

拟推荐 2023 年中华医学科技奖候选项目/候选人 公示内容

推荐奖种	医学科学技术奖（非基础医学类）
项目名称	嵌合抗原受体 T 细胞治疗恶性血液病关键技术的建立及其临床应用
推荐单位/科学家	浙江大学
推荐意见	<p>难治复发恶性血液病预后差，其治疗是国际性难题。该团队率先在国内建立和完善了标准化嵌合抗原受体 T (CAR-T) 细胞制备和质控体系，创建 CAR-T 细胞治疗难治复发急性淋巴细胞白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤三大主要恶性血液病的临床研究与应用体系，疗效达国际领先水平；自主研发 CD19/CD22 双靶点、靶向 CD7 CAR-T 细胞并应用 CRISPR/CAS9 等技术研发通用型、PD1 敲除等新型 CAR-T 细胞产品，构建新型细胞免疫治疗的关键技术和临床应用体系；针对 CAR-T 细胞治疗后复发的关键科学问题，创建了桥接半相合造血干细胞移植新策略，显著降低复发率，延长无病生存时间；针对 CAR-T 细胞治疗后重要并发症，首次报道了中枢神经系统细胞因子释放综合征、皮肤毒性、肠道毒性等局部反应，在通过流式质谱、单细胞测序等技术进行机制研究的基础上进一步建立诊疗新策略。该团队在难治复发恶性血液病 CAR-T 细胞治疗领域取得了多项原创性成果，创建的关键技术及其临床应用方案在全国 19 家大型综合医院推广应用，惠及 1000 余位国内外患者。研究成果发表 SCI 论文 60 篇，影响因子大于 10 分 9 篇，国内期刊 4 篇，国际国内大型会议报告 70 余次，获中国授权发明专利 10 项，美国授权发明专利 1 项，该项目推动了中国 CAR-T 细胞治疗领域的进步，并具有重要国际影响力。</p>
项目简介	<p>难治复发恶性血液病预后极差，其治疗是国际性难题。本项目应用靶向 CD19、CD22 和 BCMA 等多种 CAR-T 细胞建立了针对多种难治复发恶性血液病的治疗体系，取得了一系列原创性成果：</p> <p>1) 建立和完善了标准化 CAR-T 细胞制备和质控体系，创建靶向 CD19、BCMA 等 CAR-T 细胞研发及临床应用体系，显著提高急性淋巴细胞白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤等终末期恶性血液病的完全缓解率。CD19 CAR-T 细胞治疗难治复发急性 B 细胞白血病完全缓解率达 92.3%，CD19 CAR-T 细胞治疗难治复发 B 细胞淋巴瘤完全缓解率达 50%，BCMA CAR-T 细胞治疗难治复发多发性骨髓瘤完全缓解率达 70.3%，疗效达国际领先水平。2) 应用 CRISPR/CAS9 等基因编辑技术研发新型 CAR-T 产品。成功研发全球首例 PD1 敲除 CAR-T 产品；应用 CD19/CD22 双靶点 CAR-T 产品治疗难治复发急性白血病，显著降低重度毒副反应发生率；成功研发全球首例 TRAC 和 CD52 基因敲除通用型 CAR-T 产品，使得无法成功制备自体 CAR-T 细胞的患者获 83.3% 完全缓解率。3) 针对 CAR-T 细胞治疗后高复发率的国际性难题，创新性建立 CAR-T 细胞联合半相合造血干细胞移植新体系，2 年复发率由 67% 下降至 17%，2 年生存率由 36% 提高至 83%。4) 针对 CAR-T 细胞治疗后细胞因子释放综合征 (CRS) 主要并发症，应用单细胞检测及流式质谱技术进行机制研究，建立全新的防治策略，使重度 CRS 相关死亡率降至 0%，并在国际上提出新冠时期 CAR-T 细胞治疗新策略。</p> <p>本项目在 1 项国家自然科学基金重点项目和 3 项面上项目、3 项浙江省重点研发计划的支持下，历经 6 年基础研究与临床实践联合攻关，在难治复发恶性血液病 CAR-T 细胞治疗领域取得多项原创性成果，研究成果发表 SCI 论文 60 篇，影响因子大于 10 分 9 篇，国内期刊 4 篇，获中国授权发明专利 10 项，美国授权发明专利 1 项。其经验在全国 19 家大型医院推广应用，惠及 1000 余位终末期恶性血液病患者。近 5 年在美国血液学年会、欧洲血液与骨髓移植年会等大型国际会议报告 41 次，国内学术会议报告 36 次，创办全国血液精英医师培训班，培养 60 余位学员，10 余位海内外专家专程来本中心交流学习，来自以色列、黎巴嫩、瑞士、马来西亚等 20 余位海外终末期恶性血液病患者重获新生。</p>

