

## 广东省精准医学应用学会团体标准

T/GDPMAA 0001—2020

### 产前遗传学诊断拷贝数变异 和纯合区域数据分析解读及报告规范

Specifications for the classification, interpretation and reporting of copy-number variants and regions of homozygosity in prenatal genetic diagnosis

(本稿完成时间: 2020-05-12)

2020-05-15 发布

2020-05-16 实施

广东省精准医学应用学会 发布



广东省精准医学应用学会（GDPMAA）是广东省组织开展精准医学学术交流、国际交流、人才培养、出版刊物、科技创新、产学研相结合等活动的省级社会团体。制定广东省精准医学应用学会标准（以下简称：粤精准医标准）满足企业需要，推动企业标准化工作，是广东省精准医学应用学会的工作内容之一。中国境内的团体和个人，均可提出制、修订粤精准医标准的建议并参与有关工作。

粤精准医标准按《广东省精准医学应用学会团体标准管理办法(试行)》进行制定和管理。

粤精准医标准草案经向社会公开征求意见，并得到参加审定会议的 75%以上的专家、成员的投票赞同，方可作为粤精准医标准予以发布。

考虑到本标准中的某些条款可能涉及专利权，广东省精准医学应用学会不负责对其任何专利权的鉴别。

在本标准实施过程中，如发现需要修改或补充之处，请将意见和有关资料寄给广东省精准医学应用学会，以便修订时参考。

---

---

该标准为广东省精准医学应用学会制定，其版权为广东省精准医学应用学会所有。除了用于国家法律或事先得到广东省精准医学应用学会文字上的许可外，不许以任何形式再复制该标准。

广东省精准医学应用学会地址：广东省广州市越秀区天河路 45-21 号

邮政编码：510075 电话：020-87001157 传真：020-87001157

网址：www.gdpmaa.com 电子信箱：pm@gdpmaa.com

---

---



## 目 录

前 言 .....	3
引 言 .....	4
1 范围.....	5
2 规范性引用文件.....	5
3 术语和定义.....	5
4 缩略语.....	6
5 检测前知情同意书及产前诊断申请单要求.....	7
5.1 知情同意书.....	7
5.2 CMA/CNV-seq 产前诊断申请单.....	7
6 CMA/CNV-seq 产前诊断的标本质量评估标准.....	8
6.1 标本的选择.....	8
6.2 标本合格性判断.....	8
6.3 产前羊水标本的处理.....	8
6.4 不合格标本处理方式.....	8
7 CMA/CNV-seq 实验操作的标准化要求.....	8
8 CMA/CNV-seq 的室内质控、室间质评要求.....	8
9 CNV/ROH 的数据分析规范.....	9
9.1 CMA/CNV-seq 数据的质量控制及分析时 cut-off 阈值设置.....	9
9.2 CNV 分类原则.....	9
9.2.1 总则.....	9
9.2.2 致病性.....	9
9.2.3 可能致病.....	9
9.2.4 良性.....	10
9.2.5 可能良性.....	10
9.2.6 临床意义不明确.....	10
9.3 ROH 分类原则.....	10
9.4 CNV/ROH 数据分析流程.....	10
10 CNV/ROH 结果报告建议.....	18
10.1 概述.....	18
10.2 对染色体数目异常的报告建议.....	18

---

10.3	对嵌合体的报告建议	18
10.4	对“良性”或“可能良性”CNV的报告建议	18
10.5	对“致病性”和“可能致病”CNV的报告建议	18
10.6	对“临床意义不明确”CNV的报告建议	19
10.7	对意外发现结果的报告建议	19
10.8	存在外显不全和表现度差异的CNV的报告建议	19
10.9	涉及胎儿性别的CNV报告建议	20
10.10	对ROH的报告建议	20
11	CNV/ROH报告撰写	20
12	报告发放及发放后的工作建议	21
13	疑难病例的多学科会诊	21
附录A		23
附录B		25
附录C		27
C. 1	致病性模板	27
C. 2	不明确模板	31
C. 3	阴性模板	35
附录D		38
参考文献		39

## 前 言

本标准按GB/T 1.1-2009给出的规则起草。

本标准由广东省精准医学应用学会提出并归口。

本标准起草单位：广东省妇幼保健院、广州医科大学附属第三医院、中山大学附属第三医院、广州市妇女儿童医疗中心、中山大学附属第一医院、深圳市人民医院、东莞市妇幼保健院、南方医科大学附属南方医院、珠海市妇幼保健院、江门市中心医院、深圳市妇幼保健院、惠州市第一妇幼保健院、江门市妇幼保健院、东莞市儿童医院、深圳市宝安区妇幼保健院、广东省第二人民医院、暨南大学附属第一医院、深圳市龙岗区妇幼保健院、中山市博爱医院、广东省人民医院。

本标准主要起草人：尹爱华、刘维强、章钧、卢建、李茹、林少宾、张彦、王游声、郭辉、何怡、刘思平、肖鸽飞、吴欣新、赵强、胡文龙、杨芳、郝颖、谢建生、陈剑虹、唐佳、陆小梅、王辉林、胡亮杉、魏佳雪、刘彦慧、查庆兵、闫瑞玲、魏凤香、张慧敏、陈敏、王德刚、李萍、周祎、罗艳敏、李东至。

本标准首次制定，将根据国内外行业最新发展陆续完善更新。

## 引 言

近年来,染色体微阵列分析(Chromosomal Microarray Analysis, CMA)和基于下一代测序(Next Generation Sequencing, NGS)的基因组拷贝数变异测序技术(Copy Number Variation Sequencing, CNV-seq)在产前诊断、儿科、辅助生殖等多个医学领域广泛应用,为临床提供了更丰富、更精准的遗传检测手段。虽然国内外针对这些技术的临床应用出台了相关指南及专家共识<sup>[1-6]</sup>,但各国对这些技术检测结果的报告建议不尽相同<sup>[7,8]</sup>。在产前诊断领域,由于是对未出生胎儿进行遗传学检测且获取到的胎儿表型信息严重匮乏,针对临床意义不确定的拷贝数变异(Copy Number Variation, CNV)及与检测指征不相符的意外发现等,有些学者认为从尊重受检者知情权、自主权,无害及公平原则出发,应该将检出的变异全部报告<sup>[9]</sup>。反对意见则认为,基于目前医学知识的局限性,报告这些连专业人士也无法判定其临床意义的CNV并不能给遗传咨询提供更加有用的信息,反而会增加孕妇的焦虑和不安,因此认为选择性报告更有利<sup>[7,10]</sup>。

目前国内对CMA/CNV-seq的产前应用已有专家共识<sup>[4,6]</sup>,但针对具体操作过程中诸如知情告知的细节、数据分析的流程、结果的解读、报告的撰写及遗传咨询等方面均亟需细化。鉴于此,国内多家已经开展CMA/CNV-seq检测的产前诊断机构或实验室在以国内外最新指南和专家共识为参考的前提下,针对CMA/CNV-seq在产前诊断中的临床应用细节展开讨论,重点对拷贝数变异(CNV)与基因组区域纯合状态(Regions of Homozygosity, ROH)的数据分析流程、报告标准及报告内容等提供技术层面建议,以期达到CMA/CNV-seq等技术在产前诊断中规范应用的目的。

# 产前遗传学诊断拷贝数变异和纯合区域数据分析解读及报告规范

## 1 范围

本标准规定了产前遗传学诊断中，拷贝数变异（CNV）与基因组纯合区域（ROH）的数据分析流程、知情同意书、报告内容及要求。

本标准适用于具备临床产前遗传学诊断资质的医院、第三方医学检验机构或大学诊断实验室等使用染色体微阵列分析（CMA）或基于下一代测序的基因组拷贝数变异测序技术（CNV-seq）对 CNV 与 ROH 的数据分析、结果判读以及报告出具。

## 2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

GB/T 29859-2013 生物信息学术语

GB/T 34798-2017 核酸数据库序列格式规范

## 3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

### 3.1

**染色体微阵列分析** chromosomal microarray analysis; CMA

基于核酸分子杂交的原理，通过高通量特异性核酸探针针对全基因组进行高分辨率检测，用于检测基因组拷贝数变异（微缺失和微重复等基因组非平衡性改变）或纯合区域的一种微阵列分析技术。

### 3.2

**基因组拷贝数变异测序技术** copy number variation sequencing; CNV-seq

基于下一代测序技术的全基因组测序方法来检测基因组拷贝数变异（微缺失和微重复等基因组非平衡性改变）的一种测序分析技术。

### 3.3

**拷贝数变异** copy number variation /copy number variant; CNV

由基因组发生重排而导致的、一般指长度为 50bp 以上的基因组大片段的拷贝数增加或者减少。主要表现为亚显微水平的缺失和重复，是人类疾病的重要致病因素之一。

### 3.4

**基因组纯合区域** regions of homozygosity; ROH

基因组区域中一定范围内连续呈现的杂合性丢失的现象。

**说明：**对于大部分的二倍体细胞如人类体细胞，拥有两份基因组，一份来自于父亲，另一份来自于母亲，在某一个等位基因位点上，如果来自父本和母本的碱基不同时，则该位点为杂合（heterozygous）。如果因为某种机制（如远亲关系或近亲关系婚姻或基因转换）导致在一定范围内连续的等位基因序列都是纯合子而无杂合子（拷贝数仍为2个），则该区域为基因组纯合区域（ROH）。

### 3.5

**单亲二体 uniparental disomy; UPD**

指一个个体的两条同源染色体都来自同一亲本，或来自父母一方的染色体片段被另一方的同源部分取代。

### 3.6

**最小划分区间 bin**

基于高通量测序技术的拷贝数变异分析中将基因组划分为连续而不重叠的区间的最小单位。一般分析中会对最小划分区间进行测序序列读数的统计，然后根据分析需要，对这些最小划分区间进行合并计算。

## 4 缩略语

以下缩略语适用于本文件。

NT——颈项透明层（Nuchal Translucency）

DNA——脱氧核糖核酸（Deoxyribonucleic acid）

PCR——聚合酶链式反应（Polymerase Chain Reaction）

chr——染色体（Chromosome）

STR——短串联重复序列（Short Tandem Repeat）

SNP——单核苷酸多态性（Single Nucleotide Polymorphism）

SOP——标准操作流程（Standard Operation Procedure）

DECIPHER——人类基因组变异和表型数据库（Database of genomic variation and Phenotype in Humans using Ensembl Resources）

