

附件

项目名称：ARVC导致云南不明原因猝死的病因研究及防控策略

提名单位：云南省卫生健康委

提名等级：科学技术进步奖三等奖

完成单位：云南省地方病防治所、昆明医科大学

完成人：王跃兵、雷普平、马琳、习严梅、唐雪、沈美芬、黄文丽、
孙梦遥、杨永鹏、赵慧左

项目简介：

云南不明原因猝死自 1975 年首次发病，截止 2023 年已累计发生病例 421 例，是一种危害极其严重的特殊地方病，一直以来都是云南省重要的地方性公共卫生问题。该病病因尚未完全清楚，目前认为可能是“多因一果”的复合病因。死者多为恶性心律失常引起的心源性猝死。从临床流行病学分析，“部分云南不明原因猝死可能是致心律失常性右室心肌病（ARVC）所致”。对此，本项目依托国家自然科学基金和省级项目，历时十余年，系统研究了 ARVC 与云南不明原因猝死的病因关系，并将针对性防控措施应用到具体防治实践中，产生了较好的经济和社会效益。

本研究对云南不明原因猝死尸解 ARVC 病理诊断病例的发病特征进行系统研究；首次对云南不明原因猝死病例、同发病例、病例亲属和对照人群，进行临床报道突变率较高的 5 个 ARVC 桥粒蛋白基因 PKP2、DSP、DSG2、DSC2、JUP 共 97 个外显子位点的突变检测，以及遗传

家系调查；以心电图和超声心动图为主的健康检查。结果 44 例云南不明原因猝死尸解病例中，9 例被判定为“ARVC 病理诊断病例”，检出率高达 20.5%。病区人群共携带 ARVC 桥粒蛋白基因 36 个外显子的 52 个位点突变，基因突变率高达 37.1%，已接近临床报道的 ARVC 病人水平（39.2%）。病区人群心电图以心律失常型异常改变，超声心动图以心脏结构性和功能性异常改变为主，心脏健康状况较差，属于脆弱人群。本研究首次从病理学、分子遗传学、临床学方面证实“ARVC 是部分云南不明原因猝死的主要病因”，具有重要的现实意义。

本项目在所有云南不明原因猝死病区以携带 ARVC 桥粒蛋白基因突变，心电图和超声心动图检查异常的高危人群为重点，实施针对 ARVC 发病风险控制在内的综合性干预措施。发生过云南不明原因猝死 ARVC 病理诊断病例的病区县中，最长已 16 年未再发生病例。2016 年至今全省已连续 8 年无新发病例发生，以发病率估计，8 年全省约减少 80 例云南不明原因猝死病例发生，疾病负担明显降低。病区人群人均期望寿命逐年稳步增加。病区人群云南不明原因猝死防病知识知晓率稳固提升，年知晓率均 $\geq 91.5\%$ 。

本项目发表论文 24 篇，其中 SCI 论文 2 篇，北大核心期刊 15 篇，科技核心期刊 7 篇；项目负责人晋升为主任医师、硕士生导师，并入选云南省技术创新人才培养对象，项目组其余 4 人晋升高级职称。联合中国疾控中心发布《云南不明原因猝死防治指南》，举办全省培训班 16 期。研究成果在全省所有病区，即 10 个州（市）25 个县（市、区）47 个乡镇的 80 个发病自然村推广运用，产生了重要的社会效益。

发表论文目录:

