

儿童遗传病遗传检测临床应用专家共识

中华儿科杂志编辑委员会

通信作者:黄国英,复旦大学附属儿科医院心血管中心,上海 201102, Email: gyhuang@shmu.edu.cn

Consensus recommendations for the clinical application of genetic testing for children's genetic diseases

The Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics

Corresponding author: Huang Guoying, Cardiovascular Center, Children's Hospital Fudan University, Shanghai 201102, China, Email: gyhuang@shmu.edu.cn

【摘要】 儿童是遗传病的主要人群。目前,遗传检测技术已广泛应用在儿科临床中,但尚无相应的应用指南。主要从遗传检测的适应证、常用遗传检测技术和诊断方法的选择、高通量测序报告的解读、遗传咨询、临床决策的建议和伦理等方面,为儿科医生在临床应用中提供指导,本共识旨在为遗传诊断在儿童遗传病的临床实践提供行业的指导。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.03.003

遗传病是由于遗传物质改变导致的疾病,遗传检测主要针对样本在染色体、DNA、RNA 和(或)基因产物等层面进行分析。明确的遗传诊断对遗传病的早期诊断、早期干预、遗传咨询和生育指导具有重要意义。在人类在线孟德尔遗传数据库(online mendelian inheritance in man, OMIM)记录的 6 000 多种遗传病中,儿童是这些遗传病累及的主要人群。鉴于遗传病诊断技术在儿科临床中普遍应用,儿童遗传病诊断的临床应用方案制定迫在眉睫。国内外已就遗传检测技术陆续发布了一些行业共识和指南,可以作为遗传病检测技术在儿科临床应用的参考依据^[1-8]。由中华儿科杂志编辑委员会牵头,组织儿科领域各专业专家,就遗传检测的临床应用形成以下共识,旨在为遗传诊断在儿童遗传病的临床实践提供框架性的应用指导方案。

一、遗传检测的适应证

遗传检测的应用价值在于为疑似遗传疾病的临床诊断提供遗传学证据。因此,应除外明确的非遗传致病因素,优先针对疑似遗传病的患儿进行检测。以下的临床表现可以作为遗传检测的适应证^[9]。

1. 结构异常:(1)头面部发育异常、五官发育畸形、特殊面容等。(2)躯干、四肢和生殖器等的先天异常、矮小、生长发育缺陷等。(3)内脏异位和多发内脏先天畸形等。(4)皮肤异常,如大疱表皮松懈症、皮肤松弛等。

2. 功能异常:(1)神经肌肉相关疾病,如智力发育和(或)认知障碍、语言障碍、癫痫、社会适应或行为障碍,神经退行性病变以及肌病等。(2)视听障碍,如失明和其他视力问题以及耳聋等。(3)各种先天代谢障碍,如顽固性低血糖、高乳酸血症、高氨血症等,还有不明原因的新生儿反应差、肌张力低下、喂养困难等。(4)免疫系统功能明显异常,如不能控制的严重感染等。

3. 其他异常:(1)新生儿质谱、听力筛查提示明显异常。(2)临床辅助检查(质谱、生化、免疫指标、影像、电生理、病理等)出现异常,提示先天遗传疾病可能。(3)疾病呈家族聚集现象。

同时,需要强调,很多遗传病的临床表现复杂,可能会同时存在结构和功能的异常;同一种遗传病可能在不同的患儿中表现不同;随着患儿生长发育,相关的临床表现可能陆续出现。一些疑似的遗传病可能存在环境与遗传因素共同参与的可能。因此,儿科临床医生需要对先证者的家族史、母亲妊娠史、生活环境等进行全面了解,提高对遗传病的识别力和把握度,增加遗传检测的阳性诊断率。

二、常用遗传检测技术和诊断方法选择

不同的遗传病由于遗传物质的缺陷不同,采用的检测技术可能不同,医生要结合实际情况综合考虑检测阳性率、费用和检测时效等因素进行选择。鉴于遗传病的复杂性且不同的技术有各自的局限

性,应充分考虑到各技术的优势和互补性,合理选择适宜的检测方法。医生需要了解检测实验室关于具体检测方法的临床有效性,作出适宜的选择,并向家属说明进行遗传检测的益处和具体检测方法本身的局限性。

