

[专题研究]

荧光定量 PCR 技术在母体细胞污染鉴定和快速产前诊断中的应用

赵燕玲,戴立华,朱 峰,王红坤

(上海交通大学医学院附属第一人民医院产前诊断中心,上海 201600)

[摘要]目的 评价荧光定量 PCR(QF-PCR)技术在母体细胞污染(MCC)鉴定和常见染色体非整倍体快速产前诊断中的临床应用价值。方法 建立 MCC 浓度梯度 QF-PCR 检测模型,分析不同比例 MCC 下的短串联重复序列(STR)图谱特点。回顾性分析 577 例产前羊水样本中 MCC 发生率,通过与羊水核型分析结果比对,评估 QF-PCR 对 13、18、21、X 及 Y 染色体非整倍体的检测效能。结果 在 10% 及以上的 MCC 模型中,STR 图谱出现明显可辨别“污染峰”特征。577 例羊水样本中,4 例存在 MCC (0.69%, 4/577);QF-PCR 检出常见染色体异常倍性 60 例,包括 21-三体 24 例、18-三体 11 例、XO 单体 3 例、XXX 综合征 4 例、XXY 综合征 6 例和 XYY 综合征 6 例,提示倍性异常 6 例。羊水核型分析检出异常 69 例,两种检测结果比较显示,QF-PCR 对 52 例染色体非整倍体的检出与核型分析完全一致;2 例核型分析结果为 Y 染色体结构异常的样本,QF-PCR 判定为 XYY;6 例性染色体嵌合的样本,QF-PCR 仅能提示倍性异常而无法确定具体构成;另有 9 例染色体平衡重组和片段异常由于 QF-PCR 试剂盒的局限性未检出。结论 荧光定量 PCR 技术可有效识别 $\geq 10\%$ 的母体细胞污染,对常见染色体非整倍体的诊断具有快速和高敏感性的优势,但对染色体嵌合组成、平衡易位和拷贝数变异等检出存在局限性,建议将其作为产前常见染色体非整倍体诊断的辅助技术手段。

[关键词]母体细胞污染;荧光定量 PCR;产前诊断;染色体非整倍体

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2026.01.005

[中图分类号]R173

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2026)01-0031-08

Application of QF-PCR in maternal cell contamination identification and prenatal diagnosis

ZHAO Yanling, DAI Lihua, ZHU Feng, WANG Hongkun

(Prenatal Diagnosis Center, Shanghai General Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University

School of Medicine, Shanghai 201620, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate clinical application value of quantitative fluorescent polymerase chain reaction (QF-PCR) for maternal cell contamination (MCC) identification and rapid prenatal diagnosis of common chromosomal aneuploidies. **Methods** MCC concentration-gradient detection models were established to analyze characteristics of short tandem repeats (STR) profiles at different proportions of MCC. The incidence of MCC in 577 amniotic fluid samples was retrospectively analyzed, and detection efficacy of QF-PCR for chromosomal aneuploidies (13, 18, 21, X, and Y) was evaluated through comparative analysis with amniotic karyotyping results. **Results** In 10% or above MCC models, obviously “contamination peak” characteristics appeared the STR profiles. MCC was identified in 4 of 577 amniotic fluid samples (0.69%, 4/577). Totally, 60 chromosomal aneuploidies were identified out by QF-PCR, including 24 cases of trisomy 21, 11 cases of trisomy 18, 3 cases of monosomy X (XO), 4 cases of triple X (XXX) syndrome, 6 cases of Klinefelter syndrome (XXY) and 6 cases of XYY syndrome, as well as 6 additional cases of suggestive ploidy abnormalities. 69 chromosomal aneuploidies were identified out by amniotic karyotyping analysis. Comparative analysis of results by QF-PCR with those by amniotic karyotyping revealed full concordance for 52 cases of non-mosaic aneuploidies, and the discrepancies included: two cases of Y-chromosome structural rearrangements were misclassified as XYY by QF-PCR; for six sex chromosome mosaicism cases, QF-PCR suggested ploidy anomalies only but failed to resolve mosaic composition; and nine undetected cases of balanced rearrangements and deletions /duplications attributed to QF-PCR kit limitations. **Conclusion** QF-PCR can effectively identify out MCC at $\geq 10\%$ thresholds and exerts such advantages as rapid

[收稿日期]2025-04-11

[基金项目]上海市松江区科技攻关项目(2020SJ356)

[作者简介]赵燕玲(1992—),女,主管检验师。研究方向:产前诊断分子遗传学。

[通讯作者]王红坤,副主任医师。

diagnosis and high sensitivity for common chromosomal aneuploidies. However, limitations persist in detecting chromosomal mosaicism composition, balanced translocations and copy number variations (CNVs). So, QF-PCR could be used as an adjunctive screening tool for prenatal aneuploidy diagnosis in clinic.

