



—— 中国心脑血管精准医疗领创者

基因检测报告

姓 名 : 郑昌锋

样本编号 : N2300306

送检单位 : 上海东方医院南院

报告日期 : 2023-05-16

百世诺（北京）医学检验实验室有限公司

报告摘要

受检者信息

样本编码	姓名	性别	年龄	样本类型	临床诊断
N2300306	郑昌锋	男	40岁	EDTA 抗凝血	心源性猝死?

检测结果

受检者未携带目前已知的与遗传性心律失常相关致病基因的明确或可疑致病变异。

受检者携带了罕见变异 TTN 基因 c.50935A>G 杂合错义变异(TTN:p.Arg16979Gly het)，有文献¹报导 TTN 基因突变可能与早复极综合征的发生有关。根据目前现有证据，该变异独立致病的可能性不大。

检测方法

NGS+Sanger 测序

检测项目

遗传性心律失常 (详见第 2 页)

遗传咨询建议

详见第 7 页

目 录

一、受检者临床概况	1
二、检测目的基因	2
三、检测结果	4
四、Sanger 测序结果	6
五、高级遗传咨询建议	7
六、附录	8
附录一：基因变异论证	9
附录二：测序质量评估报告	11
附录三：变异列表	16
附录四：知情同意说明	19

一、受检者临床概况

主诉	
晕厥。	
现病史	
不详	
既往史	
不详	
家族史	
否认家族性遗传病史。	
体格检查	
血压 135/76mmHg，神清，气平，对答切题，查体合作，颈软，颈静脉无怒张，双肺呼吸音粗，未闻及干湿啰音，心率 68 次/分，律齐，各瓣膜区未闻及病理性杂音，腹平软，无压痛，反跳痛，肝脾肋下未及。双下肢无浮肿，四肢肌力正常，病理征（-）。	
影像学检查	
心脏超声	超声诊断： 1、三尖瓣少量返流； 2、左室收缩功能正常，床边心超图像质量差，部分心内结构及血流信号显示不清，建议复查常规心超。
	(2023-04-20) 诊断： 正常范围心电图。
常规心电图	(2023-04-19) 诊断： 右心导联心电图，ST-T 未见明显异常；（胸导联上移一个肋间，v1~V6 镜像接入）。
	(2023-04-17) 诊断： 窦性心律不齐。
动态心电图	未提供
心脏磁共振	结果： 心肌灌注成像未见明显心肌异常。
实验室检查	
未提供	

二、检测目的基因

遗传性心律失常					
致心律失常右室发育不良心肌病 (16个基因)		CDH2	CTNNA3	DES	DSC2
		DSP	FLNC	JUP	LMNA
		PLN	RYR2	SCN5A	TGFB3
		TTN			TMEM43
QT间期鉴别诊断 (36个基因)	长QT间期综合征 (20个基因)	AKAP9	ALG10	ANK2	CACNA1C
		CALM2	CALM3	CAV3	KCNE1
		KCNH2	KCNJ2	KCNJ5	KCNQ1
		SCN1B	SCN4B	SCN5A	SNTA1
	药物性QT间期延长 (14个基因)	ABCB1	CELF4	CERKL	CYP2B6
		CYP2C9	CYP2D6	KCNE1	NOS1AP
		NUBPL	SDHAF3	SLC22A23	SLCO3A1
	其他(2个基因)	DNAJC19	CAVIN1		
Brugada综合征 (14个基因)		CACNA1C	CACNA2D1	CACNB2	GPD1L
		KCND3	KCNE3	KCNH2	HCN4
		SCN2B	SCN3B	SCN5A	SCN1B
早复极综合征 (7个基因)		ABCC9	CACNA1C	CACNA2D1	KCND2
		KCNJ8	SCN5A		
短QT间期综合征 (6个基因)		KCNH2	KCNQ1	KCNJ2	CACNA1C
		CACNB2			CACNA2D1
家族性房颤 (23个基因)		ABCC9	GATA5	GATA6	GJA1
		KCNA5	KCNE2	KCNE3	KCNE5
		KCNJ2	KCNQ1	LDB3	KCNH2
		NUP155	RYR2	MYL4	NPPA
		SCN4B	SCN5A	SCN2B	SCN3B
儿茶酚胺敏感性室性心动过速 (7个基因)		ANK2	CALM1	CALM3	MYL4
		TECRL	TRDN		RYR2
Jervell and Lange-Nielsen综合征(2个基因)		KCNE1	KCNQ1		
发作性家族性心室颤动 (2个基因)		DPP6	SCN5A		
家族性室性心动过速(1个基因)		GNAI2			
婴儿猝死综合征(1个基因)		SCN5A			

