

附：公示内容（应包括如下方面）

一、推荐中华医学科技奖医学科学技术奖、卫生管理奖、医学科学技术普及奖、青年科技奖候选项目：

**1. 推荐奖种：**中华医学科技奖医学科学技术奖

**2. 项目名称：**1 型糖尿病精准诊断

**3. 推荐单位或推荐科学家：**江苏省医学会

**4. 推荐意见：**

自 2010 年 1 月至 2019 年 12 月建立 1 型糖尿病专病队列以来，本项目围绕 1 型糖尿病开展了长期深入的系列研究，构建了“1 型糖尿病风险预测和精准诊断体系”，取得诸多研究成果。项目推荐材料真实可靠，候选单位、候选人具备获奖条件，提交资料齐全，符合要求，不存在知识产权纠纷或项目完成单位、完成人员排序争议。同意推荐。

**5. 项目简介**

糖尿病传统分型日益不能满足临床精准治疗的需求，目前国际上各国糖尿病指南对 1 型糖尿病诊断标准尚存在差异。中国成人 1 型糖尿病临床特征介于经典儿童青少年发病 1 型糖尿病和 2 型糖尿病之间的比例高，导致成人 1 型糖尿病的误诊率和漏诊率较高。为提高 1 型糖尿病与 2 型糖尿病、单基因糖尿病的鉴别诊断效率，申请人团队十多年来深入研究 1 型糖尿病自然病程发展过程中免疫学机制，通过遗传风险评估、胰岛自身免疫评估、胰岛功能损伤评估和临床表型量化评估，阐明了糖尿病患者遗传易感基因差异、胰岛自身抗体差异、胰岛功能衰竭速度差异与糖尿病临床表型异质性的动态关联特征，成功构建基于中国人遗传特征和临床数据的“1 型糖尿病风险预测和精准诊断体系”，取得了以下创新性成果：

1. 建立 1 型糖尿病遗传风险预测技术：1) 证实 1 型糖尿病遗传易感性的种族间差异，揭示了高加索人群的易感位点与中国人群 1 型糖尿病无关联或者频率较低。2) 首次发现并报道 4 个中国人群特有的 1 型糖尿病易感基因位点，并论证了多个基因及其多态性与东亚人群 1 型糖尿病危险性及血糖特征相关，为进一步了解 1 型糖尿病遗传基础提供了新的视角。3) 构建并应用 1 型糖尿病 GRS 遗传易感风险评估体系，有效地预测患病风险及疾病进展，为个体化精准

干预和治疗决策的制定提供依据。研究成果发表于 Diabetes Care, 得到《国际组织成人自身免疫糖尿病共识》、《糖尿病分型诊断中国专家共识》, 以及 Nature Genetics, Nature Communications, Diabetes Care, Diabetes 及 Diabetologia 等引用。

2. 建立 1 型糖尿病早期免疫诊断技术: 证实传统胰岛自身抗体联合 ZnT8A 检测大幅提高 1 型糖尿病发病初期阳性抗体检出率 (发表于 2011 年 Diabetes Metab Res Rev)。现国际公认检测金标准 RBA-ZnT8A 法因放射性核素的使用限制了临床普及。申请人团队自主研发的 ECL-ZnT8A 无需使用放射性核素, 且具有更高的特异性和敏感性。与 RBA-ZnT8A 相比, ECL-ZnT8A 将发病阳性预测值从 53.3% 提高至 87.1%, 为糖尿病免疫监测及精准分型提供更多的证据。包括 ZnT8A 在内的胰岛抗体检测用于 1 型糖尿病精准分型诊断在全国范围内得到推广应用, 包括珠江, 青岛, 哈尔滨, 苏州, 徐州, 盐城, 南通, 镇江, 常州等 30 余家大学附属医院和三甲医院。

3. 建立 1 型糖尿病临床诊断模型: 建立基于发病年龄、体质指数 (BMI) 和胰岛功能的“1 型糖尿病临床诊断模型”, 用于临床难分型糖尿病患者的鉴别。模型采用双切点法, 鉴别诊断 1 型和 2 型糖尿病的特异度达 95%, 筛选并缩小了难分型人群界限范围, 并由此提示胰岛功能动态变化是初诊难分型患者鉴别诊断的关键指标。该模型被广泛应用于各级单位临床实践工作中, 并于 2017 年被中国科学技术协会评选为第二届中国科协百篇优秀科技论文。

