

中华医学会推荐 2017 年度国家奖项目公示

项目名称

聋病发生相关致病基因解析的技术研发与临床应用

推荐单位意见

十聋九哑，聋病是导致人类言语交流障碍的常见致残性疾病。聋病发生的病因复杂，主要为遗传因素，阻断聋病发生的关键是破解其致病基因。项目组历时 10 年余对聋病发生相关致病基因解析的关键技术进行了系列研究，取得了 3 项主要原创成果：

1、研发了首套集成型聋病诊断信息化系统，建立了涵盖干库与湿库的国家基因库之聋病分库。实现了在同一时间内定位分型诊断聋病的难题。首次证实了人类遗传学中第一个 Y 连锁遗传性耳聋。

2、发明了系列精准解析致聋基因的技术方法和系统装置，提供了快速靶向锚定致聋基因的核心关键技术。完成了 11,558 例样本的致病基因检测工作，为 1,852 例耳聋家系及散发病例明确了致聋基因。

3、创建了新生儿听力及基因联合筛查的规模化预防预警的中国模式，对 106,513 例新生儿听力及基因联合筛查，首次发现我国新生儿致聋基因的携带率高达 5.52%，使新生儿先天性耳聋的第一时间发现率较传统筛查方法提高了 55 倍，在国际上首篇报道了新生儿听力与基因联合筛查的新模式。并成功诞生了我国大陆第一例阻断聋哑发生的听力正常第三代试管婴儿。

获国家发明专利 20 项，发表论文 97 篇，其中 SCI 论文 21 篇，单篇最高影响因子 38.138 分，他人引用次数 1,532 次。获国食药监械(准)字 2012 第 3400599 批号。近三年累计经济效益超过 1 亿元，创立了我国耳内科学亚专科，培养耳内科医师、临床听力师及基因信息分析人员累计 5690 名，博硕士研究生 69 名，具有重大的经济和社会效益。

中华医学会同意推荐申报 2017 年国家技术发明奖壹等奖。

项目简介

聋病是导致人类言语交流障碍的常见致残性疾病。我国现有聋哑患者达 2780 万，并以每年 3 万聋儿的速度在增长。聋病发生的病因复杂，主要为遗传

因素，然而目前存在的难题：我国是一个多民族国家，聋病患者的临床表型、遗传方式、遗传背景多样，但解析聋病基因的方法仍主要依赖于大家系、基因检测周期长、二代测序序列组装存在错误率、人力资源耗费大等致命弱点。这些悬置难题是导致临床上精准的早期诊断方法和有效的干预手段存在着极大的需求空间，也是我国聋病人数高居不下的主要原因。阻断聋病发生的关键是破解其致病基因，实施源头阻断的一级预防，由此全面降低聋病发生率，契合我国健康事业战略发展的重大需求！

1、研发了首套集成型聋病诊断信息化系统，建立了涵盖干库与湿库的国家基因库之聋病分库。集成型临床听力医学中心信息系统实现了从低效的人工手动记录向高效的智能化、数字化转变的大数据集成跨越。完成新生儿听力与基因联合筛查病例 660,000 例，确诊极重度感音神经性耳聋患者 86,757 例，听神经病患者 445 例，前庭导水管扩大患者 952 例，家族性耳聋患者 9,856 例，发现了涵盖全部孟德尔遗传-显性遗传、隐性遗传、性连锁遗传、线粒体母系遗传方式的聋病家系，并首次发现和证实了人类遗传学中第一个 Y 连锁遗传性耳聋，被 Nature Reviews Genetics 评述为人类遗传学第一个被证实的 Y 连锁遗传性疾病，建立了国家基因库聋病分库。

2、发明了系列精准解析致聋基因的技术方法和系统装置，提供了快速靶向锚定致聋基因的核心关键技术。建立了基于二代高通量测序的基因挖掘平台，发明了一种测序序列纠错方法、一种片段连接支架的构建方法和系统、一种组装基因组序列的方法和装置，突破了传统寻找致聋基因依赖于大家系的致命弱点，有效缩减了检测周期及人力资源耗费，解决了测序扩增、组装和判读致病基因易引入错误的问题，为发现致病基因变异提供了关键技术。发明的一款外显子测序数据分析系统，实现了对患者庞大基因组检测数据的筛选过滤，有效降低候选基因和变异位点的数量，快速靶向锚定致聋基因。发明的耳聋基因捕获试剂盒和人类线粒体基因捕获试剂盒，实现了一次性分析全部已知耳聋基因和线粒体基因组全序列的跨越。完成了 11,558 例样本的致病基因检测工作，检测到 2,295 个致病位点，为 1,852 例耳聋家系及散发病例明确了致聋基因。

