

拟推荐 2023 年中华医学科技奖候选项目/候选人 公示内容

推荐奖种	医学科学技术奖（非基础医学类）
项目名称	肾小管间质炎症纤维化新机制发现及其转化研究
推荐单位/科学家	江苏省医学会
推荐意见	<p>本项目在 14 项国家级重点重大等项目资助下，系统攻关，阐明了慢性肾脏病（CKD）肾小管间质炎症纤维化发生新机制，揭示了细胞外囊泡介导的细胞间对话在小管间质炎症形成的重要作用；成功建立了基于细胞外囊泡的肾脏病靶向抗炎治疗新策略，为肾脏病精准靶向治疗提供了新颖的理论和路线；发现了 CKD 尿液 RNA 转录新型生物标志物在肾脏病无创、动态诊断中的重要价值。该项目取得了系列原创性发现，为理解 CKD 进展的核心机制及创新诊疗策略提供了重要的理论依据。研究成果在本领域国际顶级刊物发表系列高水平论文，所建立的技术获国家发明专利授权 6 项，执笔撰写专家共识 2 项，参与制定团体标准 1 项，并获得药企投资开展联合创新转化研究，产生了重要的社会效益。</p> <p>我单位认真审阅了该项目推荐书及其附件材料，确认真实有效，相关栏目符合填写要求。根据对推荐项目的主要科学发现、科学价值、科学界公认程度及对完成人等情况的了解，参照江苏医学科技奖申报和推荐基本条件，我单位推荐申报中华医学科技奖。</p>
项目简介	<p>肾小管间质炎症和纤维化（RTIF）是终末期肾病（ESRD）形成的关键原因，阐明其发生机制对于创新肾病诊疗策略具有重要的意义。课题组在国家重点研发计划、国自然重点等 11 项国家级课题持续资助下，历时十年，聚焦 RTIF 发生关键机制和诊疗新技术，开展系列创新研究，取得重要成果。</p> <p>1. 发现小管间质炎症及纤维化形成的重要新机制。我们基于系列基础与临床研究，发现细胞外囊泡（EV）介导的信号传递是参与肾脏损伤的新机制（J Am Soc Nephrol 2018, 论文 1-1）。肾小管细胞（TEC）在不同损伤因素（如蛋白尿、缺氧、毒素等）作用下，分泌 EVs 携带特异性 miRNA, mRNA, 被巨噬细胞摄取并促进其表型转化和活化，促进炎症信号传递和小管间质炎症及纤维化进展（J Am Soc Nephrol 2018, 论文 1-2; Cell Death Differ 2020, 论文 1-3; Kidney Int 2019, 论文 1-4）。进一步机制研究发现，巨噬细胞 Mincle 是早期炎症启动的关键模式识别受体（Kidney Int 2017, 论文 1-5）。基于上述系列研究，我们在国际上率先提出 TEC 损伤是驱动 RTIF 形成的关键这一新理论（Kidney Int 2018），受到同行广泛关注（被引 365 次），3 篇论文入选 ESI 高被引论文。</p> <p>2. 创新开发了基于 EVs 的肾脏靶向抗炎治疗策略。基于理论创新，首次构建基于巨噬细胞 EVs 的细胞因子 IL-10 递送系统可显著抑制 RTIF，其机制为促进肾小管上皮细胞线粒体自噬维持稳态，并诱导巨噬细胞向 M2 表型转化（Sci Adv 2020, 论文 1-6, 专利 2-1）。创建 EVs 小分子药物-地塞米松递送系统，为降低肾脏病治疗中大剂量糖皮质激素应用所导致的全身副作用提供了全新的途径（Theranostics 2019, 论文 1-7, 专利 2-2）。为了提高递药 EV 肾脏靶向性，发明以 Kim-1 靶向肽修饰的工程化 EVs 递送 siRNA 策略，实现肾小管特异性靶向干预（JASN, 2021, 专利 2-3）；建立了干细胞三维培养和 EV 生产体系（Stem Cell Res Ther 2020, 论文 1-8），EV 载药技术获深圳科兴制药首批投资 1000 万，为产业转化打下了坚实基础。</p> <p>3. 建立了慢性肾脏病尿液无创诊断新方法。建立了尿液 RNA 标志物快速检测方法（专利 2-4, 2-5）以及尿液 EVs RNA 标志物研究策略（Int J Biol Sci 2013, 论文 1-9）。通过</p>

