

## · 指南与共识 ·

# 脊髓性肌萎缩症携带者筛查遗传咨询专家共识

单基因病携带者筛查共识专家组 中华医学会医学遗传学分会遗传咨询学组

执笔：胡婷 郭君荣 刘珊玲

四川大学华西第二医院医学遗传科/产前诊断中心，成都 610041

通信作者：卢彦平

解放军总医院第一医学中心妇产科，北京 100853, Email: luyp301@163.com

常清贤

南方医科大学南方医院妇产科，广州 510515, Email: chqx0210@hotmail.com

**【摘要】** 脊髓性肌萎缩症(spinal muscular atrophy, SMA)是一种常染色体隐性遗传性神经肌肉病，人群携带率高达 1/60 ~ 1/40，且临床症状严重、致死致残率高、治疗费用高昂。开展针对 SMA 的携带者筛查，检出高风险夫妇，是降低其发生率的有效措施。我国对于 SMA 的携带者筛查正在逐渐开展，但遗传咨询能力相对不足。本文针对目前国内在 SMA 携带者筛查方面所面临的问题，从筛查方法、适用人群、筛查流程、筛查前后的咨询等方面进行了阐述，以规范其临床应用，更好地为临床服务。

**【关键词】** 脊髓性肌萎缩症；携带者筛查；遗传咨询**基金项目：**国家重点研发计划(2021YFC1005304)

DOI:10.3760/cma.j.cn511374-20231115-00256

**Expert consensus over genetic counseling for carrier screening of Spinal muscular atrophy****Consensus Expert Group on Carrier Screening for Monogenic Disorders****Genetic Counseling Group, Medical Genetics Branch, Chinese Medical Association**

Hu Ting, Guo Junrong, Liu Shanling

Department of Medical Genetics, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China

**Corresponding authors:** Lu Yanping. Department of Obstetrics and Gynecology, The First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China. Email: luyp301@163.com; Chang Qingxian. Department of Obstetrics and Gynecology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China. Email: chqx0210@hotmail.com

**【Abstract】** Spinal muscular atrophy (SMA)，an autosomal recessive neuromuscular disease with a carrier frequency of 1/60 ~ 1/40, is characterized by severe clinical symptoms, high mortality rate, and expensive treatment costs. Carrier screening is of paramount importance to detect high-risk couples, and therefore to reduce the occurrence of SMA. In China, SMA carrier screening has become widespread, though there is still a lack of genetic counseling expertise. This article has focused on the current challenges for SMA carrier screening, including the screening methods, target population, screening procedures, and pre-/post-testing counseling. The aim is to standardize its application and counseling in the clinical practice.

**【Key words】** Spinal muscular atrophy; Carrier screening; Genetic counseling**Fund program:** National Key Research and Development Program of China (2021YFC1005304)

DOI:10.3760/cma.j.cn511374-20231115-00256

脊髓性肌萎缩症(spinal muscular atrophy, SMA)是脊髓前角 $\alpha$ 运动神经元变性所导致的四肢、躯干及呼吸肌等进行性萎缩及无力的遗传性神经肌肉疾病，是 2 岁以下儿童死亡最常见的遗传学病因<sup>[1]</sup>。95% 以

上的 SMA 患者是由染色体 5q13 区的运动神经元存活基因 1(survival motor neuron 1, SMN1)(OMIM 600354)的缺失或微小致病变异所致。SMA 呈常染色体隐性遗传，新生儿发病率约为 1/10 000 ~ 1/6 000，

人群携带率为 1/60 ~ 1/40<sup>[2-4]</sup>。大约 4% 的 SMA 患者是由其他基因的变异所致,包括 TRPV4、DYN1H1、BICD1、CLE1、SLC52A3、AR、UBA1 等<sup>[5-6]</sup>,其总体发病率低,发病机制、临床表现及遗传方式多样。以下仅针对涉及 5q13 区的 SMN1 基因致病变异所导致的 SMA(5q-SMA)进行阐述。

2018 年,SMA 被列入我国首批罕见病目录。近年来,SMA 的药物治疗进展迅速,使其有效治疗成为可能,同时提高了公众对于 SMA 的关注度。随着检测技术的发展,SMA 的携带者筛查逐渐开展。通过开展筛查,为高风险夫妇提供胚胎植入前遗传学检测(pre-implantation genetic testing, PGT)或产前诊断干预,能够有效减少患儿的出生。

目前我国针对 SMA 携带者筛查的遗传咨询能力相对不足,限制了筛查项目的推广。鉴于此,单基因病携带者筛查共识专家组在收集意见、查阅文献、反复讨论的基础上,形成了本共识,重点关注 SMA 携带者筛查的方法、流程、咨询等内容,旨在指导和规范临床医师与实验室人员的实践,合理评估就诊者的生育风险,指导其进行生育决策。

本共识的所有推荐意见均通过德尔菲(Delphi)法进行投票表决。投票遵守以下规则:对存在分歧的部分,推荐或反对某一意见至少需要获得 50% 的参与者的认可,且持相反意见的参与者比例需低于 20%,未满足此项标准将不产生推荐意见。

## 1 SMA 疾病简介

### 1.1 致病基因及修饰基因

SMN1 基因的致病变异导致疾病的发生,与 SMN1 高度同源的运动神经元存活基因 2(survival motor neuron 2, SMN2)影响疾病的起病时间、严重程度及疾病进程。

