

一、中华医学科技奖医学科学技术奖、卫生管理奖、医学科学技术普及奖、青年科技奖申报项目：

1. 申报奖种：医学科学技术奖

2. 项目名称：人工气管仿生制备的关键技术研究

3. 推荐单位或推荐科学家：江苏省医学会

4. 推荐意见：我单位认真细致审核了推荐书和附件材料，确认所有材料均真实有效并符合申报要求。我单位已经对该申报项目的推荐情况进行了公示，无异议。气管长段缺损后修复材料的选择与应用一直是气管重建外科最具挑战性的难题。该申报项目在 3 项国家自然科学基金的连续资助下（均已结题），从临床气管重建外科实践中提炼出亟需解决的难题，贴近国际最前沿，提出创新性科学构思，进行基础研究以及向临床过渡的跨学科研究，设计制备出新型的具有一定功能的生物型仿生化人工气管替代物，解决了气管替代物的生物化、再血管化和上皮化等难题，揭示了上皮再生、再血管化和低免疫原性等机制，建立了具有鲜明特色的研究体系，取得了系列原创性重要研究成果。该项目在关键技术上有重大创新，核心技术难度大，总体技术水平和主要技术经济指标达到国际同类研究的先进水平。在国内外核心期刊发表论文共计 75 篇（英文 17 篇+中文 58 篇）。按照要求提交代表性论文 20 篇，其中 SCI 收录论文 17 篇，引用次数为 199 次，得到了国内外同行的正面评价和广泛引用。获国家授权发明专利 2 项、江苏省优秀硕士学位论文 2 篇。鉴于该项目在人工气管仿生制备及机制研究等方面的突出成就，解决了国际气管重建外科关键科学问题，作出了重要的学术贡献，极大地推动了气管外科领域的发展。特推荐该成果申报中华医学科技奖一等奖。

5. 项目简介：

人工气管研制是困扰气管重建外科最具挑战性的难题。创新研究出仿生可控，兼具良好生物活性、低免疫原性、再血管化、上皮再生和适宜机械强度的人工气管，是气管修复重建实现精准化和个性化需求的关键科学与技术问题。在 3 项国家自然科学基金面上项目资助下，聚焦气管替代物供体匮乏等难题，聚力设计理论与关键技术创新，组织多学科交叉团队开展人工气管的仿生研究。主要创新成果如下：1. 率先提出了人工气管仿生研究的科学构思，在生物材料

遴选、造型设计、仿生修饰等方面独特创新，解决了人工气管生物活性和机械力学等关键科学问题。采用聚丙烯、聚乙丙交酯制成网孔状人工气管，内壁采用聚氨酯和胶原涂层，外壁与胶原/羟基磷灰石海绵共轭，内壁光滑，外壁绒毛状，普通 X 线显影。全面建立了人工气管力学性能测试方法和评价指标，提供了重要技术参数。2. 创建了独特的两步法气管移植方法，构建了气管移植动物模型，阐明了再血管化机制，解决了人工气管再血管化的关键科学问题。 I 期先将人工气管实施颈部埋植，使其获得良好血供。 II 期连同带血管蒂肌肉瓣实施体内气管原位移植，有效解决移植术后再血管化问题，为临床应用研究提供了有益探索。3. 建立了制备组织工程气管支架材料、上皮细胞片、软骨细胞的方法，阐明了材料表征、细胞片制作以及细胞定向分化机制，解决了组织工程气管仿生研制的关键科学问题。（1） N-羧乙基壳聚糖/纳米羟基磷灰石（NCECS/nHA）三维多孔支架成孔率 90%，孔径 70-200 μ m，适合软骨细胞生长需要，有利于细胞粘附、增生和分化，是优质的细胞生物学载体。（2）采用组织块法制备气管黏膜上皮细胞，建立了一种简单实用、优质高效的上皮细胞片体外制作方法，为人工气管快速再上皮化提供了技术支持。（3）骨髓间充质干细胞经体外诱导后具有明确的成软骨潜能，为体外构建气管软骨提供了优质细胞来源。4. 创建了低免疫原性气管基质制备方法，揭示了脱细胞技术及作用周期对降低气管免疫原性的影响机制，解决了移植术后免疫排斥、气管供体短缺等关键科学问题。（1）研制出一种新型的玻璃化深低温冷冻保存同种异体气管的冷冻保护剂，为异体气管保存和供体库的建立提供了技术可行性。（2）采用脱细胞技术去除气管黏膜上皮细胞，制成低免疫原性基质，保留了细胞外基质成分和血管网结构。（3）采用京尼平对脱细胞基质进行交联和表面生物修饰，保持其结构完整性、适宜机械力学及诱导血管新生潜能。（4）移植术中实施再细胞化，对再生气管进行功能评价，为异体气管移植的临床应用和供体库建设提供了实验依据。

