

附件：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：医学科学技术奖
2. 项目名称：儿童急性髓细胞白血病新型诊疗体系的建立和应用
3. 推荐单位：江苏省医学会
4. 推荐意见：

儿童 AML 发病率约占儿童白血病的 20%，死亡率却占儿童白血病的 50%以上。儿童 AML 是危害儿童生命的主要疾病，深入研究儿童 AML 新型诊疗体系，不断提高儿童 AML 的临床疗效具有重要意义。

该项目理论基础扎实，选题新颖，特色鲜明围绕提升儿童 AML 的疗效进行三方面的研究：（1）低剂量化疗方案的建立和应用，在国内外率先采用低剂量化疗的诱导方案治疗初诊儿童 AML 患者，发现了低剂量化疗方案能够诱导良好的缓解率，同时耐受性良好，毒副作用减轻；（2）精准治疗标志物的发现和应用，发现 AML 重要表观调控因子 SETD2 和 ANP32A 都是 AML 的预后分层新基因，完善了儿童 AML 危险程度评估，有效指导了 AML 治疗方案；（3）预防 GVHD 关键靶点的发现和应用，发现 EZH2 和 DOT1L 调节 HSC 向 DC 免疫重建中发挥关键作用，有望为临床促进 DC 免疫重建及整个机体的免疫重建提供新的干预靶点。该项目成果已经转化应用于临床，指导儿童 AML 的诊治，13 家医院和 1 家科研机构加入协作组开展儿童 AML 多中心临床试验，2 年的总生存率达到 85%。该项目成果填补了国内外该领域的空白。

2020 年中心获批成立江苏省儿童血液肿瘤中心，2021 年获批国家临床重点

专科建设单位。该项目代表性研究成果在 National Science Review, Leukemia 等相关领域国际期刊发表论著 10 篇，影响因子>10 分文章 3 篇，总影响因子达 75.60 分，总引 147 次。获得授权发明专利 1 项；培养博士 16 人、硕士 50 余人，低剂量诱导缓解化疗方案治疗儿童 AML 写进国际儿科肿瘤学会发展中国家儿科肿瘤委员会（SIOP PODC）和中国肿瘤协会（CSCO）儿童 AML 诊疗指南。

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 2022 年中华医学科技奖。

#### 5. 项目简介：

儿童急性髓系白血病（AML）发病率约占儿童白血病的 20%，死亡率却占儿童白血病的 50%以上。主要是诱导治疗失败和复发。造血干细胞移植（HSCT）是难治复发 AML 的有效手段，移植物抗宿主病（GVHD）平均发生率在 40-80%，20-40% 患儿死于重度 GVHD，故儿童 AML 是儿童血液肿瘤的治疗难点。鉴此，项目组在国家和省部级科技计划的资助下，围绕提升儿童 AML 的疗效进行系列研究，并将部分研究成果转化于临床，指导儿童 AML 的诊治。取得了以下创新性成果：

（1）低剂量化疗方案的建立和应用：儿童 AML 的复发、原发耐药以及发展中国家放弃、治疗相关死亡的居高不下使得儿童 AML 的治疗陷入瓶颈。基于此，我们率先采用低剂量化疗方案诱导 AML 细胞缓解，明显降低毒副作用，减少感染和血制品的使用，且在完全缓解率、总生存率、无事件生存率和累积复发风险上与同期随机对照的标准剂量治疗组无明显差异。我们的这一探索发现具有实践创新性，取得良好的社会效益和经济效益。该研究成果也得到了国内外的同行的认可，被紫光阁杂志及中国科学院简报报道，并被国家卫生和计划生育委员会推荐。

(2) 精准治疗标志物的发现和应用：发现 AML 重要表观调控因子 SETD2 和 ANP32A，SETD2 突变可以加速 MLL 重排白血病的发生发展，ANP32A 是组蛋白 H3 乙酰化和促进 AML 发生的新调节因子，二者具有指导 AML 预后分层的作用。此外，成功筛选到儿童 AML 中多个具有临床预后判断价值的异常甲基化基因，利用这些异常甲基化基因作为 MRD 的监测新指标，完善了儿童 AML 危险程度评估，使难治复发 AML 的完全缓解率和长期生存率得到显著提高。

