

无创产前筛查在双胎妊娠染色体非整倍体筛查中的应用及胎儿游离 DNA 浓度分析

刘建珍¹ 陈鸿桢² 孟祥荣¹ 李熹翀¹ 覃燕龄¹ 林铿¹ 许碧秋³

(1. 广州市花都区妇幼保健院 检验科; 2. 广州市花都区妇幼保健院 生殖医学科; 3. 广州市花都区妇幼保健院 医学遗传学与产前诊断科, 广东 广州, 510800)

【摘要】 **目的** 评估无创产前筛查(non-invasive prenatal testing, NIPT)在双胎妊娠染色体非整倍体的应用价值,并对胎儿游离 DNA 浓度进行分析。**方法** 收集 2018 年 1 月至 2023 年 5 月在广州市花都区妇幼保健院接受 NIPT 检测的双胎样本 617 例(辅助生殖双胎 284 例,自然妊娠双胎 333 例)为研究对象,同期 12688 例单胎妊娠样本作为对照,采用高通量测序方法进行检测,对染色体非整倍体高风险样本行核型分析,根据 Y 染色体唯一比对条数对男胎进行胎儿游离 DNA 浓度计算,使用基于浅深度的母亲血浆 DNA 测序方法(SeqFF)对女胎进行胎儿游离 DNA 浓度计算。**结果** 双胎妊娠检出 2 例 T21 和 1 例 T18,未检出 T13, T21、T18 的阳性预测值分别为 100%、0,阴性预测值均为 100%;单胎妊娠 T21、T18、T13 的阳性预测值分别为 88.89%、45.45%、25%,阴性预测值均为 100%。双胎妊娠胎儿游离 DNA 浓度为 10.48%,较单胎妊娠(11.35%)稍低;双胎妊娠首次建库成功率为 99.03%,较单胎妊娠(99.99%)低,差异有统计学意义($\chi^2=104.105, P=0.00$)。**结论** NIPT 在双胎妊娠染色体非整倍体筛查有一定应用价值, T21 筛查效率高,胎儿游离 DNA 浓度影响 NIPT 检测的成败和结果准确性。

【关键词】 无创产前筛查; 双胎妊娠; 染色体非整倍体; 胎儿游离 DNA 浓度

【中图分类号】 R715.5 **【文献标识码】** A

Application of noninvasive prenatal screening for chromosome aneuploidy in twin pregnancy and its fetal free DNA fraction analysis

Liu Jianzhen, Chen Hongzhen, Meng Xiangrong, Li Xichong, Qin Yanling, Lin Keng, Xu Biqiu.
(Huadu Maternity and Child Healthcare Hospital, Guangzhou, Guangdong, China, 510800)

【Abstract】 **Objective** To evaluate the value of non-invasive prenatal testing (NIPT) in the diagnosis of chromosome aneuploidy in twin pregnancies and to analyze the concentration of fetal free DNA. **Methods** A total of 617 twins (284 twins with assisted reproduction and 333 twins with natural pregnancy) tested by NIPT in Huadu District Maternal and Child Health Hospital of Guangzhou from January 2018 to May 2023 were collected as the study objects, and 12688 single pregnancy samples were taken as the control during the same period, and tested by high-throughput sequencing method. The high risk samples of chromosome aneuploidy were karyotyped and the concentration of fetal free DNA was calculated according to the number of unique alignment of Y chromosome. Fetal free DNA concentration was calculated in female fetuses using a shallow-depth maternal plasma DNA sequencing data (SeqFF). **Results** In twin pregnancy, T21 was detected in 2 cases and T18 in 1 case, but no T13 was detected. The positive predictive values of T21 and T18 were 100% and 0, respectively, and the negative predictive values were

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2023.04.005

基金项目:广州市花都区卫生健康局一般科研专项项目(22-HDWS-099);广州市花都区妇幼保健院(胡忠医院)院内科研项目(2023B01)。

100%。In single pregnancy, the positive predictive values of T21, T18 and T13 were 88.89%, 45.45% and 25%, respectively, and the negative predictive values were 100%. The concentration of free DNA in twin pregnancy was 10.48%, which was lower than that in single pregnancy (11.35%). The success rate of twin pregnancy was 99.03%, which was lower than that of single pregnancy (99.99%). ($\chi^2 = 104.105, P=0.00$). **Conclusion** NIPT has a certain application value in the screening of chromosome aneuploidy in twin pregnancy, T21 screening is highly efficient, and the concentration of fetal free DNA affects the success or failure of NIPT detection and the accuracy of the results.