[Key words] maternal cell contamination; quantitative fluorescent polymerase chain reaction; prenatal diagnosis; chromosomal aneuploidy

近年来,基于聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)检测的分子遗传学诊断技术在产前诊断领域的应用日益普及。相较于传统的细胞染色体核型分析,分子遗传学诊断技术具有无需细胞培养,检测通量高、分析经验依赖度低和敏感性高等优势,已逐渐成为产前诊断不可或缺的技术之一^[1]。产前诊断样本存在可能混有母体血液或组织细胞的风险,从而造成产前诊断结果的误诊或漏诊^[2],因此分析产前诊断样本是否存在母体污染是分子遗传诊断技术开展的必要前提。美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)临床遗传学实验室指南(2021版)规定产前诊断样本应进行母体细胞污染(maternal cell contamination, MCC)排除实验^[3]。短串联重复序列(short tandem repeats, STR)是基因组中广泛存在的一类遗传标记,通常由2~6个碱基组成核心序列,具有高度多态性和遗传稳定性的特点,是目前法医个体识别和亲子鉴定主要技术手段之一^[4]。基于荧光定量PCR(quantitative fluorescent polymerase chain reaction, QF-PCR)的检测技术自上世纪90年代开始应用于产前诊断中,尤其在常见染色体非整倍体的快速诊断和MCC鉴定中表现出明显优势^[5]。本文通过建立不同比例的MCC梯度模型,分析“污染”模型的STR基因座分型图谱特点,评估本实验室QF-PCR技术检测MCC的敏感性,并回顾性分析产前诊断羊水样本MCC发生率。同时比较QF-PCR技术和传统的染色体核型分析技术在诊断常见染色体非整倍体(13/18/21/X/Y)结果的一致性,以期综合评价QF-PCR技术在母体细胞污染鉴定和快速产前诊断中临床应用价值。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

收集2021年1月至2022年12月在本中心因超声异常(软指标异常、结构异常等)、唐筛/无创产前

检测(non-invasive prenatal testing, NIPT)高风险、高龄等指征行介入性产前诊断的产前羊水577例。选取2对经染色体检测为正常的羊水及孕妇外周血用于建立MCC梯度模型。所有孕妇于检测前均接受知情告知并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 仪器与试剂

DNeasy Blood & Tissue Kit (Qiagen)、17个STR基因座复合扩增检测试剂盒(苏州天昊)、Pop7胶、Hi-Di甲酰胺、Liz 600分子内标(Life Technology)、Verit96 PCR仪(ABI)、3500Dx基因分析仪(ABI)、Synergy H1多功能酶标仪(BioTek)。

1.2.2 DNA提取

按DNeasy Blood & Tissue Kit试剂盒说明书提取羊水细胞、脐血、绒毛组织及孕妇外周血基因组DNA。用Synergy H1多功能酶标仪测定提取的DNA浓度及吸光度(A)值。DNA浓度要求大于10ng/ μ L, A260/A280要求1.8~2.0之间。

1.2.3 STR分型检测

17个STR基因座复合扩增检测试剂盒包含12个针对21/18/13染色体的STR位点、2个针对X/Y染色体的STR位点及3个性染色体特异性位点,位点具体信息见表1。反应总体积为20 μ L, PCR扩增体系如下:2 $\times$ PCR缓冲液10 μ L; Taq DNA聚合酶0.45 μ L; PCR引物混合液1 μ L; 无菌纯水7.55 μ L; gDNA样本1 μ L。多重荧光PCR程序:95 $^{\circ}$ C 10min; 7 $\times$ (94 $^{\circ}$ C 20s, 64 $^{\circ}$ C-0.5 $^{\circ}$ C/cycle 40s, 65 $^{\circ}$ C 4min); 28 $\times$ (94 $^{\circ}$ C 20s, 60 $^{\circ}$ C 30s, 65 $^{\circ}$ C 4min); 60 $^{\circ}$ C 1h; Hold at 4 $^{\circ}$ C。纯水稀释PCR产物30倍,取1 μ L稀释后产物与0.1 μ L LIZ500、8.9 μ L Hi-Di甲酰胺混匀后,95 $^{\circ}$ C变性5min,迅速冰浴1min后置于ABI 3500DX基因分析仪进行产物的毛细管电泳检测, GeneMapper v4.1软件分析结果。

