

高龄孕妇产前筛查与产前诊断的发展

但春华 李俊男*

(重庆医科大学附属第一医院 产科,重庆 400016)

【摘要】 随着生活方式的变化、生育观念的转变,高龄孕妇(advanced maternal age, AMA)比例呈逐年增加,随之而来的则是妊娠风险的增加和出生缺陷的负担。那么,如何有效预防出生缺陷?如何有效地降低婴儿死亡率及 5 岁以下儿童死亡率?不仅是新时代妇幼人肩负的重担及新的挑战,更是提高出生人口质量的关键。因此,产前筛查与产前诊断成为高龄孕妇孕期检查的重要环节。本综述旨在梳理和分析国内外高龄孕妇产前筛查与产前诊断的应用进展、不足及未来发展方向,以期为未来的相关研究领域提供一定参考和启示。

【关键词】 高龄孕妇; 产前筛查; 产前诊断; 出生缺陷

【中图分类号】 R715 **【文献标识码】** A

为积极应对人口老龄化,我国制定了一系列计划生育政策,从 2015 年“单独二胎”政策,到 2016 年“全面开放二胎”政策,再到 2021 年 5 月底三胎政策,总的宗旨不变,即优生优育、提高人口质量。但是,目前高龄孕妇日益增加,38 岁后胎儿染色体总体异常率显著上升^[1,2]。出生缺陷是全球范围内重要的公共健康问题,已成为全世界新生儿死亡、青少年和成人残疾的主要原因之一。据报道^[3],全球每年约有 800 万名出生缺陷婴儿,约占全球新生儿总数的 6%,而 5 岁以下儿童因出生缺陷而死亡的比例高达 8%。中低收入国家的出生缺陷发生率和死亡率较发达国家更高^[4],若能及早发现并及时治疗,将使出生缺陷率减少 70% 以上。出生缺陷防治是一项系统工程,而产前筛查与产前诊断又是其最有效的干预措施,半数以上的出生缺陷都是由产前诊断发现,因此对其进行二级预防具有重要意义^[5]。故本文就国内外高龄孕妇产前筛查和产前诊断的研究进展进行综述,希望对今后有关研究工作提供一些借鉴与启发。

1 产前筛查

一般而言,血清学产前筛查主要针对常见的染

色体非整倍体(包括 21 三体综合征、18 三体综合征和 13 三体综合征)进行检测,而其他染色体非整倍体则不在此项产前筛查的范围之内。因其简便性、实用性及无创性等优点,可对胎儿的染色体非整倍体进行初步筛查,从而采取相应的措施进行应对^[5]。近年来,随着医学技术的进步,产前筛查方法不断改进和完善,根据产前筛查原理的不同,可将对常见胎儿染色体非整倍体的产前筛查分为 3 类^[6]。

1.1 母亲血清学筛查(MSS) 以母亲血清生化标志物为基础的产前筛查(maternal serum screening, MSS),是一种经济、便捷及非侵入性的产前筛查方法,可通过检测母体血中与妊娠相关的生物标记物的含量,从而实现了对胎儿染色体非整倍体和开放性神经管缺陷的风险评估。妊娠早期常见的检测指标^[7,8]有胎儿颈项透明层(nuchal translucency, NT)厚度、血清 β -hCG、PAPP-A。妊娠中期筛查指标包括血清 AFP、 β -hCG、uE3、InhA。针对早、中孕期多种筛查方式的有效性评估, Wald^[9] 和 Malone^[10] 等进行多中心、大样本、前瞻性临床研究,筛查出的 21-三体综合征(T21)高风险胎儿,在后续的产前诊断中部分证实。我国学者邹跃玲等^[11] 统计了 2019 年—2021 年共计 22618 例早孕期及 29608 例中孕期孕妇 MSS 结果表明,孕中期 MSS 是预防出生缺陷的重要措施,对高龄孕妇也具有重要的指导意义。杨岚等^[12] 也证实了孕中期 MSS 是 AMA 唐氏综合征预防的重要手段,适用于仅有高

