

临床遗传咨询服务中的应用策略探讨



李颖, 邓敏华, 章锦曼*

云南省第一人民医院医学遗传科, 云南昆明 650032

摘要: 近年来, 随着遗传学学科快速发展, 遗传咨询服务在产科、生殖遗传科、儿科等学科的应用中发展较快, 在肿瘤学及多学科会诊等其它学科的医疗过程中也在逐步开展, 遗传咨询医师通过对遗传性疾病发病机制的判断、选择合适的遗传学检测技术、分析检测结果、进行疾病诊断、开展遗传咨询以辅助遗传性疾病的治疗、给予生育指导, 从而降低遗传性疾病的再发风险。遗传咨询服务是遗传咨询医师通过遗传咨询策略将遗传学基础研究及遗传学实验室检测技术向临床转化, 降低了出生缺陷以及遗传性疾病的发生风险, 减少了遗传性疾病给患者本身、家庭以及社会带来的精神以及经济负担。同时, 我国生育政策开放后高龄孕妇比例增加, 出生缺陷的发生风险上升, 随着《“健康中国 2030”规划纲要》的进行, 遗传咨询服务需求在多个学科中增加, 本文将探讨目前遗传咨询服务策略在临床医学中的实际应用。

关键词: 出生缺陷防控; 遗传咨询; 思路

DOI: [10.57237/j.wjcm.2022.01.006](https://doi.org/10.57237/j.wjcm.2022.01.006)

Discussion on Application Strategies of Genetic Counseling

Li Ying, Deng Minhua, Zhang Jinman*

Department of Medical Genetics, the First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650032, China

Abstract: In recent years, with the rapid development of the field of genetics, genetic counseling services have developed rapidly in obstetrics, reproductive genetics, pediatrics and other disciplines, and are also gradually developed in the medical process of other disciplines such as oncology and multidisciplinary consultation. Genetic counseling physicians can reduce the risk of recurrence of genetic diseases by judging the pathogenesis of genetic diseases, selecting appropriate genetic testing techniques, analyzing test results, diagnosing diseases, carrying out genetic counseling to assist the treatment of genetic diseases, and giving fertility guidance. Genetic counseling service is the genetic counseling physicians through appropriate genetic counseling strategies to genetic basic research and genetic laboratory testing technology into clinical transformation, reduces the risk of birth defects and genetic diseases recurrence, reduces the mental and economic burden of hereditary diseases on the patients themselves, their families and society. At the same time, with the opening-up of Chinese fertility policy, the increase of the proportion of older pregnant women and the increase of the risk of birth defects, as well as the implementation of the "Healthy China 2030" program, the demand for genetic counseling services has increased in many disciplines. This paper will discuss the practical application of the current genetic counseling service strategy in clinical medicine.

Keywords: Birth Defect Prevention and Control; Genetic Counseling; Thought

*通信作者: 章锦曼, 171887587@qq.com

1 前言

遗传病是指因遗传物质异常而引起的先天性疾病，可完全由遗传因素所致，也可由遗传因素和环境因素共同作用所致，遗传因素所致的先天缺陷占据了出生缺陷的绝大部分[1]。遗传病部分在胎儿期经产前筛查发现，或者患儿出生时即可发现生长发育的异常，例如唐氏综合征（又称先天愚型）患儿出生时可见明显的特殊面容特征，如眼距宽、鼻根低平、眼外侧上斜，外耳小，舌伸口流涎、小头围、通贯掌、草鞋足等；又如多指（趾）、先天性心脏病等结构畸形。遗传病也可以是在患者的生长发育中逐渐显现发病的，这部分疾病通常是先天性的遗传代谢病，因维持机体正常代谢所必需的某些由多肽和（或）蛋白组成的酶、受体、载体及膜泵生物合成通路发生遗传缺陷所致，如苯丙酮尿症、先天性甲状腺功能减退症、地中海贫血等，常致患者的多系统损伤。还有一部分遗传病可能是在患者接触致病因素时才会诱发遗传病的发病，如葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症，患儿体内缺乏葡萄糖-6-磷酸脱氢酶，不发病时无异常症状，当患儿接触蚕豆及其成份制品或接触氧化性药物时，如磺胺药物等可诱发严重溶血。有些遗传病要经过几年、十几年甚至几十年后才会出现明显症状，如脊髓小脑共济失调综合征。还有一些受遗传因素以及环境因素共同影响的疾病，如高血压、糖尿病、精神分裂症等。

由于遗传病存在的遗传性、先天性、终身性、难治性，给遗传病患者、家庭以及社会带来的是难以承受的负担及痛苦。近年来，随着遗传学学科的飞速发展，遗传咨询将遗传学基础研究以及遗传学实验室检测技术成果有效的转化至临床医学服务中，有效的降低了出生缺陷以及遗传病的发生，在遗传咨询的开展中付出的努力，将得到有价值的回报，对提高我国出生人口素质具有显著意义。

