

· 述评 ·

基因组医学时代出生缺陷与罕见病的预防控制

王剑^{1,2} 胥雨菲^{1,2} 傅启华^{2,3}

¹上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心遗传分子诊断科,上海 200127;²上海市儿科临床分子诊断重点实验室,上海 200127;³上海交通大学医学院儿科转化医学研究所,上海 200127

通信作者:傅启华,Email:qihuafu@126.com

【摘要】 出生缺陷与罕见病已成为重大公共卫生问题,早期防控和阻断是目前最有效的干预措施。近年来随着高通量测序等基因组检测技术的飞速发展,遗传性出生缺陷与罕见病的筛查和诊断水平得到了极大提高。本文从基因组学技术在孕前/胚胎植入前、产前、新生儿期各阶段的应用以及临床转化趋势等方面展开阐述,突显在基因组医学时代下构建早期精准预防控制体系的广阔前景。

【关键词】 基因组学; 出生缺陷; 罕见病; 三级防控; 测序

基金项目:国家自然科学基金(82071660)

Prevention and control of birth defects and rare diseases in the era of genomic medicine

Wang Jian^{1,2}, Xu Yufei^{1,2}, Fu Qihua^{2,3}

¹Department of Medical Genetics and Molecular Diagnostic Laboratory, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai JiaoTong University School of Medicine, Shanghai 200127, China; ²Shanghai Key Laboratory of Clinical Molecular Diagnostics for Pediatrics, Shanghai 200127, China; ³Pediatric Translational Medicine Institute, Shanghai JiaoTong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

Corresponding author: Fu Qihua, Email: qihuafu@126.com

【Abstract】 Birth defects and rare diseases have become major public health problems, and early prevention and control are the most effective interventions. In recent years, with the rapid development of genomic techniques such as high-throughput sequencing, the level of screening and diagnosis of genetic birth defects and rare diseases has been greatly improved. This article reviews the application of genomic technologies in the pre-pregnancy, preimplantation, prenatal and neonatal stages, as well as the trend of clinical transformation, highlighting the broad prospects of constructing an early and precise prevention and control system in the era of genomic medicine.

【Key words】 Genomics; Birth defects; Rare diseases; Three level of prevention; Sequencing

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82071660)

出生缺陷是指婴儿出生前发生的异常,包括结构异常(如先天性畸形)、功能异常(如视听障碍)或代谢异常(如代谢酶缺陷)。根据国家卫生部发布的《中国出生缺陷防治报告(2012)》,我国出生缺陷

的发病率为 5.6%,每年新增约 90 万例。出生缺陷的发病与遗传和环境等因素相关^[1]。在病因诊断明确的出生缺陷患者中,94.4%是由染色体异常和基因变异所致^[2]。罕见病是指患病率<1/500 000 或

DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20210427-00420

收稿日期 2021-04-27 本文编辑 韩锟

引用本文:王剑,胥雨菲,傅启华.基因组医学时代出生缺陷与罕见病的预防控制[J].中华预防医学杂志,2021,55(9):1023-1027. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20210427-00420.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



新生儿发病率 < 1/10 000 的一类疾病^[3]。由于我国人口基数庞大且病种繁多,罕见病在我国并不“罕见”,预计约有 2 000 万患者。遗传缺陷占罕见病成因的比例高达 71.9%^[4]。出生缺陷和罕见病均存在病因诊断困难、缺乏有效治疗手段、致死/致残率高等特点,严重影响患者的生存和生活质量,给家庭带来巨大痛苦和经济负担^[5-6]。出生缺陷和罕见病已成为影响人口素质和群体健康水平的公共卫生问题。由于大部分患者有遗传基础,早期筛查和诊断对这类疾病的预防控制具有重要的科学价值和社会意义。目前因单一医疗机构病例稀少、不同机构之间诊断水平参差不齐等客观原因,早期防控的实验流程和质量亟需标准化。因此在步入基因组医学时代的背景下,建立标准完善的三级防控体系(图 1),是有效防止/降低出生缺陷和罕见病发生的关键。

