

	2020
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	几种免疫相关皮肤病基础技术攻关与应用
推荐单位	<p>推荐单位：中国医科大学</p> <p>推荐意见：</p> <p>我单位认真审阅了该项目提名书及附件材料，确认全部材料真实有效，相关内容符合报奖要求。</p> <p>皮肤病发病率高，病种至少 2500 余种，发病率高，皮肤病占总疾病负担的 1.79%，其中免疫相关皮肤病患者是最庞大的就诊群体。免疫相关皮肤病研究中仍存在诸多技术瓶颈，临床诊治中存在漏诊误诊，缺乏有效治疗手段或疗效欠佳。针对上述关键问题，项目组围绕几种免疫相关性皮肤病，解决了研究中存在的关键共性技术瓶颈，从表观遗传学等方向探究分子细胞发病机理，努力研发临床诊治技术、组建特色疾病生物样本库及数据库，推进罕见疑难病例的研究及诊疗，并积极推动技术转化与应用，产生有益社会效益并蕴含一定规模的医疗经济效益。在同行中具有示范带动作用，对地方经济起到推动促进。</p> <p>该项目在 Lancet、Hepatology、JID 等高影响 SCI 收录期刊发表的 20 篇代表性论文被引频次 311，其中他引频次为 286；最高影响因子 44.0，影响因子合计 125.839；获授权专利及软件著作权 21 项，其中美国专利 1 项、日本专利 2 项、软件著作权 3 项；获国家重点研发项目专业领域课题 1 项，国家自然科学基金 8 项；培养博士后、博士、硕士 20 余名；研究成果受光明日报报道，项目技术获前欧洲皮肤研究学会主席 Piguet 教授专题正面述评，获德国红点设计奖，应用技术在国内外 10 余所医院及企业推广应用，实现逾百万元经济效益。对照中华医学科技奖授奖条件，推荐该项目申报参评。</p>
项目简介	<p>皮肤病病因复杂，病种至少 2500 余种，发病率高，目前免疫相关皮肤病在高通量诊治新技术研究中仍存在数项技术障碍。针对上述关键问题，项目组解决了关键共性技术瓶颈，并从表观遗传学、免疫细胞等方向探究分子细胞发病机理，努力研发临床诊治技术、组建特色疾病生物样本库及数据库，推进罕见疑难病例的研究及诊疗，并积极推动技术转化与应用，产生有益社会效益并蕴含一定规模的医疗经济效益。</p> <p>1、首次发现血清 miRNA 研究相关不稳定内参照基因，提出解决方案，并应用相关技术发现 miRNA 等潜在疾病诊断标识物：①国际上首次发现被广泛使用的血清 MammU6、miR-16 基因表达不稳定，不适合用作内参照基因；首次发现并推荐 miR-374a、miR-374b、Let-7a 作为血清非编码基因候选内参照。②发现 miR-31 有潜力作为乳房外 Paget's 病的诊断标识分子，发现血清中 miR-483-5p，以及尿液中 miR-203、aquaporin-2 有潜力作为儿童特应性皮炎的诊断标识物。③国内首次大规模、广区域揭示了 BRAF V600E 在良恶性黑素细胞性肿瘤中的突变规律；发现多个新致病基因突变位点，并从表观遗传学水平阐释部分基因作用机制。</p> <p>2、创新设计皮肤微生态研究属别微生物种类、丰度对比参照分子，成功应用专利光学干预装置诱导人体抗微生物免疫：①解决皮肤微生态高通量检测在不同属别微生物种类、丰度比较研究中的技术瓶颈，创新设计专利参照分子并应用；创新设计了皮肤型 HPV 等温快速分型检测体系。②开展不同波普光学物理微创治疗研究，首次应用单色激光及混合红外光等治疗罕见皮肤病。发现光热促进</p>

APOBEC3A 和 3G 高表达，从而编辑病毒疣内 HPV 早期基因。③创新设计新型红外光热干预专利设备，成功治愈人乳头瘤病毒感染性病毒疣及肉芽肿性疾病。

3、首创低温组织样本包埋存储专利技术体系，构建大规模皮肤疾病样本库、数据库并开展疑难病例诊治研究：①国际首创低温组织样本包埋与存储专利技术整体解决方案，实现以皮肤组织为代表的大规模生物样本的快速、批量、规范化、自动化存储。②在此基础上构建大规模皮肤疾病样本库、尤其是罕见皮肤病临床研究队列和生物样本库；建立特色疾病数据库、自诊及随访管理库；在柳叶刀等杂志发表不典型梅毒等感染/非感染疑难免疫性疾病诊治案例。