表 1 检测体系 17 个 STR 位点信息
Table 1 Information of 17 STR loci in the detection system

探针序号	探针对名称	染色体	染色体位置	重复单元	产物长度范围
1	D13S258	13	q21.33	TAGA	209-285
2	D13S305	13	q13.3	CTTT	439-509
3	D13S634	13	q21.33	GAAA	389-436
4	D13S742	13	q12.12	GAAA	219-289
5	D18S1002	18	q11.2	ATAG	379-419
6	D18S386	18	q22.1	GAAA	472-555
7	D18S391	18	p11.31	TATC	149-181
8	D18S535	18	q12.3	TAGA	151-201
9	D21S1412	21	q22.2	CTTT	260-320
10	D21S1414	21	q21.1	TCTA	379-425
11	D21S1435	21	q21.3	TATC	166-210
12	D21S1446	21	q22.3	TCTA	379-429
13	DXS7132	X	q12	GATA	299-359
14	DXYS218	X/Y	Xp22.33/Yp11.2p11.32	ATAG	119-155
15	AMXY	X/Y	Xp22.2/Yp11.2	—	189-199
16	SRY	Y	Yp11.2	—	129-133
17	TAF9B	X/3	3p26.3/Xq21.1	—	116-121

注：—为性染色体特异性非 STR 位点，无重复单元。

1.2.4 MCC 梯度模型建立

提取 2 对母亲/胎儿共 4 例基因组 DNA 样本(母亲-男胎和母亲-女胎各 1 对),纯化并精确定量 DNA 浓度,建立 MCC 的 0%、5%、10%、20%、40%、100%梯度模型(母亲/胎儿基因组 DNA 质量百分率),并用 1.2.3 中方法对该梯度模型进行检测。

1.2.5 染色体核型分析

常规培养羊水、绒毛细胞和脐血,收获、制片 G 显带,参照人类细胞基因组学国际命名体系[An International System for Human Cytogenomic Nomenclature,ISCN(2020)]标准进行核型分析。