一、基因组医学技术在三级防控中的应用

1. 产后新生儿筛查降低致残风险——三级防控:新生儿疾病筛查是指在新生儿期对一些后果严重,且早期诊治能最大程度避免或减轻危害的疾病进行群体筛查。新生儿足跟血筛查、串联质谱筛查(tandem mass spectrometry, MS/MS)和新生儿听力筛查等是目前常规开展的筛查项目。国内新生儿筛查疾病以苯丙酮尿症、先天性甲状腺功能减低症等为主,不同地区根据地域高发病种采用各自特定的筛查手段^[7]。随着基因测序技术的飞速发展,应用全外显子组测序(whole-exome sequencing, WES)和全基因组测序(whole-genome sequencing, WGS)作为新辅助手段的前景受到广泛关注^[8-12]。2020 年,Adhikari 等^[9]报道了应用 WES 大规模检测新生儿遗传代谢病的效果评价,指出将 WES 作为 MS/MS 初筛阳性后的二阶补充手段可大大降低

MS/MS 的假阳性率。传统的物理筛查无法发现迟发性和药物性耳聋,近年来我国多地开展了遗传性耳聋的基因筛查项目。2019 年 Wang 等^[10]研究联合手段筛查新生儿听力障碍的效用,结果表明相较于物理筛查,基因检测能额外发现 13% 的漏检患者以及 0.23% 携带药物性耳聋易感基因变异的新生儿。综上,基因检测可提高新生儿筛查的效率,有助于早期及时的诊断和积极有效的干预和监测^[12]。

2013 年美国国立卫生研究院资助了包括新生儿测序计划(BabySeq Project)在内的 4 个项目,旨在探索基因组测序在新生儿筛查中的应用^[11]。然而,尽管新生儿疾病全基因组筛查可以检测出目前无法识别的各种疾病预期风险,但其临床适用性和伦理问题如不明确意义变异的解读、干预治疗的可行性、给患者家庭带来的经济、心理负担、假阴/阳性质控问题以及公共卫生经济的考量等使其全面推行实施受阻,尚待更多的研究和法规来明确和监管。因此,基因筛查目前仅为新生儿筛查的补充手段,不能取代现行常规筛查方法^[13]。

2. 产前筛查和诊断减少严重缺陷儿出生——二级防控:产前筛查和诊断将预防控制窗口提前至胎儿阶段。常规产前筛查项目包括孕期血清学筛查和超声检查等。与传统血清学筛查相比,无创产前检测(noninvasive prenatal testing, NIPT)是对孕妇血液中游离的胎儿 DNA 测序,灵敏度、特异性更优,同时避免不必要的侵入型产前检查,已经成为胎儿非整倍染色体疾病筛查的重要手段^[14]。如今 NIPT 的检测范围不断扩大,从早期主要涉及 21, 18, 13 号染色体三体到染色体微缺失、微重复等综合征疾病的筛查^[15]。随着测序手段和滋养层分离胎儿来源细胞等技术的不断发展和应用,NIPT 在胎儿性染色体异常、微缺失、微重复检测的灵敏度

