

· 指南与共识 ·

综合性携带者筛查关键问题专家共识 (2024 版)

中国遗传学会遗传诊断分会

上海市遗传学会临床遗传与遗传咨询专委会

通信作者: 卢大儒, 重庆市人口和计划生育科学技术研究院/国家卫生健康委出生缺陷与生殖健康重点实验室, 重庆 401120, 复旦大学附属妇产科医院/基因技术教育部工程研究中心, 上海 200433, Email: drlu@fudan.edu.cn; 安宇, 复旦大学人类表型组研究院, 上海 201203, Email: anyu@fudan.edu.cn; 沈亦平, 哈佛医学院波士顿儿童医院遗传与基因组部, 美国波士顿 02115, Email: yiping.shen@childrens.harvard.edu

【摘要】 综合性携带者筛查是一项针对没有明显遗传病表型, 但可能携带遗传病基因致病变异的个体进行的筛查性检测。与常规携带者筛查的区别是, 综合性携带者筛查的疾病不仅包括隐性遗传病, 也包括具有临床干预意义的成年显性遗传病。综合性携带者筛查旨在提前发现中度及以上严重程度遗传病的生育高风险夫妻和患病高风险个体, 为遗传咨询、生殖决策、疾病预防和管理提供依据, 减少由遗传病带来的家庭和社会经济负担, 提高人群健康水平。目前, 携带者筛查相关指南和共识主要涉及常染色体隐性和 X 连锁遗传病。为介绍和规范综合性携带者筛查的应用, 中国遗传学会遗传诊断分会和上海市遗传学会临床遗传与遗传咨询专委会组织部分专家, 结合国内外最新进展, 制定本共识。共识讨论了综合性携带者筛查的定义和目的、适用人群、筛查基因和疾病的选择原则、筛查策略、报告原则和遗传咨询等关键问题, 供政策制定者、临床工作者、检测机构和民众参考。

【关键词】 综合性携带者筛查; 显性遗传病; 隐性遗传病; 专家共识

基金项目: 国家重点研发专项课题 (2023YFC2705602); 国家自然科学基金 (82071276); 重庆市自然科学基金重点项目 (cstc2020jcyj-zdxmX0011)

DOI: 10.3760/cma.j.cn.231536-20231110-00047

Expert consensus on key issues of comprehensive carrier screening (2024 edition)

Genetics Diagnosis Branch of Chinese Genetic Society

Clinical Genetics and Genetic Counseling Committee of Shanghai Society of Genetics

Corresponding authors: Lu Daru, NHC Key Laboratory of Birth Defects and Reproductive Health/Chongqing Population and Family Planning, Science and Technology Research Institute, Chongqing 401120, China, MOE Engineering Research Center of Gene Technology, Obstetrics and Gynecology Hospital, Fudan University, Shanghai 200433, China, Email: drlu@fudan.edu.cn; An Yu, Human Phenome Institute, Fudan University, Shanghai 201203, China, Email: anyu@fudan.edu.cn; Shen Yiping, Division of Genetics and Genomics, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, 02115, USA, Email: yiping.shen@childrens.harvard.edu

【Abstract】 Comprehensive carrier screening (CCS) is a screening test performed on individuals without overt phenotype for genetic disorders but who might have pathogenic variants in disease genes.



Currently existing guidelines and consensus for carrier screening mainly focus on autosomal recessive and X-linked genetic disorders, CCS expands its scope beyond these conditions to include dominant conditions with clinical actionability in adulthood. Thus, the goal of CCS is to proactively identify not only at-risk couples of having offspring with moderate to profound genetic disorders, but also at-risk individuals being affected by these disorders. Therefore, CCS serves as a more comprehensive basis for genetic counseling, reproductive decision-making, disease prevention and management, which in turn can better serve the purpose of reducing the familial and socio-economic burdens associated with genetic disorders and improving the overall health of general population. To introduce and standardize the implementation of CCS, the Genetics Diagnosis Branch of Chinese Genetic Society and the Clinical Genetics and Genetic Counseling Committee of Shanghai Society of Genetics organized an expert panel to develop this consensus. The consensus covers key issues related to CCS, including its definition and purpose, the target population, criteria for designing screening panel, screening strategies, reporting guidelines, and genetic counseling. This consensus serves as a reference for policymakers, healthcare professionals, laboratory geneticists, and the general public.

[Key words] Comprehensive carrier screening; Dominant genetic disorder; Recessive genetic disorder; Expert consensus

Fund program: National Key R&D Programmes of China (2023YFC2705602); National Natural Science Foundation of China (82071276); Chongqing Key Natural Science Foundation (cstc2020jcyj-zdxmX0011)

DOI:10.3760/cma.j.cn.231536-20231110-00047

遗传病是遗传物质改变所导致的疾病,是罕见病、部分常见病和出生缺陷的重要病因。罕见病累积患病率估计为 3.5%~5.9%^[1],其中约 80% 由遗传因素导致;人群中 1%~3% 的个体是肿瘤和心血管疾病等常见疾病的显性致病变异携带者^[2-5]。目前大多数遗传病缺乏治愈方法。然而,通过携带者筛查提前发现可能生育遗传病患儿的高风险夫妻(at-risk couple, ARC)和遗传病患者高风险个体,可以为遗传咨询、生殖决策、疾病预防和管理提供依据,减少由遗传病带来的家庭和社会经济负担,提高人群健康水平。

携带者筛查(carrier screening)始于对 Tay-Sachs 病、镰状细胞病、囊性纤维化和脊髓性肌萎缩症等个别族裔高发疾病或多种族个别病种提供筛查。随着二代测序(next generation sequencing, NGS)技术的发展和检测成本的下降,携带者筛查拓展到筛查几十到几百种疾病的扩展性携带者筛查(expanded carrier screening)^[6]。由于对“扩展性携带者筛查”的定义较难统一,2021 年美国医学遗传学和基因组学会(American College of