2 结果

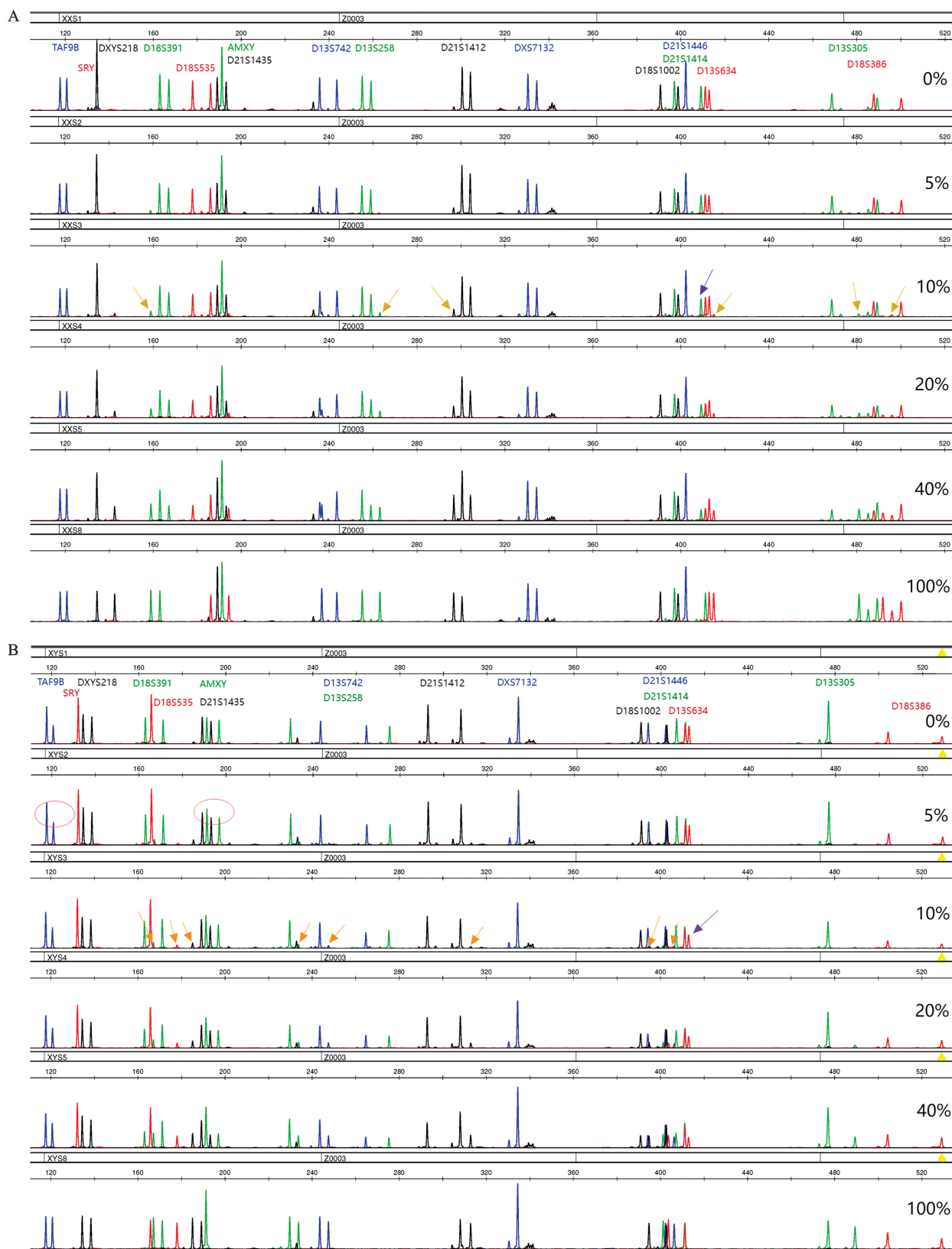
2.1 MCC 梯度模型的 QF-PCR 检测图谱

QF-PCR 检测结果中荧光吸收峰表示每一基因座的等位基因,按以下标准进行 MCC 和倍体判定^[6]:①正常单一二倍体样本为纯合单峰或杂合双峰,双峰面积比 0.80~1.40。②三体样本为杂合双峰或三个峰,双峰面积比 0.45~0.65 或 1.80~2.40

或三峰面积比 0.80~1.40。③有大于 2 个基因座出现三个峰,且三个峰面积比不为 0.80~1.40,可判断存在 MCC。对 2 组不同性别胎儿建立的“污染”模型分别进行检测,在母亲-女胎混合模型中,当混合比例为 5%时,STR 分型图谱与完全羊水细胞(0%)基本相同,无法判断是否存在污染。当混合比例为 10%时,有多个基因座出现三个峰(母源峰出现),并且三峰面积比不为 0.80~1.40(与三体样本中的三峰有区别)。随着“污染”比例增大,母源峰信号愈明显,见图 1A。在母亲-男胎混合模型中,TAF9B 和 AMXY 这两位点均为双峰(女胎样本中 TAF9B 和 AMXY 仅为单峰)。当为完全男胎羊水细胞时(0%),TAF9B 位点双峰面积比为 1.80~2.40,AMXY 位点双峰面积比为 0.80~1.40。当混合比例为 5%时,TAF9B 位点的 3 号染色体与 X 染色体峰面积比<1.80,同时 AMXY 位点的 X 和 Y 峰面积比>1.40,此时可通过这两个位点初步推断存在污染,但可使用的位点仅 2 个,判定 5%的 MCC 的证据尚不充足。当混合比例为 10%时,多个基因

