

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.11.022

高通量测序在产前筛查与产前诊断中的应用进展与挑战^{*}李嘉琪 综述, 闫有圣[△] 审校

首都医科大学附属北京妇产医院产前诊断中心, 北京 100026

摘 要:高通量测序技术快速发展,已成为遗传病产前筛查与诊断中的重要手段,显著提升了遗传性出生缺陷的防控水平。该文系统综述了高通量测序技术在产前领域的主要应用场景与进展,重点分析了无创产前检测在染色体非整倍体及微缺失/微重复综合征筛查中的效能提升,以及其在单基因病无创筛查方面的扩展;阐述了低深度全基因组测序作为高效诊断工具在检出致病性拷贝数变异方面的优势;探讨了基因 Panel、全外显子组测序和全基因组测序在胎儿结构异常病因诊断中的定位与价值。同时,该文总结了当前高通量测序技术临床应用中仍面临技术标准化不足、检测存在局限性、临床解读复杂、成本较高以及伦理规范滞后等多重挑战。展望未来,需通过建立统一的技术规范与解读标准、构建分级协同的诊疗网络、加强专业人才培养、完善伦理框架与数据安全管理体系,并推动多中心研究与协同合作,以促进高通量测序技术在产前领域的规范化、可及性与可持续发展,从而全面提升我国出生缺陷的综合防控能力。

关键词:高通量测序; 产前筛查; 产前诊断; 无创产前检测

中图法分类号:R394.3;R446.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2026)11-1577-08

**Advances and challenges of high-throughput sequencing in
prenatal screening and diagnosis^{*}**

LI Jiaqi, YAN Yousheng[△]

Prenatal Diagnosis Center, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital,
Capital Medical University, Beijing 100026, China

Abstract: With the rapid development of high-throughput sequencing technology, it has become an important method for prenatal screening and diagnosis of genetic diseases, which has significantly improved the prevention and control level of hereditary birth defects. This article systematically reviews the main application and progress of high-throughput sequencing technology in non-invasive prenatal testing in the prenatal field, focusing on the improvement of the performance of non-invasive prenatal testing in the screening of chromosomal aneuploidies and microdeletion/microduplication syndromes, and the extension of NIPT in the non-invasive screening of monogenic disorders. The article describes the advantages of low-coverage whole genome sequencing as an efficient diagnostic tool in the detection of pathogenic copy number variations, and discusses the positioning and value of gene Panel, whole exome sequencing and whole genome sequencing in the etiological diagnosis of fetal structural anomalies. At the same time, this article summarizes the current clinical application of high-throughput sequencing technology, which still faces multiple challenges such as insufficient technical standardization, detection limitations, complex clinical interpretation, high cost and lagging ethical norms. In the future, it is necessary to establish unified technical specifications and interpretation standards, build a hierarchical collaborative diagnosis and treatment network, strengthen professional training, improve ethical framework and data security management system, and promote multi-center research and collaboration to promote the standardization, accessibility and sustainable development of high-throughput sequencing technology in the prenatal field. So as to comprehensively improve the comprehensive prevention and control ability of birth defects in China.

Key words: high-throughput sequencing; prenatal screening; prenatal diagnosis; noninvasive prenatal testing

^{*} 基金项目:国家重点研发计划项目(2023YFC2705604);首都医科大学附属北京妇产医院科技创新及转化课题(FCYYZH202201)。

[△] 通信作者, E-mail: yys_521@ccmu.edu.cn。

引用格式:李嘉琪, 闫有圣. 高通量测序在产前筛查与产前诊断中的应用进展与挑战[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(11): 1577-1584.

出生缺陷防控是全球性的重大公共卫生问题,产前筛查及诊断是预防出生缺陷、提高出生人口素质的关键。传统的产前筛查和产前诊断技术,如血清学筛查、超声检查和染色体核型分析,存在灵敏度和特异度不足、表型依赖性强、分辨率低等技术瓶颈。在分子遗传学诊断领域,经典的 Sanger 测序技术虽然精准可靠,但检测效率低,难以应对复杂遗传病的筛查与诊断需求,尤其在面对全基因组范围内的海量遗传变异时更显局限。高通量测序技术,又称下一代测序技术,能够一次对数百万条 DNA 分子进行大规模并行测序,实现了从宏观染色体异常到微观单核苷酸变异的全方位、高精度、高通量检测。基于高通量测序的无创产前检测(NIPT)、拷贝数变异(CNV)测序(CNV-seq)基因 Panel 检测及全外显子组测序(WES)等技术正深度融入产前筛查与诊断体系^[1]。NIPT 是基于孕妇外周血中胎儿游离 DNA 进行无创筛查的技术,用于识别高风险孕妇,以减少不必要的侵入性诊断;CNV-seq 通过对全基因组进行低覆盖度测序,能稳定检出致病性 CNV;基因 Panel 检测是一种靶向性的高通量测序技术,通过高深度测序聚焦于一组与特定疾病或表型(如超声结构异常)相关的预设基因集合。对具有特定结构异常(如心脏、骨骼畸形)的胎儿进行高效、经济的病因学诊断;WES 是一种针对人类基因组全部蛋白质编码区域(外显子组)进行深度测序的技术,能够高效检测导致单基因病的单核苷酸变异和小片段插入/缺失。全基因组测序(WGS)是一种无需靶向捕获、对全基因组进行测序的技术,理论上能最全面地检测所有类型的基因变异。这些技术不仅显著提高了胎儿染色体异常和单基因遗传病的检出率,还推动了产前筛查策略从高风险人群向普通人群方向转变^[2]。然而,上述技术在临床实践与应用中仍面临标准化缺失、临床解读复杂性与伦理规范滞后等多重挑战^[3-4]。本文系统综述了高通量测序技术在产前领域的应用进展与核心瓶颈,旨在为优化出生缺陷防控路径提供理论依据。

