

高龄孕妇产前筛查与产前诊断策略评估

农丽颜, 朱梦洁, 张素华, 居云, 傅丹*

扬州大学附属苏北人民医院妇产科, 江苏 扬州

收稿日期: 2026年3月21日; 录用日期: 2026年4月16日; 发布日期: 2026年4月22日

摘要

目的: 探讨不同产前诊断指征的高龄孕妇胎儿染色体异常的发生率和各种优生学检查的诊断效能, 为出生缺陷防控提供依据。方法: 纳入了2019~2024年在苏北人民医院产检并完成随访的高龄孕妇3378例, 按指征及年龄分组, 以羊水穿刺结果或分娩新生儿结局为金标准, 比较异常检出率并评估NIPT的诊断效能。结果: 胎儿染色体异常总检出率为5.57% (56/1005), 组1检出3例T21 (11.5%) 和1例T18 (3.8%); 组2检出9例T21 (27.3%)、1例T18 (3.0%) 及3例SCA (9.1%); 组3检出微缺失/微重复3例(9.7%); 组4检出7例T21 (0.77%)、5例SCA (0.55%)、9例平衡易位(0.98%) 及14例微缺失/微重复(1.5%)。NIPT对T21、T18及SCA的灵敏度均为100.0%, 特异度为97.1%、99.3%和97.2%; 染色体异常检出率随年龄增长而升高, 不同年龄组间差异有统计学意义($\chi^2 = 14.935, P < 0.001$)。结论: 高龄孕妇胎儿染色体异常随年龄增加而升高, 单纯高龄预测不足, 应结合其他产前诊断指征, NIPT筛查效力较高, 必要时仍需行染色体微阵列分析排除拷贝数变异(CNV)。

关键词

出生缺陷, 高龄孕妇, 产前诊断, NT筛查, NIPT

Prenatal Screening and Diagnostic Strategies in Advanced Maternal Age

Liyan Nong, Mengjie Zhu, Suhua Zhang, Yun Ju, Dan Fu*

Department of Obstetrics and Gynecology, Northern Jiangsu People's Hospital Affiliated to Yangzhou University, Yangzhou Jiangsu

Received: March 21, 2026; accepted: April 16, 2026; published: April 22, 2026

Abstract

Objective: To investigate the incidence of fetal chromosomal abnormalities and the diagnostic performance of various eugenics screening methods in advanced-age pregnant women with different prenatal diagnostic indications, providing a basis for birth defect prevention and control. **Methods:**

*通讯作者。

文章引用: 农丽颜, 朱梦洁, 张素华, 居云, 傅丹. 高龄孕妇产前筛查与产前诊断策略评估[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 4350-4356. DOI: 10.12677/acm.2026.1641703

A total of 3378 advanced-age pregnant women who underwent antenatal care and completed follow-up at Northern Jiangsu People's Hospital from 2019 to 2024 were included. They were grouped according to indication and age. Using amniocentesis results or neonatal delivery outcomes as the gold standard, abnormal detection rates were compared and the diagnostic efficacy of non-invasive prenatal testing (NIPT) was evaluated. Results: The overall detection rate of fetal chromosomal abnormalities was 5.57% (56/1005). Group 1 detected 3 cases of T21 (11.5%) and 1 case of T18 (3.8%); Group 2 detected 9 cases of T21 (27.3%), 1 case of T18 (3.0%), and 3 cases of sex chromosome abnormalities (SCA, 9.1%); Group 3 detected 3 cases of microdeletions/microduplications (9.7%); Group 4 detected 7 cases of T21 (0.77%), 5 cases of SCA (0.55%), 9 cases of balanced translocations (0.98%), and 14 cases of microdeletions/microduplications (1.5%). The sensitivity of NIPT for T21, T18, and SCA was 100.0%, with specificities of 97.1%, 99.3%, and 97.2%, respectively. The detection rate of chromosomal abnormalities increased with maternal age, showing a statistically significant difference among age groups ($\chi^2 = 14.935, P < 0.001$). Conclusion: The incidence of fetal chromosomal abnormalities in advanced-age pregnant women rises with increasing maternal age. Prediction based on age alone is insufficient and should be combined with other prenatal diagnostic indications. NIPT shows high screening efficacy, but chromosomal microarray analysis (CMA) remains necessary when needed to exclude copy number variations (CNV).

