

广东省顺德地区 6 503 例 孕中期羊水染色体核型结果分析*

罗小芳, 黄柳萍, 吴海燕, 张秀群 (广东医科大学顺德妇女儿童医院产前诊断中心, 广东佛山 528300)

摘要:目的 探讨羊水细胞异常核型发生的频率、类型与不同产前诊断指征之间的关系, 评估羊水穿刺术诊断染色体疾病的临床价值。方法 选取 2009 年 7 月~2018 年 7 月在广东医科大学顺德妇女儿童医院产前诊断中心具有产前诊断指征的孕妇 6 503 例, 进行羊水穿刺, 胎儿羊水细胞染色体核型分析。结果 ①6 503 例羊水细胞中, 检出染色体异常核型 358 例, 异常率 5.51%。染色体数目异常 264 例, 其中 21 三体 128 例, 18 三体 51 例, 13 三体 20 例, 性染色体数目异常 65 例; 染色体的结构异常 66 例; 嵌合体 28 例。各产前诊断指征中, 染色体异常检出率分别为 3.34%, 3.15%, 61.95%, 17.22%, 37.14%, 5.60% 和 0.62%, 经 χ^2 检验发现, 高龄组与血清学筛查高风险组, 高龄组与不良孕产史组, 血清学筛查高风险组与不良孕产史组, 差异均无统计学意义 ($\chi^2=0.147\sim2.279$, 均 $P>0.05$); 其余各组之间两两比较, 差异均有统计学意义 ($\chi^2=7.411\sim997.801$, 均 $P<0.01$)。②2 456 例高龄孕妇中, 年龄 35~39 岁组与年龄 ≥ 40 岁组胎儿染色体异常检出率分别为 2.70% 和 5.63%, 两者比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=11.059$, $P<0.01$)。③无创产前基因筛查 (NIPT) 对 21 三体、18 三体和 13 三体的检测准确度分别为 80.28%, 75.86% 和 44.00%, 对性染色体异常的检测准确度为 55.17%, 对其他染色体异常的检测准确度为 22.73%。结论 ①对具有明确产前诊断指征的孕妇行羊膜腔穿刺术, 进行羊水细胞染色体核型分析非常重要, 可有效地检出染色体异常胎儿, 避免其出生, 提高人口素质。②高龄孕妇, 尤其是 ≥ 40 岁的高龄孕妇, 进行产前诊断非常必要。③NIPT 对筛查胎儿染色体疾病准确率较高, 但只是筛查手段, 不能完全代替羊水细胞核型分析。

关键词: 染色体核型; 无创产前基因筛查 (NIPT); 羊膜腔穿刺; 产前诊断

中图分类号: R714.55 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2019)02-044-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2019.02.012

Analysis of Chromosome Karyotype Results of 6 503 Cases of Amniotic Fluid in Shunde Area of Guangdong Province

LUO Xiao-fang, HUANG Liu-ping, WU Hai-yan, ZHANG Xiu-qun

(Prenatal Diagnosis Center of Shunde Women and Children Hospital
of Guangdong Medical University, Guangdong Foshan 528300, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between the frequency and type of abnormal karyotypes in amniotic fluid cells and different prenatal diagnostic indications, and evaluate the clinical value of amniocentesis in the diagnosis of chromosomal diseases. **Methods** From July 2009 to July 2018, 6 503 pregnant women with prenatal diagnosis indications in the Prenatal Diagnosis Center of Shunde Women and Children Hospital of Guangdong Medical University were selected for amniocentesis and karyotype analysis of fetal amniotic fluid cells. **Results** ①In 6 503 cases of amniotic fluid cells, 358 cases of chromosomal abnormalities were detected, and the abnormal rate was 5.51%. There were 264 cases of abnormal chromosome number, of which were 128 cases of 21 trisomy, 51 cases of 18 trisomy, 20 cases of trisomy 13 and 65 cases of abnormal chromosome number, 66 cases of abnormal chromosome structure and 28 cases of chimera. In the prenatal diagnosis indications, the detection rates of chromosomal abnormalities were 3.34%, 3.15%, 61.95%, 17.22%, 37.14%, 5.60% and 0.62%, respectively. The χ^2 test found that there was no significant difference between the elderly group and the serological screening high risk group, the elderly group and the poor maternal history group, the serological screening high risk group and the poor maternal history group ($\chi^2=0.147\sim2.279$, all $P>0.05$). The other groups were compared between the two groups and the difference was statistically significant ($\chi^2=7.411\sim997.801$, all $P<0.01$). ②Among the 2 456 pregnant women, the detection rates of fetal chromosomal abnormalities in the age group of 35~39 years old and age ≥ 40 years old were 2.70% and 5.63%, respectively, and the difference was statistically significant ($\chi^2=11.059$, $P<0.01$). ③The detection accuracy of NIPT for trisomy 21, trisomy 18 and trisomy 13 were 80.28%, 75.86% and 44.00%, respectively. The accuracy of detection for sex chromosome abnormalities was 55.17%, and the accuracy of detection for other chromosomal abnormalities was 22.73%. **Conclusion** ①Amniocentesis for pregnant women with high risk, and karyotype analysis of amniotic fluid cells can effectively detect chromosomal abnormalities of the fetus, avoid birth and improve the population quality. ②Older pregnant

