

无创产前筛查高风险病例管理

郭梨梨^{1,2}, 韩玉^{2,3}, 翟敬芳^{1,2,3*}

¹蚌埠医学院研究生院, 安徽 蚌埠

²徐州市中心医院产前诊断中心, 江苏 徐州

³徐州医科大学徐州临床学院, 江苏 徐州

收稿日期: 2023年4月22日; 录用日期: 2023年5月15日; 发布日期: 2023年5月24日

摘要

无创产前筛查技术(Non-invasive Prenatal Screening, NIPS)作为一种有效的产前筛查, 因其无创、高灵敏度及高特异度备受广大临床医师的青睐, 但对其高风险的病例需进一步介入性产前诊断明确和后续的临床管理。本文就无创高风险病例后续咨询、介入方法的选择及检测技术的选择、妊娠结局以及产后随访等作一阐述。

关键词

无创产前筛查, 高风险病例, 产前诊断, 管理

Management of High-Risk Cases in Non-Invasive Prenatal Screening

Lili Guo^{1,2}, Yu Han^{2,3}, Jingfang Zhai^{1,2,3*}

¹Graduate School of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui

²Prenatal Diagnosis Center, Xuzhou Center Hospital, Xuzhou Jiangsu

³Clinical School of Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu

Received: Apr. 22nd, 2023; accepted: May 15th, 2023; published: May 24th, 2023

Abstract

As an effective prenatal screening, non-invasive prenatal screening (NIPS) is favored by clinicians because of its non-invasive, high sensitivity and high specificity, but high-risk cases need to be further confirmed by interventional prenatal diagnosis and follow-up clinical management. This

*通讯作者。

article describes the follow-up counseling of non-invasive high-risk cases, the selection of interventional methods and detection techniques, pregnancy outcome and postpartum follow-up.

Keywords

Non-Invasive Prenatal Screening, High-Risk Cases, Prenatal Diagnosis, Management

Copyright © 2023 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

1997年香港大学卢煜明教授首次发现了母血中存在胎儿游离DNA片段(cell-free fetal DNA, cff-DNA), 为无创产前筛查技术的临床应用奠定了基础[1]。2011年, 无创产前筛查技术(Non-invasive Prenatal Screening, NIPS)逐渐被应用到临床工作中, 其对13、18、21三种染色体三体检测有高灵敏性, 有文献显示NIPS对21三体、18三体和13三体的灵敏度分别为99.3%、97.4%、97.4%, 特异度均在99%以上[2], 另外对性染色体非整倍体和染色体亚显微结构也有一定的临床实用价值[3]。为广大临床医生接受。2015年美国妇产科医师协会(American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)和母胎医学会(Society for Maternal-Fetal Medicine, SMFM)推荐所有孕妇都可以选择NIPS筛查[4]。2016年国家卫生计生委办公厅下发的45号文件对NIPS技术的操作规范作出了重要声明[5]。由于NIPS受cff-DNA含量、限制性胎盘嵌合等因素影响, 故有一定的假阳性存在, 对于无创产前筛查高风险病例, 专业咨询人员及时地给予遗传咨询和产前诊断帮助及规范的管理是必要的。

2. NIPS 高风险病例存在的原因

NIPS主要是通过对孕妇外周血中cff-DNA进行检测, 经过生物信息分析来计算胎儿每条目标染色体的Z值, 从而判断胎儿罹患相应三体综合征的风险。正常Z值介于-3~+3之间, 如果Z值大于+3考虑该染色体为三体型, 小于-3考虑胎儿该染色体为单体型[6][7]。其中, 母体外周血中大部分游离DNA是母体自身细胞降解所释放, cff-DNA在母体血液循环中约占15%~20% [8]。母体血浆中的cff-DNA绝大部分来源于胎盘细胞滋养层中的凋亡细胞[9], 易受其他因素的干扰, 如cff-DNA含量过低、限制性胎盘嵌合、双胎之一停育、母体染色体异常或拷贝数变异(copy number variations, CNVs)异常、母体患有恶性肿瘤等[10], 以下逐条具体说明。

