

·研究论著·

广东地区 23 852 例孕妇无创产前筛查指征及结果分析

彭海山 黄华洁 杨洁霞 侯亚萍 郭芳芳 齐一鸣 尹爱华

【摘要】目的 探讨无创产前基因检测（NIPT）在产前筛查中的临床应用价值。**方法** 收集 23 852 例孕妇检测指征和结果，对提示高风险孕妇建议进一步行有创产前诊断，对比分析 NIPT 与核型或微阵列结果。**结果** 23 852 例孕妇的检测指征中，以血清学筛查临界风险（30.18%）及高风险（26.14%）居多。NIPT 共检出 446 例高风险病例，常见的 21-、18-、13-三体综合征占高风险总例数的 37.39%。其中有 226 例选择进一步行有创产前诊断，确诊 21-三体综合征高风险 67 例、18-三体综合征 14 例、13-三体综合征 12 例、性染色体异常 54 例、染色体缺失或重复 57 例、其他染色体数目异常 21 例以及多条染色体异常 1 例，NIPT 诊断 21-三体综合征的 PPV 为 88.06%，18-三体综合征的 PPV 为 78.57%，13-三体综合征的 PPV 为 33.33%，性染色体的阳性预测值（PPV）为 33.33%，染色体缺失/重复的 PPV 为 15.79%，其他染色体数目异常的 PPV 为 4.76%。21-、18-、13-三体综合征的复合 PPV 达 79.57%。在对 NIPT 低风险孕妇的随访中检出 8 例染色体异常病例。**结论** NIPT 对 21-、18-、13-三体综合征具有较高的检测效能，但是仍然存在假阳性与假阴性的局限性，仅可作为筛查手段，在临床工作中应做好 NIPT 检测前和检测后的咨询工作。

【关键词】 无创产前基因筛查；应用价值；指征；阳性预测值

Analysis of indications and results of non-invasive prenatal testing in 23 852 pregnant women from Guangdong Province Peng Haishan, Huang Huajie, Yang Jiexia, Hou Yaping, Guo Fangfang, Qi Yiming, Yin Aihua. Medical Genetic Centre, Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou 511442, China
Corresponding author, Yin Aihua, E-mail: yinaiwa@126.com

【Abstract】Objective To assess the application value of non-invasive prenatal testing (NIPT) in prenatal screening. **Methods** The testing indications and results of 23 852 pregnant women who underwent NIPT were collected. Those with a potential high risk further received invasive prenatal diagnosis. The detection results between NIPT and karyotyping and chromosomal microarray analysis (CMA) were statistically compared. **Results** Among the testing indications of 23 852 pregnant women, the critical risk (30.18%) and high risk (26.14%) of serum screening accounted for the dominant percentage. NIPT demonstrated 446 patients were high risk cases and 37.39% of them were diagnosed with 21-, 18- and 13-trisomy syndrome. Among them, 226 cases chose to further receive invasive prenatal diagnosis and 67 women were diagnosed with high-risk 21-trisomy syndrome, 14 with 18-trisomy syndrome, 12 with 13-trisomy syndrome, 54 with sex chromosomal abnormality, 57 with chromosomal deletion/duplication, 21 with other chromosomal abnormality and 1 with multiple chromosomal abnormalities. The positive predictive value of NIPT in the diagnosis of 21-trisomy syndrome was 88.06%, 78.57% for 18-trisomy syndrome, 33.33% for 13-trisomy syndrome, 33.33% for sex chromosomal abnormality, 15.79% for chromosomal deletion/duplication and 4.76% for other chromosomal abnormality, respectively. The composite positive predictive value for 21-, 18- and 13-trisomy syndrome was up to 79.57%. During subsequent follow-up, chromosomal abnormality was detected in 8 low-risk pregnant women by NIPT. **Conclusions** NIPT possesses relatively high efficiency in the diagnosis of 21-, 18- and 13-trisomy syndrome, whereas it still yields false negative/positive outcomes. Therefore, NIPT can serve as a screening tool. Comprehensive pre- and post-NIPT counseling should be performed in clinical practice.

