

拟推荐 2024 年中华医学科技奖候选项目/候选人 公示内容

推荐奖种	医学科学技术奖（非基础医学类）
项目名称	糖尿病胰岛损伤遗传免疫机制与精准分型技术研究与应用
推荐单位/科学家	南京医科大学
推荐意见	<p>糖尿病全球发病率不断攀升，已经成为继肿瘤、心脑血管疾病之后第三位严重危害人类健康的慢性疾病。糖尿病早期精准分型利于尽早启用符合发病机制和病理生理特点的个体化治疗方案。胰岛β细胞是体内唯一释放胰岛素的细胞群体。该团队从“胰岛损伤”这一主导糖尿病发生发展的重大问题出发，围绕糖尿病遗传免疫和胰岛功能缺陷开展研究 10 余年，在国家重点研发计划、国家自然科学基金重点项目等支持下，成功构建基于中国人群遗传特征和临床表型特点的“糖尿病精准分型技术”：①精准构建糖尿病遗传易感基因精准评估技术，绘制亚洲人群首个 1 型糖尿病遗传易感图谱，为精准分型和治疗决策提供遗传学证据。②研发建立糖尿病新型免疫标志物国际标准化检测方法、临床鉴别诊断模型，解决了糖尿病早期诊断准确性差、标准化难、应用度窄的临床困境，提高了诊断效率和普及性。③系统阐明遗传免疫机制和 miRNAs 表达谱引发糖尿病胰岛功能障碍和β细胞减少的关键致病机理，制定个体化治疗方案。</p> <p>上述研究先后在 Cell Reports、Diabetes Care、Diabetes 及 Diabetologia 等国际知名杂志上发表论文 100 余篇，在糖尿病相关领域产生了较大影响。提交的与本项目密切相关的 10 篇代表性论文，核心总引用次数 452 次，单篇最高引用 124 次。相关研究成果被 Nature Genetic、Nat Rev Dis Primers 等国际著名期刊引用，写入指南共识《Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults》和《糖尿病分型诊断中国专家共识》。团队获多项国家发明专利，建成了国内抗体检测中心，并在全国大学附属医院和三甲医院推广应用，为糖尿病早期诊断、精准分型和个体化治疗提供策略。</p> <p>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 2024 年中华医学科技奖。</p>
项目简介	<p>糖尿病全球发病率不断攀升，已经成为继肿瘤、心脑血管疾病之后第三位严重危害人类健康的慢性疾病。早期鉴别分型较为困难。尽早鉴别 1 型糖尿病（T1DM）、2 型糖尿病（T2DM）、特殊类型糖尿病，可及早启用个体化治疗方案，改善患者生存质量，故糖尿病精准分型技术是迫切需要的关键临床技术。胰岛β细胞是体内唯一释放降糖胰岛素的细胞，其功能损伤是糖尿病的核心问题。</p> <p>本团队从“胰岛损伤”这一重大问题出发，围绕糖尿病遗传免疫和胰岛功能缺陷的机制，通过胰岛功能损伤评估、遗传基因风险评估、胰岛自身免疫评估和临床表型量化评估，成功构建“糖尿病精准分型技术”，取得系列创新成果：</p> <ol style="list-style-type: none">1. 精准构建糖尿病遗传易感基因精准评估体系，首次构建中国人群 T1DM 遗传易感图谱，新发现 4 个中国人群 T1DM 遗传易感新基因，系统揭示糖尿病种族差异的遗传基础；率先构建糖尿病遗传易感风险评估体系，实现疾病的早期风险预测和筛查，为难分型糖尿病提供遗传学证据；首次揭示中国临床诊断 T1DM 中约 6% 为单基因糖尿病，建立针对疑难病例的遗传诊断靶点，为糖尿病精准诊断和治疗提供新依据。2. 建立糖尿病新型免疫标志物检测方法，增加胰岛自身抗体的检出率，提高 T1DM 免疫诊断的可靠性；首次报道致病表位 ZnT8 153-161，证实致病性 T 细胞在 T1DM 免疫学发病机制中的作用，为 T1DM 疑难病例提供了鉴别手段；首次建立符合国际标准的胰岛自身抗体检测方法，突破了糖尿病免疫诊断标准化难的临床困境，提高分型效率；基于精准免疫学诊断建立“临床诊断模