(3) 树突状细胞 (DC) 是连接固有免疫和适应性免疫的关键桥梁，移植后受损 DC 的功能重建是移植成功的关键之一。我们发现 EZH2 调节 HSC 向 DC 免疫重建中发挥关键作用，阐明了 HSCT 受者体内造成造血前体细胞向 DC/MDSC 分化失衡的炎症因子及 EZH2 发挥作用的分子机制；此外，干预 DOT1L 可促进 allo-HSCT 后 pDC 重建，预防 GVHD 发生，同时增强抗白血病及抗病毒感染效应。

该项目的实施指导了儿童 AML 的诊治，提升了本学科国内影响力，近 5 年来我院诊治的难治复发 AML 每年以 20% 以上的速度递增，学科规模日渐增大，鉴此，2020 年中心获批成立江苏省儿童血液肿瘤中心，2021 年获批国家临床重点专科建设单位。该项目代表性研究成果在 National Science Review, Leukemia 等相关领域国际期刊发表，影响因子 >10 分文章 3 篇，总影响因子达 75.6 分，总引 147 次。获得授权发明专利 1 项；培养博士 16 人、硕士 50 余人，研究成果在全国多家三甲医院进行推广应用，低剂量诱导缓解化疗方案治疗儿童 AML 写进国际儿科肿瘤学会发展中国家儿科肿瘤委员会 SIOP PODC 和中国肿瘤协会 CSCO 儿童 AML 诊疗指南。

#### 6. 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	发明专利	中国	ZL 2015 10765349.9	2017-12-05	一种显微操作系统坐标与位移 误差检测和补偿的方法	胡绍燕; 翟荣安; 陈 瑞华; 汝长海
---	------	----	-----------------------	------------	-----------------------------	------------------------

### 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,国内作者须 填写中文姓名)	检索 数据 库	他 引 总 次 数	通讯作 者单位 是否含 国外单 位
1-1	Ecological principle meets cancer treatment: treating children with acute myeloid leukemia with low-dose chemotherapy	Natl Sci Rev	2019 May;6(3):469 -479	17.275	王前飞、胡绍 燕、Raul C . Ribeiro	SCI- E	3	是
1-2	SETD2-mediated crosstalk between H3K36me3 and H3K79me2 in MLL-rearranged leukemia	Leukemia	2018 Feb;17(2):28 85-2892	11.528	GHuang、王前飞	SCI- E	14	是
1-3	Saponins From <i>Paris forrestii</i> (Takht.) H. Li Display Potent Activity Against Acute Myeloid Leukemia by Suppressing the RNF6/AKT/mTOR Signaling Pathway	Front Pharmaco l	2018 Jun 26;9:673	5.810	胡绍燕、毛新良	SCI- E	11	否
1-4	High level of miR-196b at newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia predicts a poor outcome	EXCLI J	2017 Mar 7;16:197-209	4.068	胡绍燕	SCI- E	11	否
1-5	Molecular mechanism of G <sub>1</sub> arrest and cellular senescence induced by LEE011, a novel CDK4/CDK6 inhibitor, in leukemia cells	Cancer Cell Int	2017 Mar 6;17:35	5.722	潘健、胡 绍燕	SCI- E	21	否
1-6	High expression of S100A8 gene is	Onco Targets	2016 Aug 8;9:4887-99	4.147	胡绍燕、 严文华	SCI- E	18	否

	associated with drug resistance to etoposide and poor prognosis in acute myeloid leukemia through influencing the apoptosis pathway	Ther						
1-7	Early B-cell factor 3 (EBF3) is a novel tumor suppressor gene with promoter hypermethylation in pediatric acute myeloid leukemia	J Exp Clin Cancer Res	2015 Jan 22;34(1):4	11.161	潘健、赵文理	SCI-E	18	否
1-8	Molecular targeting of the oncoprotein PLK1 in pediatric acute myeloid leukemia: RO3280, a novel PLK1 inhibitor, induces apoptosis in leukemia cells	Int J Mol Sci	2015 Jan 7;16(1):1266-92	5.923	潘健、冯星	SCI-E	14	否
1-9	Hypermethylation of the GATA binding protein 4 (GATA4) promoter in Chinese pediatric acute myeloid leukemia	BMC Cancer	2015 Oct 21;15:756	4.430	潘健、冯星	SCI-E	14	否
1-10	Metallothionein III (MT3) is a putative tumor suppressor gene that is frequently inactivated in pediatric acute myeloid leukemia by promoter hypermethylation	J Transl Med	2014 Jun 25;12:182	5.531	潘健、冯星	SCI-E	19	否
<b>合计</b>				75.6			143	