【Key words】 Non-invasive prenatal testing; Application value; Indication; Positive predictive value

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2018.12.007

基金项目：十三五国家重大专项课题三（2016YFC1000703）；广东省医学科学技术研究基金（B2017057）

作者单位：511442 广州，广东省妇幼保健院医学遗传中心

通讯作者，尹爱华，E-mail: yinaiwa@126.com

染色体异常是出生缺陷的最常见原因之一^[1]。我国每年约有 10 万例染色体异常患儿出生, 出生缺陷成为影响我国人口素质及群体健康水平的公共卫生问题^[2-3]。预防出生缺陷的最有效手段是使用产前筛查与产前诊断干预^[1,3-4]。近年产前诊断模式逐步向减少低危人群的有创检查, 提高高危人群的有效检出发展^[5]。目前, 我国产前筛查与产前诊断仍以血清学筛查和有创产前诊断为主要方式, 但存在假阳性率高与流产风险的问题^[6-7]。随着无创产前基因检测 (NIPT) 技术的问世与兴起, 以其安全、准确、快速等优点迅速受到广泛关注与应用, 进一步实现了减少有创检查、提高有效检出的理念。本文就在广东省妇幼保健院接受 NIPT 检测的 23 852 例孕妇信息及结果进行回顾性分析, 探讨 NIPT 在产前筛查中的临床应用价值。

对象与方法

一、研究对象

选择 2015 年 1 月至 2017 年 12 月在我院就诊并接受 NIPT 检测的孕妇。病例纳入标准: 孕 12 周以上, 单胎妊娠, 符合国家技术规范的适用和慎用标准且自愿接受 NIPT 检测的孕妇。排除标准: ①夫妇一方有明确染色体异常者; ②1 年内接受过异体输血, 移植手术, 细胞治疗者; ③超声提示胎儿结构异常者; ④基因遗传病家族史或胎儿罹患基因病高风险者; ⑤母亲孕期合并恶性肿瘤者。剔除临床信息不全与检测失败者, 共纳入 23 852 例孕妇。孕妇年龄 15~50 岁、中位年龄 31 岁, 孕 12~38 周、中位孕周 22 周。检测前告知所有孕妇各项产前诊断方法的临床适应证、局限性及可能存在的风险, 经过充分知情选择, 孕妇均签署知情同意书。本研究符合伦理标准并通过医院医学伦理委员会的批准。

二、检测方法

1. 标本采集与处理

抽取孕妇外周静脉血 8 ml 置于乙二胺四乙酸 (EDTA) 抗凝管或游离核酸采样管中, 4℃或室温 (无创产前筛查采血管) 保存, 8 h 或 3 d (无创产前筛查采血管) 内分离血浆。4℃、1 600 × g 离心 10 min, 留取上层血浆, 再以 16 000 × g 离心 10 min,

最后分装成每管 600 μl 的血浆于 -80℃ 冰箱保存。

2. 高通量测序无创基因产前筛查检测

收到标本后采用美国贝克曼 Biomek 4000 全自动化工作站和博奥晶芯胎儿染色体非整倍体检测试剂盒提取血浆游离 DNA 及制备文库, 具体操作严格按照仪器和试剂盒说明书进行。通过质量检测的文库使用博奥生物 BioelectronSeq4000 基因测序仪和赛默飞 Proton 高通量测序平台检测。测序后, 通过序列的比对、拼接等生物信息学处理, 对不同染色体水平进行统计, 识别胎儿染色体是否非整倍体, 并通过统计学公式得出胎儿患染色体非整倍体疾病的风险 (尤其针对 21-、18-、13-三体综合征)。采用基于二元假设的 Z 值判断某条染色体是否有拷贝数的异常, 主要判断标准: 当 Z 值 ≥ 3 时, 结果提示为非整倍体高风险或重复; 当 Z 值为 -2.9~2.9 时, 结果提示为非整倍体低风险; 当 Z 值 ≤ -3 时, 提示为单体可能性或缺失。

3. NIPT 结果验证及随访

无创基因检测提示低风险的孕妇, 建议在医师指导下定期进行常规产检; 无创基因检测提示高风险或缺失或重复的孕妇, 建议进一步行羊水或脐血穿刺, 通过染色体核型分析结果或染色体微阵列 (CMA) 结果验证无创结果的准确性。本研究对纳入病例均进行电话随访。结果分析时剔除未产前诊断及失访病例。高风险孕妇随访至有妊娠结局出现, 低风险孕妇则随访至新生儿出生后。随访内容包括孕期 B 超是否异常, 孕妇妊娠结局, 新生儿体检结果, 染色体核型结果 (包括羊水脐血或新生儿外周血)。新生儿体检无明显异常者视为正常, 新生儿异常、流产、死胎、引产、夭折等则根据出生后体格检查、基因检测结果、B 超、病理结果等方面具体分析。

