

附件 1

孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前 筛查与诊断技术规范

孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查与诊断是应用高通量基因测序等分子遗传技术检测孕期母体外周血中胎儿游离 DNA 片段，以评估胎儿常见染色体非整倍体异常风险。为规范该类技术的临床应用，制订本规范。本规范主要包括开展孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查与诊断技术的基本要求、适用范围、临床服务流程、检测技术流程以及质量控制指标等内容。

第一部分 基本要求

一、机构要求

(一) 开展孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查与诊断的医疗机构应当获得产前诊断技术类《母婴保健技术服务执业许可证》。

(二) 开展孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查与诊断采血服务的医疗机构(以下简称采血机构)应当为有资质的产前筛查或产前诊断机构。开展采血服务的产前筛查机构须与产前诊断机构建立合作关系，并向省级卫生计生行政部门备案。

(三) 开展孕妇外周血胎儿游离 DNA 实验室检测的医疗机构(以下简称检测机构)应当具备临床基因扩增检验实验

室资质，严格遵守《医疗机构临床实验室管理办法》、《医疗机构临床基因扩增检验实验室管理办法》等相关规定，相应检验项目应当接受国家卫生计生委临床检验中心组织的室内质量评价。

二、人员要求

（一）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。

（二）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以上卫生计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。

三、设备试剂要求

（一）在具备细胞遗传学实验诊断设备的基础上，同时具备开展孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查与诊断相应的主要设备，包括 DNA 提取设备、PCR 仪、高通量基因测序仪或其他分子检测设备。设备的种类、数量应当与实际开展检测项目及检测量相匹配。

（二）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，经过食品药品监督管理部门批准注册。

四、工作要求

（一）严格遵守《中华人民共和国母婴保健法》及其实

施办法、《产前诊断技术管理办法》、《医疗机构临床实验室管理办法》等有关规定。

(二) 产前诊断机构与产前筛查机构建立合作关系时，双方应当签订协议明确各自责任和义务。具体要求如下：

1. 产前筛查机构主要负责制订产前筛查方案、检测前咨询、检测申请（包括签署知情同意书、标本采集、检测信息采集）、对检测结果为低风险人群进行后续咨询、妊娠结局随访等。产前筛查机构应当及时将检测标本送至有合作关系的产前诊断机构，由产前诊断机构安排进行后续检测。

2. 产前诊断机构主要负责确定产前筛查与诊断方案、标本检测、出具发放临床报告、对检测结果为高风险人群进行后续咨询、诊断与妊娠结局随访等。产前诊断机构负责对具有合作关系的产前筛查机构进行技术指导、人员培训和质量控制。

(三) 产前诊断机构与其他具备高通量基因测序等分子遗传技术能力的医疗机构合作时，双方应当签订协议明确各自责任和义务，并向省级卫生计生行政部门备案。具体要求如下：

1. 产前诊断机构负责临床服务。主要包括确定产前筛查与诊断方案、检测前咨询、检测申请（包括签署知情同意书、标本采集、检测信息采集）、依据检测结果出具发放临床报告、后续咨询、诊断与妊娠结局随访等。

2. 检测机构负责提供检测技术。包括检测技术平台建设、技术人员培训、技术支持、开展室内质量控制和室间评价、标本转运与检测，提供检测结果并对检测结果负责，按照本规定保存相关标本、信息资料等，接受卫生计生行政部门的监督检查。检测机构不可直接面向孕妇开展外周血胎儿游离DNA产前筛查与诊断临床服务。

（四）产前诊断机构应当定期向省级卫生计生行政部门报送相关信息，由省级卫生计生行政部门汇总后按要求报送国家卫生计生委。

（五）相关医疗机构要按照医学伦理原则，自觉维护孕妇权益，保护孕妇隐私。医务人员要坚持知情选择原则，全面、客观介绍各类产前筛查与诊断技术的适用人群、优缺点以及可供选择的产前筛查与诊断方案等，取得孕妇或其家属同意后方可开展。重要事项需经过本单位伦理委员会审议通过。