3、创建了新生儿听力及基因联合筛查的规模化预防预警的中国模式，实现了聋病防控三级预防的重要突破。通过一种耳聋易感基因筛查试剂盒的发明，对 106,513 例新生儿听力及基因联合筛查，首次发现我国新生儿致聋基因的携带率

高达 5.52%，使新生儿先天性耳聋的第一时间发现率较传统筛查方法提高了 55 倍，在国际上首篇报道了新生儿听力与基因联合筛查的新模式。

获国家发明专利 20 项，发表论文 97 篇，其中 SCI 论文 21 篇，单篇最高影响因子 38.138 分，他人引用次数 1,532 次。自主研发的耳聋基因检测试剂盒，获国家食药监械（准）字 2012 第 3400599 批号。近三年累计经济效益超过 1 亿元。获中华医学科技进步奖一等奖 1 项，中国产学研合作创新成果奖 1 项，获“2010 CCTV 中国经济年度人物”创新奖，中国科学院年度重大创新贡献团队奖 1 项，创立了我国耳内科学亚专科，培养耳内科医师、临床听力师及基因信息分析人员累计 5690 名，博硕士研究生 69 名。

客观评价

（一）解放军总医院医药卫生科技查新站《医药卫生科技查新报告》（编号：2016084）

本项目对于临床听力医学信息化系统的研究，国内外最早见于本项目报道。关于新生儿听力及聋病基因联合筛查的模式，项目组于 2007 年在国内首次提出新生儿听力及聋病基因联合筛查的模式，随后应用自行发明的耳聋易感基因筛查试剂盒进行筛查检测，并对我国新生儿致聋基因的携带率进行统计，国内最早见于本项目组的报道。本项目发明了系列精准解析致聋基因的技术方法和系统装置中，最早见于本项目组在国内 2008 年提出测序序列纠错方法、设备及系统的专利申请；关于适用于基因工程领域的一种片段连接支架的构建方法和系统，仅见本项目报道；关于组装基因组序列的方法及装置，根据测序输出的段片段序列分类为 soap reads 序列、single reads 序列和 unmap reads 序列，并根据其特点进行基因组序列组装的相关研究，中外文数据库及中外文专利数据库中最早见于 2011 年本项目的专利报道。项目发明的耳聋基因捕获试剂盒和人类线粒体基因捕获试剂盒，完成一次性准确检测大样本量的所有已知耳聋核基因及线粒体 DNA 全基因序列变异靶向性筛选的相关研究，在国内外未见其他报道。

（二）解放军总医院医药卫生科技查新站《医药卫生科技论文引用报告书》（编号：2016c1289）

本项目发表论文 97 篇，共被引用 1706 次，包括被他人引用 1532 次。其中 21 篇被 SCI 收录，共被引用 813 次，他人引用 768 次，单篇最高被他人引用 454 次。影响因子总计 80.105，单篇最高影响因子 38.138；被 Medline 数据库收录

13 篇，共被引用 136 次，他人引用 120 次，单篇最高被他人引用 36 次。

（三）国内外重要科技奖励

1. 2014 年，听神经病发生机制的基础研究与诊治防控的临床应用，获中华医学科技奖一等奖。

2. 2012 年，撰写的《“天”生与“人”生：生殖与克隆》，获国家科技进步奖二等奖。

3. 2012 年，基因组短序列寡核苷酸分析方法与系统，获中国产学研合作创新成果奖。

4. 2012 年，“第一个亚洲人基因组”，获年度广东省科学技术二等奖。

5. 2011 年，获“2010 CCTV 中国经济年度人物”创新奖。

6. 2011 年，基因组短序列寡核苷酸分析方法和系统，获深圳市技术发明奖。

7. 2010 年，“大熊猫基因序列图谱”获深圳市自然科学奖。

8. 2010 年，听神经病的诊断与分子遗传学机制研究，获北京市科技进步二等奖。

9. 2007 年，耳蜗神经元兴奋性损伤与神经营养因子抗损伤研究，获湖南省科学技术进步奖二等奖。

10. 2005 年，获首届华侨人专业人士“杰出创业奖”。

11. 2004 年，获中国科学院杰出科技成就奖（突出贡献者）。

12. 2003 年，获中国科学院 2001-2002 年度重大创新贡献团队。

13. 2002 年，获香港求是科技基金会杰出科技成就集体奖。

14. 2001 年，获北京市第一届留学人员创业奖。

（四）国内外同行的学术性评价

1. 研发的基因解析技术方法和系统装置，被应用于多篇 Nature、Genome Research 国际顶级科研成果中，并承担完成了亚洲人基因组和非洲人基因组的短序列大基因组的组装任务。

