

附件

广东医学科技奖医学科学技术奖、医学科学技术普及奖推荐项目：

1. 推荐奖种：医学科技奖
2. 项目名称：糖尿病视网膜病变与补体系统因子基因学研究
3. 推荐单位：深圳市人民医院
4. 推荐意见：

本项目立意新颖，实验方法得当，设计合理，基础优良。项目申请人自博士阶段开始，就一直从事糖尿病视网膜病变的补体免疫调控机制研究，在基因组学、遗传分子学、细胞分子学等方面有丰富的经验并取得了一定的科研成果。现任中华医学会内分泌学分会青年委员，共发表 SCI 收录文章 10 余篇，主持及参与国家级、省厅级课题 10 余项。申请人所在的深圳市人民医院是广东省高水平医院建设单位，建有先进的公共科研技术平台实验室及分析测试中心。

本项目的成功开展有助于阐明补体调控因子在糖尿病视网膜病变中的相关作用机制及糖网的发病机理，具有重要的理论及现实意义。项目组人员构成合理，技术完备，在前期工作基础上提出原创性科学假设，从遗传学角度重新诠释了糖尿病视网膜病变的炎症损伤机制，为疾病的新药物研发及新治疗手段的开辟提供了新思路和新靶点，在课题立意和设计方面具有良好的创新性和先进性，同时具有较强的社会效益和经济效益，对行业技术进步具有推动力。

5. 项目简介：

糖尿病视网膜病变作为糖尿病最常见的微血管并发症之一，是糖尿病患者致盲的主要原因。其确切机制尚未阐明，多认为与内源性的免疫调控失衡及遗传易感性相关。最近一项关于糖尿病视网膜病变的动物研究发现，补体系统的调控失活在其发病中起着至关重要的作用。但二者间的遗传相关性国内外尚无报道，本课题组以此为契机，在已获得的临床标本基础上，利用 TaqMan[®] SNP Genotyping Assay 技术，设计靶向性基因探针，全面涵盖补体系统因子的遗传信息，对糖尿病视网膜病变的遗传易感性做深入研究。首次发现并提出，补体

因子 CFH、CFB、SERPING1、C5 的基因多态性与人类糖尿病视网膜病变发病相关,且与糖尿病起病到糖尿病视网膜病变发生之间的时间间隔具有显著相关性,二者间存在累加效应,同时发现了多个可能的临床表型标记物,在此领域上取得较大成果。从新的视角阐明其分子机制,为临床诊治提供新靶点。具体展开如下三方面的研究内容:

1) 建立及补充临床病例数据库

收集临床病例,所有的受试者均接受详细的眼科检查和临床信息采集、包括矫正视力,年龄、性别、糖尿病和 DR 的病程,体重指数(BMI)、糖化血红蛋白水平、吸烟状况、有无高血压和高脂血症以及治疗细节。对所有入选患者进行外周血基因组 DNA 提取并建档保存。

2) 影响糖尿病视网膜病变易感性的补体调节因子基因多态性的分子机制研究

利用已建立的糖尿病视网膜病变及单纯糖尿病研究队列,对补体通路主要调节蛋白基因位点进行基因型检测,基于糖尿病视网膜病变的严重程度进行分层分析,以寻找可用于预测发生不同程度糖尿病视网膜病变的高危人群及个体化预防的易感基因及其组合。

3) 糖尿病视网膜病变易感性与补体通路因子基因相关性研究及预警作用评价

补体通路因子高风险基因多态群的作用及其机制研究,明确其与糖尿病视网膜病变易感性关系,探讨其与补体调节蛋白基因如 CFH、CFB、SERPING1、C5 多态性的交互作用,明确补体通路因子基因多态性在糖尿病视网膜病变发生发展过程中的预警作用及早期诊断中的价值。

6. 客观评价:

首先,近年的一系列研究表明补体调控作为炎症的一个重要启动因素参与了糖尿病微血管并发症的发生与发展。然而眼部疾病领域关于补体的研究开展较晚,其突破始于 2005 年同期发表于《Nature》、《Science》上关于补体基因 (complement factor H, CFH) 与老年性黄斑病变 (AMD) 的相关性发现,使得

