

## 一、项目名称

痴呆与认知障碍疾病基因诊断芯片的研发及临床应用

## 二、推荐单位

中南大学湘雅医院

## 三、推荐意见

中南大学湘雅医院沈璐教授课题组以认知障碍疾病人群为研究对象，纳入了团队前期研究发现的 new 致病基因和风险基因，包括 AD 的风险基因 *ECE2* 和 *GSN*，建立了适合中国人群的“认知障碍疾病分子诊断和分子分型体系”。该课题组与杭州祥音医学检验实验室有限公司合作研发的“痴呆与认知障碍疾病基因诊断芯片”可一次性筛查包括认知障碍致病及常见风险基因在内的 168 个基因，已获国家发明专利。芯片已先后在来自北京协和医院、天坛医院、宣武医院等全国 49 家大型综合医院的 1200 例患者中推广应用，200 余例认知障碍疑难病例获得明确的基因诊断，具有重大的临床指导意义和社会学价值，取得了一定的经济效益。该项目的研究成果在国内外权威杂志发表 SCI 论文 24 篇，最高 IF 值 15.26；总被引次数 384 次，总他引次数 327 次，单篇最高 SCI 他引 90 次。《Lancet Neurol》、《Nat Rev Neurosci》、《Nature Reviews Neurology》、《Brain》、《Nat Rev Mol Cell Biol》等国际权威杂志给予了充分肯定，达到国际先进水平。经审阅，项目推荐材料真实有效，推荐书相关栏目符合填写要求，经公示，目前无异议，特推荐申报第二十届湖南医学科技奖一等奖。

## 四、项目简介：

### （一）研究内容（目的、方法、结果）

目的：老年痴呆症患病率高，其早期诊断困难，对于发病年龄早、阳性家族史和临床表型复杂的认知障碍患者可行基因检测，但目前尚缺少一款痴呆与认知障碍疾病相关的基因诊断芯片。

方法：结合靶向测序-毛细管电泳和 RP-PCR 等技术，芯片可一次性筛查包括认知障碍致病及常见风险基因在内的 168 个基因（包括团队首次克隆的新致病或风险基因）；从生物素标记优化和探针加密设计两个技术方向更新，实现对认知障碍相关基因的优化捕获测序；芯片平均测序深度在 400× 以上，覆盖率高达 99%。

结果：（1）芯片中首次纳入了团队在国际上克隆的阿尔茨海默病（AD）新易感基因 *ECE2* 和 *GSN*，构建了中国人人群特色的痴呆与认知障碍疾病诊断芯片。（2）全国 1200 余例认知障碍患者采用了该芯片进行检测，其风险基因和致病基因突变检出率分别为 44.3% 和 6.8%，纠正诊断率 1%。（3）中心已发现致病基因突变家系 60 余个，突变家系数量居全球单中心前列，已被列为全球家族性阿尔茨海默病研究机构（DIAN）的核心单位成员；率先在国际上提出中国遗传性认知障碍疾病的遗传学特点，

即“*CHCHD10* 是散发 FTD 的最常见致病基因，而 *C9orf72* 基因突变相较于欧美人群少见”的观点；建立了 AD 患病风险易感基因预测模型。（4）上述成果获得国家发明专利 1 项、第一完成人以通讯作者发表 SCI 论文 30 余篇（IF>10 共 6 篇），以及 3 项国家自然科学基金资助。

## （二）创新点

利用该芯片，团队建立了中国认知障碍疾病分子诊断和分子分型体系，在国际上最早提出了中国家族性认知障碍的遗传学和临床特点，为认知障碍的诊断提供了平台和标准，提出了认知障碍疾病的遗传背景存在种族差异，在此基础上建立和推广了系统的认知障碍相关疾病的分子诊断流程。

## （三）科学价值

（1）纳入了本团队前期研究发现的致病基因和风险基因，包括 AD 的新风险基因 *ECE2* 和 *GSN*；（2）测序深度高，平均深度大于 400×，覆盖度高达 99%，能够克服由于 GC 含量高而出现假阴性的问题；（3）芯片结合靶向测序-毛细管电泳和 RP-PCR 等技术，能有效筛查点突变、小片段插入/缺失突变、剪切突变和动态突变等。

## （四）社会效益

目前芯片已在来自北京协和医院、天坛医院、宣武医院等全国 49 家大型综合医院的 1200 例患者中推广应用，200 余例认知障碍疑难病例获得明确的基因诊断，大大提高了遗传相关认知障碍疾病的诊断水平；对于携带致病基因突变的年轻患者，为其后代优生优育提供了遗传学信息。

