

cffDNA 浓度低 NIPT 检测失败样本的相关因素和妊娠结局分析

杨洁霞 王东梅 侯亚萍 郭芳芳 彭海山 胡昕昕 吴菁*

(广东省妇幼保健院 医学遗传中心, 广东 广州, 511442)

【摘要】 目的 探讨分析胎儿游离 DNA(cffDNA)浓度低无创产前基因检测(NIPT)检测失败样本的相关因素和妊娠结局。方法 回顾性收集在 2017 年至 2022 年期间在广东省妇幼保健院接受 NIPT 检测,经两次采集外周血均因 cffDNA 浓度低 NIPT 检测失败的样本信息,包括孕妇的临床资料、产前诊断结果、超声结果以及妊娠结局。评估导致 cffDNA 浓度低相关因素以及后续残余风险。结果 两次采集血因 cffDNA 浓度低 NIPT 检测失败标本 39 例,其中双胞胎 10 例(25.64%),双胞胎之一停育/减胎 7 例(17.95%)。接受介入性产前诊断 13 例(33.33%),均未检出胎儿染色体异常。孕期超声发现胎儿发育异常 9 例(23.08%),胎儿宫内发育迟缓 6 例(15.38%)。所有孕妇均追踪到妊娠结局,其中早产 10 例(25.64%),自然流产 2 例(5.13%)。结论 对于 NIPT 检测失败的病例,应明确原因,孕期出现并发症和不良妊娠结局风险增加,应建议接受进一步的遗传咨询、产前诊断和定期超声监测胎儿生长发育。

【关键词】 无创产前检测(NIPT);cffDNA 浓度;检测失败;妊娠结局

【中图分类号】 R714.55

【文献标识码】 A

Analysis of correlation factors and pregnancy outcomes in failed NIPT samples with low cffDNA concentration

Yang Jie Xia, Wang Dongmei, Hou Ya ping, Guo Fangfang, Peng Haishan, Hu Tingting, Wu Jing*

Guangdong Women and Children Hospital, Medical Genetics Center, Guangzhou 511442, China

【Abstract】 Objective To explore the related factors and pregnancy outcomes that lead to NIPT detection failure with low cffDNA concentration. **Methods** Retrospectively collect the sample information of NIPT tests received in Guangdong Women and Children Hospital from 2017 to 2022, and the samples collected twice failed to detect NIPT due to low cffDNA concentration, including clinical data of pregnant women, Prenatal testing results, ultrasound results and pregnancy outcomes. Evaluate the factors associated with low cffDNA concentration and subsequent residual risks. **Results** 39 cases were detection failed by NIPT, among them include 10(25.64%) twins and 7(17.95%) twins who had one of the twins vanished. 13(33.33%) cases received interventional Prenatal testing, and no fetal chromosome abnormality was detected. During pregnancy, ultrasound revealed 9 cases (23.08%) of abnormal fetal development and delayed intrauterine growth was 6 cases (15.38%). All pregnant women were followed up pregnancy outcomes, which include 10 cases of premature birth (25.64%) and 2 cases of spontaneous abortion (5.13%). **Conclusions** For the cases with failed NIPT detection, firstly, it is recommended to clarify the reasons for the detection failure. Then, due to the increased risk of complications and adverse pregnancy outcomes during pregnancy, further Genetic counseling, prenatal examination and regular ultrasound monitoring of fetal growth and development should be recommended for all cases.

【Key words】 Non-invasive prenatal testing (NIPT); CffDNA concentration; Detection failed; pregnancy outcomes

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2023.03.006

* 通信作者:吴菁,Email: singhwu@126.com

自从1997年Lo提出发现胎儿游离DNA(cell free fetalDNA, cffDNA)以来^[1],基于胎儿游离DNA无创产前检测打开了产前筛查新路径,改变了传统产前血清学筛查模式。NIPT检测明显提高了产前筛查效率降低假阳性率,对常规21三体/18三体/13三体-综合征复合阳性预测值可达66.73%以上^[2-3],假阳性率小于0.3%,漏诊风险约0.01%^[4]。有报道NIPT的敏感性和阳性预测值与cffDNA浓度有明显相关性,随着cffDNA浓度升高敏感性和阳性预测值也随之增高。为减少漏诊,大部分实验室设置了cffDNA浓度最低报告范围,一般以cffDNA浓度>3%或4%为最低可报告下限^[5]。当cffDNA浓度低于这些水平时,大多数实验室会将结果归类为不可报告,从而归类为检测失败。

