

团 体 标 准

T/SZAS 116—2026

CNV-seq 全流程检测及遗传分析规范

Standard operating procedures for comprehensive CNV-seq testing and genetic analysis

2026 – 10 – 21 发布

2026 – 10 – 29 实施

深圳市标准化协会 发 布

目 次

前言 II

引言 III

1 范围 1

2 规范性引用文件 1

3 术语和定义 1

4 缩略语 3

5 知情同意的告知内容和书面同意书签署规范 3

6 样本采集及运输要求 4

7 检测流程要求 5

8 数据分析流程规范要求 6

9 结果解读原则 8

10 报告规范 13

11 遗传咨询建议 14

附录 A（资料性） 知情同意书模板示例 15

附录 B（资料性） 阳性参考区间的建立与验证方法示例 19

附录 C（资料性） 数据质量控制与分析阈值设置示例 20

附录 D（规范性） ACMG 指南建议 CNV 证据项及分值 21

参考文献 27

前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由复旦大学附属妇产科医院提出。

本文件由深圳市标准化协会归口。

本文件起草单位：复旦大学附属妇产科医院、北京华大医学检验所有限公司、深圳华大基因股份有限公司、武汉华大医学检验所有限公司、云南省第一人民医院、浙江大学医学院附属妇产科医院、南京市妇幼保健院、厦门市妇幼保健院、郑州大学第一附属医院、武汉大学中南医院、湖北省妇幼保健院、江西省妇幼保健院、武汉儿童医院、郑州大学第三附属医院、山东大学齐鲁医院、山东大学、济南市妇幼保健院、深圳华大基因科技有限公司、广州金域医学检验中心有限公司、杭州博圣医学检验实验室有限公司。

本文件主要起草人：黄荷凤、徐晨明、陈松长、戴文韬、肖红豆、张康、周丽君、吴昊、朱宝生、章锦曼、罗琼、许争峰、周裕林、葛运生、郭艺红、郑芳、宋婕萍、刘艳秋、何学莲、刘灵、孙平、高媛、金华、袁玉英、姜丹、周晓垂、李倩一、唐美芳、王娟飞。

引 言

随着基因组学技术的快速发展，拷贝数变异（Copy Number Variation, CNV）检测已广泛应用于产前、产后遗传病诊断领域。拷贝数变异测序技术（Copy Number Variation Sequencing, CNV-seq）凭借高分辨率、高通量、低成本等优势，已成为临床检测染色体非整倍体及基因组片段缺失或重复变异的主要方法之一。然而，随着CNV-seq技术的广泛应用，行业内仍缺乏覆盖全流程、多场景的标准化质量控制规范，各实验室在实验操作、生物信息学分析、变异解读量化及报告格式等关键环节存在差异，其中生物信息学分析和变异解读环节的质量控制差异尤为突出。

美国医学遗传学与基因组学学会（American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG）与临床基因组资源（Clinical Genome Resource, ClinGen）专家组于2019年发布了CNV解读指南，国内亦发布了产前检测相关共识。但在实际执行中，全流程技术标准仍受实验检测灵敏度、生物信息学分析质控参数、数据库更新频次以及致病性解读分类体系差异等因素的影响，同一检测样本在不同实验室间结果不一致的情况仍时有发生。此外，分析流程标准化程度、灵敏度与特异性、假阳性和假阴性判定阈值及报告术语规范性等方面亦缺乏统一规定，给临床诊疗与遗传咨询带来困扰。

为规范CNV-seq技术全流程检测操作与遗传变异解读体系，建立涵盖样本处理、测序分析、变异解读、报告出具过程中质控管理的统一技术标准制定本文件。本文件的实施有助于减少实验室间差异，提升检测结果的准确性、稳定性和一致性，推动行业规范化发展。

CNV-seq 全流程检测及遗传分析规范

1 范围

本文件规定了开展CNV-seq的全流程技术操作与质量管理要求，包括样本采集处理、检测实施、数据分析、变异解读、报告出具等环节的技术要求及遗传咨询建议。

本文件适用于开展CNV-seq的医疗机构、产前诊断中心、临床实验室及相关第三方检测机构，为产前诊断、流产查因、儿童发育迟缓、智力障碍、多发畸形、自闭症谱系障碍等检测需求场景提供技术依据。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；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 22576.1—2026 医学实验室 质量和能力的要求 第1部分：通用要求

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

拷贝数变异 copy number variation; CNV

长度为1 Kb以上的基因组大片段的拷贝数增加或减少。

3.2

拷贝数变异测序 copy number variation sequencing; CNV-seq

基于高通量测序（next generation sequencing, NGS）技术，通过低深度全基因组测序（low-pass whole-genome sequencing）及生物信息学分析，检测样本基因组中CNV的方法。

3.3

单倍剂量不足 haploinsufficiency; HI

单个等位基因功能缺失（如缺失或功能丧失性变异）导致基因产物剂量不足，进而引起表型异常的现象。

3.4

三倍剂量敏感 triplosensitive; TS

基因或基因组区域拷贝数增加（如重复）导致基因产物过量表达，进而引起表型异常的现象。

3.5

非整倍体 aneuploidy

染色体数目偏离单倍体整数倍的异常状态，即细胞中一条或多条染色体出现额外增加或缺失（如21三体、18三体、特纳综合征等）。

3.6

新发变异 de novo variant

在患者个体中首次发生、未从父母任一方遗传的变异。

3.7

共分离 co-segregation

在遗传家系中，特定变异与疾病表型共同传递的现象。

3.8

非共分离 non-segregation

在家系遗传中，特定变异与疾病表型未共同传递的现象。

3.9

不完全外显 incomplete penetrance

携带致病基因变异的个体未全部表现相应疾病表型的现象。

3.10

拟表型 phenocopy

由环境因素或其他遗传因素导致的、表型上模拟遗传病的现象。

3.11

母源细胞污染 maternal cell contamination; MCC

胎儿样本中混入母体细胞的现象。

3.12

参考基因组 reference genome

经组装、注释的物种代表性基因组序列，作为测序数据比对的参照标准。

3.13

测序深度 sequencing depth

特定基因组区域被测序片段覆盖的平均次数。

3.14

拷贝率 copy ratio

待测样本与参考样本在特定基因组区域的测序深度比值。

3.15

有效序列数 unique reads; UR

原始测序数据经过质量过滤，保留唯一且不容错比对至参考基因组的高质量测序序列数。

3.16

波动系数 coefficient of variation; CV

标准差与平均值的比值，用于衡量数据的相对离散程度。

3.17

阳性参考区间 positive reference range

经验证的、用于判定阳性结果的数值范围。

3.18

非翻译区 untranslated region; UTR

mRNA分子中不被翻译成蛋白质的区段，包括位于5'端的5'非翻译区（5' UTR）和位于3'端的3'非翻译区（3' UTR）。

[来源：GB/T 29859—2013，2.2.6，有修改]

3.19

外显子 exon

真核生物基因的一部分，在剪接后会被保留在成熟核糖核酸分子中的序列。

[来源：GB/T 29859—2013，2.2.8]

3.20

内含子 intron

真核生物基因的一部分，在剪接后未被保留在成熟核糖核酸分子中的序列。

[来源：GB/T 29859—2013，2.2.20]

3.21

转录本 transcript

基因转录形成的成熟mRNA序列。

3.22

无义介导的 mRNA 降解 nonsense-mediated mRNA decay; NMD

细胞中识别并降解含提前终止密码子的mRNA的监视机制。

3.23

NMD 逃逸区 NMD escape region

转录本中逃避无义介导的mRNA降解机制的区段。

3.24

先证者 proband

家系中首先被确诊或接受遗传学检测的患病个体。

3.25

携带者 carrier

携带隐性致病基因杂合变异但不表现疾病表型的个体。

4 缩略语

下列缩略语适用于本文件。

ACGS: 临床基因组科学协会 (Association for Clinical Genomic Science)

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

AMP: 分子病理学协会 (Association for Molecular Pathology)

ClinGen: 临床基因组资源 (Clinical Genome Resource)

ClinVar: 临床变异数据库 (Clinical Variants)

DECIPHER: 人类染色体不平衡与表型数据库 (Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans using Ensembl Resources)

DGV: 基因组变异数据库 (Database of Genomic Variants)

DNA: 脱氧核糖核酸 (Deoxyribonucleic Acid)

GRCh37: 人类基因组参考序列第37版 (Genome Reference Consortium human 37)

GRCh38: 人类基因组参考序列第38版 (Genome Reference Consortium human 38)

gnomAD: 基因组聚合数据库 (Genome Aggregation Database)

MANE: 美国国家生物技术信息中心与欧洲分子生物学实验室欧洲生物信息学研究所匹配注释项目 (Matched Annotation from NCBI and EMBL-EBI)

mRNA: 信使RNA (Messenger RNA)

OMIM: 人类孟德尔遗传在线数据库 (Online Mendelian Inheritance in Man)

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

PVS1: 适用于单基因无效变异 (含CNV) 的最强致病性证据项 (Pathogenicity Very Strong 1)

Pfam: 蛋白家族数据库 (Protein Families database)

RNA: 核糖核酸 (Ribonucleic Acid)

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

SNV: 单核苷酸变异 (Single Nucleotide Variant)

SOP: 标准操作程序 (Standard Operating Procedure)

STR: 短串联重复序列 (Short Tandem Repeat)

UCSC: 加利福尼亚大学圣克鲁兹分校 (University of California, Santa Cruz)

UPD: 单亲二体 (Uniparental Disomy)

5 知情同意的告知内容和书面同意书签署规范

5.1 检测前遗传咨询

CNV-seq检测适用于产前超声提示结构异常、血清学筛查高风险或高龄妊娠等产前人群, 以及具有发育迟缓、智力障碍、自闭症谱系障碍或多发畸形的儿童和成人患者, 亦可用于反复流产、死胎等不良孕产史的原因排查。样本采集前应进行遗传咨询, 确认受检者送检主诉, 送检医生指导受检者签署知情同意书, 应使受检者知晓技术检测范围、技术局限性、剩余风险、可能的意外发现及检测周期, 并为受检者提供检测建议。

