

• 指南与共识 •

新生儿基因筛查流程、结果判读及召回专家共识 (2026 版)

中华预防医学会出生缺陷预防与控制专委会新生儿遗传代谢病筛查学组
山东省医学会罕见病分会
山东省罕见疾病协会遗传代谢分会
通信作者:韩连书,Email:hanlianshu@xinhumed.com.cn
邹卉,Email:zouhui819@163.com

【摘要】 高通量测序技术近年来已被用于新生儿疾病筛查(新生儿基因筛查)。为解决新生儿基因筛查相关流程、筛查结果判读、筛查阳性者召回等存在的问题,经全国新生儿筛查学组成员及其他相关领域专家的共同讨论形成了本共识,以对基因筛查流程、采血前知情告知、召回人员培训等进行规范。对于基因检测结果是否判读为筛查阳性及阳性者是否需要召回,建议结合检测基因的遗传方式、检测疾病是否同时进行了生化筛查或听力筛查、是否存在生化筛查假阴性、检测疾病是否存在晚发型以及存在假基因等特点对基因筛查结果进行判定并确定是否需要召回。为增强本共识的实用性,本共识结合上述筛查结果判读及召回的原则,对各类疾病中具有代表性者进行了举例介绍。

【关键词】 新生儿筛查;高通量测序技术;遗传病;共识

基金项目: 国家自然科学基金(82271894,82460330);重庆市科卫联合研究基金(2025MSXM079);内蒙古自治区科技计划(2021GG0130);济南市卫生健康委员会科技创新计划(2022-2-117)

DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20250922-00559

Expert consensus on newborn genetic screening process, interpretation of results, and recall (2026 Edition)

Genetic and Metabolic Disorders Screening Subgroup of the Birth Defects Prevention and Control Committee, Chinese Preventive Medicine Association

Rare Diseases Branch of Shandong Medical Association

Genetic Metabolism Branch of Shandong Provincial Rare Disease Association

Corresponding authors: Han Lianshu, Email: hanlianshu@xinhumed.com.cn

Zou Hui, Email: zouhui819@163.com

【Abstract】 High-throughput sequencing technology has recently been used in neonatal disease screening. To address the issues related to the screening process, interpretation of screening results, and recall of positive cases in neonatal genetic screening, this consensus has been formulated through discussions by experts from the National Neonatal Screening Group and other relevant fields. It has provided guidance to the genetic screening process, suggesting that both the personnel providing informed consent before blood collection and those responsible for recalling positive cases should have a basic understanding of genetic diseases, as well as the benefits and limitations of genetic screening. They are also advised to communicate this information effectively to the guardians of newborns. Regarding whether the genetic testing results should be interpreted as positive and whether positive cases need to be recalled, it is recommended that the determination should be made based on several key factors including the inheritance pattern of the genes, whether complementary biochemical or auditory screening has been conducted for the same condition, the possibility for false-negative results in biochemical screening, the possibility of late-onset manifestations, and the presence of pseudogenes. To enhance the practicality of this consensus, typical diseases of various categories are exemplified in accordance with the aforementioned principles for the interpretation of screening result and recall.

【Key words】 Neonatal screening; High-throughput sequencing technology; Genetic disorder; Consensus

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82271894, 82460330); Chongqing

Municipal Medical Scientific Research Program (2025MSXM079); Key Technology Research Program of Inner Mongolia Autonomous Region (2021GG0130); Innovation Foundation for Clinical Medicine Science and Technology of Jinan City (2022-2-117)

DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20250922-00559

近年来,高通量测序(next generation sequencing, NGS)等基因检测技术为疾病(尤其是罕见病)的诊断提供了重要的手段,并成为快速诊断各类遗传病的方法^[1-3]。将基因检测技术应用于新生儿筛查时,可根据需求确定筛查的病种和基因的数量,实现与现有生化筛查技术的互补,从而将更多可防可治的先天性遗传病纳入新生儿筛查体系,在快速诊断筛查疾病的同时,提高筛查的效率^[4-6]。随着新生儿基因筛查的开展,国内外对于新生儿基因筛查已积累了一定的经验,但仍存在较多的挑战,包括变异解读困难、阳性结果的判读原则存在分歧、阳性召回后辅助检测项目选择模糊等^[7-12]。此外,新生儿基因筛查与生化筛查在检测指标及结果分析流程上存在较大的差异,筛查人员面临筛查宣教、知情同意书签署、标本采集、基因筛查阳性召回等临床流程的挑战。为确保新生儿基因筛查的严谨性和规范性,中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿筛查学组以及新生儿基因筛查相关领域的专家进行了全面、深入的讨论,达成“新生儿基因筛查流程、结果判读及召回专家共识”,以实现新生儿基因筛查的全流程管理,推动筛查工作的开展。

1 基因筛查的流程

基因筛查的流程主要包括新生儿基因筛查宣传告知、签署知情同意书、信息登记、样本采集及转运、样本验收、样本检测、结果判读及检测阳性召回等。

1.1 新生儿基因筛查宣传告知

新生儿基因筛查作为出生缺陷防控的一项新技术,目前国内民众对其认知较少。在产前、产后及新生儿采血前,全面而充分地进行宣教尤其重要。研究显示经宣传告知后,几乎所有的受访者(98.74%)均认为新生儿基因筛查对于疾病的早期识别至关重要,68.38%的受访者认为自己对新生儿筛查项目有所了解,19.16%的受访者认为该项目会给家庭成员带来压力和焦虑^[13]。尽管国内民众对新生儿基因筛查项目已有一定的知晓,但在认识深度上仍存在明显的不足。此外,由于基因筛查报告涉及个体基因组这一敏感信息,围绕其伦理问题一直存在争论,如隐私保护、家庭中致病变异的携带者可能遭受的歧视等。因此,加强新生儿基因筛查的宣传教育,提升公众对其重要性和相关伦理问题的认识至关重要。