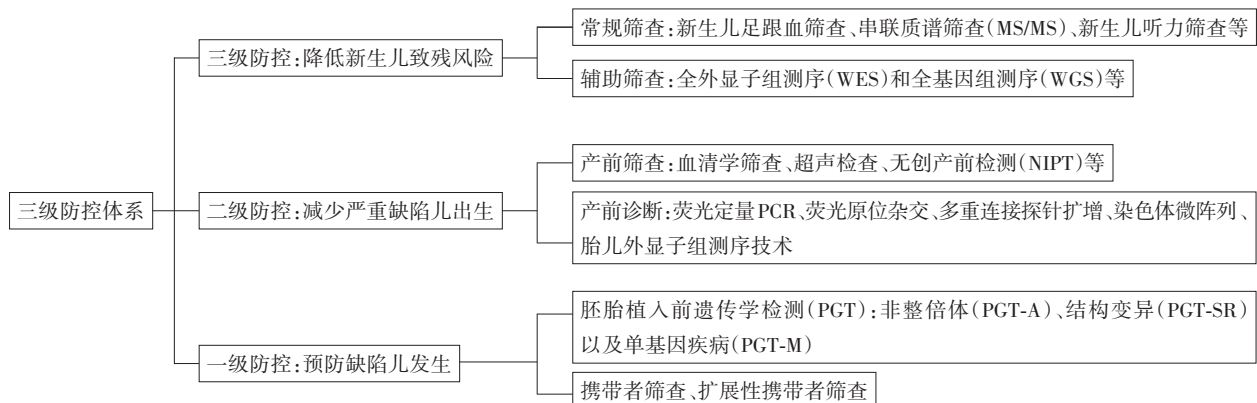


图 1 出生缺陷与罕见病的三级防控体系示意图

得到了很大的提高,而且检测时间窗口也得以提前,为临床诊断和决策预留充足的时间^[16-18]。此外,基于环化单分子扩增和重测序、靶向扩增游离 DNA 目标片段等技术,NIPT 可以逐渐运用于单个碱基变异疾病的筛查,拓宽了 NIPT 检测的疾病谱^[19]。

分子诊断方法已成为产前诊断的重要组成部分,包括荧光定量聚合酶链式反应、荧光原位杂交、多重连接探针扩增以及染色体微阵列等。2020 年美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)发表胎儿外显子组测序技术在产前诊断中的应用指南,指出胎儿外显子组测序技术适用于超声检查提示异常,而染色体核型和染色体微阵列结果为阴性的病例^[20]。研究发现^[21],WES 有效提高了检出率和产前诊断的准确性,约 10% 基因芯片阴性的病例可被检测到致病性遗传变异。然而,基于 WES 的产前诊断在临床实践中仍面临着诸多挑战,如不明确意义变异的解读、伦理问题、局限性和意外发现等,需要多学科团队严格遵守规范指南逐步开展^[22]。

3. 胚胎植入前遗传学检测和孕前携带者筛查预防缺陷儿发生——一级防控:产前诊断技术虽然可降低缺陷儿出生率,但终止妊娠、反复流产等不良孕史也会造成母亲生理和心理的创伤,孕前干预可以从源头阻断遗传病的垂直传递。植入前胚胎遗传学检测(preimplantation genetic testing, PGT)可以在胚胎或配子时期进行分子遗传学筛查和诊断,包括非整倍体(PGT for aneuploidies, PGT-A)、结构变异(PGT for chromosomal rearrangements, PGT-SR)以及单基因疾病(PGT for monogenic diseases, PGT-M),涉及荧光原位杂交、微阵列分析和二代测序等技术手段^[23]。2018 年我国《胚胎植入前遗传学诊断/筛查专家共识》^[24]指出植入前遗传学筛查(preimplantation genetic screening, PGS)即 PGT-A 适用于超过 38 岁的女性、不明原因反复自然流产/种植失败和严重畸精子症者;PGT-SR 的适应证为携带染色体结构异常者;而 PGT-M 则为具有单基因遗传病高风险和需要人类白细胞抗原配型者^[23]。近年来,我国学者在 PGT 领域逐步积累经验,建立了等位基因突变的非整倍体测序与连锁分析方法等突破性技术^[25-26],已有多家中心运用 PGT 技术阻断多种遗传病的实例报道^[23, 25]。理论上,PGT 可应用于所有孟德尔疾