2 遗传病分类

遗传咨询医师首先需要充分掌握遗传病的发病机制，根据所涉及的遗传物质的改变，常见的遗传病分为：染色体疾病、单基因遗传病、线粒体遗传病、以及多基因遗传病等。

2.1 染色体病

染色体病表现为染色体数目、结构或功能上的异

常改变。染色体承载着生物的遗传物质，是基因的最主要载体，正常人类有 46 条染色体，相互构成 23 对，其中 1~22 对为常染色体，还有 1 对性染色体 XX 或 XY。在细胞有丝分裂或减数分裂的过程中，染色体数目或结构发生异常的改变均可导致染色体病，由于染色体病累及的基因数目较多，染色体畸变胚胎常在妊娠早期自然流产，存活胎儿出生后通常症状严重，常累及多器官畸形、多系统和功能的异常。

2.1.1 染色体数目异常

染色体数目异常包括整倍体和非整倍体。

(i) 整倍体改变

染色体的改变是一个染色体组的倍数，如因双雌受精或双雄受精产生的三倍体，四倍体等，染色体整倍体改变为致死性畸变，流产组织中常见，存活者多为三倍体/二倍体的嵌合体，四倍体罕见。

(ii) 非整倍体改变

染色体的改变不是一个染色体组的倍数，常染色体非整倍体疾病患者常有生长发育迟缓、智力障碍、多发畸形等，常见的如 21-三体综合征、18-三体综合征、13-三体综合征等；性染色体病是因 X 或 Y 染色体结构或数目异常引起，共同的临床特征是性征发育异常，可表现为性征异常、原发性闭经、生殖力异常、以及智力受累不同程度低下等，临床常见的有 45, XO 综合征（Turner 综合征）、47, XXY 综合征（先天性睾丸发育不全症）等，患者常因月经不来潮，以及不孕不育症就诊。

2.1.2 染色体结构异常

染色体片段发生断裂后，断裂片段未能在原位重接，染色体结构重排，引起各种类型的染色体结构畸变，常见的结构畸变有：缺失、易位、倒位、插入等，不同程度的影响发育和生殖。如果基因剂量未发生改变，染色体结构异常携带者不会引起明显临床表型，但生育时产生配子染色体不平衡的概率极高，平衡易位携带者有较高不孕不育、复发流产、胎儿畸形、智力低下患儿的生育风险。如果基因剂量有丢失或者重复则引起不同程度的临床表型，如常见的 22q11 微缺失综合征、猫叫综合征（5p-综合征）等。

染色体病发生的病因包括物理、化学、生物因素等，高龄孕妇母体卵细胞老化，子代染色体病发生风险增加，出现以下情况时需要考虑行染色体病核型分析：疑患染色体病者、多发先天性畸形、生长迟缓、智力障碍、性发育异常、高龄妊娠胎儿产前检查、原发性不孕不育、复发流产等。目前染色体病尚无有效治疗方法，通过生育中的遗传咨询：孕前优生检查、孕期的产前筛查、产前诊断是预防胎儿染色体疾病发生的唯一有效方法。

2.2 单基因遗传病

又称孟德尔遗传病，主要是指受一对等位基因影响而导致的疾病，基因传递着由脱氧核糖核酸（DNA）组成的遗传信息，已知控制人体的生长发育和功能的基因约有 2~2.5 万个，等位基因位于同源染色体的相同位置上，除外遗传因素，基因也可在细胞复制时或因外界因素作用产生突变，分为常染色体遗传和性染色体遗传，各自又分为显性遗传和隐性遗传[2]。

2.2.1 常染色体显性遗传病

相关基因位于 1~22 号常染色体上的两个等位基因，只要有一个等位基因突变，即杂合子可致病，遗传特征如下：①垂直传递，每一代都有患者；②子代患病率不论男女均为 1/2；③表型正常者子代一般不会患病，除外生殖腺嵌合、外显不全以及子代发生新基因突变等可能。常见的常染色体显性遗传病如成人型多囊肾、软骨发育不全等。

2.2.2 常染色体隐性遗传病

位于 1~22 号常染色体上的两个等位基因，患者常为突变基因的纯合子，杂合子不发病，遗传特点如下：①患者在家系中常为散发出现；②父母均为致病基因携带者，子代患病率不论性别均为 1/4，致病基因携带率均为 1/2；③近亲婚配家庭发生隐性遗传病概率增高。常见的常染色体隐性遗传病如地中海贫血、苯丙酮尿症、脊肌萎缩症等。

2.2.3 性连锁遗传病

相关致病基因位于性染色体上，又分为以下 3 种遗传方式：

(i) X 连锁显性遗传病

遗传特征：①女性纯合子患者子代全部为患者；

②女性杂合子患者子代 1/2 为患者，1/2 为正常；③男性患者子代为女性时全部为患者，子代为男性时均不患病。临床见如 X 连锁显性遗传性低磷血症性佝偻病。

(ii) X 连锁隐性遗传病

遗传特征：①男性患者多于女性；②男性患者的致病基因通常来源于母亲携带的致病基因；③男性患者的女性子代全为携带者。常见 X 连锁隐性遗传病有进行性肌营养不良症、红绿色盲等。

(iii) Y 连锁遗传病

遗传特征：患者全为男性，呈父-子传递，如外耳道多毛症。

在 X 连锁遗传中，常见两个术语：①半合子：正常男性只有一条 X 染色体，等位基因数目只相当于正常女性的一半，称为半合子，位于 X 染色体上的致病基因，不论显性还是隐性，均可导致男性患病。②X 染色体失活：正常女性有两条 X 染色体，因 X 染色体的基因剂量补偿作用随机失活其中一条，失活的随机性使得女性在 X 连锁隐性遗传病中出现不同程度的表型差异。

