

“十三五”国家重点图书出版规划项目
上海高校服务国家重大战略出版工程



主编 黄荷凤 副主编 徐晨明 金 帆



转化医学出版工程

陈 竺 沈晓明 总 主 编
陈赛娟 戴尅戎 执行总主编

技
术
系
列

Clinical Practice of Preimplantation Genetic Diagnosis

植入前遗传学诊断临床实践



上海交通大学出版社
SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY PRESS

“十三五”国家重点图书出版规划项目
上海高校服务国家重大战略出版工程

主编 黄荷凤 副主编 徐晨明 金 帆



转化医学出版工程

技术
系列

陈 竺 沈晓明 总 主 编
陈赛娟 戴尅戎 执行总主编

Clinical Practice of Preimplantation Genetic Diagnosis

植入前遗传学诊断临床实践



上海交通大学出版社
SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY PRESS

植入前

遗传学诊断临床实践

Clinical Practice of
Preimplantation Genetic Diagnosis

内容提要

胚胎植入前遗传学诊断技术(PGD)是伴随辅助生殖和单细胞遗传诊断技术的发展而诞生的一种新型生殖遗传技术。全书共分6章,系统介绍了PGD技术的发展、孕前诊断的遗传咨询要点、PGD遗传学分析的主要技术及最新进展,并结合临床实例,讲解了重要、常见单基因遗传病基因诊断和PGD的进展,以及实验室遗传诊断的方法和流程等。本书编者由长期从事生殖遗传临床与科研工作的专家团队组成,全书蕴含了有关PGD的新技术理论、最新进展介绍与实践操作要点,具有系统性、先进性和实用性,突出了转化医学的特点。该书语言简练,图文并茂,可供广大中高级生殖医学医师、研究生参考阅读。

图书在版编目(CIP)数据

植入前遗传学诊断临床实践 / 黄荷凤主编. — 上海:

上海交通大学出版社, 2018

转化医学出版工程

ISBN 978-7-313-19681-1

I. ①植… II. ①黄… III. ①遗传病—诊断—研究
IV. ①R596.04

中国版本图书馆CIP数据核字(2018)第153251号

植入前遗传学诊断临床实践

主 编: 黄荷凤

出版发行: 上海交通大学出版社

邮政编码: 200030

出 版 人: 谈 毅

印 制: 苏州市越洋印刷有限公司

开 本: 710mm × 1000mm 1/16

字 数: 221千字

版 次: 2018年7月第1版

书 号: ISBN 978-7-313-19681-1/R

定 价: 180.00元

地 址: 上海市番禺路951号

电 话: 021-64071208

经 销: 全国新华书店

印 张: 14.25

印 次: 2018年7月第1次印刷

版权所有 侵权必究

告读者: 如发现本书有印装质量问题请与印刷厂质量科联系

联系电话: 0512-68180638

主编介绍

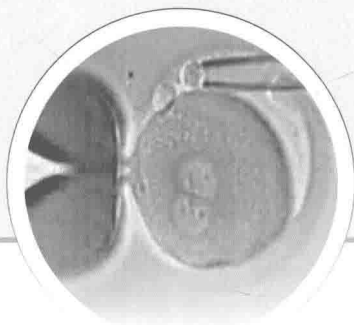


黄荷凤 中国科学院院士,上海交通大学和浙江大学特聘教授,博导,主任医师,英国皇家妇产科学院荣誉院士。现任上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院院长、上海交通大学医学院胚胎源性疾病研究所所长、生殖遗传教育部重点实验室主任、中国妇幼保健协会副会长。国家重大研究计划首席科学家、“十二五”国家科技支撑计划项目牵头人、“863”项目负责人,教育部长江学者和创新团队发展计划——生殖安全转化医学研究负责人。担任 *Endocrinology* 等7家SCI杂志编委,以通讯作者在 *PNAS*、*Nat Med* 等SCI杂志发表论文120余篇,主编或副主编妇产科和生殖医学专著9部,作为第一完成人获国家科技进步二等奖、全国妇幼保健科学技术奖一等奖。

学科专长: 生殖医学;生殖遗传

研究方向: 发育源性疾病;生殖内分泌疾病和助孕安全

转化医学出版工程



总 主 编 陈 竺 沈晓明

执行总主编 陈赛娟 戴尅戎

总 顾 问 马德秀

学术总顾问 王振义

学术委员会名单(按姓氏汉语拼音排序)

