

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	系统性红斑狼疮发病机制和诊治方法系列研究
推荐单位	<p>推荐单位：中华医学会北京分会</p> <p>推荐意见：</p> <p>系统性红斑狼疮（SLE）是常见的疑难和致残性疾病，发病机制不清，缺乏早期诊断及特异性治疗方法，导致误诊漏诊，致死率高。该项目完成了从发病机制到新的免疫诊断和治疗方法的系列研究，并应用于临床，原创性成果如下：</p> <p>1、发现了重要的致病分子及其机制，在 Science、Nat Med、Cell 子刊及该领域顶级期刊发表系列文章；2、证明了 IL-2 通路缺陷与 SLE 发病密切相关，将低剂量 IL-2 用于 SLE 治疗获得成功，使其作为生物靶向药物用于临床；3、研究了环磷酰胺低剂量短间期（SILD）治疗方案，并推动其在国内的应用；4、建立了多种特异性自身抗体和细胞诊断方法，并在临床应用。</p> <p>该项目在 Science、Nat Med、Cell Host &amp; Microbe、Ann Rheum Dis 等一流期刊发表，获发明专利；成果已列入多个专家共识和国内外教科书及专著，并已在国内外临床应用。</p> <p>该项目资料完整，数据可靠，达到该领域国际前沿水平。</p> <p>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，同意推荐其申报 2021 年中华医学科技奖。</p>
项目简介	<p>系统性红斑狼疮(SLE)是一种全身性自身免疫病，以多器官和系统受累为特征，预后差，早期诊断及安全有效的治疗方法欠缺。本项目围绕 SLE 发病机制和临床诊治中的关键问题进行了一系列研究，获得了原创性成果，并进行转化，用于临床。</p> <p>本项目基于课题组对 SLE 致病机制的研究，进一步在早期诊断、免疫治疗方法的转化和应用三个方面取得了原创性成果。主要研究发表在 Science、Nature Medicine、Cell Host Microbe 和本领域顶级期刊 Ann Rheum Dis 等。成果被国际经典著作及卫生部规划教材等引用，建立的诊治方法被写入《自身抗体检测的临床应用专家建议》和《低剂量白介素 2 治疗 SLE 的推荐意见》，已在全国 30 个省市应用产生了显著的经济和社会效益。</p> <p>一、发现了在 SLE 发病中具有重要作用的致病分子及其机制，为靶向干预提供了实验依据，在 Science，Cell 子刊等发表。</p> <p>发现了人免疫球蛋白 IgG1 基因变异导致 SLE B 细胞活化和致病性抗体产生，以及这种“基因变异-自身免疫”的新机制。证明了 CREM<math>\alpha</math> 等多种中国 SLE 的易感基因，为 SLE 的精准诊治提供了实验依据，论文分别发表在 Science (IF 41.846) 和风湿免疫病领域顶级期刊 Ann Rheum Dis (IF 16.102) 等，并获得专利。</p> <p>证明了巨细胞病毒（CMV）膜蛋白通过分子模拟诱导 SLE 发病的分子机制，为进一步靶向性干预 SLE 发生提供了重要依据。论文发表在 Cell Host Microbe (IF 15.923)，被 F1000 推荐，获得发明专利。</p> <p>二、研究了 SLE 新的免疫治疗方法和方案，已在国内外临床应用，论文发表在 Nature Medicine 等。</p>

	<p>1. 建立了低剂量 IL-2 治疗 SLE 的新型免疫治疗方法：将原创性基础研究发现转化用于临床，首次证明低剂量 IL-2 在 SLE 疗效显著，并减低感染发生率，成为用于临床的 SLE 生物靶向药之一。在 Nature Medicine 及 Lancet Rheumatology 发表论文，成果已在我国及美、德、法、澳大利亚等国家应用，制定和发表了《低剂量 IL-2 治疗系统性红斑狼疮的推荐意见》。实现了基础研究向临床应用的转化，使国内外百万患者获益。</p> <p>2. 研究和推动了环磷酰胺低剂量短间期（SILD）方案在 SLE 治疗中的应用：研究证明 SILD 方案疗效显著，且与传统治疗方案相比，不良反应显著减少。论文在 Clinical Rheumatology 发表，并被多个专科杂志述评介绍和引用，已在临床应用。</p> <p>三、建立了 10 种新的免疫检测方法，用于 SLE 诊断及病情评估，已用于患者诊断。系统研究了抗 UCH-L1 抗体、抗淋巴细胞抗体等 10 种自身抗体在 SLE 免疫诊断、系统受累及指导治疗中的意义，在本领域一流临床期刊 Lupus 等发表论文，建立了无创免疫诊断方法，并在临床应用。</p> <p>在 SLE 免疫机制研究的基础上，建立了滤泡辅助性 T 细胞前体（pTfh）检测方法，用于 SLE 病情活动度监测和指导治疗，已获得专利，并成为北京市重点新增医疗服务项目（文号：TCGAA101），常规用于临床。</p>
--	--