该项目在人工气管仿生研究领域建立了特色鲜明的研究体系，解决了气管替代物研究的关键科学与技术难题，取得了系列原创性、创新性成果，具有广阔的开发潜力和重大临床转化价值。 发表论文 75 篇（SCI 收录 17 篇，他引 199 次，中文 58 篇，他引 124 次）， 获国家授权发明专利 2 项、江苏省

优秀硕士学位论文 2 篇，得到了国内外同行专家的正面评价和广泛引用。

6. 知识产权证明目录

(1) 类别：发明专利；授权号：ZL201110087305.7；名称：一种可完全生物降解复合材料及其制备方法；发明人：朱爱萍、刁华鑫；授权时间：2012-08-29

(2) 类别：发明专利；授权号：ZL200910030053.7；名称：制备纳米尺寸可控的棒状羟基磷灰石方法；发明人：朱爱萍、陆妍；授权时间：2012-08-22

7. 代表性论文目录

(1) Shi H,Xu Z, Qin X, et al. Experimental study of replacing circumferential tracheal defects with new prosthesis. *Ann Thorac Surg*,2005,79(2): 672-676; discussion 676-677.

(2) Shi H,Xu H,Lu D,et al. Animal models of tracheal allotransplantation using vitrified cryopreservation. *J Thorac Cardiovasc Surg*,2009, 138(5): 1222-1226.

(3) Fei Sun,Yuan Jiang,Yanfei Xu,Hongcan Shi,et al. Genipin cross-linked decellularized tracheal tubular matrix for tracheal tissue engineering applications. *Scientific Reports*,2016,6: 24429.

(4) Pan S, Sun F, Shi H, et al. Evaluation of an immune-privileged scaffold for In vivo implantation of tissue-engineered trachea. *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, 2014, 19(5): 925-934.

(5) Sun F, Pan S, Shi HC,et al. Structural integrity, immunogenicity and biomechanical evaluation of rabbit decellularized tracheal matrix. *J Biomed Mater Res A*, 2015,103(4): 1509-1519.

(6) Zhang W, Zhang F, Shi H,et al. Comparisons of Rabbit Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Isolation and Culture Methods In Vitro. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88794.

(7) Shi HC,Lu D,Wang WP,et al. N-carboxyethylchitosan/ nanohydroxyapatite composites scaffold for tracheal cartilage tissue-engineering applications. *Micro & Nano Letters*, 2012, 7(1): 76 - 79.

(8) Shi H, Wang W, Lu D,et al. Cellular biocompatibility and biomechanical properties of N-carboxyethylchitosan/nanohydroxyapatite composites for tissue-engineered trachea. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol*, 2012, 40(1-2): 120-124.

(9) Shi HC, Deng WJ, Pei C, et al. Biomechanical properties of adult-excised porcine trachea for tracheal xenotransplantation. *Xenotransplantation*,2009,16(3): 181-186.

(10) Shi HC, Lu D, Li HJ, et al. In vitro isolation and cultivation of rabbit tracheal epithelial cells using tissue explant technique. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2013, 49(4): 245-249.

