

	2020
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	遗传性痉挛性截瘫分子诊断规范流程的制定及应用
推荐单位	推荐单位：中南大学 推荐意见： 中南大学湘雅医院沈璐教授课题组以遗传性痉挛性截瘫（HSP）为研究对象，建立了国内样本量最大的 HSP 家系资料库和外周血 DNA 库，利用已建立的完善的 HSP 基因诊断平台，制定了适合中国汉族人群的“遗传性痉挛性截瘫分子诊断规范流程”。该课题组自行研发设计的“高通量 HSP 基因诊断 GoldenGate 微珠芯片”获国家发明专利；采用“毛细管电泳结合靶向测序技术”进行 SPG1- SPG75 等 52 个 HSP 亚型及 121 种可致痉挛性截瘫表型的其他遗传病如脊髓小脑性共济失调、肾上腺脑白质营养不良等的致病基因检测，该技术先后应用于北京、上海、广东、浙江、福建、湖南、河南、广西、海南、贵州等 12 省市的 800 余例 HSP 患者的分子诊断，极大地解决了临床上 HSP 诊断和分型困难的难题，具有重大的临床指导意义及社会学价值，取得了一定的经济效益。该项目的研究成果已得到国内外同行的一致认可，发表期刊论文 20 篇，其中 SCI 论文 13 篇，单篇最高 IF 值 7.419，总被引次数 195 次，总他引次数 145 次，其中单篇最高他引次数 15 次，被 Acta Neuropathology、Brain 等神经病学国际权威杂志给予了充分肯定，达到国际先进水平。经审阅，项目推荐材料真实有效，推荐书相关栏目符合填写要求，经公示，目前无异议。根据中华医学会相关要求，特推荐申报医学科学技术奖。
项目简介	遗传性痉挛性截瘫（HSP）是罕见的神经系统遗传病，以缓慢进展的双下肢肌张力增高和肌无力为主要特征。其临床表型复杂、致残致愚率高。目前已确定至少 86 个 HSP 疾病基因位点，77 个被克隆，HSP 与遗传性脊髓小脑性共济失调、脑白质营养不良等均存在临床及遗传重叠。探索其发病机制、建立 HSP 基因诊断及分子分型平台是目前临床亟待解决的重要问题。项目组自 1996 年以来取得以下成果： 一、建立了国内最大的 HSP 家系资料库和外周血 DNA 库，建立了中国汉族人群 HSP 基因诊断平台并率先制定其基因诊断流程，系统总结了中国 HSP 各亚型的临床特点。自 1996 年迄今为止已收集来自全国 12 个省市、自治区的 200 余个 HSP 家系 500 余例 HSP 患者临床资料及 DNA 样本。率先在国内采用 MLPA 结合 PCR 测序技术进行 HSP 家系规模化的基因筛查，明确了中国汉族人群 ADHSP、ARHSP 及散发 HSP 各基因型突变频率及临床特点。率先提出规范化的 HSP 分子诊断流程并在全中国推广，优化了 HSP 患者的基因检测程序，提高了突变检测率，节约了检测成本，得到国内同行的高度认可。 二、自主设计研发了国内首张 HSP 基因诊断芯片—“高通量 HSP 基因诊断 GoldenGate 微珠芯片”，获国家发明专利（专利号：ZL201110265653.9）；利用“毛细管电泳结合靶向测序技术”对遗传性痉挛性截瘫相关疾病进行基因诊断和分子分型并在全中国广泛应用。2011 年，项目组选取 14 个 HSP 疾病基因上的 96 个常见突变位点设计首张 HSP 基因诊断快速筛查芯片并在临床应用。2014 年本团队采用“毛细管电泳结合靶向测序技术”对遗传性痉挛性截瘫相关疾病进行基因诊断和分子分型。该技术可同时进行 SPG1- 75 等 52 个 HSP 亚型及 121 种可致痉挛性截瘫表型的其他遗传病如脊髓小脑性共济失调、肾上腺脑白质营养不良等的致