座母源峰出现,且随着混合比例增加母源峰高愈明显, TAF9B 的双峰面积比趋近于 1, AMXY 的 X 和

Y 峰面积比持续增大直至 Y 峰消失。见图 1B。



注:A:母亲-女胎模型;B:母亲-男胎模型。黄色箭头为出现的母源峰,红色圆圈所示为 TAF9B 和 AMXY 两个位点的异常峰面积比。

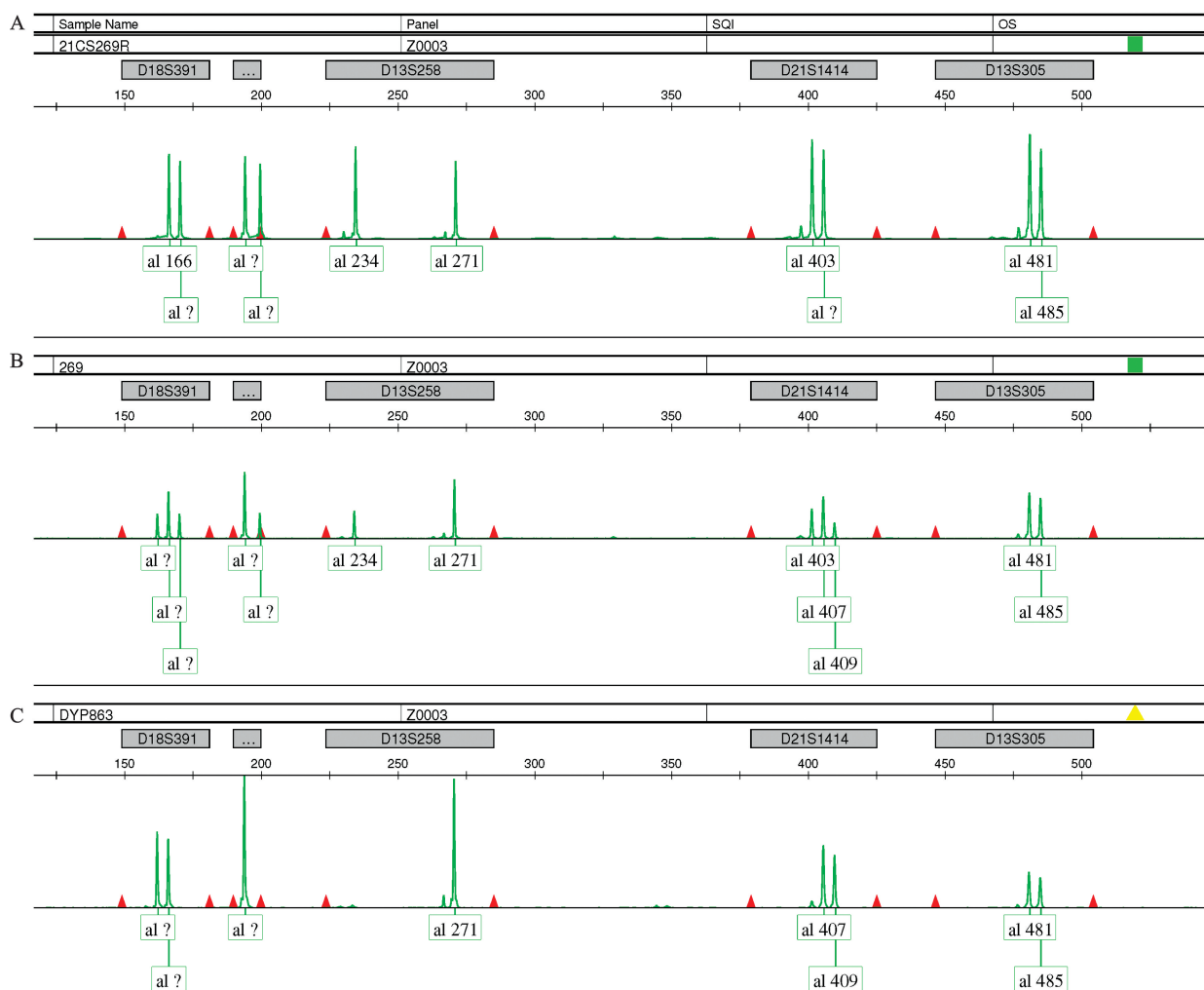
图 1 不同比例细胞污染模型 STR 图谱

Fig.1 STR profiles of MCC models at different proportions

2.2 QF-PCR 检测产前样本 MCC 结果

采集的 577 例羊水样本经离心处理后,其中 3 例呈明显的红色母血细胞沉淀,标记为“污染”样本,对这 3 例样本采用贴壁细胞培养再行 QF-PCR 检测。18 例经离心后细胞沉淀上附有少量的褐色沉淀,标记为“可疑污染”样本,与 556 例正常性状的

羊水细胞沉淀直接进行 QF-PCR 检测。结果显示,3 例培养后的羊水 QF-PCR 结果显示正常倍性;18 例“可疑污染”样本中检测到 1 例 MCC,其余样本 QF-PCR 结果均为正常倍性。上述检出的 1 例 MCC 样本取培养后细胞再行 QF-PCR 检测,经对比证实该未培养羊水样本污染比例约为 40%。见图 2。



注:A:培养后羊水;B:未培养羊水;C:孕妇外周血。

图 2 1 例 MCC 羊水样本培养前后 STR 图谱

Fig. 2 STR profiles of one case of MCC before and after culture of amniotic fluid sample

2.3 QF-PCR 检测与核型分析结果比较

577 例羊水样本均成功进行了核型分析,共检出染色体异常 69 例(11.96%,69/577),其中 21-三体 24 例(含 2 例嵌合),18-三体 11 例,XO 单体 3 例,XXX 综合征 4 例,XXY 综合征 6 例,XXY 综合征 4 例,性染色体嵌合 6 例,Y 结构异常 2 例,其它染色体平衡重组或片段变异 9 例。577 例羊水样本经 QF-PCR 检测全部成功,共检出目标染色体异常