项目组创建的“1 型糖尿病风险预测和精准诊断体系”在国内广泛推广应用, 主笔制定《中国 1 型糖尿病胰岛素治疗指南》和《免疫检查点抑制剂致内分泌相关不良反应专家共识》。参编十三五规划教材《内科学》和《系统内分泌学》等专著。主编中国医学临床百家丛书《1 型糖尿病杨涛 2022 观点》; 副主编《系统内分泌学》和“十三五”住院医师规范化培训规划教材《内科学内分泌科分册》。相关技术获国家发明专利 1 项, 多次应邀参加国内外会议推广交流, 应用于珠江、青岛、哈尔滨、苏州等 30 余家大学附属医院和三甲医院。

## 6. 知识产权证明目录

| 序号 | 知识产权类别 | 知识产权具体名称                     | 国家(地区) | 授权号            | 授权日期       | 证书编号    | 权利人 | 发明人                     |
|----|--------|------------------------------|--------|----------------|------------|---------|-----|-------------------------|
| 1  | 发明专利   | 一种 ZnT8 特异型单链抗 scFv-C27 及其应用 | 中国     | 201610523803.4 | 2018-03-02 | 2832532 | 张梅  | 张梅 张晓<br>杨涛 吴倩<br>陈恒 秦瑶 |

### 7. 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)                      | 第一作者(含共同)                                      |
|----|---|---------------|---------------------------|-------|--------------------------------|--|
| 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. | 15.27 | 胡志斌<br>周智广<br>翁建平<br>沈洪兵<br>杨涛 | 朱猛<br>徐宽枫<br>陈阳<br>顾榕<br>张梅<br>罗飞宏<br>刘煜<br>顾威 |

|   |   |                         |  |       |           |                      |
|---|---|-------------------------|--|-------|-----------|----------------------|
| 2 | Follicular regulatory T cells are associated with beta-cell autoimmunity and the development of type 1 diabetes | J Clin Endocrinol Metab | 2019, 104(9):4199–4213                       | 5.399 | 杨涛        | 许馨予<br>沈敏            |
| 3 | Rs2227982 and rs2227981 in PD CD1 gene are functional SNPs associated with T1D risk in East Asian               | Acta Diabetol           | 2018 May 17. doi: 10.1007/s00592-018-1152-9. | 3.126 | 徐宽枫<br>杨涛 | 顾榕<br>肖蕾<br>顾威<br>陈姝 |
| 4 | Multipeptide-coupled nanoparticles induce tolerance in 'humanised' HLA-transgenic mice and inhibit              | Diabetologia            | 2017 Dec;60(12):2418-2431.                   | 6.08  | 杨涛        | 许馨予                  |

|   |  |             |                                 |       |    |           |
|---|--|-------------|---------------------------------|-------|----|-----------|
|   | diabetogenic<br>CD8+ T cell<br>responses in type<br>1 diabetes.  |             |                                 |       |    |           |
| 5 | 程序性细胞死亡<br>基因 1rs2227981<br>和 rs2227982 多<br>态性与 1 型糖尿病<br>易患性的关系  | 中华糖尿<br>病杂志 | 2018; 10 (2)<br>128-132.        | 无     | 杨涛 | 肖蕾        |
| 6 | Characterization<br>of immune<br>response to<br>novel<br>HLA-A2-restricte<br>d epitopes from<br>zinc transporter 8<br>in type 1 diabetes | Vaccine     | 2016 Feb<br>3;34(6):854-6<br>2. | 3.413 | 张梅 | 许馨子<br>顾榕 |
| 7 | 1 型糖尿病临床诊<br>断模型的建立  | 中华糖尿<br>病杂志 | 2016,08(10):<br>598-603.        | 无     | 杨涛 | 陈双        |
| 8 | 1 型糖尿病患者人<br>类白细胞抗原 I 类<br>基因与胰岛功能<br>即胰岛自身抗体<br>的关系   | 中华糖尿<br>病杂志 | 2013,5(7) :<br>392-397.         | 无     | 杨涛 | 施云        |

|    |  |                        |                     |       |    |                  |
|----|--|------------------------|---------------------|-------|----|------------------|
| 9  | IFIH1 gene polymorphisms in type 1 diabetes: genetic association analysis and genotype-phenotype correlation in Chinese Han population | Autoimmunity           | 2012,45(3):226-32.  | 2.767 | 杨涛 | 杨慧<br>王知笑<br>徐宽枫 |
| 10 | Discordant association of islet autoantibodies with high-risk HLA genes in Chinese type 1 diabetes                                     | Diabetes Metab Res Rev | 2011,27(8):899-905. | 3.373 | 杨涛 | 顾榕<br>张梅<br>陈恒   |

