CIPHER GENE
赛福基因

遗传病基因检测报告

姓　　名：	余晨祎	性　　别：	男
出生日期：	2020-09-03	样本类型：	数据
送检日期：	2025-11-24	到样日期：	2025-11-24

以基因科技推动遗传病诊疗创新 守护生命健康

Advancing Genetic Disease Diagnosis and Treatment through Genomic Innovation,Protecting Life and Health

一、 基本信息

1. 临床信息

受检者　男　2020-09-03

主诉及病史： 言语和语言发育障碍复诊，自幼抽搐。语言康复训练中。抽搐次数不详，均为发热抽搐。脑电图异常。脑部平扫：1.脑部 MRI 平扫未见明显异常；2.DTI 成像示双侧大脑半球、小脑半球、脑干未见明显白质纤维束缺失、中断或减少征象；3.扫及左侧中耳乳突少许炎症。	
家族史：	/
临床诊断：	癫痫，言语和语言发育障碍
重点关注疾病：	无
重点关注基因：	无
HPO（人类表型标准用语）：	HP:0000265 (乳突炎);HP:0000750 (语言发育迟缓);HP:0001250 (癫痫发作);HP:0001945 (发热);HP:0002353 (脑电图异常);HP:0004305 (不自主运动)

2. 更新说明

由于数据库更新和临床信息更新，报告予以更新。*DHDDS*基因NM_205861.3:exon7:c.614G>A (p.Arg205Gln)的ACMG评级由“疑似致病性”调整为“致病性”；新增一代验证结果至报告中。本报告自发送之日起替代2023年6月2日所发报告，原报告作废。

3. 样本信息家系关系

姓名	与受检者关系	样本类型	检测方法
余晨祎	本人	数据	iWES
余晨祎母亲	母亲	数据	iWES
余晨祎父亲	父亲	数据	iWES
余晨祎弟弟	弟弟	外周血	一代测序

二、检测结论

主要检测结果：

1. 点变异：	**1.1 在 *DHDDS* 基因上检测到 1 个致病性变异，该基因关联的疾病是视网膜色素变性 59 型/?先天性糖蛋白糖基化障碍 1bb 型、发育迟缓和癫痫发作伴或不伴运动异常。**
2. 拷贝数变异：	**未提示可以解释受检者表型的致病性或疑似致病性变异。**
3. 线粒体基因组变异	**未检测到可以解释受检者表型的致病性或疑似致病性变异。**

其他可报告结果：

1. 点变异：	检测到 6 个致病证据不充分，不排除致病可能的变异。 检测到 20 个其他变异信息，供临床参考。
2. 拷贝数变异：	未提示其他与临床表型相关的拷贝数变异。
3. 线粒体基因组变异：	未检测到其他与临床表型相关的线粒体基因组变异。

三、主要检测结果

1. 点变异

1.1 在*DHDDS*基因上检测到1个致病性变异，该基因关联的疾病是视网膜色素变性59型/?先天性糖蛋白糖基化障碍1bb型、发育迟缓和癫痫发作伴或不伴运动异常。

基因	染色体起止位置	基因突变信息	gnomAD MAF	ACMG 变异评级	疾病名称	遗传模式	合子类型 (alt/all)
DHDDS	Chr1: 26457862-26457862	NM_205861.3:exon7: c.614G>A (p.Arg205Gln)	--	致病性	1.视网膜色素变性59型/?先天性糖蛋白糖基化障碍1bb型【MIM:613861】 2.发育迟缓和癫痫发作伴或不伴运动异常【MIM:617836】	1.AR 2.AD	先证者：杂合(40|97) 母亲：野生型(0|136) 父亲：野生型(2|128) 弟弟：野生型

注：AD - 常染色体显性遗传，AR - 常染色体隐性遗传，PD - 拟常染色体显性遗传，PR - 拟常染色体隐性遗传，DD - 双基因显性遗传，DR - 双基因隐性遗传，Mi - 线粒体遗传，SMo - 体细胞嵌合，SMu - 体细胞突变，XL - X 连锁遗传， XLD - X 连锁显性遗传，XLR - X 连锁隐性遗传，YL - Y 连锁遗传；alt/all：该变异的测序深度与总测序深度的比值。对于野生型/纯合/半合子的变异，不排除存在体细胞或生殖细胞嵌合可能。

基因功能：该基因编码二磷酸脱氢二苯甲酰基二磷酸（dedol-PP）合酶，催化顺式异戊二烯链延长，产生多环醇的多异戊二烯骨架，这是几类糖蛋白生物合成所需的糖基载体脂质。该基因（NM_205861.3）包含 9 个外显子，编码 333 个氨基酸。

关联疾病：

视网膜色素变性 59 型/?先天性糖蛋白糖基化障碍 1bb 型（Retinitis pigmentosa 59/?Congenital disorder of glycosylation, type 1bb, 613861, AR）[PMID:27343064]，该病在 OMIM 中的表型包括：胎儿宫内发育迟缓，未能茁壮成长，感音神经性耳聋，视力范围从 20/20 到光感，夜视障碍，周边视力下降（早期），仅剩中心视力（后期），蜡状视神经头，视网膜血管变薄，骨细胞样色素沉着，黄斑囊样水肿，视网膜电图反应不可检测，肝脏肿大，肝酶升高，喂养不良，小阴茎，隐睾，肾功能衰竭，轴性张力减退，痉挛，癫痫发作，血浆蛋白的低糖基化，尿多利醇水平升高。

发育迟缓和癫痫发作伴或不伴运动异常（Developmental delay and seizures with or without movement abnormalities, 617836, AD）[PMID:29100083]，该病是一种神经发育障碍，其特征是全面发育迟缓，智力障碍和伴肌阵挛的早发性癫痫发作。大部分患者有运动发育落后和运动异常，包括共济失调，肌张力障碍和震颤。该病在 OMIM 中的表型包括：身材矮小，肌张力减退，全面发育迟缓，多种类型癫痫发作，肌阵挛发作，脑电图异常，智力障碍，语言延迟，不自主运动，共济失调，震颤，肌张力障碍，运动迟缓，强直，癫痫发作于头十年，严重程度存在差异，癫痫发作往往难以控制，新发突变。

致病性判读：

根据《ACMG遗传变异分类标准与指南》

c.614G>A 变异符合**“致病性变异”：PS2+PS3_Supporting+PS4_Moderate+PM2_Supporting+PP3_Moderate**。

PS2：本次检测该变异为新发变异(不排除父母生殖腺或体细胞存在嵌合可能）。本地数据库收录，在 1 例癫痫、发育迟缓患者中检出该新发变异。

PS3_Supporting：体内/体外功能实验提示可能导致基因功能受损的变异，文献报道，该变异会导致顺式异戊二烯基转移酶活性降低。**[PMID:34382076]**

PS4_Moderate：文献报道，在多例患者中检出该杂合变异，患者主要症状为全面发育迟缓、癫痫发作、肌阵挛、共济失

调等。**[PMID:33798445,34182312,34275143,34382076,37645600]**

PM2_Supporting：该变异在 gnomAD 人群数据库中的发生频率极低或没有收录。

PP3_Moderate：多款变异预测软件提示该变异可能有害，REVEL 值在[0.773,0.932)。

其它证据

ClinVar 收录：该变异在 ClinVar 数据库中有 9 次致病性收录。

说明/建议：建议联系临床医生进行遗传咨询和进一步临床检查。建议对家系相关成员进行上述变异的验证，以明确变异携带情况。如后续有生育计划，建议联系临床医生进行遗传咨询。

附1：主要参考正常人群数据库收录详情

数据库	gnomAD4_exome_ALL	gnomAD4_exome_东亚	gnomAD4_genome_ALL	gnomAD4_genome_东亚
c.614G>A	--	--	--	--

