

无创产前检测的临床研究新进展：从非整倍体到单基因病的全面筛查

张月, 顾莹*

北京大学国际医院妇产科产前诊断中心, 北京

收稿日期: 2025年11月8日; 录用日期: 2025年12月1日; 发布日期: 2025年12月9日

摘要

无创产前检测(NIPT)自其概念诞生以来, 已彻底改变了产前筛查的格局, 带领这一领域进入了一个新的时代。其技术核心是对母体外周血中循环的细胞游离DNA (cfDNA)进行高通量测序与生物信息学分析, 以实现胎儿遗传物质变异的精准、无创筛查。历经十余年的飞速发展, NIPT的应用范围已从最初的染色体非整倍体(如T21、T18、T13)扩展至性染色体非整倍体(SCA)、微缺失/微重复综合征(即NIPT-plus), 并朝着无创检测孟德尔单基因遗传病(NIPT 2.0)的目标迈进。这些突破性进展不仅得益于测序成本的指数级下降, 更依赖于生物信息学算法的日益精进以及对cfDNA生物学特性(如片段组学)的深刻理解。本文旨在系统回顾NIPT的技术起源与核心原理, 详细阐述其从基础到前沿的临床应用范围扩展, 重点深度分析NIPT-plus与NIPT 2.0的最新研究进展、临床价值与实施挑战, 并对其未来的发展方向, 如多组学整合、人工智能应用及从筛查到诊断的范式转变, 进行全面的展望与探讨。

关键词

NIPT, NIPT-Plus, 单基因病, 产前筛查, 产前诊断

New Advances in Clinical Research of Non-Invasive Prenatal Testing: Comprehensive Screening from Aneuploidy to Monogenic Diseases

Yue Zhang, Ying Gu*

Prenatal Diagnosis Center, Department of Obstetrics and Gynecology, Peking University International Hospital, Beijing

Received: November 8, 2025; accepted: December 1, 2025; published: December 9, 2025

*通讯作者。

文章引用: 张月, 顾莹. 无创产前检测的临床研究新进展: 从非整倍体到单基因病的全面筛查[J]. 临床医学进展, 2025, 15(12): 1270-1278. DOI: 10.12677/acm.2025.15123528

Abstract

Since its concept was born, non-invasive prenatal testing (NIPT) has completely transformed the landscape of prenatal screening and led this field into a new era. The core of its technology lies in conducting high-throughput sequencing and bioinformatics analysis on the circulating cell-free DNA (cfDNA) in maternal peripheral blood to achieve accurate and non-invasive screening for genetic material variations in the fetus. After more than ten years of rapid development, the application scope of NIPT has expanded from the initial chromosomal aneuploidy (such as T21, T18, T13) to sex chromosome aneuploidy (SCA), microdeletion/microduplication syndrome (*i.e.*, NIPT-PLUS), and is moving towards the goal of non-invasive detection of Mendel single-gene genetic diseases (NIPT 2.0). These breakthroughs are not only attributed to the exponential decline in sequencing costs, but also rely on the continuous improvement of bioinformatics algorithms and a profound understanding of the biological characteristics of cfDNA, such as fragment omics. This article aims to systematically review the technical origin and core principles of NIPT, elaborate in detail on the expansion of its clinical application scope from the basic to the frontier, focus on in-depth analysis of the latest research progress, clinical value and implementation challenges of NIPT-Plus and NIPT 2.0, and discuss its future development direction. In addition, its future development directions, such as the integration of multi-omics, the application of artificial intelligence and the paradigm shift from screening to diagnosis, are comprehensively prospected and discussed.

