

基于胎儿游离DNA的检测技术在产前筛查和 产前诊断的应用进展

舒丹, 周梦煌, 邹普润, 唐雷英, 周卫华, 林彤

吉首大学医学院, 湖南 吉首

收稿日期: 2022年11月26日; 录用日期: 2022年12月21日; 发布日期: 2022年12月30日

摘要

染色体非整倍体无创产前基因检测(non-invasive prenatal testing, NIPT), 是一种基于孕妇外周血中胎儿游离DNA (cfDNA) 的新型产前筛查技术, 对从母体外周血样本中获得细胞游离胎儿DNA的检测和分析, 对于常见的胎儿染色体非整倍体异常具有较高的灵敏度和特异性。近年来实验室检测纯化技术提高了NIPT的性能, 通过胎儿全外显子组测序(WES)可为遗传性单基因疾病提供非侵入性产前诊断, 且孕妇胎儿血浆DNA的全基因组启动子分析显示出胎盘来源妊娠并发症的诊断价值。本文主要介绍基于胎儿游离DNA分子技术在产前筛查及产前诊断中的应用进展。

关键词

染色体非整倍体无创产前基因检测, 胎儿游离DNA, 产前筛查, 产前诊断

Advances in the Application of Detection Technology Based on Fetal Free DNA in Prenatal Screening and Prenatal Diagnosis

Dan Shu, Menghuang Zhou, Purun Zou, Leiying Tang, Weihua Zhou, Tong Lin

Medical College, Jishou University, Jishou Hunan

Received: Nov. 26th, 2022; accepted: Dec. 21st, 2022; published: Dec. 30th, 2022

Abstract

Chromosome aneuploidy non-invasive prenatal genetic testing (NIPT) is a novel prenatal screening technique based on free fetal DNA (cfDNA) from maternal peripheral blood. The detection and

文章引用: 舒丹, 周梦煌, 邹普润, 唐雷英, 周卫华, 林彤. 基于胎儿游离 DNA 的检测技术在产前筛查和产前诊断的应用进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(12): 12040-12046. DOI: 10.12677/acm.2022.12121735

analysis of cell-free fetal DNA from maternal peripheral blood samples is highly sensitive and specific to common fetal aneuploidy abnormalities. Recent advances in laboratory assays and purification techniques have improved NIPT performance, providing a non-invasive prenatal diagnosis of inherited monogenetic diseases through fetal whole exome sequencing (WES), and genome-wide promoter analysis of maternal fetal plasma DNA shows the diagnostic value of placenta derived pregnancy complications. In this paper, advances in the application of fetal free DNA molecular techniques in prenatal screening and prenatal diagnosis are introduced.

Keywords

Chromosomal Aneuploidy Non-Invasive Prenatal Genetic Testing, Fetal Free DNA, Prenatal Screening, Prenatal Diagnosis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

血浆游离 DNA (cfDNA) 片段来源于凋亡细胞染色质, 染色质被 DNA 酶降解后释放到血浆中。在怀孕期间, 胎盘会将大量胎儿/胎盘 DNA 释放到母体循环中。目前 NIPT 技术主要用于筛查胎儿染色体非整倍体异常[1]。但是, 随着 NIPT 技术的临床应用, 也可用于检测某些单基因病。胎儿 cfDNA 来源于胎盘, 包含有关胎盘组织的信息, 妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、生长发育受限等常见妊娠并发症的根源在于胎盘, 基于 cfDNA 片段分子检测技术可用于预测这些妊娠并发症的发生, 本文对基于胎儿游离 DNA 的分子检测技术在产前筛查和产前诊断应用及其进展总结如下。

2. 无创产前基因检测原理

早在 2008 年, 有学者第一次利用孕妇血液中的胎儿游离 DNA 做模板, 开创了无创产前检测。孕妇外周血血浆游离 DNA 包含了大部分母体自身细胞降解的游离 DNA, 也有一小部分来自凋亡胎盘滋养层细胞释放出的 DNA, 这一部分游离的 DNA 片段代表胎儿遗传物质[2]。cfDNA 的长度大约是 150~200 个碱基, 在分娩后 2 小时左右将被快速被降解消失, 不影响下一次妊娠[3]。自怀孕 4~5 周起, cfDNA 就可在孕妇的外周血浆内被检出, 8 周后胎儿游离 DNA 的含量上升并稳定存在, cfDNA 总量随孕周延长呈递增趋势[4], 使孕妇外周血胎儿游离 DNA 应用于产前筛查得以实现。利用生物信息分析技术把检测到的游离 DNA 序列定位于人类基因组参考图谱中, 统计这些游离 DNA 片段数目变化, 从而计算胎儿游离 DNA 的起源染色体变异情况用于临床检测胎儿患染色体病的风险, 从而实现母血中胎儿游离 DAN 无创产前检测技术。