2. 在国际上首次发现和证实了人类遗传学中第一个 Y 连锁遗传性疾病，即 Y 连锁遗传性耳聋。揭示了一种新型的 FosTes 机制是导致一个中国耳聋大家系中男性垂直传递耳聋的 Y 连锁遗传方式和致病病因，被 Nature Reviews Genetics 评述为此发现是人类遗传学中第一个被证实的 Y 连锁遗传疾病，被纳入遗传性耳聋圣经《Hereditary Hearing Loss and Its Syndrome》一书中。

3. 实现了我国聋哑一级预防瓶颈的突破，应用第三代试管婴儿联合新一代

测序技术成功实现了阻断极重度聋哑的家族传递。研究成果被评为 2015 年度我国健康领域十大医学科技新闻，同时作为封面文章发表于 Sci China Life Sci。

4. 解析了中国聋哑发生的关键疾病-听神经病的遗传学新机制，获国家 973 项目（首席科学家）。

5. 倡导和实施了我国新生儿听力及基因联合筛查的规模化预防聋哑发生的中国模式，“中国出生缺陷干预救助基金会科学技术奖”杰出贡献奖获得者。

6. 创立了我国耳内科学亚专科，致力于聋病诊治与防控的聋病遗传学研究及临床转化应用，担任国际耳内科学医师协会（IAPA）主席，建立了一支专注于聋病防控的专业团队。

推广应用情况

项目研发的耳聋易感基因筛查试剂盒获国食药监械（准）字2012第3400599批号，实现成果转化800万元，在全国26个省（市）、252家单位推广应用，完成了106,513例新生儿筛查检测，首次发现我国新生儿致聋基因的携带率高达5.52%，使新生儿先天性耳聋的第一时间发现率较传统筛查方法提高了55倍，并在国际上首篇报道了新生儿听力与基因联合筛查的新模式。创立了我国耳内科学亚专科，并担任国际耳内科学医师协会（IAPA）主席单位，连续十余年举办聋病诊断听力学习班和生物信息及遗传咨询培训班，培养耳内科医师、临床听力师及基因信息分析人员5690名，博硕士研究生69名。为我国完成“预防听觉障碍，提高出生人口素质”的国家重大战略任务做出了重要贡献。

主要应用单位情况表

应用单位名称	应用技术	应用的起止时间	应用单位联系人/电话	应用情况
解放军总医院第一分院	技术发明 1	2013.12-至今	周成勇 13466465641	良好
福建医大附属第一医院	整体技术	2006.03-至今	叶胜难 13599065301	良好
北京大学第三医院	技术发明 1	2012.02-至今	王浩 01082266058	良好
吉林省延边大学附属医院	整体技术	2013.01-至今	金玉莲 15526770527	良好
河北省秦皇岛市第一医院	整体技术	2012.01-至今	姜子刚 15032399950	良好
新疆维吾尔自治区人民医院	整体技术	2012.01-至今	张 劲 13899880909	良好
珠海市妇幼保健院	技术发明 4, 8	2013.11-至今	谢建红 13543873403	良好

粤北人民医院	技术发明 4, 8	2013. 11-至今	钟永红 13826346040	良好
天津妇女儿童保健中心	技术发明 4, 8	2012. 01-至今	陈亚秋 13902096064	良好

主要知识产权证明目录

知识产权类别	知识产权具体名称	国家(地区)	授权号	授权日期	证书编号	权利人	发明人	发明专利有效状态
发明专利	检测前庭导水管扩大相关基因 SLC26A4 的 2054G>T 突变的试剂盒	中国	ZL200810007309.8	2010.06.16	639676	中国人民解放军总医院	王秋菊, 赵亚丽	授权
发明专利	检测前庭导水管扩大相关基因 SLC26A4 的 387delC 突变的试剂盒	中国	ZL200810007304.5	2010.11.24	701825	中国人民解放军总医院	王秋菊, 赵亚丽	授权
计算机软件著作权	临床听力医学中心信息系统	中国	2009SR06436	2009.02.19		中国人民解放军总医	李康康, 王秋菊	已登记

