

受理号：CSZ2000124

# 体外诊断试剂产品注册技术审评报告

产品中文名称：染色体拷贝数变异检测试剂盒  
(可逆末端终止测序法)

产品管理类别：第三类

申请人名称：杭州贝瑞和康基因诊断技术有限公司

国家药品监督管理局  
医疗器械技术审评中心

## 目 录

基本信息.....	3
一、 申请人名称.....	3
二、 申请人住所.....	3
三、 生产地址.....	3
技术审评概述.....	4
一、 产品概述.....	4
二、 临床前研究概述.....	7
三、 临床评价概述.....	11
四、 产品受益风险判定.....	12
综合评价意见.....	14

## 基本信息

### 一、申请人名称

杭州贝瑞和康基因诊断技术有限公司

### 二、申请人住所

浙江省杭州经济技术开发区白杨街道 6 号大街 260 号 9 幢，16 幢

一层、二层

### 三、生产地址

杭州经济技术开发区白杨街道 6 号大街 260 号 9 幢，16 幢一层、

二层，18 幢二层

# 技术审评概述

## 一、产品概述

### (一) 产品主要组成成分

试剂盒的主要组成成分见下表：

组分名称	主要成分	96 人份/盒
反应酶 f	DNA 双链片段化酶 (dsDNA Fragmentase)	115 $\mu$ L/管 $\times$ 1 管
缓冲液 f	10X Fragmentase Reaction Buffer v2	115 $\mu$ L/管 $\times$ 1 管
反应酶 1	KNA 反应酶 1	240 $\mu$ L/管 $\times$ 1 管
缓冲液 1	KNA 缓冲液 1	770 $\mu$ L/管 $\times$ 1 管
反应酶 2	KNA 反应酶 2	110 $\mu$ L/管 $\times$ 1 管
缓冲液 2	KNA 缓冲液 2	1350 $\mu$ L/管 $\times$ 2 管
阳性质控 1	T21 阳性人类基因组 DNA 5ng/ $\mu$ L	26 $\mu$ L/管 $\times$ 1 管
阳性质控 2	7q11.23 微缺失阳性人类基因组 DNA 5ng/ $\mu$ L	26 $\mu$ L/管 $\times$ 1 管
阳性质控 3	45,X 阳性人类基因组 DNA 5ng/ $\mu$ L	26 $\mu$ L/管 $\times$ 1 管
阴性质控	核型正常人类基因组 DNA 5ng/ $\mu$ L	26 $\mu$ L/管 $\times$ 1 管
接头 V01~V96	接头 DNA 1.5 $\mu$ M	6 $\mu$ L/管 $\times$ 96 管

注：同一组分不同批号不能混用。

### (二) 产品预期用途

本试剂盒用于体外定性检测高危孕妇羊水样本中人基因组 13/18/21/X/Y 号染色体的 7 种非整倍体（包括 21 三体、18 三体、13 三体、XO、XXX、XXY、XYY），以及染色体 7q11.23、15q11.2-q13 区域的微缺失情况。

用于产前筛查高风险孕妇、高龄孕妇、超声检查发现胎儿结构异常且怀疑存在 13、18、21、X、Y 等染色体数目异常或存在相关染色体微缺失的孕妇，以及其他具有相关医学指征的孕妇，进行胎儿 13-三体综合

征、18-三体综合征、21-三体综合征、特纳综合征、Klinefelter 综合征、超雌综合征、超雄综合征和 Prader-Willi 综合征/Angelman 综合征、Williams-Beuren 综合征产前辅助诊断。

我国出生缺陷的发病率约为 5.6%，其中染色体畸变约占出生缺陷遗传学病因的 80% 以上。常见的染色体畸变包括染色体数目异常（非整倍体）和染色体结构异常（异位、缺失、重复、倒位等）。染色体非整倍体是指细胞的染色体数目增加或减少一条或多条，临床表现为先天性智力低下或性发育不全、发育滞后及多发畸形等症状，临床上染色体非整倍体异常以 21 三体、18 三体、13 三体、XO、XXX、XXY、XYY 最为常见。染色体微缺失/微重复综合征是由一段染色体的缺失或重复所造成，已报告的染色体微缺失/微重复综合征已达到 300 多种，综合发病率近 1/600。由于缺失片段较为微小，染色体微缺失通常被产前诊断漏检。患儿多数能正常存活，出生后表现为不同程度的躯体或发育异常。威廉姆斯综合征（Williams-Beuren syndrome, WBS），是一种由于 7q11.23 区域 1.5-1.8Mb 基因杂合微缺失所致的多系统异常综合征。临床以心血管疾病、特殊面容、智力低下、生长发育障碍以及内分泌异常等为特点。染色体 15q11.2-q13 区域长约 6Mb，天使综合征（Angelman syndrome, AS）和普拉德-威利综合征（Prader-Willi syndrome, PWS）的印记区均位于其中。普拉德-威利综合征为父源染色体 15q11.2-q13 区域印记基因的功能缺陷所致。天使综合征是一种由于母源 15q11.2-q13 染色体区域的 UBE3A 基因表达异常或功能缺陷引发的神经发育障碍性疾病。由于染色

体疾病本身无法根治，因此会给患儿的家庭和社会造成沉重的经济压力和社会负担。

不适用于有染色体异常家族史或有既往不良孕产史或超声筛查胎儿结构发现明显异常的孕妇，不得用于非医学指征相关的性别鉴定。在进行该检测前和检测后，必须结合孕妇的临床情况（如胎儿超声检查情况）对孕妇及家属进行相关的产前遗传咨询。相关检测的开展应符合原卫生部发布的《产前诊断技术管理办法》的相关规定。在进行该检测前，必须与孕妇有充分的知情谈话，需说明该技术检测的内容、风险和技术局限性，并签署相关的知情同意书。

本试剂盒检测结果仅供临床参考，不应作为产前诊断的唯一依据，临床医生应结合核型分析、超声检查等检测结果进行综合判断。阴性结果不能排除其他染色体三体，其结果的确认应结合临床进行综合判断。

本试剂盒的检测项目应在有产前诊断资质的医疗机构中开展。项目申请的要求参照我国相关的卫生行业标准。申请检测的医师应是经过产前诊断专业培训的、有资质的医师。检测应在获得体外基因扩增检测资质的 PCR 实验室中进行，实验室应配备毛细管电泳仪、PCR 扩增仪等相应的实验设备，并建有实验操作技术文件；实验室操作人员应经过体外基因扩增检验实验室技术的专业培训并获得许可资质；出具诊断报告的人员应是具备产前诊断资质的医师，并经过相关技术的培训。

