

附：公示内容

项目名称：出生缺陷诊断体系创新及其多组学应用研究

申报奖项：中华医学科技奖医学科学技术奖

完成单位：1.深圳市人民医院；2.深圳市罗湖区人民医院；3.暨南大学；4.深圳华大生命科学研究院

完成人：戴勇、熊奕、张弓、汤冬娥、徐金锋、高雅、任景慧、胡芷洋、林琪、郭辉

项目简介：

出生缺陷是导致早期流产、围产儿死亡、婴幼儿死亡和先天残疾的主要原因，严重危害儿童生存和生活质量，影响家庭幸福和谐，造成巨大社会经济负担。目前，出生缺陷治愈困难且耗费巨大，早期筛查诊断，预防出生缺陷胎儿的出生，是降低出生缺陷疾病最有效的方法。

本项目主要创新点有：

(一) 出生缺陷诊断体系创新

本项目针对出生缺陷疾病进行临床关键技术研究，建立以出生缺陷遗传咨询、筛查和诊断为框架的出生缺陷筛查与诊断体系，开展遗传咨询、产前咨询、生化免疫、唐氏筛查、产前超声筛查、介入性产前诊断、细胞遗传和分子遗传等。致力于胎儿畸形的筛查、产前遗传病诊断、不良生育史的病因调查等优生优育方面的临床和科研工作。

出生缺陷产前筛查主要包括血清学筛查、影像筛查和无创产前等，具有方便、快捷、经济、副作用小的优势。在无创产前筛查中，本项目完成单位在国内率先开展胎儿染色体非整倍体无创产前基因检测，经过技术研发、临床试验和临床验证等三阶段的测试显示，“胎儿染色体非整倍体无创产前基因检测”的敏感性、特异性与核型分析技术具有高度的一致性，具有无创、早期、高准确性、高通量等优势，符合临床检测要求，是现有产前筛查和诊断系统的重要补充，具有良好的临床应用价值。截止 2015 年 12 月 31 日，项目完成单位的无创产前基因检测已经覆盖英国、澳大利亚、西班牙、新加坡、以色列、捷克、土耳其、泰国、中国等 62 个国家的 2000 多家合作医疗机构（国内 1300 多家），共检测 877968 例，检出 5756 例 T21，1891 例 T18，735 例 T13，2842 例性染

染色体异常，1893例其他染色体异常，准确率高达99.9%。在影像筛查中，本项目采用三维探头进行胎儿颅脑三维容积成像的方法学研究，能在正常胎儿颅脑中准确自动测量双顶径、头围、小脑横径、后颅窝池及侧脑室相关数据外，还独创自动测量胎儿颅脑的三维容积，提供胎儿小头畸形的潜在诊断工具。同时也对胎儿胼胝体发育不良、Blake Poreh 囊肿、后颅窝池蛛网膜囊肿、DandyWalker 综合征、Joubert 综合征、Arnold—Chiari 畸形、菱脑融合等颅脑畸形等超声检查进行深入、系统、全面的研究，形成胎儿颅脑智能成像系统 Smart planes 诊断和筛查胎儿颅脑畸形的具体方法学，为未来胎儿实时三维超声容积重建图像的发展应用奠定基础。并发现实时 xPlane 成像以四腔心切面为起始平面显示的胎儿心脏视图可视化率较高，可作为筛查胎儿主动脉弓异常、胎儿先天性心脏病的一种有效手段。经过多年临床实践和探索，检出胎儿心脏畸形近千例，最早孕13周检出，绝大多数心脏畸形在中孕期检出；超声诊断胎儿心脏结构畸形的敏感性达到84.8%，特异性为96.6%，逐步接近国际先进水平。

出生缺陷诊断是预防出生缺陷患儿出生的一项有效而可靠的措施，主要通过染色体核型分析和微阵列比较基因组杂交技术等判断胎儿是否患有染色体疾病。每年，本体系完成外周血染色体核型分析约1500例，异常检出率约0.4%，羊水染色体核型分析约1100例，异常检出率约7%，脐带血染色体核型分析约900例，异常检出率约7%，诊断符合率为100%。目前，通过增加分子遗传手段，拓展单基因病携带者筛查与诊断病种，开展脊髓性肌萎缩症（SMA）基因测定，结合结果对一SMA家系胎儿进行产前诊断，阻断了SMA患儿的出生。本项目2017年至2019年，获批临床新技术新项目34项，实验检测染色体微阵列分析检测样本量为3030例，结果异常检测341例，结合临床数据逐步建立起本地CNV数据库；常见染色体非整倍体快速诊断5264例；骨髓染色体核型分析检测样本量为289例；常规染色体核型分析检测8886例；SMA检测107例；获得收益约2800万元，产生良好经济效益和社会效益，使本项目体系在出生缺陷筛查与诊断技术步入省市及国内先进行列。