附2：主要软件预测结果展示

软件预测	REVEL	预测有害软件数		Splice AI			
				受体位点缺失	供体位点缺失	受体位点获得	供体位点获得
c.614G>A	0.825	6	Score	0.00	0.02	0.24	0.00
			Position	--	43	2	--

注：REVEL>0.7，预测该变异可能有害；“预测有害软件”中包括的预测软件有SIFT、Polyphen_HDIV、Polyphen_HVAR、LRT、Mutation Taster和Mutation Assessor，≥4预测该变异可能有害；Splice AI 的score≥0.2，预测该变异可能影响剪接，其中受体位点缺失和供体位点缺失需要注意pre-mRNA position；Position：pre-mRNA position（bp）。

2. 拷贝数变异

本次检测未提示与受检者表型匹配的拷贝数变异。鉴于捕获测序法的局限性，请临床医生结合受检者的具体表型及家族史，尝试其他检测手段。

3. 线粒体基因组变异

本次检测未提示与受检者表型匹配的致病性或疑似致病性变异。鉴于捕获测序法的局限性以及线粒体基因组变异的组织异质性，请临床医生结合受检者的具体表型及家族史，尝试其他检测手段。

四、 其他可报告结果

本部分列示致病证据不充分、遗传方式不符或临床表型相符度不高的变异，供临床参考。

1. 点变异

1.1 临床相关性不足

基因	染色体起止位置	基因突变信息	gnomAD MAF	ACMG变异评级	疾病名称	遗传模式	合子类型(alt/all)
G6PD	ChrX: 154546061-154546061	NM_001360016.2:exon2:c.95A>G (p.His32Arg)	0.00196024	致病性	1.G6PD缺乏性先天性非球形红细胞溶血性贫血1型【MIM:300908】 2.{G6PD缺乏导致的抗疟疾}【MIM:611162】	1.XL 2.--	先证者：半合子(56|58) 母亲：杂合(77|150) 父亲：野生型(0|79)

注： AD - 常染色体显性遗传，AR - 常染色体隐性遗传，PD - 拟常染色体显性遗传，PR - 拟常染色体隐性遗传，DD - 双基因显性遗传，DR - 双基因隐性遗传，Mi - 线粒体遗传，SMo - 体细胞嵌合，SMu - 体细胞突变，XL - X连锁遗传， XLD - X连锁显性遗传，XLR - X连锁隐性遗传，YL - Y连锁遗传；alt/all：该变异的测序深度与总测序深度的比值。对于野生型/纯合/半合子的变异，不排除存在体细胞或生殖细胞嵌合可能。

G6PD缺乏性先天性非球形红细胞溶血性贫血1型（Anemia, congenital, nonspherocytic hemolytic, 1, G6PD deficient, 300908, XL）[PMID:18177777]，该疾病是由G6PD缺乏症基因变异引起的慢性溶血性贫血或药物、食物、感染等因素诱导的溶血性贫血。G6PD催化戊糖磷酸途径的第一步，该途径是成熟的红细胞中产生NADPH的唯一途径，在抗氧化损伤中起重要作用。虽然大部分的G6PD缺乏型患者终生无症状，但是该病威胁生命。该病的最普遍症状是新生儿黄疸和急性溶血性贫血（主要由伯氨喹啉或蚕豆引发）。部分新生儿的G6PD缺乏症可发展为核黄疸，导致脑部损害，引起智力低下。该病在OMIM中的表型包括：腹痛，黄疸，脾肿大（部分患者），苍白，发热，急性溶血性贫血（服用蚕豆后或药物引起），网状细胞过多，甲基紫染色显示海因小体，半影区，有核红细胞，嗜中性白细胞增多，红细胞大小不均，异形红细胞症，葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（G6PD）缺乏，高胆红素血症，血清未结合胆红素升高，血红蛋白尿，贫血可能发生在蚕豆（Vicia faba）的摄入或抗疟药物如伯氨喹的治疗之后，G6PD缺乏症在希腊、意大利、中东、北非、泰国和中国的发病率增加。**{G6PD缺乏导致的抗疟疾}**（{Resistance to malaria due to G6PD deficiency}, 611162, --）[PMID:17023176,16001361]，疟疾相关。

该变异在 ClinVar 数据库中有 12 次致病性收录。

附1：主要参考正常人群数据库收录详情

数据库	gnomAD4_exome_ALL	gnomAD4_exome_东亚	gnomAD4_genome_ALL	gnomAD4_genome_东亚
c.95A>G	0.0000264196	0.000927122	0.0000717643	0.00196024

附2：主要软件预测结果展示

软件预测	REVEL	预测有害软件数		Splice AI			
				受体位点缺失	供体位点缺失	受体位点获得	供体位点获得
c.95A>G	0.780	5	Score	0.00	0.00	0.00	0.00

软件预测	REVEL	预测有害软件数		Splice AI			
				受体位点缺失	供体位点缺失	受体位点获得	供体位点获得
			Position	--	--	--	--

注：REVEL>0.7，预测该变异可能有害；“预测有害软件”中包括的预测软件有SIFT、Polyphen_HDIV、Polyphen_HVAR、LRT、Mutation Taster和Mutation Assessor，≥4预测该变异可能有害；Splice AI 的score≥0.2，预测该变异可能影响剪接，其中受体位点缺失和供体位点缺失需要注意pre-mRNA position；Position：pre-mRNA position（bp）。

1.2 致病证据不充分

基因	染色体起止位置	基因突变信息	gnomAD MAF	ACMG变异评级	疾病名称	遗传模式	合子类型（alt/all）
PIGQ	Chr16:580184-580184	NM_004204.5:exon8:c.1337T>C(p.Leu446Pro)	--	临床意义未明	多发性先天性异常-低张力-癫痫综合征4型【MIM:618548】	AR	先证者：杂合(22|56) 母亲：杂合(34|68) 父亲：野生型(0|52)

注： AD - 常染色体显性遗传，AR - 常染色体隐性遗传，PD - 拟常染色体显性遗传，PR - 拟常染色体隐性遗传，DD - 双基因显性遗传，DR - 双基因隐性遗传，Mi - 线粒体遗传，SMo - 体细胞嵌合，SMu - 体细胞突变，XL - X连锁遗传， XLD - X连锁显性遗传，XLR - X连锁隐性遗传，YL - Y连锁遗传；alt/all：该变异的测序深度与总测序深度的比值。对于野生型/纯合/半合子的变异，不排除存在体细胞或生殖细胞嵌合可能。

多发性先天性异常-低张力-癫痫综合征4型（Multiple congenital anomalies-hypotonia-seizures syndrome 4, 618548, AR）[PMID:9729469]，该病是一种常染色体隐性神经系统疾病，其特征是在出生后的头几个月出现难愈性癫痫发作。患者有严重的整体发育迟缓，并可能有其他特征，包括畸形或粗糙的面部特征，视觉缺陷和轻度骨骼或肾脏异常。在细胞水平上，这种紊乱是由于糖基磷脂酰肌醇(GPI)合成缺陷引起的，从而影响GPI-锚定蛋白在细胞表面的表达。该病在OMIM中的表型包括：斜头畸形，面部特征粗糙，人中扁平，长人中，小下颌畸形，脸颊丰满，肉质耳垂，上眼皮耷拉，上睑下垂，内眦距过宽，垂直眼球震颤，远视，散光，皮质视觉障碍，无泪，视神经萎缩，宽鼻尖，厚鼻翼，鼻孔前翻，朱红色薄上唇，嘴角下弯，牙列发育迟缓，心脏传导阻滞，肺动脉高压（1个患者），漏斗胸，腹直肌分离，腹壁松弛，喂养不良，肾囊肿，膀胱输尿管返流，大前囟门，蝶翼发育不良，脊柱侧弯，长骨内暂时性囊肿，足底折痕，柔软下垂的皮肤，肌张力减退，腹股沟疝，癫痫性脑病，难治性癫痫发作，极重度全面发育迟缓，脑室扩大，髓鞘化延迟，羊水过多，血清碱性磷酸酶升高，婴儿期发病。