### **（三）产品包装规格**

规格：96 人份/盒。

### **（四）产品检验原理**

本试剂盒是基于高通量测序平台，利用核酸内切酶将基因组随机打断，将片段化的 DNA 末端补平，增加一个腺嘌呤脱氧核苷酸后，与测序通用接头连接，利用基因测序仪读取 DNA 片段的序列数据，数据通过生物信息软件分析，获得染色体拷贝数异常情况评价结果。

## 二、临床前研究概述

### (一) 主要原材料

#### 1. 主要原材料的选择

本产品的主要原材料包括DNA双链片段化酶、反应酶、接头等。以上原材料均为外购。

申请人对主要原材料进行了供应商的选择，制定了各主要原材料的质量要求并经检验合格。

#### 2. 企业参考品和对照品的设置情况

企业参考品包括：企业阳性参考品、企业阴性参考品、企业检测限参考品和企业重复性参考品。

其中企业阳性参考品共 26 份，由基因组 DNA 样本和临床样本组成，涵盖该产品可检测出的所有变异类型；企业阴性参考品共 87 份，包括正常核型人类基因组 DNA 样本、检测范围外的变异类型基因组 DNA 样本和临床样本；企业检测限参考品共 10 份，均为基因组 DNA 样本，涵盖该产品可检测出的所有变异类型，其中 21 三体、18 三体、13 三体、XO、XXX、XXY、XYY，以及 15q11.2-q13 区域的微缺失样本设置嵌合比例为 30%；企业重复性参考品共 4 份，均为基因组 DNA 样本，涵盖该产品检测范围内代表性阳性变异类型和检测范围外的染

色体微缺失样本。

试剂盒包含 3 份阳性质控品和 1 份阴性质控品，用于检测过程的质量控制。阴阳性质控品均为人类基因组 DNA 样本，阳性质控品涵盖该产品可检出的 3 种代表性变异类型，阴性质控品为正常核型。

## **(二) 生产工艺及反应体系研究**

申请人通过研究确定最佳的生产工艺及反应体系，包括：反应酶f、缓冲液f、反应酶1、缓冲液1、反应酶2、缓冲液2、阳性质控1、阳性质控2、阳性质控3、阴性质控，接头V01 ~ V96的配液工序、分装工序、组装工序等。

申请人对试剂用量、样本用量、反应条件、提取方法、适用仪器、等进行研究。

## **(三) 分析性能评估**

本产品分析性能包括准确度、精密度、检测限、特异性等。

在准确度性能评估中，申请人对企业阳性参考品和企业阴性参考品进行准确度验证，企业阳性参考品包括 21 三体、18 三体、13 三体、XO、XXX、XXY、XYY，染色体 7q11.23、15q11.2-q13 区域的微缺失基因组 DNA 样本及临床样本；企业阴性参考品包括阴性基因组 DNA 样本，以及试剂盒检测范围外其他染色体非整倍体（T2、T3、T4、T5、T6、T7、T8、T9、T10、T11、T12、T14、T15、T16、T17、T19、T20、T22），以及同一染色体，但微缺失范围外区域缺失样本（7 号染色体其它位置微缺失、15 号染色体其它位置微缺失），以及可能影响疾病诊断的微重复变异样本（7 号染色体微重复、15 号染色

体微重复)，以及部分其他染色体微缺失微重复样本（4号染色体微重复、4号染色体微缺失、5号染色体微缺失、17号染色体微缺失、21号染色体微重复、22号染色体微重复、22号染色体微缺失）的基因组DNA样本和临床样本。企业阳性参考品符合率为100%，企业阴性参考品符合率为100%，符合试剂盒准确度要求。

在精密度性能评估中，申请人使用84例临床样本，对试剂盒的精密度进行研究，其中临界和高浓度精密度临床样本共72例，阴性样本12例，通过对批次内/间、试验日内/间、不同操作者间、不同仪器间、不同实验室内精密度进行评价，结果表明试剂盒精密度性能良好。

在交叉反应性能评估中，申请人使用77例特异性参考品，包括试剂盒检测范围外其他染色体非整倍体（T2、T3、T4、T5、T6、T7、T8、T9、T10、T11、T12、T14、T15、T16、T17、T19、T20、T22），以及同一染色体，但微缺失范围外区域缺失样本（7号染色体其它位置微缺失、15号染色体其它位置微缺失），以及可能影响疾病诊断的微重复变异样本（7号染色体微重复、15号染色体微重复），以及部分其他染色体微缺失微重复样本（4号染色体微重复、4号染色体微缺失、5号染色体微缺失、17号染色体微缺失、21号染色体微重复、22号染色体微重复、22号染色体微缺失），对试剂盒的交叉反应性能进行评估，检测结果均未检出试剂盒检测范围内的染色体拷贝数变异，表明该试剂盒与上述变异类型不产生交叉反应。

在干扰试验中，申请人使用21三体、18三体、13三体、XO、XXX、XXY、XYY，染色体7q11.23、15q11.2-q13区域的微缺失，以

及阴性临床样本进行干扰评估，通过对样本添加干扰物质（浓度采用可能的最差条件）并进行检测，结果表明胆红素（5.00 μg/mL）、甘油三酯（4%）、尿素（2.15mg/mL）、尿酸（0.46mg/mL）、甲胎蛋白（0.054 mg/mL）、葡萄糖（1.01mg/mL）对本产品检测结果无干扰；当母血细胞污染 > 10% 时，对本试剂盒检测结果判读可能会造成影响。

在最低检出限性能评估中，申请人使用 21 三体、18 三体、13 三体、XO、XXX、XXY、XYY，以及染色体 7q11.23、15q11.2-q13 区域的微缺失的临床样本进行检测限研究，研究包括 DNA 上样量研究和嵌合比例研究。研究结果表明：对于非整倍体和 15q11.2-q13 区域的微缺失的样本，DNA 总量在 10ng 条件下，不高于 30% 嵌合比例的样本均能检出对应的染色体拷贝数变异；对于 7q11.23 区域的微缺失的样本，DNA 总量在 10ng 条件下，可检出对应的染色体拷贝数变异。

在核酸提取纯化性能评估中，申请人通过对核酸提取试剂的提取效率、DNA 纯度、抗干扰能力以及自动化操作可行性等方面进行比较，筛选出了试剂盒配套使用的核酸提取试剂。

#### （四）阳性判断值/参考区间研究

申请人基于基因组上某个区域内的有效数据量与该区域在基因组上的长度占比呈正相关，并符合泊松分布的理论模型，进行大规模模拟实验，通过对检测值理论分布进行推算，依据 99% 的显著性水平得到不同拷贝数状态相应检测值的理论参考区间。

