**自身免疫糖尿病的诊治关键技术创新及应用**

**提名单位：**湖南省

**提名奖种：**科技进步奖

**提名意见**

针对自身免疫糖尿病（ADM）临床异质性大，易被误诊、漏诊，治疗棘手，严重危害患者健康，该项目组建立了国际领先的胰岛自身抗体检测技术，提出了ADM诊断标准的新方案，有效地克服了ADM患者漏诊和误诊的难题；系统调查揭示了中国ADM的患病现状、遗传背景与连续疾病谱特征，据此制定了针对性的诊疗指南，实现了其诊治规范化；在国内外首次发现了四类作用机制不同的LADA口服治疗药物，建立了LADA早期干预的口服用药新体系，开启了脐血干细胞免疫教育治疗1型糖尿病的新方法，为1型糖尿病的治疗提供了新策略；创新了GAD65蛋白的高效表达和纯化技术，发现了多种新型生物标记物，为基层推广诊断技术以及ADM及并发症的新型干预药物的开发打下基础。

该项目发表研究论文441篇，其中SCI收录123篇，牵头制定了首部《中国1型糖尿病诊治指南》和首个LADA诊疗专家共识，建立了全国最大的ADM生物样本数据库；所建立的诊治标准在全国各级医院临床应用；连续主办了12届湘雅国际糖尿病免疫学论坛；连续入选迄今所有年度“中国糖尿病十大最具影响力研究”（2012-2016）；在美国、欧洲及全球的主要国际糖尿病年会做主题发言40余次；培养毕业了ADM专业方向研究生123名，和为全国30个省市、自治区的61个城市培训了专业医师4万余名；该项目成果引领支撑了我国ADM诊治技术进步，使我国ADM诊治居国际先进水平，并产生了广泛的国际影响。

提名该项目为2018年度国家科学技术进步奖二等奖。

**项目简介**

糖尿病是威胁人类健康的重大慢性疾病，其肆意流行给社会带来了巨大负担。自身免疫糖尿病（ADM）包括急性起病的经典1型糖尿病（T1DM）及缓慢起病的成人隐匿性自身免疫糖尿病（LADA），以自身免疫破坏胰岛导致患者终身依赖胰岛素注射为主要特征，临床异质性大，易被误诊、漏诊，治疗棘手，严重危害患者健康，一直为世界医学难题。该项目围绕自身免疫糖尿病的诊治难题，在国家科技支撑项目、卫生行业科研专项、欧洲糖尿病基金等支持下，历经25年持续攻关，建立了关键的诊断技术，突破了现有的诊断瓶颈，揭示了该病的流行状况及临床免疫学特征，发现了多种新型标志物及治疗新方法，创新了诊治策略，从整体上提高了自身免疫糖尿病的诊疗水平：

1．建立了胰岛自身抗体检测新技术，提出了ADM诊断新方案。ADM的精准诊断依赖胰岛自身抗体检测。该项目率先在国内建立了国际标准化的胰岛自身抗体检测技术，3种常见型胰岛抗体检测的全球35个权威实验室评估中排名第一，彻底解决了糖尿病分型中漏诊和误诊的难题。进一步结合胰岛功能检查新发现，提出了T1DM和LADA诊断分型标准，及其高危人群联合筛查新方案，有效地克服了ADM患者漏诊和误诊的难题。

2．揭示了中国ADM的流行状况、遗传背景与连续疾病谱特征，据此制定了针对性的诊疗指南。牵头组织了3项（2006、2010、2014）涉及全国30个省、市505家三甲医院的大型调查研究，系统揭示了中国LADA、T1DM患病状况、临床、遗传和免疫特征，弥补了我国近20年的该领域数据空白；发现了我国拥有世界上最多的成人ADM患者，LADA约为T1DM 的两倍。改变了“1型糖尿病是一种儿童青少年疾病”的观点以及国际同行对LADA的认识；阐明了特发性和暴发性T1DM的患病特征和诊断流程；提出并证实了糖尿病连续疾病谱学说，破解了T1DM与T2DM间“灰区”的分型困惑。受中华医学会糖尿病学分会委托，牵头制定了首部《中国1型糖尿病诊治指南》和首个LADA诊疗专家共识。

