

捕获探针、含有其的家族性乳糜微粒血症综合征检测试剂盒及应用

技术领域

本申请涉及生物医学检测领域，特别涉及一种捕获探针、含有其的家族性乳糜微粒血症综合征检测试剂盒及应用。

背景技术

家族性乳糜微粒血症综合征（Familial chylomicronemia syndrome，FCS）是一种常染色体隐性遗传疾病，亦称原发性高脂蛋白血症I型。FCS的特点是严重的空腹高甘油三酯血症，继发于富含甘油三酯（TG）的脂蛋白，尤其是乳糜微粒的积聚，需长期限制饮食中脂肪的含量。FCS的临床表现以发疹型黄瘤最为典型，多见于臀部、大腿、手臂、背部和面部，也可侵及口腔黏膜，其他症状包括上腹疼痛，可能是由肝脾包膜紧张、肝脾肿大和胰腺炎所致。该病罕见且缺乏特异性，具有潜在的严重临床后果，每一位患者的兄弟姐妹有25%的机会患有此症。

目前对FCS的诊断标准主要源于欧洲临床实践经验总结，为综合性判断标准，主要依赖于：甘油三酯水平、病人对降低甘油三酯水平的药物的反应，以及经常发作腹痛或胰腺炎的病史等因素。常规的实验室检查和临床检查不能精确识别和定位该病病因，并且甘油三酯水平变化也见于其它疾病的发病过程，并非完全是FCS的特异性变化，因此，在临床中FCS常常被漏诊。整体上，目前的诊断方法无法提供准确、及时的FCS诊断结果，不利于FCS的及时治疗，对FCS的精确识别和定位仍具有挑战性。

发明内容

基于此，本申请一个或者多个实施例的目的包括提供一种捕获探针，该探针能够用于 FCS 相关基因突变的准确检测。

在本申请的一个或者多个实施例中，提供了一种捕获探针，其包括，包括探针组合 1 至探针组合 6 中的一组或者多组；

- 探针组合 1 包括探针 1 至探针 26 中的一条或者多条；
- 探针组合 2 包括探针 27 至探针 64 中的一条或者多条；
- 探针组合 3 包括探针 65 至探针 112 中的一条或者多条；
- 探针组合 4 包括探针 113 至探针 139 中的一条或者多条；
- 探针组合 5 包括探针 140 至探针 382 中的一条或者多条；
- 探针组合 6 包括探针 383 至探针 425 中的一条或者多条；

所述的探针 1 至探针 425 为针对如下各染色体上的不同起始位点与终止位点之间的目标基因片段而构建的、与所述目标基因片段互补配对的探针：

探针编号	染色体	起始位点	终止位点
探针 1	chr11	116660063	116660183；
探针 2	chr11	116660168	116660288；
探针 3	chr11	116660273	116660393；
探针 4	chr11	116660378	116660498；
探针 5	chr11	116660483	116660603；
探针 6	chr11	116660588	116660708；
探针 7	chr11	116660693	116660813；
探针 8	chr11	116660798	116660918；
探针 9	chr11	116660903	116661023；
探针 10	chr11	116661008	116661128；
探针 11	chr11	116661113	116661233；
探针 12	chr11	116661218	116661338；
探针 13	chr11	116661323	116661443；
探针 14	chr11	116661428	116661548；
探针 15	chr11	116661533	116661653；
探针 16	chr11	116661638	116661758；
探针 17	chr11	116661743	116661863；

探针 18	chr11	116662282	116662402;
探针 19	chr11	116662387	116662507;
探针 20	chr11	116662508	116662628;
探针 21	chr11	116663076	116663196;
探针 22	chr11	116663181	116663301;
探针 23	chr11	116663286	116663406;
探针 24	chr11	116663391	116663511;
探针 25	chr11	116663496	116663616;
探针 26	chr11	116663601	116663721;
探针 27	chr12	50497271	50497391;
探针 28	chr12	50497376	50497496;
探针 29	chr12	50497481	50497601;
探针 30	chr12	50497586	50497706;
探针 31	chr12	50497691	50497811;
探针 32	chr12	50497796	50497916;
探针 33	chr12	50498337	50498457;
探针 34	chr12	50498442	50498562;
探针 35	chr12	50499311	50499431;
探针 36	chr12	50499416	50499536;
探针 37	chr12	50500051	50500171;
探针 38	chr12	50500156	50500276;
探针 39	chr12	50500568	50500688;
探针 40	chr12	50500673	50500793;
探针 41	chr12	50501330	50501450;
探针 42	chr12	50501435	50501555;
探针 43	chr12	50501540	50501660;
探针 44	chr12	50501787	50501907;
探针 45	chr12	50501892	50502012;
探针 46	chr12	50503186	50503306;
探针 47	chr12	50503291	50503411;
探针 48	chr12	50503396	50503516;
探针 49	chr12	50503501	50503621;
探针 50	chr12	50503606	50503726;
探针 51	chr12	50503711	50503831;
探针 52	chr12	50503816	50503936;
探针 53	chr12	50503921	50504041;
探针 54	chr12	50504026	50504146;
探针 55	chr12	50504131	50504251;
探针 56	chr12	50504236	50504356;
探针 57	chr12	50504341	50504461;
探针 58	chr12	50504446	50504566;
探针 59	chr12	50504551	50504671;
探针 60	chr12	50504656	50504776;
探针 61	chr12	50504761	50504881;
探针 62	chr12	50504866	50504986;
探针 63	chr12	50504971	50505091;
探针 64	chr12	50505076	50505196;
探针 65	chr16	903614	903734;
探针 66	chr16	903719	903839;
探针 67	chr16	903824	903944;
探针 68	chr16	903929	904049;

探针 69	chr16	904034	904154;
探针 70	chr16	904139	904259;
探针 71	chr16	904244	904364;
探针 72	chr16	904349	904469;
探针 73	chr16	904454	904574;
探针 74	chr16	904559	904679;
探针 75	chr16	904664	904784;
探针 76	chr16	905087	905207;
探针 77	chr16	905192	905312;
探针 78	chr16	918924	919044;
探针 79	chr16	919029	919149;
探针 80	chr16	919863	919983;
探针 81	chr16	919968	920088;
探针 82	chr16	920709	920829;
探针 83	chr16	920814	920934;
探针 84	chr16	921141	921261;
探针 85	chr16	921246	921366;
探针 86	chr16	929550	929670;
探针 87	chr16	929655	929775;
探针 88	chr16	942987	943107;
探针 89	chr16	960911	961031;
探针 90	chr16	961016	961136;
探针 91	chr16	981622	981742;
探针 92	chr16	981727	981847;
探针 93	chr16	983971	984091;
探针 94	chr16	984076	984196;
探针 95	chr16	984170	984290;
探针 96	chr16	1004337	1004457;
探针 97	chr16	1004442	1004562;
探针 98	chr16	1004547	1004667;
探针 99	chr16	1004652	1004772;
探针 100	chr16	1020768	1020888;
探针 101	chr16	1020873	1020993;
探针 102	chr16	1020978	1021098;
探针 103	chr16	1031125	1031245;
探针 104	chr16	1031230	1031350;
探针 105	chr16	1031335	1031455;
探针 106	chr16	1031440	1031560;
探针 107	chr16	1031545	1031665;
探针 108	chr16	1031650	1031770;
探针 109	chr16	1031755	1031875;
探针 110	chr16	1031860	1031980;
探针 111	chr16	1031965	1032085;
探针 112	chr16	1032070	1032190;
探针 113	chr19	45448788	45448908;
探针 114	chr19	45448893	45449013;
探针 115	chr19	45448998	45449118;
探针 116	chr19	45449103	45449223;
探针 117	chr19	45449208	45449328;
探针 118	chr19	45449313	45449433;
探针 119	chr19	45449418	45449538;

探针 120	chr19	45449628	45449748;
探针 121	chr19	45449733	45449853;
探针 122	chr19	45450048	45450168;
探针 123	chr19	45450363	45450483;
探针 124	chr19	45450468	45450588;
探针 125	chr19	45450573	45450693;
探针 126	chr19	45450678	45450798;
探针 127	chr19	45451518	45451638;
探针 128	chr19	45451623	45451743;
探针 129	chr19	45451728	45451848;
探针 130	chr19	45451833	45451953;
探针 131	chr19	45451938	45452058;
探针 132	chr19	45452043	45452163;
探针 133	chr19	45452148	45452268;
探针 134	chr19	45452253	45452373;
探针 135	chr19	45452358	45452478;
探针 136	chr19	45452463	45452583;
探针 137	chr19	45452568	45452688;
探针 138	chr19	45452673	45452793;
探针 139	chr19	45452778	45452898;
探针 140	chr8	19796244	19796364;
探针 141	chr8	19796349	19796469;
探针 142	chr8	19796454	19796574;
探针 143	chr8	19796559	19796679;
探针 144	chr8	19796664	19796784;
探针 145	chr8	19796769	19796889;
探针 146	chr8	19796874	19796994;
探针 147	chr8	19796979	19797099;
探针 148	chr8	19797084	19797204;
探针 149	chr8	19797189	19797309;
探针 150	chr8	19797294	19797414;
探针 151	chr8	19797399	19797519;
探针 152	chr8	19797504	19797624;
探针 153	chr8	19797609	19797729;
探针 154	chr8	19797714	19797834;
探针 155	chr8	19797819	19797939;
探针 156	chr8	19797924	19798044;
探针 157	chr8	19798029	19798149;
探针 158	chr8	19798134	19798254;
探针 159	chr8	19798239	19798359;
探针 160	chr8	19798344	19798464;
探针 161	chr8	19798449	19798569;
探针 162	chr8	19798554	19798674;
探针 163	chr8	19798659	19798779;
探针 164	chr8	19798764	19798884;
探针 165	chr8	19798869	19798989;
探针 166	chr8	19798974	19799094;
探针 167	chr8	19799079	19799199;
探针 168	chr8	19799184	19799304;
探针 169	chr8	19799289	19799409;
探针 170	chr8	19799394	19799514;

探针 171	chr8	19799499	19799619;
探针 172	chr8	19799604	19799724;
探针 173	chr8	19799709	19799829;
探针 174	chr8	19799814	19799934;
探针 175	chr8	19799919	19800039;
探针 176	chr8	19800024	19800144;
探针 177	chr8	19800129	19800249;
探针 178	chr8	19800234	19800354;
探针 179	chr8	19800339	19800459;
探针 180	chr8	19800444	19800564;
探针 181	chr8	19800549	19800669;
探针 182	chr8	19800654	19800774;
探针 183	chr8	19800759	19800879;
探针 184	chr8	19800864	19800984;
探针 185	chr8	19800969	19801089;
探针 186	chr8	19801074	19801194;
探针 187	chr8	19801179	19801299;
探针 188	chr8	19801284	19801404;
探针 189	chr8	19801704	19801824;
探针 190	chr8	19801809	19801929;
探针 191	chr8	19801914	19802034;
探针 192	chr8	19802019	19802139;
探针 193	chr8	19802124	19802244;
探针 194	chr8	19802229	19802349;
探针 195	chr8	19802334	19802454;
探针 196	chr8	19802439	19802559;
探针 197	chr8	19802544	19802664;
探针 198	chr8	19802649	19802769;
探针 199	chr8	19802754	19802874;
探针 200	chr8	19802859	19802979;
探针 201	chr8	19802964	19803084;
探针 202	chr8	19803069	19803189;
探针 203	chr8	19803174	19803294;
探针 204	chr8	19803279	19803399;
探针 205	chr8	19803384	19803504;
探针 206	chr8	19803489	19803609;
探针 207	chr8	19803594	19803714;
探针 208	chr8	19803699	19803819;
探针 209	chr8	19803804	19803924;
探针 210	chr8	19803909	19804029;
探针 211	chr8	19804014	19804134;
探针 212	chr8	19804119	19804239;
探针 213	chr8	19804224	19804344;
探针 214	chr8	19804329	19804449;
探针 215	chr8	19804434	19804554;
探针 216	chr8	19804539	19804659;
探针 217	chr8	19804644	19804764;
探针 218	chr8	19805064	19805184;
探针 219	chr8	19805169	19805289;
探针 220	chr8	19805274	19805394;
探针 221	chr8	19805379	19805499;

探针 222	chr8	19805484	19805604;
探针 223	chr8	19805589	19805709;
探针 224	chr8	19805694	19805814;
探针 225	chr8	19805799	19805919;
探针 226	chr8	19805904	19806024;
探针 227	chr8	19806009	19806129;
探针 228	chr8	19806114	19806234;
探针 229	chr8	19806219	19806339;
探针 230	chr8	19806324	19806444;
探针 231	chr8	19806429	19806549;
探针 232	chr8	19806534	19806654;
探针 233	chr8	19806639	19806759;
探针 234	chr8	19806744	19806864;
探针 235	chr8	19806849	19806969;
探针 236	chr8	19807269	19807389;
探针 237	chr8	19807374	19807494;
探针 238	chr8	19807479	19807599;
探针 239	chr8	19807584	19807704;
探针 240	chr8	19807689	19807809;
探针 241	chr8	19807794	19807914;
探针 242	chr8	19807899	19808019;
探针 243	chr8	19808319	19808439;
探针 244	chr8	19808424	19808544;
探针 245	chr8	19808529	19808649;
探针 246	chr8	19808634	19808754;
探针 247	chr8	19808739	19808859;
探针 248	chr8	19808844	19808964;
探针 249	chr8	19808949	19809069;
探针 250	chr8	19809054	19809174;
探针 251	chr8	19809159	19809279;
探针 252	chr8	19809264	19809384;
探针 253	chr8	19809369	19809489;
探针 254	chr8	19809474	19809594;
探针 255	chr8	19809579	19809699;
探针 256	chr8	19809684	19809804;
探针 257	chr8	19809789	19809909;
探针 258	chr8	19809894	19810014;
探针 259	chr8	19809999	19810119;
探针 260	chr8	19810104	19810224;
探针 261	chr8	19810209	19810329;
探针 262	chr8	19810314	19810434;
探针 263	chr8	19810419	19810539;
探针 264	chr8	19810524	19810644;
探针 265	chr8	19810629	19810749;
探针 266	chr8	19810734	19810854;
探针 267	chr8	19810839	19810959;
探针 268	chr8	19810944	19811064;
探针 269	chr8	19811049	19811169;
探针 270	chr8	19811154	19811274;
探针 271	chr8	19811259	19811379;
探针 272	chr8	19811364	19811484;

