

1.推荐奖种：医学科学技术奖（非基础医学类）

2.项目名称：代谢性疾病的早期预警及转化策略

3.推荐单位：江苏省医学会

4.推荐意见：

糖脂代谢稳态平衡是机体应对内外时空环境变化的重要保障，其失衡会促进糖尿病、肥胖、非酒精性脂肪肝等一系列慢性疾病的发生发展，给社会造成沉重的医疗和经济负担。

该项目由基础研究专家、临床医学专家与药剂学专家多学科深度融合，运用基因组学、蛋白组学等方法，从单器官到组织间应答协调等多层次对糖脂代谢稳态失衡发病机制进行探讨，多角度对代谢水平进行评估，并构建纳米靶向药物递送体系，发展代谢健康新策略。研究成果在 PNAS、Hepatology、Nature Communications、Science Advances 等国际一流学术期刊上发表，代表性学术论文被 Nature Reviews、Diabetes Care 等国际一流期刊正面评价，并在欧洲糖尿病年会、美国消化病年会等国内外重要学术年会大会发言。获国际发明专利授权 2 项，国家发明专利授权 26 项，为糖脂代谢稳态失衡的早期识别、转归判断及指导个体化防治提供理论基础与技术保障，研究成果已经在四川大学华西医院、江苏省人民医院等十余家三甲医院和科研院所进行技术推广和临床应用，同时获得医药产业关注和投资，产生重大的社会经济效益。

该项目完成人坚决向党中央看齐，能牢固树立“四个意识”、师德高尚、学术端正，获东南大学智能奖教金、三育人先进称号等推荐。我单位认真审核项目填报各项内容，确保材料真实有效，经公示无异议，推荐其申报 2023 年中华医学科技奖。

5.项目简介：

糖脂代谢稳态平衡是机体应对内外时空环境变化的重要保障，其失衡导致糖尿病、肥胖、脂肪肝等代谢性疾病严重威胁人类的健康。东南大学附属中大医院、中国药科大学、四川大学华西医院以及南京医科大学对糖脂代谢时空网络调控展开密切合作，项目组从分子水平到网络互作、从单器官到组织间应答协调等方面，深入解析代谢性疾病发生发展的途径，在糖脂代谢前沿的基础研

究、临床研究和应用转化等方面取得了一系列创新成果：

1、多层次阐明糖脂代谢稳态失衡的分子机制：该项目阐述了一系列基于 β 细胞外泌体的器官间通讯新机制，发现并鉴定代谢调控物质 miR-26a、miR-802 及 lncRNA β Faar 等非编码 RNA 以两种不同的方式调节胰岛素水平和胰岛素作用：既可调节 β 细胞胰岛素的转录和分泌，维持葡萄糖稳态；还能作为组织器官间通信的介导者，通过循环外泌体以远距分泌的方式调控肝脏关键信号通路，增强远端组织的胰岛素敏感性和代谢稳态。由于代谢研究的系统性、整体性、动态性等特点，该协同作用网络及远端组织代谢调控，将揭示基因表达调控的基本规律，解析调节糖脂代谢稳态的组织器官间信息对话与互作机制，为代谢性疾病的防治提供新靶点和新思路。

2、多角度鉴定代谢性疾病的临床早期预警标记：循环中的代谢调控物质作为细胞间的通讯方式，借助外泌体携带信息，在不同细胞、组织与器官之间传递。该项目在外泌体筛选 miR-26a、miR-802 及 lncRNA β Faar 等非编码 RNA，发现其与体重指数、空腹血糖、胰岛素抵抗指数等代谢指标密切相关，确定可作为糖尿病和肥胖早期阶段基因检测标记，并开发了具有我国自主知识产权的高敏检测试剂盒。进一步借助标准混合膳食测试评估肠胰激素水平，揭示肝脏-肠道-胰腺等器官间的代谢互作模式和信息交流机制，鉴定 GLP-1、Ghrelin、PP 等重要的肠胰激素及代谢节点分子，阐明代谢时空变化在环境适应及生命健康的作用，为代谢性疾病的规范化防治提供了早期预警指征和干预时间窗。

3、多途径发展代谢健康的关键技术与诊疗策略：该项目依靠医药、医工交叉融合，充分整合了多学科前沿先进方法，发展代谢健康新策略。借助已经鉴定的非编码 RNA 等创新性强、功能和结构新颖的靶点分子开展药物研发工作；建立纳米靶向药物递送技术，开发胶原消融型的“nanodrill”智能纳米递送系统，有效地解决病理微环境阻碍药物起效的“卡脖子”难题，为重塑糖脂代谢的稳态平衡提供安全高效的载体平台；构建基于器官芯片的肝-胰类器官系统，揭示调节糖脂代谢的器官间信息对话，拓展临床代谢性疾病诊疗策略，推动生物医药创新能力，提升科技惠民的水平。