补体的炎症调节效应在眼病中的作用得到广泛关注。补体因子可广泛表达于多种组织和细胞中，包括眼内脉络膜、视网膜及视网膜色素上皮细胞等。已有研究表明：补体系统的活化与糖尿病视网膜病变的发病过程有着密切联系，Gerl 等人曾对糖网患眼进行研究，通过免疫组化法发现脉络膜血管中有明显的 MAC 和补体成分 C3d 的沉积。无独有偶，这一观点在同年被 Zhang 等人再次证实。DR 患者视网膜内补体调节蛋白（CD55、CD59）的表达量明显下降，证明调节系统的平衡被打破可能是补体过度激活致病的主要原因。尽管国内外学者对糖尿病视网膜病变与补体的关系进行了一些研究，但补体三条激活途径的参与程度、关键的调控靶点及分子机制却鲜有报道，仍尚未阐明。且目前报道均停留在现象观察层面，有关补体调控靶点的定位，以及补体对疾病进程的影响和调控机制等尚无相关报道，综合国际上最新的研究结果，本项目着眼补体调控通路对上述问题做进一步探索，填补这一研究领域。

其次，迄今糖尿病视网膜病变尚无有效的治愈手段，目前的治疗主要以危险因素控制、视网膜激光光凝、抗 VEGF 药物及手术治疗为主。其中抗 VEGF 药物的临床应用曾一度被认为是 DR 治疗的新“曙光”。但它所针对的依然是视网膜出现组织形态学损害（DME 或新生血管）后的补救性治疗，加之反复多次的玻璃体腔注射带来的手术并发症、长期药物负荷所引发的视神经网膜层损害、以及临床上不完全的药物应答率，使得目前的临床治疗仍进退维谷。因此，阐明糖尿病视网膜病变的发病机制、探寻新的干预靶点是当今医学界亟待解决的重大问题。本项目通过大样本临床对照研究、下一代基因检测等技术手段阐明补体与糖尿病视网膜病变的遗传学关联，探索补体对糖尿病视网膜病变发生、发展的调控作用，揭示炎症损伤的新机制，为糖尿病视网膜病变的早期防治提供新靶点，具有较强的创新性和重要的临床意义。

7. 推广应用情况

本项目组长期致力于糖尿病视网膜病变的遗传学研究，已获得省卫生厅课题资助（2014-442），中国糖尿病英才研究基金（2015-NL），国家自然科学基金青年基金（2016-2018）等课题资助，目前上述项目均已顺利结题。课题组累计发表论文 18 篇，其中 SCI 论文 13 篇，分别发表在《Investigative Ophthalmology & Visual Science》、《Retina》、《British Journal of Ophthalmology》、

《Molecular Vision》、《Immunologic Research》《Mediators of Inflammation》等学术杂志上, 累计影响因子: 47. 2, 被他人总引用 171 次, 被 SCI 引用 144 次。课题成果先后在多个国际、国内学术会议作报告, 得到本领域相关专家的积极点评和宝贵意见, 使得我们的课题不断拓展和纵深。通过课题开展, 项目完成人作为导师或共同导师培养博、硕士研究生多名, 成功组建课题小组、促进医学科学人才的培养。

8. 知识产权证明目录

无

9. 代表性论文目录

1. **Wang J#**, Yang MM#, Li YB, Liu GD, Teng Y*, Liu XM*. Association of CFH and CFB gene polymorphisms with retinopathy in type 2 diabetic patients. *Mediators of inflammation* 2013; 2013:748435.
2. **Wang J#**, Yang MM#, Rong SS, Ng TK, Li YB, Liu XM*. Association of paraoxonase gene polymorphisms with diabetic nephropathy and retinopathy. *Molecular medicine reports* 2013; 8(6):1845-51.
3. Yang MM, Wang XY, Liu YW, Dong L, Kong J, Sun HY, Fan JJ, Yu XH, **Wang J***. Genetic profiling of ocular inflammation: further evidence for a gender- specific association of C5 with uveitis. *Oncotarget* 2018.2
4. Yang MM#*, **Wang J#**, Ren H, Sun YD, Fan JJ, Teng Y, Li YB. Genetic Investigation of Complement Pathway Genes in Type 2 Diabetic Retinopathy: An Inflammatory Perspective. *Mediators Inflamm.* 2016:1313027
5. Yang MM#, **Wang J#**, Dong L, Kong J, Teng Y, Liu P, Fan JJ*, Yu XH*. Lack of association of C3 gene with uveitis: additional insights into the genetic profile of uveitis regarding complement pathway

genes. *Sci Rep*, 2017.