2.3 多基因病

这类疾病不同于孟德尔遗传规律，受多个作用基因影响，具有微效累加的效果，同时受环境因素的影响，同类疾病因涉及的突变基因以及数目的不同，发病情况、病情严重程度存在个体化差异，但常表现出家族聚集现象，如非综合症的唇腭裂、哮喘、精神分裂症、高血压、糖尿病等，近亲婚配时，因夫妻双方携带有共同的基因几率更高，子代患病风险增加。

3. 遗传咨询

3.1 遗传咨询的定义

遗传咨询的狭义定义是对某种遗传病的再发风险和发生规律进行咨询，随着许多疾病的遗传学病因被认识到，遗传咨询的应用范围也越来越广，不仅仅只应用于遗传病的生育风险评估，还逐步扩展到用药咨询、肿瘤的早检、慢性病的生活方式干预预防等。广义的遗传咨询是遗传咨询医师应用遗传学基础知识和临床医学的学科知识，结合遗传学检测技术的开展以及结果，与遗传病患者以及亲属、讨论遗传病的发病机制、临床症状、遗传方式、疾病诊断、可开展的治疗进行沟通，给予咨询者婚配、生育、防治等方面的

医学指导的过程,帮助家属理解医学事实,理解遗传对疾病的影响,理解替代方案并选择行动方案。目前遗传咨询服务主要在产前诊断中心、生殖医学、儿科学等学科中应用较多,本文将逐一讨论遗传咨询服务中的相关应用策略。

3.2 遗传咨询的对象

需要遗传咨询的人群:①夫妇双方或有遗传性疾病、先天畸形家族史。②不良生育史的夫妇:遗传病患儿、不明原因智力低下或先天畸形儿生育史,原因不明的复发流产、死胎、死产史等。③原因不明的不育不孕夫妇。④35岁以上的高龄孕妇。⑤存在理化生物致畸因素的育龄夫妇。⑥遗传筛查阳性者。⑦近亲婚配者。⑧肿瘤和遗传因素影响的慢性病患者及亲属。

3.3 遗传咨询的步骤[3]

3.3.1 明确表型、收集病史

明确患者的临床表型(智力发育障碍、生长发育迟缓、结构畸形、异常生育史等),接触致畸因素情况,详细了解患者家系中与其临床表型相同相近的其它患者信息。

3.3.2 绘制系谱图、明确可能的遗传方式

绘制遗传学系谱图,将亲缘关系描述清楚,便于认出和理解,根据前述提到的遗传病的多种遗传方式的不同规律,明确可能的遗传方式。

3.3.3 遗传学检测、分析检测结果、明确遗传学病因

除常规的血液学检测,影像学检查,根据可疑的遗传病进行相关的生化检查、遗传学检测以明确遗传学病因。

3.3.4 评估风险、给出建议与咨询

根据遗传病的种类、遗传模式、进行子代、再生育、亲属发病风险的评估,帮助咨询者对咨询内容充分理解,给出咨询建议,并应用心理咨询技巧辅助遗传咨询的进行。遗传病确诊后再发风险的评估是遗传咨询的关键环节,是大多数遗传病患者及家庭遗传咨询时较为关切的问题之一,下面逐一进行临床常见情况的阐述:

(i) 染色体病的发生风险咨询

染色体病由于通常临床表型严重,患病胎儿难以存活到妊娠分娩,或者出生时即发现异常被诊断出,常在早年夭折,而部分染色体平衡易位携带者、性染色体病、染色体异常低比例嵌合体患者可能当面临生育时因不孕不育或者不良生育史才被诊断。染色体病风险的评估常见有以下情况:①通常在家系中散发,散发病例主要是夫妻双方生殖细胞在发生发育以及细胞周期过程中发生突变所致,母亲年龄增大子代染色体病的发生风险增加,尤其是染色体三体疾病[4]。染色体异常嵌合体主要是合子形成后有丝分裂过程中姐妹染色单体不分离发生所致,异常分离发生越晚,异常细胞嵌合比例越低,临床表型越轻,临床少见也有极低比例的嵌合体生育正常的染色体后代。部分反复不良妊娠结局的夫妇,双方外周血染色体检查结果均正常时,还应当考虑可疑生殖腺染色体异常嵌合。②夫妻一方为非同源染色体平衡易位携带者时,携带者可形成18种配子,1/18为正常配子,1/18为平衡易位配子,其余8/9配子均为部分或者完全的三体或者单体。夫妻一方为罗氏易位携带者时,是指易位的染色体发生在近端着丝粒染色体之间,携带者产生6种配子,1/6为正常配子,1/6为罗氏易位,其余2/3配子均为完全三体或单体。

(ii) 单基因遗传病的发生风险

遵循孟德尔遗传规律在本文2.2已叙述。病因诊断前、以及外显不全、延迟显性的遗传病可以用Bayes定理计算再发风险[5]。

(iii) 多基因遗传病的发生风险咨询

多基因遗传病因受多个微效基因、环境因素等影响,发生风险无法准确估计,但与以下因素相关:亲缘系数、病情的严重程度、家系中的患病人数、疾病遗传率、近亲婚配生育等,可以用Edwards公式进行风险估计:大多数多基因病群体发生率(q_g)约0.1~1%,遗传率约70~80%,一级亲属的再发风险为 $q_r=q_g^{1/2}$,二级亲属再发风险 $q_r=q_g^{3/4}$,三级亲属再发风险 $q_r=q_g^{7/8}$ [6]。

