

推荐性行业标准计划项目建议书

项目名称 (中文)	外周血胎儿非整倍体和拷贝变异的技术规范		
项目名称 (英文)	Technical specifications for peripheral blood fetal aneuploidy and copy variation		
起草单位	深圳华大基因股份有限公司	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	染色体病是指由染色体异常引起的疾病，是导致出生缺陷的重要因素。据估计新生儿中染色体异常的发生率为1/150-1/120。产前诊断中最常见的染色体异常有数目异常和结构异常，其中高发的染色体数目异常包括21-三体综合征（唐氏综合征）、18-三体综合征（爱德华氏综合征）、13-三体综合征（帕陶氏综合征），以及性染色体三体型及X单体型，占全部染色体病的80%-90%。目前已发现的染色体拷贝数变异已逾300种，发病率在1/200,000-1/4,000，综合发病率近1/600。染色体病属于严重出生缺陷，即致死或严重致残，目前尚缺乏有效的治疗方法，染色体病患儿的出生给家庭和社会医疗卫生事业带来沉重的负担。因此，在产前及时发现并确诊是降低染色体异常出生缺陷的有效途径。目前，染色体异常疾病的产前防控，是对所有孕妇进行超声和产前筛查，对高危孕妇进行有创取样（羊水穿刺及脐血穿刺）确诊。超声检查高度依赖于检测设备分辨率和医生个人经验，难以形成统一的标准。产前筛查主要为血清学筛查和胎儿染色体非整倍体（T21、T18、T13）无创产前基因检测（NIPT）。截止2022年底，国内血清学筛查覆盖度已超过85%，其在染色体层面针对的是T21、T18的检测，检出率仅为71-83%（包括二联、三联、四联筛查），漏检率高；血清学筛查出的高危孕妇进行有创诊断，其中仅有约3.4%为唐氏儿，而有创检测本身会带来0.5%-1%的流产风险。基于孕妇外周血的胎儿染色体非整倍体（T21、T18、T13）无创产前基因检测技术，为常见染色体异常疾病的检测开拓了一条全新的道路，T21/T18/T13的综合检出率为98%，筛查出的高危孕妇进行产前诊断，约85%为相应非整倍体胎儿；相较于血清学筛查，提升真阳性率的同时大大降低了产前诊断数量。然而，T21、T18、T13三种染色体异常仅占出生缺陷的4-5%，染色体拷贝数变异也是造成出生缺陷的重要原因。2021年7月，中华医学遗传学杂志发表的《孕妇外		

	周血浆胎儿游离DNA高通量测序筛查致病性拷贝数变异的技术标准共识》对NIPT筛查的目标致病性拷贝数变异和全流程临床应用细节达成技术共识。共识明确NIPT筛查的目标疾病包括21-三体综合征、18-三体综合征、13-三体综合征、Turner综合征、Klinefelter综合征和10种染色体拷贝数变异疾病（22q11.2微缺失综合征、PWS/Angelman综合征（1型）、Smith-Magenis综合征、Wolf-Hirschhorn综合征、Cri du Chat综合征（5p缺失综合征）、1p36缺失综合征、9p缺失综合征、18p缺失综合征、18q缺失综合征（末端微缺失）、Jacobsen综合征（11q缺失综合征））。随着高通量测序技术的发展，高通量测序技术已经可以实现对全基因组进行检测，且具有准确性高，通量大、灵敏度高和成本低的优势，已广泛应用于临床一线。基于孕妇血浆中发现的胎儿游离DNA，结合高通量基因测序可进行胎儿染色体非整倍体和拷贝数变异检测本提案聚焦外周血血浆低深度全基因组检测技术检测胎儿染色体非整倍体和拷贝数变异。
范围和主要技术内容	本提案适用于使用高通量测序技术，结合生物信息学方法，在体外定性检测孕周为12+0周及以上的孕妇外周血血浆中胎儿游离脱氧核糖核酸（DNA），通过分析样本中的胎儿游离DNA，对胎儿13、18、21号染色体非整倍体以及染色体拷贝数变异进行产前筛查。 主要技术内容：母体外周血中存在大量游离DNA，其中包括约80%-95%母体游离DNA和约5%-20%胎儿游离DNA。采集孕周12+0及以上的孕妇外周血，从血浆中提取游离DNA，对游离DNA进行末端修复、连接特定序列接头、PCR扩增（或无）及测序，通过分析软件进行胎儿染色体非整倍体和拷贝数变异的判断。
主要强制的内容和强制的理由	/
与有关法律、法规和强制性标准的关系	本标准与现有法律、法规和强制性标准保持协调统一，同时符合医疗器械监督管理条例（国务院令第276号） 医疗器械监督管理条例（国务院令第739号） 体外诊断试剂注册管理办法（局令第5号） 体外诊断试剂注册管理办法修正案（局令第30号） 体外诊断试剂注册与备案管理办法（局令第48号） 体外诊断试剂分类规则（2021年第129号） 6840体外诊断试剂分类子目录（2013版） 6840体外诊断试剂分类子目录部分内容调整表（2020年第112号） 胎儿染色体非整倍体（T21、T18、T13）检测试剂盒（高通量测序法）注册技术审查指导原则（2017年第52号） 医疗器械临床试验质量管理规范（2022年第28号） 体外诊断试剂临床试验技术指导原则（2021年第72号） 医疗器械临床试验备案有关事宜（2015年第87号） 医疗器械生产质量管理规范体外诊断试剂现场检查指导原则（2015年第218号） 孕妇外周血浆胎儿游离DNA高通量测序筛查致病性拷贝数变异的技

