

无创产前筛查在辅助生殖妊娠人群染色体非整倍体筛查中的应用价值分析

刘建珍 林铿 许碧秋 孟祥荣 李熹昶 覃燕龄 陈鸿桢*

广州市花都区妇幼保健院(胡忠医院),广东 广州 510800

【摘要】 目的 评估辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)妊娠人群应用无创产前筛查(non-invasive prenatal testing, NIPT)检测染色体非整倍体的应用价值,为 ART 妊娠应用 NIPT 筛查提供理论依据。**方法** 收集 2018 年 1 月至 2024 年 6 月在广州市花都区妇幼保健院行 NIPT 检测的 1519 例 ART 妊娠孕妇为研究对象,同期 18856 例自然妊娠孕妇作为对照组,回顾两组的临床信息、NIPT 结果及随访情况,比较两组 NIPT 的检测效能。**结果** ART 妊娠组双胎占比 24.37%,孕妇平均年龄(34.2 ± 4.0)岁,平均孕周(16.3 ± 2.0)周,高龄孕妇占 41.44%,胎儿游离 DNA(cell-free fetal DNA, cfDNA)浓度为(14.65 ± 8.57)%。与自然妊娠组比较,双胎和高龄孕妇均占比高于自然妊娠组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。cfDNA 浓度为低于自然妊娠组,差异有统计学意义($P > 0.05$)。ART 妊娠组临床指征为血清学筛查临界风险、超声软指标异常、孕周错过血清学筛查的孕妇占比分别为 8.30%、3.75%、4.08%,均较自然妊娠组低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。ART 妊娠组检出 T21、T18 及 T13 高风险共 6 例,检出率为 0.40%。经产前诊断确诊 T21、T18 各 1 例,T21、T18 及 T13 阳性预测值(PPV)分别为 100%、50%、0%,复合 PPV 为 40%(2/5),阴性预测值(NPV)均为 100%,NIPT 高风险检出率、NPV 及复合 PPV 与自然妊娠结果相近,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** NIPT 应用在 ART 妊娠人群染色体非整倍体有着与自然妊娠人群相近的检测效能,但其双胎及高龄孕妇占比较自然妊娠人群高,应用 NIPT 时需更慎重。

【关键词】 无创产前筛查;辅助生殖妊娠;染色体非整倍体;产前诊断

【中图分类号】 R715.5 **【文献标识码】** A

Application value analysis of noninvasive prenatal screening for chromosome aneuploidy in assisted reproductive pregnancy

Liu Jianzhen, Lin Keng, Xu Biqu, Meng Xiangrong, Li Xichong, Qin Yanling, Chen Hongzhen*
(Huadu Maternity and Child Healthcare Hospital, Guangzhou Guangdong 510800, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the application value of noninvasive prenatal screening (NIPT) to detect chromosome aneuploidy in assisted reproductive technology (ART) pregnancy, and to provide theoretical basis for NIPT screening in ART pregnancy. **Methods** From January 2018 to June 2024, 1519 pregnant women with ART who underwent NIPT testing in Huadu District Maternal and Child Health Hospital of Guangzhou were collected as the study subjects, and 18,856 pregnant women with natural pregnancy during the same period were used as the control group. Clinical information, NIPT results and follow-up of the two groups were reviewed, and the efficacy of NIPT detection in the two groups was compared. **Results** In ART pregnancy group, twins accounted for 24.37%, the mean age of pregnant

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2025.01.002

基金项目:广州市卫生健康科技一般引导项目(20251A010104);广州市花都区卫生健康局一般科研专项项目(24-HDWS-072);花都区基础与应用基础研究区院联合资助项目(24HDQYLH30)

* 通信作者:陈鸿桢, E-mail:498518724@qq.com

women was (34.2 ± 4.0) years, the mean gestational age was (16.3 ± 2.0) weeks, the elderly pregnant women accounted for 41.44%, and the cffDNA (cell-free fetal DNA, cffDNA) concentration was (14.65 ± 8.57)%. Compared with the natural pregnancy group, the proportion of twins and elderly pregnant women was higher than that of the natural pregnancy group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The concentration of cffDNA was lower than that of natural pregnancy group, and the difference was statistically significant ($P > 0.05$). The clinical indications of ART pregnancy group were critical risk of serological screening, abnormal ultrasound soft indicators, and the proportion of pregnant women who missed serological screening during pregnancy were 8.30%, 3.75% and 4.08%, respectively, which were lower than those of natural pregnancy group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Six high-risk cases of T21, T18 and T13 were detected in ART pregnancy group, and the detection rate was 0.40%. The positive predictive value (PPV) of T21, T18 and T13 was 100%, 50% and 0 respectively, the combined PPV was 40% (2/5), and the negative predictive value (NPV) was 100%. The high risk detection rate of NIPT, NPV and combined PPV were similar to the results of natural pregnancy. There were no significant differences ($P > 0.05$). **Conclusion** The application of NIPT in the detection of chromosome aneuploidy in ART pregnant population is similar to that in natural pregnancy population, but the proportion of twins and elderly pregnant women is higher than that in natural pregnancy population, so the application of NIPT should be more careful.

