

美国临床基因检测后遗传咨询的原则与实践

陈锦云 向碧霞 孙骅 时伟丽 赵怡如 沈璐✉ 祁鸣✉

中华医学遗传学杂志, 2019,36(1) : 92-98. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2019.01.012

摘要

临床基因检测后的结果需告知受检方。为确保受检方能够正确领悟检测结果的意义，检测后的遗传咨询必不可少。咨询的方式、对象、执行者和内容因受检者的情况、检测的项目以及结果而异，但遗传咨询的伦理原则和实践宗旨不变。在美国，遗传咨询行业已经成熟。本文将介绍美国临床基因检测后遗传咨询的宗旨并详细解析其在各种情况下的应用，以期为中国遗传咨询行业的规范化发展提供启示。

引用本文: 陈锦云, 向碧霞, 孙骅, 等. 美国临床基因检测后遗传咨询的原则与实践 [J]. 中华医学遗传学杂志,2019,36(1): 92-98. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2019.01.012

扫 描 看 全 文



正文

作者信息

English Abstract

评论

相关资源

基金 0 关键词 4

阅读 140 评论 0

引用 | 论文 | 视频



版权归中华医学会所有。
未经授权，不得转载、摘编本刊文章，不得使用本刊的版式设计。
除非特别声明，本刊刊出的所有文章不代表中华医学会和本刊编委会的观点。



1 背景

遗传咨询贯穿于整个遗传检测的过程，是为受检者和家属服务不可或缺的组成部分，而基因检测后的遗传咨询则是该过程最重要的一步，因为让受检者知晓检测的结果是基因检测的最终目的，也是连接下一步诊疗和预防的必要环节。随着全基因组和全外显子组检测越来越多地被应用于临床诊断，基因检测的结果日趋复杂，遗传咨询的作用也愈发重要。基因检测后的遗传咨询和检测前的咨询相得益彰，均遵循趋利、避害、公平、自主四大伦理学原则。在检测前的遗传咨询中，需充分讨论检测的临床指征、检测项目、风险和收益、检测技术的局限性、可能的检测结果(阳性、阴性、不确定、意外发现等)、检测所需的时间、费用、对亲属的影响、对保险的影响、可能造成的歧视、隐私的保护、相关的法律等，具体参见《美国临床基因检测前遗传咨询之要点》。受检方有权基于个人的价值取向和需求接受或拒绝基因检测。若受检方在完全知情的情况下决定进行基因检测，则应在检测前即安排好后续的检测后遗传咨询。检测后咨询的主要目的是使受检者正确领会检测结果的意义，从而能对下一步的诊疗和预防措施作出知情选择。检测后咨询的对象、方式和内容在不同的场合下不尽相同。尽管遗传检测的结果属于个人隐私，但对其亲属也有意义，因此将遗传信息告知有高危遗传风险的亲属将涉及法律和道义。由于检测结果不仅对患者后续的临床护理和管理具有指导意义，还可能影响其亲属，因此检测后的遗传咨询应该从患者的利益出发，根据其家庭的实际情况和检测结果的意见



- 1 背景
- 2 基因检测后遗传咨询的要点和指导方针
 - 2.1 咨询方式
 - 2.2 咨询对象
 - 2.3 咨询者
 - 2.4 咨询的过程
 - 2.4.1 咨询前
 - 2.4.2 咨询时
 - 2.4.3 咨询后
 - 2.5 心理方面的考量

图1 症状测试(儿童/成人)遗传咨询流程图



提纲



图表



PDF



顶部



A⁺



A⁻

义来决定咨询的形式与内容。因此，建立标准化的检测后遗传咨询的指导方针非常重要。美洲华人遗传学会特组织我们撰写此文，介绍美国遗传检测后咨询的指导方针及其在产前、儿科、成人遗传检测和筛查等方面的应用，具体如下。

2 基因检测后遗传咨询的要点和指导方针

2.1 咨询方式

临床基因检测后的遗传咨询包括面谈、电话和邮件等方式。采取何种方式主要取决于受检方的利益以及结果的复杂性。大多数医疗机构均以面谈的形式提供检测后咨询，并将在咨询结束后函寄检测报告和咨询讨论总结。由于咨询师有必要深入讨论受检者的状况、临床管理和随访计划，面谈同时将有利于咨询双方交流意外发现。此外，面谈时咨询师能够依靠察言观色来评估受检方的心理需求和对结果的看法。电话咨询可用于告知简单检测的阴性结果，其优点包括为咨询双方提供便利，减轻压力，减少受检方等待的时间及随之而来的焦虑，同时能够普及遗传咨询服务。其局限性则包括无法评估非语言线索、无法借助眼神来传达信息、通话期间的外部干扰、保密问题、以及咨询服务的收费问题等。尽管如此，当咨询师凭临床经验能够根据受检方的受教育程度、心理需求及其对遗传学的认知来确定合适的咨询对象时，电话咨询也适用于临床^[1,2]。无论选择何种咨询方式，咨询师均应清晰、客观、无偏见地传达检测结果。解释检测的结果对于护理诊疗预后的意义，提出进一步评估和健康管理的选择，并告知其可利用的资源。

2.2 咨询对象

向谁提供咨询将主要取决于受检者的身份以及检测的目的。在儿科遗传诊断中，受检者为未成年人，基因检测结果通常会传达给父母或法定监护人。若受检者有智力障碍，检测结果应告知受检者的法定监护人。若受检者为有认知和自主决策能力的成年人，则应直接告知受检者。有认知能力的成年受检者可享有完全的自主来决定是否与亲属分享结果。在未获得成年受检者或授权代理人的准许之前，咨询师不得向他人泄露检测的结果。