卞修武 陆军军医大学病理学研究所,中国科学院院士

陈国强 上海交通大学医学院,中国科学院院士

陈义汉 同济大学附属东方医院,中国科学院院士

冯 正 中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所,教授

葛均波 同济大学,中国科学院院士

桂永浩 复旦大学附属儿科医院,教授

韩泽广 国家人类基因组南方研究中心,教授

贺 林 上海交通大学Bio-X研究院,中国科学院院士

黄荷凤 上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院,中国科学院院士

孙颖浩 第二军医大学,中国工程院院士

王 宇 中国疾病预防控制中心,教授

王红阳 第二军医大学东方肝胆外科医院,中国工程院院士

王升跃 国家人类基因组南方研究中心,教授

魏冬青 上海交通大学生命科学技术学院,教授

吴 凡 上海市疾病预防控制中心,教授

植入前

遗传学诊断临床实践

Clinical Practice of

Preimplantation Genetic Diagnosis

徐学敏 上海交通大学 Med-X 研究院, 教授

曾益新 北京医院, 中国科学院院士

赵春华 中国医学科学院/北京协和医学院, 教授

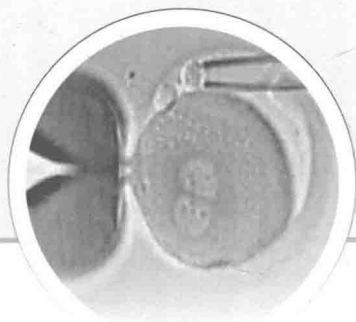
赵玉沛 中国医学科学院/北京协和医学院, 中国科学院院士

钟南山 广州医科大学附属第一医院, 中国工程院院士

学术秘书

王一煌 上海交通大学系统生物医学研究院, 教授

本书编委会



主 编

黄荷凤 上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院

副主编

徐晨明 上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院

金 帆 浙江大学医学院附属妇产科医院

编委会名单(按姓氏汉语拼音排序)

白彩虹 上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院

陈松长 上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院

费鸿君 上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院

刘欣梅 上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院

刘爱霞 浙江大学医学院附属妇产科医院

金 丽 上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院

李淑元 上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院

钱叶青 浙江大学医学院附属妇产科医院

钱羽力 浙江大学医学院附属妇产科医院

谈雅静 上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院

王 丽 上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院

王丽雅 浙江大学医学院附属妇产科医院

相玉倩 上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院

植入前

遗传学诊断临床实践

*Clinical Practice of
Preimplantation Genetic Diagnosis*

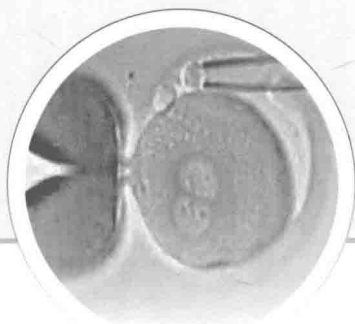
叶英辉 浙江大学医学院附属妇产科医院

严恺浙 江大学医学院附属妇产科医院

张军玉 上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院

朱小明 浙江大学医学院附属妇产科医院

总序



多年来,生物医学研究者与患者间存在着隔阂,而这些患者可能从生物医学研究成果中受益。一方面,无数罹患癌症等疾病的患者急切盼望拯救生命的治疗方案;另一方面,许多重要的基础科学发现缺乏实际应用者。近期涌现的转化医学旨在联结基础研究与临床治疗结果,优化患者治疗,提升疾病预防措施。

转化医学将重要的实验室发现转变为临床应用,通过实验室研究阐释临床疑问,旨在惠及疾病预测、预防、诊断和治疗。转化医学的终极目标是开发更为有效的预防和治疗方案,促进临床预后和健康水平。因此,无论对患者还是大众,转化医学是以人为本的医学实践。

在过去三十年中,中国居民的生活条件、饮食和营养、卫生保健系统得到了巨大发展。然而,随着经济增长和社会快速发展,卫生保健系统面临多种问题。中国具有复杂的疾病谱:一方面,发展中国家常见的感染性疾病仍是中国沉重的负担;另一方面,发达国家常见的慢性病也成为中国致死致残的主要原因。中国的卫生保健系统面临巨大挑战,须举全国之力应对挑战。中国正深化改革,促进居民福祉。转化医学的发展将促进疾病控制,有助于解决健康问题。