【Key words】 Non-invasive prenatal testing; Assisted reproductive pregnancy; Chromosome aneuploid; Prenatal diagnosis

随着女性婚育年龄的推迟及辅助生殖技术 (assisted reproductive technology, ART) 的成熟应用, 通过 ART 受孕的孕妇日益增长。据报道, 通过 ART 受孕胎儿染色体异常发生率及检测失败率较自然妊娠高^[1]。寻找一种良好的产前筛查和产前诊断方案对保障辅助生殖技术妊娠母婴健康、优生优育具有重要意义。无创产前筛查 (non-invasive prenatal testing, NIPT) 通过母体循环中胎儿游离 DNA (cell-free fetal DNA, cffDNA) 评估胎儿患 21-三体综合征 (21-trisomy syndrome, T21)、18-三体综合征 (18-trisomy syndrome, T18) 及 13-三体综合征 (13-trisomy syndrome, T13) 的风险率, 具有无创性、高效性等优点, 已成熟应用于自然妊娠人群^[2-3], 但在辅助生殖妊娠的应用价值尚在研究。国家卫生和计划生育委员会《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》指出, 辅助生殖妊娠是 NIPT 的慎用人群^[4]。本研究通过分析 NIPT 在辅助生殖妊娠的检测效能和应用价值, 旨在为 ART 妊娠应用 NIPT 筛查提供研究数据依据。

1 对象和方法

1.1 研究对象 收集 2018 年 1 月至 2024 年 6 月在广州市花都区妇幼保健院产检, 通过辅助生殖受孕并自愿接受 NIPT 筛查的 1519 例孕妇为研究对象, 以同期 18856 例自然妊娠样本作为对照。孕妇年龄在 15~51 岁, 孕周 12~33 周, 因临床或个人要求行 NIPT 检测。本研究通过本院伦理委员会审核并批准通过 (批件号: 2024-028)。

1.2 试剂及仪器 NIPT 检测试剂为广州市达瑞生物科技股份有限公司生产的胎儿染色体非整倍体 (T13/T18/T21) 检测试剂盒 (120 人份/盒)。测序仪为达安基因 DA8600 高通量测序仪。核型分析采用美国 GIBCO 及达晖生物两种培养基行双线培养羊水细胞, 使用北昂 BEION V4.20 染色体分析系统进行核型分析。

1.3 NIPT 检测 用 EDTA 抗凝管采集孕妇外周血 8~10 ml, 分离血浆后行 cffDNA 提取。经洗涤纯化、DNA 洗脱和 DNA 浓度测定 (浓度要求 $> 0.05 \text{ ng}/\mu\text{l}$), 行末端修复、片段末端连接接头和

PCR 扩增 DNA 片段,测定构建 DNA 文库浓度(浓度要求 $>2\text{ ng}/\mu\text{l}$)。对合格样本进行测序,测序数据经去低质量、去重复、GC 校正等处理,分别计算 13、18 和 21 号染色体的 Z 值。 $|Z|<3$ 提示低风险, $|Z|\geq 3$ 提示高风险。质控要求有效数据量 $\geq 3\text{ M}$,cffDNA 浓度 $\geq 5\%$,判定结果合格,否则重测。

1.4 羊水染色体核型分析 对 NIPT 高风险孕妇行羊膜腔穿刺和染色体核型分析。对羊水细胞行双人双线培养,经消化传代-细胞收获-制片-G 显带一系列标准操作程序,使用北昂 BEION V4.20 染色体分析计数来自两线培养基的 20 个细胞,并分析 5 个核型,核型描述严格按《国际细胞基因组学命名体系》进行描述。

1.5 妊娠结局随访 对所有行 NIPT 的孕妇电话随访。对 NIPT 提示高风险孕妇追踪其是否行介入性产前诊断、介入性产前诊断结果及妊娠结局等;NIPT 提示低风险的孕妇追踪胎儿超声结果是否存在异常、妊娠结局等;孕妇分娩后新生儿外观、体重、发育情况等,以分娩后无出生缺陷为阴性。

