

• 论 著 •

唐氏筛查单项值异常孕妇序贯性无创产前筛查应用价值探讨*

李 宏, 余艳红, 张谔卓, 卢静钿, 叶 夏, 裘 娟[△]

深圳市龙华区妇幼保健院分子与细胞遗传实验室, 广东深圳 518000

摘要:目的 探讨早期唐氏筛查单项值异常的孕妇序贯性无创产前筛查(NIPT)应用价值。方法 选取该院 2022 年 1—10 月收集的 1 631 例传统早期唐氏筛查单项值异常孕妇,均在签署知情同意书条件下自愿接受了 NIPT,对 NIPT 发现的高风险样本行侵入性产前诊断,随访追踪妊娠结局,NIPT 低风险孕妇在预产期后进行随访。结果 在全部孕妇中,序贯性 NIPT 共检出 10 例胎儿染色体非整倍体高风险样本,包括 1 例 21-三体综合征高风险、1 例 18-三体综合征高风险和 7 例性染色体异常,1 例其他常染色体异常。9 例 NIPT 高风险孕妇接受了侵入性产前诊断,5 例与 NIPT 结果一致,阳性预测值为 55.56%,其中 21-三体综合征、18-三体综合征、性染色体异常、其他常染色体异常阳性预测值分别为 100.00%、100.00%、50.00%、0.00%。结论 早期唐氏筛查单项值异常孕妇序贯性 NIPT 可以提高缺陷胎儿的检出率,对于扩大性筛查降低缺陷患儿出生率具有一定的指导价值,鉴于阳性预测值不是很高,临床上对于唐氏筛查单项值异常孕妇应多加关注,必要时进一步产前诊断以降低出生缺陷儿的出生率。

关键词:侵入性产前诊断; 无创产前筛查; 早期唐氏筛查; 单项值异常

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.10.007 **中图法分类号:**R714.5

文章编号:1673-4130(2024)10-1184-05

文献标志码:A

**Application value of sequential non-invasive prenatal testing
in pregnant women with abnormal single value of Down's screening***

LI Hong, YU Yanhong, ZHANG Xuzhuo, LU Jingtian, YE Xia, QIU Juan[△]
Laboratory of Molecular and Cytogenetics, Shenzhen Longhua Maternal and
Child Health Hospital, Shenzhen, Guangdong 518000, China

Abstract: Objective To assess the application value of sequential non-invasive prenatal testing(NIPT) for pregnant women with abnormal single values of early Down's screening. **Methods** A total of 1 631 pregnant women with abnormal single values of traditional early Down's screening were selected from Shenzhen Longhua Maternal and Child Health Hospital from January to October in 2022, and all of them voluntarily underwent NIPT with signed informed consent. The high-risk samples screened by NIPT were conducted invasive prenatal diagnosis and tracked pregnancy outcomes, and yet low-risk pregnant women was followed up after the due date. **Results** Among all the pregnant women, a total of 10 high-risk samples of fetal chromosomal aneuploidy were detected by sequential NIPT, including 1 case of trisomy 21, 1 case of trisomy 18, 7 cases of sex chromosome abnormalities, and 1 case of other autosomal abnormalities. 9 cases of high-risk pregnant women received invasive prenatal diagnosis, and 5 cases were consistent with NIPT results, which had yielded a positive predictive value of 55.56%. Among them, the positive predictive values of trisomy 21, trisomy 18, sex chromosome abnormalities and other autosomal abnormalities were 100.00%, 100.00%, 50.00%, 0.00%, respectively. **Conclusion** Sequential NIPT could improve the detection of defective children in pregnant women with abnormal single values of early Down's screening, which has certain guiding value for expanding screening to reduce the birth of defective children. In view of its low positive predictive value, pregnant women with abnormal single value of Down's screening should be paid more attention, and further prenatal diagnosis may be necessary to reduce the birth rate of defective children.

