

中国新生儿基因筛查专家共识：高通量测序在单基因病筛查中的应用



扫码阅读电子版

中华预防医学会出生缺陷与控制专业委员会新生儿遗传代谢病筛查学组

中华医学会儿科学分会新生儿学组

通信作者：赵正言，Email: zhaozy@zju.edu.cn；周文浩，Email: zhouwenhao@fudan.edu.cn

【摘要】 传统以检测特定生化标志物为技术手段的新生儿筛查 (newborn screening, NBS) 作为社会健康第三级防控体系，在出生缺陷防控领域发挥了很好的作用，但筛查病种较少，部分病种存在一定程度的假阳性和假阴性。而遗传检测技术的快速发展以及在遗传性疾病诊断中经验的积累，为遗传病 NBS 提供了新的技术选择。将遗传检测技术引入 NBS 已成为大势所趋。国内外学者在新生儿基因筛查领域进行了积极的尝试并积累了一些经验和教训。为尽可能最大程度保护基因筛查新生儿及其家庭权益，在总结国内外前期探索性基因筛查经验的基础上，业内专家共同探讨拟定基于高通量测序技术 (next generation sequencing, NGS) 的中国单基因病 NBS(简称新生儿基因筛查)共识，以规范新生儿基因筛查体系，指导 NGS 在新生儿基因筛查领域的应用。

【关键词】 新生儿筛查；高通量测序技术；单基因病；遗传咨询

DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20221103-01252

Chinese consensus for newborn genetic screening of next generation sequencing in the screening of monogenic diseases

The Newborn Inherited Metabolic Disease Screening Group, Specialized Committee for Birth Defect Prevention and Control, Chinese Preventive Medicine Association

The Subspecialty Group of Neonatology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association

Corresponding author: Zhao Zhengyan, Email: zhaozy@zju.edu.cn; Zhou Wenhao, Email: zhouwenhao@fudan.edu.cn

【Abstract】 As a tertiary prevention and control system for social health, newborn screening (NBS), which has traditionally used the detection of specific biochemical markers to screen for genetic and metabolic disorders, has played a great role in the field of prevention and early identification and treatment of birth defects. However, only a few diseases can be screened for with this method, and the frequency of false positive and false negative results can be concerning. Over the past decade, state-of-the-art genetic testing technologies have been developed leading to significant progress in the diagnosis of genetic diseases. The technology underlying these tests can be extended to a variety of application contexts including NBS. And the use of it is likely to increase. Therefore, to protect the newborns undergoing genetic screening and their families, a group of experts was assembled to share and discuss their experiences with exploratory genetic screening within China and abroad. The central aim of the group was to reach consensus and ultimately provide guidance on the application and regulation of next generation sequencing to NBS.

【Key words】 Newborn screening; Next generation sequencing; Monogenic disease; Genetic counseling

DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20221103-01252

新生儿筛查 (newborn screening, NBS) 是指在新生儿期对严重危害新生儿健康的先天性、遗传性疾病施行专项检查，提供早期诊断和治疗的母婴保健技术^[1]。NBS 发展至今已有 60 余年的历史，技术的进步极大地推动了 NBS 的发展，无论从筛查病种、筛查效率都获得很大程度提升^[2-7]。几十年实践经验证实 NBS 通过筛查早期诊治很大程度上改善了患者的预后，改善了患者家庭的生活质量，获得很好的家庭、社会效益^[2-7]，但仍存在以下尚待解决的问题：(1) 筛查病种较少，还有很多可防、可治的遗传性疾病未纳入筛查体系；(2) 部分病种筛查效率较低。虽然各国研究者的多方面尝试，筛查阳性预测值获得较大改善^[8-10]，但初筛查生化标志物正常范围案例的假阴性问题仍未解决。近年各种遗传检测技术，尤其高通量测序技术 (next generation sequencing,

NGS) 的飞速发展，无论在测序费用的减低和遗传病诊断经验的积累等方面均取得很大突破；同时，随着国内外相关专家共识及指南的推行，NGS 技术在检测准确性、报告速度、报告规范性等方面亦获得极大提升^[11-23]。国内外学者在将遗传检测技术引入 NBS 或高危患儿筛查领域均进行了探索性研究并积累了一定程度的经验和教训，为新生儿基因筛查提供了循证依据^[24-34]。与传统 NBS 比较，基因筛查在目前尚无可靠生化标志物的病种上有明显优势；尤其 NGS 具有更高通量，有利于扩大筛查病种及缩短疾病确诊时间；而早期获得先证者基因型，有利于精准诊治及遗传疾病防控前移^[24-34]。但研究也揭示了基因筛查存在的问题：(1) 对致病基因意义未明位点解读困难；(2) 基于目前对人类遗传病的认知程度，基因组测序技术用于新生儿群体筛查的优势尚未明

