

扩展性携带者筛查的应用与挑战

马君^{1*}, 师娟子², 屈鹏飞²

¹西安医学院研究生处, 陕西 西安

²西北妇女儿童医院生殖中心, 陕西 西安

收稿日期: 2022年8月7日; 录用日期: 2022年8月29日; 发布日期: 2022年9月9日

摘要

携带者筛查是一种是将人群中具有风险基因型的个体检测出来的手段, 即当某种遗传病在某一群体中发病率较高, 为预防该病在该群体中的发生, 可采用的经济、准确可靠的方法。其利用基因检测技术, 检测更多常染色体疾病以及X-连锁隐性遗传病。携带者筛查目前存在诸多争议, 但近年来辅助生殖技术的发展及应用, 携带者筛查这一技术的普及对于患者来说, 意义重大。本文就携带者筛查的发展、临床诊疗意义及所面临的伦理挑战进行综述。

关键词

扩展性携带者筛查, 携带者筛查, 辅助生殖技术, 发展, 挑战

Applications and Challenges of Expanded Carrier Screening

Jun Ma^{1*}, Juanzi Shi², Pengfei Qu²

¹Graduate Department, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Reproductive Center, Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Aug. 7th, 2022; accepted: Aug. 29th, 2022; published: Sep. 9th, 2022

Abstract

Carrier screening is a method to detect individuals with risk genotypes in the population. When a certain genetic disease has a high incidence in a certain group, it is an economical, accurate and reliable method to prevent the occurrence of the disease in this group. Expanded carrier screening utilizes the latest genetic testing technology to detect more autosomal disorders as well as X-linked

*通讯作者。

recessive disorders. There are many controversies in carrier screening. Due to the development and application of assisted reproductive technology in recent years, the popularization of carrier screening is of great significance to patients. This article reviews the development, clinical significance and ethical challenges of carrier screening.

Keywords

Expanded Carrier Screening, Carrier Screening, Assisted Reproductive Technology, Development, Challenges

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

遗传疾病是影响人类健康的重要因素,2012年中华人民共和国卫生部发布了中国出生缺陷防治报告,其显示我国每年新增缺陷儿约有90万人[1]。更有研究发现每年新发遗传疾病约一百种[2]。基因遗传疾病对于新生儿影响巨大,占婴儿死亡率的10% [3]。而主要导致胎儿发育异常的因素为遗传因素及环境因素,而遗传因素可在妊娠前进行检测。在我国因人口基数庞大导致每年新增出生缺陷人口数量巨大,可见进行产前携带者筛查尤其重要。

携带者筛查(Expanded carrier screening, ECS)作为一种有效检测方法,可同时筛查个人或夫妻的多种常染色体遗传疾病以及X-连锁隐性遗传疾病,传统意义上的携带者筛查是针对种族或者是家族史中的特定遗传疾病的检测方法[4] [5] [6]。Sanger等在20世纪70年代中期发明了DNA末端终止法测序技术,但此检测技术高度依赖电泳分离技术,检测效率低的同时也无法降低检测成本[7]。基于基因检测技术携带者筛查于2009年首次出现在欧美国家[8],近40年的发展,其所依赖的基因测序技术经历了三代演变,自一代测序技术诞生后,相继出现高通量测序(二代测序; next-generation sequencing, NGS)以及三代测序等目前主流检测技术,而三代测序技术可在保证低价的同时又能检测更多的基因,使得ECS有普及化的可能[9] [10]。那么检测人群又该如何筛选,从最近的10年的发展趋势可以看出,育龄期妇女对于ECS的需求以及接受度较高,这类人往往较为关注自身以及伴侣是否携带遗传疾病基因,对于自身所携带的基因对于妊娠结局的影响尤为关注[11] [12] [13] [14]。有相关文献称欧洲的生育诊所已经将ECS作为常规基础检测服务,更多的医疗机构也在考虑类将ECS作为常规检测手段[15]。本文主要想探讨如果将ECS作为基础检查,那么相应的伦理以及实施问题将随之显现,大量提供ECS服务时,所产生的困难又将如何克服[16] [17] [18] [19]?

