

# 针对生育人群的携带者筛查实验室和临床实践专家共识

中国妇幼保健协会生育保健分会

通信作者:黄荷凤,复旦大学生殖发育研究院,上海 200001, Email: huanghefg@fudan.edu.cn, 电话:+86-21-33189900\*8412;徐晨明,复旦大学附属妇产科医院妇产科遗传中心,上海 200001, Email: chenming\_xu2006@163.com, 电话:+86-21-54237800

**【摘要】** 作为一项孕前/孕早期筛查技术,携带者筛查已经由最初仅针对特定人群、特定疾病发展为现今的针对一般人群、多种疾病的筛查,在防控常染色体隐性或X连锁遗传病引起的出生缺陷方面表现出了显著的临床效用,增加了受检夫妇的生育自主权。为规范携带者筛查的实验室检测和临床实施,经中国妇幼保健协会生育保健分会专家讨论,结合我国实际情况,制定本专家共识,供临床应用参考。

**【关键词】** 携带者筛查;高通量测序技术;疾病选择;筛查策略;检测前咨询;检测后咨询

**基金项目:** 国家重点研发计划(2023YFC2705600、2023YFC2705601、2023YFC2705603、2021YFC2701002、2022YFC2703702);国家自然科学基金(81971344、82171677、82192864);上海市自然科学基金(23ZR1408000);市级医院新兴前沿技术联合攻关项目-上海申康医院发展中心(SHDC12023120);上海市卫健委项目(202140110)

## Expert consensus on laboratory and clinical practice of carrier screening for reproductive populations

Expert Consensus Compilation Group for the Laboratory and Clinical Practice of Carrier Screening for Reproductive Populations; China Maternal and Child Health Association reproductive Health Branch  
Corresponding authors: Huang Hefeng, Institute of Reproduction and Development, Fudan University, Shanghai 200001, China, Email: huanghefg@fudan.edu.cn, Tel: +86-21-33189900\*8412; Xu Chenming, Genetics Center of Obstetrics and Gynecology, Obstetrics and Gynecology Hospital, Fudan University, Shanghai 200001, China, Email: chenming\_xu2006@163.com, Tel: +86-21-54237800

**【Abstract】** As a pre-pregnancy/early pregnancy screening technology, carrier screening has developed from initially targeting specific populations and diseases to targeting the general population and multiple diseases now. It has shown significant clinical efficacy in preventing and controlling birth defects caused by autosomal recessive or X-linked genetic diseases, and has increased the reproductive autonomy of couples undergoing testing. To standardize laboratory testing and clinical implementation of carrier screening, this expert consensus was developed by experts from the Reproductive Health Branch of the Chinese Maternal and Child Health Association, taking into account the actual situation in China, and is provided for clinical reference.

**【Key words】** Carrier screening; High-throughput sequencing technology; Disease selection; Screening strategies; Pre-test consultation; Post-test consultation

**Fund program:** National Key Research and Development Program of China (2023YFC2705600, 2023YFC2705601, 2023YFC2705603, 2021YFC2701002, 2022YFC2703702); National Nature Science Foundation of China (81971344, 82171677, 82192864); National Nature Science Foundation of Shanghai (23ZR1408000); Shanghai ShenKang Hospital Development Center-Shanghai Municipal Hospital Emerging Cutting-edge Technology Joint Research Project (SHDC12023120); Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning (202140110)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20230829-00094

收稿日期 2023-08-30 本文编辑 李天琦

引用本文:中国妇幼保健协会生育保健分会. 针对生育人群的携带者筛查实验室和临床实践专家共识[J]. 中华生殖与避孕杂志, XXXX, XX(XX): 1-7. DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20230829-00094.



出生缺陷在全球范围内都是影响人口健康水平的公共卫生问题,也是胎儿、婴幼儿死亡和先天残疾的主要原因<sup>[1]</sup>。单基因遗传病是导致出生缺陷的重要原因之一。由于多数常染色体隐性遗传病与 X 连锁遗传病在胎儿期没有明显的异常表现,携带者父母也没有相关疾病的家族史,直至生育隐性单基因遗传病患儿之后才会发现夫妻的生育高风险状态(即同时是某个常染色体隐性遗传病的携带者或女方为某个 X 连锁遗传病的携带者)。据估计,有 2%~4% 的无家族史的育龄夫妇属于生育某种隐性遗传病的高风险夫妇<sup>[2]</sup>。如果在备孕期或孕早期通过检测夫妇双方携带情况,进而对其进行遗传咨询及生育选择指导,就有可能降低此类疾病的生育风险,这一过程即为携带者筛查检测。

