附：公示内容（应包括如下方面）

一、推荐中华医学科技奖医学科学技术奖、卫生管理奖、医学科学技术普及奖、青年科技奖候选项目：

1.推荐奖种：中华医学科技奖（非基础医学类候选项目）

2.项目名称：早发型肌营养不良精准诊疗技术的创新研究与临床应用

3.推荐单位或推荐科学家：北京大学

4.推荐意见：

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，具有显著表型和遗传异质性，致残性和致死性高。既往精准诊断率低，缺乏进一步分型及对疾病自然史的了解，临床管理欠规范。本项目进行了十余年早发型肌营养不良的登记注册、队列与分子致病机制研究，尤其在 LAMA2-MD、α-DG 糖基化缺陷、LNMAMD等疾病的临床、分子遗传学特点与致病机制方面进行了系列研究。建立并完善遗传性肌病分子病理和影像学诊断方法，建立三引物 PCR 法检测 FKTN 大片段插入、高密度覆盖 LAMA2 全基因的 aCGH 芯片联合 NGS 诊断 LAMA2-MD，率先用二代测序诊断遗传性肌病，在国际上报道了大量未报道过的新致病性变异并行突变体功能研究，发现中国患者新表型及多个基因的高频突变和始祖突变，为致病机制研究、动物模型构建和临床试验提供了基础。同时显著提高了精准诊断率，进一步扩大形成儿童神经肌肉病多层面多学科综合诊疗体系；建立了国内乃至国际最大量多中心先天性肌营养不良队列。创建了儿童遗传性神经肌肉病多学科门诊，牵头或参与国内外多中心临床试验，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。首次提出 fukutin 具有分子伴侣作用的假说并行相关基础功能研究；证实 NF-κB 介导的炎症通路在 LMNA-MD 的发病过程中起重要作用。本项目的开展及应用推广，使我国 CMD 为主的早发型肌营养不良研究和临床诊治整体水平跻身于国际领先行列。我单位认真审核项目填报各项内容，确保材料真实有效，经公示无异议，推荐其申报 2022年中华医学科技奖。

5.项目简介

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，包括先天性肌营养不良(CMD)、Duchenne/Becker 肌营养不良、Emery-Dreifuss 肌营养不良、部分肢带型肌营养不良等，具有显著表型和遗传异质性，致残率和致死率高。既往精准诊断率低，缺乏进一步分型及对疾病自然史的了解，临床管理欠规范。本项目进行了早发型肌营养不良的登记注册、临床与分子致病机制研究，尤其在 LAMA2-MD、α-DG 糖基化缺陷、LNMA-MD 等临床、分子遗传学特点与致病机制方面进行了系列研究，建立了国内乃至国际最大多中心 CMD 队列。主要成果：①建立并完善早发型肌营养不良肌肉和皮肤免疫组化和免疫荧光染色方法，使疾病能够得到临床-分子病理诊断。②在国内首先从分子病理和基因水平确诊多个 CMD 亚型，率先报道了 10 余种基因的致病性变异以及基因型-表型关系，在国际上报道了大量新致病性变异，发现中国患者多个基因的高频突变和始祖突变，为致病机制研究、动物模型构建和临床试验提供基础。既往采用基因组 DNA 直接测序筛查候选基因变异，诊断阳性率低（约 20%）。本项目初期针对不同亚型制定不同诊断策略，如仅发现一个致病突变，或临床高度疑诊该病但未发现致病性变异者，利用三引物 PCR 法检测 FKTN 基因的大片段插入，或联合多重连接探针扩增技术和微阵列比较基因组杂交（aCGH）检测拷贝数变异(CNV)，可提高基因诊断率。自 2013 年率先利用自主设计的遗传性肌病 panel 提高诊断率，通过自主设计的高密度覆盖 LAMA2 全基因的aCGH 芯片和 NGS 捕获 LAMA2 全基因检测 LAMA2 的致病性变异，结合长片段 PCR，扩增重组连接片段，进行 CNV 断点特征分析及发生机制研究，使既往未能确诊的 15-20%典型LAMA2-MD 病例明确诊断。③报道 MYH7、TTN 等基因致病性变异的新表型，并构建minigene 转染至细胞系、利用免疫双标进行突变体功能研究，建立皮肤成纤维细胞免疫荧光染色诊断 VI 型胶原蛋白病，酶活性分析诊断糖基化缺陷相关疾病。④启动中国大陆地区多家三级甲等医院组成多中心研究，注册登记 CMD 病例 500 余例，总结了临床亚型和基因型构成谱，分析了多种亚型的自然病程，并提供产前诊断，为临床多学科管理提供依据。⑤在国内首先创建儿童神经肌肉病多学科诊治模式（MDT），并通过讲课、举办学习班/论坛/患教会，参与多部书籍编写介绍遗传性肌肉病，参与国内外多中心临床试验，牵头制定多学科管理专家共识等方式进行交流合作和推广。⑥首次报道了 FCMD 和 MEB 的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相关基础研究。证实了 NFκB介导的炎症通路在 LMNA-MD 的发病过程中起重要作用。本项目使我国 CMD 为主的早发型肌营养不良的临床诊治和机制研究整体水平跻身于国际领先行列。