探针 273	chr8	19811469	19811589;
探针 274	chr8	19811574	19811694;
探针 275	chr8	19811679	19811799;
探针 276	chr8	19811784	19811904;
探针 277	chr8	19811889	19812009;
探针 278	chr8	19811994	19812114;
探针 279	chr8	19812099	19812219;
探针 280	chr8	19812204	19812324;
探针 281	chr8	19812309	19812429;
探针 282	chr8	19812519	19812639;
探针 283	chr8	19812624	19812744;
探针 284	chr8	19812729	19812849;
探针 285	chr8	19812834	19812954;
探针 286	chr8	19812939	19813059;
探针 287	chr8	19813044	19813164;
探针 288	chr8	19813149	19813269;
探针 289	chr8	19813254	19813374;
探针 290	chr8	19813359	19813479;
探针 291	chr8	19813464	19813584;
探针 292	chr8	19813569	19813689;
探针 293	chr8	19813674	19813794;
探针 294	chr8	19813779	19813899;
探针 295	chr8	19813884	19814004;
探针 296	chr8	19814094	19814214;
探针 297	chr8	19814199	19814319;
探针 298	chr8	19814304	19814424;
探针 299	chr8	19814619	19814739;
探针 300	chr8	19814724	19814844;
探针 301	chr8	19814829	19814949;
探针 302	chr8	19814934	19815054;
探针 303	chr8	19815039	19815159;
探针 304	chr8	19815144	19815264;
探针 305	chr8	19815249	19815369;
探针 306	chr8	19815354	19815474;
探针 307	chr8	19815459	19815579;
探针 308	chr8	19815774	19815894;
探针 309	chr8	19815879	19815999;
探针 310	chr8	19815984	19816104;
探针 311	chr8	19816194	19816314;
探针 312	chr8	19816299	19816419;
探针 313	chr8	19816404	19816524;
探针 314	chr8	19816509	19816629;
探针 315	chr8	19816614	19816734;
探针 316	chr8	19816719	19816839;
探针 317	chr8	19816824	19816944;
探针 318	chr8	19816929	19817049;
探针 319	chr8	19817034	19817154;
探针 320	chr8	19817139	19817259;
探针 321	chr8	19817559	19817679;
探针 322	chr8	19817664	19817784;
探针 323	chr8	19817769	19817889;

探针 324	chr8	19817874	19817994;
探针 325	chr8	19817979	19818099;
探针 326	chr8	19818084	19818204;
探针 327	chr8	19818189	19818309;
探针 328	chr8	19818294	19818414;
探针 329	chr8	19818399	19818519;
探针 330	chr8	19818504	19818624;
探针 331	chr8	19818609	19818729;
探针 332	chr8	19818714	19818834;
探针 333	chr8	19818819	19818939;
探针 334	chr8	19818924	19819044;
探针 335	chr8	19819029	19819149;
探针 336	chr8	19819134	19819254;
探针 337	chr8	19819239	19819359;
探针 338	chr8	19819344	19819464;
探针 339	chr8	19819449	19819569;
探针 340	chr8	19819554	19819674;
探针 341	chr8	19819659	19819779;
探针 342	chr8	19819764	19819884;
探针 343	chr8	19819869	19819989;
探针 344	chr8	19819974	19820094;
探针 345	chr8	19820079	19820199;
探针 346	chr8	19820184	19820304;
探针 347	chr8	19820289	19820409;
探针 348	chr8	19820394	19820514;
探针 349	chr8	19820499	19820619;
探针 350	chr8	19820604	19820724;
探针 351	chr8	19820919	19821039;
探针 352	chr8	19821024	19821144;
探针 353	chr8	19821129	19821249;
探针 354	chr8	19821234	19821354;
探针 355	chr8	19821339	19821459;
探针 356	chr8	19821759	19821879;
探针 357	chr8	19821864	19821984;
探针 358	chr8	19821969	19822089;
探针 359	chr8	19822284	19822404;
探针 360	chr8	19822389	19822509;
探针 361	chr8	19822494	19822614;
探针 362	chr8	19822599	19822719;
探针 363	chr8	19822704	19822824;
探针 364	chr8	19822809	19822929;
探针 365	chr8	19822914	19823034;
探针 366	chr8	19823019	19823139;
探针 367	chr8	19823124	19823244;
探针 368	chr8	19823229	19823349;
探针 369	chr8	19823334	19823454;
探针 370	chr8	19823439	19823559;
探针 371	chr8	19823544	19823664;
探针 372	chr8	19823649	19823769;
探针 373	chr8	19823754	19823874;
探针 374	chr8	19823859	19823979;

探针 375	chr8	19823964	19824084;
探针 376	chr8	19824069	19824189;
探针 377	chr8	19824174	19824294;
探针 378	chr8	19824279	19824399;
探针 379	chr8	19824384	19824504;
探针 380	chr8	19824489	19824609;
探针 381	chr8	19824594	19824714;
探针 382	chr8	19824699	19824819;
探针 383	chr8	144294573	144294693;
探针 384	chr8	144294678	144294798;
探针 385	chr8	144294783	144294903;
探针 386	chr8	144294888	144295008;
探针 387	chr8	144294993	144295113;
探针 388	chr8	144295098	144295218;
探针 389	chr8	144295203	144295323;
探针 390	chr8	144295308	144295428;
探针 391	chr8	144295413	144295533;
探针 392	chr8	144295518	144295638;
探针 393	chr8	144295623	144295743;
探针 394	chr8	144295728	144295848;
探针 395	chr8	144295833	144295953;
探针 396	chr8	144295938	144296058;
探针 397	chr8	144296043	144296163;
探针 398	chr8	144296148	144296268;
探针 399	chr8	144296253	144296373;
探针 400	chr8	144296358	144296478;
探针 401	chr8	144296463	144296583;
探针 402	chr8	144296568	144296688;
探针 403	chr8	144296673	144296793;
探针 404	chr8	144296778	144296898;
探针 405	chr8	144296883	144297003;
探针 406	chr8	144296988	144297108;
探针 407	chr8	144297093	144297213;
探针 408	chr8	144297198	144297318;
探针 409	chr8	144297303	144297423;
探针 410	chr8	144297408	144297528;
探针 411	chr8	144297513	144297633;
探针 412	chr8	144297618	144297738;
探针 413	chr8	144297723	144297843;
探针 414	chr8	144297828	144297948;
探针 415	chr8	144297933	144298053;
探针 416	chr8	144298038	144298158;
探针 417	chr8	144298143	144298263;
探针 418	chr8	144298248	144298368;
探针 419	chr8	144298353	144298473;
探针 420	chr8	144298458	144298578;
探针 421	chr8	144298563	144298683;
探针 422	chr8	144298668	144298788;
探针 423	chr8	144298773	144298893;
探针 424	chr8	144298878	144298998;
探针 425	chr8	144298983	144299103;

参考基因组为 Hg19。

在本申请的一些具体实施方式中，所述的捕获探针，其包括所述的探针组合 1 至探针组合 6 中的多组；

所述探针组合 1 包括所述的探针 1 至探针 26 中的多条；

所述探针组合 2 包括所述的探针 27 至探针 64 中的多条；

所述探针组合 3 包括所述的探针 65 至探针 112 中的多条；

所述探针组合 4 包括所述的探针 113 至探针 139 中的多条；

所述探针组合 5 包括所述的探针 140 至探针 382 中的多条；

所述探针组合 6 包括所述的探针 383 至探针 425 中的多条。

在本申请的一些具体实施方式中，所述的捕获探针，其包括所述的探针组合 1 至探针组合 6；

所述探针组合 1 包括所述的探针 1 至探针 26；

所述探针组合 2 包括所述的探针 27 至探针 64；

所述探针组合 3 包括所述的探针 65 至探针 112；

所述探针组合 4 包括所述的探针 113 至探针 139；

所述探针组合 5 包括所述的探针 140 至探针 382；

所述探针组合 6 包括所述的探针 383 至探针 425。

在本申请的另一个或者多个实施例中，提供所述的捕获探针在制备家族性乳糜微粒血症综合征检测试剂盒中的应用。

在本申请的再一个或者多个实施例中，提供一种家族性乳糜微粒血症综合征检测试剂盒，其包括所述的捕获探针。

在本申请的一些具体实施方式中，所述的家族性乳糜微粒血症综合征检测试剂盒，其还包括核酸抽提试剂、DNA 文库构建试剂、样品及文库定量试剂、片段质量控制试剂、杂交捕获试剂、核酸纯化试剂、目标基因片段扩增试剂和测序试剂中的一种或者多种。

在本申请的又一个或者多个实施例中，提供所述的捕获探针在构建家族性乳糜微粒血症综合征相关基因突变检测文库中的应用。

在本申请的还一个或者多个实施例中，提供所述的检测试剂盒在构建家族性乳糜微粒血症综合征相关基因突变检测文库中的应用。

在本申请的还一个或者多个实施例中，提供一种家族性乳糜微粒血症综合征相关基因突变的检测方法，其包括采用所述的捕获探针或者所述的检测试剂盒捕获包含家族性乳糜微粒血症综合征相关基因突变的目标基因片段，以及对捕获片段进行检测的步骤。

在本申请的一些具体实施方式中，检测所述捕获片段采用测序法。

本申请的一个或多个实施例细节在下面的描述中提出，本申请的其他特征、目的和优点将从说明书及其权利要求书变得明显。

具体实施方式

下面结合实施方式和实施例，对本发明作进一步详细的说明。应理解，这些实施方式和实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围，提供这些实施方式和实施例的目的是使对本发明公开内容理解更加透彻全面。还应理解，本发明可以以许多不同的形式来实现，并不限于本文所描述的实施方式和实施例，本领域技术人员可以在不违背本发明内涵的情况下作各种改动或修改，得到的等价形式同样落于本申请的保护范围。此外，在下文的描述中，给出了大量具体的细节以便提供对本发明更为充分地理解，应理解，本发明可以无需一个或多个这些细节而得以实施。

除非另有定义，本文所使用的所有的技术和科学术语与属于本发明的技术领域的技术人员通常理解的含义相同。本文中在本发明的说明书中所使用的术语只是为了描述实施方式和实施例的目的，不是旨在限制本发明。

术语

除非另外说明或存在矛盾之处，本文中使用的术语或短语具有以下含义：

本文所使用的术语“和/或”、“或/和”、“及/或”的选择范围包括两个或两个以上相关所列项目中任一个项目，也包括相关所列项目的任意的和所有的组合，所述任意的和所有的组合包括任意的两个相关所列项目、任意的更多个相关所列项目、或者全部相关所列项目的组合。需要说明的是，当用至少两个选自“和/

或”、“或/和”、“及/或”的连词组合连接至少三个项目时，应当理解，在本申请中，该技术方案毫无疑问地包括均用“逻辑与”连接的技术方案，还毫无疑问地包括均用“逻辑或”连接的技术方案。比如，“A 及/或 B”包括 A、B 和 A+B 三种并列方案。又比如，“A，及/或，B，及/或，C，及/或，D”的技术方案，包括 A、B、C、D 中任一项（也即均用“逻辑或”连接的技术方案），也包括 A、B、C、D 的任意的和所有的组合，也即包括 A、B、C、D 中任两项或任三项的组合，还包括 A、B、C、D 的四项组合（也即均用“逻辑与”连接的技术方案）。

本发明中涉及“多个”、“多种”、“多次”、“多元”等，如无特别限定，指在数量上大于 2 或等于 2。例如，“一种或多种”表示一种或大于等于两种。

本文中所使用的“其组合”、“其任意组合”、“其任意组合方式”等中包括所列项目中任两个或任两个以上项目的所有合适的组合方式。

本文中，“合适的组合方式”、“合适的方式”、“任意合适的方式”等中所述“合适”，以能够实施本发明的技术方案、解决本发明的技术问题、实现本发明预期的技术效果为准。

本文中，“优选”、“更好”、“更佳”、“为宜”仅为描述效果更好的实施方式或实施例，应当理解，并不构成对本发明保护范围的限制。

本发明中，“进一步”、“更进一步”、“特别”等用于描述目的，表示内容上的差异，但并不应理解为对本发明保护范围的限制。

本发明中，“可选地”、“可选的”、“可选”，指可有可无，也即指选自“有”或“无”两种并列方案中的任一种。如果一个技术方案中出现多处“可选”，如无特别说明，且无矛盾之处或相互制约关系，则每项“可选”各自独立。

本发明中，“第一方面”、“第二方面”、“第三方面”、“第四方面”等中，术语“第一”、“第二”、“第三”、“第四”等仅用于描述目的，不能理解为指示或暗示相对重要性或数量，也不能理解为隐含指明所指示的技术特征的重要性或数量。而且“第一”、“第二”、“第三”、“第四”等仅起到非穷举式的列举描述目的，应当理解并不构成对数量的封闭式限定。

本发明中，以开放式描述的技术特征中，包括所列举特征组成的封闭式技术方案，也包括包含所列举特征的开放式技术方案。

本发明中，涉及到数值区间（也即数值范围），如无特别说明，可选的数值分布在上述数值区间内视为连续，且包括该数值范围的两个数值端点（即最小值及最大值），以及这两个数值端点之间的每一个数值。如无特别说明，当数值区间仅仅指向该数值区间内的整数时，包括该数值范围的两个端点整数，以及两个端点之间的每一个整数，在本文中，相当于直接列举了每一个整数，比如 t 为选自 1~10 的整数，表示 t 为选自由 1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10 构成的整数组的任一个整数。此外，当提供多个范围描述特征或特性时，可以合并这些范围。换言之，除非另有指明，否则本文中所公开之范围应理解为包括其中所归入的任何及所有的子范围。