携带者筛查最早可以追溯到 20 世纪 70 年代,早期的携带者筛查主要针对特定疾病高危人群的单一疾病的筛查,并取得了很好的防控效果。随着高通量测序技术的快速发展,携带者筛查也逐步实现了从单一疾病向多种疾病,由特定高危种族人群到泛种族普通人群的转变。自 2013 年以来,美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)、美国妇产科医师学会等国际专业协会连续发布了多版指南或者声明,指导和推进多种疾病携带者筛查的临床应用<sup>[3-8]</sup>。截至目前,虽然已有不少扩展性携带者筛查在中国人群的应用研究<sup>[9-13]</sup>,但尚缺乏针对中国人群携带者筛查的适用人群、疾病选择、实施策略、实验室检测和遗传咨询等核心内容与关键问题的指南或者共识。为此中国妇幼保健协会生育保健分会组织国内临床专家、辅助生殖专家、遗传学专家及实验室技术专家基于中国人群携带者筛查的临床实践研究成果,结合我国的实际情况,就开展携带者筛查的实验室检测和临床实施过程中的核心内容与关键问题形成共识意见,以促进携带者筛查技术的良性发展和规范应用。

#### 一、适用人群、疾病的选择及筛查策略

##### (一)适用人群

携带者筛查可推荐给所有有生育意愿、期望通过携带者筛查评估生育隐性遗传病患儿的夫妇<sup>[7]</sup>,包括备孕期夫妇、孕早期夫妇及打算接受配子捐赠的辅助生殖人群<sup>[14]</sup>。所有适用人群,应在备孕期或孕早期被告知携带者筛查检测技术的存在。需要注意的是,对于有疑似遗传病家族史或本身为疑似遗传病患者的受检者,应首先考虑针对先证者进行诊断性检测,以明确先证者的具体的遗传学病因。即使怀疑的疾病属于携带者筛查的目标疾病,也不建议以携带者筛查取代诊断性检测。对于除怀疑疾病以外的其他携带者筛查范围内的疾病的携带情况及后代的患病风险评估,可以在知情同意的前提下考虑携带者筛查。

##### (二)疾病选择

携带者筛查针对的疾病应仅限于常染色体隐性或者 X 连锁遗传病,本共识建议暂不考虑常染色体显性遗传病、线粒体遗传病、成年期发病的单基因遗传病等类型疾病,疾病筛选时主要考虑以下因素:

1. 基因的临床有效性:由于携带者筛查预期用途属于预测性检测,原则上只能纳入有充分遗传学和实验证据证明与疾病有明确相关性的基因。建议参考美国临床基因组资源组织(Clinical Validity of Gene-Disease Associations, ClinGen)发布的基于客观的遗传学和实验证据的基因-疾病临床有效性评估标准<sup>[15]</sup>,确定基因-疾病的临床有效性,依据其强度可以分为 7 级,分别为被驳回、有争议、无已知关系、有限、中等、强、确定。作为预测性用途的携带者筛查,本共识建议选择“强”和“确定”两个级别的基因-疾病对。

2. 疾病严重程度:疾病严重程度直接影响了受检者的生育决策,决定了携带者筛查项目的临床效用,因此,疾病严重程度是携带者筛查疾病选择的重要标准之一。普遍接受将严重影响生存质量、影响认知能力、缺乏有效治疗方案、严重程度足以影响夫妻双方改变生育决策的早发性疾病作为携带者筛查疾病选择的原则性标准。本共识推荐参考 Lazarin 等<sup>[16]</sup>(2014)所述的评估方式,根据疾病的外显率、表现度、临床表现、可治性、发病年龄等参数,将疾病的严重程度分为极重度、重度、中度、轻度 4 个等级。推荐仅纳入严重程度中度及以上的疾病。

3. 携带者频率:携带者频率是指特定人群中携带指定变异个体的比例。大多数常染色体隐性遗传和 X 连锁遗传病缺乏携带者频率及发病率的相关信息。鉴于此,对于缺少中国人群相应信息的疾病,推荐两种基于人群基因型数据的疾病携带者频率及发病率的评估方法:① Guo 等<sup>[17]</sup>的估算方法;② Xiao 等<sup>[18]</sup>的估算方法。两种方法不同之处是变异数据集来源不同,方法②除了收集 ClinVar 数据库中致病性或可能致病性变异进入变异数据集的同时,还纳入了 ClinVar 数据库未收录的有可能导致疾病的变异。本共识推荐,对于入选的常染色体隐性遗传病,其携带者频率应大于等于 1/200,对于 X 连锁遗传病,其发病率阈值应为大于等于 1/40 000<sup>[7]</sup>。

4. 筛查疾病数量:筛选的目标疾病并不是越多越好,由于我国各地的经济发展、医疗基础、教育水平等存在显著的差异,本共识不建议在全国范围内实施统一内容的较多疾病种类的携带者筛查,应结合提供携带者筛查的医疗机构和当地的实际情况(医疗机构的遗传咨询能力、转诊产前诊断及辅助生殖的资源等),进行个性化考虑,推荐:①在经济或医疗条件有限的地区,可以实施单病种或少数常

见病种的携带者筛查;②经济或医疗条件允许的地区,备孕或早孕期夫妻可以考虑携带者频率大于等于1/200的常染色体隐性遗传病和发病率大于等于1/40 000的X连锁遗传病,并根据具有地域特点高发的遗传病进行适当调整;③对于近亲结婚的夫妻,可以考虑携带者频率小于1/200的常染色体隐性遗传病;④对于因其他原因已准备接受辅助生殖的受检者,经评估可以从更大范围的筛查中获益,且有相关意愿,可以考虑纳入更多的筛查疾病,比如:疾病携带者频率可以小于1/200(大于等于1/500)的常染色体隐性遗传病或发病率小于1/40 000的X连锁遗传病;可以考虑纳入表现度差异较大的疾病;可以考虑纳入临床治疗效果较好或症状较轻的疾病,但足够影响患者生活质量,预计会影响受检者辅助生殖选择的疾病。

