推荐项目之九

1. 推荐奖种：医学科学技术奖

2. 项目名称：儿童糖尿病综合管理策略以及临床应用研究

3. 推荐单位：首都医科大学附属北京儿童医院

4. 推荐意见：

儿童糖尿病综合管理策略以及临床应用研究填补了我国儿童糖尿病系列研究的空白，全方位获得了实际诊疗经验和经济-效益研究成果，更使儿童糖尿病的综合管理达到国际先进诊疗水平。从流行病学角度，客观地获得了儿童糖尿病流行趋势及糖尿病急性危重并发症的患病情况及正确识别和处理，避免致死性的严重糖尿病急性并发症的发生，减少死亡率。通过对糖尿病长期治疗管理的多方面研究以及研究成果的临床推广，明显提高了儿童糖尿病的血糖控制水平，糖化血红蛋白达到国际水平。首次研究了儿童 1 型糖尿病血糖波动和氧化应激的关系及规律，胰岛素剂量对氧化应激的影响，国际顶级杂志发表，具有巨大影响力。在国内率先随访了儿童干细胞移植患者的长期结果，为新疗法和传统的胰岛素治疗提供对比依据。在国内首次大样本报道了新生儿糖尿病和先天高胰岛素性低血糖症的长期随访及基因研究，不仅对胰岛素分泌机制研究有益，更重要的是对基层医师的诊疗指导，起了实际的积极的作用。结合临床诊疗经验和本系列研究成果，编撰首部儿童糖尿病教育书籍并出版，成为儿童糖尿病自我管理的手册，具有巨大的社会实际应用价值。

5. 项目简介：本项目属临床医学（小儿内科学）领域。

儿童糖尿病是儿科内分泌最常见的慢性疾病之一，严重危害儿童的身心健康。自 WHO 于 1990 年启动 DiaMond 项目以监测全球儿童 1 型糖尿病（T1DM）的流行规律以来，全世界范围内的儿童 T1DM 发病率呈明显增长趋势，尤其在低年龄组（小于 5 岁）增长速度最快。此外，2 型糖尿病在儿童糖尿病中所占比例逐年增加。儿童糖尿病面临更长的带病生存期、儿童阶段血糖管理困难、治疗中需兼顾生长发育等更为严峻的问题。因此，探索符合儿童糖尿病特点的综合管理方案成为临床研究焦点。本项目从儿童糖尿病的流行病学、糖尿病管理及基础研究方面进行了 10 余年的系列研究，使儿童糖尿病的诊断治疗水平，包括致死性多种急性并发症慢性并发症筛查、糖尿病教育和长期管理均取得了显著的进步，并为进一步改善治疗和促进研究奠定了基础。取得的主要突破与创新如下：

1) 从流行病学角度，以多种流行病学调查方法，客观准确地呈现了儿童 1 型和 2 型糖尿病的发病或患病状况和流行趋势，并建立了符合中国国情的儿童 T1DM 发病率调查和 T2DM 筛查策略。通过医院为基础的调查，首次获得了北京地区暴发型儿童糖尿病的临床特点，总结了暴发型糖尿病在儿童糖尿病中的流行、治疗和随访特点。

2) 在管理研究方面，通过对儿童糖尿病治疗管理的逐步完善和系统规范化改进，使儿童糖尿病血糖控制水平显著提高，达到发达国家水平。通过

比较不同胰岛素治疗方案及胰岛素制剂对儿童糖尿病血糖管理的影响，制定了针对儿童及青少年糖尿病的胰岛素治疗指南及规范治疗方案。并且研究报道了解各型儿童糖尿病急性期的危重并发症（如 DKA、DKA-HHS 和横纹肌溶解）患病情况及正确识别和处理，该研究结果有效地指导了临床治疗，避免致死性的严重糖尿病急性并发症的发生，减少死亡率。通过在国内率先随访儿童干细胞移植患者的长期预后，为评价新治疗方法的实际价值提供依据。

3) 在儿童糖尿病的基础研究方面，首次研究了儿童 1 型糖尿病血糖波动和氧化应激的关系及规律，并进一步开展了胰岛素治疗对血糖波动和总体血糖控制的研究,提出了重视减少血糖波动进而并发症,对于评价 T1DM 的血糖波动和指导胰岛素治疗具有最直接的价值。通过对儿童 1 型糖尿病中间型单核细胞水平的研究，进一步探索 1 型糖尿病发病的免疫机制。