（六）严禁发布虚假医疗广告和信息，严禁夸大本技术临床应用效果。

（七）严禁任何机构或人员利用孕妇外周血胎儿游离DNA产前筛查与诊断技术进行非医学需要的胎儿性别鉴定。

第二部分 适用范围

一、目标疾病

根据目前技术发展水平，孕妇外周血胎儿游离DNA产前

筛查与诊断的目标疾病为 3 种常见胎儿染色体非整倍体异常，即 21 三体综合征、18 三体综合征、13 三体综合征。

二、适宜时间

孕妇外周血胎儿游离 DNA 检测适宜孕周为 12⁺⁰~22⁺⁶ 周。

三、适用人群

(一) 血清学筛查显示胎儿常见染色体非整倍体风险值介于高风险切割值与 1/1000 之间的孕妇。

(二) 有介入性产前诊断禁忌证者（如先兆流产、发热、出血倾向、慢性病原体感染活动期、孕妇 Rh 阴性血型等）。

(三) 孕 20⁺⁶ 周以上，错过血清学筛查最佳时间，但要求评估 21 三体综合征、18 三体综合征、13 三体综合征风险者。

四、慎用人群

有下列情形的孕妇进行检测时，检测准确性有一定程度下降，检出效果尚不明确；或按有关规定应建议其进行产前诊断的情形。包括：

(一) 早、中孕期产前筛查高风险。

(二) 预产期年龄 ≥ 35 岁。

(三) 重度肥胖（体重指数 > 40 ）。

(四) 通过体外受精——胚胎移植方式受孕。

(五) 有染色体异常胎儿分娩史，但除外夫妇染色体异常的情形。

(六) 双胎及多胎妊娠。

(七) 医师认为可能影响结果准确性的其他情形。

五、不适用人群

有下列情形的孕妇进行检测时，可能严重影响结果准确性。包括：

(一) 孕周 $<12^{+0}$ 周。

(二) 夫妇一方有明确染色体异常。

(三) 1年内接受过异体输血、移植手术、异体细胞治疗等。

(四) 胎儿超声检查提示有结构异常须进行产前诊断。

(五) 有基因遗传病家族史或提示胎儿罹患基因病高风险。

(六) 孕期合并恶性肿瘤。

(七) 医师认为有明显影响结果准确性的其他情形。

除外上述不适用情形的，孕妇或其家属在充分知情同意情况下，可选择孕妇外周血胎儿游离DNA产前检测。

第三部分 临床服务流程

一、检测前咨询及知情同意

(一) 对符合适用人群情形并自愿进行检测的，或符合慎用人群情形但在充分告知并知情同意的前提下仍自愿要求进行检测的孕妇，医师应当对孕妇本人及其家属详细告知该检测的目标疾病、目的、意义、准确率、局限性、风险以及其他筛查与诊断方案，与孕妇本人或其家属签署知情同意

书并填写申请单。

(二) 知情同意书应当包括以下要点(参考模板见附表 1):

1. 告知本技术的目标疾病。
2. 告知本技术的检出率、假阳性和假阴性率, 强调该检测结果不是产前诊断结果, 高风险结果必须进行介入性产前诊断以确诊, 以及检测费用及流程等。
3. 告知本技术有因检测失败重新采血的可能。
4. 告知影响该检测准确性的相关因素。
5. 医师对病例个案认为应该说明的相关问题。

(三) 对未接受中孕期血清学筛查直接选择孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前检测的孕妇, 应当在中孕期进行胎儿神经管缺陷风险评估。

(四) 产前筛查机构承担采血服务时, 知情同意书应当一式两份, 一份留存产前筛查机构, 一份随标本运转至有合作关系的产前诊断机构。

二、检测信息采集

医师应当仔细询问孕妇基本情况、孕产史、本次妊娠情况、既往史和家族史等, 如实、准确、详细填写检测申请单(参考模板见附表 2)。检测申请单第一联由产前诊断机构留存, 第二联由检测机构留存。

三、标本采集及运转

(一) 标本编号。采血机构应当对采血管进行唯一编号。该编号应当与知情同意书、检测申请单和临床报告单编号一致。

(二) 标本采集。按照无菌操作要求，采取孕妇外周静脉血。标本的采集和处理均应当按照标准操作流程和产品说明书要求进行。

(三) 标本的分离、保存和运转。

1. 采用常规乙二胺四乙酸（以下简称 EDTA）抗凝采血管采集的标本应当自离体后 8 小时内完成血浆分离，在干冰冷链状态下暂时保存及运转。采用专用血浆保存管的，可在室温下完成暂时保存与运转。此操作环节须双人复核。

