

# 拟推荐 2023 年中华医学科技奖候选项目/候选人 公示内容

<b>推荐奖种</b>	医学科学技术奖（非基础医学类）
<b>项目名称</b>	早发型肌营养不良精准诊疗技术的创新研究与临床应用
<b>推荐单位/科学家</b>	中华医学会北京分会秘书处
<b>推荐意见</b>	<p>本项目在国家自然科学基金(30600683, 81271400, 81571220)、北京市自然科学基金(7112133)、国家重点基础研究发展计划(2012CB944602)等多项基金项目的支持下,从2005年开始建立队列,率先开展针对早发型肌营养不良的免疫组化和免疫荧光双标染色检查,实现并促进了国内该组疾病的分子病理诊断。围绕 CMD 各亚型的临床特点、自然病程、表型/基因型关系以及致病基因产物功能,进行了系统和深入的研究。通过收集疑诊 CMD 患儿的临床资料及生物样本,建立完整的临床和生物标本库,根据表型及分子病理对患者进行初步分类,通过进一步对分子遗传学检测技术的开发和应用,建立三引物 PCR 法检测 FKTN 基因 3' 非编码区的 3kb 反转录转座子插入,自主研发 LAMA2 全基因的 aCGH 芯片和 NGS 捕获试剂盒诊断 LAMA2-MD,率先自主设计并定期更新遗传性肌病相关基因二代测序靶向捕获试剂盒,制定基因诊断遗传性肌病策略,使早发型肌营养不良的基因诊断率由最初的 20%提高到 70%,极大地促进了我国该组疾病的精准诊治。在国际上明显提高了 CMD 的基因确诊率,确诊了多种 CMD 亚型,扩充了 CMD 的基础疾病谱;通过开展遗传咨询和产前诊断,为避免相同疾病患儿再次诞生于同一家庭提供了科学依据;通过研究蛋白间的相互作用以及该组疾病相关致病基因的未报道过的新突变,分析突变基因表达产物的功能改变,探索其可能的发病机制。随着对疾病认识的深入,在临床和电生理诊断的基础上,探索神经肌肉病理、代谢筛查、肌肉影像学 and 分子遗传学等应用,制定系统性规范化精准诊治流程,显著提高了早发型肌营养不良的诊断率和疾病管理水平,建立和完善了儿童神经肌肉病多层次多学科诊疗体系,使家庭能够得到精准的遗传咨询和产前诊断,明显改善了患儿的生活质量,增加了家庭对疾病管理的信心,为实现规范化诊治提供了坚实的基础和平台。</p>
<b>项目简介</b>	<p>早发型肌营养不良 (muscular dystrophies, MD) 是一组生后早期起病的原发性、进行性、遗传性肌病,具有显著临床和遗传异质性,包括先天性肌营养不良(congenital muscular dystrophy, CMD)、Duchenne 肌营养不良 (Duchenne muscular dystrophy, DMD)、Emery-Dreifuss 肌营养不良 (Emery-Dreifuss muscular dystrophy, EDMD) 及部分肢带型肌营养不良(Limb girdle muscular dystrophy, LGMD)等。虽然各型发病率低且无中国相关数据,但基于我国人口基数,总体患病人群并不少,具有严重致残性,预后差,常见死因为呼吸衰竭或心力衰竭。</p> <p>既往该组疾病主要依靠临床诊断,确诊率低,本项目提出进一步分型及对疾病自然史和发病机制研究有助于规范化诊疗策略,受到了国家自然科学基金 (30600683、81271400、81571220)、北京市自然科学基金 (7112133, 7212116) 等资助,主要进行了早发型肌营养不良的临床与分子致病机制研究,解决了 LAMA2-MD、-DG 糖基化缺陷及 LNMA-MD 等临床、遗传学特点与致病机制方面系列问题,建立了全国多中心最大样本 CMD 队列。关键点如下: ①建立并完善遗传性肌病免疫组化和免疫荧光染色方法。②采用 DNA 直接测序、cDNA 测序,联合多重连接探针扩增技术和微阵列比较基因组杂交 (aCGH) 技术;创新建立三引物 PCR 法检测 FKTN 大片段插入,率先采用二代测序诊断遗传性肌病,提高了致病性变异检出率和诊断率,在国内首先确诊多种先天性肌营养不良 (CMD) 亚型,在国际报道了大量 CMD 新致病性变异。③启动中国大陆地区 CMD 多中心登记注册研究,总结 CMD 各亚型占比和自然病程,被国际同行肯定。在国内首先创建儿童神经肌肉病多学科诊疗模式 (MDT)。④在国际上</p>