6.知识产权证明目录

无

7.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 |
| 1-1 | *Fukutin* Gene Retrotransposal Insertion in a Non-Japanese Fukuyama Congenital Muscular Dystrophy (FCMD) Patient. | Am J Med Genet A | 2009,149A (11): 2403-2408. | 2.802 | 熊晖, 王硕, Kobayashi K, 姜玉武, 王静敏 常杏芝, 袁云,刘洁玉, Toda T, Fukuyama Y, 吴希如. | 熊晖 | SCI-E | 9 | 否 |
| 1-2 | 靶向捕获二代测序技术在遗传性肌病诊断中的应用研究. | 中华儿科杂志 | 2015, 53(10): 741-746 | 0 | 傅晓娜，刘爱杰，杨海坡，魏翠洁，丁娟，王爽，王静敏，袁云，姜玉武，熊晖 | 熊晖 | CNKI | 8 | 否 |
| 1-3 | Genotype/phenotype analysis in Chinese laminin-α2 deficient congenital muscular dystrophy patients. | Clin Genet | 2015, 87(3):233-243. | 4.438 | 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 | SCI-E | 23 | 否 |
| 1-4 | Phenotype–Genotype Analysis of Chinese Patients with Early-Onset  LMNA Related Muscular  Dystrophy | PLoS One | 20  15,  10  (6)  :e0  12  96  99 | 3.24 | 谈丹丹，杨海坡，袁云，Bonnemann C，常杏芝，王爽，吴晔，吴希如，熊晖 | 熊晖 | SCI-E | 15 | 否 |
| 1-5 | Novel copy number variation of POMGNT1 associated with muscle-eye-brain disease detected by next-generation sequencing. | scientific reports | 2017,7(1):7056. | 4.38 | 傅晓娜，杨海坡，焦辉，王硕，刘爱杰，李晓清, 肖江喜，杨艳玲，吴希如, 熊晖. | 熊晖 | SCI-E | 3 | 否 |
| 1-6 | Genetic and clinical findings in a Chinese cohort of patients with collagen VI-related myopathies. | Clin Genet | 2018,93(6):1159-1171 | 4.438 | 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 | SCI-E | 10 | 否 |
| 1-7 | Deletion of exon 4 in LAMA2 is the most frequent mutation in Chinese patients with Laminin α2-related muscular dystrophy. | scientific reports | 2018,8(1):14989 | 4.38 | 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, 宋丹羽毛, 伍健, 张锋, 姜玉武, 吴希如, 熊晖. | 熊晖 | SCI-E | 4 | 否 |
| 1-8 | Congenital muscular dystrophies in China. | Clin Genet | 2019,96(3):207-215. | 4.438 | 葛琳，张成，王朝霞，陈凯珊，朱雯华，韩春锡，张晓莉，郑宏, [吴](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Wu+L&cauthor_id=31066047)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, Bönnemann CG, 魏伟, 吴希如, 熊晖. | 熊晖 | SCI-E | 5 | 否 |
| 1-9 | Clinical spectrum and genetic variations of LMNA-related muscular dystrophies in a large cohort of Chinese patients. | J Med Genet | 2020,58(5):326-333. | 6.318 | 范燕彬，谈丹丹，宋丹羽， 张旭, 常杏芝, 王朝霞, 张成, 陈凯珊, 伍启熹, 吴丽文, 王爽, 阎辉, 葛琳, 杨海坡, 毛冰, Bonnemann C, 刘静颖, 王素霞, 袁云, 吴希如, 张弘, 熊晖. | 熊晖 | SCI-E | 8 | 否 |
| 1-10 | Novel candidate alleles associated with gene regulation for Emery-Dreifuss muscular dystrophy. | EBioMedicine | 2020,52:102620. | 8.143 | 熊晖. | 熊晖 | SCI-E | 1 | 否 |
| **合计** |  |  |  |  |  |  |  | **86** |  |