**1.1.1 SMN1 基因** SMN1 基因定位于染色体 5q13 区段复杂重复结构域中的端粒端,基因全长约 20 kb,共包含 8 个外显子。95% 的 SMA 患者是由 SMN1 基因第 7 外显子的纯合缺失所致,其中大部分同时合并第 8 外显子的缺失;其余为 SMN1 基因第 7 外显子杂

合缺失合并 SMN1 基因微小致病变异或罕见的双等位基因微小致病变异所致<sup>[7]</sup>。SMN1 基因转录产生的全长 SMN mRNA 被翻译成相对分子量为 38 000 Da 的 SMN 蛋白,广泛表达于全身各种组织中,并在脊髓运动神经元中高表达<sup>[7]</sup>。SMN 蛋白表达不足将导致脊髓前角运动神经元变性,继而造成肌肉神经源性肌萎缩。

**1.1.2 SMN2 基因** SMN2 基因位于 SMN1 基因所在复杂重复结构域的着丝粒端,与 SMN1 基因仅有 5 个碱基的差异,其中 4 个位于非编码区的第 6、7 内含子及第 8 外显子<sup>[8]</sup>。在编码区仅有 1 个碱基的差异(c. 840C>T),位于第 7 外显子,该碱基变异不改变氨基酸残基,但影响 mRNA 的剪接,导致绝大多数转录产物发生第 7 外显子跳跃,进而翻译为极易被降解的截短型 SMN 蛋白;仅有约 10% 的转录产物可翻译为全长 SMN 蛋白<sup>[9]</sup>。但 SMA 患者 SMN2 基因拷贝数的增加或基因内部的有益变异可以使全长 SMN 蛋白的产量增加,从而降低 SMN1 基因纯合缺失者的表型严重程度。

### 1.2 临床表现

SMA 患者临床主要表现为以近端为主的肢体和躯干进行性、对称性肌无力及肌萎缩。随着病情的进展,可出现涉及骨骼、呼吸和消化等多个系统的异常,呼吸衰竭是最常见的死亡原因。SMA 患者临床表现的严重程度主要与 SMN2 基因的拷贝数有关。SMN2 基因的拷贝数越多,临床表型越轻,但二者缺乏完全的对应关系。根据 SMA 患者的起病年龄和能够达到的运动里程碑,可将其分为以下 5 型<sup>[10-11]</sup>(表 1):

0 型 数量极少。患儿在宫内即可出现胎动减少,出生时肌张力严重低下,多在生后数天至数周内死于呼吸衰竭。

I 型 约占全部病例的 60%,是 SMA 最常见的类型。患儿在出生后半年内起病,表现为严重的肌张力减退,对称性、迟缓性肌无力以及运动发育障碍,无法独坐。可因吸吮和吞咽困难导致生长发育落后和反复误吸,易患吸入性肺炎。多数在 2 岁前死于呼吸衰竭。

表 1 不同类型 SMA 的临床表现

临床分型	占比	起病年龄	最大运动里程碑	生存期
0 型	极少	胎儿期	/	数天至数周
I 型	约 60%	< 6 个月	无法独坐	数月(10 个月左右)
II 型	约 20%	6 ~ 18 个月	可独坐,无法独走	数年(> 20 年)
III 型	约 20%	>18 个月	可独走(有限)	正常或轻度下降
IV 型	极少	>18 岁	可独走	正常

Ⅱ型 约占全部病例的 20%。患者多在出生后 6~18 个月起病,进展较 I 型慢,可独坐,但无法独站或独走,常有脊柱后(侧)突。进行性呼吸肌无力可导致通气障碍,寿命缩短,但多数可以存活至成年。

Ⅲ型 约占全部病例的 20%。患者多在出生 18 个月后起病。早期运动发育正常,可独走,随年龄增长而出现以近端为主的肌无力,下肢重于上肢,可出现反复跌倒和上下楼困难,部分可丧失独走能力。预期寿命不缩短或仅轻度下降。

Ⅳ型 患者数量极少。早期运动发育正常,成年起病,出现肢体近端无力、行走困难,进展缓慢,预期寿命不缩短。

### 1.3 治疗药物的研究进展

包括诺西那生(Nusinersen)及利司扑兰(Risdiplam)在内的反义寡核苷酸药物已在我国获准上市并用于临床,其原理为通过与 SMN2 基因上反调控第 7 外显子表达的序列相结合,抑制 SMN1 基因 mRNA 外显子的异常剪接,增加全长 SMN 蛋白的翻译,从而达到减轻症状的目的。诺西那生需定期鞘内注射给药,利司扑兰是目前唯一的治疗 SMA 的口服小分子药物。此外,采用腺病毒载体补充外源性 SMN1 的基因治疗药物索伐瑞韦(Zolgensma)已获得美国食品药品监督管理局的批准,可用于 2 岁以下的患儿,但价格昂贵,其适用患者人群、用药剂量和远期效果仍在探索中<sup>[12]</sup>。

## 2 SMA 的携带者筛查

### 2.1 携带者的基因型

SMA 携带者是指携带 SMN1 基因致病变异但表型正常的人群,具体包括以下基因型:

“1+0”基因型 一条染色体上的 SMN1 基因拷贝数为 1,另一条染色体上的 SMN1 基因拷贝数为 0。SMA 携带者大多为这种基因型。目前统计的 SMA 携带率也大多基于“1+0”基因型的携带率。

“2+0”基因型 一条染色体上的 SMN1 基因拷贝数为 2,另一条染色体上的 SMN1 基因拷贝数为 0,亦属于 SMN1 基因杂合缺失携带者。大约 4% 的 SMA 携带者为该基因型<sup>[13]</sup>。