2.3 咨询者

遗传咨询一般由临床遗传医师或者遗传咨询师来负责向受检者提供，遗传检测后咨询最好由提供检测前遗传咨询的同一咨询师来完成。尽管简单的检测结果可由普通医师或护士转达，若普通医务人员对遗传咨询不擅长，则应转诊至临床遗传医师或遗传咨询师，才更有利于确保最佳的诊疗护理。

2.4 咨询的过程

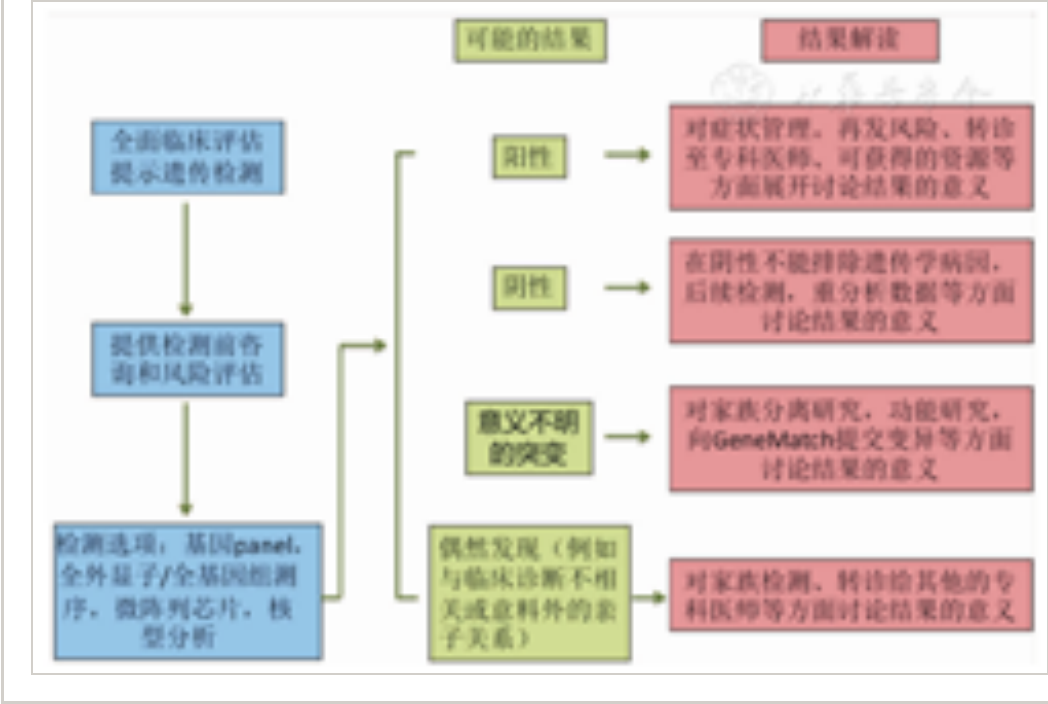
2.4.1 咨询前

咨询师应充分做好以下准备：(1)知道如何解读结果并作出适当的安排；(2)仔细审查基因检测的结果，消除对结果的任何疑问，结合受检者的临床表型分析结果，并评估检测结果是否能够解释受检者的临床表型。这可能需要全面审查患者的病史、家族史、影像学数据、代谢检测和其他相关的检测结果；(3)列出咨询的提纲，涵盖咨询重点；(4)预计任何可能的咨询挑战(如意外结果、家庭关系紧张等)，并准备好对策；(5)准备好给受检方的材料(如致受检者的概述信、背景知识、相关资源/病友支持组织、检测报告等)。

遗传检测的结果多种多样，可能为阳性、阴性或不确定。所报告的遗传变异可能致病或意义不明，尤其是基因组和外显子测序。除可能解答检测初衷的主要结果外，还可能有一次要和意外发现。若发现已知致病基因中存在致病变异，需要搜索GeneReview、OMIM和PubMed等查阅文献^[3,4,5]，以了解详细的该基因与疾病的关系、基因型－表型的相关性、症状的管理措施、亲属患病的风险评估等。基于这些信息，再了解转诊部门的联系方式以及其他有助于受检方的资源。对于不完全外显和表型差异较大的基因，应准备进一步详细询问家族史，以确定基因检测的结果是否与受检者的表型相符。应考虑是否进行后续的检测，例如用不同的方法确认检测结果、进行皮肤活检和代谢生物标志物检测等，以获得更多的证据来明确检测结果的临床意义。若发现致病性不明的变异，应考虑建议对亲属进行基因检测和家族共分离分析。咨询师应与检测实验室联系，在咨询前讨论这方面的问题。此外，搜索ClinVar^[6]、GnomAD^[7]、HGMD^[8]、PubMed文献检索^[5]和UCSC基因组浏览器^[9]等数据库，对检出的变异作进一步的审查也会有所帮助。若基因和疾病的关联未明或变异的临床意义未明，咨询师也可以考虑将该基因或变异提交给GeneMatcher^[10]，以便找到世上有同一基因变异的其他人和家庭(图1)。这样咨询师就能够更多地了解新的基因，并让受检方感觉不那么孤立无助。意义未明的结果可能使受检者和家属感到困惑，应准备建议其咨询医学专家或心理健康专家。



