

# 广东河源地区扩展性无创产前检测对胎儿染色体异常筛查的临床应用价值

颜丽香<sup>1</sup> 刘志祥<sup>2\*</sup> 陈永久<sup>3</sup> 彭涛<sup>1</sup>

1. 河源市妇幼保健院 医学遗传实验室, 广东 河源 517000; 2. 河源市妇幼保健院 保健部, 广东 河源 517000; 3. 河源市妇幼保健院 妇产科, 广东 河源 517000

**【摘要】目的** 评估扩展性无创产前检测(expanded non-invasive prenatal testing, NIPT-Plus)对各类胎儿染色体异常的筛查效能, 并探讨孕妇年龄对阳性预测值(positive predictive value, PPV)的影响。

**方法** 本研究回顾性纳入2021年1月至2025年3月河源市妇幼保健院接受NIPT-Plus检测的4891例孕妇, 对于提示高风险的病例, 以染色体核型和(或)染色体微阵列分析诊断结果为金标准, 计算各类染色体异常的PPV。**结果** 4891例接受NIPT-Plus检测的孕妇中, 共有104例(2.13%)提示高风险, 其中87例(83.65%)接受产前诊断。NIPT-Plus对常见三体综合征的总体PPV为66.67%(18/27), 其中T21、T18、T13的PPV分别为92.86%(13/14)、66.67%(4/6)和14.29%(1/7), 对性染色体异常、罕见常染色体非整倍体、微缺失/微重复综合征PPV分别为32.00%(8/25)、4.55%(1/22)和62.50%(10/16); 胎儿分数中位数为21.56%, 与孕周呈微弱正相关( $r=0.112$ ,  $P<0.001$ ), 但未显著影响筛查结果( $P>0.05$ ); 高龄孕妇( $\geq 35$ 岁)的总体PPV显著高于年轻孕妇(57.50%比28.00%,  $P=0.004$ )。**结论** NIPT-Plus对常见非整倍体(尤其T21)和微缺失/微重复综合征展现出良好的筛查效能, 但对其他染色体异常的PPV相对有限, 其临床解读须结合异常类型和孕妇年龄及影像学进行差异化分析, 这对于实现精准产前咨询至关重要。

**【关键词】** 扩展性无创产前检测; 阳性预测值; 染色体异常; 产前诊断

**【中图分类号】** R715.5

**【文献标识码】** A

**Clinical utility of expanded non-invasive prenatal testing for fetal chromosomal abnormalities in Heyuan, Guangdong**

Yan Lixiang<sup>1</sup>, Liu Zhixiang<sup>2\*</sup>, Chen Yongjiu<sup>3</sup>, Peng Tao<sup>1</sup>

(1. Department of Medical Genetics, Heyuan Maternal and Child Health Hospital, Heyuan, Guangdong 517000, China; 2. Department of Public Health, Heyuan Maternal and Child Health Hospital, Heyuan, Guangdong 517000, China; 3. Department of Obstetrics and Gynecology, Heyuan Maternal and Child Health Hospital, Heyuan, Guangdong 517000, China)

**【Abstract】** **Objective** To evaluate the performance of expanded non-invasive prenatal testing (NIPT-Plus) in screening for various fetal chromosomal abnormalities and to examine the influence of maternal age on the positive predictive value (PPV). **Methods** This retrospective study included 4,891 pregnant women who underwent NIPT-Plus in Heyuan Maternal and Child Health Hospital between January 2021 and March 2025. For cases identified as high-risk, chromosomal karyotyping and/or chromosomal microarray analysis (CMA) served as the gold standard for diagnosis. The PPVs for different types of

**DOI:** 10.13470/j.cnki.cjpd.2025.04.009

基金项目:2023年河源市社会发展科技计划项目(230526101607915)