“1+1<sup>d</sup>”基因型 一条染色体携带 1 个拷贝的正常 SMN1 基因,另一条染色体的 SMN1 基因则包含致病变异。2%~5% 的 SMA 携带者为该基因型<sup>[1]</sup>。

其他基因型 “2+1”基因型指一条染色体的 SMN1 基因拷贝数≥2,另一条染色体上的 SMN1 基因则存在微小致病变异。此外,还有一条染色体上 SMN1 基因第 7 外显子缺失,另一条染色体上存在罕

见的多拷贝 SMN1 等位基因等情况。

### 2.2 筛查方法

SMA 携带者筛查是主要针对 SMN1 基因第 7 外显子的拷贝数和/或微小变异进行检测,不同方法的可靠性、检出率以及性价比不尽相同,具体见表 2。

多重连接探针扩增(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)针对 SMN1 与 SMN2 基因第 7 和第 8 外显子之间的碱基差异设计杂交探针,可同时准确检测 SMN1 及 SMN2 基因的拷贝数,准确性高,是目前国内共识推荐的 SMA 遗传学诊断的金标准。但目前 MLPA 试剂盒均依赖进口,成本高且通量低,在基层单位开展大规模筛查仍存在一定的局限性。此外,该方法无法检测“2+0”基因型和微小致病变异。

荧光定量 PCR(real-time quantitative polymerase chain reaction, real-time qPCR)及高分辨熔解曲线(high-resolution melting analysis, HRM)通常针对 SMN1 基因第 7 外显子的拷贝数进行检测,通量高、操作简便、成本低廉、检测周期短,适用于人群筛查,目前临床应用较广,但检测的特异性略逊。对于荧光定量 PCR 提示的 SMN1 基因第 7 外显子拷贝数变异,建议进一步通过 MLPA 确诊。上述两种方法亦无法检测“2+0”基因型和微小致病变异。

二代测序(next-generation sequencing, NGS)能够检出基因内部的微小致病变异,但无法确定变异后是位于 SMN1 还是 SMN2 基因,通常需要进一步采用针对 SMN1 基因的特异性长片段 PCR 结合巢式 PCR 的方法或 SMN1 基因逆转录-克隆测序法进行确诊。NGS 无法直接检测 SMN1 及 SMN2 基因的拷贝数,可通过二者的总拷贝数和比例进行推测<sup>[14]</sup>。NGS 无法检测“2+0”基因型,目前多用于包含 SMA 的多种单基因病的扩展性携带者筛查(expanded carrier screening, ECS)。

三代测序(third generation sequencing, TGS)可对 SMN1 及 SMN2 基因进行全长测序,能够有效避免高度同源序列的干扰,准确检测两者的拷贝数,并定位 SMN1 基因的变异,还可以结合家系成员的测序结果检测出“2+0”基因型<sup>[15-16]</sup>。但该技术目前尚未被常规用于临床。

变性高效液相色谱(denaturing high-performance liquid chromatography, DHPLC)和数字 PCR(digital PCR, dPCR)等方法也能够检测 SMN1 基因的拷贝数,可用于 SMA 的携带者筛查。

值得注意的是,聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(polymerase chain reaction-restriction fragment

表 2 不同 SMA 筛查方法检测效能的比较

	多重连接探针扩增	荧光定量 PCR	高分辨熔解曲线	二代测序	三代测序	变性高效液相色谱	数字 PCR
SMN1 拷贝数	是	是	是	是	是	是	是
SMN2 拷贝数	是	否	否	否	是	否	是
“2+0”基因型	否	否	否	否	可提示 <sup>#</sup>	否	否
“1+1 <sup>d</sup> ”基因型	否	否	否	可提示 <sup>*</sup>	是	否	否

<sup>#</sup>需结合家系成员的三代测序结果进行连锁分析

<sup>\*</sup>无法确定变异位于 SMN1 或 SMN2 基因

length polymorphism, PCR-RFLP) 主要针对 SMN1 基因第 7 外显子的纯合缺失进行检测。由于无法测定 SMN1 基因的拷贝数,因此无法用于人群中 SMA 携带者的筛查。对 PCR-RFLP 检测到 SMN1 基因第 7 外显子纯合缺失者,仍建议通过 MLPA 检测进一步确诊。

### 2.3 人群携带率

SMA 的人群携带率为 1/60 ~ 1/40<sup>[2-4]</sup>,具有种族差异性,其中高加索人种的携带率最高,西班牙裔及非裔人种的携带率最低<sup>[3,17-18]</sup>;亚洲人群的携带率为 2.1%<sup>[4]</sup>。我国的 SMA 携带率为 1/83 ~ 1/56<sup>[19-20]</sup>,部分地区的携带率报道如下:上海地区 1.9%<sup>[21]</sup>,柳州地区 1.2%<sup>[22]</sup>,佛山地区 1.5%<sup>[23]</sup>,云南地区 2.0%<sup>[24]</sup>,石家庄地区 2.8%<sup>[25]</sup>。

### 2.4 筛查的适用人群

SMA 的携带者筛查适用于所有夫妇<sup>[26-27]</sup>。对于近亲婚配或拟行辅助助孕的夫妇,也可采用包括 SMN1 基因在内的 ECS 策略。

鉴于有异常生育史或家族史者 SMA 携带的风险较高,应强调明确受检者是否为 SMA 携带者的重要性,并据此为其提供生育指导。具体情况包括:(1)生育过 SMN1 基因变异所致 SMA 患儿的夫妇;(2)生育过临床诊断或怀疑为 SMA 但未行基因检测的夭折患儿的夫妇;(3)夫妇一方为 SMA 携带者或患者;(4)夫妇或其他家系成员确诊为 SMN1 基因变异所致的 SMA 患者或携带者。

