

标准·指南·方案

孕前及孕早期常见隐性单基因遗传病
携带者筛查临床应用专家共识

中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会产前筛查和诊断学组

通信作者:刘俊涛,中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院妇产科 国家妇产疾病
临床医学研究中心,北京 100730,Email:liujt@pumch.cn,电话:010-69156211

【摘要】 携带者筛查作为筛查单基因遗传病生育高风险夫妻的方法,目前国内出生缺陷预防工作中受到越来越多的重视,临床相关工作陆续开展。但相关医疗机构和检测实验室对携带者筛查的临床定位、目标人群、适宜筛查的疾病/基因和位点变异、数据分析及解读,以及检测前后的遗传咨询等方面尚缺乏共识,临床广泛实施携带者筛查的卫生经济学效益也有待评估。中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会产前筛查和诊断学组协同国内相关领域专家进行初稿的撰写和讨论修订,并经过国内相关领域内专家的广泛研讨、审查及函审修改,形成了本专家共识。本共识提出了当前国内开展携带者筛查的适用人群,疾病纳入原则,筛查基因和变异位点的要求,实验室检测的质量控制要点和携带者筛查报告应包括的重要信息,以及检测前后咨询的相关要点,结合当前国内开展携带者筛查的发展阶段和临床定位等,形成推荐意见,供临床参考。

【关键词】 携带者筛查;单基因病;常染色体隐性遗传病;X连锁遗传病;实践指南

基金项目:国家重点研发计划(2021YFC1005301);中央高水平医院临床科研业务费资助(2022-PUMCH-D-002);北京市自然科学基金(7212072)

Consensus on screening for common recessive single-gene genetic disease carriers before pregnancy and in early pregnancy

Prenatal Screening and Diagnosis Group, Birth Defect Prevention and Control Committee, Chinese Preventive Medical Association

Corresponding author: Liu Juntao, Department of Obstetrics and Gynecology, National Clinical Research Center for Obstetric & Gynecologic Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China, Email: liujt@pumch.cn, Tel: 0086-10-69156211

【Abstract】 Carrier screening, a method for screening couples at high risk of single-gene diseases, has been receiving increasing attention gradually clinically applied in the field of birth defect prevention in China. However, there is still a lack of consensus among relevant medical institutions and testing laboratories regarding the clinical definition, target population, diseases/genes, and variant locus suitable for screening, data analysis and interpretation, genetic counseling before and after carrier screening. The economic benefits and cost-effectiveness of routine implementing carrier screening in clinical practice also need to be evaluated. Based on the current situation, associated with Prenatal Screening and Diagnosis Group, Birth Defect Prevention and Control Committee, Chinese Preventive

DOI: 10.3760/cma.j.cn113903-20230922-00228

收稿日期 2023-09-22 本文编辑 李晔

引用本文:中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会产前筛查和诊断学组. 孕前及孕早期常见隐性单基因遗传病携带者筛查临床应用专家共识[J]. 中华围产医学杂志, 2024, 27(1): 3-12. DOI: 10.3760/cma.j.cn113903-20230922-00228.

中华预防医学会杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



Medical Association, were entrusted organized to draft and revise the initial version. This expert consensus was compiled after extensive research, review, and consultation by domestic experts in related fields. The consensus puts forward the applicable population for carrier screening in China, principles for inclusion of diseases, requirements for screening genes and variant locus, critical points for quality control of laboratory testing, vital information to be included in carrier screening reports, as well as relevant essential points for counseling before and after testing. Combining the current development stage and clinical positioning of carrier screening in China, the consensus forms recommendations for clinical application.

【Key words】 Carrier screening; Monogenic disorder; Autosomal recessive disorder; X-linked genetic diseases; Practice guidelines

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2021YFC1005301); National High Level Hospital Clinical (2022-PUMCH-D-002); Beijing Natural Science Foundation (7212072)

针对孕前及孕早期的隐性遗传病携带者筛查可以有效识别生育相关遗传性疾病患儿风险较高的夫妻,进行生育咨询和管理,为降低子代生育风险提供有效的决策支持。近十年来,国内外越来越多的医疗机构将携带者筛查作为一级和二级出生缺陷防控措施,针对孕前和孕早期夫妻提供多种遗传病的筛查服务,目标疾病从十几种到上百种不等^[1-9]。目前我国针对孕期多种常染色体隐性及X连锁遗传性疾病的携带者筛查还处于起步阶段,筛查的目标疾病、筛查位点、筛查模式和平台技术,以及筛查前后的临床咨询等方面都缺乏规范和共识。因此需要依托国内行业专家,基于现有的国内外研究证据,制定国内相关工作的整体框架,形成初步的行业共识。

参照国际相关学会、协会和研究团体近期发布的关于携带者筛查的共识、指南及相关重要研究成果,中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会产前筛查和诊断学组协同国内相关领域专家,基于中国人群携带者筛查临床实践的研究结果,通过调研、检索文献及查询数据库确定共识主题,经过多次线上讨论,针对携带者筛查的临床应用形成本共识。共识内容包括携带者筛查的定义、适用人群、疾病纳入列表、实验室检测质量控制(简称质

控)、报告撰写,以及检测前后咨询等方面。收集现有研究证据,按照证据和推荐等级分级评估、制定和评价(grading of recommendations, assessment, development and evaluations, GRADE)进行质量评价和推荐意见分级(表1)^[10]。本共识直接采用了具有较强临床循证证据等级(Ⅲ级及以上),国外指南给予A或B级推荐的处理措施。对于临床循证证据等级不高(Ⅲ级以下),国外指南给予C级及以下推荐的处理措施,通过邮件函审、汇总专家意见并进行面对面讨论,组织儿科、产科、产前诊断学科、耳鼻喉科、血液科及神经科等专家网络会议讨论,形成适合我国国情的携带者专家共识,作为本共识的C级推荐意见。

