**产前诊断检测项目介绍与技术规格需求**

一、项目名称

产前诊断医学检测服务。

二、服务期限

自合同签订之日起3年或采购金额达到预算金额960万元时止。

三 、项目概况

“产前诊断医学检测服务”项目包含全基因组拷贝数变异检测（CNV-seq）、医学全外显子组测序（WES）、单基因遗传病携带者筛查、临床全基因组检测（WGS）等，是产前诊断中心对胎儿疾病进行实验室诊断常用的检测项目。

四、资质要求

1、需要拥有国家规定的第三方检验检测资质，临床基因扩增实验室资质。

2、实验室硬件与人员条件符合相关标准，具备PCR扩增等从业证书。

3、检测服务的关键仪器和试剂具有医疗器械许可资质等。

4、定期参加ISO15189认证以及国家临检中心开展的室间质评认证等。

五、医学检测服务项目技术简要参数

提供以下检测服务项目（同一检测服务项目需根据检测范围不同、单人或家系检测样本数不同、检测周期不同等设置具体子项供患者选择）。

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **检测服务项目** | **技术原理** | **样本类型** | **价格（元）** | **检测周期** | **备注** |
| 染色体CNV检测 | 高通量测序 | 羊水、绒毛、脐带血、组织、外周血 | 低于3000/人 | 低于20天 | 1、产前样本需提供母源污染鉴定  2、可检测100kb以上CNV |
| 临床全外显子检测 | 高通量测序 | 羊水、绒毛、脐带血、组织、外周血 | 低于5000/人 | 低于30天 | 1、产前样本需提供母源污染鉴定  2、可提供家系（多人）检测与一代测序验证突变服务 |
| 临床全外显子组检测（加急） | 高通量测序 | 羊水、绒毛、脐带血、组织、外周血 | 低于5000/人 | 低于15天 | 1、产前样本需提供母源污染鉴定  2、更短检测周期 |
| 单基因遗传病扩展性携带者筛查 | 高通量测序 | 组织、外周血 | 低于5000/人 | 低于20天 | 设置多种单基因检测套餐（根据检测疾病数量定价）供患者选择 |
| 临床全基因组检测 | 高通量测序 | 羊水、绒毛、脐带血、组织、外周血 | 低于10000/人 | 低于30天 | 1、产前样本需提供母源污染鉴定  2、可提供家系（多人）检测与一代测序验证突变服务 |
| Sanger验证 | Sanger测序 | 羊水、绒毛、脐带血、组织、外周血 | 低于500/人 | 低于30天 | 1、针对高通量测序报告检出阳性位点结果进行验证 |
| CNV验证 | CNV验证 | 羊水、绒毛、脐带血、组织、外周血 | 低于1500/人 | 低于30天 | 1、针对高通量测序报告检出阳性位点结果进行验证 |
| 夫妻指定表型基因检测 | 目标区域捕获和高通量测序 | 组织、外周血 | 低于6500/人 | 低于30天 | 1、可提供一代测序验证突变服务 |
| 指定基因检测 | 芯片捕获高通量测序 | 组织、外周血 | 低于3500/人 | 低于30天 | 1、可提供一代测序验证突变服务 |
| 产前样本单病母源污染排查检测 | STR 技术 | 羊水、绒毛、脐带血、外周血 | 低于500/人 | 低于7天 |  |
| 多种单基因病无创产前检测 | 分子标签建库、目标区域捕获-高通量测序技术 | 外周血 | 低于3000/人 | 低于30天 |  |

六、医学检测服务项目技术具体需满足参数与条件

（一）**染色体CNV检测-100Kplus**

1.检测内容：三倍体、23对染色体非整倍体、100K以上的缺失重复、宫内目标病原感染检测。

2.检测方法：高通量测序技术。

3.样本类型：流产组织、绒毛、羊水、脐带血、外周血等。

4.报告周期：收到样本7个自然日内。

5.数据量：平均有效数据量≥35M。

▲6. 具备染色体非整倍体和片段缺失检测试剂盒注册证，可用于羊水样本中13、18、21、X和Y染色体非整倍体及染色体4p16.3、染色体5p15.2-5p、染色体7q11.23、染色体15q11-q13等区域的缺失情况。

▲7. 具备染色体非整倍体和片段缺失检测软件注册证，可用于13、18、21、性染色体非整倍体及染色体4p16.3、染色体5p15.2-5p、染色体7q11.23、染色体15q11-q13等区域的数据分析（提供注册证）。