Medical Genetics and Genomics, ACMG)建议重新使用“携带者筛查”替代“扩展性携带者筛查”的概念^[7]。尽管过去 50 余年来,携带者筛查的概念和筛查病种的数量不断发生变化,但既往携带者筛查的疾病主要集中于常染色体隐性和 X 连锁遗传病,其目的主要用于评估个人或夫妻生育常染色体隐性或 X 连锁遗传病患儿的风险,从而在孕前或孕期作出生殖决策。随着基因组医学的发展,携带者筛查已拓展到人群基因组筛查(population genomic screening),不仅可以评估夫妻生育遗传病患儿或流产等风险^[8],还可以预测个体患成年疾病的风险^[9],从而帮助家庭改善妊娠结局、做出生殖决策,并通过健康管理和疾病预防,降低个体患病风险。

目前,关于携带者筛查的指南和共识主要关注常染色体隐性和 X 连锁遗传病,对于同时涵盖常染色体显性遗传病的综合性携带者筛查,尚无明确共识。因此,中国遗传学会遗传诊断分会和上海市遗传学会临床遗传与遗传咨询专委会组织了综合性携带者筛查关键问题专家共识的编写工作,目的是更好地发挥综合性



携带者筛查在遗传病预防中的作用,为临床应用和遗传咨询提供参考。任何共识都有时效性,期待综合性携带者筛查在临床应用中不断完善。

1 综合性携带者筛查的定义和目的

美国妇产科医师协会 (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) 将携带者筛查定义为:针对没有明显遗传病表型,但可能携带致病基因变异的个体进行的遗传检测^[10]。这一定义提示携带者筛查关注的遗传病可以包括:隐性遗传病、成年起病和不完全外显的显性遗传病。2015 年,ACMG、ACOG、美国国家遗传咨询师协会 (National Society of Genetic Counselors, NSGC)、围产期质量基金会 (Perinatal Quality Foundation, PQF) 和母胎医学会 (Society for Maternal-Fetal Medicine, SMFM) 发表的联合声明中明确指出,携带者筛查的疾病大多数为常染色体隐性遗传病,但也涉及 X 连锁或常染色体显性遗传病^[11]。

本专家组认同这一定义,认为携带者筛查的疾病不应仅局限于隐性遗传病,还应该包括尚无明显症状、具有隐匿症状或有症状但没有得到临床关注的显性遗传病。由于“携带者筛查”通常被用于描述隐性遗传病的筛查,为了强调携带者筛查的范围还应包括显性遗传病,且涵盖从胎儿、围产期致死性疾病到成年期临床可干预性疾病,本文提出使用“综合性携带者筛查 (comprehensive carrier screening)”的概念以示区分。

综合性携带者筛查旨在提前发现中度及以上严重程度遗传病的生育高风险夫妻和患病高风险个体。结合适当的生殖决策,改善夫妻妊娠结局和子代健康;通过疾病预防和管理,降低或推迟个体患病风险。

专家共识:

1. 综合性携带者筛查是一项针对没有明显遗传病表型,但可能携带遗传病基因致病变异的个体进行的筛查性检测。综合性携带者筛查的疾病范围涉及常染色体隐性遗传病、X 连锁遗传病和常染色体显性遗传病。

2. 综合性携带者筛查旨在提前发现中度及以上严重程度遗传病的生育高风险夫妻和患病高风险个体,为遗传咨询、生殖决策、疾病预防和管理提供参考。

2 适用人群

综合性携带者筛查适用于关注子代健康的备孕和孕期夫妻,也适用于关注自身健康的成年人。理想情况下,建议在怀孕前进行综合性携带者筛查和遗传咨询。对于已经怀孕的夫妻,需要考虑检测周期和夫妻同步筛查的必要性,以便及时获取筛查结果。

对于已知或疑似患有遗传病、不良妊娠史、不孕不育史的个人或夫妻,应注意诊断性检测和筛查性检测的区别^[12]。一方面,建议优先进行针对性的诊断性检测,查找遗传病因;另一方面,由于诊断性检测通常不报告疾病的携带者状态,也不涵盖某些特殊变异的检测(例如,诊断性全外显子组测序通常不包含 *FMR1* CGG 重复变异),因此,仍然建议进行综合性携带者筛查。

对于辅助生殖中的配子捐赠,机构可与捐赠者讨论保留生物样本以提供综合性携带者筛查。通过配子捐赠者和接受者的综合性携带者筛查分析,可评估妊娠和子代患病风险,为配子需求个体提供从源头预防遗传病的机会。

对具有亲缘关系的夫妻(近交系数 $F \geq 0.0156$),其子代患常染色体隐性疾病的发生风险显著增加。在近亲婚配家庭中,基于全外显子组测序 (whole exome sequencing, WES) 的综合性携带者筛查已显现其临床效用^[13]。建议对具有亲缘关系的夫妻提供可以全面评估常染色体隐性遗传病(包含极罕见常染色体隐性遗传病)携带情况的综合性携带者筛查方案。

专家共识:

1. 综合性携带者筛查不仅适用于关注子代健康的备孕和孕期夫妻,也适用于关注自身健康的成年人。

2. 建议在怀孕前进行综合性携带者筛查和遗传咨询。对于已经怀孕的夫妻,需要考虑检

测周期和夫妻同步筛查的必要性。

3. 对于已知或疑似患有遗传病、不良妊娠史、不孕不育史的个人或夫妻,应注意诊断性检测和筛查性检测的区别。

4. 对于辅助生殖中的配子捐赠,机构可与配子捐赠者讨论提供综合性携带者筛查,并通过配子捐赠者和接受者的综合性携带者筛查分析,评估妊娠和子代患病风险。

5. 建议对具有亲缘关系的夫妻提供可以全面评估常染色体隐性遗传病携带情况的综合性携带者筛查方案。

3 筛查基因和疾病的选择原则

本共识主要探讨单基因病的综合性携带者筛查。染色体病、基因组病和其他结构变异的携带者筛查不在本共识讨论范围内。综合性携带者筛查基因和疾病的纳入标准讨论主要考虑以下原则。