2. 背景与发展

在过去的20年中,人类已经发现超过1300种常染色体疾病或X-连锁隐性遗传病,这些疾病对人类的健康以及预期寿命的影响极大[2]。然而常染色体隐性遗传病的携带者,通常没有任何疾病显性症状,且目前人们对于基因疾病认识不足,很少有人会进行基因检测,所以普通人难以发现自己是否为携带者。一对携带常染色体致病基因的夫妻,每次妊娠他们的后代都有1/4的可能性遗传这两种突变基因并发病。当一名女性有X染色体遗传疾病时,她的男性后代都有1/2的风险会受到影响。有研究统计,普通人群中每100对夫妇中至少有1对夫妇有生下严重隐性遗传疾病孩子的风险。一些人认为生下患有严重隐性

疾病孩子的风险在 0.25%到 0.5%之间,这相当于一个 37 岁妇女产下唐氏综合症患儿的风险[20],这种风险并不是每一个家庭都可承担。但基因检测不是一劳永逸的,需明确的是产前进行携带者筛查并不可杜绝一切风险,生下一个有基因遗传疾病的孩子,可能是携带者父母的遗传,但也有小部分几率是胎儿自生变异的结果,而携带者筛查只能检测携带者风险,对于新生变异的出现无法检测,但这部分患儿相对较少,基因疾病仍然是导致缺陷儿的主要原因。从人类遗传规律中不难看出对于特定人群,基因筛查是非常有必要的。目前存在一些基因普查的案例,如在特定隐性疾病高发的少数民族地区,当地政府会对所有成员进行携带者。此类筛查不同于产前检测,家族中是无遗传疾病病史仍需筛查。还比如在地中海地区会对特定人群进行地中海贫血携带者筛查[21]。以及德裔犹太人普遍进行婚前 Tay-Sachs 病携带者筛查,后续跟踪研究此疾病发病率降低 90% [22]。

我国对遗传疾病的检测往往是单一的、特定的,例如地中海贫血、遗传学耳聋、唐氏综合症等[23] [24] [25]。国外 ECS 发展较快,欧洲的一些生育诊所会向接受试管婴儿或其他辅助生殖技术的夫妇提供孕前 ECS [15],在 2015 年, Martin 等研究显示,对 138 对生殖中心的患者夫妇进行了超过 600 种疾病表型的孕前 ECS 检测后,其中有 7 对夫妇为携带者[12]。2020 年复旦大学妇产科医院等机构进行了中国不孕人群中扩展性携带者筛查,在对 2923 名接受 IVF 助孕个体(1462 对夫妻)进行携带者筛查后发现,其中 46.73%的人是 135 种疾病中至少 1 种疾病的携带者。2.26% (n = 33)被确定为有生育风险的夫妻[26]。综上所述 ECS 本身具有非常明显的优势,其相较于单基因疾病胚胎植入前遗传学检测(PGT-M)价格低廉,操作简便,避免对胚胎造成损伤。因此一些健康专家和生殖顾问认为 ECS 比孕前携带者筛查(Pre-pregnancy carrier screening, PCS)更实用[2]。这些优点使得 ECS 接受度在逐渐提高。如果可以得到广泛应用,对于寻求 IVF 帮助的人或是想要了解自身是否携带致病基因的普通大众来说都意义重大[27]。

本文还将探讨辅助生殖技术与 ECS 之间的关系,目前接受生殖技术的人群在逐年增加,仅在欧洲国家就有 2%~6%的分娩是通过人类辅助生殖技术(Assisted reproductive technology, ART)实现的[28]。大部分接受 ART 的夫妇对于携带者筛查表现出更大的兴趣,这些群体早已经历了促排,取卵以及移植的全过程或某一过程,承担着情感以及经济上的巨大负担,而这一技术不但可提高生育健康孩子的机会,且在治疗周期中加入携带者筛查极其方便只需进行血液采集。Franasiak 等人就指出“孕前基因检测与咨询对于不孕症患者来说尤为重要” [29]。目前有一些针对中国 ECS 筛查可行性的研究,2109 年有研究对中国 34 个种族的 10,476 对夫妻进行 12 个基因的疾病的携带者筛查,结果显示携带者筛查可以完美替代单基因疾病筛查[30]。从技术,价格以及检测结果来看,ECS 存在巨大发展潜力,但此检查尚未得到普及,究其原因该项检查在实施过程中的规范化、伦理问题以及检测前后专业咨询标准均无统一标准。本文将首先概述 ECS 相关技术的发展,再结合欧美国家相关指南对 ECS 检测以及咨询过程中的问题进行阐述,为国内逐渐成熟的 ECS 提供伦理上的思考。

