**广东省第二人民医院遗传病基因检测外送服务项目**

**用户需求**

一、项目概况

由于部分遗传病基因检测项目标本量少，本地化自行开展，试剂耗材人员等成本支出太高，集中送第三方检测，以更好满足临床的需求，同时降低医院绩效成本。因此，将第三方检测作为医院检测服务的补充。

二、合作单位资质要求

1) 检测实验室具有医疗机构执行许可证。

2) 检测实验室具有临床基因扩增检验实验室资质和高通量测序实验室技术审核合格证书。

3) 检测实验室或所属集团公司旗下的其他相关实验室连续3年获得NCCL获得室间质评合格证书。

4) 检测实验室或所属集团公司旗下的其他相关实验室获得ISO15189认证（认可的检验方法含高通量测序法）。

5) 获得《信息系统安全等级保护三级证书》，可与医院项目系统实施双向数据传输对接，并保障信息传输安全。

6) 拥有完善的物流方案和售后服务方案。

7) 同时具备检验资格证书、临床基因扩增实验室技术人员培训、高通量测序培训证书的检验人员，其中有至少有1名高级职称。

8) 检测实验室或所属公司具有良好的遗传病基因高通量测序检测的临床科研能力，可以为临床提供增值服务。

三、项目技术参数

**1. 遗传性耳聋基因检测（5项）**

**（1）遗传性耳聋NGS panel基因检测**

1）检测范围：非综合型与综合征型耳聋常见与罕见的不少于200个致病基因，可检出单个位点及短片段插入与缺失的杂合、纯合、复合杂合突变，以及外显子水平的纯合型缺失。

2）样本类型：外周血或基因组DNA。

3）检测性能：采用高通量测序法检测（设备具备NMPA批准可用于临床检测），建库试剂盒获得三类医疗器械注册证，与sanger测序法符合率100%，对所有初检阳性样本进行二次验证。

4）报告周期：收到合格样本20个工作日内。

**（2）遗传性耳聋基因检测（24基因）**

1）检测范围：覆盖耳聋基因≥20个，包含常见的GJB2、GJB3、SLC26A4、MT-RNR1、OTOF及TMC1。

2）检测位点：覆盖耳聋基因常见位点≥200个位点。

3）检测内容覆盖先天性聋、大前庭水管综合征、药物性聋、听神经病、尤赛氏综合征等耳聋疾病。

4）样本类型：干血片，全血。

5）检测性能：采用高通量测序法检测（设备具备NMPA批准可用于临床检测），建库试剂盒获得三类医疗器械注册证，与sanger测序法符合率100%，对所有初检阳性样本进行二次验证。

