

乳腺癌多基因风险综合评估在一例 *BRCA1* 突变携带者植入前胚胎选择中的应用

叶英辉^{1,2,3}, 胡小玲^{1,2}, 严 恺^{1,2}, 俞佳玲^{1,2}, 陈玉琳⁴, 邹央云⁴,
罗 琮^{1,2}, 张 丹^{1,2}, 朱依敏^{1,2,3}, 黄荷凤^{1,2,3,5,6,7}

1. 浙江大学医学院附属妇产科医院, 浙江 杭州 310006
2. 浙江大学医学遗传与发育研究院, 浙江 杭州 311215
3. 浙江大学医学院生殖遗传教育部重点实验室, 浙江 杭州 310006
4. 苏州亿康医学检验有限公司, 江苏 苏州 215000
5. 浙江大学医学院附属第四医院 浙江大学“一带一路”国际医学院 国际健康医学研究院 生殖医学中心, 浙江 义乌 322000
6. 上海市胚胎源性疾病重点实验室 中国医学科学院胚胎源性疾病研究创新单元, 上海 200030
7. 复旦大学生殖与发育研究院, 上海 200032

[摘 要] 患者不孕三年, 要求辅助生殖助孕, 家系乳腺癌易感基因 *BRCA1*: c.5154G>A 突变。基于 UK Biobank 中乳腺癌患者以及对照者遗传数据, 结合亚洲人群特异性单核苷酸多态性权重构建乳腺癌多基因风险评分(PRS)313模型。经控制性卵巢刺激、胚胎培养和活检, 检测胚胎 *BRCA1* 突变携带情况。结合乳腺癌 PRS313 评分和乳腺癌家族史信息, 获得每个胚胎的乳腺癌风险综合评估结果。在上述基础上, 根据胚胎染色体检测结果和胚胎发育情况选择一枚胚胎进行移植, 最终妊娠并分娩一名未携带 *BRCA1*: c.5154G>A 突变活产婴儿。



[关键词] 乳腺癌; 多基因遗传病; 植入前遗传学检测; 多基因风险评分; 乳腺癌相关基因; 病例报告

[中图分类号] R715.5 [文献标志码] A

Application of polygenic risk score-based comprehensive breast cancer risk assessment in preimplantation embryo selection for a *BRCA1* mutation carrier

收稿日期(Received): 2025-12-03 修改返回日期(Revised): 2026-03-18 接受日期(Accepted): 2026-04-23

基金项目(Funding): 浙江省“尖兵领雁+X”科技计划(2025C02116)

第一作者(First author): 叶英辉, 研究员, 博士生导师, 主要从事生殖遗传学研究; E-mail: yeyh1999@zju.edu.cn; ORCID: 0000-0001-2535-9592

通信作者(Corresponding author): 黄荷凤, 主任医师, 教授, 博士生导师, 主要从事发育源性疾病机制和遗传性出生缺陷精准防控研究; E-mail: hhf57@zju.edu.cn; ORCID: 0000-0003-4344-8019. 朱依敏, 主任医师, 教授, 博士生导师, 主要从事生殖内分泌疾病和辅助生殖技术研究; E-mail: zhuyim@zju.edu.cn; ORCID: 0000-0002-9667-3677

YE Yinghui^{1,2,3}, HU Xiaoling^{1,2}, YAN Kai^{1,2}, YU Jialing^{1,2}, CHEN Yulin⁴, ZOU Yangyun⁴, LUO Qiong^{1,2}, ZHANG Dan^{1,2}, ZHU Yimin^{1,2,3}, HUANG Hefeng^{1,2,3,5,6,7} [1. Women's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310006, China; 2. Institute of Medical Genetics and Development, Zhejiang University, Hangzhou 311215, China; 3. Ministry of Education Key Laboratory of Reproductive Genetics, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310006, China; 4. Yikon Genomics (Suzhou) Co., Ltd., Suzhou 215000, Jiangsu Province, China; 5. Center for Reproductive Medicine, the Fourth Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, International School of Medicine, International Institutes of Medicine, Zhejiang University, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China; 6. Shanghai Key Laboratory of Embryo Original Diseases, Research Units of Embryo Original Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences, Shanghai 200030, China; 7. Institute of Reproduction and Development, Fudan University, Shanghai 200032, China]

Corresponding authors: HUANG Hefeng, E-mail: hhf57@zju.edu.cn, ORCID: 0000-0003-4344-8019; ZHU Yimin, E-mail: zhuyim@zju.edu.cn, ORCID: 0000-0002-9667-3677