三、统计学处理

所有计数资料用频数和频率表示。无创结果和核型或 CMA 结果比较则通过灵敏度、特异度、阳性预测值 (PPV)、阴性预测值 (NPV) 进行评估。灵敏度 = 真阳性病例数 / (真阳性病例数 + 假阴性病例数), 特异度 = 真阴性病例数 / (真阴性病例数 + 假阳性病例数), PPV = 真阳性病例数 / (真阳性病例 +

假阳性病例), $NPV = \text{真阴性病例数} / (\text{真阴性病例} + \text{假阴性病例})$ 。

结 果

一、孕妇的 NIPT 指征构成及结果分析

23 852 例行 NIPT 孕妇的指征构成以血清学筛查临界风险 (30.18%) 及高风险 (26.14%) 居多, 见表 1。NIPT 共检出 446 例高风险, 常见的 21-、18-、13-三体综合征占高风险总例数的 37.39% (166/444), 性染色体异常占 23.20% (103/444), 缺失或重复占 33.78% (150/444), 其他染色体三体综合征比例较低, 占 5.18%。NIPT 446 例高风险病例中, 血清学合并超声异常或不良孕产史以及超声异常合并不良孕产史者比例较高, 见表 2。

表 1 23 852 例孕妇 NIPT 指征构成比

指 征	例数	构成比(%)
单纯高龄	3 135	13.14
血清学筛查高风险	6 378	26.74
血清学筛查临界风险	7 198	30.18
血清学指标异常	1 062	4.45
超声异常	1 196	5.01
不良孕产史	498	2.09
血清学异常合并超声异常	206	0.86
血清学异常合并不良孕产史	474	1.99
超声异常合并不良孕产史	37	0.16
自愿行 NIPT	10	0.04
其他	3 658	15.34
合计	23 852	100.00

二、NIPT 高风险者的染色体核型及 CMA 分析及妊娠结局随访

446 例 NIPT 高风险孕妇中有 226 例选择进一步行有创产前诊断, 其中经染色体核型分析或 CMA 确诊异常的共 102 例, 包括 21-三体综合征 59 例、18-三体综合征 11 例、13-三体综合征 4 例、性染色体异常 18 例、染色体缺失或重复 9 例、其他染色体三体综合征 1 例。NIPT 诊断 21-三体综合征的 PPV 为 88.06%, 18-三体综合征的 PPV 为 78.57%, 13-三体综合征的 PPV 为 33.33%, 性染色体的 PPV 为

33.33%, 染色体缺失/重复的 PPV 为 15.79%, 其他染色体数目异常的 PPV 为 4.76%。21-、18-、13-三体综合征的复合 PPV 达 79.57%, 见表 3。

未行产前诊断的 220 例高风险病例中, 成功随访了 90 例, 其中出生后体检正常 56 例 (NIPT 结果为染色体重复或缺失), 出生发现扁平鼻梁 1 例; 因超声异常引产 5 例; 未行产前诊断直接引产共 12 例, 其中 1 例引产后观察外观正常, 8 例为流产、胎死宫内或早产夭折, 7 例拒绝产前诊断但未作说明。

三、NIPT 低风险孕妇的随访结果

对 23 408 例无创基因检测筛查中结果为低风险的孕妇进行电话随访, 截至 2018 年 4 月 30 日, 随访成功 15 318 例, 随访成功率达 65.44%。成功随访的低风险孕妇中, 出生体检正常 14 765 例 (96.39%)、出生体检异常 223 例 (1.46%)、流产或死产 162 例 (1.06%)、出生后死亡 30 例 (0.20%); 检出染色体异常 8 例, 其中 18-三体假阴性 (后确诊为 18-三体嵌合体) 1 例, 45, X 假阴性 1 例, X 染色体 2 Mb 重复 1 例, 6 号染色体 8.2 Mb 缺失 1 例, 9 号染色体重复 13.5 Mb 1 例, 21 号染色体重复 1.26 Mb 1 例, 10 号染色体缺失 7.7 Mb 1 例, 4 号染色体 18 Mb 杂合性缺失 1 例。NIPT 诊断各高风险类别的灵敏度、特异度、NPV 见表 4。