该项目在 Lancet、Hepatology、JID 等高影响 SCI 收录期刊发表的 20 篇代表性论文被引频次 311，其中 SCI 他引频次为 286；最高影响因子 44.0，影响因子合计 125.839；获国内外授权专利及软件著作权 21 项，其中美国发明专利 1 项、日本发明专利 2 项、中国发明专利 5 项，软件著作权 3 项；获国家重点研发项目专业领域课题 1 项，国家自然科学基金 8 项；培养博士后 2 名，博士 8 名，硕士 15 名；研究成果受光明日报报道，获前欧洲皮肤研究学会主席 Piguet 教专题正面述评，获德国红点设计奖，相关技术在国内 10 余所医院及企业推广应用，实现逾百万元经济效益，在同行中起到示范引领作用。

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 0040550.0	2018-05-18	不同种属微生物间种类和丰度比较的人工外源性参照分子	高兴华，齐瑞群，洪玉晓，姜航航，陈洪铎
2	中国发明专利	中国	ZL 2016 1 0159556.4	2018-04-20	低温组织样本包埋储存系统	齐瑞群，高兴华，陈洪铎
3	中国计算机软件著作权	中国	2019SR06283 25	2019-06-18	基于竞争性互补配对恒温核酸扩增技术的引物设计软件 V1.0	孙宇哲，齐瑞群，高兴华，毛瑞，梁祖源，李佳峰，陈洪铎
4	国外专利	美国	US 9 976 942 B2	2018-05-22	CRYOGENIC TISSUE SAMPLE EMBEDDING STORAGE SYSTEM	高兴华，齐瑞群，徐峰，陈洪铎
5	国外专利	日本	特許第 6588536 号	2019-09-20	異なる種属の微生物間の種類と存在比を比較するための人工外来性参照分子	高兴华，齐瑞群，洪玉晓，姜航航，陈洪铎
6	中国发明专利	中国	ZL 2014 1 0640393.2	2017-10-31	梅克尔松-罗森塔尔综合征新的致病基因及其编码蛋白和应用	徐学刚，张建国，高兴华，管李萍，陈洪铎，谌

						于蓝, 徐凤萍
7	国外专利	日本	特許第 6382919号	2018 -08- 10	低温組織試料包埋貯蔵システム	齐瑞群, 高兴华, 陈洪铎
8	中国发明专利	中国	ZL 201610055353 .0	2018 -07- 13	一种用于诱导机体免疫抗宫颈人乳头瘤病毒感染	高兴华, 齐瑞群, 杨阳, 陈洪铎
9	中国实用新型专利	中国	ZL201820528 197.X	2019 -09- 03	温热光产生装置	冯波, 高兴华, 齐瑞群, 曹铁军
10	中国计算机软件著作权	中国	2018SR14976 4	2018 -03- 07	皮肤 CT 图文报告系统	陈光, 杨振海, 齐瑞群, 高兴华, 陈洪铎,

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	Identification of endogenous normalizers for serum microRNAs by microarray profiling: U6 small nuclear RNA is not a reliable normalizer.	Hepatology	2012;55(5):1640-2	12.003	高兴华, Zhou L, Mi QS	33		是
2	miR-31 is distinctively overexpressed in primary male extramammary Paget's disease.	Oncotarget	2016;7(17):24559-63	5.168	李久宏, 高兴华, 陈洪铎	4		否
3	Profiling of Serum and Urinary MicroRNAs in Children with Atopic Dermatitis.	PLoS One	2014;9(12):5448	2.776	高兴华	99		否
4	Urinary aquaporin-2 is elevated in infant	Br J Dermatol	2010;163(5):1132-	4.5	高兴华	2		否

	atopic dermatitis.		1134					
5	BRAF exon 15T1799A mutation is common in melanocytic nevi, but less prevalent in cutaneous malignant melanoma, in Chinese Han.	J Invest Dermatol	2011;131(5):1129-38	6.314	陈洪铎, 高兴华	35		否
6	Exome sequencing identifies FATP1 mutation in Melkersson-Rosenthal syndrome.	J Eur Acad Dermatol Venereol	2017;31(5):e230-232	4.287	高兴华, 陈洪铎	6		否
7	Next-generation sequencing identified a novel mutation of COL7A1 in a Chinese pedigree of dystrophic epidermolysis bullosa.	J Eur Acad Dermatol Venereol	2017;31(1):e29-30	4.287	陈洪铎	1		否
8	Next-generation sequencing identified a novel EDA mutation in a Chinese pedigree of hypohidrotic ectodermal dysplasia with hyperplasia of the sebaceous glands.	Acta Derm Venereol	2017;97(8):984-985	3.127	李远宏, 陈洪铎	2		否
9	Morphological relationship between nerve fibers and Langerhans cells in the epidermis of psoriasis vulgaris and	J Dermatol Sci	2009;56(2):132-134	3.713	陈洪铎	0		否