本共识已在国际实践指南注册与透明化平台完成注册(注册编号:PREPARE,2024CN119)。

一、携带者筛查的定义

携带者筛查指针对没有明显遗传疾病表型的个体进行常见的染色体隐性遗传性疾病的基因检测,以发现受检者是否携带目标疾病相关基因的致病性或可能致病性变异。

携带者筛查始于20世纪70年代,主要针对特定种族的某一种或几种已知高风险的隐性遗传病(如在德系犹太人群中进行Tay-Sachs疾病筛查)^[11],或

表1 本共识的证据和推荐等级

证据等级	推荐等级
I a: 来自随机对照的meta分析文献	A: 有良好和连贯的科学证据支持(有随机对照研究支持,如I级证据)
I b: 至少来自1个随机对照研究	B: 仅有有限的或不连贯的文献的支持(缺乏随机性的研究,如II或III级证据)
II a: 至少来自1个设计严谨的非随机对照研究	C: 主要根据专家共识(如IV级证据)
II b: 至少来自1个设计严谨的试验性研究	
III: 至少来自1个设计良好的非试验性描述研究,如相关性分析研究、比较性分析研究或病例报告	
IV: 来自专家委员会的报告或权威专家的经验	

针对某一特定地区发病率较高的遗传病(如针对地中海沿岸国家和我国华南地区进行地中海贫血携带者筛查)^[12]。随着二代测序技术的发展,单基因遗传病筛查的通量极大提高,检测成本显著降低,能够在不考虑种族或地区的情况下,在一次检测中同时筛查数十种或数百种疾病^[13],从而实现筛查效率的提升。当前仅针对单个疾病的携带者筛查建议用具体疾病名称命名,如“地中海贫血携带者筛查”。而本共识中的“携带者筛查”指同时针对多种常染色体隐性遗传病或 X 连锁遗传病相关基因的筛查。

二、携带者筛查的适用人群

【推荐意见 1】 携带者筛查适用于无明显遗传病表型或无明确家族史,并且有主动意愿获悉自身和/或配偶常见遗传病基因携带状态的育龄夫妻。(证据等级: II b, 推荐等级: B)

根据一项纳入 381 014 例美国受检者进行 274 个基因筛查的研究^[14],与文献中报道的预期检出率比较显示,其中 117 个(42.7%)基因的携带率与基于高风险人群或特定种族人群筛查的预期有显著差异。对于携带有仅推荐对德系犹太人群筛查疾病的变异位点的受检者中,81.6% 没有报告有德系犹太人的血缘关系。由此可见,在目标人群中选择性的携带者筛查的方式并不能有效覆盖所有的高风险人群。此外,随着多种族社会的融合与时代的变迁,越来越多的受检者并不能准确地判断特定种族的自我定位。因此,携带者筛查目标人群不再针对特定种族的人群,而针对泛种族的普遍人群是明确的发展趋势。

【推荐意见 2】 若夫妻之一、子女或其他近亲属存在高度疑似遗传性疾病的情况,应建议针对先证者进行完善的遗传咨询和诊断,以明确致病原因,进一步评估生育风险,并制定相应孕前干预或孕期产前诊断的方案。(证据等级: II a, 推荐等级: B)

针对受检者存在较高的遗传疾病风险的情况,携带者筛查不应作为主要的遗传诊断方式。Stevens 等^[15]对比了携带者筛查技术和外显子组测序技术对于遗传性疾病的检出率,在 690 例进行了遗传检测的样本中,2 种技术的检出率分别为 0.6%~0.9% 和 5.9%;在 221 例已检测出致病性变异的样本中,检出率分别为 1.8%~2.7% 和 18.6%;

而在 41 例诊断为单基因病的病例中,检出率分别为 9.8%~14.6% 和 100.0%。上述结果提示,携带者筛查由于其高度的靶向特性和仅关注热点基因和变异的局限性,作为疑似遗传性疾病患者的诊断方法存在较大的漏诊率,因此不建议通过携带者筛查进行以疾病诊断为目的的遗传学检测。对于本人或亲属存在高度疑似遗传性疾病的夫妻,在完善相关疾病的遗传学诊断后,必要时可以选择携带者筛查用于其他目标疾病的筛查。

三、疾病、基因及变异的选择

【推荐意见 3】 适合携带者筛查的疾病应为人群携带率相对较高、青少年期及以前发病、表型严重和/或可提供有效干预措施的常染色体隐性遗传疾病和 X 连锁遗传疾病。(证据等级: II a, 推荐等级: B)

【推荐意见 4】 不建议对以下疾病筛查: (1) 明确的常染色体显性遗传病; (2) 多基因病,以及受环境因素影响明显的疾病; (3) 大多在成人期发病的疾病; (4) 大多数病例表型轻微,不影响生活质量,疾病负担较轻,且预后良好的疾病。(证据等级: IV, 推荐等级: C)

携带率相对较高的疾病指单一疾病的所有基因致病变异在人群中携带率大于 1/200 的常染色体隐性遗传疾病,以及携带率小于 1/200 但表型严重的疾病,或相对常见(发病率 1/40 000 以上)的表型严重的 X 连锁遗传疾病^[4-9]。一项针对 2 923 例中国汉族人群的携带者筛查的研究发现,仅基因携带率大于 0.5% 的前 31 个基因,就能识别出全部 187 个基因所筛选出的 94% 以上的高风险夫妻^[16]。Ben-Shachar 等^[17]在 56 281 例患者中对 176 种隐性遗传病进行筛查发现,如果将筛查标准设置为人群携带率大于 1/100,将会漏筛 11%~81% 的高危夫妻和 36%~79% 的携带者。Guo 和 Gregg^[18]的研究同样推算得出,在 10 000 对夫妻中,如将筛查标准设置为人群携带率大于 1/100,可筛选出 241 对高危夫妻;而将筛查标准设置为人群携带率大于 1/200 时,可额外筛查出 4~9 对高危夫妻。

建议筛查发病时期较早,且疾病表型严重,预后较差的疾病。2017 年美国妇产科医师学会(American College of Obstetrics and Gynecology, ACOG)发布的“携带者筛查专家共识”明确指出,选择纳入的疾病应符合有明确的表型、对生活质量