1 高通量测序技术在产前领域的应用场景

1.1 NIPT 高通量测序技术的快速发展显著推动了 NIPT 在产前筛查领域的应用。NIPT 基于孕妇外周血中游离的胎儿 DNA,实现了对胎儿染色体异常的早期、无创、高效筛查^[5]。在染色体非整倍体筛查方面,NIPT 主要针对 21-三体综合征(唐氏综合征)、18-三体综合征(爱德华氏综合征)和 13-三体综合征(帕陶氏综合征)等常见染色体数目异常进行检测。大规模队列研究已充分验证了 NIPT 在 21 号染色体三体(T21)、18 号染色体三体(T18)和 13 号染色体三体(T13)筛查中的卓越性能,展现出高灵敏度和高特异度,其检测效能远超传统血清学筛查方案^[6-7]。NIPT 的应用显著降低了筛查的假阳性率,减少了不

必要的侵入性产前诊断,目前已成为早期妊娠产前筛查的重要工具。此外,NIPT 在性染色体非整倍体和其他罕见常染色体非整倍体的筛查中也展现出重要的临床实用价值。一项包括 83 842 例样本的单中心研究表明,对于罕见非整倍体高危孕妇,9 号染色体三体(T9)和 10 号染色体三体(T10)的阳性预测值(PPV)相对最高,分别为 42.86%和 40.00%^[8]。

近年来,NIPT 的应用范围进一步扩展至微缺失/微重复综合征(MMS)的筛查,即扩展性 NIPT(NIPT-Plus)。通过提升测序深度并优化生物信息学分析算法,NIPT-Plus 能够识别多种致病性 CNV(pCNVs),包括 DiGeorge 综合征、1p36 缺失综合征和猫叫综合征等。2019 年,LIANG 等^[9]的前瞻性 NIPT-Plus 研究对近十万例孕妇进行了检测,结果表明,DiGeorge 综合征的 PPV 高达 93%。尽管 NIPT-Plus 在 MMS 筛查中的 PPV,尤其是对于小片段 CNV,相较于常见非整倍体筛查有所下降,但作为一项筛查技术仍具有重要的临床提示意义,可为高风险孕妇提供进一步的侵入性产前诊断指导。国际产前诊断学会于 2023 年发布最新指南^[10],推荐将 NIPT 作为高风险孕妇的一线筛查方案,进一步肯定了 NIPT 在产前筛查领域的核心地位和广阔应用前景。

NIPT 已成为高效筛查胎儿常见染色体非整倍体的重要工具,并正向筛查更广泛的染色体异常(包括 MMS)扩展,其临床价值和应用前景已获得广泛认可。

1.2 无创产前单基因病筛查 在 NIPT 基础上发展起来的无创产前单基因病筛查(NIPT-SGD)进一步拓宽了产前筛查的疾病谱,将筛查目标从染色体病扩展至单基因遗传病。该技术通过对孕妇血浆游离 DNA 的高通量测序,能够无创地检测由新发突变或父母遗传导致的显性单基因遗传病。2019 年 ZHANG 等^[11]开发了一种创新的同步无创产前测序新方法,可实现 30 种基因相关的 44 种显性单基因病的一次性筛查。随后,MOHAN 等^[12]基于该技术对 2 208 例样本进行了回顾性检测,结果显示阳性检出率为 5.7%(125/2 208),未发现假阳性或假阴性结果,验证了其准确性。2024 年《新一代无创产前筛查技术 NIPT2.0 临床应用策略专家共识》^[13]的正式发布,标志着 NIPT 领域的重要进展,该共识对胎儿染色体异常与显性单基因病的同步筛查策略提出建议,为 NIPT2.0 技术的临床应用提供了指导。NIPT2.0 技术通过协同等位基因靶向富集技术和高深度靶向捕获测序,实现了对染色体非整倍体、MMS 和 92 种显性单基因遗传病的“三合一”同步筛查,极大地拓宽了筛查的疾病谱和适用人群,具有重要的临床应用推广价值^[14]。由复旦大学附属妇产科医院牵头启动的一项大规模多中心前瞻性研究深入探索了 NIPT2.0 的筛查性能,其灵

敏度和特异度达 98.5% 和 99.3%，与目前仅针对染色体异常的标准筛查相比，阳性检出率提高了 60.7% (61.0% vs. 98.0%)^[15]，凸显了其优异的筛查效能和临床应用潜力。

NIPT-SGD 及 NIPT 2.0 技术实现了从染色体到单基因水平的无创产前筛查飞跃，通过“三合一”集成检测显著提升了筛查效能，并已获得专家共识指导，具备重要的临床推广价值。