[**Abstract**] A patient, whose family carried a *BRCA1*: c.5154G>A pathogenic variant, had experienced infertility for three years and sought assisted reproductive technology. We constructed a breast cancer polygenic risk score (PRS)-313 model by integrating genetic data from breast cancer patients and controls in the UK Biobank with Asian population-specific single nucleotide polymorphism weights. Following controlled ovarian stimulation, embryo culture, and biopsy, the embryos were tested for the *BRCA1* pathogenic variant. By integrating the breast cancer PRS-313 score and family history of breast cancer, a comprehensive breast cancer risk assessment was obtained for each embryo. Based on these assessments, together with chromosomal testing results and embryonic development status, the most suitable embryo was selected for transfer. The patient achieved a successful pregnancy and delivered a live-born infant who did not carry the *BRCA1*: c.5154G>A mutation.

[**Key words**] Breast cancer; Polygenic disease; Preimplantation genetic testing; Polygenic risk score; Breast cancer-related gene; Case report

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2026, 55(5): 475-482.]

[**缩略语**] 全基因组关联研究 (genome-wide association studies, GWAS); 单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP); 多基因风险评分 (polygenic risk score, PRS); 乳腺癌相关基因 (breast cancer-related gene, BRCA); 植入前多基因遗传病检测 (preimplantation genetic testing for polygenic disease, PGT-P); 植入前单基因遗传病检测 (preimplantation genetic testing for monogenic disease, PGT-M); 植入前非整倍体检测 (preimplantation genetic testing for aneuploidy, PGT-A); 促性腺激素释放激素类似物 (gonadotropin-releasing hormone analogue, GnRHa)

世界卫生组织流行病学研究数据显示,多基因遗传病导致的死亡占总死亡数的15%~20%^[1],因此从根本上降低多基因遗传病的患病率具有

重要的临床价值和深远的社会意义。多基因遗传病通常由大量遗传变异位点共同作用所致,这些变异位点单个作用效果微弱,因此对单一变异

位点进行检测难以实现疾病风险评估的目的。GWAS可以用于确定大量与复杂表型相关的SNP位点。在此基础上,PRS通过整合疾病关联的多个SNP的累积效应来衡量个体性状或复杂疾病的遗传风险。

乳腺癌是一种复杂的多因素疾病,虽然目前已识别出一些中高风险易感基因(如BRCA1、BRCA2、TP53、ATM和PALB2),但这些基因在普通人群中较为罕见,在乳腺癌患者中的检出率也很低^[2-3]。研究人员通过GWAS还发现了大量与乳腺癌患病风险相关的SNP,并利用PRS分层评估这些SNP对乳腺癌患病风险的影响^[4-7]。Fahed等^[8]研究表明,基于乳腺癌相关SNP构建的PRS对单基因变异携带者的乳腺癌风险具有修饰效应。若仅考虑个体的BRCA1/2突变携带情况,这些突变可使个体的乳腺癌风险升高4.47倍(95%CI: 2.76~7.24)。当进一步结合PRS进行分析时,个体乳腺癌风险随PRS百分位数的升高而显著分层,因PRS影响的风险增幅介于1.43~16.68倍。上述结果提示,BRCA1/2突变携带者的乳腺癌风险受多基因背景(即其他常见遗传变异)精细调节。因此,综合考量乳腺癌易感单基因和SNP的联合效应对于临床精准评估个体罹患乳腺癌的风险非常必要。

基于PRS的PGT-P可通过评估胚胎遗传风险筛选用于移植的胚胎,从而降低子代患病的概率^[9]。本文报道一例来自BRCA1基因阳性乳腺癌家系、需要辅助生殖技术助孕的患者,通过乳腺癌综合风险评估后进行胚胎移植,生产的子代未携带乳腺癌易感基因,供业内参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

一对夫妻因“结婚三年,未避孕未孕一年”于2023年6月就诊于浙江大学医学院附属妇产科医院生殖内分泌科拟行辅助生殖技术助孕。女方一年前因“卵巢囊肿”行“腹腔镜下右侧卵巢囊肿切除术”,术后诊断:盆腔子宫内膜异位症Ⅳ期(卵巢型、腹膜型、深部浸润型),子宫腺肌病。女方有肿瘤疾病家族史:外祖母有输卵管癌疾病史,母亲有卵巢癌和乳腺癌病史,女方曾因“乳腺结节”行“右乳腺导管剥离+区段切除术”,术后诊断为“导管内乳头状瘤”。女方、外祖母和母亲均

