

临沂北部县城地区产前筛查中 9892 例 NIPT 的应用分析

南连玲¹ 马玉霞¹ 张静¹ 石晓¹ 刘奋^{2*}

(1. 临沂市中心医院 产前诊断中心, 山东 临沂 276400, 2. 临沂市中心医院 检验科, 山东 临沂 276400)

【摘要】目的 对临沂市北部县城地区 NIPT(non-invasive prenatal testing)的应用现状及结果和随访进行分析,探讨 NIPT 在县城地区产前筛查中的应用价值及应用挑战。**方法** 收集 2022 年 11 月至 2024 年 5 月在临沂市中心医院行 NIPT 产前筛查的孕妇 9892 例,统计申请单孕妇诊断信息、NIPT 结果与随访信息,整理数据进行统计学分析和探讨。**结果** 通过数据分析可得,该地区选择 NIPT 作为产前筛查手段的人群主要集中在高龄、自愿要求检测和孕中期血清学筛查临界风险者。错过孕中期血清学筛查时机、自愿要求检测、高龄人群 NIPT 结果中 21-三体高风险、18-三体高风险、13-三体高风险检出率较高,错过孕中期血清学筛查时机、高龄、其他指征人群 NIPT 结果中性染色体异常、常染色体异常检出率较高;高龄孕妇产前诊断依从率较低,高龄孕妇医患沟通较困难且对性染色体和常染色体异常的胎儿接受度低。**结论** NIPT 在县城地区普及度较高,作为产前筛查手段对胎儿染色体异常检出率高,但县城地区高龄孕妇对 NIPT 异常后进行产前诊断的接受度低,导致发生可避免的出生缺陷。建议对于县城地区高龄孕妇进行更好的出生缺陷认知教育,政府出具有效措施,如科普或经济支持,促使县城地区高龄孕妇更容易接受产前诊断,有效预防出生缺陷的发生。

【关键词】 无创产前检测;产前筛查;产前诊断;县城地区

【中图分类号】 R715.5 **【文献标识码】** A

Analysis of the Application of NIPT in 9,892 Cases during Prenatal Screening in Northern County Towns of Linyi

Nan Lianling¹, Ma Yuxia¹, Zhang Jing¹, Shi Xiao¹, Liu Fen^{2*}

(1. Prenatal Diagnosis Center, Central Hospital of Linyi, Linyi 276400, China; 2. Laboratory Department, Central Hospital of Linyi, Linyi 276400)

【Abstract】Objective This study aims to analyze the current application status, results, and follow-up of Non-invasive Prenatal Testing (NIPT) in the northern county towns of Linyi, exploring the value and challenges of NIPT in prenatal screening in these areas. **Methods** Data from 9,892 pregnant women who underwent NIPT at the Central Hospital of Linyi between November 2022 and May 2024 were collected. Diagnostic information from the request forms, NIPT results, and follow-up data were compiled for statistical analysis and discussion. **Results** The analysis reveals that the population opting for NIPT as a prenatal screening tool in this region primarily includes older women, those voluntarily requesting testing, and those at marginal risk in mid-trimester serological screening. High-risk NIPT results for trisomies 21, 18, and 13 were predominantly found in older individuals who missed the mid-trimester serological screening window and those requesting tests voluntarily. Chromosomal abnormalities, both sex and

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2024.03.007

* 通信作者:刘奋,E-mail:2283878759@qq.com

autosomal, were more frequently detected in older pregnant women and others with specific indications. Advanced maternal age pregnant women have a lower adherence to prenatal diagnosis. Communication between healthcare providers and these women is often challenging, and they generally have a lower acceptance of fetal sex chromosome and autosomal abnormalities. **Conclusion** NIPT is widely used in county towns as an effective prenatal screening method for detecting fetal chromosomal abnormalities. However, the acceptance of prenatal diagnosis following abnormal NIPT results is low among older women in these areas, leading to preventable birth defects. It is recommended that more effective birth defect awareness education be provided to older pregnant women in county towns, alongside governmental measures such as public education or financial support, to facilitate the acceptance of prenatal diagnosis and effectively prevent the occurrence of birth defects.

