

广西地中海贫血防治重点实验室 2021 年度工作年报

一、研究工作与成果水平

(一) 实验室最新研究进展, 省部级及以上项目(基金)的申报、执行情况, 研究成果的水平和影响(获奖、专利和论文等)。

1. 实验室最新研究进展:

实验室 2021 年围绕地中海贫血防治开展系列创新研究, 包括地中海贫血基因突变、基因治疗的基础与临床研究、创新药物的临床药物试验等。

(1) 地中海贫血基因诊断和基因突变研究:

共实施 2 万多例地中海贫血基因突变研究, 发现新的和罕见的突变类型, 明确其临床和血液学特点, 建立了高通量测序技术检测方法, 为地中海贫血基因诊断和产前诊断提供实施方法, 避免误诊和漏诊。

① 地中海贫血等位基因综合分析方法(CATSA)研究:

本研究为评价第三代测序(TGS)方法即地中海贫血等位基因综合分析(CATSA)在鉴别 α 和 β 地中海贫血基因携带者状态的临床应用。对血红蛋白参数异常的样本应用CATSA方法, 在三代测序仪上进行致病性地中海贫血突变检测。

研究显示: 1159 例病例中, 共检出 1317 种地中海贫血致病性变异, 检测结果经基于 PCR 的方法证实。其中 α 珠蛋白基因--^{SEA}

(35.4%) 和 β 珠蛋白基因 c.126-129delCTTT (15%) 突变最常见。

CATSA 还检测到 3 种罕见的 HBA 结构变异, 5 种罕见的 HBA2、3 种 HBA1 和 10 种 HBB 的单核苷酸变异/插入和缺失。

相比传统的基因突变 PCR 检测技术, CASTA 可鉴别目前所有基因突变的等位基因, 没有假阴性结果。通过鉴别被常规检测技术漏诊的罕见突变改善了对携带者的筛查。

基于等位基因覆盖率、可靠性和准确性, TGS 为地中海贫血基因携带者筛查提供了可能的普遍适用的解决方案。可预见 CATSA 作为有效的对高危夫妇携带者筛查的方法, 将很快应用于临床。

②地中海贫血基因突变研究:

首次在 $-\alpha$ 27.6 kb 缺失复合--SEA 缺失突变的 HbH 病病例中检测出 HbH 或 Hb Bart's。这些发现有利于临床对此类型 HbH 病的筛查和诊断, 不容易漏诊。

首次在国内检出 β -珠蛋白基因 IVS-II-1 (G>A) 突变纯合子, 临床表现为中度贫血, 血红蛋白 Hb F 水平明显升高。此类型基因突变在国内较为罕见, 临床上容易漏诊。研究为 β -地中海贫血的遗传咨询和临床诊疗提供了依据和指导。

(2) 创新药物-去铁治疗新药 CN128IIa 期临床药物试验:

2021 年主持创新药物去铁新药 CN128 的 IIa 期临床药物试验, 主要进行 CN128 片治疗 16 周岁及以上输血依赖型地中海贫血患者的有效性和安全性临床研究。

目前共完成 18 例患者的 IIa 期临床药物试验。18 例患者入组前全部患者均已经其它去铁药物长期治疗，但仍有 61% 的患者肝脏重度铁沉积（ $T2^* < 1.59\text{ms}$ ），78% 的患者血清铁蛋白大于 $2500\ \mu\text{g/L}$ 。

临床药物试验结果表明整体安全性良好，未发生与 CN128 有关的严重不良反应，未观察到同类药物临床中发生的骨髓抑制、胃肠道出血、肝肾毒性等严重不良反应。同时，整体有效性良好，对肝脏铁沉积等的减轻效果已超过进口药物去铁胺、去铁酮、地拉罗司（国际上仅有的 3 种去铁药物）治疗 1 年后的有效性终点。