新生儿基因筛查的宣传告知内容主要包括:(1)筛查的目的与方法、筛查的病种及检测的基因、筛查的费用和流程、基因筛查的优势与局限性等。(2)基因筛查与生化筛查的检测物不同。基因筛查属于基因变异检测,而生化筛查则属于特定代谢物检测。(3)基因筛查病种与生化筛查病种的差异。基因筛查的疾病较多,包含目前大部分生化筛查的疾病。(4)应告知基因变异与疾病的关系较为复杂。根据现有知识,筛查的目标基因变异可能与一种或多种疾病相关,而这些疾病的遗传模式及变异的致病等级均存在差异。(5)基因筛查的优势包括检测的基因及病种较多、不依赖于疾病的表型特征、具有较好的预测性和精确度。(6)基因筛查的局限性包括未明确的潜在变异、预测疾病发病年龄和严重程度的困难、社会伦理问题等。(7)新生儿基因筛查存在假阴性、假阳性等情况,且不能代替生化筛查。(8)采血量在生化筛查采血的基础上增加 2 个直径为 8 mm 的血斑。(9)基因筛查阳性者需要召回,进行家系验证和进一步的检查、检验,以确诊或排除候选疾病。(10)新生儿基因筛查作为新生儿筛查体系的重要组成部分,其开展需遵循《中华人民共和国母婴保健法》、《中华人民共和国母婴保健法实施办法》以及《新生儿疾病筛查管理办法》的相关规定。新生儿及其监护人有权依据上述法律法规,选择新生儿基因筛查服务,并获得充分的权益保障。在此过程中,医疗机构及筛查机构需严格履行告知义务,确保新生儿及其监护人的知情权和隐私权得到充分的尊重与实现。(11)告知筛查结果的查询途径,确保监护人能够及时、便捷地获得筛查的结果。

【推荐意见 1】为确保信息的准确性和有效性,宣传告知人员需接受专业培训,掌握基因筛查告知的核心知识与要点,至少涵盖基因筛查的优势及局限性、采血量、阳性结果召回及结果查询等方面,保证监护人充分理解基因筛查项目的整体流程。

1.2 知情同意书签署

应遵循医学伦理学原则签署知情同意书,以明确双方的权利和义务^[14-15]。知情同意书应至少包含新生儿基因筛查的目的及意义、筛查内容、检测范围、检测方法、可能结果、费用等,各地可根据实际情况进行模板制订及内容调整。按照新生儿基因筛查宣传告知的内容,经医疗机构及上级单位伦理委员会审查通过,由

培训合格的人员进行宣教,并在充分告知和知情同意的前提下签署知情同意书。

1.3 信息登记、标本采集和转运

信息登记主要包括新生儿的基本信息(住院号、产妇姓名、新生儿性别、出生日期、孕周、出生体质量、联系方式等)、采血单位、采血人员及采血日期等。除上述信息外,各地可基于现有的新生儿筛查信息网络体系,采集听力筛查及新生儿生化筛查项目的信息(如先天性甲状腺功能减退症、先天性肾上腺皮质增生症、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症、氨基酸代谢病、有机酸代谢病、脂肪酸代谢病、溶酶体贮积症和重症联合免疫缺陷症等)。新生儿生化筛查通常在出生后 2 ~ 7 日采血,可同时采集血样进行新生儿基因筛查。标本采集和转运应严格按照《新生儿疾病筛查技术规范》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》执行,保证流程的规范性^[16]。标本采集需要在生化筛查采血的基础上增加 2 个直径为 8 mm 的血斑,标本递送至基因筛查实验室的时间需确保在 5 个工作日内。为避免血片之间接触导致实验误差,建议独立包装每张血片。

【推荐意见 2】信息采集包括新生儿基本信息、采血单位、采血人员、采血日期等,并记录新生儿听力筛查及生化筛查的项目。

【推荐意见 3】为同时进行新生儿生化筛查和基因筛查,采集标本时需要在生化筛查采血的基础上增加 2 个直径为 8 mm 血斑。

1.4 实验室标本检测、操作及报告出具

各实验室应依据不同的检测技术对标本进行目标基因分析。在出具报告时,需按照行业相关指南,制定详尽的数据解读标准操作流程,并确保相关人员在经过充分的培训与考核后方能进行数据解读及报告出具。

1.5 检测结果的报告时间

新生儿基因筛查与生化筛查若同步进行,标本的采集及转运与传统的新生儿筛查相同。为保证基因筛查结果的及时报告,实验室在接收基因筛查标本后应立即进入检测流程,尽可能缩短检测的时间。

1.6 测序结果的重分析原则

由于基因测序的结果是基于现有数据分析得出的,对于晚发或成人期致病基因的最新证据需要对测序结果进行重分析。根据新生儿基因筛查量及数据库的更新频率,建议每 1 ~ 2 年更新基因 ~ 疾病关联库。对于基因筛查结果为阴性、但临床或生化筛查疑似阳性的结果,建议立即对筛查结果进行重分析或进入诊断程序。

【推荐意见 4】为提高基因筛查的时效性,实验室应根据筛查的标本量选择合适通量的测序仪,保证在收到标本后 10 个工作日内出具检测报告。若需重新检测或分析,则总共不超过 15 个工作日。

2 基因测序结果的分析

基因测序结果的生物信息学分析及报告内容请参阅本刊发表的《新生儿遗传病基因筛查技术选择、实验室检测及数据分析共识》^[17]。对于报告结果的表述,美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)推荐使用“阳性”、“阴性”及“携带者”作为总结性术语^[18]。部分实验室在结果解读时可能采用“可能致病性变异”和“其他变异”等表述。部分实验室制定了针对不同筛查结果的判读标准和解读规范。然而,这些标准的制定与实施均应遵循受检者利益最大化的原则,避免造成不必要的焦虑或伦理问题,同时确保临床医师能够准确理解并正确解读报告,实现临床价值的最大化。因此,建议临床医师在与家属沟通前,先同研究室工作人员充分交流,了解筛查结果的判读标准、解读的规范流程等,确保沟通顺畅,避免误导。