### (三) 筛查策略

在妊娠前或妊娠早期都可以进行携带者筛查。现有的筛查策略有以下3种。

1. 序贯筛查:受检者夫妻中,女方先接受筛查,如果为常染色体隐性遗传病的携带者,再召回其配偶进行筛查。需要注意的是,夫妻双方前后接受的筛查内容应保持一致。

2. 同步筛查:受检者夫妻同时接受筛查,尤其建议妊娠早期夫妇优先考虑该策略。

3. 同时采样-序贯筛查:同时采集受检者夫妻双方的样本,仅在女方为常染色体隐性遗传病的携带者的情况下,才对配偶进行携带者筛查。

3种筛查策略在受检者依从性、检测周期、非必要的检测及高风险夫妻检出率4个方面有明显差异<sup>[19]</sup>。检测前,受检者夫妻可以根据自身的具体情况,从检测周期、费用等角度考虑不同的筛查策略。本文建议优先考虑同步筛查<sup>[8]</sup>,不建议考虑同时采样-序贯筛查方式。

一般情况下,夫妻双方采用的筛查检测的范围基本一致。但在实施配子捐赠的辅助生殖时,提供配子的双方接受的携带者筛查的检测范围可能有出入。本共识推荐对于不一致的内容,应有针对性的遗传咨询,评估对应的生育风险,以确定提供配子的双方是否需要进一步的筛查<sup>[14]</sup>。另外,由于提供配子的双方进行携带者筛查的检测时间可能也有不同<sup>[20]</sup>,为了保持变异致病性判断标准的一致性,建议检测实验室应针对性制定相应的重分析管理原则,可能的局限性或风险需在遗传咨询中明确传达。

### 二、实验室检测流程及报告解读

高通量目标区域捕获测序是当前携带者筛查的主流技术,可用于多种遗传病的联合筛查。对于有特殊变异筛查需求的实验室,如F8基因倒位、脆性X综合征相关的动态突变等,可补充使用其他技术。对于开展单一病种筛查的实验室,建议根据所筛查的具体疾病、疾病变异类型和数量以及实验室

条件等合理选择检测方法,并做充分的性能确认,以保障临床报告的准确性。本章节以主流的采用高通量目标区域测序技术开展多疾病联合筛查为代表,对实验室检测流程和报告解读部分,制定了如下共识,以期作为单基因遗传病携带者筛查的临床应用提供指导。

#### (一) 检测流程的建立

1. 样品收集:在样本采集前,实验室应向受检者提供检测前的遗传咨询与知情同意,并填写送检单。样本采集过程应严格按照卫生部WS 233-2002《微生物和生物医学实验室生物安全通用准则》要求,做好防护,避免样品污染和保护实验人员的操作安全等。需根据不同样品类型匹配采集容器,并根据实验室的要求采集足够量的样品,建议优先使用外周血进行检测。

#### 2. 数据产出

(1) DNA提取:建议DNA提取量大于两次建库需求,以备建库失败重复实验及后续二代测序(next generation sequencing, NGS)结果验证的需求量。需对所得DNA进行质控,存在严重降解的需要重新提取或重新采样。

(2) 文库制备:可采用物理打断或DNA片段化酶酶切对DNA进行打断,需使用和测序仪匹配的成品试剂盒进行文库制备,对构建文库浓度、片段长度与分布进行质控。

(3) 杂交捕获:采用满足性能要求的探针与所制备的混合文库进行杂交,对目标区域进行富集后用于DNA测序。

(4) 测序:需根据测序仪厂商提供的标准测序流程进行测序操作。

3. 生物信息学分析:实验室可根据检测基因突变类型和范围,参考《遗传病二代测序临床检测全流程规范化共识探讨(3)》<sup>[21]</sup>,搭建相应的分析流程。需使用已知阴阳样本或质控品对所搭建流程的分析能力进行测试与确认,并确定质控参数。

4. 解读报告:变异致病性可根据指南分为五类,致病的(pathogenic, P)、可能致病的(likely pathogenic, LP)、临床意义未明的(variants of uncertain significance, VUS)、可能良性的(likely benign, LB)、良性的(benign, B)<sup>[22]</sup>。建议报告致病变异和可能致病变异<sup>[7]</sup>,一般不建议报告VUS变异,但在特殊情况下,实验室可以考虑在取得受检者及其配偶知情同意后,对有可能重分析后定级为P/LP的VUS变异(如根据ClinGen的贝叶斯分类框架评分为4~5分)<sup>[23]</sup>进行报告:①夫妇一方已检出常染色体隐性致病基因P/LP的变异,另外一方检出的同一基因的VUS变异的情况;②女方检出X连锁遗传病致病基因的VUS变异的情况。