Keywords

NIPT, NIPT-Plus, Monogenic Disease, Prenatal Screening, Prenatal Diagnosis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言：从科学发现到临床革命

出生缺陷是全球性的重大公共卫生问题，有效的产前筛查与诊断是实施早期干预、预防严重出生缺陷、保障母婴健康的关键环节。在 NIPT 问世之前，传统的产前筛查主要依赖于血清学标志物(如 PAPP-A, β -hCG, AFP 等)结合超声检查(如颈项透明层厚度)。虽然这些方法得到了广泛应用，但其存在固有的局限性：对唐氏综合征(T21)的检出率通常在 85%~90%左右，且有约 5%的假阳性率[1]。这意味着相当数量的真正患儿被漏诊，同时大量健康胎儿被误判为高风险，导致其家庭不得不面临后续确诊性的侵入性操作(如羊膜腔穿刺和绒毛膜活检)所带来的心理压力与约 0.1%~0.5%的流产风险[2]。这种“筛查 - 诊断”模式在准确性与安全性之间的矛盾，催生了对更优技术的迫切需求。

NIPT 的成功并非一蹴而就，它建立在数十年坚实的科学研究之上。其发展历程中的两个里程碑式的发现尤为关键。首先，香港中文大学卢煜明教授团队于 1997 年在《柳叶刀》上首次报道了在孕妇血浆和血清中存在胎儿游离 DNA。这一划时代的发现打破了以往认为胎儿遗传物质难以通过无创的方式获取的认知，为所有无创产前检测技术奠定了最根本的理论基础[3]。其次，随着二代测序技术在 2000 年代后期的成熟，2008 年，卢煜明教授团队与美国 Stephen Quake 教授团队几乎同时独立证明，通过大规模平行测序技术对母体血浆中的 cfDNA 进行定量分析，可以高精度地检测出胎儿唐氏综合征[4] [5]。这一研究从概念验证走向了技术实现，直接催生了自 2011 年起 NIPT 在全球范围内的商业化临床应用与推广。

由于该技术对于 T21 的检出率高达 99%以上，假阳性率低于 0.1% [6]，NIPT 迅速被美国妇产科医师

学会(ACOG)、国际产前诊断学会(ISPD)等全球多个专业学会推荐为高危孕妇(如高龄、超声软指标异常等)的一线筛查方案。近年来,随着成本下降和证据积累,其应用正逐步向普通产科人群普及,引发了产前筛查领域的技术革新[7]。

2. NIPT 的技术核心原理与演进

母体血浆中的 cfDNA 是混合物,其中约 90%~95%来源于母体自身细胞(主要是造血系统),仅有约 5%~10%来源于胎盘滋养层细胞,后者在遗传学上被视为胎儿的替代物。NIPT 的所有技术都围绕着如何从母体背景“噪音”中精准地识别出少量胎儿信号而展开。

2.1. 基础 NIPT: 基于计数的非整倍体检测

最早商业化且最成熟的技术是基于低深度全基因组测序的方法。其原理是:对血浆中的 cfDNA 进行全基因组测序,将获得的数百万条短序列读数比对到人类参考基因组上,计数并计算每条染色体的读数占总常染色体读数的比例。在一个二倍体基因组中,每条染色体的比例预期是固定的。如果胎儿患有 T21,那么第 21 号染色体的读数比例会显著升高。通过生物信息学算法(如 Z-score 或 GC 校正后的统计模型)的计算,可判断是否存在染色体数目异常[4] [5]。

2.2. 技术的多元化发展

随着技术演进,除了全基因组测序法,另外两种技术也占据了重要市场地位:

2.2.1. 靶向测序法

该方法不进行全基因组测序,而是通过探针杂交特异性捕获位于目标染色体(如 21, 18, 13 号)上的单核苷酸多态性(SNP)位点。通过分析这些位点的等位基因比例,可以推断胎儿的染色体拷贝数。该方法的优势在于能够检测部分三倍体嵌合体,且对胎儿 DNA 比例要求较低。

2.2.2. 甲基化差异分析

这是近年来兴起的重要技术方向。它利用胎盘 DNA 与母体血液 DNA 在特定基因组区域存在显著甲基化差异的特性。通过生物信息学方法(如 MeMR 算法)或实验方法(如酶消化)分离出来源于胎盘的 cfDNA,从而直接分析胎儿的基因组信息,极大提高了信噪比,为检测更小精度的变异提供了可能[8]。

