

	2021
推荐奖种	青年科技奖
项目名称	女性癫痫的精准治疗策略制定
推荐单位	<p>推荐单位：四川大学</p> <p>推荐意见：</p> <p>我单位认真审阅了本项目提名书及附件材料，确认全部材料真实有效，相关栏目均符合四川省科学技术奖励工作办公室填写要求。按照要求，我单位和项目完成单位都已对该项目的拟推荐情况进行了公示，目前无异议。</p> <p>四川大学华西医院陈蕾教授牵头的“女性癫痫的精准治疗策略制定”项目以精准解决“育龄期女性癫痫”这一特殊人群的临床需求和面临的临床难题为目标，结合多学科利用基础前沿科学技术，展开系列交叉研究工作。如在国内率先开展了多中心育龄期癫痫女性登记工作，不仅画像了我国癫痫女性人群育龄期的临床特征，而且培养了一批癫痫女性的专业诊疗人才；从癫痫发作和癫痫耐药的预测方面入手，研发了系列癫痫预测模型和新工具，助力了女性癫痫的精准诊断；在癫痫女性常见癫痫类型和共患病相关的脑功能网络研究，以及抗癫痫药物浓度新型监测方法的研发成果，助力了女性癫痫的精准治疗。项目组关于女性癫痫的一系列研究成果在超过 15 家医疗机构及科研院所得推广，30 余次被邀在国际学术会议以主题发言、壁报等形式推广交流。本项目完成期间代表性论文 20 篇，授权国家发明专利 4 项，主编主译专著 5 部，参编我国癫痫指南和专家共识多部，促进和推动了我国癫痫事业的发展，并获美国医学研究联盟“AFMR Henry Christian”国际学术奖和美国神经科学会“AAN International scholarship award”国际学术奖、“四川省医学科科技奖青年奖一等奖”等学术奖励。鉴于其学术研究成果达到先进水平，国际学术影响力强，社会应用价值和前景广阔，特此推荐其申报中华医学奖青年科技奖。</p>
项目简介	<p>癫痫的发病率、耐药率、致残致死率高，被 WHO 列为重点防治的五大神经精神疾病之一，也是脑科学计划攻关的重点方向。女性癫痫患者因其特殊的生理和社会角色，在诊疗方面较男性患者面临更大的困难。针对女性不孕、妊娠并发症、流产率、后代畸形的发生率高，且孕期癫痫药物浓度频繁波动等难题，本项目团队近 10 年在国家级、省级等科研基金的支持下，结合基础前沿科学技术、利用交叉学科优势，开展了以下系列研究：(一) 从女性癫痫患者生殖内分泌问题出发制定女性癫痫精准诊疗策略。1. 在我国率先建立了前瞻性、多中心育龄期女性癫痫队列，总结了引起我国癫痫女性不孕的最主要生殖内分泌疾病多囊卵巢综合征 (PCOS) 的发生率为 16.2%，发现 PCOS 发生除了与癫痫发作、抗癫痫药物治疗有关外，还在出生缺氧的患者中高发；创新性发现 PCOS 的治疗，不仅能解决癫痫女性不孕问题，而且对控制癫痫发作和改善女性脑功能异常起重要作用；2. 证实了既往伴有 PCOS 的药物难治性癫痫患者，在接受癫痫手术后癫痫发作大多能得到控制，并能成功生育健康后代；3. 开展左乙拉西坦 (LEV) 治疗药物难治性局灶性癫痫的全国多中心随机对照双盲试验，提出了左乙拉西坦可作为育龄期药物难治性癫痫女性的优选药物；4. 针对女性常见癫痫综合征及共患病的脑网络研究，发现青少年肌阵挛癫痫患者的皮层丘脑等环路的纤维投射和功能连接出现特征性改变，以调控脑网络改变为目标，给</p>