报告内容:参考《临床基因检测报告规范与基因检测行业共识探讨》,单基因遗传病携带者筛查



基因检测报告可分为正文和附录两部分。报告正文需至少包含样本信息、检测项目及方法、检测结果、结果说明、疾病简介与变异详情、参考文献及必要的其他说明。附录内容需至少对检测方法、检测范围、检测局限性进行介绍。

5. 检测结果的验证:检出的阳性变异报告前需进行核验,对于单核苷酸变异,如果实验室已经基于该检测体系足量的既往数据建立了成熟的质控标准,对满足质控标准的变异可不进行 Sanger 验证,如没有建立成熟的质控标准,则需对解读为致病和疑似致病的变异进行 Sanger 验证;对于复杂的变异类型,如小的插入缺失,拷贝数变异,则需进行验证。在实验室没有建立成熟完善的质控体系之前,建议对所有阳性变异进行验证。

(二)性能确认

实验室应优先选择国家药品监督管理局批准的试剂和仪器,如暂时无已获批的试剂盒,需按照实验室自建检测方法试剂的要求进行管理。所有相关的仪器、试剂、检测流程等均需进行性能确认。

1. 测序平台:测序仪安装时,需由厂方工程师按照说明书所注明的仪器性能指标逐项验证,达到厂方声称的指标并满足临床预期用途为合格。

2. 生物信息分析平台的性能确认:实验室可以选择测序平台配套的分析系统,也可以选择合适的算法和软件搭建本实验室的生物信息学分析流程,但均需要进行必要的性能确认。

3. 分析性能确认:分析性能确认应包括从核酸提取到生物信息学分析的全过程,建议实验室至少对精密度、准确度、分析特异度、检测限等指标进行确认。

(三)质量控制

1. 检测前:实验室需对样本采集流程、采集管、采集量、样本转运、样本接收与录入、保存条件等制定相应的标准作业程序(standard operation procedure, SOP)文件。制定样本接收与拒收的标准,对于拒收的样本应制定相应的处理措施。

2. 检测中:实验室应根据性能确认结果建立变异检测的标准作业程序,制定各个环节的质量控制参数,并从批次质控、样本质控、变异质控等维度进行质量控制。对整个操作流程中的关键数据进行记录。

整个检测流程中,应设置质控品,至少包括阳性对照和阴性对照。质控品应首选标准品,在无标准品或标准品不易获得的情况下,阴性质控品也可以选用经过确认的不含目标变异的已知阴性标本样本;阳性质控品也可以选用经过确认的已知阳性标本样本,或者经过验证的相关细胞系等。

本共识仅推荐基于高通量测序方法的单基因遗传病携带者筛查技术流程中的质控环节和参数(外周血样本类型),详见表 1。对于批次质控,可

通过批次测序数据的 Q30、阴阳质控品检测结果的一致性进行质量控制;对于样本质控,可通过单样本测序数据的 Q30、有效测序深度、性别一致性等进行质量控制;对于变异质控,根据在生物信息学分析阶段针对不同变异类型建立的分析质控参数进行质量控制,如对单核苷酸变异/插入和缺失变异,可采用阳性变异的突变频率(突变所在染色体的有效 reads 数/突变所在位置的所有有效 reads 数)、有效深度进行质控。

表 1 基于高通量测序方法的携带者筛查技术流程中的质控参数

质控环节	质控内容	质控参数
DNA 提取	提取量	大于两次文库制备量要求
	完整性	无严重降解
文库制备	文库浓度	≥10 ng/μL
	片段分布与大小	片段分布集中,片段大小符合测序读长要求
测序数据	Q30	≥80%
	去重后有效深度	≥100x

3. 检测后:实验室应参考指南、共识或文献建立变异致病性分类 SOP,并定期对从事变异分类的人员进行相关的培训。每份报告均要求有经验和一定资质的人员审核,对有异议的报告要结合临床正确分析原因,重新核对标本,重新检测复核,把好质量关。需要对报告周转时间进行统计和质控,及时分析超期样品原因进行整改。

此外,开展遗传病携带者筛查的实验室,每年应参加国家卫生健康委临床检验中心组织的高通量应用于遗传病检测相关的室间质评,成绩合格。对于国家卫生健康委临床检验中心暂未开设本项目的室间质评时,应开展对实验室间能力验证,制订年度能力验证计划、标准作业程序等。

三、携带者筛查的遗传咨询

携带者筛查的遗传咨询包括检测前咨询和检测后咨询,由受过专业培训的临床医生或遗传咨询师提供,其目的是提供风险评估、支持、教育和资源,以促进咨询者做出最符合家庭需求和价值观的决策。遗传咨询应遵循知情同意、非指令性、信任与保护隐私、平等与信息公开及咨询教育与持续支持的基本原则<sup>[24]</sup>。

(一)检测前的遗传咨询要点

作为一项遗传检测项目,检测前建议相关专业人员向受检者夫妇提供携带者筛查的目的、意义、检测方法、检测范围及局限性等方面的遗传咨询,同时还应告知可能的检测结果,并向他们解释可用的生殖选择<sup>[3-4,7-8]</sup>。