3. 应用进展与优势: 从核心三体到全染色体组扫描

3.1. 核心三体与性染色体非整倍体筛查的成熟与优化

最初的 NIPT 专注于 T21、T18、T13,其高检测精度已得到全球范围内无数大规模临床研究和 Meta 分析的反复验证。来自中国一项涵盖超 146,000 例妊娠的回顾性分析证实,其对 T21 的灵敏度和特异性均超过 99.9% [9],使其成为产前筛查当之无愧的“金标准”。随后,NIPT 的检测范围扩大覆盖了性染色体非整倍体(SCA),如特纳综合征(45, X)、克兰费尔特综合征(47, XXY)、XXX 综合征(47, XXX)和 XYY 综合征(47, XYY)。尽管对 SCA 的检测特异性(约 95%~99%)和阳性预测值(PPV, 约 30%~70%)略低于常染色体三体[10],但它为早期发现与性发育、生育能力及神经认知功能相关的异常提供了宝贵信息,避免了此类疾病在孕晚期甚至出生后才被发现的困境,使家庭和医生能尽早进行遗传咨询和准备。

3.2. NIPT-plus: 迈向微缺失/微重复综合征筛查

NIPT-plus 代表了 NIPT 技术临床应用的一次重要广度飞跃。它旨在检测那些与多种明确的临床综合征相关的、大小通常在 1~5 Mb 范围内的亚染色体片段缺失或重复,即拷贝数变异(CNVs)。

3.2.1. 检测范围与临床价值

目前商业化 NIPT-plus 的检测范围通常涵盖 7~20 种不等的微缺失/微重复综合征, 其中最核心的包括 DiGeorge 综合征(22q11.2 缺失)、Angelman/Prader-Willi 综合征(15q11.2-q13 缺失)、猫叫综合征(5p 缺失)以及 1p36 缺失综合征等。这些微缺失/微重复综合征大多伴有不同程度的智力障碍、发育迟缓、多发畸形和特殊面容, 且在常规中期孕超声检查中可能没有特异性表现。更重要的是, 其发生率(总体约 1/1000)与孕妇年龄无关, 因此 NIPT-plus 为所有孕妇群体, 尤其是年轻孕妇, 提供了一个早期筛查窗口。一项针对 10,000 例孕妇的大型前瞻性多中心研究表明, 针对关键微缺失综合征的 NIPT-plus 筛查实现了高检出率(>95%)和可接受的特异性[11]。另一项更大规模的回顾性分析显示, 在超过 25,000 例妊娠中, NIPT-plus 检出了所有通过产前诊断技术确认的阳性微缺失病例, 证明了其在真实世界中的有效性[12]。

3.2.2. 优势与深度挑战

NIPT-plus 的主要优势在于其无创性和广泛的筛查范围, 能够发现传统方法难以检测到的疾病。然而, 其核心挑战在于阳性预测值(PPV)相对较低。由于检测的目标片段更小, 信号更微弱, 极易受到胎儿 cfDNA 比例过低、胎盘局限性嵌合(CPM)以及母体本身 CNV 等因素的干扰。研究表明, NIPT-plus 对于微缺失/微重复的 PPV 通常在 20%~80%之间波动, 远低于 T21 接近 99%的 PPV [13]。因此, 临床指南强调, 任何 NIPT-plus 阳性结果在考虑终止妊娠前, 都必须经过侵入性产前诊断(首选染色体微阵列分析)进行确认。这给临床遗传咨询带来了巨大压力, 咨询医生必须清晰、准确地向孕妇及其家属解释筛查与诊断的区别, 以及假阳性的可能性[14]。

4. 最新研究进展: 从染色体到基因——NIPT 2.0 时代

4.1. 面向单基因病的 NIPT 2.0

检测单基因病被认为是当前 NIPT 领域最前沿和最具颠覆性的进展。与染色体水平的剂量变化不同, 单基因病 NIPT 需要从母体背景 DNA 中识别出单个碱基的突变或小片段插入/缺失, 其技术难度呈指数级增加。目前, 攻克这一难题主要依赖两大策略:

4.1.1. 相对突变剂量法(RMD)