【Key words】 Non-invasive prenatal testing; Twin pregnancy; Chromosome aneuploid; Fetal free DNA fraction

自然双胎妊娠发生率的约为1.6%,但随着女性婚育年龄的推迟、促排卵药的运用及辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)的成熟应用,双胎妊娠的发生率已高达3.0%^[1],远高于自然妊娠双胎发生率。双胎妊娠较单胎妊娠复杂,胎儿染色体非整倍体发生率及介入性检查流产率均比单胎妊娠高^[2-3],现阶段检测双胎妊娠染色体非整倍体暂无最佳方案。无创产前筛查(non-invasive prenatal testing, NIPT)作为近年来新兴的的产前筛查技术,已成熟应用于单胎妊娠^[4-5],但在双胎妊娠的应用报道缺乏大样本的研究,检测效能尚不明确。在《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》中,双胎妊娠属于“慎用人群”^[6],其应用价值还有待研究。本研究探讨NIPT在双胎妊娠胎儿染色体非整倍体的应用价值及其胎儿游离DNA浓度,旨在为双胎妊娠孕妇提供一种产前筛查参考方案。

1 资料和方法

1.1 一般资料 收集2018年1月至2023年5月于广州市花都区妇幼保健院产检,自愿接受NIPT筛查的双胎妊娠孕妇617例,其中284例通过辅助生殖受孕,333例为自然受孕,并以同期12688例单胎妊娠样本(辅助生殖单胎682例,自然单胎11827例)作为对照。纳入标准:孕12周以上,因临床或个人要求行NIPT检测。排除标准:①孕周<12周;②夫妇一方有明显的染色体异常;③1年内接受过异体输血、移植手术、异体细胞治疗等;④胎儿超声检查提示有结构异常须进行产前诊断;⑤有基因遗传病家族史或提示胎儿罹患遗传基因高风险;⑥孕

期合并恶性肿瘤;⑦医师认为有明显影响结果准确性的其他情形。本研究通过本院伦理委员会审核并批准通过,批件号2023-025。

1.2 方法

1.2.1 NIPT检测 用EDTA抗凝管采集孕妇外周血8~10 ml,2 h内分离血浆。分离后的血浆使用达瑞生物的核酸提取试剂盒(磁珠法)行洗涤纯化、DNA洗脱和DNA浓度测定,浓度要求>0.05 ng/ μ l;使用文库构建试剂盒(磁珠法)对提取的合格的DNA行末端修复、DNA片段末端连接接头和PCR扩增DNA片段,测定构建DNA文库浓度,文库浓度要求>2 ng/ μ l;使用达瑞生物技术有限公司胎儿染色体非整倍体(T21/T18/T13)检测试剂盒(半导体测序法),采用DA 8600测序仪进行测序,测序数据经去低质量、去重复、GC校正等处理,分别计算13、18和21号染色体的Z值。Z值在-3~3评估为低风险,Z值 ≥ 3 或Z值 ≤ -3 时评估为高风险。参照NIPT技术的专家共识,实验室应根据检测平台说明书制定本实验室的质控指标^[7],根据Proton测序平台要求,质控要求有效数据量>3 M,cffDNA浓度>5%,判定结果合格,否则重测。

1.2.2 胎儿游离DNA浓度测定 根据Y染色体唯一比对条数对男胎进行胎儿游离DNA浓度计算,使用基于浅深度的母亲血浆DNA测序方法(SeqFF)对女胎进行胎儿游离DNA浓度计算^[8]。

1.2.3 羊水染色体核型分析 对NIPT高风险孕妇行羊膜腔穿刺做染色体核型分析,对羊水细胞行双人双线培养,培养7~10天后观察细胞生长情况,待有大量分裂期细胞贴壁生长时,加秋水仙素

100 μ l,继续培养 2 h,按标准操作规程行细胞收获-制片-G 显带。使用北昂 BEION V4.20 染色体分析系统行核型分析,计数来自两线培养基的 20 个细胞,如遇到嵌合体,加至计数 50 个细胞以上^[9],并分析 5 个核型,核型描述严格按《人类细胞遗传学的国际命名体制(ISCN 2020)》进行描述。