	病基因检测。本课题组使用该技术确诊 SPG11 亚型 14 例、SPG4 亚型 11 例、SPG15 亚型 1 例、SPG35 亚型 2 例、SPG7 亚型 6 例、SPG3 亚型 3 例、SPG8 亚型 3 例、SPG33 亚型 1 例、SPG6 亚型 3 例、SPG72 亚型 1 例、SPG5 亚型 1 例、SPG17 亚型 1 例。自 2014 年底自 2016 年 12 月，课题组制定的 HSP 规范化分子诊断流程先后应用于上海交通大学附属瑞金医院、浙江大学附属第二医院、广东省人民医院、福建省立医院、郑州大学第一附属医院、湘雅二医院、三医院等全国 46 家医院，为来自全国的多例具有痉挛性截瘫表型的患者进行基因诊断，具有重大的临床指导意义及社会学价值。 三、本项目成果已得到国内外同行的一致认可，共发表论文 20 篇，研究成果在 Arch Neurology、Clin Genet、J Neuro Sci 等国际期刊上发表 SCI 论文 13 篇，中文期刊 7 篇；总 IF 值 33.54，最高 IF 值 7.419；总被引次数 195 次，总他引次数 145 次，其中单篇最高他引次数 15 次，他引最高影响因子 13.217；获国家发明专利一项。
--	---

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	ZL201110265653.9	2013-01-02	一种遗传性痉挛性截瘫基因诊断芯片	沈璐、罗莹莹、杜鹃

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	SPG35 contributes to the second common subtype of ARHSP in China: frequency analysis and functional characterization of FA2H gene mutations	Clin Genet	2015;87(1):85-9.	3.326	沈璐	3	3	否
2	Mutation and clinical characteristics of autosomal dominant hereditary spastic in China	Neurodegener Dis	2014;14(4):176-83.	2.842	沈璐	3	3	否
3	C9orf72 hexanucleotide repeat expansion analysis in	J Neurosci	2014,15:347(1-2):104-	2.295	沈璐	1	1	否

	Chinese spastic paraplegia patients		6					
4	A diagnostic gene chip for hereditary spastic paraplegias	Brain Res Bull	2013;97:112-8.	3.033	沈璐	2	8	否
5	Exome sequencing released a case of X-linked adrenoleukodystrophy mimicking recessive hereditary spastic paraplegia	Eur J Med Genet	2013,56(7):375-8	2.137	沈璐	4	4	否
6	Expansion of the phenotypic spectrum of SPG6 caused by mutation in NIPA1	Clin Neurol Neurosurg	2011,113(6):480-2.	1.381	沈璐	9	10	否
7	Six cases of SCA3/MJD patients that mimic hereditary spastic paraplegia in clinic	J Neurol Sci	2009,15:285(1-2):121-4.	2.295	沈璐	14	15	否
8	Receptor expression-enhancing protein 1 gene (SPG31) mutations are rare in Chinese Han patients with hereditary spastic paraplegia	Chin Med J (Engl)	2009,5:122(17):2064-6.	1.064	唐北沙	3	3	否
9	Novel mutations of the SPG11 gene in hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum.	J Neurol Sci.	200815:275(1-2):92-9.	2.295	唐北沙	17	20	否
10	A novel candidate locus on	Chin Med J (Engl).	2008,5:121(5):	1.064	唐北沙	10	12	否

	chromosome 11p14.1-p11.2 for autosomal dominant hereditary spastic paraplegia		430-4					
11	Three novel mutations of the spastin gene in Chinese patients with hereditary spastic paraplegia	Arch Neurol	2004 Jan;61(1):49-55	7.419	唐北沙	17	25	否
12	Clinical features of hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum: Report of five cases	Chin Med J (Engl)	Chin Med J (Engl)	1.064	唐北沙	7	14	否
13	遗传性痉挛性截瘫 11 型基因突变分析	中华神经科杂志	2010, 43(7): 499~504	0	沈璐	0	1	是
14	遗传性痉挛性截瘫 分子诊断流程	中华神经科杂志	2009, 9, 42(9): 631-634	0	唐北沙	0	5	否
15	遗传性痉挛性截瘫 一家系的临床特点与 spastin 基因突变分析	中华神经科杂志	2005, 38(1): 38~41	0	唐北沙	0	6	否
16	遗传性痉挛性截瘫 伴胼胝体发育不良 maspardin 基因突变分析	医学临床研究	2005, 22(6): 721~723.	0	唐北沙	0	1	否
17	遗传性痉挛性截瘫 伴胼胝体发育不良 六例的临床特征与 maspardin 基因突变分析	中华神经科杂志	2005, 38(8): 521~522.	0	唐北沙	0	4	否
18	遗传性痉挛性截瘫 atlastin 基因突变分析	临床神经病学杂志	2005, 18(5): 330~331.	0	唐北沙	0	4	否

