博奥晶典
CapitalBio Technology

博奥晶典精准医学芯片 CBT_PMRA

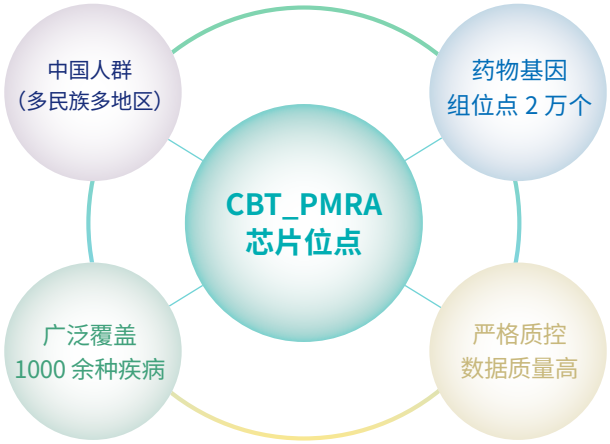
CapitalBio Technology Corporation Precision Medicine Research Array

北京博奥晶典生物技术有限公司

1 博奥晶典精准医学芯片

——专注中国人群精准医学筛查研究的芯片

博奥晶典精准医学研究芯片（CapitalBio Technology Corporation Precision Medicine Research Array，CBT_PMRA）专为中国人群GWAS研究量身打造，与市场上其他低成本SNP芯片不同，CBT_PMRA芯片是一款专注于中国人群位点设计的低成本SNP芯片，包含约80万个SNP位点，芯片可提供24/96两种格式。



芯片基本信息

标记总数	约800K（含中国多民族多地区人群位点）
芯片格式	24或96样本 / 芯片
检测平台	GeneTitan™平台

芯片特点

为中国人群GWAS研究量身定制

1. 骨架位点来源：千人基因组计划（第III阶段）、NHGRI-EBI（2017年5月版）
2. GWAS研究首选：芯片含800K个SNP位点，其中东亚人群位点630K个，另外加入中国人群多民族多地区GWAS功能位点

更容易寻找疾病易感相关位点

芯片广泛覆盖1,000余种疾病相关位点，新加入：

1. 中国人群实际遗传风险相关的多种疾病致病性变异位点
2. 癌症相关的常见变异位点
3. II型糖尿病遗传风险评估模型（GRS）位点

更容易寻找疗效相关位点

1. 芯片中的药物基因组学位点（＞2万个SNP）源于《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南》和PharmGKB数据库，涉及药物500余种
2. 中国药理学会药物基因组学专业委员会协助挑选

实验平台更有保障

- 博奥为中国首家生物芯片研发、生产、服务提供商，拥有认证芯片实验体系
- 3套GeneTitan™检测平台，保障上样通量和实验周期
- 获得CNAS认证、ASHI认证和德国莱茵公司ISO9001和ISO13485认证
- 国内最大的Affymetrix和Aglient芯片认证服务商
- 博奥具有二十载基因组科研服务经验，支持发表文章1,600余篇，累计影响因子超过7,200分，共支持客户发表基因组类文章320篇，其中17篇发表在Nature Genetics上

2 位点分类统计

位点分类	标记数	分类内容描述
GWAS 标记		
全基因组分型骨架	＞ 540,000	探针最大程度覆盖中国多地区多民族人群，最专注中国人群精准医学研究
NHGRI—EBI GWAS 目录	＞ 23,400	内容包含最新国家人类基因组研究所（NHGRI）目录已发表的 GWAS 信息（更新至 2017 年 5 月）
临床相关标记		
ClinVar	＞ 43,000	ClinVar（更新至 2017 年 2 月）数据库中显示为致病的或可能致病的相关位点
美国医学遗传学学会（ACMG）	＞ 9,200	美国医学遗传学学会（ACMG）发布的与 ClinVar 数据库相互印证的一系列基因相关位点
药物基因组学	＞ 20,000	覆盖与药物吸收、分布、代谢和排泄（ADME）相关的药物基因组学相关变异，以 CIPC（以临床药物基因组学实施联盟指南）发布的变异信息为基础，包含《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南》和 PharmGKB 中涉及到的所有药物基因组学位点
特有标记	＞ 2,000	具有重要临床意义的标记位点
免疫相关		
人类白细胞抗原（HLA）	＞ 9,000	选取主要组织相容性复合物（MHC）及其拓展区域的 SNP 位点，实现不同种族人群中 HLA 等位基因分型
杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (KIR)	＞ 1,400	用于 KIR 基因分型的探针
自身免疫或炎症	~250	与特定自身免疫和炎症性疾病相关的变异，包括溃疡性结肠炎、克罗恩病、弥漫性毒性甲状腺肿、桥本氏甲状腺炎和乳糜泻
功能位点		
功能缺失 LOF	＞ 43,000	从生物样本库基因分型芯片以及人类疾病相关变异和外显子数据库中挑选的与东亚和中国人群相关的多态性位点
非同义突变	＞ 35,000	包括东亚和中国人群中 MAF ＞ 0.01% 的罕见和非同义变异位点
eQTL	＞ 16,000	挑选东亚和中国人群中 MAF ＞ 0.01% 的位点，实现对功能性非编码变异位点进行分型，以此鉴定基因转录多态性与基因表达差异之间的关联
其他		
指纹和样本追踪	＞ 300	多个主流基因分型平台上共有的标记位点，包括美国罗格斯大学的识别标记以及华盛顿大学和博德研究所（Broad Institute）使用的一组 SNP 位点，用于样品追踪
Y 染色体	~10,000	Y 染色体男性特异性区域上的变异位点，包括中国人群中特有 Y 单倍群上的位点及 Y 染色体系统发育主要分支节点上的位点
线粒体	~500	与东亚人群线粒体单倍群相关的线粒体常见变异，包括编码及非编码变异位点
汇总	**~800,000**	

