

“应用孕妇血清 DNA 序列进行胎儿 18 三体 and 13 三体的非侵入性产前诊断”点评

潘敏

(广州市妇女儿童医疗中心 产前诊断中心, 广东 广州 510623)

1 原文摘要

Massively parallel sequencing of DNA molecules in the plasma of pregnant women has been shown to allow accurate and noninvasive prenatal detection of fetal trisomy 21. However, whether the sequencing approach is as accurate for the noninvasive prenatal diagnosis of trisomy 13 and 18 is unclear due to the lack of data from a large sample set. We studied 392 pregnancies, among which 25 involved a trisomy 13 fetus and 37 involved a trisomy 18 fetus, by massively parallel sequencing. By using our previously reported standard z-score approach, we demonstrated that this approach could identify 36.0% and 73.0% of trisomy 13 and 18 at specificities of 92.4% and 97.2%, respectively. We aimed to improve the detection of trisomy 13 and 18 by using a non-repeat-masked reference human genome instead of a repeat-masked one to increase the number of aligned sequence reads for each sample. We then applied a bioinformatics approach to correct GC content bias in the sequencing data. With these measures, we detected all (25 out of 25) trisomy 13 fetuses at a specificity of 98.9% (261 out of 264 non-trisomy 13 cases), and 91.9% (34 out of 37) of the trisomy 18 fetuses at 98.0% specificity (247 out of 252 non-trisomy 18 cases). These data indicate that with appropriate bioinformatics analysis, noninvasive prenatal diagnosis of trisomy

13 and trisomy 18 by maternal plasma DNA sequencing is achievable.

2 论文核心内容及点评

该文发表在《Plos One》2011 年第 6 卷第 7 期 e21791 上,对胎儿 18-三体 and 13-三体的非侵入性产前诊断做了深入的研究和分析。主要内容如下:

18-三体 and 13-三体是仅次于 21-三体综合征的最常见的两种非整倍体畸形,临床常用的产前诊断方法是通过羊水穿刺或绒毛穿刺以获取胎儿来源的细胞进行染色体核型分析。侵入性的检查方法有导致流产的风险。非侵入性的检查方法有超声筛查和母血清筛查。其中,母血清筛查虽然可以识别高危人群,但不能明确诊断,而且存在假阳性和假阴性。虽然许多 18-三体 and 13-三体存在结构异常,可以通过超声筛查检出,但若明确诊断仍需行侵入性的检查方法,并且其在诊断时机和灵敏度、特异性方面存在一定的局限性。

在以往的研究中,卢煜明研究组通过大规模平行测序获得了大量有关 21-三体的产前诊断数据,提出利用孕妇的血浆就可以精确产前诊断唐氏综合征。但是由缺乏样品数据,目前还未有 13 和 18 号染色体异常的非侵入性产前诊断结果。

在这篇文章中,研究组收集了 392 例孕妇的样本,其中 25 例为 13 号染色体异常妊娠,37 例为 18 号染色体异常妊娠。检测方法还是选用与 21-三体的非侵入性产前诊断相同的大规模平行测序,并使用 Z 值标准差统计学方法进行分析,可以分别识别 36%和 73%的 13 号和 18 号染色体异常,特异性分别为 92.4%和 97.2%。之后,研究组人员改进了测

量和统计分析方法,使用一种所谓“非重复屏蔽参考人类基因组(a non-repeat-masked reference human genome)”的技术,即增加了参考基因的校准方案,从而大大提高了13号和18号染色体异常的检出效率:13号染色体异常检出率达到了100%(25例),特异性达到了98.9%;18-三体的检出率为91.9%(34/37),特异性为98.0%。这些数据表明利用合适的生物信息学方法,对13号、18号的染色体异常的胎儿可以通过非侵入产前诊断精确检出。

本文有以下几个方面值得临床重视:①13-三

体、18-三体 and 21-三体一样,可以利用测序技术检测孕妇血浆中的胎儿DNA,从而获得非侵入性产前诊断;②常规的适用于21-三体的非侵入性产前诊断的技术并不完全适用于13-三体和18-三体,需要做一定的技术改良,才能有效地提高13-三体和18-三体的检出率;③即使目前通过改良的技术使非侵入性产前诊断达到较高的灵敏度和特异性,但尚不能做到100%的无误差。在临床上,应结合孕妇的产前诊断指征、实验技术的优越性和局限性,给孕妇在产前诊断方法的选择上作出适当的指引。

读者·作者·编者

本刊对于稿件规范用语的要求

1. 摘要 论著性文章需附中、英文摘要,均为500字(词)以上。摘要必须包括目的、方法、结果(列出主要数据)、结论4部分,各部分冠以相应的标题。英文摘要应包括文题、文中所有作者姓名(汉语拼音)、单位名称、所在城市及邮政编码,其后加列国名。

2. 关键词 论著需分别在中、英文摘要后标引2~5个中、英文关键词。请尽量使用美国国立医学图书馆编辑的最新版《Index Medicus》中医学主题词表(MeSH)内所列的词。如果无相应的词,可按下列方法处理:①可选用直接相关的几个主题词进行组配;②可根据树状结构表选用最直接的上位主题词;③必要时,可采用习用的自由词并列于最后。关键词中的缩写词应按MeSH表还原为全称,如“HbsAg”应标引为“乙型肝炎表面抗原”。关键词之间用“;”分隔,每个英文关键词首字母大写。

3. 医学名词和药物名称:医学名词以1989年及其以后由全国自然科学名词审定委员会审定并公布、科学出版社出版的《医学名词》和相关学科的名词为准,尚未公布者以人民卫生出版社所编《英汉医学词汇》为准。中文药物名称应使用化学工业出版社1995年出版的《中华人民共和国药典》或卫生部药典委员会编写的《中国药品通用名称》中的名称,英文药物名称则采用国际非专利药名,不用商品名。

4. 缩略语:文中尽量少用。必须使用时于首次出现处先列出其全称,然后括号注出中文缩略语或英文全称及其缩略语,后两者间用“,”分开。

5. 计量单位:执行国务院1984年2月颁布的《中华人民共和国法定计量单位》,并以单位符号表示,具体使用参照中华医学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用(第3版)》一书。首次出现不常用法定计量单位时在括号内注明与旧制单位的换算关系。量的符号一律用斜体字母,如吸光度(旧称光密度)的符号为A。

中国产前诊断杂志(电子版)编辑部