	lichen simplex chronicus.							
10	Histone deacetylase activity is required for skin Langerhans cell maturation and phagocytosis.	J Dermatol Sci	2012:65(2):152-5	3.713	高兴华, Zhou L, Mi QS	3		是
11	Genome-wide differential expression profiling of long non-coding RNAs in androgenetic alopecia in a Chinese male population.	J Eur Acad Dermatol Venereol	2017:31(8):1360-1371	4.287	徐学刚, 李远宏	1		否
12	Two novel mutations of the ADAR1 gene in Chinese patients with dyschromatosis symmetrica hereditaria successfully treated with fractional CO2 laser.	J Eur Acad Dermatol Venereol	2016:30(6):1035-1038	3.528	李远宏, 陈洪铎	1		否
13	MicroRNA-155 may be involved in the pathogenesis of atopic dermatitis by modulating the differentiation and function of T helper type 17 (Th17) cells.	Clin Exp Immunol	2015:181(1):142-9	3.148	薛海波	25		否
14	Possible pathogenic role of T helper type 9 cells and	Clin Exp Immunol	2014:175(1):25-31	3.037	薛海波	45		否

	interleukin (IL)-9 in atopic dermatitis.							
15	Association analysis of fillagrin gene mutations and atopic dermatitis in Northern China.	Br J Dermatol	2010:16 2:225	4.5	高兴华	18		否
16	miR203 contributes to IL17induced VEGF secretion by targeting SOCS3 in keratinocytes.	Mol Med Rep	2017:16 :8989- 8996	1.922	耿龙	2		否
17	Heat increases the editing efficiency of human papillomavirus E2 gene by inducing upregulation of APOBEC3A and 3G.	J Invest Dermatol	2017:13 7(4):81 0-818	6.448	高兴华	4		否
18	Case of successful treatment of subcutaneous granuloma annulare with local hyperthermia.	J Dermatol	2017:4 4(10):e 246- e247	2.788	高兴华	1		否
19	Widespread Crusted Skin Ulcerations in a Man with Type II Diabetes: A Quiz.	Acta Derm Venereol	2015:9 5(5):63 2-638	3.638	李久宏	4		否
20	Multiple skin ulcers from malignant syphilis.	Lancet	2015:3 86(17): 1564	44.00 2	李久宏	3		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：齐瑞群</p> <p>排名：1</p> <p>职称：研究员</p> <p>行政职务：无</p> <p>工作单位：中国医科大学附属第一医院</p> <p>对本项目的贡献：对科技创新1-3做出重大贡献；首次设计并实施了不同种属微生物种类丰度比较的创新分子；首次创新了低温组织样本包埋存储体系；研究了</p>
-----------------	---

血清 miRNA 研究相关技术：获得系列免疫相关皮肤病诊疗技术专利于组织样本库的构建。是本项目所有专利、著作权的贡献人（附件 1-1 至 1-10）。以第一作者/通讯作者在 Hepatology, J Invest Dermatol 等杂志发表本项目相关 SCI 论文 4 篇（附件 4-1, 4-2, 4-5, 4-10）。成果获得省部级科技奖 2 项，市科技奖 2 项（附件 9-1, 9-2, 10-10）。推动项目技术合作和应用 4 项（附件 10-12 至 10-15）。

姓名：郭昊

排名：2

职称：讲师

行政职务：无

工作单位：中国医科大学附属第一医院

对本项目的贡献：对科技创新 1、3 做出重要贡献；参与温热上调 DNAA4 影响 M2-PK 诱导抗 HPV 病毒感染免疫机制研究，首次发现并报道了 miR-31 可作为乳房外 Paget 病的潜在诊断标志物，总结了 Paget 病及其鉴别诊断疾病的临床特征和防治策略，参与疑难重症皮肤病研究与诊治，发表与本项目相关的 SCI 论文 3 篇，代表性论文发表在 Lancet 等杂志（附件 4-2, 4-19, 4-20），获国际荣誉称号 1 项（附件 10-9）。

