

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	罕见病临床研究与转化应用
推荐单位	推荐单位：中国医学科学院 推荐意见： 北京协和医院多年来从事罕见病的临床诊疗和转化应用，依托北京协和医院成立了中国医学科学院罕见病研究中心，将前沿研究平台与北京协和医院多学科诊疗传统相结合，并联合其他罕见病诊疗和研究的单位，形成高水平的多专科、多单位协作的诊疗研究团队。取得了创新性科技成果，主要包括：1) 国际首次报道特定致病突变基因，揭示罕见病重要遗传病因。建立中国人群罕见病热点基因谱。采用新技术开展多组学分析和致病性验证，探索并揭示多个罕见病发病机制，为靶向药物研发提供新的靶点。2) 通过开发创建多种分析诊断和检测技术，从代谢产物、酶学及基因水平实现多种罕见遗传代谢病的筛查和早期、精准诊断。建立敏感诊断标志物，使得罕见病早诊断、早期干预成为可能。3) 开展前瞻性、真实世界研究，首次在中国罕见病患者中应用治疗药物。基于我国现有的医疗资源和社会保障条件开展临床研究，以此为依据提出具有我国特色、适合我国罕见病患者的治疗方案并加以推广，为罕见病政策提供支持。4) 整合多学科诊疗团队，建立罕见病诊疗流程和规范，提升罕见病确诊率和精准治疗。项目专家作为唯一中国代表受邀参与编写国际指南共识。牵头国内多个罕见疾病指南和临床共识制定，指导诊断、治疗等多方位管理。5) 创建多个罕见疾病队列，多个单病种为亚洲或国内最早和最大队列。发表国内甚至国际上最大队列的罕见病研究结果。 项目组系统性地在全国推进罕见病的规范诊断、治疗、建立疾病队列、建立研究体系，配合国家罕见病政策的实际落地执行。研究探索促进罕见病规范化诊疗新路径，提高疾病诊疗和新药研发水平，努力为罕见病患者提供及时、高效的医疗服务。具有较高的社会效益和间接经济效益。 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。
项目简介	罕见病是患病率极低的各类疾病的统称，尽管单病种发病率少，但由于病种繁多、我国人口基数大，在我国并不罕见（超过 3000 万）。罕见病致死致残率极高，患者及家庭承受着巨大负担。在“健康中国”战略的指导下，我国罕见病防治工作得到了党和国家的高度重视，我国罕见病相关工作迈向了新的阶段。 北京协和医院作为全国疑难重症诊疗指导中心，多年来各临床专科已经分别建立了罕见疾病患者的资料库并进行长期随访和临床研究。基于北京协和医院长期雄厚的罕见病诊疗和研究基础，2016 年成立的国家卫生计生委罕见病诊疗与保障专家委员会将办公室设在北京协和医院，本项目组多名专家担任主任委员和委员。2016 年北京协和医院牵头中国医学科学院罕见病研究中心项目的建设和运行，着眼于罕见病整体综合精准诊疗的理念，更好地将前沿研究平台与北京协和医院多学科诊疗传统相结合，并联合其他致力于罕见病诊疗和研究的单位，形成高水平多专科、多单位协作的诊疗研究团队。在共同的诊疗研究平台的支撑下，本项目针对罕见病领