* 基金项目:广东省医学科研基金(B2023412);深圳市龙华区医疗卫生机构科研项目(2022-68);深圳市龙华区妇幼保健院育苗项目(LHfy202203)。

作者简介:李宏,女,副主任技师,主要从事产前诊断方面的研究。△ 通信作者, E-mail: coco_coco001@163.com。

Key words: invasive prenatal diagnosis; non-invasive prenatal screening; early Down's screening; abnormal single values

产前筛查和产前诊断是出生缺陷防控的重要措施。目前我国针对染色体数目异常疾病以血清学筛查作为一线筛查方案^[1],将无创产前筛查(NIPT)作为二线筛查方案,对于一线筛查结果处于临界风险的孕妇临床可通过无创的手段进行二次深度筛查^[2],但对于血清学筛查单项值异常而结果评估为低风险的孕妇,往往由于报告未提示高风险(或临界风险),没有引起临床医生的重视,而使孕妇未作进一步检测从而导致漏诊。本研究分析了本中心早孕期唐氏筛查单项值异常孕妇行 NIPT 检测后的样本数据,初步探讨早期唐氏筛查单项值异常孕妇序贯性 NIPT 检测的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2022 年 1—10 月在本院行早期血清学筛查单项值异常的单胎孕妇 1 631 例,自愿接受 NIPT 检测,排除标准:(1) 双胎或多胎妊娠者;(2) 孕周 < 12 周者;(3) 胎儿超声提示有结构异常者;(4) 1 年内接受过异体输血、移植手术、异体干细胞治疗、免疫治疗等者;(5) 夫妇双方明确为同型珠蛋白生成障碍性贫血基因携带者,有妊娠重度珠蛋白生成障碍性贫血孕妇或有基因遗传病家族史或提示胎儿患单基因病高风险者;(6) 夫妇一方或双方明确染色体异常者;(7) 孕期合并恶性肿瘤者;(8) 孕早期血清学筛查高风险或临界风险者。本研究方案通过了本院伦理检查委员会的审查(批号:2023052504),所有研究对象均由本人或其家属签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清学筛查 采集孕 11~13⁺₆ 周孕妇外周血 3 mL,检测妊娠相关血浆蛋白 A(PAPP-A)、游离人绒毛膜促性腺激素 β 亚单位(free-β-HCG),采用罗氏化学发光法检测,艾博罗(Appletree)软件风险评估分析;单项值异常判断标准:free-β-HCG > 2.11 引入中位倍数(MoM)或 < 0.50 MoM;PAPP-A > 2.0 MoM

或 < 0.25 MoM。

1.2.2 NIPT 采用游离 DNA 专用采集管采集孕妇外周血 5 mL,离心获取血浆后进行血浆游离 DNA 提取、文库构建与纯化、文库定量、Pooling、二代测序及生物信息学分析(试剂盒购自华大生物科技有限公司),计算相关染色体风险;异常判断标准:Z 值 ≥ 3 提示三体高风险,Z 值 ≤ -3 提示单体型高风险。

1.2.3 侵入性产前诊断 NIPT 提示高风险孕妇,在 B 超引导下羊膜腔穿刺,获取胎儿细胞后进行 G 显带染色体核型分析或染色体微阵列分析(CMA),在孕妇及其亲属知情下,选择不同检测方案。G 显带染色体核型分析:羊水胎儿细胞接种、培养、收获、滴片、制片、G 显带及核型分析,每份样本按照 ISCN(2020)标准计数 30 个染色体核型,分析 5 个染色体核型图。嵌合体计数 50 个核型。CMA:采用 Affymetrix 公司生产的 750K 芯片试剂盒,按照标准化流程进行基因组 DNA 的消化、连接、扩增、纯化、片段化、标记、杂交、洗涤及扫描,应用 ChAS v. 3.0 软件判读结果。

1.2.4 随访 对 NIPT 提示高风险孕妇进行召回和侵入性诊断,对未在本中心行产前诊断的 NIPT 高风险孕妇电话随访其诊断结果及妊娠结局;对结果为低风险孕妇进行常规体检、电话随访等。

1.3 数据处理 采用 Microsoft Excel 2010 进行数据处理,计数资料采用例数或百分率表示。

2 结果

2.1 NIPT 异常情况 共有 1 631 例早期传统血清学筛查单项值异常孕妇进行 NIPT 检测,均获得检测结果,提示高风险 10 例,其中 21-三体综合征高风险 1 例,18-三体综合征高风险 1 例,性染色体异常高风险 7 例,其他常染色体异常 1 例。9 例 NIPT 高风险孕妇进行侵入性产前诊断,其中 4 例产前诊断结果与 NIPT 结果完全一致,1 例与 CMA 结果一致但与核型结果不一致,见表 1。

