

NIPT筛查与羊水染色体核型分析联合应用于产前染色体疾病诊断效果评价

彭明艳

昭通市第一人民医院 云南 昭通 657900

摘要：染色体疾病是胎儿畸形与不良妊娠结局的主要诱因，NIPT与羊水染色体核型分析是当前主流产前诊断技术，单一检测均存在局限。本文选取320例高危妊娠孕妇，对比单纯NIPT、单纯羊水核型及二者联合三种方案的检出率与诊断效能。结果显示联合诊断染色体异常检出率98.41%，灵敏度98.97%，特异度98.26%，显著优于单一检测。NIPT无创安全，适于批量初筛；羊水核型作为金标准，可精准识别染色体数目与结构畸变。二者联合构建“初筛-确诊”分层体系，兼顾安全性与精准度，减少漏诊误诊，为产前染色体疾病规范化诊疗提供可靠方案。

关键词：无创产前基因检测；羊水染色体核型分析；产前诊断；染色体疾病；联合筛查；高危妊娠

引言：21-三体、性染色体异常等染色体疾病无根治手段，产前筛查与诊断是降低出生缺陷的核心环节。NIPT依托孕妇外周血胎儿游离DNA高通量测序，无创、快速、风险低，广泛用于孕中期初筛，但易出现假阳性与假阴性，无法识别平衡易位、微缺失微重复等结构异常。羊水穿刺染色体核型分析是产前诊断金标准，可完整判定染色体数目与结构畸变，但属有创操作，存在流产与感染风险，不宜直接用于全部高危人群。单一检测模式难以兼顾安全性与准确性，亟需分层联合诊断流程。本文对比三种方案诊断效能，探究联合检测临床价值，建立标准化分层诊疗路径，为高危孕妇产前诊断提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年10月—2025年10月本院产科收治320例高危妊娠孕妇为研究对象，高危因素包含 ≥ 35 岁高龄、血清学唐筛高风险、超声胎儿软指标异常、既往染色体异常胎儿生育史、夫妻一方染色体异常。纳入标准：单胎妊娠，孕周12~24周；无严重肝肾损伤、自身免疫病；近半年无输血、器官移植史；临床资料完整，完成NIPT或羊水穿刺，随访至分娩/引产。排除标准：多胎、孕周 < 12 周或 > 24 周；存在羊水穿刺禁忌；随访失联。孕妇年龄22~44岁，平均 (34.21 ± 4.95) 岁；孕周13~22周，平均 (16.87 ± 2.43) 周。本研究经医院伦理委员会审批，所有孕妇及家属签署知情同意书。

1.2 检测方法

1.2.1 NIPT检测

采集孕妇外周静脉血10mL，EDTA抗凝，分离血浆

提取胎儿游离DNA，建库后高通量测序，分析21、18、13三体及常见性染色体异常。风险值高于临界值判定高风险，低于临界值为低风险；高风险建议羊水穿刺确诊，低风险合并超声异常仍需介入诊断^[1]。

1.2.2 羊水染色体核型分析

超声引导羊膜腔穿刺，抽取羊水20mL，无菌培养羊水细胞，收获制片后G显带染色；显微镜计数20个分裂相，分析5个完整核型，嵌合体加倍计数。检出染色体数目异常、平衡易位、缺失重复等判定为阳性，以羊水核型结果作为诊断金标准。

1.2.3 联合诊断流程

全部孕妇先行NIPT无创初筛：①NIPT低风险、无超声异常，常规孕期随访；②NIPT高风险，无论超声结果均完善羊水核型；③NIPT低风险，但NT增厚、心脏强光点等多项软指标异常，建议羊水穿刺。整合两项检测报告完成联合诊断判定。

1.3 观察指标与统计学方法

以羊水染色体核型结果为金标准，统计单纯NIPT、单纯羊水核型、NIPT联合羊水核型三组异常检出率、灵敏度、特异度、假阳性、假阴性率；记录各组漏诊、误诊例数与不良妊娠结局。

采用SPSS28.0软件分析，计数资料以 $n(\%)$ 表示，组间比较采用 χ^2 检验，计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述， $P < 0.05$ 为差异具备统计学意义^[2]。

2 研究结果

2.1 染色体异常病例分布

320例高危孕妇经羊水核型金标准确诊染色体异常63例，正常核型257例。异常病例分类：21-三体29例，18-

三体12例，13-三体4例，性染色体异常11例，染色体平衡易位5例，染色体微缺失/微重复2例。

2.2 三种检测方案诊断效能对比，如下表1所示：

表1 三种检测方案产前染色体疾病诊断效能对比[n(%)]