姓名：徐学刚

排名：3

职称：副教授

行政职务：无

工作单位：中国医科大学附属第一医院

对本项目的贡献：对科技创新 1-3 做出重要贡献；利用基因芯片和 PCR Array 技术筛选出与雄激素性脱发密切相关的 LncRNA、mRNA 及相关信号通路分子；开展了罕见病研究项目并建立了相关数据库和样本库；进行了物理微创手段诊治皮肤罕见病的研究。是本项目 1 项专利的发明人（附件 1-5）。发表本项目相关第一/通讯作者 SCI 论文 5 篇（附件 4-6 至 4-8, 4-11, 4-16）。

姓名：杨阳

排名：4

职称：讲师

行政职务：无

工作单位：中国医科大学附属第一医院

对本项目的贡献：对科技创新 2 做出创造性贡献；协助项目组进行红外光热诱导抗病毒免疫相关实验方案的摸索及方法改进，参与临床试验的组织开展、样本收集、实验研究及数据分析；以第一作者发表与本项目相关 SCI 论文 2 篇（附件 4-17, 4-18），参与本项目专利 1 项（附件 1-8）。

姓名：马蕾

排名：5

职称：主任医师

行政职务：科室主任

工作单位：滨州医学院附属医院

对本项目的贡献：对科技创新 1 有创造性贡献；参与 BRAF 基因检测相关课题，提出 IL-17/Treg 失衡对特异性皮炎发病的作用；发表与本项目相关论文 4 篇，其中第一作者/通讯作者发表 SCI 论文 3 篇（附件 4-12 至 4-14）。

姓名：高兴华

排名：6

职称：教授

行政职务：副院长

工作单位：中国医科大学附属第一医院

对本项目的贡献：对科技创新1-3有创造性贡献；指导项目组设计不同种属微生物种类丰度的检测体系和低温组织样本包埋存储体系；指导免疫相关皮肤疾病的诊断标志物研究；参与建立特色疾病样本库的建立和管理。是本项目10项知识产权的发明人（附件1-1至1-10），参与发表本项目相SCI论文16篇(附件4-1至4-11, 4-14至4-16, 4-19, 4-20)。

姓名：陈洪铎

排名：7

职称：教授

行政职务：实验室主任

工作单位：中国医科大学附属第一医院

对本项目的贡献：对科技创新1-3有创造性贡献；指导项目组开展皮肤免疫的调控机制研究，尤其是针对朗格汉斯细胞方面；协助设计研发不同种属微生物种类丰度的检测体系和低温组织样本包埋存储体系；指导疑难重症免疫相关皮肤疾病诊治研究。本项目9项知识产权发明人(附件1-1至1-8,1-10)，发表与本项目相关SCI论文10篇（附件4-2至4-9, 4-11, 4-19）。

姓名：徐媛媛

排名：8

职称：副教授

行政职务：无

工作单位：中国医科大学附属第一医院

对本项目的贡献：对科技创新2有创造性贡献；主持项目：miR-203靶向SOCS3调控IL-17诱导的角质形成细胞增殖在银屑病发病机制中的研究，发现JAK2/STAT3通路抑制IL17诱导的VEGF表达，并且项目组发现早期研发的专利紫丹颗粒主要成分紫草素可以抑制该现象。发表与本项目相关的第一作者论文2篇，其中SCI论文1篇（附件4-15）。

姓名：李久宏

排名：9

职称：教授

行政职务：副主任

工作单位：中国医科大学附属第一医院

对本项目的贡献：对科技创新1、3做出突出贡献；参与miR-31可作为乳房外Paget病的潜在诊断标志物的研究，总结了Paget病及其鉴别诊断疾病的临床病理特征和防治策略，诊治包括恶性梅毒在内的多种疑难溃疡性疾病的研究。发现大量疑难重症皮肤病。SCI代表性论文发表在Lancet等杂志(附件4-2, 4-19)。

姓名：肖汀

排名：10

职称：教授

行政职务：副主任

工作单位：中国医科大学附属第一医院

对本项目的贡献：对科技创新 3 有创造性贡献；参与少汗性外胚层发育不良的致病位点研究，发现 EDA 突变这一新的致病位点；参与疑难免疫相关疾病的诊治研究。发表与本项目相关的 SCI 论文 2 篇（附件 4-8，4-9）。

姓名：耿龙

排名：11

职称：教授

行政职务：副主任

工作单位：中国医科大学附属第一医院

对本项目的贡献：对科技创新 2、3 有创造性贡献；参与 miR-203 靶向 SOCS3 调控 IL-17 诱导的角质形成细胞增殖在银屑病发病机制中的研究；参与少汗型外胚层发育不良，梅尔克松-罗森塔病等遗传相关皮肤疾病致病位点的研究和诊治。发表与本项目相关的 SCI 论文 3 篇（附件 4-6，4-8，4-15）。

