

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	出生缺陷预防的关键技术建立与推广应用
推荐单位	<p>推荐单位：湖北省医学会</p> <p>推荐意见：</p> <p>出生缺陷是国家、社会和家庭高度关注的问题，我国是出生缺陷高风险国家，预防出生缺陷对提升我国人口素质，实现“健康中国”的战略规划意义重大。项目申请团队经过近 20 年的建设，针对出生缺陷预防多环节的关键点进行机制理论探讨和技术方法革新。为孕前优生咨询提供了更加客观的依据和更加精准的方案，对现有产前筛查及诊断的指证、流程进行优化，进行分子遗传检测的方法改良，并建立了无创性产前诊断新技术，此外还为常见病理妊娠子代远期代谢紊乱易感的早期预警提供了潜在的新靶标，在艾滋病等的母婴传播阻断层面亦进行了技术创新。将这些关键技术搭建在“全流程、一站式、精准化”出生缺陷预防模式下进行推广应用，项目成果推广到全国 23 个省市近 60 家医疗机构，为提升出生缺陷预防能力做出积极贡献，提高了卫生经济学效能，取得了明显的社会效益。发表高水平学术论文并得到本领域专家的积极评论和推荐，获得国家发明专利 2 项并编写相关软件，举办优生优育相关的宣教、培训及讲座近 300 场，培训学员 2 万余人次。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。</p>
项目简介	<p>所属科学技术领域：人口与健康领域。</p> <p>出生缺陷是婴儿出生前发生的结构、功能或代谢异常的统称，严重影响出生人口素质。预防出生缺陷是实现“健康中国”的基本保障。为了提高我国出生缺陷预防工作的水平，需解决孕前预防个性化不足、孕期检测技术方案不标准、防治流程片面化等问题，推动出生缺陷预防朝着“更准确、更安全、个性化、全流程”的方向发展。</p> <p>为实现上述目标，本项目组历经近 20 年，针对常见出生缺陷预防多个环节的关键点开展机制研究和理论探索，开发新型技术并优化实施方案，并率先以多学科团队为核心搭建“一站式”数字化的出生缺陷预防技术流程，在湖北省形成示范并辐射全国，获得了以下成果：</p> <p>1、针对常见的物理化学暴露（如电磁辐射、环境内分泌干扰物、尼古丁等）、孕期母体疾病、感染性因素致出生缺陷的风险和机制开展研究，形成了创新理论。</p> <p>（1）评估了这些因素致出生缺陷或不良妊娠结局的风险，并将研究广度延伸至后代对远期疾病的易感性及靶标，拓宽了优生咨询的范畴；（2）基于理论发现制定相应的预防策略，有效推动了出生缺陷/疾病防治窗口的前移。</p> <p>2、从多个层面建立了产前筛查和产前诊断的创新技术。（1）基于纳米芯片开发了染色体病的无创产前诊断新技术，为同类技术提供了适用度更广的补充/替代方案；（2）针对多种单基因遗传病建立了分子诊断的新方法，并在国际上首报了位于 APC 基因等的 16 个罕见基因突变位点；（3）基于大样本评估现有产前筛查技术的效率及产前诊断实施指证，改良技术方案，搭建影像学和实验室检测技术综合应用平台，将出生缺陷产前超声诊断率从 19.0%提升至 47.1%，染色体病筛查敏感性、</p>

