

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	急性髓系白血病精准诊治体系的建立与推广
推荐单位	推荐单位：浙江省医学会 推荐意见： 急性髓细胞白血病(AML)是成人最常见的白血病类型，是一组高度异质性的恶性血液病。患者生存期短、预后差，缺乏个体化的治疗体系，目前在 AML 发病机制、预后分层和治疗等方面还有诸多难题亟待解决。本课题从 2011 年开始实施，在国家自然科学基金、省部级重点计划等项目的资助下，取得了 4 个创新成果：创立以高三尖杉酯碱为基础的多种个体化化疗方案，从表观遗传学新视角揭示了致病关键通路，建立了以基因突变模式为基础的 AML 危险分层系统，并在 AML 的一类特殊亚型 APL 中解决了两大关键问题即早期识别高危患者、预防复发。课题相关成果大量转化到临床应用中，授权专利 2 项，制定了难治复发 AML 国家级指南 1 部；代表论文 20 篇中，总影响因子 145.375，总他引 547 次，单篇最高 274 次，3 篇论文受到期刊专门评论文章点评；相关成果得到国内外同行广泛认同。同时课题组积极举办国家级继续教育学习班，参与国内外血液病重大会议，分享成果，并在全国 50 余家综合性医院推广；获得浙江省科技进步奖 1 项；培养 20 名博士生，22 名硕士生。该项目具有广大的学术影响力及社会效益。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 2021 年中华医学科技奖。
项目简介	急性髓细胞白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是一组具有高度异质性的血液系统恶性肿瘤，是成人最常见的白血病类型，其具有异质性强、难治/复发率高、发病人群年龄大的特点，导致 AML 患者长期生存低，五年生存率仍不到 30%，其中高危患者的预后更差。AML 异质性强，不同患者间除了个体因素的差异(如年龄、患病前健康状况、体能状况等)，还有疾病相关因素的差异(如染色体的异常、基因突变、耐药状况等)，而目前常用的一线诱导化疗方案均为“3+7 DA 方案”，且该方案在过去的 30 多年未更新。随着二代测序等技术的发展，越来越多的靶向药物走进临床，如 FLT3 抑制剂、IDH1/2 抑制剂等，但这些药物多用于复发难治患者及不能耐受强化疗的患者，极少用于标准剂量的一线诱导化疗。因此，目前 AML 领域仍有两个亟需解决的问题：（1）寻找疗效更加优越的一线诱导化疗方案；（2）面对众多靶向药物，明确哪一类患者选择哪一类的药物，建立基于 AML 异质性的个体化诊断与治疗流程体系。 课题组在 13 项国家自然科学基金、科技部、浙江省重大项目的资助下，历时 8 年，首创并推广了以我国具有自主知识产权的药物高三尖杉酯碱为中心的 HAA（高三尖杉酯碱+阿克拉霉素+阿糖胞苷）化疗方案，经临床试验证实其疗效佳、毒性小，可用于一线诱导化疗；同时项目组潜心研究 AML 发病机制，寻找新的生物学标志及分子靶标用于创建精确的预后评估体系，推进实现精准的个体化治疗。本项目取得以下创新成果： 1、创立以高三尖杉酯碱为基础的化疗方案，改善 AML 患者预后及生存；阐明高三尖杉酯碱的作用机制，为该药的推广应用提供理论依据。

	2、深入研究 AML 发生发展机制，从 RNA 甲基化修饰及组蛋白甲基化修饰两个新角度揭示了表观遗传学调控 AML 发生发展的路通。 3、建立了以基因突变模式为基础的 AML 危险分层系统，确立了一系列对 AML 预后具有提示意义的生物学标志，推动了 AML 的精准预后分层与诊治。 4、着力攻克急性早幼粒细胞白血病诊治两大难题：创建 APL 的预警模式，帮助识别早期死亡高危患者；精准识别早期复发高危患者，探究相关治疗。 项目组首创提出的 HAA 方案治疗初治 AML 与复发难治 AML 在全国 50 余家医院广泛应用，获益患者超过 1500 例。HAA 方案由于其疗效佳、价格便宜、副作用轻，已经被撰写入急性髓系白血病中国专家共识与指南，可作为初治与复发难治 AML 患者的一线方案，受到广大血液科医生与患者的认可。截止 2019 年 1 月 1 日，本项目主持制定国家级指南 1 部，参编 14 部；授权专利 2 项；代表论文 20 篇中，总影响因子 145.375，总他引 547 次，单篇最高 274 次；论文被引杂志包括 Science、Nature 等国际顶级期刊，3 篇论文受到期刊专门评论文章点评；项目组成员多次受邀参加国际血液学会议给予口头报告，学术影响力巨大。本项目培养博士研究生 20 名，硕士研究生 22 名。举办 AML 国家级继续教育学习班 10 次，开展 AML 病友会 10 次，惠及数千名 AML 患者。
--	---