“基因筛查阳性”是指检出的基因型与疾病的遗传模式相符(常染色体隐性遗传病相关基因检出 2 个致病性(pathogenic, P)/可能致病性(likely pathogenic, LP)变异、常染色体显性遗传病相关基因检出至少 1 个杂合性 P/LP 变异、X 连锁隐性遗传病相关基因检出至少 1 个半合子/纯合或至少 2 个杂合性 P/LP 变异、X 连锁显性遗传病检出至少 1 个半合子或杂合性 P/LP 变异)时,提示受检者存在较高的患病风险。

“基因筛查阴性”表示未检出可致病变异,代表筛查者未发现携带检测基因范围内的致病位点。

“基因筛查携带者”即常染色体隐性遗传病仅检出一个杂合致病变异或 X 连锁隐性遗传模式下女性检出一个杂合致病变异。需要说明的是,这些变异中可能存在某些 P/LP 变异,需要检测报告审核人员与临床医师综合判定是否需要召回。

本共识所述的“基因筛查阳性”、“基因筛查阴性”、“基因筛查携带者”是在生物信息学分析报告内容后,由检测报告审核人员与临床医师共同商讨的结果。

【推荐意见 5】建议采用 ACMG 推荐的“阳性”、“阴性”及“携带者”总结性术语作为基因筛查报告的结果,也可以根据实际情况采用“可能引发疾病的变异”、“其他变异”等作为总结性术语,但务必保证结果解读的一致性和准确性。

3 基因筛查阳性结果的召回原则

新生儿在进行基因筛查采血时通常无明显的临床症状,在判断检测到的变异位点是否致病时往往缺乏临床依据。生化筛查结果可作为基因筛查结果的辅助参考,同时基因筛查结果也可以作为判定生化筛查结果假阳性或假阴性的证据^[19]。因此,对于基因筛查结果为阳性者是否需被召回,应根据其是否属于生化筛查或物理筛查的目标疾病,分为以下 3 种情况:

3.1 同时进行生化筛查的疾病

基于对基因筛查与生化筛查结果的综合分析,本共识针对基因及生化筛查均为阳性、基因携带者生化筛查阳性、基因阳性生化筛查阴性、基因携带者生化筛查阴性以及基因筛查阴性但生化筛选阳性等不同情况,给出切实可行的参考意见,着重强调两种筛查技术的互补性,重视对存在假阴性风险疾病进行再次评估,通过多维度的分析确保筛查结果的临床可靠性。

【推荐意见 6】基因筛查、生化筛查均为阳性者需要召回。

【推荐意见 7】基因筛查阳性、生化筛查阴性者需综合分析。对于生化筛查存在假阴性的疾病,如鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症(ornithine transcarbamylase deficiency, OTCD)、希特林蛋白缺乏症(citrin deficiency, CD)、多种酰基辅酶 A 脱氢酶(multiple acyl-CoA dehydrogenase, MADD)缺乏症、生物素酶缺乏症(biotinidase deficiency, BTD)等需要召回;若生化筛查通常不存在假阴性的基因(如导致高苯丙氨酸血症的 PAH 基因、导致丙酸血症的 PCCA 及 PCCB 基因、导致异戊酸血症的 IVD 基因等)可不召回。

【推荐意见 8】基因筛查为携带者,且相关生化筛查为阳性者需要召回。

【推荐意见 9】基因筛查为携带者,相关生化筛查为阴性,大部分新生儿均无需召回。对于生化筛查可能存在假阴性(如 OTCD、CD、MADD、BTD)以及 X 连锁外显不全的疾病(如 X 连锁肾上腺脑白质营养不良)等,建议召回。

【推荐意见 10】基因筛查阴性、生化筛查阳性者,可根据生化异常的程度综合分析决定是否召回,或对基因测序的结果进行重分析。

3.2 物理筛查的疾病基因筛查阳性者的召回原则

若筛查内容包含物理筛查的疾病,如新生儿听力筛查、眼病筛查及先天性心脏病筛查等疾病的致病基因,若筛查结果为阳性,除按照基因筛查结果判读原则进行召回,还需要结合其他的新生儿筛查结果^[20-22]。由于疾病的复杂性,具体召回请参见 5.3 举例示范。

3.3 缺乏其他筛查技术的疾病基因筛查阳性者的召回原则

对于缺乏其他筛查技术的疾病,基因筛查为阳性者均需要召回。

4 基因筛查阳性者的召回流程

基因筛查阳性者的召回流程涵盖从筛查结果的沟通到进一步的遗传学验证、诊断性检测以及遗传咨询等多个环节^[23-24]。本共识旨在概述新生儿基因筛查召回的关键要素,具体包括:

4.1 召回人员的资质

召回工作应由具备遗传学知识的人员负责,需通过培训掌握相关的遗传学知识,并熟悉筛查相关疾病的临床特征与遗传学背景。

4.2 阳性召回的通知

应按照上述基因筛查阳性召回原则进行。各筛查中心可参照本地生化筛查的召回方式(如短信、微信或电话等)进行通知和召回。

4.3 召回告知的内容

召回人员应说明新生儿基因筛查结果为“阳性”,详细告知基因检测的具体结果(涉及何种基因、可能导致何种疾病及遗传方式等)、疾病的严重程度、是否需要带新生儿就医完善相关检查、基因筛查报告的查询方式、报告解读单位及就诊信息(包括地点及时间)等内容。

5 召回人员的遗传学知识培训

新生儿基因筛查涉及复杂的实验室操作、数据解读和临床决策,召回人员需接受遗传学基础知识、沟通技巧等培训,具体包括:

5.1 遗传学基础与基因筛查的原理

基因遗传模式、基因变异类型等,检测目标应覆盖致病基因的关键区域和变异热点。

5.2 召回的策略与临床决策

对基因筛查与生化筛查结果(如促甲状腺素、17-羟孕酮、丙酰肉碱等)的联合分析(例如先天性肾上腺皮质增生症中基因筛查阳性但生化阴性者召回的必要性)。

5.3 沟通技能与隐私保护

应培训阳性结果的告知技巧,避免恐慌性表述。应做好家庭沟通与遗传咨询,注意隐私保护与数据管理,避免基因信息泄露引起歧视的风险。

【推荐意见 11】基因筛查的召回方式可参考本地生化筛查的召回方式(如短信、微信或电话等),在告知内容上应更加细化,应告知筛查的具体结果与

疾病的严重性,同时需要强调带新生儿进行复查的必要性。

【推荐意见 12】新生儿基因筛查的召回人员需接受遗传学基础知识、沟通技巧等培训,以实现筛查效益的最大化并减少医疗风险。

6 基因筛查结果的召回示例

以下将阐述多种遗传代谢病、溶酶体贮积症、遗传性耳聋及其他单基因遗传病的基因筛查召回标准,涵盖先天性甲状腺功能减退症、21-羟化酶缺乏症、高苯丙氨酸血症等常见疾病,并针对不同的遗传模式(如常染色体隐性、X 连锁显性/隐性)及基因变异的复杂性(如假基因干扰、大片段缺失漏检)提出差异化的召回策略,旨在为临床实践提供依据,优化筛查的流程,降低漏诊的风险。

6.1 先天性甲状腺功能减退症

导致甲状腺功能减退或发育不良的基因较多,包括 *TSHR*、*DUOX1*、*DUOX2*、*PROP1* 等。我国前期开展的 1 项新生儿基因筛查的多中心前瞻性研究^[25]提示,遗传性甲状腺功能减退症的致病基因主要为 *DUOX2*。

(1)基因筛查检测到 1 个纯合或 2 个及以上杂合变异,无论促甲状腺素是否超过切值,均需要召回。

(2)基因筛查检测到 1 个杂合变异,促甲状腺素超过切值,需要召回。

6.2 21-羟化酶缺乏所致的先天性肾上腺皮质增生症(congenital adrenal hyperplasia, CAH) *CYP21A2* 基因变异导致的 CAH 为新生儿基因筛查的必选内容^[26]。

(1)*CYP21A2* 基因筛查检测到 1 个纯合或 2 个及以上杂合变异,生化筛查阳性,需要召回。

(2)鉴于 *CYP21A2* 基因的复杂性(假基因高度同源等)和技术局限性(大片段缺失重复不易检出等),存在漏检的可能^[27]。基因筛查检测到 *CYP21A2* 基因存在 1 个及以上变异,可能为基因变异携带者,也可能为 CAH 患者,此外,也可能存在 *CYP21A2* 基因所致的非典型 CAH,故无论生化筛查结果是否阳性均需要召回。

【推荐意见 13】鉴于先天性甲状腺功能减退症及 CAH 致病基因的复杂性,不论生化筛查结果如何,基因筛查阳性者均需要召回。由于 *CYP21A2* 基因所致 CAH 的特殊性,生化筛查和基因筛查均存在假阳性及假阴性的可能,对于基因筛查“阳性”或“携带者”报告,无论血 17-OHP 是否超过筛查实验室的切值,均建议召回。

6.3 高苯丙氨酸血症(hyperphenylalaninemia, HPA)

HPA 与多个基因的变异有关,均呈常染色体隐性遗传。

(1)基因筛查检测到 1 个纯合或 2 个及以上杂合变异,串联质谱法筛查血苯丙氨酸(phenylalanine, Phe)浓度 $> 120 \mu\text{mol/L}$ 且血苯丙氨酸与酪氨酸(tyrosine, Tyr)比值(Phe/Tyr) > 2.0 ,或免疫荧光检测血 Phe 浓度 $> 2 \text{ mg/dL}$,需要召回。

(2)基因筛查检测到 1 个变异,串联质谱法筛查血 Phe 浓度 $> 120 \mu\text{mol/L}$ 且 Phe/Tyr 比值 > 2.0 或免疫荧光法血 Phe 浓度 $> 2 \text{ mg/dL}$,需要召回。

(3)基因筛查检测到 1 个或 2 个杂合变异,不伴血 Phe 及 Phe/Tyr 比值升高,无需召回。

6.4 鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症(ornithine transcarbamylase deficiency, OTCD)

OTCD 是 *OTC* 基因变异所致的 X 连锁遗传病。

(1)男性检测到 1 个变异,无论是否伴有瓜氨酸水平降低,均需要召回。

(2)女性检测到 1 个纯合或 2 个及以上的复合杂合变异,需要召回。

(3)由于部分杂合子女性携带者可能发病,建议召回。

6.5 希特林蛋白缺乏症(citrin deficiency, CD)

CD 是 *SLC25A13* 基因变异所导致的常染色体隐性遗传病^[28]。

(1)基因筛查检测到 1 个纯合或 2 个及以上复合杂合变异时,无论是否伴有血瓜氨酸升高,均需要召回。

(2)基因筛查检测到 1 个杂合变异,伴血瓜氨酸升高,需要召回并对目标基因进行重分析。

【推荐意见 14】希特林蛋白缺乏症存在生化筛查假阴性,*SLC25A13* 基因存在 2 个变异,无论血瓜氨酸是否升高,均建议召回。

6.6 甲基丙二酸血症(methylmalonic acidemia, MMA)

MMA 有多个致病基因,其中 *MMUT*、*MMAA*、*MMAB*、*MCEE*、*SUCLG1* 及 *SUCLA2* 基因的变异可导致单纯型 MMA, *MMACHC*、*MMADHC*、*LMBRD1*、*HCFC1* 及 *ABCD4* 基因的变异可导致合并型 MMA。*HCFC1* 基因所致的 MMA 呈 X 连锁遗传,其余均呈常染色体隐性遗传^[29-30]。MMA 的血液生化特点为:① 丙酰肉碱(propioninecarnitine, C3)、C3/乙酰肉碱(acetylcarnitine, C2)均升高;② C3 正常、C3/C2 升高;③ C3 升高、C3/C2 接近正常切值高限,合并型 MMA 患儿血液总同型半胱氨酸增高,可伴