表 1 10 例 NIPT 结果异常情况

孕妇编号	free-β-HCG(MoM)	PAPP-A(MoM)	无创产前筛查结果	羊水核型	CMA	随访结果
1	3.84	0.92	性染色体数目偏少	46,XN	arr(1-22)*2,XN*1	活产无异常表型
2	2.42	0.98	21-三体综合征高风险	47,XN,+21	—	引产
3	2.67	1.42	18-三体综合征或部分缺失	46,XN	Arr[hg19]18q22.3(168,700,001-73,100,000)*1	引产
4	0.56	1.16	性染色体数目偏多	47,XXX	arr(X)*3	活产无异常表型

续表 1 10 例 NIPT 结果异常情况

孕妇编号	free-β-HCG(MoM)	PAPP-A (MoM)	无创产前筛查结果	羊水核型	CMA	随访结果
5	0.28	0.56	性染色体数目偏多	47,XYY	arr(X)*1,Y*2	活产无异常表型
6	3.38	2.38	性染色体数目偏多	46,XN	arr(1-22)*2,XN*1	活产无异常表型
7	0.73	3.04	dup(11q23.3-q24.3)(12.07M)	46,XN	arr(1-22)*2,XN*1	活产无异常表型
8	0.42	0.73	性染色体数目偏多	47,XXY	arr(X)*2,Y*1	活产无异常表型
9	0.49	0.71	性染色体数目偏多	拒绝侵入性诊断	—	—
10	0.82	2.4	性染色体数目偏少	46,XN	arr(1-22)*2,XN*1	活产无异常表型

注:CMA 为染色体微阵列分析;—表示无数据。

2.2 侵入性产前诊断结果与 NIPT 结果比较 以羊水穿刺核型分析结果或 CMA 结果为准,NIPT 结果诊断 18-三体综合征阳性预测值为 100.00%(1/1),诊断 21-三体综合征阳性预测值为 100.00%(1/1),诊断性染色体异常阳性预测值为 50.00%(3/6),诊断其他常染色体异常阳性预测值 0.00%(0/1),总体阳性预测值为 55.56%(5/9),见表 2。

2.3 随访结果 1 631 例早期传统血清学筛查单项值异常的孕妇,全部接受了 NIPT 并得到检测结果,10 例筛查结果高风险孕妇中有 9 例进行产前诊断并随访,1 例拒绝侵入性诊断,新生儿活产后未见异常;1 621 例低风险孕妇有 25 例失访,1 596 例随访发现 11 例异常,其中活产 8 例为出生缺陷,1 585 例活产未见异常。

表 2 NIPT 异常结果与侵入性产前诊断结果比较

类别	无创筛查阳性例数(n)	侵入性产前诊断例数(n)	产前诊断验证符合例数(n)	阳性预测值(%)
21-三体综合征高风险	1	1	1	100.00
18-三体综合征高风险	1	1	1	100.00
性染色体异常	7	6	3	50.00
其他常染色体异常	1	1	0	0.00
总计	10	9	5	55.56

3 讨论

传统早孕期血清学筛查主要针对目标疾病为 21-三体综合征和 18-三体综合征,其通过测量早孕期 free-β-HCG、PAPP-A, MoM 进行标准化排除影响因素,结合 NT、孕周、年龄、体重、胎儿数量等相关信息,借助分析软件评估胎儿罹患上述两种染色体疾病的风险^[3],但传统早孕期血清学筛查存在假阳性率高和检出率低的问题^[4],而侵入性产前诊断是创伤性,检测具有感染或胎儿丢失等风险,针对这些问题发展了目前使用的外周血胎儿游离 DNA 检测(NIPT 检测),其具有更快速、简单、安全的特点,通过分离母血中的胎儿游离 DNA,对其高通量测序,不仅能检测出 21-三体综合征和 18-三体综合征,还能对全基因组其他染色体非整倍体异常进行筛查,扩大了检测范围,同时提高了检测的灵敏度^[5]。

本研究与以往研究血清学筛查临界风险或高风险联合 NIPT 检测,以及血清学筛查与 NIPT 筛查效能比较等不同,选取的目标人群为早孕期血清学筛查单项 MoM 值异常但唐氏筛查结果低风险的孕妇,该