携带BRCA1基因c.5154G>A杂合突变。因夫妻双方有减少子代肿瘤尤其是乳腺癌患病风险的强烈意愿,经夫妻双方知情同意和浙江大学医学院附属妇产科医院生殖伦理委员会讨论通过后,决定采用PGT-M和PGT-P联合技术筛选乳腺癌低风险胚胎进行移植。

1.2 主要试剂和仪器

人绒毛膜促性腺激素2000 U(国药准字H20184171)为中国青岛冠龙生物制药有限公司产品;醋酸曲普瑞林注射液0.1 mg(国药准字H20223597)为中国重庆莱美药业股份有限公司产品;G1/G2培养基为瑞典Vitrolife公司产品;胚胎玻璃化冷冻为日本Kitazato公司产品;QIAamp DNA血液迷你试剂盒(51306)为德国Qiagen公司产品;MALBAC试剂盒(KT110700150)为中国上海亿康医学检验所有限公司产品。

1.3 构建乳腺癌多基因风险综合评估模型

基于UK Biobank(<http://www.ukbiobank.ac.uk/>)中18 483例女性乳腺癌患者和246 222名对照者的遗传数据,参照文献[6,10]的方法,采用亚洲血统特异性SNP权重构建适用于亚洲人群的乳腺癌PRS313模型。考虑到乳腺癌发病的多因素特点,进一步基于同一数据集,参照文献[11]的建模方法,采用Cox比例风险回归法构建乳腺癌风险综合评估模型。该模型以生存函数为分析框架,将入组年龄、发病年龄和乳腺癌发生状态作为定义生存时间和结局的基础,纳入单基因致病变异携带状态、PRS313及乳腺癌一级亲属家族史作为协变量,评估不同协变量组合下的生存概率曲线及患病风险。基于上述模型,通过预测79岁前的生存概率估算各PRS百分位数对应的风险。考虑到各PRS百分位数内风险呈非正态分布,针对每0.01%的区间进行风险预测,并通过拟合指数曲线获得该百分位数内的风险变化速率,进而计算该百分位数的平均风险。

1.4 控制性卵巢刺激、胚胎培养和胚胎活检

夫妻双方知情同意后,患者予模拟黄体期方案促排卵,定期进行经阴道卵泡超声监测和血清内分泌水平检测,当一个优势卵泡直径发育到19~20 mm时予2000 IU人绒毛膜促性腺激素及0.1 mg醋酸曲普瑞林注射液扳机,36 h后行超声引导下经阴道穿刺取卵术。获取的卵子采用卵浆内单精子注射受精,在37℃、6%二氧化碳、5%

氧气条件下采用G1/G2培养基培养至受精后第5天和第6天,选择优质囊胚进行滋养层细胞活检,活检的滋养层细胞转入样本采集管,活检后的囊胚经玻璃化冷冻后保存于液氮。

1.5 DNA提取和MALBAC全基因组扩增

采集夫妇及女方父母的外周血样本各5 mL左右,使用QIAamp DNA血液迷你试剂盒提取基因组DNA。取1 ng基因组DNA和胚胎活检标本使用MALBAC试剂盒进行全基因组扩增,随后按照制造商说明书对扩增产物进行文库构建。

1.6 PGT-A分析

将制备好的文库在Illumina HiSeq 2500平台上采用60碱基单端模式进行低深度全基因组测序(测序深度约0.1×,测序数据量约5 M读长),将高质量测序读段比对至人类基因组(hg19)。去除重复读段后,在整个基因组范围内以400 kb窗口进行读段计数。采用环形二元分割算法对读段计数进行鸟嘌呤(G)和胞嘧啶(C)含量标准化校正。将胚胎400 kb窗口的标准化读段数(R2)与参照文库对应窗口的标准化读段数(R1)进行比对(该参照文库基于100对男女样本的测序数据构建)。按下式计算胚胎各区域拷贝数:拷贝数=2×(R2÷R1)。拷贝数2.7及以上为重复,2.3~<2.7为嵌合重复,>1.7~<2.3为正常,1.7~>1.3为嵌合缺失,1.3及以下为缺失。通常报告大于4 Mb的重复/缺失区域,以及大于10 Mb的嵌合重复/缺失区域。

1.7 PGT-M和PGT-P分析

制备好的文库采用Illumina亚洲筛查芯片平台进行基因分型;采用GenomeStudio 2.0软件对这些样本进行等位基因特异性分析以构建单体型,进一步进行PGT-M和PGT-P分析。

PGT-M分析:基于目标基因周边1 Mb区域内(可扩展至3 Mb甚至更远)的信息性SNP,采用隐马尔可夫模型和动态编程维特比算法相结合的似然法单倍型分析技术^[12-13]鉴定胚胎及其他家庭成员的最可能单倍型,从而判定胚胎是否携带正常或突变等位基因。