有蛋氨酸降低。

对于符合常染色体隐性遗传的 MMA 基因筛查结果是否需要召回分析如下:

(1) 基因筛查检测到 1 个纯合或 2 个及以上的复合杂合变异, 建议召回。

(2) 基因筛查检测到 1 个杂合变异, 生化筛查阳性, 需要召回;

【推荐意见 15】MMA 存在生化筛查假阴性, 与基因型有关, 最常见者为 *MMACHC* 基因 c. 482G>A 及 *MMUT* 基因 c. 1663G>A, 可在新生儿筛查时无酰基肉碱谱异常, 故基因筛查阳性、生化筛查阴性时仍需要召回复查, 以进一步明确诊断。

6.7 多种羧化酶缺乏症 (multiple carboxylase deficiency, MCD)

MCD 包括全羧化酶合成酶缺乏症和生物素酶缺乏症, 分别由 *HLCS* 和 *BTB* 基因变异导致, 呈常染色体隐性遗传。大部分患儿在新生儿早期未发病时 C5-OH 正常, 导致生化筛查假阴性。

(1) 基因筛查检测到 1 个纯合或 2 个及以上复合杂合变异, 血 C5-OH 升高或正常, 均需要召回。

(2) 基因筛查检测到 1 个杂合变异, 血 C5-OH 升高, 建议对目标基因进行重分析并召回。

6.8 溶酶体贮积病 (lysosomal storage diseases, LSD)

LSD 为一组遗传病, 大部分呈常染色体隐性遗传。法布雷病、黏多糖贮积症 II 型及溶酶体膜相关蛋白 2 缺陷呈 X 连锁遗传。目前对于 6 种溶酶体贮积症 (法布雷病、戈谢病、庞贝病、黏多糖贮积症 I 型、尼曼匹克病 A/B 型、克拉伯病) 可进行新生儿生化筛查, 故这 6 种疾病的基因筛查结果可结合生化筛查的结果进行分析, 判断是否需要召回。

6.8.1 法布雷病 法布雷病是 *GLA* 基因变异导致编码 α 半乳糖苷酶 A (α -galactosidase A, α -Gal A) 活性降低, 呈 X 连锁遗传^[31]。

(1) 男性: 基因筛查检测到 1 个变异, 伴白细胞 α -Gal A 酶活性降低, 需要召回。

(2) 女性: 基因筛查检测到 1 个及以上变异, 无论是否伴有白细胞 α -Gal A 酶活性降低, 均需要召回。

6.8.2 克拉伯病 克拉伯病是由于 *GALC* 基因变异导致半乳糖苷酶活性降低所致, 呈常染色体隐性遗传。

(1) 基因筛查检测到 1 个纯合或 2 个及以上复合变异, 半乳糖苷酶活性降低, 需要召回。

(2) 基因筛查检测到 1 个杂合变异, 半乳糖苷酶活性降低, 需要召回。

6.9 遗传性耳聋

遗传性耳聋有常染色体隐性、常染色体显性、X 连

锁隐性、线粒体遗传等多种模式, 具有高度的遗传异质性, 致病基因的数目超过 150 个, 常见的致病基因包括 *GJB2*、*SLC26A4* 等, 此外 *MT-RNR1* 基因 m. 1555A>G 和 m. 1494C>T 变异可导致对氨基糖苷类耳毒性抗生素易感。

(1) 基因筛查提示遗传性耳聋, 无论听力筛查通过与否, 均需要召回。

(2) 基因筛查提示为遗传性耳聋变异携带者, 且听力筛查未通过, 需要召回。

(3) 线粒体基因变异 (尤其是 m. 1555A>G 和 m. 1494C>T 变异), 基因筛查结果为异质性变异或均质性变异, 无论听力筛查通过与否, 均需要召回。

(4) 具体的基因检测结果请参考《遗传性耳聋基因变异筛查技术专家共识》^[32]。

6.10 其他遗传病

6.10.1 脊髓性肌萎缩症 (spinal muscular atrophy, SMA) SMA 属于常染色体隐性遗传病, 临床上 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*) 的缺失或微小致病变异所致。目前开展的 SMA 新生儿基因单病种筛查仅包括 *SMN1* 基因第 7 外显子纯合缺失所致的 SMA^[33]。检测到 *SMN1* 基因第 7 外显子的纯合缺失者需要召回。

6.10.2 进行性假肥大性肌营养不良 (Duchenne muscular dystrophy, DMD) 该病是由 *DMD* 基因变异所导致的 X 连锁遗传性肌肉疾病。

(1) 男性, 基因筛查检测到 1 个变异, 需要召回。

(2) 女性, 基因筛查检测到 1 个纯合或 2 个及以上复合杂合变异, 需要召回。

6.10.3 先天性长 QT 综合征 该病可呈常染色体显性或隐性遗传, 后者常伴有先天性耳聋。该病与 *KCNQ1*、*KCNE1*、*SCN5A* 等 17 种基因的变异有关^[34]。

(1) 常染色体隐性遗传的基因检测到 1 个纯合变异或 2 个及以上变异, 需要召回。

(2) 常染色体显性遗传的基因 (如 *KCNQ1*、*KCNE1*、*KCNH2*、*SCN5A* 等) 检测到 1 个变异, 需要召回。

6.10.4 遗传性肾病综合征 先天性肾病综合征患儿多系 *NPHS1* 和 *NPHS2* 基因变异所致。患儿的起病年龄与致病基因存在明显关联。1 岁以内的激素耐药性肾病综合征患儿中 *PLCE1*、*WT1* 基因变异相对常见。随着起病年龄的推后, 尤其是成人期起病的遗传性肾病综合征, 以 *ACTN4*、*CD2AP*、*TRCP6*、*INF2*、*LAMB2* 等基因变异为主, 且通常呈常染色体

