

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	胚胎植入前遗传学检测新技术体系的建立及应用推广
推荐单位	推荐单位：湖南省医学会 推荐意见： 项目组面向国家和人民生育健康的重大需求，对传统的 PGT 技术进行了一系列改进与优化，在提升囊胚滋养层活检技术的基础上，建立了囊胚活检、全染色体筛查和囊胚冷冻与冻胚移植相结合的 PGT 新技术体系，首次将下一代测序（NGS）应用于染色体非整倍体和染色体拷贝数变异检测（PGT-A），并将 PGT-A 的灵敏度从 10Mb 提高到 1Mb；研发胚胎植入前染色体结构重排检测（PGT-SR）新技术平台，成功应用于相互易位、罗氏易位和倒位等染色体结构重排的 PGT，发明 MicroSeq 技术，突破了以往检测技术不能区分染色体完全正常与携带者胚胎的技术瓶颈；针对单基因病的 PGT（PGT-M），自主研发基于 NGS 平台的靶基因单体型分析新方法，有效弥补了细胞扩增导致的等位基因脱扣现象，显著提高了效率和准确性，建立了 827 个基因位点的个体化 PGT-M 检测方案。 本项目科研成果获发明专利 6 项，参编行业指南与共识 3 项；研制体外诊断试剂国家标准品 1 项；13 篇代表性论文他引 200 余次。相关的专利转化成为临床检测应用的主流产品，已广泛应用于国内有 PGD 资质的多家医院；项目组累计完成 PGT-A/PGT-SR 检测 62010 人次，检测胚胎 221837 枚；累计完成 PGT-M 检测 4256 人次，检测胚胎 18845 枚。 本项目科研成果有助于推动国内 PGT 领域的发展，对于提高正常妊娠率、降低流产率和避免出生缺陷具有重要意义。推荐参评 2021 年中华医学科技奖。
项目简介	生殖健康和遗传性出生缺陷防控是建设健康中国的重要内容，胚胎植入前遗传学检测（PGT）是其中的关键技术平台之一。然而，早期的 PGT 技术胚胎活检创伤大、操作复杂、检测灵敏度低、应用范畴窄、临床妊娠结局不理想，不利于临床上常规应用及推广。针对这些缺点，2010 年以来，项目组从优化胚胎活检及全基因组扩增技术出发，对 PGT 的全部应用场景，即染色体非整倍体筛查（PGT-A）、染色体结构重排（PGT-SR）、单基因病（PGT-M）进行了系统性的研发，建立了全新的 PGT 技术体系，推动了 PGT 领域的技术革新，并推广到全国 40 余家有 PGT 资质的医疗单位，产生了良好的社会效益与经济效益。 （一）主要技术创新点： （1）在国内率先开展囊胚滋养层活检技术并对其进行了系列探索和优化，报道了活检滋养层细胞数对临床结局的重要性，被中华医学会 PGT 实验室技术指南引用。国际上首次证实囊胚重活检可获得良好 PGT 检测结果及临床结局，提高了囊胚利用率，降低了无可移植胚胎周期率，被 Hum Reprod 和 Fertil Steril 引用。 （2）建立了囊胚活检、非整倍体筛查与染色体拷贝数变异、囊胚冷冻与冻胚移植相结合的 PGT-A 的新技术体系，在国际上率先将下一代测序（NGS）应用于 PGT-A 并诞生全球首批健康婴儿，相应技术指标写入我国 PGT 的指南与共识。将染色体非整倍体和染色体拷贝数变异检测的灵敏度从大于 10Mb 提高到大于 1Mb，拓展了 PGT-

