

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.08.013

重庆地区 7 574 例育龄人群扩展性携带者筛查结果分析*

周 兰,郭 琦,刘 芳,雷 玲,钟丽娟,马 琳,梁明星,钟 容,蒋 燕[△]

重庆市妇幼保健院/重庆医科大学附属妇女儿童医院产前诊断中心,重庆 401147

摘要:目的 探讨重庆地区育龄人群扩展性携带者筛查的结果及应用价值。方法 回顾性分析 2023 年 7 月至 2024 年 11 月该院采用序贯筛查模式进行扩展性携带者筛查的育龄夫妻基因检测结果,对单基因致病基因携带率进行统计和分析。结果 共有 7 574 例育龄人群接受扩展性 11 种单基因遗传病携带筛查,其中女性 5 806 例,男性 1 768 例,检出 103 对高风险夫妻。目标疾病总体人群携带率为 38.84%(2 942/7 574)。目标基因人群携带率分别为 GJB2 基因占 16.24%(1 230/7 574),其中 GJB2:c.109G>A 有 970 例;HBA 基因占 6.27%(475/7 574);ATP7B 基因占 2.89%(219/7 574);CYP21A2 基因占 2.84%(215/7 574);SMN1 基因占 1.81%(137/7 574);HBB 基因占 1.78%(135/7 574);SLC26A4 基因占 1.73%(131/7 574);PAH 基因占 1.61%(122/7 574);MMACHC 基因占 1.45%(110/7 574);MMUT 基因占 1.00%(76/7 574);MT-RNR1 基因占 0.95%(72/7 574);DMD 基因占 0.16%(12/7 574);F8 基因占 0.05%(4/7 574);FMR1 基因占 0.05%(4/7 574)。结论 为育龄人群提供单基因遗传病携带者筛查,对高危夫妻进行遗传咨询及优生优育指导,可有效避免相关疾病患儿的出生。

关键词:单基因; 遗传病; 扩展性携带者筛查; 重庆

中图法分类号:R596.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)08-1077-04

Analysis of the results of extended carrier screening in 7 574 cases of childbearing age population in Chongqing*

ZHOU Lan, GUO Qi, LIU Fang, LEI Ling, ZHONG Lijuan, MA Lin,

LIANG Mingxing, ZHONG Rong, JIANG Yan[△]Department of Prenatal Diagnosis Center, Chongqing Health Center For Women And Children/
Women and Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401147, China

Abstract: **Objective** To explore the results and application of extended carrier screening for childbearing age population in Chongqing. **Methods** A retrospective study was performed on the genetic testing results of couples of childbearing age who were screened by sequential screening for extended carriers in the hospital from July 2023 to November 2024, and the carrier rate of pathogenic genes for monogenic diseases was counted and analyzed. **Results** A total of 7 574 patients of childbearing age were screened for carriers of 11 monogenic genetic diseases, including 5 806 females and 1 768 males, and 103 high-risk couples were detected. The overall carrier rate of the target disease was 38.84% (2 942/7 574). The proportion of target gene carriers was 16.24% (1 230/7 574) for GJB2 gene, including 970 cases of GJB2:c.109G>A, 6.27% (475/7 574) for HBA gene, 2.89% (219/7 574) for ATP7B gene, and 2.84% (215/7 574) for CYP21A2 gene. SMN1 gene was 1.81% (137/7 574), HBB gene was 1.78% (135/7 574), SLC26A4 gene was 1.73% (131/7 574), PAH gene was 1.61% (122/7 574), MMACHC gene was 1.45% (110/7 574). MMUT gene accounted for 1.00% (76/7 574), MT-RNR1 gene accounted for 0.95% (72/7 574), DMD gene accounted for 0.16% (12/7 574), F8 gene accounted for 0.05% (4/7 574), and FMR1 gene accounted for 0.05% (4/7 574). **Conclusion** Providing single gene genetic disease carrier screening for childbearing age population, genetic counseling and eugenics guidance for high-risk couples can effectively avoid the birth of children with related diseases.

