

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	出生缺陷诊断体系创新及其多组学应用研究
推荐单位	推荐单位：深圳市医学会 推荐意见： 深圳市人民医院戴勇等、罗湖区人民医院熊奕、暨南大学张弓和深圳华大生命科学研究院高雅等人合作完成的“出生缺陷诊断体系创新及其多组学应用研究”项目，综合应用多种组学技术，完善以出生缺陷遗传咨询、筛查和诊断为框架的出生缺陷筛查诊断体系，在多项国家及省市级基金的支持下，针对出生缺陷诊断体系创新及多组学应用研究，从遗传咨询到 NIPT、影像学等产前筛查，再到染色体核型分析等产前诊断体系进行出生缺陷诊断体系的创新，从基因组学、表观遗传学、转录组学、小分子 RNA、翻译组学、蛋白组学及蛋白修饰等多组学方法研究出生缺陷的发病机制，并取得了突破性进展。结合临床和科研利用多组学技术，分析出生缺陷的分子发生机制并筛选生物标志物，为后期出生缺陷筛查及诊断提供新的方法和依据。出生缺陷体系的创新及多组学研究为相关疾病的筛查与诊断提供了重要工具，并以此提出的多种预防出生缺陷的手段转化到临床相关疾病的实践中。提高出生缺陷检出率、降低侵入式产前诊断带来的风险性提供方法和依据，也为减少出生缺陷患儿出生，提高人口素质，促进家庭、社会和谐提供一份助力。本项目通过本项目发表论文 371 篇，总引用次数 6576 次，其中 SCI 收录 171 篇；其中代表性论文 20 篇，总影响因子 95.763，他引总次数 374 次。已授权国家发明专利 10 项；主编专著 5 部。培养硕士研究生、博士研究生近百名；培养博士后 9 名。晋升博士研究生导师 4 人、硕士生导师 2 人；主办国家级、省级等培训班 20 次，参会人数约 4000 人。我单位同意推荐该项目申报 2021 年中华医学科技奖医学科学技术奖。
项目简介	出生缺陷是导致早期流产、死胎、围产儿死亡、婴幼儿死亡和先天残疾的主要原因，严重危害儿童生存和生活质量，影响家庭幸福和谐，造成巨大社会经济负担。目前，出生缺陷治愈困难且耗费巨大，早期筛查诊断，预防出生缺陷胎儿的出生，是降低出生缺陷疾病最有效的方法。本项目主要创新点有： （一）出生缺陷筛查诊断创新 本项目针对出生缺陷疾病临床关键技术研究，完善以出生缺陷咨询、筛查和诊断为框架的出生缺陷筛查诊断体系。本项目采用三维探头对胎儿胛胝体发育不良等超声检查，形成胎儿颅脑智能成像系统 Smart planes 诊断和筛查胎儿颅脑畸形的具体方法学。实时 xPlane 成像可作为筛查胎儿主动脉弓异常、胎儿先天性心脏病的一种有效手段。经过多年的临床实践探索，本项目体系检出胎儿心脏畸形近千例，最早孕 13 周检出，绝大多数心脏畸形在中孕期检出，超声诊断胎儿心脏结构畸形的敏感性达到 84.8%，特异性为 96.6%，逐步接近国际先进水平。出生缺陷诊断是预防出生缺陷患儿出生的一项有效而可靠的措施，本体系完成外周血染色体核型分析约 1500 例，异常检出率约 0.4%，羊水染色体核型分析约 1100 例，异常检出率约 7%，脐带血染色体核型分析约 900 例，异常检出率约 7%，诊断符合率为 100%。通过增加分子遗传手段，拓展单基因病携带者筛查与诊断病种，开展 SMA，DMD 等基因测定。随着全面两孩的开放，高龄产妇的增加，唐氏综合征的总发生率今年明显上升，经过有效干预，2013-2019 年唐氏儿的活产率下降较为明显，从 2012 年的 3.843/万下降到 2019 年的 0.8065/万，下降了 79.01%。通过出生缺陷产前诊断，本市唐氏综合征出生前阻断率逐年上升，2018 年-2019 年唐氏综合征出生前阻断率高达 93.31%-94.10%。同时，本项目优化 Array CGH 检测亚显微 CNVs 的分析方法，获得出生缺陷疾病 CNVs 信息，结合临床数据逐步完善起本地 CNV 数据库，使本项目体系出生缺陷疾病筛查诊断技术步入全国先进行列。 （二）出生缺陷疾病多组学研究 本项目组利用高通量测序、质谱、