**【推荐意见 1】**SMA 携带者筛查适用于所有有生育意愿的夫妇。(投票专家 45 人,赞成 41 票、反对 1 票、弃权 3 票)

**【推荐意见 2】**对于近亲婚配或拟行辅助生殖的夫妇,也可以采用包括 SMN1 基因在内的扩展性携带者筛查(ECS)。(投票专家 45 人,赞成 43 票、反对 1 票、弃权 1 票)

**【推荐意见 3】**对于有 SMA 异常生育史或家族史的夫妇,应强调明确受检者是否为 SMA 携带者的重要性,据此可为其提供生育指导。(投票专家 45 人,赞成 42 票、反对 2 票、弃权 1 票)

## 3 SMA 携带者筛查的遗传咨询

### 3.1 检测前咨询

对有家族史的就诊者,建议提供专业的检测前遗传咨询。对于无家族史的健康人群,也建议进行检测前咨询。检测前咨询的内容通常包括:(1)SMA 的概述:SMA 为常染色体隐性遗传性神经肌肉疾病,临床症状严重,我国人群的携带率高达 1/83 ~ 1/56<sup>[19-20]</sup>。(2)筛查的目的:对接受筛查夫妇生育 SMA 患儿的风险进行评估,并指导其作出生育选择。(3)筛查的必要性:理论上,生育过 SMA 患儿的夫妇均为 SMN1 基因致病变异的携带者,均应接受针对 SMN1 基因的携带者筛查。SMA 患者的同胞有 2/3 的概率为携带者,也应接受针对 SMN1 基因的携带者筛查。由于 SMA 的人群携带率高,对于无家族史但希望评估生育风险的夫妇,可在充分知情同意的前提下,进行针对 SMN1 基因的携带者检测,也可同时为就诊者提供 ECS 等其他方案供其选择。(4)筛查时机:筛查 SMA 携带者的最佳时机是在孕前。对于在孕期有筛查需求的夫妇,应充分告知筛查的周期,建议在孕 16 周之前进行筛查,为后续的产前诊断预留充分的时间。(5)可选择的检测方法、费用、时限、流程、适用范围及局限性等,以及需要进一步行遗传学诊断的可能性。(6)残余风险的检测前告知包括但不限于以下方面:① 针对 SMN1 基因拷贝数的筛查技术如 MLPA、qPCR 及 HRM 等,无法检出“2+0”及“1+1<sup>d</sup>”基因型的携带者;② NGS 技术可检出基因内部的微小的致病变异,但无法确定变异是位于 SMN1 还是 SMN2 基因,且无法检出“2+0”基因型携带者;③ 1% ~ 2% 的 SMA 患者的父母外周血均具有正常的“1+1”型或“1+2”型等功能性 SMN1 基因拷贝数,不排除其存在生殖腺嵌合的可能性;④ 约 2% 的 SMA 患者存在新发致病变异<sup>[28]</sup>。

**【推荐意见 4】**SMA 携带者筛查的检测前咨询内容应包括 SMA 疾病的概况及携带者筛查的目的、必要性、时机、检测方法以及残余风险。(投票专家 45 人,赞成 45 票、反对 0 票、弃权 0 票)

**【推荐意见 5】**推荐在孕前进行 SMA 携带者筛查。

若就诊者已怀孕,考虑到筛查的周期及后续产前诊断的时限,建议在孕 16 周之前进行携带者筛查。(投票专家 45 人,赞成 42 票、反对 2 票、弃权 1 票)

**【推荐意见 6】**对于 SMA 携带者筛查残余风险的咨询应包括检测技术的局限性、生殖腺嵌合及新发变异的可能性。(投票专家 45 人,赞成 45 票、反对 0 票、弃权 0 票)

### 3.2 签署知情同意书

进行 SMA 携带者筛查前需签署知情同意书。检测应在就诊者充分知情且自愿的前提下进行。在此基础上,应遵循遗传咨询的基本原则,即知情同意与非指令性原则、信任与保护隐私原则、平等与信息公开原则以及咨询者教育与继续支持原则<sup>[29]</sup>。

### 3.3 基本信息的采集

咨询者需详细采集就诊者的病史,确认其是否有 SMA 家族史以及先证者是否通过基因检测确诊。主要可分为以下几种情况:(1)对于有 SMA 家族史、且先证者已通过遗传学检测确诊者,筛查顺序应由亲缘关系决定:若就诊者夫妇为患者父母,建议首先明确夫妇双方是否为 SMA 携带者,具体的检测方式需根据先证者的变异类型进行选择;若夫妇一方为患者同胞或子代,应首先明确有家族史的一方是否为 SMA 携带者,配偶作为无 SMA 家族史的健康人群,处理同(3)。(2)有 SMA 家族史但先证者未行基因检测,应先明确先证者的遗传学诊断。若先证者检测为阳性,

处理同(1);若先证者无法进行遗传学检测,则处理同(3);若先证者 SMN1 基因检测为阴性,建议进一步扩大基因检测范围,明确遗传学诊断。(3)无 SMA 家族史的健康人群可选择仅针对 SMN1 基因的筛查,可选择进行夫妇序贯筛查或同时筛查,也可以考虑接受包括 SMN1 基因在内的 ECS,同时筛查 SMA 及其他隐性遗传病。

