

专家述评



[专家简介] 田亚平,解放军总医院医学创新研究部某中心主任,主任医师、教授,博士生导师。兼任老年疾病等国家临床医学研究中心学术委员会执行委员、北京医学会微生物与免疫分会前任主任委员、中国研究型医院学会主任委员等。主要研究重大疾病的早期实验室诊断和预防、自由基损伤与疾病的关系及防治措施。先后承担了国家重点研发计划、科技部科技基础性工作专项、国家863计划、国家自然科学基金、国家科技重大专项等20余项课题。先后获国家科技进步二等奖1项,军队科技进步一等奖1项,军队科技进步二等奖3项、三等奖12项,医疗成果三等奖1项,北京市科技进步二等奖2项,北京市科技进步三等奖2项。国内外学术刊物发表论文460余篇,获国家发明专利15项。3次获“军队优秀专业技术人才一类岗位津贴”,享受国务院“证书特殊津贴”。

我国出生缺陷防控领域的进展、机遇与挑战

田亚平, 张蔓丽, 周红辉

解放军总医院医学创新研究部, 北京 100853

摘要:我国是出生缺陷高发国家,出生缺陷防控对提高出生人口质量、保障生育政策落实落地具有重大意义。近年来随着我国出生缺陷高危风险因素扩增,如何制定适合中国现阶段不同地域特色的出生缺陷防控策略是未来出生缺陷防控领域面临的共同挑战。我国一直致力于出生缺陷防控能力的提升,在该领域取得了一系列重要进展。笔者结合自身工作,总结了我国出生缺陷防控工作,在医疗检测技术、社会管理等方面的新进展,并对该领域未来的机遇和挑战进行述评。

关键词:出生缺陷;出生缺陷防控;遗传学检测技术;妇幼健康服务;社会服务

中图分类号:R174

文献标志码:A

文章编号:2095-5227(2025)01-0016-06

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.24071601

引用本文:田亚平,张蔓丽,周红辉.我国出生缺陷防控领域的进展、机遇与挑战[J].解放军医学院学报,2025,46(1):16-21.

Progress, opportunities, and challenges in birth defect prevention and control in China

TIAN Yaping, ZHANG Manli, ZHOU Honghui

Medical Innovation Research Department of PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: TIAN Yaping. Email: tianyp@301hospital.com.cn

Abstract: China is a country with a high incidence of birth defects. Therefore, prevention and control of birth defects in China is of great significance to improving the quality of the birth population and ensuring the implementation of the birth policy. In recent years, with the emerging of new high-risk factors for birth defects, how to formulate birth defect prevention and control strategies suitable for different regional characteristics in China is a challenge nowadays. Our government has been committed to improving the prevention and control capacity of birth defects, and a series of important progress has been made in this field. The new progress in genetic testing technology and social management in this field are summarized, and the opportunities and challenges in the future are reviewed in this article.

Keywords: birth defects; prevention and control; genetic testing; maternal and child health service; social service

Cited as: Tian YP, Zhang ML, Zhou HH. Progress, opportunities, and challenges in birth defect prevention and control in China [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2025, 46(1): 16-21.

收稿日期:2024-07-16

基金项目:省部级课题

通信作者:田亚平,博士,主任医师。Email: tianyp@301hospital.com.cn

出生缺陷是指由于先天性、遗传性或不良环境等因素造成婴儿出生前发生的身体结构、功能或代谢异常,是导致早期流产、死胎、婴幼儿死亡和先天性残疾的主要原因。作为世界上人口最多的国家之一,我国也是出生缺陷高发国家。我国政府始终高度重视出生缺陷防控工作。对于绝大多数中国家庭而言,严重出生缺陷婴儿的出生不仅意味着沉重的经济压力,更将带给患儿及其家人身心痛苦。长远来说,出生缺陷将会影响整个国家人口素质和人力资源的良性发展以及经济社会可持续发展的健康基石。出生缺陷防控对提高出生人口质量、保障生育政策落实落地具有重大意义。

1 我国出生缺陷流行病学情况

2012年国家卫生健康委发布《中国出生缺陷防治报告》^[1]指出,我国出生缺陷发生率为5.6%,每年新增出生缺陷约90万例,约40%的出生缺陷儿童会发展为终身残疾,其中出生时临床肉眼可见的出生缺陷约25万例。近年来,随着中国经济的飞速发展,中国人群的生育环境、生活方式、生育政策、生育观念等也在悄然改变。伴随着医学检测技术的进步,更多孕期和产后出现的出生缺陷疾病可被早期识别,各地区出生缺陷高发病种占比也有一定改变。

