



23MOFANG WHITE PAPER

23 魔方「遗传变异携带」相关信息白皮书

Created by
23Mofang Research Team

© 23mofang 2018

Last updated: 2018-6-28

1. 简介

单基因遗传病是指受一对等位基因控制的遗传病，符合孟德尔遗传方式也称孟德尔遗传病。这类疾病的患者虽不常见，但携带者比例很高。2015 年欧洲最大辅助生殖中心 Igenomix 的研究数据显示 2161 样本中有 84% 携带至少一个致病变异；约 5% (7/138) 准备接受辅助生殖手术的夫妇检出携带有同一遗传病的致病变异。

而夫妻双方携带相同致病基因，就有可能生下患儿。据统计，我国出生缺陷总发生率约为 5.6%，而在各种出生缺陷中单基因病比例高达 22.2%。

2017 年美国妇产科医师学会（ACOG）发布关于携带者筛查指南《Carrier Screening for Genetic Conditions》指出应向有生育需求的女性及其配偶提供有关携带者筛查的信息。

2. 预期用途

- i. 23 魔方「遗传变异携带」的主要用途是帮助受检者提前了解是否携带单基因遗传病的致病变异，为夫妻双方在怀孕前提供有意义的基因信息、了解潜在的生育风险，以便与医生交流、帮助制定生育策略；
- ii. 当被发现是遗传病的携带者时，其亲属有携带相同变异的风险。应鼓励告知其亲属风险和「遗传变异携带」检测的可用性。
- iii. 如果发现某个人是某种特定遗传病的携带者，其配偶也应进行测试；
- iv. 受限于检测手段无法检测与这些病相关的所有位点信息，因此该检测仅作粗筛用途。

3. 项目选择标准

美国医学遗传学与基因组学学会（ACMG）和美国妇产科医师学会（ACOG）已发布了关于携带者筛查的指南《Carrier Screening in the Age of Genomic Medicine》，但由于民族差异性，指南中提到的某些常见疾病更适用于西欧和中欧犹太人，对中国人并不适用。国内最近几年才逐渐开始重视隐性遗传病携带者筛查，还没有出台相关建议指南，因此《Carrier Screening in the Age of Genomic Medicine》依旧是现阶段可参考的重要依据。

23 魔方参考国际指南，并根据中国实际情况，在检测项目的选择上做出了相应的调整。具体的筛选标准如下，符合其中二项以上即考虑纳入，且所有标准的评估以中国人群为准：

- i. 携带率为 1% 或更高；
- ii. 有明确的表型；
- iii. 基因型和表型的关系明确；

- iv. 智力残疾或严重的身体损害；
- v. 需要手术干预或终身的药物治疗；
- vi. 在新生儿期或儿童期发病；
- vii. 产前诊断确诊后可以通过产前干预、妊娠期干预、新生儿特殊护理以及对父母进行新生儿特殊护理教育从而改善结局。

4. 位点选择标准

由于现阶段的检测专注于 SNP 位点而非整段基因序列，且芯片上可检测位点数量有限，因此对单基因疾病中的项目选点专注于公认、功能方面已验证的 SNP 变异；对于非常见变异，则视芯片设计所能覆盖的位点质量、数量决定。

选取位点需建立在有明确的表型和基因关系基础上，并必须满足以下至少一点：

- i. 医疗机构或 CFDA 等相关国家机构有建议辅助诊断检测；
- ii. 有至少两篇独立文献提供支持，其中一篇必须在中国人中有验证，另外还需要相应的生理功能验证；
- iii. Clinvar 数据库与疾病相关位点中属于 Pathogenic 和 Multiple submitter 分类下的位点，验证文献可靠性和相应生理功能后选择使用。

5. 检测表现

5.1 检测性能：

任何生物实验都存在一定的局限性影响检测表现，本检测可能出现以下两种情况：

- i. 无法检出所有待分析位点结果。由于技术的局限性、检测的随机误差以及其他相关因素的影响，可能会导致无法确定所有待分析的基因位点变异结果；
- ii. 实验室可能有无法处理样品的情况。生物实验会有一定的失败率，本实验失败率预估在 1% 左右；

5.2 检测结果正确性验证：

理论上同一样本的 DNA 序列信息具有 100% 的一致率，但由于任何生物实验均存在一定的系统误差和随机误差，因此需评估两种误差对检测结果正确性的影响。

23 魔方通过两个维度验证正确性，一是使用其他测序技术作为参考，验证芯片检测的准确性来评估系统误差；二是验证同一样本在不同时期、不同实验环境下检测结果的精确性（可重复性）来评估随机误差。

· 准确性评估

23 魔方选取 26 个已知存在变异的样本进行全基因组测序实验，将全基因组测序结果与芯片检测结果进行比较，用于结果分析的数据仅选用通过质量控制的实验数据，结果表明全基因组测序结果与 23 魔方的芯片检测结果一致率超过 99.5%。

· 精确性（可重复性）评估

由于芯片检测会存在随机错误，因此需要通过同一样本的重复性实验来评估检测平台的精确性。

对 443 个已知存在变异的样本进行重复性验证。每个样本重复 4 次，实验分多次进行，任何不符合质量控制验收标准的样品都将按照实验室程序重新检测，只有通过质量控制的实验数据才可用于实验重复性评估，结果证明检测的平均一致率 >99.5%。

通过以上验证，所有遗传携带项目的报告位点错误率能控制在 0.5% 以内。在报告项目的详情中（科学细节 - 检测表现）可以查看每个位点的详细表现数据。

6. 检测局限

由于 23 魔方遗传变异携带的主要用途是对导致隐性遗传病的变异基因做粗筛，因此报告存在以下局限：

- i. 检测无法完全覆盖与疾病有关的所有遗传变异信息，如果结果未检测到变异位点也不能排除可能携带本检测未覆盖的其他致病变异的可能；
- ii. 检测不能替代临床诊断或咨询，任何医疗目的的结果应与其他临床信息一起使用。

Created by 23Mofang Research Team

Author:

SONG Xiaojun 宋晓隽

YANG Yi 杨奕

ZHANG Yiwen 张艺雯

SUN Xinghan 孙星汉

YIN Yi 尹懿

© 23mofang 2018

No reuse allowed without permission