

中华医学会推荐2017年度国家奖项目公示

项目名称

单倍型相合造血干细胞移植的关键技术建立及推广应用

推荐单位（专家）意见

血液系统恶性疾病是严重危害人类生命健康的重大疾病，异基因造血干细胞移植是绝大多数血液系统恶性疾病有效的根治手段之一，但供者来源匮乏是限制造血干细胞移植发展的世界性难题。

为此，项目组建立了单倍型移植的新方案、移植后感染防治和移植物抗宿主病的防治新方法等关键技术，以及国际认可的单倍型供者优选原则。形成了国际同行称之为“北京方案”的独立体系。“北京方案”治疗急性髓性白血病3年总体生存率79%，急性淋巴细胞白血病3年总体生存率75%，骨髓增生异常综合征4年生存率63%，取得与同胞全合移植一致的临床疗效，跨越了HLA免疫屏障，解决了供者来源缺乏难题。

该项目已发表SCI论文147篇，核心期刊论文112篇，主编专著 6 部。已在全国移植中心广泛推广应用，并被欧美等多个移植中心采用。使国内单倍型移植近3年成为首位移植模式，推动了全球单倍型移植的快速发展。

该项目解决了临床重大难题、创新点明确，资料完整、数据可靠。我单位认真审阅了该项目推荐书及附件材料，确认全部材料真实有效，并按照要求，项目完成单位已对该项目的基本情况进行了公示，目前无异议。

中华医学会同意推荐该项目为国家科学技术进步奖一等奖。

项目简介

项目属于血液病学。造血干细胞移植是目前治疗白血病等血液病最有效的治疗方式之一，同胞全合移植 3 年生存率为 70% 左右，但仅 30% 的病人可能有同胞全合供者，极大制约了移植的推广及受益人群。几乎所有病人均有单倍型相合供者，但移植物抗宿主病（GVHD）、排斥、感染等导致单倍型相合移植生存率不及同胞全合移植的三分之一。

近 10 年来，在自创的利用粒细胞集落刺激因子诱导免疫耐受方法基础上，该项目组创建国际认可的移植供者优先原则、个性化移植新方案、优化的移植后 EB 病毒及真菌感染防治等关键技术，形成被国际同行称为“北京方案”（Beijing Protocol）的原创单倍型相合移植体系。主要创新点如下：

1. 发现 HLA 位点不合数目与疗效无关，供者特异性 HLA 抗体是导致移植排斥主要原因，突破传统供者选择限制，创建了首选供者特异性 HLA 抗体阴性、年轻、男性单倍型供者的优化选择原则。《Blood》同期配发专论：“全球 50% 以上单倍型移植采用北大建立的体系，供者选择原则将使众多病人受益”。成果改变了英国免疫遗传学会《HLA 配型和供者选择指南》。
2. 结合多种生物标记，创建适应不同状态、年龄的个性化单倍型相合移植新方案，显著提高移植疗效，拓展了移植适用人群：

（1）针对移植物 CD4/CD8 比例筛选出的 GVHD 高危人群，予小剂量激素强化免疫抑制的预防新方案，使高危人群 II-IV 度 GVHD 发生率由 48% 降至 21%。《J Clin Oncol》同期配发专论：“为 GVHD 新的预防方案研发提供了范例，值得其他移植领域仿效”；（2）强化预处理方案+微小残留和 GVHD 双标记指导的移植方案，使难治白血病生存率达 47-67%；（3）减低预处理强度的移植方案使年龄大病人（>50 岁）的疗效与年轻病人（<50 岁）一致，并成为重型再生障碍性贫血的一线及二线治疗，2 年存活率达 86-89%。

3. 创建利妥昔单抗+过继细胞治疗的序贯方案，使移植后 EB 病毒相关淋巴细胞增殖性疾病完全缓解率达 90.0%；二级预防使移植后真菌感染的复燃率降低至 8%；形成优化的移植后 EB 病毒及真菌感染分级防治的系统方案。该成果是中国血液抗真菌指南的基础，被写入美国、欧洲、意大利等国指南和共识。

“北京方案”治疗急性白血病和重型再生障碍性贫血的总体生存率达 75%-89%，取得与同胞全合移植一致的疗效，改变了美国骨髓移植协会《自体与异基因造血干细胞移植适应症指南》，被写入第 5 版国际权威教科书《Thomas'