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：

姓名	排名	职称	行政职务	工作单位	对本项目的贡献
----	----	----	------	------	---------

胡绍燕	1	主任医师、教授	血液科主任	苏州大学附属儿童医院	项目总负责人，提出主要学术思想，制定项目的总提研究方案，组织实施，分析结果，是创新点一和三的主要贡献者。在本项目部分成果基础上开展了儿童 AML 的新型改良治疗方案，牵头了儿童 AML 多中心临床试验。目前共有 13 家医院和 1 家科研机构加入协作组，2 年的长期生存率（OS）到达 85%。达到发达国家的水平。相关研究成功申报 1 项国家自然科学基金面上项目和 1 项省级课题，以通讯作者发表相关论文 6 篇（见附件 1-1、1-3、1-4、1-5、1-6、1-9）获发明专利 1 项（见附件 2-1）。该工作占本人工作量 80%。
王前飞	2	研究员	中科院精准基因组医学重点实验室副主任	中国科学院北京基因组研究所（国家生物信息中心）	项目主要参与者，对创新点一具有重要贡献：近年来，表观调控相关的因子在多种癌症中相继检测到突变和转录水平异常，越来越多的研究显示它们在肿瘤发生中具有重要功能。申请人所在研究团队发现，在 SETD2 野生型的 MLL 白血病中不仅 H3K79me2 异常高水平修饰，H3K36me3 水平也显著升高。率先揭示了这两种不同组蛋白表观修饰相互作用，调控基因表达并加速 MLL 白血病进展的全新机制。以第一或通讯作者发表相关学术论文 1 篇（见附件 1-2），该工作占本人工作量 70%。
潘健	3	研究员	科主任	苏州大学附属儿童医院	项目主要参与者，对创新点二具有重要贡献：筛选发现儿童 AML 中多个具有临床预后判断价值的异常甲基化基因，包括 EBF3、DUSP16、GATA4 等。利用这些异常甲基化基因作为 MRD 的监测新指标，精细了儿童 AML 危险程度评估，有效指导了 AML 治疗方案。以第一或通讯作者发表相关学术论文 5 篇（见附件 1-5、1-7、1-8、1-9、1-10），该工作占本人工作量 70%。
何海龙	4	主任医师	血液科副主任	苏州大学附属儿童医院	项目主要参与者，在本项目部分成果基础上开展了儿童 AML 的新型改良治疗方案，牵头了儿童 AML 多中心临床试验。目前共有 13 家医院和 1 家科研机构加入协作组，2 年的长期生存率（OS）到达 85%，该工作占本人工作量 50%。
王易	5	主任医师、副教授	血液科副主任兼 31 病区主任	苏州大学附属儿童医院	项目主要参与者，在本项目部分成果基础上开展了儿童 AML 的新型改良治疗方案，牵头了儿童 AML 多中心临床试验。目前共有 13 家医院和 1 家科研机构加入协作组，2 年的长期生存率（OS）到达 85%。达到发达国家的水平。该工作占本人工作量 50%。