首次报道了日本以外典型 FCMD，揭示致病基因产物在细胞内的定位，提出 fukutin 具有分子伴侣作用的假说并进行研究。证实 NF- $\kappa$ B 介导的炎症通路在 LMNA-MD 发病中起重要作用。本项目在国内 90%地区进行推广，产出代表论文 88 篇，10 篇代表论文被引用 139 次，撰写综述和牵头制定专家共识，参编多部遗传性肌病论著和罕见病调研报告等，使我国 CMD 研究和临床诊治整体水平跻身于国际领先行列。

### 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	全部作者(国内作者须填写中文姓名)	通讯作者(含共同,国内作者须填写中文姓名)	检索数据库	他引总次数	通讯作者单位是否含国外单位
1	Congenital muscular dystrophies in China	Clin Genet	2019; 96(3):207-215	4.296	葛琳, 张成, 王朝霞, 陈凯珊, 朱雯华, 韩春锡, 张晓莉, 郑宏, 吴丽文, 金波, 单晶莉, 毛冰, 钟建民, 彭晓音, 程亚颖, 胡君, 孙岩, 吕俊兰, 华颖, 朱赛楠, 魏翠洁, 王硕, 焦辉, 杨海坡, 傅晓娜, 范燕彬, 常杏芝, 王爽, 包新华, 张月华, 王静敏, 吴晔, 姜玉武, 袁云, Rutkowski A, B? nnemann CG, 魏伟, 吴希如, 熊晖.	熊晖	Science Citation Index Expanded	6	否
2	Genetic and clinical findings in a Chinese cohort of patients with collagen VI-related myopathies	Clin Genet	2018; 93(6):1159-1171	4.296	范燕彬, 刘爱杰, 魏翠洁, 杨海坡, 常杏芝, 王爽, 袁云, Bonnemann C, 伍启熹, 吴希如, 熊晖.	熊晖	Science Citation Index Expanded	1	否
3	Novel candidate alleles associated with gene regulation for Emery-Dreifuss muscular dystrophy	EBioMedicine	2020; 52:102620. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.102620.	11.205	熊晖	熊晖	Science Citation Index Expanded	9	否
4	Fukutin Gene	Am J Med	2009;149	2.578	熊晖, 王硕,	熊晖	Scie	4	否

	Retrotransposal Insertion in a Non-Japanese Fukuyama Congenital Muscular Dystrophy (FCMD) Patient	Genet A	A (11): 2403-2408		Kobayashi K, 姜玉武, 王静敏, 常杏芝, 袁云, 刘洁玉, Toda T, Fukuyama Y, 吴希如.		nce Citation Index Expanded		
5	Novel copy number variation of POMGNT1 associated with muscle-eye-brain disease detected by next-generation sequencing	Sci Rep	2017; 7(1):7056. doi: 10.1038/s41598-017-07349-8	4.997	傅晓娜, 杨海坡, 焦辉, 王硕, 刘爱杰, Li X, 肖江喜, 杨艳玲, 吴希如, 熊晖.	熊晖	Science Citation Index Expanded	11	否
6	Deletion of exon 4 in LAMA2 is the most frequent mutation in Chinese patients with laminin $\alpha$ 2-related muscular dystrophy	Sci Rep	2018; 8(1):14989. doi: 10.1038/s41598-018-33098-3	4.997	葛琳, 刘爱杰, 高凯, 杜仁骞, 丁娟, 毛冰, 华颖, 张晓莉, 谈丹丹, 杨坡, 傅晓娜, 范燕彬, 张玲, 宋丹羽, 伍健, 张锋, 姜玉武, 吴希如, 熊晖.	熊晖	Science Citation Index Expanded	1	否
7	A splice site mutation c.1251G>A of ISPD gene is a common cause of congenital muscular dystrophy in Chinese patients	Clin Genet	2020; 97(5):789-790	4.296	宋丹羽, 傅晓娜, 葛琳, 常杏芝, 魏翠洁, 刘洁玉, 杨海坡, 屈素清, 包新华, Tatsushi Toda, 吴希如, 熊晖.	熊晖	Science Citation Index Expanded	10	否
8	Molecular interaction between fukutin and POMGnT1 in the glycosylation pathway of alpha-dystroglycan	Biochem Biophys Res Commun	2006; 350(4):935-941	3.322	熊晖, Kazuhiro Kobayashi, Masaji Tachikawa, Hiroshi Manya, Satoshi Takeda, Tomohiro	熊晖	Science Citation Index Expanded	3	否

