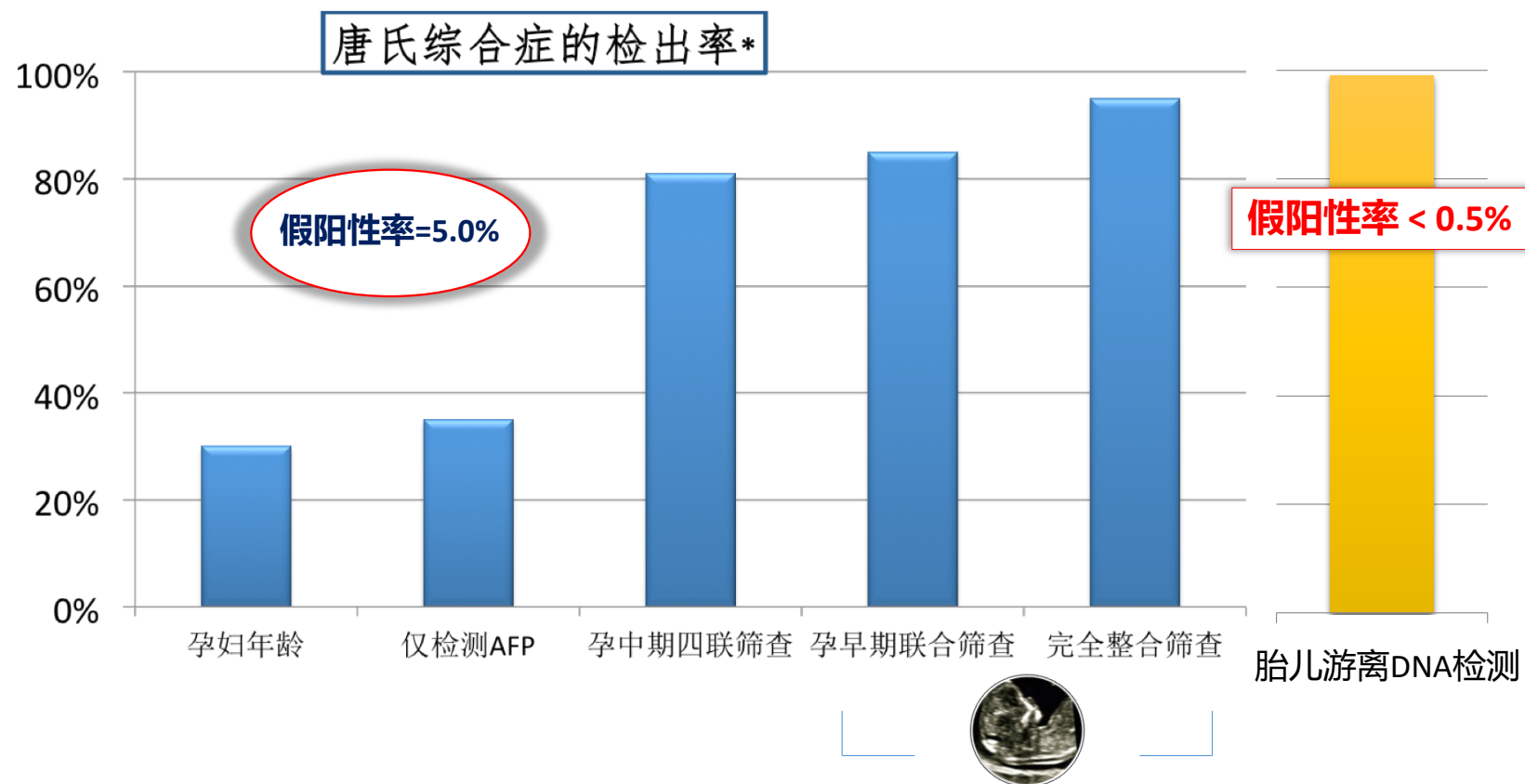




适合NIPT的孕妇人群探讨以及NIPT结果异常的诊断问题

北京协和医院妇产科 蒋宇林

NIPT带来胎儿非整倍体产前筛查的整体进步



*ACOG practice bulletin no. 77, Obstet Gynecol 2007;109:217-27.

国家卫生和计划生育委员会办公厅文件

国卫办妇幼发〔2016〕45号

国家卫生计生委办公厅关于 规范有序开展孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查与诊断工作的通知

各省、自治区、直辖市卫生计生委，新疆生产建设兵团卫生局：

为推动落实全面两孩政策，满足广大孕妇对产前筛查与诊断分子遗传新技术服务的需求，规范有序开展以胎儿 21 三体综合征、18 三体综合征和 13 三体综合征为目标疾病的孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查与诊断工作，预防出生缺陷，提高出生人口素质，现就有关事项通知如下。



国家卫生计生委妇幼健康服务司

主站首页

首页

机构设置

公文

工作动态

您当前的位置：首页 >> 公文

字体大小： 打印页面 我要分享 关闭

国家卫生计生委办公厅关于规范有序开展孕妇外周血胎儿游离DNA产前筛查与诊断工作的通知

中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会 2016-11-09

国卫办妇幼发〔2016〕45号

各省、自治区、直辖市卫生计生委，新疆生产建设兵团卫生局：

为推动落实全面两孩政策，满足广大孕妇对产前筛查与诊断分子遗传新技术服务的需求，规范有序开展以胎儿 21 三体综合征、18 三体综合征和 13 三体综合征为目标疾病的孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查与诊断工作，预防出生缺陷，提高出生人口素质，现就有关事项通知如下。

一、合理规划布局，完善服务网络

各级卫生计生行政部门要按照《产前诊断技术管理办法》要求，将孕妇外周血胎儿游离DNA产

检测前要主动提供给孕妇的3个NIPT核心特征

- **安全性**：NIPT相比较羊穿而言，只是抽取孕妇静脉血，不会造成流产的风险
- **不确定性**：NIPT是一种筛查而不是诊断
 - 胎儿染色体异常最终必须由羊水穿刺才能诊断
 - NIPT高风险必须经由羊穿来确诊才能明确胎儿的诊断
- **局限性**：NIPT只是检查胎儿最常见的三种染色体病
 - 21三体，18三体，13三体
 - NIPT结果“正常”只是特定三种染色体病的风险不大
 - 这三种病约占新生儿染色体病的85%左右

NIPT的临床适用指证：适合以下常见孕妇人群的筛查吗

NIPT适合那些T21/T18/T13发生率高，但其它染色体异常发生率低的人群

- 高龄（预产期年龄达到35岁）孕妇
- 传统筛查高危的孕妇
- NT检测增厚（ $\geq 3\text{mm}$ ）的孕妇
- 其它超声软指标异常的孕妇
- 超声提示胎儿结构异常的孕妇
- 怀疑有染色体微缺失微重复异常的孕妇
- 其他特殊人群：体重超重，双胎，辅助生殖妊娠，双胎之一停育

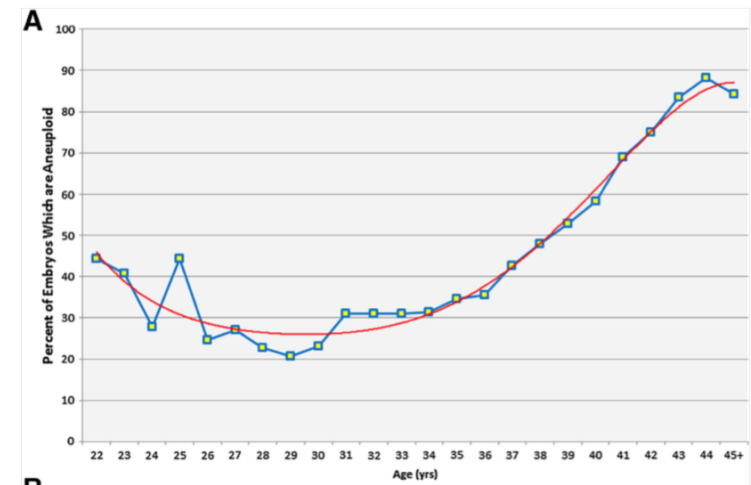
国内高龄和低龄高危孕妇人群胎儿染色体异常组成研究

Indications	T21/18/13 Group (ratio)	21/18/13/X/Y Group (ratio)
Positive screening for trisomy 21	75 (78.13%)	92 (95.83%)
Positive screening for trisomy 18	25 (92.59%)	26 (96.30%)
advanced maternal age (AMA, >35)	37 (66.07%)	53 (94.64%)
Abnormal history of pregnancies	5 (50.00%)	9 (90.00%)
Abnormal family history	0	0
Fetal ultrasound abnormality	13 (54.17%)	23 (95.83%)
Others	1 (100%)	1 (100%)

来自浙江省妇产科医院的研究数据2004-2014年

高龄妊娠孕妇 — 建议穿刺诊断，可以接受NIPT

- 高龄妊娠孕妇应该接受产前诊断（法律法规的要求）
- 年龄越大，主要的染色体异常发生的风险越高
- 但其间没有一个所谓的“拐点”
- NIPT对于高龄孕妇T21、18、13三体的异常检出效果是好的
- 这三种疾病在高龄人群胎儿染色体异常中的分布仅66%
- 重视高龄孕妇的产前诊断是有必要的
- 如果拒绝羊水穿刺，应该有书面的知情同意



不同年龄的妊娠胚胎染色体异常几率

传统筛查高危的人群 — 比高龄孕妇更适合NIPT，但要知情同意

- 在传统产前筛查高危的孕妇人群中，T21/18/13发生比例相对最高81.3%，尤其是18三体高危（92.6%）
- 传统筛查的风险评估受到很多因素的影响，最主要是孕周和中位数的影响
- 所以针对筛查高风险的孕妇首先应该认真评估孕周的准确性
- 对于无其他高危因素，孕周准确性评估偏差较大的孕妇，可以考虑NIPT的二次筛查
- 对于孕周较准确筛查高风险的孕妇，建议产前诊断
 - 法律法规的要求
 - 血清学筛查高风险经常提示多种胎儿染色体异常的情况（NIPT无法检出）
- 血清学筛查的风险值高低并不应该成为NIPT选择的倚重因素
- 如果拒绝产前诊断，需要有书面的知情同意