2.1. cff-DNA 含量过低

Wang等人研究得出cffDNA含量与胎龄呈正相关, 而与母亲体重呈显著负相关[11][12]。Canick等发现孕妇体重越高, 其外周血中cff-DNA含量越低[13]。若孕妇外周血中cff-DNA较低, 即使胎儿存在染色体非整倍体, NIPS可能检测不出, 尤其是cff-DNA低于4%时[8]。在双胎妊娠的情况下, 至少需要8%的cff-DNA来检测常见的胎儿三体, 是单胎妊娠最低cff-DNA含量(4%)的两倍[14]。2018年刘俊涛教授发表的一篇文章中提到试管婴儿也可导致cff-DNA降低[8]。

2.2. 限制性胎盘嵌合

是指胎盘内细胞系存在异常而胎儿染色体正常。其发生机制是二倍体的受精卵在有丝分裂过程中胎

盘前体细胞出现异常分裂而受精卵是正常二倍体,或者三倍体胚胎发生“三体挽救”(囊胚内细胞团形成的胚胎主动清除多余的染色体,非整倍体细胞被驱赶至胎盘滋养层细胞)[10]。NIPS检测的cff-DNA主要来自胎盘绒毛滋养层细胞,如果胎盘滋养层细胞内出现染色体异常细胞系且浓度较高时,可能导致NIPS假阳性结果。限制性胎盘嵌合有3种类型:I型是细胞滋养层内出现异常染色体;II型是绒毛间质核心出现异常染色体;III型是以上两种细胞内同时出现异常染色体[15][16]。吴小青等通过对8例假阳性病例的分析,有5例病例是由于胎盘限制性嵌合导致的假阳性[15]。张丽春等通过对10例NIPS假阳性病例进行胎盘检测,证实有6例假阳性病例是由于胎盘限制性嵌合导致[17]。

2.3. 双胎之一停育

其发生率大约0.42% [8],双胎之一死亡后一段时间内会继续释放cff-DNA,于婷等人对1例双胎之一消亡病例在不同孕周进行3次NIPS检测,发现双胎之一消亡对NIPS结果的影响至少持续2个月左右[18]。另一文献显示消失胎儿的细胞滋养细胞继续释放cff-DNA会导致在母体循环中存在第三个基因组的DNA片段,双胎中当存活的胎儿具有正常的核型,而死亡的胎儿核型异常时,NIPS结果可能出现假阳性[19]。

2.4. 母源性因素

NIPS检测的cff-DNA绝大多数来源母源性DNA,一旦母体染色体出现异常,可能会对NIPS结果造成影响,Synder等对母体CNVs大小及在人群中发生的频率的阐述,表明母体拷贝数变异也可导致NIPS假阳性结果[20];Wang等研究结果显示NIPS提示性染色体异常的病例中有16例是由于母体性染色体异常导致的假阳性[21]。Zhou等研究显示74例假阳性样本中有6例(8.1%)与母体CNV重复有关[22]。另外,孕妇患有恶性肿瘤,也会对检测结果造成影响。母体肿瘤细胞DNA脱落或凋亡后释放进入母体循环系统,这些循环肿瘤DNA将会导致NIPS出现假阳性。Bettegowda等研究发现在患有恶性肿瘤病人中检测到了异常的游离DNA [23]。Bianchi等研究了10例母体癌症病例中,有7例患有多重非整倍体[24]。

3. NIPS发现的染色体高风险病例的管理及遗传咨询

不同的孕妇对NIPS结果高风险认知不同,可能与其对产前诊断和临床疾病认知的严重程度、认知能力和产前遗传咨询水平有关[25]。NIPS是一项筛查性检测手段,高风险病例需进一步介入性产前诊断。2015年欧洲人类遗传学学会/美国人类遗传学学会建议对NIPS产前筛查的阳性结果应通过有创性产前诊断方法进行验证[26]。NIPS提示高风险的病例,遗传咨询师均建议其进一步行产前诊断,但检测项目的选择也存在差异,对于常染色体和性染色体高风险,建议进行胎儿染色体核型分析加拷贝数变异检测,以弥补常规染色体检测低分辨率的不足,尤其是当NIPS识别出CNV时,建议使用染色体微阵列分析技术(chromosomal microarray analysis, CMA) [11],2014年产前诊断专家发表了CMA在产前诊断中的应用专家共识[27],对CMA技术的临床应用进行了规范作答,在全基因组水平能够检测出更细微的染色体疾病,弥补核型分析的不足。但CMA技术成本较高、通量低,2019年出台了低深度全基因组测序在产前诊断中的应用专家共识[28],低深度全基因组拷贝数变异测序(copy number variation sequencing, CNV-seq)具有更广的检测范围、高通量、操作简便、低样本量等的优势,此技术主要检测非整倍体、大片段缺失、重复等。对于CNV改变,我们还建议父母加做遗传学检测来验证胎儿缺失、重复片段是否来自夫妻双方,根据结果及表型进行后续的妊娠选择:若该拷贝数变异为亲本遗传,而父母双方表型均正常,经过遗传咨询后,孕妇及家属可能会选择继续妊娠。