#### 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	ZL201310464588.1	2017-03-29	滤泡辅助性 T 淋巴细胞 (Tfh) 在自身免疫性疾病预警中的应用	栗占国、余迪、何菁
2	中国发明专利	中国	ZL201710807110.2	2020-11-03	IGHG1 基因突变体及其应用	刘万里、孙晓麟、陈相军、栗占国
3	中国发明专利	中国	ZL201210216981.4	2014-11-05	一种系统性红斑狼疮抗原表位及其应用	杨光、栗占国、高亚萍、柳川、穆荣、董洁、刘玉

#### 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	An autoimmune disease variant of IgG1 modulates B cell activation and	SCIENCE	2018, 362(6415):700-	41.846	栗占国, 刘万里	11	18	否

	differentiation.		705.					
2	Low-dose interleukin-2 treatment selectively modulates CD4(+) T cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus.	NATURE MEDICINE	2016, 22(9): 991-993.	36.13	余迪, 栗占国	208	230	是
3	A cytomegalovirus peptide-specific antibody alters natural killer cell homeostasis and is shared in several autoimmune diseases.	CELL HOST & MICROBE	2016, 19(3): 400-408.	15.923	杨光, 栗占国	9	23	否
4	Impairment on the lateral mobility induced by structural changes underlies the functional deficiency of the lupus-associated polymorphism Fc gamma RIIb-T232.	JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE	2016, 213(12): 2707-2727.	11.743	栗占国, 许琛琦, 龚海鹏, 刘万里	14	17	否
5	Impact of the leucocyte immunoglobulin-like receptor A3 (LILRA3) on susceptibility and subphenotypes of systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome.	ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES	2015, 74(11): 2070-2075.	16.102	郭建萍, 栗占国	15	22	否
6	A new look at rheumatology in China—	NATURE REVIEWS RHEUMATOLOGY	2015, 11(5): 313-	16.625	栗占国	17	44	否

	opportunities and challenges.	LOGY	317.					
7	The rise of IL-2 therapy - a picture beyond T(reg) cells.	NATURE REVIEWS RHEUMATOLOGY	2017, 13(6): 386.	16.6 25	栗占国 , 余迪	0	1	是
8	Cd16+ monocyte subset was enriched and functionally exacerbated in driving T-cell activation and b-cell response in systemic lupus erythematosus.	FRONTIERS IN IMMUNOLOGY	2016, 7: 512.	5.08 5	苏茵	15	18	否
9	Gender differences are associated with the clinical features of systemic lupus erythematosus.	CHINESE MEDICAL JOURNAL	2012, 125(14):247-2481.	1.58 5	栗占国	21	24	否
10	Serum levels of brain-derived neurotrophic factor are associated with depressive symptoms in patients with systemic lupus erythematosus.	PSYCHONEUROENDOCRINOLOGY	2017, 78: 246-252.	4.73 2	栗占国 , 郑倩	7	13	否
11	Clinical and laboratory profiles of rhus syndrome in a Chinese population: a single-centre study of 51 patients.	LUPUS	2014, 23(9): 958-963.	2.25 1	穆荣	7	10	否
12	Cyclic AMP-responsive element modulator $\alpha$ polymorphisms are	JOURNAL OF IMMUNOLOGY	2015, 906086.	3.32 7	苏茵	4	5	否