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	全部作者(国内作者须填写中文姓名)	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	Potent Anti-leukemia Activities of Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells against CD19 in Chinese Patients with Relapsed/Refractory Acute Lymphocytic Leukemia	Clin Cancer Res	2017;23(13):3297-3306	13.801	胡永仙, 吴昭, 罗依, 施继敏, 余建, 蒲程飞, 梁祖宇, 魏国庆, 崔衢, 孙洁, 蒋婧, 谢珏, 谭亚敏, 倪万茂, 涂继芳, 汪进平, 金爱云, 张浩, 蔡真, 肖磊, 黄河	黄河, 肖磊	《Web of Science》、中国科学引文数据库(CSCD)、CNKI 中国知网	100	否
2	CD19 targeted CAR-T therapy versus chemotherapy in re-induction treatment of refractory/relapsed acute lymphoblastic leukemia: results of a case-controlled study.	ANNALS OF HEMATOLOGY	2018;97(5):781-789	4.296	魏国庆, 胡永仙, 蒲程飞, 余建, 罗依, 施继敏, 崔衢, 吴文俊, 汪进平, 肖磊, 吴昭, 黄河	黄河, 吴昭	《Web of Science》、中国科学引文数据库(CSCD)、CNKI 中国知网	26	否
3	A retrospective comparison of allogenic and autologous chimeric antigen receptor T cell therapy targeting CD19 in patients with relapsed/ref	Bone Marrow Transplant	2019;54(8):1208-1217	5.17	胡永仙, 王家胜, 魏国庆, 余建, 罗依, 施继敏, 吴文俊, 赵葵, 肖磊, 张艳磊, 吴昭, 徐惠君, 张鸿声, 黄河	黄河	《Web of Science》、中国科学引文数据库(CSCD)、CNKI 中国知网	25	否

	ractory acute lymphoblastic leukemia.								
4	Integration-defective lentiviral vector mediates efficient gene editing through homology-directed repair in human embryonic stem cells	Nucleic Acids Res	2017;45(5):e29	19.16	王晔博, 王颖佳, Tammy Chang, 黄河, Jiing-Kuan Yee	Jiing-Kuan Yee, 黄河	《Web of Science、中国科学引文数据库(CSCD)、CNKI 中国知网	14	是
5	CD19/CD22 chimeric antigen receptor T-cell therapy for refractory acute B-cell lymphoblastic leukemia with FLT3-ITD mutations	Bone Marrow Transplant	2020;55(4):717-721	5.17	金爱云, 冯晶晶, 魏国庆, 吴文俊, 杨露欣, 徐惠君, 张艳磊, 崔嘉真, 张鸿声, 胡永仙, 黄河	黄河, 胡永仙	《Web of Science、中国科学引文数据库(CSCD)、CNKI 中国知网	15	是
6	A retrospective comparison of CD19 single and CD19/CD22 bispecific targeted chimeric antigen receptor T cell therapy in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia.	Blood Cancer J	2020;10(10):105	9.81	王艺芸, 杨颖颖, 洪睿敏, 赵厚力, 魏国庆, 吴文俊, 徐惠君, 崔嘉真, 张艳磊, 张鸿声, 胡永仙, 黄河	黄河, 胡永仙	《Web of Science、中国科学引文数据库(CSCD)、CNKI 中国知网	16	否
7	Role of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/C	Biol Blood Marrow Transplant	2019;25(6):1092-1098	5.61	王家胜, 胡永仙, 杨树叶, 魏国庆, 赵欣, 吴文俊, 张艳磊, 张亚飞, 陈冬河	黄河, 赵葵	《Web of Science、中国科	57	否