6. Yang MM#, **Wang J#**, Fan JJ, Ng TK, Sun DJ, Guo X, Teng Y, Li YB*. Variations in the Obesity Gene “LEPR” Contribute to Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: Evidence from a Meta-Analysis. *J Diabetes Res*, 2016: 5412084.
7. Yang MM#, Fan JJ#, **Wang J**, Zhao Y, Teng Y, Liu P*. Association of the C2-CFB locus with non-infectious uveitis, specifically predisposed to Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Immunol Res* 2016;64:610-8.
8. Yang MM, Lai TY*, Luk FO, Pang CP. The Roles of Genetic Factors in Uveitis and Their Clinical Significance. *Retina* 2014 ;34(1):1-11.
9. Yang MM, Lai TY*, Tam PO, Chiang SW, Chan CK, Luk FO, Ng TK, Pang CP. CFH 184G as a genetic risk marker for anterior uveitis in Chinese females. *Molecular vision* 2011; 17:2655-64.
10. Yang MM, Lai TY*, Tam PO, Chiang SW, Chan CK, Luk FO, Ng TK, Pang CP. Complement factor H and interleukin gene polymorphisms in patients with non-infectious intermediate and posterior uveitis. *Molecular vision* 2012; 18:1865-72.
11. Yang MM, Lai TY, Tam PO, Chiang SW, Ng TK, Liu K, Pang CP*. Association of C2 and CFB polymorphisms with anterior uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(8):4969-74.
12. Yang MM, Lai TY, Tam PO, Chiang SW, Ng TK, Liu K, Pang CP*. Association of CFH and SERPING1 polymorphisms with anterior uveitis. *The British journal of ophthalmology* 2013; 97(11):1475-80.
13. Yang MM#, Ho M#, Lau HH, Tam PO, Young AL, Pang CP, Yip WK, Chen LJ*. Diversified clinical presentations associated with a novel sal-like 4 gene mutation in a Chinese pedigree with Duane retraction

syndrome. *Molecular vision* 2013; 19:986-94.

14. 王君, 杨明明, 滕岩. 血红素氧合酶-1 与糖尿病性视网膜病变:氧化应激的作用[J]. *国际眼科杂志*, 2008, 008(001):16-19.
15. 王君, 李艳波, 杨明明. 糖尿病脑缺血患者 GRP78 表达与凋亡关系研究[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2011, 45(5):451-454.
16. 杨明明, 王君. 丹参对糖尿病视网膜病变的防治作用研究[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2011, 045(006):553-555.
17. 杨明明, 滕岩. 血红素氧合酶与糖尿病视网膜病变关系的研究进展[J]. *中国糖尿病杂志*, 2009, 17(10).
18. 杨明明, 滕岩, 崔浩. 孔源性视网膜脱离 235 例临床分析[J]. *国际眼科杂志* (6):1708-1710.

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

第一完成人: 王君, 医学博士, 副主任医师, 副教授, 副研究员, 硕士研究生导师。工作单位: 深圳市人民医院。完成单位: 深圳市人民医院。对本项目的贡献: 对本项目的主要学术(技术)贡献: 负责本研究的项目立意、课题设计与执行监督, 培养科研团队中的硕士研究生, 定期组织项目阶段成果总结及汇报, 把控课题方向及进度进程。组织并完成“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”中所列出的第一项糖尿病及其微血管并发症的遗传易感基因荟萃分析, 第二项补体调控因子 C5、C3、CFB、CFH、SERPING1 与糖尿病视网膜病变的遗传学研究及第三项丹参对糖尿病视网膜病变的防治作用研究的主要研究工作。首次在基因水平上提出补体调控因子与糖尿病视网膜病变发病风险相关, 鉴定出多个临床表型相关的分子标记物, 为补体系统在糖尿病视网膜病变发病中的调控作用研究提供了理论依据。

第二完成人杨明明, 医学博士, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师。工

作单位：深圳市人民医院。完成单位：深圳市人民医院。对项目的贡献：负责本研究的病例采集、基因测序及相关分子生物学研究部分，培养科研团队中的硕士研究生，参与项目阶段成果总结及汇报，对课题进展进行质量控制及监督。重点完成“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”中所列出的第四项补体调控因子与葡萄膜炎的遗传学研究的主要研究工作。发现并证实补体调控基因与眼内炎症发病相关，探讨补体在眼部炎症中可能的参与机制，为补体系统在糖尿病视网膜病变发病中的调控作用研究提供了理论依据。

第三完成人孙洪岩，医学硕士，住院医师，工作单位：深圳市人民医院。完成单位：深圳市人民医院。对项目的贡献：主要负责本项目的病例收集及临床检测。在“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”中所列出的第四项补体调控因子与葡萄膜炎的遗传学研究的研究工作中独立负责病例的收集及临床检测工作。参与发表论文 Yang MM, Wang XY, Liu YW, Dong L, Kong J, Sun HY, Fan JJ, Yu XH, Wang J*. Genetic profiling of ocular inflammation: further evidence for a gender-specific association of C5 with uveitis. Oncotarget 2018。

11. 完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献

完成单位：深圳市人民医院。排名：第一。本项目贡献：在成果的研究过程中，参与研究的制订及组织实施，并提供技术、经费及设备条件，协助完成项目中实验室检测、人员培养及病例收集等工作，对该项成果的研究起到重要作用。