

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	遗传性骨病与 Gitelman 综合征精准诊疗技术的创新与应用
推荐单位	推荐单位：山东省医学会 推荐意见： 我单位认真审阅了该项目提名书及其附件材料，确认真实有效，符合中华医学科技奖的填写要求。我单位和项目完成单位已对该项目的拟提名情况进行了公示，确认完成人、完成单位排序无异议。 该项目针对我国重大战略急需，围绕遗传性骨病与 Gitelman 综合征（GS）早期精准防控难题，以分子诊疗技术创新为切入点，系统研究了疾病的发病机理、诊断技术、干预手段和临床推广，形成我国具有自主知识产权的精准诊疗技术方法和防治体系。主要创新有：率先揭示了多种遗传性骨病的关键致病基因和分子机制，发现 GS 早期诊断标志物；建立了新型的基于基因型-表型的分子诊断技术，使低磷性佝偻病、成骨不全、GS 的确诊率分别提高到 94.7%、93.5%和 97.3%，首次发现 230 余种新的基因突变位点，描绘了具有中国人群特点的基因突变图谱；基于基因分型建立早期精准治疗及产前诊断策略，提高疗效，建立四级疑难罕见病诊疗协作网，推动成果转化。 该项目获国家发明专利 2 项并实现转化，为遗传性骨病与 GS 早期精准诊疗难题提供了新的解决方案，具有重要临床价值和社会意义，由国家级学会主委带领在全国 2000 余家医疗机构推广应用，解决了基层医院的技术需求，获批山东省补短板强弱项重点项目，取得了一系列国际先进水平成果，引领我国遗传性骨病与 GS 诊疗技术发展。 该项目成果材料属实，符合中华医学科技奖授奖条件，提名该项目申报 2021 年中华医学科技奖。
项目简介	遗传性骨病与 Gitelman 综合征是内分泌系统两类危害严重的疑难罕见病，对该类疾病的早期精准防控是我国重大战略急需。遗传性骨病总患病率在 1/5000 以上，Gitelman 综合征在亚洲的患病率可达 1/1000。该类疾病漏诊、误诊率高，致畸、致残、致死率高，如何实现早期、精准诊疗是临床难题。该类疾病致病机制复杂，多由于基因缺陷导致，会遗传造成出生缺陷，因此构建基于“基因型-表型”集成的早期精准诊疗体系才是其防治的根本途径。 本项目在国家自然科学基金等项目资助下，融合了内分泌学、分子遗传学、生物信息学和互联网技术等多学科交叉优势，以分子诊疗技术创新为切入点，系统性研究了遗传性骨病与 Gitelman 综合征的发病机理、诊断技术、干预手段和临床推广，形成我国具有自主知识产权的精准诊疗技术方法和防治体系，取得了一系列国际先进水平成果：（1）构建了国内样本数量最多的单中心遗传性骨病生物样本库，率先揭示了多种遗传性骨病的关键致病基因和分子机制，发现 Gitelman 综合征早期诊断的标志物，为疾病的精准诊疗奠定基础。（2）建立了新型的基于基因型-表型的分子诊断技术，使低磷性佝偻病、成骨不全、Gitelman 综合征的确诊率分别提高到

	94.7%、93.5%和 97.3%，首次发现 230 余种新的基因突变位点，积累并描绘了具有中国人群特点的基因突变图谱。（3）基于基因分型建立早期精准治疗及产前诊断策略，提高了疗效，建立四级疑难罕见病诊疗协作网，推动成果转化。 本项目为遗传性骨病与 Gitelman 综合征早期精准诊疗难题提供了新的解决方案，具有重要临床价值和社会意义，获批山东省补短板强弱项重点项目（山东省发展和改革委员会），被国家卫生健康委选为国家罕见病诊疗协作网牵头单位，由国家级学会主委带领在全国 20 余所大型三甲医院及 2229 家三级以下医疗机构推广应用，解决了基层医院的技术需求。获国家发明专利 2 项并实现转化，共发表论文 64 篇，其中 SCI 收录 55 篇，累计影响因子 185.92，培养泰山学者特聘专家 2 人，青年专家 1 人，齐鲁卫生与健康领军人才 1 名，杰出青年人才 2 人，博士、硕士研究生 32 名。研究成果被《罕见病诊疗指南》等 4 项指南/专家共识采纳，应邀在美国内分泌年会（ENDO）等国内外学术会议做口头发言。通过国家级继续教育培训班，累计培训全国各地相关专业学员 10,000 余人；联合《中国医学论坛报》定期开展线上罕见病讲座，学员超过 5 万人，引领我国遗传性骨病与 Gitelman 综合征诊疗技术发展。
--	---

