

## 无创产前检测的临床应用及随访研究\*

赖允丽<sup>1</sup>, 陈筠<sup>1</sup>, 易升<sup>1</sup>, 周林<sup>2</sup>, 易赏<sup>1</sup>, 雷亚琴<sup>1</sup>, 郑海洋<sup>1</sup>, 林飞<sup>1</sup>, 鄢玲仟<sup>3▲</sup>, 韦红卫<sup>4△</sup>  
 (1. 广西壮族自治区妇幼保健院遗传代谢中心实验室, 南宁 530000; 2. 山东省聊城市东昌府区  
 妇幼保健院 252200; 3. 中南大学医学遗传学国家重点实验室, 长沙 410078;  
 4. 广西壮族自治区妇幼保健院妇产科, 南宁 530000)

**[摘要]** **目的** 采用大规模平行测序检测胎儿染色体疾病, 通过全面随访, 为无创产前检测(NIPT)的临床应用提供有效的数据支持及遗传咨询方案。**方法** 唐氏筛查高风险的孕妇接受 NIPT, 结果提示高危者进行核型确诊, 低危者进行生育前后随访。**结果** (1)NIPT 提示胎儿异常 25 例, 异常率为 1.49%, 核型确诊异常 12 例, 均已引产, NIPT 对 T21、T18、XO、XXY、XYY 的准确性依次为 99.93%、100.00%、99.66%、100.00%、100.00%; 在高龄妊娠和双胎妊娠中对 T21/T18 的准确性达 100.00%; 产前阳性干预率达 100.00%。(2)NIPT 提示低风险 1 651 例, 完成随访 1 468 例, 成功率为 88.91%, 发现 1 例 9 号染色体倒位(母源性)。(3)B 超检测染色体异常准确率达 98.17%, 检出率仅 7.69%; 唐氏筛查高风险人群的准确率仅为 0.88%, 假阳性率高达 99.12%; NIPT 避免了 98.71% 的孕妇进行介入性产前诊断。**结论** NIPT 作为现有产前检测技术的重要补充, 为寻找最合适的产前筛查模式提供参考。在医疗机构建立健全 NIPT 随访和服务系统对降低出生缺陷疾病尤为重要。

**[关键词]** 无创产前检测; 染色体疾病; 超声检测; 唐氏筛查高风险; 随访研究

**[中图分类号]** R714.55

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2016)11-1491-05

## The clinical application and follow-up study of f non-invasive prenatal testing\*

Lai Yunli<sup>1</sup>, Chen Yun<sup>1</sup>, Yi Sheng<sup>1</sup>, Zhou Lin<sup>2</sup>, Yi Shang<sup>1</sup>, Lei Yaqin<sup>1</sup>,  
 Zheng Haiyang<sup>1</sup>, Lin Fei<sup>1</sup>, Wu Lingqian<sup>3▲</sup>, Wei Hongwei<sup>4△</sup>

(1. Genetic and Metabolic Center, Guangxi Maternal and Child Health Hospital, Nanning, Guangxi 530021, China;  
 2. Maternal and Child Health Hospital of Dongchangfu District of Liaocheng City, Liaocheng, Shandong 252200, China;  
 3. State Key Laboratory of Medical Genetics, Central South University, Changsha, Hunan 410078, China;  
 4. Department of Obstetrics and Gynecology, Guangxi Maternal and Child Health Hospital, Nanning, Guangxi 530021, China)