3 广泛覆盖中国人群疾病和人类健康状况的变异

分类	项目
复杂疾病	传染病与感染病 25 种、多系统疾病 36 种、妇科疾病 9 种、骨科疾病 32 种、呼吸系统疾病 50 种、泌尿系统疾病 34 种、免疫系统疾病 26 种、男性疾病 3 种、内分泌系统疾病 26 种、皮肤病 26 种、神经系统疾病 80 种、糖尿病并发症 14 种、五官科疾病 78 种、消化系统疾病 52 种、血液系统疾病 17 种、循环系统疾病 76 种、肿瘤 151 种、精神类疾病 79 种
遗传病	氨基酸代谢缺陷病 23 种、出生缺陷遗传病 24 种、多系统遗传病 229 种、恶性肿瘤 91 种、骨骼遗传病 68 种、呼吸系统遗传病 11 种、肌肉遗传病 110 种、离子通道病 4 种、泌尿系统遗传病 32 种、免疫系统遗传病 19 种、内分泌系统遗传病 19 种、皮肤及附件系统遗传病 51 种、其他代谢缺陷 82 种、神经系统遗传病 156 种、糖代谢缺陷病 56 种、五官遗传病 108 种、线粒体病 17 种、消化系统遗传病 19 种、心血管遗传病 51 种、血液遗传病 56 种、脂代谢缺陷病 12 种
药物代谢	雌激素拮抗剂 1 种、代谢及内分泌系统药物 37 种、妇产科类药物 2 种、呼吸系统药物 24 种、解毒类药物 2 种、解热镇痛抗炎类药物 24 种、抗变态反应类药物 6 种、抗病毒类药物 30 种、抗寄生虫类药物 2 种、抗精神疾病类药物 36 种、抗麻风病药 1 种、抗疟疾药物 1 种、抗疟类药物 1 种、抗微生物类药物 26 种、抗无义突变类药物 1 种、抗肿瘤类药物 91 种、络合指示剂 1 种、麻醉药及麻醉辅助用药 17 种、酶抑制剂 1 种、泌尿系统药物 2 种、免疫系统功能类药物 25 种、男科类药物 1 种、皮肤科类药物 5 种、去铁剂 1 种、神经系统药物 66 种、水电解质酸碱平衡调节类药物 2 种、维生素及矿物质补充类药物 6 种、五官科类药物 2 种、消毒防腐药物 1 种、消化系统药物 14 种、血液系统药物 27 种、循环系统药物 57 种、营养治疗类药物 6 种
个人特质	锻炼反应 8 种、肥胖风险 42 种、感知能力 7 种、工作学习 57 种、基础代谢 7 种、健康指数 116 种、健身指导 9 种、身体参数 80 种、生活特质 100 种、睡眠与觉醒 17 种、外貌特征 111 种、运动能力 13 种、膳食营养 54 种

4 精准药物基因组学工具

分类	项目	总计
雌激素拮抗剂	雷洛昔芬	1 种
代谢及内分泌系统药物	HMG-CoA 还原酶抑制剂等	37 种
妇产科类药物	醋酸甲羟孕酮等	2 种
呼吸系统药物	IL4 的衍生物等	24 种
解毒类药物	半胱胺等	2 种
解热镇痛抗炎类药物	阿达木单抗等	24 种
抗变态反应类药物	地氯雷他定等	6 种
抗病毒类药物	Deleobuvir 等	30 种
抗寄生虫类药物	阿莫地喹等	2 种
抗精神疾病类药物	SSRI 类抗抑郁药等	36 种
抗麻风病药	氨苯砜	1 种
抗疟疾药物	氯丙胍	1 种
抗疟类药物	青蒿琥酯	1 种
抗微生物类药物	阿莫西林等	26 种
抗无义突变类药物	PTC124	1 种
抗肿瘤类药物	ABT-751 等	91 种
络合指示剂	钙黄绿素	1 种