NIPT适合以下常见孕妇人群的筛查吗

- 高龄（预产期年龄达到35岁）孕妇
- 传统筛查高危的孕妇
- NT检测增厚（ $\geq 3\text{mm}$ ）的孕妇
- 其它超声软指标异常的孕妇
- 超声提示胎儿结构异常的孕妇
- 怀疑有染色体微缺失微重复异常的孕妇
- 其他特殊人群：体重超重，双胞胎，
辅助生殖妊娠，双胞胎之一停育



需要告知产前诊断的必要性，拒绝产前
诊断需要孕妇签字

对于NT检测增厚 ($\geq 3.5\text{mm}$) 的孕妇

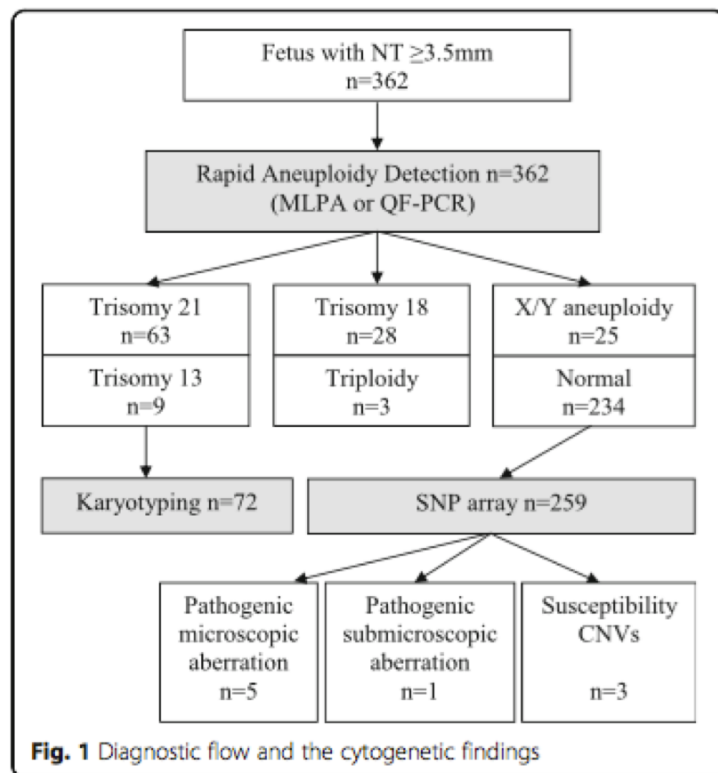


Table 1 Distribution of chromosomal abnormalities according to NT within the study population ($n = 362$)

NT in mm	Number of cases in the cohort (%)	Number of cases with chromosome aberrations (% within the category)
3.5–4.4	179 (49 %)	35 (19 %)
4.5–5.4	68 (19 %)	32 (47 %)
5.5–6.4	42 (11.6 %)	30 (71 %)
6.5–7.4	24 (6.6 %)	14 (58.3 %)
7.5–8.4	14 (3.9 %)	6 (43 %)
≥ 8.5	10 (2.8 %)	6 (60 %)
unknown (hygroma colli, where NT measurement was not specified)	25 (7 %)	14 (56 %)
Total	362	137 (38 %)

NT增厚的孕妇适合NIPT筛查吗？

染色体异常类型	病例数	需要NIPT检测的检测类型	相应NIPT技术漏诊率
常染色体非整倍体		常规NIPT，同时有3例CPM有漏诊的可能	27% (37/137)
T21	63 (17%)		
T18	28 (7.7%)		
T13	9 (2.5%)		
性染色体异常		NT增厚超过3.5mm的病例应该建议产前诊断+microarray检测，而不是NIPT检测	
45,X			
45,X			
45,X			
X/XY嵌合型	2 (0.5%)		
三倍体	3 (0.8%)	需要结合有SNP分析的NIPT方法	8% (11/137)
病理性的染色体片段异常	6 (1.6%)	需要扩展至其他染色体检测的NIPT方法	5% (7/137)
染色体微缺失/重复	3 (0.8%)	针对微缺失/微重复的NIPT筛查	
总计	137 (38%)		

NIPT适合以下常见孕妇人群的筛查吗

- 高龄（预产期年龄达到35岁）孕妇
- 传统筛查高危的孕妇
- NT检测增厚（ $\geq 3\text{mm}$ ）的孕妇
- 其它超声软指标异常的孕妇
- 超声提示胎儿结构异常的孕妇
- 怀疑有染色体微缺失微重复异常的孕妇
- 其他特殊人群：体重超重，双胞胎，
辅助生殖妊娠，双胞胎之一停育

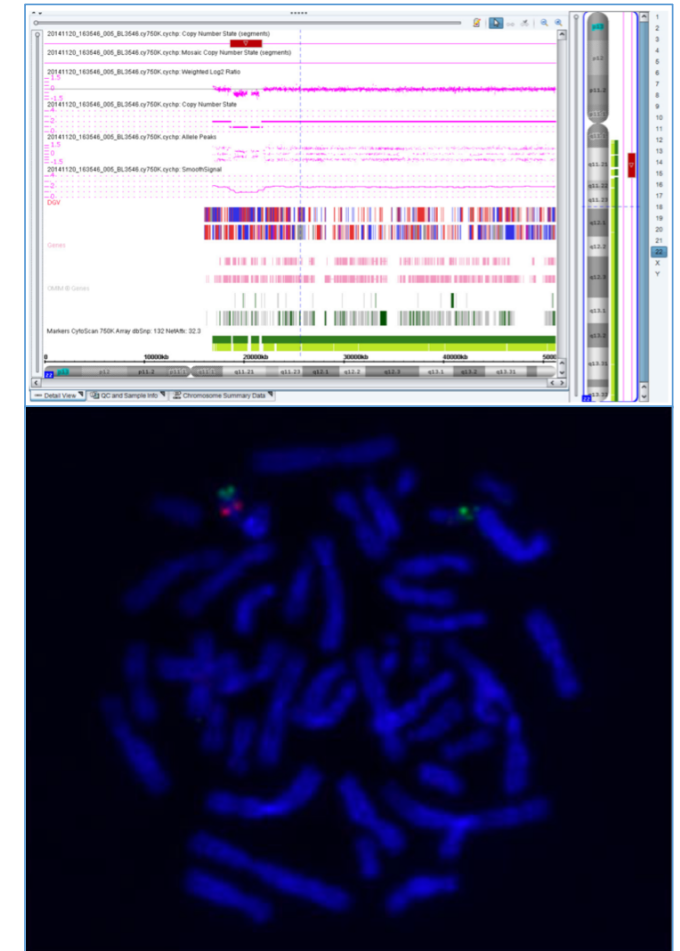


需要告知产前诊断的必要性，拒绝产前
诊断需要孕妇签字

应该建议产前诊断

NIPT适合胎儿超声结构异常的病例吗？

- 顾X，31岁，G1P0
- 孕12周NT正常，早中孕联合筛查低风险
- 22周胎儿系统超声提示“主动脉弓离断”
- 建议羊水穿刺诊断，但孕妇拒绝
- 自行外院NIPT检测“T21/18/13低风险”
- 再次咨询建议产前诊断
- FISH及CMA诊断为DiGeorge 综合征（22q11.2微缺失）



22q11.2微缺失 / 微重复综合征与先天性心脏病

- 又称为 DiGeorge 综合征, Velocardiofacial 腭心面综合征
- 最常见的微缺失微重复综合征, 目前认为发病率接近1/1000
- 40%以上合并有先天性心脏病
- Microarray检测可发现22q11.2多种片段的缺失 / 重复
- 缺失引起的表型多样:
 - 咽喉部发育异常 (50%), 如腭裂、先天性腭咽闭合不全等
 - 特异面容, 包括眶距过宽、眶下区扁平、睑裂较窄、鼻梁较挺, 长脸等
 - 先天性心脏病 (动脉干发育异常为主) 如法洛四联症、主动脉断离、永存动脉干、室间隔缺损等
 - 低钙血症 / 甲状旁腺功能减退
 - 免疫功能低下
 - 精神、行为及认知能力的障碍 (90%)
- 5-10%遗传自父母, 有时父母患者的表现很轻微或正常
- 建议对于动脉干发育异常的胎儿进行相关FISH诊断
 - 15-30%以上的Fallot胎儿为22q11.2缺失综合征
 - 10%以上右位主动脉弓胎儿为22q11.2缺失综合征

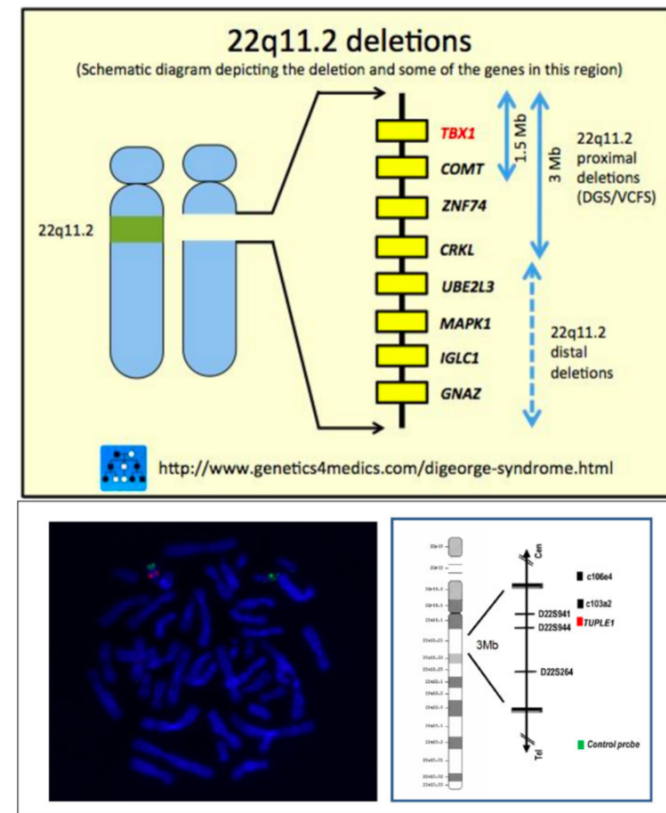


Figure 1 - (a) Metaphase of a patient with the 22q11.2 deletion, submitted to the FISH technique. The red signal indicates the 22q11.2 region and the green signal the terminal chromosome 22 region, used as control. The arrow indicates the deleted chromosome 22, showing the presence of the control region only. (b) Schematic representation of chromosome 22, showing the usually deleted 3Mb region, the polymorphic DNA markers and the FISH probes used in this study.

