防治方法提供重要依据。有研究对 NIPT 数据进行全基因组关联分析(genome-wide association studies, GWAS),发现 4 个基因位点(*MT-*

*NR1B*、*CDKALI*、*SLC30A8* 和 *CPO*)与 GDM 易感性显著相关<sup>[8]</sup>。其中最具显著性的 *MTNR1B* 基因编码的褪黑素受体 1B 对胰岛素分泌具有抑制作用,已有研究证实该基因内含子区的主要单核苷酸多态性(rs10830963)与空腹血糖水平、糖化血红蛋白、2 型糖尿病及新生儿出生体质量存在关联。此外,研究者利用 NIPT 技术对具有妊娠合并症的人群进行亚染色体微缺失/微重复筛查,发现 3 个染色质区域(Chr1:26~29 Mb、Chr8:1~16 Mb、ChrX:75~78 Mb)的重复与 GDM 发生显著相关<sup>[9]</sup>。利用 DAVID 数据库对区域中的 151 个基因进行富集分析发现,多数基因属于  $\alpha$  和  $\beta$ -防御素家族,其中的 *DEFA1*、*DEFA3*、*DEFB1* 等防御素家族成员,已被多项研究证实与 1 型和 2 型糖尿病相关。在此基础上,有研究采用非重叠滑动窗口法对低深度( $\sim 0.2 \times$ )的 NIPT 测序数据进行拷贝数变异(copy number variations, CNV)覆盖度筛选,并利用卷积神经网络建立二分类模型,可将 GDM 高风险孕妇与低风险孕妇区分开,准确率达 88.14%,为 GDM 早期识别与管理提供了依据<sup>[10]</sup>。

在对 cfDNA 进行低深度全基因组测序时,研究者发现基因启动子区的 cfDNA 覆盖模式可反映基因表达水平,并用于预测妊娠并发症或合并症。国内一项利用 NIPT 高深度( $\sim 60 \times$ )测序数据的研究,鉴定了 GDM 特异性 cfDNA 片段特征,并筛选出 50 个特征基因的转录起始位点作为 cfDNA 特征标志,能够有效区分 GDM 与对照人群<sup>[11]</sup>,提示 cfDNA 覆盖模式可作为早期预测 GDM 的新型生物学标志物。

## 3 无创产前检测在其他妊娠期并发症和合并症诊断中的应用

早产指发生于妊娠达 28 周但不足 37 周的分娩,是新生儿发病和死亡的首要原因,其中自发性早产占早产总数的 70%。目前临床上常用的经阴道超声检查宫颈长度与宫颈阴道分泌物胎儿纤连蛋白检测的阳性预测值并不理想。多项研究探索了胎儿 cfDNA 与早产的相关性,其中部分研究发现早产孕妇的胎儿 cfDNA 水平较足月分娩者显著升高,然而这些研究尚无法确证胎儿 cfDNA 的预测效能。随着检测技术的发展,微阵列和新一代测序等高通量技术可对血液中的循环游离 RNA(cell-free, cfRNA)进行分析,不仅能够量化不同组织对 cfRNA 的贡献程度,还可动态监测组织发育与健康状况的变化轨迹。在一项对 38 例孕妇(23 例足月产和 15 例早产)的初步研究中,研究者利用母体血中筛选出的 7 种 cfRNA(*CLCN3*、*DAPPI*、*PPBP*、*MAP3K7CL*、*MOB1B*、*RAB27B*、*RGS18*)建立联合模型,对早产进行早期预测准确度达



75%<sup>[12]</sup>。此外,该研究发现母体 cfRNA 能够在无需依赖末次月经等参数的情况下预测胎龄,其检测效能与超声相当,提示 cfRNA 检测可同时实现孕周评估和早产风险预测。

