

## 附：推荐项目内容介绍

### 项目 1：

- 1.申报奖种 中华医学科技奖医学科学技术奖
- 2.项目名称 精子发生影响因素的集成创新研究
- 3.推荐单位 江苏省医学会
- 4.推荐意见

南京总医院姚兵教授主持的《精子发生影响因素的集成创新研究》针对目前困扰男性生殖的热点问题——精子发生障碍和功能下降等致病因素和检测方法进行了探索研究。获国家自然科学基金、江苏省自然科学基金以及全军十一五科研课题等资助，发表了高质量的科研论文共 20 篇，发现了一些新的致病因素，建立了精浆  $\alpha$ -葡萄糖苷酶、ACP、果糖、 $\gamma$ -GT、UA、血清 microRNA 临床检测方法，获得国家专利 3 项。研究内容具有重要的临床应用价值和推广价值，社会效益及经济价值显著。

#### 5.项目简介

本成果属于优生学技术领域，受两项国家自然科学基金面上项目和一项全军医学科研十一五基金资助。成果主要针对如何建立准确评价精子发生能力的检测技术、哪些因素影响精子发生及其作用的内在机制、是否还有其他反应精子发生功能的新指标等一系列问题进行了系统的研究。本项目研究成果综合下来有如下几条创新：1.在环境污染物等外部因素对精子发生的研究有系统创新：发现了环境污染物邻苯二甲酸酯代谢物与精子质量密切相关，并提出邻苯二甲酸酯代谢物可能通过损伤睾丸间质细胞功能影响男性生殖健康的观点；阐明全氟辛酸通过影响血睾屏障、脂肪酸代谢、睾丸 miRNA 及相关蛋白，进而影响精子发生及精子质量的具体机制；阐明腮腺炎病毒影响睾丸间质细胞和睾丸支持细胞功能的内在机制；2.首次提出 Annexin 5 是调节睾丸 Leydig 细胞分泌睾酮的内分泌调节因子的观点，发现 Annexin 5、GnRH 对睾丸间质细胞的功能具有调控作用，系统阐明了这种功能调控的内在机制；3.创新性地开发了一批检测睾丸生精功能的检测试剂盒；4.在精浆和血液中发现了一批反应精子发生功能的新的指标并实现临床转化，阐明了其导致临床生殖相关疾病发生的内在机制，并据此创新了临床诊疗策略。研究项目已在国际权威 SCI 收录期刊发表代表性论文 20 篇，包括多篇发表于中科院 JCR 分区 1 区期刊，总 IF 影响因子 79.31，IF 大于 5 的论文共 5 篇。总引用次数 182 次，最高单篇引用 72 次。出版专著编写论著《现代男科实验室诊断》一本，本项目成果已取得三项专利产品及四项医疗器械注册证，并在国内十余家医院使用，收到使用单位的一致好评，产生了较大的社会效益和经济效益。研究成果对生殖医学男科实验室诊断技术标准化、系统化建设具有重大推动作用。

#### 6.客观评价

该成果技术较复杂，研制（研究）难度较大，创新性强，在环境污染物的数据监测以及对男性不育病因学的分析、调节 Leydig 细胞睾酮合成的内在机制、建立评估睾丸生精功能的精浆标志物的检测方法及质量控制体系、临床上与生殖相关疾病的致病机制的研究上有重大创新，在邻苯二甲酸酯代谢产物、全氟辛酸、腮腺炎病毒感染等环境因素影响精子发生、Annexin 5 和 GnRH 对睾丸间质细胞功能的调控机制、检测睾丸生精功能的试剂盒的开发、在精浆和血液中发现了一批导致精子发生功能改变的新的指标，阐明了其导致临床生殖相关疾病发生的内在机制方面属国际首创。整体技术达到国际先进水平，在评估睾丸生精功能的精浆标志物的检测方法和质量控制体系技术领域达到国内领先水平。该成果解决了调控睾丸精子发生的关键因素及机制尚不明确的难题，对优化男性不育的临床诊疗策略发挥了作用，社会效益重大。

本项目具有一定的局限性：1) 对生殖系统产生影响的环境因素有很多种，本研究中仅针对分布范围最广泛、危害最大的两种环境因素进行了研究，并未能涵盖所有环境因素；2) 由于时间有限，仅实现了项目中的两个研究成果的临床转化，其余研究成果尽管在基础研究中取得了良好的结果，但仅仅处于转化的过程中。

## 7.推广应用情况

本项目研究成果已在国内外通过多种形式进行推广。

1) 本项目已发表代表性论文 20 篇，包括多篇发表于中科院 JCR 分区 1 区期刊：《J Exp Med》(IF 11.239)、《Clin Chem》(IF 8.008)、《Environ Int.》(IF 7.0879)、《J Hazard Mater》(IF 6.065)、《Asian J Androl》(IF 2.996) 和 Nature 子刊《Sci Rep》(IF 4.259)。总 IF 影响因子 79.31，IF 大于 5 的论文共 5 篇。总引用次数 182 次，最高单篇引用 72 次，被中科院分区 1 区的《Asian J Androl》、《Journal of Epidemiology》等杂志多次引用。国际著名的专家先后在男科学 1 区杂志《Asian J Androl》和《Scand J Clin Lab Invest》杂志上专门针对本项目的研究成果发表了评论，对我们的成果给予了高度的肯定。。

2) 撰写了《现代男科实验室诊断》一书，共 216 页，本项目的成果作为主要内容被写入第 5 章与第 14 章，并于 2009 年 9 月由上海第二军医大学出版社出版。

3) 项目第一完成人姚兵教授受到 European Society of Human Reproduction and Embryology、The European Society of Gynecology congress、Korean Association for Sexology 等国际会议邀请，并受邀做大会报告，在国际上推广本项目。

4) 为推广本项目研究成果，本项目组多次举办国家级和省级培训班及会议。自 2013 年起主办国家继续医学教育项目生殖医学与生殖遗传诊断学研讨班，至今已举办 5 届，参会人数上千人。(见下表)

举办国家继续教育项目

项目编号	会议名称	举办时间
2013-04-13-045 (国)	男性生殖与生殖遗传诊断新进展研讨班	2013年5月10日-12日
2014-04-13-066 (国)	男性生殖与遗传诊断新进展研讨班	2014年6月13日-15日
2015-04-13-044 (国)	生殖医学临床诊断技术新进展研讨班	2015年8月24日-26日
2016-04-13-090 (国)	生殖医学临床诊断技术新进展研讨班	2016年9月16日-18日
2017-04-05-110 (国)	不孕不育精细化诊治基础与临床培训班	2017年8月10日-12日

5) 本项目成果已取得三项专利产品：“一种精浆果糖浓度检测试剂盒及应用”（专利号：ZL 2011 1 0233674.2）、“一种检测精浆果糖浓度试剂盒及检测方法”（专利号：ZL 2010 1 0501723.1）、“一种与男性生殖功能障碍相关的精浆微小核糖核酸组合及其应用”（专利号：ZL 2011 1 0252889.9）。且 $\alpha$ -葡萄糖苷酶定量检测试剂盒（速率法）、精浆 $\gamma$ -L-谷氨酰转肽酶定量检测试剂盒、精浆果糖定量检测试剂盒（果糖脱氢酶法）、精浆锌定量检测试剂盒（PAN法）获4项中华人民共和国医疗器械注册证,已批量生产及应用。

6) 本项目研究成果已在中国人民解放军第四五四医院、南京市妇幼保健院、无锡市妇幼保健院、常州市妇幼保健院等国内多家医院使用，收到使用单位的一致好评，产生了较大的社会效益。

### 8.知识产权证明目录

国别	专利号	授权时间	发明专利/实用新型	专利名称
中国	ZL 2011 1 0233674.2	2011-08-16	发明专利	一种精浆果糖浓度检测试剂盒及应用
中国	ZL 2011 1 0252889.9	2014-06-18	发明专利	一种与男性生殖功能障碍相关的精浆微小核糖核酸组合及其应用
中国	ZL 2010 1 0501723.1	2010-09-29	发明专利	一种检测精浆果糖浓度试剂盒及检测方法

### 9.代表性论文目录

序号	论文名称/作者	刊名	影响因子	年卷页码 (xx年xx月xx页)	通讯作者/第一作者
1	A survey on the status of semen analysis in 118 laboratories in China./ Lu JC, Zhang HY, Hu YA, Huang YF, Lu NQ	Asian J Androl	2.996	2010年1月104页	Lu NQ/Lu JC

2	Standardization and quality control for the determination of uric acid level in seminal plasma./Zhang HY, Lu JC, Huang YF, Lu NQ	LabMed	1.265	2009 年 4 月 23 页	Lu NQ / Zhang HY
3	Standardization and quality control for the determination of fructose in seminal plasma./ Lu JC, Chen F, Xu HR, Huang YF, Lu NQ	J Androl	2.427	2007 年 3 月 207 页	Lu JC /Lu JC
4	Comparison of three sperm-counting methods for the determination of sperm concentration in human semen and sperm suspensions./ Lu JC, Chen F, Xu HR, Huang YF, Lu NQ	LabMed	1.265	2007 年 3 月 232 页	Lu NQ/Lu JC
5	Alteration of protein prenylation promotes spermatogonial differentiation and exhausts spermatogonial stem cells in newborn mice/ Diao F,Jiang C,Wang XX,Zhu RL,Wang Q, Yao B, Li CJ	Sci Rep	4.259	2016 年 4 月 28917 页	Li CJ/ Diao F
6	Altered protein prenylation in Sertoli cells is associated with adult infertility resulting from childhood mumps infection/ Wang XX, Ying P, Diao F, Wang Q, Ye D, Jiang C, Shen N, Xu N, Chen WB, Lai SS, Jiang S, Miao XL, Feng J, Tao WW, Zhao NW, Yao B, Xu ZP, Sun HX, Li JM, Sha JH, Huang XX, Shi QH, Tang H, Gao X, Li CJ.	J Exp Med	11.239	2013 年 7 月 2559 页	Li CJ/ Wang XX
7	Annexin A5 regulates Leydig cell testosterone production via ERK1/2 pathway/He Z,Sun Q, Liang YJ,Chen L,Ge YF, Yun SF , Yao B.	Asian J Androl	2.996	2016 年 5 月 456 页	Yao B/ He Z
8	Annexin V-induced rat Leydig cell proliferation involves Ect2 via RhoA/ROCK signaling pathway/Jing J,Chen L,Fu HY, Fan K,Yao Q,Ge YF,Lu JC,Yao B	Sci Rep	4.259	2015 年 3 月 9437 页	Yao B/ Jing J
9	Associations of urinary 5-methyl-2'-deoxycytidine and 5-hydroxymethyl-2'-deoxycytidine with phthalate exposure and semen quality in 562 Chinese adult men./ Pan Y, Jing J, Yeung LW, Sheng N, Zhang H, Yao B, Dai J	Environ Int	7.088	2016 年 9 月 583 页	Dai J/ Pan Y

10	Preliminary investigations on the standardisation and quality control for the determination of gamma glutamyltrans peptidase activity in seminal plasma./Chen F, Lu JC, Xu HR, Huang YF, Lu NQ	Androl ogia	1.458	2007年2 月 1页	Lu JC/Chen F
11	Perfluorooctanoic acid exposure alters polyunsaturated fatty acid composition, induces oxidative stress and activates the AKT/AMPK pathway in mouse epididymis/ Lu Y, Pan Y, Sheng N, Zhao AZ, Dai J.	Chemosphere	4.205	2016年9 月 143页	Dai J/ Lu Y
12	Perfluorooctanoic acid disrupts the blood-testis barrier and activates the TNF $\alpha$ /p38 MAPK signaling pathway in vivo and in vitro/ Lu Y, Luo B, Li J, Dai J.	Arch Toxicol	5.901	2016年4 月 971页	Dai J/ Lu Y
13	Association between phthalate metabolites and biomarkers of reproductive function in 1066 Chinese men of reproductive age/ Pan Y, Jing J, Dong F, Yao Q, Zhang W, Zhang H, Yao B, Dai J.	J Hazard Mater	6.065	2015年8 月 729	Dai J/ Pan Y
14	Gonadotropin-Releasing Hormone Positively Regulates Steroidogenesis via Extracellular Signal-Regulated Kinase in Rat Leydig Cells/14. Yao B, Liu HY, Gu YC, Shi SS, Tao XQ, Li XJ, Ge YF, Cui YX, Yang GB	Asian J Androl	2.996	2011年5 月 438 页	Yang GB/Yao B
15	The semen PH Affects Sperm Motility and Capacitation/Zhou J, Chen L, Li J, Li H, Hong Z, Xie M, Chen S, Yao B	PloS One	2.806	2015年7 月 e0132974 页	J/Yao B Zhou
16	Role of peroxiredoxin 2 in H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> induced oxidative stress of primary Leydig cells/Duan T, Fan K, Chen S, Yao Q, Zeng R, Hong Z, Peng L, Shao Y, Yao B	Mol Med Res	1.554	2016年4 月 ePub	Duan T/Yao B
17	Relationship between Lipids Levels of Serum and Seminal Plasma and Semen Parameters in 631 Chinese Subfertile Men/Lu JC, Jing J, Yao Q, Fan K, Wang GH, Feng RX, Liang YJ, Chen L, Ge YF, Yao B	PLoS One	2.806	2016年1 月 e0146304 页	Yao B/ Lu JC

18	Body mass index, waist-to-hip ratio, waist circumference and waist-to-height ratio can not predict male semen quality: A report of 1231 infertile Chinese men/Lu JC, Jing J, Dai JY, Zhao AZ, Yao Q1, Fan K, Wang GH, Liang YJ, Chen L, Ge YF, Yao B	Andrologia	1.458	2015 年 11 月 1047 页	Yao B/ Lu JC
19	Systematic characterization of seminal plasma piRNAs as molecular biomarkers for male infertility/ Hong Y, Wang C, Fu Z, Liang H, Zhang S, Lu M, Sun W, Ye C, Zhang CY, Zen K, Shi L, Zhang C, Chen X	Sci Rep	4.259	2016 年 4 月 2249 页	Chen X/Hong Y
20	Altered profile of seminal plasma microRNAs in the molecular diagnosis of male infertility/ Wang C, Yang C, Chen X, Yao B, Yang C, Zhu C, Li L, Wang J, Li X, Shao Y, Liu Y, Ji J, Zhang J, Zen K, Zhang CY, Zhang C	Clin Chem	8.008	2011 年 12 月 1722	Zhang C/Chen X

**10.完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、完成单位，对本项目的贡献**

姓名	排名	职称	行政职务	工作单位	完成单位	对本项目的贡献
姚兵	1	主任医师	科主任	南京军区南京总医院	南京军区南京总医院	负责项目总体设计、指导项目具体实施和结果的总结分析。在项目实施过程中，调整研究思路、方向；革新研究方法；创建研究平台发挥着关键性作用。主持科研基金申请和实施；组织研究成果的总结和推广应用。
陆金春	2	主任技师	科主任	武警江苏总队南京医院	武警江苏总队南京医院	负责项目部分研究的设计、实施和结果总结，参与部分研究的实施和成果推广应用。主要负责建立标准化精子浓度分析和精浆 $\alpha$ 葡萄糖苷酶、果糖和 ACP 检测方法；病例调查研究；总结撰写论文；参与培养研究生等工作。
戴家银	3	研究员	主任	中国科学院动物研究所	中国科学院动物研究所	负责项目部分研究的设计、实施和结果总结。主要负责完成多种环境污染物在人群和环境中的分布特征，以及对动物的毒性效应和机制等实验研究内容的主要部分，完成相关文章的写作；参与培养研究生等工作。
李朝	4	教授	副院长	南京大学	南京大学	负责本项目中腮腺炎病毒对男性生殖作用的研究，总结、提炼研究结果。

军			长			
陈熹	5	教授		南京大 学	南京大 学	进行精浆 <b>microRNAs</b> 作为男性不育标志物的研究
张春妮	6	主任 技师	科副 主任	南京军 区南京 总医院	南京军 区南京 总医院	参与部分研究的执行,主要负责 <b>miRNA</b> 作为男性不育标志物的研究。
卢坤刚	7	工程 师	副总 经理	南京欣 迪生物 药业工 程有限 责任公 司	南京欣 迪生物 药业工 程有限 责任公 司	主要负责该项目中体外诊断试剂盒研究开发的管理工作,参与研发方案的制定及研究实验结果的讨论分析。
靖俊	8	主管 技师		南京军 区南京 总医院	南京军 区南京 总医院	参与部分研究的设计、执行和结果总结。主要参与 <b>Annexin5</b> 对 <b>leydig</b> 细胞功能调控的机制研究部分。
潘奕陶	9			中国科 学院动 物研究 所	中国科 学院动 物研究 所	参与部分研究的执行和结果总结,主要负责环境毒物对男性生殖的机制研究。

### 11.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
南京军区 南京总医 院	1	1、研究设计、规划,组织各项研究的具体实施; 2、提供研究所需场地、设备、器材、试剂、实验动物; 3、培养研究人员; 4、完成研究成果1、2、3、4的研究工作; 5、研究结果整理、分析、总结; 6、安排参加国际会议和组织举办会议,进行学术交流; 7、组织研究成果的推广应用
武警江苏 总队南京 医院	2	1、完成研究成果2、3、4的研究工作,建立标准化精子浓度分析和精浆 $\alpha$ 葡萄糖苷酶、果糖和 <b>ACP</b> 检测方法 2、研究结果整理、分析、总结; 3、组织研究成果的推广应用。
中国科学 院动物研 究所	3	1、完成研究成果1的研究工作,对多种环境污染物对男性生殖健康的影响机制进行深入研究 2、培养研究人员
南京大学	4	1、提供研究所需设备和实验动物; 2、完成研究成果1、3的研究工作,1)对腮腺炎病毒感染引起的男性不育机制进行深入研究; 2)从 <b>miRNA</b> 和 <b>piRNA</b> 出发,提出了非编码小 <b>RNA</b> 作为男性生殖能力的分子标志物的观点。

南京欣迪 生物药业 工程有限 责任公司	5	1、协助完成研究成果 3 的研究工作； 2、项目成果临床转化及应用推广
------------------------------	---	-------------------------------------

## 项目 2:

**1.申报奖种** 中华医学科技奖医学科学技术奖

**2.项目名称** 抗中性粒细胞胞质抗体相关肾炎诊疗技术的创新与应用

**3.推荐单位** 江苏省医学会

**4.推荐意见**

我单位认真审核了该项目的全部材料，全部真实有效，且符合填报要求。

该项目在国内最早开展血清 ANCA 的检测并在国内推广，大大提高了临床 ANCA 相关肾炎的诊断率。明确了我国 ANCA 相关肾炎的临床和流行病学特点，提出了适合我国 ANCA 相关肾炎患者治疗的新方法及判断治疗反应和预后的新指标，为制定延缓 ANCA 相关肾炎进展的治疗措施提供可靠的依据。本项目共发表 SCI 论文 25 篇，中文核心期刊论文 29 篇。20 篇主要代表性论文中 17 篇发表在 Clin J Am Soc Nephrol 和 Nephrol Dial Transplant 等 SCI 刊物，并被 Nat Rev Nephrol、J Am Soc Nephrol、Kidney Int 和 Autoimmune Rev 等国际著名 SCI 学术刊物引用 150 篇次。成果得到国际学术界的认可，被 KDIGO、欧洲抗风湿病联盟/欧洲肾脏病学会-透析移植学会和巴西风湿病学会制定的 ANCA 相关肾炎和血管炎权威指南及 14 部国外肾脏病和风湿病学专著引用。成果推广至全国 100 多家各级医院，有效提高了我国 ANCA 相关肾炎和重症肾脏病的临床诊疗水平，具有广阔的推广应用前景，创造了显著的社会效益。

**5.项目简介**

抗中性粒细胞胞质抗体（ANCA）相关血管炎导致的肾损伤即 ANCA 相关肾炎是常见的一类重症肾脏疾病，以肾小球寡免疫坏死性新月体肾炎和快速进行性肾功能减退为特征。由于诊断延误、缺乏有效治疗方法和个体化治疗策略以及终末期肾病发生的风险指标不明，导致 ANCA 相关肾炎治疗疗效差，人肾存活率均较低。本项目在国家科技支撑计划和江苏省临床医学研究中心等课题支持下，历时 20 余年，对 ANCA 相关肾炎的治疗方法和诊断技术进行了创新，取得了创新性成果：

**1) 创建 ANCA 相关肾炎治疗新方法：**首次建立激素联合吗替麦考酚酯治疗新方法，前瞻性对照研究验证了该疗法显著提高 ANCA 相关肾炎患者的治疗缓解率，5 年肾存活率提高至 95.2%。对需要肾脏替代治疗的重症 ANCA 相关



肾炎，采用免疫抑制剂联合双重血浆置换治疗新技术，使 73.3% 的患者摆脱肾脏替代治疗，显著提高了肾脏存活率。对病理类型为新月体型和硬化型的重型 ANCA 相关肾炎提出预测治疗反应和预后的肾脏病理及临床指标，推进 ANCA 相关肾炎治疗的个体化。

**2) 明确 ANCA 相关肾炎流行病学特征和远期肾脏预后及影响预后的危险因素：**回顾性队列研究明确我国 90% 以上 ANCA 相关肾炎为抗髓过氧化物酶 (MPO)-ANCA 相关肾炎，5 年肾存活率仅 58.7%；首次阐明 MPO-ANCA 相关肾炎病理类型与远期预后的联系及影响预后的临床和病理指标，确定了治疗并发症感染的临床特征及风险因素；明确特殊类型 ANCA 相关肾炎(儿童、抗 GBM 抗体阳性、嗜酸性肉芽肿性血管炎、丙基硫氧嘧啶 (PTU) 相关 ANCA 相关肾炎，ANCA 相关肾炎患者肾移植及 ANCA 阴性血管炎)的临床特征及其转归，由此建立适合我国 ANCA 相关肾炎的诊断和预后判断体系。

**3) 建立 ANCA 相关肾炎的诊断新技术：**率先在国内建立 ANCA 检测技术并在全国推广，提高了 ANCA 相关肾炎的早期诊断率；采用循环内皮细胞损伤标记物和尿液急性肾损伤标志物(NGAL)判断 ANCA 相关肾炎的活动性和严重程度及远期预后。

**4) 发现 ANCA 相关肾炎新月体形成新机制：**发现肾小球 C-C 类趋化因子、CD68+ 细胞和 VCAM-1 参与 ANCA 相关肾炎新月体的形成，肾小球 CD68+ 细胞为肾脏病变活动的标志。

本项目共发表 SCI 论文 25 篇，中文核心期刊论文 29 篇。20 篇主要代表性论文中 17 篇发表在 Clin J Am Soc Nephrol 和 Nephrol Dial Transplant 等 SCI 刊物，总 IF 35.619，并被 Nat Rev Nephrol、J Am Soc Nephrol、Kidney Int 和 Autoimmune Rev 等国际著名 SCI 学术刊物引用 150 篇次，最高单篇被引 64 次；3 篇论文被 CSCD 收录。成果得到国际学术界的认可，被 KDIGO、欧洲抗风湿病联盟/欧洲肾脏病学会-透析移植学会和巴西风湿病学会制定的 ANCA 相关肾炎和血管炎权威指南及《Brenner and Rector's The Kidney》、《Oxford Text of Clinical Nephrology》和《Textbook of Systemic vasculitis》等 14 部国外肾脏病和风湿病学专著引用。在国内外学术会议上交流和作专题报告 20 余次，举办新技术培训班 8 场，参会人员 3000 余人，编写专著 1 部，显著提高了在国内和国际肾脏病学术界的影响力。培养博士和硕士研究生 50 余名，带教进修医生 200 余名，促进了我国肾脏病学科的发展和人才培养。成果推广至全国 100 多家各级医院，有效提高了我国 ANCA 相关肾炎和重症肾脏病的临床诊疗水平，具有广阔的推广应用前景，创造了显著的社会效益。

## 6. 客观评价

### 1) 国内外同行评价

(1) 该项目激素联合 MMF 治疗 ANCA-GN 新方法是国际上首个 MMF 治疗 ANCA-GN 的前瞻性对照试验。研究成果在 Nephrol Dial Transplant 发表后受

到国际学术界的广泛关注，被 Nat Rev Nephrol、Kidney Int 和 Autoimmune Rev 等国际著名学术期刊的肯定和引用。

(2) 成果写入了 KDIGO 肾小球肾炎治疗指南、欧洲抗风湿病联盟/欧洲肾脏病学会-欧洲透析移植学会 (EULAR/ERA-EDTA) 和巴西风湿病学会制定的 ANCA 相关血管炎治疗指南，显著提升了我国在国际上 ANCA-GN 研究领域的学术影响力。

(3) 成果被《Brenner and Rector's The Kidney》、《Oxford Text of Clinical Nephrology》、《Pediatric Nephrology》、《Textbook of Systemic vasculitis》等 12 部国外肾脏病学和风湿病学专著引用。

(4) 该项目在国际上首次明确新月体型和硬化型 ANCA-GN 及需要肾脏替代治疗的重症 ANCA-GN 的治疗反应及预后判断指标，研究成果在美国肾脏病学会年会、欧洲肾脏病-透析肾移植学会年会及国际血管炎-ANCA 工作组会议上交流，并发表在国际肾脏病领域临床权威杂志 Clin J Am Soc Nephrol。成果得到了国内外学术界的广泛认同，推进了 ANCA-GN 治疗的个体化，为 ANCA-GN 病理分类标准的完善及治疗指南的更新提供了我国的研究证据。

**2) 课题验收报告:**“狼疮性肾炎及血管炎肾损害的诊断与治疗”课题验收专家组意见: 课题通过大样本、长期随访队列研究，完成了课题任务，关键技术有创新、研究成果在国内外产生影响巨大，产生了良好的社会和经济效益。

**3) 科技查新报告:**该项目建立的激素联合 MMF 治疗 ANCA-GN 的新方法，确定预测新月体型和硬化型 ANCA-GN 治疗反应及预后判断指标，明确 MPO-ANCA-GN 肾脏病理类型和远期预后及影响预后风险因素和采用循环内皮细胞损伤标志物判断 ANCA-GN 活动性，国内外除胡伟新课题组外，未见相同文献报道。

**4) 文献收录与被引检索证明:** 20 篇主要代表性论文中 17 篇被 SCI 刊物收录，被引 150 篇次 (最高单篇被引 64 次)。

## 7. 推广应用情况

本项目成果得到国际学术界的认可，被 KDIGO 肾小球肾炎治疗指南和欧洲抗风湿病联盟/欧洲肾脏病学会-透析移植学会 (EULAR/ERA-EDTA) 及巴西风湿病学会 ANCA 相关血管炎治疗指南等国际指南引用，写入了《Brenner and Rector's The Kidney》、《Oxford Textbook of Clinical Nephrology》、《Textbook of Systemic Vasculitis》、《Oxford Textbook of Rheumatology》、《Pediatric Nephrology》等 14 部国外肾脏病学和风湿病学专著及《中国肾脏病学》、《中国肾脏病学进展》、《肾脏病临床集锦》等国内专著。在欧洲肾脏病年会、国际肾脏病学会等国际和国内学术会议上进行成果交流及在全国性和省级学术会议上作专题报告和成果介绍共 20 余次，举办 8 届“肾脏病南京论坛”介绍新技术，累计参加学员达 3000 余人次，编写专著 1 部。本项目成果显著提高了本单位在国内和国际肾脏病界的学术影响力。

在全国建立 38 家省级医院为核心单位的新技术研究和推广应用平台,并以此辐射全国。成果已推广至全国 100 多家医院,影响了医疗机构的临床实践,有效提高了我国 ANCA 相关肾炎的诊疗水平。培养 50 名博士和硕士研究生,带教进修医生 200 余名,创造了显著社会效益,具有广阔的推广应用前景。

附表:主要应用单位目录

应用单位	应用技术	应用起止时间	应用单位联系人	应用单位电话
上海交通大学医学院附属仁济医院	ANCA 相关肾炎诊疗新技术	2009.09.01-2017.12.31	倪兆慧	13818021749
山西省人民医院	ANCA 相关肾炎诊疗新技术	2012.09.01-2017.10.31	李荣山	18734195439
武汉大学人民医院	ANCA 相关肾炎诊疗新技术	2010.01.01-2017.11.30	丁国华	13554023015
江西省人民医院	ANCA 相关肾炎诊疗新技术	2013.2.1-2017.11.31	李贇	13979129120
安徽医科大学第一附属医院	ANCA 相关肾炎诊疗新技术	2013.2.1-2017.12.31	吴永贵	13955178900
四川大学华西医院	ANCA 相关肾炎诊疗新技术	2009.02.01-2017.11.30	付平	18980601201
山东省立医院	ANCA 相关肾炎诊疗新技术	2012.2.1-2017.12.31	王荣	13991082272
南京大学医学院附属鼓楼医院	ANCA 相关肾炎诊疗新技术	2012.11.1-2017.11.31	张苗	13951796229
南通大学附属医院	ANCA 相关肾炎诊疗新技术	2013.1.1-2017.12.1	陈晓岚	13862968448
无锡市人民医院	ANCA 相关肾炎诊疗新技术	2013.06.01-2017.12.31	孙铸兴	13706171000
郑州大学第一附属医院	ANCA 相关肾炎诊疗新技术	2008.02.01-2017.12.28	刘章锁	15737199666
四川省人民医院	ANCA 相关肾炎诊疗新技术	2010.01.01-2017.12.01	王莉	13708016939
中南大学附属湘雅医院	ANCA 相关肾炎诊疗新技术	2009.06.01-2017.11.30	周巧玲	13908455417
上海交通大学医学院附属瑞金医院	ANCA 相关肾炎诊疗新技术	2008.03.01-2017.12.31	王伟铭	13501657916
浙江大学医学院附属第一医院	ANCA 相关肾炎诊疗新技术	2008.12.01-2017.12.15	陈江华	13905814085
福建医科大学附属第一医院	ANCA 相关肾炎诊疗新技术	2008.12.01-2017.12.01	万建新	13805052715

#### 8.知识产权证明目录(无)

#### 9.代表性论文目录

序号	论文名称 /作者	刊名	影响 因子	年卷页 码 (xx年 xx月xx 页)	通讯作者/第 一作者
1	Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement/Hu W	NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATI ON	3.568	2008年 4月 1307-13 12页	Hu W/Hu W
2	Glomerular expression of C-C chemokines in different types of human crescentic glomerulonephritis/Liu ZH	NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATI ON	2.607	2003年 8月 1526-15 34页	Liu ZH/Liu ZH
3	Clinical spectrum of Chinese patients with diffuse crescent glomerulonephritis/Tang Zheng	CHINESE MEDICAL JOURNAL	0.393	2003年 11月 1737-17 45页	Tang Zheng/ Tang Zheng
4	Asparaginase-associated concurrence of hyperlipidemia, hyperglobulinemia, and thrombocytosis was successfully treated by centrifuge/membrane hybrid double-filtration plasmapheresis/Taina Wang	JOURNAL OF CLINICAL LIPIDOLOGY	5.812	2016年 5月-6月 646-649 页	Dehua Gong/ Taina Wang
5	Double Filtration Plasmapheresis in the Treatment of Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody Associated Vasculitis With Severe Renal Failure: A Preliminary Study of 15 Patients/Chen Y	THERAPEUTIC APHERESIS AND DIALYSIS	1.529	2016年 4月 183-188 页	Hu W/Chen Y
6	Staphylococcal protein A immunoabsorption for Goodpasture's syndrome in four Chinese patients/Hu WX	JOURNAL OF NEPHROLOGY	1.448	2006年 5月-6月 312-317 页	Hu WX/Hu WX

7	More selective removal of myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody from the circulation of patients with vasculitides using a novel double-filtration plasmapheresis therapy/Gong D	THERAPEUTIC APHERESIS AND DIALYSIS	1.532	2013 年 2 月 93-98 页	Liu Z/Gong D
8	Long-term outcome of mycophenolate mofetil treatment for patients with microscopic polyangiitis: an observational study in Chinese patients/Chen Y	RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL	1.824	2016 年 7 月 967-974 页	Hu W/Chen Y
9	Long-term outcomes in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-positive eosinophilic granulomatosis with polyangiitis patients with renal involvement: a retrospective study of 14 Chinese patients/Chen Y	BMC NEPHROLOGY	2.289	2016 年 7 月 101 页	Hu W/Chen Y
10	The evolution of morphological variants of focal segmental glomerulosclerosis: a repeat biopsy-based observation/Yongzhong Zhong	NEPHROLOGY DIALYSIS	4.47	2016 年 1 月 87-95 页	Caihong Zeng/Yongzhong Zhong
11	Clinicopathological characteristics and outcomes of pediatric patients with systemic small blood vessel vasculitis/Li X	PEDIATRIC NEPHROLOGY	2.856	2014 年 12 月 2365-2371 页	Liu Z/Li X
12	Clinic-pathological features and outcomes of patients with propylthiouracil-associated ANCA vasculitis with renal involvement/Chen Y	JOURNAL OF NEPHROLOGY	1.454	2014 年 2 月 159-164 页	Hu W/Chen Y
13	Prognosis of microscopic polyangiitis with renal involvement: report of 60 Chinese patients/Hu WX	CHINESE MEDICAL JOURNAL	0.561	2005 年 12 月 2089-2092 页	Hu WX/Hu WX

14	Glomerular chemokine expression and the effect of steroid and cyclophosphamide pulse therapy in human crescentic glomerulonephritis/Chen S	CHINESE MEDICAL JOURNAL	0.182	2002 年 9 月 1301-13 07 页	Liu Z/Chen S
15	Significance of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in patients with pauci-immune crescentic glomerulonephritis/Tang Z	CHINESE MEDICAL JOURNAL	0.111	1999 年 12 月 1143-11 46 页	Tang Z/Tang Z
16	ANCA in Chinese patients with anti-GBM glomerulonephritis/Yang G	CLINICAL NEPHROLOGY	1.543	2005 年 6 月 411 页	Tang Z/Yang G
17	The distribution and significance of renal infiltrating cells in patients with diffuse crescentic glomerulonephritis/Tang Z	CHINESE MEDICAL JOURNAL	0.108	2001 年 12 月 1267-12 69 页	Tang Z/Tang Z
18	抗中性粒细胞胞质抗体相关性新月体肾炎治疗反应及远期预后的影响因素/刘霞	肾脏病与透析肾移植杂志		2016 年 4 月 113-118 页	胡伟新/刘霞
19	循环内皮细胞损伤标记物与抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎活动性的联系/陈樱花	肾脏病与透析肾移植杂志		2011 年 12 月 530-535 页	胡伟新/陈樱花
20	抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎合并感染患者的临床特征/杨柳	肾脏病与透析肾移植杂志		2015 年 8 月 331-336 页	胡伟新/杨柳

**10.完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、完成单位，对本项目的贡献**

姓名	排名	职称	行政职务	工作单位和完成单位	对本项目的贡献
胡伟新	1	主任医师、教授	副主任	中国人民解放军南京军区南京总医院	项目总设计、实施；创建治疗 ANCA 相关肾炎的新方法；明确我国 ANCA 相关肾炎的流行病学特征及远期肾脏预后；建立 ANCA 相关肾炎的诊断和预后判断新技术；发现 ANCA 相关肾炎新月体形成新机制

