

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	原发性免疫缺陷病患儿诊断技术推广及综合管理
推荐单位	推荐单位：中国医学科学院 推荐意见： 原发性免疫缺陷病(primary immunodeficiency diseases, PIDs) 发病早，病种多，累及多个系统，严重可危及儿童生命，诊断困难，死亡率高，且儿童中总体发病率高，可达 1/1000-5000 活产婴。该项目通过建立基因捕获高通量测序方法诊断 PIDs 患儿，并通过综合性诊治管理以改善 PID 患儿诊治困境。主要包括：1.自主研发了全面的原发性免疫缺陷病基因捕获高通量测序模型，并转化为试剂盒用于高通量测序平台进行针对性诊断，并向全国推广。2.自主建立了全自动生化仪快速检测 ADA1、ADA2 活性的方法，直接诊断 ADA1 或 ADA2 缺陷病，比基因检测节省月余时间，并且可协助判断新的突变位点的致病性。3.建立干扰素刺激基因表达的检测方法，对临床疑似 I 型干扰素病患者进行初步筛查，结合基因诊断，极大提高了 I 型干扰素病的检出率。4.对疑诊患儿实行门诊初诊—病房三级查房综合诊治—疑难病例全院 MDT 会诊—全国儿童风湿病联盟及儿科发展联盟多中心多学科团队疑难病例讨论—专业性医护治疗管理—病例数据库登记—产前咨询、诊断—病友群绿色通道预约就诊的闭环综合服务管理模式。 该项目目前在全国 27 个省市多家医院推广共计 4832 例，总体诊断率达 30.23%。已获得发明专利 1 项，计算机软件著作权 8 项，申报国家发明专利 4 项，发表国内外代表性论文 20 篇，多次在国内外会议上进行发言交流并获得优秀论文奖。合作单位 2016-2019 年新增产值达 1795.81 万元。 该项目加速了 PID 患儿的诊断周期，可以及时治疗，避免患儿辗转就医，对挽救患儿生命，提升患儿生活质量，减轻患儿家庭经济负担，节省看护所需的人力资源，预防某些病原的公共安全威胁，节省社会医疗资源有重要意义。并可通过产业化直接获得经济利益。 本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	原发性免疫缺陷病(primary immunodeficiency diseases, PIDs)是由于免疫系统功能损害导致的一组严重危害儿童生命健康的罕见病。目前已发现 PIDs 四百余种，总体发病率达 1/1000-5000 活产婴。医生认识长期不足，误诊误治高发，主要临床困境：1.诊断困难，诊断率低；2.治疗、管理困难，严重者致死致残，生存质量差。立项时我国尚无较完备的 PID 基因捕获高通量测序模型，主要应用一代测序技术，且其他辅助诊断技术缺乏。本项目通过建立基因捕获高通量测序方法及其他辅助诊断方法诊断 PIDs 患儿，进而综合性诊治管理 PIDs 患儿改善诊治困境。主要包括 5 个方面内容： 1、原发性免疫缺陷病高通量测序模型建立、转化、更新 中国医学科学院北京协和医院（简称：北京协和医院）与北京迈基诺基因科技股份有限公司（简称：迈基诺）联合开发出 PIDs 相关的基因捕获高通量测序模型，并

	成功转化为试剂盒，建立全国测序平台进行市场推广应用，并根据每年新发现的基因，动态更新，并用于临床诊断。 2、全国推广应用 自 2016 年 1 月-2020 年 6 月应用此技术已在全国 27 个省市的医院进行推广，检测病例数 4832 例，确诊 1461 例，诊断率 30.23%。其中，送检前十的地区依次是北京（1612 例,43.73%）、重庆（583 例,15.82%）、广东（552 例,14.98%）、上海（390 例,10.58%）、山东（306 例,8.30%）、江苏（291 例,7.89%）、浙江（259 例,7.03%）、河南（136 例,3.69%）、河北（123 例,3.34%）和四川（111 例,3.01%）。 3、全自动生化仪快速检测腺苷脱氨酶（ADA）同工酶活性诊断 ADA1/ADA2 缺陷病 建立了全自动生化仪快速检测 ADA1、ADA2 活性的方法，十分钟即可出检测结果，直接诊断 ADA1 缺陷病或 ADA2 缺陷病，比基因检测节省月余时间，同时大大降低了诊断所需费用，并且可协助判断新突变位点的致病性。 4、干扰素刺激基因检测辅助诊断 I 型干扰素病 建立 6 个干扰素刺激基因表达的检测方法，对临床疑似 I 型干扰素病患者进行初步筛查，结合基因诊断，极大提高了 I 型干扰素病的检出率以及为动态监测患儿病情变化提供可靠依据。 5、PIDs 患儿诊治综合性管理 北京协和医院儿科对原发性免疫缺陷病疑诊患儿实行门诊接诊初步检查——病房三级查房综合诊治——疑难病例全院 MDT（多学科综合治疗协作组）会诊——全国儿童风湿病联盟及儿科发展联盟多中心多学科团队疑难病例讨论——专业性医护治疗管理——病例数据库登记——产前咨询、诊断——病友群绿色通道预约就诊的闭环综合服务管理模式。 综上，本项目通过靶向测序试剂盒的开发、推广，特殊实验室检测方法的建立以及诊断后的综合管理极大改善了我国 PIDs 患儿的诊治困境，诊断周期的缩短以及及时的干预大大提高了广大 PIDs 患儿的生存质量，节约了公共医疗资源，降低了家庭和社会负担。
--	--