2. 标本应当与知情同意书、检测申请单等资料同时运转。运转过程应当符合生物安全和环境要求，同时做好交接记录。

四、临床报告的出具发放

(一) 自采血至发放临床报告时间不超过 15 个工作日，其中发出因检测失败须重新采血通知的时间不超过 10 个工作日。

(二) 临床报告应当由副高以上职称并具备产前诊断资质的临床医师出具发放。

(三) 临床报告应当以开展相关技术的产前诊断机构名义出具，以书面报告形式告知受检者。

(四) 临床报告应当包括以下信息（参考模板见附表 3）：

1. 送检单位和送检医师姓名。
2. 孕妇基本信息，包括姓名、年龄、末次月经时间、孕周等。
3. 标本信息，包括标本编号、标本状态、采血日期等。
4. 检测项目和检测方法。
5. 目标疾病检测值、参考范围、低风险或高风险结果。
6. 结果描述与建议。
7. 检测单位、检测时间、检测人员及审核人员签名。
8. 临床报告审核发放时间、审核医师签名。

五、检测后咨询及处置

对检测结果为低风险的孕妇，采血机构应当建议其定期进行常规产前检查；如果同时存在胎儿影像学检查异常，应当对其进行后续咨询及相应产前诊断。对检测结果为高风险的孕妇，产前诊断机构应当尽快通知其到本机构进行后续咨询及相应产前诊断。咨询率应达到 100%，产前诊断率应达到 95%以上。

对于目标疾病以外的其他异常高风险结果，产前诊断机构应当告知孕妇本人或其家属进行进一步咨询和诊断。

六、妊娠结局随访

（一）采血机构应当负责对孕妇的妊娠结局进行追踪随访。对检测结果为高风险的孕妇，妊娠结局随访率应达到 100%；对检测结果为低风险的孕妇，妊娠结局随访率应达到

90%以上。随访应至少至分娩后 12 周，有条件的可随访至分娩后 1 年。

(二) 随访内容应包括：后期流产、引产、早产或足月产、死产、死胎等妊娠结局，是否为 21 三体综合征、18 三体综合征、13 三体综合征患儿，有条件的可将后期流产、死胎的遗传学诊断纳入妊娠结局随访内容。

七、标本与资料信息的保存

采血机构负责保存知情同意书，产前诊断机构负责保存检测申请单第一联。检测机构负责保存检测申请单第二联、实验室检测核心数据信息和剩余标本。标本、信息和资料的保存期限应不少于 3 年。

第四部分 检测技术流程

一、标本的接收

检测机构应当制定标本接收和拒收原则。拒绝接收不符合要求的标本时应当书面反馈拒收原因，具体拒收情况包括：

(一) 标本采集不当，如抗凝剂使用不正确、容器使用不正确、严重溶血或有血凝块、采血管破裂或开盖、标本标识不清等。

(二) 标本未按照规定的温度、时限等保存和运输。

(三) 检测申请单填写不完整。

二、信息记录要求

在标本检测过程中，应当及时、准确、如实记录操作人

员、仪器、试剂及检测数据等相关信息。

三、血浆DNA的提取

血浆 DNA 提取应当在标本制备区进行，各项操作应当符合标准操作流程和说明书要求。如提取 2 次仍不符合质量标准，应当与采血机构充分进行沟通后决定后续处理。剩余的血浆标本应当在-70℃以下保存不少于 3 年，避免反复冻融。

四、文库构建

文库构建流程和上机文库质量评估应当严格按照标准操作流程进行。实验操作应当符合《医疗机构临床基因扩增检验实验室管理办法》相关要求。文库检测浓度及文库片段分布范围应当符合试剂说明书的要求。

五、DNA 序列分析

DNA 序列分析应当在扩增产物分析区（如测序区域）按照标准操作流程进行。实验室分区温度和湿度应当符合设备说明书要求。每个标本有效数据量、唯一比对序列数目等均应当符合试剂说明书要求。DNA 序列分析应当严格按照产品说明书具体要求进行。

六、数据分析与结果判断

（一）检测质量合格的标本应当严格按照产品说明书进行实验室结果判读。

(二) 检测质量不合格的标本应当重新提取 DNA 再次检测，再次检测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。

(三) 检测机构应当按照检测方法相关说明书要求建立有关数据质量参考标准。

七、检测结果的出具

(一) 检测机构填写临床报告中检测结果部分，描述目标疾病的高风险或低风险结果。

(二) 对检测失败的样本，检测机构应当发放检测失败报告并注明原因。

八、检测数据的存储与安全

相关医疗机构应当严格保护孕妇隐私，严禁泄漏受检者信息，采取措施确保信息安全。检测数据应当进行安全备份，并与互联网物理隔离。可追溯原始序列的核心数据保存应当不少于 3 年。