OMIM——在线人类孟德尔遗传数据库（Online Mendelian Inheritance in Man）

DGV——人类基因组结构变异数据库（Database of Genomic Variants）

ACMG——美国医学遗传学与基因组学学会（American College of Medical Genetics and Genomics）

ISCN——人类细胞遗传学术语国际命名体制（International System for Human Cytogenomic Nomenclature）

HGVS——人类基因组变异协会（Human Genome Variation Society）

FISH——荧光原位杂交（Fluorescence in situ hybridization）

CCMG——加拿大医学遗传学家学会（Canadian College of Medical Geneticists）

SOGC——加拿大妇产科医生协会（Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada）

CHPO——中文人类表型标准用语联盟（Chinese Human Phenotype Ontology Consortium）

## 5 检测前知情同意书及产前诊断申请单要求

### 5.1 知情同意书

开展 CMA/CNV-seq 产前应用知情同意书应至少涵盖以下内容：

- a) 染色体基本知识及染色体疾病、基因组疾病简介；
- b) 技术原理<sup>[11]</sup>；
- c) 检测的目的和内容；
- d) 技术优势和局限性<sup>[12]</sup>；
- e) 临床适应证<sup>[4]</sup>；
- f) 本机构使用的检测平台类型、检测分辨率及报告周期；
- g) 告知可能获得临床意义不明确的结果，可能需要进行家系验证，可能存在遗传/表型异质性、外显率和表现度的差异等特殊情况而导致对预后及表型预测的困难，以及可能存在检测失败退费情况；
- h) 可能检测到肿瘤易感性变异、迟发性疾病相关的 CNV<sup>[10]</sup>及临床意义不明确的 ROH，告知是否书面报告此类结果；
- i) 在不涉及病人隐私及利益的前提下，标本和数据有可能用于非商业目的的医学科研用途及论著发表；
- j) 知情告知及拟开检查申请单的临床医生、孕妇分别签字（知情同意书模板请见附录 A）。

### 5.2 CMA/CNV-seq 产前诊断申请单

申请单应涵盖但不限于以下内容：

- a) 基本信息：申请单抬头、受检者姓名、年龄、民族、唯一识别号、联系电话、申请科室、申请医生、申请日期、取样日期、样本类型、临床初步诊断（如有）等；
- b) 病史信息：妊娠史、孕产史、既往史（有无畸胎、流产、死胎及死产等）、家族史及既往检测结果等；
- c) 胎儿超声或磁共振等影像学信息：NT 或超声软指标情况、胎儿超声结构情况（按组织系统进行结构分类，建议以中文人类表型标准用语联盟 CHPO 标准术语描述表型信息）以及是否存在宫内生长受限和羊水量异常等；
- d) 标本信息：注明标本类型是羊水、绒毛、脐血、外周血、流产组织等；
- e) 检测内容：所使用的检测平台、主要试剂和分析软件；
- f) 标本的接收情况：实验室核对申请单及标本信息是否一致，判断标本采集是否合格，核查取样医生、取样时间、接收人和接收时间及联系科室电话（申请单模板请见附录 B）。

注：由于胎儿表型信息主要以超声等影像学检查结果作为参考依据，因此超声表现及检测原因等信息收集极为重要。根据指南及专家共识推荐，有一个或多个器官结构异常或颈项透明层（Nuchal Translucency, NT）厚度 $\geq 3.0$ 毫米的胎儿建议行 CMA/CNV-seq 产前诊断；对于胎儿结构未见异常，但因其它因素选择介入性产前诊断的孕妇，CMA/CNV-seq 或核型分析均可选择<sup>[2, 3, 6]</sup>。常见的胎儿超声结构异常包括但不限于以下内容：心血管异常、中枢神经系统异常、囊状水瘤/积液、先天性颅面部/颈部畸形、腹壁缺损、胃肠异常、泌尿生殖系统异常、肢体/指趾异常、肺/胸/胸廓/膈异常、内脏反转等。对于羊水过多/过少、胎儿宫内生长受限、高龄妊娠、血清学筛查异常、夫妻双方之一有相关疾病家族史、超声软指标异常（包括鼻骨缺如或发育不良、肠管回声增强、轻度肾盂分离、轻度侧脑室增宽及单脐动脉）等情况，CMA/CNV-seq 较核型分析技术能提供更高的异常检出率<sup>[8, 13]</sup>。

## 6 CMA/CNV-seq 产前诊断的标本质量评估标准

### 6.1 标本的选择

为避免细胞培养过程可能对细胞产生偏好性选择的影响<sup>[14, 15]</sup>，应用原始标本提取 DNA 后直接检测。

### 6.2 标本合格性判断

判断产前标本是否合格的一个重要指标是提取后的 DNA 质量好坏和浓度高低以及有无母源 DNA 污染，同时可参考以下经验进行判断：

- a) 产前羊水标本：清亮，离心后细胞沉淀足量且无肉眼可见的血污染；
- b) 产前绒毛标本：显微镜下可见绒毛，短串联重复序列（Short Tandem Repeat, STR）分型实验证实标本为胎源性；
- c) 产前脐血标本：STR 分型实验或脐血血红蛋白电泳证实标本为胎源性；
- d) 流产或死胎组织标本：建议尽早取材，对死胎或流产时间未知的标本以提取的 DNA 是否严重降解及 DNA 质量来判断；
- e) 所有行 CMA/CNV-seq 的产前诊断标本均建议进行 STR 或 SNP 分型等检测方法以排除母源性 DNA 污染。

### 6.3 产前羊水标本的处理

产前羊水标本经常可见咖啡色样或肉眼血色，此类标本需培养后提取 DNA 进行后续检测。

### 6.4 不合格标本处理方式

不合格的标本须退回或拒收，包括但不限于以下情形：

- a) 严重腐败的流产组织标本、已无法提取 DNA 或使用福尔马林浸泡的标本；
- b) 绒毛、脐血标本：经验证存在严重的母源污染且无法排除干扰、非胎源性标本或提取的 DNA 质量不合格；
- c) 使用肝素钠抗凝等可能导致 PCR 扩增失败的标本（实验如果包含 PCR 步骤）。

## 7 CMA/CNV-seq 实验操作的标准化要求

不同的 CMA/CNV-seq 实验平台均应当建立相应的实验室标准操作流程（Standard Operation Procedure, SOP），技术人员应当严格遵照 SOP 执行。

## 8 CMA/CNV-seq 的室内质控、室间质评要求

开展 CMA/CNV-seq 产前遗传学检测的单位在项目开展前需对 CMA/CNV-seq 平台进行性能验证，严格执行室内、室内质控要求。室内质控要点包括严格按照 SOP 对每批次实验关键环节进行质控，对仪器进行定期维护及校准，对人员定期培训及考核等。要求参加每年度国家卫健委临检中心组织的室间质评能力验证，建议组织和参加 CNV/ROH 数据解读能力的室间比对，以评估实验室对数据的分析和解读能力。

## 9 CNV/ROH 的数据分析规范

### 9.1 CMA/CNV-seq 数据的质量控制及分析时 cut-off 阈值设置

首先对得到的数据进行质控判断。不同实验室应根据自己选用的平台建立经内部验证过的数据质控标准及 SOP 文件。

对进入分析流程的数据,建议根据不同平台预设的探针数目和/或片段大小阈值进行数据初步分析。国内大多数已开展 CMA/CNV-seq 产前诊断的实验室在数据分析时多以 100 kb (CNV-seq 平台) 及 25-50 条探针、100 kb (SNP array 平台) 或连续 3 个探针信号 (Array CGH 平台) 为阈值进行 CNV 结果的初步过滤,阈值设定过小可能带来更多不确定或假阳性结果<sup>[16-18]</sup>。这里的 cutoff 阈值指的是数据分析所得到的存在统计学显著性的 DNA 片段大小, b 指代 base, 即一个碱基, kb 是 1000 个碱基的单位, Mb 是 100 万个碱基的单位。对于 ROH, 建议以 5 Mb 设置数据过滤条件<sup>[19]</sup>。考虑到不同的平台探针密度和检测原理不同, 对阈值的设定需在报告中明确说明。另外, 非 SNP 探针的 CMA 平台及 CNV-seq 技术不能检出 ROH, 需在知情同意书及报告中说明。

### 9.2 CNV 分类原则

#### 9.2.1 总则

按国际标准对 CNV 进行五分类 (致病性、可能致病、临床意义不明确、可能良性、良性)<sup>[20, 21]</sup>。对 CNV 分类的判断主要依据包括 CNV 是否涵盖蛋白编码基因或重要调控元件, 蛋白编码基因的数量及所含基因或区域的剂量敏感性、文献报道、ClinVar、ClinGen、DECIPHER、OMIM 等数据库报道情况、实验室内数据库收录情况、普通人群频率 (DGV/DGV-gold/gnomAD 数据库)、共分离情况、变异来源 (新发或遗传自父母) 等<sup>[20-23]</sup>。

#### 9.2.2 致病性

多篇文献已明确其致病性, 即使该 CNV 存在外显不全和表现度有差异也应判定为致病性。该类别还包括以下情况:

- a) 一段缺失或重复与一个已报道的微缺失 / 微重复综合征致病区域在位置和大小上匹配;
- b) 或缺失区域包含因单倍剂量不足敏感基因, 重复区域包含三倍剂量敏感基因 (ClinGen 剂量敏感分数 3 分);
- c) 或按 ClinGen CNV 综合评分体系 (<http://cnvcalc.clinicalgenome.org/cnvcalc/>)<sup>[21]</sup> 得分大于等于 0.99 分。

#### 9.2.3 可能致病

有较强证据表明其致病的可能性非常大, 但目前的证据尚不足以完全确定其致病性, 包括以下情况:

- a) 涉及已知单倍剂量不足敏感基因 5'端 (及其它编码序列) 的缺失 (在已知不存在其他转录起始位点的情况下);
- b) 涉及已知单倍剂量不足敏感基因包括 3'端在内的多个外显子的缺失;
- c) 涉及多篇病例报道的基因缺失或重复, 表型一致且高度特异或者按 ClinGen CNV 综合评分体系得分介于 0.90~0.98 分<sup>[21]</sup>。

#### 9.2.4 良性

多篇文献已证实或权威数据库报道为良性变异，特别是良性特性已经非常明确或是常见的多态性片段，包括：

- a) 涉及的 CNV 在 DGV gold 或 gnomAD 数据库的频率 $\geq 1\%$ ；
- b) 按 ClinGen CNV 综合评分体系得分小于等于-0.99 分<sup>[21]</sup>。

注：需要强调的是，对良性 CNV 的剂量效应要仔细分析，例如，某些片段的重复可能是良性的，而相同区段的缺失则可能具有临床意义。

#### 9.2.5 可能良性

有较强证据表明该 CNV 很可能与孟德尔遗传疾病不相关，但目前还没有达到“良性”分类的充分证据。该类变异包括：

- a) 普通人群中多次被观察到，但频率 $< 1\%$ ；
- b) 在病例组和对照组中无统计学差异；
- c) 按 ClinGen CNV 综合评分体系得分介于-0.90~-0.98 分<sup>[21]</sup>。

#### 9.2.6 临床意义不明确

不符合以上任何一类的 CNV，是一个范围广泛的分类，其中一些可能在以后通过额外的证据将被证实为致病性或良性的 CNV。主要包括以下情况：

- a) CNV 片段大小超过实验室制定的报告阈值；
- b) CNV 在普通人群中可检出，但频率 $< 1\%$ ，不足以被认为是多态性；
- c) CNV 包含少量基因，但尚不清楚基因是否对剂量敏感；
- d) 文献或数据库对此 CNV 的分类存在争议；
- e) 单个基因内的 CNV，其是否对转录阅读框有影响尚不清楚；
- f) 按 ClinGen CNV 综合评分体系得分介于-0.89~0.89 分<sup>[21]</sup>。