**[Abstract]** **Objective** To provide valid data and useful genetic counseling in the clinical application of non-invasive prenatal test (NIPT), fetal chromosomal disorder were screened by massive parallel sequencing and made a follow-up study. **Methods** Pregnant women with Down screening in high-risk were screened by NIPT; NIPT verified high-risk individuals were suggested for karyotyping; and we follow up on whoever showed low risk by NIPT before and after their deliveries. **Results** (1) Totally 1 676 cases of pregnant women were tested by NIPT, 25 cases prompted to be abnormal, with an abnormal rate of 1.49%, karyotype analysis results in 12 cases of abnormality, the accuracies of NIPT for T21, T18, XO, XXY, and XYY were 99.93%, 100.00%, 99.66%, 100.00%, 100.00% respectively; the accuracy of NIPT for women with advanced paternal age and twins were both 100.00%; karyotyping positive individuals underwent abortion, which gives a prenatal intervention rate of 100.00%. (2) Out of 1 651 cases of NIPT low risk testers, 1 468 cases were successfully followed up, with a 88.91% success rate. We found chromosome abnormality with one case of inversion of chromosome 9 (maternal). (3) Ultrasound-detection possessed 98.17% accuracy and 7.69% in detection rate; in high-risk pregnant woman, Down screening had an accuracy of 0.88% and false positive rate of 99.12%; 98.71% women were avoided prenatal diagnosis via NIPT. **Conclusion** Compare to ultrasound and maternal plasma screening, NIPT is a far more accurate prenatal screening approach. To build effective follow-up and service systems of NIPT is necessary to reduce birth defects in medical institutions.

**[Key words]** non-invasive prenatal test; chromosomal abnormality; ultrasonic test; Down screening in high-risk; follow-up study

当前国际上最前沿的新一代 DNA 测序技术已在临床中发挥巨大作用, 其中 NIPT 能准确、安全、快速地检测胎儿染色体非整倍体疾病, 在国内外广泛推广和应用。国际上 NIPT 在高风险孕妇人群中检测 21 三体综合征(T21), 18 三体综合征(T18)、13 三体综合征(T13)的高度准确性和特异性得以高度的认可<sup>[1]</sup>。但多数文献报道数据未能完成随访, 缺乏后期异常病例发现的统计结果, 极有可能造成信息的遗漏, 全面的追踪

随访对提供有效的数据尤为重要, 才能更深刻、更全面的对 NIPT 临床应用进行评估, 为建立 NIPT 适宜产前检测模式具有十分重要价值和临床指导意义, 妇幼医疗机构将会在此扮演举足轻重的作用。本文就此报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2013 年 1 月至 2014 年 2 月, 广西壮族自治区妇幼保健院进行 NIPT 孕妇 1 676 例, 研究入选条件为: 单双

胎,孕 14 周以上,均进行 B 超检测,唐氏筛查高风险的孕妇人群,孕妇均签署检测知情同意书,孕周大于或等于 24 周的孕妇均被告知存在错过最佳介入产前诊断时间而无法进行确诊的风险,并签署检测知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 中孕期唐氏血清学筛查** 采用 PE 公司的甲胎蛋白/游离 hCG $\beta$  亚基双标测定试剂盒(时间分辨荧光法)和游离雌三醇测定试剂盒(时间分辨荧光法),针对 AFP、游离 hCG $\beta$ 、游离 uE3 进行三联筛查,按说明书进行实验操作。T21 高风险截断值为 1/270, T18 高风险截断值为 1/350。

**1.2.2 二代测序** 采用 EDTA 抗凝管收集孕妇外周血 5 mL, 8 h 内以 4℃ 1 600 r、16 000 r 速度依次进行血浆分离,每管 600  $\mu$ L 分装后-20℃ 保存。次日干冰运输至深圳华大基因,采用 Hiseq2000 测序平台进行单端 36+8(index)bp 测序。采用生物信息对数据进行分析,Z 值评估患病风险率。

**1.2.3 染色体制备** 接种:脐血接种后培养 68~72 h,羊水接种后培养 8~10 d,放置 37℃ 恒温箱中。收获:脐血培养液转移至离心管后,采用自动化收获仪收获。羊水则滴加秋水酰胺,混匀后置于 37℃ 培养箱中 3 h。滴加 2 mL 0.25% EDTA-胰酶,37℃ 消化 10 min,1 500 r/min 离心 8 min,去上清。低渗:采用 0.075 mol/L KCl 在 37℃ 水浴箱低渗 4.5 min。预固定、固定:加入固定剂后 1 800 r/min 离心 8 min,弃去上清(重复固定 2 次)。滴片:细胞悬液滴片。染色后扫片,进行核型分析。