3.1. 常染色体非整倍体高风险病例的管理

21三体是最常见的常染色体非整倍体,活产儿中其发病率约为1/800 [29],而18三体和13三体的发

病率分别为 1/7500 和 1/15000 [29] [30]。NIPS 对 21 三体、18 三体、13 三体的阳性预测值分别为 65%~94%、47%~85%、12%~62% [31]。NIPS 高风险病例进行产前诊断后,对其中假阳性病例应做好后续随访,需关注孕期检查情况,加强超声检测来评估胎儿各系统生长发育情况,对超声异常病例进一步行遗传咨询。而对于真阳性病例,遗传咨询需根据产前诊断结果有所侧重,对于不同核型胎儿在出生后可能出现的问题进行全面告知,也可同时结合超声检测结果,帮助孕妇及其家属选择是否终止妊娠。对于常见的目标疾病(如 21、18、13 三体),建议孕妇终止妊娠,并复查彩超了解胎儿是否存在结构异常。

3.2. 性染色体非整倍体高风险病例的管理

性染色体非整倍体在新生儿中的发生率约为 1/1200-1/400,胎儿期的发生率更高,约 1/435 [32] [33]。熊诗诣等通过对 35,827 例样本研究, NIPS 对于性染色体非整倍体的阳性预测值为 48.5% [34]。Lu 等通过对 45,773 例样本的研究, NIPS 对于性染色体非整倍体的阳性预测值为 40.6%, 45,X、47,XXX、47,XXY 和 47,XYY 的阳性预测值分别为 12.5%、51.72%、66.67% 和 83.33% [35]。性染色体非整倍体常见的核型主要包括 45,X (特纳综合征), 47,XXY (克氏综合征), 47,XXX (超雌综合征), 47,XYY (超雄综合征), 每种综合征在不同的个体中临床特征的严重程度不同[36]。有些性染色体异常的临床症状较轻,如轻微的身体、行为异常以及神经认知障碍,但有些则出现严重症状,如身材矮小、心脏缺陷等[36] [37]。对于性染色体异常病例,遗传咨询一直存在困难,性染色体异常多影响生殖能力,而较少影响智力发育。除 45,X 外,彩超多未见胎儿结构异常[38],但部分孕妇受到各种外界因素的影响,选择终止妊娠,遗传咨询师应根据经验并结合循证证据为孕妇提供个性化的咨询。对于确诊的性染色体非整倍体病例(如 47,XXY、47,XXX、47,XYY)及假阳性病例,建议孕妇定期超声监测胎儿发育情况,及时发现异常早做诊断。

3.3. CNVs 管理

有研究表明,在母体染色体正常的胎儿中,CNVs 的发生率约 1%~1.7% [39] [40]。姜楠等对 NIPS 样本 CNVs 高风险的 52 例孕妇行 CMA 检测出 15 例,阳性预测值为 28.85% [41]。对于检测出的胎儿 CNV,根据 2020 年 ACMG 与 ClinGen 共识,并通过检索如 DECIPHER、GlinVar 等数据库将其分类,分为致病性 CNV,可疑致病性 CNV、临床意义不明 CNV、可能良性 CNV 和良性 CNV [42]。对于这些致病性分类,遗传咨询医师应根据孕妇及其家属的文化水平,提供准确、平衡、最新的信息,以努力教育父母以了解所关注的状况。对于致病性 CNV,由于出现胎儿畸形的几率较大,经遗传咨询后,孕妇及家属会选择终止妊娠;对于可能致病及意义未明的 CNV,存在预后不确定的潜在结果;而其他类型 CNV,告知其可能的预后,让孕妇及家属自主选择。