## （五）经济效益

芯片目前市场价格为 1500 元/例，仅为同类产品的 1/2-1/3 价格，合作单位杭州祥音医学检验公司截至 2020 年已产生近 50 万元经济效益。项目完成人无直接相关经济效益。

## 五、代表性论文目录

序号	论文名称	刊名	年卷（期）页码 （xx 年 xx 卷 xx 页）	全部作者	第一作者（含共同）	通讯作者（含共同）	影响因子	他引次数
1	Expansion of Human-Specific GGC Repeat in Neuronal Intranuclear Inclusion	Am J Hum Genet	2019,105(1):166-176.	Tian Y, Wang JL, Huang W, Zeng S, Jiao B, Liu Z, Chen Z, Li Y, Wang Y, Min HX, Wang XJ, You Y, Zhang RX, Chen XY, Yi F, Zhou YF, Long HY, Zhou CJ, Hou X, Wang JP, Xie B, Liang F,	田芸, 王俊岭 Tian Y, Wang JL	金鹏, 沈璐 Jin P, Shen L	11.04	93
2	Identification of Alzheimer's disease-associated rare coding variants in the	JCI Insight	2020,5(4):e135119.	Liao X, Cai F, Sun Z, Zhang Y, Wang J, Jiao B, Guo J, Li J, Liu X, Guo L, Zhou Y, Wang J, Yan X, Jiang H, Xia K, Li J, Tang B, Shen L, Song W.	廖鑫鑫 Liao X	沈璐, 宋伟宏 Shen L, Song W	9.484	8
3	High prevalence of CHCHD10 mutation in patients with frontotemporal dementia	Brain	2016,139(Pt4):e21.	Jiao B, Xiao T, Hou L, Gu X, Zhou Y, Zhou L, Tang B, Xu J, Shen L.	Jiao B	Shen L	1115.26	19
4	Mutational analysis in early-onset familial Alzheimer's disease in Mainland China	Neurobiology of Aging	2014,35(8):1957.e1-6.	Jiao B, Tang B, Liu X, Xu J, Wang Y, Zhou L, Zhang F, Yan X, Zhou Y, Shen L.	Jiao B	Shen L	5.133	20
5	The role of genetics in neurodegenerative dementia: a large cohort study in South China	NPJ Genomic Medicine	2021,13;6(1):69.	Jiao B, Liu H, Guo L, Xiao X, Liao X, Zhou Y, Weng L, Zhou L, Wang X, Jiang Y, Yang Q, Zhu Y, Zhou L, Zhang W, Wang J, Yan X, Li J, Tang B, Shen L.	Jiao B, Liu H	Shen L	6.083	4
6	Investigation of TREM2, PLD3, and UNC5C variants in patients with Alzheimer's disease from	Neurobiology of Aging	2014, 35(10):2422.e9-2422.	Jiao B, Liu X, Tang B, Hou L, Zhou L, Zhang F, Zhou Y, Guo J, Yan X, Shen L.	Jiao B	Shen L	5.133	35

	mainland China								
7	Identification of expanded repeats in NOTCH2NLC in	Neurobiology Aging	2020,89:142.e1-142.e7.	Jiao B, Zhou L, Zhou Y, Weng L, Liao X, Tian Y, Guo L, Liu X, Yuan Z, Xiao X, Jiang Y, Wang X, Yang Q, Li C, Zhu Y, Zhou L, Zhang W, Wang J,	Jiao B, Zhou L	Shen L	5.133	22	
8	Rare TBK1 variants in patients with frontotemporal dementia	Transl Neurodegeneration	2018,7:31.	Jiao B, Sun Q, Yuan Z, Wang J, Zhou L, Yan X, Tang B, Shen L.	Jiao B, Sun Q	Shen L	9.883	7	
9	Identification of CHCHD10 Mutation in Chinese Patients with	Molecular Neurobiology	2017, 54(7):5243-5247	Xiao T, Jiao B, Zhang W, Pan C, Wei J, Liu X, Zhou Y, Zhou L, Tang B, Shen L.	Xiao T	Tang B, Shen L	5.682	9	
10	The role of NOTCH3 variants in Alzheimer's disease and subcortical	CNS Neuroscience Therapy	2021, 27(8):930-940	Guo L, Jiao B, Liao X, Xiao X, Zhang W, Yuan Z, Liu X, Zhou L, Wang X, Zhu Y, Yang Q, Wang J, Tang B, Shen L.	Guo L	Shen L	7.035	4	
11	Identification of C9orf72 repeat expansions in patients with amyotrophic	Neurobiology Aging	2014, 35(4):936.e19-22	Jiao B, Tang B, Liu X, Yan X, Zhou L, Yang Y, Wang J, Xia K, Shen L.	Jiao B	Shen L	5.133	29	
12	Polygenic Analysis of Late-Onset Alzheimer's Disease	PLoS One	2015, 10(12):e0144898.	Jiao B, Liu X, Zhou L, Wang MH, Zhou Y, Xiao T, Zhang W, Sun R, Wayne MM, Tang B, Shen L.	Jiao B	Shen L	3.752	35	
			合计					88.762	363