## 2 结果

**2.1 入选 NIPT 的孕妇基本信息** 1 676 例中晚孕期( $\geq 14$  周)孕妇进行 B 超检测和唐氏筛查,唐氏筛查为高风险则选择 NIPT,包括双胎妊娠 25 例,单胎妊娠 1 651 例;年龄 17~47 岁,平均 29 岁,高龄妊娠( $\geq 35$  岁)264 例(15.8%),低龄妊娠 1 412 例(84.2%);孕周 14~34 周,平均 19.5 周,见图 1、2。

B 超提示:正常 1 660 例,异常 16 例,异常率为 0.95%,主要表现为左心室强光斑、胎盘增厚、肾盂分离、肠管回声增强、脉络囊肿、股骨偏短、羊水偏多。唐氏筛查提示:21-三体高风险 1 481 例(88.37%),18-三体高风险 138 例(8.23%),21/18-三体高风险 57 例(3.4%);此外,助孕生殖 4 例,Rh 阴性血型 1 例,梅毒感染 1 例。见表 1。

年龄分布图

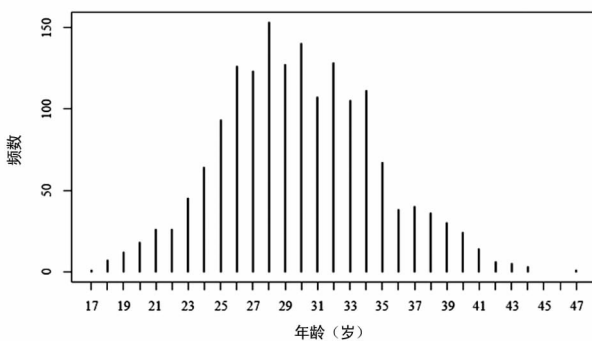


图 1 孕妇年龄分布特征

## 2.2 NIPT 技术评估

**2.2.1 NIPT 与染色体非整倍体疾病** NIPT 结果提示:低风险 1 651 例,高风险 25 例(均为单胎),异常率为 1.49%。高风险包括 7 例 T21,3 例 T18,5 例 XO,2 例 XXY,1 例 XYY,1 例 3 号染色体偏多,1 例 9 号染色体偏多,5 例 16 号染色体偏多。25 例高风险者均进行核型确诊:阴性 13 例,阳性 12 例(6 例 T21,3 例 T18,0 例 XO,2 例 XXY,1 例 XYY)。确诊阳性者均

已引产,异常产前干预率达 100%,确诊阴性者则继续妊娠。

1 651 例 NIPT 低风险孕妇均进行生育前后随访,1 468 例随访成功,183 例随访失败,随访成功率为 88.91%;随访 1 468 例中,终止妊娠 15 例(9 例流产,6 例 B 超检测异常引产),均未做核型分析。其余 1 453 例孕妇分娩于 37<sup>+1</sup>~42<sup>+2</sup> 周,平均 39<sup>+2</sup> 周;1 453 例出生胎儿中,健康状况良好者 1 382 例,体检异常者 71 例,异常率为 4.89%。新生儿异常疾病以先天性耳聋、先天性心脏病、G6PD 缺乏症、地中海贫血为主,占 3.23%,偶见甲状腺功能亢进/低下及白化病患儿;亦可见畸形患儿如漏斗胸、畸形儿、缺指/并指等;4 例头胎发育迟缓和 2 例面容异常者经核型确诊均未见异常;发现 1 例核型异常者,为 9 号染色体倒位,父母双方验证为母源性,表型正常;未发现 T21/T18/T13 异常患儿出生。

NIPT 对 T21、T18、XXY、XYY 检测具有较高准确性和高检出率,准确性依次为 99.93%、100.00%、100.00%、100.00%,检出率均达 100.00%;而 NIPT 对 45,XO 准确率达 99.66%,检出率低,并有 0.34% 假阳性率。NIPT 对 3 号、9 号、16 号染色体偏多的检测准确性不高。NIPT 不能检测染色体结构异常。见表 2、3。