本发明中的温度参数，如无特别限定，既允许为恒温处理，也允许在一定温度区间内存在变动。应当理解的是，所述的恒温处理允许温度在仪器控制的精度范围内进行波动。允许在如 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ 、 $\pm 4^{\circ}\text{C}$ 、 $\pm 3^{\circ}\text{C}$ 、 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\pm 1^{\circ}\text{C}$ 的范围内波动。

本发明中，%(w/w)与 wt%均表示重量百分比，%(v/v)指体积百分比，%(w/v)指质量体积百分数。

在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。除非和本申请的发明目的和/或技术方案相冲突，否则，本发明涉及的引用文献以全部内容、全部目的被引用。本发明中涉及引用文献时，相关技术特征、术语、名词、短语等在引用文献中的定义也一并被引用。本发明中涉及引用文献时，被引用的相关技术特征的举例、优选方式也可作为参考纳入本申请中，但以能够实施本发明为限。应当理解，当引用内容与本申请中的描述相冲突时，以本申请为准或者适应性根据本申请的描述进行修正。

下面将结合实施例对本发明的实施方案进行详细描述。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不用来限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，优先参考本发明中给出的指引，还可以按照本领域的实验手册或常规条件，还可以按照制造厂商所建议的条件，或者参考本领域已知的实验方法。

FCS 是由一个或多个基因突变导致的，这些基因突变会导致脂蛋白脂酶(LPL)、载脂蛋白 CII(APOC2)、

脂肪酶成熟因子 1 (LMF1)、糖基磷脂酰肌醇锚定高密度脂蛋白结合蛋白 1 (GPIHBP1)、载脂蛋白 AV (APOA5) 和甘油-3-磷酸脱氢酶 1 (GPD1) 中的基因功能缺失, 进而影响乳糜微粒的脂解和清除。在本申请的一个实施例案例中, 选择了对 FCS 紧密相关的 6 个基因 (*LPL*、*APOC2*、*LMF1*、*GPIHBP1*、*APOA5* 和 *GPD1*), 设计了覆盖所述 6 基因外显子和热点内含子区域的探针 panel 进行捕获测序, 旨在稳定、准确的检测出 FCS 相关的基因突变, 为临床提供更为简便和精准的 FCS 检测方法。对 FCS 的临床诊断和治疗有重要意义。

在本申请实施例的第一方面

本申请提供了一种捕获探针, 其包括, 包括探针组合 1 至探针组合 6 中的一组或者多组;

探针组合 1 包括探针 1 至探针 26 中的一条或者多条;

探针组合 2 包括探针 27 至探针 64 中的一条或者多条;

探针组合 3 包括探针 65 至探针 112 中的一条或者多条;

探针组合 4 包括探针 113 至探针 139 中的一条或者多条;

探针组合 5 包括探针 140 至探针 382 中的一条或者多条;

探针组合 6 包括探针 383 至探针 425 中的一条或者多条;

所述的探针 1 至探针 425 为针对如下各染色体上的不同起始位点与终止位点之间的目标基因片段而构建的、与所述目标基因片段互补配对的探针:

探针编号	染色体	起始位点	终止位点
探针 1	chr11	116660063	116660183;
探针 2	chr11	116660168	116660288;
探针 3	chr11	116660273	116660393;
探针 4	chr11	116660378	116660498;
探针 5	chr11	116660483	116660603;
探针 6	chr11	116660588	116660708;
探针 7	chr11	116660693	116660813;
探针 8	chr11	116660798	116660918;
探针 9	chr11	116660903	116661023;
探针 10	chr11	116661008	116661128;
探针 11	chr11	116661113	116661233;
探针 12	chr11	116661218	116661338;
探针 13	chr11	116661323	116661443;
探针 14	chr11	116661428	116661548;
探针 15	chr11	116661533	116661653;
探针 16	chr11	116661638	116661758;
探针 17	chr11	116661743	116661863;
探针 18	chr11	116662282	116662402;
探针 19	chr11	116662387	116662507;
探针 20	chr11	116662508	116662628;
探针 21	chr11	116663076	116663196;
探针 22	chr11	116663181	116663301;
探针 23	chr11	116663286	116663406;
探针 24	chr11	116663391	116663511;
探针 25	chr11	116663496	116663616;
探针 26	chr11	116663601	116663721;
探针 27	chr12	50497271	50497391;
探针 28	chr12	50497376	50497496;
探针 29	chr12	50497481	50497601;
探针 30	chr12	50497586	50497706;
探针 31	chr12	50497691	50497811;
探针 32	chr12	50497796	50497916;

探针 33	chr12	50498337	50498457;
探针 34	chr12	50498442	50498562;
探针 35	chr12	50499311	50499431;
探针 36	chr12	50499416	50499536;
探针 37	chr12	50500051	50500171;
探针 38	chr12	50500156	50500276;
探针 39	chr12	50500568	50500688;
探针 40	chr12	50500673	50500793;
探针 41	chr12	50501330	50501450;
探针 42	chr12	50501435	50501555;
探针 43	chr12	50501540	50501660;
探针 44	chr12	50501787	50501907;
探针 45	chr12	50501892	50502012;
探针 46	chr12	50503186	50503306;
探针 47	chr12	50503291	50503411;
探针 48	chr12	50503396	50503516;
探针 49	chr12	50503501	50503621;
探针 50	chr12	50503606	50503726;
探针 51	chr12	50503711	50503831;
探针 52	chr12	50503816	50503936;
探针 53	chr12	50503921	50504041;
探针 54	chr12	50504026	50504146;
探针 55	chr12	50504131	50504251;
探针 56	chr12	50504236	50504356;
探针 57	chr12	50504341	50504461;
探针 58	chr12	50504446	50504566;
探针 59	chr12	50504551	50504671;
探针 60	chr12	50504656	50504776;
探针 61	chr12	50504761	50504881;
探针 62	chr12	50504866	50504986;
探针 63	chr12	50504971	50505091;
探针 64	chr12	50505076	50505196;
探针 65	chr16	903614	903734;
探针 66	chr16	903719	903839;
探针 67	chr16	903824	903944;
探针 68	chr16	903929	904049;
探针 69	chr16	904034	904154;
探针 70	chr16	904139	904259;
探针 71	chr16	904244	904364;
探针 72	chr16	904349	904469;
探针 73	chr16	904454	904574;
探针 74	chr16	904559	904679;
探针 75	chr16	904664	904784;
探针 76	chr16	905087	905207;
探针 77	chr16	905192	905312;
探针 78	chr16	918924	919044;
探针 79	chr16	919029	919149;
探针 80	chr16	919863	919983;
探针 81	chr16	919968	920088;
探针 82	chr16	920709	920829;
探针 83	chr16	920814	920934;

探针 84	chr16	921141	921261;
探针 85	chr16	921246	921366;
探针 86	chr16	929550	929670;
探针 87	chr16	929655	929775;
探针 88	chr16	942987	943107;
探针 89	chr16	960911	961031;
探针 90	chr16	961016	961136;
探针 91	chr16	981622	981742;
探针 92	chr16	981727	981847;
探针 93	chr16	983971	984091;
探针 94	chr16	984076	984196;
探针 95	chr16	984170	984290;
探针 96	chr16	1004337	1004457;
探针 97	chr16	1004442	1004562;
探针 98	chr16	1004547	1004667;
探针 99	chr16	1004652	1004772;
探针 100	chr16	1020768	1020888;
探针 101	chr16	1020873	1020993;
探针 102	chr16	1020978	1021098;
探针 103	chr16	1031125	1031245;
探针 104	chr16	1031230	1031350;
探针 105	chr16	1031335	1031455;
探针 106	chr16	1031440	1031560;
探针 107	chr16	1031545	1031665;
探针 108	chr16	1031650	1031770;
探针 109	chr16	1031755	1031875;
探针 110	chr16	1031860	1031980;
探针 111	chr16	1031965	1032085;
探针 112	chr16	1032070	1032190;
探针 113	chr19	45448788	45448908;
探针 114	chr19	45448893	45449013;
探针 115	chr19	45448998	45449118;
探针 116	chr19	45449103	45449223;
探针 117	chr19	45449208	45449328;
探针 118	chr19	45449313	45449433;
探针 119	chr19	45449418	45449538;
探针 120	chr19	45449628	45449748;
探针 121	chr19	45449733	45449853;
探针 122	chr19	45450048	45450168;
探针 123	chr19	45450363	45450483;
探针 124	chr19	45450468	45450588;
探针 125	chr19	45450573	45450693;
探针 126	chr19	45450678	45450798;
探针 127	chr19	45451518	45451638;
探针 128	chr19	45451623	45451743;
探针 129	chr19	45451728	45451848;
探针 130	chr19	45451833	45451953;
探针 131	chr19	45451938	45452058;
探针 132	chr19	45452043	45452163;
探针 133	chr19	45452148	45452268;
探针 134	chr19	45452253	45452373;

探针 135	chr19	45452358	45452478;
探针 136	chr19	45452463	45452583;
探针 137	chr19	45452568	45452688;
探针 138	chr19	45452673	45452793;
探针 139	chr19	45452778	45452898;
探针 140	chr8	19796244	19796364;
探针 141	chr8	19796349	19796469;
探针 142	chr8	19796454	19796574;
探针 143	chr8	19796559	19796679;
探针 144	chr8	19796664	19796784;
探针 145	chr8	19796769	19796889;
探针 146	chr8	19796874	19796994;
探针 147	chr8	19796979	19797099;
探针 148	chr8	19797084	19797204;
探针 149	chr8	19797189	19797309;
探针 150	chr8	19797294	19797414;
探针 151	chr8	19797399	19797519;
探针 152	chr8	19797504	19797624;
探针 153	chr8	19797609	19797729;
探针 154	chr8	19797714	19797834;
探针 155	chr8	19797819	19797939;
探针 156	chr8	19797924	19798044;
探针 157	chr8	19798029	19798149;
探针 158	chr8	19798134	19798254;
探针 159	chr8	19798239	19798359;
探针 160	chr8	19798344	19798464;
探针 161	chr8	19798449	19798569;
探针 162	chr8	19798554	19798674;
探针 163	chr8	19798659	19798779;
探针 164	chr8	19798764	19798884;
探针 165	chr8	19798869	19798989;
探针 166	chr8	19798974	19799094;
探针 167	chr8	19799079	19799199;
探针 168	chr8	19799184	19799304;
探针 169	chr8	19799289	19799409;
探针 170	chr8	19799394	19799514;
探针 171	chr8	19799499	19799619;
探针 172	chr8	19799604	19799724;
探针 173	chr8	19799709	19799829;
探针 174	chr8	19799814	19799934;
探针 175	chr8	19799919	19800039;
探针 176	chr8	19800024	19800144;
探针 177	chr8	19800129	19800249;
探针 178	chr8	19800234	19800354;
探针 179	chr8	19800339	19800459;
探针 180	chr8	19800444	19800564;
探针 181	chr8	19800549	19800669;
探针 182	chr8	19800654	19800774;
探针 183	chr8	19800759	19800879;
探针 184	chr8	19800864	19800984;
探针 185	chr8	19800969	19801089;

探针 186	chr8	19801074	19801194;
探针 187	chr8	19801179	19801299;
探针 188	chr8	19801284	19801404;
探针 189	chr8	19801704	19801824;
探针 190	chr8	19801809	19801929;
探针 191	chr8	19801914	19802034;
探针 192	chr8	19802019	19802139;
探针 193	chr8	19802124	19802244;
探针 194	chr8	19802229	19802349;
探针 195	chr8	19802334	19802454;
探针 196	chr8	19802439	19802559;
探针 197	chr8	19802544	19802664;
探针 198	chr8	19802649	19802769;
探针 199	chr8	19802754	19802874;
探针 200	chr8	19802859	19802979;
探针 201	chr8	19802964	19803084;
探针 202	chr8	19803069	19803189;
探针 203	chr8	19803174	19803294;
探针 204	chr8	19803279	19803399;
探针 205	chr8	19803384	19803504;
探针 206	chr8	19803489	19803609;
探针 207	chr8	19803594	19803714;
探针 208	chr8	19803699	19803819;
探针 209	chr8	19803804	19803924;
探针 210	chr8	19803909	19804029;
探针 211	chr8	19804014	19804134;
探针 212	chr8	19804119	19804239;
探针 213	chr8	19804224	19804344;
探针 214	chr8	19804329	19804449;
探针 215	chr8	19804434	19804554;
探针 216	chr8	19804539	19804659;
探针 217	chr8	19804644	19804764;
探针 218	chr8	19805064	19805184;
探针 219	chr8	19805169	19805289;
探针 220	chr8	19805274	19805394;
探针 221	chr8	19805379	19805499;
探针 222	chr8	19805484	19805604;
探针 223	chr8	19805589	19805709;
探针 224	chr8	19805694	19805814;
探针 225	chr8	19805799	19805919;
探针 226	chr8	19805904	19806024;
探针 227	chr8	19806009	19806129;
探针 228	chr8	19806114	19806234;
探针 229	chr8	19806219	19806339;
探针 230	chr8	19806324	19806444;
探针 231	chr8	19806429	19806549;
探针 232	chr8	19806534	19806654;
探针 233	chr8	19806639	19806759;
探针 234	chr8	19806744	19806864;
探针 235	chr8	19806849	19806969;
探针 236	chr8	19807269	19807389;

