Open Access
DOI:10.3724/zdxbyxb-2023-0440

生殖医学

·专题报道·

多基因疾病胚胎植入前遗传学检测的研究进展及挑战

吴晓婧[1,2]，潘洁雪[3]，朱依敏[1,2,4]，黄荷凤[1,2,3,4,5,6]

1. 浙江大学医学院，浙江 杭州 310058
2. 浙江大学医学院附属妇产科医院，浙江 杭州 310006
3. 复旦大学附属妇产科医院生殖医学科，上海 200090
4. 浙江大学医学院生殖遗传教育部重点实验室，浙江 杭州 310006
5. 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
6. 复旦大学附属妇产科医院生殖与发育研究所，上海 200030

［摘　要］ 胚胎植入前遗传学检测是辅助生殖过程中的重要环节，可以阻断单基因或染色体疾病的代际间遗传。其中，多基因疾病胚胎植入前遗传学检测（PGT-P）是该领域的最新进展之一。PGT-P在人工智能和遗传检测技术发展的基础上，通过检测遗传物质，计算多基因风险评分，再将其转化为发病概率，可以筛选得到多基因疾病发病概率相对较低的胚胎进行移植，以期降低子代未来患该疾病的可能，具有显著的临床和社会意义。目前，PGT-P在国内外都进行了阶段性的开展并取得了成功的临床实践。与此同时，PGT-P作为一项正在发展的技术仍存在结果不稳定、无法排除环境因素、种族差异影响等技术缺陷；在伦理角度，若不严加规范PGT-P的筛选指征则容易产生新的社会问题。本文主要综述了目前PGT-P的技术组成和最新进展，并对其未来的发展，尤其是如何建立完整且适用于我国人群的筛查模型提出了展望。

［关键词］ 胚胎植入前遗传学检测；多基因疾病；多基因风险评分；综述
［中图分类号］ R715　　［文献标志码］ A

收稿日期（Received）：2023-09-13　　接受日期（Accepted）：2023-10-29　　网络预发表日期（Online）：2023-11-20
基金项目（Funding）：国家重点研发计划（2021YFC2700603）；国家自然科学基金（82088102）；上海市协同创新集群项目（2020CXJQ01）；上海市生殖与发育前沿科学研究基地；中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目（2019-I2M-5-064）；上海市申康医院发展中心临床三年行动计划（SHDC2020CR1008A）

第一作者（First author）：吴晓婧，硕士研究生，主要从事生殖内分泌研究；E-mail：wxj_zju22118407@163.com；https://orcid.org/0000-0001-5589-6199
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；https://orcid.org/0000-0003-4344-8019. 朱依敏，主任医师，教授，博士生导师，主要从事女性排卵障碍性疾病和辅助生殖技术的临床和基础研究；E-mail：zhuyim@zju.edu.cn；https://orcid.org/0000-0002-9667-3677

Research progress and challenges of preimplantation genetic testing for polygenic diseases

WU Xiaojing[1,2], PAN Jiexue[3], ZHU Yimin[1,2,4], HUANG Hefeng[1,2,3,4,5,6] (*1. Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China; 2. Women's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310006, China; 3. Department of Reproductive Medicine, Obstetrics and Gynecology Hospital, Fudan University, Shanghai 200090, China; 4. Ministry of Education Key Laboratory of Reproductive Genetics, Department of Reproductive Endocrinology, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310006, China; 5. Shanghai Key Laboratory of Embryo Original Diseases, Research Units of Embryo Original Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences, Shanghai 200030, China; 6. Institute of Reproduction and Development, Obstetrics and Gynecology Hospital, Fudan University, Shanghai 200030, China*)

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

[**Abstract**] Preimplantation genetic testing is an important part in assisted reproductive technology, which can block the intergenerational inheritance of a single gene or chromosomal diseases. Preimplantation genetic testing for polygenic disease risk (PGT-P) is one of the latest developments in the field. With the development of artificial intelligence and genetic detection technology, PGT-P can be used to analyze genetic material, calculate polygenic risk scores and convert these into incidence probability. Embryos with relatively low incidence probability can be screened for transfer, in order to reduce the possibility that the offspring suffers from the disease in the future. This has significant clinical and social significance. At present, PGT-P has been applied clinically and made phased progress at home and abroad. But as a developing technology, PGT-P still has some technical limitations as unstable results, environmental influences and racial differences cannot be ruled out. From the ethical perspective, if the screening indications are not strictly regulated, it is likely to cause new social problems. In this paper, we review the technical details and recent progress in PGT-P, and discuss the prospects of its future development, especially how to establish a complete and suitable screening model for Chinese population.