附1：主要参考正常人群数据库收录详情

数据库	gnomAD4_exome_ALL	gnomAD4_exome_东亚	gnomAD4_genome_ALL	gnomAD4_genome_东亚
c.1337T>C	--	--	--	--

附2：主要软件预测结果展示

软件预测	REVEL	预测有害软件数		Splice AI			
				受体位点缺失	供体位点缺失	受体位点获得	供体位点获得
c.1337T>C	0.814	6	Score	0.00	0.00	0.00	0.00
			Position	--	--	--	--

注：REVEL>0.7，预测该变异可能有害；“预测有害软件”中包括的预测软件有SIFT、Polyphen_HDIV、Polyphen_HVAR、LRT、Mutation Taster和Mutation Assessor，≥4预测该变

异可能有害；Splice AI 的score≥0.2，预测该变异可能影响剪接，其中受体位点缺失和供体位点缺失需要注意pre-mRNA position；Position：pre-mRNA position（bp）。

1.3 致病证据不充分

基因	染色体起止位置	基因突变信息	gnomAD MAF	ACMG 变异评级	疾病名称	遗传模式	合子类型（alt/all）
PLA2G6	Chr22:38132988-38132988	NM_003560.4:exon7:c.920G>A (p.Gly307Asp)	0.00021495	临床意义未明	1.婴儿神经轴索营养不良1型【MIM:256600】 2.大脑铁沉积型神经退行性病变2B型【MIM:610217】 3.常染色体隐性帕金森病14型【MIM:612953】	1.AR 2.AR 3.AR	先证者：杂合(35|113) 母亲：野生型(0|145) 父亲：杂合(57|142)

注： AD - 常染色体显性遗传，AR - 常染色体隐性遗传，PD - 拟常染色体显性遗传，PR - 拟常染色体隐性遗传，DD - 双基因显性遗传，DR - 双基因隐性遗传，Mi - 线粒体遗传，SMo - 体细胞嵌合，SMu - 体细胞突变，XL - X连锁遗传， XLD - X连锁显性遗传，XLR - X连锁隐性遗传，YL - Y连锁遗传；alt/all：该变异的测序深度与总测序深度的比值。对于野生型/纯合/半合子的变异，不排除存在体细胞或生殖细胞嵌合可能。

婴儿神经轴索营养不良1型（Infantile neuroaxonal dystrophy 1, 256600, AR）[PMID:18799783]，该病又叫神经退行性病伴脑铁沉积症2A型，一种常染色体隐性神经退行性疾病，其特征是在出生后的头两年内发病；病理结果包括中枢神经系统出现轴突肿胀和球状体。该病在OMIM中的表型包括：发育迟缓，进行性精神运动退行性，肌张力减退，全身无力，步态不稳，共济失调，锥体束征，痉挛性四肢瘫，反射亢进，神经反射消失，精神发育迟滞/智力障碍，癫痫发作，可能发生自主神经损伤，脑萎缩，小脑萎缩，神经元丢失，胶质细胞增生，轴突营养不良，轴突肿胀或增厚，轴突“球状”包涵体，脑电图可见高电压、快速节律，T2加权MRI显示小脑皮质信号高信号的小脑萎缩，基底节铁沉积增加（40%），薄视交叉，神经传导速度降低（NCV），肌电图上的慢性失神经，在周围组织（如皮肤和结膜）可以发现特征性的球状体，发病通常在婴儿期或2岁以下，但有较晚发病的报道（“婴儿晚期”），与PKAN神经轴索营养不良的表型重叠。

大脑铁沉积型神经退行性病变2B型（Neurodegeneration with brain iron accumulation 2B, 610217, AR）[PMID:18799783]，该病是一种常染色体隐性神经退行性疾病，病理学特征为神经轴索肿胀，呈球样改变。临床特征为出生后3年内起病，表现为进行性智力及运动倒退，肌电图有失神经改变，头部MRI可见弥漫性小脑萎缩。该病在OMIM中的表型包括：平滑追踪障碍，扫视异常，眼球震颤，视神经萎缩，吞咽困难，喂养困难，仰趾内翻足，步态共济失调，小脑共济失调，辨距不良，轮替运动障碍，意向性震颤，锥体外系特征，四肢舞蹈病，逐渐失去运动控制，肌张力障碍，构音障碍，运动迟缓，肌张力增高，痉挛状态，几年内丧失独立行走能力，足底伸肌反应，语言延迟，癫痫发作，认知衰退，小脑萎缩，基底节铁沉积增加，脑萎缩，MRI显示“虎眼”征，轴突肿胀或球样变，黑质中可见路易体，全脑可见路易体，神经原纤维缠结，社交互动减弱，自闭症特征，冲动，注意力的持续时间短，多动，情绪不稳，儿童发病（平均4-6岁），进行性障碍，表型存在差异。

常染色体隐性帕金森病14型（Parkinson disease 14, autosomal recessive, 612953, AR）[PMID:21700586]，该病在OMIM中的表型包括：面具面容，核上性凝视麻痹，眼睑张开性失用症，垂直扫视异常，认知衰退，帕金森症，锥体外系征，运动迟缓，笨拙，震颤，构音障碍，强直，肌张力障碍，姿势不稳，僵硬的步态，痉挛状态，反射亢进，额颞叶萎缩，严重程度不一额颞叶痴呆，全身性脑萎缩，大脑铁沉积，性格改变，攻击性行为，抑郁，血清肌酸激酶增高，年轻时发病，拖脚可能出现在童年，进程迅速，左旋多巴的良好初始反应，左旋多巴诱发运动障碍。文献报道，在多例帕金森患者中检出该基因上的变异，患者的中位发病年龄为23岁（发病年龄范围：14-66岁），患者主要表现为肌张力障碍、静止性震颤、运动迟缓、步态异常、肢体僵硬、肌阵挛、构音障碍、脑MRI提示小脑萎缩、精神/认知问题等[PMID:18570303,20938027,21700586,34622992]。

该变异在 ClinVar 数据库中有 1 次临床意义未明收录。

附1：主要参考正常人群数据库收录详情

数据库	gnomAD4_exome_ALL	gnomAD4_exome_东亚	gnomAD4_genome_ALL	gnomAD4_genome_东亚
c.920G>A	0.00000635936	0.00021495	--	--

附2：主要软件预测结果展示

软件预测	REVEL	预测有害软件数		Splice AI			
				受体位点缺失	供体位点缺失	受体位点获得	供体位点获得
c.920G>A	0.652	6	Score	0.00	0.00	0.00	0.00
			Position	--	--	--	--

注：REVEL>0.7，预测该变异可能有害；“预测有害软件”中包括的预测软件有SIFT、Polyphen_HDIV、Polyphen_HVAR、LRT、Mutation Taster和Mutation Assessor，≥4预测该变异可能有害；Splice AI 的score≥0.2，预测该变异可能影响剪接，其中受体位点缺失和供体位点缺失需要注意pre-mRNA position；Position：pre-mRNA position（bp）。

1.4 致病证据不充分

基因	染色体起止位置	基因突变信息	gnomAD MAF	ACMG 变异评级	疾病名称	遗传模式	合子类型（alt/all）
KCNQ2	Chr20: 63407275-63407275	NM_172107.4:exon17: c.1988A>G (p.Glu663Gly)	0.000354054	临床意义未明	1.肌纤维颤搐/良性新生儿惊厥1型【MIM:121200】 2.发育性癫痫性脑病7型【MIM:613720】	1.AD 2.AD	先证者：杂合(107|218) 母亲：野生型(0|243) 父亲：杂合(107|236)