（二）出生缺陷疾病的多组学研究

本项目主要以出生缺陷疾病中的18-三体综合征、13-三体综合征、视网膜色素变性、石骨症中的II型常染色体显性骨硬化症、Alport 综合征、X染色体

体综合征、Klinefelter 综合征、不同妊娠阶段的流产物组织、21 单体综合征、特纳综合征和 22-三体综合征胎儿的血液、细胞、绒毛及组织等为研究对象，通过基因芯片技术、RT-PCR、高通量测序、蛋白组学、细胞重编程、单细胞测序、N6-甲基腺嘌呤免疫沉淀测序等技术进行分析，建立出生缺陷疾病全基因组蛋白数据库和出生缺陷疾病患儿全转录组库等，并构建出生缺陷疾病胎儿的特异性蛋白表达谱、出生缺陷疾病 ceRNA 差异表达图谱和表观遗传 m6A 差异表达图谱，筛选出与出生缺陷疾病相关的潜在生物标志物，进一步提升对出生缺陷疾病发病机理研究和临床诊断与治疗水平的认识。项目组还将尿液肾小管细胞诱导分化成多潜能干细胞(iPSCs)，成功建立诱导多能干细胞体外模型，为体外研究出生缺陷发生机制、相应药物筛选打下基础。同时本项目还建立了一个全面的数据库 TranslatomeDB (<http://www.translatomedb.net/>)，该数据库提供已发布和用户生成的翻译组测序数据的收集和集成分析，可以在转录组和翻译组水平上，进行相同物种和类型的任何两个数据集之间进行差异基因表达分析，为分析测序数据提供了便利。结合新开发的 FANSe 算法，可以快速而准确地进行核酸序列分析，这对于基于 RNA-Seq 数据集的定量处理以及鉴定遗传变异和修饰至关重要，为以后开发新的出生缺陷检测技术提供了途径与方向。

本项目为出生缺陷筛查诊断、研发新的检测技术提供方法和依据，降低出生缺陷率、降低侵入性产前诊断带来的风险性，也为减少出生缺陷患儿出生，提高人口素质，促进家庭、社会和谐提供一份助力。作为广东省产前诊断中心培训母婴保健-细胞遗传进修生 11 名，母婴保健分子遗传进修生 6 名；同时通过本项目发表代表性论文 20 篇，其中 SCI 收录 20 篇；已授权国家发明专利 7 项；培养硕士研究生 10 名；培养博士后 1 名。

知识产权证明目录

- 1) 唐氏综合征 21 号染色体 miRNA 差异表达图谱模型、构建方法及应用。发明人：徐勇，李武县，戴勇。（专利号：ZL201210555235.8）
- 2) hsa_circRNA_103127 在唐氏综合征的诊断、治疗及预后中的应用。发明人：眭维国，戴勇，常燕，薛雯，欧明林。（专利号：ZL201710494480.5）
- 3) hsa_circRNA_104907 在唐氏综合征的诊断、治疗及预后中的应用。发明人：

- 眭维国, 戴勇, 常燕, 薛雯, 欧明林。(专利号: CN201710494479.2)
- 4) 智力障碍疾病的致病基因模型及其构建方法和应用。发明人: 戴勇, 郭辉, 眭维国, 刘富华。(专利号: ZL201510227710.2)
 - 5) 膜性肾病三甲基化状态的差异表达基因的分析方法及应用。发明人: 眭维国, 戴勇, 何慧燕。(专利号: ZL201310076679.8)
 - 6) 一种计算胎儿生长参数公式的系统。发明人: 熊奕, 邹耀贤, 林穆清, 董多, 陈志杰。(专利号: ZL201310695466.3)
 - 7) 一种三维超声成像方法及系统。发明人: 邹耀贤, 林穆清, 陈志杰, 熊奕, 姚斌。(专利号: ZL201310367753.1)
 - 8) 一种双靶向超声造影剂及其制备方法。发明人: 徐金锋, 刘莹莹, 严飞, 郑海荣, 周玉丽, 曾欣欣。(专利号: ZL201610017740.5)
 - 9) 通过翻译暂停序列理性重设计改善蛋白质可溶性表达的方法。发明人: 张弓、陈伟、熊盛、金静洁。(专利号: 201310164454.8)