第五部分 质量控制指标

一、检出率

21 三体综合征检出率不低于 95%，18 三体综合征检出率不低于 85%，13 三体综合征检出率不低于 70%。

二、假阳性率

21 三体综合征、18 三体综合征、13 三体综合征的复合假阳性率不高于 0.5%。

三、阳性预测值

21 三体综合征、18 三体综合征、13 三体综合征的复合阳性预测值不低于 50%。

四、检测失败率

由于凝血、溶血、DNA 质量控制不合格等标本原因造成的检测失败率不超过 5%。

附表 1

孕妇外周血胎儿游离DNA产前检测 知情同意书（参考模板）

本检测是应用高通量基因测序等分子遗传技术检测孕期母体外周血中胎儿游离DNA片段，以评估胎儿常见染色体非整倍体异常风险。现将有关情况告知如下：

1. 本检测适宜检测孕周为 12^{+0} ~ 22^{+6} 周。

2. 本检测仅针对21三体综合征、18三体综合征和13三体综合征3种常见胎儿染色体非整倍体异常。

3. 有下列情形的孕妇为慎用人群，进行检测时检测准确性有一定程度下降，检出效果尚不明确；或按有关规定应建议其进行产前诊断的情形。包括：（1）早、中孕期产前筛查高风险。（2）预产期年龄 ≥ 35 岁。（3）重度肥胖（体重指数 >40 ）。（4）通过体外受精-胚胎移植方式受孕。

（5）有染色体异常胎儿分娩史，但除外夫妇染色体异常的情形。（6）双胎及多胎妊娠。（7）医师认为可能影响结果准确性的其他情形。

4. 有下列情形的孕妇进行检测时，可能严重影响结果准确性。包括：（1）孕周 $<12^{+0}$ 周。（2）夫妇一方有明确染色体异常。（3）1年内接受过异体输血、移植手术、异体细胞治疗等。（4）胎儿超声检查提示有结构异常须进行产前诊断。（5）有基因遗传病家族史或提示胎儿罹患基因病高风险。（6）孕期合并恶性肿瘤。（7）医师认为有明显影响结果准确性的其他情形。

5. 鉴于当前医学检测技术水平的限制和孕妇个体差异（胎盘局限性嵌合、孕妇自身为染色体异常患者）等原因，本检测有可能出现假阳性或假阴性的结果。

6. 如出现不可抗拒因素导致样品损耗或其他特殊情形（如因个体差异血浆中胎儿游离DNA含量过低），有可能需重新抽血取样。

7. 本检测结果为筛查结果，不作为最终诊断结果。

8. 其他需要说明的问题：

孕妇在充分知晓上述情况的基础上，承诺以下事项：

1. 已阅读《孕妇外周血胎儿游离DNA产前检测知情同意书》相关内容，充分了解本检测的性质、适用范围、目标疾病和局限性，其中的疑问已得到医生的解答，经本人及家属慎重考虑，自愿进行孕妇外周血胎儿游离DNA产前检测。

2. 本人承诺提供的相关信息真实可靠。

3. 知晓并同意院方对妊娠结局进行随访。

4. 授权院方处理本次检测涉及的血液、血浆和医疗废弃物。

为确认上述内容为双方意愿的真实表达，院方已履行了告知义务，孕妇已享有充分知情和

选择的权利，签字生效。

编号：_____ 孕妇身份证号：□□□□□□□□□□□□□□□□□□

孕妇（签字）：_____ 医师：_____

日期：____年____月____日 日期：____年____月____日

知情同意书补充条款（孕周超过22⁶周的孕妇需同时签署）

本人现孕周已超过22⁶周，已知晓存在错过最佳产前诊断时间的风险，本人自愿要求进行孕妇外周血胎儿游离DNA产前检测，并承担检测风险及因错过最佳产前诊断时间所致无足够时间进行后续临床处理等后果。

孕妇（签字）：_____

日期：____年____月____日

附表2

孕妇外周血胎儿游离DNA产前检测申请单 (第一联参考模板)