3. 基于胎儿游离 DNA 检测技术用于胎儿染色体非整倍体疾病的检测

近年来, 针对母体循环血中胎儿游离 DNA 的应用研究主要集中在染色体非整倍体疾病, 因为其最常见、危害最严重, 一直是我国控制和预防出生缺陷的重点[5]。虽然染色体核型分析及 CMA 仍是诊断胎儿非整倍体疾病及染色体拷贝数变异的“金标准”, 但羊水穿刺有 0.5%~1.0% 的流产风险。据报道, 运用 NIPT 技术对 21-三体综合征、18-三体综合征、13-三体综合征的敏感性可达 99.5%、93.1%、92.7%。NIPT 已被证明是检测常见胎儿染色体非整倍体的一种高度准确的方法, 且 NIPT 是一种非侵入性、相对

无痛且安全的检测方法,没有与羊膜穿刺术和绒毛穿刺术的流产风险。在钟艳娟[6]等人的研究中,NIPT技术对21-三体综合征的阳性预测值为95.35%,对18-三体综合征的阳性预测值为64.00%,对13-三体综合征的阳性预测值为21.05%。但母体恶性肿瘤、胎儿胎盘嵌合体或异卵双胞胎等生物学原因可能会导致NIPT对胎儿染色体非整倍体风险的错误预测,因此应该注意的是,NIPT不是一种诊断检测,应该通过侵入性产前诊断来确认NIPT的异常结果。

4. 基于胎儿游离DNA检测技术用于妊娠并发症的产前筛查

妊娠期并发症包括先兆子痫、妊娠糖尿病及妊娠期肝内胆汁淤积症等,这些疾病的发生率很高,但没有可靠的方法来早期诊断这些并发症[7][8]。由于cfDNA主要来源于胎盘滋养层细胞和母体造血细胞[9],因此它可能具有可用于疾病预测的基因表达信息。

4.1. 先兆子痫

妊娠期高血压疾病(hypertensive disorders of pregnancy, HDP)是指妊娠和血压升高同时存在,其中包括妊娠期高血压、子痫前期、子痫、妊娠伴慢性高血压,表现为高血压和蛋白尿等一系列症状,可伴有全身多器官功能损害或者衰竭等症状,严重时还会发生抽搐,昏迷乃至死亡等[10]。孕妇血浆cfDNA水平已被证明是一个可用来预测妊娠并发症的生物标志物[11]。Kumar [12]等人研究表明,与健康孕妇相比,患有先兆子痫(PE)和HELLP综合征的孕妇cfDNA水平更高。在Yuan [13]的研究中发现,子痫前期(PE)患者的母体cfDNA水平明显高于非妊娠并发症孕妇。在Guo [11]等人的研究结果表明,与正常孕妇相比,妊娠期并发先兆子痫的母体中cfDNA的血浆浓度也更高,可能是由于胎盘缺血诱导的滋养层细胞凋亡增加,以及由于肾和肝功能下降导致母体循环中cfDNA的清除减少,这也可能是妊娠期高血压的触发因素[14]。所以,cfDNA水平升高与PE的风险增加有关。先兆子痫是胎盘源性妊娠并发症,由于胎儿cfDNA主要来源于胎盘滋养细胞,它可能具有基因表达信息,可用于先兆子痫早期诊断。通过孕妇妊娠早期的血浆cfDNA的全基因组测序,选择PE疾病的特定的基因启动子表达谱,对先兆子痫的预测准确率可达83% [11],因此通过检测cfDNA启动子区域特定表达谱可用于开发简单而精确的方法预测先兆子痫。