预激综合征 (1个基因)	PRKAG2	LAMP2			
病窦综合征 (3个基因)	HCN4	MYH6	SCN5A		
传导阻滞 (3个基因)	AGXT	SCN5A	TRPM4		

三、检测结果

基因	基因组位置	转录本号	外显子号	碱基改变	氨基酸改变	状态	致病性评级
TTN	chr2:179475921	NM_001267550.2	exon270	c.50935A>G	p.Arg16979Gly	杂合	C2 级

注：A 级：明确致病突变，家系连锁或功能证据支持与疾病明确相关。

B 级：高度可疑致病突变，人群数据及生物信息分析提示很可能与疾病相关。

C1 级：可疑致病变异，基因功能、人群数据及生物信息分析提示可能与疾病相关，但缺乏证据支持。

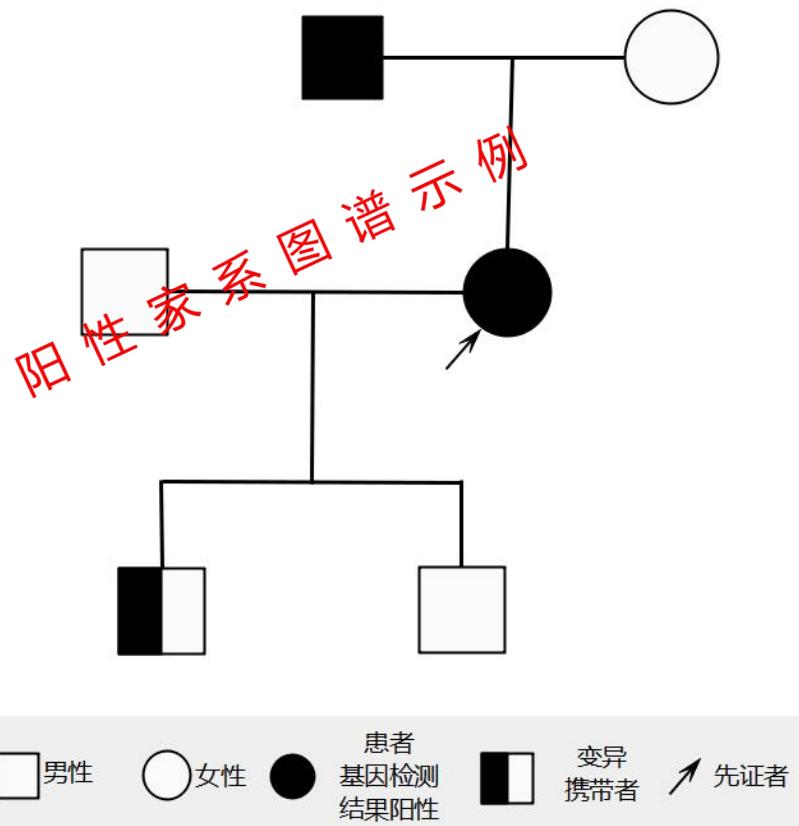
C2 级：临床意义未明变异，根据现阶段对疾病和遗传信息的认知，无法判断与疾病关系。

D 级：可能良性变异，根据现阶段对疾病和遗传信息的认知，判断导致疾病的可能性低。

危险因子：根据现阶段对疾病和遗传信息的认知，变异不会直接导致疾病的发生，但会增加患病风险。

- 以上变异分析结果是根据当前国际医学界最新认知做出的判定；随着研究的深入，对某一变异的分级可能出现变化，对此**我们提供定期的解读更新服务**。
- 受检者的疾病诊断和临床干预方案，由**临床医生综合判定**。进一步诊治请至专业人员处就诊咨询。

☆ 由于该受检者未提供患病家系成员样本及临床资料，故无法进行此项分析，以下为**阳性家系图谱示例**：



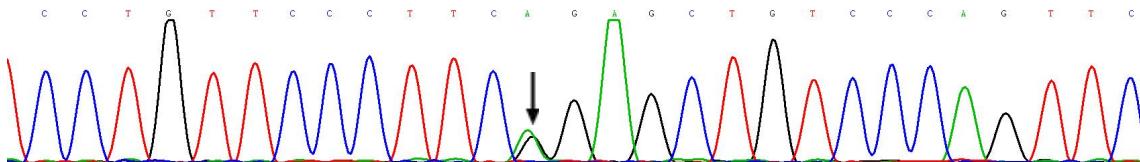
家系筛查的作用

- 明确家系成员所检出变异的携带情况
- 结合家系成员的临床表型及变异携带情况，**明确变异数致病性**
- 对携带者进行风险评估，**提前干预恶性心脏事件的发生**
- **指导遗传阻断**