3．发现了四类LADA口服治疗药物，为其早期干预提供了新途径；开启了脐血干细胞免疫教育治疗1型糖尿病的新方法。针对自身免疫和胰岛细胞破坏靶点，创新性地将雷公藤多甙、罗格列酮、维生素D3、西格列汀等四类药物用于LADA的干预，发现可早期保护胰岛β细胞功能，阐明了其疗效的分子机制，建立了LADA早期干预的口服用药新体系，突破了过去仅能依靠注射胰岛素治疗的局限。在全球率先开展脐血干细胞免疫教育治疗青少年1 型糖尿病，接受治疗的患者来自美国、澳大利亚、西班牙、巴西和印度等七个国家，T 细胞免疫及胰岛功能获改善，为1型糖尿病的治疗提供了新策略。

4．创新了GAD65蛋白的高效表达和纯化技术，发现了多种新型生物标记物。缺乏GAD65蛋白高表达技术是制约我国推广胰岛抗体检测的瓶颈。该项目发明了昆虫细胞中高表达并通过一步亲和层析纯化获得高纯度和免疫原性GAD65 蛋白的新技术，攻克了数十年来国内无高品质GAD65抗原的难题。发现了中性粒细胞弹性蛋白酶、lipocalin-2、A-FABP及FGF21等新型免疫关联标志物。为基层推广诊断技术以及ADM及并发症的新型干预药物的开发打下基础。

该项目发表论文441篇，其中SCI收录123篇，总影响因子629.1；他引4763次，其中SCI论文他引3350次。获得国际及国家发明专利5项。在美国、欧洲及全球主要国际糖尿病年会做主题发言40余次。国际上LADA治疗的10项主要研究中，该项目组占5项，被列入全球Cochrane图书馆荟萃分析；连续入选迄今所有年度“中国糖尿病十大最具影响力研究”（2012 -2016）。举办国际学术会议12届、国家级培训班及讲座超过200场，覆盖我国30个省市、自治区，参

加人数逾4万名；提出的ADM诊治标准及新策略在全国各级医院广泛应用。

# 客观评价

该项目发表论文441篇，其中SCI收录123篇，总影响因子629.1；获得国际及国家发明专利5项。牵头制定了首部《中国1型糖尿病诊治指南》和《中华医学会糖尿病学分会关于LADA诊疗的共识》。论文他引4763次，其中SCI论文被包括Lancet（IF=39.2）、Nat Rev Endocrinol（IF=12.9）、CellMetab

（IF=16.7）、JClinInvest（IF=13.8）等高水平期刊论文他引3350次。成果收入了内科学、内分泌学、糖尿病学和胡亚美院士主编的儿科学等专著，及国家规划教材《内科学》、《内分泌内科学》、《临床免疫学》等。

1. **项目鉴定意见**

由湖南省卫生厅组织的《自身免疫糖尿病的诊断与治疗研究》成果鉴定专家一致认为：“构建了完善胰岛自身抗体检测和评价体系，成为我国首家自身免疫糖尿病分型诊断中心；首创了急性1型糖尿病ABC分型法，并根据胰岛自身抗体滴度将LADA患者精细分型，提出并证实了糖尿病连续疾病谱学说，为患者选择干预方案提供依据；成果在国际形成很大影响，达到国际先进水平”。

# 2．项目获奖情况

该项目获得2004年度和2011年度湖南省科技进步一等奖。

# 3．论文的代表性评价

（1 ）论文“Frequency, immunogenetics, and clinical characteristics oflatentautoimmune diabetes in China (LADA China study): a nationwide,multicenter,clinic-based cross- sectional study.” 发表在糖尿病权威杂志Diabetes；并配发美国贝勒医学院著名1 型糖尿病专家[Redondo](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Redondo%20MJ%5BAuthor%5D&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=23349539) MJ 同期述评“LADA: time for anewdefinition”。“Zhouetal.reportsontheprevalenceandcharacteristicsofLADAinChina. Findings from this study underscore the profound need for a new deﬁnitionofLADA.”。文章被Lancet杂志（IF=39.2）引用，评价为中国LADA研究的代表作。