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2024.01.008

基金项目:2023 年重庆市技术创新与应用发展专项重点项目,编号 CSTB2023TIAD-KPX0052

* 通信作者:李俊男,Email:summerbolo@163.com

龄不合并其他产前诊断指征的孕妇。然而,多项研究^[13]表明,由于 MSS 准确性较低,存在假阳性及假阴性,AMA 的 MSS 阳性率高于适龄孕妇,且阳性预测值(positive predictive value, PPV)较低,临床上若将其作为 AMA 的首选筛选方法并非适宜,因此为 AMA 寻找便捷、精准、效价比高的一线产前筛查手段仍然是目前临床工作的重点。

1.2 无创产前基因检测(noninvasive prenatal testing, NIPT) 1997年卢煜明教授^[14]首次在母体外周血中发现了胎儿游离 DNA (cell-free fetal DNA, cfDNA), 自此后, NIPT 逐渐代替传统的 MSS, 成为了检测胎儿染色体异常的主要产前筛查技术^[15], 有效地减少了侵入性产前诊断比例。对于 NIPT 的临床有效性, 国内外大量学者证实, 与传统的筛查方法相比, NIPT 用于检测胎儿染色体非整倍体异常的敏感性和特异性都高达 99% 以上^[16, 17]。2022 年的一项荟萃分析^[18]发现, NIPT 对 T21、T18、T13 的检出率分别为 98.80%、98.83%、92.85%。有学者^[19]对 14316 名孕妇进行了回顾性分析, 根据高龄(≥ 35 岁)、MSS 异常、NT 增厚(≥ 2.5 mm)、双胎妊娠及辅助生殖技术妊娠进行分组分析, 研究表明 NIPT 对 T21、T18、T13 和性染色体异常均具有高灵敏度和特异性, 并且额外发现了部分拷贝数变异(copy number variation, CNV)和非 21/18/13 常染色体非整倍体异常。但 NIPT 仅仅是一种筛检方法, 不等同于产前诊断。虽然大量研究证实 NIPT 用于胎儿染色体疾病的早期筛查是有效、准确的, 但同时也发现了其可能出现的假阳性及假阴性, 因此对于 NIPT 检测结果为高风险, 则应进一步行产前诊断以明确, 对于 NIPT 检测结果低风险的 AMA, 在孕期还需严密随访影像学检查。

1.3 基于超声检查的产前筛查 对于超声筛查的实用性及经济效益, 自 20 世纪便受到国内外诸多学者的高度关注和重视, 并取得了许多研究成果。Pekka Taipale 等^[20]收集了 1993—1998 年间当地共计 20465 例孕妇的主要畸形超声检查结果, 共发现严重畸形胎儿 307 例(1.5%), 67 例胎儿(0.3%)存在非心脏主要结构缺陷, 研究显示通过早孕期超声检查来筛查胎儿主要畸形, 敏感性可达 79%。Karim J 等^[21]对妊娠早期超声筛查荟萃分析后证实早孕期超声有可能识别出 NT 增厚、鼻骨异常、心脏异常等。联合早孕期 MSS 筛查, 可以更准确地筛选出高风险人群, 进一步行遗传学评估^[22, 23]。而针对

超声异常病因的遗传学评估, 此时不推荐使用 NIPT, 因其临床定位为筛查技术, 因此对于严重的结构性缺陷, 直接采取产前诊断较产前筛查更具效益性, 并优先推荐染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)而非传统的染色体核型分析^[24], 因在正常核型的样本中, 前者可在约 1% 的超声结构正常和 6% 的超声结构异常中诊断出具有临床意义的染色体微缺失或微重复^[25]。

2 产前诊断

2.1 产前诊断的问世 产前诊断发展经历了两个时期: 细胞遗传学诊断和分子遗传学诊断, 从历史上看, 它的发展是一个长期而复杂的过程, 这不但与其所涵盖的学科繁杂、理念之精妙、技术之高端有关, 更与社会、政治、经济、文化等密切相关^[26]。而随着医疗技术的不断发展, 近年来, 以 CMA 和高通量测序(next generation sequencing, NGS)技术为代表的分子遗传学诊断技术则使染色体病和单基因病的产前诊断成为了可能。随着 NGS 技术精进, 扩展性无创产前检测(NIPT-plus)^[27]、无创单基因病检测, 将传统的细胞遗传学产前诊断与基因检测技术相结合, 持续优化产前诊断实验室技术, 从而减少了有创产前诊断取样技术的介入^[28, 29]。