	potential genetic risks for systemic lupus erythematosus.	RESEARCH						
13	Antilymphocyte antibodies in systemic lupus erythematosus: association with disease activity and lymphopenia.	JOURNAL OF IMMUNOLOGY RESEARCH	2014, 672126.	3.327	栗占国	3	11	否
14	The Expression and Clinical Significance of Different Forms of Mer Receptor Tyrosine Kinase in Systemic Lupus Erythematosus.	JOURNAL OF IMMUNOLOGY RESEARCH	2014, 431896.	3.327	苏茵	19	25	否
15	Different expression patterns and clinical significance of mAx1 and sAx1 in systemic lupus erythematosus.	LUPUS	2014, 23(7): 624-634.	2.251	苏茵	20	24	否
16	Serum anti-lipocalin 2 IgG is a novel biomarker in the diagnosis of systemic lupus erythematosus.	LUPUS	2014, 23(9): 868-875.	2.251	栗占国, DP Ascherman	11	14	是
17	Serum soluble CD25 as a risk factor of renal impairment in systemic lupus erythematosus - a prospective cohort study.	LUPUS	2018, 27(7): 1100-1106.	2.251	栗占国, 何菁	4	5	否
18	Short-interval lower-dose intravenous cyclophosphamide	CLINICAL RHEUMATOLOGY	2014, 33(7): 939-	2.394	栗占国	8	14	否

	as induction and maintenance therapy for lupus nephritis: a prospective observational study.		945.					
19	Investigation of C1-complex regions reveals new C1Q variants associated with protection from systemic lupus erythematosus, and affect its transcript abundance.	SCIENTIFIC REPORTS	2018, 8(1): 8048.	3.998	郭建萍, 陈适, 栗占国	2	5	否
20	Contribution of dendritic cell immunoreceptor (DCIR) polymorphisms in susceptibility of systemic lupus erythematosus and primary Sjogren's syndrome.	HUMAN IMMUNOLOGY	2015, 76(11): 808-811.	2.412	郭建萍, 栗占国	7	10	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	<p>姓名：栗占国</p> <p>排名：1</p> <p>职称：教授,主任医师</p> <p>行政职务：科主任</p> <p>工作单位：北京大学人民医院</p> <p>对本项目的贡献：本项目的总设计者和组织实施者，主持并直接参与了相关课题的创新构思、基础和临床研究的设计、论文撰写、主编专著等。代表性论文的通讯作者（附件 4-1 至 4-7、4-9 至 4-11、4-13、4-16 至 4-20），获国家发明专利 3 项（附件 1-1 至 1-3）。主要贡献为发现及创新（1）至（3）：发现了人巨细胞病毒膜蛋白等在 SLE 发病中具有重要作用的致病分子及其机制，为 SLE 靶向干预提供了重要依据；建立了多种新的免疫检测方法，用于 SLE 诊断及病情评估；建立了低剂量 IL-2、SILD 方案等安全有效的新型 SLE 免疫治疗方法。成果入选年度十大医学科技新闻。</p> <p>姓名：刘万里</p>
---------	---

排名：2

职称：教授

行政职务：无

工作单位：清华大学

对本项目的贡献：主要贡献为发现及创新点（1），代表性论文 4-1、4-4 的通讯作者。与第一完成人栗占国教授合作，在《Science》发表论文揭示中国人群中免疫球蛋白基因变异频率较高的单核苷酸多态性位点，增加红斑狼疮的易感性，导致 SLE 患者的自身抗体产生及病理进程的严重化，并揭示该 SNP 参与调控 B 细胞命运决定的新机制。该论文发表后被 Nat Rev Rheum 以“Research Highlights”的形式，撰文给予积极评价，被 Cell 等杂志发表的研究论文等予以正面引用。该研究结果入选年度中国十大医学科技新闻。

姓名：苏茵

排名：3

职称：教授

行政职务：副主任

工作单位：北京大学人民医院

对本项目的贡献：本项目创新点（1）和（3）的主要研究者，参与了本成果相关课题的基础和临床研究的设计、论文撰写等工作。

主要贡献为完成了 CREM $\alpha$ 、Axl 和 Mer 受体酪氨酸激酶、CD16+单核细胞亚型在 SLE 发病机制中作用的研究，证明了多种血清标志物在 SLE 发病机制、诊断、系统受累判断及预后评估中的作用，并建立了免疫诊断方法，在临床应用。代表性论文 4-8、4-12、4-14、4-15 的通讯作者。