Key words: single gene; monogenic inherited disease; extended carrier screening; Chongqing

单基因遗传病常严重影响患者生活质量,给家庭及社会带来沉重的精神和经济负担。据统计,1%的活产儿受单基因遗传病影响,大多数单基因遗传病会

致畸致残,甚至死亡,但缺乏有针对性的治疗方式,即使少数疾病有治疗药物,但治疗费用昂贵^[1]。“携带者”是指携带有致病突变基因,但并没有表现出临床

* 基金项目:重庆市卫生健康委员会医学科科研项目(2024WSJK027)。

作者简介:周兰,女,主治医师,主要从事产前筛查、产前诊断、出生缺陷防治等方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail:jiangyan8601@163.com。

症状的人,且多数无单基因遗传病家族史。当夫妻双方同时携带某种常染色体隐性遗传病,或女方为 X 连锁隐性遗传病携带者时,夫妻生育单基因遗传患儿的风险会大大增加。为了预防单基因遗传病所致的生理缺陷,携带者筛查越来越受到重视。既往主要针对某个地区或某类人群进行频发疾病的携带者筛查,如重庆地区的珠蛋白生成障碍贫血筛查。近年来,随着基因检测技术的发展,越来越多单基因遗传病被报道,携带者筛查病种也随之不断增多。国内发表了相关专家共识,推荐提供携带者筛查服务的各机构或实验室应基于实际情况,个性化地确定筛查疾病的数量^[2]。为此,本研究纳入 11 种发病率/携带率较高的疾病,使用的实验室技术基于多重聚合酶链反应(PCR)建库,采用特殊引物设计进行基因结构变异分析,开展扩展性携带者筛查,为在本院就诊的备孕或孕期夫妻进行 11 种单基因遗传病基因检测,以了解重庆地区人群中目标单基因遗传病致病基因的携带情况 & 突变表达谱,为高危夫妻及其家族其他成员提供遗传咨询及优生优育策略,为确定适合本地区人群单基因疾病携带者筛查方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2023 年 7 月至 2024 年 11 月在本院就诊的备孕或孕期夫妇的临床资料。在查找病因、孕前优生检查或产前检查时,告知携带者筛查的检测范围、意义及局限性,患者签署知情同意后再次进行检测。本研究已通过本院医学伦理委员会审核批准(2022YL001-01)。

1.2 方法

1.2.1 选取目标疾病 选择 11 种单基因遗传病作为扩展性携带者筛查的目标疾病,相对应疾病具有如下特点:人群中致病突变基因携带频率高;临床症状重;检测方法可靠,稳定性高;后续可以进行遗传咨询、胚胎植入前单基因遗传学检测(PGT-M)和产前诊断。选取的目标疾病包括 α-珠蛋白生成障碍贫血、β-珠蛋白生成障碍贫血、遗传性耳聋、脊髓性肌萎缩症、杜氏肌营养不良、脆性 X 综合征、苯丙酮尿症、肝豆状核变性、肾上腺皮质增生、甲基丙二酸血症、血友病 A。

1.2.2 筛查模式 出于卫生经济学考量,本研究采用序贯检测,即先检测女方标本,如女方标本检出目标单基因遗传病基因变异,再对男方标本进行验证。对具有纳入检测目标疾病突变基因的高风险夫妻进行相应的金标准验证。

1.2.3 筛查方法 使用荧光毛细管电泳法检测 FMR1 基因 CGG 重复数,并使用优化后的下一代测序(NGS)流程检测其余基因的致病变异。将来自不同标本的 DNA 文库经过纯化、定量、混合,并在 Ion Proton™(美国赛默飞世尔科技公司)测序仪上进行测序。将获得的测序结果与人类参考基因组(hg19/GRCh37)进行比较。采取质量控制措施后,利用