* 作者简介: 罗小芳 (1982—), 女, 硕士, 主管检验师, 主要研究方向为产前诊断细胞与分子遗传, E-mail: xiaofang8295@163.com。

women, especially those aged 40 or older, are necessary for prenatal diagnosis. ③NIPT has a high accuracy rate for screening fetal chromosomal diseases, but it is only a screening method and cannot completely replace the amniotic fluid karyotype analysis.

Keywords: karyotype; non-invasive prenatal genetic screening (NIPT); amniocentesis; prenatal diagnosis

染色体异常是自发性流产、死胎、性发育异常、先天性疾病等发生的重要原因,也是新生儿出生缺陷的重要原因。但染色体疾病缺乏理想的治疗方法,因此产前筛查及产前诊断胎儿染色体疾病非常重要。目前,染色体疾病的产前筛查方法主要包括血清学筛查、超声检查和无创产前基因检测(non-invasive prenatal testing, NIPT)等,产前诊断方法主要有染色体核型分析、荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)、染色体微阵列分析(chromosome microarray, CMA)、基于下一代测序的全基因组拷贝数变异(next-generation sequencing copy number variations, NGS-CNVs)检测等,而染色体核型分析仍然是染色体异常检测的金标准。因此,本研究通过对6 503例孕中期羊水穿刺产前诊断的分析,探讨羊水细胞异常核型发生的频率、类型与不同产前诊断指征之间的关系,评估羊水穿刺术诊断染色体疾病的临床价值,现将结果报告如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2009年7月~2018年7月来本院产前诊断中心进行羊水穿刺染色体核型分析检查的孕妇6 503例,年龄17~52岁,其中<35岁4 047例,35~39岁1 923例,≥40岁以上533例。孕周15~26周,平均20⁺²周,依据具有产前诊断指征种类不同,分为以下7组:孕妇高龄(预产年龄≥35岁);胎儿超声异常;孕妇血清学筛查高风险;不良孕产史,包括曾育染色体异常儿及结构畸形儿,两次或两次以上胚胎停育;夫妻一方染色体异常携带;NIPT高风险;其他原因(羊水过多/过少、孕期服药、病毒感染、接触致畸因子)等。所有孕妇及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 试剂和仪器 Illumina公司的NextSe-

qCN500测序仪,贝瑞和康血浆游离DNA提取试剂盒(磁珠法),测序反应通用试剂盒,胎儿染色体非整倍体检测试剂盒(可逆末端终止测序法),美国THERMO CO₂培养箱,北昂LABB M9全自动染色体扫描仪及分析系统、美国CHANG Amnio羊水细胞培养基,以色列BIOAMF-2羊水细胞培养基。

1.3 方法

1.3.1 NIPT检测:抽取孕妇静脉血5 ml,提取血浆游离DNA,制备测序文库,NextSeqCN500平台测序,按照测序仪标准操作规程进行检测,运用生物信息分析技术获得检测结果。

1.3.2 羊水穿刺:孕妇在无菌、B超引导下行羊膜腔穿刺术,取羊水20 ml分装于两支无菌离心管,CHANG Amnio羊水细胞培养基和BIOAMF-2羊水细胞培养基双线常规T型瓶培养,常规收获、制片、G显带,每例标本按照ISCN(2013)标准分析30个分裂相,采集6个核型图。嵌合体至少计数50个核型。对所有行羊水穿刺的孕妇进行追踪随访。