8.完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、对本项目的贡献

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 姓名 | 排名 | 职称 | 行政职务 | 工作单位 | 对本项目的贡献 |
| 熊晖 | 1 | 主任医师、教授 | 儿科副主任 | 北京大学第一医院 | 带领项目组进行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、α-DG 糖基化缺陷、LNMA-MD 等临床、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。创建了儿童遗传性神经肌肉病多层面综合诊疗体系和多学科诊治模式，制定并规范儿童遗传性神经肌肉病的临床-电生理-分子病理-基因诊断流程，开展基因型-表型研究。率先个例报道到启动由中国大陆地区多家三级甲等医院组成的多中心研究。在国际上首次报道中国（日本以外）典型 FCMD，在国内外首次报道了 FCMD 和 MEB 的致病基因产物在细胞内的定位。 |
| 谈丹丹 | 2 | 主治医师 | 无 | 北京大学第一医院 | 从 2012 年开始参与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、LNMA-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、随访和管理。 |
| 常杏芝 | 3 | 主任医师 | 无 | 北京大学第一医院 | 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。 |
| 范燕彬 | 4 | 医师 | 无 | 北京大学第一医院 | 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-κB 介导的炎症反应参与 LMNA 相关肌营养不良的发病机制研究 |
| 魏翠洁 | 5 | 主治医师 | 无 | 北京大学第一医院 | 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 |
| 刘洁玉 | 6 | 主管护师 | 无 | 北京大学第一医院 | 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。 |
| 张弘 | 7 | 副教授 | 无 | 北京大学 | 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-κB 通路激活，且下游炎症因子（IL-1β, IL-6 和 TNF-α）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。 |
| 杨海坡 | 8 | 主管技师 | 无 | 北京大学第一医院 | 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 2 篇。 |
| 宋丹羽 | 9 | 主治医师 | 无 | 北京大学第一医院 | 硕士及博士研究生期间师从熊晖教授，对全国多中心 157 名 DGP 患者进行队列随访，分析了我国 DGP 亚型构成谱；总结了单中心 85 例 DGP 的临床特点及基因型-表型关系；在国际上报道了大量 DGP 的新致病突变。总结了 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-DGP 的自然史研究、多学科管理及发病机制研究等提供依据 |
| 阙呈立 | 10 | 主任医师,教授 | 呼吸和危重症医学科副主任 | 北京大学第一医院 | 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。 |
| 黄真 | 11 | 主任医师,副教授 | 康复医学科副主任 | 北京大学第一医院 | 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。发表多篇相关论文。 |
| 李淳德 | 12 | 主任医师,教授 | 骨科科主任 | 北京大学第一医院 | 擅长脊柱退行性疾患、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的矫形手术。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 部。 |
| 傅晓娜 | 13 | 医师 | 无 | 首都医科大学附属北京儿童医院 | 主要参与了抗肌萎缩相关糖蛋白病（DGP）的研究。应用二代测序技术显著提高了 DGP 的基因诊断率，通过单中心的研究完善了中国 DGP 的临床表型、亚型构成比和基因型谱系，提示 FKRP突变导致的 LGMD2I 表型和 POMGNT1 突变导致的 MEB 表型相对常见，并重点分析了 FKRP 和POMGNT1 突变患者的临床表型-基因型关联。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。 |
| 葛琳 | 14 | 医师 | 无 | 首都医科大学附属北京儿童医院 | 博士研究生期间师从熊晖教授，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。对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。 |
| 袁云 | 15 | 主任医师,教授 | 神经内科副主任 | 北京大学第一医院 | 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。 |

9.完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献

完成单位：北京大学第一医院，排名1，对本项目的贡献：本项目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、α-DG 糖基化缺陷、LNMA-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和近期动物模型构建以及未来的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。

完成单位：北京大学，排名2，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-κB 通路激活，且下游炎症因子（IL-1β, IL-6 和 TNF-α）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。