4.2. 妊娠期糖尿病

GDM现已成为中国乃至世界广泛关注的公共卫生问题,对孕妇及其子代的近远期健康均会产生较大的危害。妊娠期糖尿病孕妇合并症较多,主要包含羊水过多、产道损伤、难产、死产及剖宫产率升高等;而子代发生巨大儿、胎儿生长受限、畸形、窘迫及胎死宫内等情况的发病率增高;发展为糖尿病、肥胖、及代谢性疾病等不良后果的风险增加[15]。Bauer [16]的研究发现cfDNA与GDM之间存在关联。在Hopkins [9]等人的研究中,GDM妇女的胎儿游离DNA含量低。Thurik等人也发现了低cfDNA和GDM之间的联系。所以,与糖尿病相关的早期胎盘异常可能导致胎儿循环DNA水平较低。也有可能是由于母体肥胖,导致母体cfDNA比例增加,从而稀释了胎盘cfDNA所致[11]。通过孕妇妊娠早期血浆cfDNA的全基因组测序对妊娠期糖尿病的预测准确率达72.1%。

4.3. 妊娠期肝内胆汁淤积症

妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)多发生于妊娠中、后期,在妊娠期较为常见,主要以血清胆汁酸增高、肝功能出现异常为主[17]。临床表现为皮肤瘙痒及血清总胆汁酸浓度增高,产后可快速消退。ICP在全球发病率大概为0.3%~15% [18]。我国作为亚洲的高发地区,发生率高达1%~5% [19]。ICP对于母体的危害较小,但透过胎盘的胆汁酸聚积于羊水内从而引起羊水粪染、早产及胎死宫内等并发症[20]。在Yuan [13]的研究中,对831名在妊娠12~22周接受NIPT的孕妇进行研究,结果显示:妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)

患者的母体 cfDNA 水平明显高于非妊娠并发症(NPC)孕妇。所以,cfDNA 水平升高与 ICP 风险增加有关。究其原因,可能是胎盘缺血诱导的滋养层细胞凋亡增加,以及由于肝功能、肾功能下降导致母体循环水中 cfDNA 的清除减少。综上所述,孕妇血浆 cfDNA 水平可作为一个用来预测某些妊娠期并发症的生物标志。

5. 基于胎儿游离 DNA 检测技术在单基因病的产前诊断的应用进展

1) 语言前听力损失是一种较为常见的感觉障碍,大约每 1000 名婴儿中就有 1 名受到影响[21]。在大约 50%被诊断为严重听力损失的人中,能找到其遗传致病基因[22]。在中国人群中,遗传性耳聋的最常见的致病性基因是缝隙连接 $\beta 2$ (GJB2)和溶质载体家族成员 4 (SLC26A4)基因[23]。有研究使用母胎胎儿游离 DNA 检测耳聋基因突变,实现无创产前筛查胎儿的耳聋基因突变[24],通过对胎儿游离 DNA 的 cSMART 分析,结果可正确识别父系和母系遗传的 GJB2 或 SLC26A4 胎儿等位基因。在 Song [25]的等人的研究当中,又开发了一种全面准确的基于胎儿游离 DNA 的无创产前筛查来确定高危妊娠胎儿遗传性耳聋基因的基因型,对 cSMART 检测方法[24]进行了改进,包括扩展和重新设计靶向引物以涵盖所有热点 GJB2 和 SLC26A4 突变,以及增加全基因组单核苷酸多态性引物以测量胎儿 DNA 分数。Ming 将这种第二代 NIPS cSMART 分析应用于 80 对携带已知 GJB2 或 SLC26A4 基因突变与 ARNSHL 风险相关的孕妇夫妇,通过侵入性产前筛查(IPS)进行基因分型,而母体血浆样本中的 cfDNA 则通过基于循环单分子扩增和重测序技术(cSMART)的新型 NIPS 方法进行基因分型。结果:80 个胎儿中有 73 个(91.3%)通过 cSMART NIPS 分析进行了正确的基因分型。在七个不一致的 NIP 结果中,有五个结果的主要原因是胎儿 DNA 含量低(<6%)。当胎儿 DNA 分数大于 6%时,cSMART 法对 ARNSHL 的正确诊断敏感性和特异性分别为 100%和 96.5%。