(iv) 接触致畸环境出生缺陷的发生风险咨询

在胚胎至胎儿发育的不同时期接触各种致畸理化环境以及生物因素可能造成一定影响,常见致畸原有:早孕期TORCH感染、梅毒螺旋体、HIV病毒以及HBV病毒感染等生物致畸因素,孕期服用可致畸药物、甲醛、苯接触史等化学因素、达到致畸剂量的放射线

等物理因素。在受精卵形成后的 1~2 周,属于非致畸敏感期,也称“全或无”时期,此时的胚胎尚处于干细胞阶段,异常细胞可被正常细胞分化弥补;妊娠 3~8 周属于致畸敏感期,是胚胎器官分化、形成的关键时期,接触致畸原可能造成畸形的发生;妊娠 9 周以后,进入胎儿期,胎儿进一步发育、成熟,致畸因素可致小畸形以及功能障碍。备孕期夫妻均应当避免上述环境的接触,而非后期的咨询寻求补救[6]。

4 遗传咨询的原则[7]

4.1 自愿原则

即遗传学检测、遗传咨询必须是当事者或者其监护人完全知情并同意的情况下进行,不得受外来压力以及暗示等影响。

4.2 平等原则

遗传咨询、遗传病诊断和治疗应平等的提供给所有需要并要求遗传咨询服务的群体,包括目前遗传咨询服务匮乏的小城市和经济落后地区。

4.3 非指令性原则

咨询过程中咨询者要客观陈述事实,不能带有鼓励采取某种措施的目的性。

4.4 教育原则

遗传咨询时应当帮助咨询者理解其咨询疾病的遗传学病因、实验室检测原理、疾病诊断、临床特征及预后、生育再发风险以及家系成员发病风险、预防策略等。

4.5 公开原则

在教育咨询者时把有关信息向咨询者公开,包括难以接受的结果,例如因不育就诊的男性核型检测结果为“47, XXY”、因月经不来潮就诊的女性患者诊断为 Turner 综合征,除非当事人或监护人不要,可不告知。

4.6 守秘和尊重隐私

遗传咨询过程中要保障咨询者的家族史、疾病诊断、携带者状态、遗传风险、肿瘤疾病的迟发风险等信息的安全,特殊情况如非生物学父亲的遗传信息可

以通过法律渠道获得。

4.7 遗传咨询中的心理咨询应用

遗传咨询中对咨询者可能出现的焦虑、罪恶感,迟发疾病的担忧等使用一些心理咨询的技巧,赋予更多的诚恳和关心。

5 遗传学常用检测技术介绍以及选择

5.1 遗传检测技术手段

对一些复杂的临床表型,因可能无法判断为染色体病、某一种单基因遗传病还是某一种遗传综合征,遗传咨询医师可以根据实际情况,依次或者同时选用遗传学检测技术中的一种或几种组合的适宜方案开展遗传学检测。通常首先考虑细胞遗传学检测是否存在染色体异常的情况,细胞遗传学实验室通过常规的染色体核型分析技术,一般采用 G 显带和其他显带技术。但一些微小的染色体异常需要通过进一步的分子遗传学检测方法发现,如 FISH、BoBs、MLPA、CMA、CNV-seq 等。当以上检测均未能明确诊断,考虑患者是否为某一种单基因遗传病、遗传综合征可以行特定遗传病 Panel、单基因遗传病扩展性携带者筛查、WES 等遗传学检测。下面对几种常用的分子遗传学检测技术特点简要介绍[8, 9]: ① FISH (荧光原位杂交技术): 有针对性的对目标检测的染色体数目异常和嵌合体进行检测,不能对非检测范围的染色体数目异常和所有的结构异常进行检测。② BoBs (BACs-on-BeadsTM): 用于染色体拷贝数变异检测: 常见的染色体微缺失、微重复。③ MLPA (多重连接探针扩增技术): 主要应用于染色体拷贝数变异、UPD、某些单基因突变热点的检测。④ CMA (染色体微阵列分析技术): 用微阵列的方法对整套染色体核型进行比较基因组杂交,获得比染色体核型分析更多的检测结果,用于染色体微缺失、微重复以及 UPD 的检测。⑤ NGS (二代测序技术): 又称高通量测序技术,可以实现一次对成百上千个样本的几十万至几百万条 DNA 分子同时进行快速测序分析,且成本减低、准确度较高。常用的有 NIPT 技术、CNV-seq 技术用于产前筛查胎儿及临床先证者常见的染色体拷贝数变异和微缺失、微重复的检测。⑥ 扩展性携带者筛查: 表型正常的育龄夫妻可知情选择进行常见单基因遗传病突变热点携带者的筛查,应

