2016年度山东省科学技术奖拟申报项目公示 2

**一、项目名称**

两性畸形突变基因克隆研究及临床综合治疗

**二、推荐单位（专家）意见**

我单位认真审阅了该项目推荐书及其附件材料，确认全部材料真实有效，相关栏目均符合山东省科学技术奖励委员会办公室的填写要求。

《两性畸形性别定位及综合治疗的临床研究》课题系教育厅重点资助项目。该项目已经完成了研究工作并取得了创新性的研究成果。1、课题组系统收治了27 例性别畸形病人并前瞻性的保留了全部病例的组织标本和血液样本。这是目前国内外报道中最大的一组病例样本。2、课题创新性对性别畸形的诊断，治疗方法提出了规范的技术路线，对指导性别畸形的性别定位及治疗有十分重要的临床价值。3、课题首次应用基因技术对性别畸形患者3 号常染色中的FOXL2 基因进行克隆筛选并发现了三个突变基因，所发现的三个突变基因为国际上首次发现。4、课题研究共发表科技论文19篇，其中在国外学术杂志上发表SCI 收录论著9 篇，在国内核心期刊发表论著10篇，论文被多次引用，产生了广泛的学术影响。5、研究成果在国内多家三甲医院推广应用均达2 年以上，产生了良好的社会效益和经济效益。该研究经专家鉴定，达到了同类研究领域国际先进水平。

经完成单位公示，完成人排名顺序无异议。对照山东省科学技术进步奖授奖条件，推荐该项目申报2016 年度山东省科学技术进步奖二等奖。

**三、项目简介**

性别畸形是一类十分复杂的疾患。由于性别畸形病因复杂，表现多样，很难在青春发育期前作出明确诊断并对其以后的性发育情况作出准确的估计。青春期后染色体性别与表型性别往往不一致，致使患者的生理性别、社会性别及心理性别三者之间发生错位。患者长期陷入焦虑、悲观和孤独中，不仅严重影响了患者本人的身心健康，给整个家庭及亲属也带来了巨大困惑和痛苦。长期以来，由于这一患者群体的特殊性，无论是发病机制、临床诊断及治疗等一系列问题，国内外报道的较少，系统的研究更是缺乏。

虽然性别畸形的发病率仅为0.018%左右，但就整个人口基数而言，其绝对发病数还是相当可观。因此，系统的研究其发病机理，建立规范的临床诊断和治疗方案及科学地进行性别定位，不仅有重要临床价值，在科学研究上也有十分重要的意义。

本项目从以下几个方面进行了系统的研究：

1、自1989年至2013年间共收治性别畸形病例36例，其中有27例在系统检查后进行了性别改造手术。性别改造手术包括部分性器官的改造和重建、副性特征的系列治疗等。27例手术均获得成功。在生理性别改建后，患者术后融入正常社会生活，长期随访：已到婚姻年龄的19例病例有13例建立了正常家庭，有11个家庭领养了子女。性别畸形的研究和治疗已彰显出十分积极的社会效益。

2、课题组在长期临床实践中对性别畸形的治疗规范方案和性别定位选择指南经较大样本病例的实践验证是科学可靠的，可作为临床医生及患者和家属选择性别改造的重要参考和依据。

3、课题组采用改良氧化铅-明胶灌注技术，首次对10具尸体进行会阴区穿支皮瓣CT扫描和解剖学研究，得到了确切可靠的结果，为会阴区穿支皮瓣的应用提供了重要解剖学基础。

4、课题组自1989年开始，前瞻性的以液氮保留了所有手术病例的组织标本和血液样本，这为课题利用近年才成熟的基因克隆筛选技术对性别畸形的基因研究提供了重要基础和保障。在此基础上，应用基因克隆筛选技术对位于3号常染色体上的FOXL2基因进行了系统研究，并成功地发现了三个基因突变型，分别是：（1）45158189A>G (2) 1041-1042 insC（3）844T>C。均已成功申请美国国家人类基因库Genebank 的基因专利。

本项目发表学术论文19篇，其中SCI论文9篇，中文核心期刊论文10篇。相关研究论文先后在国际和全国学术会议上作了大会发言，产生了较广泛的学术影响。研究成果分别在国内多家三级甲等医院推广应用，取得了良好的社会效益和经济效益。