探针 237	chr8	19807374	19807494;
探针 238	chr8	19807479	19807599;
探针 239	chr8	19807584	19807704;
探针 240	chr8	19807689	19807809;
探针 241	chr8	19807794	19807914;
探针 242	chr8	19807899	19808019;
探针 243	chr8	19808319	19808439;
探针 244	chr8	19808424	19808544;
探针 245	chr8	19808529	19808649;
探针 246	chr8	19808634	19808754;
探针 247	chr8	19808739	19808859;
探针 248	chr8	19808844	19808964;
探针 249	chr8	19808949	19809069;
探针 250	chr8	19809054	19809174;
探针 251	chr8	19809159	19809279;
探针 252	chr8	19809264	19809384;
探针 253	chr8	19809369	19809489;
探针 254	chr8	19809474	19809594;
探针 255	chr8	19809579	19809699;
探针 256	chr8	19809684	19809804;
探针 257	chr8	19809789	19809909;
探针 258	chr8	19809894	19810014;
探针 259	chr8	19809999	19810119;
探针 260	chr8	19810104	19810224;
探针 261	chr8	19810209	19810329;
探针 262	chr8	19810314	19810434;
探针 263	chr8	19810419	19810539;
探针 264	chr8	19810524	19810644;
探针 265	chr8	19810629	19810749;
探针 266	chr8	19810734	19810854;
探针 267	chr8	19810839	19810959;
探针 268	chr8	19810944	19811064;
探针 269	chr8	19811049	19811169;
探针 270	chr8	19811154	19811274;
探针 271	chr8	19811259	19811379;
探针 272	chr8	19811364	19811484;
探针 273	chr8	19811469	19811589;
探针 274	chr8	19811574	19811694;
探针 275	chr8	19811679	19811799;
探针 276	chr8	19811784	19811904;
探针 277	chr8	19811889	19812009;
探针 278	chr8	19811994	19812114;
探针 279	chr8	19812099	19812219;
探针 280	chr8	19812204	19812324;
探针 281	chr8	19812309	19812429;
探针 282	chr8	19812519	19812639;
探针 283	chr8	19812624	19812744;
探针 284	chr8	19812729	19812849;
探针 285	chr8	19812834	19812954;
探针 286	chr8	19812939	19813059;
探针 287	chr8	19813044	19813164;

探针 288	chr8	19813149	19813269;
探针 289	chr8	19813254	19813374;
探针 290	chr8	19813359	19813479;
探针 291	chr8	19813464	19813584;
探针 292	chr8	19813569	19813689;
探针 293	chr8	19813674	19813794;
探针 294	chr8	19813779	19813899;
探针 295	chr8	19813884	19814004;
探针 296	chr8	19814094	19814214;
探针 297	chr8	19814199	19814319;
探针 298	chr8	19814304	19814424;
探针 299	chr8	19814619	19814739;
探针 300	chr8	19814724	19814844;
探针 301	chr8	19814829	19814949;
探针 302	chr8	19814934	19815054;
探针 303	chr8	19815039	19815159;
探针 304	chr8	19815144	19815264;
探针 305	chr8	19815249	19815369;
探针 306	chr8	19815354	19815474;
探针 307	chr8	19815459	19815579;
探针 308	chr8	19815774	19815894;
探针 309	chr8	19815879	19815999;
探针 310	chr8	19815984	19816104;
探针 311	chr8	19816194	19816314;
探针 312	chr8	19816299	19816419;
探针 313	chr8	19816404	19816524;
探针 314	chr8	19816509	19816629;
探针 315	chr8	19816614	19816734;
探针 316	chr8	19816719	19816839;
探针 317	chr8	19816824	19816944;
探针 318	chr8	19816929	19817049;
探针 319	chr8	19817034	19817154;
探针 320	chr8	19817139	19817259;
探针 321	chr8	19817559	19817679;
探针 322	chr8	19817664	19817784;
探针 323	chr8	19817769	19817889;
探针 324	chr8	19817874	19817994;
探针 325	chr8	19817979	19818099;
探针 326	chr8	19818084	19818204;
探针 327	chr8	19818189	19818309;
探针 328	chr8	19818294	19818414;
探针 329	chr8	19818399	19818519;
探针 330	chr8	19818504	19818624;
探针 331	chr8	19818609	19818729;
探针 332	chr8	19818714	19818834;
探针 333	chr8	19818819	19818939;
探针 334	chr8	19818924	19819044;
探针 335	chr8	19819029	19819149;
探针 336	chr8	19819134	19819254;
探针 337	chr8	19819239	19819359;
探针 338	chr8	19819344	19819464;

探针 339	chr8	19819449	19819569;
探针 340	chr8	19819554	19819674;
探针 341	chr8	19819659	19819779;
探针 342	chr8	19819764	19819884;
探针 343	chr8	19819869	19819989;
探针 344	chr8	19819974	19820094;
探针 345	chr8	19820079	19820199;
探针 346	chr8	19820184	19820304;
探针 347	chr8	19820289	19820409;
探针 348	chr8	19820394	19820514;
探针 349	chr8	19820499	19820619;
探针 350	chr8	19820604	19820724;
探针 351	chr8	19820919	19821039;
探针 352	chr8	19821024	19821144;
探针 353	chr8	19821129	19821249;
探针 354	chr8	19821234	19821354;
探针 355	chr8	19821339	19821459;
探针 356	chr8	19821759	19821879;
探针 357	chr8	19821864	19821984;
探针 358	chr8	19821969	19822089;
探针 359	chr8	19822284	19822404;
探针 360	chr8	19822389	19822509;
探针 361	chr8	19822494	19822614;
探针 362	chr8	19822599	19822719;
探针 363	chr8	19822704	19822824;
探针 364	chr8	19822809	19822929;
探针 365	chr8	19822914	19823034;
探针 366	chr8	19823019	19823139;
探针 367	chr8	19823124	19823244;
探针 368	chr8	19823229	19823349;
探针 369	chr8	19823334	19823454;
探针 370	chr8	19823439	19823559;
探针 371	chr8	19823544	19823664;
探针 372	chr8	19823649	19823769;
探针 373	chr8	19823754	19823874;
探针 374	chr8	19823859	19823979;
探针 375	chr8	19823964	19824084;
探针 376	chr8	19824069	19824189;
探针 377	chr8	19824174	19824294;
探针 378	chr8	19824279	19824399;
探针 379	chr8	19824384	19824504;
探针 380	chr8	19824489	19824609;
探针 381	chr8	19824594	19824714;
探针 382	chr8	19824699	19824819;
探针 383	chr8	144294573	144294693;
探针 384	chr8	144294678	144294798;
探针 385	chr8	144294783	144294903;
探针 386	chr8	144294888	144295008;
探针 387	chr8	144294993	144295113;
探针 388	chr8	144295098	144295218;
探针 389	chr8	144295203	144295323;

探针 390	chr8	144295308	144295428;
探针 391	chr8	144295413	144295533;
探针 392	chr8	144295518	144295638;
探针 393	chr8	144295623	144295743;
探针 394	chr8	144295728	144295848;
探针 395	chr8	144295833	144295953;
探针 396	chr8	144295938	144296058;
探针 397	chr8	144296043	144296163;
探针 398	chr8	144296148	144296268;
探针 399	chr8	144296253	144296373;
探针 400	chr8	144296358	144296478;
探针 401	chr8	144296463	144296583;
探针 402	chr8	144296568	144296688;
探针 403	chr8	144296673	144296793;
探针 404	chr8	144296778	144296898;
探针 405	chr8	144296883	144297003;
探针 406	chr8	144296988	144297108;
探针 407	chr8	144297093	144297213;
探针 408	chr8	144297198	144297318;
探针 409	chr8	144297303	144297423;
探针 410	chr8	144297408	144297528;
探针 411	chr8	144297513	144297633;
探针 412	chr8	144297618	144297738;
探针 413	chr8	144297723	144297843;
探针 414	chr8	144297828	144297948;
探针 415	chr8	144297933	144298053;
探针 416	chr8	144298038	144298158;
探针 417	chr8	144298143	144298263;
探针 418	chr8	144298248	144298368;
探针 419	chr8	144298353	144298473;
探针 420	chr8	144298458	144298578;
探针 421	chr8	144298563	144298683;
探针 422	chr8	144298668	144298788;
探针 423	chr8	144298773	144298893;
探针 424	chr8	144298878	144298998;
探针 425	chr8	144298983	144299103;

参考基因组为 Hg19。

本申请实施例提供的捕获探针，能够用于覆盖 FCS 紧密相关的 6 个基因（*LPL*、*APOC2*、*LMF1*、*GPIHBP1*、*APOA5* 和 *GPD1*）外显子和热点内含子区域。应当理解，也可以根据需求情况，选择其中的部分探针组合以实现部分靶基因的检测，例如选自探针组合 1 至探针组合 6 中的任意一组、二组、三组、四组、五组。为满足靶基因的部分区域的检测需求，可以从相应的探针组合中选择相应条数的探针，例如选择探针组合 1 中的 1 条、2 条、3 条……24 条、25 条、26 条。

可选地，所述的捕获探针，其包括所述的探针组合 1 至探针组合 6 中的多组；

所述探针组合 1 包括所述的探针 1 至探针 26 中的多条；

所述探针组合 2 包括所述的探针 27 至探针 64 中的多条；

所述探针组合 3 包括所述的探针 65 至探针 112 中的多条；

所述探针组合 4 包括所述的探针 113 至探针 139 中的多条；

所述探针组合 5 包括所述的探针 140 至探针 382 中的多条；

所述探针组合 6 包括所述的探针 383 至探针 425 中的多条。

进一步可选地，所述的捕获探针，其包括所述的探针组合 1 至探针组合 6；

所述探针组合 1 包括所述的探针 1 至探针 26；

所述探针组合 2 包括所述的探针 27 至探针 64；
所述探针组合 3 包括所述的探针 65 至探针 112；
所述探针组合 4 包括所述的探针 113 至探针 139；
所述探针组合 5 包括所述的探针 140 至探针 382；
所述探针组合 6 包括所述的探针 383 至探针 425。

本申请实施例的第二方面

本申请实施例提供所述的捕获探针在制备家族性乳糜微粒血症综合征检测试剂盒中的应用。

本申请实施例的第三方面

本申请实施例提供一种家族性乳糜微粒血症综合征检测试剂盒，其包括所述的捕获探针。

可选地，所述的家族性乳糜微粒血症综合征检测试剂盒，其还包括核酸抽提试剂、DNA 文库构建试剂、样品及文库定量试剂、片段质量控制试剂、杂交捕获试剂、核酸纯化试剂、目标基因片段扩增试剂和测序试剂中的一种或者多种。

本申请实施例的第四方面

在本申请实施例提供所述的捕获探针在构建家族性乳糜微粒血症综合征相关基因突变检测文库中的应用。

本申请实施例的第五方面

本申请实施例提供所述的检测试剂盒在构建家族性乳糜微粒血症综合征相关基因突变检测文库中的应用。

本申请实施例的第六方面

本申请实施例提供一种家族性乳糜微粒血症综合征相关基因突变的检测方法，其包括采用所述的捕获探针或者所述的检测试剂盒捕获包含家族性乳糜微粒血症综合征相关基因突变的目标基因片段，以及对捕获片段进行检测的步骤。

可选地，检测所述捕获片段采用测序法。

下述的具体实施例中，涉及原料组分的量度参数，如无特别说明，可能存在称量精度范围内的细微偏差。涉及温度和时间参数，允许仪器测试精度或操作精度导致的可接受的偏差。

本实施例检测流程中使用的试剂列表如下：

表 1

序号	功能作用	试剂耗材名称	品牌	规格
1	核酸提取	QIAamp DNA Mini Kit(250)	QIAGEN	51306
2	核酸定量	Qubit™dsDNA HS Assay Kit	ThermoFisher	Q32854
3	特异性水解 RNA 的胞嘧啶 (C)或尿嘧啶 (U)残基	RNase A (17,500 U)	QIAGEN	19101
4	构建 DNA 文库	VAHTS Universal DNA Library Prep Kit for Illumina V3	Vazyme	ND607-02
5	DNA 扩增	KAPA HiFi HotStart ReadyMix	Kapa Biosystems	KK2602
6	建库接头	NEXTflex®Dual-Indexed DNA Barcodes(1-96)	Bioo Scientific	NOVA-514160
7	建库接头	NEXTflex®Dual-Indexed DNA Barcodes(97-192)	Bioo Scientific	NOVA-514161
8	纯化核酸	Agencourt AMPure XP 450mL Kit	Beckman Coulter	A63882
9	封闭样品接头序列	xGen®Universal Blockers-TS Mix,4x96rxn	Integrated DNA Technologies	1075476
10	结合并捕获序列互补核酸	FCS_Probes（表 4）	NanodigmBio	customized
11	靶向捕获杂交和清洗	xGen® Hybridization and Wash Kit	Integrated DNA Technologies	1080584
12	互补配对 P5 序列	Illumina P5 Primer	customized	customized
13	互补配对 P7 序列	Illumina P7 Primer	customized	customized
14	DNA 分子量测定和定	DNA High Sensitivity Reagent Kit	PerkinElmer	CLS760672

序号	功能作用	试剂耗材名称	品牌	规格
	量分析			
15	微流控芯片	DNA Extended Range Chip for use with GX Touch/GXII Touch HT	PerkinElmer	760517
16	缓冲液组分	TWEEN®20	SigmaAldrich	P7949
17	缓冲液组分	1M Tris pH 7.0	ThermoFisher	AM9851
18	缓冲液组分	Sodium hydroxide solution	Fluka Analytical	319511-500ML
19	缓冲液组分	Sodium hypochlorite solution	SigmaAldrich	239305
20	校准质控	PhiX Control v3	Illumina	FC-110-3001
21	簇生成和测序	NovaSeq 6000 v2 kit(300cycles)	Illumina	FC-404-2004

本实施例检测流程中使用的设备列表如下：

表 2

序号	功能作用	设备名称	出厂编号	型号
1	涡旋振荡	Vortex-Genie 2	Scientific Industries	SI-0246
2	高速离心	Heraeus Pico 21 Centrifuge, Ventilated	ThermoFisher	75002415
3	干式恒温	GL-150B Dry Thermostat	Kylin-Bell	GL-150B
4	瞬时快速离心	TGear Mini centrifuge (OSE-MC8)	TIANGEN BIOTECH (BEIJING)	OSE-MC8
5	核酸定量	Qubit 3 Fluorometer	ThermoFisher	Q33216
6	核酸定量分析与纯度评估	NanoDrop™ 2000 Spectrophotometer	ThermoFisher	ND-2000
7	PCR 核酸扩增	GeneAmp® PCR System 9700, 96-Well Aluminum	ThermoFisher	4314879
8	电泳仪电源	PowerPac™ Basic Power Supply	Bio-Rad	1645050
9	凝胶成像分析	Tanon 2500 Gel Imaging System	Tanon Science & Technology	Tanon-2500
10	对样品超声破碎	M220 Focused-ultrasonicator™	Covaris	500295
11	PCR 核酸扩增	Veriti™ 96-Well Thermal Cycler	ThermoFisher	4375786
12	真空浓缩核酸	Savant™ DNA SpeedVac™ Concentrator	ThermoFisher	DNA120-230
13	对核酸进行电泳分离和定性、定量分析	LabChip GX Touch HT Nucleic Acid Analyzer	PerkinElmer	CLS137031
14	吸液、排液	GL-802 Compact Desktop Vacuum Pump	Kylin-Bell	GL-802
15	微孔板离心	MPS 1000 Mini Plate Spinner Centrifuge	Labnet	C1000
16	制备纯水和超纯水	Direct-Q® 3 UV Water Purification System	MerckMillipore	ZRQSV3CN
17	高通量测序	NovaSeq™ 6000 Dx	Illumina	A00335

实施例1

本实施例FCS相关的6个基因的捕获测序检测流程分为样本准备、文库构建、目标区域捕获和测序四个环节。

1. Panel设计

本实施例中检测FCS相关的*LPL*、*APOC2*、*LMF1*、*GPIHBP1*、*APOA5*和*GPD1*6个基因靶捕获探针panel所覆盖区域为18.6kb，覆盖了FCS紧密相关6个基因的所有外显子和热点内含子区域（表3）。高密度的探针设计确保每个目标区域将被至少2种探针覆盖（见表4）。

表3、6个FCS相关基因的探针覆盖范围

Gene	Coverage
<i>APOC2</i>	Full exon+500bp upstream, 49.1% intron.