5.2 送检单填写规范

CNV-seq检测的送检单应包含但不限于以下内容:

a) 受检者基本信息: 姓名、年龄、孕周 (精确到周+天)、联系方式、病历号等;

- b) 临床指征和病史信息：如高龄妊娠、血清学筛查高风险、超声异常、家族遗传病史、临床检测结果等；
 - c) 送检样本信息：样本类型（如羊水、绒毛、脐带血、外周血等）、采样日期与时间、样本量；
 - d) 检测项目：检测平台及方法；
 - e) 临床医生信息：送检医生姓名、科室等。
- 送检单的填写不应涂改，关键信息应双人核对。

5.3 知情同意书填写规范

CNV-seq检测的知情同意书应包含但不限于以下内容：

- a) 检测目的与意义：应清晰说明检测的技术原理、检测范围及适用临床情形（如自然流产、胚胎停育、先天畸形、智力障碍、发育迟缓等情形的遗传学病因查找），明确检测结果可为临床诊断、预后评估、生育指导和再发风险评估提供参考依据，并注明检测结果仅供临床参考，不作为临床诊断或临床决策的唯一依据；
- b) 检测局限性：应注明无法检测的变异类型和基因组区域（如平衡性结构重排、低于宣称分辨率的缺失重复、多倍体异常、单亲二体及单核苷酸变异等）、嵌合型变异的检出阈值、CNV断点偏差、样本因素（如母源污染）及其他技术固有限制可能导致假阳性或假阴性；必要时应说明联合其他检测方法可提高染色体异常检出率，具体表述可参照附录A；
- c) 风险告知：应提示检测灵敏度以及特异性风险；
- d) 检测结果与报告：应说明变异致病性的分类依据及致病可能性、可能检出临床意义未明变异并需进一步随访或家系验证、致病性分类可能随证据更新而调整，以及意外发现等具体信息；
- e) 隐私与数据管理：明确样本和数据用途（仅限本次检测、科研应额外授权），注明剩余样本保存方式、保存期限及销毁方式；
- f) 特殊情形：对于特殊情形应做额外说明，如多胎妊娠或检测失败，应单独说明检测准确性可能降低或告知可能应重新采样。

应定期更新知情同意书模板以符合最新行业标准；若针对UPD或甲基化异常等复杂病例，宜在知情同意书中注明建议补充送检的临床指征及推荐的补充检测方法。

6 样本采集及运输要求

6.1 样本采集要求

各实验室应根据检测范围及目的，确定应包含的样本类型，如外周血、羊水、流产组织及基因组DNA等。不同样本类型的采集要求见表1。

表1 不同样本类型采集要求

样本类型	采集要求
外周血、脐带血	EDTA管采集；成人≥2mL，新生儿/脐带血≥1mL
基因组DNA	≥500ng（最低50ng）
胚胎、胎儿组织	专用容器保存；≥100mg组织；禁止固定或福尔马林处理
羊水	推荐孕周为16~24周；5~10mL；15mL离心管

6.2 样本运输要求

样本运输过程除满足GB/T 22576.1—2026中7.2.5的要求外，还应随附受检者签署的、清晰完整的知情同意书，以及规范的样本编码、准确的送检信息，确保无混样风险，保障样本溯源及检测结果的准确性。

7 检测流程要求

7.1 样本质量控制要求

7.1.1 样本接收与拒收

7.1.1.1 各实验室应制定明确的样本接收标准，对拒收的样本应书面记录并通知拒收原因。

7.1.1.2 样本符合以下任一情形者应拒收：

- a) 采集不当：容器破损或开盖、标识不清、抗凝剂错误或信息不全；
- b) 储运违规：未按规定温度或时限保存、运输；
- c) 文件缺失：知情同意书填写不完整；
- d) 样本量不足：无法满足实验最低用量要求。

7.1.2 样本合格性判断

7.1.2.1 实验室应根据不同类型样本的特性，进行充分测试，建立并明确各样本类型的合格标准。CNV-seq 检测应以 DNA 质量、浓度及母源细胞污染（MCC）为判定前提，结合样本类型特性综合评估，评估标准见表 2。

表 2 不同样本类型合格标准

样本类型	合格标准
外周血	全血样本呈鲜红色或暗红色，无显著溶血；血浆层非粉红色或红色、无凝块、无脂血；乳糜微粒过多
羊水	清亮无血染；STR 检测排除母源细胞污染
绒毛	显微镜下可见绒毛；STR 检测证实胎源性（与孕妇外周血 DNA 比对）
脐带血	同外周血样品标准
流产或死胎组织	无严重腐败；未使用福尔马林；DNA 未降解；取材时间不明时以 DNA 质量为主要判定依据

7.1.2.2 所有用于产前诊断的样本（羊水、绒毛、脐血）应通过 STR 检测排除母源污染，确保样本胎源性及其检测结果的准确性和可靠性。

7.1.3 不符合检测要求样本处置

7.1.3.1 对不符合检测标准的样本，应予以拒收或退回，记录不合格原因、处置方式及处置结果，相关记录应完整、可追溯并妥善保存。

7.1.3.2 不符合检测要求样本包括但不限于以下情形：

- a) 组织样本：严重腐败、福尔马林浸泡、DNA 无法提取；
- b) 绒毛或脐血：非胎源性、母源细胞污染无法去除、DNA 质量不合格；
- c) 抗凝剂干扰：使用肝素等影响 PCR 扩增。

7.2 实验室室内质控及室间质评

7.2.1 室内质量控制要求

实验室的室内质控应满足以下要求。

- a) 人员管理：检测人员应经专业技术培训、能力评估后授权上岗，并定期进行能力再评估，以及必要时进行再培训考核。
- b) 设备与试剂管理：检测设备应按规定定期维护、校准、性能验证并记录；新投入使用设备应经检定或校准合格。试剂与耗材应执行验收、储存、使用、效期及批号全流程管理。

- c) 检测流程质控：严格按照批准的 SOP 开展检测，每批实验均应设置室内质控。关键步骤（样本前处理、DNA 提取、建库、扩增、上机检测等）应设置空白、阴性和阳性对照等质控措施。应建立覆盖样本前处理、检测、数据分析全过程的实验室特有的质控体系。
- d) 记录与追溯：实验过程关键数据、质控结果应实时、准确、完整记录，按规定归档保存，确保检测全过程可追溯。

7.2.2 室间质评要求

实验室应参加由权威机构组织的室间质量评价或能力验证计划（如国家卫健委临检中心组织的年度能力验证），保证检测结果的准确性、可重复性与有效性。对室间质评或能力验证结果进行记录、分析与评价，出现不符合项结果时，应及时采取纠正措施并验证有效性。对于尚无室间质评的检测项目，应建立实验室间比对等替代质量评价方案。

8 数据分析流程规范要求

8.1 数据分析流程

8.1.1 信息分析流程的建立

CNV-seq 信息分析流程主要是指从测序下机数据开始，经预处理、比对、统计、染色体非整倍体和 CNV 分析以及注释等步骤，输出质控数据和生信结果的过程；结果为后续展开遗传分析奠定基础信息。

实验室可采用商品化成熟分析流程或自建分析流程。无论采用何种方式，实验室均应对分析流程进行性能验证，确认其满足预期用途后方可用于检测。

信息分析流程应包括以下环节，如图1所示：

- a) 预处理：对测序下机数据进行基本信息获取及统计，包括样本编号、测序文库（经处理的 DNA 片段集合）、测序泳道（Lane）、原始序列数、原始碱基数、Q20（碱基质量值 ≥ 20 的碱基比例）、GC 含量（鸟嘌呤和胞嘧啶占比）等；
- b) 比对：采用比对软件将原始序列比对到人类参考基因组（GRCh37 或 GRCh38），实现基因组定位；
- c) 基本信息统计：统计测序深度和覆盖度（测序片段覆盖的基因组区域占全基因组的比例）信息，并基于参照窗口文件统计序列数、GC 含量等信息；
- d) GC 校正和群体校正：依据参考基因组进行 GC 校正，并基于群体拷贝率进行群体校正；
- e) 染色体非整倍体和 CNV 检测：采用适宜的统计学算法进行染色体非整倍体和 CNV 检测；
- f) 结果整合：对不同片段长度的 CNV 检测数据进行整合；
- g) 变异注释：对检出变异结果进行多维度信息注释。