系列临床研究发现尿液 EVs 内 RNA 标志物与慢性肾脏病 (CKD) 肾功能、纤维化病理改变及预后密切相关, 成为实现 CKD 液体活检的新途径 (Am J Physiol Renal Physiol 2013, 论文 1-10)。

本项目累计发表 SCI 论文 126 篇, 总 IF 743, 被引 3496 次 (代表作 10 篇, IF129.5, 被引 1029 次), 获授权专利 6 项, 主编英文专著 1 部, 执笔撰写专家共识 2 项, 参与制定团体标准 1 项, 在国内外学术报告 20 余次 (国际会议获奖 10 余次), 成果在多家著名医院开展推广应用。

代表性论文目录

序号	论文名称	刊名	年,卷(期)及页码	影响因子	全部作者(国内作者须填写中文姓名)	通讯作者(含共同,国内作者须填写中文姓名)	检索数据库	他引总次数	通讯作者单位是否含国外单位
1	Platelet Microparticles Mediate Glomerular Endothelial Injury in Early Diabetic Nephropathy	Journal of the American Society of Nephrology	2018, 29(11): 2671-2695	14.978	张洋, 马坤岭, 弓玉祥, 王桂花, 胡泽波, 刘亮, 鲁荐, 陈佩佩, 芦琛琛, 阮雄中, 刘必成	马坤岭	SCIE	45	否
2	Exosomal CCL2 from tubular epithelial cells is critical for albumin induced tubulointerstitial inflammation	Journal of the American Society of Nephrology	2018Mar; 29(3):919-935	14.981	吕林莉, 封晔, 闻毅, 吴伟君, 倪海峰, 李作林, 周乐汀, 王彬, 张建栋, Steven D. Crowley, 刘必成	刘必成	SCIE	105	否
3	HIF-1a inducing exosomal microRNA-23a expression mediates the cross-talk between tubular epithelial cells and macrophages in tubulointerstitial inflammation	Kidney International	2019, 95(2):388-404	18.998	李作林, 吕林莉, 汤涛涛, 王彬, 封晔, 周乐汀, 曹婧媛, 汤日宁, 吴敏, 刘宏, Steven D. Crowley, 刘必成	吕林莉, 刘必成	SCIE	84	否
4	Exosomal miRNA-19b-3p of tubular epithelial cells promotes M1 macrophage	Cell Death & Differentiation	2020, 27(1):210-226	12.073	吕林莉, 封晔, 吴敏, 王彬, 李作林, 仲鑫, 吴伟君, 陈军, 倪海峰, 汤涛涛, 汤日宁, 蓝辉耀, 刘必成	吕林莉, 刘必成	SCIE	137	否

