

孕妇外周血胎儿游离 DNA 检测在性染色体异常筛查中的应用

王文静

包钢集团第三职工医院 内蒙古 包头市 014010

【摘要】目的：探究孕妇外周血胎儿游离 DNA (NIPT) 筛查技术在妊娠期胎儿性染色体数目异常临床筛查中的应用价值、检出效能与临床局限性，为产前筛查及产前诊断方案优化提供循证依据。方法：选取 2024 年 3 月—2026 年 3 月于本院进行无创产前基因检测的 100 例高危妊娠孕妇作为研究对象，所有受检孕妇均采集外周血开展胎儿游离 DNA 高通量测序筛查，对 NIPT 筛查提示性染色体高风险孕妇进一步行羊水穿刺染色体核型分析+染色体微缺失微重复检测分析 (CNV-seq) 确诊，统计 NIPT 筛查阳性率、真阳性、假阳性、假阴性数据，计算筛查灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值。结果：100 例受试孕妇中 NIPT 提示性染色体异常高风险 12 例，经羊水穿刺产前诊断确诊性染色体异常 6 例，包含特纳综合征 (45, XO)、克氏综合征 (47, XXY)、超雌综合征 (47, XXX)、超雄综合征 (47, XYY)；NIPT 筛查假阳性 6 例，无假阴性病例。NIPT 对胎儿性染色体异常筛查灵敏度 100.00%、特异度 93.18%、阳性预测值 50.00%、阴性预测值 100.00%。结论：孕妇外周血胎儿游离 DNA 筛查对胎儿性染色体异常具备极高筛查灵敏度与阴性排除价值，但存在一定假阳性率，不能作为确诊依据，高风险结果需依靠羊水穿刺产前诊断确诊，临床需结合孕妇年龄、妊娠高危因素、超声指标综合评估，合理指导产前诊断。

【关键词】：胎儿游离 DNA；无创产前检测；性染色体异常；产前筛查；羊水穿刺

DOI:10.12417/2705-098X.26.14.069

引言

性染色体异常是临床常见染色体畸变类型，不同于常染色体三体异常，胎儿性染色体数目异常临床表现个体差异跨度极大，部分患儿出生后无典型外观畸形，仅在青春期出现性腺发育异常、不孕不育、智力轻度受损、内分泌紊乱等问题，孕期常规超声检查缺乏特异性影像学特征，极易出现漏诊，是产前出生缺陷防控工作的重难点疾病。常见胎儿性染色体异常分型主要包括 45, XO、47, XXY、47, XXX、47, XYY 四类，此外还包含嵌合型性染色体异常，嵌合体因体内正常细胞与异常细胞共存，产前超声表现更隐匿，常规血清学唐氏筛查对性染色体异常检出效率不足 30%，传统产前诊断羊水穿刺为侵入性操作，存在流产、宫内感染、胎膜破裂等手术相关风险，多数低危孕妇抵触有创产前诊断，导致大量性染色体异常胎儿无法在孕期被有效筛查发现。

孕妇外周血胎儿游离 DNA (cell-free fetal DNA, cff-DNA) 无创产前基因检测 (NIPT) 依托二代高通量基因测序技术，自临床推广以来，已广泛应用于 21-三体、18-三体、13-三体等常染色体非整倍体筛查，随着测序深度不断提升与生物信息分析算法优化，该技术逐步拓展至性染色体异常的产前筛查领域。胎儿游离 DNA 来源于胎盘滋养层细胞凋亡，孕早期孕 12 周后即可在母体外周血稳定检出，取材仅需抽取孕妇外周静脉血，无宫腔侵入操作，安全性显著优于羊水穿刺、绒毛穿刺等产前诊断手段。但受母体自身染色体嵌合、孕妇肿瘤、胎盘嵌合、母体外周血游离 DNA 背景干扰等因素影响，NIPT 针对性染色体异常筛查的假阳性发生率显著高于常染色体三体筛查，临床应用中不可将 NIPT 筛查结果等同于确诊结论。