分类	项目	总计
麻醉药及麻醉辅助用药	阿芬太尼等	17 种
酶抑制剂	亚砷酸盐	1 种
泌尿系统药物	螺内酯等	2 种
免疫系统功能类药物	百日咳疫苗等	25 种
男科类药物	伐地那非	1 种
皮肤科类药物	苯海拉明等	5 种
去铁剂	地拉罗司	1 种
神经系统药物	阿坎酸等	66 种
水电解质酸碱平衡调节类药物	阿米洛利等	2 种
维生素及矿物质补充类药物	阿仑膦酸钠等	6 种
五官科类药物	拉坦前列素等	2 种
消毒防腐药物	乙醇	1 种
消化系统药物	阿托伐他汀等	14 种
血液系统药物	Faldaprevir 等	27 种
循环系统药物	I 类和 III 类抗心律失常药物等	57 种
营养治疗类药物	L- 色氨酸等	6 种

5 芯片评估数据展示

表 1 CBT_PMRA 测试数据概览

指标	官方目录芯片质控标准	定制芯片测试完成指标
DQC	＞ 82%	均值 97.7%
Call Rate	⩾ 97%	均值 98.7%
板内一致性	——	均值 99.87%
板间一致性	——	均值 99.05%

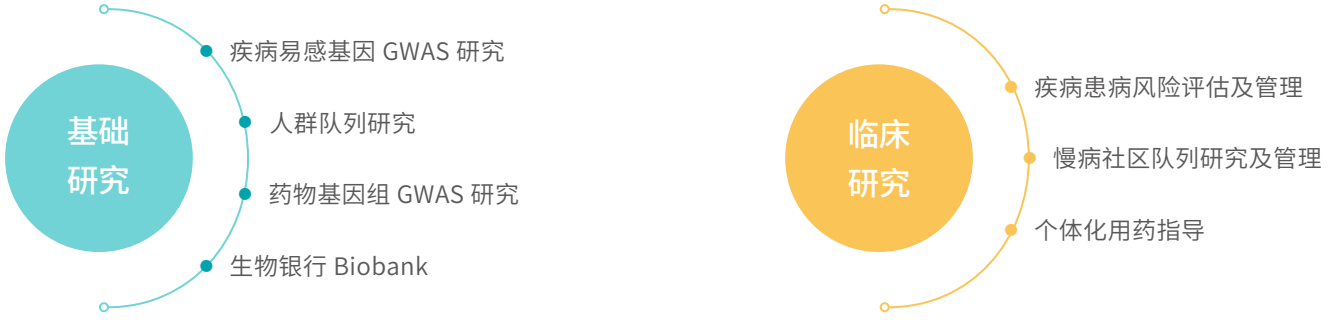
注：DQC：dish QC 值 ； Call Rate：样品 Call 成功的位点占总位点数的百分比。对分型聚类有一定影响，分值越高， 对分型聚类的影响越小，稳定性越高。

表 2 CBT_PMRA 与目录版 PMRA 数据质量比较

分类指标	CBT_PMRA1	CBT_PMRA2	目录版 PMRA1	目录版 PMRA2
PolyHighResolution	40.52%	40.48%	5.807%	5.6%
NoMinorHom	31.49%	31.79%	20.233%	19.732%
OTV	0.34%	0.48%	0.257%	0.066%
MonoHighResolution	24.48%	24.47%	53.522%	61.426%
CallRateBelowThreshold	0.39%	0.31%	2.399%	1.277%

注: PolyHighResolution、NoMinorHom、OTV、MonoHighResolution、CallRateBelowThreshold、Other 以上类型的分型可靠性依次降低，PolyHighResolution 型的分型占比越高，芯片分型越可靠。

6 CBT_PMRA 芯片应用领域



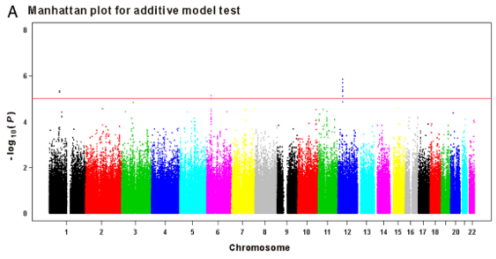
7 SNP 芯片应用案例

7.1 中国人群慢加急肝功能衰竭易感位点 GWAS 研究（博奥晶典支持发表）

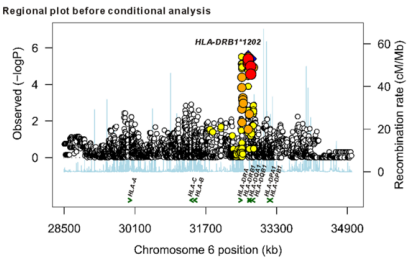
发表杂志：*Gut*（IF: 17.016）　　**发表时间**：2018 年 4 月