申请人选取了临床上诊断明确的 1361 例样本进行参考区间的验证，检测值均落在相应拷贝数状态的参考区间内，依据参考区间判定

的检测结果与标准结果的一致率为 100%。建立的阳性参考区间能够准确判断试剂盒检测范围内的所有变异类型。

### **(五) 稳定性研究**

申请人进行的稳定性研究，包括实时稳定性、开封稳定性等。研究结果表明：试剂盒于  $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  保存，有效期为 12 个月；试剂盒冻融次数不大于 9 次，试剂盒开启后所有组分可放置在  $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  保存 2 个月。

申请人对样本稳定性进行研究，最终确定羊水样本应于  $2^{\circ}\text{C} \sim 8^{\circ}\text{C}$  保存及运输，并在取样后 48 小时内进行处理。提取的 DNA 样本可于  $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  保存，保存时间不超过 12 个月，反复冻融次数不超过 5 次。

## **三、临床评价概述**

申请人在四川大学华西第二医院、湖南省妇幼保健院、郑州大学第一附属医院三家临床试验机构开展临床试验，采用试验体外诊断试剂分别与临床公认的微阵列芯片方法（CytoScan 750K Arrays）进行比较研究，确认本产品的临床性能。入组病例为 35 岁以上的高龄孕妇，产前筛查出来的胎儿染色体异常高风险的孕妇，曾生育过染色体病患儿的孕妇，产前 B 超检查怀疑胎儿可能有染色体异常的孕妇，夫妇一方为染色体异常患者或携带者。样本类型为羊水样本。

与对比方法对比，临床试验共纳入有效病例 1179 例，其中 21 号染色体三体阳性病例 107 例，18 号染色体三体 21 例，13 号染色体三体 12 例，性染色体非整倍体 89 例，15 号染色体 q11.2-q13 区域缺失

(CNVs) 3 例,7 号染色体 q11.23 区域微缺失 4 例。试验体外诊断试剂检测 21 号染色体三体、13 号染色体三体、18 号染色体三体、性染色体非整倍体和 15 号染色体 q11.2-q13 区域缺失、7 号染色体 q11.23 区域微缺失阳性符合率均为 100%，阴性符合率 100%。

综上，临床试验结果显示试验体外诊断试剂具有较好的临床灵敏度和特异度，满足临床使用需求。

#### 四、产品受益风险判定

本产品根据 YY/T 0316-2016 医疗器械风险管理对本产品的安全风险分析方式，对本产品进行风险分析。

##### (一) 受益评估

本试剂盒用于体外定性检测高危孕妇羊水样本中人基因组 13/18/21/X/Y 号染色体的 7 种非整倍体（包括 21 三体、18 三体、13 三体、XO、XXX、XXY、XYY），以及染色体 7q11.23、15q11.2-q13 区域的微缺失情况。

用于产前筛查高风险孕妇、高龄孕妇、超声检查发现胎儿结构异常且怀疑存在 13、18、21、X、Y 等染色体数目异常或存在相关染色体微缺失的孕妇，以及其他具有相关医学指征的孕妇，进行胎儿 13-三体综合征、18-三体综合征、21-三体综合征、特纳综合征、Klinefelter 综合征、超雌综合征、超雄综合征和 Prader-Willi 综合征/Angelman 综合征、Williams-Beuren 综合征产前辅助诊断。

本产品临床应用的主要受益在于：产品通过识别高危孕妇羊水样本中染色体数目异常和基因微缺失/微重复情况，获得检测结果，供临

床诊断参考，减少遗传缺陷患儿出生，降低我国出生缺陷的发病率。

## (二) 风险评估

本产品的检测结果仅供参考，不单独作为确诊或排除病例的依据。阴性结果不能排除检测范围外的染色体异常，其结果的确认应结合临床进行综合判断，但为保证用械安全，基于对主要剩余风险的规避，需要在说明书中提示以下信息：

1. 预期用途：本试剂盒用于体外定性检测高危孕妇羊水样本中人基因组 13/18/21/X/Y 号染色体的 7 种非整倍体（包括 21 三体、18 三体、13 三体、XO、XXX、XXY、XYY），以及染色体 7q11.23、15q11.2-q13 区域的微缺失情况。

用于产前筛查高风险孕妇、高龄孕妇、超声检查发现胎儿结构异常且怀疑存在 13、18、21、X、Y 等染色体数目异常或存在相关染色体微缺失的孕妇，以及其他具有相关医学指征的孕妇，进行胎儿 13-三体综合征、18-三体综合征、21-三体综合征、特纳综合征、Klinefelter 综合征、超雌综合征、超雄综合征和 Prader-Willi 综合征/Angelman 综合征、Williams-Beuren 综合征产前辅助诊断。

该检测结果仅供参考，不单独作为确诊或排除病例的依据。阴性结果不能排除检测范围外的染色体异常，其结果的确认应结合临床进行综合判断。

2. 警示及注意事项：该试剂盒说明书中明确了该试剂盒检测方法的局限性及使用中的注意事项。

## 综合评价意见

依据《医疗器械监督管理条例》（国务院令第 680 号）、《体外诊断试剂注册管理办法》（原国家食品药品监督管理总局令第 5 号）等相关医疗器械法规与配套规章，经对申请人提交的注册申报资料进行系统评价，申报产品符合安全性、有效性的要求，符合现有认知水平，建议准予注册。该产品预期用途包含 Prader-Willi 综合征/Angelman 综合征、Williams-Beuren 综合征辅助诊断，上述疾病为列入罕见病目录的疾病，按照《用于罕见病防治医疗器械注册审查指导原则》的相关要求，请申请人于上市后收集临床应用数据，将本产品检测结果与疾病临床诊断结论进行对比，针对每种疾病应至少收集到 10 例确诊病例，评价本产品临床性能。相关资料应由临床机构签章，于产品延续注册时提交。

2024 年 3 月 14 日

附件：产品说明书

### 【产品名称】

通用名称：染色体拷贝数变异检测试剂盒（可逆末端终止测序法）

### 【包装规格】

规格：96 人份/盒，产品编号：R2000

### 【预期用途】

本试剂盒用于体外定性检测高危孕妇羊水样本中人基因组 13/18/21/X/Y 号染色体的 7 种非整倍体（包括 21 三体、18 三体、13 三体、XO、XXX、XXY、XYY），以及染色体 7q11.23、15q11.2-q13 区域的微缺失情况。

用于产前筛查高风险孕妇、高龄孕妇、超声检查发现胎儿结构异常且怀疑存在 13、18、21、X、Y 等染色体数目异常或存在相关染色体微缺失的孕妇，以及其他具有相关医学指征的孕妇，进行胎儿 13-三体综合征、18-三体综合征、21-三体综合征、特纳综合征、Klinefelter 综合征、超雌综合征、超雄综合征和 Prader-Willi 综合征/Angelman 综合征、Williams-Beuren 综合征产前辅助诊断。

