



电子、语音版

·指南·共识·规范·

## 中国异染性脑白质营养不良携带者筛查临床实践指南

《中国异染性脑白质营养不良携带者筛查的临床实践指南》制订组

**摘要:** 异染性脑白质营养不良(MLD)是一种常染色体隐性遗传疾病,表现为进行性加重的运动、感觉、认知等障碍,致残致死率高,目前尚无有效治疗。因此,开展孕前及孕早期夫妇携带者筛查,降低患儿出生率是防控关键。该临床实践指南目的在于发现携带MLD突变基因的高风险人群,及早为其提供减少生育风险的遗传咨询,促进MLD的规范化防控。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(2): 13-17]

**关键词:** 异染性脑白质营养不良;常染色体隐性遗传病;遗传咨询;临床实践指南

中图分类号:R742.8

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.02.003

### Clinical practice guidelines for the screening of metachromatic leukodystrophy carriers in China

Work Group on Clinical practice guidelines for the screening of metachromatic leukodystrophy carriers in China

Corresponding author: YANG Fei, Email: yangfeiyannian@163.com; XIAO Bo, Email: xiaobo\_xy@126.com

**Abstract:** Metachromatic leukodystrophy (MLD) is an autosomal recessive genetic disorder characterized by progressive aggravation of motor, sensory, and cognitive impairments, with high disability and mortality rates, and there are currently no effective treatment methods for MLD. Therefore, carrier screening among couples in pre-pregnancy and early pregnancy is crucial in reducing the birth rate of affected children. The clinical practice guidelines aim to identify the individuals at a high risk of carrying MLD mutation, offer early genetic counseling to reduce reproductive risks, and promote standardized prevention and control of MLD. [Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2024, 51(2): 13-17]

**Keywords:** metachromatic leukodystrophy; autosomal recessive genetic disorder; genetic counseling; clinical practice guideline

异染性脑白质营养不良(metachromatic leukodystrophy, MLD)是一种罕见的由芳基硫酸酯酶A(arylsulfatase A, ARSA)和前列腺特异性酸性磷酸酶(prosaposin, PSAP)基因突变导致的遗传性白质脑病<sup>[1-2]</sup>。该病临床异质性较大,最终会导致患者完全丧失运动和认知功能,给患者及其家庭造成沉重的负担。MLD的全球发病率较低,为1/16万~1/4万<sup>[3-5]</sup>,在不同地区存在明显差异。亚洲地区,日本报道MLD患儿出生率为1.6/100万<sup>[6]</sup>,远低于欧美人群,目前我国尚无相关报道。由于该病无有效治疗方法,降低患儿出生率就成为防控关键。

通过对高风险夫妇进行基因携带者筛查,可以尽早识别MLD基因的致病突变,评估下一代的患病风险,为家庭提供有效的遗传咨询和策略支持<sup>[7]</sup>。在这篇临床实践指南中,我们将介绍MLD的临床特征和遗传特点,解释携带者筛查的适用范围和具体流程,讨论所面临的挑战和所带来的效益,帮助医疗专业人员在临床实践中有效进行MLD的孕前及孕早期基因携带者筛查<sup>[8-9]</sup>。

#### 1 MLD简介

##### 1.1 发病机制

ARSA基因和PSAP基因分别编码ARSA和脑鞘脂激

基金项目:国家重点研发计划(2021YFC1005300)。

收稿日期:2023-12-26;修回日期:2024-03-16

通信作者:杨飞(1978—),解放军总医院第一医学中心神经内科医学部,副主任医师,博士,重症医学科副主任。Email:yangfeiyannian@163.com。