Keywords

Birth Defects, Advanced Maternal Age, Prenatal Diagnosis, NT Screening, NIPT

Copyright © 2026 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

根据联合国发布的《世界人口展望 2024》，全球高龄女性的生育率从 2000 年的 15.6 上升至 2025 年的 18.03，预计到 2050 年将上升至 19.03 左右[1]，可见高龄妊娠在全球范围内持续增加。既往研究显示子代出生缺陷与父母年龄有显著相关[2]，高龄孕妇(Advanced Maternal Age, AMA)，即预产期年龄 ≥ 35 岁，妊娠出生缺陷发生率较 20~35 岁妊娠有所增加，其结局可表现为智力障碍、多系统障碍、生长迟缓等，常会伴随较重的医疗与社会负担[3]。染色体异常是出生缺陷的重要遗传学原因之一，因此开展产前筛查和产前诊断对降低不良妊娠结局具有重要意义。随着非侵入性的产前筛查技术不断发展和完善，尽管侵入性产前诊断是临床使用的金标准[4]，但在高龄人群中，基于不同指征与超声结果实现风险分层、减少不必要的穿刺，仍是临床决策的重点。本研究通过回顾分析 3378 例高龄孕妇的无创产前检测(Non-Invasive Prenatal Testing, NIPT)筛查结果与产前诊断结果，探讨不同产前诊断指征的高龄孕妇胎儿染色体异常的发生率，分析 NIPT 产前筛查的诊断效率，为高龄孕妇的临床遗传咨询与诊断决策提供更加精准有效的参考依据。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

数据来源于 2019 年 1 月~2024 年 12 月在苏北人民医院产检并完成结局随访的孕妇共 20,774 例，筛选出高龄孕妇共 3378 例(16.26%)，年龄介于 35~57 岁，其中先行 NIPT 的有 1603 例，行羊水穿刺终诊结果的病例有 1005 例，其中 69 例行染色体微阵列分析(Chromosomal Microarray Analysis, CMA)，穿刺孕周

为 17~30 周。确定预产期年龄 ≥ 35 岁为高龄孕妇，所有孕妇均接受了产前诊断中心的遗传学咨询。具有以下一项或多项的对象予以排除：1) 现患或既往患有恶性肿瘤性疾病；2) 一年内有异体输血制品史；3) 四周内接受过外源性 DNA 免疫治疗；4) 颈项透明层(Nuchal Translucency, NT)、NIPT 或超声结果异常，未进行产前诊断或结果无法追踪的孕妇。(所有孕妇均根据孕 11~14 周行 NT 检测时的 CRL 值核实并校正孕周)。

2.2. 研究分组

根据产前诊断指征进行分组，组 1 为 NT 异常组(未行 NIPT 而直接进行羊水穿刺检测)，组 2 为 NIPT 高风险组，组 3 为 NIPT 正常而后期超声异常组，组 4 为单纯高龄组。所有高龄孕妇按 35~37 岁、38~40 岁和 ≥ 41 岁进行分组[5]。

2.3. 研究方法

所有进行产前诊断的高龄孕妇都接受了详细的超声检查评估(包括胎盘定位的胎儿位置)并签署知情同意后，在超声引导下进行羊膜腔穿刺，收集羊水样本(20 ml)进行细胞培养，G 显带后按照行业标准进行核型分析。

2.4. 统计学处理

使用 R 4.5.2 进行统计分析。分类变量以例数和百分比表示，组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验；以羊水穿刺结果或分娩新生儿结局为金标准计算 NIPT 的诊断效能，并行多因素 logistic 回归分析核型异常相关因素(OR 及 95% CI)，检验水准 $\alpha = 0.05$ ，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 不同组别染色体异常分布

Table 1. Distribution of amniocentesis final diagnostic results by group [n (%)]

表 1. 各组羊水穿刺终诊结果分布[n (%)]