四、Sanger 测序结果

先证者 郑昌锋

TTN:c.50935A>G(TTN:p.Arg16979Gly)



五、高级遗传咨询建议

1. 受检者未携带目前已知的与遗传性心律失常相关致病基因的明确或可疑致病变异。
2. 建议结合受检者的临床表型综合分析其发病原因,必要时可考虑对其样本进行全基因组检测,以便寻找潜在的致病原因。

六、附录

附录一：基因变异论证

附录二：测序质量评估报告

附录三：变异列表

附录四：知情同意说明

附录一：基因变异论证

1. TTN 基因 c.50935A>G 杂合错义变异(TTN:p.Arg16979Gly het)

基因介绍

TTN 基因编码巨蛋白肌联蛋白，肌联蛋白是肌小节的重要组成单元，也是人体最大的蛋白和第三大含量最多的横纹肌蛋白，由大约 33000 个氨基酸组成。两分子肌联蛋白共同横跨肌节并锚定在肌节 Z 线和 M 线上。人类肌联蛋白的分子结构由四个不同的部分组成，它们分别是位于氨基端的 Z 线、I 带和 A 带区以及位于羧基端的 M 线，M 线的末端由最后 6 个外显子（358-363）或 Mex1 至 Mex6 编码，肌联蛋白扮演着装配肌节的重要角色，感受机械刺激并转换成生物化学信号，在横纹肌中提供被动张力，调节肌节的主动收缩力。TTN 的分子大小是肌球蛋白的 12~16 倍，TTN 包含 283kb 碱基对、363 个外显子，编码 38138 个氨基酸²。

相关疾病

疾病名称	遗传方式	表型 MIM 号
扩张型心肌病 1G 型	AD	604145
家族性肥厚型心肌病 9 型	AD	613765
肢带型肌营养不良 10 型	AR	608807
近端肌病伴早期呼吸肌受累	-	603689
Salih 肌病	AR	611705
迟发性胫骨肌营养不良	AD	600334

疾病介绍

扩张型心肌病 1G 型 (AD) 主要表现为：呼吸困难，充血性心力衰竭，心房颤动，非持续性室性心动过速，窦性心动过缓，室性早搏，T 波异常，S-T 段异常，一度房室传导阻滞，右束支阻滞，左束支阻滞，左前分支阻滞，心脏增大（中度至重度），左室射血分数降低，左室舒张末期内径增大，心肌细胞肥大，弥漫性间质纤维化，早发性心肌病（部分患者 10 岁以前发病），迅速进展，严重充血性心力衰竭可致过早死亡。

变异详述

受检者携带了 TTN 基因 c.50935A>G 杂合错义变异(TTN:p.Arg16979Gly het), 查询人群频率数据库发现该变异为罕见变异 (千人基因组: 无, ESP6500: 无, ExAC: 无)。百世诺本地人群数据库中的先天性心脏病患者和对照人群均未携带该变异。我们进行了多个生物信息预测软件(包括 SIFT 和 Polyphen-2 等)交叉预测, 结果多为有害 (SIFT 为 “D”, Polyphen-2 为 “P”, MutationTaster_pred 为 “D”, VEST4 评分为 “0.560”, REVEL 评分为 “0.433”, 其他为 “3 个 T/1 个 D/1 个 L”), 提示该变异所致的氨基酸改变可能会对蛋白功能产生影响。氨基酸由极性带正电荷的精氨酸变为非极性的甘氨酸。查询数据库发现该位置的氨基酸在脊椎动物中高度保守。查询 ClinVar、HGMD 数据库未发现该变异。根据现有证据: 该变异为罕见变异、本地数据库频率为 0、生物信息预测会对蛋白功能产生影响、该位置氨基酸在脊椎动物中高度保守, 但缺乏家系及功能学证据支持、该基因主要致病类型为移码或无义变异, 所以该变异为临床意义未明变异 (C2 级)。

参考文献

1. Zhu YB, Luo JW, Jiang F, Liu G. Genetic analysis of sick sinus syndrome in a family harboring compound CACNA1C and TTN mutations. Mol Med Rep. 2018;17(5):7073-7080.
2. 李发有综述, 范洁审校. 肌联蛋白基因截断突变致家族性扩张型心肌病的研究进展[J]. 中国循环杂志, 2015, 30(7):4.