当对检测夫妻进行充分的检测前遗传咨询,告知此检测针对的遗传病和特点的检测位点,不能对检测范围外的遗传病进行检测,仍然存在较低的检测位点外的变异所致的遗传病发病风险。⑦特定遗传病目标序列捕获测序 (Panel): 针对某一类遗传病的检测包,致病变异检出率较一代测序高,检测成本相对较低。⑧全外显子组测序 (WES): 将全基因组中所有外显子区域进行 DNA 序列捕获后进行高通量测序的方法,采用家系全外显子测序 (trio-WES) 能提高致病基因的变异检出率,因目前检测费用较高、遗传咨询医师、遗传学检测条件有限,临床应用还在逐步开展中。⑨全基因组测序 (WGS) 是对人类基因组的所有序列进行测序,检测成本昂贵,检测结果分析难度大,临床现应用较少。

5.2 生化分析检测

生化分析检测主要是用于遗传代谢性疾病、血红蛋白病等的筛查,通过对血液、体液、羊水中代谢物质、蛋白物质进行增多、缺乏、变异的检测,达到提示某类目标疾病的目的。

5.3 超声波筛查

超声波筛查主要是应用于产科领域,对胎儿的生长、脏器发育及羊水、脐带、胎盘等胎儿附属物进行定期检查,能够对一些染色体病、遗传病、先天结构畸形等异常胎儿在分娩前即被发现,通过结合其它实验室检测方法确诊后,及时进行遗传咨询,以帮助孕妇以及家庭及早决定合理的胎儿妊娠结局。

6 遗传咨询策略在出生缺陷防控中的应用

6.1 孕前检查

孕前遗传咨询属于出生缺陷一级防控的范畴之一,符合本文第三项第一点提及的所有需要遗传咨询的人群,均建议在孕前至产科、遗传科、优生优育科进行专业的遗传咨询,遗传咨询医师应当对不同的咨询者给出合理的咨询意见、建议进行相关的遗传学检查,综合给出合理的生育意见:①对所有备孕夫妻均应当建议孕前 3 个月补充叶酸预防胎儿神经管缺陷;②孕前行 TORCH 及其它可疑病毒感染筛查;③避免理化致畸环境接触;④对不良生育史的夫妻建议夫妻二人染色体核型分析;⑤对前一次妊娠先证者病因不明者建议先证者先明确遗传学病因,进行夫妻双方遗传学病因携带状态检测,遗传咨询选择合理的再次生育方案:前一次妊娠先证者遗传学病因明确后,建议夫妻二人的遗传学病因携带状态检测,依据检测结果给予 PGD、产前诊断、新生儿检测等建议;若先证者已死亡,综合先证者的临床表型、血液学检测、影像学检查等结果,符合特定遗传病时,知情选择夫妻双方携带者检查,根据结果给予遗传咨询;⑥近亲婚配要求生育者,可建议扩展性携带者筛查,需检测前后进行充分遗传咨询;⑦正常备孕夫妻可建议在孕前完成至少一方的扩展性携带者筛查,降低子代单基因遗传病的发生风险[10]。

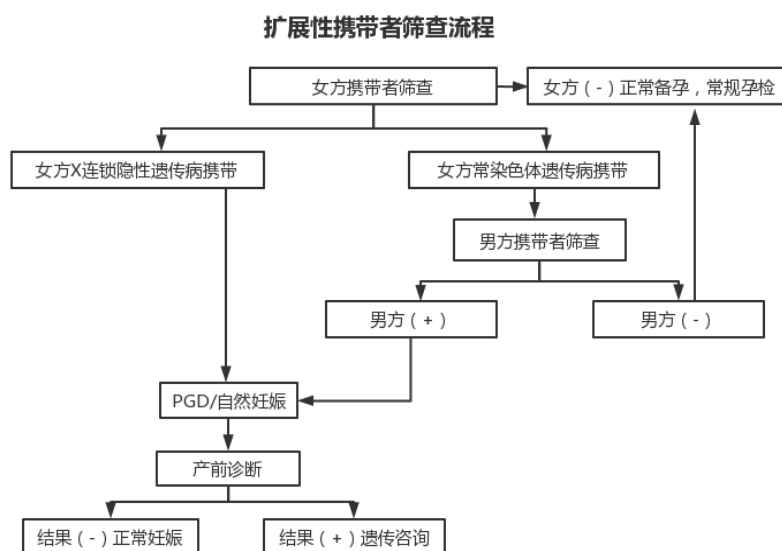


图 1 扩展性携带者筛查流程图

此外，本文里再对扩展性携带者筛查在孕前检查以及早孕检测中的应用及遗传咨询策略进行讨论，扩展性携带者筛查主要是针对单基因隐性遗传病进行的筛查，单基因遗传病是导致出生缺陷的重要因素之一，目前致病基因明确的单基因病种超过 6500 种，虽罕见，但综合发病率高达 1%，人均携带有 2.8 个致病突变，5.4‰的夫妻携带同一致病突变[11]，通常孕前检查夫妻中女方先筛查，若检测结果阳性，配偶再进行相关疾病筛查，若为妊娠期筛查，时间紧迫夫妻双方可同时筛查，依据检测结果给予夫妻二人的生育遗传咨询。检测前后的咨询要足够充分包括：筛查疾病的医学科普，筛查的原理和局限性，以及筛查的获益内容和局限性，筛查阴性后的残余风险，以及对检测中发现的不明意义和意外发现的情形时需要进一步探讨，筛查结果高风险时可进行的生育建议包括 PGD 及自然妊娠后的产前诊断等。

