

# 以产前遗传咨询为例探讨中国遗传咨询的现状与困境

杨继青<sup>1,2,3</sup> 王昆华<sup>2</sup> 张尊月<sup>3</sup> 王华伟<sup>3,\*4</sup>

(1. 昆明理工大学医学院, 云南 昆明 650032; 2. 昆明医科大学第一附属医院 医学检验科 产前诊断组, 云南 昆明 650032; 3. 云南省消化病研究所、云南省消化病防治工程技术研究中心、昆明医科大学第一附属医院, 云南 昆明 650032; 4. 昆明医科大学第一附属医院 生殖遗传科, 云南 昆明 650032)

**【摘要】** 遗传基因组信息的爆炸式出现和基因检测成本的急剧下降给遗传病的筛查和诊断带来了极大方便,同时也给遗传咨询带来了广阔的发展空间,遗传咨询相关的问题也随之而来。精准医学背景下,遗传咨询服务无法和基因测序的发展相适应,严重限制了精准医疗的发展和推广。以产前遗传咨询为例,不断发展进步的诊断方法丰富了孕期胎儿遗传致病突变的鉴定,为尽早诊断胎儿罹患遗传疾病提供了更多的方法选择;而产前遗传咨询的缺失或不到位,也给检测者及家庭带来诸多困惑和干扰,造成不必要的心理负担。本文针对产前遗传咨询实践中遇到的一些问题,结合我国遗传咨询的现状,就中国遗传咨询的现状与存在问题进行探讨,希望为有关政策及问题的解决提供一定的参考和借鉴。

**【关键词】** 遗传咨询;产前诊断

**【中图分类号】** R715.5 **【文献标识码】** A

**基金项目:** 云南省云岭学者项目(YLXL20170002);昆明医科大学有名中青年学术技术带头人(60117190058)

## 1 遗传咨询的发展

1.1 遗传咨询概念的发展 1975年美国人类遗传学会(American Society of Human Genetics, ASHG)第一次正式提出遗传咨询概念,将遗传咨询定义为“遗传咨询是一个为家庭处理遗传疾病的发生和再发风险相关问题的交流过程”。2006年“美国国家遗传咨询师协会”(National Society of Genetic Counselors, NSGC)对遗传咨询进行了重新定义<sup>[1]</sup>,即“遗传咨询是一个帮助人们理解并接受遗传因素对疾病的作用以及该作用对医学、心理和家庭方面的影响的过程”。该过程包含了以下几个方面的内容:①通过对家族史和现病史的解释来评估疾病的发生或再发风险率;②进行有关疾病的遗传方式,相关实验室检测,治疗处理和预防的教育;③提供有关疾病的各种可以求助的渠道和相关研究现

状及进展;④辅导促进知情选择和促进患者逐步认知和接受所患疾病及其再发风险。

以上对遗传咨询定义的完善与发展可以看出,遗传咨询涉及的面更加广泛,关注的内容也有了进一步的扩展。除了关注单纯的疾病本身之外,新定义的遗传咨询扩展到了社会救助、咨询者心理及家庭影响的层面。

1.2 遗传咨询内涵的发展 遗传咨询最早出现的目的是为了准确诊断单基因遗传病、先天畸形以及一些染色体畸变引起的一系列疾病,并为该类患者及家庭提供该疾病再发风险的相关信息,最早从事涉及遗传咨询工作的科室是产科与儿科<sup>[2]</sup>。随着90年代乳腺癌基因的发现与克隆,公众和研究者更加重视肿瘤的预防及治疗,以及2013年女星朱莉为防止乳腺癌接受了基因测试并切除了乳腺,更多的遗传咨询注意力开始转移到了肿瘤的预防与治疗层面。精准医学概念提出以后,发现越来越多的疾病

与个体的基因变异密切相关,遗传咨询的范围扩展到了精神疾病、心血管疾病、以及内分泌疾病、神经疾病、药物基因组等领域(<https://www.nsgc.org/2016NSGCprofessionalstatusurvey>);而应用较早且相对广泛的产前诊断遗传咨询,也进一步扩展到了植入前遗传咨询等领域<sup>[3]</sup>。