附录二：测序质量评估报告

(一)、分析软件

采用《百世诺遗传性心律失常致病突变分析鉴定软件》进行分析。

该分析鉴定软件获得中华人民共和国国家版权局计算机软件著作权登记证书。

(二)、数据库

千人基因组、ExAC、ESP6500 等人群频率数据库，

HGMD、ClinVar、OMIM 等国际人群疾病数据库，

“世诺云” — “中国人群单基因遗传性心血管病基因—表型数据库”。

人群数据库	
Exome Aggregation Consortium(EXAC) http://exac.broadinstitute.org/	本库汇总了 60706 个无血缘关系的个体完整外显子序列，其中不包括儿科疾病样本。
1000 Genomes Project (千人基因组数据库) http://browser.1000genomes.org ,	本库包含 26 个人群遗传变异信息，这些数据既有高覆盖率和低覆盖率的基因组信息，也有靶向序列捕获信息，但是也存在低质量数据问题，另外部分研究中，样本人群可能存在血缘关系。
Exome Variant Server(ESP6500) https://evs.gs.washington.edu/EVS/	本数据库中的变异信息是通过对几个欧洲和非洲裔大规模人群的全外显子测序获得。当缺乏变异信息时，默认该数据已覆盖。
世诺云” — “中国人群单基因遗传性心血管病基因—表型数据库， 最后更新时间为 202304。	本库包含 20000 例中国心血管病患者的样本，其中 5000 例具有完整临床资料，随访时间大于 4 年。
疾病数据库	
ClinVar http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ClinVar , 最后更新时间为 202304。	本库主要包含临床表型与遗传变异相关性信息，并对变异的临床相关性进行了评级。
OMIM http://www.omim.org , 最后更新时间为 202304。	本数据库涵盖丰富详细的人类基因遗传信息，并且收录了一些典型的疾病遗传相关性样本研究信息。
Human Gene Mutation Database http://www.hgmd.org 最后更新时间为 2023.1。	本数据库主要为已文献发表的变异注释。

(三)、测序质量值 (Q30)