图1 症状测试(儿童/成人)遗传咨询流程图



2.4.2 咨询时

咨询师应按事先准备的要点，逐一用通俗易懂的语言进行咨询。例如，检测结果显示患儿携带*SMN1*基因的纯合缺失，证实了脊髓性肌萎缩症的临床诊断。咨询师应给予受检方自由的空间和时间做出回应并表达其情绪和反应。在此过程中，咨询师应本着专业的态度同情受检方，承认并证实其感受。咨询师应介绍与检测结果有关的遗传信息，为受检者和家属提供心理支持和可获得的资源。咨询师评估受检者和家属对检测结果解释的理解也很重要，因为后者将直接影响后续的医疗管理决策、生育规划选择以及家庭关系处理。例如，次要发现癌症易感性基因如*BRCA1*的致病变异，提示个体比常人有更高的患乳腺癌和卵巢癌的风险。咨询师不仅要告知受检者本人罹患癌症的风险，还要讨论其亲属可能患病风险，并且鼓励受检者同高风险亲属分享结果。在通常情况下，可告知受检者有道义通知有风险的亲属，但由于自主性和保密性，向其家庭成员披露检测的结果存在伦理问题，咨询师可向机构内的伦理和法律团队寻求帮助支持和指导^[11,12]。

2.4.3 咨询后

咨询师应制定一个有助于受检方进行健康管理的随访计划，这可能包括：(1)向受检方提供咨询内容的摘要；(2)提供针对受检方的科普信息和资源；(3)推荐专家门诊并提供关于如何预约的信息；(4)提供联系方式，以便回答受检者在咨询后可能存留的任何问题。

2.5 心理方面的考量

研究表明，基因检测和结果解读均可能产生重大的心理影响，而后者则受到若干因素的影响，包括疾病和检测类型(儿科/产前/癌症)、受检方的遗传学背景知识、医患关系以及受检方的心理状态等。例如，收到产前检测阳性结果的父母可能产生相当程度的焦虑和情绪负担。由于对胎儿健康和发育的不确定性，将使决策过程变得复杂。而儿科环境中的阳性结果则可能结束一个家庭长期悬而未决的求诊历程，从而减轻一些心理压力。反之，若诊断不明确，则可能引起部分家庭的焦虑和抑郁。此外，即使确诊，由于可能获得的疾病相关信息有限，以及在类似情况下无法与其他家庭成员取得联系，一些家庭仍可能表达沮丧和孤立感^[13,14]。上述情况正随着基因检测技术的迅速发展和临床应用的逐渐普及而日益变得复杂。由于全面的检测技术更可能检出临床意义不明确的变异和/或与检测初衷无关的意外发现，这些结果可能给受检方带来更大的心理压力，尤其是对于支持系统和应对机制有限的个人，而咨询师以通俗易懂的方式向受检方解释检测结果的难度也随之增加。因此，需要为受检方提供更多的资源和支持，并制定适当的随访计划，例如，过一段时间后对变异进行重新分析，使受检方有望在不远的将来明确潜在的病因。这些做法将有助于缓解受检方的焦虑和压力。成功的检测后遗传咨询应建立在谨慎的检测前遗传咨询的基础之上。良好的检测前咨询能够帮助受检方为可能的结果做好心理准备，并建立与检测相关的现实期望，因此将有助于其更好地获得和接受所有必要的信息。

3 产前诊断性和筛查性遗传检测后的遗传咨询

3.1 无创产前筛查

无创产前筛查(Noninvasive Prenatal Screening, NIPS)检测后的咨询有两个重点：(1)强调NIPS是筛查而非诊断。阳性筛查结果仅提示有必要通过侵入性检测来确诊。应告知受检者侵入性检测的选项，包括绒毛取样和羊膜腔穿刺术。由于阳性筛查结果可能引起相当程度的焦虑，咨询师应给予受检方充分的时间作出反应和后续的决策；(2)NIPS仅检测非整倍体，包括13三体、18三体、21三体和性染色体异常，而无法筛出所有的染色体变异。阴性结果仅表明几率降低但无法完全排除胎儿携带这类染色体异常的风险^[15]。

3.2 侵入性产前诊断基因检测后的遗传咨询

通过侵入性的绒毛膜取样术或羊膜腔穿刺术的羊水微阵列或染色体核型分析通常适用于胎儿基因异常风险增加的夫妇。检测方法包括染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)、荧光原位杂交、传统的核型分析、新一代高通量测序等。阳性结果将为临床确诊提供依据。一经检出应立即敦促受检方赴约接受遗传咨询。咨询时咨询双方将讨论结果的临床意义，使受检方在充分理解结果及其对胎儿的影响后对是否继续妊娠作出决定。咨询师应为受检方提供准确的信息，包括胎儿的健康和发育的预后、长期管理的前景和下一胎的再发风险等，并建议其知会有风险的亲属，特别是那些疑似有症状者，可建议其接受基因检测。CMA阳性的结果可能引起的具体咨询问题包括发现可能的并发症或尚未出现的症状，具体参见之前有关心理支持方面的内容。阴性结果则表明在检测分辨率范围内未检测到染色体异常，尽管这并不能完全排除潜在的遗传学病因，但能够部分减轻夫妇的焦虑，只是同样可能使其被不确定性所困扰。在产前，由于检测结果可能影响夫妇决定是否继续或终止妊娠，告知意义不明确的变异尤具挑战性。在与家人详细讨论结果之前，重要的是首先确定在胎儿中鉴定的变异是新发突变还是遗传自亲代。若变异来自健康的父母，则更可能为良性，但仍需要指出其他可能，比如表型差异、不完全外显等。若检出新发突变，咨询师则应事先评估该发现是否与表型相关。若有必要，咨询时可建议孕妇进行额外的测试如胎儿成像或超声心动图等，以获得更多的诊断证据。咨询师在解释新发突变时，还应考虑非亲生关系的可能性。实验室对新发突变意义的解读将有赖于对亲子关系的正确识别。由于后者涉及个人隐私，这一敏感问题可以与家庭或母亲单独商讨^[16,17]。