陈樱花	2	主治医师	无	中国人民解放军南京军区南京总医院	创建治疗 ANCA 相关肾炎的新方法;明确我国 ANCA 相关肾炎的流行病学特征及远期肾脏预后;建立 ANCA 相关肾炎的诊断和预后判断新技术
刘正钊	3	副主任医师	无	中国人民解放军南京军区南京总医院	创建治疗 ANCA 相关肾炎的新方法;明确我国 ANCA 相关肾炎的流行病学特征及远期肾脏预后;建立 ANCA 相关肾炎的诊断和预后判断新技术
徐峰	4	主治医师	无	中国人民解放军南京军区南京总医院	创建治疗 ANCA 相关肾炎的新方法;明确我国 ANCA 相关肾炎的流行病学特征及远期肾脏预后
梁丹丹	5	主治医师	无	中国人民解放军南京军区南京总医院	明确我国 ANCA 相关肾炎的流行病学特征及远期肾脏预后;建立 ANCA 相关肾炎的诊断和预后判断新技术
杨柳	6	主治医师	无	中国人民解放军南京军区南京总医院	创建治疗 ANCA 相关肾炎的新方法;建立 ANCA 相关肾炎的诊断和预后判断新技术
李康	7	住院医师	无	中国人民解放军南京军区南京总医院	明确我国 ANCA 相关肾炎的流行病学特征及远期肾脏预后;建立 ANCA 相关肾炎的诊断和预后判断新技术
梁少姗	8	主治医师	无	中国人民解放军南京军区南京总医院	创建治疗 ANCA 相关肾炎的新方法;建立 ANCA 相关肾炎的诊断和预后判断新技术
高二志	9	主治医师	无	中国人民解放军南京军区南京总医院	创建治疗 ANCA 相关肾炎的新方法;建立 ANCA 相关肾炎的诊断和预后判断新技术

### 11.完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献

项目完成单位：中国人民解放军南京军区南京总医院

排名：第一完成单位

对本项目的贡献：本单位全力保障了项目组的人员、研究课题申请和经费配套、试验场地、新技术培训和成果推广学术会议，保证了本项目的顺利完成。

## 项目 3:

**1.申报奖种** 中华医学科技奖医学科学技术奖

**2.项目名称** 冠状动脉分叉病变发病机制及治疗技术的研究

**3.推荐单位** 江苏省医学会

### **4.推荐意见**

该项目组对冠状动脉分叉病变的介入技术、病理生理学机制、分子生物学变化规律及信号通路介导机制、血流储备分数、内皮剪切力及支架内血栓栓塞等方面进行了深入的探索研究。发明了显著优于经典挤压、裙裤及即兴支架术的双对吻挤压术技术，并明确其机制；提出并深入研究了对吻扩张不良作为支架内再狭窄的机制及解决方法；发明设计了分叉血管开口专用支架，并实现工业化生产；论证了双对吻挤压技术显著均一地降低内皮剪切力、较小剪切力梯度及紊流是其重要的流体力学机制；使用课题组发明的细胞培养技术专利，深入研究了剪切力和雷帕霉素相互作用的机制及其临床意义；创立了左主干病变的分型方法，并建立了全面优于SYNTAX及GRC的危险分层系统，极大地指导介入技术的选择和判断其预后；从基因多形性角度探索支架内血栓的发生机制。经认真审阅，该项目推荐材料真实可靠，候选单位、候选人具备获奖条件，提交资料齐全，符合要求，不存在知识产权纠纷或项目完成单位、完成人员排序争议。同意推荐华夏医学科技奖。

### **5.项目简介**

冠状动脉（下称冠脉）粥样硬化性心脏病病死率高，严重危害人类健康；冠脉狭窄好发于血管弯曲部内侧及分叉处的外侧缘，易形成分叉等复杂病变，PCI术后再狭窄、支架内血栓等不良事件发生率高。为此，在集成发明双对吻挤压（DKCRUSH简称DK）术的同时，通过分子生物学、流体力学及长期临床研究获得了如下创新性研究成果：（1）冠脉血流异常致内皮切应力（ESS）降低促发冠脉分叉病变的机制及干预研究；（2）发明DK技术并开展系列国际、前瞻性、多中心、随机研究证实了DK术的有效性；（3）冠脉腔内影像学研究新发现

### **6.客观评价**

本项目组发表SCI收录论文149篇、累计引用2048次。主要SCI论文发表在J Am Coll Cardiol、Int J Cardiol、Circ Cardiovasc Interv等国际著名学术期刊，累计影响因子456.124；本项目单篇最高他引107次。项目负责人于2014-2017年度连续四年入选“中国高被引学者”榜单，2篇论文获J Am Coll Cardiol杂志年度精华文章。获国家授权发明专利1项。多次受邀在国际顶级学术会议作主题发言并现场手术教学演示。研究成果在全世界应用，改变了国际指南和共识、提升了中国心血管界的国际影响力，体现了较高的科学价值并产生了良好的社会效益。

### **7.推广应用情况**

自2006年始已经陆续在包括阜外心血管病医院、美国哥伦比亚大学、都灵



大学心脏中心、马来西亚医学中心、保加利亚国立心脏中心、纽约大学Beth医学中心、首尔国立大学医学部、德国弗莱堡大学医学、塞尔维亚心脏中心、波兰国家华沙大学医学中心、法国Grenable大学医院、伦敦胸科中心、英国Hull大学医院、巴西中央医院、比利时布鲁塞尔大学、西班牙马德里大学、俄罗斯国家心脏中心、丹麦大学医院等数千家心脏中心应用和推广。本项目组主要成员多次在全球多国现场手术示教。

### 8.知识产权证明目录

国别	专利号	授权时间	发明专利/ 实用新型专利	专利名称
中国	ZL 2013 10103141.1	2015-12-2	发明专利	多极同步肺动脉射频消融导管
中国	ZL 2013 2 0276882.5	2013-05-21	实用新型专利	一种膨胀式心血管压力测定导管
中国	ZL 2013 2 0278506.X	2013-5-21	实用新型专利	一种植入式可回收肺血管压力传感器
中国	ZL 2007 20147780.8	2008-4-2	实用新型专利	分叉血管开口支架
中国	ZL 2013 2 0471887.3	2014-1-29	实用新型专利	分叉血管支架

### 9.代表性论文目录

序号	论文名称 /作者	刊名	影响因子	年卷页码	通讯作者/第一作者
1	Diagnostic accuracy of quantitative angiographic and intravascular ultrasound parameters predicting the functional significance of single de novo lesions/Chen SL, Xu B, Chen J, Xu T, Ye F, Zhang JJ, Kwan TW, Tian NJ, Liu ZZ, Lin S	Int J Cardiol	6.175	2013;168(2):1364-1369	Chen SL/Chen SL
2	A randomized clinical study comparing double kissing crush with provisional stenting for treatment of coronary bifurcation lesions: results from the DKCRUSH-II (Double Kissing Crush versus Provisional Stenting Technique for Treatment of Coronary Bifurcation Lesions)	J Am Coll Cardiol	14.156	2011;57(8):914-920	Chen SL/Chen SL

	trial./ Chen SL*, Santoso T, Zhang JJ, Ye F, Xu YW, Fu Q, Kan J, Paiboon C, Zhou Y, Ding SQ, Kwan TW				
3	Comparison between the NERS (New Risk Stratification) score and the SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery) score in outcome prediction for unprotected left main stenting. / Chen SL*, Chen JP, Mintz G, Xu B, Kan J, Ye F, Zhang J, Sun X, Xu Y, Jiang Q, Zhang A, Stone GW	JACC Cardiovasc Interv	5.862	2010;3(6):632-641	Chen SL/Chen SL
4	Comparison of double kissing crush versus Culotte stenting for unprotected distal left main bifurcation lesions: results from a multicenter, randomized, prospective DKCRUSH-III study./ Chen SL*, Xu B, Han YL, Sheiban I, Zhang JJ, Ye F, Kwan TW, Paiboon C, Zhou YJ, Lv SZ, Dangas GD, Xu YW, Wen SY, Hong L, Zhang RY, Wang HC, Jiang TM, Wang Y, Chen F, Yuan ZY, Li WM, Leon MB	J Am Coll Cardiol	15.343	2013;61(14):1482-1488	Chen SL/Chen SL
5	Study comparing the double kissing (DK) crush with classical crush for the treatment of coronary bifurcation lesions: the DKCRUSH-1 Bifurcation Study with drug-eluting stents./ Chen SL*, Zhang JJ, Ye F, Chen YD, Patel T, Kawajiri K, Lee M, Kwan TW, Mintz G, Tan HC	Eur J Clin Invest	2.784	2008;38(6):361-371	Chen SL/Chen SL
6	Final kissing balloon inflation by classic crush stenting did not improve the clinical outcomes for the treatment of unprotected left main bifurcation lesions: The importance of double-kissing crush technique/Chen SL*, Zhang	Catheter Cardiovasc Interv	2.248	2008;71 (2):166-172	Chen SL/Chen SL

	JJ, Ye F, Chen YD, Fang WY, Wei M, He B, Sun XW, Yang S, Kwan TW				
7	Randomized Comparison of FFR-Guided and? Angiography-Guided Provisional Stenting? of True Coronary Bifurcation Lesions: The DKCRUSH-VI Trial (Double Kissing Crush Versus Provisional Stenting Technique for Treatment of Coronary Bifurcation Lesions VI). /Chen SL*, Ye F, Zhang JJ, Xu T, Tian NL, Liu ZZ, Lin S, Shan SJ, Ge Z, You W, Liu YQ, Qian XS, Li F, Yang S, Kwan TW, Xu B, Stone GW	JACC Cardiovasc Interv	7.630	2015;8(4):536-546	Chen SL/Chen SL
8	Clinical Outcome After DK Crush Versus Culotte Stenting of Distal Left Main Bifurcation Lesions: The 3-Year Follow-Up Results of the DKCRUSH-III Study. /Chen SL*, Xu B, Han YL, Sheiban I, Zhang JJ, Ye F, Kwan TW, Paiboon C, Zhou YJ, Lv SZ, Dangas GD, Xu YW, Wen SY, Hong L, Zhang RY, Wang HC, Jiang TM, Wang Y, Sansoto T, Chen F, Yuan ZY, Li WM, Leon MB	JACC Cardiovasc Interv	7.630	2015;8(10):1335-1342	Chen SL/Chen SL
9	Impact of the complexity of bifurcation lesions treated with drug-eluting stents: the DEFINITION study (Definitions and impact of complEx biFurcation lesIons on clinical outcomes after percutaNeous coronary InterventIOn using drug-eluting steNts)./Chen SL*, Sheiban I, Xu B, Jepson N, Paiboon C, Zhang JJ, Ye F, Sansoto T, Kwan TW, Lee M, Han YL, Lv SZ, Wen SY, Zhang Q, Wang HC, Jiang TM, Wang Y,	JACC Cardiovasc Interv	7.345	2014;7(11):1266-1276	Chen SL/Chen SL

	Chen LL, Tian NL, Cao F, Qiu CG, Zhang YJ, Leon MB				
10	The anatomic- and clinical-based NERS (new risk stratification) score II to predict clinical outcomes after stenting unprotected left main coronary artery disease: results from a multicenter, prospective, registry study. /Chen SL*, Han YL, Zhang YJ, Ye F, Liu HW, Zhang JJ, Xu B, Jiang TM, Zhou YJ, Lv SZ	JACC Cardiovasc Interv	7.440	2013;6(12):1233-1241	Chen SL/Chen SL

**10.完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、完成单位，对本项目的贡献**

姓名	排名	职称	行政职务	工作单位	完成单位	对本项目的贡献
陈绍良	1	主任医师	副院长	南京医科大学附属南京医院	南京医科大学附属南京医院	负责课题的设计、多中心募集、研究质控；负责数据统计结果的分析、论文的撰写、修改、发表
张俊杰	2	副主任医师	科副主任	南京医科大学附属南京医院	南京医科大学附属南京医院	负责DKCRUSH-I研究；负责剪切力分析、IVUS
叶飞	3	主任医师	科副主任	南京医科大学附属南京医院	南京医科大学附属南京医院	负责DKCrush—IV研究
田乃亮	4	主任医师	科副主任	南京医科大学附属南京医院	南京医科大学附属南京医院	参与课题设计及具体病例的手术实施、临床观察和总结
刘志忠	5	主任医师		南京医科大学附属南京医院	南京医科大学附属南京医院	临床及冠状动脉造影随访；参与部分数据整理分析
单	6	副主		南京医科	南京医科	临床及冠状动脉造影随访；参与部分数

守杰		任医师		大学附属南京医院	大学附属南京医院	据整理分析
林松	7	主任医师		南京医科大学附属南京医院	南京医科大学附属南京医院	临床及冠状动脉造影随访；参与部分数据整理分析
李小波	8	主治医师		南京医科大学附属南京医院	南京医科大学附属南京医院	负责剪切力和雷帕霉素的实验研究；分子生物学研究
葛震	9	主治医师		南京医科大学附属南京医院	南京医科大学附属南京医院	负责课题的开展、多中心募集；主要负责数据搜集、统计；

### 11.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：南京医科大学附属南京医院

排名：第一

对本项目的贡献：南京医科大学附属南京医院是系列研究的基地，也是课题负责人的唯一供职单位。课题负责人使用完成单位提供的金属裸支架完成挤压技术的体外模拟实验，并发明了DKCRUSH技术；在此基础上，开展了第一个临床研究，分别比较了DK和经典挤压技术的区别；之后，继续展开的DKCRUSH-I, DKCRUSH-II, DKCRUSH-III, DKCRUSH-IV, DKCRUSH-V, DKCRUSH-plus, DKCRUSH-VII等系列临床研究均是以完成单位为申报单位。

### 项目 4:

**1.申报奖种** 中华医学科技奖医学科学技术奖

**2.项目名称** 改良支架象鼻技术在急性Stanford A型主动脉夹层手术中的应用

**3.推荐单位** 江苏省医学会

**4.推荐意见** 陈鑫院长团队采用改良支架象鼻技术治疗急性Stanford A主动脉夹层，取得优异的临床效果，成功率达94%，达到国内外先进水平，并在全国40多家医院推广应用该技术，救治了许多患者，产生了良好的社会及经济效益。此次参评江苏省医学科技奖评审所提供的材料均属实。本单位特予推荐。

### 5.项目简介

股动脉和右心房插管建立体外循环，经右上肺静脉插左心引流管，开始体外循环，全身降温。阻断升主动脉，切开升主动脉后，经左、右冠状动脉开口灌注冷血心脏停跳液保护心肌。首先，进行升主动脉近心端操作，根据主动脉

瓣及夹层累及根部情形决定行根部替换或保留主动脉瓣的窦部成形，视冠状动脉病变及损伤情况决定是再植还是旁路移植。当鼻咽温度降至18℃~20℃时（2007年后改为22-25℃，并有脑电波监护），暂停体外循环，取头低位，分别阻断头臂动脉，进行低流量选择性脑灌注，并根据左侧桡动脉血压情况，如压力低于10mmhg则行双侧脑灌注，否则行单侧脑灌注（灌注流量：5~10ml/min/kg）。于左锁骨下动脉开口近端横断主动脉，将直径24~30 mm带支架象鼻人工血管（上海微创公司产品，100mm×24-30mm）插入降主动脉真腔，将4分支人工血管（Intervascular，法国Datascope公司产品，24-30mm×10mm×8mm×8mm×10mm）主干远端与支架象鼻人工血管近端远端吻合，然后通过10mm直径灌注分支插入动脉供血管，排气后恢复下半身血流灌注，再完成左颈总动脉吻合后开始复温，接着完成升主动脉与人工血管吻合，恢复心肌供血，心脏复跳，再依次完成左锁骨下动脉和无名动脉近端与带分支人工血管的吻合，完成手术。

## 6. 客观评价

近年国外注册研究显示急性Stanford A型主动脉夹层手术死亡率10-20%，南京市第一医院胸心外科自2004年8月采用改良支架象鼻技术在急性Stanford A型主动脉夹层手术中的应用以来，共行急性Stanford A型主动脉夹层手术512例，其中改良支架象鼻技术应用325例（63.4%），手术成功率达94%，达到国内外先进水平。

## 7. 推广应用情况

该技术已经在江苏、山东等多家省市医院推广和应用，创造了良好的社会效益。围绕该项目已参加国际会议一次，国家级会议7次，并行5次大会主题发言，和国外学者有良好的沟通和交流，发表相关论著10篇。

## 8. 知识产权证明目录

国别	专利号	授权时间	发明专利/ 实用新型专利	专利名称
中国	ZL200610112214.3	2008	发明专利	人造血管丝素蛋白预凝涂层
中国	ZL200610112213.9	2008	发明专利	人造血管胶原蛋白预凝涂层
中国	ZL200610112212.4	2008	发明专利	人工血管丝素、胶原蛋白混合涂层

## 9. 代表性论文目录

序号	论文名称 /作者	刊名	影响因子	年卷页码	通讯作者/ 第一作者
1	深、中度低温停循环顺行性脑灌注技术在成人主动脉夹层手术	中华胸心血管外科杂志		2016,32(8):478-481	陈鑫/肖立琼

	中的应用及比较				
2	深低温停循环主动脉弓部手术	中华医学杂志		2009, 89 (1); 45-47	陈鑫/汪黎明
3	The stented elephant trunk procedure combined total arch replacement for Debakey I aortic dissection: operative result and follow-up/Xin Chen	Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery		2010; 11:594-598.	Xin Chen/Xin Chen
4	孙氏手术治疗急性 Stanford A 型主动脉夹层/陈鑫	中华胸心血管外科杂志		2012; 28 (06) 333-335	陈鑫/陈鑫
5	Partial aortic root remodeling for root reconstruction in patients with acute type A dissection. / Fuhua Huang	The Journal of Biomedical Research		2016, 30(5):411-418	Xin Chen/ Fuhua Huang
6	冠状动脉受累的急性 A 型主动脉夹层的外科治疗/秦卫	中华胸心血管外科杂志		2015; 31 (12) 729-731	黄福华/秦卫
7	Recent Advances in Acute Type A Aortic Dissection/Xin Chen	Bentham Science Publishers		2015, 211-226	Xin Chen/Xin Chen
8	深低温停循环联合逆行脑灌注对患者认知功能的影响/秦卫	中国胸心血管外科临床杂志		2014, 21(1): 71-74.	陈鑫/秦卫
9	不同主动脉断端加固方法在急性 Stanford A 型主动脉夹层手术中的应用/秦卫	中国胸心血管外科临床杂志		2014, 21(3):356-360.	陈鑫/秦卫
10	逐步吻合式全弓置换术治疗伴有远端延伸的主动脉弓部瘤	中华外科杂志		2008, 46 (7); 556-557	陈鑫/汪黎明

**10.完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、完成单位，对本项目的贡献**

姓名	排名	职称	行政职务	工作单位	完成单位	对本项目贡献
陈鑫	1	主任医师	副院长	南京市第一医院	南京市第一医院	本人为本研究临床设计、临床手术、临床应用推广的主要完成人。参与了全部临床病人的手术治疗及临床资料管理，并在全国40多家医院进行了推广应用,取得了良好的经济和社会效益。
黄福华	2	主任医师	主任助理	南京市第一医院	南京市第一医院	本人参与本研究临床设计，是临床手术的主要完成人。参与了大部分临床病人的手术治疗及临床资料管理,取得了良好的经济和社会效益。

苏存华	3	主治医师	无	南京市第一医院	南京市第一医院	本人参与本研究临床管理，参与了大部分临床病人的手术治疗及临床资料管理,取得了良好的经济和社会效益。
秦卫	4	主治医师	无	南京市第一医院	南京市第一医院	本人参与手术，标本收集，数据分析统计
李良鹏	5	住院医师	无	南京市第一医院	南京市第一医院	本人参与本研究临床管理，参与了部分临床病人的手术治疗及临床资料管理，取得了良好的经济和社会效益。

### 11.完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献

完成单位名称：南京市第一医院；

排名：第一完成单位；

对本项目的贡献：南京市第一医院对本研究课题设计、临床手术、临床应用推广均起到推动及管理作用。参与了全部临床病人的手术治疗及临床资料管理，并对本技术在全国 40 多家医院推广起到规范及管理作用,取得了良好的经济和社会效益。

## 项目 5:

1.申报奖种 中华医学科技奖医学科学技术奖

2.项目名称 核医学分子成像预测恶性肿瘤预后及靶向诊疗一体化的前瞻性研究

3.推荐单位 江苏省医学会

### 4.推荐意见

南京医科大学附属南京医院（南京市第一医院）王峰教授课题组开展的课题《核医学分子成像预测恶性肿瘤预后及靶向诊疗一体化的前瞻性研究》，该课题在五项国家自然科学基金、二项江苏省自然科学基金和其它基金的资助下，围绕细胞凋亡、肿瘤新生血管、细胞表面受体等靶标建立了系列分子探针，可全面描述肿瘤的生物行为，预测肿瘤转移潜能，早期评价肿瘤疗效，推动恶性肿瘤的精准诊疗，具有重要的理论意义和广泛的临床应用前景。研究共发表学术论文15篇，其中SCI收录8篇，获得专利4项；研究成果在江苏省人民医院、江苏省肿瘤医院等多家单位进行了推广应用，取得了良好的经济和社会效益。同意推荐该项目申报中华医学科技奖医学科学技术奖。

### 5.项目简介



该项目针对细胞膜表面G蛋白偶联受体合成特异性分子探针能灵敏探测肺癌原发病灶、骨骼等远处转移灶。68Ga-DOTA-NOC PET/CT 是胃肠道神经内分泌肿瘤（GEP-NET）诊断金标准，有助于病灶定位，肿瘤分期和分子分型，指导临床治疗。构建CD13/APN为靶标的分子探针68Ga-DOTA-NGR和整合素分子探针，能反映肿瘤新生血管CD13和肿瘤细胞表面的 $\alpha V\beta 3$ 表达，预测肿瘤转移潜能；对低分化或难治性甲状腺癌危险程度分层，为难治性甲状腺癌靶向治疗奠定基础。项目组开发以磷脂酰丝氨酸（PS）及磷脂酰乙醇胺（PE）为靶标的核素凋亡分子探针能有效探测肺癌、乳腺癌化疗后细胞凋亡，评价恶性肿瘤疗效。研发高放射性比活度的32P-CP胶体小反应体系，并以生物可降解、生物相容性良好的聚L乳酸（PLLA，PLGA等）为载体，制备荷载紫杉醇类零级释放的放化疗联合应用的32P-CP-PSP-PLLA缓释粒子，瘤内植入可通过放化疗联合靶向治疗。

## 6.客观评价

本项目在细胞凋亡成像领域构建了以磷脂酰丝氨酸（PS）及磷脂酰乙醇胺（PE）为靶标的凋亡分子探针，对凋亡显像评价肿瘤疗效进行了系列研究，获得了多个国家发明专利；G蛋白偶联受体显像方面，引进的新型生长抑素类似物可与多个SSTR亚型结合，提高对SSTR阳性肿瘤的亲和力，显著提高了神经内分泌肿瘤（NET）原发病灶和转移灶的准确率，能准确分期，改变NET治疗方案，结合18F-FDG PET/CT 有助于评价NET的生物学行为，在GEP-NET诊疗中起关键作用。设计了针对肿瘤新生血管的靶向显像剂，对神经胶质瘤和乳腺癌模型有很高的亲和性,为抗血管治疗及疗效预测提供了科学依据。原创性探索32P对聚L乳素缓释制剂化疗药物的缓释速率的调控及其机制研究，联合核医学及药物制剂技术，制备类零级释放的缓释粒子，使缓慢持续释放的紫杉醇能在实体瘤、淋巴转移灶内药物达到并维持治疗剂量，显著降低全身分布及毒副作用，为难治性实体瘤及淋巴转移灶的治疗提供新思路，为新的放化疗联合靶向缓释粒子的开发奠定了基础。

## 7.推广应用情况

本项目已推广到江苏省人民医院、江苏省肿瘤医院、南京市鼓楼医院、江苏省中医院、泰州市人民医院和南京医科大学二附院等，显著改善了NET的临床预后。

## 8.知识产权证明目录

国 别	专利号	授权时间	发明专利/ 实用新型专利	专 利 名 称
中国	201210091388.1	2013-01-30	发明专利	细胞凋亡显像药物 68Ga-NOTA-Duramycin及其 制备方法
中国	ZL200810022114.0	2011-05-18	发明专利	一种放射性缓释粒子及其制 备方法和应用

中国	ZL200610161837X	2008-05-14	发明专利	99mTc-Syt I-C2A标记化合物在制备用于化疗后检测恶性肿瘤细胞凋亡方面的显像剂的用途
中国	ZL200610161836.5	2008-05-14	发明专利	99mTc-Syt I-C2A标记化合物在制备用于易损动脉粥样硬化斑块的显像剂的用途

### 9.代表性论文目录

序号	论文名称 /作者	刊名	影响 因子	年卷页码 (xx年xx月 xx页)	通讯 作者/ 第一 作者
1	Evaluation of Chemotherapy Response in VX2 Rabbit Lung Cancer with 18F-Labeled C2A Domain of Synaptotagmin I	J Nucl Med	6.381	2011,52(4):592-599	王峰/ 王峰
2	Imaging Paclitaxel (chemotherapy) induced tumor apoptosis with 99mTc C2A , a Domain of Synaptotagmin I: A preliminary study	Nucl Med Biol	2.419	2008,35(3):359-364	王峰/ 王峰
3	68Ga-DOTA-NGR as a novel molecular probe for APN-positive tumor imaging using MicroPET	Nucl Med Biol	2.412	2014,41:268-275	王峰/ 张俊
4	The role of technetium-99m-labeled octreotide acetate scintigraphy in suspected breast cancer and correlates with expression of SSTR	Nucl Med Biol	2.419	2008,35:665-671	王峰/ 王峰
5	The Usefulness of Combined Diagnostic CT and 99mTc-Octreotide Somatostatin Receptor SPECT/CT Imaging on Pulmonary Nodule Characterization in Patients.	CANCER BIOTHERAPY AND RADIOPHARMACEUTICALS	1.381	2013,28:731-736	殷信 道/王 利伟
6	Role of 99mTc-Octreotide Acetate Scintigraphy in Suspected Lung Cancer Compared with 18F-FDG Dual-Head Coincidence	J Nucl Med	5.915	2007,48(9):1442-1448.	王自 正/王 峰

	Imaging				
7	Monitoring Apoptosis of Breast Cancer Xenograft After Paclitaxel Treatment With <sup>99m</sup> Tc-Labeled Duramycin SPECT/CT	Molecular Imaging	1.479	2016,15:1-10	王峰/ 罗瑞
8	<sup>99m</sup> Tc-3P-RGD2 Micro-Single-Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography Provides a Rational Basis for Integrin $\alpha v\beta 3$ -Targeted Therapy.	CANCER BIOTHERAPY AND RADIOPHARMACEUTICALS	1.778	2014,29(9):351-358.	王峰/ 付彤
9	<sup>99m</sup> Tc-3P-RGD2用于肺癌整合素 $\alpha v\beta 3$ 表达水平检测的实验研究	中华核医学与分子影像杂志	0.987	2013,33(6):464-468	瞿卫/ 付彤
10	整合素受体靶向显像诊断乳腺癌溶骨性转移	中华实验外科杂志	0.373	2015,32(5):962-965	王峰/ 邵国强
11	N-琥珀酰亚胺-4-[ <sup>18</sup> F]氟苯甲酸酯的全自动化合成以及用于标记肿瘤凋亡显像剂C2A-GST的研究	中华核医学杂志	0.438	2010,30(6):414-417.	王峰/ 侯彦杰
12	<sup>68</sup> Ga-DOTA-NOC PET/CT诊断长范围食管小细胞神经内分泌癌一例	中华核医学和分子影像杂志	0.987	2015,35(4):308-309	王峰/ 姚晓晨
13	<sup>99m</sup> Tc-TP5-3 microSPECT/CT探测乳腺癌化疗后细胞凋亡的实验研究	中华核医学与分子影像杂志	0.987	2014,34(4):312-316	王峰/ 罗瑞
14	原位脑胶质瘤 <sup>99m</sup> Tc <sup>m</sup> -Galacto-RGD2 microSPECT/CT靶向显像研究	中华放射医学与防护杂志	0.505	2015,35(12):881-885	王峰/ 崔璨
15	核医学显像监测整合素受体主被动靶向给药药代动力学研究	中华实验外科杂志	0.373	2016,33(1):257	邵国强/ 崔璨

**10.完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、完成单位，对本项目的贡献**

姓名	排名	职称	行政	工作单位	完成单位	对本项目贡献
----	----	----	----	------	------	--------

			职务			
王峰	1	主任医师	主任	南京市第一医院	南京市第一医院	总体负责临床课题的设计、技术方案，及其课题实施。指导合成针对整合素、G蛋白偶联受体、凋亡的特异性分子探针；指导临床病例的收集，把新型分子探针应用于多种肿瘤的诊断、鉴别诊断、疗效判断、预测转移潜能等研究，负责显像图像的分析，率先在国内开展新生血管成像的多中心临床研究。投入的工作量约占工作总量的50%。
瞿卫	2	主任技师		南京市第一医院	南京市第一医院	参与临床课题的设计、技术方案，及其课题实施。负责肿瘤动物模型的建立，完成体外细胞实验和实体组织实验，从蛋白和基因水平研究细胞和实体肿瘤(如乳腺癌、肺癌、胰腺癌等) 5型SSTR及整合素 $\alpha v\beta 3$ 表达水平，分析细胞凋亡。投入的工作量约占工作总量的40%。
张俊	3	主任医师	主任	泰州市人民医院	泰州市人民医院	负责制备合成G蛋白受体探针，完成质量控制和药代动力学分析；负责临床病例的收集，显像图像的分析，把新型分子探针应用于多种肿瘤的诊断、鉴别诊断、疗效判断、预测转移潜能等研究。投入的工作量约占工作总量的25%。
邵国强	4	主治医师		南京市第一医院	南京市第一医院	负责制备合成针对整合素、G蛋白偶联受体，完成质量控制和药代动力学分析；负责临床病例的收集，显像图像的分析，把新型分子探针应用于多种肿瘤的诊断、鉴别诊断、疗效判断、预测转移潜能等研究。投入的工作量约占工作总量的25%。
罗瑞	5	主任医师	主任	南京市第一医院	南京市第一医院	负责制备凋亡的特异性分子探针，完成质量控制和药代动力学分析。
邱樊	6	研究员		南京市第一医院	南京市第一医院	负责完成体外细胞实验和实体组织实验，从蛋白水平研究细胞和实体肿瘤（如乳腺癌、肺癌、胰腺癌等）5型SSTR及整合素 $\alpha v\beta 3$ 表达水平，分析细胞凋亡。投入的工作量约占工作总量20%。
殷信道	7	研究员		南京市第一医院	南京市第一医院	临床病例影像分析与鉴别诊断。
王自正	8	主任医师	主任	南京市第一医院	南京市第一医院	负责部分临床课题的设计，指导合成荷载紫杉醇类零级释放的放化疗联合应用的 $^{32}P$ -CP-PSP-PLLA缓释粒子

#### 11.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
南京市第一医院	1	南京市第一医院是卫生部首批三级甲等综合性医院。医院配置的实验动物中心拥有 1000 平方米按国有标准建立屏障系统（SPF 级）实验室，为本研究的动物实验提供场地和技术保障。本院核医学科是江苏省十二五“科教兴卫工程”重点学科，也是国家同位素工程技术研究中心和放射性药物临床应用和研究示范基地。核医学科建有细胞培养实验室、分子生物实验室、分子病理实验室，放射免疫实验室、放射性核素标记室、正电子药物合成热室，拥有流式细胞仪、PCR 仪、电转化仪、基因测序仪等先进仪器，拥有多台高效液相分析仪，拥有诊断型 PET/CT、SPECT/CT 以及 Siemens 小动物 PET/CT(Invenon)，为本研究的基础和临床实验提供了技术保障。本院为核医学科引进了镓-68 标记模块（iQS Ga-68 Fluidic Labeling Module），用于 DOTA-Peptide 快速高效标记，具有自屏蔽，无需热室，可满足多种多肽药物标记。
泰州市人民医院	2	主要参与放射性药物的合成以及质量控制

## 项目 6:

**1.申报奖种** 中华医学科技奖医学科学技术奖

**2.项目名称** 预测新生儿高胆红素血症的分层风险评估模型的建立及其临床应用

**3.推荐单位** 江苏省医学会

### 4.推荐意见

本课题制备的新生儿高胆红素血症分层风险评估模型优于单纯依靠小时胆红素百分位曲线图和风险因素进行风险评估。该研究成果通过论文发表（SCI 论文）、国际学术交流、继续教育学习班、患者宣传教育等形式在国内外产生了一定影响。并且已申报软件著作权，制备了婴黄随访 APP，并向省内外多家医疗机构推广应用。本次研究成果在国内外杂志共发表 12 篇论文，其中 SCI 论文 5 篇；发表论文多次被国内外同行专家引用。此外，该课题同时为本院带来经济效益和社会地位的提高，同时增强了本单位的科研能力，创建了一个优良的科研平台。经认真审阅，该项目推荐材料真实可靠，候选单位、候选人具备获奖条件，提交资料齐全，符合要求，不存在知识产权纠纷或项目完成单位、完成人员排序争议。同意推荐江苏医学科技奖。

### 5.项目简介

该项目联合全国 15 家医院进行了新生儿黄疸全国多中心调查研究。研究目的是制备我国的新生儿出院前高胆红素血症风险评估模型。希望通过该模型在出院前能识别高危的新生儿并进行危险区分组，制定后续的随访计划。该研究分为

开发研究和验证研究。开发研究，课题组利用开发队列的数据制备小时胆红素百分位曲线图，并根据所绘制的小时经皮胆红素百分位曲线图将出院前末次经皮胆红素值转换至危险区，划分为4个危险区；同时，利用开发队列的数据进行危险因素 Logistic 回归，所得分数将模型划分为4个组(<10,10-19, 20-29, 和>30)；然后，将出院前胆红素值和危险因素联合建立风险评估模型，该模型分为16个组。验证研究的数据分别对3个模型进行验证，评估及对比其预测价值。每个新生儿出院前根据分层风险评估模型提出具体的随访计划，可降低新生儿高胆红素血症的发生，可减少单纯利用“小时胆红素”或“临床风险因素”指导临床评估及干预存在的缺陷。因此，分层风险评估模型具有更好预测价值及临床推广价值。

#### 6.客观评价 无

#### 7.推广应用情况

该系列研究成果已向省内外多家医疗机构进行推广，研究成果已在国内外杂志发表12篇论文，其中SCI论文5篇，包括国外权威儿科学杂志“Pediatrics”，及国内权威儿科学杂志“中华儿科杂志”。发表论文被国内外同行专家他引97次，研究成果申请软件著作权2项，开发为婴黄随访APP，研究成果正向省内外9家医疗单位推广应用，取得了良好的社会效益和经济效益。

#### 8.知识产权证明目录

国别	专利号	授权时间	发明专利/实用新型	专利名称
中国	2096276	2018-9-13	计算机软件注册权	新生儿高胆红素血症分层风险评估软件 (IOS 版) V1.0
中国	2094652	2018-9-13	计算机软件注册权	新生儿高胆红素血症分层风险评估软件 (IOS 版) V1.0

#### 9.代表性论文目录

序号	论文名称/作者	刊名	影响因子	年卷页码 (xx 年 xx 月 xx 页)	通讯作者/第一作者
1	A Model for Predicting Significant Hyperbilirubinemia in Neonates From China	Pediatrics	5.196	2015 年 4 月 e896-905 页	陈超/韩树萍
2	Validation of transcutaneous bilirubin nomogram for identifying neonatal hyperbilirubinemia in healthy Chinese term and late-preterm infants: a multicenter study	J Pediatr (Rio J)	1.194	2014 年 3 月 273-278 页	陈超/余章斌
3	Bilirubin nomograms for identification of neonatal hyperbilirubinemia in healthy term and late-preterm infants: a systematic review and meta-analysis	World J Pediatr	1.236	2014 年 3 月 211-218 页	韩树萍/余章斌
4	Transcutaneous bilirubin nomogram for predicting neonatal hyperbilirubinemia in	Eur J Pediatr	1.879	2011 年 2 月 185-191 页	韩树萍

	healthy term and late-preterm Chinese infants				/余章斌
5	Reply to the correspondence letter: Transcutaneous bilirubinometry: comparison of two devices in healthy term newborns	Eur J Pediatr	1.879	2011年11月 1487页	余章斌 /余章斌
6	新生儿高胆红素血症管理措施实施后的治疗现状分析	中华围产医学杂志	1.362	2016年11月 819822页	韩树萍 /孙小凡
7	新生儿经皮小时胆红素百分位曲线图预测新生儿高胆红素血症价值的多中心临床研究	中华儿科杂志	2.319	2015年11月 830834页	韩树萍 /余章斌
8	新生儿小时胆红素百分位曲线图预测高胆红素血症的研究进展	国际儿科学杂志	1.057	2015年1月 18-20页	韩树萍 /孙小凡
9	新生儿经皮小时胆红素百分位曲线预测新生儿高胆红素血症价值的系统评价	中国循证儿科杂志	1.291	2011年3月 183-189页	韩树萍 /余章斌
10	建立新生儿高胆红素血症临床风险评估模型的研究	中华围产医学杂志	0.635	2011年8月 453-458页	韩树萍 /董小玥
11	新生儿小时胆红素百分位曲线图的制备及早期预测高胆红素血症的初步探讨	中国循证儿科杂志	1.123	2010年3月 180-186页	韩树萍 /董小玥
12	新生儿黄疸三种测量方法的比较及其临床用途	中国医师进修杂志	0.217	2009年11月 6366页	韩树萍 /董小玥