[**Key words**] Preimplantation genetic testing; Polygenic disorders; Polygenic risk score; Review

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2024, 53(3): 280-287.]

[**缩略语**] 胚胎植入前遗传学检测(preimplantation genetic testing,PGT);多基因疾病PGT(PGT for polygenic disease risk,PGT-P);非整倍体PGT(PGT for aneuploidy,PGT-A);单基因PGT(PGT for monogenic,PGT-M);染色体结构重排PGT(PGT for structural rearrangements,PGT-SR);多基因风险评分(polygenic risk score,PRS);全基因组关联分析(genome wide association study,GWAS);单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism,SNP);曲线下面积(area under the curve,AUC);乳腺癌相关

基因(breast cancer-related gene,BRCA)

PGT是一种将辅助生殖技术与遗传学诊断技术相结合的胚胎检测技术,可以针对已经明确单基因病或染色体病的携带者和患者,或有复发性流产病史的患者,在植入前对胚胎进行相应遗传学检测,选择无遗传缺陷的胚胎植入母体子宫从而获得健康子代。这项技术可以使面临较高遗传风险的夫妇尽可能避免因染色体或基因异常导致的妊娠丢失、产前终止妊娠,以及因遗传病导致的出生缺陷,是实施遗传病阻断、减少遗传缺陷胎儿出生的一种重要手段,旨在从源头上减少遗传疾病发生。

相比单基因疾病,多基因疾病通常具有与遗传背景密切相关、发病率高、对患者的影响更长久、公共卫生影响巨大等特点,如糖尿病、心血管疾病、恶性肿瘤、阿尔茨海默病、精神分裂症等。所以,从源头上降低多基因疾病的发病率具有显著的临床和社会意义。PGT-P是一种以传统的胚胎植入前遗传检测技术为基础,结合人工智能进行多基因风险评分而形成的技术。本文综述了PGT-P的最新进展及当前在技术层面和伦理角度上的局限性,并结合目前临床实践所遇到的问题及我国人群的特征提出了进一步发展的思考。

1 多基因疾病胚胎植入前遗传学检测的形成和技术组成

1.1 PGT-P的历史及发展

PGT最早由Gardner和Edwards提出,并在1968年首次进行动物试验[1]。他们应用荧光显微镜,通过鉴别滋养层细胞中的性染色质来确定完整活体兔子囊胚的性别。1990年,Handyside等[2]首次将该项技术应用于临床,使两对已知有X-连锁肾上腺脑白质营养不良疾病和精神发育迟滞风险的夫妇成功获得了健康的双胎女婴。在过去的30年中,辅助生殖技术和遗传学检测技术的进步推动了PGT技术不断向前发展[3]。目前,临床上应用较多且技术相对成熟的PGT技术主要包括以下三种:用于非整倍体检测的PGT-A、用于单基因疾病检测的PGT-M和用于染色体结构重排检测的PGT-SR[4-5]。

Schulman和Edwards曾在1996年预测,当胚胎中的单基因缺陷可以确定后,人们可能会通过分析胚胎中的大量基因来诊断部分准定量特征[6]。理论上,可以直接从胚胎中确定整个基因组的序列,从而预测单基因疾病或复杂多因子表型的风险[7]。随着遗传诊断技术的快速发展,PGT的适用范围已经进一步扩展到非孟德尔遗传性疾病(如多基因疾病),能够做到检测影响疾病表型的两个以上甚至数十个基因的遗传变异[3]。

世界卫生组织数据显示,全球15%~25%的人因为与多基因相关的非传染性慢性疾病而死亡[8]。根据世界卫生组织发布的《2019年全球卫生估计报告》,在当前全球十大死因中,有七个是非传染性疾病,其风险由遗传和环境因素共同决定[9],如糖尿病、心血管疾病、恶性肿瘤、阿尔茨海默病、精神分裂症等。这些有重大公共健康影响的非传染性疾病通常有高度的多基因遗传基础[10],已对人类健康及正常生活造成极大影响。