怀疑以拷贝数变异为主要遗传特征的遗传病,可根据实际情况,选择染色体核型分析(karyotyping)、荧光原位杂交技术(fluorescent in situ hybridization, FISH)、染色体芯片分析(chromosomal microarray analysis, CMA)、多重连接探针扩增技术(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)等进行检测。对于具有典型特征性的临床表型、疾病候选基因单一或致病变异位点已明确的疾病病例,可选择 PCR 和 Sanger 测序;对于基因不明确的遗传病,可权衡选择高通量测序技术,包括基因包(panel)、全外显子组测序(whole exome sequencing, WES)、全基因组测序(whole genome sequencing, WGS)等二代测序(next generation sequencing, NGS)技术进行检测。需要注意的是,遗传分析需要采取个体化的策略,准确翔实的病史记录、体格检查结果以及影像资料、质谱、超声、电生理、活检、酶学等其他辅助检查资料均对遗传诊断有重要帮助。

鉴于遗传检测的范围广泛,基于基因产物、代谢产物和酶学等层面的检测已有较为成熟的内容供参考^[10]。本共识主要阐述染色体和 DNA 层面的遗传检测,主要聚焦 NGS 领域相关的内容。

(一)拷贝数变异分析方法

1. 染色体核型分析:用于分析外周血、骨髓细胞中染色体数目异常或大片的染色体结构异常等(通常在 5 Mb 以上)。

2. FISH 技术:用于中期染色体及间期细胞的分析,通过探针定位染色体,提供被检测染色体的物理位置和拷贝数信息。临床主要用于辅助诊断染色体病,确定异常染色体来源、位置和数目等。

3. CMA 技术:检测范围覆盖全部染色体,能检测 100 kb 以上的拷贝数变异。通常作为以下疾病的一线检测手段,如不明原因的智力落后和(或)发育迟缓、非已知综合征的多发畸形和孤独症谱系障碍等。如果根据临床评估可能为单基因或多基因位点变异所致的疾病时,则不应将基因芯片作为首选检测方法。

4. MLPA 技术:主要用于目标片段基因拷贝数改变的检测,也可用于单核苷酸多态性(single

nucleotide polymorphism, SNP)分析或者单碱基变异分析,如诊断杜兴肌肉营养不良症(Duchenne muscular dystrophy, DMD)、脊髓性肌萎缩症(spinal muscular atrophy, SMA)、猫叫综合征(5p 缺失)、DiGeorge 综合征(22q11 缺失)等。

(二)基因变异分析方法

1. Sanger 测序:广泛应用于已知单基因遗传病致病基因或热点致病位点的遗传检测。但 Sanger 测序的通量有限,适合检测已知基因的变异,常作为致病基因或致病位点明确的单基因遗传病的检测手段或作为 NGS 结果的验证技术。

2. NGS:是一种大规模平行测序技术,能在短时间内完成上百亿碱基的测序,解决了一代测序每次只能测一条序列的不足,又称为高通量测序技术。NGS 主要包括目标区域捕获测序的靶向测序,具有较高的灵敏度和准确度。越来越多的疑难罕见病病例通过父母及先证者一家三口的 WES(trio-WES),发现了致病基因, Trio-WES 也逐渐成为最后选择的遗传检测手段。另外,由于 WGS 不需要进行捕获,已有尝试采用 WGS 寻找疑难病的病因。NGS 测序和生物信息分析技术已经可以同时检测基因的致病变异和拷贝数异常。

(三)特殊类型的遗传病检测方法

特殊类型的遗传病包括动态变异、复杂重组、甲基化异常等特殊基因组异常导致的疾病,需要临床结合病例实际情况,合理选择适宜的检测技术。

1. 涉及印迹基因的变异或表达异常的遗传病,建议首选甲基化的 MLPA 检测。例如普拉德-威利综合征(Prader-Willi syndrome, PWS):出生后表现为松软、喂养困难,稍大后出现肥胖、智力发育障碍和性腺发育障碍为主要表现;天使综合征(angelman syndrome, AS):表现为脸上常有笑容,缺乏语言能力,以智能低下为特征;Beckwith-Wiedemann 综合征(Beckwith-Wiedemann syndrome, BWS):以巨舌、脐膨出和过度生长为特征。