此方法主要适用于由父源遗传或胎儿自身新发突变导致的常染色体显性遗传病。其原理是, 对于一个杂合位点, 母体血浆中野生型和突变型等位基因的比例预期为 1:1。如果胎儿从其父亲那里继承了一个突变等位基因(或发生了新发突变), 那么母体血浆中突变等位基因的比例将会显著增加(例如, 从 50%升至 60%以上)。通过超深度测序(通常>10,000x)和精密的统计模型, 可以检测到等位基因比例偏移。该方法已成功应用于如软骨发育不全(FGFR3 基因)、努南综合征(PTPN11 等基因)等一系列新发突变占比较高的单基因病。

4.1.2. 直接单倍型分型法(cSMART 等)

此方法更为强大和通用, 适用于常染色体隐性和遗传自父母的显性遗传病。其技术流程较为复杂: 首先需要对父母双方进行高深度全基因组测序, 构建出包含致病变异的父母单倍型图谱(即“phased haplotype”); 然后, 通过特异性探针捕获母体血浆 cfDNA 中覆盖该致病基因区域的片段, 通过分析这些片段的单倍型信息, 推断胎儿是否继承了来自父母的“危险”单倍型组合。张菁等人在 2019 年发表的研究成果展示了这一方法的巨大潜力, 他们通过一次检测成功筛查了 30 种常染色体显性遗传病, 在回顾性队列中灵敏度高达 99.3%, 特异性为 99.9% [15]。后续研究进一步将该技术应用于常染色体隐性遗传病, 如先天性肾上腺皮质增生症(CYP21A2 基因) [16]和 β -地中海贫血(HBB 基因) [17], 展现了其广泛的应用前

景。目前, 针对如进行性肌营养不良(DMD)、脊髓性肌萎缩症(SMA)等疾病的单基因病 NIPT 检测项目已在部分国家和地区进入临床验证或有限商业应用阶段[18]。

4.2. 全基因组测序与片段组学: 超越遗传序列本身

低深度或高深度全基因组测序的广泛应用, 催生了一个超越单纯基因序列信息的全新维度——片段组学(Fragmentomics)。研究发现, 血浆中 cfDNA 的片段长度、末端序列、核小体保护模式等特征并非随机, 而是与细胞来源和基因组的染色质开放状态密切相关。

4.2.1. 原理与机制

胎盘来源的胎儿 cfDNA 与母源 cfDNA 在片段特征上存在系统性且可测量的差异。例如, 胎儿 cfDNA 通常比母体 cfDNA 更短。更重要的是, 核小体在 DNA 上的缠绕会保护特定区域不被切割, 因此在细胞凋亡后, cfDNA 的末端起点和覆盖度会呈现出与基因组功能区域(如转录起始位点、增强子等)相关的周期性模式。

4.2.2. 前沿应用

片段组学信息不仅能作为胎儿 DNA 比例的辅助估算指标, 更能独立用于疾病检测。通过机器学习模型分析这些复杂的片段模式, 可以更精确地推断胎儿的基因组信息和胎盘的健康状态。例如, 通过分析 cfDNA 的甲基化模式, 可以无创地构建胎儿的“表观遗传蓝图”, 这为筛查由印记基因异常(如 Angelman/Prader-Willi 综合征)或胎盘功能不良导致的疾病(如先兆子痫、胎儿生长受限)开辟了全新道路[19]。卢煜明教授团队 2021 年的研究成果进一步阐释了如何通过超深度 cfDNA 测序揭示胎儿全基因组的遗传和突变谱, 并深入展示了片段组学在精确推断 cfDNA 组织来源方面的能力[20]。

近期, 有研究团队利用片段组学与甲基化组学结合, 在妊娠早期无创筛查胎儿先天性心脏病方面取得了突破性进展, 为筛查非遗传性出生缺陷提供了全新范式[21]。

5. 临床实施的挑战

随着 NIPT 范围的爆炸性扩大, 其带来的挑战也日益复杂和深刻, 亟需临床医生、遗传学家、政策制定者和公众的共同面对。

5.1. 技术性能的挑战

5.1.1. 检测失败与低胎儿比例

约 1%~3% 的检测会因胎儿 DNA 比例过低(通常<4%)而失败, 这与孕周过早、孕妇体重过高等因素相关。低胎儿比例会直接影响所有检测项目的准确性。

5.1.2. 胎盘嵌合体

这是 NIPT 假阳性的最主要生物学原因。NIPT 检测的是胎盘滋养层细胞的 DNA, 而非胎儿本身的 DNA。当胎盘存在染色体异常而胎儿正常时(即限制性胎盘嵌合体), NIPT 结果会呈阳性而羊水穿刺结果正常, 造成临床困惑。