2.2 产前诊断取样技术 产前诊断可通过绒毛活检术(chorion villus sampling, CVS)、羊膜腔穿刺术(amniocentesis, AC)、脐血管穿刺术(cordocentesis, CC)等方法获得样本以对胎儿遗传性疾病进行诊断^[30]。这些取样技术均为有创性操作, 增加流产与感染风险。与妊娠中期 AC 相比, CVS 可能有较高的流产风险^[31]。AC 是目前产前诊断技术中最常用的取材方法, 一般在 15 周后进行, 对于其安全性及手术时机的选择, 国内外也有大量研究, 有学者通过对加拿大多个医学中心共 4374 名孕妇早期 AC 与妊娠中期 AC 的安全性和细胞遗传学准确性来评估, 得出过早孕周(11~12⁺6周)行 AC 会增加胎儿流产和马蹄内翻足的风险^[32]。CC 则可在妊娠中晚期进行, 能获得与 CVS 相比并发症较少、比 AC 获得更多的标本的多重效益, 可作为 AC 的有力补充。对于 AMA 来说, 以上风险及效益是孕妇及家属在是否选择产前诊断时重要考虑因素。

2.3 产前诊断实验室技术 与其它检测方法相比, G 显带染色体核型分析技术曾被称为产前诊断“金标准”。但其存在培养时间长、分辨率低、耗时费力

等劣势。而荧光原位杂交技术,虽具有快速、特异等优势,但无法实现全染色体组水平的检测。CMA^[33]则可以在全基因组范围内,检测出染色体不平衡相关的 CNV,尤其在发现微小缺失和重复等非平衡重排中具有明显的优势。按设计和检测原理,可分为两种^[34]:一种是基于基因芯片的比较基因组杂交(array-based comparative genomic hybridization, aCGH)技术,另一种是单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism array, SNP array)技术。aCGH 对 CNV 有较好的检出能力,而 SNP 芯片则可对大部分单亲二体及三倍体进行检测,且可检测到一定水平的嵌合体。基因组拷贝数变异测序(copy number variation sequencing, CNV-seq)基于 NGS 技术,与核型分析及 CMA 等技术相比,CNV-seq 检测范围广、通量高、操作简洁、所需 DNA 样本量低^[35]。随着 CNV-seq 技术和染色体核型分析技术的联合应用,不但可以提高染色体异常检出率,还可以精确地找到异常结构区域,从而为临床遗传咨询提供更加精确的信息^[36]。基于 NGS 技术快速发展,全外显子组测序(whole exome sequencing, WES)及全基因组测序(whole-genome sequencing, WGS)相继用于产前诊断的研究,与 CMA 相比,WES 可增加 8.5%-10%的致病基因检出率^[37, 38]。相对于细胞遗传学技术,WES 显著提高了诊断率。几项大型研究^[39]对比了表型组之间诊断率的差异,发现合并多系统异常的胎儿最有可能从 WES 中获益。Hoskovec J 等^[40]通过对孕妇行单基因无创产前筛查(single-gene NIPS, sgNIPS),对囊性纤维化、血红蛋白病和脊髓性肌萎缩症进行携带者筛查的临床表现,未行父系携带者筛查,得出妊娠期间使用 sgNIPS 进行携带者筛查是一种替代方案,该筛查有效地提供了准确的胎儿风险,优化了筛查流程,在产前咨询和妊娠管理上实用性强。多重连接依赖性探针扩增(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)是用于检测核苷酸序列并进行定性及定量分析的技术,因其高效、快速、简便等优势,使得 MLPA 与其他技术的结合扩大了其在多种人类疾病分子诊断中的应用^[41]。对于产前诊断实验室技术的选择存在很大的研究空间,需要临床医生不断技术变革、优化流程、准确评估适应症、谨慎的遗传咨询,从而最终为 AMA 制定适宜方案。

3 AMA 产前筛查及产前诊断的进展

以上简洁概括了当前常用的产前筛查及产前诊断技术。目前全球公认高龄是导致母婴风险增加的一个独立因素^[42]。21 世纪初我国母婴保健法已明确规定 35 岁以上的高龄妊娠妇女为产前诊断人群之一^[43]。那么对于单纯 AMA,为有效预防出生缺陷,是否无需行产前筛查而直接行产前诊断成为了国内外研究的热点。因为产前诊断为有创性操作,大量研究已经证实,其会增加流产、宫内感染及早产等风险。