我国出生缺陷的发病率约为 5.6%<sup>[1]</sup>，其中染色体畸变约占出生缺陷遗传学病因的 80% 以上<sup>[2]</sup>。常见的染色体畸变包括染色体数目异常（非整倍体）和染色体结构异常（异位、缺失、重复、倒位等）。染色体非整倍体是指细胞的染色体数目增加或减少一条或多条，临床表现为先天性智力低下或性发育不全、发育滞后及多发畸形等症状，临床上染色体非整倍体异常以 21 三体、18 三体、13 三体、XO、XXX、XXY、XYY 最为常见。染色体微缺失/微重复综合征是由一段染色体的缺失或重复所造成，已报告的染色体微缺失/微重复综合征已达到 300 多种，综合发病率近 1/600<sup>[3-4]</sup>。由于缺失片段较为微小，染色体微缺失通常被产前诊断漏检。患儿多数能正常存活，出生后表现为不同程度的躯体或发育异常。威廉姆斯综合征(Williams-Beuren syndrome, WBS)，是一种由于 7q11.23 区域 1.5-1.8Mb 基因杂合微缺失所致的多系统异常综合征。临床以心血管疾、特殊面容、智力低下、生长发育障碍以及内分泌异常等为特点<sup>[5]</sup>。染色体 15q11.2-q13 区域长约 6Mb，天使综合征(Angelman syndrome, AS)和普拉德-威利综合征(Prader-Willi syndrome, PWS)的印记区均位于其中。普拉德-威利综合征为父源染色体 15q11.2-q13 区域印记基因的功能缺陷所致。天使综合征是一种由于母源 15q11.2-q13 染色体区域的 UBE3A 基因表达异常或功能缺陷引发的神经发育障碍性疾病<sup>[6]</sup>。由于染色体疾病本身无法根治，因此会给患儿的家庭和社会造成沉重的经济压力和社会负担。

不适用于有染色体异常家族史或有既往不良孕产史或超声筛查胎儿结构发现明显异常的孕妇，不得用于非医学指征相关的性别鉴定。在进行该检测前和检测后，必须结合孕妇的临床情况（如胎儿超声检查情况）对孕妇及家属进行相关的产前遗传咨询。相关检测的开展应符合原卫生部发布的《产前诊断技术管理办法》的相关规定。在进行该检测前，必须与孕妇有充分的知情谈话，需说明该技术检测的内容、风险和技术局限性，并签署相关的知情同意书。

本试剂盒检测结果仅供临床参考，不应作为产前诊断的唯一依据，临床医生应结合核型分析、超声检查等检测结果进行综合判断。阴性结

果不能排除其他染色体三体，其结果的确认应结合临床进行综合判断。

本试剂盒的检测项目应在有产前诊断资质的医疗机构中开展。项目申请的要求参照我国相关的卫生行业标准。申请检测的医师应是经过产前诊断专业培训的、有资质的医师。检测应在获得体外基因扩增检测资质的 PCR 实验室中进行，实验室应配备毛细管电泳仪、PCR 扩增仪等相应的实验设备，并建有实验操作技术文件；实验室操作人员应经过体外基因扩增检测实验室技术的专业培训并获得许可资质；出具诊断报告的人员应是具备产前诊断资质的医师，并经过相关技术的培训。

### 【检验原理】

本试剂盒是基于高通量测序平台，利用核酸内切酶将基因组随机打断，将片段化的 DNA 末端补平，增加一个腺嘌呤脱氧核苷酸后，与测序通用接头连接，利用基因测序仪读取 DNA 片段的序列数据，数据通过生物信息软件分析，获得染色体拷贝数异常情况评价结果。



检验原理流程图

### 【主要组成成分】

组分名称	缩写	主要成分	96 人份/盒
反应酶 f	ENZ f	DNA 双链片段化酶 (dsDNA Fragmentase)	115μL/管 ×1 管
缓冲液 f	BUF f	10X Fragmentase Reaction Buffer v2	115μL/管 ×1 管
反应酶 1	ENZ 1	KNA 反应酶 1	240μL/管 ×1 管
缓冲液 1	BUF 1	KNA 缓冲液 1	770μL/管 ×1 管
反应酶 2	ENZ 2	KNA 反应酶 2	110μL/管 ×1 管
缓冲液 2	BUF 2	KNA 缓冲液 2	1350μL/管 ×2 管
阳性质控 1	PC1	T21 阳性人类基因组 DNA 5ng/μL	26μL/管 ×1 管
阳性质控 2	PC2	7q11.23 微缺失阳性人类基因组 DNA 5ng/μL	26μL/管 ×1 管
阳性质控 3	PC3	45,X 阳性人类基因组 DNA 5ng/μL	26μL/管 ×1 管
阴性质控	NC	核型正常人类基因组 DNA 5ng/μL	26μL/管 ×1 管
接头 V01~V96	Adapter V01 ~ V96	接头 DNA 1.5μM	6μL/管 ×96 管

注意：不同批号试剂盒的以上组分不可以互换使用。

### 【自备试剂、耗材和仪器】

本试剂盒不包含，但需要配套使用的试剂、耗材和仪器等，如下：

用途	试剂/仪器名称	货号	注册/备案证号

基因组 DNA 提取	AxyPrep™ Mag Tissue-Blood genomic DNA (gDNA) Kit (AXYGEN 公司生产)	MAG-T-GDN A-M	
核酸定量	Qubit dsDNA HS Assay Kits (Thermo Fisher Scientific 公司生产)	Q32854	
文库定量	试剂: KAPA Library Quantification Kit (Kapa Biosystems 公司生产)	KK4824	
文库纯化	高通量测序文库构建 DNA 纯化试剂盒(磁珠法) (杭州贝瑞和康基因诊断技术有限公司生产)	R0049	浙杭械备 20140168 号
测序	试剂: 测序反应通用试剂盒(测序法) (杭州贝瑞和康基因诊断技术有限公司生产)	R0075	浙杭械备 20150116 号
数据分析	染色体拷贝数变异数据分析软件(发布版本号: V3, 杭州贝瑞和康基因诊断技术有限公司生产)		
其他仪器	实时荧光定量 PCR 仪: Step One Plus (Applied Biosystems 公司生产)		
	DNA 定量分析仪: Qubit® 荧光定量仪 (Invitrogen 公司生产)		
	移液器、涡旋振荡仪、离心机、磁力架、PCR 仪		
空白对照 (三选一)	Buffer EB (QIAGEN 公司生产)	19086	
	DPBS (不含钙、镁和酚红)		
	生理盐水(盐水液体敷料, 0.9%)		
其他试剂	无水乙醇(分析纯)		
其他耗材	1.5mL 离心管		
	无核酸酶 PCR 管		
	无核酸酶吸头		

