

## CYP2C19 基因分型检测试剂

### 招标技术参数

| 参数         | 要求                                                                        |
|------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 预期用途       | 用于从人外周血提取的基因组 DNA 中体外定性检测人 CYP2C19 基因 *2 (c.681G>A) 和 *3 (c.636G>A) 位点基因型 |
| 产品有效期      | 12 个月                                                                     |
| 包装规格       | 30 人份/盒                                                                   |
| ● 操作步骤     | 简便，提供预混的反应体系，一步加样上机                                                       |
| ● DNA 样本要求 | DNA 上样浓度范围宽，10~100ng/ul                                                   |
| ● 技术方法     | PCR-荧光探针法                                                                 |
| ● 结果判读     | 有内参，根据检测信号有无 CT 值或与内参信号 CT 值相比较进行判读                                       |
| ● 判定方式     | 指定阈值                                                                      |
| 准确性        | 临床验证准确性≥99%                                                               |
| 简便性        | PCR 反应结束同步出结果，无二次开盖处理                                                     |
| ● 防污染体系    | 有 UNG/dUTP 防污染体系                                                          |
| 反复冻融次数     | ≥10 次，性能无影响                                                               |
| 资质要求       | 有三类医疗器械注册证                                                                |

## CYP2C9&VKORC1 基因多态性检测试剂

### 招标技术参数

| 参数         | 要求                                                                                      |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 预期用途       | 用于从人外周血提取的基因组 DNA 中体外定性检测人 CYP2C9 基因 c. 1075 位点 (A/C) 与人 VKORC1 基因-1639 位点 (G/A) 核苷酸多态性 |
| 产品有效期      | 10 个月                                                                                   |
| 包装规格       | 30 人份/盒                                                                                 |
| ● 操作步骤     | 简便，提供预混的反应体系，一步加样上机                                                                     |
| ● DNA 样本要求 | DNA 上样浓度范围宽，10~100ng/ul                                                                 |
| ● 技术方法     | PCR-荧光探针法                                                                               |
| ● 结果判读     | 有内参，根据检测信号有无 CT 值或与内参信号 CT 值相比较进行判读                                                     |
| ● 判定方式     | 指定阈值                                                                                    |
| 简便性        | PCR 反应结束同步出结果，无二次开盖处理                                                                   |
| ● 防污染体系    | 有 UNG/dUTP 防污染体系                                                                        |
| 反复冻融次数     | ≥10 次，性能无影响                                                                             |
| 资质要求       | 有三类医疗器械注册证                                                                              |

## HLA-B\*5801 基因检测试剂

### 招标技术参数

| 参数         | 要求                                               |
|------------|--------------------------------------------------|
| 预期用途       | 用于从人外周血提取的基因组 DNA 中体外定性检测人类白细胞抗原 HLA-B*5801 等位基因 |
| 产品有效期      | 10 个月                                            |
| 包装规格       | 30 人份/盒                                          |
| ● 操作步骤     | 简便，提供预混的反应体系，一步加样上机                              |
| ● DNA 样本要求 | DNA 上样浓度范围宽，10~100ng/ul                          |
| ● 技术方法     | PCR-荧光探针法                                        |
| ● 检测通量     | 96 孔板一次可检测 94 个样本                                |
| 结果判读       | 有内参，根据检测信号有无 CT 值或与内参信号 CT 值相比较进行判读              |
| 判定方式       | 指定阈值                                             |
| 简便性        | PCR 反应结束同步出结果，无二次开盖处理                            |
| 防污染体系      | 有 UNG/dUTP 防污染体系                                 |
| 反复冻融次数     | ≥10 次，性能无影响                                      |
| 资质要求       | 有三类医疗器械注册证                                       |

# MTHFR 基因多态性检测试剂

## 招标技术参数

| 参数         | 要求                                                         |
|------------|------------------------------------------------------------|
| 预期用途       | 用于从人外周血提取的基因组 DNA 中体外定性检测人 MTHFR 基因 c. 677 位点 (C/T) 核苷酸多态性 |
| 产品有效期      | 10 个月                                                      |
| 包装规格       | 30 人份/盒                                                    |
| 操作步骤       | 简便，提供预混的反应体系，一步加样上机                                        |
| ● DNA 样本要求 | DNA 上样浓度范围宽，10~100ng/ul                                    |
| ● 技术方法     | PCR-荧光探针法                                                  |
| ● 结果判读     | 有内参，根据检测信号有无 CT 值或与内参信号 CT 值相比较进行判读                        |
| ● 判定方式     | 指定阈值                                                       |
| ● 简便性      | PCR 反应结束同步出结果，无二次开盖处理                                      |
| ● 结果可溯源性   | 检测结果永久保存，可追溯                                               |
| 防污染体系      | 有 UNG/dUTP 防污染体系                                           |
| 反复冻融次数     | ≥10 次，性能无影响                                                |
| 资质要求       | 有三类医疗器械注册证                                                 |