<i>LPL</i>	Full exon+500bp upstream, 89.3% intron.
<i>GPIHBP1</i>	Full gene+500bp upstream.
<i>APOA5</i>	Full exon+500bp upstream.
<i>GPD1</i>	Full exon+500bp upstream.
<i>LMF1</i>	Full exon+500bp upstream.

表4、捕获探针

编号	Chr	Start	End	编号	Chr	Start	End
1	chr11	116660063	116660183	14	chr11	116661428	116661548
2	chr11	116660168	116660288	15	chr11	116661533	116661653
3	chr11	116660273	116660393	16	chr11	116661638	116661758
4	chr11	116660378	116660498	17	chr11	116661743	116661863
5	chr11	116660483	116660603	18	chr11	116662282	116662402
6	chr11	116660588	116660708	19	chr11	116662387	116662507
7	chr11	116660693	116660813	20	chr11	116662508	116662628
8	chr11	116660798	116660918	21	chr11	116663076	116663196
9	chr11	116660903	116661023	22	chr11	116663181	116663301
10	chr11	116661008	116661128	23	chr11	116663286	116663406
11	chr11	116661113	116661233	24	chr11	116663391	116663511
12	chr11	116661218	116661338	25	chr11	116663496	116663616
13	chr11	116661323	116661443	26	chr11	116663601	116663721
27	chr12	50497271	50497391	46	chr12	50503186	50503306
28	chr12	50497376	50497496	47	chr12	50503291	50503411
29	chr12	50497481	50497601	48	chr12	50503396	50503516
30	chr12	50497586	50497706	49	chr12	50503501	50503621
31	chr12	50497691	50497811	50	chr12	50503606	50503726
32	chr12	50497796	50497916	51	chr12	50503711	50503831
33	chr12	50498337	50498457	52	chr12	50503816	50503936
34	chr12	50498442	50498562	53	chr12	50503921	50504041
35	chr12	50499311	50499431	54	chr12	50504026	50504146
36	chr12	50499416	50499536	55	chr12	50504131	50504251
37	chr12	50500051	50500171	56	chr12	50504236	50504356
38	chr12	50500156	50500276	57	chr12	50504341	50504461
39	chr12	50500568	50500688	58	chr12	50504446	50504566
40	chr12	50500673	50500793	59	chr12	50504551	50504671
41	chr12	50501330	50501450	60	chr12	50504656	50504776
42	chr12	50501435	50501555	61	chr12	50504761	50504881
43	chr12	50501540	50501660	62	chr12	50504866	50504986
44	chr12	50501787	50501907	63	chr12	50504971	50505091
45	chr12	50501892	50502012	64	chr12	50505076	50505196
65	chr16	903614	903734	89	chr16	960911	961031
66	chr16	903719	903839	90	chr16	961016	961136
67	chr16	903824	903944	91	chr16	981622	981742
68	chr16	903929	904049	92	chr16	981727	981847
69	chr16	904034	904154	93	chr16	983971	984091
70	chr16	904139	904259	94	chr16	984076	984196
71	chr16	904244	904364	95	chr16	984170	984290
72	chr16	904349	904469	96	chr16	1004337	1004457
73	chr16	904454	904574	97	chr16	1004442	1004562

74	chr16	904559	904679	98	chr16	1004547	1004667
75	chr16	904664	904784	99	chr16	1004652	1004772
76	chr16	905087	905207	100	chr16	1020768	1020888
77	chr16	905192	905312	101	chr16	1020873	1020993
78	chr16	918924	919044	102	chr16	1020978	1021098
79	chr16	919029	919149	103	chr16	1031125	1031245
80	chr16	919863	919983	104	chr16	1031230	1031350
81	chr16	919968	920088	105	chr16	1031335	1031455
82	chr16	920709	920829	106	chr16	1031440	1031560
83	chr16	920814	920934	107	chr16	1031545	1031665
84	chr16	921141	921261	108	chr16	1031650	1031770
85	chr16	921246	921366	109	chr16	1031755	1031875
86	chr16	929550	929670	110	chr16	1031860	1031980
87	chr16	929655	929775	111	chr16	1031965	1032085
88	chr16	942987	943107	112	chr16	1032070	1032190
113	chr19	45448788	45448908	126	chr19	45450678	45450798
114	chr19	45448893	45449013	127	chr19	45451518	45451638
115	chr19	45448998	45449118	128	chr19	45451623	45451743
116	chr19	45449103	45449223	129	chr19	45451728	45451848
117	chr19	45449208	45449328	130	chr19	45451833	45451953
118	chr19	45449313	45449433	131	chr19	45451938	45452058
119	chr19	45449418	45449538	132	chr19	45452043	45452163
120	chr19	45449628	45449748	133	chr19	45452148	45452268
121	chr19	45449733	45449853	134	chr19	45452253	45452373
122	chr19	45450048	45450168	135	chr19	45452358	45452478
123	chr19	45450363	45450483	136	chr19	45452463	45452583
124	chr19	45450468	45450588	137	chr19	45452568	45452688
125	chr19	45450573	45450693	138	chr19	45452673	45452793
140	chr8	19796244	19796364	139	chr19	45452778	45452898
141	chr8	19796349	19796469	262	chr8	19810314	19810434
142	chr8	19796454	19796574	263	chr8	19810419	19810539
143	chr8	19796559	19796679	264	chr8	19810524	19810644
144	chr8	19796664	19796784	265	chr8	19810629	19810749
145	chr8	19796769	19796889	266	chr8	19810734	19810854
146	chr8	19796874	19796994	267	chr8	19810839	19810959
147	chr8	19796979	19797099	268	chr8	19810944	19811064
148	chr8	19797084	19797204	269	chr8	19811049	19811169
149	chr8	19797189	19797309	270	chr8	19811154	19811274
150	chr8	19797294	19797414	271	chr8	19811259	19811379
151	chr8	19797399	19797519	272	chr8	19811364	19811484
152	chr8	19797504	19797624	273	chr8	19811469	19811589
153	chr8	19797609	19797729	274	chr8	19811574	19811694
154	chr8	19797714	19797834	275	chr8	19811679	19811799
155	chr8	19797819	19797939	276	chr8	19811784	19811904
156	chr8	19797924	19798044	277	chr8	19811889	19812009
157	chr8	19798029	19798149	278	chr8	19811994	19812114
158	chr8	19798134	19798254	279	chr8	19812099	19812219
159	chr8	19798239	19798359	280	chr8	19812204	19812324
160	chr8	19798344	19798464	281	chr8	19812309	19812429

161	chr8	19798449	19798569	282	chr8	19812519	19812639
162	chr8	19798554	19798674	283	chr8	19812624	19812744
163	chr8	19798659	19798779	284	chr8	19812729	19812849
164	chr8	19798764	19798884	285	chr8	19812834	19812954
165	chr8	19798869	19798989	286	chr8	19812939	19813059
166	chr8	19798974	19799094	287	chr8	19813044	19813164
167	chr8	19799079	19799199	288	chr8	19813149	19813269
168	chr8	19799184	19799304	289	chr8	19813254	19813374
169	chr8	19799289	19799409	290	chr8	19813359	19813479
170	chr8	19799394	19799514	291	chr8	19813464	19813584
171	chr8	19799499	19799619	292	chr8	19813569	19813689
172	chr8	19799604	19799724	293	chr8	19813674	19813794
173	chr8	19799709	19799829	294	chr8	19813779	19813899
174	chr8	19799814	19799934	295	chr8	19813884	19814004
175	chr8	19799919	19800039	296	chr8	19814094	19814214
176	chr8	19800024	19800144	297	chr8	19814199	19814319
177	chr8	19800129	19800249	298	chr8	19814304	19814424
178	chr8	19800234	19800354	299	chr8	19814619	19814739
179	chr8	19800339	19800459	300	chr8	19814724	19814844
180	chr8	19800444	19800564	301	chr8	19814829	19814949
181	chr8	19800549	19800669	302	chr8	19814934	19815054
182	chr8	19800654	19800774	303	chr8	19815039	19815159
183	chr8	19800759	19800879	304	chr8	19815144	19815264
184	chr8	19800864	19800984	305	chr8	19815249	19815369
185	chr8	19800969	19801089	306	chr8	19815354	19815474
186	chr8	19801074	19801194	307	chr8	19815459	19815579
187	chr8	19801179	19801299	308	chr8	19815774	19815894
188	chr8	19801284	19801404	309	chr8	19815879	19815999
189	chr8	19801704	19801824	310	chr8	19815984	19816104
190	chr8	19801809	19801929	311	chr8	19816194	19816314
191	chr8	19801914	19802034	312	chr8	19816299	19816419
192	chr8	19802019	19802139	313	chr8	19816404	19816524
193	chr8	19802124	19802244	314	chr8	19816509	19816629
194	chr8	19802229	19802349	315	chr8	19816614	19816734
195	chr8	19802334	19802454	316	chr8	19816719	19816839
196	chr8	19802439	19802559	317	chr8	19816824	19816944
197	chr8	19802544	19802664	318	chr8	19816929	19817049
198	chr8	19802649	19802769	319	chr8	19817034	19817154
199	chr8	19802754	19802874	320	chr8	19817139	19817259
200	chr8	19802859	19802979	321	chr8	19817559	19817679
201	chr8	19802964	19803084	322	chr8	19817664	19817784
202	chr8	19803069	19803189	323	chr8	19817769	19817889
203	chr8	19803174	19803294	324	chr8	19817874	19817994
204	chr8	19803279	19803399	325	chr8	19817979	19818099
205	chr8	19803384	19803504	326	chr8	19818084	19818204
206	chr8	19803489	19803609	327	chr8	19818189	19818309
207	chr8	19803594	19803714	328	chr8	19818294	19818414
208	chr8	19803699	19803819	329	chr8	19818399	19818519
209	chr8	19803804	19803924	330	chr8	19818504	19818624

210	chr8	19803909	19804029	331	chr8	19818609	19818729
211	chr8	19804014	19804134	332	chr8	19818714	19818834
212	chr8	19804119	19804239	333	chr8	19818819	19818939
213	chr8	19804224	19804344	334	chr8	19818924	19819044
214	chr8	19804329	19804449	335	chr8	19819029	19819149
215	chr8	19804434	19804554	336	chr8	19819134	19819254
216	chr8	19804539	19804659	337	chr8	19819239	19819359
217	chr8	19804644	19804764	338	chr8	19819344	19819464
218	chr8	19805064	19805184	339	chr8	19819449	19819569
219	chr8	19805169	19805289	340	chr8	19819554	19819674
220	chr8	19805274	19805394	341	chr8	19819659	19819779
221	chr8	19805379	19805499	342	chr8	19819764	19819884
222	chr8	19805484	19805604	343	chr8	19819869	19819989
223	chr8	19805589	19805709	344	chr8	19819974	19820094
224	chr8	19805694	19805814	345	chr8	19820079	19820199
225	chr8	19805799	19805919	346	chr8	19820184	19820304
226	chr8	19805904	19806024	347	chr8	19820289	19820409
227	chr8	19806009	19806129	348	chr8	19820394	19820514
228	chr8	19806114	19806234	349	chr8	19820499	19820619
229	chr8	19806219	19806339	350	chr8	19820604	19820724
230	chr8	19806324	19806444	351	chr8	19820919	19821039
231	chr8	19806429	19806549	352	chr8	19821024	19821144
232	chr8	19806534	19806654	353	chr8	19821129	19821249
233	chr8	19806639	19806759	354	chr8	19821234	19821354
234	chr8	19806744	19806864	355	chr8	19821339	19821459
235	chr8	19806849	19806969	356	chr8	19821759	19821879
236	chr8	19807269	19807389	357	chr8	19821864	19821984
237	chr8	19807374	19807494	358	chr8	19821969	19822089
238	chr8	19807479	19807599	359	chr8	19822284	19822404
239	chr8	19807584	19807704	360	chr8	19822389	19822509
240	chr8	19807689	19807809	361	chr8	19822494	19822614
241	chr8	19807794	19807914	362	chr8	19822599	19822719
242	chr8	19807899	19808019	363	chr8	19822704	19822824
243	chr8	19808319	19808439	364	chr8	19822809	19822929
244	chr8	19808424	19808544	365	chr8	19822914	19823034
245	chr8	19808529	19808649	366	chr8	19823019	19823139
246	chr8	19808634	19808754	367	chr8	19823124	19823244
247	chr8	19808739	19808859	368	chr8	19823229	19823349
248	chr8	19808844	19808964	369	chr8	19823334	19823454
249	chr8	19808949	19809069	370	chr8	19823439	19823559
250	chr8	19809054	19809174	371	chr8	19823544	19823664
251	chr8	19809159	19809279	372	chr8	19823649	19823769
252	chr8	19809264	19809384	373	chr8	19823754	19823874
253	chr8	19809369	19809489	374	chr8	19823859	19823979
254	chr8	19809474	19809594	375	chr8	19823964	19824084
255	chr8	19809579	19809699	376	chr8	19824069	19824189
256	chr8	19809684	19809804	377	chr8	19824174	19824294
257	chr8	19809789	19809909	378	chr8	19824279	19824399
258	chr8	19809894	19810014	379	chr8	19824384	19824504