	A适应证。 (3) 自主研发了 PGT-SR 新技术平台，通过大样本的相互易位携带者与罗氏易位携带者病例，国际首次证实基于 NGS 的新技术检测范围和灵敏度均优于传统技术。发明 MicroSeq 技术，突破了以往检测技术不能区分染色体完全正常与携带者胚胎的技术瓶颈，阻断了后代出现类似的生育问题。 (4) 针对 PGT-M，自主研发了基于 NGS 平台的靶基因单体型分析新方法，使预实验平均时间从原来的 60 天减短到 20 天左右，将 PGT-M 方案的胚胎诊断率提高至 99.67%，建立了 827 个基因位点的 PGT-M 检测方案，目前为止检测结果与产前诊断结果符合率为 100%。诞生国内首例“无癌宝宝”和湖南首例 β 地贫+HLA 配型成功试管婴儿。 (二) 临床应用与推广： 本项目紧紧围绕人类胚胎植入前遗传学检测关键技术，相关的国产专利成为国内主流产品，在 40 余家医院推广。获发明专利 6 项，参编行业指南与共识 3 项，研制体外诊断试剂国家标准品 1 项，13 篇代表性论文他引 200 余次，国内外重大会议发言 50 余次，开办学习班培训医务人员超 300 名。项目组内累计完成 PGT-A/PGT-SR 检测 62010 人次，检测胚胎 221837 枚，累计完成 PGT-M 检测 4256 人次，检测胚胎 18845 枚。
--	--

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	ZL201710008083.2	2020-04-07	微量细胞水平鉴别单原核胚胎类型的方法和系统	林戈，卢光琇，谢平原，熊波
2	中国发明专利	中国	ZL201180071288.6	2016-06-29	确定单细胞染色体非整倍性的方法和系统	殷旭阳、张春雷、邱咏、陈盛培、蒋慧、王俊、汪建
3	中国发明专利	中国	ZL201110316066.8	2016-04-20	微量核酸样本的文库制备方法及其应用	殷旭阳、张春雷、蒋慧、张秀清
4	中国发明专利	中国	ZL201280067240.2	2018-05-29	确定样本基因组中是否存在拷贝数变异的方法、系统和计算机可读介质	殷旭阳、张春雷、陈盛培、张春生、潘小瑜、蒋慧、张秀清
5	中国发明专利	中国	ZL201510527239.9	2019-	一种相互易位染色体断点的分析方法	胡亮，谭跃球，冯涛，

				02-15		杨凯，程德华，李自立，何文斌，林戈，卢光琇
6	中国发明专利	中国	ZL201910704520.3	2021-05-14	杜氏肌营养不良基因缺陷的检测方法、引物组合物及试剂盒	杜娟、胡晓、费嘉、张癸荣、戴婧、伍昌胜、林戈、乔国枝、卢光琇

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	Number of biopsied trophectoderm cells is likely to affect the implantation potential of blastocysts with poor trophectoderm quality	Fertil Steril	2016; 105(5):1222-1227	6.312	林戈	23	23	否
2	Obstetric and neonatal outcomes in blastocyst-stage biopsy with frozen embryo transfer and cleavage-stage biopsy with fresh embryo transfer after preimplantation genetic diagnosis/screening	Fertil Steril	2016; 106(1):105-112.e4.	6.312	林戈	14	14	否
3	Identification of biparental and diploid blastocysts from	Fertil Steril.	2018; 110(3):545-554.	6.312	林戈	5	5	否

	monopronuclear zygotes with the use of a single-nucleotide polymorphism array.							
4	Clinical outcomes in carriers of complex chromosomal rearrangements: a retrospective analysis of comprehensive chromosome screening results in seven cases.	Fertil Steril.	2018; 109(3):486-492.	6.31 2	林戈	2	2	否
5	Inner cell mass incarceration in 8-shaped blastocysts does not increase monozygotic twinning in preimplantation genetic diagnosis and screening patients	Plos One	2018; 13(1):e0190776.	2.74	林戈	4	4	否
6	Expanded carrier screening and preimplantation genetic diagnosis in a couple who delivered a baby affected with congenital factor VII deficiency	BMC Med Genet.	2018; 19(1):15-21.	1.58 5	杜娟	1	1	否
7	Clinical outcome of preimplantation genetic diagnosis and screening using next generation sequencing.	Gigascience	2014; 3(30):1-9.	5.99 3	林戈， 杜玉涛	42	42	否

