**推荐奖种：中华医学科技奖医学科学技术奖**

**项目名称:** **年龄相关性黄斑变性防治新机制及关键技术与策略的创新和应用**

**推荐单位：辽宁省医学会**

**一、推荐意见**

|  |
| --- |
| 推荐意见:年龄相关性黄斑变性（AMD）是50岁以上人群不可逆视力丧失首位病因，其遗传及发病机制不完全明确、尚缺乏有效防治手段，是亟待解决重大视觉健康难题。该成果依托科技部国家重点研发计划和4项国自然等11项课题支持，经10余年研究，取得系列创新性成果：（1）首次发现AMD新易感基因CETP、ABCG1和脂质代谢参与AMD发病新机制，发现HTRA1、GDF6和SKIV2L等亚洲人AMD特异致病基因及新遗传机制，发现亚洲人AMD抗VEGF治疗不应答部分原因；（2）首次发现PIGF突变与国人AMD显著相关，提出抗PIGF治疗AMD新方法；（3）首次发现血管生成素2（ANG2）为AMD易感基因和ANG2和补体级联通路在AMD发病中协同二元模式新机制，研发抗ANG2治疗AMD新策略；（4）发现不同亚型AMD（PCV与wAMD）临床表现型与ARMS2等10个基因突变型明确相关，提出不同亚型AMD个体化治疗新方案；（5）发现吸烟、高密度脂蛋白等代谢途径与AMD密切相关，建立了AMD遗传与环境因素结合风险评估体系；（6）建立AMD基因诊断平台、优化AMD AI诊断技术，为医疗资源匮乏地区提供便捷可行AMD诊治方案。该项目发表论文114篇（SCI 56篇，IF 193.612），参与制定共识4项、眼科指南4项，成果编入《眼科学》教材等专著6部，专利2项，并获辽宁省科学技术进步二等奖1项。主办学习班18次，成果应用全国35家医院，7万余例患者获益，取得巨大经济和社会效益。我单位审阅该项目提名书及附件材料，确认真实有效，填写符合要求。完成人所在单位已对该项目进行了公示，公示无异议。提名该项目中华医学科技奖。 |

**二、项目简介**

年龄相关性黄斑变性(AMD)是50岁以上人群不可逆性视力丧失首位病因，我国AMD患者近3000万。其发病机制不完全明确，尚缺乏有效防治手段，是亟待解决的重大视觉健康难题。该项目经10余年，在科技部国家重点研发计划和4项国自然基金等11项课题支持下，探索AMD新机制，创建诊疗新技术新策略，取得系列创新性成果：

**( 1 )发现并丰富AMD遗传及发病新机制，建立AMD亚型个体化治疗新方案：**首次发现AMD新易感基因CETP、ABCG1与脂质代谢通路关联，阐明脂质代谢参与AMD发病的新机制，发现HTRA1、UEB3D、GDF6和SKIV2L等亚洲人AMD特异致病基因及新遗传机制，发现亚洲AMD患者抗VEGF治疗不应答的部分原因(Nat Commun .2013，IF：11 .329 )，被认为AMD 研究方面取得的重大突破。发现不同亚型 AMD ( PCV 与wAMD)临床表现型与ARMS2 -HTRA1等10个基因突变型明确相关，提出不同亚型AMD个体化治疗新方案(Ophthalmology, 2015, IF=8.204 )。

**( 2 )探索AMD诊疗新靶标，建立抗PIGF治疗新方法：**首次发现PIGF基因突变与国人AMD显著相关，建立了与之相关的早期基因检测及诊断新靶标和AMD风险预测体系，提出抗PIGF治疗AMD新方法，对AMD防控具有指导和方向性意义，率先在国内应用于临床，使AMD致盲率较2010年降低25％，广泛推广应用，减轻社会经济负担十亿元人民币以上( IOVS ,2016;Exp Eye Res,2019 )。