孕周分布图

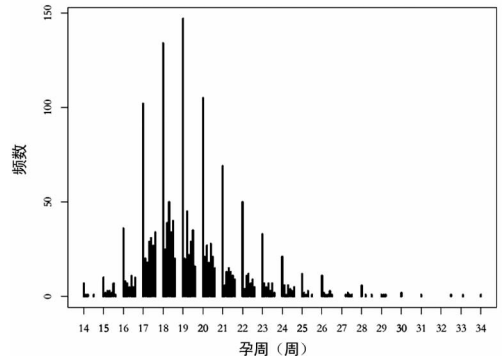


图 2 孕妇孕周分布特征

表 1 入选 NIPT 的孕妇信息

类别	分布特征	数量(n)	比重(%)
孕周	$\geq 14$ 周	1 676	100.00
年龄(岁)	$\geq 35$	264	15.80
	$< 35$	1 412	84.20
B 超	正常单活胎	1 637	97.70
	正常双活胎	23	1.37
	左心室强光斑	7(1 例双胎)	0.42
	羊水多	3	0.18
	肾盂分离	2(1 例双胎)	0.12
	双侧脉络丛囊肿	1	0.05
	胎盘增厚	1	0.05
	肠管回声增强	1	0.05
	股骨偏短	1	0.05
唐氏筛查	21-三体高风险	1481	88.37
	18-三体高风险	138	8.23
	21/18 三体高风险	57	3.40
IVF-ET 助孕	4	0.24	
隐性梅毒	1	0.05	
Rh 阴性血型	1	0.05	

表 2 NIPT 染色体异常与核型分析结果比较

类型	NIPT 高 危风险(n)	核型确诊 阳性/随访(n)	NIPT(%)			
			准确率	检出率	假阴性	假阳性
T21	7	6	99.93	100.00	0	0.07
T18	3	3	100.00	100.00	0	0
45,XO	5	0	99.66	0.00	0	0.34
47,XXY	2	2	100.00	100.00	0	0
47,XYY	1	1	100.00	100.00	0	0
Chr3(+++)	1	0				
Chr9(+++)	1	0				
Chr16(+++)	5	0				
染色体倒位	0	1				
低风险	1 453	1 465				
合计	1 478	1 478				

表 3 NIPT 低风险的追踪随访信息

分布特性	例数(n)	所占比重[% (n/n)]
随访例数	1 651	
随访成功	1 468	88.91(1 468/1 651)
随访失败	183	11.09(183/1 651)
终止妊娠	15	1.02(15/1 468)
出生	1 453	98.98(1 453/1 468)
健康状态良好	1 382	95.11(1 382/1 453)
异常	71	4.89(71/1 453)
先天性耳聋	23	1.58(23/1 453)
先天性心脏病	10	0.69(10/1 453)
G6PD 缺乏症	8	0.55(8/1 453)
地中海贫血	6	0.41(6/1 453)
头脑发育迟缓	4	0.28(4/1 453)
血管瘤	2	0.14(2/1 453)
面容异常	2	0.14(2/1453)
耳畸形	2	0.14(2/1453)
漏斗胸	2	0.14(2/1453)
白化病	2	0.14(2/1 453)
先心+地贫	2	0.14(2/1 453)
甲亢	2	0.14(2/1 453)
甲低	1	0.06(1/1 453)
先心+听力异常	1	0.06(1/1 453)
染色体倒位(双胎)	1(母亲)	0.06(1/1 453)
缺指	1	0.06(1/1 453)
并指	1	0.06(1/1 453)
癫痫	1	0.06(1/1 453)

2.2.2 NIPT 与年龄、双胎关系 1 478 例有效数据中,高龄妊娠( $\geq 35$ 岁)253 例,低龄妊娠 1 214 例,NIPT 检测准确性分别为 100.00%与 99.51%。NIPT 检测双胎与单胎的准确性依

次为 100.00%和 99.59%,见表 4。

表 4 NIPT 在高低龄和单双胎人群中检测染色体非整倍体的分析

染色体非整倍体检测		高龄妊娠	低龄妊娠	双胎妊娠	单胎妊娠
		( $\geq 35$ 岁)	(<35岁)		
NIPT	高风险	5	13	0	18
	低风险	248	1 201	10	1 450
核型确诊随访	阳性	5	7	0	12
	阴性	248	1 207	10	1 456
准确率(%)		100.00	99.51	100.00	99.59
检出率(%)		100.00	100.00	—	100.00