	<p>特异性分别上升至 80%和 99%以上，将示范基地武汉大学中南医院的出生缺陷检出率提高了约 50%。</p> <p>3、长期致力于感染性疾病母婴传播的阻断工作，率先提出“艾滋病-梅毒-乙肝母婴传播综合阻断”的创新策略。这一策略有助于节省卫生资源，被国家决策部门采纳后推广至全国，将 HIV 母婴传播率由未阻断时的 35.4%降低至 4.7%。</p> <p>4、以多学科团队为驱动核心，开发产前诊断信息管理系统软件，构建了“全流程、一站式”出生缺陷预防的创新工作模式，有助于更加便捷、精细化的分层诊疗。</p> <p>项目成果以多种形式进行了有效推广。包括示范基地开创特色专科门诊，“纵向”下沉社区，“横向”建设专科联盟，“顶天”为国家卫生决策提供依据，“立地”立足基层。创建“湖北省产前诊断与优生临床研究中心”，并在全国 23 个省市近 60 家医疗机构推广应用。实施政府主导的“惠民计划”向社区推广，以武昌区为例，辐射武昌区妇幼保健院和 3 家二级单位医院及下辖 19 家社区卫生服务机构，惠及 20 余万育龄期妇女；与企业合作推广无创产前检测技术，服务 120 万孕产妇/年，取得了显著的社会效益。发表高水平学术论文并得到期刊编辑及本领域专家的积极评论和推荐，获得国家专利并编写相关软件，开展优生优育相关的宣教、培训及讲座近 300 场，培训学员 2 万余人次，其中专业技术人员近 1.7 万名，受邀学科大会报告、研讨会及学术论坛 26 场，指导了国际国内同行，引领了本领域的科技进步与发展。</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 2011 1 0354279.X	2014-08-13	人 CRYBB1 基因突变及其用途	严明；郑芳；饶艳；杨娜；周新；熊陈岭
2	中国发明专利	中国	ZL 2013 1 0533358.6	2015-07-15	人 ROR2 基因突变及其用途	郑芳；董素芳；韩明君；宋贵波
3	中国计算机软件著作权	中国	2019SR0251097	2019-03-14	优生优育产前诊断系统 V1.0	张元珍；王芳；肖辉；李成伟；袁方剑

#### 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	Non-invasive prenatal diagnosis of chromosomal	Theranostics	2018, 8(5): 1301-	8.063	赵兴中, 张元珍	12	15	否

	aneuploidies and microdeletion syndrome using fetal nucleated red blood cells isolated by nanostructure microchips		1311					
2	Fetal nucleated red blood cell analysis for non-invasive prenatal diagnostics using a nanostructure microchip	J Mater Chem B	2017, 5(2): 226-235	4.776	张元珍, Tony Jun Huang, 赵兴中	8	9	是
3	Multiplex PCR for 17 Y-chromosome Specific Short Tandem Repeats (STR) to enhance the reliability of fetal sex determination in maternal plasma	Int J Mol Sci	2012, 13(5): 5972-5981	2.464	郑芳	10	10	否
4	Massively parallel sequencing (MPS) of cell-free fetal DNA (cffDNA) for Trisomies 21, 18, and 13 in twin pregnancies	Twin Res Hum Genet	2017, 20(3): 242-249	1.669	张元珍	7	8	否
5	Prenatal diagnostic testing among women referred for advanced maternal age in Beijing, 2001-2012	Int J Gynaecol Obstet	2014, 125(3): 232-236	1.537	杨慧霞	2	4	否
6	高危孕妇外周血胎儿游离核酸无创性产前检测的前瞻性研究	中华医学杂志	2015, 95(11): 849-852	0	杨慧霞	0	3	否
7	Novel insertion	Gene	2013,	2.08	郑芳	13	13	否

	mutation p.Asp610GlyfsX23 in APC gene causes familial adenomatous polyposis in Chinese families		516(2) : 204-208	2				
8	Molecular diagnosis of two families with classic congenital adrenal hyperplasia	Gene	2011, 482(1-2): 8-14	2.34 1	郑芳	1	1	否
9	Characterization of a mutant R11H $\alpha$ B-crystallin associated with human inherited cataract	Biol Chem	2010, 391(12): 1391-400	3.60 3	郑芳	5	5	否
10	Placental mechanism of prenatal nicotine exposure-reduced blood cholesterol levels in female fetal rats	Toxicol Lett	2018, 296 : 31-38	3.49 9	张元珍 , 汪晖	2	2	否
11	Transgenerational Glucose Intolerance of Tumor Necrosis Factor with Epigenetic Alteration in Rat Perirenal Adipose Tissue Induced by Intrauterine Hyperglycemia	J Diabetes Res	2016, 2016: 4952801	2.71 7	杨慧霞	8	8	否
12	Association between intrauterine mild hyperglycemia and post-natal high-fat diet with adiponectin and AMPK pathway genes	Gynecol Endocrinol	2016, 32(2): 110-115	1.58 5	杨慧霞	3	3	否