确;(3)社会伦理问题等^[25-34]。目前国内针对新生儿群体的探索性基因筛查项目日益增多,为最大程度保障筛查新生儿及其家庭的权益,业内专家本着科学性、前瞻性、技术保障、伦理优先的准则,共同探讨建立 NGS 在单基因病 NBS(简称新生儿基因筛查)应用中的专家共识,希望通过本共识进一步规范新生儿基因筛查体系,指导 NGS 技术在新生儿基因筛查领域的应用。

1 新生儿基因筛查基本要求

1.1 机构要求 新生儿基因筛查场地、人员、设备、试剂及管理流程均需符合目前新生儿疾病筛查相关的各项规定^[1,35]。同时该机构需符合《医疗机构临床基因扩增检验实验室管理办法(2010 年版)》及《医疗机构临床基因扩增检验工作导则(2010 年版)》要求,或有稳定的具备上述要求的合作机构^[36]。

1.2 人员要求 在符合 NBS 相关技术规范对人员要求的基础上,实验室负责人需符合《医疗机构临床基因扩增检验实验室管理办法》要求并具有临床基因扩增实验室管理经验^[36]。所有人员需严格按照相关规定要求的职责、诊治技术规程操作。

1.3 设备要求 在符合传统 NBS 常规设备要求基础上,同时需符合《医疗机构临床基因扩增检验实验室管理办法》要求的分子遗传学实验诊断设备要求^[1,35-36]。

1.4 管理要求 NBS 是集组织管理、实验室技术、临床诊断和公众教育等为一体的社会健康项目,涉及多学科,要有一套完善的数据分析及信息管理系统。筛查机构需建立完善的转诊机制,以满足可疑阳性和阳性患儿的诊治、随访需求。合作机构应当与 NBS 机构签订协议明确各自的责任和义务,落实后续检测与诊断服务。相关医疗机构要严格按照医学伦理原则,自觉维护新生儿权益,保护个人及家庭隐私。

2 新生儿基因筛查基本原则

2.1 病种选择原则 (1)疾病危害严重,可导致残疾或死亡;(2)疾病的发病率相对较高,且发病机制与异常产物已阐明;(3)疾病早期无特殊症状,但有实验室指标能显示阳性;(4)有准确可靠、适合在新生儿群体中大规模进行筛查的方法,假阳性率和假阴性率均较低,并易为家长所接受;(5)已建立有效治疗方法,特别是通过早期治疗,能逆转或减慢疾病发展,或者改善其预后;(6)筛查费用、医学治疗效果及社会效益的比例合理;(7)虽目前尚无有效治疗方法,但符合上述除第 5 条外其他原则,且对家庭再生育指导有帮助,致病基因明确的单基因疾病。

2.2 基因选择原则 在符合上述标准的基础上,充分利用遗传检测技术高通量的优势,结合本地遗传病患病率/发病率,选择致病基因明确、针对新生儿期可诊断并

在儿童期有有效治疗或干预[或符合病种选择原则(7)]的单基因遗传病进行筛查,如 G6PD、DUOX2、GJB2、PAH、ETFDH、MMACHC、SLC25A13、GCDH 等基因变异已证实为中国人群较常见基因^[37-39]。建议保留目前常规 NBS 病种相关基因。纳入的筛查基因原则上需符合临床基因组资源中心(Clinical Genome Resource, ClinGen)的确定级标准(definitive cause gene)^[40]。建议尽可能多的涵盖临床常见遗传性单基因病,同时需兼顾基因检测技术的灵敏度,整个筛查项目的成本/效益比。

2.3 优先推荐的 NBS 病种 基于上述两点原则,综合现有我国和国际成熟及探索性新生儿单基因疾病筛查经验,优先推荐病种包括遗传代谢病及各系统 15 类 66 种单基因遗传病(附录 1)。实际操作过程中可根据本地具体情况酌情增减,或制定包含不同基因数量的靶向测序包供家长知情同意情况下结合自身需求自主选择。

2.4 基因筛查需与传统 NBS 相结合 如果新生儿同时进行了传统生化/串联质谱筛查和基因筛查,并且两种筛查的目标疾病有交叉,结合二者的结果可以更加有效和准确地检测到可能患病的新生儿。生化/串联质谱筛查的结果可以作为基因筛查结果解读的辅助证据,而基因筛查的结果也可以帮助排查可能的生化/串联质谱筛查的假阳性或者假阴性结果。为了两种筛查结果有效联合分析,传统 NBS 实验室与新生儿基因筛查实验室需要建立标准的联络机制,保证结果和数据的及时准确传输。