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
1	中国发明专利	中国	ZL20171110016194	2021-05-18	热处理诱导 PML-RAR 融合蛋白及其突变体溶性改变和降解	那仁满都拉，王超，郝睿，陈烨嘉，孙洁，马丽亚，杨畅，金洁
2	中国发明专利	中国	ZL2016103072937	2019-04-30	一种靶向髓系分化抗原 CD33 蛋白的核酸适配体及应用	那仁满都拉，杨畅，付玉洁，黄萍，葛明华

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	HAA 治疗成人初发急性髓系白血病 236 例疗效观察	中华血液学杂志	2013; 34(10): 825	0	金洁	2	2	否
2	Homoharringtonine-based induction regimens for patients with de	Lancet Oncology	2013; 14(7): 599-608	33.752	金洁	38	70	否

	novo acute myeloid leukemia : a multicenter randomized controlled phase 3 trial							
3	Homoharringtonine in combination with cytarabine and aclarubicin in the treatment of refractory/relapsed acute myeloid leukemia: a single-center experience	Annals of Hematology	2013; 92(8): 1091-1100	2.904	金洁	23	14	否
4	β -Catenin and AKT are promising targets for combination therapy in acute myeloid leukemia	Leukemia Research	2013; 37(10):1329-1340	2.214	金洁	14	18	否
5	Multidrug resistance protein 1 (ABCC1) confers resistance to arsenic compounds in human myeloid leukemic HL-60 cells.	Archives of Toxicology	2013; 87(6): 1013-1023	5.059	那仁满都拉 , X. Chris Le	9	10	是
6	Outcomes and prognostic factors of first relapsed acute promyelocytic leukemia patients undergoing salvage therapy with intravenous arsenic trioxide and chemotherapy	Annals of Hematology	2014; 93(6): 941-948	2.904	金洁	8	9	否
7	Evaluating frequency	Annals of	2015;	2.90	金洁	22	22	否

	of PML-RARA mutations and conferring resistance to arsenic trioxide-based therapy in relapsed acute promyelocytic leukemia patients	Hematology	94(11):1829-1837	4				
8	High IDH1 expression is associated with a poor prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia	International Journal of Cancer	2015; 137(5):1058-1065	5.145	陈赛娟, 金洁	19	28	否
9	Impact of Chemotherapy Delay on Overall Survival for AML with IDH1/2 Mutations: A Study in Adult Chinese Patients	Plos One	2015; 10(10):e0140622	2.74	韦菊英, 佟红艳, 黄健, 金洁	2	2	否
10	Homoharringtonine binds to and increases myosin-9 in myeloid leukaemia	British Journal of Pharmacology	2016; 173(1):212-221	7.73	Jiang Zheng, 金洁	12	14	是
11	Prognostic significance of huntingtin interacting protein 1 expression on patients with acute myeloid leukemia	Scientific Reports	2017; 28(7):45960	3.998	金洁	2	2	否
12	Effectivity of a modified Sanz risk model for early death prediction in patients with newly	Annals of Hematology	2017; 96(11):1793-1800	2.904	金洁	7	9	否