2010—2021年甘肃省出生缺陷监测医院共监测围产儿852 035例,发现出生缺陷病例14 242例^[2]。出生缺陷发生率由2010年的122.99/10 000上升至2021年的356.66/10 000。前5顺位的病种分别为先天性心脏病、总唇腭裂、多指趾、神经管畸形和先天性脑积水^[2]。2016—2020年四川省21个市州95家医院对住院分娩的788 430例围产儿进行监测,发现出生缺陷总发生率为137.82/10 000,较前下降。顺位前5位出生缺陷病种为先天性心脏病、外耳其他畸形、多指(趾)、小耳(包括无耳)、并指(趾)^[3]。2018—2020年吉林省监测的4 740例围产儿3年平均出生缺陷发生率为117.10/10 000,较前上升,3年间围产儿出生缺陷疾病顺位前5位分别为先天性心脏病、多指(趾)、外耳其他畸形、并指(趾)、尿道下裂^[4]。根据全国多地统计,先天性心脏病仍是第1顺位的疾病,是防控的重点和难点;各地区出生缺陷率和高发病种占比并不完全相同^[2-9],高龄孕妇依然是监测的重点。我国推行的科学叶酸增补、孕检政策及临床指导,显著降低了神经系统缺陷的发生率,是出生缺陷防控的成功典范。

2 我国出生缺陷防控领域技术进展

我国政府历来高度重视出生缺陷防控工作,坚持出生缺陷综合防治,大力推广三级防控策略。三级防控主要包括孕前和孕早期的一级预防、针对孕期的二级防控以及针对新生儿的三级防控。三级防控体系需要解决的问题:(1)如何更早切入到筛、诊、治的关键窗口期,也就是解决“查不了”的问题,这主要涉及各级技术的更新发展完善;(2)如何使三级防控体系在全国各地实施顺流畅通,尽可能覆盖需求人群,解决“看不起”问题,这需要政府强有力的托举政策和多方面社会力量全力协作。近年来,我国无论从出生缺陷防控医学技术领域还是妇幼健康服务工作社会管理领域均迅速发展、不断完善,显著推动了出生缺陷防控工作的开展。根据2024年国家卫生健康委发布数据,与5年前相比,出生缺陷导致的婴儿病死率、5岁以下儿童病死率均降低30%以上,神经管缺陷、唐氏综合征等严重致残出生缺陷疾病发生率降低23%。

2.1 胚胎植入前遗传学检测

胚胎植入前遗传学检测(preimplantation genetic testing, PGT)主要针对有明确遗传致病因素的胚胎,使出生缺陷在一级防控孕前这一环节“可防可控”。PGT也被称为第3代试管婴儿,是在体外受精过程中,对具有遗传风险患者的胚胎进行植入前活检和遗传学分析,选择无目标遗传学异常的胚胎植入宫腔从而获得正常胎儿的检测方法。目前PGT检测技术可分为染色体结构重组植入前遗传学检测(PGT for structural rearrangements, PGT-SR)、单基因病检测(PGT for monogenic, PGT-M)及胚胎染色体非整倍体检测(PGT for aneuploidies, PGT-A)^[10]。因此,一定范围内胚胎染色体的数目、结构、基因片段的微缺失/微重复等异常都可被检测出。2021年,中国医师协会生殖医学专业委员会、中国医师协会医学遗传医师分会共同发布了《单基因病胚胎着床前遗传学检测专家共识》^[11],为PGT-M技术临床应用路径提供了更精准的指导。2024年中国遗传学会遗传咨询分会与中国医师协会医学遗传医师分会生殖遗传学组共同撰写了《胚胎植入前遗传学检测的遗传咨询专家共识》,提出了PGT遗传咨询流程,明晰了PGT遗传咨询必须遵循的伦理原则和禁忌证,形成了规范化和标准化的PGT遗传咨询专家共识,