3 新生儿基因筛查工作流程

3.1 筛查前告知、知情同意书签署 医务人员要严格按照医学伦理学原则,充分告知新生儿监护人目标筛查疾病、意义、检测项目的预期结果(如阳性、阴性、不确定结果)、费用、操作流程、检测风险等问题;告知 NBS 方法学的局限性,若有多种筛查方式,告知不同方式的优势和利弊(如基于微阵列芯片的技术方案,通常只针对预先筛选的较高频致病位点进行检测分析,对于其他的位点则无法检出。基于多重 PCR 结合 NGS 的技术方案,除了能覆盖预先筛选的位点,根据设计的扩增子的大小也能覆盖这些位点附近的部分区域。而基于液相捕获结合二代测序的方法可以实现对绝大部分基因蛋白编码区域进行分析,但对非编码区域通常不能覆盖,因此存在不能检出位于这些区域的致病位点的可能性。对于高度重复序列或同源序列区域、大片段的缺失或插入变异以及特殊的复杂变异存在假阴性和假阳性可能);告知 NBS 筛查、随访流程。告知筛查结果可能对新生儿及亲属的影响;告知相关法律权限。在充分告知新生儿监护人并知情同意情况下,书面签署知情同意书。签署知情同意书后方能进入标本采集、检测流程。知情同意书应一式两份,一份筛查机构留存,一份监护

人留存。

3.2 新生儿基本信息及标本采集、转运流程 新生儿基本资料信息的采集,样本的采集及转运,样本采集注意事项等参照《新生儿疾病筛查技术规范(2010 年版)》^[1]以及《新生儿疾病筛查滤纸血片采集和递送及保存专家共识》^[41]执行,建议与常规已开展 NBS 标本同时采取。注意采集样本量需满足基因筛查项目所需。

3.3 NGS NGS 的特点:(1)大规模平行测序,通量高,分析灵敏度和特异性较高;(2)有定量功能,即样品中某一基因序列被测序的次数反映了样品中这个基因的丰度,因此可进行基因组拷贝数分析;(3)相比一代测序技术,其单碱基测序成本明显下降。NGS 技术对同时涉及多个基因、多种变异类型以及罕见变异的出生缺陷和遗传性疾病的分子诊断具有非常明显的优势,在鉴定疾病新致病基因方面也非常有效^[42-43]。NGS 技术按其检测范围大小不同,可分为疾病靶向基因包测序、全外显子组测序(WES)以及全基因组测序(WGS)等。综合考虑 NBS 病种纳入标准及成本/效益比,建议现阶段采用疾病靶向基因包。

3.4 筛查的实验检测流程与质量控制

3.4.1 提取 DNA 实验室在收到样本后应当尽快完成 DNA 抽提并对 DNA 质量进行质检。可以采用吸光度法检测 DNA 的纯度(A_{260}/A_{280} 值 1.6~2.2),并通过琼脂糖凝胶电泳检查 DNA 的完整性(主带明显,无明显降解,无明显的蛋白质、多糖和 RNA 污染)。DNA 样本可以短期保存在 4 ℃ 环境,长期保存环境温度不高于 -20 ℃,同时避免不必要的反复冻融。

3.4.2 构建 NGS 文库 目标基因文库构建是整个 NGS 实验过程中重要的一环,其质量的好坏将直接影响后续的测序数据质量。单个 8 mm 血斑 DNA 产量通常不超过 200 ng,因此适宜的建库方法是通过多重 PCR 扩增捕获目标序列。如果可从多个血斑中提取足够的 DNA 样本,则可通过目前较为常用的液相杂交捕获方法建库。对构建好的文库需检测浓度或总量、片段长度及分布等,具体标准需根据检测策略的不同而制定。

3.4.3 NGS 上机测序 目前市场上有不同通量、读长及研究适配的 NGS 仪器,测序时应根据检测的样本量和质量要求,选择适宜的测序平台与方案,以保证测序数据能够满足数据质量及靶向区域覆盖度等需求。测序数据单碱基质量评估指数 Q30 需达到一定标准,并根据不同检测策略对基因变异判定所需的数据量制定所需的平均测序深度^[44-45]。

3.4.4 生物信息学分析 NGS 生物信息学分析流程主要包括序列比对、变异检测、变异注释、变异筛选过滤以及相关质控统计等步骤。各实验室需建立测序质量标准,评价指标包括目标区域的覆盖度、平均深度、重复序

列比例、比对到目标区域的读句比例、目标区域每个碱基的测序深度等。基因变异分析环节涉及变异初筛、表型匹配和变异数致病性判读等多个步骤,各实验室需根据行业相关指南编写数据解读标准操作流程(standard operating procedures,SOPs)^[36],要求相关人员在充分的培训和考核后方可进行数据解读和报告出具。

3.4.5 实验结果的验证 实验室对获得的疑似阳性检测结果,如对单核苷酸变异(SNV),通常需要进行 Sanger 测序验证。如果实验室建立了成熟的实验方法和质控体系,依据既往数据,对于能够长期稳定检出的位点可以不进行验证,这样有助于缩短报告时间和检测成本。但对于一些比较复杂的变异类型,如小插入和缺失(indel),则需要进行验证。建议实验室在没有获得充分检测经验和完善质控体系之前,对所有获得的疑似阳性结果进行验证。

