

孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查实验室技术专家共识



扫一扫下载指南原文

国家卫生健康委临床检验中心 产前筛查与诊断专家委员会

通信作者:王维鹏, Email: wwp427@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2019.05.005

孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查(non-invasive prenatal testing, NIPT)是应用高通量基因测序等分子生物学技术检测孕妇外周血中胎儿游离 DNA 片段,以评估胎儿常见染色体非整倍体(T21、T18、T13)风险的一种产前筛查方式^[1-4]。相对于传统的孕妇外周血血清学筛查,NIPT 具有高检出率及低假阳性率的优点^[5-7]。随着技术的快速发展,NIPT 的临床应用日益增加,其临床适用范围参见《孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查与诊断技术规范》(国卫办妇幼发[2016]45 号附件 1)^[8]。为规范 NIPT 的应用,国家卫健委临床检验中心产前筛查与诊断实验室室间质评专家委员会《产前筛查与诊断实验室技术专家共识》专家组进行充分讨论,制订本共识对 NIPT 实验室技术的临床应用作出要求和建议。本共识着重在质量管理与质量控制等方面进行详细描述,并将随着技术的发展持续更新以满足临床需求。

一、实验室总体要求

开展 NIPT 检测的实验室在机构要求、实验室资质、设备试剂要求、质量管理及工作要求等方面必须符合《医疗机构临床实验室管理办法》(卫医发[2006]73 号)、《孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查与诊断技术规范》(国卫办妇幼发[2016]45 号附件 1)、《医疗机构临床基因扩增检验实验室管理办法》(卫办医疗政发[2010]194 号)等相关规定。

(一)人员资质要求

从事孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查与诊断的专业技术人员应当按照《产前诊断技术管理办法》要求取得相应资质;从事孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前检测的实验室人员应当经过省级及以上卫生行政部门组织的临床基因扩增检验技术培训,并获得培训合格证书。实验室审核 NIPT 检测结果的专业技术人员需具有中级及以上专业技术职称。

临床报告必须由产前诊断机构中具备产前诊断资质的副高及以上职称临床医师审核签发。

(二)实验室设置要求

NIPT 实验室应当合理规划实验区域,各区空气和人员流向应严格按照《医疗机构临床基因扩增检验实验室管理办法》规定设置,并取得临床基因扩增检验实验室资质。分区可根据实际情况酌情合并,但至少应包括试剂准备区、标本与文库制备区、文库扩增与检测区、测序区,各区功能如图 1 所示。实验室温湿度、压力差应当符合技术规范和仪器工作的要求。

开展 NIPT 检测项目的实验室应当定期对实验室环境进行评估,以满足检测系统说明书所要求的环境条件。

(三)主要设备、试剂及配套要求

NIPT 实验室配套的设备、试剂和数据分析软件应当符合《医疗器械监督管理条例》和《医疗器械注册管理办法》等相关规定,经过中国食品药品监督管理总局(CFDA)认可,证照资质齐全、合法。实验室应选择合格的供应商,并定期对其进行评价。在选择实验室配套设备时,建议从以下几个方面考虑:

1. 不同测序平台有其各自的特异性参数,包括通量、读长、运行时间等。实验室应结合临床需求,如标本量、实验报告周期等选择合适的测序平台。

2. 不同测序平台有不同的质控方法。实验室应根据测序平台原理及技术标准,按照测序平台说明书要求,选则针对该测序平台的主要质控参数,如测序深度、碱基质量值(Qscore)^[9]、每个标本有效数据量、唯一比对序列数目等建立质控方法。

3. 按照测序平台说明书进行性能验证并建立完整的标准操作程序(standard operating procedure, SOP)文件,包括供应品采购、验收、保存程序和质