8	Single-nucleotide polymorphism microarray-based preimplantation genetic diagnosis is likely to improve the clinical outcome for translocation carriers	Hum Reproduction	2013; 28(9): 2581-2592.	5.733	林戈， 卢光琇	39	39	否
9	Reciprocal Translocation Carrier Diagnosis in Preimplantation Human Embryos	EBioMedicine	2016; 5(14): 139-147	5.736	林戈	14	14	否
10	Massively Parallel Sequencing for Chromosomal Abnormality Testing in Trophectoderm Cells of Human Blastocysts.	BIOLOGY OF REPRODUCTION	2013; 88(3): 69.	3.322	王威， 林戈， 张秀清	59	59	否
11	Prevalence and authenticity of de-novo segmental aneuploidy(> 16 Mb) in human blastocysts as detected by next-generation sequencing.	Reprod Biomed Online	2018; 37(5): 511-520.	3.218	林戈	6	6	否
12	Risk evaluation and preimplantation genetic diagnosis in an infertile man with an unbalanced translocation t(10;15) resulting in a healthy baby.	J Assist Reprod Genet.	2012; 29(11):1299-1304.	2.829	谭跃球	1	1	否
13	二代测序技术在植入前遗传学诊断中的应	中国实用妇科与产科杂	2016; 3(32):	0	林戈	0	0	否

	用	志	6					
--	---	---	---	--	--	--	--	--

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	姓名：林戈 排名：1 职称：研究员 行政职务：院长 工作单位：中信湘雅生殖与遗传专科医院有限公司 对本项目的贡献：项目总负责人，领导项目设计和实施，及项目总结和论文写作等工作，全部创新点的主要贡献者。13 篇（13/16）代表性论文的通讯作者。带领项目组团队进行了“主要科学发现、技术发明或科技创新”第一、二、三、四项技术的研发、推广应用。在行业内顶尖会议，如，欧洲人类生殖和胚胎学协会年会、美国生殖医学学会年会、中华医学会生殖医学分会等进行相关内容的报告二十余次。在他的领导下，项目组技术得以研发并在 40 余家医院推广，帮助 6 万多对夫妇完成了 PGT 助孕检测，带领项目组团队获得 2017 湖南省创新奖。见附件 7.1-5、6，7.2，7.3，7.4-1 至 13，7.8-2 至 3，7.9，7.10-6。 姓名：卢光琇 排名：2 职称：教授,主任医师 行政职务：董事长 工作单位：湖南光琇高新生命科技有限公司 对本项目的贡献：本项目的发起人，承担项目的总体设计规划和实施，负责人员配置，协调。30 年来，项目主要完成单位中信湘雅生殖与遗传专科医院、湖南光琇高兴生命科技有限公司在她的引领下，不忘初心，以帮助每一个家庭出生健康宝宝为目标，通过 PGT 技术的研发与应用，实现我国优生事业奠基者卢惠霖教授的梦想。协助课题第一完成人对“主要科学发现、技术发明或科技创新”第一、二、三、四项作重要贡献，见附件 7.1-1、5、6，7.4-1 至 12，7.8-1 至 4，7.9，7.10-6。 姓名：胡亮 排名：3 职称：副教授 行政职务：科研部主任 工作单位：中信湘雅生殖与遗传专科医院有限公司 对本项目的贡献：团队核心成员之一，全部创新点实施和推广的重要参与者。7 篇代表性论文的合著者。对“主要科学发现、技术发明或科技创新”第二、三项作重要贡献，是 PGT-SR 关键技术，Micro-seq 技术专利主要发明人和文献的通讯作者。PGT 研发与临床转化衔接的研发部门负责人。对项目研发推进作出主要贡献。见附件 7.1-5、7.4-3、4、9、11、13，7.9。 姓名：谭跃球 排名：4 职称：研究员 行政职务：遗传中心主任
---------	---