### 9.3 ROH 分类原则

如果仅在一条染色体发现 $\geq 10\text{Mb}$  的 ROH，应优先考虑单亲二体(uniparental disomy, UPD)可能<sup>[3, 19]</sup>。UPD 从产生机制分析主要包含单亲异二体(heterodisomy)和单亲同二体(isodisomy)及混合型三种情况。SNP array 平台只能检测出 isodisomy，因此，当考虑 chr6、chr7、chr11、chr14、chr15、chr20 染色体检出大片段 ROH 可能为 UPD 时，即使印记基因不在 ROH 区域内，也应进行 UPD 验证(可使用 Methylation-Specific Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, MS-MLPA 或家系 SNP/STR 分型等方法)<sup>[24]</sup>。若 ROH 已被验证为 UPD，并且该 UPD 涉及可导致明确表型的相关疾病，则报告为致病 UPD。若排除了 UPD 可能，则归类为临床意义不明确 ROH<sup>[24]</sup>。此外，ROH 区域需考虑潜在的孟德尔隐性遗传疾病，尤其是 16 号染色体短臂 1 区 3 带 3 亚带(16p13.3)区域的 ROH，由于南方人群  $\alpha$  地中海贫血疾病基因变异携带率高，其潜在的患病风险应给予重视。

### 9.4 CNV/ROH 数据分析流程

综合国内外指南、共识<sup>[1, 10, 20]</sup>及各单位临床经验尤其是美国医学遗传学与基因组学学会(ACMG)和临床基因组资源机构(ClinGen)2019 年联合发布的共识建议<sup>[21]</sup>，对产前 CNV/ROH 数据分析参考流程建议如下：

- a) 染色体数目判断：首先对染色体数目进行判断，是否三倍体、非整倍体等；
- b) 判断是否存在嵌合体情况；
- c) 判断 CNV 是否属于良性：可检索 ClinGen-curated benign、DGV-gold 及 gnomAD 数据库 [25] 等分析检测到的 CNV 是否与已知的良性 CNV 区域完全重叠或被其完全覆盖，数据库见附录 D；
- d) 判断是否为明确的致病 CNV：查询 DECIPHER、ClinGen、ClinVar、GeneReviews 等数据库及 PubMed 已发表文献，分析检测到的 CNV 是否与已知明确的致病性 CNV 区域完全重叠或完全覆盖；
- e) 对非明确良性、非明确致病性 CNV 或经以上步骤未能确定类别的 CNV，建议进行综合得分评估 [21]：分析 CNV 区域内包含的基因组内容，是否包含蛋白编码基因或调控元件、是否包含剂量敏感基因或区域、蛋白编码基因的数量等，检索已发表的文献，公共数据库和/或内部实验室数据库分析是否新发 CNV、有无家系共分离证据、有无病例-对照研究数据以及分析 CNV 的遗传模式或亲本来源等；
- f) 对 ROH 进行分析。具体流程及判断标准请参见图 1 及表 1。

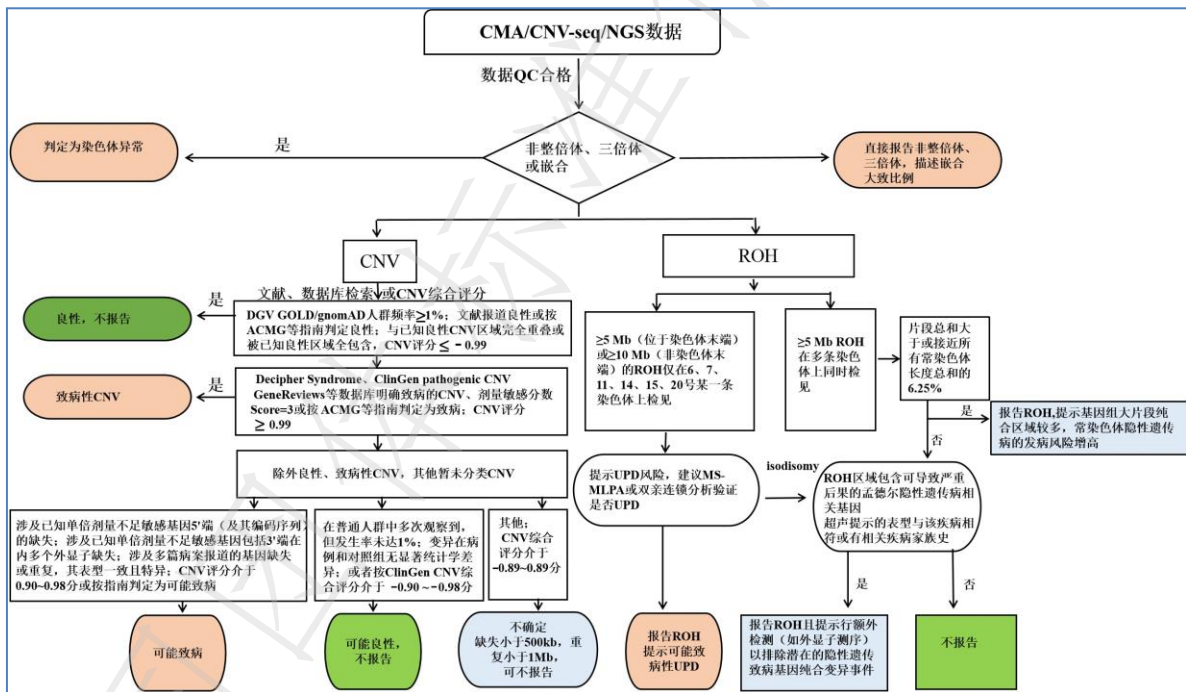


图 1 CNV/ROH 数据分析流程图

表 1 CNV/ROH 数据分析步骤及判断参考标准

步骤	分析流程	判断标准	结论	报告内容	备注及 ClinGen CNV 综合评分标准 $\leq -0.99$ 良性 (B) ; $-0.98 \sim -0.90$ 可能良性 (LB) ; $-0.89 \sim 0.89$ , 临床意义不明确 (VUS) ; $0.90 \sim 0.98$ , 可能致病 (LP) ; $\geq 0.99$ 致病 (P)
1	染色体异常评价	三倍体、非整倍体等	染色体疾病	片段大小、具体位置, 疾病或综合征名称	对发现的非整倍体、三倍体等直接报告为**综合征或三倍体或单体
	嵌合体判断	信号明显或/和 Allele peak 分离	直接描述嵌合情况	大于 30% 以上嵌合必须报告, 文献报道情况, 可能引起的疾病及相关表型描述	10%-30% 之间的嵌合, 依据实验室经验自行决定是否报告 10% 以下的嵌合体检测可能不准确, 不建议报告; 不同比例的嵌合及不同胚层的嵌合导致的表型不一, 遗传咨询较困难
2	判断是否明确的良性 CNV	多篇文献报道明确良性; 片段 $\leq$ DGV gold 或 ClinGen Curated benign 或 gnomAD 片段 (必须符合人群频率 $\geq 1\%$ ); 或其他符合 ACMG 指南的 CNV, 或 CNV 评分小于等于 $-0.99$ 分	良性 Benign (B)	不推荐报告	检索 DGV-gold/或 PubMed/ClinGen/gnomAD 等数据库
3	判断是否明确的致病性 CNV	待检片段长度 $\geq$ Decipher CNV Syndrome 片段或 ClinGen Pathogenic CNV regions 相关区域, 含剂量敏感基因或区域, 剂量敏感分数 3 分或其他符合 ACMG 指南的致病 CNV; 或 CNV 评分大于等于 $0.99$ 分	致病 Pathogenic (P)	片段大小、具体位置, 包含多少基因, 主要致病基因, 疾病或综合征名称和症状, 剂量敏感分数, 文献及数据库收录情况等	①检索 Decipher Syndrome 数据库, ClinGen 数据库 Pathogenic CNV regions 及 ClinGen Dosage Sensitivity Curation Page、Gene Reviews 等数据库。 ②神经发育障碍类疾病易感 CNV 或其它外显不全 CNV 在人群携带率相对较高, 但其本身仍

步骤	分析流程	判断标准	结论	报告内容	备注及 ClinGen CNV 综合评分标准 $\leq -0.99$ 良性 (B) ; $-0.98 \sim -0.90$ 可能良性 (LB) ; $-0.89 \sim 0.89$ , 临床意义不明确 (VUS) ; $0.90 \sim 0.98$ , 可能致病 (LP) ; $\geq 0.99$ 致病 (P)
					有可能是致病性/可能致病性 CNV。 ③ gnomAD pLI 指数 $\geq 0.9$ , 观测值/预期值 (observed/expected, O/E) 置信区间小于 0.35 且 DECIPHER 数据库 Haploinsufficiency Score (HI index) $\leq 10\%$ 可作为剂量敏感的预测因子
4	非明确良性、非明确致病 CNV 的分析				
4.1	CNV 区域基因及调控元件分析	CNV 是否包含蛋白编码基因或重要功能元件			包含, 继续下一步分析 不包含, CNV 评分 -0.60 分
4.2	对 CNV 区域内基因的数量及剂量敏感性判断	分析 CNV 区域内是否包含 Refseq 蛋白编码基因, 基因数量, 是否包含剂量敏感基因或区域等		描述蛋白编码基因数量 是否包含剂量敏感基因或区域	基因越多且含剂量敏感基因, 致病可能性越大。 CNV 如果与剂量敏感基因部分重叠, 分析其是否涉及基因 5'端, 3'端, 是否涉及外显子, 两端断点是否均在同一基因内部, 是否与影响基因功能等, 以便对其致病性做出判断, 评分标准参考 ClinGen 网站 CNV 评分规则 与已明确的剂量敏感基因或区域完全重叠, 得分 1 分, 可不再继续评分 与已明确剂量敏感基因或区域部分重叠, 得 0-0.9 分, 具体请参考 ClinGen 网站 CNV 评分规则 小于 24/34 个蛋白编码基因, 得 0 分 (缺失/重

步骤	分析流程	判断标准	结论	报告内容	备注及 ClinGen CNV 综合评分标准 $\leq -0.99$ 良性 (B) ; $-0.98 \sim -0.90$ 可能良性 (LB) ; $-0.89 \sim 0.89$ , 临床意义不明确 (VUS) ; $0.90 \sim 0.98$ , 可能致病 (LP) ; $\geq 0.99$ 致病 (P)
					复) (25-34) / (35-49) 个蛋白编码基因, 得分 0.45 分 大于 35/50 个蛋白编码基因, 得分 0.90 分
4.3	数据库及文献检索有相关报道	多篇文献报道致病, 检出片段断点相同, 或断点虽然不同, 但是包含相同的疾病关键区域或关键基因; 缺失引起的基因剂量不足或重复引起的剂量过表达导致显性遗传病或 CNV 评分大于等于 0.99 分	致病 Pathogenic (P)	片段大小、具体位置, 包含多少基因, 主要致病基因, 疾病名称和症状, 剂量敏感分数, 文献及数据库情况	结合重复、缺失与获得功能 (Gain of function)、丧失功能 (Loss of function) 致病机制进行致病性判断 是否新发 CNV, 与所报道的表型是否一致; 分析是否有病例对照研究数据, 数据是否有统计学意义; 评分标准参考 ClinGen 网站 CNV 评分规则