6）报告周期： 收到合格样本后≤10个工作日。

**（3）遗传性耳聋基因检测（4基因）**

1）检测范围：至少覆盖GJB2、GJB3、SLC26A4及MT-RNR1这4个耳聋常见基因。

2）检测位点：覆盖耳聋基因常见位点≥20个位点。

3）样本类型：干血片。

4） 检测性能：采用高通量测序法检测（设备具备NMPA批准可用于临床检测），与sanger测序法符合率100%，最低检测限1ng/uL，特异性在99.9%以上。

5）报告周期：收到合格样本后≤10个工作日。

**（4）GJB2耳聋基因检测**

1）检测范围： GJB2基因。

2）检测位点：GJB2基因的编码区及侧翼±10bp区域。

3）样本类型：外周血。

4）检测性能：采用高通量测序法检测（设备具备NMPA批准可用于临床检测），建库试剂盒获得三类医疗器械注册证，与sanger测序法符合率100%。

5）报告周期：收到合格样本后≤10个工作日。

**（5）SLC26A4耳聋基因检测**

1）检测范围： SLC26A4基因。

2）检测位点：SLC26A4基因的编码区及侧翼±10bp区域。

3）样本类型：外周血。

4）检测性能：采用高通量测序法检测（设备具备NMPA批准可用于临床检测），建库试剂盒获得三类医疗器械注册证，与sanger测序法符合率100%。

5）报告周期：收到合格样本后≤15个工作日。

1. **多种单基因病无创产前检测(1项)**

1）检测范围：可针对200种以上显性单基因病进行检测，检测基因数不低于150个。

2）检测范围：可检测目标区域基因编码区及其上下游30bp（变异类型包括点突变、5bp以内插入缺失）。

3）检测技术：采用分子标签建库、目标区域捕获-高通量测序技术。

4）测序深度：平均测序深度不低于800X。

5）报告周期：收到合格样本后≤15个工作日。

1. **安全用药（5项）**

**（1）个体化安全用药基因检测**

1）检测范围：对临床常用药物相关的基因多态性进行检测，涉及15大类专科药物≥240种临床常用药，几乎涵盖所有临床专科（精神疾病，心血管疾病，风湿免疫疾病，消化系统疾病，感染系统疾病，内分泌疾病，神经系统疾病，“三高”疾病）。

2）检测方法：高通量测序技术+ Long-PCR + Sanger测序。

3）检测位点：检测≥240种药物涉及78个基因124个位点，基因和位点主要参考《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南(试行)》规范和遗传药理学数据库（PharmGKB），涵盖目前除肿瘤药物外所有证据明确的代谢基因，转运基因，靶点基因和免疫抗原基因等。

4）样本类型：外周血，干血片，口腔拭子。

5）用于检测服务的基因测序仪具有NMPA认证（属于国械注准），单次运行最高可产出可达1080G碱基的序列信息.