讨 论

自 1997 年香港中文大学卢煜明教授发现了母体外周血中存在胎儿游离 DNA, 随着新一代测序技术的发展, 目前已可使用高通量测序技术检测母体外周血中胎儿游离 DNA 判断胎儿染色体异常。根据我国 NIPT 工作开展的经验, 国家卫生健康委员会也总结了试点工作经验并结合国内外研究成果制定了我国《孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查与诊断技术规范》指导 NIPT 工作的开展^[8]。本研究显示, 血清学筛查临界风险为最常见指征, 其次为血清学筛查高风险、单纯高龄和一些其他情况, 包括孕期用药、X 线接触史、乳腺纤维腺瘤切除术、甲状腺功能异常等。这一结果与既往报道相似^[3, 9]。在 NIPT 推广应用前, 血清学筛查高风险和高龄孕

表 2

446 例 NIPT 高风险病例分布情况

例(%)

指 征	高风 险例 数	构成比	高风 险 占 该 指 标 总 数 比 ^a	21 - 三 体 综 合 征	18 - 三 体 综 合 征	13 - 三 体 综 合 征	性 染 色 体 异 常	缺 失 或 重 复	其 他 染 色 体 数 目 异 常	多 条 染 色 体 异 常	总 计
单纯高龄	70	(15.70)	(2.23)	19	5	5	18	18	4	1	70
血清学筛查高风险	171	(38.34)	(2.68)	53	21	3	35	51	8	0	171
血清学筛查临界风险	84	(18.83)	(1.17)	14	2	3	23	37	4	1	84
血清学指标异常	20	(4.48)	(1.88)	1	0	0	10	9	0	0	20
超声异常	29	(6.50)	(2.42)	8	0	2	6	10	3	0	29
不良孕产史	6	(1.35)	(1.20)	2	0	0	2	2	0	0	6
血清学异常合并超声异常	7	(1.57)	(3.40)	4	2	1	0	0	0	0	7
血清学异常合并不良孕产史	13	(2.91)	(2.74)	8	2	0	0	3	0	0	13
超声异常合并不良孕产史	2	(0.45)	(5.41)	1	0	0	0	0	1	0	2
自愿行 NIPT	0	(0.00)	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0
其他	44	(9.87)	(1.20)	5	3	4	9	20	3	0	44
合计	446	(100.00)	(1.87)	115	35	18	103	150	23	2	446

注：^aNIPT 检测的高风险例数占该指征的所有例数的百分比

表 3

226 例 NIPT 高风险病例产前诊断验证结果及确诊病例的妊娠结局

例(%)

NIPT 高风险类别	进一步诊断例数	确诊例数	PPV	确诊病例妊娠结局
21-三体综合征	67	59	(88.06)	57 例引产, 1 例坚持生下唐氏综合征儿童, 1 例出生无明显异常
18-三体综合征	14	11	(78.57)	10 例引产, 1 例失访
13-三体综合征	12	4	(33.33)	3 例引产, 1 例出生后夭折
性染色体异常	54	18	(33.33)	11 例引产, 2 例出生无明显异常, 5 例失访
缺失/重复	57	9	(15.79)	4 例引产, 4 例出生无明显异常, 1 例失访
其他染色体数目异常	21	1	(4.76)	1 例引产
多条染色体异常	1	-	-	-
总计	226	102	-	-
21-、18-、13-复合三体综合征	93	74	(79.57)	-

表 4

各种高风险类别的筛查效果评价结果

%

指 标	21-三体综合征	18-三体综合征	13-三体综合征	性染色体异常	缺失/重复	其他染色体 数目异常	多条染色体 异常
灵敏度	100.00	91.67	100.00	90.00	64.29	100.00	-
特异度	99.95	99.98	99.95	99.77	99.69	99.87	-
NPV	100.00	99.99	100.00	99.98	99.97	100.00	-