（二）**临床全外显子组检测（单人）**

1. 检测范围：一次性检测人类基因组中2万多个基因的外显子突变及外显子相邻20bp的内含子区中的点突变（检测准确率为99%以上）、小的缺失插入突变（20bp以内）（检测准确率为99%以上），以及外显子水平的缺失重复变异。

2. 可同时检测线粒体基因组上的不少于150个点突变和20bp以内插入缺失变异。

3. 可额外检测ClinVar及 HGMD 数据库记录致病的内含子区变异。

4. 可提示与受检者表型相关的其它变异类型，包括大片段的基因组拷贝数变异、染色体非整倍体、三倍体、杂合性缺失（LOH，区间 ≥5Mb），及部分动态突变。

5.样本类型：外周血、羊水、脐带血、流产组织、唾液、DNA等。

6.检测方法：目标区域捕获和高通量测序技术。

7.报告周期：样本中心收到合格样本25个自然日。

8性能参数：外显子捕获探针不低于42M，测序数据量不小于15 G，基因组比对率>99%；数据重复率<8%；去重前深度≥ 200X；全外显子组区域覆盖度≥ 99.5%、20X覆盖度≥ 98.5%、30X覆盖度≥98%；捕获效率>65%；线粒体平均深度 ≥ 2000X。

**（三）临床全外显子组检测（Trio）**

1. 检测范围：一次性检测人类基因组中2万多个基因的外显子突变及外显子相邻20bp的内含子区中的点突变（检测准确率为99%以上）、小的缺失插入突变（20bp以内）（检测准确率为99%以上），以及外显子水平的缺失重复变异。

2. 可同时检测线粒体基因组上的不少于150个点突变和20bp以内插入缺失变异。

3. 可额外检测ClinVar及 HGMD 数据库记录致病的内含子区变异。

4. 可提示与受检者表型相关的其它变异类型，包括大片段的基因组拷贝数变异、染色体非整倍体、三倍体、杂合性缺失（LOH，区间 ≥5Mb），及部分动态突变。5.样本类型：外周血、羊水、脐带血、流产组织、唾液、DNA等。

6.检测方法：目标区域捕获和高通量测序技术。

7.报告周期：样本中心收到合格样本25个自然日。

8性能参数：外显子捕获探针不低于42M，测序数据量不小于15 G，基因组比对率>99%；数据重复率<8%；去重前深度≥ 200X；全外显子组区域覆盖度≥ 99.5%、20X覆盖度≥ 98.5%、30X覆盖度≥98%；捕获效率>65%；线粒体平均深度 ≥ 2000X。

**（四）临床全外显子组检测（四人）**

1. 检测范围：一次性检测人类基因组中2万多个基因的外显子突变及外显子相邻20bp的内含子区中的点突变（检测准确率为99%以上）、小的缺失插入突变（20bp以内）（检测准确率为99%以上），以及外显子水平的缺失重复变异。

2. 可同时检测线粒体基因组上的不少于150个点突变和20bp以内插入缺失变异。

3. 可额外检测ClinVar及 HGMD 数据库记录致病的内含子区变异。

4. 可提示与受检者表型相关的其它变异类型，包括大片段的基因组拷贝数变异、染色体非整倍体、三倍体、杂合性缺失（LOH，区间 ≥5Mb），及部分动态突变。

5.样本类型：外周血、羊水、脐带血、流产组织、唾液、DNA等。

6.检测方法：目标区域捕获和高通量测序技术。

7.报告周期：样本中心收到合格样本25个自然日。

8性能参数：外显子捕获探针不低于42M，测序数据量不小于15 G，基因组比对率>99%；数据重复率<8%；去重前深度≥ 200X；全外显子组区域覆盖度≥ 99.5%、20X覆盖度≥ 98.5%、30X覆盖度≥98%；捕获效率>65%；线粒体平均深度 ≥ 2000X。

**（五）临床全外显子组检测-家系（VIP）**

1. 检测范围：一次性检测人类基因组中2万多个基因的外显子突变及外显子相邻20bp的内含子区中的点突变（检测准确率为99%以上）、小的缺失插入突变（20bp以内）（检测准确率为99%以上），以及外显子水平的缺失重复变异。