Torrent Variant Caller (TVC)软件对目标区域内的单核苷酸变异和 30 bp 以内的插入缺失标记进行检测,并使用内部生物信息学方法对结构变异进行检测。最后,根据美国医学遗传学和基因组学学院-分子病理学协会(ACMG-AMP)制定的指南,对每个变异的致病性基因进行分类和解释。分别对致病基因变异位点、病种携带率、多病种总携带率进行统计。对于常染色体隐性遗传病,夫妻双方均携带相同致病基因则认为 是 高 风 险 夫 妻 对。对 X 连锁隐性遗传病,若女方携带致病基因则无论男方是否进行检测,也被统计为高风险夫妻对。

2 结果

2.1 扩展性携带者筛查基本情况 共有 7 574 例育龄人群接受扩展型 11 种单基因遗传病检测,94.63% 为汉族人群。女性 5 806 例(76.66%),其中妊娠女性 5 514 例(5 514/5 806,94.97%),非妊娠女性 292 例(292/5 806,5.03%),男性 1 768 例(23.34%)。妊娠女性平均检测孕周为 12 周 2 d。年龄构成方面,20~<30 岁 3 324 例(43.89%),30~<40 岁 4 086 例(53.95%),40~<50 岁 151 例(1.99%),50~53 岁 13 例(0.17%)。共检出 103 对高风险夫妻(206/7 574,2.72%)。

2.2 11 种单基因遗传病阳性及人群携带情况 11 种单基因遗传病阳性共检出 2 942 例。目标疾病突变基因总体携带率为 38.84%(2 942/7 574),检出突变基因携带率前 3 位的分别是:GJB2 基因(1 230/7 574,16.24%)、HBA 基因(475/7 574,6.27%)、ATP7B 基因(219/7 574,2.89%)。见表 1。

表 1 11 种单基因遗传病阳性及人群携带情况

基因	n	阳性占比(%)	人群携带率(%)
GJB2	1 230	41.81	16.24
HBA	475	16.15	6.27
ATP7B	219	7.44	2.89
CYP21A2	215	7.31	2.84
SMN1	137	4.66	1.81
HBB	135	4.59	1.78
SLC26A4	131	4.45	1.73
PAH	122	4.15	1.61
MMACHC	110	3.74	1.45
MMUT	76	2.58	1.00
MT-RNR1	72	2.45	0.95
DMD	12	0.41	0.16
F8	4	0.14	0.05
FMR1	4	0.14	0.05

2.3 单核苷酸变异(SNV)检出量前 10 的人群携带情况 GJB2:c. 109G>A 人群携带率为 12.81%(970/7 574),检出 GJB2 基因不同变异位点的高危夫妻 34 对。本研究共检出 ATP7B 基因突变 219 例,67 种突变类型,其中变异频率最高前 3 位的 SNV 分别为 ATP7B:c. 2605G>A(p. Gly869Arg)、ATP7B:c. 3859G>A(p. Gly1287Ser)及 ATP7B:c. 3316G>A

(p. Val1106Ile)。ATP7B; c. 2605G > A (p. Gly869Arg) 占 ATP7B 基因突变的 12.76% (28/219), ATP7B; c. 3859G > A (p. Gly1287Ser) 占 ATP7B 基因突变的 12.33% (27/219), ATP7B; c. 3316G > A (p. Val1106Ile) 占 ATP7B 基因突变的 11.87% (26/219)。见表 2。

表 2 SNV 变异检出量前 10 的人群携带情况 (%)

SNV	n	人群携带率
GJB2;c. 109G>A(p. Val37Ile)	970	12.81
GJB2;c. 235delC(p. Leu79Cysfs * 3)	111	1.47
SLC26A4;c. 919-2A>G	46	0.61
CYP21A2;c. -113G>A	40	0.53
MT-RNR1;m. 1095T>C	40	0.53
HBB;c. 52A>T(p. Lys18Ter)	31	0.41
ATP7B;c. 2605G>A(p. Gly869Arg)	28	0.37
ATP7B;c. 3859G>A(p. Gly1287Ser)	27	0.36
ATP7B;c. 3316G>A(p. Val1106Ile)	26	0.34
CYP21A2;c. 293-13C>G	25	0.33