（2）论文“IncreasedNeutrophilElastaseandProteinase3andAugmentedNETosis1AreCloselyAssociatedwithβ-cellAutoimmunityinPatientswithType1Diabetes.”发表在糖尿病权威杂志Diabetes上；并配发英国伦敦大学糖尿病中心的主任RichardDavid G. Leslie 教授同期述评“Autoimmune Diabetes: Caught in a NET”，“Thenew results from Wang et al. regarding NET formation are consistent with a roleforinnate effector cells，…None of which is to deny a major role foradaptiveimmunity—butinafielddominatedbyT-cellimmunologists，itmaybetimetolookthe otherway.”

（3）论文“Protective effects of 1-alpha –hydroxyvitamin D3 on residualbeta-cellfunction in patients with adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA).”被DiabetesMetabResRev2009年述评，“…AnewfieldofknowledgedealingwiththeinteractionofvitaminDandtwomostcommonformsofdiabetesisemerging.The

articleofLietal.isawelcomecontributiontothisemergingnewfield…”。

（4）论文“HightitreofGAD-Abisastrongpredictorofthedevelopmentofthyroidautoimmunity in patients with T1DM and LADA”被Nature Rev Endocrinol杂志

（IF=12.9）作为原创性研究亮点介绍，“ little is known about the risk forthyroidautoimmunityinChinesepatientswithLADA...Jinetal.,therefore,suggestscreeningfor thyroid antibodies and TSH in patients with T1DM or LADA with highGAD-Ab

titeratonsetandevery1–2years...safeandcost-effectivestrategy"。

（5）论文“Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin maintains β-cell functioninpatients with recent-onset latent autoimmune diabetes in adults: one yearprospectivestudy.JClinEndocrinolMetab,2014”在线发表后，即刻被美国糖尿病学会官方网站报道，并指出这项治疗“promiseinpatientswithLADA”。

（6）论文“LatentautoimmunediabetesinadultsinAsians:SimilaritiesanddifferencesbetweenEastandWest.JDiabetes,2013.”被列入国际糖尿病联盟（IDF）关于世界糖尿病概览的年度官方报告（IDFDiabetesAtlas2014）。

（7）发表论文连续被评为2012年度-2016年度“中国糖尿病十大最具影响力研究”。

# 4．应用评价

（1）国际著名的免疫试剂厂家瑞典Diamyd DiagnosticsAB公司，在其销售量最大的Anti-GAD65放免试剂盒说明书上引用了该项目组发表的论文。

（2）“自身免疫糖尿病的诊断与治疗研究”入选国家科技部“科技惠民计划先进科技成果”（第一章人口健康领域科技成果索引序号148）。

（3）建立的放射配体法在IASP2012中，4种胰岛抗体检测质量在全球35个权威实验室中排名均进入前四位，其中GADA、IAA和ZnT8A等3项排名第一。**5．其它学术评价**

（1）周智广教授应邀担任2013年国际糖尿病联盟（IDF）大会1型糖尿病专场主席；项目组成员应邀在重要国际会议专题报告40余次，其中分获IDF西太区大会“青年研究者奖”、国际糖尿病及并发症预防大会JAJH教授纪念奖、亚洲分子糖尿病大会优秀论文奖、国际糖尿病免疫学会-青少年糖尿病基金会（JDRF）旅行奖等（见附件）。

（2）研究团队于2011年入选教育部“长江学者与创新团队发展计划”；主要研究平台于2013年获准首批国家临床医学研究中心（见附件），以及国家第一个以糖尿病命名的教育部重点实验室。