259	chr8	19809999	19810119	380	chr8	19824489	19824609
260	chr8	19810104	19810224	381	chr8	19824594	19824714
261	chr8	19810209	19810329	382	chr8	19824699	19824819
383	chr8	144294573	144294693	405	chr8	144296883	144297003
384	chr8	144294678	144294798	406	chr8	144296988	144297108
385	chr8	144294783	144294903	407	chr8	144297093	144297213
386	chr8	144294888	144295008	408	chr8	144297198	144297318
387	chr8	144294993	144295113	409	chr8	144297303	144297423
388	chr8	144295098	144295218	410	chr8	144297408	144297528
389	chr8	144295203	144295323	411	chr8	144297513	144297633
390	chr8	144295308	144295428	412	chr8	144297618	144297738
391	chr8	144295413	144295533	413	chr8	144297723	144297843
392	chr8	144295518	144295638	414	chr8	144297828	144297948
393	chr8	144295623	144295743	415	chr8	144297933	144298053
394	chr8	144295728	144295848	416	chr8	144298038	144298158
395	chr8	144295833	144295953	417	chr8	144298143	144298263
396	chr8	144295938	144296058	418	chr8	144298248	144298368
397	chr8	144296043	144296163	419	chr8	144298353	144298473
398	chr8	144296148	144296268	420	chr8	144298458	144298578
399	chr8	144296253	144296373	421	chr8	144298563	144298683
400	chr8	144296358	144296478	422	chr8	144298668	144298788
401	chr8	144296463	144296583	423	chr8	144298773	144298893
402	chr8	144296568	144296688	424	chr8	144298878	144298998
403	chr8	144296673	144296793	425	chr8	144298983	144299103
404	chr8	144296778	144296898				

本实施例针对上述6个基因全部外显子和热点内含子区域全覆盖的靶捕获探针，确保准确高效检出FCS相关基因突变，为FCS疾病临床诊断及用药指导提供依据。探针1至探针425的核苷酸序列如SEQ ID NO.1至SEQ ID NO.425所示。

2. 检测实验设计

检测实验流程包括：样本准备、文库构建、目标区域富集、测序4个主要环节。首先，取大约300ng gDNA用Covaris超声破碎仪打断为200bp左右的DNA片段（见步骤2.1），用Illumina V3 VAHTS通用DNA文库准备试剂盒（Vazyme ND607-02）进行文库制备，用Qubit® dsDNA HS Assay Kit（Thermo Fisher）对文库进行定量（见步骤2.2）。使用xGen杂交和捕获试剂盒（Integrated DNA Technologies, 1080584）对文库进行FCS探针捕获，捕获后由量子位荧光计（Invitrogen）和LabChip GX Touch HT（Perkin Elmer）进行文库质量控制（QC）。最后在NovaSeq6000平台（Illumina）进行测序（2×150bp）（见步骤2.4）。

以下为各实验环节的详细描述：

2.1 样本准备

选择10个明确包含6基因（LPL、APOC2、LMF1、GPIHBP1、APOA5和GPD1）已知变异类型的突变型gDNA样本（具体基因变异类型见附表5），以及不包含上述6基因任何变异类型的10个野生型gDNA样本（表5），按每个gDNA样本取大约300ng，加IDTE缓冲液（10mM Tris, 0.1mM EDTA）补齐体积至50μL，按下表6参数设置covaris超声破碎仪将gDNA样本打断180s。

表 5、样本信息

样本编号	基因	变异信息	样品编号	基因型
PN1	LPL	c.249+1G>A	N1	野生型
PN2	LPL	c.1160_1161insT (p.Lys387fs)	N2	野生型
PN3	APOC2	c.189C>A (p.Tyr63Ter)	N3	野生型
PN4	LMF1	c.895C>T (p.Gln299Ter)	N4	野生型
PN5	GPIHBP1	c.422G>A (p.Trp141Ter)	N5	野生型

PN6	GPIHBP1	c.417_433del (p.Pro140fs)	N6	野生型
PN7	APOA5	c.289C>T (p.Gln97Ter)	N7	野生型
PN8	APOA5	c.990_993del (p.Asp332fs)	N8	野生型
PN9	GPD1	c.219+1_219+3del	N9	野生型

表6、covaris超声破碎仪参数设置

峰值入射功率(W)	占空比(%)	每次突发循环次数(#)	处理时间(s)	温度 (°C)	样品体积(μL)
450	30	200	180	7	50

2.2 文库构建

2.2.1 末端修复加A

1) 将片段化后的样本转移至0.2mL已灭菌离心管中，将离心管转移至冰上后按照下表加入以下试剂。

表7

组分	单个反应体系 (μL)	11个Mix配制 (μL)
碎片化样本	50	550
End Prep Mix 4	15	165
总体积	65	715

2) 微离心后将液体收集至管底进行如下反应。

表8

温度	时间
热盖105°C	On
20°C	15min
65°C	15min
4°C	∞

2.2.2 接头连接

1) 将连接酶缓冲液解冻后颠倒混匀，置于冰上备用。

2) 按照下表配制反应体系，在冰上操作将试剂分装于上述反应管中。

表9

组分	单个反应体系 (μL)	11个Mix配制 (μL)
Rapid Ligation buffer 2	25	275
Rapid DNA ligase	5	55
超纯水	3	33
总体积	33	363

接头推荐使用IDT UDI Adapter Kit。在cDNA投入量≤10ng时，接头稀释20倍（用Nuclease-Free Water稀释）使用。

3) 仔细确认样本编号后，向每个样本中加入2μL Adapter，轻轻吹打混匀，微离心后将液体收集至管底。按以下扩增程序进行反应。

表10

反应温度	时间
热盖105°C	On
20°C	15min
4°C	∞

2.2.3 连接后产物纯化

1) 磁珠室温平衡30min充分涡旋混匀，取80μL至新的1.5mL离心管。

2) 将100μL连接产物转移至步骤2.2.2中1.5mL离心管，涡旋混匀，室温孵育5min。

3) 将1.5mL离心管置于磁力架，静置至溶液完全澄清，弃上清。

4) 加入200μL新鲜配制的80%（v/v）乙醇，室温孵育30s，吸弃上清。

5) 重复上一步骤。

6) 将1.5mL离心管微离心置于磁力架，静置1min后，弃残留溶液，开盖室温晾干，直至乙醇完全挥发。

7) 加入22μL Nuclease-Free Water，涡旋混匀，室温孵育2min，微离心后置于磁力架，待溶液完全澄清后转移20μL上清至新的已标记好的0.2mL离心管中。

2.2.4 文库扩增

- 1) 将文库构建扩增引物、文库构建扩增缓冲液解冻后颠倒混匀。
- 2) 按照下表配制反应体系，分装于上述连接纯化产物管中。

表11

组分	单个反应体系 (μL)	11 个 Mix 配制 (μL)
Purification products	20	220
PCR Primer Mix 3 for Illumina	5	55
VAHTS HiFi Amplification Mix	25	275
总体积	50	550

- 3) 轻轻吹打混匀，微离心后将液体收集至管底。按以下程序进行扩增：

表 12

温度	时间	循环数
热盖 105°C	On	NA
98°C	3 min	1
98°C	20 s	6
60°C	15 s	
72°C	30 s	
72°C	5 min	1
4°C	∞	1

2.2.5 PCR产物纯化

- 1) 磁珠室温平衡30min充分涡旋混匀，取50μL至新的1.5mL离心管。
- 2) 将50μL PCR产物转移至步骤2.2.4中1.5mL离心管，涡旋混匀，室温孵育5min。
- 3) 将1.5mL离心管置于磁力架，静置至溶液完全澄清，弃上清。
- 4) 加入200μL新鲜配制的80%乙醇，室温孵育30s，弃上清。
- 5) 重复上一步步骤。
- 6) 将步骤5) 的1.5mL离心管微离心后置于磁力架，静置1min后弃残留溶液，开盖室温晾干，直至乙醇完全挥发。
- 7) 加入32μL Nuclease-Free Water，涡旋混匀，室温孵育2min，微离心后置于磁力架，待溶液完全澄清后转移30μL上清至新的已标记的1.5mL离心管中，即为文库产物。

2.2.6 文库质检

- 1) 使用核酸定量试剂盒Qubit™ dsDNA HS Assay Kit及其配套仪器测定DNA文库浓度，DNA文库总量应≥500ng。
- 2) 使用DNA High Sensitivity Reagent Kit及其配套仪器测定DNA文库片段长度。主峰应在200~800bp范围内，且无明显小片段和大片段杂峰。

2.3 目标区域富集

2.3.1 文库混合抽干

- 1) 按照表3或者表4记载，仔细确认样本编号后，在一支新1.5mL LoBind离心管中将DNA文库混合成一个pool。
- 2) 在一支新1.5mL LoBind离心管中按下表配制Blocker Master Mix，多个样本时加配10%。

表13

Component	Vol (μL)	11 个 Mix 配制 (μL)
Human Cot DNA	5	55
xGen Universal Blocking Oligo – TS Mix	1	11
Total	6	66

- 3) 混匀后，向每个pool中加入6μL Blocker Master Mix。
- 4) 充分涡旋混匀后离心将Mix收集到管底，用封口膜封口在膜上刺5个小孔放在真空浓缩仪中抽干。

2.3.2 文库重溶、变性和杂交

- 1) 在一支新1.5mL LoBind离心管中按下表配制Hybridization Master Mix，多个样本时加配。

表14

组分	体积 (μL)	11 个 Mix 配制 (μL)
xGen 2× Hybridization Buffer	8.5	93.5
xGen Hybridization Buffer Enhancer	2.7	29.7
超纯水	3.8	41.8
Probe	2	22
总体积	17	187

2) 涡旋混匀离心后, 向抽干的离心管中 (步骤2.3.1) 加入17μL Hybridization Master Mix, 充分涡旋混匀后微离心将溶液收集到孔底, 室温放置5-10min重溶后。将17μL Mix全部转管至预先准备的0.2μL离心管放到PCR仪中, 短暂离心后放上PCR仪开始HYB program, 65°C反应过夜捕获, 反应体系如下:

表15

HYB program (热盖设为 100°C)	
95°C	30s
65°C	过夜
65°C	∞

2.3.3 配制洗涤buffers

1) 按下表配制1×工作液, 不需要加配。

表16

Component	Buffer (μL)	UPDW (μL)
xGen 2× Bead Wash Buffer	160	160
xGen 10× Wash Buffer 1	16	144
xGen 10× Wash Buffer 1(金属浴)	11	99
xGen 10× Wash Buffer 2	16	144
xGen 10× Wash Buffer 3	16	144
xGen 10× Stringent Wash Buffer(金属浴)	32	288

2) 在一支新 1.5mL LoBind 离心管中, 按照下表配制 Bead Resuspension Mix。

表 17

Component	Vol (μL)
xGen 2× Hybridization Buffer	8.5
xGen Hybridization Buffer Enhancer	2.7
超纯水	5.8
Total	17

2.3.4 洗涤链霉亲和素M270磁珠

- 1) 磁珠提前至少30min取出平衡至室温后, 充分涡旋混匀约15s。
- 2) 按照样本数量, 分别取50μL/pool至一支新的1.5mL离心管中。
- 3) 每个离心管按照CAP数加100μL/pool已混匀的1× Bead Wash Buffer, 轻轻吹打混匀10次后静置于磁力架上, 溶液完全澄清后吸弃上清 (磁珠吸附1min)。
- 4) 重复上一步步骤2次。
- 5) 加17μL/pool Bead Resuspension Mix重悬磁珠, 充分混匀, 可微离心收集重悬液至孔底。
- 6) 将上述磁珠Mix 每管17μL等分到新的0.2μL离心管中。

2.3.5 磁珠杂交

- 1) 提前至少15min将1×Wash Buffer 1和1× Stringent Wash Buffer放在65°C金属浴上加热。
- 2) 杂交反应过夜后, 把样本从PCR仪中拿出, 微离心样本。
- 3) 关闭HYB程序, 打开WASH程序。
- 4) 将17μL磁珠(提前预热)全部转移到杂交反应的离心管中, 涡旋混匀轻离心后放入PCR仪。
- 5) 孵育45min, 孵育过程中每隔12min涡旋混匀, 尽量避免溶液溅起。

表18

WASH program(热盖设为 70°C)

65°C	∞
------	---

2.3.6 加热洗涤

- 1) 在45min孵育结束后，把样本从PCR仪中拿出。
- 2) 转移100μL预热的1× Wash Buffer 1到样本中，吹打混匀10次，避免产生过多气泡。
- 3) 将上述Mix全部转移到新的1.5mL离心管，把样本静置于磁力架上约1min，溶液完全澄清后吸弃上清。
- 4) 把样本从磁力架上移开，转移150μL预热的1×Stringent Wash Buffer到样本中，吹打混匀10次。
- 5) 放在金属浴上65°C孵育5min后，把样本静置于磁力架上，溶液完全澄清后吸弃上清；
- 6) 重复步骤4)至5)。