胎儿cfDNA是由胎盘滋养层细胞凋亡释放到母体外周血,其数量和质量反映了胎盘的生长和功能;一个小的或功能不良的胎盘可能与非整倍体和一些不良的产科和围产期结局有关,如高血压、胎儿生长受限和早产。子痫前期、胎儿生长受限等胎盘源性疾病可能影响胎盘滋养层细胞的凋亡释放cfDNA,从而导致外周血cffDNA浓度低,导致NIPT检测失败,随着血浆cfDNA的研究与技术的发展,血浆cfDNA已被发现与妊娠相关疾病如子痫前期、胎儿生长受限等相关,甚至可以作为疾病是否发生的预测指标^[6-7]。

也有研究认为cffDNA浓度低可能增加潜在胎儿非整倍体风险,最近的一项系统综述发现,近四分之一的非报告结果与潜在的胎儿非整倍体或三体相关。除了妊娠并发症的高风险外,cffDNA浓度低检测结果也与胎儿非整倍体本身的风险增加有关。例如,在13三体和18三体,以及X单倍体和三倍体的妊娠中,cffDNA浓度水平较低,尽管在所有研究中并不一致。Rava等人在他们的研究中发现,与整倍体胎儿相比,胎儿有21三体时的平均cffDNA浓度更高,而当胎儿有13三体、18三体或X单体时的平均cffDNA浓度更低^[8]。Peter等的回顾和荟萃分析结果认为应重视cffDNA浓度低不可报告结果的产前管理。面对cffDNA浓度低不可报告结果的孕妇应被告知胎儿染色体畸变的风险增加,但不

应告知21三体^[9]。

本研究拟总结分析cffDNA浓度低NIPT检测失败样本的相关因素和妊娠结局,为该类病例的临床遗传咨询提供参考证据。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性收集2017年1月至2022年7月期间选择本院产前诊断中心接受NIPT检测孕妇。本研究纳入标准为经两次采血均因cffDNA浓度低检测失败样本,排除标准为妊娠结局失访样本。符合入组标准孕妇均接受了详细的临床遗传咨询并建议进行介入性产前诊断和定期超声监测胎儿生长发育。收集孕妇临床资料、产前诊断情况、孕期超声检查结果、孕期并发症、妊娠结局等资料综合分析。该研究得到了广东省妇幼保健院医学伦理委员会(ID 2013102301)的正式批准。

1.2 方法

1.2.1 样本采集及处理 孕妇知情同意后,EDTA抗凝管采集其外周血10ml,6h内分离血浆,具体流程为:4℃、1600G离心10min,取上清血浆,16000G离心10min,分离上清血浆至EP管中。按照试剂盒说明书提取血浆中游离DNA并构建文库,在末端修复后进行DNA富集技术构建文库^[10],选用胎儿染色体非整倍体试剂盒(T21, T18, T13)试剂盒在BioelectronSeq 4000高通量测序仪采用半导体技术进行检测^[11]。测序数据经处理后(去低质量、去重复、GC校正等)获得不低于90M的有效reads数(每个样本不低于3M的uniquereads)。比对到人类基因组参考序列图谱经生物信息学分析分别计算出目标疾病染色体的Z值,男胎根据Y染色体唯一比对条数进行胎儿DNA浓度计算,女胎则基于SeqFF算法建立高维回归模型,使用划分为50kb基因组区域的常染色体序列计数来计算。NIPT检测失败的标准cffDNA浓度<4%。

1.2.2 介入性产前诊断、孕期超声监测及妊娠结局随访 对选择介入性产前诊断的孕妇,经充分告知和知情同意后,抽取羊水或脐血进行染色体核型分析/染色体微阵列分析(CMA)检测。随访所有入组病例的产前诊断结果、妊娠结局和新生儿情况。我

们记录了以下人口统计学特征:年龄、BMI、胎儿数、孕妇的药物使用情况和受孕类型;同时记录了孕中晚期超声检查结果,妊娠或分娩期间的产妇并发症和新生儿情况。所有病例均获得了妊娠结局。