姓名：何菁

排名：4

职称：教授,主任医师

行政职务：副所长

工作单位：北京大学人民医院

对本项目的贡献：本项目创新点（2）（3）的主要研究者，负责了 IL-2 治疗 SLE 的基础及临床研究。作为第一作者在 Nat Med 发表论文。

应用低剂量 IL-2 作为受体靶向生物药治疗 SLE，显著提高疾病缓解率，解决了激素和免疫抑制剂导致感染和致死的临床难题，该成果为我国制定第一个《低剂量 IL-2 治疗 SLE 的推荐意见》奠定了基础，推动了 IL-2 的临床应用研究。另外，证实了 pTfh 细胞在 SLE 病情监测中的作用，成果获国家发明专利及获批新增医疗检测项目，在临床常规开展用于患者病情监测和指导用药（附件 1-1、2-1、4-2）。

姓名：郭建萍

排名：5

职称：教授,研究员

行政职务：无

工作单位：北京大学人民医院

对本项目的贡献：本项目的主要完成人，参与了本成果相关课题的基础研究的设计、

论文撰写等工作。主要贡献在创新点（1）。

发现了一系列与中国 SLE 患者密切相关的易感基因，揭示了遗传易感性在中国 SLE 患者中的重要致病机制，为 SLE 提供新的诊治靶点，论文在风湿病领域顶级期刊 Ann Rheum Dis 发表（附件 4-5、4-12、4-19、4-20）。

姓名：穆荣

排名：6

职称：教授,主任医师

行政职务：科主任

工作单位：北京大学第三医院

对本项目的贡献：本项目发现和创新（1）的主要研究者，参与了成果相关课题的基础研究的设计、实施、论文撰写等工作。

主要贡献为揭示了巨细胞病毒导致 SLE 发生的机制，完成了其中主要临床样本采集和数据分析，研究 CMV 特异性分子在风湿病诊断中的应用，建立了免疫诊断新方法并获得专利（附件 4-3、4-13）。

姓名：张学武

排名：7

职称：教授,主任医师

行政职务：无

工作单位：北京大学人民医院

对本项目的贡献：是本项目主要研究者，参与了临床课题的设计、监查、实施和论文撰写。主要贡献为本项目发现和创新点（2）。

负责了 SILD 方案对狼疮性肾炎治疗的疗效和安全性研究的设计、实施及论文撰写。首次通过大样本临床研究证明，SILD 方案疗效显著，且与传统治疗方案相比不良反应显著减少，是适合中国患者的新的治疗方案。目前已成为目前国内临床常用方案之一（附件 4-2、4-18）。

姓名：孙晓麟

排名：8

职称：教授,副研究员

行政职务：无

工作单位：北京大学人民医院

对本项目的贡献：本项目主要研究者，参与了临床课题的设计、监查、实施和论文撰写。参与本项目创新点（2）和创新点（3）的研究。

主要贡献为发现了证明了低剂量 IL-2 恢复免疫稳态的临床疗效；参与了 pTfh 细胞的发现与机制研究的基础实验部分，建立了 pTfh 细胞检测方法，并已成为重点新增医疗服务项目，常规用于临床；作为合作者之一参与了人免疫球蛋白 IgG1 变异在 SLE 诊治中的作用研究，获得了专利（附件 1-2、4-8、4-14、4-15）。

姓名：张霞

排名：9

职称：主治医师

行政职务：无

工作单位：北京大学人民医院

对本项目的贡献：本项目创新点（2）的主要研究者，是低剂量 IL-2 治疗 SLE 的基础及临床试验的主要实施者。

通过基础研究发现了 IL-2 及其靶细胞功能缺陷是 SLE 发病的重要环节，并证实 IL-2 靶向 T 细胞失衡诱发 SLE 自身免疫反应而致病，参与了低剂量 IL-2 治疗 SLE 的临床试验，证实其显著提高患者治疗有效率，且 T 细胞失衡得到纠正（附件 4-2）。

姓名：李春

排名：10

职称：副教授,副主任医师

行政职务：无

工作单位：北京大学人民医院

对本项目的贡献：本项目创新点（2）（3）的研究者，参与了系统性红斑狼疮相关自身抗体及其机制研究。

主要贡献为研究了抗淋巴细胞抗体在系统性红斑狼疮血液系统受累中的鉴别诊断价值，建立了免疫诊断方法。参与了 SILD 方案临床研究的患者入组、论文撰写等工作，证实了 SILD 方案对狼疮性肾炎患者疗效显著且耐受性好，该方案已成为临床上常用治疗方案之一（附件 4-9、4-13）。

