



点 评

NIPT: 产前诊断发展史上的里程碑

高媛, 陈子江*

山东大学国家辅助生殖与优生工程技术研究中心, 教育部内分泌重点实验室, 济南 250100

* 联系人, Email: chen zijiang@vip.163.com

收稿日期: 2016-10-11; 接受日期: 2016-10-24; 网络版发表日期: 2016-12-05

无创产前检测 (non-invasive prenatal testing, NIPT) 是针对孕妇外周血浆中来自母体和胚胎的游离 DNA 片段, 利用新一代的高通量测序技术测序检测及特定的数模计算, 分析胎儿是否发生染色体非整倍体变异的一项检测技术. 目前, 该技术已在全球范围内得到了广泛的临床应用与推广.

1 NIPT 技术的发展历程

出生缺陷是危害人类健康的三大疾病之一^[1], 据世界卫生组织的最新数据 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/en/>), 全球的出生缺陷发生率约为 3%–6%, 每年就有近 800 万的出生缺陷儿来到人世. 在众多的出生缺陷中, 发生率排在前三位的严重出生缺陷分别是先心病、神经管缺陷及唐氏综合征. 产前筛查和诊断是避免出生缺陷发生的关键一步, 发病率为 1/700 的唐氏综合征的筛查(简称唐筛)是常规的孕妇产前筛查之一. 在 NIPT 技术被广泛应用之前, 临床上一直采用血清学生化筛查及影像学检查来完成唐筛, 对于筛查阳性患者采取绒毛采集、羊水穿刺、脐血穿刺等侵入性产前诊断手段进行染色体分析, 从而获得相对准确的诊断结果. 这些方法有很突出的先天不足, 即假阳性率高, 因而造成很多不必行侵入性产检的孕妇要冒有创产检可能带来的风险, 给患者造成身心的伤害.

NIPT 技术有效解决了这类问题. 这一技术的产生, 是建立在孕妇外周血中存在胎儿的游离 DNA 这一科学发现上的. 1997 年, 香港中文大学的卢煜明 (Dennis Y.M. Lo) 教授在孕妇外周血的血浆中发现了胎儿的游离 DNA 片段^[2], 自此, 卢教授开展了一系列前沿工作来研究这些胎儿游离 DNA 的特性, 试图寻找诊断唐氏综合征等遗传性疾病的新方法. 随着基因测序技术的不断发展以及高通量基因测序技术的产生及应用, 卢教授于 2008 年首次证明, 通过对孕妇血浆游离 DNA 的测序及定量分析, 可以实现对胎儿的唐氏综合征的临床诊断^[3]; 2010 年, 他又通过对母体血浆中胎儿游离 DNA 的分析测序绘制出胎儿的全基因组图谱^[4]. 此后, NIPT 技术开始在临床大面积推广并获得认可, 这一技术为减少唐氏综合征的发生作出了重要贡献.

凭借在无创产前胎儿 DNA 检查方面作出的开拓性贡献, 卢煜明教授获得 2016 年未来科学大奖中的“生命科学奖”, 同年更是进入诺贝尔化学奖的候选人名单. 未来科学大奖 (<https://futureprize.org/>) 成立于 2016 年, 是中国大陆第一个由科学家、企业家群体共同发起的民间科学奖项, 目标是成为世界范围内具有广泛影响力的科学大奖, 希望通过奖励对社会做出杰出贡献的科学家, 吸引更多青年人投身于科学研究中, 推动科学进步与发展. 未来科学大奖也被誉

引用格式: 高媛, 陈子江. NIPT: 产前诊断发展史上的里程碑. 中国科学: 生命科学, 2016, 46: 1441–1443

Gao Y, Chen Z J. NIPT: A Milestone in the History of Prenatal Diagnosis. Sci Sin Vitae, 2016, 46: 1441–1443, doi: 10.1360/N052016-00326