型”，解决了胰岛自身抗体标准化检测短期内难以普及的困境。

3. 从代偿期β细胞生物学特征改变角度探索促进糖尿病的机理，系统阐释遗传免疫机制和miRNAs表达谱引发糖尿病胰岛功能障碍和β细胞减少的关键致病机理，发现代偿期高表达的miR-24可靶向MODY基因抑制β细胞增殖和胰岛素分泌，为代偿期T2DM的发生提供新的依据；从器官互作角度揭示T2DM过程中β细胞损伤的分子机制，为揭示慢性炎症和糖脂毒性诱导的β细胞损伤提供基础和临床证据；由此制定基于遗传免疫机制和β细胞功能的个体化治疗方案。研究成果在Cell Reports、Diabetes Care、Diabetes及Diabetologia等国际知名杂志上发表论文超过100篇。提交的与本项目密切相关的10篇代表论文，核心总引用次数452次，单篇最高引用124次。相关研究成果被Nature Genetic、Nat Rev Dis Primers等国际著名期刊引用，写入指南共识《Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults》和《糖尿病分型诊断中国专家共识》。团队获得多项国家发明专利，建成抗体检测中心，在全国大学附属医院和三甲医院推广应用，为糖尿病早期精准分型和个体化治疗提供诊治策略。

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	全部作者(国内作者须填写中文姓名)	通讯作者(含共同,国内作者须填写中文姓名)	检索数据库	他引总次数	通讯作者单位是否含国外单位
1	Identification of Novel T1D Risk Loci and Their Association With Age and Islet Function at Diagnosis in Autoantibody-Positive T1D Individuals: Based on a Two-Stage Genome-Wide Association Study	DIABETES CARE	2019 Aug;42(8):1414-1421	16.2	朱猛, 徐宽枫, 陈阳, 顾榕, 张梅, 罗飞宏, 刘煜, 顾威, 胡吉, 许海霞, 谢志国, 孙成君, 李玉秀, 孙敏, 许馨予, Hsiang-Ting Hsu, 陈恒, 付麒, 施云, 徐晶晶, 季励, 刘今, 卞玲玲, 朱婧, 陈双, 肖蕾, 李欣, 蒋和敏, 沈敏, 黄倩雯, 方晨, 李霞, 黄干, 范静依, 蒋祝, 江玥, 戴俊程, 马红霞, 郑帅, 蔡赞, 戴皓, 郑旭琴, 周红文, 倪世宁, 靳光付, 余金雄, 于力平, Polychronakos C, 胡志斌, 周智广, 翁建平, 沈洪兵, 杨涛	胡志斌, 周智广, 翁建平, 沈洪兵, 杨涛	SCI-E CSCD	55	否
2	High Prevalence of a Monogenic	DIABETES	2020 Jan; 69(1):121-126	7.7	李美航, 王四华, 徐宽枫, 陈阳, 付麒, 顾榕, 施云,	杨涛, Polychronakos C	SCI-E CSCD	27	是

	Cause in Han Chinese Diagnosed With Type 1 Diabetes, Partly Driven by Nonsyndromic Recessive WFS1 Mutations				张梅, 孙敏, 陈恒, 韩秀群, 李扬兮, 唐周凯, 蔡乐靖, 李志强, 施咏勇, 杨涛, Polychrona kos C				
3	MicroRNA-24/MODY Gene Regulatory Pathway Mediates Pancreatic -Cell Dysfunction	DIABETES	2013 Sep;62(9):3194-206.	7.7	朱云霞, 尤卫艳, 王洪东, 李雅婷, 乔楠, 史裕光, 张辰宇, Bleich D, 韩晓	韩晓	SCI-E CSCD	61	否
4	Expression of miRNA-29 in Pancreatic β Cells Promotes Inflammation and Diabetes via TRAF3	CELL REPORTS	2021 Jan 5;34(1):108576.	8.8	孙艺, 周云财, 石颖, 张艳, 刘可容, 梁瑞, 孙鹏, 常晓媛, 唐伟, 张玉婧, 李菁, 王树森, 朱云霞, 韩晓	朱云霞, 韩晓	SCI-EXPANDED	66	否
5	Glucolipototoxicity-Inhibited miR-299-5p Regulates Pancreatic β -Cell Function and Survival	DIABETES	2018 Nov;67(11):2280-2292.	7.7	黄琦清, 尤卫艳, 李雅婷, 孙艺, 周云财, 张艳, 刘得辰, 詹珊珊, 朱云霞, 韩晓	朱云霞, 韩晓	SSCI-E CSCD	26	否
6	Dapagliflozin promotes beta cell regeneration by inducing pancreatic endocrine cell phenotype conversion in type 2 diabetic mice	METABOLISM-CLINICAL AND EXPERIMENTAL	2020 Oct:111:154324.	9.8	魏蕊, 崔肖娜, 冯晋, 谷良标, 郎杉, 魏天娇, 杨进, 刘珺玲, 乐云逸, 王海宁, 杨琨, 洪天配	杨琨, 洪天配	SCI-EXPANDED	39	否
7	Multipeptide-coupled nanoparticles induce tolerance in 'humanised' HLA-	DIABETOLOGIA	2017 Dec ; 60(12):2418-2431	8.2	许馨予, 卞玲玲, 沈敏, 李欣, 朱婧, 陈双, 肖蕾, 张青青, 陈恒, 徐宽枫, 杨涛	杨涛	SCI-E CSCD	12	否