—:无法计算。

2.3 产前检测技术比较 1 478 例(25 例核型确诊+1 453 例有效随访)孕妇均进行 B 超检测,提示正常 1 462 例,异常 16 例,核型确诊/随访发现 1 例异常(染色体倒位)及 12 例阳性,B 超准确性为 98.17%,检出率仅为 7.69%;1 478 例唐氏筛查高风险孕妇,核型确诊/随访仅发现阳性 13 例,其余均为阴性,唐氏筛查高风险人群的准确率仅为 0.88%,假阳性高达 99.12%;NIPT 对染色体异常疾病检测准确性高达 99.00%,检出率达 92.00%,具有较高特异性与灵敏性,有效避免了 98.71%(1 459/1 478)的孕妇进行介入性产前诊断。见表 5、6,图 3。

表 5 不同检测方法的结果

项目	B 超	唐氏筛查	NIPT	核型确诊/随访
异常	16	1 478	25	13
正常	1 462	0	1 453	1 465
共计	1 478	1 478	1 478	1 478

表 6 染色体异常疾病的检测方法比较

染色体异常疾病	核型确诊/随访分析		准确性 (%)
	阳性	阴性	
超声检测	阳性 1(T18)	15	98.17
唐氏筛查(高风险人群)	阳性 13	1 465	0.88
	阴性 0	0	
NIPT	阳性 12	13	99.05
	阴性 1	1 452	

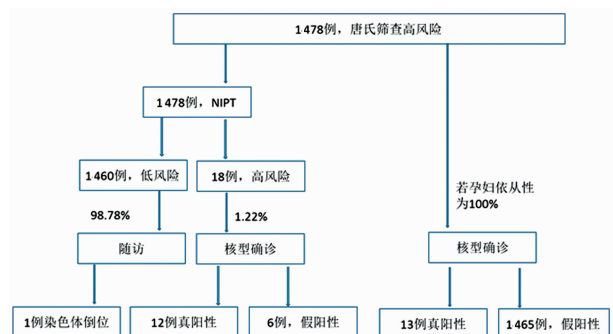


图 3 唐氏筛查与 NIPT 进行介入性产前诊断的比较分析

3 讨论

产前筛查、产前诊断是防止出生缺陷率的重要手段。近年

来,NIPT 在产前领域中取得了迅速的发展和应。NIPT 在唐氏高风险孕妇人群中检测 T21/T18/T13 的准确性已在国际获得高度认可,并应用于临床检测<sup>[2]</sup>。但多数文献报道并未完成随访,缺乏后期异常病例的追踪而造成信息的遗漏。因此,通过有效的随访数据,才能对 NIPT 进行更全面的评估,为寻找 NIPT 适宜检测模式及给予正确的临床指导尤为重要<sup>[3-4]</sup>。

本研究 NIPT 结果显示:低风险 1 651 例,高风险 25 例,异常率为 1.49%,与 Sago 等<sup>[5]</sup>在唐氏高风险人群的研究结果类似。其中染色体非整倍体异常 18 例,核型确诊阳性 12 例并引产,干预率达 100%,13 例低风险经随访均未见异常。NIPT 对 T21、T18 检测准确率分别为 99.93%、100%,检出率达 100%,与国际报道一致。发现 1 例 T21 假阳性,不排除孕妇异体输血、移植手术、干细胞治疗的可能。NIPT 对性染色体 XXY、XYY 检测准确性和检出率为 100%,45,XO 检测准确性为 99.66%,NIPT 对性染色体检出率低于常染色体,多认为和 GC 含量偏向性有关<sup>[6]</sup>,研究者<sup>[7]</sup>通过改进染色体内标参照方法,对数据进行 GC 修正,减小变异系数,一定程度上克服 GC 含量问题<sup>[8]</sup>。研究者利用胎儿特异性甲基化 DNA 比例差异分析,成功解决了这方面的局限性<sup>[9]</sup>。Yao 等<sup>[10]</sup>对 NIPT 的性染色体检测进行综合评估,获得  $Z < -2.5$  作为判断 XO 的切值并给临床遗传咨询带来了帮助。