4 儿童遗传检测后的咨询

儿童的年龄跨度大，从新生儿到开始向成人过渡的青少年阶段，这一阶段的遗传性疾病则包罗万象并且有其鲜明的特点。因此，对遗传学信息的阐释和后续工作也有其独特之处。与产前和成人的遗传检测后咨询不同，儿童遗传学检测结果的发送和咨询对象绝大多数为儿童的家长。然而，在儿童达到一定的年龄和理解力以及自我心理调节能力的情况下，应当将儿童本人也纳入到咨询对象的范围。到了青少年阶段，咨询对象则逐渐转换成青少年本人，并且开始强调应当像对待成年人一样尊重青少年的遗传学隐私。

4.1 新生儿筛查

新生儿筛查已被普遍应用于遗传代谢病的筛查，并且与每个家庭息息相关。无论其家族遗传史如何，每个新生儿都将得到筛查。美国各州的新生儿筛查项目可在网上查询^[18]。新生儿筛查的主要内容是发现对儿童生长发育和健康影响巨大的先天性遗传代谢病，以创造早期干预的机会，以改善疾病的预后和儿童的未来。咨询内容又分为筛查阳性结果的咨询和验证阳性结果的咨询，前者对遗传咨询师更具有重要性和挑战性^[19]。获得初筛阳性结果之后的咨询主要是为家长介绍相关疾病，非常重要的一点就是，应强调"这是一项筛查，只有在验证检测的结果后方能确诊"。由于在验证结果出来之前，患有代谢病的婴儿业已存在发生代谢危象(如低血糖、酸中毒、高血氨等)、严重的机会感染(如严重的联合免疫缺陷病)、或面临引发疾病的风险(例如G6PD缺乏)，患者可能需要立即开始接受干预治疗，包括住院治疗、特殊配方的饮食和药物治疗、血液透析、以及进一步的检测等。此时的咨询也可能只是进行宣教，指导临床观察和需要就医的注意事项。许多代谢性疾病均可通过及时喂养来预防代谢危象。咨询师可以向家长提供紧急救援信作为一种良好的沟通工具，其内容应包括婴儿的疾病和代谢危象的简述，急诊需要的紧急通道，需要进行的检测和紧急处理方案，以及临床遗传学家的联系方式等。在儿童发生危及生命的代谢危象时，对这个疾病不甚了解的急诊室医师或者普通的儿科医师可以迅速获得信息，进行及时的干预，同时联系遗传学家以避免病情的恶化。这类疾病对家庭而言是从未有过的令人意外的消息，因此在咨询中年轻的父母将经历巨大的焦虑。咨询师的主要任务就是用通俗易懂的语言来帮助父母了解疾病和对未来进行预期，提供充分的机会来回答家长的问题，表达与家长长期合作、保护儿童、提供资源以及改善预后的愿望。新生儿筛查的一项重要内容是听力筛查。对听力缺陷婴儿进行遗传学检测可以帮助明确其病因，但不应为等待基因检测的结果而影响或者推迟家庭以及医师对儿童的听觉和语言发育进行早期干预。

4.2 全方位发育落后、智力发育迟缓和孤独症

这类疾病是儿科常见的需要应用遗传学检测的类型，其本身复杂的遗传学背景和临床表现的异质性令这类检测后的咨询非常具有挑战性^[20,21]。检测后咨询与检测前咨询互相呼应，有针对性地回答检测前提出的问题。基因检测的结果可分为3类。第一类结果是检出了具有诊断价值的遗传学变异，并且可以籍此进行医学干预以改善预后。第二类结果是检出了明确的可解释病因的遗传变异，但现有的干预非常有限，例如对于具有明确致病意义的染色体病(21三体、猫叫综合征)、拷贝数变异(Chr22q微缺失综合征)、甲基化异常(Prader－Willi syndrome, PWS)或单基因突变(如*SHANK3*突变引起的孤独症症候群)。最常见者是最后一类结果，即无法明确遗传学病因甚至无法估算患病风险。第一类检测结果的咨询无疑既有挑战性又令人兴奋。应尽快安排检测后的遗传咨询、传递信息并明确家长对预后的期待以及治疗目标。之后可以尽快与相应的专科医师沟通转诊。例如，某些酶缺陷引起的中枢神经系统溶酶体储积病可以

通过酶的替代治疗[目前已用于Gaucher病、Fabry病、粘多糖贮积症(I、II、IV型)以及Pompe病等，鞘膜内酶替代尚在研究中]、干细胞移植等方法进行早期干预以改善预后。然而，无论是哪一种情况，特别是后两种情况(无有效的干预措施或病因不明)，组织一个多学科合作的团队来管理具有不同程度的缺陷的儿童的健康与发育，使其适应社会至关重要。事实上，在检测前咨询时就应当提出这样一个目标。对于一个典型的全方位发育落后的儿童，多学科团队将包括处理各种合并症的科室，如心脏科处理先天性心脏病；泌尿科纠正尿路生殖系统畸形；消化科和营养师处理喂养(经皮胃管或者胃食管，特殊饮食)和便秘(几乎每个患儿都有的症状)；神经科控制癫痫；神经发育科检测发育，改善肌张力(巴氯酚)等；脊柱外科和骨科处理继发性的脊柱侧弯，髋关节脱位和放置巴氯酚泵；神经外科处理脑积水和进行癫痫手术；康复科的全方位评估和护理，以帮助患者获得充分的理疗(包括轮椅等)和职业治疗，以提高其各项适应力和生活技能(包括获得驾照等)。语言治疗和帮助改善行为的心理学家是孤独症治疗的核心，他们和精神科医师一起帮助患儿和家庭共同处理焦虑、抑郁、自杀风险，长期心理行为修饰，并随时为这些家庭提供支持和资源。将这类家庭介绍到这类疾病的病友团体以获得支持也是非常重要的一项咨询内容。总之，这类最有挑战性的儿科疾病的检测后咨询的宗旨是保护儿童，提供知识和资源，改善其生活质量，并帮助这些家庭获得快乐。