6）报告周期：收到合格样本11个工作日内。

**（2）三高用药指导基因检测**

1）检测范围：对临床常用三高≥45种药物相关的基因多态性进行检测。

2）检测方法：高通量测序技术+ Long-PCR。

3）检测位点：检测≥45种药物涉及36个基因64个位点。

4）样本类型：外周血，干血片，口腔拭子。

5）用于检测服务的基因测序仪具有NMPA认证（属于国械注准），单次运行最高可产出可达1080G碱基的序列信息。

6）报告周期：收到合格样本11个工作日内。

**（3）糖尿病用药指导基因检测**

1）检测范围：对临床糖尿病治疗≥10种药物相关的基因多态性进行检测。

2）检测方法：高通量测序技术。

3）检测位点：检测临床糖尿病治疗≥10种药物涉及9个基因15个位点。

4）样本类型：外周血，干血片，口腔拭子 。

5）用于检测服务的基因测序仪具有NMPA认证（属于国械注准），单次运行最高可产出可达1080G碱基的序列信息。

6）报告周期：收到合格样本11个工作日内。

**（4）高血压用药指导基因检测**

1）检测范围：对临床高血压治疗≥25种药物相关的基因多态性进行检测

2）检测方法：高通量测序技术+ Long-PCR。

3）检测位点：检测≥25种药物涉及19个基因34个位点。

4）样本类型：外周血，干血片，口腔拭子。

5) 用于检测服务的基因测序仪具有NMPA认证（属于国械注准），单次运行最高可产出可达1080G碱基的序列信息。

6) 报告周期：收到合格样本11个工作日内。

**（5）高血脂用药指导基因检测**

1）检测范围：对临床常用高血脂治疗≥7种药物相关的基因多态性进行检测 。

2）检测方法：高通量测序技术+ Long-PCR。

3）检测位点：检测≥7种药物涉及19个基因32个位点。

4）样本类型：外周血，干血片，口腔拭子 。

5）用于检测服务的基因测序仪具有NMPA认证（属于国械注准），单次运行最高可产出可达1080G碱基的序列信息。

6）报告周期：收到合格样本11个工作日内。

1. **新生儿遗传病基因筛查（1项）**

1）检测范围：240个以上目标基因的编码区进行捕获测序，同时分析点突变、小片段插入缺失 (≤20bp) 以及部分基因外显子水平的缺失/重复。

2）核基因组有效测序深度≥100X，点突变检测的灵敏性、特异性、准确性>99%；线粒体基因有效测序深度≥300X。

3）对于地中海贫血、SMA、DMD等以复杂变异致病为主的疾病，可分析常见拷贝数变异 (CNV)和部分基因外显子的缺失/重复，至少包括进行性假肥大性肌营养不良DMD基因连续2个外显子及以上的纯合/半合缺失，脊髓性肌肉萎缩症 SMN1基因 7号外显子纯合缺失，地中海贫血HBA/HBB基因 --SEA、-α3.7、-α4.2、Chinese、SEA-HPFH、FIL、THAI大片段缺失），为临床提供更全面精准的检测服务。

4）样本类型：全血、干血片。

5）检测方法：目标区域捕获和高通量测序技术。

6）性能参数：捕获探针不低于1M，测序数据量平均＞1.5G，Fastq数据Q20≥ 90%、Q30≥85%，基因组比对率>99%，目标区域覆盖度≥99%、20X覆盖度≥95%，核基因组去重平均测序深度≥100X，线粒体基因组全测序，平均测序深度≥300X，捕获效率>45%。

7）报告周期：样本中心收到合格样本10个工作日。

8）对NGS分析流程中低质量的SNV及CNV结果通过金标准Sanger、qPCR等方法进行二次验证。

9）保险服务：自受检者接受项目检测后一年内，对于检测结果为阴性或携带者的情况，若明确诊断患有保险范围内在FDA 认可公共人类遗传变异数据库收录的部分疾病亚型中的一种或多种的，并提供检出漏报位点的临床基因检测报告，给付受检者的监护人人民币20000元（贰万元整）。

**5. 单基因遗传病检测（8项）**

**（1）常见单基因遗传病检测**

1）检测范围：针对＞60种常见单基因病明确的致病基因进行检测。

2）样本类型：外周血、羊水、脐带血、流产组织、唾液、DNA。

3）检测方法：目标区域捕获和高通量测序技术。

4）性能参数：外显子捕获探针不低于42M，测序数据量不小于15G，Fastq数据Q20≥90%、Q30≥ 85%；基因组比对率>99%；数据重复率<8%；去重前深度≥200X；目标区域覆盖度≥99.5%、20X覆盖度≥98.5%、30X覆盖度≥98%；捕获效率>65%。

5）报告周期：收到合格样本25个自然日，产前诊断样本（羊水、脐带血）为9个工作日。

**（2）单基因遗传病携带者筛查（10-15种）**

1） 检测范围：10-15种，包含常见的进行性假肥大性肌营养不良（DMD）、脊肌萎缩症（SMA）及糖原累积病II型等遗传病，不包含显性遗传病和线粒体遗传病。

2）检测方法：目标区域捕获及高通量测序技术。

3）检测样本类型：外周血、DNA、唾液。

4）能检测常见的CNV变异类型，包括进行性假肥大性肌营养不良DMD基因连续2个外显子及以上的缺失/重复、脊髓性肌肉萎缩症SMN1基因7号外显子缺失、地中海贫血HBA1/HBA2基因的常见5种大片段缺失（-SEA、-α3.7、-α4.2、FIL、THAI ）和地中海贫血HBB基因的常见3种大片段缺失（SEA-HPFH、Chinese、Taiwanese）；并能提供证明以上CNV检测的性能报告书，与金标准相比灵敏度特异性数据不低于99%。对NGS分析CNV流程中结果为阳性或灰区的样本提供金标准MLPA、Gap-PCR等方法的二次验证。