4 新生儿基因筛查结果解读原则

各种分子诊断技术特别是 NGS 在遗传病诊断中的广泛应用,发现了大量的可能与遗传病相关的变异。如何准确的评估和分析这些变异的临床意义,成为了分子诊断领域的巨大挑战,而这些挑战推动了基因变异致病性分析和判读的标准化。2015 年,美国医学遗传学会(American College of Medical Genetics, ACMG)联合分子病理学学会(Association of Molecular Pathology, AMP),根据对多个临床分子诊断实验室的调查以及专家的建议,推出了基因序列变异的致病性解读指南^[46]。此后,ClinGen 专家组在此指南的基础上,继续进行了补充和优化,发表了一系列建议^[40]。这些指南、建议和共识,被很多临床分子诊断实验室应用,极大地促进了基因变异致病性判读的标准化,提升了位点解读结果的一致性。对于新生儿基因筛查检测到的基因变异,建议各实验室参考已有的位点判读指南、共识和技术标准,建立检测结果解读的规范标准流程,保证解读的一致性和准确性。

与通常的遗传病诊断检测服务不同,新生儿基因筛查的目标人群主要是表型正常的新生儿,因此无法根据受检者的临床表型对检测到的位点进行评估。因此,已报道的证据(主要是已发表文献和公共数据库)、实验室内部的位点数据库以及生物信息学的预测结果,是对这些位点进行判读的主要证据。对这些证据的充分挖掘和完整分析,是对位点进行充分准确解读的关键。此外,一些商业数据库也能提供更多信息^[47-49]。

5 新生儿基因筛查报告原则

新生儿基因筛查报告的基因和位点,应当遵循为受检新生儿和家庭利益最大化的原则,需要综合考虑报告内容的临床价值和临床咨询的可行性,也要避免不必要的

的给受检家庭带来焦虑和伦理问题。因此,对于新生儿基因筛查报告的范围,建议如下:(1)谨慎选择报告的基因,需要有充分的证据表明该基因会导致高外显率的儿童期疾病(<18岁发病);(2)可以考虑报告在儿童期进行干预可能避免后续重大疾病发生的相关中等证据或中等外显率的基因^[48];(3)建议仅报告致病和疑似致病的变异,避免报告内容的不确定性,减少临床咨询的难度;(4)如果在常染色体隐性遗传基因病种只发现1个致病或可能致病位点,报告可能为携带,但需结合其他临床指征或家族史,若符合该基因相关表型,则建议进行诊断性的检测;(5)如果位点导致较轻的症状或发病较晚(>18岁),或有文献支持位点存在外显不全的情况,则建议不报告,或者结合家族史和其他临床指征综合考虑后报告;(6)X连锁基因致病位点的女性杂合携带者,可能存在X染色体失活偏好而导致非经典表型,但密切跟踪和随访可以显著降低发病风险,因此建议报告这类变异,但需要经遗传专科医师进行充分的遗传咨询。

6 新生儿基因筛查的报告规范

新生儿基因筛查报告的格式,与遗传病检测报告格式类似,建议包括如下信息:(1)基本信息:受检者唯一识别码、出生日期、性别、父母信息、样本类型、采样日期、检测日期、报告日期、送检医师和医院信息、检测实验室信息;(2)检测结果:标准基因名、参考基因组坐标、转录本编号、核苷酸改变、氨基酸改变、杂合性、致病性、相关疾病和信息介绍、遗传模式;(3)其他信息:临床和遗传咨询建议、技术质控参数、检测覆盖的基因或者变异位点、临床和技术局限性和参考文献等。

7 新生儿基因筛查后的管理

7.1 召回原则 根据上述新生儿基因筛查报告原则判读为阳性的新生儿基因筛查案例以及基因及传统生化联合筛查项目中新生儿基因筛查阴性但合并传统生化筛查可疑阳性案例均需召回。筛查机构负责阳性/可疑阳性案例的召回工作。

7.2 阳性/可疑阳性案例的诊疗、遗传咨询及随访 上述案例需转诊至具遗传学背景的咨询师、专科医师处进一步做变异位点父母验证及其他辅助性检查以协助诊断;确诊患者需要包括多学科医务人员、社会服务人员、慈善机构的共同参与,做好治疗、遗传咨询及随访工作,以确保患者及家庭从NBS中获益。

7.3 涉及的伦理问题 (1)在遗传咨询过程中必须遵循公正、尊重自主、有益、无伤害的伦理原则。新生儿基因筛查的对象是新生儿,应充分告知监护人NBS的益处及筛查的局限性,引导其在充分知情的情况下代表孩子做出有利的选择。充分告知可能因为假阳性带来的心理

影响和假阴性对婴儿的伤害。(2)遗传咨询过程中必须保证相关信息的安全,避免可能会对筛查新生儿上学、就业和婚姻等带来不利影响。(3)筛查前充分沟通遗传信息的归属、是否用于科学研究等可能涉及的问题。

(童凡 王剑 肖锐 执笔)