2. 脆性 X 染色体综合征等怀疑三核苷酸重复变异(又称动态变异)导致的疾病,建议首选特殊的试剂盒检测致病基因 FMR1 的 CGG 的扩增数量。

3. 存在假基因干扰的单基因遗传病,如 21 羟化酶缺乏症,建议采用特殊 PCR 加 Sanger 测序和 MLPA 技术检测 CYP21A2 基因变异,不适宜采用目前的 NGS 技术进行检测。

4. 存在高度同源基因或基因重组的遗传病,如脊髓性肌萎缩症、地中海贫血等,建议优先选择相

应的特殊检测方法(MLPA、特殊PCR测序等)。

三、高通量测序报告解读

NGS测序数据量大,数据分析流程复杂,整个过程涉及数据生产、分析比对、变异注释、变异筛选和变异分类等,需要建立一个专业的、系统的数据分析流程,形成统一的数据解读与报告规范。一份遗传检测报告内容涉及样本和数据的质量控制、数据分析的标准流程、基因变异的专业解读、临床表型与基因型的对应关系分析、检测报告的规范化格式以及相关的社会伦理问题等。因此,针对临床病例的高通量测序需要专业实验室提供遗传检测报告。检测报告一般包含以下5方面的内容。

1. 基本信息:包括被检测者的个体识别信息、唯一编号标识等以及与该项目相关的必要信息,如姓名、性别、出生日期、采集样本时间、样本性质、门诊号及住院号、送检医生信息等。尤其是患儿的性别,在涉及性染色体疾病时非常重要,必要时需结合辅助方法(如SRY检测等)进行确认。

2. 相关的临床病历信息:医生在进行检测项目申请时,应提供相应的临床信息,包括患儿主诉、症状、体征、主要实验室检查结果和临床诊断,并提供申请检测的目的、家族史、既往史等。如果未提供关键的临床信息,可能会导致遗传检测报告的漏诊、误诊。如果有必要,可向家属提出,进一步完善相关临床检查。同时,检测报告中也应依据开单医生提供的内容,简要描述患儿的临床信息,使之与遗传检测结果形成完整的诊断证据链。

3. 检测使用的方法:报告中应说明出具检测报告所使用的具体遗传检测方法(如捕获试剂、捕获范围、测序平台等)和具体参数(如测序深度等),同时应明确检测方法的局限性等,便于阅读报告时根据使用的检测方法对检测结果进行评估。

4. 遗传检测结论:虽然检测报告的形式不同,但针对临床的遗传检测报告均应该有结论。明确的遗传检测结论应该可以解释患儿的主要表型,也应该符合遗传模式。当然,最终的临床诊断必须由临床医生根据遗传检测结果,结合患儿的临床情况综合确定。经过临床医生确认的遗传检测结论,可以作为患病家庭进行下一胎产前诊断的依据。参考美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics, ACMG)在2015年制定的“序列变异解读标准和指南”^[7, 11-14],使用标准术语,可将变异的临床意义分为5级:致病性(pathogenic, P),可能致病性(likely pathogenic,

LP),临床意义不明(variant of uncertain significance, VUS),可能良性(likely benign, LB)和良性(benign, B)。其中,对临床有诊断意义的主要是致病性和可能致病性变异,而临床意义不明的变异不能直接作为临床诊断或下一胎产前诊断的依据,而需要结合临床,必要时进行相应的家系成员验证、辅助检查、临床随访、功能研究或等待进一步的研究进展。而可能良性和良性变异不致病。