注： AD - 常染色体显性遗传，AR - 常染色体隐性遗传，PD - 拟常染色体显性遗传，PR - 拟常染色体隐性遗传，DD - 双基因显性遗传，DR - 双基因隐性遗传，Mi - 线粒体遗传，SMo - 体细胞嵌合，SMu - 体细胞突变，XL - X连锁遗传， XLD - X连锁显性遗传，XLR - X连锁隐性遗传，YL - Y连锁遗传；alt/all：该变异的测序深度与总测序深度的比值。对于野生型/纯合/半合子的变异，不排除存在体细胞或生殖细胞嵌合可能。

肌纤维颤搐/良性新生儿惊厥1型（Myokymia/Seizures, benign neonatal, 1, 121200, AD）[PMID:19153375]，该病是一种常染色体显性疾病，其特征是在出生后的头几天发生癫痫发作。大多数患者在12个月时自发缓解。多个家系分析结果显示，该基因关联新生儿惊厥疾病存在外显不全[PMID:25982755]。该病在OMIM中的表型包括：癫痫发作时呼吸暂停，无热发作，局灶性阵挛性发作，全面强直阵挛发作，从强直性姿势开始，自主性运动，可能发生热性惊厥，儿童或成人癫痫发作风险增加(11-16%)，正常精神运动发育，癫痫性脑病伴精神运动迟缓（罕见），抗药性癫痫发作（罕见），肌纤维颤搐，手指抽搐，正常运动单位电位自发放电的肌电图，出生后2~8天癫痫发作，多数6周后（1-6个月）缓解，表型存在差异，部分患者可能患有孤立性肌萎缩，已报告常染色体隐性模式（269720)。

发育性癫痫性脑病7型（Developmental and epileptic encephalopathy 7, 613720, AD）[PMID:22275249]，该病是一种常染色体显性遗传神经系统疾病，其特征是婴儿期出现难治性癫痫发作，伴神经系统发育落后和神经系统持续异常。EEG最初显示爆发抑制模式，后来发展为多灶性癫痫活动。脑成像可显示基底神经节病变。癫痫发作通常在3或4岁时缓解，伴脑电图异常改善，但严重的神经系统缺陷仍然存在。该病在OMIM中的表型包括：癫痫性脑病，强直性癫痫发作，阵挛发作，全身僵硬，自动症，精神运动发育迟缓，精神发育迟滞/智力障碍，肌张力减退，肌张力障碍，痉挛性四肢瘫，EEG显示爆发抑制，脑电图示多灶性癫痫活动，基底节和/或丘脑的高强度，胼胝体薄（部分患者），后部白质体积减少（部分患者），发病于婴儿早期，常在新生儿期发生，起病时每天多次发作，癫痫发作不易治疗，儿童早期发作频率降低，多数患者3或4岁后无癫痫发作，家族内症状严重程度存在差异，新发突变（见于大多数患者）。

该变异在 ClinVar 数据库中有 1 次临床意义未明收录。

附1：主要参考正常人群数据库收录详情

数据库	gnomAD4_exome_ALL	gnomAD4_exome_东亚	gnomAD4_genome_ALL	gnomAD4_genome_东亚
c.1988A>G	0.0000187022	0.000354054	0.00000656909	0.000192976

附2：主要软件预测结果展示

软件预测	REVEL	预测有害软件数		Splice AI			
				受体位点缺失	供体位点缺失	受体位点获得	供体位点获得
c.1988A>G	0.796	5	Score	0.02	0.00	0.01	0.00
			Position	27	--	0	--

注：REVEL>0.7，预测该变异可能有害；“预测有害软件”中包括的预测软件有SIFT、Polyphen_HDIV、Polyphen_HVAR、LRT、Mutation Taster和Mutation Assessor，≥4预测该变异可能有害；Splice AI 的score≥0.2，预测该变异可能影响剪接，其中受体位点缺失和供体位点缺失需要注意pre-mRNA position；Position：pre-mRNA position（bp）。

1.5 致病证据不充分

基因	染色体起止位置	基因突变信息	gnomAD MAF	ACMG 变异评级	疾病名称	遗传模式	合子类型 (alt/all)
MMADHC	Chr2: 149570065-149570065	NM_015702.3:exon8: c.800A>G (p.His267Arg)	0.000151423	临床意义未明	1.甲基丙二酸尿症和高胱氨酸尿症cblD型【MIM:277410】 2.高胱氨酸尿-巨幼细胞性贫血cblD型【MIM:620952】 3.甲基丙二酸尿症cblD型【MIM:620953】	1.AR 2.AR 3.AR	先证者：杂合(71|136) 母亲：野生型(0|140) 父亲：杂合(73|155)

注： AD - 常染色体显性遗传，AR - 常染色体隐性遗传，PD - 拟常染色体显性遗传，PR - 拟常染色体隐性遗传，DD - 双基因显性遗传，DR - 双基因隐性遗传，Mi - 线粒体遗传，SMo - 体细胞嵌合，SMu - 体细胞突变，XL - X连锁遗传， XLD - X连锁显性遗传，XLR - X连锁隐性遗传，YL - Y连锁遗传；alt/all：该变异的测序深度与总测序深度的比值。对于野生型/纯合/半合子的变异，不排除存在体细胞或生殖细胞嵌合可能。

甲基丙二酸尿症和高胱氨酸尿症cblD型（Methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblD type, 277410, AR）[PMID:15292234]，该疾病是一种常染色体隐性遗传疾病，其特征是辅酶腺钴胺（AdoCbl）和甲钴胺（MeCbl）的水平降低。该病在OMIM中的表型包括：眼球震颤，喂养不良，发育迟缓，智力发育障碍，癫痫发作，脑病，巨幼细胞性贫血，平均红细胞容积增大，高胱氨酸尿症，高同型半胱氨酸血症，甲基丙二酸尿症，甲基丙二酸血症，血清蛋氨酸降低，甲基丙二酰辅酶A（MUT）的活性降低，蛋氨酸合成酶（MTR）活性降低，腺苷钴胺减少（AdoCbl），甲基钴胺素（MeCbl）降低，正常或轻度降低血清钴胺素，在婴儿期或儿童期发病。

高胱氨酸尿-巨幼细胞性贫血cblD型（Homocystinuria-megaloblastic anemia, cblD type, 620952, AR）[PMID:15292234]，该病是一种钴胺素（维生素B12）代谢异常的常染色体隐性疾病。患者在婴儿期或幼儿期出现神经系统异常，包括发育迟缓、粗大运动技能受损、肌张力障碍或痉挛性共济失调、言语障碍，脑影像可见脑或小脑萎缩。其他特征可能包括眼球震颤、眼神接触不良、张力减退和癫痫发作。生化检测提示血浆同型半胱氨酸水平升高、蛋氨酸水平低、巨幼细胞贫血，甲基丙二酸水平正常。甜菜碱、叶酸和羟钴胺治疗可改善临床和生化异常。该病在OMIM中的表型

包括：眼球震颤，眼神躲避，发育迟缓（早期），肌张力减退，步态异常，痉挛性共济失调，肌张力障碍，学习困难，言语不佳或缺乏，语言延迟，癫痫发作（部分患者），脑影像学示脑萎缩，小脑萎缩，髓鞘形成减少，行为异常，高MCV，巨幼细胞性贫血，血浆同型半胱氨酸升高，甲基丙二酸正常，在婴儿期或幼儿期发病，对治疗反应良好。