1.4 统计学分析 实验结果采用SPSS21.0统计学软件,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 羊膜腔穿刺术后并发症情况及细胞培养成功率 孕妇羊膜腔穿刺术后,随访1周,6 503例孕妇没有1例因穿刺引起流产及宫内感染。全部羊水细胞培养中,培养失败11例,细胞培养成功率达99.83%,首次细胞培养失败的病例择期重抽羊水后全部培养成功。

2.2 孕妇的产前诊断指征及染色体异常核型检出率 见表1。

表1 孕妇产前诊断指征与异常核型检出情况($n=6\ 503$)

产前诊断指征	<i>n</i>	百分率(%)	异常核型数	阳性检出率(%)
高龄(≥35岁)	2 456	37.77	82	3.34
血清学筛查高风险	2 824	43.43	89	3.15
NIPT高风险	205	3.15	127	61.95
胎儿超声异常	209	3.21	36	17.22
夫妻一方染色体异常	35	0.54	13	37.14
不良孕产史	125	1.92	7	5.60
其他	649	9.98	4	0.62
合计	6 503	100	358	5.51

将不同的产前诊断指征分为七个组,本地区产前诊断指征主要是血清学筛查高风险(43.43%)和高龄孕妇(37.77%)。各组染色体异常检出率经 χ^2 检验发现,高龄组与血清学筛查高风险组($\chi^2=0.147$),高龄组与不良孕产史组 $\chi^2=1.827$,血清学筛查高风险组与不良孕产史组,差异无统计学意义($\chi^2=2.279$,均 $P>0.05$);其余各组之间染色体异常检出率两两比较,差异均有统计学意义($\chi^2=7.411\sim 997.801$,均 $P<0.01$)。

2.3 羊水细胞染色体核型结果 见表2。6 503例羊水细胞中,检出358例染色体异常核型,异常率为5.51%。染色体数目异常共264例

(73.74%);其中21三体占35.75%(128/358),18三体占14.25%(51/358),13三体占5.59%(20/358);性染色体的数目异常占18.16%(65/358);染色体结构异常66例(18.44%),主要为染色体易位、倒位、缺失和衍生等;另有嵌合体28例(7.82%)。

在358例异常核型中,NIPT高风险127例(35.47%),血清学筛查高风险89例(24.86%),孕妇高龄82例(22.91%),超声异常36例(10.06%),夫妻一方染色体异常13例(3.63%),不良孕产史7例(1.96%),其他原因4例(1.12%)。

表2 胎儿羊水染色体异常类型与产前诊断指征分布

异常类型	n	高龄	血清学筛查高风险	NIPT 高风险	超声异常	夫妇一方染色体异常	不良孕产史	其他原因
21 三体	128	35	26	57	10	0	0	0
18 三体	51	11	9	21	10	0	0	0
13 三体	20	2	2	11	4	0	0	1
45,X	22	2	5	9	4	0	1	1
47,XXX	12	2	4	6	0	0	0	0
47,XXY	21	2	4	13	0	0	2	0
47,XYY	8	1	3	3	1	0	0	0
48,XXYY	1	0	0	1	0	0	0	0
48,XXY,+18	1	0	1	0	0	0	0	0
易位	24	3	9	0	2	9	1	0
倒位	17	7	7	0	0	2	1	0
缺失	8	0	1	3	2	0	1	1
衍生	10	3	4	0	1	2	0	0
嵌合体	28	12	11	2	1	0	1	1
其他	7	2	3	1	1	0	0	0
合计	358	82	89	127	36	13	7	4

2.4 高龄孕妇胎儿染色体异常情况 本研究高龄孕妇2 456例,将其分为35~39岁组和 ≥ 40 岁组两组,35~39岁组胎儿染色体异常检出率为2.70%(52/1 923); ≥ 40 岁组胎儿染色体异常检出率为5.63%(30/533),两组染色体异常经配对四格表资料的 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=11.059$, $P<0.01$)。