PGT-P分析:基于亚洲筛查芯片的基因分型数据提取313个SNP的基因分型信息,结合胚胎单基因变异携带情况、乳腺癌家族史信息,计算每个胚胎的乳腺癌患病风险。

1.8 冻胚移植

利用GnRHa降调节激素替代方案准备内膜,

综合考虑胚胎形态学评级、PGT-A、PGT-M和PGT-P分析结果选择最合适的胚胎进行移植,并追踪移植后妊娠结局。

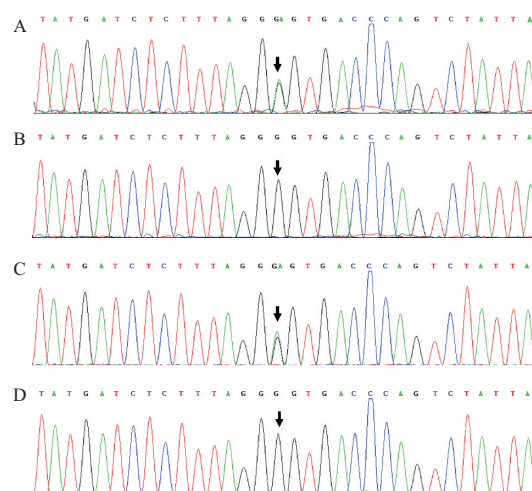
1.9 统计学方法

基于R软件,采用survival程序包拟合Cox比例风险回归模型,并通过riskRegression程序包进行生存概率预测。采用Fisher法比较不同胚胎的乳腺癌风险差异。

2 结果

2.1 致病变异验证结果

女方及其母亲均携带BRCA1基因c.5154G>A杂合突变,男方及女方父亲未检出该突变(图1)。



A:先证者(女方)测序结果;B:先证者配偶测序结果;C:先证者母亲测序结果;D:先证者父亲测序结果。箭头所示为BRCA1基因编码区第5154号核苷酸位点。BRCA1:乳腺癌相关基因1。

图1 家系成员中BRCA1变异验证结果

Figure 1 BRCA1 variant in family members

2.2 乳腺癌多基因风险综合评估模型

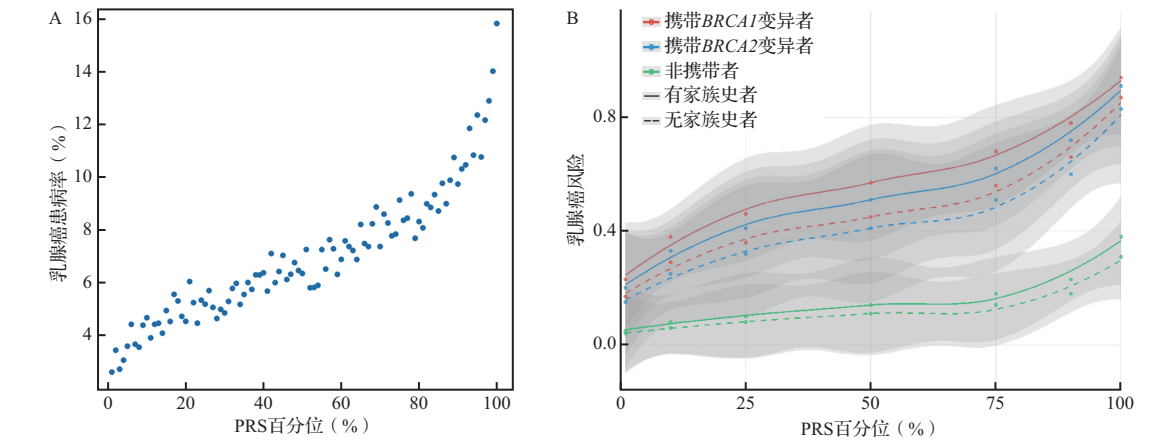
亚洲人群特异性乳腺癌PRS313模型显示,乳腺癌患病率随着PRS百分位升高而增加。携带BRCA1或BRCA2致病变异情况下,随着PRS百分位升高,个体的乳腺癌患病风险增加;在相同PRS百分位下,携带BRCA1或BRCA2致病变异个体的乳腺癌患病风险远高于非携带者;无论是否携带BRCA1、BRCA2致病变异,有一级亲属乳腺癌家族史的个体乳腺癌患病风险均高于无家族史者。见图2。