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	ZL201610368031.1	2019-05-21	Gitelman 综合征新的突变致病基因 SLC12A3、及其编码蛋白和应用	徐潮；石然然；赵家军；高聆
2	中国发明专利	中国	ZL201610463212.2	2019-06-21	骨硬化症新的突变致病基因 PLEKHM1、及其编码蛋白和应用	徐潮；薄涛；闫芳；赵家军

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	Characterization of a Relatively Malignant Form of Osteopetrosis Caused by a Novel Mutation in the PLEKHM1 Gene	J Bone Miner Res	2016 Nov;31(11):1979-1987	5.584	赵家军, 徐潮	12	12	否
2	Identification of two novel mutations in	Clin Endocrinol	2015 Dec;8	3.38	徐进, 徐潮	10	12	否

	SLC12A3 gene in two Chinese pedigrees with Gitelman syndrome and review of literature	(Oxf)	3(6):985-93					
3	Identification of a novel mutation in the FGFR3 gene in a Chinese family with Hypochondroplasia	Gene	2018 Jan 30;641:355-360	2.984	李桂梅 ; 徐潮	7	7	否
4	Gitelman 综合征的临床及基因诊断	《中华内科杂志》	2017, 56(02)	0	徐潮	0	10	否
5	Clinical and genetic findings in a Chinese family with VDR-associated hereditary vitamin D-resistant rickets	Bone Res	2016 Jun 21;4:16018	11.508	夏维波	2	6	否
6	Association of GALNT3 gene polymorphisms with bone mineral density in Chinese postmenopausal women: the Peking Vertebral Fracture study	Menopause	2014 May;21(5):515-21	3.305	夏维波	6	6	否
7	Atypical skeletal manifestations of rickets in a familial hypocalciuric hypercalcemia patient	Bone Res	2017 Jun 27;5:17001	11.508	夏维波	3	4	否
8	The first mutation identified in a Chinese acrodysostosis patient confirms a p.G289E variation of	Int J Mol Sci	2014 Jul 29;15(8):13267-74	4.556	夏维波	8	9	否

	PRKAR1A causes acrodysostosis							
9	FGF23 and Phosphate Wasting Disorders	Bone Res	2013 Jun 28;1(2):120-32	11.508	夏维波	27	32	否
10	A haplotype of MATN3 is associated with vertebral fracture in Chinese postmenopausal women: Peking Vertebral Fracture (PK-VF) study	Bone	2012 Apr;50(4):917-24	4.147	夏维波	6	6	否
11	Assessment of bone quality in patients with diabetes mellitus	Osteoporos Int	2018 Aug;29(8):1721-1736	3.864	夏维波	15	20	否
12	双膦酸盐治疗成骨不全症达药物假期时患者临床特点	中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志	2018, 11(02)	0	李梅	0	4	否
13	Benefit of infusions with ibandronate treatment in children with osteogenesis imperfecta	Chin Med J (Engl	2011 Oct;124(19):3049-53	1.585	李梅	11	12	否
14	Confirmation of the pathogenicity of a mutation p.G337C in the COL1A2 gene associated with osteogenesis imperfecta	Medicine (Baltimore)	2017 Sep;96(39):e7783	1.552	阎芳, 徐潮	2	3	否
15	Novel mutations of CYP27B1 gene lead to reduced activity of 1 α -hydroxylase in	Bone	2012 Sep;51(3):563-9	4.147	夏维波	14	20	否

	Chinese patients							
16	A Common Mutation and a Novel Mutation in the HPGD Gene in Nine Patients with Primary Hypertrophic Osteoarthropathy	Calcif Tissue Int	2015 Oct;97 (4):336-42	3.423	夏维波	15	20	否
17	Identification of mutations in the prostaglandin transporter gene SLC02A1 and phenotypic comparison between two subtypes of primary hypertrophic osteoarthropathy (PHO): A single-center study	Bone	2018 Jan;106:96-102	4.147	夏维波	12	16	否
18	Novel mutations of CLCN7 cause autosomal dominant osteopetrosis type II (ADO-II) and intermediate autosomal recessive osteopetrosis (IARO) in Chinese patients	Osteoporos Int	2016 Mar;27(3):1047-1055	3.864	夏维波	17	24	否
19	Familial Early-Onset Paget's Disease of Bone Associated with a Novel hnRNPA2B1 Mu	Calcif Tissue Int	2017 Aug;1012011 May;124(10):1583-5	3.423	Asan , 夏维波	13	13	否
20	A novel mutation in TPRS1 gene caused tricho-rhino-	Chin Med J (Engl)	2011 May;124(10)	1.585	高聆 , 赵家军	5	6	否

	phalangeal syndrome in a Chinese patient with severe osteoporosis		:1583- 5					
--	--	--	-------------	--	--	--	--	--