标本采集时间：_____年____月____日____时____分 编号：_____

门诊号/住院号：_____

孕妇姓名：_____ 出生日期：____年____月____日

末次月经：____年____月____日 孕____次；产____次

孕周：____周____天 体重：_____公斤 身高：_____厘米

本次妊娠情况：自然受孕：是否 促排卵：是否 IUI：是否 IVF：是否

临床诊断：_____

既往史：异体输血：无有 移植手术：无有 异体细胞治疗：无有

干细胞治疗：无有

家族史：_____

不良孕产史：无有

若有，自然流产____次；死胎____次；新生儿死亡____次；畸形儿史____次

辅助检查：1. B超：单胎 双胎 多胎 异常 _____

2. 筛查模式：未做 NT筛查 早孕期筛查 中孕期筛查

早中孕期联合筛查 超声NT测定孕周：____周____天 NT测定值____mm

母体血清筛查风险：高风险低风险 临界风险

21三体综合征1 / _____ 18三体综合征1 / _____

3. 夫妻双方染色体检查结果：

孕妇染色体核型：未做正常异常 _____

丈夫染色体核型：未做正常异常 _____

手机/电话：_____ 通讯地址：_____ 电子邮箱：_____

送检单位： : _____ 送检医师：_____ 联系电话：_____

申请日期：_____年____月____日

孕妇外周血胎儿游离DNA产前检测申请单 (第二联参考模板)

标本采集时间：_____年____月____日____时____分 编号：_____

门诊号/住院号：_____

孕妇姓名：_____ 出生日期：_____年____月____日

末次月经：_____年____月____日 孕____次；产____次

孕周：_____周____天 体重：_____公斤 身高：_____厘米

本次妊娠情况：自然受孕：是否 促排卵：是否 IUI：是否 IVF：是否

临床诊断：_____

既往史：异体输血：无有 移植手术：无有 异体细胞治疗：无有

干细胞治疗：无有

家族史：_____

不良孕产史：无有

若有，自然流产____次；死胎____次；新生儿死亡____次；畸形儿史____次

辅助检查：1. B超：单胎 双胎 多胎 异常 _____

2. 筛查模式：未做 NT筛查 早孕期筛查 中孕期筛查

早中孕期联合筛查 超声NT测定孕周：_____周____天 NT测定值_____mm

母体血清筛查风险：高风险低风险 临界风险

21三体综合征1 / _____ 18三体综合征1 / _____

3. 夫妻双方染色体检查结果：

孕妇染色体核型：未做正常异常 _____

丈夫染色体核型：未做正常异常 _____

送检单位：_____ 送检医师：_____ 联系电话：_____

申请日期：_____年____月____日

附表3

孕妇外周血胎儿游离DNA产前检测 临床报告单（参考模板）

送检单位：	送检医师：	标本编号：
孕妇姓名：	年龄：	住院/门诊号：
末次月经：_____年_____月____日	筛查孕周：	
标本采集时间：_____年____月____日	标本类型：	标本状态：
标本检测时间：_____年____月____日		

检测项目：胎儿染色体非整倍体（T21、T18、T13）检测

检测方法：孕妇外周血胎儿游离DNA产前检测分析

结果：

检测项目	检测值 (Z)	参考范围	高风险 / 低风险
21 三体		(-3 < Z < 3)	
18 三体		(-3 < Z < 3)	
13 三体		(-3 < Z < 3)	
结果描述及建议：			
<p>说明：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本报告仅针对21三体综合征、18三体综合征和13三体综合征3种常见胎儿染色体异常。 2. 该技术不适用的检测孕妇人群为：孕周<12⁺⁰周；夫妇一方有明确染色体异常；1年内接受过异体输血、移植手术、异体细胞治疗等；胎儿超声检查提示有结构异常须进行产前诊断；有基因遗传病家族史或提示胎儿罹患基因病高风险；孕期合并恶性肿瘤；医师认为有明显影响结果准确性的其他情形。 3. 鉴于当前医学技术发展水平和孕妇个体差异等因素，本检测可能出现假阳性或假阴性结果。 4. 本检测结果不作为产前诊断结果。如检测结果为高风险，建议受检者接受遗传咨询及相应产前诊断；如检测结果为低风险，说明胎儿罹患本检测目标疾病的风险很低，但不排除其他异常可能性，应当进行胎儿系统超声等其他检查。 5. 医疗机构不承担因孕妇提供信息资料不实而导致检测结果不准确的责任。 			
检测机构：	检测者：	审核者：	日期： ____ 年__月__日
医师签名：		发放日期： ____ 年__月__日	