**10.完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、完成单位，对本项目的贡献**

姓名	排名	职称	行政职务	工作单位	完成单位	对本项目的贡献
韩树萍	1	主任医师	儿科主任	南京市妇幼保健院	南京市妇幼保健院	1.参与课题设计和规划； 2.负责临床资料收集的人员安排； 3.研究报告和论

						文的修改审阅； 4.负责研究资料的复核
余章斌	2	副主任医师		南京市妇幼保健院	南京市妇幼保健院	1.参与课题设计； 2.负责临床资料收集及数据的统计分析； 3.研究报告和论文的书写； 4.负责研究资料的复核
董小玥	3	副主任医师		南京市妇幼保健院	南京市妇幼保健院	1.负责临床资料收集； 2.参与研究报告； 3.负责研究数据的录入
孙小凡	4	住院医师		南京市妇幼保健院	南京市妇幼保健院	1.负责临床资料收集及数据的统计分析； 2.参与研究报告和论文的书写； 3.负责研究数据的录入
陈小慧	5	副主任医师		南京市妇幼保健院	南京市妇幼保健院	1.负责临床资料收集； 2.参与研究报告； 3.负责研究数据的录入

### 11.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：南京市妇幼保健院

排名：第一完成单位

贡献：1) 为项目的组织申报提供了重要的信息资源和科学指导，对确保项目的顺利实施给予了最大程度的帮助。 2) 医院为项目实施提供部分研究经费及设备，为继续教育培训班提供培训场所，为临床试验提供临床研究伦理学指导； 3) 系列课题研究成果成员均为南京市妇幼保健院人员； 4) 为整个课题系列研究提供了时间保障。

### 项目 7:

**1.申报奖种** 医学科学技术奖

**2.项目名称** 食管鳞癌放疗关键技术及干预研究

**3.推荐单位** 江苏省医学会

**4.推荐意见**

该项目成果主要针对食管癌，我国是世界上食管癌高发地区之一，发病人数占世界总发病人数的 53%，鳞癌是我国食管癌的主要病理类型。放射治疗是其重要治疗手段，但目前整体疗效仍不理想。在国家自然科学基金、十二五“科教兴卫”工程等项目支持下，由南京医科大学第一附属医院、山东省肿瘤医院合作 9 年完成。对食管鳞癌放疗关键技术及干预策略进行了系统研究，取得了一



系列创新性技术成果。

项目发表 SCI 论文近百篇，其中影响因子 4 分以上 36 篇。已授权国家发明专利 10 项、国家实用新型专利 4 项。“汉防己甲素增敏放疗的临床应用”和“容积旋转调强技术在肿瘤放疗中的应用”分获 2012、2015 年江苏省卫生厅新技术引进二等奖。牵头制定“JES 纵膈淋巴结的 CT 定义”及“胸段食管癌选择性淋巴结照射中国指南”，相关成果在第 13 届国际食管疾病协会大会上发言，获得了同行热议及好评。举办学术会议及培训班 18 次，学科团队先后向 400 余名全国各地的学员详细解读了 JES 纵膈淋巴结的 CT 分区，并以此为依据进行食管癌精确放疗的靶区勾画指导，现相关的靶区勾画技术已在数十家综合性医院常规应用于临床。盐酸小檗碱增敏肿瘤放射治疗的基础与临床研究成果，目前也在国内部分大中型医院已经得到临床应用并取得了较好疗效。有力推动了我国食管癌放疗技术的发展。

## 5.项目简介

食管癌是我国高发的恶性肿瘤之一，发病人数占世界总发病人数的 53%，鳞癌是我国食管癌的主要病理类型。放射治疗是食管鳞癌的重要治疗手段，随着技术的快速发展，放疗精度不断提高，但整体疗效仍不理想。因此在对食管鳞癌放射治疗关键技术进行优化的同时针对放疗抵抗机制进行有效干预，是目前提高食管鳞癌疗效和改善预后的关键。以孙新臣教授为首的课题组，多年来围绕食管癌相关研究热点领域，在基础研究和临床治疗方面均有了若干创新，并形成了自己的特色。

**食管鳞癌放疗关键技术：**①在规范建立的“肿瘤生物组织样本资源库”和随访数据库的基础上，运用外显子测序技术首次系统性筛选与食管癌放疗敏感性密切相关的突变基因及富集的信号通路，研究目的基因在不同放射敏感性肿瘤组织的表达差异；②建立基于 DW-MRI 纹理分析联合血清标记物预测食管鳞癌放化疗敏感性的模型，在治疗前预测疗效，为个体化治疗提供依据；③绘制胸段食管癌的淋巴结转移图谱，完成 JES 纵膈淋巴结的首次 CT 定义，率先提出了胸段食管癌选择性淋巴结照射的中国指南，为建立食管癌精准放疗规范、优化放疗策略提供依据。

**食管鳞癌放疗干预策略：**①针对筛选出的多个食管癌放射抵抗相关基因，选择特异性的小分子抑制剂进行靶向干预，在细胞和模式动物水平均取得了显著的放疗增敏效果；②针对放射抵抗的肿瘤乏氧区域，合成出性质稳定、易于标记、亲水性高的新型高特异性乏氧显像剂，对肿瘤乏氧区域具有独特的示踪作用，有利于指导肿瘤生物靶区的勾画；③首次证实中药盐酸小檗碱(Berberine)通过抑制乏氧诱导因子 HIF-1 表达逆转肿瘤乏氧细胞的放疗抵抗，发现了天然药物的新靶标，使食管癌的放疗疗效提高了 1.5 倍。

**临床应用：**探索局部晚期食管癌选择性淋巴结照射联合非常规剂量分割的放疗模式，通过后程加速超分割放疗(LCAHRT)同步化疗治疗局部晚期食管癌

的前瞻性临床研究，改变了 LCAHRT 的单次分割剂量及放疗总剂量，实现在保证疗效的前提下降低损伤的目的。

课题组在该方向共获得 20 余项基金资助，其中完成国家自然科学基金 5 项；发表 SCI 论文近百篇，其中影响因子 4 分以上 36 篇。已授权国家发明专利 10 项、国家实用新型专利 4 项。“汉防己甲素增敏放疗的临床应用”和“容积旋转调强技术在肿瘤放疗中的应用”分获 2012、2015 年江苏省卫生厅新技术引进二等奖。

## 6. 客观评价

1) 甘肃省医学情报研究所查新结论：

关于小檗碱对食管鳞癌等肿瘤细胞或动物 HIF-1 $\alpha$  的影响，除本课题组研究外，国内未见其他相同文献报道。

关于 LCL161 通过调节凋亡蛋白 IAP 家族的表达增强食管癌的放疗敏感性研究，除本课题组研究外，国内未见其他相同文献报道。

通过 18F-FDG PET-CT、弥散加权成像 DWI、血清标志物、基因多态性及 miRNA 的联合检测，预测食管癌的放疗敏感性，并建立高效的食管癌放疗疗效、放射损伤预测模型的研究，国内未见相同文献报道。

对 JES 纵隔淋巴结 CT 分区进行具体定义，绘制胸段食管癌淋巴结转移图谱，并提出胸段食管癌选择性淋巴结照射的中国指南研究，国内未见相同报道。

以 1, 4, 7-三氮杂环壬烷及 2-硝基咪唑为原料制备乏氧显像剂，除本课题组 2 项专利报道外，国内未见其他相同报道。

关于局部晚期食管癌选择性淋巴结照射联合非常规剂量分割的放疗模式，通过 LCAHRT 同步化疗（顺铂联合 S1）治疗局部晚期食管癌的临床研究，国内未见相同文献报道。

以上查新结论表明，我们的研究在国内具备较高的创新性。

## 7. 推广应用情况

由于食管癌常是多中心起源，并在壁内浸润和跳跃性转移，目前检查手段尚不能有效检测出亚临床病灶，特别是对于单纯放疗的患者，如何确定胸段食管癌淋巴结亚临床病灶是放疗的难点，对胸段食管癌的临床靶区 (clinical target volume, CTV) 目前尚无明确规定，各治疗中心在设野及制定放疗计划时存在明显差异。为此我们在总结 1077 例行胸段食管鳞癌患者的淋巴结转移规律的基础上绘制出胸段食管癌的淋巴结转移图谱，完成了 JES 纵膈淋巴结的首次 CT 定义，并结合临床数据和荟萃分析进一步提出了胸段食管癌选择性淋巴结照射的中国指南。有助于优化局部晚期食管鳞癌放疗策略，建立食管鳞癌精准放疗规范。以上相关成果在第 13 届国际食管疾病协会大会上发言，获得了同行热议及好评。在“山东省精确放疗靶区勾画学习班”以及科室举办的“临床肿瘤诊治高峰论坛”、“国家级继续教育项目肿瘤放射治疗新进展研讨会”、“金陵肿瘤放疗高级论坛”、“江苏省临床精准医疗医师年会”上，以孙新臣和李宝生教授为首的学

科团队先后向 400 余名来自全国各地的学员详细解读了 JES 纵隔淋巴结的 CT 分区，并以此为依据进行食管癌精确放疗的靶区勾画指导，通过与学员的全方面学术互动，达到了“创新理论、交流经验、形成共识、提高技术”的目的，现相关的靶区勾画技术已在数十家综合性医院常规应用于临床，极大地提高了各地区医院临床放疗靶区勾画水平，取得了良好的社会效益。

### 8.知识产权证明目录

国别	专利号	授权时间	发明专利/ 实用新型专利	专利名称
中国	ZL201420062958.9	2014.08.27	发明专利	一种医科达直线加速器的调节机构及其调节方法
中国	ZL201610142582.6	2017-12-19	发明专利	含 eEF2K 抑制剂的肿瘤放射增敏剂
中国	ZL201010520917.6	2012-07-25	发明专利	一种基于梯度场的变约束图像变形配准方法
中国	ZL201310411677.x	2016-03-30	发明专利	旋转光栅锥形束 CT
中国	ZL201510055131.4	2017-03-08	发明专利	基于旋转准直器的 CBCT 图像采集系统及其预处理方法
中国	ZL201210272902.1	2015-04-22	发明专利	在线治疗前放疗计划验证系统
中国	ZL201110205834.2	2012-11-07	发明专利	锥形束 CT 图像用于放疗剂量计算的个体化 CT 值校正方法
中国	ZL201310065749.x	2016-03-02	发明专利	变焦点锥形束 CT 成像设备
中国	ZL 2011 1 0106768.3	2012-07-25	发明专利	黄芪总黄酮在制备预防和治疗急性放射性肺炎药物中的应用
中国	ZL201110205872.8	2014-11-05	发明专利	基于锥形束 CT 图像 CT 值校正技术的放疗剂量评估和优化方法
中国	ZL201320767199.1	2014-07-02	实用新型专利	调节锥形束 CT 上 X 线球管源位置的控制装置
中国	ZL201420298604.4	2014-11-05	实用新型专利	放射治疗三维激光模拟定位仪
中国	ZL201020015434.6	2010-10-13	实用新型专利	放疗定位体表标记敷贴
中国	ZL201620873651.6	2017-01-04	实用新型专利	一种放疗定位用热塑膜专用针式开窗器

### 9.代表性论文目录

序号	论文名称 /作者	刊名	影响因子	年卷页 码 (xx年 xx月xx 页)	通讯作者/ 第一作者
1	Small-molecule survivin inhibitor YM155 enhances radiosensitization in esophageal squamous cell carcinoma by the abrogation of G(2) checkpoint and suppression of homologous recombination repair/Qin Qin, Hongyan Cheng, Jing Lu, Liangliang Zhan, Jianchao Zheng, Jing Cai, Xi Yang, Liping Xu, Hongcheng Zhu, Chi Zhang, Jia Liu, Jianxin Ma, Xizhi Zhang, Shengbin Dai and Xinchun Sun.	JOURNAL OF HEMATOLOGY & ONCOLOGY	4.812(2014)	2014,7:62	Xinchun Sun/Qin Qin, Hongyan Cheng
2	PARP-1 Val762Ala Polymorphism and Risk of Cancer: A Meta-Analysis Based on 39 Case-Control Studies/Qin Qin., Jing Lu., Hongcheng Zhu, Liping Xu, Hongyan Cheng, Liangliang Zhan, Xi Yang, Chi Zhang,Xinchun Sun*	PLOS ONE	3.234(2014)	2014,9(5):e98022	Xinchun Sun/Qin Qin., Jing Lu.
3	MicroRNA-21 is a novel promising target in cancer radiation therapy/Jia Liu & Hongcheng Zhu & Xi Yang & Yangyang Ge & Chi Zhang & Qin Qin & Jing Lu & Liangliang Zhan & Hongyan Cheng & Xinchun Sun	TUMOR BIOLOGY	3.611(2014)	2014,35(5):3975-3979	Xinchun Sun/Jia Liu, Hongcheng Zhu, and Xi Yang
4	HIF-1 alpha P582S and A588T polymorphisms and digestive system cancer risk-a meta-analysis/Xi Yang & Chi Zhang & Hong-Cheng Zhu & Qin Qin & Lian-Jun Zhao & Jia Liu & Li-Ping Xu & Qu Zhang & Jing Cai & Jian-Xin Ma & Hong-Yan Cheng & Xin-Chen Sun	TUMOR BIOLOGY	3.611(2014)	2014,35(3):2825-2830	Xinchun Sun/Xi Yang and Chi Zhang

5	Association between survivin-31G > C polymorphism and cancer risk: meta-analysis of 29 studies/Qin Qin & Chi Zhang&Hongcheng Zhu& Xi Yang& Liping Xu &Jia Liu& Jing Lu &Liangliang Zhan & Hongyan Cheng& Xinchun Sun	JOURNAL OF CANCER RESEARCH AND CLINICAL ONCOLOGY	3.081(2014)	2014,140(2):179-188	Xinchun Sun/Q. Qin and C. Zhang
6	Andrographolide radiosensitizes human esophageal cancer cell line ECA109 to radiation in vitro/Z.-M. Wang, Y.-H. Kang, X. Yang, J.-F. Wang, Q. Zhang, B.-X. Yang, K.-L. Zhao, L.-P. Xu, L.-P. Yang, J.-X. Ma, G.-H. Huang, J. Cai, X.-C. Sun	DISEASES OF THE ESOPHAGUS	2.571(2016)	2016,29(1):54-61	X.-C. Sun/Z.-M. Wang, Y.-H. Kang, X. Yang
7	Eukaryotic elongation factor 2 kinase confers tolerance to stress conditions in cancer cells/Hongcheng Zhu & Xi Yang & Jia Liu & Lu Zhou & Chi Zhang & Liping Xu & Qin Qin & Liangliang Zhan & Jing Lu & Hongyan Cheng & Xinchun Sun	CELL STRESS & CHAPERONES	2.583(2015)	2015,20(2):217-220	Xinchun Sun/Hongcheng Zhu, Xi Yang, and Jia Liu
8	Recombinant human endostatin enhances the radioresponse in esophageal squamous cell carcinoma by normalizing tumor vasculature and reducing hypoxia/Hongcheng Zhu, Xi Yang, Yuqiong Ding, Jia Liu, Jing Lu, Liangliang Zhan, Qin Qin, Hao Zhang, Xiaochen Chen, Yuehua Yang, Yan Yang, Zheming Liu, Meiling Yang, Xifa Zhou, Hongyan Cheng & Xinchun Sun.	SCIENTIFIC REPORTS	5.228(2015)	2015,5:14503	Xinchun Sun/Hongcheng Zhu, Xi Yang, Yuqiong Ding
9	Atlas of the thoracic lymph nodal delineation and recommendations for lymph nodal CTV of esophageal squamous cell cancer in radiation therapy from China/Wei Huang, Yong Huang, Jujie Sun, Xibin Liu, Jian Zhang, Tao Zhou, Baijiang Zhang, Baosheng Li.	RADIOTHERAPY AND ONCOLOGY	4.817(2015)	2015,116(1):100-106	Baosheng Li/Wei Huang

10	3D-Conformal RT, Fixed-Field IMRT and Rapid Arc, Which One is Better for Esophageal Carcinoma Treated with Elective Nodal Irradiation/D. Wang, Y. Yang, J. Zhu, B. Li, J. Chen, Y. Yin.	TECHNOLOGY IN CANCER RESEARCH & TREATMENT	1.692(2011)	2011,10(5):487-494	B. Li/D. Wang
11	Phase I study of concurrent selective lymph node late course accelerated hyper-fractionated radiotherapy and pemetrexed, cisplatin for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma/B-S. Li, H-Y. Gong, W. Huang, Y. Yi, Z-C. Zhang, H-S. Li, Z-T. Wang, J-M. Yu	DISEASES OF THE ESOPHAGUS	1.814(2011)	2011,24(4):251-257	B-S. Li/W. Huang
12	Pattern of lymph node metastases and its implication in radiotherapeutic clinical target volume in patients with thoracic esophageal squamous cell carcinoma: A report of 1077 cases/Wei Huang, Baosheng Li, Heyi Gong, Jinming Yu, Hongfu Sun, Tao Zhou, Zicheng Zhang, Xibin Liu.	RADIOTHERAPY AND ONCOLOGY	4.337(2010)	2010,95(2):229-233	Baosheng Li/Wei Huang
13	Phase 1 study of concurrent selective lymph node late course accelerated hyper-fractionated radiotherapy and Capecitabine, Cisplatin for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma/Bao-sheng Li, Tao Zhou, Zhong-tang Wang, Hong-sheng Li, Hong-fu Sun, Zhi-cheng Zhang, Hai-qun Lin, Yu-mei Wei, He-yi Gong, Wei Huang, Yan Yi, Li-ying Wang.	RADIOTHERAPY AND ONCOLOGY	4.343(2009)	2009,93(3):458-461	Li-ying Wang/Bao-sheng Li

14	Smac mimetic compound LCL161 sensitizes esophageal carcinoma cells to radiotherapy by inhibiting the expression of inhibitor of apoptosis protein/Qin Qin & Yun Zuo & Xi Yang & Jing Lu & Liangliang Zhan & Liping Xu & Chi Zhang & Hongcheng Zhu & Jia Liu & Zheming Liu & Guangzhou Tao & Shengbin Dai & Xizhi Zhang & Jianxin Ma & Jing Cai & Xinchun Sun/	TUMOR BIOLOGY	3.611(2014)	2014,35(3):2565-2574	Xinchun Sun/Qin Qin and Yun Zuo
15	Berberine enhances radiosensitivity of esophageal squamous cancer by targeting HIF-1 alpha in vitro and in vivo/Xi Yang, Baixia Yang, Jing Cai, Chi Zhang, Qu Zhang, Liping Xu, Qin Qin, Hongcheng Zhu1, Jianxin Ma, Guangzhou Tao, Hongyan Cheng, and Xinchun Sun.	CANCER BIOLOGY & THERAPY	3.630(2013)	2013,14(11):1068-1073	Xinchun Sun/Xi Yang, Baixia Yang
16	Berberine radiosensitizes human nasopharyngeal carcinoma by suppressing hypoxia-inducible factor-1 alpha expression/CHI ZHANG, XI YANG, QU ZHANG, BAIXIA YANG, LIPING XU, QIN QIN, HONGCHENG ZHU, JIA LIU, JING CAI, GUANGZHOU TAO, JIANXIN MA, XIAOLIN GE, SHENG ZHANG, HONGYAN CHENG & XINCHEN SUN.	ACTA OTO-LARYNGOLOGICA	1.099(2014)	2014,134(2):185-192	XINCHEN SUN/CHI ZHANG, XI YANG.
17	STAT3 inhibitor NSC74859 radiosensitizes esophageal cancer via the downregulation of HIF-1 alpha/Chi Zhang & Xi Yang & Qu Zhang & Qing Guo & Jia He & Qin Qin & Hongcheng Zhu & Jia Liu & Liangliang Zhan & Jing Lu & Zheming Liu & Liping Xu & Jianxin Ma & Shengbin Dai & Hongyan Cheng & Xinchun Sun	TUMOR BIOLOGY	3.611(2014)	2014,35(10):9793-9799	Xinchun Sun/Chi Zhang, Xi Yang, and Qu Zhang

18	Melittin enhances radiosensitivity of hypoxic head and neck squamous cell carcinoma by suppressing HIF-1 alpha/Xi Yang & Hongcheng Zhu & Yangyang Ge & Jia Liu & Jing Cai & Qin Qin & Liangliang Zhan & Chi Zhang & Liping Xu & Zheming Liu & Yan Yang & Yuehua Yang & Jianxin Ma & Hongyan Cheng & Xinchun Sun	TUMOR BIOLOGY	3.611(2014)	2014,35(10):10443-10448	Xinchun Sun/Xi Yang
19	Explore the Radiotherapeutic Clinical Target Volume Delineation for Thoracic Esophageal Squamous Cell Carcinoma from the Pattern of Lymphatic Metastases/Jian Cheng, Lingling Kong, Wei Huang, Baosheng Li, Hongsheng Li, Zhongtang Wang, Jian Zhang, Tao Zhou, and Hongfu Sun.	JOURNAL OF THORACIC ONCOLOGY	5.800(2013)	2013,8(3):359-365	Baosheng Li/Jian Cheng
20	A meta-analysis of lymph node metastasis rate for patients with thoracic oesophageal cancer and its implication in delineation of clinical target volume for radiation therapy/X DING, J ZHANG, B LI,Z WANG, W HUANG, T ZHOU, Y WEI, H LI.	BRITISH JOURNAL OF RADIOLOGY	1.217(2012)	2012,85(1019):E1110-E1119	B LI/X DING, J ZHANG

**10.完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、完成单位，对本项目的贡献**

姓名	排名	职称	行政职务	工作单位	完成单位	对本项目贡献
孙新臣	1	教授、主任医师	科主任	南京医科大学第一附属医院	南京医科大学第一附属医院	本人近年来一直围绕食管癌的临床和基础研究开展了各项工作。作为项目负责人，全程参与并监督各项工作的开展。本人长期致力于肿瘤放化疗敏感性基因的筛选、小分子靶向剂的放射增敏以及食管癌乏氧微环境研究等。本人指导开展了食管癌的各项基础研究，共计获得国家自然科学基金3项和省厅级课题7项，通讯作者发表SCI论文60余篇，是“十一五”和“十二五”江苏卫计委放疗专业唯一的“重点人才”和“领军人才”。本人在项目中属于开创者，发挥了主持指导作用
李	2	研究	副	山东	山东	在食管癌放疗技术优化和干预的临床研究中起到了



宝生		员	院长	省肿瘤防治研究院	省肿瘤防治研究院	一定的组织和带头作用，特别是带动了胸段食管癌选择性淋巴结照射的相关研究，并获得国家自然科学基金项目、山东省重点研发计划资助；还带头进行了基于DW-MRI纹理分析联合血清标记物预测食管鳞癌放疗敏感性模型相关研究。在食管癌靶区勾画规范推广工作中做出了贡献
成红艳	3	主任医师	副主任	南京医科大学附属医院	南京医科大学附属医院	协助孙新臣教授开展课题的基础及临床研究，并在食管癌放疗敏感性基因的筛选研究中做了大量的工作，负责分析临床数据
李涛	4	主任医师	科主任	四川省肿瘤医院	四川省肿瘤医院	协助孙新臣和李宝生教授开展课题的基础及临床研究，并在乏氧显像剂的合成方面做了大量的工作
陶华	5	副主任医师		南京医科大学附属肿瘤医院	南京医科大学附属肿瘤医院	主要协助孙新臣教授开展本课题的临床研究，负责临床资料收集和分析工作
秦喙	6	主治医师		南京医科大学第一附属医院	南京医科大学第一附属医院	作为实验具体实施人参与了项目中食管癌放疗敏感性基因的筛选以及小分子靶向药物放射增敏的研究，完成了LCL161, YM155增敏食管癌放疗的机制研究，相关结果发表SCI论文4篇
许礼平	7	主治医师		南京医科大学第一附属医院	南京医科大学第一附属医院	协助临床研究项目开展，负责临床资料的收集与整理，参与中药盐酸小檗碱增敏食管癌放疗的相关研究的开展
程敏琼	8	主管护师		南京医科大学第一附属医院	南京医科大学第一附属医院	参与课题的临床研究，协助临床资料的收集等
黄伟	9	副主任医师		山东省肿瘤防治研	山东省肿瘤防治研	协助临床研究项目开展，负责临床资料的收集与整理，参与绘制胸段食管癌的淋巴结转移图谱及选择性淋巴结照射联合非常规剂量分割的放疗模式研究的开展

				究院	究院	
--	--	--	--	----	----	--

### 11.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
南京医科大学第一附属医院	1	江苏省人民医院，暨南京医科大学第一附属医院、江苏省临床医学研究院、江苏省红十字医院。前身为1936年成立的江苏省立医政学院附设诊疗所，至今已有80年的历史。医院是江苏省综合实力最强的三级甲等综合性医院，担负着医疗、教学、科研、公益四项中心任务。占地面积246亩，现有建筑面积41万平方米，固定资产总额18.6亿元，实际开放床位3000张，职工5000余人。医院设有两个分院区，妇幼分院（江苏省妇幼保健院）拥有床位397张，城北分院（南京市二院院区）拥有床位555张。医院临床医技科室齐全，重点科室技术特色显著。医院现有中国工程院院士1名（肝脏移植中心王学浩教授），美国医学科学院国际院士1名（康复医学中心励建安教授）；医院现有国家重点学科1个，国家临床重点专科建设单位18个，省临床医学研究中心5个；江苏高校优势学科1个，省重点学科2个，省“国家重点学科”培育建设点1个；省“科教兴卫工程”临床医学中心3个、医学重点学科（实验室）16个；省医疗诊治中心5个，省专科（病）诊疗中心8个，省临床重点专科25个，省医疗质量控制中心17个。医院是南京医科大学最大的临床教学基地，内设南医大第一临床医学院，有7个学系、49个教研室。医院是一级学科临床医学博士点、临床医学博士后科研流动站和临床医学博士、硕士学位授予点。医院是江苏省临床医学教育研究所依托单位，是国家住院医师规范化培训示范基地，下设专业基地26个。医院对外交流活跃，与美国、日本、韩国、加拿大、澳大利亚及意大利等国的医院、学科和实验室建立了友好合作关系。
山东省肿瘤医院防治研究院	2	山东省肿瘤医院暨山东省肿瘤防治研究院始建于1958年，坐落于泉城济南，隶属于山东省医学科学院，山东省卫计委为业务主管部门。是一所集医疗、科研、教学、预防为一体并跨省区服务的省级肿瘤防治研究中心，是中国工程院院士单位、肿瘤科国家临床重点专科建设单位、国家药物临床试验机构、山东大学附属省肿瘤医院、山东省一类科研院所、“泰山学者”岗位、山东省十大临床医学中心之一，省内首批首家通过三甲复审的专科医院，首批省级重点专病专科医院。在2016年医院管理研究所公布的《中国最佳医院排行榜》上，连续五年位列全国肿瘤专科医院第6位。发挥省级肿瘤医院示范作用，保持放疗学科在国内的领先地位，放射肿瘤学科医疗及科研基地建设项目作为济南国际医学科学中心的重要组成部分，被列入济南市2017年重点工程，先期启动建设。我单位全力支持了该项目的顺利开展，包括课题的申请、立项，配套科研启动资金，安排实验场地并联系购买完成该项目所需要的各种大型仪器，同时在该项目的推广应用过程中积极配合/协助课题组做好相关组织、协调、服务工作，为课题组各项科研、临床研究工作的顺利完成提供了重要保证。

## 项目 8:

**1.申报奖种** 中华医学科技奖医学科学技术奖

**2.项目名称** 非编码 RNA 作为新靶标在胃癌诊治中的筛查及应用

**3.推荐单位** 江苏省医学会

### **4.推荐意见**

该项目研究成果通过基础和临床的研究，鉴定了一系列可以做为胃癌早期诊断、化疗耐药预测及潜在治疗靶点的非编码RNA，并且详细探讨了相关靶标非编码RNA在胃癌发生发展中的作用及分子机制，本项目的顺利实施可为胃癌诊断及监测生物标志物的确定提供新的理论和技术基础，为其他疾病生物标志物的研究提供借鉴。本项目自实施起，共培养博士及硕士研究生数名。并在周边6家单位推广，大大提高了周边地区胃癌的早期诊断及病情监测水平为胃癌的靶向治疗新思路提供了充分的科学依据。

### **5.项目简介**

胃癌是世界范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一，在我国消化道肿瘤发病率中居于首位。大部分胃癌发现时已处于中晚期，常用的胃癌化疗药物容易产生耐药而影响疗效，胃癌治疗上缺乏明确的分子靶点，这些问题是导致胃癌高致死率的主要原因。深入认识胃癌发生发展以及治疗耐受的内在机制，阐明胃癌浸润和转移中的重要分子事件，对于寻求胃癌治疗新靶点以及指导临床个体化诊疗具有重要的意义。国内外文献报道非编码RNA可以作为表观遗传学调控方式参与胃癌的发生发展及化疗耐受。我们课题组在多个国家及省级项目资助下，应用高通量芯片技术对胃癌的非编码RNA进行差异表达谱筛选及研究，发现微小RNA(miRNA)及长非编码RNA(lncRNA)作为非编码RNA的重要成员参与胃癌发生发展及耐药性的获得，可以作为胃癌早期诊断及病情监测、耐药预测及调控的分子标志物，并有望成为胃癌治疗的新靶标，主要创新点如下：

1) miRNA在胃癌个体化诊治中的应用：(1)率先发现miR-20a可以预测胃癌对顺铂化疗的敏感性；低表达miR-34c-5p提示患者对紫杉醇耐药；低表达miR-1271及miR-503提示患者对顺铂耐药。(2)首次阐明血清中一组miRNA(miR-185、miR-20a、miR-210、miR-25、miR-10b-5p、miR-132-3p、miR-195-5p、miR-296-5p及miR-92b)在胃癌病人中显著上调，并且miR-10b-5p、miR-195-5p、miR-20a-3p和miR296-5p在胃癌病人的血清外泌体中也显著上调，以上miRNA可以作为胃癌早期诊断的生物标志物，miR-10b-5p及miR-296-5p与胃癌预后相关，可以作为胃癌病情监测的标志物。相关结果发表在Scientific Reports (IF=4.259)等国际权威杂志，研究成果被NATURE REVIEWS CANCER(IF=37.147)及NATURE REVIEWS GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY(IF=13.678)等杂志引用

307次。2) lncRNA在胃癌个体化诊治中的应用：首次筛查发现FENDRR在胃癌组织中明显下调，胃癌病人组织中FENDRR表达越低预后越差；H19、HIF1AAS2、LINC00152及TINCR在胃癌中高表达，高H19、HIF1A-AS2、LINC00152及TINCR表达的胃癌病人预后较差。H19及其产物miR-675可以通过靶向RUNX1促进胃癌的增殖；受组蛋白乙酰化调控的FENDRR通过靶向FN1促进胃癌的转移；LINC00152通过绑定PRC2复合物中组蛋白甲基化转移酶亚基EZH2而沉默细胞周期阻滞蛋白P21及P15的转录，导致胃癌增殖；TINCR通过绑定STAU1蛋白介导STAU1发挥“STAU1依赖性的RNA降解通路”，从而导致KLF2及P15的RNA降解，促进胃癌细胞增殖。相关研究结果发表在Oncogen、Journal of hematology oncolgy等国际权威期刊，已被Cancer discovery(IF=20.01)、Nature communications(IF=11.47)及NUCLEIC ACIDS RESEARCH(IF=10.161)等国际著名杂志引用251次。本研究成果共发表SCI收录论文13篇，总IF=44.428分，IF>5分论文3篇，IF>3分论文6篇，单篇最高IF=7.932分，被SCI论文他引总次数465次，单篇最高他引78次。项目的主要科学成果已经在省内5家医院应用了4年，检测胃癌患者达到2000人次，提高了胃癌诊治的准确性，节约了患者的诊疗费用，创造了一定的经济和社会效益。

## 6.客观评价

在国内文献范围内，关于此项目未见相关文献报道。关于胃癌诊治的研究，河北医科大学第四医院檀碧波开展的胃癌组织中miR-185检测的临床价值及Vav3-Rac1通路关系的研究，认为胃癌组织中miR-185表达明显降低且与胃癌的生物学特征有关。解放军第一六九医院湖南师范大学附属湘南医院石宇雄开展的miR-185与PKM2在胃癌中表达的研究认为miR-185在胃癌组织中低表达。上述研究报道了miR-185作为胃癌诊断相关的内容，但研究的是胃癌组织miR-185，与本项目开展的血浆miR-185作为胃癌诊断标志物的研究内容不同，且血浆中的检测更适合临床应用。上海交通大学医学院附属瑞金医院国芳开展的血清miRNA作为胃癌早期诊断标记物的研究，探讨血清miR-1、miR-20a、miR-27a、miR-34a、miR-423-5p在早期胃癌诊断中的价值，研究认为血清miR-1、miR-20a、miR-27a、miR-34a、miR-423-5p可以作为肿瘤标志物对胃癌进行诊断，该研究与此项目相似，但是研究的非编码RNA不同。在国外文献范围内，Chen Z等开展了胃癌与TINCR相关的研究，认为TINCR通过miR-375调控PDK1表达发挥功能，TINCR/miR-375/PDK1调控网络有助于了解胃癌发病机制和直接诊断。该研究与此项目相似，但报道晚于我们的研究。Qiu GH等报道了胃癌患者血浆miRNAs(miR-185,miR-20a,miR-92b,miR-25,miR-210)表达的内容，但是报道晚于我们的研究。

## 7.推广应用情况

1) 期刊发表：本项目共发表论文13篇，均为SCI收录，总影响因子44.428分，被引用次数达522次，其中部分成果发表在Oncogene, Journal of hematology &

oncology及Scientific reports等国际著名期刊。

2) 会议交流：国际学术会议交流5次，在全国或者地区性消化道肿瘤学术会议做专题报告20次。

3) 人才培养：本项目共培养博士生5名、硕士生10名。

4) 推广应用情况：本项目提出的新理论、新方法和新思路在全省周边4家单位应用推广。

### 8.知识产权证明目录 无

### 9.代表性论文目录

序号	论文名称/作者	刊名	影响因子	年卷页码 (xx年xx月xx页)	通讯作者/第一作者
1	miR-20a induces cisplatin resistance of a human gastric cancer cell line via targeting CYLD.Zhu M, Zhou X, Du Y, Huang Z, Zhu J, Xu J, Cheng G, Shu Y, Liu P, Zhu W, Wang T.	Mol Med Rep.	1.692	2016 Aug;14(2):1742-50.	王同杉/朱明霞
2	miR-20a enhances cisplatin resistance of human gastric cancer cell line by targeting NFKBIB.Du Y, Zhu M, Zhou X, Huang Z, Zhu J, Xu J, Cheng G, Shu Y, Liu P, Zhu W, Wang T.	Tumour Biol.	3.65	2016 Jan;37(1):1261-9.	王同杉/杜益萍
3	Regulation of microtubule-associated protein tau (MAPT) by miR-34c-5p determines the chemosensitivity of gastric cancer to paclitaxel.Wu H, Huang M, Lu M, Zhu W, Shu Y, Cao P, Liu P.	Cancer chemotherapy and pharmacology	2.571	2013 May;71(5):1159-71.	刘平/吴昊
4	MiR-145, miR-133a and miR-133b inhibit proliferation, migration, invasion and cell cycle progression via targeting transcription factor Sp1 in gastric cancer. Qiu T, Zhou X, Wang J, Du Y, Xu J, Huang Z, Zhu W, Shu Y, Liu P.	FEBS letters	3.169	2014 Apr 2;588(7):1168-77.	刘平/邱天竹
5	miR-1271 regulates cisplatin resistance of human gastric cancer cell lines by targeting IGF1R, IRS1, mTOR, and BCL2. Yang M, Shan X, Zhou X, Qiu T, Zhu W, Ding Y, Shu Y, Liu P.	Anti-cancer agents in medicinal chemistry	2.469	2014;14(6):884-91.	刘平/杨明