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 2017 1 0262024.8	2020-04-21	用于二代测序的接头	伍建、姬晓雯
2	中国计算机软件著作权	中国	2015SR282635	2015-12-26	Illumina 平台测序数据质控软件	北京迈基诺基因科技有限责任公司
3	中国计算机软件著作权	中国	2015SR282635	2015-12-26	测序污染检测及 reads	北京迈基诺

	著作权		528	5-12-26	分离分析软件	基因科技有限责任公司
4	中国计算机软件著作权	中国	2015SR282522	2015-12-26	一代验证批量引物设计软件	北京迈基诺基因科技有限责任公司
5	中国计算机软件著作权	中国	2018SR204572	2018-03-26	SNV 及 INDEL 检测软件 V1.0	北京迈基诺基因科技有限公司
6	中国计算机软件著作权	中国	2018SR204564	2018-03-26	Table_annovar 注释优化软件 V1.0	北京迈基诺基因科技有限公司
7	中国计算机软件著作权	中国	2018SR800142	2018-10-08	免疫组库分析软件 V1.0	北京迈基诺基因科技有限公司
8	中国计算机软件著作权	中国	2015SR285275	2015-12-28	Mygeno 转录组高通量测序分析软件	北京迈基诺基因科技有限责任公司
9	中国计算机软件著作权	中国	2015SR285269	2015-12-28	RNA-seq 数据质控软件	北京迈基诺基因科技有限责任公司

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	NFKB2 mutation in common variable immunodeficiency and isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency: A case report and review of literature	Medicine (Baltimore)	2016; 95(40):e5081	1.804	童安莉	27	31	否

2	Clinical characteristics and thrombosis outcomes of paediatric antiphospholipid syndrome: analysis of 58 patients	Clinical Rheumatology	2018; 37(5): 1295-1303	2.293	宋红梅	14	16	否
3	Association of anti-nuclear matrix protein 2 antibody with complications in patients with idiopathic inflammatory myopathies: A meta-analysis of 20 cohorts	Clinical Immunology	2018年11月13日在线发表, 2019; 198:11-18	3.368	宋红梅	6	6	否
4	Complex role of IL-23R polymorphisms on ankylosing spondylitis: a meta-analysis	Expert Review of Clinical Immunology	2018; 14(7): 635-643	3.907	宋红梅	6	6	否
5	MEFV M694V mutation has a role in susceptibility to ankylosing spondylitis: A meta-analysis	PLoS One	2017; 12(8): e0182967	2.766	宋红梅	5	6	否
6	Chronic active Epstein-Barr virus infection as the initial symptom in a Janus kinase 3 deficiency child: Case report and literature review	Medicine (Baltimore)	2017; 96(42): e7989	2.028	宋红梅	3	3	否
7	Epstein-Barr Virus-Positive T/NK-Cell Lymphoproliferative	Medicine (Baltimore)	2016; 95(5): e2676	1.804	宋红梅	4	4	否