5）报告周期：收到合格样本15个工作日内。

6）检测报告需包含所检测疾病的剩余风险相关信息。

**（3）单基因遗传病携带者筛查（40-50种）**

1） 检测范围：40-50种，包含常见的进行性假肥大性肌营养不良（DMD）、脊肌萎缩症（SMA）及糖原累积病II型等遗传病。

2）检测方法：目标区域捕获及高通量测序技术。

3）检测样本类型：外周血、DNA、唾液。

4.）检测位点均需参照ACMG解读指南规则判定为致病性或疑似致病性。

5） 能检测常见的CNV变异类型，包括进行性假肥大性肌营养不良DMD基因连续2个外显子及以上的缺失/重复、脊髓性肌肉萎缩症SMN1基因7号外显子缺失、地中海贫血HBA1/HBA2基因的常见5种大片段缺失（-SEA、-α3.7、-α4.2、FIL、THAI ）和地中海贫血HBB基因的常见3种大片段缺失（SEA-HPFH、Chinese、Taiwanese）；对于承诺能检测的CNV，需提供CNV检测性能报告书，与金标准相比灵敏度特异性不低于99%；对NGS分析CNV流程中结果为阳性或灰区的样本提供金标准MLPA、Gap-PCR等方法的二次验证。

6）报告周期：收到合格样本15个工作日内。

7）检测报告需包含所检测疾病的剩余风险相关信息。

**（4）单基因遗传病携带者筛查（100-200种）**

1）检测范围：100-200种，包含常见的进行性假肥大性肌营养不良（DMD）、脊肌萎缩症（SMA）和地中海贫血等遗传病，不包含显性遗传病和线粒体遗传病。

2）检测方法：目标区域捕获及高通量测序技术。

3）检测样本类型：外周血、DNA、唾液。

4）能检测常见的CNV变异类型，包括进行性假肥大性肌营养不良DMD基因连续2个外显子及以上的缺失/重复、脊髓性肌肉萎缩症SMN1基因7号外显子缺失、地中海贫血HBA1/HBA2基因的常见5种大片段缺失（-SEA、-α3.7、-α4.2、FIL、THAI ）和地中海贫血HBB基因的常见3种大片段缺失（SEA-HPFH、Chinese、Taiwanese）；并能提供证明以上CNV检测的性能报告书，与金标准相比灵敏度特异性数据不低于99%；对NGS分析CNV流程中结果为阳性或灰区的样本提供金标准MLPA、Gap-PCR等方法的二次验证。

5）报告周期：收到合格样本15个工作日内。

6）检测报告需包含所检测疾病的剩余风险相关信息。

**（5）携带者筛查1200+种性能指标**

1）检测范围：1000-2000种，可提供明确的疾病及基因列表，包含常见的进行性假肥大性肌营养不良（DMD）、脊肌萎缩症（SMA）和地中海贫血等遗传病，不包含显性遗传病和线粒体遗传病。

2）检测方法：目标区域捕获及高通量测序技术，能检测目前已知的深度内含子、UTR区域的致病变异或疑似致病变异。

3）检测样本类型：外周血、DNA、唾液。

4）能检测常见的CNV变异类型，包括进行性假肥大性肌营养不良DMD基因连续2个外显子及以上的缺失/重复、脊髓性肌肉萎缩症SMN1基因7号外显子缺失、地中海贫血HBA1/HBA2基因的常见5种大片段缺失（-SEA、-α3.7、-α4.2、FIL、THAI ）和地中海贫血HBB基因的常见3种大片段缺失（SEA-HPFH、Chinese、Taiwanese）；并能提供证明以上CNV检测的性能报告书，与金标准相比灵敏度特异性数据不低于99%；对NGS分析CNV流程中结果为阳性或灰区的样本提供金标准MLPA、Gap-PCR等方法的二次验证。

5）报告周期：收到合格样本20个工作日内。

6）检测报告需包含所检测疾病的剩余风险相关信息。

**（6）临床全外显子组检测（单人&Trio&VIP）**

1) 检测范围：一次性检测人类基因组中2万多个基因上约18万个外显子突变及外显子相邻20bp的内含子区中的点突变（检测准确率为99%以上）、小的缺失插入突变（20bp以内）（检测准确率为99%以上），以及外显子水平的缺失重复变异（包括SMN1基因7号外显子的缺失情况）（检测准确率为95%以上）。解读OMIM数据库中致病机理明确的疾病。