4.3 儿童神经肌肉病基因检测后的咨询

神经肌肉类疾病在儿童遗传病中也占有相当的比例，具体包括各种肌营养不良(杜氏－贝克氏肌营养不良、强直性肌营养不良)、脊髓性肌肉萎缩症、Charcot－Marie－Tooth或进行性外周神经性腓骨肌萎缩症、线粒体肌病和代谢性肌病、Friedrich共济失调等。这类患儿常有家族史，同时又是一个渐进的过程，可能对智力也有一定的影响，尽管大多数患者并无严重的智力缺陷。因此对患儿和家庭而言具有非常大的创伤和压力^[22]。例如，脊髓性肌萎缩症目前尚非广泛开展的新生儿筛查项目。遗传学确诊对高度疑似为婴儿型脊髓性肌萎缩症患者的预后、药物治疗和早期干预意义重大^[23]。在遗传咨询中，应针对不同的遗传变异类型来讨论靶向药物(Nusinersen)的治疗指征、价值以及风险。同时，除神经科医师外，这类疾病的多学科合作的内容包括呼吸科医师联合呼吸治疗师(处理气道清理、呼吸系统的康复、呼吸支持的时机、机会感染和慢性炎症的药物干预等)、心脏专家对心肌衰竭的评估和干预、预防性呼吸道疾病的疫苗接种、康复科的智能电脑以配合头部运动受限的患儿与社会沟通以及参与的学校教育等。此外，疼痛专家对患者疼痛的评估、治疗选择以及家庭支持也是一项重要的内容。

4.4 青少年携带者筛查的咨询

并不推荐在临床上对无症状儿童进行致病变异携带情况的筛查^[24]。尽管有研究表明家长有兴趣知道未成年子女的携带者状态^[25]，有些家长对无家族史无症状儿童进行明确致病变异携带状态检测持反对态度，以避免不必要的焦虑和歧视^[26]。上述意见得到美国儿科医生协会的认同和尊重^[27,28,29,30]。然而，对于已有患儿的家庭，家长有检测其他无症状子女携带者状态的要求^[31]。另外，对于有遗传病家族史的青少年，可将其转诊至成人科室。当青少年考虑今后建立家庭之时，是讨论致病基因筛查以及解释携带者状态的合适时机。比如在美国进行镰状细胞贫血已经纳入新生儿筛查^[32]，由于这是一种极度恶性的血液系统疾病，目前只有干细胞移植可以治愈此病，但也会伴随痛苦的并发症。对于是否报告携带者状态尚有争议^[33]。对于发病率不很高的常染色体隐性遗传病，最有效的方式仍是避免近亲婚配。至于是否依赖携带状态来指导青少年未来的家庭建立和生育后代，需要取决于疾病的类型和伦理学。对于青少年携带状态的遗传咨询，由于遗传信息是敏感的信息，应该绝对保证青少年的隐私。