步骤	分析流程	判断标准	结论	报告内容	备注及 ClinGen CNV 综合评分标准 $\leq -0.99$ 良性 (B) ; $-0.98 \sim -0.90$ 可能良性 (LB) ; $-0.89 \sim 0.89$ , 临床意义不明确 (VUS) ; $0.90 \sim 0.98$ , 可能致病 (LP) ; $\geq 0.99$ 致病 (P)
		涉及已知单倍剂量不足敏感基因 5'端 (及其编码序列) 的缺失 (在已知不存在其他转录起始位点的情况下); 涉及已知单倍剂量不足敏感基因包括基因 3'端在内的多个外显子的缺失; 涉及多篇病案报道的基因缺失或重复, 其表型一致且高度特异; 或 CNV 评分介于 0.90_0.98 分	可能致病 Likely Pathogenic (LP)	片段大小、具体位置, 包含多少基因, 主要致病基因, 剂量敏感分数, 疾病名称和症状, 文献及数据库情况	
		CNV 超过实验室报告的片段大小阈值, 但该不包含任何基因; CNV 在普通人群中有所描述, 但频率不高, 不是多态性; CNV 区域包含少量基因, 但尚不清楚基因是否剂量敏感; 多篇文献或多个数据库对此 CNV 分类存在争	临床意义不 明确 VOUS	片段大小、具体位置, 涉及基因或疾病名称, 文献报道情况, 本次发现与已报道 CNV 的差异情况, 剂量敏感情况, 数据库收录情况	缺失<500kb、重复<1Mb 临床意义不明 CNV 可不报告; 有能力的实验室也可根据经验, 自行设定临床意义不明确 CNV 的报告阈值, 但必须在报告中注明 临床意义不明确 CNV 建议进行家系 (父母) 验证, 明确遗传方式, 具体得分参考 ClinGen 评

步骤	分析流程	判断标准	结论	报告内容	备注及 ClinGen CNV 综合评分标准 $\leq -0.99$ 良性 (B) ; $-0.98 \sim -0.90$ 可能良性 (LB) ; $-0.89 \sim 0.89$ , 临床意义不明确 (VUS) ; $0.90 \sim 0.98$ , 可能致病 (LP) ; $\geq 0.99$ 致病 (P)
		议, 尚无明确结论; 单个基因内的 CNV, 其是否对转录阅读框有影响尚不清楚; 单篇文献报道, 断点为明确位点, 表型与疾病不相符; CNV 评分介于 $-0.89_0.89$ 分			分系统
		含有基因的变异在正常人群中多次观察到, 但发生率未达 1%; 变异在病例组和对照组无显著统计学差异或 CNV 评分介于 $-0.90_-0.98$ 分	可能良性 Likely Benign (LB)	不报告	
4.4	对本次检测观察到的 CNV 进行分析	胎儿是否存在表型, 表型是否特异, 是新发还是遗传, 是否遗传自相似表型或无表型的父母等		根据综合评分进行分类	明确有无家族史, CNV 是否遗传自父母一方或 CNV 有无家系共分离并具有一致的表型。由于胎儿表型获取的困难, 对此部分评分需要谨慎。综合评分参见 ClinGen 评分系统
5	ROH 判断	以 5 Mb 为阈值进行 ROH 的分析, 观察 ROH 是同时分布在多条染色体 还是仅在一条染色体上存在			
5.1	UPD 验证	chr6、chr7、chr11、chr14、chr15、chr20 仅其中某一条染色体上存在 $\geq 5$ Mb (位于染色体末端) 或 $\geq 10$ Mb (非染色体末端) 的 ROH 而其他染色体上未	建议报告 ROH 并提示进行 UPD 检测	ROH 大小、具体位置, 涉及印记基因相关疾病名称及主要基因和表型, 文献及数据库收录情况	建议对 chr6、chr7、chr11、chr14、chr15、chr20 上 ROH 进行 UPD 验证, 验证为 UPD 时报告致病, 未验证情况建议报告为“可能涉及 UPD 疾病的 ROH”, 并提示 UPD 验证; 16p13.3 区域

步骤	分析流程	判断标准	结论	报告内容	备注及 ClinGen CNV 综合评分标准 $\leq -0.99$ 良性 (B) ; $-0.98 \sim -0.90$ 可能良性 (LB) ; $-0.89 \sim 0.89$ , 临床意义不明确 (VUS) ; $0.90 \sim 0.98$ , 可能致病 (LP) ; $\geq 0.99$ 致病 (P)
		见 ROH 时			的 ROH 南方人群需关注 $\alpha$ 地中海贫血疾病纯合变异
5.2			临床意义不明确	不建议报告临床意义不明确的 ROH。如果 ROH 区域包含可导致严重后果的孟德尔隐性遗传病相关基因且超声提示的表型与该疾病相符或有相关疾病家族史时，建议报告 ROH 且提示行额外检测	ROH 片段总长大于等于常染色体片段总长的 6.25%，建议在报告中告知“纯合区域较多，占常染色体总长的 **%，隐性遗传病的发病风险增高” 对 ROH 区域内的 AR 疾病及基因可查询 <a href="https://www.gena.tech/">https://www.gena.tech/</a> 网站

## 10 CNV/ROH 结果报告建议

### 10.1 概述

CNV/ROH 结果的描述方式应符合人类细胞遗传学术语国际命名体制 (ISCN) 或人类基因组变异协会 (HGVS) 规范。

通过 CMA/CNV-seq 技术检测到的 CNV 片段大小与探针分布 (CMA) 和计算方法 (CNV-seq) 有关。CNV 真实断点可能位于 CMA 检出的拷贝数异常信号的最边缘探针位置和与其相邻的正常拷贝数信号的探针位置之间, 因此真实 CNV 大小存在最小片段范围 (以检测到 CNV 的探针位置来定义) 和最大片段范围 (以与检出的 CNV 探针以外相邻的另一个探针位置来定义)。报告中的 CNV 片段范围建议按照最小和最大片段分别描述。如检出的 CNV 的边缘位置恰好位于致病基因上且有可能因片段大小定义而影响报告解读时, 建议在报告中说明, 并注明推荐采用更高分辨率的方法予以确认真实断点。

CNV-seq 在计算 CNV 范围时受到最小划分区间 (bin) 的算法影响, 真实断点可位于 CNV 末端前后两个 bin 内任意位置, 建议在报告中标注最大及最小 CNV 范围; 如仅报告单一 CNV 范围时需在附注内说明真实断点的偏移区间。当 CNV-seq 测到的 CNV 边缘位置恰好涉及关键基因时, 说明方式同 CMA 结果。

应用过程中经常能检出与检测指征或表型不相符但具有临床意义的 CNV, 特别是一些外显率低的神经发育障碍类疾病易感的 CNV。由于这类 CNV 外显率低、表现度差异大, 且相关的绝大多数表型无法通过产前超声或影像学检查发现, 对此类 CNV 表型与基因型的关联解释及胎儿预后的判断都存在挑战, 因此国外有文献不建议报告<sup>[7]</sup>或根据受检者自主选择进行选择报告<sup>[9]</sup>。本着有利于疾病早发现、早干预, 有利于出生缺陷防控, 有利于医患双方开展遗传咨询的原则, 综合国内外指南、共识及各单位经验的基础上提出以下报告建议。

### 10.2 对染色体数目异常的报告建议

对检出的染色体数目异常, 直接报告, 如三倍体、21 三体等。

### 10.3 对嵌合体的报告建议

不同平台所能检测的嵌合体的种类、片段大小及嵌合比例并不相同, 建议在报告中说明所用平台的检测范围。检测结果提示  $\geq 30\%$  的嵌合体时需要报告; 对于 10%-30% 之间的嵌合, 依据实验室所用平台和既往经验自行决定是否报告。10% 以下的低比例嵌合因技术局限性, 可能存在较多不确定性, 不建议报告。如临床表型支持低比例嵌合, 建议报告并提示结合荧光原位杂交 (FISH) 或核型分析等进行验证。

### 10.4 对“良性”或“可能良性”CNV 的报告建议

建议不报告此类 CNV, 但需在知情同意书中注明并告知。

### 10.5 对“致病”和“可能致病”CNV 的报告建议

检出“致病性”或“可能致病性”CNV 时, 在确保数据可靠的情况下, 不论片段大小均应报

告，并注明分类依据、片段大小（根据边界探针间隔确定的最小区域和最大区域）、涉及的关键基因、相关临床表型及外显率（针对外显不全的基因）。建议描述该 CNV 与临床表型的关系（若胎儿尚无明确表型或该 CNV 相关表型在胎儿期无法检测，可不描述）。

示例 1:

检测到可以解释受检者临床指征的致病性或可能致病性 CNV。

示例 2:

检测到与受检者临床指征不相符的致病性或可能致病性 CNV，需进一步描述并提示该 CNV 为意外发现、携带者状态或其它情况。

示例 3:

检测到具有低外显率和表现度差异的致病性或可能致病性 CNV 时应提示该 CNV 不一定导致受检者出现临床症状，但不能否定 CNV 的致病性或可能致病性分类。

## 10.6 对“临床意义不明确” CNV 的报告建议

对临床意义不明确的 CNV，建议报告大于 1Mb 的重复和大于 500Kb 缺失。报告内容建议包括 CNV 涉及的 OMIM 基因（如有）及片段的 ClinGen 剂量敏感评分情况（如有）。

小于 1Mb 的重复和小于 500Kb 缺失的临床意义不明确 CNV 参考 2018 年 CCMG-SOGC 指南可以不报告<sup>[3]</sup>，建议有能力的实验室根据经验、专业判断能力、对数据的解读能力及遗传咨询能力，自行谨慎报告此类 CNV。

## 10.7 对意外发现结果的报告建议

实验室及临床应根据知情同意内容及遵循相关国内外指南<sup>[3,7,20]</sup>，决定是否报告意外发现的结果。

- a) 参照 ACMG 推荐的外显子组测序中的 59 个意外发现基因，对于累及其中明确存在缺失/重复致病模式的 CNV 进行报告(剂量敏感分数 3 分)<sup>[27]</sup>，但对涉及成人期发病、肿瘤易感类基因的 CNV 不建议报告；
- b) 可导致严重疾病的意外发现必须报告（如 15q11.2q13.1 区域的微缺失导致的 Prader-Willi 或 Angelman 综合征）；
- c) 可进行医疗干预的高外显率的意外发现，建议报告<sup>[28]</sup>；
- d) 建议对非常明确的 CNV 为致病原因的隐性遗传疾病或群体携带率高（如 1/50）的隐性杂合状态 CNV（如 16 p13.3 区域 *HBA1/HBA2* 基因杂合缺失，*SMN1* 基因杂合缺失等），报告为致病变异携带状态；其他常染色体隐性杂合 CNV 不推荐报告，除非胎儿超声或影像学证据提示其表型与区段内某个基因导致的疾病表型相符或夫妇一方有相关疾病家族史。

## 10.8 外显不全、表现度差异神经发育障碍性疾病易感 CNV 报告建议

神经发育障碍性疾病易感 CNV 存在外显不全和表现度差异，此类 CNV 是产前遗传咨询的难点。国外有文献建议对某些低外显率 CNV 在产前不予报告<sup>[7]</sup>，也有文献建议不管外显率高低均应报告<sup>[9]</sup>。在遵循患者知情同意和自主选择及报告致病性 CNV 原则的指导下，建议报告此类 CNV，但必须在报告中对 CNV 进行详细分析，评估可能发病的风险和概率，对可能导致的疾病的最好和最坏结局进行分析。进行亲代验证 CNV 来源虽然尚不足以完全、可靠地评估胎儿预后，但有助于

