



UPWARDS

中央专项彩票公益金支持罕见病诊疗水平能力提升项目
Peking Union Medical College Hospital - Public Welfare - Project for Rare Disease Service Improvement

中央专项彩票公益金支持罕见病 诊疗水平能力提升项目 全外显子组分子遗传检测报告

全外显子组分子遗传检测报告

样本信息：

姓名：王宏创	性别：男	样本类型：全血	出生日期：2006-02-11
采样日期：2025-10-18	接收日期：2025-10-22	送检科室：/	送检医生：郝万晓
样本编号：130U127503	送检单位：山东第一医科大学附属省立医院(山东省立医院)	报告日期：2025-11-07	

家系信息：

姓名：	样本编号：	家系关系	临床诊断 / 临床表现
王宏创	130U127503	先证者	① 发病年龄：NA；②综合临床描述：双腿肌张力异常 10 余年，出生时难产，从小双腿肌张力高，步行呈剪刀样，随年龄增长逐渐加重。家族史：其母、大舅 40 岁后出现步行双腿难以提起，下蹲后无法自行站立，二舅从小就肌张力高，20 岁时加重，出现双腿肌张力增高。重点诊断方向：DMD？LGMD？；③既往史：NA；④家族史：有；⑤父母是否近亲结婚：否；⑥重点诊断方向：NA/NA
刘殿美	130U127507	外婆	疑似患者；双下肢轻微，逐渐加重，走路拄拐，走不了长路
王本才	130U127505	父亲	表现正常人群；/
王玉华	130U127504	母亲	疑似患者；40 岁后出现步行双腿难以提起，下蹲后无法自行站立
王冬凡	130U127506	姐姐	表现正常人群；/

检测项目: 全外显子组测序-三人以上家系

- 检测技术：对受检者基因组 DNA 进行全外显子捕获和测序 / 全基因组测序
- 分析内容：基于二代测序数据进行单核苷酸变异、小片段插入缺失变异和大片段拷贝数变异分析等

临床表型分析辅助信息

本检测分析过程中依据临床提供的受检者表型信息，选用了以下人类表型标准术语（Human Phenotype Ontology, HPO）和/或在线孟德尔遗传（Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM）术语以筛选合适候选致病相关基因进行分析：

HP:0001276 Hypertonia(肌张力增高);HP:0001332 Dystonia(肌张力障碍);HP:0003560 Muscular dystrophy(肌营养不良);HP:0003808 Abnormal muscle tone(肌张力异常);HP:0006785 Limb-girdle muscular dystrophy(肢带型肌营养不良症);HP:0006895 Lower limb hypertonia(下肢肌张力增高);HP:0012407 Scissor gait(剪刀步态)

综合检测结论：未检测到可以解释受检者表型的变异。

各项检测结果概述：

检测内容	分项检测结果
核基因组单核苷酸变异及小片段插入缺失变异(SNV/Indel)	本次检测未检出与患者表型相关的变异。
拷贝数变异 (CNV)	本次检测未检出与患者表型相关的变异。
杂合性缺失变异 (LOH)	未检测到可以解释受检者表型的变异。

结构变异 (SV)	未检测到可以解释受检者表型的变异。
线粒体单核苷酸变异及小片段插入缺失变异(SNV/Indel)	未检测到可以解释受检者表型的变异。
特定基因的动态突变 (STR)	未检测到特定基因的动态突变。
ACMG 推荐报告的次要发现	未检测到相关基因的致病/疑似致病变异。

检测结果详述

表一：可以解释受检者表型的（致病 / 疑似致病）变异：

本表内变异所致疾病的临床表征及预期遗传模式分别与受检者主要临床表型及合子类型相符，且其变异评级为致病或疑似致病。建议临床医生高度关注并综合临床实际，进行疾病管理、遗传咨询、生育风险评估 / 控制等工作。

● 1.1 核基因组单核苷酸变异及小片段插入缺失变异（SNV/indel）

编号	基因	染色体位置	变异信息	合子类型	疾病名称（OMIM 号）	遗传模式	变异来源	致病性评级	变异比例 (Ref/mut)
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

结果解读：
未检出

● 1.2 核基因组大片段拷贝数变异（CNV）/ 杂合性缺失变异（LOH）

编号	染色体位置	变异类型及家系检出情况	区域内相关基因	相关疾病（OMIM 号）/遗传模式	变异来源	致病性评级
-	-	-	-	-	-	-

结果解读：
未检出

表二：与受检者主要临床表型相符，但尚无法明确与其起病或病情进展间相关性的变异：

本表内变异所涉疾病的主要临床表征与受检者主要临床表型相符，但其变异评级为临床意义未明或该疾病的预期遗传模式与检测到的合子类型不符。本表也包括致病性明确、预期遗传模式与合子类型相符，但所致疾病外显率低或临床表现个体差异较大的核基因组变异。