2.3 胚胎遗传学检测结果

促排卵后共获卵17个,卵胞质内单精子注

射后 16~18 h 评估受精状态,正常受精 13 个,体外培养获得第 5 天的囊胚 2 个和第 6 天的囊胚 1 个。三个胚胎的染色体状态如图 3 所示。1 号和 3 号胚胎在所有染色体上均未检测到大于 4 Mb 的拷贝数重复或缺失区域,判定为整倍体胚胎;2 号胚胎在 3 号染色体长臂 q28q29 区间检测到一个约 4.20 Mb 的重复片段。对胚胎的亚洲筛查芯片分型数据进行单倍型追踪,结果显示 1 号和 3 号胚胎遗传了正常的母源单倍型,未携带该致病变异;2 号胚胎则遗传了携带致病变异的母源单倍型,为 BRCA1 致病变异携带者(图 4)。

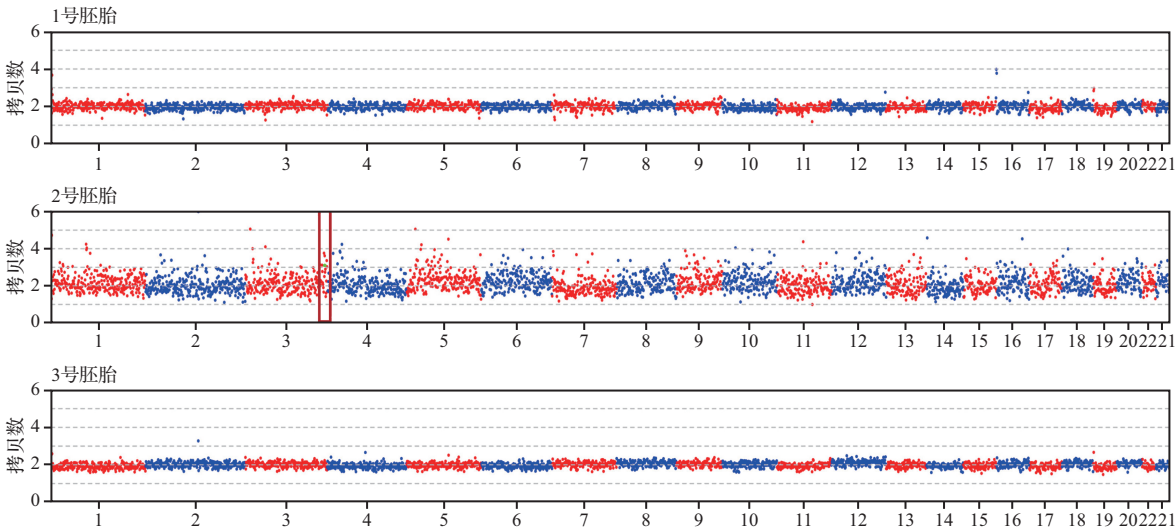
利用已构建的乳腺癌多基因风险综合评估模型计算得到三个胚胎的乳腺癌风险分别为 32%、63%和 23%(一般人群为 12%^[14])。结合 PGT-A、PGT-M 和 PGT-P 的结果,2 号胚胎同时携带母源 BRCA1:c.5154G>A 变异和 3 号染色体 4.20 Mb 的片段重复,且乳腺癌风险最高,患者知情后放弃该胚胎;1 号胚胎乳腺癌风险略高于 3 号胚胎,但差异无统计学意义($P=0.058$)。见表 1。考虑到 1 号胚胎为第 5 天形成的囊胚,着床能力优于第 6 天形成囊胚的 3 号胚胎,最终应患者要求移植 1 号胚胎。



A: 乳腺癌 PRS313 模型,显示乳腺癌的患病率随着 PRS 百分位升高而增加;B: 乳腺癌多基因风险综合评估模型,整合乳腺癌 PRS313 模型、乳腺癌易感基因(BRCA1 和 BRCA2)致病变异以及一级亲属乳腺癌家族史等风险因素预测个体 79 岁前罹患乳腺癌的风险. PRS: 多基因风险评分;BRCA: 乳腺癌相关基因.