相关问题：NIPT适合胎儿超声异常的孕妇吗？

Ultrasonographic examination	Diagnostic yield	
	Yield NIPT	Yield QF-PCR and microarray analysis *
Indication for genetic testing		
单发的胎儿超声软指标异常应结合孕妇其他风险综合考虑		
NIPT不适合胎儿超声检查发现异常的孕妇，符合产前诊断指证		
者应建议羊水 / 脐带穿刺，行核型分析及CMA检查		
宫内发育迟缓	10.0% (4/40)	12.5% (5/40)
其它	0.0% (0/10)	20.0% (2/10) [†]
合计	10.4% (26/251)	12.7% (32/251)



The role of ultrasound in women who undergo cell-free DNA screening

Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) with the assistance of Mary E. Norton, MD; Joseph R. Biggio, MD; Jeffrey A. Kuller, MD; Sean C. Blackwell, MD

The practice of medicine continues to evolve, and individual circumstances will vary. This publication reflects information available at the time of its submission for publication and is neither designed nor intended to establish an exclusive standard of perinatal care. This publication is not expected to reflect the opinions of all members of the Society for Maternal-Fetal Medicine.

The introduction of cell-free DNA screening for aneuploidy into obstetric practice in 2011 revolutionized the strategies utilized for prenatal testing. The purpose of this document is to review the current data on the role of ultrasound in women who have undergone or are considering cell-free DNA screening. The following are Society for Maternal-Fetal Medicine recommendations: (1) in women who have already received a negative cell-free DNA screening result, ultrasound at 11–14 weeks of gestation solely for the purpose of nuchal translucency measurement (Current Procedural Terminology code 76813) is not recommended (GRADE 1B); (2) diagnostic testing should not be recommended to patients solely for the indication of an isolated soft marker in the setting of a negative cell-free DNA screen (GRADE 2B); (3) in women with an isolated soft marker that has no other clinical implications (ie, choroid plexus cyst or echogenic intracardiac focus) and a negative cell-free DNA screen, we recommend describing the finding as not clinically significant or as a normal variant (GRADE 2B); (4) in women with an isolated soft marker without other clinical implications (ie, choroid plexus cyst or echogenic intracardiac focus) and a negative first- or second-trimester screening result, we recommend describing the finding as not clinically significant or as a normal variant (GRADE 2B); (5) all women in whom a structural abnormality is identified by ultrasound should be offered diagnostic testing with chromosomal microarray (GRADE 1A); and (6) routine screening for microdeletions with cell-free DNA is not recommended (GRADE 1B).

Key words: aneuploidy assessment, aneuploidy screening, cell-free DNA screening, nuchal translucency measurement, serum markers, ultrasound

The introduction of cell-free DNA (cfDNA) screening for aneuploidy into obstetric practice in 2011 revolutionized the strategies utilized for prenatal testing. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) and the Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) both recommend that all women should be offered the option of aneuploidy screening or diagnostic testing for fetal genetic disorders.¹

The most recent guidance addressing this issue suggests that traditional screening with serum markers and nuchal

option for low-risk patients,^{2,3} while in women at higher risk for common aneuploidies, cfDNA screening may be more accurate for detecting these aneuploidies. In addition, SMFM has stated that because of the ethics of patient autonomy, after appropriate genetic counseling regarding the benefits and limitations of cfDNA screening, this option should be available to women who request additional testing beyond what is currently recommended by professional societies.⁴

The number of different screening and testing options has

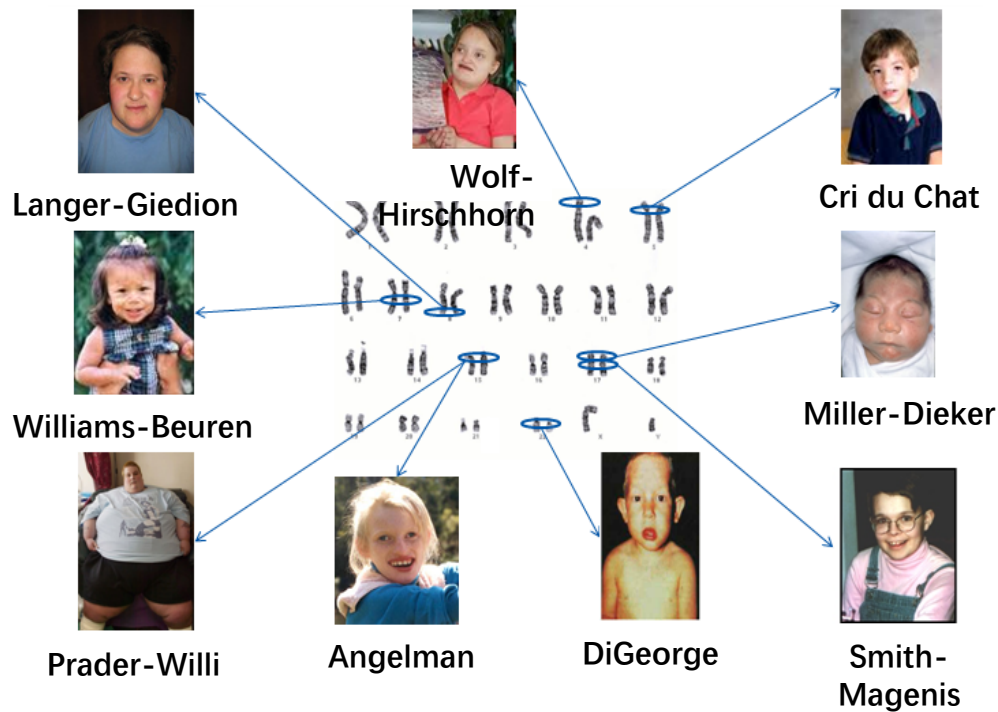
美国SMFM指南 2017

指南意见	证据级别
对于NIPT低风险的孕妇，不用再去做NT的检测	1B
NIPT低风险的孕妇，单独的软指标异常不用再去做穿刺诊断	1B
NIPT或者早中孕期筛查低风险的孕妇，临床意义不强的超声单独软指标可判断为正常变异	2B
对于胎儿超声结构异常的孕妇，建议介入性诊断及CMA检测	1A
针对染色体微缺失微重复的NIPT筛查不推荐开展	1B

NIPT适合以下常见孕妇人群的筛查吗

- | | | |
|--------------------------------------|---|---------------------------|
| • 高龄（预产期年龄达到35岁）孕妇 | ✓ | 需要告知产前诊断的必要性，拒绝产前诊断需要孕妇签字 |
| • 传统筛查高危的孕妇 | ✓ | |
| • NT检测增厚（ $\geq 3\text{mm}$ ）的孕妇 | ✗ | 应该建议产前诊断 |
| • 其它超声软指标异常的孕妇 | ✓ | 单发的软指标结合其他风险，可行NIPT |
| • 超声提示胎儿结构异常的孕妇 | ✗ | 应该建议产前诊断 |
| • 怀疑有染色体微缺失微重复异常的孕妇 | | |
| • 其他特殊人群：体重超重，双胞胎，
辅助生殖妊娠，双胞胎之一停育 | | |

NIPT是否应该涵盖染色体微缺失/微重复异常的筛查？



疾病名称	缺失区域	发病率
Wolf-Hirschhorn syndrome	4p16.3	1/50,000
Cri du Chat syndrome	5p15.3-p15.2	1/15,000 – 1/50,000
Williams-Beuren syndrome	7q11.2	1/7,500 – 1/20,000
Langer-Giedion syndrome	8q23-q24	1/200,000
Prader-Willi / Angelman syndrome	15q11.2-q13	1/10,000 – 1/25,000
Miller-Dieker syndrome	17p13.3	1/100,000 – 1/30,000
Smith-Magenis syndrome	17p11.2	1/15,000 – 1 / 25,000
DiGeorge syndrome	22q11.2	1/4,000
DiGeorge II	10p14	1/6,000

染色体微缺失/微重复综合征是一组由于染色体微小片段发生缺失或重复而引起的染色体异常遗传综合征，通常发生异常改变的染色体片段小于5Mb，而无法被核型分析方法检出，估计人群总体发生率1.6%左右