肖波(1962—),中南大学湘雅医院神经内科,博士,教授,博士生导师。Email:xiaobo\_xy@126.com。

活蛋白B(sphingolipid activator protein-B, SAP-B)。ARSA突变引起的ARSA缺乏是导致MLD发病的最主要病因<sup>[10]</sup>。ARSA是一种酸性水解酶,由核糖体合成,通过甘露糖-6-磷酸依赖途径进入溶酶体内,使脑磷脂上的半乳糖-3-硫酸水解脱落,变成可溶性的小分子物质被人体再利用。PSAP突变导致的SAP-B缺陷非常少见,我国未见相关报道。ARSA和SAP-B缺乏均可导致溶酶体内脑磷脂水解障碍,在脑白质、周围神经及其他内脏组织内沉积,导致髓鞘的破坏和神经元的损害<sup>[2, 11]</sup>。

## 1.2 临床表现

根据发病年龄分为:晚婴型、青少年型及成人型<sup>[11-12]</sup>。

晚婴型病情最重,也最常见,占50%~60%,通常在婴儿期晚期至幼儿期早期(30个月前)起病,最初可表现为智力低下、肌张力降低和运动障碍,随疾病进展,逐渐出现癫痫发作、失语、吞咽困难、痉挛性瘫痪等,病情常迅速恶化,一般在数年内死亡。

青少年型通常在儿童或青少年期(2.5~16岁)起病,表现为智力低下、行为异常、感情淡漠、部分性癫痫发作等,相比于晚婴型,病情进展较慢,但仍会导致显著的功能丧失。

成人型通常在成年后(16岁后)起病,症状与青少年型相似,但病情更轻,进展更慢,常以智力和行为改变首发,运动障碍和姿势异常出现较晚。

## 1.3 遗传特点

ARSA基因位于22q13.33,包含8个外显子,编码509个氨基酸。已报道的基因突变达280种(<http://www.lovd.nl/ARSA>),包括错义突变、无义突变、剪接位点突变、插入突变和缺失突变等。错义突变占66.5%,是最常见的突变类型,其次是无义突变和剪接位点突变<sup>[13]</sup>,这些突变会导致ARSA酶的结构或功能发生异常<sup>[14]</sup>。既往研究中,剪接位点突变c.459+1G>A、错义突变c.1283C>T(p.Pro428Leu)和c.542T>C(p.Ile181Ser)是欧洲国家最常见引起MLD的突变位点,占ARSA致病突变位点的37.8%<sup>[13]</sup>;错义突变c.931C>T(p.Arg311\*)是印度MLD患者较常见(11.4%)的突变位点<sup>[15]</sup>;我国MLD患者中,有报道错义突变占79.4%<sup>[16]</sup>,但尚未发现突变热点。

PSAP基因位于10q22.1,包含15个外显子,编码524个氨基酸。已报道的基因突变达80种(<http://www.lovd.nl/PSAP>)。

MLD呈常染色体隐性遗传,患者需从父母双方各继承一个致病等位基因才会发病,只携带一个致病等位基因的个体称为携带者。值得注意的是,ARSA基因中有一种假性缺乏(ARSA pseudo deficiency, ARSA-PD)等位基因,存在于约1%的健康人中,该基因导致ARSA活性降低(可低至MLD患者水平),但不伴随有MLD的临床

症状。

## 1.4 常用诊断方法

1.4.1 分子遗传学检测 Sanger测序:采用聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)扩增ARSA/PSAP基因的目标序列,再对PCR产物进行测序。这种方法快速、经济且灵敏,适用于筛查ARSA/PSAP基因的已知/热点突变,或对高通量测序结果进行复验证。

二代测序:利用第二代测序仪对目标基因进行测序分析,可以检测ARSA/PSAP基因目前已报道的绝大多数突变类型,是最全面的基因组分析手段<sup>[17]</sup>。这种方法相比PCR费用较高,具有准确性好及通量高的特点,适用于尚未发现热点的基因突变,有助于发现新的突变位点或突变类型<sup>[18]</sup>。

1.4.2 酶活性检测 从外周血中分离白细胞,使用适当的底物和试剂,将提取到的酶与底物反应,通过测量底物降解产物的光学密度或荧光强度,定量评估ARSA酶的活性水平<sup>[19]</sup>。酶活性检测只能评估ARSA酶的活性水平,不能确定ARSA基因是否存在致病突变。