FGR 是围产儿患病与死亡的重要原因,与远期不良结局(如代谢紊乱、糖尿病和高血压等)密切相关。FGR 病理机制可能涉及胎儿自身、母体因素或胎盘功能异常,其中遗传学因素是其重要的病因之一。值得注意的是,对胎儿染色体非整倍体、染色体微缺失/微重复综合征和显性单基因遗传病进行同步筛查的新一代 NIPT 技术(NIPT 2.0)目前已逐步应用于临床。一项包含 1090 例高风险孕妇的 NIPT 2.0 前瞻性研究中成功检出 135 例遗传变异,其中 FGR 病例(35 例)中检出 1 例存在单基因致病变异,经传统的产前诊断方法验证具有 98.5% 的敏感性<sup>[1]</sup>。此外,基于 NIPT 的低深度全基因组测序对 cfDNA 覆盖度的分析,纳入了 13 种基因启动子区域的预测模型对 FGR 的识别准确度约为 78.9%<sup>[13]</sup>。

妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是妊娠晚期出现的以皮肤瘙痒和血胆汁酸增高为主的病变,可致死胎、早产、羊水胎粪污染及新生儿呼吸窘迫综合征等并发症。尽管已有大量研究,但 ICP 的分子机制尚未完全阐明,且目前仍缺乏早期预测的生物标志物。一项最新的研究利用高通量测序技术分析孕早期母体血浆 cfRNA,发现早发型与晚发型 ICP 患者呈现不同的 cfRNA 特征谱,并构建出包含 5 种基因(*ABCA2*、*SLC7A2*、*PXK*、*RNF141*、*FCHO2*)的 ICP 预测模型,对 ICP 的早期预测准确度为 81%,展现了 cfRNA 在妊娠并发症中的临床应用潜力<sup>[14]</sup>。

#### 4 挑战与局限

NIPT 技术作为一种无创的产前筛查方法,不仅在胎儿健康监测中发挥着重要作用,也为产科母体并发症和合并症的筛查提供了新的可能性。随着下一代测序技术的发展,NIPT 的检测敏感度和特异度显著提高,能够更准确地识别常见的染色体异常,并逐渐扩展到对单基因疾病和染色体微缺失/微重复综合征的检测。以 NIPT 样本为基础的全基因组测序、全基因组甲基化测序、转录组测序等方法,结合机器学习和人工智能的分析策略,为妊娠期高血压疾病、GDM、早产、FGR、ICP 等孕期并发症和合并症的识别和管理提供了新的思路和方法。

尽管 NIPT 在早期预测产科母体并发症和合并症中表现出良好的前景,但其局限性也不容忽视。首先,NIPT 的准确性和敏感度在不同人群和不同研究中可能存在差异,故在临床推广时需要谨慎评估其适用性;NIPT 目前仍属筛查技术,鉴于局限性胎盘嵌合、胎

儿嵌合、母体 CNV 等干扰因素,其存在假阴性或假阳性结果,确诊需依赖侵入性检测。其次,目前的研究大多集中在小规模的单中心试验,尚需进一步的多中心研究来验证其效果和安全性。最后,NIPT 的广泛应用可能产生某些遗传状况的过度筛查或引起选择性终止妊娠的社会压力,因此应当平衡技术进步与伦理道德之间的关系,确保孕妇在知情同意的基础上做出选择。