有不良影响、导致认知或身体损伤、需要手术或医疗干预、或在生命早期发病等特征。该共识不建议筛查成人期发病的疾病^[4]。

建议筛查宫内或新生儿期可进行有效干预改善预后的疾病。ACOG 发布的“携带者筛查专家共识”也明确推荐,携带者筛查的疾病应能在产前诊断,并有机会进行产前干预以改善围产期预后,改变分娩管理以优化新生儿和婴儿预后,以及对父母进行有关产后特殊护理需求的教育^[4]。其中对于所筛查疾病的干预措施包括:(1)生育方式干预;(2)产前诊断;(3)有针对性的宫内或新生儿期干预,并有充分的研究证据支持早期的干预可有效改善疾病预后。

根据上述原则,表 2 列出了国内几种常见的推荐及适合纳入携带者筛查的疾病。其中“推荐筛查”为该疾病建议纳入筛查,“适合筛查”为该疾病可考虑选择纳入筛查。

【推荐意见 5】 提供携带者筛查服务的各机构或实验室应基于实际情况,个性化地确定筛查疾病的数量。对于没有良好遗传咨询服务能力,或临床咨询能力和后续干预能力无法匹配的地区和医疗机构,不宜做大规模病种的携带者筛查。(证据等级:IV,推荐等级:C)

确定筛查疾病数量的主要原则:(1)纳入筛查的目标疾病应符合本共识推荐意见 3 的要求。(2)目标疾病的种类和数量应与提供服务的医疗

机构临床遗传咨询能力、胚胎植入前诊断或产前诊断能力,以及实验室检测能力相适应。

原则上,符合上述入选标准的疾病均可筛查。美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 2021 年发布的指南^[8]。对携带者筛查的疾病种类进行了分层推荐。一级携带者筛查包括囊性纤维化和脊髓性肌萎缩等 2 种疾病,以及在风险评估后确定额外的携带者筛查;二级携带者筛查在一级的基础上包括具有严重或中度表型且携带率至少为 1/100 的疾病,共 38 种;三级携带者筛查在二级基础上包括了携带率至少为 1/200 的疾病和 X 连锁隐性遗传病,共 113 种;四级携带者筛查在三级的基础上包括了部分携带率小于 1/200 的疾病。ACMG 指南建议所有孕妇和备孕者适合进行三级携带者筛查。然而,为了携带者筛查的获益最大化,降低潜在危害,提高临床实用性,提供携带者筛查服务的各机构或实验室应基于实际情况,个性化地确定筛查疾病的数量^[19]。

【推荐意见 6】 应选择与疾病关系明确的基因进行筛查检测。疾病与基因的关联性必须有充分临床证据。(证据等级:IV,推荐等级:C)

确定相关筛查疾病的目标基因,可参考美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)临床基因组资源中心(Clinical Genome Resource, ClinGen)建立的基因-疾病关联证据的评分体系,

表 2 推荐及适合纳入携带者筛查的疾病

疾病	携带率	发病率	危害性	推荐基因	说明
脊髓性肌肉萎缩症	1/60	1/(6 000~10 000)	肌张力低,呼吸衰竭	SMN1	推荐筛查
α 地中海贫血	1/(6~52) (我国南方)	(1~5)/10 000	不同程度贫血,严重者胎儿宫内死亡或出生后死亡	HBA1/HBA2	推荐筛查
β 地中海贫血	1/(16~88) (我国南方)	0.66/100(新生儿)	不同程度贫血,严重者青少年期死亡	HBB	推荐筛查
肝豆状核变性	1/90	1/30 000	肝损害,脑退行性病变	ATP7B	推荐筛查
甲基丙二酸血症	1/92	3/100 000	反复呕吐、嗜睡、惊厥、运动障碍、智力及肌张力低下	MMACHC、MMADHC、MUT、MMAA、MMAB	推荐筛查
糖原贮积症 II 型	1/100	1/50 000(我国南方)	低血糖,酸中毒,肌无力、呼吸困难	GAA	推荐筛查
苯丙酮尿症(含四氢生物蝶呤缺乏症)	1/53	1/11 144	生长迟缓,智力障碍	PAH(PTS 等)	推荐筛查
进行性假肥大型肌营养不良	—	1/3 500(新生男婴)	肌萎缩,无法行走,后期呼吸衰竭或心力衰竭	DMD	推荐筛查
遗传性耳聋	1/16	1/1 000(新生儿)	耳聋	GJB2、SLC26A4	适合筛查
脆性 X 综合征	—	1/4 000(男性);1/(6 000~8 000)(女性)	智力障碍,特殊体征,行为异常	FMR1	适合筛查

注:“—”:暂无数据



中华医学出版社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究

以及基因-疾病的关联等级进行相关性评估^[20-22]。ClinGen 数据库包含了大量与人类健康相关的基因变异信息,包括变异的类型、位置、频率和致病性等。通过多种指标和变量对于疾病与基因及变异的关联性进行权威阐述^[23-24]。病例报告不能作为唯一评判证据。

【推荐意见 7】 建议纳入致病性评级为“致病性”或“可能致病性”的位点变异作为筛查目标位点。(证据等级:IV,推荐等级:C)

基因变异的临床意义需依据 ACMG 联合发布的变异致病性解读指南^[21,25-31]和针对性病种的解读指南(如先天性耳聋^[32]、苯丙酮尿症^[33])进行分类。位点变异的致病性评级也可参考人类基因组变异数据库 ClinVar^[34]。不建议将明确的仅引起轻微表型的致病性变异纳入筛查范围。对于某些高频且明确致病的变异,但对应的疾病表型严重程度差别较大,外显率高,不排除存在其他修饰位点或其他致病变异组成“二次打击”致病的情况,需根据情况谨慎决定是否纳入筛查,同时应注重对遗传咨询医师的相关培训。

建议纳入筛查的位点变异的整体要求包括:(1)仅纳入致病性变异或可能致病性变异作为筛查目标变异。2021 年 ACMG 发布的“孕期及孕前携带者筛查临床资源报告”明确提出,筛查的位点应局限于致病性及可能致病性评级的变异位点^[8]。(2)纳入筛查的变异应与疾病表型关联明确,且对应的临床表型较严重,并以生命早期发病为主。(3)对于在正常人群中携带率较高(通常指大于 1%)的位点变异,应根据其致病性等级、复合杂合或纯合情况下对应表型的严重程度以及发病时间、外显率等多个方面进行评价,慎重纳入筛查。

