

推荐性行业标准计划项目建议书

项目名称 (中文)	胚胎植入前染色体结构异常检测方法		
项目名称 (英文)	Pre-implantation genetic testing for chromosomal structural rearrangements		
起草单位	苏州贝康医疗器械有限公司	技委会或归口单位国内代号及名称	SMD/TU 007 医用高通量测序标准化技术归口单位
制定或修订	制定	被修订标准编号	
拟采用国际标准名称(中文)			
拟采用国际标准名称(英文)			
国际标准号		ICS分类号	ICS11.100
标准类别(注1)	方法标准	一致性程度标识	
计划起始时间	2025年1月	计划完成时间	2025年12月
目的、意义	<p>染色体结构异常是指染色体或染色单体经过断裂-重换或互换机理产生的染色体畸变，其中染色体平衡易位是最常见的类型。染色体平衡易位是指非同源染色体的染色质发生交换而引起染色体结构变化，存在染色体片段位置的改变但基因总数不变，故称为“平衡易位”，其包括相互易位和罗氏易位，在人群中的发生率为$1/500 \sim 1/625$，在反复自然流产和胚胎移植失败的患者中的发生率高达4%-5%。染色体平衡易位患者在生育前通常无明显的临床症状，直到需要生育时表现为反复流产或不孕不育（$\sim 90\%$）。出现上述临床症状的原因在于平衡易位患者有很高的几率产生非均衡配子，而这些非均衡的配子导致早期胚胎遗传物质不均衡进而出现早期种植失败、妊娠早期发育停止及晚期的新生儿缺陷等。同时，由于结构异常染色体的存在，会影响原始生殖细胞基因组遗传物质的稳定性，增加其形成异常配子的几率，因而进一步增加了不良妊娠的风险。1990年国际首例胚胎植入前遗传学检测试管婴儿诞生，标志着试管婴儿技术出现突破性进展，遗传病患者可以生育健康后代。早期的胚胎植入前遗传学检测技术根据临床目的分为植入前遗传学诊断（preimplantation genetic diagnosis, PGD）和植入前遗传学筛查（preimplantation genetic screening, PGS）。2017年，国际辅助生殖技术监控委员会重新规范了PGT相关技术的命名，现统一为：对非整倍体的检测（PGT for aneuploidies, PGT-A），对染色体结构异常的检测（PGT for chromosomal structural rearrangements, PGT-SR），以及对单基因遗传病的检测（PGT for monogenic/single gene defects, PGT-M）。由于不孕不育、反复流产等病史，患者经检查发现自身为平衡易位携带患者后，往往会求助于辅助生殖技术，通过PGT方法筛选正常胚胎进行植入，提高妊娠率。传统的PGT-SR检测的技术主要包括荧光原位杂交技术（fluorescence in situ</p>		

	<p>hybridization, FISH)、微阵列-比较基因组杂交技术 (aCGH)、单核苷酸多态性微阵列 (SNP array) 和下一代测序 (next generation sequencing, NGS) 技术等。但是这些技术有一个共同的局限性: 难以识别拷贝数正常的染色体结构重排, 即难以区分平衡易位携带胚胎和染色体完全正常胚胎, 生育的孩子中理论上50%仍是平衡易位携带者, 该后代生育时仍然面临由于反复流产而求助于PGT进行辅助生殖的窘境。2016年Liang Hu等使用平衡易位断点显微切割测序技术 (MicroSeq-PGD) 识别易位断裂点及其连锁的SNP位点, 建立了一种能够定位易位断点区分易位携带胚胎和正常胚胎的方法。Xu J等开发了等位基因映射识别技术 (mapping allele with resolved carrier status, MaReCs), 通过拷贝数变异识别染色体非平衡胚胎中发生易位的断裂点, 在断裂点附近1Mb区域的SNP用于分析胚胎是否携带染色体易位, 并筛选出正常胚胎用于移植。随后Zhang S等建立了植入前遗传学单体型分析 (preimplantation genetic haplotyping, PGH) 技术成功鉴别了平衡易位和罗氏易位携带胚胎。随着越来越多的染色体结构异常检测技术的开发和临床应用, 怎么统一各种不同技术, 规范行业标准, 成为限制胚胎植入前染色体结构异常检测技术发展的重大难题。目前国内遗传病PGT技术规范 and 行业标准匮乏, 国家药品监督管理局尚未批准胚胎植入前染色体结构异常检测试剂盒。胚胎植入前染色体结构异常的检测有待基础研究的加强、转化、临床推广应用及相关质量规范和标准的制定。因此迫切需要建立和完善PGT-SR相关医疗器械产品的标准和规范, 满足注册检验和安全监管及临床使用的需要。目前苏州贝康医疗器械有限公司已经开发有基于NGS技术的胚胎植入前染色体结构异常检测试剂盒, 正在进行注册申报。而制定检测方法, 统一规范及要求, 有助于推动该技术/产品的检测、审评和监管, 以满足临床市场的迫切需求。</p>
<p>范围和主要技术内容</p>	<p>本文件规定了胚胎植入前染色体结构异常检测的术语与定义、原理、试剂和材料、适用仪器、样本要求、检测方法和结果分析。 本文件适用于对植入前囊胚样本采用高通量测序、基因芯片或三代测序技术进行染色体结构异常检测。 主要技术内容: 原理、试剂和材料、适用仪器、样本要求、检测方法、结果分析。</p>
<p>主要强制的内容和强制的理由</p>	<p>/</p>
<p>与有关法律、法规和强制性标准的关系</p>	<p>符合相关法律、法规的要求, 如《人类辅助生殖技术管理办法》、《人类精子库管理办法》。</p>
<p>标准所涉及的产品清单</p>	<p>胚胎植入前染色体结构异常检测试剂盒 (联合探针锚定聚合测序法)</p>
<p>国内外有关情况和发展趋势</p>	<p>由于临床上易位发生的位置是随机的, 不存在明显的热点区域, 且每个家系的易位类型都不同。目前可用于识别平衡易位携带胚胎和完全正常胚胎的PGT检测技术主要包括基于SNP array和NGS进行全基</p>