基于此社会现状,结合目前技术的进步,PGT发展出了一个新的分支——PGT-P。PGT-P可以对辅助生殖中体外培养的胚胎进行多基因疾病的初步筛查,从多个胚胎中选择发病概率相对较低的胚胎进行移植,理论上能够从源头降低后代出生发育缺陷和罹患多基因疾病的风险。

1.2 PGT-P的技术组成

目前试管婴儿能否成功主要取决于卵巢刺激、卵母细胞采集、胚胎体外培养和胚胎移植等是否顺利[11]。在这个过程中,PGT-P主要涉及胚胎体外培养和移植前的检测和筛选。需要注意的是,PGT-P是胚胎分子学和统计学两个层面的结合,并不是简单评估单个致病性变异从亲本到胚胎的遗传可能。

首先,对体外培养的胚胎进行活检,得到遗传信息。目前胚胎活检的方法一般分为极体活检、卵裂球活检和囊胚滋养层细胞活检[4]。极体活检仅能检测母源的遗传物质;卵裂球活检对胚胎的损伤较大,会降低其发育潜能;而囊胚滋养层细胞活检具有对胎儿发育影响小、能获得更多检测标本、分析更为精确、细胞损失更小等优点,正逐渐取代前两种成为主要的活检方式[12-14]。但胚胎活检具有侵入性,无论哪种方法都有可能会影响后续胚胎移植的成功率,还会增加发生妊娠

并发症的风险,如妊娠高血压、先兆子痫等疾病[15]。为了解决这个问题,侵入性活检又发展出了两种替代方法:胚泡穿刺术和废培养基的分析。但这些技术仍处于研究的早期阶段,无标准化的方案,临床暂未普遍开展。

然后,将胚胎进行活检后得到的遗传物质与参考样本进行比较。过去一般采用聚合酶链反应、荧光原位杂交、染色体微阵列和高通量测序等技术。这些技术可以用于分析胚胎的整倍体性,检测染色体的重排和拷贝数的变异、缺失及重复,以及检测胚胎是否带有某些可能导致单基因疾病的变异基因。但这些技术无法计算胚胎患多基因疾病的风险,而PRS可以在一定程度上解决这个问题。

近几十年来,研究人员用了许多不同的方法如GWAS来调查使个体罹患复杂疾病的基因。一个细胞的基因组或遗传物质的总量因人而异。这些变异可能是DNA的插入、删除或单核苷酸的突变。当变异出现在超过1%的人群中时,被称为SNP[16]。在过去的十年中,GWAS研究已经确定了数千个与复杂表型相关的SNP,包括许多常见的疾病表型[17]。GWAS研究也表明,常见复杂疾病具有多基因遗传结构,与疾病相关的遗传变异结合构成了疾病的多基因评分。该评分反映了个体对疾病的遗传易感性[10]。其检测的性状可以是定量的,如个体智力、身高、体重指数等[18];也可以是分类的,如是否患病。这种评分通常被称为PRS[19]。目前已有研究表明,PRS适用于包括乳腺癌、前列腺癌、冠状动脉疾病、肥胖、1型糖尿病、2型糖尿病和阿尔茨海默病等常见慢性疾病[20]。其临床风险预测通常依赖于以下五个方面:①基本的人口学特征,如年龄、性别、种族等;②基本健康参数和生活方式因素,如体重指数、吸烟状况、饮酒习惯和体育锻炼方式等;③影响发病的临床风险因素,如血压、外周血检测指标、生物标志物等;④环境影响因素;⑤家族史[21]。

PRS最常见的计算方法是个体基因组中效应等位基因的加权总和[21]。对于每个个体,将每个变异携带的风险等位基因数(无变异、杂合变异和纯合变异的风险等位基因数分别为0、1和2)相加,并根据其效应大小进行加权,如lg(OR)用于二元分类特征、β系数用于连续特征,可以得到个体对一种疾病或一个遗传特征的单个分数[10]。这种计算方法假设了一种加性遗传效应,不模拟基因间或基因与环境间的相互作用。一项研究双胞胎遗传力的荟萃分析表明,研究中营养状态、代谢、认知、大脑功能等大多数性状都支持简单加性模型[22],因此可以认为在基因的传递过程中,加性遗传效应是相对稳定的。目前,已有几种方法可以用于计算PRS,最常见的是聚集/修剪和阈值(clumping/pruning and thresholding),通过对连锁不平衡进行修剪,来识别减少的遗传变异集,并分析这些遗传变异与所研究特征的相关性,然后对满足*P*值阈值或一组阈值的所有SNP求和,计算多基因对应疾病风险分数。这些计算可以通过PRSice[23]和PLINK[24]等软件来实现。其他使用较为广泛的方法还有LDpred、SBayesR等[25]。LDpred是一种通过假设遗传结构的先验和来自参考面板的连锁不平衡信息,从GWAS汇总统计计算后验均值效应的方法。有研究表明,LDpred优于先修剪后阈值的方法,特别是在大样本量下[26]。新方法的开发使PRS捕捉疾病全部基因的能力和精确度都得到了提升。