为“中国的诺贝尔奖”。卢煜明教授获奖, 不仅说明 NIPT 技术已获得世界医学界的认可, 同时也确立了这一突破性工作在产前诊断领域的里程碑地位。

卢教授从 1989 年开始关注无创产检到 1997 年发现母体血浆中存在胎儿的游离 DNA, 用了整整 8 年时间 (http://mp.weixin.qq.com/s?__biz=MzA4NDQwNDQ2Nw==&mid=2650476260&idx=1&sn=379d19a18a2bd2fd122d4f7e5494e1a8&chksm=87e81f78b09f966e9f0a31f37f72f65b49e1ec7612d745e4b915c2aa32c1bbd4a54e51ba7bc&scene=0#wechat_redirect); 而从 1997 年发现胎儿的游离 DNA 到 2008 年将此发现应用于临床, 并于 2010 年起在临床推广, 又走过了 13 年。如果没有坚定的信念和顽强的毅力, 也许就不会有今天的 NIPT 技术。这 20 年的付出与坚持, 最终收获了全世界对 NIPT 技术的认可和支持。卢煜明教授的重要发现和应用技术的突破, 在妇产科学、母胎医学及临床遗传学的发展历史上留下了浓重的一笔, 而他在科研探索道路上所展现出的勇于创新、坚韧不拔的精神更为年轻一代树立了良好榜样。

2 NIPT 技术对社会及经济发展的意义

2.1 NIPT 技术的无创性及高准确性在世界范围内造福众多育龄家庭

NIPT 技术仅通过采集孕妇外周血即可检测胎儿的染色体情况, 此种采样方式更容易被大多孕妇所接受; 而检测的准确率在 99% 以上, 使行侵入性产检的孕妇数量大大下降; 10 周以上即可采血(临床一般 12~26 周可行 NIPT), 也使得产前诊断的时间尽量提前, 从而为医患双方提供了更充足的时间用于医疗和心理上的双重准备。2011 年 8 月, NIPT 技术率先在香港开展临床推广; 2011 年 10 月, 进入美国市场。目前, NIPT 技术已在全球超过 90 个国家落地, 用于临床的产前筛查^[5]。有些国家和地区亦陆续出台与 NIPT 技术相关的声明和/或指南^[6-9]; 这都体现了医患双方对 NIPT 技术的认同以及政府对 NIPT 技术的认可, 同时也将产前筛查推进到更加精准的分子水平。NIPT 技术在我国已为超过 100 万孕妇提供产前筛查服务, 使行侵入性产检的人数大为减少, 在有效避免出生缺陷发生的同时, 降低了有创产检带来的风险。

2.2 NIPT 技术大大推进基因测序产业的发展

随着基因测序技术的迅猛发展, 基因测序成本得以大幅度降低、测序速度得以大大提升, 也正是这样一个契机, 使得 NIPT 技术能够在临床上推广, 并实现快速发展。在美国, 从事 NIPT 的主要是第三方检测公司, 实验室通过专业协会的认可后即可开展此类检测; 在我国, 则由国家卫计委通过审批、设立 NIPT 高通量测序试点单位的方式推广普及 NIPT。无论是哪种方式, 都体现了官方对 NIPT 技术的认可。2012 年, 全球 NIPT 的市场规模约为 2.2 亿美元, 到 2019 年则预估可达到 36.2 亿美元^[10]。作为朝阳产业的高通量测序技术也因为 NIPT 的发展, 迅速进入临床应用, 成为高新技术推动临床诊断技术飞速发展的成功范例^[11]。