本研究共发表文章近 100 篇，SCI 论文 20 余篇，主笔多篇儿童糖尿病诊治相关指南，编撰首部儿童糖尿病教育书籍并出版。项目研究成果在 Pediatric diabetes，Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism（JCEM）等杂志上发表，研究结论获得国内外广泛关注，在中华医学会糖尿病学会、中国医师内分泌分会、儿科内分泌学会各界年会及日本儿科会及亚洲研究会等专题报道共计 20 余次，被评为 2015 年“中国糖尿病十大最具影响力研究”。系列研究成果在全国范围内三甲医院以及专科儿童医院推广应用，显著提高了我国儿童糖尿病的防治水平。

6. 客观评价：

与国内外已有文献报道比较，率先进行不同年龄正常儿童血糖水平和儿童青少年糖尿病流行病学调查方面，包括对相关地区、儿童 1 型和 2 型糖尿病的发病率情况、临床特征、糖耐量异常发生率、空腹血糖受损患病率等流行情况进行统计和分析；起到了全国不同地区后续进行的流行病学调查的引领作用。我们为国内首次使用可行性高的指末梢血糖筛查后葡萄糖耐量试验验证进行流调，获得北京市儿童青少年糖尿病、空腹血糖损伤（IFG）和糖耐量损伤（IGT）的现患情况，较既往尿筛查的方法灵敏度以及特异度均高。国外研究是目的性筛查，即在肥胖患者中进行 2 型糖尿病的筛查，而课题组制定了科学、经济且可行优化的 2 型糖尿病的人群筛查方案。国内外未见针对大样本进行上述研究的密切相关文献报道。

我们为国内首先对糖尿病住院患者进行回顾性调查，发现我国儿童糖尿病诊断初期合并 DKA 和 HHS，儿童糖尿病 HHS 及易发生横纹肌溶解死亡率高等特点。国内未见其他报道，而国外仅有病例相关报道，无大规模调查总结。我们的研究可以更为直接准确的指导临床应用。

课题组通过前瞻性研究儿童 1 型糖尿病血糖波动的意义、糖尿病血糖波动与氧化应激相关性研究的现状，针对长期随访的患儿糖尿病控制领域中不同治疗方法对糖尿病控制的长期影响以及糖尿病治疗中出现的血糖波动而进行了系列研究，提出患者高血糖波动的基础上氧化应激的反应强烈，并前瞻性地探讨了 T1DM 使用高、中、低三种剂量的胰岛素对血糖波动情况影响和对氧化应激的水平的影响，目前在国内外均未见其他的研究报道，但是此研

究备受关注，引用多次。

儿童青少年糖尿病的管理，其中包括儿童 1 型和 2 型糖尿病的管理和教育；我们通过研究使治疗管理水平有效提高到国际先进行列，且通过对糖尿病控制的成本效益分析，提出综合管理而不是治疗仪器和高昂的费用。目前国内外未见通过比较进行上述研究的密切相关文献报道。

7. 推广应用情况：

本研究共发表文章近 100 篇，SCI 论文 20 余篇，总影响因子 34.494，其中 SCI 论文被引 127.454 次，主笔多篇儿童糖尿病诊治相关指南，编撰首部儿童糖尿病教育书籍并出版。项目研究成果在 Pediatric diabetes，Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism（JCEM）等杂志上发表，研究结论获得国内外广泛关注，在中华医学会糖尿病学会、中国医师内分泌分会、儿科内分泌学会各界年会及日本儿科会及亚洲研究会等专题报道共计 20 余次，被评为 2015 年“中国糖尿病十大最具影响力研究”。系列研究成果在全国范围内三甲医院以及专科儿童医院推广应用，显著提高了我国儿童糖尿病的防治水平。扩大了我国儿科糖尿病研究在国际学术领域的影响，取得了显著的社会效益。