甲基丙二酸尿症cblD型（Methylmalonic aciduria, cblD type, 620953, AR）[PMID:18385497]，该病在OMIM中的表型包括：新生儿颅内出血，新生儿呼吸窘迫综合征，新生儿期癫痫发作，学习困难，需要特殊教育，智商低，酮症昏迷（婴儿期），脱水(婴儿期)，血小板减少（婴儿期），白细胞减少（婴儿期），早产，高氨血症，甲基丙二酸尿症，同型半胱氨酸正常，婴儿期发病，临床症状存在差异，早期治疗可能会带来一些临床症状和生化指标上的改善。

该变异在 ClinVar 数据库中有 2 次临床意义未明收录。

附1：主要参考正常人群数据库收录详情

数据库	gnomAD4_exome_ALL	gnomAD4_exome_东亚	gnomAD4_genome_ALL	gnomAD4_genome_东亚
c.800A>G	0.00000684246	0.000151423	--	--

附2：主要软件预测结果展示

软件预测	REVEL	预测有害软件数		Splice AI			
				受体位点缺失	供体位点缺失	受体位点获得	供体位点获得
c.800A>G	0.959	6	Score	0.00	0.00	0.00	0.00
			Position	--	--	--	--

注：REVEL>0.7，预测该变异可能有害；“预测有害软件”中包括的预测软件有SIFT、Polyphen_HDIV、Polyphen_HVAR、LRT、Mutation Taster和Mutation Assessor，≥4预测该变异可能有害；Splice AI 的score≥0.2，预测该变异可能影响剪接，其中受体位点缺失和供体位点缺失需要注意pre-mRNA position；Position：pre-mRNA position（bp）。

1.6 致病证据不充分

基因	染色体起止位置	基因突变信息	gnomAD MAF	ACMG 变异评级	疾病名称	遗传模式	合子类型 (alt/all)
TRAPPC10	Chr21: 44074457-44074457	NM_003274.5:exon8: c.1172A>G (p.Tyr391Cys)	0.00000205217	临床意义未明	神经发育障碍伴小头畸形-身材矮小和语言延迟【MIM:620027】	AR	先证者：杂合(112|210) 母亲：野生型(0|156) 父亲：杂合(80|152)

注： AD - 常染色体显性遗传，AR - 常染色体隐性遗传，PD - 拟常染色体显性遗传，PR - 拟常染色体隐性遗传，DD - 双基因显性遗传，DR - 双基因隐性遗传，Mi - 线粒体遗传，SMo - 体细胞嵌合，SMu - 体细胞突变，XL - X连锁遗传， XLD - X连锁显性遗传，XLR - X连锁隐性遗传，YL - Y连锁遗传；alt/all：该变异的测序深度与总测序深度的比值。对于野生型/纯合/半合子的变异，不排除存在体细胞或生殖细胞嵌合可能。

神经发育障碍伴小头畸形-身材矮小和语言延迟（Neurodevelopmental disorder with microcephaly, short stature, and speech delay, 620027, AR）[PMID:35298461]，该病是一种常染色体隐性遗传疾病，其特征是全面发育迟缓，智力发育严重受损，通常伴有行为异常。其他特征可能包括张力减退、步态异常、轻度畸形和癫痫发作。该病在OMIM中的表型包括：身材矮小，低体重，小头畸形(低至-7.46 SD)，面容异常，连眉，睑裂上斜，严重全面发育迟缓，运动延迟，行走延迟（3-4岁），蹒跚步态，重度智力发育障碍，言语不佳或缺乏，肌张力减退，癫痫发作（部分患者），胼胝体薄，自闭症特征，攻击性行为，婴儿期发病。

附1：主要参考正常人群数据库收录详情

数据库	gnomAD4_exome_ALL	gnomAD4_exome_东亚	gnomAD4_genome_ALL	gnomAD4_genome_东亚
c.1172A>G	0.00000205217	0	--	--

附2：主要软件预测结果展示

软件预测	REVEL	预测有害软件数		Splice AI			
				受体位点缺失	供体位点缺失	受体位点获得	供体位点获得
c.1172A>G	0.606	6	Score	0.00	0.01	0.00	0.00
			Position	--	13	--	--

注：REVEL>0.7，预测该变异可能有害；“预测有害软件”中包括的预测软件有SIFT、Polyphen_HDIV、Polyphen_HVAR、LRT、Mutation Taster和Mutation Assessor，≥4预测该变异可能有害；Splice AI 的score≥0.2，预测该变异可能影响剪接，其中受体位点缺失和供体位点缺失需要注意pre-mRNA position；Position：pre-mRNA position（bp）。

1.7 附表

此表中变异评级为Cipher智能化分析解读系统自动化评级，仅供临床参考。

基因	染色体起止位置	基因突变信息	gnomAD MAF	Cipher智能变异评级	疾病名称	遗传模式	合子类型（alt/all）
ANK2	Chr4:113357087-113357087	NM_001148.6:exon38:c.8469G>A(p.Glu2823=)	0.0000068409	临床意义未明	锚蛋白-B-相关性心律失常/长QT间期综合征4型【MIM:600919】	AD	先证者：杂合(108|205) 母亲：杂合(100|221) 父亲：野生型(1|197)
CHD2	Chr15:92944453-92944453	NM_001271.4:exon10:c.1091A>G(p.Asn364Ser)	0.000292059	临床意义未明	发育性癫痫性脑病94型【MIM:615369】	AD	先证者：杂合(78|175) 母亲：杂合(85|183) 父亲：野生型(0|217)
KCNQ3	Chr8:132141191-132141191	NM_004519.4:exon10:c.1403A>G(p.Asn468Ser)	0.000772798	临床意义未明	良性家族性新生儿惊厥2型【MIM:121201】	AD	先证者：杂合(105|246) 母亲：野生型(0|226) 父亲：杂合(95|250)
FLNB	Chr3:58130908-58130908	NM_001457.4:exon25:c.4390delG(p.Gly1464Alafs*6)	--	疑似致病性	1.骨发育不全症I型【MIM:108720】 2.骨发育不全症III型【MIM:108721】 3.Boomerang发育不良症【MIM:112310】 4.Larsen综合征【MIM:150250】 5.脊椎腕骨跗骨融合综合征【MIM:272460】	1.AD 2.AD 3.AD 4.AD 5.AR	先证者：杂合(79|184) 母亲：野生型(0|203) 父亲：杂合(82|181)