【Key words】 Non-invasive prenatal testing; Prenatal screening; Prenatal diagnosis; County towns

自从无创产前检测技术(non-invasive prenatal testing, NIPT)技术在 21 世纪初被开发出来以后,其对产前筛查的影响不断扩大,已经成为全球范围内公认的重要产前筛查技术。NIPT 在检测常见的非整倍体如 21-三体、18-三体和 13-三体方面具有较高的准确性,对于一些微缺失和微重复综合征也有很好的预测作用^[1,2]。由于 NIPT 相比传统的侵入性产前诊断具有更低的风险和较高的准确率。在美国、加拿大、欧洲等高收入国家,NIPT 被纳入国家医疗体系,能够部分或全部覆盖 NIPT 的费用,获得了广泛的市场推广和孕妇的高接受度,而在中低收入国家,高昂的成本、缺乏专业培训的医疗人员以及复杂的伦理和社会因素让 NIPT 的推广面临着很大挑战^[3]。

近年来很多研究发现,城市出生缺陷发生率高于城镇和农村,这可能与城市孕妇享有更高的医疗水平和文化程度有关^[4,5]。县城地区的孕妇往往面临医疗资源不足,农村地区有孕产妇死亡率更高、孕检失访率高以及医疗资源落后等特点^[6]。虽然 NIPT 在产前筛查中有显著优势,但限制性胎盘嵌合或技术限制可导致结果的假阳性和假阴性^[7],这要求医疗人员要具有较高的医学指征把握水平和成熟的医患沟通能力,检测前没有充分医患沟通,可能会增加未经产前诊断而终止妊娠的数量,进而成为潜在的伦理和社会问题。这种情况在医疗资源落后地区尤为突出,如中国的一些县城地区,资源限制和专业知识的缺乏可能导致 NIPT 的不准确应用,影响孕妇的知情权和选择权,成为出生缺陷发生的隐

患。这对提高产前筛查的覆盖率和准确性构成了挑战。因此,将 NIPT 引入这些地区,提高筛查的精确度和可达性,对于提高婴儿的生存率和减少遗传性疾病的传播具有重要意义。本研究旨在分析临沂北部县城地区 9892 例孕妇的 NIPT 应用情况及 NIPT 结果随访,探讨 NIPT 在县城地区推广的必要性和潜在利弊。我们期待这一研究能够为改善县城地区产前筛查提供有力的数据支持和政策建议,同时也为如何在全球更合理地利用 NIPT 提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究资料 选取 2023 年 1 月至 2024 年 5 月在临沂市中心医院进行 NIPT 检测的孕妇 9892 例,孕妇来源为周边 3 个县区,统计申请单诊断信息及结果和随访信息,进行分析探讨。本次统计 NIPT 筛查人群主要有:①NIPT 适用人群:中孕期血清学筛查临界风险(截断值 271~1000、预产期年龄<35 岁)、错过中孕期血清学筛查时机、自愿要求检测(无高危因素)。②无创 DNA 慎用人群:高龄(预产期年龄≥35 岁),中孕期血清学筛查高风险(截断值≤270、预产期年龄<35 岁)、胎儿超声软指标异常、双胎妊娠、其他因素(辅助生殖技术妊娠、不良孕产史等)^[8]。在充分知情同意后填写申请单与产前诊断告知书(慎用人群)。

1.2 研究方法 采集 7~9ml 孕妇外周血,提取 DNA 后,使用基因测序结合生物信息分析,将所有孕妇信息和测序结果在 Excel 分析整理。对结果异常孕妇另外建立登记随访表,专人负责电话通知异

常结果孕妇本人来院领取报告,并指导其至产前诊断中心就诊咨询,对于本院进行产前诊断(均行羊水染色体核型分析和染色体微阵列分析检查)孕妇记录产前诊断结果并随访追踪至妊娠结局,对于未在本院进行产前诊断孕妇,再次电话告知其产前诊断必要性及 NIPT 局限性,定期随访追踪至妊娠结局。产前诊断中心及无创实验室均有专人负责定期随访并记录随访结果。