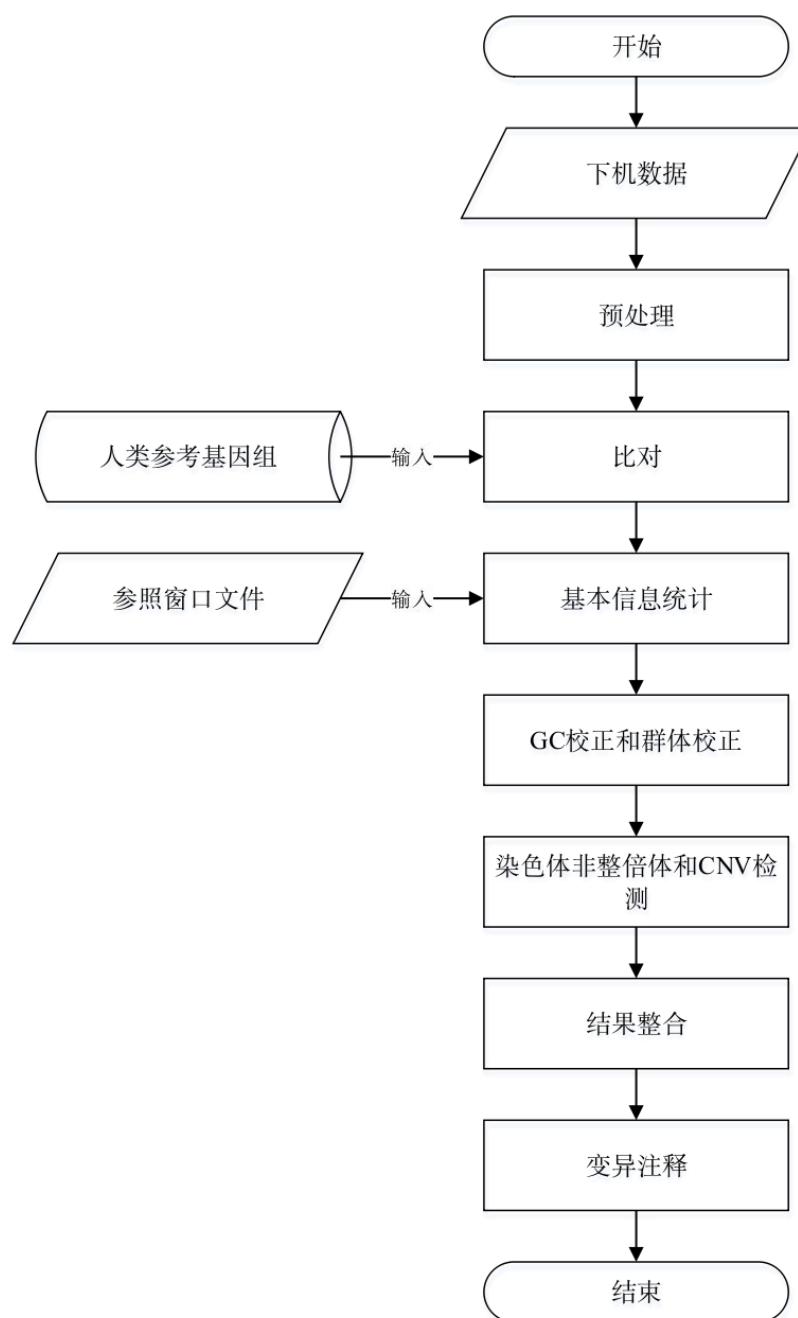


图1 信息分析流程示意图

8.1.2 生信分析流程阳性参考区间的确定

实验室应根据检测方法预期用途，基于已建立的分析流程，针对染色体非整倍体变异及微缺失微重复变异，对阳性参考区间进行性能验证，保证检测性能满足预期要求。

使用商品化分析流程且阳性参考区间已由流程提供方建立的，实验室应选取一定数量的已知结果的样本进行验证确认；实验室自建分析流程的，应自行建立阳性参考区间并验证。阳性参考区间的建立与验证方法示例见附录B。

8.2 数据质量控制

实验室应建立经过验证并批准生效的数据质控标准及SOP，明确各CNV-seq检测平台的数据合格的判定阈值。质控指标应包括单样本有效序列数（Unique reads, UR）、有效GC含量、各染色体序列数归一

化值的波动系数 (coefficient of variation, CV) 等; 判定阈值应根据所采用的检测平台及检测范围 (如CNV检测片段 ≥ 1 Mb或 ≥ 100 kb) 建立并验证。数据质量控制要求示例见附录C。

检测样本应通过规定的质量控制流程, 质控合格后方可进入数据分析环节。质控结果接近阈值但经综合评估仍可用于检测分析的样本, 应由至少两名具备相应资质的技术人员独立确认并完整记录。质控不合格样本, 应重新进行样本前处理及DNA提取后复测; 复测仍不合格时, 实验室应与临床部门沟通评估, 确定后续处置方案, 相关记录应妥善保存。

8.3 分析阈值设置

实验室应根据所采用的检测平台建立并内部验证分析阈值 (Cut-off值), 且阈值标准应在文件中说明。分析阈值应依据变异类型 (染色体非整倍体、微缺失微重复) 或CNV片段大小进行分级设置。分析阈值设置示例见附录C。

8.4 结果判断

数据分析应严格按照产品说明书及实验室既定、验证通过的阈值标准进行结果判读, 确保判读结果准确、可重复。

8.5 特殊情形处理

对于质控结果处于临界范围的样本, 实验室应建立多层级复核机制, 确保分析结果可靠。所有分析流程、阈值设置与调整、特殊样本处理均应完整记录并保存, 确保全流程可溯源审查。

9 结果解读原则

9.1 总则

对于检出的非整倍体结果, 宜进行描述及报告。

对于检出的CNV, 宜进行致病性评估, 并依照报告规范准确描述和报告。

根据ACMG和ClinGen专家组在2019年提出的指南, CNV缺失涉及40项证据条目, 具体条目及对应分值见附录D中D. 1, CNV重复同样涉及40项证据条目, 具体条目及对应分值见附录D中D. 2。对CNV的致病性评估宜从以下五个部分进行:

- CNV 涉及的基因组内容物;
- CNV 是否包含剂量敏感基因或区域;
- CNV 包含的蛋白编码基因数量;
- CNV 相关的文献及数据库案例;
- CNV 的遗传模式及患者家族史。

注: CNV缺失与重复的证据条目大部分通用, 仅在第二部分评估有差异; 本文件在第二部分评估细则中, 对缺失与重复变异不通用的证据条目将分别说明。其余部分如无特殊情形, 不再另行区分。

9.2 评估基因组内容物

本部分宜使用UCSC、DECIPHER等数据库进行检索。初步评估应遵循以下原则:

- 待评估 CNV 包含蛋白编码基因或其他已知的重要功能元件 (如增强子等调控区域), 计 0 分;
- 待评估 CNV 不包含任何蛋白编码基因或已知的重要功能元件, 或仅包含内含子序列、重复元件、假基因、非编码 RNA 等, 计-0.6 分。

9.3 评估基因或基因组区域重要性

9.3.1 基因或基因组区域重要性评估基本原则

本部分旨在对CNV与已知和预测的单倍剂量不足 (HI)、三倍剂量敏感 (TS) 区域, 以及与已知良性的基因和基因组区域的重叠情况进行评估。未经过ClinGen剂量评估的区域或基因不适用本部分评估。待评估CNV的变异类型 (缺失或重复) 应与已知剂量敏感基因和区域的变异类型一致; 对于ClinGen评估的剂量敏感基因和区域, 应关注ClinGen最后一次评估日期, 若日期较早, 宜检索是否有新的证据支持

或反对ClinGen的评估结果。进行评估时，所涉及的基因宜采用MANE select（精选）转录本，若无MANE select转录本，可选择MANE plus（扩展）转录本或其他生物表达水平最高的转录本。

9.3.2 CNV 与已确定剂量敏感基因或区域重叠的评估

9.3.2.1 待评估 CNV 完全包含已确定的剂量敏感基因，或与已确定的剂量敏感区域完全重叠，计 1 分。

9.3.2.2 待评估 CNV 与已确定的剂量敏感区域部分重叠，计 0 分。

已确定的剂量敏感区域中，部分区域的致病基因已明确，部分区域的致病基因尚未明确。完全重叠和部分重叠的判定，应遵循以下原则：

- 待评估 CNV 完全包含已确定的剂量敏感区域，视为完全重叠；
- 待评估 CNV 与已确定剂量敏感区域的重叠部分占该区域的 80%以上，且重叠区域内蛋白编码基因与该区域一致，可视为完全重叠；
- 对于致病基因已明确的剂量敏感区域，待评估 CNV 完全包含该基因，可视为完全重叠；
- 对于致病基因已明确的剂量敏感区域，待评估 CNV 不包含该基因，应视为部分重叠；
- 对于致病基因尚未明确的剂量敏感区域，不符合 a)、b) 所列情形的，应视为部分重叠。

注：已确定的剂量敏感区域，指经剂量敏感性评估、证据充分的基因组区域（如复发性微缺失/微重复综合征区域）。此类区域中，部分的主要致病基因已被明确（如17q21.31缺失区域的*KANSL1*基因），部分尚未明确具体致病基因；两类区域的完全重叠判定原则不同，故分别规定。

9.3.3 CNV 缺失与明确的 HI 基因重叠的评估

9.3.3.1 待评估 CNV 一端断点位于 HI 基因内部，且覆盖 5' UTR 区域（不涉及 3' UTR），根据覆盖范围赋分：

- 覆盖部分编码区，计 0.9 分；
- 仅覆盖 5' UTR 区域：若该 5' UTR 区域有文献报道，计 0.45 分；若无文献报道，计 0 分；
- 文献报道应为覆盖 5' UTR 区域的缺失变异（部分覆盖即可），其他类型（如 SNV）不适用。

9.3.3.2 待评估 CNV 一端断点位于 HI 基因内部，且覆盖 3' UTR 区域（不涉及 5' UTR），根据覆盖范围赋分：

- 覆盖区域仅为非编码区，计 0 分；
- 覆盖区域位于 3' 端 NMD 逃逸区以内：若有文献报道为明确功能区域或热点变异区域，计 0.9 分；若无文献报道，计 0.3 分；
- 覆盖区域包含 3' 端 NMD 逃逸区之前的区域，计 0.9 分。

注：基因3'端NMD逃逸区位于该基因最后一个外显子以及倒数第二个外显子的最后50~55个核苷酸范围内，可参考DECIPHER数据库中各基因NMD逃逸区的具体位置。

9.3.3.3 待评估 CNV 两端断点均位于同一 HI 基因内部（基因内 CNV），应参照 SNV 变异指南进行评估，宜参考 2015 年 ACMG/AMP 变异分级指南及其中文版、ClinGen 专家组的补充建议和共识以及 ACGS 变异分级实践指南中对于 PVS1 证据项的使用规则。赋分原则如下：

- 可使用 PVS1，计 0.9 分；
- 可使用 PVS1_Strong（强），计 0.45 分；
- 可使用 PVS1_Moderate（中等），计 0.3 分；
- 可使用 PVS1_Supporting（支持），计 0.15 分；
- PVS1 证据为“不适用”，计 0 分。