四、实验室检测质控

【推荐意见 8】 应对提供携带者筛查服务的实验室进行质控。实验室的检测技术体系应进行充分的技术性能确认和验证。(证据等级:IV,推荐等级:C)

根据《医疗机构临床基因扩增检验实验室管理办法》要求,开展临床检测工作的实验室应通过省级卫生行政部门相应技术审核并登记备案。提供携带者筛查服务的实验室需通过省级临床检验中心的临床基因扩增检验实验室认证^[35]。

1. 参加并通过国家卫生健康委员会临床检验

中心组织的报告范围内的遗传病检测室间质评^[36]。针对没有国家临床检验中心开展的质评项目,应有室间对比。

2. 实验室应该明确及公开携带者筛查服务所检测和报告的基因、所对应的疾病信息和目标变异列表。该信息更新时,需按照相关操作流程进行通告、技术验证和报告更新。

3. 实验室用于携带者筛查的检测技术体系应依据相关准则和指南进行充分的技术性能确认和验证^[36-37],明确各项性能指标和局限性。以基于高通量捕获测序技术的检测方法为例,应设置目标变异位点的有效测序深度、有效数据量、平均覆盖深度、目标区域覆盖深度、唯一比对率、Q30 碱基比例等参数,并结合相关指南及实验室在方法学研制过程中确定的标准,明确各质控参数的要求^[38]。为明确检测体系的分析性能,在实验室开展携带者筛查之前,建议使用不少于 100 例样本的测序数据对检测范围内的基因覆盖情况进行评价,特别是评价对目标基因/位点的覆盖度情况。需要采用较多样本(并非特指阳性样本)的数据进行平均覆盖度分析和评估,以确定可准确检测的基因/位点范围,同时应对检测体系的精密度、准确度、检测限等分析性能进行确认和验证。

4. 实验室应建立规范的标准操作程序及合理有效的质量控制程序,并在进行携带者筛查检测服务时严格执行^[36]。通常情况下,对于高通量测序检出的变异,若涉及进一步临床干预,需使用传统分子检测技术行验证,如 Sanger 法、多重连接探针扩增(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)法和定量聚合酶链反应(quantitative polymerase chain reaction, qPCR)法等^[38]。实验室可持续积累经过 Sanger 法、MLPA 法、qPCR 法等技术平台验证的位点数据,开发适用于本实验室技术方案和数据特点的免验证质控流程,并充分验证其性能后,执行免验证程序。是否对检出变异进行验证,实验室应制定相应规则,并在报告中明确说明。

5. 对于夫妻携带同一基因致病性或可能致病性的变异,需进行单基因病胚胎植入前遗传检测(preimplantation genetic testing for monogenic defects, PGT-M)或产前诊断时,建议采用另一技术平台验证相关位点。

6. 对有同源序列的基因,高通量测序检出的结



果可能因同源序列干扰导致不准确,检出阳性变异应使用其他方法进行验证。如验证困难或失败,实验室需在报告说明中清楚告知。

五、检测报告撰写

【推荐意见 9】 实验室出具的检测报告需标准化及规范化,包含临床机构或检测实验室名称、受检者基本信息、检测方法、检测项目、检测范围、检测结果、结果说明、报告日期,以及检测者和审核者的签字或签章等。(证据等级:IV,推荐等级:C)

【推荐意见 10】 需在检测报告说明中清楚告知携带者筛查的局限性,特别是针对任何一种筛查疾病都存在残余风险的情况。(证据等级:IV,推荐等级:C)

根据“临床基因检测报告规范与基因检测行业共识探讨”^[39],携带者筛查的报告应标准化及规范化。

1. 实验室出具的筛查报告需包含临床机构或检测实验室名称、受检者基本信息、检测方法、检测项目、检测范围、检测结果、结果说明、报告日期,以及检测者和审核者的签字或签章等。

2. 若受检者携带致病性或可能致病性位点,建议在报告中针对上述位点所对应的目标疾病的基本信息进行简要阐述。

3. 出于保护个人遗传信息安全和简化流程的考虑,建议分别出具夫妻各自的携带者筛查报告,并共同咨询。

4. 筛查报告应以附录的形式明确列出所筛查的目标疾病和基因,并提供可供进一步检索的信息,以帮助受检者及咨询医生了解该携带者筛查检测所包括的基因变异位点范围。报告所提供的筛查基因和位点列表应与实际检测的版本保持一致,并注明该版本的生效日期。

5. 若实验室在报告出具前完成了相关位点的技术验证,需在报告中,或以附加报告的形式提供位点验证的结果信息。

6. 实验室需在报告说明中清楚地告知携带者筛查的局限性,特别是针对任何一种筛查疾病都存在残余风险的情况^[7-9,40]。

7. 鼓励检测实验室在报告中针对部分筛查结果为阴性的疾病提供有较完善证据级别的致病性/可能致病性变异携带的残余风险。

8. 实验室需在报告说明中清楚告知受检者,该携带者筛查仅报告纳入筛查范围内的目标疾病相

关致病性和可能致病性变异的携带情况。

9. 建议报告中注明对于基因变异的致病性评级的时效性,仅为基于检测当时对该疾病与基因的了解。随着时间的推移和研究的深入,这些解释和评级日后可能会发生改变。

六、筛查时机及筛查策略

【推荐意见 11】 孕前、孕早期均可开展携带者筛查。孕前筛查可保证夫妻有充足的时间了解和考虑决定最适合自身需求的生育策略,可采取序贯或同步筛查。(证据等级:IV,推荐等级:C)

【推荐意见 12】 对于孕早期的夫妻鼓励进行同步筛查。(证据等级:IV,推荐等级:C)

孕前、孕早期均可开展携带者筛查。孕前筛查可保证夫妻有充足的时间了解和考虑决定最适合自身需求的生育策略,且有最多多样化的选择。

携带者筛查可采取序贯或同步筛查的策略。序贯筛查即夫妻一方先接受筛查,如确认为目标疾病中常染色体隐性遗传病的携带者,其配偶再进行携带者筛查或范围扩大的检测。同步筛查即夫妻双方同时接受携带者筛查。受检者夫妻可根据是否妊娠、孕周、配偶能否接受检测,以及受检者意愿等因素决定序贯或同步筛查。鼓励女方先进行筛查,以涵盖对X连锁遗传病的检测。对于首次就诊时已为早孕期的夫妻鼓励进行同步筛查,可节约等待配偶检测结果的时间^[7]。