2.5 NIPT 高风险者的羊水染色体确诊结果 NIPT 高风险病例205例,其中21三体、18三体和13三体高风险者分别为71例、29例和25例,性染色体异常58例,其他染色体异常22例。羊水细胞染色体核型确诊的21三体、18三体和13三体分别为57例、22例(包含1例嵌合体)和11例,性染色体异常32例,其他染色体异常包括2例1号染色体缺失,1例6号染色体缺失,1例9号染色体三体,1例11号染色体重复(嵌合体)。本研究数据

表明,NIPT对21三体、18三体和13三体的检测准确度分别为80.28%、75.86%和44.00%,对性染色体异常的检测准确度为55.17%,对其他染色体异常的检测准确度为22.73%。总体的筛查准确度为61.95%。

3 讨论 染色体异常可引起智力低下,器官畸形,生长发育迟缓,或者性腺发育不全等多种病症,目前临床上没有有效的治疗方法,因此严格把控产前诊断指征,有效地检出染色体异常儿,避免其出生,对优生优育具有重要的意义。本研究6 503例孕妇中,无1例因为羊水穿刺而导致胎儿流产及宫内感染,这可能与本中心严格把控介入性产前诊断指征,质量控制深入各个环节有关。羊水细胞培养成功率高于马骞等^[1]报道的96.9%。11例培养失败样本中,3例为污染,可能为操作过程中带入杂菌;3例有陈旧性出血,抽出羊水为褐色;5例为无细胞

贴壁,可能为细胞活力不足。

本研究中羊水细胞染色体异常检出率为5.51%,高于金克勤等^[2]报道的3.19%,与郭芬芬等^[3]报道的相近。其中,21三体在全部非整倍体中占48.5%,与文献报道相近^[4]。本研究检出嵌合体28例,嵌合体发生机制为染色体不分离、染色体丢失、染色体体内复制及染色体断裂与复位重接等。传统研究认为,羊水染色体嵌合体可通过脐带血染色体检查,排除假性嵌合体或母血污染所致。但是众所周知,羊水细胞来源于胎儿脱落细胞,脐带血来自于外周血淋巴细胞,两者来源不同,导致结果可能不一致。本研究嵌合体中22例同时行单核苷酸多态性微阵列基因芯片(single nucleotide polymorphism microarray gene chip, STR)检查,结果显示均与羊水核型结果嵌合比例大致相同;6例同时行STR及高通量测序技术的基因拷贝数变异(NGS-CNVs),结果显示3例与羊水结果相同,3例结果无异常。这是因为此3例嵌合体嵌合比例均较低,而STR与拷贝数变异(copy number variations, CNVs)不能有效地检出低于10%的嵌合体。因此,当羊水核型结果与STR及CNVs结果不一致时,建议病人做荧光原位杂交技术(FISH)验证,以确定是否真假嵌合。

我们将产前诊断指征分为七个组,对各组染色体异常检出率行 χ^2 检验发现,除高龄组与血清学筛查高风险组、高龄组与不良孕产史组、血清学筛查高风险组与不良孕产史组外,其余各组之间检出率两两比较,差异均有统计学意义(均 $P<0.01$),说明各组之间染色体异常检出率相差较大,尤其是NIPT高风险组与其他各组的差异,这表明了NIPT在产前筛查中的重要性。但是,产前工作中仍应该重视并严格把控每一项产前诊断指征。

血清学筛查方法目前仍然是国内产前筛查最常用的方法,本数据中其染色体异常检出率为3.15%,明显高于普通人群中胎儿染色体异常检出率^[5],说明产前血清学筛查非常重要。但其假阳性率非常高,随着分子遗传技术的发展,传统的血清学筛查方法可能将逐步被替代。

近年来,高龄孕妇不断增加,而胎儿染色体异常风险会随着孕妇年龄的增长不断上升。我们统计到高龄孕妇2456例,占穿刺总数的37.77%,检出了染色体异常82例,其中胎儿21三体发病率为1.43%(35/2456),远远高于新生儿中唐氏综合征发生率(0.14%),18三体发病率为0.45%(11/2456),也远高于新生儿18三体发生率0.03%。宋伟等^[6]对6047例高龄孕妇胎儿染色体核型结果分析发现,当存在单独年龄因素时,预产期年龄<