姓名：郑松

排名：12

职称：副教授

行政职务：无

工作单位：中国医科大学附属第一医院

对本项目的贡献：对科技创新 2 有创造性贡献；参与本项目免疫相关疾病诊断标志物研究，发现遗传性大疱性表皮松解新的致病位点 COL7A1，总结遗传性大疱性疾病的临床特征和防治要点；参与疑难免疫相关疾病的诊治研究。发表与本项目相关 SCI 论文 5 篇，其中第一作者 1 篇（附件 4-2，4-5，4-7，4-18，4-19）。

姓名：张丽

排名：13

职称：副教授

行政职务：无

工作单位：中国医科大学附属第一医院

对本项目的贡献：对科技创新 2 有创造性贡献；参与本项目特异性皮炎的表观遗传研究，发现特异性皮炎的 microRNA 表达谱，发表与本项目相关 SCI 论文 3 篇（附件 4-3，4-4，4-14）。

姓名：陈光

排名：14

职称：讲师

行政职务：无

工作单位：中国医科大学附属第一医院

对本项目的贡献：对科技创新 1、3 有贡献；主导了免疫性皮肤病皮肤共聚焦在体显微镜病例数据库的设计与建立。主持了皮肤 CT 图文报告系统软件系统开发（附件 1-10）。

姓名：冯波

排名：15

职称：其他

行政职务：总经理

工作单位：辽宁燕阳医疗设备有限公司

	<p>对本项目的贡献：对科技创新 2、3 有创造性贡献；参与本项目红外光诱导抗病毒免疫设备的研发，与第一完成人共同实用新型专利 1 项，协助成果推广 1 项（附件 1-9, 10-12）。</p>
<p>主要完成单位情况</p>	<p>单位名称：中国医科大学附属第一医院 排名：1 对本项目的贡献：在项目组完成此项目的整个过程中，医院给予了人力、物力、财力上的大力支持。不仅保证了项目组有充足的经费支持，而且为项目的顺利开展和实施提供了各种有利条件。在实验条件方面，在院内建设有国家卫建委/教育部免疫皮肤病重点实验室以及免疫性皮肤病诊治技术国家地方联合工程研究中心，拥有完备的实验设备和优良的实验环境，供项目组无偿使用，并有熟练掌握现代化实验技巧的专业技术人员直接参与或辅导课题组相关人员共同攻克技术难关，完成相关检测及实验工作；医院设备管理相关部门积极支持课题相关设备装置的试制研发，积极疏通审批流程，与审计和财务部门配合，快速合规的完成各项手续；医院依托大学本部配备设施完备的动物实验部，可提供标准合格的实验动物，有专业人员辅助项目组完成高质量的动物实验；医院科研管理、伦理委员会及药理基地相关部门协助开展多项临床试验，获得稳定可靠实验结果；在成果转化方面积极提供政策意见咨询，协助资产价值评估、组织商业谈判、合同评估，快速推进成果转化。在论文发表，专利申请，课题申请等方面，医院也提供了大量经费支持，配备专业人员以供随时咨询；同时医院为项目组相关成员外出参加国内学术会议、学术报告、医生交流及院外医生进修等活动都给予了大量支持，使本研究成果不仅在本院得以顺利应用，同时在国内及省内多数城市医院推广应用，取得了很大的社会效益。</p> <p>单位名称：滨州医学院附属医院 排名：2 对本项目的贡献：医院为该项目研究在人力、物力、财力、研究平台等诸方面给予了大力支持，并加强研究指导，对研究结果及时进行推广应用。 1、在该项目研究过程中，医院为课题的进行提供了资金保障，完善了实验条件，给予了技术支持，确保了按期完成课题研究。 2、医院定期对该项目的进度、进展及完成情况进行检查和督促，加强过程监管，积极协调有关科研实验室为本项目的完成提供便利条件。 3、在推广应用方面，医院积极协调，开展学术交流，加强了相关领域科研人员对研究成果的推广和应用，为其他免疫相关皮肤病的研究提供了可借鉴的研究思路和技术路线，扩宽了该成果的应用范围和领域。</p> <p>单位名称：辽宁燕阳医疗设备有限公司 排名：3 对本项目的贡献：单位参与中国医科大学附属第一医院皮肤科团队自主知识产权成果的联合研究以及转化应用，共同参与联合转化课题；对关键部件及设备进行产业化升级，对可应用的系列技术进行推广应用和技术支持；给予了人力、物力的全力支持；制定了发展规划及产业化路径，参与市场调研。</p>