13	Increased hepatic peroxisome proliferator-activated receptor coactivator-1 $\alpha$ expression precedes the development of insulin resistance in offspring of rats from severe hyperglycemic mothers	Chin Med J	2012, 125(7):1224-1229	0.901	杨慧霞	3	3	否
14	轻度宫内高血糖环境对子一代及子二代大鼠成年期糖脂代谢表型的影响	中华围产医学杂志	2015, 18(6):455-461	0	杨慧霞	0	0	否
15	A case series of 104 women infected by HIV-1 via blood transfusion postnatally: high rate of transmission to infants through breastfeeding	J Infect Dis	2009, 200:682-686	5.022	桂希恩, David D. Ho	27	27	是
16	湖北省 536 例感染人类免疫缺陷病毒孕妇母婴阻断效果及影响因素分析	中华传染病杂志	2018, 36(2):83-89	0	梁科	0	2	否
17	Trophoblast-derived chemokine CXCL12 promotes CXCR4 expression and invasion of human first-trimester decidual stromal cells	Hum Reprod	2012, 27(2):366-374	4.67	周雯慧, 张元珍	49	56	否
18	CXCR4, CXCR7, and CXCL12 are associated with trophoblastic cells	Exp Mol Pathol	2016, 100(1):184-191	2.423	张元珍	13	15	否

	apoptosis and linked to pathophysiology of severe preeclampsia							
19	Effect of 2,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl exposure on endometrial receptivity and the methylation of HOXA10	Reprod Sci	2018, 25(2): 256-268	2.616	张元珍	4	4	否
20	Identification of biological processes and genes for gestational diabetes mellitus	Arch Gynecol Obstet	2015, 292(3): 635-640	1.68	张元珍	8	8	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：张元珍</p> <p>排名：1</p> <p>职称：教授,主任医师</p> <p>行政职务：妇儿医院院长</p> <p>工作单位：武汉大学</p> <p>对本项目的贡献：对所有创新点做出贡献，从事本研究的工作量占全部工作量的70%。</p> <p>(1) 组建团队：以武汉大学中南医院为基地，整合多学科有机结合的专家团队和研究平台；</p> <p>(2) 科研探索：建立了微流控俘获外周血中胎儿有核红细胞的技术，开展环境危险因素致出生缺陷的风险机制研究；</p> <p>(3) 组织推广：举办多届“出生缺陷的预防及干预策略研讨会”，普及生殖健康与优生知识，开展湖北省妇女儿童公益服务，实现社区人群生育状况的有效评估。</p> <p>姓名：杨慧霞</p> <p>排名：2</p> <p>职称：教授,主任医师</p> <p>行政职务：妇产科主任</p> <p>工作单位：北京大学第一医院</p> <p>对本项目的贡献：对创新点 1、2、4 做出贡献，从事本研究的工作量占全部工作量的45%。</p> <p>(1) 针对常见产前筛查和产前诊断技术，评估临床应用效能，修正临床指征，优化技术方案；</p> <p>(2) 关注孕期胎儿宫内暴露相关危险因素，给予临床指导。</p>
---------	--

姓名：郑芳

排名：3

职称：教授,主任医师

行政职务：医学检验系副主任

工作单位：武汉大学

对本项目的贡献：对创新点 1、2、5 做出贡献，从事本研究的工作量占全部工作量的 45%。

(1) 针对临床常见的单基因遗传病建立分子诊断技术，发现多个国际首报的罕见致病基因突变，为遗传病家系中亲属的疾病筛查、干预、治疗和产前诊断提供了技术支持和实验支撑；