随着 NIPT 技术的迅速发展,为了指导其临床应用,我国在 2017 年颁布了《孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查与诊断技术规范》,提出 AMA 行 NIPT 时,应谨慎使用。不过随着 NIPT 临床有效性的大量研究证实,对于单纯 AMA,NIPT 检测染色体异常的效价非常可观^[44, 45]。Zhu H 等^[46]纳入了行 NIPT 并进行追踪随访的 29343 例单胎 AMA 为研究对象,发现 NIPT 检测 T21 的敏感性、特异性、PPV、阴性预测值(negative predictive value, NPV)分别为 99.11%、99.96%、90.98% 和 100%,检测 T18 的敏感性、特异性、PPV、NPV 分别为 100%、99.94%、67.92% 和 100%,检测 T13 的敏感性、特异性、PPV、NPV 分别为 100%、99.96%、27.78% 和 100%,并且发现 T21 的检出率随着母亲年龄的增加逐渐上升。因此相关的法律、法规也随之产生了一些争议,国内外有关指南及技术规范明确建议,AMA 可采取 NIPT 作为一线筛查手段^[47]。

当前国内外也有大量研究证实,对于单纯 AMA,在知情同意前提下,自愿选择产前筛查占比较多,其中通过 NIPT 测定母体血液中 cfDNA 正逐渐成为首选^[46-48]。国内学者慈倩倩等^[49]也提出,对 38 岁以下的单纯 AMA,推荐使用 NIPT 替代介入性产前诊断。这些研究成果,将对提高人口质量及卫生经济学带来巨大收益。

4 当前研究的价值和不足

随着医学技术的不断进步,更多新型的产前筛查与诊断技术的出现,如基于基因组学、转录组学等 NGS 的应用,以及人工智能和大数据分析在产前筛查与诊断中的广泛应用,这些技术有望进一步提高产前筛查与诊断的准确性和效率,降低假阳性率和假阴性率。但是产前诊断的创伤性和安全性仍需进

一步改善,未来应深入研究各种技术的优缺点,提高其在临床实践中的应用价值;此外,对于AMA的特殊风险和需求仍需加强研究和关注,未来的研究可以考虑建立以不同AMA为研究对象的模型,精准评估这一特殊群体孕期检查需求,全面评估产前筛查与诊断技术对AMA母婴健康的长期影响,为未来其他临床研究和临床大规模应用提供有力支持。

5 结语与展望

AMA产前筛查与产前诊断对于提高出生人口质量和保障母婴健康具有重要意义。虽然现有的筛查和诊断方法已经取得了一定的成效,但仍存在一定的局限性。当前的研究将适龄孕妇与单纯AMA作为研究对象,对产前筛查及诊断结果进行追踪,通过不同检测方法对染色体疾病的诊断符合率进行回顾性研究或荟萃分析,进一步得出针对单纯AMA,优先推荐NIPT作为一线手段筛查胎儿染色体异常的最佳年龄临界点。但这些研究多是单中心、回顾性研究,并且未对AMA做出综合评价,缺乏对AMA行产前筛查后做长期有效的追踪随访及前瞻性研究。

未来需要进一步提高筛查和诊断的准确性、安全性和针对性,加强技术创新和设备研发;同时,也需要重视AMA的心理、生理需求及经济状况,减少有创产前诊断技术给其带来的焦虑,缓解不必要的有创产前诊断技术带来的流产等引起的医患矛盾,从而维持社会稳定;最后,加强公共卫生政策和医疗实践在AMA产前筛查与产前诊断方面的应用和推广也是至关重要的。