3.1 基因和疾病的临床有效性 (gene-disease clinical validity)

基因和疾病的临床有效性是指基因与特定疾病的临床关联性。作为一种预测性检测,综合性携带者筛查纳入的基因通常应达到 ClinGen 基因-疾病临床有效性分类的“Definitive”或“Strong”级别^[14]。基因-疾病的临床有效性分类可在 ClinGen 网站 (<https://www.clinicalgenome.org/>) 查询,对于 ClinGen 尚未评估的基因-疾病,也可参考 ClinGen 发布的基因-疾病临床有效性评估方法自行评估^[4]。

3.2 疾病严重性 (severity)

疾病严重性与家庭生殖决策和综合性携带者筛查的临床效用直接相关,是综合性携带者筛查疾病选择的重要依据。Lazarin 等^[15]根据疾病表型特征,将疾病严重性分类为“极重度 (profound)”、“重度 (severe)”、“中度 (moderate)”和“轻度 (mild)”4 个类别,其评估方案已被用于评估携带者筛查纳入疾病的严重性,可作为参考^[16]。专家组参考 ACMG 的推荐意见,认为综合性携带者筛查纳入疾病的严重性至少为“中度”^[7]。

3.3 基因携带率 (gene carrier rate) 和疾病患病率 (prevalence)

ACMG 建议向所有备孕和孕期人群提供携带率 $\geq 1/200$ 的常染色体隐性遗传病和患病率 $\geq 1/40\ 000$ 的 X 连锁遗传病的携带者筛查^[7]。然而,基于基因携带率和患病率选择筛查的基因和疾病时,需要注意到这些数据存在的局限性:①许多严重遗传病(例如,胎儿或围产期致死性疾病)的基因携带率 $< 1/200$ ^[8,17];②目前,大多数基因携带率是通过 gnomAD 等人群数据计算得出的^[18],不同人群的基因携带率存在差异性,有关中国人群的单基因患病率和基因携带率的研究仍然有限;③胎儿或围产期致死性疾病的患病率可能低于基因携带率预期^[19]。因此,专家组认为,在考虑基因和疾病的临床有效性、疾病严重性、成本和获益等其他原则的情况下,还应充分参考区域人群的基因携带率和疾病患病率,适当调整筛查范围,并根据具体场景,确定报告范围。同时,迫切需要国内致病变异频谱的系统分析和数据共享,以提高筛查病种选择的完整性和合理性。

3.4 成本和获益

在决定纳入筛查基因数量时,应考虑成本和获益^[18]。成本主要体现在两个方面:一是技术成本。使用基于 NGS 的筛查平台时,筛查成本与组合中包含的基因数量不成正比,技术成本变得越来越可以忽略不计。然而,如果筛查基因是由于动态变异、结构变异(含拷贝数变异)、高度同源的基因区域变异等特殊变异类型导致疾病(例如, *FMR1*、*CYP21A2*、*SMN1*、*DMD*、*F8* 和 *HBA1/HBA2* 等基因),通常需要采用包括 Sanger 测序、MLPA、毛细管电泳等检测方法来提高检测的有效性和准确性,这可能会额外增加技术成本^[10]。二是解读和咨询成本。筛查基因数量的增多,可增加检出变异和携带者的数量,这需要额外的解读、确认、后续检测和咨询。获益主要体现在,筛查基因数量的增加,可以识别出更多的遗传病生育高风险夫妻和患病高风险个体,为生殖决策和个人疾病预防提供更全面的信息。

3.5 临床可干预性 (clinical actionability)

综合性携带者筛查关注的疾病不仅涉及隐



性遗传病,还包括尚无明显症状、具有隐匿症状或有症状但没有得到临床关注的显性遗传病。应当注意,有些成年起病的显性遗传病(例如,*PRNP* 相关的 Creutzfeldt-Jakob 病)缺乏有效的个人疾病预防和治疗方法,筛查此类疾病,应同时考虑是否符合医学伦理基本原则。为此,专家组认为综合性携带者筛查中显性遗传病的纳入应考虑临床可干预性。检测机构可参考 ClinGen 临床可干预性工作组发布的用于评估基因和疾病临床可干预性的半定量框架,通过评估疾病严重性(severity)、患病可能性(likelihood of disease)、特定干预的有效性(effectiveness of specific interventions)、干预的相关风险/负担/强度(nature of intervention)和证据可靠性(state of the knowledge base) 5 个方面定量评估疾病的临床可干预性^[20-21]。检测机构可根据基因和疾病的临床可干预性评分,决定是否将其纳入综合性携带者筛查。此外,ACMG 推荐的二级发现基因列表也可作为显性遗传病的纳入参考^[22]。

检测机构根据上述原则确定筛查范围时,并不是简单、无差别地筛查尽可能多的基因和疾病,也不能将综合性携带者筛查理解为完全性的筛查。应充分考虑“自主”、“不伤害”、“有利”和“公平”的医学伦理基本原则。对成年起病的遗传病和具有临床可干预性的显性遗传病,检测机构应设置可选项,供受检者在不同临床场景下做出自主的检测前知情选择^[6,20]。例如,孕期携带者筛查应谨慎选择此类疾病,需考虑到胎儿成年后的自主选择权不应由父母代理;而对于辅助生殖人群,考虑到夫妻优生优育的权利,在符合医学伦理原则的前提下,可适当扩大筛查范围。

新的人类疾病致病基因还在不断地被发现,基因和疾病的临床有效性也随着遗传学证据和实验性证据的更新而发生改变。测序技术的不断发展,提高了特殊基因变异的检测能力和准确性,而变异数据的积累也拓宽了人们对基因与表型之间关联性的认识。疾病的预防和治疗方案也在不断迭代更新。因此,综合性携带者筛查涵盖的基因和疾病应保持定期更新。检测机构可考虑采用更为广泛的筛查范围,并