						院		
发明专利	一种耳聋易感基因筛查试剂盒	中国	ZL200810222745.7	2011.09.28		中国人民解放军总医院	王秋菊, 魏宏泉	授权
发明专利	一种测序序列纠错方法, 系统及设备	中国	ZL200810218340.6	2011.08.31		深圳华大基因科技服务有限公司	石仲斌, 李瑞强, 朱红梅, 阮珏, 李胜霆, 王俊, 杨焕明, 汪建	授权
发明专利	一种片段连接支架的构建方法和系统	中国	ZL200810218342.5	2010.09.08		深圳华大基因科技服务有限公司	朱红梅, 单杲, 倪培相, 阮珏, 王明伟, 李瑞强, 方晓东, 王俊, 杨焕明, 汪建	授权
发明专利	组装基因组序列的方法和装置	中国	ZL201110049885.0	2013.11.20		深圳华大基因科技服务有限公司	韩长磊, 陈文彬, 张秀清, 杨焕明	已登记

实用新型专利	一种耳聋基因捕获试剂盒	中国	ZL 2013 2 0036887.0	2013.07.17		北京迈基诺基因科技有限责任公司	伍建	授权
实用新型专利	一种人类线粒体基因捕获试剂盒	中国	ZL 2013 2 0036853.1	2013.07.17		北京迈基诺基因科技有限责任公司	伍建	授权
计算机软件著作权	Exome Tool 外显子测序数据分析系统	中国	2013SR052297	2013.05.30		北京迈基诺基因科技有限责任公司	伍建	已登记

主要完成人情况

姓名	排名	行政职务	技术职称	工作单位	完成单位	项目贡献
王秋菊	第1位	所长	主任医师	中国人民解放军总医院	中国人民解放军总医院	发明专利17项，对发明点1,3均有贡献。
汪建	第2位	董事长	研究员	深圳华大基因科技有限公司	深圳华大基因科技服务有限公司	发明专利2项，对发明点2有贡献。
伍建	第3位	董事长	高级工程师	北京迈基诺基因科技股份有限公司	北京迈基诺基因科技股份有限公司	实用新型专利3项，对发明点2有贡献。
王大勇	第4位	无	副主任医师	中国人民解放军总医院	中国人民解放军总医院	对发明点1,3均有贡献。

孙虹	第 5 位	主任 医师	院长	中南大学	中南大学 湘雅医院	对发明点 3 均有 贡献。
杨焕明	第 6 位	研究员	理事长	深圳华大基因 研究院	深圳华大基 因科技服务 有限公司	发明专利 3 项， 对发明点 2 有贡 献。

完成人合作关系说明

中国人民解放军总医院耳鼻咽喉科和华大基因自 2007 年建立了医工结合的产学研合作关系，由王秋菊首次提出新生儿听力及聋病基因联合筛查的理念，汪建等建立了专业的建库与测序团队、研发团队和生物信息分析团队，为本项目顺利开展奠定了基础。合作过程中鉴定了低频耳聋 DFNA56 的新基因 TNC，采用高通量基因测序技术进行新生儿耳聋基因筛查检测，2013 年 12 月中国人民解放军总医院与华大基因战略合作，在共建“跨组学联合实验室”的基础上，合作开展新生儿听力与基因联合筛查项目，截至 2016 年 6 月 30 日已在全国范围内筛查新生儿 746,152 例，共检出遗传性耳聋受累者 3,304 例，遗传性耳聋基因携带者 42,530 例，为这些受累者及携带者提供了在出生后早期及时诊疗的宝贵机会。2008 年王大勇、孙虹，2012 年杨焕明等相继加入本项目研究工作，2013 年王秋菊与孙虹联合申请了国家重点基础研究发展计划，项目《听觉微环路障碍形成的遗传和分子机制》并获得 2014 年度国家重点基础研究发展计划资助(项目编号：2014CB943000)。王秋菊与王大勇作为共同完成人获得了 2014 年度中华医学科技奖一等奖。2011 年伍建回国后即参与本项目，并致力于基因芯片研究，并为项目推进研发了一次性分析全部已知耳聋基因和线粒体基因组全序列的“一种耳聋基因捕获试剂盒”、“一种人类线粒体基因捕获试剂盒”等。