病,但其仍存在很多技术难点和潜在的伦理问题需要摸索和规范。

携带者筛查旨在及时发现携带致病变异的无症状个体,以便提供合适的生育指导。例如广西壮族自治区人群近 1/4 携带地中海贫血的致病基因突变,而携带者筛查是预防地中海贫血的最有效措施之一^[27]。不同地区人群存在不同携带者基线水平,过去携带者筛查主要在部分地区针对严重的隐性遗传病开展。随着基因组医学时代的到来,已发展为包含数十种甚至数百种疾病的扩展性携带者筛查^[28]。凭借高效的筛查模式,国外多家医疗中心将其纳入临床常规检测项目^[29]。然而,扩展性携带者筛查仍面临诸多挑战,我国缺乏具体的指导方针和共识,因此,目前尚未被普遍应用于临床实践中。

二、新时代下基因组学临床转化的趋势

基因组学技术的发展将遗传性出生缺陷与罕见病的诊断和防控推向了新的高度。然而,超过 50% 的病例经当前遗传学技术的检测后仍难以被诊断,例如不涉及 DNA 序列改变的表观遗传疾病^[30]。基因组中表观遗传变异广泛存在,部分会影响遗传病致病基因的表达,如基因组印迹、染色质重塑、非编码 RNA 调控等,其中 DNA 甲基化是最常见的表观遗传学现象^[31]。2019 年 Aref-Eshghi 等^[32]将全基因组 DNA 甲基化分析成功应用于常规遗传学检查未能诊断的患者中以确定患者存在表观遗传修饰异常,从而提高了遗传病的诊断率。其他表观遗传检测方法如染色质免疫沉淀测序技术、开放染色质状态分析等,目前主要应用于科学研究,有待进一步临床转化,助力未来更全面的病因诊断。此外,新检测技术的不断突破也为罕见遗传病的防控带来新的前景。如单细胞全基因组测序能检测单个细胞中的染色体异常和碱基突变,包括单个精子/卵细胞全基因组测序和转录组测序,凭借其高准确性、高基因组覆盖率等技术优势,已逐步应用于生殖医学领域^[33-35]。单细胞基因组扩增技术和深度测序的结合不仅能阐明更多遗传病的发病机制,也可有助于出生缺陷和罕见病的高通量筛查和诊断。对基因组数据的深入挖掘和解读也可进一步理解非编码区变异、特殊结构变异和三核苷酸重复动态突变等致病意义,由此产生的海量多组学数据有赖生物信息学和人工智能等共同协作以实现高精度自动分析和注释。