分组	总例数	终诊人数	检出率	正常 (含多态性)	21 三体	18 三体	性染色体	平衡易位	微缺失/ 微重复	嵌合体
组 1	26	26	4/26 (15.38%)	22/26 (84.6%)	3/26 (11.5%)	1/26 (3.8%)	0/26 (0.0%)	0/26 (0.0%)	0/26 (0.0%)	0/26 (0.0%)
组 2	33	33	13/33 (39.39%)	20/33 (60.6%)	9/33 (27.3%)	1/33 (3.0%)	3/33 (9.1%)	0/33 (0.0%)	0/33 (0.0%)	0/33 (0.0%)
组 3	38	31	3/31 (9.68%)	28/31 (90.3%)	0/31 (0.0%)	0/31 (0.0%)	0/31 (0.0%)	0/31 (0.0%)	3/31 (9.7%)	0/31 (0.0%)
组 4	3281	915	36/915 (3.93%)	879/915 (96.1%)	7/915 (0.77%)	0/915 (0.0%)	5/915 (0.55%)	9/915 (0.98%)	14/915 (1.5%)	1/915 (0.1%)
总数	3378	1005	56/1005 (5.57%)	949	19	2	8	9	17	1

本研究纳入高龄孕妇 3378 例，平均年龄 37.3 ± 2.6 岁，行羊水穿刺共 1005 个病例，检出染色体异常 56 例，检出率 5.57%。NT 异常组 26 例、NIPT 高风险组 33 例均接受羊水穿刺，均为非整倍体异常，其中 NT 异常组检出 21 三体 3 例(11.5%)，18 三体 1 例(3.8%)；NIPT 高风险组检出 21 三体 9 例(27.33%)、18 三体 1 例(3%)、性染色体异常(Sex Chromosome Aneuploidy, SCA) 3 例(9.1%)。38 例 NIPT 正常后期超

声异常中有 31 例进行羊水穿刺产前诊断, 其中 7 例行 CMA, 检出染色体微缺失/微重复 3 例(9.7%)。单纯高龄组 915 例羊水穿刺终诊中, 检出 21 三体 7 例(0.77%)、SCA5 例(0.55%)、平衡易位 9 例(0.98%)和常染色体嵌合体 1 例(0.1%), 49 例同时行 CMA 检出微重复微缺失 14 例(1.5%), 检出率为 20.29%, 而总微缺失/微重复检出率为 24.64% (17/69)。详见表 1。未行产前诊断但已分娩者随访至新生儿分娩后 3 个月未见异常。

3.2. 无创筛查诊断效率及阴性病例异常分析

1603 例高龄孕妇行 NIPT, 其中 145 例行羊水穿刺, 检出染色体异常 17 例。T21 的真阳性 9 例、假阳性 4 例, T18 真阳性 1 例、假阳性 1 例, SCA 真阳性 3 例、假阳性 4 例, 其他非整倍体 11 例假阳性。NIPT 低风险后期超声检查异常经 CMA 检出微缺失/微重复 3 例假阴性。NIPT 对 T21、T18 及 SCA 的灵敏度均为 100.0%, 特异度分别为 97.1%、99.3% 和 97.2%; PPV 为 69.2%、50.0% 和 42.9%, NPV 均为 100.0%, 准确率为 97.2%、99.3% 和 97.2%。对其他非整倍体, 灵敏度为 0.0%, 特异度为 92.4%, PPV 为 0.0%, NPV 为 100%, 准确率为 92.4% (详见表 2)。对微缺失/微循环的灵敏度为 0.0%, 特异度 100%, NPV 97.9%。

Table 2. Diagnostic performance of NIPT by final diagnostic categories

表 2. NIPT 按终诊分组的诊断效能

分组	N	TP	FP	TN	FN	灵敏度	特异度	PPV	NPV	准确率
T21	145	9	4	132	0	100.0%	97.1%	69.2%	100.0%	97.2%
T18	145	1	1	143	0	100.0%	99.3%	50.0%	100.0%	99.3%
性染色体异常	145	3	4	138	0	100.0%	97.2%	42.9%	100.0%	97.2%
其他染色体非整倍体	145	0	11	134	0	0.0%	92.4%	0.0%	100%	92.4%
微缺失/微重复	145	0	0	142	3	0.0%	100.0%	0.0%	97.9%	97.9%