七、遗传咨询

【推荐意见 13】 携带者筛查检测前应向受检者介绍携带者筛查的意义和方法、筛查的目标疾病种类和疾病特征、筛查的获益、局限性、替代方案,以及可能出现的结果。(证据等级:IV,推荐等级:C)

【推荐意见 14】 携带者筛查检测后应进行针对检测结果的遗传咨询。应向受检者提供书面检测报告及相应遗传咨询,包括筛查范围内致病性或可能致病性变异携带情况,对应疾病及表型的准确信息,疾病遗传方式,子代患病风险,以及后续临床建议等。(证据等级:IV,推荐等级:C)

【推荐意见 15】 临床开展携带者筛查的医疗机构及其人员和实验室需具备成熟的遗传咨询能力、单基因病检测和产前诊断能力。(证据等级:IV,推荐等级:C)

2021 年 ACMG 在“孕期和孕前常染色体隐性

遗传病和 X 连锁遗传病筛查实践资源报告”中强调,教育和咨询对携带者筛查至关重要^[8]。医护人员应告知患者携带者筛查的风险、益处和后果。在考虑患者的需求和价值观的适当咨询后,应支持患者做出知情和自主的决定,包括不进行携带者筛查的决定。国内也有专家团队已就携带者筛查的遗传咨询内容进行了系统阐述^[41-42]。本共识基于国内外相关共识意见,结合国内临床咨询现状,针对以下的检测前后咨询要点内容形成一致性意见。

1. 检测前咨询:(1)应向受检者介绍携带者筛查的意义和方法。(2)应总体描述筛查的目标疾病种类和疾病特征。(3)应告知携带者筛查的获益、局限性及替代方案等。(4)遗传咨询还应包括:①阴性结果提示生育目标疾病患儿的风险低,但仍然存在残余风险,且当前阶段常常无法准确评估^[7-9]。②携带者筛查包括多种隐性遗传性疾病,受检者可能携带一个或多个疾病相关基因的致病性或可能致病性变异。携带者一般无临床症状。如夫妻双方不携带致病性变异,或携带不同的隐性遗传病基因变异,子代患目标疾病的风险降低;若夫妻双方为同一种常染色体隐性遗传病,或女方为 X 连锁遗传病携带者,子代有相应的患病风险,可建议 PGT-M 和针对性产前诊断,或自然妊娠后产前诊断^[43]。③针对孕期进行筛查的情况,应充分告知筛查结果。若提示为某一单基因疾病高风险夫妻,需接受进一步针对性的遗传咨询,根据疾病预后的严重程度、出生后治疗和管理的效果决定是否进行产前诊断或新生儿诊断。若产前诊断的结果提示胎儿为患者的风险较大,可根据疾病的预后及治疗情况进行相关终止妊娠的决策,或进行出生后针对性的诊断评估以及救治的准备^[7]。

2. 知情同意和隐私保护:(1)携带者筛查应在受检者充分知情且自愿同意的原则下进行,检测前需签署书面的知情同意。(2)遗传咨询医师、检测实验室人员应严格遵循保密原则。筛查结果仅告知受检者。未经受检者同意,不得向任何第三方提供受检者的筛查结果等信息。

3. 检测后咨询:(1)携带者筛查检测后应进行针对检测结果的遗传咨询。提供携带者筛查服务的临床机构应向受检者提供书面检测报告及相应遗传咨询,包括筛查范围内致病性或可能致病性变异携带情况,对应疾病及表型的准确信息,疾病遗

传方式,子代患病的风险,以及后续临床建议等。(2)对接受序贯筛查的夫妻,若先行检测的一方被发现是常染色体隐性遗传疾病携带者,则应尽快进行其配偶的基因检测,以了解夫妻的生育风险并进行遗传咨询。其配偶的基因检测可以采用同样的携带者筛查检测方式,也可针对该特定基因进行更加全面的检测。临床医生应就不同检测方法的优势和局限性对受检者夫妻进行充分告知和讨论,并提供咨询^[6-9]。(3)如夫妻双方为同一种常染色体隐性遗传病的致病性变异或可能致病性变异的携带者,则他们每次妊娠都有 25% 的风险生育患儿。若女方为 X 连锁遗传病致病性变异或可能致病性变异的携带者,男性子代的患病风险为 50%,女性子代有 50% 的概率为携带者。应建议进行遗传咨询。针对孕前的夫妻可建议通过 PGT-M 和针对性产前诊断,或自然妊娠后产前诊断来降低生育风险。针对已妊娠夫妻,建议进行产前诊断^[7-9]。(4)如夫妻双方接受筛查后仅一方为常染色体隐性遗传病携带者,则夫妻生育疾病患儿的风险降低,但需告知存在残余风险^[7-9]。(5)如夫妻双方筛查结果均为阴性,应告知残余风险,即阴性检测结果并不能完全消除子代患病风险。但对于大多数疾病,夫妻双方的阴性结果提示子代患病风险降低。(6)在一些复杂的情况下,如受检者被检出携带某常染色体隐性遗传病基因的 2 个致病性或可能致病性变异,或男性受检者携带 X 连锁遗传病致病性或可能致病性变异等,应转诊至相应的专科进行遗传咨询和医疗管理。(7)孕期筛查发现夫妻双方均为某一常染色体隐性单基因病的携带者或孕妇为 X 连锁隐性遗传病的携带者,应转诊至具备产前诊断资质的医疗机构,针对夫妻进行相关疾病的遗传咨询,讨论产前诊断、生后诊断及新生儿干预等事宜。在充分知情同意情况下,必要时进行产前诊断。(8)携带者筛查纳入的疾病、基因和变异位点可能会发生变更,变异位点的致病性评级可能随证据级别改变而发生变化。因此携带者筛查报告结果具有时效性,仅为基于检测当时版本和证据的报告内容。(9)对于已经明确为携带者的受检者,鼓励受检者与配偶和有生育要求的近亲属告知相关信息。

