

染色体微阵列分析实验室技术要求专家共识



扫一扫下载指南原文

国家卫生健康委员会临床检验中心产前筛查与诊断室间质量评价专家委员会

通信作者:王治国,Email: zgwang@nccl.org.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2019.09.006

染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA),是以微阵列技术为基础的基因组拷贝数变异(copy number variations, CNVs)分析技术,主要包括基于比较基因组杂交的微阵列(array-based comparative genomic hybridization, aCGH)和基于单核苷酸多态性的微阵列(single nucleotide polymorphism array, SNP array)。CMA是一种高分辨率的全基因组染色体变异检测技术,近年来其在临床的应用逐步深入和广泛,国内外已出台相关指南与专家共识以推动其在临床的规范应用。为进一步规范染色体微阵列分析技术的临床应用,保证医疗质量与医疗安全,国家卫生健康委员会临床检验中心产前筛查与诊断室间质量评价专家委员会组织专家进行了充分讨论,拟在CMA实验室技术等方面作出规范和建议,以规范CMA技术在遗传病诊断领域中的应用。随着技术的更新与成熟,本共识将持续更新以满足临床需求。

一、CMA医疗机构要求

开展CMA技术,应在与其功能、任务相适应的医疗机构(根据《产前诊断技术管理办法》的有关规定经省级卫生行政部门许可开展产前诊断技术的医疗保健机构、三级医院)或国家相关部门认定的第三方医学检验机构中进行。检测机构应具备相应的医学实验室诊断技术平台、诊断技术资质和具有遗传咨询资质的医务人员^[1]。医疗机构应设有管理规范、运作正常的由医学、法学、伦理学等方面专家组成的CMA技术临床应用伦理委员会。

二、染色体微阵列分析人员资质要求

(一)遗传咨询人员

需取得《医师执业证书》、执业范围为开展本技术应用的相关专业医师,有5年以上临床诊疗工作经验,具有主治医师及以上职称,必须符合《从事产前诊断技术卫生专业技术人员的基本准入标准》,

具备系统、扎实的医学遗传学基础理论知识,对辅助诊断手段及实验室检测结果要能正确判断,并能对各种遗传的风险与再现风险作出恰当估计^[1]。

(二)实验技术人员

需为检验医学等医学相关专业、大学专科及以上学历,具有一定的分子生物学知识及3年临床检验操作经历,熟练掌握相关仪器设备的使用操作,具有《临床基因扩增检验上岗资格证》,符合《母婴保健专项技术服务基本标准》的有关规定,取得《母婴保健技术考核合格证书》,有经过CMA技术相关知识和技能培训并考核合格^[1-3]。

(三)数据分析及报告审核人员

数据分析人员需硕士及以上学历、报告审核人员需具有副高及以上职称,需具备与开展本技术应用相关的专业(妇产科、儿科、医学检验科、临床遗传学等)背景,掌握临床遗传学专业知识和技能,经过CMA技术系统培训并考核合格。最终报告须经报告审核人员的审核方可签发。

(四)人员培训

实验室应当有计划地对相关检测人员进行资格确认、培训、考核和监督,保持和提高检测人员的质量意识和技术水平以满足检测要求。实验室应当建立检测人员的技术管理程序文件,保证培训、考核等管理活动的目的性和有效性。

三、染色体微阵列分析实验室要求

(一)实验室总体设计及要求

CMA实验室的总体设计与要求应参考《医疗机构临床基因扩增检验实验室管理办法》(卫办医政发[2010]194号)、《医疗机构临床基因扩增检验实验室工作导则》(卫办医政发[2010]194号)、《基因芯片诊断技术管理规范(施行)》进行^[2-3]。实验室的安全保护设施与措施可参照《实验室生物安全通用要求》(GB19489-2008)和《微生物和生物医学

实验室生物安全通用准则(WS 233-2002)》^[4-5]。CMA 实验需在临床基因扩增实验室中进行,实验室需满足临床基因扩增实验室建设规范。开展 CMA 项目的各机构实验室应根据各省级临床检验中心要求,对实验室进行资质申报并通过或备案。