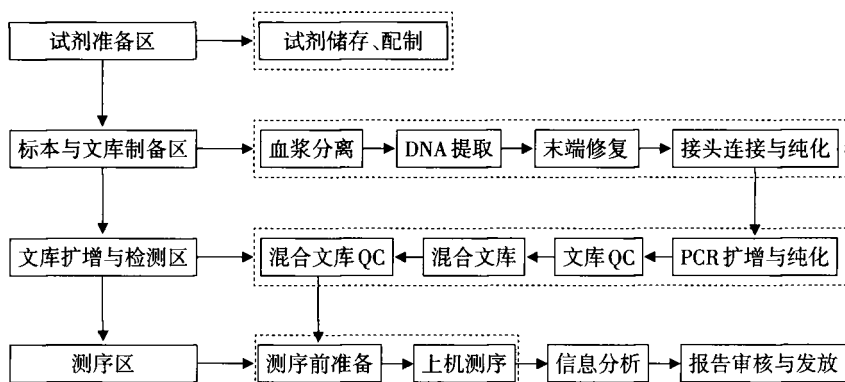


图1 NIPT实验室分区与各区功能

控标准等指导保证实验全过程质量的文件。

4. 按照测序平台不同,应与供应商共同建立完善的、应对意外情况发生的保障措施及应急预案。如测序仪故障、芯片质量问题、异常断电、操作失误等导致的上机失败等。

二、实验室工作流程

本流程主要针对标本接收与保存、血浆分离与DNA提取、实验室检验、检验报告发布等涉及实验室操作、质量控制及持续改进的各个环节的标准操作流程,以便于对整个实验室过程进行质量监控,确保检验质量(见图2)。

三、NIPT实验程序及检验过程质量管理

NIPT 检验实验室应按照 SOP 文件体系开展工作,以保证标本采集与转运、标本接收与保存、实验室检测各个环节均按照标准有序进行,确保检测结果的准确性和可重复性。实验过程中应严格执行 SOP 文件,不得擅自修改。同时,在实验程序实施过程中检验 SOP 文件及其相关记录表单的编写的准确性和可操作性。积极参加国家卫健委临床检验中心室间质量评价,并建立持续质量改进计划。

(一)分析前过程及质量控制

检验前临床咨询、知情同意书签订及申请单填写、孕妇信息采集、标本采集及转运、标本分离及保存等因素直接影响 NIPT 检测结果的准确性和有效性。

1. 知情同意书签订及申请单填写:临床医师应掌握 NIPT 检测适应证与禁忌证,详细询问病史后根据

孕妇基本情况判断孕妇是否适用于 NIPT 检测筛查胎儿非整倍体疾病风险。对孕妇及家属详细告知 NIPT 检测技术的目标疾病、检测目的、意义、准确率、局限性、风险、失败情况及其他筛查与诊断方案,对符合适用人群并自愿进行检测,或符合慎用情形在充分知情同意的前提下仍自愿要求检测的孕妇,签订书面知情同意书并填写申请单。

医师应当详细询问并协助孕妇

完整、如实、准确填写检测申请单所包含的信息。知情同意书及检测申请单所含要点详见《孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查与诊断技术规范》(国卫办妇幼发[2016]45 号文件附件 1)具体要求。如实验室有能力报告目标疾病以外的其他异常高风险,应在知情同意书中另行说明并由孕妇自愿选择是否需要获得相关信息。

2. 样本采集及保存运输:医务人员接收 NIPT 检测申请单后,应仔细核对送检单和受检者基本信息,确保一致。并在采血管、知情同意书、送检单上粘贴样本唯一识别编码,在采血管上注明受检者姓