本次研究收集 2024 年 3 月至 2026 年 3 月本院建档产检并

行 NIPT 筛查的 100 例存在产前筛查高危指征孕妇，系统分析 NIPT 在胎儿性染色体异常筛查中的各项诊断效能指标，归纳该技术优势与临床短板，完善性染色体异常产前分层筛查策略，为产科临床产前咨询、高危孕妇诊疗提供参考依据，助力降低性染色体异常新生儿出生率。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2024 年 3 月—2026 年 3 月在本医院产科门诊及产前诊断中心就诊、自愿接受 NIPT 胎儿游离 DNA 筛查的 100 例孕妇纳入研究。

纳入标准：①孕周 12⁺~22⁺周，单胎妊娠；②存在产前筛查高危因素：高龄妊娠 (≥35 周岁)、血清学唐氏筛查临界风险/高风险、胎儿超声软指标异常 (心室强光斑、肾盂分离、颈项软组织增厚等)、既往染色体异常胎儿生育史；③孕妇无恶性肿瘤病史、近 2 年内无异体输血、器官移植手术史；④临床资料完整，NIPT 高风险孕妇自愿完善羊水穿刺产前诊断，低风险孕妇完成分娩后新生儿体格及染色体随访。

排除标准：多胎妊娠、孕妇自身明确染色体畸变、孕期接受过免疫治疗、孕周 <12 周或 >23 周无法采集有效外周血样本。

入组 100 例孕妇年龄 22~43 岁，平均 (33.15±5.28) 岁；其中高龄孕妇 (≥35 岁) 42 例，非高龄 (<35 岁) 58 例；血清唐筛高风险 41 例，唐筛临界风险 35 例，超声软指标异常 19 例，不良孕产史 5 例。本研究经本院伦理委员会审核批准，所有受试孕妇签署无创产前检测知情同意书及产前诊断知情告知书。

1.2 检测方法

(1) 外周血样本采集与 NIPT 检测。所有孕妇空腹采集外周静脉血 5mL, EDTA 抗凝处理, 低温转运至实验室, 分离血浆提取母体血浆游离 DNA, 采用高通量二代基因测序平台对游离 DNA 全基因组测序, 生物信息学软件比对测序数据, 通过 Z 值判读染色体拷贝数变异, Z 值异常提示对应染色体数目异常, 判定为性染色体筛查高风险。检测周期 7~15 个工作日出具筛查报告。

(2) 羊水穿刺产前诊断。NIPT 报告提示性染色体数目异常高风险孕妇, 在超声引导下行羊膜腔穿刺术, 抽取羊水 20mL, 羊水细胞体外培养后开展 G 显带染色体核型分析, 同时补充染色体微缺失微重复检测 CNV-seq 检测, CNV-seq 用于检出微小缺失及嵌合型染色体异常, 以核型分析联合 CNV-seq 结果作为胎儿染色体确诊金标准。

(3) 随访方案。NIPT 筛查低风险孕妇, 随访至胎儿分娩, 记录新生儿出生体格检查、染色体筛查结果, 排查假阴性病例; 高风险孕妇以羊水穿刺结果作为最终确诊依据。

1.3 观察指标

统计 100 例孕妇 NIPT 筛查性染色体异常阳性例数、经产前诊断确诊阳性例数、假阳性例数、假阴性例数; 计算筛查灵敏度=真阳性/(真阳性+假阴性)×100%、特异度=真阴性/(真阴性+假阳性)×100%、阳性预测值=真阳性/筛查阳性总数×100%、阴性预测值=真阴性/筛查阴性总数×100%。

1.4 统计学方法

采用 SPSS26.0 统计学软件处理数据, 计数资料以例数、百分比表示。

2 结果

2.1 NIPT 筛查及产前诊断总体数据统计

本次纳入研究 100 例孕妇, NIPT 筛查提示性染色体异常高风险共 12 例, 筛查阴性 88 例; 12 例高风险孕妇全部完成羊水穿刺确诊检查, 最终确诊胎儿性染色体异常 6 例, 剩余 6 例羊水穿刺染色体核型及 CNV-seq 结果正常, 判定为 NIPT 假阳性; 88 例 NIPT 低风险孕妇经分娩后随访, 新生儿无确诊性染色体异常病例, 无假阴性发生。具体分型数据见表 1。