八、伦理相关问题与卫生经济学评估

当前在携带者筛查实际应用中通常存在的问题有:(1)对携带者筛查的必要性普遍认知不足。

(2)对于夫妻一方为致病性或可能致病性变异携带者,其配偶是否应扩大该基因的检测范围的问题。(3)夫妻各为同一基因变异携带者的生育风险评估问题,以及从医学伦理角度对于上述复合杂合变异是否可接受植入前诊断或产前诊断,甚至复合杂合或纯合胎儿的终止妊娠问题。(4)夫妻双方对于携带者筛查的态度不一致的问题;阳性检测结果对夫妻双方自身心理和家庭关系的影响与压力。这些都需引起服务提供方的足够重视。在检测前后的遗传咨询过程中应充分讨论,取得共识意见并注意心理疏导和抚慰,必要时可提交医疗伦理委员会进行审议以寻求帮助。

充分评估携带者筛查的卫生经济学效益,是携带者筛查临床服务推广前的重要内容。与其他筛查项目(如唐氏综合征产前筛查)相比,携带者筛查的意义不仅体现在对受检者本次妊娠胎儿的风险评估,还体现在对受检者再次生育的风险管理,以及对受检者子女和家族成员的婚育指导等方面。少数情况下,对受检者自身医疗管理也有外延意义。呼吁针对携带者筛查进行多角度的卫生经济学效益评估,以明确该医疗服务对于我国出生缺陷及遗传性疾病防治的意义。

九、当前我国携带者筛查的发展阶段和临床定位

当前我国针对孕期多种常染色体隐性及X连锁遗传性疾病的携带者筛查还处于起步的阶段,筛查的目标疾病、筛查位点、筛查模式、平台技术,以及筛查前后的临床咨询等诸多临床应用相关方面都还需要进一步的探索和共识。

当前携带者筛查的临床定位应该在为有自主意愿获悉自身及配偶常见遗传病基因携带状态,从而进行妊娠管理的相关决策,以降低子代单基因疾病发病风险的人群提供相应的临床筛查检测和咨询服务,且应该在充分知情同意的基础上进行,而不是广泛性的孕前或孕期人群的常规筛查。

携带者筛查在当前的临床应用初期阶段,亟需进行技术应用相关的规范性工作。鼓励开展针对中国人群筛查疾病携带率、筛查残余风险、疾病基因型-表型关联性、筛查报告规范性等多方面的研究评估。需要开展一系列针对医务人员的临床检测前后咨询,以及产前诊断和胚胎植入前诊断等相关临床知识技能的培训工作,以在我国切实做好携

带者筛查,使广大群众获益。

十、结语

本共识是携带者筛查在国内初步的临床应用探索,并围绕适用人群、疾病和基因的选择、变异要求、实验室检测质控和报告出具、筛查时机和筛查策略、遗传咨询、当前的发展阶段和临床定位等7个方面进行总结并形成共识。本共识的相关意见在实际应用中可能仍会存在一定问题,需要更多的临床实践,并由医学专家与患者组织进行广泛讨论。希望本共识能规范行业发展,促进携带者筛查有序开展。

本共识的全部推荐条款见表3。

执笔专家 蒋宇林(中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院)、刘俊涛(中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院)、董旻岳(浙江大学医学院附属妇产科医院)、朱宝生(云南省第一人民医院)

编写组成员 黄尚志(中国医学科学院北京协和医学院)、邱正庆(中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院)、杨艳玲(北京大学第一医院)、宋昉(首都儿科研究所)、潘虹(北京大学第一医院)、陈晓巍(中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院)、孙宇(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、卢彦平(解放军总医院第一医学中心)、王华(湖南省儿童医院)、李茹(广州市妇女儿童医疗中心)、韩瑾(广州市妇女儿童医疗中心)、刘睿智(吉林大学第一医院)、刘珊玲(四川大学华西第二医院)、祝茜(四川大学华西第二医院)、刘宁(乌鲁木齐市妇幼保健院)、李慧君(乌鲁木齐市妇幼保健院)、严恺(浙江大学医学院附属妇产科医院)、强荣(西北妇女儿童医院)、李伟(西北妇女儿童医院)、章锦曼(云南省第一人民医院)、刘凯波(首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院)、戚庆炜(中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院)、周希亚(中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院)、郝娜(中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院)、高儒真(中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院)

函审专家(按姓名拼音排序) 蔡艳(济南市妇幼保健院)、陈叙(天津市中心妇产科医院)、郝胜菊(甘肃省妇幼保健院)、胡平(南京市妇幼保健院)、胡婷(四川大学华西第二医院)、孔祥东(郑州大学第一附属医院)、李洁(南京鼓楼医院)、廖灿(广州市妇女儿童医疗中心)、廖世秀(河南省人民医院)、刘彩霞(中国医科大学附属盛京医院)、刘艳秋(江西省妇幼保健院)、吕时铭(浙江大学医学院附属妇产科医院)、马京梅(北京大学第一医院)、潘丽华(宁夏医科大学总医院)、彭莹(湖南省妇幼保健院)、宋婕萍(湖北省妇幼保健院)、孙路明(上海市第一妇婴保健院)、孙庆梅(甘肃省妇幼保健院)、唐少华(温州市中心医院)、王和(四川大学华西第二医院)、王晓华(内蒙古自治区妇幼保健院)、王彦林(中国福利会国际和平妇幼保健院)、郭伶仟(中南大学生命科学学院)、徐两蒲(福建省妇幼保健院)、许争峰(南京市妇幼保健院)、杨芳(南方医科大学珠江医院)、姚宏(重庆医科大学附属第二医院)、尹爱华(广东省妇幼保健院)、游艳琴(解放军总医院第一医学中心)、俞冬熠(山东省妇幼保健院)、虞斌(常州市妇幼保健院)、赵扬玉(北京大学第三医院)、周祎