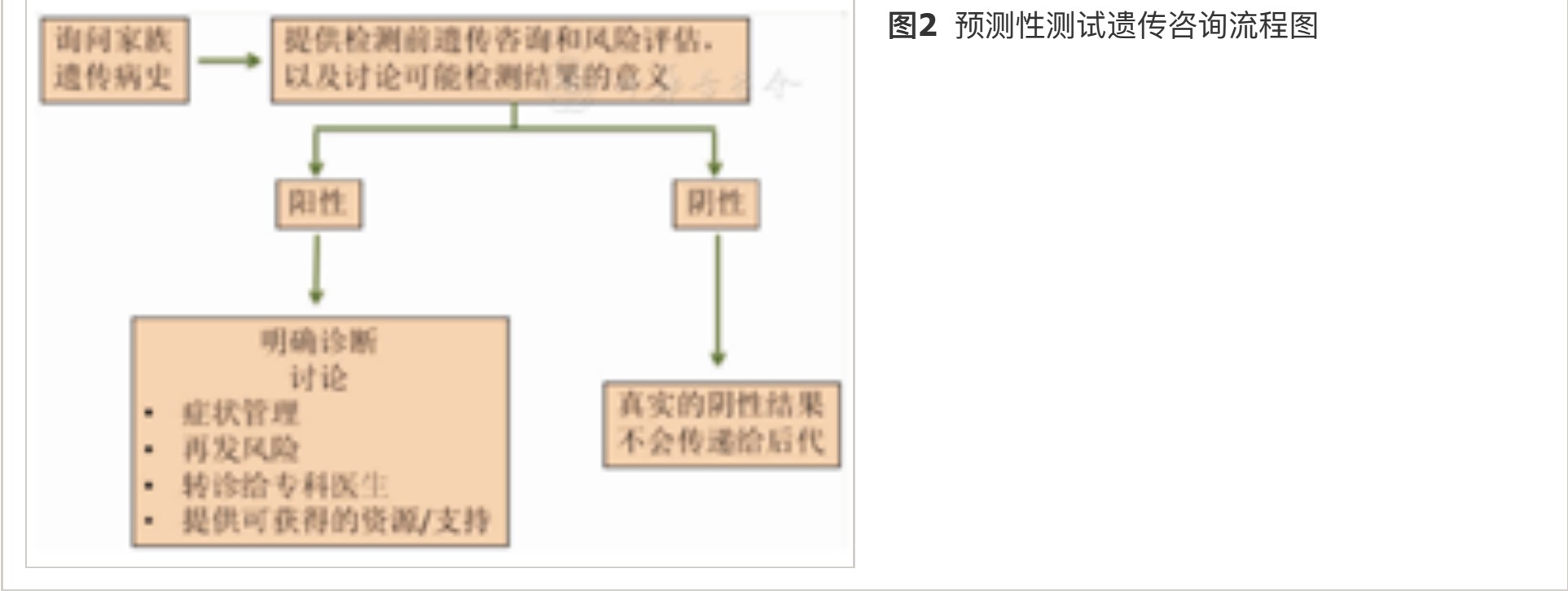
5 成人遗传检测后的遗传咨询

5.1 成年遗传病患者基因检测后的遗传咨询

成年遗传病患者基因检测后的咨询与儿童遗传病基因检测后咨询类似，但有若干差别。首先，咨询对象从家长变为本人，因此表述方式应顾及患者的感受。其次，成年患者的检测目的可能不限于诊断和治疗，因此需要细心了解患者进行基因检测的动机和目的，帮助其解决最迫切的问题。例如，患者可能更想了解后代的患病风险。再者，若患者有要求，则需要解释有关成年遗传病的次要和意外发现。

5.2 成人症状前基因检测后的遗传咨询

症状前基因检测是指对有遗传病家族史但未发病者的检测，以期通过检测结果预测其患病的风险。这类咨询的重点应根据所涉及的病是否可治而异。若存在有效的治疗方法，则检测后咨询需注重解释基因变异的临床意义和预后，包括治疗的适用性和成功率，并推荐可治疗该病的医疗机构(图2)。若现有手段尚不能根治相关疾病，例如亨廷顿舞蹈病，则需要在检测前咨询充分告知其情况，并做好受检者的心理评估。只有判断受检者有心理承受力接受任何结果并仍然要求检测的情况下，方可进行检测。但在检测后咨询揭晓结果前，需再次提醒受检者知道结果的利弊和可能造成的心理压力。在确认受检者仍要求知晓检测结果，并有相应的支持体系为后盾的前提下才能告知。



6 携带者检测后的遗传咨询

携带者是指携带隐性遗传病的杂合致病变异者。由于另一条染色体上的等位基因为正常，携带者本人并无患病风险，但生育下一代患病的风险较常人高。因此，携带者检测的目的通常是育龄夫妇希望生育健康后代和为后代的健康生产与养育做准备。最常见的检测方式是直接检测是否携带家族中已知的致病基因变异。在未知家族变异的情况下，携带者通常是由携带者筛查所发现的。筛查的范围一般涉及多个基因，包括一些人群中常见的遗传病和严重致死、致残、影响寿命和生活质量的遗传病。随着高通量基因检测的临床应用，携带者的信息也可能是某些高通量检测的意外发现。对家族已知变异的携带者检测可确定遗传风险。携带者检测可在不同的时期进行，带来的影响与意义也随之有所差别。婚前携带者筛查结果对择偶和组织家庭有影响。孕前携带者筛查对生育、植入前基因检测和胎儿产前基因检测有指导意义。产前携带者筛查对胎儿产前基因检测和围产期护理有指导意义。不同的检测方式得出的结果在检测后的咨询侧重不同(表1)。

表1 不同检测类型的检测后遗传咨询要点			
检测类型	阳性结果	阴性结果	不确定结果
无创产前筛查	建议验证结果	剩余风险估算	解释方法的局限性
侵入性产前遗传检测	胎儿患病风险评估,胎儿发育监测预后	剩余风险估算	视情况建议是否进一步进行检测和分析
新生儿遗传病筛查	建议验证结果,对症紧急治疗	剩余风险估算	视情况建议是否进一步进行检测和分析
儿童遗传病检测	相关疾病解释,建议转诊,亲属风险估算	剩余风险估算	视情况建议是否进一步进行检测和分析
成人遗传病检测	相关疾病解释,建议转诊,亲属风险估算	剩余风险估算	视情况建议是否进一步进行检测和分析
家族已知变异检测	患病风险估算	剩余风险估算	无
携带者筛查	相关疾病解释,生育风险解释	剩余风险估算	无可奉告
意外发现	确定是否要求相关疾病解释,生育风险解释	无可奉告	无可奉告

表1 不同检测类型的检测后遗传咨询要点

由于接受携带者检测的通常是有认知能力的育龄成年人，检测后咨询一般与受检者单独进行。若受检者要求，可尊重其意愿，让其配偶或其他家属陪同，但在揭晓结果前需要提醒其隐私权。