	Array CGH 等技术,从基因组学、转录组学、翻译组学、蛋白组学、小分子 RNAs 及单细胞测序等方面分析唐氏综合征 (DS)、Alport 综合征、石骨症等出生缺陷疾病的多组学研究并筛选标志物,为创建新的出生缺陷产前筛查提供依据。项目组还成功诱导分化成多潜能干细胞 (iPSCs) 模型,为体外研究出生缺陷发生机制、相应药物筛选打下基础。同时本项目还建立数据库 TranslatomeDB,为分析测序数据提供便利。结合新开发的 FANSe 算法,可以快速而准确地进行核酸序列分析,为以后开发新的出生缺陷检测技术提供了途径与方向。因此,出生缺陷多组学研究将为后期出生缺陷筛查及诊断、研发新的检测技术、提高出生缺陷检出率、降低侵入式产前诊断带来的风险性提供方法和依据,也为减少出生缺陷患儿出生,提高人口素质,促进家庭、社会和谐提供一份助力。本项目通过本项目发表论文 371 篇,总引用次数 6576 次,其中 SCI 收录 171 篇;其中代表性论文 20 篇,总影响因子 95.763,他引总次数 374 次。已授权国家发明专利 10 项;主编专著 5 部。培养硕士研究生、博士研究生近百名;培养博士后 9 名。晋升博士研究生导师 4 人、硕士生导师 2 人;主办国家级、省级等培训班 20 次,参会人数约 4000 人。
--	--

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	ZL201210555235.8	2014-09-17	唐氏综合征 21 号染色体 miRNA 差异表达图谱模型、构建方法及应用	徐勇,李武县,戴勇
2	中国发明专利	中国	ZL201710494480.5	1970-01-01	hsa_circRNA_103127 在唐氏综合征的诊断、治疗及预后中的应用	眭维国,戴勇,常燕,薛雯,欧明林
3	中国发明专利	中国	ZL201710494479.2	2020-12-15	hsa_circRNA_104907 在唐氏综合征的诊断、治疗及预后中的应用	眭维国,戴勇,常燕,薛雯,欧明林
4	中国发明专利	中国	ZL201510227710.2	2019-07-19	智力障碍疾病的致病基因模型及其构建方法及应用	戴勇,郭辉,眭维国,刘富华
5	中国发明专利	中国	ZL201310076679.8	2015-06-03	膜性肾病三甲基化状态的差异表达基因的分析方法及应用	眭维国,戴勇,何慧燕
6	中国发明专利	中国	ZL201310695466.3	2018-05-29	一种计算胎儿生长参数公式的系统	熊奕,邹耀贤,林穆清,董多,陈志杰
7	中国发明专利	中国	ZL201310367753.1	2017-06-13	一种三维超声成像方法及系统	邹耀贤,林穆清,陈志杰,熊奕,姚斌
8	中国发	中	ZL201310164454.8	2015-02-11	通过翻译暂停序列理	张弓,陈

	明专利	国			性重设计改善蛋白质可溶性表达的方法	伟, 熊盛, 金静洁
9	中国发明专利	中国	ZL201310164451.4	2013-08-21	表达量高和活性强的 CVN 突变体的编码序列及其应用	陈伟, 张弓, 熊盛, 金静洁
10	中国发明专利	中国	ZL201410452522.5	2017-04-12	完整获取组织内核糖体新生肽链复合物的方法	孙黎、张弓、王通、金静洁