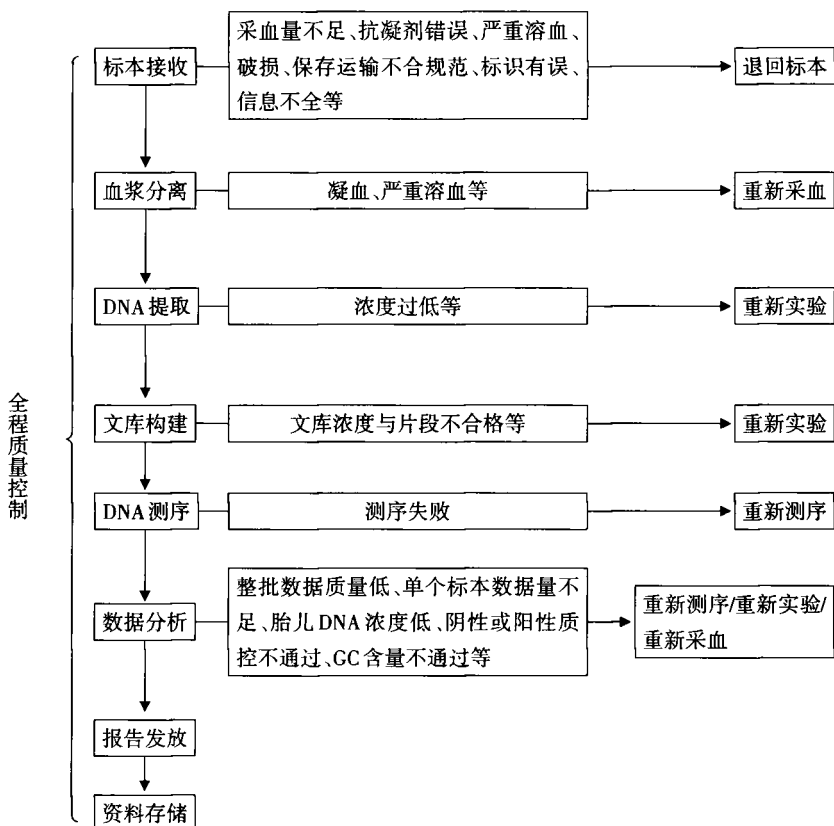


图2 NIPT实验室质量控制工作流程

名、年龄、检测项目等信息并确保与送检单一致。全血及血浆标签应为抗冻标签,并且粘贴牢固,确保在运输、检测、储存过程中不会脱落或字迹模糊不清。

采血人员应具有相应专业资质,使用普通 EDTA 抗凝管或血浆游离 DNA 专用采血管(采血管使用或更换前应进行性能验证),按照外周血采血标准操作规程采集 5 ml 孕妇外周血,采集时避免溶血。采集完毕后在采血管上注明采血时间,轻微颠倒采血管数次并根据采血管类型暂存放于 2~8℃ 或室温环境。不同类型的采血管采血量及储存、运输要求不同,应严格按照其说明书规定进行操作(见表 1)。已分离的血浆样本可在 -20℃ 条件下暂存 1 周,应在 -70℃ 条件下长期保存、干冰冷链运输;运输过程应当避免剧烈振荡、符合生物安全 and 环境要求并进行温度及时效监控。标本应与知情同意书、检测申请单等资料同时进行转运并做好相关记录。

样本采集、保存及转运的核心要点是避免血液 中游离 DNA 降解以及白细胞裂解释放 DNA,从而降低胎儿游离 DNA 的浓度比例。

表 1 全血标本采集及储存、运输要求

采血管类型	采血量	储存/运输条件	送检时间
EDTA 抗凝管	5 ml	2~8℃	8 h 内
血浆游离 DNA 专用采血管	5~10 ml	室温(6~35℃)	按说明书要求,一般不超过 96 h

3. 标本接收与质量控制:标本送达实验室后,应检查原始标本标识、采血管类型及采血量、运输条件、标本状态(如是否有凝块、溶血、超时等)以及标本信息与申请单内容的一致性。不符合检测要求的标本,有可能影响检测准确性。

实验室对以下情况的标本应拒绝接收,并将拒收原因反馈给送检单位:(1) 标本标识不清;(2) 抗凝管(剂)使用不正确;(3) 采血量不足;(4) 严重溶血或有血凝块;(5) 采血管破裂及开盖;(6) 标本未按照规定保存及运输;(7) 送检信息不完善或受检者不符合本实验检测要求等。

实验室可根据具体情况设置其他可能影响检测准确性的拒收条件。

(二)分析中过程及质量控制

1. 血浆分离及质量控制:一般推荐的血浆分离方法是两步离心法。孕妇外周血在 4℃ 条件下进行 1 600×g 低速离心 10 min,吸取上清液转入离心

管中,在吸取血浆过程中不能吸到中间层的白细胞及红细胞,然后将上清液 16 000×g 离心 10 min,吸取上清液至另一个 2 ml 离心管中,避免吸到底层残留细胞。如不慎吸到细胞成分,应将吸取的血浆重新置回管中,重新离心后再进行血浆分离。分离完的血浆样本可在 -20℃ 暂存 1 周,应避免反复冻融,可在 -70℃ 以下长期保存。此步骤操作应双人复核标本信息。正常血浆呈透亮的黄色或淡黄色,无明显溶血;如有严重溶血或颜色异常等情形,须登记注明标本状态并重新采血。