该项目研究成果在 PNAS、Hepatology、Nature Communications 等有重要影响力学术期刊上发表，被 Nature Reviews 等国际一流期刊正面评价，获国际/

国家发明专利授权 2 项/26 项，培养博士生 32 名，成果已经在四川大学华西医院、江苏省人民医院等十余家三甲医院和科研院所进行技术推广和临床应用，并获得医药产业关注和投资，具有重要的社会效益。

6.知识产权证明目录：

1. 李玲，林昊，王昆，魏琼，祝祥云，一种 3c 型糖尿病（T3cDM）大鼠模型的制备方法，中国专利，授权专利号：ZL 201811107017.1

2. 姜虎林，王凤珍，邢磊，胍类降糖药-多糖共轭物及其制备方法和用途，中国专利，授权专利号：ZL 20141 259274.2

3. 姜虎林，邢磊，范倩倩，一种抗纤维化药物纳米制剂及其制备方法，中国专利，授权专利号：ZL 201810175142.X

4. 姜虎林，乔建斌，邢磊，共递送纳米载体及其制备方法，中国专利，授权专利号：ZL 201510436587.6

5. 姜虎林，张兵锋，邢磊，共递送药物和基因的纳米载体及其制备方法和用途，中国专利，授权专利号：ZL 201510103972.8

6. 姜虎林，何玉静，邢磊，功能化白蛋白及其纳米制剂的制备方法，中国专利，授权专利号：ZL 201510652216.0

7. 姜虎林，崔朋飞，邢磊，pH 响应性一体双能纳米载体及其制备方法和用途，中国专利，授权专利号：ZL 201510432310.5

8. 姜虎林，常鑫，邢磊，林伊君，李玲，一种用于肺纤维化的纳米制剂及其制备方法，中国专利，授权专利号：ZL 201910688203.7

9. 金亮；张方方；王丹维；刘廷生；刘禹宏；李冰冰，一种 2 型糖尿病的诊断引物及试剂盒、以及非编码 RNA 分子标志物的应用，中国专利，授权专利号：ZL 201910259705.8

10.金亮；张方方；刘禹宏；刘廷生；唐琪，胰岛长链非编码 RNA 1810019D21Rik 及其应用，中国专利，授权专利号：ZL 201810305264.6

7.代表性论文目录：

1. Zhang F, Ma D, Zhao W, Wang D, Liu T, Liu Y, Yang Y, Liu Y, Mu J, Li B, Zhang Y, Pan Y, Guo C, Du H, Li L, Fu X, Cao Z, Jin L*. Obesity-induced

overexpression of miR-802 impairs insulin transcription and secretion. *Nat Commun.* 2020 Apr 14;11(1):1822.

2. Zhang FF, Liu YH, Wang DW, Liu TS, Yang Y, Guo JM, Pan Y, Zhang YF, Du H, Li L, Jin L*. Obesity-induced reduced expression of the lncRNA ROIT impairs insulin transcription by downregulation of Nkx6.1 methylation. *Diabetologia.* 2020 Apr;63(4):811-824.

3. Yang J, Li L, Raptis D, Li X, Li F, Chen B, He J, Graf R, Sun Z. Pancreatic stone protein/regenerating protein (PSP/reg): a novel secreted protein up-regulated in type 2 diabetes mellitus. *Endocrine.* 2015; 48: 856-862.

4. Wu C, Qiu S, Zhu X, Li L*. Vitamin D supplementation and glycemic control in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2017; 73: 67-76.

5. Xu HX*, Du X*, Xu J*, Zhang Y, Tian Y, Liu G, Wang XX, Ma ML, Du WY, Liu Y, Dai LZ, Huang WD, Tong NW, Wei YQ, Fu XH. (2020) Pancreatic β -cell microRNA-26a alleviates type 2 diabetes by improving peripheral insulin sensitivity and preserving β -cell function. *PLoS Biol*, 18(2): e3000603.