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	TranslatomeDB: a comprehensive database and cloud-based analysis platform for translatome sequencing data	Nucleic Acids Research	2018, 46 (D1), D206-212	11.502	张弓	16	16	否
2	Noninvasive prenatal test for FGFR3-related skeletal dysplasia based on next-generation sequencing and plasma cell-free DNA: Test performance analysis and feasibility	Prenat Diagn	2018, 38 (11):821-828	2.425	高雅、孟元光、卢彦平	5	5	否

	exploration							
3	The role of ultrasonography in the diagnosis of anterior cruciate ligament injury: A systematic review and meta-analysis	European journal of sport science	2018, 18(4):579-86	2.781	徐金锋、李敏	8	9	否
4	Diagnostic performance of Multiple Sound Touch Elastography for differentiating benign and malignant thyroid nodules	Frontiers in pharmacology	2018;9:1359	4.225	董发进、徐金锋	3	3	否
5	Analysis of the Repertoire Features of TCR Beta Chain CDR3 in Human by High-Throughput Sequencing	Cell Physiol Biochem	2016, 39(2):651-667	5.5	戴勇、刁宏燕	10	10	否
6	A Pilot Metabolic Profiling Study of Patients With Neonatal Jaundice and Response to Phototherapy	Clin Transl Sci	2016, 9(4):216-220	3.373	戴勇	5	5	否
7	A novel dual-targeted ultrasound contrast agent provides improvement of gene delivery efficiency in vitro	Tumor Biology	2016, 37(7):8609-8619	3.65	刘莹莹、严飞	7	7	否
8	Translating mRNAs strongly	Nucleic Acids Res	2013, 41(9):4743-4754	11.502	张弓、王通、	64	65	否

	correlate to proteins in a multivariate manner and their translation ratios are phenotype specific				何庆瑜			
9	A Novel Way to Visualize the Ductal Arch and Aortic Arch by Real-time Three-dimensional Ultrasound with Live xPlane Imaging	Ultrasound Obstet Gynaecol	2012, 39:316-321	5.571	熊奕	5	5	否
10	FANSe: an accurate algorithm for quantitative mapping of large scale sequencing reads	Nucleic Acid Res	2012, 40(11):e83	11.502	张弓、 Zoya Ignatova	13	16	是
11	Assessment of the Fetal Interventricular Septum by Real-time Three-dimensional Echocardiography with Live 3D Imaging	Ultrasound Obstet Gynecol	2010, 35:754-755	5.571	熊奕	2	2	否
12	Prenatal Diagnosis of Crossed Pulmonary Artery	Ultrasound Obstet Gynecol	2010, 36:776-777	5.571	熊奕	7	7	否
13	Real-time three-dimensional echocardiography using a matrix probe with live xPlane imaging of the	Ultrasound Obstet Gynecol	2009, 34:534-537	5.571	刘子建	13	13	否

	interventricular septum							
14	Circulating microRNAs as candidate biomarkers in patients with systemic lupus erythematosus	Transl Res	2012, 160(3):198-206	5.411	戴勇	154	156	否
15	Genome-wide detection of additional fetal chromosomal abnormalities by cell-free DNA testing of 15,626 consecutive pregnant women	Sci China Life Sci	2019, 62(2):215-224(在线发表时间为2018.08.02)	4.611	梁志清、陈芳	5	6	是
16	Analysis of microRNA expression profile by small RNA sequencing in Down syndrome fetuses	Int J Mol Med	2013, 32(5):1115-1125	3.098	戴勇	22	23	否
17	Molecular dysfunctions in acute myeloid leukemia revealed by integrated analysis of microRNA and transcription factor	Int J Oncol	2016, 48(6):2367-2380	3.899	戴勇	5	5	否
18	染色体多态性与生殖异常的相关性分析	中华医学遗传学杂志	2018, 6(12):921-922	0	汤冬娥		14	是
19	无创产前检测筛查胎儿微缺失重复综合征阳性病例的临床分析	中国产前诊断杂志(电子版)	2016, 01:14-18	0	苏放明		13	是
20	四切面联合应用产前超声检查胎儿先天性膈疝	临床超声医学杂志	2013, 15(4):264-266	0	林琪		3	是

