

项目名称：特应性皮炎的遗传流行病学研究及应用

申报奖项类别：科学技术奖

主要完成单位（含排序）：安徽医科大学第一附属医院

主要完成人（含排序）：肖风丽、李扬、唐先发、高金平、郑晓冬、蔡新颖、周文明、杨森

项目简介（须与《申报推荐书》“项目简介”一致）：

特应性皮炎（atopic dermatitis, AD），又称“遗传过敏性皮炎”，是一种慢性复发性炎症性皮肤病伴剧烈瘙痒，发病率呈逐年上升趋势，难以根治，严重影响患者和家庭身心健康和生活质量。其发病机制复杂，研究显示遗传和环境因素引起的免疫和皮肤屏障异常在发病中起重要作用。本项目在国家 863 计划、国家和省自然科学基金及人才项目等 8 项基金资助下，通过流行病学、全基因组关联研究（GWAS）、候选基因及基因功能研究，探索了 AD 流行规律、发现并证实了新的易感基因/区域，全面阐释 AD 遗传易感性机制，为药物研发和指导临床干预奠定了坚实基础。

1. 建立 AD 遗传样本库，发现其流行病学特征：构建全国皮肤病遗传协作网，收集 7000 例 AD 和 12000 例对照的流行病学资料和生物样本，建立 AD 遗传资源样本库。系统总结我国 AD 患者临床特征、疾病严重程度及伴发其它特应性疾病的影响因素，南北方患者的表型差异，指导临床个体化干预。

2. 首次开展中国 AD-GWAS，发现并证实 TMEM232 为 AD 易感基因：在我国率先利用全基因组关联研究方法，首次发现 5q22.1（TMEM232/SLC25A46）和 20q13.33（TNFRSF6B/ZGPAT）两个新的 AD

易感位点，证实 5q22.1 上的 TMEM232 为 AD 易感基因并可作为治疗靶点，同时揭示肿瘤坏死因子受体及表皮生长因子受体信号通路在 AD 发病机制中的作用，为药物研发提供依据。

3. 发现中国 AD 新的易感基因/位点和基因间交互作用：深入挖掘 AD-GWAS 数据，发现 10q21.2 (AD0/EGR2) 与 AD 发病显著相关，以及 FLG、TNFRSF6B/ZGPAT、PRKAG2 和 TMEM232/SLC25A46 易感基因的交互作用在 AD 发病中起重要作用。首次证实其他种族部分 AD 易感基因位点 3q13.2 (CCDC80)、11p13.5 (C11orf30)、11p15.4 (OR10A3/NLRP10)、2p13.3 (CD207/VAX2) 与中国汉族人 AD 发病相关，提示不同种族之间存在遗传异质性，拓展了中国汉族人 AD 易感基因谱。

4. 证实 AD 和其它过敏性或免疫性疾病有共同遗传背景：发现 AD、哮喘和过敏性鼻炎的共同易感基因 14q11.2 (CMA1/CTSG)、5q22.1 (TSLP) 和 5q31 (IL-13) 等，其中 CMA1/CTSG 与肥大细胞分泌酶引起的组胺异常有关；而 TSLP、IL-13 及其调节的 JAK-STAT 信号通路，均是目前治疗 AD 及特应性疾病的生物制剂和小分子药物重要靶点；发现 AD 与系统性红斑狼疮等免疫性疾病有共同易感基因 UBASH3A；提示了 AD 与其他过敏/免疫性疾病有共存机制，可通过开发阻断共有靶点的药物干预 AD 及其共病。

5. 发现 AD 与皮肤屏障相关基因及不同基因型-表型相关性：证实了与表皮细胞分化和皮肤屏障相关的 FLG 基因与 AD 强相关。发现 FLG、10q21.2 (ZNF365)、20q13.33 (TNFRSF6B/ZGPAT) 不同基因位点与不同临床表型有关，构建汉族人群 AD 基因型-表型及风险单倍型数据库，用于个体化干预。

本项目总结了 AD 流行特征，发现汉族人 AD 中新的易感基因/位点，深入解析了 AD 发病机制，为 AD 的药物研发、发病风险预测提供了分子靶标。相关研究成果获得了国内外高度认可和评价，发表在

Nature Genetics 等 SCI 期刊上共 13 篇，中文期刊论文 17 篇，代表作论文被国际权威杂志 Lancet、Cell 等引用，google 学术他引 305 次，其中 SCI 他引 183 次，成果被《Rook's Textbook of Dermatology》《Harper's Textbook of Pediatric Dermatology》等 2 本国际权威教科书及《Evolution of Atopic Dermatitis in the 21st Century》等 13 本英文专著引用，并给予高度评价；受邀在 Journal of Dermatological Science 等杂志做综述报道；参与重大 AD 国际合作项目 4 项，深入推进了 AD 研究进程。