					Chiyonobu, Nobuhiro Fujikake, 王芳, Akemi Nishimoto, Glenn E Morris, Yoshitaka Nagai, Moto i Kanagawa, T amao Endo, Tatsu shi Toda.				
9	Genotype/phe notype analysis in Chinese laminin-2 deficient congenital muscular dystrophy patients	Clin Genet	2015; 87(3):233-243	4.296	熊晖, 谈丹丹, 王硕, 宋丹羽, 杨海坡, 高凯, 刘爱杰, 焦辉, 毛冰, 丁娟, 常杏芝, 王静敏, 吴晔, 袁云, 姜玉武, 张锋, 熊晖.	熊晖	Science Citation Index Expanded	4	否
10	GGPS1 Mutations Cause Muscular Dystrophy/Hearing Loss/Ovarian Insufficiency Syndrome.	Ann Neurol	2020; 88(2):332-347	11.274	A Reghan Foley, Yaqu n Zou, James E Dunford, Ja chinta Rooney, Goutam Chandra, 熊晖, Volker Straub, Thomas Voit, Norma Romero, Sandra Donkervort, Ying Hu, Thomas Markello, Adam Horn, Leila Qebibo, Jannah Dastgir, Katherine G Meilleur, Richard S Finkel, Yan bin Fan, Kamel Mamchaoui, Stephanie	熊晖	Science Citation Index Expanded	5	否

					Duguez, Isabelle Nelson, Jocelyn Laporte, Mariarita Santi, Edoardo Malfatti, Thierry Maisonobe, Philippe Touraine, Michio Hirano, Imelda Hughes, Kate Bushby, Udo Oppermann, Johann Bohm, Jyoti K Jaiswal, Tanya Stojkovic, Carsten G Bonnemann.				
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

### 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	全部发明人
无						

### 完成人情况表

姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
熊晖	1	北京大学第一医院	北京大学第一医院	主任医师,教授	儿科副主任
对本项目的贡献	带领项目组进行早发型肌营养不良临床与分子致病机制研究, 建立肌肉免疫组化和皮肤成纤维细胞免疫荧光诊断先天性肌营养不良 (CMD) 各亚型和酶活性检测诊断糖基化缺陷相关肌病的方法。建立并开展全国乃至国际最大多中心 CMD 队列研究。开展基因型-表型和自然史研究, 在国际上报道了大量 CMD 新致病突变和低频突变, 参与鉴定早发型肌营养不良新致病基因。在国际上首次报道中国 FCMD, 阐明相关基因产物在细胞内的定位并进行发病机制研究。创建儿童遗传性神经肌肉病多层次综合诊疗体系和多学科诊治模式, 制定并规范临床-电生理-分子病理-基因诊断流程, 牵头制定多学科管理专家共识。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
谈丹丹	2	北京大学第一医院	北京大学第一医院	主治医师	无
对本项目的贡献	从 2012 年开始参与课题组早发型肌营养不良的临床、遗传学与分子致病机制等相关研究, 尤其在 LAMA2-MD、LMNA-MD 等亚型的临床、遗传学特点与致病机制方面进行了相关研究。同时参与早发型肌营养不良的病例登记、随访、多中心协调和管理。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务