综上所述,随着对 NIPT 应用价值的深入研究,其有望在未来的产科实践中发挥更加重要的作用,为母儿健康提供更全面的保障。

#### 参 考 文 献

- [1] Zhang J, Wu Y, Chen S, et al. Prospective prenatal cell-free DNA screening for genetic conditions of heterogenous etiologies [J]. *Nat Med*, 2024, 30(2): 470–479.
- [2] Becking EC, Scheffer PG, Henrichs J, et al. Fetal fraction of cell-free DNA in noninvasive prenatal testing and adverse pregnancy outcomes: a nationwide retrospective cohort study of 56,110 pregnant women [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2024, 231(2): 244. e1–e18.
- [3] Khalil A, Bellesia G, Norton ME, et al. The role of cell-free DNA biomarkers and patient data in the early prediction of preeclampsia: an artificial intelligence model [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2024, 231(5): 554. e1–e18.
- [4] Yu Y, Xu W, Zhang S, et al. Non-invasive prediction of preeclampsia using the maternal plasma cell-free DNA profile and clinical risk factors [J]. *Front Med*, 2024, 11: 1254467.
- [5] Baetens M, Van Gaever B, Deblaere S, et al. Advancing diagnosis and early risk assessment of preeclampsia through noninvasive cell-free DNA methylation profiling [J]. *Clin Epigenetics*, 2024, 16(1): 182.
- [6] Adil M, Kolarova TR, Doebley AL, et al. Preeclampsia risk prediction from prenatal cell-free DNA screening [J]. *Nat Med*, 2025, 31(4): 1312–1318.
- [7] Alwan N, Tuffnell DJ, West J. Treatments for gestational diabetes [J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, 3: CD003395.
- [8] Zhen J, Gu Y, Wang P, et al. Genome-wide association and Mendelian randomisation analysis among 30,699 Chinese pregnant women identifies novel genetic and molecular risk factors for gestational diabetes and glycaemic traits [J]. *Diabetologia*, 2024, 67(4): 703–713.
- [9] Wu G, Li R, Tong C, et al. Non-invasive prenatal testing reveals copy number variations related to pregnancy complications [J]. *Mol Cytogenet*, 2019, 12: 38.
- [10] Wang Y, Sun P, Zhao Z, et al. Identify gestational diabetes mellitus by deep learning model from cell-free DNA at the early gestation stage [J]. *Brief Bioinform*, 2023, 25(1): bbad492.
- [11] Tang Z, Wang S, Li X, et al. Longitudinal integrative cell-free DNA analysis in gestational diabetes mellitus [J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(8): 101660.
- [12] Ngo TTM, Moufarrej MN, Rasmussen MH, et al. Noninvasive blood tests for fetal development predict gestational age and preterm delivery [J]. *Science*, 2018, 360(6393): 1133–1136.
- [13] Guo Z, Yang F, Zhang J, et al. Whole-genome promoter profiling of plasma DNA exhibits diagnostic value for placenta-origin pregnancy complications [J]. *Adv Sci*, 2020, 7(7): 1901819.

- [14] Sun J, Wang WJ, Zhou X, et al. Early characterisation and prediction of liver diseases in pregnancy by plasma cell-free RNAs [J]. *Clin Transl Med*, 2023, 13(10): e1439.

(收稿日期: 2025-04-07)

文章编号: 1003-6946(2025)08-0620-03

## 全外显子测序技术在胎儿结构异常产前诊断中的应用

孔令蓉<sup>1</sup>, 孙路明<sup>2</sup>

(1. 同济大学附属妇产科医院产前诊断及胎儿医学科, 上海 201204; 2. 上海交通大学医学院附属新华医院产科胎儿医学与宫内儿科诊治中心, 上海 200092)

中图分类号: R714.5

文献标志码: B

胎儿结构异常是指胎儿在发育过程中出现的器官或系统形态学异常, 可能涉及多个系统, 发病率约 3%。导致胎儿结构异常的常见原因包括遗传因素、环境因素以及母体因素。其中遗传因素是胎儿结构异常的重要病因之一, 且预后较差。遗传疾病病因复杂, 染色体结构异常、染色体片段微缺失/微重复以及单基因变异均可导致胎儿结构异常。然而染色体核型分析和染色体微阵列分析 (CMA), 仅能诊断约 40% 的病例, 剩余 60% 的病例无法明确病因<sup>[1]</sup>。在染色体核型和 CMA 阴性的病例中, 全外显子测序 (whole exome sequencing, WES) 可将诊断率提高 8.5% ~ 10%<sup>[2,3]</sup>。WES 通过靶向检测基因组外显子区域, 显著提高了额外诊断率。与传统技术相比, WES 还能够在临床表现不典型或症状轻微的情况下发现致病突变, 从而提高早期干预的可能性。WES 作为一种新兴的基因检测技术, 在产前诊断领域展现出显著优势。WES 能够同时检测数千个基因, 覆盖了人类基因组中约 85% 的已知致病突变, 大大提高了诊断的全面性和效率。WES 具有较高的分辨率, 能够检测到单核苷酸变异、小片段插入/缺失等多种类型的基因变异, 为精准诊断提供了有力支持。此外, 随着测序成本的下降和数据分析能力的提升, WES 在临床应用中变得越来越经济可行。