9.3.4 CNV 重复与明确 HI 基因重叠的评估

9.3.4.1 待评估 CNV 完全包含一个 HI 基因，计 0 分。

9.3.4.2 待评估 CNV 两端断点均位于同一 HI 基因内部（基因内 CNV），应参照 SNV 变异指南进行评估，宜参考 2015 年 ACMG/AMP 变异分级指南及其中文版、ClinGen 专家组的补充建议和共识以及 ACGS 变异分级实践指南中对于 PVS1 证据项的使用规则。赋分原则如下：

- 可使用 PVS1，计 0.9 分；
- 可使用 PVS1_Strong，计 0.45 分；
- PVS1 证据为“不适用”，计 0 分；
- 两端断点位于同一内含子内部，计 0 分。

9.3.4.3 待评估 CNV 一个断点位于 HI 基因内，且受检者表型与 HI 基因关联表型不一致或表型未知，计 0 分。

9.3.4.4 待评估 CNV 一个断点位于 HI 基因内，且受检者表型高度特异并与 HI 基因关联表型一致，计 0.45 分。

9.3.4.5 待评估 CNV 一个或两个断点位于非 HI 基因内，计 0 分。

9.3.5 CNV 缺失变异单倍剂量不足预测的评估

9.3.5.1 对于 CNV 缺失变异，若 2 个及以上 HI 预测软件均预测待评估 CNV 内存在至少 1 个 HI 基因，计 0.15 分。

9.3.5.2 HI 预测的评估应遵循以下原则：

- 若 CNV 未覆盖任何明确的 HI 基因或区域，应评估是否包含预测为 HI 的基因；
- 若 CNV 存在多个预测为 HI 的基因，得分仅计一次，不可累加；
- 仅针对 OMIM 数据库收录的关联疾病遗传模式为 X 连锁和常染色体显性的基因进行预测；
- HI 预测软件宜同时参考 DECIPHER 的 pHaplo 值 ($\text{pHaplo} \geq 0.86$) 和 gnomAD 的 pLI 值 ($\text{pLI} \geq 0.9$ ，性染色体 $\text{o/e} < 0.35$ 、常染色体 $\text{o/e} < 0.6$)。

注1：上述指标及阈值参考本文件发布时的数据库版本；数据库版本更新后，相关指标及阈值可调整。

9.3.6 CNV 与已知良性区域重叠评估

9.3.6.1 已知良性区域为 ClinGen 剂量敏感性评分为 40 分的区域。

9.3.6.2 待评估 CNV 小于已知良性区域，缺失变异计-1 分；重复变异应评估断点是否打断蛋白编码基因，未打断计-1 分；打断计 0 分。

9.3.6.3 待评估 CNV 大于已知良性区域，或与已知良性区域部分重叠，若重叠区域占待评估 CNV 的 80% 以上，应进一步评估非重叠区域的内容：

- 不包含蛋白编码基因，计-1 分；
- 包含的编码基因均为 ClinGen 评分为 40 分的基因，计-1 分；
- 非重叠区域在 DGV 金标准数据集或 gnomAD 结构变异数据集中的频率 $\geq 0.5\%$ ，计-1 分；
- 其余情况计 0 分。

9.4 评估蛋白编码基因数量

本部分旨在对 CNV 包含的蛋白编码基因数量进行评估。应使用 UCSC、DECIPHER 等网站进行查询。CNV 中蛋白编码基因数量评估应遵循以下原则：

- 待评估 CNV 缺失，包含 0~24 个蛋白编码基因，计 0 分；包含 25~34 个蛋白编码基因，计 0.45 分；包含 35 个及以上，计 0.9 分；
- 待评估 CNV 重复，包含 0~34 个蛋白编码基因，计 0 分；包含 35~49 个蛋白编码基因，计 0.45 分；包含 50 个及以上，计 0.9 分；
- 基因簇或基因家族（成员基因 Pfam 编号完全一致或经功能验证具有高度同源性）整体按 1 个基因计数；若该基因簇或家族中某一基因已有文献报道与疾病相关，则该基因单独计数。

9.5 评估文献及数据库案例

9.5.1 文献及数据库案例评估基本原则

9.5.1.1 本部分应综合评估病例的 CNV 范围、遗传模式及表型信息，逐条进行判定。

9.5.1.2 案例检索范围包括文献报道、公共数据库（如 ClinGen、ClinVar、DECIPHER 等）以及实验室内部数据库。

9.5.1.3 评估时，应将 CNV 区域作为整体进行数据库案例查询并核实。

9.5.1.4 CNV 案例选用宜遵循以下条件：

- 待评 CNV 与文献或数据库案例 CNV 的重叠区域占案例 CNV 的比例大于 80%；若为重复变异，还应同时满足重叠区域占待评 CNV 的比例大于 80%；
- 若为缺失变异，案例 CNV 的非重叠区域应不包含 OMIM 疾病相关基因；
- 若为重复变异，案例 CNV 应不破坏 HI 基因；

- d) 案例有表型记录且不携带其他 CNV;
- e) 案例 CNV 区域无反对证据 (如 DGV 记录、文献中有正常人记录并且无外显不全的记录等); 若为重复变异, 还应排除案例 CNV 两端断点均位于同一基因内部的情况。

9.5.1.5 若待评估 CNV 本身不含明确的剂量敏感基因或区域 (ClinGen 剂量敏感分值 HI/TS $\neq$ 3 分或未评估), 且难以找到内容物相同或相似的 CNV 案例, 可通过评估 CNV 内特定基因的致病性来推断 CNV 的致病性。评估时宜参考权威数据库记录 (如 ClinGen 剂量敏感性评估结果、OMIM 基因-疾病关系记录)、剂量敏感性预测软件结果以及相关文献 (突变类型与待评基因的致病机制应保持一致); 评估方法宜参照 ClinGen 剂量敏感性单基因评估流程。

9.5.2 新发案例的评估

9.5.2.1 可使用案例表型高度特异且单一基因或区域相关 (如 5p 缺失综合征的猫叫样哭声、Beckwith-Wiedemann 综合征的脐膨出伴巨舌及巨大儿、猫眼综合征的虹膜缺损伴肛门闭锁及耳前瘘等), 明确新发计 0.45 分/例, 推测新发计 0.3 分/例。

9.5.2.2 可使用案例表型高度特异但非单一基因或区域相关 (如全前脑畸形、胼胝体发育不良、先天性圆锥动脉干畸形、双肾多囊样改变等), 明确新发计 0.3 分/例, 推测新发计 0.15 分/例。

9.5.2.3 可使用案例表型非高度特异和/或高度遗传异质性 (如智力障碍、发育迟缓、生长受限或自闭症、颈透明层增厚, 羊水多或少等), 明确新发计 0.15 分/例, 推测新发计 0.1 分/例。

9.5.2.4 新发案例的评估应遵循以下原则:

- a) 未经生物学父母验证的案例按推测新发赋分;
- b) 待评估基因剂量效应不明确且预期表型不清时, 应至少满足两个表型相似的新发病例, 方可作为证据;
- c) 文献或数据库仅报道一例新发变异, 且待评估 CNV 亦为新发, 其表型与报道病例一致时, 两病例可合并计分, 建议不与家系共分离重复评估;
- d) 累计得分不超过 0.9 分。

9.5.3 表型不一致案例的评估

9.5.3.1 可使用案例表型与基因或基因组区域关联的表型不一致, 或与大多数报道案例不一致, 计 0 分或-0.3 分。

9.5.3.2 表型不一致案例的评估应遵循以下原则:

- a) 新发病例 (来源文献或数据库) 报告的表型与基因或区域关联的表型不一致, 或仅与大多数报道案例不一致, 宜计 0 分;
- b) 应通过临床判断确定不同病例间表型不一致的证据是否充分, 表型分析是否恰当, 病例是否具有可比性。若证据充分, 可计-0.15 分/例, 累计得分不低于-0.3 分。

9.5.4 遗传来源未知案例的评估

可使用案例表型与基因或基因组区域关联的表型一致, 且高度特异, 但变异遗传来源未知, 赋分应遵循以下原则:

- a) 表型特异案例, 每例先证者计 0.1 分;
 - b) 智力发育迟缓、自闭症等非特异性表型案例, 不计分。
- 以上累计得分不超过 0.3 分。

9.5.5 家系共分离案例的评估

9.5.5.1 文献或数据库案例 CNV 与表型存在共分离时, 按共分离数赋分: 3~4 个, 计 0.15 分; 5~6 个, 计 0.3 分; ≥ 7 个, 计 0.45 分。

9.5.5.2 共分离数计算应遵循以下原则:

- a) 共分离数不包含家系中的先证者;
- b) 仅同时具有基因型和表型, 或根据家系关系确定为携带者的个体, 方可计入共分离证据;
- c) 不同家系的共分离数可累计。

注: 表型在个体间可能存在表现度差异, 但仍属同一表型谱。为避免“仅使用单一家系共分离证据”即可达到可能致病或致病分类的情况, 本组证据累计得分不超过 0.45 分。若某些变异存在大量共分离证据, 可考虑重新设定上

限。

9.5.6 非共分离案例的评估

9.5.6.1 文献或数据库案例 CNV 与表型非共分离，表型特异，且在患者家系中另一相同表型患者未检出，计-0.45 分/家系。评分应遵循以下原则：

- a) 应考虑该非共分离是否存在生物学合理解释，如拟表型（环境影响所致表型）；
- b) 可能存在拟表型时，宜调整为-0.15 分/家系。

累计得分不低于-0.9 分。

9.5.6.2 文献或数据库案例 CNV 与表型非共分离，表型特异，且在患者家系中无相同表型的家系成员检出，计-0.3 分/家系，累计得分不低于-0.9 分。

9.5.6.3 文献或数据库案例 CNV 与表型非共分离，表型非特异，且在患者家系中无相同表型的家系成员中检出，计-0.15 分/家系，累计得分不低于-0.3 分。