\* 通信作者:刘志祥, E-mail: Yanlixiang1986@163.com

chromosomal abnormalities were calculated accordingly. **Results** Among 4,891 pregnant women who underwent NIPT-Plus testing, 104 cases (2.13%) were identified as high-risk, of whom 87 (83.65%) received prenatal diagnostic testing. The overall PPV for common trisomies was 66.67% (18/27), with PPVs for T21, T18, and T13 being 92.86% (13/14), 66.67% (4/6), and 14.29% (1/7), respectively. The PPVs for sex chromosome aneuploidies, rare autosomal trisomies, and microdeletion/microduplication syndromes were 32.00% (8/25), 4.55% (1/22), and 62.50% (10/16), respectively. The median fetal fraction was 21.56%, which exhibited a weak positive correlation with gestational age ( $r=0.112$ ,  $P<0.001$ ), but did not significantly influence screening results ( $P>0.05$ ); Furthermore, the overall PPV was significantly higher in women of advanced maternal age ( $\geq 35$  years) compared to their younger counterparts (57.50% vs. 28.00%,  $P=0.004$ ). **Conclusion** NIPT-Plus demonstrates high efficacy in screening for common aneuploidies, particularly Trisomy 21 (T21), and microdeletion/microduplication syndromes. However, its PPV for other chromosomal abnormalities remains relatively limited. Consequently, the clinical interpretation of results necessitates a differentiated analysis that integrates the specific type of abnormality, maternal age, and imaging findings, which is crucial for achieving precise prenatal counseling.

**【Key words】** Expanded Non-Invasive Prenatal Testing; Positive Predictive Value; Chromosome Aberrations; Prenatal Diagnosis

染色体非整倍体及基因组拷贝数变异(copy number variations, CNVs)是导致出生缺陷、自然流产及儿童智力发育障碍的重要遗传学病因之一<sup>[1]</sup>,其中,21三体、18三体及13三体等常见染色体非整倍体属于产前筛查的重点目标。传统产前筛查方法(如血清学生化标志物结合超声软指标)检出率有限而且假阳性率偏高<sup>[2]</sup>,侵入性产前诊断技术(如羊膜腔穿刺)虽准确性高,但因操作相关风险不易被部分孕妇接受。

无创产前检测(non-invasive prenatal testing, NIPT)通过测序分析母体外周血中胎儿游离DNA(cell-free fetal DNA,cffDNA),对胎儿常见染色体非整倍体异常已展现出良好的筛查效能<sup>[3]</sup>。随着高通量测序与生物信息学技术的发展,NIPT的检测范围已扩展至性染色体异常(sex chromosome aneuploidies, SCAs)、罕见常染色体三体(rare autosomal trisomies, RATs)和微缺失/微重复综合征(microdeletion/microduplication syndromes, MMS),即扩展性无创产前检测(expanded non-invasive prenatal testing, NIPT-Plus)。然而,NIPT-Plus在SCAs、RATs和MMS的检出能力及在不同染色体疾病中PPV存在不一致等问题<sup>[4, 5]</sup>,且易受胎盘

嵌合、母体因素等影响,其临床应用的精准管理仍面临挑战。

因此,本研究通过回顾性分析,系统评估NIPT-Plus对包括常见三体、SCAs、RATs及MMS在内的各类染色体异常的筛查效能,重点阐明其PPV的差异。同时,本研究将深入探讨孕妇年龄与孕周对筛查效能的影响、分析胎儿分数(fetal fraction, FF)对筛查结果的影响,以期为NIPT-Plus结果的临床解读提供精细化依据,并为优化本地区的产前筛查策略提供关键数据支持。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 本研究为一项回顾性观察性研究,共纳入2021年1月至2025年3月于河源市妇幼保健院产前诊断中心接受NIPT-Plus检测的4891例孕妇作为研究对象。研究对象平均年龄为(32.62±4.98)岁,平均孕龄为113(97~124)天。所有NIPT-Plus检测结果为高风险的孕妇均被建议接受羊膜腔穿刺术,并通过染色体核型分析联合染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)或基因组拷贝数变异测序(copy number variation sequencing, CNV-seq)技术进行确诊。本