基因	染色体起止位置	基因突变信息	gnomAD MAF	Cipher智能变异评级	疾病名称	遗传模式	合子类型(alt/all)
CC2D2A	Chr4: 15560607- 15560607	NM_001378615.1:exon23: c.2999A>T (p.Glu1000Val)	0.000192901	临床意义未明	1.Meckel综合征6型 【MIM:612284】 2.Joubert综合征9型 【MIM:612285】 3.COACH综合征2型 【MIM:619111】 4.色素性视网膜炎93型 【MIM:619845】	1.AR 2.AR 3.AR 4.AR	先证者：杂合(91|232) 母亲：野生型(0|251) 父亲：杂合(94|221)
POLE	Chr12: 132677586- 132677586	NM_006231.4:exon7: c.712A>T (p.Ile238Phe)	0.000385951	临床意义未明	1.{易感性结直肠癌性12型} 【MIM:615083】 2.FILS综合征 【MIM:615139】 3.IMAGE-I综合征 【MIM:618336】	1.AD 2.AR 3.AR	先证者：杂合(96|188) 母亲：杂合(95|186) 父亲：野生型(0|171)
COL9A3	Chr20: 62835930- 62835930	NM_001853.4:exon27: c.1378G>A (p.Gly460Ser)	0.000118174	临床意义未明	1.多发性骨骺发育不良3型伴或不伴肌病 【MIM:600969】 2.Stickler综合征VI型 【MIM:620022】 3.{易感性椎间盘病} 【MIM:603932】	1.AD 2.AR 3.--	先证者：杂合(53|123) 母亲：野生型(0|145) 父亲：杂合(74|150)
SLC10A1	Chr14: 69778476- 69778476	NM_003049.4:exon4: c.800C>T (p.Ser267Phe)	0.0701585	疑似致病性	家族性高胆汁酸血症2型 【MIM:619256】	AR	先证者：杂合(114|213) 母亲：野生型(0|191) 父亲：杂合(98|234)
ATL3	Chr11: 63652564- 63652566	NM_015459.5:exon4: c.415_417del (p.Val139del)	0.0000103061	临床意义未明	遗传性感官神经病变1F型 【MIM:615632】	AD	先证者：杂合(36|95) 母亲：杂合(34|67) 父亲：野生型(0|100)
SOS1	Chr2: 39022742- 39022742	NM_005633.4:exon10: c.1686G>C (p.Glu562Asp)	0.000192753	临床意义未明	1.牙龈纤维瘤病1型 【MIM:135300】 2.努南综合征4型 【MIM:610733】	1.AD 2.AD	先证者：杂合(82|181) 母亲：野生型(0|212) 父亲：杂合(121|226)
CFTR	Chr7: 117627645- 117627645	NM_000492.4:exon22: c.3592G>A (p.Val1198Met)	0.000192976	临床意义未明	1.{遗传性胰腺炎} 【MIM:167800】 2.{修饰型支气管扩张1型伴或不伴汗液氯化物升高} 【MIM:211400】 3.囊性纤维化 【MIM:219700】 4.先天性双侧输精管缺如 【MIM:277180】	1.AD 2.AD 3.AR 4.AR	先证者：杂合(107|201) 母亲：杂合(95|205) 父亲：野生型(0|237)

基因	染色体起止位置	基因突变信息	gnomAD MAF	Cipher智能变异评级	疾病名称	遗传模式	合子类型(alt/all)
SERPINB7	Chr18:63798671-63798671	NM_003784.4:exon6:c.522dup(p.Val175Cysfs*46)	0.00290023	致病性	Nagashima型掌跖角化病【MIM:615598】	AR	先证者：杂合(147|278) 母亲：杂合(138|302) 父亲：野生型(0|308)
RTTN	Chr18:70127512-70127512	NM_173630.4:exon25:c.3373G>A(p.Ala1125Thr)	0.000773395	临床意义未明	小头畸形-身材矮小和多小脑回伴癫痫发作【MIM:614833】	AR	先证者：杂合(37|97) 母亲：杂合(37|79) 父亲：野生型(0|81)
SLC19A3	Chr2:227699327-227699327	NM_025243.4:exon3:c.388G>A(p.Val130Met)	0.00000657263	临床意义未明	硫胺素代谢障碍综合征2型（生物素/硫胺素反应性基底节脑病型）【MIM:607483】	AR	先证者：杂合(48|115) 母亲：野生型(0|60) 父亲：杂合(65|114)
SPG11	Chr15:44660436-44660436	NM_025137.4:exon2:c.438T>C(p.Asp146=)	0.0003861	临床意义未明	1.青少年肌萎缩性脊髓侧索硬化症5型【MIM:602099】 2.常染色体隐性痉挛性截瘫11型【MIM:604360】 3.轴突2X型腓骨肌萎缩症【MIM:616668】	1.AR 2.AR 3.AR	先证者：杂合(56|102) 母亲：野生型(0|88) 父亲：杂合(62|127)
WDR62	Chr19:36055061-36055061	NM_001083961.2:exon1:c.90C>T(p.Gly30=)	0.000130671	临床意义未明	常染色体隐性原发性小头畸形2型伴或不伴皮质畸形【MIM:604317】	AR	先证者：杂合(75|154) 母亲：野生型(0|207) 父亲：杂合(85|200)
PLXNA1	Chr3:127030083-127030083	NM_032242.4:exon28:c.5061+19T>C	0.000176937	临床意义未明	Dworschak-Punetha神经发育综合征【MIM:619955】	AR	先证者：杂合(41|92) 母亲：野生型(0|94) 父亲：杂合(50|122)
NUP205	Chr7:135601413-135601413	NM_015135.3:exon17:c.2418G>A(p.Met806Ile)	0.0000131422	临床意义未明	?肾病综合征13型【MIM:616893】	AR	先证者：杂合(67|146) 母亲：杂合(73|167) 父亲：野生型(0|163)
NUP155	Chr5:37305076-37305076	NM_153485.3:exon26:c.3038A>G(p.Asn1013Ser)	0.00038506	临床意义未明	?家族性心房颤动15型【MIM:615770】	AR	先证者：杂合(77|136) 母亲：杂合(93|167) 父亲：野生型(0|179)

基因	染色体起止位置	基因突变信息	gnomAD MAF	Cipher智能变异评级	疾病名称	遗传模式	合子类型(alt/all)
ADAMTS2	Chr5:179153561-179153561	NM_014244.5:exon9:c.1445C>T(p.Pro482Leu)	0.000554491	临床意义未明	皮肤脆裂型Ehlers-Danlos综合征【MIM:225410】	AR	先证者：杂合(74|151) 母亲：杂合(62|143) 父亲：野生型(0|146)

注：AD - 常染色体显性遗传，AR - 常染色体隐性遗传，PD - 拟常染色体显性遗传，PR - 拟常染色体隐性遗传，DD - 双基因显性遗传，DR - 双基因隐性遗传，Mi - 线粒体遗传，SMo - 体细胞嵌合，SMu - 体细胞突变，XL - X连锁遗传， XLD - X连锁显性遗传，XLR - X连锁隐性遗传，YL - Y连锁遗传；alt/all：该变异的测序深度与总测序深度的比值。对于野生型/纯合/半合子的变异，不排除存在体细胞或生殖细胞嵌合可能。

2. 拷贝数变异

未检出其他与临床表型相关的拷贝数变异。

3. 线粒体基因组变异

其他线粒体变异，供临床医生参考。

其他与临床表型相关的变异（总览）				
基因	变异位置	变异类型	变异比例	变异评级
MT-RNR1	m.709G>A	均质变异	99.7%	疑似良性
MT-RNR1	m.750A>G	均质变异	100.0%	良性
MT-RNR1	m.1438A>G	均质变异	100.0%	良性
MT-RNR2	m.2706A>G	均质变异	99.9%	疑似良性
MT-ND1	m.3434A>G	均质变异	99.7%	良性
MT-ND1	m.3970C>T	均质变异	99.7%	良性
MT-TQ	m.4363T>C	均质变异	99.6%	良性
MT-ND2	m.4769A>G	均质变异	100.0%	良性
MT-ND2	m.4824A>G	均质变异	99.8%	良性
MT-ND2	m.4991G>A	均质变异	99.7%	疑似良性
MT-CO1	m.5913G>A	均质变异	99.8%	良性
MT-CO1	m.5978A>G	均质变异	99.7%	良性
MT-CO1	m.6392T>C	均质变异	99.7%	良性
MT-CO1	m.7028C>T	均质变异	99.9%	良性
MT-ATP6	m.8860A>G	均质变异	99.8%	良性
MT-ND3	m.10310G>A	异质变异	92.9%	良性
MT-ND3	m.10320G>A	均质变异	99.7%	良性

其他与临床表型相关的变异（总览）

基因	变异位置	变异类型	变异比例	变异评级
MT-ND4	m.11065A>G	均质变异	99.6%	临床意义未明
MT-ND4	m.11719G>A	均质变异	100.0%	良性
MT-ND5	m.12621C>T	均质变异	99.2%	临床意义未明
MT-ND5	m.13299A>G	均质变异	99.7%	临床意义未明
MT-ND5	m.13928G>C	均质变异	99.7%	良性
MT-ND6	m.14544G>A	均质变异	99.7%	疑似良性
MT-CYB	m.14766C>T	均质变异	100.0%	良性
MT-CYB	m.14971T>C	均质变异	99.8%	临床意义未明
MT-CYB	m.15326A>G	均质变异	100.0%	良性
MT-CYB	m.15412T>G	均质变异	99.6%	临床意义未明

