

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	阿尔茨海默病早期预测模型的构建及其临床应用
推荐单位	推荐单位：青岛市医学会 推荐意见： 该项目历时 10 年，从国家慢病防治的重大需求出发，依托国家重点研发计划和国家自然科学基金，围绕目前阿尔茨海默病（AD）防治过程中亟待解决的科学和临床问题，开展深入研究和临床推广，取得了一系列原创性成果：率先建立了大样本的汉族人 AD 数据库和中国人阿尔茨海默病生物标记和生活方式研究（Chinese Alzheimer's Biomarker and Lifestyle (CABLE) study）数据库，进行大规模汉族人 AD 致病易感基因分析，筛选了用于 AD 早期预警和诊断的遗传学标记。开展 AD 的表观遗传学研究，筛选并确立用于 AD 早期预警和诊断的生物学标志物。确立 AD 的可调控风险因素，构建 AD 早期预测模型，创建了从高危人群筛查、痴呆风险评估到临床前预防的三级防治体系，实现关口前移治未病。本项目发表学术论文 20 篇，其中 1 篇论文被 CSCD 收录，19 篇论文被 SCI 收录，累计影响因子达 107.61 分，总被引用 936 次。本项目还受邀在中华医学会神经病学年会、美国神经病学年会等国内国际会议上口头发言，并获得 5 项学术奖励。部分研究成果荣获山东省科技进步二等奖 3 项。本项目已在南京市第一医院、青岛市市立医院等大型三甲医院中推广应用，提高了应用单位 AD 的诊疗水平，实现了相关领域的技术跨越，社会效益显著。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，推荐其申报 2021 年中华医学科技奖。
项目简介	阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)目前已成为严重影响我国人口健康和生活质量、影响社会可持续发展的重大公共健康问题。随着人类寿命的延长和社会老龄化问题的日益突出，如何早期识别和预测 AD 已成为我国当前重大公共健康课题。该项目历时 10 年，从国家慢病防治的重大需求出发，依托国家重点研发计划和国家自然科学基金等 17 项国家级课题，通过临床-基础-转化应用研究，围绕“阿尔茨海默病早期预测模型的构建及其临床应用”这一关键科学和临床问题进行全面且系统深入研究和临床推广，取得了优异的原创性成果。 一、率先建立了大样本的汉族人 AD 数据库和 CABLE 数据库，进行大规模汉族人 AD 致病易感基因分析，筛选了用于 AD 早期预警和诊断的遗传学标记。项目组前期率先建立了 3000 余例汉族人 AD 标本库和 CABLE 数据库，在国际上较早地开展了 AD 的易感基因关联分析和重要候选基因的深度测序分析，首次发现并验证了 TREM2、PICALM、PLD3 和 NLRP3 等基因为汉族人群 AD 的新的易感基因，并确立了相应的遗传风险位点，可作为遗传标记用于汉族人 AD 的早期预警和诊断。同时，率先开展 AD 的系统生物学和基因网络研究，将复杂的 AD 研究从相对单一元素转变成了集成网络，并证实系统生物学和网络方法在 AD 未来的网络生物学研究和大数据集应用中的可行性。 二、开展 AD 的表观遗传学研究，筛选并确立用于 AD 早期预警和诊断的生物学标志物。项目组全面系统阐述了表观遗传学机制在 AD 发病机制中的作用，发现三个

	主要表观遗传学过程包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 与 AD 的发病过程密切相关。基于前期建立的数据库，通过病例-对照研究创新性发现血清 miR-125b 和 TREM2 水平对 AD 的早期筛查具有潜在的诊断价值，可成为诊断 AD 新的生物学标志物。 三、确立 AD 的可调控风险因素，构建 AD 早期预测模型，创建基于循证的预防体系。该课题组对所有潜在的 AD 相关危险因素进行分析，筛选了 13 种与 AD 相关的危险因素和 23 种可降低 AD 发病风险的保护性因素，将已有的痴呆预测模型分为中年预测模型、老年预测模型、MCI 向痴呆转化预测模型以及针对糖尿病患者的痴呆预测模型四类，并根据其预测准确性对痴呆预测模型做出了推荐，构建起从高危人群筛查、痴呆风险评估到临床前预防的三级防治体系。 本项目发表学术论文 20 篇，其中 1 篇论文被 CSCD 收录，19 篇论文被 SCI 收录，累计影响因子达 107.61 分，总被引用 936 次。本项目还受邀在中华医学会神经病学年会、美国神经病学年会、亚洲大洋洲神经病学会议等国内国际会议上口头发言，并获得 5 项学术奖励。部分研究成果荣获山东省科技进步二等奖 3 项。本项目已在南京市第一医院、青岛市市立医院等大型三甲医院中推广应用，提高了应用单位 AD 的诊疗水平，实现了相关领域的技术跨越，社会效益显著。
--	--