2. 核酸提取及文库制备:血浆游离 DNA 提取操作应在标本与文库制备区进行,应在每批次中设立无模板对照(纯水)、阴、阳性对照。此实验步骤应按照制定的 SOP 文件操作并严格执行双人复核流程。

3. 文库构建及质量控制:文库构建流程和上机文库质量评估应在标本与文库制备区进行。此实验步骤操作应避免不同批次组份试剂混用、移液器未校准、试剂过期、未按 SOP 文件操作等其他影响实验结果的情况发生。关键步骤(如试剂配制及分配)需双人复核。所有标本经 DNA 提取和文库构建后应做文库质控。

文库质控:包括文库检测浓度及文库片段分布范围分析。分析结果应当符合 SOP 文件要求,以确定标本符合上机测序要求。

(1) 若临床样本 DNA 文库质控出现低浓度或异常峰则为质控不合格,需重新进行 DNA 提取和文库构建。

(2) 若无模板对照 DNA 文库浓度过高提示样本污染或混淆,该批结果不可信,应重新提取 DNA 构建文库。

(3) 混合后文库浓度过低提示文库构建失败,需重新混合文库。

(4) 如若 2 次提取建库后仍不符合质量标准,应当与采血机构充分进行沟通后决定后续处理。

4. DNA 测序、生信分析、结果判读及质量控制:

(1) 实验室按照所选择的测序平台说明书要求建立的 SOP 文件,应包括所有数据质量参考标准,如原始数据量、有效数据量、样本有效序列中鸟嘌呤(Guanine, G)和胞嘧啶(Cytosine, C)碱基对所占的比率(GC 含量, GC content)、拆分率、比对率、重复率、胎儿浓度、碱基质量值(Qscore)等指标。考虑到降低数据量可能导致假阴性和假阳性发生,

单个样本原始数据量和单个样本有效数据量不得低于试剂盒说明书的要求,一般单个样本有效数据量不低于 3.5M。

(2) 检测质量合格的标本应当严格按照 SOP 文件规定进行实验室结果判读。

(3) 实验室应当建立完善的复检流程,对检测质量不合格的标本应当进行复检确认:① 对于胎儿浓度低的样本,检测效度有限,应根据孕周情况考虑重新采血;② 对于检测中考虑为数据波动导致无法给出明确的高风险或者低风险结果(灰区)或单个样本 GC 孤立等情况时,建议使用留存血浆重新提取核酸建库进行复检;③ 整批数据质控不通过(如 GC 质控不通过、整批数据质量低等),应进行原因调查分析后重新实验;④ 阴阳性质控品检出与预期不符时,该批次数据不可信,该批次样本需重新提取建库实验。

复检后仍不符合数据分析或结果判断质量要求的标本,检测机构应当与产前诊断机构充分沟通后确定后续处理。

(4) 应考虑其他常见影响 NIPT 实验结果的生物学因素:如母体背景影响(母体存在染色体数目异常或拷贝数异常、母体染色体嵌合、母体肿瘤等)、胎盘嵌合(胎盘正常、胎盘异常)、胎儿自身染色体拷贝数变异或嵌合、胚胎停育(如双胎消失综合征)、单亲二倍体(uniparental disomy, UPD)、胎儿游离 DNA 浓度低以及方法学局限性等。

(三) 分析后过程及质量管理

应记录检测过程中从事实验操作的人员信息、关键仪器及试剂状态等情况。对血浆分离、样本信息核对、试剂配制、标本转移、上机、数据分析、结果审核等关键实验步骤应进行双人复核,复核无误后签字确认^[10]。

实验室使用两套及以上 NIPT 检测系统时,应有比对数据表明其检测结果的一致性,比对频次每年至少 1 次,样本数量应不少于 20 例,应定期进行检验人员的结果比对、考核并记录。比对结果应符合分子诊断项目分析性能标准^[11]。

1. 检测报告出具及质量控制:

(1) 采血后 15 个工作日内,由产前诊断机构出具临床报告,以书面形式通知孕妇。检测机构只能出具检测报告,报告应注明检测单位,应有检测人及审核人签名。对于需要重新检测或重新抽血的情形应在 10 个工作日以内通知孕妇。