6. Xu H, Tian Y, Tang D, Zou S, Liu G, Song J, Zhang G, Du X, Huang W, He B, Lin W, Jin L, Huang W, Yang J#, Fu XH#. (2020) An Endoplasmic Reticulum Stress-MicroRNA-26a Feedback Circuit in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*, 73(4): 1327-1345

7. Wang, FZ; Xie, ZS; Xing, L; Zhang, BF; Zhang, JL; Cui, PF; Qiao, JB; Shi, K ; Cho, CS ; Cho, MH ; Xu, XJ*; Li, P*; Jiang, HL*. Biocompatible polymeric nanocomplexes as an intracellular stimuli-sensitive prodrug for type-2 diabetes combination therapy. *Biomaterials*, 2015.

8. Qiao JB, Fan QQ, Zhang CL#, Lee J, Byun J, Xing L, Gao XD, Oh YK*, Jiang HL*. Hyperbranched lipid-based lipid nanoparticles for bidirectional regulation of collagen accumulation in liver fibrosis. *J Control Release.* 2020;321:629-640.

9. Fan QQ, Zhang CL, Qiao JB, Cui PF, Xing L, Oh YK*, Jiang HL*. Extracellular matrix-penetrating nanodril micelles for liver fibrosis therapy.

Biomaterials. 2020;230:119616.

10. Ma X#, Zhao Z#, Wang H, Liu Y, Xu Y, Zhang J, Chen B*, Li L*, Zhao Y*. P-glycoprotein antibody decorated porous hydrogel particles for capture and release of drug-resistant tumor cells. Adv Healthc Mater. 2019;8: e1900136.

8.完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、对本项目的贡献

姓名	排名	职称	行政职务	工作单位	对本项目的贡献
李玲	1	教授	内分泌科主任、 院长助理	东南大学 附属中大 医院	对该项目创新点 1-3 均有重要贡献，是代表性论文 1、2、3、4、10 的作者。获得国家发明专利授权，作为主要完成人，投入项目工作量占本人工作量的 80%，负责整体设计、文书修改、研究进展管理及研究人员培训等内容，担任中华医学会心身医学分会青委会副主委、江苏省医学会糖尿病学分会副主委、东南大学糖脂代谢研究中心主任，主持与该项目相关的国家重点研发计划子课题及国家自然科学基金 6 项，2017 年以第一完成人获得江苏医学科技奖、2020 年荣获江苏省“青年科技奖”、2022 年以第一完成人获得国家高等学校科学研究优秀成果奖二等奖、2022 年以第一完成人获得江苏省医学新技术引进奖一等奖。
姜虎林	2	教授	无	中国药科大学	作为该项目主要完成人，对创新点 3 有重要贡献，是代表性论文 7、8、9 的作者，投入项目工作量占本人工作量的 80%，负责构建肝纳米靶向药物递送关键技术体系的研发，并获得 7 项国家发明专利，主持与该项目相关的重点国际(地区)合作与交

					流项目、江苏省杰青以及国家自然科学基金面上项目 10 项。担任亚洲药剂学等杂志的编委，作为通讯作者在 Biomaterials、Science Advances、Advanced Materials 等期刊发表与该项目密切相关的论著。
傅湘辉	3	教授	无	四川大学 华西医院	对该项目创新点 1、2 有重要贡献，是代表性论文 5、6 的作者，投入项目工作量占本人工作量的 70%，负责 miR-26a 调节胰腺和肝脏糖脂代谢稳态失衡分子机制的研究，并参与成果的推广，主持与该项目相关的国家自然科学基金重大研究计划、国家科技部重大新药创制专项子课题等 6 项，荣获四川省学术与技术带头人称号。作为通讯作者在 PNAS、J Clin Invest、Hepatology 等期刊发表与该项目相关的论著。
韩晓	4	教授	无	南京医科大学	对该项目创新点 1、2 有重要贡献，投入项目工作量占本人工作量的 70%，负责非编码 NRA 在代谢性疾病中的作用相关课题的设计与指导。南京医科大学生物学一级学科带头人（博士点，省重点学科），江苏省人类功能基因组学重点实验室主任，科技部“发育编程与代谢”领域总体专家组成员。近年来主持多项国家自然科学基金重点项目及科技部重大专项等。以通讯作者在包括 PNAS, Cell Report, Diabetes, Diabetologia 等专业期刊发表与该项目相关的论著。
金亮	5	教授	无	中国药科大学	对该项目创新点 1 有重要贡献，是代表性论文 1、2