五、 基于WES癫痫用药分析

本报告中所列出的信息是基于WES检测服务，相关数据以“客观现状”提供，并不提供任何明确或者暗示的保证，不构成专业的医疗指导。临床医生须依据每个受检者的实际情况做出最终的医疗指导。

药物	基因	位点	对照/参照	结果	检测结果说明	证据等级
卡马西平	*HLA-A*	HLA-A*31:01:02	HLA-A*31:01:02	阴性	该受检者接受卡马西平治疗后，发生严重皮肤不良反应的风险可能减低，其他遗传和临床因素也可能影响受检者发生不良反应的风险。	Level 1A
	HLA-B	HLA-B*15:02:01	HLA-B*15:02:01	阴性	该受检者接受卡马西平治疗后，发生严重皮肤不良反应如Stevens-Johnson综合征（SJS）和中毒性表皮坏死松解症（TEN）的风险可能减低，其他遗传和临床因素也可能影响受检者使用卡马西平引起的不良反应风险。	Level 1A
	EPHX1	rs1051740	CT或TT	CC	该基因型的受检者的药物代谢能力可能较高，可能需要较高的药物剂量，其他遗传和临床因素也可能影响卡马西平的代谢和剂量。	Level 2B
	SCN1A	rs3812718	CC	CT	该基因型的受检者可能需要较高的药物剂量，其他遗传和临床因素也可能影响卡马西平的剂量。	Level 2B
奥卡西平	*HLA-B*	HLA-B*15:02:01	HLA-B*15:02:01	阴性	该受检者接受奥卡西平治疗后，患有 Stevens-Johnson 综合征（SJS）的风险可能减低，其他遗传和临床因素也可能影响受检者使用奥卡西平引起的不良反应风险。	Level 1A
苯妥英	*CYP2C9*	rs1057910	AC和CC	AA	该基因型的受检者的药物代谢可能增加，血浆游离苯妥英浓度降减低，药物毒性也可能减低，其他遗传和临床因素也可能影响受检者对苯妥英的反应。	Level 1A
	HLA-B	HLA-B*15:02:01	HLA-B*15:02:01	阴性	该受检者接受苯妥英治疗后，患有Stevens-Johnson综合征（SJS）和中毒性表皮坏死松解症（TEN）的风险可能减低，其他遗传和临床因素也可能影响受检者使用苯妥英引起的不良反应风险。	Level 1A
拉莫三嗪	*UGT1A4*	rs2011425	GG	TT	该基因型的受检者接受拉莫三嗪治疗后，血清药物浓度可能增加，且对拉莫三嗪的反应较好，其他临床和遗传因素也可能影响拉莫三嗪的代谢和反应。	Level 2B
氯巴占	*CYP2C19*	*1/*2/*3	*1/*2或*1/*3或*2/*2或*2/*3或*3/*3	*1/*1	该基因型的受检者可能增加氯巴占的主要代谢产物N-去甲基氯巴占的代谢，这种代谢的增加可能导致不良反应风险减低，但药效可能较差，其他遗传和临床因素也可能影响氯巴占和N-去甲基氯巴占的代谢。	Level 2A
丙戊酸	尿素循环相关基因	基因外显区	-	阴性	未检测到丙戊酸相关尿素循环障碍基因的有害变异	-
生酮饮食	禁忌症相关基因	基因外显区	-	阴性	未检测到生酮饮食禁忌症相关基因的有害变异	-

国际生酮饮食研究组共识指出【doi: 10.1002/epi4.12225】，生酮饮食适应症为：
GLUT1 缺乏综合征、丙酮酸脱氢酶缺乏、早期婴儿型癫痫性脑病 2 型、Angelman 综合征、早期婴儿型癫痫性脑病 6 型(Dravet 综合征) 、伴有肌阵挛性弛缓性癫痫发作(Doose 综合征)、发热感染相关癫痫综合征、大田原综合征、丙酮酸脱氢酶缺乏症、结节性硬化症

注：

1、丙戊酸相关尿素循环障碍基因：*CPS1*、*OTC*、*ASS1*、*ASL*、*ARG1*、*NAGS*、*SLC25A15*、*SLC25A13*

2、生酮饮食相关基因：*SLC22A5*、*ACADM*、*ACADS*、*ACADVL*、*CPT1A*、*CPT2*、*PC*、*SLC25A20*

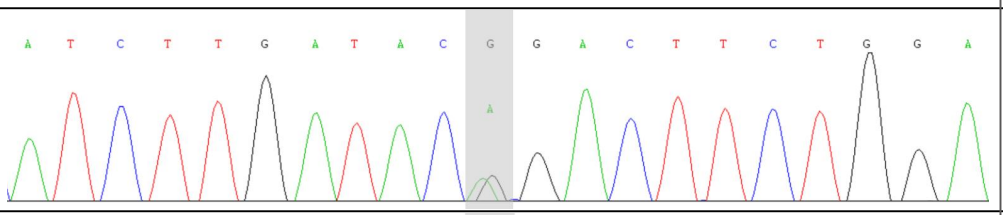
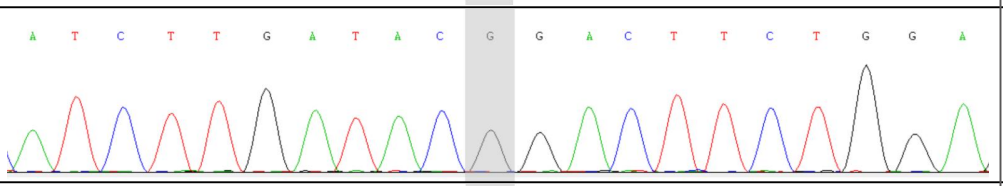
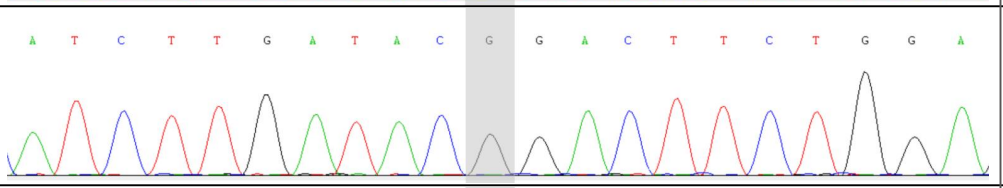
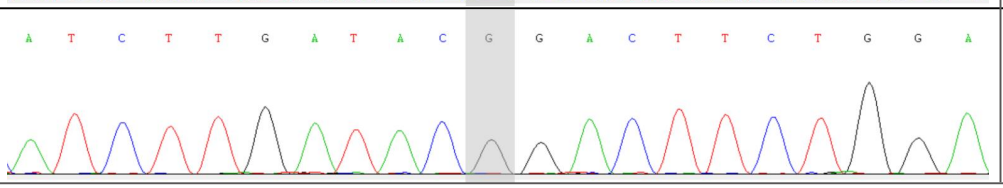
3、不同基因位点对药物效应的影响不同，药效、药物代谢、药物剂量及毒副作用是分别总结的，具体用药请综合考虑。另本检测依据来自的相关研究及指南可能会有更新。

4、报告得出的结论只负责解释WES（基因的全外显子区）检测到的具有较明确临床用药指导的Level 1A-Level 2B证据等级（引自PharmGKB数据库）的基因位点，1A、1B、2A、2B代表临床注释证据等级依次降低。