对有家族史的受检者，最有效的方法是检测是否携带家族已知的致病变异。这些变异是通过对家族中患者进行基因诊断而得知的。由于是已知变异检测，结果只有"阳性"(即携带家族致病变异)和"阴性"(即未携带家族致病变异)两种。若结果为阳性，则应注重解释遗传风险。由于是家族已知疾病，受检者可能已经比较了解，而且关于疾病和所测基因的背景知识应该已在检测前咨询时讨论过。此时仅需要评估一下受检方的理解，必要时再加以补充和解释。若结果为阴性，则必须提醒检测方法的局限性，告知其未携带家族变异并不代表没有遗传风险，并告知其剩余风险。若男女双方均进行过相同基因的检测，且愿意让对方知道结果，则能对其下一代患病概率做出较为准确的估算。否则，在对方携带结果各种不同假设的前提下，给出相应的风险估算。若有较高风险生育患严重遗传病的后代，同时有植入前检测或产前检测的需求，可建议其到相应的生殖中心和妇产中心进行咨询。此外，根据受检者的检测结果，若其他亲属的遗传风险有所变化，可告知受检者，让其根据自己的意愿决定是否告知其亲属。

对于携带者筛查检测项目，结果可能是阳性或阴性。尽管临床实验室有可能检测到临床意义未明的变异，但后者对受检者缺乏直接的临床价值，相反则可能造成不必要的精神负担，因此临床实验室通常将不报告这类结果。若结果为阳性，由于筛查到的基因变异可能同受检者未听说过的疾病相关(尽管在检测前咨询时可能提及，但通常没有时间详细阐述每个待测基因和相关的疾病)。这时，就需要对检测到的基因变异和相关的疾病进行详细的介绍。对于变异则需要通俗易懂地解释所影响的基因、基因的功能、变异的类型、变异的致病性等。对于疾病则应告知其发病率、遗传方式、临床表现、严重程度、病程、治疗管理办法等。解释完后需要了解受检者的理解程度，让其提出问题，再进一步给予说明。之后再给出一些疾病相关的资源和病友组织的信息，以帮助受检者了解更多的信息。在受检者领会变异的临床意义后的咨询同已知变异的情况类似，应给出阳性结果的遗传风险，并告知其检测的局限性和其他疾病的剩余风险，以及其他亲属的遗传风险。

若携带者信息属于其他检测的意外发现，结果只可能是阳性。由于阴性结果以及临床意义未明且与检测初衷无关

的变异不属于意外发现，临床实验室将不报告。由于是意外发现，首先要再次征求受检者的意见是否希望知晓结果。若受检者在检测前咨询时对此已作出了决定，在检测后咨询给出结果前将有必要确认受检者的意愿。若得到肯定的答复，则应告知其阳性结果，解释方式同上述类似。同前两类携带者检测相比，意外发现的携带者本人可能无生育能力或已过了生育年龄。因此意外发现的结果可能对其本人缺乏生育指导意义。若结果提示其直系血亲(父母、子女、兄弟姐妹有50%的可能也是携带者)，受检方可根据自己意愿告知其亲属，必要时可进行家族已知致病变异的携带者检测。

7 总结

遗传咨询贯穿于临床基因检测的全过程。检测前咨询旨在让受检者全方位地了解检测项目，从而对其作出知情选择。检测后咨询则注重告知其检测结果，需考虑到受检者的特点和需求，有针对性地为其诠释检测结果的意义，以便其对后续的诊疗和干预作出知情选择。我们对美国数十年来不断积累修正、行之有效的遗传检测后咨询的指导方针以及在产前、儿科、成人遗传检测和筛查等方面的应用经验作了详尽的介绍。希望能够帮助中国同行了解相关工作的要点和技巧，提高检测后遗传咨询的质量，最终实现将基因检测用于遗传性疾病诊断、治疗、筛查和预防的初衷。

利益冲突

利益冲突 所有作者均声明不存在利益及版权冲突

参考文献

[1] Doughty RC, Ruschman JG, Martin LJ, et al. **Retrospective comparison of patient outcomes after in – person and telephone results disclosure counseling for *BRCA1/2* genetic testing**[J]. Fam Cancer, 2010, 9(2):203-212. DOI: [10.1007/s10689-009-9303-3](#).

[2] Platten U, Rantala J, Lindblom A, et al. **The use of telephone in genetic counseling versus in – person counseling: a randomized study on counselees’ outcome**[J]. Fam Cancer, 2012, 11(3):371-379. DOI: [10.1007/s10689-012-9522-x](#).

[3] **GeneReviews** [◦] **R University of Washington, Seattle; 1993 – 2018**[OL]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>.

[4] Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. **McKusick – Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD)**[OL]. URL: <https://omim.org/>.

[5] **PubMed**[OL]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.

[6] **ClinVar**[OL]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>.

[7] **Genome Aggregation Database (gnomAD)**[OL]. URL: <http://gnomad.broadinstitute.org/>.

[8] Stenson PD, Ball EV, Mort M, et al. **The Human Gene Mutation Database (HGMD^{◦R}): 2003 Update**[J]. Hum Mutat, 2003, 21(6):577-581. DOI: [10.1002/humu.10212](#).

[9] Kent WJ, Sugnet CW, Furey TS, et al. **The human genome browser at UCSC**[J]. Genome Res, 2002, 12(6):996-1006. DOI: [10.1101/gr.229102](#).

[10] Sobreira N, Schiettecatte F, Valle D, et al. **GeneMatcher: A matching tool for connecting investigators with an interest in the same gene**[J]. Hum Mutat, 2015, 36(10):928-930. DOI: [10.1002/humu.22844](#).

[11] Daly MB, Barsevick A, Miller SM, et al. **Communicating genetic test results to the family: a six – step, skills – building strategy**[J]. Fam Community Health, 2001, 24(3):13-26.

