

附：公示内容（应包括如下方面）

一、推荐中华医学科技奖医学科学技术奖、卫生管理奖、医学科学技术普及奖、青年科技奖候选项目：

1.推荐奖种

中华医学科技奖（非基础医学类候选项目）

2.项目名称

干细胞治疗视网膜退行性疾病的研究

3.推荐单位或推荐科学家

江苏省医学会

4. 推荐意见

该项目着手于临床上棘手的、尚无有效治疗方法的、常见的眼底病，视网膜退行性疾病，进行细胞移植治疗。在临床前和临床试验初步验证其可行性、安全性、有效性后，针对4项技术难点进行逐一攻克。同时，本项目运用了国际先进的多能干细胞诱导分化技术、高精度单细胞测序技术等手段，使得研究结果富有创新性、先进性、可靠性。本项目研究思路清晰，抓住了重点疾病的重要难点，运用了先进的研究技术，获得了许多振奋人心的技术突破，发表了多篇高质量论文，获得了多项专利，科研价值、临床价值和社会效益显著。

该项目符合提名条件，不存在知识产权纠纷或项目完成单位、完成人员排序争议。同意推荐2023中华医学科技奖。

5.项目简介

视网膜退行性疾病（Retinal degenerative disease）是一组以视网膜萎缩和退化为特征的疾病，包括了年龄相关性黄斑变性、视网膜色素变性、Stargardt病等，已成为各年龄阶段不可逆性致盲性眼病的常见原因，且尚无有效的治疗方法。由于视网膜退行性疾病大多为多基因病和多因素病，药物和基因治疗存在局限性。因此，细胞移植治疗成为了视网膜退行性疾病治疗的主要策略和重要突破口。

本项目不仅运用临床前和临床试验证明了细胞移植治疗视网膜退行性疾病的巨大潜力，并进一步深入探究目前细胞移植治疗的缺陷和难点，逐一进行技术突破。主要技术创新点如下：

1.本项目建立了能够在体外大量扩增的、无动物源性的、符合临床试验标准的人源性视网膜色素上皮细胞（Retinal pigment epithelium cells, RPECs）培养、冻存、复苏体系，在小鼠和食蟹猴模型中验证了细胞移植治疗的安全性和有效性。并在2015年将人源性RPECs

移植于 5 名视网膜退行性疾病患者的视网膜下腔，经过 2 年的随访，初步证明了细胞移植治疗的安全性和可行性。

2.为解决移植细胞供体缺乏和伦理争议的技术难点，本项目掌握了构建人胚胎干细胞（Human embryonic stem cells, hESCs）来源的 3D 视网膜类器官、hESCs 来源的 RPECs、hESCs 来源的角膜内皮细胞的国际领先的诱导分化与培养技术，为细胞移植治疗提供了丰富的人源性视网膜细胞种类。文章发表于 Stem Cell Reports 等杂志。

3.为提高干细胞定向分化的效率和质量，进一步“种子细胞”优化，本项目运用单细胞测序等国际先进技术，分别揭示了视网膜前体细胞、视网膜神经元细胞、RPECs、角膜内皮细胞分化发育的关键调控基因和调控机制，获得分化成熟的、功能稳定的、安全的、便于大量获取的干细胞来源的移植细胞。文章发表于 Experimental Eye Research 等杂志。

4.为解决移植细胞在受体内增殖和分化能力均下降，发生去分化和间质化的问题，本项目揭示非编码 RNA 在 RPECs 去分化过程中的关键调控机制，创新性地运用小分子药物抑制 RPECs 间质化，促进移植的 RPECs 在受体内的增殖、存活、多向分化。同时，阐释 Gremlin-1 蛋白在 RPECs 间质化过程中的调控作用，提出视网膜退行性疾病治疗的新靶点。文章发表于 Molecular Therapy, Molecular Therapy Nucleic Acids 等杂志。

5.为改善受体组织微环境，以提高细胞移植治疗的疗效，本项目从减轻视网膜炎症反应和营养支持移植细胞两方面入手。一方面，本项目诠释了 CCR2 基因在抑制视网膜炎症中的重要作用，发现 MCC950 和 microRNA-22-3p 具有抑制炎症反应、减轻视网膜内皮细胞和 RPECs 损伤的作用。另一方面，本项目创新性的提出 RPECs 与间充质干细胞（Mesenchymal stem cells, MSCs）共移植的方式。MSCs 能够抑制视网膜炎症、营养并保护受到氧化损伤的 RPECs，促进移植细胞的存活，提高 RPECs 移植治疗的效果。文章发表于 Cell Death and Therapy, IOVS 等杂志。

