

# 高通量测序技术在低龄孕妇胎儿染色体非整倍体疾病无创产前检测中的应用研究

陈丽娟<sup>1</sup> 乞艳华<sup>1</sup> 邬晋芳<sup>1\*</sup> 高庆<sup>1</sup> 周妮<sup>1</sup> 韩瑞宁<sup>1</sup> 石丽叶<sup>1</sup> 张建光<sup>2</sup> 贾建坤<sup>2</sup>

(1. 西安交通大学第二附属医院, 陕西 西安 710004;

2. 北京贝瑞和康生物技术有限公司, 北京 100015)

**【摘要】 目的** 探讨传统血清学筛查、超声筛查及 HTS 检测应用于染色体非整倍体产前检测的检测效率, 评价 HTS 及联合筛查对胎儿染色体非整倍体疾病检测的灵敏度和特异度及临床可行性。**方法** 收集 2013 年 1 月 1 日至 2013 年 12 月 31 日进行 HTS 检测的低龄孕妇资料 1612 例。本研究以核型分析为金标准, 血清学筛查高风险、超声筛查异常或 HTS 检测阳性者在知情同意基础上进行核型分析。其余病例随访至胎儿出生后。**结果** 血清学筛查、超声筛查、HTS 对低龄孕妇胎儿染色体非整倍体疾病检测的灵敏度分别为 65% (13/20)、24% (6/25)、92% (23/25), 特异度分别为 42.52% (608/1430)、91.50% (1442/1576)、99.56% (1569/1576), 阳性预测值分别为 1.56% (13/835)、4.29% (6/140)、76.67% (23/30)。超声联合血清学筛查、超声联合 HTS 的检测灵敏度分别为 68% (17/25)、96% (24/25), 特异度分别为 40.55% (647/1576)、91.24% (1438/1576), 阳性预测值分别为 1.78% (17/954)、14.81% (24/162)。**结论** HTS 检测 T21、T18 的灵敏度高、假阳性率低, 而且 HTS 可以检测 13、X、Y 染色体非整倍体等目前血清学筛查无法检测的染色体疾病, 因此 HTS 检测应用于胎儿染色体非整倍体的产前筛查具有临床可行性; 与血清学筛查、超声筛查相比, HTS 检测效率较高, 且无孕周限制, 可避免因较高假阳性而造成的不必要的侵入性产前诊断; 相比于超声联合血清学筛查, 超声联合 HTS 具有更高的灵敏度、更低的假阳性率, 可以缓解产前诊断工作的压力。

**【关键词】** 染色体非整倍体; 血清学筛查; 超声筛查; 高通量测序

**【中图分类号】** R714.55 **【文献标识码】** A

**【Abstract】 Objective** To discuss the detection efficiency of traditional serological screening, ultrasound screening and HTS in the prenatal testing of chromosome aneuploidy. Meanwhile, sensitivity, specificity and clinical feasibility of HTS and combined screening for fetal chromosomal aneuploid are evaluated. **Method** The subject collect information of 1612 cases who have HTS testing during 2013.01.01 and 2013.12.31. In this study, the gold standard is karyotype analysis. On the basis of informed consent, karyotype analysis was taken in pregnant women who had abnormal serological screening result, abnormal ultrasound screening or HTS positive. The remaining cases were followed up until after birth. **Results** For the prenatal detection of fetal chromosomal aneuploidy in younger pregnant women, sensitivities of serological screening, ultrasound scanning and HTS respectively was 65% (13/20), 24% (6/25) and 92% (23/25); specificities respectively was 42.52% (608/1430), 91.50% (1442/1576) and 99.56% (1569/1576); meanwhile, positive predictive values respectively was 1.56% (13/835), 4.29% (6/140) and 76.67% (23/30). Sensitivities of ultrasound combined with serological screening and ultrasound combined

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2016.02.002

基金项目: 陕西省社发攻关项目(2015SF126); 西安交通大学第二附属医院院重大科研方向科研基金[YJ(ZDJH)201303]

\* 通讯作者: 邬晋芳, E-mail: wjflmz@163.com

with HTS separately was 68% (17/25), 96% (24/25); specificities separately was 40.55% (647/1576), 91.24% (1438/1576); and positive predictive values separately was 1.78% (17/954), 14.81% (24/162). **Conclusions** The sensitivity of HTS for T21, T18 is higher, while false positive rate is lower; meanwhile, HTS can detect 13, X, Y chromosome aneuploidy which currently serological screening cannot detect. Therefore, HTS used in the prenatal screening of fetal chromosomal aneuploidy is clinically feasible. Compared with serological screening and ultrasound screening, HTS has higher detection efficiency, with no gestational age and age limit; it can avoid unnecessary invasive prenatal diagnosis caused by high false positive. Meanwhile, compared with ultrasound combined with serological screening, the sensitivity of ultrasound combined with HTS is higher, while false positive rate is lower, which can relieve the pressure of prenatal diagnosis.