2) 该检测涵盖线粒体基因组，可一站式覆盖线粒体基因组上的不少于150个点突变和20bp以内插入缺失变异，缩短诊疗流程和检测周期，避免序贯检测。

3) 该检测可分析HGMD/ClinVar数据库中记录致病的至少3万个位于UTR区、启动子区及深度内含子区位点。

4) 可提示与受检者表型相关的其它变异类型，包括大片段的基因组拷贝数变异（例如缺失 /重复区间 ≥1Mb）、染色体非整倍体、三倍体、杂合性缺失（LOH，区间 ≥5Mb），及常见动态突变。

5) 样本类型：外周血、羊水、脐带血、流产组织、唾液、DNA。

6) 检测方法：目标区域捕获和高通量测序技术。

7) 报告周期：收到合格样本25个自然日(分为单人及Trio产品)；羊水和脐带血标本为15个自然日。

8） 性能参数：外显子捕获探针不低于42M，测序数据量不小于15 G，Fastq数据Q20≥90%、Q30≥85%；基因组比对率>99%；数据重复率<8%；去重前深度≥ 200X；全外显子组区域覆盖度≥ 99.5%、20X覆盖度≥ 98.5%、30X覆盖度≥98%；捕获效率>65%；线粒体平均深度 ≥ 2000X。

**（7）临床全基因组检测（单人&Trio）**

1）检测范围：一次性检测人类基因组30亿碱基对(覆盖度＞95%)，其中包含人类2万多个基因上的外显子及内含子区变异（包括点突变、20bp以内插入缺失）可分析的变异包括但不限于：核基因编码及非编码区的点突变(SNV)、小片段插入缺失(InDel)，外显子水平的拷贝数变异 (ExonCNV)， 基因组大片段拷贝数变异(Large CNV)及线粒体变异等；可检测染色体数目异常（三倍体和非整倍体）、外显子水平的拷贝数变异及30kb以上的大片段缺失/重复变异；可同时提示≥5Mb杂合性缺失(LOH)、易位倒位等结构变异(SV)、部分动态突变(STR)等；并能解读OMIM数据库中致病机理明确的疾病。

2）可一次性检测线粒体全基因组变异，分析点突变和20bp以内插入缺失变异。

3）样本类型：外周血、羊水、脐带血、组织、DNA、唾液。

4）检测方法：高通量测序技术。

5）报告周期：收到合格样本30个自然日。

6）质控参数：去重测序深度＞40X，20X覆盖度≥90%，线粒体200X覆盖度≥99%且线粒体拷贝数≥50。

**（8）地中海贫血基因检测**

1. 检测范围：α和β地中海贫血基因检测。
2. 检测位点：涵盖α地贫缺失型、α地贫非缺失型、β地贫缺失型和β地贫非缺失型，不低于25种变异，能够扩展更多的地贫变异类型、异常血红蛋白类型及新发变异类型。

3）样本类型：外周血、血斑、唾液和DNA。

4）检测方法：高通量测序技术。

5）报告周期：收到合格样本10个工作日。

1. **CNV-seq（2项）**

**（1）染色体检测-1M**

1）检测范围：三倍体、23对染色体非整倍体及1M以上的缺失重复。

2）检测方法：高通量测序技术。

3）样本类型：胚胎绒毛组织、DNA。

4）报告周期：收到样本7个自然日内。

5）使用短串联重复序列STR技术进行三倍体检测。

6）具备染色体非整倍体检测试剂盒医疗器械注册证和分析相关软件注册证，可用于13、16、18、21、22、X和Y染色体非整倍体的辅助性判断。

**（2）染色体检测-100K**

1）检测范围： 23对染色体非整倍体、100K以上的缺失重复、宫内目标病原体感染检测。

2）检测方法：高通量测序技术。

3）样本类型：流产组织、绒毛、羊水、脐带血、外周血等。

4）报告周期：收到样本7个自然日内。

5）数据量：平均有效数据量≥35M；单样本检测有效数据量要求≥20M reads。

6）具备染色体非整倍体检测试剂盒医疗器械注册证和分析相关软件注册证，可用于13、16、18、21、22、X和Y染色体非整倍体及染色体4p16.3、染色体5p15.2-5p、染色体7q11.23、染色体15q11-q13等区域缺失情况的辅助性判断。