(2) 临床报告可参照国家卫健委推荐模板,应

包括以下信息:送检单位和送检医师姓名、检测单位和检测人员信息、孕妇基本信息、标本信息、检测项目、检测方法、目标疾病检测值、参考范围、低风险或高风险结果以及对结果的描述与建议。

(3) 对检测失败的标本,应当发放检测失败报告并注明原因。实验室如发现报告错误应立即纠正同时上报相关负责人,并进行记录,质量管理组应定期核查检测报告及相关记录。

(4) 检测数据的储存及安全:实验室应当设定数据分析者权限并严格保护孕妇隐私,严禁泄露受检者信息。检测数据应当进行安全备份,并与互联网物理隔离。检验结果报告后,可追溯的原始序列的核心数据及检测记录应至少保存 3 年。

2. 检测报告的解读:

(1) 高风险报告解读:当检测结果为高风险时,一方面提示胎儿可能患有本筛查目标疾病,另一方面,由于当前的 NIPT 技术尚未能完全排除母体因素的干扰,可能出现因限制性胎盘嵌合等因素导致的假阳性。因此,产前诊断机构应尽快通知受检者到本机构进行后续遗传咨询及相应介入性产前诊断,不应仅根据本检测高风险的结果给予直接终止妊娠的建议和处理。

产前诊断机构应当负责高风险病例的后续临床咨询和产前诊断,临床咨询率应达到 100%,产前诊断率应达到 95% 以上。

(2) 低风险报告解读:检测结果为低风险(未见明显异常),提示胎儿患筛查目标疾病的风险低。但由于 NIPT 技术仍存在一定假阴性率,同时,检测结果为低风险也不能排除其他异常的可能,如不能排除胎儿患 21 号、18 号、13 号染色体部分单体、部分三体、部分四体型综合征和嵌合型三体综合征,以及其他因素所引起的智力障碍、畸形等疾病。因此,NIPT 检测结果不能作为最终产前诊断结果。产前诊断机构应建议孕妇按时进行后续的常规产前检查。

(3) 其他:① 在孕妇知情同意的情况下,对目标疾病以外的其他异常高风险结果,产前诊断机构应告知孕妇或其家属进行进一步遗传咨询和产前诊断。② 若报告提示检测失败要求重新采血,则根据知情同意书内容告知该检测的局限性、影响因素,并对受检者说明医师认为应该说明的其他问题。③ 若胎儿影像学检查发现异常,则无论 NIPT 检查结果是高风险还是低风险,都应当对其进行专业的遗传咨询及建议后续相应的产前诊断。④ 对

于 NIPT 检测结果无法确定或无法解释的孕妇,由于其胚胎非整倍体风险增加,应建议其接受进一步遗传咨询并全面的超声评估及产前诊断。

(四)仪器校准

NIPT 实验室应配备 DNA 定量仪、核酸片段分析仪、PCR 仪、加样器、离心机、生物安全柜等常规设备。NIPT 特有设备为高通量基因测序仪。一般情况下,按照设备制造商推荐维持系统稳定性所需要的校准频率(一般不少于 1 次/年)进行校准,当仪器设备主要部件或光路检测设备进行移动后,需要重新校准。高通量基因测序仪一般由设备制造商具备资质的工程师进行校准;主要校准参数包括光学模块的光路测试、液路测试、温度校准,具体见测序仪使用说明书。每次校准时,实验室工作人员应与设备制造商工程师共同完成校准工作,并保留原始校准记录,与厂家工程师最终出具的校准报告一同作为相应仪器的校准记录^[12]。常规 PCR 实验室设备按照《医疗机构临床基因扩增检验实验室管理办法》及其附件进行校准。

(五)性能验证

为保证实验室检测结果的准确性,在检测系统用于临床标本检测前,需要对其进行性能验证^[13]。需要进行性能验证的几种情况如下:

1. 新引进的检测系统在投入使用前需要对各项性能进行全面的性能验证,确认满足预期用途。
2. 每年在仪器校准后,需要重新对该检测系统的主要性能和指标进行评审,确认满足预期用途。
3. 如遇到对检测系统有质疑的情况时,需要有针对性的进行验证。
4. 实验室技术人员及质量管理员认为需要进行性能验证的其他情况。