**【Key words】** chromosomal aneuploidy; serological screening; ultrasound screening; high-throughput sequencing

染色体异常是导致新生儿出生缺陷的主要原因之一,目前国内外对该类疾病均无有效的治疗方法,给患儿家庭及社会带来沉重的精神和经济负担。因此在孕期及时诊断出胎儿染色体异常、适时终止妊娠是降低出生缺陷的重要手段。产前筛查存在的假阳性、产前诊断方法的创伤性是目前我国染色体疾病产前诊断存在的关键问题。高通量测序技术(high-throughput sequencing, HTS)为当前的产前筛查-产前诊断模式提供了新的选择。但是目前为止,关于常规血清学筛查和 HTS 产前检测的比较却有许多争议。虽然国内外指南均已推荐 HTS 用于高危人群的初筛,但仍需要对更多人群,尤其是普通人群的检测能力进行评价,以明确此方法对非整倍体低危人群的检测能力。为此,本课题对 1612 例进行 HTS 检测的低龄单胎样本进行回顾性研究,探讨传统血清学筛查、超声筛查及 HTS 检测应用于染色体非整倍体产前检测的检测效率,评价 HTS 及联合筛查对胎儿染色体非整倍体疾病检测的灵敏度和特异度及临床可行性。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 按照“知情同意及知情选择”原则,本实验收集 2013 年 1 月 1 日至 2013 年 12 月 31 日进行 HTS 检测的低龄孕妇资料 1612 例。入选条件为:①预产期年龄 $<35$ 岁;②孕 11 周以上单胎孕妇;③自然受孕;④孕妇体重 $<100$ kg;⑤孕妇知情

同意,并签署知情同意书。排除标准为:①孕妇为染色体疾病患者;②孕妇近期接受过异体输血、移植手术、干细胞治疗等。本研究在研究前已取得医院伦理委员会认可。

### 1.2 实验方法

1.2.1 超声筛查 ①孕早期超声筛查在妊娠 11~13<sup>+</sup><sub>6</sub>周进行,常规测量胎儿顶臀径以估算孕周,主要检查有无颈项透明带(NT)增厚、鼻骨缺失、三尖瓣反流、静脉导管 a 波倒置等;②孕中期超声筛查,在妊娠 22~24 周进行,测量双顶径、头围、腹围、股骨长、肱骨长、侧脑室宽度等,并按顺序检查胎儿头颅、颜面、胸部、心脏、腹部、脊柱、四肢、胎盘等,筛查胎儿解剖结构的异常。当超声筛查出现一个或多个软指标异常时,判定为高风险。

1.2.2 血清学筛查 本研究采用血清学二联筛查,母血清筛查标记物为 AFP 和  $\beta$ -hCG,仪器使用 AutoDELFIA 自动时间分辨荧光免疫检测系统,时间分辨免疫荧光试剂盒来自 PerkinElmer 公司,应用 LifeCycle 统计软件处理分析。采样方法:空腹采集肘静脉血 2~3ml 于 20℃ 静置 30 分钟,离心(2000r/min)10 分钟,取上层血清保存于 4℃ 冰箱,1 周内检测,剩余血清置-20℃ 保存以备复测。21-三体 $\geq 1/270$ 、18-三体 $\geq 1/350$ 判定为高风险。

1.2.3 高通量测序技术 妊娠 12 周以上的孕妇抽取 10ml 外周血至 BCT™管,72 小时内送至北京贝瑞和康生物技术有限公司。然后分离血浆、抽提

DNA、制备测序文库。将制作好的文库质控后,Illumina HiSeq2000进行36bp单端测序。将每个样本测序所得的序列与人类参考基因组进行比对,统计每条染色体上的唯一比对序列(unique reads)数和GC含量。对于每个样本的每条染色体,我们计算GC校正过的NCRgc值,并根据所得的NCRgc值计算Z-score值。Z-score值的正常参考值为-3.0~3.0。