主要完成人和主要完成单位情况

主要 完成 人 情 况	姓名：戴勇 排名：1 职称：主任医师,教授 行政职务：主任 工作单位：深圳市人民医院 对本项目的贡献：主要负责本项目的设计实施、临床检测工作的开展及出生缺陷多组学研究。1) 参与完善出生缺陷筛查诊断体系，有效地降低出生缺陷疾病的发生；2) 负责唐氏综合征胎儿特异标志性蛋白寻找和鉴定及其产前诊断试剂盒的研究；3) 开展染色体核型分析、基因芯片等分子检测技术，有效降低出生缺陷疾病的发生；4) 通过基因组学、转录组学、蛋白组学以及表观遗传学等多组学方法对出生缺陷疾病的发生发展机制进行研究，为阐明其分子机制作出贡献。代表论文 4-5、4-6、4-14、4-16、4-17、4-18，代表性授权专利 1-1、1-2、1-3、1-4、1-5。 姓名：熊奕 排名：2 职称：主任医师,教授 行政职务：副院长 工作单位：深圳市罗湖区人民医院 对本项目的贡献：本项目中主要贡献于出生缺陷胎儿的超声筛查与胎儿畸形的产前诊断。长期在超声科从事出生缺陷筛查诊断临床和科研工作，应用实时 3D 成像技术和实时三维超声 xPlane 成像技术，有利于提高胎儿室间隔缺损的检出率，有利于筛查胎儿主动脉和动脉导管异常，有利于评估和诊断胎儿先天性心脏病；开发国内首创的、成功商业应用的创新技术，具有自主知识产权的创新技术，帮助超声医生获取胎儿颅脑正中矢状面，提高普通医生获取正中矢状面的准确性和重复性，有助于产科筛查操作的标准化，提高脑中线结构畸形的检出率，降低误诊漏诊率。代表论文 4-9、4-11、4-12、4-13、4-20，代表性授权专利 1-6、1-7。 姓名：张弓 排名：3 职称：研究员,教授 行政职务：无 工作单位：暨南大学 对本项目的贡献：本项目中主要贡献于开发了一种新的、快速而准确的核酸序列分析算法 FANSe，以及建立了一个全面的数据库 TranslatomeDB (http://www.translatomedb.net/) 可供已发布的和用户生成的翻译组测序数据的收集和集成分析，基于 FANSe3 映射算法和 edgeR 进行差异基因表达分析。该数据库是基于翻译组和蛋白质组研究的综合平台和知识库，且无需本地计算能力，为本项目的出生缺陷疾病多组学研究提供新的研究思路和技术保障。代表论文 4-1、4-8、4-10，代表性授权专利 1-8、1-9、1-10。 姓名：汤冬娥 排名：4 职称：副研究员 行政职务：无 工作单位：深圳市人民医院 对本项目的贡献：本项目的主要贡献于出生缺陷诊断体系的创新及多组学研究。从事出生缺陷的临床检验和出生缺陷多组学研究，开展核型分析、CMA 等检测项目，有效地降低出生缺陷疾病的发生；参与建立诱导多能干细胞疾病体外模型的研究，有效促进疾病研究；负责“基于高通量测序技术探索唐氏综合征胎儿绒毛甲基化修饰表达图谱”的研究，深入了解唐氏综合征胎儿的表观遗传学调控机制；并筛选了合适的唐氏综合征生物效应标志物，有效的降低了唐氏的发生率。代表性论文 4-18。
-------------------------	---