1.3 统计学方法 将研究数据录入 Excel 表格中进行汇总、整理、统计,应用 SPSS22.0 软件进行统计学分析。

2 结果

2.1 基本情况 2017 年 1 月至 2022 年 7 月期间选择本院接受 NIPT 检测孕妇共 68581 例,其中经两次采血均因浓度低标本 39 例(0.057%),收集孕妇年龄、BMI、孕妇的药物使用情况和受孕类型、产前诊断情况、孕期超声检查结果、孕期并发症、妊娠结局等资料(表 1)。孕妇年龄分布(31.62 ± 5.533)岁,BMI 分布(24.51 ± 4.39),其中通过试管婴儿受孕 19 例(48.72%),双胎妊娠 10 例(25.64%),预产期高龄妊娠 15 例(38.46%),唐氏筛查结果异常 9 例(23.08%)。我们同时记录了第一次和第二次采血孕周和 cfDNA 浓度(表 2),第一次采血孕周(15.95 ± 2.32)周,cfDNA 浓度(3.30 ± 0.92)%;第二次采血孕周(18.03 ± 2.48)周,cfDNA 浓度(3.42 ± 0.87)%,两次采血间隔时间(14 ± 1.15)d。

2.2 产前诊断和孕期超声情况及妊娠结局 孕期超声检查发现异常 9 例(23.08%)(表 1),其中 NT 增厚合并孕晚期 FGR 2 例,均接受产前诊断行染色体核型分析和/或 CMA 检测未检出胎儿染色体异常。孕晚期超声发现单纯 FGR 4 例,均接受产前诊断,1 例染色体核型分析检出 46,XN,inv(9)(p12q13)mat,提示胎儿 9 号染色体臂间倒位,评估可能是多态,经验证母系遗传,其余均未见异常。所有病例均进行妊娠结局追踪随访,孕中期发生难免流产 2 例,早产 10 例,其余均足月正常分娩,未发现其他异常,所有胎儿均存活。另发现孕期母体并发症 10 例,包括妊娠期糖尿病 8 例,妊娠期高血压 2 例。

2.3 双胎/三胎其中一胎减胎或停育病例 NIPT 结果、孕期情况、妊娠结局 39 例病例中有 7 例为多胎妊娠早期发生其中一胎停育或选择减胎(表 3),NIPT 结果两次检测结果均提示男胎,Y 染色体 z 值

表 1 39 例检测失败病例基本情况

类别	结果
年龄(岁)	31.62±5.53
BMI	24.51±4.39
试管婴儿[例(%)]	19(48.72)
肝素[例(%)]	2(5.13)
双胎[例(%)]	10(25.64)
检测指征[例(%)]	
≥35 岁	15(38.46)
唐筛高风险	2(5.13)
唐筛临界风险	5(12.82)
唐筛指标异常	2(5.13)
超声异常	2(5.13)
双胎/三胎减胎术后	7(17.95)
产前诊断情况[例(%)]	
接受产前诊断	13(33.33)
拒绝产前诊断	26(66.67)
孕期超声异常[例(%)]	9(23.08)
NT 增厚合并 FGR	2(5.13)
FGR	4(10.26%)
羊水过多	2(5.13)
双侧脑室增宽	1(2.56)
孕期并发症[例(%)]	10(25.64)
妊娠期糖尿病	8(20.51)
高血压	2(5.13)
不良妊娠结局[例(%)]	12(30.77)
早产	10(25.64)
自然流产	2(5.13)

注:BMI:体重指数;NT:胎儿颈部透明膜层厚度;FGR:胎儿生长受限

表 2 两次采血孕周及 cfDNA 浓度情况

采血情况	孕周(周)	cfDNA 浓度(%)
第一次采血	15.95±2.32	3.3±0.92
第二次采血	18.03±2.48	3.42±0.87

很低,妊娠结局随访为女性胎儿。造成检测失败原因可能为早期发生停育或减胎的胎儿为男胎,剩余存活胎儿均为女胎,停育男胎持续释放低浓度 Y 染色体到母血从而引起 NIPT 检测结果表现为 cfDNA 浓度低。孕晚期超声 2 例出现胎儿宫内发育迟缓表现,1 例出现羊水过多,1 例出现胎儿双侧脑室增宽,其中 3 例接受产前诊断结果未见异常。6 个病例 7 个胎儿成功分娩,新生儿筛查正常,1 例病例发生难免流产。

3 讨论

随着 NIPT 技术临床使用越来越成熟,NIPT 检测失败病例相关研究日益受到重视,cfDNA 浓度低是导致检测失败最常见原因^[12]。本研究针对因 cfDNA 浓度低导致 NIPT 检测失败的病例展开