● 2.1 核基因组单核苷酸变异及小片段插入缺失变异（SNV/indel）

编号	基因	染色体位置	变异信息	合子类型	疾病名称（OMIM 号）	遗传模式	变异来源	致病性评级	变异比例 (Ref/mut)
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

结果解读：
未检出

● 2.2 核基因组大片段拷贝数变异（CNV）/ 杂合性缺失变异（LOH）

编号	染色体位置	变异类型及家系检出情况	区域内相关基因	相关疾病（OMIM 号）/遗传模式	变异来源	致病性评级
-	-	-	-	-	-	-

结果解读：
未检出

表三：仅与受检者部分临床表型相关的其他变异：

本表所列的核基因组变异，与受检者送检时部分临床表型相关，但目前尚无法完全解释该发现与受检者表型的关联。在此将其列出供临床医生参考。这类发现主要包含以下几种情况：1）所涉疾病的预期遗传模式与检测到的合子类型不符，或在家系中没有呈现完全基因型表型共分离；2）所涉疾病的主要临床表征与受检者主要临床表现不甚相符。对于常染色体隐性遗传（Autosomal Recessive, AR）的疾病，如果在一个基因上只发现单个杂合临床意义未明（VUS）的 SNV/indel 变异、大片段拷贝数变异（CNV）/ 杂合性缺失变异（LOH）/ 结构变异（SV），此类变异将不会被纳入该部分报告内容，但会呈现在扩展列表中。

● 3.1 核基因组单核苷酸变异及小片段插入缺失变异 (SNV/indel)

编号	基因	染色体位置	变异信息	合子类型	疾病名称 (OMIM 号)	遗传模式	变异来源	致病性评级	变异比例 (Ref/mut)
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

结果解读：

未检出

● 3.2 核基因组大片段拷贝数变异 (CNV) / 杂合性缺失变异 (LOH)

编号	染色体位置	变异类型及家系检出情况	区域内相关基因	相关疾病 (OMIM 号) / 遗传模式	变异来源	致病性评级
-	-	-	-	-	-	-

结果解读：

未检出

表四：符合 ACMG 推荐报告原则的次要发现变异

美国医学遗传学会与基因组学学会 (ACMG) 建议对 81 个单基因遗传病相关基因中的致病变异及疑似致病变异 (合子类型及相关疾病遗传模式相符) 进行报告, 此类遗传疾病很可能与受检者目前临床表现及诊断无关, 但均涉及可以进行早期干预的严重疾病。建议据此进行临床检查及遗传咨询。如果此类疾病和受检者临床诊断相关, 相关变异已经在前面表格中呈现, 在此将不会被重复描述。

编号	基因	染色体位置	变异信息	合子类型	疾病名称 (OMIM 号)	遗传模式	变异来源	致病性评级	变异比例 (Ref/mut)
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

结果解读：

未检出意外发现的致病或疑似致病变异 (SecondaryFinding_Var数据库)。

表五 线粒体 DNA 单核苷酸变异及小片段插入缺失变异 (SNV/indel)

● 表五-1：可以解释受检者表型的 (致病 / 疑似致病) 变异

本表内变异所致疾病的临床表征及预期遗传模式分别与受检者主要临床表型及线粒体 DNA 变异的变异比例相符, 且其变异评级为致病或疑似致病。建议临床医生高度关注并综合临床实际, 进行疾病管理、遗传咨询、生育风险评估 / 控制等的工作。

编号	样本	基因	核苷酸改变 (氨基酸改变)	疾病名称 (OMIM 号)	致病性评级	变异比例 (Ref/mut)
-	-	-	-	-	-	-

结果解读：

未检出

● 表五-2：与受检者主要临床表型相符, 但尚无法明确与其起病或病情进展间相关性的变异

本表内变异为所涉疾病的主要临床表征与受检者主要临床表型相符, 但其变异比例较低或相应临床表现谱还有待界定的线粒体 DNA 致病 / 疑似致病变异。

编号	样本	基因	核苷酸改变 (氨基酸改变)	疾病名称 (OMIM 号)	致病性评级	变异比例 (Ref/mut)
-	-	-	-	-	-	-

结果解读：
未检出

表六：特定基因的动态重复扩张突变（RE）

表 六-1：可以解释受检者表型的致病变异：

本表内变异所致疾病的临床表征及预期遗传模式分别与受检者主要临床表型及合子类型相符，且其变异评级为致病。建议临床医生高度关注并综合临床实际，进行疾病管理、遗传咨询、生育风险评估 / 控制等工作。