1.3 CNV-seq CNV 作为一种重要的基因组结构变异，是导致多种遗传性疾病的关键因素。随着新一代测序技术的发展，CNV-seq 应运而生，并逐渐在 CNV 检测领域展现出其独特的优势。该技术通过对全基因组进行低覆盖率(通常为 $\times 0.1 \sim \times 0.5$)测序，结合先进的生物信息学算法进行统计分析，实现了 CNV 的高效检测。其核心突破在于将传统核型分析依赖的“显微镜观察”模式升级为“数字化扫描”，从而实现了从兆碱基(Mb)级到千碱基(kb)级分辨率的跨越式提升，相较于传统核型分析(分辨率 5~10 Mb)，CNV-seq 能够稳定检出 ≥ 100 kb 的 pCNVs，在超声异常胎儿的产前诊断中可额外检出 2%~4% 的染色体异常^[16]。魏友华等^[17]对 905 例羊水样本进行 CNV-seq 和染色体核型分析的联合检测，结果表明，CNV-seq 额外检出 10 例 pCNVs，使染色体异常的阳性率从 11.27% 提升至 12.38%，而核型分析检出了 16 例 CNV-seq 无法识别的平衡易位，肯定了 2 种技术联合应用的临床价值。与染色体微阵列技术(CMA)相比，CNV-seq 的覆盖范围更广，分辨率更高，同时操作流程简便，成本逐渐降低，适合大规模临床应用。WANG 等^[18]对 1 023 例进行产前诊断的孕妇同时进行了 CNV-seq 和 CMA 检测，结果显示 CNV-seq 不仅能够识别 CMA 检测到的所有染色体异常，而且额外检出了 17 例 pCNVs。CNV-seq 在嵌合体检测方面也具有更高的分辨率和灵敏度，尤其是对于低比例嵌合体。在 MA 等^[19]研究表明，CNV-seq 额外鉴定了 15 例嵌合体，与 CMA 相比检出率提高了 35%。2019 年中国《低深度全基因组测序技术在产前诊断中的应用专家共识》^[20]已将其推荐为高龄妊娠、超声异常以及无创产前基因检测(NIPT)高风险人群的一线产前诊断技术。

CNV-seq 凭借其高分辨率、高灵敏度和良好的成本效益，显著提升了致病性 CNVs 的检出能力，已成为产前诊断领域一项重要且被权威推荐的核心技术。

1.4 基因 panel 检测 基因 panel 检测作为一种靶向捕获与高深度测序技术，通过精确聚焦于一组已知与特定系统或疾病相关的基因集合，在遗传性疾病诊断领域展现出高效且经济的优势^[21]。其产前诊断的临床应用价值主要体现在胎儿超声发现结构异常表型时，如神经发育异常、先天性心脏缺陷或骨骼畸形

等，可实现高通量且相对精准的检测^[22]。该技术的核心优势在于其“表型驱动”的检测策略，从而显著提升了检测的针对性和诊断效率。在 panel 基因的选择与优化方面应基于多维度考量，需综合考虑胎儿超声表型、家族史和临床专业经验，并持续整合最新的遗传学研究成果和基因-疾病关联数据库，对 panel 基因列表进行动态调整与更新^[23-24]。然而基因 panel 检测局限在于检测范围是预设且相对固定的，可能遗漏位于 panel 之外的未知致病基因和变异，尤其是对于表型复杂、具有高度遗传异质性或涉及非编码区的基因诊断^[25]。在临床实践中，必须强调基因 panel 检测结果的解读并非孤立进行，需要结合详细的临床表现、家族遗传史及其他辅助检测手段进行综合、审慎地评估和解读，以最大限度地避免漏诊或过度诊断^[26]。

基因 panel 检测是应对胎儿特定结构异常的高效靶向工具，但其应用高度依赖表型驱动和动态设计的基因列表，且结果需要在完整的临床背景下审慎解读。

1.5 产前 WES 和 WGS WES 和 WGS 是目前产前诊断中用于检测单基因遗传病及复杂遗传变异的关键高通量测序技术。WES 针对基因组蛋白质编码区域，通过特异性捕获并深度测序人类基因组中约 2% 的外显子区域，覆盖了约 85% 的已知致病突变，能够高效检测单核苷酸变异和小片段插入/缺失^[27-30]。有研究表明，在超声异常胎儿中染色体核型分析的诊断率约为 30%，CNV-seq 可额外检出约 6% 的 CNVs，核型与 CNV-seq 均为阴性的样本通过 WES 可进一步将诊断率提高 8.5%~10.0%^[31-32]。ZHANG 等^[33]在 174 例产前超声异常队列研究中发现单独使用 CNV-seq 和 WES 检测的诊断率分别为 6.9% 和 17.82%，总体检测阳性率为 26.44%，其中诊断率最高的是多系统(50.00%)和骨骼异常(45.45%)，进一步证实了 CNV-seq 和 WES 联合应用的检测效能。产前 WES 在国内外已经广泛应用于临床检测，然而该技术也存在一定局限性，包括对鸟嘌呤-胞嘧啶含量异常区域的覆盖不足，无法检测非编码区变异和平衡性结构重排，产前胎儿表型局限及临床意义不明(VUS)数据解读困难等^[34]。《全外显子组测序技术在产前诊断中应用的专家共识》^[35]明确指出其适用于超声结构异常但 CMA/核型阴性胎儿、家族性遗传病高危胎儿及严重多发畸形胎儿，同时建议所有产前 WES 均采用核心家系模式，除非存在家系样本无法获取的特殊情况。目前 WES 已成为单基因病产前诊断的金标准，其从“单一变异检测”向“多组学整合”的演进，正推动产前诊断进入精准医学时代^[3]。