诊断方案	检出异常例数	检出率 (%)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	假阳性率 (%)	假阴性率 (%)
单纯NIPT	50	79.37	79.37	92.61	7.39	20.63
羊水核型分析 (金标准参照)	63	100	100	100	0	0
NIPT联合羊水核型	62	98.41	98.97	98.26	1.74	1.03

单纯NIPT检出率仅79.37%，假阴性、假阳性偏高，易漏诊结构畸变、低比例嵌合体；单纯羊水核型诊断无误差，但全员穿刺会增加介入风险与医疗成本；联合方案检出率98.41%，灵敏度98.97%，假阴性仅1.03%，与单纯NIPT相比诊断效能显著提升（ $P < 0.05$ ），仅1例极低胎盘嵌合体发生漏诊。

2.3 漏诊、误诊及不良妊娠结局情况

单纯NIPT漏诊13例，包含平衡易位5例、微小缺失2例、低比例胎盘嵌合体6例；误诊19例，多由胎盘嵌合、母体染色体异常、孕周偏差引发，经羊水核型复核可排除胎儿畸变。单纯NIPT组漏诊导致8例染色体缺陷胎儿分娩；单纯羊水穿刺组仅4例出现穿刺后轻微宫缩，无流产；联合诊断仅1例低比例嵌合畸形漏诊，不良妊娠发生率显著更低。

3 NIPT 与羊水核型单独应用局限及联合诊断优势

3.1 单一检测手段临床局限性

3.1.1 单纯NIPT筛查短板

NIPT依托母体外周血胎儿游离DNA测序开展筛查，仅对21、18、13三体等常见数目异常敏感度较高，存在多重固有技术缺陷。其一检测覆盖范围有限，无法识别染色体平衡易位、倒位、微小片段缺失重复等结构畸变，此类胎儿常无明显超声特征，极易发生隐性漏诊。其二检测结果易受干扰，胎盘限制性嵌合、母体自身染色体异常、既往输血、重度肥胖等因素会引发假阳性，加重孕妇焦虑与不必要心理负担^[3]。其三低比例胎儿嵌合体游离DNA信号微弱，测序难以精准区分，直接产生假阴性。最重要的是NIPT仅属于筛查技术，无论结果高低，均不能作为终止妊娠的确诊依据，高风险病例必须进一步行介入诊断验证。

3.1.2 单纯羊水染色体核型短板

羊水染色体核型是产前染色体疾病诊断金标准，但无法作为全体高危孕妇的普筛手段，临床应用约束条件较多。首先该技术属于超声引导下有创穿刺操作，存在

0.2%~0.5%流产、宫内感染、羊水渗漏的潜在风险，胎盘低置、先兆流产、严重凝血功能异常等孕妇存在穿刺禁忌，无法实施检测。其次羊水细胞体外培养周期长达2~3周，报告等待时间久，容易错过孕24周前最佳临床干预窗口。若全部高危孕妇无差别开展羊水穿刺，会大幅增加介入科室人力、耗材成本，同时加重大批量孕妇穿刺等候压力，无指征介入会带来不必要医疗损伤与心理恐慌。

3.2 NIPT联合羊水核型的协同诊断效果评价

3.2.1 分层分流，减少有创操作规模

“NIPT无创初筛先行、羊水核型介入确诊跟进”的分层诊疗模式，能够精准分流低危人群，大幅缩减羊水穿刺实施规模。全部高危孕妇先完成外周血NIPT检测，仅NIPT高风险、或NIPT低风险但超声合并NT增厚、心脏强光点等多项软指标异常的孕妇，才启动羊膜腔穿刺流程。该分层机制从源头减少无指征介入操作，直接降低穿刺相关流产、感染不良事件发生率，减轻孕妇穿刺恐惧心理。同时优化科室人力与耗材分配，集中医疗资源服务真正存在染色体异常高风险人群，适配大批量高危妊娠人群常态化批量筛查工作，提升产前诊断中心运行效率。

3.2.2 双向互补，大幅降低漏诊误诊

NIPT与羊水核型两种检测手段形成技术互补，互相弥补单一方法缺陷，全面降低漏诊、误诊概率。NIPT可快速、高效筛查常见三体高风险胎儿，快速锁定重点关注病例；羊水核型能够完整识别平衡易位、微缺失、低比例嵌合体等NIPT无法检出的各类染色体畸变。对于NIPT提示高风险的假阳性病例，羊水核型复核可排除胎儿真实染色体异常，避免盲目引产；对于NIPT回报低风险，但超声提示多项结构软指标异常的病例，通过穿刺可捕捉隐匿染色体病变。两类检测数据交叉印证，同步覆盖染色体数目、结构两大类异常，完整覆盖临床高发各类染色体疾病，诊断全面性显著提升^[4]。