	transgenic mice and inhibit diabetogenic CD8+ T cell responses in type 1 diabetes								
8	Current status of metformin in addition to insulin therapy in adult patients with type 1 diabetes mellitus: An analysis from the Guangdong Type 1 Diabetes Mellitus Translational Medicine Study	JOURNAL OF DIABETES	2020 Oct;12(10):754-760	4.5	邱丽玲, 凌萍, 杨黛稚, 骆斯慧, 郑雪瑛, 梁华, 袁勇, 梁干雄, 许雯, 姚斌, 严晋华, 翁建平	严晋华	SCI-E CSCD	3	否
9	Transcription factor Ets-1 links glucotoxicity to pancreatic beta cell dysfunction through inhibiting PDX-1 expression in rodent models	DIABETOLOGIA	2016 Feb;59(2):316-24.	8.2	陈芳, 沙敏, 汪彦阳, 吴侗珺, 单伟, 刘佳, 周文柏, 朱云霞, 孙玉洁, 史裕光, Bleich D, 韩晓	韩晓	SCI-E CSCD	39	否
10	Adipocyte-derived microvesicles from obese mice induce M1 macrophage phenotype through secreted miR. 155	JOURNAL OF MOLECULAR CELL BIOLOGY	2016 Dec;8(6):505-517.	5.5	张亚琴, 梅红梁, 常晓媛, 陈芳, 朱云霞, 韩晓	韩晓	SCI-E CSCD	124	否

知识产权证明目录

序	类别	国别	授权号	授权	知识产权具体名称	全部发明人
---	----	----	-----	----	----------	-------

号				时间		
1	中国发明专利	中国	202210266693.3	2023-06-02	基于 22 个 SNP 易感位点评估 1 型糖尿病患者风险的试剂盒	杨涛, 徐宽枫, 张杰, 顾榕, 陈阳, 施云
2	中国发明专利	中国	202111670463.5	2023-02-24	一种检测胰岛素抗体各亚型的电化学发光法检测试剂盒	顾榕, 陈恒, 陈双, 许馨予, 杨涛
3	中国发明专利	中国	201610523803.4	2018-03-02	一种 ZnT8 特异型单链抗 scFv-C27 及其应用	张梅, 张晓, 杨涛, 吴倩, 陈恒, 秦瑶

完成人情况表

姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
杨涛	1	南京医科大学第一附属医院	1. 南京医科大学第一附属医院; 2. 南京医科大学第四附属医院	教授, 主任医师	1. 内分泌科主任; 2. 执行院长
对本项目的贡献	<p>本项目总负责人, 负责本项目的总体设计、指导和质控。对本项目科技创新点一、二、三做出了突出贡献: 发现了易感基因位点 (BTN3A1 基因附近的 rs4320356 位点、GATA3 基因的 rs3802604 位点和 HLA-C 275), 并以此构建 GRS 风险模型, 用于 1 型糖尿病患病风险及疾病进展预测; 开发基于 22 个 SNP 易感位点的评估 1 型糖尿病风险的试剂盒, 以及一种应用电化学发光法检测胰岛素抗体各亚型的试剂盒, 参与建立锌转运体 8 电化学发光检测技术; 参与 T2DM 中“β 细胞损伤”的分子机制研究。是代表性论文 1-1、1-2、1-7 的通讯作者, 发明专利 2-1 的第 1 作者, 发明专利 2-2 的第 5 作者, 发明专利 3 的第 3 作者。</p>				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
胡志斌	2	南京医科大学	南京医科大学	教授	校长
对本项目的贡献	<p>本项目第二完成人, 参与了本项目研究方案的设计与大部分论文指导工作, 对本项目科技创新点一、二、三均有重要贡献, 是代表性论文 1-1 的通讯作者。</p>				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
朱云霞	3	南京医科大学	南京医科大学	教授	/
对本项目的贡献	<p>本项目第三完成人, 为本项目的学术思想和实施方案提出了建设性的意见, 指导了本项目的大部分实验过程和论著发表, 对本项目科技创新点一、二、三都有贡献, 是代表性论文 1-4、1-5 的通讯作者, 代表性论文 1-3 的第 1 作者。</p>				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
顾榕	4	南京医科大学第一附属医院	南京医科大学第一附属医院	副教授, 副主任医师	/
对本项目的贡献	<p>本项目的第四完成人。对本项目科技创新点一、二做出了突出贡献: 负责 1 型糖尿病专病队列建设; 开发建立了 ECL-ZnT8A 检测技术; 协同第一完成人进行了 1 型糖尿病全基因组关联研究 (GWAS), 开发了检测胰岛素抗体各亚型的电化学发光法检测试剂盒及基于 22 个 SNP 易感位点的评估 1 型糖尿病患者风险的试剂盒。代表性论文 1-1 的第 1 作者, 发明专利 2-1 的第 4 作者, 发明专利 2-2 的第 1 作者; 多次在国际学术会议上做学术报告。</p>				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务