定期更新报告范围。

专家共识:

1. 综合性携带者筛查基因和疾病的纳入标准讨论主要考虑以下原则:基因和疾病的临床有效性、疾病严重性、基因携带率和疾病患病率、成本和获益、显性遗传病的临床可干预性。
2. 综合性携带者筛查纳入的基因通常应达到 ClinGen 基因-疾病临床有效性分类的“Definitive”或“Strong”级别。
3. 综合性携带者筛查纳入疾病的严重性至少为“中度”。
4. 对成年起病的遗传病和具有临床可干预性的显性遗传病,检测机构应设置可选项,供受检者在检测前做出自主知情选择。
5. 综合性携带者筛查的基因和疾病范围应保持定期更新。检测机构可考虑采用更为广泛的筛查范围,并定期更新报告范围。

4 筛查策略

医疗服务提供者应就综合性携带者筛查的益处、预期结果、风险和局限性进行检测前咨询,根据受检者的筛查目的、筛查内容和临床场景,与受检者讨论选择合适的筛查策略。

4.1 序贯筛查(sequential screening)

序贯筛查是常染色体隐性和 X 连锁遗传病携带者筛查的常用策略。首先对女方进行筛查,并根据筛查结果决定其配偶是否进行后续筛查。序贯筛查有利于降低筛查成本,但也存在局限性,主要体现在:①当女方确定为携带者时,由于存在认识不足等原因,配偶筛查的取样时间具有不确定性,将会导致检测周期的延长,不利于后续生殖决策^[23];②单人携带者筛查通常不报告意义未明变异(variant of uncertain significance, VUS)。因此,当女方仅携带 VUS 时,无法触发配偶的序贯筛查,从而无法对隐性遗传病生育风险进行准确评估;③综合性携带者筛查涉及显性遗传病,女方筛查结果为阴性时,仍不能排除配偶是显性遗传病携带者的可能性(例如,女方阴性,不排除男方是 *PKD1* 携带者);④当首先筛查方是 X 连锁或常

染色体显性遗传病携带者(例如, *DMD* 或 *BRCA1* 携带者)时,可能带来家庭和社会歧视等诸多问题。

4.2 同步筛查(concurrent screening)

对夫妻双方进行同步筛查,可全面评估筛查范围内子代和个人的遗传患病风险,避免了上述序贯筛查周期较长等问题。然而,如果同步筛查的基因仅涉及隐性遗传病,当一方没有致病变异携带时,可能会导致其配偶不必要的筛查,增加筛查成本。在综合性携带者筛查场景下,同步筛查更显示出策略的优越性。

4.3 个人筛查(personal screening)

综合性携带者筛查包含具有临床可干预性的成年起病或不完全外显的显性遗传病,因此,也适用于仅关注个人遗传病发生风险的成年人。对于没有生育需求的受检者,可根据检测前知情选择,仅筛查部分临床可干预性疾病。此外,因为特殊原因,夫妻双方仅一方进行综合性携带者筛查,对于降低子代和个人的遗传患病风险也具有一定意义。

专家共识:

1. 综合性携带者筛查的筛查策略主要包括:序贯筛查、同步筛查和个人筛查。

2. 医疗服务提供者应根据受检者的筛查目的、筛查内容和临床场景,与受检者讨论选择合适的筛查策略。

5 报告原则

5.1 综合性携带者筛查的变异报告原则

综合性携带者筛查报告变异的致病性分类应参考 ACMG/AMP 序列变异分类标准和 ClinGen 的更新建议^[24-25]。作为预测性检测,综合性携带者筛查通常仅报告致病性或可能致病性(pathogenic/likely pathogenic, P/LP)变异。检测机构在制定实验室变异报告原则时,应考虑以下非常规报告变异类型。

5.1.1 VUS 尽管 VUS 不是常规报告变异类型,但需要注意 VUS 分类是基于当前证据,其分类可能随着时间的推移和证据的更新而发生变化。检测机构可选择通过 ClinGen 贝叶斯分

类框架^[26-27]定量评估 VUS,并评估 VUS 重新分类的潜在性。例如,对于以下场景:①夫妻一方检出常染色体隐性遗传病致病基因的 P/LP 变异,而另一方检出同一基因的 VUS;②夫妻双方检出常染色体隐性遗传病同一致病基因的 VUS;③受检者检出常染色体显性或 X 连锁遗传病致病基因的 VUS。若上述 VUS 为倾向致病的(例如, ClinGen 贝叶斯分类框架评分为 4~5 分的 VUS),或者具有重新分类为 P/LP 的潜在性(例如,预测影响剪接的 VUS 等),检测机构在报告时应与其他 VUS 予以区分。

5.1.2 低外显率(low penetrance)、亚效(hypomorphic)和风险(risk)变异 ①应区分变异的“致病性”和特定基因型的“外显率”。例如, *GJB2* 基因 NM_004004.6:c.109G>A p.(Val37Ile)变异是导致常染色体隐性耳聋的常见低外显率致病性变异^[28-29]。检测机构选择报告低外显率 P/LP 变异时,建议在变异致病性分类后,附注“低外显率”标识;②应注意亚效和风险变异通常与常染色体隐性遗传病的轻度表型相关。例如, *OCA2* 基因 NM_000275.3:c.1441G>A p.(Ala481Thr)变异纯合子通常无疾病表型,但该变异与 *OCA2* 无功能变异或接近无功能变异构成复合杂合子时,个体可表现轻度症状^[30-31]。类似的亚效变异还有, *GALT* 基因 Duarte 变异(NM_000155.4:c.[940A>G;-119_-116delGTCA])、*HBA1/HBA2* 基因 $-\alpha^{3.7}$ 和 $-\alpha^{4.2}$ 变异等。检测机构选择报告亚效和风险变异时,建议附注相应标识。