使用新的检测系统(仪器、试剂、对照品等)时,性能验证的内容包括验证敏感度、特异度、准确度(与金标准比较),最低检测限,批内重复性,批间重复性,抗干扰能力等;对于同种试剂更换批号或同一批号不同货运号的试剂,则需进行试剂质量一致性验证^[11]。主要指标验证方法如下:

1. 验证敏感度、特异度、准确度:至少选择已知 T21、T18、T13 的阳性标本各 20 例,阴性标本 20 例。根据检测结果计算检测方法的灵敏度、特异度及准确度。按照表 2 对结果进行评价。
2. 最低检测限:以试剂盒说明书内的检测限为参考,选择在检测限临界值(一般为 3.5%)的阳性质控品(T21、T18、T13)各 1 例,同时在检测限上下

表 2 检测结果与已知结果的比较

检测结果	真阳性	真阴性	合计
检测阳性	A	B	A + B
检测阴性	C	D	C + D
合计	A + C	B + D	A + B + C + D

注:计算结果如下:① 敏感度 = $A/(A + C) \times 100\%$;② 特异度 = $D/(B + D) \times 100\%$;③ 准确度 = $(A + D)/(A + B + C + D) \times 100\%$

浮动一定比例(如 1.5%)各选择 1 例阳性质控品,共 9 例质控品进行检测,重复检测 3 次。

3. 批内重复性:可根据检测通量选择一定数量的临床样本,在同一批检测中进行一定次数(≥ 2 次)重复检测来实现,建议至少包括 T21、T18、T13 三体阳性样本和阴性样本各 1 例。若临床样本暂无 T21、T18、T13 阳性样本,可采用企业阳性质控品代替。

4. 批间重复性:根据检测通量选择一定量的临床样本,在不同批次(2~3 批)进行重复检测。样本应至少包括 T21、T18、T13 的阳性标本各 1 例及阴性标本 1 例。

5. 更换试剂批号或使用相同批号不同货运号的试剂前,应进行试剂质量一致性验证。选择已知结果的临床标本,至少应包括 T21、T18、T13 阳性标本各 1 例及阴性标本 1 例,最好胎儿 cfDNA 浓度百分比接近检测下限,以证实低百分比胎儿游离 DNA 可以被检出。

6. 抗干扰能力:按照不同浓度梯度向基础血浆标本(如基础血浆标本胎儿浓度水平分别为 8%、5% 和 0%,其中最低检出浓度水平为 5%)中分别加入潜在干扰物质如血红素、甘油三酯、胆红素、二乙胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)和肝素钠(详见各厂商说明书)。

以上性能验证结果评价:检测结果应与厂商说明书要求相符。

(六)室内质控

室内质控是监测和保证实验室工作的精密度及性能稳定性的有效方法。一般来说,NIPT 检测的室内质控有 3 种形式^[12]。

1. 质控及对照样本检测:实验室检测过程中每批次应插入阴性质控品、阳性质控品、和无模板对照,与临床标本同步检测。阳性质控品应至少包括 1 个已知三体型(如 T21),最好胎儿游离 DNA 浓度百分比接近检测下限,以证实低百分比胎儿游离 DNA 可以被检出。

2. NIPT 特有质控指标监测:NIPT 检测通过分析日常检测指标,如构建的文库浓度、GC 含量、测序有效数据量、唯一比对序列数等,有助于发现检测中的问题^[12],详见文中各实验环节质控要求。

3. 质量指标监测:实验室可通过定期统计如提取失败率、文库构建失败率、上机测序失败率、阳性检出率等指标来帮助判断实验室检测中可能的假阳性或假阴性结果。

实验室质量控制指标:阳性检出率的 T21 不低于 95%,T18 不低于 85%,T13 不低于 70%。T21、T18、T13 的复合假阳性率不高于 0.5%。T21、T18、T13 的复合阳性预测值不低于 50%。由于凝血、溶血、DNA 质量控制不合格等标本原因造成的一次检测失败率不超过 5%。

(七) 室间质评

实验室应定期参加国家卫健委临床检验中心组织的室间质量评价活动及国家卫健委临床检验中心开展的产前筛查质量指标数据的调查,以提升本实验室持续改进质量的能力。

室间质量评价的开展是为了发现实验室间结果准确性或可比性方面的问题。实验室应当将室间质评样本随机插入日常检测样本中一起完成整个实验流程,从而真实反映实验室检测能力。