	域共性难点和关键性科学问题进行协同攻关，实际配合了国家罕见病政策的落地执行，为我国罕见病的防治工作做出了重大贡献。本阶段取得的主要创新性科技成果有： 1.国际、国内首次报道特定致病基因突变，揭示罕见病重要遗传病因。建立中国人群罕见病热点基因谱，鉴定新的突变。采用新技术开展多组学分析和致病性验证，探索并揭示多个罕见病发病机制，为靶向药物的研发提供新靶点。 2.通过开发创建多种分析诊断和检测技术，创新诊断方法，从代谢产物、酶学及基因水平实现多种罕见遗传代谢病的筛查和早期、精准诊断。建立敏感诊断标志物，使得罕见病早诊断、早期干预成为可能，并推广和应用至常见疾病的鉴别诊断和评估。 3.开展前瞻性、真实世界研究，首次在中国罕见病患者中应用治疗药物。同时基于我国现有的医疗资源和社会保障条件开展临床研究，以此为依据提出具有我国特色、适合我国罕见病患者的治疗方案并加以推广，为罕见病政策提供支持。发明创造罕见病治疗辅助设备，惠及广大罕见病患者。 4.整合多学科诊疗团队，建立并规范罕见病诊疗流程，提升罕见病确诊率和精准治疗。项目专家作为唯一中国代表受邀参与编写国际指南共识。牵头国内多个罕见疾病指南和临床共识制定，指导诊断、治疗等多方位管理。 5.创建多个罕见疾病队列，多个单病种为亚洲或国内最早和最大队列。发表国内甚至国际上最大队列的罕见病研究结果。有效整合临床信息，为获得流行病学数据、全面开展从临床到基础的系列研究、探索罕见病诊疗精准手段和研发药物靶点奠定基础。 本项目的代表性成果发表于国内外等高影响力杂志，被多位国内外权威专家正面引用及评价。本项目成果获得多个省部级奖项。项目形成了一系列关键技术和相关理论，牵头制定国内指南和专家共识 2 个，并作为中国唯一代表参与国际指南制定 4 部。出版罕见病相关专著 4 部。举办系列高水平学术会议和学习班 200 余次，团队成员受邀做国际特邀报告和国内报告共 100 余次，拓展了国内外交流与合作，产生了重要的学术影响。培养了一批高层次罕见病专业人才。相关成果推广应用到全国多家三甲医院和科研机构，有力促进了我国罕见病研究国际影响力和精准诊疗水平的提升，为罕见病研究成果的临床转化提供了新的范式。
--	--

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	中国实用新型专利	中国	ZL201521064751.6	2016-05-25	一种耳廓模型	陈晓巍；樊悦；李彦生；王珍；张韬；范欣淼
2	中国实用新型专利	中国	ZL201822220962.4	2019-11-22	耳廓模具	范欣淼；陈晓巍；樊悦；王艺贝

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	Novel Phenotype-Genotype Correlations of Restrictive Cardiomyopathy With Myosin-Binding Protein C (MYBPC3) Gene Mutations Tested by Next-Generation Sequencing	J Am Heart Assoc	2015, 4(7): e0018 79	4.60 5	张抒扬	18	18	否
2	Novel mutation in the ceruloplasmin gene causing a cognitive and movement disorder with diabetes mellitus	Mov Disord	2006, 21(12) : 2217- 2220	8.67 9	商慧芳	15	15	否
3	miR-9-5p, miR-124-3p, and miR-132-3p regulate BCL2L11 in tuberous sclerosis complex angiomyolipoma	Lab Invest	2018, 98(7): 856- 870	4.19 7	张玉石	13	15	否
4	Aberrant Expansion and Function of Follicular Helper T Cell Subsets in IgG4-Related Disease	Arthritis Rheumatol	2018, 70(11) : 1853- 1865	9.58 6	张文, Peter E. Lipsky	26	26	是
5	Comparative analysis of serum proteome in congenital scoliosis patients with TBX6	J Cell Mol Med	2018, 22(1): 533- 545	4.48 6	邱贵兴, 吴志宏	2	4	否