1. **慢病检测（3项）**

**（1）遗传性心血管疾病全外显子组检测（单人&Trio）**

1）检测范围：可一次性检测人类基因组中2万多个基因上约18万个外显子突变及外显子相邻20 bp的内含子区中的点突变（检测准确率为99%以上）、小的缺失插入突变（20bp以内）（检测准确率为99%以上），以及外显子水平的缺失重复变异（包括SMN1基因7号外显子的缺失情况）（检测准确率为95%以上）。

2）样本类型：外周血、DNA。

3）检测方法：目标区域捕获和高通量测序技术。

4）性能参数：外显子捕获探针不低于42M，测序数据量不小于15G；Fastq数据Q20≥90%、Q30≥85%；基因组比对率>99%；数据重复率<8%；去重前深度≥ 200X；目标区域覆盖度≥99.5%、20X覆盖度≥98.5%、30X覆盖度≥98%；捕获效率> 65%；线粒体平均深度≥2000X。

5）报告周期：样本中心收到合格样本后25个自然日。

6）对NGS分析流程中低质量的SNV及外显子级CNV结果通过金标准Sanger、QPCR等方法进行二次验证。所有送检的剩余样本按要求返还。

**（2）早发冠心病风险基因检测**

1) 检测范围：对早发冠心病相关的LDLR基因外显子和±10bp区域、APOB基因的热点区域和PCSK9基因外显子和±10bp区域进行检测，以及他汀类药物代谢相关基因SLCO1B1和APOE上的4个位点。

2) 样本类型：外周血、口腔拭子、基因组DNA。

3) 检测方法：多重PCR和高通量测序。

4) 检测周期：收到合格样本后12个工作日内。

5) 报告附录中家族性高胆固醇血症的两个主要致病基因LDLR基因外显子和±10bp区域、APOB基因的热点区域和PCSK9基因外显子和±10bp区域阳性位点检测结果，均以纯合/杂合、致病/疑似致病的形式进行展示；他汀类药物代谢相关基因SLCO1B1和APOE上的4个位点的检测结果，对每个位点的检测结果进行展示，并简述药物的预期疗效和用药建议。

6) 性能参数：检测准确率可达99%以上，可检出杂合、纯合、复合杂合突变等位点。对于LDLR、APOB、PCSK9基因上检测到阳性位点，提供金标准Sanger测序方法进行二次验证。所有送检的剩余样本按要求返还。

**（3）认知障碍疾病基因检测**

1）检测范围：可一次性检测认知障碍表型相关的323个基因和位点的相应点突变（检测准确率为99%以上）、小的缺失插入突变（20bp以内）（检测准确率为99%以上），以及外显子水平的缺失重复变异（检测准确率为95%以上）。该方法可以额外检测ClinVar及HGMD数据库记录致病的内含子区变异，可检测线粒体基因组认知障碍疾病相关上的点突变和20bp以内插入缺失变异。

2）样本类型：外周血、DNA。

3）检测方法：目标区域捕获和高通量测序技术。

4） 性能参数：捕获探针2.1M，测序数据量不小于1.5 GFastq数据Q20≥90%、Q30≥85%；基因组比对率>99%；数据重复率<8%；去重前深度≥200X；目标区域覆盖度≥99.5%、20X覆盖度≥98.5%、30X覆盖度≥98%；捕获效率>65%；线粒体平均深度≥2000X。

四、服务期

三年。