(2) 开设湖北省首个基因诊断门诊，为患者提供精细化的优生咨询服务；

(3) 建立和完善了单基因遗传病的实验室检测流程。

姓名：张铭

排名：4

职称：副教授,主任医师

行政职务：生殖中心副主任

工作单位：武汉大学

对本项目的贡献：对创新点 1、2、5 做出贡献，从事本研究的工作量占全部工作量的 45%。

(1) 研究常见环境不良因素对生殖过程的影响，为出生缺陷的以及预防提供新的科学依据，并探索无创产前诊断的新技术；

(2) 研究流产等病理妊娠的发病机制，为促进产前保健提供新的研究证据；

(3) 通过研讨会、培训班、科普宣教等方式，参与研究成果的推广。

姓名：梁科

排名：5

职称：副教授,主任医师

行政职务：感染科副主任

工作单位：武汉大学

对本项目的贡献：对创新点 1、3、5 做出贡献，从事本研究的工作量占全部工作量的 40%。

感染性疾病（艾滋病、乙肝、梅毒）母婴阻断项目的主要执行者，并建立湖北省第一个感染性疾病母婴阻断门诊。

姓名：马建鸿

排名：6

职称：副主任医师

行政职务：妇产科门诊主任

工作单位：武汉大学

对本项目的贡献：对创新点 1、2、5 做出贡献，从事本研究的工作量占全部工作量的 40%。

(1) 承担优生咨询、产前诊断等出生缺陷的一、二级预防工作；

(2) 组织并协调高危孕妇的院内多学科联合会诊，通过研讨会、培训班将成果向院外推广。

姓名：彭剑虹

排名：7

职称：副主任技师

行政职务：产前诊断中心副主任

工作单位：武汉大学

对本项目的贡献：对创新点 2、5 做出贡献，从事本研究的工作量占全部工作量的 40%。

(1) 主要承担绒毛、羊水、脐血细胞培养，染色体疾病的细胞遗传学分析；

(2) 负责出生缺陷的随访工作；

(3) 进行先天性遗传病的分子机制研究。

姓名：马京梅

排名：8

职称：副研究员

行政职务：无

工作单位：北京大学第一医院

对本项目的贡献：对创新点 2、4 做出贡献，从事本研究的工作量占全部工作量的 40%。

(1) 评估无创性产前筛查的效能、优化产前诊断的实施指证；

(2) 解析了妊娠期糖尿病子代发生远期代谢异常的机制和分子靶标。

姓名：桂希恩

排名：9

职称：教授,主任医师

行政职务：无

工作单位：武汉大学

对本项目的贡献：对创新点 3 做出贡献，从事本研究的工作量占全部工作量的 35%。

(1) 第一个发现并报告我国艾滋病高发村，在国内率先关注 HIV 母婴传播及阻断，同时发现急性感染促进了 HIV 母乳传播。

(2) 在国内首次提出将艾滋病、乙肝、梅毒进行综合阻断，这一成功的综合预防模式及相关意见已被国家认同和采纳，综合防治已在全国开展。

姓名：李家福

排名：10

职称：主任医师

行政职务：产科主任

工作单位：武汉大学

对本项目的贡献：对创新点 1、2 做出贡献，从事本研究的工作量占全部工作量的 35%。

(1) 承担优生咨询及高危孕妇的围产期保健工作；

(2) 通过进修生、住培生带教进行专业技术人员培养，通过培训班、研讨会、科普宣教、电视媒体等方式参与成果推广。

姓名：卢丹

排名：11

职称：主任医师

行政职务：产前诊断中心副主任

工作单位：武汉大学

对本项目的贡献：对创新点 2、5 做出贡献，从事本研究的工作量占全部工作量的 35%。

(1) 主要承担围孕期、围产期超声影像学检查与胎儿生长发育评估；

(2) 优化出生缺陷的超声影像学诊断技术，建立孕期胎儿系统筛查超声质量控制体系。