	术标准共识 国家卫生计生委办公厅关于规范有序开展孕妇外周血胎儿游离DNA产前筛查与诊断工作的通知（国卫办妇幼发〔2016〕45号） YY/T0287:2017 /ISO13485:2016《医疗器械质量管理体系用于法规的要求》
标准所涉及的产品清单	1. 胎儿染色体非整倍体及拷贝数变异检测试剂盒(联合探针锚定聚合测序法) 2. 胎儿染色体非整倍体及基因拷贝数变异检测试剂盒(可逆末端终止测序法)
国内外有关情况及发展趋势	目前无现行国家标准和行业标准
制定标准拟采用的方法和技术依据	母体外周血中存在大量游离DNA，其中包括约80%-95%母体游离DNA和约5%-20%胎儿游离DNA。采集孕周12+0及以上的孕妇外周血，从血浆中提取游离DNA，对游离DNA进行末端修复、连接特定序列接头、PCR扩增及联合探针锚定聚合测序，通过分析软件进行胎儿染色体非整倍体和拷贝数变异的判断。 使用生物信息学分析工具将测序得到的DNA序列定位到人类基因组参考图谱上，统计每条染色体和疾病区域的序列比例。当胎儿发生染色体非整倍体或拷贝数变异时，相应染色体或区域的序列比例会出现差异变化。
拟开展的主要工作（注2）	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。
与标准制修订相关的工作基础条件	华大基因具拥有CAP、CLIA、ISO15189、GMP、CE等四十余个质量体系资质证书，拥有近百个医疗器械和体外诊断试剂的注册证书，并参与二十余项国际标准、国家标准和行业标准的制定，资质贯穿医疗器械的研发、生产制造及健康医疗服务的全流程，涵盖本领域国内外全部先进标准。此外，华大基因还拥有质量（ISO 9001）、环境（ISO 14001）、职业健康安全（OHSAS 18001）和信息安全（ISO 27001）管理体系国际认证证书，并且是高通量基因测序领域中国首家获得ISO 17025检测实验室认可、ISO 15189医学实验室认可，CAP美国病理学家协会认可和美国CLIA认可等多项专业实验室认证认可的机构。 同时已有MGISEQ-2000、MGISEQ-200、BGISEQ-500、BGISEQ-50、DNBSEQ-G99、DNBSEQ-T7等多个可用于医学检测的自主测序平台。华大基因开发的基于联合探针锚定聚合测序技术的基因测序仪已获得医疗器械注册证，且该测序技术已经成熟，测序准确度高，通量高。截至2018年6月30日，华大基因累计发表论文2,533篇，SCI收录的有2,087篇；在国际四大顶尖学术期刊Nature系列、Science、Cell、The New England Journal of Medicine上共发表文章285篇；累计已申请国内外专利2,683件；已获得授权专利841件，其中发明专利685件。

合作单位与任务分工	主要起草工作由深圳华大基因股份有限公司完成。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。					
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				
	2.1.2	资料购买费				
	2.1.5	市场调研费				
	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				
	2.2.2	校对费				
	2.2.3	印刷				
	2.3	试验费				
	2.4	差旅费				
	2.4.1	标准调研工作差旅费				
	2.4.2	标准审定会专家差旅费（交通）				
	2.4.3	工作组专家差旅费（交通）				
	2.5	咨询费				
	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				
	2.6.2	验证人员劳务费				
	2.7	会议费				
	2.7.1	标准审定会会议费				
	2.7.2	标准工作组研讨会				
	2.8	审查费				
	预 算 总 额					1.0000

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 报批 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，35人投票同意立项，1人弃权，5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。