	工作单位：中信湘雅生殖与遗传专科医院有限公司 对本项目的贡献：团队核心成员之一，全部创新点实施和推广的重要参与者。所有 PGT 技术在项目第一完成单位实施检测的技术负责人。13 篇主要论文的合著者，创新点 2 关键论文通讯作者。对“主要科学发现、技术发明或科技创新”第二、三项作重要贡献，见 附件 7.1-5，7.4-1、2，7.4-4 至 9，7.4-11 至 13，3，7.9，7.10-6。 姓名：龚斐 排名：5 职称：副主任医师 行政职务：生殖中心主任 工作单位：中信湘雅生殖与遗传专科医院有限公司 对本项目的贡献：团队核心成员之一，全部创新点实施和推广的重要参与者。14 篇代表性论文的合著者。对“主要科学发现、技术发明或科技创新”第一、二、三、四项作出重要贡献。是项目组 PGT 在辅助生殖技术临床应用的部门负责人。对项目的实施应用作出主要贡献。见附件 7.4-1 至 9、7.4-11 至 13、7.9。 姓名：费嘉 排名：6 职称：副主任药师 行政职务：总经理 工作单位：北京嘉宝仁和医疗科技有限公司 对本项目的贡献：项目在国内其他医疗单位推广应用的重要推动者。项目参与单位北京嘉宝仁和医疗科技有限公司的负责人，领导并推动了本项目在 40 多件医疗单位的推广应用、参与项目发明专利 1 项。见附件 7.1-6，7.2，7.3，7.10-9。 姓名：赵立见 排名：7 职称：副研究员 行政职务：副总裁 工作单位：深圳华大基因股份有限公司 对本项目的贡献：赵立见，主要负责胚胎植入前遗传学检测技术的临床应用和产业转化。推动胚胎植入前遗传学检测项目于 2014 年率先获得国家卫生计生委医政医管局许可于深圳临床医学检验实验室开展检测，对本项目在全国临床应用和行业发展做出突出贡献；管理项目参与单位的技术实施，对项目中的建立利用新一代测序技术用于胚胎全染色体分析技术中有重要贡献；项目中参与 1 篇代表性文章，见附件 7.4-10，7.10-11。 姓名：杜娟 排名：8 职称：研究员 行政职务：遗传中心副主任 工作单位：中信湘雅生殖与遗传专科医院有限公司 对本项目的贡献：团队核心成员之一，PGT-M 创新点实施和推广的重要参与者。多
--	--