60 例(10.39%,60/577),其中 21-三体 24 例,18-三体 11 例,XO 单体 3 例,XXX 综合征 4 例,XXY 综合征 6 例,XXY 综合征 6 例,提示性染色体异常但无法确定核型的 6 例。结合染色体核型结果比较分析,QF-PCR 无法对性染色体结构异常给出准确的判定,如 QF-PCR 结果中有 2 例判定为 XYY 综合征,但对应的染色体核型分别为 45,XO/46,X,idic(Y)和 46,X,idic(Y);或 6 例核型分析结果为性染色体嵌合的样本,QF-PCR 中 X、Y 染色体上仅显示

为异常倍性的峰图,而无法判定具体性染色体组成。见表 2 所示。

表 2 QF-PCR 检出的 60 例异常结果与核型分析结果对比
Table 2 Comparison of 60 cases of common chromosomal abnormalities by QF-PCR with the results by karyotyping

序号	核型分析结果	QF-PCR 结果	一致性
1~24	47,XN,+21 [*]	21 三倍性,13/18/X/Y 正常倍性 [#]	一致
25~35	47,XN,+18	18 三倍性,13/18/X/Y 正常倍性	一致
36~38	45,XO	X 单倍性,13/18/21 正常倍性	一致
39~42	47,XXX	X 三倍性,13/18/21 正常倍性	一致
43~48	47,XXY	X 二倍性/Y 单倍性,13/18/21 正常倍性	一致
49~52	47,XXY	X 单倍性/Y 二倍性,13/18/21 正常倍性	一致
53	46,X,? idic(Y)(q12)	X 单倍性/Y 二倍性,13/18/21 正常倍性	Y 结构异常
54	45,X[18]/46,X,? idic(Y)(q12)[54]	X 单倍性/Y 二倍性,13/18/21 正常倍性	低比例嵌合和 Y 结构异常
55	45,X[34]/46,XX[16]	TAF9B,DXS7132,DXYS218 位点 X 染色体介于单倍和二倍性间,AMXY,SR Y 无 Y 峰	提示嵌合,QF-PCR 无法精准判定性染色体倍性
56	45,X[12]/46,XX[38]	TAF9B,DXYS218 位点 X 染色体介于单倍和二倍性间,AMXY,SR Y 无 Y 峰	提示嵌合,QF-PCR 无法精准判定性染色体倍性
57	45,X[53]/46,X,dic(X)(q10)[7]	TAF9B,DXS7132 位点 X 染色体介于单倍和二倍性间,AMXY,SR Y 无 Y 峰	提示嵌合,QF-PCR 无法精准判定性染色体倍性
58	45,X[24]/46,XY[56]	TAF9B 位点 X 单倍性,AMXY 位点的 X、Y 峰高比约为 1.5	提示嵌合,QF-PCR 无法精准判定性染色体倍性
59	45,X[37]/46,XY[19]	TAF9B 位点 X 单倍性,AMXY 位点的 X、Y 峰高比约为 2.5	提示嵌合,QF-PCR 无法精准判定性染色体倍性
60	47,XXY[50]/46,XY[20]	TAF9B 位点 X 单倍性,AMXY 位点的 X、Y 峰高比约为 0.6	提示嵌合,QF-PCR 无法精准判定性染色体倍性

注: * 染色体核型分析结果包含 2 例嵌合 T21,分别为 47,XN,+21[37]/46,XN[36]和 47,XN,+21[44]/46,XN[8]。[#] 该 2 例样本的 QF-PCR 结果显示 21 号染色体上的基因座位点不是标准的三体倍性,13/18/X/Y 染色体基因座位点为正常倍性,提示存在 T21 的嵌合。

3 讨论

3.1 MCC 检测在产前诊断中的必要性

自 20 世纪 90 年代开始,QF-PCR 技术开始用于产前诊断染色体异常的检测。以 PCR 为基础的分子诊断技术在产前临床中的应用也越来越广泛,例如针对染色体拷贝数变异(copy number variation,CNV)检测的低深度全基因组拷贝数变异测序(copy number variation sequencing,CNV-seq)和多重连接探针扩增(multiplex ligation dependent probe amplification,MLPA)技术,针对单基因遗传病诊断的实时荧光定量 PCR、Sanger 测序和全外显子测序等^[7-8]。由于羊水、绒毛或脐带血取材过程为侵入母体的操作,产前样本极容易存在 MCC。而低比例的 MCC 都可能干扰分子诊断结果。如卢莎等^[9]研究显示当 MCC>38.4%时重复 CNV 无法检出,MCC>41.3%时缺失 CNV 无法检出,夏勇等^[10]