代表性论文目录:

- 1) Liu W, Xiang L, Zheng T, Jin J, Zhang G *. TranslatomeDB: a comprehensive database and cloud-based analysis platform for translatome sequencing data[J]. Nucleic Acids Research (2018) 46(D1), D206-212.
- 2) Ren Y, Zhao J, Li R, Xie Y, Jiang S, Zhou H, Liu H, You Y, Chen F, Wang W, Gao Y#, Meng Y#, Lu Y#. Noninvasive prenatal test for FGFR3-related skeletal dysplasia based on next-generation sequencing and plasma cell-free DNA: Test performance analysis and feasibility exploration. Prenat Diagn. 2018 Oct;38(11):821-828. doi: 10.1002/pd.5334. Epub 2018 Aug 19.
- 3) Jianhong Wang#, Huaiyu Wu#, Fajin Dong, Binbin Li, Zhanghong Wei, Quanzhou Peng, Duo Dong, Min Li, Jinfeng Xu*. The role of ultrasonography in the diagnosis of anterior cruciate ligament injury: A systematic review and meta-analysis. European journal of sport science. 2018 Apr 21;18(4):579-86.
- 4) Lei Zhang#, Zhimin Ding#, Fajin Dong*, Huaiyu Wu, Weiyu Liang, Hongtian Tian, Xiuqin Ye, Hui Luo, Jinfeng Xu*. Diagnostic performance of Multiple Sound Touch Elastography for differentiating benign and malignant thyroid nodules. Frontiers in pharmacology. 2018;9:1359

- 5) A Cai, S Qi, Z Su, H Shen, Y Yang, W Cai, Yong Dai(Corresponding author). A Pilot Metabolic Profiling Study of Patients With Neonatal Jaundice and Response to Phototherapy[J]. *Clin Transl Sci*, 2016, 9(4): 216-220. DOI:10.1111/cts.12401.
- 6) Xianliang Hou, Mingbang Wang, Chong Lu, Qian Xie, Guangying Cui, Jianing Chen, Yu Du, Yong Dai(Corresponding author), Hongyan Diao. Analysis of the Repertoire Features of TCR Beta Chain CDR3 in Human by High-Throughput Sequencing[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 39(2): 651-667. DOI: 10.1159/00044565.
- 7) Jinfeng Xu#, Xinxin Zeng, Yingying Liu*, Hui Luo, Zhanghong Wei, Huiyu Liu, Yuli Zhou, Hairong Zheng, Jie Zhou, Guanghong Tan, Fei Yan*. A novel dual-targeted ultrasound contrast agent provides improvement of gene delivery efficiency in vitro. *Tumor Biology*. 2016Jul 1;37(7):8609-19
- 8) Wang T *, Cui Y, Jin J, Guo J, Wang G, Yin X, He QY *, Zhang G *. Translating mRNAs strongly correlate to proteins in a multivariate manner and their translation ratios are phenotype specific[J]. *Nucleic Acids Res.* (2013) 41(9):4743-54.
- 9) Xiong Y, Chen M, Chan LW, Ting YH, Fung TY, Leung TY, Lau TK. A Novel Way to Visualize the Ductal Arch and Aortic Arch by Real-time Three-dimensional Ultrasound with Live xPlane Imaging. *Ultrasound Obstet Gynaecol* 2012; 39: 316-321.
- 10) Zhang, G.*, Fedyunin, I., Kirchner, S., Xiao, C., Valleriani, A. & Ignatova, Z.*. FANSe: an accurate algorithm for quantitative mapping of large scale sequencing reads[J]. *Nucleic Acid Res.* (2012) 40(11):e83.
- 11) Jiang F#, Ren J#, Chen F#, Zhou Y, Xie J, Dan S, Su Y, Xie J, Yin B, Su W, Zhang H, Wang W, Chai X, Lin L, Guo H, Li Q, Li P, Yuan Y, Pan X, Li Y, Liu L, Chen H, Xuan Z, Chen S, Zhang C, Zhang H, Tian Z, Zhang Z, Jiang H, Zhao L, Zheng W, Li S, Li Y, Wang J, Wang J, Zhang X. Noninvasive Fetal Trisomy (NIFTY) test: an advanced noninvasive prenatal diagnosis methodology for fetal autosomal and sex chromosomal aneuploidies. *BMC Med Genomics*. 2012 Dec 1;5:57. doi: 10.1186/1755-8794-5-57. PMID: 23198897; PMCID: PMC3544640.