## 2 国内遗传咨询的现状

在精准医学日益受到重视的学科发展背景下,近年来,国内遗传咨询在不断地发展和进步,但总的来说,目前国内遗传咨询的现状仍无法满足社会日益增长的需求。主要体现在两个方面,即遗传咨询涉及的疾病类型少,遗传咨询的疾病本身不少,但相对专业的遗传咨询医师相对匮乏;另外遗传咨询的质量有待提高。当前,国内涉及到遗传学检测的报告单开始在临床诊治及健康体检中越来越常见,各种检测技术的迅速进步也进一步提高了遗传咨询的质量和可信度<sup>[4]</sup>,规范合理的遗传咨询服务需求越来越高。这种情况下,遗传咨询师已经成为精准医疗保健的一线工作者<sup>[5]</sup>,面临诸如人员不足、人工智能挑战、能否把握整合与提高扩大各种检测技术应用、能否公平公正地对待每一位患者等各种挑战。另外,遗传咨询师的专业知识除了目前主要涉及的妇产、小儿科、肿瘤 3 个方面外,新形势下遗传咨询师也面临能否胜任心血管病、内分泌系统疾病、精神疾病和神经系统疾病等方面的专业知识挑战<sup>[2]</sup>。基因组学的爆炸式发展和遗传检测成本的急剧下降,并未使基因组学成为常规的医疗服务,一个重要的原因就是遗传医疗的提供者未得到足够的遗传基因组学培训和对相关知识的不自信<sup>[6]</sup>。

2.1 遗传咨询人员执业认证体系尚未建立在欧美发达国家,遗传咨询的主要执行者是遗传咨询员<sup>[7]</sup>,他们并不是临床医生,而是受过遗传咨询相关的专门训练,经过严格考核后并获得相应资格的特殊人才,他们在临床遗传医生的直接或间接的指导或监督下,独立从事遗传咨询工作。

我国尚未建立规范的临床遗传咨询执业资格认证体系。虽然在贺林院士的大力倡导与组织下,2015 年 2 月在上海正式成立了中国遗传学会遗传

咨询分会,并借鉴国外培训内容和模式在全国主要城市开办了初级、中级、高级三个层次的遗传咨询培训班,比较系统地培训和提升了参加培训人员的遗传咨询知识,有效促进了遗传咨询在国内的进步和发展。但遗传咨询分会尚未解决遗传咨询执业资格的认证体系,参加该培训并获得合格证书的人员,若没有临床医师资格证,仍然无法在医院开设遗传咨询门诊。而真正对遗传咨询感兴趣,有志于全身心从事遗传咨询工作的人,相当一部分是有生物学或遗传学背景却无执业医师证,因此不能在医院开设门诊提供咨询服务。和国外一样,还有一些商业检测公司,为了扩大市场和吸引检测者,培训了自己的遗传咨询师,但患者明显不愿意从商业检测公司获得遗传咨询服务<sup>[8]</sup>。笔者认为,由于兼职遗传咨询服务的临床医师将几乎全部的时间和精力放在了诊疗工作上,真正有精力而且有希望把遗传咨询工作提高一个台阶的,是在国家层面上放开无临床医师资格证却具备遗传咨询能力的生物学或遗传学背景的遗传咨询师来进行遗传咨询工作,或者需在临床医师和遗传咨询师进行联合门诊以期解决遗传咨询的问题等都有待提出相应的解决方案和策略。因此,国内遗传咨询师的执业资格及认证体系,是我国遗传咨询工作迫切需要解决的问题。针对该问题,一方面要在本科和研究生培养阶段加强遗传咨询相关的培训,同时也要借鉴并结合中国国情,可以针对具有一定遗传知识的临床医生进行遗传咨询的培训,且充分调动具有遗传咨询知识储备的生物学或者遗传学工作人员的准入原则,并进入相关领域来协助解决相关遗传咨询人员不足的问题。

2.2 遗传咨询重视程度不足我国著名医学遗传学家黄尚志教授认为,造成我国临床遗传服务滞后的原因,一是医学教育中医学遗传学的缺位,使得卫生工作者对遗传病缺乏了解,影响了现有服务的可获得性;二是管理部门的认识不到位,尚未充分认识到临床遗传服务的重要性,缺乏投入,使得我国临床遗传服务体系严重滞后,一些根本性或体制性问题尚未解决<sup>[9]</sup>。这两个原因也是造成我国遗传咨询服务较发达国家滞后的主要原因。我国只有从事遗传咨询工作的人知道遗传咨询工作的重要性,而卫