9.5.6.4 携带者未表现相关表型时，以下情形不能判定为非共分离：

- a) 已知不完全外显或年龄依赖性外显；
- b) 表型特征临床识别困难（如亚临床表现、非典型特征）；
- c) 表型评估方法不充分（如未行影像学、生化检测等针对性检查）；
- d) 表现度差异；
- e) 基因组印记（基因表达受父母来源影响的表观遗传现象）或限性遗传（表型仅出现在某一性别）；
- f) 嵌合现象（同一个体由两种或多种遗传组成不同的细胞系构成的现象）。

9.5.7 对照和人群证据的评估

9.5.7.1 存在待评估 CNV 的病例对照研究，表型高度特异且具有显著性差异，计 0.45 分/项，累计得分不超过 0.45 分。

9.5.7.2 存在待评估 CNV 的病例对照研究，表型非特异且具有显著性差异，计 0.3 分/项，累计得分不超过 0.45 分。

9.5.7.3 存在待评估 CNV 的病例对照研究，变异在患者与对照组检出频率相近，且 CNV 人群频率 > 0.1%，计-0.9 分。

9.5.7.4 显著性差异判定应遵循以下原则：

- a) 研究患者组总例数 ≥ 10 ；
- b) 与对照组相比 $p < 0.05$ ， $OR > 5$ ，且 95% 置信区间下限 > 1 。

9.5.8 CNV 与人群常见变异重叠的评估

9.5.8.1 人群常见变异数据来源：DGV 金标准数据集、gnomAD 结构变异数据集或实验室内部自主研发构建的来源于健康人群的变异数据集。

9.5.8.2 单个人群数据集样本量应大于 1000。

9.5.8.3 待评估 CNV 与人群常见变异的重叠区域占待评估 CNV 的 80% 以上，且非重叠区域不含 OMIM 疾病相关基因时，可采用该人群变异频率进行评估，赋分原则如下：

- a) $0.5\% \leq \text{频率} < 1\%$ ，计-0.9 分；
- b) $0.1\% \leq \text{频率} < 0.5\%$ ，计-0.3 分；
- c) $0.01\% \leq \text{频率} < 0.1\%$ ，计-0.15 分；
- d) 使用多个数据集时，以最高频率为准。

9.5.8.4 若 CNV 相关疾病涉及不完全外显，则不适用本项评估。

9.6 评估遗传模式及病人的家族史

9.6.1 遗传模式及患者家族史评估基本原则

本部分旨在评估遗传模式及分析患者家族史，宜送检家系样品。评估应结合送检案例的表型及家系检出情况，包括患者表型、家族史和遗传方式；使用本部分证据项时，应考虑疾病是否存在不完全外显，若存在，则不减分。

9.6.2 CNV 为新发变异的评估

受检者检出CNV为新发，应在9.5.2中选择合适类别进行评分，得分不超过0.45分。

9.6.3 CNV 为遗传变异的评估

- 9.6.3.1 受检者检出 CNV 为遗传，表型特异、可辨，无家族史，且遗传自表型正常父母，计-0.3 分。
- 9.6.3.2 受检者检出 CNV 为遗传，表型非特异，无家族史，且遗传自表型正常父母，计-0.15 分。
- 9.6.3.3 受检者检出 CNV 为遗传，家系中 CNV 与表型共分离，应在 9.5.5 中选择合适类别进行评分，得分不超过 0.45 分。

9.6.4 CNV 与表型非共分离的评估

受检者检出CNV与表型非共分离，应在9.5.6中选择合适类别进行评分，得分不低于-0.45分。

9.6.5 CNV 表型及遗传信息不全的评估

- 9.6.5.1 受检者遗传信息及表型信息均无法获得，计 0 分。
- 9.6.5.2 受检者遗传信息无法获得，表型非特异，且与已报道案例表型一致，计 0.1 分。
- 9.6.5.3 受检者遗传信息无法获得，表型特异，且与已报道案例表型一致，计 0.15 分。

9.7 致病性等级判断

根据CNV的类型选择相应评分细则进行评估，累加各部分得分，依据累计得分判定致病性等级。致病性等级分类及分值见表3。

表 3 CNV 致病性等级分类及相应分值

累加总得分	致病等级
累计得分 ≥ 0.99	致病
$0.90 \leq \text{累计得分} \leq 0.98$	疑似致病
$-0.89 \leq \text{累计得分} \leq 0.89$	临床意义未明
$-0.98 \leq \text{累计得分} \leq -0.90$	疑似良性
累计得分 ≤ -0.99	良性

10 报告规范

10.1 受检者信息

此部分内容应包含样本编号、姓名、社会学性别、送检原因、家系情况等与受检者相关的信息，确保信息真实、准确、可追溯。

10.2 产品检测信息

此部分内容应明确产品检测采用的方法（如低深度全基因组测序）。

10.3 变异信息

此部分内容应包含以下内容：

- a) 变异名称：CNV 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（International System for Human Cytogenomic Nomenclature, ISCN）或人类基因组变异协会（Human Genome Variation Society, HGVS）相关规范；
- b) 变异类型：明确标注为缺失（del）或重复（dup）；
- c) 变异遗传来源：明确为父源、母源、新发或未知；

- d) 变异结果描述：包括变异内容物（剂量敏感区域或基因、OMIM-疾病相关基因等）、患病人群数据库（如 DECIPHER）及健康人群数据库（如 DGV）中的相关记录、文献中患者的相关记录；
- e) 变异致病性的判定：明确判定为致病、疑似致病、临床意义未明；对于良性及疑似良性 CNV，因其在普通人群中携带率高，非致病相关因素，不纳入报告展示；
- f) 所有致病性变异均应在报告中展示，其中对于存在外显不全的情况，应在结果部分说明其存在外显不全并宜提示疾病外显率信息（参考文献报道或权威数据库统计情况）。

10.4 检测局限性说明

报告应明确、全面描述检测局限性。CNV-seq技术无法检出染色体高度重复、高度固缩区域（如近着丝粒、端粒区）、整倍性数目（如三倍体和其他异倍体）、易位和倒位及额外小标记染色体（small Supernumerary Marker Chromosome, sSMC）等异常。对于复杂案例，应采用其他方法进行验证（如核型等方法），确保检测结果的可靠性。

10.5 报告的审核与签发

报告应实行双人复核质控，人工审核应重点核查变异致病性判定的准确性及其与受检者临床表型信息的一致性，审核记录应完整保存，确保报告签发全流程可追溯。

11 遗传咨询建议

11.1 检测前遗传咨询建议

11.1.1 送检前受检者（或监护人）应充分了解 CNV-seq 的检测范围和技术局限性，该技术对染色体高度重复、高度固缩区域的检测敏感性较低，无法准确检测 Y 染色体上无精子症因子 C 区（Azoospermia Factor C, AZFc）的 CNV。

11.1.2 受检者（或监护人）应提前知悉，检测可能报出致病性变异，且此类致病性变异可能存在外显不全现象；受限于个体遗传背景差异及当前医疗水平，无法对该类变异的临床结局做出准确的预估。

11.1.3 受检者（或监护人）应提前知悉，检测可能报出临床意义未明变异；受限于当前医疗水平及数据库、文献记录，检出区域内基因与疾病的关联性、疾病发病机制等未明确因素，均可能影响对该类变异的全面评估。

11.2 检测后遗传咨询建议

11.2.1 检出变异后，仍宜对父母等家系样本进行进一步验证确认，明确变异的遗传来源（父源、母源或新发），为变异致病性评估、再发风险评估及遗传咨询提供更准确的依据。父母一方或双方无法验证时，应在遗传咨询中说明由此带来的评估局限。

11.2.2 当检出致病或疑似致病变异时，应明确表型-基因型关联性（如心脏畸形、智力障碍等），以及家系共分离等全面信息综合讨论可能的预后及干预措施（如早期康复、专科随访），并告知再发风险（若为新发突变，排除父母一方为生殖嵌合后可确认再发风险低；若父母携带该变异，应根据父母临床主诉再次评估变异致病可能性以及再发风险）。

若变异存在外显不全，应结合临床表型及外显率进行评估（如某些 16p12.2 微缺失存在外显率不全），综合评估再发风险。

对于性染色体上的变异，应关注男女表型差异：女性因性染色体随机失活可能导致临床表现轻重不一。

11.2.3 若变异因为边界覆盖关键基因而被判定为致病，宜采用其他技术进行验证。

11.2.4 当检出临床意义未明变异时，应向受检者（或监护人）解释变异的不确定性，避免过度解读；同时宜追踪相关文献及数据库更新（如 ClinVar、DECIPHER、OMIM 等），数据库更新可能导致变异致病性评估结果发生变化，另外还应进行家系共分离分析。

11.2.5 当检测结果提示存在第 6、7、11、14、15、20 号等 UPD 高发染色体区段时，应推荐进行甲基化检测；若甲基化检测结果处于灰区，应选取羊水、脐带血等不同时期的样本进行染色体及甲基化验证，并综合比对分析结果。