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
无						

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	寻找阿尔茨海默病的易患基因	中华神经科杂志	2014 年 2 月第 47 卷第 2 期	0	谭兰	0	2	否
2	Triggering receptor expressed on myeloid cells 2 variant is rare in late-onset Alzheimer's disease in Han Chinese individuals	Neurobiol Aging	2014 Apr;35 (4):937.e1-3	4.347	谭兰，郁金泰	30	32	否
3	Genetic variation in PICALM and	Neurobiol Aging	2014 Apr;35	4.347	谭兰，郁金泰	4	4	否

	Alzheimer's disease risk in Han Chinese.		(4):934.e1-3					
4	NLRP3 polymorphisms are associated with late-onset Alzheimer's disease in Han Chinese.	J Neuroimmunol.	2013 Dec 15;265(1-2):91-5	3.125	谭兰，郁金泰，姜伟	42	44	否
5	Distinct neurological disorders with C9orf72 mutations: genetics, pathogenesis, and therapy.	NeurosciBiobehav Rev.	2016 Jul;66:127-42.	8.29	谭兰，郁金泰	8	8	否
6	Multiple Effect of APOE Genotype on Clinical and Neuroimaging Biomarkers Across Alzheimer's Disease Spectrum.	Mol Neurobiol.	2016 Sep;53(7):4539-47.	4.5	谭兰，郁金泰	20	20	否
7	A Mitocentric View of Alzheimer's Disease.	Mol Neurobiol.	2017 Oct;54(8):6046-6060.	4.5	谭兰，郁金泰	24	24	否
8	Calcium dysregulation in Alzheimer's disease: from mechanisms to therapeutic opportunities.	Prog Neurobiol	2009 Nov;89(3):240-55	9.371	谭兰	90	94	否
9	Systems biology and gene networks in Alzheimer's disease	NeurosciBiobehav Rev.	2019 Jan;96:31-44;上线时间：20 November	8.33	郁金泰	5	5	否

			2018					
10	Epigenetic mechanisms in Alzheimer's disease: implications for pathogenesis and therapy.	Ageing Res Rev.	2013 Sep;12(4):1024-41	10.616	谭兰，郁金泰	58	64	否
11	Causes and Consequences of MicroRNA Dysregulation in Neurodegenerative Diseases.	Mol Neurobiol.	2015; 51(3):1249-62.	4.5	谭兰，郁金泰	71	71	否
12	Non-coding RNAs in Alzheimer's disease.	Mol Neurobiol.	2013 Feb;47(1):382-93	4.5	谭兰，郁金泰	108	116	否
13	Circulating miR-125b as a biomarker of Alzheimer's disease.	J Neurol Sci.	2014 Jan 15;336(1-2):52-6.	3.115	谭兰，郁金泰	121	131	否
14	Biomarkers for preclinical Alzheimer's disease.	J Alzheimers Dis.	2014; 42(4):1051-69.	3.909	谭兰，郁金泰	35	35	否
15	Increased expression of TREM2 in peripheral blood of Alzheimer's disease patients	J Alzheimers Dis.	2014; 38(3):497-501	3.909	谭兰，郁金泰	37	38	否
16	Alcohol consumption and dementia risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies.	Eur J Epidemiol.	2017 Jan;32(1):31-42.	7.135	谭兰，郁金泰	72	74	否
17	Leisure time physical activity and dementia risk: a	BMJ Open.	2017 Oct 22;7(1	2.496	谭兰，郁金泰	37	37	否