（3）成果主要完成人在中华医学会糖尿病学分会中，1 人为前任主任委员，1人为副主任委员。周智广教授兼任《DiabetesResClinPract》、《DiabetesMetabResRev》等5本英文国际杂志编委，被聘为IDF青少年糖尿病组专家和国际糖尿病免疫学会学术委员，《中国糖尿病杂志》主编；翁建平教授兼任亚洲分子糖尿病研究会副主席，《Diabetes》编委，《中华糖尿病杂志》主编。

# 推广应用情况和社会效益

**1．推广应用情况**

该项目牵头制定的首部《中国1型糖尿病诊治指南》和“中华医学会糖尿病学分会关于LADA诊疗共识”等，诊治标准入选多部教材和专著，并已在全国各级医院临床应用；培养ADM专业研究生123名。建立的国际标准化放射配体法检测胰岛自身抗体，入选了国家科技部“科技惠民计划先进科技成果”；近10年来共使全国26个省市12万余例糖尿病患者得以分型诊断从而得到正确治疗。自1997年起，由中华医学会和该项目组举办的自身免疫糖尿病继续教育推广讲座超过200场次，覆盖了我国30个省市、自治区的61个城市（含北京、上海、广州、南京、重庆、乌鲁木齐、哈尔滨、武汉、海口、香港等），培训临床医师4万余名；自2006年~2017年，连续牵头举办了12届湘雅国际糖尿病免疫学论坛及2届国际LADA研讨会。在美国、欧洲、亚洲等主要国际糖尿病年会及国际糖尿病免疫学大会专题报告40余次。

# 2．社会效益

我国拥有全球最大的ADM人群，由于缺乏先进的诊断和鉴别技术，造成大量漏诊、误诊和误治，给患者带来痛苦的同时，也带来沉重的经济和社会负担。该项目建立了国际标准化胰岛自身抗体检测技术，揭示了中国ADM的患病现状、遗传背景与连续疾病谱特征，制定了符合国情的LADA 治疗的新方案，实现了我国ADM诊治的规范化。近10年来，共使全国26个省市12万余例糖尿病患者得以精准诊断，从而得到正确治疗。同时突破国内几十年无高品质GAD65蛋白瓶颈以及发现ADM系列新的生物标志物，为进一步提升基层诊断水平以及寻找新的干预靶点提供了新依据。

培养了大量的研究型与临床应用型专业人才，包括培养毕业了ADM专业方向研究生123名，和为全国30个省市、自治区的61个城市培训了专业医师4万余名。

该项目的研究同时推动了学科建设和发展，学科于2001年入选国家首批重点学科，2009 年立项建设国内第一个以糖尿病免疫学命名的教育部重点实验室，2013年成为全国首批国家代谢性疾病临床医学研究中心。

项目牵头人周智广教授应邀担任2013年国际糖尿病联盟（IDF）大会1型糖尿病专场主席、《DiabetesResClinPract》等5本英文国际杂志编委，并被聘为IDF 青少年糖尿病组专家和国际糖尿病免疫学会学术委员（唯一中国专家），牵头成立了中国1型糖尿病联盟等。新近以自身免疫糖尿病研究等为主要内容，获得了国家重点研发计划项目（3项，均为首席科学家）。

该项目的实施践行了国家中长期科技发展规划中“显著提高重大疾病诊断和防治能力”。项目的推广应用有力地支撑引领了我国ADM诊治技术进步，产生了重要的国际影响，使我国的ADM诊治达到国际先进水平。