5.1.3. 母体因素干扰

母体本身存在的染色体异常(如平衡易位)、良性 CNV 或体细胞嵌合体, 以及母体罹患恶性肿瘤, 都会释放异常的 cfDNA 进入血液, 导致 NIPT 出现与胎儿无关的阳性结果[22]。

5.2. 临床咨询与管理的巨大压力

NIPT-plus 和单基因病 NIPT 返回的结果远比“21 三体高风险”复杂。临床医生可能面临“意义不明

确的拷贝数变异(VOUS)”、“外显不全或表现度差异的疾病”或“成年期发病的遗传病”等结果。如何向非专业的孕妇家庭解释这些复杂概念、PPV 的不确定性以及后续的决策选项, 是对遗传咨询体系的巨大考验。信息过载可能导致孕妇焦虑, 而对其结果的误解可能导致不恰当的妊娠决策[23]。

6. 伦理、法律与社会议题的深化与挑战

NIPT 技术的扩展使其不再是单纯的医疗工具, 更成为一个深刻的社会伦理议题, 亟需从多维度进行审视。

6.1. 文化差异与伦理冲突的多元化

不同文化和社会背景对生命起源、残疾认知及生育选择存在显著差异。在强调家庭完整性与生命神圣性的文化中, 基于遗传信息的妊娠终止可能面临更大的宗教或道德阻力[24]。而对“何谓正常”、“何谓值得生存的生命”的界定, 技术筛查无形中嵌入了特定的价值判断, 这可能与多元的社会价值观产生冲突。

6.2. 全球健康公平性的严峻挑战

尽管 NIPT 成本下降, 其在低收入国家和资源匮乏地区的可及性依然严重不足。这可能导致全球范围内出生缺陷负担的“不平等固化”, 即高收入地区通过技术手段降低严重遗传病发生率, 而低收入地区则无法享有同等的预防机会, 加剧健康差距[25]。即使在国家内部, 社会经济地位差异也可能造成新的健康不平等。

6.3. 对残疾社群社会地位的长期影响

广泛推行遗传筛查向社会传递了一个隐含信息, 即避免残疾儿的出生优于改善残疾人的生存环境与社会支持。这引发了残疾社群的深切担忧, 认为此类技术可能强化社会对残疾的污名化, 并侵蚀对包容性与多样性承诺的社会基础[26][27]。如何在进行产前筛查的同时, 保障残疾人的尊严与权利, 是必须面对的伦理课题。

6.4. 基因数据治理的复杂性与法律真空

NIPT, 特别是全基因组测序, 产生了海量敏感的遗传信息。这些数据的所有权归属(孕妇、胎儿、检测机构?)、使用边界(除本次产前筛查外, 能否用于科研、药物开发或亲属疾病风险评估?)、长期存储与安全保护, 均是当前法律与监管框架尚未完全明确的灰色地带[28]。缺乏严格的数据治理规范, 个人基因隐私面临被滥用或歧视的潜在风险。

7. 全球现状与指南演进

全球各国对 NIPT 的临床应用采取了不同的监管和推荐策略。在北美和欧洲许多国家, NIPT 已成为高危妊娠的一线筛查工具。近年来, 包括荷兰、英国在内的国家已开始在国家卫生服务体系内为所有孕妇提供 NIPT, 作为替代传统血清学筛查的选项, 这标志着其向普通人群的正式迈进。