1.2.4 羊水穿刺 孕妇在签完知情同意书后,在超声引导下羊膜腔穿刺术抽取20ml羊水,2000r/min离心10分钟,去上清后每管沉淀中加入4ml羊水细胞培养基,吸管轻轻混匀,将细胞悬液移至无菌培养瓶中,放入CO<sub>2</sub>培养箱,5% CO<sub>2</sub>、37°C培养;待瓶中已有3个以上的克隆形成,每个克隆有较多的球形透亮细胞,即可收获。染色体G显带核型分析参照(ISCN 2005)标准进行。核型分析确诊者建议其尽早终止妊娠;阴性者随访至婴儿出生后。

1.3 统计学分析 本研究所有数据均使用Microsoft Office Excel2007录入,采用SPSS 23.0软件进行统计分析,计量资料用平均数±标准差表示,并用方差分析检验,计数资料用 $\chi^2$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 基本资料 本研究共收集1612例低龄单胎样本,其中3例未有妊娠结局随访结果,8例未通过测序前的质控,因此有效样本数为1601例。受检孕妇的年龄跨度为17~34岁,平均年龄为(28.28±3.24)岁;采样孕周的范围为11~34<sup>+3</sup>周,平均采样孕周为(18.80±3.18)周。

### 2.2 血清学、超声、HTS及核型分析结果统计

2.2.1 血清学、超声及HTS检测效力 1601例低龄孕妇样本中经统计有1450例于孕中期行血清学三联筛查,筛查高危者835例。其中,T21高危者786例,T18高危者52例(其中有3例样本筛查结果为T21、T18均高风险)。筛查高危者中有13例经核型分析确诊为染色体非整倍体,其中12例T21、1例T18。1601例超声筛查样本中提示异常

者有140例,6例经核型分析确诊为染色体非整倍体,其中2例T21,2例T18,1例45,X,1例47,XYY。HTS结果异常者共计30例,其中12例T21(2例为T21嵌合),4例T18(1例为T18嵌合),1例T13,8例45,X,1例47,XXX,2例47,XXY,2例47,XYY,检测阳性率为1.87%(30/1601)。

我们共计对58例HTS异常及主动要求产前诊断者进行了侵入性产前诊断,有9例与核型分析结果不一致:①编号12X50869,HTS结果为正常,核型分析结果为T21;②编号13X93605,HTS结果为正常,核型分析结果为T21;③编号12X18586,HTS结果为ChrX-,核型分析结果正常;④编号12X43066,HTS结果为ChrX-,核型分析结果正常;⑤编号13C28643,HTS结果为ChrX+,核型分析结果正常;⑥编号13C40653,HTS结果为ChrX-,核型分析结果正常;⑦编号13X16728,HTS结果为47,XYY,核型分析结果正常;⑧编号13X43507,HTS结果为T21,核型分析结果正常;⑨编号13X43539,HTS结果为T13,核型分析结果正常。25例核型分析异常的孕妇最终选择了终止妊娠,其余病例随访至出生后,新生儿未发现与染色体非整倍体疾病相关的外观特征。

我们以核型分析为金标准,比较血清学筛查、超声筛查和HTS在检测染色体非整倍体方面的效力,见表1。本研究中,血清学筛查对低龄孕妇胎儿染色体非整倍体疾病的检测灵敏度为65%(13/20),特异度为42.52%(608/1430),阳性预测值为1.56%(13/835)。25例核型分析异常者,6例被超声筛查检出,19例被超声筛查漏掉,超声筛查检测胎儿染色体非整倍体疾病的灵敏度为24%(6/25),特异度为91.50%(1442/1576),阳性预测值为4.29%(6/140)。核型分析确诊的25例染色体非整倍体样本中,23例被HTS检出,2例被HTS漏掉,HTS对胎儿染色体非整倍体疾病的检测灵敏度为92%(23/25),特异度为99.56%(1569/1576),阳性预测值为76.67%(23/30)。HTS对各条染色体检测的灵敏度和特异度在表2列出。