## ADRB1 基因多态性检测试剂

### 招标技术参数

| 参数       | 要求                                                          |
|----------|-------------------------------------------------------------|
| 预期用途     | 用于从人外周血提取的基因组 DNA 中体外定性检测人 ADRB1 基因 c. 1165 位点 (G/C) 核苷酸多态性 |
| 产品有效期    | 10 个月                                                       |
| 包装规格     | 30 人份/盒                                                     |
| 操作步骤     | 简便，提供预混的反应体系，一步加样上机                                         |
| DNA 样本要求 | DNA 上样浓度范围宽，10~100ng/ul                                     |
| ● 技术方法   | PCR-荧光探针法                                                   |
| ● 结果判读   | 有内参，根据检测信号有无 CT 值或与内参信号 CT 值相比较进行判读                         |
| ● 判定方式   | 指定阈值                                                        |
| ● 简便性    | PCR 反应结束同步出结果，无二次开盖处理                                       |
| 防污染体系    | 有 UNG/dUTP 防污染体系                                            |
| 反复冻融次数   | ≥10 次，性能无影响                                                 |
| 资质要求     | 有三类医疗器械注册证                                                  |

新增医疗服务项目院内申报单

填报日期： 年 月 日

|      |               |      |                           |              |
|------|---------------|------|---------------------------|--------------|
| 项目名称 | ADRB1 基因多态性检测 |      | 项目编码                      | H250700017-3 |
| 计价单位 | 520 元/种       |      | 项目收费                      | 520*1=520 元  |
| 项目名称 | 白血病融合基因分型     | 项目内涵 | Real-time PCR（实时荧光定量 PCR） |              |
| 申请科室 | 心内科           | 协作科室 | 检验科                       |              |

项目内涵：

1. 对临床上心脑血管疾病患者使用  $\beta$ 1 受体阻滞剂（美托洛尔、比索洛尔、阿替洛尔等）进行 ADRB1 基因 c. 1165 位点多态性检测。在患者用药前用普通血常规采集管收集外周静脉血 2 毫升。
2. 按照试剂盒说明提取 DNA，然后进行荧光定量 PCR 检测 ADRB1 基因型。

项目临床意义：（社会需求性、临床应用性、技术先进性、经济合理性等）

社会需求性：

通过 ADRB1 基因多态性检测，来达到为临床病患提供个体化治疗方案，可以提高患者的用药效果及安全性。在给患者带来临床获益的同时亦能缓解临床诊断压力，从而在一定程度上，改善医患关系。

临床应用性：

$\beta$  1 受体阻滞剂在临床上运用广泛， $\beta$  1 受体阻滞剂作用为拮抗交感神经系统的过度激活，减慢心率、降低血压，同时还通过降低交感神经张力、预防儿茶酚胺的心脏毒性作用，多层面保护心血管系统，包括改善心肌重构、减少心律失常、提高心室颤动阈值，预防猝死等。是心率失常、冠心病心绞痛、心率衰竭等一线用药。

人肾上腺素受体编码的 ADRB1 的，1165G>C 突变位于受体结构第三细胞内环处，是与 G 蛋白偶联的重要区域。人  $\beta$  1 肾上腺素受体编码的 ADRB1 基因具有遗传多态性，常见的多态性类型为 C. 1165 位点（G/C）核苷酸多态性。其会导致  $\beta$  1 肾上腺素受体氨基酸出现 Gly389Arg 多态性。研究表明，携带 1165C 突变型受体敏感性增强，影响相关药物疗效。根据临床文献报道，携带 Arg389 等位基因型的个体对美托洛尔有更强的响应，降压及降心率效果更显著。