表3 双胎/三胎其中一胎减胎或停育病例 NIPT 结果、孕期情况、妊娠结局

序号	减胎/停育时间	①孕周 (周)	①cffDNA 浓度	①Y z-score	②孕周 (周)	②cffDNA 浓度	②Y z-score	NIPT 提示 胎儿性别	两次采血间隔 (天)
例1	孕8周	17	2.200	9.995	19	3.8	5.630	男	14
例2	孕7周	16	2.062	13.945	18	3.5	6.830	男	14
例3	三胎孕早期减单独胎	17	3.500	8.661	19 ⁺	2.6	6.896	男	16
例4	孕8周	18	2.511	6.913	20	2.7	8.041	男	14
例5	孕8周	18	2.400	5.961	19 ⁺	2.3	6.336	男	13
例6	孕9周	17	3.900	11.468	19	2.5	7.172	男	14
例7	孕11周	20	2.700	12.500	22	2.8	12.050	男	14

序号	是否产前 诊断	产前诊断 结果	孕期超声 异常	妊娠并发症	妊娠结局	出生孕周 (周)	出生体重 (kg)	新生儿 性别	新生儿是否 异常
例1	否		否		顺产			女	正常
例2	否		FGR		顺产	39 ⁺²		女	正常
例3	是	CS/CMA 均(-)	FGR		早产	36 ⁺²	2.20/2.26	女/女	正常
例4	是	CS(-)	否		顺产	39	2.92	女	正常
例5	否		否		自然流产				
例6	是	CMA(-)	双侧脑室增宽 10.6mm	妊娠期高血压	顺产	40 ⁺¹		女	正常
例7	是	CMA(-)	羊水过多		顺产	39 ⁺⁶		女	正常

注:①:第一次采血;②:第二次采血;FGR:胎儿宫内发育迟缓;CS:染色体核型分析;CMA:染色体微阵列分析。

研究,在我们两次采血 NIPT 检测失败病例管理方案中,常规提供侵入性产前诊断,但如本研究所示,在临床实践中,只有少数孕妇 33.33%(13/39)接受了这一方案,13 例均未检出胎儿染色体异常。孕中晚期超声发现胎儿发育异常 9 例(23.08%),胎儿宫内发育迟缓 6 例(15.38%),羊水量异常 2 例(5.13%),胎儿双侧脑室增宽 1 例(2.56%),没有检出结构畸形病例,所有病例均接受了产前诊断但未检出胎儿染色体异常。表明检测失败病例孕期超声出现胎儿发育异常孕妇更容易接受侵入性产前诊断,孤立的超声软指标异常的胎儿与遗传异常的发生率没有增加。

在我国 2016 年发布的 NIPT 技术规范中双胎人群属于慎用人群,表明在给予详细的遗传咨询后可以进行 NIPT 检测,但是当时 NIPT 对于双胎检测效能和失败概率还缺乏大数据文章报道。近年来双胎 NIPT 检测研究越来越多,证实双胎检测效能与单胎基本相近,但是检测失败率较单胎高^[13]。本研究中检测失败样本中涉及双胎病例有 16 例(41.03%),其中包括孕早期双胎/三胎之一停育/减胎 7 例(17.95%)(表 3),双胎妊娠两个胎儿性别不一致 9 例(23.08%)。与 Darine 报道一致^[14],该研究也提出双胎性别不一致增加检测失败风险。结合文献数据及本研究结果表明双胎人群是 NIPT 检测失败的“高危”人群,临床医师在检测前咨询过程中

也应注意告知相关风险。另外,本研究发现 7 例孕早期双胎/三胎之一停育/减胎病例,NIPT 检测结果提示为男性胎儿,但 Y 染色体 Z 值均小于 15(表 3),妊娠结局随访均为女性胎儿。可能因为孕早期停育/减胎胎儿为男胎,存活胎儿为女胎,停止发育男性胎儿持续释放较低浓度 Y 染色体到母血,导致 NIPT 检测结果为男性胎儿,与最终分娩胎儿性别不一致。Jacinta 报道也提出了类似论点^[15],因此对于孕早期双胎/多胎之一停育/减胎病例,在进行 NIPT 检测前应告知相关风险,增加检测失败概率。另外,本研究中通过辅助生殖技术受孕的病例 19 例,占比 48.72%,以往有研究报道辅助生殖技术受孕孕妇外周血 cffDNA 浓度较自然受孕情况低^[16],但仍需要更大样本数据来证明。