大多数评估PRS检测疾病风险能力的研究使用受试者操作特征曲线AUC作为效果的统计检验。AUC采用从0到1的值来表示测试整体诊断准确性[27]。目前,1型糖尿病的PRS模型的AUC可以达到0.92[28];当用于检测早发性1型糖尿病时,该值上升到0.96[29];精神分裂症的PRS模型的AUC最高可以达到0.82[30]。

总体来说,PGT-P首先是通过对滋养外胚层细胞进行活检获得DNA信息;然后通过对遗传信息进行全基因组扩增和SNP阵列的分析得到胚胎的基因分型;再通过软件为每个胚胎生成特定疾病的PRS,使用logistic回归模型,结合评分与临床得到的遗传信息(如家族史等),将分数转换为预测的发病概率;最后在临床上选择风险相对较低的胚胎进行植入[31]。

在胚胎活检过程中准确获取全基因组基因型是PGT-P的重点之一。已有研究证明,PGT-P预测成年人多基因疾病风险的准确性与单基因致病性变异相当,如临床常见的冠心病、心房颤动、2型糖尿病、炎症性肠病和乳腺癌等[32]。同时,最近发展的全基因组分型和计算机算法提供了对胚胎进行多基因疾病风险基因分型的能力,

其准确性与成年人相当。然而还需注意的是,成年人的PRS通常是在不相关人群的整体背景下进行计算的,而PGT-P还涉及独立家庭内部同胞胚胎的遗传风险[33]。同时,还有研究提供了一种可以使用单个平台同时检测非整倍体、结构重排、单基因疾病和多基因疾病风险的方法[34]。

总之,PGT-P只是一种筛查工具,用于提供风险评估,目的是确定哪些胚胎患特定疾病的遗传风险增加,并不是一个绝对诊断[35]。

2 多基因疾病胚胎植入前遗传学检测的临床应用

目前,国内外都有成功应用PGT-P的实例。Treff等[35]在2019年首次报道了关于PGT-P的临床研究。研究者提供了一个数学模型用于胚胎筛选,以降低子代患1型糖尿病的风险;对同胞中数个成年的患或不患有1型糖尿病病史的个体进行评估,发现通过盲法基因检测进行多基因评分对子代发病风险排序后选择一位子代患病的概率比随机选择的更低,且家庭中的子代个数越多,患病概率降低越多。同时,他们报道了首个在有复杂家族史的家庭中通过PRS筛选胚胎的临床案例,一对同性伴侣(一方有心脏病和脑卒中家族史,另一方有乳腺癌和2型糖尿病家族史)进行PGT-P,使用卵母细胞供体,分别由双方受精,共获得6个胚胎,进行包括非整倍体、1型和2型糖尿病、乳腺癌、睾丸癌、前列腺癌、基底细胞癌、恶性黑色素瘤、心脏病、心房颤动、冠状动脉疾病、高血压、高胆固醇等疾病的终生风险测试。6个胚胎中整倍体胚胎5个,其中有2个胚胎被判定为患乳腺癌高风险。最终这对伴侣在移植前进行了一个新的周期获取胚胎。

2020年,Treff等[33]报道了一对有1型糖尿病家族史的夫妇进行PGT-P。这对夫妇的一个儿子在3岁被诊断为1型糖尿病,此外还有一个堂兄和母亲的表亲被诊断为1型糖尿病。本次PGT-P一共获得4个整倍体胚胎,其中2个被判定为患1型糖尿病高风险。在这项研究中,学者还通过PGT-P评估了出现高风险胚胎的频率与家族史详细程度之间的潜在相关性,发现通过基因组疾病指数评估可以相对降低大部分疾病的发病风险。