8. 代表性论文目录：

序号	论文(著作)名称	刊名/出版社	影响因子	发表时间	通讯作者	第一作者	论文全部作者	SCI 他引次数
1	Glucose fluctuations in association with oxidative stress among children with T1DM: comparison of different phases	The Journal of clinical endocrinology and metabolism	5.455	2015.5.1	巩纯秀	孟曦	孟曦，巩纯秀，曹冰燕，彭晓霞，吴迪，谷弈，魏丽亚，梁学军，刘敏，李文京，苏畅	6
2	Trends in Childhood Type 1 Diabetes Mellitus Incidence in Beijing from 1995 to 2010: A Retrospective Multicenter Study Based on Hospitalization Data	DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS	2.698	2015.3.1	巩纯秀	巩纯秀	巩纯秀，孟曦，姜玉武，王新利，崔红，陈晓波	6
3	Congenital hyperinsulinism in Chinese patients: 5-yr treatmentoutcome of 95 clinical cases with genetic analysis of 55 cases	Pediatric Diabetes	4.267	2016.5.1	巩纯秀	巩纯秀	巩纯秀，黄书越，苏畅，齐展，刘芳，吴迪，曹冰燕，谷弈，李文京，梁学军，刘敏	7
4	Autologous hematopoietic stem cell transplantation and conventional insulin therapy in the treatment of children with newly diagnosed type 1 diabetes: long term follow-up	CHINESE MEDICAL JOURNAL	1.064	2014.7.20	巩纯秀	谷弈	谷弈，巩纯秀，彭晓霞，魏丽亚，苏畅，秦淼，王希欧，李凤婷	8

5	Effectiveness of Multiple Daily Injections or Continuous Subcutaneous Insulin Infusion for Children with Type 1 Diabetes Mellitus in Clinical Practice	INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY	2.51	2014.8.1	巩纯秀	巩纯秀	巩纯秀，魏丽亚，吴迪，曹冰燕，孟曦，王琳琳	4
6	Influence of initial insulin dosage on bloodglucose dynamics of children and adolescentswith newly diagnosed type 1 diabetes mellitus	Pediatric Diabetes	4.267	2017.3.1	巩纯秀	王毅	王毅，巩纯秀，曹冰燕，孟曦，魏丽亚，吴迪，梁学军，李文京，刘敏，谷弈，苏畅	0
7	Long-Term Follow-Up and Mutation Analysis of 27 Chinese Cases of Congenital Hyperinsulinism	HORMONE RESEARCH IN PAEDIATRICS	1.844	2014.4.6	巩纯秀	苏畅	苏畅，巩纯秀，Paul Sanger，李文京，吴迪，谷弈，曹冰燕	5
8	Genetic Analysis and Follow-Up of 25 Neonatal DiabetesMellitus Patients in China	Journal of Diabetes Research	2.717	2015.12.1	巩纯秀	曹冰燕		3
9	A randomised, open-labelstudy of insulin glargine or neutral protamine Hagedorn insulin in Chinese paediatric	BMC Endocrine Disorders	2.275	2016.12.1	巩纯秀	刘敏		0

	patients with type 1 diabetes mellitus							
10	Increase in Peripheral Blood Intermediate Monocytes is Associated with the Development of Recent-Onset Type 1 Diabetes Mellitus in Children	INTERNATIONAL JOURNAL OF BIOLOGICAL SCIENCES	4.32	2017.2.1	巩纯秀，桂晋钢	任潇雅	巩纯秀，牟雯君，苏畅，陈曦，张辉，巩纯秀，曹冰燕，李晓乔，吴迪，倪鑫，桂晋钢	0
11	Two case reports of severe pediatric hyperosmolar hyperglycemia and diabetic ketoacidosis accompanied with rhabdomyolysis and acute renal failure	JOURNAL OF PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY & METABOLISM	1.233	2014.11	巩纯秀	李文京	李文京，巩纯秀，吴迪，刘敏	3
12	Trends in the Incidence of Childhood Type 1 Diabetes Mellitus in Beijing Based on Hospitalization Data from 1995 to 2010	HORMONE RESEARCH IN PAEDIATRICS	1.844	2013.11	巩纯秀	巩纯秀	巩纯秀，孟曦，Paul Saenger，Dongning Wu，曹冰燕，吴迪，魏丽亚	3
13	Permanent neonatal diabetes caused by abnormalities in chromosome 6q24	DIABETIC Medicine	3.054	2017.12	巩纯秀	曹冰燕	曹冰燕，巩纯秀，吴迪，李晓乔	0
14	Fulminant Type 1 Diabetes in Children: A Multicenter Study in China	Journal of Diabetes Research	2.717	2017	巩纯秀	谷弈		0