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <p>2015 年国家卫计委颁布的《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南（试行）》，建议临床在应用 <math>\beta</math> 受体阻滞剂前，应进行 ADRB1 基因多态性检测，根据患者的基因型调整用药。</p> <p><b>技术先进性：</b></p> <p>本试剂盒采用“等位基因特异 PCR”技术结合荧光探针检测特异性扩增产物，只有当等位基因特异性与引物 3' 末端碱基与对应的等位基因模板完全互补配对时，PCR 扩增反应可以正常进行而得到特定产物，并产生荧光信号。反之则无特异性 PCR 扩增反应，因而观察不到荧光信号或 CT 值特别高。每个位点的检测分两管，对应于两种不同的等位基因型，在荧光定量 PCR 仪上，根据形成扩增曲线的荧光信号在特定阈值时循环数（CT 值）的信息来判断 ADRB1 基因 C. 1165 位点核苷酸类型。</p> <p><b>经济合理性：</b></p> <p>通过检测患者 ADRB1 基因多态性，判断患者对 <math>\beta</math> 受体阻滞剂敏感程度，合理调整用药剂量，是提高相关疾病治愈率，减少毒副作用的有效途径。可以指导临床用药安全，提高患者的生活质量。</p> |       |
| <p><b>可能产生的副作用：</b> 本检测为体外诊断，不存在相关的诊断风险或其它并发症</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |       |
| <p><b>项目操作规范依据：</b> 人 ADRB1 基因多态性检测试剂盒（荧光 PCR 法）说明书</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |       |
| <p><b>质量标准：</b></p> <p>参考品符合性：对参考品（纯合子或者杂合子）进行检测，结果均应与参考品已知基因型相一致。</p> <p>最低检测限：参考品（杂合子）最低检测下限低至 10ng （DNA 浓度不低于 10ng/ul）。</p> <p>重复性：对参考品进行检测，重复 10 次，所得结果完全一致。</p> <p>准确性和特异性：本产品 in 临床试验中检验结果与 DNA 直接测序法（Sanger 测序法）进行对比，两者基因型总符合率 99.1%，临床诊断评价总符合率 99.4%。本试剂盒准确性大于 99%。</p>                                                                                                                                                                                                                                                        |       |
| 临床<br>应用                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 应用单位： |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 结果：   |

|         |                |
|---------|----------------|
| 申请科室意见： | 科室负责人签字： 年 月 日 |
| 协作科室意见： | 科室负责人签字： 年 月 日 |
| 医务部意见：  | 科室负责人签字： 年 月 日 |
| 单位法人意见： | 签字： 年 月 日      |

新增医疗服务项目院内申报单

填报日期： 年 月 日

|      |                         |      |                           |
|------|-------------------------|------|---------------------------|
| 项目名称 | CYP2C9 与 VKORC1 基因多态性检测 | 项目编码 | H250700017-3              |
| 计价单位 | 520 元/种                 | 项目收费 | 520*2=1040 元              |
| 项目名称 | 白血病融合基因分型               | 项目内涵 | Real-time PCR（实时荧光定量 PCR） |
| 申请科室 | 心内科                     | 协作科室 | 检验科                       |

项目内涵：

1. 对临床上（心脏瓣膜手术、外科大手术等）使用抗凝药物华法林的患者进行 CYP2C9 基因 c. 1075 位点，与 VKORC1 基因 c. 1639 位点进行基因多态性检测。在患者用药前用普通血常规采集管收集外周静脉血 2 毫升。
2. 按照试剂盒说明提取 DNA，然后进行荧光定量 PCR 检测 CYP2C9 与 VKORC1 基因型。

项目临床意义：（社会需求性、临床应用性、技术先进性、经济合理性等）

社会需求性：

CYP2C9&VKORC1 基因多态性检测平台的建立，契合目前临床精准医疗的发展，改变了千人一药的状况。提倡精准医疗，最终目的为病患提供个体化的治疗解决方案，因为人与人之间存在的个体化差异，导致同一种药物使用，产生截然不同的结果，疗效很好，疗效很差，副作用很大。以往这种疗效观察通常是在服用药物后的一段时间内，再根据实际情况增减用量，甚至更换药物，往往浪费了大量的时间和人力财力，而这种人与人之间的差异影响因素很多，其中最关键，最根本的一点就是基因的差异，利用治疗前通过检测基因差异的手段，事先把不同的病患区别开来，并给予其针对性的治疗方案，就是精准医疗的意义所在，为临床和病患节省了大量的时间和财力。通过 CYP2C9&VKORC1 基因多态性检测，来达到为临床病患提供华法林的个体化治疗方案，可以提高患者的用药效果及安全性。在给患者带来临床获益的同时亦能缓解临床诊断压力，从而在一定程度上，改善医患关系。