参与本共识制定、讨论专家(按姓氏拼音排序,排名不分先后):顾学范(上海交通大学医学院附属新华医院);韩连书(上海交通大学医学院附属新华医院);黑明燕(首都医科大学附属北京儿童医院);黄新文(浙江大学医学院附属儿童医院);黄永兰(广州妇女儿童医学中心);童凡(浙江大学医学院附属儿童医院);吴冰冰(复旦大学附属儿科医院);吴鼎文(浙江大学医学院附属儿童医院);王华(湖南省儿童医院);王剑(上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院);文伟(深圳市妇幼保健院);许争峰(南京医科大学附属妇女医院,南京市妇幼保健院);肖锐(出生缺陷防控关键技术国家工程实验室);杨琳(复旦大学附属儿科医院);杨茹莱(浙江大学医学院附属儿童医院);袁天明(浙江大学医学院附属儿童医院);余永国(上海交通大学医学院附属新华医院);杨艳玲(北京大学第一医院);邹朝春(浙江大学医学院附属儿童医院);邹卉(山东第一医学院附属妇幼保健院,济南市妇幼保健院);邹琳(上海市儿童医院);周文浩(复旦大学附属儿科医院);张拥军(上海交通大学医学院附属新华医院);赵正言(浙江大学医学院附属儿童医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.新生儿疾病筛查技术规范(2010年版)[EB/OL].(2010-12-10)[2022-11-01].https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=http%3A%2F%2Fwww.nhc.gov.cn%2Fcmsresources%2Fmohfybjysqwss%2Fcmsrsdocument%2Fdoc10798.doc&wdOrigin=BROWSELINK.
- [2] National Health Commission of the People's Republic of China. Technical Specifications for Newborn Disease Screening 2010 Edition [EB/OL].(2010-12-10)[2022-11-01].https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=http%3A%2F%2Fwww.nhc.gov.cn%2Fcmsresources%2Fmohfybjysqwss%2Fcmsrsdocument%2Fdoc10798.doc&wdOrigin=BROWSELINK.
- [3] 赵正言.国际新生儿疾病筛查进展[J].中国儿童保健杂志,2012,20(3):193-195.
- [4] Zhao ZY. Progress in international neonatal disease screening[J]. Chin J Child Health Care, 2012,20(3):193-195.
- [5] Gu XF, Wang ZG, Ye J, et al. Newborn screening in China: phenylketonuria, congenital hypothyroidism and expanded screening[J]. Ann Acad Med Singap, 2008,37(Suppl 3):S107-110.
- [6] Austin, Texas, United States of America. national newborn screening and global resource center [EB/OL].(2015-01-01)[2022-10-30].https://www.emedevents.com/organizer-profile/national-newborn-screening-and-global-resource-center-nnsgc.
- [7] Health Resources & Services Administration. Recommended uniform screening panel[EB/OL].(2006-12-01)[2022-10-30].http://www.hrsa.gov/advisory-committees/heritable-disorders/rusp/index.html.
- [8] Rajabi F. Updates in Newborn Screening[J]. Pediatr Ann, 2018, 47(5):e187-e190. DOI:10.3928/19382359-20180426-01.
- [9] Fabie NAV, Pappas KB, Feldman GL. The Current State of Newborn Screening in the United States[J]. Pediatr Clin North Am, 2019, 66(2):369-386. DOI:10.1016/j.pcl.2018.12.007.
- [10] Lin Y, Liu Y, Zhu L, et al. Combining newborn metabolic and genetic screening for neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency[J]. J Inher Metab Dis, 2020,43(3):467-477. DOI:10.1002/jimd.12206.
- [11] Malvagia S, Forni G, Ombrone D, et al. Development of strategies to decrease false positive results in newborn screening[J]. Int J Neonatal Screen, 2020,6(4):84. DOI:10.3390/ijns6040084.
- [12] Peng G, Tang Y, Cowan TM, et al. Reducing false-positive results in newborn screening using machine learning[J]. Int J Neonatal Screen, 2020,6(1):16. DOI:10.3390/ijns6010016.
- [13] Riggs ER, Andersen EF, Cherry AM, et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen)[J]. Genet Med, 2020,22(2):245-257. DOI:10.1038/s41436-019-0686-8.
- [14] 《临床分子病理实验室二代基因测序检测专家共识》编写组.临床