2.4 拷贝数变异(CNV)检出量前 10 的人群携带情况 本研究共检出 α -珠蛋白生成障碍贫血基因突变 475 例,其中变异频率前 2 位分别为 HBA2:-^{3.7}/ $\alpha\alpha$ (156/475, 32.84%)、HBA:-^{SEA}/ $\alpha\alpha$ (129/475, 27.16%)。并检出非常见类型 HBA2: $\alpha\alpha\alpha^{anti3.7}$ / $\alpha\alpha$ 、HBA2: $\alpha\alpha\alpha^{anti4.2}$ / $\alpha\alpha$ 分别占 α -珠蛋白生成障碍贫血基因突变的 13.05% (62/475)、12.84% (61/475),人群携带率分别为 0.82% (62/7 574)、0.81% (61/7 574)。见表 3。

表 3 CNV 检出量前 10 的人群携带情况 (%)

CNV	n	人群携带率
HBA2:- ^{3.7} / $\alpha\alpha$	156	2.06
HBA:- ^{SEA} / $\alpha\alpha$	129	1.70
SMN1:EX7_8del	129	1.70
HBA2: $\alpha\alpha\alpha^{anti3.7}$ / $\alpha\alpha$	62	0.82
HBA2: $\alpha\alpha\alpha^{anti4.2}$ / $\alpha\alpha$	61	0.81
HBA2:- ^{4.2} / $\alpha\alpha$	36	0.48
CYP21A2:5'UTR_EX8del	12	0.16
SMN1:EX7del	7	0.09
F8:INV22	3	0.04
PAH:EX6del	3	0.04

3 讨 论

随着人们对基因疾病认识的提高,携带者筛查作为筛查单基因遗传病生育高风险夫妻的方法越来越被广泛应用。携带者筛查主要面向的是表型正常的人群,明确其是否携带常染色体或 X 连锁隐性遗传病的致病突变基因。当夫妻双方同时携带相同常染色体单基因隐性遗传病基因,且胎儿同时遗传了夫妻各自有缺陷的基因时,将来就会发病成为患者,这样的夫妻每次生育该单基因遗传病患儿的概率为 25%。如女方为 X 连锁隐性遗传病携带者时,每次妊娠生育

的男孩中有 50% 概率为患儿,生育的女孩中有 50% 为携带者。目前,国内孕前携带者筛查没有统一、明确的目标疾病,各地区均在积极探索合适本地区的携带者筛查模式,重庆地区虽有一些单个疾病人群携带情况的报道,但缺乏大规模育龄人群多种单基因疾病携带情况的研究。因此,本研究开展扩展性育龄期携带者筛查结果分析,以探索符合重庆地区的单基因病携带者筛查模式,进一步构建符合重庆地区的单基因病出生缺陷防治体系。

本研究纳入致病突变基因携带频率高、表型严重、可有效干预的 11 种单基因遗传病进行研究,对备孕及孕期患者进行携带者筛查。从入组人群结构可以看出,仅有 5.03% 的女性在孕前完善携带者筛查,一是考虑关于单基因疾病及携带者筛查的健康科普宣传欠缺,二是育龄人群缺乏主动备孕前进行携带者筛查的意识。从年龄结构分层可以看出,30~<40 岁筛查率最高,占 53.95%,高于国家统计局发布的生育女性中该年龄段占比,提示有一定经济基础的女性更愿意选择进行携带者筛查。纳入本研究的人群中,至少有 1 种致病基因变异的携带率是 38.84% (2 942/7 574),高于 FRANASIAK 等^[3]报道的 25.10%,以及 LAZARIN 等^[4]报道的 24.0%,低于国内报道的 46.73%^[5]。本研究结果显示,高危夫妻检出率为 2.72%,低于 MARTIN 等^[6]报道的 5%,与筛查模式、筛查人群、病种等有关,本研究采用序贯检测模式,接受检测的女性多,男性少。