截至到 2021 年 01 月 01 日，本项目组成员在 1 项国家重点研发计划（课题组长单位），1 项国家自然科学基金，2 项国家重点研究计划（973），1 项江苏省重点病种规范化诊疗项目的支撑下，围绕干细胞治疗视网膜退行性疾病，展开了相关的基础和临床研究。本项目 10 篇代表作，单篇最高影响因子 11.454，他引总次数 287 次。

6.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	发明人
1	发明专利	中国	ZL201610809307.5	20210402	视网膜色素上皮细胞的冻存	袁松涛, 范国平, 沈

					液及其应用	涵, 方王怡, 刘庆淮
2	发明专利	中国	ZL201410010513.0	20160824	一种制作灵长类动物视网膜色素变性疾病模型的方法	计江东, 袁松涛, 刘庆淮
3	发明专利	中国	ZL201510391459.3	20170728	可拆卸、可调容积及空间密闭的载玻片孵育器的使用方法	邱奥望, 刘庆淮
4	发明专利	中国	ZL201510391460.6	20170510	结构合理的可拆卸、可调容积及空间密闭的载玻片孵育器	邱奥望, 刘庆淮
5	发明专利	中国	ZL201510091594.6	20160330	确保实验结果好的载玻片孵育器	邱奥望, 刘庆淮, 龚琦
6	发明专利	中国	ZL201510091593.1	20160330	可拆卸及空间密闭的载玻片孵育器的使用方法	邱奥望, 刘庆淮, 龚琦
7	发明专利	中国	ZL201410355120.3	20160824	三维模拟眼	谢平, 胡仔仲, 刘庆淮, 张薇玮
8	发明专利	中国	ZL201410197007.7	20160601	一种视网膜下增殖条索支撑器	谢平, 刘庆淮, 胡仔仲, 张薇玮
9	发明专利	中国	ZL201310713279.3	20160824	一种光损伤实验装置	刘庆淮, 苏途, 方圆, 谢平
10	实用新型	中国	ZL201520647755.0	20160127	一种用于小型动物进行眼部实验的固定架	谢平, 郑欣华, 胡仔仲, 刘庆淮

7.代表性论文目录

序号	论文名称	刊名	年,卷(期)及页码	通讯作者(含共同)	全部作者(国内作者须填写中文姓名)	通讯作者单位是否含国外单位
1	Circular Noncoding RNA NR3C1 Acts as a miR-382-5p Sponge to	Molecular Therapy	2020, 28(3), 929-945	11.454	Liu Qinghuai	Chen Xue.

	Protect RPE Functions via Regulating PTEN/AKT/mTOR Signaling Pathway.					
2	LINC00167 Regulates RPE Differentiation by Targeting the miR-203a-3p/SOCS3 Axis.	Molecular therapy. Nucleic acids	2020, 19,1015-1026	8.886	Liu Qinghuai	Chen Xue., Sun Ruxu.
3	Single-Cell RNA Sequencing of hESC-Derived 3D Retinal Organoids Reveals Novel Genes Regulating RPC Commitment in Early Human Retinogenesis.	Stem Cell Reports	2019, 13(4), 747-760	6.032	Hu Youjin., Liu Qinghuai., Fan Guoping	Mao Xiyi., An Qin.,
4	Knockout of Ccr2 alleviates photoreceptor cell death in rodent retina exposed to chronic blue light.	Cell Death and Disease	2016, 7, e2468	5.965	Xie Ping., Liu Qinghuai	Hu Zizhong., Zhang Yi.
5	Protection of Mcc950 against high-glucose-induced human retinal endothelial cell dysfunction.	Cell Death and Disease	2017,8, e2941	5.638	Xie Ping., Liu Qinghuai	Zhang Yi., Lv Xuehua.,
6	Protective effects of microRNA-22-3p against retinal pigment epithelial inflammatory damage by targeting NLRP3 inflammasome.	Journal of Cellular Physiology	2019, 234(10), 18849-18857	5.546	Liu Qinghuai., Xie Ping.	Hu Zizhong., Lv Xuehua.
7	IL-17A exacerbates diabetic retinopathy by impairing Müller cell function via Act1 signaling	Experimental & Molecular Medicine	2016, 48, e280	5.063	Liu Qing-Huai.	Qiu Ao-Wan g.
8	The rescue effect of mesenchymal stem cell on sodium iodate-induced retinal pigment epithelial cell death through deactivation of NF-κB-mediated NLRP3 inflammasome.	Biomedicine & Pharmacotherapy	2018, 103 (2018) 517-523	4.799	Yuan Songtao., Liu Qinghuai.	Mao Xiyi., Pan Ting.
9	Combined Transplantation With Human Mesenchymal Stem Cells Improves Retinal Rescue Effect of Human Fetal RPE Cells in Retinal Degeneration Mouse Model.	Investigative Ophthalmology & Visual Science	2020, 61(8), 9	3.47	Sun Xincheng., Liu Qinghuai.	Pan Ting., Shen Han., Yuan Songtao.
10	Directed differentiation of human embryonic stem cells to corneal endothelial cell-like cells: A transcriptomic analysis.	Experimental Eye Research	2016, 151: 107-114.	3.332	Liu Qinghuai , Fan Guoping	Song Qinglu, Yuan Songtao