(二)实验区域设置

CMA 检测需设置以下实验区域:试剂准备区(用于完成试剂分装及配制等操作)、标本制备区(完成标本基因组 DNA 提取、消化、连接及 PCR 前处理)、基因扩增区和产物分析区(主要完成 PCR 扩增、琼脂糖凝胶电泳、片段化、标记、杂交、洗脱、染色及芯片扫描),各区域配备相应的专用仪器设备。根据各机构实验室基础条件,可选择性设置 CMA 数据分析室(区)及相应的计算机软、硬件。此外实验室需具备标本保存和 CMA 相关试剂耗材贮存的基本条件^[2-3]。

四、染色体微阵列分析伦理与知情同意

根据 CMA 检测内容、特点,经开展该项目机构的伦理委员会讨论和批准,确定知情同意书的模板。在进行 CMA 检测之前,必须让患者签署纸质或在线版(网页/移动版)的知情同意书。知情同意书上需详细说明 CMA 的优点和局限性、检测的报告原则和报告阈值[拷贝数变异(copy number variation, CNV);单亲二倍体(uniparental disomy, UPD);杂合性缺失(loss of heterozygosity, LOH);低比例嵌合体等]、可能存在检测失败的风险。极少数情况下,也有可能检测到胎儿父母与胎儿不存在生物学关系以及可能发生的经济和心理负担。

五、染色体微阵列分析标本要求

(一)标本类型

CMA 临床应用的范围广泛,其可检测的标本类型多样。应用于产前诊断,可根据孕周大小,分别采集绒毛膜绒毛、羊水、羊水染色体核型培养的细胞悬液或贴壁羊水细胞、脐静脉血用于 CMA 检测;如需进行父母家系及先证者检测验证,则主要采集家系及先证者的外周血进行检测;应用于反复习惯性自然流产病因分析,主要采集流产绒毛、胎儿组织(皮肤、肌肉等)进行 CMA 检测;CMA 检测实验室应对不同类型的标本有采集、处理和储存的标准操作文件,确保标本可以满足检测需要。

(二)标本采集

采集标本过程应严格按照卫生部《微生物和生物医学实验室生物安全通用准则》要求,做好生物防护,使用一次性无菌容器及消毒的手术器械以避免

样品污染,同时保护实验人员的操作安全^[5]。不同标本采集要求如下。

1. 血液标本:外周血和脐血标本的采集,须注意抗凝剂的选择,一般 CMA 项目建议使用 EDTA 抗凝采血管,采样时轻轻颠倒混匀采血管数次,以确保血液充分抗凝,避免溶血和血凝块,采样量 2~5 ml,用于基因组 DNA(genomic DNA, gDNA)提取,2~8℃下可保存 3~5 d。

2. 绒毛标本:绒毛采集,一次活检取样需 20 mg 左右,用于染色体核型分析(约 10 mg)和 CMA 检测(约 5 mg),取材后使用生理盐水进行充分洗涤,于显微镜下分离蜕膜和血凝块。大多数情况下,绒毛标本无需培养可直接进行 gDNA 提取。

3. 羊水标本:羊水采集,一次抽取羊水量 25~35 ml,用于染色体核型分析(约 20 ml)和 CMA 检测(约 10 ml)。羊水采集时为避免母源污染,最初的 1~2 ml 弃去并更换注射器。羊水标本要求新鲜、清亮无浑浊、无胎粪、无凝块、无母血污染(血性羊水),可疑母源污染的羊水标本需进行羊水细胞培养,待羊水细胞贴壁后,去除悬浮的红细胞,使用细胞刮或胰酶消化后取贴壁羊水细胞,生理盐水洗涤处理后,再用于 gDNA 提取。当羊水取材量不足以同时进行染色体核型分析和 CMA 检测时,可经过羊水细胞培养后,取传代细胞悬液或贴壁细胞,用于 gDNA 提取。

4. 流产组织标本:流产组织包括胎儿肌肉、皮肤组织,要求新鲜取材,不能使用福尔马林、酒精、丙酮等固定液固定过的标本。取样量为 10 mg 左右,首先用生理盐水漂洗两次,然后剪碎/切碎组织并置于离心管中,加入生理盐水后剧烈震荡混匀,离心,弃上清,用于 gDNA 提取。

5. 家系标本:涉及先证者检测及父母验证,建议家系标本的采集应在进行 CMA 检测的同一医疗机构完成,根据不同检测方法的需要选择对应的标本采集要求。

(三)标本转运

标本需注明唯一性编号(编码规则由各实验室制定)、患者姓名、检测目的和采样日期,如条件允许,建议尽快将标本转运至实验室进行预处理或保存。标本运送应符合相应的生物安全要求。当采样地点与检测实验室距离较短,标本可由专人在常温下运送,长距离运送需在 2~8℃下保存通过医院专人或物流运抵实验室,并有标本递送接收登记记录表,核对标本标识的姓名与检测申请单、知情同