妇一般建议行有创产前诊断,抽取羊水、脐血或绒毛做染色体核型分析以确定胎儿染色体情况。虽然介入性产前诊断准确度高,但是容易引起宫内感染、流产等,导致了一部分孕妇依从性差,也增加了孕妇的心理负担。NIPT 作为筛查手段中灵敏度最高的技术,可有效减少这部分孕妇的穿刺率^[5,10-12]。因此,越来越多的血清学筛查异常孕妇以及高龄孕妇选择 NIPT。

随着 NIPT 的广泛应用与发展,扩展 NIPT 检测谱的研究也在逐年增加,但目前临床上仍主要用于检测常见的染色体非整倍体即 21-、18-、13-三体综合征^[13]。本研究 446 例结果异常的孕妇中,常见染色体非整倍体(21-、18-、13-三体综合征)占了 37.39%。国内外关于 NIPT 在常见染色体非整倍体的诊断效能评价有很多,张丽科等^[13]分析了 1 207 例孕妇的 NIPT 结果,21-、18-三体综合征灵敏度皆为 100%,PPV 分别为 87.5% 和 71.43%;罗丽双等^[12]报道了 5 756 例孕妇 NIPT 的 21-、13-、18-三体综合征及性染色体异常的 PPV 分别为 86%、40%、25% 和 73%;Petersen 等^[14]研究显示,13-、18-、21-三体综合征的 PPV 为 45%、76%、84%。本研究中,NIPT 诊断 21-、18-、13-三体综合征的灵敏度分别为 100%、91.67%、100.00%,PPV 则为 88.06%、78.57%、33.33%。与多数研究结果相近,21-三体综合征的 PPV 最高,13-三体综合征的 PPV 较低,可能与样本例数少,13 号染色体鸟嘌呤和胞嘧啶(GC)含量较低导致测序偏差及 13-三体综合征孕妇胎盘小,胎儿游离 DNA 释放较少有关^[15-16]。尽管 13-三体综合征 PPV 偏低,21-、18-、13-三体综合征复合 PPV 可达 79.57%,由此可知,NIPT 对 21-、18-、13-三体综合征有较好的诊断效能。另外,本研究还分析了 NIPT 对常见染色体非整倍体以外的其他染色体异常的诊断效能,结果显示对于性染色体异常筛查的灵敏度为 90%,特异度为 99.77%,PPV 为 33.33%,NPV 为 99.98%;对染色体缺失/重复筛查的灵敏度为 64.29%,特异度为 99.69%,PPV 为 15.79%,NPV 为 99.97%;对其他染色体数目异常筛查的 PPV 只有 4.76%,但 NPV 有 100%。可见,NIPT 在其他染色体异常检测中准确性不高,但仍

有一定的参考价值,排除效果较好。因此,当 NIPT 提示相关异常时,更应该谨慎咨询,进一步行介入性产前诊断,通过染色体核型和 CMA 确诊。

虽然 NIPT 对常见染色体非整倍体的筛查有着较好的检测效能,但是它仍然存在局限性即假阳性和假阴性,本研究也存在假阳性和假阴性的案例。由于无创产前基因筛查检测的并非胎儿自身的 DNA,而是由胎盘凋亡释放入母血中的游离 DNA,并不能完全代表胎儿本身,且受到多种因素的影响。当母体存在染色体异常、拷贝数变异,母亲患恶性肿瘤,限制性胎盘嵌合,双胎之一停育都会引起无创结果的假阳性^[17]。母血中胎儿游离 DNA 浓度过低,胎盘正常但是胎儿异常则会导致假阴性的出现。因此,对选择 NIPT 进行胎儿染色体异常筛查的孕妇,检测前和检测后的咨询工作非常重要,应充分告知孕妇,无创的阳性结果需做进一步确诊,阴性结果仍需结合后续 B 超检查排除异常^[18]。

综上所述,无创产前基因检测对 21-、18-、13-三体综合征具有较高的检测效能,但是仍然存在假阳性与假阴性的局限性,仅可作为筛查手段,在临床工作中应做好 NIPT 检测前和检测后的咨询工作。NIPT 在其他染色体异常中准确度不高,如何提高预测的准确度,是我们今后的研究重点。