转化医学是多学科项目,综合了医学科学、基础科学和社会科学研究,以促进患者治疗和预防保健措施,其拓展了卫生保健服务领域。因此,全球各方紧密合作对于转化医学的发展至关重要。

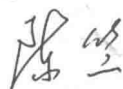
为了加强国际合作,为基础、转化和临床研究工作者提供交流与相互扶持的平台,我们发起编纂“转化医学出版工程”系列图书。该系列图书以原创和观察性调查为特色,广泛涉及实验室、临床、公共卫生研究,提供医学各亚专业最新、实用的研究信息,开阔读者从实验室到临床和从临床到实验室的视野。

植入前

遗传学诊断临床实践

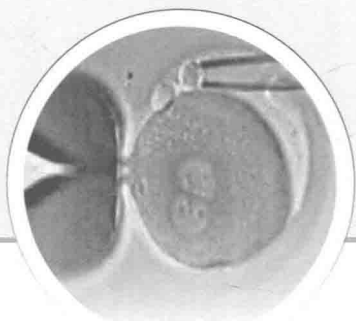
*Clinical Practice of
Preimplantation Genetic Diagnosis*

“转化医学出版工程”系列图书与“转化医学国家重大科技基础设施(上海)”紧密合作,为医师和转化医学研究者等对快速发展的转化医学领域感兴趣的受众提供最新的信息来源。作为主编,我热忱欢迎相关领域的学者报道最新的从实验室到临床的研究成果,期待该系列图书能够促进全球知识传播,增进人类健康。



2015年5月25日

前言



胚胎植入前遗传学诊断(PGD)技术是现代医学、生物研究成果成功进行临床转化的一个经典代表,也是多学科包括生殖内分泌、胚胎学、分子生物学和遗传学多个学科发展的结果。基于体外受精—胚胎移植(IVF-ET)和遗传检测技术基础上的PGD从1967年Robert Edwards首次提出概念,经历了20余年的探索才具备了从实验室发现和技术建立到临床应用的转变,首例通过PGD的健康宝宝在1990年得以诞生。此后的20余年,辅助生殖技术取得巨大成就,人类基因组计划顺利实施和完成,遗传诊断技术的更新迭代,PGD的临床应用迈入了一个新纪元。从基于聚合酶链反应和荧光原位杂交技术的第一代PGD,发展为目前基于高通量芯片检测和高通量基因测序的第二代PGD,不仅增加了PGD的准确率,还增加了可检测的疾病种类和范围。由于在中国的伦理框架下,有更多的父母愿意选择这种可以避免产前诊断的非意愿性流产的更为积极的优生途径获得健康宝宝,中国的辅助生殖和PGD技术的质量和规模出现了快速增长,跻身国际前沿。

自2000年我国出生第一例经PGD的健康婴儿以来,全国各省市已有40余家生殖中心获得了准入开展PGD的资质,服务不孕不育患者和遗传病家系的能力和规模不断扩大。尽管PGD领域发展迅速,但是有关PGD的遗传咨询、伦理和适应证把握仍然没有完全取得共识,各个生殖中心在PGD的技术建立和临床应用的规范性上尚存在参差不齐的情况,当前还没有一部专门聚焦于PGD的专著。鉴于此,本书组织了首批获得卫生部PGD资质准入中心的专家团队编写。全书共分六章,第一章,综合概述了PGD的定义、历史、技术发展沿革及临床转化应用与相关政策指南;第二章,讨论了PGD治疗周期孕前遗传咨询的医学法律和伦理问题,重点介绍了染色体疾病、单基因遗传病的孕前遗传咨询的原则、策略及常见问题;第三章,结合临床实践经验,介绍了PGD患者辅助生殖临床评估和处理规范、胚胎实验室培养体系优化、胚胎活检技术选择和实验室