NIPT 低风险的随访率为 88.91%。1 468 例中自然流产 9 例,因 B 超发现异常而终止妊娠 6 例,正常分娩 1 453 例。1 453 例新生儿进行体检,健康状况良好者 1 382 例(包括孕妇为 IVF、梅毒感染及阴性血型者),异常者 71 例,异常率为 4.89%。其中发现染色体异常 1 例,为 9 号染色体倒位,经父母验证为母源性遗传,表型正常。其余异常疾病以先天性耳聋、先天性心脏病、G6PD 缺乏症、地中海贫血疾病为主,分别占 1.58%、0.69%、0.55%和 0.41%,为广西地区高发性疾病。可见,NIPT 适用于 IVF 助孕生殖、患感染疾病等孕妇人群;不能检测染色体结构异常,与相关研究结果类似<sup>[11-13]</sup>;NIPT 检测 3 号、9 号、6 号染色体偏多者,提示 T3/T9/T16 或者复杂嵌合可能性大,仅作参考。

NIPT 低风险人群,并不能完全排除异常妊娠<sup>[14-15]</sup>,而仍需利用 B 超及时发现先天性心脏病、畸形儿等异常。同时需结合广西地区缺失缺陷疾病发病率,加强对耳聋基因、地中海贫血及单基因疾病的产前筛查/诊断工作,降低异常患儿的出生。此外,NIPT 在产前领域中的应用已上升到道德伦理问题,异常的咨询尤为关键<sup>[16]</sup>。日本 Sago 等<sup>[5]</sup>对全国整年的 NIPT 数据进行统计研究,提出全面有效的检测/随访数据才能更好地服务于遗传咨询,妇幼保健系统需建立完善的随访体系,为 NIPT 的推广应用非常重要。

NIPT 对高龄妊娠检测的准确性达 100%,高于低龄妊娠 99.51%,美国 ACOG 推荐 NIPT 的临床适用高龄妊娠<sup>[13]</sup>。同时,NIPT 对单/双胎妊娠检测准确性大于 99.5%,大众对 NIPT 在双胎妊娠人群中的检测具有极大兴趣,仍未有大数据的研究报道<sup>[17]</sup>,准确性和灵敏度需要进一步的临床验证<sup>[18-20]</sup>。且本研究高龄、双胎基数过少,仅供参考。

1 478 例核型确诊/随访成功者中,B 超提示异常仅 1 例脉络囊肿确诊为 T18,其余核型确诊/随访未发现染色体非整倍体异常。B 超检查准确性 98.17%,检出率仅为 7.69%。唐氏筛查高风险孕妇人群的准确率仅有 0.88%,假阳性率高达 99.12%。B 超能了解胎儿生长、发育情况,对异常的流产、死胎、宫外孕、葡萄胎、畸形胎等畸变类型能做出诊断,胎盘嵌合(NIPT 假阴性)、Turner 综合征等可通过 B 超发现异常<sup>[21]</sup>,但

检测易受仪器的分辨率和医生检测技术和经验的影响,对指标不明确或者有争议的发育异常无法判断。传统的血清学联合筛查法假阳性率较高。本研究理论上避免了 98.71%的孕妇进行介入性产前诊断。因此,NIPT 以其近乎诊断的技术为产前诊断带来了新的希望<sup>[22]</sup>。