## 六、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)	专利号	授权公告 日	专利权人	全部发明人
1	国家发明专利	痴呆相关基因的捕获探针组、试剂盒、文库构建方法和用途	中国	ZL201810672906.6	2022 年 11 月 18 日	沈璐;焦彬;李鹏飞,范嘉庚;廖鑫鑫; 王伟;李佳龙	沈璐;焦彬;李鹏飞,范嘉庚;廖鑫鑫; 王伟;李佳龙
2	国家发明专利	用于阿尔茨海默症自身抗体检测的含 JMJD2D 蛋白片段的组合物	中国	ZL202010304456.2	2021 年 12 月 21 日	沈璐;吴齐辉;殷堃;邹永红	沈璐;吴齐辉;殷堃;邹永红
3	国家发明专利	用于阿尔茨海默症自身抗体检测的含 DNAJC8 蛋白片段的组合物	中国	ZL20201 0304444.X	2021 年 12 月 21 日	沈璐;吴齐辉;殷堃;邹永红	沈璐;吴齐辉;殷堃;邹永红
4	国家发明专利	SACS 基因突变体及其应用	中国	ZL20131 0188366.1	2017 年 12 月 15 日	沈璐;詹自雄;王俊岭;唐北沙;戴梅枝;管李萍;王俊	沈璐;詹自雄;王俊岭;唐北沙;戴梅枝;管李萍;王俊
5	国家发明专利	一种遗传性痉挛性截瘫基因诊断芯片	中国	ZL20111 0265653.9	2013 年 01 月 02 日	沈璐;罗莹莹;杜鹃	沈璐;罗莹莹;杜鹃
6	计算机软件著作权	认知障碍数据库采集和研究系统	中国	2020SR0529754	2019 年 10 月 08 日	沈璐;周亚芳;廖鑫鑫;焦彬;张薇薇	沈璐;周亚芳;廖鑫鑫;焦彬;张薇薇

七、科研基金计划、基金目录

序号	基金、计划类别	编号	项目名称	承担单位	负责人	执行时间
1	国家重点研发计划	2017YFC0840104	基于视网膜结构特征和显微成像的神经变性病早期诊断研究	中南大学湘雅医院	沈璐	2017 年 12 月—2019
2	国家自然科学基金	81671075	常染色体显性遗传家族性阿尔茨海默病候选基因 XP2 的功能研究	中南大学湘雅医院	沈璐	2017 年 1 月—2020 年 12 月
3	国家自然科学基金	81471295	常染色体隐性遗传小脑性共济失调新的致病基因 CAX 的功能研究	中南大学湘雅医院	沈璐	2017 年 1 月—2018 年 12 月
4	湖南省科技厅重点研发计划	2017SK2031	遗传与环境交互作用在神经退行性疾病发病机制中的作用及其干预研究	中南大学湘雅医院	沈璐	2017 年 9 月—2019 年 12 月

八、应用单位目录

应用单位名称	应用技术	应用的起止时间	应用单位联系人/电话
新疆医科大学第二附属医院	痴呆与认知障碍疾病基因诊断芯片的研发及临床应用	2018-1-1 至 2021-12-31	13899814063
湖南省脑科医院	痴呆与认知障碍疾病基因诊断芯片的研发及临床应用	2018-1-1 至 2021-12-31	13574189250

华中科技大学同济医学院附属协和医院	痴呆与认知障碍疾病基因诊断芯片的研发及临床应用	2018-1-1 至 2021-12-31	13871252259
江西省人民医院	痴呆与认知障碍疾病基因诊断芯片的研发及临床应用	2018-1-1 至 2021-12-31	18770069932
南华大学附属第二医院	痴呆与认知障碍疾病基因诊断芯片的研发及临床应用	2018-1-1 至 2021-12-31	18684571188
长沙市第一医院	痴呆与认知障碍疾病基因诊断芯片的研发及临床应用	2018-1-1 至 2021-12-31	13874873640
南华大学附属南华医院	痴呆与认知障碍疾病基因诊断芯片的研发及临床应用	2018-1-1 至 2021-12-31	17373477380
柳州市人民医院	痴呆与认知障碍疾病基因诊断芯片的研发及临床应用	2018-1-1 至 2021-12-31	13558223931
株洲市中心医院	痴呆与认知障碍疾病基因诊断芯片的研发及临床应用	2018-1-1 至 2021-12-31	18007339538
中南大学湘雅三医院	痴呆与认知障碍疾病基因诊断芯片的研发及临床应用	2018-1-1 至 2021-12-31	13875829198