生管理部门甚至一些临床医生也认为遗传咨询工作在临床实践中仅是回答几个遗传学相关问题,并不像手术治疗或者药物治疗一样有立竿见影的效果,不能体现医生的价值,这是遗传咨询工作在医院所处的尴尬地位。而真正合格的遗传咨询服务,除了关注疾病给患者及患者家庭带来的遗传风险之外,我们还特别关注遗传病给家庭带来的心理干扰。能够以专业的遗传学知识为患者及其家庭解释疾病的发病情况,发病风险及提供再生育的指导,并为患者家属相关成员提供相关的遗传咨询服务,为患者的生育等方面的正确选择提供依据,解决患者因相关认知不足引起的各种精神焦虑和困惑,积极正向引导患者正视所面临的遗传学问题。

2.3 遗传咨询的下一步发展与欧美发达国家相比,我国遗传咨询及临床遗传服务的发展,不论是在遗传病诊断水平上还是在遗传咨询质量上,以及管理部门的重视上,都存在相当大的差距。专业知识和诊断技术上的差距,我们可以学习尽快提高,迫切解决的是上述执业认证体系和重新审视、重视遗传咨询工作本身的问题。从某种程度来看,遗传咨询的重视程度也体现着一个国家对医学人文关怀的重视程度。

### 3 国内产前遗传咨询的实践

目前,我国产前遗传咨询过程实践过程中,医师对遗传疾病的认识和实验室对疾病的诊断水平,以及遗传咨询的质量上,和国外都有一定差距。主要体现在以下几个方面。

3.1 产前遗传咨询师我国没有专门的产前遗传咨询师,也没有专门的临床遗传医生<sup>[10]</sup>。即使是发达城市的三级医院,多数咨询是由产科医师完成。法律上,我国2003年5月1日开始实施的卫生部关于印发《产前诊断技术管理办法》相关配套文件的通知(卫基妇发[2002]307号)<sup>[11]</sup>中对从事产前诊断相关的遗传咨询的人员资质、机构设置、遵循的原则、咨询对象及遗传咨询技术程序等做了明确规定和要求。依据该附件,我国具有产前诊断遗传咨询资质的人员主要是从事产前诊断的妇产科医生,他们既承担着“临床遗传医生”的工作,又承担着“遗传咨询

员”的任务,提供与产前诊断相关的整个临床遗传咨询服务。这是国内遗传咨询师唯一能查到的法律界定。然而该办法界定的遗传咨询师主要针对产前诊断遗传咨询服务,远远不能满足我国的临床遗传学服务更大范围的服务对象及人群的需求<sup>[10,12]</sup>。另外,国内三甲医院的产科基本处于一号难求的状况,特别是“二孩政策”开放后,产科医师应对每天的产检患者和病房的繁重工作,很少有精力开展专门的遗传咨询门诊服务。产前遗传咨询的大部分内容都和常规的产检门诊混搅在一起,影响了产前遗传咨询的质量,这也是医生和患者不重视遗传咨询重要性的结果。专业知识储备不足,对遗传咨询相关数据和知识体系更新不够,如平衡异位的遗传咨询仍然是1/18,和目前的最新研究结果不一致,对于目前很多高通量测序结果没有深入认识,无法给出全面、客观和有效的指导建议,甚至是错误的遗传咨询。

3.2 高龄孕妇的产前遗传咨询高龄孕妇在我国越来越多,由于高龄孕妇其所怀胎儿染色体非整倍体异常的可能性急剧升高,我国母婴保健法建议直接进行细胞遗传学产前诊断。因此,高龄孕妇应该至少进行一次遗传咨询。高龄孕妇的孕期遗传咨询除了与适龄孕妇相同的要点以外,需特别关注年龄造成的遗传风险、是否生育过遗传病患儿这两大要点来进行综合衡量和考虑,根据孕妇的不同情况,提供适当的孕前、孕期保健建议及产前筛查、产前诊断方法的选择等建议。由于目前医疗资源紧张,大多高龄孕妇无法享受到专业的遗传咨询服务,高龄孕妇遗传咨询中相关的伦理和心理因素被忽略。