Hematopoietic Cell Transplantation》，获 2016 年中国医药生物技术十大进展之首；世界骨髓移植协会前主席推荐“北京方案”为缺乏相合供者的可靠移植方案，“解决了供者来源缺乏的世界性难题”（《Blood》评述），近 3 年单倍型相合移植已成为国内首位移植模式，改变了世界造血干细胞移植的格局。发表文章 259 篇，其中 SCI 147 篇。近三年相关内容在全球最高水平的欧美骨髓移植年会以特邀形式报告 5 次、国际会议报告 70 余次。“北京方案”推广至全国 95 家移植中心，及法国、意大利、以色列、韩国等 10 余家海外中心。获 2014 年科技部创新团队，2016 年国家基金委创新群体，2016 年中华医学及教育部科技进步一等奖 2 项。承办国际学术组织年会 6 次。

客观评价

发表论文 259 篇。其中，SCI 收录论文 147 篇，包括肿瘤学及血液学领域顶级期刊 Journal Clinical Oncology、Blood、Leukemia、Clinical Cancer Research 等 7 篇，影响因子 5-10 分论文 32 篇，造血干细胞移植领域的 BMT、BBMT 等顶级期刊 37 篇。主编专著 6 部。研究成果纳入欧美、中国等共 10 项专业指南/共识，并写入 2016 年国际权威教科书《Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation》，欧洲血液学协会继续教育教材。获 2016 年度中华医学科技奖一等奖、2016 年度高等学校科学研究优秀成果奖(科学技术) 科学技术进步奖一等奖，2014 科技部创新团队，2016 年国家基金委创新群体。

该项目第一完成人为第 1 届中国研究型医院学会细胞研究与治疗专业委员会主任委员；第 9 届中华医学会血液学分会主任委员、第 7 届亚太细胞治疗学会(ACTO) 主席、亚太血液联盟常委会主任及美国血液学会国际常委会委员；任《中华血液学杂志》主编，《British Journal of Hematology》(英国血液学会会刊)、《J Hematol Oncol》(美国血液与肿瘤协作组)、《Annals of Hematology》(德国血液学会会刊)、《Chinese Journal of Medicine》(中华医学会会刊)等副主编。

一、指南收录(附件 1-)

1. 成果写入 4 个共识和 4 个指南：《单倍型移植欧美专家共识》，该共识发表于欧洲血液学杂志(附件)；英国免疫遗传学会《HLA 配型和供者选择指南》及美国骨髓移植协会《自体与异基因造血干细胞移植适应症指南》，相关指南发表于国际免疫遗传学杂志及美国骨髓移植协会会刊 BBMT(附件)；美国感染协会《曲霉菌诊疗指南》、《血液恶性肿瘤及造血干细胞移植真菌感染预防共识》、意大利骨髓移植协会《异基因移植后侵袭性真菌感染的一级预防》，《欧洲肿瘤研究及治疗联合会共识》及《伊朗侵袭性真菌感染临床论坛共识》，相关指南发表于美国感染协会会刊 Clin Infect Dis，美国骨髓移植协会会刊 BBMT 及 Inter Med J、J Antimicrobial Chemotherapy 等杂志(附件)

2. 主持编写《中国造血干细胞移植共识》及《中国血液抗真菌指南》(1-4 版)，相关共识及指南发表于中华血液学杂志及中华内科杂志(见附件)

二、同行引用和评价

1. “北京方案”获国内外广泛认可：2013 年，意大利学者 Velardi 教授评价：“北京 Huang 等首次应用 G-CSF 动员的未处理的骨髓联合外周血造血干细胞建立了单倍型相合移植方案”；2015 年，在意大利 Parmar 举办的第八届国际单倍体移植会议，单倍型相合移植体系被称为“Beijing Protocol”(北京方案)；2016 年，世界骨髓移植协会前任主席 Kedara 评价“单倍型移植多项技术的完善，使得非去 T 单倍型相合移植形成独立移植技术体系，即“Beijing Protocol”(北京方案，BBMT 2016)，为缺乏相合供者的可靠移植方案”；2016 年国际权威教科书《Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation》：“韩国及意大利的单倍型移植体系来源于“北京方案”，调整、应用北京 Huang 等建立的单倍型相合移植方案取得了很好疗效”；2016 年法国骨髓移植专家 Blaise 评价“非 T 细胞去除的单倍型方案，植入率高、重度慢性 GVHD 低，重度急性 GVHD 和非复发死亡可接受，之后很多中心报道验证了他们的疗效，并在全世界范围内推广并发展。单倍型移植与同胞全合移植取得一致临床疗效，基本解决了供者来源缺乏的世界性难题，将迎来移植的快速发展”(blood2016)；“北京方案”