3. 指南变化

随着携带者筛查的普及,让临床工作者意识到此项技术的发展面临着诸多开展以及伦理问题,一些国外机构相继给出指南指导临床工作,2013 年 ACMG (The American College of Medical Genetics and Genomics)就给出指导,指出携带者筛查所筛查的疾病必须是后续可以做产前诊断的疾病,同时在开展携带者筛查前后需要接受遗传咨询[31]。2015ACM 联合 ACOG、NSGC、PQF、SMFM 五家权威发布联合声明建议携带者筛查最好在孕前进行,备孕期携带者筛查可以夫妇一方先筛查,结果为阳性后其配偶再进行筛查;也可以夫妇双方同时进行筛查,孕期携带者筛查则建议夫妇同时进行,这样更加有利于在产前检测阶段进行产前诊断与生育选择[11]。2017 年 ACOG 建议进行携带者筛查的最佳时间为孕前,所有有生育要求者和(或)早孕的女性都应该进行高发遗传病的携带者筛查,同时妇产科医生应该建立一个标

准, 给予适龄女性提供携带者筛查咨询, 包括告知检测者孕前携带者筛查并不能代替新生儿筛查, 以及根据受检者纳入标准进行检测人群选择[32]。不难看出几次指南越来越详细的指出了筛查的最佳时间为孕前进行, 适用人群也从一开始的高危人群转向普通大众, 这说明携带者筛查将不再是一种小范围的检查, 最为重要的是在筛查的前后都应给予患者相应的咨询, 让患者对于检查本身以及检查结果都有充分地了解, 这些指南给予临床工作以重要指导意义。在我国有关机构目前还未给出专业且全面的遗传病携带者筛查指南或专家共识, ECS 目前虽还未成为主流检查, 但在研究人员的不断努力下这项技术快速发展并取得了一定成果[16] [17] [33]。

4. 挑战

4.1. 如何规范化 ECS 产品

既然已经有指南指导为何 ECS 仍然难以普及, 主要原因在于基因疾病极其复杂且多样, 市面上很多检测公司拥有 ECS 的检测技术, 但其包含的疾病种类却大相径庭, 因此临床开展此类项目很难实现。现有一些标准对疾病种类进行了规范, 根据资料显示, 目前对于检测疾病的种类已有初步共识即此疾病[32] [34]: 第一为早发且症状严重需救治的疾病; 第二在人群中携带率较高的疾病(携带率 > 1%); 第三此疾病的基因表型确定; 第四产前可诊断的疾病; 第五不包括成年发病的疾病。但目前这些共识并不能对基因检测公司进行约束, 一些公司在设计筛查项目的过程中会加入公司内部理解, 这就导致了产品与产品之间相差巨大。检测相差无几的疾病项目, 也会存在报告基因突变位点不同的问题。综上所述, 想要普及 ECS, 我国需在他国的基础上通过正规国家机构, 成立专家组, 按中国人基因疾病特点对疾病的种类以及检测基因位点进行规范化, 再投入市场进行数据收集, 从而达到规范此类项目的目的。

4.2. 受检者纳入及筛查前后咨询、伦理问题

目前对于携带者筛查纳入哪些人群《遗传病携带者筛查》[34]指南给出答案即: 1) 关键点在于普及信息, 需要向所有孕妇提供此类检测相关知识信息; 2) 筛查的最佳时机为孕前; 3) 家族中有遗传病史的需针对此疾病进行检测; 4) 夫妻一方为携带者则需对另一方检测; 5) 如果条件允许建议夫妻同查; 6) 产前筛查与新生儿筛查互不取代对方价值; 7) 患者可以拒绝此类筛查。换言之此项技术尤其适用于想要接受辅助生殖技术帮助的人群及所有孕前人群。在此时间段进行检测可以充分的向受检者进行检测结果的解释, 并且给予患者最大的生育选择权。