四、信息上报

妊娠结局随访和信息上报对保障 NIPT 技术的临床应用质量和持续改进有至关重要的作用。具体操作要求参见《孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查与诊断技术规范》(国卫办妇幼发[2016]45 号文件附件 1)。

(李卉、徐闰红、高唐鑫子执笔)

参加本共识制定的单位及人员(按单位首字母排序):大连市妇幼保健院(曹东华);福建省妇幼保健院(徐两蒲);广东省梅州市妇女儿童医院(黄烁丹);广西壮族自治区妇幼保健院(范歆);广州医科大学附属第三医院妇产科研究所(黎青);海南省妇幼保健院(王洁);河南省人民医院医学遗传研究所(王莉);河北省保定市妇幼保健院(李伟);湖北省妇幼保健院(王维鹏、李卉、徐闰红、高唐鑫子);湖南省妇幼保健院(唐华);吉林大学第一医院(姜艳芳);江苏省妇幼保健院(王珏);内蒙古自治区妇幼保健院(王晓华);青岛大学附属医院(刘世国);山东大学附属省立医院(贾頔彤);上海交通大学附属第一人民医院(陶炯);沈阳

市妇幼保健院(张莉);西北妇女儿童医院(强荣);厦门市妇幼保健院(周裕林);徐州市妇幼保健院(顾茂胜);浙江大学医学院附属儿童医院(黄新文、曲一平);浙江省湖州市妇幼保健院(沈国松)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] van Beek DM, Straver R, Weiss MM, et al. Comparing methods for fetal fraction determination and quality control of NIPT samples[J]. Prenat Diagn, 2017, 37(8): 769-773. DOI: 10.1002/pd.5079.
- [2] Artieri CG, Haverty C, Evans EA, et al. Noninvasive prenatal screening at low fetal fraction: comparing whole-genome sequencing and single-nucleotide polymorphism methods[J]. Prenat Diagn, 2017, 37(5): 482-490. DOI: 10.1002/pd.5036.
- [3] Yu SC, Jiang P, Chan KC, et al. Combined count-and size-based analysis of maternal plasma DNA for noninvasive prenatal detection of fetal subchromosomal aberrations facilitates elucidation of the fetal and/or maternal origin of the aberrations[J]. Clin Chem, 2017, 63(2): 495-502. DOI: 10.1373/clinchem.2016.254813.
- [4] Gil MM, Accurti V, Santacruz B, et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2017, 50(3): 302-314. DOI: 10.1002/uog.17484.
- [5] Snyder MW, Simmons LE, Kitzman JO, et al. Copy-number variation and false positive prenatal aneuploidy screening results[J]. N Engl J Med, 2015, 372(17): 1639-1645. DOI: 10.1056/NEJMoal408408.
- [6] 魏贤达, 吕卫刚, 邹玲仟. 下一代测序技术应用于无创产前检测的现状与未来[J]. 中华检验医学杂志, 2017, 40(7): 489-491. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2017.07.003.
- [7] 张展, 赵小辰. 基于胎儿游离 DNA 的无创产前检测的研究进展[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(4): 307-310. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2016.04.017.
- [8] 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[J]. 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会公报, 2016, (10): 52-68.
- [9] Quail MA, Smith M, Coupland P, et al. A tale of three next generation sequencing platforms: comparison of ion torrent, pacific biosciences and illumina miSeq sequencers[J]. BMC Genomics, 2012, 13: 341. DOI: 10.1186/1471-2164-13-341.
- [10] 王维鹏, 王治国, 邹琳. 新生儿疾病筛查与产前诊断实验室管理[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 360-366.
- [11] CNAS CL02 A009-2018 医学实验室质量和能力认可准则在分子诊断领域的应用说明[S]. <https://www.cnas.org.cn/rkgf/sysrk/rkyzz/2018/03/889110.shtml>.
- [12] 李金明. 高通量测序技术[M]. 北京: 科学出版社, 2018: 285-362.
- [13] 王治国. 临床检验方法确认与性能验证[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 240-312.

(收稿日期: 2018-07-20)

(本文编辑: 韩锐)