19	遗传性痉挛性截瘫 spastin、atlastin 和 paraplegin 基因突变分析	中华神经科杂志	2005, 38(11): 683~685	0	唐北沙	0	3	否
20	SPG46 and SPG56 are rare causes of hereditary spastic paraplegia in China	Journal of Neurology	2016, 263 (10): 2136—213	3.32	杜鹃	2	3	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	姓名：沈璐 排名：1 职称：教授,教授 行政职务：科室主任 工作单位：中南大学湘雅医院 对本项目的贡献：作为课题申请人，全面负责项目总体设计、组织课题实施，负责对临床和实验技术作全面指导，主持实施关键技术的攻关。是各创新点的主要贡献者；参与指导中国汉族人群 HSP 资料库的建立，指导中国汉族人群遗传性痉挛性截瘫诊断流程的制定，参与新的 HSP 致病基因的定位；为“高通量 HSP 基因诊断 GoldenGate 微珠芯片”的设计者，参与推动“毛细管电泳结合靶向测序技术”在全国的推广应用，每年投入该项研究的工作量占其总工作量的 70% 以上，为代 表 性 论 文 4-1-7，4-13 的通讯作者，参与完成代表性论文 4-8-12,4-14-20。 姓名：杜鹃 排名：2 职称：主治医师,主治医师 行政职务：无 工作单位：中南大学湘雅医院 对本项目的贡献：全程参与本项目的科研设计、组织管理、研究工作及项目总结验收，是本课题组的主要研究成员之一；参与中国汉族人群 HSP 资料库的建立，参与中国汉族人群遗传性痉挛性截瘫诊断流程的制定，参与新的 HSP 致病基因的定位；参与设计“高通量 HSP 基因诊断 GoldenGate 微珠芯片”；参与推动“毛细管电泳结合靶向测序技术”在全国的推广应用；投入该项研究的工作量占其总工作量的 60% 以上。 姓名：唐北沙 排名：3 职称：教授,教授 行政职务：无 工作单位：中南大学湘雅医院 对本项目的贡献：全程参与本项目的科研设计、组织管理、研究工作及项目总结验收，是本课题组的主要研究成员之一；参与指导中国汉族人群 HSP 资料库的建立，参与指导中国汉族人群遗传性痉挛性截瘫诊断流程的制定，指导新的 HSP 致病基因的定位；参与设计“高通量 HSP 基因诊断 GoldenGate? 微珠芯片”，参与
---------	--

	推动“毛细管电泳结合靶向测序技术”在全国的推广应用；投入该项研究的工作量占其总工作量的60%以上。 姓名：王俊岭 排名：4 职称：副主任医师,副主任医师 行政职务：神经内科副主任 工作单位：中南大学湘雅医院 对本项目的贡献：全程参与本项目的科研设计、组织管理、研究工作及项目总结验收，是本课题组的主要研究人员之一；参与中国汉族人群 HSP 资料库的建立，参与中国汉族人群遗传性痉挛性截瘫诊断流程的制定，参与设计“高通量 HSP 基因诊断 GoldenGate 微珠芯片”；参与推动“毛细管电泳结合靶向测序技术”在全国的推广应用；投入该项研究的工作量占其总工作量的60%以上。 姓名：廖鑫鑫 排名：5 职称：助理研究员,助理研究员 行政职务：无 工作单位：中南大学湘雅医院 对本项目的贡献：参与中国汉族人群 HSP 资料库的建立，参与指导中国汉族人群遗传性痉挛性截瘫诊断流程的制定，指导新的 HSP 致病基因的定位；参与设计“高通量 HSP 基因诊断 GoldenGate 微珠芯片”，参与推动“毛细管电泳结合靶向测序技术”在全国的推广应用；投入该项研究的工作量占其总工作量的60%以上。 姓名：严新翔 排名：6 职称：教授,教授 行政职务：无 工作单位：中南大学湘雅医院 对本项目的贡献：参与中国汉族人群 HSP 资料库的建立，参与中国汉族人群遗传性痉挛性截瘫诊断流程的制定；投入该项研究的工作量占其总工作量的60%以上。
主要完成单位情况	单位名称：中南大学湘雅医院 排名：1 对本项目的贡献：对本项目的贡献：作为该项目独立完成单位，为本项目的技术创新提供了完善科研及临床平台，选派相关人员外出学习培训，参加学术交流，积极支持项目组的各项研究活动，并投入配套基金支持本项目技术的创新和推广，为该项目顺利进展提供保障；依托本单位，该项目获得了多项国家自然科学基金及省级基金项目支持，共发表论文20篇，获得国家发明专利一项；推动研究成果在湖南、贵州、上海、河南等全国多省市应用，一改过去对 HSP 各亚型致病基因逐一进行突变筛查犹如大海捞针的局面，极大的节约了人力、物力、财力。其他各级医院一直认为，该流程的制定解决了临床上遗传性痉挛性截瘫诊断和分型困难的问题，具有重大的临床指导意义及经济学价值，同时对患者进行遗传学干预提供了理论基础。