意见书是否一致。

(四) 标本信息采集与录入

1. 临床信息采集: 临床咨询医生需要充分采集患者的临床症状、家族史等相关信息, 便于数据分析人员对 CMA 结果进行数据分析及致病性判读。

2. 临床信息再收集: 数据分析人员综合多个数据库中已报道的病例相关临床信息, 需要与临床咨询医生保持充分的沟通反馈, 用于完善该标本的临床信息再收集。

3. 标本相关信息包括但不限于以下内容: 患者姓名、出生日期、性别、种族/民族、家族史(相关家系人员遗传病史)、检测项目、相关临床检查及结果、采集日期、唯一性标识(应考虑到同一家系不同患者间的联系)、标本类型、送检医院和医生信息等。采集标本时和实验操作前均应进行信息复核。信息录入需及时、准确无误。实验室建立信息化管理系统, 用于标本信息的流转、实验流程规范、数据上传、报告审核及检测报告的生成, 实现 CMA 项目的信息化管理。

(五) 标本提取与保存

实验室收到标本后, 进行预处理并在合适的条件下短期储存。因不同标本类型提取的 gDNA 的性能特征可能不同, 应根据不同的 CMA 平台对标本的要求, 使用推荐的商品化基因组提取试剂盒进行 gDNA 提取。提取过程中, 需做到标本的正确标注和一一对应, 关键的转管操作, 应使用双人复核, 避免标本混淆。提取完成的 gDNA 标本, 可在 2~8℃ 下保存 3 d 或在 -70℃ 以下环境中长期保存。

(六) 标本的质量控制

1. 内源和外源抑制物: CMA 实验过程中, 需要进行 PCR 扩增, 某些临床特殊标本因涉及内源性(血红蛋白、乳铁蛋白、血红素及其代谢产物、尿素、离子、胆盐、多糖等)和外源性(手套滑石粉、标本容器或采样器材上含有的抑制物等)的 PCR 反应抑制物的存在, 可能会出现 PCR 扩增抑制的现象, 不能获得检测结果, 这种情况并非 CMA 技术的缺点, 而是由标本自身差异及外源因素导致。此时需要考虑其他不涉及 PCR 扩增的诊断技术进行检测或验证(如染色体核型技术、荧光原位杂交技术等)。

2. 嵌合体: 绒毛、羊水标本会存在嵌合体的情况, 可能导致染色体核型结果与 CMA 检测结果不一致。产生这种结果差异的原因, 一方面是绒毛标本可能存在限制性胎盘嵌合, 另一方面是母源污染、羊水细胞自身畸变以及体外培养引起的细胞畸

变等因素导致的假性嵌合体、嵌合比例降低或升高。目前只有具有 SNP 探针的 CMA 平台, 方能检测低比例嵌合体, 其检测能力受 SNP 探针覆盖范围及探针密度的影响。

3. 母源污染: 产前诊断的绒毛、羊水和流产组织, 存在母源污染的可能, 标本进行细胞培养后, 收获悬浮或贴壁的胎儿细胞, 可用于 CMA 实验检测。脐血标本也有可能受到母源污染。短串联重复序列分析(short tandem repeats, STRs)可用于母源污染的鉴定。各实验室应根据情况, 确定不影响 CMA 正常检测及结果分析的母源污染比例阈值。

4. 不合格标本拒收标准: 标本的验收是后续成功检测的关键。对拒收的标本需反馈拒收原因。以下情形的标本应拒收: (1) 标本采集不当: 标本量不足、未使用正确抗凝剂、标本存在溶血、凝血、标识不清、标本不新鲜(腐烂、发臭等)等; (2) 标本运输不当: 标本运输温度不对、标本容器破损或开盖等; (3) 标本 gDNA 浓度、纯度不佳; (4) 检测申请单内容不完整, 申请单与知情同意书信息不对应。对于标本量较少, 能满足单次检测用量但不足以满足标本复测和留存时, 可与临床科室、患者沟通后予以接收。