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
刘庆淮	1	教授，主任医师	眼科主任	南京医科大学第一附属医院	1. 在本项目中，作为主要负责人和领军者，负责课题的整体设计、研究人员和设备的协调、研究总结、监督实施、推广应用。2. 自 2016 年 1 月 1 日至 2021 年月 1 日，在国内外杂志发表论著共计 97 篇，其中第一或共同通讯作者 SCI 收录文章 38 篇，获批发明专利 9 个，获批实用新型 7 个，为本项目的实施提供丰富的理论基础和研究经验。3. 作为项目负责人成功申请多项国家级、省级科研课题，包括国家重点研发项目 1 项、国家重点研究计划（973 计划）2 项、国家自然科学基金面上项目 2 项、江苏省临床医学科技专项 1 项，为本项目的实施提供资金支撑。
袁松涛	2	教授，主任医师	大外科副主任	南京医科大学第一附属医院	1. 在本项目中，协助第 1 完成人，负责本项目的课题设计、研究总结、监督实施。同时，着重负责视网膜色素上皮细胞移植注射治疗视网膜退行性疾病的临床研究（主要技术内容第 1 项）；优化多能干细胞向视网膜色素上皮细胞和角膜内皮细胞分化方案的研究（主要技术内容第 3 项）。2. 本项目期间，在国内外杂志发表论著共计 10 篇，其中第一或共同通讯作者 SCI 收录文章 10 篇，获批发明专利 2 个，获批实用新型 1 个，为本项目的实施提供丰富的理论基础和研究经验。3. 作为项目负责人成功申请多项国家级、省级科研课题，包括国家重点研发项目 1 项、国家重点研究计划（973 计划）2 项、国家自然科学基金面上项目 2 项、江苏省临床医学科技专项 1 项，为本项目的实施提供资金支撑。
陈雪	3	副教授、副主任医师	无	南京医科大学第一附属医院	1. 在本项目中，主要负责揭示 circRNA NR3C1、lncRNA LINC00167 在 RPECs 去分化、间质化过程中的关键调控机制（主要技术内容第 4 项）。

					<p>2. 自 2016 年 1 月 1 日至 2021 年 1 月 1 日, 在国内外杂志发表论著共计 28 篇, 其中第一或通讯作者 (含共同) SCI 收录文章 17 篇, 获发明专利 7 个, 为本项目的实施提供丰富的理论基础和研究经验。 3. 作为项目负责人成功申请多项国家级、省级科研课题, 包括国家自然科学基金面上项目 1 项、国家自然科学基金青年科学基金项目 1 项、江苏省第十五批“六大人才高峰”高层次人才项目 1 项、江苏省自然科学基金青年基金 1 项, 为本项目的实施提供资金支撑。</p>
沈涵	4	主治医师	无	南京医科大学第一附属医院	<p>1. 在本项目中, 主要负责视网膜色素上皮细胞移植注射治疗视网膜退行性疾病的 临床前试验 (主要技术内容第 1 项); 运用小分子药物维生素 C 和丙戊酸逆分化得到视网膜视网膜色素上皮干细胞, 促进移植细胞在受体的增殖、存活、多向分化 (主要技术内容第 4 项)。 2. 自 2016 年 1 月 1 日至 2021 年 1 月 1 日, 在国内外杂志发表论著共计 9 篇, 其中第一或共同通讯作者 SCI 收录文章 4 篇, 获发明专利 2 个, 获实用新型 1 个, 为本项目的实施做出贡献。 3. 主持国家自然科学基金委员会青年科学基金项目 1 项 (编号 82101151), 主持江苏省科学技术厅基础研究计划自然科学基金青年基金项目 1 项 (编号 BK20210972), 参与国家自然科学基金委员会面上项目 5 项。</p>
谢平	5	教授, 主任医师	眼科副主任	南京医科大学第一附属医院	<p>1. 在本项目中, 主要负责抑制视网膜炎症反应相关研究的课题设计、研究总结、监督实施。同时, 着重负责运用 MCC950 药物和 microRNA-22-3p 抑制炎症小体 NLRP3, 抑制视网膜组织炎症反应, 减轻视网膜内皮细胞和 RPECs 炎症损伤的研究 (主要技术内容第 5 项)。 2. 在本项目期间, 在国内外杂志发表论著共计 11 篇, 其中第一或共同通讯作者 SCI 收录文章 11 篇, 获发明专利 3 个, 获实用新型</p>

