

单基因病的携带者筛查

蒋宇林 庄彩霞 刘俊涛*

(中国医学科学院北京协和医院 妇产科产科中心,北京 100005)

【中图分类号】 R714.55

【文献标识码】 A

常染色体隐性和 X 连锁隐性遗传疾病是导致出生缺陷、影响人口素质的重要原因。根据美国国家人类基因组研究所的临床基因组数据库 (clinical genomic database, CGD), 约有 1875 种已知蛋白质编码基因与隐性遗传病相关^[1], 相关疾病负担较重。单基因病携带者筛查目的就是判别出有机会生育隐性遗传病患儿风险的夫妻 (即高风险夫妻), 为其提供规避生育风险的遗传咨询和措施选择。为控制出生缺陷的一级预防措施之一。

1 单基因病携带者筛查的发展与现状

1966 年 George Stamatoyannopoulos 在希腊某地特定人群中对镰状细胞病 (OMIM # 603903) 的携带者筛查是首次报道的携带者筛查先驱项目。最初的携带者筛查是基于某疾病发病率较高的种族或家族群体进行的, 如德系犹太人群的家族黑蒙性白痴 (Tay-Sachs 病, OMIM # 272800) 的筛查、地中海人群的 β 地中海贫血 (OMIM # 613985) 的筛查等。自 1989 年囊性纤维化 (cystic fibrosis, CF; OMIM # 219700) 的致病基因可检测开始^[2], 并逐渐由行业协会提出共识, 应针对白种人群所有个体在孕前或产前进行 CF 的携带者筛查^[3]。随后发布的数个专业指南支持泛族裔的 CF 携带者筛查^[4-6]。推动泛族裔携带者筛查的部分原因是由于个体明确自身单一种族困难。近年来, 泛族裔筛查目标疾病也推荐用于血红蛋白病、脊髓性肌营养不良、脆性 X 综合征等^[8]。二代测序技术的发展成为了携带者筛查扩展至同时检测多种疾病的推动力, 它技术上允许携

带者筛查包 (carrier screen panel) 中包括数百种疾病^[7,8], 即为扩展性携带者筛查 (expanded carrier screening, ECS)。在过去的 50 余年, 隐性遗传病致病基因变异的携带者筛查技术经过不断改进和发展。基于低成本分子技术如全外显子组和全基因组测序技术的开发、千人基因组数据库的形成以及新的致病基因变异的发现等进展, 为成功筛查出不同种族人群中已知隐性致病基因携带者奠定了技术基础。

随着严重疾病相关基因变异的发现, 这种 ECS 的筛查包所包含的疾病及其致病基因数量会继续增加。多个研究团队报道的多项相关研究中筛查包所包含的疾病数量从 41~1556 种, 多数在 100~300 种疾病^[8]。一部分携带者筛查通过医生提供, 而商业实验室也直接面向大众营销, 接受携带者筛查者数量的数据尚无公开报道, 2015 年 Lazarin 和 Haque^[9] 预估美国每年 400 万妊娠中超过 20 万人接受 ECS。临床医师对 ECS 观点的调查研究表明其临床医疗经验是有限的。2012 年 Lazarin 等人^[10] 对美国和加拿大的 337 名遗传咨询师进行了调查, 发现普遍支持扩展性携带者筛查, 但大多数人尚未提供过临床筛查。同年, 对美国 222 名产科医生进行调查, 了解他们应用 ECS 情况^[11], 大约 40% 的产科医生认为 ECS 应限制应用于高风险人群, 而 15% 的产科医生会向所有孕妇提供, 约一半孕妇会接受 ECS。过去几年 ECS 变得越来越普遍, 目前对其认知程度需要更多的研究数据来明确支持临床的需求, 包括专业再教育以提升对检测结果的解读与咨询能力等。