	dose-response meta-analysis of prospective studies.		0):e014706					
18	Cognitive reserve and Alzheimer's disease.	Mol Neurobiol.	2015 Feb;51(1):187-208.	4.5	谭兰，郁金泰	48	48	否
19	Risk Factors of Rapid Cognitive Decline in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis.	J Alzheimers Dis.	2018; 66(2): 497-515.	3.909	谭兰，郁金泰	9	9	否
20	Models for predicting risk of dementia: a systematic review.	J Neurol Neurosurg Psychiatry.	2019 Apr;90(4):373-379. 上线时间：3 June 2018	8.234	郁金泰	27	27	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	姓名：谭兰 排名：1 职称：主任医师,教授 行政职务：脑科中心主任、神经内科主任 工作单位：青岛市市立医院 对本项目的贡献：作为项目总负责人，主持整个项目的总体课题设计实施和技术指导，对项目创新点 1、2 和 3 均做出了突出贡献。对科技创新点 1 的贡献为牵头建立了大样本的汉族人 AD 数据库和 CABLE 数据库，进行大规模汉族人 AD 致病易感基因分析。对科技创新点 2 的贡献为提出创新性地提出开展 AD 的表观遗传学研究并规划实施。对科技创新 3 的贡献是提出建立基于循证医学的预防体系。支持本人贡献的证明见于本课题的 20 篇学术论文（旁证材料为附件 4-1 至 4-20）。本人在该项目中投入的工作量占本人工作总量的 70%以上。 姓名：郁金泰 排名：2 职称：主任医师,教授
---------	---

	行政职务：复旦大学神经病学研究所常务副所长 工作单位：复旦大学附属华山医院 对本项目的贡献：作为项目完成人，参与项目的总体课题设计实施和技术指导，对项目创新点 1、2 和 3 均做出了突出贡献。对科技创新点 1 的贡献为参与建立了大样本的汉族人 AD 数据库和 CABLE 数据库，并进行相关的科学研究。对科技创新点 2 的贡献为设计参与 AD 的表观遗传学研究，筛选 AD 早期预警和诊断的生物学标志物。对科技创新 3 的贡献为设计参与 AD 的可调控风险因素研究，构建 AD 早期预测模型。支持本人贡献的证明见于本人以通讯作者发表本课题相关的 20 篇学术论文（旁证材料为附件 4-1 至 4-20）。本人在该项目中投入的工作量占本人工作总量的 70%以上。 姓名：谭辰辰 排名：3 职称：主任医师 行政职务：科研副主任 工作单位：青岛市市立医院 对本项目的贡献：该完成人对项目创新点 1、2 和 3 均做出了突出贡献。对科技创新点 1 的贡献为参与构建大样本的汉族人 AD 数据库和 CABLE 数据库并完成部分数据分析工作。对科技创新点 2 的贡献为参与分析了 AD 的脑脊液、血清生物学标志物对于 AD 临床前期的诊断意义。对科技创新 3 的贡献为参与筛选和评价饮酒和痴呆风险之间的关联。支持本人贡献的证明见于本人发表本课题相关的 6 篇学术论文（旁证材料为附件 4-6,4-7,4-9,4-14,4-16,4-17）。本人在该项目中投入的工作量占本人工作总量的 70%以上。 姓名：谭琳 排名：4 职称：医师 行政职务：副主任 工作单位：青岛市市立医院 对本项目的贡献：该完成人对科技创新点 1 的贡献为参与建设大样本的汉族人 AD 数据库和 CABLE 数据库，并参与 AD 的易感基因关联分析和重要候选基因的测序分析。对科技创新点 2 的贡献为参与研究外周 miRNA 作为 AD 生物学标志物的潜在价值。支持本人贡献的证明见于本人发表本课题相关的 3 篇学术论文（旁证材料为附件 4-11,4-12,4-15）。本人在该项目中投入的工作量占本人工作总量的 60%以上。 姓名：徐伟 排名：5 职称：医师 行政职务：无 工作单位：青岛市市立医院 对本项目的贡献：该完成人对科技创新点 1 的贡献为参与建设大样本的汉族人 AD 数据库和 CABLE 数据库。对科技创新点 3 的贡献为参与确立 AD 的可调控风险因素，
--	---