1. 携带者筛查的目的和意义:携带者筛查的目的是通过基因检测及时获得受检者有关隐性遗传病的携带状态。须向受检者解释携带者通常不会

表现出任何疾病症状,当夫妻携带同一基因的致病变异时,每次妊娠他们的孩子都有四分之一的风险遗传到双方的致病变异并罹患该种疾病;当女性是X连锁遗传病的携带者时,其男性后代患病风险为二分之一。大部分单基因遗传病危害大(致死、致残或致畸),且缺乏有效的治疗手段或者治疗费用昂贵<sup>[25]</sup>,通过携带者筛查可以及时获得有关其生殖风险信息,促进生殖决策,以避免生育单基因隐性遗传患儿<sup>[13, 26-27]</sup>。

2. 携带者筛查的范围和检测的局限性:检测前需向检测者详细解释携带者筛查的优势和局限性<sup>[28]</sup>,使其在充分的知情同意下自主选择并取得书面的知情同意<sup>[8]</sup>。携带者筛查遵循单基因遗传病的诊断流程,包括病史的采集(包括基本信息、生育史、家族史等)、临床诊断<sup>[29]</sup>。对于有家族史或者致病基因明确的个人,应进行特定的基因突变检测;对于正常的无相关遗传病史的受检人群,应客观主动地介绍该项目,并充分尊重咨询者的选择<sup>[6]</sup>。

筛查范围的告知是检测前遗传咨询的重点,解释的内容包括筛查所包含的病种、选择依据、可检测的DNA变异类型、报告范围和技术局限性。应告知受检者携带者筛查无法检出后代的新发变异,仅报告致病或疑似致病变异,由于技术的局限性,即使检测结果阴性,受检者仍可能存在因携带其他检测范围外的基因或致病变异位点导致检测范围内疾病的剩余风险<sup>[7]</sup>。

提供VUS报告选项的实验室,应在检测前遗传咨询过程中解释VUS变异的临床含义及报告或不报告的情况下所面临的风险,并获得受检者夫妇的知情同意。

## (二)检测后的遗传咨询要点

根据ACMG指南,建议对受检者进行检测后遗传咨询,检测后遗传咨询应告知检测结果、描述相关疾病的临床性质、建议生殖伴侣的检测、计算妊娠后生育的患儿风险。当发现一人是某遗传病的携带者时,应鼓励患者告知其亲属风险和筛查的必要性,尤其是发现女性为X连锁遗传病的携带者时。值得注意的是,筛查为X连锁遗传病携带者的女性可能由于X染色体失活偏好而表现出该病的症状,比如部分杜氏肌营养不良症女性携带者会出现心肌病<sup>[4, 6-7, 28-29]</sup>。

1. 序贯筛查模式中一方结果阳性:当夫妇一方为某一常染色体隐性遗传病致病基因的携带者,应对配偶进行后续筛查,以明确夫妇双方是否携带同一基因的致病变异;配偶阴性结果能降低疾病风险,但不能完全消除后代的患病风险。若女方为X连锁致病变异的携带者,则遵循高风险夫妇的遗传咨询要点。

2. 高风险夫妇的遗传咨询要点:高风险夫妇是指夫妇双方在同一基因中携带P或LP变异,或者

女性携带X连锁P或LP变异。针对高风险夫妇对其进行生育风险评估和生育指导应遵循自主和无恶意的伦理原则<sup>[28-29]</sup>。

高风险夫妇在其生育上可以选择的方式有:①自然妊娠后尽早进行产前诊断;②采用辅助生殖和胚胎植入前遗传学检测(preimplantation genetic testing, PGT)的方式生育,目前已在临床上使用;③夫妇双方采用供卵或供精及领养的方式避免遗传病患儿的出生,但该种方式需要遵循相关的法律法规并在严格的伦理监管下进行<sup>[7, 14]</sup>。

3. 低风险夫妇的咨询要点:低风险夫妇即双方并未携带同一基因的致病变异或女方并未携带X连锁致病变异,即使检测结果阴性,也并不能完全排除生育遗传病患儿的可能,应再次告知受检者筛查后仍存在残余风险,此外携带者筛查不能取代新生儿筛查<sup>[7]</sup>。

需要注意的是,携带者筛查报告中出现的VUS变异,本身不是进行产前诊断或PGT的适应证。提供遗传咨询的专家需要结合咨询过程中获取的最新家族史和疾病史、最新研究进展、功能研究及实验室之间的共享数据等更新信息,对该变异进行进一步的评估。根据最终的判断结果,结合产前诊断或PGT的相关规定进行咨询与建议。

## (三)辅助生殖人群的携带者筛查遗传咨询

相对于普通人群,有不良孕产史且需进行辅助生殖的夫妇在孕前常规需进行遗传咨询,他们更关注生育子代的出生缺陷风险,因此也更有可能会接受携带者筛查。在辅助生殖治疗前已确定携带单基因遗传性疾病变异位点的夫妇可以选择进行单基因疾病胚胎植入前遗传学检测(PGT for monogenic, PGT-M),以避免遗传学异常胚胎移植,预防严重遗传病患儿的出生。因此,参与辅助生殖治疗的医务人员不仅有责任协助夫妇妊娠,还应告知辅助生殖人群接受携带者筛查的临床价值<sup>[7, 14]</sup>。