附录 A (资料性) 知情同意书模板示例

知情同意书模板示例见图A.1。

CNV-seq检测知情同意书				
1、检测目的与意义 染色体疾病是由染色体数目或结构异常所致的疾病，其发生具有偶然性、随机性的特点，可导致自然流产、胚胎停育、先天畸形、智力障碍和发育迟缓等临床表现。CNV-seq（基于高通量测序的拷贝数变异检测技术）采用高通量测序技术，对受检样本提取DNA进行低深度全基因组测序和生物信息学分析，获取染色体非整倍体及拷贝数变异信息。本检测可在染色体水平辅助查找自然流产、胚胎停育、先天畸形、智力障碍和发育迟缓、产前超声异常及不良孕产史等情形的遗传学病因，为临床诊断、预后评估、生育指导和再发风险评估提供参考依据。本检测结果仅供临床参考，不作为临床诊断或临床决策的唯一依据。				
2、检测项目与内容 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 5px;">CNV-seq（标准分辨率）：23对染色体非整倍体及长度≥【1 Mb】的染色体缺失、重复。</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">CNV-seq（高分辨率）：23对染色体非整倍体及长度≥【100 Kb】的染色体缺失、重复。</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"> 扩展检测项目（如机构开展，在对应项目前勾选）：☐ 染色体三倍体检测（STR辅助分析） ☐ 母源污染排查 ☐ 特定印记区域 UPD/甲基化异常检测（适用情形见第七条）。 </td> </tr> </table>		CNV-seq（标准分辨率）：23对染色体非整倍体及长度≥【1 Mb】的染色体缺失、重复。	CNV-seq（高分辨率）：23对染色体非整倍体及长度≥【100 Kb】的染色体缺失、重复。	扩展检测项目（如机构开展，在对应项目前勾选）： ☐ 染色体三倍体检测（STR辅助分析） ☐ 母源污染排查 ☐ 特定印记区域 UPD/甲基化异常检测（适用情形见第七条）。
CNV-seq（标准分辨率）：23对染色体非整倍体及长度≥【1 Mb】的染色体缺失、重复。				
CNV-seq（高分辨率）：23对染色体非整倍体及长度≥【100 Kb】的染色体缺失、重复。				
扩展检测项目（如机构开展，在对应项目前勾选）： ☐ 染色体三倍体检测（STR辅助分析） ☐ 母源污染排查 ☐ 特定印记区域 UPD/甲基化异常检测（适用情形见第七条）。				
受检者所勾选的检测项目仅包括其后注明的检测内容，且仅适用于规定的检测样本类型。各项目的检测分辨率及报出范围以实验室性能验证结果为准，并在检测报告中注明。				
3、检测局限性 3.1 技术原理局限： （1）无法检测染色体高度重复、高度固缩区域（如近着丝粒区、端粒区）的异常； （2）无法检测染色体平衡性结构重排（如平衡易位、倒位），以及额外小标记染色体（sSMC）的来源与构成； （3）无法检测低于其宣称分辨率的染色体缺失和重复； （4）低深度全基因组测序经全基因组拷贝数归一化分析，无法单独检出染色体三倍体等多倍体异常，需联合STR等辅助检测； （5）除另行开展SNP分型或甲基化检测外，无法检测单亲二体（uniparental disomy, UPD）、杂合性缺失（loss of heterozygosity, LOH）； （6）无法检测单核苷酸变异（SNV）、小片段插入缺失（Indel）及动态突变等变异类型，即无法涵盖单基因遗传病的所有变异类型。 3.2 嵌合体检测局限： （1）本检测仅报出嵌合比例达到实验室报出阈值的嵌合型变异，如嵌合比例≥【10%】的染色体非整倍体、嵌合比例≥【30%】且长度≥【5 Mb】的染色体缺失/重复（具体阈值以各实验室性能验证确定的报出标准为准）；低于报出阈值的低比例或复杂嵌合型变异可能漏检； （2）当样本中不同细胞系的拷贝数效应相互抵消（如47,XXX与45,X两种细胞系各约占50%的嵌合）时，检测结果可表现为“未见异常”，即使联合STR检测仍存在漏检可能。				

图 A.1 知情同意书模板示例（第 1 页/共 4 页）

3.3 断点与判定偏差：本检测所报CNV片段的边界与真实断点可能存在偏差；当CNV边缘临近关键基因时，可能出现致病性判定偏差，必要时宜对家系样本进行检测，并采用更高分辨率的方法（如高深度全基因组测序）确认精确断点。

3.4 样本相关局限：送检样本在采集、保存、运输过程中可能存在异体DNA污染（如流产组织混入母体组织），可能造成检测结果假阳性或假阴性。

3.5 技术固有限制：鉴于当前医学检测技术水平的限制和受检者个体差异等原因，即使在检测人员严格履行工作职责和操作规程的前提下，仍不能完全排除假阳性或假阴性的可能。

3.6 鉴于上述技术局限性，联合检测（如染色体核型分析联合CNV-seq）可提高染色体异常的总体检出率。具体检测方案由临床医师结合受检者病史、孕周、临床表现及家庭情况等综合评估后建议。

4、受检者风险告知

4.1 本检测样本的采集由医疗机构按照临床诊疗规范开展，由此产生的医疗风险不在本知情同意告知范围内。

4.2 存在因不可抗力（如运输途中样本损耗）或样本自身原因（如DNA降解）导致样本不合格的风险，可能需要重新采样（见第7条）。

4.3 本检测对染色体非整倍体及分辨率以上的CNV具有较高的灵敏度与特异性，但并非100%；对于接近分辨率下限的小片段CNV、低比例嵌合体及特殊基因组区域，检测灵敏度下降，可能出现假阴性。本检测的灵敏度、特异性、分辨率等性能参数由实验室性能确认确定，受检者可向检测机构索取相关说明。

4.4 本检测可能检出依据现有研究尚无明确解释的临床意义未明变异（VUS），可能因此需要随访观察或家系验证等进一步检查，并可能带来一定心理压力。

4.5 假阳性结果可能导致不必要的进一步检查或临床干预；阴性结果不能完全排除遗传病的可能（包括本检测范围外的变异类型），不应据此排除其他必要检测。

4.6 在检测过程中及知晓检测结果后，受检者可能出现不同程度的精神压力和心理负担，医师等专业人员将根据情况提供咨询解释。

4.7 送检单位和检测机构将按照法规要求保护受检者隐私及数据安全，但仍可能因不可抗力存在信息泄露的风险（隐私与数据管理详见第6条）。

5、检测结果与报告

5.1 本检测结果仅供临床参考，不代表临床诊断意见，需由临床医师结合受检者临床表现、影像学检查及其他实验室检查结果综合判断。

5.2 拷贝数变异的致病性分类参照国际通用标准（如ACMG/ClinGen相关指南）及行业共识，分为致病、疑似致病、临床意义未明、疑似良性和良性五类；良性及疑似良性CNV一般不报告。

5.3 变异的致病性评估基于评估时的科学认知，随着时间推移和证据积累，少数变异的分类及解释可能发生相应变化；对无法及时提供家系验证信息的样本，致病性分类以现有资料分析为准，不排除获得验证结果后分类调整的可能。建议临床医师结合检测结果对受检者临床表型进行评估。

5.4 对检出的致病或疑似致病CNV，由于遗传异质性、外显率和表现度的差异，携带该CNV的个体出生后可能有临床表现，也可能没有临床表现；建议对父母外周血样本进行家系验证，以明确变异为新发或遗传。

5.5 当本检测提示染色体不平衡改变但基于技术局限性无法阐明其核型表现时，建议进行染色体核型分析；当检测提示性染色体异常而无法判断是否为嵌合体及相应细胞系组成、比例时，建议进一步行染色体核型分析或FISH检测。

5.6 对于流产组织、胚胎绒毛组织、羊水、脐带血等样本，本检测不报告非医学用途的性别信息（性染色体以XN表述），仅当性染色体检出异常且对临床诊疗有辅助意义时报告其异常信息。

5.7 本检测可能发现超出约定检测范围、但具有临床意义的异常。该发现可能对受检者或其家属的医疗健康有所助益，也可能没有意义甚至造成额外压力。受检者可选择是否被告知意外发现（见签署页勾选项），是否告知将由专业人员结合受检者意愿和个体情况综合判断后决定。

图 A.1 知情同意书模板示例（第 2 页/共 4 页）

6、隐私保护与数据管理

6.1 遗传信息属于受检者及其家属的敏感个人信息和隐私。送检单位和检测机构依照《中华人民共和国个人信息保护法》《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》等法律法规，保护受检者隐私和数据安全。

6.2 受检样本及其检测数据仅用于本次检测及必要的质量复核。如需用于科学研究、技术开发等其他用途，须在去除可识别个人身份信息后，经伦理委员会审查批准，并取得受检者的额外授权（单独签署知情同意，见签署页“剩余样本及数据用于科研的知情同意”）。

6.3 检测完成后，剩余样本由实验室按照质量管理体系及国家有关规定保存一定期限用于复核（保存条件及期限：**【3年】**）；保存期满，或受检者未同意捐献剩余样本的，按照医疗废弃物管理相关规定进行无害化销毁处理。

6.4 检测报告及检测记录按照国家有关规定保存；电子数据按照信息安全相关要求存储并控制访问。保存期满后，按照规定予以删除或匿名化处理。

6.5 未经受检者授权或法律法规许可，检测机构不向第三方提供可识别受检者身份的样本和数据；涉及人类遗传资源对外提供或开放使用的，按照国家人类遗传资源管理有关规定办理。

6.6 受检者有权查询、复制其检测结果；有权依法撤回对科研使用的授权（已匿名化并用于群体分析或已匿名发表的数据无法删除或撤回）。

7、特殊情形说明

7.1 多胎妊娠样本（如双胞胎之一的羊水、双胞胎及以上的流产组织）可能因胎儿间遗传物质混杂，或取材无法准确区分胎儿来源，导致检测准确性降低或结果无法归属至特定胎儿。建议多胎妊娠分别取材、分别编号送检，并在检测申请单中注明多胎情况及取材对应关系。

7.2 样本量不足、DNA降解或质量不合格、实验室内质控不达标时，可能导致检测失败、结果无法解读或报告延迟。出现上述情况时，检测机构将通知受检者配合重新采样，检测周期自收到合格样本之日起重新计算；无法重新采样的，按双方约定终止检测并处理相关费用事宜。

7.3 流产组织、绒毛等样本可能混入母体组织，影响检测结果的准确性，严重母源污染（污染比例 $\geq$ **【30%】**）可能导致检测结果无法出具。建议此类样本同步送检母亲外周血进行母源污染排查。