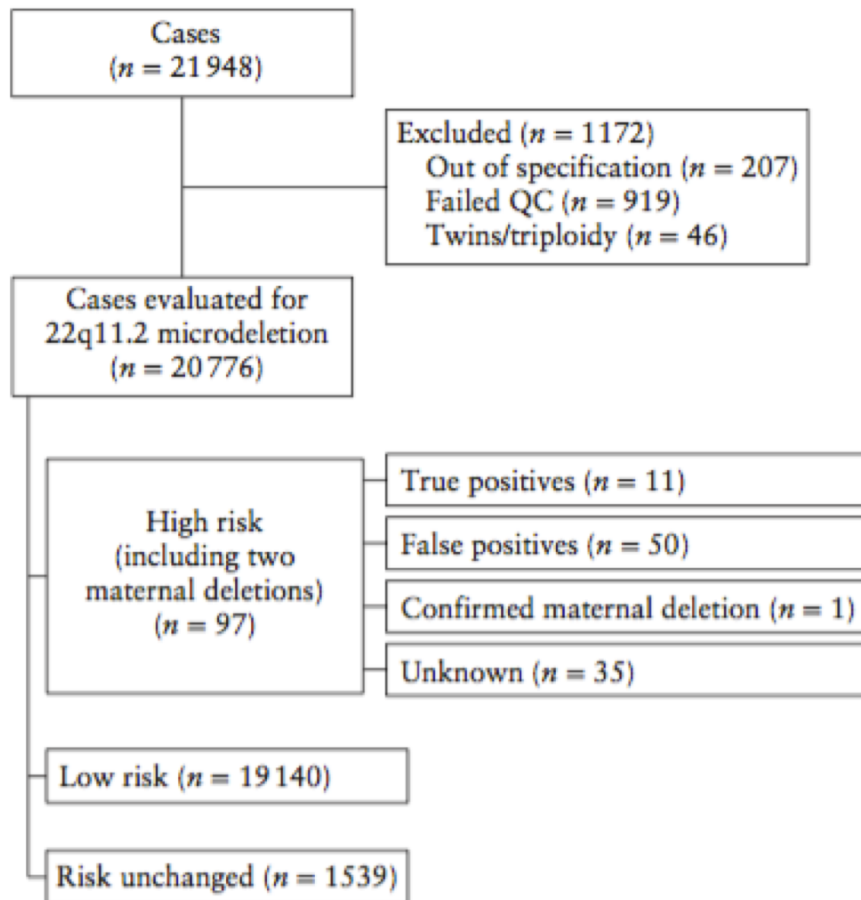
相关研究- 175393例前瞻性筛查研究（2015）

Deletion; associated syndrome (n)	Total identified	Confirmed true positive	Suspected due to clinical findings	No additional information	Confirmed false positive	PPV lower-upper estimate (95% confidence) (%)
22q11.2; DiGeorge (175 393)	32	23	8	1	0	96.9–100 (82.0–100)
1p36- (175 393)	5	3	0	1	1	60.0–80.0 (17.0–98.9)
15q; Prader-Willi/Angelman (175 393)	9	8	1	0	0	100.0 (59.8–100.0)
5p; Cri-du-chat (175 393)	6	4	0	0	2	66.7 (24.1–94.0)
4p; Wolf-Hirschhorn (52 297)	1	1	0	0	0	100.0 (5.5–100.0)
11q; Jacobsen (52 297)	1	1	0	0	0	100.0 (5.5–100.0)
8q; Langer-Giedion (52 297)	1	0	1	0	0	100.0 (5.5 – 100.0)

研究的缺陷：

- 没有严格的随访，导致发现的微缺失/重复综合征远低于预计发生率
- 发生率偏低的结果，无法评价检出率及假阴性发生率/阳性预测值
- 高风险病例的诊断率较低，严格计算PPV 60-70% 左右

针对22q11.2微缺失综合征 — 20776例产前筛查研究



研究部分结论

- 筛查的阳性率0.46%
- 筛查阳性预测值18% (11.6-47.7%)
- 不合并超声检测异常的高危病例PPV仅4.9%
- 22q11.2微缺失的发生率约为1/1087左右

目前仍不适合大规模进行微缺失/微重复综合征NIPT筛查

- 筛查的阳性率及阳性预测值较低 (20-30%以下)
- 筛查的检出率, 假阳性率, 阴性预测值不明
- 微缺失的表型多样, 甚至可以相对正常
- 部分胎儿微缺失综合征是由于母体携带而来
- 目前NIPT测序深度要达到染色体小片段改变的检出是困难的

现阶段NIPT用于微缺失综合征筛查的困难与挑战

- 由于特定某一综合征的发病率非常低，导致了筛查阳性率很低
- 也由于疾病的发生率低，所以nipt筛查的阳性预测值也较低（20%左右）
- 由于用于染色体微缺失的NIPT筛查方法成本较高，卫生经济学效率偏低
- 染色体微缺失综合征的产前诊断较为复杂，成本也偏高
- 染色体微缺失综合征往往存在表型谱变异较大的问题，产前咨询非常困难

NIPT适合以下常见孕妇人群的筛查吗

- | | | |
|--------------------------------------|---|---------------------------|
| • 高龄（预产期年龄达到35岁）孕妇 | ✓ | 需要告知产前诊断的必要性，拒绝产前诊断需要孕妇签字 |
| • 传统筛查高危的孕妇 | ✓ | |
| • NT检测增厚（ $\geq 3\text{mm}$ ）的孕妇 | ✗ | 应该建议产前诊断 |
| • 其它超声软指标异常的孕妇 | ✓ | 单发的软指标结合其他风险，可行NIPT |
| • 超声提示胎儿结构异常的孕妇 | ✗ | 应该建议产前诊断 |
| • 怀疑有染色体微缺失微重复异常的孕妇 | ? | 有争议，至少目前不成熟 |
| • 其他特殊人群：体重超重，双胞胎，
辅助生殖妊娠，双胞胎之一停育 | | |

母体体重过重

PRENATAL DIAGNOSIS

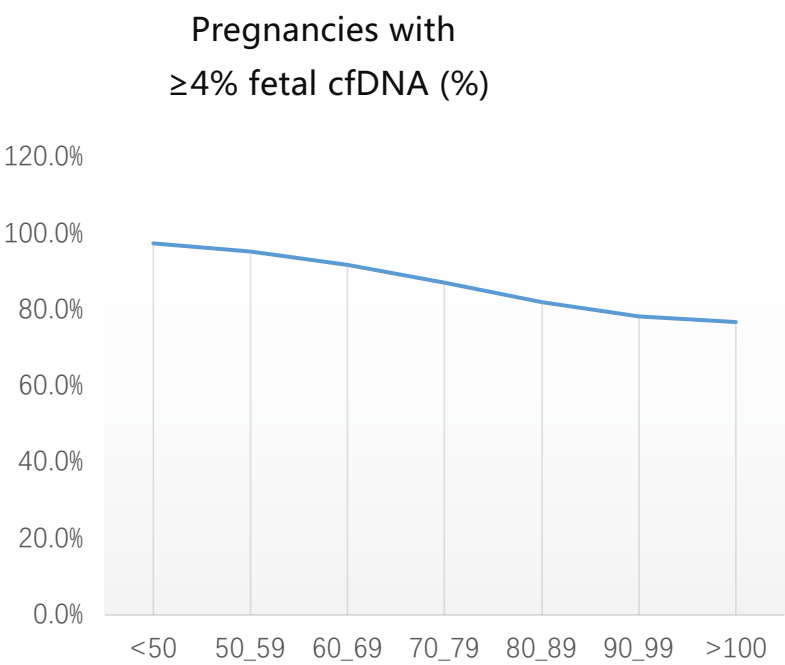
Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma

Maternal weight bin (kg)	<i>n</i>	Pregnancies with $\geq 4\%$ fetal cell-free DNA (%)
<50	809	99.8
$\geq 50 < 60$	4825	99.6
$\geq 60 < 70$	6224	99.2
$\geq 70 < 80$	4313	98.8
$\geq 80 < 90$	2574	98.2
$\geq 90 < 100$	1608	96.3
$\geq 100 < 110$	921	93.9
$\geq 110 < 120$	508	89.8
$\geq 120 < 130$	298	87.9
$\geq 130 < 140$	172	81.4
≥ 140	132	71.2

$\geq 4\%$ 胎儿浓度比例随体重升高而减少，降低NIPT检测准确性。

母体体重超重（国内数据）

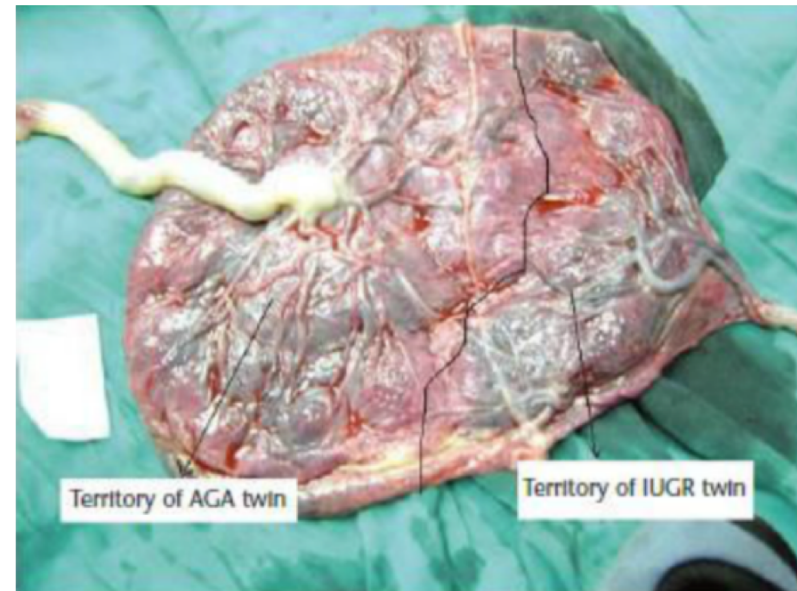
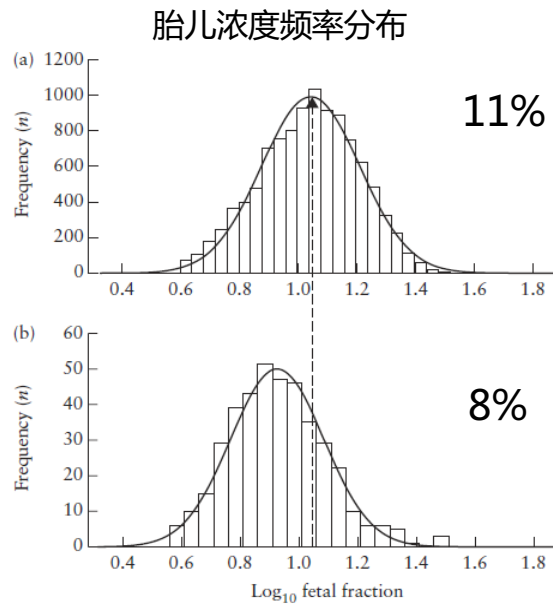
Maternal weight(kg)	n (国内数据)	Pregnancies with ≥4% cffDNA (%)	
		国内数据	文献数据
<50kg	9873	97.4	99.8
50_59kg	36966	95.3	99.6
60_69kg	30541	91.9	99.2
70_79kg	11324	87.1	98.8
80_89kg	2923	81.9	98.2
90_99kg	787	78.1	96.3
>100kg	211	76.8	≤93.9