- 分子病理实验室二代基因测序检测专家共识 [J]. 中华病理学杂志, 2017, 46 (3): 145-148. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0529-5807. 2017. 03. 001.
- Panel members of expert consensus on next-generation sequencing in clinical molecular pathology laboratories. Expert consensus on next-generation sequencing in clinical molecular pathology laboratories [J]. Chin J Pathol, 2017, 46 (3): 145-148. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0529-5807. 2017. 03. 001.
- [13] 黄辉, 沈亦平, 顾卫红, 等. 临床基因检测报告规范与基因检测行业共识探讨 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2018, 35 (1): 1-8. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1003-9406. 2018. 01. 001.
- Huang H, Shen YP, Gu WH, et al. Discussion on the standard of clinical genetic testing report and the consensus of gene testing industry [J]. Chin J Med Genet, 2018, 35 (1): 1-8. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1003-9406. 2018. 01. 001.
- [14] 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童遗传病检测临床应用专家共识 [J]. 中华儿科杂志, 2019, 57 (3): 172-176. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2019. 03. 003.
- The Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics. Consensus recommendations for the clinical application of genetic testing for children's genetic diseases [J]. Chin J Pediatr, 2019, 57 (3): 172-176. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2019. 03. 003.
- [15] 安宇, 陈锦云, 沈珺, 等. 美国临床基因检测前遗传咨询之要点 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36 (1): 54-58. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1003-9406. 2019. 01. 009.
- An Y, Chen JY, Shen J, et al. Points to consider for pre-testing genetic counseling in the United States [J]. Chin J Med Genet, 2019, 36 (1): 54-58. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1003-9406. 2019. 01. 009.
- [16] 陈锦云, 向碧霞, 孙骅, 等. 美国临床基因检测后遗传咨询的原则与实践 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36 (1): 92-98. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1003-9406. 2019. 01. 012.
- Chen JY, Xiang BX, Sun H, et al. Principles and practices of post-testing genetic counseling in the United States [J]. Chin J Med Genet, 2019, 36 (1): 92-98. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1003-9406. 2019. 01. 012.
- [17] 中国医师协会医学遗传医师分会, 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中国医师协会青春期医学专业委员会临床遗传学组, 等. 全基因组测序在遗传病检测中的临床应用专家共识 [J]. 中华儿科杂志, 2019, 57 (6): 419-423. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2019. 06. 004.
- The Society of Medical Geneticists, Chinese Medical Doctor Association; the Subspecialty Group of Endocrinologic, Hereditary and Metabolic Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; Clinical Genetics Group, Adolescent Medicine Committee, Chinese Medical Doctor Association, et al. Consensus on the application of clinical whole genome sequencing in the diagnosis of genetic diseases [J]. Chin J Pediatr, 2019, 57 (6): 419-423. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2019. 06. 004.
- [18] 王剑, 顾卫红, 黄辉, 等. 遗传病二代测序临床检测全流程规范化共识探讨(1)——遗传检测前流程 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37 (3): 334-338. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1003-9406. 2020. 03. 019.
- Wang J, Gu WH, Huang H, et al. A consensus on the standardization of the next generation sequencing process for the diagnosis of genetic diseases (1) - Procedures prior to genetic testing [J]. Chin J Med Genet, 2020, 37 (3): 334-338. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1003-9406. 2020. 03. 019.
- [19] 曾秀凤, 许振朋, 黄辉, 等. 遗传病二代测序临床检测全流程规范化共识探讨(2)——样品采集处理及检测 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37 (3): 339-344. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1003-9406. 2020. 03. 020.
- Zeng XF, Xu ZP, Huang H, et al. A consensus on the standardization of the next generation sequencing process for the diagnosis of genetic diseases (2) - Sample collection, processing and detection [J]. Chin J Med Genet, 2020, 37 (3): 339-344. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1003-9406. 2020. 03. 020.
- [20] 孙隽, 黄颐, 王小冬, 等. 遗传病二代测序临床检测全流程规范化共识探讨(3)——数据分析流程 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37 (3): 345-351. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1003-9406. 2020. 03. 021.
- Sun J, Huang Y, Wang XD, et al. A consensus on the standardization of the next generation sequencing process for the diagnosis of genetic diseases (3) - Data analysis [J]. Chin J Med Genet, 2020, 37 (3): 345-351. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1003-9406. 2020. 03. 021.
- [21] 黄辉, 沈亦平, 顾卫红, 等. 遗传病二代测序临床检测全流程规范化共识探讨(4)——检测报告解读和遗传咨询 [J]. 中华医学遗
- 传学杂志, 2020, 37 (3): 352-357. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1003-9406. 2020. 03. 022.
- Huang H, Shen YP, Gu WH, et al. A consensus on the standardization of the next generation sequencing process for the diagnosis of genetic diseases (4) - Report interpretation and genetic counseling [J]. Chin J Med Genet, 2020, 37 (3): 352-357. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1003-9406. 2020. 03. 022.
- [22] 危重新生儿遗传性疾病快速全基因组测序专家共识工作组. 危重新生儿遗传性疾病快速全基因组测序专家共识 [J]. 中国循证儿科杂志, 2020, 15 (5): 321-324. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-5501. 2020. 05. 001.
- Expert Consensus Working Group on Rapid Whole Genome Sequencing of Hereditary Diseases in Critical Neonates. Expert Consensus on Rapid Whole Genome Sequencing of Hereditary Diseases in Critical Neonates [J]. Chin J Evid Based Pediatr, 2020, 15 (5): 321-324. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-5501. 2020. 05. 001.
- [23] Kanzi AM, San JE, Chimukangara B, et al. Next generation sequencing and bioinformatics analysis of family genetic inheritance [J]. Front Genet, 2020, 11: 544162. DOI: 10. 3389/fgene. 2020. 544162.
- [24] 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.
- Zhang WR, Zhao ZY. Advances in genetic screening for neonatal diseases [J]. Chin J Pediatr, 2020, 58 (12): 1033-1037. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112140-20200614-00620.
- [25] 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.
- [26] Luo XM, Sun Y, Xu F, et al. A pilot study of expanded newborn screening for 573 genes related to severe inherited disorders in China: results from 1,127 newborns [J]. Ann Transl Med, 2020, 8 (17): 1058-1067. DOI: 10. 21037/atm-20-1147.
- [27] Wang HJ, Lu YL, Dong XR, et al. Optimized trio genome sequencing (OTGS) as a first-tier genetic test in critically ill infants: practice in China [J]. Hum. Genet, 2020, 139 (4): 473-482. DOI: 10. 1007/s00439-019-02103-8.
- [28] Wang HJ, Qian YY, Lu YL, et al. Clinical utility of 24-h rapid trio-exome sequencing for critically ill infants [J]. NPJ Genom Med, 2020, 5: 26. DOI: 10. 1038/s41525-020-0129-0.
- [29] Luo XM, Wang RF, Fan YJ, et al. Next-generation sequencing as a second-tier diagnostic test for newborn screening [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2018, 31 (8): 927-931. DOI: 10. 1515/jpem-2018-0088.
- [30] Sun JQ, Yang L, Lu YL, et al. Screening for primary immunodeficiency diseases by next-generation sequencing in early life [J]. Clin Transl Immunology, 2020, 9 (5): e1138-1147. DOI: 10. 1002/cti2. 1138.
- [31] Ke Q, Zhao ZY, Griggs R, et al. Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy in China: follow-up diagnosis and subsequent treatment [J]. World J Pediatr, 2017, 13 (3): 197-201. DOI: 10. 1007/s12519-017-0036-3.
- [32] Wang QJ, Xiang JL, 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.
- [33] 陈扬, 张淑芳, 王婵, 等. 高通量测序技术在地中海贫血防控中应用的效果评价 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37 (6): 645-649. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1003-9406. 2020. 06. 012.
- Chen Y, Zhang SF, Wang C, et al. Effect of high-throughput sequencing for the prevention and control of thalassemia [J]. Chin J Med Genet, 2020, 37 (6): 645-649. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1003-9406. 2020. 06. 012.
- [34] 刘旭, 杨琳, 王晓川, 等. 基因筛查在早期识别新生儿 WAS 基因相关疾病中的临床应用 [J]. 中华儿科杂志, 2019, 57 (6): 429-433. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2019. 06. 006.
- Liu X, Yang L, Wang XC, et al. Genetic screening in early diagnosis of neonatal WAS gene-related disorders [J]. Chin J Pediatr, 2019, 57 (6): 429-433. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2019. 06. 006.
- [35] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新生儿疾病筛查管理办法 [EB/OL]. (2008-12-01) [2018-08-30]. <http://www.nhc.gov.cn/fzs/s3576/201808/c5970a475ef0455c8a3feede61f82dad.shtml>. National Health Commission of the People's Republic of China. Measures for the Administration of Newborn Disease Screening [EB/OL]. (2008-12-01) [2018-08-30]. <http://www.nhc.gov.cn/fzs/s3576/201808/c5970a475ef0455c8a3feede61f82dad.shtml>.
- [36] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 医疗机构临床基因扩增检验实验室管理办法 [EB/OL]. (2010-12-06) [2010-12-10]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xsgk/getManuscriptXsgk.htm?id=49981>.