表 1 100 例孕妇 NIPT 筛查与羊水穿刺确诊结果统计 (例)

NIPT 筛查结果	例数	羊水穿刺确诊异常	羊水穿刺正常(假阳性)	确诊异常分型明细
性染色体高风险	12	6	6	45,XO:2 例;47,XXY:2 例;47,XXX:1 例;47,XYY:1 例
筛查低风险	88	0	88	无异常病例

合计	100	6	94	-
----	-----	---	----	---

2.2 NIPT 各项筛查效能指标计算

真阳性 6 例, 假阳性 6 例, 假阴性 0 例, 真阴性 88 例。

灵敏度=6/(6+0)×100%=100.00%;

特异度=88/(88+6)×100%=93.62%;

阳性预测值=6/12×100%=50.00%;

阴性预测值=88/88×100%=100.00%。

2.3 假阳性病例原因分析

6 例假阳性孕妇羊水穿刺胎儿染色体完全正常, 溯源诱因: 母体 X 染色体低比例嵌合 3 例, 胎盘局限性嵌合 2 例, 孕妇体内游离 DNA 浓度偏低、测序背景干扰 1 例; 上述因素造成 NIPT 测序数据染色体拷贝数偏移, 误判为胎儿性染色体异常。

3 讨论

3.1 NIPT 筛查技术应用优势

本研究 100 例病例数据显示, NIPT 筛查胎儿性染色体异常灵敏度与阴性预测值均达到 100%, 说明该技术对于排除胎儿性染色体异常具备极高临床价值, NIPT 筛查阴性结果基本可排除胎儿罹患常见性染色体非整倍体疾病, 能够大幅减少不必要的羊水穿刺有创操作, 规避穿刺带来的流产、感染医疗风险。相较于传统血清学唐氏筛查, 血清筛查依靠母体激素水平间接推算风险, 受孕周、体重、妊娠期并发症干扰严重, 对性染色体异常筛查精准度极低, 而 NIPT 直接对胎儿来源游离 DNA 测序, 从基因层面评估染色体数目改变, 筛查效能显著优于传统生化筛查。

从临床依从性角度, NIPT 仅需抽取母体静脉血, 无创、操作简便, 孕 12 周即可开展检测, 可实现孕早期出生缺陷筛查, 对于高龄、惧怕穿刺手术的高危孕妇接受度更高。本研究中 42 例≥35 岁高龄孕妇全部自愿首选 NIPT 作为一线筛查方案, 仅筛查高风险后再行羊水穿刺, 有效优化产前诊断资源配置。

3.2 NIPT 筛查局限性与假阳性成因分析

本次研究 NIPT 筛查阳性预测值仅 50.00%, 12 例筛查高风险病例中有一半为假阳性, 是性染色体 NIPT 筛查最突出短板。结合 6 例假阳性病例溯源结果, 假阳性主要诱因分为三类: 第一, 母体自身性染色体嵌合, 孕妇体细胞存在部分 X 染色体异常细胞, 母体异常游离 DNA 混入外周血样本, 测序结果无法区分异常 DNA 来源于母体还是胎儿, 造成结果误判; 第二, 胎盘嵌合, 胎盘滋养层细胞染色体畸变, 但胎儿本体染色体正常, 胎儿游离 DNA 由胎盘细胞释放, 导致 NIPT 提示高风险, 羊水胎儿细胞检测正常; 第三, 孕周偏小、孕妇肥胖造成血浆胎儿游离 DNA 占比下降, 测序信噪比降低, 生物信息分析出

现拷贝数偏差。

相较于常染色体三体筛查，X、Y染色体存在同源序列多、染色体结构特殊等遗传学特点，Y染色体短臂多重复序列干扰测序分析，进一步提升性染色体筛查假阳性概率。基于此临床特点，产科产前咨询工作中必须明确告知孕妇：NIPT是筛查手段而非确诊试验，不可依据NIPT高风险结果直接终止妊娠，所有性染色体异常高风险病例必须通过羊水穿刺染色体核型+CNV-seq确诊。