1.3 妊娠结局随访 电话追踪妊娠结局,对高风险孕妇追踪其妊娠结局,对低风险孕妇,进行产前和产后随访,以分娩后无出生缺陷为阴性。

1.4 统计学分析 采用 PRISM V5.0 软件处理数据。计数资料以例(%)表达,行 χ^2 卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 样本基本情况分析 13305 例行 NIPT 检测的样本中,双胎妊娠 617 例,单胎 12688 例,通过辅助生殖受孕样本分别占双胎妊娠、单胎妊娠的 46.03% (284/617)、5.38% (682/12688); ≥ 35 岁的高龄孕妇分别占双胎妊娠、单胎妊娠的 23.5% (145/617)、28.98% (3677/12688); 双胎妊娠和单胎妊娠孕妇 NIPT 检测孕周均以 14~27 周为主,达 84.84% (11288/13305),双胎妊娠和单胎妊娠孕妇一般情况对比见表 1。

表 2 3 例双胎妊娠 NIPT 高风险的临床信息与产前诊断结果

序号	妊娠方式	年龄(岁)	孕周(周)	双胎性质	胎儿浓度(%)	NIPT 结果	核型结果	妊娠结局
1	自然妊娠	38	17	DCDA	26.45	T18	正常/正常	继续妊娠
2	辅助生殖	29	16	DCDA	13.01	T21	T21/正常	继续妊娠
3	辅助生殖	26	16	DCDA	12.98	T21	T21/正常	终止妊娠

注:DCDA 为双绒毛膜双羊膜囊双胎。

2.3 NIPT 在双胎妊娠、单胎妊娠胎儿染色体非整倍体检测效能比较 617 例双胎妊娠中检出染色体非整倍体高风险 3 例,阳性率为 0.48% (3/617),包括 2 例 T21 和 1 例 T18,未检出 T13, T21、T18 的阳性预测值分别为 100%、0,阴性预测值均为 100%; 12688 例单胎妊娠检出 41 例高风险病例,阳性率为 0.32% (41/12688), T21、T18、T13 的阳性预测值分别为 88.89%、45.45%、25%,阴性预测值均为 100%。双胎妊娠、单胎妊娠胎儿染色体非整倍体检测效能详见表 3。

2.4 双胎妊娠和单胎妊娠胎儿游离 DNA 浓度分析 双胎妊娠平均的胎儿游离 DNA 浓度为 10.48%,单胎妊娠平均的胎儿游离 DNA 浓度为 11.35%。

表 1 单胎妊娠与双胎妊娠孕妇一般情况[例(%)]

项目	双胎妊娠(n=617)	单胎妊娠(n=12688)
妊娠方式		
辅助生殖	284(46.03)	682(5.38)
自然妊娠	333(53.97)	12006(94.62)
孕妇年龄		
≥ 35 岁	145(23.50)	3677(28.98)
< 35 岁	472(76.50)	9011(71.02)
NIPT 检测孕周		
9~13 周	7(1.13)	1852(14.60)
14~27 周	608(98.54)	10680(84.17)
≥ 28 周	1(0.33)	156(1.23)

2.2 双胎妊娠孕妇 NIPT 结果及产前诊断结果 617 例行 NIPT 检测的双胎妊娠中,共检出染色体非整倍体高风险 3 例,包括 2 例 T21 和 1 例 T18,3 例高风险孕妇均选择行羊水穿刺做染色体核型分析,其中 2 例 T21 结果均确诊为双胎之一为 T21,另一胎正常。2 例确诊的 T21 胎儿中,1 例行减胎术引产,另 1 例孕妇因宗教信仰,拒绝减胎引产,胎儿足月顺产,新生儿出生后行外周血染色体核型分析,确诊为 T21。1 例 NIPT 提示 T18,染色体核型结果为 46,XN,孕妇选择继续妊娠,新生儿出生未见异常,3 例双胎 NIPT 高风险胎儿情况详见表 2。

其中辅助生殖单胎妊娠样本平均的胎儿游离 DNA 浓度最高,为 11.83%; 辅助生殖双胎妊娠样本平均的胎儿游离 DNA 浓度最低,为 10.46%,详见表 4。