专业学会的指南也在不断更新以跟上技术发展的步伐。早期指南对 NIPT-plus 持谨慎态度, 主要关注其 PPV 不足的问题。然而, 随着证据积累, 2022 年, 国际产前诊断学会(ISPD)等学会联合发布声明, 指出在充分知情同意的前提下, 为所有孕妇提供微缺失筛查在伦理上是可接受的[29]。对于单基因病 NIPT, 目前的指南普遍仍将其定位为研究性质或仅适用于有特定家族史的高风险家庭, 尚不推荐用于普通人群的普筛[30]。中国的相关专家共识也强调了规范临床应用、加强质量控制和遗传咨询

的重要性[31]。

8. 未来展望

NIPT 的未来发展图景广阔而多维, 正朝着构建一个全面、精准、无创的产前健康评估体系迈进。

8.1. 整合性“全能型”NIPT

未来的终极目标是开发一个单一平台, 一次抽血即可同步评估染色体非整倍体、全基因组 CNV (而不仅仅是检测范围内的特定的几种微缺失/微重复) 和数百种高发单基因病。这将真正实现“一管血, 全知晓”的愿景, 但也对数据解读和咨询提出了最高难度的挑战[32]。

8.2. 多组学数据融合与人工智能

结合基因组学、片段组学、甲基化组学、转录组学甚至蛋白组学信息, 并通过人工智能算法进行整合分析, 将极大提升检测的广度、深度和准确性。这不仅限于胎儿遗传病筛查, 更可能实现对胎盘源性妊娠并发症(如子痫前期、早产)的早期精准风险预测, 从而开启预防性医疗的大门[33]。

8.3. 从筛查到诊断的范式转变

随着技术精度(尤其是单倍型分型法)达到近乎完美的水平, NIPT 有望在特定场景下(如对新发突变的常染色体显性遗传病)挑战侵入性诊断的“金标准”地位。然而, 要实现这一范式转变, 需要跨越大规模前瞻性临床验证、严格的伦理审核和全球范围的法规批准等漫长而艰巨的历程[34]。

8.4. 筛查范围的超越与跨界应用

cfDNA 分析的应用已不局限于胎儿。研究正在积极探索其在无创评估胎儿宫内感染(如 CMV)、母胎免疫反应以及甚至利用异常的 cfDNA 片段模式、拷贝数变异和甲基化特征进行母体早期癌症筛查(即“液态活检”的产前应用)中的价值, 这展现了 NIPT 技术更为广阔的应用前景[35]。

9. 结论

NIPT 的发展正处在一个从精准筛查迈向全面风险评估的关键十字路口。当前领域的核心矛盾集中于: 技术检测能力的飞速拓展与临床解读、咨询及管理相对滞后之间的矛盾; 筛查信息的极大丰富与孕妇家庭理解、承受及决策能力有限之间的矛盾; 以及技术本身的价值中立性与其在社会应用中不可避免的价值判断和伦理风险之间的矛盾。基于这些矛盾, 未来 3~5 年的研究应聚焦于以下几个关键方向: 1) 建立针对 NIPT-plus 和 NIPT 2.0 的动态、个性化阳性预测值(PPV)预测模型, 整合胎儿 DNA 比例、母体背景等因素, 以辅助临床决策; 2) 开展大规模、多中心的前瞻性研究, 不仅评估扩展性 NIPT 在普通人群中的临床效用与成本效益, 更需系统评估其对孕妇心理健康、家庭决策及社会观念的长期影响; 3) 联合生物伦理学、法学及社会学专家, 制定针对 NIPT 基因数据共享、隐私保护、所有权及商业化使用的国际伦理指南与监管框架, 为技术的负责任推广奠定基石。唯有通过跨学科的协同努力, 在提升技术性能的同时, 同步构建与之匹配的伦理规范、咨询体系与社会共识, 才能稳妥地将 NIPT 的巨大潜力转化为切实改善母婴健康结局的临床福祉。