IIa 期临床药物试验获得良好结果，将启动 IIb 期试验。

（3）地中海贫血患者的基因治疗研究：

β 地中海贫血的基因治疗可分为两种方式：基因替代疗法和基因编辑疗法。基因替代疗法代表性药物是 BlueBird Bio. 的 LentiGlobin。该药物于 2019 年在欧盟获批有条件上市。目前 LentiGlobin 是目前 β 地中海贫血患者的希望，但是药物产能不足以及 180 万美元的昂贵价格并不能满足大部分患者的需求。LentiGlobin 的表达盒长度导致病毒包装滴度低，质粒转染贴壁 293T 细胞的产病毒体系使得这款药物生产成本过高。同时因为表达水平不足，LentiGlobin 针对大部分中间型患者和部分重型患者虽表现良好，但仍不能使 β^0/β^0 重症患者摆脱输血依赖。

经广西医科大学伦理审查批准，实验室与中国医学科学院基

础医学研究所及中吉智药有限公司合作，实施输血依赖性 β -地中海贫血 LentiRed 基因治疗的有效性和安全性临床研究。

实验采集骨髓样本并分离 CD34+细胞，通过 LentiRed 介导基因替代策略补偿患者缺失的 β^{T87Q} -珠蛋白基因。2 例 β^0/β^0 患者体内无内源 β -珠蛋白表达的情况下，LentiRed 病毒载体感染后红细胞 β^{T87Q} -珠蛋白表达水平分别可恢复至正常的 48%和 38%。 β^+/β^0 和 β^+/β^+ 受试者的 CD34+细胞经 LentiRed 病毒载体感染并分化后红细胞中总 β -珠蛋白提升至 70%， β^+/β^E 受试者可提升至 80%。进一步在 β^0/β^0 和 β^+/β^0 受试者中对比了 LentiRed 和 LentiGlobin，发现 LentiRed 较 LentiGlobin， β^{T87Q} -珠蛋白有 20-30%的提升。

临床前研究在 β -地中海贫血受试者 CD34+细胞水平和小鼠模型上证实了此项基因矫正后自体 CD34+细胞移植治疗技术可恢复 β 珠蛋白的表达，并在小鼠模型上验证了安全性，为应用于 β -地中海贫血患者的治疗提供了可行性。目前已启动患者基因治疗的临床研究。

(4) “全自动凝胶电泳仪”临床诊断技术研究：

开展国内首个研发仪器“全自动凝胶电泳仪”的临床诊断技术研究，进行凝胶电泳技术筛选、相关的 Hb 鉴定与定量、复杂 Hb 样品的高分辨分离、LC-MS 鉴定分析、数据对比分析等。

共进行 327 个样本检测 Hb A₂的含量，并与 Bio-Rad Viriant II 系统检测结果进行比较，结果显示具有线性关系。取筛查阈值 Hb A₂为 3.5 时，检测灵敏度为 100%，特异性为 89.1%。为进

一步验证 mIEF 检测 Hb A₂ ≥ 3.5% 作为筛查阈值的有效性，选取了 307 各样本进行基因检测，结果表明，检出率达到 93.8%。

研究获得良好结果。研究结果将为“全自动凝胶电泳仪”推向临床应用奠定基础。目前正在优化条件进一步试验。

(5) 地中海贫血防治研究工作：

本年度在实施政府地中海贫血防治计划中，共完成 57530 人次的地中海贫血等遗传病的诊疗、遗传咨询和干预等。实施地中海贫血胎儿产前诊断 989 例，共避免了 102 例重型和中间型地中海贫血胎儿出生，减少了出生缺陷，实施干细胞移植 156 例，治愈率达 95%，取得了较大的社会效益。在实施自治区政府地中海贫血防治计划工作中起到带头和重要的作用。

2. 省部级及以上项目（基金）的申报、执行情况

(1) 新增项目：

新增国家自然科学基金委员会项目 1 项：CircRNA-103727 对 HBG1/2 的转录调控在缓解重型 β-地中海贫血中的作用和机制研究。项目针对重型 β-地中海贫血患者和正常人，验证 circRNA-103727 表达差异，探讨其与临床表型和预后的相关性；在 K562 细胞型中，运用分子生物学实验技术探究 circRNA-103727 对 γ-珠蛋白基因的影响及作用机制。从而对调控 HbF 合成的机制提出新阐释，为 β-地中海贫血基因诊断和靶向治疗提供理论基础。