1.6 统计学分析 采用 PRISM V5.0 软件处理数据。计量资料用 $(\bar{x}\pm s)$ 表达,行 t 检验,计数资料用 $n(\%)$ 表达,行 χ^2 卡方检验或 Fisher 确切概率法,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ART 妊娠组和自然妊娠组一般情况 ART 妊娠组孕妇平均年龄 (34.2 ± 4.0) 岁,平均孕周 (16.3 ± 2.0) 周,高龄孕妇占 41.44%,高于自然妊娠组,差异有统计学意义($\chi^2=484.47, P=0.00$)。双胎占比 24.37%,高于自然妊娠双胎占比,差异有统计学意义($\chi^2=1827.08, P=0.00$)。ART 妊娠组 cffDNA 浓度为 $(14.65\pm 8.57)\%$,低于自然妊娠组,差异有统计学意义($t=-7.466, P=0.00$)。ART 妊娠组的检测失败率为 0.26%,高于自然妊娠组($\chi^2=4.259, P=0.039$)。两组孕妇平均年龄、孕周及重采血率相近,差异无统计学意义($P>0.05$)。ART 妊娠组和自然妊娠组一般情况比较见表 1。

表 1 辅助生殖妊娠与自然胎妊娠孕妇一般情况

组别	双胎 [例(%)]	高龄孕妇 [例(%)]	平均年龄 (岁)	平均孕周 (周)	胎儿游离 DNA 浓度 (%)	重采血 [例(%)]	检测失败 [例(%)]
ART 妊娠组($n=1518$)	370(24.37)	629(41.44)	34.2 ± 4.0	16.3 ± 2.0	18.86	6(0.33)	4(0.26)
自然妊娠组($n=18856$)	427(2.26)	3402(18.04)	31.2 ± 4.7	16.6 ± 2.9	19.39	48(0.25)	13(0.07)
P	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

2.2 ART 妊娠组和自然妊娠组孕妇临床指征分布

ART 妊娠组中,因高龄和孕妇要求行 NIPT 检测的人群比例较高,分别达 41.44%和 31.14%,均高于自然妊娠组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。而超声软指标异常、孕周错过血清学筛查的孕妇比

例较低,分别为 3.75%、4.08%,均低于自然妊娠组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清学筛查临界风险的孕妇占 8.30%,血清学筛查高风险占 11.26%,也均低于自然妊娠组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。ART 妊娠与自然妊娠孕妇临床指征分布见表 2。

表 2 ART 妊娠与自然妊娠孕妇临床指征分布 [例(%)]

组别	血清学筛查 临界风险	超声软指 标异常	孕周错过血清 学筛查时间	血清学筛查 高风险	高龄	孕妇要求行 NIPT 检测
ART 妊娠组($n=1518$)	126(8.30)	57(3.75)	62(4.08)	171(11.26)	629(41.44)	473(31.14)
自然妊娠组($n=18856$)	4805(25.27)	955(5.06)	1540(8.16)	4765(25.27)	3402(18.04)	3389(17.97)
χ^2	226.09	5.11	32.33	150.12	484.47	159.01
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 NIPT 在 ART 妊娠组、自然妊娠组检测效能比较 ART 妊娠组检出 NIPT 高风险 6 例,检出率为 0.40%(6/1518),包括 1 例 T21、2 例 T18 和 3 例 T13。自然妊娠组中,检出 NIPT 高风险 61 例,检

出阳性率为 0.32%(61/18856),包括 27 例 T21、17 例 T18 和 17 例 T13。两组 NIPT 高风险总检出率差异无统计学意义($\chi^2=0.221, P=0.639$)。ART 妊娠中,6 例 NIPT 高风险中 5 例选择了介入性产

前诊断。经羊水核型分析确诊 2 例与 NIPT 结果一致,T21、T18、T13 的 PPV 分别为 100%、50%、0,复合 PPV 为 40%(2/5)。自然妊娠中,61 例 NIPT 高风险中 55 例选择了介入性产前诊断。经羊水核型分析确诊 32 例与 NIPT 结果一致,T21、T18 及

T13 的 PPV 分别为 99.65%、43.75%、18.75%,复合 PPV 为 58.18%(32/55)。两组复合 PPV 相近,差异无统计学意义($\chi^2=0.099,P=0.753$)。T21、T18 及 T13 的 PPV、NPV、灵敏度和特异度详见表 3。