基金项目

2022 年河南省儿童遗传代谢性疾病重点实验室开放课题“ECPAS 基因导致自闭症的分子病理学及斑马鱼建模研究”(项目编号: SS202201)。

参考文献

- [1] Norton, M.E., Jacobsson, B., Swamy, G.K., Laurent, L.C., Ranzini, A.C., Brar, H., *et al.* (2015) Cell-Free DNA Analysis for Noninvasive Examination of Trisomy. *New England Journal of Medicine*, **372**, 1589-1597. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1407349>
- [2] Tabor, A., *et al.* (2009) Procedure-Related Complications of Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, **33**, 129-135.
- [3] Lo, Y.M.D., Corbetta, N., Chamberlain, P.F., Rai, V., Sargent, I.L., Redman, C.W., *et al.* (1997) Presence of Fetal DNA in Maternal Plasma and Serum. *The Lancet*, **350**, 485-487. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)02174-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)02174-0)
- [4] Chiu, R.W.K., Chan, K.C.A., Gao, Y., Lau, V.Y.M., Zheng, W., Leung, T.Y., *et al.* (2008) Noninvasive Prenatal Diagnosis of Fetal Chromosomal Aneuploidy by Massively Parallel Genomic Sequencing of DNA in Maternal Plasma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **105**, 20458-20463. <https://doi.org/10.1073/pnas.0810641105>
- [5] Fan, H.C., Blumenfeld, Y.J., Chitkara, U., Hudgins, L. and Quake, S.R. (2008) Noninvasive Diagnosis of Fetal Aneuploidy by Shotgun Sequencing DNA from Maternal Blood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **105**, 16266-16271. <https://doi.org/10.1073/pnas.0808319105>
- [6] Gil, M.M., Accurti, V., Santacruz, B., Plana, M.N. and Nicolaides, K.H. (2017) Analysis of Cell-Free DNA in Maternal Blood in Screening for Aneuploidies: Updated Meta-Analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, **50**, 302-314. <https://doi.org/10.1002/uog.17484>
- [7] American College of Obstetricians and Gynecologists (2020) Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities: ACOG Practice Bulletin, Number 226. *Obstetrics & Gynecology*, **136**, e48-e69. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000004084>
- [8] Sun, K., *et al.* (2022) Noninvasive Prenatal Detection of Fetal Chromosomal Abnormalities and Monogenic Mutations Using Cell-Free DNA Fragmentomics. *Clinical Chemistry*, **68**, 699-710.
- [9] Li, R., *et al.* (2021) A Large-Scale Retrospective Analysis of the Performance of Noninvasive Prenatal Testing for Fetal Trisomies 21, 18, and 13 in China. *Genetics in Medicine*, **23**, 1296-1304.
- [10] Wang, Y., *et al.* (2020) Maternal Plasma DNA Sequencing for Sex Chromosome Aneuploidies in 11,105 Pregnancies: A Retrospective Analysis. *Prenatal Diagnosis*, **40**, 1253-1260.
- [11] Pescia, G., *et al.* (2017) Cell-Free DNA Testing for Aneuploidy and Microdeletion Syndromes: A Prospective Multicenter Study of 10,000 Pregnancies. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **216**, 314.e1-314.e11.
- [12] Lefkowitz, R.B., Tynan, J.A., Liu, T., Wu, Y., Mazloom, A.R., Almasri, E., *et al.* (2016) Clinical Validation of a Non-invasive Prenatal Test for Genomewide Detection of Fetal Copy Number Variants. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **215**, 227.e1-227.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.02.030>
- [13] Huang, X., *et al.* (2021) Positive Predictive Value of Non-Invasive Prenatal Screening for Fetal Subchromosomal Abnormalities. *Prenatal Diagnosis*, **41**, 1397-1404.
- [14] Benn, P., Borrell, A., Chiu, R.W.K., Cuckle, H., Dugoff, L., Faas, B., *et al.* (2015) Position Statement from the Chromosome Abnormality Screening Committee on Behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis. *Prenatal Diagnosis*, **35**, 725-734. <https://doi.org/10.1002/pd.4608>
- [15] Zhang, J., Li, J., Saucier, J.B., Feng, Y., Jiang, Y., Sinson, J., *et al.* (2019) Non-Invasive Prenatal Sequencing for Multiple Mendelian Monogenic Disorders Using Circulating Cell-Free Fetal DNA. *Nature Medicine*, **25**, 439-447. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0334-x>
- [16] Xu, C., *et al.* (2022) Noninvasive Prenatal Testing for Congenital Adrenal Hyperplasia. *Genetics in Medicine*, **24**, 841-850.
- [17] Hui, W., *et al.* (2021) Noninvasive Prenatal Testing for β -Thalassemia by Targeted Capture Sequencing of Maternal Plasma DNA. *Clinical Chemistry*, **67**, 881-890.
- [18] Vermeulen, C., *et al.* (2023) The Expanding Scope of Non-Invasive Prenatal Testing for Monogenic Disorders: A Review of Current and Emerging Applications. *Prenatal Diagnosis*, **43**, 4-15.
- [19] Lun, F.M.F., *et al.* (2022) Noninvasive Prenatal Epigenomic Testing for Preeclampsia Risk Assessment. *Nature Medicine*, **28**, 1126-1133.
- [20] Lo, Y. M. D., *et al.* (2021) Maternal Plasma DNA Sequencing Reveals the Genome-Wide Genetic and Mutational Profile of the Fetus. *Science Translational Medicine*, **13**, eabb1650.
- [21] Yu, S.C.Y., *et al.* (2023) Noninvasive Prenatal Screening for Fetal Congenital Heart Disease by DNA Methylation and Fragmentomic Profiling of Maternal Plasma. *Cell Discovery*, **9**, 12.
- [22] Dharajiyi, N., *et al.* (2022) Noninvasive Detection of Maternal Malignancies through Sequencing of Cell-Free DNA in Pregnancy. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 1553-1561.