主要完成人和主要完成单位情况

主要完 成人情 况	姓名：徐潮 排名：1 职称：主任医师,副教授 行政职务：无 工作单位：山东第一医科大学附属省立医院（山东省立医院） 对本项目的贡献：1.项目负责人及主持者，全面负责并主持项目的总体设计、指导项目实施，组织技术攻关。 2.对本项目创新点一、二、三项均做出了重要贡献，揭示了石骨症、Gitelman 综合征的致病分子机制，建立基于基因型-表型的分子诊断技术、早期精准治疗及产前诊断策略，研发罕见病管理 APP 及两项发明专利。 3.作为通讯作者指导本项目相关研究成果的论文撰写。 4.多次应邀在国内外会议进行专题报告，促进项目成果在多家医院推广应用。 姓名：赵家军 排名：2 职称：主任医师,教授 行政职务：院长 工作单位：山东第一医科大学附属省立医院（山东省立医院） 对本项目的贡献：1.指导项目实施，组织技术攻关。 2.对本项目创新点一、二、三项均做出了重要贡献，确诊国内第一例石骨症，发现 Gitelman 综合征的致病基因突变，揭示基因型-表型关系，建立早期精准治疗及产前诊断策略，指导建立疑难罕见病诊疗协作网，成立山东省首个罕见病多学科门诊。 3.作为通讯作者指导本项目相关研究成果的论文撰写。 4.多次应邀在国内外会议进行专题报告，编写指南与共识，促进项目成果在多家医院推广应用。 姓名：夏维波 排名：3 职称：教授 行政职务：科主任 工作单位：中国医学科学院北京协和医院 对本项目的贡献：1.指导项目实施，组织技术攻关。 2.对本项目创新点一、二、三项均做出了重要贡献，筛选确立了多种疑难罕见骨病的关键致病基因与环节，揭示骨质疏松症基因型-表型关系，建立骨病早期精准治疗策略，个体化治疗低磷佝偻病、成骨不全等骨病。 3.作为通讯作者指导本项目相关研究成果的论文撰写。
-----------------	--

	4. 多次应邀在国内外会议进行专题报告，编写指南与共识，促进项目成果在多家医院推广应用。 姓名：阎芳 排名：4 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：山东第一医科大学附属省立医院（山东省立医院） 对本项目的贡献：1.协助项目负责人进行项目的实施工作。 2.对本项目创新点一、二、三项做出了创造性贡献。对创新点一的贡献是揭示了石骨症的致病基因及分子机制；对创新点二的贡献是参与研发石骨症专利；对创新点三的贡献是协助建立骨病早期精准诊疗策略，推行产前诊断。 姓名：管庆波 排名：5 职称：主任医师 行政职务：内分泌科副主任 工作单位：山东第一医科大学附属省立医院（山东省立医院） 对本项目的贡献：1.协助项目负责人进行项目的实施工作。 2.对本项目创新点一、三项做出了创造性贡献。对创新点一的贡献是协助建立生物样本库，收集临床病例；对创新点三的贡献是协助建立罕见病诊疗协作网，制订 Gitelman 综合征早期精准诊疗策略。 3.促进项目成果在多家医院推广应用。 姓名：徐进 排名：6 职称：主任医师,教授 行政职务：山东省内分泌代谢研究所副所长 工作单位：山东第一医科大学附属省立医院（山东省立医院） 对本项目的贡献：1.协助项目负责人进行项目的实施工作。 2.对本项目创新点一、二项做出了创造性贡献。对创新点一的贡献是揭示了 Gitelman 综合征的致病基因及分子机制；对创新点二的贡献是参与制订骨质疏松指南。 姓名：薄涛 排名：7 职称：副研究员 行政职务：无 工作单位：山东第一医科大学附属省立医院（山东省立医院） 对本项目的贡献：1.协助项目负责人进行项目的实施工作。 2.对本项目创新点一、二项做出了创造性贡献。对创新点一的贡献是揭示了石骨症的致病基因及分子机制；对创新点二的贡献是参与研发石骨症专利。 姓名：孙妍 排名：8
--	--