					的通讯作者，投入项目工作量占本人工作量的 60%，负责 lncRNA ROIT 调节胰岛β 细胞功能课题设计及成果推广等工作。国家高技术发展计划“863 计划”干细胞表面标志筛选与应用首席科学家，国家科技部“干细胞与转化医学”重点研究计划特邀指南编制专家及过程考核专家，国家科学进步奖、国家重点实验室评审验收专家，主持国家自然科学基金 4 项，江苏省杰青，江苏省青蓝工程科技创新团队带头人。作为通讯作者在 Nature Communications、Diabetes、Diabetologia 等期刊发表与该项目相关的论著。
刘得辰	6	助理研究员	无	东南大学附属中大医院	作为该项目重要参与者，对创新点 1、2 有贡献，投入项目工作量占本人工作量的 70%，负责数据收集和统计分析等，评估胰腺和肝脏功能，优化糖尿病临床诊断模型，同时积极推广研究成果，主持国家自然科学基金 1 项，获江苏省医学引进新技术奖二等奖。
殷汉	7	副主任医师	无	东南大学附属中大医院	参与该项目创新点 2 相关工作，投入项目工作量占本人工作量的 65%，负责收集研究维生素 D 或维生素 D 类似物对 2 型糖尿病患者 HbA1c 或 FBG 水平影响的文章，进行阅读归纳，荟萃分析。
李国庆	8	无	无	东南大学附属中大医院	参与该项目创新点 1 相关工作，投入项目工作量占本人工作量的 60%，负责收集肥胖与糖尿病患者的临床资料及样本的处理，并进行相应分子标志物检测，鉴定 lncRNA ROIT，为糖尿病的

					预防、诊断和治疗提供新的契机和思路。
吕颖奇	9	无	无	东南大学附属中大医院	参与该项目创新点 2 相关工作，投入项目工作量占本人工作量的 60%，负责收集代谢紊乱、糖尿病患者的临床资料及样本的处理，并进行相应分子标志物检测，鉴定血清 PSP/reg 水平，对数据进行统计分析，为糖尿病的预防、诊断和治疗提供新思路。
孙卫霞	10	无	无	东南大学附属中大医院	参与该项目创新点 1 相关工作，投入项目工作量占本人工作量的 60%，负责收集肥胖与糖尿病患者的临床资料及样本的处理，并进行相应分子标志物检测，鉴定 miR-802，为糖尿病的一级预防和诊治提供契机。

9.完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献

单位名称	排名	对本项目的贡献
东南大学附属中大医院	1	该项目团队主要人员来源于东南大学附属中大医院，科技成果构成了本次申请的主要部分（创新点 1、2 和 3）。本单位为李玲教授团队临床工作及科学研究提供相关政策及平台支持。东南大学附属中大医院为国家“双一流”建设高校东南大学的附属医院，为该团队申请项目、完成科学研究提供了一系列的保证措施，出台一系列促进科研稳定健康发展的政策文件，给予了研究计划实施所需要的人力、物力和工作时间等充分支持，严格遵守资助项目管理、财务管理各项规定，确保研究项目顺利进行，督促项目负责人和本单位项目管理部门按在研项目管理规定及时报送研究进展报告、结题报告、科技成果登记等，保证了本院研究人员良好的科研环境。东南大学附属中大医院积极组织本单位人员参加国内外学术交流，有力地促进了项目成果的推广应用。
中国药科大学	2	该项目团队主要人员来源于中国药科大

		学,研究成果构成本次申请项目第 1、3 项科技创新的主要部分。中国药科大学为该团队申请科研项目、完成研究提供了坚实保证,督促项目负责人和管理部门按管理规定及时报送研究进展及结题报告、科技成果登记等。给予了充分的人力、物力、财力支持,并严格遵守资助项目及财务管理规定,确保项目顺利进行。
四川大学华西医院	3	该项目团队主要人员来源于四川大学华西医院,研究成果构成了本次申请项目第 1、2 项科技创新的主要部分。四川大学华西医院严格遵守资助项目及财务管理规定,确保项目顺利进行,督促项目负责人和管理部门按管理规定及时报送研究进展及结题报告等。为该团队申请科研项目、完成研究提供了坚实保证,给予了充分的人力、物力、财力支持。医院各平台均对研究人员开放,为各项目的顺利进行提供保障。
南京医科大学	4	该项目团队主要人员来源于南京医科大学,研究成果构成了本次申请项目第 1 项科技创新的主要部分。南京医科大学为该项目的实施提供包括实验场所、实验设备、研究人员、配套经费等多方面的支持和保证,并帮助协调院内外多学科合作。积极组织本单位人员参加国际及国内的学术交流,有力的促进了项目成果的推广应用。