与基因 Panel 测序和产前 WES 相比，WGS 无需靶向捕获过程，可覆盖全基因组，能够更全面地识别基因变异、染色体结构变异和复杂重排、CNV 等，具

备更高的诊断潜力^[36-37]。CHEN 等^[38]在 1 例产前 WES 结果阴性,但超声表现为脑积水和生长发育迟缓的胎儿中通过 WGS 检测到了非编码基因 RNU4ATAC 复合杂合变异。WANG 等^[39]进行了国内外 13 项 WGS 研究的荟萃分析,排除所有检测到的非整倍体和 CNV 后,WGS 的综合平均诊断率为 18.0%,尽管在非编码区域没有发现明确的致病性 SNV/Indel,但 WGS 的诊断率(18%)仍高于 WES(10%)。《高深度全基因组测序应用于胎儿结构异常的测试开发和初步实施的专家共识》^[40]指出,目前缺乏产前 WGS 的大规模数据,同时考虑到产前表型有限、数据解读困难、高成本局限和伦理考量,建议仅针对超声结构畸形和染色体结构变异高风险的胎儿进行 WGS 检测,同时做好检测前后的遗传咨询与报告解读。尽管产前 WGS 尚未常规开展,但其代表了产前诊断的发展方向。随着高通量测序技术的进步和检测成本的下降,WGS 有望在未来成为整合多种变异类型的一站式诊断平台^[41]。

WES 是目前临床解决单基因病的关键且标准的工具,而 WGS 凭借其更全面的检测能力代表了未来的发展趋势,二者均在提升复杂胎儿异常的病因诊断中扮演着递进和互补的核心角色。

2 高通量测序技术临床应用的核心挑战与应对方向

2.1 技术标准化困境 在高通量测序应用于产前筛查与诊断的过程中,技术标准化是当前面临的核心挑战之一。在技术选择方面,需结合具体临床指征进行个体化决策。例如,CNV-seq 在检测 CNVs 方面具有较高分辨率且成本较低,但国际指南仍建议对 Prader-Willi 综合征等印记基因疾病优先选用染色体微阵列分析^[42-43]。数据量(测序深度)和数据质量直接影响检测准确性。提高测序深度有助于提升低频变异的检出能力,但同时也带来成本与数据分析的负担;而测序错误、插入/缺失等噪声问题则需通过优化建库流程、采用高保真酶及完善生物信息学流程加以控制^[44]。数据分析与临床解读也是关键瓶颈之一。据统计,约 30% 的外显子组测序变异被归类为 VUS,而多数基层机构缺乏规范的 ACMG 分级能力,导致报告周期延长至 6~8 周^[45-46]。因此,为推动技术标准化进程,需要建立行业专家共识,规范技术选择;由国家级临床检验中心或学术团体牵头,制订并定期更新针对不同临床场景(如超声异常、家族遗传病史)的产前高通量测序技术路径选择专家共识,明确不同技术(如 CNV-seq、CMA、WES)的适用范围、优先级别及联合应用策略。制订测序实验及生物信息学数据分析标准化流程:完善数据分析流程,数据整合建立中国人群产前特异性数据库,应用人工智能提升数据处理的自动化和准确性,提高报告的一致性与时效性。同时完善遗传咨询支持体系:制订标准化的遗传咨询

流程,尤其是在不同临床背景下提供个性化的咨询服务,将标准化流程与人员资质要求纳入临床基因检测实验室认证体系,并依托区域诊断中心,为基层机构提供标准化分析支持与遗传咨询培训。实现高通量测序产前应用标准化,需针对技术选择、数据质量控制和临床解读 3 大挑战,通过建立权威共识、标准化操作流程和完善的遗传咨询体系进行系统应对。

2.2 临床应用及推广障碍 高通量测序技术在产前筛查与诊断领域的逐步应用,尽管带来了前所未有的机遇,但在临床实践和推广层面仍面临多重挑战。

(1)临床决策复杂性显著增加^[47]。高通量测序能够产生海量的遗传信息,尤其当检测结果揭示临床意义不明或复杂遗传变异时,如何对这些信息进行准确、合理的解读,并提供恰当的生育建议,为产科医生与遗传咨询师带来了巨大挑战。(2)检测成本限制了技术普及^[48]。高通量测序技术依赖于昂贵的测序设备、试剂耗材和专业操作人员,不仅加重了医疗资源负担,也制约了在经济欠发达地区和基层医疗机构的推广。为应对这一问题,技术层面需持续优化测序平台、简化文库制备流程,并提升自动化水平以有效降低检测成本。政策层面需通过完善医保支付体系、提供财政补贴及制订标准化的检测收费目录,以提高技术的可及性和普惠性^[49]。(3)专业人才的短缺是阻碍高通量测序技术广泛应用的另一瓶颈。目前具备遗传学、生物信息学及临床遗传咨询背景的专业人员不足,尤其在基层和偏远地区更为突出。加强相关人才培养、构建多学科团队,并辅以区域性诊断中心建设与远程咨询服务,是提升技术覆盖质量的重要保障。高通量测序技术在产前筛查领域的临床推广面临临床决策复杂、成本高昂和专业人才短缺 3 大核心挑战,解决问题需要通过技术优化、政策支持和完善人才培养体系等多方面协同努力。

