

年份	2019
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	儿童脊髓性肌萎缩症的分子遗传学与精准诊断技术的创新研究和应用
推荐单位	推荐单位：中华医学会北京分会 推荐意见： 该项目在我国首次系统性研究儿童脊髓性肌萎缩症（spinal muscular atrophy, SMA）的自然史、分子遗传学以及基因诊断应用，是迄今为止研究最为深入、最接近临床应用的项目。 在国内外有 5 个新发现和创新点：首次描述了中国儿童 SMA 自然史概况、率先提出了中国 SMA 基因突变谱系并报道了 8 种 SMN1 新突变、首次确定了 SMN1 基因 3 类分子致病机制、率先发现 PLS3 的性别修饰作用、首次提出我国 SMA 适宜的基因诊断方案。 研究成果为国际 SMA 研究领域贡献了中国 SMA 相关数据，已推广应用于全国多个省市的临床诊断、产前诊断和植入前诊断领域，积极推进了 SMA 精准诊断和预防出生。对提高我国人口素质做出了较大贡献，具有良好的社会效益。 项目负责人宋昉研究员是北京医学会医学遗传学分会主任委员，中华医学会医学遗传学分会常委，中国研究型医院学会罕见病分会常务委员，北京市属医院职工科技创新工场培育团队“儿童遗传病研究和临床诊断”负责人。长期从事儿童单基因遗传病，特别是脊髓性肌萎缩症的致病机制、基因诊断以及队列研究。 同意推荐《儿童脊髓性肌萎缩症的分子遗传学与精准诊断技术的创新研究和应用》项目申报 2019 年度中华医学科技奖。
项目简介	脊髓性肌萎缩症(spinal muscular atrophy, SMA)是神经肌肉病，导致婴幼儿死亡的首位遗传病因，严重影响儿童健康。SMA 为常染色体隐性遗传，发病率约 1/10000，携带率 1/50，90%婴幼儿期发病，50%2 岁前死亡，目前尚无特效治疗。但是，SMA 因临床流行病学不明导致诊断延迟，缺少精准诊断方案导致漏诊和误诊，产前诊断亟待推广以降低出生率。本项目在十三五重点研发计划和国家自然科学基金等课题资助下，围绕精准诊断和预防出生等亟待解决的临床问题，首次在我国进行 SMA 系统性研究，创新性如下： 1. 国内外揭示我国儿童 SMA 自然史特征：获得严重 I 型~轻型III型患儿的发生发展和结局等流行病学特点。研究数据被国内外 SMA 管理共识全面采用。 2. 国内外提出我国 SMA 基因突变谱系，在国际数据库（www.LOVD.nl/SMN1）注册 8 种新基因突变：揭示 SMA 突变基因型构成、点突变种类、分布和热点等基因特征。为 SMA 基因诊断奠定了坚实的分子基础。 3. 国内外率先发现 SMA 分子致病机制：①错义突变通过干扰剪接激动蛋白与剪接元件结合，导致 SMN1 外显子 7 异常剪接；②提前终止子突变通过 NMD 程序导致 mRNA 降解；③翻译起始点突变阻断 SMN 蛋白翻译。为 SMA 分子诊断和研究新药靶点提供科学依据。 4. 揭示影响 SMA 表型的遗传学新机制：①国内外率先提出 PLS3 作为修饰基因对 3 岁以上女性 SMA 患儿具有运动功能保护作用；② 证实 SMN2 和 NAIP 基因修饰 I 型~III型 SMA 表型，表现为拷贝数越多表型越轻，生存期越长。为患儿临床管理提供依据。 5. 国内外创建适宜我国 SMA 的精准诊断体系：率先将 SMN1 基因定性分析转为定量分析并结合靶向性 SMN1 序列分析（排除同源 SMN2 基因），将基因诊断率从 2008 年 81%提升至 2016 年 95%，减少复合杂合突变型患儿的误诊和漏诊，在此基础上产前诊断准确率接近 100%。 项目应用及效益：①获十三五重点研发等 17 项基金资助，发表论著 20 篇，其中 SCI 论文 11 篇，影响因子合计 26.189，他引 36 次；中华系列论文 9 篇，他引 39 次。参加国内外交流 52 次，大会发言 25 人次。参编《国家第一批罕见病目录释义》，以副主编编写《罕见病诊疗指南（2019 版）》。② 通过成果转化已完成 1200 例 SMA 基