1.3 统计学方法 所有统计分析均在 SPSS 统计软件(版本 25.0)上进行。使用 *Person* 卡方检验或 *Fisher* 确切概率法进行组内检出率分析,双向无序

的列联表进行各组间的产前诊断依从率分析。统计显著性水平设定为 $P < 0.05$ 。

2 结果

2.1 NIPT 应用指征分析 在 9892 例孕妇中,中孕期血清学筛查临界风险 1005 例(10.16%),错过中孕期血清学筛查时机 73 例(0.74%),自愿要求检测 2745 例(27.75%),高龄 5469 例(55.29%),中孕期血清学筛查高风险 261 例(2.64%),胎儿超声软指标异常 129 例(1.30%),双胞胎妊娠 128 例(1.29%),其他因素 81 例(0.83%),见图 1。

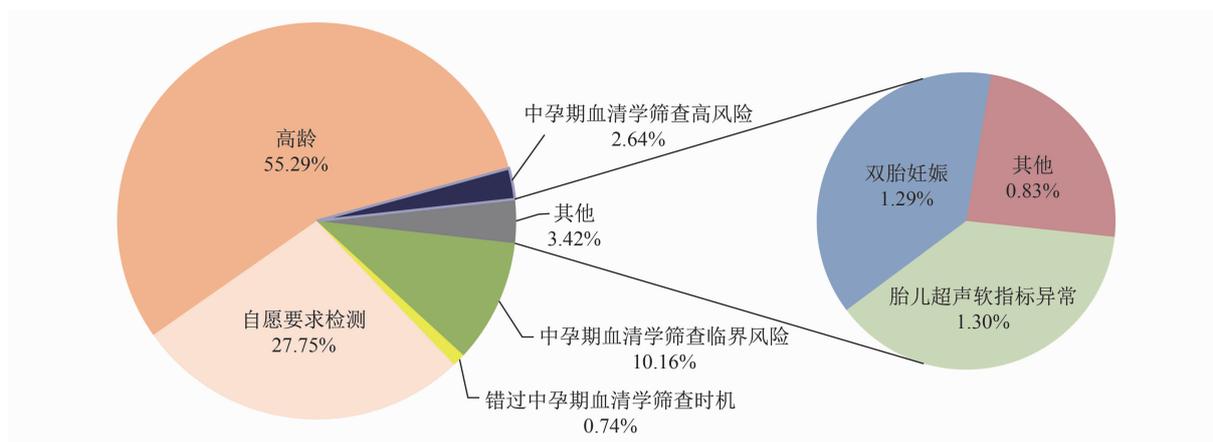


图 1 NIPT 应用指征分布情况

通过上述数据进行分析可得,本地区选择 NIPT 作为产前筛查手段的人群主要集中在高龄、自愿要求检测和中孕期血清学筛查临界风险。

2.2 NIPT 结果异常情况 通过结果分析,无创 DNA 不仅检测出 21 三体、18 三体和 13 三体高风险共 48 例(A 类异常),另外检测出其他染色体异常 57 例(B 类异常)。其中 1005 例中孕期血清学筛查临界风险结果中 A 类异常 1 例(检出率 0.09%),B 类异常 5 例(检出率 0.50%),73 例错过中孕期血清学筛查时机结果中 A 类异常 1 例(检出率 1.37%),B 类异常 3 例(检出率 4.11%),2745 例自愿要求检测结果中 A 类异常 3 例(检出率 1.09%),B 类异常 17 例(检出率 0.62%),5469 例高龄结果中 A 类异常 42 例(检出率 7.68%),B 类异常 22 例(检出率 4.02%),261 例中孕期血清学筛查高风险结果中 A 类异常 2 例(检出率 0.77%),B 类异常 4 例(检出率