然而基因突变非常多样, ECS 通常对于不确定位点突变的报告很谨慎, 这对于后续咨询其实是非常困难的, 对于不确定突变位点医务人员需要对其做出解释, 但此类突变致病与否需要多方评估。除了基因突变所产生的咨询困难, 还有一些医务人员难以干预的情况存在, 假设一对夫妻在知道他们有遗传疾病的前提下, 他们是否会进行检测避免生下患儿。这个问题不只是由 ECS 所引发的, 目前正在广泛使用的 PCS 也同样面临这种伦理问题。一些夫妇迫切的想要孕育下一代, 为了生育后代有可能会忽略一切风险, 而医务人员只能进行建议性指导, 无法强迫患者检测, 这样一来不论是对他们还是对国家来说都是极大的负担。再假设一对夫妻既往没有家族遗传病史, 他们没有义务行孕前 ECS, 结果却生下患有基因疾病的后代, 这一结局对于这对夫妻和他们的家庭来说都难以接受且会造成不可承受的后果。如果医务人员能够建议他们行孕前 ECS, 让他们以及双方的家族成员及时了解家族中携带致病基因的情况。当夫妇双方一方为携带者且婚前并未检测出时, 这对夫妻是否能够承受此结果, 也许此结果会导致家庭关系不稳定, 造成医患关系紧张。不难看出检测前后的咨询及伦理问题非常复杂, 那么医务人员如何建议甚至坚持让患者进行孕前 ECS? 首先需要明确的是当确定一对夫妇为携带者时, 医务人员将建议他们使用 PGT-M、配子捐赠或产前诊断, 但这种专业的“建议”又如何与生育的自主权相平衡[35]? 一对夫妻

能否孕育下一代不能仅仅关注他们是否为致病基因携带者，主要还是与他们所携带致病基因严重程度相关[36]。建议的尺度每个医生也许都有自己的标准，这就需要国家相关部门机构进行咨询规范，这一系列问题都有待在今后临床工作中逐步解决。当检测普及时希望医务人员能够就携带者的情况做出合理解释，向他们提供最合适的辅助生殖技术帮助，无论这对夫妇的决定是什么，他们在诊疗过程中都可以得到医务人员的帮助。可以看出 ECS 所产生的道德伦理对于父母以及专业人员都有影响，在整个筛查以及咨询过程中不可忽视。

5. 结论

目前携带者筛查在技术上已经有了质的突破，检测时间以及花费在进一步降低，我们与欧美国家之间的差距主要是群众认知落后以及检测前后的咨询水平较低。

在临床工作中，对于接受筛查的夫妇选择检测时间，解读检测报告并针对报告提供给患者合理的诊疗方案对于每一个临床医生来说都仍需要不断实践。携带者筛查的商品化、大众接受度、检测前后咨询、以及伦理等问题都有待解决。然而在国内多生殖中心以及产科的努力下，携带者筛查将在辅助生殖及产前遗传疾病检测中发挥其巨大作用。携带者筛查不仅需要临床医生和遗传学专家的参与推广，还需要国家对此项检查的开展提供相应政策以及医疗帮助。一些国家在进行携带者筛查后确实降低了国内的某些缺陷儿出生率，以色列国家卫生部在 2015~2017 年间，进行了 919,820 次携带者筛查基因检测。2014~2017 年出生的脊髓性肌萎缩症患者的观察人数减少了 57% [37]。可见国家对于遗传携带者筛查项目的影响是巨大的。

而不孕症患者又不同于普通患者，向不孕症患者提供携带者筛查时，相关部门机构应该结合临床对于此项技术的应用进行规范及反思。例如，如何从寻求辅助生殖技术帮助的夫妇中筛出对 ECS 有兴趣的夫妇，他们在得知结果为阳性时又将做出何样的选择，筛查对他们来说利弊如何权衡，医生的责任与患者的生育自主权还存在哪些矛盾，以及筛查疾病范围如何划定。国内也有相关文章建议我国开展携带者筛查时，应当联合政府、医学协会、遗传学协会、医疗机构，在多方努力下向大众提供合理化、合法化、统一化、规范化的携带者筛查[38]。如果携带者筛查能够为大众所熟知，这对于提升出生人口质量，降低出生缺陷，构建“健康中国”将意义重大。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 中国出生缺陷防治报告(2012) [R]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 2012.
- [2] Henneman, L., Borry, P., Chokoshvili, D., *et al.* (2016) Responsible Implementation of Expanded Carrier Screening. *European Journal of Human Genetics*, **24**, E1-E12. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.271>
- [3] Kumar, P., Radhakrishnan, J., Chowdhary, M.A., *et al.* (2001) Prevalence and Patterns of Presentation of Genetic Disorders in a Pediatric Emergency Department. *Proceedings of the Mayo Clinic Proceedings*, **76**, 777-783. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)63220-5](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(11)63220-5)
- [4] Chokoshvili, D., Vears, D. and Borry, P. (2018) Expanded Carrier Screening for Monogenic Disorders: Where Are We Now? *Prenatal Diagnosis*, **38**, 59-66. <https://doi.org/10.1002/pd.5109>
- [5] Langlois, S., Benn, P. and Wilkins-Haug, L. (2015) Current Controversies in Prenatal Diagnosis 4: Pre-Conception Expanded Carrier Screening Should Replace All Current Prenatal Screening for Specific Single Gene Disorders. *Prenatal Diagnosis*, **35**, 23-28. <https://doi.org/10.1002/pd.4532>
- [6] Van Der Hout, S., Dondorp, W. and De Wert, G. (2019) The Aims of Expanded Universal Carrier Screening: Autonomy, Prevention, and Responsible Parenthood. *Bioethics*, **33**, 568-576. <https://doi.org/10.1111/bioe.12555>
- [7] Sanger, F. (1988) Sequences, Sequences, and Sequences. *Annual Review of Biochemistry*, **57**, 1-29. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.57.070188.000245>
- [8] Srinivasan, B.S., Evans, E.A., Flannick, J., *et al.* (2010) A Universal Carrier Test for the Long Tail of Mendelian Disease. *Reproductive BioMedicine Online*, **21**, 537-551. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2010.05.012>