	diagnosed acute promyelocytic leukemia							
13	R-2HG Exhibits Anti-tumor Activity by Targeting FTO/m6A/MYC/CEBPA Signaling	Cell	2018; 172(1-2):90-105	38.637	金洁 , Chuan He , Jianjun Chen	243	274	是
14	Setd2 regulates quiescence and differentiation of adult hematopoietic stem cells by restricting RNA polymerase II elongation	Haematologica	2018; 103(7):1110-1123	7.116	金洁 , Gang Huang	12	12	是
15	Prognostic utility of six mutated genes for older patients with acute myeloid leukemia	International Journal of Cancer	2018; 142(8):1664-1670	5.145	金洁	2	2	否
16	High Expression of TET1 Predicts Poor Survival in Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia From Two Cohorts	EBioMedicine	2018; 28:90-96	5.736	金洁	7	9	否
17	High PARP-1 expression predicts poor survival in acute myeloid leukemia and PARP-1 inhibitor and SAHA-bendamustine hybrid inhibitor combination treatment synergistically enhances anti-tumor	EBioMedicine	2018; 38:47-56	5.736	金洁	19	20	否

	effects							
18	MiR-362-5p as a novel prognostic predictor of cytogenetically normal acute myeloid leukemia	Journal of Translation al Medicine	2018; 16(1): 68	4.12 4	金洁	14	15	否
19	Improved long-term survival in all Sanz risk patients of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with a combination of retinoic acid and arsenic trioxide-based front-line therapy	Hematologi cal Oncology	2018; 36(3): 584–590	2.83 2	金洁	4	5	否
20	Role of arsenic (+3 oxidation state) methyltransferase in arsenic mediated APL treatment: an in vitro investigation	Metallomic s	2018; 10(6): 828-837	3.79 6	那仁满都拉	4	10	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	姓名：金洁 排名：1 职称：教授,主任医师 行政职务：血液科主任 工作单位：浙江大学医学院附属第一医院 对本项目的贡献：负责本项目总体设计、实施与推广应用，负责申请相关资助项目、总结相关研究成果。在国内外重大会议上多次交流研究成果，多次牵头举办各种 AML 学术会议，在省内外推广 AML 临床诊疗的相关成果和经验，提高 AML 患者的治疗水平。对本项目 4 个创新点均作出了重要贡献。获得与本项目相关的浙江省科技进步奖 1 项，是知识产权 1 的主要完成人，是代表论文 1-4、6-19 的通讯作者。培养博士研究生 15 名，硕士研究生 15 名。主持了与本项目相关的 3 项国家级项目基金，1 项卫生部重大项目，1 项省部级项目。 姓名：王敬翰 排名：2 职称：副主任医师
---------	---

	行政职务：无 工作单位：浙江大学医学院附属第一医院 对本项目的贡献：共同参与项目的设计、实施和推广应用。在统计学模型的使用和提出过程中给予了建设性的意见。是代表论文 8、9、11、15、16、18 的第一/共同第一作者，对创新点 3 具有重要贡献。主持项目相关国家自然科学基金 1 项。 姓名：那仁满都拉 排名：3 职称：教授 行政职务：公共卫生学院院长助理 工作单位：浙江大学 对本项目的贡献：主要参与了本项目中大量基础科研工作，尤其是急性早幼粒细胞白血病相关药物的药理学研究。是知识产权 1、2 的主要完成人，是代表论文 5、20 的通讯作者，对创新点 4 具有重要贡献。项目期间，培养博士研究生 5 名，硕士研究生 7 名，主持了本项目相关的 3 项国家自然科学基金、4 项省部级课题基金。 姓名：娄引军 排名：4 职称：副主任医师 行政职务：无 工作单位：浙江大学医学院附属第一医院 对本项目的贡献：共同参与项目的设计和实施。对临床试验的设计提出了重要的意见，收集了大量的临床数据。是代表论文 6、7、12、19 的第一作者。对创新点 4 作出了重要贡献。 姓名：周一乐 排名：5 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：浙江大学医学院附属第一医院 对本项目的贡献：主要参与了本项目中大量基础科研工作及临床数据收集工作。是代表论文 14 的第一作者。对创新点 2、3 作出了重要贡献。 姓名：李晨莹 排名：6 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：浙江大学医学院附属第一医院 对本项目的贡献：主要参与了本项目中大量基础科研工作。是代表论文 13 的共同第一作者，发表在 Cell 杂志上。对创新点 2、3 作出了重要贡献。 姓名：李霞 排名：7 职称：主治医师
--	---