2.3.7 常温洗涤

- 1) 加入150μL已混匀的1× Wash Buffer 1，涡旋混匀后孵育2min，期间静置30s震荡30s，短暂离心后静置于磁力架上（约1min），溶液完全澄清后吸弃上清。
- 2) 加入150μL已混匀的1× Wash Buffer 2，涡旋混匀后孵育2min，期间静置30s震荡30s，短暂离心后静置于磁力架上（约1min），溶液完全澄清后吸弃上清。
- 3) 加入150 μL已混匀的1× Wash Buffer 3，涡旋混匀后孵育2min，期间静置30s震荡30s，短暂离心后静置于磁力架上（约1min），溶液完全澄清后吸弃上清。
- 4) 重离心后用10μL枪头吸弃所有的1× Wash Buffer 3残液。
- 5) 把样本从磁力架上移开，每个离心管中加入20μL超纯水，吹打混匀10次重悬磁珠后，仔细确认样本编号，转移所有重悬液到新的已标记好的0.2mL离心管中。

2.3.8 PCR扩增

- 1) 在一支新LoBind离心管中，配制Amplification Reaction Mix，多个样本时加配20%。

表19

Component	Vol (μL)
KAPA HiFi HotStart ReadyMix	25
P7 Primer (SEQ ID NO.426: AATGATACGGCGACCAACCGA) (10 μM)	2.5
P5 Primer (SEQ ID NO.427: CAAGCAGAAGACGGCATACGA) (10 μM)	2.5
Total	30

- 2) 转移 30μL Amplification Reaction Mix 至 0.2 mL 离心管中（步骤 2.3.8），涡旋混匀微离心后放入 PCR 仪，根据以下程序进行反应。

表 20

反应温度	反应时间	循环数
98°C	45 s	1
98°C	15 s	10
60°C	30 s	
72°C	30 s	
72°C	1 min	1
4°C	∞	1

2.3.9 PCR后纯化

- 1) 每个样本准备400μL新鲜的80%乙醇，多个样本时加配10%。
- 2) 将已经平衡到室温的 AMPure XP Beads 分装到新的 1.5mL 离心管，每个 75μL。
- 3) 仔细核对编号后，将扩增产物全部转移到装有磁珠的 1.5mL 离心管，涡旋混匀微离心后，室温孵育 5-10min 后静置于磁力架上，待溶液完全澄清后吸弃上清。
- 4) 加入 200μL 新鲜配制的 80%乙醇，静置 1 min 后吸弃上清。
- 5) 重复步骤 4)。
- 6) 样本保留在磁力架上，晾干磁珠 1-3min。
- 7) 向离心管中加入 27μL 超纯水，充分涡旋混匀微离心，室温孵育 5min，把离心管放置于磁力架上。
- 8) 仔细确认样本编号后，转移 25μL 上清至已标记好的新 1.5mL 离心管。

2.4 上机测序

按NovaSeq6000（Illumina）测序仪和NovaSeq 6000 v2 kit测序试剂盒的操作说明，完成上述10例样本的上机测序实验。

通过生物信息学方法对测序数据进行分析，检测结果如附表21和表22所示：

表 21、对 10 个明确包含 6 基因已知变异类型的突变型 gDNA 样本检测结果

样本编号	基因	变异信息	检测结果（阴性/阳性）	突变频率（%）
PN1	LPL	c.249+1G>A	阳性	61.52
PN2	LPL	c.1160_1161insT (p.Lys387fs)	阳性	50.84
PN3	APOC2	c.189C>A (p.Tyr63Ter)	阳性	33.04
PN4	LMF1	c.895C>T (p.Gln299Ter)	阳性	45.99
PN5	GPIHBP1	c.422G>A (p.Trp141Ter)	阳性	28.36
PN6	GPIHBP1	c.417_433del (p.Pro140fs)	阳性	42.82
PN7	APOA5	c.289C>T (p.Gln97Ter)	阳性	59.61
PN8	APOA5	c.990_993del (p.Asp332fs)	阳性	56.64
PN9	GPD1	c.219+1_219+3del	阳性	48.15
PN10	GPD1	c.751dup (p.Thr251fs)	阳性	47.30

表 22、对不包含 6 基因任何变异类型的 10 个野生型 gDNA 样本检测结果

样本编号	检测结果（阴性/阳性）
N1	阴性
N2	阴性
N3	阴性
N4	阴性
N5	阴性
N6	阴性
N7	阴性
N8	阴性
N9	阴性
N10	阴性

从上述数据可知，本实施例方法对FCS特征性的6个基因（LPL、APOC2、LMF1、GPIHBP1、APOA5和GPD1）变异检测的灵敏度为100%，特异性为100%，具有极高的检测准确性。

整体上，本申请实施例通过捕获测序方法，设计了覆盖6个FCS相关基因（*LPL*、*APOC2*、*LMF1*、*GPIHBP1*、*APOA5*和*GPD1*）全部外显子和热点内含子区域的靶捕获探针，通过对上述与FCS密切相关的6个基因变异类型的检测，实现了对对FCS的精准检测，对FCS的临床诊断和治疗有重要意义。以上所述实施方式和实施例的各技术特征可以进行任意合适方式的组合，为使描述简洁，未对上述实施方式和实施例中的各个技术特征所有可能的组合都进行描述，然而，只要这些技术特征的组合不存在矛盾，都应当认为在本说明书记载的范围内。

以上所述实施例仅表达了本发明的几种实施方式，便于具体和详细地理解本发明的技术方案，但并不能因此而理解为对发明专利保护范围的限制。应当指出的是，对于本领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明构思的前提下，还可以做出若干变形和改进，这些都属于本发明的保护范围。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，得到的等价形式同样落于本申请的保护范围。还应当理解，本领域技术人员在本发明提供的技术方案的基础上，通过合乎逻辑的分析、推理或者有限的试验得到的技术方案，均在本发明所附权利要求的保护范围内。因此，发明专利的保护范围应以所附权利要求的内容为准，说明书可以用于解释权利要求的内容。

权利要求

1. 捕获探针，其包括，包括探针组合 1 至探针组合 6 中的一组或者多组；
探针组合 1 包括探针 1 至探针 26 中的一条或者多条；
探针组合 2 包括探针 27 至探针 64 中的一条或者多条；
探针组合 3 包括探针 65 至探针 112 中的一条或者多条；
5 探针组合 4 包括探针 113 至探针 139 中的一条或者多条；
探针组合 5 包括探针 140 至探针 382 中的一条或者多条；
探针组合 6 包括探针 383 至探针 425 中的一条或者多条；
所述的探针 1 至探针 425 为针对如下各染色体上的不同起始位点与终止位点之间的目标基因片段而构建的、与所述目标基因片段互补配对的探针：

探针编号	染色体	起始位点	终止位点
探针 1	chr11	116660063	116660183;
探针 2	chr11	116660168	116660288;
探针 3	chr11	116660273	116660393;
探针 4	chr11	116660378	116660498;
探针 5	chr11	116660483	116660603;
探针 6	chr11	116660588	116660708;
探针 7	chr11	116660693	116660813;
探针 8	chr11	116660798	116660918;
探针 9	chr11	116660903	116661023;
探针 10	chr11	116661008	116661128;
探针 11	chr11	116661113	116661233;
探针 12	chr11	116661218	116661338;
探针 13	chr11	116661323	116661443;
探针 14	chr11	116661428	116661548;
探针 15	chr11	116661533	116661653;
探针 16	chr11	116661638	116661758;
探针 17	chr11	116661743	116661863;
探针 18	chr11	116662282	116662402;
探针 19	chr11	116662387	116662507;
探针 20	chr11	116662508	116662628;
探针 21	chr11	116663076	116663196;
探针 22	chr11	116663181	116663301;
探针 23	chr11	116663286	116663406;
探针 24	chr11	116663391	116663511;
探针 25	chr11	116663496	116663616;
探针 26	chr11	116663601	116663721;
探针 27	chr12	50497271	50497391;
探针 28	chr12	50497376	50497496;
探针 29	chr12	50497481	50497601;
探针 30	chr12	50497586	50497706;
探针 31	chr12	50497691	50497811;
探针 32	chr12	50497796	50497916;
探针 33	chr12	50498337	50498457;
探针 34	chr12	50498442	50498562;
探针 35	chr12	50499311	50499431;
探针 36	chr12	50499416	50499536;
探针 37	chr12	50500051	50500171;
探针 38	chr12	50500156	50500276;
探针 39	chr12	50500568	50500688;
探针 40	chr12	50500673	50500793;

探针 41	chr12	50501330	50501450;
探针 42	chr12	50501435	50501555;
探针 43	chr12	50501540	50501660;
探针 44	chr12	50501787	50501907;
探针 45	chr12	50501892	50502012;
探针 46	chr12	50503186	50503306;
探针 47	chr12	50503291	50503411;
探针 48	chr12	50503396	50503516;
探针 49	chr12	50503501	50503621;
探针 50	chr12	50503606	50503726;
探针 51	chr12	50503711	50503831;
探针 52	chr12	50503816	50503936;
探针 53	chr12	50503921	50504041;
探针 54	chr12	50504026	50504146;
探针 55	chr12	50504131	50504251;
探针 56	chr12	50504236	50504356;
探针 57	chr12	50504341	50504461;
探针 58	chr12	50504446	50504566;
探针 59	chr12	50504551	50504671;
探针 60	chr12	50504656	50504776;
探针 61	chr12	50504761	50504881;
探针 62	chr12	50504866	50504986;
探针 63	chr12	50504971	50505091;
探针 64	chr12	50505076	50505196;
探针 65	chr16	903614	903734;
探针 66	chr16	903719	903839;
探针 67	chr16	903824	903944;
探针 68	chr16	903929	904049;
探针 69	chr16	904034	904154;
探针 70	chr16	904139	904259;
探针 71	chr16	904244	904364;
探针 72	chr16	904349	904469;
探针 73	chr16	904454	904574;
探针 74	chr16	904559	904679;
探针 75	chr16	904664	904784;
探针 76	chr16	905087	905207;
探针 77	chr16	905192	905312;
探针 78	chr16	918924	919044;
探针 79	chr16	919029	919149;
探针 80	chr16	919863	919983;
探针 81	chr16	919968	920088;
探针 82	chr16	920709	920829;
探针 83	chr16	920814	920934;
探针 84	chr16	921141	921261;
探针 85	chr16	921246	921366;
探针 86	chr16	929550	929670;
探针 87	chr16	929655	929775;
探针 88	chr16	942987	943107;
探针 89	chr16	960911	961031;
探针 90	chr16	961016	961136;
探针 91	chr16	981622	981742;

探针 92	chr16	981727	981847;
探针 93	chr16	983971	984091;
探针 94	chr16	984076	984196;
探针 95	chr16	984170	984290;
探针 96	chr16	1004337	1004457;
探针 97	chr16	1004442	1004562;
探针 98	chr16	1004547	1004667;
探针 99	chr16	1004652	1004772;
探针 100	chr16	1020768	1020888;
探针 101	chr16	1020873	1020993;
探针 102	chr16	1020978	1021098;
探针 103	chr16	1031125	1031245;
探针 104	chr16	1031230	1031350;
探针 105	chr16	1031335	1031455;
探针 106	chr16	1031440	1031560;
探针 107	chr16	1031545	1031665;
探针 108	chr16	1031650	1031770;
探针 109	chr16	1031755	1031875;
探针 110	chr16	1031860	1031980;
探针 111	chr16	1031965	1032085;
探针 112	chr16	1032070	1032190;
探针 113	chr19	45448788	45448908;
探针 114	chr19	45448893	45449013;
探针 115	chr19	45448998	45449118;
探针 116	chr19	45449103	45449223;
探针 117	chr19	45449208	45449328;
探针 118	chr19	45449313	45449433;
探针 119	chr19	45449418	45449538;
探针 120	chr19	45449628	45449748;
探针 121	chr19	45449733	45449853;
探针 122	chr19	45450048	45450168;
探针 123	chr19	45450363	45450483;
探针 124	chr19	45450468	45450588;
探针 125	chr19	45450573	45450693;
探针 126	chr19	45450678	45450798;
探针 127	chr19	45451518	45451638;
探针 128	chr19	45451623	45451743;
探针 129	chr19	45451728	45451848;
探针 130	chr19	45451833	45451953;
探针 131	chr19	45451938	45452058;
探针 132	chr19	45452043	45452163;
探针 133	chr19	45452148	45452268;
探针 134	chr19	45452253	45452373;
探针 135	chr19	45452358	45452478;
探针 136	chr19	45452463	45452583;
探针 137	chr19	45452568	45452688;
探针 138	chr19	45452673	45452793;
探针 139	chr19	45452778	45452898;
探针 140	chr8	19796244	19796364;
探针 141	chr8	19796349	19796469;
探针 142	chr8	19796454	19796574;