研究表明 3.125%MCC 即可影响地中海贫血的基因分型结果。因此明确实验室的 MCC 检测体系的敏感性是排除产前诊断样本中的母体细胞污染的保证,亦是确保产前诊断结果准确性的必要前提。

3.2 QF-PCR 技术在 MCC 检测中的应用

本研究通过两组不同性别的胎儿-母亲“污染”梯度模型发现,QF-PCR 检测无法提示女胎样本中 5%的 MCC;对于存在 5%的 MCC 男胎样本,可初步通过 2 个性染色体特异性位点 TAF9B 和 AMXY 峰面积比异常进行分析。由于是定性分析,且可提供分析的位点较少,结果不一定准确,因此本实验室不对 5%的 MCC 进行判定。当体系中存在 10%及以上的 MCC 时,无论胎儿性别,STR 图谱出现明显可辨的特征,即有多个基因座出现三个峰(多出母源峰),并可通过三峰峰高比及覆盖染色体座位区别三体或三倍体样本。以上结果表明本实验室检测体系可检测 10%以上的 MCC,这与杨昕等^[11]的研究结

果相符。严爱贞等^[12]报道利用 ABI 公司的 Identi-filer 检测系统可检测出 5% 左右的 MCC, 提示各检测平台和试剂有不同的 MCC 检出灵敏度。2018 年英国临床基因组科学协会 (Association for Clinical Genomic Science, ACGS) 修订的 QF-PCR 检测非整倍体应用指南第 4 版里规定鉴别 MCC 的实验技术应最少能检测出 10% 的比例^[6], 但在产前基因诊断等项目中, 应根据 MCC 比例对检测结果的影响来选择合适的检测系统。

目前对于 MCC 发生率的报道差异较大。Smeekens 等^[13]报道在产前样本中 MCC 的发生率约为 4.07%~18.84%, 而卢莎等^[9]报道羊水标本的 MCC 发生率约为 0.5%。本文中 MCC 发生率为 0.69% (4/577), 与卢莎等报道的 MCC 发生率较为相近。即便是经验丰富的临床医生严格按照规范的穿刺步骤, 产前样本的 MCC 仍旧无法避免, 因此建议所有的产前诊断中心都应建立一套规范的取样和样本检测前评估流程。本中心遵循的羊水采集和处理方案为: 在超声引导下刺入宫腔, 吸取并弃去最初的 2mL 羊水, 这一过程可减少取样针上留存的母体细胞。对于存在明显红色或褐色的羊水, 先行贴壁细胞培养再进行 QF-PCR 检测; 对于正常性状或可疑性状的羊水, 做好记录后直接进行 QF-PCR 检测, 如果检测提示可能存在 MCC, 则废弃该样本, 等待培养后的羊水细胞再行 QF-PCR 检测。只有当未检出 MCC 方可进行后续分子遗传学诊断实验。本中心执行的方案较好地契合《荧光定量 PCR 技术应用于产前诊断常见染色体非整倍体实验室检测质控规范》指南要求^[14]。

3.3 QF-PCR 技术在常见染色体非整倍体产前诊断中的应用

在检测常见染色体 (13/18/21/X/Y) 非整倍体性能方面, 本研究利用 QF-PCR 技术对 577 例产前诊断样本进行检测, 检测成功率达 100%。共检出目标染色体非整倍体范围内的 60 例异常, 其中可判定结果的 54 例, 提示异常但无法确定核型构成的 6 例。对比细胞核型分析结果, QF-PCR 技术对 24 例 T21 (包括 2 例嵌合体)、11 例 T18 以及 17 例性染色体数目异常均实现了全部检出, 且未出现假阳

性与假阴性情况。对上述 2 例 T21 的嵌合羊水样本, QF-PCR 检测提示了存在嵌合, 并可根据峰高比粗略的估算异常细胞的嵌合比例。以上证实 QF-PCR 在常见染色体数目异常的阳性检出方面与细胞核型分析结果具有高度一致性, 但其对性染色体嵌合或结构异常判定存在困难, 这个跟位点覆盖和技术自身的局限性有关。例如 QF-PCR 结果中 6 例样本存在 X 或 Y 染色体倍性异常, 无法确定具体异常类型, 细胞核型分析结果均为不同比例的性染色体嵌合; 此外有 2 例样本 QF-PCR 结果为 X 单倍性和 Y 二倍性, 判定为 XYY, 但对应的染色体核型分别为 46, X, idic(Y) 和 45, XO/46, X, idic(Y) 嵌合。故而当 X 和 Y 染色体倍性存在异常时, QF-PCR 仅能够起提示作用, 不能给出诊断结果, 应考虑该胎儿的染色体存在嵌合可能性, 此时应结合其他诊断方法予以确诊。