研究经河源市妇幼保健院伦理委员会审批通过(审批号:YXLL-202328),所有参与者均签署书面知情同意书。

## 1.2 研究方法

1.2.1 NIPT-Plus 检测: ①样本采集: 使用 G 牌采血管采集孕妇外周血 5 ml, 4℃, 3000 转/min 离心 15min 并进行血浆分离, 收取上层血浆, -80℃ 保存。②提取胎儿 cfDNA: 通过磁珠法进行裂解、分离、纯化并提取游离 cfDNA, 确保胎儿来源 cfDNA 比例 > 4%。③构建文库: 对 cfDNA 进行末端修复、补平, 添加测序接头、扩增及纯化, 确保文库浓度  $\geq 2\text{ng}/\mu\text{l}$ 。④测序及数据分析: 采用 MGISEQ-2000 测序平台进行高通量测序, 将测序序列与人类基因组参考序列图谱(hg19)进行比对, 运用华大 BGI-NIPT 算法计算每条染色体所占比例, 胎儿染色体非整倍体风险使用 Z 值比率进行评估, 若三体风险指数 Z 值  $\geq 3$ , 则提示胎儿染色体三体高风险。⑤样本质量控制: cfDNA 浓度低于 4% 的样本将被排除, 并建议重新采血; 若首次文库构建失败或测序数据质量不佳, 将重新提取 cfDNA 进行复检; 若复检后再次失败, 则要求重新采血; 如第二次采血样本仍无法获得有效结果, 将退还检测费用。

1.2.2 产前诊断 孕妇签署知情同意书后, 于孕 18~24 周在超声引导下行羊膜腔穿刺术, 抽取羊水 30 ml, 一份用于核型分析: ①核型分析: 抽取孕妇羊水 20 ml, 分为两份(各 10 ml), 双人双线, 每份羊水细胞 3500 转/min 离心 15 min, 加适量细胞培养液, 接种培养瓶内进行培养, 待羊水细胞贴壁后, 加适量培养液继续培养 1 周后, 细胞收获, 加秋水仙素, 收获制片, 进行 G 显带。每份羊水样本选取 20 个中期分裂相, 如遇嵌合型核型, 则分析至少 30 个中期细胞。②另一份用于 CMA 检测(10 ml): 外送至广东省妇幼保健院进行检测, 采用 Thermo Fisher Scientific 公司的 Cytoscan750K 芯片对拷贝数变异进行分析, 以  $\geq 100\text{kb}$  (Marker  $\geq 50$ ) 分辨率分析基因组拷贝数变异(CNV); 以  $\geq 5\text{ Mb}$  (Marker  $\geq 50$ ) 分析纯合区域(ROH), 可有效检出染色体非整倍体、致病性 CNV 及提示单亲二体的 ROH, 但其局限性在于无法识别染色体平衡性结构重排。结果报

告遵循严格标准, 仅报告具有临床意义的 CNV ( $\geq 100\text{kb}$ ) 及考虑可能与临床相关的 ROH ( $> 10\text{ Mb}$ ), 最终结果需结合受检者其他临床资料进行综合解读。

1.2.3 妊娠结局随访 通过电话及电子病历系统追踪妊娠结局, 记录产前诊断接受情况、诊断结果、妊娠选择及新生儿健康状况。

1.2.4 统计学分析 以染色体核型和 CMA 或 CNV-seq 结果为金标准, 计算 NIPT-Plus 筛查各类染色体异常的阳性率、敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值, 以评估筛查效能, 计算公式为:  $\text{PPV} = \text{真阳性例数} / (\text{真阳性例数} + \text{假阳性例数})$ ; 敏感性 =  $\text{真阳性例数} / (\text{真阳性例数} + \text{假阴性例数})$ ; 特异性 =  $\text{真阴性例数} / (\text{真阴性例数} + \text{假阳性例数})$ , 阴性预测值 =  $\text{真阴性例数} / (\text{真阴性例数} + \text{假阴性例数})$ ; 计数资料以“例(%)”表示, 计量资料以“均数  $\pm$  标准差”或“中位数(P25, P75)”表示; 对于分类变量率的组间比较, 采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法; 相关性分析采用 Pearson 相关性分析, 计算相关系数(r)。所有统计分析均使用 SPSS25.0 软件完成, 以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 NIPT-Plus 筛查结果分布 本研究共纳入 4891 例接受 NIPT-Plus 检测的孕妇, 共检出 104 例高风险病例, 总体筛查阳性率为 2.13% (104/4891)。各类染色体异常的筛查阳性率分别为: 常见染色体非整倍体(T21、T18 及 T13) 0.63% (31/4891)、SCAs 0.63% (31/4891)、RATs 0.55% (27/4891) 和 MMS 0.37% (18/4891)。