2.3 伦理与规范缺口 高通量测序技术在产前的应用,在推动诊断技术革新的同时,也面临多重伦理挑战。(1)充分的知情同意与遗传咨询的落实。测序技术的普及和结果判读的误差可能会进一步增加孕妇及家庭妊娠决策的困难。临床医生在检测前通过分层知情同意(例如,设置“仅报告与胎儿表型相关及儿童期严重致病性变异”“报告所有已知严重致病性变异”“不报告任何意外发现”等选项)充分告知检测范围、潜在风险及结果可能带来的影响,确保孕妇自主决策。面对复杂遗传信息和不确定结果时,专业的遗传咨询能帮助孕妇理解报告、缓解焦虑并指导后续决策^[50]。(2)意外发现的披露管理。高通量测序技术在应用于产前筛查领域时可能意外检出范围广泛的遗传变异,包括意义不明确的变异、成人期发病的迟发性疾病相关变异、甚至与胎儿无关的母体肿瘤风险^[34]。这些意外发现可能会加重孕妇心理负担,甚至

导致过度医疗干预。此类发现需经多学科委员会审核,充分尊重患者知情选择权,并仅由经认证的遗传咨询师在充分咨询后告知。可撰写意外发现后标准化处理流程,确保异常检测结果有快速、可操作的后续流程。(3)基因数据的隐私与安全^[51]。胎儿的个体基因测序数据属于高度敏感的个人健康信息,其安全存储、规范使用和严格管理关乎个体隐私权、家庭权益和社会公正。为应对这些挑战,产前高通量测序技术的临床应用必须兼顾技术优势与伦理规范,建立完善的临床路径、伦理框架和法规监管,保障检测的科学性与人文关怀。

3 总结与展望

高通量测序技术(主要包括 NIPT、CNV-seq 及 WES/WGS)已深度融入并系统性重构了产前筛查与诊断体系。该技术群实现了从染色体非整倍体、基因组 CNVs 到单基因遗传病的多层次、全方位覆盖:以 NIPT 及其扩展形式(NIPT-Plus/NIPT2.0)为核心的高效筛查工具,显著增强了早期风险预警能力;CNV-seq 凭借其高分辨率与良好成本效益,成为胎儿结构异常的重要诊断手段;而 WES 则在单基因病产前诊断中确立了金标准地位。这些技术的协同应用,推动着产前医学正朝着更精准、更系统化的方向迈进。

3.1 当前面临的挑战与困难 尽管技术发展迅速,但其全临床转化仍面临多重现实制约。

3.1.1 技术标准化与规范解读体系尚未健全 从技术路径选择(如 CNV-seq 与染色体微阵列的适用场景)、实验操作流程到生物信息学分析,均缺乏统一的操作规范与评价标准。尤其突出的是,大量检出的遗传变异被归类为 VUS,而基层医疗机构普遍缺乏基于中国人群遗传背景的权威数据库和标准化的解读能力支持,导致报告周期长、解读一致性差,直接影响临床决策。

3.1.2 临床应用可及性与人才支撑存在短板 高昂的检测成本限制了高通量测序技术在经济欠发达地区和基层医疗机构的普及,加剧了卫生服务的不均衡性。同时,兼具临床遗传学知识、生物信息学分析能力与遗传咨询技能的复合型人才严重短缺,成为制约该技术深入推广与高质量应用的核心瓶颈。

3.1.3 伦理治理与数据安全保障机制有待完善 面对检测中可能出现的意外发现(如成人期迟发性疾病风险或母体肿瘤相关变异),目前缺乏清晰、统一的披露原则与后续管理规范,给临床医生和孕妇家庭带来沉重的伦理与心理负担。此外,胎儿及家庭基因组数据作为高度敏感信息,其采集、存储、传输、使用与销毁的全周期安全管理,亟待建立严格的法律法规与行业监管框架。

3.2 未来发展趋势与展望 为有效应对当前存在的各项挑战,进一步推动高通量测序技术在我国产前筛

查领域的规范化应用与广泛普及,未来应着力在以下方向进行系统性建设。

3.2.1 构建精准化诊断支撑体系:从“广泛检测”到“精准解读” 未来发展的核心将聚焦于提升诊断的精准性,而非单纯扩展检测范围。当务之急是建立并持续完善中国人群胎儿基因组结构变异与致病性 CNVs 的专属数据库,并以此为基础,制订符合我国人群遗传特征的产前变异临床解读指南。同时,应优化临床检测路径,推广“靶向基因 Panel 先行、WES 补充”的阶梯式、模块化检测策略,在有效控制成本的同时最大化诊断效率。开发并普及一体化、智能化的生物信息学分析平台,是降低基层医疗机构技术应用门槛、保障检测结果可靠性的关键基础。