3.3 产前诊断取材手术的遗传咨询进行有创产前诊断手术前遗传咨询时,关于取材手术风险,大多咨询医师会根据本中心的临床数据告知孕妇手术取材导致的胎儿丢失率为1/100~1/1000之间不等,咨询会造成一部分孕妇焦虑紧张而难以抉择的情况。四川大学华西医院产前诊断中心大样本的数据显示,有创取材胎儿丢失率羊水穿刺 $<0.1\%$ 、绒毛穿刺 $0.5\% \sim 1\%$ 、脐带血穿刺为 $1\% \sim 2\%$ <sup>[13]</sup>。笔者认为,在手术风险咨询时,建议从患者角度出发,可以告知患者该手术已经成熟,但不可避免存在风险。

咨询的目的是为了让孕妇接受该风险存在的事实,而不应将咨询目的变成单纯地告知孕妇需要自己承担手术风险。

目前,除了传统细胞遗传学手段之外,高通量测序 CNVs<sup>[14]</sup>和 CMA<sup>[15]</sup>技术在国内的一些产前诊断中心得到了应用。两项新技术的应用,使相对简单和安全的羊水穿刺术的时间有了更大的空间,一些大孕周的孕妇也可以选择羊水穿刺术,运用 CNVs 或者 CMA 技术对胎儿进行遗传学检测。由于行业内普遍认为细胞遗传学染色体检测才是产前诊断的“金标准”,许多产前诊断中心在为晚孕期孕妇羊水穿刺时,采用细胞遗传学检测和 CNVs 或者 CMA 平行检测的策略。由于晚孕期羊水细胞培养成功率低,而尚无行业标准提出 CNVs 或者 CMA 报告可以完全替代传统核型分析的问题,因此取材手术咨询过程中,一些咨询医师会告知孕妇核型分析结果可能无法出具,而只能出具一份 CNVs 或者 CMA 结果,这种咨询也经常引起晚孕期孕妇在选择脐带血穿刺还是羊水穿刺之间选择困惑和焦虑。

3.4 产前诊断报告的遗传咨询遗传咨询是建立在正确的遗传病诊断基础上的,有了正确的遗传病诊断,遗传咨询才能有的放矢。在使用 CMA 或者高通量测序 CNVs 作为产前诊断检测手段时,判别检测出的 CNVs 是否致病的问题上,我们宜采取谨慎的态度。Idit Maya 等<sup>[16]</sup>认为在基因型和表型不符合的情况下,可以将运用 CMA 进行产前诊断检出的 CNVs 分成 3 类,然后对其中一些低外显率的 CNVs 结果可以不报告给孕妇,以免引起孕妇的心理焦虑;这部分孕妇胎儿检出 CNVs 后,父母双亲检测 CNVs 的意义也不大。我们认为国内一些产前诊断中心通过检索文献或数据库发放 CMA 或者高通量测序 CNVs 产前诊断报告时需要采取谨慎的态度,毕竟产前诊断结果涉及到胎儿的去留,而越来越多的证据表明,遗传病的发病因素也受表观遗传、代谢组等核基因组外的调控。因此,产前遗传咨询过程中需客观看待并利用产前诊断参考数据库,谨慎评估产前诊断数据的可靠性,结果是否有效等相关专业知识的普及。

产前遗传咨询过程中需要充分评估诊断结果的

保密性和患者的隐私,目的是为了充分保证患者及家属的社会关系的稳定<sup>[17]</sup>。同时,孕妇有签署知情同意书或拒绝的权利,同时需要注意在没有取得同意前,其样本不能进行其他的实验研究。

3.5 产前诊断行业标准与遗传咨询目前,我国尚未建立正规而完善的临床遗传咨询实践指南及操作规范,也尚未出台正规而完善的临床遗传咨询的执业资格认证体系的管理和质量监控制度。就产前遗传咨询而言,2016 年 12 月 28 日国卫通[2016]24 号文件宣布废止现行的 2010 年 12 月发布的两部产前诊断卫生标准:WS 322.1-2010 胎儿常见染色体异常与开放性神经管缺陷的产前筛查与诊断技术标准第 1 部分:中孕期母血清学产前筛查和 WS 322.2-2010 胎儿常见染色体异常与开放性神经管缺陷的产前筛查与诊断技术标准第 2 部分:胎儿染色体异常的细胞遗传学产前诊断技术标准。新的行业标准尚未颁布,也给产前遗传咨询工作带来一些潜在风险。