九、 科普作品目录

十、 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
沈璐	1	教授、主任医师	神经内科主任	中南大学湘雅医院	1、在国际上首次描述中国家族性阿尔茨海默病（AD）、额颞叶痴呆（FTD）致病基因频率及临床特点（代表作 3-6 通讯作者）； 2、系统开展中国散发 AD 患者风险基因评估研究（代表作 12 通讯作者）； 3、证实其他神经退行性疾病致病基因可参与痴呆疾病的发生（代表作 1，8-11 通讯作者）； 4、首次发现 ECE2 罕见变异与 AD 的易感性相关（代表作 2 通讯作者） 5、自主研发了“痴呆与认知障碍疾病基因诊断芯片”（专利 1 第一发明人）
焦彬	2	副研究员	无	中南大学湘雅医院	1、在国际上首次描述中国家族性阿尔茨海默病（AD）、额颞叶痴呆（FTD）致病基因频率及临床特点（代表作 3、4、5、8、11 第一作者）； 2、系统开展中国散发 AD 患者风险基因评估研究（代表作 12 第一作者）； 3、证实其他神经退行性疾病致病基因可参与痴呆疾病的发生（代表作 1、6、7 通讯作者）； 4、自主研发了“痴呆与认知障碍疾病基因诊断芯片”（专利 1 第二发明人）
周亚芳	3	副主任医师	无	中南大学湘雅医院	1. 参与痴呆与认知障碍疾病基因诊断芯片的研发设计，并负责痴呆与认知障碍疾病基因诊断芯片相关技术的临床推广应用 2. 创建中国认知障碍多中心数据库协作网 (CI-MDCNC)，获认知障碍数据库采集和研究系统软件著作权（排名第 2）



廖鑫鑫	4	主治医师	无	中南大学 湘雅医院	<p>1.首次发现 ECE2 基因罕见变异与中国散发性阿尔茨海默病的易感性相关,ECE2 的药理活性调控可能为 AD 治疗的一个有前景的策略；代表性论文 2（Identification of Alzheimer's disease-associated rare coding variants in the ECE2 gene），第一完成人</p> <p>2.参与痴呆与认知障碍疾病基因诊断芯片的研发设计；发明专利 1（沈璐；焦彬；李鹏飞；范嘉庚；廖鑫鑫；王伟；李佳龙；痴呆相关基因的捕获探针组、试剂盒、文库构建方法和用途, 2018-11-30, 中国, CN201810672906.6 专利），第五完成人</p>
肖学文	5	医师	无	中南大学 湘雅医院	参与收集早发 AD 家系临床资料及生物样本，发现伴皮质下梗死和白质脑病致病基因 NOTCH3 突变可引起 AD 表型，此外，其他 VD 基因也参与 AD 发病（代表性论文 1 第一作者，代表性论文 10 第四作者）
唐北沙	6	教授、主任医师	无	中南大学 湘雅医院	<p>1、在国际上首次描述中国家族性阿尔茨海默病（AD）致病基因频率及临床特点（代表性论文 4，排名第 2；代表性论文 6，排名第 3；代表性论文 9，排名第 3；代表性论文 12，排名第 10）</p> <p>2、在国际上首次报道中国额颞叶痴呆（FTD）致病基因频率及临床特点（代表性论文 3，排名第 7；代表性论文 8，排名第 7；代表性论文 11，排名第 2）</p> <p>3、系统开展中国散发 AD 患者风险基因评估研究（代表性论文 12，排名第 10）</p>
范嘉庚	7	无	技术负责人	杭州祥音 医学检验 实验室有 限公司	协助完成痴呆与认知障碍疾病基因诊断芯片捕获探针的设计和研发。"痴呆相关基因的捕获探针组、试剂盒、文库构建方法和用途"专利是发明人之一（第 4 发明人）。

十一、完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的献贡

单位名称	排名	对本项目的贡献
中南大学湘雅医院	1	1、在国际上首次描述中国家族性阿尔茨海默病（AD）、额颞叶痴呆（FTD）致病基因频率及临床特点； 2、系统开展中国散发 AD 患者风险基因评估研究；3、证实其他神经退行性疾病致病基因可参与痴呆疾病的发生；4、首次发现 ECE2 罕见变异与 AD 的易感性相关（代表作 2 通讯作者）； 6、自主研发了“痴呆与认知障碍疾病基因诊断芯片”
杭州祥音医学检验 实验室有限公司	2	协助完成痴呆与认知障碍疾病基因诊断芯片捕获探针的设计和研发