参 考 文 献

- [1] 刘俊娇,郑天生,崔凤姬,于鹏,许佳琦,郑云静. 1696 例孕妇无创 DNA 产前筛查结果分析. 中国计划生育学杂志, 2017, 25 (7): 484-487.
- [2] 包歆,陈念念,臧潇潇,苏兆娟. 无创 DNA 产前检测技术对单项超声软指标孕妇筛查胎儿染色体异常的临床价值. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25 (12): 24-25.
- [3] 林晓娟,李静,宋筱玉,唐中锋,葛婷婷,孙庆梅. 5687 例高通量基因测序产前筛查指征及结果分析. 中国妇幼健康研究, 2017, 28 (10): 1279-1281.
- [4] 郝秀兰,李小毛. 产前诊断的重要意义. 新医学, 2009, 40 (1): 8-9.
- [5] 马京梅,潘虹,付杰,于丽,杨慧霞. 高危孕妇外周血胎儿游离核酸无创性产前检测的前瞻性研究. 中华医学杂志, 2015, 95 (11): 849-852.
- [6] 缪婷婷,张晓青,周琴,虞斌,张玢,黄瑞萍,王秋伟. 无

- 创 DNA 检测技术在常州市产前筛查中的应用. 中华临床医师杂志 (电子版), 2015, 9 (10): 1979-1981.
- [7] Flöck A, Tu NC, Rüland A, Holzgreve W, Gembruch U, Geipel A. Non-invasive prenatal testing (NIPT): Europe's first multicenter post-market clinical follow-up study validating the quality in clinical routine. *Arch Gynecol Obstet*, 2017, 296 (5): 923-928.
- [8] 刘俊涛. 无创产前检测国际指南与中国规范. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33 (6): 564-567.
- [9] 方美仙, 王燕, 何德钦, 黄海龙, 安刚, 徐两蒲, 林元. 2 912 例无创性产前基因检测的指征及结果分析. 中国妇幼保健, 2017, 32 (22): 5665-5668.
- [10] Gil MM, Revello R, Poon LC, Akolekar R, Nicolaides KH. Clinical implementation of routine screening for fetal trisomies in the UK NHS: cell-free DNA test contingent on results from first-trimester combined test. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016, 47 (1): 45-52.
- [11] Li SW, Barrett AN, Gole L, Tan WC, Biswas A, Tan HK, Choolani M. The assessment of combined first trimester screening in women of advanced maternal age in an Asian cohort. *Singapore Med J*, 2015, 56 (1): 47-52.
- [12] 罗丽双, 孟繁杰, 张宁, 于月新, 郝冬梅. 5 756 例孕妇外周血胎儿游离 DNA 无创产前筛查结果分析. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2018, 37 (2): 103-106.
- [13] 张丽科, 余学高, 黄彬, 刘集鸿. 胎儿染色体非整倍体无创检测在产前诊断中的应用价值. 分子诊断与治疗杂志, 2018, 10 (2): 96-102.
- [14] Petersen AK, Cheung SW, Smith JL, Bi W, Ward PA, Peacock S, Braxton A, Van Den Veyver IB, Breman AM. Positive predictive value estimates for cell-free noninvasive prenatal screening from data of a large referral genetic diagnostic laboratory. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 217 (6): 691.e1-691.e6.
- [15] 朱赛娟, 张月萍, 伍俊萍, 雷彩霞, 孙海燕, 吴佳龙, 徐建忠, 周静. 孕妇外周血胎儿游离 DNA 无创产前检测应用价值探讨. 现代妇产科进展, 2017, 26 (12): 917-920.
- [16] 段红蕾, 胡娅莉. 无创性产前检测临床应用相关问题. 中华围产医学杂志, 2015, 18 (10): 791-793.
- [17] Hartwig TS, Ambye L, Sørensen S, Jørgensen FS. Discordant non-invasive prenatal testing (NIPT) - a systematic review. *Prenat Diagn*, 2017, 37 (6): 527-539.
- [18] Norton ME, Brar H, Weiss J, Karimi A, Laurent LC, Caughey AB, Rodriguez MH, Williams J 3rd, Mitchell ME, Adair CD, Lee H, Jacobsson B, Tomlinson MW, Oepkes D, Holleman D, Sparks AB, Oliphant A, Song K. Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) Study: results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, 207 (2): 137.e1-137.e8.

(收稿日期: 2018-06-18)

(本文编辑: 林燕薇)