植入前

遗传学诊断临床实践

Clinical Practice of

Preimplantation Genetic Diagnosis

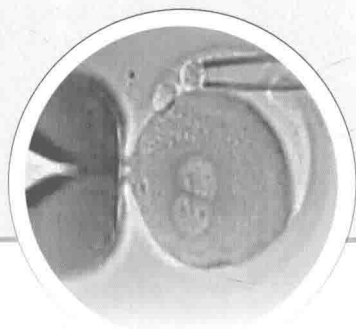
质量控制；第四章，介绍了PGD的常见疾病类型及拓展应用情况，重点阐述了PGD在遗传性肿瘤及植入前胚胎HLA配型检测中的应用；第五章，系统介绍了PGD的遗传学分析技术及进展，包括PGD中下一代测序技术、Karyomapping技术的最新应用，以及常见的实验室问题和应对策略；第六章，结合PGD临床实践，介绍了进行性肌营养不良、血友病、遗传性多囊肾病等重要单基因遗传病的致病基因突变研究，以及PGD进展和实验室解决方案。本书大量采用了编者自己的列表和插图，给读者全景式展示贯穿PGD全程的遗传咨询、生殖内分泌临床处理、胚胎实验室和遗传实验室的原则、流程和解决方案，以供在这一研究领域的专业人员参考。

由于选择了一个日新月异的领域，同时由于篇幅、时间和水平的限制，遗漏和不足之处还请广大读者批评指正。

编 者

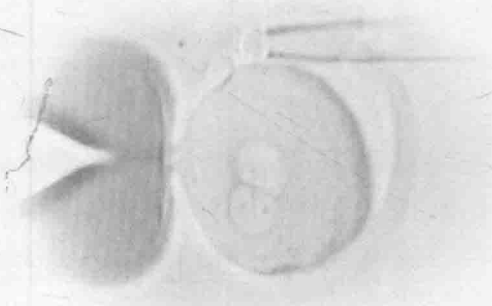
2018年3月29日

目 录



第一章	胚胎植入前遗传学诊断技术的发展与转化应用	001
第一节	胚胎植入前遗传学诊断技术概述	002
第二节	胚胎植入前遗传学诊断技术的临床转化 应用与政策指南建立	015
	参考文献	018
第二章	孕前诊断的遗传咨询	021
第一节	孕前诊断的医学法律和伦理问题	022
第二节	孕前遗传咨询的策略和原则	027
第三节	单基因遗传病和定向胎儿孕前遗传咨询的 策略和原则	039
第四节	孕前诊断遗传咨询的常见问题	047
	参考文献	050
第三章	胚胎植入前遗传学诊断周期的辅助生殖 临床和实验室处理	053
第一节	胚胎植入前遗传学诊断患者辅助生殖治疗 前评估和预处理	054
第二节	胚胎体外培养及胚胎的活检和冻存	057
	参考文献	070

第四章	胚胎植入前遗传学诊断的疾病类型及拓展	073
第一节	染色体异常	074
第二节	单基因遗传病	083
第三节	其他疾病类型拓展	102
	参考文献	110
第五章	胚胎植入前遗传学诊断的遗传学分析及进展	117
第一节	荧光原位杂交和芯片技术在胚胎植入前遗传学诊断中的应用	118
第二节	应用于胚胎植入前遗传学诊断的DNA扩增及其产物分析	127
第三节	胚胎植入前遗传学诊断新技术展望	133
第四节	常见的实验室问题和应对措施	148
	参考文献	156
第六章	胚胎植入前遗传学诊断经典案例与临床实践	161
第一节	进行性假肥大性肌营养不良的胚胎植入前遗传学诊断	162
第二节	遗传性多囊肾病的胚胎植入前遗传学诊断	165
第三节	脊髓性肌萎缩的胚胎植入前遗传学诊断	175
第四节	肝豆状核变性的胚胎植入前遗传学诊断	186
第五节	血友病的胚胎植入前遗传学诊断	192
	参考文献	201
附录一	常用的正常和异常染色体的命名、缩写和符号 (ISCN, 1978)	207
附录二	英汉缩略语表	209
	索引	211



第一章

胚胎植入前遗传学诊断 技术的发展与转化应用

出生缺陷是世界各国共同关注的重大公共卫生问题,也是备受全球关注的社会问题,现实迫切需要建立有效机制对出生缺陷进行防控,这是人类医学事业发展的一个重大挑战。胚胎植入前遗传学诊断(PGD)是指对体外受精的胚胎进行遗传学检测,选择遗传学正常的胚胎进行移植从而获得正常子代的生殖遗传技术。PGD是生殖内分泌学、胚胎学、医学遗传学等若干学科共同发展的结果。近年来,随着人类基因组的不断解析、各类新型遗传诊断技术的问世和发展,PGD技术作为阻断遗传性出生缺陷的优势有所凸显、PGD技术的诊断范围极大扩展、临床转化应用规模日益扩大、相关政策指南逐渐形成雏形。