与同胞全合取得一致疗效改变了美国骨髓移植协会《自体与异基因造血干细胞移植适应症指南》（附件）。

2. “供者优化选择原则”成果以 Plenary paper 发表在《Blood》，同期德国图宾根大学肿瘤学 Hangrntinger 教授在《Blood》同期针对本文撰写述评：“全球 50%以上单倍型移植采用北京大学建立的体系，北大提出的供者选择原则将使众多患者受益”。该成果于美国血液学年会上做特邀视频访谈；该成果改变了英国 HLA 和遗传免疫学协会编写《造血干细胞移植 HLA 配型和供者选择指南》，指南指出：“单倍型相合移植中供者选择应该考虑除了 HLA 因素之外的供受者亲缘关系”。

3. 项目组发表在 Cancer 杂志上研究成果，Johns Hopkins 大学 Luznik 教授在《Nat Rev Clin Oncol》上评述：“北京 Huang 建立的技术克服了 HLA 位点不合对单倍型移植的限制”；哈佛大学骨髓移植部主任 Antin 教授在《Blood》评价：“该研究为全球迄今最大病例数（756 例）的单倍型移植报告数据显示，单倍型移植治疗白血病 3 年生存率可高达 67%。”

4. 项目组完成的“单倍型造血干细胞移植术后基于危险分层预防移植物抗宿主病（GVHD）”前瞻随机对照临床研究成果发表于《J Clin Oncol》，同期哈佛大学 Edwin P. Alyea 教授针对本文撰写述评：“本项临床研究利用基于危险分层的干预策略，有效降低了急性 GVHD 和慢性 GVHD 发生率，同时避免了低危患者接受过度治疗。这项原创性研究为 GVHD 新的预防方案研发提供了范例，值得其他移植领域仿效。”（附件）

三、国际交流：

1. 近 3 年该项目组第一完成人在全球最高水平的美国、欧洲骨髓移植年会做大会特邀专题报告 5 次，血液全球最高水平年会-欧洲血液学年会做大会报告 1 次，项目组成员在重要国际性会议上发言累计 70 余次（附件）

2. 近三年作为大会主席承办国际学术组织主办的年会，包括国际血液年会、亚太骨髓移植年会、国际恶性血液病年会、亚洲细胞治疗年会共 6 次；国内学术会议 9 次（附件）

四、鉴定意见：

2016 年 4 月 9 日教育部召开了该项目成果鉴定会。鉴定委员会认为：“该项研究创新性强、工作量大、应用广泛，多项技术属于国际首创，临床应用取得良好效果，整体水平达到国际领先”（见附件）。

五、应用单位评价

成果已推广至全国绝大多数移植中心作为临床常规应用，苏州大学附一院、浙江大学附一院、华中科技大学附属协和医院、北京大学第一医院等 94 家三甲医院采用了本项目成果后，认为原创的“北京方案”简单易行，极大的提高了移植数量和疗效，移植疗效好，安全性高。

推广应用情况

- 1) “北京方案”的多项关键技术推广至全国绝大多数移植中心，使国内单倍型移植快速发展，近3年成为造血干细胞移植首位移植模式，占49%；相关技术也推广至意大利、以色列、韩国等十余家海外中心应用，占据全球单倍型移植的“半壁江山”（附件），推动了全球单倍型移植的发展，基本解决了造血干细胞移植供者来源问题
- 2) 相关成果写入欧美单倍体移植专家共识、意大利骨髓移植协会指南、亚太再生障碍性贫血治疗指南、美国感染协会曲霉菌诊疗指南、中国造血干细胞移植共识、中国血液抗真菌指南（1-4版）
- 3) 主编专著6部：《血液内科学》、《造血干细胞移植问与答》、《血液科临床实践（习）导引与图解》、《血液内科学-内科询证丛书》、《血液病学高级教程1-2》，《实用造血干细胞移植》
- 4) 承办国际学术组织主办的年会，包括国际血液年会、亚太骨髓移植年会、国际恶性血液病年会、亚洲细胞治疗年会共6次；国内学术会议9次。

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	专利有效状态
发明专利	抗CD19的抗体和抗CD5的抗体的新用途	中国	ZL 2010 1 016447 3.7	2013年04月10日	第1173700号	北京大学人民医院	黄晓军，阮国瑞，刘开彦，刘代红，许兰平，付海霞	有效专利

主要完成人情况

姓名：黄晓军

排名：1

行政职务：所长

技术职称：教授

工作单位：北京大学人民医院

完成单位：北京大学人民医院

对本项目技术创造性贡献：是本项目临床和实验研究的设计者，也是临床患者诊断和治疗的主要决策者，在患者治疗策略的制定以及治疗方案的调整等方面发挥着主要作用。对本项目《主要科技创新》中所列第一、二、三创新点做出了创造性贡献。在提供的147篇代表性SCI论文中，完成人是133篇论文的通讯作者，主编专著6部，发明专利授权1项（支撑材料见附件）。建立了单倍型造血干细胞移植的关键技术并推广至全国。