2022年,本研究团队应用PGT-P技术筛选多基因疾病低风险胚胎并使来访者成功分娩[36]。来访男方及其多名家庭成员都患有2型糖尿病,且发病年龄有提前趋势,是一个典型的糖尿病遗传家系。研究结合家族中多位家庭成员的基因型–表型分析,提出基于家系遗传信息的PRS方法,对胚胎进行2型糖尿病遗传风险评估,选择了风险最低的胚胎进行移植,使来访女方成功获得妊娠并诞下一名男婴。有研究表明,家族史对筛查具有高度遗传性的常见多基因疾病(如冠状动脉疾病)十分重要,可以提供遗传因素和环境共同影响疾病易感性的相关信息,能够解释大约20%~30%的遗传变异[37]。

2022年,美国哥伦比亚大学研究团队针对十对因生育因素行PGT治疗夫妇的110枚胚胎,在行PGT治疗的同时,建立了包括乳腺癌、结肠癌、糖尿病等12种常见疾病的PRS模型,评估胚胎未来发生这些疾病的风险[38]。该研究显示,与单纯使用致病基因预测或单纯使用PRS评分比较,结合致病位点及PRS评分系统预测同胞胚胎之间未来患病风险的准确性可能更高;针对携带致病性*BRCA1*变异的夫妇,结合*BRCA1*变异和PRS评分预测子代胚胎中乳腺癌发生风险的差异可以高达15倍,而单纯使用致病性*BRCA1*基因评分或PRS评分,这个差异仅4.5倍或3倍。另外,研究者通过对胚胎活检细胞基因型及出生子代的基因型做二次验证发现,对第5天囊胚活检的准确性可以高达99.0%~99.4%,对第3天胚胎活检的准确性为97.2%~99.1%,这可能是由于囊胚活检得到的外胚层细胞较多的缘故。

以上成果提示,通过计算分析得到一个多种疾病发病风险同时最低的胚胎是可能的[39]。迄今所构建的疾病风险预测中使用到的SNP集在很大程度是不相交的,表明个体遗传风险在很大程度并不相关。但在实际操作过程中,若同时对多种疾病进行检测,临床医生可能会面临无法平衡不同多基因疾病风险的情况,如胚胎1经过检测具有30%的糖尿病风险但患阿尔茨海默病风险最小;而胚胎2糖尿病发病风险较低,却有20%可能性患阿尔茨海默病[31]。

3 多基因疾病胚胎植入前遗传学检测面临的挑战

3.1 PGT-P的技术难点

虽然PGT-P在国内外都已经应用于临床并

取得了一定成功,但作为一项还在发展中的科学技术,学者仍从多个角度对PGT-P提出了质疑。①胚胎活检所获得DNA的数量和质量有限,结果的可靠性和稳定性依然存疑[38]。②胚胎活检中获得的微量基因组DNA在扩增过程中可能出现随机偏差,这种偏差会影响遗传等位基因的确定,同时这一步骤也可能引入人工突变[7]。③目前大部分针对PGT-P的研究同时会对胚胎进行PGT-A检测,而对PGT-A发现为镶嵌或非整倍体的胚胎进行PRS分析的准确性尚未得到证实[38]。④后天因素对多基因疾病发病的影响不容忽视[40]。基因所引起的风险是动态的,取决于年龄、环境暴露等多种因素[18]。一项有关冠心病的研究表明,坚持健康的生活方式可以显著降低冠心病的风险,说明后天因素对多基因疾病发病具有显著影响[41]。与成年人比较,经过PGT-P筛选出生的胎儿未来极有可能面临不同的环境暴露风险,这与家族效应无关[38]。⑤目前常见的关于PGT-P的研究数据大多基于欧洲数据库,如UK Biobank。由于等位基因频率、连锁不平衡模式等差异,导致现有的数据模型并不一定对所有种族都具有相同的预测能力[10]。将一个群体的研究结果应用于另一个群体时,由于遗传差异可能会导致不可预测的偏差。有研究发现,非洲人群与其他种族在已知疾病位点中的风险等位基因频率显著不同,PRS可能会被错误评估[42]。由此可见,PGT-P的临床有效性有待更多严谨的实例考证,尤其是要使其适用于我国人群还有许多问题需要研究。