	omputed Tomography in Predicting the Adverse Effects of Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma				, 吴昭, 肖磊, 张鸿声, 黄河, 赵葵		学引文数据库 (CSCD)、CNKI 中国知网		
8	Predominant cerebral cytokine release syndrome in CD19-directed chimeric antigen receptor-modified T cell therapy.	Journal of Hematology & Oncology	2016;9(1):70	23.17	胡永仙, 孙洁, 吴昭, 余建, 崔衢, 蒲程飞, 梁斌, 罗依, 施继敏, 金爱云, 肖磊, 黄河	黄河	《Web of Science、中国科学引文数据库 (CSCD)、CNKI 中国知网	140	否
9	Pre-transplant MRD negativity predicts favorable outcomes of CAR-T therapy followed by haploidentical HSCT for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: a multi-center retrospective study	Journal of Hematology & Oncology	2020;13(1):42	23.17	赵厚力, 韦洁平, 魏国庆, 罗依, 施继敏, 崔衢, 赵明峰, 梁爱斌, 张青, 杨建民, 李昕, 陈静, 宋献民, 景红梅, 李玉华, 郝思国, 吴文俊, 谭亚敏, 余建赵研敏, 来晓瑜, Elaine Tan Su Yin, 魏运雄, 李萍, 黄竞, 王桃, Didier Blaise, 肖磊, 张鸿声, Arnon Nagler, Mohamad Mohty, 黄河, 胡永仙	Mohamad Mohty, 黄河, 胡永仙	《Web of Science、中国科学引文数据库 (CSCD)、CNKI 中国知网	43	是
10	Single-Cell Transcriptomic Analysis Reveals BCMA	Molecular Therapy	2020;29(2):645-657	12.91	李雪, 郭鑫, 朱雨晴, 魏国庆, 张艳磊, 李侠, 徐惠君,	张进, 黄河, 胡永仙	《Web of Science	19	否

	CAR-T Cell Dynamics in a Patient with Refractory Primary Plasma Cell Leukemia				崔嘉真, 吴文俊, 何劲松, Matthew E. Ritchie, Taylor M. Weiskittel, 李虎, 余华, 丁丽娟, 邵谧, 罗黔, 徐笑笑, 滕心怡, 张鸿声, 张进, 黄河, 胡永仙		、中国科学引文数据库(CSCD)、CNKI 中国知网		
--	---	--	--	--	--	--	----------------------------	--	--

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	全部发明人
1	中国发明专利	中国	ZL201410059599.6	2017-01-11	以 IDLV 为模板的 TALEN 靶向基因编辑优化方法	黄河, 王颖佳, 倪景宽
2	中国发明专利	中国	ZL202110585896.4	2022-08-23	MEK 抑制剂在减少 CAR-T 细胞耗竭和终末分化中的作用	黄河, 王修健, 韦聪, 李侠
3	中国发明专利	中国	ZL202010324385.2	2020-10-23	工程化免疫细胞的制备及其用途	周亚丽;任江涛;贺小宏;王延宾;韩露
4	中国发明专利	中国	ZL202010362696.8	2020-05-11	STING 激动剂与工程化免疫细胞的组合法	邢芸;闫忠辉;任江涛;贺小宏;王延宾;韩露
5	中国发明专利	中国	ZL202010550754.X	2021-06-15	工程化免疫细胞及其用途	邢芸;闫忠辉;熊瑛;浦容容;任江涛;贺小宏;王延宾;韩露
6	中国发明专利	中国	Z1201310200787.1	2019-01-08	一种嵌合抗原受体、编码基因、表达载体及其应用	张鸿声
7	中国发明专利	中国	ZL201910814054.4	2022-09-27	共刺激配体联合的 CAR T 疗法	蒲程飞, 肖磊, 吴昭
8	中国发明专利	中国	ZL201910541671.1	2022-08-26	嵌合细胞因子受体	孙赫, 韦智洋, 宁清元融, 蒲程飞, 肖磊
9	中国发明专利	中国	ZL202011194599.9	2021-01-22	靶向 BCMA 的单域抗体及其用途	李国坤, 浦容容, 任江涛, 贺小宏, 王延宾, 韩露
10	中国发明专利	中国	ZL202110036169.2	2023-02-21	靶向 CD7 的工程化免疫细胞、嵌合抗原受体、CD7 阻断分子及应用	张鸿声

完成人情况表

姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
黄河	1	浙江大学医学院附属第一医	浙江大学医学院附属第	教授,主任医师	浙大一院院长、