					新型 1 个，为本项目的实施提供丰富的理论基础和研究经验。 3. 作为项目负责人成功申请多项国家级、省级科研课题，包括国家自然科学基金面上项目 2 项、江苏省自然科学基金面上项目 1 项、江苏省卫计委面上项目 1 项、江苏省卫计委“六个一”人才工程课题 1 项，为本项目的实施提供资金支撑。
茅希颖	6	住院医师	无	南京医科大学第一附属医院	1. 在本项目中主要负责构建胚胎干细胞来源的 3D 视网膜类器官，揭示视网膜细胞分化发育的关键调控机制，为细胞移植治疗提供定向分化的视网膜神经细胞（主要技术内容第 2 项）。 2. 自 2016 年 1 月 1 日至 2021 年 1 月 1 日，在国内外杂志发表论著共计 7 篇，其中第一或共同通讯作者 SCI 收录文章 5 篇，为本项目的实施提供丰富的理论基础和研究经验。
胡仔仲	7	主治医师	无	南京医科大学第一附属医院	1. 在本项目中，主要负责敲低 CCR2 基因抑制视网膜小胶质细胞的增殖和活化，抑制视网膜组织炎症反应的研究（主要技术内容第 5 项）。 2. 在本项目期间发表 SCI 论文 15 篇。 3. 成功申请多项国家级、省级科研课题，为本项目的实施提供资金支撑。
邱奥望	8	副主任医师	无	南京医科大学第一附属医院（在读博士）	1. 在本项目中，主要负责研究炎症因子 IL-17 与视网膜炎症反应、视网膜 Müller 细胞的异常激活之间关系（主要技术内容第 5 项）。 2. 自 2016 年 1 月 1 日至 2021 年 1 月 1 日，在国内外杂志发表论著共计 10 篇，其中第一或共同通讯作者 SCI 收录文章 8 篇，获发明专利 4 个，为本项目的实施提供丰富的理论基础和研究经验。 3. 主持一项国家自然科学基金青年项目 1 项，参与国家重大科研仪器研制项目 1 项，参与国家自然科学基金面上项目 4 项，为本项目的实施提供资金支撑。
潘婷	9	主治医师	无		1. 在本项目中主要负责视网膜色素上皮细胞与间充质干细胞共移植方案的研究实施（主要技术内容第 5 项）。 2. 自 2016 年 1 月 1 日至 2021 年 1 月 1 日，积极参与本项目的实验工作，

					并在国内外杂志发表论著共 5 篇，其中第一或共同第一作者 SCI 收录文章 2 篇，为本项目的实施提供了研究经验。
--	--	--	--	--	---

9.完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献

第一完成单位：南京医科大学第一附属医院

贡献：在本项目中，南京医科大学第一附属医院作为第 1 完成单位，协助申请多项科研基金、发表多篇 SCI 论文，并为本项目的实施提供科研设备和技术平台，为项目的完成起到组织、管理和协调等作用。

第二完成单位：江苏艾尔康生物医药科技有限公司

贡献：江苏艾尔康生物医药科技有限公司通过引入“江苏省外国专家”加州大学终身教授范国平博士，与江苏省人民医院眼科团队通力合作，共同以通讯作者发表了两篇 SCI 论文（1. *Experimental Eye Research*. 151:107-14. doi: 10.1016/j.exer.2016.08.004; 2. *Stem Cell Reports*. 2019 Sep 11. pii:S2213-6711(19)30306-6. doi:10.1016/j.stemcr.2019.08.012）。这两项研究为干细胞治疗视网膜退行性病变提供了有效材料。江苏艾尔康公司还与刘庆淮、袁松涛团队合作，推进“人源视网膜色素细胞治疗黄斑病变”的临床研究项目，为细胞治疗视网膜退行性病变提供临床级细胞和临床研究经费。初步临床研究结果证明视网膜色素细胞是安全的细胞，视网膜下腔显微细胞移植手术可以是一个新型治疗手段来改善视网膜黄斑病变，相关文章正在整理投稿中。