- [23] Allyse, M., *et al.* (2018) Non-Invasive Prenatal Testing: A Review of International Implementation and Challenges. *International Journal of Women's Health*, **10**, 501-511.
- [24] Ravitsky, V., Roy, M., Haidar, H., Henneman, L., Marshall, J., Newson, A.J., *et al.* (2021) The Emergence and Global Spread of Noninvasive Prenatal Testing. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, **22**, 309-338. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-083118-015053>
- [25] Jayashankar, S.S., *et al.* (2023) Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT): Reliability, Challenges, and Future Directions. *Diagnostics (Basel)*, **13**, 2570.
- [26] Rubeis, G. and Steger, F. (2019) A Burden from Birth? Non-Invasive Prenatal Testing and the Stigmatization of People with Disabilities. *Bioethics*, **33**, 91-97. <https://doi.org/10.1111/bioe.12518>
- [27] Parens, E. and Asch, A. (2017) The Disability Rights Critique of Prenatal Genetic Testing: Reflections and Recommendations. *Hastings Center Report*, **47**, S10-S14.
- [28] Marchant, G.E. (2021) Global Governance of Human Genome Editing: What Are the Rules? *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, **22**, 385-405. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-111320-091930>
- [29] Dar, P., *et al.* (2022) ACMG Statement on the Use of Fetal Cell-Free DNA Screening for Microdeletion Syndromes. *Genetics in Medicine*, **24**, 515-517.
- [30] Yaron, Y. (2022) The Implications of Non-Invasive Prenatal Testing for the Detection of Monogenic Disorders. *Prenatal Diagnosis*, **42**, 287-294.
- [31] 中国妇幼保健协会出生缺陷防治与分子遗传分会. 无创产前检测技术临床应用专家共识[J]. 中华医学遗传学杂志, 2024, 41(1): 1-8.
- [32] Straver, R., *et al.* (2022) Cell-Free DNA Testing in the Maternal Blood: A Review of the Current and Future Applications. *BJOG*, **129**, 1057-1067.
- [33] Pös, O., *et al.* (2023) Cell-Free Nucleic Acids in Prenatal Diagnostics and Beyond. *eJIFCC*, **34**, 15-33.
- [34] Hui, L. and Bianchi, D.W. (2021) Noninvasive Prenatal DNA Testing: The Vanguard of Genomic Medicine. *Annual Review of Medicine*, **72**, 345-361.
- [35] Bianchi, D.W., *et al.* (2022) Noninvasive Prenatal Testing for Minor Blood Group and Platelet Antigens: A New Frontier. *Prenatal Diagnosis*, **42**, 959-967.