由于辅助生殖人群染色体异常发生率及部分致病变异的携带率高于普通人群(如因出生缺陷家族史、近亲结婚或疑似遗传病病史寻求辅助生殖的人群),因此除了进行常规的携带者检测前咨询和检测后咨询外,还需考虑以下咨询要点:

1. 由于许多遗传疾病都可能直接或间接影响生育能力,因此建议对有不孕不育家族史、配子成熟障碍或反复胚胎发育异常等疑似遗传性疾病可能的患者进行额外基因检测,或者携带者筛查。应告知基因检测与携带者筛查在目的、意义及检测内容上的区别,使其在充分的知情同意下自主选择。

2. 由于NGS的技术限制,一些辅助生殖人群中相对高发染色体异常<sup>[30]</sup>。因此,有必要确定受检者的染色体状态,并应在携带者筛查报告中添加适当的免责声明。

3. 随着PGT技术的发展和广泛应用,PGT的适

应证已经从最初针对严重、儿童期发病的疾病,扩展到包括成人发病、人类白细胞抗原检测、肿瘤易感、非严重性疾病。因此虽然目前一般不建议筛查发病较晚、不完全外显率或可变表型的疾病<sup>[3,7]</sup>,但已有学者建议在辅助生殖人群中纳入更多的筛查病种,包括临床表型相对较轻和表现度差异较大的疾病(如BRCA1相关的遗传性乳腺癌),以保护和尊重患者最大的生殖自主权。虽然此类疾病不在本文的讨论范围内,但由于这类疾病的筛查会增加阳性检出夫妇生殖决策时的复杂性和情绪困扰。因此这种情况下,需要在检测前进行额外的咨询,全面告知利弊,协助夫妇以结合自身情况,自主选择是否接受检测。

4. 当检出的高风险夫妇选择PGT时,检测后需要针对体外受精-卵胞质内单精子注射/胚胎植入前遗传学检测(*in vitro* fertilization-intracytoplasmic sperm injection/PGT, IVF-ICSI/PGT)治疗进行额外的遗传咨询,需要告知PGT的检测目的、预期结果、技术局限性以及可能的风险。对于有PGT原始指征的夫妇,告知夫妇携带者筛查阳性可让PGT的检测范围扩大,但PGT范围越广,检测结果正常的胚胎越少,夫妇没有可移植胚胎的风险就越高。

5. 辅助生殖人群在特定的情况下,需要使用捐赠的配子受孕。辅助生殖机构除了需要收集捐赠者的疾病家族史并随时间变化更新相关家族史外,有条件的机构可以考虑对捐赠者进行携带者筛查。接受配子捐赠前,受捐者在了解捐赠者的完整家族史信息和携带者筛查的结果后,需考虑接受相同范围的携带者筛查<sup>[31]</sup>。若捐赠者与受捐者双方的携带者筛查结果提示后代面临常染色体隐性或X连锁遗传病的高风险,受捐者应接受相关疾病的遗传咨询;其次即使筛查结果为阴性也应告知受捐者筛查结果的局限性<sup>[9]</sup>。即使进行完整的筛查后,仍存在一定的残余风险<sup>[32-33]</sup>。

(四)相关的伦理问题

携带者筛查旨在通过携带者状态的检查,筛选出人群中可能生育常染色体隐性或X连锁疾病患儿的高风险夫妻。该技术作为一项基因检测项目,开展时需要遵循医学伦理的基本原则。携带者筛查一般不会对受检者身体造成明显的伤害,但因为阳性结果可能会提示夫妻双方未来将面临生育隐性遗传病患儿的高风险,而阴性结果也不能完全排除夫妻双方未来生育隐性遗传病患儿的风险(残余风险的问题)<sup>[34]</sup>,从而不可避免的对受检者的心理产生负面影响。因此,在检测前应取得受检者的知情同意方可实施。需要注意的是,携带者筛查不应变相地作为胎儿选择的工具,而应强调该技术在提供自主生殖选择的价值和作用<sup>[35]</sup>。

四、总结

携带者筛查作为降低出生缺陷的一级和二级

预防技术,已经证实具备良好的临床效用。随着高通量测序技术的发展,临床上也越来越容易实现多种疾病的同时筛查。本文结合国内外的研究进展,对筛查疾病入选标准、筛查策略、实验室检测流程和遗传咨询进行了详细的说明和建议。随着对疾病认识的加深、技术的进步及社会的发展,疾病的入选标准可能需要随之改变,应该鼓励进行更多的探索性研究,以更加完善携带者筛查的策略,促进携带者筛查在出生缺陷防控领域的应用与发展。