探针 143	chr8	19796559	19796679;
探针 144	chr8	19796664	19796784;
探针 145	chr8	19796769	19796889;
探针 146	chr8	19796874	19796994;
探针 147	chr8	19796979	19797099;
探针 148	chr8	19797084	19797204;
探针 149	chr8	19797189	19797309;
探针 150	chr8	19797294	19797414;
探针 151	chr8	19797399	19797519;
探针 152	chr8	19797504	19797624;
探针 153	chr8	19797609	19797729;
探针 154	chr8	19797714	19797834;
探针 155	chr8	19797819	19797939;
探针 156	chr8	19797924	19798044;
探针 157	chr8	19798029	19798149;
探针 158	chr8	19798134	19798254;
探针 159	chr8	19798239	19798359;
探针 160	chr8	19798344	19798464;
探针 161	chr8	19798449	19798569;
探针 162	chr8	19798554	19798674;
探针 163	chr8	19798659	19798779;
探针 164	chr8	19798764	19798884;
探针 165	chr8	19798869	19798989;
探针 166	chr8	19798974	19799094;
探针 167	chr8	19799079	19799199;
探针 168	chr8	19799184	19799304;
探针 169	chr8	19799289	19799409;
探针 170	chr8	19799394	19799514;
探针 171	chr8	19799499	19799619;
探针 172	chr8	19799604	19799724;
探针 173	chr8	19799709	19799829;
探针 174	chr8	19799814	19799934;
探针 175	chr8	19799919	19800039;
探针 176	chr8	19800024	19800144;
探针 177	chr8	19800129	19800249;
探针 178	chr8	19800234	19800354;
探针 179	chr8	19800339	19800459;
探针 180	chr8	19800444	19800564;
探针 181	chr8	19800549	19800669;
探针 182	chr8	19800654	19800774;
探针 183	chr8	19800759	19800879;
探针 184	chr8	19800864	19800984;
探针 185	chr8	19800969	19801089;
探针 186	chr8	19801074	19801194;
探针 187	chr8	19801179	19801299;
探针 188	chr8	19801284	19801404;
探针 189	chr8	19801704	19801824;
探针 190	chr8	19801809	19801929;
探针 191	chr8	19801914	19802034;
探针 192	chr8	19802019	19802139;
探针 193	chr8	19802124	19802244;

探针 194	chr8	19802229	19802349;
探针 195	chr8	19802334	19802454;
探针 196	chr8	19802439	19802559;
探针 197	chr8	19802544	19802664;
探针 198	chr8	19802649	19802769;
探针 199	chr8	19802754	19802874;
探针 200	chr8	19802859	19802979;
探针 201	chr8	19802964	19803084;
探针 202	chr8	19803069	19803189;
探针 203	chr8	19803174	19803294;
探针 204	chr8	19803279	19803399;
探针 205	chr8	19803384	19803504;
探针 206	chr8	19803489	19803609;
探针 207	chr8	19803594	19803714;
探针 208	chr8	19803699	19803819;
探针 209	chr8	19803804	19803924;
探针 210	chr8	19803909	19804029;
探针 211	chr8	19804014	19804134;
探针 212	chr8	19804119	19804239;
探针 213	chr8	19804224	19804344;
探针 214	chr8	19804329	19804449;
探针 215	chr8	19804434	19804554;
探针 216	chr8	19804539	19804659;
探针 217	chr8	19804644	19804764;
探针 218	chr8	19805064	19805184;
探针 219	chr8	19805169	19805289;
探针 220	chr8	19805274	19805394;
探针 221	chr8	19805379	19805499;
探针 222	chr8	19805484	19805604;
探针 223	chr8	19805589	19805709;
探针 224	chr8	19805694	19805814;
探针 225	chr8	19805799	19805919;
探针 226	chr8	19805904	19806024;
探针 227	chr8	19806009	19806129;
探针 228	chr8	19806114	19806234;
探针 229	chr8	19806219	19806339;
探针 230	chr8	19806324	19806444;
探针 231	chr8	19806429	19806549;
探针 232	chr8	19806534	19806654;
探针 233	chr8	19806639	19806759;
探针 234	chr8	19806744	19806864;
探针 235	chr8	19806849	19806969;
探针 236	chr8	19807269	19807389;
探针 237	chr8	19807374	19807494;
探针 238	chr8	19807479	19807599;
探针 239	chr8	19807584	19807704;
探针 240	chr8	19807689	19807809;
探针 241	chr8	19807794	19807914;
探针 242	chr8	19807899	19808019;
探针 243	chr8	19808319	19808439;
探针 244	chr8	19808424	19808544;

探针 245	chr8	19808529	19808649;
探针 246	chr8	19808634	19808754;
探针 247	chr8	19808739	19808859;
探针 248	chr8	19808844	19808964;
探针 249	chr8	19808949	19809069;
探针 250	chr8	19809054	19809174;
探针 251	chr8	19809159	19809279;
探针 252	chr8	19809264	19809384;
探针 253	chr8	19809369	19809489;
探针 254	chr8	19809474	19809594;
探针 255	chr8	19809579	19809699;
探针 256	chr8	19809684	19809804;
探针 257	chr8	19809789	19809909;
探针 258	chr8	19809894	19810014;
探针 259	chr8	19809999	19810119;
探针 260	chr8	19810104	19810224;
探针 261	chr8	19810209	19810329;
探针 262	chr8	19810314	19810434;
探针 263	chr8	19810419	19810539;
探针 264	chr8	19810524	19810644;
探针 265	chr8	19810629	19810749;
探针 266	chr8	19810734	19810854;
探针 267	chr8	19810839	19810959;
探针 268	chr8	19810944	19811064;
探针 269	chr8	19811049	19811169;
探针 270	chr8	19811154	19811274;
探针 271	chr8	19811259	19811379;
探针 272	chr8	19811364	19811484;
探针 273	chr8	19811469	19811589;
探针 274	chr8	19811574	19811694;
探针 275	chr8	19811679	19811799;
探针 276	chr8	19811784	19811904;
探针 277	chr8	19811889	19812009;
探针 278	chr8	19811994	19812114;
探针 279	chr8	19812099	19812219;
探针 280	chr8	19812204	19812324;
探针 281	chr8	19812309	19812429;
探针 282	chr8	19812519	19812639;
探针 283	chr8	19812624	19812744;
探针 284	chr8	19812729	19812849;
探针 285	chr8	19812834	19812954;
探针 286	chr8	19812939	19813059;
探针 287	chr8	19813044	19813164;
探针 288	chr8	19813149	19813269;
探针 289	chr8	19813254	19813374;
探针 290	chr8	19813359	19813479;
探针 291	chr8	19813464	19813584;
探针 292	chr8	19813569	19813689;
探针 293	chr8	19813674	19813794;
探针 294	chr8	19813779	19813899;
探针 295	chr8	19813884	19814004;

探针 296	chr8	19814094	19814214;
探针 297	chr8	19814199	19814319;
探针 298	chr8	19814304	19814424;
探针 299	chr8	19814619	19814739;
探针 300	chr8	19814724	19814844;
探针 301	chr8	19814829	19814949;
探针 302	chr8	19814934	19815054;
探针 303	chr8	19815039	19815159;
探针 304	chr8	19815144	19815264;
探针 305	chr8	19815249	19815369;
探针 306	chr8	19815354	19815474;
探针 307	chr8	19815459	19815579;
探针 308	chr8	19815774	19815894;
探针 309	chr8	19815879	19815999;
探针 310	chr8	19815984	19816104;
探针 311	chr8	19816194	19816314;
探针 312	chr8	19816299	19816419;
探针 313	chr8	19816404	19816524;
探针 314	chr8	19816509	19816629;
探针 315	chr8	19816614	19816734;
探针 316	chr8	19816719	19816839;
探针 317	chr8	19816824	19816944;
探针 318	chr8	19816929	19817049;
探针 319	chr8	19817034	19817154;
探针 320	chr8	19817139	19817259;
探针 321	chr8	19817559	19817679;
探针 322	chr8	19817664	19817784;
探针 323	chr8	19817769	19817889;
探针 324	chr8	19817874	19817994;
探针 325	chr8	19817979	19818099;
探针 326	chr8	19818084	19818204;
探针 327	chr8	19818189	19818309;
探针 328	chr8	19818294	19818414;
探针 329	chr8	19818399	19818519;
探针 330	chr8	19818504	19818624;
探针 331	chr8	19818609	19818729;
探针 332	chr8	19818714	19818834;
探针 333	chr8	19818819	19818939;
探针 334	chr8	19818924	19819044;
探针 335	chr8	19819029	19819149;
探针 336	chr8	19819134	19819254;
探针 337	chr8	19819239	19819359;
探针 338	chr8	19819344	19819464;
探针 339	chr8	19819449	19819569;
探针 340	chr8	19819554	19819674;
探针 341	chr8	19819659	19819779;
探针 342	chr8	19819764	19819884;
探针 343	chr8	19819869	19819989;
探针 344	chr8	19819974	19820094;
探针 345	chr8	19820079	19820199;
探针 346	chr8	19820184	19820304;

探针 347	chr8	19820289	19820409;
探针 348	chr8	19820394	19820514;
探针 349	chr8	19820499	19820619;
探针 350	chr8	19820604	19820724;
探针 351	chr8	19820919	19821039;
探针 352	chr8	19821024	19821144;
探针 353	chr8	19821129	19821249;
探针 354	chr8	19821234	19821354;
探针 355	chr8	19821339	19821459;
探针 356	chr8	19821759	19821879;
探针 357	chr8	19821864	19821984;
探针 358	chr8	19821969	19822089;
探针 359	chr8	19822284	19822404;
探针 360	chr8	19822389	19822509;
探针 361	chr8	19822494	19822614;
探针 362	chr8	19822599	19822719;
探针 363	chr8	19822704	19822824;
探针 364	chr8	19822809	19822929;
探针 365	chr8	19822914	19823034;
探针 366	chr8	19823019	19823139;
探针 367	chr8	19823124	19823244;
探针 368	chr8	19823229	19823349;
探针 369	chr8	19823334	19823454;
探针 370	chr8	19823439	19823559;
探针 371	chr8	19823544	19823664;
探针 372	chr8	19823649	19823769;
探针 373	chr8	19823754	19823874;
探针 374	chr8	19823859	19823979;
探针 375	chr8	19823964	19824084;
探针 376	chr8	19824069	19824189;
探针 377	chr8	19824174	19824294;
探针 378	chr8	19824279	19824399;
探针 379	chr8	19824384	19824504;
探针 380	chr8	19824489	19824609;
探针 381	chr8	19824594	19824714;
探针 382	chr8	19824699	19824819;
探针 383	chr8	144294573	144294693;
探针 384	chr8	144294678	144294798;
探针 385	chr8	144294783	144294903;
探针 386	chr8	144294888	144295008;
探针 387	chr8	144294993	144295113;
探针 388	chr8	144295098	144295218;
探针 389	chr8	144295203	144295323;
探针 390	chr8	144295308	144295428;
探针 391	chr8	144295413	144295533;
探针 392	chr8	144295518	144295638;
探针 393	chr8	144295623	144295743;
探针 394	chr8	144295728	144295848;
探针 395	chr8	144295833	144295953;
探针 396	chr8	144295938	144296058;
探针 397	chr8	144296043	144296163;

探针 398	chr8	144296148	144296268;
探针 399	chr8	144296253	144296373;
探针 400	chr8	144296358	144296478;
探针 401	chr8	144296463	144296583;
探针 402	chr8	144296568	144296688;
探针 403	chr8	144296673	144296793;
探针 404	chr8	144296778	144296898;
探针 405	chr8	144296883	144297003;
探针 406	chr8	144296988	144297108;
探针 407	chr8	144297093	144297213;
探针 408	chr8	144297198	144297318;
探针 409	chr8	144297303	144297423;
探针 410	chr8	144297408	144297528;
探针 411	chr8	144297513	144297633;
探针 412	chr8	144297618	144297738;
探针 413	chr8	144297723	144297843;
探针 414	chr8	144297828	144297948;
探针 415	chr8	144297933	144298053;
探针 416	chr8	144298038	144298158;
探针 417	chr8	144298143	144298263;
探针 418	chr8	144298248	144298368;
探针 419	chr8	144298353	144298473;
探针 420	chr8	144298458	144298578;
探针 421	chr8	144298563	144298683;
探针 422	chr8	144298668	144298788;
探针 423	chr8	144298773	144298893;
探针 424	chr8	144298878	144298998;
探针 425	chr8	144298983	144299103;

参考基因组为 Hg19。

2. 根据权利要求 1 所述的捕获探针，其包括所述的探针组合 1 至探针组合 6 中的多组；

所述探针组合 1 包括所述的探针 1 至探针 26 中的多条；

所述探针组合 2 包括所述的探针 27 至探针 64 中的多条；

5 所述探针组合 3 包括所述的探针 65 至探针 112 中的多条；

所述探针组合 4 包括所述的探针 113 至探针 139 中的多条；

所述探针组合 5 包括所述的探针 140 至探针 382 中的多条；

所述探针组合 6 包括所述的探针 383 至探针 425 中的多条。

3. 根据权利要求 2 所述的捕获探针，其包括所述的探针组合 1 至探针组合 6；

10 所述探针组合 1 包括所述的探针 1 至探针 26；

所述探针组合 2 包括所述的探针 27 至探针 64；

所述探针组合 3 包括所述的探针 65 至探针 112；

所述探针组合 4 包括所述的探针 113 至探针 139；

所述探针组合 5 包括所述的探针 140 至探针 382；

15 所述探针组合 6 包括所述的探针 383 至探针 425。

4. 权利要求 1 至 3 中任一项所述的捕获探针在制备家族性乳糜微粒血症综合征检测试剂盒中的应用。

5. 家族性乳糜微粒血症综合征检测试剂盒，其包括权利要求 1 至 3 中任一项所述的捕获探针。

6. 根据权利要求 5 所述的家族性乳糜微粒血症综合征检测试剂盒，其还包括核酸抽提试剂、DNA 文库构建试剂、样品及文库定量试剂、片段质量控制试剂、杂交捕获试剂、核酸纯化试剂、目标基因片段扩
20 增试剂和测序试剂中的一种或者多种。

7. 权利要求 1 至 3 中任一项所述的捕获探针在构建家族性乳糜微粒血症综合征相关基因突变检测文库

中的应用。

8. 权利要求 5 或者 6 所述的检测试剂盒在构建家族性乳糜微粒血症综合征相关基因突变检测文库中的应用。

- 5 9. 一种家族性乳糜微粒血症综合征相关基因突变的检测方法，其包括采用权利要求 1 至 3 中任一项所述的捕获探针或者权利要求 5 或者 6 所述的检测试剂盒捕获包含家族性乳糜微粒血症综合征相关基因突变的目标基因片段，以及对捕获片段进行检测的步骤。

10. 根据权利要求 9 所述的家族性乳糜微粒血症综合征相关基因突变的检测方法，其中，检测所述捕获片段采用测序法。