对于以上非常规报告变异类型,检测机构应根据实验室报告原则、受检者检测前知情选择、筛查场景和医疗机构的生殖干预政策,确定是否报告(例如,孕期携带者筛查应充分考虑报告此类变异的临床效用;辅助生殖人群携带者筛查报告此类变异,可帮助家庭进行胚胎排序或优选^[32])。检测机构在报告此类变异时,应在报告中对变异进行特殊标注,并详细解读和评估子代/个人的患病风险;若不报告,则应在检测声明中明确指出此类或某些变异不在报告范围内。

鼓励检测机构之间通过数据共享、合作,建立非常规报告变异清单,并就报告原则和解读



评估达成共识。

5.2 综合性携带者筛查的报告规范

综合性携带者筛查报告是遗传咨询师、临床医生与受检者沟通的重要桥梁,报告格式应结构清楚、结论明确、易于理解。夫妻同步筛查时,可根据检测前受检者的知情选择,分开出具两份报告,或出具一份报告。

综合性携带者筛查报告的核心要素应涵盖受检者信息、样本信息、检测内容、检测结论、检测结果、结果解读、遗传咨询建议和检测声明等部分。

5.2.1 受检者信息 包括受检者姓名、性别、年龄、表型/家族史等基本信息。

5.2.2 样本信息 包括样本编号、样本类型、样本接收时间和检测时间等。

5.2.3 检测内容 包括检测项目、知情选择项、检测的具体基因,以及特定基因变异类型的涵盖情况。检测机构可提供包含检测基因列表和覆盖情况的网页链接,供受检者查询。

5.2.4 检测结论 对结果给出简明扼要的结论,方便遗传咨询师、临床医师与受检者快速了解总体结果。

5.2.5 检测结果 报告的变异命名应参照人类基因组变异协会(Human Genome Variation Society, HGVS)的序列变异描述建议^[33],并提供 ACMG/AMP 变异致病性分类。对于增加子代和/或个人患病风险的基因变异,应明确提示在报告正文中;其他变异(例如,受检双方携带非同源基因的常染色体隐性 P/LP 变异)可在报告附录中体现,以增加报告可读性和临床关注点。

5.2.6 结果解读和遗传咨询建议 评估子代和/或个体遗传病患风险,包括疾病信息、遗传风险、遗传模式、基因型外显率、疾病表现度、基因型-表型相关性等。提供相关的医学和遗传咨询建议,包括疾病的生殖干预策略、预防措施、治疗选择和家庭成员进一步检测建议等。

5.2.7 检测声明和残余风险 说明检测中的关键要素、检测方法的局限性、分析的时效性等。对所有报告提示筛查范围内和筛查范围外的局限性和残余风险。尽管计算每个筛查基因

的残余风险值通常很困难,但是仍应尽可能提供检测不同变异类型的分析灵敏度和检出率^[7],这将有助于强调,某基因筛查结果为阴性,并不能完全消除个体是该基因携带者的可能性。

专家共识:

1. 综合性携带者筛查报告变异的致病性分类应参考 ACMG/AMP 序列变异分类标准和 ClinGen 的更新说明。

2. 综合性携带者筛查通常仅报告致病性或可能致病性变异。检测机构在制定实验室变异报告策略时,应考虑 VUS、低外显率变异、亚效变异和风险变异等非常规报告变异的报告原则。鼓励检测机构之间通过数据共享、合作,建立非常规报告变异清单,并就报告原则和解读评估达成共识。

3. 综合性携带者筛查报告是遗传咨询师、临床医生与受检者沟通的重要桥梁,报告格式应结构清楚、结论明确、易于理解。

6 遗传咨询

遗传咨询是综合性携带者筛查检测前和检测后不可或缺的重要环节。

6.1 检测前遗传咨询

检测前遗传咨询是综合性携带者筛查的第一个环节。个人在了解基本信息后,可以自主决定是否愿意接受综合性携带者筛查。所有选择综合性携带者筛查的受检者,应接受包括综合性携带者筛查的范围、策略、获益和局限性等在内的检测前遗传咨询,以帮助他们自主选择最合适的筛查方案。主要涉及以下内容:

6.1.1 综合性携带者筛查的基本信息和适用人群 向受检者介绍综合性携带者筛查目的、意义、检测费用、报告周期、取样方式等基本信息。告知综合性携带者筛查不能替代产前筛查和新生儿筛查等。充分了解受检者的疾病史、家族史、孕产史,以及是否存在近亲婚配等,以评估受检者是否需要进行额外的诊断性检测。

6.1.2 综合性携带者筛查范围和策略 告知受检者筛查项目中包含的疾病类型,提供检测



范围内的疾病的一般性信息;为受检者提供特定类型疾病的筛查可选项(例如,没有生育需求的个人筛查,可仅选择筛查临床可干预性遗传病;孕期筛查可仅选择筛查常染色体隐性和 X 连锁遗传病);根据不同场景,讨论综合性携带者筛查策略(例如,孕期筛查可根据孕周、检测周期和当地生殖干预政策,选择同步或序贯筛查策略,以便及时获取筛查结果,并提高后续产前诊断和生殖干预的可及性)。

6.1.3 综合性携带者筛查的获益和可能出现的结果 介绍综合性携带者筛查可能出现的不同结果和临床处理策略;介绍检测机构遗传信息隐私保护方案,告知显性遗传病筛查阳性结果可能会记录在医疗病历中,并对个人心理、家庭等构成潜在影响;对于 VUS、低外显率变异、亚效变异和风险变异等非常规报告变异类型,为受检者提供报告可选项;为夫妻同步筛查提供“分开报告”和“合并报告”的报告方式可选项。