2.2 胎儿分数(FF)分析及与孕周的相关性 所有样本的 FF 均值为  $21.50\% \pm 6.34\%$ , 中位数为  $21.56\%$  ( $17.31\%, 25.28\%$ ), 范围为  $(4\sim 55.46)\%$ , 仅 8 例 (0.16%) 样本的 FF 低于报告阈值 (4%)。NIPT-Plus 筛查阳性组与阴性组的 FF 均值无统计学差异 ( $20.57\% \pm 6.74\%$  比  $21.51\% \pm 6.33\%$ ;  $t = 1.459$ ,  $P = 0.145$ ), 95% CI ( $-3.22, 2.20$ )。在筛查阳性并接受诊断的病例中, 真阳性组与假阳性组的 FF 均值亦无统计学差异 ( $20.95\% \pm 6.79\%$  比

20.39%±6.65%; $t=-0.386$ , $P=0.983$ ),95%CI(-3.47,2.34)。经相关性分析,FF与采血孕周呈微弱正相关(Pearson  $r=0.112$ , $P<0.001$ )。

**2.3 产前诊断接受率及 NIPT-Plus 提示高风险的妊娠结局** 在接受 NIPT-Plus 检测的 4891 例孕妇中,104 例提示高风险,共有 87 例(83.65%)在充分遗传咨询后接受产前诊断,其余 17 例(16.35%)因个人原因拒绝产前诊断。各类染色体异常的具体诊断与结局如下:常见染色体非整倍体 31 例高风险孕妇中,共有 25 例(80.65%)接受产前诊断,其中 T13( $n=7$ )均行产前诊断,确诊 1 例(引产),其余 6 例核型正常并足月活产;T18( $n=8$ )中,5 例接受产前诊断并确诊 3 例(引产),其余 2 例核型正常并足月活产,未行诊断的 3 例中,1 例因产前超声提示严重心脏畸形(单心室)引产,引产组织经荧光定量聚合酶链反应(QF-PCR)分析为 T18(该例计入真阳),另 1 例因法洛四联症引产,1 例足月活产;T21( $n=16$ )中,13 例行产前诊断并确诊 12 例(均引产),1 例核型正常并足月活产,未行诊断的 3 例中,1 例活产(产后经外周血核型分析确诊为 T21),1 例于孕 30<sup>+</sup>周发生死胎,1 例直接引产。RATs:25 例高危孕妇中,22 例(88.00%)接受产前诊断,确诊 1 例(引产),18 例核型正常并足月活产,1 例因超声异常(四维足内翻、室间隔缺损、主动脉弓缩窄)引产,1 例 CMA 检出 22q12.3-q13.33 位置为纯合区域

(ROH),区域大小为 14.6Mb 引产,1 例 CMA 检出 6 号染色体为完全性纯合区域(ROH)引产,未行诊断的 3 例均足月活产。SCAs:31 例高危孕妇中,25 例(80.65%)接受产前诊断,其中,8 例核型与筛查结果相符,包括 1 例 45,X(引产)、6 例 47,XXY(5 例引产,1 例活产)及 1 例 47,XYY(活产),另有 17 例核型与筛查结果不符,包括 1 例 47,XXY(引产),2 例 47,XXY(活产),1 例 47,XN,+21(引产),1 例 46,XN,16qh+(活产),其余 12 例核型正常并足月活产,拒绝诊断的 6 例中,5 例活产,1 例选择直接引产。MMS:20 例高危孕妇中,16 例(80.00%)接受产前诊断,其中 10 例经 CMA 验证与筛查相符者(8 例引产,1 例失访,1 例活产),拒绝诊断的 4 例均活产。

所有确诊异常病例均经多学科会诊,并整合超声表型进行综合遗传咨询。对继续妊娠者均已建立档案并进行远期随访。

**2.4 NIPT-Plus 检测效能分析** 以核型分析和(或)CMA 和(或)CNV-Seq 结果为金标准,NIPT-Plus 对常见三体综合征的总体阳性预测值(PPV)为 66.67% (18/27),敏感性为 100%,特异性为 99.82%,其中,T21 的 PPV 为 92.86(13/14),T18 为 66.67%(4/6),T13 为 14.29%(1/7),RATs 的 PPV 为 4.55%(1/22),SCAs 的 PPV 为 32.00%(8/25),MMS 的 PPV 为 62.50%(10/16),详见表 1。