再发风险的评估。部分神经发育障碍性疾病易感 CNV 可参见参考文献<sup>[7, 10, 29, 30]</sup>。

### 10.9 涉及胎儿性别的 CNV 报告建议

除非有家族史且涉及严重后果（如性别发育异常等）或多发缺失/重复等涉及重排的情况，否则 Y 染色体的大片段 CNV 不建议报告（如不报告单纯 AZFc 区域缺失）。对于女胎中发现的 X 隐性杂合缺失 CNV，除非有相关严重疾病家族史或涉及可导致严重疾病的基因报告致病携带状态外，其他不建议报告。

### 10.10 对 ROH 的报告建议

- a) 涉及 chr6、chr7、chr11、chr14、chr15、chr20 其中某一条染色体上存在  $\geq 5$  Mb（位于染色体末端）或  $\geq 10$  Mb（非染色体末端）的 ROH 而其他染色体上未见 ROH 时，建议报告并提示进行 UPD 检测；
- b) 原则上，对临床意义不明确的 ROH 不建议报告。如果 ROH 区域包含可以导致严重后果的孟德尔隐性遗传病相关基因且超声提示的表型与该疾病相符或有相关疾病家族史时，建议报告且提示行额外检测（如外显子测序）以排除潜在的隐性遗传致病基因纯合（或半合）变异事件；
- c) 如检出多条染色体上均存在大片段 ROH 时需考虑父母亲缘关系（consanguinity）。常染色体上 ROH 片段长度总和在基因组中所占比例可以反映胎儿父母亲缘关系：25% 左右的比例提示一级亲缘关系，12.5% 左右的比例提示二级亲缘关系，6.25% 左右的比例提示三级亲缘关系<sup>[26]</sup>。计算方法：常染色体上  $\geq 5$  Mb 的 ROH 总和除以 2881 Mb（所有常染色体大小总和，GRCh37/h19）。若该比例大于或接近 6.25%，建议在报告中注明“基因组大片段纯合区域较多，常染色体隐性遗传病的发病风险增高”；小于三级亲缘关系不建议报告；
- d) 采用 Array CGH 或 CNV-seq 技术通常无法检测到 ROH，应在报告检测范围中告知，并说明“如胎儿存在 UPD 风险或父母有较近亲缘关系风险时，建议采用相应方法检测”等。ROH 的分析及报告标准请参见表 1。

## 11 CNV/ROH 报告撰写

CNV/ROH 报告的规范撰写对临床医生和病人解读报告及后续的遗传咨询起着非常关键的作用。建议 CNV/ROH 报告至少应该涵盖以下几个要点：

- a) 完整的报告抬头；
- b) 基本信息部分：样本或芯片编号；受检者姓名（不能直接使用孕妇姓名，可标为某某胎儿或用姓名加标本类型，如某某羊水）；孕妇年龄；ID 号；送检科室；申请医生；送检标本类型；送检时间；
- c) 临床诊断：超声或磁共振等影像学信息，临床初步诊断的疾病名称（如有）；
- d) 报告内容：按 ISCN 和 HGVS 命名体系的报告的 CNV 或 ROH 结果，如  $\text{arr}[\text{GRCh37}]4\text{p}16.2\text{p}16.3(71566\_4727828)\times 1$ ，辅以表格形式的详细描述，包括染色体编号、染色体区带信息、基于特定参考基因组的具体线性坐标、CNV 大小（最小区域和最大区域）、CNV 状态和剂量（拷贝数获得或缺失，CNV 为 1 或 3 个）、OMIM Morbid 基因名称以

及 CNV 等的致病性分类情况；建议附上检测到的致病性 CNV、ROH 截图；

- e) 结果分析：应写明检测到的 CNV 涉及的主要致病 OMIM 基因、基因或区域的剂量敏感分数、可能引起的疾病及相关的表型，各主要数据库的收录情况，列出密切相关的 PubMed 文献 PMID 号；对于不完全外显、表现度差异 CNV，应提供相关证据；
- f) 报告结论：对检出的非整倍体、三倍体等直接报告综合征名称，如 21 三体；对检测到的 CNV/ROH/嵌合需明确其是致病性、临床意义不确定还是其他等。需要强调的是，致病性 CNV 可能由于遗传异质性、外显不全或表现度差异并不一定会在个体上表现出疾病表型，需在报告中明确注明这一点；
- g) 遗传咨询建议：对 CNV、ROH 结果给出后续建议，如治疗方案、疾病管理、再发风险或进一步检测手段等；
- h) 实验室、临床医生签名、报告日期及联系方式；
- i) 附录与声明：在报告最后，应该列出实验室报告 CNV、ROH 和嵌合比例等的阈值下限，使用的平台、芯片类型等，检测技术的局限，对部分不报告结果如良性 CNV 的说明，使用的主要数据库信息及时效性、分析用的软件、使用的基因组参考序列 (e.g. GRCh37) 等。报告模板请见附录 C。

注：建议将报告分为几个部分，与就诊原因（临床指征）相关的主要变异需与携带者状况及意外发现等分开描述。

## 12 报告发放及发放后的工作建议

12.1 报告经实验室双人核对，其中一人进行第一轮分析结果及报告，一人进行再次结果审核，建立报告记录表，双人审核签字后再将报告交由临床医生。报告发放前建议与临床医生一起进行讨论，结合超声/磁共振等表型与 CNV/ROH 结果，将当批次所有报告逐一审核，重点针对临床意义不明确、涉及外显不全、表现度差异神经发育障碍性疾病易感 CNV、嵌合体等情况进行讨论。实验室、临床均无异议后由临床医生签字发放。

12.2 建议建立完善的随访体系，追踪携带致病、可能致病 CNV 的胎儿结局，重点对携带临床意义不确定、外显不全和表现度差异类 CNV 的胎儿安排相关人员进行后期随访（包括但不限于妊娠结局、出生后的情况，智力发育生长发育等情况）。建议在孕 24 周左右（三维彩超情况）、出生后 3-6 个月及 3 年进行三次随访。如果孕妇终止妊娠或流产，尽量追踪到尸解报告等形态学资料。

12.3 建议实验室定期更新内部和外部数据库，对于可能致病和临床意义不确定 CNV 进行定期回顾分析。建议不同实验室间在保护就诊者隐私及个人信息安全的前提下共享数据，有利于增加诊断准确性。

## 13 疑难病例的多学科会诊

建议有条件的单位建立由遗传学、产前诊断分子实验室、产前诊断临床医生、其他相关临床科室及影像学等多学科、多专业副高级职称以上专家团队的多学科合作诊断模式，对疑难病例的数据、资料和报告进行合作分析，并与家属进行良好的沟通和遗传咨询。

总之，CMA/CNV-seq 技术在产前诊断领域有良好的应用价值，但技术本身存在局限性，目前医学知识关于 CNV/ROH 的认知存在盲区，对 CNV/ROH 数据分析及报告撰写的标准化和规范化有利于临床医生和孕妇及家属更好地解读结果。应在遵循知情同意、自主选择的原则下结合临床遗传咨询有序、规范开展 CMA/CNV-seq 技术的产前临床应用。

全国团体标准信息平台

附录 A  
(规范性附录)  
知情同意书模版

XXXX 医院

# 产前遗传学诊断拷贝数变异和纯合区域 知情同意书 (以 CMA 为例参考)

**1、基本知识：**染色体是细胞核中载有遗传信息的物质，正常人体细胞具有 23 对染色体，包括 22 对常染色体和 1 对性染色体。染色体三倍体、非整倍体、微缺失、微重复等染色体或基因组异常，是流产、先天畸形、智力障碍、生长发育迟缓等的重要病因之一。染色体微阵列分析 (CMA) 产前遗传学检测是通过将胎儿的核基因组信息与正常样本或正常人群的核基因组参考序列进行比较分析，用以检测染色体或基因组异常的一种染色体分析技术。

**2、检测目的和内容：**通过对 23 对染色体的数目、微缺失/微重复及纯合区域 (ROH) 等进行检测，以发现可能影响临床表型症状的遗传物质变异。

**3、CMA 技术优势：** (1) CMA 可检出三倍体、整条染色体数目增多或减少的非整倍体、大片段缺失/重复及全基因组范围内 100Kb 甚至更小的拷贝数变异，而传统的细胞染色体核型分析方法只能分辨 5-10Mb 以上的变异； (2) 相对核型技术，CMA 能提高 7%-15% 的异常检出率； (3) 含有 SNP 探针的 CMA 还可检测出纯合状态 ROH、提示单亲同二体 UPD 这些与疾病相关或可能相关的变异。

**4、CMA 技术局限性：** (1) 不能检测染色体平衡易位、倒位及复杂重排和低比率的异常嵌合 (<10-30%)； (2) 不能检测本机构使用 CMA 芯片分辨率以下的更小染色体片段异常、探针未覆盖区域的异常、点突变等情况； (3) 对于同一片段同时存在缺失和重复的嵌合体，会误判为单一异常嵌合甚至是正常； (4) 由于目前人类医学对基因功能理解的局限性，部分结果的临床意义无法判断，会增加临床医生的遗传咨询难度。

**5、CMA 的产前应用临床适应证：**针对产前诊断有介入性产前诊断指征或需求的孕妇，在充分知情同意的前提下，可行 CMA 检测。CMA 产前应用临床适应证主要包括但不限于以下：产前超声检查发现胎儿结构异常；胎儿核型分析不能确定染色体畸变来源或构成者；胎儿新发染色体结构重排且无法排除是否存在微缺失/微重复者；对妊娠 20 周前发生的胎儿丢失或分析胎儿宫内死亡或稽留流产原因等。

**6、本机构使用的 CMA 平台及报告周期：**本机构使用的是含 (或不含) SNP 探针的 CMA 平台。实验室从接收合格标本到发出报告一般为 XX 个工作日，如有特殊情况，实验室将会及时与您沟通。

**7、CMA 检测对标本的要求：**标本 DNA 质量必须合格。胎儿标本必须确保胎源性，对污染母体物质的羊水等标本需要进行额外培养以去除母体污染。

**8、结果解释：** (1) 对于致病和可能致病性 CNV 由于遗传异质性、外显率和表现度的差异，

携带该 CNV 的胎儿出生后有可能有临床表现也有可能没有临床表型；（2）对于良性及可能良性 CNV，由于其在普通人群中携带率高，非致病相关因素，**将不报告此类 CNV**；（3）由于对医学知识的认知或医学本身发展的局限，检测过程可能发现临床意义不明确的结果。因变异的临床意义尚未明确，该检测结果的相关结论大多是基于科学研究的基础上得到，可能随着研究的不断深入而有所变化；（4）CMA 还可能检测到肿瘤易感、迟发性疾病等意外发现或临床意义未明的 ROH，**本单位对此类结果不作书面报告**；（5）对胎儿标本检测后可能需要对父母外周血标本进行家系验证，以明确 CNV 的是新发还是遗传。检测过程也可能因技术原因导致检测失败，产生退费。

**9、标本及检测数据可能的科研用途：**为进一步揭示疾病的机制，我们可能对您的样本或数据进行深入的医学科学研究，在不涉及您个人信息及保护隐私的前提下将结果用于发表论文和申请课题，不会将它们用于商业目的。这需要征得您的同意。 同意/不同意（受检者或代理人手写）