6	The long non-coding RNA H19-derived miR-675 modulates human gastric cancer cell proliferation by targeting tumor suppressor RUNX1. Zhuang M, Gao W, Xu J, Wang P, Shu Y.	Biochemical and biophysical research communications	2.297	2014 Jun 6;448(3):315-22.	束永前/庄明
7	MiR-503 regulates cisplatin resistance of human gastric cancer cell lines by targeting IGF1R and BCL2. Wang T, Ge G, Ding Y, Zhou X, Huang Z, Zhu W, Shu Y, Liu P.	Chinese medical journal	1.053	2014;127(12):2357-62.	刘平/王同杉
8	Decreased expression of the long non-coding RNA FENDRR is associated with poor prognosis in gastric cancer and FENDRR regulates gastric cancer cell metastasis by affecting fibronectin1 expression. Xu TP, Huang MD, Xia R, Liu XX, Sun M, Yin L, Chen WM, Han L, Zhang EB, Kong R, De W, Shu YQ.	Journal of hematology & oncology	4.812	2014 Aug 29;7:63.	束永前/徐同鹏
9	Antisense Long Noncoding RNA HIF1A-AS2 Is Upregulated in Gastric Cancer and Associated with Poor Prognosis. Chen WM, Huang MD, Kong R, Xu TP, Zhang EB, Xia R, Sun M, De W, Shu YQ.	Digestive diseases and sciences	2.516	2015 Jun;60(6):1655-62.	束永前/陈文明
10	Diagnostic value of a plasma microRNA signature in gastric cancer: a microRNA expression analysis. Zhou X, Zhu W, Li H, Wen W, Cheng W, Wang F, Wu Y, Qi L, Fan Y, Chen Y, Ding Y, Xu J, Qian J, Huang Z, Wang T, Zhu D, Shu Y, Liu P.	Scientific reports	5.228	2015 Jun 10;5:11251.	刘平/周鑫
11	SP1-induced upregulation of the long noncoding RNA TINCR regulates cell proliferation and apoptosis by affecting KLF2 mRNA stability in gastric cancer. Xu TP, Liu XX, Xia R, Yin L, Kong R, Chen WM, Huang MD, Shu YQ.	Oncogene	7.932	2015 Nov 5;34(45):5648-61.	束永前/徐同鹏

12	Long intergenic non-coding RNA 00152 promotes tumor cell cycle progression by binding to EZH2 and repressing p15 and p21 in gastric cancer. Chen WM, Huang MD, Sun DP, Kong R, Xu TP, Xia R, Zhang EB, Shu YQ	Oncotarget	5.168	2016 Mar 1;7(9):9773-87.	束永前/陈文明
13	H19 serves as a diagnostic biomarker and up-regulation of H19 expression contributes to poor prognosis in patients with gastric cancer. Chen JS, Wang YF, Zhang XQ, Lv JM, Li Y, Liu XX, Xu TP	neoplasm	1.871	2016;63(2):223-30.	徐同鹏/陈加顺

**10.完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、完成单位，对本项目的贡献**

姓名	排名	职称	行政职务	工作单位	完成单位	对本项目的贡献
束永前	1	主任医师	科主任	南京医科大学第一附属医院	南京医科大学第一附属医院	是该项目的主要发起人和总设计者。在以上罗列的主要科技创新中均有重大贡献。提出了组织及血清中非编码 RNA 作为胃癌诊治标志物的设想。引入了二代测序技术筛选非编码 RNA 靶标，并设计实验验证筛选的非编码 RNA 靶标的生物学功能及作用机制。鉴定了一系列非编码 RNA，包括 miRNA 及 lncRNA 在胃癌增殖及转移方面的生物学功能，利用分子实验学方法阐述了转录因子调控、表观遗传学调控、非编码 RNA 与靶基因调控等相互调控网络在胃癌发生发展中的作用。
刘平	2	主任医师	科副主任	南京医科大学第一附属医院	南京医科大学第一附属医院	对发现、发明或创新点列举的第（1）-（5）点有重大贡献。鉴定了一组 miRNA 与胃癌的发生发展密切相关，并且有望做为胃癌的分子标志物，并设计实验验证筛选的非编码 RNA 靶标的生物学功能及作用机制。
徐同鹏	3	主治医师		南京医科大学第一附属医院	南京医科大学第一附属医院	对发现、发明或创新点列举的（6）-（10）点有重大贡献。鉴定了一组长非编码 RNA(FENDRR,H19,LINC00152,TINCR)与胃癌的发生发展密切相关，并且有望做为胃癌的分子标志物，利用分子实验学方法阐述了转录因子调控、表观遗传学调控、长非编码 RNA 与靶基因调控以及长非编

						码 RNA 与微小非编码 RNA 之间调控等相互调控网络在胃癌发生发展中的作用。
朱伟	4	副主任医师		南京医科大学第一附属医院	南京医科大学第一附属医院	鉴定了一组 miRNA 与胃癌的发生发展密切相关,并且有望做为胃癌的分子标志物,并通过实验验证筛选的非编码 RNA 靶标的生物学功能及作用机制。
吴昊	5	副主任医师		南京医科大学第一附属医院	南京医科大学第一附属医院	对发现、发明或创新点列举的第(2)点有重大贡献。鉴定了 miR-34c-5p 与胃癌耐药密切相关,并且有望做为胃癌的分子标志物,并设计实验验证筛选的非编码 RNA 靶标的生物学功能及作用机制。
王同杉	6	副主任医师		南京医科大学第一附属医院	南京医科大学第一附属医院	鉴定了 miR-145, miR-133a 及 miR-133b 在胃癌组织中表达下调,并可以通过靶向 SP1 蛋白抑制胃癌的增殖和转移,在胃癌进展中发挥着重要的抑癌基因作用。发现 miR-20a 可以预测胃癌对顺铂化疗的敏感性。
邱天竹	7	主治医师		南京医科大学第一附属医院	南京医科大学第一附属医院	鉴定了 miR-503 与胃癌的耐药密切相关,并设计实验验证该 miRNA 靶标的生物学功能及作用机制。

### 11.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:南京医科大学第一附属医院

排名:第一完成单位

贡献:本单位是该项目的承担单位,提供了该项目实施的主要仪器设备和场地,该项目中涉及到的临床标本及病人信息均来自本单位,该项目的研究人员也来自本单位,包括项目培养的研究生也是本单位的在读学生。该项目在本单位的大力支持和宣传下,在周边地区得到广泛推广应用,为本单位乃至周边地区数家单位在胃癌的诊断及病情监测上提供了强有力的技术手段。

## 项目 9:

### 1.申报奖种 中华医学科技奖医学科学技术奖



**2.项目名称** 无创产前筛查和诊断技术体系的研发及应用

**3.推荐单位** 江苏省医学会

#### **4.推荐意见**

该项目研究成果通过临床多技术平台搭建了以分子遗传学技术+影像学技术为核心的无创性产前筛查和诊断技术体系，对胎儿结构畸形、染色体异常及单基因遗传性疾病进行宫内诊断，在此基础上，整合现有的胎儿医学门诊、双胎特色门诊、胎儿医学多科会诊平台、胎儿畸形围产期多科协作综合治疗技术，建设胎儿疾病诊疗中心。建立了关键技术的质量控制标准；成为省级无创产前诊断技术的临床研究基地；同时在各级妇幼保健医疗服务机构中，建立了优生优育、产前诊断信息化服务网络，常年开展省级技术指导及培训，参与起草省级产前诊断（筛查）质量控制标准，大大提高了周边地区出生缺陷的筛查率，降低了出生缺陷患儿的出生率，为出生缺陷的二级预防提供了新思路。

#### **5.项目简介**

出生缺陷是指婴幼儿在胎儿时期身体结构、功能等方面发生的畸形。据国家卫生部 2012 年通报，我国新生儿出生缺陷率约为 5.6%，意味着每 18 个新生儿中就有一名缺陷儿，给社会和家庭造成的经济负担高达数千亿元。随着“二孩”政策的启动和实施，每年新生儿与高龄产妇的数量均将明显增加，因此做好出生缺陷预防工作对提升人口整体健康素质十分重要。迄今为止，针对染色体疾病和基因病还没有有效的治疗手段。因此，降低生育单基因遗传病患者和染色体疾病患儿风险的最好方法就是尽早通过产前遗传咨询，结合产前筛查和诊断，发现并解决问题。该项目对孕妇提供开展早孕期唐氏综合症筛查及中孕期唐氏综合症筛查，评估染色体病风险，为中、高风险、高龄孕妇和有穿刺禁忌症人群提供遗传咨询服务及高通量基因测序产前筛查。高通量基因测序的无创产前筛查的原理在于胎儿某些染色体数目的异常，会引起孕妇外周血浆中相应染色体游离 DNA 剂量出现可能仅 2.5% 的细小变化，高通量基因测序技术与生物信息分析技术的结合使得检测这种细小变化变成现实。基于前期的临床研究基础，2014 年我院获批国家高通量基因测序产前筛查及诊断试点单位。在完成胎儿无创性 DNA 检测及随访分析的基础上，进一步探索了孕妇外周血中胎儿细胞及游离 RNA 的检测，实现无创产前遗传病诊断。由于高通量基因测序技术在出生缺陷二级预防中的应用，并非普通的临床检验项目，而是公共卫生项目，因此在临床应用阶段，着重落实了分析前、分析中直到分析后的质量管理，对于孕妇血浆中胎儿遗传物质检测的临床适应症、禁忌症，检测灵敏性、特异性等，从临床应用的角度进行了分析总结。发表相关论文。在超声结合血清学和分子遗传学诊断的无创性产前筛查和诊断技术体系的构建中，完成内容如下：**1、胎儿先天缺陷的影像学诊断技术：胎儿结构超声筛查与诊断 12935 例，胎儿超声心动图 1661 例。****2、孕妇外周血中胎儿物质的无创性产前检测技术：以母血中胎儿 DNA 为检测靶标，在高通量基因测序的无创产前筛查技术平台上，完**

成无创性胎儿染色体非整倍体产前诊断技术 5893 例；以胎儿单细胞和游离 RNA 为检测靶标，完成 93 例试验。推广并完善无创性产前诊断的质量控制管理，培训技术骨干服务人才并承担高通量基因测序的无创产前筛查技术人员的培训和指导工作；培养了医学硕士 8，博士 4 人，建立系统的临床产前筛查技术平台，服务于临床，并进行了临床转化。

## 6. 客观评价

目前在出生缺陷的二级预防中，有创性产前诊断相对于孕妇依从性低，无创产前筛查无法实现诊断要求，发展一种孕妇接收度高、安全、便捷、覆盖病种广、可普及化的无创胎儿染色体病和单基因病产前诊断新方法必将具有极大的市场前景。该项目构建了良好的产前筛查和遗传病分子诊断技术平台，在江苏省妇幼保健院项目应用中，共筛查了产前超声系统结构筛查上万例，早中孕期孕妇的外周血 58562 例，目前共诊治各类胎儿发育异常疑难病例 167 例：单胎 91 例，包括中枢神经系统畸形、心血管系统异常、肺部异常、骨骼系统畸形、腹壁缺损、消化系统异常、泌尿系统畸形、胎儿肿瘤、胎儿水肿、家族性单基因遗传病；复杂性多胎 76 例，其中双胎之一畸形 34 例。通过胎儿医学多学科会诊的帮助，共有 64 例胎儿接受了胎儿畸形手术治疗。患儿的预后及生存质量得到明显改善。胎儿医学多学科诊治模式的建立，在多个学科领域，推进了技术的进步，积累了胎儿畸形罕见病例的诊疗经验，实现了对于胎儿畸形从诊断到治疗干预的技术跨越。本项目为胎儿出生缺陷的二级预防提供新的技术体系，产生一定的社会效益。

## 7. 推广应用情况

本团队以解决临床遇到的突出问题为导向，追踪国际产前诊断领域先进技术，不断开拓研究新技术，有力的推动了我国产前诊断领域技术的进步，做了很多工作，获得国家自然科学基金及教育部基金的资助，已在基金资助下完成 20 论文，申请了 4 项专利（2 项中华人民共和国发明专利，1 项日本专利，1 项美国专利），并获批为国家临床重点专科，江苏省兴卫工程重点学科，江苏省医学重点学科以及江苏省妇幼保健重点学科等。向全国提供相关技术的培训，主办了多次全国性学术会议，尤其是每年的全国产前诊断技术交流会议，将产前筛查和诊断中的应用难点进行交流，吸引并培训了大量的产前诊断专业人才，促进了国内胎儿医学的发展及学术水平的提高。项目组核心成员还参与了卫生部有关产科各项规范和管理规定的制定和修订过程，作为专家组成员参加了多个省、市、自治区的产前诊断质量评估工作，为全国产前诊断平台的建设提供了大力的技术支持。研究成果发表在 *Nano Research*, *Nucleic Acid Research* 等高影响因子的杂志，引起国际同行的广泛关注，鉴于申请者团队基因分析和产前诊断研究方面的突出成绩，成果多次被国际学术会议选为口头报告，受到同行的一致好评。本项目已在全省周边 3 家单位应用推广。

## 8. 知识产权证明目录

国别	专利号	授权时间	发明专利/ 实用新型 专利	专利名称
中国	ZL201410419644.4	2016	发明专利	一种直接对脐血、羊水或外周血进行扩增的方法
中国	ZJ201010258553.9	2014	发明专利	一种加入内控核酸对病原体核酸进行半定量检测的方法

### 9.代表性论文目录

序号	论文名称 /作者	刊名	影响因子	年卷页 码 (xx年 xx月xx 页)	通讯作者/ 第一作者
1	An internal amplification control for quantitative nucleic acid analysis using nanoparticle-based dipstick biosensors/ Huan Huang, LiJin, XianYang, QinxinSong, BingjieZou, ShiwenJiang, LizhouSun, Guohua Zhou	Biosensor and bioelectronics	6.451	2013, 42: 261-6	周国华, 孙丽洲/黄欢
2	Peptide-induced bio-mineralization as a bio-mimetic means of detecting proteins in a mineralizing bio-context/ Yuanyuan Zhang, Hao Li, Yue Huang, Lizhou Sun, Genxi Li	Nano Research	7.354	2016, 9(5):1-8	孙丽洲, 李根喜/张媛媛, 李昊
3	Detection of CREB phosphorylation via Zr (IV) ion mediated signal amplification/ Tingting Yin, HaoLi, NanaYang, Tao Gao, Lizhou Sun, Genxi Li	Biosens Bioelectron	6.409	2014, 56(18):1-5	孙丽洲, 李根喜/殷婷婷
4	Highly sensitive mutation detection based on digital amplification coupled with hydrogel bead-array/ Huan Huang, Zongtai Qi, Lili Deng, Guohua Zhou, Tomoharu Kajiyama, Hideki Kambara	Chem Commun	5.504	2009, 27: 4094-6	周国华/黄欢
5	Sensitive detection of a serum biomarker based on peptide nucleic acid-coupled dual cycling reactions/ Yuanyuan Zhang, Hao Li, Yue Huang, Tingting Yin, Lizhou Sun, Genxi Li	Analytica Chimica Acta	4.712	2015, 882: 27-31	孙丽洲, 李根喜/张媛媛

6	Prenatal diagnosis of single gene disorders using amniotic fluid as the starting material for PCR/ Huan Huang, Shuo Li, Shuolian Lu, Hongshan Ge, Lizhou Sun	Analyst	3.885	2016, 141(1): 285-290	黄欢, 孙丽洲/黄欢
7	A new method to assay hypoxia-inducible factor-1 based on small molecule binding DNA/Nana Yang, Hao Li, Tingting Yin, Yue Huang, Lizhou Sun a, Genxi Li	Analytica Chimica Acta	4.513	2014, 838: 31-36	孙丽洲, 李根喜/杨娜娜
8	Direct polymerase chain reaction (PCR) from human whole blood and filter-paper-dried blood by using a PCR buffer with a higher pH/Ying Bu, Huan Huang, Guohua Zhou	Anal Biochem	3.088	2008, 375: 370-2	周国华/卜莹, 黄欢
9	SNP Typing Based on Pyrosequencing Chemistry and Acryl-modified Glass Chip/Huan Huang, Haiping Wu, Pengfeng Xiao, Guohua Zhou	Electrophoresis	3.077	2009, 30: 991-8	周国华/黄欢
10	Digital Detection of Multiple Minority Mutants and Expression Levels of Multiple Colorectal Cancer-Related Genes Using Digital-PCR Coupled with Bead-Array/Huan Huang, Shuo Li, Lizhou Sun, Guohua Zhou	Plos One	3.057	2015, 10(4), e0123420	黄欢/黄欢
11	The Lnc RNA SPRY4-IT1 Modulates Trophoblast Cell Invasion and Migration by Affecting the Epithelial-Mesenchymal Transition/ Qing Zuo, Shiyun Huang, Yanfen Zou, Yetao Xu, Ziyang Jiang, Shan Zou, Haoqing Xu, Lizhou Sun	Sci Rep	4.259	2016, 6:37183	孙丽洲/左青
12	Down-Regulated Long Non-Coding RNA MEG3 and its Effect on Promoting Apoptosis and Suppressing Migration of Trophoblast Cells/Yuanyuan Zhang, Yanfen Zou, Wenqi Wang, Qing Zuo, Ziyang Jiang, Ming Sun, Wei De, Lizhou Sun	J Cell Biochem	3.446	2015, 116(4):542-50	孙丽洲/张媛媛
13	Investigating the association between prepregnancy body mass index and adverse pregnancy outcomes: a large cohort study of 536 098 Chinese	BMJ Open	2.369	2016, 6(6):e011227	孙丽洲/潘义

14	Decorin-Mediated Inhibition of Human Trophoblast Cells Proliferation, Migration, and Invasion and Promotion of Apoptosis In Vitro/ Yanfen Zou, Xiang Yu, Jing Lu, Ziyang Jiang, Qing Zuo, Mingsong Fan, Shiyun Huang, Lizhou Sun	Biomed Res Int	2.134	2015, 2015: 201629	孙丽洲/邹艳芬
15	超声软指标在胎儿先天畸形产前筛查中的应用价值/张媛媛, 黄欢, 孙丽洲	中国产前诊断杂志		2016, 8(4): 67~72	孙丽洲/张媛媛
16	X 连锁迟发性脊椎骨骺发育不良家系的基因检测及其产前诊断/黄欢, 王珏, 洪蕾, 孙丽洲	中华妇产科杂志		2015, 50(8): 614~616	孙丽洲/黄欢
17	孕妇外周血游离 DNA 深度测序在胎儿染色体非整倍体无创检测中的应用研究/卢守莲, 黄欢, 王珏, 曹郡, 孙丽洲	南京医科大学学报		2014, 34(4): 499-503	孙丽洲/卢守莲
18	联合产前影像学检查在胎儿发育异常诊断中的应用价值/张媛媛, 赵青茹, 孙丽洲, 王小宁	南京医科大学学报		2014, 2: 246-248	孙丽洲/张媛媛
19	羊水直接 PCR 法快速诊断脊肌萎缩症/黄欢, 王珏, 卢守莲, 洪蕾, 谢爱萍, 曹郡, 孙丽洲	现代生物医学进展		2013, 13(35), 6845-6847	孙丽洲/黄欢
20	早孕期母血清产前筛查标志物初始中位数研究/王珏, 孙丽洲, 曹郡, 孙筱	中国优生与遗传杂志		2008, 16(11): 54-55	王珏/孙丽洲

**10.完成人情况, 包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、完成单位, 对本项目的贡献**

姓名	排名	职称	行政职务	工作单位	完成单位	对本项目的贡献
黄欢	1	副研究员		江苏省人民医院	江苏省人民医院	组织安排项目的研究方案和策略, 在以上罗列的科技创新中均有贡献。在产前无创筛查技术中, 结合母血胎儿游离 DNA 分析技术、传统血清学筛查和影像学技术, 对于严重胎儿结构畸形、染色体异常、基因组疾病和单基因遗传病, 开展综合性无创产前筛查及诊断策略研究; 高通量测序、CNV 芯片检测、多重 PCR 等技术平台的构建, 孕妇外周血中胎儿细胞在无创性产前诊断中的应用
孙丽	2	主任医师		江苏省人	江苏省人	项目临床实施、人员调度等; 面向各级医院, 进行技术体系推广; 就技术规范对基层医疗

洲				民医院	民医院	机构开展针对性培训，开设培训班、利用网络平台进行远程培训
卢守莲	3	主任医师		江苏省人民医院	江苏省人民医院	建立区域性的诊治规范；建立胎儿出生缺陷的新型管理和诊治模式：以省级胎儿医学中心作为培训基地，培养地市级 MDT 专业团队；建立互联网+会诊及双向转诊三级体系，建立区域性胎儿多学科会诊网络
王珏	4	副主任医师		江苏省人民医院	江苏省人民医院	多种筛查诊断技术在胎儿畸形及遗传病无创产前检测中的临床应用研究；建立中孕期无创联合筛查体系，通过分析胎儿近远期预后，总结经验；依靠健康医疗大数据的采集、存储、应用及卫生统计学分析，为胎儿出生缺陷寻找最合适的解决方案
姜海凤	5	副主任医师		江苏省人民医院	江苏省人民医院	影像学无创筛查技术中，母体外周血分子标志物联合子宫动脉多普勒参数检测技术的建立；妇产科影像诊断，尤其是胎儿及胎盘 MRI 扫描技术及胎儿常见发育畸形的影像诊断。针对胎儿结构小，胎动明显的特点，改进快速扫描技术和方案，阅读国内外最新的文献，增加功能磁共振成像技术，研究胎儿常见神经系统发育畸形及胸腹部常见畸形的术前诊断
张媛媛	6	主治医师		江苏省人民医院	江苏省人民医院	对母体外周血疾病分子标志物的电化学新型检测方法的建立。构筑基于靶标循环及信号放大策略，获得疾病分子标志物如 DNA、RNA 及蛋白等的生物传感检测平台，可实现对疾病标志物的简单快速、且高灵敏、高选择性的分析检测；联合产前影像学检查诊断胎儿发育异常：针对胎儿不同系统生长发育的差异，通过国内外最新文献回顾，改进检查方案，通过超声和 MRI 联合筛查，以希降低出生缺陷率、提高围产期质量
殷婷婷	7	主治医师		江苏省人民医院	江苏省人民医院	通过构建将新型生物、化学探针，与分子工程、表面和界面修饰以及纳米科学等相关领域最新研究进展相结合的蛋白质电化学生物传感系统，对母体外周血疾病分子标志物如 DNA、RNA 及蛋白等进行无创、简单、快速、灵敏、准确、特异的检测分析。为疾病的早期诊断、预后评估、药物筛选、个体化治疗等方面提供新的思路及策略

### 11.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：江苏省人民医院

排名：第一完成单位

贡献：本单位是江苏省综合实力最强的三级甲等综合性医院，是一级学科临床医学博士点、临床医学博士后科研流动站和临床医学博士、硕士学位授予点，担负着医疗、教学、科研、公益四项中心任务。具有多个国家重点实验室，多次承担国家和省级课题，获得省级以上成果百余项，成绩显著，具有中心实验室及强大的检验学部团队和产科合作团队，为国家临床重点专科和江苏省兴卫工程重点学科。医院对本成果的主要贡献在以下几方面：1) 完成本项目的总体设计与实施，提供大部分的临床和基础研究所需要的设备、经费和人员。2) 医院积极支持临床研究，为临床研究的开展奠定了良好的基础。本项目中的成果均在这样的大环境中产生。3) 在日益增加的患者就诊量情况下，医院在硬件方面积极支持产前诊断中心的生产用地，改善了患者就诊环境。4) 医院加强专科特色建设，产科(包括产前诊断中心)在专科建设中加强与省内外同行交流，通过每年国家级继续教育班将项目成果推广应用至全国多家中心。

## 项目 10:

**1.申报奖种** 中华医学科技奖医学科学技术奖

**2.项目名称** TBI 后神经继发性损伤及再生修复的基础与临床研究

**3.推荐单位** 江苏省医学会

**4.推荐意见**

研究结果首次从细胞周期调节因子“泛素化”及“磷酸化”修饰的角度出发，研究相关分子蛋白质修饰变化对 TBI 后神经细胞凋亡等的调控机制；并针对 TBI 后继发性神经细胞缺失，首次研究通过移植外源性干细胞或激活自身内源性 NSCs 来进行脑损伤后细胞替代治疗以实现脑损伤后神经再生修复。相关研究成果在省内 3 家医院推广，取得了良好的社会效益。经审核，材料齐全完整，真实可靠，完成单位对研究内容无疑义。同意推荐申报中华医学科技奖医学科学技术奖。

**5.项目简介**

**1) 项目意义:**

创伤性脑损伤 (Traumatic Brain Injury, TBI) 后神经再生修复一直是有待解决的医学临床难题。TBI 后继发神经损伤主要特征表现为神经细胞凋亡及胶质细胞活化，但目前其中机制并不完全清楚。本研究以 TBI 后神经细胞中细胞周期调节蛋白的泛素化及磷酸化修饰为核心，研究 TBI 后神经细胞增殖、凋亡的机制，筛选具有 TBI 治疗临床运用前景的分子靶点；并针对 TBI 后继发性神经细胞缺失、中枢神经系统缺乏有效的神经元再生及神经功能恢复的能力，首次

通过“移植可向神经细胞分化的外源性干细胞”及“动员内源性 NSCs”这两条途径协同作用来进行 TBI 后细胞替代治疗，以实现 TBI 后神经再生修复。

## 2) 主要研究内容:

### (1) TBI 后继发性神经损伤导致神经元凋亡、胶质细胞活化增生的机制研究

TBI 后继发性神经损伤以“神经元凋亡、胶质细胞增生”为主要特征，这其中诸如“P27、P53、XIAP、SCYL1-BP1、HIPK2、CtBP2、TRAF6、Hax-1 及 SKIP”等细胞周期调节因子的表达变化起了关键的作用，而这些细胞周期调节蛋白变化与其在脑损伤后发生的蛋白质翻译后的“泛素化”或“磷酸化”修饰密切相关，调控 TBI 后神经元及星形胶质细胞增殖与凋亡。

#### ① TBI 后细胞周期调节因子的泛素化修饰对继发性神经损伤的影响

细胞中泛素-蛋白酶体系统 (UPS) 是机体多种蛋白质重要的分解代谢途径，包括 E1 泛素活化酶、E2 泛素结合酶、和 E3 泛素连接酶。我们的研究首次发现，

TBI 后神经元及星形胶质细胞中 E3 泛素连接酶 Pirh2、XIAP、Triad1 及 E2 泛素结合酶 Ube2q1 表达发生变化，并通过调节其靶蛋白 SCYL1-BP1、P27、P53 等细胞周期调节因子的泛素化水平来影响神经元凋亡及胶质细胞活化。

#### ② TBI 后细胞周期调节因子的磷酸化修饰对继发性神经损伤的影响

TBI 后不同蛋白激酶可对细胞周期调节因子进行磷酸化修饰，进而调控神经元等神经细胞的生物学行为，从而导致 TBI 后继发性神经损伤。我们研究首次发现，在 TBI 后继发神经炎症反应过程中，活化的星形胶质细胞中细胞蛋白激酶 MSK1 自身发生磷酸化修饰，而磷酸化 MSK1 又可以磷酸化修饰 P53，通过 MAPK 通路调节星形胶质细胞的活化增殖，从而促进脑损伤后胶质疤痕的形成；此外，我们研究还发现 TBI 后大脑皮层中细胞周期调节因子 HIPK2、PAK6 可磷酸化修饰 CtBP2 等分子促进神经元的凋亡及星形胶质细胞活化增殖。

### (2) 通过构建复合支架移植外源性 hUC-MSCs 或激活自身内源性 NSCs 进行 TBI 后神经再生修复

#### ① 构建复合支架移植外源性 hUC-MSCs 进行 TBI 后神经再生修复

由于中枢神经系统中内源性的 NSCs 数目有限，无法单一有效支持其自身修复，因此需要通过“移植可向神经细胞分化的外源性干细胞”及“动员内源性 NSCs”这两条途径协同作用，从而发挥各自优势实现 TBI 后神经再生修复。对于选取合适的外源性干细胞进行 TBI 后移植，我们选择了具有低免疫原性、多分化潜能及易于获得等多项优点的脐带间充质干细胞 (hUC-MSCs) 作为外源性种子细胞用于 TBI 后细胞替代治疗。为了提高细胞移植的效率，我们研究首次构建了通过京尼平 (GP) 交联 BDNF 的柱状复合壳聚糖支架作为移植细胞的载体；此外我们研究发现在移植的 hUC-MSCs 中过表达 CXCR4 可促进支架中携带的细胞向损伤区周边迁移，并向神经元等神经细胞分化，从而在一定程



度上促进 TBI 后损伤脑皮层的修复。为了优化支架制作及干细胞移植方案，在进一步研究中我们原创性的设计了携带 hUC-MSCs 与炎症活化星形胶质细胞这两种移植细胞的 RADA16-BDNF 多肽水凝胶复合支架，我们的研究证实该支架不仅具有易于降解、可塑性强、生物免疫源性低、组织细胞相容性好的优点，同时支架降解产物氨基酸分子有利于所携带的 hUCMSCs 存活；此外研究还发现 hUC-MSCs 与活化的星形胶质细胞的双细胞联合移植可促进 hUC-MSCs 增殖、提高 hUC-MSCs 移植效率，实现 TBI 后的中、小型皮层缺损的再生修复、重建神经网络联系。

### ② 通过激活自身内源性 NSCs 进行 TBI 后自身神经再生修复

通过内源性 NSCs 的活化实现神经再生是 TBI 后神经修复的重要途径之一。虽然在中枢神经系统内存在一定量的 NSCs，但通常处于休眠状态，因此 TBI 后对 NSCs 进行动员可从自身修复的角度促进 TBI 后神经功能修复。据此我们研究首次发现 TBI 后 NSCs 中 nNOS 在胞核和胞浆中均有表达，NSCs 损伤后胞核中 nNOS 发生磷酸化修饰，且是以 ser847 位点发生磷酸化为主(即 NP847)；同时发现 NSCs 中 NP847 与 Sox2 存在相互作用，并调节 TBI 后 NSCs 中 Sox2 转录活性，进而调控 Shh 的转录，最终通过 Shh/Gli1 信号通路来影响 NSCs 自我更新及增殖，发挥 NSCs 神经再生修复的作用。同时，项目组研究发现大鼠海马区损伤后 IGF-1 表达升高，促使 Brn-4，并通过激活 PI3K/AKT 通路促进海马区 NSCs 向神经元分化。

### 3) 创新点:

(1) 以 TBI 后细胞周期相关蛋白的蛋白质修饰为核心，研究蛋白质“泛素化”或“磷酸化”修饰对 TBI 后细胞周期相关因子表达、及对神经元凋亡、胶质细胞增殖的影响，阐明了 TBI 后继发性神经损伤的机制、提供了新的分子干预靶点。

(2) 首次构建“携带 hUC-MSCs 的 CGB 复合支架”，并证实该复合支架能在一定程度上促进 TBI 后的损伤区脑皮层的神经修复。

(3) 首次提出 hUC-MSCs 与炎症活化星形胶质细胞之间相互作用可促进 hUCMSCs 的增殖，以此为基础首次提出构建“携带 hUC-MSCs 与炎症活化星形胶质细胞双细胞的 RADA16-BDNF 多肽水凝胶复合支架”系统，并证实该复合支架系统是良好的中枢神经系统组织再生修复材料。

(4) 首次发现 nNOS 及 Sox2 是可以促进脑损伤后内源性 NSCs 动员增殖的有效分子靶点，并明确了其中的分子机制为 TBI 后通过内源性 NSCs 动员实现自身神经修复奠定了实验基础。

### 4) 经济社会效益:

本研究进一步推动了我省在中枢神经系统神经再生修复研究领域的发展，进一步确立了在国内的领先地位，在 Biomaterial、Acta Biomaterial、Front Cell Neurosci 等期刊发表相关论文 25 篇，其中 SCI 收录期刊论著 20 篇，中华级期

刊 5 篇, (总 IF: 60.1, 最高 IF: 8.4), 共被他引 156 次; 其中一篇文章被杂志主编评选为 2016 年度十大精选文章进行着重推荐, 相关研究工作在第 28 届国际脑血流代谢大会及第六届世界华人大会进行交流, 得到了同行专家的高度评价, 并受邀在 2017 亚太组织工程大会进行研究成果展示。本研究培养神经外科博士研究生 2 名及硕士研究生 11 名, 在省内 3 家医院进行应用推广, 取得了良好的社会效益。

## 6. 客观评价

(1) 关于探讨颅脑损伤后 XIAP 的表达, 以及研究 MSK1 磷酸化对 TBI 后神经元凋亡、星形胶质细胞增殖的影响, 国内可见相关文献报道, 但江苏省未见有相同文献报道。关于观察 Pirh2 在颅脑损伤中的表达, 以及研究发现 Pirh2、XIAP 通过调节靶蛋白 SCYL1-BP1、P 泛素化水平影响神经元凋亡及胶质细胞活化, 国内未见有相同文献报道。

(2) 关于制备携带有 hUC-MSCs 并经 BDNF 多肽修饰的新型 RADA16-BDNF 多肽水凝胶复合支架, 探讨 hUC-MSCs 与活化的星形胶质细胞的相互作用; 并将两种细胞的联合移植可促进 hUC-MSCs 增殖、提高 hUC-MSCs 移植效率国内未见有相同文献报道。

(3) 研究发现, TBI 后 NSCs 中 NP847 与干性基因 Sox2 相互作用, 调节 Sox2 转录活性, 并进而调控 Shh 的转录, 最终通过 Shh/Gli1 信号通路来影响脑损伤后 NSCs 的自我更新及增殖, 国内未见有相同文献报道。

(4) 埃因霍芬理工大学(Eindhoven University of Technology)的 Goor 教授对我们研究使用水凝胶支架进行中枢神经系统损伤修复的方法给予了肯定和支持, 他们认为水凝胶支架因其动态非共价的结合方式, 适合神经细胞在其中存活并发挥生物学效应 (CHEMICAL SOCIETY REVIEWS, IF:38.618)。另外, 来自比利时根特大学的 Samal 教授团队对我们之前用天然阳离子聚合物壳聚糖作为支架材料修复中枢神经损伤的方法给予认可。(CHEMICAL SOCIETY REVIEW, IF: 38.618)。同时, 美国新泽西医学院的 SKOP 教授同样支持我们的研究结果, 他认为壳聚糖支架在神经组织工程领域具有强大的应用前景, 对我们团队将壳聚糖用于干细胞及生长因子的微载体的方法表示认可。(ACTA BIOMATERIALIA, IF: 6.39)。

## 7. 推广应用情况

经教育部科技查新工作站苏州大学科技查新工作站检索证明该研究发表相关 SCI 收录论文 20 篇, 在 Web of Science 核心合集中共被引用 156 次; 相关研究工作在第 28 届国际脑血流代谢大会、2017 亚太组织工程大会、第六届世界华人神经外科学术会议上交流; 研究成果在省内 3 家医院 (盐城市第一人民医院、无锡第二人民医院、海安县人民医院) 推广应用, 培养神经外科博士研究生 2 名及硕士研究生 11 名, 取得了良好的社会效益。