参 考 文 献

- [1] ATTALI E, YOGEV Y. The impact of advanced maternal age on pregnancy outcome [J]. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 2021, 70: 2-9.
- [2] 王游声, 张翠翠, 蔡婵慧, 等. 高龄孕妇年龄与胎儿染色体异常的相关性分析 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2021, 38(1): 96-98.
- [3] KANCHERLA V, ROOS N, WALANI S R. Relationship between achieving Sustainable Development Goals and promoting optimal care and prevention of birth defects globally [J]. *Birth defects research*, 2022, 114(14): 773-784.
- [4] PERIN J, MULICK A, YEUNG D, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals [J]. *The Lancet Child & adolescent health*, 2022, 6(2): 106-115.
- [5] XIE D, LIANG C, XIANG Y, et al. Prenatal diagnosis of birth defects and termination of pregnancy in Hunan Province, China [J]. *Prenatal diagnosis*, 2020, 40(8): 925-930.
- [6] 戚庆炜, 边旭明. 产前筛查——从血清学筛查到无创产前检测 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(09): 793-796.
- [7] WENSTROM K D. First-trimester Down syndrome screening: component analytes and timing for optimal performance [J]. *Seminars in perinatology*, 2005, 29(4): 195-202.
- [8] CARLSON L M, VORA N L. Prenatal Diagnosis: Screening and Diagnostic Tools [J]. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 2017, 44(2): 245-256.
- [9] WALD N J, RODECK C, HACKSHAW A K, et al. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS) [J]. *Journal of medical screening*, 2003, 10(2): 56-104.
- [10] MALONE F D, CANICK J A, BALL R H, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome [J]. *NEW ENGL J MED*, 2005, 353(19): 2001-2011.
- [11] 邹跃玲, 吴礼锋, 林哈妮, 等. 2019年—2021年瑞安市早孕期及中孕期血清学筛查结果分析 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2023, 33(1): 85-87.
- [12] 杨岚, 唐叶, 郭彩琴, 等. 产前诊断与血清学筛查在高龄孕妇唐氏综合征中的应用比较 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2015, 35(3): 414-416.
- [13] CHEN C P, CHEN S W, WANG L K, et al. Prenatal diagnosis and molecular cytogenetic characterization of a de novo deletion of 4q34.1→qter associated with low PAPP-A and low PIGF in the first-trimester maternal serum screening, congenital heart defect on fetal ultrasound and a false negative non-invasive prenatal testing (NIPT) result [J]. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*, 2022, 61(6): 1039-1043.
- [14] LO Y M, CORBETTA N, CHAMBERLAIN P F, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum [J]. *Lancet*, 1997, 350(9076): 485-487.
- [15] 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.
- [16] SHI J, ZHANG R, LI J, et al. Novel perspectives in fetal biomarker implementation for the noninvasive prenatal testing [J]. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 2019, 56(6): 374-392.
- [17] TIAN M, FENG L, LI J, et al. Focus on the frontier issue: progress in noninvasive prenatal screening for fetal trisomy from clinical perspectives [J]. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 2023, 60(4): 248-269.
- [18] ROSE N C, BARRIE E S, MALINOWSKI J, et al. Systematic evidence-based review: The application of noninvasive prenatal screening using cell-free DNA in general-risk pregnancies [J]. *Genetics in Medicine*, 2022, 24(7): 1379-1391.
- [19] WANG J W, LYU Y N, QIAO B, et al. Cell-free fetal DNA testing and its correlation with prenatal indications [J]. *BMC pregnancy and childbirth*, 2021, 21(1): 585.
- [20] TAIPALE P, AMMÄLÄ M, SALONEN R, et al. Learning