众所周知,孕妇外周血 cffDNA 主要来源于凋亡的胎盘滋养层细胞经过胎盘屏障时受母体免疫攻击破裂的胎儿细胞或胎盘细胞凋亡进入母血后自然降解成 DNA 片段。一些妊娠期的母体及胎儿并发症均可能影响 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。本研究中,有 25.64%(10/39)病例发生了早产,但是其中 7 例是双胎妊娠,不排除是双胎妊娠本身原因引起的早产。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激素治疗的自身免疫性疾病和糖

尿病也可能导致 cfDNA 浓度降低,使 NIPT 失败的发生率增加。本研究有 20.51%(8/39)孕晚期出现妊娠期糖尿病和 5.13%(2/39)出现了妊娠期高血压等并发症。但是妊娠期糖尿病和高血压是否与 cfDNA 浓度相关联,目前的研究结果尚未证实这一观点。Maeve 等研究发现,糖尿病合并妊娠孕妇的 cfDNA 浓度与正常孕妇差异无统计学意义^[17]。Mary 等报道,cfDNA 浓度低可能有更高的不良产科和围产期结局风险,临床医生应该意识到妊娠并发症的风险增加^[18]。因此,对于因 cfDNA 浓度低 NIPT 检测失败孕妇,在给予详细的遗传咨询及产前诊断时应建议定期超声监测胎儿生长发育及监测母体并发症,避免发生不良妊娠结局。

本研究局限性,首先虽然纳入总样本量 68581 例病例,但是经两次采血均因浓度低标本只有 39 例(0.057%),可能不够全面,未检出遗传异常病例。其次对于检测失败病例孕期用药情况收集不足,只收集到 1 个病例孕妇早期使用肝素。Joshua 等报道证实了母体孕期使用肝素和低剂量阿司匹林增加与 cfDNA 浓度低风险^[19]。但是 Yohann 报道孕期使用肝素与 cfDNA 浓度低没有明显相关性^[20]。

总之,对于 NIPT 检测失败的病例,应明确原因,孕期出现母体并发症和不良妊娠结局风险增加,应建议接受进一步的遗传咨询、产前诊断和定期超声监测胎儿生长发育和母体并发症。

参 考 文 献

- [1] LO Y M, C ORBETTA N, CHAMBERLAIN P F, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum [J]. *Lancet*, 1997, 350(9076): 485-487.
- [2] YAPING HOU, JIEXIA YANG, Yiming nical features [J]. *Human Genomics*, 2019, 13(1): 60.
- [3] L. XU, H. HUANG, Y. LIN, et al. Non-invasive cell-free fetal DNA testing for aneuploidy: multicenter study of 31 515 singleton pregnancies in southeastern China [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2020, 55(2): 242-247.
- [4] DESHENG LIANG, DAVID S. CRAM, LINGQIAN WU, et al. Clinical utility of noninvasive prenatal screening for expanded chromosome disease syndromes [J]. *Genet Med*, 2019, 21(9): 1998-2006.
- [5] 刘维强, 杨洁霞, 章均, 卢建, 尹爱华等. 孕妇外周血浆胎儿游离 DNA 高通量测序筛查致病性拷贝数变异的技术标准共识 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2021, 38(7): 613-619.
- [6] O. KARAPETIAN, O. R. BAEV, A. A. SADEKOVA, A. M. KRASNYI, G. T. SUKHIKH, Cell-Free Foetal DNA as a Useful Marker for Preeclampsia Prediction [J]. *Reprod Sci*, 2021, 28: 1563-1569.
- [7] D. ADIYAMAN, B. KONURALP ATAKUL, M. KUYUCU, G. TOKLU, H. GOLBASI, A. KOC, O. O. KAYA, T. R. OZDEMIR, A. EKIN, Can fetal fractions in the cell-free DNA test predict the onset of fetal growth restriction [J]. *Journal of Perinatal Medicine*, 2020, 48: 395-401.
- [8] RAVA RP, SRINIVASAN A, SEHNERT AJ, BIANCHI DW. Circulating fetal cell-free DNA fractions differ in autosomal aneuploidies and monosomy X [J]. *Clin Chem*, 2014, 60(1): 243-250.
- [9] ELLIS C BECKING, EWOUT SCHUIT, SOPHIE M E VAN BAAR DE KNEGT, ERIK A SISTERMANS, LIDEWIJ HENNEMAN, MIREILLE N BEKKER, PETER G SCHEFFER. Association between low fetal fraction in cell-free DNA screening and fetal chromosomal aberrations: A systematic review and meta-analysis [J]. *Prenat Diagn*, 2023, 43(7): 838-853.
- [10] HU P, LIANG D, CHEN Y, LIN Y, QIAO F, LI H, ... XU Z. An enrichment method to increase cell-free fetal DNA fraction and significantly reduce false negatives and test failures for non-invasive prenatal screening: a feasibility study [J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 1-9.
- [11] HU H, LIU H, PENG C, DENG T, FU X, CHUNG C, YANG Y. Clinical experience of non-invasive prenatal chromosomal aneuploidy testing in 190,277 patient samples [J]. *Curr Mol Med*, 2016, 16(8): 759-766.
- [12] PING HU, DONG LIANG, YANGYI CHEN YING LIN FENGCHANG QIAO, HANG LI. An enrichment method to increase cell-free fetal DNA fraction and significantly reduce false negatives and test failures for non-invasive prenatal screening: a feasibility study [J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 124.
- [13] YANMEI LUO, BIN HU, YANG LONG, YAN PAN, LUPIN JIANG, WEI XIONG, HUANHUAN XU, LIANG XU, DAN WANG. Clinical application of noninvasive prenatal testing in twin pregnancies: a single-center experience [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2023, 5: 1-6.
- [14] DARINE VILLELA, HUIWEN CHE, MARIJKE VAN GHELUE, LUC DEHASPE, NATHALIE BRISON, et al. Fetal sex determination in twin pregnancies using non-invasive prenatal testing [J]. *NPJ Genom Med*, 2019, 4: 15.
- [15] JACINTHA C A VAN EEKHOUT, MIREILLE N