姓名：王昱

排名：2

行政职务：无

技术职称：主任医师

工作单位：北京大学人民医院

完成单位：北京大学人民医院

对本项目技术创造性贡献：是本项目临床部分的主要实施者，对本项目《主要科技创新》中所列创新点第一项做出了创造性贡献。提供的147篇代表性论文中，作为第一作者8篇（支撑材料见附件）。

姓名：刘启发

排名：3

行政职务：主任

技术职称：教授

工作单位：南方医科大学南方医院

完成单位：南方医科大学南方医院

对本项目技术创造性贡献：是本项目实验部分研究的主要实施者，对本项目《主要科技创新》中所列创新点第二项第1、2点、第三项做出了创造性贡献。提供的147篇代表性SCI论文中，作为通讯作者19篇（支撑材料见附件）。

姓名：张晓辉

排名：4

行政职务：所长助理

技术职称：教授

工作单位：北京大学人民医院

完成单位：北京大学人民医院

对本项目技术创造性贡献：是本项目实验部分研究的主要实施者，对本项目《主要科技创新》中所列创新点第一项第1点；第三项第2点做出了创造性贡献。提供的147篇代表性论文中，作为通讯作者1篇，第一作者6篇（支撑材料见附件26-29）。

姓名：常英军

排名：5

行政职务：无

技术职称：教授

工作单位：北京大学人民医院

完成单位：北京大学人民医院

对本项目技术创造性贡献：是本项目实验部分研究的主要实施者，对本项目《主要科技创新》中所列创新点第一项第1点；第二项第1点做出了创造性贡献。提供的147篇代表性SCI论文中，作为第一作者15篇（支撑材料见附件）。

姓名：赵翔宇

排名：6

行政职务：无

技术职称：副研究员

工作单位：北京大学人民医院

完成单位：北京大学人民医院

对本项目技术创造性贡献：是本项目实验部分研究的主要实施者，对本项目《主要科技创新》中所列创新点第二项做出了创造性贡献。提供的147篇代表性SCI论文中，作为第一作者6篇（支撑材料见附件）。

姓名：许兰平

排名：7

行政职务：副主任

技术职称：教授

工作单位：北京大学人民医院

完成单位：北京大学人民医院

对本项目技术创造性贡献：是本项目临床部分研究的主要实施者，对本项目《主要科技创新》中所列创新点第二项做出了创造性贡献。提供的149篇代表性论文中，作为第一作者9篇（支撑材料见附件7）。

姓名：刘开彦

排名：8

行政职务：副所长

技术职称：教授

工作单位：北京大学人民医院

完成单位：北京大学人民医院

对本项目技术创造性贡献：是本项目临床部分研究的主要实施者，对本项目《主要科技创新》中所列创新点第二项第1点；第三项第1点；做出了创造性贡献。提供的147篇代表性论文中，作为第二作者4篇（支撑材料见附件）。

姓名：闫晨华

排名：9

行政职务：无

技术职称：副主任医师

工作单位：北京大学人民医院

完成单位：北京大学人民医院

对本项目技术创造性贡献：是本项目临床部分的主要实施者，对本项目《主要科技创新》中所列创新点第二项做出了创造性贡献。提供的147篇代表性SCI论文中，作为第一作者4篇（支撑材料见附件）。

姓名：莫晓冬

排名：10

行政职务：无

技术职称：主治医师

工作单位：北京大学人民医院

完成单位：北京大学人民医院

对本项目技术创造性贡献：是本项目临床部分研究的主要实施者，对本项目《主要科技创新》中所列创新点第二项做出了创造性贡献。提供的147篇代表性论文中，作为第一作者17篇（支撑材料见附件）。

姓名：陈瑶

排名：11

行政职务：无

技术职称：副主任医师

工作单位：北京大学人民医院

完成单位：北京大学人民医院

对本项目技术创造性贡献：是本项目临床部分研究的主要实施者，对本项目《主要科技创新》中所列创新点第二项做出了创造性贡献。提供的147篇代表性SCI论文中，作为第一作者5篇（支撑材料见附件）。

姓名：陈育红

排名：12

行政职务：无

技术职称：主任医师

工作单位：北京大学人民医院

完成单位：北京大学人民医院

对本项目技术创造性贡献： 是本项目临床部分研究的主要实施者，对本项目《主要科技创新》中所列创新点第二项做出了创造性贡献。提供的147篇代表性论文中，作为第一作者2篇（支撑材料见附件）。