	Disorders Manifested as Gastrointestinal Perforations and Skin Lesions: A Case Report							
8	免疫功能异常患儿的 预防接种专家共识 (试行稿):原发性免疫 缺陷病	中华儿科杂 志	2015, 53(12) :898- 902	0	宋红梅	0	3	否
9	PIK3CD 基因突变致 PI3Kδ 过度活化综合 征临床及免疫学特点 分析	中华儿科杂 志	2017, 55(1): 19-24	0	宋红梅、 赵晓东	0	13	否
10	干扰素基因刺激蛋白 相关婴儿期起病的血 管病一例	中华儿科杂 志	2018, 56(3): 179- 185	0	宋红梅	11	13	否
11	中国汉族成人起病家 族性地中海热三例	中华临床免 疫和变态反 应杂志	2016, 10(1): 75-79	0	沈敏	0	11	否
12	Blau 综合征患者 NOD2 基因突变及临 床特点分析	中华儿科杂 志	2014, 52(12) :896- 901	0	宋红梅	1	8	否
13	自身炎症性疾病分类	协和医学杂 志	2014(4):450 -454	0	宋红梅	0	8	否
14	免疫相关性疾病儿童 疫苗接种	中国实用儿 科杂志	2016, 31(5): 343- 347	0	宋红梅	0	8	否
15	自身炎症性疾病生物 制剂治疗	中国实用儿 科杂志	2017, 32(7): 502- 507	0	宋红梅	0	6	否
16	秋水仙碱治疗儿童家 族性地中海热 12 例 分析	中国实用儿 科杂志	2017, 32(7): 522- 525	0	宋红梅	0	4	否

17	误诊为幼年型特发性关节炎的儿童家族性地中海热三例	中华儿科杂志	2017, 55(5): 383-387	0	宋红梅	0	4	否
18	主要组织相容性复合物 II 类分子缺陷病一例伴文献复习	中华儿科杂志	2016, 54(8): 614-618	0	宋红梅	2	4	否
19	Schimke 免疫-骨发育不良儿童基因分析	中华儿科杂志	2015, 53(1): 45-50	0	宋红梅	0	1	否
20	自身炎症性疾病临床诊断	中国实用儿科杂志	2015, 30 (1) : 5-8	0	宋红梅	0	3	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	姓名：宋红梅 排名：1 职称：教授,主任医师 行政职务：儿科主任 工作单位：中国医学科学院北京协和医院 对本项目的贡献：对应“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”所列的第 1.1，1.3 和 1.4 项：（1）发起 PIDs 基因捕获高通量测序试剂盒的研发。（2）卫计委行业专项（201402012）“免疫缺陷病防治关键技术研究”子课题负责人；首都卫生发展科研专项（首发 2016-2-40114）“基因捕获高通量测序结合一代测序验证诊断原发性免疫缺陷病转化应用”负责人，将 PIDs 基因捕获高通量测序试剂盒优化、转化、推广。（3）负责本科室所有 PIDs 患儿的临床诊疗，指导综合管理的全过程。（4）发明与本项目相关发明专利四项（材料 10-10 至 13）。（5）多篇代论文的通讯作者。（6）参编免疫缺陷病专 4 部（材料 10-9）。 姓名：王薇 排名：2 职称：助理研究员 行政职务：无 工作单位：中国医学科学院北京协和医院 对本项目的贡献：对应“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”所列的第 1.1，1.3 和 1.4 项：（1）排名第二深度参与了本项目省部级课题两项，负责课题的具体实施与执行（材料 8-1,8-2）。（2）负责 PIDs 高通量测序模型的设计，并与北京迈基诺基因科技股份有限公司共同开发此模型。（3）作为第一发明人发明与本项目密切相关的核心专利四项，均已公开待授权（材料 10-10 至 10-13）。（4）负责所有 PIDs 患者的最终基因检测数据分析。（5）参编免疫缺陷病相关章
---------	---

	节书籍 4 部（材料 10-9）。（6）多篇代表性论文的第一作者。 姓名：伍建 排名：3 职称：教授级高工 行政职务：总经理 工作单位：北京迈基诺基因科技股份有限公司 对本项目的贡献：对应“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”所列的第 1.1 和 1.2 项：是“基因捕获”技术的主要发明人之一，在本项目中，主要承担试剂盒的整体设计，主要包括：（1）捕获探针的设计与合成。（2）制定测序策略与质控标准，既保证测序深度、数据的可靠性，又兼顾临床转化后的生产效益。（3）制定测序数据筛选标准，参考公共数据库信息、迈基诺自有致病数据库、正常人数据库等信息，结合生物学分析、遗传学分析和临床实际情况，制定测序数据的筛选标准，确保测序数据分析的准确性与适用性。（4）作为发明人之一发明与本项目相关发明专利 5 项，1 项已授权（材料 1-1），3 项专利已公告待授权（材料 10-10 至 10-13）。 姓名：钟林庆 排名：4 职称：医师 行政职务：无 工作单位：中国医学科学院北京协和医院 对本项目的贡献：对应“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”所列的第 1.3 和 1.4 项：（1）参与了首都卫生发展科研专项（首发 2016-2-40114，基因捕获高通量测序结合一代测序验证诊断原发性免疫缺陷病转化应用），主要完成受试者的招募和纳入，患者临床资料采集、整理和数据库录入工作，以及部分二代测序数据分析、一代测序分子实验及数据分析等。（2）在临床工作中，参与 PIDs 患儿的诊治、随访及健康管理。并依托新媒体平台，构建了医患交流的微信群，以此为基础，规范了这部分患儿的门诊预约。（3）参编免疫缺陷病专著 3 部（材料 10-9）。 （4）参与多篇代表性论文撰写与发表。 姓名：马明圣 排名：5 职称：副教授,副主任医师 行政职务：主任助理 工作单位：中国医学科学院北京协和医院 对本项目的贡献：对应“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”所列的第 1.4 项： （1）参与 PIDs 患儿诊断。另外参与 PIDs 患儿全院多学科会诊以及儿科发展联盟针对 PIDs 患儿的疑难病例会诊。（2）参与多篇代表性论文的撰写。（3）参与 PIDs 患儿的治疗及随访。（4）参与 PIDs 患儿的遗传咨询。 姓名：于仲勋 排名：6
--	--