	haploinsufficiency - a first report pointing to lipid metabolism							
6	Hydrochlorothiazide Test as a Tool in the Diagnosis of Gitelman Syndrome in Chinese Patients	Front Endocrinol (Lausanne)	2018, 24(9): 559	3.64 4	陈丽萌	3	6	否
7	NORMOMAGNESEMI C GITELMAN SYNDROME PATIENTS EXHIBIT A STRONGER REACTION TO THIAZIDE THAN HYPOMAGNESEMIC PATIENTS	Endocr Pract	2015; 21(9): 1017- 1025	3.86 9	陈丽萌	3	8	否
8	Differences in F- Wave Characteristics between Spinobulbar Muscular Atrophy and Amyotrophic Lateral Sclerosis	Front Aging Neurosci	2016, 9 (8): 50	4.36 4	崔丽英	3	5	否
9	Quantitating Changes in Jitter and Spike Number Using Concentric Needle Electrodes in Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients	Chin Med J (Engl)	2016; 129(9) :1036- 40	1.58 5	崔丽英	6	7	否
10	Development of a computer-aided tool for the pattern recognition of facial features in diagnosing Turner syndrome:	Sci Rep	2018, 8(1): 9317	3.99 8	潘慧	3	5	否

	comparison of diagnostic accuracy with clinical workers							
11	Rapid quantification of metabolic intermediates in blood by liquid chromatography-tandem mass spectrometry to investigate congenital lactic acidosis	Anal Chim Acta	2016, 942(26): 50-57	5.977	刘丽	2	4	否
12	Functional improvements in patients with lymphangioleiomyomatosis after sirolimus: an observational study	Orphanet J Rare Dis	2018 ; 13(1): 34	3.523	徐凯峰	6	13	否
13	Assessing the outcomes of everolimus on renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex in China: a two years trial	Orphanet J Rare Dis	2018, 13(1): 43	3.523	张玉石	5	14	否
14	Efficacy of Cyclophosphamide treatment for immunoglobulin G4-related disease with addition of glucocorticoids	Sci Rep	2017, 7(1): 6195	3.998	张文	1	13	否
15	IgG4 相关性疾病 346 例临床特征分析	中华内科杂志	2017, 56 (9): 644-649	0	张文	0	46	否
16	中国肌萎缩侧索硬化	中华神经科	2012,	0	崔丽英 ,	0	126	否

	诊断和治疗指南	杂志	45(7): 531- 533		蒲传强， 樊东升			
17	结节性硬化症相关肾 血管平滑肌脂肪瘤诊 治专家共识	中华泌尿外 科杂志	2017, 38(5): 321- 325	0	李汉忠， 王林辉， 孔垂泽	0	24	否
18	Clinical characteristics and management of growth hormone excess in patients with McCune- Albright syndrome	Eur J Endocrinol	2017, 176(3) : 295- 303	5.30 8	朱惠娟	6	10	否
19	中国汉族人群 PAX1 基因多态性与先天性 脊柱侧凸遗传易感性 的关联研究	中华医学杂 志	2008, 88(37) : 2597- 2602	0	邱贵兴	0	14	否
20	Pulmonary hypertension in POEMS syndrome	Haematolo gica	2013, 98(3): 393- 398	7.11 6	周道斌	21	21	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完 成人情 况	姓名：张抒扬 排名：1 职称：教授,主任医师 行政职务：院长 工作单位：北京协和医院 对本项目的贡献：1、长期致力于罕见病诊疗和研究工作。担任中国医学科学院罕见病研究中心主任，承担国家重点研发计划“罕见病临床队列研究”。作为项目负责人，整合我国罕见病资源，融合多方优势，推动支持多个罕见病注册登记及相应队列研究，创新临床服务模式，支持孤儿药研发，促进转化医学研究，全面提升罕见病防治与保障水平。 2、在国际首次报道罕见心肌病特定致病基因突变，开启了学界对该病的全新遗传机理的认识，为罕见病发病机制及研发治疗靶点提供重要信息（第1项，附件4-1）；建立罕见心肌病精准诊断流程和规范，成果获得北京市科学技术三等奖（第4项，附件9-5） 3、主编出版多个罕见病专著，包括首个《罕见病诊疗指南》（附件10-9） 姓名：张文
-----------------	--