5. 遗传检测结果和变异解读:(1)针对检测结果的解读,检测结果一般采用表格方式,提供变异的基因组位置、基因名称和变异信息,描述基因的遗传模式、变异的来源、致病性分析和人群频率等。对于与疾病相关的变异和遗传疾病,建议在报告中提供相应的知识内容,供临床医生和患儿家属参考。鉴于很多儿童遗传病比较罕见,中文名称不统一或没有中文名称,建议同时提供中、英文的疾病名称,并描述疾病的主要临床表现,该基因在该疾病的贡献度、遗传模式、变异来源以及基因型-表型的关系分析等,并应给出主要参考文献的出处。(2)针对遗传模式的解读,单基因遗传病中,对于常染色体或性染色体的显性遗传模式的致病基因,其中一个等位基因的致病变异即可出现表型,在家庭中可出现连续传代的现象,形成遗传家系。当然,也有一些基因存在外显不全的情况;对于常染色体隐性遗传模式的致病基因,患儿的2个等位基因均发生致病变异才会致病,一般家族中没有类似患者。如果缺少热点变异,一般很少出现纯合现象,表现为复合杂合变异形式。这些变异可在正常人群中有一定的携带频率。X染色体的隐性遗传模式则是母亲携带,男性孩子患病。对于不符合遗传模式的变异,需考虑非典型孟德尔遗传或非孟德尔遗传的可能。这种情况下,不能仅靠临床表型相符作为诊断依据,需要结合家系成员验证和相关辅助检查进行确诊。(3)针对检测结果的医学建议,可根据患儿家属的选择,决定是否报告次要发现,即和当前的临床表型不相关但有重要临床意义,可提前干预的致病或疑似致病变异等结果;建议携带报告至各专科门诊就诊,进行临床评估和随访,必要时可完善家族其他成员的遗传检测;建议临床医生参考表格所列相关基因,进一步判断变异致病性及临床相关性,结合患儿临床表现,制定诊疗方案等。(4)针对阴性遗传检测结果的解读,鉴于目前遗传检测方法的局限性和人类对于遗传病认识的局限性,阴性结果并不能完全排除遗传病,临床

医生可结合已有检测结果、患儿的临床情况,通过与家属沟通,提供进一步检测的建议、继续随访和数据后续再分析的建议等。

四、临床遗传咨询

遗传咨询是遗传检测不可缺少的重要环节,遗传咨询的对象包括送检医生、患儿和患儿家属。广义地讲,遗传咨询包括检测前的遗传咨询、针对检测结果的遗传咨询和随访中的遗传咨询。

(一) 检测前遗传咨询

检测前遗传咨询非常重要,申请检测的医生针对患儿的实际情况,通过与家属沟通,结合需要解决的临床问题和家庭能够承担的检测费用,进行综合评价,判断是否有必要为患儿申请检测以及检测的具体项目。

通过遗传咨询,使患儿家属对检测的预期结果有客观的认识,并对可能产生的与检测目的不相关的发现有知情选择权,并了解检测结果对家庭其他成员的潜在影响。建议遗传检测能够同时送检父母样本,并解释检测父母及其他家庭成员对明确患儿携带的致病变异的重要性。

(二) 针对检测结果的遗传咨询

遗传咨询具有高度的个体差异性,每个家庭的情况不同,提出的问题不同。但遗传咨询需遵循以下原则。

1. 对于一份遗传检测报告,临床医生首先需要结合患儿临床情况,针对检测报告中提供的明确的变异进行评估,综合判断报告中的遗传诊断是否可以明确解释临床表型。必要时需要与实验室进行讨论,或完善相关检查以协助明确诊断。

2. 对于能明确遗传诊断的病例,遗传咨询的内容一般包括针对疾病诊断结果的解释,包括为家属进行疾病知识的科普;针对不同遗传模式提供家庭成员患病或再发风险的评估;针对治疗干预方面的建议和患儿未来的评估等。如果家庭有再生育需求,还要提供家庭产前咨询的一般知识。

3. 对于阴性检测结果,医生需要重新评估,因为某一检测项目的阴性结果,并不能排除患某种疾病的可能性,仍然存在其他未知基因或难以检测到、无法确定的基因变异类型或非遗传因素参与其中。通过分析患儿临床情况,结合实验室建议和家属意见,决定是否申请进一步的检测项目。

4. 对于检测结果不明确的病例,尤其是高通量测序或芯片发现的临床意义不明变异,遗传咨询应持慎重态度。首先,这些变异不能作为阳性检测

结论,更不能作为家庭进行下一胎产前诊断的直接依据。其次,在遗传咨询中,应提醒或建议家庭根据检测报告的意见,完善相关父母验证或临床相关检查,为实验室提供证据,便于针对变异性质进行评估,判断致病性,待明确变异性质后再进行相应的咨询。