	<p>予最低剂量的丙戊酸钠治疗，可以避免这类女性患者 PCOS 的发生。(二) 从女性癫痫患者耐药问题出发制定女性癫痫精准诊疗策略。1. 针对癫痫发作具有不可预知性、致残致死率极高的难题，开发了癫痫监测手环和床垫，建立了面向癫痫人群的癫痫发作报警和预测模型，转化后有望减少癫痫意外死亡和伤残；2. 证实了低氧诱导因子-1a (HIF-1a) 在海马及颞叶的过度表达参与癫痫耐药机制，研发了靶向 HIF-1a 的一种逆转癫痫耐药的新工具，发现外周血 microRNA-153 能提前预测癫痫患者是否发生耐药，方便为癫痫患者尽早制定治疗方案，如早期进行癫痫手术评估；3. 发现利用新型纳米材料包载药物颗粒的靶向递送方法可以显著提高药物在动物模型中的入脑效率以及达到致痫灶的精确度；4. 抑郁症这样的共患病是增加癫痫耐药风险的重要因素，发现共患抑郁的癫痫患者脑网路变化，共患抑郁癫痫患者主要在额、顶叶高级皮层区较不伴抑郁的患者出现脑部自发活动的明显改变；5. 发现 PFO 封堵手术对药物难治性癫痫的发作控制有效率达到 70%，甚至逆转癫痫耐药。(三) 从孕期抗癫痫药物使用的精细化管理出发制定女性癫痫精准诊疗策略。1. 开发了基于质谱技术的唾液、毛发、母乳多种生物基质中抗癫痫药物浓度测定的稳定方法；2. 证实毛发中抗癫痫药物浓度检测是判断患者近期服药依从性的方便可靠手段；唾液中抗癫痫药物浓度的测定可以稳定代替血液抗癫痫药物浓度测定；3. 证实通过 UGT 基因多态性检测可预测奥卡西平的药物疗效、同时对患者所需药物剂量进行预估，为围孕期女性癫痫患者精准使用抗癫痫药物提供了理论和实验依据。</p> <p>基于上述研究，项目共发表代表性论文 20 篇，主编译专著 5 部，参编我国癫痫指南 1 部，参编国家级教材 3 部，授权国家发明专利 4 项，30 余次被邀在国内外学术会议做主题汇报交流，在超过 15 家医疗机构推广了项目研究成果。</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	ZL 2015 1 0217512.8	2017-11-07	一种难治性癫痫的筛查试剂盒	陈蕾；周东
2	中国发明专利	中国	ZL 2015 1 0718624.1	2018-11-30	癫痫检测装置及癫痫检测方法	陈蕾；周东
3	中国发明专利	中国	ZL 2016 1 0011369.1	2019-03-01	一种逆转难治性癫痫的耐药性的药物	陈蕾；冯培民
4	中国发明专利	中国	ZL 2015 1 0055541.9	2019-01-29	一种癫痫灶靶向的拉莫三嗪聚合物胶束给药系统	吴洵昶；刘建盛；徐岚；李佳佳；洪震

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	Long non-coding RNA-Malat1 promotes neurite outgrowth through activation of ERK/MAPK signalling pathway in N2a cells	JOURNAL OF CELLULAR AND MOLECULAR MEDICINE	2016年11月102-2110页	4.486	陈蕾	44	44	否
2	Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in Chinese patients with refractory partial-onset seizures	EPILEPSIA	卷: 50 期: 3 页: 398-405 出版年: MAR 2009	6.04	吴洵昶	35	35	否
3	Enhanced brain delivery of lamotrigine with Pluronic (R) P123-based nanocarrier	INTERNATIONAL JOURNAL OF NANOMEDICINE	卷: 9 页: 3923-3935 出版年: 2014	5.115	吴洵昶, 沈腾	28	28	否
4	Altered composition of the gut microbiome in patients with drug-resistant epilepsy	EPILEPSY RESEARCH	卷: 147 页: 102-107 出版年: NOV 2018	2.208	陈蕾	25	25	否
5	Altered Local Spontaneous Brain Activity in Juvenile Myoclonic Epilepsy: A Preliminary	NEURAL PLASTICITY	卷: 2016 文献号: 3547 203出	3.093	罗程	19	19	否

	Resting-State fMRI Study		版年: 2016					
6	Aberrant Thalamocortical Connectivity in Juvenile Myoclonic Epilepsy	INTERNATIONAL JOURNAL OF NEURAL SYSTEMS	卷: 28 期: 1 文献号: 1750 034 FEB 2018	5.60 4	罗程, 尧德中	16	16	否
7	Aberrant expression of miR-153 is associated with overexpression of hypoxia-inducible factor-1 alpha in refractory epilepsy	SCIENTIFIC REPORTS	卷: 6 文献号: 3209 1 出版 年: AUG 24 2016	3.99 8	陈蕾	11	11	否
8	Altered spontaneous brain activity in MRI-negative refractory temporal lobe epilepsy patients with major depressive disorder: A resting-state fMRI study	JOURNAL OF THE NEUROLOGICAL SCIENCES	卷: 386 页: 29-35 出版年: MAR 15 2018	3.11 5	陈蕾	9	9	否
9	cAMP response element-binding protein and Yes-associated protein form a feedback loop that promotes neurite outgrowth	JOURNAL OF CELLULAR AND MOLECULAR MEDICINE	卷: 21 期: 1 页: 55-62 出版年: JAN 2014	4.48 6	陈蕾	8	8	否
10	Clinical features and prognosis of epilepsy in the elderly in western China	SEIZURE-EUROPEAN JOURNAL OF EPILEPSY	卷: 38 页: 26-31 出版年: MAY 2016	2.52 2	陈蕾	9	9	否
11	Randomized-	JOURNAL	卷: 21	1.76	吴洵昝	7	7	否