**【推荐意见 7】**基本信息采集应主要针对就诊者是否存在 SMA 家族史以及家族中的 SMA 先证者是否已明确遗传学诊断。(投票专家 45 人,赞成 44 票、反对 0 票、弃权 1 票)

**【推荐意见 8】**对于有 SMA 家族史的就诊者,应首先明确其是否为 SMA 携带者,具体的检测方式应根据先证者的变异类型进行选择。(投票专家 45 人,赞成 42 票、反对 1 票、弃权 2 票)

**【推荐意见 9】**若家族中具有 SMA 相关表型的先证者 SMN1 基因检测结果为阴性,建议进一步扩大基因检测的范围,明确其遗传学诊断。(投票专家 45 人,赞成 45 票、反对 0 票、弃权 0 票)

### 3.4 检测后咨询

检测结果为“携带者+携带者”或“患者+携带者”,即为高风险夫妇。而结果为“患者+阴性”、“携带者+阴性”或“阴性+阴性”者则为非高风险夫妇。当检测出携带者或患者时,建议对其配偶的 SMN1 基因进行更全面的筛查,有条件者可进一步明确是否存在

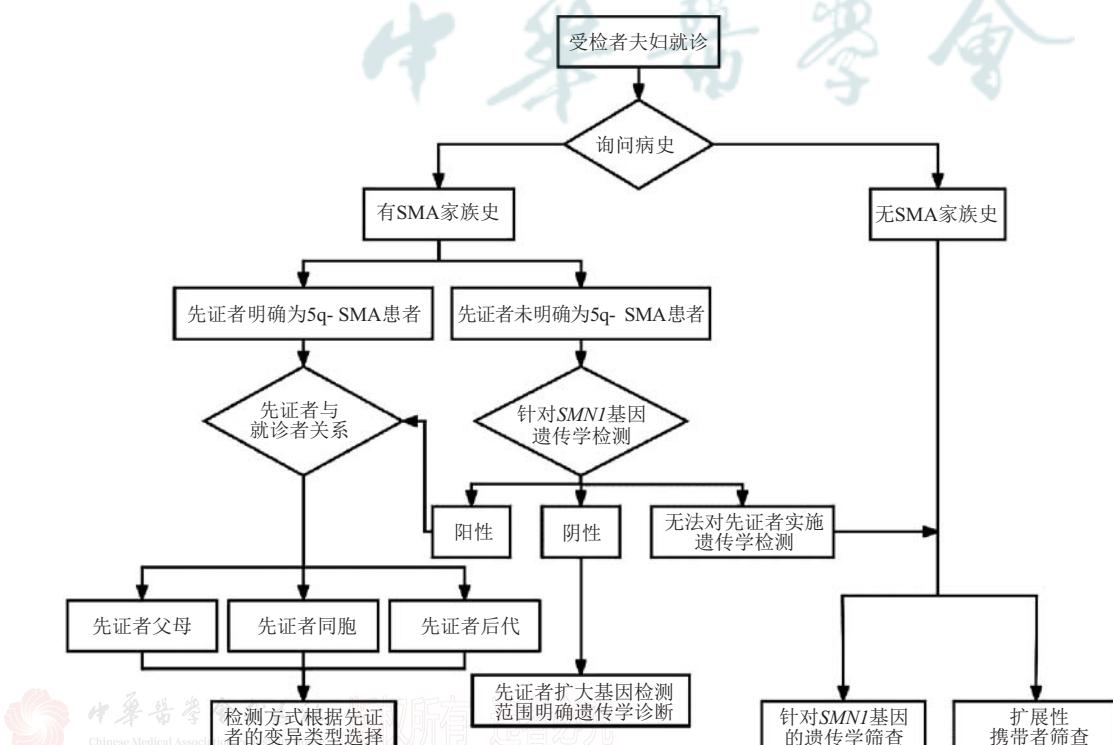


图 1 SMA 携带者筛查的流程图

“1+1<sup>d</sup>”或“2+0”的可能性，并告知残余风险。咨询者还应告知其亲属也可能为 SMA 携带者，并为有生育需求者提供遗传咨询。

**3.4.1 高风险夫妇** 对于高风险夫妇，咨询人员需关注其筛查的方式：使用 qPCR、HRM、NGS、DHPLC 或 dPCR 等筛查方法检出的 SMN1 基因拷贝数异常需通过能够明确诊断拷贝数异常的诊断方法进行确诊（如 MLPA 等）；用 NGS 检出的微小变异需进行特异性长片段 PCR 结合巢式 PCR 或 SMN1 基因逆转录-克隆测序明确变异是否位于 SMN1 基因。此外，需要为高风险夫妇提供详细的生育指导，告知其产前诊断和/或 PGT 的必要性以及两种方式的优缺点。对于已怀孕的高风险夫妇，建议其接受针对性的产前诊断。

**携带者+携带者** 夫妇均为携带者时，每次妊娠均有 25% 的风险生育 SMA 患儿，男女患病机会均等，应建议其进行遗传咨询。其子代有 50% 的概率为携带者，25% 的概率不携带 SMN1 基因致病变异。

**患者+携带者** 携带者筛查可能发现无症状或仅有轻微症状的 SMA 患者。建议这类患者到神经内科等相关专科就诊，进行全面评估。若患者配偶为携带者，则其子代有 50% 的概率为患者，50% 的概率为携带者。

**【推荐意见 10】**对于高风险夫妇（双方均为 SMA 携带者，或一方为 SMA 患者且另一方为携带者），SMN1 基因的拷贝数异常需通过能够明确诊断拷贝数异常的诊断方法进行确诊（如 MLPA 等）。对于微小致病变异，需明确其是否位于 SMN1 基因。（投票专家 45 人，赞成 44 票、反对 0 票、弃权 1 票）