临床应用性：

人 CYP2C9 基因具有遗传多态性，其中与亚洲人群最为密切的是 CYP2C9 基

因的第 C.1075 位核苷酸存在 A/C 多态性多态性位点为 C 时，其编码的多肽链第 359 位氨基酸 Ile 被 Leu 取代，酶活性比野生型降低了 80%。研究表明，临床常用的抗凝药华法林由 CYP2C9 代谢而其突变体使华法林代谢速率大大降低，用药个体在使用初期就有较高的出血危险性。

人 VKORC1 基因具有遗传多态性，其编码的维生素 K 氧化还原酶是华法林的作用靶点，VKORC1 启动子的基因多态性（-1639G/A）是影响华法林需求剂量个体差异的最主要因素。GG 基因型的个体 VKORC1 启动子活性增高，引起 VKORC1 mRNA 表达增加，酶量的增多导致有活性的氢醌型维生素 K 生成和凝血因子生成也增加，因此需要较高剂量的华法林才能达到抗凝效果；而启动子区域-1639G>A 的突变可引起 VKORC1 mRNA 表达下降，从而使肝脏中酶的生成也相应减少，进而引起氧化型维生素 K 还原成氢醌型维生素 K 减少，此时只需要很少剂量的华法林就能达到抗凝效果，过量的华法林会导致溶血等严重副反应。

2015 年国家卫计委颁布的《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南（试行）》，给出了基于 CYP2C9 与 VKORC1 基因型的华法林初始用药剂量计算公式。

#### **技术先进性：**

本试剂盒采用“等位基因特异 PCR”技术结合荧光探针检测特异性扩增产物，只有当等位基因特异性与引物 3' 末端碱基与对应的等位基因模板完全互补配对时，PCR 扩增反应可以正常进行而得到特定产物，并产生荧光信号。反之则无特异性 PCR 扩增反应，因而观察不到荧光信号或 CT 值特别高。每个位点的检测分两管，对应于两种不同的等位基因型，在荧光定量 PCR 仪上，根据形成扩增曲线的荧光信号在特定阈值时循环数（CT 值）的信息来判断 CYP2C9 基因 C.1075 位点与人 VKORC1 基因-1639 位点核苷酸类型。

#### **经济合理性：**

通过检测患者 CYP2C9 与 VKORC1 基因多态性，判断患者代谢速率类型，合理调整用药剂量，是提高相关疾病治愈率，减少毒副作用的有效途径。可以指导临床用药安全，提高患者的生活质量。

**可能产生的副作用：** 本检测为体外诊断，不存在相关的诊断风险或其它并发症

项目操作规范依据：人 CYP2C9 与 VKORC1 基因多态性检测试剂盒（荧光 PCR 法）说明书

质量标准:

参考品符合性：对参考品（纯合子或者杂合子）进行检测，结果均应与参考品已知基因型相一致。

最低检测限：参考品（杂合子）最低检测下限低至10ng（DNA浓度不低于10ng/ul）。

重复性：对参考品进行检测，重复10次，所得结果完全一致。

**准确性和特异性：**本产品在临床试验中检验结果与DNA直接测序法（Sanger 测序法）进行对比，两者基因型总符合率99.1%，临床诊断评价总符合率99.4%。本试剂盒准确性大于99%。

## 临床应用

应用单位：

结果：

申请科室意见:

科室负责人签字： 年 月 日

协作科室意见:

科室负责人签字： 年 月 日

医务部意见:

科室负责人签字： 年 月 日

单位法人意见:

签字： 年 月 日

新增医疗服务项目院内申报单

填报日期： 年 月 日

|      |                |      |                           |
|------|----------------|------|---------------------------|
| 项目名称 | CYP2C19 基因分型检测 | 项目编码 | H250700017-3              |
| 计价单位 | 520 元/种        | 项目收费 | 520*2=1040 元              |
| 项目名称 | 白血病融合基因分型      | 项目内涵 | Real-time PCR（实时荧光定量 PCR） |
| 申请科室 | 心内科            | 协作科室 | 检验科                       |

项目内涵：

1. 对使用 S-美芬妥英羟化酶代谢的临床常用药物（氯吡格雷、PPIs（奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑）丙戊酸、苯妥英钠、氯巴占等）的患者进行 CYP2C19 基因分型检测。在患者用药前用普通血常规采集管收集外周静脉血 2 毫升。
2. 按照试剂盒说明提取 DNA，然后进行荧光定量 PCR 检测 CYP2C19 基因型。