- National Health Commission of the People's Republic of China. Measures for the Administration of Clinical Gene Amplification Testing Laboratories in Medical Institutions [EB/OL]. (2010-12-06) [2010-12-10]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xgk/getManuscriptXgk.htm? id=49981>.
- [37] Luo XM, Sun Y, Xu F, et al. A pilot study of expanded newborn screening for 573 genes related to severe inherited disorders in China: results from 1,127 newborns [J]. Ann Transl Med, 2020, 8(17): 1058. DOI: 10.21037/atm-20-1147.
- [38] Jian M, Wang XH, Sui YY, et al. A pilot study of assessing whole genome sequencing in newborn screening in unselected children in China [J]. ClinTransl Med, 2022, 12(6): e843-855. DOI: 10.1002/ctm2.843.
- [39] Hao CJ, Guo RL, Hu XY, et al. Newborn screening with targeted sequencing: a multicenter investigation and a pilot clinical study in China [J]. J Genet Genomics, 2022, 49(1): 13-19. DOI: 10.1016/j.jgg.2021.08.008.
- [40] The National Human Genome Research Institute. Clinical Genome Resource [EB/OL]. (2013-11-01) [2022-10-30]. <https://clinicalgenome.org/working-groups/sequence-variant-interpretation>.
- [41] 国家卫健委临床检验中心新生儿疾病筛查室质量评价委员会. 新生儿疾病筛查滤纸血片采集和递送及保存专家共识 [J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(10): 836-840. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-8158.2019.10.005.
- External Quality Assessment Committee for Neonatal Disease Screening of Clinical Laboratory Center of National Health and Health Commission. Expert consensus on collection, delivery and preservation of neonatal disease screening filtration paper [J]. Chin J Lab Med, 2019, 42(10): 836-840. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-8158.2019.10.005.
- [42] Boycott KM, Vanstone MR, Bulman DE, et al. Rare-disease genetics in the era of next-generation sequencing: discovery to translation [J]. Nat Rev Genet, 2013, 14(10): 681-691. DOI: 10.1038/nrg3555.
- [43] Bamshad MJ, Nickerson DA, Chong JX. Mendelian gene discovery: fast and furious with no end in sight [J]. Am J Hum Genet, 2019, 105(3): 448-455. DOI: 10.1016/j.ajhg.2019.07.011.
- [44] Hume S, Nelson TN, Speevak M, et al. CCMG practice guideline: laboratory guidelines for next-generation sequencing [J]. J Med Genet, 2019, 56(12): 792-800. DOI: 10.1136/jmedgenet-2019-106152.
- [45] Rehder C, Bean LJH, Bick D, et al. Next-generation sequencing for constitutional variants in the clinical laboratory, 2021 revision: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [J]. Genet Med, 2021, 23(8): 1399-1415. DOI: 10.1038/s41436-021-01139-4.
- [46] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology [J]. Genet Med, 2015, 17(5): 405-424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
- [47] Ceyhan-Birsoy O, Murry JB, Machini K, et al. Interpretation of Genomic Sequencing Results in Healthy and Ill Newborns: Results from the BabySeq Project [J]. Am J Hum Genet, 2019, 104(1): 76-93. DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.11.016.
- [48] Ceyhan-Birsoy O, Machini K, Lebo MS, et al. A curated gene list for reporting results of newborn genomic sequencing [J]. Genet Med, 2017, 19(7): 809-818. DOI: 10.1038/gim.2016.193.
- [49] Milko LV, O'Daniel JM, DeCristo DM, et al. An Age-Based Framework for Evaluating Genome-Scale Sequencing Results in Newborn Screening [J]. J Pediatr, 2019, 209: 68-76. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.12.027.