规范和完善了我国PGT遗传咨询的临床应用^[12]。

2.2 无创胚胎种植前遗传学检测技术

近年来,对胚胎培养液(spent embryo culture medium, SCM)或囊胚腔液(blastocoel fluid, BF)中的游离DNA进行检测的方法是实现非侵入性PGT作出的探索^[12]。2020年一项全球多中心研究检测了来自4大洲、8个生殖中心的1301份SCM样本,结果显示,SCM-cfDNA与基于滋养外胚层细胞活检方法的一致性为72.5%~86.3%,平均为78.2%,敏感度为76.5%~91.3%,特异度为64.7%~93.3%^[13]。可见分析SCM中cfDNA是未来胚胎检测具有相当的发展潜力,但在临床广泛应用之前需进一步提高检测结果的准确性并确保可重复性。除了PGT-A,一些学者尝试将SCM-cfDNA用于PGT-M,如 α -地中海贫血和 β -地中海贫血^[14-15],并获得较高的突变基因扩增成功率及检测结果一致率。也有部分研究者认为SCM和BF检测不能提供足够可靠的临床结果,不适于PGT-M分析^[16]。此外一些研究探索了利用SCM行PGT-SR的可行性^[17]。由于无创胚胎植入前染色体筛查技术具有安全无创、操作简单和成本低等特点,该技术的成熟和应用将覆盖更多不具备PGT资质的生殖中心,有助于提高胚胎的种植率,改善临床妊娠结局,使更多患者获益。但该技术尚有一些问题未解决,如cfDNA释放来源、外源性DNA污染、缺乏试验标准化以及检测技术的可靠度等,数项临床研究结果并未呈现明确的一致性趋势,需要研究者进一步深入探讨。

2.3 单基因遗传病携带者筛查

孕前/产前单基因病携带者筛查是针对出生缺陷产生源头的预防手段,相较于既往需要发现一个出生缺陷先证者才可能回溯找寻该家系的致病变异做法,携带者筛查可以预防单基因病的首次发生,更有效地降低出生缺陷。与国外相比,我国单基因遗传病携带者筛查起步晚,既往多为单个或数个基因的筛查,2019年我国对10476对产前/孕期夫妇11种疾病的筛查开启了扩展性携带者筛查的序幕^[18],且近年来国内需求增长迅猛。然而国内外种族之间遗传变异存在相当的差异,目前适于我国人群的携带者筛查涵盖的疾病和位点仍缺乏中国人群大数据支持。此外各地医院、第三方公司等携带者筛查产品层出不穷,入选疾病门槛不清,包含的遗传病从单一疾病到上千种疾病,是否真正适合中国人群使用尚不可知。加之

很多被曝出的单基因病基因及致病位点报告质量参差不齐,似是而非的结论给受检者夫妇带来了许多不必要的困惑,也对医院后续遗传咨询能力、再生育指导提出严峻考验。2021年由解放军总医院妇产科卢彦平教授牵头的国家重点研发计划“单基因扩展性携带者筛查新技术研发临床应用评估及救助体系构建”,携手国内15家单位进行孕前和早孕期携带者筛查,期望规范和引领国内携带者筛查实践。该项目针对中国人群常见单基因病进行严格遴选,设计了包含223个基因的Panel,顺利完成33104例多中心人群筛查,是我国目前最大规模的携带者筛查研究,也将为携带者筛查实践规范提供宝贵的资料。

2.4 胎儿无创产前单基因病筛查

无创产前检测(non-invasive prenatal testing, NIPT)是目前临床常用的产前筛查技术之一。早期的NIPT通过提取孕妇外周血中游离的DNA,采用新一代高通量测序结合生物信息学分析,得出胎儿患染色体非整倍体疾病的风险值。随后发展的NIPT2.0,运用新一代微芯片技术将检测范围扩展到微缺失、微重复等。随着技术的发展和临床实践的需要,NIPT的检测范围已逐步从染色体异常向特定单基因病的检测方面发展。早在2000年,日本学者Saito H就报道了基于cfDNA的无创产前检测在孕妇外周血血浆中检出了可能来源于胎儿父亲的FGFR3基因c.1138G>A突变,并通过羊水细胞测序和出生后影像学结果验证^[19]。产前无创显性单基因病的筛查可以在胎儿早期提示是否携带高频的新发或家族源性致病性变异,是针对夫妇隐性单基因病筛查的有益补充,也是完善出生缺陷二级预防体系的关键利器。2022年黄荷凤院士团队利用协同等位基因靶向富集测序高度均一地对母胎游离DNA靶标染色体区域内单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点位的野生型和突变型等位基因片段化DNA进行富集,并利用新的基因组算法分析目标区域的测序深度、等位基因分数、连锁SNP,精确地分离胎儿基因组和母体背景,建立覆盖了染色体非整倍体、染色体微缺失和单基因变异这3种最主要的人类遗传变异的综合性无创产前筛查技术^[20]。2024年黄荷凤院士团队再次利用这一技术完成一项前瞻性研究,与标准诊断相比,综合cfDNA筛查在135例妊娠中检测到遗传改变,敏感度为98.5%,特异度为99.3%;在876例超声检查疑似结构异常