- [9] 田李, 张颖, 赵云峰. 新一代测序技术的发展和应[J]. 生物技术通报, 2015, 31(11): 1-8.
- [10] Rothberg, J.M. and Leamon, J.H. (2008) The Development and Impact of 454 Sequencing. *Nature Biotechnology*, **26**, 1117-1124. <https://doi.org/10.1038/nbt1485>
- [11] Edwards, J.G., Feldman, G., Goldberg, J., et al. (2015) Expanded Carrier Screening in Reproductive Medicine—Points to Consider: A Joint Statement of the American College of Medical Genetics and Genomics, American College of Obstetricians and Gynecologists, National Society of Genetic Counselors, Perinatal Quality Foundation, and Society for Maternal-Fetal Medicine. *Obstetrics & Gynecology*, **125**, 653-662. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000666>
- [12] Martin, J., Yi, Y., Alberola, T., et al. (2015) Comprehensive Carrier Genetic Test Using Next-Generation Deoxyribonucleic Acid Sequencing in Infertile Couples Wishing to Conceive through Assisted Reproductive Technology. *Fertility and Sterility*, **104**, 1286-1293. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.07.1166>
- [13] Nazareth, S.B., Lazarin, G.A. and Goldberg, J.D. (2015) Changing Trends in Carrier Screening for Genetic Disease in the United States. *Prenatal Diagnosis*, **35**, 931-935. <https://doi.org/10.1002/pd.4647>
- [14] Rothwell, E., Johnson, E., Mathiesen, A., et al. (2017) Experiences among Women with Positive Prenatal Expanded Carrier Screening Results. *Journal of Genetic Counseling*, **26**, 690-696. <https://doi.org/10.1007/s10897-016-0037-8>
- [15] Kingsmore, S. (2012) Comprehensive Carrier Screening and Molecular Diagnostic Testing for Recessive Childhood Diseases. *PLOS Currents*, **4**, e4f9877ab8ffa9. <https://doi.org/10.1371/4f9877ab8ffa9>
- [16] Kraft, S.A., Duenas, D., Wilfond, B.S., et al. (2019) The Evolving Landscape of Expanded Carrier Screening: Challenges and Opportunities. *Genetics in Medicine*, **21**, 790-797. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0273-4>
- [17] Josephi-Taylor, S., Barlow-Stewart, K., Selvanathan, A., et al. (2018) User Acceptability of Whole Exome Reproductive Carrier Testing for Consanguineous Couples in Australia. *Journal of Genetic Counseling*, **28**, 240-250. <https://doi.org/10.1007/s10897-018-0298-5>
- [18] Taber, K.A.J., Beauchamp, K.A., Lazarin, G.A., et al. (2019) Clinical Utility of Expanded Carrier Screening: Results-Guided Actionability and Outcomes. *Genetics in Medicine*, **21**, 1041-1048. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0321-0>
- [19] Grody, W.W. (2016) Where to Draw the Boundaries for Prenatal Carrier Screening. *JAMA*, **316**, 717-719. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.10888>
- [20] Ropers, H.-H. (2012) On the Future of Genetic Risk Assessment. *Journal of Community Genetics*, **3**, 229-236. <https://doi.org/10.1007/s12687-012-0092-2>
- [21] Cousens, N.E., Gaff, C.L., Metcalfe, S.A., et al. (2010) Carrier Screening for Beta-Thalassaemia: A Review of International Practice. *European Journal of Human Genetics*, **18**, 1077-1083. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.90>
- [22] Kaback, M.M. (2000) Population-Based Genetic Screening for Reproductive Counseling: The Tay-Sachs Disease Model. *European Journal of Pediatrics*, **159**, S192-S195. <https://doi.org/10.1007/PL00014401>
- [23] 陈万金, 吴志英, 王柠, 林珉婷, 慕容慎行. 脊髓性肌萎缩症 Snn1 基因定量研究及基因携带者的筛查[J]. 中华医学遗传学杂志, 2005, 22(6): 599-602.
- [24] 韩明显, 楚严, 卢彦平, 汪龙霞, 康东洋, 张昕, 等. 孕期女性常见耳聋基因筛查与耳聋出生缺陷干预[J]. 中华耳科学杂志, 2011, 9(3): 289-295.
- [25] 徐湘民, 廖灿, 刘忠英, 黄以宁, 张基增, 李坚, 等. β 地中海贫血的大人群筛查及产前诊断[J]. 中华医学遗传学杂志, 1996, 13(5): 258-261+322.
- [26] Xi, Y., Chen, G., Lei, C., et al. (2020) Expanded Carrier Screening in Chinese Patients Seeking the Help of Assisted Reproductive Technology. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, **8**, E1340. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1340>
- [27] Cho, D., McGowan, M., Metcalfe, J., et al. (2013) Expanded Carrier Screening in Reproductive Healthcare: Perspectives from Genetics Professionals. *Human Reproduction*, **28**, 1725-1730. <https://doi.org/10.1093/humrep/det091>
- [28] The European IVF-Monitoring Consortium (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Calhaz-Jorge, C., De Geyter, C., Kupka, M.S., de Mouzon, J., Erb, K., Mocanu, E., Motrenko, T., Scaravelli, G., Wyns, C. and Goossens, V. (2017) Assisted Reproductive Technology in Europe, 2013: Results Generated from European Registers by ESHRE. *Human Reproduction*, **32**, 1957-1973.
- [29] Franasiak, J.M., Olcha, M., Bergh, P.A., et al. (2016) Expanded Carrier Screening in An Infertile Population: How often Is Clinical Decision Making Affected? *Genetics in Medicine*, **18**, 1097-1101. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.8>
- [30] Zhao, S., Xiang, J., Fan, C., et al. (2019) Pilot Study of Expanded Carrier Screening for 11 Recessive Diseases in China: Results from 10,476 Ethnically Diverse Couples. *European Journal of Human Genetics*, **27**, 254-2562. <https://doi.org/10.1038/s41431-018-0253-9>
- [31] Grody, W.W., Thompson, B.H., Gregg, A.R., et al. (2013) ACMG Position Statement on Prenatal/Preconception Expanded Carrier Screening. *Genetics in Medicine*, **15**, 482-483. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.47>