2) 眼皮肤白化病(oculocutaneous albinism, OCA)的发生是因为与黑色素合成有关的基因发生突变,致使黑色素细胞中的黑色素丢失或者合成受阻[26],以皮肤、毛发及眼睛部位色素缺失及视力差等为主的临床表现[27],属于表型较为严重的常染色体隐性遗传病[28]。OCA 的遗传异质性及临床异质性均较强,相关基因位点较多[29],常见的基因与 OCA 分型的对应关系为 TYR (OCA1)、OCA2 (OCA2)、TYRP1 (OCA3)、SLC45A2 (OCA4)。OCA1 型是我国白化病的主要类型,约占 64.3% [30]。王聪慧[31]等人应用基于游离 DNA 单分子标签检测技术(cfDNA barcode-enabled single-molecule test, cfBEST),为 1 个眼皮肤白化病 I 型家系提供了产前诊断。结果显示胎儿未携带变异基因,且 cfBEST 的无创产前检测结果与羊膜腔穿刺产前诊断结果一致。由此可以看出,基于 cfBEST 技术的无创产前检测方法可用于检测血浆游离 DNA 中的母婴基因型,且具有临床可行性。

3) 苯丙酮尿症是一种常染色体隐性遗传病,因苯丙氨酸羟化酶基因突变导致酶活性降低,苯丙氨酸及其代谢产物在体内蓄积导致疾病,导致患儿神经系统发育异常,形成智力障碍[32],是先天性氨基酸代谢障碍中最为常见的一种[33],发病率可达 1/108,823 [34]。在我国,PKU 的平均患病率约为 1/1114,北方的患病率较高[35]。为了防止 PKU 在家庭中复发,侵入性产前诊断(IPD)是大多数夫妇使用的有效方法,但宫内感染、流产等风险增加,也会给孕妇较大的心理负担[36]。Lv [37]等人通过胎儿游离 DNA (cfDNA)对 33 例 PKU 高危孕妇的 PKU 基因突变进行检测,与金标准 IPD 结果比较,33 例胎儿 NIPT 基因型准确 32 例(96.97%)。而在 Duan [38]研究当中,对 18 对有遗传风险的 PKU 夫妇进行有创产前诊断(IPD),通过多重 CSMART 试验,结果显示 NIPT 对 6 例 PKU 复合杂合子、4 例 PKU 正常非携带者和 8 例 PKU 杂合子携带者的结果与 IPD 结果一致。由此可以看出,NIPT、CSMART 法对胎儿基因突变的检测和正确分型具有较高的敏感性和特异性。

4) 地中海贫血是一种较为常见的单基因疾病[39],于我国南方、东南亚地区、印度和地中海等地区

多见[40]。发病机制是由于珠蛋白基因突变而引起珠蛋白肽链合成不足,最终导致珠蛋白链的缺乏,引起遗传性溶血疾病,严重者导致死亡[41]。地中海贫血在全世界范围内可分为多种不同的类型,发病率以 α 地中海贫血、 β 地中海贫血最高。如果夫妻双方均为地中海贫血基因携带者,则生育重型地中海贫血子女的概率增加。重型地中海贫血已经成为我国出生缺陷的主要病因,产前诊断例如羊膜腔穿刺术等是避免重型地中海贫血胎儿出生的有效途径[42]。但在最近的研究表明[43],无创产前(non-invasive prenatal testing, NIPT)筛查技术可以有效检测一些单基因遗传病。在 Xingkun Yang [44]等人的研究中,利用 cfBEST 检测技术,对 157 份样本进行检测,其中有 143 份通过 cfBEST 成功进行了基因分型。对于单个等位基因,cfBEST 与常规产前诊断结果高度一致,敏感性为 99.19%,特异性为 99.92%。由此可见,cfBEST 是检测 cfDNA 样本中 β -地中海贫血常见突变的可靠无创检测方法。刘洁等人对 1 例已确诊的地中海贫血患儿运用 NIPT 检测技术和 PCR 反向点杂交方法,检测其主要的地中海贫血基因,及患儿出生后抽取血浆,结果显示此患儿的 NIPT 检测结果、基因型、及羊水检测结果均一致。由此表明使用母体血浆 NIPT 筛查地中海贫血患儿具有很高的潜力。

6. 总结

产前筛查和产前诊断技术发展日新月异,利用孕妇外周血 cfDNA 检测技术不仅减少了很多不必要的有创介入性损害,避免了因产前诊断造成的流产和感染风险,而且操作简便、安全性高,更易被孕妇所接受。基于胎儿游离 DNA 的检测技术属于无创、早期、安全的产前筛查方法,可广泛应用于临床产前检测,为出生缺陷的防控带来更多可能。