的胎儿中,综合cfDNA筛查发现55例(56.1%)非整倍体,6例(6.1%)微缺失和37例(37.8%)单基因致病变异。总的来说,这些数据表明全面的cfDNA筛查可以通过无创方法准确识别高危妊娠中染色体和单基因水平的胎儿致病变异,进一步证实了该技术的可靠性和临床价值,有利于实现更加精准的产前和围产期管理^[21]。

2.5 光学基因组图谱

光学基因组图谱(optical genome mapping, OGM)又称新型高分辨率细胞遗传学分析技术。该技术利用单个DNA分子荧光酶标记快速生成高分辨率、有序的荧光酶标记图谱,可用于检测各种类型的基因组结构变异,分辨率最高可达500 bp。该技术可以一次性检测包含染色体非整倍体、插入、缺失、重复扩增、平衡易位、倒位和复杂结构变异在内的全基因组范围内的结构和数目异常,尤其在平衡性结构变异、隐匿型染色体畸变的检测上有其独特优势,弥补了染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)、染色体核型分析(karyotyping, KT)、荧光原位杂交(FISH)及短读长测序技术的盲区^[22]。2024年《Clinical Chemistry》杂志刊登了我国目前OGM技术在产前应用的样本量最大的单中心前瞻性研究^[23],研究利用OGM成功分析了204个培养的羊水穿刺样本,通过OGM和标准检测联合测试,共鉴定出60个可报告的结构变异,其中22个结构变异(structural variations, SV)被所有3种技术检测到。OGM、CMA和KT的诊断率分别为25%(51/204)、22.06%(45/204)和18.14%(37/204)。OGM和KT联合使用时,诊断率最高(29.41%, 60/204)。在本队列研究中,OGM与CMA的一致性为95.56%,与KT的一致性为75.68%。OGM可有效应用于培养的羊水细胞进行产前诊断,且与CMA和KT具有高度的一致性,OGM和KT联用将为产前诊断带来最佳的临床效益。该研究还指出OGM在鉴定复杂的结构重排、鉴定重复拷贝数变异(copy number variation, CNV)的位置和方向等方面具有独到优势,对携带者的生殖计划和遗传咨询具有重要的临床意义。但OGM也具有局限性,如无法获知详细的序列信息、其分辨率受限于荧光标记沿基因组的间距、为了获得最佳结果需要提取高分子量的DNA等。另外面对OGM发现的人类基因组大量的结构变异,如何明确临床致病性是一个主要挑战。

2.6 第三代测序技术

第三代测序技术(又称单分子测序)具有长读长、可实现单分子与实时测序等优势^[24]。第三代测序技术包括HeliScope单分子测序技术(HeliScope single molecule sequencing)、实时单分子测序技术(single-molecule real-time sequencing, SMRT)、纳米孔测序技术(Oxford nanopore sequencing)以及Geno Care单分子测序技术等^[25]。相对于二代测序短读长、操作复杂、耗时长等缺陷,三代测序利用现代光学、纳米技术等手段捕获序列碱基信息弥补了上述不足,但在准确度、降低测序成本上仍需要进一步探索^[26]。目前市面两大主流三代测序平台为Pacific Biosciences(PacBio)科技公司研发的各类产品和英国牛津纳米孔公司所开发的纳米孔(Nanopore)测序相关产品。在出生缺陷领域,三代测序对一些特殊基因如CYP21A2、HBA2和HBA1变异的检出优势显著^[27-28]。有研究将SMRT技术与常规基因诊断技术(Gap-PCR、多重连接探针扩增技术、PCR-反向点印迹)用于地中海贫血基因筛选,在434例入组病例中,常规技术鉴定出318例(73.27%)变异患者和116例(26.73%)无变异患者,SMRT鉴定出361例(83.18%)变异患者和73例(16.82%)无变异患者。SMRT阳性检出率相比常规技术高9.91%。两种方法联合鉴定出49种变异中485个阳性等位基因。两种方法基因型一致的354例,不一致的80例。80例中,76例仅用SMRT方法检测到变异,3例仅用常规方法检测到变异,1例用传统PCR检测结果为假阳性。由此可见三代测序技术提高了地中海贫血基因的阳性检出率,检出了罕见的表型变异病例,对临床地中海贫血基因筛查具有重要意义^[28]。另外在夫妇一方是新发变异的单基因病患者实施PGT-M时,家系连锁分析单体型构建既往采取单精子或极体测序、胚胎互推方式等,存在耗费周期长、取材难度较大、失败风险相对高的问题,现在可利用单分子三代测序技术解决,为该类患者带来了福音^[29]。