2. 可同时检测线粒体基因组上的不少于150个点突变和20bp以内插入缺失变异。

3. 可额外检测ClinVar及 HGMD 数据库记录致病的内含子区变异。

4. 可提示与受检者表型相关的其它变异类型，包括大片段的基因组拷贝数变异、染色体非整倍体、三倍体、杂合性缺失（LOH，区间 ≥5Mb），及部分动态突变。

5.样本类型：外周血、羊水、脐带血、流产组织、唾液、DNA等。

6.检测方法：目标区域捕获和高通量测序技术。

7.报告周期：样本中心收到合格样本15个自然日。

8性能参数：外显子捕获探针不低于42M，测序数据量不小于15 G，基因组比对率>99%；数据重复率<8%；去重前深度≥ 200X；全外显子组区域覆盖度≥ 99.5%、20X覆盖度≥ 98.5%、30X覆盖度≥98%；捕获效率>65%；线粒体平均深度 ≥ 2000X。

**（六）单基因遗传病扩展性携带者筛查40-50种**

1. 检测范围：40-50种，包含常见的进行性假肥大性肌营养不良（DMD）、脊肌萎缩症（SMA）及糖原累积病II型等遗传病

2.检测方法：目标区域捕获及高通量测序技术。

3.检测样本类型：外周血、DNA、唾液。

4. 检测位点均需参照ACMG解读指南规则判定为致病性或疑似致病性。

▲5.能检测常见的CNV变异类型，包括进行性假肥大性肌营养不良DMD基因连续2个外显子及以上的缺失/重复、脊髓性肌肉萎缩症SMN1基因7号外显子缺失、地中海贫血HBA1/HBA2基因的常见5种大片段缺失（-SEA、-α3.7、-α4.2、FIL、THAI）和地中海贫血HBB基因的常见3种大片段缺失（SEA-HPFH、Chinese等）；并能提供证明以上CNV检测的性能报告书，与金标准相比灵敏度特异性数据不低于99%（此参数须提供技术支持资料）。

6.对NGS分析CNV流程中结果为阳性或灰区的样本提供金标准MLPA、Gap-PCR等方法的二次验证（此参数须提供技术支持资料）。

▲7. 用于检测服务的基因测序仪具有NMPA认证（属于国械注准），在临床上用于对来源于人体样本的脱氧核糖核酸（DNA）和核糖核酸（RNA）进行测序，以检测基因序列。（此参数须提供技术支持资料）。

▲8. 使用国产化测序平台，且测序平台被入选优秀国产医疗设备产品目录。9.报告周期：收到合格样本15个工作日内。

10.检测报告需完全符合《临床单基因遗传病基因检测报告规范》（标准编号T/SZGIA 4-2018）。

11.检测报告需包含所检测疾病的剩余风险相关信息。

▲12. 有牵头或参与国内已发表的携带者筛查专家共识。（若投标人为子公司的，可提供所属集团公司的佐证材料；若投标人为代理商的，可提供厂家的佐证材料）。

13. 具有丰富的项目经验，已完成单基因遗传病携带者筛查检测样本量超过20万例，需提供公开发表的证明材料。（若投标人为子公司的，可提供所属集团公司的佐证材料；若投标人为代理商的，可提供厂家的佐证材料）。

**（七）单基因遗传病扩展性携带者筛查100-200种**

1.检测病种数：100-200种包含常见的进行性假肥大性肌营养不良（DMD）、脊肌萎缩症（SMA）和地中海贫血等遗传病。

2.检测方法：目标区域捕获及高通量测序技术。

3.检测样本类型：外周血、DNA、唾液。

4.能检测常见的CNV变异类型，包括进行性假肥大性肌营养不良DMD基因连续2个外显子及以上的缺失/重复、脊髓性肌肉萎缩症SMN1基因7号外显子缺失、地中海贫血HBA1/HBA2基因的常见5种大片段缺失（-SEA、-α3.7、-α4.2、FIL、THAI）和地中海贫血HBB基因的常见3种大片段缺失（SEA-HPFH、Chinese等）；并能提供证明以上CNV检测的性能报告书，与金标准相比灵敏度特异性数据不低于99%。