表 1 4891 例妊娠中 NIPS-Plus 检测染色体疾病综合征的性能参数

胎儿染色体 异常类型	TP (例)	FP/FPR (%)	PPV (%)	敏感性 (95% CI)	TN (例)	FN/FNR (%)	NPV (%)	特异性 (95% CI)
常见三体综合征	18	9/0.18	66.67	100.00%(81.47~100.00)	4863	0/0	100.00	99.82%(99.65~99.92)
T21	13	1/0.02	92.86	100.00%(75.29~100.00)	4877	0/0	100.00	99.98%(99.89~100.00)
T18	4	2/0.04	66.67	100.00%(39.76~100.00)	4884	0/0	100.00	99.96%(99.85~100.00)
T13	1	6/0.12	14.29	100.00%(2.50~100.00)	4884	0/0	100.00	99.88%(99.73~99.95)
RATs	1	21/0.43	4.55	100.00%(2.50~100.00)	4869	0/0	100.00	99.57%(99.34~99.73)
SCAs	8	17/0.35	32.00	100.00%(63.06~100.00)	4865	0/0	100.00	99.65%(99.44~99.80)
MMS	10	6/0.12	62.50	100.00%(69.15~100.00)	4875	0/0	100.00	99.88%(99.73~99.95)

注:TP-True Positive:真阳性;FP-False Positive:假阳性;FPR-False Positive Rate 假阳性率;PPV-Positive Predictive Value:阳性预测值;95% CI-95% Confidence Interval:95%置信区间;TN-True Negative:真阴性;FN-False Negative:假阴性;FNR-False Negative Rate:假阴性率;NPV-Negative Predictive Value:阴性预测值。

**2.5 不同年龄与孕周分组的 PPV 比较** 如表 2 所示,孕妇年龄 $\geq 35$ 岁组的总体 PPV 显著高于 $<35$ 岁组(57.50%比 28.00%, $P=0.004$ );在常见三体亚组中, $\geq 35$ 岁组的 PPV 亦显著高于年轻组

(83.33%比 33.33%, $P=0.004$ )。不同孕周(12~14 周与 15~24 周)组间总体 PPV 存在统计学差异(56.25%比 32.76%, $P=0.041$ ),但在各异常亚组中,孕周差异均未达到统计学显著性。

表2 NIPT-Plus对不同亚组孕妇胎儿染色体异常的阳性预测值[例(%)]

分组	常见三体(汇总)		SCAs		RATs		MMS		汇总	
	高风险(例)	TP	高风险(例)	TP	高风险(例)	TP	高风险(例)	TP	高风险(例)	TP
年龄										
<35岁	9	3(33.33)	16	5(31.25)	13	0(0)	12	6(50.00)	50	14(28.00)
≥35岁	18	15(83.33)	9	3(33.33)	9	1(11.11)	4	4(100.00)	40	23(57.50)
$\chi^2$										8.238
P		0.026		1.000		0.178		0.234		0.004
孕周										
12~14周	12	10(83.33)	7	3(42.86)	8	0(0)	5	5(100.00)	32	18(56.25)
15~24周	15	8(53.33)	18	5(27.78)	14	1(7.14)	11	5(45.45)	58	19(32.76)
$\chi^2$										4.164
P		0.217		0.640		1.000		0.093		0.041

注:样本量 $\geq 40$ 且所有理论频数 $\geq 5$ 采用Pearson  $\chi^2$ 检验(适用条件);若样本量 $<40$ 或存在理论频数 $<5$ ,采用Fisher确切概率法