**10.保密条款：**我们将确保与受检者身份有关的样本和检测结果纸质材料和电子材料的保密性。研究结果可能被用于科研或发表文章中，但不会透露任何能确定受检者身份和家庭的相关资料和信息。

**医生陈述：**

我已经向受检者及家属说明了 CMA 的基本原理、检测内容、目的、技术优势和技术局限性等相关内容，并对报告内容与受检者达到一致，同时回答了受检者及家属提出的其他相关问题。

谈话医生签名： \_\_\_\_\_ 签名时间： \_\_\_\_\_

**受检者及家属陈述：**

本人已经仔细阅读并理解上述内容，医生已向我解释 CMA 的目的、检测内容、技术优势和技术局限性等相关内容，我已明白医生的解释，也理解该检测不能确保一定能找到致病原因。对其中的疑问已得到医生的解答，在没有任何外界压力及诱导的情况下，本人及家属慎重考虑后 同意/不同意，手写 接受此项检测，并承诺如实提供所需资料，签字生效。

受检者签名： \_\_\_\_\_ 签名时间： \_\_\_\_\_

附录 B  
(规范性附录)  
临床样本申请单模版  
XXXX 医院

产前遗传学诊断拷贝数变异和纯合区域  
临床样本申请单  
(以 CMA 为例的参考)

基本信息:

姓名: \_\_\_\_\_ 性别: \_\_\_\_\_ 年龄 \_\_\_\_\_ 岁 民族 \_\_\_\_\_ 出生日期: \_\_\_\_\_

ID 号 \_\_\_\_\_ 专科病历号: (有的话) \_\_\_\_\_ 申请科室: \_\_\_\_\_

申请医生: \_\_\_\_\_ 取样医生 \_\_\_\_\_ 取样时间: \_\_\_\_\_ 联系电话: \_\_\_\_\_

病人联系电话(夫妇): \_\_\_\_\_ 其他: \_\_\_\_\_

临床诊断: \_\_\_\_\_

病史信息:

妊娠: \_\_\_\_\_ 周 孕产史: 孕 \_\_\_\_\_ 产 \_\_\_\_\_ 不良孕产史情况: 有/无不良孕产史

家族史: 有无家族遗传病 \_\_\_\_\_ 既往遗传学检测结果: 是否平衡易位携带者、核型信息等 \_\_\_\_\_

胎儿超声/磁共振或其它表型信息: NT、胎儿结构异常类型(按组织系统结构分类, 建议 CHPO 术语描述), 是否宫内发育迟缓、羊水量是否异常等, 尽可能详细、准确、规范地描述 \_\_\_\_\_

血清学筛查/NIPT 筛查结果: \_\_\_\_\_ 其他: \_\_\_\_\_

标本信息:

羊水  绒毛  脐血  全血 (抽血使用 EDTA 管)

胎盘组织     流产组织     死胎组织     其他（请详述）：\_\_\_\_\_

### 留样标本信息

样本 1：姓名\_\_\_\_\_ 关系：\_\_\_\_\_ 性别：\_\_\_ 年龄：\_\_\_ 样本类型：\_\_\_ 表型信息：\_\_\_\_\_

样本 2：姓名\_\_\_\_\_ 关系：\_\_\_\_\_ 性别：\_\_\_ 年龄：\_\_\_ 样本类型：\_\_\_ 表型信息：\_\_\_\_\_

### 检测内容

CMA-300K     CMA-750K     CMA-HD

（根据不同平台不同分辨率芯片列出本机构芯片选择项）

### 标本接收情况

申请单/标本信息一致     申请单/标本信息不一致，退回

初步判断标本合格     初步判断标本不合格，退回原因\_\_\_\_\_

样本接收时间：\_\_\_\_\_

样本接收人签名：\_\_\_\_\_

附录 C

(规范性附录)

产前遗传学诊断拷贝数变异和纯合区域报告单模板

C. 1 致病性模板

( 医院名称 \*\*\*\*\* )

产前染色体微阵列分析 (CMA) 检测报告

Chromosomal Microarray Analysis Report For Prenatal Diagnosis

或

产前基因组拷贝数变异测序 (CNV-seq) 检测报告

(参考模板)

Copy Number Variation Sequencing Report For Prenatal Diagnosis

---

孕妇姓名: \_\_\_\_\_ 性别: \_\_\_\_\_ 年龄: \_\_\_\_\_ 送检科室: \_\_\_\_\_

ID 号: \_\_\_\_\_ 采样日期: \_\_\_\_\_ 接收日期: \_\_\_\_\_ 实验室编号: \_\_\_\_\_

样本类别: \_\_\_\_\_ 样本状态: \_\_\_\_\_ 送检医生: \_\_\_\_\_

临床诊断: \_\_\_\_\_

备注: \_\_\_\_\_ 超声/磁共振结果或其它表型信息, 其他相关检查结果

---

1. 检测结果 (根据 ISCN 命名体系或 HGVS 体制命名)

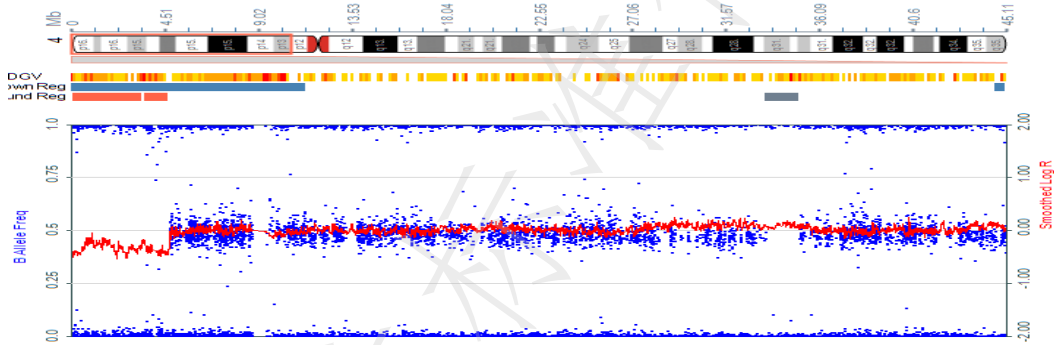
arr[GRCh37] 4p16.2p16.3(71566\_4727828)×1 (示例)

或 seq[GRCh37] del (4)(p16.2p16.3)chr4:g.50000\_470000 del (示例)

### 变异位点

染色体编号	区段	起始位点-终止位点	最小片段长度	最大片段长度 可选	拷贝数	OMIM Morbid Genes	分类
4	4p16.2p16.3	71566_4727828	4.66 Mb	4.86 Mb	1	区域内有多少个基因，列举几个与表型密切相关 OMIM morbid 基因	致病性

### 2.结果图



### 3.结果分析

通过与人类基因组 GRCh37/hg19 比对发现，该样本在 4p16.2p16.3 区域存在片段大小约为\*\*\* Mb 的拷贝数缺失（建议描述最小范围探针位置\*\*\*-\*\*\*及最大范围探针位置\*\*\*-\*\*\*），为致病性 CNV。

经相关数据库查询，4p16.2p16.3 微缺失在普通人群基因组多态性数据库（DGV 数据库）未见类似报道。该缺失区域（或该区域内\*\*\*基因）的 ClinGen 数据库单倍剂量不足敏感性评分为 3 分，即目前有足够的证据表明该区域发生一个拷贝的缺失可以导致疾病。该缺失区域与 OMIM 数据库、DECIPHER 数据库和 GeneReviews 数据库收录的 Wolf-Hirschhorn 综合征（OMIM #194190）重叠（列举几个数据库病例编号），目前已知该综合征主要的临床表型特征包括：\*\*\*\*\*。（若该致病性 CNV 未被数据库收录，建议报告既往文献报道情况，报告 ClinGen CNV 综合评分体系得分情况）。经文献检索（PubMed 等），有多篇相关文献（PMID：\*\*\*\*\*，\*\*\*\*\*，\*\*\*\*\*）已报道该缺失导致的 Wolf-Hirschhorn 综合征病例，具有特异性临床表型特征，主要包括：\*\*\*\*\*等。

本次检出的 CNV 片段大小与文献及数据库报道致病性 CNV 区域完全重叠，胎儿超声提示表型与上述综合征特异相符（无胎儿表型信息时可不描述此句），根据 CNV 评判标准，综合认定此拷贝数缺失为致病性 CNV。

(对于存在外显不全和表现度差异的 CNV, 可按如下描述)

由于遗传异质性的存在, 临床表型可能在外显率和表现度的差异(如果该 CNV 存在外显不全和表现度差异, 描述文献(PMID: \*\*\*\*\*)已报道的外显率为\*\*\*, 对可能导致的疾病的最轻微和最严重结局进行分析)。

## 4. 遗传咨询建议

4.1 建议进一步遗传咨询;

4.2 建议进一步行\*\*\*\*\*(父母验证或其它检测项目), 以明确\*\*\*\*\*, 评估再发风险。

检测者:	审核者:	联系医生:
联系电话:		报告日期:

## 5. 附录与声明

**5.1** 本检测采用\*\*\*CMA 平台及\*\*\*芯片, 以 $\geq 50$ 个探针标记(或连续3个探针标记)和 $\geq$ \*\*\*kb 分辨率分析人类基因组拷贝数变异(CNV)和纯合区域(ROH)。

(或本检测采用 NGS CNV-seq 技术是基于\*\*\*高通量测序平台, 测序数据量\*\*\*, 以 xxxkb 分辨率分析人类基因组拷贝数变异 CNV)。

**5.2** 数据分析采用的数据库包括但不限于以下数据库, 拷贝数变异的分类可能因科学研究的进展或数据库更新而改变。本次数据分析得出的结论依据各数据库更新时间截止至本次报告时间。

PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)

UCSC Genome Browser (<http://genome.ucsc.edu/>)

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (<https://omim.org/>)

Database of Genomic Variants (<http://dgv.tcag.ca/dgv/app/home>)

DECIPHER (<https://decipher.sanger.ac.uk/browser>)

GeneReviews (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>)

UPD 检索网站 <http://ssmc-tl.com/Start.html>

ClinVar (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>)

ClinGen (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/dbvar/clingen/>)

Genome Aggregation Database (<https://gnomad.broadinstitute.org/>)

CNV Interpretation Scoring Rubric (<http://cnvcalc.clinicalgenome.org/cnvcalc/>)

**5.3** 根据 2019 年中华医学遗传学杂志上《低深度全基因组测序技术在产前诊断中的应用专家共识》、2014 年中华妇产科杂志上《染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用专家共识》和 2019 年 ACMG (美国医学遗传学与基因组学学会) 和 ClinGen 协作组对基因组拷贝数变异解读的共识, 将拷贝数变异分为 5 类: 致病性、可能致病性、临床意义不明、可能良性和良性。

**5.4** 本方法检出率与所使用的 CMA 芯片类型(或 NGS 测序深度和随机覆盖度)密切相关。对于未能有效覆盖的基因组区域, 本检测无法检出其是否存在异常, 不排除因技术局限性发生的漏诊情况。

**5.5** CMA (CNV-seq) 主要用于检测染色体或基因组的非平衡型重组; 不能检测染色体平衡型重组(如

易位、倒位等)；不能检测超过检测范围的小片段的 CNV；不能检测部分类型的多倍体(如部分四倍体)；不能检测基因点变异/Indels、动态突变及其它类型结构变异，不能用于多基因疾病的检测，不能用于环境等非遗传因素所致的疾病检测。