## 1.5 诊断流程

包括病史采集(生育史、家族史)、体格检查、影像学表现和实验室检测(ARSA/PSAP突变、白细胞中ARSA酶活性、尿中硫苷脂水平)。但由于ARSA-PD和少量PSAP基因突变的存在,降低了ARSA酶活性检测诊断MLD的可靠性<sup>[20]</sup>,因此,ARSA/PSAP突变分析在该病的诊断过程中十分必要。

## 2 临床实践指南

MLD携带者筛查的程序包括目标人群确定、遗传咨询、知情同意、标本采集与递送、实验室检测、结果解读与决策支持等众多环节,具体见筛查流程图(图1)。由于MLD的发病率较低且患者数量有限,临床实践中对该病的筛查并没有像其他常见遗传病一样广泛普及。近年来,针对MLD的携带者筛查在国内逐渐受到重视,遗传学和基因检测技术的不断发展,也让对孕前及孕早期夫妇进行筛查变得现实可行<sup>[21]</sup>。筛查可以帮助个体和家庭了解自身是否携带MLD的致病突变,评估下一代的疾病风险,制定合适的生育决策,降低出生缺陷率<sup>[22-23]</sup>。

### 2.1 目标人群

有生育需求的育龄期女性及其配偶均为携带者筛查的目标人群,一方或双方存在MLD患者或携带者家族史的夫妇为高危人群,由于MLD的发病率低,尤其推荐对高危人群进行筛查。

### 2.2 筛查前的遗传咨询

遗传咨询应遵循知情同意与非指令性原则、信任与保护隐私原则、平等与公开原则及咨询教育与持续性支持原则<sup>[22]</sup>。咨询前应了解受试者及其家庭的背景信息,包括个体的健康状况、病史和家族史等,评估遗传风险和

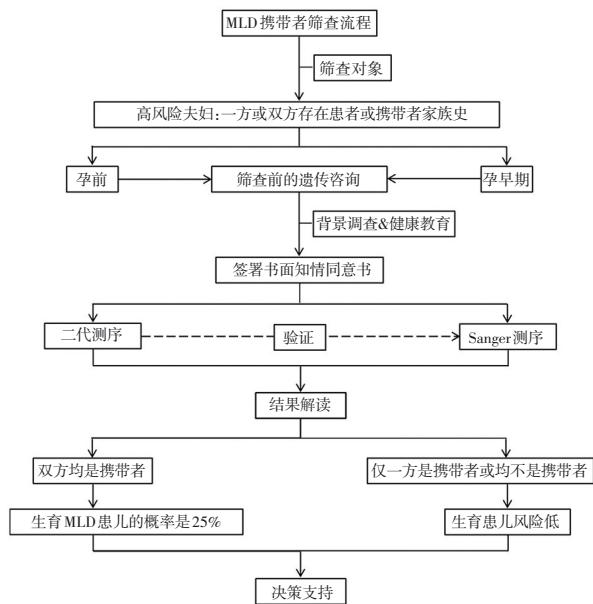


图1 MLD携带者筛查流程图

确定筛查的适用性。用通俗易懂的语言向受试者提供MLD的基本知识和携带者筛查的相关信息,包括疾病特点、遗传机制、遗传风险、筛查时机和方法等,使受试者意识到筛查的目的及MLD的可预防性,具体形式包括现场宣讲、宣传册、多媒体网络等。

### 2.3 知情同意和隐私保护

筛查前向受试者详细介绍筛查的适用性及局限性,使其自主选择,并作出书面知情同意;遗传咨询师、实验室人员应严格遵循保密原则,不得向任何第三方提供受试者的个人信息、筛查结果等资料。