六、染色体微阵列分析实验质量控制

(一) 技术平台及试剂要求

CMA 平台的主设备和试剂, 均应优先选择中国食品药品监督管理局认可的产品。不含有 SNP 检测位点的 aCGH 能够检测染色体非整倍体异常和染色体微小拷贝数变异, 但不能检测单亲二倍体(uniparental disomy, UPD)、杂合性缺失(loss of heterozygosity, LOH)、平衡重排(易位、倒位)、三倍体和低比例的嵌合体^[6-8]; SNP array 除可检测染色体非整倍体异常和染色体微小拷贝数变异外, 还可检测 UPD、LOH、三倍体, 可靠地检测≥30% 的嵌合体及进行血缘关系远近分析^[9]。只含有 SNP 检测位点的 SNP array 偏向于检测含有常见 SNP 的某些基因组区段。同时含有 SNP 检测位点和非多态 CNV 位点的 SNP array 可提供更均匀的检测位点覆盖, 在检测敏感度、特异度和可靠性等方面有进一步的改善^[10-11]。总体而言, 染色体微阵列探针应均匀覆盖每条染色体, 在关键致病基因区域探针加密覆盖。如涉及父母家系及先证者需使用染色体微阵列分析进行检测验证的, 需优先选择在同一 CMA 平台上选择相同的芯片完成检测, 利于家系数据的比对分析。

(二) 标准操作程序 (standard operating procedure, SOP)

1. 体系内容:建立包括人员、实验室设备/设施、试剂与耗材、标本接收与拒收的标准、检测与分析方法在内的 CMA 检测 SOP 文件体系,以保证检测各环节标准、有序地进行,确保检测结果的真实性、准确性和可重复性。

2. 编写及修改:SOP 文件及其相关记录表单的编写,应确保其准确性和可操作性,内容须包括检测的所有环节,做好记录。实验过程中应严格执行 SOP,不得擅自修改。

(三) 室内质量控制

1. 标本 gDNA 质量评价:标本 gDNA 质量是 CMA 检测成功与否的关键因素,应对其纯度、浓度、完整性或降解程度等进行评估。

核酸浓度及纯度:标本 gDNA 应使用微量紫外分光光度计进行核酸浓度和纯度的测定。外周血、脐血和新鲜组织标本 gDNA 的 A_{260}/A_{280} 通常为 1.8~2.0,羊水标本因其为多种胚层来源的脱落细胞,受其自身质量影响, A_{260}/A_{280} 通常为 1.7~2.1。标本核酸浓度通常均可达到 50 ng/ μ l 以上,但浓度低于 50 ng/ μ l 的高质量标本 gDNA 依旧可应用于后续的实验检测。

核酸的完整性:将标本 gDNA 与试剂盒自带的人类 gDNA 同时进行琼脂糖凝胶电泳,可对照判读核酸的完整性及片段大小。合格的标本 gDNA 在 1% 琼脂糖凝胶电泳检测后显示一条与标准 gDNA 大小接近的 DNA 主条带,没有显著的弥散降解条带。反复冻融会降解核酸,因此避免标本 gDNA 的反复冻融。

2. PCR 扩增、纯化、片段化产物质量评价:根据不同 CMA 平台的实验要求,各实验室应选择符合各自要求的基因组扩增试剂盒进行 PCR 扩增,对扩增产物进行纯化回收及质量评价(如琼脂糖凝胶电泳检测确定扩增片段大小是否集中在规定的范围内、阴性对照有无非特异性扩增或污染;产物纯化后核酸定量,浓度和纯度是否满足下一步实验要求)。如涉及片段化过程,可根据平台要求,进行片段化产物的质量评价(如片段化产物纯化回收;琼脂糖凝胶电泳检测确定片段化核酸条带大小,避免片段过大或过小不满足后续实验要求)。

3. 杂交、报告分子结合及洗涤质量控制:杂交炉需设定至指定的温度及转速提前运行,待其运行稳定后,将芯片置入杂交炉中进行杂交(杂交时长

根据技术平台具体要求为准)。微阵列报告分子结合及洗涤,建议使用自动化的标记及洗涤设备,用于实现操作的均一性和稳定性,有效提高检测的重复性。

4. 杂交、报告分子结合及洗涤质量控制(适用时):回收微阵列分析杂交前后的杂交液备用,如出现微阵列分析实验失败,可用于重复杂交新的微阵列芯片,排除上芯片前标本因素、人员实验操作、芯片洗涤染色等方面可能存在的问题。