## 8. 知识产权证明目录 无

## 9.代表性论文目录

序号	论文名称 /作者	刊名	影响 因子	年卷页码 (xx年xx月 xx页)	通讯作者/第 一作者
1	BDNF blended chitosan scaffolds for human umbilical cord MSC transplants in traumatic brain injury therapy/Shi W,Nie D,Jin G,Chen W,Xia L,Wu X,Su X,Xu X,Ni L,Zhang X,Zhang X,Chen J	Biomaterials	8.402	2012年4月 33卷 3119-3126	Zhang xinhua、Chen jian/Shi wei、 Nie dekang
2	Transplantation of RADA16-BDNF peptide scaffold with human umbilical cord mesenchymal stem cells forced with CXCR4 and activated Astrocytes for repair of traumatic brain injury/Shi W, Huang CJ, Xu XD, Jin GH, Huang RQ, Huang JF, Chen YN, Ju SQ, Wang Y, Shi YW, Qin JB, Zhang YQ, Liu QQ, Wang XB, Zhang XH, Chen J	Acta Biomater	6.319	2016年11月 45卷 247-261	Zhang xinhua、Chen jian/Shi wei、Huang chuanjun、 Xu xide
3	The migration and differentiation of hUC-MSCs (CXCR4/GFP) encapsulated in BDNF/chitosan scaffolds for brain tissue engineering/Huang C, Zhao L, Gu J, Nie D, Chen Y, Zuo H, Huan W, Shi J, Chen J, Shi W	Biomed Mater	2.469	2016年6月 11卷	Shi wei / Huang chuanjun、 Zhao longxiang
4	The expression of NP847 and Sox2 after TBI and its influence on NSCs/Gu J, Bao Y, Chen J, Huang C, Zhang X, Jiang R, Liu Q, Liu Y, Xu X, Shi W	Front Cell Neurosci	4.555	2016年12月 10卷	Shi wei、Xu xide/Gu jun、Bao yifeng
5	IGF-1 Promotes Brn-4 Expression and Neuronal Differentiation of Neural Stem Cells via the PI3K/Akt Pathway/Zhang X, Zhang L, Cheng X, Guo Y, Sun X, Chen G, Li H, Li P, Lu X, Tian M, Qin J, Zhou H, Jin G	PLoS One	2.806	2014年12月 9卷 3113801	Zhang xinhua、 Zhang lei / Jin guohua

6	Denervated hippocampus provides a favorable microenvironment for neuronal differentiation of endogenous neural stem cells/Zhang L,Han X,Cheng X,Tan XF,Zhao HY,Zhang XH	Neural Regen Res	1.769	2016年4月 11卷 597-603	Zhang xinhua / Zhang lei 、 Han xiao
7	Therapeutic effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells on neonatal rat hypoxic-ischemic encephalopathy/Zhang X, Zhang Q, Li W, Nie D, Chen W, Xu C, Yi X, Shi J, Tian M, Qin J, Jin G, Tu W	J Neurosci Res	2.481	2014年1月 92卷 35-45	Tu wenjuan / Zhang xinhua
8	3D Porous Chitosan Scaffolds Suit Survival and Neural Differentiation of Dental Pulp Stem Cells/Feng X,Lu X,Huang D,Xin Jg,Feng G,Jin G,Yi X,Li L,Lu Y,Nie D,Chen X,Zhang L, Gu Z, Zhang X	Cell Mol Neurobiol	2.939	2014年8月 34卷 859-870	Zhang xinhua / Feng xingmei 、 Lu xiaohui
9	Lycium barbarum Polysaccharides Prevent Memory and Neurogenesis Impairments in Scopolamine-Treated Rats/Chen W, Cheng X, Chen J, Yi X, Nie D, Sun X, Qin J, Tian M, Jin G, Zhang X	PLoS One	2.806	2014年2月9 卷 e88076	Jin guohua 、 Zhang xinhua / Chen weiwei 、 Cheng xiang
10	Phosphorylation of Mitogen- and Stress-Activated Protein Kinase-1 in Astrocytic Inflammation: A Possible Role in Inhibiting Production of Inflammatory Cytokines/Gong P, Xu X, Shi J, Ni L, Huang Q, Xia L, Nie D, Lu X, Chen J, Shi W	PLoS One	2.806	2013年12月 8卷 e81747	Chen jian 、 Shi wei / Gong peipei 、 Xu xide
11	Up-regulation of ski-interacting protein in rat brain cortex after traumatic brain injury/Chen J,Mao H, Zou H,Jin W,Ni L,Ke K,Cao M,Shi W	J Mol Histol	2.362	2013年2月 44卷 1-10	Shi wei / Chen jian 、 Mao hui
12	The Expression Patterns of Septin-9 After Traumatic Brain Injury in Rat Brain/Mao H,Liu J,Shi W,Huang Q,Xu X,Ni L,Zou F,Shi J,Li D,Liu Y,Chen J	J Mol Neurosci	2.229	2013年10月 51卷 558-566	Chen jian / Mao hui 、 Liu jiao

13	SCY1-like 1 binding protein 1 (SCYL1-bp1) interacts with p53-induced RING H2 protein (Pirh2) after traumatic brain injury in rats/Chen J,Zou F,Fu H,Mao H,Gong M,Ni L,Xu X,Shi J,Ke K,Cao M,Zhou F,Shi W	J Mol Histol	2.362	2013 年 6 月 44 卷 271-283	Shi wei / Chen jian 、 Zou feihui
14	Different functions of HIPK2 and CtBP2 in traumatic brain injury/Zou F,Xu J,Fu H,Cao J,Mao H,Gong M,Cui G,Zhang Y,Shi W,Chen J	J Mol Neurosci	2.229	2013 年 2 月 49 卷 395-408	Shi wei 、 Chen jian / Zou feihui
15	The expression pattern of ADP-ribosyltransferase 3 in rat traumatic brain injury/Shi W,Gong P,Fan J,Yan YH,Ni L,Wu X,Cui G,Wu X,Gu X,Chen J	J Mol Histol	2.362	2012 年 2 月 43 卷 37-47	Chen jian / Shi wei 、 Gong peipei
16	Changes in Pirh2 and p27kip1 expression following traumatic brain injury in adult rats/Wu X,Shi W,Zhao W,Shao B,Yuan Q,Li C,Zhang S,Sun B,Wu Q,Chen J	J Mol Neurosci	2.229	2012 年 1 月 46 卷 184-191	Wu qiyun 、 Chen jian / Wu xiujie 、 Shi wei
17	Upregulation of p21-activated Kinase 6 in rat brain cortex after traumatic brain injury/Zhao W,Yang J,Shi W,Wu X,Shao B,Wu Q,Chen J,Ni L	J Mol Histol	2.362	2011 年 6 月 42 卷 195-203	Chen jian 、 Ni lanchun / Zhao wei 、 Yang jiao
18	Traumatic Brain Injury Induces an Up-Regulation of Hs1-Associated Protein X-1 (Hax-1) in Rat Brain Cortex/Shi W,Zhao W,Shen A,Shao B,Wu X,Yang J,Ni L,Wu Q,Chen J	Neurochem Res	2.581	2011 年 3 月 36 卷 375-382	Wu qiyun 、 Chen jian / Shi wei
19	Increased Expression of TNF Receptor-Associated Factor 6 After Rat Traumatic Brain Injury/Chen J,Wu X,Shao B,Zhao W,Shi W,Zhang S,Ni L,Shen A	Cell Mol Neurobiol	2.939	2011 年 3 月 31 卷 269-275	Chen jian 、 Shen aiguo / Chen jian 、 Wu Xiujie

20	Impacts of phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten (PTEN)-inhibiting chitosan scaffold on growth and differentiation of neural stem cells/Impacts of phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten (PTEN)-inhibiting chitosan scaffold on growth and differentiation of neural stem cells/Guan YX , Yang F, Yao Q, Shi JL, Wang GQ, Gu ZK, Zhou F, Shen JH	Int J Clin Exp Med	1.069	2015 年 8 卷 14308-14315	Zhou fei 、 Shen jianhong / Guan yixiang 、 Yang fu
----	--	--------------------	-------	---------------------------	---

**10.完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、完成单位，对本项目的贡献**

姓名	排名	职称	行政职务	工作单位	完成单位	对本项目贡献
施炜	1	教授/主任医师	副院长	南通大学附属医院	南通大学附属医院	课题的总体设计、组织协调、实验监督、进度评估和论文撰写等
张新化	2	教授		南通大学	南通大学	组织工程支架的构建，干细胞培养、修饰及移植方案优化
徐希德	3	副教授/副主任医师		南通大学附属医院	南通大学附属医院	细胞周期相关调节因子的磷酸化修饰研究
刘倩倩	4	研究实习员		南通大学附属医院	南通大学附属医院	分子生物学实验、细胞生物学实验
沈剑虹	5	教授/主任医师	科副主任	南通大学附属医院	南通大学附属医院	蛋白质相互作用在神经系统损伤中的作用及其调节机制的研究
陈建	6	教授/主任医师	科主任	南通大学附属医院	南通大学附属医院	课题成果技术应用推广
龚佩佩	7	主治医师		南通大学附属医院	南通大学附属医院	细胞生物学实验，支架理化性质、生物安全性检测，干细胞培养
苏星	8	副教授/副主任医师		南通大学附属医院	南通大学附属医院	颅脑外伤动物模型的制备
倪兰春	9	主任医师/副教授		南通大学附属医院	南通大学附属医院	生物组织工程支架的构建，种子干细胞的修饰，移植方案的优化

## 11.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	南通大学附属医院	排名	第一完成单位
对本项目的贡献	一、组织保证 组织专门机构负责科研组织、监督检查：1、单位成立专门机构制定科研规划，使得该项目顺利成为国家自然科学基金面上项目立项课题。2、对课题研究过程提供实施条件。 二、提供技术支持 定期邀请院外专家进行学术讲座和课题指导。 三、配置硬件设施 配置科研所需相关仪器设备，为课题研究提供硬件条。购买相应文献数据库，便于进行最新文献检索。 四、资金保证 提供本课题申报、调研、成果发表经费，为课题研究提供资金条件。		

### 项目 11:

1.申报奖种 中华医学科技奖医学科学技术奖

2.项目名称 RASSF1A 抑制肝细胞癌生长的基础和临床研究

3.推荐单位 江苏省医学会

#### 4.推荐意见

项目组在国内外较早提出 RASSF1A 是新的 HCC 预后预测分子，并构建了高效、特异性的 HCC 基因治疗载体，有利于相关预后分子标志物对 HCC 患者预后判断、临床转归和基因治疗的研究。该项目的实施及推广运用具有开拓性和创新性的贡献，也具有很强的前瞻性和可操作性。该成果在基层医院中得到运用，对评估 HCC 患者的预后起到很好的预测作用，进一步指导临床治疗，取得良好的社会效益及经济效益。目前获得国家发明专利授权 1 项，发表相关研究论文 17 篇，其中被 SCIE 收录 17 篇、在 Web of Science 核心合集中共被引用 122 次，引起国内外的广泛重视和认可，具有广泛的应用前景和深远的社会价值。经认真审阅，该项目推荐材料真实可靠，候选单位、候选人具备获奖条件，提交资料齐全，符合要求，不存在知识产权纠纷或项目完成单位、完成人员排序争议。同意申报中华医学科技奖。

#### 5.项目简介

多年来薛万江团队勇于创新，使得 RASSF1A (Ras association domain family 1A) 在肝细胞癌 (HCC) 基础和临床研究处于国内领先地位，部分达到国际先进水平。本项目已在 SCI 收录期刊发表论文 17 篇，已获国家发明专利 1 项，研究成果已获南通市科技进步二等奖 2 项。在多年研究基础上，获得 1 项国家自

然自然科学基金资助, 1 项江苏省高校自然科学研究项目资助, 1 项南通市科技计划项目资助。此外, 研究成果被多家单位应用, 并多次在国内学术会议上交流。本项目主要特色有以下四方面:

### 1) HCC 预后相关分子标志物的研究

HCC 的发生发展过程是一个由多个因素诱导、多基因和多条信号通路激活共同参与的复杂网络机制。随着分子生物学和人类基因组计划的发展, 越来越多的特异的肿瘤标志物被发现和应用, 而多种肿瘤标志物联合检测可提高诊断的敏感性, 并有利于疗效观察和提高预后判断, 但目前仍缺乏 HCC 临床诊断、预后评估及基因靶向治疗的有效分子标志物。我们通过 PCR 技术、Western Blot 和免疫组化染色技术等检测相关分子标志物在 HCC 组织中的表达情况, 包括: 腺苷酸环化酶相关蛋白 1(CAP1)、磷酸核糖甘氨酸转甲酰酶(GART)和 RASSF1A 等。我们发现: HCC 组织中高表达的分子标志物 CAP1、Sam68 和 GART 等均与 HCC 患者预后不良有关。CAP1 的高表达 HCC 转移密切相关, Sam68 的高表达与细胞分化等级、肿瘤大小、肿瘤结节数、HBsAg 状态和 Ki-67 表达显著相关, GART 的高表达与组织学分级、肿瘤大小和肝内转移呈正相关。而在 HCC 组织中低表达的分子标志物有 Gem 和 RASSF1A。Gem 的低表达与组织学分级、肿瘤大小、血管侵袭和 Ki-67 指数负相关, 并且 Gem 低表达与 HCC 患者预后不良有关。RASSF1A 基因低表达在 HCC 组织和细胞株中同样存在, 且在配对 HCC 组织中表达差异显著。进一步的研究提示 RASSF1A 基因的表达失活可能与该基因启动子区域的 CpG 甲基化存在有关。

### 2) RASSF1A 在肝细胞癌发生发展中基础研究

RASSF1A 基因作为一个抑癌基因, 其高失活现象在多种恶性肿瘤的研究报道中已得到证实, 如肺癌、胆管癌、乳腺癌、肾癌、前列腺癌和胃癌等。RASSF1A 主要有促进细胞凋亡、调节细胞周期和促进微管稳定性的生物学功能。我们建立稳定高表达 RASSF1A 蛋白的 HCC 细胞株, 并利用构建成功的稳定细胞株来研究 RASSF1A 基因对 HCC 细胞生长增殖的影响和作用机制。结果发现野生型 RASSF1A 是 HCC 的发生发展中的一个重要的抑癌基因, 野生型 RASSF1A 基因的表达可明显抑制 HCC 细胞在体内外的生长, 其主要通过转录后负性调控 cyclinD1 蛋白的表达, 使细胞周期阻滞在 G1/S 期。同时发现野生型 RASSF1A 基因经 caspase-3 通路促进丝裂霉素诱导的 HCC 细胞凋亡。

### 3) RASSF1A 甲基化及 Ala133Ser 多态性作为 HCC 预后标记的研究

抑癌基因 RASSF1A 的失活多数情况下与其启动子区高甲基化有关。HCC 组织中 RASSF1A 启动子甲基化与黄曲霉素污染相关。少数情况下 RASSF1A 在 133 密码子可发生碱基的替换, 导致丙氨酸 (Ala) 被丝氨酸 (Ser) 所替代也可引起 RASSF1A 表达失活。RASSF1A (Ala133Ser) 多态性与特定类型的肿瘤易感性有关。我们研究证明了人 HCC 组织和细胞株中存在 RASSF1A 基因高失活现象, 基因转录启动区的异常甲基化是导致 HCC 中 RASSF1A 基因表达失活的



主要原因。同时发现 RASSF1A 启动子的高甲基化、RASSF1A 基因的 Ala133Ser 多态性与肝细胞癌的发生发展相关，且都是肝细胞癌的独立预后判断分子标记物。我们证实了 RASSF1A 高甲基化和多环芳烃污染相关，还发现 RASSF1A 基因 Ala133Ser 的多态性是健康人群 HCC 的易感因素。

#### 4) 半乳糖化羧甲基壳聚糖磁性纳米载体转运体系在基因治疗中的应用

随着纳米技术的发展，以纳米颗粒为基因转移载体的研究引起了广泛关注。将 RASSF1A 基因与合适的载体组装，使其靶向可控并特异有效的表达，是 RASSF1A 用于 HCC 基因治疗的关键。我们制备出同时具有磁靶向和肝靶向性的半乳糖化羧甲基壳聚糖磁性纳米载体 (Gal-CMCS- Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>NP)。体内实验显示，Gal-CMCS- Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>NP 在 HCC 组织中的特异性积累，特别是借助于外部磁场时尤为显著。尾静脉注射 Gal-CMCS- Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>NP/pcDNA3.1(+)-RASSF1A 复合物，同时在肿瘤区域外加磁场并腹腔内注射丝裂霉素可显著抑制裸鼠原位移植 HCC 的生长，促进丝裂霉素诱导的 HCC 细胞凋亡。我们的实验结果提示：Gal-CMCS- Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>NP 作为一种新型高效的基因转染 HCC 细胞的载体是安全、有效、可行的，并且具有双重靶向功能，即能在磁场作用下显著提高其转基因效率，还能通过去唾液酸糖蛋白受体将靶基因定向递送到 HCC 细胞内。RASSF1A 基因是进行 HCC 基因治疗的一个重要的靶基因。

#### 6. 客观评价 无

#### 7. 推广应用情况

本项目已在 SCI 收录期刊发表文章 17 篇。研究成果已获南通市科技进步二等奖 2 项，获国家发明专利 1 项。在多年研究基础上，获得 1 项国家自然科学基金资助，1 项江苏省高校自然科学基金项目资助，1 项南通市科技计划项目资助。此外，研究成果被 6 家单位应用，并多次在国内学术会议上交流。

#### 8. 知识产权证明目录 无

#### 9. 代表性论文目录

序号	论文名称 /作者	刊名	影响 因子	年卷页码 (xx 年 xx 月 xx 页)	通讯作者/ 第一作者
1	Asialoglycoproteinreceptor-magnetic dual targeting nanoparticles for delivery of RASSF1A to hepatocellular carcinoma	Sci Rep	4.259	2016 Feb 26;6:22149	Yang YM, Mao QS/Xue WJ , Feng Y
2	RASSF1A expression inhibits the growth of hepatocellular carcinoma from Qidong County	J Gastroenterol Hepatol	3.452	2008 Sep;23(9):1448 -58	Qian HX/Xue WJ

3	The association of Ala133Ser polymorphism and methylation in ras association domain family 1A gene with unfavorable prognosis of hepatocellular carcinoma	Hepat Mon	1.677	2015 Oct 28;15(10):e32145	Mao Q, Xue W/Feng Y
4	RASSF1A hypermethylation is associated with aflatoxin B1 and polycyclic aromatic hydrocarbon exposure in hepatocellular carcinoma	Hepatogastroenterology	0.792	2012 Sep;59(118):1883-8	Mao QS/Feng Y, Xue WJ
5	RASSF1A expression inhibits cell growth and enhances cell chemosensitivity to mitomycin in BEL-7402 hepatocellular carcinoma cells	Chin Med J (Engl)	1.064	2009 Jun 5;122(11):1328-32	Xue WJ/Guan HG
6	Identification of Gem as a new candidate prognostic marker in hepatocellular carcinoma	Pathol Res Pract	1.543	2014 Nov;210(11):719-25	Ni R, Zhang Y/Huang X, Cong X
7	Increased expression of glycinamide ribonucleotide transformylase is associated with a poor prognosis in hepatocellular carcinoma, and it promotes liver cancer cell proliferation	Hum Pathol	3.014	2014 Jul;45(7):1370-8	Zhang Y, Ni R/Cong X, Lu C
8	Upregulated expression of CAP1 is associated with tumor migration and metastasis in hepatocellular carcinoma	Pathol Res Pract	1.543	2014 Mar;210(3):169-75	Zhang Y, Ni R/Liu Y, Cui X
9	The RNA-binding protein Sam68 regulates tumor cell viability and hepatic carcinogenesis by inhibiting the transcriptional activity of FOXOs.	J Mol Histol	2.362	2015 Dec;46(6):485-97	Ni R/Zhang T
10	Decreased expression and prognostic role of mitogen-activated protein kinase phosphatase 4 in hepatocellular carcinoma	J Gastrointest Surg	2.963	2013 Apr;17(4):756-65.	Ni R/Liu J
11	Overexpressed nuclear BAG-1 in human hepatocellular carcinoma is associated with poor prognosis and resistance to doxorubicin	J Cell Biochem	3.085	2013 Sep;114(9):2120-30	Ni R/Ni W, Chen B

12	Serum GP73 is complementary to AFP and GGT-II for the diagnosis of hepatocellular carcinoma.	Oncol Lett	1.39	2013 Oct;6(4):1152-1158	Chen BY/Hou SC, Xiao MB
13	Expression of Pirh2, a p27(Kip1) ubiquitin ligase, in hepatocellular carcinoma: correlation with p27(Kip1) and cell proliferation	Hum Pathol	3.014	2011 Apr;42(4):507-15	Ni R, Shen A/Huang X, Qian X
14	Expression pattern of BCCIP in hepatocellular carcinoma is correlated with poor prognosis and enhanced cell proliferation.	Tumour Biol	3.65	2016 Nov 10	Xiao M, Ni R/Lin Z, Hu B
15	Glycylproline dipeptidyl aminopeptidase isoenzyme in diagnosis of primary hepatocellular carcinoma	World J Gastroenterol	3.365	2003 Apr;9(4):710-3	Meng XY/Ni RZ
16	Combined analysis of serum $\gamma$ -glutamyl transferase isoenzyme II, $\alpha$ -L-fucosidase and $\alpha$ -fetoprotein detected using a commercial kit in the diagnosis of hepatocellular carcinoma	Exp Ther Med	1.261	2013 Jan;5(1):89-94	Chen BY/Zhu J, Jiang F, Ni HB
17	Expression and kinetic changes of alkaline phosphatase and its isoenzymes in experimental rat hepatoma	World J Gastroenterol	3.365	1998 Aug;4(4):323-325	Xiao MB/Xiao MB

**10.完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、完成单位，对本项目的贡献**

姓名	排名	职称	行政职务	工作单位	完成单位	对本项目贡献
薛万江	1	副主任医师、副教授	副主任	南通大学附属医院	南通大学附属医院	完成课题设计，总体规划，组织实施。对实验总体把关。对实验数据进行分析研究，总结论文，课题技术报告的书写
肖明兵	2	主任技师	副主任	南通大学附属医院	南通大学附属医院	主要完成实验数据分析，课题数据总结，临床数据的分析
倪温慨	3	住院医师		南通大学附属医院	南通大学附属医院	完成肝癌组织的病理诊断、免疫组化检测，动物肿瘤标本的病理分析
马	4	主治医师		南通大	南通大	完成组织样本收集、免疫组化实验及临

彭				学附属 医院	学附属 医院	床资料统计
王 斐	5	住院医师		南通市 第一人 民医院	南通市 第一人 民医院	完成动物实验、PCR、Western blot, 统 计分析
冯 亮	6	住院医师		南通市 第三人 民医院	南通市 第三人 民医院	完成动物实验、PCR、Western blot, 统 计分析
钱 海 鑫	7	主任医师	副 院 长	苏州大 学附属 第一医 院	苏州大 学附属 第一医 院	完成实验数据分析, 课题数据总结。开 展肝癌手术, 组织标本的采集, 临床数 据的分析
管 洪 庚	8	主任医师		苏州大 学附属 第一医 院	苏州大 学附属 第一医 院	开展肝癌手术, 组织标本的采集, 临床 数据的分析
张 一 心	9	主任医师	科 主 任	南通市 肿瘤医 院	南通市 肿瘤医 院	实验数据分析, 课题数据总结。开展肝 癌手术, 组织标本的采集, 临床数据的 分析

#### 11.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
南通大学附 属医院	1	为本项目的技术开发和应用提供了实验仪器设备和良好的实验环 境, 并匹配了相关的科研经费, 保证了课题的顺利完成
南通市第一 人民医院	2	为本项目的技术开发提供了实验仪器设备和良好的实验环境, 保证 了课题的顺利完成
南通市第三 人民医院	3	为本项目的技术开发和应用提供了实验仪器设备和良好的实验环 境, 保证了课题的顺利完成
苏州大学附 属第一医院	4	为本项目的技术开发提供了部分临床肝细胞癌样本、实验仪器设备和 良好的实验环境, 保证了课题的顺利完成
南通市肿瘤 医院	5	为本项目的技术开发和应用提供了实验仪器设备和良好的实验环 境, 保证了课题的顺利完成

#### 项目 12:

1.申报奖种 中华医学科技奖医学科学技术奖

2.项目名称 帕金森病感觉及睡眠障碍的临床和调控机制研究

3.推荐单位 江苏省医学会

4.推荐意见

帕金森病具有隐性起病, 缓慢进展的特征, 是中老年人最常见的中枢神经

系统退行性疾病之一，该项目对帕金森病非运动症状的临床诊疗及病理机制进行了系统研究，为帕金森病早期诊断和疾病进展相关生物学标记物的确立提供了依据，对探究非运动症状的机制、治疗策略的优化及药物开发也具有重要的意义。

该项目已在核心学术期刊发表相关论文 40 篇，其中 SCI 收录论文 32 篇，SCII 区论文 5 篇，2 区论文 7 篇。通过举办的东吴神经疾病系列论坛以及多期国家继续教育培训班，该项目研究成果在多家单位应用推广，并各家应用单位的认可和好评，认为该项目研究成果达到了国内同类研究领先水平，具有较好的指导意义，成果应用效果显著。

申报材料属实，主要完成单位和完成人名单及排名均无异议，推荐申报江苏省医学科技奖。

### 5.项目简介

帕金森病 (PD) 具有隐性起病，缓慢进展的特征，是中老年人最常见的中枢神经系统退行性疾病之一，我国 PD 患者人数将近 500 万，给家庭和社会带来沉重的负担。通过本项目的研究，我们取得了三大创新性成果：

1) 快动眼睡眠行为异常(RBD)、视觉障碍及疼痛在 PD 中的基础及临床研究。RBD 是 PD 常见睡眠障碍之一，伴有 RBD 的 PD 运动症状、运动并发症更重、进展更快、认知功能更差；下颏肌电活动增多预示 PD 患者可能发生了 RBD；PD 患者早期即可出现视觉障碍，表现为视网膜神经纤维层及黄斑区视网膜厚度明显变薄，黄斑体积减小，视野平均缺损严重。PD 疼痛的机制不明，6-OHDA PD 大鼠模型延髓头端腹内侧区 5-HT 神经元的丢失可能导致了模型鼠的热痛敏和机械痛敏；伴慢性疼痛 PD 患者运动症状及非运动症状更重；PD 的疼痛与感觉传导异常相关，左旋多巴可直接或间接损伤周围神经。对 RBD、视觉障碍及痛觉的研究为 PD 早期诊断和疾病进展相关生物学标记物的确立提供了依据，对探究非运动症状的机制、治疗策略的优化及药物开发也具有重要的意义。

2) 揭示 PD 遗传基因 Park13 调控胶质细胞参与了 PD 发病机制。PD 遗传因素可直接触发神经炎症，其作用不依赖于神经元损伤。Park13 突变引发的 PD 有可能是小胶质细胞激活所引起，而并非传统上的作用于神经元所引发。活化的小胶质细胞释放的促炎因子 TNF 可作用于多巴胺神经元，抑制其溶酶体功能、阻碍自噬流，从而抑制  $\alpha$ -synuclein 蛋白降解。在一定的剂量范围内，米诺环素预处理能减轻黑质部位的炎症反应，缓解该部位自噬流障碍，减少  $\alpha$ -synuclein 病理性蓄积。这些结果从遗传学角度揭示了神经炎症在 PD 发病机制中的重要地位。

3) PD 的自噬调控机制及自噬靶向药物对 PD 的神经保护作用。发现 Parkin 新的线粒体底物蛋白 NIX，从分子水平揭示了 Parkin 介导的线粒体自噬在帕金森病发生中的作用机制，将 PD 相关蛋白突变、线粒体自噬和线粒体功能紊乱

等 PD 可能发病机制联系起来。D2 样受体激动剂普拉克索可通过作用于 D2 和 D3 亚型受体、经其下游信号通路促进自噬调控蛋白 BECN1 的转录和表达增加，从而激活自噬，促进 SNCA 蛋白降解而发挥神经保护作用。尿酸及 H<sub>2</sub>S 缓释剂 ACS84 和 GYY4137 的神经保护作用也与其调控自噬有关。

目前，我们已在核心学术期刊发表相关论文 40 篇，其中 SCI 收录论文 32 篇，SCI 区论文 5 篇，2 区论文 7 篇。研究结果多次在国际运动障碍病会议等学术会议上交流发言，并获得国内外专家好评。从 2010 年起该项目已在多家单位推广应用，结果表明其研究方法和结论对于 PD 防治具有较好的指导意义和应用价值，为 PD 早期非运动症状诊疗及靶向于自噬的 PD 药物研发提供了科学的理论依据。我们举办的多期“自噬与神经系统疾病”国家级继续教育培训班和东吴神经疾病系列论坛也为该项目研究成果的推广提供了良好的平台。

## 6. 客观评价

PD 是中老年人群中最常见的神经系统变性疾病之一，随着对非运动症状的认识与关注，发现非运动症状是影响 PD 患者生活质量的重要因素。

RBD 是 PD 患者睡眠障碍的常见类型，其不仅是 PD 等神经退行性疾病的早期症状，也可能成为 PD 等突触核蛋白病早期诊断及重要预测的生物学指标。我们对 PD 及 RBD 之间相关性和 PD 生物节律基因的研究有助于明确 PD 发病机制，对早期诊断、治疗及延缓疾病进程等具有重要意义。

多项观察发现 PD 患者存在视网膜形态结构及视功能的异常，目前有关其视觉损害的病理机制仍不清楚，国内有关早期 PD 患者视网膜及视野改变的研究非常少，OCT 检查能发现早期 PD 视网膜神经纤维层的改变，为 PD 的早期诊断、疾病进展提供了一项经济无创的监测手段。关于 ASIC1 在啮齿类动物视网膜上的表达和功能已有报道，但是其在新型模式动物上的功能和调控目前不多。我们的研究也首次证实 ASIC1 在斑马鱼视网膜上有功能性表达，并探讨了其对视觉的功能调控。

在对 PD 患者运动症状及非运动症状的一项调查显示，疼痛是困扰患者最常见的症状，Djalalati 等的研究发现疼痛在 PD 患者中的发生率为 40%~75%，简单的多巴胺能药物调整只能部分改善患者的疼痛症状。遗憾的是，目前对 PD 疼痛症状的研究大多是描述性的，对其机制的研究相对较少，对其确切的发病机制仍知之甚少。我们的研究从临床及基础两方面同时对 PD 相关疼痛进行了研究，为阐明 PD 相关疼痛提供了依据，对治疗策略的选择及新药的开发具有重要的意义。

PD 最主要的病理改变是中脑黑质区多巴胺能神经元的死亡。近年来，越来越多的证据都阐述了胶质细胞的激活介导神经系统慢性炎症反应，这种慢性炎症反应在 PD 的发生发展过程中起着重要的作用。报道显示，小胶质细胞的慢性、持续性激活以及其介导的炎症反应是多种因素导致多巴胺能神经元损伤的一个共同环节。但是，小胶质细胞在其中的具体作用仍有待进一步研究揭示。

我们的研究表明，Park13 突变引发的 PD 中有可能是小胶质细胞激活所引起，而并非传统上的作用于神经元所引发，MAPK 信号通路可成为一个选择性的干预靶点。

随着自噬研究方法的确定，国内外对 PD 的自噬障碍研究日益深入，但其具体调控机制仍不十分清楚，特别是自噬靶向药物的研究尚在起步阶段。大量研究证实，多巴胺 D2 样受体激动剂普拉克索通过受体依赖或者不依赖的途径缓解 PD 患者的运动及非运动症状，我们深入研究并揭示普拉克索等 D2 样受体激动剂调控自噬的分子机制，为多巴胺 D2 样受体激动剂神经保护作用的机制提供了理论依据。同时，尿酸及硫化氢缓释剂对自噬调控作用的研究也为其成为潜在的调控自噬的 PD 药物提供了理论依据。而且，我们发现 Parkin 新的线粒体底物蛋白 NIX，揭示了 Parkin 介导的线粒体自噬在帕金森病发生中的作用机制，阐明了 PD 相关蛋白、线粒体自噬和线粒体功能紊乱之间的关联及其在 PD 发病中的作用。

经江苏省科学技术情报研究所国内外查新及江苏省医学情报研究所国内查新均无类似研究。

### 7.推广应用情况

我们在 PD 临床及基础研究领域的成果获得了国内外同领域专家的认可，我们的“帕金森病”省创新团队曾多次在年度考核中名列前茅，列全省全科排名第六（6 / 50），全省神经科排名第一，并在 2016 年被评为江苏省科教兴卫工程优秀医学创新团队。由于我们在 PD 临床诊治方面的影响，国际运动障碍病学学会认定我们为 MDS-AOS Visiting Trainee Grant 培训点。苏大附二院神经内科在 2016 年获评江苏省重点学科，在 2015 年获评苏州市神经疾病临床医学中心。刘春风教授在 2017 年获国家科技部重点专项课题 1 项“帕金森相关疾病早期诊断及精准治疗研究”（2017YFC0909100）。我们已建设成有影响的区域性 PD 诊疗中心。

我们的研究结果也得到了自噬研究领域专家的充分肯定和认可，并应邀参加了“自噬-生物学与疾病”（科学出版社）一书第一、二版的编辑。此外，借助国家继续教育学习班和江苏省帕金森病及运动障碍病学组的影响力更好地推广了研究成果，并在应用推广过程中获得了四川大学华西医院、中南大学湘雅医院、青岛大学医学院附属医院、徐州医科大学附属医院、南京脑科医院等多家应用单位的认可和好评，成果应用效果显著。

### 8.知识产权证明目录：无

### 9.代表性论文目录

序号	论文名称 /作者	刊名	影响因子	年卷页码 (xx 年 xx 月 xx 页)	通讯作者/第一作者
----	-------------	----	------	--------------------------	-----------

1	A pivotal role of FOS-mediated BECN1/Beclin 1 upregulation in dopamine D2 and D3 receptor agonist-induced autophagy activation. / Wang JD, Cao YL, Li Q, Yang YP, Jin MM, Chen D, Wang F, Wang GH, Qin ZH, Hu LF, Liu CF.	Autophagy	8.593	2015;11(11):2057-2073	Hu LF, Liu CF / Wang JD
2	Quantitative and fiber-selective evaluation of pain and sensory dysfunction in patients with Parkinson's disease./ Chen Y, Mao CJ, Li SJ, Wang F, Chen J, Zhang HJ, Li L, Guo SS, Yang YP, Liu CF.	Parkinsonism Relat Disord	4.484	2015;21(4):361-5	Liu CF/ Chen Y, Mao CJ
3	TDP-43 loss of function increases TFEB activity and blocks autophagosome-lysosome fusion. / Xia Q, Wang H, Hao Z, Fu C, Hu Q, Gao F, Ren H, Chen D, Han J, Ying Z, Wang G.	EMBO J	9.792	2016;35(2):121-42	Ying Z, Wang G / Xia Q
4	L166P mutant DJ-1 promotes cell death by dissociating Bax from mitochondrial Bcl-XL./ Ren H, Fu K, Mu C, Zhen X and Wang G.	Mol Neurodegener	6.780	2012; 7:40	Wang G/ Ren H
5	The mitochondrial protein BNIP3L is the substrate of PARK2 and mediates mitophagy in PINK1/PARK2 pathway./ Gao F, Chen D, Si J, Hu Q, Qin Z, Fang M, Wang G.	Hum Mol Genet	5.340	2015;24(9):2528-38	Wang G/ Gao F