**【推荐意见 11】**需为高风险夫妇提供详细的生育指导。对于未怀孕的高风险夫妇，除强调产前诊断的必要性外，应同时告知可选择胚胎植入前遗传学检测（PGT）以及两者的优缺点。（投票专家 45 人，赞成 45 票、反对 0 票、弃权 0 票）

**3.4.2 非高风险夫妇** 对于非高风险夫妇，咨询人员需视情况评估残余风险并向其进行解释。目前 SMA 的携带者筛查大多数仅针对 SMN1 基因的拷贝数，而无法检出“2+0”、“1+1<sup>d</sup>”、“2+1<sup>d</sup>”基因型的携带者。按照“2+0”、“1+1<sup>d</sup>”、“2+1<sup>d</sup>”人群总携带频率约 1/650<sup>[17]</sup>，设定 SMA 人群携带率为 1/50，理论残余风险计算见下。

**患者+阴性** 若夫妇一方为 SMA 患者，另一方检测结果为阴性，理论上子代均为携带者，生育 SMA 患儿的风险较低。子代为 SMA 患儿的理论残余风险为 100% × (50% × 1/650) = 1/1 300。

**携带者+阴性** 若夫妇一方为 SMA 携带者，另一

方检测结果为阴性，则其子代有 50% 的几率为携带者，生育 SMA 患儿的风险低。子代为 SMA 患儿的理论残余风险为 50% × (50% × 1/650) = 1/2 600。

**阴性+阴性** 若夫妇双方检测结果均为阴性，这种情况下生育 SMA 患儿的风险极低，不建议进行产前诊断。若因家族史不排除被检者可能为“1+1<sup>d</sup>”基因型携带者或“2+0”基因型携带者时，需再次强调残余风险。子代为 SMA 患儿的理论残余风险为 (50% × 1/650) × (50% × 1/650)，低于 1/100 000 的水平。

若一方检测结果为阴性而配偶未行检测，应告知配偶可能为携带者的可能性。子代为 SMA 患儿的理论残余风险：(50% × 1/650) × (50% × 1/50)，约 1/100 000 的水平。

对于夫妇一方为患者或携带者，另一方 SMN1 基因拷贝数 ≥ 2 时，应告知残余风险低。若需进一步降低残余风险，可使用针对“1+1<sup>d</sup>”或“2+0”基因型的方法进一步进行检测。

**【推荐意见 12】**对于非高风险夫妇（至少一方 SMA 携带者筛查为阴性），需评估其残余风险并进行解释。（投票专家 45 人，赞成 45 票、反对 0 票、弃权 0 票）

**【推荐意见 13】**当夫妇一方为 SMA 患者或携带者，另一方 SMN1 基因拷贝数 ≥ 2 时，应告知残余风险低。若需进一步降低残余风险，可使用针对“1+1<sup>d</sup>”或“2+0”基因型的方法进一步进行检测。（投票专家 45 人，赞成 45 票、反对 0 票、弃权 0 票）

## 4 产前诊断与胚胎植入前遗传学检测

### 4.1 产前诊断

SMA 高风险夫妇在怀孕后应在知情同意的前提下接受产前诊断，可在孕早期采集绒毛组织、孕中晚期采集羊水样本、孕晚期也可考虑采集脐带血进行针对性检测。在进行产前诊断前，需明确先证者 SMN1 基因的变异类型。若先证者无法检测，则需要明确父母双方的基因变异类型，据此选择产前诊断的策略及技术，同时采用短串联重复序列（short tandem repeat, STR）分析等方法排除母体污染并明确其亲缘关系。在产前诊断时，建议同时对 SMN2 基因的拷贝数进行检测，以对 SMA 胎儿的预后进行评估。

### 4.2 胚胎植入前遗传学检测

SMA 高风险的夫妇可选择通过 PGT 进行生育，针对已明确的 SMN1 基因变异进行胚胎筛选。目前普遍采用直接位点检测联合连锁分析的策略。在进行连锁分析前，需采集携带 SMN1 基因变异的家系成员的样本。对于缺乏必要成员的家系或新发变异携带

者, 可通过携带变异的精子、卵母细胞极体、胚胎等样本进行辅助检测, 但应同时告知夫妇漏检的风险。所有通过 PGT 妊娠的孕妇均应在知情同意的前提下接受介人性产前诊断, 通常选择在孕中期采集羊水样本进行检测。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 胡婷: 文论撰写、问卷编制; 郭君荣: 文献检索、论文撰写; 刘珊玲: 指导研究、论文修改; 卢彦平: 经费支持、论文修改; 常清贤: 经费支持、论文修改