显性遗传。

(1) 常染色体隐性遗传的基因(如 *NPHS1*、*NPHS2* 等)检测到 1 个纯合或 2 个及以上复合杂合变异,建议召回;检测到 1 个杂合变异,不需要召回。

(2) 常染色体显性遗传的基因(*ACTN4*、*CD2AP*、*TRCP6*、*INF2*、*LAMB2*)检测到 1 个杂合变异,建议召回。

6.10.5 Alport 综合征 约 85% 的 Alport 综合征患者为 *COL4A5* 基因的变异所致,约 15% 的患者为 *COL4A3* 或 *COL4A4* 基因的变异所致^[35]。

(1) *COL4A5* 基因筛查检测到 1 个变异,需要召回;

(2) *COL4A3* 或 *COL4A4* 基因筛查检测到 1 个纯合变异或 2 个及以上复合杂合变异,需要召回;

(3) 检测到 1 个变异,不需要召回。

6.10.6 重症联合免疫缺陷 (severe combined immunodeficiency, SCID) 重症联合免疫缺陷主要缘于调控 T、B 细胞发育过程基因的变异,导致 T、B 细胞数目显著减少和功能缺陷,常见的基因包括 *AK2*、*ADA*、*IL-2RG*、*JAK3*、*IL-7RA*、*RAG1/2*、*DCLRE1C*、*PRKDC*、*NHEJ1*、*LIG4* 等。

(1) X 连锁隐性遗传的基因(如 *IL-2RG*),男性检测到 1 个变异,无论新生儿疾病筛查 T 细胞受体切除环(TREC)或(和) κ 缺失重组环(KREC)有无异常,均需要召回;女性检测到 1 个纯合或 2 个及以上杂合变异,需要召回;若检测到 1 个杂合变异但 TREC 或(和)KREC 检查异常,需要召回;若检测到 1 个杂合变异且 TREC 或(和)KREC 检查无异常,则不需要召回。

(2) 常染色体隐性遗传的基因(如 *AK2*、*ADA*、*JAK3*、*IL-7RA* 等)检测到 1 个纯合或 2 个及以上复合杂合变异,无论新生儿疾病筛查 TREC 或(和)KREC 检查有无异常,均建议召回。

(3) 常染色体显性遗传的基因(如 *RAC2* 等)检测到一个变异,无论新生儿疾病筛查 TREC 检查有无异常,均需要召回。

6.10.7 X 连锁无丙种球蛋白血症 X 连锁无丙种球蛋白血症属于 *BTK* 基因变异所导致的 B 细胞成熟障碍所引起的原发性免疫缺陷病,呈 X 连锁显性遗传^[36]。

(1) 男性检测到 1 个变异,需要召回。

(2) 女性检测到 1 个纯合或 2 个及以上的复合杂合变异,需要召回。

综上所述,新生儿基因筛查应严格按照我国新生儿筛查管理规范的要求进行流程管理,以保证筛查结

果的可靠性与报告解读的科学性。本共识围绕基因筛查流程、基因测序结果分析、基因筛查阳性结果召回原则、基因筛查阳性召回流程、召回人员遗传学知识培训等达成了规范化操作共识。针对基因检测的复杂性,本共识强调基因与生化筛查的联合判读策略,提出了假阴性风险疾病的二次评估机制及多维度结果分析等推荐意见,以进一步推动筛查数据的动态解读与随访体系的建设。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

执笔: 慕佳霖 章印红 苗静琨 王晓华 黄永兰 朱宝生 韩连书 邹卉

参与制定本共识的专家名单(按单位拼音首字母顺序排名):

国家卫生健康委临床检验中心(王治国)、重庆市妇幼保健院(陈敏、苗静琨)、中南大学医学遗传学研究中心(梁德生)、郑州大学第三附属医院(石瑛)、浙江大学医学院附属儿童医院(杨茹莱、赵正言、黄新文)、长沙市妇幼保健院(贺骏)、云南省第一人民医院(朱宝生、章印红)、西北妇女儿童医院(强荣)、四川大学华西第二医院(俞丹、黄倬)、首都医科大学附属北京妇产医院北京妇幼保健院(孔元原)、上海市儿童医院(田国力、王斐)、上海交通大学医学院附属新华医院(何大可、张惠文、梁黎黎、郝丽丽、田恬、邱文娟、陈婷、顾学范、韩连书)、上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心(王秀敏、常国营、陈同辛、潘秋辉)、上海交通大学医学院附属第九人民医院(杨涛)、山西省儿童医院山西省妇幼保健院(阎亚琼)、山东第一医科大学附属济南妇幼保健院(邹卉、孙萌、李育霖、李盼盼、田丽萍、慕佳霖)、厦门市妇幼保健院(周裕林)、青海省妇幼保健院(徐发亮)、内蒙古自治区妇幼保健院(王晓华、王杰)、南京市妇幼保健院(孙云、许争峰、蒋涛)、辽宁省妇幼保健院(姚爱玲)、济宁市妇幼保健计划生育服务中心(陈西贵、杨池菊、周成、徐鹏)、华中科技大学同济医学院附属同济医院(罗小平)、湖南省妇幼保健院(鄢慧明)、湖南省儿童医院(王华)、湖北省妇幼保健院(宋婕萍)、海南省妇女儿童医学中心(黄慈丹)、贵阳市妇幼保健院(余蕾)、广州医科大学附属妇女儿童医疗中心(唐诚芳、黄永兰、周文浩)、广西壮族自治区妇幼保健院(罗静思)、广东省妇幼保健院(江剑辉)、复旦大学附属儿科医院(王艺、沈茜、陆炜)、复旦大学出生缺陷研究中心(马端)、福建省妇幼保健院(徐两蒲)、常州市妇幼保健院(虞斌)、北京大学第一医院宁夏妇儿医院(毛新梅)、北京大学第一医院(杨艳玲)