姓名：胡凡磊

排名：11

职称：副教授,副研究员

行政职务：无

工作单位：北京大学人民医院

对本项目的贡献：本项目主要研究者，参与了临床课题的设计、监查、实施和论文撰写。参与本项目创新点（3）的研究。主要贡献为参与了 SLE 标志分子及自身抗体、免疫细胞功能的基础实验部分，负责具体实验方案的设计和和实施（附件 4-5、4-8、4-15）。

姓名：朱华群

排名：12

职称：医师

行政职务：无

工作单位：北京大学人民医院

对本项目的贡献：本项目创新点（3）的主要研究者，参与了新的免疫检测方法的建立，在新型自身抗体对 SLE 诊断、系统受累判断中的意义方面做了系列工作，得到重要结果。

姓名：李英妮

排名：13

职称：副主任技师

行政职务：无

工作单位：北京大学人民医院

对本项目的贡献：本项目发现和创新点（3）的研究者，负责了系统性红斑狼疮相

	<p>关自身抗体及其机制研究，主要贡献为证明了多个 SLE 自身抗体在患者诊断中的意义，负责了免疫诊断方法的建立及具体实验以及论文撰写（附件 4-16）。</p> <p>姓名：徐丽玲  排名：14  职称：医师  行政职务：无  工作单位：北京大学人民医院</p> <p>对本项目的贡献：本项目创新点（3）的主要研究者，参与了 SLE 生物标志分子研究，并通过基础实验证实这些标志分子在 SLE 发病中的作用机制，参与新的免疫检测方法的建立，并用于 SLE 诊断、系统受累判断及病情评估（附件 4-8）。</p> <p>姓名：李雪  排名：15  职称：主治医师  行政职务：无  工作单位：北京大学人民医院</p> <p>对本项目的贡献：参与了本项目创新点（3）的研究，主要贡献为参与系统性红斑狼疮相关自身抗体及其机制研究的基础实验，证明了自身抗体及生物标志分子在系统性红斑狼疮神经系统受累的鉴别诊断中的意义，建立了免疫诊断新方法（附件 4-8）。</p>
<p>主要完成单位情况</p>	<p>单位名称：北京大学人民医院  排名：1</p> <p>对本项目的贡献：为本项目完成单位，获得了多个国家及省部级课题的立项支持。该团队在以下方面进行了深入研究工作，并获得一系列创新性成果。主要贡献为：  （一）发现了多种疾病特异性生物标志物，据此建立了早期诊断方法并已应用于临床；（二）发现自身免疫调控的关键靶点，在国际上首次成功应用低剂量 IL-2 治疗 SLE，已用于临床；研究了 SLE 低剂量短间期环磷酰胺的治疗方案并临床应用。上述研究在 Science 及 Nature Med 及 Cell 子刊等发表，居本领域国际前沿水平，获得国家发明专利，创新性诊疗技术已在国内应用，并制定了诊治指南。完成单位在研究过程中从人员配备和工作条件等方面给予重点支持，在技术、经费及设备等方面予以充分保障。为本研究提供分子生物学实验室、细胞培养室、SPF 级动物实验室等实验场所，提供流式细胞仪等大型检测设备，协助本课题的校际合作。严格遵守有关资助项目管理、财务等各项规定，并督促实施。</p> <p>单位名称：清华大学  排名：2</p> <p>对本项目的贡献：清华大学主要贡献为：与项目第一申报单位，北京大学人民医院合作，共同发现 B 淋巴细胞 IgG 分子变异可导致风湿病致病性自身抗体产生，揭示了免疫治疗新靶点，在 Science 发表，被 Cell 等杂志发表的论文正面评价，入选年度中国十大医学科技新闻。上述研究在主要风湿免疫疾病的基础和临床研究方面居于国际水平，成果具有原始创新性。完成单位在研究过程中从人员配备和工作条件等方面给予重点支持，在技术、经费及设备等方面予以充分保障，协助本课题的校</p>

	<p>际合作的联络。严格遵守有关资助项目管理、财务等各项规定，并督促实施。</p> <p>单位名称：北京大学第三医院</p> <p>排名：3</p> <p>对本项目的贡献：合作完成了项目中巨细胞病毒导致 SLE 发生的机制研究，发现巨细胞病毒膜蛋白通过分子模拟诱导 SLE 发病，并建立了免疫诊断方法，上述成果在 Cell Host Microbe 发表，并获得专利。在本单位完成了临床样本和数据资料收集及分析，并提供基础实验平台，包括分子生物学、细胞生物学、组织病理学及生物信息学等专业技术平台。</p>
--	---