常杏芝	3	北京大学第一医院	北京大学第一医院	主任医师	无
对本项目的贡献	从 2003 年开始从事神经肌肉活检的病理诊断和临床队列研究工作。每年进行肌肉和周围神经病理诊断数十例至上百例，对儿童神经肌肉病、遗传代谢病诊断帮助极大，促进了早发型肌营养不良的分子病理诊断和鉴别诊断。同时开展了 DMD 自然史研究，促进了早发型肌营养不良的临床队列研究，为疾病的临床药物试验提供了良好研究数据和临床依据。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
魏翠洁	4	北京大学第一医院	北京大学第一医院	副主任医师	无
对本项目的贡献	从 2010 年开始进行神经肌肉活检的病理诊断和临床研究工作。每年进行肌肉和周围神经病理诊断数十例，帮助诊断儿童神经肌肉病，包括先天性肌营养不良、先天性肌病、代谢性肌病等。重点对 DMD 患者队列进行注册登记、随访和管理，分析和总结 DMD 的临床和遗传学特点。参与项目组相关课题和临床试验的实施。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
范燕彬	5	北京大学医学部	北京大学第一医院	医师	无
对本项目的贡献	硕士及博士研究生期间师从熊晖教授，收集和总结 VI 型胶原蛋白病人的临床资料，分析肌活检病人的病理结果，进行 VI 型胶原蛋白免疫组织化学和免疫荧光染色，明确先证者致病基因突变，分析基因型和表型的关系；总结分析本中心和全国其他中心 LMNA 相关肌营养不良患者的自然史资料，分析基因型-表型关联，并通过构建的转基因细胞模型，在细胞水平进行 NF- $\kappa$ B 介导的炎症反应参与 LMNA 相关肌营养不良的发病机制研究。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
王爽	6	北京大学第一医院	北京大学第一医院	副主任医师	无
对本项目的贡献	长期从事神经肌肉病的神经电生理研究工作，对儿童神经肌肉病的诊断帮助极大，促进了早发型肌营养不良的诊断和鉴别诊断，促进了早发型肌营养不良的临床队列研究，为疾病的临床药物试验提供了良好研究数据和临床依据。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
刘洁玉	7	北京大学第一医院	北京大学第一医院	主管技师	无
对本项目的贡献	负责肌活检病理检查及病理室的管理，包括协助取材、制片、染色、参加病例讨论，研究生切片染色技术指导等。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
袁云	8	北京大学第一医院	北京大学第一医院	主任医师,教授	神经内科副主任
对本项目的贡献	自 2002 年项目组成员在北京大学第一医院神经病理室进行了外周神经与肌肉病的病理诊断学习，学习了各种神经肌肉病的病理诊断。袁教授在肌活检组织病理诊断各种肌病方面给予指导和培训，项目组最初很多免疫组化染色都是在袁教授课题组完成的。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
张弘	9	北京大学	北京大学	副教授	无
对本项目的贡献	合作指导多名研究生，参与 LMNA-MD 致病机制研究，成功构建 LMNA 野生型和变异型稳定转染细胞系，变异型出现细胞核形态和结构异常，lamin A 分布不均匀；变异型 NF- $\kappa$ B 通路激活，且下游炎症因子（IL-1 $\beta$ , IL-6 和 TNF- $\alpha$ ）的表达升高；LMNA 变异型细胞较野生型凋亡明显增加，而且变异型 Bax、caspase3				

	和 caspase9 的表达较野生型显著升高, Bcl-2 的表达显著下降, 提示细胞凋亡通路激活。证实了 NF-κB 介导的炎症通路和细胞凋亡激活在 LMNA-MD 的发病过程中起重要作用。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
宋丹羽	10	北京大学第一医院	北京大学第一医院	医师	无
对本项目的贡献	硕士及博士研究生期间师从熊晖教授, 对全国多中心 157 名 α-DGP 患者进行队列随访, 分析了我国 α-DGP 亚型构成谱; 总结了单中心 85 例 α-DGP 的临床特点及基因型-表型关系; 在国际上报道了大量 α-DGP 的新致病突变。总结了 α-DGP 新成员“ISPD 相关 DGP”的临床特点及遗传学特点, 发现 ISPD 高频同义突变 c.1251G > A 可造成 ISPD 第 9 外显子跳跃, 为 α-DGP 的自然史研究、多学科管理及发病机制研究等提供依据。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
杨海坡	11	北京大学第一医院	北京大学第一医院	主管技师	无
对本项目的贡献	硕士期间师从熊晖教授, 主要负责该项目前期临床资料及生物学样本的收集, 后续部分基础实验, 包括 DNA 提取, PCR, 细胞培养, 免疫组化, 免疫荧光等。同时撰写相关 SCI 文章共 3 篇。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
吕俊兰	12	首都医科大学附属北京儿童医院	北京大学第一医院	主任医师	前科主任
对本项目的贡献	为儿童医院神经肌肉病中心负责人, 是本项目 CMD 全国多中心研究重要成员之一, 入组多例 CMD 患儿。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
阙呈立	13	北京大学第一医院	北京大学第一医院	主任医师, 教授	呼吸和危重症医学科副主任
对本项目的贡献	任北京大学第一医院呼吸内科副主任, 对神经肌肉病患者的呼吸问题有很好的研究并且临床经验丰富, 参加儿童神经肌肉病多学科联合门诊, 负责睡眠监测, 肺功能评估及呼吸支持。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
李淳德	14	北京大学第一医院	北京大学第一医院	主任医师, 教授	骨科科主任
对本项目的贡献	擅长脊柱退行性疾病、脊柱脊髓损伤、脊柱畸形的矫形等骨科复杂疑难疾病的外科治疗。自 2003 年以来, 担任国家民政部首席专家, 承担该部的“明日工程”任务, 先后完成近百例脊柱侧弯儿童矫形手术。2016 年至今, 为多位极重度脊柱畸形 SMA 患儿实施了脊柱侧弯矫形手术, 为数百名罕见病患者提供精准诊治方案; 近 5 年在国内外杂志发表了 66 篇的学术论文与临床专著, 其中 14 篇 SCI 论文。主持国家自然科学基金 3 项、北京市科委基金 2 项和首发基金专项 1 项。获国家发明专利授权 4 项。参与撰写指南、专家共识 18 篇, 其中牵头撰写 2 篇。主译教材 1 部、主编教材 1 部、参编教材 5				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
黄真	15	北京大学第一医院	北京大学第一医院	主任医师, 副教授	康复医学科副主任
对本项目的贡献	参加儿童神经肌肉病多学科联合门诊。组建康复医疗团队, 制定康复医疗干预流程, 负责所有患儿功能评估、康复方案制订、康复治疗及家庭训练指导、支具和辅助具配制、健康教育、随诊复查等康复医疗相关的全方位管理。指导康复团队成员获得 2017 年北京大学第一医院相关研究科研基金 1 项, 题目: 北极星移动功能量表在 Duchenne 型肌营养不良患儿中信度和效度研究。				