3.2.3 优化诊疗周期，保障适时临床干预

联合诊断模式可整体缩短产前诊断全流程周期，为临床及时干预创造充足时间窗口。NIPT仅需采集外周静脉血，5~7个工作日即可出具风险初筛报告，能快速筛选高危孕妇并第一时间安排羊水穿刺预约，无需所有孕妇同步等待2~3周核型报告。仅针对分层筛选后的小范围人群开展羊水细胞培养，减少大批量样本同时培养造成的报告积压。对于经羊水核型确诊重度染色体畸形的胎儿，可在孕24周前完成遗传咨询与临床干预方案制定，避开大孕周引产，显著降低引产手术带来的生理创

伤、术中并发症与长期心理应激伤害,兼顾母婴安全与临床诊疗时效性。

3.2.4 完善遗传咨询证据链

NIPT联合羊水核型可形成“无创筛查风险分层+介入金标准确诊”完整证据链条,为遗传咨询与妊娠决策提供双重可靠实验室支撑。遗传医师可结合NIPT风险值、超声软指标、羊水完整核型多维度数据,全面评估胎儿染色体异常真实发生概率,精准开展个体化遗传指导。针对高龄妊娠、既往染色体缺陷儿生育史、夫妻一方染色体平衡易位等特殊高危家庭,联合检测结果可清晰区分胎儿正常、数目异常、结构畸变、嵌合等不同类型,为夫妻再次备孕制定科学预防方案,规范产前遗传咨询流程,提升家庭生育指导的专业性与可信度^[5]。

4 讨论

染色体疾病尚无根治手段,产前分层筛查与精准诊断是防控出生缺陷的核心路径。NIPT无创便捷、通量高,适合高危人群初筛,但技术原理决定其对染色体结构畸变、低比例嵌合体识别能力不足,单独使用漏误诊风险较高,不可用于确诊。羊水核型可完整显示全染色体组数目与结构,是产前诊断金标准,但有创、周期长、成本高,不宜作为普筛手段对所有高危孕妇直接穿刺。本研究320例高危孕妇数据显示,NIPT联合羊水核型检出率达98.41%,灵敏度98.97%,诊断效能显著优于单纯NIPT,仅1例极低比例胎盘嵌合漏诊。分层联合模式实现人群分流,减少不必要穿刺基数,降低介入相关不良事件;两种检测手段优势互补,兼顾数目异常与结构畸变筛查,全面提升异常检出能力。临床应严格把控分层指征,不可因NIPT低风险忽视超声软指标异常;同时规范羊水穿刺、细胞培养与核型判读标准,减少操作与判读误差。基层可行NIPT初筛,高风险转诊上级完善羊水

核型,搭建区域分级产前诊断网络,持续降低缺陷新生儿出生率。

结束语

本文选取320例高危妊娠孕妇开展对照研究,对比单纯NIPT、单纯羊水核型、二者联合三种产前诊断方案的临床效能。结果证实NIPT联合羊水染色体核型分析可整合无创初筛与金标准确诊双重优势,显著提升染色体疾病检出灵敏度,有效降低漏诊、误诊概率。NIPT安全便捷,适合大规模高危人群初筛;羊水核型分析可精准识别各类染色体数目与结构畸变,二者分层联合可平衡检测安全性与诊断准确度。该诊疗流程操作规范、适配各级医院开展,能够有效降低出生缺陷发生率,为产前遗传咨询与临床干预提供完整、可靠的实验室支撑。

参考文献

- [1]孙冬冬,刘杨,郑雯,等.羊水穿刺羊水细胞培养和染色体核型分析技术在唐氏综合征产前筛查中的应用研究[J].罕见疾病杂志,2026,33(3):7-9.
- [2]耿志欣,何凤娟,徐晶晶.CMA联合NIPT技术对孕中期胎儿染色体异常的筛查价值分析[J].中国计划生育学杂志,2025,33(2):473-478.
- [3]卜强,晋兴林,王振.不同年龄孕妇羊水染色体核型分析及其妊娠结局比较[J].临床和实验医学杂志,2025,24(16):1745-1749.
- [4]李灵,冀云鹏,王晓华.CMA与羊水核型分析对NIPT高风险胎儿的诊断意义[J].中国优生与遗传杂志,2025,33(9):2006-2011.
- [5]谢茂鸿,杨漫,康亚会,等.羊水染色体核型分析在产前诊断中的效能研究[J].中国卫生标准管理,2024,15(23):18-21,26.