9．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：

排名	姓名	职称	行政职务	工作单位	对本项目贡献
1	巩纯秀	主任医师	主任	首都医科大学附属北京儿童医院	参与调研立项、设计课题，参与课题标书的撰写。课题查新、立项和课题标书撰写、答辩、完成审计流程。指导科室医生和研究生完成论文撰写、修稿、专家意见的回复和最后论文发表。
2	曹冰燕	副主任医师	无	首都医科大学附属北京儿童医院	制定了儿童 2 型糖尿病筛查方案。参与了儿童 1 型糖尿病血糖控制状况调查，总结了糖尿病急性并发症高血糖高渗状态的发生情况。主要参与“儿童糖尿病及胰岛素抵抗相关疾病规范治疗”的课题设计及实施。完成了对新生儿糖尿病临床随访及发病机制研究，并发表 SCI 文章。
3	吴迪	主任医师	副主任	首都医科大学附属北京儿童医院	参与 1 型糖尿病急性代谢紊乱期儿童氧化应激与血糖波动的相关性研究，并发表 SCI 文章 1 篇。参与完成糖尿病管理相关课题，并撰写多篇论文。
4	孟曦	中级	无	首都医科大学附属北京儿童医院	完成以医院住院登记为基础的北京儿童医院 1 型糖尿病发病趋势研究，以及北京地区 5 家三级甲等医院 15 岁以下 1 糖尿病儿童发病趋势调查，发表 2 篇 SCI 文章。完成不同分期 1 型糖尿病儿童氧化应激与血糖波动的相关性研究，总结了 1 型糖尿病不同分期血糖波动的特点，并发表 SCI 文章 1 篇。
5	魏丽亚	初级	无	首都医科大学附属北京儿童医院	发表一篇关于儿童 T1DM 强化治疗的 SCI 文章；设计并完成 T1DM 患儿糖尿病酮症酸中毒临床课题并展开进行了全国多中心调查，且发表了相关文章。
6	谷弈	副主任医师	无	首都医科大学附属北京儿童医院	收集临床病例，参与病例随访。发表 SCI 论文 2 篇。
7	齐展	助理	无	首都医科大学附属	参与关于儿童青少年糖尿病以及

		研究员		北京儿童医院	胰岛素代谢异常疾病的分子诊断，突变鉴别及其致病性研究，分析研究部分糖代谢异常候选致病基因的突变对患儿表型的影响，分析基因型与表型的关系，分析突变位点与突变类型与药物疗效的相关性。
8	梁学军	主任医师	无	首都医科大学附属北京儿童医院	收集临床病例，参与病例随访，撰写论文。
9	刘敏	主任医师	无	首都医科大学附属北京儿童医院	收集临床病例，参与病例随访，撰写论文。
10	苏畅	主治医师	无	首都医科大学附属北京儿童医院	参与研究先天性高胰岛素血症的发病机制及临床病例总结，并发表 SCI 文章。
11	李文京	副主任医师	无	首都医科大学附属北京儿童医院	收集临床病例，参与病例随访，撰写论文。
12	任潇雅	初级	无	首都医科大学附属北京儿童医院	参与儿童 1 型糖尿病免疫机制研究，主要使用流式细胞仪技术，细胞培养技术等，对儿童 1 型糖尿病患儿外周血中单核细胞、T 细胞等的数量及功能的改变进行研究，并发表文章。
13	王毅	博士在读	无	首都医科大学附属北京儿童医院	对暴发性 1 型糖尿病的探讨，以第一作者撰写文章，分别发表在《中华糖尿病杂志》和《中华实用儿科临床杂志》。关于探讨儿童和青少年起始胰岛素治疗剂量的选择，以第一作者撰写文章，并发表 SCI 文章。

10.完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献

排名	单位名称	对本项目贡献
1	首都医科大学附属北京儿童医院	本单位在“儿童糖尿病综合管理策略以及临床应用研究”项目的组织实施中起到了组织协调及后勤保障等重要作用，为项目研究提供了人力、物力及经济等多方面支持，为完成临床研究项目设计、组织和实施及项目推广提供了重要支持。