本研究检出 GJB2 基因突变人群携带率最高,为 16.24%,其中 GJB2;c. 109G > A 突变人群携带率为 12.81%,检出 GJB2 基因不同突变位点的高危夫妻 34 对,这对医疗机构遗传咨询水平提出了更高要求。本研究结果显示,重庆地区 SMN1 基因人群携带率为 1.81%,高于广东佛山地区(1.48%)^[7],与广东东莞地区(1.81%)^[8]及甘肃地区(1.81%)^[9]持平,低于西方国家(2.5%)^[10]。FMR1 基因突变类型的发病率在不同地区和人群种有很大的差异^[11]。GAO 等^[12]对国内的 10 145 例育龄女性的脆性 X 综合征(FXS)筛查结果显示,我国女性中中间型和前突变基因的人群携带率分别为 0.79% 和 0.16%,另有国内研究报道乌鲁木齐地区人群携带率为 1.02^[13],深圳地区人群携带率为 0.29%^[14]。本研究检测出 FMR1 基因中间型患者 4 例,人群携带率为 0.05%,低于上述文献报道,可能与样本量、覆盖人群有关。本研究检出 DMD 基因变异 12 例,人群携带率为 0.16%,高于国内研究报道的 0.10%^[15],可能与所使用检测方法及样本量有关。纳入本研究检测范围的 FMR1 基因、DMD 基因均呈 X 连锁遗传,若女方为 X 连锁隐性遗传病致病突变基因携带者,所生育男孩患病风险为 50%,所生育女孩有 50% 的概率为携带者。FMR1 基因、DMD 基因突变人群携带率较高,疾病危害程度高,此类 X 隐性遗传病适合纳入携带者筛查范围^[2]。

据研究,与肝豆状核变性(又称 Wilson 病)相关的致病性基因突变高达 700 多种^[16]。本研究检出 ATP7B 基因突变类型 67 种,频率最高前 3 位的 SNV 分别为 ATP7B: c. 2605G>A (p. Gly869Arg)、ATP7B: c. 3859G>A (p. Gly1287Ser)、ATP7B: c. 3316G>A (p. Val1106Ile),国内报道的 115 例患者中突变频率最高前 3 位为 ATP7B: c. 2333G>T、ATP7B: c. 2975C>T 和 ATP7B: c. 2621C>T^[17],二者相比较有一定差异,这与疾病异质性、检测人群、地区等有一定关系。重庆地区 α -珠蛋白生成障碍贫血基因携带率高,本研究共检出 α -珠蛋白生成障碍贫血基因突变 475 例,其中变异频率前 2 位分别为 HBA2: $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、HBA: $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 。检出非常见类型 HBA2: $\alpha\alpha\alpha^{\text{anti}3.7}/\alpha\alpha$ 、HBA2: $\alpha\alpha\alpha^{\text{anti}4.2}/\alpha\alpha$ 分别占 α -珠蛋白生成障碍贫血基因突变的 13.05%(62/475)、12.84%(61/475),人群携带率分别为 0.82%(62/7 574)、0.81%(61/7 574)。LONG 等^[18]报道在广西南部地区 α -珠蛋白生成障碍贫血的人群携带率分别为 0.39%、0.29%,LUO 等^[19]报道在贵州地区的人群携带率分别为 0.235%、0.523%,人群携带率均较高,提示将 α -珠蛋白基因三联体检测纳入携带者筛查范围具有重要的临床意义。

本研究采用更为符合卫生经济学的序贯检测模式,选择 11 种单基因遗传病,对备孕或孕期人群进行携带者筛查,并为检出的高危夫妻提供遗传咨询,以及优生优育指导或干预,进行 PGT-M 及产前诊断,将出生缺陷防治关口前移,做到一级和(或)二级预防,避免相关病患儿的出生,减轻家庭和社会的负担。同时,本研究初步明确了重庆地区育龄人群携带率较高的单基因遗传病及相关基因变异谱,弥补重庆地区育龄人群多种单基因疾病携带情况数据的空白,为个性化确定适合重庆地区的单基因疾病携带者筛查方案提供依据。

参考文献

[1] KUMAR P, RADHAKRISHNAN J, CHOWDHARY M A, et al. Prevalence and patterns of presentation of genetic disorders in a pediatric emergency department[J]. Mayo Clin Proceed, 2001, 76(8): 777-783.