6.2 产前筛查与产前诊断

6.2.1 产前筛查

产前血清学筛查是在早、中孕期通过无创性的方法，对母血的血清学标记物进行检测，对高风险胎儿进行提示，需要进一步结合其它检测方法进行产前诊断。目前常用的产前筛查血清学标记物有 PAPP-A、β-hcG、u-E₃、AFP，结合遗传学超声检测如胎儿颈后透明层厚度 NT、开放性神经管缺陷等，进行 21-三体、18-三体、神经管缺陷的胎儿患病风险估计。随着产前筛查的发展，从中孕期产前筛查，发展为早中孕期的贯续筛查，结合超声软指标筛查，检出效率不断提高。

目前常用的血清学筛查方案如下表[12, 13]：

表 1 早、中孕期血清学筛查方案

| | 筛查孕周 | 筛查方案 |
|-----|-------------|----------------------------------|
| 早孕期 | 孕 11~13+6 周 | NT |
| | | PAPP-A+β-hcG |
| | | NT+PAPP-A+β-hcG |
| 中孕期 | 孕 15~20+6 周 | β-hcG+u-E ₃ |
| | | β-hcG+AFP |
| | | β-hcG+u-E ₃ +AFP |
| | | β-hcG+u-E ₃ +InhA+AFP |

无创产前基因检测技术（NIPT）是通过提取分离孕妇外周血中的胎儿游离 DNA（cffDNA），通过高通量测序技术，结合生物信息分析，计算比对目标检测染色体病的胎儿游离 DNA 相对含量，得出筛查的

风险率，NIPT 由于不需要进行有创伤性取材，且具有高度敏感性和特异性，临床应用目前越来越广泛。

对于产前血清学筛查高风险病例的遗传咨询，应当在复核筛查信息无误后建议行介入性产前诊断，咨询时同时需要告知介入性产前诊断技术的检测技术方式、内容以及相关风险。若孕妇坚持选择胎儿无创产前基因检测（NIPT）而拒绝介入性产前诊断的，遗传咨询医师应书面建议介入性产前诊断，同时请孕妇本人在病历中声明自愿放弃介入性产前诊断，并自行承担因孕妇自己要求进行 NIPT 检测而产生的漏检风险，同时签字按手印留档。

超声筛查[14]：遗传性疾病胎儿，特别是染色体疾病常表现为胎儿的多器官系统发育的畸形，对影像学检查发现胎儿存在结构异常或存在染色体非整倍体异常软指标的胎儿建议有针对性的产前诊断。胎儿常见的超声软指标异常：早期胎儿 NT 增厚，孕中期胎儿胆囊未显示、迷走右锁骨下动脉、右位主动脉弓、永存左上腔静脉、侧脑室增宽、肾盂分离等，超声检出的畸形数增加，胎儿染色体异常的风险增加。对胎儿超声检查结果高风险的人群，建议进一步结合胎儿 MRI 明确结构异常，以及进一步行胎儿染色体核型分析、CNV-seq 检测，必要时增加胎儿的 trio-WES 检测、多学科会诊后，最后给出适当的遗传咨询内容。

6.2.2 产前诊断

(i) 对符合介入性产前诊断的适应人群

主要包括：①高龄孕妇（年龄≥35 岁）；②遗传筛查高风险（血清学筛查高风险、NIPT 筛查阳性、超声筛查胎儿结构畸形、羊水异常等）；③夫妻染色体异常（平衡易位携带者）；④夫妻为单基因病携带者或患者；⑤PGT 后妊娠；⑥宫内感染可能；⑦产前诊断医师认为有必要做产前诊断的其它情形。

(ii) 产前诊断手术方式的选择[15]

(a) 绒毛穿刺

孕 10~13⁺⁶ 周进行，绒毛组织结构包含外层的滋养细胞和内层的核心细胞，胎儿起源于囊胚内细胞团，绒毛穿刺可以将检测时机提前，但检测结果存在胎盘嵌合的可能，需要进一步羊水/脐血穿刺验证，以及有导致胎儿肢体短缺的风险。

(b) 羊水穿刺

羊水水中的胎儿细胞包含了表皮脱落细胞、泌尿系

脱落细胞和消化道脱落细胞等，其检测结果可以较全面地代表胎儿的遗传学组成，操作相对简单，穿刺安全性高，培养方法稳定，是临床最常用的介入性产前诊断技术，穿刺时间一般在孕 16~26+6 周，此时期羊水活细胞比例高，培养失败率低，还可以进行病毒宫内感染的检测。

(c) 脐血穿刺

孕 24 周之后，从脐静脉根部取血，可以进行快速的核型分析，以及作为绒毛或者羊水培养出现假嵌合体或培养失败的补救诊断措施，对胎儿病毒宫内感染，血型不合进行检测，以及通过脐静脉进行胎儿宫内治疗，如输血、抗心律失常药等。