- curve in ultrasonographic screening for selected fetal structural anomalies in early pregnancy [J]. *Obstetrics and gynecology*, 2003, 101(2): 273-278.
- [21] KARIM J, ROBERTS N, SALOMON L, et al. Systematic Review of First-Trimester Ultrasound Screening for Detection of Fetal Structural Anomalies and Factors That Affect Screening Performance [J]. *OBSTET GYNECOL SURV*, 2018,73(4): 185-187.
- [22] SIVANATHAN J, THILAGANATHAN B. Book: Genetics for obstetricians and gynaecologists: Chapter: Genetic markers on ultrasound scan [J]. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 2017, 42: 64-85.
- [23] YANKOWITZ J, FULTON A, WILLIAMSON R, et al. Prospective evaluation of prenatal maternal serum screening for trisomy 18 [J]. *AM J OBSTET GYNECOL*, 1998, 178 (3): 446-450.
- [24] EDWARDS L, HUI L. First and second trimester screening for fetal structural anomalies [J]. *Seminars in fetal & neonatal medicine*, 2018, 23(2): 102-111.
- [25] LEVY B, WAPNER R. Prenatal diagnosis by chromosomal microarray analysis [J]. *Fertility and sterility*, 2018, 109 (2): 201-212.
- [26] 李丹麇. 产前诊断发展掠影 [J]. *中华围产医学杂志*, 2021, 24(6): 476-479.
- [27] DUNGAN J S, KLUGMAN S, DARILEK S, et al. Noninvasive prenatal screening (NIPS) for fetal chromosome abnormalities in a general-risk population: An evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [J]. *Genetics in Medicine*, 2023, 25 (2): 100336.
- [28] 银益飞, 朱宝生. 产前诊断实验室检测技术的规范应用 [J]. *实用妇产科杂志*, 2020, 36(3): 166-170.
- [29] 张春燕, 田亚平. 单基因病扩展性携带者筛查研究进展 [J]. *解放军医学院学报*, 2021, 42(2): 212-215+228.
- [30] KÄHLER C, FABER R, GEIPEL A, et al. DEGUM Recommendations on Diagnostic Puncture in Prenatal Medicine [J]. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany; 1980)*, 2023, 44(3): 269-279.
- [31] ALFIREVIC Z, NAVARATNAM K, MUJEZINOVIC F. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis [J]. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2017, 9(9): CD003252.
- [32] Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. The Canadian Early and Mid-trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group [J]. *Lancet*, 1998, 351(9098): 242-247.
- [33] 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.
- [34] 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会产前筛查和诊断学组. 染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用指南 (2023) [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2023, 40(9): 1051-1061.
- [35] 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.
- [36] 刘新, 周林, 孙雪晶, 等. 基因组拷贝数变异测序技术联合染色体核型分析在产前诊断中的应用价值 [J]. *中国妇幼保健*, 2023, 38(23): 4701-4705.
- [37] JENNY L. Prenatal exome sequencing analysis in fetal structural anomalies detected by ultrasonography (PAGE): a cohort study [J]. *Lancet (London, England)*, 2019, 393 (10173): 747-757.
- [38] 全外显子组测序技术在产前诊断中的应用协作组. 全外显子组测序技术在产前诊断中应用的专家共识 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2022, 39(5): 457-463.
- [39] FERRETTI L, MELLIS R, CHITTY L S. Update on the use of exome sequencing in the diagnosis of fetal abnormalities [J]. *European journal of medical genetics*, 2019, 62(8): 103663.
- [40] HOSKOVEC J, HARDISTY E E, TALATI A N, et al. Maternal carrier screening with single-gene NIPS provides accurate fetal risk assessments for recessive conditions [J]. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*, 2023, 25(2): 100334.
- [41] FU X, SHI Y, MA J, et al. Advances of multiplex ligation-dependent probe amplification technology in molecular diagnostics [J]. *BioTechniques*, 2022,74(4): 205-213.
- [42] HOOK E B, CROSS P K, SCHREINEMACHERS D M. Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants [J]. *JAMA*, 1983, 249(15): 2034-2038.
- [43] 国家卫生部. 产前诊断技术管理办法 [J]. *中国生育健康杂志*, 2003, 14(2): 68-77.
- [44] 莫伟英, 张鹏, 李友琼, 等. 高龄孕产妇无创 DNA 产前诊断的应用 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2018, 19(6): 541-543.
- [45] 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.
- [46] ZHU H, JIN X, XU Y, et al. Efficiency of non-invasive prenatal screening in pregnant women at advanced maternal age [J]. *BMC pregnancy and childbirth*, 2021, 21(1): 86.
- [47] GREGG A R, SKOTKO B G, BENKENDORF J L, et al. Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics [J]. *Genetics in Medicine*, 2016, 18(10): 1056-1065.
- [48] EVANS M I, WAPNER R J, BERKOWITZ R L. Noninvasive prenatal screening or advanced diagnostic testing: caveat emptor [J]. *AM J OBSTET GYNECOL*, 2016, 215(3): 298-305.
- [49] 慈倩倩, 武胜英, 万秋花, 等. 10265 例高龄孕妇的产前筛查与诊断方法分析 [J]. *山东大学学报(医学版)*, 2023, 61 (1): 51-57+93.

(收稿日期: 2024-02-17)

编辑: 刘邓浩