	职称：副主任医师 行政职务：无 工作单位：山东第一医科大学附属省立医院（山东省立医院） 对本项目的贡献：1.协助项目负责人进行项目的实施工作。 2.对本项目创新点一、三项做出了创造性贡献。对创新点一的贡献是临床收集骨病病例，协助建立生物样本库；对创新点三的贡献是协助罕见病管理。 姓名：李友章 排名：9 职称：副教授 行政职务：科副主任 工作单位：山东第一医科大学附属省立医院（山东省立医院） 对本项目的贡献：1.协助项目负责人进行项目的实施工作。 2.对本项目创新点三项做出了创造性贡献。组织建立四级罕见病诊疗协作网，协助研发罕见病管理 APP。
主要完成单位情况	单位名称：山东第一医科大学附属省立医院（山东省立医院） 排名：1 对本项目的贡献：山东省立医院是省级综合性三级甲等医院。在课题申报、实施过程中，医院各级职能处室给予了积极的支持与帮助。相关管理人员，常年负责科研项目监督，并保证资金及时到位和设备的正常运转，在学科建设、人才梯队、科研立项、研究生培养等方面提供了支持与依托。 包括“山东省内分泌代谢质量控制中心”等实验中心，为本项目的顺利实施提供了保障：“山东省内分泌代谢质量控制中心”为本项目中相关激素的测定提供了标准化的质量控制体系。“山东省内分泌代谢病临床医学中心”是以探索内分泌系统常见病与罕见病前沿核心问题为目标，充分发挥自身特色和优势建立的集临床、科研、教学为重点研究方向的中心。该中心为本项目提供临床诊疗支持。“山东大学“985工程”三期重点学科中心”将各学科的理论、研究手段及仪器设备等结合的互补优势，为本项目提供技术手段和设备支持。“山东省临床医学研究院内分泌代谢研究所”和“国家中医药管理局3级重点实验室—细胞分子生物学实验室”是专门的基础科研基地，能满足分子生物学、细胞遗传学、形态学、疾病基因组学、功能基因学基本实验需求之外，还拥有遗传分析仪、GE2D电泳系统、Beckman蛋白质工作站、基因突变分析系统、生物数据库分析系统及质谱分析系统等，为本课题研究的提供了设备及技术需求支撑。“生物医学重点实验室”为本项目信号转导通路机制体外研究方面，提供了良好的技术平台。 单位名称：中国医学科学院北京协和医院 排名：2 对本项目的贡献：北京协和医院是集医疗、教学、科研于一体的大型三级甲等综合医院，是国家卫生计生委指定的全国疑难重症诊治指导中心，以学科齐全、技术力量雄厚、特色专科突出、多学科综合优势强大享誉海内外。北京协和医院内分泌科是我国骨代谢研究领域的重要发祥地，对代谢性骨病诊治积累了丰富的经验，累积病例资料数量大、质量高，临床诊断较确切，为国内最重要的代谢性骨病诊治中心

	之一。在国内率先引进了先进的 HR-pQCT 仪，能够精确评估骨骼衰老患者及动物模型的体积骨密度、骨微结构和骨强度：采用该仪器，可测量活体桡骨及胫骨远端，获得高分辨扫描图像，从中获得包括骨小梁数目、厚度及分离度，皮质骨厚度及其成孔性等参数，并且能够采用有限元分析软件，计算骨生物力学性能参数，对于骨代谢疾病的研究具有重要意义。在前期构建的骨质疏松症全国慢病管理联盟的网络联动体系基础上，充分利用分级诊疗体系，推广应用本项目发明的疾病筛查、诊断和综合管理的关键技术，制定优化的早期诊疗方案，推行个体化治疗策略。显著改善本为不治之症的疾病的预后，极大提高患者的生活质量，减轻家庭和社会负担。依托卫健委内分泌重点实验室研究平台，自主研发了遗传性内分泌代谢疾病的致病基因检测平台。积累并描绘了有中国人群特点的遗传性骨病和 Gitelman 等内分泌代谢疾病的基因突变图，有效促进了疾病的早期诊断和产前诊断，显著提高了疾病的诊断水平，为进一步阐明疾病发病机制创造了条件。
--	---