#### 【储存条件及有效期】

试剂盒所有组分应于-20±5℃密闭保存, 有效期 12 个月。试剂盒冻融次数: 不大于 9 次。试剂盒开启后所有组分可放置在-20±5℃保存 2 个月。

生产日期、使用期限见试剂盒标签。

#### 【适用仪器】

基因测序仪(型号: NextSeq CN500, 医疗器械注册证号: 国械注准 20153220460, 杭州贝瑞和康基因诊断技术有限公司)

#### 【样本要求】

样本类型: 羊水。

样本运输: 根据临床检验规定采集的羊水样本于 2~8℃保存及运输, 切记羊水样本不可冷冻, 应在取样后 48 小时内进行样本处理。

样本处理:

(1) 预处理: 取 1mL 羊水样本于 4℃条件下 3500 rpm 离心 15 分钟, 离心后小心弃上清约 900μL, 避免吸到细胞; 沿侧壁缓慢加入 900μL DPBS, 尽量避免细胞漂起, 4℃条件下 4000 rpm 离心 1 分钟; 离心后小心弃上清约 900μL, 避免吸到细胞; 最后加入 150μL DPBS 重悬羊水细胞。如不能立即进行下一步实验, 预处理后的羊水细胞可于-20±5℃保存, 保存时间不超过 2 年。

(2) 提取基因组 DNA: 使用 AxyPrep™ Mag Tissue-Blood genomic DNA(gDNA) Kit 进行羊水细胞基因组 DNA 的提取, 应严格按照产品说明书操作, 提取的 DNA 样本可于-20±5℃保存, 保存时间不超过 12 个月, 反复冻融次数不超过 5 次。

#### DNA 提取过程质控:

使用实验室自备的 Buffer EB 或 DPBS 或生理盐水作为空白质控品参与样本 DNA 提取过程, 提取后空白质控品的 DNA 浓度应小于 0.01ng/μL。

DNA 上样量: 最佳检测范围为 10ng-260ng。

#### 【检验方法】

##### 操作注意事项:

1. 试剂于-20±5℃保存, 使用前于冰上解冻, 并充分混匀。
2. 操作过程中所有反应组分应放置于冰盒内。
3. 每次反应体系都要充分混匀, 并快速离心 3 秒, 使液体全部离心至管底。

##### 操作步骤:

##### 1. 文库构建:

##### 1.1 片段化

设置 PCR 仪程序: 预先设置程序 37℃10min, 热盖温度 105℃, 运行 PCR 仪至设定温度后暂停。

配制反应体系: 待检样本数为 N, 取 (N+5) 个 PCR 管做好标记, 置于冰上。将阳性质控 1、阳性质控 2、阳性质控 3、阴性质控、空白质控及 N 个待检样本 DNA 各吸取 8μL 分别置于相应已标记 PCR 管中(若待检样本 DNA 浓度过高建议稀释到合适浓度后再加样, 保证上样量在最佳检测范围内), 按照下表依次加入各组分(建议根据建库数量计算 ENZ f 和 BUF f 用量, 按 1: 1 比例提前配制预混液, 预混液现用现配, 不可长期存放)。

组分	反应加样量
待检样本 DNA	8μL
BUF f	1μL
ENZ f	1μL
总体积	10μL

反应组分充分混匀后, 立即将 PCR 管放入 PCR 仪, 运行上述程序。

**注意: 整个操作过程需严格在冰上完成。此步操作需注意操作速度, 反应液混合均匀后立即放入已预热的 PCR 仪, 避免操作时间过长影响片段化效果。**

##### 1.2 酶灭活

步骤 1.1 反应结束后, 立即将反应产物转移至冰上, 迅速加入 7μL BUF 1, 充分混匀后, 立即将 PCR 管放入 PCR 仪运行程序。提前设置 PCR 仪程序 65℃10min, 热盖温度 105℃。

**注意：此步灭活反应须操作迅速，避免因操作时间影响片段化效果。**

### 1.3 末端修复

步骤 1.2 反应结束后，立即将反应产物转移至冰上，按照下表依次沿 PCR 管内壁加入各组分：

组分	反应加样量
1.2 中反应终体系	17 $\mu$ L
Buffer EB	30.5 $\mu$ L
ENZ 1	1.5 $\mu$ L
总体积	49 $\mu$ L

反应组分充分混匀，瞬时离心 5 秒钟，轻弹管壁去除气泡，放置于 PCR 仪中，设置热盖温度 105 $^{\circ}$ C，按如下程序进行反应：

温度	时间
37 $^{\circ}$ C	20min
72 $^{\circ}$ C	20min
4 $^{\circ}$ C	5min

### 1.4 接头连接

步骤 1.3 反应结束后，立即将反应产物转移至冰盒上，按照下表依次沿 PCR 管内壁加入各组分（建议根据建库数量计算 ENZ 2 和 BUF 2 的用量，按 1:25 比例提前配成预混液，预混液现用现配，不可长期存放）。

组分	反应加样量
1.3 中反应终体系	49 $\mu$ L
BUF 2	25 $\mu$ L
ENZ 2	1 $\mu$ L
Adapter	4 $\mu$ L
反应终体积	79 $\mu$ L

待全部组分加完后瞬时离心 5 秒钟，然后快速混匀，瞬时离心 5 秒钟并轻弹去除气泡，再瞬时离心 5 秒钟，置于 PCR 仪中，设置热盖温度 105 $^{\circ}$ C，按下列程序进行反应：

温度	时间
20 $^{\circ}$ C	15min
65 $^{\circ}$ C	10min
4 $^{\circ}$ C	5min

## 2. 文库纯化：

以上反应完成后应立即纯化处理，使用另购的 DNA 纯化试剂盒[商品名：高通量测序文库构建 DNA 纯化试剂盒（磁珠法），杭州贝瑞和康基因诊断技术有限公司生产，医疗器械备案号：浙杭械备 20140168 号]，严格按照说明书进行操作。

## 3. 文库质控：

纯化后的文库实时荧光定量 PCR 检测，空白质控文库浓度应小于 1.0 pM，样本纯化所得文库 DNA 浓度应不低于 10pM，方可进行下一步的上机测序（空白质控无需上机）。如不能立即上机测序检测，可将纯化后文库溶液置于 -20 $\pm$ 5 $^{\circ}$ C 条件下保存，并于 6 个月内上机检测，反复冻融不超过 3 次。