# 主要知识产权证明目录

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 知识产权类别 | 专利名 | 国家地区 | 专利号 | 授权日期 | 证书编号 | 专利权人 | 发明人 | 有效状态 |
| 发明专利 | 在果蝇细胞中高表达人GAD65蛋白的基因序列和蛋白制备方法 | 中国 | ZL201610771314.0 | 2017年11 月 | 2727762 | 中南大学湘雅二医院 | 周智广，郑沛林，黄干，谢志国，易波 | 有效专利 |
| 其他 | Incidence of type1diabetes inChina,2010-13:population  basedstudy |  | BMJ,2017,359:j529  5 |  |  | 中山大学附属第三医院，中南大学湘雅二医院 | 翁建平，周智广等 | 其他有  效的知识产权 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 其他 | Frequency,immunogenetics,and clinicalcharacteristics oflatent autoimmunediabetes in China(LADA Chinastudy): anationwide,multicenter,  clinic-based  cross-sectionalstudy |  | Diabetes,2013,62(2):543-50. |  |  | 中南大学湘雅二医院 | 周智广，向宇飞，黄干，杨琳 | 其他有效的知识产权 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 其他 | LatentAutoimmuneDiabetes inAdultsWith Low-Titer  GAD Antibodies:  Similar DiseaseProgression WithType 2 Diabetes:ANationwide,MulticenterProspective Study(LADA ChinaStudy  3) |  | Diabetes  Care,2015,38(  1):16-21. |  |  | 中南大学湘雅二医院 | 周智广，李霞，向宇飞，黄干，杨琳 | 其他有效的知识产权 |
| 其他 | Increasedneutrophilelastase andproteinase 3andaugmentedNETosisare closely  associated withβ-cellautoimmunityin patients withtype  1diabetes. |  | Diabetes,2014,63(12):4239-4  8. |  |  | 中南大学湘雅二医院，香港大学 | 周智广，徐爱民，肖扬等 | 其他有效的知识产权 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 发明专利 | Methods and  Compositions forUse of NeutrophilElastase andProteinase 3 asDiagnosticBiomarkers | 美国 | US9625460B2 | 2017 年4月  18日 |  | 香港大学 | 徐爱民,汪玉东,钟铃,林小玲 | 有效专利 |
| 发明专利 | Use of lipocalin-2asa diagnosticmarkerand therapeutictarget | 美国 | US7645616B2 | 2010 年1月  12日 |  | 香港大学 | 徐爱民，汪玉，林小玲 | 有效专利 |
| 发明专利 | Lipocalin-2antibodies for  methods of  treatment | 美国 | US8481032B2 | 2011年10月  4日 |  | 香港大学 | 徐爱民，汪玉，林小玲 | 有效专利 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 其他 | Dipeptidylpeptidase  4 inhibitor  sitagliptinmaintainsβ-cell functioninpatients withrecent-onsetlatentautoimmune  diabetes inadults:one yearprospective  study |  | J Clin  EndocrinolMetab,2014,99(5):E876-80. |  |  | 中南大学湘雅二医院 | 周智广，杨琳，向宇飞，黄干，李霞等 | 其他有效的知识产权 |
| 其他 | 中国医学临床百家.暴发性1型糖尿  病周智广2017观点 |  | 北京:科学技术文献出版社 |  |  | 中南大学湘雅二医院 | 周智广 | 其他有效  的知识产权 |