（2）在研课题：

在研课题共 17 项，包括科技部项目 3 项，国家自然科学基金项目 9 项，广西科技厅项目 5 项，课题经费 1014.12 万元，研究课题涉及地中海贫血疾病的基础及临床研究，基因突变研究，基因治疗基础研究等，为地中海贫血的防治提供新的理论依据和实施办法，目前课题进展顺利，按计划实施。

3. 研究成果的水平和影响（获奖、专利和论文等）

（1）获科研成果奖

“地中海贫血防治技术的研究与应用” 2021 年获中国出生缺陷干预救助基金会科学技术奖科技成果奖一等奖。该奖项是对出生缺陷防治领域取得杰出成就和重大创新成果的专业技术人员和组织给予奖励，是对广西医科大学长期开展地中海贫血等出生缺陷防治工作的肯定、激励与鞭策。奖项评审委员会由刘德培院士、曾溢滔院士和沈岩院士等 19 位知名专家和学者组成，其中 14 位是中国科学院、中国工程院院士，树立了中国出生缺陷干预救助基金会科学技术奖的权威性。

（2）论文发表：

2021 年共发表相关研究论文 18 篇，其中 SCI 收录 12 篇。

（二）实验室研究平台构建情况。

1. 获批国家卫健委委级地中海贫血防治重点实验室：

本年度获批国内唯一的国家卫生健康委地中海贫血防治重点实验室。国家卫健委批准意见：地中海贫血防治是国家的重大需求，广西医科大学长期开展地中海贫血防治临床和基础研究，已成为地中海贫血防治的区域性中心，具备建立国家卫生健康委重点实验室的优势和基础。

重点实验室将更深入地围绕地中海贫血出生缺陷防控与疾病诊疗新技术开展创新研究，加快科技成果向临床转化，以基层为重点，大力开展新技术、新知识和先进适宜技术的普及推广，提高基层医疗机构的服务能力，将建设成为服务我国南方及东南亚国家等地中海贫血高发区的高水平科研和临床基地，积极为服务国家“一带一路”倡议和提高地中海贫血防治水平做出贡献。

2. 建设“中国-东盟地中海贫血防治国际研究中心”：

项目获得自治区发改委批复。目前正在建设。总建筑面积1.0万平方米，投资总额约1.5亿元。将实现国际合作研究、临床研究和教学、学术交流、人才培养等功能。拟于2023年年底投入使用。

3. 技术平台建设：

(1) 实验室面积：完成新实验室1300平方米装修建设并投入使用。目前实验室面积约为4030平方米。满足科研，教学和临床服务的开展及人才培养等

(2) 技术平台：目前仪器设备总值4994.62万元。已建设并完善地中海贫血基因诊断和产前诊断研究技术平台，地中海贫

血治疗的基础和临床研究技术平台，高通量测序技术平台，生物学光子学技术平台，全面提升了实验室的硬件建设，应用于临床服务，科研及对外开放等，推动各项研究工作的开展和人才培养。

二、队伍建设与人才培养

（一）实验室队伍的基本情况。

实验室现有固定人员包括儿科实验室、儿科和内科血液、遗传病及产前诊断门诊、生殖医学等组成，拥有血液学、遗传病学、妇产科学、产前诊断等中青年科技专家。其中高级职称 17 人；具有博士学位 11 人，硕士学位 8 人；硕士生导师 10 人，博士生导师 6 人；在读博士 4 名。拥有“全国优秀科技工作者”、“全国卫生系统先进工作者”，广西教育厅“卓越学者”，“广西医科大学教学名师”。

国内外合作：**Suthat Fucharoen** 教授着重于帮助实验室开展国际合作与交流，人才培养等。浙江大学俞永平教授、厦门大学李庆阁教授及其团队协同开展创新研究。

（二）实验室队伍建设和人才培养的措施与取得的成效。

1. 已建设的研究团队：

目前已建设地中海贫血分子流行病学研究，地中海贫血基因

诊断和产前诊断的研究,地中海贫血治疗的基础和临床研究等研究团队,研究团队具有研究生学位占 80%,年龄结构合理。各团队均有学术带头人,青年学术骨干等,在各自的领域开展地中海贫血的相关研究,并取得预期效果。

2. 高层次人才:

已有广西高层次人才 D 层次人才 2 人、E 层次人才 1 人,1 人入选第三批广西医学高层次骨干人才培养“139”计划培养人选。

3. 人才培养:

2021 年共培养研究生 99 人,已毕业硕士研究生 16 人,博士研究生 2 人。目前在读硕士研究生 53 人,博士研究生 28 人。

培养的中青年学术骨干在各自的领域发挥作用,其中 4 名青年学术骨干正在攻读博士研究生。4 人获国家自然科学基金项目资助课题研究,3 人获自治区项目资助。

4. 派出培训与进修:

共派出 30 人次参加学习或短期培训,1 人赴美国留学 1 年。

5. 教学:

承担广西医科大学临床医学专业本科生、硕士研究生、留学生,临床检验专业的儿科血液系统疾病、妇产科、内科血液系统疾病教学任务,开放见习和实习,开放实验教学等。

6. 地中海贫血防治医技人员培训:

实验室是“广西地中海贫血防治技术培训基地”，开展地中海贫血防治技术师资培训工作，接收我区各市县及省外人员进修，有效提高了我区地中海贫血防治技术水平和服务能力。

2021年共接收各级医院进修人员79人，进行3-6个月的进修培训。培训内容包括地中海贫血临床诊疗，遗传咨询，地中海贫血筛查，基因诊断和产前诊断技术等。学员来自全区各地的各级医疗机构。其中包括“全区妇幼卫生紧缺人才培养项目”。

共主办3次会议，培训地中海贫血防治国内外医技人员770人。

三、开放交流与运行管理

（一）实验室相关规章制度建设情况。

实验室按照《广西壮族自治区重点实验室管理办法（修订）》（桂科政字〔2021〕52号）实施管理，已制定并完善各项管理制度及人员职责，继续加强对经费使用的管理，课题成果转化，知识产权保护等，保证规范和有序地进行实验室各项工作。

（二）实验室开展学术委员会活动情况。

学术委员会成员一直保持密切联系。张学主任委员今年继续担任自治区特聘专家，支持和指导本实验室各项工作。俞永平副主任委员一直和我们共同开展新药临床试验等。委员方建培教授

作为学术带头人，与我们一起联合申报地中海贫血地中海贫血国家临床医学研究中心。黄粤委员与我们合作开展地中海贫血基因治疗研究。

今年7月召开学术委员会线上会议，讨论国家卫健委重点实验室建设，及申报国家临床医学研究中心事宜。

（三）参与国际重大研究计划，举办或参加重要国际学术会议情况，国际合作取得的突出成绩。

1. 与泰国合作“地中海贫血防治技术与示范应用”项目获得科技部重点研发计划支持。项目针对亚洲地中海贫血高发国家，开展合作研究，人员培训，技术支持与产品输出等，目前取得初步成效。

本项目的实施将使得上述国家能开展对地中海贫血的防治，减少和避免重型地中海贫血患儿出生，减少出生缺陷，促进社会发展，获得巨大的社会效益和间接经济效益。

项目的实施开拓与东盟国家稳定的合作关系，为进一步开展合作研究打下坚实的基础，也为实施技术和产品输出产业化合作提供途径。

最重要的是，项目实施可为服务国家“一带一路”倡议，促进与东盟等国家和谐共进，共同发展做出贡献，扩大国家影响力，造福各国人民。

而基因诊断新技术的研发,试剂和技术的输出将促进我国相关产业的发展,带来经济效益和深远的影响。

2. 主办地中海贫血防治国际线上培训

2021年9月15日主办地中海贫血防治国际培训班(线上),培训对象主要为越南,泰国,菲律宾,马来西亚等亚洲国家地中海贫血防治人员,线上参会人员500多人。培训期间各专家学者就地中海贫血防治新进展进行了热烈讨论和学术交流,培训班获得与会人员的高度评价。菲律宾将本次培训纳入他们的国家级继续教育项目,共同参与。

(四)实验室作为本领域公共研究平台的作用,大型仪器设备开放和共享情况。

实验室继续保持对外开放,大型仪器设备纳入广西大型科学仪器协作共用网共享,面向社会开放服务,本实验室大型仪器如基因分析仪,全自动血红蛋白分析仪,染色体分析系统等向教师、研究生和本科生开放,并负责培训及课题实施的指导。