5. 实验过程的标本追踪及对照设置:包括标本追踪、正常对照和阴性对照。

标本追踪:标本应具有编号、标识的唯一性,不同类型标本建议使用不同的编号规则以进一步区分,用于标本追踪,避免标本混淆。实验过程中应使用适当的对照品进行质控监测。

正常对照:实验过程中使用试剂盒自带的 gDNA 做为正常平行对照,实验时同时进行检测,监测提取、酶切、扩增、片段化环节的效率是否符合要求以确保其平行对比检测能力。

阴性对照:用核酸洗脱液或无核酸的纯水作为模板同时进行检测,以确保检测过程中没有外源 gDNA 污染或非特异性扩增;此外,根据实验特点,还应当适时采用标准分子量标准带、片段长度标准带等对照品进行质控。

6. 微阵列原始数据质量评价:针对扫描完成的微阵列图像,执行图像的视觉检查,检查探针混合物在整个阵列上杂交情况和芯片内质控探针信号情况,检查是否存在由于操作不当造成微阵列中存在气泡或微阵列封口不严造成的不均匀杂交。评估微阵列数据分析软件计算出的质量控制数据、微阵列 log₂ 比率图的波动情况及 SNP 微阵列 SNP 分型成功率 Call Rate 值,以确定检测结果是否满足下一步分析要求。根据不同 CMA 平台和标本类型差异,确定进行最终数据解释的最低质量控制要求^[10-11]。

以上各个质量控制步骤中如出现异常或失败,实验室应有应对措施或备选方案,并进行质量持续改进。对涉及不同标本类型、实验人员、试剂批号等方面的变量因素,可每季度或半年对 CMA 实验质量情况进行实验质量波动性分析,形成数据分析报告,提出改进建议。

(四) 室间质量评价

CMA 项目需根据卫生部临床检验中心和各省级产前诊断中心的要求,结合实际情况参加实验室

间比对计划(室间质量评价计划或能力验证计划),完成检测结果及相关数据上报。

1. 替代评估实验:当尚无实验室间比对计划时,可以通过与其他实验室(如已获认可的实验室或使用相同检测平台方法的实验室)以比对的方式,进行替代评估实验,以评估实验室检测质量,确定检测结果的可接受性。

2. 替代评估实验原则:进行替代评估实验,优先选择与待评估实验的机构同级别或更高级别、物流可以尽快到达的医疗机构临床检测实验室进行,必须选择相同的CMA平台和微阵列芯片、分析相同的标本进行比对实验;比对频率,每年至少进行1次,每次至少5个标本(包括正常、异常的标本),判定标准应具有 $\geq 80\%$ 的结果符合要求。

3. 比对实验结果分析:实验室应及时对比对实验结果进行分析和总结,如比对结果存在不符合,应进行原因分析,采取相应的纠正及预防措施,以保证实验室检测结果的准确和可靠。

4. 平台更换及更新:当实验室更换不同的CMA平台或同类型平台设备更新时,建议对已知异常标本与其他同平台的实验室进行比对验证实验。

(五)数据分析

实验室应根据产前、产后标本,同种芯片类型,始终使用一种算法和参数。染色体微阵列数据分析及报告审核人员应熟悉处理数据的算法、软件的原理、建立规范的数据分析标准及流程,熟练可用于解释CNV、UPD/LOH、嵌合体等变异的常见数据库,如生物医学文献数据库Pubmed(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)、加州大学圣克鲁兹分校(University of California-Santa Cruz, UCSC)数据库(<http://genome.ucsc.edu/>)、基因组变异数据库(Database of Genomic Variants, DGV)(<http://dgv.tcag.ca/dgv/app/home>)、人类亚微观结构基因组变异和疾病表型数据库(Database of Genomic Variation and Phenotype in Humans using Ensembl Resource, DECIPHER)(<https://decipher.sanger.ac.uk>)、在线人类孟德尔遗传(Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM)数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>)、临床变异ClinVar数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>)、临床基因组资源(Clinical Genome Resource, ClinGen)数据库(<https://www.clinicalgenome.org/>)、细胞遗传学芯片标准化联盟(International Standards for Cytogenomic Arrays,