### 2.4 筛查模式和时间选择

为更快地进行生育风险评估,夫妇双方可同时进行检测,但多数情况下采用序贯筛查模式,即女方先抽血送检,检测为携带者时再对其配偶进行检测<sup>[24]</sup>。

携带者筛查的核心是帮助育龄期夫妇进行更好的生育决策,减少出生缺陷<sup>[25]</sup>。孕早期筛查(孕13周以内)异常结果会增加孕妇的思想负担,受试夫妇往往需要在较短的时间内做出生育选择;相比而言,孕前筛查能够让受试夫妇在生育前做到早发现、早咨询、早选择、早干预,是更推荐的筛查时机<sup>[8, 26]</sup>。

### 2.5 检测方法

由于中国人MLD基因突变报道较少,尚未得出热点突变,针对筛查未知突变位点的受试者,推荐采用二代测序方法;针对筛查已知突变位点的受试者,推荐采用Sanger测序方法。

### 2.6 筛查后的遗传咨询

2.6.1 结果解读 向受试者说明其是否携带ARSA/PSAP致病基因及相关的遗传风险<sup>[21, 27]</sup>。具体包括:①夫

妇均为携带者:每次妊娠生育MLD患儿的概率是25%,后代为携带者的概率是50%;②夫妇仅一方为携带者:生育MLD患儿的低风险,需告知存在剩余风险;③夫妇均不是携带者:生育MLD患儿的低风险,需告知存在剩余风险。之所以存在剩余的风险,因为检测技术不能100%覆盖所有致病变异,且受试者后代有可能因新发突变致病,并不能完全排除生育患儿的可能性<sup>[28-29]</sup>。

2.6.2 决策支持 根据筛查结果,与受试夫妇深入讨论他们的需求和生活目标,并就生育选择和家庭规划等问题提供咨询。面对潜在的遗传风险,受试者可能会经历情绪波动和心理压力。因此,提供情感和心理帮助及资源支持至关重要。对于高风险的夫妇,可以建议使用辅助生殖技术来避免遗传基因的传递,或者在自然怀孕后进行及时的产前诊断,以确定胎儿是否受MLD影响。

### 2.7 质量控制

制定携带者筛查政策时,必须遵守不同地区的医疗实践和法律要求,同时在专业遗传咨询师或在医疗机构的指导下实施,以确保筛查的有效性和准确性。筛查流程需接受严格的质量控制,重点注意:①实验室及其技术人员须满足《新生儿疾病筛查技术规范(2010版)》<sup>[30]</sup>和《医疗机构临床基因扩增检验实验室管理办法》<sup>[31]</sup>规定的资质要求;②建立MLD筛查的质量管理标准,涵盖样本采集、运输,核酸提取、保存,以及PCR和测序等操作流程,实施实时监控,分析系统性和随机性误差,保留质控记录,并定期进行分析以持续优化流程。

## 3 问题和挑战

### 3.1 伦理问题

例如夫妇双方对于筛查态度不一致,或者夫妇一方为携带者,虽然这种情况下,生育MLD患儿的风险较低,但普遍缺乏遗传学的知识仍可能会对家庭的稳定产生影响。为妥善解决此类问题,关键在于深入开展遗传咨询,确保受试夫妇充分理解筛查的重要性和含义,并对筛查结果进行详尽的解释。

### 3.2 成本问题

MLD的发病率低,针对该病单独开展携带者筛查的成本效益较低,鉴于MLD具有显著的遗传性,且临床后果严重,建议将MLD纳入扩展性携带者筛查,有助于进一步提高MLD携带者的识别率。

### 3.3 技术挑战

二代测序技术的发展为遗传病筛查提供了巨大便利,但其复杂性也引发了一系列挑战。一方面,剩余风险的存在增加了结果解读的复杂性;另一方面,测序检测到的变异分类中,意义不明的变异最为常见,增加了生育风险评估的不确定性<sup>[32]</sup>。对此,建立严格质量控制标准、优化测序平台和测序深度、改进生物信息学方法、增加独立验证步骤、细化遗传咨询和家系评估、比对遗传变异数