3.2 PGT-P的伦理学思考

PGT-P作为一种人类胚胎的选择工具,除了在技术层面需要突破,更应该从社会学角度进行思考。

在目前成熟的医学背景下,用于成人筛查的PRS通常被认为是积极有益的,但是应用于胚胎时可能会引发一些伦理问题。虽然目前在大多数国家对于PGT-P都有相应的法律和监管体系,但由于其适应证的特殊性,胚胎筛查应用在一定程度上可能超越常规[40]。

首先,可能出现涉及非医学特征的胚胎选择。多基因评分能够解释的人类复杂性状变异比例的增加及植入前遗传学诊断技术的发展表明未来将不仅能对胚胎进行患病风险的评估,更有可能通过分析胚胎的个人特征,筛选胚胎的身高、智力、认知能力等非疾病性状[19]。事实上,已有公司向患者提供疾病风险评估以外的PGT-P筛查服务,作为其研究的一部分[43]。如果不对这种现象加以严格监管,未来可能会出现非疾患需求比如预定外貌特征等的“设计婴儿”。与此同时,由于社会经济发展不平衡、种族主义、文化差异等多种因素,PGT-P的应用可能会加剧目前存在的人类差距和两极分化。过去人们普遍认为,要明智地选择伴侣,培养健康的血统,倡导“优生学”,防止有“社会缺陷”的人出生[44]。PGT-P技术的发展可能会使这样的观点走向极端。值得一提的是,考虑到精神分裂症是基因组数据库提供筛查的多基因风险疾病之一,PGT-P未来也可能会为筛查精神障碍疾病风险打开大门。基于这类疾病在一般人群中的疾病患病率,即使PRS非常高但其绝对风险可能仅小幅增加[31]。PGT-P提示胚胎发病风险相对较高时,虽然绝对风险仍然较低,但这可能会影响父母的选择。对于精神疾病,如果不严格把握筛查的指征,也可能会带来新的社会伦理问题。另外,如何科学地向选择进行PGT-P的夫妇解释理论胚胎选择与实际风险降低之间存在的差异也是问题之一[45]。PGT-P在实际应用中广泛涉及遗传咨询、胚胎活检、遗传学检测和后续胚胎移植等多个环节,在此过程中,如何帮助选择PGT-P的家庭正确理解该项技术的利弊以及实际能达到的效果是临床医生将面临的巨大考验。正如前文所提到的,由于多基因疾病受到多种后天因素的影响,PGT-P实际所发挥的功能仍需要漫长的时间和大量的随访工作才能得到印证。

4 结 语

PGT-P技术是医学进步和社会发展需要的共同结果。在目前已有的研究基础上,PGT-P为胚胎选择提供了一种新的评估方法,并且在临床上已经成功应用于2型糖尿病家系的胚胎植入前筛查。但PGT-P在结局的准确性、稳定性以及后天因素的影响等方面仍存在很大局限,还需要更多的数据和实践支持。与此同时,目前PGT-P研究大多基于欧洲数据库,如何建立一套适用于我国人群并可以稳定应用于多种临床常见多基因疾病的PGT-P体系仍有待进一步探索。尽管PGT-P

在临床应用尚处于探索阶段,但我们有理由相信,随着陆续找到目前面临问题的解决方案,更多家庭将因此受益。

志谢 研究得到国家重点研发计划(2021YFC2700603)、国家自然科学基金(82088102)、上海市协同创新集群项目(2020CXJQ01)、上海市生殖与发育前沿科学研究基地、中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2019-I2M-5-064)和上海市申康医院发展中心临床三年行动计划(SHDC2020CR1008A)支持

Acknowledgements The work was supported by the National Key R&D Program of China (2021YFC2700603), National Natural Science Foundation of China (82088102), Collaborative Innovation Program of Shanghai City (2020CXJQ01), Frontiers Science Research Center of Reproduction and Development of Shanghai City, CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (2019-I2M-5-064), and Clinical Research Plan of Shanghai Hospital Development Center (SHDC2020CR1008A)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests

©The author(s) 2024. 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] GARDNER R L, EDWARDS R G. Control of the sex ratio at full term in the rabbit by transferring sexed blastocysts[J]. **Nature**, 1968, 218(5139): 346-349.

[2] HANDYSIDE A H, KONTOGIANNI E H, HARDY K, et al. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification[J]. **Nature**, 1990, 344(6268): 768-770.