2021年共有本校13名博士和硕士研究生、上海交通大学1名博士研究生、中国医学科学院4名博士研究生、中吉智药(北京)生物技术有限公司4名博士研究生、华大基因公司8名博士研究生在本实验室做合作课题研究。

（五）实验室网站建设情况。

实验室专用网站正在更新建设，将有中、英文显示，包括地中海贫血防治研究、科普宣传、国际合作等专项内容，更方便浏览与沟通。

（六）实验室开展科普工作情况。

1. 地中海贫血防治知识科普宣传：

应用孕妇学校，日常诊疗，遗传咨询，义诊等，向公众宣传地中海贫血防治知识。印发地中海贫血防治知识宣传小册子，免费发放。印发海报，放置在门诊，病房，孕妇学校等。接受宣教人数每年近万人次。

在2021年5月8日“世界地贫日”，进行主题为“防治地贫，健康孕育”大型义诊及宣传活动，为广大群众宣传地中海贫血防治知识。

2. 应用媒体等方式宣传：

已制作四期地中海贫血防治“医科全说”视频，包括地中海贫血防控、治疗等知识，在广西电视台、医院网络反复播放，获得良好效果。制作各种宣传册，广泛宣传地中海贫血防治知识。

四、实验室大事记

（一）相关领导考察实验室的图片及说明。

教育部部长陈宝生视察实验室：2021年3月27日，教育部部长陈宝生在自治区政府主席蓝天立等陪同下，莅临广西地中海贫血防治重点实验室视察。陈宝生对实验室创建地贫系列防治技术，推动广西及国内地中海贫血防治工作，减轻了家庭和社会的巨大负担、获得巨大社会和经济效益表示充分肯定。



（二）对实验室发展有重大影响的其它活动。

自治区政府黄俊华主持专题会议：

2021年7月4日，自治区政府黄俊华主持专题会议，就申报地中海贫血国家临床医学研究中心有关工作进行讨论，实验室学术委员会委员赵劲民校长，及实验室主任陈萍，学术带头人赖永榕教授等参加会议。会议明确广西卫健委负责，以广西医科大学牵头申报中海贫血国家临床医学研究中心，实验室主任陈萍，赖永榕教授等负责具体实施等。

自 2021 年 7 月起，启动了申报地中海贫血国家临床医学研究中心事宜。本实验室主要人员负责任务书撰写，并于 7 月 19 日上报国家科技部。

五、依托单位支持实验室建设情况

(一) 科研用房情况 (是否相对集中、总面积是否达 1000 平方米以上)。

专用实验室总面积约为 4030 平方米，独立，设施齐全。

(二) 仪器设备情况 (设备原总值是否达 1000 万元人民币以上)。

实验室仪器设备总值 4994.62 万元。满足了临床和科研的需求。

(三) 配套经费支持情况 (依托单位是否给予配套经费稳定支持、实验室的运行经费及建设配套经费是否纳入单位的年度预算)。

本年度广西医科大学配套经费 120 万元，包括运行经费，用于实验室运行、新实验室基础建设等。

六、实验室下一年工作思路和打算

1. 科学研究:

围绕地中海贫血防治开展创新研究，重点在基因诊断新技术研发，去铁新药临床药物试验，基因治疗研究等。力争国家级

科研成果奖，发表高水平论文。

2. 人才队伍建设：

继续引进和培养高层次人才，培养青年学术骨干。建立稳定的人才队伍梯队。培养国内外地中海贫血防治人员。

3. 国际合作：

运行“东盟地中海贫血防治国际培训中心”，建设“中国-东盟地中海贫血防治国际培训中心”，实施科技部科技合作项目，对亚洲各国开展合作研究，人员培训，技术支持及输出等，积极服务国家“一带一路”倡议，打造“健康丝绸之路”，扩大国家影响力。

七、对科技厅加强重点实验室建设和管理工作的意见和建议

希望科技厅继续支持实验室实施国际合作等重大专项课题，支持申报国家临床研究中心，支持与东盟等地中海贫血高发国家的合作与交流，支持“中国-东盟地中海贫血防治国际培训中心”、“中国-东盟地中海贫血防治国际研究中心”的建设与运行，促进实验室可持续性发展。