4. NIPS 诊断明确病例的后续随访

经过上述诊断后,对于假阳性病例,应做好随诊工作,关注其后续产检情况,待预产期后随访新生儿出生时体重、是否足月、外观有无异常及孕妇状况。在真阳性病例的随访中,一部分要关注终止妊娠病例的随访工作,指导孕妇下次妊娠:密切关注产前动态变化,评估胎儿有无再次异常的可能;一部分要关注继续妊娠的病例,对于常染色体、性染色体、致病性 CNV 异常病例,我们应定期关注孕妇超声检查结果,若出现重大结构畸形,建议终止妊娠。对于意义未明 CNV 病例,需时刻关注致病性评级的变化,做好二次或多次评级,关注胎儿出生后的智力发育情况、生长发育情况等。所以产后随访也是至关重要的一环,有助于我们更好的验证产前诊断结果并指导再次妊娠。

5. 总结

总而言之,对于 NIPS 高风险病例,临床医师应做好后续管理,包括必要的遗传咨询、产前诊断帮助

以及随访, NIPS 检测对常染色体非整倍体异常的检出率较高, 但是仍存在假阳性的可能, 我们并不能从技术层面消除这些因素带来的影响[43]。对于 NIPS 提示高风险的孕妇, 遗传咨询师应建议进一步行有创产前诊断来验证, 同时根据产前诊断的结果, 给予充分说明与建议。

基金项目

吴阶平医学基金会课题(320.6750.19089-18); 江苏省妇幼健康课题(F201942)。

参考文献

- [1] Lo, Y.M.D., Corbetta, N., Chamberlain, P.F., Rai, M.V., Sargent, I.L., Redman, C.W.G. and Wainscoat, J.S. (1997) Presence of Fetal DNA in Maternal Plasma and Serum. *The Lancet*, **350**, 485-487. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)02174-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)02174-0)
- [2] Taylor-Phillips, S., Freeman, K., Geppert, J., et al. (2016) Accuracy of Non-Invasive Prenatal Testing Using Cell-Free DNA for Detection of Down, Edwards and Patau Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ Open*, **6**, e010002. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010002>
- [3] Pang, Y., Wang, C., Tang, J. and Zhu, J. (2021) Clinical Application of Noninvasive Prenatal Testing in the Detection of Fetal Chromosomal Diseases. *Molecular Cytogenetics*, **14**, Article No. 31. <https://doi.org/10.1186/s13039-021-00550-5>
- [4] American College of Obstetricians and Gynecologists (2015) Committee Opinion No. 640: Cell-Free DNA Screening For Fetal Aneuploidy. *Obstetrics & Gynecology*, **126**, e31-e37. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001051>
- [5] 国家卫生计生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[J]. 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.
- [6] 雷亚琴, 赖允丽, 易赏, 等. 广西地区 50975 例孕妇无创产前筛查分析[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2021, 17(4): 410-419.
- [7] Lau, T.K., Chen, F., Pan, X., et al. (2012) Noninvasive Prenatal Diagnosis of Common Fetal Chromosomal Aneuploidies by Maternal Plasma DNA Sequencing. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **25**, 1370-1374. <https://doi.org/10.3109/14767058.2011.635730>
- [8] 刘俊涛. NIPT 用于产前胎儿常见染色体非整倍体筛查的相关问题[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(11): 814-816.
- [9] Faas, B.H.W., de Ligt, J., Janssen, I., et al. (2012) Non-Invasive Prenatal Diagnosis of Fetal Aneuploidies Using Massively Parallel Sequencing-by-Ligation and Evidence that Cell-Free Fetal DNA in the Maternal Plasma Originates from Cytotrophoblastic Cells. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **12**, S19-S26. <https://doi.org/10.1517/14712598.2012.670632>
- [10] 崔婉婷, 王岳平, 初国铭, 等. 无创性产前筛查的临床应用现状的研究进展[J]. 国际遗传学杂志, 2019, 42(1): 35-40.
- [11] Gregg, A.R., Skotko, B.G., Benkendorf, J.L., et al. (2016) Noninvasive Prenatal Screening for Fetal Aneuploidy, 2016 Update: A Position Statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genetics in Medicine*, **18**, 1056-1065. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.97>
- [12] Wang, E., Batey, A., Struble, C., Musci, T., Song, K. and Oliphant, A. (2013) Gestational Age and Maternal Weight Effects on Fetal Cell-Free DNA in Maternal Plasma. *Prenatal Diagnosis*, **33**, 662-666. <https://doi.org/10.1002/pd.4119>
- [13] Canick, J.A., Palomaki, G.E., Kloza, E.M., Lambert-Messerlian, G.M. and Haddow, J.E. (2013) The Impact of Maternal Plasma DNA Fetal Fraction on Next Generation Sequencing Tests for Common Fetal Aneuploidies. *Prenatal Diagnosis*, **33**, 667-674. <https://doi.org/10.1002/pd.4126>
- [14] Grömminger, S., Yagmur, E., Erkan, S., et al. (2014) Fetal Aneuploidy Detection by Cell-Free DNA Sequencing for Multiple Pregnancies and Quality Issues with Vanishing Twins. *Journal of Clinical Medicine*, **3**, 679-692. <https://doi.org/10.3390/jcm3030679>
- [15] 吴小青, 黄海龙, 陈雪美, 等. 限制性胎盘嵌合对无创产前检测的影响及临床分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2021, 38(4): 335-338.
- [16] Malvestiti, F., Agrati, C., Grimi, B., et al. (2015) Interpreting Mosaicism in Chorionic Villi: Results of a Monocentric Series of 1001 Mosaics in Chorionic Villi with Follow-Up Amniocentesis. *Prenatal Diagnosis*, **35**, 1117-1127. <https://doi.org/10.1002/pd.4656>
- [17] 张丽春, 王杰, 郭志远, 等. 胎盘嵌合对无创产前筛查假阳性影响[J]. 中国生育健康杂志, 2022, 33(4): 357-361.