## 4. 上机测序：

4.1 使用适用机型基因测序仪（NextSeq CN500），按照仪器标准操作规程进行检测；

4.2 测序试剂选用测序反应通用试剂盒（测序法）（R0075，75 循环/测试）；

4.3 文库上机终浓度推荐为 3.5 pM；

4.4 测序模式为 Single-End，测序读长 36 bp；

4.5 单个样本测序数据量为 5M reads。

## 5. 生物信息分析：

使用杭州贝瑞和康基因诊断技术有限公司染色体拷贝数变异数据分析软件（发布版本号：V3，医疗器械注册证号：）分析测序数据，获得染色体拷贝数检测结果。

### 【阳性判断值】

SCN 为对应染色体检测区域拷贝数的检测值。

SCN < 0.84 判定为对应染色体检测区域拷贝数小于 1；

0.84  $\leq$  SCN  $\leq$  1.16 判定为对应染色体检测区域单拷贝；

1.16 < SCN < 1.78 判定为对应染色体检测区域单拷贝与二拷贝嵌合；

1.78  $\leq$  SCN  $\leq$  2.24 判定为对应染色体检测区域二拷贝；

2.24 < SCN < 2.72 判定为对应染色体检测区域二拷贝与三拷贝嵌合；

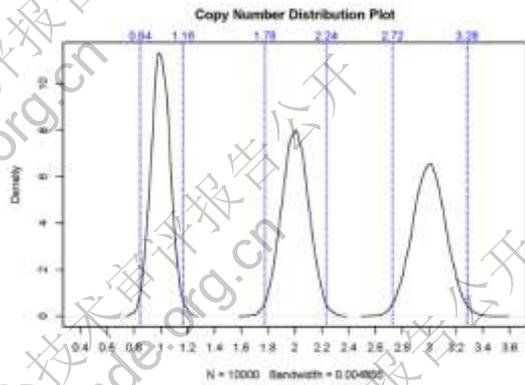
2.72  $\leq$  SCN  $\leq$  3.28 判定为对应染色体检测区域三拷贝；

SCN > 3.28 判定为对应染色体检测区域拷贝数大于 3。

### 参考值的确定方法：

数据分析过程中将基因组上每条染色体划分为连续的测序窗口，统计待测样品每个窗口中唯一比对序列数目与正常对照相对窗口中唯一比对序列数目的比值，计算出待测样品在该窗口位置的拷贝数检测值，连接拷贝数检测值相近的连续测序窗口作为同一检测片段，计算该检测片段内的拷贝数检测值(SCN)。

为确定检测值(SCN)的参考区间，我们对 SCN 的理论分布进行了推算。已有大量研究发现将高通量测序数据与人的参考基因组进行比对，基因组上某个区域内的有效数据量(ER)与该区域在基因组上的长度占比呈正相关，符合泊松分布<sup>16-91</sup>。基于以上理论模型进行大规模模拟实验，设定有效数据量(N)为 2.5M、检测区域大小(W)为 500Kb 时，根据检测值(SCN)公式计算每个模拟样本在检测区域的检测值，从而得到不同拷贝数状态检测区域的检测值的理论分布，依据 99% 的显著性水平得到不同拷贝数状态相应检测值的理论参考范围，并通过一定规模的临床样本验证，最终确定本试剂盒的参考区间为：SCN < 0.84 判定为对应染色体检测区域拷贝数小于 1；0.84  $\leq$  SCN  $\leq$  1.16 判定为对应染色体检测区域单拷贝；1.16 < SCN < 1.78 判定为对应染色体检测区域单拷贝嵌合；1.78  $\leq$  SCN  $\leq$  2.24 判定为对应染色体检测区域二拷贝；2.24 < SCN < 2.72 判定为对应染色体检测区域二拷贝嵌合；2.72  $\leq$  SCN  $\leq$  3.28 判定为对应染色体检测区域三拷贝；SCN > 3.28 判定为对应染色体检测区域拷贝数大于 3。



不同拷贝数状态理论参考范围示意图

### 【检验结果的解释】

#### 1. 质控标准

阴性质控：数据分析结果判断为阴性；

阳性质控 1：数据分析结果判断为 21 号染色体三体；

阳性质控 2：数据分析结果判断为 7q11.23 区域缺失；

阳性质控 3：数据分析结果判断为 X 染色体单体；

以上要求需在一次实验中同时满足，否则，本次实验结果无效。

#### 2. 结果判断

对于常染色体：

$1.78 \leq SCN \leq 2.24$  判定为对应染色体检测区域正常二拷贝；

$SCN \geq 2.72$  判定为对应染色体检测区域重复；

$SCN \leq 1.16$  判定为对应染色体检测区域缺失。

$1.16 < SCN < 1.78$  判定为对应染色体检测区域单拷贝与二拷贝嵌合。

$2.24 < SCN < 2.72$  判定为对应染色体检测区域为三拷贝与三拷贝嵌合。

对于性染色体：

当未检测到 Y 染色体存在时：

X 染色体判断标准同常染色体。

当检测到 Y 染色体存在时：

$0.84 \leq SCN \leq 1.16$  判定为对应性染色体检测区域正常单拷贝；

$SCN \geq 1.78$  判定为对应性染色体检测区域重复。

$SCN < 0.84$  判定为对应性染色体检测区域缺失。

$1.16 < SCN < 1.78$  判定为对应性染色体检测区域单拷贝与二拷贝嵌合。

#### 3. 结果解读

对于非整倍体：

针对检出的整条染色体拷贝数变异情况进行报告，建议后续结合临床相关性分析及遗传咨询结果进行综合判断。

对于微缺失综合征：

针对检测范围内微缺失综合征对应染色体区域的拷贝数变异，参考美国 Clingen CNV 分类指南，根据关键基因及其他因素进行综合考虑并报告，建议后续结合临床相关性分析及遗传咨询结果进行综合判断。

### 【检验方法的局限性】

1. 不能够检测染色体整倍体疾病，例如三倍体、四倍体等。
2. 不能够检测染色体平衡易位、倒位、环状等染色体平衡性结构重排，也无法区分游离性三体（例如 47, XX, +21）和异位型三体（例如 46, XX, der (14; 21)）。
3. 对于由 47, XXX 与 45, X 两种性染色体非整倍体构成的嵌合体，若其细胞比例各占 50%，检测结果会将其判断为 X 染色体拷贝数无异常。
4. 无法对包括单亲二倍体（uniparental disomy, UPD）在内的杂合性缺失（loss of heterozygosity, LOH）进行检测。