[3] DE RYCKE M, BERCKMOES V, DE VOS A, et al. Preimplantation genetic testing: clinical experience of preimplantation genetic testing[J]. **Reproduction**, 2020, 160(5): A45-A58.

[4] 刘雪丽, 黄荷凤, 徐晨明. 胚胎植入前遗传学诊断研究进展[J]. **中华内分泌代谢杂志**, 2019, 35(3): 185-189.
LIU Xueli, HUANG Hefeng, XU Chenming. Advances in preimplantation genetic diagnosis[J]. **Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism**, 2019, 35(3): 185-189. (in Chinese)

[5] 张宁媛, 黄国宁, 范立青, 等. 胚胎植入前遗传学诊断与筛查实验室技术指南[J]. **生殖医学杂志**, 2018, 27(9): 819-827.
ZHANG Ningyuan, HUANG Guoning, FAN Liqing, et al. Practice guideline for laboratory manipulation of preimplantation genetic diagnosis/screening[J]. **Journal of Reproductive Medicine**, 2018, 27(9): 819-827. (in Chinese)

[6] SCHULMAN J D, EDWARDS R G. Preimplantation diagnosis in disease control, not eugenics[J]. **Hum Reprod**, 1996, 11(3): 463-464.

[7] KUMAR A, RYAN A, KITZMAN J O, et al. Whole genome prediction for preimplantation genetic diagnosis [J]. **Genome Med**, 2015, 7(1): 35.

[8] 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.

[9] World Health Organization. The top 10 causes of death [EB/OL]. (2020-12-09)[2023-09-01]. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death.

[10] LEWIS C M, VASSOS E. Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments[J]. **Genome Med**, 2020, 12(1): 44.

[11] GRECO E, LITWICKA K, MINASI M G, et al. Preimplantation genetic testing: where we are today [J]. **Int J Mol Sci**, 2020, 21(12): 4381.

[12] ZACCHINI F, ARENA R, ABRAMIK A, et al. Embryo biopsy and development: the known and the unknown [J]. **Reproduction**, 2017, 154(5): R143-R148.

[13] SCHMUTZLER A G. Theory and practice of preimplantation genetic screening (PGS)[J]. **Eur J Med Genet**, 2019, 62(8): 103670.

[14] DE VOS A, STAESSEN C, DE RYCKE M, et al. Impact of cleavage-stage embryo biopsy in view of PGD on human blastocyst implantation: a prospective cohort of single embryo transfers[J]. **Hum Reprod**, 2009, 24(12): 2988-2996.

[15] GARCÍA-PASCUAL C, NAVARRO-SÁNCHEZ L, ICHIKAWA-CESCHIN I, et al. Cell-free deoxyribonucleic acid analysis in preimplantation genetic testing [J]. **F&S Science**, 2023, 4(2S): 7-16.

[16] DEHGHAN A. Genome-wide association studies[J]. **Methods Mol Biol**, 2018, 1793: 37-49.

[17] TANG M, WANG T, ZHANG X. A review of SNP heritability estimation methods[J]. **Brief Bioinform**, 2022, 23(3): bbac067.

[18] VASSOS E, DI FORTI M, COLEMAN J, et al. An examination of polygenic score risk prediction in individuals with first-episode psychosis[J]. **Biol Psychiatry**, 2017, 81(6): 470-477.

[19] 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.

[20] LAMBERT S A, ABRAHAM G, INOUYE M. Towards

clinical utility of polygenic risk scores[J]. **Hum Mol Genet**, 2019, 28(R2): R133-R142.

[21] TORKAMANI A, WINEINGER N E, TOPOL E J. The personal and clinical utility of polygenic risk scores[J]. **Nat Rev Genet**, 2018, 19(9): 581-590.

[22] POLDERMAN T J, BENYAMIN B, DE LEEUW C A, et al. Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies[J]. **Nat Genet**, 2015, 47(7): 702-709.

[23] CHOI S W, O'REILLY P F. PRSice-2: Polygenic Risk Score software for biobank-scale data[J]. **Gigascience**, 2019, 8(7): giz082.

[24] CHANG C C, CHOW C C, TELLIER L C, et al. Second-generation PLINK: rising to the challenge of larger and richer datasets[J]. **Gigascience**, 2015, 4: 7.