3 出生缺陷社会服务体系的进展

3.1 出生缺陷防控政策支持

《“健康中国2030”规划纲要》明确要求,将重点出生缺陷疾病纳入综合防控方案,建立完善出生缺陷防治体系。2021年《中共中央国务院关于优化生育政策促进人口长期均衡发展的决定》

(简称《中央决定》)将综合防治出生缺陷作为提高优生优育服务水平的重要内容,《中国妇女发展纲要(2021—2030年)》《中国儿童发展纲要(2021—2030年)》(简称“两纲”)继续将预防和控制出生缺陷作为主要目标之一,对出生缺陷防治工作提出更高要求。为进一步提升防治能力,促进出生缺陷防治工作高质量发展,2023年国家卫生健康委制定了《出生缺陷防治能力提升计划(2023—2027年)》,通过加强出生缺陷三级综合防控,切实把好婚前、孕前、孕期和新生儿期4道关口,主要通过6方面措施推进落实18项工作任务,在健全服务网络、加强人才培养、深化防治服务、聚焦重点疾病、提升质量管理、强化支撑保障方面,进一步强基固本,补短板、强弱项,全面提升出生缺陷防治能力。

3.2 出生缺陷防控人才培养

加强人才队伍建设、普及防控知识、提升防控知识水平是出生缺陷防控重要的环节。2020年2月25日中国出生缺陷干预救助基金会申报的“出生缺陷防控咨询师”成为新职业正式纳入国家职业分类大典目录,并于2023年底和2024年4月在海南省海口市举办了两次职业技能认定考试。咨询师将为备孕夫妇、孕产妇和婴幼儿及其家庭提供出生缺陷防控教育、宣传、咨询、指导、全程防控管理服务,将出生缺陷防控深入到家庭和社会,促进我国出生缺陷防控工作的全面发展,出生缺陷防控咨询师的设立满足了新形势下出生缺陷防控新的要求,加强了预防层面的网络、机构、人力资源建设,普及了防控知识,提升了技术水平和服务能力。

3.3 出生缺陷疾病公益救助体系的建立

公益救助是医疗保障体系和政府医疗救助的有力补充。目前我国可以为出生缺陷患儿提供救助的公益组织包括中国出生缺陷干预救助基金会(<https://www.csqx.org.cn>)、中国红十字基金会(<https://www.crcf.org.cn>)、中华少年儿童慈善救助基金会(<https://www.ccafc.org.cn/index/index>)等。其中,中国出生缺陷干预救助基金会在财政部的支持和国家卫生健康委的指导下,积极发挥“桥梁”作用,联合全国各级医疗机构,构建有机互联网络,积极开展多项涵盖先天结构畸形、功能异常的出生缺陷疾病救助项目,并联合社会力量成立救助专项,为遗传病患儿提供免费的遗传检测和救助,鼎力支持出生缺陷防控人