-
- [32] (2017) Committee Opinion No. 690: Carrier Screening in the Age of Genomic Medicine. *Obstetrics & Gynecology*, **129**, e35-e40. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001951>
- [33] 庄彩霞. 全国多中心早孕期 11 种单基因病携带者筛查[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京协和医学院, 2019.
- [34] (2017) Committee Opinion No. 691: Carrier Screening for Genetic Conditions. *Obstetrics & Gynecology*, **129**, e41-e55. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001952>
- [35] De Wert, G., Van Der Hout, S., Goddijn, M., *et al.* (2021) The Ethics of Preconception Expanded Carrier Screening in Patients Seeking Assisted Reproduction. *Human Reproduction Open*, **2021**, Article No. hoaa063. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoab014>
- [36] Clarkeburn, H. (2000) Parental Duties and Untreatable Genetic Conditions. *Journal of Medical Ethics*, **26**, 400-403. <https://doi.org/10.1136/jme.26.5.400>
- [37] Westemeyer, M., Saucier, J., Wallace, J., *et al.* (2020) Clinical Experience with Carrier Screening in a General Population: Support for a Comprehensive Pan-Ethnic Approach. *Genetics in Medicine*, **22**, 1320-1328. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-0807-4>
- [38] Shen, Y.P., Qiu, X.X., Gui, B.H., *et al.* (2018) Implementing Comprehensive Genetic Carrier Screening in China—Harnessing the Power of Genomic Medicine for the Effective Prevention/management of Birth Defects and Rare Genetic Diseases in China. *Pediatric Investigation*, **2**, 30-36. <https://doi.org/10.1002/ped4.12021>