图 2 乳腺癌 PRS313 模型及乳腺癌多基因风险综合评估模型

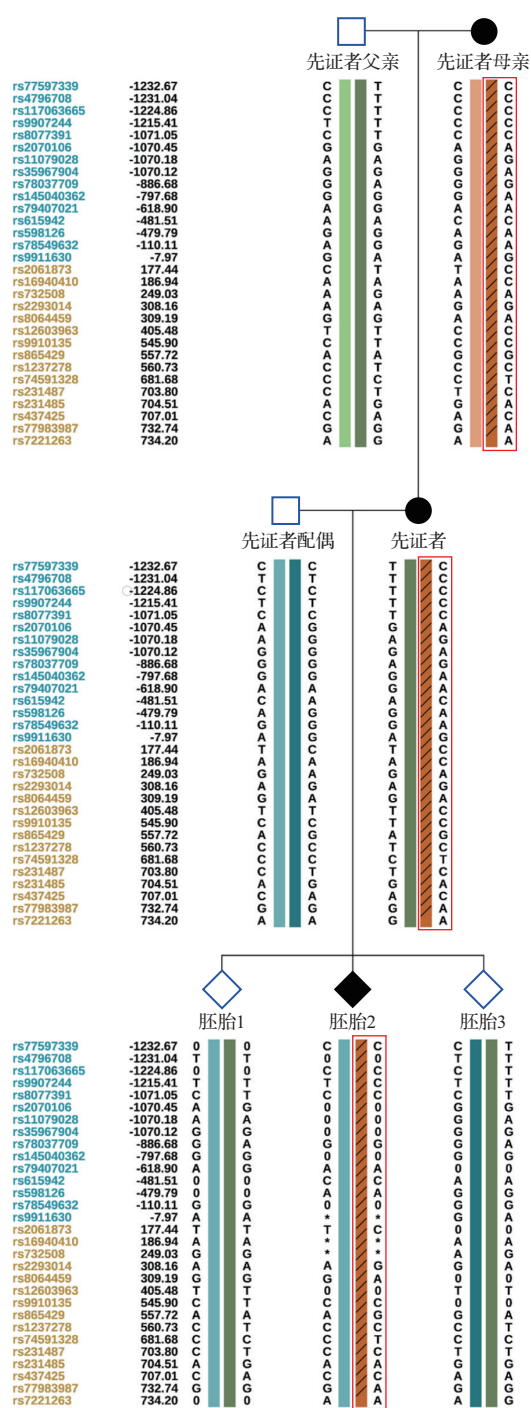
Figure 2 PRS313 model and PRS313-based comprehensive assessment model for breast cancer risk



1 号和 3 号胚胎为整倍体;2 号胚胎 3 号染色体长臂 q28q29 区间检测到一个约 4.20 Mb 的重复片段,如红框所示.

图 3 胚胎植入前非整倍体检测结果

Figure 3 Results of preimplantation genetic testing for aneuploidy



1号、3号胚胎遗传了正常的母源单倍型,未携带致病变异;2号胚胎遗传了携带致病变异的母源单倍型(红色框所示),为BRCA1致病变异携带者。BRCA1:乳腺癌相关基因1。

图4 胚胎植入前单基因遗传病检测结果

Figure 4 Results of preimplantation genetic testing for monogenic disease

2.4 胚胎移植及妊娠结局

利用 GnRHa 降调节激素替代方案准备内膜后行冻融胚胎移植,顺利妊娠,妊娠早期及中期持

续存在先兆流产症状,未行羊水产前诊断,于2025年6月孕35⁺周因先兆早产剖宫产一健康女婴,出生体重为2515 g。子代出生后经脐带血验证未携带BRCA1基因杂合突变(图5)。

3 讨论

本文资料中针对一个BRCA1基因检测阳性的乳腺癌家系进行了PGT-M和PGT-P检测,综合考虑乳腺癌患病风险、胚胎染色体检测 results 和胚胎发育情况进行胚胎移植,结果不孕患者成功分娩未携带易感基因变异的子代。

对于有辅助生殖治疗需求同时有糖尿病、心血管疾病、肿瘤等多基因遗传病风险的不孕人群,PGT-P可以在解决生育问题的同时降低子代罹患相关疾病的风险,具有重要的临床价值和良好的应用前景^[15]。2019年,Treff等^[16]首次报道了关于PGT-P的临床研究。研究者利用一个数学模型进行胚胎筛选以降低子代罹患1型糖尿病的风险;对有复杂家族史的男性同性伴侣进行了PGT-P,采用供卵由双方精子授精,获得胚胎进行非整倍体检测的同时对糖尿病、多种癌症以及心血管疾病的风险进行了评估。2022年黄荷凤教授团队结合2型糖尿病家族中多位家庭成员的基因型-表型综合分析,构建了基于家系遗传信息的多基因疾病风险评估体系,实现了对胚胎2型糖尿病多基因遗传病患病风险的精准评估,选择风险最低的胚胎进行移植后分娩世界首例基于家系遗传信息PGT-P技术优选的低风险糖尿病新生儿^[17]。