1.53%),129 例胎儿超声软指标异常结果中 A 类异常 0 例(检出率 0%),B 类异常 2 例(检出率 1.55%),128 例双胞胎妊娠结果中 A 类异常 0 例(检出率 0%),B 类异常 2 例(检出率 1.56%),81 例其他因素结果中 A 类异常 0 例(检出率 0%),B 类异常 2 例(检出率 2.47%),见表 1。

表 1 NIPT 结果异常情况

指征名称	A 类异常*		B 类异常 [△]	
	例数 (例)	检出率 (%)	例数 (例)	检出率 (%)
中孕期血清学筛查临界风险	1	0.09	5	0.50
错过中孕期血清学筛查时机	1	1.37	3	4.11
自愿要求检测	3	1.09	17	0.62
高龄	42	7.68	22	4.02
中孕期血清学筛查高风险	2	0.77	4	1.53
胎儿超声软指标异常	0	0	2	1.55
双胞胎妊娠	0	0	2	1.56
其他	0	0	2	2.47

注: * A 类异常:21 三体、18 三体和 13 三体高风险;[△]B 类异常:其他染色体异常

采用 *Person* 卡方检验进行同一指征内 A 类异常与 B 类异常分析,发现因自愿要求检测 NIPT ($\chi^2=9.851, P=0.001$) 与因高龄行 NIPT ($\chi^2=6.287, P=0.017$) 的 A 类错误与 B 类错误检出率有统计学差异,其余指征均无统计学差异 ($P>0.05$)。采用 *Fisher* 确切概率法分别对 A 类 ($\chi^2=23.987, P<0.001$)、B 类 ($\chi^2=25.076, P<0.001$) 异常各组内不同指标检查阳性率进行分析,均有统计学差异。且由以上数据可知, A 类异常中错过中孕期血清学筛查时机、自愿要求检测、高龄 NIPT 检出率较高, B 类异常中错过中孕期血清学筛查时机、高龄、其他中检出率较高。

2.3 NIPT 结果异常孕妇产前诊断依从率 NIPT 结果异常孕妇中,6 例因中孕期血清学筛查临界风险后 NIPT 异常者进行产前诊断的有 4 例(依从率 66.67%),4 例因错过中孕期血清学筛查时机后 NIPT 异常者进行产前诊断的有 4 例(依从率 100%),20 例因自愿要求检测后 NIPT 异常者进行产前诊断的有 18 例(依从率 90%),64 例因高龄后 NIPT 异常者进行产前诊断的有 51 例(依从率 79.69%),6 例因中孕期血清学筛查高风险后 NIPT 异常者进行产前诊断的有 6 例(依从率 100%),2 例因胎儿超声软指标异常后 NIPT 异常者进行产前诊断的有 2 例(依从率 100%),2 例因双胎妊娠后 NIPT 异常者进行产前诊断的有 2 例(依从率 100%),2 例因其他因素后 NIPT 异常者进行产前

诊断的有 2 例(依从率 100%),见图 2。

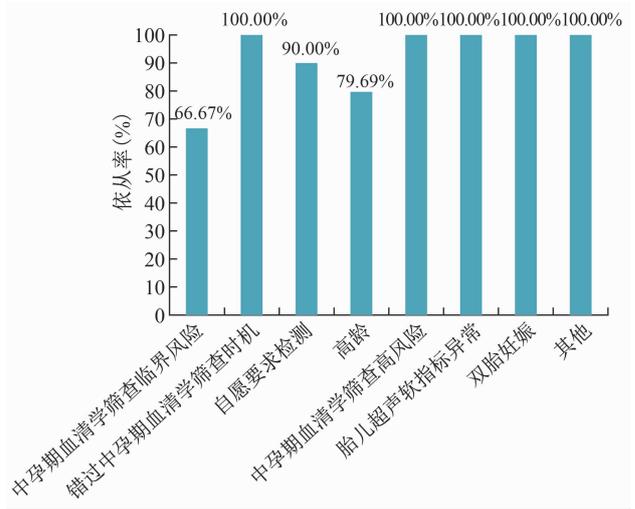


图 2 NIPT 结果异常孕妇产前诊断依从率

对上述产前诊断依从率采用双向无序的列联表进行统计学分析,差异无统计学意义 ($\chi^2=8.099, P=0.324$)。但以上数据仍提示因中孕期血清学筛查临界风险和高龄孕妇后 NIPT 异常者产前诊断依从性相对较差,而其余指征孕妇依从性好。因错过中孕期血清学筛查时机、中孕期血清学筛查高风险、胎儿超声软指标异常、双胎妊娠、其他因素的 NIPT 异常者产前诊断依从率均可达到 100%。