	<p>因组SNP捕获分析的家系单体型连锁分析技术，以及基于三代测序直接进行断点识别后再进行胚胎易位携带检测的技术。国际上有越来越多的研究者尝试采用不同技术策略进行胚胎植入前染色体结构异常检测（如MicroSeq-PGD、MaReCs、PGH、GENType等），但目前对于染色体结构异常胚胎的区分国内外各协会均没有出台指南规范或专家共识。</p> <p>2010年ESHRE（European Society of Human Reproduction and Embryology，欧洲人类生殖及胚胎学会）发布的《基于荧光原位杂交的PGD最佳实践指南》中指出，单纯基于荧光原位杂交的PGD技术不足以分辨正常和携带平衡易位的胚胎，2013年ACOG（American College of Obstetricians and Gynecologists，美国妇产科医师学会）出台的《染色体微阵列分析在产前诊断中的应用推荐》中指出，单纯依靠CGH技术不能识别平衡易位。2020年ESHRE再次发布了系列PGT指南，并专门提供基于FISH、aCGH、SNP array、NGS进行PGT-SR检测的建议。</p> <p>2018年，中国妇幼保健协会生育保健专业委员会、中国医师协会生殖医学专业委员会、中国医师协会医学遗传学分会、中国遗传学会遗传咨询分会、中国妇幼保健研究会生殖内分泌专业委员会联合发布了《胚胎植入前遗传学诊断/筛查技术专家共识》。共识中对于PGT-SR检测，适应症为夫妇一方或双方携带染色体结构异常，包括相互易位、罗氏易位、倒位、复杂易位、致病性微缺失或微重复等。而对于某些特殊情况不建议进行PGT-SR检测，比如常见的染色体多态，如1qh+、9qh+、inv(9)(p12q13)、Yqh+等。</p> <p>监管层面，产品注册要求以伴随诊断试剂的形式注册，明确试剂盒的临床意义，有效性和安全性。</p> <p>标准方面，目前国内尚无胚胎植入前染色体结构异常检测方法的国家标准或行业标准。</p> <p>国家参考品：目前中国食品药品检定研究院已发布胚胎植入前染色体结构异常检测的国家参考品。</p> <p>目前苏州贝康医疗器械有限公司已经开发有基于NGS技术的胚胎植入前染色体结构异常检测试剂盒，实现了对平衡易位胚胎的鉴别检测，因而参与本次行业标准制定。</p>
<p>制定标准拟采用的方法和 技术依据</p>	<p>拟采用方法：</p> <ol style="list-style-type: none"> a) 调研国内外现有胚胎植入前染色体结构异常检测技术。 b) 对国内外现有胚胎植入前染色体结构异常检测技术进行验证和对比。 c) 根据验证结果对比分析，制定染色体结构异常关键技术参数和要求，提供标准参考指南。 d) 发布胚胎植入前染色体结构异常检测方法学行业标准。 <p>技术依据：</p> <p>2016年Liang Hu等使用平衡易位断点显微切割测序技术（MicroSeq-PGD）识别易位断裂点及其连锁的SNP位点，建立了一种能够定位易位断点区分易位携带胚胎和正常胚胎的方法。Xu J等开发了等位基因映射识别技术（mapping allele with resolved</p>