**执笔专家(按姓氏汉语拼音排序):**陈松长(复旦大学附属妇产科医院)、黄荷凤(复旦大学生殖发育研究院)、徐晨明(复旦大学附属妇产科医院)、杨响(深圳华大基因股份有限公司)

**共识编写专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):**曹云霞(安徽医科大学)、陈松长(复旦大学附属妇产科医院)、高勇(深圳华大基因股份有限公司)、管一春(郑州大学第三附属医院)、黄荷凤(复旦大学生殖发育研究院)、黄薇(四川大学华西第二医院)、金帆(浙江大学医学院附属妇产科医院)、金丽(复旦大学附属妇产科医院)、金敏(浙江大学医学院附属第二医院)、腊晓琳(新疆医科大学第一附属医院)、李蓉(北京大学第三医院)、李亚丽(河北省人民医院)、林戈(中信湘雅生殖与遗传专科医院)、林忠(广西壮族自治区生殖医院)、刘嘉茵(江苏省人民医院)、刘睿智(吉林大学白求恩第一医院)、卢美松(哈尔滨医科大学第一附属医院)、马翔(江苏省人民医院)、孟庆霞(苏州市立医院)、倪亚莉(甘肃省妇幼保健院)、钱卫平(北京大学深圳医院)、史庆华(中国科学技术大学)、舒静(浙江大学医学院附属第一医院)、唐莉(昆明医科大学第一附属医院)、王磊(大连市妇女儿童医疗中心)、伍琼芳(江西省妇幼保健院)、武学清(山西省妇幼保健院)、吴琰婷(复旦大学附属妇产科医院)、谢青贞(武汉大学人民医院)、徐晨明(复旦大学附属妇产科医院)、徐凤琴(天津市第一中心医院)、闫丽盈(北京大学第三医院)、杨爱军(济宁医学院附属医院)、杨冬梓(中山大学孙逸仙纪念医院)、杨响(深圳华大基因股份有限公司)、姚元庆(香港大学深圳医院)、尹太郎(武汉大学人民医院)、张翠莲(河南省人民医院)、张丹(浙江大学医学院附属妇产科医院)、张松英(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)、赵淑云(贵州医科大学附属医院)、赵素敏(深圳华大基因股份有限公司)、郑备红(福建省妇幼保健院)、朱健生(安徽省妇幼保健院)、朱依敏(浙江大学医学院附属妇产科医院)

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 黄荷凤负责论文构思、撰写及修改;徐晨明负责论文构思和撰写;陈松长、杨响负责论文撰写及修改;共识编写专家组其他成员负责论文的修改

参 考 文 献

- [1] 卫生部发布《中国出生缺陷防治报告(2012)》[J]. 中国药房, 2012, 23(39): 3693.
- [2] Fabiani M, Cogo F, Poli M, et al. Technical factors to consider when developing an Expanded Carrier Screening platform[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2021, 33(3): 178-183. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000706.
- [3] Grody WW, Thompson BH, Gregg AR, et al. ACMG position statement on prenatal/preconception expanded carrier screening[J]. Genet Med, 2013, 15(6): 482-483. DOI: 10.1038/gim.2013.47.
- [4] Edwards JG, Feldman G, Goldberg J, et al. Expanded carrier screening in reproductive medicine-points to consider: a joint statement of the American College of Medical Genetics and Genomics, American College of Obstetricians and Gynecologists, National Society of Genetic Counselors, Perinatal Quality Foundation, and Society for Maternal-Fetal Medicine[J]. Obstet Gynecol, 2015, 125(3):