代表性论文（专著）列表：（至少包含论文名称、刊名、年卷页码和作者）

序号	论文名称 /作者	刊名	年卷页码 (xx年xx月 xx页)
1	Genome-wide association study identifies two new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Chinese Han population/ 孙良丹, 肖风丽, 李扬, 周文明, 汤华阳, 唐先发, 张卉, Heidi Schaarschmidt, 左先波, Regina Foelster-Holst, 何素敏, 石梅, 刘强, 吕永梅, 陈茜岚, 朱坤举, 郭一峰, 胡大雁, 李明, 李敏, 张艳红, 张鑫, 汤建萍, 郭碧蓉, 王华, 刘源, 邹晓燕, 周伏圣, 刘晓雁, 陈刚, 马琳, 张书梅, 江爱萍, 郑晓冬, 高兴华, 李攀, 涂彩霞, 尹先勇, 韩秀萍, 任韵清, 宋顺鹏, 鲁智勇, 张杏莲, 崔勇, 常静, 高敏, 罗晓燕, 王培光, 戴杏, 苏伟, 李卉, 申春平, 刘盛秀, 冯晓博, 杨春俊, 林国书, 王再兴, 黄剑清, 范星, 王岩, 鲍一笑, 杨森, 刘建军, Andre Franke, Stephan Weidinger, 姚志荣, 张学军	Nat Genet.	2011;43(7): 690-4.
2	Scanning indels in the 5q22.1 region and identification of the TMEM232 susceptibility gene that is associated with atopic dermatitis in the Chinese Han population/吴延延、汤建萍、刘强、郑晓冬、房灵、尹先勇、蒋小云、周伏圣、朱飞、梁波、李扬、左先波、张学军、肖风丽	Gene.	2017;617: 17-23.
3	GWAS Follow-up Study Discovers a Novel Genetic Signal on 10q21.2 for Atopic Dermatitis in Chinese Han Population/ 蔡新颖、程璐、余崇仙、吴延延、房灵、郑晓冬、周伏圣、盛宇俊、朱俊、郑洁、吴媛媛、肖风丽	Front Genet.	2019;10:174.

4	<p>Four genetic variants interact to confer susceptibility to atopic dermatitis in Chinese Han population/沈长兵, 刘龙丹, 蒋增琼, 郑晓冬, 孟丽, 尹先勇, 高静, 盛宇俊, 高金平, 李扬, 周伏圣, 肖凤丽, 孙良丹, 崔勇, 杨森, 左先波, 张学军</p>	Mol Genet Genomics	2015;290(4): 1493-8
5	<p>Association of the chromosome 11p13.5 variant and atopic dermatitis with a family history of atopy in the Chinese Han population/ 程芳、赵金花、唐先发、程晖、盛宇俊、蒋晓云、房灵、张晓光、左先波、郑晓冬、周伏圣、汤华阳、肖凤丽、张学军</p>	Asian Pac J Allergy Immunol	2016;34(2): 109-14.
6	<p>A variant on chromosome 2p13.3 is associated with atopic dermatitis in Chinese Han population./ 蔡新颖、郑晓冬、房灵、周伏圣、盛宇俊、吴延延、余崇先、朱俊、肖凤丽</p>	Gene.	2017;628: 281-285
7	<p>Genetic variants rs2393903 at 10q21.2 and rs6010620 at 20q13.33 are associated with clinical features of atopic dermatitis in the Chinese Han population/ 李平、吴宝玉、郭碧蓉、张鑫、李扬、程晖、丁延涛、王建波、左先波、袁相凤、钱芳芳、翟玉娟、王静、孙良丹、杨森、张学军</p>	J Dermatol Sci.	2013;72(1): 64-6
8	<p>Filaggrin gene mutation c.3321delA is associated with various clinical features of atopic dermatitis in the Chinese Han population/ 孟丽, 王理, 汤华阳, 唐先发, 蒋小云, 赵金花, 高静, 李兵, 付旭晖, 陈燕、姚唯一, 詹文英, 吴博, 段大威, 沈长兵、程晖, 左先波, 杨森, 孙良丹, 张学军</p>	PLoS One.	2014;9(5): e98235

9	Association analysis of single nucleotide polymorphisms at five loci: comparison between atopic dermatitis and asthma in the Chinese Han population / 汤华阳, 唐先发, 左先波, 高金平, 盛宇俊, 李扬, 周伏圣, 尹先勇, 肖风丽, 杜卫东, 杨森, 孙良丹, 张学军	PLoS One.	2012;7(4): e35334.
10	Genetic variant rs4982958 at 14q11.2 is associated with allergic rhinitis in a Chinese Han population running title: 14q11.2 is a susceptibility locus for allergic rhinitis./唐先发, 汤华阳, 孙良丹, 肖风丽, 张峥, 李扬, 左先波, 周伏圣, 杨克林, 方平, 刘业海, 杜卫东, 杨森, 段茂利, 张学军	J Investig Allergol Clin Immunol.	2012;22(1): 55-62.
11	Association analysis of allergic sensitization susceptibility loci with atopic dermatitis in Chinese population/ 高金平、马月眉、盛宇俊、左先波、王文俊、郑晓冬、汤华阳、唐先发、周伏圣、杨森、张学军、孙良丹	J Dermatol Sci.	2015;80(3): 217-20.
12	Association analyses identify two susceptibility loci 5q31 and 5q22.1 for atopic dermatitis in Chinese Han population/ 蒋小云、赵金花、余崇仙、房灵、郑晓冬、尹先勇、吴延延、唐先发、周伏圣、张学军、肖风丽	Asian Pac J Allergy Immunol.	2017;35(4): 196-202.
13	Association of UBASH3A gene polymorphism and atopic dermatitis in the Chinese Han population/ 李扬, 程晖, 肖风丽, 梁波, 周伏圣, 李攀, 郑晓冬, 孙良丹, 杨森, 张学军	Genes Immun.	2017;18(3): 158-162.
14	中国汉族特应性皮炎 4757 例患者过敏史相关性分析/吴延延,郑晓冬, 蔡新颖,周怡, 肖风丽	中国皮肤性病学杂志	2016,30(5): 464-467.
15	儿童特应性皮炎 2620 例疾病严重程度相关因素分析/吴媛媛,郑洁,肖风丽	中华皮肤科杂志	2019,52(12): 915-919.