	职称：医师 行政职务：无 工作单位：中国医学科学院北京协和医院 对本项目的贡献：对应“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”所列的第 1.4 项：参与原发免疫缺陷病患儿的诊断、治疗、长程管理和创新疗法的探索实践，包括多种自身炎症性疾病，尤其是 I 型干扰素病，参与诊治、随访和报道了我国首例 SAVI 患者（材料 4-10）。 姓名：魏珉 排名：7 职称：教授,主任医师 行政职务：退休 工作单位：中国医学科学院北京协和医院 对本项目的贡献：对应“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”所列的第 1.4 项：作为北京协和医院儿科风湿肾脏专业的资深专家教授，指导下级医师对 PIDs 患儿进行诊治工作，并亲自诊断、治疗、随访 PIDs 患儿，在三级查房制度中起到关键角色作用。指导下级医师进行相关论文撰写（材料 4-12，4-19）。 姓名：肖娟 排名：8 职称：教授,主任医师 行政职务：儿科副主任 工作单位：中国医学科学院北京协和医院 对本项目的贡献：对应“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”所列的第 1.4 项： （1）参与原发性罕见病患儿的诊断、治疗及随访，多次参与全科及全院罕见病 MDT 会诊，协助诊断。（2）对儿童血液系统相关免疫缺陷病具有极为丰富的诊治经验。（3）指导下级医生日常医疗活动，对病历质量进行严格把控，方便 PID 患儿长期的随访。（4）指导并参与多篇论文的撰写，参编多本 PIDs 相关书籍。 姓名：李正红 排名：9 职称：教授,主任医师 行政职务：儿科副主任 工作单位：中国医学科学院北京协和医院 对本项目的贡献：对应“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”所列的第 1.4 项： （1）作为新生儿专业组组长，参与了 PID 患儿的早期诊断、治疗及随访，极大程度改善了患儿预后。（2）对早发性炎症性肠病的诊断和治疗有极为丰富的经验，多次参与全科查房，协助 PID 患儿的诊断。（3）指导下级医生对患者全面综合管理。（4）多次开设讲座，传授原发性免疫缺陷病相关知识。 姓名：苟丽娟 排名：10 职称：主治医师 行政职务：无
--	---

	工作单位：中国医学科学院北京协和医院 对本项目的贡献：对应“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”所列的第 1.4 项： （1）参与多篇代表性论文的撰写。（2）负责 PIDs 临床登记数据库中自身炎症性疾病 CRF 表格设计，应用于数据库开发，并参与该数据库的录入工作。（3）临床工作中，参与 PIDs 患儿的诊治，主要负责其中的炎症小体病的诊疗进展跟进。作为病房主管，管理儿科病房期间，参与诊断多例少见或者罕见的 PIDs。 姓名：马菁苒 排名：11 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：中国医学科学院北京协和医院 对本项目的贡献：对应“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”所列的第 1.4 项：参与多种 PIDs 患儿的诊治及随访工作，总结整理部分 PIDs 患儿的临床资料，并发表文章（材料 4-2）。 姓名：李文道 排名：12 职称：其他 行政职务：无 工作单位：中国医学科学院北京协和医院（在读硕士） 对本项目的贡献：对应“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”所列的第 1.3 和 1.4 项：就读研究生期间跟随导师门诊、专业组查房以及全科查房，参与原发性免疫缺陷病患儿的诊治，以及部分患儿的远期管理和随访，包括患者随访预约、标本收集、PID 患者群管理。此外，承担全科可疑 I 型干扰素病患者的 I 型干扰素刺激基因检测，协助临床诊断，目前已完成 100 余例患者的检测。 姓名：王伟 排名：13 职称：其他 行政职务：无 工作单位：中国医学科学院北京协和医院（在读博士） 对本项目的贡献：对应“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”所列的第 1.4 项：长期跟随导师门诊，协助原发性免疫缺陷病患儿的诊治，负责 PID 患儿的预约就诊，PID 病友群的管理以及部分患儿的长期随访。参与 PID 患儿的临床资料收集和标本的留取及部分实验。 姓名：周煜 排名：14 职称：医师 行政职务：无 工作单位：中国医学科学院北京协和医院 对本项目的贡献：对应“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”所列的第 1.4 项：参与病房 PIDs 病人的收治及随访工作。
--	--