- 653-662. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000666.
- [5] Committee Opinion No. 690 Summary: Carrier Screening in the Age of Genomic Medicine[J]. *Obstet Gynecol*, 2017, 129(3): 595-596. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001947.
- [6] Committee Opinion No. 691: Carrier Screening for Genetic Conditions[J]. *Obstet Gynecol*, 2017, 129(3): e41-e55. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001952.
- [7] Gregg AR, Aarabi M, Klugman S, et al. Screening for autosomal recessive and X-linked conditions during pregnancy and preconception: a practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [J]. *Genet Med*, 2021, 23(10): 1793-1806. DOI: 10.1038/s41436-021-01203-z.
- [8] Sagaser KG, Malinowski J, Westerfield L, et al. Expanded carrier screening for reproductive risk assessment: an evidence-based practice guideline from the National Society of Genetic Counselors[J]. *J Genet Couns*, 2023, 32(3): 540-557. DOI: 10.1002/jgc4.1676.
- [9] 谭丽, 赵培娟, 齐越凡, 等. 孕前扩展性携带者筛查在中国汉族育龄人群中的应用价值[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2023, 43(7): 713-717. DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20220615-00261.
- [10] 王晓晔, 范蒙洁, 李锐, 等. 133种隐性遗传病相关基因变异在200例中国人群中的分布研究[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2019, 39(3): 195-201. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2916.2019.03.005.
- [11] Xi Y, Chen G, Lei C, et al. Expanded carrier screening in Chinese patients seeking the help of assisted reproductive technology[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2020, 8(9): e1340. DOI: 10.1002/mgg3.1340.
- [12] Chen SC, Zhou XY, Li SY, et al. Carrier burden of over 300 diseases in Han Chinese identified by expanded carrier testing of 300 couples using assisted reproductive technology[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2023, 40(9): 2157-2173. DOI: 10.1007/s10815-023-02876-y.
- [13] Zhao S, Xiang J, Fan C, et al. Pilot study of expanded carrier screening for 11 recessive diseases in China: results from 10, 476 ethnically diverse couples[J]. *Eur J Hum Genet*, 2019, 27(2): 254-262. DOI: 10.1038/s41431-018-0253-9.
- [14] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Practice Committee for the Society for Assisted Reproductive Technology. Guidance regarding gamete and embryo donation[J]. *Fertil Steril*, 2021, 115(6): 1395-1410. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.01.045.
- [15] Strande NT, Riggs ER, Buchanan AH, et al. Evaluating the clinical validity of gene-disease associations: an evidence-based framework developed by the clinical genome resource[J]. *Am J Hum Genet*, 2017, 100(6): 895-906. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.04.015.
- [16] Lazarin GA, Hawthorne F, Collins NS, et al. Systematic classification of disease severity for evaluation of expanded carrier screening panels[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114391. DOI: 10.1371/journal.pone.0114391.
- [17] Guo MH, Gregg AR. Estimating yields of prenatal carrier screening and implications for design of expanded carrier screening panels[J]. *Genet Med*, 2019, 21(9): 1940-1947. DOI: 10.1038/s41436-019-0472-7.
- [18] Xiao Q, Lauschke VM. The prevalence, genetic complexity and population-specific founder effects of human autosomal recessive disorders[J]. *NPJ Genom Med*, 2021, 6(1): 41. DOI: 10.1038/s41525-021-00203-x.
- [19] Arjunan A, Torres R, Gardiner A, et al. Evaluating the efficacy of three carrier screening workflows designed to identify at-risk carrier couples[J]. *Prenat Diagn*, 2021, 41(7): 896-904. DOI: 10.1002/pd.5900.
- [20] Tsai GJ, Rañola J, Smith C, et al. Outcomes of 92 patient-driven family studies for reclassification of variants of uncertain significance[J]. *Genet Med*, 2019, 21(6): 1435-1442. DOI: 10.1038/s41436-018-0335-7.
- [21] 孙隽, 黄颀, 王小冬, 等. 遗传病二代测序临床检测全流程规范化共识探讨(3)——数据分析流程[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2020, 37(03): 345-351. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2020.03.021
- [22] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. *Genet Med*, 2015, 17(5): 405-424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
- [23] Tavtigian SV, Greenblatt MS, Harrison SM, et al. Modeling the ACMG/AMP variant classification guidelines as a Bayesian classification framework[J]. *Genet Med*, 2018, 20(9): 1054-1060. DOI: 10.1038/gim.2017.210.
- [24] 邬玲仟, 张学. *医学遗传学*[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 82.
- [25] Bell CJ, Dinwiddie DL, Miller NA, et al. Carrier testing for severe childhood recessive diseases by next-generation sequencing[J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(65): 65ra4. DOI: 10.1126/scitranslmed.3001756.
- [26] Chau J, Yu M, Chui M, et al. Comprehensive analysis of recessive carrier status using exome and genome sequencing data in 1 543 Southern Chinese[J]. *NPJ Genom Med*, 2022, 7(1): 23. DOI: 10.1038/s41525-022-00287-z.
- [27] Liao C, Mo QH, Li J, et al. Carrier screening for alpha- and beta-thalassemia in pregnancy: the results of an 11-year prospective program in Guangzhou Maternal and Neonatal hospital[J]. *Prenat Diagn*, 2005, 25(2): 163-171. DOI: 10.1002/pd.1079.
- [28] Janssens S, Chokoshvili D, Vears DF, et al. Pre- and post-testing counseling considerations for the provision of expanded carrier screening: exploration of European geneticists' views[J]. *BMC Med Ethics*, 2017, 18(1): 46. DOI: 10.1186/s12910-017-0206-9.
- [29] 张芳, 谭建新, 邵彬彬, 等. 单基因隐性遗传病扩展性携带者筛查的遗传咨询[J]. *中华妇产科杂志*, 2020, 55(4): 280-283. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20191112-00615.
- [30] Strom CM, Crossley B, Redman JB, et al. Molecular testing for Fragile X Syndrome: lessons learned from 119, 232 tests performed in a clinical laboratory[J]. *Genet Med*, 2007, 9(1): 46-51. DOI: 10.1097/gim.0b013e31802d833c.
- [31] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Recommendations for practices using gestational carriers: a committee opinion[J]. *Fertil Steril*, 2022, 118(1): 65-74. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.05.001.
- [32] Chang C, Gupta AO, Orchard PJ, et al. A case series of adrenoleukodystrophy in children conceived through *in vitro* fertilization with an egg donor[J]. *F S Rep*, 2023, 4(1): 24-28. DOI: 10.1016/j.xfre.2022.12.005.
- [33] Crockin S, Gibbons W. Genetic carrier screening in donors: a challenging frontier[J]. *F S Rep*, 2023, 4(1): 20-21. DOI: 10.1016/j.xfre.2023.02.003.
- [34] Xue Y, Ankala A, Wilcox WR, et al. Solving the molecular diagnostic testing conundrum for Mendelian disorders in the era of next-generation sequencing: single-gene, gene panel, or exome/genome sequencing[J]. *Genet Med*, 2015, 17(6): 444-451. DOI: 10.1038/gim.2014.122.
- [35] de Wert G, van der Hout S, Goddijn M, et al. The ethics of preconception expanded carrier screening in patients seeking assisted reproduction[J]. *Hum Reprod Open*, 2021, 2021(1): hoaa063. DOI: 10.1093/hropen/hoaa063.