2.4 NIPT 结果异常 孕妇产前诊断结果及妊娠结局,见表 2。

因本次数据统计至 2024 年 5 月,有 26 名结果异常孕妇未到期,仅随访到其产前诊断结果。

表 2 NIPT 结果异常行产前诊断情况(例)

指征名称	A 类异常*				B 类异常 [△]			
	NIPT 异常	进行产前诊断	产前诊断确诊	引产	NIPT 异常	进行产前诊断	产前诊断确诊	引产
中孕期血清学筛查临界风险	1	0	0	1	5	4	0	0
错过中孕期血清学筛查时机	1	1	1	1	3	3	1	1
自愿要求检测	3	3	3	3	17	15	4	1
高龄	42	36	27	29	22	15	8	6
中孕期血清学筛查高风险	2	2	1	1	4	4	0	0
胎儿超声软指标异常	0	0	0	0	2	2	1	0
双胎妊娠	0	0	0	0	2	2	2	2
其他	0	0	0	0	2	2	1	0

注: * A 类异常:21 三体、18 三体和 13 三体高风险;[△]B 类异常:其他染色体异常。

在上述数据中,中孕期血清学筛查临界风险行 NIPT 检测的 1 例 21-三体高风险患者,因该家庭为一双残疾家庭,经济困难,夫妻双方决定放弃妊娠并

未进行产前诊断。由以上数据可知,除高龄孕妇外,其余指征孕妇产前诊断依从性良好。高龄孕妇中 A 类异常有 1 例产前诊断确诊 21-三体综合征,在充分

告知病情后,患者和家属仍坚持继续妊娠。6例未行产前诊断患者中,2例胎儿严重结构畸形引产,1例胎死宫内,1例NIPT21-三体高风险坚决拒绝产前诊断,出生后确诊21-三体综合征。2例NIPT18-三体高风险拒绝任何医疗沟通,坚决拒绝产前诊断。且高龄人群中,B类异常检测出性染色体异常或其他异常孕妇接受度较差,大多选择引产。上述数据中2例双胞胎妊娠孕妇产前诊断结果均为1胎儿正常,1胎儿异常,孕妇均选择了减胎治疗。

3 讨论

NIPT是基于孕妇血液中的胎儿DNA来检测胎儿常见的染色体异常^[9]。NIPT作为相对无创伤的产前筛查方式,是一种革命性的医疗技术,NIPT能显著提高产前诊断的准确性,也因其非侵入性特点,减少了传统侵入性检测(如羊水穿刺)带来的风险。尽管NIPT带来了显著的医疗益处,但是NIPT也有一些争论,如遗传信息安全、价格昂贵、给孕妇带来不必要的困扰等问题^[10]。随着当前新媒体的不实传播,过分夸大NIPT作用,掩盖其短板,让越来越多的孕妇盲目推崇,但是NIPT作为产前筛查手段,并不能满足所有孕妇的个体化需求,不同指征孕妇应在专业产前遗传咨询医师的指导下选择适合自己的产前筛查和产前诊断方案^[11]。通过数据分析发现,高龄、自愿要求检测、中孕期血清学筛查临界风险为主要受检人群,高龄与自愿要求检测人群中对A类异常错误检出阳性率比B类异常高,且差异有统计学意义,NIPT或可成为常规产前筛查手段的首要推荐。我们另外发现,高龄孕妇和中孕期血清学筛查临界风险人群NIPT异常后的产前诊断依从率较低,中孕期血清学筛查临界风险后NIPT异常人群产前诊断依从率低原因是孕期胎儿超声提示结构异常,孕妇选择引产。而高龄人群产前诊断依从率低,通过随访发现,6例未行产前诊断患者中,除胎儿严重结构畸形引产,胎死宫内,有4例坚持继续妊娠,拒绝进一步检查。这可能与孕妇文化程度低,封建观念强等有关,且部分孕妇对产前筛查意识薄弱,对NIPT异常结果不重视,拒绝接受医疗咨询,导致出生缺陷儿出生。本地区负责产前