表 3 辅助生殖妊娠与自然妊娠 NIPT 检测效能比较

检测指标	辅助生殖妊娠(n=1518)						自然妊娠(n=18856)					
	辅助生殖单胎妊娠 (n=1148)			辅助生殖双胎妊娠 (n=370)			自然单胎妊娠 (n=18429)			自然双胎妊娠 (n=427)		
	T21	T18	T13	T21	T18	T13	T21	T18	T13	T21	T18	T13
NIPT 高风险(例)	1	1	3	0	1	0	25	17	17	2	0	0
产前诊断(例)	1	1	2	—	1	—	22	16	16	1	—	—
真阳性(例)	1	1	0	—	0	—	21	7	3	1	—	—
PPV(%)	100	50	0	—	0	—	95.45	43.75	18.75	100	—	—
假阴性(例)	0	0	0	—	0	—	1	0	0	0	—	—
NPV(%)	100	100	100	—	100	—	99.99	100	100	100	—	—
灵敏度(%)	100	100	0	—	0	—	95.45	100	100	100	—	—
特异度(%)	100	100	99.87	—	100	—	99.99	99.95	99.93	100	—	—

2.4 ART 妊娠组的随访情况 对 ART 妊娠组 1509 例 NIPT 提示低风险孕妇进行电话回访,28 例多次电话联系无法联系或孕妇不愿意提供胎儿情况而失访,成功随访 1481 例,有效回访率为 96.86%。1481 例低风险胎儿中 10 例出现了难免流产,4 例胎儿宫内死产,4 例胎儿超声异常而引产,流产物或引产的胎儿均未进一步检测。余 1463 例孕妇顺利生产,胎儿出生后未见明显异常。6 例 NIPT 高风险中,1 例 NIPT 提示 T13 的孕妇拒绝产前诊断,后期

随访拒绝提供胎儿情况。5 例 NIPT 高风险孕妇行羊水穿刺诊断,确诊 T21、T18 各 1 例。确诊 T21 和 T18 均引产。1 例 NIPT 提示 T18,经羊水穿刺确诊胎儿染色体核型为 47,XXX,胎儿出生后表现未见异常。余 2 例 NIPT 高风险孕妇经产前诊断确诊均为假阳性,胎儿出生后未见明显表型异常。6 例 ART 妊娠 NIPT 高风险病例的临床信息及妊娠结局见表 4。

表 4 6 例 ART 妊娠 NIPT 高风险病例的临床信息及妊娠结局

序号	超声情况	年龄(岁)	孕周(周)	ART 植入情况	胎儿浓度(%)	NIPT 结果	染色体核型结果	妊娠结局
1	单胎	39	17	植入 2 枚,存活 1 枚	12.49	T21	47,XN,+21	引产
2	单胎	38	16	植入 2 枚,存活 1 枚	19.50	T18	47,XN,+18	引产
3	双胎	38	17	植入 2 枚,存活 2 枚	26.45	T18	46,XN	活产,表型暂无明显异常
4	单胎	46	15	植入 2 枚,存活 1 枚	11.06	T13	47,XXX	活产,表型暂无明显异常
5	单胎	42	16	植入 2 枚,存活 1 枚	20.90	T13	46,XN	活产,表型暂无明显异常
6	单胎	33	15	植入 2 枚,存活 1 枚	18.80	T13	—	—

3 讨论

随着辅助生殖技术(ART)受孕的孕妇日益增长,人们对 ART 受孕的人群关注随着增加。因 ART 受孕的孕妇高龄孕妇比例较高,且胚胎进行了体外培养等因素,使得 ART 受孕的胎儿染色体异常发生率较自然妊娠高^[5]。传统产前筛查方法主要依靠血清学标志物结合胎儿孕周、NT 及孕妇年龄

等评估胎儿情况。有研究显示,ART 孕妇在孕早期和中期的血清学标志物水平与自然妊娠孕妇存在差异,导致该模式在 ART 孕妇中假阳性率较高^[6],进而增加了进行产前诊断的比例。染色体核型分析是诊断胎儿染色体非整倍体的金标准,准确率高但存在细胞培养失败及术后流产的风险。ART 孕妇胎儿来之不易,以上传统产前筛查和诊断技术给孕妇和家属带来了额外的焦虑。NIPT 通过抽取孕妇外