双胎

ULTRASOUND in Obstetrics & Gynecology

Performance of screening for aneuploidies by cell-free DNA analysis of maternal blood in twin pregnancies

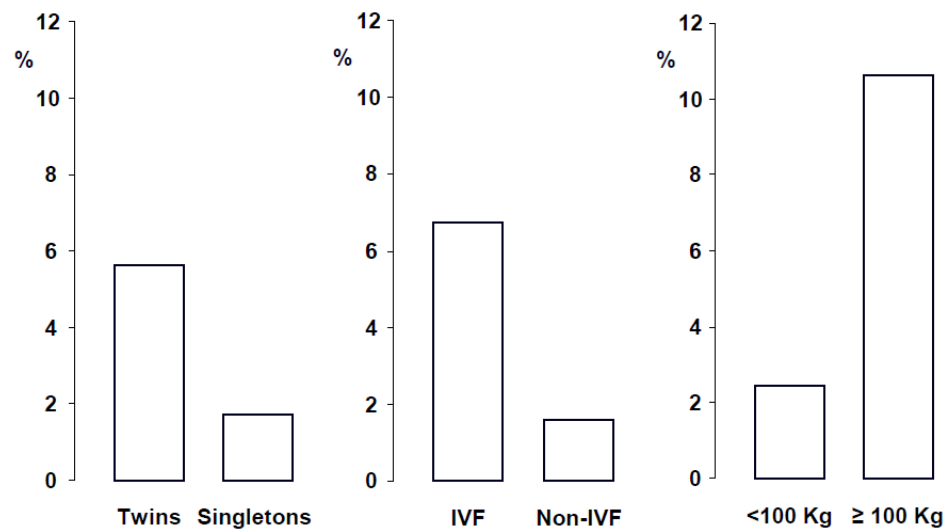


双胎胎儿浓度显著低于单胎胎儿浓度，多因素分析显示双胎胎儿浓度与BMI、IVF和单绒毛膜性相关。

双胎

ULTRASOUND in Obstetrics & Gynecology

Performance of screening for aneuploidies by cell-free DNA analysis of maternal blood in twin pregnancies



515例双胎妊娠孕妇和
1847例单胎妊娠孕妇，
NIPT检测失败率分别为
5.6%和1.7%；

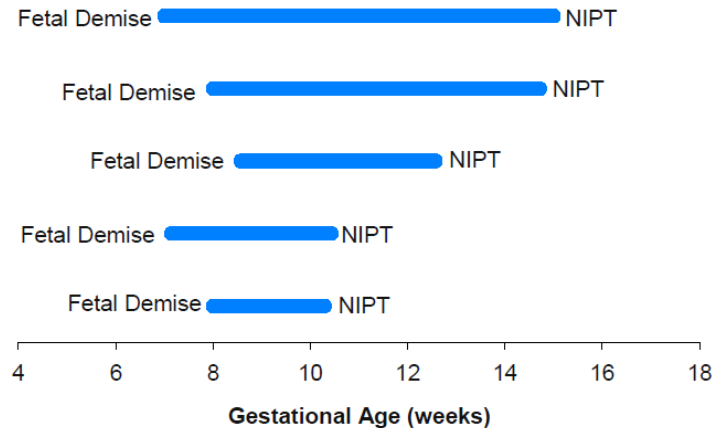
双胎妊娠与单胎妊娠孕妇相比，NIPT检测失败的重要因素包括双胎妊娠，IVF怀孕方式和母体体重。

辅助生殖妊娠 / 双胎一胎胎停育



Detection of triploid, molar, and vanishing twin pregnancies by a single-nucleotide polymorphism–based noninvasive prenatal test

Graphical representation of time elapsed between estimated fetal demise and detection by NIPT for 5 confirmed vanishing twin cases



Case details for confirmed vanishing twin cases

Case	GA at demise, wk	GA at NIPT, wk	Time from demise to NIPT, wk	Fetal fraction
1	8.0	10.3	2.3	11.7%
2	7.1	10.4	3.3	4.6%
3	8.6	12.6	4.0	12.8%
4	8.0	14.7	6.7	11.8%
5	7.0	15.0	8.0	8.1%

双胎一胎胎停育最长8周后，NIPT依然可检测到停育胎儿信号。

NIPT适合以下常见孕妇人群的筛查吗

- | | | |
|----------------------------------|---|---------------------------|
| • 高龄（预产期年龄达到35岁）孕妇 | ✓ | 需要告知产前诊断的必要性，拒绝产前诊断需要孕妇签字 |
| • 传统筛查高危的孕妇 | ✓ | |
| • NT检测增厚（ $\geq 3\text{mm}$ ）的孕妇 | ✗ | 应该建议产前诊断 |
| • 其它超声软指标异常的孕妇 | ✓ | 单发的软指标结合其他风险，可行NIPT |
| • 超声提示胎儿结构异常的孕妇 | ✗ | 应该建议产前诊断 |
| • 怀疑有染色体微缺失微重复异常的孕妇 | ? | 有争议，至少目前不成熟 |
| • 其他特殊人群：体重超重，双胞胎，辅助生殖妊娠，双胞胎之一停育 | ✓ | 可行NIPT，但应该告知局限性和失败的可能性 |

国家卫生计生委办公厅关于规范有序开展孕妇外周血胎儿游离DNA产前筛查与诊断工作的通知

NIPT慎用人群：

- 早、中孕期产前筛查高风险。
- 预产期年龄 ≥ 35 岁。
- 重度肥胖（体重指数 >40 ）。
- 通过体外受精——胚胎移植方式受孕。
- 有染色体异常胎儿分娩史，但除外夫妇染色体异常的情形。
- 双胎及多胎妊娠。
- 医师认为可能影响结果准确性的其他情形。

NIPT不适用人群：

- 孕周 $<12+0$ 周。
- 夫妇一方有明确染色体异常。
- 1年内接受过异体输血、移植手术、异体细胞治疗等。
- 胎儿超声检查提示有结构异常须进行产前诊断。
- 有基因遗传病家族史或提示胎儿罹患基因病高风险。
- 孕期合并恶性肿瘤。
- 医师认为有明显影响结果准确性的其他情形。