据库、加强咨询人员培训和多学科合作等均能尽量降低剩余风险,提高筛查的准确性和临床价值,帮助受试者更好地理解筛查结果及其对生育风险的影响。

### 3.4 咨询挑战

我国人口结构复杂,文化背景多元,给遗传咨询带来了特殊挑战。为此,咨询应采用个性化策略,重点要充分考虑受试者的文化背景、价值观和个人信仰,通过向受试者展示理解和尊重建立信任关系。比如借助翻译服务促进沟通,向受试者提供符合文化背景的教育资料,与来自不同文化背景的专业人员合作等等,都是提高跨文化遗传咨询服务质量的重要手段。这些措施共同作用,有助于在复杂多元的文化背景下提供高质量的遗传咨询服务。

### 4 筛查现状

在遗传病筛查领域,我国已取得一定进展,主要体现在高发遗传性疾病单病种筛查方面,如地中海贫血、遗传性耳聋等。然而,与国际先进水平相比,在筛查范围、技术标准、公众认知度及遗传咨询服务方面还存在一定差距。我国需进一步加强扩展性携带者筛查的研究投入,提升公众对遗传病筛查的理解,改善遗传咨询服务,制定相关政策和标准,以期缩小与国际先进水平的差距,为遗传病的预防和管理提供更为有效的支持。

### 5 社会经济学效益

携带者筛查作为一项公共健康策略,能够通过加强健康教育,提高公众对MLD的认识,促进家庭主动管理疾病的遗传风险。通过减少疾病发生,降低医疗和护理的长期支出,缓解公共卫生系统的经济压力,实现医疗和经济资源的优化配置,增强公共健康体系的可持续性。

### 6 小结

MLD作为一种罕见的遗传性白质脑病,致残致死率高,有效降低MLD患儿出生率是预防该病的主要措施。携带者筛查通过一个包括确定目标人群、遗传咨询、知情同意、标本采集、实验室检测、结果解读与决策支持的多步骤程序,能够早期发现MLD携带者,提供生育决策和家庭规划,并通过优生优育有效降低生育MLD患儿的风险,由此减轻个人、家庭及社会的疾病负担。

利益冲突声明:专家组成员均声明无利益冲突。

执笔:李懋(解放军总医院第一医学中心)、解媛媛(中南大学湘雅医院)、杨飞(解放军总医院第一医学中心)、肖波(中南大学湘雅医院)

专家组成员(按专家姓名拼音排序):曹秉振(解放军总医院第一医学中心)、曹鲁泉(济南市妇幼保健院)、曹雅(解放军总医院第一医学中心)、丁凤娟(济南市妇幼保健院)、甘靖(四川大学华西第二医院)、郭元芳(济南市妇幼保健院)、何绵旺(解放军总医院第一医学中心)、胡君

(福建医科大学附属协和医院)、胡凯(中南大学湘雅医院)、蒋海山(南方医科大学南方医院)、蒋宇林(北京协和医院)、李博志(解放军总医院第一医学中心/陆军第八十集团军医院)、李改杰(济南市妇幼保健院)、李若彤(济南市妇幼保健院)、李育霖(济南市妇幼保健院)、梁德生(中南大学)、刘超荣(中南大学湘雅医院)、龙泓羽(中南大学湘雅医院)、龙莉莉(中南大学湘雅医院)、卢彦平(解放军总医院第一医学中心)、路新国(深圳市儿童医院)、罗蓉(四川大学华西第二医院)、马晓晨(济南市妇幼保健院)、孟岩(解放军总医院第一医学中心)、彭莹(湖南省妇幼保健院)、沈定国(解放军总医院第一医学中心)、孙彬彬(解放军总医院第五医学中心)、孙萌(济南市妇幼保健院)、唐薇婷(中南大学湘雅医院)、田丽萍(济南市妇幼保健院)、王华(湖南省儿童医院)、王岩(解放军总医院第一医学中心)、吴丽文(湖南省儿童医院)、杨光(解放军总医院第一医学中心)、游艳琴(解放军总医院第一医学中心)、于生元(解放军总医院第一医学中心)、余雯贤(湖南省妇幼保健院)、赵博文(济南市妇幼保健院)、赵红(解放军总医院第一医学中心)、赵燕(济南市妇幼保健院)、郑卉(南方医科大学南方医院)、周罗(中南大学湘雅医院)、邹卉(济南市妇幼保健院)