	姓名：王芃芃 排名：15 职称：其他 行政职务：技术总监 工作单位：北京迈基诺基因科技股份有限公司 对本项目的贡献：对应“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”所列的第 1.1 和 1.2 项：（1）在试剂盒研发过程中，通过调整实验参数并优化反应条件，确保捕获探针覆盖度达到 99.9% 以上，20×覆盖度不低于 98%，且覆盖均匀，满足 CNV 分析需求。（2）在数据分析过程中，制定测序数据分析流程，通过组织开发一系列生物信息学分析软件，实现了对测序数据的自动化比对分析、基因变异的发现、过滤及注释，以及各项统计和分析的自动化，从而提高测序数据分析精准度、缩短测序数据分析周期。（3）整合美国医学遗传学与基因组学学会指南于生物信息学分析流程中，将变异的致病性判断流程化，为诊断提供便利。
主要完成单位情况	单位名称：中国医学科学院北京协和医院 排名：1 对本项目的贡献：北京协和医院为本项目的发起与执行单位，在本项目主要贡献如下： 1、承担免疫缺陷相关课题 2 项： （1）国家卫生计生委公益性行业科研专项（201402012）“免疫缺陷病防治关键技术研究”子项目暨北方分中心负责单位； （2）首都卫生发展科研专项（首发 2016-2-40114）“基因捕获高通量测序结合一代测序验证诊断原发性免疫缺陷病转化应用”； 进一步将 PIDs 基因捕获高通量测序试剂盒优化，进行转化应用，利用中华医学会、北京医学会等学术平台向全国推广。 2、建立对 PIDs 患儿的综合管理模式：门诊接诊初步检查——病房三级查房综合诊治——疑难病例全院 MDT（多学科综合治疗协作组）会诊——儿科发展联盟多中心多学科团队疑难病例讨论——病友群绿色通道预约就诊的闭环综合服务管理模式； 3、PIDs 高通量测序模型开发的发起与设计单位，转化及推广单位； 4、建立了 ADA1、ADA2 快速酶学诊断方法诊断 ADA1，ADA2 缺陷病； 5、在国内建立了干扰素刺激基因表达辅助诊断 I 型干扰素病方法； 6、发明与本项目相关发明专利四项，目前均已公布待授权； 7、发表 PIDs 诊治相关 SCI 及中文核心期刊文章 45 篇。 单位名称：北京迈基诺基因科技股份有限公司 排名：2 对本项目的贡献：北京迈基诺基因科技股份有限公司拥有自主知识产权的“基因捕获”技术。本项目中，迈基诺承担了 PID 捕获试剂盒的研发与推广相关工作。具体如下： 1. 捕获探针的设计与合成，捕获探针采用“叠压式”设计方案，保证捕获探针对于所有目的基因的全部外显子和 HGMD 报道的所有致病深度内含子的全面覆盖，且具有特

	异性； 2. 捕获测序实验流程的建立与优化，保证整体 Panel 的捕获效率不低于 45%、捕获探针覆盖度达到 99.9%以上、20X 覆盖度不低于 98%、且覆盖均匀可满足 CNV 分析需求； 3. 捕获测序试剂中的试剂国产化，在保证测序质量的前提下、研发国产化试剂，满足生产需求； 4. 测序数据注释与分析的体系建立，开发一系列生物信息学分析软件、并建立生物信息学分析流程，实现了对测序数据的自动化比对分析、基因变异的发现、过滤及注释，以及 SNP、Indel、Regioncount、Sitecount 和 Sitecountplot 等各项统计和分析的自动化，从而提高测序数据分析精准度、缩短测序数据分析周期；同时，整合 CMG 指南于生物信息学分析流程中，将变异的致病性判断流程化，为医学诊断提供便利； 5. 在产品的推广与应用过程中，迈基诺依托于其遍布全国主要省市地区的 200 余名销售人员和 50 余名驻地医学服务人员，主要承担产品的售前技术推广、样本运输与检测、好的出具报告并发送至医生和患者、检测后的技术解答等相关工作。
--	---