Q30 表示该样本测序数据中碱基正确识别率达 99.9% 的数据所占比例。

本样本的 Q30 为 **99.44%** (Q30≥90% 为合格)。

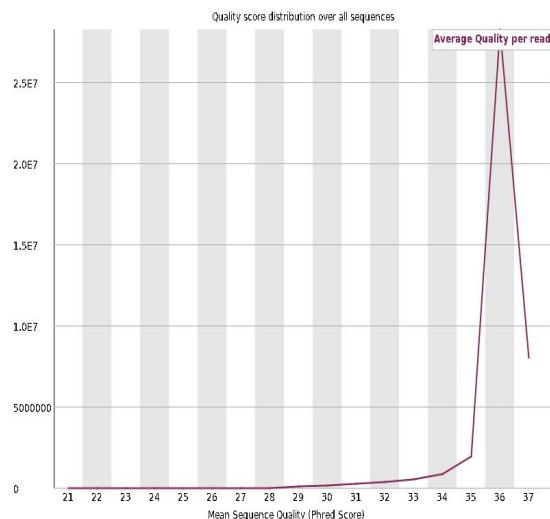


图 1 (R1) 左端测序质量值的数量统计图

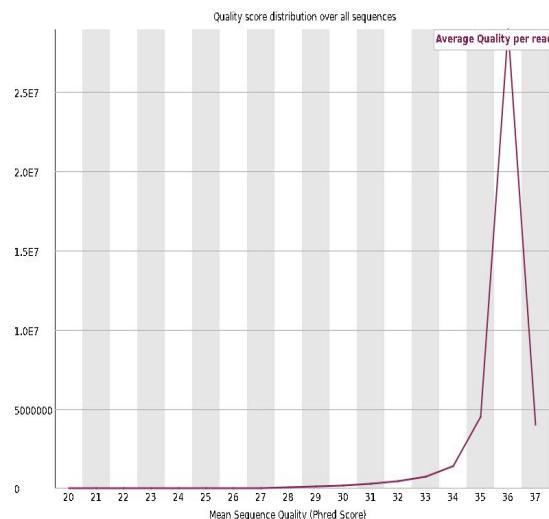


图 2 (R2) 右端测序质量值的数量统计图

横坐标为测序质量值，纵坐标为相应测序质量值的 reads 数目。

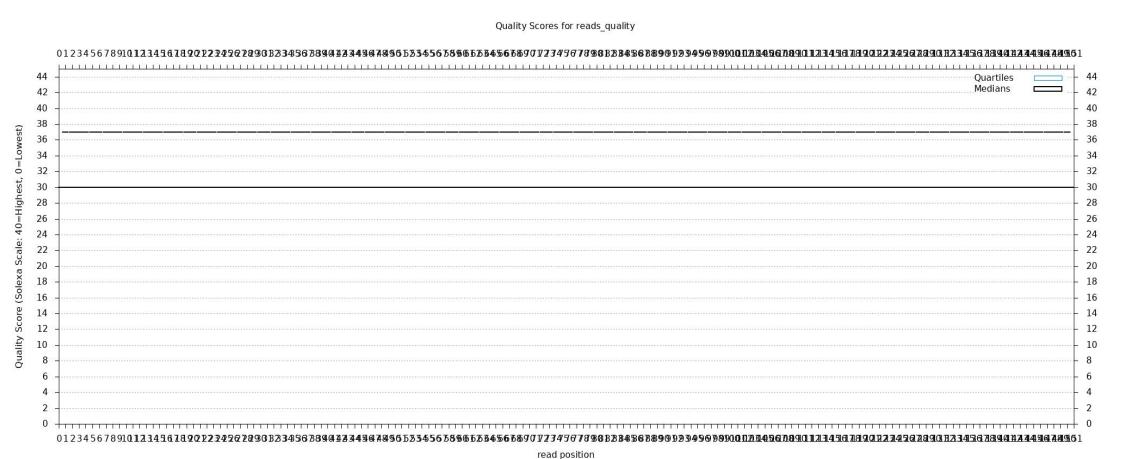


图 3 (R1) 左端测序的碱基测序质量图

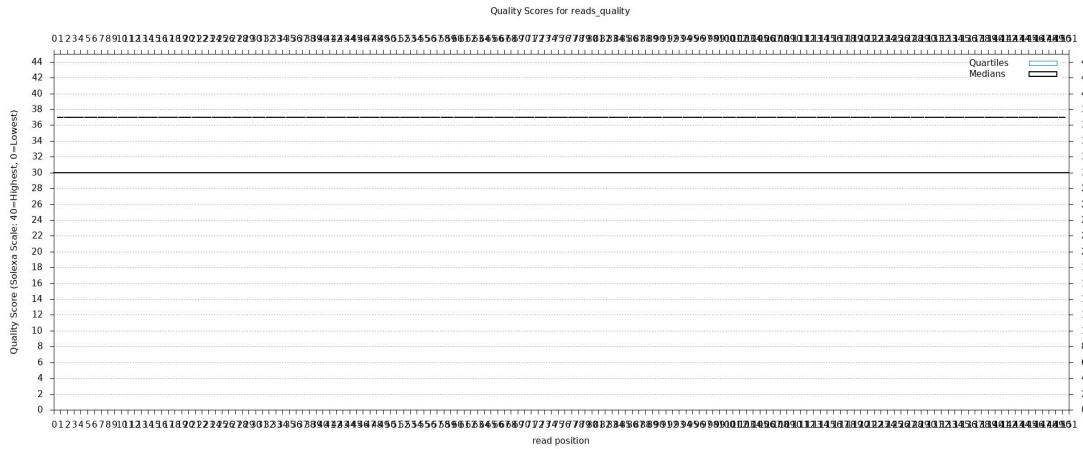


图 4 (R2) 右端测序的碱基测序质量图

横坐标为碱基位置，纵坐标为所有 reads 在该位置上的平均测序质量值 (QPhred)。

(四)、测序深度

本样本的测序深度为 20×时，对应的碱基比值为 98.44%。

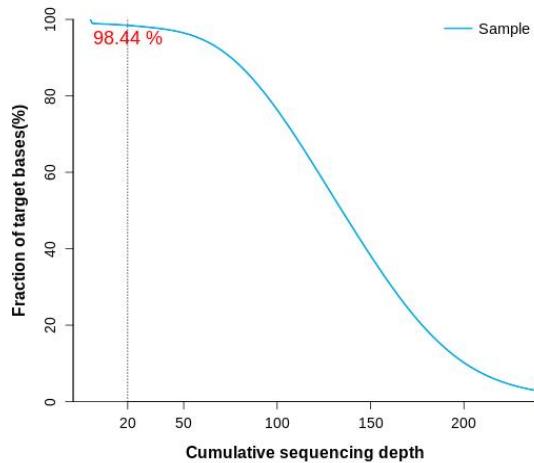


图 5 不同测序深度的碱基累积图

横坐标为测序深度，纵坐标为测序深度为 x 的目标区域碱基在总碱基中所占的百分比。

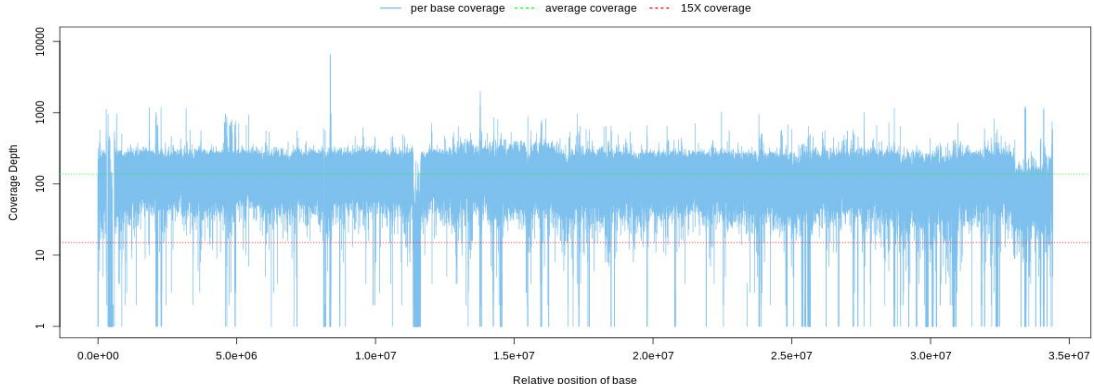


图 6 特定基因的测序深度图

横坐标为本次检测所含基因上的每个位点，纵坐标为每个位点的平均测序深度。

(五)、目标区覆盖度

目的基因外显子区数据统计表

Size (bp)	Covered Bases (bp)	Coverage	Average Depth (x)
34,402,510	34,055,488	98.99%	137.27

本报告主要针对基因列表中的基因所有外显子编码区及其侧翼区序列进行筛查，测序深度 $\geq 15X$ 序列纳入分析。以下序列测序深度 $< 15X$ ，一代验证后，**未发现明确或可疑致病变异**。由于检测方法限制，某些罕见特殊变异本方法无法检出，比如长的插入缺失变异（大于20bp）等。

染色体	起始位置	终止位置	基因	长度 (bp)	平均测序深度 (X)
chr1	201346749	201346750	TNNT2	2	0
chr1	201342530	201342531	TNNT2	2	6
chr3	38691020	38691021	SCN5A	2	0
chr12	32996114	32996249	PKP2	136	0

附录三：变异列表

基因	转录本号	外显子号	碱基改变	氨基酸改变	状态	致病性评级
TTN	NM_001267550.2	exon270	c.50935A>G	p.Arg16979Gly	杂合	C2 级
TTN	NM_001267550.2	exon338	c.92009T>C	p.Ile30670Thr	杂合	D 级
TTN	NM_001267550.2	exon287	c.55435G>A	p.Val18479Ile	杂合	D 级