表1 血清学、超声及 HTS 对低龄孕妇胎儿染色体非整倍体的检测效力

|          | HTS    |     | 血清学筛查  |      | 超声筛查   |      |
|----------|--------|-----|--------|------|--------|------|
|          | +      | -   | +      | -    | +      | -    |
| 核型分析+(例) | 13     | 7   | 6      | 19   | 23     | 2    |
| 核型分析-(例) | 822    | 608 | 134    | 1442 | 7      | 1569 |
| 总计       | 835    | 615 | 140    | 1461 | 30     | 1571 |
| 检出率      | 57.59% |     | 8.74%  |      | 1.87%  |      |
| 灵敏度      | 65.00% |     | 24.00% |      | 92.00% |      |
| 特异度      | 42.52% |     | 91.50% |      | 99.56% |      |
| 假阳性率     | 57.48% |     | 8.50%  |      | 0.44%  |      |
| 假阴性率     | 35.00% |     | 76.00% |      | 8.00%  |      |
| 阳性预测值    | 1.56%  |     | 4.29%  |      | 76.67% |      |

注: +: 阴性; -: 阳性

表2 HTS 对各条染色体的检测效力

|          | 47,XXY |        | T13 |      | T18 |        | T21 |        | 45,X |        | 47,XXX |      | 47,XYY |        |
|----------|--------|--------|-----|------|-----|--------|-----|--------|------|--------|--------|------|--------|--------|
|          | +      | -      | +   | -    | +   | -      | +   | -      | +    | -      | +      | -    | +      | -      |
| 核型分析+(例) | 0      | 0      | 4   | 0    | 11  | 2      | 5   | 0      | 0    | 0      | 2      | 0    | 1      | 0      |
| 核型分析-(例) | 1      | 1600   | 0   | 1597 | 1   | 1587   | 3   | 1593   | 1    | 1600   | 0      | 1599 | 1      | 1599   |
| 总计       | 1      | 1600   | 4   | 1597 | 12  | 1589   | 8   | 1593   | 1    | 1600   | 2      | 1599 | 2      | 1599   |
| 灵敏度      |        | 0      |     | 100% |     | 84.62% |     | 100%   |      | 0      |        | 100% |        | 100%   |
| 特异度      |        | 99.94% |     | 100% |     | 99.94% |     | 99.81% |      | 99.94% |        | 100% |        | 99.94% |
| 假阳性率     |        | 0.06%  |     | 0    |     | 0.06%  |     | 0.19%  |      | 0.06%  |        | 0    |        | 0.06%  |
| 假阴性率     |        | 0      |     | 0    |     | 15.38% |     | 0      |      | 0      |        | 0    |        | 0      |
| 阳性预测值    |        | 0      |     | 100% |     | 91.67% |     | 62.50% |      | 0      |        | 100% |        | 50.00% |

注: +: 阴性; -: 阳性

2.2.2 联合筛查的检测效力 为了避免出生缺陷患儿的出生,提高产前筛查效力,我们进一步评价了超声联合血清学筛查及超声联合 HTS 对低龄孕妇胎儿染色体非整倍体疾病的检测效力。核型分析确诊的 25 例染色体非整倍体样本中,超声联合血清学筛查检出 17 例,漏诊 8 例;超声联合 HTS 检出 24 例,1 例 T21 被漏诊。因此超声联合血清学筛查对胎儿染色体非整倍体疾病检测的灵敏度为 68% (17/25),特异度为 40.55% (647/1576),阳性预测值为 1.78% (17/954);超声联合 HTS 检测胎儿染色体非整倍体疾病的灵敏度为 96% (24/25),特异度为 91.24% (1438/1576),阳性预测值为 14.81% (24/162)(表 3)。

表3 联合筛查对低龄孕妇胎儿染色体非整倍体的检测效力

|          | 超声联合血清学筛查 |     | 超声联合 HTS |      |
|----------|-----------|-----|----------|------|
|          | +         | -   | +        | -    |
| 核型分析+(例) | 17        | 8   | 24       | 1    |
| 核型分析-(例) | 937       | 639 | 138      | 1438 |
| 总计       | 954       | 647 | 162      | 1439 |
| 检出率      | 10.12%    |     | 59.59%   |      |
| 灵敏度      | 96.00%    |     | 68.00%   |      |
| 特异度      | 91.24%    |     | 40.55%   |      |
| 假阳性率     | 8.76%     |     | 59.45%   |      |
| 假阴性率     | 4.00%     |     | 32.00%   |      |
| 阳性预测值    | 14.81%    |     | 1.78%    |      |

注: +: 阴性; -: 阳性

### 3 讨论

血清学筛查因其有效、简便、无创且安全、经济,一直作为唐氏综合征产前筛查的主要方法。本研究结果显示,血清学筛查对低龄孕妇胎儿染色体非整倍体检测的阳性预测值为 1.56%,可能受到统计基数及地域的限制,本次统计结果不能以点概面,但近几年其他文献报道的数据显示<sup>[1,2]</sup>,唐氏综合征血清学初筛的阳性预测值皆为 1% 左右,可见孕中期血清学二联筛查的阳性结果可信度较低。单纯将血清学筛查高风险作为侵入性产前诊断的指征,势必会造成大量的不必要的有创产前检查,为后续侵入性产前诊断带来了较大的临床压力和实验室压力。