3 NIPT 技术未来展望

3.1 NIPT 技术为产前筛查和诊断提供崭新研究方向

NIPT 技术不仅仅局限于对唐氏综合征的筛查, 也可引申应用于单基因遗传病及其他疾病如肿瘤、心脏病等的筛查诊断。我国的科学家已有成功的案例: 先天性耳聋家庭通过胚胎植入前遗传学诊断 (preimplantation genetic diagnosis, PGD) 技术成功妊娠后, 对孕妇的无创产检样本做唐筛的同时, 进行耳聋靶基因的检测, 从而确认胎儿的情况, 最终生育健康婴儿^[11]。英国也针对 X 连锁致病基因携带者或先天性肾上腺皮质增生症 (congenital adrenal cortical hyperplasia, CAH) 基因的携带者家庭出台了相关指南, 可通过 NIPT 确认胎儿的性别以助后期的妊娠和治疗 (<http://ukgtn.nhs.uk/fileadmin/uploads/ukgtn/Documents/Resources/Library/NIPD/BPCAREPATWAYSNIPTDX-LinkedConditionsFINAL.pdf>) (<http://ukgtn.nhs.uk/fileadmin/uploads/ukgtn/Documents/Resources/Library/NIPD/BPCAREPATWAYSNIPTCAHFINAL.pdf>)。目前, NIPT 的临床应用仅能够针对 13、18 及 21 号染色体的非整倍体情况给出明确的分析报告, 但随着数据的积累, 在不久的将来, 人类全部 24 条染色体及已知的已发生的遗传问题均有望在孕期得到监测, 实现精准筛查, 最终大大减少出生缺陷的发生。

3.2 NIPT 技术的局限性

任何一种技术都有局限性, NIPT 技术在临床上的应用有其适应症、慎用症及禁忌症, 而且该技术目前仅限于筛查, 并不能完全取代有创产前诊断. 另一方

面, 技术在不断进步, 针对胎儿游离 DNA 的无创检测也有可能被其他新技术超越, 例如, 最新研究发现孕妇外周血中存在胎儿滋养层细胞并且也可用于 NIPT^[12], 这对基于胎儿游离 DNA 的 NIPT 提出了挑战.

参考文献

- 1 Lobo I, Zhaurova K. Birth defects: causes and statistics. *Nature Education*, 2008, 1: 18
- 2 Lo Y M, Corbetta N, Chamberlain P F, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet*, 1997, 350:485–487
- 3 Chiu R W, Chan K C, Gao Y, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 20458–20463
- 4 Lo Y M, Chan K C, Sun H, et al. Maternal plasma DNA sequencing reveals the genome-wide genetic and mutational profile of the fetus. *Sci Transl Med*, 2010, 2: 61ra91
- 5 Chandrasekharan S, Minear M A, Hung A, et al. Noninvasive prenatal testing goes global. *Sci Transl Med*, 2014, 6: 231fs15
- 6 Gregg A R, Gross S J, Best R G, et al. ACMG statement on noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy. *Genet Med*, 2013, 15: 395–398
- 7 Schmid M, Klaritsch P, Arzt W, et al. Cell-Free DNA Testing for Fetal Chromosomal Anomalies in clinical practice: Austrian-German-Swiss Recommendations for non-invasive prenatal tests (NIPT). *Ultraschall Med*, 2015, 36: 507–510
- 8 Gregg A R, Skotko B G, Benkendorf J L, et al. Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*, 2016, 18: 1056–1065
- 9 Allyse M A, Sayres L C, Havard M, et al. Best ethical practices for clinicians and laboratories in the provision of noninvasive prenatal testing. *Prenat Diagn*, 2013, 33: 656–661
- 10 Allyse M, Minear M A, Berson E, et al. Non-invasive prenatal testing: a review of international implementation and challenges. *Int J Womens Health*, 2015, 7: 113–126
- 11 Xiong W P, Wang D, Gao Y, et al. Reproductive management through integration of PGD and MPS-based noninvasive prenatal screening/diagnosis for a family with GJB2-associated hearing impairment. *Sci China Life Sci*, 2015, 58: 829–838
- 12 Breman A M, Chow J C, U'Ren L, et al. Evidence for feasibility of fetal trophoblastic cell-based noninvasive prenatal testing. *Prenat Diagn*, 2016, 36: 1–11