6	TARDBP/TDP-43 regulates autophagy in both MTORC1-dependent and MTCRC1-independent manners./ Ying Z, Xia Q, Hao Z, Xu D, Wang M, Wang H, Wang G.	Autophagy	8.593	2016;12(4):707-8	Wang H, Wang G/ Ying Z
7	Tnf compromises lysosome acidification and reduces alpha-synuclein degradation via autophagy in dopaminergic cells./ Wang MX, Cheng XY, Jin M, Cao YL, Yang YP, Wang JD, Li Q, Wang F, Hu LF, Liu CF.	Exp Neurol	4.706	2015;271:112-21	Hu LF, Liu CF/ Wang MX
8	The protease Omi cleaves the mitogen-activated protein kinase kinase MEK1 to inhibit microglial activation./ Hu Q, Li B, Xu R, Chen D, Mu C, Fei E, Wang G.	Sci Signal.	6.830	2012 ;21;5(238):ra61.	Wang G/ Hu Q
9	Neuroprotection by urate on 6-OHDA-lesioned rat model of Parkinson's disease: linking to Akt/GSK3 $\beta$ signaling pathway./ Gong L, Zhang QL, Zhang L, Hua WY, Huang YX, Di PW, Huang TT, Xu XS, Liu CF, Hu LF , Luo WF.	J Neurochem	4.083	2012;123(5):876-85	Hu LF , Luo WF/ Gong L

10	Retinal nerve fiber layer thinning: a window into rapid eye movement sleep behavior disorders in Parkinson's disease./ Yang ZJ, Wei J, Mao CJ, Zhang JR, Chen J, Ji XY, Liu JY, Shen Y, Xiong KP, Huang JY, Yang YP, Liu CF.	Sleep Breath	2.288	2016;20(4):1285-1292	Liu CF/ Yang ZJ
11	Clinical correlates of rapid eye movement sleep without atonia in Parkinson's disease./ Shen Y, Xiong KP, Li J, Mao CJ, Chen J, He PC, Huang JY, Dai YP, Luo WF, Liu CF.	Clin Neurophysiol	3.866	2015;126(6):1198-203	Liu CF / Shen Y, Xiong KP
12	Parkinson's disease patients with pain suffer from more severe non-motor symptoms. / Mao CJ, Chen JP, Zhang XY, Chen Y, Li SJ, Li J, Xiong KP, Hu WD, Liu CF.	Neurol Sci	1.749	2015;36(2):263-268	Liu CF/ Mao CJ
13	Clinical manifestations of Parkinson disease and the onset of rapid eye movement sleep behavior disorder. / Gong Y, Xiong KP, Mao CJ, Shen Y, Hu WD, Huang JY, Han F, Chen R, Liu CF.	Sleep Med	3.391	2014;15(6):647-53	Liu CF / Gong Y
14	Validation Study of REM Sleep Behavior Disorder Questionnaire-Hong Kong (RBDQ-HK) in East China. / Shen SS, Shen Y, Xiong KP, Chen J, Mao CJ, Huang JY, Li J, Han F, Liu CF.	Sleep Med	3.391	2014;15(8):952-8	Liu CF / Shen SS

15	Expression and functions of ASIC1 in the zebrafish retina. / Liu S, Wang MX, Mao CJ, Cheng XY, Wang CT, Huang J, Zhong ZM, Hu WD, Wang F, Hu LF, Wang H, Liu CF.	Biochem Biophys Res Commun	2.466	2014;455(3-4):353-7	Liu CF / Liu S
16	Alteration of dynein function affects a-synuclein degradation via autophagosome-lysosome pathway. / Li D, Shi JJ, Mao CJ, Liu S, Wang JD, Chen J, Wang F, Yang YP, Hu WD, Hu LF, Liu CF.	Int J Mol Sci	3.226	2013;14(12):4242-54.	Hu LF, Liu CF / Li D
17	Application and interpretation of current autophagy inhibitors and activators. / Yang YP, Hu LF, Zheng HF, Mao CJ, Hu WD, Xiong KP, Wang F, Liu CF.	Acta Pharmacol Sin	3.223	2013;34(5):625-35	Liu CF / Yang YP
18	ASICs mediate the modulatory effect by paeoniflorin on alpha-synuclein autophagic degradation. / Sun X, Cao YB, Hu LF, Yang YP, Li J, Wang F, Liu CF.	Brain Res	2.746	2011;1396:77-87	Liu CF / Sun X
19	早期帕金森病患者视网膜及视野改变的临床研究. / 李玲, 季晓燕, 毛成洁, 陈怡, 郭莎莎, 李已芄, 刘春风.	中华内科杂志		2015. 54(6): 521-524	刘春风 / 李玲
20	帕金森病伴疼痛患者临床特征及认知功能研究. / 张晓艺, 毛成洁, 陈怡, 胡伟东, 李洁, 刘春风.	中华内科杂志		2014, 53(1): 27-30	刘春风 / 张晓艺

10.完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、完成单位，对本项目的贡献

姓名	排名	职称	行政职务	工作单位	完成单位	对本项目贡献
刘春风	1	主任医师	科主任	苏州大学附属第二医院	苏州大学附属第二医院	负责本项目的设计、指导工作，在研究过程中，做出了总体设计构思，并且提出的技术方案具有先进性、创造性、实用性。举办了多期“自噬与神经系统疾病”国家继续教育学习班，促进了本项目的推广应用，为本项目科研成果的转化提供了平台。对本项目的第一、二、三点创新点都有突出贡献。
毛成洁	2	副主任医师		苏州大学附属第二医院	苏州大学附属第二医院	负责本项目临床研究内容。在临床项目研究过程中，负责具体的方案的制定、实施、统计总结及撰写论文。参与举办多期“自噬与神经系统疾病”国家继续教育学习班。2016、2017连续两届作为国际运动障碍疾病协会主办的summer school讲者，介绍了本项目临床创新点的内容，促进了本项目临床创新点的推广应用。对本项目的第一点创新点作出了重要贡献。
沈赟	3	医师		苏州大学附属第二医院	苏州大学附属第二医院	参与本项目的具体实施、数据处理、论文写作和课题总结，尤其是帕金森病睡眠障碍方面。并在国内外会议中，对本项目进行推广。对本项目的第一点创新点有显著贡献。
王芬	4	实验师		苏州大学	苏州大学	负责本项目中帕金森病相关疼痛的基础研究，研究结果显示6-OHDA诱导的PD大鼠，RVM内5-HT神经元数量减少，脊髓背角中5-HT神经纤维减少，而RVM或脊髓内注射5-HT再摄取抑制剂西酞普兰可缓减6-OHDA诱导的PD大鼠的痛敏反应，提示5-HT系统参与了PD大鼠模型的痛觉增敏。对本项目的第一点创新点有显著贡献。
熊康平	5	主治医师		苏州大学附属第二医院	苏州大学附属第二医院	参与本项目的具体实施、数据处理、论文写作和课题总结，尤其是帕金森病睡眠障碍方面。并在国内外会议中，对本项目进行推广。对本项目的第一点创新点有显著贡献。
王光辉	6	教授		苏州大学	苏州大学	在本项目的技术成果完成过程中，对解决该项成果技术方案中的关键技术起了指导作用，在帕金森病病理机制和自噬调控机制方面做了广泛研究，并为项目中关键技术的解决做出了突出贡献。对本项目的第二、三点创新点都有贡献。
杨亚萍	7	副研究		苏州大学附属	苏州大学附属	是项目的主要实验人员，负责项目中自噬相关实验，并承担了数据分析汇总工作。始终负责该课题研究，并为解决关键技术做出了贡献。对本项目的第二、三

		员		第二医院	第二医院	点创新点都有贡献。
罗蔚锋	8	主任医师	科副主任	苏州大学附属第二医院	苏州大学附属第二医院	是本项目的主要参与者，在技术成果完成过程中，对解决该项成果技术方案中的关键技术起了指导作用，并为该项成果在其他单位的顺利推广提供了支持。对本项目的第一、三点创新点都有贡献。

### 11.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
苏州大学附属第二医院	1	苏州大学附属第二医院科研处对本项目科学、规范、高效的管理保证和促进了科技任务的顺利实施。我院神经内科具有硕士和博士学位授予权，是江苏省医学领军人才与创新团队、江苏省重点学科、江苏省临床重点专科、苏州市医学重点学科和苏州市神经精神疾病研究重点实验室。科室重视临床新技术的开展，在帕金森病非运动症状的基础与临床研究方面具有较好的基础。我院实验中心拥有各种分类实验室，具备进行细胞实验、分子生物学实验和动物实验的各种设备条件，为本项目提供了稳定可靠的科研技术后盾。近年来对自噬在帕金森病等神经疾病中的作用展开了深入研究，并举办了多期以“自噬与神经系统疾病”为主题的国家继续教育培训班，为本项目的推广应用提供了良好的平台。
苏州大学	2	苏州大学是国家“211工程”重点建设高校、“2011计划”首批入选高校，国防科技工业局和江苏省人民政府共建高校，是江苏省属重点综合性大学。苏州大学对本项目科学、规范、高效的管理保证和促进了我们科技任务的顺利实施。苏州大学在神经科学领域拥有众多优秀的专家教授，为我们的科研提供了一个良好的沟通和交流的平台，有助于本项目成果的交流 and 项目实施过程中疑难问题的解决。苏州大学神经科学研究所拥有正置荧光显微镜、倒置荧光显微镜、纯水系统、荧光定量PCR仪、细胞核转染仪、凝胶成像系统、冷冻切片机、振动切片机、脑立体定位仪、Tecan 酶标仪、ECM830电穿孔系统、高速离心机、超速离心机等仪器设备，有各种分类实验室，具备进行细胞实验、分子生物学实验和动物实验的各种设备条件，为本项目提供了稳定可靠的科研技术后盾在帕金森病非运动症状的基础研究方面开展了深入研究。拥有细胞实验、分子生物学实验和动物实验的各种设备条件，为本项目提供了稳定可靠的科研技术后盾，也为本项目成果的推广应用提供了良好的平台。

### 项目 13:

- 1.申报奖种 中华医学科技奖医学科学技术奖
- 2.项目名称 移植相关性出凝血疾病及其关键机制研究

**3.推荐单位** 江苏省医学会

#### **4.推荐意见**

项目组所在学科为国家重点学科、国家重点临床专科，具有多个省部级研究平台。项目组通过二十余年的工作积累，在造血干细胞移植后血栓与出血性疾病领域，将临床研究与机制探索相结合，进行了一系列新的探索和创新，填补了国内外治疗及研究方面的空白，将移植后血小板减少、移植后重度出血等相关技术推广至全国，提高移植患者预后。将活化补体、血浆纤溶酶原激活物抑制物-1、ADAMTS13、VWF等应用于临床血栓性疾病的临床诊疗中。有望将新型单抗SZ-123和SZ-125广泛应用于抗血栓的基础研究，通过改造人鼠嵌合基因工程单抗MHC-SZ123，为新型抗栓药物的研制与开发提供前景。血小板O-型聚糖及CLEC-2/S1P的机制研究，推动移植后出血性疾病诊疗。系列研究迄今共发表论文70余篇，SCI收录56篇，其中代表性20篇论文被国际顶级杂志引用多达344次。获得中国发明专利3项。主编和参编著作5部，举办学习班10余次，培养进修生和研究生200余人，项目成果推广到国内多家三甲医院，获得了巨大的社会效应。经认真审阅，该项目推荐材料真实可靠，候选单位、候选人具备获奖条件，提交资料齐全，符合要求，不存在知识产权纠纷或项目完成单位、完成人员排序争议。同意推荐申报2018年中华医学科技奖医学科学技术奖。

#### **5.项目简介**

造血干细胞移植是很多疾病获得长期生存甚至根治的重要手段。有半数以上的移植患者合并出凝血异常，显著影响患者预后。项目组围绕移植出凝血在移植出凝血疾病的诊断、发病机制和治疗三个环节进行系统研究，取得了一系列成果。

1) 移植出凝血早期诊断与鉴别诊断的特异性标志物。针对移植后严重血栓并发症TA-TMA，项目组发现了补体活化在其发病中的关键作用，建立以补体C5b-9为主的早期诊断指标；同时发现循环中微颗粒、纤溶酶原激活抑制物PAI-1、VWF在移植后血栓出血中的改变；在苏州系列单抗的技术平台支持下，获得针对VWFA3的新型苏州单抗SZ-123和SZ-125，为移植后血栓出血的诊断提供新的靶点。代表性文章发表于JTH, JHO等血液权威期刊。

2) 揭示移植出凝血的部分新机制，为精准治疗提供方向。血小板数量减少和功能缺陷是造成移植后出血的重要原因，项目组首次发现氧化微环境中的HIF-1 $\alpha$ 促进巨核生成成熟，从而揭示移植后血小板减少的新型机制，这一成果被遴选为血栓与止血杂志TH的封面被重点推荐。鉴于血小板在体内如何被清除的机制不明，通过建立血小板减少相关出血的模型，发现血小板水平的改变与血小板表面的O-型聚糖密切相关；而血小板受体CLEC-2/S1P参与维持血管完整性，揭示血小板减少与出血的部分机理。这些结果分别发表于美国科学院院报PNAS与Nature杂志。

3) 移植后出凝血疾病的精准治疗。在国际上首次采用地西他滨治疗移植后难治性血小板减少, 获得满意的疗效, 研究成果获得专利并开展全国多中心临床研究, 相关成果以创新性研究的形式发表发表在国际顶级期刊 *JAMA Oncol.*; 临床中首次发现重组人血小板生成素能改 AA/MDS 患者移植后的出血与生存, 获得全国推广; 并率先应用重组人凝血因子 VIIa 治疗移植后肠道出血尤其是合并血小板无效输注的患者, 建立移植后重症出血性膀胱炎诊断与干预的新方法; 此外, 首次发现全反式维甲酸、雷帕霉素及大剂量地塞米松可通过调控 Treg 细胞, 治疗血小板减少, 并取得了良好的疗效, 为血小板减少治疗研究提供新的方向。

本项目共发表论文 70 余篇, 中华系列论文 11 篇, SCI 收录论文 56 篇, 其中 20 篇代表论著他引 344 次, 包括 *Nature / Science / Cell / Blood / PNAS / BMT / TH* 等专业顶级期刊。获中国发明专利 3 项, 连续 5 年举办移植出凝血国家级继续教育学习班, 成果推广至全国多家医院, 获得了巨大的社会效益与经济效益。

## 6. 客观评价

1) 项目组于国际上首次采用地西他滨治疗造血干细胞移植后难治性血小板减少, 获得满意的疗效, 并申请专利 (ZL 201410186295.6), 随后在全国主要的六大移植中心开展了多中心的临床试验, 获得国内外同行的一致认可和广泛关注。研究结果已发表在 *JAMA Oncology*, 并受邀在德国召开的 2017 年国际血栓与止血会议上作大会报告。

2) 项目组在国内首次发现补体活化异常在移植相关血栓性微血管病 (TA-TMA) 中发挥重要作用, 建立以补体 C5b-9 升高为主的特异性诊断体系, 该研究成果已经广泛应用于临床, 并先后在 2015 年日本的亚太骨髓移植会议与 2016 年西班牙的骨髓移植会议发言, 获得业内关注及认可。发现 PAI-1、微颗粒与 VWF 在移植后血栓的改变, 从而建立相应的诊断与鉴别诊断标志物, 研究成果得到多位学者关注及引用 (Talanta 2014,125:265-275; Biol Blood Marrow Transplant 2018)。

3) 项目组自主研发两株针对 VWFA3 结构域的抗血小板粘附的新型单抗 SZ-123 和 SZ-125, 使得该类新型的抗动脉血栓新药成为可能, 获得国家专利 (200910027568.1), 并在 2015 年加拿大的国际血栓与止血会议上作大会报告。美国 Kannayakanahalli M 教授与 Sri R. Madabhushi 教授分别应用本项目组提供的 SZ-123 阻断 VWF-A3 区, 研究 VWF 对血小板聚集和黏附的作用和血栓的机制, 成果发表在血液学顶级杂志 (*Blood*, 2010; *Blood*, 2012)

4) 发现新型血小板受体 CLEC-2 参与维持血管的完整性, 不依赖于血小板聚集功能, 对于预防移植后出血具有重要的临床价值, 结果分别发表于 *J Clin Invest*、*Nature* 等杂志, 并受到国内外学者的广泛关注和认可, 并被 *Nature*, *Cell*, *Science* 等顶级杂志引用。

## 7.推广应用情况

项目组在造血干细胞移植后血栓与出血性疾病领域，将临床研究与机制探索相结合，进行了一系列新的探索和创新，填补了国内外治疗及研究方面的空白，将移植后血小板减少、移植后重度出血等相关技术推广至全国，提高移植患者预后。相关成果发表在专业顶级期刊 *JAMA Oncol.*，获得国家专利授权（201410186295.6），在全国范围内牵头多中心的临床试验（NCT02487563），并受邀在国际血栓与止血会议上（ISTH, 2017, 德国柏林）作大会报告。此外，将活化补体、血浆纤溶酶原激活物抑制物-1、ADAMTS13、VWF 等应用于临床血栓性疾病的临床诊疗中，研究成果得到多位学者关注及引用(Talanta; Biol Blood Marrow Transplant)。将新型单抗 SZ-123 和 SZ-125 广泛应用于抗血栓的基础研究，研究成果获得国家专利（200910027568.1）；通过改造人鼠嵌合基因工程单抗 MHC-SZ123，为新型抗栓药物的研制与开发提供前景。血小板 O-型聚糖及 CLEC-2/S1P 的机制研究，为血小板相关的移植后出血性疾病的研究提供重要依据。上述结果分别发表于国际顶尖 *J Clin Invest*、*Nature*、*Proc Natl Acad Sci USA* 等杂志，并受到国内外学者的广泛关注和认可，并被 *Nature*、*Nature Reviews Immunology*、*Nature Immunology*、*Nature cell biology*、*Cell* 等顶级杂志引用，总引用次数达 100 多次。

本课题已发表论文 70 余篇，SCI-E 全文收录 56 篇，中华系列杂志发表 11 篇。参加国际会议发言 20 余次，国内会议发言 30 余次。发表的论文已经在国内外学术刊物上被广泛引用，其中 20 篇代表论著 SCI-E 他引 344 次（详情见苏大图书馆引文检索报告）。申请国家专利 3 项，举办国家级继续教育学习班 10 余次。

## 8.知识产权证明目录

类别	国别	授权号	授权时间	知识产权具体名称	发明人
发明专利	中国	201410186295.6	2016 年	地西他滨在治疗造血干细胞移植后血小板减少中的应用	韩悦
发明专利	中国	201110441972.0	2014 年	一株抗人血小板膜糖蛋白 Ib $\alpha$ 人鼠嵌合型单克隆抗体及其应用	赵益明
发明专利	中国	200910027568.1	2010 年	抗人血管性血友病因子 A3 区的双功能性单克隆抗体	赵益明

## 9.代表性论文目录

序号	论文名称	刊名	影响因子	年,卷(期)及页码	通讯作者/第一作者
1	Low-Dose Decitabine for	JAMA	16.559	2015;1(2):249-252	Depei Wu



	Patients With Thrombocytopenia Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Pilot Therapeutic Study	Oncol			/ Yue Han
2	Specific macrothrombocytopenia/hemolytic anemia associated with sitosterolemia	Am. J. Hematol.	5.275	2014;89(3):320-324	Changgen Ruan / Zhaoyue Wang
3	A novel fibrinogen B beta chain frameshift mutation causes congenital Afibrinogenaemia	Thromb Haemost	5.627	2013; 110 (1):76-82	Wang Z / Zhang J
4	Loss of intestinal core 1-derived O-glycans causes spontaneous colitis in mice	J Clin Invest	12.784	2011, 121(4): 1657-66	Xia L / Fu J
5	Two novel monoclonal antibodies to VWFA3 inhibit VWF-collagen and VWF-platelet interactions	J Thromb and Haemos	5.287	2007;5(9):1963-1970	Ruan C/Zhao Y
6	Platelet functional alterations in a Bernard-Soulier syndrome patient with filamin A mutation	Journal of Hematology & Oncology	6.35	2015;8:79-81	Wang, Zhaoyue / Jiaming Li
7	Podoplanin maintains high endothelial venule integrity by interacting with platelet CLEC-2	Nature	40.137	2013, 502(7469): 105-109	Xia L / Fu J
8	Alterations of hemostatic parameters in the early development of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation related complications	Annal of Hematology	3.083	2011,90(10): 1201-1208	Wu D/Han Y
9	Anti-human VWF monoclonal antibody SZ-123 prevents arterial thrombus formation by inhibiting VWF-collagen and VWF-platelet interactions in Rhesus monkey	Biochem Pharmacol.	4.581	2013;85(7):945-953	Ruan C / Zhao Y
10	Defective intestinal mucin-type O-glycosylation causes spontaneous colitis-associated cancer in mice	Gastroenterology	18.392	2016;151(1):152-164	Xia L / Zhao Y
11	Selective embolization of the internal iliac arteries for the	Bone Marrow	3.874	2008, 41(10):881-886	Ruan C/Han Y

	treatment of severe hemorrhagic cystitis following hematopoietic SCT	Transplant			
12	Development of an ELISA method for testing VWF ristocetin co-factor activity with improved sensitivity and reliability in the diagnosis of von Willebrand disease	Eur J Haematol.	2.653	2012;8(5):439-445	Zhao Y / Zhao Y
13	Efficacy of immunomodulatory therapy with all-trans retinoid acid in adult patients with chronic immune thrombocytopenia	Thromb Res.	2.65	2016 140:73-80	Wang Z/ Dai L
14	The expression of annexin II and its role in the fibrinolytic activity in acute promyelocytic leukemia	Leuk Res	2.501	2011; 35(7):879-884	Wang Z /Yanhui Liu
15	Epitope mapping of humanVWFA3 recognized by monoclonal antibody SZ-123 and SZ-125 using MALDI mass spectrometry	Int J Hematol	2.501	2011; 94(3):241-247	Zhao Y/Jiang M
16	Impact of Jak2v617f Mutation Burden on Disease Phenotype in Chinese Patients with Jak2v617f-Positive Polycythemia Vera (Pv) and Essential Thrombocythemia (Et)	Int J Med Sci	2.399	2016; 13(1),85-91	Han Y. / Zhao S.
17	Assessment of the diagnostic value of plasma levels, activities and their ratios of von Willebrand Factor and ADAMTS13 in patients with cerebral infarction	Clin Appl Thromb Hemost	2.096	2016, 22(3): 252-259	Zhao Y / Qu L
18	Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation With Features of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: a Fatal Fulminant Syndrome	Clin Appl Thromb Hemost.	2.096	2011;17(3):251-53	Wang Z/Wang Z
19	Use of Recombinant Factor Viia in Uncontrolled Gastrointestinal Bleeding after Hematopoietic Stem Cell Transplantation	Pak J Med Sci	0.696	2015;31,(6) 1389-1393	Y. Han / Y. Tang

	among Patients with Thrombocytopenia				
20	A High-throughput biotin-avidin-ELISA for studying expression of platelet membrane glycoproteins and its clinical application.	Tohoku J. Exp. Med	1.278	2010; 222(1):83-88.	Zhao Y/Zhang Y

**10.完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、完成单位，对本项目的贡献**

姓名	排名	职称	行政职务	工作单位	完成单位	对本项目的贡献
韩悦	1	主任医师，教授	血液科副主任	苏州大学附属第一医院	苏州大学附属第一医院	现于苏州大学附属第一医院血液科、江苏省血液研究所工作，从事恶性血液病、造血干细胞移植以及出凝血性疾病的基础与临床工作。先后在国内核心期刊上共发表科研论文 70 余篇，其中第一或通讯作者 52 篇（包括 SCI 全文收录论著 15 篇， POST12 篇），参与著书 5 部，参加国际会议发言 8 次。本项目中担任第一完成人，承担研究总策划、方案制定、技术指导等职责。
赵益明	2	副研究员	-	苏州大学附属第一医院	苏州大学附属第一医院	多年来从事血小板基础研究，发表 SCI 论文多篇，应邀在国际会议发言数次，本项目中为课题组的实验技术以及动物模型相关实验提供一定的技术支持。
吴小津	3	副主任医师，副教授	-	苏州大学附属第一医院	苏州大学附属第一医院	在国内外期刊发表科研论文十余篇，主持国家自然科学基金，省自然科学基金课题 3 项，参加多项国家级省级课题研究。本项目中主要负责移植病人的管理和资料收集。

唐雅琼	4	住院医师	-	苏州大学附属第一医院	苏州大学附属第一医院	以第一作者发表 SCI 及中华级文章 4 篇，在全国血液学年会等会议上发言 4 次，本项目中参与主要实验项目实施及论文撰写。
傅建新	5	副教授	-	苏州大学附属第一医院	苏州大学附属第一医院	长期研究蛋白糖基化在血管生物学、血小板及胃肠道炎症 / 肿瘤等领域中的生物学意义，研究成果发表在 Nature, Nature Immunology, Journal of Clinical Investigation, Gastroenterology, PNAS 等国际权威杂志，达到国际领先水平。本项目中主要参与血小板相关的移植后出血性疾病的研究。
戚嘉乾	6	住院医师	-	苏州大学附属第一医院	苏州大学附属第一医院	先后在欧洲骨髓移植会议 (EBMT2016)、江苏省血液年会上做个人学术报告，在全国血液年会上参与壁报交流，发表多篇 SCI 文章。本项目中参与课题实验的具体实施及论文撰写。
王兆钺	7	教授，主任医师	-	苏州大学附属第一医院	苏州大学附属第一医院	多次承担国家与省自然科学基金课题。共发表论文 130 余篇，编写专业书籍 14 本 (其中主编 2 本，副主编 2 本)，本项目中对整个课题的规划提供顾问指导。
吴德沛	8	主任医师，教授	血液科主	苏州大学	苏州大学	现任苏州大学附属第一医院血液科主任、江苏省血液研究所副所长、苏州大学造血干细胞移植研究所所长。担任中华医学会血液学分会候任主任委员，中国医师协会血液科医师分会副会长，中

			任	附属第一医院	附属第一医院	国研究型医院学会细胞研究与治疗专业委员会副主任委员，中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会常务委员，亚太骨髓移植学会委员，江苏省医学会内科学分会主任委员。承担包括国家科技支撑计划、“863”、重大新药创制及自然科学基金等国家级课题 10 余项。以通讯作者名义发表 SCI 收录论文 71 篇，多篇代表性论文发表于血液学最高期刊《Blood》、《Leukemia》等杂志。本项目中主要担任项目顾问及指导。
阮长耿	9	中国工程院院士、苏州大学医学教授、博士生导师	江苏省血液研究所所长	苏州大学附属第一医院	苏州大学附属第一医院	中国工程院院士、苏州大学医学教授、博士生导师。现任江苏省血液研究所所长、卫生部血栓与止血重点实验室主任、江苏省医学会副会长。曾任苏州医学院院长，中华医学会血液学分会第七届委员会主任委员，《中华血液学杂志》总编。长期从事血液学——血栓与止血的研究。在法进修期间，鉴定出国际上第一个抗人血小板膜糖蛋白 I 单克隆抗体，并首先阐明血小板膜糖蛋白 I 作为粘附蛋白 Von Willebrand 因子受体的功能。1981 年回国后，建立了我国第一个血栓与止血研究室，研制成功我国第一组抗人血小板、vW 因子等苏州（SZ）系列单抗，并应用于出血和血栓性疾病的基础与临床研究。主编专著 9 部；在《Blood》等国内、外期刊上发表科研论文 600 余篇。本项目中主要负责项目总策划。

### 11.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：苏州大学附属第一医院

排名：第一完成单位

贡献：苏州大学附属第一医院为本项目的顺利开展提供的资源和贡献包括：

- 1) 提供良好的科研场所和实验设备，并在研究人员配备和设备配置方面给予了大力支持；
- 2) 为实验平台的建立提供足够的科研基金；
- 3) 为本专业博士、硕士的培养提供有利条件；
- 4) 医院相关部门包括科技处在相关课题申报、项目管理等方面给予全力指导和支持。

### 项目 14:

1.申报奖种 中华医学科技奖医学科学技术奖

2.项目名称 正性和负性共刺激信号及其调节在自身免疫性疾病中的作用及转化应用

### 3.推荐单位 江苏省医学会

### 4.推荐意见

该项目围绕共刺激分子及其调节网络的基础与运用研究,在理论研究以及应用研究中形成系统、特色和转化性,取得较重要进展。在理论研究方面,提出了共刺激分子免疫调节网络的理论,证实了正性与负性共刺激分子、膜型与可溶性共刺激分子协同参与该网络调节,并以共刺激分子及其调节网络为主线,从自身免疫病的基础和应用的重大科学问题切入,形成了鲜明和同行公认的研究方向,获得了系列成果,加强了对自身免疫病发生机制、诊断、治疗的认识,对疾病临床诊断和病情评估以及治疗新策略的制定具有重要意义。部分原创性的新发现具有重要的理论研究价值,并后续获得多项科研基金的资助;共计发表论文80多篇,其中SCI源文章46篇,并多次被国际一流杂志引用;在应用研究方面,研制了一系列抗共刺激分子的单克隆抗体和重组蛋白,制备成检测人共刺激分子的多种ELISA试剂盒,已获国家发明专利授权5项。自主研发的多种抗体已在国内外多个实验室运用,进一步提升了该研究团体在国内外的学术影响力,带动了本地区相关学科的发展,加强了本单位学术辐射能力,推动了行业进步。经认真审阅,该项目推荐材料真实可靠,候选单位、候选人具备获奖条件,提交资料齐全,符合要求,同意推荐中华医学科技奖一等奖。

### 5.项目简介

共刺激分子及其网络的调节性表达、相互作用及信号传递在免疫应答过程和免疫相关疾病中起着重要的作用。本项目在国家自然科学基金重点项目等课题资助下系统地分析共刺激分子在自身免疫性疾病中的作用及机制,形成了特色鲜明、创新性强的研究成果;研制一系列具有自主知识产权的抗体和相应试剂,探讨其转化应用价值,挖掘新的免疫干预/治疗靶点。

#### 1) 理论研究的创新性

(1) 理论开创性: 2002年,本项目组率先将“网络调控”的概念应用于免疫应答,从负性和正性共刺激分子平衡的角度,阐述免疫调节失衡与疾病的关系,进而提出“共刺激分子免疫调节网络”的理论。该理论陆续得到国内外同行的认可,获得了国家自然科学基金重点项目(30930085)资助,并进入曹雪涛院士领衔的“973”课题(2007CB512402)。

(2) 共信刺激分子调节网络在自身免疫病研究中的理论创新: 1.证实在RA、SLE和Graves'病患者及动物模型小鼠外周血CD4+T细胞异常表达OX40和OX40L,揭示了自身免疫病B细胞表面OX40L通过T细胞表面OX40的逆向信号而被激活,从而促进B细胞分泌自身抗体,参与自身免疫病发生(Mol Cell Endocrinol. 2016;430:115-24); 2.发现ICOS/ICOSL分子可能通过调控Tfh细胞亚群介导了RA、Graves'病患者、MS患者T、B细胞的相互作用,进而促进B细胞的增殖、分化和抗体分泌(J Clin Immunol. 2012 ;32(6):1253-61); 3.本项目提出科学假说,可溶性PD-1分子可能是PD-1/PD-L1信号通路“天然阻断剂”,证实

可溶性 PD-1 分子干预 CIA 小鼠模型可通过上调 Th1/Th17 细胞亚群促进关节炎免疫病理进程 (Arthritis Res Ther. 2015;17:340.)。

(3) 共信号分子调节网络在感染性疾病研究中的理论创新: 1.发现 B7-H3 可以通过协同 TLR 信号调控炎症反应, 为探讨共信号分子参与固有免疫应答提供了新的思路 (J Immunol. 2010;185(6):3677-84.)。2.发现 CD83 可以通过单核细胞调控 T 细胞免疫应答, 证实 CD83 是串联固有免疫和适应性的关键分子。该创新性工作得到了美国科学院院士, 著名免疫学家 Richard Flavell 教授的关注和认可, 并推荐发表于美国科学院院报 (Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(46):18778-83. )。

## 2) 应用研究的突破性

(1) 在澳大利亚举行的第 8 届国际人类白细胞分化抗原专题讨论会上, 3 种 8 株单克隆抗体获得了 CD 编号, 其中 OX40L (CD252) 及其相应的 5 株单抗在国际上属于首创, 是该届会议上唯一获得命名的功能性抗体。

(2)国际上首创了可溶性 ICOSL 和可溶性 B7-H3ELISA 试剂盒。获得 ICOSL 单克隆抗体发明专利 1 项。并用于自身免疫性疾病临床检测。

近 10 余年, 本项目共计发表文章 80 多篇, SCI 源期刊文章 46 篇, 其中 20 篇代表性论文发表在 Proc Natl Acad Sci U S A (PNAS, IF=9.681), J Immunol (IF=6), MetabClin Exp (IF=5.77), Arthritis Res Ther. (IF=4.1) 等高影响杂志, 多篇被 Nature、Immunity 等权威杂志引用并给予了高度评价。负责承担人卫版《医学免疫学》统编教材编写; 获得国家发明专利授权 5 项, 形成的成果具有良好的转化和产品开发价值。

## 6.客观评价

### 1) 卫生部医药卫生科技项目查新报告结论:

根据苏州大学附属第一医院的申请项目“正性和负性共刺激信号及其调节在自身免疫性疾病中的作用及转化应用”及委托人提供的查新要点, 应用以上检索工具进行检索, 检出的代表性相关文献见代表性相关文献表。结果分析如下:

(1)关于 OX40L 单抗和 ELISA 试剂盒的建立, OX40/OX40L、可溶性 OX40L 在格雷夫斯病和过敏性紫癜患者中的表达及自身免疫性疾病 B 细胞表面 OX40L 通过 T 细胞表面 OX40 的逆向信号被激活促进 B 细胞分泌自身抗体参与自身免疫病发生的机制研究在该项组相应论文发表前, 本次查新在上述中文生物医学文献数据库中未检出其他作者与本项目组发表内容密切相关的研究报告。(2)关于 ICOSL ELISA 试剂盒的建立及 ICOSL 在格雷夫斯病甲状腺功能亢进患者甲状腺组织中的表达水平研究在该项组相应论文发表前, 本次查新在上述中文生物医学文献数据库中未检出其他作者与本项目组发表内容密切相关的研究报告。(3)关于通过建立 PD-1 ELISA 检测试剂盒检测可溶性 PD-1 分子在类风湿性关节炎、II 型糖尿病患者中的表达及其通过上调胶原诱导性关节炎小鼠模型 Th1/Th17 细胞亚群促进关节炎免疫病理进程研究在该项组相应论文发表前, 本次查新在上述

中文生物医学文献数据库中未检出其他作者与本项目组发表内容密切相关的研究报告。(4) 关于 **B7-H3** 在类风湿性关节炎患者血清中的表达及其异构体 **B7-H3-T-A-C-T** 与类风湿性关节炎发病的相关性研究关于 **B7-H3** 在类风湿性关节炎患者血清中的表达水平研究,在该项组相应论文发表前,检出个别相关报告,如山西医科大学第一临床医院杨波等报告 **B7-H3** 水平的增高可能直接参与了类风湿性关节炎的发病,并与类风湿性关节炎的疾病活动度有一定的关系, **INF-r**, **IL-2** 在 **RA** 患者血清中呈高表达,因此可能和 **B7-H3** 协同参与了类风湿性关节炎的发病。但未检出关于 **B7-H3** 的异构体 **B7-H3-T-A-C-T** 与类风湿性关节炎发病的相关性研究报告。在该项组相应论文发表前,本次查新在上述中文生物医学文献数据库中未检出其他作者与本项目组发表内容相同的研究报告。(5) 关于 **B7-H3** 与可溶性 **B7-H3** 在多发性硬化症患者血清中的表达水平在该项组相应论文发表前,本次查新在上述中文生物医学文献数据库中未检出其他作者与本项目组发表内容密切相关的研究报告。(6) 关于 **B7-H3** 通过协同 **TLR-2** 和 **TLR-4** 信号调控先天性免疫单核细胞/巨噬细胞介导的炎症反应研究在该项组相应论文发表前,本次查新在上述中文生物医学文献数据库中未检出其他作者与本项目组发表内容密切相关的研究报告。(7) 关于 **CD83** 通过影响单核细胞上 **PGE2** 的产生调控 **T** 细胞免疫应答的免疫调节机制研究。在该项组相应论文发表前,本次查新在上述中文生物医学文献数据库中未检出其他作者与本项目组发表内容密切相关的研究报告。