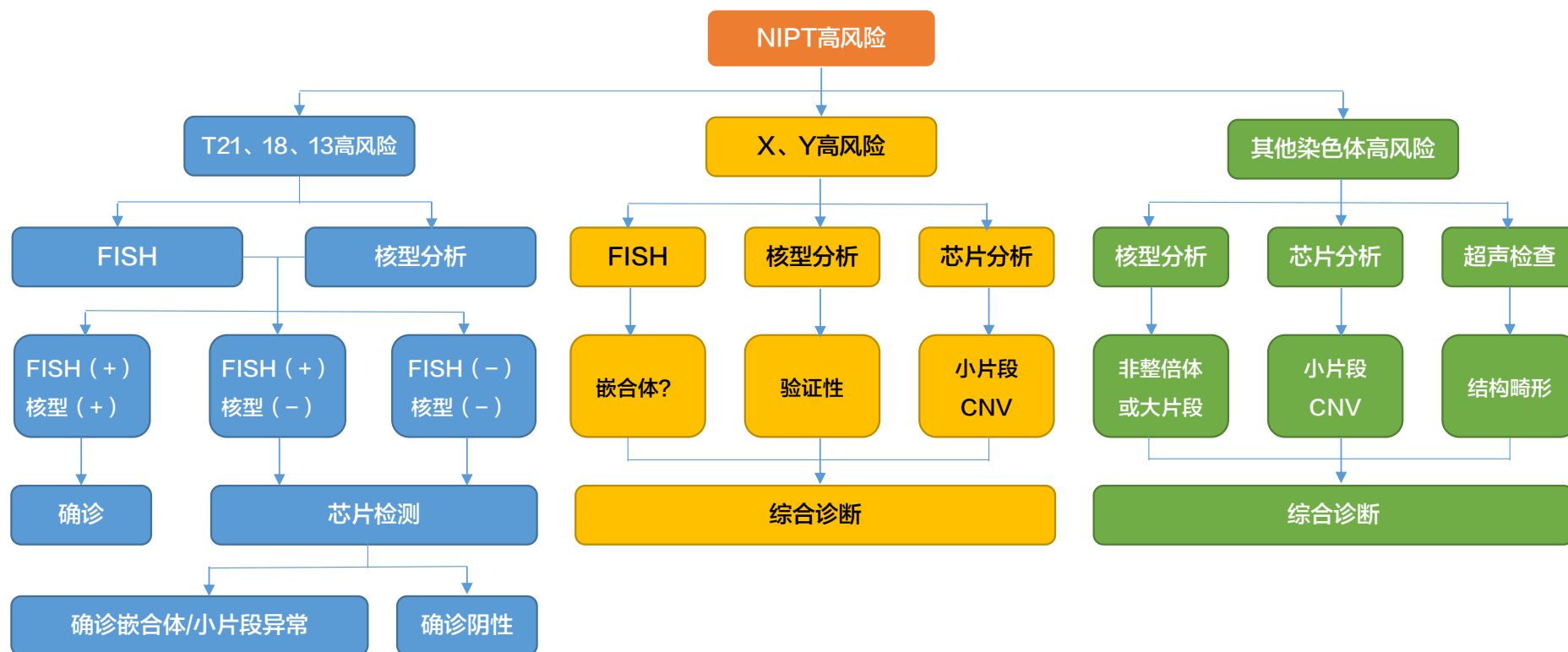
热点问题：NIPT检测前需要和孕妇咨询什么

咨询关键点	描述
明确NIPT的检测目标疾病	提供目标疾病的名称及主要非整倍体异常疾病的描述性信息
提出咨询者的建议	• 有直接诊断指证应建议产前诊断（方式，获益，风险，流程） • 无直接诊断指证，提供各种筛查手段的选择以及相互比较
针对慎用或不适用人群的补充说明	针对慎用人群告知筛查的局限性，针对不适用人群解释不适用的原因
NIPT是一种筛查，而不是诊断	NIPT高风险和低风险的准确含义以及后续处理原则，造成假阳性 / 假阴性的主要原因
告知NIPT针对目标疾病的筛查效率	提供检测实验室对于三种目标疾病的临床敏感性和特异性
讨论NIPT意外发现的可能性及处理	讨论结果存在意外发现的可能性，以及后续的处理
讨论NIPT检测失败的可能性	讨论检测失败的可能，发生率，发生原因以及后续对策
告知NIPT的检测流程	进行NIPT的费用，过程，结果反馈

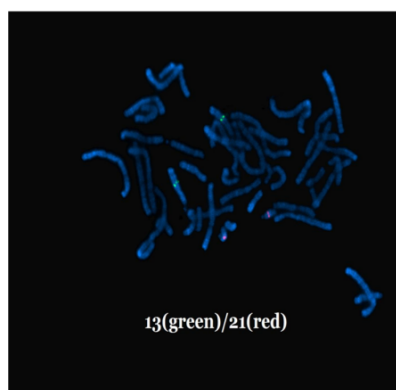
NIPT检测后需要和孕妇咨询什么

- 高风险／检测失败／有意外发现结果的病例建议转到产前诊断机构进行后续咨询及产前诊断
- 结果为低风险的病例
 - 告知21，18，13三体的风险很低（漏检率千分之一以下）
 - 提醒不能涵盖所有的其他染色体异常
 - 建议常规产检，特别是中孕期系统超声的重要性

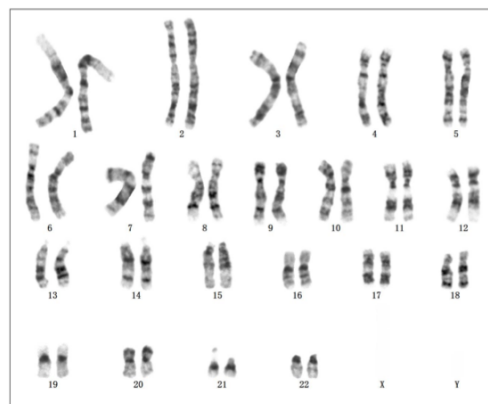
NIPT高风险的诊断流程



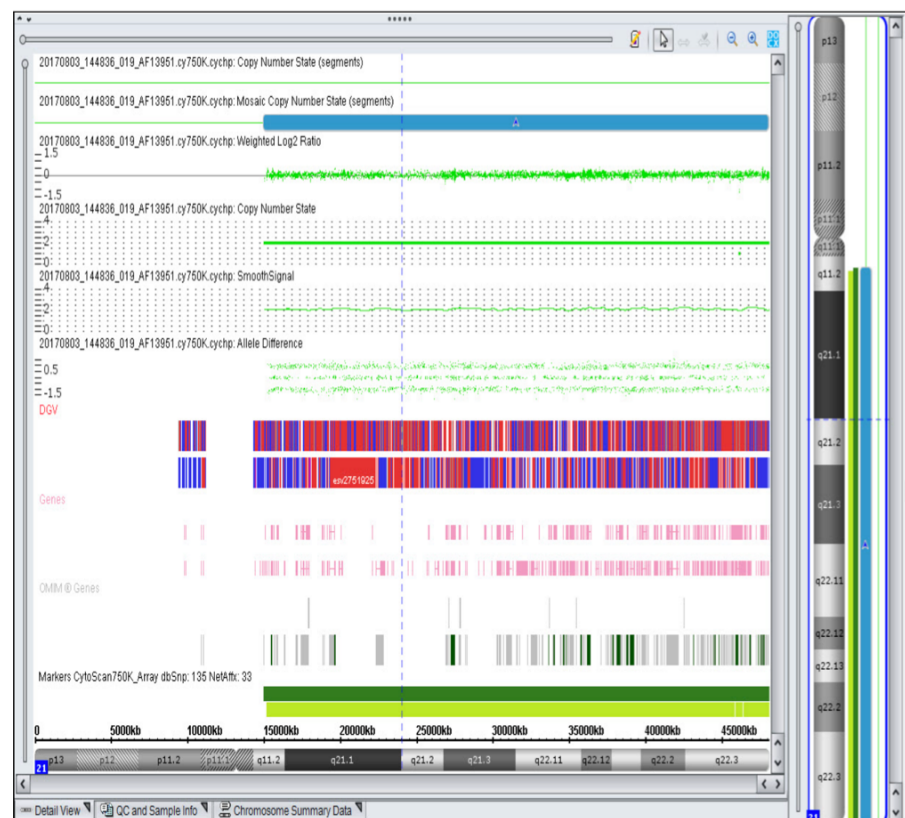
病例：徐X，32岁，NIPT提示21三体高危 — 低比例的21三体嵌合体



3/50 个中期分裂相和 66/210个间期细胞为21号染色体三体细胞



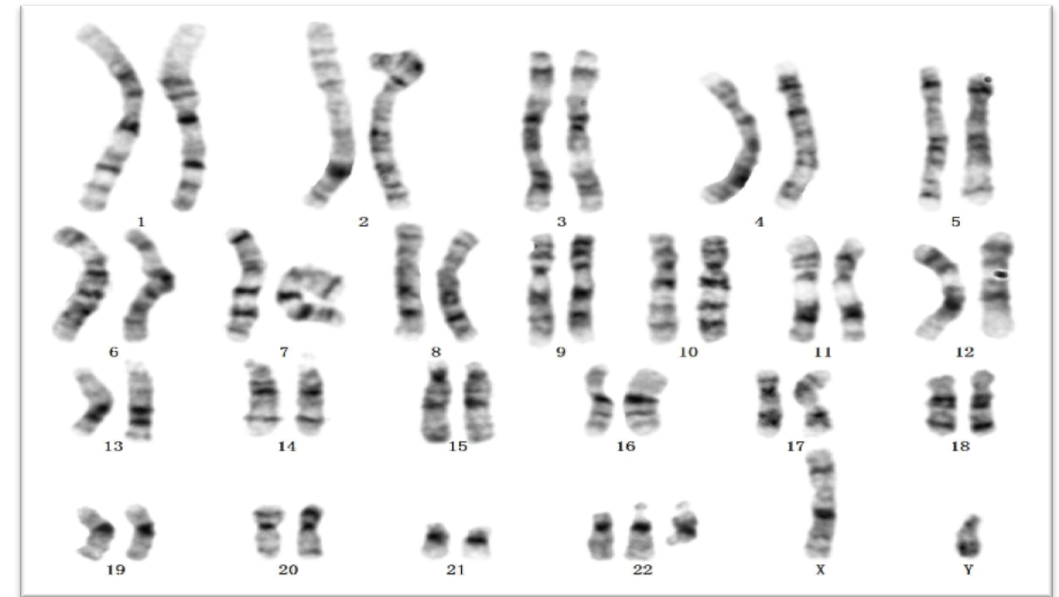
46, XN / 47,XN,+21



21q11.2q22.3(15,016,486-48,093,361)x2-3

病例：NIPT提示22号染色体“有重复”

- 贾XX，32岁，G1P0
- 孕12周NT测定1.2mm
- 中孕期唐氏筛查低危
- 孕22周胎儿系统超声提示双侧脑室增宽1.2mm，双肾回声增强
- NIPT提示22号染色体“有重复”
- 23周我院行羊水穿刺，送检核型分析及microarray

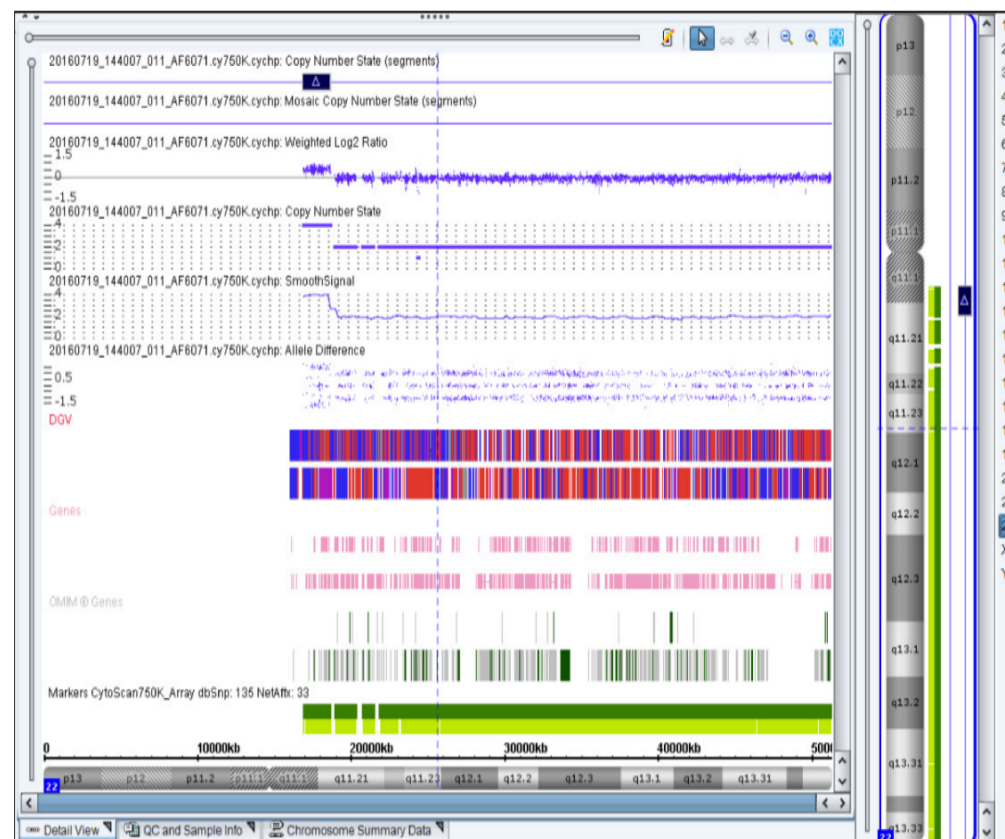


47, XY, +mar, del (22) ?