	因诊断、1500 例家系成员基因分析。创建开放共享的中国 SMA 临床数据库和基因库，本中心样本量约 2700 例，居全国单中心首位。③项目已推广应用于全国 13 家医院和 SMA 病友组织，开展 SMA 诊断和疑难病例会诊 640 例，产前诊断和植入前诊断阻断 350 例 SMA 患儿出生，诊断准确率接近 100%，对预防出生缺陷、提高我国人口素质做出贡献。举办培训班或授课 19 期，培训相关人员 1200 人次，提高诊断能力。联合 SMA 病友组织举办公益活动，惠及 3000SMA 家庭，推动精准诊断和预防出生。通过新华大健康等 21 家媒体传播 SMA 专业科普知识，累计阅读量达 36+万次，促进全社会对 SMA 广泛认知和关注。本项目成果积极推动了我国 SMA 的行业发展，获得显著社会效益。
--	--

知识产权证明目录

序号	类别	国别	授权号	授权时间	知识产权具体名称	发明人
无						

代表性论文目录

序号	论文名称	刊名	年, 卷(期)及页码	影响因子	通讯作者(含共同)	SCI 他引次数	他引总次数	通讯作者单位是否含国外单位
1	The Natural History of Infant Spinal Muscular Atrophy in China: A Study of 237 Patients.	Journal of Child Neurology,	2012, 27(4): 471-477.	1.665	宋昉	5	5	否
2	Mutation Spectrum of the Survival of Motor Neuron 1 and Functional Analysis of Variants in Chinese Spinal Muscular Atrophy.	Journal Of Molecular Diagnostic s	2016, 18(5): 741-752.	4.880	宋昉	2	2	否
3	A rare variant (c.863G > T) in exon 7 of SMN1 disrupts mRNA splicing and is responsible for spinal muscular atrophy.	European Journal Of Human Genetic	2016, 24(6): 864-870.	3.636	宋昉	1	1	否
4	The SMN1 common variant c.22 dupA in Chinese patients causes spinal muscular atrophy by nonsense-mediated mRNA decay in humans.	Gene	2018, 644: 49-55 (Epub 2017. Nov 20)	2.498	宋昉	0	0	否
5	p.Vall9Glyfs*21	Mutation	2017,	2.39	宋昉	0	0	否

	and p.Leu228*variants in the survival of motor neuron 1 trigger nonsense-mediated mRNA decay causing the SMN1 PTC + transcripts degradation.	Research-F udamental And Molecular Mechanisms of Mutugenesi s	806:31 -38	8				
6	Correlation of PLS3 expression with disease severity in children with spinal muscular atrophy.	Journal of Human Genetics	2014, 59(1): 24-27	2.94 2	宋昉	12	12	否
7	Association of Copy Numbers of Survival Motor Neuron Gene 2 and Neuronal Apoptosis Inhibitory Protein Gene With the Natural History in a Chinese Spinal Muscular Atrophy Cohort	Journal of Child Neurology	2015, 30(4): 429-43 6.	1.66 5	宋昉	3	3	否
8	Subtle Mutation Detection of SMN1 Gene in Chinese Spinal Muscular Atrophy Patients: Implication of Molecular Diagnostic Procedure for SMN1 Gene Mutations.	Genetic Testing And Molecular Biomarkers	2014, 18(8): 546-55 1	1.18 1	宋昉	0	0	否
9	Subtle mutations in the SMN1 gene in Chinese patients with SMA: p.Arg288Met mutation causing SMN1 transcript exclusion of exon7	BMC Medical Genetics	2012, 13:86	1.91 3	宋昉	4	4	否
10	Association between SMN2 methylation and	Journal of Zhejiang University	2016, 17(1): 76-82	1.81 5	宋昉	4	4	否