	姓名：任景慧 排名：5 职称：主任医师 行政职务：荣誉主任 工作单位：深圳市人民医院 对本项目的贡献：本项目主要贡献在出生缺陷诊断体系的创新与研究。长期从事出生缺陷遗传咨询、筛查和诊断及产前诊断技术管理等工作，率先开展出生缺陷靶向寡核苷酸微阵列比较基因组杂交芯片临床诊断试剂盒的研发，并参与开展无创产前基因检测技术的研发、临床验证和临床应用；在产前筛查和产前诊断技术、孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查与诊断技术、地中海贫血产前筛查与产前诊断以及 NIPT 产前检测工作中都有突出的贡献；同时，在母血中胎儿细胞游离 DNA 无创产前诊断、早期无创产前基因诊断、孕中期胎儿心脏畸形的产前诊断等的应用研究，极大的降低出生缺陷发生率，代表性论文 1-19。 姓名：徐金锋 排名：6 职称：主任医师, 教授 行政职务：主任 工作单位：深圳市人民医院 对本项目的贡献：本项目中主要贡献在对出生缺陷胎儿的超声筛查。长期在超声科从事出生缺陷筛查诊断临床和科研工作，应用实时三维超声技术和 xPlane 成像技术，有利于提高胎儿室间隔缺损的检出率，有利于评估胎儿室间隔缺失和其他先天性心脏缺陷，可作为筛查胎儿主动脉弓异常、胎儿先天性心脏病的有效手段。代表论文 4-3、4-4、4-7。 姓名：高雅 排名：7 职称：副研究员 行政职务：实验室主任 工作单位：深圳华大生命科学研究院 对本项目的贡献：主要贡献在对出生缺陷筛查体系的创新与研究，主要从事游离 DNA（cfDNA）检测临床应用开发研究工作，检测软骨发育不全和 I 型肌萎缩不典型增生、以及三体综合征（T21，T18，T13），提高出生缺陷诊断率。主要负责重大出生缺陷疾病队列研究及临床样本库和数据库建设、重大出生缺陷相关发病机制研究、胎儿染色体微缺失微重复的无创产前检测研究、以及搭建出生缺陷筛查工程实验室等临床科研工作，代表性论文 4-2、4-15、4-19。 姓名：胡芷洋 排名：8 职称：主任医师 行政职务：主任 工作单位：深圳市人民医院 对本项目的贡献：开展遗传咨询、出生缺陷产前咨询及产前筛查诊断临床工作，每年完成上千例的遗传咨询，介入产前诊断等出生缺陷临床工作，同时，在无创产前检测筛查胎儿微缺失微重复、特发性婴儿动脉钙化症、结节性硬化症等工作中作出贡献，有效的降低出生缺陷率。代表论文 4-19。 姓名：郭辉 排名：9 职称：主任技师 行政职务：主任 工作单位：深圳市人民医院 对本项目的贡献：长期从事出生缺陷筛查诊断临床等工作，主要负责出生缺
--	---

	陷血清学筛查、唐氏筛查及分子遗传等临床工作，发现唐氏综合征差异性表达的 microRNAs 与胎儿造血异常和免疫缺陷存在一定的相关性；开展遗传性耳聋、SMA、DMD 基因的携带者筛查和出生缺陷筛查诊断，对同一 SMA 家系胎儿进行产前诊断，阻断了 SMA 患儿的出生，另外，产前诊断出 X 连锁显性遗传的低磷酸盐佝偻病胎儿，降低出生缺陷的发生，在产前筛查与诊断工作中作出贡献，发表代表论文 4-19。 姓名：林琪 排名：10 职称：主任医师 行政职务：无 工作单位：深圳市人民医院 对本项目的贡献：本项目中主要贡献于出生缺陷胎儿的超声筛查与研究。长期在超声科从事出生缺陷筛查诊断临床和科研工作，主要研究方向为妇产超声诊断，擅长胎儿畸形的超声筛查。四切面联合应用产前超声检查胎儿先天性膈疝，有利于提高胎儿室间隔缺损的检出率，有利于评估和诊断胎儿先天性心脏病；在胎儿肾脏囊性病变、前脑无裂畸形、Dandy-Walker 畸形、肾先天性异常、先天性胫骨缺失、菱脑融合畸形的产前超声筛查，以及产前超声及无创基因筛查诊断胎儿性染色体异常筛查诊断中作出巨大贡献，并进行了应用断层超声显像技术筛查胎儿中枢神经系统畸形的临床研究，极大的降低了出生缺陷的发生，代表性论文 4-20。 姓名：廖声友 排名：11 职称：其他 行政职务：无 工作单位：深圳市人民医院 对本项目的贡献：主要贡献在对出生缺陷的创新性研究，熟练掌握生物信息学技术，通过基因组学、转录组学、蛋白组学以及表观遗传学等多组学方法对出生缺陷的进行研究，并结合生物信息学方法，筛选出生缺陷疾病潜在的临床生物标志物，有效降低出生缺陷的发生率，并为阐明其分子机制作出贡献。
主要完成单位情况	单位名称：深圳市人民医院 排名：1 对本项目的贡献：本单位负责课题设计，项目实施和大部分研究，主持和参与项目立项、申请、研究管理、成果登记、成果推广等全过程，针对出生缺陷疾病临床关键技术研究，完善以出生缺陷咨询、筛查和诊断为框架的出生缺陷筛查与诊断体系，依托广东省出生缺陷临床医学研究中，广东省产前诊断指导中心，为出生缺陷产前筛查诊断提供依据。提高出生缺陷检出率、降低侵入式产前诊断带来的风险性提供方法和依据，通过本项目研究出生缺陷靶向寡核苷酸微阵列比较基因组杂交芯片临床诊断试剂盒、唐氏综合征胎儿特异标志性蛋白寻找和鉴定及其产前诊断试剂盒等，并申请专利，极大地提高我国产前诊断水平，有利于降低我国先天异常胎儿的出生率，减少异常患儿给家庭和社会带来的巨大负担，促进优生优育，提高我国人口素质。本单位从组织、管理、监督等各方面给予积极的指导和有建设性的研究建议，对本项目的研究起到重要作用；并为项目的完成提供资金、场地、技术、设备、人才及临床资源的支持，对项目的完成起到了组织、管理和协调等作用。 单位名称：深圳市罗湖区人民医院 排名：2 对本项目的贡献：本单位参与课题设计、项目实施和大部分研究，主持和参与项目立项、申请、研究管理、成果登记、成果推广等全过程，针对出生缺陷疾病临床关键技术研究，完善以出生缺陷咨询、筛查和诊断为框架的出生缺陷筛查与诊断体系，通过本项目一种计算胎儿生长参数公式的系统、一种