病例-microarray结果

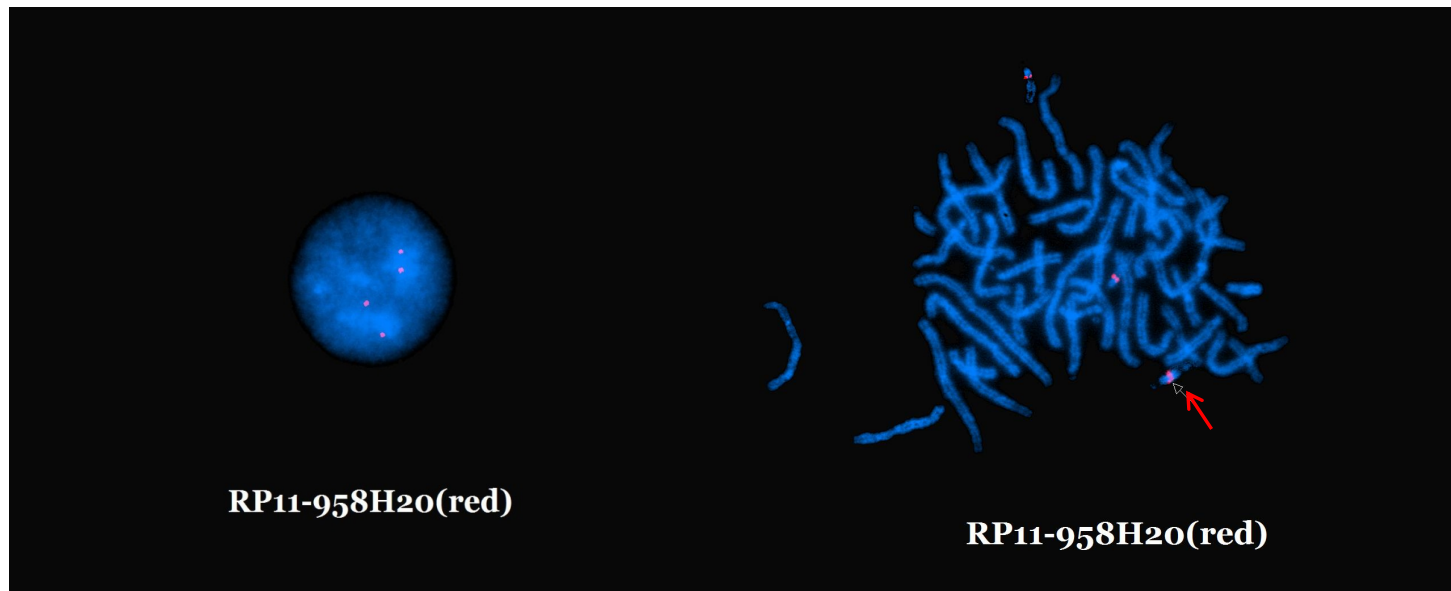
- Microarray芯片检测结果显示胎儿Y染色体Yq11.23区段存在928.8Kb片段的缺失。位于AZFc区域,内含DAZ2,DAZ3等3个OMIM基因,包含了sY587和部分sY255位点. 含有DAZ1/DAZ2,DAZ3/DAZ4的Y染色体长臂AZFc区段的缺失是男性无/寡精,不育的原因之一。
- 胎儿22号染色体22q11.1q11.21区段存在1.76Mb的2次重复, 内含XKR, CECR1, CECR2, ATP6V1E1,MICAL,PEX2,TUBA8等 11个OMIM基因, 涉及Cat eye syndrome (CES) 猫眼综合征的关键区域。CECR1,CECR2 和ATPV1E1 等OMIM基因是CES 猫眼综合征的候选基因。
- 夫妇双方的染色体核型分析及microarray是正常的

arr[hg19] Yq11.23(26,527,669-27,456,495)x0,
22q11.1q11.21(16,888,899-18,649,190)x4



同时定制了22q11.1-22q11.2区段的BAC探针进行中期FISH的验证

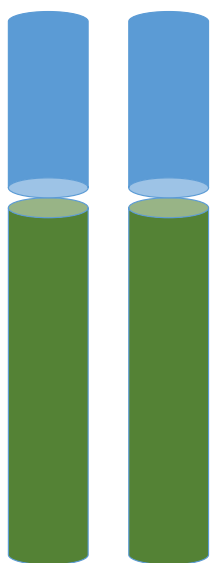
FISH结果：47,XN,+mar.ish idic(22)(q11.2)(RP11-958H20++)



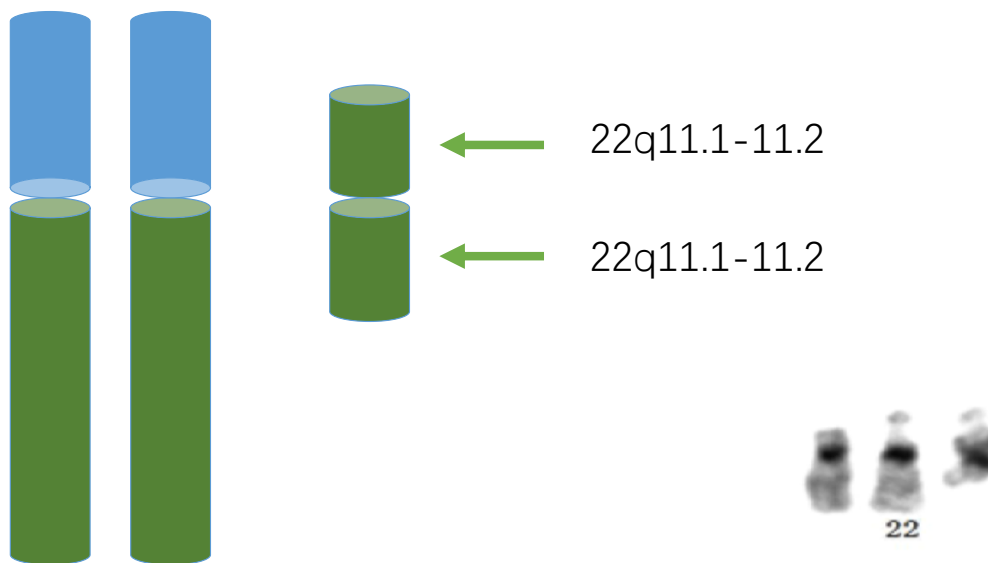
结果解释：

位于22q11.1-22q11.2区段内的BAC探针RP11-958H20 的FISH,结合G-带染色体分析和SNP芯片检测结果可以确认胎儿的额外标记染色体为来自22号染色体含有双份此探针位点片段的idic(22)(q11.2)衍生染色体。

胎儿发生了什么？



正常人的22号染色体



该胎儿的22号染色体组成

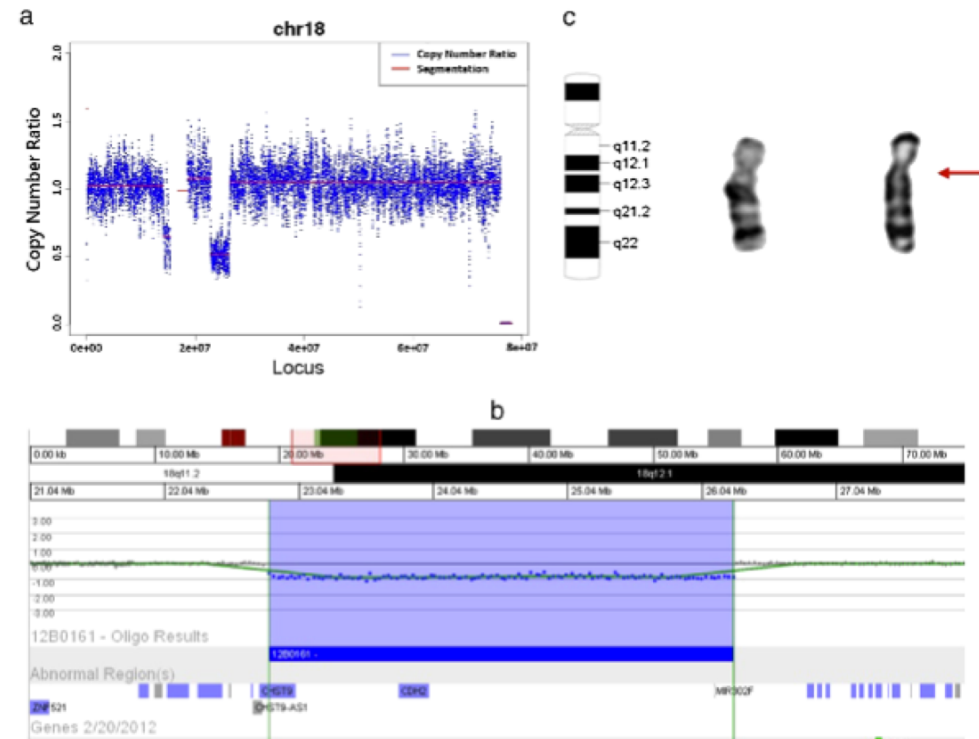
病例：最终诊断

- 胎儿诊断结果：47,XN,idic(22)(q11.2),+22
- 胎儿含有一条额外的由两条22号染色体断裂点位于22q11.2对接而形成的含有双份22号短臂，着丝粒，部分长臂的异常双着丝粒等臂染色体，为猫眼综合症患者
- 绝大多数CES猫眼综合征的患者含有一条额外的包含2份以上候选基因位点片段的22号染色体部分长臂的idic(22)(q11.2)标记染色体而导致以上基因片段的4倍体性
- 其临床特征是虹膜缺损伴有肛门闭锁/瘻；其他临床异常表现随患者的额外的22号染色体长臂等臂标记染色体所包含重复片段的大小而有不同程度的异常，包括智力发育低下，胎儿生长发育迟缓，先天的下斜睑裂，眼，耳，鼻等面部，头部异常和心脏、肾脏发育畸形等异常