TECRL	NM_001010874.5	exon1	c.172A>G	p.Thr58Ala	杂合	D 级
DPP6	NM_130797.4	exon1	c.109G>A	p.Gly37Ser	杂合	D 级
SCN1B	NM_199037.5	exon3	c.785G>A	p.Cys262Tyr	杂合	D 级
CYP2D6	NM_000106.6	exon3	c.505G>A	p.Gly169Arg	杂合	D 级
RYR2	NM_001035.3	exon37	c.5656G>A	p.Gly1886Ser	杂合	D 级
TTN	NM_001267550.2	exon361	c.107267T>C	p.Val35756Ala	杂合	D 级
TTN	NM_001267550.2	exon358	c.105782C>T	p.Pro35261Leu	杂合	D 级
TTN	NM_001267550.2	exon358	c.103781G>A	p.Arg34594His	杂合	D 级
TTN	NM_001267550.2	exon358	c.102833G>T	p.Gly34278Val	杂合	D 级
TTN	NM_001267550.2	exon357	c.100579G>A	p.Val33527Ile	杂合	D 级
TTN	NM_001267550.2	exon352	c.98164A>T	p.Ile32722Phe	杂合	D 级
TTN	NM_001267550.2	exon350	c.97613G>A	p.Arg32538His	杂合	D 级
TTN	NM_001267550.2	exon330	c.88187T>C	p.Ile29396Thr	纯合	D 级
TTN	NM_001267550.2	exon326	c.83323A>G	p.Ile27775Val	纯合	D 级
TTN	NM_001267550.2	exon326	c.79862C>T	p.Thr26621Met	纯合	D 级
TTN	NM_001267550.2	exon326	c.76343G>A	p.Ser25448Asn	杂合	D 级
TTN	NM_001267550.2	exon326	c.74839C>T	p.Arg24947Cys	杂合	D 级
TTN	NM_001267550.2	exon318	c.67246G>C	p.Ala22416Pro	纯合	D 级
TTN	NM_001267550.2	exon318	c.67075G>A	p.Val22359Ile	纯合	D 级
TTN	NM_001267550.2	exon308	c.64208C>T	p.Thr21403Ile	纯合	D 级
TTN	NM_001267550.2	exon301	c.59585C>T	p.Pro19862Leu	杂合	D 级
TTN	NM_001267550.2	exon298	c.58436G>A	p.Arg19479His	杂合	D 级
TTN	NM_001267550.2	exon289	c.56101A>G	p.Asn18701Asp	纯合	D 级