		院	一医院		党委副书记
对本项目的贡献	本人负责项目整体规划，指导项目实施与成果推广，对项目科技创新点一、二、三作出突出贡献。是代表性论文1、2、3、4、6、7、8、9的通讯作者，专利2-1、2-2发明人排第一位				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
胡永仙	2	浙江大学医学院附属第一医院	浙江大学医学院附属第一医院	主任医师	无
对本项目的贡献	本人负责本项目中临床研究部分的实施，尤其对项目科技创新点一、二、三做出突出贡献。是代表性论文1-1、1-3、1-8第一作者，代表性论文1-6、1-9、1-10通讯作者。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
魏国庆	3	浙江大学医学院附属第一医院	浙江大学医学院附属第一医院	主任医师	浙大一院副院长
对本项目的贡献	本人负责本项目中临床研究部分的实施，尤其对项目科技创新点二做出突出贡献。代表性论文1-2第一作者，代表性论文3第三作者。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
张明明	4	浙江大学医学院附属第一医院	浙江大学医学院附属第一医院	主治医师	无
对本项目的贡献	负责本项目中临床研究部分的实施，对项目科技创新点三做出突出贡献。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
谢珏	5	浙江大学医学院附属第一医院	浙江大学医学院附属第一医院	主任医师	无
对本项目的贡献	本人参与项目临床研究部分的实施，对CAR-T细胞的输注和输血支持提供指导。是代表性论文1-1第10作者。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
吴文俊	6	浙江大学医学院附属第一医院	浙江大学医学院附属第一医院	主任医师	无
对本项目的贡献	本人负责本项目中临床研究部分的实施，尤其对创新点二做出突出贡献，参与代表性论文1-3第5位，1-6第6位				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
赵厚力	7	浙江大学医学院附属第一医院	浙江大学医学院附属第一医院	医师	无
对本项目的贡献	本人负责本项目中临床研究部分的实施，尤其对项目科技创新点三做出突出贡献。是代表性论文1-9的第一作者。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
罗依	8	浙江大学医学院附属第一医院	浙江大学医学院附属第一医院	主任医师	无
对本项目的贡献	本人负责本项目中临床研究部分的实施，尤其对创新点二做出突出贡献，参与项目公开发表代表性论文1-1排第三位，1-3排第5位。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
施继敏	9	浙江大学医学院附属第一医院	浙江大学医学院附属第一医院	主任医师	无

		院	一医院		
对本项目的贡献	本人负责本项目中临床研究部分的实施,尤其对创新点二做出突出贡献,参与项目公开发表代表性论文 1-1 排第四位, 1-2 排第 6 位。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
周凌辉	10	浙江大学医学院附属第一医院	浙江大学医学院附属第一医院	其他	无
对本项目的贡献	参与部分临床试验,数据分析,对项目科技创新点二做出突出贡献。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
张鸿声	11	上海雅科生物科技有限公司	上海雅科生物科技有限公司	教授	无
对本项目的贡献	负责针对 CD19、CD19/CD22 双靶点嵌合抗原受体 T 细胞技术的开发与临床前研究,包括分子构建,功能检测,体外实验及动物实验等方面,奠定了研究基础:建立了 CAR-T 细胞的生产与质量控制体系,成功制备多批次临床试验 CART 细胞,保证了临床研究的有序进行;组织建立了临床试验体系。代表性论文 1-3 排第 13 位, 1-6 排第 10 位。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
任江涛	12	南京北恒生物科技有限公司	南京北恒生物科技有限公司	高级工程师	无
对本项目的贡献	整体负责通用型 CAR-T 技术路线实施与升级,包括产品研发,工艺开发与生产。是专利 2-3、2-9 第 3 发明人, 2-5 第 5 发明人				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
肖磊	13	上海斯丹赛生物技术有限公司	上海斯丹赛生物技术有限公司	研究员	无
对本项目的贡献	本人负责针对 CD19 的嵌合抗原受体 T 细胞技术的开发与临床前研究,包括分子构建,功能检测,体外实验及动物实验等方面,奠定了研究基础:同时建立了 CD19 CAR-T 细胞的生产与质量控制体系,成功制备多批次临床试验 CAR-T 细胞,保证了临床研究的有序进行;组织建立了临床试验体系。是代表性论文 1-1 的通讯作者。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
王芸芸	14	浙江大学医学院附属第一医院	浙江大学医学院附属第一医院	其他	无
对本项目的贡献	本人参与部分临床试验,数据分析,对项目科技创新点二做出突出贡献。是代表性论文 1-6 的第一作者。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
李侠	15	浙江大学医学院附属第一医院	浙江大学医学院附属第一医院	教授	无
对本项目的贡献	本人主要贡献为参与嵌合抗原受体 T 细胞治疗恶性血液病过程中各种样本的收集与检测,并负责病人骨髓和外周血等样本的高通量单细胞测序与大数据分析,提出 Galectin-3 在白血细胞抵抗 CAR-T 杀伤中有重要作用和阐明治疗过程中细胞因子释放综合征(CRS)启动、维持和消退的可能因素。代表性论文 1-10 第 6 位。				
完成单位情况表					
单位名称	浙江大学医学院附属第一医院			排名	1