周血,提取母体中 cfDNA,从而评估胎儿患 T21、T18 及 T13 的风险率,较传统的检测手段有着安全性高、准确度高等优点,显著减轻了孕妇及其家属的心理负担,大大降低了血清学高风险孕妇行产前诊断的比例^[7]。国家卫生和计划生育委员会《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》指出,ART 妊娠是 NIPT 的慎用人群^[4],但已有部分研究表明 NIPT 在 ART 妊娠中同样适用^[8-9],但需要更多的研究数据来支持。

本研究对纳入人群分析中发现,双胎占比在 ART 受孕中高达 24.37%,远高于自然妊娠的 2.26%,与刘建珍等人研究一致^[10],ART 技术的广泛应用提高了双胎的比例,与单胎妊娠相比,双胎妊娠的染色体异常发生率更高。对于 NIPT 提示高风险的双胎妊娠病例,需要进行产前诊断以确认是单胎还是双胎受到影响,这也是 NIPT 在辅助生殖妊娠中需要谨慎应用的原因之一。本研究还发现,ART 人群中高龄孕妇的比例高达 41.44%,远高于自然妊娠的 18.04%。据报道,高龄孕妇卵母细胞体内调控基因功能下降,增加了受精卵或生殖细胞减数分裂时染色体不分离的风险,从而增加了染色体非整倍体,尤其 T21 的发生率^[11]。提示我们在进行 NIPT 筛查时,要特别关注孕妇的年龄因素,对高风险孕妇进行更加细致的随访,以期及时发现并解决可能出现的后续问题。

本研究结果显示,ART 妊娠组和自然妊娠组孕妇在 NIPT 临床指征分布上存在显著差异,这反映了两种妊娠方式在产前筛查需求上的不同特点。ART 妊娠组以高龄孕妇(41.44%)和主动选择 NIPT 意愿(31.14%)孕妇为主,且较自然妊娠组高。ART 是解决不孕不育夫妇的重要手段,而高龄是导致不孕的重要因素之一。高龄孕妇胎儿染色体非整倍体风险随年龄增长而升高,因此她们对产前筛查,尤其是高准确性的 NIPT,有更高的需求和接受度。研究也表明了 ART 妊娠孕妇更倾向于选择 NIPT 检测。ART 妊娠组超声软指标异常(3.75%)、错过血清学筛查比例(4.08%)较低,这可能与 ART 孕妇接受更频繁的产前检查有关。ART 妊娠通常被视为高危妊娠,孕妇会接受更严密的监测,减少了错

过血清学筛查窗口期的可能性。同时,频繁的超声检查也有助于及早发现异常,降低因软指标异常而需进行 NIPT 的比例。此外,ART 妊娠孕妇血清学筛查临界风险(8.30%)和血清学高风险比例(11.26%)较自然妊娠组低,这可能与 ART 孕妇的年龄结构有关。尽管高龄孕妇比例较高,但 ART 孕妇的整体年龄分布可能更为集中,而自然妊娠组中可能包含更多年龄极端或合并其他高危因素的孕妇,导致血清学筛查风险升高。此外,ART 孕妇在妊娠前通常经过严格筛选,健康状况相对较好,可能也是血清学筛查风险较低的原因之一。

本研究中,ART 妊娠组 NIPT 高风险检出率为 0.40%,较吴蒙等人研究的 0.27%^[9]稍高,略高于自然妊娠组(0.32%),但差异无统计学意义。这可能与 ART 妊娠组中高龄孕妇比例较高有关,高龄是染色体非整倍体的主要风险因素之一。然而,ART 妊娠组的样本量相对较小,可能影响了结果的显著性。本研究 ART 妊娠组的复合 PPV 为 40%,自然妊娠组为 58.18%,两者差异无统计学意义,ART 妊娠组的 PPV 较低可能与样本量较小及确诊例数较少有关。其中 T21 的 PPV 最高,T13 最低,与报道一致^[12-13]。高通量测序对 GC 含量具有偏向性,而 13 号染色体 GC 含量较低,导致测序时容易出现误差^[14],这可能是 T13 PPV 较低的重要原因。此外,ART 妊娠组的 T13 和 T18 的 PPV 较低,而 T21 的 PPV 为 100%,与自然妊娠组相近(99.65%)。这表明 NIPT 对 T21 的检测准确性较高,而对 T18 和 T13 的检测可能存在一定的假阳性。