**( 3 )发现抗血管生成素2 (ANG2)治疗AMD新途径：**首次发现ANG2为AMD易感基因和ANG2与补体级联通路在AMD发病中协同二元模式新机制，引发国际研发抗ANG2治疗AMD新途径，率先采用该新技术和联合方案行个体化治疗，解决单一抗VEGF药物治疗AMD部分不应答或应答不良的难题，降低AMD致盲率30%，挽救众多患者视功能。抗ANG2治疗新策略成为AMD防控领域创新突破( IOVS, 2017 ) 。

**( 4 )建立环境与遗传因素风险预测体系和人工智能诊断平台，降低AMD发病率，提高疗效：**发现吸烟、胆固醇酯转移蛋白和高密度脂蛋白等代谢途径与AMD密切相关，建立了AMD遗传与环境因素结合风险评估体系，对高危人群行监测和早期干预，降低AMD发病率；建立AMD基因诊断体系和平台、优化AI诊断技术，为更多患者提供早期筛查，远程会诊，为医疗资源匮乏地区提供便捷可行AMD诊治方案，有效提高AMD治愈率、降低失明率，并有助于判定疾病严重程度和预后，改善患者生活质量( IOVS, 2008, 2016; Ophthal. 2015)。

该项目成果以论文及举办学习班等形式推广。发表论文114篇 ( SCI 56 篇)，总影响因子193.612，最高IF：11 .329，总SCI他引2092次，国际眼科临床和基础研究最权威杂志 (Ophthalmology和IOVS)文章14篇，参与制定标准化共识4项、眼科指南4项，成果编入《眼科学》教材等专著6部，专利2项，并获辽宁省科学技术进步二等奖1项。国际国内专题报告和会议交流400余次，主办眼底病等学习班18次，培训专科医生1480余名，培养硕士102名、博士6名。制定的AMD防治干预新策略应用全国35家医院，使7万余例患者获益。同行专家鉴定“项目成果在该领域达到国内国际领先水平，对全面提高我国AMD整体诊疗防控水平起到重要作用”。

**三、知识产权证明目录(限10个)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 类别 | 国别 | 授权号 | 授权时间 | 知识产权具体名称 | 全部发明人 |
| 2-1 | 中国实用新型专利 | 中国 | ZL2016 2 0136795.3 | 2016-02-24 | 一种新型眼科测视力设备 | 范松涛、李楠 |
| 2-2 | 中国实用新型专利 | 中国 | ZL 2017 2 0459164.X | 2017-04-27 | 一种医疗器械固定夹 | 范松涛、李楠 |