- 12) Xiong Y, Wah YMI, Chen M, Fung TY, Leung TY, Lau TK. Assessment of the Fetal Interventricular Septum by Real-time Three-dimensional Echocardiography with Live 3D Imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 754-755.
- 13) Xiong Y, Gan HJ, Liu T, Tao F, Wang HF, Wu Y. Prenatal Diagnosis of Crossed Pulmonary Artery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 776-777. (IF: 5.595)
- 14) Zhang, G. *, Fedyunin, I., Miekley, O., Valleriani, A., Moura A. & Ignatova, Z.*. Global and local depletion of ternary complex limits translational elongation[J]. *Nucleic Acid Res*, (2010) 38(14):4778-87.
- 15) Y Zhang, Y Dai(Corresponding author), Y Liu, J Ren. Mandibulofacial dysostosis, microtia, and limb anomalies in a newborn: a new form of acrofacial dysostosis syndrome? [J]. *Clin Genet*, 2010, 78(6): 570-574.
- 16) Xiong Y, Wah YMI, Chen M, Leung TY, Lau TK. Real-time three-dimensional echocardiography using a matrix probe with live xPlane imaging of the interventricular septum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 534-537.
- 17) Zhang, G. *, Hubalewska, M., & Ignatova, Z.*. Transient ribosomal attenuation coordinates protein synthesis and co-translational folding. *Nat Struct Mol Biol*, 16(3):274-80 (2009).
- 18) 朱佳鹏, 何慧燕, 梁灼健, 赵鑫, 秦娟, 廖秋燕, 戴勇, 汤冬娥*. 染色体多态性与生殖异常的相关性分析. *中华医学遗传学杂志*, 2018, 6(12): 921-922.
- 19) 胡芷洋,高雅,郭辉,林琳华,任景慧,苏放明. 无创产前检测筛查胎儿微缺失微重复综合征阳性病例的临床分析[J]. *中国产前诊断杂志(电子版)*, 2016, 01: 14-18.
- 20) 林琪, 冯程, 李华峰, 石秋玲, 焦阳, 熊奕, 吴瑛. 四切面联合应用产前超声检查胎儿先天性膈疝. *临床超声医学杂志*, 2013, 15 (4): 264-266.

成人情况:

序号	姓名	出生日期	职称	移动电话	最高学位	身份证号	完成单位
1	戴勇	1962-9-15	主任医师	13802201510	博士	440102196209155298	深圳市人民医院
2	熊奕	1974-8-09	主任医师	13352995536	博士	360102197408090057	深圳市罗湖区人民医院
3	张弓	1981-6-16	研究员	1865056294	博士	420106198106161215	暨南大学
4	汤冬娥	1987-9-10	副研究员	15017938215	博士	362204198709105763	深圳市人民医院
5	徐金锋	1963-10-22	主任医师	13603091812	博士	420104196310221754	深圳市人民医院
6	高雅	1981-4-20	主任	15012882515	博士	440402198104209056	深圳华大生命科学研究院

7	任景慧	1958-1-21	主任医师	13751018999	硕士	440301195801212722	深圳市人民医院
8	胡芷洋	1975-10-18	主任医师	13612866899	博士	440301197510182729	深圳市人民医院
9	林琪	1973-5-26	主任医师	13620969928	学士	420106197305261222	深圳市人民医院
10	郭辉	1972-8-10	主任技师	13798410116	博士	43011119720810042X	深圳市人民医院

完成单位情况：

排名	单位名称	联系人	联系人电话	主要贡献
1	深圳市人民医院	汤冬娥	15017938215	参与项目申请、立项、研究、管理等全过程，从组织、管理、监督等各方面给予了积极的指导和建设性的研究建议，对本项穆的研究起到重要作用；并为项目的完成提供资金、场地、技术、设备、人才及临床资源的支持，对项目的完成起到了组织、管理和协调等作用。
2	深圳市罗湖区人民医院	熊奕	13352995536	主要贡献于出生缺陷疾病超声筛查的临床检验和科学研究，为项目的完成提供场地、技术、设备、人才及临床资源的支持，对项目的完成起到了组织、管理和协调等作用。
3	暨南大学	张弓	1865056294	参与课题的研究，协助深圳市人民医院实施具体工作。从项目的立项，实施、结题到成果鉴定，登记及奖励申报始终配合深圳市人民医院实施具体工作。
4	深圳华大生命科学研究院	苏茜	13165165060	参与课题的研究，协助项目的立项，为出生缺陷疾病的筛查工作提供技术和人才支持。