人群往往由于血清学筛查未提示临界风险或高风险,而未引起临床医生或患者的足够重视,从而引起漏诊。本研究拟通过血清学筛查单项 MoM 值异常序贯性 NIPT 找出更多漏检患儿来减少出生缺陷。结果显示在 1 631 例单项 MoM 值异常孕妇中进一步 NIPT 检出 10 例高风险,包含 21-三体综合征高风险 1 例,18-三体综合征高风险 1 例,性染色体异常高风险 7 例,其他常染色体异常 1 例,比传统血清学检测检出提高 0.31%(5/1 631)。这是因为对于 18-三体综合征、21-三体综合征的筛查效率 NIPT 优于传统血清学检测,检出率较高^[6];其次还与研究目标人群有关,宋筱等^[8]发现唐氏筛查单项值异常孕妇行羊膜腔穿刺细胞学产前诊断均有结果异常,除 21-三体综合征、18-三体综合征外还可筛出部分的 13-三体综合征、16-三体综合征、环状染色体及性染色体数目异常;王挺等^[9]对中孕期单项 MoM 低的孕妇进行产前诊断,发现甲胎蛋白(AFP) MoM 低于 0.40 时,其染色体核型异常阳性预测值为 15.00%,free-β-HCG MoM 值低于 0.25 时其阳性预测值为 12.96%;许丽梅

等^[10]通过比较单项值筛查及联合筛查效能,在 PAPP-A 单项值截断值为 2.57 U/L 时胎儿染色体非整倍体阳性预测值为 39.13%, free- β -HCG 截断值为 4.89 U/L 时,其阳性预测值为 45.45%;因此早孕期唐筛单项 MoM 值异常孕妇发生出生缺陷的概率更高,目前虽不通过单项值异常来直接筛查 21-三体综合征、18-三体综合征高风险,但该部分异常孕妇仍需进一步检测。使用羊水穿刺做进一步检测虽准确度较好,但该项目为有创性检测,会给孕妇带来极大的心理压力及可能导致胎儿早产等风险,加之阳性预测值也不高,不适用于大范围筛查,而序贯性 NIPT 既提高了额外非目标染色体的检出率,大大降低了有创产前诊断的发生频率和所引起的相关风险,节省了有限的医疗卫生资源,还具有无创、快速等特点,对于扩大性筛查更具优势^[11]。

本研究中对于序贯性 NIPT 与产前诊断结果符合性进行分析,发现对于 21-三体综合征、18-三体综合征的阳性预测值为 100.00%,这是因为对于目标染色体疾病,NIPT 检出率更高,阳性预测值也就更高^[6-7];其次也与样本量有限有关,后续随着样本量积累增加,检出率可能会有所下降,阳性预测值也会随之降低;对于性染色体的阳性预测值 50.00%比索峰等^[12]报道的 42.80%稍偏高,这是因为本次检出的结果中以性染色体偏多为主(4/6),而性染色体偏多的阳性预测值要比性染色体数目偏少更高^[13]。对于其他常染色体异常的阳性预测值为 0.00%,首先本研究检测到的是一片段为 12.07 Mb 的微重复,而 NIPT 对染色体拷贝数变异(CNV)的筛查是无法达到筛查 21-三体综合征的效能,贺江梅等^[14]报道,NIPT 筛查胎儿染色体 CNV 的阳性预测值为 52.20%,也就是说仍有很大一部分筛查结果为假阳性,对于假阳性造成的原因有诸多因素,如限制性胎盘嵌合、疾病发生率、胎儿游离 DNA 浓度、测序深度等^[15-16],而该检测样本虽然片段较大,但胎儿游离 DNA 水平及测序深度均较低,加之也未进行胎盘的检测,使结果为假阳性,受检测样本量局限,从而使阳性预测值偏低,为 0.00%。对于表 1 中的 3 号孕妇 NIPT 结果与 CMA 结果一致而与核型结果不一致,这是因为 3 号孕妇检出的片段较小,对于小于 5 Mb 的片段核型很难分辨,而 CMA 对于小片段的缺失或重复更有优势,可以检出 100 kb 以上的小片段,灵敏度更高,因此与 NIPT 结果一致^[17]。综上所述,对于早孕期血清学单项值异常孕妇序贯性 NIPT 筛查三大染色体疾病与羊水穿刺结果符合性高,与传统血清学单项值异常羊水穿刺检出率低、无法精准区分性染色体异常和 CNV 等比较,后续引入 NIPT 序贯检测缩小侵入性诊断范围,