**5.6** 染色体病或基因组病中极少数是嵌合体，即两种或以上的细胞系引起的疾病；本检测适用于检测嵌合比例>30%的嵌合体，因基因结构的复杂性，在异常细胞系比例较低或片段较小或结构特殊的情况下，本检测可能无法准确检出。

**5.7** 本检测原则上不报告良性和可能良性的 CNV。对于检出的<500 kb 的缺失、<1 Mb 的重复的临床意义未明的 CNV 将不报告。本平台对检测出的临床意义不明确的 ROH 将不报告。(如不能检测 ROH 需在此注明)

**5.8** 由于检测技术的局限性，检测得到的 CNV 片段和真实 CNV 在染色体位置上相比可能存在一定偏移。

**5.9** 本检测使用\*\*\*\*软件分析数据，参考基因组为 GRCh37。

**5.10** 即使各项实验操作已经完全按照标准操作程序进行，由于检测污染、分子诊断设备与技术灵敏度等多项复杂因素的影响，个别情况下，实验误差难以避免。基于以上局限性，极少数情况下仍有可能发生漏诊情况。

**5.11** 本次检测只对该送检标本负责。本检测结果应结合受检者的其他实验室检查、影像学检查、体格检查、临床资料及家族史进行分析。本报告仅供临床参考，不作为最终诊断依据。

## C. 2 不明确模板

( 医院名称 \*\*\*\*\* )

## 产前染色体微阵列分析 (CMA) 检测报告

## Chromosomal Microarray Analysis Report For Prenatal Diagnosis

或

## 产前基因组拷贝数变异测序 (CNV-seq) 检测报告

(参考模板)

## Copy Number Variation Sequencing Report For Prenatal Diagnosis

孕妇姓名: \_\_\_\_\_ 性别: \_\_\_\_\_ 年龄: \_\_\_\_\_ 送检科室: \_\_\_\_\_

ID 号: \_\_\_\_\_ 采样日期: \_\_\_\_\_ 接收日期: \_\_\_\_\_ 实验室编号: \_\_\_\_\_

样本类别: \_\_\_\_\_ 样本状态: \_\_\_\_\_ 送检医生: \_\_\_\_\_

临床诊断: \_\_\_\_\_

备注: \_\_\_\_\_ 超声/磁共振结果或主要表型信息, 其他相关检查结果

## 1. 检测结果 (根据 ISCN 命名体系或 HGVS 人类基因组变异协会命名)

arr[GRCh37] \*p\*\* (xxxxxx\_xxxxxxxxx) x1 (示例)

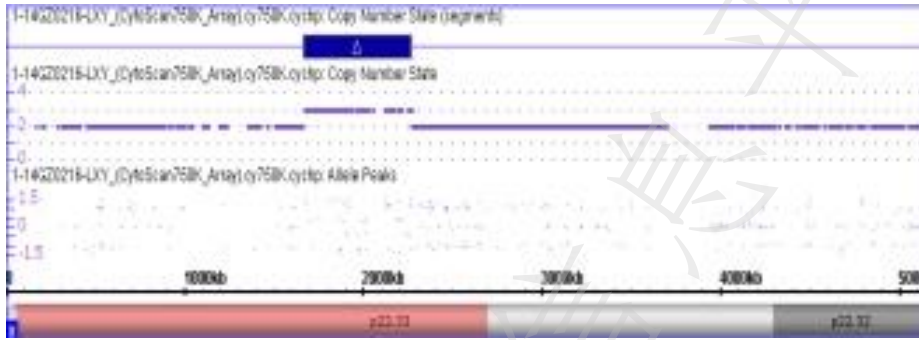
或 seq[GRCh37] del (x)(p<sup>xx.x</sup>p<sup>xx.x</sup>)chr4:g.xxxxxx\_xxxxxxxxx del (示例)

## 变异位点

染色体 编号	区段	起始位点-终止位点	片段长度	拷贝数	OMIM Morbid Genes	临床意义

x	*p**	XXXXXXXX-XXXXXXXX	XXXXXXX Kb	1	XXXXXX	临床意义不 明确
---	------	-------------------	---------------	---	--------	-------------

## 2.结果图



## 3.结果分析

通过与人类基因组 GRCh37/hg19 比对发现，该样本在\*p\*\*区域存在片段大小约为\*\*\* Mb 的拷贝数缺失（建议描述最小范围探针位置\*\*\*-\*\*\*及最大范围探针位置\*\*\*-\*\*\*），为临床意义不明确 CNV。

经相关数据库查询，\*p\*\*微缺失在普通人群基因组多态性数据库（DGV 数据库）未见类似报道，该缺失区域与 ClinGen、DECIPHER 等数据库中明确致病的 CNV 区域没有重叠（或部分重叠）。

该区域（或该区域内\*\*基因）单倍型剂量不足敏感性评分为 2 分，在 DECIPHER、Clinvar 数据库中有（或无）与本样本大小相似的 CNV 病例报告（列出具体病例编号），分类为临床意义不明确 CNV。  
文献检索情况，有无与本例 CNV 大小一致的病例或文献报道（有的话简单描述，并列岀 PMID 号：  
\*\*\*\*\*，\*\*\*\*\*，\*\*\*\*\*）。

该区域包含 Morbid 基因\*\*个，分别为\*\*\*。ClinGen CNV 综合评分网站得分为\*\*\*分，根据 CNV 评判标准，综合认定此拷贝数缺失为临床意义不明确 CNV。

## 4.遗传咨询建议

4.1 建议进一步遗传咨询；

4.2 建议进一步行\*\*\*\*（父母验证或其他检测项目），结合临床表型信息明确\*\*\*\*，对结果进一步遗传咨询，明确潜在风险及评估再发风险。

检测者：

审核者：

联系医生：

联系电话：

报告日期：

## 5.附录与声明

**5.1** 本检测采用\*\*\*CMA 平台及\*\*\*芯片，以 $\geq 50$  个探针标记（或连续 3 个探针标记）和 $\geq$ \*\*\* kb 分辨率分析人类基因组拷贝数变异（CNV）和纯合区域（ROH）。

（或本检测采用 NGS CNV-seq 技术是基于\*\*\*高通量测序平台，测序数据量\*\*\*，以 xxx kb 分辨率分析人类基因组拷贝数变异 CNV）。

**5.2** 数据分析采用的数据库包括但不限于以下数据库，拷贝数变异的分类可能因科学研究的进展或数据库更新而改变。本次数据分析得出的结论依据各数据库更新时间截止至本次报告时间。

PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)

UCSC Genome Browser (<http://genome.ucsc.edu/>)

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (<https://omim.org/>)

Database of Genomic Variants (<http://dgv.tcag.ca/dgv/app/home>)

DECIPHER (<https://decipher.sanger.ac.uk/browser>)

GeneReviews (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>)

UPD 检索网站 <http://ssmc-fl.com/Start.html>

ClinVar (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>)

ClinGen (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/dbvar/clingen/>)

Genome Aggregation Database (<https://gnomad.broadinstitute.org/>)

CNV Interpretation Scoring Rubric (<http://cnvcalc.clinicalgenome.org/cnvcalc/>)

**5.3** 根据 2019 年中华医学遗传学杂志上《低深度全基因组测序技术在产前诊断中的应用专家共识》、2014 年中华妇产科杂志上《染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用专家共识》和 2019 年 ACMG（美国医学遗传学与基因组学学会）和 ClinGen 协作组对基因组拷贝数变异解读的共识，将拷贝数变异分为 5 类：致病性、可能致病性、临床意义不明、可能良性和良性。

**5.4** 本方法检出率与所使用的 CMA 芯片类型（或 NGS 测序深度和随机覆盖度）密切相关。对于未能有效覆盖的基因组区域，本检测无法检出其是否存在异常，不排除因技术局限性发生的漏诊情况。

**5.5** CMA (CNV-seq) 主要用于检测染色体或基因组的非平衡型重组；不能检测染色体平衡型重组（如易位、倒位等）；不能检测超过检测范围的小片段的 CNV；不能检测部分类型的多倍体（如部分四倍体）；不能检测基因点变异/Indels、动态突变及其它类型结构变异，不能用于多基因疾病的检测，不能用于环境等非遗传因素所致的疾病检测。

**5.6** 染色体病或基因组病中极少数是嵌合体，即两种或以上的细胞系引起的疾病；本检测适用于检测嵌合比例 $>30\%$ 的嵌合体，因基因结构的复杂性，在异常细胞系比例较低或片段较小或结构特殊的情况下，本检测可能无法准确检出。

**5.7** 本检测原则上不报告良性和可能良性的 CNV。对于检出的 $<500$  kb 的缺失、 $<1$  Mb 的重复的临床意义未明的 CNV 将不报告。本平台对检测出的临床意义不明确的 ROH 将不报告。（如不能检测 ROH 需在此注明）

**5.8** 由于检测技术的局限性，检测得到的 CNV 片段和真实 CNV 在染色体位置上相比可能存在一定偏移。

**5.9** 本检测使用\*\*\*\*软件分析数据，参考基因组为 GRCh37。

**5.10** 即使各项实验操作已经完全按照标准操作程序进行，由于检测污染、分子诊断设备与技术灵敏度等多项复杂因素的影响，个别情况下，实验误差难以避免。基于以上局限性，极少数情况下仍有可能发生漏诊情况。

**5.11** 本次检测只对该送检标本负责。本检测结果应结合受检者的其他实验室检查、影像学检查、体格检查、临床资料及家族史进行分析。本报告仅供临床参考，不作为最终诊断依据。

全国团体标准信息平台

C. 3 阴性模板

( 医院名称 \*\*\*\*\* )

## 产前染色体微阵列分析 (CMA) 检测报告

**Chromosomal Microarray Analysis Report For Prenatal Diagnosis**

或

## 产前基因组拷贝数变异测序 (CNV-seq) 检测报告

(参考模板)

**Copy Number Variation Sequencing Report For Prenatal Diagnosis**

---

孕妇姓名: \_\_\_\_\_ 性别: \_\_\_\_\_ 年龄: \_\_\_\_\_ 送检科室: \_\_\_\_\_

ID 号: \_\_\_\_\_ 采样日期: \_\_\_\_\_ 接收日期: \_\_\_\_\_ 实验室编号: \_\_\_\_\_

样本类别: \_\_\_\_\_ 样本状态: \_\_\_\_\_ 送检医生: \_\_\_\_\_

临床诊断: \_\_\_\_\_

备注: \_\_\_\_\_ 超声/磁共振结果或主要表型信息, 其他相关检查结果

---

### 1.检测结果: (根据 ISCN 命名体系或 HGVS 体制命名)

arr(1-22)×2, (X,N)×1

或 seq(1-22)×2, (X,N)×1

### 2.结果图 良性结果是否放图各单位自行决定。

### 3.结果分析

未检见染色体数目异常  
未检见 $\geq$ XXX kb（实验室制定的报告分辨率）致病或可能致病的拷贝数异常；  
未检见明确致病的 ROH(如不能检出 ROH，需在附注中说明)