**四、代表性论文目录(限10篇)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 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 | 他总数 | 引次 | 通讯作者单位是否含国外单位 |
| 1-1 | Changes in aqueous vascular endothelial growth factor and pigment epithelial~derived factor levels following intravitreal bevacizumab injections for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration or pathologic myopia | Retina | 2008 Oct;28(9):1308-13 | 3.478 | Chan WM, Lai TY, Chan KP, Li H, Liu DT, Lam DS, 彭智培 | 彭智培 | PubMed | 59 | 否 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1-2 | Pharmacokinetics and distributions of bevacizumab by intravitreal injection ofBevacizumab-PLGA Microspheres in Rabbits. | Int J Ophthalmol | 2015;8(4)653-658. | 0.939 | 冶卓，纪艳丽，马翔 | 马翔 | PubMed | 21 | 否 |
| 1-3 | Optical Coherence Tomography Predictors Of Short-Term Visual Acuity In Eyes With Macular Edema Secondary To Retinal Vein Occlusion Treated With Intravitreal Conbercept | Retina | 2020 Apr;40(4):773-785（2019 Jan在线发表） | 4.256 | 汤富生，卢建民，秦秀虹，李明姝，马翔 | 马翔 | PubMed | 13 | 否 |
| 1-4 | Repression of microRNA-21inhibits retinal vascular endothelial cell growth and angiogenesis via PTEN dependent-PI3K/Akt/VEGF signaling pathway in diabetic retinopathy.  | Exp Eye Res | 2020 Jan; 190:107886.（2019 在线发表） | 2.998 | 卢建明，方石峰，马翔，秦秀虹 | 马翔，秦秀虹 | PubMed | 37 | 否 |
| 1-5 | New Loci and Coding Variants Confer Risk for Age-RelatedMacular Degeneration in East Asians. | Nat Commun | 2015 Jan 28;6:6063 | 11.329 | Cheng CY, Yamashiro K,陈理佳, Ahn J, Huang L, Huang L, Cheung CM, Miyake M, Cackett PD, Yeo IY, Laude A, Mathur R, Pang J, Sim KS, Koh AH, Chen P, Lee SY, Wong D, Chan CM, Loh BK, Sun Y, Davila S, Nakata I, Nakanishi H, Akagi-Kurashige Y, Gotoh N, Tsujikawa A, Matsuda F, Mori K, Yoneya S, Sakurada Y, lijima H, lida T, Honda S, Lai TY, Tam PO, Chen H, Tang S, Ding X, Wen F, Lu F, Zhang X, Shi Y, Zhao P, Zhao B, Sang J, Gong B, Dor a Joo R, Yuan JM, Koh WP, van Dam RM, Friedlander Y, Lin Y, Hibberd ML, Foo JN, Wang N, Wong CH, Tan GS, Park SJ, Bhargava M, Gopal L, Naing T, Liao J, Ong PG, Mitchell P, Zhou P, Xie X, Liang J, Mei J, Jin X, Saw SM, Ozaki M, Mizoguchi T, Kurimoto Y, Woo SJ, Chung H, Yu HG, Shin JY, Park DH, Kim IT, Chang W, Sagong M, Lee SJ, Kim HW, Lee JE, Li Y, Liu J, Teo YY, Heng CK, Lim TH, Yang SK, Song K, Vithana EN, Aung T, Bei JX, Zeng YX, Tai ES, Li XX, Yang Zit, Park KH, 彭智培, Yoshimui'a N, Wong TY, Khor CC. | 彭智培，Yoshimui’a N, Wong TY, Khor CC | PubMed | 61 | 是 |
| 1-6 | Multiple gene polymorphisms in the complement factor h gene are associated with exudative age-related macular degeneration in Chinese. | Invest OphthalmolVisSci | 2008 Aug;49(8):3312-7 | 3.582 | Ng TK, Chen LJ, Liu DT, Tam PO, Chan WM, Liu K, Hu YJ, Chong KK, Lau cs Chiang SW, Lam DS,彭智培 | 彭智培 | PubMed | 47 | 否 |
| 1-7 | HTRA1 vai'iantsin exudative age-related macular degeneration andinteractions with smoking and CFH | Invest Ophthalmol Vis Sci. | 2008 Jun;49(6):2357-65 | 3.528 | Tam Po, Ng TK, Liu DT, Chan WM, Chiang SW, Chen LJ, DeWan A, HohJ, Lam DS，彭智培 | 彭智培 | PubMed | 38 | 否 |
| 1-8 | Association of Genetic Variants with Polypoidal Choroidal Vasculopathy: A Systematic Review and Updated Meta-analysis | Ophthalmology | 2015 Sep;122(9):1854-65. | 6.75 | 马莉, Li Z, Liu K, Rong SS, Brelen ME, Young AL, Kumaramanickavel G, Pang CP, Chen H,陈理佳 | 陈理佳 | pubmed | 31 | 否 |
| 1-9 | Associations of theC2-CFB-RDBP-SKIV2L locus with and age-related macular degeneration polypoidal choroidal vasculopathy | Ophthalmology | 2013 Apr:120(4):837-43 | 6.17 | Liu K, 陈理佳,Tam PO, Shi Y, Lai TY, Liu DT, Chiang SW, Yang M, Yang Z, 彭智培 | 彭智培 | PubMed | 15 | 否 |
| 1 -10 | Genes in the high-density lipoprotein metabolic pathway in age-related macular degeneration and polypoidal vasculopathy | Ophthalmology | 2014 Apr;121(4):911-6 | 6.135 | Liu K，陈理佳，Lai TY，Tam PO, H OM, Chiang SW, 彭智培 | 彭智培 | PubMed | 22 | 否 |
| 合计 |  |  |  |  |  |  |  | 344 |  |