	排名：2 职称：教授,主任医师 行政职务：副主任 工作单位：北京协和医院 对本项目的贡献：对本项目的主要学术(技术)贡献： 1.探索罕见病发病机制，为靶向药物的研发提供新的靶点（第1项，附件4-4） 2.开展推广工作，提高国内对IgG4-RD的认识，带动国内相关领域的临床和基础研究。（第3项，附件4-14） 3.参与首个IgG4-RD国际指南共识和分类诊断标准制定工作。（第4项，附件10-1和10-2） 4.牵头中国IgG4-RD注册研究，在我国建立IgG4-风湿疾病（RD）的前瞻性临床队列，开展从基础到临床的系列研究并发表相关文章。（第5项，附件4-15） 姓名：徐凯峰 排名：3 职称：教授,主任医师 行政职务：副主任 工作单位：北京协和医院 对本项目的贡献：对本项目的主要学术(技术)贡献： 1. 首次在国内将西罗莫司用于淋巴管肌瘤病患者，系统观察药物有效性和安全性，证实效果确切、稳定，安全性好（第3项，附件4-12） 2. 将上述临床经验推广到全国多个罕见病中心，惠及罕见病患者（第3项，附件3-10和3-11）。 3. 基于以上成果北京协和医院通过中国医学科学院罕见病中心，联合多家学术团体，牵头制定了2018版西罗莫司治疗LAM的专家共识。 姓名：商慧芳 排名：4 职称：教授,主任医师 行政职务：副主任 工作单位：四川大学华西医院 对本项目的贡献：对本项目的主要学术(技术)贡献： 1. 首次发现无铜蓝蛋白血症新的突变，填补了中国该项罕见病报道的空白（附件4-2） 2. 建立了大样本的规范化的神经变性疾病临床样本库和生物标本库，发现了多个有助于疾病监测及预后评估的影像学标志物，成果分别获得省医学科技一等奖和二等奖（第2项，附件9-2和9-3） 3. 其研究成果推广后对神经变性疾病的基础和临床研究起了很大的促进作用，同时也促进了教学工作的开展，创造了良好的社会意义和经济效益（第2项，附件3-7和3-8）。 姓名：陈丽萌 排名：5
--	---

	职称：教授,主任医师 行政职务：主任 工作单位：北京协和医院 对本项目的贡献：1. 长期致力于罕见的遗传性失盐性肾病的遗传学、生物标记物和临床特征研究，建立改良的氯离子清除试验，建立中国人群正常值参考范围，诊断敏感性和特异性高。推广至鉴别不同原因导致的肾小管钠氯共转运子和钠钾氯协同转运子功能障碍（第2项，附件4-6） 2. 成果被欧洲罕见病疾病指南引用（附件10-7：40）。推广使用后，极大提高对遗传性失盐性肾病的诊治水平，用较少花费解决罕见病诊治难题。（第2项，附件3-1和3-2） 3. 在国际上首次提出正常血镁亚型的基因、临床、病理基础和功能差异，并针对其机制，即镁离子转运蛋白与NCC的关系和表达量的差异进行了初步探索（第2项，附件4-7） 姓名：张玉石 排名：6 职称：主任医师,教授 行政职务：副主任 工作单位：北京协和医院 对本项目的贡献：1. 通过在结节性硬化相关肾血管平滑肌脂肪瘤患者中开展多组学分析和致病性验证，并与临床表现建立联系（第1项，附件4-3） 2. 主持完成了国内首个mTOR抑制剂治疗结节性硬化相关肾血管平滑肌脂肪瘤的前瞻性临床研究（第3项，附件4-13）。基于此项研究的初步结果，国家食品药品监督管理总局批准了mTOR抑制剂治疗罕见肾脏血管肿瘤疾病的适应症。 3. 执笔并发表了国内首个结节性硬化症相关肾血管平滑肌脂肪瘤诊治专家共识（第4项，附件4-17） 姓名：刘丽 排名：7 职称：主任医师,教授 行政职务：内科教研室主任 工作单位：广州市妇女儿童医疗中心 对本项目的贡献：1. 在国内率先创立了基于液相色谱-串联质谱技术的代谢产物检测分析技术，包括酰基肉碱同分异构体、氨基酸谱、多巴神经递质质谱等；研发20余种溶酶体病酶学检测方法；创建近200种单基因遗传病分子诊断及二代测序技术，从代谢产物、酶学及基因水平实现了罕见遗传代谢病筛查和精准诊断。（第2项，附件4-11） 2. 推广应用后提高医生诊疗水平，减少误诊；确诊罕见代谢疾病并进行遗传咨询，防止疾病在家族中蔓延，获得良好社会和经济效益。（第2项，附件3-9） 3. 相关成果获得省级科技进步三等奖。（第2项，附件9-4） 姓名：田庄 排名：8
--	--