- [1] 刘莹,王跃兵,习严梅,马琳,唐雪,孙梦遥,杨永鹏. 云南不明原因猝死重点病区人群心电图及超声心动图检查分析[J]. 中华地方病学杂志, 2024,43(3):81-85. DOI:10.3760/cma.j.cn231583-20230630-00160.
- [2] 赵慧左,王跃兵. 心脏性猝死的分子遗传学研究进展[J]. 实用心电学杂志,2023,32(4):289-294. DOI:10.13308/j.issn.2095-9354.2023.04.012.
- [3] 程雪,王跃兵. 云南不明原因猝死病因研究进展[J]. 中华地方病学杂志,2023,42(5):426-430. DOI:10.3760/cma.j.cn231583-20220217-00031.
- [4] 唐雪,习严梅,马琳,孙梦遥,杨永鹏,董毅,秦明芳,王跃兵. 大理州云南不明原因猝死干预效果评价[J]. 中华地方病学杂志,2023,42(1):41-46. DOI:10.3760/cma.j.cn231583-20220426-00136.
- [5] 程雪,马琳,马莎,习严梅,唐雪,孙梦遥,杨永鹏,秦明芳,雷普平,王跃兵. 云南不明原因猝死病例致心律失常性右室心肌病常见致病基因突变分析[J]. 中华地方病学杂志, 2022,41(11):866-870. DOI: 10.3760/cma.j.cn 231583-20220505-00147.
- [6] 习严梅,雷普平,张正江,鲍建忠,董毅,马琳,唐雪,杨永鹏,孙梦遥,宋志忠,王跃兵. 云南不明原因猝死历史重病区村一起疑似云南不明原因猝死事件调查[J]. 中华地方病学杂志, 2022,41(5):389-392. DOI:10.3760/cma.j.cn231583-20210511-00157.
- [7] 马琳,王跃兵,唐雪,张灿忠,李灿彪,习严梅,孙梦遥,董毅,秦明芳,雷普平. 云南不明原因猝死重点病区县人群 ARVC 桥粒蛋白基因突变筛查[J]. 中华地方病学杂志, 2021,40(12):971-975. DOI:10.3760/cma.j.cn231583-20210419-00131.
- [8] 刘凯,王跃兵,李玉华,杜进良,马琳,龙武,唐雪,习严梅,瞿鹏飞,瞿勇强,雷普平. 云南不明原因猝死高发区 IRX4 基因 Y77C 突变研究[J]. 中国法医学杂志, 2021,36(6):603-607. DOI:10.13618/j.issn.1001-5728.2021.06.012.
- [9] 马琳,王跃兵,唐雪,李文娟,段春丽,雷普平,习严梅,孙梦遥,董毅. 云南省大理州祥云县云南不明原因猝死病区人群 ARVC 桥粒蛋白基因突变筛查[J]. 中华地方病学杂志, 2021,40(8):605-609. DOI:10.3760/cma.j.cn231583-20200624-00171.
- [10] 刘凯,王跃兵,聂胜洁,马琳,戴青原,唐雪,瞿鹏飞,习严梅,瞿勇强,李玉华,雷普平. 云南不明原因猝死高发地区汉族人群易感基因变异筛查[J]. 中国法医学杂志, 2020,35(4):398-402. DOI:10.13618/j.issn.1001-5728.2020.04.013.
- [11] 王跃兵,马琳,唐雪,杨林,习严梅,孙梦遥,董毅,黄文丽,雷普平. 云南不明原因猝死 ARVC 病理诊断病例家庭桥粒蛋白基因突变研究[J]. 中华地方病学杂志, 2020,39(8):551-556. DOI:10.3760/cma.j.cn231583-20190401-00075.