超声筛查也是染色体非整倍体产前筛查的重要组成部分。超声筛查安全、直观,产前超声 4 级针对性筛查提供了检出染色体非整倍体的机会,可以检出大量的染色体核型异常胎儿,而未明显增加侵入性检查率,其结果大大降低了正常胎儿的丢失率,因此在孕早、中期对胎儿染色体异常的诊断具有较高的参考价值。但是 40% 的胎儿染色体异常没有超声的异常表现,不能通过超声诊断,而且胎儿体位、孕妇腹壁厚度等,均对胎儿结构的观察有影响。单独

的超声筛查可以筛查出一部分染色体异常,本研究中超声筛查对染色体异常的检出率为 8.74%,且阳性与阴性对于染色体异常的筛查有统计学意义。但是超声筛查的灵敏度仅为 24%,漏诊率达 76%,阳性预测值为 4.29%,因此将超声筛查作为单一筛查方法临床价值有限。单一的超声软指标异常不足以将染色体异常胎儿与正常胎儿进行区分,联合血清学筛查或 HTS 检测时意义更大。本研究结果显示,与单纯的超声筛查相比,超声筛查联合血清学筛查或 HTS 检测染色体非整倍体的灵敏度均明显提高,差异有统计学意义。

传统产前诊断的指征是预产期年龄超过 35 岁,但是根据流行病学调查<sup>[3]</sup>,80%的唐氏综合征患儿是由年龄小于 35 岁的低危人群娩出,因此在临床工作中,我们不能忽视对低龄孕妇的产前筛查。对于低龄孕妇,血清学筛查对染色体非整倍体的检出率为 57.59%,HTS 的检出率为 1.87%,HTS 使 97%的低龄孕妇避免了不必要的侵入性产前诊断操作,这与 Chiu 等<sup>[4]</sup>得出的可以避免 98%孕妇进行有创操作的研究结果相似。本研究中,常规的血清学筛查检测胎儿染色体非整倍体疾病的阳性预测值为 1.56%,与以往的研究结果接近<sup>[5]</sup>。HTS 检测染色体非整倍体的阳性预测值为 76.67%,说明其对于低龄孕妇胎儿染色体非整倍体的筛查效率远高于前者,相差数十倍之多。而且在常规血清学筛查方法中,存在假阴性结果(35%),相比而言,HTS 筛查方法 8%的假阴性率能够很好地弥补前者漏诊的不足<sup>[6]</sup>,并显著提高产前胎儿染色体非整倍体疾病的筛查效率。

2012 年,北京协和医院完成的一项对低危人群进行游离胎儿 DNA 检测的研究结果显示,该技术对 21、18、13 号染色体非整倍体的检测灵敏度 100%,特异度 99.94%,假阳性率 0.12%<sup>[7]</sup>。此项研究更进一步验证了 HTS 未来在中等风险及低风险孕妇人群中的应用。不谋而合的是,国外研究也表明 HTS 在中等风险人群中也具有类似的灵敏度和特异度<sup>[8]</sup>。这预示着随着临床数据的积累,未来 HTS 可以覆盖到中等风险孕妇人群。

Pan 等<sup>[9]</sup>对 1 例孕妇孕早期血清学筛查发现

21-三体高风险,但孕 12 周行绒毛膜穿刺检查胎儿核型正常;随后抽取孕妇外周血进行 HTS,结果显示胎儿 21-三体高危,出生后取胎盘验证,发现胎盘为 21-三体嵌合型。据文献报道,孕妇本身存在染色体异常、患有肿瘤,或前期接受过异体输血、移植手术、干细胞治疗等引入外源 DNA,均会影响检测结果<sup>[10]</sup>。这说明 HTS 可能检测出胎盘嵌合型或者其他与母亲异常相关的未知情况,对于 HTS 检出的阳性均需要侵入性检查及核型分析最终确认。本研究中共有 30 例 HTS 检测高风险,其中 7 例经核型分析证实为假阳性,包括 1 例 T13,1 例 T21,3 例 45,X,1 例 47,XXX,1 例 47,XYY。本研究对 21-三体的检测灵敏度与相关研究结果<sup>[11,12]</sup>相比略低,特别是结果处于临界值的高风险样本,经核型分析确诊几乎均为正常染色体核型。原因可能是:HTS 检测的是游离至母血循环的胎盘绒毛组织细胞的胎儿 DNA,如果存在胎盘钙化、破损或发育不良等,就会导致 DNA 含量减少,无法排除母体遗传背景干扰而影响检测结果。而 HTS 对 13-三体及性染色体异常检测效能偏低,除了与本研究样本量较小有关之外,还可能与染色体拷贝数变异相关<sup>[13,14]</sup>,说明其还需要通过进一步临床验证以积累新的测序数据,提高检测效率。