注: 灵敏度、特异度、PPV、NPV、准确率均以百分比表示(%)。

1570 例 NIPT 正常者中 38 例出现超声异常, 超声软指标异常有 NF 增厚、胎儿鼻骨异常、胎儿左心室强光点、单脐动脉、双肾集合系统分离、长骨偏短、胎儿肠管回声增强等; 超声结构异常包括胎儿唇腭裂、心脏结构异常、肺结构异常、孤独肾、胎儿发育迟缓、胎儿足内翻等。31 例羊水穿刺终诊中 7 例接受 CMA 检测, 检出微缺失/微重复 3 例(3/7, 42.86%), 见表 3。

Table 3. Distribution of final amniocentesis diagnostic results in Group 3 [n (%)]

表 3. 组 3 的羊水穿刺终诊结果分布[n (%)]

超声异常二分类	正常	微缺失/微重复
结构异常	15/16 (94.8%)	1/16 (5.2%)
软指标异常	13/15 (89.5%)	2/15 (10.5%)

3.3. 年龄与染色体异常关联分析

以羊水穿刺结果及分娩结局为金标准, 其中按分娩结局作为金标准的人群未见染色体异常, 计入正常。35~37 岁、38~40 岁和 ≥ 41 岁异常检出率分别为 1.14% (24/2107)、1.94% (17/875)和 3.79% (15/396)。Pearson 卡方检验差异显著($\chi^2 = 14.935, P = 0.000571$)。趋势检验显示随年龄增加异常率呈现上升(χ^2_{trend}

= 14.056, $P = 0.000177$)。Logistic 回归显示年龄每增加 1 岁, 染色体异常的 $OR = 1.123$ (95% CI : 1.035~1.208, $P = 0.003$), 见表 4。

4. 讨论

胎儿出生缺陷与染色体异常密切相关, 高龄妊娠为胎儿染色体异常重要高危因素, 介入性产前诊断为金标准, 我国指南推荐高龄孕妇行产前诊断[6]。Xiao 等报道 AMA 染色体异常率为 2.79%, 与母体血清学筛查异常者的 2.23% 相近, 认为高龄可作为羊水穿刺独立指征[7]。而 Ma 等认为 35~40 岁单纯高龄的 PPV 仅 0.5%, 不足以抵消自然流产的风险[8]。

Table 4. Age-stratified detection rates of chromosomal abnormalities and Logistic regression evaluating the association between age and chromosomal abnormalities

表 4. 不同年龄层染色体异常检出率及年龄与异常的 Logistic 回归

年龄(分层/连续)		分层结果		回归结果	
分层	异常例数	总例数	异常率	OR (95% CI)	P 值
35~37	24	2107	24/2107 (1.14%)		
38~40	17	875	17/875 (1.94%)		
≥41	15	396	15/396 (3.79%)		
连续年龄				1.123 (1.035~1.208)	0.003

注: 采用分娩结局作为金标准的人群未见染色体异常。Pearson χ^2 检验: $\chi^2 = 14.935$, $df = 2$, $P = 0.000571$; Cochran-Armitage 趋势检验: $\chi^2 = 14.056$, $df = 1$, $P = 0.000177$ 。

本研究总体异常率 5.57%, 单纯高龄异常率为 3.93%。不同年龄组差异显著并呈递增趋势。35~37 岁为 1.14%, 38~40 岁为 1.94%, ≥41 岁为 3.79%。合并 NT 异常、NIPT 高风险及超声异常时, 核型异常分别升至 15.38%、39.39% 和 9.68%。提示 ≥35~40 岁宜结合筛查结果选择产前诊断, 而 ≥40 岁者则建议直接行产前诊断。高龄合并超声异常 94 例检出核型异常 14 例(14.89%), 与 Liu 等人的 11.1% 相近[9]。研究显示 64% 的 T21 和几乎全部 T18、T13 均伴超声异常[10], 超声软指标对筛查 T21 筛查价值较大[11]。本研究 NT 异常检出非整倍体 4 例(15.38%)。超声虽缺乏特异性, 但可作为产前诊断的指征[12]。