关于假阳性病例：NIPT提示18号染色体的减少

- 38岁，G1P0
- 早孕期超声NT正常
- 12⁺4周NIPT提示T21/18低风险，T18 Z-score -3.22
- 17⁺2周行羊水穿刺核型及CMA提示胎儿正常核型（46，XX）
- 抽取母亲外周血检查核型及CMA提示：Chr18q 3.5M（18q11.2–18q12.1）缺失
- 该部分的缺失无相关临床意义

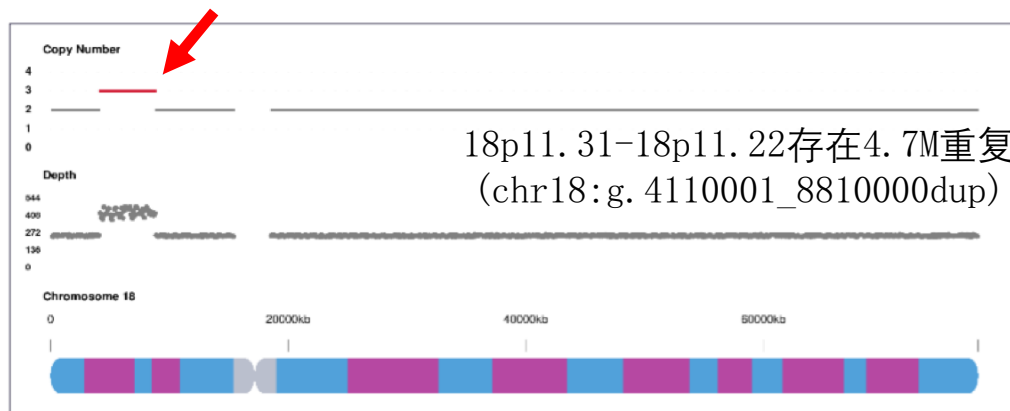


关于假阳性病例：NIPT提示18号染色体的增加

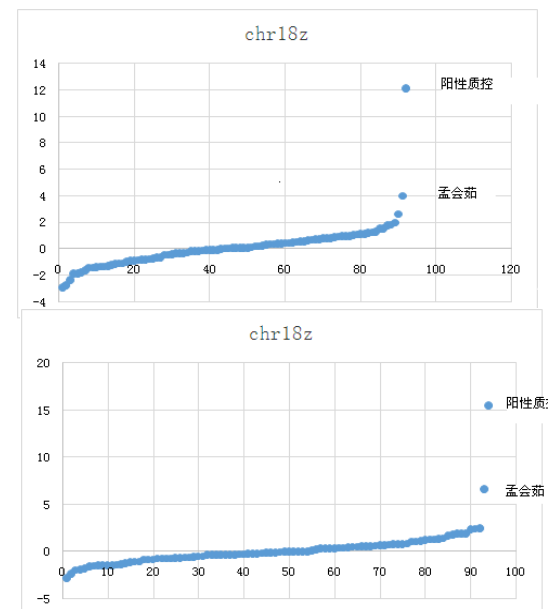
- 孟某，37岁，G2P0
- 早孕期NT正常1.7mm
- 中孕期我院第一次NIPT T18 Z-score 4.03
- 19周我院羊水穿刺结果正常（46.XX）
- 此后复查母亲外周血NIPT T18 Z-score 6.66
- 本人抽取外周血进行全基因组染色体片段测序

Chr18

样本编号：EB13BE00202



20



NIPT提示18+



胎儿羊水核型分析

总结：产生NIPT假阳性 / 假阴性的原因（部分）

- 胎儿游离DNA含量过低

- 孕周过早
- 体重过重
- IVF-ET妊娠
- 双胎妊娠

- 母体自身染色体CNV改变

- 母体自身染色体异常
- 母体自身染色体CNV异常改变
- 母体染色体嵌合体异常

- 胎儿／胎盘染色体不一致

- 局限性胎盘嵌合
- 胎盘正常，胎儿异常的情况

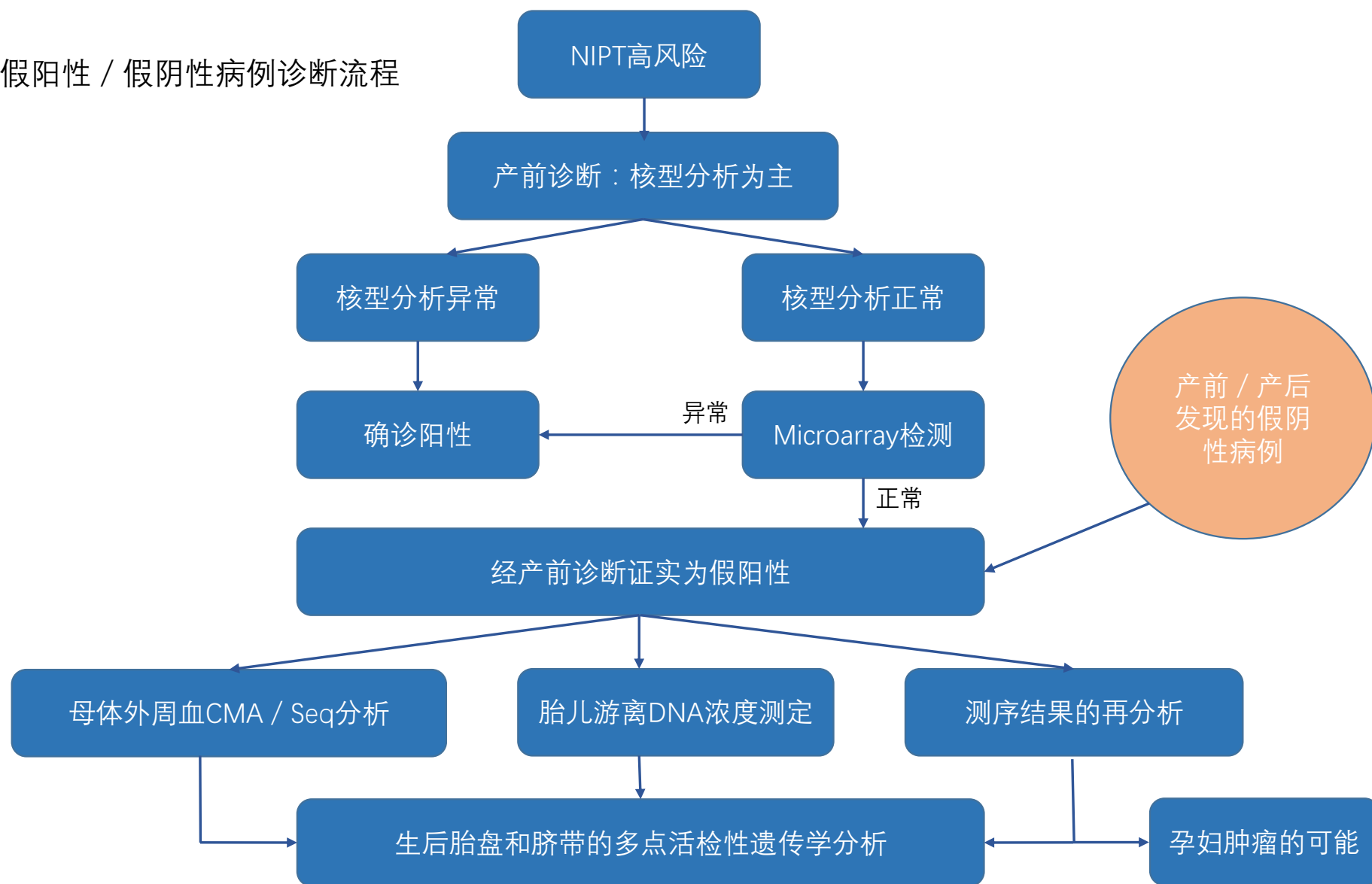
- 外源性或特殊游离DNA干扰

- 双胎之一停育
- 外源性输血
- 淋巴细胞免疫治疗
- 母体肿瘤
- 母体自身疾病影响（免疫系统疾病等）

其他原因

- 测序深度
- 数据分析
- 人为错误

建议的NIPT假阳性 / 假阴性病例诊断流程



观点总结

- NIPT是一种效率非常高的产前筛查方法，特别对于T21、18，13而言
- 对于一般低危孕妇，应该推荐作为一种重要的筛查方案选择
- 对于符合筛查指证的高危孕妇，也应该鼓励开展
- 关键问题是：什么才是NIPT真正适宜的指证？
- 临床应着重关注
 1. 重视NIPT的检测前、检测后咨询
 2. 不要让NIPT无限制泛化到那些本该进行介入性诊断的病例
 3. 重视NIPT检测后出现的假阳性/假阴性/意外的发现



谢谢关注 欢迎讨论