**四、客观评价**

2014 年11 月山东省教育厅组织专家对潍坊医学院承担的山东省教育厅项目“两性畸形早期性别定位及综合治疗的临床研究”进行了鉴定。评审专家认真分析评审材料，形成鉴定意见如下：

两性畸形是在胚胎发育期间分化异常所致的性别畸形，其发病率约为0.018%。我国作为一个人口大国，两性畸形的患病人数相当可观。如何能够早期、快速、准确的鉴定出患者的生理性别，并有针对性的进行两性畸形的综合序列治疗具有非常重要的社会意义和经济价值。课题通过对两性畸形患者决定性别的相关基因等进行检测，能够快速准确的确定患者生理性别；确定该基因可作为两性畸形患者的诊断基因，从而有针对性的进行两性畸形的综合序列治疗。在解剖学研究基础上该课题创造性的运用会阴穿支皮瓣行阴道等重要性器官的再造和修复，提高了临床治疗的成功率和安全性，在外形和功能上满足了患者的需求，取得满意的效果。

该项目选题实际、针对性强，设计合理，临床技术资料齐备，数据真实可靠，课题结论有说服力，能够圆满达到研究目的，具有较高的原创性。课题研究达到了同类研究领域国际先进水平。

**五、推广应用情况**

先后在上海交通大学医学院附属第九人民医院、济南市中心医院、青岛大学附属医院、潍坊市人民医院、益都中心医院等多家三级甲等医院推广应用。到目前为止应用该研究成果在两性畸形的分型，诊断以及个性化临床治疗方面获得了成功和有效经验，使广大患者受益并取得良好的治疗效果，为人民卫生事业和群众医疗做出了贡献。研究成果不仅有重要的科学意义，同时也产生了良好的社会效益。

**六、主要知识产权证明目录**

[1] Xing-Long Liu, Wei Zhang, Sheng-Jian Tang.Intracranial transplantation of human adipose-derived stem cells promotes the expression of neurotrophic factors and nerve repair in rats of cerebral ischemia-reperfusion injury. Int J Clin Exp Pathol.2014.7（1）：174-183

[2] Xing-Long Liu, Yu-Han Meng, Jian-Li Wang, Biao-Bing Yang, Fan Zhang, Sheng-Jian Tang FOXL2 suppresses proliferation, invasion and promotes apoptosis of cervical cancer cells. Int J Clin Exp Pathol.2014，7（4）：1534-1543

[3]Fushun Ma，Shengjian Tang. Zygomatic Arch Reduction and Malarplasty with MultipleOsteotomies: Its Geometric Considerations. Aesth Plast Surgl. 2014，38(6):1143-1150

[4] Huimin Qi,Yanlong Sun. Antioxidant activity of high sulfate content derivative of ulvan in hyperlipidemic rats. [Int J Biol Macromol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25773592) 2015,76:326-329.

[5] Tairen Wang , Fei Li, Shengjian Tang. MiR-30a upregulates BCL2A1, IER3 and cyclin D2 expression by targeting FOXL2. ONCOLOGY LETTERS. 2015,9:967-971

[6] Fei Li, Tairen Wang, Shengjian Tang. SOX14 promotes proliferation and invasion of cervical cancer cells through Wnt/β-catenin pathway. Int J Clin Exp Pathol. 2015,8(1):1698-1704.

[7] Ping Lu ,Fengzhen Li,YanWang,Chuanjuan Xu ,Jie Yu, Ying Zhang,Shengjian Tang,Fangjun Liu. Uncommon Abdominopelvic Tuberculosis in Pregnancy. JOURNAL OF GYNECOLOGIC SURGERY.2013;29(6):306-308.

[8] 吴瑞卿，张坤，刘光义，唐胜建.梁晓琴.两性畸形诊治的思考.医学与哲学，2012，33（5）：63-64.

[9] 张伟，谷圣青，李娜，唐胜建，梁晓琴，张美红. 脂肪匀浆上清诱导骨髓间充质干细胞分化为脂肪细胞的研究.中华实验外科杂志，2011,12（28）:2247.

[10] 朱建莹，陈星星，梁晓琴，唐胜建.两性畸形患者性别定位的选择及思考.医学与哲学，2014，35（5A）：11-13.