2 扩展性携带者筛查的疾病选择

遗传和生殖医学专业协会发布关于 ECS 应用的指南文件^[6],涉及 3 个主要考虑因素,包括筛查的目标人群、筛查的首选时间以及筛查疾病的纳入标准。

ECS 可提供给所有产前或孕前的个体或夫妻,而非所有个体。考虑到仅少数夫妻是相同隐性疾病的携带者,检测面向夫妻可提供最大的临床效用和公共卫生效益,减少社会资源浪费。面向夫妻共同咨询可确保夫妻共同决定且就 ECS 达成一致,并仍可对家庭成员进行级联相关筛查,减少具有已知家族风险个体的不确定性和焦虑。在荷兰的育龄夫妻调查中发现 70% 的人支持仅对夫妻提供 ECS^[12],在接受检测的女性携带者中约 30% 的男性伴侣拒绝进行检测^[13],约 6% 的女性由于夫妻意见不一致拒绝 ECS^[14]。Holtkamp 等人^[15]对荷兰犹太人群调查发现 46% 的人倾向于只被告知夫妻共同携带的结果,39% 的人倾向于被告知所有检测结果。对于筛查的首选时间,普遍认为孕前是理想时机,但在孕期进行筛查相比,许多个体在孕前对 ECS 或许缺乏基本的兴趣^[16]。

ECS 的筛查包应包含的疾病需要有明确的诊疗标准,但目前并无国际统一的共识文件。各专业协会的指南文件因考虑的因素不同而推荐纳入筛查疾病各不相同。专业学会普遍认为 ECS 纳入筛查的疾病应该关注儿童期发病且对其生活质量产生重大影响的疾病^[17]。除了发病时期和临床影响外,还考虑致病基因频率和临床表型的外显、基因型与表型相关性,以及是否有有效的临床干预。对于隐性遗传病临床影响评估尚缺乏共识和国际建议。Lazarin 等^[18]学者认为疾病的严重程度可以作为评估临床影响的一个很好标准。研究中隐性遗传病的严重程度评估并分类考虑了疾病发病率、出生 48 小时内的临床症状和体征、疾病负担(疾病的流行病学负荷和经济负担)、早期干预的收益、早期诊断和治疗降低死亡率、检测敏感性、治疗纯合表型的可能性。将 β 地中海贫血、镰状细胞性贫血、CF、脆性 X 综合征 (OMIM # 300624)、Wilson 病 (OMIM #

277900) 等归类为严重疾病。GJB2 相关的非综合征性听力丧失 (OMIM # 220290) 等归属为中等较温和的疾病。Holtkamp 等^[15]学者研究报道,有 43% 的人倾向于自己决定纳入检测的疾病,而将隐性遗传病临床影响评估分类可以简化决策过程,可最大限度地降低同意筛查多种不同影响的疾病的复杂性^[19]。随着分子检测技术发展,疾病新的致病基因变异不断被发现,纳入筛查疾病及其致病基因变异种类列表应定期修订。但筛查疾病及其致病基因变异种类增多不仅会增加检测后咨询成本,还会增加罕见疾病检测后残余风险的不确定性,并且还可能加重个体心理负担;同时增加了检测到变异的致病性解读和检测结果告知与临床遗传咨询的困难。

3 国内单基因病携带者筛查

现阶段国内携带者筛查工作主要集中在单种疾病的携带者筛查阶段,最常见的为地中海贫血。众所周知,地中海贫血在我国的高发地区主要分布于长江以南的各省区,对地中海贫血的预防是降低高发区患儿出生率的需求。早在 20 世纪 70 年代末国外地中海贫血高发地区通过实施人群筛查预防地中海贫血,一直持续至今,效果显著。我国从 20 世纪 80 年代对国内地中海贫血的流行病学调查开始至 20 世纪 90 年代针对南方高发区 β 地中海贫血孕前人群进行携带者筛查,实施有针对性产前诊断来降低患儿出生率^[20]。徐湘民^[21]教授团队在 1993 年开始进行了持续 11 年的 β 地中海贫血筛查基础上的产前诊断,在接受产前检查的对象中避免了 β 重型地贫患儿的出生。在此之前,国内地中海贫血的产前诊断主要是针对有先证者家庭进行的。除此之外,与以往基于血红蛋白的地贫筛查不同,这是国内首次报道基于地中海贫血致病基因携带者筛查后的产前诊断,随后徐教授发布地中海贫血预防控制操作指南^[22]。地中海贫血防控策略针对目标人群为所有育龄期人群,包括孕前或孕早期夫妻等。随着分子技术的发展,地中海贫血的致病基因检出技术已相对成熟,具备开展基本群体筛查的技术能力^[23,24]。我国在广东、广西等南方高发地区构建了相对完善的地中海贫血筛查体系,开展从婚检、孕前