**参与撰写本共识的专家名单(按姓氏拼音排序):**

蔡艳(济南市妇幼保健院); 常清贤(南方医科大学南方医院); 何法霖(北京医院); 贺骏(长沙市妇幼保健院); 李东至、韩瑾(广州医科大学附属妇女儿童医疗中心); 李岭(四川大学华西医院生物治疗国家重点实验室); 廖世秀(河南省人民医院); 刘俊涛、戚庆炜、周希亚、蒋宇林(中国医学科学院北京协和医院); 刘凯波(首都医科大学附属北京妇产医院); 刘灵(郑州大学第三附属医院); 刘晓亮(中国医科大学附属盛京医院); 刘艳秋(江西省妇幼保健院); 卢彦平、孟岩、周红辉(中国人民解放军总医院); 吕时铭(浙江大学医学院附属妇产科医院); 马端(复旦大学); 彭莹、席惠(湖南省妇幼保健院); 戚红(北京市海淀区妇幼保健院); 孙路明(上海市第一妇婴保健院); 王和、牛晓宇、肖雪、刘珊玲、罗蓉、胡婷、郭君荣(四川大学华西第二医院); 王华(湖南省儿童医院); 王彦林、王剑(上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院); 徐晨明(复旦大学附属妇产科医院); 徐两蒲(福建省妇幼保健院); 许争峰(南京医科大学附属妇产医院); 尹爱华(广东省妇幼保健院); 俞冬熠(青岛大学附属山东省妇幼保健院); 虞斌(常州市妇幼保健院); 周裕林(厦门市妇幼保健院); 朱宝生(云南省第一人民医院); 朱军、李小洪(全国妇幼卫生监测办公室/中国出生缺陷监测中心)

## 参 考 文 献

- [1] Qu YJ, Bai JL, Cao YY, et al. Mutation spectrum of the survival of motor neuron 1 and functional analysis of variants in Chinese spinal muscular atrophy[J]. *J Mol Diagn*, 2016, 18(5): 741-752. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2016.05.004.
- [2] Ogino S, Leonard DG, Rennert H, et al. Genetic risk assessment in carrier testing for spinal muscular atrophy[J]. *Am J Med Genet*, 2002, 110(4): 301-307. DOI: 10.1002/ajmg.10425.
- [3] Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of > 72,400 specimens[J]. *Eur J Hum Genet*, 2012, 20(1): 27-32. DOI: 10.1038/ejhg.2011.134.
- [4] Verhaart I, Robertson A, Wilson IJ, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2017, 12(1): 124. DOI: 10.1186/s13023-017-0671-8.
- [5] Juntas Morales R, Pageot N, Taieb G, et al. Adult-onset spinal muscular atrophy: an update[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2017, 173(5): 308-319. DOI: 10.1016/j.neurol.2017.03.015.
- [6] Peeters K, Chamova T, Jordanova A. Clinical and genetic diversity of SMN1-negative proximal spinal muscular atrophies [J]. *Brain*, 2014, 137(Pt 11): 2879-2896. DOI: 10.1093/brain/awu169.
- [7] Lefebvre S, Burlet P, Liu Q, et al. Correlation between severity and SMN protein level in spinal muscular atrophy[J]. *Nat Genet*, 1997, 16(3): 265-269. DOI: 10.1038/ng0797-265.
- [8] Bürglen L, Lefebvre S, Clermont O, et al. Structure and organization of the human survival motor neurone (SMN) gene[J]. *Genomics*, 1996, 32(3): 479-482. DOI: 10.1006/geno.1996.0147.
- [9] Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene[J]. *Cell*, 1995, 80(1): 155-165. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90460-3.
- [10] Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(5): 443-452. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70061-3.
- [11] Verhaart I, Robertson A, Leary R, et al. A multi-source approach to determine SMA incidence and research ready population[J]. *J Neurol*, 2017, 264(7): 1465-1473. DOI: 10.1007/s00415-017-8549-1.
- [12] Mercuri E, Pera MC, Scoto M, et al. Spinal muscular atrophy - insights and challenges in the treatment era[J]. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16(12): 706-715. DOI: 10.1038/s41582-020-00413-4.
- [13] Prior TW, Nagan N, Sugarman EA, et al. Technical standards and guidelines for spinal muscular atrophy testing[J]. *Genet Med*, 2011, 13(7): 686-694. DOI: 10.1097/GIM.0b013e318220d523.
- [14] Feng Y, Ge X, Meng L, et al. The next generation of population-based spinal muscular atrophy carrier screening: comprehensive pan-ethnic SMN1 copy-number and sequence variant analysis by massively parallel sequencing[J]. *Genet Med*, 2017, 19(8): 936-944. DOI: 10.1038/gim.2016.215.
- [15] Chen X, Harting J, Farrow E, et al. Comprehensive SMN1 and SMN2 profiling for spinal muscular atrophy analysis using long-read PacBio HiFi sequencing[J]. *Am J Hum Genet*, 2023, 110(2): 240-250. DOI: 10.1016/j.ajhg.2023.01.001.
- [16] Li S, Han X, Xu Y, et al. Comprehensive analysis of spinal muscular atrophy: SMN1 copy number, intragenic mutation, and 2 + 0 carrier analysis by third-generation sequencing[J]. *J Mol Diagn*, 2022, 24(9): 1009-1020. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2022.05.001.
- [17] Smith M, Calabro V, Chong B, et al. Population screening and cascade testing for carriers of SMA[J]. *Eur J Hum Genet*, 2007, 15(7): 759-766. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201821.
- [18] Hopkins MK, Dugoff L, Kuller JA. Spinal muscular atrophy: inheritance, screening, and counseling for the obstetric provider [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2021, 76(3): 166-169. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000870.
- [19] Zhang J, Wang Y, Ma D, et al. Carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy in 13,069 Chinese pregnant women[J]. *J Mol Diagn*, 2020, 22(6): 817-822. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2020.03.001.
- [20] Chan V, Yip B, Yam I, et al. Carrier incidence for spinal muscular atrophy in southern Chinese[J]. *J Neurol*, 2004, 251(9): 1089-1093. DOI: 10.1007/s00415-004-0487-z.