筛查医师专业知识水平参差不齐,也导致了部分孕妇对NIPT认识偏差,根据以上情况,应大规模进行医师培训和孕妇科普活动,进一步加强本地区孕妇及医师对NIPT的认知水平。

NIPT对21三体综合症的检测准确率较高,胎儿21号染色体在母体血浆中的游离DNA丰度较高,较高的丰度增加了检测到异常信号的机会,且21号染色体的异常会导致大量游离DNA信号的变化,从而有可靠的准确性^[12]。很多研究表明,NIPT对21-三体、18-三体、以及13-三体的灵敏度可达99%、96.8%和92.1%^[13],相比之下,NIPT对性染色体和其他常染色体的阳性预测值较21、18、13号染色体低,魏友华等^[14]对10612例孕妇的NIPT检测结果分析中性染色体非整倍体的阳性预测值为34.21%,且NIPT性染色体数目偏多的预测准确性高于NIPT性染色体数目偏少。张苗苗等^[15]对85525例NIPT结果进行分析,发现21、18或13号染色体以外的常染色体三体阳性预测值为5.15%。在本研究中,我们发现,NIPT对A类异常的预测准确性较高,对B类异常的假阳性率较高,这与先前研究报道一致,可能与限制性胎盘嵌合、孕妇染色体异常相关,这要求医师在解读报告时使用成熟的沟通技巧,避免为孕妇带来心理困扰。

我国是人口大国,随着国家经济发展,城乡经济发展差距明显^[16]。一些乡镇及农村地区存在着医师及资源紧缺、医疗技术能力薄弱、群众健康意识差等问题^[17]。近年随着“多孩儿”政策的开展,医疗水平的提高,让具备发生胎儿染色体异常的高危孕妇,如高龄、不良孕产史、中孕期血清学筛查高风险、胎儿超声异常等的孕妇也越来越多,随之而来的出生人口质量问题迫在眉睫。国家在2010年实施的免费孕前检查,为预防出生缺陷打下了坚实的基础^[18]。但城镇和农村人群信息闭塞,城乡间信息不对等、产检意识薄弱以及医疗资源分布不均等问题依然突出,这些问题直接影响了孕妇对产前筛查和必要产前诊断措施的认知和接受度。当孕期出现产前筛查异常时,主动就医意识差,当需要进行羊水穿刺时,往往抱有侥幸心理,选择NIPT检查,造成胎儿染色体异常的漏诊和出生缺陷的发生。本研究通

过对临沂市北部县城地区 9892 例孕妇进行 NIPT 的应用分析,发现尽管接受 NIPT 检测的孕妇数量较多,但高龄孕妇和具有产前诊断指征的孕妇在接受后续产前诊断时的依从性不高,并有拒绝就医、盲目迷信的情况存在,这与孕妇文化程度低、经济情况差有关。国内已有部分地区进行免费产前诊断^[19],这无疑会极大调动孕妇产前诊断的积极性。另外,由于县城间人际网络局限,很多不专业医生常常会因私人原因给出错误指导,这也是孕妇产前诊断依从性差的原因,这种情况可能需要不断进行更大规模的学科间交流、医师培训、群众科普来改变。