7.4 CNV-seq本身无法检出单亲二体（UPD）和甲基化异常。如临床疑诊印记基因疾病（常见类型见下表），或经无创产前检测等提示7号、14号、15号等染色体异常，或影像学检查提示相关表型的，建议按照相应疾病的分子诊断路径，补充送检甲基化特异性检测（如甲基化MLPA、MS-qPCR）、家系SNP芯片或STR三联检测等，并接受专业遗传咨询。

7.5 受检者近期（如**【3】**个月内）接受过异体输血、造血干细胞移植，或患有血液系统肿瘤时，其外周血DNA可能混有供者来源或异常克隆来源成分，影响检测结果准确性。受检者应提前如实告知医师，必要时更换样本类型（如口腔黏膜拭子、皮肤成纤维细胞等）或暂缓送检。

医师告知与同意

我已向受检者和/或监护人说明本知情同意书的内容及所涉及检测的性质、必要性、检测范围、预期目的、局限性、潜在风险等，已回答受检者和/或监护人的提问，承诺保护受检者隐私，并已获得受检者和/或监护人同意开展该检测。

医师签名（正楷）：_____ 签名日期：_____年____月____日

受检者知情与同意

1. 我已阅读并充分理解本知情同意书的全部内容，包括检测性质、必要性、检测范围、预期目的、局限性、潜在风险等，所有疑问已得到解答。经本人及家属慎重考虑，同意进行检测并配合提交必要真实信息。我理解检测结果需由医师结合临床信息综合判断，同意接受必要的随访。

2. 我理解本检测可能出现超出约定检测范围的意外发现。我知晓该发现可能对我或家属的医疗健康有所助益，也可能没有意义甚至造成额外压力。是否被告知，将由专业人员结合我的意愿和个体情况综合判断后决定。（勾选右侧方框表示我不愿意被告知意外发现：☐）

受检者签名（正楷）：_____ 签名日期：_____年____月____日

剩余样本及数据用于科研的知情同意（独立条款，单独签署）

图 A.1 知情同意书模板示例（第3页/共4页）

1. 我同意捐献我的检测剩余样本和数据，在去除可识别个人身份信息后，用于经伦理委员会审查批准且合法合规的科学研究、技术开发和临床研究应用。（勾选右侧方框表示我不同意捐献，检测机构将在规定保存期结束后按医疗废弃物相关规定处理：☐）

2. 我了解是否捐献剩余样本和数据不影响我接受本次检测及其他医疗权益，我不会因捐献获得直接受益。我可以在任何时间通过【检测机构联系方式】要求撤回捐献同意；撤回同意后，我的剩余样本将在规定保存期满后销毁，相应数据将按规定删除（但已匿名化用于群体分析或已匿名发表的数据无法删除或撤回）。

受检者/监护人签名（正楷）：_____ 签名日期：_____年____月____日

受检者对本检测知情同意书所有内容充分了解后，请抄写下方加粗文字至横线处：

“我已仔细阅读《CNV-seq检测知情同意书》，充分了解该检测的意义和风险，并知晓由于科学认知和技术局限性可能带来结果的假阳性或假阴性，自愿进行检测。”

抄写：_____

受检者/监护人签名（正楷）：_____与受检者关系：_____ 签名日期：_____年____月____日

（当受检者未满18周岁，或知情同意能力欠缺、不足时，由其监护人签字生效）

注：本模板为资料性示例。各检测机构可结合本单位检测项目设置、性能参数、样本类型及所在地法规要求对本模板进行调整，其中【 】处内容应按实验室实际情况填写或明确。

图 A.1 知情同意书模板示例（第 4 页/共 4 页）

附 录 B
(资料性)
阳性参考区间的建立与验证方法示例

B.1 概述

本附录以某高通量测序技术平台为例，给出阳性参考区间建立与验证的方法示例，供实验室参考。

B.2 样本要求与拷贝率分布分析

选取不少于300例已知结果正常的样本（流产组织、全血、羊水各100例，每类样本中男性、女性各50例）进行检测，统计分析拷贝率分布。根据生物信息分析经验，一般情况下拷贝率过大、过小均属异常：拷贝率小于参考区间下限时，为染色体单体；拷贝率大于参考区间上限时，为染色体三体。同理，针对微缺失微重复变异，拷贝率小于参考区间下限时为缺失，大于参考区间上限时为重复。即依据双侧置信区间确定该技术平台的阳性参考区间。

B.3 拷贝率计算方法

将测序获得的数据比对到人类参考基因组（GRCh37或GRCh38），去除未比对、多重比对及重复序列后，使用唯一比对序列进行统计。以第*i*个窗口内序列数 N_i 为统计对象，对相邻窗口进行分析，获得各染色体拷贝率。

B.4 正态性检验

采用Kolmogorov-Smirnov D检验对超过300例已知检测结果为正常对照样本的每条染色体的拷贝率进行正态性检验，根据正态分布直方图及Kolmogorov-Smirnov正态性检验判断数据是否服从正态分布。

B.5 阳性参考区间确定

依据正态性检验结果选择参考区间（99%置信区间）的计算方法：正态性检验时，若 $P > 0.05$ 表明数据呈正态分布，采用正态分布法（ $\bar{X} \pm 2.58SD$ ）计算参考区间；若 $P < 0.05$ 表明数据不呈正态分布，则采用百分位数法（ $P_{0.1}$ 和 $P_{99.9}$ ）计算参考区间。

附 录 C
(资料性)
数据质量控制与分析阈值设置示例

C.1 概述

本附录以某高通量测序技术平台为例,给出数据质量控制要求及分析阈值设置的示例,供实验室参考。

C.2 数据质量控制要求

不同检测范围的数据质量控制要求见表C.1。

表 C.1 不同检测范围的数据质量控制要求

CNV 检测范围	数据质量控制要求
检测片段 $\geq 1\text{M}$	1、单样本有效序列数 (Unique reads, UR) $\geq 4\text{M}$ 为最低合格标准 2、有效 GC 含量统计范围为 37%~42%之间为合格标准 3、各染色体序列数的归一化值的波动系数 (coefficient of variation, CV) < 0.11 为合格标准
检测片段 $\geq 100\text{K}$	1、单样本有效序列数 $\geq 15\text{M}$ 为最低合格标准 2、有效 GC 含量统计范围为 38%~43%之间为合格标准 3、各染色体序列数的归一化值的波动系数 < 0.08 为合格标准

C.3 CNV 片段的检出与拷贝率阈值

CNV片段的检出与拷贝率阈值的设定见表C.2。

表 C.2 CNV 片段的检出与拷贝率阈值设定

CNV 片段大小	拷贝率阈值	
	Dup	Del
$< 1\text{M}$	≥ 1.325	≤ 0.675
$[1\text{M}, 5\text{M})$	≥ 1.15	≤ 0.85
$\geq 5\text{M}$	≥ 1.075	≤ 0.925

C.4 非整倍性染色体变异检出阈值

非整倍性染色体变异与拷贝率阈值的设定见表C.3。

表 C.3 非整倍性染色体变异与拷贝率阈值设定

染色体	拷贝率阈值	
	三体	单体
chr19、chrX、chrY	≥ 1.05	≤ 0.95
其他染色体	≥ 1.025	≤ 0.975

附 录 D
(规范性)
ACMG 指南建议 CNV 证据项及分值

D.1 ACMG 指南建议 CNV 缺失证据项及分值

ACMG指南建议CNV缺失证据项及分值见表D.1。

表 D.1 ACMG 指南建议 CNV 缺失证据项及分值

证据类型	证据项	评估分值
第一部分：基因组内容物的初步评估		
检出变异内容物	1A: 包含蛋白质编码基因或其他已知的重要功能元件（如增强子等调节区）	0
	1B: 不含蛋白质编码或任何已知的功能上重要的元件，或仅包含内含子序列、重复元件、假基因等的情况	-0.6
第二部分：与已知或预测的单倍剂量敏感（HI）或已知良性的基因或基因组区域重叠，若不满足则跳转至第三部分继续评估（若评分达到1分，则判为致病，不再继续往下评估。）		
与明确为单倍剂量敏感（HI）的基因或基因区域重叠并且考虑到诊断原因	2A: 完全覆盖一个已知的 HI 基因或基因组区域	1
	2B: 部分覆盖一个已知的 HI 基因组区域：	0
	CNV 未包含已知 HI 区域的关键基因或区域	
	不清楚已知 HI 区域的关键基因或区域是否受影响	
	HI 区域中无确定的关键基因或区域	
	2C: 覆盖 HI 基因的 5' UTR（不包括 3' UTR）	0.9
	2C-1: 5' UTR+部分编码区	
	2C-2: 仅覆盖 5' UTR	0 或 0.45
	2D: 覆盖 HI 基因的 3' UTR（不包括 5' UTR）	0 或者 0.9
	2D-1: 仅 3' UTR	
	2D-2: 仅覆盖最后一个外显子区域，且最后一个外显子区域有致病突变报道	
	2D-3: 仅覆盖最后一个外显子区域，且最后一个外显子区域无致病报道	
	2D-4: 除了最后一个外显子区域，还包括其他外显子区域	0.9 (PVS1)、 0.45 (strong)、 0.3 (moderate)、 0.15 (supporting)
	2E: CNV 两端断点均在同一基因内部（基因内 CNV；基因水平序列变异）	