才培养及全民科普活动,目前在全国开展出生缺陷检测百万例,救助患儿家庭近十万人次,让出生缺陷患者和家庭感受到国家和社会的关爱。

4 未来出生缺陷防控领域面临的主要挑战和机遇

参考《中国出生缺陷防治报告(2012)》数据,我国出生缺陷总发生率与世界卫生组织估计的中等收入水平的国家相似,且由于人口基数大,每年新增出生缺陷病例总数庞大。我国三胎政策的放开、人口老龄化问题的凸显、高龄备孕和辅助生殖技术助孕的人群扩大、辅助生育子代人口的增加,意味着大量出生缺陷高风险人群潜在。如何早期筛查、诊断、治疗、救助这些高风险潜在人群,如何制定适合中国现阶段不同地域特色的出生缺陷防控策略,是未来出生缺陷防控领域面临的共同挑战。

在新时代出生缺陷防控背景下,上述挑战中有以下两个问题值得进一步聚焦。(1)遗传咨询:在出生缺陷防控中,首当其冲的“卡脖子”环节就是如何恰当地把遗传信息转化为客观科学的评估指导建议,承启上下游工作;目前我国整体遗传咨询处于起步阶段,队伍规模小,专业能力参差不齐,遗传疾病种类繁多、涉及专科多,遗传咨询能力有限,亟需培养一支高素质的人才团队。(2)要警惕生物技术发展过程中对基因安全的影响,尤其是防范未来战争中针对基因的新型武器使用的可能性。2020年10月17日,十三届全国人大常委会第二十二次会议表决通过了《中华人民共和国生物安全法》,标志着我国将生物安全的重要性提高到了一个前所未有的新高度,在追求更精准地研究、检测、诊治遗传疾病的同时,坚决避免我国遗传资源的滥用和泄露。

应对挑战,唯有与时俱进。从技术层面来说,我们需要进一步研发和转化更加精准可靠、性价比更高、适用于不同医疗层级的技术。一部分适用于落地推广应用、便于普筛,“防病于未病”;另一部分适用于精准诊断和治疗,为出生缺陷疾病患者尽早提供诊疗,“治病于未发”,减轻患者痛苦,帮助相关家庭实施再生育计划。根据技术特点和适用范围补充到三级防控的不同环节,层层细筛,尽可能降低出生缺陷发生率。从社会服务层面来说,这一领域人才的培养以及医保外的

公益救助体系托举均是未来发展的方向。解放军总医院作为全军最大的综合性医院,承担着全军官兵的医疗保障重任,未来我们亦将瞄准上述焦点,积极投身于出生缺陷防控伟业,建立军内出生缺陷防控专业学科,为军队和国家培养相关人才,同时重点研发保障生物安全的技术、方案等,科学指导官兵作训,利用先进的医疗资源为全军官兵和人民群众的生殖健康、生育健康保驾护航。

总之,出生缺陷防控工作任重而道远,但未来可期!

作者贡献 张蔓丽:文献收集,撰写初稿;周红辉:稿件修改;田亚平:选题和稿件审核。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