6.2 检测后遗传咨询

遗传咨询贯穿综合性携带者筛查整个过程,其中检测后遗传咨询是最具内涵的一步。检测后遗传咨询可使受检者充分理解检测结果和临床意义,从而能对进一步临床干预做出知情选择。主要涉及以下内容:

6.2.1 生育高风险夫妻的咨询 如果综合性携带者筛查提示受检者是生育某种遗传病患儿或妊娠失败的高风险夫妻,遗传咨询的主要目标在于协助他们做出合适的生殖决策。遗传咨询的内容包括但不限于:解释相关遗传病的基本信息(例如,疾病自然史、遗传模式、基因型外显率、疾病表现度、疾病严重性、基因型-表型相关性等)、子代遗传风险和患病风险以及生殖策略的选择。

当夫妻双方均是某种常染色体隐性遗传病同一致病基因携带者时,子代有 1/4 的概率为纯合子或复合杂合子;当女方是某种 X 连锁遗传病携带者时,子代有 1/4 的概率为男性半合子,1/4 的概率为女性杂合子;当夫妻一方是某种常染色体显性遗传病携带者时,子代有 1/2 的概率为杂合子。评估子代患病风险时,应考虑特定基因型的外显率、发病年龄、疾病表型

的可变性,应注意部分隐性遗传病携带者和 X 连锁遗传病携带者,可能会出现不同程度的疾病表现。

生育方案由夫妻双方共同选择,包括:自然妊娠和产前诊断;单基因病胚胎植入前遗传检测(preimplantation genetic testing for monogenic defects, PGT-M)助孕;供卵或供精助孕;领养或放弃生育等。对于孕期综合性携带者筛查,还应当讨论:产前管理、分娩计划、儿童护理,以及终止妊娠等。

6.2.2 个人患病风险的咨询 综合性携带者筛查不仅可以帮助评估子代遗传病患风险,还可评估受检者的患病风险,并指导个人和家庭成员的疾病预防和管理、级联筛查(cascade screening)和生育计划制定。

一些常染色体隐性和 X 连锁遗传病,其携带者也有轻型症状或其他疾病患病风险。①X 连锁遗传病携带者,由于 X 染色体失活偏斜的可能性,部分女性携带者可能出现不同程度的疾病表现。例如,DMD 基因致病变异女性携带者,罹患扩张性心肌病的风险增加^[34]。FMR1 基因前突变的女性,可能会表现为卵巢储备功能下降等^[35];②部分基因可导致常染色体显性和常染色体隐性的两种不同的遗传病,此类基因致病变异携带者患常染色体显性疾病的风险增加。例如,ATM 基因可导致常染色体隐性共济失调毛细血管扩张症,也可导致常染色体显性肿瘤易感^[36],需关注携带者乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌等肿瘤的患病风险。FH 基因可导致常染色体隐性延胡索酸酶缺乏症,也可导致常染色体显性遗传性平滑肌瘤和肾细胞癌^[37],需关注携带者平滑肌瘤和肾癌的患病风险。

综合性携带者筛查也可能意外发现一些常染色体隐性遗传病致病变异纯合子或复合杂合子,需要告知疾病发生风险及其疾病管理建议。例如,GJB2 基因 c.109G>A 纯合子或其他变异构成的复合杂合子,可能表现为耳聋,也可能表现为不影响日常生活的特定频率听力损伤等^[28]。

对于成年起病或不完全外显的显性遗传病,应充分告知携带相关变异可能引起的疾病情况,包括但不限于:①患病可能性;②发病年



龄;③疾病表现和严重程度差异;④疾病预防手段和效果;⑤疾病治疗手段、效果和预后;⑥家族内传递风险和可自主选择的家庭成员级联检测方案等。例如,携带 *BRCA1* 基因杂合 P/LP 变异的个体,表现为乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌和胰腺癌等肿瘤发生风险增加,但并不意味着一定会发病。定期筛查以及预防性干预,可降低相关肿瘤的发生风险。家庭成员的级联检测,也可能帮助家庭成员了解疾病发生风险,制定健康管理方案和生育计划。

6.2.3 低风险结果的咨询 综合性携带者筛查未检出某基因可报告变异时,尽管可大大降低个体遗传病携带风险、子代和/或个人罹患遗传病的风险,但仍然不能完全排除。应充分告知检测范围内和检测范围外的局限性和残余风险^[38]。

检测范围内的局限性包括:采用的检测技术可能无法检测到筛查基因的某些致病变异、基因序列及其结构变异的分析在技术上存在困难、子代发生新发变异、检测机构之间变异分类的差异性等。

检测范围外的局限性包括:检测范围外的基因变异以及非遗传因素也有可能導致疾病发生。

专家共识:

1. 所有选择综合性携带者筛查的受检者,都应接受专业的检测前遗传咨询,了解筛查的意义与局限性,以帮助他们自主选择最合适的筛查方案。

2. 对于生育高风险夫妻,检测后遗传咨询的主要目标在于协助他们作出合适的生殖决策。

3. 综合性携带者筛查结果可评估个人的患病风险,并指导个人和家庭成员的疾病预防和管理、级联筛查和生育计划制定。

4. 低风险结果遗传咨询时,应充分告知综合性携带者筛查检测范围内和检测范围外的局限性和残余风险。

本共识提供了关于综合性携带者筛查关键问题的专家共识和指导建议,旨在帮助临床有

效应用该项技术,并提供临床处理的参考建议。随着人们对综合性携带者筛查认识的不断完善,以及临床应用经验的积累,本共识也将进一步修订和更新。

执笔人:张军玉(同济大学附属妇产科医院);李海波(宁波市妇女儿童医院)