参 考 文 献

- [1] Stark Z, Scott RH. Genomic newborn screening for rare diseases [J]. Nat Rev Genet, 2023, 24(11): 755-766. DOI: 10.1038/s41576-023-00621-w.
- [2] Remec ZI, Trebusak PK, Repic lampret B, et al. Next-generation sequencing in newborn screening: A review of current state [J]. Front Genet, 2021, 12: 662254. DOI: 10.3389/fgene.2021.662254.
- [3] Mujamammi AH. Insights into national laboratory newborn screening and future prospects [J]. Medicina (Kaunas), 2022, 58(2): 272. DOI: 10.3390/medicina58020272.
- [4] Spiekerkoetter U, Bick D, Scott R, et al. Genomic newborn screening: Are we entering a new era of screening? [J]. J Inherit Metab Dis, 2023, 46(5): 778-795. DOI: 10.1002/jimd.12650.
- [5] Reardon S. Fast genetic sequencing saves newborn lives [J].

- Nature, 2014, 514(7520): 13-14. DOI: 10.1038/514013a.
- [6] Berg JS, Agrawal PB, Bailey DB Jr, et al. Newborn sequencing in genomic medicine and public health[J]. Pediatrics, 2017, 139(2): e20162252. DOI: 10.1542/peds.2016-2252.
- [7] The Lancet. Genomic newborn screening: Current concerns and challenges[J]. Lancet, 2023, 402(10398): 265. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01513-1.
- [8] Bick D, Ahmed A, Deen D, et al. Newborn screening by genomic sequencing: Opportunities and challenges[J]. Int J Neonat Screen, 2022, 8(3): 40. DOI: 10.3390/ijns8030040.
- [9] Smon A, Repic Lampret B, Groselj U, et al. Next generation sequencing as a follow-up test in an expanded newborn screening programme[J]. Clin Biochem, 2018, 52: 48-55. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2017.10.016.
- [10] Yang RL, Qian GL, Wu DW, et al. A multicenter prospective study of next-generation sequencing-based newborn screening for monogenic genetic diseases in China[J]. World J Pediatr, 2023, 19(7): 663-673. DOI: 10.1007/s12519-022-00670-x.
- [11] Huang X, Wu D, Zhu L, et al. Application of a next-generation sequencing (NGS) panel in newborn screening efficiently identifies inborn disorders of neonates[J]. Orphanet J Rare Dis, 2022, 17(1): 66. DOI: 10.1186/s13023-022-02231-x.
- [12] Lee H, Lim J, Shin JE, et al. Implementation of a targeted next-generation sequencing panel for constitutional newborn screening in high-risk neonates [J]. Yonsei Med J, 2019, 60(11): 1061-1066. DOI: 10.3349/ymj.2019.60.11.1061.
- [13] Wang X, Sun Y, Zhao JY, et al. Utility, benefits, and risks of newborn genetic screening carrier reports for families[J]. J Glob Health, 2024, 23(14): 04044. DOI: 10.7189/jogh.14.04044.
- [14] Tarini BA, Goldenberg AJ. Ethical issues with newborn screening in the genomics era[J]. Annu Rev Genomics Hum Genet, 2012, 13: 381-393. DOI: 10.1146/annurev-genom-090711-163741.
- [15] Landau YE, Lichter-Konecki U, Levy HL. Genomics in newborn screening[J]. J Pediatr, 2014, 164(1): 14-19. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.07.028.
- [16] 国家卫健委临床检验中心新生儿疾病筛查室间质量评价委员会. 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.
- [17] 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专委会新生儿遗传代谢病筛查学组, 樊春娜, 章印红, 等. 新生儿基因筛查技术选择、实验检测及数据分析专家共识(2026)[J]. 中华医学遗传学杂志, 2026, 43(3): 161-170. DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20250918-00550.
- Screening Group of Neonatal Genetic Metabolic Disease, Special Committee of Birth Defects Prevention and Control, Chinese Preventive Medical Association, Fan CN, Zhang YH, et al. Consensus on method selection, experimental testing, and data analysis of newborn genetic screening (2026) [J]. Chin J Med Genet, 2026, 43(3): 161-170. DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20250918-00550.
- [18] Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics[J]. Genet Med, 2017, 19(2): 249-255. DOI: 10.1038/gim.2016.190.
- [19] Wang X, Wang YY, Hong DY, et al. Combined genetic screening and traditional biochemical screening to optimize newborn screening systems[J]. Clin Chim Acta, 2022, 528: 44-51. DOI: 10.1016/j.cca.2022.01.015.
- [20] 陈建勇, 杨军. 婴幼儿听力损失评估国际共识[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 32(12): 886-890. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2018.12.002.
- Chen JY, Yang J. International consensus (ICON) on audiological assessment of hearing loss in children[J]. J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2018, 32(12): 886-890. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2018.12.002.
- [21] 王刚, 李乃洋. 新生儿眼病筛查模式的临床研究及发展趋势[J]. 中国妇幼保健研究, 2023, 34(6): 124-128. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2023.06.018.
- Wang G, Li NY. Clinical research and development trend of neonatal eye disease screening mode[J]. Chin J Woman Child Health Res, 2023, 34(6): 124-128. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2023.06.018.
- [22] 张婷婷, 王文媛. 先天性心脏病筛查管理模式探讨[J]. 中国优生与遗传杂志, 2016, 24(11): 8-9. DOI: 10.13404/j.cnki.cjbhh.2016.11.003.
- Zhang TT, Wang WY. Exploration of screening and management mode for congenital heart disease[J]. Chin J Birth Health Hered, 2016, 24(11): 8-9. DOI: 10.13404/j.cnki.cjbhh.2016.11.003.
- [23] Pàmols Ros T, Pérez Aytés A, García Sagredo JM, et al. Perspectiva de la Comisión de ética de la Asociación Española de Genética Humana. Parte II: Aspectos éticos, Legales y Sociales (AELS) de la Introducción de las Tecnologías de Secuenciación Masiva (NGS) en un programa de cribado neonatal de Salud Pública [Genomic newborn screening. Perspective from the Ethics Commission of the Spanish Society for Human Genetics. Part II: Ethical, legal and social issues (ELSI) of the introduction of next generation sequencing technologies in a public health newborn screening program]. Rev Esp Salud Publica, 2022, 96: e202203030. PMID:35283479.
- [24] Farrell M, Deuster L, Donovan J, et al. Pediatric residents' use of jargon during counseling about newborn genetic screening results[J]. Pediatrics, 2008, 122(2): 243-249. DOI: 10.1542/peds.2007-2160.
- [25] Chen T, Fan C, Huang Y, et al. Genomic sequencing as a first-tier screening test and outcomes of newborn screening [J].