卢俊	6	主任医师、副教授	输血科主任	苏州大学附属儿童医院	项目主要参与者，对创新点二具有重要贡献：筛选发现儿童 AML 中多个具有临床预后判断价值的异常甲基化基因，包括 EBF3、DUSP16、GATA4 等。利用这些异常甲基化基因作为 MRD 的监测新指标，精细了儿童 AML 危险程度评估，有效指导了 AML 治疗方案。以第一或通讯作者发表相关学术论文 2 篇（见附件 1-1、1-7），该工作占本人工作量 50%。
肖佩芳	7	主任医师	无	苏州大学附属儿童医院	项目主要参与者，对创新点三具有重要贡献：发现 allo-HSCT 造血前体细胞 HSPC 中 DOT1L 表达和功能下调，并通过选择性降低 pDC 转录因子 IRF8/TCF4 导致 pDC 重建损伤。DOT1L 下调导致 pDC 功能损伤，使得体内 Treg 产生减少、抑制异体反应性 T 细胞的功能减弱，加剧 GVHD 发生及严重程度，该工作占本人工作量 50%。
胡昶歆	8	主治医师	无	苏州大学附属儿童医院	项目主要参与者，对创新点一具有重要贡献：发现低剂量化疗方案能够诱导良好的缓解率，同时耐受性良好，毒副作用减轻。低剂量诱导化疗方案能够取得与标准剂量诱导化疗相似的缓解率，跟踪随访两组患儿在 OS、EFS 及累积复发风险（CIR）上亦无明显差异；而更重要的是，低剂量诱导化疗方案组的血液学及非血液学毒性明显降低。以第一或通讯作者发表相关学术论文 1 篇（见附件 1-1），该工作占本人工作量 50%。
高莉	9	主治医师	无	苏州大学附属儿童医院	项目主要参与者，对创新点一具有重要贡献：发现低剂量化疗方案能够诱导良好的缓解率，同时耐受性良好，毒副作用减轻。低剂量诱导化疗方案能够取得与标准剂量诱导化疗相似的缓解率，跟踪随访两组患儿在 OS、EFS 及累积复发风险（CIR）上亦无明显差异；而更重要的是，低剂量诱导化疗方案组的血液学及非血液学毒性明显降低，该工作占本人工作量 50%。

9. 完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献：

单位名称	排名	对本项目的贡献
------	----	---------

<p>苏州大学附属 儿童医院</p>	<p>1</p>	<p>苏州大学附属儿童医院作为江苏省卫健委直属医院，是一所集医教研防为一体的大型三级甲等儿童医院，是国家儿科区域医疗中心、国家血液系统疾病临床医学研究中心、国家儿童健康与疾病临床医学研究中心及国家呼吸系统疾病临床医学研究中心分中心的核心成员单位，是江苏省儿科学重点学科建设单位。血液科作为江苏省儿童血液肿瘤中心重要组成部分，每年诊疗病人量居全国第三，江苏省内第一。拥有丰富的临床资源，建立了完备的临床样本和数据资料库，为项目实施提供了必备的硬件条件。牵头了 AML 多中心临床试验方案且研究成果写入国内和国际的行业推荐指南。2020 年完成异基因造血干细胞移植 200 例，居国内儿童医院第一名。急性髓细胞白血病 5 年生存率达到 70%，已经达到了发达国家的治疗水平。医院积极参与本项目实施的监督与管理，为本项目的顺利实施提供了全面的人员、经费及临床、科研场地等支持保障，为本项目的全国推广应用提供了必要的平台。</p>
<p>中国科学院北京基因组研究所(国家生物信息中心)</p>	<p>2</p>	<p>中国科学院北京基因组研究所（以下简称“基因组所”）成立于 2003 年 11 月。中央机构编制委员会批复关于北京基因组所加挂“国家生物信息中心”牌子。国家生物信息中心面向我国人口健康、社会可持续发展和信息安全的重大战略需求和科学前沿，重点研究基因组结构、变异、功能及其演化规律，加强基因组学与其他学科的交叉融合，成为基因组学原始创新研究基地、创新人才培养基地和卓越科学中心，为保障人类社会的健康发展做出重大贡献。基因组所不断优化学科布局与运行机制，根据学科发展前沿和国家重大需求组建了“基因组科学与信息”和“精准基因组医学”两个院重点实验室及生命与健康大数据中心，搭建一流的基因组测序与分析平台，并形成了精准医学、大数据中心和公共安全三大战略布局，立足中国人群肿瘤基因组等重大疾病的基因组学和精准医学研究。基因组所积极参与本项目实施的监督与管理，为本项目的顺利实施提供了全面的人员、经费及信息分析、科研场地等支持保障，为本项目的推广应用提供了必要的平台。</p>