表 3 “孕前及孕早期常见隐性单基因遗传病携带者筛查临床应用专家共识”的推荐条款

序号	推荐意见	证据等级	推荐等级
1	携带者筛查适用于无明显遗传病表型或无明显家族史,并有主动意愿获悉自身和/或配偶常见遗传病基因携带状态的育龄夫妻	II b	B
2	若夫妻之一、子女或其他近亲属存在高度疑似遗传性疾病的情况,应建议针对先证者进行完善的遗传咨询和诊断,以明确致病原因,进一步评估生育风险,并制定相应孕前干预或孕期产前诊断的方案	II a	B
3	适合携带者筛查的疾病应为人群携带率相对较高、青少年期及以前发病、表型严重和/或可提供有效干预措施的常染色体隐性遗传疾病和 X 连锁遗传疾病	II a	B
4	不建议对以下疾病筛查:(1)明确的常染色体显性遗传病;(2)多基因病,以及受环境因素影响明显的疾病;(3)大多在成人期发病的疾病;(4)大多数病例表型轻微,不影响生活质量,疾病负担较轻,且预后良好的疾病	IV	C
5	提供携带者筛查服务的各机构或实验室应基于实际情况,个性化地确定筛查疾病的数量。对于没有良好遗传咨询服务能力,或临床咨询能力和后续干预能力无法匹配的地区和医疗机构,不宜做大规模病种的携带者筛查	IV	C
6	应选择与疾病关系明确的基因进行筛查检测。疾病与基因的关联性必须有充分临床证据	IV	C
7	建议纳入致病性评级为“致病性”或“可能致病性”的位点变异作为筛查目标位点	IV	C
8	应对提供携带者筛查服务的实验室进行质控。实验室的检测技术体系应进行充分的技术性能确认和验证	IV	C
9	实验室出具的检测报告需标准化及规范化,包含临床机构或检测实验室名称、受检者基本信息、检测方法、检测项目、检测范围、检测结果、结果说明、报告日期,以及检测者和审核者的签字或签章等	IV	C
10	需在检测报告说明中清楚告知携带者筛查的局限性,特别是针对任何一种筛查疾病都存在残余风险的情况	IV	C
11	孕前、孕早期均可开展携带者筛查。孕前筛查可保证夫妻有充足的时间了解和考虑决定最适合自身需求的生育策略,可采取序贯或同步筛查	IV	C
12	对于孕早期的夫妻鼓励进行同步筛查	IV	C
13	携带者筛查检测前应向受检者介绍携带者筛查的意义和方法,筛查的目标疾病种类和疾病特征、筛查的获益、局限性、替代方案,以及可能出现的结果	IV	C
14	携带者筛查检测后应进行针对检测结果的遗传咨询。应向受检者提供书面检测报告及相应遗传咨询,包括筛查范围内致病性或可能致病性变异携带情况,对应疾病及表型的准确信息,疾病遗传方式,子代患病风险,以及后续临床建议等	IV	C
15	临床开展携带者筛查的医疗机构及其人员和实验室需具备成熟的遗传咨询能力、单基因病检测和产前诊断能力	IV	C