- JAMA Netw Open, 2023, 6(9): e2331162. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.31162.
- [26] Narasimhan ML, Khattab A. Genetics of congenital adrenal hyperplasia and genotype-phenotype correlation [J]. Fertil Steril, 2019, 111(1): 24-29. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.11.007.
- [27] Concolino P, Costella A. Congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase deficiency: A comprehensive focus on 233 pathogenic variants of *CYP21A2* gene [J]. Mol Diagn Ther, 2018, 22(3): 261-280. DOI: 10.1007/s40291-018-0319-y.
- [28] Oh SH, Lee BH, Kim GH, et al. Biochemical and molecular characteristics of citrin deficiency in Korean children [J]. J Hum Genet, 2017, 62(2): 305-307. DOI: 10.1038/jhg.2016.131.
- [29] Chen Z, Dong H, Liu Y, et al. Late-onset cblC deficiency around puberty: A retrospective study of the clinical characteristics, diagnosis, and treatment [J]. Orphanet J Rare Dis, 2022, 17(1): 1-8. DOI: 10.1186/s13023-022-02471-x.
- [30] Liang L, Ling S, Yu Y, et al. Evaluation of the clinical, biochemical, genotype and prognosis of mut-type methylmalonic acidemia in 365 Chinese cases [J]. J Med Genet, 2023, 61(1): 8-17. DOI: 10.1136/jmg-2022-108682.
- [31] 中国法布雷病专家协作组. 中国法布雷病诊疗专家共识(2021年版) [J]. 中华内科杂志, 2021, 60(4): 321-330. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20201218-01028.
- Chinese Fabry Disease Expert Panel. Expert consensus for diagnosis and treatment of Fabry disease in China (2021) [J]. Chin J Intern Med, 2021, 60(4): 321-330. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20201218-01028.
- [32] 《遗传性耳聋基因变异筛查技术专家共识》专家组, 国家卫生健康委员会临床检验中心产前筛查与诊断实验室室间质评专家委员会, 国家卫生健康委员会临床检验中心新生儿遗传代谢病筛查实验室室间质评专家委员会. 遗传性耳聋基因变异筛查技术专家共识 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(3): 195-198. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2019.03.001.
- "Expert Consensus on Genetic Variation Screening Techniques for Hereditary Deafness" Writing Group; Expert Committee for Quality Evaluation of Prenatal Screening and Diagnosis Laboratory of Clinical Laboratory Center of National Health Commission; National Health Commission Clinical Laboratory Center Newborn Genetic Metabolic Disease Screening Laboratory Inter-Laboratory Quality Evaluation Expert Committee. Expert consensus on genetic mutation screening technology for hereditary hearing loss [J]. Chin J Med Genet, 2019, 36(3): 195-198. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2019.03.001.
- [33] 中国研究型医院学会神经科学专业委员会, 中国出生缺陷干预救助基金会神经与肌肉疾病防控专项基金组织专家组. 脊髓性肌萎缩症新生儿筛查专家共识(2023 版) [J]. 中华医学杂志, 2023, 103(27): 2075-2081. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230310-00372.
- Society for Neuroscience and Neurology, Chinese Research Hospital Association; Dedicated Fund for Neuromuscular Disorders, March of Dimes Birth Defects Foundation of China. Expert consensus on newborn screening for spinal muscular atrophy (2023 edition) [J]. Natl Med J Chin, 2023, 103(27): 2075-2081. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230310-00372.
- [34] Wallace E, Howard L, Liu M, et al. Long QT syndrome: Genetics and future perspective [J]. Pediatr Cardiol, 2019, 40(7): 1419-1430. DOI: 10.1007/s00246-019-02151-x.
- [35] Nozu K, Nakanishi K, Abe Y, et al. A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome [J]. Clin Exp Nephrol, 2019, 23(2): 158-168. DOI: 10.1007/s10157-018-1629-4.
- [36] Shaker M, Lorigiano TJ, Lucas A, et al. An X-linked agammaglobulinemia contiguous gene syndrome with metachronous coprimary testicular cancers [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2018, 120(2): 215-217. DOI: 10.1016/j.anai.2017.11.017.

(收稿日期:2025-09-22)

(本文编辑 李岭)

• 读者 • 作者 • 编者 •

《中华医学遗传学杂志》对于统计学符号及描述的规定

定量资料呈偏态分布时用 $M(Q1, Q3)$ 或 $M(IQR)$ 表示, 其中 M, Q 为斜体, 数字为下标正体。中文期刊的均数 ± 标准差用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 英文期刊或中文期刊英文摘要的均数 ± 标准差可用 $\text{Mean} \pm \text{SD}$ 表示。

涉及统计学分析时, 应说明统计学检验方法。正文中统计量(如: $t=3.45, \chi^2=4.68, F=6.79$ 等)和 P 值应给出具体值, P 值精确到小数点后 3 位, 统计量精确到小数点后 2 位; P 值为 0.000 时应写为 $P<0.01$ 而不写 $P=0.00$ 。当涉及总体参数估计(如总体均数、总体率、RR 值、OR 值、HR 值等)时, 在给出显著性检验结果(统计量、 P 值)的同时, 给出 95% 置信区间