

# 拟申报 2026 年华医科技奖项目公示

## 一、项目名称

光学基因图谱组技术在胎儿遗传病产前精准诊断中的应用与体系构建

## 二、提名单位

中国医学科学院

## 三、主要完成人

蒋宇林, 许争峰, 胡平, 李海波, 任骏, 王昊, 郝娜, 阴凯丽

## 四、主要完成单位

中国医学科学院北京协和医院

四川大学华西第二医院

南京市妇幼保健院

宁波市妇女儿童医院

杭州市妇产科医院

## 五、项目简介

出生缺陷与遗传性疾病是影响人口健康的重要公共卫生问题。在导致出生缺陷的众多病因中, 染色体异常占据核心地位。基因组结构变异包括缺失、重复、倒位、插入及易位等类型, 是影响人类表型多样性以及先天性畸形、神经发育障碍和复发性流产等疾病发生发展的重要遗传因素。其中, 不改变基因组总体拷贝数但影响基因表达调控的平衡性染色体重排, 以及涉及多条染色体、多个断裂点的复杂染色体重排 (Complex chromosomal rearrangements, CCRs), 因检测难度高而长期困扰临床诊断实践。

长期以来, 临床产前遗传学诊断主要依赖 G 显带核型分析、染色体微阵列分析 (Chromosomal Microarray Analysis, CMA) 及荧光原位杂交 (Fluorescence in situ Hybridization, FISH) 等标准检测技术 (Standard-of-care, SOC)。然而, 这一技术体系在面对复杂基因组变异时存在明显的技术局限: 核型分析分辨率仅为 5 - 10 Mb, 大量亚显微水平的隐匿性重排难以识别; CMA 虽可将不平衡

变异检测分辨率提升至约 100 kb，但对平衡性重排（如相互易位、倒位）无法检出；FISH 需要预设检测靶点，不具备全基因组盲筛能力；短读长测序技术（读长通常 150 - 300 bp）在面对跨越长段重复序列（如节段性重复、着丝粒及端粒区域）的结构变异时，存在严重的序列多重比对模糊，难以精准定位断裂点。上述技术瓶颈导致当前临床上仍有相当比例的疑似遗传病患者及不明原因复发性流产家庭未能获得明确的病因学诊断。

光学基因组图谱（Optical Genome Mapping, OGM）技术作为新一代细胞基因组学（Cytogenomics）检测平台，摒弃了传统的 DNA 打断与扩增过程，通过提取超高分子量 DNA，利用限制性标记酶（如 DLE-1）在特定序列基序（CTTAAG，在人类基因组中平均每 100 kb 出现 14 - 17 次）上引入荧光标记，经纳米通道芯片线性化拉伸后进行单分子成像，并通过生物信息学算法进行全基因组从头组装与参考基因组比对分析。该技术可在全基因组范围内以较高分辨率（插入/缺失约 500 bp，易位/倒位约 30 - 50 kb）实现对各类结构变异的综合检测，同时提供变异片段的精确物理位置与方向信息。

本项目由北京协和医院、四川大学华西第二医院、南京市妇幼保健院、宁波市妇女儿童医院、杭州市妇产科医院等多家临床与遗传学研究机构联合开展。项目的主要研究目的包括：（1）突破 OGM 技术应用于产前微量样本（如羊水细胞）时的细胞培养、高分子量 DNA 提取及生物信息学分析等方法学瓶颈，建立适用于临床产前诊断的标准化质控标准与规范化操作流程；（2）构建涵盖胎儿多系统结构畸形、复发性流产及不孕不育等复杂生殖遗传场景的大规模多中心临床队列，系统评估 OGM 技术的诊断敏感性、特异性及额外诊断收益；（3）针对极端复杂染色体重排及高同源序列介导的复杂单基因病（如重症血友病 A、面肩肱型肌营养不良症 FSHD），融合 OGM 与三代长读长测序（LRS/ONT）等多组学技术，在分子水平厘清其致病机制与三维拓扑结构；（4）将分子诊断成果转化为临床干预策略，通过构建涵盖风险评估、产前筛查、辅助生殖决策（PGT-SR）及遗传咨询在内的综合管理路径，服务于出生缺陷综合防治。

本项目在科学层面系统揭示了此前受限于技术分辨率而未能充分认知的复杂染色体重排图谱，丰富了人类结构变异数据库，深化了对 NAHR、NHEJ 等基因组不稳定性机制的理解。在临床层面，项目成果有望优化现有产前诊断与生殖遗传工作流程，提高致病性结构变异的检出率，为携带复杂结构变异的家庭提供更为精准的遗传咨询与 PGT-SR 指导，从源头降低出生缺陷的发生风险，具有重要的社会健康效益。

#### 代表性著作：

序号	论文名称	刊名	通讯作者 (含共同)	第一作者 (含共同)
1	The Application of Optical Genome Mapping (OGM) in Severe Short Stature Caused by Duplication of 15q14q21.3	genes	郝娜、朱惠娟	柯晓安
2	Optical genome mapping to decipher the chromosomal aberrations in families seeking for preconception genetic counseling	Scientific Reports	郝娜、蒋宇林	阴凯丽

3	The distribution of D4Z4 repeats in China and direct prenatal diagnosis of FSHD by optical genome mapping	Orphanet Journal of Rare Diseases	戴毅、蒋宇林	李萌萌
4	Analysis of complex chromosomal rearrangement involving chromosome 6 via the integration of optical genomic mapping and molecular cytogenetic methodologies	Journal of Human Genetics	蒋宇林	郝娜
5	Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities using optical genome mapping vs. chromosomal microarray	American Journal of Obstetrics and Gynecology	胡平、许争峰	许伊云、张沁欣
6	Optical Genome Mapping for Prenatal Diagnosis in Fetuses With Structural Anomalies	Prenatal Diagnosis	王艳、胡平、许争峰	许伊云、陈昊
7	Optical genome mapping for detection of chromosomal aberrations in prenatal diagnosis	Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica	胡平	张沁欣、王艳
8	Comprehensive genetic analysis of facioscapulohumeral muscular dystrophy by Nanopore longread wholegenome sequencing	Journal of Translational Medicine	王艳、许争峰、胡平	黄明涛、张沁欣、焦娇、时建铨
9	Integrating Optical Genome Mapping With Conventional Methods in Families Seeking Genetic Counseling	Prenatal Diagnosis	王艳、胡平、许争峰	许伊云、张沁欣、梁逸萱
10	Prospective Investigation of Optical Genome Mapping for Prenatal Genetic Diagnosis	Clinical Chemistry	陈长水、李海波	解敏、郑昭璟、周颖、张玉鑫