第一节 胚胎植入前遗传学诊断技术概述

胚胎植入前遗传学诊断(pre-implantation genetic diagnosis, PGD)的诞生是现代医学研究临床转化成果的典型代表。它是一门充满挑战性的技术,代表了生物医学科学技术发展的最前沿。PGD能够有效开展,是若干学科共同发展的结果。这些学科包括内分泌学、男性学、胚胎学、分子生物学、医学遗传学以及生物信息学等。

一、关于PGD技术的定义及其内涵

PGD是指对体外受精(*in vitro* fertilization, IVF)的胚胎进行遗传学检测,剔除遗传物质存在异常的胚胎从而获得正常子代。因此,PGD是基于IVF和卵质内单精子注射(*intracytoplasmic sperm injection*, ICSI)技术基础上逐渐发展和成熟起来的更早期的孕前遗传诊断技术。辅助生殖技术的诞生使人们获取卵子和处于早期分裂阶段的胚胎成为可能,可以在卵子、早期合子或者胚胎上进行一次或数次活检,通过对活检细胞的遗传诊断,挑选出遗传学正常的最优胚胎进行移植,避免遗传性疾病通过胚胎进一步传递,也避免因流产对孕妇身体及心理健康造成的危害,同时也能够从根源上消除伦理道德观念带来的冲突。

但是,在这个过程中,由于可安全获得用于检测的遗传物质数量非常有限,限制了对样本进行进一步的确认分析。另外,为了将胚胎植入同步化的子宫,需要在一个狭窄的时间段内完成这项费时的遗传分析工作,也是一个棘手的问题。但是,随着IVF、胚胎移植、受精卵和胚胎冷冻保存、聚合酶链反应(*polymerase chain reaction*, PCR)、荧光原位杂交(*fluorescence in situ hybridization*, FISH)、基因探针、超微生物化学分析等诸多分子生物学及分子遗传学高新技术逐渐兴起,PGD技术在临床上的广泛使用已经成为一种必然趋势。

人类基因组计划(human genome project, HGP)的完成,为以基因组学为基础的分子遗传学和生物信息学发展奠定了坚实的基础。同时,建立在基因组学基础上的新型医学研究也悄然形成。随后,人类变异基因组学、全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)及重要疾病基因组学,以及其他组学等全景式分子医学工程技术的发展,为PGD技术的深入开展开启了全新的时代。人类基因组的不断解析,特别是应运而生的分子生物检测技术和全基因组分析的核心技术——微阵列生物芯片和深度测序技术的问世,PGD技术作为阻断遗传性出生缺陷的优势有所凸显,其定义有了更新的意义,PGD技术的诊断范围也获得了极大的扩展。

二、PGD的诞生及其技术沿革

PGD是伴随着最新分子生物学检测技术发展而诞生的一种新型临床检测技术。在过去的近30年中,IVF技术的发展,已经使上千万健康宝宝诞生。PGD正是在IVF技术和遗传学检测技术相结合的基础上诞生的,正是由于IVF技术的日益成熟和发展,从而可对植入前胚胎进行遗传学检测,使人类能够根据遗传学诊断结果挑选无特定疾病胚胎。目前,越来越多的夫妇已经成功通过PGD获取健康胚胎,已经成为众多高风险生育出生缺陷患儿的夫妇获得健康宝宝的重要手段。

(一) PGD的诞生

早在20世纪60年代,Edwards和Gardner在显微操作下对兔囊胚进行了活检,成功地从6-细胞的兔胚中分离出卵裂球,并由此提出了PGD的设想,通过取出少量滋养层细胞分析染色质的方法来选择雌性胚胎。20世纪80年代末期,英国伦敦Hammersmith医院的IVF中心开始开展PGD项目。然而,由于PGD技术本身的合法性受到当时英国国会的质疑及审查,因此他们被叫停了所有关于胚胎方面的研究。在这样的政治及社会环境之下,PGD技术发展受到阻碍并一度停滞。随后,许多社会团体及组织为使胚胎研究合法化进行了不懈的努力,因此,经伦理抗辩的首例通过受精和胚胎操作等方法诞生PGD宝宝的方案得以通过。英国开始允许在特定条件下开放相关研究,如允许对遗传性疾病