	篇代表性论文的合著者。对“主要科学发现、技术发明或科技创新”第四项作重要贡献，是 PGT-M 关键技术的专利主要发明人和文献的通讯作者，对 PGT-M 项目研发和应用作出主要贡献。见附件 7.1-6，7.4-6，7.9。 姓名：罗克莉 排名：9 职称：主治医师 行政职务：PGT 生殖组组长 工作单位：中信湘雅生殖与遗传专科医院有限公司 对本项目的贡献：团队核心成员之一，全部创新点实施的重要参与者。9 篇代表性论文的合著者。对“主要科学发现、技术发明或科技创新”第二项作出重要贡献。是项目组 PGT 在辅助生殖临床应用的主要责任医生，对项目的应用作出重要贡献。见附件 7.4-1、2、4、6、7、8、9，7.9。 姓名：杜玉涛 排名：10 职称：研究员 行政职务：- 工作单位：深圳华大基因股份有限公司 对本项目的贡献：项目主要完成人，参与主导研发大规模测序的植入前筛查（PGS）技术，与团队共同将大规模平行测序技术引进到胚胎植入前遗传学诊断与筛查中。标志着人类开展积极性优生从胚胎植入前遗传学诊断（PGD）进入了胚胎植入前遗传学筛查（PGS）的新时代，对于研究植入前胚胎的遗传学变化规律，具有重要的科学意义。在本项目中作为通讯作者与第一完成人参与发表一篇代表性文章。见附件 7.2，7.4-7。 姓名：谢平原 排名：11 职称：讲师 行政职务：无 工作单位：湖南光琇高新生命科技有限公司 对本项目的贡献：团队核心成员之一，7 篇代表性论文的合著者。对“主要科学发现、技术发明或科技创新”第二、三项作重要贡献，是植入前遗传学检测 PGT-A 和 PGT-SR 项目的临床实施和新技术研发的主要人员，相关专利的发明人，文献的撰写者。见附件 7.1-1，7.4-3、4、9、13，7.9。 姓名：张硕屏 排名：12 职称：助理研究员 行政职务：胚胎实验室组长 工作单位：中信湘雅生殖与遗传专科医院有限公司 对本项目的贡献：团队核心成员之一，9 篇代表性论文的合著者。对“主要科学发现、技术发明或科技创新”第一项作重要贡献，是囊胚活检关键技术的实践者，关键文献的主要作者。为 PGT 技术顺利开展提供了胚胎实验室检测指标，为项目启动作出
--	---

	重要贡献。见附件 7.4-1 至 3, 7.4-5、7、8、10、13, 7.9。 姓名：蒋慧 排名：13 职称：研究员 行政职务：首席运营官 工作单位：深圳华大智造科技股份有限公司 对本项目的贡献：项目参与者，主要完成胚胎植入前遗传学筛查与诊断检测技术攻关与临床应用研究工作，开发通过高通量测序技术应用于胚胎植入前遗传学筛查的实验流程、分析流程和解读流程，为高通量测序技术在胚胎植入前遗传学检测的临床应用上提供了有效实用的新方法。参与项目 2 篇论文、3 项专利的完成。附件 7.1-2、3、4, 7.4-7、10。 姓名：程德华 排名：14 职称：其他 行政职务：技术组长 工作单位：中信湘雅生殖与遗传专科医院有限公司 对本项目的贡献：参与 MicroSeq 技术开发前期实验实施及临床推广应用实施，MicroSeq 病例相关数据收集汇总整理及参与文章总结发表，6 篇论文的合著者，1 项专利的发明人之一。附件 7.1-5, 7.4-1、8、9、10、12。 姓名：顾亦凡 排名：15 职称：副研究员 行政职务：胚胎实验室组长 工作单位：中信湘雅生殖与遗传专科医院 对本项目的贡献：参与了胚胎操作和技术改进工作以及 PGT 技术开发前期实验室与临床应用的衔接，促进了项目在临床推广应用实施，是 4 篇论文的合著者。附件 7.4-1、3、5、7, 7.8-4。
主要完成单位情况	单位名称：中信湘雅生殖与遗传专科医院有限公司 排名：1 对本项目的贡献：医院作为出类拔萃的生殖与遗传三级专科医院，凭借在患者中良好的口碑、优秀的学术氛围、深厚的技术力量，为项目持续发展、人才培养、推广应用创造了前提条件。人类优生事业的发展是医院的追求，为此几代人付出了艰苦的努力，该项目立足优生技术的前沿进展，是医院全力以赴贡献力量的方向。为了加快科研成果的转化及进一步的临床应用，医院致力于立足湖南，辐射中西部，带动了生殖医学和基因检测技术的发展。作为该技术项目的主要完成单位，医院围绕基因测序开展优生工程，从遗传病咨询及诊断、孕前基因检测新技术和新体系的建立两大领域展开攻关。牵头应用了一系列 PGT 新技术。建立了囊胚期活检技术，减少对胚胎的损伤，并增加了检测的可靠性。探索新一代测序技术用于胚胎的全染色体分析在临床的应用。在 2013 年诞生世界首批经全基因组测序的试管婴儿，并推广应用，显著降低流产和出生缺陷的风险。在此基础上，2015 年诞生中国首例“无