## 2) 理论研究获得的第三方评价:

本项目共计发表文章 100 多篇, **SCI** 源期刊文章 52 篇,其中 20 篇代表性论文发表在 *Proc Natl Acad Sci U S A* (**PNAS**, **IF=9.681**), *J Immunol* (**IF=6**), *Arthritis Res Ther.* (**IF=4.1**) 等高影响杂志,多篇被 *Nature*、*Immunity* 权威杂志引用并给予了高度评价(见附件 **SCI** 收录论文被引用情况和代表性论文专著被他人引用的情况)。(1) **sB7-H3** 论文最早发表于 2008 年 *Immunology* 杂志,随后该论文结果被广泛接受,开启了 **sB7-H3** 的研究。著名国际生物公司 **R&D** 随后也推出了 **sB7-H3** 试剂盒,其说明书涉及的正常血清参考值也参考了本项目提出的结论,得到了同行广泛认可。(2) **CD83** 通过单核细胞产生的 **PGE2** 调节 **T** 细胞应答的工作得到了美国科学院院士,著名免疫学家 **Richard Flavell** 教授的推荐和认可,认为该项工作为研究 **CD83** 参与 **T** 细胞免疫调节做出了重要突破,并推荐发表于美国科学院院报 **PNAS** 杂志 (2011;108: 18778-18783.)。截止 2016 年本项目承担了包括“973”子课题、自然科学基金重点项目、面上项目在内的多项科研项目,且均紧紧围绕共刺激分子。

## 7.推广应用情况

本项目的研究成果发表相关论文 50 多篇,其中 **SCI** 收录论文 29 篇(附件-**SCI** 论文检索证明),加强了对自身免疫病发生机制、诊断治疗的认识,对疾病诊断和病情评估以及治疗新策略的制定具有重要意义。建立了单抗制备、人源化改造、



临床转化、后续开发的技术平台和应用体系，研制的拥有自主知识产权的系列单克隆抗体及其酶联检测试剂盒具有生物医药产业开发前景；成果在国内部分单位有着实际推广和应用，推动了行业进步（附件-应用单位证明）。同时，本项目制备的具有自主研发的抗体已在英国国家医学研究所、法国 **cohin-INSERM** 研究所、美国匹兹堡大学免疫学系等国外实验室开展合作研究（附件-国外大学和知名企业要求合作的部分信函）。提升了本研究团体在国内外的学术影响力，带动了本地区相关学科的发展，加强了本单位学术辐射能力

#### 主要应用单位情况

应用单位	应用技术	应用起止时间	应用单位联系人/ 电话	经济效益 (万)
无锡市第四人民医院	PD-1/PD-L1 ELISA 试剂盒	2012.01-2016.01	周环/13616141106	
常州市第一人民医院	PD-1/PD-L1 ELISA 试剂盒	2009.01-2015.12	徐婷/13601506882	
苏州大学附属第二医院	B7-H3/ICOSL/PD-L1 ELISA 试剂盒	2009.01-2015.12	方晨/13914061202	
苏州大学附属儿童医院	B7-H3/ICOSL/PD-L1 ELISA 试剂盒	2010.01-2016.01	胡筱涵 /15106205705	

#### 8.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	授权发明专利	中国	ZL200510038732.0	2008-02-20	抗人 GL50 单抗的制备及其应用	张学光；朱伟；邓忠彬
2	授权发明专利	中国	ZL200510038733.5	2008-02-20	抗人 4-1BBL 单抗及其应用	张学光；居颂文；居颂光
3	授权发明专利	中国	ZL200510038743.X	2009-07-08	可溶性人 CD28 分子检测试剂盒及其应用	张学光；孙中文；邱玉华
4	授权发明专利	中国	ZL200510038729.9	2009-07-08	抗人 OX40L 单克隆抗体制备及其应用	张学光；王勤；陈永井；施勤
5	授权发明专利	中国	ZL201110144488.1	2011-05-31	一种人可溶性 B7-DC 定量检测试剂盒	陈永井、张学光、王勤、白利雄、施敏骅等

## 9.代表性论文目录

序号	论文名称	刊名	影响因子	年,卷(期)及页码	通讯作者/第一作者
1	Wang Q, Shi BM, Xie F, Fu ZY, Chen YJ, An JN, Ma Y, Liu CP, Zhang XK, Zhang XG.Enhancement of CD4(+) T cell response and survival via coexpressed OX40/OX40L in Graves' disease.	Mol Cell Endocrinol	3.754	2016;430:15-24.	Zhang xueguang /Wang qin
2	Hu X, Wu J, An J, Hu Y, Shen Y, Liu C, Zhang X. Development of a novel monoclonal antibody to human inducible co-stimulator ligand (ICOSL): Biological characteristics and application for enzyme-linked immunosorbent assay.	Int Immunopharmacol	2.956	2016;36:151-7.	Liu cuiping/Hu xiaohan
3	Liu C, Jiang J, Gao L, Wang X, Hu X, Wu M, Wu J, Xu T, Shi Q, Zhang X.Soluble PD-1 aggravates progression of collagen-induced arthritis through Th1 and Th17 pathways.	Arthritis Res Ther.	4.121	2015;17:340.	Zhang xueguang/ Liu cuiping
4	Sun J, Liu CP, Gao L, Guo Y, Zhang Y, Wu P, Jiang J, Yan R, Zhang X. Correlation between B7-H3 expression and rheumatoid arthritis: A new polymorphism haplotype is associated with increased disease risk.	Clin Immunol.	3.99	2015;159(1):23-32.	Sun jing/Sun jing
5	Liu C, Jiang J, Gao L, Hu X, Wang F, Shen Y, Yu G, Zhao Z, Zhang X. A Promoter Region Polymorphism in PDCD-1 Gene Is Associated with Risk of Rheumatoid Arthritis in the Han Chinese Population of Southeastern China.	Int J Genomics.	2.4	2014;2014:24763.	Zhang xueguang/ Liu cuiping
6	Jiang J, Jiang J, Liu C, Zhang G, Gao L, Chen Y, Zhu R, Wang T, Wang F, Zhang X, Xue Q. Enhancement of Membrane B7-H3 Costimulatory Molecule but Reduction of Its Soluble Form in Multiple Sclerosis.	J Clin Immunol.	3.253	2013;33(1):118-26	Zhang xueguang/J iang juean
7	Shi B, Du X, Wang Q, Chen Y, Zhang X. Increased PD-1 on	Metab. Clin. Exp.	5.777	2013;62(6):778-85.	Zhang xueguang/

	CD4(+)CD28(-) T cell and soluble PD-1 ligand-1 in patients with T2DM: association with atherosclerotic macrovascular diseases.				Shi bimin
8	Gu YZ, Xue Q, Chen YJ, Yu GH, Qing MD, Shen Y, Wang MY, Shi Q, Zhang XG. Different roles of PD-L1 and FasL in immunomodulation mediated by human placenta-derived mesenchymal stem cells.	Hum Immunol	2.311	2013 ;74(3): 267-76.	Zhang xueguang/ Gu yanzheng
9	Wang F, Yan T, Chen L, Chen X, Liu T, Shen S, Li T, Gao L, Wang T, Sun J, Liu C, Wu H, Zhang X, Chen L. Involvement of Inducible Costimulator Ligand (ICOSL) Expression in Thyroid Tissue in Hyperthyroidism of Graves' Disease Patients.	J Clin Immunol.	3.253	2012 ;32(6): 1253-61.	Zhang xueguang / Wang Fengming
10	Qin W, Hongya W, Yongjing C, Fang X, Yue M, Xuekun Z, Xiaozhong L, Xueguang Z. Increased OX40 and soluble OX40 ligands in children with Henoch-Schonlein purpura: association with renal involvement.	Pediatr Allergy Immunol.	3.775	2011;22(1 Pt 1):54-9	Zhang xueguang/ Wang qin
11	Chen Y, Wang Q, Shi B, Xu P, Hu Z, Bai L, Zhang X. Development of a sandwich ELISA for evaluating soluble PD-L1 (CD274) in human sera of different ages as well as supernatants of PD-L1+ cell lines. Cytokine.	Cytokine.	3.488	2011;56(2): 231-238.	Zhang xueguang/ Chen yongjing
12	Sun J, Fu F, Gu W, Yan R, Zhang G, Shen Z, Zhou Y, Wang H, Shen B, Zhang X. Origination of new immunological functions in the costimulatory molecule B7-H3: the role of exon duplication in evolution of the immune system	PLoS One.	2.8	2011;6(9):e 24751.	Sun jing/ Sun jing
13	Chen L, Zhu Y, Zhang G, Gao C, Zhong W, Zhang X. CD83-stimulated monocytes suppress T-cell immune responses through	Proc Natl Acad Sci U S A	9.681	2011;108(4 6):18778-18 783.	Zhang xueguang/ Chen liwen

	production of prostaglandin E2.				
14	Zhang G, Wang J, Kelly J, Gu G, Hou J, Zhou Y, Redmond HP, Wang JH, Zhang X. B7-h3 augments the inflammatory response and is associated with human sepsis	J Immunol.	5.745	2010;185:3677-3684.	Zhang xueguang/ Zhang guangbo
15	Chen X, Zhang G, Li Y, Feng X, Wan F, Zhang L, Wang J, Zhang X. Circulating B7-H3(CD276) elevations in cerebrospinal fluid and plasma of children with bacterial meningitis.	J Mol Neurosci.	2.229	2009;37:86-94.	Zhang xueguang/ Chen xuqin
16	Sun Z, Zhong W, Lu X, Shi B, Zhu Y, Chen L, Zhang G, Zhang X. Association of Graves' disease and prevalence of circulating IFN-gamma-producing CD28(-) T cells	J Clin Immunol	3.253	2008;28:464-472	Zhang xueguang/ Sun zhongwen
17	Zhang G, Hou J, Shi J, Yu G, Lu B, Zhang X. Soluble CD276 (B7-H3) is released from monocytes, dendritic cells and activated T cells and is detectable in normal human serum.	Immunology.	3.432	2008;123:538-546.	Zhang xueguang/ Zhang guangbo
18	Wang Q, Chen Y, Xie F, Ge Y, Chen L, Wu H, Qu Q, Wang X, Zhang X. Development of a sandwich ELISA for evaluating soluble OX40L (CD252) in human sera of different ages or with Graves' disease.	Cytokine.	3.448	2006;36(1-2):23-28	Zhang xueguang/ Wang qin
19	Zhang G, Dong Q, Xu Y, Yu G, Zhang X. B7-H3: Another Molecule Marker for Mo-DCs?	Cell Mol Immunol	5.897	2005;2(4):307-311	Zhang xueguang/ Zhang guangbo
20	Wang Q, Chen Y, Ge Y, Sun J, Shi Q, Ju S, Dai J, Yu G, Zhang X. Characterization and functional study of five novel monoclonal antibodies against human OX40L highlight reverse signalling: enhancement of IgG production of B cells and promotion of maturation of DCs.	Tissue Antigens	1.596	2004;64(5):566-74.	Zhang xueguang/ Wangqin

**10.完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、完成单位，对本项目的贡献**

姓名	排名	职称	行政职务	工作单位	完成单位	对本项目的贡献
刘翠平	1	副研究员		苏州大学附属第一医院	苏州大学附属第一医院	多年来从事自身免疫病学的基础和应用研究，在科学问题的提出、解决和分析过程中做出了领衔贡献。进行了负性共刺激分子(PD-1、B7-H3)和正性共刺激分子(OX40、ICOS)在自身免疫性疾病包括类风湿性关节炎、SLE、干燥综合症等疾病中表达的临床意义和生物学机能研究。研制了2株阻断型鼠抗人 ICOSL 单抗和人 sICOSL 蛋白酶联免疫检测试剂盒
张学光	2	教授		苏州大学附属第一医院	苏州大学附属第一医院	本项目的主要组织者之一，一直聚焦免疫应答过程中重要的共刺激分子，形成鲜明特色和系列性成果，获得5项国家发明专利，发表多篇代表性论文
王勤	3	副教授		苏州大学	苏州大学	研制了5株阻断型和1株激发型鼠抗人 OX40L(CD252) 单抗；研制了人 sOX40L 蛋白酶联免疫检测试剂盒，阐明共表达的 OX40 和 OX40L 通过功能复合体对 CD4+OX40+OX40L+ T 细胞自身免疫效应的放大作用，揭示 OX40/OX40L 在自身免疫病进展中的意义。研制的4株鼠抗人 OX40L 单抗是首次被国际 HLDA 大会命名的抗人 OX40L 单抗。发表多篇代表性论文
张光波	4	副研究员	科技处副处长	苏州大学附属第一医院	苏州大学附属第一医院	研制了3株抗人 B7-H3 单克隆抗体，成功构建了可以定量分析可溶性 B7-H3 的 ELISA 试剂盒。证实机体中存在功能性可溶性 B7-和分子，是参与炎症反应的重要因子，发现 B7-H3 存在逆向信号，发表多篇代表性论文
古	5	助		苏	苏	开展了负性共刺激分子 (PD-1、PD-L1、B7-H3、B7-H4)

彦铮		理 研 究 员		州 大 学 附 属 第 一 医 院	州 大 学 附 属 第 一 医 院	在多发性硬化症、重症肌无力、自身免疫性脑炎等外周血和致病组织表达的临床意义和作用机制研究。研究了正性共刺激分子（ICOS、ICOSL）等分子在神经免疫性疾病演进各时期的表达和临床预警意义
蒋觉安	6	副 主 任 医 师		苏 州 大 学 附 属 第 一 医 院	苏 州 大 学 附 属 第 一 医 院	通过体内外实验分析表明负性和正性共刺激信号失衡也是导致自身反应性T细胞持续活化和促进自身免疫病理进程的关键因素。发现了OX40对自身反应性T细胞功能的调节和对自身免疫效应的放大作用。阐明了CD4+CD28-自身反应性T细胞和B7-H3分子在多发性硬化患者和重症肌无力患者外周血中的表达及临床意义，相关研究结果发表在国内外权威杂志中
孙静	7	副 教 授		苏 州 大 学	苏 州 大 学	研究了负性共刺激分子B7-H3在类风湿性关节炎、SLE等患者外周血中的表达及临床特点，发现类风湿性关节炎患者外周血单核巨噬细胞上B7-H3高表达，并与疾病临床病理特点显著相关，发现B7-H3通过增强单核巨噬细胞炎症反应，影响疾病进程
曹磊	8	助 理 研 究 员		苏 州 大 学 附 属 第 一 医 院	苏 州 大 学 附 属 第 一 医 院	作为本项目的主要实施人之一，在共刺激分子ICOS/ICOSL、B7-H3等在自身免疫性疾病外周血中表达的意义的研究中做出了重要贡献
刘米	9	助 理 研 究 员		苏 州 大 学 附 属 第 一 医 院	苏 州 大 学 附 属 第 一 医 院	对共刺激分子PD-1、PD-L1、ICOSL、OX40、OX40L等相关抗体功能及结构进行预测，优化抗体结构，为相关检测抗体及治疗性抗体的人源化做出重要贡献

### 11.完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献完成单位情况表

单位名称	排名	对本项目的贡献
苏州大学附属第二医院	1	苏州大学附属第一医院为本项目研究提供了仪器和科学研究场所，帮助安排科研与临床相关应用研究，给予课题经费资助；组织协调科研人员与院内外的合作，指导总结科研结果并组织成果的报奖工作；在人力、设备、财务上都给予了全面支持。在医院领导及相关职能部门的关心和支持下，证实了正性与负性共刺激分子、膜型与可溶性共刺激分子协同参与该网络调节，在免疫应答中的自我感知和反馈调节中起着极其重要的调控作用。以共刺激分子及其调节网络为主线，从自身免疫病基础和应用的重大科学问题切入，进行了系列研究。代表性论文发表在高影响因子杂志上，在行业内产生较大影响和认可。
苏州大学	2	苏州大学为合作单位，为本项目研究提供了仪器和科学研究场所，帮助安排科研与临床相关应用研究，给予课题经费资助；组织协调科研人员与院内外的合作，指导总结科研结果并组织成果的报奖工作；在人力、设备、财务上都给予了全面支持。在大学领导及相关职能部门的关心和支持下，项目组以共刺激分子及其调节网络为主线，从自身免疫病的基础和应用的重大科学问题切入，进行了系列理论研究。

### 项目 15:

- 1.申报奖项 中华医学科技奖医学科学技术奖
- 2.项目名称 微环境调控创面修复的关键技术及应用
- 3.推荐单位 江苏省医学会
- 4.推荐意见

吕国忠教授所带领的研究团队长期从事烧创伤创面修复相关临床、基础和转化医学研究工作，学校在实验平台建设、研究和技术人员编制、经费支持和研究生等方面给予该团队大力支持。近年来，该团队先后承担了国家重大基础研究计划(“973 计划”)、国家自然科学基金等国家级科研项目，联合苏州大学、江南大学、无锡贝迪生物工程股份有限公司等单位深入开展了“调控创面修复微环境生物材料”的研发工作，提出了“材料调控创面微环境，实现主动愈合的理念”，基于该理念，实现了通过创面修复材料改善修复微环境进而促进伤口修复和抑制瘢痕的临床疗效，社会和经济效益显著。该项目的主要科技创新之处在于：(1) 在国内首次系统阐明了创面修复组织再生微环境是影响创面愈合的决定性因素，炎症反应、细胞行为、湿性愈合环境是修复微环境的关键要素。(2) 建立了在创面修复不同阶段控制炎症反应程度的材料学方法；通过材料力学性质、三维结构、取向性调控创面修复细胞行为的材料学方法，从而实现在未使用生长因子的条件下促进创基的血管化和类真皮组织的新生；营造湿性愈合环

境，加速创面愈合的材料学方法。(3) 开发了胶原蛋白及其他天然高分子系列材料，已获医疗器械注册证 3 项，包括 III 类医疗器械注册证 1 项。经本单位审查，该项目填报内容属实，符合高等学校科学研究优秀成果奖科技进步奖申报条件，项目信息已在本推荐单位内公示 7 天，公示期内无异议。

## 5.项目简介

烧、创伤是严重危害人类健康的常见病，临床众多因素造成创面延迟愈合和异常愈合，导致感染、恶变、瘢痕畸形、毁容等严重后果。研究发现：创面修复微环境是影响创面愈合的关键因素。多种细胞、生物信号分子和细胞外基质等因素通过精细的协同作用形成创面修复微环境，决定创面愈合速度和愈合质量。

本项目的主要科技创新之处在于：发现了影响创面修复微环境的关键要素，即炎症反应、细胞行为和湿性环境，系统提出了“通过微环境的调控促进创面主动修复”的理念，并建立了相应的微环境调控创面修复的关键技术。项目进一步建立了优化不同微环境要素的生物材料学方法，通过材料性能的优化实现了对炎症反应、细胞增殖等行为的调控，达到了显著加速创面愈合速度和改善创面愈合质量的目标。部分材料得到临床转化，获得 III 类医疗器械注册证。相应产品得到全国 600 多家医院的临床推广和应用，显著改善了创面修复疗效，并产生较高的经济效益。

主要科技创新成果如下：

1) 发现创面修复微环境是影响创面愈合的决定性因素，炎症反应、细胞行为、湿性环境等是修复微环境的关键要素

项目发现创面炎症反应及其变化过程是决定创面愈合方向的微环境要素，决定了创面愈合的方向。创面修复细胞行为受细胞外基质（ECM）或三维支架材料的调控，材料的力学性质、微结构和取向性通过调控细胞行为而影响组织新生和血管化的过程。湿性环境是营造皮肤组织再生微环境的基础。

2) 建立调控创面修复微环境关键要素的材料学方法，实现对创面愈合过程的主动调控

通过活性分子的复合设计，在创面修复不同阶段控制炎症反应程度；通过材料力学性能的优化，构建具有自身趋血管化作用的三维多孔支架，有效促进创基血管化；通过材料取向态的设计，调控成纤维细胞、表皮细胞和内皮细胞生长和聚集过程；通过不同材料的复合，营造湿性愈合环境，加速创面愈合。综合上述不同策略，构建适宜的创面修复微环境，提高愈合质量。

3) 实现材料改善创面修复微环境、调控愈合的临床疗效及经济效益

开发系列胶原蛋白敷料，通过营造湿性愈合环境显著提高创面愈合速度，相关产品获医疗器械注册证 2 项，并在全国 100 余家医院临床推广及应用。开发调控创面愈合微环境的胶原蛋白和丝蛋白海绵产品，显著改善创面愈合质量，1 个产品获 III 类医疗器械注册证，并在 600 余家医院临床推广。近 3 年新增效



益 1.2 亿元，取得显著经济效益。

通过以上研究和转化，共发表论文 20 余篇，参与编写专科教材 2 部，获国家发明专利授权 12 项、医疗器械注册证 3 项，培养硕士研究生 26 名，博士研究生 11 名。项目负责人受聘为多个国家级学术委员会主任委员或副主任委员，江苏省医学会整形烧伤外科学分会主任委员等。项目建立的微环境调控创面修复的关键技术获得了陆军军医大学第一附属医院、空军军医大学第一附属医院、南通大学附属医院的推广和应用。项目具有较高的科学和应用价值，取得了良好的经济和社会效益，极大地推动了创面修复技术的发展。

#### 6. 客观评价 无

#### 7. 推广应用情况

本项目提出的“微环境调控创面愈合，实现主动修复的理念”的微环境调控创面微环境关键技术获得了中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院、瑞金医院、空军军医大学第一附属医院、长海医院等国内多家医院的推广和应用，创面延迟愈合和病理性瘢痕的发生率显著降低。项目成果多次在全国专业学术会议上宣讲，得到付小兵院士、夏照帆院士等专家的广泛赞同。连续 6 年举办以调控创面修复为主题的继续教育项目及培训班，近 2000 多人次创面修复医护人员参加。项目具有较高的科学和应用价值，取得了良好的经济和社会效益，极大地推动了创面修复技术的发展。应用结果表明，本项目中的创面修复新理念和修复材料能够显著降低创面延迟愈合和病理性瘢痕的发生率，显著改善烧、创伤创面修复的临床效果，有效地推动了创面修复理论的发展和技术的进步，具有重要的理论价值和应用价值。在“微环境调控创面愈合，实现主动修复的理念”的指导下，通过调控创面炎症反应、调控创面修复细胞的细胞行为和营造适宜的组织再生微环境，实现了创面的理想修复、组织有序修复和重塑，显著提高了创面愈合速度和改善了创面愈合质量。

#### 8. 知识产权证明目录

国别	专利号	授权时间	发明专利/实用新型	专利名称
中国	CN201110361186.X	2013-03-13	发明专利	胶原蛋白海绵的制备工艺
中国	CN201410191787.4	2015-09-16	发明专利	一种制备胶原蛋白/硅胶膜双层支架的方法
中国	CN201010233425.9	2013-04-10	发明专利	一种丝素蛋白多孔三维材料的制备方法
中国	CN201310123232.1	2013-06-19	发明专利	一种具有自抗炎功能的胶原基海绵伤口敷料的制备方法
中国	CN201110029805.5	2013-06-19	发明专利	一种高强度生物支架材料及其制备方法
中国	CN201010233435.2	2012-06-06	发明专利	丝素蛋白多孔三维材料的制备方法

中国	CN201010583195.9	2015-09-16	发明专利	一种纳米纤维化丝素蛋白基多孔支架的制备方法
中国	CN201310264725.7	2015-04-29	发明专利	一种制备胶原蛋白改性再生纤维素复合材料的方法
中国	CN201110361034.X	2012-03-28	发明专利	一种具有三螺旋结构的活性胶原的制备方法
中国	CN201110447962.8	2014-02-26	发明专利	一种丝素蛋白多孔三维材料的制备方法
中国	CN201110361212.9	2014-07-29	发明专利	一种丝素蛋白多孔材料的制备方法
中国	CN201310063606.5	2015-01-21	发明专利	一种丝素蛋白管及其制备方法

### 9.代表性论文目录

序号	论文名称	刊名	影响因子	年,卷(期)及页码	通讯作者/第一作者
1	Silk biomaterials with vascularization capacity	Advanced Functional Materials	12.12	2016,26:421-432	Lu, Guozhong/Han, Hongyan
2	Nanoscale control of silks for nanofibrous scaffold formation with an improved porous structure	Journal of Materials Chemistry B	4.54	2014,2:2622-33	Lu, Qiang/Lin, Shasha & Lu, Guozhong
3	Silk porous scaffolds with nanofibrous microstructures and tunable properties	Colloids and Surfaces B: Biointerfaces	3.88	2014,120:28-37	Lu, Qiang/Lu, Guzhong
4	Biofilm formation caused by clinical <i>Acinetobacter baumannii</i> isolates is associated with overexpression of the AdeFGH efflux pump	Antimicrobial Agents and Chemotherapy	4.30	2015, 59:4817-25	Lu, Guozhong/He, Xinlong
5	A mild process to design silk scaffolds with reduced beta-sheet structure and various topographies at the nanometer scale	Acta Biomaterialia	6.31	2015, 13:168-176	Lu, Qiang/Pei, Yazhen
6	Reversible hydrogel-solution system of silk with high beta-sheet content	Biomacromolecules	5.25	2014, 15:3044-3051	Lu, Qiang/Bai, Shumeng
7	Silk nanofiber hydrogels with tunable	Journal of	4.54	2014,	Lu,

	modulus to regulate nerve stem cell fate	Materials Chemistry B		2:6590-6600	Qiang/Bai, Shumeng
8	The preparation, characterization and evaluation of regenerated cellulose/collagen composite hydrogel films	Carbohydrate Polymers	4.81	2014, 107:57-64	Chen, Jinghua/Chen, Yongmei
9	Collagen-PVP hybrid based anti-inflammatory hydrogel for wound repairing	Journal of Controlled Release	7.79	2013, 172:E129-130	Chen, Jinghua/Chen, Jinghua
10	Immunomodulatory activity of heparan sulfate mimetics from Escherichia coli K5 capsular polysaccharide in vitro	Carbohydrate Polymers	4.81	2015, 115:643-650	Chen, Jinghua/Teng, Liping
11	Controllable transition of silk fibroin nanostructures: An insight into in vitro silk self-assembly process	Acta Biomaterialia	6.31	2013, 9:7806-7813	Lu, Qiang/Bai, Shumeng
12	Regeneration of high-quality silk fibroin fiber by wet spinning from CaCl <sub>2</sub> -formic acid solvent	Acta Biomaterialia	6.31	2015, 12:139-145	Lu, Qiang/Zhang, Feng
13	Design of silk-vaterite microsphere systems as drug carriers with pH-responsive release behavior	Journal of Materials Chemistry B	4.54	2015, 3:8314-20	Lu, Qiang/Liu, Shanshan
14	In situ supramolecular hydrogel based on hyaluronic acid and dextran derivatives as cell scaffold	Journal of Biomedical Materials Research Part A	3.08	2016, 104:2263-70	Chen, Jinghua/Chen, Jing-Xiao
15	Mechanism of the immunostimulatory activity by a polysaccharide from Dictyophora indusiata	International Journal Of Biological Macromolecules	3.67	2016, 91:752-59	Chen, Jinghua/Deng, Chao
16	Amorphous silk nanofiber solutions for fabricating silk-based functional materials	Biomacromolecules	5.25	2016, 17:3000-6	Lu, Qiang/Dong, Xiaodan
17	Hydrogel assembly with hierarchical alignment by balancing electrostatic forces	Advanced Materials Interfaces	4.28	2016, 3:1500687	Lu, Qiang/Lu, Qiang
18	Bilayered vascular grafts based on silk proteins	Acta Biomaterialia	6.31	2013, 9:8991-9003	Lu, Qiang/Liu, Shanshan
19	Silk scaffolds with tunable mechanical capability for cell differentiation	Acta Biomaterialia	6.31	2015, 20:22-31	Lu, Qiang/Bai,

		a			Shumeng
20	Direct formation of silk nanoparticles for drug delivery	ACS Biomaterials Science & Engineering	3.23	2016, 2:2050-57	Lu, Qiang/Xiao, Liying

**10.完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、完成单位，对本项目的贡献**

姓名	排名	职称	行政职务	工作单位	完成单位	对本项目的贡献
吕国忠	1	教授、主任医师	院长助理	无锡市第三人民医院	无锡市第三人民医院	提出项目的科学思想，负责项目的总体设计和方案执行。对主要科技创新成果 1 的贡献：发现创面修复组织再生微环境是影响创面愈合的决定性因素。修复材料能够有效地干预创面的炎症反应程度，调控创面愈合的速度和质量。修复材料的力学性质、微结构和取向性通过影响创面修复细胞行为而影响组织新生及血管化过程。对主要科技创新成果 2 的贡献：建立了在创面修复不同阶段控制炎症反应程度的材料学方；建立了具有自身趋血管化作用三维多孔支架有效促进创基血管化的材料学方法；实现了修复材料通过自身取向结构对成纤维细胞等的调控作用。对主要科技创新成果 3 的贡献：实现了创面修复材料改善创面修复微环境调控愈合的临床疗效及社会、经济效益。
吕强	2	教授		苏州大学	苏州大学	对主要科技创新成果 1 的贡献：发现修复材料的力学性质、三维结构影响创面修复细胞行为，进而影响组织新生及血管化过程。对主要科技创新成果 2 的贡献：通过材料力学性能的优化，构建了具有自身趋血管化作用的三维多孔支架，有效地促进创基血管化；通过材料取向态的设计，实现了对成纤维细胞、表皮细胞和血管内皮细胞生长和聚集过程的调控，为修复材料改善创面愈合质量提供基础。
陈敬华	3	教授	院长	江南大学	江南大学	对主要科技创新成果 1 的贡献：发现修复材料能够有效地干预创面的炎症反应程度，调控创面愈合的速度和质量；发现修复材料的溶胀性、保水性、透气性影响创面湿性愈合的微环境。对主要科技创新成果 2 的贡献：通过活性分子的复合设计，实现了在创面修复不同阶段控制炎症反应程

						度；通过不同材料的复合，营造湿性愈合环境，实现了创面愈合加速。
任伟业	4	工程师		无锡贝迪生物工程股份有限公司	无锡贝迪生物工程股份有限公司	对主要科技创新成果 3 的贡献：开发胶原蛋白及其他天然高分子系列材料，推动创面修复技术的进步。获得医疗器械注册证 3 项，包括 III 类医疗器械注册证 1 项。
赵朋	5	助理研究员		无锡市第三人民医院	无锡市第三人民医院	对主要科技创新成果 1 的贡献：发现修复材料能够有效地干预创面的炎症反应程度，调控创面愈合的速度与质量；发现修复材料的溶胀性、保水性、透气性影响创面湿性愈合的微环境。对主要科技创新成果 2 的贡献：建立了通过活性分子的复合设计调控创面修复不同阶段炎症反应程度的材料学方法。
程咏梅	6	工程师		无锡贝迪生物工程股份有限公司	无锡贝迪生物工程股份有限公司	对主要科技创新成果 3 的贡献：开发和应用创面修复微环境调控生物材料，显著提高创面修复的临床效果。
杨敏烈	7	副主任医师		无锡市第三	无锡市第三	对主要科技创新成果 1 的贡献：发现修复材料能够有效地干预创面的炎症反应程度，调控创面愈合的速度和质量；发现细胞行为还受其所处微环境力学性质和微结构的调控。对主要科技创新成果 3 的贡献：开发和应用创面修复微环境调控生

				人民医院	人民医院	物材料，显著提高创面修复的临床效果。参与提出“材料调控创面微环境，实现主动愈合的理念”。
储国平	8	副主任医师		无锡市第三人民医院	无锡市第三人民医院	对主要科技创新成果 2 的贡献：建立了通过材料力学性能的优化促进创基血管化的材料学方法。对主要科技创新成果 3 的贡献：参与提出“材料调控创面微环境，实现主动愈合的理念”。
邓超	9	副教授		江南大学	江南大学	对主要科技创新成果 1 的贡献：阐明修复材料调控炎症反应程度的机理；发现修复材料调控创面修复细胞的细胞行为而影响创面愈合过程。对主要科技创新成果 2 的贡献：建立了能够调控炎症反应活性的活性分子的合成材料学方法。

### 11.完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献完成单位情况表

单位名称	排名	对本项目的贡献
无锡市第三人民医院	1	无锡市第三人民医院吕国忠教授提出了项目的科学思想，负责项目的总体设计和方案执行，领导团队系统研究了创面修复微环境的关键要素、调控微环境的材料学方法，以及通过材料调控微环境加速创面愈合和改善创面愈合质量的新策略，取得了系列原创性成果，显著推动了创面修复临床技术的进步。项目已获得医疗器械注册证 3 项，包括 III 类医疗器械注册证 1 项。产品已在全国 600 多家医院临床推广和应用，应用病例达 400 万例，近 3 年新增营收 1.2 亿元，获得显著经济和社会效益。对主要科技创新成果 1 的贡献：发现创面修复组织再生微环境是影响创面的决定性因素，阐明了修复材料干预创面炎症反应，调控创面炎症反应程度从而影响创面愈合速度和质量的机理；发现修复材料的力学性质、三维结构和取向性影响创面修复细胞行为。对主要科技创新成果 2 的贡献：建立了通过材料力学性能的优化，构建具有自身趋血管化作用的三维多孔支架，有效促进创基血管化的材料学方法；建立了通过材料取向态的设计调控成纤维细胞、表皮细胞和内皮细胞生长和聚集过程的材料学方法。对主要科技创新成果 3 的贡献：开发了胶原蛋白及其他天然高分子系列材料，揭示了材料通过调控伤口微环境而提高创面修复临床效果的临床机理，推动创面修复技术的进步。
苏州大学	2	苏州大学吕强教授领导的团队与南通大学吕国忠教授团队合作进行项目的研究，重点负责建立调控创面修复微环境关键要素的材料学方法。对主要科技创新成果 1 的贡献：参与发现了修复材料的力学性质、三维结构和取向结构影响创面修复细胞行为，进而影响组织新生及血管化过程。对主要科技创新成果 2 的贡献：主要建立了通过材料性能的优化，构建具有趋血管化作用的三维多孔支架，有效促进创基血管化的材料学方法。建立了通过材料取向

		态的设计，调控成纤维细胞、表皮细胞和内皮细胞生长和聚集过程和促进类真皮组织再生的材料学方法。
江南大学	3	江南大学陈敬华教授领导的团队主要负责修复材料对创面炎症反应的调控机理及炎症反应调控修复材料的设计和应用，以及调控创面湿性愈合修复材料的研究。对主要科技创新成果1的贡献：发现修复材料能够有效地干预创面的炎症反应程度，调控创面愈合的速度与质量。发现材料的溶胀性、保水性和透气性对创面湿性愈合的影响。对主要科技创新成果2的贡献：建立了通过活性分子的复合设计，在创面修复不同阶段控制炎症反应程度的材料学方法。建立了营造创面湿性愈合环境，加速创面愈合的材料学方法。
无锡贝迪生物工程股份有限公司	4	无锡贝迪生物工程有限公司任伟业领导的团队主要负责改善创面修复微环境、调控愈合的修复材料的研发、产业化和临床推广应用。对主要科技创新成果1的贡献：参与发现了修复材料通过调控炎症反应、细胞行为而影响创面愈合速度和质量。对主要科技创新成果3的贡献：开发了胶原蛋白及其他天然高分子系列材料，显著提高创面修复的临床疗效，获得医疗器械注册证3项，包括III类医疗器械证1项。研发产品在全国600多家医院临床推广和应用，应用病例达400万例，极大地推动了创面修复技术的进步。