- BEKKER, CAROLINE J BAX, ROBERT-JAN H GALJAARD. Non-invasive prenatal testing (NIPT) in twin pregnancies affected by early single fetal demise: A systematic review of NIPT and vanishing twins[J]. Prenat Diagn, 2023,43(7):829-837.
- [16] KOSTAS KALLIANIDIS, EVANGELIA DIMITROULIA, DEPY MAVROGIANNI, EMMANUAELA LIOKARI, et al. Comparison of the Fetal Fraction of Cell-Free DNA in In-Vitro Fertilization (IVF) Versus Natural Conception Evaluation of the Fetal Fraction With IVF Parameters[J]. Cureus, 2022,4(4): e24516.
- [17] MAEVE K HOPKINS, NATHANAEL KOELPER, WHITNEY BENDER, CELESTE DURNWALD, et al. Association between cell-free DNA fetal fraction and gestational diabetes[J]. Prenat Diagn, 2020,40(6):724-727.
- [18] MARY E NORTON, CORA MACPHERSON, ZACHARY DEMKO, MELISSA EGBERT, FERGAL MALONE, et al. Obstetrical, perinatal, and genetic outcomes associated with nonreportable prenatal cell-free DNA screening results[J]. Am J Obstet Gynecol. 2023;S0002-9378(23)00172-2. ahead of print.
- [19] JOSHUA F NITSCHKE, DANIEL LOVELL, NICOLE STEPHENS, SARAH CONRAD, KATHERINE BEBEAU, BRIAN C BROST, et al. The effects of heparin, aspirin, and maternal clinical factors on the rate of nonreportable cell-free DNA results: a retrospective cohort study [J]. J Obstet Gynecol MFM. 2023,5(3):100846.
- [20] YOHANN DABI 1, SARAH GUTERMAN 2, JACQUES C JANI 3, ALEXANDRA LETOURNEAU, et al. Autoimmune disorders but not heparin are associated with cell-free fetal DNA test failure[J]. Transl Med, 2018,16(1):335.

(收稿日期:2023-08-09)

编辑:刘邓浩

· 消息 ·

本刊在京东和天猫同时开通期刊订购服务啦!

为了方便广大读者订购本杂志已发行的过往期刊,现委托“贝叶图书专营店”在京东及天猫商城提供特许服务。读者们可以搜索“产前诊断杂志”获得订购链接,下单购买时请明确注明需要哪一年出版的第几期杂志。

如需征订年度新刊也可以联系客服,并将订购信息邮件至编辑部备查,谢谢!(EMAIL:chinjpd@vip.163.com,邮件名“新刊征订”)。

欢迎来稿

欢迎订阅

欢迎关注

欢迎引用