表 3 双胎妊娠与单胎妊娠 NIPT 检测效能比较

检测指标	双胎(n=617)			单胎(n=12688)		
	T21	T18	T13	T21	T18	T13
NIPT 高风险(例)	2	1	0	18	11	12
产前诊断(例)	2	1	—	18	11	12
真阳性(例)	2	0	—	16	5	3
阳性预测值(%)	100	0	—	88.89	45.45	25.00
假阴性(例)	0	0	—	0	0	0
阴性预测值(%)	100	100	100	100	100	100
灵敏度(%)	100	0	—	100	100	100
特异度(%)	100	99.84	100	99.98	99.94	99.94

表 4 单胎妊娠与双胎妊娠胎儿游离 DNA 浓度比较

项目	双胎妊娠(n=617)		单胎妊娠(n=12688)	
	辅助生殖	自然妊娠	辅助生殖	自然妊娠
妊娠方式 [例(%)]	284(46.03)	333(53.97)	682(5.38)	11827(93.21)
平均年龄(岁)	33.36	28.69	10.50	35.21
平均孕周(周)	16.11	17.15	16.08	15.91
平均胎儿 DNA 浓度(%)	10.46	10.50	11.83	11.50

2.5 双胎妊娠和单胎妊娠 NIPT 建库成功率对比

617 例双胎妊娠孕妇中,6 例因胎儿游离 DNA 浓度 $<5\%$ 首次采血建库检测不合格,首次建库成功率为 99.03%(611/617),12688 例单胎妊娠孕妇中,1 例因胎儿游离 DNA 浓度 $<5\%$ 首次采血建库检测不合格,首次建库成功率为 99.99%(12687/12688),经知情同意后对首次采血建库不合格孕妇行二次采血建库,均检测成功。双胎妊娠孕妇 NIPT 首次采血建库成功率低于单胎,差异有统计学意义($\chi^2=104.105, P=0.00$)。

3 讨论

我国是出生缺陷儿出生的高发国家,每年约有 90 万例缺陷儿出生,出生缺陷发生率为 5.6%^[10],双胎妊娠较单胎妊娠复杂,双胎妊娠出生缺陷发生率高达 6.3%^[11]。染色体非整倍体异常是最常见的出生缺陷原因之一,目前,双胎妊娠的非整倍体异常筛查主要依赖传统血清学唐氏筛查,有创性产前诊断是诊断胎儿染色体非整倍体的金标准,但该技术为侵入性的方法,有术后流产、细胞培养失败等风险。NIPT 通过采集孕妇外周血,利用新一代高通量测序技术对孕妇外周血中胎儿游离 DNA (cell-free fetal DNA, cfDNA) 进行检测,结合生物信息分析,评估胎儿患 21 三体综合征、18 三体综合征、13 三体综合征的风险率。该技术在单胎妊娠的检测效能已经得到了肯定^[12-13],在双胎妊娠的价值尚在研究中。

本研究中,通过辅助生殖受孕的双胎妊娠占双胎妊娠 46.03%。据报道,通过辅助生殖受孕的胎儿染色体异常发生比例比自然受孕胎儿高^[14-15],这也是 NIPT 应用于双胎妊娠需要谨慎的原因之一。对于双胎妊娠中 NIPT 提示高风险的病例,我们尚无法明确双胎中一胎或者双胎受孕,需要行产前诊断进行确证。本研究通过高通量技术对双胎妊娠样本进行了 21、18、13 号染色体非整倍体检测,提示非整倍体高风险 3 例,包括 2 例 21 三体和 1 例 18 三体,检出率为 0.53%,经产前诊断核型分析,确诊 2

例双胎之一 21 三体,阳性预测值为 66.67%,假阳性率为 0.16%。21 三体在 NIPT 的阳性预测值、阴性预测值、灵敏度和特异性均达 100%。1 例 NIPT 提示 18 三体高风险胎儿,经产前诊断确诊为假阳性。本研究未检测 13 三体,故无法对其阳性预测值做统计。本次研究双胎妊娠中,未出现 21 三体、18 三体或 13 三体综合征的假阴性,阴性预测值均达 100%。单胎妊娠中,NIPT 提示染色体非整倍体高风险 41 例,检出率为 3.32%,经产前诊断确诊 24 例真阳性,阳性预测值为 58.83%,假阳性率为 1.32%,21 三体、18 三体和 13 三体的阳性预测值分别 88.89%、45.45%和 25%,阴性预测值和灵敏度均为 100%,与国内对双胎妊娠的研究相近^[16-17],双胎的检测效能与单胎相近,在 NIPT 检测上有一定的应用价值,尤其对 21 三体的筛查效能最高。