### 4.遗传咨询建议

定期产检。

检测者：	审核者：	联系医生：
联系电话：		报告日期：

### 5.附录与声明

**5.1** 本检测采用\*\*\*CMA 平台及\*\*\*芯片，以 $\geq$ 50 个探针标记（或连续 3 个探针标记）和 $\geq$ \*\*\*kb 分辨率分析人类基因组拷贝数变异（CNV）和纯合区域（ROH）。

（或本检测采用 NGS CNV-seq 技术是基于\*\*\*高通量测序平台，测序数据量\*\*\*，以 xxxkb 分辨率分析人类基因组拷贝数变异 CNV）。

**5.2** 数据分析采用的数据库包括但不限于以下数据库，拷贝数变异的分类可能因科学研究的进展或数据库更新而改变。本次数据分析得出的结论依据各数据库更新时间截止至本次报告时间。

- PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)
- UCSC Genome Browser (<http://genome.ucsc.edu/>)
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (<https://omim.org/>)
- Database of Genomic Variants (<http://dgv.tcag.ca/dgv/app/home>)
- DECIPHER (<https://decipher.sanger.ac.uk/browser>)
- GeneReviews (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>)
- UPD 检索网站 <http://ssmc-tl.com/Start.html>
- ClinVar (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>)
- ClinGen (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/dbvar/clingen/>)
- Genome Aggregation Database (<https://gnomad.broadinstitute.org/>)
- CNV Interpretation Scoring Rubric (<http://cnvcalc.clinicalgenome.org/cnvcalc/>)

**5.3** 根据 2019 年中华医学遗传学杂志上《低深度全基因组测序技术在产前诊断中的应用专家共识》、2014 年中华妇产科杂志上《染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用专家共识》和 2019 年 ACMG（美国医学遗传学与基因组学学会）和 ClinGen 协作组对基因组拷贝数变异解读的共识，将拷贝数变异分为 5 类：致病性、可能致病性、临床意义不明、可能良性和良性。

**5.4** 本方法检出率与所使用的 CMA 芯片类型（或 NGS 测序深度和随机覆盖度）密切相关。对于未能

有效覆盖的基因组区域，本检测无法检出其是否存在异常，不排除因技术局限性发生的漏诊情况。

**5.5** CMA (CNV-seq) 主要用于检测染色体或基因组的非平衡型重组；不能检测染色体平衡型重组（如易位、倒位等）；不能检测超过检测范围的小片段的 CNV；不能检测部分类型的多倍体（如部分四倍体）；不能检测基因点变异/Indels、动态突变及其它类型结构变异，不能用于多基因疾病的检测，不能用于环境等非遗传因素所致的疾病检测。

**5.6** 染色体病或基因组病中极少数是嵌合体，即两种或以上的细胞系引起的疾病；本检测适用于检测嵌合比例>30%的嵌合体，因基因结构的复杂性，在异常细胞系比例较低或片段较小或结构特殊的情况下，本检测可能无法准确检出。

**5.7** 本检测原则上不报告良性和可能良性的 CNV。对于检出的<500 kb 的缺失、<1 Mb 的重复的临床意义未明的 CNV 将不报告。本平台对检测出的临床意义不明确的 ROH 将不报告。（如不能检测 ROH 需在此注明）

**5.8** 由于检测技术的局限性，检测得到的 CNV 片段和真实 CNV 在染色体位置上相比可能存在一定偏移。

**5.9** 本检测使用\*\*\*\*软件分析数据，参考基因组为 GRCh37。

**5.10** 即使各项实验操作已经完全按照标准操作程序进行，由于检测污染、分子诊断设备与技术灵敏度等多项复杂因素的影响，个别情况下，实验误差难以避免。基于以上局限性，极少数情况下仍有可能发生漏诊情况。

**5.11** 本次检测只对该送检标本负责。本检测结果应结合受检者的其他实验室检查、影像学检查、体格检查、临床资料及家族史进行分析。本报告仅供临床参考，不作为最终诊断依据。

附 录 D  
(资料性附录)

CNV/ROH 数据分析常用数据库

CNV Interpretation Scoring Rubric:(<http://cnvcalc.clinicalgenome.org/cnvcalc/>)

PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)

UCSC Genome Browser (<http://genome.ucsc.edu/>)

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) ([www.omim.org](http://www.omim.org))

Database of Genomic Variants (<http://dgv.tcag.ca/dgv/app/home>)

DECIPHER (<https://decipher.sanger.ac.uk/browser>)

GeneReviews (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>)

UPD 检索网站 <http://ssmc-fl.com/Start.html>

ClinVar (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>)

ClinGen (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/dbvar/clingen/>)

ECARUCA ([www.ecaruca.net](http://www.ecaruca.net))

ExAC <http://exac.broadinstitute.org/>

<https://decipher.sanger.ac.uk/disorders#syndromes/overview>

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/dbvar/clingen/pathogenic\\_region.shtml](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/dbvar/clingen/pathogenic_region.shtml)

<http://gnomad.broadinstitute.org/>

<https://www.gena.tech/>

实验室内部数据库

## 参 考 文 献

- [1]. [Expert consensus on the clinical application of chromosomal microarray analysis in pediatric genetic diseases]. *Zhonghua er ke za zhi = Chinese journal of pediatrics*; 54:410-413,2016.
- [2]. Committee Opinion No. 581: the use of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis. *Obstetrics and gynecology*; 122:1374-1377,2013.
- [3]. Armour CM, Dougan SD, Brock JA et al. Practice guideline: joint CCMG-SOGC recommendations for the use of chromosomal microarray analysis for prenatal diagnosis and assessment of fetal loss in Canada. *Journal of medical genetics*; 55:215-221,2018.
- [4]. [Consensus of the use of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis]. *Zhonghua fu chan ke za zhi*; 49:570-572,2014.
- [5]. Dugoff L, Norton ME, Kuller JA. The use of chromosomal microarray for prenatal diagnosis. *American journal of obstetrics and gynecology*; 215:B2-9,2016.
- [6]. Clinical Genetics Group Of Medical Genetics Branch Chinese Medical A, Professional Committee For Prenatal Diagnosis Of Genetic Diseases Medical Genetics Branch Of Chinese Medical A, Group Of Genetic Disease P et al. [Expert consensus on the application of low-depth whole genome sequencing in prenatal diagnosis]. *Zhonghua yi xue yi chuan xue za zhi = Zhonghua yixue yichuanxue zazhi = Chinese journal of medical genetics*; 36:293-296,2019.
- [7]. Gardiner C WD, Kilby MD, Kerr B on behalf of the Joint Committee on Genomics in Medicine. Recommendations for the use of chromosome microarray in pregnancy. *The Royal College of Pathologists*,2015.
- [8]. Hay SB, Sahoo T, Travis MK et al. ACOG and SMFM guidelines for prenatal diagnosis: Is karyotyping really sufficient? *Prenatal diagnosis*; 38:184-189,2018.
- [9]. Vogel I, Petersen OB, Christensen R et al. Chromosomal microarray as primary diagnostic genomic tool for pregnancies at increased risk within a population-based combined first-trimester screening program. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*; 51:480-486,2018.
- [10]. Vanakker O, Vilain C, Janssens K et al. Implementation of genomic arrays in prenatal diagnosis: the Belgian approach to meet the challenges. *European journal of medical genetics*; 57:151-156,2014.
- [11]. Karampetsou E, Morrogh D, Chitty L. Microarray Technology for the Diagnosis of Fetal Chromosomal Aberrations: Which Platform Should We Use? *Journal of clinical medicine*; 3:663-678,2014.
- [12]. South ST, Lee C, Lamb AN et al. ACMG Standards and Guidelines for constitutional cytogenomic microarray analysis, including postnatal and prenatal applications: revision 2013. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*; 15:901-909,2013.
- [13]. Wang J, Chen L, Zhou C et al. Prospective chromosome analysis of 3429 amniocentesis samples in China using copy number variation sequencing. *American journal of obstetrics and*

gynecology; 219:287 e281-287 e218,2018.

[14]. Chen CP, Ko TM, Chern SR et al. Prenatal diagnosis of low-level mosaicism for trisomy 2 associated with a favorable pregnancy outcome. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*; 55:303-304,2016.

[15]. Chen CP, Chen YY, Chern SR et al. Prenatal diagnosis of mosaic trisomy 2 associated with abnormal maternal serum screening, oligohydramnios, intrauterine growth restriction, ventricular septal defect, preaxial polydactyly, and facial dysmorphism. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*; 52:395-400,2013.

[16]. Ahn JW, Bint S, Bergbaum A et al. Array CGH as a first line diagnostic test in place of karyotyping for postnatal referrals - results from four years' clinical application for over 8,700 patients. *Molecular cytogenetics*; 6:16,2013.

[17]. Hillman SC, McMullan DJ, Silcock L et al. How does altering the resolution of chromosomal microarray analysis in the prenatal setting affect the rates of pathological and uncertain findings? *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*; 27:649-657,2014.

[18]. Ganesamoorthy D, Bruno DL, McGillivray G et al. Meeting the challenge of interpreting high-resolution single nucleotide polymorphism array data in prenatal diagnosis: does increased diagnostic power outweigh the dilemma of rare variants? *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*; 120:594-606,2013.

[19]. Papenhausen P, Schwartz S, Rishog H et al. UPD detection using homozygosity profiling with a SNP genotyping microarray. *American journal of medical genetics Part A*; 155A:757-768,2011.

[20]. Kearney HM, Thorland EC, Brown KK et al. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*; 13:680-685,2011.

[21]. Riggs ER, Andersen EF, Cherry AM et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen). *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*,2019.

[22]. Firth HV, Richards SM, Bevan AP et al. DECIPHER: Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans Using Ensembl Resources. *American journal of human genetics*; 84:524-533,2009.

[23]. Rehm HL, Berg JS, Brooks LD et al. ClinGen--the Clinical Genome Resource. *The New England journal of medicine*; 372:2235-2242,2015.

[24]. Dawson AJ, Chernos J, McGowan-Jordan J et al. CCMG guidelines: prenatal and postnatal diagnostic testing for uniparental disomy. *Clinical genetics*; 79:118-124,2011.

[25]. MacDonald JR, Ziman R, Yuen RK et al. The Database of Genomic Variants: a curated collection of structural variation in the human genome. *Nucleic acids research*;

42:D986-992,2014.

[26]. Wang JC, Ross L, Mahon LW et al. Regions of homozygosity identified by oligonucleotide SNP arrays: evaluating the incidence and clinical utility. *European journal of human genetics : EJHG*; 23:663-671,2015.

[27]. Green RC, Berg JS, Grody WW et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*; 15:565-574,2013.

[28]. Dorschner MO, Amendola LM, Turner EH et al. Actionable, pathogenic incidental findings in 1,000 participants' exomes. *American journal of human genetics*; 93:631-640,2013.

[29]. Rosenfeld JA, Coe BP, Eichler EE et al. Estimates of penetrance for recurrent pathogenic copy-number variations. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*; 15:478-481,2013.

[30]. Maya I, Sharony R, Yacobson S et al. When genotype is not predictive of phenotype: implications for genetic counseling based on 21,594 chromosomal microarray analysis examinations. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*; 20:128-131,2018.

---