	职称：教授,主任医师 行政职务：国际医疗部副主任 工作单位：北京协和医院 对本项目的贡献：1、建立国际上最大的罕见病合并肺高压队列，随诊治疗后发表研究结果（第5项，附件4-20），获得较高评价，多次被美国血液病杂志关于此病年度更新引用（第5项，附件10-12）。 2、在国内率先开展心内膜心肌活检，与组织病理、核磁共振相结合，显著提升罕见心肌病确诊率，建立罕见心肌病精准诊断流程和规范，成果获得北京市科学技术三等奖（第4项，附件9-5） 3、出版疑难罕见病相关专著（附件10-10） 姓名：刘明生 排名：9 职称：教授,主任医师 行政职务：无 工作单位：北京协和医院 对本项目的贡献：1.在国际上最早提出罕见病神经系统变性疾病早期诊断的敏感电生理学诊断标志物（第2项，附件4-8），将早期诊断的敏感性和特异性在原有基础上显著提高并推广应用，取得良好的社会和经济效益。（第2项，附件3-3和3-4） 2.开展针对罕见神经系统变性病的单纤维肌电图研究，协助鉴别诊断以及预后判断，避免误诊以及进行不必要的手术。（第2项，附件4-9）。该项技术已在国内多家神经肌肉病中心推广应用。（第2项，附件3-5和3-6） 3.牵头国内罕见神经疾病指南制定，在全国各省市推广，规范临床诊治和早期诊断、鉴别诊断，提高对肌萎缩侧索硬化的认识和诊治。（第4项，附件4-16） 姓名：吴志宏 排名：10 职称：教授,主任医师 行政职务：副主任 工作单位：北京协和医院 对本项目的贡献：1.采用蛋白质组学同位素标记绝对与相对定量技术，探索了先天性脊柱疾病患者的蛋白质变化谱，发现致病的可能机制（第1项，附件4-5），相关研究获得华夏医学二等奖（第1项，附件9-1）。 2.队列研究可以全面、精准地了解中国罕见病患者的临床表型、自然病程、临床特点、评估干预手段的效果及不良反应以及相关费用等信息。（第5项，附件4-19） 3.先天性骨骼畸形全新遗传病因的发现及机制研究 推广应用，提高诊疗水平（第5项，附件3-14） 姓名：朱惠娟 排名：11 职称：教授,主任医师 行政职务：常务副主任
--	---