	controlled trials of levetiracetam as an adjunctive therapy in epilepsy of multiple seizure types	OF CLINICAL NEUROSCIENCE	期: 1 页: 55-62 出版年: JAN 2014					
12	Altered basal ganglia-cortical functional connections in frontal lobe epilepsy: A resting-state fMRI study	EPILEPSY RESEARCH	卷: 128 页: 12-20 出版年: DEC 2016	2.208	罗程	6	6	否
13	Pregnancy outcome in women with epilepsy in Western China: A prospective hospital based study	EPILEPSY & BEHAVIOR	卷: 74 页: 10-14 出版年: SEP 2017	2.508	陈蕾	6	6	否
14	Altered local spontaneous activity in frontal lobe epilepsy: a resting-state functional magnetic resonance imaging study	BRAIN AND BEHAVIOR	卷: 6 期: 11 出版年: NOV 2016	2.091	罗程, 尧德中	3	3	否
15	Microstructural alterations of white matter in juvenile myoclonic epilepsy	EPILEPSY RESEARCH	卷: 135 页: 1-8 出版年: SEP 2017	2.208	罗程, 尧德中	4	4	否
16	Effects of UGT1A9 genetic polymorphisms on monohydroxylated derivative of oxcarbazepine concentrations and	EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY	卷: 73 期: 3 页: 307-315 出版年: MAR	2.641	吴洵昝, 马春来	3	3	否

	oxcarbazepine monotherapeutic efficacy in Chinese patients with epilepsy		2017					
17	Reliability of information about the use of antiepileptic drugs during pregnancy from three major web search engines in China	PLOS ONE	卷: 13 期: 12 文献号: e020 8783 出版年: DEC 26 2018	2.74	陈蕾	1	1	否
18	Relationship between right-to-left shunt and migraine in patients with epilepsy: a single-centre, cross-sectional study in China	BMJ OPEN	卷: 8 期: 10 文献号: e024 144 出版年: OCT 2018	2.49 6	陈蕾	1	1	否
19	Antiepileptic effect of olanzapine in epilepsy patients with atypical depressive comorbidity	EPILEPTIC DISORDERS	卷: 20 期: 3 页: 225- 231 出版年: JUN 2018	1.27 6	陈蕾	1	1	否
20	女性癫痫患者妊娠相关问题研究进展	中华神经科杂志	2016, 49(05)	1.60 0	陈蕾	0	0	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：陈蕾</p> <p>排名：1</p> <p>职称：教授,教授</p> <p>行政职务：临床研究管理部部长</p> <p>工作单位：四川大学华西医院</p> <p>对本项目的贡献：陈蕾教授作为本项目的第一完成人，主要负责方案撰写和立项组织、基金申请和质量控制等工作，带领团队以“女性癫痫”的临床问题为导向，重点</p>
---------	--

探索并建立了应对女性癫痫特殊人群的生殖内分泌紊乱、耐药、药物浓度异常波动等临床棘手问题的精准治疗策略，取得了突破性成果。发表研究论文 40 余篇，主编专著《女性癫痫》（第一版和第二版）和《围产期神经疾病》，授权国家发明专利 3 项，在全国超过 15 家医疗机构推广应用，被邀请在国际国内会议做学术报告和交流多次，并获美国神经科协会和美国医学研究联盟颁发的两项国际学术奖以及四川省医学科技青年一等奖等，培养了大批癫痫专业人才，一定程度上改变了女性癫痫人群和家属对该病的错误认识。

姓名：罗程

排名：2

职称：教授,教授

行政职务：无

工作单位：电子科技大学

对本项目的贡献：罗程作为项目第二完成人，负责部分课题立项、基金申请及项目实施。主要贡献包括依托功能影像学技术对常见女性癫痫综合征和共患病进行脑网络研究，其研究成果对癫痫女性治疗预后的判断提供了依据，对癫痫女性生殖内分泌改变或情感障碍是否影响脑功能变化等问题找到了答案，该证据也能进一步提高女性癫痫患者在接受共患病治疗时的依从性。上述研究成果发表代表性论文 5 篇，并且主编专著《癫痫磁共振成像研究》，并将其研究成果推广应用。