TTN	NM_001267550.2	exon173	c.36655T>G	p.Leu12219Val	纯合	D 级
TTN	NM_001267550.2	exon119	c.31564A>G	p.Ile10522Val	纯合	D 级
TTN	NM_001267550.2	exon91	c.26408A>G	p.Asn8803Ser	纯合	D 级
TTN	NM_001267550.2	exon87	c.25274G>A	p.Ser8425Asn	纯合	D 级
TTN	NM_001267550.2	exon87	c.25064C>A	p.Ala8355Glu	纯合	D 级
TTN	NM_001267550.2	exon84	c.24431A>C	p.Glu8144Ala	纯合	D 级
TTN	NM_001267550.2	exon80	c.23099-3T>C	-	纯合	D 级
TTN	NM_001267550.2	exon77	c.22384G>C	p.Asp7462His	纯合	D 级
TTN	NM_133379.5	exon46	c.11240A>G	p.Asp3747Gly	纯合	D 级
TTN	NM_133379.5	exon46	c.11196G>C	p.Leu3732Phe	纯合	D 级
TTN	NM_001267550.2	exon46	c.11252G>A	p.Gly3751Asp	纯合	D 级
TTN	NM_133437.4	exon44	c.10213G>A	p.Ala3405Thr	纯合	D 级
TTN	NM_001267550.2	exon44	c.10256G>A	p.Ser3419Asn	纯合	D 级
TTN	NM_001267550.2	exon42	c.9781G>A	p.Val3261Met	纯合	D 级
TTN	NM_001267550.2	exon23	c.3884C>T	p.Ser1295Leu	纯合	D 级
TTN	NM_001267550.2	exon7	c.982C>T	p.Arg328Cys	纯合	D 级
TMEM43	NM_024334.3	exon6	c.504A>T	p.Lys168Asn	杂合	D 级
TMEM43	NM_024334.3	exon7	c.536T>C	p.Met179Thr	杂合	D 级
SCN10A	NM_001293307.2	exon26	c.4843A>G	p.Met1615Val	纯合	D 级
SCN10A	NM_001293307.2	exon16	c.2924T>C	p.Val975Ala	杂合	D 级
SCN10A	NM_001293306.2	exon11	c.1525T>C	p.Ser509Pro	杂合	D 级
TRDN	NM_006073.4	exon28	c.1598-2->T	-	杂合	D 级
TRDN	NM_006073.4	exon20	c.1313T>G	p.Ile438Ser	纯合	D 级
TRDN	NM_006073.4	exon17	c.1211T>G	p.Val404Gly	杂合	D 级
TRDN	NM_006073.4	exon7	c.601C>G	p.Leu201Val	纯合	D 级
ABCB1	NM_001348946.2	exon21	c.2677T>G	p.Ser893Ala	杂合	D 级
AKAP9	NM_005751.5	exon8	c.1389G>T	p.Met463Ile	杂合	D 级
AKAP9	NM_005751.5	exon14	c.4003_4004insAAC	p.Lys1335delinsLysGln	杂合	D 级
AKAP9	NM_005751.5	exon33	c.8375A>G	p.Asn2792Ser	杂合	D 级
AKAP9	NM_005751.5	exon36	c.8935C>T	p.Pro2979Ser	纯合	D 级