**主要完成人情况**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 姓名 | 排名 | 技术职称 | 行政职务 | 工作单位 | 完成单位 | 对该项目技术的创造性贡献 |
| 周智广 | 1 | 教授 | 主任 | 中南大学湘雅二医院 | 中南大学湘雅二医院 | 是该成果的总负责人，是“中国1型糖尿病诊治指南”的牵头制定者和执笔人，是2006年和2014年自身免疫糖尿病全国流行病学调查的牵头人，首次提出了LADA早期诊断标准，发现雷公藤多甙、罗格列酮、维生素D3、西格列汀等四类药物可早期保护LADA患者胰岛功能，开创脐血干细胞免疫教育治疗青少年1型糖尿病，为科技创新1-4的主要贡献者。该项目负责、设计及实施，成果推广应用的主要执行者。 |
| 徐爱民 | 2 | 教授 | 主任 | 香港大学 | 香港大学 | 研究了中国自身免疫糖尿病人群的细胞因子表达谱，获得代表中国ADM人种特点的大规模循证医学证据，证实了NE和PR3可作为早期诊断及干预ADM的标志物及潜在靶点分子，为制定符合中国国情和人种特点的临床诊疗指南提供了循证依据。对科技创新1做出了贡献。 |
| 翁建平 | 3 | 教授 | 主任 | 中山大学附属第三医院 | 中山大学附属第三医院 | 是自身免疫糖尿病标准化诊断和治疗方案制定的主要负责人之一，对常见胰岛自身抗体阴性1型糖尿病的病因进行了研究。牵头全国1型糖尿病注册登记计划项目，阐明了中国1型糖尿病流行状况。见附件：《中国1型糖尿病诊治指南》和“中华医学会糖尿病学分会关于成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)诊疗的共识”。 |
| 黄干 | 4 | 副主任技师 | 副主任 | 中南大学湘雅二医院 | 中南大学湘雅二医院 | 作为主要技术骨干，在国内率先建立了7种胰岛自身抗体的国际标准化检测技术并在临床推广应用。研究了IAA、ZnT8A、CCL3自身抗体对中国自身免疫糖尿病诊断价值，以及抗体联合筛查策略。对科技创新1和2做出了贡献。 |
| 李霞 | 5 | 教授 | 副主任 | 中南大学湘雅二医院 | 中南大学湘雅二医院 | 发现了利用GADA滴度可将LADA患者划分为两个亚型，并确定了高低滴度划分的截断值；研究了罗格列酮、维生素D等对LADA患者胰岛功能的保护作用及其机制，开启了脐血干细胞免疫教育治疗1型糖尿病的新方法。对科技创新1和3做出了贡献。 |
| 向宇飞 | 6 | 主治医师 |  | 中南大学湘雅二医院 | 中南大学湘雅二医院 | 负责全国多中心LADA China研究以及基于全国自然人群的自身免疫糖尿病流行病学研究，调查揭示了中国自身免疫糖尿病的患病现状、遗传背景；对自身免疫糖尿病细胞因子表达进行了研究。对科技创新2做出了贡献。 |
| 杨琳 | 7 | 副教授 |  | 中南大学湘雅二医院 | 中南大学湘雅二医院 | 发现羧基肽酶H抗体（CPH-Ab）可识别一类病情进展更缓慢的LADA患者，研究了LADA患者胰岛功能衰竭规律，以及DDP-4抑制剂治疗LADA。对科技创新1和3做出了贡献。 |
| 肖扬 | 8 | 主治医师 |  | 中南大学湘雅二医院 | 中南大学湘雅二医院 | 发现了成纤维细胞生长因子21（FGF21）、中性粒细胞弹性蛋白酶 (NE) 和蛋白水解酶 3 (PR3) 等可以作为反映自身免疫糖尿病病情进展的新型生物标志物。对科技创新4做出了贡献。 |
| 罗说明 | 9 | 主治医师 |  | 中南大学湘雅二医院 | 中南大学湘雅二医院 | 对ZnT8A在自身免疫糖尿病中的诊断价值，ZnT8A与HLA-DR-DQ及lFlH1基因多态性的关联，暴发型T1DM等研究方面做出了贡献。对科技创新1和2做出了贡献。 |
| 王臻 | 10 | 主治医师 |  | 中南大学湘雅二医院 | 中南大学湘雅二医院 | 在暴发型T1DM患者外周血调节性T细胞等方面研究做出了贡献。对科技创新2做出了贡献。 |

**主要完成单位及创新推广贡献**

中南大学湘雅二医院是第一完成单位，在建立国际标准化胰岛自身抗体检测技术，提出自身免疫糖尿病诊断标准的新方案，揭示中国自身免疫糖尿病的患病现状、遗传背景与连续疾病谱特征，提出符合国情的成人隐匿性自身免疫糖尿病治疗的新方案做出了原创性主要贡献。同时，中南大学湘雅二医院也是本成果推广应用的牵头单位和主要执行者。本成果在研究和推广应用中，中南大学湘雅二医院为提供了人力、物力及财力支持。得到了各项经费支持达600余万元，并为项目实施安排科研用房和配备必要的仪器设备。