姓名：宣丽

排名：13

行政职务：无

技术职称：医师

工作单位：南方医科大学南方医院

完成单位：南方医科大学南方医院

对本项目技术创造性贡献： 是本项目临床及基础部分的主要实施者，对本项目《主要科技创新》中所列创新点第三项做出了创造性贡献。提供的147代表性SCI论文中，作为第一作者发表论文3篇（支撑材料见附件）。

姓名：孙于谦

排名：14

行政职务：无

技术职称：副主任医师

工作单位：北京大学人民医院

完成单位：北京大学人民医院

对本项目技术创造性贡献：是本项目临床部分研究的主要实施者，对本项目《主要科技创新》中所列创新点第三项做出了创造性贡献。提供的147代表性SCI论文中，作为第一作者7篇（支撑材料见附件26-29）。

姓名：赵晓甦

排名：15

行政职务：无

技术职称：副研究员

工作单位：北京大学人民医院

完成单位：北京大学人民医院

对本项目技术创造性贡献：是本项目基础研究的主要实施者，对本项目《主要科技创新》中所列创新点第二项做出了创造性贡献。提供的147代表性论文中，作为第一作者4篇（支撑材料见附件）。

主要完成单位及创新推广贡献

北京大学人民医院：

本完成单位对项目的实施提供了必要的研究实验室、必要的研究设施、以及承担相应的研究能源供给、研究管理工作，保障了课题实施的顺利进展；落实人才培养及学科建设经费，组织申报并获得多项国家级科研项目，协调和管理经费使用；提供会议交流、学术研讨等相应的科研会议场所以及洁净层流病房等成果转化和应用的场所；对该项目完成起到了重要作用。

南方医科大学南方医院：

本完成单位对项目的实施提供了必要的研究实验室、必要的研究设施、以及承担相应的研究能源供给、研究管理工作，保障了课题实施的顺利进展；对该项目完成起到了重要作用。

完成人合作关系说明

项目组成员自 2006 年开始在黄晓军教授带领下，针对单倍型相合移植存在的临床关键问题，进行了长期系统研究，完成了多项临床及相关基础研究，对这些关键性临床问题均提出了解决方案，使单倍型相合移植获得与同胞全合移植相同的疗效。具体合作经历如下：

一、出版著作

合作时间：2013-2014；

合作者：艾辉胜，**常英军**，陈欢，陈静，**陈瑶**，**陈育红**，冯四洲，付海霞，韩明哲，胡亮钉，黄河，**黄晓军**，霍明瑞，江倩，赖永榕，刘代红，**刘开彦**，**刘启发**，柳鹏，路瑾，**莫晓冬**，欧阳建，秦效英，任军，**孙于谦**，孙自敏，王椿，王峰蓉，**王昱**，吴德沛，徐晓东，**许兰平**，颜霞，杨申淼，**张晓辉**，赵春华，**赵翔宇**，**赵晓甦**，主鸿鹄（涂黑为项目完成人）

合作成果：《实用造血干细胞移植》人民卫生出版社

证明材料：附件

二、论文合著 1

合作时间：2010.7-2013.11

合作者：**王昱**，**刘启发**，**许兰平**，**刘开彦**，**张晓辉**，马骁，范志平，吴德沛，**黄晓军**（涂黑为项目完成人）

合作成果：Blood 2015，125(25)：3956-3962.

三、论文合著 2

合作时间：2006.1-2013.7

合作者：**王昱**，吴德沛，**刘启发**，秦亚臻，王静波，**许兰平**，刘艳荣，主鸿鹄，陈佳，戴敏，**黄晓军**（涂黑为项目完成人）

合作成果：Blood 2014，124(12)：1880-1886.

四、共同获奖 1

合作时间：2006.1-2014.4

合作者：**黄晓军**、**王昱**、**常英军**、**刘启发**、**赵翔宇**、**张晓辉**、**许兰平**、**刘开彦**、**闫晨华**、**莫晓冬**、**陈瑶**、**陈育红**、**宣丽**、**孙于谦**、**赵晓甦**（涂黑为项目完成人）

合作成果：中华医学科技奖一等奖

无、共同获奖 2

合作时间：2006.1-2014.4

合作者：**黄晓军**、**常英军**、**赵翔宇**、**刘启发**、**王昱**、**张晓辉**、**许兰平**、**刘开彦**、**闫晨华**、**莫晓冬**、**陈瑶**、**陈育红**、**宣丽**、**孙于谦**、**赵晓甦**（涂黑为项目完成人）

合作成果：高等学校科学研究优秀成果奖(科学技术)科学技术进步奖一等奖