	行政职务：无 工作单位：浙江大学医学院附属第一医院 对本项目的贡献：主要参与了本项目中大量基础科研工作。是代表论文 18 的第一作者。对创新点 3 作出了重要贡献。 姓名：俞文娟 排名：8 职称：主任医师 行政职务：血液科副主任 工作单位：浙江大学医学院附属第一医院 对本项目的贡献：在本项目的基础实验研究、临床患者数据收集和分析中做出了重要贡献。是代表论文 3 的第一作者，是数篇其他代表论文的共同作者，对创新点 1、3 作出了重要贡献。 姓名：佟红艳 排名：9 职称：主任医师 行政职务：血液科副主任 工作单位：浙江大学医学院附属第一医院 对本项目的贡献：主要负责项目的设计、实施和推广应用，对 HAA 方案的应用和推广以及白血病精准诊治体系的建立和应用起了重要作用。是数篇代表论文的共同作者，对创新点 1、3 作出了重要贡献。 姓名：孟海涛 排名：10 职称：主任医师 行政职务：血液科副主任 工作单位：浙江大学医学院附属第一医院 对本项目的贡献：对本项目的临床试验的设计、实施和成果分析总结中起到了重要作用，尤其是对实验结果的统计学分析提出了重要的意见。是数篇代表论文的共同作者，对创新点 1、3 作出了重要贡献。 姓名：王华锋 排名：11 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：浙江大学医学院附属第一医院 对本项目的贡献：参与完成项目的临床试验的设计、实施以及部分基础科研工作。是数篇代表论文的共同作者，对创新点 1、3 作出了重要贡献。 姓名：毛莉萍 排名：12 职称：副主任医师 行政职务：无 工作单位：浙江大学医学院附属第一医院
--	---

	对本项目的贡献：主要负责项目的临床试验的设计和实施，对 HAA 方案的应用和推广以及白血病精准诊治体系的建立和应用起了重要作用。是数篇代表论文的共同作者，对创新点 1、3 作出了重要贡献。 姓名：杨敏 排名：13 职称：副主任医师 行政职务：无 工作单位：浙江大学医学院附属第一医院 对本项目的贡献：主要负责项目的临床试验的设计和实施，对 HAA 方案的应用和推广以及白血病精准诊治体系的建立和应用起了重要作用。是数篇代表论文的共同作者，对创新点 1、3 作出了重要贡献。 姓名：韦菊英 排名：14 职称：副主任医师 行政职务：无 工作单位：浙江大学医学院附属第一医院 对本项目的贡献：主要负责项目的临床试验的设计和实施，对 HAA 方案的应用和推广以及白血病精准诊治体系的建立和应用起了重要作用。是数篇代表论文的共同作者，对创新点 1、3 作出了重要贡献。 姓名：麦文渊 排名：15 职称：主任医师 行政职务：无 工作单位：浙江大学医学院附属第一医院 对本项目的贡献：主要负责项目的临床试验的设计和实施，对 HAA 方案的应用和推广以及白血病精准诊治体系的建立和应用起了重要作用。是数篇代表论文的共同作者，对创新点 1、3 作出了重要贡献。
主要完成单位情况	单位名称：浙江大学医学院附属第一医院 排名：1 对本项目的贡献：提供了本项目开展临床工作和基础科研工作的平台与场所，保证各项研究的正常开展，提供了重要的硬件设施和技术支持，组织本项目的科研团队与院内外相关领域团队的协作，支持项目组成员在国内外专业领域会议上进行研究成果的交流，探讨科研结果的总结及报奖工作，在物力、人力、财力上给与充分支持。积极辅助本项目团队开展各类 AML 的会议和国家级继续教育学习班，支持临床试验的顺利实施，并为项目研究成果的应用推广做出了重要贡献。 单位名称：浙江大学 排名：2 对本项目的贡献：提供了本项目部分基础科研工作的平台与场所，保证相关研究的正常开展，提供了研究相关硬件设施和技术支持。支持项目内容，支持相关的原创性探索工作，支持项目组成员在国内外学术会议上进行研究成果的交流，为科研成

	果的产出与项目的顺利推进做出了重要贡献。
--	----------------------