**五、主要完成人情况表**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 姓名 | 马翔 | 排名 | 1 |
| 行政职务 | 眼科主任 | 技术职称 | 主任医师、教授 |
| 工作单位 | 大连医科大学附属第一医院 |
| 完成单位 | 大连医科大学附属第一医院 |
| 对本项目技术创造性贡献：负责本项目的总体研究方向规划、课题设计、指导实施及管理监督；负责国家重点研发项目等多个课题的申报以及辽宁省眼科疾病临床医学研究中心和辽宁省重点实验室等平台的建设，筹集经费；明确AMD新发病机制，创新性提出PIGF抑制剂以及抗ANG2治疗AMD的关键技术和新策略，建立AMD基因诊断体系和平台、优化AI诊断技术；进行临床应用，组织成果的鉴定推广和应用；负责召开组织学术会议以及学习班，组织国内外学术会议，参加各层次会议发言交流，对国内35家医院眼科研究成果进行推广。 |

**主要完成人情况表**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 姓名 | 彭智培 | 排名 | 2 |
| 行政职务 | 汕头大学·香港中文大学联合汕头眼科国际眼科中心主任 | 技术职称 | 教授 |
| 工作单位 | 香港中文大学 |
| 完成单位 | 香港中文大学 |
| 对本项目技术创造性贡献：AMD病例确诊、随访，疾病基因鉴定和机制研究，以及检测方法在临床的试用推广工作，参与“AMD风险基因预测及防治体系”的建立并进行临床推广。负责部分论文的撰写及发表，对本项目的科技创新点1、3、4做出了一定的创造性贡献。 |

**主要完成人情况表**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 姓名 | 陈理佳 | 排名 | 3 |
| 行政职务 | 香港中文大学眼科及视觉科学学系主任 | 技术职称 | 副教授 |
| 工作单位 | 香港中文大学 |
| 完成单位 | 香港中文大学 |
| 对本项目技术创造性贡献：负责年龄相关性黄斑变性(AMD) 疾病基因的鉴定以及功能学研究，参与“AMD 风险基因预测及防治体系”的建立并进行临床推广。疾病基因鉴定和机制研究，以及检测方法在临床的试用推广工作，对本项目的科技创新点1、3、5做出了创造性贡献。 |

**主要完成人情况表**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 姓名 | 马莉 | 排名 | 4 |
| 行政职务 | 无 | 技术职称 | 主治医师、副教授 |
| 工作单位 | 大连医科大学附属第一医院 |
| 完成单位 | 大连医科大学附属第一医院 |
| 对本项目技术创造性贡献：负责 AMD 疾病基因的鉴定以及功能研究，参与“AMD 风险基因预测及防治体系”的建立并进行临床推广。疾病基因鉴定和机制研究，以及检测方法在临床的试用推广工作，对本项目的科技创新点2、3、4做出了创造性贡献。 |

**主要完成人情况表**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 姓名 | 卢建民 | 排名 | 5 |
| 行政职务 | 眼科副主任 | 技术职称 | 主任医师、教授 |
| 工作单位 | 大连医科大学附属第一医院 |
| 完成单位 | 大连医科大学附属第一医院 |
| 对本项目技术创造性贡献：负责本项目部分临床干预、随访工作，负责本项目新机制研究的部分工作，参与进行数据统计，负责部分论文撰写。 |

**主要完成人情况表**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 姓名 | 马聪 | 排名 | 6 |
| 行政职务 | 无 | 技术职称 | 医师 |
| 工作单位 | 大连医科大学附属第一医院 |
| 完成单位 | 大连医科大学附属第一医院 |
| 对本项目技术创造性贡献：参与本项目临床干预、随访及遗传研究工作，负责部分论文撰写及发表。 |