	activation in kidney injury				成				
5	The pattern recognition receptor, Mincle, is essential for maintaining the M1 macrophage phenotype in acute renal inflammation	Kidney International	2017Mar; 91(3):587-602	18.998	吕林莉, 邓铭权, 李春杰, 尤永珂, 李金虹, 黄晓茹, 倪琚, 冯敏, 刘必成, 蓝辉耀	蓝辉耀, 刘必成	SCIE	56	否
6	Extracellular vesicle-encapsulated IL-10 as novel nanotherapeutics against ischemic AKI	Science Advances	2020,6:eaa0748	14.98	汤涛涛, 王彬, 吴敏, 李作林, 封晔, 曹婧媛, 印荻, 刘宏, 汤日宁, Steven D. Crowley, 李作林, 刘必成	吕林莉, 刘必成	SCIE	73	否
7	Employing Macrophage-Derived Microvesicle for Kidney-Targeted Delivery of Dexamethasone: An Efficient Therapeutic Strategy against Renal Inflammation and Fibrosis.	Theranostics	2019,9;9(16):4740-4755	11.6	汤涛涛, 李作林, 王彬, 曹婧媛, 封晔, 李作林, 吴敏, 王凤梅, 闻毅, 周乐汀, 倪海峰, 陈平圣, 顾宁, Steven D. Crowley, 刘必成	吕林莉, 刘必成	SCIE	61	否
8	Three-dimensional culture of MSCs produces exosomes with improved yield and enhanced therapeutic efficacy for cisplatin-induced acute kidney injury	Stem Cell Research & Therapy	2020, 11(1):206	8.079	曹婧媛, 王彬, 汤涛涛, 吕林莉, 丁照莹, 李作林, 胡若愚, 魏青, 沈安然, 付玉琪, 刘必成	刘必成	SCIE	78	否

9	Isolation and Quantification of MicroRNAs from Urinary Exosomes/Microvesicles for Biomarker Discovery	International Journal of Biological Sciences	2013;9(10):1021-1031	10.75	吕林莉, 曹玉涵, 刘丹, 徐敏, 刘宏, 汤日宁, 马坤岭, 刘必成	吕林莉, 刘必成	SCIE	116	否
10	microRNA-29c in urinary exosome/microvesicle as biomarker of renal fibrosis	American Journal of Physiology-Renal Physiology	2013,305(8):F1220-1227	4.097	吕林莉, 曹玉涵, 倪海峰, 徐敏, 刘丹, 刘宏, 陈平圣, 刘必成	刘必成	SCIE	146	否

知识产权证明目录

序号	类别	国别	授权号	授权时间	知识产权具体名称	全部发明人
1	中国发明专利	中国	ZL202010134391.1	2023-02-25	一种细胞外囊泡-白介素-10 纳米靶向药物及其制备方法和应用	刘必成, 汤涛涛
2	中国发明专利	中国	ZL201810409507.0	2020-08-11	一种负载地塞米松的巨噬细胞源微囊泡及其制备方法和应用	刘必成, 汤涛涛, 吕林莉
3	中国发明专利	中国	ZL202011592251.5	2022-05-17	一种肾损伤分子-1 (KIM-1) 靶向多肽及其应用	刘必成, 汤涛涛, 王彬
4	中国发明专利	中国	ZL201710784821.2	2020-01-21	基于 Taqman 探针的慢性肾脏病相关基因检测荧光定量 PCR 一步法试剂盒及其应用	刘必成, 周乐汀, 雷向东
5	中国发明专利	中国	ZL201810580404.0	2021-08-24	基于 Taqman 探针的肾小管上皮细胞特异性基因检测荧光定量 PCR 一步法试剂盒	刘必成, 周乐汀, 雷向东
6	中国发明专利	中国	ZL201910699499.2	2019-07-31	ACSS2 抑制剂在制备预防和/或治疗糖尿病肾病药物中的应用	马坤岭, 鲁荐

完成人情况表

姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
刘必成	1	东南大学	东南大学	教授,主任医师	东南大学医学院院长
对本项目的贡献	主要贡献为“四、重要技术发明或科技创新”所列第 1、2、3 项：阐明了小管间质炎症和纤维化形成的新机制，开发了基于 EV 的肾脏病靶向抗炎治疗新策略及慢性肾脏病尿液无创诊断新方法。为代表性论文 1-2~1-10 的通讯作者（含共同），知识产权 2-1~2-5 的发明人。				

姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
吕林莉	2	东南大学	东南大学	教授,教授	内科学系副主任
对本项目的贡献	主要贡献为“四、重要技术发明或科技创新”所列第1、2、3项：阐明了小管间质炎症和纤维化形成的新机制，开发了基于EV的肾脏病靶向抗炎治疗新策略及慢性肾脏病尿液无创诊断新方法。为代表性论文1-2~1-7、1-9、1-10的第一作者/通讯作者（含共同），知识产权2-2的发明人。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
汤涛涛	3	东南大学	东南大学	副研究员,副研究员	无
对本项目的贡献	主要贡献为“四、重要技术发明或科技创新”所列第2项：开发了基于EV的肾脏病靶向抗炎治疗新策略，即建立了基于EV的白介素-10、地塞米松和小干扰RNA靶向递送系统，用于肾脏病抗炎及抗纤维化治疗。为代表性论文1-6、1-7的第一作者（含共同），知识产权2-1~2-3的发明人。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
王彬	4	东南大学	东南大学	副主任医师,副主任医师	科主任助理
对本项目的贡献	主要贡献为“四、重要技术发明或科技创新”所列第2项：开发了基于EV的肾脏病靶向抗炎治疗新策略，即建立基于EV的白介素-10靶向递送系统用于急性肾损伤抗炎治疗。为代表性论文1-6的共同第一作者，知识产权2-3的发明人。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
闻毅	5	东南大学	东南大学	研究员,医师	无
对本项目的贡献	主要贡献为“四、重要技术发明或科技创新”所列第1、2项：参与发现EV介导的小管细胞-巨噬细胞对话是蛋白尿所致小管间质炎症的新机制，参与建立了基于EV的白介素-10药物递送系统。为代表性论文1-2、1-6的共同作者。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
李作林	6	东南大学	东南大学	主治医师,主治医师	无
对本项目的贡献	主要贡献为“四、重要技术发明或科技创新”所列第1项：阐明了小管间质炎症和纤维化形成的新机制，即发现EV介导的小管细胞和巨噬细胞对话是缺氧导致小管间质炎症的重要机制。为代表性论文1-3的第一作者。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
马坤岭	7	东南大学	浙江大学医学院附属第二医院	教授,主任医师	科室主任
对本项目的贡献	主要贡献为“四、重要技术发明或科技创新”所列第1项：阐明了EV介导的细胞间对话是肾脏病发生发展的重要机制。为代表性论文1-1的通讯作者，知识产权2-6的发明人。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
伍敏	8	东南大学	东南大学	副主任医师,副主任医师	无
对本项目的贡献	主要贡献为“四、重要技术发明或科技创新”所列第1、2项：参与研究了小管间质炎症和纤维化形成新机制，参与开发了基于EV的白介素-10和地塞米松药物递送系统。为代表性论文1-3、1-4、1-6、1-7的共同作者。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务

汤日宁	9	东南大学	东南大学	教授,主任医师	科室副主任
对本项目的贡献	主要贡献为“四、重要技术发明或科技创新”所列第 1、2、3 项：参与发现 EV 介导的小管细胞-巨噬细胞对话是蛋白尿、缺氧所致小管间质炎症的新机制，参与建立了基于 EV 的白介素-10 药物递送系统，参与慢性肾脏病无创诊断标志物的研发。为代表性论文 1-3、1-4、1-6、1-7 的共同作者。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
王桂花	10	东南大学	东南大学	副主任医师,副主任医师	无
对本项目的贡献	主要贡献为“四、重要技术发明或科技创新”所列第 1 项：参与研究了 EV 介导的细胞间对话是肾脏病发生发展的重要机制。为代表性论文 1-1 的共同作者。				
完成单位情况表					
单位名称	东南大学			排名	1
对本项目的贡献	东南大学为本项目的第一完成单位，主要贡献包括阐明了细胞外囊泡（EVs）在小管间质炎症中的作用、开发了基于 EVs 的肾脏病靶向抗炎治疗新策略以及建立了尿液 EVs 慢性肾脏病无创诊断新方法。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障。在项目研究、转化、推广应用的各个阶段，给予了充分的支持，促进了包括“东南大学-科兴制药细胞外囊泡递药技术产业化联合创新实验室”等转化项目的实施。				