有研究数据表明,26.7%的唐氏高风险孕妇选择 NIPT 将减少 25.6%的核型穿刺量。美国测序公司 Ariosa 统计近 10 万例数据表明:NIPT 以 795 美元收费标准,较早孕唐氏筛查和中孕唐氏筛查成本更经济实惠<sup>[23]</sup>。比利时 Neyt 等<sup>[24]</sup>探索 NIPT 产前检测模式,认为 NIPT 针对唐筛高风险人群的二线检测和针对所有孕妇人群的一线检测方法,均可降低因核型穿刺取样所致的流产风险,前者是现今适宜方法,而后者则需较高成本而成为限制。因此,NIPT 以更早、更精确的优势作为现有检测技术的重要补充,希望通过降低成本,铺开应用。

通过本研究,广西地区 NIPT 与产前检测技术结合的检测模式:唐氏筛查高风险、单双胎、高龄妊娠、产前诊断禁忌的孕妇可建议在中孕期( $\geq 14W$ )进行 NIPT 检查,若检测为染色体非整倍体高风险则必须进入产前诊断,低风险进行全面随访;NIPT 可作为孕龄过大孕妇的补救措施,NIPT 高风险者建议行介入性产前诊断,最大限度降低出生缺陷率;建立妇幼系统 NIPT 随访体系,做好全面随访和遗传咨询工作,随访中需考虑广西重大出生缺陷疾病,发现异常者立即召回进行相关疾病的产前筛查/诊断。

随着测序技术不断进步,NIPT 在染色体微缺失/重复<sup>[25]</sup>、双胎妊娠、唐氏早期筛查<sup>[26-27]</sup>及单基因疾病<sup>[28-29]</sup>的检测已成为可能。我们相信,通过技术的不断优化,NIPT 必将继续给产前检测领域带来不可估量的价值。

## 参考文献

- [1] Faycal G, Bianchi DW. Noninvasive prenatal testing creates an opportunity for antenatal treatment of Down syndrome[J]. *Prenat Dia*, 2013, 33(6): 614-618.
- [2] Grati FR, Ferreira JC, Bajaj K. Noninvasive prenatal screening for fetal trisomies 21, 18, 13 and the common sex chromosome aneuploidies from maternal blood using massively parallel genomic sequencing of DNA[J]. *Am J Obst Gynecol*, 2014, 211(96): 711-712.
- [3] de Jong A, de Wert GM. Prenatal screening: an ethical agenda for the near future[J]. *Bioethics*, 2015, 29(1): 46-55.
- [4] Dar P, Curnow KJ, Benn P, et al. Clinical experience and follow-up with large scale single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal aneuploidy testing [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2014, 211(5): 527.
- [5] Sago H, Sekizawa Z. Japan NIPT consortium. Nationwide demonstration project of next-generation sequencing of cell-free DNA in maternal plasma in Japan: one-year experience [J]. *Prenat Dia*, 2015, 35(4): 331-336.
- [7] Canick JA. DNA sequencing of maternal plasma to identify Down syndrome and other trisomies in multiple gestations [J]. *Prenatal Dia*, 2012, 32(8): 730-734.
- [8] Jiang F, Ren J, Chen F, et al. Noninvasive Fetal Trisomy (NIFTY) test: an advanced noninvasive prenatal diagnosis methodology for fetal autosomal and sex chromosomal aneuploidies [J]. *BMC Med Gen*, 2012, 5(1): 1.