**七、主要完成人情况表**（姓名、技术职称、工作单位、对本项目主要学术贡献、曾获省级以上科技奖励情况）

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 姓名 | 排名 | 技术  职称 | 工作单位 | 对本项目技术创造性贡献 | 曾获省级以上科技奖励情况 |
| **唐胜建** | 1 | 教授 | 潍坊医学院 | 课题的主要设计及完成者之一，研究工作的组织者。全程参与了本课题的各项研究工作，对该项目各项科技创新做出了创造性贡献。先后以第一作者或通讯作者身份发表SCI论文5 篇。 | 山东省科技进步2等奖3项，山东省科技进步3等奖2项 |
| **梁晓琴** | 2 | 副教授 | 潍坊医学院 | 负责整个实验技术路线及实施方案的全盘设计，全权负责项目的结题、推广等工作；全权负责项目研究生的培养及团队建设工作。 |  |
| **马福顺** | 3 | 教授 | 潍坊医学院 | 课题临床部分主要完成人，对患者性别改造及综合治疗做出了重要贡献；作为第一作者或共同第一作者，发表与本项目相关的SCI\EI收录论文2篇。 |  |
| **綦慧敏** | 4 | 副教授 | 潍坊医学院 | 负责课题中综合治疗及基础研究部分，作为第一作者或共同第一作者，发表与本项目相关的SCI\EI收录论文2篇，协助培养研究生1名。 |  |
| **张 伟** | 5 | 副教授 | 潍坊医学院 | 负责课题中基础研究部分，作为通讯作者，发表与本项目相关的中文核心收录论文1篇，协助培养研究生1名。 |  |
| **刘方军** | 6 | 教授 | 潍坊医学院 | 主要研究人员，负责病例收集整理及临床部分，作为通讯作者，发表与本项目相关的SCI\EI收录论文1篇。 |  |
| **刘兴龙** | 7 | 研究生 | 潍坊医学院 | 负责基因检测及应用生物信息学技术对FOXL2致病相关基因进行系统分析。作为第一作者或共同第一作者，发表与本项目相关的SCI\EI收录论文2篇。 |  |
| **朱建莹** | 8 | 副主任医师 | 淄博市张店人民医院 | 主要研究人员，负责病例收集整理及临床部分，作为第一作者，发表与本项目相关的中文核心收录论文1篇。 |  |
| **卢萍** | 9 | 副主任医师 | 诸城人民医院 | 主要研究人员，负责病例收集整理及临床部分，作为第一作者，发表与本项目相关的SCI\EI收录论文1篇。 |  |

**八、主要完成单位及创新推广贡献**

本科研团队所在学科为“九五”至“十二五” 连续四个山东省五年规划的省级重点学科。所属实验室为山东省重点实验室。团队科研素质较高，人员结构合理，实验室条件及仪器设备较好。学院作为本课题完成单位，在课题立项、研究及完成鉴定等方面给予了全力支持。在研究人员工作安排及配备、实验仪器设备的提供和保障、相关部门间协调合作以及临床应用中病人的选择、手术的开展及术后随访等方面给予了大力支持,对保障课题的顺利完成发挥了重要作用。组织举办了多起成果推广培训班，对科研成果的推广应用提供了有力支持。课题成果先后在上海交通大学医学院附属第九人民医院、第二军医大学、山东大学齐鲁医院、烟台毓璜顶医院、济南市中心医院、青岛大学附属医院、潍坊市人民医院等多家三级医院推广应用，并组织举办了三期技术推广培训班。到目前为止应用该研究成果在临床两性畸形的性别早期诊断，序列治疗指导以及手术治疗方案的个性化设计等方面延伸及应用，使广大病患受益，均取得满意效果，产生了良好的社会效益。

课题研究成功克隆筛选到FOXL2 三个在国际上首次发现的新突变型，且均已成功申请美国国家人类基因库Genebank 收录。相关研究成果共发表论文19篇，其中，在国外学术杂志发表论文9 篇（均为SCI 收录），在国内核心期刊发表论文10篇。

**九、完成人合作关系说明**

课题组成员均来自潍坊医学院，成员之间在两性畸形临床综合治疗方面有十余年的合作基础，科研合作密切。项目进行期间，所有完成人均参与了项目研究，在项目研究中发挥各自专业优势，为项目的主要创新点做出了贡献，并以共同出版专著、发表论文的形式体现合作成果。