表 D.1 ACMG 指南建议 CNV 缺失证据项及分值（续）

证据类型	证据项	评估分值
与已知的良性基因或基因组重叠	2F: 完全在一个已知的良性 CNV 区域内部	-1
	2G: 与已知良性 CNV 区域部分重叠, 但是还包括另外的基因组区域	0
单倍剂量不足预测	2H: 2 个或 2 个以上的 HI 预测软件预测出至少有一个 HI 基因	0.15
第三部分: 蛋白编码基因个数的评估		
蛋白编码基因个数	3A: 0-24 个基因	0
	3B: 25-34 个基因	0.45
	3C: 35+ 个基因	0.9
第四部分: 使用文献报道、公共数据库和/或实验室数据的案例对 CNV 进行详细案例评估		
个体病例证据-新发突变	4A: 所报道的表型是高度特异性的, 仅由某一特定的基因或者基因组区域引起	至多 0.9
	4B: 报告的表型与基因或基因组区域一致, 且是高度特异性的, 但不仅仅由某一特定的基因或者基因组区域引起	
	4C: 报道的表型与基因或基因组区域一致, 但不具有高度特异性和/或高度遗传异质性	
个体病例证据-表型不一致	4D: 报道的表型与预期的基因或基因组区域不一致或总体上不一致	0 或 -0.3
个体病例证据-遗传来源未知	4E: 报道的表型与基因或基因组区域一致, 且是高度特异性的, 但是变异的遗传来源未知	0.1/案例
		至多 0.3
个体病例证据-家系共分离	4F: 受影响家系成员 3-4	0.15
	4G: 受影响家系成员 5-6	0.3
	4H: 受影响的家系成员 7 或者更多	0.45
独立病例证据-疾病和表型不共分离	4I: 未在先证者家族另一患者中检测出相同突变 (该病具有一致的、独特的、易辨认的表型, 且没有任何其它的拟表型)	-0.45/家族, 至多 -0.9
	4J: 在先证者家系中正常人检测到相同突变 (该病具有一致的、独特的、易辨认的表型, 且没有任何其它的拟表型)	-0.30/家族, 至多 -0.9
	4K: 在先证者家系中正常人检测到相同突变 (该病表型并不独特)	-0.15/家族, 至多 -0.3

表 D.1 ACMG 指南建议 CNV 缺失证据项及分值（续）

证据类型	证据项	评估分值
病例-对照和人群证据	4L: 相比于对照组, 变异在患者中的统计学意义增加 (该病具有一致的、独特的表型)	0.45, 至多 0.45
	4M: 相比于对照组, 变异在患者中统计学意义增加 (该病不具有是一致的、独特的表型或者表型未知)	0.3, 至多 0.45
	4N: 在患者及正常人中无统计学意义	-0.9
	4O: 与常见的人群变异重叠	至多-1.00
第 5 部分: 评估遗传模式以及研究病人的家族史		
检出变异为新发变异	5A: 在第 4 部分选择合适的分类进行评分	在第 4 部分 (4A - 4D) 进行选择评分
检出变异为遗传导致	5B: 患者表型特异、可辨, 无家族史。CNV 遗传自外观正常的父母	-0.3
	5C: 患者表型不特异, 无家族史。CNV 遗传自外观正常的父母	-0.15
	5D: 在患者家系中 CNV 与表型共分离	在第 4 部分 (4F-4H) 进行选择评分
检出变异与表型不共分离	5E: 在第 4 部分进行选择	在第 4 部分 (4I-4K) 进行选择评分
其它	5F: 无法获得遗传信息	0
	5G: 无法获得遗传信息, 患者表型为非特异的, 但是与已报道的相同案例表型一致	0.1
	5H: 无法获得遗传信息, 患者表型为特异的且与已报道的相同案例表型一致	0.15

D.2 ACMG 指南建议 CNV 重复证据项及分值

ACMG指南建议CNV重复证据项及分值见表D.2。

表 D.2 ACMG 指南建议 CNV 重复证据项及分值

证据类型	证据项	评估分值
第一部分：基因组内容的初步评估		
检出变异内容物	1A: 包含蛋白质编码基因或其他已知的重要功能元件，如增强子等调节区	0
	1B: 不含蛋白质编码或任何已知的功能上重要的元件，或仅包含内含子序列、重复元件、假基因等	-0.6
第二部分：与已知的三倍剂量敏感（TS）、单倍剂量不足（HI）或者良性基因或基因组区域重叠，若不满足则跳转至第三部分继续评估		
与已知的 TS 基因或基因组区域重叠	2A: 完全覆盖；TS 基因或者最小的功能区域包含在拷贝数增加区域内	1
	2B: 部分覆盖一个已知的 TS 基因或基因组区域	0
	观察到的 CNV 不包含已知的致病基因或已确定的 TS 基因组的关键区域	
	或不清楚是否已知的致病基因或关键区域受到影响	
	或在这段 TS 基因组区域中没有确定的致病基因和功能区域	
与已知良性拷贝数增加基因或基因组重叠	2C: 基因组成与已知的良性拷贝数增加区域完全一致	-1
	2D: 小于已知的良性拷贝数增加区域，断点位置没有打断编码蛋白基因	-1
	2E: 小于已知的良性拷贝数增加区域，断点位置打断编码蛋白基因	0
	2F: 大于已知的良性拷贝数增加区域，但无新增的编码蛋白基因	-1
	2G: 与良性拷贝数增加区域重叠，但是包括另外的基因组区域	0
与已知的 HI 基因重叠	2H: 完全包含 HI 基因	0
断点位于已知的 HI 基因内	2I: CNV 两端断点均在同一 HI 基因内部（基因内 CNV；可能造成 LOF）	0.9(PVS1)、0.45(strong)
	2J: 一个断点位于 HI 基因内，患者（受检者）的表型与预期的 LOF 基因表型不一致或者未知	0
	2K: 一个断点位于 HI 基因内，患者（受检者）的表型独特且与预期的 LOF 基因表型一致	0.45
断点位于其它基因内	2L: 一个或者两个断点位于临床意义未知的基因内	0
第三部分：基因个数的评估		

表 D.2 ACMG 指南建议 CNV 重复证据项及分值（续）

证据类型	证据项	评估分值
蛋白编码基因个数	3A: 0-34 个基因	0
	3B: 35-49 个基因	0.45
	3C: 50+个基因	0.9
第四部分：使用出版文献、公共数据库和/或内部实验室数据的案例对基因组内容进行详细评估。		
病例证据-新发突变	4A: 所报道的表型是高度特异性的，仅只由某一特定的基因或者基因组区域引起	最高加 0.9 分
	4B: 报告的表型与基因或基因组区域一致，且是高度特异性的，但不仅仅由某一特定的基因或者基因组区域引起	
	4C: 报道的表型与基因或基因组区域一致，但不具有高度特异性和/或高度遗传异质性	
独立病例证据-表型不一致	4D: 报道的表型与预期的基因或基因组区域不一致或总体上不一致	0 或 -0.3
独立病例证据-遗传来源未知	4E: 报道的表型与基因或基因组区域一致，且是高度特异性的，但是变异的遗传来源未知	0.10/案例，至多 0.3
独立病例证据-家系共分离	4F: 受影响家系成员 3-4	0.15
	4G: 受影响家系成员 5-6	0.3
	4H: 受影响的家系成员 7 或者更多	0.45
独立病例证据-疾病和表型没有共分离	4I: 未在先证者家族另一患者中检测出相同突变（该病具有一致的、独特的、易辨认的表型，且没有任何其它的拟表型）	-0.45/家族，至多 -0.9
	4J: 在先证者家系中正常人检测到相同突变（该病具有一致的、独特的、易辨认的表型，且没有任何其它的拟表型）	-0.3/家族，至多 -0.9
	4K: 在先证者家系中正常人检测到相同突变（该病表型并不独特）	-0.15/家族，至多 -0.3
病例-对照和人群证据	4L: 相比于对照组，变异在患者中有统计学意义地增加（该病具有一致的、独特的表型）	0.45
	4M: 相比于对照组，变异在患者中有统计学意义地增加（该病不具有一致的、独特的表型或者表型未知）	0.3，至多 0.45
	4N: 在患者及正常人中该变异无统计学意义	-0.9
	4O: 与常见的人群变异重叠	最多 -1
第 5 部分：评估遗传模式以及研究病人的家族史		

表 D.2 ACMG 指南建议 CNV 重复证据项及分值（续）

证据类型	证据项	评估分值
检出变异为新发变异	5A: 在第 4 部分选择合适的分类进行评分	在第 4 部分（4A-4D）进行选择评分
检出变异为遗传导致	5B: 患者表型特异、可辨，无家族史。CNV 遗传自外观正常的父母	-0.3
	5C: 患者表型不特异，无家族史。CNV 遗传自外观正常的父母	-0.15
	5D: 在患者家系中 CNV 与表型共分离	在第 4 部分（4F-4H）进行选择评分
检出变异与表型无共分离	5E: 在第 4 部分进行选择	在第 4 部分（4I-4K）进行选择评分
其它	5F: 无法获得遗传信息	0
	5G: 无法获得遗传信息，患者表型为非特异的，但是与已报道的相同案例表型一致	0.1
	5H: 无法获得遗传信息，患者表型为特异的且与已报道的相同案例表型一致	0.15

参 考 文 献

- [1] GB/T 29859—2013 生物信息学术语
- [2] 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
- [3] Riggs E R, Andersen E F, Cherry A M, 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)[J], 2020, 22(1): 3–17.
- [4] Durkie M, Cassidy E J, Berry I, et al. ACGS best practice guidelines for variant classification in rare disease 2024[J]. Association for clinical genomic science, 2024, 56.
- [5] 刘洪倩, 刘俊涛, 邬玲仟. 低深度全基因组测序技术在产前诊断中的应用专家共识[J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(4): 293–296.
- [6] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genetics in medicine, 2015, 17(5): 405–423.
- [7] Abou Tayoun A N, Pesaran T, DiStefano M T, et al. Recommendations for interpreting the loss of function PVS1 ACMG/AMP variant criterion[J]. Human mutation, 2018, 39(11): 1517–1524.
- [8] Walker L C, de la Hoya M, Wiggins G A R, et al. Using the ACMG/AMP framework to capture evidence related to predicted and observed impact on splicing: Recommendations from the ClinGen SVI Splicing Subgroup[J]. The American Journal of Human Genetics, 2023, 110(7): 1046–1067.
- [9] Riggs E R, Church D M, Hanson K, et al. Towards an evidence - based process for the clinical interpretation of copy number variation[J]. Clinical genetics, 2012, 81(5): 403–412.
-