ISCA)数据库(<http://dbsearch.clinicalgenome.org/search/>)、罕见病Unique数据库(<https://www.rarechromo.org/disorder-guides>)、基因印记GeneImprint数据库(<http://www.geneimprint.com>)、单亲二倍体UPD数据库(<http://upd-tl.com/upd.html>)、基因组寡核苷酸微阵列和SNP微阵列评估工具Genomic Oligoarray and SNP array evaluation tool(http://firefly.ccs.miami.edu/cgi-bin/ROH/ROH_analysis_tool.cgi)、基因评述GeneReviews(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>)、中文人类表型标准用语联盟(Chinese Human Phenotype Ontology Consortium, CHPO)(<http://www.chinahpo.org/index.html>)等将已报道的相关变异病例结合患者临床及家系信息,形成不同层级的致病性判断证据,进行患者染色体变异致病性的分类、临床意义判定以及患者的结果解释。实验室应建立本实验室检测的内部数据库,以确定患者群体特有的常见CNV和良性多态性变异,利于数据积累,同时提倡变异数据库(异常、正常及家系验证人群)的共享。实验室如遇到检测结果与临床检测目的无关的偶然性遗传学发现,应及时与申请医师、患者和患者家人进行沟通并说明情况。

(六)分析报告

1. 报告内容:CMA检测报告内容应包括患者信息(含家系信息)、临床信息、家族史或既往史、标本信息(标本唯一性标识、标本类型、采样时间、接收时间、报告时间等)、医师和实验室信息(申请医师姓名、实验室地址等)、页码、CMA平台类型及微阵列种类、探针密度、分析及报告阈值、数据分析软件及软件版本号、染色体变异的大小、染色体区带及基因组起止位置(注明人类参考基因组版本)、剂量效应、变异区域所包含的基因及其数目和主要致病基因,并明确标注变异的临床意义:致病性(pathogenic, P)、可能致病性(likely pathogenic, LP)、临床意义不明(variant of undetermined significance, VOUS)、可能良性(likely benign, LB)和良性(benign, B)。对于已有外显率报道的CNV可备注其外显率(标明文献来源),对于检出的已知综合征类等染色体遗传病,可在报告中阐述相应的致病机制及存在的临床表型等信息,供临床医生和患者及家属参考。报告中应清楚注明检测的局限性,具体报告内容可参考国外染色体微阵列临床应用指南和国内在产前诊断及儿科遗传病诊断应用的专家共识^[9, 12-23]。CMA检测报告应由符合资质的

人员进行检测及报告审核双签名。

2. 报告解读及建议: CMA 报告解读, 须在遗传咨询门诊或专科医生门诊由遗传咨询医师根据 CMA 报告内容, 结合患者及家系的全部临床信息、经济负担、个人意愿等给患者做好全面准确的解读, 评估预后及复发风险。根据需要, 建议选择适宜的技术平台(如染色体核型分析、荧光原位杂交、荧光定量 PCR、多重连接探针扩增、CMA 等)进行结果验证或家系验证, 进一步确定变异来源(新发或遗传), 提供检测后及再生育指导和建议。对于 CMA 报告阈值内未见异常的阴性检测结果, 也应充分做好结果解释及提供进一步检测的建议并做好随访工作。对所有存在问题或检测不一致的结果, 应综合考虑技术平台差异性和实验操作各环节影响因素进行分析, 通过重新采样、重复实验及其他检测技术手段进一步验证, 做出最终结果判定。

3. 报告周期及成功率: 实验室接收标本后 15 个工作日内, 90% 的标本应获得未经验证的 CMA 的初步检测报告, 如需同种检测技术进行家系验证或其他方法学验证, 最终报告周期则根据情况适当延后。实验室应周期性进行检测数据质量情况的回顾性分析, 监控检测成功率, 持续改进导致检测失败的问题环节。对检测失败的标本, 应当发放检测失败报告并注明原因。终止妊娠的操作须在遗传咨询基础上, 当事人知情选择的前提下实施。建议每年结合临床指征、家系情况, 对实验室已检标本数据进行至少一次的统计学分析, 形成数据分析报告, 明确各临床指征阳性检出率, 为后续临床应用开展提供参考及建议。

(七) 检测后标本及数据的储存及安全

实验室应记录并保存关于每个标本检测情况的充分信息。用于检测的标本 gDNA, 可在 -70 °C 保存, 保存时间不低于 5 年。对原始实验过程数据(核酸浓度测定文件、凝胶成像拍照结果文件、实验流程记录等)及最后的结果数据应进行标准化存储并定期进行安全备份, 数据保存应不少于 5 年, 以备复查。应记录数据分析所涉及的软件版本号, 数据库名称及查询时间。废物处理等应按照《临床实验室废物处理原则》等相关行业要求进行。