癌宝宝”。2016 年，牵头开发 MicroSeq 技术，可有效对平衡重排携带者进行生殖干预和风险评估，并进入广泛的临床应用阶段。研究成果先后在欧洲、北美等国际生殖年会进行口头发言，并在国内生殖相关学术年会上进行特邀报告和口头发言 50 余次，部分成果多次发表于生殖医学领域高影响力期刊。

单位名称：湖南光琇高新生命科技有限公司

排名：2

对本项目的贡献：湖南光琇高新生命科技有限公司为人类干细胞国家工程研究中心的实体运营企业，作为中信湘雅生殖与遗传医院一直以来紧密的合作伙伴，在该项目中牵头和参与了一系列孕前基因检测新技术的攻关，2011 年，建立了运用 SNP 技术进行植入前遗传学非整倍体检测的技术平台在此基础上研发了在微量细胞水平鉴别单原核胚胎类型的方法和系统，2012 年 NGS 技术在微量细胞水平进行染色体非整倍体检测的技术平台，进一步证实了该技术平台检测片段非整倍体的准确性，且通过技术改进和方法学优化，将国际上的检测分辨率提高至 1Mb，2016 年，参与开发了 MicroSeq 技术平台。研究成果先后在欧洲、北美等国际生殖年会进行口头发言，并在国内生殖相关学术年会上进行特邀报告和口头发言，部分成果多次发表于生殖医学领域高影响力期刊。

单位名称：北京嘉宝仁和医疗科技有限公司

排名：3

对本项目的贡献：公司全程参与并配合第一完成人和单位进行产品的研发和推广。在 PGT-M 检测项目中，采用目标区域深度捕获测序技术，创造性的采用基于 SNP 以及 STR 双重分子标记构建单体型进行连锁分析的方案，实现对胚胎植入前单基因遗传病的高效诊断。在 PGT-SR MicroSeq 检测项目中，主要针对易位携带者家系的断点分析和单体型构建连锁分析的方法学进行了研究优化，成功开发了断点识别算法和单体型构建算法，使 MicroSeq 技术可以实现快速且相对价廉地进行断点的精确定位，能有效的将染色体重排断点精细定位到基因或碱基水平，并结合断点附近连锁 SNP 单体型分析结果，分辨完全正常胚胎和染色体结构重排携带者的胚胎。在 PGT-A 检测项目中，针对不同的扩增方法进行了单细胞扩增体系的开发和优化，同时建立了不同测序平台的 PGT-A 胚胎染色体非整倍体检测体系。分别进行了 4M 和 1M 分辨率产品的开发，将分辨率由 4M 升级到 1M，可检测更小的片段异常，可以对常见微重复微缺失综合征进行分析。

单位名称：深圳华大基因股份有限公司

排名：4

对本项目的贡献：公司与项目主要完成单位在国际上率先使用高通量测序进行胚胎染色体异常检测，使用高通量测序技术对囊胚期滋养层细胞进行染色体非整倍体和不平衡重排筛查，验证了高通量测序技术在 PGT 方面的应用潜力。检测结果显示基于高通量并行测序的全基因组低覆盖度测序可以有效对囊胚期胚胎滋养层细胞中的染色体非整倍体和不平衡重排检出，检测结果与 SNP array 检测结果有良好的一致性，为这项技术应用于 PGT 提供了基础。并共同参与、发表了文章《使用高通量测序技术对囊胚期滋养层细胞检测染色体异常》。这项研究表明了高通量测序技术在 PGT 临床应用中的广泛前景。项目组内通过建立联合实验室共同推进人类医学基

	基因组科学研究、技术开发，加速医学基因组研究成果的市场化和产业化，促进医学基因组学的临床应用，全力实现“科研、技术、产业、教育”的全面发展，为人民健康保驾护航。
--	--