综上,NIPT 在县城地区产前筛查工作中起着积极作用,但需加强对 NIPT 技术的教育和普及,但仍需在提高医疗资源分布公平性、增强健康教育、改善医患沟通、提高医疗人员对 NIPT 及其后续步骤的专业知识培训等方面下更多工夫,并且希望通过政府政策给予更多的支持,以提高孕妇的检测接受度和跟进治疗依从性,以确保每一位孕妇都能获得必要的、高质量的医疗支持,从而有效降低遗传性疾病的发生率,提高出生人口的健康水平。

参 考 文 献

- [1] LU Y, CHEN Y, DING S, et al. Performance analysis of non-invasive prenatal testing for trisomy 13, 18, and 21: a large-scale retrospective study (2018-2021) [J]. *Heliyon*, 2024, 10(13):e33437.
- [2] QI H, YUAN X. The performance evaluation of NIPT for fetal chromosome microdeletion/microduplication detection: a retrospective analysis of 68,588 Chinese cases[J]. *Frontiers in Genetics*, 2024, 15: 1390539.
- [3] SEBIRE E, RODRIGO C H, BHATTACHARYA S, 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.
- [4] 刘燕青,方超,李存宇,等. 2015—2021 年滕州市出生缺陷发病趋势的 JoinPoint 回归分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2024,32(1):161-164.
- [5] 湛燕,冯宗辉,易凤梅,等. 2013—2022 年怀化市出生缺陷医院监测结果分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2023, 31(10): 2175-2178.
- [6] HARRAWAY J. Non-invasive prenatal testing [J]. *Australian family physician*, 2017, 46(10): 735-739.
- [7] JAYASHANKAR S S, NASARUDDIN M L, HASSAN M F, et al. Non-invasive prenatal testing (NIPT): reliability, challenges, and future directions[J]. *Diagnostics*, 2023, 13(15): 2570.
- [8] 国家卫生计生委办公厅. 孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查与诊断技术规范[R/OL]. (2016-10-27). <http://www.nhc.gov.cn/fys/s3581/201611/0e6fe5bac1664ebda8bc28ad0ed68389.shtml>.
- [9] 戚桂杰. 高通量测序技术在产前诊断中的临床应用[D]. 天津:天津医科大学,2017.
- [10] HOLZGREVE W. Medical and Ethical Aspects of Noninvasive Prenatal Diagnosis (NIPT)[M]// Holzgreve W. *Hot Topics in Human Reproduction: Ethics, Law and Society*. Cham: Springer International Publishing, 2023:203-211.
- [11] 赵馨,赵丽,杨岚,等. 产前遗传咨询的思路和临床应用[J]. *中国产前诊断杂志(电子版)*, 2016, 8(3):50-54.
- [12] LIU S, CHANG Q, YANG F, et al. Non-invasive prenatal test findings in 41,819 pregnant women: results from a clinical laboratory in southern China [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2023,308(3):787-795.
- [13] 张红云,符美丽,王威. 染色体非整倍体无创产前基因检测假阳性假阴性生物学原因分析[J]. *中国产前诊断杂志(电子版)*, 2017,9(3):48-58.
- [14] 魏友华,王蕊,奚美霞,等. 孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查结果的回顾性分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2023, 40(8): 933-938.
- [15] 张苗苗,方玉琴,李景然,等. 85525 例无创产前检测发现罕见常染色体三体结果分析[J]. *实用医学杂志*, 2023, 39(12): 1506-1511.
- [16] 韩利,曹俊勇,何健诚. 数字经济赋能城乡融合的内在逻辑与实现路径[EB/OL]. (2024-07-19). <http://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1587.F.20240704.1952.012.html>.
- [17] 何文杰,杨爱平. 少数民族地区基层医疗卫生现状调研及探讨[J]. *中国农村卫生*, 2023, 15(2):5-7.
- [18] 张世琨. 国家免费孕前优生健康检查项目实施这十年[J]. *中国计划生育学杂志*, 2022, 30(10):2178-2180.
- [19] 孙阁阁,罗晓,鲁宁,等. 3334 例享受河南省东北片区民生实事-免费产前诊断胎儿染色体核型分析及遗传咨询[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2021, 29(10):1387-1391.

(收稿日期:2024-07-19)

编辑:姚红霞