项目临床意义：（社会需求性、临床应用性、技术先进性、经济合理性等）

一、项目背景

细胞色素 P450（Cytochrome P450,CYP）同功酶也称药酶,是体内药物代谢的主要酶系,CYP2C19 基因编码的 S-美芬妥英羟化酶是其重要成员。CYP2C19 酶的遗传多态性使不同个体间酶活性存在显著不同。 CYP2C19 基因存在至少 18 种基因多态性，其中\*2 型和\*3 型是中国人群中最常见的两种等位基因型,分别为 CYP2C19 基因 c. 681G>A 和 c. 636G>A 的点突变。这些点突变引起 CYP2C19 基因编码的酶活性丧失,代谢底物的能力减弱,从而引起相关药物代谢的个体化差异,导致相关药物对于不同患者的疗效明显不同。经由 S-美芬妥英羟化酶代谢的临床常用药物包括氯吡格雷、伏立康唑、质子抑制剂类药物、抗抑郁类药物、以及抗癫痫类药物等。

通过检测患者 CYP2C19 基因型，判断患者代谢速率类型,合理调整用药剂量,是提高相关疾病治愈率,减少毒副作用的有效途径。

二、临床应用

业界对 CYP2C19 的基因多态性与药物代谢的关系有着广泛研究，大量证据表明 CYP2C19 的基因多态性与药物的个体差异有着密切的联系。美国 FDA 已经规定在氯吡格雷等多种药物的包装上加上“Black label “，建议在用药前检测 CYP2C19 的基因型。

### 1、CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷抵抗

氯吡格雷是目前使用最广泛的抗血小板药，用于急性冠脉综合征、冠脉支架术和冠心病的治疗。氯吡格雷是一种前体药物，经肝脏细胞色素 P450 代谢为有效活性产物才能发挥其药效。美国 FDA 已要求在波立维包装上附加“黑格标签”方可出售。由于正常剂量的波立维在慢代谢者体内达不到药物应有的疗效，FDA 建议药师可以通过检测 CYP2C19 的基因型来了解患者波立维的代谢能力，对于波立维弱代谢者可给患者选用其它抗凝血药物。

### 2、CYP2C19 基因型与苯妥英及丙戊酸血药浓度关系

苯妥英(phenytoin,PHT)是临床上常用的抗癫痫药物。苯妥英代谢受 CYP2C9 和 CYP2C19 基因调控，研究显示 CYP2C19\*2 和 CYP2C19\*3 与苯妥英的代谢缺陷关系密切。

丙戊酸是临床上常用的抗癫痫药之一，其血药浓度、疗效、不良反应个体差异性很大，是临床需要进行重点监测的药物之一。研究表明，丙戊酸的个体差异性与 CYP2C19 的基因多态性密切相关。

### 3、CYP2C19 基因多态性与 PPIs（奥美拉唑等）临床疗效相关性

质子泵抑制药(PPIs)体内主要由 CYP2C19 代谢。CYP2C19 基因型与奥美拉唑临床疗效研究发现，奥美拉唑合用阿莫西林等抗生素治疗幽门螺旋杆菌感染性消化道溃疡患者，慢代谢型（PM）和中间代谢型（IM）杂合子愈合率明显高于快代谢型（EM）纯合子。

### 三、技术先进性：

本试剂盒采用“等位基因特异 PCR”技术结合荧光探针检测特异性扩增产物。只有当等位基因特异性引物 3' 末端碱基与对应的等位基因型模板完全互补配对时，PCR 扩增反应可以正常进行而得到特定产物，并产生荧光信号。反之，则无特异性 PCR 扩增反应，因而观察不到荧光信号或其 Ct 值非常高。每个位点的检测分两管，对应于两种不同的等位基因型，在荧光定量 PCR 仪上，根据形成扩增曲线的荧光信号在特定阈值时循环数(Ct 值)的信息来判断 CYP2C19 基因 c.681 和 c.636 位点的核苷酸类型，进而判断 CYP2C19 基因分型。与芯片法相比，荧光法简单、快速、特异性强、灵敏度高。研究表明，采用荧光法对临床标本进行 CYP2C19 基因型检测，显示出该法具有较高的灵敏度和特异性。

**可能产生的副作用：**本检测为体外诊断，不存在相关的诊断风险或其它并发症

项目操作规范依据：人 CYP2C19 基因分型检测试剂盒（荧光 PCR 法）说明书

质量标准:

参考品符合性：对参考品（纯合子或者杂合子）进行检测，结果均应与参考品已知基因型相一致。

最低检测限：参考品（杂合子）最低检测下限低至10ng（DNA浓度不低于10ng/ul）。

重复性：对参考品进行检测，重复10次，所得结果完全一致。

**准确性和特异性：**本产品在临床试验中检验结果与DNA直接测序法（Sanger测序法）进行对比，两者基因型总符合率99.1%，临床诊断评价总符合率99.4%。本试剂盒准确性大于99%。

## 临床应用

应用单位：

结果：

申请科室意见:

科室负责人签字： 年 月 日

协作科室意见:

科室负责人签字： 年 月 日

医务部意见:

科室负责人签字： 年 月 日

单位法人意见:

签字： 年 月 日

新增医疗服务项目院内申报单

填报日期： 年 月 日

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                         |      |             |             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------|-------------|-------------|
| 项目名称                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | HLA-B*5801 基因检测         |      | 项目编码        | H260000022  |
| 计价单位                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 800 元/项                 |      | 项目收费        | 800*1=800 元 |
| 项目名称                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 人组织相容性抗原 I 类 (HLA-I) 分型 | 项目内涵 | 包括可溶性 HLA-I |             |
| 申请科室                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 心内科                     | 协作科室 | 检验科         |             |
| <p><b>项目内涵：</b></p> <p>1. 对临床上高尿酸及痛风患者进行药物降尿酸前，进行 HLA-B*5801 基因检测，以指导是否可以使用别嘌呤醇用于降尿酸。在患者用药前用普通血常规采集管收集外周静脉血 2 毫升。</p> <p>2. 按照试剂盒说明提取 DNA，然后进行荧光定量 PCR 检测 ADRB1 基因型。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                         |      |             |             |
| <p><b>项目临床意义：</b>（社会需求性、临床应用性、技术先进性、经济合理性等）</p> <p><b>社会需求性：</b></p> <p>通过 HLA-B*5801 基因多态性检测，来达到为临床病患提供别嘌呤药物安全应用目的，提高患者的用药效果及安全性。在给患者带来临床获益的同时亦能缓解临床诊断压力，从而在一定程度上，改善医患关系。</p> <p><b>临床应用性：</b></p> <p>别嘌呤醇是黄嘌呤氧化酶抑制剂，作为痛风治疗的一线用药，该药可引起 Stevens-John 综合征（SJS）及中毒性表皮坏死症（TEN）。目前发表了国内外发表了关于 HLA-B*5801 基因与别嘌呤醇用药导致的皮肤超敏反应有强相关性的文献有数十篇。研究表明，汉族人群中 HLA-B*5801 等位基因与别嘌呤醇引发的严重皮炎副反应呈现很强的相关性，检测 HLA-B*5801 等位基因可用于指导别嘌呤用药，预防别嘌呤醇引发的 SJS 或 TEN。</p> <p>《2012 年美国风湿病学会痛风治疗指南》指出，对于特定人群，如韩国裔，同时有 3 级以上 CKD，及所有中国汉族人、泰国裔，因为人类白细胞抗原 HLA-B*5801 阳性率高，发生别嘌呤醇相关的严重过敏性药疹危险性增高，在使用别嘌呤醇前，应该进行 HLA-B*5801 快速 PCR 检测。《2013 高尿酸血症和痛风</p> |                         |      |             |             |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <p>治疗中国专家共识》中明确指出：已有研究证明别嘌醇相关的严重超敏反应与白细胞抗原 HLA-B*5801 密切相关，而朝鲜族 CKD3 期患者（HLA-B*5801 等位基因频率为 12%）或者是中国汉族、泰国人（HLA-B*5801 等位基因频率为 6-8%），发生超敏反应的风险大。因此，亚裔人群在使用别嘌醇前，应该进行 HLA-B*5801 快速 PCR 检测。</p> <p><b>技术先进性：</b></p> <p>本试剂盒采用“等位基因特异 PCR”技术结合荧光探针检测特异性扩增产物，只有当等位基因特异性与引物 3’末端碱基与对应的等位基因模板完全互补配对时，PCR 扩增反应可以正常进行而得到特定产物，并产生荧光信号。反之则无特异性 PCR 扩增反应，因而观察不到荧光信号或 CT 值特别高。每个位点的检测分两管，对应于两种不同的等位基因型，在荧光定量 PCR 仪上，根据形成扩增曲线的荧光信号在特定阈值时循环数（CT 值）的信息来判断样本是否携带 HLA-B*5801 等位基因。</p> <p><b>经济合理性：</b></p> <p>通过检测患者 HLA-B*5801 基因，判断患者的基因类型，是否适宜使用别嘌醇，对于阳性患者禁止使用别嘌醇，可减少患者毒副作用。指导临床医生合理用药，提高患者的用药安全性。</p> |       |
| <p><b>可能产生的副作用：</b> 本检测为体外诊断，不存在相关的诊断风险或其它并发症</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |       |
| <p><b>项目操作规范依据：</b> 人 HLA-B*5801 基因检测试剂盒（荧光 PCR 法）说明书</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |       |
| <p><b>质量标准：</b></p> <p>参考品符合性：对参考品（纯合子或者杂合子）进行检测，结果均应与参考品已知基因型相一致。</p> <p>最低检测限：参考品（杂合子）最低检测下限低至10ng （DNA浓度不低于10ng/ul）。</p> <p>重复性：对参考品进行检测，重复10次，所得结果完全一致。</p> <p>准确性和特异性：本产品 in 临床试验中检验结果与DNA直接测序法（Sanger 测序法）进行对比，两者基因型总符合率99.1%，临床诊断评价总符合率99.4%。本试剂盒准确性大于99%。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |       |
| 临床<br>应用                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 应用单位： |