[12] Dugan RB, Wiesner GL, Juengst ET, et al. **Duty to warn at – risk relatives for genetic disease: genetic counselors' clinical experience**[J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2003, 119C(1):27-34. DOI: [10.1002/ajmg.c.10005](#).

[13] Rosell AM, Pena LD, Schoch K, et al. **Not the end of the odyssey: parental perceptions of whole exome sequencing (WES) in pediatric undiagnosed disorders**[J]. J Genet Couns, 2016, 25(5):1019-1031. DOI: [10.1007/s10897-016-9933-1](#).

[14] Wynn J, Ottman R, Duong J, et al. **Diagnostic exome sequencing in children: A survey of parental understanding, experience and psychological impact**[J]. Clin Genet, 2018, 93(5):1039-1048. DOI: [10.1111/cge.13200](#).

[15] Fonda Allen J, Stoll K, Bernhardt BA. **Pre – and post – test genetic counseling for chromosomal and**

- Mendelian disorders**[J]. Semin Perinatol, 2016, 40(1):44-55. DOI: [10.1053/j.semperi.2015.11.007](https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.11.007).
- [16] Dugoff L, Norton ME, Kuller JA. **The use of chromosomal microarray for prenatal diagnosis**[J]. Am J Obstet Gynecol, 2016, 215(4):B2-9. DOI: [10.1016/j.ajog.2016.07.016](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.07.016).
- [17] Stosic M, Levy B, Wapner R. **The use of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis**[J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 2018, 45(1):55-68. DOI: [10.1016/j.ogc.2017.10.002](https://doi.org/10.1016/j.ogc.2017.10.002).
- [18] **Baby's First Test**[OL]. URL: <https://www.babysfirsttest.org/>.
- [19] Tucker M. **The current state of genetic counseling and newborn screening: an interview**[J]. Future Sci OA, 2017, 3(3):FSO181. DOI: [10.4155/fsoa-2017-0017](https://doi.org/10.4155/fsoa-2017-0017).
- [20] Moeschler JB, Shevell M. **Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays**[J]. Pediatrics, 2014, 134(3):e903-918. DOI: [10.1542/peds.2014-1839](https://doi.org/10.1542/peds.2014-1839).
- [21] Griesi—Oliveira K, Sertié AL. **Autism spectrum disorders: an updated guide for genetic counseling**[J]. Einstein (Sao Paulo), 2017, 15(2):233-238. DOI: [10.1590/S1679-45082017RB4020](https://doi.org/10.1590/S1679-45082017RB4020).
- [22] Paganoni S, Nicholson K, Leigh F, et al. **Developing multidisciplinary clinics for neuromuscular care and research**[J]. Muscle Nerve, 2017, 56(5):848-858. DOI: [10.1002/mus.25725](https://doi.org/10.1002/mus.25725).
- [23] Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, et al. **Treatment of infantile—onset spinal muscular atrophy with nusinersen: A phase 2, open—label, dose—escalation study**[J]. Lancet, 2016, 388(10063):3017-3026. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)31408-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31408-8).
- [24] Callard A, Williams J, Skirton H. **Counseling adolescents and the challenges for genetic counselors**[J]. J Genet Couns, 2012, 21(4):505-509. DOI: [10.1007/s10897-011-9460-z](https://doi.org/10.1007/s10897-011-9460-z).
- [25] Borry P, Fryns JP, Schotsmans P, et al. **Attitudes towards carrier testing in minors: a systematic review**[J]. Genet Couns, 2005, 16(4):341-352.
- [26] Bailey DB, Skinner D, Davis AM, et al. **Ethical, legal, and social concerns about expanded newborn screening: fragile X syndrome as a prototype for emerging issues**[J]. Pediatrics, 2008, 121(3):e693-704. DOI: [10.1542/peds.2007-0820](https://doi.org/10.1542/peds.2007-0820).
- [27] Committee on Genetics. **Molecular genetic testing in pediatric practice: A subject review**[J]. Pediatrics, 2000, 106(6):1494-1497.
- [28] Canadian Paediatric Society. **Guidelines for genetic testing of healthy children**[J]. Paediatr Child Health, 2003, 8(1):42-45.
- [29] Committee on Bioethics, et al. **Ethical and policy issues in genetic testing and screening of children**[J]. Pediatrics, 2013, 131(3):620-622. DOI: [10.1542/peds.2012-3680](https://doi.org/10.1542/peds.2012-3680).
- [30] Ross LF, Saal HM, David KL, et al. **Technical report: Ethical and policy issues in genetic testing and screening of children**[J]. Genet Med, 2013, 15(3):234-245. DOI: [10.1038/gim.2012.176](https://doi.org/10.1038/gim.2012.176).
- [31] Vears DF, Delany C, Massie J, et al. **Why do parents want to know their child's carrier status? A qualitative study**[J]. J Genet Couns, 2016, 25(6):1257-1266. DOI: [10.1007/s10897-016-9964-7](https://doi.org/10.1007/s10897-016-9964-7).
- [32] Minkovits CS, Grason H, Ruderman M, et al. **Newborn screening programs and sickle cell disease: A public health services and systems approach**[J]. Am J Prev Med, 2016, 51(1S1):S39-47. DOI: [10.1016/j.amepre.2016.02.019](https://doi.org/10.1016/j.amepre.2016.02.019).
- [33] Noke M, Wearden A, Peters S, et al. **Disparities in current and future childhood and newborn carrier identification**[J]. J Genet Couns, 2014, 23(5):701-707. DOI: [10.1007/s10897-014-9740-5](https://doi.org/10.1007/s10897-014-9740-5).