韩晓	5	南京医科大学	南京医科大学	教授	/
对本项目的贡献	本项目的第五完成人。参与本项目研究方案的设计与大部分论文指导工作，对本项目科技创新点一、二、三都有贡献。是本项目代表性论文 1-3、1-4、1-5、1-9、1-10 的通讯作者。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
洪天配	6	北京大学第三医院	北京大学第三医院	教授,主任医师	内分泌科主任
对本项目的贡献	本项目的第六完成人，参与项目的整体设计，对本项目科技创新点一、三都有贡献。代表性论文 1-6 的通讯作者。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
朱猛	7	南京医科大学	南京医科大学	副教授	/
对本项目的贡献	本项目的完成人。对本项目科技创新点一做出了突出贡献，协同第一完成人进行了 1 型糖尿病全基因组关联研究 (GWAS)，为本研究提供了课题设计，GWAS 相关数据分析和实验技术指导。代表性论文 1-1 的第 1 作者。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
谢志国	8	中南大学湘雅二医院	中南大学湘雅二医院	副研究员	/
对本项目的贡献	本项目的完成人。对本项目科技创新点一做出了突出贡献，协同第一完成人进行了 1 型糖尿病全基因组关联研究 (GWAS)，为本研究提供了课题设计思路及临床样本。代表性论文 1-1 的作者。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
严晋华	9	中山大学附属第三医院	中山大学附属第三医院	主任医师	糖尿病专科主任
对本项目的贡献	本项目的完成人。对本项目科技创新点一做出了突出贡献，协同第一完成人进行了 1 型糖尿病全基因组关联研究 (GWAS)，为本研究提供了课题设计思路及临床样本。代表性论文 1-8 的通讯作者。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
许馨予	10	南京医科大学第一附属医院	南京医科大学第一附属医院	副研究员	/
对本项目的贡献	本项目的完成人。对本项目科技创新点一做出了突出贡献：协同第一完成人进行了 1 型糖尿病机制研究。代表性论文 1-7 的第 1 作者，发明专利 2-2 的第 4 作者。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
魏蕊	11	北京大学第三医院	北京大学第三医院	研究员	/
对本项目的贡献	本项目的完成人。对本项目科技创新点三有贡献，为糖尿病胰岛功能保护提供新策略，为新药研发提供新靶点。代表性论文 1-6 的第 1 作者。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
徐宽枫	12	南京医科大学第一附属医院	南京医科大学第一附属医院	研究员	/
对本项目的贡献	本项目的完成人。对本项目科技创新点一做出了突出贡献：协同第一完成人进行了 1 型糖尿病全基因组关联研究 (GWAS)。开发了“基于 22 个 SNP 易感位点评估 1 型糖尿病患者风险的试剂盒”工具，代表性论文 1-1 的第 1 作者，发明专利 2-1 的第 2 作者。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
陈芳	13	南京医科大学	南京医科大学	教授	/

对本项目的贡献	本项目的完成人。对本项目科技创新点三有贡献，代表性论文 1-9 的第 1 作者。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
张梅	14	南京医科大学第一附属医院	南京医科大学第一附属医院	教授,主任医师	内分泌科副主任
对本项目的贡献	本项目的完成人。对本项目科技创新点一、二做出了突出贡献：负责 1 型糖尿病专病队列建设，协同第一完成人进行了 1 型糖尿病全基因组关联研究 (GWAS) 及开发了“一种 ZnT8 特异型单链抗 scFv-C27 及其应用”专利。代表性论文 1-1 的第 1 作者，发明专利 2-3 的第 1 作者。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
张亚琴	15	南京医科大学	南京医科大学	副研究员	/
对本项目的贡献	本项目的完成人。对本项目科技创新点三有贡献。代表性论文 1-10 的第 1 作者。				