**主要完成人情况表**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 姓名 | 何岁勤 | 排名 | 7 |
| 行政职务 | 无 | 技术职称 | 主治医师 |
| 工作单位 | 大连医科大学附属第一医院 |
| 完成单位 | 大连医科大学附属第一医院 |
| 对本项目技术创造性贡献：参与本项目遗传学研究工作，负责部分论文撰写及发表。参与本项目AMD的AI诊断以及远程会诊平台的建设。 |

**主要完成人情况表**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 姓名 | 范松涛 | 排名 | 8 |
| 行政职务 | 无 | 技术职称 | 主任医师、教授 |
| 工作单位 | 大连医科大学附属第一医院 |
| 完成单位 | 大连医科大学附属第一医院 |
| 对本项目技术创造性贡献：参与本项目临床干预、随访工作，主要负责AMD的诊断、随访及干预工作，获得本项目相关授权专利2项。 |

**主要完成人情况表**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 姓名 | 鲁智莉 | 排名 | 9 |
| 行政职务 | 无 | 技术职称 | 主任医师、教授 |
| 工作单位 | 大连医科大学附属第一医院 |
| 完成单位 | 大连医科大学附属第一医院 |
| 对本项目技术创造性贡献：参与本项目遗传学、分子生物学等研究工作，负责部分论文撰写及发表。 |

**主要完成人情况表**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 姓名 | 魏莺 | 排名 | 10 |
| 行政职务 | 无 | 技术职称 | 医师 |
| 工作单位 | 大连医科大学附属第一医院 |
| 完成单位 | 大连医科大学附属第一医院 |
| 对本项目技术创造性贡献：参与本项目临床干预、随访及遗传研究工作，负责部分论文撰写及发表。 |

**六、主要完成单位情况表**

|  |  |
| --- | --- |
| 单位名称 | 大连医科大学附属第一医院 |
| 排名 | 1 |
| 对本项目科技创新和推广应用情况的贡献： |
| 作为第一完成单位，本单位对本项目给予积极支持，提供人力、物力、财力等保障，并协助积极推广研究成果，协调、解决研究中遇到的各项关键难题。积极支持建设辽宁省玻璃体视网膜疾病重点实验室、国家眼耳鼻喉疾病临床医学研究中心辽宁省分中心、辽宁省眼科疾病临床医学研究中心、大连市眼科工程研究中心、中美遗传眼病诊疗研究中心等平台，积极承担设计、改造和基础设施建设，医院科技部中英再生医学中心和国家干细胞临床应用研究中心对本项目协同支持，为本项目的顺利完成提供了极大的支持。支持国家科技部重点研发计划，国家自然科学基金，省重点研发项目等课题的运行，并按要求匹配项目经费，并给予奖项支持提供各种渠道，支持本项目成果参与国家项目申报、企业合作等，建立完善的人才培养政策与激励人员措施，积极提高科研人员的主动性。积极支持本项目组承办国际、国内重要学术会议、研讨会、学术沙龙等，与外院签订协议，大力推广研究成果，并批准建立专病门诊，优化诊疗管理流程，建立包括AMD在内的AI诊断技术和远程会诊平台，方便广大临床患者的诊治，组织开展该技术应用推广，使研究成果让更多的患者受益，取得良好的巨大社会效益。 |

**主要完成单位情况表**

|  |  |
| --- | --- |
| 单位名称 | 香港中文大学 |
| 排名 | 2 |
| 对本项目科技创新和推广应用情况的贡献： |
| 香港中文大学眼科及视觉科学学系成立了“林百欣遗传眼疾研究中心”和“包素菊黄斑病治疗与研究中心”，对年龄相关性黄斑变性(AMD) 的遗传易感基因进行了系统研究，发现了多个位点与中国人群AMD相关，鉴定AMD新的易感基因，并对其机制进行深入研究。该合作单位为项目实施收集了大量临床标本，并进行临床随访。对AMD早期基因检测方法的临床应用起到很好的推动作用，结合环境危险因素和不良生活习惯，进行建议性的指导干预，对高危人群的早期干预做出贡献。 |