3.2.2 建立分级协同的应用网络:推动技术下沉与服务均等化 建议构建“基层筛查、区域诊断、中心指导”的分级协同诊疗与技术支持网络。基层医疗机构主要负责推广标准化、自动化的 NIPT 与针对性基因 Panel 初筛。区域性产前诊断中心则应承担 CNV-seq、WES 等复杂诊断技术的标准化操作、所在地区技术培训与质量监督。国家级或省级中心则侧重于疑难病例会诊、技术体系标准制订与数据解读最终复核。通过远程医疗与转诊体系紧密衔接各级网络,并辅以差异化的医保支付政策引导,共同促进技术资源合理配置与服务可及性的整体提升。

3.2.3 培育可持续发展的行业生态:强化规范、人才与创新联动 技术的长远健康发展,有赖于一个多方共建的良性生态系统。这需要行业学会与监管机构协同,持续制订并更新覆盖技术全流程(从知情同意到报告咨询)的专家共识、操作规范与质控标准。必须系统化推进专业队伍建设,建立健全临床遗传医生、遗传咨询师及生物信息分析师的培养、认证与职业发展体系。此外,应大力鼓励开展多中心、前瞻性的临床研究,积累中国胎儿表型-基因型关联的循证医学证据,并通过深化“产学研医”合作,推动关键设备、试剂及分析软件的自主研发与成本优化,最终形成技术先进、标准完备、人才充沛、伦理严谨的可持续发展格局,全面提升我国出生缺陷的综合防控能力。

3.3 总体结论与研究启示 高通量测序技术凭借其多层次、高精度的检测能力,正在对产前遗传病筛查与诊断体系产生革命性影响。然而,其全临床转化仍面临着技术标准化、临床可及性及伦理治理等多重瓶颈问题。展望未来,推动该技术领域的健康发展,有赖于构建从精准解读到分级应用、从人才培养到生态建设的系统工程,通过多方协同、系统推进,能真正释放其技术潜能,为我国出生缺陷防控事业提供坚实的科技支撑。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 李嘉琪:酝酿和设计研究,起草文章,

进行综述;闫有圣:对文章的知识性内容进行批评性审阅审校。

参考文献

- [1] 张卉,祖淑静,张宁,等.染色体拷贝数变异测序(CNV-seq)对稽留流产绒毛组织的病因学检查分析[J/CD].中国产前诊断杂志(电子版),2019,11(2):5.
- [2] 王文芳,韩燕媚,陈宏健,等.CNV-seq 联合染色体核型分析在 NT 增厚胎儿遗传学诊断中的应用价值[J].国际遗传学杂志,2024,47(2):79-85.
- [3] CHEN X,JIANG Y,CHEN R,et al. Clinical efficiency of simultaneous CNV-seq and whole-exome sequencing for testing fetal structural anomalies[J]. J Transl Med,2022,20(1):10.
- [4] GE Y,CHEN J,HUANG Y,et al. Retrospective study revealed integration of CNV-seq and karyotype analysis is an effective strategy for prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities[J]. Front Genet,2024,15:1387724
- [5] 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[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2008,105(51):20458-20463.
- [6] LIANG D,LIN Y,QIAO F,et al. Perinatal outcomes following cell-free DNA screening in > 32 000 women: clinical follow-up data from a single tertiary center[J]. Prenat Diagn,2018,38(10):755-764.
- [7] LU W,HUANG T,WANG X R,et al. Next-generation sequencing: a follow-up of 36 913 singleton pregnancies with noninvasive prenatal testing in central China[J]. J Assist Reprod Genet,2020,37(12):3143-3150.
- [8] CHEN Y,WU X,LI H,et al. Evaluation of the prenatal diagnostic value of non-invasive prenatal testing for the detection of rare fetal autosomal trisomies: a single center study of 83 842 cases[J]. Sci Rep,2025,15(1):26254.
- [9] LIANG D,CRAM D S,TAN H,et al. Clinical utility of noninvasive prenatal screening for expanded chromosome disease syndromes [J]. Genet Med,2019,21(9):1998-2006.
- [10] HUI L,ELLIS K,MAYEN D,et al. Position statement from the international society for prenatal diagnosis on the use of non-invasive prenatal testing for the detection of fetal chromosomal conditions in singleton pregnancies [J]. Prenat Diagn,2023,43(7):814-816.
- [11] ZHANG J,LI J,SAUCIER J B,et al. Non-invasive prenatal sequencing for multiple Mendelian monogenic disorders using circulating cell-free fetal DNA[J]. Nat Med,2019,25(3):439-447.
- [12] MOHAN P,LEMOINE J,TROTTER C,et al. Clinical experience with non-invasive prenatal screening for single-gene disorders[J]. Ultrasound Obstet Gynecol,2022,59(1):33-39.
- [13] 中国妇幼保健协会生育保健分会,徐晨明,阴赅宏,等.新一代无创产前筛查技术 NIPT2.0 临床应用策略专家共识[J].中华医学遗传学杂志,2024,41(10):1155-1163.
- [14] 闫有圣,阴赅宏.新一代无创产前筛查技术的临床应用价值与前景[J].中华医学杂志,2024,104(26):2457-2461.
- [15] ZHANG J,WU Y,CHEN S,et al. Prospective prenatal cell-free DNA screening for genetic conditions of heterogenous etiologies[J]. Nat Med,2024,30(2):470-479.
- [16] LUO H,WANG Q,FU D,et al. Additional diagnostic value of CNV-seq over conventional karyotyping in prenatal diagnosis: a systematic review and Meta-analysis[J]. J Obstet Gynaecol Res,2023,49(7):1641-1650.
- [17] 魏友华,朱文娟,张延霞,等.高通量基因测序检测染色体拷贝数变异与染色体核型分析在产前诊断中联合应用的价值[J].中华医学遗传学杂志,2020,37(10):1191-1193.
- [18] WANG H,DONG Z,ZHANG R,et al. Low-pass genome sequencing versus chromosomal microarray analysis: implementation in prenatal diagnosis[J]. Genet Med,2020,22(3):500-510.
- [19] MA N,XI H,CHEN J,et al. Integrated CNV-seq, karyotyping and SNP-array analyses for effective prenatal diagnosis of chromosomal mosaicism[J]. BMC Med Genomics,2021,14(1):56.
- [20] 中华医学会医学遗传学分会临床遗传学组,中国医师协会医学遗传医师分会遗传病产前诊断专业委员会,中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会遗传病防控学组.低深度全基因组测序技术在产前诊断中的应用专家共识[J].中华医学遗传学杂志,2019,36(4):293-