	三维超声成像方法及系统等的开发与研究，并申请专利，极大地提高我国产前筛查水平，有利于降低我国胎儿室间隔缺失和其他先天性心脏缺陷、肺动脉异常、胼胝体发育不良、Blake Poreh 囊肿、后颅窝池蛛网膜囊肿、DandyWalker 综合征、Joubert 综合征、Arnold—Chiari 畸形、菱脑融合等颅脑畸形等的出生率。本单位从组织、管理、监督等各方面给予积极的指导和有建设性的研究建议，并为项目的完成提供资金、场地、技术、设备、人才及临床资源的支持。 单位名称：暨南大学 排名：3 对本项目的贡献：本单位参与课题设计、项目实施和大部分研究，主持和参与项目立项、申请、研究管理、成果登记、成果推广等全过程，针对出生缺陷疾病临床关键技术研究，完善以出生缺陷咨询、筛查和诊断为框架的出生缺陷筛查与诊断体系，通过本项目“通过翻译暂停序列理性重设计改善蛋白质可溶性表达的方法”、“表达量高和活性强的 CVN 突变体的编码序列及其应”和“完整获取组织内核糖体新生肽链复合物的方法”等的开发与研究，通过翻译暂停序列理性重设计改善蛋白质可溶性表达的方法，根据蛋白质结构，确定翻译暂停位点应存在的位置；将翻译暂停范围外的缓慢翻译密码子突变为氨基酸相同的高频密码子；首次实现在不改变蛋白质氨基酸序列的前提下，重新设计编码蛋白质的核苷酸序列，增强其可溶性表达的效率。翻译组学技术与平台的研发，为本项目的出生缺陷疾病多组学研究提供新的研究思路和技术保障。本单位从组织、管理、监督等各方面给予积极的指导和有建设性的研究建议，并为项目的完成提供资金、场地、技术、设备、人才及临床资源的支持。 单位名称：深圳华大生命科学研究院 排名：4 对本项目的贡献：本单位参与课题设计、项目实施和大部分研究，主持和参与项目立项、申请、研究管理、成果登记、成果推广等全过程，针对出生缺陷疾病临床关键技术研究，完善以出生缺陷咨询、筛查和诊断为框架的出生缺陷筛查与诊断体系，通过本项目无创产前基因检测技术的应用，通过采集孕妇外周血，提取游离 DNA，采用新一代高通量测序技术，结合生物信息分析，得出胎儿患染色体非整倍体(包括 21-三体即唐氏综合征 Down Syndrome、18-三体即爱德华氏综合征 Edwards Syndrome、13-三体即帕陶氏综合征 Patau Syndrome)的风险，有效提高了出生缺陷的检出率。本单位从组织、管理、监督等各方面给予积极的指导和有建设性的研究建议，并为项目的完成提供资金、场地、技术、设备、人才及临床资源的支持。
--	---