七、染色体微阵列分析检测随访

对产前胎儿及产后新生儿遗传病 CMA 检测对象进行随访, 尽可能了解胎儿发育情况、孕妇妊娠结局及新生儿生长发育及相关临床表型信息。要求总体随访率应 ≥ 90%, 对阳性检测结果和临床意

义不明的随访率应达 100%, 并将随访结果进行登记记录。获取流产、终止妊娠及产后临床表型异常新生儿的标本进行遗传学检测, 以进一步明确染色体变异和临床表型之间的关系。

(徐两蒲、黄海龙 执笔)

本共识专家组成员: 北京医院 国家老年医学中心 国家卫生健康委临床检验中心(王治国、杜雨轩); 福建省妇幼保健院 福建省产前诊断中心(徐两蒲、黄海龙); 内蒙古自治区妇幼保健院遗传优生科(王晓华); 河南省人民医院产前诊断中心(王莉); 湖北省妇幼保健院保健部(王维鹏); 浙江大学医学院附属儿童医院新生儿疾病筛查中心(曲一平); 青岛大学附属医院产前诊断中心(刘世国); 河北省保定市妇幼保健院遗传科(李伟); 浙江省宁波市妇女儿童医院(陈意振); 厦门市妇幼保健院产前诊断中心(周裕林); 吉林大学第一医院基因诊断中心(姜艳芳); 湖南省妇幼保健院医学遗传科(唐华); 上海交通大学第一人民医院产前诊断中心(陶炯); 江苏省徐州市妇幼保健院产前诊断中心(顾茂胜); 大连市妇幼保健院产前诊断中心(曹东华); 广东省梅州市妇幼保健计划生育服务中心(黄烁丹); 陕西省妇幼保健院 陕西省产前诊断中心(强荣)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 中华人民共和国卫生部令第 33 号. 产前诊断技术管理办法[S]. 北京, 2003.
- [2] 卫生部办公厅. 卫办医政发[2010]194 号. 医疗机构临床基因扩增检验实验室管理办法[S]. 北京, 2010.
- [3] 卫生部办公厅. 基因芯片诊断技术管理规范(试行)[J]. 中国药房, 2010,(12):1143-1143.
- [4] 中国实验室国家认可委员会. GB 19489-2008 实验室生物安全通用要求[S]. 北京, 2008.
- [5] 卫生部政策法规司. WS 233-2002 微生物和生物医学实验室生物安全通用准则[S]. 北京, 2002.
- [6] Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al. Consensus statement: Chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies[J]. Am J Hum Genet, 2010, 86(5): 749-764. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.04.006>.
- [7] Hillman SC, McMullan DJ, Hall G, et al. Use of prenatal chromosomal microarray: prospective cohort study and systematic review and meta-analysis[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2013, 41(6): 610-620. DOI: 10.1002/uog.12464.
- [8] Wapner RJ, Marthín CL, Lery B, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis[J]. N Engl J Med, 2012, 367: 2175-2184. DOI: 10.1056/NEJMoal203382.
- [9] 染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用协作组. 染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(8): 570-572. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2014.08.002.
- [10] Duncan AM, Chodirker B. Use of array genomic hybridization