三、结语与展望

基因组学技术逐渐地从基础研究转化至临床

应用,促进对遗传性出生缺陷/罕见病的早期筛查诊断和精准防控,为降低出生缺陷和罕见病发生率、完善三级防控综合体系、实现人口素质整体提高提供了广阔的前景。然而,基因组学技术在不断发展的同时也面临着诸多挑战,如检出不明确意义变异的解读、标准化流程/规范的缺如、中国人群基因组数据库的资源共享受限等问题。因此,为了充分发挥基因组学在科研和临床实践中的巨大潜力,未来需要在跨学科协作、政策法规等多个方面不断更新完善,以确保更全面地了解疾病的发病机制、表型与基因型的相关性等,推动建立新的、更规范、更个体化的预防和治疗策略,最大程度从根源阻断疾病的发生,造福更多的患者。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Khokha MK, Liu KJ, Wallingford JB. Challenges and opportunities at the interface of birth defects, human genetics and developmental biology[J]. *Development*, 2020, 147(21):dev197871. DOI: 10.1242/dev.197871.
- [2] Feldkamp ML, Carey JC, Byrne JLB, et al. Etiology and clinical presentation of birth defects: population based study[J]. *BMJ*, 2017, 357:j2249. DOI: 10.1136/bmj.j2249.
- [3] 马端,李定国,张学,等.中国罕见病防治的机遇与挑战[J]. *中国循证儿科杂志*, 2011, 6(2):81-82. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2011.02.001.
- [4] Nguengang WS, 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.
- [5] Haendel M, Vasilevsky N, Unni D, et al. How many rare diseases are there[J]? *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(2): 77-78. DOI: 10.1038/d41573-019-00180-y.
- [6] Kaufmann P, Pariser AR, Austin C. From scientific discovery to treatments for rare diseases—the view from the National Center for Advancing Translational Sciences-Office of Rare Diseases Research[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2018, 13(1): 196. DOI: 10.1186/s13023-018-0936-x.
- [7] 孔元原,张玉敏,丁辉.新生儿疾病筛查概况与进展[J]. *中华预防医学杂志*, 2011, 45(10):954-956. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2011.10.023.
- [8] Botkin JR, Rothwell E. Whole genome sequencing and newborn screening[J]. *Curr Genet Med Rep*, 2016, 4(1): 1-6. DOI: 10.1007/s40142-016-0084-3.
- [9] Adhikari AN, Gallagher RC, Wang Y, et al. The role of exome sequencing in newborn screening for inborn errors of metabolism[J]. *Nat Med*, 2020, 26(9): 1392-1397. DOI: 10.1038/s41591-020-0966-5.
- [10] Wang Q, Xiang J, Sun J, et al. Nationwide population genetic screening improves outcomes of newborn screening for hearing loss in China[J]. *Genet Med*, 2019, 21(10):2231-2238. DOI: 10.1038/s41436-019-0481-6.
- [11] Holm IA, Agrawal PB, Ceyhan-Birsoy O, et al. The BabySeq project: implementing genomic sequencing in newborns[J]. *BMC Pediatr*, 2018, 18(1): 225. DOI: 10.1186/s12887-018-1200-1.
- [12] Farnaes L, Hildreth A, Sweeney NM, et al. Rapid whole-genome sequencing decreases infant morbidity and cost of hospitalization[J]. *NPJ Genom Med*, 2018, 3: 10. DOI: 10.1038/s41525-018-0049-4.
- [13] 张伟然,赵正言.新生儿疾病基因筛查研究进展[J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(12):1033-1037. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20200614-00620.
- [14] Gregg AR, Gross SJ, Best RG, et al. ACMG statement on noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy[J]. *Genet Med*, 2013, 15(5): 395-398. DOI: 10.1038/gim.2013.29.
- [15] Yin L, Tang Y, Lu Q, et al. Application value of NIPT for uncommon fetal chromosomal abnormalities[J]. *Mol Cytogenet*, 2020, 13:39. DOI: 10.1186/s13039-020-00508-z.
- [16] Rechitsky S, Kuliev A, San Ramon G, et al. Single-Molecule Sequencing: A New Approach for Preimplantation Testing and Noninvasive Prenatal Diagnosis Confirmation of Fetal Genotype[J]. *J Mol Diagn*, 2020, 22(2): 220-227. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2019.10.001.
- [17] Jain CV, Kadam L, Dijk MV, et al. Fetal genome profiling at 5 weeks of gestation after noninvasive isolation of trophoblast cells from the endocervical canal[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(363): 363re4. DOI: 10.1126/scitranslmed.aah4661.
- [18] Bianchi DW, Chiu RWK. Sequencing of Circulating Cell-free DNA during Pregnancy[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(5):464-473. DOI: 10.1056/NEJMra1705345.
- [19] Han M, Li Z, Wang W, et al. A quantitative cSMART assay for noninvasive prenatal screening of autosomal recessive nonsyndromic hearing loss caused by GJB2 and SLC26A4 mutations[J]. *Genet Med*, 2017, 19(12): 1309-1316. DOI: 10.1038/gim.2017.54.
- [20] Monaghan KG, Leach NT, Pekarek D, et al. ACMG Professional Practice and Guidelines Committee. The use of fetal exome sequencing in prenatal diagnosis: a points to consider document of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [J]. *Genet Med*, 2020, 22(4):675-680. DOI: 10.1038/s41436-019-0731-7.
- [21] Petrovski S, Aggarwal V, Giordano JL, et al. Whole-exome sequencing in the evaluation of fetal structural anomalies: a prospective cohort study[J]. *Lancet*, 2019, 393(10173): 758-767. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32042-7.
- [22] Lord J, McMullan DJ, Eberhardt RY, et al. Prenatal Assessment of Genomes and Exomes Consortium. Prenatal exome sequencing analysis in fetal structural anomalies detected by ultrasonography (PAGE): a cohort study[J]. *Lancet*, 2019, 393(10173): 747-757. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31940-8.
- [23] 黄荷凤,徐晨明,王璐璐.我国通过植入前胚胎遗传学检测技术阻断罕见遗传病的发展现状[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(1):10-15. DOI: 10.19538/j.fk2020010102.
- [24] 《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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2018.02.001.
- [25] Yan L, Huang L, Xu L, et al. Live births after simultaneous avoidance of monogenic diseases and chromosome abnormality by next-generation sequencing with linkage