(三) 随访中的遗传咨询

1. 鉴于儿童遗传病的特殊性和高通量测序的复杂性,遗传咨询不宜因患儿的就诊活动结束而停止。一些遗传病的症状,可能随着儿童的发育成长,逐渐呈现出来,要建议家属定期进行随访,针对新出现的临床表现和新的遗传问题进行咨询。

2. 一些新的疾病研究进展可能会帮助更新诊断,这不同于漏诊或误诊。对于没有明确诊断的病例,实验室可针对高通量测序数据进行重新分析。建议与患儿家属保持联系,必要时更新检测报告。

五、临床实践中的几个建议

遗传检测尤其是 NGS,需要团队合作,包括临床医生、实验诊断人员、生物信息分析团队和数据解读人员。需要临床医生与检测实验室保持密切合作,从各自承担的责任和角度出发,为患儿提供遗传诊断和咨询。

1. 检测实验室的条件:检测机构或实验室应符合国家要求,实验室采用的遗传检测方法、实验室质控、技术标准、检测流程、术语规范等须符合国家临床检验中心已发布的标准、规定^[15]。NGS 测序质量参数应能满足基本要求,如对于目标区域捕获测序的靶向测序,建议 95% 以上的目标序列区域测序覆盖深度不小于 20X,测序目标区域平均测序深度不低于 100X。建议检测报告尽量详尽提供检测结论中致病变异的具体依据。建议妥善保存临床遗传检测的样本和数据,相关信息采集、交流和保存需遵循国家人类遗传资源管理及伦理的相关规定。原则上,遗传检测的数据保存要求等同于患儿的病历管理要求,如因诊断、会诊需要,可向检测机构调取原始数据和样本。

2. 临床决策的建议:遗传检测结果的分析依赖于临床提供的病史、体格检查信息及相关的辅助检查结果、现有的数据库信息和已发表的文献资料。因此,某次检测结果阴性并不能完全排除遗传因素。对某些临床意义不明确的变异,如果从临床角度认为有必要,可申请对测序数据进行重新分析。必须强调,对于不明确致病性变异,不宜直接作为临床决策的依据。对于检查结果明确的患儿,建议临床医生参考遗传检测报告,综合全面的临床信息,作

出确定的临床诊断。然后结合患儿临床表现,制定诊疗方案,并进行相应的随访等。医生可根据患病家庭的具体需求,尽可能提供相关医学、教育等社会信息资源,如文献、网站、专家库、互助组织等。

3. 伦理问题的考虑:在测序数据的存储、解读和使用中,必须注意保护个人隐私和信息,包括双亲关系以及家庭成员关系的隐私等。测序数据要以临床检测为目的,患儿及其家属要有充分的知情权,需要平衡临床诊断与科学研究之间的关系等。针对儿童疾病的遗传诊断,在知情同意的原则下,不建议提供肿瘤、成年期起病、精神疾病易感等信息。对于需要进行产前或植入前诊断的病例,则可以根据要求,从NGS数据中提供更多可疑致病变异的信息,以降低或排除受检者生育遗传病患儿的风险。

总之,遗传诊断是个搜集证据、不断求证的过程,临床医生需要与实验室之间保持互动,包括从实验室获得检测技术选择的建议、检测技术性价比的评估以及因遗传诊断需要的临床相关检查的完善,可疑病例的数据再分析等,共同目的是尽量明确遗传诊断,为患儿临床干预、治疗等提供依据。

(周文浩 王慧君 吴冰冰 黄国英 执笔)