|         |                |
|---------|----------------|
|         | 结果：            |
| 申请科室意见： | 科室负责人签字： 年 月 日 |
| 协作科室意见： | 科室负责人签字： 年 月 日 |
| 医务部意见：  | 科室负责人签字： 年 月 日 |
| 单位法人意见： | 签字： 年 月 日      |

新增医疗服务项目院内申报单

填报日期： 年 月 日

|      |                 |      |                |
|------|-----------------|------|----------------|
| 项目名称 | 人 MTHFR 基因多态性检测 | 项目编码 | H250700017-3   |
| 计价单位 | 380 元/项         | 项目收费 | 380*1=380 元    |
| 项目名称 | 白血病融合基因分型       | 项目内涵 | 亚甲基四氢叶酸还原酶基因检测 |
| 申请科室 | 妇产科             | 协作科室 | 检验科            |

项目内涵：

1. 对临床上备孕妇女及其他患者需要服用使用叶酸药物前，进行 c.677 基因多态性检测。在患者用药前用普通血常规采集管收集外周静脉血 2 毫升。
2. 按照试剂盒说明提取 DNA，然后进行荧光定量 PCR 检测 MTHFR 基因型。

项目临床意义：（社会需求性、临床应用性、技术先进性、经济合理性等）

社会需求性：

MTHFR 基因多态性检测平台的建立，契合目前临床精准医疗的发展，改变了千人一药的状况。提倡精准医疗，最终目的为病患提供个体化的治疗方案，因为人与人之间存在的个体化差异，导致同一种药物使用，产生截然不同的结果，疗效很好，疗效很差，副作用很大。以往这种疗效观察通常是在服用药物后的一段时间内，再根据实际情况增减用量，甚至更换药物，往往浪费了大量的时间和人力财力，而这种人与人之间的差异影响因素很多，其中最关键，最根本的一点就是基因的差异，利用治疗前通过检测基因差异的手段，事先把不同的病患区别开来，并给予其针对性的治疗方案，就是精准医疗的意义所在，为临床和病患节省了大量的时间和财力。通过 MTHFR 基因多态性检测，来达到为临床病患提供个体化治疗方案，可以提高患者的用药效果及安全性。在给患者带来临床获益的同时亦能缓解临床诊断压力，从而在一定程度上，改善医患关系。

临床应用性：

亚甲基四氢叶酸还原酶（MTHFR）位于 1 号染色体 1p36.3 位置，包含 11 个外显子和 10 个内含子，编码亚甲基四氢叶酸还原酶。主要作用是在叶酸代谢通路中将 5,10-亚甲基四氢叶酸转化为具有生物学功能的 5-甲基四氢叶酸，进而

参与体内嘌呤，嘧啶的合成及 DNA、RNA、蛋白质的甲基化等生物功能。研究发现，MTHFR 基因存在多种基因多态性，其中最常见为 C677T 基因突变，即 677 位 C>T 改变，相应编码的丙氨酸被缬氨酸所取代。