### 参 考 文 献

- [1] LAMICHHANE A, ROCHA CABRERO F. Metachromatic leukodystrophy[M]//StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
- [2] VAN RAPPARD DF, BOELEN JJ, WOLF NI. Metachromatic leukodystrophy: disease spectrum and approaches for treatment [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2015, 29(2): 261-273.
- [3] HEIM P, CLAUSSEN M, HOFFMANN B, et al. Leukodystrophy incidence in Germany[J]. Am J Med Genet, 1997, 71(4): 475-478.
- [4] HEINISCH U, ZLOTOGORA J, KAFERT S, et al. Multiple mutations are responsible for the high frequency of metachromatic leukodystrophy in a small geographic area[J]. Am J Hum Genet, 1995, 56(1): 51-57.
- [5] ZLOTOGORA J, GIESELMAN V, VON FIGURA K, et al. Late infantile metachromatic leukodystrophy in Israel[J]. Biomed Pharmacother, 1994, 48(8/9): 347-350.
- [6] KOTO Y, SAKAI N, LEE Y, et al. Prevalence of patients with lysosomal storage disorders and peroxisomal disorders: a nationwide survey in Japan[J]. Mol Genet Metab, 2021, 133(3): 277-288.
- [7] DUARTE AJ, RIBEIRO D, OLIVEIRA P, et al. Mutation frequency of three neurodegenerative lysosomal storage diseases: from screening to treatment?[J]. Arch Med Res, 2017, 48(3): 263-269.
- [8] HENNEMAN L, BORRY P, CHOKOSHVILI D, et al. Responsible implementation of expanded carrier screening[J].