- [18] 于婷, 李朔, 赵炜, 等. 双胎之一消亡导致非侵入性产前检测假阳性病例研究[J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(4): 327-330.
- [19] Hochstenbach, R., Elferink, M.G., van Zon, P.H.A., *et al.* (2018) Discordant NIPT Result in a Viable Trisomy-21 Pregnancy Due to Prolonged Contribution to cfDNA by a Demised Trisomy-14 Cotwin. *Clinical Case Reports*, **6**, 788-791. <https://doi.org/10.1002/ccr3.1424>
- [20] Snyder, M.W., Simmons, L.E., Kitzman, J.O., *et al.* (2015) Copy-Number Variation and False Positive Prenatal Aneuploidy Screening Results. *The New England Journal of Medicine*, **372**, 1639-1645. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408408>
- [21] Wang, Y., Chen, Y., Tian, F., *et al.* (2014) Maternal Mosaicism Is a Significant Contributor to Discordant Sex Chromosomal Aneuploidies Associated with Noninvasive Prenatal Testing. *Clinical Chemistry*, **60**, 251-259. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2013.215145>
- [22] Zhou, X., Sui, L., Xu, Y., *et al.* (2017) Contribution of Maternal Copy Number Variations to False-Positive Fetal Trisomies Detected by Noninvasive Prenatal Testing. *Prenatal Diagnosis*, **37**, 318-322. <https://doi.org/10.1002/pd.5014>
- [23] Bettegowda, C., Sausen, M., Leary, R.J., *et al.* (2014) Detection of Circulating Tumor DNA in Early- and Late-Stage Human Malignancies. *Science Translational Medicine*, **6**, 224ra24.
- [24] Bianchi, D.W., Chudova, D., Sehnert, A.J., *et al.* (2015) Noninvasive Prenatal Testing and Incidental Detection of Occult Maternal Malignancies. *JAMA*, **314**, 162-169. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.7120>
- [25] Zhou, Q., Zhu, Z.-P., Zhang, B., Yu, B., Cai, Z.-M. and Yuan, P. (2019) Clinical Features and Pregnancy Outcomes of Women with Abnormal Cell-Free Fetal DNA Test Results. *Annals of Translational Medicine*, **7**, 317-317. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.06.57>
- [26] Dondorp, W., de Wert, G., Bombard, Y., *et al.* (2015) Non-Invasive Prenatal Testing for Aneuploidy and beyond: Challenges of Responsible Innovation in Prenatal Screening. Summary and Recommendations. *European Journal of Human Genetics*. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.56>
- [27] 染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用协作组. 染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(8): 570-572.
- [28] 中华医学会医学遗传学分会临床遗传学组, 中国医师协会医学遗传医师分会遗传病产前诊断专业委员会, 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会遗传病防控学组. 低深度全基因组测序技术在产前诊断中的应用专家共识[J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(4): 293-296.
- [29] (2016) Practice Bulletin No. 163: Screening for Fetal Aneuploidy. *Obstetrics & Gynecology*, **127**, e123-e137. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001406>