姓名：吴洵昞

排名：3

职称：主任医师,主任医师

行政职务：无

工作单位：复旦大学附属华山医院

对本项目的贡献：吴洵昞作为项目第三完成人，主要负责抗癫痫药物的临床应用相关研究，主要创造性贡献包括研发抗癫痫药物的递送方式，发现奥卡西平治疗有效性相关的基因多态性问题，这些都为解决癫痫女性，尤其是有生育需求的女性患者在抗癫痫药物的使用上提供了新思路。上述研究成果发表代表性论文 4 篇，主编专著《神经科医生有话要说》、参编专著《女性癫痫》，并将其研究成果推广应用。

姓名：黄程

排名：4

职称：副研究员,副研究员

行政职务：无

工作单位：四川大学华西医院

对本项目的贡献：作为主要完成人之一，主要贡献包括：参与难治性癫痫发病机制研究以及女性癫痫队列建设，为癫痫的耐药机制和治疗靶点的研究提供了新思路，同时在研究质量控制、CRF 表设计和录入、论文撰写等方面都做出了自己的贡献。

姓名：朱曦

排名：5

职称：主治医师,主治医师

行政职务：无

	<p>工作单位：四川大学华西医院</p> <p>对本项目的贡献：作为主要完成人之一，主要贡献包括：参与女性癫痫队列建设及癫痫磁共振脑网络研究，同时在研究质量控制、CRF表设计和录入、论文撰写、统计等方面都做出了自己的贡献。</p> <p>姓名：彭安娇</p> <p>排名：6</p> <p>职称：助理研究员,助理研究员</p> <p>行政职务：无</p> <p>工作单位：四川大学华西医院</p> <p>对本项目的贡献：作为主要完成人之一，主要贡献是参与了女性癫痫队列建立以及耐药癫痫相关机制的研究，同时在研究质量控制、CRF表录入、论文撰写、统计等方面都做出了自己的贡献。</p> <p>姓名：何时旭</p> <p>排名：7</p> <p>职称：医师,医师</p> <p>行政职务：无</p> <p>工作单位：四川大学华西医院</p> <p>对本项目的贡献：作为主要完成人之一，主要贡献包括参与女性癫痫人群队列建设和女性癫痫人群特征分析，同时在研究过程的质量控制、CRF表录入、患者招募等方面都做出了贡献。</p> <p>姓名：蒋思思</p> <p>排名：8</p> <p>职称：教授</p> <p>行政职务：无</p> <p>工作单位：电子科技大学</p> <p>对本项目的贡献：作为主要完成人之一，主要贡献包括参与癫痫磁共振的脑网络研究，同时在研究项目的申请、质量控制、数据分析和论文撰写等方面都做出了自己的贡献。</p>
<p>主要完成单位情况</p>	<p>单位名称：四川大学华西医院</p> <p>排名：1</p> <p>对本项目的贡献：四川大学华西医院作为本项目的第一完成单位，为本项目的开展提供了研究设备、研究经费、技术人员支持及相关的管理支撑，保障了本项目的顺利开展。在四川大学华西医院的大力支持下，本项目从多个角度对育龄期女性癫痫面临的临床难题进行研究，找到了女性癫痫人群精准治疗的一些新方法，提出了一些具有可推广性的实施措施，形成了我国女性癫痫患者的精准治疗策略；同时该项目共发表代表性论文 20 篇，多次获“国际学术奖学金”被邀参加国际重大学术会议作学术交流，主编专著 4 部，申请和授权国家发明专利多项。项目部分成果被国际指南及教材引用，并且获得省级、国际学术奖励。</p> <p>单位名称：电子科技大学</p> <p>排名：2</p>

对本项目的贡献：电子科技大学作为本项目的第二完成单位，为本项目的开展提供了研究设备、技术人员支持和相关的管理，保障了本项目的顺利开展。电子科技大学支持其研究者与医疗机构合作共同开展研究工作，以更好的将研究内容落实在患者需求上。本项目从多个角度对女性常见癫痫综合征及共患病的脑网络进行研究，为该类综合征的临床精准疗效判断提供了新证据。该项目产生了多篇论文、专著等重要成果，并多次受邀参加国内外主流学术会议做成果交流；在电子科技大学的认可和支持下，该项目成果已经在国内多家医疗科研院所得推广引用，保证了本项目研究工作的顺利开展。

单位名称：复旦大学附属华山医院

排名：3

对本项目的贡献：复旦大学附属华山医院作为本项目的第三完成单位，为本项目的开展提供了研究设备、人员支持和相关科研管理。在医院的大力支持下，本项目从多个角度对常用抗癫痫药物的靶向转运及精准使用进行了研究，促进了多种癫痫女性常用抗癫痫药物的临床应用。在该项目中产生了多篇代表性研究论文，曾多次在国内外获学术奖励，并多次受邀参加国内外主流学术会议做成果交流；在医院的认可和支持下，该项目成果已经在国内多家医疗科研院所得推广引用，保证了本项目研究工作的顺利开展。