296.

- [21] LAI G, GU Q, LAI Z, et al. Application of targeted high-throughput sequencing as a diagnostic tool for neonatal genetic metabolic diseases following tandem mass spectrometry screening [J]. *Front Public Health*, 2024, 12: 1461141.
- [22] SØRENSEN I W, PRESCOTT T, C F R, et al. Gene panel testing [J]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2020, 140(3): e3-e5.
- [23] ZION T N, WAYBURN B, DARABI S, et al. Clinical validity assessment of genes for inclusion in multi-gene panel testing: a systematic approach[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7(5): e630.
- [24] BRANCATO D, TRECCARICHI S, BRUNO F, et al. NGS approaches in clinical diagnostics: from workflow to disease-specific applications[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(19): 9597.
- [25] ALDEA M, VASSEUR D, ITALIANO A, et al. WGS/WES-RNAseq compared to targeted NGS in oncology: is there something to unlock? [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(12): 1090-1093.
- [26] ALLEN S K, CHANDLER N J, KINNING E, et al. Diagnosis of inborn errors of metabolism through prenatal exome sequencing with targeted analysis for fetal structural anomalies[J]. *Prenat Diagn*, 2024, 44(4): 432-442.
- [27] HOSOBABA R, FUKUHARA S, KOGURE Y, et al. Whole exome sequencing analysis of a patient with myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and tyrosine kinase gene fusions with ETV6 : : LYN fusion gene[J]. *Ann Hematol*, 2025, 104(1): 809-813.
- [28] CAROSELLI S, PARABOSCHI E M, SICILIANI L, et al. P-069 Whole exome sequencing (WES) may explain non-obstructive azoospermia (NOA), solving the etiology and guiding the clinical-andrological management of patients[J]. *Hum. Reprod*, 2025, (Supplement_1): deaf097.
- [29] JOMA R, RADWAN S, HANNOUN S, et al. Immunodeficiency, centromeric instability, and facial anomalies (ICF) syndrome identified by whole-exome sequencing (WES): a case report from a developing country[J]. *Oxf Med Case Reports*, 2025, 2025(6): omaf079.
- [30] GUILLE A, ADÉLAÏDE J, FINETTI P, et al. A benchmarking study of individual somatic variant callers and voting-based ensembles for whole-exome sequencing[J]. *Brief Bioinform*, 2024, 26(1): bbae697.
- [31] WAPNER R J, MARTIN C L, LEVY B, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(23): 2175-2184.
- [32] SUN S, JI Y, SHAO D, et al. Genomic insights into prenatal diagnosis of congenital heart defects: value of CNV-seq and WES in clinical practice[J]. *Front Genet*, 2024, 15: 1448383.
- [33] ZHANG H, HE X, WANG Y, et al. Simultaneous CNV-seq and WES: an effective strategy for molecular diagnosis of unexplained fetal structural anomalies [J]. *Heliyon*, 2024, 10(20): e39392.
- [34] SÄBÄU I D, BOHÎLTEA L C, VARLAS V, et al. The evolution of prenatal Whole Exome Sequencing: from cytogenetics to precision medicine[J]. *Arch Clin Cases*, 2025, 12(2): 80-89.
- [35] 娄桂予, 侯巧芳, 杨科, 等. 全外显子组测序技术在产前诊断中应用的专家共识[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2022, 39(5): 457-463.
- [36] WESTENIUS E, CONNER P, PETTERSSON M, et al. Whole-genome sequencing in prenatally detected congenital malformations: prospective cohort study in clinical setting[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2024, 63(5): 658-663.
- [37] MICEIKAITE I, FAGERBERG C, BRASCH-ANDERSEN C, et al. Comprehensive prenatal diagnostics: exome versus genome sequencing [J]. *Prenat Diagn*, 2023, 43(9): 1132-1141.
- [38] CHEN Y S, HE J F, QUAN T, et al. Hydrocephalus and growth retardation: a fetal RNU4ATAC-opathy missed by whole-exome sequencing[J]. *Mol Syndromol*, 2023, 13(6): 522-526.
- [39] WANG Y, ZHU X, GAO Z, et al. Progress, challenges, and prospects of short-read genome sequencing in prenatal diagnosis[J]. *Birth Defects Res*, 2025, 117(8): e2516.
- [40] 中华医学会医学遗传学分会细胞与基因组学组, 全基因组测序应用于产前诊断的专家讨论组, 王燕菲, 等. 高深度全基因组测序应用于胎儿结构异常的测试开发和初步实施的专家共识[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2024, 41(6): 677-684.