- technology in constitutional genetic diagnosis in Canada [J]. Paediatr Child Health, 2011, 16(4): 211-212. DOI: 10.1093/pch/16.4.211.
- [11] Webb BD, Scharf RJ, Spear EA, et al. Evaluation of the Affymetrix CytoScan® Dx Assay for developmental delay[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2015, 15 (2): 185-192. DOI: 10.1586/14737159.2015.975213.
- [12] Shaffer LG, Dabell MP, Fisher AJ, et al. Experience with microarray-based comparative genomic hybridization for prenatal diagnosis in over 5000 pregnancies[J]. Prenat Diagn, 2012, 32(10): 976-985. DOI: 10.1002/pd.3945.
- [13] Baldwin El, Lee JY, Blake DM, et al. Enhanced detection of clinically relevant genomic imbalances using a targeted plus whole genome oligonucleotide microarray[J]. Genet Med, 2008, 10(6): 415-429. DOI: 10.1097/GIM.0b013e318177015e.
- [14] Shaffer LG, Dosenfeld JA, Dabell MP, et al. Detection rates of clinically significant genomic alterations by microarray analysis for specific anomalies detected by ultrasound[J]. Prenat Diagn, 2012, 32(10): 986-995. DOI: 10.1002/pd.3943.
- [15] American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG Committee Opinion No. 446: Array comparative genomic hybridization in prenatal diagnosis[J]. Obstet Gynecol, 2009, 114(5): 1161-1163. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181c33cad.
- [16] Manning M, Hudgins L. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities[J]. Genet Med, 2010, 12(12): 742-745. DOI: 10.1097 / GIM.0b013e3181f8baad.
- [17] Dawson AJ, Chernos J, McGowan J, et al. CCMG guidelines: prenatal and postnatal diagnostic testing for uniparental disomy[J]. Clin Genet, 2011, 79(2): 118-124. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2010.01547.x.
- [18] Palmer EE, Peters GB, Mowat D. Chromosome microarray in Australia: a guide for paediatricians[J]. J paediatr Child Health, 2012, 48(2): E59-67. DOI: 10.1111 / j. 1440-1754. 2011.02081.x.
- [19] Cooley LD, Lebo M, Li MM, et al. American College of Medical Genetics and Genomics technical standards and guidelines: microarray analysis for chromosome abnormalities in neoplastic disorders[J]. Genet Med, 2013, 15(6): 484-494. DOI: 10.1038/gim.2013.49.
- [20] American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. Committee Opinion No. 581: the use of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis[J]. Obstet Gynecol, 2013, 122(126): 1374-1377. DOI: 10.1097/01.AOG.0000438962.16108.d1.
- [21] 中国医师协会医学遗传学分会, 中国医师协会青春期医学专业委员会临床遗传学组, 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 染色体基因组芯片在儿科遗传病的临床应用专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(6): 410-413. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.06.004.
- [22] Armour CM, Dougan SD, Brock JA, et al. Practice guideline: joint CCMG-SOGC recommendations for the use of chromosomal microarray analysis for prenatal diagnosis and assessment of fetal loss in Canada. [J]. J Med Genet, 2018, 55 (4): 215-221. DOI: 10.1136/jmedgenet-2017-105013.
- [23] 中国医师协会检验医师分会分子诊断专家委员会. 临床基因检验诊断报告模式专家共识[J]. 中华医学杂志, 2016, 96 (14): 1087-1090. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491. 2016. 14.005.

(收稿日期:2019-04-01)

(本文编辑:武昱)

·学界与业内新动态·

2019 年新疆医学会检验专业委员会学术年会在乌鲁木齐市召开

2019 年 8 月 8 至 10 日,新疆医学会检验专业委员会学术年会暨检验新技术新进展研讨班在乌鲁木齐市成功举办。本次会议由新疆医学会、新疆医学会检验专业委员会主办,新疆维吾尔自治区人民医院承办。新疆医学会检验专业委员会全体委员、青年委员及全疆各地州市级医疗机构共计 200 余人参会。

新疆人民医院临检中心主任、新疆医学会检验专业委员会主任委员王昌敏教授主持开幕式,新疆人民医院党委书记于爱平,山东大学第二医院院长、中华医学会检验医学分会候任主任委员王传新,新疆医管中心书记、副主任、新疆医学会常务副会长兼秘书长铁梅,出席开幕式并致辞。

会议设置一个主会场,天山、天河和亚心之都三个分会场,来自解放军总医院丛玉隆教授,山东大学第二医院王传新院长,浙江大学医学院附属邵逸夫医院谢鑫友副院长,国

家卫健委临检中心王治国副主任,以及上海复旦大学、山东齐鲁医院、江苏省人民医院、四川大学华西医院、西安交通大学一附院、广东省中医院等全国 20 多个省市的知名检验专家就医改与检验科建设、大数据分析检验医学、新型标志物外泌体分子检测与肿瘤、质谱检测的临床应用、实验室检测新进展等 30 余个专题进行精彩报告。会议期间 2019 年新疆医学会检验专业委员会、青委会全体委员会议,及优秀论文颁奖、演讲比赛预赛同步进行。

在王昌敏主任委员带领下,新疆医学会检验专业委员会全体委员精心筹划和举行的此次会议为新疆检验同仁们带来了一场精彩的知识盛宴的同时也为加强地区间的交流与合作,进一步提升新疆地区的诊疗和学术水平,提高新疆人民健康水平做出了贡献。

新疆医学会检验专业委员会