### 【产品性能指标】

本产品性能评估采用了临床样本和企业参考品。用于本试剂盒的企业参考品包括：阳性参考品、阴性参考品、检测限参考品和重复性参考品。研究结果表明产品具备如下性能。

#### 1. 准确度

##### 1.1 阳性参考品符合率

采用三批成品试剂盒检测企业阳性参考品 P01~P26（参考品信息见附件 1），结果均检出标注的染色体拷贝数变异。

##### 1.2 阴性参考品符合率

采用三批成品试剂盒检测企业阴性参考品 N01~N87（参考品信息见附件 1），结果均未检出试剂盒检测范围内的染色体拷贝数变异。

#### 2. 精密性

##### 2.1 重复性

使用三批成品试剂盒对阴性样本（46, XN, 22q11.2 区域的微缺失）、阳性样本（21 三体、18 三体、13 三体、XO、XXX、XXY、XYY，染色体 7q11.23、15q11.2-q13 区域的微缺失），以及 10ng 上样量的检出限样本（21 三体、18 三体、13 三体、XO、XXX、XXY、XYY，染色体 7q11.23、15q11.2-q13 区域的微缺失）进行检测，使用同一批次试剂，同一组实验人员，同一台测序仪，重复 10 次，阴性样本均未检出试剂盒检测范围内的染色体拷贝数变异，阳性样本及检出限样本均检出对应的染色体拷贝数变异。

##### 2.2 中间精密性

使用三批成品试剂盒评估不同操作者、不同设备、不同时间检测结果的中间精密性。选择 3 个批次试剂盒、2 台仪器和 2 名实验员，分别在第 1 周、第 2 周、第 3 周对阴性样本（46, XN, 22q11.2 区域的微缺失）、阳性样本（21 三体、18 三体、13 三体、XO、XXX、XXY、XYY，染色体 7q11.23、15q11.2-q13 区域的微缺失），以及 10ng 上样量的检出限样本（21 三体、18 三体、13 三体、XO、XXX、XXY、XYY，染色体 7q11.23、15q11.2-q13 区域的微缺失）进行检测，阴性样本均未检出试剂盒检测范围内的染色体拷贝数变异，阳性样本及检出限样本均检出对应的染色体拷贝数变异。

##### 2.3 再现性

使用三批成品试剂盒评估不同操作者、不同设备、不同时间、不同地点检测结果的再现性。对阴性样本（46, XN, 22q11.2 区域的微缺失）、阳性样本（21 三体、18 三体、13 三体、XO、XXX、XXY、XYY，染

染色体 7q11.23、15q11.2-q13 区域的微缺失)，以及 10ng 上样量的检出限样本（21 三体、18 三体、13 三体、XO、XXX、XXY、XYY，染色体 7q11.23、15q11.2-q13 区域的微缺失）进行检测，阴性样本均未检出试剂盒检测范围内的染色体拷贝数变异，阳性样本及检出限样本均检出对应的染色体拷贝数变异。

### 3.检测限

使用临床阳性样本进行最低检测限上样量的研究，确定最低上样量为 10ng，在此基础上，使用嵌合样本对嵌合比例进行研究，确定最低嵌合比例为 30%。使用三批成品试剂盒对临床样本和嵌合样本对最低检测限进行验证，对于非整倍体（21 三体、18 三体、13 三体、XO、XXX、XXY、XYY）和 15q11.2-q13 区域的微缺失的样本，DNA 总量在 10ng 条件下，不高于 30% 嵌合比例的样本均检出对应的染色体拷贝数变异；对于 7q11.23 区域的微缺失的样本，DNA 总量在 10ng 条件下，均检出对应的染色体拷贝数变异。

### 4.特异性

#### 4.1 干扰物质研究

通过对阴性样本（46,XX,22q11.2 区域的微缺失）及阳性样本（21 三体、18 三体、13 三体、XO、XXX、XXY、XYY，染色体 7q11.23、15q11.2-q13 区域的微缺失）添加干扰物质（浓度采用可能的最差条件），使用三批成品试剂盒进行检测，结果表明本试剂盒在检测时不受胆红素（5.00 μg/mL）、甘油三酯（4%）、尿素（2.15mg/mL）、尿酸（0.46mg/mL）、甲胎蛋白（0.054 mg/mL）、葡萄糖（1.01mg/mL）的干扰；当母血细胞污染 >10% 时，对本试剂盒检测结果判读可能会造成影响。

#### 4.2 交叉反应研究

采用三批成品试剂盒检测企业阴性参考品 N11~N87（参考品信息见附件 1），结果均未检出试剂盒检测范围内的染色体拷贝数变异。

### 5.临床性能

本产品在校外临床机构一共完成 1179 例病例的临床试验，试验体外诊断试剂检测 13 号染色体三体、18 号染色体三体、21 号染色体三体、性染色体非整倍体和 15 号染色体 q11.2-q13 区域缺失、7q11.23 区域微缺失阳性符合率均为 100%，阴性符合率均为 100%。

### 【注意事项】

1. 请在使用前仔细阅读此说明书，并确认已准备相应试剂、耗材及仪器。

2. 使用时注意：

- 2.1 不要使用超过有效期的试剂；
- 2.2 不要混用不同批号和试剂盒之间的其它试剂；
- 2.3 避免反复冻融试剂。

3. 操作时注意：

- 3.1 实验应由具备专业背景和技能的、熟悉操作流程的人员进行操作，必要时需对操作人员进行培训；
- 3.2 使用前将试剂盒及盒内所有组分应充分解冻，用过的冻存管必须仔细盖紧后保存；
- 3.3 实验操作时使用的与样本和试剂组分直接接触的耗材（包括 PCR 管、吸头等）均应采用无核酸酶的材料；

3.4 为了避免潜在污染，阳性质控品应最后加样，未使用完的试剂不得重新移回原管；

3.5 在同一张测序芯片（Flowcell）中上机测序的样本不可使用相同编号的接头；

3.6 试剂盒提供试剂使用完毕，需及时盖紧试管盖，按实验室生物废料处理。

### 4. 安全注意事项：

4.1 所有化学药品都具有潜在的危险性。操作时，请穿着合适的实验室工作服、并佩戴一次性手套等防护性措施。产品在正确使用过程中不慎溅入眼内应立即用冲眼器或大量清水冲洗眼睛并咨询医生；

4.2 本试剂盒内所物品及试剂不具有传染性，但在使用时建议将试剂盒中的阴/阳性质控品与所有检测样本一同视为具有潜在传染性物质进行处理；操作和废弃物处理均需符合相关法规要求：卫生部《微生物医学实验室生物安全通用准则》和《医疗废物管理条例》。