[41] CHAU M H K, CHOOLANI M, DONG Z, et al. Genome sequencing in the prenatal diagnosis of structural malformations in the fetus[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2024, 97: 102539.

[42] ZHANG L Y, HUANG Z R, YANG L, et al. Identification of copy number variation and its association with body weight and size of lion-head geese by next-generation sequencing[J]. Sci Agric Sin., 2024, 57(14): 2889-2900.

[43] HU F, ZHANG G. Prenatal diagnosis and genetic counseling of a Chinese family with inherited multiple chromosomal microduplications [J]. Psychiatr Genet, 2025, 35(3): 69-74.

[44] DAS S, BISWAS N K, BASU A. Mapinsights: deep exploration of quality issues and error profiles in high-throughput sequence data[J]. Nucleic Acids Res, 2023, 51(14): e75.

[45] WU Y, ZHANG C, HUANG J, et al. Integrated analysis of scRNA-seq and bulk RNA-seq data identifies BHLHE40 as a key gene in pancreatic cancer progression and gemcitabine resistance [J]. Semin Oncol, 2025, 52(2): 152338.

[46] LI M, HAO N, JIANG Y, et al. Contribution of uniparental disomy to fetal growth restriction: a whole-exome sequencing series in a prenatal setting[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 238.

[47] 祝建疆, 李伟, 黄辉, 等. 无创产前检测在临床应用中的问题[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(6): 599-602.

[48] TIAN M, FENG L, LI J, et al. Focus on the frontier issue: progress in noninvasive prenatal screening for fetal trisomy from clinical perspectives[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2023, 60(4): 248-269.

[49] LIU J, WANG S, ZHOU S, et al. Cost-effectiveness of different screening strategies for down syndrome: a real-world analysis in 140 472 women[J]. Front Public Health, 2025, 13: 1535381.

[50] 王东梅, 杨洁霞, 彭海山, 等. 40 628 例无创产前胎儿 21、18、13 号染色体筛查结果的分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2021, 38(11): 1045-1050.

[51] ZHANG T, MADEIRA J, LU Y, et al. Expanded preconception carrier screening in clinical practice: review of technology, guidelines, implementation challenges, and ethical quandaries [J]. Clin Obstet Gynecol, 2019, 62(2): 217-227.

(收稿日期: 2025-12-12 修回日期: 2026-02-08)

(编辑: 陈晶 李菲菲)

(上接第 1576 页)

[33] KAN X, ZHOU Z H, LIU L L, et al. Significance of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the prevention and treatment of cervical cancer[J]. Heliyon, 2025, 11(3): e42055.

[34] MINOCHA T R, DAS M, RAI V, et al. Melatonin induces apoptosis and cell cycle arrest in cervical cancer cells via inhibition of NF-κB pathway[J]. Inflammopharmacology, 2022, 30(4): 1411-1429.

[35] 容凤娇, 杜佳楠, 蒋良富, 等. 帕瑞昔布钠对宫颈癌细胞 COX-2/PGE2 通路及细胞学行为的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(2): 186-190.

[36] RODRIGUES P, BANGALI H R, HAMMOUD A, et al. COX 2-inhibitors; a thorough and updated survey into combinational therapies in cancers[J]. Med Oncol, 2024, 41(1): 41.

[37] ROBLEDO C D X. Non-steroidal anti-inflammatory drugs increase cisplatin toxicity in cervical cancer models[J]. Pharmaceuticals, 2020, 12(5): 459.

[38] LI B, LI X Z, XIONG H J, et al. Inhibition of COX2 enhances the chemosensitivity of dichloroacetate in cervical cancer cells[J]. Oncotarget, 2017, 8(31): 51748-51757.

[39] FLAUSINO L E, FERREIRA I N, TUAN W J, et al. Association of COX-inhibitors with cancer patients' survival under chemotherapy and radiotherapy regimens: a real-world data retrospective cohort analysis[J]. Front Oncol, 2024, 14: 1433497.

[40] MAO Y F, WANG L S, XU C, et al. Effect of photodynamic therapy combined with celecoxib on expression of cyclooxygenase-2 protein in HeLa cells[J]. Oncol Lett, 2018, 15(5): 6599-6603.

(收稿日期: 2025-12-05 修回日期: 2026-02-20)

(编辑: 陈晶 李菲菲)