应用技术：基于 Affymetrix SNP 6.0 芯片做 GWAS，分别利用 Agena SNP 和 TaqMan 技术进行验证。

主要结论：本研究对 1,300 例 HBV 相关慢加急肝衰竭患者（HBV-ACLF）和 2,087 例 HBV 无症状携带者进行三阶段 GWAS 研究，从全基因组范围内鉴定出 HLA-DR 是 HBV-ACLF 的主要遗传易感位点，且关联的风险等位与 HBV-ACLF 临床进程显著相关，风险等位 rs3129859*C 和 HLA-DRB1*12:02 可作为 HBV-ACLF 临床预警预后的 marker。另外，研究提示 HLA-DR 等位限制性 CD4+T 细胞途径在 HBV-ACLF 的发病机制中发挥驱动作用，也从 Germline 基因组角度证实 ACLF 是一种新的独特的肝病类型，其遗传特征显著不同于肝硬化基础上发生的急性或慢性代偿。



HBV-ACLF 全基因组关联图



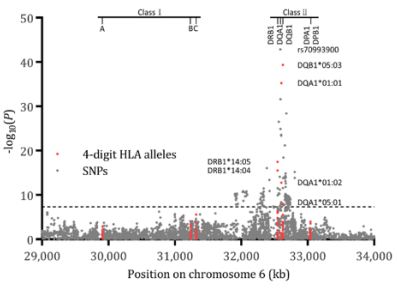
在 HLA 区域内 HLA-DRB1*12:02 与 ACLF 强关联

7.2 中国人群天疱疮 GWAS 研究（博奥晶典支持发表）

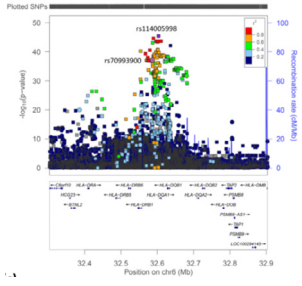
发表杂志：*British Journal of Dermatology*（IF：6.714）　　**发表时间**：2019 年 4 月

应用技术：基于 PMRA 芯片做 GWAS，利用 Agena SNP 技术进行位点验证。

主要结论：本研究利用了 PMRA 芯片对 350 例天疱疮患者和 501 例对照组进行 920,552 个 SNP 的基因型鉴定。在质量控制筛选后，保留了 416,397 个 SNP 进行后续的 GWAS 研究，其中有 153 个达到了全基因组显著性 (P < 5×10-8)。这些 SNP 全部位于 6 号染色体的 HLA 位点上，其中 rs70993900 是显著性最强的 SNP（P = 1.4×10-43, OR = 10.92, 95% CI = 7.8–15.3）。在另外 146 个天疱疮病例和 604 例对照组中分析了之前发现的 8 个显著性最强的 SNP 和 7 个非 HLA 位点的 SNP，所有具有显著性的 SNP 都得到了验证，表明这些 SNP 可以作为天疱疮易感性的可靠遗传标记。本研究是迄今为止发表的最大规模的天疱疮 GWAS，为后续天疱疮流行病学和发病机制的研究提供了基础。



天疱疮 MHC 区域 基因组关联图



天疱疮在 MHC 区域基因型填充后关联分析

参考文献

[1] Tan W, Xia J, Dan Y, et al, Genome-wide association study identifes HLA-DR variants conferring risk of HBV-related acute-on-chronic liver failure[J]. *Gut*, 2018; 67: 757-766.

[2] Zhang S Y, Zhou X Y, Zhou X L, et al. Subtype-specific inherited predisposition to pemphigus in the Chinese population.[J]. *British Journal of Dermatology*, 2019, 180(4): 828-835.

博奥晶典控股成员

博奥检验 CapitalBio MedLab　博奥木华基因 CapitalBio Genomics　博奥新景 CapitalBioDx　博奥颐和 CapitalBio eHealth

北京博奥晶典生物技术有限公司

地址：北京市经济技术开发区科创六街生物医药园 C 座　邮编：101111　电话：010-69002900　传真：010-69002988　客服：400-9968-999
http://www.capitalbiotech.com

©2020 CapitalBio Technology. All rights reserved.

KYFW-2020 011 V1.0