编号	样本	基因	突变位置	重复单元	等位基因 A1 重复次数 /A2 重复次数	参考值	疾病名称 (OMIM 号)	遗传模式
-	-	-	-	-	-	-	-	-

结果解读：
未检出

主检实验室：深圳华大医学检验实验室				联系电话：400-605-6655		地址：广东省深圳市盐田区北山工业区 11 栋	
实验操作人		报告撰写人	郝成伟	审核者		报告日期	2025-11-07

附录 1

变异位点验证结果

无

附录 2

检测方法和局限性

检测方法：

本方法以受检者血液、唾液或其他组织来源的基因组 DNA 为检测材料，首先将 DNA 打断并制备文库，然后通过 Roche KAPA HyperExome 芯片对目标基因外显子及临近剪切区的 DNA 进行捕获和富集，最后使用 MGISEQ-2000 或 DNBSEQ-T7 测序平台进行变异检测。测序数据质控指标为：目标区域平均测序深度 $\geq 200\times$ ，其中目标区平均深度 $> 20\times$ 的位点所占比例 $> 98.5\%$ 。

数据分析：

测序片段通过 BWA 与 UCSC hg19 人类参考基因组进行比对，去除重复。使用 GATK 进行碱基质量值校正 SNV、INDEL 和基因型检测。使用 ExomeDepth 进行外显子水平的拷贝数变异检测。

变异筛选与解读：

基因命名按照人类基因组组织基因命名委员会（HGNC）命名规范；变异命名按照人类基因组变异学会（HGVs）命名规范。基于受检者临床信息、人群数据库、疾病数据库和生物信息预测工具进行变异注释和筛选（参考数据库及版本见附录）。变异致病性分类依据美国医学遗传学和基因组学学会（ACMG）和美国分子病理学会（AMP）序列变异解释指南（附录），并参考 ClinGen 序列变异解读工作组和英国临床基因组科学学会（ACGS）等对该指南细化解读。

检测局限性：

鉴于当前医学检测技术水平的限制和受检者个体差异等原因，本检测无法保证 100% 的准确性以及 100% 的成功率。该方法适用于可捕获覆盖外显子区（不包括启动子区等非编码区）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），以及连续两个外显子水平的缺失重复变异（受相关基因组区域的结构、外显子大小、GC 含量、是否存在重复区域和高度同源性区域及外显子区覆盖度的影响，本方法可能存在一定的假阴性率）。该方法可以额外检测 ClinVar 及 HGMD 数据库记录致病的内含子区变异。该技术方法可检测线粒体基因组上的点突变和 20bp 以内插入缺失变异，不能检测线粒体基因组拷贝数变化。对于线粒体变异，仅报告华大内部数据库收录的 161 个变异，且突变率 $\geq 10\%$ 的位点；在报告原则下限的变异，也会根据变异的重要性酌情报告。该方法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（例如缺失/重复区间 $\geq 1\text{Mb}$ ）、染色体非整倍体、三倍体、杂合性缺失（LOH，区间 $\geq 5\text{Mb}$ ）、以及 8 种动态突变致病变异，对于这部分结果，因其准确性相对较低，仅供临床参考。

本方法不能检测大片段的基因组拷贝数变异（缺失/重复区间 $< 1\text{Mb}$ ）和基因组结构变异（例如易位、倒位、 $< 5\text{Mb}$ 的 LOH）。本方法不适用于检测特殊类型变异（包括但不限于体细胞突变、不在全外芯片覆盖范围内的深度内含子变异、动态突变、基因甲基化、假基因区域变异、复杂重组等，上述情形均为不适用于高通量检测的技术局限性范畴）。

由于部分基因存在高重复区域、高富含 GC 区域、复杂结构区域或假基因，以致检测不能完全覆盖其所有外显子区，但总体覆盖度可达 95% 以上。受捕获效率影响，不同基因及外显子区段的覆盖度可能无法达到 100%（低覆盖度区域列表链接 <http://db.bgidx.cn/>）。

由于探针捕获高通量测序技术受检测样本类型，检测样本质量的影响，存在数据不均衡而影响拷贝数变异的情况，实验室在两次提取建库测序依然存在数据不均衡的情况下，则只分析点突变和小的缺失插入突变（20bp 以内）。