▲5.检测报告需包含所检测疾病的剩余风险相关信息（此参数须提供技术支持资料）。

**（八）单基因遗传病扩展性携带者筛查1000-2000种**

▲1.检测病种数：1000-2000种，可提供明确的疾病及基因列表，包含常见的进行性假肥大性肌营养不良（DMD）、脊肌萎缩症（SMA）和地中海贫血等遗传病。

2.检测方法：目标区域捕获及高通量测序技术。

3.检测样本类型：外周血、DNA、唾液。

▲4.能检测常见的CNV变异类型，包括进行性假肥大性肌营养不良DMD基因连续2个外显子及以上的缺失/重复、脊髓性肌肉萎缩症SMN1基因7号外显子缺失、地中海贫血HBA1/HBA2基因的常见大片段缺失（如--SEA、-α3.7、-α4.2、Chinese、SEA-HPFH、FIL、THAI等大片段缺失）、捕获区域范围内的其他可能的罕见大片段缺失及fusiongene；并能提供证明以上CNV检测的性能报告书，与金标准相比灵敏度特异性数据不低于99%。

5.报告周期：样本中心收到合格样本20个工作日内。

6. 检测报告需包含所检测疾病的剩余风险相关信息。

**（九）临床全基因组检测（单人）**

1.检测范围：一次性检测人类基因组30亿碱基对(覆盖度＞95%)，其中包含人类2万多个基因上的外显子及内含子区变异（包括点突变、20bp以内插入缺失），可检测染色体非整倍体变异；外显子水平的拷贝数变异及30kb以上的大片段缺失/重复变异。可检测人类基因组致病变异包括染色体数目异常（三倍体和非整倍体）、≥30kb的染色体微缺失微重复变异，可提示≥5 Mb的杂合性缺失；并解读OMIM数据库中致病机理明确的5800多种疾病。

▲2.可拓展分析倒位、易位型染色体结构异常，可扩展分析动态突变疾病。（此参数须提供技术支持资料）；

▲3.可一次性检测线粒体全基因组变异，分析点突变和20bp以内插入缺失变异（此参数须提供技术支持资料）。

4.样本类型：外周血、脐带血、组织、DNA、唾液。

5.检测方法：高通量测序技术。

6.报告周期：样本中心收到合格样本30个自然日。

7.质控标准：有效深度≥40X，20X覆盖度≥95%，Q20≥90%,Q30≥85%，测序数据量不小于120G。

▲8.解读软件可承接其它测序平台数据的数据解析（支持双平台的vcf·数据分析、解读、报告）（此参数须提供技术支持资料）。

**（十）临床全基因组检测-家系**

1.检测范围：一次性检测人类基因组30亿碱基对(覆盖度＞95%)，其中包含人类2万多个基因上的外显子及内含子区变异（包括点突变、20bp以内插入缺失），可检测染色体非整倍体变异；外显子水平的拷贝数变异及30kb以上的大片段缺失/重复变异。可检测人类基因组致病变异包括染色体数目异常（三倍体和非整倍体）、≥30kb的染色体微缺失微重复变异，可提示≥5 Mb的杂合性缺失；并解读OMIM数据库中致病机理明确的5800多种疾病。

▲2.可拓展分析倒位、易位型染色体结构异常，可扩展分析动态突变疾病。（此参数须提供技术支持资料）；

▲3.可一次性检测线粒体全基因组变异，分析点突变和20bp以内插入缺失变异（此参数须提供技术支持资料）。

4.针对产前样本可检测病原微生物感染（此参数须提供技术支持资料）。

5.样本类型：外周血、羊水、脐带血、组织、DNA、唾液。

6.检测方法：高通量测序技术。

7.报告周期：样本中心收到合格样本30个自然日。

8.质控标准：有效深度≥40X，20X覆盖度≥95%，Q20≥90%,Q30≥85%，测序数据量不小于120G。

9.解读软件可承接其它测序平台数据的数据解析（支持双平台的vcf·数据分析、解读、报告）（此参数须提供技术支持资料）。

**（十一）临床全基因组检测-VIP**

1.检测范围：一次性检测人类基因组30亿碱基对(覆盖度＞95%)，其中包含人类2万多个基因上的外显子及内含子区变异（包括点突变、20bp以内插入缺失），可检测染色体非整倍体变异；外显子水平的拷贝数变异及30kb以上的大片段缺失/重复变异。可检测人类基因组致病变异包括染色体数目异常（三倍体和非整倍体）、≥30kb的染色体微缺失微重复变异，可提示≥5 Mb的杂合性缺失；并解读OMIM数据库中致病机理明确的5800多种疾病。