- analyses[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(52): 15964-15969. DOI: 10.1073/pnas.1523297113.
- [26] Huang L, Bogale B, Tang Y, et al. Noninvasive preimplantation genetic testing for aneuploidy in spent medium may be more reliable than trophectoderm biopsy [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(28):14105-14112. DOI: 10.1073/pnas.1907472116.
- [27] 谢丹尼, 黄莉, 曾桂春, 等. 广西部分地区地中海贫血的筛查与监测网的建立[J]. 中国优生与遗传杂志, 2002, 10(4): 112-113. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9534.2002.04.076.
- [28] Kraft SA, Duenas D, Wilfond BS, et al. The evolving landscape of expanded carrier screening: challenges and opportunities[J]. Genet Med, 2019, 21(4): 790-797. DOI: 10.1038/s41436-018-0273-4.
- [29] Rothwell E, Johnson E, Mathiesen A, et al. Experiences among Women with Positive Prenatal Expanded Carrier Screening Results[J]. J Genet Couns, 2017, 26(4):690-696. DOI: 10.1007/s10897-016-0037-8.
- [30] Boycott KM, Rath A, Chong JX, et al. International Cooperation to Enable the Diagnosis of All Rare Genetic Diseases[J]. Am J Hum Genet, 2017, 100(5):695-705. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.04.003.
- [31] Garg P, Jadhav B, Rodriguez OL, et al. A Survey of Rare Epigenetic Variation in 23, 116 Human Genomes Identifies Disease-Relevant Epivariations and CGG Expansions[J]. Am J Hum Genet, 2020, 107(4):654-669. DOI: 10.1016/j.ajhg.2020.08.019.
- [32] Aref-Eshghi E, Bend EG, Colaiacovo S, et al. Diagnostic Utility of Genome-wide DNA Methylation Testing in Genetically Unsolved Individuals with Suspected Hereditary Conditions[J]. Am J Hum Genet, 2019, 104(4): 685-700. DOI: 10.1016/j.ajhg.2019.03.008.
- [33] Zong C, Lu S, Chapman AR, et al. Genome-wide detection of single-nucleotide and copy-number variations of a single human cell[J]. Science, 2012, 338(6114): 1622-1626. DOI: 10.1126/science.1229164.
- [34] Lu S, Zong C, Fan W, et al. Probing meiotic recombination and aneuploidy of single sperm cells by whole-genome sequencing[J]. Science, 2012, 338(6114):1627-1630. DOI: 10.1126/science.1229112.
- [35] Yan L, Yang M, Guo H, et al. Single-cell RNA-Seq profiling of human preimplantation embryos and embryonic stem cells[J]. Nat Struct Mol Biol, 2013, 20(9):1131-1139. DOI: 10.1038/nsmb.2660.



中 華 醫 學 會