本文通过回顾性研究证实了 HTS 的检测效率优于传统的血清学筛查,但二者并不冲突,血清学筛查、超声筛查结合 HTS 可以大大提高胎儿染色体非整倍体疾病的检出率,从而降低有创产前诊断率。建议孕妇在孕中期可采用 2 种产前筛查方法相互结合的模式,同时在此基础上可将 HTS 技术延伸至检测各类染色体结构异常,乃至胎儿染色体亚显微异常等。随着技术的发展 and 成熟,产前筛查体系将能最大程度惠及各类孕妇,降低染色体异常胎儿的出生率。

#### 参 考 文 献

- [1] 陈益明,王芳,褚雪莲,等. 23447 例孕中期妇女血清学产前筛查结果回顾性分析[J]. 现代实用医学, 2012, 24(7):746-747.
- [2] 汤素环,谭卫荷,李付广. 唐氏综合征筛查高风险的产前诊

- 断结果及妊娠结局分析[J]. 现代诊断与治疗, 2013, 24(5): 1058-1059.
- [3] Chao AS, Chung CL, Wu CD, et al. Second trimester maternal serum screening using alpha fetoprotein, free beta human chorionic gonadotropin and maternal age specific risk: result of chromosomal abnormalities detected in screen positive for Down syndrome in an Asian population. [J]. ActaObstetricaEtGynecologicaScandinavica, 1999, 78(5):393 - 397.
- [4] Chiu RW, Akolelar R, Zheng YW, et al. Noninvasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study[J]. BMJ, 2011, 342:7401-7404.
- [5] Kagan KO, Hoopmann M, Abele H, et al. First-trimester combined screening for trisomy 21 with different combinations of placental growth factor, free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A[J]. Ultrasound ObstetGynecol, 2012, 40(5):530-535.
- [6] Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks[J]. PrenatDiagn, 2011, 31(1):7-15.
- [7] 刘丛丛. 母血游离胎儿 DNA 在 21-三体、18-三体产前筛查的应用研究[D]. 2012.
- [8] Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening[J]. N Engl J Med, 2014, 370:799-808.
- [9] Pan M, Li FT, Li Y, et al. Discordant results between fetal karyotyping and non-invasive prenatal testing by maternal plasma sequencing in a case of uniparental disomy 21 due to trisomicrescue[J]. PrenatDiagn, 2013, 33(6):598-601.
- [10] Swanson A, Sehnert AJ, Bhatt S. Non-invasive Prenatal Testing: Technologies, Clinical Assays and Implementation Strategies for Women's Healthcare Practitioners[J]. Current Genetic Medicine Reports, 2013, 1(2):113-121.
- [11] Gil MM, Quezada MS, Bregant B, et al. Implementation of maternal blood cell-free DNA testing in early screening for aneuploidies[J]. Ultrasound ObstetGynecol, 2013, 42(1): 34-40.
- [12] Nicolaides KH, Syngelaki A, Ashoor G, et al. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population[J]. Am J ObstetGynecol, 2012, 207(5):374. e1-6.
- [13] Cheung SW, Leung TY. Accurate descriptin of DNA-based noninvasive prenatal screening[J]. N Engl J Med, 2015, 372(17):1675-1677.
- [14] Yu SC, Jiang P, Choy KW, et al. Noninvasive prenatal molecular karyotyping from maternal plasma[J]. PLoS One, 2013, 8:e60968.

(收稿日期:2016-04-26)

编辑:刘邓浩

### 作者署名更改声明

《中国产前诊断杂志(电子版)》2016年第8卷第1期,篇名为“昆明地区妊娠糖尿病孕妇网膜下脂肪的全基因组甲基化差异研究”(DOI:10.13470/j.cnki.cjpd.2016.01.001),文章第二作者“刘君”改为“刘军”,特此声明。