PRKAG2	NM_016203.4	exon3	c.298G>A	p.Gly100Ser	杂合	D 级
DPP6	NM_130797.4	exon1	c.191G>A	p.Gly64Asp	杂合	D 级
DPP6	NM_130797.4	exon23	c.2304+3G>A	-	纯合	D 级
KCNJ5	NM_000890.5	exon2	c.844C>G	p.Gln282Glu	纯合	D 级
CACNA1C	NM_001129830.3	exon43	c.5459C>T	p.Pro1820Leu	杂合	D 级
CACNA1C	NM_001129830.3	exon43	c.5461A>G	p.Met1821Val	杂合	D 级
CACNA1C	NM_001129830.3	exon43	c.5534A>G	p.Lys1845Arg	纯合	D 级
SCNN1A	NM_001038.6	exon13	c.1987A>G	p.Thr663Ala	杂合	D 级
SLCO3A1	NM_013272.4	exon4	c.882G>C	p.Glu294Asp	纯合	D 级
SLC12A3	NM_001126108.2	exon6	c.791C>G	p.Ala264Gly	纯合	D 级
SLC12A3	NM_001126108.2	exon24	c.2755C>T	p.Arg919Cys	杂合	D 级
SALL4	NM_020436.5	exon2	c.1520T>G	p.Leu507Arg	杂合	D 级
KCNE1	NM_000219.6	exon4	c.112A>G	p.Ser38Gly	杂合	D 级
CYP2D6	NM_001025161.3	exon5	c.733T>C	p.Cys245Arg	杂合	D 级
CYP2D6	NM_000106.6	exon1	c.100C>T	p.Pro34Ser	杂合	D 级

变异分级	详述
A 级	明确致病突变，家系连锁或功能证据支持与疾病明确相关
B 级	高度可疑致病突变，人群数据及生物信息分析提示很可能与疾病相关
C1 级	可疑致病变异，基因功能、人群数据及生物信息分析提示可能与疾病相关，但缺乏证据支持
C2 级	临床意义未明变异，根据现阶段对疾病和遗传信息的认知，无法判断与疾病关系
D 级	可能良性变异，根据现阶段对疾病和遗传信息的认知，判断导致疾病的可能性低

● 上述遗传变异的等级划分是根据当前国际医学界最新认知所做出的判定；随着研究的深入，对某一变异的分级可能出现变化，对此我们提供定期的解读更新服务；

● 本报告仅对客观检出的遗传变异进行等级判定及解读，受检者的疾病诊断和临床干预方案应由临床医生结合医学遗传专家的建议综合判定。

附录四：知情同意说明

- 本报告结果只对送检样品负责，请如实填写个人信息和样品信息。
- 任何检测方法均有自身缺陷，某些罕见特殊变异本方法无法检出。本次检测采用 NGS 测序技术，不能检出大于 20bp 的插入缺失变异、三核苷酸重复序列、结构性变异、部分假基因等。
- 由于检测方法的局限性，可能存在部分区域覆盖度不足的现象，但总体覆盖度可达 95%以上。
- 限于目前人类对基因功能的认识水平，这项检验只能对所列基因已知致病突变进行报告。
- 本检测技术及相关仪器为现代基因组学研究的尖端技术设备，目前主要用于辅助医学观察，并非普通的临床检测项目。
- 本检测结果为客观存在的测量数据，非临床诊断报告，其结果需经受过相应训练的专业人士综合分析得出结论，请勿自行判断。
- 我们承诺对受检者的个人信息和检验结果保密。除国家执法机构依法执行外，所有信息不会向非受检者或者受检者委托代理人以外的人泄露；也不用于任何商业目的。
- 本报告根据获得的临床信息和检验信息综合判断得出结论，请提供完整准确的临床信息，如因个人原因提供错误临床信息致报告结论出现偏倚，概不负责。

检测人： 李方玉 报告人： 赵娜娜 审核人： 侯青

报告时间： 2023 年 05 月 16 日





心脑血管 精准医疗

百世诺（北京）医学检验实验室有限公司

地址：北京市中关村生命科学园北大医疗

产业园一区 14 号楼 5 层

网址：www.bestnovo.com

电话：400-650-9231