2.6 MMS病例的产前诊断、超声情况与妊娠结局  
2.6 MMS病例的产前诊断、超声情况与妊娠结局  
16例NIPT-Plus提示MMS高风险并接受产前  
16例NIPT-Plus提示MMS高风险并接受产前  
筛查相符,详见表3。

表3 16例NIPT-Plus提示MMS高风险产前诊断结果及妊娠结局

编 号	年龄 (岁)	孕周 (周)	NIPT-Plus结果	染色体核型结果	CMA/CNV-seq结果	超声表现	妊娠 结局
1	21	16+	Del 8q21.2q23 (27.6Mb)	46,XN	arr(1-22)×2,(X,N)×1	未见异常	活产
2	29	14	Del 18q22.2q23 (8.95Mb)	46,XN,del(18q22.2)	致病性CNV:18q22.2-q23位置发生缺失,片段大小约10.3Mb	胎儿右位主动脉弓	引产
3	25	18+	Del 2q37.2q37.3 (7.14Mb)	46,XN	arr(1-22)×2,(X,N)×1	未见异常	活产
4	38	12+	Del 1p22.3p31.1 (11.04Mb)	46,XN,del(1p22.3p31.1)	致病性CNV:1p31.1-p22.3位置发生缺失,片段大小约11.0Mb	左心室强光点,双肾盂分离	引产
5	31	16	Dup 3q26.1q26.33, 18.42M	46,XN	arr(1-22)×2,(X,N)×1	未见异常	孕23+6周流产
6	26	13	Dup Xp11.23p11.4 (7.4Mb)	46,X,? dup(Xp11.23p11.4)	临床意义不明CNV:Xp11.4-p11.23位置重复,片段大小约7.1Mb	未见异常	失访
7	35	12+	Dup 15q11.2q13.3 (7.87Mb)	47,XN,+mar	致病性CNV,15q11.2-q13.3位置重复(拷贝数为4),片段大小约9.7Mb	未见异常	引产
8	26	17+	Del 9p24.3p24.1 (4.49Mb)	46,XN	arr(1-22)×2,(X,N)×1	未见异常	活产
9	31	19	Dup 6p25.3p22.1 (26.85Mb)	46,XN,der(8)t(6;8)(p22;p23.2)	致病性CNV,发现2处CNVs:①6p25.3-p22.2发生重复,约25.8Mb;②8p23.3-p23.2发生缺失,大小约2.3Mb	未见异常	引产
10	33	21+	Dup 3p26.3-3p26.1(5.85Mb)	46,XN	arr(1-22)×2,(X,N)×1	未见异常	活产
11	28	18+	Dup 8q24.13-8q24.3 (17.85Mb)	47,XN,+der(22)t(8;22)(q24.2;q11.2)	致病性CNV,发现2处CNVs:①在染色体8q24.13-q24.3位置发生重复,片段约20.8Mb;②在染色体22q11.1-q11.21位置发生重复,片段约3.8Mb	心脏发育异常,左侧脉络丛囊肿,单脐动脉	引产
12	36	16+	Dup 4p14-4p12 (8.1Mb)	46,XN	临床意义不明CNV:4p13-p12位置发生重复,片段大小约5.3Mb	未见异常	活产
13	30	16+	Del 1q42.13-1q44 (17.9Mb)	46,XN,del(1q42.2q44),9qh+	致病性CNV:1号染色体1q42.2-q44位置发生缺失,片段大小约17.6Mb	双侧侧脑室扩张,前角可疑异常,可疑胎儿室间隔缺损,单脐动脉	引产
14	35	16	Del 22q11.21-22q11.21(1.4Mb)	—	致病性CNV:22q11.21发生缺失,大小约2.6Mb。DiGeorge综合征	早期鼻骨显示不清,中孕无异常	引产
15	34	16+	Dup 21q22.2q22.3 (4.63Mb)	46,XN	arr(1-22)×2,(X,N)×1	未见异常	活产
16	29	13+	Del 11q24.1-11q25(11.6Mb), Dup 11q23.1-11q24.1(11.0Mb), Dup 7p22.3-7p14.2 (36.9Mb)	46,XN,del(11q24.1q25)	致病性CNV:11q24.1-q25位置发生缺失,片段大小约11.7Mb	未见异常	引产

注:“—”表示未检测。

### 3 讨论

本研究通过回顾性分析4891例NIPT-Plus检测孕妇的临床数据,系统阐明了NIPT-Plus在不同类型胎儿染色体异常中的PPV。我们发现,NIPT-Plus PPV高度依赖于目标染色体异常的类型,并呈现出显著的不均一性,我们的数据再次表明,NIPT-Plus对于常见染色体非整倍体,尤其是T21,具有高效的筛查性能(PPV92.86%),这与既往大量研究<sup>[6-10]</sup>一致,再一次证实了其作为一线产前筛查工具的高效性;对SCAs的PPV为32.00%,与白婷婷等<sup>[11]</sup>的研究接近,PPV较低可能是母体染色体异常干扰了NIPT对胎儿SCAs的检测准确性;对T13的PPV较低(14.29%),原因可能跟局限性胎盘嵌合体<sup>[12]</sup>及早期自然淘汰等生物学特性有关。