更接近于产前诊断结果^[18]。

本研究在随访过程中还发现,NIPT 虽然可以检出部分缺陷患儿,但仍有 11 例 NIPT 阴性而实际存在缺陷的患儿,这些患儿除在早孕期唐氏筛查单项 MoM 值异常外,在传统血清学筛查、NIPT 筛查时都为低风险,超声也未发现结构异常,这是因为早孕期 β -HCG 和 PAPP-A 单项值异常与不良妊娠结局有关,而染色体异常仅为导致不良妊娠结局的极少部分原因,但 β -HCG 和 PAPP-A 可反映胎盘功能,当胎盘功能异常时会引起胎儿宫内生长受限、早产、新生儿低体重、死胎等风险显著增加^[18-20]。但并非所有患儿都可以检出,在临床遗传咨询的过程中,医生应重视这部分人群,必要时可进行进一步诊断,以降低缺陷患儿的出生率。

综上所述,对于早孕期唐氏筛查单项 MoM 值异常的孕妇序贯性 NIPT 可以提高染色体非整倍体缺陷患儿的检出率,且由于早期筛查孕周较小,对于异常胎儿的后续产前诊断以及医学干预等更具时间优势,也可减轻孕妇的痛苦,未来随着检测价格的降低,在早孕期同时进行血清学筛查及 NIPT 序贯检测,可大大减轻孕妇重复采血,节约检测时间及成本,在临床中具有很好的推广价值。

参考文献

- [1] 朱宇宁,陈雁.血清学产前筛查的现状与未来展望[J].中华检验医学杂志,2019,42(7):493-497.
- [2] 刘俊涛.无创产前检测国际指南与中国规范[J].中国实用妇科与产科杂志,2017,33(6):564-567.
- [3] 龙耀,刘艳秋,马鹏鹏,等.江西省中北部地区孕中期唐氏综合征筛查血清标志物中位数的构建[J].中南大学学报:医学版,2017,42(7):831-835.
- [4] 张军辉,骆迎春,黄晓靓,等.超声联合血清标志物检测对筛查 21-三体综合征的临床意义[J].中国医师杂志,2018,23(8):1164-1166.
- [5] KOU K O, POON C F, KWOK S L, et al. Effect of non-invasive prenatal testing as a contingent approach on the indications for invasive prenatal diagnosis and prenatal detection rate of Down's syndrome[J]. Hong Kong Med J, 2016,22(3):223-230.
- [6] XU L, HUANG H, LIN N, et al. Non-invasive cell-free fetal DNA testing for aneuploidy: multicenter study of 31515 singleton pregnancies in southeastern China[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2020,55(2):242247.
- [7] 刘静,焦红燕,陈立霞,等.基于河北省百万孕妇的无创产前基因检测与唐氏血清学筛查项目实践的对比分析[J].中国妇幼保健,2022,37(22):4115-4118.
- [8] 宋筱,汪雪雁,席娜,等.唐氏综合征筛查单项值异常的细胞学结果分析[J].现代临床医学,2019,45(1):39-41
- [9] 王挺,文萍,李琼,等.产前血清学筛查(下转第 1192 页)