参考文献

- [1] 李晓洲, 史云芳, 琚端, 等. 应用孕妇血浆中胎儿游离 DNA 进行产前筛查的临床研究进展[J]. 天津医药, 2020, 48(8): 796-800.
- [2] Alberry, M., et al. (2021) Non Invasive Prenatal Testing (NIPT) for Common Aneuploidies and beyond. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, **258**, 424-429. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.01.008>
- [3] 刘洁, 林雨虹. 2 例地中海贫血基因无创产前(NIPT)筛查病例报告[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2022, 43(7): 649-652.
- [4] Scott, F.P., et al. (2018) Factors Affecting Cell-Free DNA Fetal Fraction and the Consequences for Test Accuracy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **31**, 1865-1872. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1330881>
- [5] 郭志远, 等. 无创产前基因检测技术的临床应用及研究进展[J]. 内蒙古医学杂志, 2021, 53(2): 180-183.
- [6] 钟艳娟, 等. 无创 DNA 产前检测在胎儿染色体非整倍体疾病及染色体拷贝数变异筛查中的研究[J]. 现代医药卫生, 2022, 38(3): 494-497.
- [7] 江宇. 倡导合理生活方式 预防妊娠期并发症[J]. 中华疾病控制杂志, 2021, 25(2): 125-127+226.
- [8] 张涵. 孕晚期妇女不良妊娠结局风险评估及防控策略研究[D]: [博士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2019.
- [9] Hopkins, M.K., et al. (2020) Association between Cell-Free DNA Fetal Fraction and Gestational Diabetes. *Prenatal Diagnosis*, **40**, 724-727. <https://doi.org/10.1002/pd.5671>
- [10] 王永萍. 妊娠期高血压疾病的危险因素和母儿结局分析[J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50(5): 600-602.
- [11] Guo, Z., et al. (2020) Whole-Genome Promoter Profiling of Plasma DNA Exhibits Diagnostic Value for Placenta-Origin Pregnancy Complications. *Advanced Science (Weinheim, Baden-Wurtemberg, Germany)*, **7**, Article ID: 1901819. <https://doi.org/10.1002/advs.201901819>
- [12] Kumar, N. and Singh, A. (2019) Cell-Free Fetal DNA: A Novel Biomarker for Early Prediction of Pre-Eclampsia and Other Obstetric Complications. *Current Hypertension Reviews*, **15**, 57-63. <https://doi.org/10.2174/1573402114666180516131832>
- [13] Yuan, X., et al. (2019) Early Second-Trimester Plasma Cell Free DNA Levels with Subsequent Risk of Pregnancy Complications. *Clinical Biochemistry*, **71**, 46-51. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2019.07.001>
- [14] Suzumori, N., et al. (2018) Fetal Cell-Free DNA Fraction in Maternal Plasma for the Prediction of Hypertensive Dis-