▲2.可拓展分析倒位、易位型染色体结构异常，可扩展分析动态突变疾病。（此参数须提供技术支持资料）；

▲3.可一次性检测线粒体全基因组变异，分析点突变和20bp以内插入缺失变异（此参数须提供技术支持资料）。

5.针对产前样本可检测病原微生物感染（此参数须提供技术支持资料）。

6.样本类型：外周血、羊水、脐带血、组织、DNA、唾液。

7.检测方法：高通量测序技术。

8.报告周期：样本中心收到合格样本30个自然日内。

9.质控标准：有效深度≥40X，20X覆盖度≥95%，Q20≥90%,Q30≥85%，测序数据量不小于120G。

10.解读软件可承接其它测序平台数据的数据解析（支持双平台的vcf·数据分析、解读、报告）（此参数须提供技术支持资料）。

## （十二）Sanger验证产品

* + - 1. 检测范围：针对高通量测序报告检出阳性SNV/INDEL位点结果进行Sanger测序。
      2. 样本类型：外周血、基因组DNA、产前绒毛、羊水等。
      3. 检测方法：Sanger测序。
      4. 报告周期：收到合格样本15个工作日。

## （十三）CNV验证

1.检测范围：针对高通量测序报告检出目标位点开展QPCR检测，主要用于高通量检测结果的二次验证工作。

2.样本类型：外周血、基因组DNA、产前绒毛、羊水等。

3.检测方法：QPCR。

4.报告周期：样本中心收到合格样本15个工作日。

## （十四）夫妻指定表型基因检测

* + - 1. 检测范围：针对生育过患儿的表型正常夫妻进行患儿指定表型相关致病基因进行全外显子组突变及外显子相邻20 bp的内含子区中的点突变（检测准确率为99%以上）、小的缺失插入突变（20bp以内）（检测准确率为99%以上），以及外显子水平的缺失重复变异进行检测报告。
      2. 样本类型：外周血、基因组DNA等。
      3. 检测方法：目标区域捕获和高通量测序技术。
      4. 报告周期：收到合格样本25个自然日。

## （十五）指定基因检测

* + - 1. 检测范围：针对受检者指定全外检测范围内任意≤10个的基因进行外显子突变及外显子相邻20bp的内含子区中的点突变（检测准确率为99%以上）、小的缺失插入突变（20bp以内）（检测准确率为99%以上），以及外显子水平的缺失重复变异进行检测报告，用于对正常人或患者的检测。
      2. 样本类型：外周血、基因组DNA等。
      3. 检测方法：芯片捕获高通量测序。
      4. 报告周期：收到合格样本25个自然日。

（十六）产前样本单病母源污染排查检测

1. 检测内容：对胎儿样本及母亲血液进行检测，以判断胎儿样本中是否有混入母源 DNA 污染。
2. 样本类型：外周血、产前绒毛、羊水等。
3. 检测方法：STR 技术
4. 报告周期：收到合格样本5个工作日。

**（十七）多种单基因病无创产前检测**

1．检测内容：可针对200种以上显性单基因病进行检测，检测基因数不低于150个。

2．▲检测技术：采用分子标签建库、目标区域捕获-高通量测序技术，可检测目标区域基因的编码区及其上下游30bp。

3．检测范围：可检测目标区域基因编码区及其上下游30bp（变异类型包括点突变、5bp以内插入缺失）。

4．测序深度：平均测序深度不低于800X。

5．报告周期：15个工作日

6．▲具有较好的科研能力，胎儿无创单基因病检测项目发表论文20篇以上，需提供文章清单。（若投标人为子公司的，可提供所属集团公司的佐证材料；若投标人为代理商的，可提供厂家的佐证材料）。

五、产前诊断检测服务提供方需满足以下技术和服务需求

1、承担样品运输接收，实验进展跟进和检测结果反馈等具体工作，保证检测服务的真实性和检测质量。需提供每天至少2次上门收取标本的服务。

2. 提供冷链物流服务，确保标本运输过程的安全及有效，自有冷链物流队伍者优先；

3.需提供实验室双向系统对接服务，标本数据和结果双向传输。检测报告按照双方约定的出报告时间出具。样品信息单经服务商确认无误、样品检测合格。

4、负责本医学检测项目宣传材料和支撑文件材料（如送检单、知情同意书等）的设计、印刷等工作。

5、对于检测服务涉及的患者个人信息及检测数据保密。

六、结果报告要求

在完成本合同约定的工作后，以PDF或者电子邮件方式发送结果报告给甲方，说明项目完成情况。

七、付款方式

合同签订后，服务商根据采购人的样本进行检测，检测费用每月据实凭发票进行结算。