参与本共识制定和讨论的专家(按姓氏汉语拼音排序):安宇(复旦大学人类表型组研究院);曹蕾(内蒙古自治区人民医院);曹延延(河北省儿童医院);陈剑虹(惠州市第一妇幼保健院);陈兢思(广州医科大学附属第三医院);陈鹏龙(丽水市妇幼保健院);陈先侠(安徽省妇幼保健院);董梓瑞(香港中文大学);傅松滨(哈尔滨医科大学);高金亮(鄂尔多斯市中心医院);古扎努尔·阿吾提(喀什地区第二人民医院);郭洪(陆军军医大学);郭奇伟、江雨(厦门大学附属妇女儿童医院);郭洋帆、侯丽勤(昆明医科大学附属延安医院);韩瑾、李东至、李茹(广州市妇女儿童医疗中心);何金婷(吉林大学白求恩第三医院);贺权泽、孟庆霞、张芹(苏州市立医院);贺小进(上海市第一人民医院);胡平、谭建新(南京市妇幼保健院);胡芷洋(深圳市人民医院);李海波、舒立波、解敏(宁波市妇女儿童医院);李金丽、梁珊珊、秦宁馨、滕晓明、田蒙蒙、张军玉、周舟(同济大学附属妇产科医院);李练兵、卢大儒(重庆市人口和计划生育科学技术研究院/国家卫生健康委出生缺陷与生殖健康重点实验室);李敏(江西省中医药大学附属南昌市生殖医院);李荣(重庆医科大学附属第一医院);李淑元、王剑、王彦林(中国福利会国际和平妇幼保健院);李素萍(嘉兴市妇幼保健院);李旭颖、王朝东(首都医科大学宣武医院/国家老年疾病临床医学研究中心);李毅(泰安市中心医院);里进(武汉大学中南医院);梁建民、吴雪梅、于晓伟、张颖(吉林大学第一医院);林少宾、周祎(中山大学附属第一医院);刘春莲(宁夏医科大学总医院);刘彦慧(罗湖区人民医院);刘燕玲(南昌大学第二附属医院);刘艳秋(江西省妇幼保健院);卢宇(四川大学华西医院罕见病研究院);陆小梅(东莞市儿童医院);吕远(中国医科大学附属盛京医院);马俐、吴胜男(上海市儿童医院);孟卫京(山西白求恩医院);米热古丽·买买提(新疆医科大学第一附属医院);慕容红梅(贵州省黔东南州人民医院);瞿俊杰(三亚市妇幼保健院);沈国松(湖州市妇幼保健院);沈双双(金华市妇幼保健院);师娟子(西北妇女儿童医院);沈亦平(哈佛医学院波士顿儿童医院遗传与基因组部);石卫武(浙江省台州医院);宋昉(首都儿科研究所);孙妍(山东第一医科大学附属省立医院);孙贇、张婷(上海交通大学医学院附属仁济医院);覃再隆、张淑杰(广西壮族自治区妇幼保健院);谭跃球(中南大学生殖与干细胞研究所/中信湘雅生殖与遗传专科医院);童凡(浙江大学医学院附属儿童医院);汪雪雁(四川省妇幼保健院);王红英(苏州大学附属儿童医院);王学谦(南通市妇幼保健院);吴畏(南京医科大学第一附属医院);吴晓霞(深圳市妇幼保健院);解雁飞(延安大学附属医院);徐两蒲(福建省妇幼保健院);徐庆华(昆明市儿童医院);徐雪



琴(温州市中心医院);闫有圣(首都医科大学附属北京妇产医院);杨爱军(济宁医学院附属医院);杨敬敏(复旦大学生命科学学院);杨艳东(中山大学附属第六医院);姚妍怡(湖北省妇幼保健院);于海华(大连市妇女儿童医疗中心(集团));张琳琳(郑州大学第三附属医院);张美姿(天津市第一中心医院);张庆华(甘肃省妇幼保健院/甘肃省中心医院);张硕(复旦大学附属妇产科医院);张涛(绍兴市妇幼保健院);章锦曼、朱宝生(云南省第一人民医院);郑加永(温州市人民医院/温州市妇女儿童医院);周红辉(中国人民解放军总医院);周玉(四川省人民医院);朱小辉(北京大学第三医院)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database[J]. *Eur J Hum Genet*, 2020, 28(2):165-173. DOI: 10.1038/s41431-019-0508-0.
- [2] Murray MF, Evans JP, Khoury MJ. DNA-based population screening: potential suitability and important knowledge gaps[J]. *JAMA*, 2020, 323(4):307-308. DOI: 10.1001/jama.2019.18640.
- [3] Murray MF, Khoury MJ, Abul-Husn NS. Addressing the routine failure to clinically identify monogenic cases of common disease[J]. *Genome Med*, 2022, 14(1):10. DOI: 10.1186/s13073-022-01062-6.
- [4] Van Hout CV, Tachmazidou I, Backman JD, et al. Exome sequencing and characterization of 49,960 individuals in the UK Biobank[J]. *Nature*, 2020, 586(7831):749-756. DOI: 10.1038/s41586-020-2853-0.
- [5] Gordon AS, Zouk H, Venner E, et al. Frequency of genomic secondary findings among 21,915 eMERGE network participants[J]. *Genet Med*, 2020, 22(9):1470-1477. DOI: 10.1038/s41436-020-0810-9.
- [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] 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] Aminbeidokhti M, Qu JH, Belur S, et al. Preconception genetic carrier screening for miscarriage risk assessment: A bioinformatic approach to identifying candidate lethal genes and variants[A]. *medRxiv*, 2023. DOI: 10.1101/2023.05.25.23290518.
- [9] Grzymski JJ, Elhanan G, Morales Rosado JA, et al. Population genetic screening efficiently identifies carriers of autosomal dominant diseases[J]. *Nat Med*, 2020, 26(8):1235-1239. DOI: 10.1038/s41591-020-0982-5.
- [10] Committee Opinion No. 691 Summary: Carrier Screening for Genetic Conditions[J]. *Obstet Gynecol*, 2017, 129(3):597-599. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001948.
- [11] Edwards JG, Feldman G, Goldberg J, et al. Expanded carrier screening in reproductive medicine-points to consider[J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 125(3):653-662. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000666.
- [12] Murray MF, Giovanni MA, Doyle DL, et al. DNA-based screening and population health: a points to consider statement for programs and sponsoring organizations from the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)[J]. *Genet Med*, 2021, 23(6):989-995. DOI: 10.1038/s41436-020-01082-w.
- [13] Sallevelt SCEH, Stegmann APA, de Koning B, et al. Diagnostic exome-based preconception carrier testing in consanguineous couples: results from the first 100 couples in clinical practice[J]. *Genet Med*, 2021, 23(6):1125-1136. DOI: 10.1038/s41436-021-01116-x.
- [14] Thaxton C, Good ME, DiStefano MT, et al. Utilizing ClinGen gene-disease validity and dosage sensitivity curations to inform variant classification[J]. *Hum Mutat*, 2022, 43(8):1031-1040. DOI: 10.1002/humu.24291.
- [15] Lizarin 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.
- [16] Arjunan A, Bellerose H, Torres R, et al. Evaluation and classification of severity for 176 genes on an expanded carrier screening panel[J]. *Prenat Diagn*, 2020, 40(10):1246-1257. DOI: 10.1002/pd.5762.
- [17] Haque IS, Lizarin GA, Kang HP, 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 Off J Am Coll Med Genet*, 2019, 21(9):1940-1947. DOI: 10.1038/s41436-019-0472-7.
- [19] Lizarin GA, Haque IS, Nazareth S, et al. An empirical estimate of carrier frequencies for 400+ causal Mendelian variants: results from an ethnically diverse clinical sample of 23,453 individuals[J]. *Genet Med*, 2013, 15(3):178-186. DOI: 10.1038/gim.2012.114.
- [20] Hunter JE, Irving SA, Biesecker LG, et al. A standardized, evidence-based protocol to assess clinical actionability of genetic disorders associated with genomic variation[J]. *Genet Med*, 2016, 18(12):1258-1268. DOI: 10.1038/gim.2016.