[2] 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会产前筛查和诊断学组. 孕前及孕早期常见隐性单基因遗传病携带者筛查临床应用专家共识[J]. 中华围产医学杂志, 2024, 27(1): 3-12.

[3] FRANASIAK J M, OLSCHA M, BERGH P A, et al. Expanded carrier screening in an infertile population: how often is clinical decision making affected[J]. Genet Med, 2016, 18: 1097-1101.

[4] LAZARIN G A, HAQUE I S, NAZARETH S, et al. An empirical estimate of carrier frequencies for 400+ causal mendelian variants: results from an ethnically diverse clinical sample of 23, 453 individuals[J]. Genet Med,

2013, 15(3): 178-186.

[5] XI Y P, CHEN G Q, LEI C X, et al. Expanded carrier screening in Chinese patients seeking the help of assisted reproductive technology[J]. Mol Genet Genom Med, 2020, 8(9): e1340.

[6] MARTIN J, ASAN, YI Y T, et al. Comprehensive carrier genetic test using next-generation deoxyribonucleic acid sequencing in infertile couples wishing to conceive through assisted reproductive technology[J]. Fertil Steril, 2015, 104(5): 1286-1293.

[7] 周成, 宋春林, 黄湘, 等. 广东佛山地区 19 297 名孕妇脊髓型肌萎缩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.

[8] 赵颖, 姜季武, 付有晴, 等. 东莞地区 35 145 例育龄人群脊髓性肌萎缩症携带者筛查的结果分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2023, 40(6): 655-660.

[9] 马斌, 郝胜菊, 惠玲, 等. 甘肃地区 13 022 例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, 2024, 32(1): 157-160.

[10] LYAHYAI J, SBITI A, BARKAT A, et al. Spinal muscular atrophy carrier frequency and estimated prevalence of the disease in moroccan newborns [J]. Genet Test Molecul Biomarkers, 2012, 16(3): 215-218.

[11] 张和江, 田海清. 育龄女性 FMR-1 基因 CGG 重复序列的研究[J]. 医学信息, 2022, 35(9): 137-140.

[12] GAO F, HUANG W, YOU Y, et al. Development of Chinese genetic reference panel for fragile X syndrome and its application to the screen of 10 000 Chinese pregnant women and women planning pregnancy[J]. Mol Genet Genomic Med, 2020, 8(6): e1236.

[13] 刘帆, 杨楠, 黄新林, 等. 乌鲁木齐市汉族育龄女性 FMR1 基因(CGG)n 序列变异检测分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25(2): 13-15.

[14] 陈高琴, 何广营, 张燕, 等. 1 035 名孕前育龄妇女 FMR1 基因(CGG)n 重复序列多态性分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2019, 27(2): 142-144.

[15] 郑金仙, 韩帅, 叶文, 等. 基于孕前优生平台的育龄女性假肥大型肌营养不良症携带者筛查模式[J]. 中华医学遗传学杂志, 2021, 38(5): 485-487.

[16] WALLACE D F, DOOLEY J S. ATP7B variant penetrance explains differences between genetic and clinical prevalence estimates for Wilson disease[J]. Hum Genet, 2020, 139(8): 1065-1075.

[17] 夏俊珂, 宁昊丰, 罗晓, 等. 115 例肝豆状核变性患者的基因型-表型关系和遗传学研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2024, 32(6): 558-562.

[18] LONG J, LIU E. The carriage rates of $\alpha\alpha\alpha^{\text{anti}3.7}$, $\alpha\alpha\alpha^{\text{anti}4.2}$, and HK $\alpha\alpha$ in the population of Guangxi, China measured using a rapid detection qPCR system to determine CNV in the α -globin gene cluster[J]. Gene, 2021, 768: 145296.

[19] LUO X, ZHANG X M, WU L S, et al. Prevalence and clinical phenotype of the triplicated α -globin genes and its ethnic and geographical distribution in Guizhou of China [J]. BMC Med Genomics, 2021, 4(1): 97.