对本项目的贡献	<p>浙江大学医学院附属第一医院具备国家批准建立的药理基地和干细胞研究基地，医院伦理委员会对本项目进行了伦理批准，保证临床试验按照法律法规及医疗卫生管理条例进行。该项目总体达国际先进水平，其中部分达国际领先水平，具体体现在：（1）建立具有自主知识产权 CAR-T 细胞研发制备平台及临床应用体系，显著提高终末期急性 B 淋巴细胞白血病、B 细胞淋巴瘤和多发性骨髓瘤等主要恶性血液病的完全缓解率，疗效达国际领先水平；（2）应用 CRISPR/CAS9 等基因编辑技术创新性研发 PD1 敲除、通用型、双靶点、靶向 CD7 等新型 CAR-T 细胞产品，显著提高临床疗效，扩大应用人群；（3）经基础和临床研究联合攻关，阐明了关键并发症的分子机制，建立了全新的治疗策略，显著降低了治疗相关死亡率，创新性建立 CAR-T 细胞联合半相合造血干细胞移植与靶向药物治疗的新体系，显著减少复发率，延长无病生存时间。</p>		
单位名称	上海雅科生物科技有限公司	排名	2
对本项目的贡献	<p>上海雅科生物科技有限公司研发的多种 CAR-T 细胞针对多种恶性血液系统疾病，其中包括 B 细胞白血病、淋巴瘤，多发性骨髓瘤，霍奇金淋巴瘤等。主要做出了以下贡献:(1) 完成了单靶点 CD19 CAR-T 细胞、BCMA CAR-T 细胞、新型 CD19/CD22 双靶点 CAR-T 细胞的开发与临床前研究，包括分子构建，功能检测，体外实验及动物实验等方面，奠定了研究基础。(2)建立了完善的单靶点 CD19 CAR-T 细胞、BCMA CAR-T 细胞、新型 CD19/CD22 双靶点 CAR-T 细胞细胞生产与质量工艺，成功制备多批高质量 CAR-T 细胞，保证临床研究有序进行。</p>		
单位名称	南京北恒生物科技有限公司	排名	3
对本项目的贡献	<p>南京北恒生物科技有限公司作为项目的合作方，主要做出了以下贡献：</p> <ol style="list-style-type: none"> 通用型 CART 产品的设计及理论验证； 对不同构型的通用型 CART 产品进行了早期的理论验证及分析，确认备选构型方案。 产品临床前实验的研究设计与验证； 结合产品构型特点，设计并通过体外及动物实验完成了产品的验证及改进。 按照 GMP 标准的产品早期工艺开发及优化； 依托公司 7500m² 按照 GMP 标准设计及建造的生产场地，按照 GMP 要求完成了临床应用产品的工艺开发及优化。 产品的生产及检测； 协助完成临床应用产品的生产、过程及放行检测，以及检测标准的制定。 临床应用过程中的实验室检测方法学开发及验证，以及检测支持； 为提高临床应用的安全性及有效性，开发并验证了支持临床应用过程中的检测方法学，并提供检测支持。 知识产权的支持及协助。 		
单位名称	上海斯丹赛生物技术有限公司	排名	4
对本项目的贡献	<p>(1)完成了 CD19 的合抗原受体 T 细胞 (CD19 CAR-T)的细胞技术的开发与临床前研究，包括分子构建，功能检测，体外实验及动物实验等方面，奠定了研究基础。(2)建立了完善的 CD19 CAR-T 细胞生产与质量工艺，成功制备多批次临床研究用的高质量的 CD19CAR-T 细胞，保证了临床研究的有序进行。(3)作为合作单位，与医院合作在核心期刊上发表多篇 CD19 CAR-T 治疗难治复发白血病的研究文章，并以主办或协办等形式组织了多个 CAR-T 细胞研讨会及报告会，协助推进国内 CAR-T 疗法的临床研究</p>		