	disease severity in Chinese children with spinal muscular atrophy	-Science B						
11	Compound heterozygous mutation in two unrelated cases of Chinese spinal muscular atrophy patients.	Chinese Medical Journal	2011, 124(3):385-389	1.596	宋昉	5	5	否
12	疑似脊髓性肌萎缩症患者 338 例的运动神经元存活基因分析	中华儿科杂志	2008, 46(12):919-923	0	宋昉	0	16	否
13	脊髓性肌萎缩症的 SMN1 基因点突变分析	中华医学遗传学杂志	2011, 28(2):121-126.	0	宋昉	0	4	否
14	PCR-RFLP 法在脊髓性肌萎缩症基因检测中的局限性	中华医学遗传学杂志	2012, 29(1):34-37	0	宋昉	0	5	否
15	应用基因组测序技术诊断缺失型脊肌萎缩症	中华医学遗传学杂志	2013, 30(4):410-414	0	宋昉	0	3	否
16	脊髓性肌萎缩症患者中运动神经元生存基因转化的遗传分析	中华医学遗传学杂志	2011, 28(6):606-610	0	宋昉	0	3	否
17	脊髓性肌萎缩症三例及其家系的基因突变分析	中华儿科杂志	2011, 49(6):411-415	0	宋昉	0	3	否
18	近端脊髓性肌萎缩症的临床分型和基因诊断	中华实用儿科临床杂志	2012, 27(8), 559-561	0	宋昉	0	2	否
19	运用 MLPA 技术分析脊髓性肌萎缩症患者 SMN1 基因的部分缺失	中华医学杂志	2015, 95(6):430-434	0	宋昉	0	2	否
20	运动神经元存活基因 1 点突变的鉴定及其对全长运动神经元存活基因 1 转录表达的影响	中华神经科杂志	2013, 46(2), 100-106	0	宋昉	0	1	是

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	1. 姓名：宋昉 排名：1 职称：研究员 行政职务：无 工作单位：首都儿科研究所 对本项目的贡献：1、项目负责人：负责课题设计，带领团队成员进行 SMA 系列研究（主要科学发现的全部 5 项）：自然史、突变谱、致病机制、修饰机制和基因诊断等，2、带领团队获得《2018 年度北京医学科技奖三等奖》（见附件 9-1）。3、牵头或共同立项 17 项，其中 5 项国家自然科学基金顺利结题（见附件 8-1~8-5）；4、以副主编及编委撰写专著 2 部：《中国第一批罕见病目录释义》和《罕见病诊疗规范（2019 版）》（见附件 10-2 和 10-3）；5、以通讯作者撰写《脊髓性肌萎缩症多学科管理专家共识》（见附件 10-4）；6、发表论著 24 篇，其中代表性论文 20 篇（见附件 4-1~4-20）； 2. 姓名：瞿宇晋 排名：2 职称：研究员 行政职务：无 工作单位：首都儿科研究所 对本项目的贡献：参与主要科学发现中 5 项研究工作，主要承担了第 2 项 SMA 突变谱系研究、第 3 项 SMA 分子致病机制研究和第 4 项 SMA 表型修饰中 SMN2-NAIP 基因背景对 SMA 表型的修饰作用的研究工作；参与第 1 项自然史研究和第 5 项 SMA 精准诊断技术的研究工作。共同获得《2018 年度北京医学科技奖三等奖》（见附件 9-1）；主持课题 5 项，参与课题 8 项；参与《中国第一批罕见病目录释义》（见附件 10-2）和《脊髓性肌萎缩症多学科管理专家共识》（见附件 10-4）的撰写；发表和参与发表相关论文近 15 篇，其中第一作者发表 SCI 论文 6 篇。 3. 姓名：白晋丽 排名：3 职称：副研究员 行政职务：无 工作单位：首都儿科研究所 对本项目的贡献：主要承担“主要科学发现”中第 5 项中国 SMA 精准诊断技术的研究进行 SMA 患儿的基因诊断，参与“主要科学发现”中的第 2、3 项的 SMA 突变谱系和突变致病机制的研究工作，共同获得《2018 年度北京医学科技奖三等奖》（见附件 9-1）；主持课题 2 项，参与课题研究 10 项；参与《中国第一批罕见病目录释义》的撰写（见附件 10-2）；发表和参与发表论文 14 篇，其中第一作者发表相关文章 3 篇。 4. 姓名：曹延延 排名：4 职称：副研究员 行政职务：无 工作单位：首都儿科研究所 对本项目的贡献：承担“主要科学发现”中第 4 项影响 SMA 表型的遗传学新机制的研究：完成了 PLS3 基因表达、SMN2 基因甲基化与 SMA 患儿临床表型严重程度的相关研究。国际首次阐明 PLS3 表达水平修饰大于 3 岁的女性 SMA 患儿的临床表型，相关内容发表的文章得到了同行专家的同期评论，他引 12 次。共同获得《2018 年度北京医学科技奖三等奖》（见附件 9-1），主持 SMA 相关课题 3 项，参与 6 项，参编《中国第一批罕见病目录释义》（见附件 10-2）；第一作者代表性论文 3 篇（见附件 4-6, 4-10, 4-15），参与项目组发表代表性论文 6 篇。 5. 姓名：葛绣山
---------	---