- orders of Pregnancy. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, **224**, 165-169. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.03.048>
- [15] 刘晓清. 妊娠期糖尿病的表现遗传学研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(6): 1159-1162.
- [16] Bauer, M., *et al.* (2006) A Prospective Analysis of Cell-Free Fetal DNA Concentration in Maternal Plasma as an Indicator for Adverse Pregnancy Outcome. *Prenatal Diagnosis*, **26**, 831-836. <https://doi.org/10.1002/pd.1513>
- [17] 夏显, 漆洪波. 美国母胎医学会《妊娠期肝内胆汁淤积症指南(2020版)》解读[J]. 实用妇产科杂志, 2021, 37(8): 587-590.
- [18] Mashburn, S., *et al.* (2021) Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Risk Factors for Severe Disease. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **35**, 8566-8570.
- [19] 朱媛媛. 妊娠期肝内胆汁淤积症流行病学调查及危险因素分析[J]. 实用预防医学, 2021, 28(10): 1258-1260.
- [20] 杨乐乐. 妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)与围生儿结局: 系统综述和 meta 分析[D]: [硕士学位论文]. 蚌埠: 蚌埠医学院, 2020.
- [21] 李萌, 等. 一个常染色体隐性遗传性耳聋家系中 MYO7A 基因的突变与遗传分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2022, 28(3): 36-40.
- [22] 张娜, 蒋刈, 宋立强, 等. 基于胎儿有核红细胞建立遗传性耳聋无创产前诊断的新方法[J]. 中华耳科学杂志, 2021, 19(6): 1003-1007.
- [23] 袁永一, 戴朴. 遗传性耳聋规范化筛查与诊断的探讨[J]. 中华耳科学杂志, 2019, 17(5): 611-615.
- [24] Chen, Y., *et al.* (2016) Development and Validation of a Fetal Genotyping Assay with Potential for Noninvasive Prenatal Diagnosis of Hereditary Hearing Loss. *Prenatal Diagnosis*, **36**, 1233-1241. <https://doi.org/10.1002/pd.4962>
- [25] Song, Y.J., *et al.* (2016) Quantitation of Fetal DNA Fraction in Maternal Plasma Using Circulating Single Molecule Amplification and Re-Sequencing Technology (cSMART). *Clinica Chimica Acta*, **456**, 151-156. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.03.005>
- [26] 谭建强, 潘莉珍, 黄钧, 等. 14 例眼皮肤白化病 II 型患者 P 基因变异分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(12): 1163-1166.
- [27] Marçon, C.R. and Maia, M. (2019) Albinism: Epidemiology, Genetics, Cutaneous Characterization, Psychosocial Factors. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, **94**, 503-520. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.09.023>
- [28] 管志伟, 廉佳. 新生儿眼皮肤白化病一例[J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54(9): 822-823.
- [29] 胡浩, 贾政军. 白化病的分子遗传学研究进展[J]. 医学综述, 2016, 22(8): 1471-1474.
- [30] 中华医学会医学遗传学分会遗传病临床实践指南撰写组. 白化病的临床实践指南[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(3): 252-257.
- [31] Wang, C.H., *et al.* (2021) Non-Invasive Prenatal Detection of Ocutaneous Albinism Type I Based on cfDNA Barcode-Enabled Single-Molecule Test. *Chinese Journal of Medical Genetics*, **38**, 317-320.
- [32] 李传胜, 曹福志, 马保海, 等. 2001-2019 年潍坊地区新生儿苯丙酮尿症筛查回顾性分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2021, 29(5): 727-730.
- [33] 张彩芳. 早期筛查防治苯丙酮尿症[J]. 健康向导, 2022, 28(1): 28-29.
- [34] Ozalp, I., *et al.* (2001) Newborn PKU Screening in Turkey: At Present and Organization for Future. *The Turkish Journal of Pediatrics*, **43**, 97-101.
- [35] 王兴, 郝胜, 陈丕亮, 等. 甘肃省 56 万例新生儿苯丙酮尿症筛查结果分析[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(24): 3588-3590.
- [36] 夏俊珂, 代鹏, 王晓锋, 等. 基于游离 DNA 单分子标签检测技术的苯丙酮尿症无创产前检测: 4 例分析[J]. 中华围产医学杂志, 2021, 24(2): 126-130.
- [37] Lv, W., *et al.* (2019) Noninvasive Fetal Genotyping in Pregnancies at Risk for PKU Using a Comprehensive Quantitative cSMART Assay for PAH Gene Mutations: A Clinical Feasibility Study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **126**, 1466-1474. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15869>
- [38] Duan, H., *et al.* (2019) Non-Invasive Prenatal Testing of Pregnancies at Risk for Phenylketonuria. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, **104**, F24-F29. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-313929>
- [39] Jiang, F., *et al.* (2017) Pre Gestational Thalassemia Screening in Mainland China: The First Two Years of a Preventive Program. *Hemoglobin*, **41**, 248-253. <https://doi.org/10.1080/03630269.2017.1378672>
- [40] 洪炜聪, 方建培, 许吕宏. β -地中海贫血基因治疗研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(5): 1676-1679.
- [41] Rund, D. (2016) Thalassemia 2016: Modern Medicine Battles an Ancient Disease. *American Journal of Hematology*,

- 91, 15-21. <https://doi.org/10.1002/ajh.24231>
- [42] Li, D.-Z. (2016) Invasive Prenatal Diagnosis of Fetal Thalassemia. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, **39**, 63-73. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.10.011>
- [43] Ge, H. (2013) Noninvasive Prenatal Detection for Pathogenic CNVs: The Application in α -Thalassemia. *PLOS ONE*, **8**, e67464. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067464>
- [44] Yang, X.K., *et al.* (2019) A Cell-Free DNA Barcode-Enabled Single-Molecule Test for Noninvasive Prenatal Diagnosis of Monogenic Disorders: Application to β -Thalassemia. *Advanced Science (Weinheim, Baden-Wurtemberg, Germany)*, **6**, Article ID: 1802332. <https://doi.org/10.1002/advs.201802332>