- 40.
- [21] Webber EM, Hunter JE, Biesecker LG, et al. Evidence-based assessments of clinical actionability in the context of secondary findings: Updates from ClinGen's Actionability Working Group [J]. Hum Mutat, 2018, 39(11):1677-1685. DOI: 10.1002/humu.23631.
- [22] Miller DT, Lee K, Abul-Husn NS, et al. ACMG SF v3.2 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [J]. Genet Med, 2023, 25(8):100866. DOI: 10.1016/j.gim.2023.100866.
- [23] Simone L, Khan S, Ciarlariello M, et al. Reproductive male partner testing when the female is identified to be a genetic disease carrier [J]. Prenat Diagn, 2021, 41(1):21-27. DOI: 10.1002/pd.5824.
- [24] 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.
- [25] Zhang J, Yao Y, He H, et al. Clinical interpretation of sequence variants [J]. Curr Protoc Hum Genet, 2020, 106(1):e98. DOI: 10.1002/cphg.98.
- [26] 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.
- [27] Tavtigian SV, Harrison SM, Boucher KM, et al. Fitting a naturally scaled point system to the ACMG/AMP variant classification guidelines [J]. Hum Mutat, 2020, 41(10):1734-1737. DOI: 10.1002/humu.24088.
- [28] Chen Y. Biallelic p. V37I variant in GJB2 is associated with increasing incidence of hearing loss with age [J]. Genet Med, 2022, 24(4):915-923. DOI: 10.1016/j.gim.2021.12.007.
- [29] Shen J, Oza AM, del Castillo I, et al. Consensus interpretation of the p. Met34Thr and p. Val37Ile variants in GJB2 by the ClinGen hearing loss expert panel [J]. Genet Med, 2019, 21(11):2442-2452. DOI: 10.1038/s41436-019-0535-9.
- [30] Sviderskaya EV, Bennett DC, Ho L, et al. Complementation of hypopigmentation in p-mutant (Pink-Eyed Dilution) mouse melanocytes by normal human P cDNA, and defective complementation by OCA2 mutant sequences [J]. J Invest Dermatol, 1997, 108(1):30-34. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12285621.
- [31] Suzuki T, Miyamura Y, Tomita Y. High frequency of the Ala481Thr mutation of the P gene in the Japanese population [J]. Am J Med Genet, 2003, 118A(4):402-403. DOI: 10.1002/ajmg.a.20044.
- [32] Practice Committee and Genetic Counseling Professional Group of the American Society for Reproductive Medicine, American Society for Reproductive Medicine. Indications and management of preimplantation genetic testing for monogenic conditions: a committee opinion [J]. Fertil Steril, 2023, 120(1):61-71. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2023.03.003.
- [33] den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, et al. HGVS recommendations for the description of sequence variants: 2016 update [J]. Hum Mutat, 2016, 37(6):564-569. DOI: 10.1002/humu.22981.
- [34] Restrepo-Cordoba MA, Wahbi K, Florian AR, et al. Prevalence and clinical outcomes of dystrophin-associated dilated cardiomyopathy without severe skeletal myopathy [J]. Eur J Heart Fail, 2021, 23(8):1276-1286. DOI: 10.1002/ehf.2250.
- [35] Allen EG, Charen K, Hipp HS, et al. Refining the risk for fragile X-associated primary ovarian insufficiency (FXPOI) by FMR1 CGG repeat size [J]. Genet Med, 2021, 23(9):1648-1655. DOI: 10.1038/s41436-021-01177-y.
- [36] Smirnov DA, Cheung VG. ATM gene mutations result in both recessive and dominant expression phenotypes of genes and microRNAs [J]. Am J Hum Genet, 2008, 83(2):243-253. DOI: 10.1016/j.ajhg.2008.07.003.
- [37] Tomlinson IPM. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer [J]. Nat Genet, 2002, 30(4):406-410. DOI: 10.1038/ng849.
- [38] 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.

(收稿日期:2023-11-10)