### 1 全外显子测序的优势

1.1 提升结构遗传病因额外检出诊断率 相关研究发现, 骨骼系统异常的 WES 诊断率最高, 通常在 40% ~ 50%。骨骼发育涉及大量基因, 且许多骨骼发育不良综合征与特定基因突变相关。例如, *FGFR3* 基因突变与软骨发育不全密切相关, *COL1A1*/*COL1A2*

基因突变与成骨不全相关。WES 能够全面检测相关基因的突变, 为骨骼系统异常的诊断提供重要信息。对于胎儿脑部结构异常, 如胼胝体发育不全、小头畸形等, WES 的诊断率可达 30% ~ 40%。这主要是因为许多神经发育障碍与单基因突变密切相关。在心血管系统异常的检测中, WES 的诊断率相对较低, 通常在 15% ~ 25% 之间。这可能是由于心脏发育涉及复杂的基因调控网络, 且许多先天性心脏病可能由多基因因素或环境因素引起。然而, 对于一些特定类型的心脏畸形, 如左心发育不全综合征, WES 仍能提供有价值的诊断信息。例如, *GATA4*、*NKX2-5* 等基因突变与特定类型的心脏畸形相关, WES 可以帮助识别这些突变。在泌尿系统异常的检测中, WES 的诊断率介于神经系统和心血管系统之间, 约为 20% ~ 30%。肾脏发育涉及多个关键基因, 如 *PAX2*、*EYA1* 等, 这些基因的突变可能导致多种肾脏和尿路畸形。WES 能够有效地检测这些基因的突变, 为肾脏发育异常的诊断提供重要依据。例如, 对于胎儿多囊肾, WES 可以帮助鉴别常染色体隐性多囊肾和常染色体显性多囊肾, 这两种疾病分别由 *PKHD1* 和 *PKD1*/*PKD2* 基因突变引起。WES 在诊断多系统畸形胎儿中的优势更为显著。除此之外, 多发畸形胎儿的 WES 诊断率为 19% ~ 35%, 显著高于单系统异常。多系统畸形往往由复杂的基因调控异常或罕见遗传病引起, WES 能够提供更全面的基因筛查, 显著提高诊断率。相比之下, WES 诊断率最低发生在颈项透明层孤立性增加的胎儿 (2%) 和胃肠道异常胎儿 (2%)<sup>[4,5]</sup>。WES 在不同系统的胎儿结构异常检测中表现出显著差异, 这种差异主要源于不同系统发育过程中涉及的基因数量和复杂程度的不同, 以及各类结构异常的遗传异质性。

1.2 发现新致病基因与突变谱扩展 WES 在扩展遗传疾病突变谱方面展现出巨大潜力, 不仅能够验证已知致病基因的突变, 还能识别新的疾病相关基因。在骨骼发育异常领域, WES 研究发现纤毛相关基因如 *DYNC2H1* 和 *WDR35* 的突变可导致短肋-多指综合征等罕见骨骼疾病, 这些发现为理解骨骼发育的分子机制提供了新视角<sup>[3]</sup>。对于肾脏发育异常, WES 研究揭示了 *PKD1* 和 *PKHD1* 基因的新型突变模式。一项纳入 120 例胎儿多囊肾的研究显示, WES 可将诊断率提高至 65%, 其中 15% 为新发突变, 这些发现促使临床重新评估多囊肾的分类标准并优化了遗传咨询策略<sup>[6]</sup>。在生殖遗传学领域, *TUBB8* 基因突变的发现具有里程碑意义, 通过对 50 例卵母细胞成熟障碍患者进行 WES, 研究者鉴定出 *TUBB8* 的致病性变异, 为不孕症的分子诊断开辟了新途径。这些案例表明 WES 在发现新致病基因方面的独特价值, 通过大规模测序

通讯作者: 孙路明, E-mail: luming\_sun@163.com