[25] LLOYD-JONES L R, ZENG J, SIDORENKO J, et al. Improved polygenic prediction by Bayesian multiple regression on summary statistics[J]. **Nat Commun**, 2019, 10(1): 5086.

[26] VILHJÁLMSSON B J, YANG J, FINUCANE H K, et al. Modeling linkage disequilibrium increases accuracy of polygenic risk scores[J]. **Am J Hum Genet**, 2015, 97(4): 576-592.

[27] MANDREKAR J N. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment[J]. **J Thorac Oncol**, 2010, 5(9): 1315-1316.

[28] PADILLA-MARTÍNEZ F, COLLIN F, KWASNIEWSKI M, et al. Systematic review of polygenic risk scores for type 1 and type 2 diabetes[J]. **Int J Mol Sci**, 2020, 21(5): 1703.

[29] SHARP S A, RICH S S, WOOD A R, et al. Development and standardization of an improved type 1 diabetes genetic risk score for use in newborn screening and incident diagnosis[J]. **Diabetes Care**, 2019, 42(2): 200-207.

[30] FULLERTON J M, NURNBERGER J I. Polygenic risk scores in psychiatry: will they be useful for clinicians?[J]. **F1000Res**, 2019, 8: F1000.

[31] LÁZARO-MUÑOZ G, PEREIRA S, CARMI S, et al. Screening embryos for polygenic conditions and traits: ethical considerations for an emerging technology[J]. **Genet Med**, 2021, 23(3): 432-434.

[32] KHERA A V, CHAFFIN M, ARAGAM K G, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations[J]. **Nat Genet**, 2018, 50(9): 1219-1224.

[33] TREFF N R, ECCLES J, MARIN D, et al. Preimplantation genetic testing for polygenic disease relative risk reduction: evaluation of genomic index performance in 11,883 adult sibling pairs[J]. **Genes (Basel)**, 2020, 11(6): 648.

[34] TREFF N R, ZIMMERMAN R, BECHOR E, et al. Validation of concurrent preimplantation genetic testing for polygenic and monogenic disorders, structural rearrangements, and whole and segmental chromosome aneuploidy with a single universal platform[J]. **Eur J Med Genet**, 2019, 62(8): 103647.

[35] 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 (Lausanne)**, 2019, 10: 845.

[36] 孙国根. 首例PGT-P试管婴儿诞生[EB/OL]. (2022-08-05)[2023-09-01]. https://www.sohu.com/a/574404084_162422.
SUN Guogen. First PGT-P IVF Birth[EB/OL]. (2022-08-05)[2023-09-01]. https://www.sohu.com/a/574404084_162422. (in Chinese)

[37] DO C B, HINDS D A, FRANCKE U, et al. Comparison of family history and SNPs for predicting risk of complex disease[J/OL]. **PLoS Genet**, 2012, 8(10): e1002973.

[38] KUMAR A, IM K, BANJEVIC M, et al. Whole-genome risk prediction of common diseases in human preimplantation embryos[J]. **Nat Med**, 2022, 28(3): 513-516.

[39] YONG S Y, RABEN T G, LELLO L, et al. Genetic architecture of complex traits and disease risk predictors [J]. **Sci Rep**, 2020, 10(1): 12055.

[40] PAGNAER T, SIERMANN M, BORRY P, et al. Polygenic risk scoring of human embryos: a qualitative study of media coverage[J]. **BMC Med Ethics**, 2021, 22(1): 125.

[41] KHERA A V, EMDIN C A, DRAKE I, et al. Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease[J]. **N Engl J Med**, 2016, 375(24): 2349-2358.

[42] KIM M S, PATEL K P, TENG A K, et al. Genetic disease risks can be misestimated across global populations[J]. **Genome Biol**, 2018, 19(1): 179.

[43] TURLEY P, MEYER M N, WANG N, et al. Problems with using polygenic scores to select embryos[J]. **N Engl J Med**, 2021, 385(1): 78-86.

[44] LOMBARDO P A. The power of heredity and the relevance of eugenic history[J]. **Genet Med**, 2018, 20(11): 1305-1311.

[45] LENCZ T, BACKENROTH D, GRANOT-HERSHKOVITZ E, et al. Utility of polygenic embryo screening for disease depends on the selection strategy [J/OL]. **Elife**, 2021, 10: e64716.

[本文编辑 沈 敏 刘丽娜]