完成单位情况表

单位名称	南京医科大学第一附属医院	排名	1
对本项目的贡献	南京医科大学第一附属医院为本项目的第一完成单位，全程协助本项目所有课题的管理工作。协助项目完成人构建中国人 T1DM 遗传易感图谱，填补了亚洲 T1DM 基因组研究的空白，系统揭示了 T1DM 种族差异的遗传基础；为项目完成人构建 T1DM-GRS 遗传易感风险评估体系提供了技术平台；为本项目首次发现并报道 T1DM 致病抗原表位 ZnT8153-161，证实致病性 T 细胞在 T1DM 免疫学发病机制中的作用提供了资金支持；为项目完成人研发建立 T1DM 新型免疫标志物国际标准化检测方法提供了经费资助；为项目完成人基于精准免疫学诊断结果建立“T1DM 临床诊断模型”，梯度富集疑难诊断人群进行精准鉴别诊断提供了丰富的临床样本；协助本项目完成人通过应用“糖尿病胰岛损伤遗传免疫机制与精准分型技术研究与应用”研究相关成果，对患者进行精准分型，预测和筛选出人群中真正的疾病高危个体，减少了误诊、漏诊率，诊断效率显著提高。在本项目实施过程中，本单位提供了长期的技术支持和保障，为本项目顺利完成做出了重要贡献。		
单位名称	南京医科大学	排名	2
对本项目的贡献	南京医科大学为本项目第二完成单位，协助本项目完成人围绕中国人 1 型糖尿病的遗传基础开展了大样本人群关联研究，绘制了中国人 1 型糖尿病遗传易感图谱，建立了 1 型糖尿病遗传风险评价新方法；协助本项目完成人奠定我国 1 型糖尿病精准分型的重要基础；为本项目完成人揭示 β 细胞从代偿期向失代偿期转变过程中促发 T2DM 发生发展的机制、发现炎症和糖脂毒性导致 β 细胞损伤的分子机制提供了空间和仪器设备；为 T2DM 的早期诊断和靶向 β 细胞的新靶点和精准干预策略提供了必要的技术支持和经费资助。在本项目实施过程中，本单位提供了长期支持和持续保障，为本项目顺利完成做出了重要贡献。		
单位名称	北京大学第三医院	排名	3
对本项目的贡献	北京大学第三医院为本项目的第三完成单位。医院全程协助本项目所有课题的管理工作。在基础科研方面，提供本项目开展所需的空间和仪器设备，为本项目提供必要的技术支持和经费资助，支撑本项目的完成。在技术转化方面，协调项目组与多个企业对接，积极推动项目落地和临床转化工作。		
单位名称	中南大学湘雅二医院	排名	4
对本项目的贡献	中南大学湘雅二医院为本项目的第四完成单位。协助本单位谢志国副研究员参与“糖尿病胰岛损伤遗传免疫机制与精准分型技术研究与应用”项目研究，作为参与单位，有足够的病例来源，医疗规范，为临床科研提供了基础平台与技术支持，为本项目顺利完成做出了重要贡献。		

单位名称	中山大学附属第三医院	排名	5
对本项目的贡献	中山大学附属第三医院为本项目第五完成单位。协助本单位严晋华主任医师参与“糖尿病胰岛损伤遗传免疫机制与精准分型技术研究与应用”项目研究，提供了丰富的临床样本和重要项目的技术支持，为本项目顺利完成做出了重要贡献。		
单位名称	南京医科大学第四附属医院	排名	6
对本项目的贡献	南京医科大学第四附属医院是一所集医疗、科研、教学为一体的大型综合性三级医院。从人员、场地、资金、时间等方面对杨涛教授为主要负责人的项目组开展“糖尿病胰岛损伤遗传免疫机制与精准分型技术研究与应用”给予了支持，全力支持了该项目的顺利开展。作为主要完成单位，有足够的病例来源，医疗规范，为临床科研提供了基础平台，为本项目顺利完成做出了重要贡献。同时在本项目的推广应用过程中积极配合课题组做好组织、协调和服务工作，定期对项目的实施进行质量控制，保证了项目的顺利实施，为课题组各项科研、临床研究以及应用推广工作的顺利完成提供了重要保障。		