排名: 5

职称: 主治医师

行政职务: 无

工作单位: 首都儿科研究所

对本项目的贡献: 参加自然史研究、分子遗传学研究、基因诊断等研究, 对第 1 项主要科学发现(儿童 SMA 自然史)做出较为突出贡献。负责临床病例收集与随访, 开展 SMA 病例的诊断后综合性管理等工作。

共同获得《2018 年度北京医学科技奖三等奖》(见附件 9-1); 主持 SMA 相关课题 1 项, 参与课题 6 项; 参加 2 部专著撰写(附件 10-2 和 10-3); 以第一作者发表 SCI 论文 1 篇(代表性论文 1), 参与发表 SCI 论文 2 篇。

6. 姓名: 金煜炜

排名: 6

职称: 主管技师

行政职务: 无

工作单位: 首都儿科研究所

对本项目的贡献: 协助项目负责人参与“主要科学发现”中的第 1、2、5 项课题研究, 在 SMA 的自然史特征、突变谱系研究和 SMA 精准诊断技术等方面给予了实验技术支持。共同获得《2018 年度北京医学科技奖三等奖》(见附件 9-1); 独立申请课题 1 项, 参与课题研究 12 项; 发表和参与发表相关论文 14 篇, 其中第一作者 1 篇(见附件 4-14)。

7. 姓名: 王红

排名: 7

职称: 副主任技师

行政职务: 无

工作单位: 首都儿科研究所

对本项目的贡献: 参与本项目“主要科学发现”中的第 1、2、5 项课题研究, 在 SMA 的自然史特征、突变谱系研究和 SMA 精准诊断技术等方面给予了实验技术支持。共同获得《2018 年度北京医学科技奖三等奖》(见附件 9-1); 参与发表相关论文 13 篇, 参与课题研究 11 项。

8. 姓名: 陈倩

排名: 8

职称: 主任医师

行政职务: 主任

工作单位: 首都儿科研究所

对本项目的贡献: 参与本项目中“主要科学发现”第 5 项的 SMA 精准诊断技术中临床研究部分内容的实施, 包括 SMA 患儿的临床诊断和疾病评估, 开展 SMA 病例的诊断后综合性管理等工作, 参与发表论文 1 篇。

9. 姓名: 王立文

排名: 9

职称: 主任医师

行政职务: 无

工作单位: 首都儿科研究所

对本项目的贡献: 参与本项目“主要科学发现”第 4 项 SMA 表型的 SMN2 拷贝数对表型的修饰作用及预后评估研究, 参与“主要科学发现”第 5 项的 SMA 精准诊断技术中临床研究部分内容的实施, 包括 SMA 患儿的临床诊断和疾病评估, 开展 SMA 病例的诊断后综合性管理等工作, 参与发表论文 3 篇(见附件 4-7, 4-8, 4-12), 其中 SCI 论著 2 篇。