### 【参考文献】

1. 中华人民共和国卫生部，中国出生缺陷防治报告[S]. 2012. Ministry of Health, People's Republic of China. Report on Prevention and Treatment of Birth Defects[S]. 2012.
2. Evans MI, Wapner RJ, Berkowitz RL. Noninvasive prenatal screening or advanced diagnostic testing: caveat emptor [J]. Am J Obstet Gynecol, 2016,215 (3) : 298-305. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.04.029.
3. Nevado J, Mergener R, Palomares-Bralo M, et al. New microdeletion and microduplication syndromes: A comprehensive review [J]. Genet Mol Biol, 2014,37 (1 Suppl) : 210-219.
4. Weise A, Mrasek K, Klein E, et al. Microdeletion and Microduplication syndromes [J]. J Histochem Cytochem, 2012,60:346-358. DOI: 10.1369/0022155412440001.
5. 罕见病诊疗指南（2019 年版），国家卫生健康委发布
6. Bentley, D.R., et al., Accurate whole human genome sequencing using reversible terminator chemistry. Nature, 2008. 456(7218): p. 53-9.
7. Dong, Z., et al., Low-pass whole-genome sequencing in clinical cytogenetics: a validated approach. Genetics in Medicine, 2016. 18(9): p. 940-948.
8. Lander, E.S. and M.S. Waterman, Genomic mapping by fingerprinting random clones: a mathematical analysis. Genomics, 1988. 2(3): p. 231-239.
9. Xie, C. and M.T. Tammi, CNV-seq, a new method to detect copy number variation using high-throughput sequencing. BMC Bioinformatics, 2009. 10(1): p. 1-9.

### 【基本信息】

注册人/生产企业名称：杭州贝瑞和康基因诊断技术有限公司  
住所：浙江省杭州经济技术开发区白杨街道 6 号大街 260 号 9 幢，16 幢一层、二层  
联系方式：  
售后服务单位名称：  
联系方式：

生产地址：杭州经济技术开发区白杨街道6号大街260号9幢，16幢一

层、二层，18幢二层

生产许可证编号：

【医疗器械注册证编号/产品技术要求编号】

【说明书核准日期及修改日期】

核准日期：

修改日期：

附件 1 参考品信息

参考品类型	参考品编号	突变类型
阳性参考品	P01	T13
阳性参考品	P02	T18
阳性参考品	P03	T21
阳性参考品	P04	45,X
阳性参考品	P05	47,XXX
阳性参考品	P06	47,XXY
阳性参考品	P07	47,YYY
阳性参考品	P08	Prader-Willi 综合征
阳性参考品	P09	Angelman 综合征
阳性参考品	P10	Williams-Beuren 综合征
阳性参考品	P11	T13
阳性参考品	P12	T13
阳性参考品	P13	T18
阳性参考品	P14	T18
阳性参考品	P15	T21
阳性参考品	P16	T21
阳性参考品	P17	45,X
阳性参考品	P18	45,X
阳性参考品	P19	47,XXX
阳性参考品	P20	47,XXX
阳性参考品	P21	47,XXY
阳性参考品	P22	47,XXY
阳性参考品	P23	47,YYY
阳性参考品	P24	47,YYY
阳性参考品	P25	Prader-Willi 综合征 /Angelman 综合征
阳性参考品	P26	Williams-Beuren 综合征
阴性参考品	N01	正常核型人类基因组 DNA
阴性参考品	N02	正常核型人类基因组 DNA
阴性参考品	N03	正常核型人类基因组 DNA
阴性参考品	N04	正常核型人类基因组 DNA
阴性参考品	N05	正常核型人类基因组 DNA
阴性参考品	N06	正常核型人类基因组 DNA
阴性参考品	N07	正常核型人类基因组 DNA
阴性参考品	N08	正常核型人类基因组 DNA
阴性参考品	N09	正常核型人类基因组 DNA
阴性参考品	N10	正常核型人类基因组 DNA
阴性参考品	N11	T2
阴性参考品	N12	T3

参考品类型	参考品编号	突变类型
阴性参考品	N13	T4
阴性参考品	N14	T5
阴性参考品	N15	T6
阴性参考品	N16	T7
阴性参考品	N17	T8
阴性参考品	N18	T9
阴性参考品	N19	T10
阴性参考品	N20	T11
阴性参考品	N21	T12
阴性参考品	N22	T14
阴性参考品	N23	T15
阴性参考品	N24	T16
阴性参考品	N25	T17
阴性参考品	N26	T19
阴性参考品	N27	T20
阴性参考品	N28	T22
阴性参考品	N29	15 号染色体其它位置微缺失
阴性参考品	N30	15 号染色体微重复
阴性参考品	N31	DiGeorge I 综合征
阴性参考品	N32	22 号染色体其它位置微缺失
阴性参考品	N33	22 号染色体微重复
阴性参考品	N34	7 号染色体其它位置微缺失
阴性参考品	N35	7 号染色体微重复
阴性参考品	N36	10Mb 以上微缺失
阴性参考品	N37	10Mb 以上微重复
阴性参考品	N38	5Mb-10Mb 微缺失
阴性参考品	N39	5Mb-10Mb 微缺失
阴性参考品	N40	5Mb-10Mb 微重复
阴性参考品	N41	1Mb-5Mb 微缺失
阴性参考品	N42	1Mb-5Mb 微重复
阴性参考品	N43	1Mb-5Mb 微重复
阴性参考品	N44	T2
阴性参考品	N45	T2
阴性参考品	N46	T3
阴性参考品	N47	T3
阴性参考品	N48	T4
阴性参考品	N49	T4
阴性参考品	N50	T5
阴性参考品	N51	T5

参考品类型	参考品编号	突变类型
阴性参考品	N52	T6
阴性参考品	N53	T6
阴性参考品	N54	T7
阴性参考品	N55	T7
阴性参考品	N56	T8
阴性参考品	N57	T8
阴性参考品	N58	T9
阴性参考品	N59	T9
阴性参考品	N60	T10
阴性参考品	N61	T10
阴性参考品	N62	T11
阴性参考品	N63	T11
阴性参考品	N64	T12
阴性参考品	N65	T12
阴性参考品	N66	T14
阴性参考品	N67	T14
阴性参考品	N68	T15
阴性参考品	N69	T15
阴性参考品	N70	T16
阴性参考品	N71	T16
阴性参考品	N72	T17
阴性参考品	N73	T17
阴性参考品	N74	T19
阴性参考品	N75	T19
阴性参考品	N76	T20
阴性参考品	N77	T20
阴性参考品	N78	T22
阴性参考品	N79	T22
阴性参考品	N80	Cri-Du-Chat 综合征
阴性参考品	N81	Cri-Du-Chat 综合征
阴性参考品	N82	Smith-Magenis 综合征
阴性参考品	N83	Miller-Dieker 综合征
阴性参考品	N84	Miller-Dieker 综合征
阴性参考品	N85	Wolf-Hirschhorn 综合征
阴性参考品	N86	DiGeorge I 综合征
阴性参考品	N87	DiGeorge I 综合征