- Eur J Hum Genet, 2016, 24(6): e1-e12.
- [9] GREGG AR, AARABI M, KLUGMAN S, et al. Screening for autosomal recessive and X-linked conditions during pregnancy and preconception: a practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [J]. Genet Med, 2021, 23(10): 1793-1806.
- [10] SHAIMARDANOVA AA, CHULPANOVA DS, SOLOVYEVA VV, et al. Metachromatic leukodystrophy: diagnosis, modeling, and treatment approaches[J]. Front Med (Lausanne), 2020, 7: 576221.
- [11] GIESELMANN V, KRÄGELOH - MANN I. Metachromatic leukodystrophy: an update[J]. Neuropediatrics, 2010, 41(1): 1-6.
- [12] GOMEZ-OSPINA N. Arylsulfatase A deficiency[M]//ADAM MP, FELDMAN J, MIRZAA GM, et al. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993.
- [13] CESANI M, LORIOLI L, GROSSI S, et al. Mutation update of ARSA and PSAP genes causing metachromatic leukodystrophy [J]. Hum Mutat, 2016, 37(1): 16-27.
- [14] WU SF, HOU M, ZHANG Y, et al. Chinese cases of metachromatic leukodystrophy with the novel missense mutations in ARSA gene[J]. J Mol Neurosci, 2021, 71(2): 245-251.
- [15] NARAYANAN DL, MATTA D, GUPTA N, et al. Spectrum of ARSA variations in Asian Indian patients with Arylsulfatase A deficient metachromatic leukodystrophy[J]. J Hum Genet, 2019, 64(4): 323-331.
- [16] CHEN L, YAN HF, CAO BB, et al. Identification of novel ARSA mutations in Chinese patients with metachromatic leukodystrophy[J]. Int J Genomics, 2018, 2018: 2361068.
- [17] 张春燕, 田亚平. 单基因病扩展性携带者筛查研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2021, 42(2): 212-215, 228.
- [18] SANTHANAKUMARAN V, GROESCHEL S, HARZER K, et al. Predicting clinical phenotypes of metachromatic leukodystrophy based on the arylsulfatase A activity and the ARSA genotype? Chances and challenges[J]. Mol Genet Metab, 2022, 137(3): 273-282.
- [19] STROBEL S, HESSE N, SANTHANAKUMARAN V, et al. Optimization of enzyme assays to enhance reliability of activity measurements in leukocyte lysates for the diagnosis of metachromatic leukodystrophy and gangliosidoses[J]. Cells, 2020, 9(12): 2553.
- [20] LAUGWITZ L, SANTHANAKUMARAN V, SPIEKER M, et al. Extremely low arylsulfatase A enzyme activity does not necessarily cause symptoms: A long-term follow-up and review of the literature[J]. JIMD Rep, 2022, 63(4): 292-302.
- [21] 朱若男, 胡爽, 时盼来, 等. 9种常染色体隐性遗传病携带者筛查在单基因病一级预防中的应用[J]. 中华医学遗传学杂志, 2023, 40(5): 624-628.
- [22] 张芳, 谭建新, 邵彬彬, 等. 单基因隐性遗传病扩展性携带者筛查的遗传咨询[J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(4): 280-283.
- [23] CHEN HY, LIN SY, SHIH JC, et al. Changing the standardised obstetric care by expanded carrier screening and counselling: a multicentre prospective cohort study[J]. J Med Genet, 2024, 61(2): 176-181.
- [24] 李根瑞, 廖戎, 赵子高. 生殖遗传携带者筛查中遗传咨询的最新进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2023, 31(8): 1731-1736.
- [25] 徐西林, 何文斌, 王莹, 等. 中国人群21种遗传代谢病的孕前携带者筛查研究[J]. 中华医学遗传学杂志, 2022, 39(3): 269-275.
- [26] JOSEPHI - TAYLOR S, BARLOW - STEWART K, SELVANATHAN A, et al. User acceptability of whole exome reproductive carrier testing for consanguineous couples in Australia[J]. J Genet Couns, 2019, 28(2): 240-250.
- [27] 谭丽, 赵培娟, 齐超凡, 等. 孕前扩展性携带者筛查在中国汉族育龄人群中的应用价值[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2023, 43(7): 713-717.
- [28] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Genetics. Committee Opinion No. 690: carrier screening in the age of genomic medicine[J]. Obstet Gynecol, 2017, 129(3): e35-e40.
- [29] 庄彩霞, 蒋宇林, 刘俊涛. 单基因病携带者筛查研究进展[J]. 生殖医学杂志, 2019, 28(11): 1365-1370.
- [30] 中华人民共和国卫生部. 卫生部关于印发《新生儿疾病筛查技术规范(2010年版)》的通知: 卫妇社发[2010]96号[EB/OL]. (2010-12-01)[2023-03-10]. <http://www.nhc.gov.cn/fys/s3585/201012/170f29f0c5c54d298155631b4a510df0.shtml>.
- [31] 中华人民共和国卫生部医政司. 卫生部办公厅关于印发《医疗机构临床基因扩增管理办法》的通知: 卫办医政发[2010]194号[EB/OL]. (2010-12-10)[2023-03-10]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=49981>.
- [32] EDWARDS JG, FELDMAN G, GOLDBERG J, et al. Expanded carrier screening in reproductive medicine—points to consider: a joint statement of the American College of Medical Genetics and Genomics, American College of Obstetricians and Gynecologists, National Society of Genetic Counselors, Perinatal Quality Foundation, and Society for Maternal-Fetal Medicine[J]. Obstet Gynecol, 2015, 125(3): 653-662.

责任编辑: 龚学民