完成单位情况表			
单位名称	北京大学第一医院	排名	1
对本项目的贡献	<p>本项目依托北京大学第一医院这一融医疗、教学、科研、预防、公共卫生为一体的大型综合性三甲医院平台，主要进行了早发型肌营养不良的临床与分子致病机制研究，尤其在 LAMA2-MD、<math>\alpha</math>-DG 糖基化缺陷、LMNA-MD 等疾病的临床、遗传学特点与致病机制方面进行了大量系列的研究，建立了全国乃至世界最大量多中心 CMD 队列。分析并总结了多种 CMD 亚型的自然病程，为疾病的临床多学科管理和动物模型构建以及药物临床试验提供依据。建立并推广儿童遗传性神经肌肉病的多学科诊疗模式，撰写综述和牵头制定多学科管理专家共识，参与撰写多部遗传性肌肉病论著和读本。</p>		
单位名称	北京大学	排名	2
对本项目的贡献	<p>合作指导多名研究生，参与 LMNA-MD 致病机制研究，成功构建 LMNA 野生型和变异型稳定转染细胞系，变异型出现细胞核形态和结构异常，lamin A 分布不均匀；变异型 NF-<math>\kappa</math>B 通路激活，且下游炎症因子（IL-1<math>\beta</math>, IL-6 和 TNF-<math>\alpha</math>）的表达升高；LMNA 变异型细胞较野生型凋亡明显增加，而且变异型 Bax、caspase3 和 caspase9 的表达较野生型显著升高，Bcl-2 的表达显著下降，提示细胞凋亡通路激活。证实了 NF-<math>\kappa</math>B 介导的炎症通路和细胞凋亡激活在 LMNA-MD 的发病过程中起重要作用。</p>		
单位名称	首都医科大学附属儿童医院	排名	3
对本项目的贡献	<p>参与抗肌萎缩相关糖蛋白病（DGP）、LAMA2-MD 等临床队列及发病机制基础研究。参与了针对中国大陆患者的多中心队列研究，是世界上迄今最大样本量的 CMD 研究，初步揭示了我国 CMD 的流行病学特征、亚型构成谱和诊治现状。应用二代测序技术显著提高了 DGP、LAMA2-MD 的基因诊断率，对 DGP、LAMA2-MD 的自然病程、临床和分子遗传学特点进行总结，提出了一种更适于 LAMA2 基因突变相关肌营养不良的基因检测策略。发现了可能与之相互作用的新蛋白 POFUT2，推测 POFUT2 可能为 DGP 新的致病基因，为进一步验证 fukutin 作为分子伴侣或形成酶复合体而发挥作用打下了基础，为 DGP 可能的致病机制研究提供了新方向。</p>		