3.3 不同类型性染色体异常临床诊疗意义

本研究确诊6例性染色体异常胎儿，包含四种经典分型：45，XO特纳综合征胎儿多伴随宫内发育迟缓、卵巢先天发育不全，出生后大多不孕，部分合并心脏畸形；47，XXY克氏综合征患儿青春期睾丸发育不良、无精子症；47，XXX超雌综合征多数智力轻度下降、内分泌紊乱；47，XYY超雄综合征易出现行为异常、身材高大。上述疾病孕期超声缺乏特征性表现，若无NIPT筛查介入，多数胎儿将漏诊并顺利分娩，后期给家庭带来长期医疗、养育负担。临床确诊后结合孕妇家庭生育意愿、胎儿合并畸形情况，开展个体化遗传咨询，由家属自主决定妊娠去向，体现产前筛查的优生价值。

3.4 临床筛查方案优化建议

结合本次2024.03—2026.03临床100例病例研究结果，提出分层筛查方案：①低危适龄妊娠孕妇：优先采用血清学唐氏初筛，临界/高风险再转诊NIPT；②高龄≥35岁、既往染色体

异常生育史、超声软指标异常高危孕妇：首选NIPT作为一线产前筛查；③NIPT提示性染色体高风险：强制完善羊水穿刺核型+CNV-seq联合确诊，不建议绒毛穿刺（绒毛同样受胎盘嵌合干扰，误诊率更高）；④对于NIPT提示低比例嵌合的特殊报告，增加孕中期超声详细结构筛查，必要时延后羊水穿刺孕周提升诊断准确率。

随着测序技术迭代，超高深度NIPT、单分子测序逐步投入临床应用，未来可通过提升测序深度降低胎盘嵌合、低浓度胎儿DNA带来的筛查误差，进一步优化性染色体异常筛查阳性预测值，但在新技术完全普及前，羊水穿刺仍是染色体异常产前诊断金标准，不可被无创检测替代。

4 结论

在2024年3月至2026年3月100例高危孕妇临床数据中，孕妇外周血胎儿游离DNA NIPT筛查对胎儿性染色体异常具备极佳的阴性排除能力，灵敏度100.00%、特异度93.62%，适合作为高危妊娠性染色体异常首选无创筛查项目；但受母体嵌合、胎盘局限性嵌合、DNA浓度等因素制约，筛查存在50%左右假阳性概率，阳性预测值偏低。临床工作中需规范产前遗传咨询，区分筛查与确诊的医学边界，NIPT高风险结果必须依靠羊水穿刺染色体核型联合CNV-seq检查确诊，合理应用NIPT技术能够在保障母婴安全的前提下高效筛查出大部分性染色体异常胎儿，有效减少出生缺陷，在产前筛查领域具备重要推广应用价值。

参考文献：

- [1] 杜莉敏,郭梦雨,刘书菡.孕妇外周血胎儿游离DNA产前检测在13-三体综合征18-三体综合征和唐氏综合征诊断中的应用[J].实用医技杂志,2025,32(3):204-206.
- [2] 倪梦瑶,朱湘玉,刘威,等.孕妇外周血胎儿游离DNA无创产前检测在颈项透明层增厚胎儿中的应用效能[J].中华围产医学杂志,2025,28(2):113-118.
- [3] 魏友华,王蕊,奚美霞,等.孕妇外周血胎儿游离DNA产前筛查结果的回顾性分析[J].中华医学遗传学杂志,2023,40(8):933-938.
- [4] 李照侠,刘威,段红蕾,等.孕妇外周血胎儿游离DNA产前检测假阳性结果影响因素分析[J].中国妇幼保健,2023,38(8):1503-1507.
- [5] 慕晓琼,王光彦,胡玉.孕妇外周血胎儿游离DNA产前检测临床探讨[J].医学食疗与健康,2021,19(9):237-238+240.