本次检测按照受检者主诉，对应 OMIM 数据库（2024Q1）中已明确的单基因遗传病致病基因进行分析，多基因易感疾病相关基因及复杂疾病相关基因不包含在此次分析范围内。若受检者选择分析指定基因集，则非指定基因不在本次分析范围。指定基因集的基因命名，需规范使用检测项目目录中的基因名。

限于目前人类对疾病认识水平的局限性，如未检出能完全解释受检者临床表型的特定基因及致病变异位点（即阴性结果），并不能排除受检者存在某种遗传疾病的可能性，因为某些疾病的发病可能与其它未知基因或本方法难以检测到、或无法确定的基因变异类型有关。

本检测所用 DNA 源自受检者血液或其他体细胞样本，不能排除嵌合现象所致的解读偏差。

检测声明：

本报告仅限与受检者临床表型相关且与受检者家族遗传病史不冲突的致病/疑似致病/意义未明变异。实验室无法对医生或受检者提供的临床表型及临床怀疑疾病的真实性、准确性、全面性做出保证。由于临床表型和家族史提供不准确或不完善的样本，存在报告位点提报不精准的风险。特定变异的遗传性是基于向实验室描述的家庭关系，非母（源）性或非父（源）性的可能性未被排除。

报告结论均为实验室检测数据，仅用于变异检测之目的，仅供临床医生参考，不代表最终诊断结果。本报告中所列变异未必都会导致受检者发病，是否致病需结合变异影响、遗传方式及临床特征等多因素综合分析。本报告中与疾病相关性、相关性说明、基因变异关联疾病及疾病临床特征等信息均来自现有已报道的研究结果，解读规则参考 ACMG 相关指南（附录），变异致病性的判定依据现有的临床表型、文献报道和数据库及生物信息学软件判定，受科学发展的阶段性限制，仅供参考。

本报告无法排除在该受检者的基因组中存在本项目检测范围之外的其它致病性改变。

根据受检者签署知情同意书中有关意外发现（secondary findings）的情况，本报告将包含或不包含 SecondaryFinding_Var(V2.0.0_20231030)数据库中位点。

附录 3

参考文献

无

附录 4

测序参数

样本编号	原始数据产出 (Mb)	目标区长度 (bp)	目标区覆盖度	目标区平均 深度 (X)	目标区平均深度>10X 位点所占比例	目标区平均深度>20X 位点所占比例
130U127503	27622.98	42836424	100%	414.16	99.98%	99.95%
130U127507	27161.84	42836424	100%	364.02	99.89%	99.78%
130U127505	18964.54	42836424	100%	277.18	99.96%	99.89%
130U127504	15805.10	42836424	99.99%	231.71	99.81%	99.68%
130U127506	21776.53	42836424	99.99%	321.55	99.85%	99.75%

附表：扩展列表

本表中将展示GeneT大语言模型推荐选点。GeneT是华大基因与北京协和医院共同合作开发的一款面向临床的基因检测多模态大模型，通过人工智能大语言模型深度解析基因组数据，辅助罕见病诊断中的变异位点筛选。GeneT会综合分析受检者及家系成员的临床表型，变异的生物危害性，以及是否符合遗传学规律等内容，对变异进行筛选，优先选择与受检者临床表型相关的变异或生物危害性较强的变异。在以上主体报告各表中出现的变异不会在本表中重复显示。本表结果未经进一步人工分析及核对，也未经Sanger验证，仅供临床医生对于先证者及其家庭成员临床表现相关的部分变异进行总览与排查，不建议在未经临床医师判断与确认的情况下直接用于临床诊断。

序号	基因	染色体坐标	变异命名	外显子 / 内含子	人群频率	预测算法	OMIM相关疾病	遗传模式	先证者合子类型	变异来源	家庭成员携带情况
1	CAPN1	chr11:64974001-64974001	NM_005186.4:c.1421C>T(p.Ser474Leu)	EX13/C12	0.000008	REVEL : 0.828 splice AI : P	常染色体隐性痉挛性截瘫 76 型 (OMIM:616907)	AR	杂合	母源	先证者 :130U127503:0.46:517 外婆 :130U127507:NA:NA 父亲 :130U127505:NA:NA 母亲 :130U127504:0.43:256 姐姐 :130U127506:NA:NA
2	COL12A1	chr6:75898963-75898963	NM_004370.6:c.793C>T(p.Arg265Cys)	EX7/C6	0.000016	REVEL : 0.617 splice AI : P	Bethlem 肌病 2 型 (OMIM:616471) ?Ullrich 先天性肌营养不良 2 型 (OMIM:616470)	AD AR	杂合	父源	先证者 :130U127503:0.48:306 外婆 :130U127507:NA:NA 父亲 :130U127505:0.49:196 母亲 :130U127504:NA:NA 姐姐 :130U127506:0.48:254