结合产后随访结果,ART 妊娠中没有发生假阴性病例,这表明 NIPT 在 ART 妊娠中的检测灵敏度非常高,这可能与 ART 妊娠的临床监测及干预措施有关。但有 18 例病例出现了难免流产、宫内死胎及超声结构异常至引产等不良结局,因流产物及引产儿均未进一步检测,故无法明确其不良结局的原因。经产前诊断确诊 T21 和 T18 胎儿均引产。随访还发现了自然妊娠组中 1 例 T21 假阴性病例。幸运的是,该病例在低风险随访工作中通过超声检测发现胎儿室间隔缺损、三尖瓣反流等心血管发育异常,召回行产前诊断得到确诊。通过对引产胎儿和胎盘的采样验

证,明确了该病例为 T21 限制性胎盘嵌合体,这也是 NIPT 应用中最常见的假阳性和假阴性主要原因。故在临床工作中,除了积极跟进 NIPT 高风险病例,对低风险也需定期产检严密超声监测胎儿发育情况。

综上所述,NIPT 在 ART 妊娠中有一定的应用价值,但 NIPT 应用于 ART 妊娠仍需慎重。NIPT 的发展仍面临诸多挑战,包括技术上的局限性,检测范围以外的意外发现带来的伦理和咨询挑战等^[15]。未来的研究应聚焦于如何进一步提高 NIPT 在 ART 妊娠人群的准确性和适用性,以更好地服务于临床需求。

参 考 文 献

- [1] GALEVA S, GIL MM, KONSTANTINIDOU L et al. First-trimester screening for trisomies by cf DNA testing of maternal blood in singleton and twin pregnancies: factors affecting test failure[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2019, 53(6):804-809.
- [2] YICHAO, WANG, YANHONG, et al. The Clinical Application and Accuracy Evaluation of Noninvasive Prenatal Testing for Common Trisomy and Sex Chromosome Aneuploidy[J]. *Discovery medicine*, 2023, 35(176):353-360.
- [3] 刘建珍, 陈鸿桢, 欧阳碧微, 等. 无创产前筛查在高龄妊娠染色体非整倍体筛查中的应用[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(5):852-855.
- [4] 国家卫生健康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[R]. 北京: 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会公报, 2016, (10):52-68.
- [5] 谢泽慧, 郭亚荣, 丁雪宁, 等. NIPT 对 ART 和自然妊娠胎儿染色体疾病产前筛查的检测效能比较研究[J]. *兰州大学学报(医学版)*, 2024, 50(10):50-56.
- [6] NJ, WALD, C, et al. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS) [J]. *Health technology assessment (Winchester, England)*, 2003, 7(11):1-77.
- [7] ELINOR, SEBIRE, CHITHRAMALI HASANTHIKA, et al. The implementation and impact of non-invasive prenatal testing (NIPT) for Down's syndrome into antenatal screening programmes: A systematic review and meta-analysis[J]. *PloS one*, 2024, 19(5):e0298643.
- [8] 张春花, 李海波, 丁洁, 等. 无创产前胎儿染色体非整倍体筛查在辅助生殖单胎中的临床应用[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(24):5423-5426.
- [9] 吴蒙, 李少琼, 张玉华, 等. 无创产前基因检测在体外受精孕妇中的检测性能分析[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(22):4131-4135.
- [10] 刘建珍, 陈鸿桢, 孟祥荣, 等. 无创产前筛查在双胎妊娠染色体非整倍体筛查中的应用及胎儿游离 DNA 浓度分析[J]. *中国产前诊断杂志(电子版)*, 2023, 15(4):22-26.
- [11] 马丽爽, 霍平, 楚伟, 等. 核型分析联合其他遗传学检测技术在高龄孕妇产前诊断中的应用[J]. *河北医药*, 2024, 46(10):1483-1486, 1491.
- [12] 徐玉婵, 罗世强, 崖娇练, 等. NIPT 在双胎及 ART 妊娠胎儿染色体非整倍体的检测效能和影响因素分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2020, 28(12):1527-1531.
- [13] LIANG, DESHENG, CRAM, et al. Clinical utility of noninvasive prenatal screening for expanded chromosome disease syndromes [J]. *Genetics in medicine*, 2019, 21(9):1998-2006.
- [14] MARIA, SOBOL, CHRISTOS, et al. Massive parallel sequencing-based non-invasive prenatal test (NIPT) identifies aberrations on chromosome 13[J]. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 2024, 302:370-374.
- [15] 许乃馨, 黄荷凤, 徐晨明. 无创产前筛查: 当前应用与未来趋势 [J]. *实用妇产科杂志*, 2024, 40(11):857-861.

(收稿日期:2025-02-05)

编辑:姚红霞