- [30] Chiu, R.W., Chan, K.C., Gao, Y., *et al.* (2008) Noninvasive Prenatal Diagnosis of Fetal Chromosomal Aneuploidy by Massively Parallel Genomic Sequencing of DNA in Maternal Plasma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **105**, 20458-20463. <https://doi.org/10.1073/pnas.0810641105>
- [31] Hu, H., Wang, L., Wu, J., Zhou, P., Fu, J., Sun, J., Cai, W., Liu, H. and Yang, Y. (2019) Noninvasive Prenatal Testing for Chromosome Aneuploidies and Subchromosomal Microdeletions/Microduplications in a Cohort of 8141 Single Pregnancies. *Human Genomics*, **13**, Article No. 14. <https://doi.org/10.1186/s40246-019-0198-2>
- [32] 罗艳, 赵兵依, 孙艳美, 等. 无创产前筛查高风险胎儿的产前诊断结果分析及妊娠结局研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(20): 2482-2488.
- [33] Pieters, J., Kooper, A.J.A., van Kessel, A.G., *et al.* (2011) Incidental Prenatal Diagnosis of Sex Chromosome Aneuploidies: Health, Behavior, and Fertility. *International Scholarly Research Notices*, **2011**, Article ID: 807106. <https://doi.org/10.5402/2011/807106>
- [34] 熊诗诣, 杨颖俊, 陈建平, 等. 35827 例单胎无创产前检测性染色体非整倍体病例的产前诊断及妊娠选择[J]. 中华围产医学杂志, 2018, 21(1): 18-23.
- [35] Lu, X., Wang, C., Sun, Y., Tang, J., Tong, K. and Zhu, J. (2021) Noninvasive Prenatal Testing for Assessing Foetal Sex Chromosome Aneuploidy: A Retrospective Study of 45,773 Cases. *Molecular Cytogenetics*, **14**, Article No. 1. <https://doi.org/10.1186/s13039-020-00521-2>
- [36] 郭芬芬, 杨红, 徐盈, 等. 324 例性染色体非整倍体产前诊断分析及遗传咨询[J]. 现代妇产科进展, 2021, 30(2): 137-140.
- [37] Bishop, D.V.M., Brookman-Byrne, A., Gratton, N., *et al.* (2019) Language Phenotypes in Children with Sex Chromosome Trisomies. *Wellcome Open Research*, **3**, 143. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.14904.2>
- [38] 罗小金, 郭岩芸, 魏凤香, 等. 产前诊断中胎儿性染色体异常的超声表现和妊娠结局[J]. 现代妇产科进展, 2020, 29(9): 656-659.

- [39] Pei, Y., Hu, L., Liu, J., *et al.* (2020) Efficiency of Noninvasive Prenatal Testing for the Detection of Fetal Microdeletions and Microduplications in Autosomal Chromosomes. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, **8**, e1339. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1339>
- [40] Wapner, R.J., Martin, C.L., Levy, B., *et al.* (2012) Chromosomal Microarray versus Karyotyping for Prenatal Diagnosis. *The New England Journal of Medicine*, **367**, 2175-2184. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203382>
- [41] 姜楠, 张印帅, 宋丽杰, 等. 高通量测序技术在胎儿染色体拷贝数变异检测中的应用[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(7): 779-784.
- [42] Riggs, E.R., Andersen, E.F., Cherry, A.M., *et al.* (2020) Technical Standards for the Interpretation and Reporting of Constitutional Copy-Number Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen). *Genetics in Medicine*, **22**, 245-257. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0686-8>
- [43] 张瑞金, 石慧, 周青, 等. 无创产前筛查(NIPT)的“不准确性”与阳性结果的验证[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(23): 4579-4582, 4592.