### 1、MTHFR 基因多态性与孕产妇及出生缺陷

C677T 位于 MTHFR 催化区域，该突变直接影响 MTHFR 的活性和耐热性，具体表现为不同程度的酶活性和耐热性降低，引起叶酸代谢障碍，造成叶酸水平降低及同型半胱氨酸升高。Hcy 作用于（转化的胱硫醚有毒性）敏感的胚胎神经细胞，引发先天畸形。孕早期是胎儿器官系统分化，胎盘形成的关键时期，细胞生长，分裂十分旺盛。此时叶酸缺乏可导致胎儿畸形。如在中国发生率约为 3.8‰的神经管畸形，包括无脑儿，脊柱裂等。另外还可能引起早期的自然流产。到了孕中期，孕晚期，除了胎儿生长发育外，母体的血容量，乳房，胎盘的发育使得叶酸的需要量大增。叶酸不足，孕妇易发生胎盘早剥，妊娠高血压综合征，巨幼红细胞性贫血；胎儿易发生宫内发育迟缓，早产和出生低体重，而且这样的胎儿出生后的生长发育和智力发育都会受到影响。Hcy 水平升高，损害血管内皮细胞，导致动脉粥样硬化，增加妊高症的发生风险。《围受孕期增补叶酸预防神经管缺陷指南（2017）》指出，可通过 MTHFR 基因 677 位点的基因型进行叶酸的个体化补充。

### 2、MTHFR 基因多态性与脑卒中

高同型半胱氨酸可使血管内皮损伤及功能异常，刺激血管平滑肌细胞增生，破坏机体凝血和纤溶系统，使机体处于血栓前状态，近年来发现高同型半胱氨酸水平与包括心脑血管疾病、糖尿病等多种疾病缺陷密切相关。《H 型高血压诊断与治疗专家共识》指出，与 CC 基因型患者比较，TT 基因型人群冠心病及脑卒中风险显著增加，在中国汉族人群中，TT 基因型患者脑卒中风险增加了 55%。应该进行基因检测，以帮助对患者进行危险分层。

### 3、MTHFR 基因多态性与甲氨蝶呤不良反应

甲氨蝶呤为抗叶酸类抗肿瘤药。主要通过对二氢叶酸还原酶的抑制来阻碍肿瘤细胞的合成，从而抑制肿瘤细胞的生长与繁殖。同时也用于各类急性白血病治疗，在风湿和类风湿患者中应用广泛。叶酸缺乏、MTHFR 基因突变的患者，在使用大剂量甲氨蝶呤后，更容易出现叶酸代谢循环障碍，发生胃肠道反应、

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <p>骨髓抑制、肝肾损害等不良反应的风险增加。根据 MTHFR 基因型指导甲氨蝶呤用药，基因缺陷患者，避免使用大剂量甲氨蝶呤，可以降低严重不良反应风险。</p> <p><b>技术先进性：</b></p> <p>本试剂盒采用“等位基因特异 PCR”技术结合荧光探针检测特异性扩增产物，只有当等位基因特异性与引物 3’末端碱基与对应的等位基因模板完全互补配对时，PCR 扩增反应可以正常进行而得到特定产物，并产生荧光信号。反之则无特异性 PCR 扩增反应，因而观察不到荧光信号或 CT 值特别高。每个位点的检测分两管，对应于两种不同的等位基因型，在荧光定量 PCR 仪上，根据形成扩增曲线的荧光信号在特定阈值时循环数（CT 值）的信息来判断 MTHFR 基因 C.677 位点核苷酸类型。</p> <p><b>经济合理性：</b></p> <p>通过检测患者 MTHFR 基因多态性，判断患者代谢速率类型，合理调整用药剂量，是提高相关疾病治愈率，减少毒副作用的有效途径。可以指导临床用药安全，提高患者的生活质量。</p> |       |
| <p><b>可能产生的副作用：</b> 本检测为体外诊断，不存在相关的诊断风险或其它并发症</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |       |
| <p><b>项目操作规范依据：</b> 人 MTHFR 基因多态性检测试剂盒（荧光 PCR 法）说明书</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |       |
| <p><b>质量标准：</b></p> <p>参考品符合性：对参考品（纯合子或者杂合子）进行检测，结果均应与参考品已知基因型相一致。</p> <p>最低检测限：参考品（杂合子）最低检测下限低至10ng （DNA浓度不低于10ng/ul）。</p> <p>重复性：对参考品进行检测，重复10次，所得结果完全一致。</p> <p>准确性和特异性：本产品 in 临床试验中检验结果与DNA直接测序法（Sanger 测序法）进行对比，两者基因型总符合率99.1%，临床诊断评价总符合率99.4%。本试剂盒准确性大于99%。</p>                                                                                                                                                                                                      |       |
| 临床<br>应用                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 应用单位： |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 结果：   |

|         |                |
|---------|----------------|
| 申请科室意见： | 科室负责人签字： 年 月 日 |
| 协作科室意见： | 科室负责人签字： 年 月 日 |
| 医务部意见：  | 科室负责人签字： 年 月 日 |
| 单位法人意见： | 签字： 年 月 日      |