	<p>carrier status, MaReCs), 通过拷贝数变异识别染色体非平衡胚胎中发生易位的断裂点, 在断裂点附近1Mb区域的SNP用于分析胚胎是否携带染色体易位, 并筛选出正常胚胎用于移植。随后Zhang S等建立了植入前遗传学单体型分析 (preimplantation genetic haplotyping, PGH) 技术成功鉴别了平衡易位和罗氏易位携带胚胎。虽然上述技术有其各自的检测和分析流程, 但本质上都是基于单体型构建和拷贝数评估实现的PGT-SR检测, 基本原理大致相同。基于此, 2018年我们 (苏州贝康医疗器械有限公司) 开发了用于平衡易位检测的BasePhasing流程, 构建了用于全基因组SNPs进行染色体结构异常分析的创新算法; 并在2022年我们 (苏州贝康医疗器械有限公司) 建立了完整的包含PGT-SR检测的一体化PGT检测体系 (PGT-Plus)。通过对染色体结构异常检测技术的开发和体系流程构建, 我们充分了解了进行胚胎植入前染色体结构异常检测的技术关键和标准流程。</p>
<p>拟开展的主要工作 (注2)</p>	<p>行业和产品调研、收集市场信息、参考文献资料、制定编制原则和实例、组织专家委员讨论、标准及编制说明的编写等项工作。</p>
<p>与标准制修订相关的工作基础条件</p>	<p>贝康医疗参与起草了PGT-A检测试剂的质量控制技术评价指南 (胚胎植入前染色体非整倍体检测试剂的质量控制技术评价指南 (高通量测序法)), 参加制定了国家PGT-A检测试剂盒的行业标准 (YY/T 1657-2019胚胎植入前染色体非整倍体检测试剂盒 (测序法)), 研发的PGT-A试剂盒获得了“国家创新医疗器械特别审批”并于2020年获得行业首个NMPA三类医疗器械注册证。</p> <p>贝康医疗开发了用于平衡易位检测的BasePhasing流程, 构建了用于全基因组SNPs进行染色体结构异常分析的创新算法; 建立了完整的包含PGT-SR检测的一体化PGT检测体系 (PGT-Plus)。</p> <p>贝康医疗成功开发了胚胎植入前染色体结构异常检测试剂盒 (联合探针锚定聚合测序法), 完成了主要原材料研究, 完成了工艺和反应体系研究, 完成了试剂盒分析性能和稳定性验证, 顺利通过中检院合同检验获得注册检验报告, 并在国内4家临床机构顺利开展临床试验。这让我们对胚胎植入前染色体结构异常检测的技术的理解和应用有了更深刻的认知。</p>
<p>合作单位与任务分工</p>	<p>主要起草工作由苏州贝康医疗器械有限公司完成。试验验证及可操作性, 由起草单位及相关生产企业共同完成。</p>

项目预算	序号	列支项目	参考标准	数量	预算金额	
	1	出版印刷费	1	1	1	
	2.1	资料费				
	2.1.1	标准资料和相关资料的查询、检索费	0.1	1	0.1	
	2.1.2	资料购买费	0.2	1	0.2	
	2.1.5	市场调研费	0.2	1	0.2	
	2.2	起草费				
	2.2.1	标准初稿、征求意见稿、送审稿、报批稿及相关附件（编制说明等文本）的编写、文字打印	0.9	1	0.9	
	2.2.2	校对费	0.7	1	0.7	
	2.2.3	印刷	0.2	1	0.2	
	2.3	试验费	1	3	3	
	2.4	差旅费				
	2.4.1	标准调研工作差旅费	0.2	4	0.8	
	2.4.2	标准审定会专家差旅费（交通）	0.1	10	1	
	2.4.3	工作组专家差旅费（交通）	0.1	10	1	
	2.5	咨询费	0.05	6	0.3	
	2.6	验证费				
	2.6.1	标准验证装置研制、标准验证试验用品用具费用	2	3	6	
	2.6.2	验证人员劳务费	0.35	4	1.4	
	2.7	会议费				
	2.7.1	标准审定会会议费	0	0	0	
	2.7.2	标准工作组研讨会	0.055	90	4.95	
	2.8	审查费	0	0	0	
	预算总额					21.7500
	工作进度（注明时间）	起草 2025年1月~3月 征求意见 2025年4月~6月 审查 2025年7月~10月 报批 2025年11月				

起草审查	起草 2025年1月~3月 审查 2025年7月~10月	征求意见 报 批	征求意见 2025年4月~6月 批 2025年11月		
备注	2024年6月25日召开全体委员会，对2025年标准提案进行审议。应道专家组成员47人，到会或委托参会37人，线上参加投票4人。实际参与投票人数为41人。满足3/4人数到会要求。投票有效。经审议，34人投票同意立项，3人弃权，4人不赞成。满足申报要求。				
与相关的国际标准、国外区域或国家标准（如欧美日等）技术水平的对比情况	\u000a				
起草单位 意见	(签字、盖章) 年月日	技委会 或归口 单位意 见	(签字、盖章) 年月日	主管 部门 意见	(签字、盖章) 年月日

注 1: “标准类别”分为产品、基础、方法、管理、安全、其他。

注 2: “拟开展的主要工作”应包括调查、收集文献资料、试验、测试、方法标准验证、样品标准研制与定值、标准及编制说明的编写等项工作。

注 3: 无标准草案或技术大纲的计划项目原则上不予批准。