香港大学是第二完成单位，香港大学研究了中国ADM人群的细胞因子表达谱（含NE、PR3、FGF21、LCN2、Adiponectin、RBP-4以及IL-6等），获得代表中国ADM人种特点的大规模循证医学证据，发现了自身免疫糖尿病的新型生物标志物，为制定符合中国国情和人种特点的临床诊疗指南提供了循证依据。

中山大学附属第三医院是第三完成单位，是制订和推广《中国1型糖尿病诊治指南》和“中华医学会糖尿病学分会关于成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)诊疗的共识”的主要完成单位，牵头全国1型糖尿病注册登记计划项目，阐明了中国1型糖尿病流行状况。

**完成人合作关系说明**

该项目第一完成人中南大学湘雅二医院周智广与第二完成人香港大学徐爱民自2005年1月即开展合作，共同申请并先后获得两项国家自然科学基金中港合作项目（脂肪酸结合蛋白作为诊断与治疗糖尿病血管并发症靶分子的价值及机制研究，项目号30831160518，2008年；脂肪酸结合蛋白-4诱发自身免疫糖尿病的作用机制与临床意义，项目号81461168031，2014年）。项目第8完成人肖扬（周智广的学生）于2010年9月至2011年5月赴香港大学在徐爱民指导下从事AFABP、 FGF21 、lipocalin2以及 RBP4研究工作，将临床与基础研究紧密结合。周智广、徐爱民和肖扬等共同在国际临床内分泌权威以及糖尿病期刊*J ClinEndocrinolMetab、Diabetes*发表论文。

第一完成人周智广与第三完成人翁建平自2004年1月即开展合作，他们分别担人中华医学会糖尿病学分会副主任委员和主任委员，共同牵头了中国1型糖尿病注册登记计划项目，首次对中国1型糖尿病患病状况等进行了调查，合作研究结果以共同第一作者在国际顶级期刊*BMJ*上发表，并共同制定和推广了中国首部《中国1型糖尿病诊治指南》。

第四完成人黄干、第五完成人李霞、第六完成人向宇飞、第七完成人杨琳既是周智广的学生，又是项目组骨干，分别于2001年、2003年、2005年以及2002年加入项目组。他们共同承担国家科技支撑计划项目“糖尿病免疫诊断和干预的关键试剂和技术研究（2012BAI02B04）“和国家卫生行业专项基金“中国成人隐匿性自身免疫糖尿病发病率调查及胰岛自身抗体标准化研究（201002002）”、以及欧洲糖尿病研究基金（EFSD）“Prevalence and genetic characteristics of LADA patients in Chinese（EFSD/CDS/BMS-2006）”和“Protective effects of sitagliptin on beta cell function in LADA（EFSD/CDS/Lilly-2011）”等项目。黄干主要负责国际标准化胰岛自身抗体检测方法的建立及应用，以及GAD蛋白的高效表达研究，共同获得发明专利以及共同发表论文20篇；李霞主要负责LADA异质性、口服药物罗格列酮、维生素D3干预LADA，以及脐血干细胞免疫教育治疗1型糖尿病研究，共同研究成果在*Diabetes Care*等期刊上发表。向宇飞主要负责自身免疫糖尿病流行病学调查，是LADA China全国多中心项目的具体协调人，共同在*Diabetes*以及*Diabetes Care*上发表论文。杨琳主要负责LADA胰岛功能、口服药物西格列汀干预等研究，相关成果发表在*J ClinEndocrinolMetab*期刊上。

第九完成人罗说明和第十完成人王臻均为周智广的学生，分别与2007年和2009年加入项目组，在周智广、李霞、向宇飞、杨琳等指导下，分别从事自身免疫糖尿病的经典遗传学和表观遗传学研究，大家合作论文发表在*J ClinEndocrinolMetab、J Autoimmun*等期刊上。

此外，第三完成人翁建平与第五完成人李霞共同承担国家卫计委公益性行业科研专项“1 型糖尿病疾病控制与妊娠结局关系研究”，第四完成人黄干和第七完成人杨琳参与李霞国家自然科学基金课题“PPARγ激动剂对自身免疫糖尿病胰岛β细胞的保护机制研究（30600298）”研究等等。