姓名：段洁

排名：12

职称：主治医师

行政职务：无

工作单位：武汉大学

对本项目的贡献：对创新点 1、2、5 做出贡献，从事本研究的工作量占全部工作量的 35%。

参与产前诊断中心临床工作，开立优生咨询门诊，积极推动产前诊断中心规范化咨询，实施羊水穿刺及病例收集随访工作，在工作期间，推动了羊水 CMV 检测工作的开展，并负责产前诊断操作教学培训工作。

姓名：里进

排名：13

职称：主管技师

行政职务：无

工作单位：武汉大学

对本项目的贡献：对创新点 2、5 做出贡献，从事本研究的工作量占全部工作量的 35%。

参与高通量测序平台的建立，并承担羊水、外周血、脐血、绒毛等的 CNV 分析，以及利用孕妇外周血游离 DNA 进行无创产前筛查的工作。

姓名：李志民

排名：14

职称：高级工程师

行政职务：CEO

工作单位：安诺优达基因科技（北京）有限公司

对本项目的贡献：对创新点 2 做出贡献，从事本研究的工作量占全部工作量的 30%。

(1) 督促与合作机构（医院临床科室）进行定期交流，反馈项目的研究进展；

(2) 组织企业内部人员对无创性产前诊断检测产品进行技术改进和升级；

	<p>(3) 积极推动本项研究成果在湖北省的临床运用和推广。</p> <p>姓名：李成伟</p> <p>排名：15</p> <p>职称：工程师</p> <p>行政职务：无</p> <p>工作单位：武汉大学</p> <p>对本项目的贡献：对创新点 5 做出贡献，从事本研究的工作量占全部工作量的 30%。</p> <p>主要负责与出生缺陷预防数字化服务体系相关的软件开发，以及相关数据的采集、提取与分析。</p>
主要完成单位情况	<p>单位名称：武汉大学</p> <p>排名：1</p> <p>对本项目的贡献：(1) 策划并组织课题的立项；</p> <p>(2) 为本课题的实施提供场地、设备、人员及时间保证；</p> <p>(3) 定期检查本课题的进度，协调课题合作单位并督促其完成；</p> <p>(4) 为课题的实施提供配套经费，提供论文发表经费；</p> <p>(5) 组织课题的鉴定及成果汇报，组织学术推广；</p> <p>(6) 承担与各应用单位相关部门的联络工作，为研究成果的推广应用提供了组织上的保证。</p> <p>单位名称：北京大学第一医院</p> <p>排名：2</p> <p>对本项目的贡献：(1) 为本项目的部分研究工作（主要包括高龄孕妇产前诊断指证的优化、母血胎儿游离核酸产前筛查的效能评估、宫内高血糖后代远期代谢异常的机制和靶标）提供场地、设备、人员支持和监督管理。</p> <p>(2) 与合作单位进行联络和交流，参与了前期的项目成果评价；</p> <p>(3) 积极参与研究成果的临床应用和推广。</p> <p>单位名称：安诺优达基因科技（北京）有限公司</p> <p>排名：3</p> <p>对本项目的贡献：(1) 指导和督促该项目的研究进展，并定期与合作机构（医院临床科室）进行交流和反馈；</p> <p>(2) 组织企业内部人员对该产品进行技术改进和升级；</p> <p>(3) 积极推动本项研究成果在湖北省的临床运用和推广。</p> <p>单位名称：武昌区妇幼保健院</p> <p>排名：4</p> <p>对本项目的贡献：(1) 为本项目的部分工作（主要为优生咨询和产前检测创新流程）提供了场地和人员支持；</p> <p>(2) 定期与合作单位进行交流和反馈；</p> <p>(3) 积极组织并推动了研究成果的推广应用。</p>