虽然 NIPT 在双胎妊娠中有一定的应用价值,但 NIPT 应用于双胎仍需慎重。NIPT 的结果的准确性与 cfDNA 的浓度密切相关的。cfDNA 是由卢煜明教授等人于 1997 年通过 PCR 法扩增母体外周血浆中 Y 染色体特异的 DNA 序列的方式,证明在妊娠男性胎儿的母血浆中存在的^[16],主要来源于胎盘滋养层细胞,其浓度受孕妇女质量指数、胎儿胎龄及胎儿染色体异常等因素影响,直接影响 NIPT 结果的准确性。本研究中,双胎妊娠 cfDNA 的浓度为 10.48%,低于单胎妊娠的 11.35%,与研究报道不一致^[15]。分析其原因,可能是本研究中通过 ART 受孕比例在双胎妊娠和单胎妊娠差别较大导致的,本研究通过 ART 技术受孕的样本占双胎妊娠的 46.3%,远大于单胎妊娠的 5.38%。虽然 ART 技术鼓励单个胚胎移植,但在临床实践中,为了提高妊娠成功率,往往会选择植入两个胚胎,这也是现在双胎妊娠不断增长的原因之一。据报道,通过 ART 受孕人群的 cfDNA 的浓度较自然妊娠样本低^[15]。本研究也显示,通过 ART 受孕的双胎妊娠的 cfDNA 的浓度较自然双胎妊娠、自然单胎妊娠、ART 单胎妊娠均低,这可能是由于辅助生殖妊娠胎儿孕周计算不同,且辅助生殖技术植入的胚胎在孕妇体内生长发育速度不同于同期大小的自然妊娠的胎儿。根据本实验室 Proton 测序平台,设定本实验室 cfDNA 浓度不低于 5%,若达不到最低质控标准,可能因为检测不到异常染色体而导致结果假阴性或者实验室失败^[17]。本研究由于 cfDNA 浓度低于 5%导致首次建库失败 7 例,其中 6 例为双胎妊娠,1 例为单胎妊娠,双胎妊娠首次建库成功率低

于单胎妊娠,差异有统计学意义,与国内外文献报道相符。与单胎妊娠比较,双胎妊娠的 cfDNA 检测失败率明显升高^[18-19]。

本研究中确诊的 2 例 21 三体胎儿,均为双绒毛膜双胎。双胎妊娠在胚胎发育中,单卵双胎约 2/3 为单绒毛膜双胎,约 1/3 为双绒毛膜双胎;异卵双胎均表现双绒毛膜双胎。单卵双胎由一个受精卵分裂产生,两个胎儿所含的遗传物质相同,可按单胎妊娠分析。异卵双胎由不同的受精卵发育而成,两个胎儿有着两套不同的遗传物质,按两个独立个体分析,两个胎儿有各自发生染色体疾病风险的概率。异卵双胎两个胎儿对 cfDNA 的分配可能不同的,有些甚至高达到 2 倍的差异^[20],如果存在一胎正常而另一胎异常的情况,通常正常胎儿的 cfDNA 量比异常胎儿的高^[21],这样就可能造成即使总体胎儿浓度分数达到检测要求,也可能由于异常胎儿 cfDNA 量不足导致假阴性的发生。

综上所述,NIPT 在双胎妊娠染色体非整倍体筛查有一定应用价值,21 三体筛查效率高,胎儿游离 DNA 浓度影响 NIPT 检测的成败和结果准确性。本研究因为前期孕妇基本信息的记录不完善,未对所有双胎合子性质进行统计,故无法对单卵双胎和异卵双胎胎儿的胎儿浓度分析做比较,在以后的工作中会完善孕妇信息,以便在后续研究提供资料。此外,本研究样本量较少,可能影响统计评估,后续会继续加大样本的收集,更好地探讨 NIPT 在双胎妊娠中的应用价值,并分析 cfDNA 对 NIPT 结果的影响。