参与本共识制定的专家名单(按单位首字拼音排序):北京大学第一医院儿科(姜玉武、杨艳玲);重庆医科大学附属儿童医院临床分子医学中心(邹琳);肾病免疫科(赵晓东);复旦大学附属儿科医院儿科研究所(王慧君、吴冰冰);呼吸科(钱莉玲);心血管中心(黄国英);新生儿科(周文浩);华中科技大学同济医学院同济医院儿科(罗小平);美国哈佛医学院波士顿儿童医院基因诊断研究室(沈亦平);美国贝勒医学院分子与人类遗传学系(夏凡);上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心(王剑);上海交通大学医学院附属新华医院儿童内分泌科(顾学范);首都儿科研究所遗传科(宋昉);首都医科大学附属北京儿童医院遗传科(李巍);浙江大学医学院附属儿童医院儿童保健部(赵正言),内分泌科(邹朝春)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 《胚胎植入前遗传学诊断/筛查专家共识》编写组,中国妇幼保健协会生育保健专业委员会,中国医师协会生殖医学专业委员会,等. 胚胎植入前遗传学诊断/筛查技术专家共识[J]. 中华医学遗传学杂志,2018,35(2):151-155. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2018.02.001.
- [2] 黄辉,沈亦平,顾卫红,等. 临床基因检测报告规范与基因检测行业共识探讨[J]. 中华医学遗传学杂志,2018,35(1):1-8. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2018.01.001.
- [3] 黎籽秀,刘博,徐凌丽,等. 高通量测序数据分析和临床诊断流程的解读[J]. 中国循证儿科杂志,2015,10(1):19-24. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2015.01.003.
- [4] 沈亦平,王剑. 下一代测序技术促进罕见遗传病的诊治和咨询[J]. 中华检验医学杂志,2017,40(7):486-488. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2017.07.002.
- [5] 杨琳,董欣然,彭小敏,等. 复旦大学附属儿科医院高通量测序数据分析流程(第二版)对遗传疾病候选变异基因筛选用时和准确性分析[J]. 中国循证儿科杂志,2018,13(2):118-123. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2018.02.008.
- [6] 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿筛查学组,中国医师协会青春期医学专业委员会临床遗传学组,中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 先天性肾上腺皮质增生症新生儿筛查共识[J]. 中华儿科杂志,2016,54(6):404-409. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.06.003.
- [7] Rehm HL, Bale SJ, Bayrak-Toydemir P, et al. ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing[J]. Genet Med, 2013,15(9):733-747. DOI: 10.1038/gim.2013.92.
- [8] Botkin JR, Belmont JW, Berg JS, et al. Points to consider: ethical, legal, and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents[J]. Am J Hum Genet, 2015,97(1):6-21. DOI: 10.1016/j.ajhg.2015.05.022.
- [9] Wright CF, FitzPatrick DR, Firth HV. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children[J]. Nat Rev Genet, 2018,19(5):325. DOI: 10.1038/nrg.2018.12.
- [10] 赵正言,顾学范. 新生儿遗传代谢病筛查[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社,2015.
- [11] Bahcall OG. Genetic testing. ACMG guides on the interpretation of sequence variants[J]. Nat Rev Genet, 2015,16(5):256-257. DOI: 10.1038/nrg3940.
- [12] May T. On the justifiability of ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing[J]. J Law Med Ethics, 2015,43(1):134-142. DOI: 10.1111/jlme.12201.
- [13] South ST, Lee C, Lamb AN, et al. ACMG Standards and Guidelines for constitutional cytogenomic microarray analysis, including postnatal and prenatal applications: revision 2013[J]. Genet Med, 2013,15(11):901-909. DOI: 10.1038/gim.2013.129.
- [14] Mathijs G, Souche E, Alders M, et al. Guidelines for diagnostic next-generation sequencing[J]. Eur J Hum Genet, 2016,24(10):1515. DOI: 10.1038/ejhg.2016.63.
- [15] 张瑞,李金明. 高通量测序临床应用的质量保证[M]//李金明. 高通量测序技术. 北京:科学出版社,2018:221-341.

(收稿日期:2018-11-14)

(本文编辑:李伟)

·编辑部公告·

谨防非法网站冒用本刊名义进行征稿、收费的声明

近期一些网站冒用中华儿科杂志名义征稿,或通过发送“录用通知”收取作者版面费。已有多位作者上当受骗。为维护广大读者和作者的权益及杂志声誉,本刊特别声明。

本刊不收取审稿费,关于退修、录用、缴费等事宜均请

通过中华医学会杂志社远程稿件管理系统(<http://cmaes.medline.org.cn>)或本刊网站(<http://www.cmaped.org.cn>)进行查询。

本刊联系电话:010-85158220。