NIPT 基于母体血浆游离的 DNA 测序评估非整倍体风险[13]。本研究中 33 例 NIPT 高风险中的异常有 13 例, 检出率为 39.4%, 对 T21、T18 及 SCA 的灵敏度均为 100%, 特异度为 97.1%~99.3%, NPV 为 100%, 筛查效能较高。然而, NIPT 阳性结果仍需侵入性产前诊断确认。NIPT 对其他非整倍体灵敏度较低, 可能与胎儿 DNA 浓度、胎盘嵌合、母体自身拷贝数异常等有关[14]。NIPT 正常后续超声提示异常者微缺失/微重复检出率为 42.86%, 说明 NIPT 无法可靠识别微缺失和微重复[15], 虽具有较好风险提示作用, 但其假阳性结果仍需确诊[16] [17]。

本研究 T21 三体占 33.9%, 结构异常中微缺失/微重复占比最高(30.35%), 其无法通过常规染色体核型分析技术识别[17], 因此在高龄合并筛查异常者常联合 CMA 进行 CNV 检测进一步明确遗传疾病[18]。但 CMA 技术也有无法检测染色体平衡易位、低比例嵌合等缺点。随着遗传学检测技术的发展以及新一代 NIPT 向更广谱遗传异常筛查延伸, 产前风险评估将更精细化, 有望在提高检出能力的同时进一步优化高龄孕妇介入性产前诊断的指征, 降低不必要穿刺带来的风险[19]。

本研究为单中心的回顾性研究, 在数据收集过程中可能存在选择偏倚, 未对不同染色体异常的预后进行长期随访分析, 缺乏进行 CMA 的数据的收集, 且未对非高龄组进行对照研究, 相关结论仍需更大样

本研究进一步验证。

综上所述,随着孕妇年龄的增加,尤其是40岁以上,胎儿染色体异常的发生率显著升高,但不能仅依据年龄进行诊断,建议结合NT、NIPT及孕中期超声结果,以减少不必要的穿刺,因此需要加强宣教,帮助高龄孕妇了解产前筛查的重要性,必要时需进行染色体微阵列分析明确拷贝数变异,同时加强随访,以减少出生缺陷,提高母婴健康水平。

作者贡献

农丽颜提出研究理念,负责研究的实施、统计分析及论文撰写;朱梦洁负责数据整理、统计计算、协助编辑与修改;张素华、居云负责数据的采集、清洗和提供统计学设计思路;傅丹进行项目管理、思路指导、提供资源,对文章监督管理和审查。