参 考 文 献

- [1] 李珊珊,张萌,王威,等. 年龄及孕周对双胎妊娠孕妇胎儿游离 DNA 浓度的影响[J]. 医学研究杂志,2022,51(1):46-49,54.
- [2] KIM M S, MOON M, KANG S, et al. Obstetrical outcomes of amniocentesis or chorionic villus sampling in dichorionic twin pregnancies [J]. J Korean Med Sci, 2019, 34(18): e142.
- [3] WEI J, WU QJ, ZHANG TN, et al. Complications in multiple gestation pregnancy: a cross-sectional study of ten maternal-fetal medicine centers in China [J]. Oncotarget, 2016, 7(21): 30797-30803.
- [4] HU H, WANG L, WU J, et al. Noninvasive prenatal testing for chromosome aneuploidies and subchromosomal microdeletions/micromuplications in a cohort of 8141 single pregnancies[J]. Hum Genomics, 2019, 13(1): 14.
- [5] 周元圆,翟秀璋,卢庆,等. 无创产前筛查技术在胎儿性染色体非整倍体中的临床应用[J]. 中国计划生育和妇产科, 2023, 15(2): 96-98, 107.
- [6] 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[S]. 国卫办妇幼发, 2016(45号): 9.
- [7] 国家卫生健康委临床检验中心产前筛查与诊断专家委员会. 孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查实验室技术专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(5): 341-346.
- [8] PENG X, JIANG P. Bioinformatics Approaches for Fetal DNA Fraction Estimation in Noninvasive Prenatal Testing [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2017, 18(2): 453.
- [9] 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会,张雪梅,戚庆炜,等. 胎儿染色体核型分析判读指南[J]. 中华医学遗传学杂志, 2021, 38(5): 409-413.
- [10] 中华人民共和国卫生部. 中国出生缺陷防范报告[EB/OL]. (2012-9-12)[2021-08-05]. http://www.gov.cn/gzdt/2012-09/12/content_2223371.htm.
- [11] 国家卫生和计划生育委员会公益性行业科研专项《常见高危胎儿诊治技术标准及规范的建立与优化》项目组. 双胎妊娠产前筛查与诊断技术规范(2017)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(8): 810-813.
- [12] 孔令蓉,孙路明. 无创产前检测在胎儿染色体非整倍体筛查中的应用[J]. 实用妇产科杂志, 2023, 39(2): 98-102.
- [13] 陈珏,朱丽萍,岑舒远,等. 210923 例孕妇外周血胎儿游离 DNA 无创产前筛查研究[J]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2023, 15(1): 29-34.
- [14] 彭海山,黄华洁,杨洁霞,等. 无创产前基因筛查在单双胎中的应用研究[J]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2018, 10(3): 14-17.
- [15] 许旭平,谢美娟,甘海燕,等. 基于高通量测序技术无创筛查双胎染色体非整倍体及胎儿游离 DNA 浓度分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2016, 8(6): 375-379.
- [16] LO YM, CORBETTA N, CHAMBERLAIN PF, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum [J]. Lancet, 1997, 350: 485-487.
- [17] BOYLE B, MORRIS JK, MCCONKEY R, et al. Prevalence and risk of Down syndrome in monozygotic and dizygotic multiple pregnancies in Europe: implications for prenatal screening [J]. BJOG, 2014, 121(7): 809-820.
- [18] 周宣佑,徐晨明. 基于胎儿游离 DNA 的无创产前筛查新进展 [J]. 实用妇产科杂志, 2023, 39(3): 161-164.
- [19] VAN RIEL M, BRISON N, BAETENS M, et al. Performance and diagnostic value of genome-wide noninvasive prenatal testing in multiple gestations [J]. Obstet Gynecol, 2021, 137(6): 1102-1108.
- [20] DU E, FENG C, CAO Y, et al. Massively parallel sequencing (MPS) of cell-free fetal DNA (cffDNA) for trisomies 21, 18, and 13 in twin pregnancies [J]. Twin Res Hum Genet, 2017, 20(3): 242-249.
- [21] SARNO L, REVELLO R, HANSON E, et al. Prospective first-trimester screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood in twin pregnancy [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2016, 47(6): 705-711.

(收稿日期:2023-08-07)

编辑:刘邓浩