- [21] 龚波, 章莉, 侯雅萍, 等. 中国上海地区 4719 名孕妇脊髓性肌萎缩症携带者筛查[J]. 中华医学遗传学杂志, 2013, 30(6): 670-672. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2013.06.008.
- Gong B, Zhang L, Hou YP, et al. Carrier screening for spinal muscular atrophy in 4719 pregnant women in Shanghai region [J]. Chin J Med Genet, 2013, 30(6): 670-672. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2013.06.008.
- [22] 谭建强, 张旭, 王远流, 等. 广西柳州地区 4931 例孕妇脊髓性肌萎缩症突变携带者的筛查及产前诊断[J]. 中华医学遗传学杂志, 2018, 35(4): 467-470. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2018.04.001.
- Tan JQ, Zhang X, Wang YL, et al. Screening for spinal muscular atrophy mutation carriers among 4931 pregnant women from Liuzhou region of Guangxi [J]. Chin J Med Genet, 2018, 35(4): 467-470. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2018.04.001.
- [23] 周成, 宋春林, 黄湘, 等. 广东佛山地区 19297 名孕妇脊髓性肌萎缩症携带者筛查及产前诊断[J]. 中国优生与遗传杂志, 2022, 30(2): 241-245. DOI: 10.13404/j.cnki.cjbhh.20220215.006.
- Zhou C, Song CL, Huang X, et al. Carrier screening and prenatal diagnosis of spinal muscular atrophy among 19297 pregnant women from Foshan region, Guangdong province [J]. Chin J Birth Health Hered, 2022, 30(2): 241-245. DOI: 10.13404/j.cnki.cjbhh.20220215.006.
- [24] 章印红, 王蕾, 贺静, 等. 云南地区 3049 名育龄人群脊髓性肌萎缩症携带者筛查结果分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(4): 384-388. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2020.04.005.
- Zhang YH, Wang L, He J, et al. Result of carrier screening for spinal muscular atrophy among 3049 reproductive-age individuals from Yunnan region [J]. Chin J Med Genet, 2020, 37(4): 384-388. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2020.04.005.
- [25] 孟雁欣, 孙东兰, 于湄, 等. 4568 例孕妇脊髓性肌萎缩症携带者筛查及产前诊断分析[J]. 实用妇产科杂志, 2021, 37(7): 531-535. DOI: 1003-6946(2021)07-0531-05.
- Meng YX, Sun DL, Yu M, et al. Screening and prenatal diagnosis of 4568 pregnant women with spinal muscular atrophy [J]. J Pract Obstet Gynecol, 2021, 37(7): 531-535. DOI: 1003-6946(2021)07-0531-05.
- [26] Prior TW, Professional Practice and Guidelines Committee. Carrier screening for spinal muscular atrophy [J]. Genet Med, 2008, 10(11): 840-842. DOI: 10.1097/GIM.0b013e318188d069.
- [27] Committee Opinion No. 690: Carrier screening in the age of genomic medicine [J]. Obstet Gynecol, 2017, 129(3): e35-e40. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001951.
- [28] Wirth B, Schmidt T, Hahnen E, et al. *De novo* rearrangements found in 2% of index patients with spinal muscular atrophy: mutational mechanisms, parental origin, mutation rate, and implications for genetic counseling [J]. Am J Hum Genet, 1997, 61(5): 1102-1111. DOI: 10.1086/301608.
- [29] 邬玲仟, 张学. 医学遗传学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 82.
- 邬玲仟, 张学. Medical Genetics [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2016: 82.

(收稿日期: 2023-11-15)

(本文编辑 李岭)

## · 读者 · 作者 · 编者 ·

### 本刊对于单一病例或单个家系报道类型稿件的筛选要求

随着基因测序的不断普及,本刊近年来收到的单一病例或单个家系的测序报道不断增多。与临床指南、专家共识、规范标准、临床队列、病例一对照研究以及基础研究等类型的稿件相比,个案研究写作相对容易,但若在收稿后不加甄别地送审,则不仅会耽误审稿专家宝贵的时间和精力,还可能因为在发表后引用率不高,对杂志的质量产生较大的影响。

目前大量的基因检测都是第三方公司做的,存在表型信息收集不全、临床与实验室沟通不充分、对结果的分析有失偏颇等问题。做得对不对不清楚,缺乏对所有环节的参与者的知情告知,送检者也可能是其他医院的,作者中间接手,直接写测序结果,因此存在不少的问题。

针对上述问题,结合专家的建议,本刊拟试行以下质控标准,达不到者将在初筛时直接拒稿。

从整体上,报道的内容必须有足够的新意——如果是相对常见的遗传病,仅仅是发现了已知基因的一两种新变异,则发表价值不大。

对于相对罕见的遗传病,在临床表型和/或遗传变异方面确有新的发现,可能为临床诊断提供新的线索,则建议按以下模板准备稿件:

图一: 临床表型图——患者的异常面容、手脚畸形、影像学发现、治疗效果随访等,4~6 个图合成一张图;

表一: 按照所拟的诊断将所有的异常表型归纳列表,并参照文献报道比较本例患者表型的异同;

图二: 相关基因的二代测序和 Sanger 测序图;

表二: 相关的基因型已有的文献与本例的异同;

图三: 野生型蛋白的结构、变异对蛋白质结构的影响及其可能的机制、保守性分析、表达验证等,4~6 张图合成一张图;

表三: ACMG 评分等。

诚然,有别于其他临床专科,遗传病的种类繁多,其中很多都是罕见病。病例可以少,但必须能够提供明确的表型与基因型信息。我们期待通过提高这类稿件的质量,提升报道的档次,同时继续为罕见病的病例报道提供出口。

《中华医学遗传学杂志》编辑部