PGT-P作为一项新兴技术,尽管在降低多基因遗传病易感性方面展现出潜在价值,然而该技术仍存在局限性。在临床可靠性方面,与染色体病检测和PGT-M相比,PGT-P对胚胎发育个体未来罹患目标疾病风险的预测具有不确定性,其预测效能需经过数十年追踪随访方能确立,无法即时验证检测的有效性。同时,PRS评估仅聚焦于基因组对特定疾病发展的遗传因素,无法纳入环境因素这一疾病发生发展的重要变量,影响了对多基因遗传病患病风险评估的可靠性。在人群适用性方面,目前GWAS主要在欧洲人群中开展,导致基于这些研究构建的PRS模型在欧洲人群中表现良好,当前性能最优的乳腺癌PRS模型包含313个SNP,其曲线下面积可达0.630^[6]。但

表1 胚胎遗传学检测结果
Table 1 Results of embryo genetic testing

胚胎编号	胚胎形成天数	囊胚评分	染色体拷贝数检测结果	基因检测结果	多基因风险评分	乳腺癌风险(%)*
1	第5天	4BB	整倍体	不携带BRCA1基因母源突变	97.22	32
2	第5天	4BB	dup(3)(q28q29)(~4.20 Mb)	携带BRCA1基因母源突变	71.33	63
3	第6天	4BB	整倍体	不携带BRCA1基因母源突变	88.64	23

*79岁前的罹患风险,一般人群为12%^[14]. BRCA1:乳腺癌相关基因1.

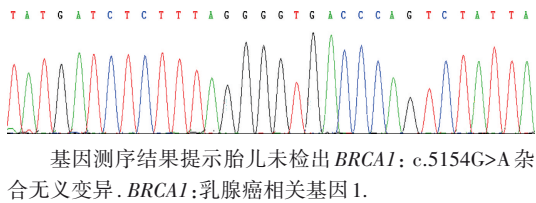


图5 胎儿脐血测序结果
Figure 5 Sequencing results of fetal umbilical cord blood

需要注意的是,SNP的效应大小、等位基因频率和连锁不平衡模式在不同祖先群体中可能存在差异,针对其他种族人群的风险预测准确性不如欧洲人群^[18]。近年来,研究人员基于亚洲女性数据对乳腺癌PRS313模型进行校正,校正后模型对于亚洲女性的预测能力与欧洲女性相当^[10],表明使用亚洲人群数据校正后的乳腺癌PRS313模型适用于亚洲女性。基于上述技术的现状和局限,本文资料综合胚胎评分、胚胎发育速度、胚胎染色体检测结果以及乳腺癌风险综合评估结果后,最终选择综合风险较低且胚胎发育潜能更好的胚胎进行移植,使患者成功分娩一名健康女婴,经脐带血验证该子代未携带BRCA1基因杂合突变。

综上,PGT-P的应用价值在于为特定高风险人群提供一种“风险降低”的补充策略,而非选择绝对无风险的胚胎,其预期效能受夫妇的遗传背景、所筛查疾病的遗传度以及可供筛选的胚胎数量等多重因素影响,而且该技术的最终验证仍需要长达数十年的队列随访来考察依据PRS筛选出的子代其实际疾病发病率是否与预测风险相符。另外需要注意的是,PGT-P在伦理规范性方面目前尚存在争议。PRS评分系统理论上具备分析胚胎身高、智商、肤色等非疾病相关性状的能力,目前已有商业机构向育龄夫妇提供此类筛查服务^[15]。此类非医学指征的胚胎表型筛选不仅可能导致基于“优生学”理念的种族歧视、社会经

济分层等伦理问题,还可能削弱人类基因库的自然选择多样性,长远而言可能对人类进化轨迹产生不可逆影响。因此,PGT-P需要在合理监管下有序开展,在尽可能规避风险的前提下让该技术更好地发挥作用,为改善人群健康做出贡献。

本文附加文件见电子版。

志谢 本研究得到浙江省“尖兵领雁+X”科技计划(2025C02116)支持

Acknowledgements This study was supported by “Pioneer” and “Leading Goose” R&D Program of Zhejiang (2025C02116)

作者贡献 叶英辉、胡小玲、严恺、俞佳玲、陈玉琳、邹央云、罗琼、张丹、朱依敏和黄荷凤参与论文选题和设计或参与资料获取、分析或解释,起草研究论文或修改重要智力性内容。所有作者均已阅读并认可最终稿件,并对数据的完整性和安全性负责。具体见电子版

Author Contributions YE Yinghui, HU Xiaoling, YAN Kai, YU Jialing, CHEN Yulin, ZOU Yangyun, LUO Qiong, ZHANG Dan, ZHU Yimin and HUANG Hefeng participated in brewing and designing experiments, or acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; drafting the work, or revising it critically for important intellectual content. All authors have read and approved the final manuscript, and take responsibility for the integrity and security of the data. See the electronic version for details.