(中山大学附属第一医院)、周裕林(厦门市妇幼保健院)、朱湘玉
(南京鼓楼医院)、朱宇宁(浙江大学医学院附属妇产科医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中华医学会医学遗传学分会遗传病临床实践指南撰写组,谭虎,梁德生,等.杜氏进行性肌营养不良的临床实践指南[J].中华医学遗传学杂志,2020,37(3):258-262. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2020.03.006.
- [2] Writing Group for Practice Guidelines for Diagnosis and Treatment of Genetic Diseases, Medical Genetics Branch of Chinese Medical Association, Tan H, Liang DS, et al. Clinical practice guidelines for Duchenne muscular dystrophy[J]. Chin J Med Genet, 2020, 37(3): 258-262. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2020.03.006.
- [3] 北京医学会医学遗传学分会,北京罕见病诊疗与保障学会.脊髓性肌萎缩症遗传学诊断专家共识[J].中华医学杂志,2020,100(40): 3130-3140. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200803-02267.
- [4] Branch of Medical Genetics, Beijing Medical Association; Beijing Society for Diagnosis and Treatment of Rare Diseases. Expert consensus on the genetic diagnosis of spinal muscular atrophy[J]. Natl Med J China, 2020, 100(40): 3130-3140. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200803-02267.
- [5] Committee Opinion No. 691: Carrier screening for genetic conditions[J]. Obstet Gynecol, 2017, 129(3): e41-e55. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001952.
- [6] 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.
- [7] RANZCOG. Genetic carrier screening[EB/OL]. (2019) [2023-08-30]. https://ranzco.org.au/wp-content/uploads/2022/05/Genetic-carrier-screeningC-Obs-63New-March-2019_1.pdf.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables[J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(4): 383-394. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.
- [11] Kaback M, Lim-Steele J, Dabholkar D, et al. Tay-Sachs disease--carrier screening, prenatal diagnosis, and the molecular era. An international perspective, 1970 to 1993. The International TSD Data Collection Network[J]. JAMA, 1993, 270(19): 2307-2315.
- [12] He J, Song W, Yang J, et al. Next-generation sequencing improves thalassemia carrier screening among premarital adults in a high prevalence population: the Dai nationality, China[J]. Genet Med, 2017, 19(9): 1022-1031. DOI: 10.1038/gim.2016.218.
- [13] 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.
- [14] Westemeyer M, Saucier J, Wallace J, et al. Clinical experience with carrier screening in a general population: support for a comprehensive pan-ethnic approach[J]. *Genet Med*, 2020,22(8): 1320-1328. DOI: 10.1038/s41436-020-0807-4.
- [15] Stevens BK, Nunley PB, Wagner C, et al. Utility of expanded carrier screening in pregnancies with ultrasound abnormalities[J]. *Prenat Diagn*, 2022,42(1):60-78. DOI: 10.1002/pd.6069.
- [16] 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.
- [17] Ben-Shachar R, Svenson A, Goldberg JD, et al. A data-driven evaluation of the size and content of expanded carrier screening panels[J]. *Genet Med*, 2019, 21(9): 1931-1939. DOI: 10.1038/s41436-019-0466-5.
- [18] 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.
- [19] Wienke S, Brown K, Farmer M, et al. Expanded carrier screening panels-does bigger mean better?[J]. *J Community Genet*, 2014, 5(2):191-198. DOI: 10.1007/s12687-013-0169-6.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] Nykamp K, Anderson M, Powers M, et al. Sherlock: a comprehensive refinement of the ACMG-AMP variant classification criteria[J]. *Genet Med*, 2017, 19(10): 1105-1117. DOI: 10.1038/gim.2017.37.
- [23] National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information. ClinGen[DB/OL]. (2021)[2023-08-30]. <https://www.clinicalgenome.org/>.
- [24] Rehm HL, Berg JS, Brooks LD, et al. ClinGen--the Clinical Genome Resource[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(23): 2235-2242. DOI: 10.1056/NEJMs1406261.
- [25] Li MM, Cottrell CE, Pullambhatla M, et al. Assessments of somatic variant classification using the Association for Molecular Pathology/American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guidelines: a report from the Association for Molecular Pathology[J]. *J Mol Diagn*, 2023, 25(2): 69-86. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2022.11.002.
- [26] Amendola LM, Muenzen K, Biesecker LG, et al. Variant classification concordance using the ACMG-AMP variant interpretation guidelines across nine genomic implementation research studies[J]. *Am J Hum Genet*, 2020,107(5):932-941. DOI: 10.1016/j.ajhg.2020.09.011.
- [27] Biesecker LG, Harrison SM. The ACMG/AMP reputable source criteria for the interpretation of sequence variants[J]. *Genet Med*, 2018,20(12):1687-1688. DOI: 10.1038/gim.2018.42.
- [28] Abou Tayoun AN, Pesaran T, DiStefano MT, et al. Recommendations for interpreting the loss of function PVS1 ACMG/AMP variant criterion[J]. *Hum Mutat*, 2018, 39(11): 1517-1524. DOI: 10.1002/humu.23626.
- [29] Ghosh R, Harrison SM, Rehm HL, et al. Updated recommendation for the benign stand-alone ACMG/AMP criterion[J]. *Hum Mutat*, 2018,39(11):1525-1530. DOI: 10.1002/humu.23642.
- [30] ClinGen Sequence Variant Interpretation Recommendation for de novo Criteria (PS2/PM6) - Version 1.0[EB/OL]. (2018-03-18) [2023-08-30]. <https://clinicalgenome.org/working-groups/sequence-variant-interpretation/>.
- [31] ClinGen Sequence Variant Interpretation Recommendation for in trans Criterion (PM3)-Version 1.0[EB/OL]. (2019-05-02) [2023-08-30]. <https://clinicalgenome.org/working-groups/sequence-variant-interpretation/>.
- [32] Oza AM, DiStefano MT, Hemphill SE, et al. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss[J]. *Hum Mutat*, 2018, 39(11): 1593-1613. DOI: 10.1002/humu.23630.
- [33] Zastrow DB, Baudet H, Shen W, et al. Unique aspects of sequence variant interpretation for inborn errors of metabolism (IEM): The ClinGen IEM Working Group and the phenylalanine hydroxylase gene[J]. *Hum Mutat*, 2018,39(11):1569-1580. DOI: 10.1002/humu.23649.
- [34] National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information. ClinVar[DB/OL]. (2021)[2023-08-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>.
- [35] 中华人民共和国卫生部. 医疗机构临床基因扩增检验实验室管理办法[A/OL]. (2010-12-06) [2023-08-30]. http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=49981&R0NMKk6uozOC=1704792741428#.
- [36] 中华人民共和国卫生部. 医疗机构临床基因扩增检验实验室管理办法[A/OL]. (2010-12-06) [2023-08-30]. http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=49981&R0NMKk6uozOC=1704792741428#.
- [37] 北京市临床检验中心, 北京医学会检验医学分会, 首都医科大学临床检验诊断学系, 等. 高通量测序技术临床检测规范化应用北京专家共识(第一版通用部分)[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(43): 3393-3397. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.43.008.
- [38] Beijing Clinical Laboratory Center, Laboratory Medicine Branch of Beijing Medical Association, Department of Clinical Laboratory Diagnostics of Capital Medical University, et al. Expert consensus on the standardized application of high-throughput sequencing technology for clinical testing (Beijing) - i. introduction[J]. *Natl Med J China*, 2019, 99(43): 3393-3397. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.43.008.
- [39] Santani A, Simen BB, Briggs M, et al. Designing and implementing NGS tests for inherited disorders: a practical framework with step-by-step guidance for clinical laboratories[J]. *J Mol Diagn*, 2019,21(3):369-374. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2018.11.004.
- [40] Rehder C, Bean L, Bick D, et al. Next-generation sequencing for constitutional variants in the clinical laboratory, 2021 revision: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)[J]. *Genet Med*, 2021,23(8): 1399-1415. DOI: 10.1038/s41436-021-01139-4.
- [41] 黄辉, 沈亦平, 顾卫红, 等. 临床基因检测报告规范与基因检测行业共识探讨[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2018,35(1):1-8. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2018.01.001.
- [42] Huang H, Shen YP, Gu WH, et al. Discussion on the standard of clinical genetic testing report and the consensus of gene testing industry[J]. *Chin J Med Genet*, 2018, 35(1): 1-8. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2018.01.001.
- [43] Kirk EP, Ong R, Boggs K, et al. Gene selection for the Australian Reproductive Genetic Carrier Screening Project ("Mackenzie's Mission")[J]. *Eur J Hum Genet*, 2021,29(1):79-87. DOI: 10.1038/s41431-020-0685-x.
- [44] 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.
- [45] Zhang F, Tan JX, Shao BB, et al. Genetic counseling for extended carrier screening for monogenic recessive diseases[J]. *Chin J Obstet Gynecol*, 2020,55(4):280-283. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20191112-00615.
- [46] 谭娟, 谭建新, 邵彬彬, 等. 扩展性携带者筛查病种纳入的研究进展[J]. *中华妇产科杂志*, 2023,58(9):708-711. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20230113-00014.
- [47] Tan J, Tan JX, Shao BB, et al. Research progress of disease inclusion in expanded carrier screening[J]. *Chin J Obstet Gynecol*, 2023, 58(9): 708-711. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20230113-00014.
- [48] Carvalho F, Moutou C, Dimitriadou E, et al. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the detection of monogenic disorders[J]. *Hum Reprod Open*, 2020, 2020(3): hoaa018. DOI: 10.1093/hropen/hoaa018.