3.4 QF-PCR 技术在产前诊断中应用的建议

综上所述, QF-PCR 技术具有操作简便、检测耗时短、可检测样本量较大以及自动化程度高的优势, 在鉴定 MCC 方面发挥着不可替代的作用。同时在检测常见染色体非整倍体异常方面, 可作为一种快速、有效的辅助诊断手段。但 QF-PCR 技术作为一种定性的分析方法, 尚存在一些技术上的局限性, 如检测位点少、检测 MCC 敏感性低, 无法准确判断性染色体嵌合体及结构异常等。因此在进行 QF-PCR 检测前应告知孕妇 QF-PCR 技术的优势与局限性, 并签署知情同意书。在实际临床工作中, 建议将 QF-PCR 技术作为辅助诊断技术, 不应单独将 QF-PCR 应用于产前诊断。综合运用产前诊断各种技术, 取长补短, 可更好地服务于产前诊断工作。

[参考文献]

- [1] Van den Veyver I B, Chandler N, Wilkins-Haug L E, et al. ISPD Board of Directors. International Society for Prenatal Diagnosis Updated Position Statement on the use of genome-wide sequencing for prenatal diagnosis [J]. Prenat Diagn, 2022, 42(6): 796-803.
- [2] Smeekens S P, Leferink M, Yntema H G, et al. Maternal cell contamination in postnatal umbilical cord blood samples implies a low risk for genetic misdiagnoses [J]. Pre-

- nat Diagn,2024,44(11):1304-1309.
- [3]American College of Medical Genetics and Genomics. ACMG technical standards for clinical genetics laboratories (2021 Revision)[EB/OL]. [https://www.acmg.net/ACMG/Medical-Genetics-Practice-Resources/Genetics_Lab_Standards.aspx](https://www.acmg.net/ACMG/Medical-Genetics-Practice-Resources/Genetics_Lab_Standards/ACMG/Medical-Genetics-Practice-Resources/Genetics_Lab_Standards.aspx).
- [4]Haddrill P R. Developments in forensic DNA analysis [J]. Emerg Top Life Sci,2021,5(3):381-393.
- [5]Pertl B, Yau SC, Sherlock J, et al. Rapid molecular method for prenatal detection of Down's syndrome[J]. Lancet, 1994,343(8907):1197-1198.
- [6]Kathy M, Sue H, Jerry E, et al. ACGS best practice guidelines for use of Quantitative Fluorescence-PCR for the detection of aneuploidy v4[EB/OL]. <https://www.acgs.uk.com/media/11402/qf-pcr-bpg-2018.pdf>, 2018-11-26/2025-04-11.
- [7]Cong X, Zhang T, Li Z, et al. Prenatal diagnosis of a trisomy 7 mosaic case: CMA, CNV-seq, karyotyping, interphase FISH, and MS-MLPA, which technique to choose? [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2024,24(1):338.
- [8]钟丽娟,陈艳,钟容,等. CNV-seq 结合染色体核型分析技术在产前诊断胎儿染色体异常中的价值观察[J],中国妇幼保健研究,2024,35(8):69-75.
- [9]卢莎,王昊,梁丹军,等. 产前诊断样本中母体细胞污染对染色体微阵列技术检测的影响[J]. 中华检验医学杂志, 2020,43(2):153-159.
- [10]夏勇,熊礼宽,麦光兴,等. 低比例母体细胞污染对 α -地中海贫血产前诊断的影响研究[J]. 中国卫生标准管理, 2020,11(16):109-112.
- [11]杨昕,李发涛,甄理,等. 产前诊断病例母体细胞鉴定污染方法的建立及临床应用[J]. 中国妇幼健康研究, 2015,26(4):815-817.
- [12]严爱贞,林炎鸿,李晓丽,等. 亲子鉴定实验用于评估产前诊断中母体细胞污染的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2020,41(19):2355-2358.
- [13]Smeekens S P, Timmermans R, Westra D, et al. Detection of DNA Contamination in Prenatal Samples from Whole Exome Sequencing Data[J]. Clin Chem, 2024,70(8):1056-1063.
- [14]国家卫生健康委临床检验中心产前筛查与诊断实验室间质评专家委员会. 荧光定量 PCR 技术应用于产前诊断常见染色体非整倍体实验室检测质控规范[J]. 中华检验医学杂志, 2019,42(11):923-926.

[专业责任编辑:于学文]

[中文编辑:刘昕田;英文编辑:杨周岐]