检查至产前筛查、诊断的一系列策略,有效避免了重型患儿出生。但国内仍有云南、贵州等省份因经费及防控意识不足,地中海贫血筛查体系不够完善^[25]。虽然基于医疗机构为中心的地中海贫血防控已有成效,但国内大众筛查的力度不足。在宣教力度弱的基层及贫困地区,尤其强制性婚前检查取消,防控意识薄弱更是加重了部分地区地中海贫血筛查的落后程度。另外,实验室条件不足也限制了完善的筛查体系的建立。同时,北方地区也存在少数地中海贫血散发个体,社会人群的迁移可能是部分原因,地中海贫血的筛查并非北方人群的常规筛查。我国对地中海贫血筛查防控重视不断增加,但防控尚不够完善,部分地区地中海贫血防控仍相对落后。目前筛查经验作为我国高发地区群体筛查模式的基础,可为未来其他单基因病携带者筛查的研究提供借鉴经验。

国内的 ECS 目前研究数据及经验均不足,由于隐性单基因病的发病及携带率因不同地域或种族而存在不同程度的差异,国外的研究数据和经验并不一定适用于我国。基于借鉴国外的成功经验,我国需要积累自身的基础数据及经验。

4 单基因病携带者筛查的挑战和机遇

ECS 不仅仅是技术问题,涉及社会发展、人文、伦理和法律等方面,将继续迎来新的挑战 and 机遇。基于大众对 ECS 做出有价值知情决策的必要先决条件是提供准确相关信息并鼓励大众自主选择。而对大众人群来说选择筛查疾病种类的最直接、关键影响因素在于疾病严重程度。建立一个国际委员会来对隐性遗传疾病的严重程度分类,委员会需要包括伦理学家、遗传专家并与患者组织合作;应建立表型严重程度及其进展的标准,制定标准化分类共识标准。考虑到新治疗方法的不断开发可能改变疾病的发展进程,疾病分类标准需要被定期修订。委员会的建立也可一定程度地解决检出变异解读和遗传咨询的挑战;另外鼓励构建自动化的变异解读方法,及基于医疗现状及目标人群认知水平等制定检测结果报告及结果告知规范;对于遗传咨询规范的建立可减少遗传咨询时间,减少医患沟通困

难。目前存在的相关研究数据和发布的指南文件绝大多数是欧美人群,且为社会经济地位高、可获得高质量医疗服务的人群,这些数据并未完全体现大众人群,需要进一步广泛调查研究数据的积累。

基于医疗保健资源有限,ECS 可能并不是医疗保健系统的优先项目。医疗优先选择的应是针对基于已知疾病的高风险人群。ECS 应该作为一个自主选择的项目,故而其不仅基于对特定疾病的发生率和治疗成本的影响,还有对自主生殖选择能力的衡量。提高自主生殖选择和自愿选择 ECS 并不适合广泛临床效应和医疗必要的传统形式^[26]。目前,ECS 受益人群仅小部分,卫生医疗系统优先考虑的应该是会使更多人受益的项目^[27]。另外,ECS 的提供可以满足部分人的好奇心,还可帮助夫妻为某些患病儿出生做好充分准备。而这些并不是支持 ECS 临床实用性和医疗必要性的充分理由。ECS 并非作为避免患儿出生的工具,而是强调自主生殖选择的价值,但目前并不能避免其沦为变相胎儿选择的工具。通过医疗体系提供的项目需要确保大众人群均可获得的公平性。

ECS 在提供更公平的携带者筛查、最大限度地自主生殖选择、提高检测效率和成本效益方面具有很好的前景,同时也存在着挑战。大众人群对隐性遗传病缺乏认知和理解,对 ECS 实施的意义和效益理解有限。国内目前严重缺乏遗传咨询人员,对于检测结果的咨询能力和进一步诊断能力也严重不足。囿于社会发展阶段、个人支付能力、受教育程度、法律、伦理以及宗教信仰等问题,目前我国临床开展 ECS 尚不具备必要的条件。

经过 50 余年的发展,尤其是新技术的不断引进,携带者筛查转变为泛族裔、多种疾病联合筛查将成为一种趋势并有其潜在的益处。我们需要大力加强遗传咨询人员的队伍建设,提高诊断和咨询能力,同时着手制定适用于我国的携带者筛查的目标疾病目录,迎接携带者筛查新的挑战和发展。

参考文献

- [1] Solomon BD, Nguyen AD, Bear KA, et al. Clinical genomic database[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(24):9851-