**8. 完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、对本项目的贡献**

1) 杨涛：排名 1，正高，内分泌科主任，南京医科大学第一附属医院（江苏省人民医院）。本项目总负责人，负责项目的总体设计、指导和质控。对科技创新

点 1、2、3 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；开发了“1 型糖尿病临床诊断模型”工具作为初诊糖尿病患者初步分型的量化工具；建立锌转运体 8 电化学发光（ECL - ZnT8A）检测技术。代表性论文 1-10 的通讯作者；发明专利的第三作者；多次在国际学术会议上做学术报告。在本项目中的工作量占总工作量的 80% 以上。

2) 顾榕：排名 2，副高，南京医科大学第一附属医院（江苏省人民医院）。本项目的完成人。对科技创新点 1、2、3 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 型糖尿病全基因组测序（GWAS）研究及开发了“1 型糖尿病临床诊断模型”工具。代表性论文 1、3、6、10 的第一作者；多次在国际学术会议上做学术报告。在本项目中的工作量占总工作量的 80% 以上。

3) 张梅：排名 3，正高，内分泌科副主任，南京医科大学第一附属医院（江苏省人民医院）。本项目的完成人。对科技创新点 1、2、3 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 型糖尿病全基因组测序（GWAS）研究及开发了“1 型糖尿病临床诊断模型”工具。代表性论文 1、10 的第一作者；发明专利的第一作者。在本项目中的工作量占总工作量的 80% 以上。

4) 徐宽枫：排名 4，正高，南京医科大学第一附属医院（江苏省人民医院）。本项目的完成人。对科技创新点 1 做出了突出贡献：协同第一完成人进行了 1 型糖尿病全基因组测序（GWAS）研究。代表性论文 1、9 的第一作者；代表性论文 3 通讯作者。在本项目中的工作量占总工作量的 60% 以上。

5) 许馨予：排名 5，副高，内分泌科主任，南京医科大学第一附属医院（江苏省人民医院）。本项目的完成人。对科技创新点 1 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 2、4、6 的第一作者。在本项目中的工作量占总工作量的 60% 以上。

6) 顾威：排名 6，正高，内分泌科主任，南京市儿童医院（南京医科大学附属儿童医院）。本项目的完成人。负责 1 型糖尿病专病队列建设；协同第一完成人进行了 1 型糖尿病全基因组测序（GWAS）研究及开发了“1 型糖尿病临床

诊断模型”工具。代表性论文 1、3 的第一作者。在本项目中的工作量占总工作量的 50%以上。

7) 陈阳：排名 7，中级，南京医科大学第一附属医院（江苏省人民医院）。本项目的完成人。负责 1 型糖尿病专病队列建设，协同第一完成人进行了 1 型糖尿病全基因组测序（GWAS）研究及开发了“1 型糖尿病临床诊断模型”工具。代表性论文 1 的第一作者。在本项目中的工作量占总工作量的 50%以上。

8) 陈恒：排名 8，副高，南京医科大学第一附属医院（江苏省人民医院）。本项目的完成人。对科技创新点 2、3 做出了突出贡献；协同开发建立 ECL-ZnT8A 检测技术，负责 1 型糖尿病专病队列建设；协同第一完成人开发了“1 型糖尿病临床诊断模型”工具；协同开发建立了 ECL-ZnT8A 检测技术。代表性论文 10 的第一作者；发明专利第五作者。在本项目中的工作量占总工作量的 50%以上。

9) 施云：排名 9，副高，南京医科大学第一附属医院（江苏省人民医院）。本项目的完成人。参与 1 型糖尿病专病队列建设，协同第一完成人进行了 1 型糖尿病全基因组测序（GWAS）研究及“1 型糖尿病临床诊断模型”工具的开发工作。代表性论文 8 的第一作者。在本项目中的工作量占总工作量的 50%以上。

#### **9. 完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献**

1) 南京医科大学第一附属医院（江苏省人民医院）：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《1 型糖尿病精准诊断》给予了支持。在本项目的实施过程中，南京医科大学第一附属医院（江苏省人民医院）作为牵头单位，全力支持了该项目的顺利开展，包括课题申报、立项，配套科研启动资金，安排实施场地，并联系购买完成项目所需要的各种大型设备，同时在该项目的推广应用过程中积极配合/协作课题组做好组织、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。在项目推广应用中，承担了部分多媒体材料的制作与宣传工作，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。

2) 南京市儿童医院（南京医科大学附属儿童医院）：集医疗、科研、教学为一

体的大型综合性三级甲等儿童医院。本单位顾威教授对其参与的“1型糖尿病精准诊断”研究工作给予了支持。作为参与单位，有足够的病例来源，医疗规范，为临床科研提供基础平台，为临床科研提供基础平台。