在本研究确诊的8例SCAs病例中,妊娠决策突出显著的核型差异性,在确诊的8例中,涉及跟健康风险较高(如先天性心脏病、生育障碍)的核型(1例45,X(100%,1/1)及6例47,XXY(83.33%,5/6)导致了终止妊娠的决定;反之,表型谱相对较轻的1例47,XYY则继续妊娠。总体而言,当胎儿核型为45,X或47,XXY时终止妊娠率意愿更高,此趋势与既往文献报道一致<sup>[13]</sup>。

在10例经CMA验证的真阳性MMS病例中,妊娠结局进一步表明了基因型-表型关联在临床决策中的决定性作用。在8例选择引产的病例中,4例检测到明确的超声结构异常(如心脏畸形、侧脑室扩张等),这为终止妊娠提供了直观的临床依据;而其余4例虽超声未见异常,但其携带的致病性CNV(如15q11.2-q13.3重复、22q11.21缺失等)与严重的神经发育障碍及先天畸形风险明确相关<sup>[14,15]</sup>,同样导致了引产决策。1例携带“临床意义不明”CNV且产前超声未见异常的胎儿被继续妊娠并足月活产,且产后未见异常。因此,对MMS的遗传咨询需整合致病性分类和详细的超声表型进行综合评估。

孕妇年龄是影响NIPS-Plus阳性预测值的重要变量之一<sup>[16]</sup>,本研究中,高龄孕妇组( $\geq 35$ 岁)的总体PPV显著高于年轻组(57.50%比28.00%, $P=$

0.004),该结果强调了在高龄孕妇群体中,NIPS-Plus具有更高的筛查效率与临床咨询价值。

胎儿分数是保障NIPT-Plus检测质量的核心指标之一。本研究报道的FF中位数为21.56%,检测失败率低(0.16%),表明在现有技术体系下可获得稳定可靠的数据;其次,FF与孕周存在微弱的正相关( $r=0.112$ ),这与既往报道相符<sup>[17]</sup>,但其极低的相关系数表明孕周对FF变异的解释度有限;更重要的是,本研究未发现FF在筛查阳性组与阴性组存在显著差异,这与Hancock等人<sup>[18]</sup>的研究不一致,可能提示在达到质量标准(如 $FF > 4\%$ )的前提下,FF的波动并非影响本系列样本阴性阳性判读的主要因素。而且,FF是一个具有平台与方法学特异性的“技术参数”<sup>[19]</sup>,在不同实验室间其数值不宜直接比较,其主要影响因素可能包括母体体重指数(body mass index,BMI)及胎盘功能。

本研究为一项单中心回顾性研究,部分类型染色体异常(如RATs和某些MMS)的样本量有限,并非所有病例均采用CMA进行验证,这些因素可能带来一定选择偏倚和统计误差;且本研究因早期数据缺失,未能分析FF与BMI的关系;未来研究需前瞻性收集此类数据以构建更全面的质控,开展多中心、大样本研究,整合基因组学数据与详细临床表型信息,以建立更精准的风险评估模型,并为不同人群定制筛查策略。

综上,NIPT-Plus是胎儿染色体异常的高效筛查工具,但其性能在不同类型的染色体异常间存在显著差异。这些发现强调,未来的临床实践应采取一种基于异常类型和孕妇年龄的差异化咨询策略。对PPV较低的异常类型,应结合超声等影像学信息进行充分的遗传咨询,以指导后续的产前诊断决策。本研究为优化区域产前筛查策略提供了依据。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 颜丽香:酝酿和设计实验、实施研究、起草文章;刘志祥:分析/解释数据、行政、技术和材料支持;陈永久:采集数据、对文章的知识性内容作批评性审阅;彭涛:统计分析、论文审阅。