## 项目 16:

**1.申报奖种** 中华医学科技奖医学科学技术普及奖

**2.项目名称** 关注生命最初 1000 天营养——系列妇幼营养科普书籍和推广应用

**3.推荐单位** 江苏省医学会

**4.推荐意见**

生命最初 1000 天处于不同营养环境中的发育生长，不仅影响生命最初 1000 天和随后新生命的生长发育，而且会影响新生命成年后的健康。这种影响是通过表观遗传为基础的调控作用，对远期健康产生的影响，包括体格、代谢、精神和行为健康。国内有关孕产期的营养知识读本大部分为单纯讲些孕期营养知识或者仅以烹饪菜肴食谱为主，其科学性、理论性、实用性并未很好的结合，营养知识的更新速度也较慢。也有不少关于糖尿病膳食的书籍理论知识叙述过于专业，推荐食谱的食量计算复杂，晦涩难懂，有的则过于肤浅，科学价值不高。“关注生命最初 1000 天营养”系列妇幼营养科普书籍是由具备多年一线工作经验的南京医科大学第一附属医院临床营养专家和营养师倾力编写，在知识面上体现了科学性、系统性和新时代性；在技能上体现了可行性和实用性；在情感上体现了为人父母之间对孩子爱的共鸣和温暖的关怀。让孕母、新手爸妈及其家属能从书中学习孕期合理营养的知识，预防妊娠糖尿病发生，良好地控制孕期血糖和体重，并配合不同孕期的营养需求特点能科学合理地烹制出健康膳食；让新手妈妈告别

传统错误断奶法从而科学断奶，详解宝宝辅食添加的疑问和难点，在家制作出适宜的营养辅食，让婴儿在平静中自然断奶，适应辅食，健康成长。此系列妇幼营养科普书籍的出版发行对促进母婴健康和提高新生人口素质起到一定的推动的作用，对于提高人口素质、促进家庭和社会和谐与稳定具有一定的积极意义。故推荐其申报中华医学科技奖医学科学技术普及奖。

## 5.项目简介

生命最初 1000 天，即孕期 270 天（母体营养孕育生命），0~6 月龄 180 天（母乳喂养发展新生命）和 7~24 月龄 550 天（辅食添加，完成食物转换，建立膳食模式，促进新生命成长）。这 1000 天新生命处于不同营养环境中的发育生长，不仅影响其最初 1000 天和随后的生长发育，还会影响其成年后的健康，这种影响是通过以表观遗传为基础的调控作用对远期健康产生的影响，包括体格、代谢、精神和行为健康，也揭示了健康和疾病的发育起源，将人类健康和疾病的预防提前到生命的发生、发展的初始阶段。

2006 年我院临床营养团队落实生命最初 1000 天营养着力进行孕期孕母的营养摄入、体重增长与胎儿出生结局管理、育儿期的科学喂养教育为抓手展开工作。

我们营养团队研究数据显示在 2006 年~2009 年 3 年间通过营养医师专业的营养干预后，巨大儿的发生率从 30%降低至 10%（4.5.6）。为了进一步提高众多孕母、新手爸妈及其家属对营养知识的知行合一，南京医科大学第一附属医院营养团队从 2012 年 3 月开始以“关注生命最初 1000 天”为主题编写相应的妇幼营养科普书籍，至 2015 年 7 月编写出版了《怀孕 40 周同步营养三餐》及《科学断奶+营养辅食》二本科普书籍 +《减肥降糖科学餐盘》和《减肥降糖金字塔》二个营养科普工具（其设计了获得国家专利的），用该科普书籍 + 科普工具对广大孕母及家人进行营养科普宣教及推广应用活动，收到了良好的效果。

该妇幼营养科普书籍以女性的孕期、育儿期为主线展开的。

《怀孕 40 周同步养三餐》一书以女性孕期 40 周为时间轴，围绕孕期必要的营养素摄入与体重管理及胎儿健康生长发育从每周一天配餐一顿饮食入手（包括营养素补充与作用、食物的选择与搭配、烹制方法、可更替的食材及营养师有话说几个小版块构成）让孕母及家人翻开书便知道每周吃什么、怎么吃、如何烹制三餐；妊娠期常出现的症状如呕吐（早孕反应）、贫血、补钙、便秘、水肿等状况给出了相应的三餐推荐，《怀孕 40 周同步养三餐》该书还讲述了顺产分娩时的三餐准备及产后 1 周三餐推荐。

《科学断奶+营养辅食》一书以辅食做得好，宝宝爱吃、少生病为主线展开的。该书每个章节都有编者不同类型的漫画形象对宝宝每一步添加辅食的顺序和原则进行通俗的解释，举例允许添加的食物性状和要求；从可以添加辅食开始每个阶段适宜添加的食物和制作方式介绍，以及正确添加辅食的好处，是新



手妈妈爸爸建立起婴幼儿健康膳食模式好帮手，为婴幼儿的健康成长打下了良好的营养物质基础。

《减肥降糖金字塔》和《减肥降糖科学餐盘》两个具有国家专利的营养科普工具根据“同类食物互换”的原则进行计算，以金字塔的形式直观展示予孕母每日应该吃哪几类食物，再按照中国传统圆形餐盘的形式合理分配一日各餐的食物推荐，教新手爸妈及其家属依据自己的饮食习惯和常用食材进行每日膳食多样灵活的合理搭配。

《怀孕 40 周同步养三餐》与《科学断奶+营养辅食》2 本科普书彼此联系、上下连接、各有侧重，内涵不同，是关于生命最初 1000 天营养的实践诠释，将《怀孕 40 周同步营养三餐》及《科学断奶+营养辅食》二本科普书籍 +《减肥降糖科学餐盘》与《减肥降糖金字塔》二个营养科普工具对孕母及家人进行营养宣教及食物选择的指导，使热能、蛋白质、碳水化合物这些枯燥的营养学数字通过看看金字塔食物种类及转盘转一转可知道一日三餐食物的推荐，以上二本科普书 + 科普工具使得孕母及家人学习与普及营养知识及技能容易学、易实践，众多孕母及家人受惠。

我营养团队应用《怀孕 40 周同步养三餐》与《科学断奶+营养辅食》2 本科普书 +《减肥降糖金字塔》和《减肥降糖科学餐盘》营养科普工具进行孕母及其家人的宣传教育指导，使孕母及家人对营养知识与具体的食物量化及烹饪制作易懂、易学，将枯燥的营养知识落地实用，使得关注生命最初 1000 天营养从一餐一饮做起，落到了实处，起到了良好的社会效益，为健康中国新生力量具有积极推动作用。

书籍出版后通过书店推广和官方公众微信号、电子报刊杂志、网络直播平台、广播电视等新媒体多样化形式推广，我营养团队成员多次下社区义诊、走入妇幼营养大课堂的进行科普宣传和推广，受到了众多孕母、新手爸妈及其家属的极大关注和好评。目前，二本科普书籍累计发行量共计 35038 册；其中《怀孕 40 周同步养三餐》该书经出版社查核自 2015.7 出版~2018.2，六次印刷，以书籍编者为主参与的广播电视节目录制 35 期；各相关公众微信号、电子报刊杂志和网络新媒体的科普文章点击阅读量共计 10 万余次；网络平台科普直播观看人次共计 16 万余人；妇幼营养大课堂科普讲座共计约 50 场次，受众共计 6000 人次。2017 年 2 月起在江苏省妇幼医院公众微信平台开辟怀孕 40 周营养专栏，2017.3~2018.2 已开设 8 期，阅读达 20000 次。

“关注生命最初 1000 天的营养”为主题的 2 本妇幼营养科普书籍和科普工具响应了 2015 年 10 月江苏省人民政府在《关于深入推进“健康江苏”建设不断提高人民群众健康水平的意见》中提出的“加强妇女儿童健康管理和疾病预防”和 2016 年 10 月中央在《健康中国 2030 年规划纲要》中提出“推进全民健康生活方式，引导合理膳食，强化家庭生活方式指导和干预，加强重点人群的健康服务，提高妇幼健康水平，倡导优生优育，提高新人口健康水平”的精神，是新生

命近期及远期健康促进的源头及抓手，对推进“健康中国”和“健康江苏”理念的知行合一具有积极作用。

#### 6.客观评价 无

#### 7.推广应用情况

《怀孕 40 周同步营养三餐》(发行量 26023 册)、《科学断奶+营养辅食》(发行量 9015 册)二本系列妇幼营养科普书籍均由江苏凤凰科学技术出版社出版，凤凰出版传媒股份有限公司经销，一经出版便受到了众多孕母、新手妈妈及其家属的极大关注和好评，自 2015.7 出版~2018.2 二本书发行量 35038 册，其中《怀孕 40 周同步营养三餐》六次印刷。

由于以上营养科普书籍是以女性的孕期、育儿期为主线，很适合广大孕母、新手爸妈及其家属，因此我营养团队成员曾珊、赵婷、徐冬连、陶新城、王瑾等通过书店推广和官方公众微信号、电子报刊杂志、网络直播平台、广播电视等新媒体以及社区义诊、妇幼营养大课堂的多样化形式进行科普宣传和推广，用图文并茂的科普幻灯（PPT）或录制的视频结合通俗易懂的语言把“关注生命最初 1000 天营养”的主题以及合理的营养知识、科学的烹制方法和实用易行的经验技巧传递给广大的孕母、新手爸妈及其家属。

据统计，截至目前以书籍编者为主参与的广播电视节目录制共 35 期；各相关公众微信号、电子报刊杂志和网络新媒体的科普文章点击阅读量共计 10 万；网络平台科普直播观看人次共计 16 万；妇幼营养大课堂科普讲座共计 50 场次，受众共计 6000 人次。2017 年 2 月起在江苏省妇幼医院公众微信平台开辟怀孕 40 周营养专栏，2017.3~2018.2 已开设 8 期，阅读达 20000 次。

在多次的活动现场通过和受众人群进行互动问答环节，向积极参与活动并回答问题的受众者赠以上科普书籍和工具，这一方式广受好评。编写以“关注生命最初 1000 天营养”为主题的系列科普书籍是为了宣传及普及生命最初 1000 天的营养知识和技能，积极倡导合理健康的营养，为促进母婴健康和提高新生儿人口素质起到了积极的作用。

#### 8.知识产权证明目录：

国别	专利号	授权时间	发明专利/ 实用新型专利	专利名称
中国	ZL201620340555.5	2016-10-12	实用新型	一种减肥降糖科学餐盘
中国	ZL201530280805.1	2015-07-31	外观设计	摆件（减肥降糖金字塔）

#### 9.代表性论文目录：

序号	论文名称	刊名	影响因子	年卷页码	通讯作者/第一作者
----	------	----	------	------	-----------

1	饮食管理对糖耐量减低孕妇体重变化及胎儿出生体重的影响	江苏医药		2009,11: 1336	曾珊/曾珊
2	膳食模式对妊娠糖代谢异常孕妇体重及胎儿出生体重的影响	南京医科大学学报		2010,12: 1736	曾珊/曾珊
3	多元体验式营养教育对糖尿病患者知识、态度、行为改变的影响	江苏医药		2011,37(10):1217-1218	赵婷/赵婷
4	老年糖尿病患者膳食营养状况对脂质代谢的影响	江苏医药		2010,36(16):1936-1937	徐冬连/徐冬连
5	饮食控制对超重或肥胖2型糖尿病患者血脂的影响	江苏医药		2012,3(1):74-75	徐冬连/徐冬连
6	开放性膳食频度调查表在青年女性中的应用	江苏医药		2013, 39(3):105-106	陶新城/陶新城
7	饮食控制对超重或肥胖患者人体成分的影响	江苏医药		2016,42(3):336-337	徐冬连/徐冬连

**10.完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、完成单位，对本项目的贡献**

姓名	排名	职称	行政职务	工作单位 完成单位	项目贡献
曾珊	1	主任医师	科副主任	南京医科大学第一附属医院	1、该项目的策划及执笔者 2、《怀孕40周同步营养三餐》书籍的策划和主编 3、科普推广者
赵婷	2	主管技师		南京医科大学第一附属医院	1、《科学断奶+营养辅食》科普书籍的主编 2、书籍推广 3、科普知识宣传
徐冬连	3	副主任医师		南京医科大学第一附属医院	1、《糖尿病膳食手量法》科普书籍的主编 2、书籍推广 3、科普知识宣传
陶新城	4	主治医师		南京医科大学第一附属医院	1、《陪老婆怀孕》科普书籍的主编 2、书籍推广 3、科普知识宣传
王瑾	5	技师		南京医科大学第一附属医院	1. 《减肥降糖金字塔》和《减肥降糖科学餐盘》科普工具的专利发明制作 2. 书籍推广

**11.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：南京医科大学第一附属医院

排名：第一完成单位

贡献：南京医科大学第一附属医院一贯支持医学科普创作，希望提高普通群众和特殊人群（孕产妇、婴幼儿等）的健康保健意识，普及常见疾病的预防和诊

疗常识，从而推动健康事业的发展。南京医科大学第一附属医院是省内规模最大的三级甲等医院和全省医疗、教学、科研的中心，为该系列妇幼营养科普书籍的推广和科普活动开展提供了广阔的平台。

## 项目 17:

**1.申报奖种** 中华医学科技奖卫生管理奖

**2.项目名称** 大数据背景下的医院战略计分卡研究与创新应用

**3.推荐单位** 江苏省医学会

### 4.推荐意见

无锡市第二人民医院的医院管理重大攻关课题“大数据背景下的医院战略计分研究与创新应用”针对当前我国医院绩效管理中指标分散，目标与医院发展的关联度低，部分核心要素权重淡化，绩效考核战略导向弱化等局限性问题。课题组从理论和实践两个方面进行研究，内容涵盖了国内医院绩效管理面临的许多新问题和新课题，并以相当的认知和独到的见解提出了大数据背景下医院战略计分卡完整的理论体系和实践应用方法，内涵丰富，具有科学性、系统性、创新性。在公立医院改革的大背景下，推行医院绩效管理具有特别积极的意义，对于加快中国公立医院管理由粗放式管理向精细化管理转变的进程起到有效的推进作用，具有很高的推广价值。

### 5.项目简介

平衡计分卡作为业绩评价和考核工具，在实际应用中，往往强调内在的平衡性，对指标的遴选着力于追求全面和完整，冲淡了部分核心要素的权重，弱化了绩效考核的战略导向作用。

医院战略计分卡是一种动态或要素式的平衡计分卡，它将医院的战略目标逐层分解为各种具体的相互平衡的绩效考核指标体系，并对这些指标的实现情况进行分时段考核，从而为战略目标的完成建立起可靠的执行基础。战略计分卡保留了平衡计分卡的四个维度，但是增加了两个不同的内容，一是从作用于战略的要素入手，强调核心要素的因果关系，对边际要素予以忽略；二是从实现战略的时效入手，强调动态管理的价值要求。运用战略计分卡这一测量工具，围绕财务绩效、内部运营、满足客户需求、学习与创新四个关键因素，逐步建立起战略计分卡下的要素式考核分配模式，形成纵横、多层次的涵盖所有人员、全部薪酬的要素式分配，重点突出影响医院长远发展生命力的医疗质量技术指标，强调劳务强度、工作效率、技术含量、风险责任等要素，同时运用大数据信息支撑技术，使战略计分卡逐步成为清晰明确、操作性强的医院绩效指导。

### 6.客观评价

一是具有理论创新意义，将中外管理科学研究最新成果运用于医院绩效管理实践之中，形成医院绩效管理创新理论体系。

二是具有实践应用价值。将医院医院战略计分卡创新体系与大数据交互，应用到医院管理的具体实践之中，形成了具有示范作用的医院管理实践。

三是具有学术领先价值，研究成果填补当代医院管理理论研究空白，经中国期刊数据库检索，相关研究 17 篇论文被引用 287 篇次，被他引 193 篇次；3 本专著被引用 157 篇次，被他引 91 篇次。

### 7.推广应用情况

2005 年、2013 年、2014 年出版发行《现代医院绩效与薪酬管理》、《医管之道》、《医院战略管理概论》，发行量达 5 万册。课题组先后以“医院运营”、“战略管理”为主题，成功主办了 2 届国家级继续教育项目，吸引了全国 29 个省市地区 1335 家医院 1417 名院长和医院管理者参会，影响深远。2010 年 5 月，新华社内刊——《国内动态清样》刊发了无锡市第二人民医院“高举公益性旗帜，强化内部精细管理”的具体做法；2012 年 5 月，该刊再次刊发了题为《外请专家“揭家丑，内定制度”追责任——无锡二院强化医疗质量管理，减少医疗纠纷》的报道，这两篇报道都得到了国务院、卫生部领导及省市的高度重视，要求在公立医院试点改革中予以宣传和推广。这也是《国内动态清样》较为罕见地连续二次刊发同一医院的报道。项目主要完成人先后应邀到全国各省、市、自治区讲学 143 场次，与全国 42000 多名院长和医院管理者进行交流、探讨医院创新发展之路，受到了卫生部领导的高度评价和同行的普遍认同。相关软件已有 80 余家医院签订购买意向。

### 8.知识产权证明目录：

国别	专利号	授权时间	发明专利/ 实用新型专利	专利名称
中国	软著登字第 1651408 号	2017-03-03	计算机软件著作权	医院精益管理平台 HLMP-1 战略计分卡系统 V1.0

### 9.代表性论文目录：

序号	论文名称	刊名	影响因子	年卷页码	通讯作者/第一作者
1	Roles and methods of performance evaluation of hospital academic leadership	JBUON	1.344	2016 年 1 月 261-265 页	易利华/ 周莹
2	Strategic management of Public Hospitals' medical services	JBUON	1.344	2016 年 2 月 473-477 页	易利华/ 郝爱民
3	构建医院精细化绩效考核方法初探	中华医院管理杂志		2015 年 5 月 350-352 页	易利华/ 周莹

4	主诊医师负责制的精细化管理探讨	中华医院管理杂志		2015年5月 353-356页	易利华/ 许心周
5	Exploration on Construction of Hospital "Talent Tree" Project	Cell Biochem Biophys	2.38	2014年1月 1-5页	易利华/ 易利华
6	Construction and Application of a Refined Hospital Management Chain	Cell Biochem Biophys	2.38	2015年1月 19-22页	易利华/ 易利华
7	基于精细化管理的医院名医绩效考核	现代医院管理		2014年2月 9-11页	易利华/ 周莹
8	我院提升科学带头人与普通员工群体素质方法的研讨	中华医院管理杂志		2013年10月 788-791页	易利华/ 易利华
9	影响临床路径卫生经济学指标的多因素分析	中国医院		2013年3月 17-18页	易利华/ 单廷
10	试论基于医院绩效的薪酬管理之价值	中华医院管理杂志		2006年6月 364-365页	易利华/ 易利华
11	现代医院绩效与薪酬管理的新模式研究	中华医院管理杂志		2006年6月 366-368页	易利华/ 易利华
12	现代医院绩效与薪酬管理的相关理论探讨	中华医院管理杂志		2006年6月 361-363页	易利华/ 易利华
13	无锡二院医疗质量管理循环的构建与体会	中国医院		2015年11月 40-43页	易利华/ 黄培
14	推行结构化门诊电子病历的实践与思考	中华医院管理杂志		2015年5月 356-358页	郝爱民/ 黄培
15	基于自助的先诊疗后结算方式的实践	中国医学教育技术		2014年2月 180-182页	黄培/ 黄培
16	博弈视角下多元化办医路径选择	南京医科大学学报		2012年1月 32-34页	黄培/ 黄培
17	宏观视角下公立医院绩效管理的问题及对策	中国医院管理		2011年8月 17-18页	黄培/ 黄培
18	激励边际效用理论在医院薪酬管理中的应用	卫生经济研究		2005年9月 10-12页	黄培/ 黄培
19	公平理论在医院薪酬管理中的应用	卫生经济研究		2005年5月 40-41页	黄培/ 黄培

**10.完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、完成单位，对本项目的贡献**

姓名	排名	职称	行政职务	工作单位 完成单位	项目贡献
易利	1	研究员	院长	无锡市第二人民医院	一是在全国首次提出医院战略计分卡的完整体系构想和全面尝试。

华				院	二是著书立说了现代医院科室管理管理体系。 三是成为先进医院科室管理创新经验主要的播散者之一。 四是研究成果得到了广泛应用和推广。
黄培	2	副主任医师	科教处处长	无锡市第二人民医院	参与课题调研、研究，参与编写相关医院管理专著《现代医院绩效与薪酬管理》、《医院战略管理概论》。
叶凯	3	高级工程师	总经理	江苏曼陀罗软件股份有限公司	负责战略计分卡的软件开发、应用。
鲁晓杰	4	主任医师	党委副书记、副院长	无锡市第二人民医院	在课题设计、调研、论文撰写等方面有一定贡献，参与编写相关医院管理专著《现代医院绩效与薪酬管理》、《医院战略管理概论》，并协助开展对项目的总结分析。
周莹	5	高级会计师	财务科科长	无锡市第二人民医院	参与课题调研，在医院财务及绩效管理有一定研究，参与编写《现代医院绩效与薪酬管理》、《医院战略管理概论》。
郝爱民	6	副主任医师	院办主任	无锡市第二人民医院	参与课题设计、调研论文撰写等，在医院绩效管理体系研究方面有一定的贡献。
邢明	7	研究实习员		无锡市第二人民医院	参与相关医院管理专著《医院战略管理》的编写工作，并协助开展对项目的总结分析

### 11.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：无锡市第二人民医院

排名：第一完成单位

贡献：无锡市第二人民医院始创于 1908 年，是一所融医疗、教学、科研、预防、保健为一体的三级甲等综合性医院。通过 JCI 和 HIMMS 6 级认证医院。该院组织课题研究人员针对医院科室管理学的基础研究与创新应用进行了全面系统的理论构建和实践探索。研究涵盖了国内医院管理面临的许多新问题新课题，并以相当的认知和独到的见解提出了完整的理论体系，内涵丰富，具有科学性、系统性、创新性，达到了国内医院管理理论研究的先进水平，具有很高的推广价值。

项目主要完成单位无锡市第二人民医院大力支持项目负责人易利华同志主持课题的总体设计、规划和研究，积极组织项目分步骤具体实施，并提供了资金支持。不仅大胆运用这些先进的医院科室管理理论来指导医院管理实践，提高了医院管理的科学性和社会、经济效益，取得了令人瞩目的成绩；而且将这一理论成果广泛推广，在江苏省乃至全国、港澳台地区医院管理界引起了强烈的反响，对我国公立医院科室管理的深化改革起到了积极的推动作用。

## 项目 18:

**1.候选人姓名及工作单位** 陈万军教授，美国国立卫生研究院

**2.推荐单位** 江苏省医学会

**3.推荐意见**

南京大学医学院附属鼓楼医院风湿免疫科孙凌云教授课题组长期从事异体间充质干细胞治疗系统性红斑狼疮(SLE)等自身免疫病的基础和临床研究,取得了一系列具有国际影响的高水平创新成果。美国国立卫生研究院(NIH)陈万军教授为国际知名的免疫学专家,最早在国际上报道 TGF- $\beta$  对诱导型调节性 T 细胞(Treg)的重要作用,在 TGF- $\beta$  与 Treg 研究领域获得多项原创性研究成果。陈万军教授与孙凌云教授合作发表高水平 SCI 论文 12 篇,包括 Cell Stem Cell, Nat Med, Nat Immunol, Immunity 等杂志,总计影响因子 123.206,被 web of science 引用共计 544 次(他引 498 次);并成功申请两项国家自然科学基金重大项目(国际合作与交流项目),对南京鼓楼医院乃至江苏省科研水平的提高给予极大帮助。陈万军教授多次至南京鼓楼医院风湿免疫科实验室指导研究生课题,目前风湿免疫科王丹丹医师正在陈万军教授实验室做博士后研究,进一步推进双方实质性合作。陈万军教授多次受邀江苏省间充质干细胞学习班并大会发言,并以南京鼓楼医院及美国 NIH 名义共同举办 2017 年南京国际免疫论坛,反响热烈,推动了江苏省基础及临床免疫学的发展,并让国际知名的免疫学专家深入了解南京鼓楼医院的特色新技术,带动江苏省医学研究进入新的发展阶段。

鉴于陈万军教授对江苏省及中国医学研究的重大贡献,特此推荐申报 2018 年中华医学科技奖国际科学技术合作奖。

**4.国内主要合作单位** 南京大学医学院附属鼓楼医院

## 项目 19:

**1.申报奖种** 中华医学科技奖青年科技奖

**2.项目名称** 活化 AMPK 增敏多种抗肿瘤药物的作用及其机制研究

**3.推荐单位** 江苏省医学会

**4.推荐意见**

本项目“活化 AMPK 增敏多种抗肿瘤药物的作用及机制研究”,证实活化 AMPK 与多种抗肿瘤药物联合运用时存在增敏抗肿瘤药物的效果。同时,活化



AMPK 增敏了 (1) 短链 C6 神经酰胺+紫杉醇, (2) 短链 C6 神经酰胺+长春新碱, (3) 白花丹素 (白花丹草中提取, Plumbagin), (4) 姜黄素 (草本植物姜黄中提取, Curcumin), (5) 冬凌草甲素, (6) 雷公藤内酯酮 (TN), (7) 阿霉素 (doxorubicin), (8) 伊立替康等 8 种抗肿瘤药物, 分别对结肠癌、卵巢癌、黑色素瘤、乳腺癌、肝癌等 5 种肿瘤 12 种肿瘤细胞系起到协同增效作用。并明确了活化 AMPK 诱导上述癌基因溶酶体内转位, AMPK 同时活化自噬-溶酶体降解途径, 激活 AMPK-p53 通路, 诱导多种肿瘤 Oncogenes 的降解增敏抗肿瘤药物作用的机制。该课题组发表了较多高质量论文, 并申报了专利, 推荐申报中华医学科技奖青年科技奖。

## 5. 项目简介

我国是世界上新发肿瘤最多的国家, 每年有超过 300 万的新发患者, 超过 85% 的中晚期肿瘤患者均接受过抗肿瘤药物治疗。尽管抗肿瘤药物使许多肿瘤患者获益, 但由于肿瘤细胞的原发性和获得性耐药, 抗肿瘤药物的总有效率低于 30%。因此, 增敏抗肿瘤药物的抗癌效果是肿瘤治疗的关键。腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 活化不仅调节细胞的能量代谢, 还磷酸化其下游信号分子, 增敏多种抗肿瘤药物的抗癌效果。

本项目证实活化 AMPK 与多种抗肿瘤药物联合运用时存在增敏抗肿瘤药物的效果。活化 AMPK 对多种抗肿瘤药物及多种肿瘤起到增敏原抗肿瘤药物的抗癌疗效。本申报项目同时明确了活化 AMPK 激活 AMPK-p53 等通路, 诱导多种肿瘤 Oncogenes 的降解, 并探讨了增敏抗肿瘤药物的机制。

## 6. 客观评价

本研究在多项国家自然科学基金和江苏省自然科学基金等资助下, 陆续发表多篇高水平 SCI 文章和中华系列期刊文章, 授权了多项国家发明专利, 阐述了活化 AMPK 在多种肿瘤治疗上增敏多种抗肿瘤药物的抗癌效果, 为临床提高肿瘤治疗效果提供了新思路, 成果相当于国内外同类研究工作的水平。

## 7. 推广应用情况

项目在多家单位推广过程中, 发现活化 AMPK 对多种抗肿瘤药物, 对多种癌种均表现出应答效果, 在前期研究中表现出较好的预期效果。

## 8. 知识产权证明目录

- 1) 全人源抗人 VEGF 单抗分子及应用 ZL201110196028.3
- 2) 全人源抗人 CD20 单抗分子及其应用 ZL201110196255.6
- 3) 全抗人类 HER2 单抗 ZL201110371657.5
- 4) Fully human antibody to human TNF $\alpha$  molecular evolution and use thereof US8354108B2
- 5) 雁阵式定域随机突变方法及其在单抗分子进化技术中的应用 200910198282.X

## 9. 代表性论文目录

序号	论文名称	刊名	影响因子	年卷页码	通讯作者/第一作者
1	Perifosine sensitizes curcumin-induced anti-colorectal cancer effects by targeting multiple signaling pathways both in vivo and in vitro.Chen MB, Wu XY, Tao GQ, Liu CY, Chen J, Wang LQ, Lu PH.	Int J Cancer	6.198	Dec 1;131(11):2487-98	陆培华/ 陈敏斌
2	C6 ceramide dramatically increases vincristine sensitivity both in vivo and in vitro, involving AMP-activated protein kinase-p53 signaling.Min-Bin Chen, Qin Jiang, Yuan-yuan Liu, Yan Zhang, Bang-shun He,Mu-Xin Wei, Jian-Wei Lu, Yong Ji, and Pei-Hua Lu.	Carcinogenesis	4.874	2015, Vol. 36, No. 9, 1061–1070	陆培华/ 陈敏斌
3	MicroRNA-451 regulates AMPK/mTORC1 signaling and fascin1 expression in HT-29 colorectal cancer.Min-Bin Chen, Mu-XinWei, Jun-Yi Han, Xiao-YangWu, Chen Li, Jian Wang, Wei Shen, Pei-Hua Lu	Cellular Signalling	4.315	26 (2014) 102–109	陆培华/ 陈敏斌
4	Activation of AMP-activated protein kinase (AMPK) mediates plumbagin-induced apoptosis and growth inhibition in cultured human colon cancer cells.Min-Bin Chen, Yan Zhang, Mu-Xin Wei, Wei Shen, Xiao-Yang Wu, Chen Yao, Pei-Hua Lu.	Cellular Signalling	4.315	25 (2013) 1993–2002	陆培华/ 陈敏斌
5	M2-polarized tumor-associated macrophages promoted epithelial–mesenchymal transition in pancreatic cancer cells, partially through TLR4/IL-10 signaling pathway. Chao-Ying Liu, Juan-Ying Xu, Xiao-Yan Shi, Wei Huang, Ting-Yan Ruan, Ping Xie and Jun-Li Ding.	Laboratory Investigation	3.828	(2013) 93, 844–854	丁军利/ 刘超英
6	TLR4 polymorphisms associated with developing gastric pre-cancer	Human Immunology.	2.138	75 (2014) 176–181	魏睦新/ 范尧夫

	lesions in a Chinese Han population. Yao-fu Fan, Yan-min Wu, Hao Liu, Yuan Yu, Yang-yang Jiang, Yu-zheng Xue, Zong-liang Liu, Mu-Xin Wei.				
7	MicroRNA-186 targets Yes-associated protein 1 to inhibit Hippo signaling and tumorigenesis in hepatocellular carcinoma. Ruan T, He X, Yu J, Hang Z.	Oncol Lett.	1.39	2016 Apr;11(4):2941-2945.	杭志强/ 阮婷彦
8	The preclinical evaluation of the dual mTORC1/2 inhibitor INK-128 as a potential anti-colorectal cancer agent. Li C, Cui JF, Chen MB, Liu CY, Liu F, Zhang QD, Zou J, Lu PH.	Cancer Biol Ther.	2.921	2015;16(1):34-42.	陆培华/ 李晨
9	SRPK2 promotes the growth and migration of the colon cancer cells. Wang J, Wu HF, Shen W, Xu DY, Ruan TY, Tao GQ, Lu PH.	Gene	2.415	2016 Jul 15;586(1):41-7.	陆培华/ 王健
10	KU-0060648 inhibits hepatocellular carcinoma cells through DNA-PKcs-dependent and DNA-PKcs-independent mechanisms. Chen MB, Zhou ZT, Yang L, Wei MX, Tang M, Ruan TY, Xu JY, Zhou XZ, Chen G, Lu PH.	Oncotarget	5.168	2016 Mar 29;7(13):17047-59.	陆培华/ 陈敏斌
11	P53 status as a predictive biomarker for patients receiving neoadjuvant radiation-based treatment: a meta-analysis in rectal cancer. Chen MB, Wu XY, Yu R, Li C, Wang LQ, Shen W, Lu PH.	PLoS One	3.73	2012;7(9):e45388.	陆培华/ 陈敏斌
12	Value of TP53 status for predicting response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a meta-analysis. Chen MB, Zhu YQ, Xu JY, Wang LQ, Liu CY, Ji ZY, Lu PH.	PLoS One.	3.73	2012;7(6):e39655.	陆培华/ 陈敏斌
13	Clinical implication of TMPRSS4 expression in human gallbladder cancer. Wu XY, Zhang L, Zhang KM, Zhang MH, Ruan TY, Liu CY, Xu JY.	Tumour Biol.	3.611	2014 Jun;35(6):5481-6.	陈敏斌/ 吴晓阳

14	Bcl-2 expression predicts sensitivity to chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Yang D, Chen MB, Wang LQ, Yang L, Liu CY, Lu PH.	J Exp Clin Cancer Res.	3.271	2013 Dec 27;32:105.	陆培华/ 杨栋
15	The association between polymorphisms in the leptin receptor gene and risk of breast cancer: a systematic review and pooled analysis. Wang LQ, Shen W, Xu L, Chen MB, Gong T, Lu PH, Tao GQ.	Breast Cancer Res Treat.	4.469	2012 Nov;136(1): 231-9.	陆培华/ 王李强
16	Prognostic value of TROP2 expression in patients with gallbladder cancer. Chen MB, Wu HF, Zhan Y, Fu XL, Wang AK, Wang LS, Lei HM.	Tumour Biol.	3.611	2014 Nov;35(11): 11565-9.	雷海鸣/ 陈敏斌
17	Impact of TROP2 expression on prognosis in solid tumors: A Systematic Review and Meta-analysis. Zeng P, Chen MB, Zhou LN, Tang M, Liu CY, Lu PH.	Sci Rep.	4.259	2016 Sep 20;6:33658.	陆培华/ 曾平
18	腺苷酸活化蛋白激酶在冬凌草甲素诱导结肠癌 HT-29 细胞凋亡中的作用.许隽颖,杨洁,陈敏斌,李江,王润洁,陆培华.	中华实验外科杂志	0.587	2012,29(9): 1759-1762.	陆培华/ 许隽颖
19	肺癌患者血清中癌胚抗原和细胞角蛋白片段 19 的检测与临床价值. 杭志强,郑明峰,黄捷辉.	中华肿瘤杂志	2.067	2011 年 11 期, 847-849.	杭志强/ 杭志强
20	冬凌草甲素抑制结肠癌细胞 HT-29 的作用及其机制.邵换璋, 许隽颖, 丁军利,阮婷彦,陈敏斌, 陆培华.	中华实验外科杂志	0.587	2016,3(33): 574-576.	陆培华/ 邵换璋

**10.完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、完成单位，对本项目的贡献**

姓名	排名	职称	行政职务	工作单位 完成单位	项目贡献
陆培华	1	副主任 医师		无锡市人民医 院	完成了课题的申报，主要课题设计，部分论文撰写工作
陈敏斌	2	教授		昆山市第一人民 医院	负责本项目的标书撰写，科研设计，部分试验完成和论文撰写
丁军利	3	副主任 医师		无锡市人民医 院	参与了部分实验的完成，参与了部分课题的设计与论文撰写
魏睦	4	主任医		江苏省人民医	参与了课题设计，课题撰写，标书的指导工

新		师		院	作
刘超英	5	主任医师	科主任	无锡市人民医院	参与了部分课题的设计, 指导, 标书的撰写等工作
许隽颖	6	主任医师	科副主任	无锡市人民医院	参与了部分实验的设计完成, 部分实验完成, 论文撰写
杭志强	7	副主任医师		无锡市人民医院	参与了部分课题的完成, 标本的收集
刘庆法	8	副教授	总经理	无锡天演生物技术有限公司	针对肿瘤药物增敏机制, 设计开发了新型增敏抗肿瘤的抗体药物, 并获得专利授权
范尧夫	9	主治医师		无锡市人民医院	参与部分实验的完成, 部分论文的撰写

### 11.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
无锡市人民医院	1	本单位保障项目在人力、物力、设备等方面的顺利实施, 包括: 提供课题政策指导, 保证实验设备正常运用, 指标检测联系, 规范经费使用, 并进行实验室相关技术结对指导服务, 为整个实验开展和完成提供了较大的帮助和扶持
江苏省人民医院	2	本单位参与了课题指导, 保证实验设备正常运用, 指标检测联系, 并进行实验室相关技术结对指导服务, 为整个实验开展和完成提供了较大的帮助
昆山市第一人民医院	3	本单位参与了课题指导, 保证实验设备正常运用, 指标检测联系, 并进行实验室相关技术结对指导服务, 为整个实验开展和完成提供了较大的帮助
无锡天演生物技术有限公司	4	针对药物增敏机制, 设计了抗肿瘤药新药, 并成功获得了专利