10. 姓名: 邹丽萍

排名: 10

职称: 主任医师

行政职务：主任

工作单位：中国人民解放军总医院

对本项目的贡献：参与“主要科学发现”第5项的SMA精准诊断技术中临床研究部分内容的实施，包括SMA患儿的临床诊断和疾病评估，开展SMA病例的诊断后综合性管理等工作，特别是在复合杂合突变类型病人的临床诊断和病例的综合管理等方面，做出了突出的贡献。参与发表论文2篇（见附件4-12, 4-13）。

11. 姓名：李尔珍

排名：11

职称：主任医师

行政职务：无

工作单位：首都儿科研究所

对本项目的贡献：参与“主要科学发现”第5项的SMA精准诊断技术中临床研究部分内容的实施，包括SMA患儿的临床诊断和疾病评估，开展SMA病例的诊断后综合性管理等工作，特别是在复合杂合突变类型病例的诊断中做出了突出的贡献。参与发表SCI论著2篇，中文论著3篇（见附件4-8, 4-9, 4-13, 4-17, 4-20）。

12. 姓名：杨艳玲

排名：12

职称：主任医师

行政职务：无

工作单位：北京大学第一医院

对本项目的贡献：参与“主要科学发现”第5项的SMA精准诊断技术中临床研究部分内容的实施，包括SMA患儿的临床诊断和疾病评估，开展SMA病例的诊断后综合性管理等工作，特别是在复合杂合突变类型病人的临床诊断等方面，做出了突出的贡献。参与发表论著3篇（见附件4-11, 4-12, 4-13），其中SCI论文1篇。

13. 姓名：王旭

排名：13

职称：主任医师

行政职务：无

工作单位：首都医科大学附属北京儿童医院

对本项目的贡献：参与“主要科学发现”第5项的SMA精准诊断技术中临床研究部分内容的实施，包括SMA患儿的临床诊断和疾病评估。参与发表论文1篇（见附件4-12）。

14. 姓名：吕岩玉

排名：14

职称：副研究员

行政职务：无

工作单位：首都儿科研究所

对本项目的贡献：参与脊髓性肌萎缩症（SMA）项目统计学内容的完成，尤其在对第1项主要科学发现（儿童SMA自然史）相关课题的样本量计算、数据分析中统计方法的选择和应用做出了突出贡献。参与SMA相关课题研究1项（附件8-5），参与发表项目组代表性SCI论文2篇（见附件4-1, 4-7）。

15. 姓名：张文慧

排名：15

职称：医师

行政职务：无

工作单位：首都儿科研究所

对本项目的贡献：参与本项目中“主要科学发现”的第2项SMA突变谱系研究、第3项SMA分子致病机制的研究、第4项SMA表型的遗传学新机制研究和第5项SMA精准诊断技术的研究，尤其是应用MLPA技术进行SMN拷贝数定量分析方面做出突出贡献，以第一作者发表中文论文1篇，参与发表SCI论著3篇（见附件4-2、4-3、

	4-8 和 4-19)。
主要完成单位情况	1. 单位名称：首都儿科研究所 排名：1 对本项目的贡献：首都儿科研究所及其附属儿童医院是一家集儿科基础研究、临床服务、高等教育和预防保健为一体的医学机构。首都儿科研究所拥有北京市重点实验室，承担国家重点研发计划、国际间合作、国家自然科学基金等一系列研究项目，每年在研课题 100 余项，科研经费近亿元，累计获得国家级和省部级各类成果奖近 100 项。首都儿科研究所及其附属儿童医院是拥有 500 张病床、临床学科齐全的三级甲等儿童专科医院。也是北京大学医学部、北京协和医院联合申报儿科学博士、硕士学位授权点、国务院学位办批准的临床医学以及学科授权点单位。是北京大学医学部教学医院，北京市住院医师规范化培训基地。 首都儿科研究所作为主要完成单位，在项目研究过程中负责项目各课题的组织 and 实施工作，负责提供项目研究所需的仪器设备和技术平台，负责课题组成员和研究生的配置，监督管理经费的使用和审核，组织课题申报、总结和成果申报、鉴定及推广。