1A	不同变异-药物组合的注释在临床遗传药理学联盟（CPIC）或遗传药物指南（PGx）中得到认可，或在遗传药理学研究网络（PGRN）及其他主要卫生系统中已有引用
1B	大量证据表明变异-药物组合的注释具有紧密关联性，且该关联性在多个队列研究中有显著差异和较强的效应值
2A	变体-药物组合的注释符合 PharmGKB 定义的 2B 级标准的非常重要的药物基因，且很可能具有功能性意义
2B	有证据表明该变异-药物组合的注释具有一定关联性，该关联必须重复，但可能有一些研究没有显示统计学意义，和/或效应值可能较小

附：Sanger验证结果

注：由于Sanger验证采用正向测序或反向测序，峰图显示的碱基有可能为被检测碱基的反向互补序列。

姓名	NM_205861.3:exon7:c.614G>A	结果
参考序列		
余晨祎		杂合
余晨祎母亲		野生型
余晨祎父亲		野生型
余晨祎弟弟		野生型

六、核基因组及线粒体环测序数据深度统计

核基因组	平均覆盖深度（X）	碱基覆盖度		
		≥1X	≥20X	≥30X
余晨祎	194.9	99.91%	99.74%	99.55%
余晨祎母亲	194.5	99.81%	99.56%	99.41%
余晨祎父亲	201.18	99.92%	99.77%	99.61%

线粒体环	目标基因个数	目标基因长度（bp）	大于 1000X 覆盖度	平均测序深度
余晨祎	37	16569	100.00%	16280.44
余晨祎母亲	37	16569	100.00%	16886.54
余晨祎父亲	37	16569	100.00%	10858.86

七、 方法学

1. 生物信息分析与变异筛选流程

测序数据下机后得到样本.fastq格式数据文件，通过质控处理后得到高质量的数据。通过基因组比对软件将数据与GRCH38（含线粒体NC_012920.1参考序列）参考基因组进行比对，得到bam文件。基于bam文件进行基因组变异检测，然后对变异位点进行注释。基因名称遵循 HUGO 基因命名法（http://www.genenames.org）。变异染色体位置和变异命名（核苷酸水平、氨基酸水平）参照HGVS规则（http://varnomen.hgvs.org/）。

2. ACMG遗传变异分类标准与指南

致病性证据	分类
非常强	PVS1：该变异为无义变异/移码变异/经典剪接变异或影响经典剪接位点，关联疾病为功能丧失（Loss of function,LOF）致病，其所在的转录本为有生物学意义的转录本，且不位于最后一个编码外显子或倒数第二个编码外显子最后50bp，预测可能激活无义介导的mRNA降解，从而影响该基因编码蛋白质的功能。
强	PS1：与先前已确定为致病性/疑似致病性变异有相同的氨基酸改变。 PS2：本次检测该变异为新发变异（不排除父母生殖腺或体细胞存在嵌合可能）或者本次检测未明确该变异来源，或变异遗传自父亲/母亲，但该变异在文献中报道为新发变异(不排除父母生殖腺或体细胞存在嵌合可能）。 PS3：体内、体外功能实验已明确会导致基因功能受损的变异。 PS4：变异出现在患病群体中的频率显著高于对照群体或该变异在文献中报道有多例相似临床症状的患者。
中等	PM1：位于热点突变区域，和/或位于已知无良性变异的关键功能域。 PM3：在隐性遗传病中，在该变异的反式位置上检测到致病性/疑似致病性/临床意义未明变异。 PM4：非重复区框内插入/缺失或终止密码子丧失导致的蛋白质长度变化。 PM5：错义突变导致氨基酸变化，在同一位点，导致另外一种氨基酸的变异已经确认是致病性/疑似致病性。 PM6：本次检测该变异为新发变异，未经家系样本生物学关系验证（不排除父母生殖腺或体细胞存在嵌合可能）或本次检测未明确该变异来源，或变异遗传自父亲/母亲，该变异在文献中报道为新发变异，未经家系样本生物学关系验证(不排除父母生殖腺或体细胞存在嵌合可能）。
支持证据	PM2_Supporting：该变异在gnomAD人群数据库中的发生频率极低或没有收录。 PP1：突变与疾病在家系中共分离。 PP2：该基因的错义变异致病可能性较高。 PP3：多款变异预测软件提示该变异可能有害。 PP4：受检者疾病症状与基因关联疾病高度相符。

遗传变异分类联合标准规则

致病性	(i) 1 个非常强（PVS1）和 (a) ≥1 个强（PS1~PS4）或 (b) ≥2 个中等（PM1~PM6）或 (c) 1 个中等（PM1~PM6）和 1 个支持（PP1~PP4）或 (d) ≥2 个支持（PP1~PP4） (ii) ≥2 个强（PS1~PS4）或 (iii) 1 个强（PS1~PS4）和 (a) ≥3 个中等（PM1~PM6）或 (b) 2 个中等（PM1~PM6）和 ≥2 个支持（PP1~PP4）或 (c) 1 个中等（PM1~PM6）和 ≥4 个支持（PP1~PP4）
可能致病性	(i) 1 个非常强（PVS1）和 1 个中等（PM1~PM6）或 (ii) 1 个强（PS1~PS4）和 1~2 个中等（PM1~PM6）或 (iii) 1 个强（PS1~PS4）和 ≥2 个支持（PP1~PP4）或 (iv) ≥3 个中等（PM1~PM6）或 (v) 2 个中等（PM1~PM6）和 ≥2 个支持（PP1~PP4）或 (vi) 1 个中等（PM1~PM6）和 ≥4 个支持（PP1~PP4）或 (vii) 1个非常强（PVS1）和1个支持（PP1~PP4）
临床意义未明	(i) 不满足上述标准或 (ii) 良性和致病标准相互矛盾

八、 报告须知

1. 采用全外显子组捕获高通量测序技术，此检测方法适用于检测探针覆盖的基因外显子及毗邻剪接区域(约20bp)的单碱基变异、小片段的插入缺失变异(20bp以内)，可对探针覆盖范围内的拷贝数变异(超过3个连续的外显子)进行提示，但对拷贝数变异和动态突变检出能力有限，存在一定程度的假阴性或者假阳性，建议对报告提示的与临床表型高度相关的拷贝数变异进行MLPA、qPCR、CNV-Seq、基因芯片、毛细管电泳等方法验证。

2. 此检测方法不适用于检测探针未覆盖区域的变异(如调控区及深度内含子区的变异)、基因组的特殊结构变异(如倒位、易位、重排等)、极低比例的嵌合变异以及表观遗传变异等。由于部分基因存在同源序列或GC含量 较高区域，这些区域在检测时可能低覆盖或无覆盖，检出能力有限。

3. 本检测结果仅报告已知疾病基因中与受检者临床症状相符或部分相符，且有证据证明能够引起疾病的变异检测。因技术的局限性以及目前对遗传病的认识水平，如未检出能够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），也并不能完全排除受检者存在某种遗传病的可能性。

4. 以上结论均基于实验室检测数据，用于受检者的辅助诊断，仅供参考，不作为最终诊断结果。

5. 本检测报告只对您寄送的样本负责。本机构对本结果完全保密并会依法保护用戶隐私。

6. 本机构保留对上述结果的最终解释权，如果您有疑问，可随时与我们联系。

杭州赛福医学检验实验室 报告专用章

检测：李成　撰写：孙楠　审核：刘丽娜

企业动态服务号

学术信息订阅号

赛福基因
成都市锦江区锦华路三段88号汇融广场(锦华)1栋
苏州市相城区青龙港路58号天成时代商务广场17层
苏州市工业园区星湖街218号生物医药产业园A4幢309、310、311室
电话：400-829-1629
网址：www.ciphergene.com