- [12] Lan-Jiang Li, Yue-Bing Wang, Peng-Fei Qu, Lin Ma, Kai Liu, Lin Yang, Sheng-Jie Nie, Yan-Mei Xi, Peng-Lin Jia, Xue Tang, Zhong-Chun Sun, Wen-li Huang, Yu-Hua Li, Yi Dong, Pu-Ping Lei. Genetic analysis of Yunnan sudden unexplained death by whole genome sequencing in Southwest of China[J]. Journal of Forensic and Legal Medicine,2020,70101896. DOI:10.1016/j.jflm.2020.101896.
- [13] 王跃兵,周应清,马琳,唐雪,杨林,周世昇,刁严梅,孙梦遥,董毅,黄文丽,雷普平. 大理州南涧县云南不明原因猝死病例亲属 ARVC 桥粒蛋白基因突变分析[J]. 中华地方病学杂志,2020,39(2):99-103. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4255.2020.02.005.
- [14] 王跃兵,马琳,唐雪,杨林,董毅,黄文丽,刁严梅,孙梦遥,雷普平. 云南不明原因猝死病区人群 PKP2 基因突变研究[J]. 中华地方病学杂志,2019,38(2):111-116. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4255.2019.02.006.
- [15] 王跃兵,杨林,李兆祥,马琳,董毅,刁严梅,唐雪,孙梦遥,黄文丽. 云南不明原因猝死患者中 ARVC 病理诊断病例发病特征分析 [J]. 中华地方病学杂志, 2018,37(12):1011-1016. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4255.2018.12.015.
- [16] Jia Peng-Lin, Wang Yue-Bing, Fu Hua, Huang Wen-Li, Zhong Shu-Rong, Ma Lin, Li Yu-Hua, Dong Yi, Sun Zhong-Chun, Yang Lin, Qu Peng-Fei, Zhao Su, Qu Yong-Qiang, Xi Yan-Mei, Wang Shang-Wen, Tang Xue, Lei Pu-Ping. Postmortem Analysis of 4 Mutation Hotspots of KCNQ1, KCNH2, and SCN5A Genes in Sudden Unexplained Death in Southwest of China. [J]. The American journal of forensic medicine and pathology, 2018, 39 (3): 218-222. DOI:10.1097/PAF.0000000000000411.
- [17] 王跃兵, 施国庆, 杨林, 赵溯, 李兆祥, 马琳, 申涛, 张健, 曾光, 黄文丽. 2005-2009 年新发云南不明原因猝死病区人群临床检查检测指标调查研究 [J]. 疾病预防控制中心通报, 2014, 29 (01): 1-3+23. DOI:10.13215/j.cnki.jbyfkztb.1401009.
- [18] 王跃兵,申涛,施国庆,杨林,赵溯,陆步来,李兆祥,马琳,张健,陆荣安,李灿彪,李胜国,宋科强,黄文丽,曾光. 云南不明原因猝死重点病区人群心电图调查研究[J]. 疾病预防控制中心通报, 2013(6):9-12. DOI: 10.13215/j.cnki.jbyfkztb.2013.06.018.
- [19] 王跃兵,黄文丽. 云南不明原因猝死研究进展 [J]. 地方病通报, 2009, 24 (02): 62-65. DOI:10.13215/j.cnki.jbyfkztb.2009.02.030.
- [20] 王跃兵,黄文丽,杨林,李兆祥,赵溯,马琳,王安伟,李加国,申涛,任金马,愈梦越,陆荣安,祖家香,张从和,曾光. 云南不明原因心源性猝死心肌酶学研究[J]. 地方病通报, 2008,23(1):1-4. DOI: 10.3969/j.issn.1000- 3711.2008.01.001.
- [21] 王跃兵,杨林,黄文丽,李兆祥,赵溯,马琳,李加国,王安伟,陆荣安,祖家香,李胜国,康显虎. 2005-2006 年云南不明原因心源性猝死心电图监测结果分析[J]. 地方病通报, 2007,22(6):1-4. DOI: 10.3969/j.issn. 1000-3711.2007.06.001.

- [22] 王红月, 赵红, 宋来凤, 黄文丽, 牛存龙, 李兆祥, 杨崇福, 刘孝柏, 刘继海, 杨林, 赵溯, 任金马, 施国庆, 张健, 浦介麟, 杨跃进, 曾光. 29 例云南不明原因聚集性猝死的尸检病理学研究 [J]. 中华医学杂志, 2007, 87 (31): 2209-2214. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2007.31.013.
- [23] 王跃兵, 黄文丽, 施国庆, 张健, 任金马, 李文娟, 张庆毅, 杨林, 李兆祥, 赵溯, 马琳, 李加国, 王安伟, 曾光. 云南省祥云县不明原因心源性猝死回顾性调查[J]. 中国地方病学杂志, 2007, 26(4): 425-427. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-4955.2007.04.023.
- [24] 王跃兵, 黄文丽, 李兆祥, 杨林, 李加国, 赵溯, 马琳, 杨兰萍, 施国庆, 任金马, 张健, 董兴齐, 曾光. 云南不明原因心源性猝死致病危险因素回顾性调查[J]. 地方病通报, 2007, 22(1): 8-12. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3711.2007.01.003.