**致谢** 感谢本次科研及论文协作过程中领导及科室同事的指导和大力支持。

## 参考文献

- [1] VIOTTI M. Preimplantation genetic testing for chromosomal abnormalities: aneuploidy, mosaicism, and structural rearrangements[J]. *Genes (Basel)*, 2020, 11(6):602.
- [2] YIN L, TANG Y, LU Q, et al. Application of non-invasive prenatal tests in serological preclinical screening for women with critical-risk and low-risk pregnancies but abnormal multiple of the median values[J]. *Clin Lab*, 2020, 66(7).
- [3] SCHLAIKJÆR HARTWIG T, AMBYE L, GRUHN JR, et al. Cell-free fetal DNA for genetic evaluation in Copenhagen Pregnancy Loss Study (COPLO): a prospective cohort study [J]. *The Lancet*, 2023, 401(10378):762-771.
- [4] MOHAN P, LEMOINE J, TROTTER C, et al. Clinical experience with non-invasive prenatal screening for single-gene disorders[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2022, 59(1):33-39.
- [5] PETERSEN A K, CHEUNG S W, SMITH J L, et al. Positive predictive value estimates for cell-free noninvasive prenatal screening from data of a large referral genetic diagnostic laboratory[J]. *American Journal Of Obstetrics And Gynecology*, 2017, 217(6):691.
- [6] 梁煥瑜,周思,曾丽萍,等. 15543例扩展性NIPT临床筛查效果及孕妇对产前诊断和终止妊娠态度的研究[J]. 临床医药文献电子杂志, 2021, 8(28):1-6+10.
- [7] CHEN Y, LAI Y, XU F, et al. The application of expanded noninvasive prenatal screening for genome-wide chromosomal abnormalities and genetic counseling [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2021, 34(16):2710-2716.
- [8] YUNSHENG GE J L J Z, JIAN Z, YANRU H, et al. Expanded noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy and copy number variations and parental willingness for invasive diagnosis in a cohort of 18,516 cases[J]. *BMC Med Genomics*, 2021, 14(1):106.
- [9] LIANG D, CRAM D S, TAN H, et al. Clinical utility of noninvasive prenatal screening for expanded chromosome disease syndromes[J]. *Genetics In Medicine*, 2019, 21(9):1998-2006.
- [10] 谭灵俊,王彬,黄志琼,等. 扩展性无创产前检测在高原地区产前诊断中的应用[J]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2025, 17(2):7-12.
- [11] 白婷婷,凡凤妮,蔺向栋,等. 孕妇性染色体异常导致NIPT假阳性胎儿的产前诊断与分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2025, 42(5):525-531.
- [12] 代鹏,赵干业,夏艳洁,等. 无创产前检测提示13三体/单体的71例胎儿的筛查与诊断结果分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2025, 42(4):397-405.
- [13] SONG JP, JIANG YF, GAO TX, et al. Performance of non-invasive prenatal screening for sex chromosome aneuploidies and parental decision-making[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(13):1617-1619.
- [14] SHI P, WANG Y, LIANG H, et al. The potential of expanded noninvasive prenatal screening for detection of microdeletion and microduplication syndromes[J]. *Prenatal Diagnosis*, 2021, 41(10):1332-1342.
- [15] 谢晓媛,李阔韬,吴芳,等. 扩展性NIPT胎儿染色体微缺失/微重复综合征的应用研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2024, 32(3):577-581.
- [16] CHEN Y, LU L, ZHANG Y, et al. Clinical application of expanded noninvasive prenatal testing for fetal chromosome abnormalities in a cohort of 39,580 pregnancies [J]. *American Journal Of Medical Genetics, Part A*, 2022, 188(5):1426-1434.
- [17] WANG E, BATEY A, STRUBLE C, et al. Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma[J]. *Prenat Diagn*, 2013, 33:662-666.
- [18] HANCOCK S, BEN-SHACHAR R, ADUSE C, et al. Clinical experience across the fetal-fraction spectrum of a non-invasive prenatal screening approach with low test-failure rate [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2020, 56(3):422-430.
- [19] BECKING EC, LINTHORST J, PATTON S, et al. Variability in fetal fraction estimation: comparing fetal fractions reported by noninvasive prenatal testing providers globally[J]. *Clin Chem*, 2023, 69(2):160-167.

(收稿日期:2025-10-11)

编辑:姚红霞