- 9855.
- [2] Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene; cloning and characterization of complementary DNA[J]. *Science*,1989,245:1066-1073.
- [3] [No authors listed]. Genetic testing for cystic fibrosis[J]. *NIH Consens Statement*,1997,15(4):1-37.
- [4] Grody WW, Cutting GR, Klinger KW, et al. Laboratory standards and guidelines for population-based cystic fibrosis carrier screening[J]. *Genet Med*,2001,3:149-154.
- [5] American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. ACOG committee opinion no. 486: Update on carrier screening for cystic fibrosis[J]. *Obstet Gynecol*, 2011,117:1028-1031.
- [6] Committee on Genetics. Committee Opinion No. 691: Carrier Screening for Genetic Conditions[J]. *Obstet Gynecol*,2017, 129(3):e41-e55.
- [7] Nazareth SB, Lazarin GA, Goldberg JD. Changing trends in carrier screening for genetic disease in the United States[J]. *Prenat Diagn*,2015,35:931-935.
- [8] Chokoshvili D, Vears D, Borry P. Expanded carrier screening for monogenic disorders: where are we now? [J]. *Prenat Diagn*,2018,38:59-66.
- [9] Lazarin GA, Haque IS. Expanded carrier screening: a review of early implementation and literature[J]. *Semin Perinatol*, 2016,40:29-34.
- [10] Lazarin GA, Detweiler S, Nazareth SB, et al. Genetic counselors' perspectives and practices regarding expanded carrier screening after initial clinical availability[J]. *J Genet Couns*, 2016,25:395-404.
- [11] Benn P, Chapman AR, Erickson K, et al. Obstetricians and gynecologists' practice and opinions of expanded carrier testing and noninvasive prenatal testing[J]. *Prenat Diagn*,2014, 34:145-152.
- [12] Plantinga M, Birnie E, Abbott KM, et al. Population-based preconception carrier screening: how potential users from the general population view a test for 50 serious diseases[J]. *Eur J Hum Genet*,2016,24:1417-1423.
- [13] Punj S, Huang J, Akkari Y, et al. Preconception carrier screening by genome sequencing: results from the clinical laboratory[J]. *Am J Hum Genet*,2018,102:1078-1089.
- [14] Gilmore MJ, Schneider J, Davis JV, et al. Reasons for declining preconception expanded carrier screening using genome sequencing[J]. *J Genet Couns*,2017,26:971-979.
- [15] Holtkamp KC, van Maarle MC, Schouten MJ, et al. Do people from the Jewish community prefer ancestry- based or pan-ethnic expanded carrier screening? [J]. *Eur J Hum Genet*, 2016,24:171-177.
- [16] Ekstr and Ragnar M, Tyden T, Kihlbom U, et al. Swedish parents' interest in preconception genetic carrier screening [J]. *Ups J Med Sci*,2016,121:289-294.
- [17] Henneman L, Borry P, Chokoshvili D, et al. Responsible implementation of expanded carrier screening[J]. *Eur J Hum Genet*,2016,24:e1-e12.
- [18] 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.
- [19] Balaj K, Gross SJ. Carrier screening: past, present, and future[J]. *J Clin Med*,2014,3:1033-1042.
- [20] 周玉球,徐湘民,李文典,等. β -地中海贫血患者的婚前筛查及产前诊断[J]. *中华妇产科杂志*,1998,2:44-45.
- [21] 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.
- [22] 徐湘民.地中海贫血预防控制操作指南[M].北京:人民军医出版社,2011:15-20.
- [23] 徐湘民. 中国人 α 和 β 地中海贫血的分子基础及产前诊断 [C]. 中国遗传学会、中华医学会医学遗传学分会、中国科学院遗传与发育生物学研究所、中国遗传学会,2007.
- [24] 朱宝生,贺静,张杰,等. 云南省地中海贫血基因携带者及患者 α 和 β 珠蛋白基因突变谱与产前基因诊断[J]. *中华妇产科杂志*,2012,47(02):85-89.
- [25] 张瀚文,朱宝生.地中海贫血的治疗进展及预防[J]. *中国妇幼保健*,2016,31(03):666-668.
- [26] Wilfond B, Goddard KAB. It's complicated: criteria for policy decisions for the clinical integration of genome scale sequencing for reproductive decision-making[J]. *Mol Genet Genomic Med*,2015,3:239-242.
- [27] Janssens S, Chokoshvili D, Vears D, et al. Attitudes of European Geneticists Regarding Expanded Carrier Screening[J]. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*,2017,46:63-71.

(收稿日期:2019-05-28)

编辑:宋文颖