产前诊断常用检测技术方案：染色体核型分析以及拷贝数变异测序（CNV-seq）同时应用[16]，对于特

殊情况，增加胎儿单基因遗传病检测，必要时例如对超声发现多发畸形而未见染色体异常和 CNV 的病例，增加胎儿 Trio-WES 检测。

(d) 产前诊断前、后的遗传咨询

帮助孕夫妇理解妊娠可能存在的遗传生育风险，如何选择适宜的产前诊断技术、时机、检测方案，避免严重出生缺陷儿出生，同时也告知产前诊断有创性操作可能带来的极低但客观存在的胎儿丢失风险、产前诊断后的残余风险，以及产前诊断并非万能，部分遗传病在胎儿期没有明显表现，例如大部分的先天性遗传代谢病是出生后随着患儿的生长发育才会逐渐显现的。根据产前诊断结果，对可治性疾病，选择适当时机进行宫内或出生后治疗；对不可治疗的严重致死性疾病，知情选择终止妊娠。

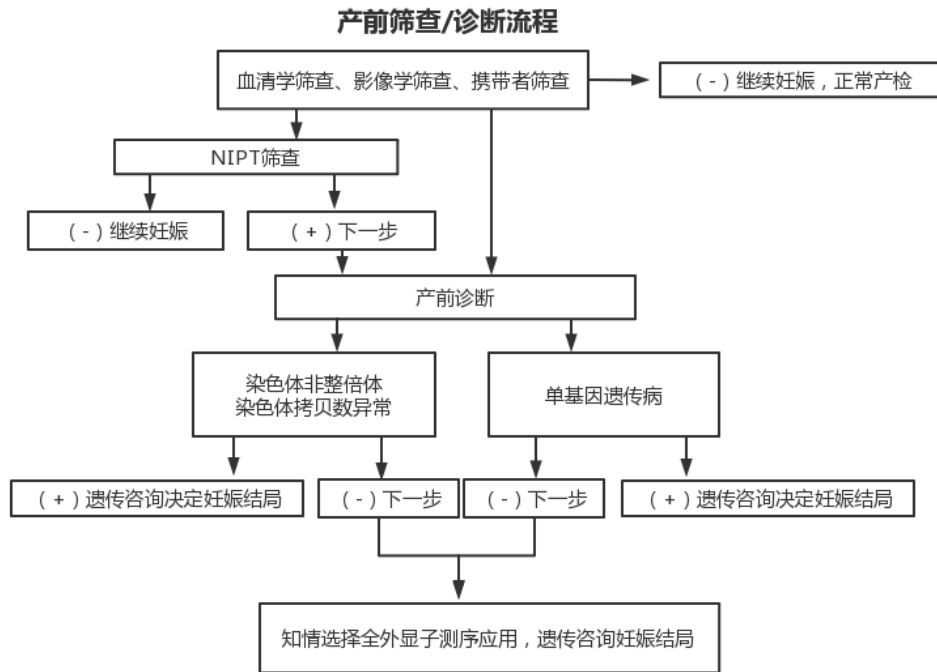


图 2 产前筛查/诊断流程图

6.2.3 儿科领域的遗传咨询策略应用

对新生儿进行常见的遗传代谢病筛查如：苯丙酮尿症、先天性甲状腺功能减退症、肾上腺皮质增生症、葡萄糖-6-磷酸酶缺乏症以及串联质谱检测。若孩子有智力低下、生长发育迟缓或性发育异常等情况，怀疑可能有染色体、单基因遗传病、遗传综合征或遗传代谢性疾病等，需要进行多学科会诊，根据患儿的临床表现、生化检测、影像学检查、选择合理的遗传学检测方案，得出诊断，根据结果给出遗传咨询内容：疾

病相关知识，及早给予治疗的指导减少致残率以及致残程度、遗传病家庭的再生育建议。

6.2.4 胚胎植入前遗传学检测（PGT）应用[17]

胚胎植入前遗传学检测（PGT）：在胚胎植入之前，对早期胚胎进行染色体或基因的遗传学检测，选择遗传物质正常的胚胎植入子宫，又分为以下三类情况，针对不同的患者应当给予不同的遗传咨询建议。

(1) PGT-A（非整倍体检测）常见适应症：

女方高龄需要通过辅助生殖技术助孕者；不明原

因的反复自然流产; 不明原因反复种植失败; 畸精症。

(2) PGT-M (单基因病) 常见适应症:

单基因遗传病: 夫妻一方为遗传病患者或双方是同一单基因病的携带者; 具有较高致病概率的遗传易感性严重疾病: *BRAC* 基因异常; 致病基因突变诊断明确者。

(3) PGT-SR (结构变异) 适应症:

染色体异常的夫妇, 例如夫妻双方之一为平衡易位携带者。

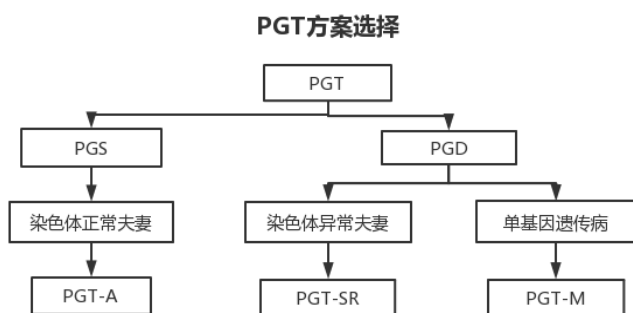


图 3 PGT 方案选择图

注: PGS:植入前遗传学筛查, PGD:植入前遗传学诊断

需要提醒的是, 所有的 PGT 妊娠, 均应建议孕妇孕期行介入性产前诊断。

6.2.5 多学科中的遗传咨询策略应用

一些迟发性遗传病, 成年后才起病, 如亨廷顿舞蹈症, 以及肿瘤易感基因携带者或家系成员已有先证者, 可能会要求进行本人的基因型检测与咨询, 减少焦虑或者对健康生活方式、体检方案进行指导, 遗传咨询医师应当遵循遗传咨询的原则, 与咨询者充分沟通, 在咨询者充分知晓遗传学检测结果可能的结果带来的利弊下, 再开展进一步的遗传学检测和后续咨询。