- [4] 余燕娟,李敏,靳秀红.肺炎支原体坏死性肺炎患儿支气管肺泡灌洗液 IL-17A 及 MUC5AC 检测的临床意义[J].临床肺科杂志,2023,28(1):72-77.
- [5] 朱毅,谯明,张海波,等.基于网络药理学-分子对接技术探讨肺炎合剂治疗肺炎支原体肺炎潜在分子机制[J].新疆医科大学学报,2021,44(12):1385-1395.
- [6] 中华医学会儿科分会呼吸学组.儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识(2015年版)[J].中华实用儿科临床杂志,2015,30(30):1308.
- [7] 中华医学会儿科学分会临床检验学组.儿童肺炎支原体呼吸道感染实验室诊断中国专家共识[J].中华检验医学杂志,2019,42(7):507-513.
- [8] VANEKI-SILVA D, INÁCIO M A, ALVES L D O, et al. Klebsiella pneumoniae causing mass mortality in juvenile Nile tilapia in Brazil: isolation, characterization, pathogenicity and phylogenetic relationship with other environmental and pathogenic strains from livestock and human sources[J]. Aquaculture, 2022, 546: 737376.
- [9] 刘文静,崔京涛,闫文娟,等.2010—2019年北京协和医院肺炎支原体感染实验室和临床特征分析[J].国际检验医学杂志,2021,42(13):1610-1613.
- [10] 李佳璐,杨俊,朱晓萍,等.肺炎支原体肺炎合并喘息患儿血清 25(OH)D₃ 水平与肺功能的相关性及其影响因素分析[J].现代生物医学进展,2021,21(11):2143-2147.
- [11] KUBOTA Y, LSHIOKA H, HARADA S, et al. Septic shock with emphysematous cholecystitis and disseminated infection caused by hypervirulent klebsiella pneumoniae capsular genotype K2-ST65 in a Japanese man with diabetes mellitus: a case report-science direct[J]. J Infect Chemother, 2021, 27(2): 350-353.
- [12] 彭力,钟礼立,黄振,等.儿童肺炎支原体肺炎合并腺病毒感染临床观察[J].中国当代儿科杂志,2021,23(10):1033-1037.
- [13] 许铨,路燕,徐明,等.肺炎支原体抗体联合降钙素原对小兒支原体肺炎感染的诊断价值[J].中国妇幼健康研究,2022,33(2):72-75.
- [14] 吴用,黄淑芹.地塞米松注射液联合抗生素治疗难治性肺炎支原体肺炎对患儿 GM-CSF、IL-17A、TNF- α 水平影响[J].武警后勤学院学报(医学版),2021,30(7):101-102.
- [15] 谢尚任,林苗苗.通腑宣肺汤加减对小兒支原体肺炎患儿肺功能和炎症细胞因子水平的影响[J].中国妇幼保健,2022,37(9):1628-1631.
- [16] 席锦红.孟鲁司特钠辅助治疗小兒肺炎支原体感染后慢性咳嗽效果观察[J].临床合理用药杂志,2020,13(13):93-95.
- [17] 陈金妮,林秋玉,冯乃超,等.中性粒细胞 CD162、CXCR2、CXCR4 表达与小兒肺炎支原体感染的关系[J].中华医院感染学杂志,2022,32(9):1397-1400.

(收稿日期:2023-10-11 修回日期:2024-03-02)

(上接第 1187 页)

- MoM 低值和临界风险在染色体异常诊断中的应用[J].江苏医药,2013,39(16):1942-1944.
- [10] 许丽梅,刘银梅,龚萍.母体血清 PAPP-A、F β -hCG 联合胎儿 NT 超声在孕早期胎儿染色体非整倍体异常筛查中的应用价值[J].中国妇幼保健,2017,32(3):550-552.
- [11] XIAO G, ZHAO Y, HUANG W, et al. Health economic evaluation of noninvasive prenatal testing and serum screening for down syndrome [J]. PLoS One, 2022, 17(4): e0266718.
- [12] 索峰,张燕,王亿,等.无创产前检测技术筛查胎儿性染色体非整倍体的临床价值[J/CD].中华妇幼临床医学杂志(电子版),2020,16(5):584-589.
- [13] 王燕,陈雪美,林敏,等.无创产前筛查技术筛查胎儿性染色体变异的效能评价[J].中华医学遗传学杂志,2021,38(4):325-328.
- [14] 贺江梅,刘红梅,郑梅玲,等.无创产前检测筛查胎儿染色体拷贝数变异临床价值[J/OL].中华妇幼临床医学杂志(电子版),2022,18(3):300-306.
- [15] DI RENZO G C, BARTHA J L, BILARDO C M. Expanding the indications for cell-free DNA in the maternal circulation: clinical considerations and implications[J]. Am J Obstet Gynecol, 2019, 220(6): 537-542.
- [16] CHEN Z, JOHN T, MATHIAS E, et al. Detection of fetal subchromosomal abnormalities by sequencing circulating Cell-Free DNA from maternal plasma [J]. Clin Chem, 2015, 6(4): 608-616.
- [17] 刘维强,卢建,章钧,等.产前遗传学诊断拷贝数变异和纯合区域的数据分析解读及报告规范化共识[J].中华医学遗传学杂志,2020,37(7):701-708.
- [18] LENA S D, LIAT S S, DANA B G, et al. Chromosomal microarray analysis compared with noninvasive prenatal testing in pregnancies with abnormal maternal serum screening [J]. Obstet Gynecol, 2022, 139(5): 877-888.
- [19] SIRIKUNALAI P, WANAPIRAK C, SIRICHOTIYAKUL S, et al. Associations between maternal serum free beta human chorionic gonadotropin (β -hCG) levels and adverse pregnancy outcomes [J]. J Obstet Gynaecol, 2016, 36(2): 178-182.
- [20] SMITH G C, STENHOUSE E J, CROSSLEY J A, et al. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(4): 1762-1767.

(收稿日期:2023-08-11 修回日期:2024-02-12)