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 李亮亮.甘肃省出生缺陷发生趋势分析与预测研究[D].兰州:兰州大学,2023.
- 3 周天津,罗敏,刘伟信,等.基于医院监测的2016至2020年四川省出生缺陷发生情况分析[J].四川医学,2023,44(1):7-11.
- 4 刘志艺.吉林省2018-2020年围产儿出生缺陷监测结果分析[D].长春:长春中医药大学,2022.
- 5 田婷婷,武宪秋,李颖,等.黑龙江省2015—2019年出生缺陷趋势分析及防治现状探讨[J].中国妇幼健康研究,2022,33(7):59-65.
- 6 冯宝莹,韦洁,黄秀宁,等.广西出生缺陷预防控制现状及发展策略[J].广西医学,2024,46(1):1-9.
- 7 邵子瑜,黎凤落,朱媛媛,等.2018—2020年安徽省合肥市出生缺陷人群监测结果分析[J].中国妇幼卫生杂志,2022,13(3):55-59.
- 8 王慧,张悦,丁伟洁,等.2008—2020年江苏省淮安市围产儿出生缺陷变化趋势及影响因素分析[J].浙江大学学报(医学版),2022,51(1):10-18.
- 9 纪永佳,白华,李宏艳,等.宁夏回族自治区2012—2018年出生缺陷数据监测分析[J].宁夏医科大学学报,2020,42(12):1282-1286.
- 10 PGT Consortium and SIG-Embryology Biopsy Working Group ESHRE, Kokkali G, Cotichio G, et al. ESHRE PGT Consortium and SIG Embryology good practice recommendations for polar body and embryo biopsy for PGT [J]. Hum Reprod Open, 2020 (3): hoaa020.
- 11 中国医师协会生殖医学专业委员会,中国医师协会医学遗传医师分会.单基因病胚胎着床前遗传学检测专家共识[J].中华生殖与避孕杂志,2021,41(6):477-485.
- 12 中国遗传学会遗传咨询分会,中国医师协会医学遗传医师分会生殖遗传学组,出生缺陷防控协同创新共同体,等.胚胎植入前遗传学检测的遗传咨询专家共识[J].中华妇产科杂志,2024,59(12):899-909.
- 13 Rubio C, Navarro-Sánchez L, García-Pascual CM, et al. Multicenter prospective study of concordance between embryonic cell-free DNA and trophoctoderm biopsies from 1301 human blastocysts [J]. Am J Obstet Gynecol, 2020, 223(5): 751.
- 14 Wu HT, Ding CH, Shen XT, et al. Medium-based noninvasive preimplantation genetic diagnosis for human α -thalassemias-SEA [J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(12): e669.
- 15 Liu WQ, Liu JQ, Du HZ, et al. Non-invasive pre-implantation aneuploidy screening and diagnosis of beta thalassemia IVSII654 mutation using spent embryo culture medium [J]. Ann Med, 2017, 49(4): 319-328.
- 16 Capalbo A, Romanelli V, Patassini C, et al. Diagnostic efficacy of blastocoel fluid and spent media as sources of DNA for preimplantation genetic testing in standard clinical conditions [J]. Fertil Steril, 2018, 110(5): 870-879.
- 17 Jiao J, Shi B, Sagnelli M, et al. Minimally invasive preimplantation genetic testing using blastocyst culture medium [J]. Hum Reprod, 2019, 34(7): 1369-1379.
- 18 Zhao SM, Xiang JL, Fan CN, et al. Pilot study of expanded carrier screening for 11 recessive diseases in China: results from 10, 476 ethnically diverse couples [J]. Eur J Hum Genet, 2019, 27(2): 254-262.
- 19 Saito H, Sekizawa A, Morimoto T, et al. Prenatal DNA diagnosis of a single-gene disorder from maternal plasma [J]. Lancet, 2000, 356(9236): 1170.
- 20 Xu CM, Li JL, Chen SC, et al. Genetic deconvolution of fetal and maternal cell-free DNA in maternal plasma enables next-generation non-invasive prenatal screening [J]. Cell Discov, 2022, 8(1): 109.
- 21 Zhang JL, Wu YT, Chen SC, et al. Prospective prenatal cell-free DNA screening for genetic conditions of heterogenous etiologies [J]. Nat Med, 2024, 30(2): 470-479.
- 22 Mantere T, Neveling K, Pebrel-Richard C, et al. Optical genome mapping enables constitutional chromosomal aberration detection [J]. Am J Hum Genet, 2021, 108(8): 1409-1422.
- 23 Xie M, Zheng ZJ, Zhou Y, et al. Prospective investigation of optical genome mapping for prenatal genetic diagnosis [J]. Clin Chem, 2024, 70(6): 820-829.
- 24 Schadt EE, Turner S, Kasarskis A. A window into third-generation sequencing [J]. Hum Mol Genet, 2010, 19(R2): R227-R240.
- 25 谭聃, 欧铜.第三代测序技术的研究进展与临床应用[J].生物工程学报,2022,38(9):3121-3130.
- 26 Logsdon GA, Vollger MR, Eichler EE. Long-read human genome sequencing and its applications [J]. Nat Rev Genet, 2020, 21(10): 597-614.
- 27 Liu YD, Chen MM, Liu J, et al. Comprehensive analysis of congenital adrenal hyperplasia using long-read sequencing [J]. Clin Chem, 2022, 68(7): 927-939.
- 28 Luo SQ, Chen XY, Zeng DY, et al. The value of single-molecule real-time technology in the diagnosis of rare thalassemia variants and analysis of phenotype-genotype correlation [J]. J Hum Genet, 2022, 67(4): 183-195.
- 29 Peng CT, Chen H, Ren J, et al. A long-read sequencing and SNP haplotype-based novel preimplantation genetic testing method for female ADPKD patient with de novo PKD1 mutation [J]. BMC Genomics, 2023, 24(1): 521.

(责任编辑:孟晓彤)