	构建 AD 早期预测模型，创建基于循证的预防体系，参与筛选了 13 种与 AD 相关的危险因素和 23 种可降低 AD 发病风险的保护性因素。支持本人贡献的证明见于本人发表本课题相关的 4 篇学术论文（旁证材料为附件 4-16,4-17,4-18,4-19）。本人在该项目中投入的工作量占本人工作总量的 70%以上。 姓名：侯晓禾 排名：6 职称：医师 行政职务：无 工作单位：青岛市市立医院 对本项目的贡献：该完成人对科技创新点 1 的贡献为参与建设大样本的汉族人 AD 数据库和 CABLE 数据库。对科技创新 3 的贡献为将目前已有的痴呆预测模型分为中年预测模型、老年预测模型、轻度认知功能障碍向痴呆转化预测模型以及针对糖尿病患者的痴呆预测模型四类，并根据其预测准确性对痴呆预测模型做出了推荐。支持本人贡献的证明见于本人发表本课题相关的 1 篇学术论文（旁证材料为附件 4-20）。本人在该项目中投入的工作量占本人工作总量的 60%以上。 姓名：王作腾 排名：7 职称：医师 行政职务：无 工作单位：青岛市市立医院 对本项目的贡献：该完成人对科技创新点 1 的贡献为参与建设大样本的汉族人 AD 数据库和 CABLE 数据库，并将非常复杂的阿尔兹海默病的研究从相对单一的元素转变成了集成网络。探索系统生物学和网络方法在将来的网络生物学研究和大数据集的应用中的可行性。支持本人贡献的证明见于本人发表本课题相关的 1 篇学术论文（旁证材料为附件 4-9）。本人在该项目中投入的工作量占工作总量的 50%以上。 姓名：胡浩 排名：8 职称：医师 行政职务：无 工作单位：青岛市市立医院 对本项目的贡献：该完成人对科技创新点 1 的贡献为参与建设大样本的汉族人 AD 数据库和 CABLE 数据库，并深入阐述线粒体功能紊乱为核心的致病机制可能在 AD 发生中起到重要作用，为 AD 发病机制的研究提供了新理论和新思路，同时也为 AD 治疗提供了新方向。支持本人贡献的证明见于本人发表本课题相关的 1 篇学术论文（旁证材料为附件 4-7）。本人在该项目中投入的工作量占本人工作总量的 60%以上。 姓名：谭梦姗 排名：9 职称：教授 行政职务：科副主任
--	---

	工作单位：青岛市市立医院 对本项目的贡献：该完成人对科技创新点 1 的贡献为参与建设大样本的汉族人 AD 数据库和 CABLE 数据库，并完成部分数据的分析工作。对科技创新点 2 的贡献为参与 AD 的表观遗传学研究，参与筛选并确立用于 AD 早期预警和诊断的生物学标志物。对科技创新点 3 的贡献为参与阐述 AD 和诸多认知储备水平指标之间关联。支持本人贡献的证明见于本人发表本课题相关的 6 篇学术论文（旁证材料为附件 4-3,4-4,4-10,4-13,4-15,4-18）。本人在该项目中投入的工作量占本人工作总量的 50% 以上 姓名：刘英 排名：10 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：青岛市市立医院 对本项目的贡献：该完成人对科技创新点 1 的贡献为参与建设大样本的汉族人 AD 数据库和 CABLE 数据库，并参与揭示 AD 遗传多样性和神经影像学及代谢标志物之间的潜在关联以探究易感基因的分子遗传机制。支持本人贡献的证明见于本人发表本课题相关的 1 篇学术论文（旁证材料为附件 4-6）。本人在该项目中投入的工作量占本人工作总量的 40%以上。
主要完成单位情况	单位名称：青岛市市立医院 排名：1 对本项目的贡献：完成单位在本项目实施过程中，提供了必要的技术与资金支持，保障实验设备与材料供应，使项目的得以利完成，并积极促进项目研究成果的推广与应用，对本项目《主要科技创新》栏中所列的三大项创新均做出了创造性贡献。同时，候选单位神经内科是山东省医药卫生重点专科，青岛市医疗卫生 A 类重点学科，山东省医学领军人才培养单位，南京医科大学、中国海洋大学医药学院、青岛大学医学院、大连医科大学、潍坊医学院、泰山医学院的博士研究生和硕士研究生培养基地，2011 年增设博士后流动站，是山东省住院医师规范化培训基地，现有床位 200 余张，日门诊 500 余人，保证了本项目研究中患者及健康对照的筛选、标本的采集等临床相关研究内容的顺利进行，同时医院配套的试验室条件为本项目的顺利实施提供了良好的实验操作平台。本研究单位在项目实施中，作为第 1 完成单位组织共发表学术论文 20 篇，其中 1 篇论文被 CSCD 收录，19 篇论文被 SCI 收录，累计影响因子达 107.61 分，总被引用 936 次。培养神经病学专业博士及硕士研究生 50 余名。本单位作为主要的应用单位之一积极的实施和应用了本项目所取得的创新性研究成果，同时先后举办全国、山东省、青岛市继续再教育学习班 6 期，累计受训人数近千人次，极大的推动了本项目所取得的学术成果的推广工作，极大的提高了学术和社会影响力。