	工作单位：北京协和医院 对本项目的贡献：1.采用计算机面部识别技术，协助临床医生更好、更早期识别罕见内分泌疾病特纳综合征，帮助实现临床早诊断。（第2项，附件4-10） 2.全面、精准地了解中国罕见内分泌疾病患者的临床表型、自然病程、临床特点、评估干预手段以及相关费用等信息，有效整合临床诊疗信息。（第5项，附件4-18） 3.建立矮小症数据库录入软件系统，方便其他医院作为临床诊疗电子数据平台，对患者及家系进行随访，推动数据采集并进行科学研究（第5项，附件3-12和3-13） 姓名：崔丽英 排名：12 职称：教授,主任医师 行政职务：神经病学系主任 工作单位：北京协和医院 对本项目的贡献：1.在国际上最早提出罕见病神经系统变性疾病早期诊断的敏感电生理学诊断标志物（第2项，附件4-8），推广应用取得良好的社会和经济效益。（第2项，附件3-3和3-4） 2.开展针对罕见神经系统变性病的单纤维肌电图研究。（第2项，附件4-9）。该项技术已在国内多家神经肌肉病中心推广应用。（第2项，附件3-5和3-6） 3.牵头国内罕见神经疾病指南制定。（第4项，附件4-16） 4.作为唯一中国代表受邀参与国际单纤维肌电图指南（附件10-3）和国际肌萎缩侧索硬化指南的制定（附件10-4）。 姓名：陈晓巍 排名：13 职称：教授,主任医师 行政职务：无 工作单位：北京协和医院 对本项目的贡献：为解决罕见病耳部疾病患者的耳廓再造，设计实用新型的耳廓模型和模具，能够对再造耳廓进行更加精确的定位，使术后双侧耳廓对称美观。（第3项，附件1-1和1-2） 姓名：邱正庆 排名：14 职称：教授,主任医师 行政职务：无 工作单位：北京协和医院 对本项目的贡献：1、参与多个罕见病共识制定，一些共识解决罕见病诊断技术中现有问题，促进标准作业操作程序，推动我国基因检测行业未来的标准及规范制定等，一些共识有助于儿童罕见病的治疗和营养支持（第4项，附件10-14） 2、多年从事儿童罕见病的诊疗工作。
主要完	单位名称：中国医学科学院北京协和医院

成单位 情况	排名：1 对本项目的贡献：北京协和医院作为全国疑难重症诊疗指导中心，接诊患者中疑难罕见病患者的比例超过 70%。医院为罕见病诊疗工作提供必要的人力、物力和场所。各临床专科多年来分别建立了多种疑难罕见疾病患者的资料库，推动多个罕见病注册登记及相应队列研究，探索疾病机制和病因。医院积极组织开展罕见病多学科诊疗工作，开设罕见病门诊。2016 年成立的国家卫生计生委罕见病诊疗与保障专家委员会将办公室设在北京协和医院，医院多名专家担任主任委员和委员。2016 年北京协和医院牵头中国医学科学院罕见病研究中心项目的建设和运行，更好地将前沿研究平台与北京协和医院多学科诊疗传统相结合，并联合其他致力于罕见病诊疗和研究的单位，形成高水平的多专科、多单位协作的诊疗研究团队，高效利用罕见病资源，提高罕见病诊治和研发转化能力。2018 年获批成为北京市罕见病研究国际合作基地，促进罕见病的国际交流与科研合作，提高我国在罕见病领域的诊疗与科研能力以及影响力。之后成为全国罕见病诊疗协作网络唯一的国家级牵头医院和全国罕见病诊疗协作网办公室，围绕协作网日常联系和管理、协作网成员医院交流合作、规范罕见病诊疗技术以及人才培养和能力建设、病例诊疗信息登记等全方位开展工作。 单位名称：四川大学华西医院 排名：2 对本项目的贡献：本项目为本单位与北京协和医院、广州市妇女儿童医疗中心联合完成项目。本单位成员参与了本项目设计、实施到成果获得。本单位长期积极支持项目专家进行罕见病诊治和研究工作，为其提供进行罕见神经变性疾病临床评估所需要的场所、生化指标检测的仪器设备，分子遗传学检测必要的实验工具和器械，提供进行功能核磁共振检查的高场强核磁共振设备、分析软件和技术人员等。 单位名称：广州市妇女儿童医疗中心 排名：3 对本项目的贡献：完成单位广州市妇女儿童医疗中心长期从事儿童罕见疾病的诊疗工作，目前拥有国家卫生部临床重点专科 3 个，广东省临床重点专科 7 个；获批成立广东省儿童健康与疾病临床医学研究中心、广东省儿童早期发展应用工程技术研究中心和广东省结构性出生缺陷疾病研究重点实验室。拥有国际标准的百万级生物样本库，建立了全世界规模最大之一的妇幼队列研究平台，协助支持研究人组建遗传与内分泌实验室，并提供了场地和设备，为小儿罕见遗传代谢病研究的技术开展、推广应用提供人力、物力和财力保障。
-----------	--