40岁的孕妇,其发生胎儿染色体异常的风险显著低于预产期年龄 ≥ 40 岁的孕妇。本研究结果与之相符,因此采用恰当的产前筛查技术有助于提高此类人群的产前诊断效率。

本院因羊水过多/过少、孕期服药、病毒感染、接触致畸因子等行羊水穿刺的占比较高,这可能与地区风俗、气候等有关。虽然其染色体异常检出率只有0.62%,但仍不容忽视。

胎儿超声异常主要包含超声软指标异常和胎儿解剖结构异常,两者均与染色体异常密切相关^[7]。本研究中,胎儿超声异常组染色体异常检出率为17.22%,远远高于张军辉等^[8]报道的7.33%,说明产前超声检查对顺德地区诊断染色体疾病具有重要意义,并且超声检查在整个孕期具有临床指导意义^[9]。当胎儿超声异常时,应建议孕妇行介入性产前诊断,以确定胎儿染色体是否正常,必要时采用分子遗传学技术,明确胎儿是否有微小片段的异常;对于胎儿超声异常而其染色体及CNVs结果均正常者,必要时行全外显子测序,以明确胎儿是否有基因突变或者异常,指导生育。

本研究中,夫妻一方染色体异常组检出率高达37.14%,主要表现为常染色体易位及倒位。染色体平衡易位携带者可以形成18种合子,其中16种为部分三体或部分缺失,可引起死胎、流产或胎儿畸形。染色体倒位携带者可以形成4种合子,其中2种为部分重复或部分缺失的重组染色体组成。这些重组染色体的重复或缺失的片段基因有差异,导致配子形成障碍或者形成畸形的配子。因此,夫妇任何一方为染色体异常携带者,妊娠期必须进行必要的产前诊断,以确定胎儿是否有染色体异常。

目前,NIPT广泛用于产前筛查,主要有对21三体、18三体、13三体及性染色体等的非整倍体筛查,也有对一些染色体的微缺失筛查,如何敏等^[10]对胎儿的Y染色体微缺失筛查。本研究中,NIPT产前筛查21三体,18三体和13三体诊断符合率分别为80.28%,75.86%和44.00%,与左娟等^[11]的报道相近,远低于CHEUNG等^[12]的报道。性染色体的诊断符合率为55.17%,也低于相关报道^[13]。究其原因,限定性胎盘嵌合体、母体染色体异常、孕妇患肿瘤、胎儿胎盘染色体不一致等状况都可能影响NIPT的检测结果。例如,当胎儿染色体正常而限定性胎盘嵌合体的胎盘细胞染色体异常时,会导致NIPT的假阳性结果;相反,当胎儿细胞染色体异常而胎盘染色体正常,则可能导致NIPT的假阴性结果。因此,NIPT技术在临床上的应用有其适应症、慎用症及禁忌症,目前仍存在很多不足,不能完全取代有创 (下转51页)

综上所述,对具有明确产前诊断指征的孕妇行羊膜腔穿刺术,进行羊水细胞染色体核型分析非常重要,可有效地检出染色体异常胎儿,避免其出生,提高人口素质。对于高龄孕妇,尤其是 ≥ 40 岁的高龄孕妇,进行产前诊断非常必要。NIPT对筛查胎儿染色体疾病准确率较高,但只是筛查手段,不能完全代替羊水细胞核型分析。

参考文献:

- [1] 马骞,赵军红,朱若男,等. 3 827例孕妇胎儿羊水细胞染色体核型研究[J]. 中华医学遗传学杂志,2017,34(1):144-146.
MA Qian,ZHAO Junhong,ZHU Ruonan,et al. Study on chromosome karyotype of 3 827 pregnant women with amniotic fluid cells[J]. Chinese Journal of Medical Genetics,2017,34(1):144-146.
- [2] 金克勤,程妙鸳,沈双双. 2 605例孕中期羊水细胞染色体核型分析[J]. 中华医学遗传学杂志,2017,34(2):307-309.
JIN Keqin,CHENG Miaoyuan,SHEN Shuangshuang,et al. Analysis of karyotype of amniotic fluid cells in 2605 cases of pregnancy[J]. Chinese Journal of Medical Genetics,2017,34(2):307-309.
- [3] 郭芬芬,张建芳,黎昱,等. 7 738例羊水染色体核型分析[J]. 中国妇幼保健研究,2017,28(3):330-332,342.
GUO Fenfen,ZHANG Jianfang,LI Yu,et al. Analysis of amniotic fluid chromosome karyotype of 7 738 cases[J]. Chinese Journal of Women and Child Health Research,2017,28(3):330-332,342.
- [4] 夏蓓,刘之英,秦利,等. 5 622例高龄孕妇妊娠中期羊水细胞遗传学分析[J]. 中华医学遗传学杂志,2017,34(3):454-455.
XIA Bei,LIU Zhiying,QIN Li,et al. Cytogenetic analysis of amniotic fluid in 5 622 elderly women during the second trimester of pregnancy[J]. Chinese Journal of Medical Genetics,2017,34(3):454-455.
- [5] 陆海燕,郑建丽,陆晶晶,等. 孕中期产前筛查与羊水染色体产前诊断结果与分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2016,24(5):55-56.
LU Haiyan,ZHENG Jianli,LU Jingjing,et al. Prenatal and postnatal diagnosis and analysis of amniotic fluid chromosome prenatal diagnosis[J]. Chinese Journal of Birth Health & Heredity,2016,24(5):55-56.
- [6] 宋伟,刘晓巍,山丹,等. 6 047例高龄孕妇胎儿染色体核型结果分析[J]. 实用妇产科杂志,2018,34(3):

190-193.

- SONG Wei,LIU Xiaowei,SHAN Dan,et al. Karyotype analysis of fetal karyotype in 6 047 cases of advanced maternal age[J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology,2018,34(3):190-193.
- [7] 张军辉,骆迎春,田艾军,等. 超声指标对筛查21三体综合征胎儿的临床意义[J]. 中国医师杂志,2017,19(4):581-583.
ZHANG Junhui,LUO Yingchun,TIAN Aijun,et al. Clinical significance of ultrasound index in screening 21 fetuses with trisomy syndrome[J]. Journal of Chinese Physicians,2017,19(4):581-583.
 - [8] 张军辉,田艾军,骆迎春,等. 4 987例孕妇产前细胞遗传学诊断结果与产前诊断指征分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2018,26(5):69-70,44.
ZHANG Junhui,TIAN Aijun,LUO Yingchun,et al. Analysis on chromosomal karyotype and prenatal diagnosis indications from 4 987 pregnant women[J]. Chinese Journal of Birth Health and Genetics,2018,26(5):69-70,44.
 - [9] 袁萍. 血清及耳积液多项细胞因子与中耳炎的关系[J]. 海南医学院学报,2014,20(12):1736-1738.
YUAN Ping. Relationship between serum, ear fluid various cytokines and tympanitis[J]. Journal of Hainan Medical University,2014,20(12):1736-1738.
 - [10] 何敏,郭华,张海洋,等. 唐氏综合征高危孕妇血浆中游离胎儿DNA的Y染色体微缺失筛查[J]. 现代检验医学杂志,2016,31(2):39-41,45.
HE Min,GUO Hua,ZHANG Haiyang,et al. Screening of Y chromosome microdeletions of free fetal DNA in plasma in maternal with high risk Down syndrome[J]. J Mod Lab Med,2016,31(2):39-41,45.
 - [11] 左娟,刘洁,朱瑾,等. 无创基因检测(NIPT)对胎儿染色体异常检测的临床应用[J]. 现代检验医学杂志,2018,33(5):15-18.
ZUO Juan,LIU Jie,ZHU Jin,et al. Application of non-invasive prenatal testing in the screening of chromosomal abnormalities[J]. J Mod Lab Med,2018,33(5):15-18.
 - [12] CHEUNG S W,PATEL A,LEUNG T Y. Accurate description of DNA-based noninvasive prenatal screening[J]. N Eng J Med,2015,372(17):1675-1677.
 - [13] GIL M M,QUEZADA M S,REVELLO R,et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta analysis[J]. Ultrasound Obstet Gynecol,2015,45(3):249-266.

收稿日期:2018-12-27

修回日期:2019-01-27