## 4 展望

精准医学是运用新型客观的诊断方法从个体病人基因组数据库中鉴定致病突变,准确的变异解读和遗传咨询发挥的作用越来越重要,也越来越有挑战性。卫生管理部门应集合国情尽快确立遗传咨询师的执业体系、培训考核体系,明确遗传咨询师的责权利,以促进遗传咨询的健康快速发展。同时,遗传咨询以及基因行业标准要从国家层面制定并及时更新完善。

另外,以产前临床遗传服务领域为例,我国自主生产试剂较少,特别是产前筛查试剂及软件,我国自主的检测设备、试剂及软件几乎为零,因此国家应该鼓励国内有较好基础的生物和医疗企业进入产前筛查诊断市场。由于多数遗传性疾病发生率较低,考虑到数量少,经济效益的原因,多数产前诊断中心未开展发病低的罕见遗传病的常规诊断与咨询,因此可设立片区的中心实验室及完善的转诊制度,来扩大罕见遗传疾病的诊断咨询病种,提升诊断和咨询服务。

## 参 考 文 献

- [1] Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, et al. A new definition of genetic counseling: National society of genetic counselors' task force report[J]. *J Genet Couns*, 2006,15(2):77-83.
- [2] Wicklund CAL, Duquette DA, Swanson AL. Clinical genetic counselors: An asset in the era of precision medicine[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2018,178(1):63-67.
- [3] 曲文玉. 植入前遗传学诊断及筛查咨询[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2016,32(3):231-234.
- [4] Gordon ES, Babu D, Laney DA. The future is now: Technology's impact on the practice of genetic counseling[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2018, 178(1):15-23.
- [5] Bamshad MJ, Magoulas PL, Dent KM. Genetic counselors on the frontline of precision health [J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2018,178(1):5-9.
- [6] Chan IS, Ginsburg GS. Personalized medicine: Progress and promise[J]. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2011,12(12): 217-244.
- [7] 赵会全. 美国临床遗传学进展[J]. *国际遗传学杂志*, 2008, 31(5):74-78.
- [8] Stoll KA, Mackison A, Allyse MA, et al. Conflicts of interest in genetic counseling: Acknowledging and accepting[J]. *Genet Med*, 2017,19(8):864-866.
- [9] 黄尚志. 路漫漫其修远兮吾将上下而求索-关于临床遗传学二级学科建立的动议八年无结果的报告[C]. 第十二次全国医学遗传学学术会议, 洛阳, 2014.
- [10] 章远志, Nanbert Z. 中国目前的遗传咨询[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2006,38(1):33-34.
- [11] 中华人民共和国卫生部. 产前诊断技术管理办法[J]. *中国妇幼保健*, 2003,18(1):5-7.
- [12] Sui S. The practice of genetic counselling-a comparative approach to understanding genetic counselling in China[J]. *Biosocieties*, 2009,4(4):391-405.
- [13] 王和, 刘珊玲. 高龄妇女孕期遗传咨询及检查[J]. *实用妇产科杂志*, 2017,33(1):3-5.
- [14] 王彦林, 程蔚蔚. 高通量二代测序在预防出生缺陷产前诊断中的作用[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2016,(1):1-5.
- [15] 染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用协作组. 染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用专家共识[J]. *中华妇产科杂志*, 2014,49(8):570-572.
- [16] Maya I, Sharony R, Yacobson S, et al. When genotype is not predictive of phenotype: Implications for genetic counseling based on 21,594 chromosomal microarray analysis examinations[J]. *Genet Med*, 2017,20(1):128-131.
- [17] Layman LC. Essential genetics for the obstetrician/gynecologist[J]. *ObstetGynecolClin North Am*, 2000, 27(3): 555-566.

(收稿日期:2019-01-16)

编辑:宋文颖