数据可用性 本研究的相关数据可根据合理请求从通信作者(E-mail:hhf57@zju.edu.cn)处获得

Data availability All relevant data supporting the findings of this study can be accessed upon reasonable request from the corresponding author at hhf57@zju.edu.cn

医学伦理 本研究通过浙江大学医学院附属妇产科医院生殖医学伦理委员会审查(M2023171)并符合1964年《赫尔辛基宣言》及之后的修订版或类似的伦理标准。患者签

署知情同意书

Ethical Approval All procedures performed in this study involving human participants were in accordance with the ethical standards of Women's Hospital, Zhejiang University School of Medicine (M2023171), and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. All participants had signed an informed consent form

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突. 本文由至少两名编委以外的同行专家评审, 最终决定由与作者无利益冲突的其他编委作出

Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests. The manuscript was assigned to at least two independent outside reviewers, and the decision was made by other Editorial Board Members who do not have conflicts of interests with the author

©The author(s) 2026. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

参考文献(References)

- [1] GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990—2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [J]. *Lancet*, 2016, 388(10053):1659-1724.
- [2] TUNG N, LIN N U, KIDD J, et al. Frequency of germline mutations in 25 cancer susceptibility genes in a sequential series of patients with breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(13): 1460-1468.
- [3] SUN J, MENG H, YAO L, et al. Germline mutations in cancer susceptibility genes in a large series of unselected breast cancer patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(20): 6113-6119.
- [4] MICHAILIDOU K, LINDSTRÖM S, DENNIS J, et al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci[J]. *Nature*, 2017, 551(7678): 92-94.
- [5] ADEDOKUN B, DU Z, GAO G, et al. Cross-ancestry GWAS meta-analysis identifies six breast cancer loci in African and European ancestry women[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 4198.
- [6] MAVADDAT N, MICHAILIDOU K, DENNIS J, et al. Polygenic risk scores for prediction of breast cancer and breast cancer subtypes[J]. *Am J Hum Genet*, 2019, 104(1): 21-34.
- [7] KRAMER I, HOONING M J, MAVADDAT N, et al. Breast cancer polygenic risk score and contralateral breast cancer risk[J]. *Am J Hum Genet*, 2020, 107(5): 837-848.
- [8] FAHED A C, WANG M, HOMBURGER J R, et al. Polygenic background modifies penetrance of monogenic variants for tier 1 genomic conditions[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3635.
- [9] KARAVANI E, ZUK O, ZEEVI D, et al. Screening human embryos for polygenic traits has limited utility [J]. *Cell*, 2019, 179(6): 1424-1435.e8.
- [10] HO W K, TAN M M, MAVADDAT N, et al. European polygenic risk score for prediction of breast cancer shows similar performance in Asian women[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3833.
- [11] GEORGE B, CRAIG P, YOUSFI N, et al. Genetic assessments of breast cancer risk that do not account for polygenic background are incomplete and lead to incorrect preventative strategies[J/OL]. *medRxiv*, 2021. DOI:10.1101/2021.08.13.21262050.
- [12] LANDER E S, GREEN P. Construction of multilocus genetic linkage maps in humans[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1987, 84(8): 2363-2367.
- [13] ABECASIS G R, CHERNY S S, COOKSON W O, et al. Merlin: rapid analysis of dense genetic maps using sparse gene flow trees[J]. *Nat Genet*, 2002, 30(1): 97-101.
- [14] PETRUCELLI N, DALY M B, PAL T. *BRCA1- and BRCA2-associated hereditary breast and ovarian cancer*[M]/ADAM M P, BICK S, MIRZAA G M, et al. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993—2026.
- [15] SMOLARCZYK R, SZELIGA A, DUSZEWSKA A M, et al. Foretelling the future: preimplantation genetic testing and the coming of polygenic embryo screening [J]. *J Clin Med*, 2025, 14(11): 3885.
- [16] TREFF N R, ECCLES J, LELLO L, et al. Utility and first clinical application of screening embryos for polygenic disease risk reduction[J]. *Front Endocrinol*, 2019, 10: 845.
- [17] XU C, CHEN S, ZOU Y, et al. Preimplantation genetic testing for type 2 diabetes based on family-specific polygenic risk score: a proof-of-concept study[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2025, 225: 112226.
- [18] MARTIN A R, KANAI M, KAMATANI Y, et al. Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities[J]. *Nat Genet*, 2019, 51(4): 584-591.

[本文编辑 余方沈洁]