- [9] Papageorgiou EA, Karagrigoriou A, Tsaliki E, et al. Fetal-specific DNA methylation ratio permits noninvasive prenatal diagnosis of trisomy 21[J]. *Nat Med*, 2011, 17(4): 510-513.
- [10] Yao H, Jiang F, Hu H, et al. Detection of fetal sex chromosome aneuploidy by massively parallel sequencing of maternal plasma DNA: initial experience in a Chinese hospital[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2014, 44(1): 17-24.
- [11] Sehnert AJ. Optimal detection of fetal chromosomal abnormalities by massively parallel DNA sequencing of cell-free fetal DNA from maternal blood[J]. *Clin Chem*, 2011, 57(7): 1042-1049.
- [12] Sparks AB. Noninvasive prenatal detection and selective analysis of cell-free DNA obtained from maternal blood: evaluation for trisomy 21 and trisomy 18[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, 206(4): 319.
- [13] Gregg AR, Gross SJ, Best RG, et al. ACMG statement on noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy[J]. *Gene Med*, 2013, 15(5): 395-398.
- [14] Norton ME. Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) Study; results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, 207(2): 137.
- [15] Palomaki GE, Deciu C, Kloza EM, et al. DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome; an international collaborative study[J]. *Gene Med*, 2012, 14(3): 296-305.
- [16] Munthe C. A new ethical landscape of prenatal testing; individualizing choice to serve autonomy and promote public health; a radical proposal[J]. *Bioethics*, 2015, 29(1): 36-45.
- [17] Van Lith JM, Faas BH, Bianchi DW. Current Controversies in Prenatal Diagnosis I: NIPT for chromosome abnormalities should be offered to women with low a priori risk[J]. *Prenat Diagn*, 2015, 35(1): 8-14.
- [18] Gekas J, Langlois S, Ravitsky V, et al. Identification of trisomy 18, trisomy 13, and Down syndrome from maternal plasma[J]. *Appl Clin Genet*, 2014, 7: 127-131.
- [19] Lau TK. Noninvasive prenatal diagnosis of common fetal chromosomal aneuploidies by maternal plasma DNA sequencing[J]. *J Maternal-Fetal Neonatal Med*, 2012, 25(8): 1370-1374.
- [20] Ashoor G, Syngelaki A, Wagner M, et al. Chromosome-selective sequencing of maternal plasma cell-free DNA for first-trimester detection of trisomy 21 and trisomy 18[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, 206(4): 322.
- [21] Pan Q, Sun B, Huang X, et al. A prenatal case with discrepant findings between non-invasive prenatal testing and fetal genetic testings[J]. *Mol Cytogenet*, 2014, 16(7): 48.
- [22] Poon CF, Tse WC, Kou KO, et al. Fetal Diagn Ther. Uptake of Noninvasive Prenatal Testing in Chinese Women Following Positive Down Syndrome Screening[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2015, 37(2): 141-147.
- [23] Song K, Musci TJ, Caughey AB. Clinical utility and cost of non-invasive prenatal testing with cfDNA analysis in high-risk women based on a US population[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2013, 26(12): 1180-1185.
- [24] Neyt M, Hulstaert F, Gyselaers W. Introducing the non-invasive prenatal test for trisomy 21 in Belgium; a cost-consequences analysis [J]. *BMJ Open*, 2014, 4(11): e005922.
- [25] Jia Y, Zhao H, Shi D, et al. Genetic effects of a 13q31.1 microdeletion detected by noninvasive prenatal testing (NIPT)[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(10): 7003-7011.
- [26] Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome based on tests performed during the first and second trimesters[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(7): 461-467.
- [27] Agarwal A. Commercial landscape of noninvasive prenatal testing in the United States[J]. *Prenatal Dia*, 2013, 33(6): 521-531.
- [28] Rossa WK. Noninvasive prenatal testing by maternal plasma DNA analysis: Current practice and future applications[J]. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 2014, 74(244): 48-53.
- [29] Lv W, Wei X, Wu L, et al. Noninvasive Prenatal Testing for Wilson Disease by Use of Circulating Single-Molecule Amplification and Resequencing Technology (cSMART)[J]. *Clin Chem*, 2015, 61(1): 172-181.

(收稿日期: 2015-10-30 修回日期: 2015-12-25)

(上接第 1490 页)

- JM, et al. Cephalometric and anthropometric data of obstructive apnea in different age groups[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2015, 81(1): 79-84.
- [14] Yamaguchi K, Inoue Y, Ohki N, et al. Gender-specific impacts of apnea, age, and BMI on parasympathetic nerve dysfunction during sleep in patients with obstructive sleep apnea[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e92808.
- [15] Guo J, Xiao Y, Huang R, et al. Slow eye movement analysis in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome[J]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2014, 37(2): 89-94.
- [16] 罗森, 李涛平, 冯媛, 等. 老年与中青年阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者临床表现和多导睡眠特征的差异[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2012, 11(5): 489-493.

(收稿日期: 2015-11-14 修回日期: 2016-01-07)