3	COL6A3	chr2:238243515-238243515	NM_004369.4:c.8983G>A(p.Val2995Ile)	EX41/C40	-	REVEL : 0.029 splice AI : P	肌张力障碍 27 型 (OMIM:616411) Bethlem 肌病 1C 型 (OMIM:620726) Ullrich 先天性肌营养不良症 1C 型 (OMIM:620728)	AR AD,AR AD,AR	杂合	父源	先证者 :130U127503:0.53:191 外婆 :130U127507:NA:NA 父亲 :130U127505:0.51:167 母亲 :130U127504:NA:NA 姐姐 :130U127506:NA:NA
4	CYFIP2	chr5:156727912-156727912	NM_001037333.3:c.569+8C>T	IVS6/IC5	0.000005	REVEL : - splice AI : D	发育性和癫痫性脑病 65 型 (OMIM:618008)	AD	杂合	母源	先证者 :130U127503:0.45:382 外婆 :130U127507:NA:NA 父亲 :130U127505:NA:NA 母亲 :130U127504:0.46:170 姐姐 :130U127506:NA:NA
5	NDUFS3	chr11:47600887-47600890	NM_004551.3:c.133+3_133+6del	IVS2/IC2-DC2	0.000110	REVEL : - splice AI : D	线粒体复合体 I 缺乏症核型 8 型 (OMIM:618230)	AR	杂合	母源	先证者 :130U127503:0.43:274 外婆 :130U127507:NA:NA 父亲 :130U127505:NA:NA

											母 亲 :130U12 7504:0.4 2:126 姐 姐 :130U12 7506:NA :NA
6	DST	chr6:56481 873- 56481875	NM_0013 74736.1:c. 4930- 2593_493 0-2591del	IVS 36/IC 36	0.000025	REVEL : - splice AI : P	局部或全身中度单纯 性大疱性表皮松解症3 型伴有BP230缺陷 (OMIM:615425) 遗传性感觉和自主神 经病 VI 型 (OMIM:614653)	AR AR	杂合	父源	先 证 者 :130U12 7503:0.5: 382 外 婆 :130U12 7507:NA :NA 父 亲 :130U12 7505:0.5: 254 母 亲 :130U12 7504:NA :NA 姐 姐 :130U12 7506:0.4 3:316
7	SGSH	chr17:7818 6071- 78186071	NM_0001 99.5:c.748 G>T(p.Val 250Phe)	EX7 /C7	0.000000	REVEL : 0.597 splice AI : D	黏多糖贮积症IIIA型 (OMIM:252900)	AR	杂合	父源	先 证 者 :130U12 7503:0.4 6:476 外 婆 :130U12 7507:NA :NA 父 亲 :130U12 7505:0.5 1:284 母 亲 :130U12 7504:NA :NA 姐 姐 :130U12 7506:0.4 5:336

8	ITGA7	chr12:56088227-56088227	NM_002206.3:c.2357C>T(p.Thr786Met)	EX17/C17	0.000012	REVEL : 0.484 splice AI : P	ITGA7缺乏性先天性肌营养不良症 (OMIM:613204)	AR	杂合	母源	先证者 :130U127503:0.46:330 外婆 :130U127507:0.46:278 父亲 :130U127505:NA:NA 母亲 :130U127504:0.49:169 姐姐 :130U127506:0.39:226
9	MYMX	chr6:44185344-44185344	NM_001315494.2:c.136C>T(p.Arg46Ter)	EX2E/C1E	-	REVEL : - splice AI : -	Carey-Fineman-Ziter 综合征 2 型 (OMIM:619941)	AR	杂合	母源	先证者 :130U127503:0.51:463 外婆 :130U127507:0.46:372 父亲 :130U127505:NA:NA 母亲 :130U127504:0.53:292 姐姐 :130U127506:0.43:384

注：“家庭成员携带情况”一列显示依据送检项目进行了高通量测序检测的家庭成员的信息，SNV/INDEL变异从左至右分别为相应家庭成员的变异比例及其相应测序深度，ExonCNV（外显子拷贝数）变异从左至右分别为相应家庭成员变异相对拷贝系数（0.5为1拷贝，1为2拷贝，1.5为3拷贝）及其贝叶斯系数（相对拷贝系数的可信度，>0为可信）。

UPWARDS

中央专项彩票公益金支持罕见病诊疗水平能力提升项目

Peking Union Medical College Hospital Public Welfare Project for Rare Disease Service Improvement