6.2.6 特殊情况的遗传咨询策略应用

我国婚姻法已经对近亲婚配进行明确限制规定, 但是经济落后地区、少数民族聚集地仍存在近亲婚配的情况, 对这部分夫妇以及孩童咨询时, 不能带有歧视, 应当帮助咨询夫妇理解近亲婚配子代的先天畸形、单基因隐性遗传病、多基因遗传病的发生风险均明显增高, 且亲缘系数越大, 风险越高, 充分告知遗传筛查的意义, 孕前的携带者筛查、孕期的产前筛查、超声筛查、新生儿遗传代谢病筛查的意义以及局限性。

7 全文小结

随着遗传学学科发展, 遗传学已经成为独立的二级学科, 临床遗传学也快速发展, 各省均建立有大规模的产前诊断中心, 遗传筛查的样本从采集、运输、检测、到临床遗传咨询的体系逐步建立完善, 分子遗传学检测技术与传统细胞遗传学检测技术在遗传学检测中相辅相成, 大大提升遗传性疾病病因检出, 国家卫健委领导下, 由中国出生缺陷干预救助基金会资助的产前诊断规范化培训也有数年, 规范的产前筛查与诊断流程也在逐步完善, 相关领域的专家们也制定了系列产前筛查与诊断的标准、共识与指南, 对临床遗传咨询医师进行指导, 同时遗传咨询的需求大量增加, 一支由遗传咨询师、临床遗传咨询医师、遗传学实验室专家组成的遗传咨询队伍也在逐渐壮大, 不断新的遗传疾病被诊断和发现, 遗传咨询队伍人员需要在不断的更新最新的学科以及临床应用动态下, 才能将最优的遗传咨询策略服务提供给需要遗传咨询的人群。

参考文献

- [1] 孙丽雅, 邢清和, 贺林. 中国出生缺陷遗传学研究的回顾与展望 [J]. 遗传, 2018 40 (10): 800-813.
- [2] 吴怡, 程蔚蔚. 出生缺陷概况及产前筛查 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2016, (1): 29-33, 52.
- [3] 陆国辉, 徐湘民. 临床遗传咨询 [M], 北京: 北京大学医学出版社, 2007.
- [4] 王游声, 张翠翠, 蔡婵慧, 等. 高龄孕妇年龄与胎儿染色体异常的相关性分析 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2021, 38 (1): 96-98.
- [5] 王弘, 胡启平. 遗传病再发风险评估教学中的贝叶斯分析 [J]. 中国继续医学教育, 2020, 12 (23): 88-91.
- [6] 郭玲仟, 张学. 医学遗传学 [M], 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [7] 赵馨, 赵丽, 杨岚, 等. 产前遗传咨询的思路和临床应用 [J]. 中国产前诊断杂志 (电子版), 2016, 8 (3): 50-54.
- [8] 何玺玉. 现代遗传学分析技术的临床应用 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34 (20): 1521-1525.
- [9] 鲁丹阳, 林仙华, 黄荷凤. 下一代测序技术在遗传病诊断中的应用进展 [J]. 上海医学, 2020, 43 (8): 508-512.
- [10] Committee Opinion No. 690: Carrier Screening in the Age of Genomic Medicine [J]. Obstet gynecol, 2017, 129 (3): e35-e40.

- [11] 易升, 李孟婷, 沈亦平, 等. 扩展性携带者筛查在单基因遗传病防控中的应用 [J]. 广西医学, 2022, 44 (8): 888-891.
- [12] 陈熙, 肖克林, 熊礼宽, 等. 孕早中期血清学检测指标联合筛查胎儿唐氏综合征的应用探讨 [J]. 中国计划生育学杂志, 2016, 24 (7): 476-478.
- [13] 唐斌, 陈柯艺, 钟志成, 等. 孕早中期阶段性序贯唐氏综合征血清学筛查的效果分析 [J]. 中国产前诊断杂志 (电子版), 2018, 10 (2): 8-12.
- [14] 中华医学会超声医学分会妇产超声学组, 国家卫生健康委妇幼司全国产前诊断专家组医学影像组. 超声产前筛查指南 [J]. 中华超声影像学杂志, 2022, 31 (1): 1-12.
- [15] Evans MI. 产前诊断 [M]. 段涛译. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- [16] 郭利丽, 丁建林, 王少帅. 产前诊断中 CNV-seq 与核型分析联合应用的意义 [J]. 中国产前诊断杂志 (电子版), 2020, 12 (4): 27-31.
- [17] 《胚胎植入前遗传学诊断/筛查专家共识》编写组. 胚胎植入前遗传学诊断/筛查技术专家共识 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2018, 35 (2): 151-155.