声明

本研究经扬州大学附属苏北人民医院伦理委员会批准,伦理编号为:2026KY058。

基金项目

江苏省妇幼健康科研项目,高通量测序技术检测染色体拷贝数变异在胎儿生长受限诊断中的应用,F201944。

参考文献

- [1] United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2024) World Population Prospects 2024: Summary of Results (UN DESA/POP/2024/TR/NO. 9).
- [2] Zhou, Y., Yin, S., Sheng, Q., Yang, J., Liu, J., Li, H., *et al.* (2023) Association of Maternal Age with Adverse Pregnancy Outcomes: A Prospective Multicenter Cohort Study in China. *Journal of Global Health*, **13**, Article No. 04161. <https://doi.org/10.7189/jogh.13.04161>
- [3] Yang, Y., Muzny, D.M., Xia, F., Niu, Z., Person, R., Ding, Y., *et al.* (2014) Molecular Findings among Patients Referred for Clinical Whole-Exome Sequencing. *JAMA*, **312**, 1870-1879. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.14601>
- [4] Hanson, B., Paternoster, B., Povarnitsyn, N., Scotchman, E., Chitty, L. and Chandler, N. (2023) Non-Invasive Prenatal Diagnosis (NIPD): Current and Emerging Technologies. *Extracellular Vesicles and Circulating Nucleic Acids*, **4**, 3-26. <https://doi.org/10.20517/evcna.2022.44>
- [5] Saccone, G., Gragnano, E., Ilardi, B., Marrone, V., Strina, I., Venturella, R., *et al.* (2022) Maternal and Perinatal Complications According to Maternal Age: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, **159**, 43-55. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14100>
- [6] 中华医学会围产医学分会,中华医学会妇产科学分会产科学组. 高龄妇女孕期管理专家共识[J]. 中华围产医学杂志, 2024, 27(6): 441-449.
- [7] Xiao, H., Yang, Y.L., Zhang, C.Y., Liao, E.J., Zhao, H.R. and Liao, S.X. (2016) Karyotype Analysis with Amniotic Fluid in 12365 Pregnant Women with Indications for Genetic Amniocentesis and Strategies of Prenatal Diagnosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **36**, 293-296. <https://doi.org/10.3109/01443615.2015.1041889>
- [8] Ma, J., Hong, P., Fu, J., Yu, L. and Yang, H. (2014) Prenatal Diagnostic Testing among Women Referred for Advanced Maternal Age in Beijing, 2001-2012. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, **125**, 232-236. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2013.12.004>
- [9] Liu, X., Zhang, W., Zhang, L., Ma, Y., Gao, Z., You, Y., *et al.* (2021) The Relationship between Prenatal Diagnosis Indications and Abnormal Chromosomal Karyotypes: A Retrospective Cohort of 4646 Cases in Beijing from 2012-2019. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **21**, 1301-1306. <https://doi.org/10.2174/1568026621666210714160232>
- [10] Cuckle, H. and Maymon, R. (2013) Role of Second-Trimester Ultrasound in Screening for down Syndrome. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, **41**, 241-244. <https://doi.org/10.1002/uog.12397>
- [11] Page, I.J. (1995) Fetal Nuchal Translucency: Ultrasound Screening for Fetal Trisomy in the First Trimester of Pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, **102**, 758. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1995.tb11444.x>

-
- [12] 但春华, 李俊男. 高龄孕妇产前筛查与产前诊断的发展[J]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2024, 16(1): 41-45.
- [13] Chiu, R.W.K. and Lo, Y.M.D. (2011) Non-Invasive Prenatal Diagnosis by Fetal Nucleic Acid Analysis in Maternal Plasma: The Coming of Age. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, **16**, 88-93. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2010.10.003>
- [14] 胡芷洋, 高雅, 郭辉, 等. 无创产前检测筛查胎儿微缺失微重复综合征阳性病例的临床分析[J]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2016, 8(1): 14-18.
- [15] Wulff, C.B., Gerds, T.A., Rode, L., Ekelund, C.K., Petersen, O.B. and Tabor, A. (2016) Risk of Fetal Loss Associated with Invasive Testing Following Combined First-Trimester Screening for Down Syndrome: A National Cohort of 147 987 Singleton Pregnancies. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, **47**, 38-44. <https://doi.org/10.1002/uog.15820>
- [16] Dakov, T. and Dimitrova, V. (2014) Pregnancy and Delivery in Women above the Age of 35. *Akusherstvo i Ginekologija (Sofia)*, **53**, 13-20.
- [17] Fiorentino, F., Napoletano, S., Caiazzo, F., Sessa, M., Bono, S., Spizzichino, L., *et al.* (2013) Chromosomal Microarray Analysis as a First-Line Test in Pregnancies with a Priori Low Risk for the Detection of Submicroscopic Chromosomal Abnormalities. *European Journal of Human Genetics*, **21**, 725-730. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.253>
- [18] Oyelese, Y., Schioppo, D. and O'Brien, B. (2025) Prenatal Screening and Diagnosis: Time for a Paradigm Shift. *American Journal of Perinatology*, **42**, 538-545. <https://doi.org/10.1055/a-2312-8824>
- [19] Alberry, M.S., Aziz, E., Ahmed, S.R. and Abdel-fattah, S. (2021) Non Invasive Prenatal Testing (NIPT) for Common Aneuploidies and Beyond. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **258**, 424-429. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.01.008>