(收稿日期:2022-11-03)

(本文编辑:李建华)

附录 1 新生儿基因筛查推荐病种列表

疾病分类	疾病名称	疾病分类	疾病名称
氨基酸代谢障碍	高苯丙氨酸血症(苯丙酮尿症;四氢生物蝶呤缺乏症) ^a 酪氨酸血症 ^a 精氨酰琥珀酸合成酶缺乏症(瓜氨酸血症 1 型) ^a 精氨酰琥珀酸裂解酶缺乏症 ^a 精氨酸酶缺乏症 ^a 鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症 ^a 枫糖尿症 ^a	血液系统疾病	先天性肾上腺皮质增生症 ^a 先天性甲状腺功能减低症 ^a 先天性高胰岛素性低血糖症 莱伦氏综合征 Noonan 综合征 β 地中海贫血 ^a 先天性纯红细胞再生障碍性贫血 家族性嗜血细胞性淋巴组织细胞增生症 范可尼贫血 血友病 阵发性睡眠性血红蛋白尿 重症先天性粒细胞缺乏症 先天性中性粒细胞减少伴胰腺机能不全综合征 重症联合免疫缺陷病 原发性慢性肉芽肿病 Chediak-Higashi 综合征 湿疹血小板减少伴免疫缺陷综合征 X-连锁无病种球蛋白血症 X-连锁高 IgM 综合征 X-连锁淋巴增生症 X-连锁肾上腺脑白质营养不良 进行性肌营养不良 脊髓性肌萎缩症 早发炎性肠病 特发性肺动脉高压 非综合征型耳聋 ^a 非典型性溶血尿毒综合征 囊性纤维化 遗传性大疱性表皮松懈症 先天性角化不良 低磷性佝偻病 成骨不全 低碱性磷酸酶血症
有机酸代谢障碍	甲基丙二酸血症 ^a 丙酸血症 ^a 异戊酸血症 ^a 戊二酸血症 1 型 ^a 全羧化酶合成酶缺乏症 ^a 生物素酶缺乏症 3 甲基巴豆酰辅酶 ^a 羧化酶缺乏症 ^a β 酮硫解酶缺乏症 ^a	免疫相关疾病	
脂肪酸代谢障碍	原发性肉碱缺乏症 ^a 肉碱棕榈酰基转移酶缺乏症 1 型 ^a 肉碱棕榈酰基转移酶缺乏症 2 型 ^a 肉碱酰基肉碱移位酶缺乏症 ^a 中链酰基辅酶 ^a 脱氢酶缺乏症 ^a 极长链酰基辅酶 ^a 脱氢酶缺乏症 ^a 长链 3 羟酰基辅酶 ^a 脱氢酶缺乏症 ^a 多种酰基辅酶 ^a 脱氢酶缺乏症 ^a	神经肌肉相关疾病	
溶酶体储积症	法布雷病 戈谢病 庞贝病 黏多糖症 尼曼匹克病 克拉伯病 溶酶体酸性脂肪酶缺乏症	消化系统疾病	
其他内分泌代谢病	半乳糖症 糖原累积症 肝豆状核变性	心血管系统疾病	

注:^a标记病种为目前常规生化筛查病种