(11) Shan Y, Wang Y, Shi H..Biomechanical properties and cellular

biocompatibility of 3D printed tracheal graft. *Bioprocess Biosyst Eng*,2017, 40: 1813-1823.

(12)Diao H, Si Y, Zhu A, Ji L, Shi H. Surface modified nano-hydroxyapatite/poly(lactide acid) composite and its osteocyte compatibility. *Materials Science and Engineering: C*, 2012, 32(7): 1796-1801.

(13)Zhu AP,Lu Y,Zhou Y,Dai S.Spherical N-carboxyethylchitosan/hydroxyapatite nanoparticles prepared by ionic diffusion process in a controlled manner. *J Mater Sci Mater Med*,2010,21(12):3095-101.

(14)Zhu AP,Lu Y, Dai S. Fabricating hydroxyapatite nanorods using a biomacromolecule template. *Appl Surf Sci*,2011,257(8):3174-3179.

(15)Lu Y, Zhu AP,Wang WP, Shi HC. New bioactive hybrid material of nano-hydroxyapatite based on N-carboxyethylchitosan for bone tissue engineering. *Appl Surf Sci*, 2010,256 (23) :7228-7233.

(16)Pan Y, Luo X, Zhu AP,Dai S.Yingnan Pan , Xiadan Luo , Aiping Zhu, Sheng Dai. Synthesis and Physicochemical Properties of Biocompatible N-carboxyethylchitosan. *J Biomater Sci Polym Ed*,2009,20(7-8):981-92

(17)Zhu AP,Fang N.Adhesion dynamics, morphology,and organization of 3T3 fibroblast on chitosan and its derivative: the effect of O-carboxymethylation.*Biomacromolecules*,2005,(5):2607-14.

(18)孙飞,潘枢,史宏灿,等. 去污剂-联合酶法行兔脱细胞组织工程气管制备及性能评价. *中华胸心血管外科杂志*, 2014, 30(1) :38-41, 55.

(19)张卫东,章方彪,史宏灿,等. 兔气管黏膜上皮细胞片的制备. *中华实验外科杂志*, 2014, 31(11) :2462-2464.

(20)孙飞,潘枢,史宏灿,等. 京尼平交联对兔脱细胞气管基质生物力学性能及血管生成的影响. *中华实验外科杂志*, 2014, 31(12) : 2764-2767.

8. 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

(1) 姓名: 史宏灿; 排名: 1; 职称: 教授、主任医师; 行政职务: 学科带头人; 工作单位: 江苏省苏北人民医院; 完成单位: 江苏省苏北人民医院

对本项目的贡献: 本项目总设计和总负责人。制备出新型的仿生化生物人工气管,解决了生物化、再血管化和上皮化等技术难题。在关键技术和疑难问题的解决中做出了重大理论突破和技术创新。对“科学发现点”1/2/3/4均作出创造性贡献,是代表性论文1-11/18/19/20的第一或通讯作者。

(2) 姓名: 朱爱萍; 排名: 2; 职称: 教授; 行政职务: 副院长; 工作单位: 扬州大学; 完成单位: 扬州大学

对本项目的贡献: 在本项目中主要参与研制N-羧乙基壳聚糖和纳米羟基磷灰石,制备NCECS/nHA三维立体多孔支架,并对其表征和生物力学检测。获国家发明专利授权3项。对“科学发现点3”有创造性贡献,是代表性论文

12-17 的第一或通讯作者，是两项授权国家发明专利的第一完成人。

(3) 姓名：卢丹；排名：3；职称：副教授、主任医师；行政职务：科主任；工作单位：江苏省苏北人民医院；完成单位：江苏省苏北人民医院

对本项目的贡献：在本项目中主要参与生物型复合式人工气管的仿生研制以及生物材料的生物相容性、安全性评价试验等。在移植重建实验时，创造性地设计体内两期移植法，为临床应用研究提供有益探索。对“科学发现点”1和2作出创造性贡献，是代表性论文第1/2/7/8/9/10的主要作者。

(4) 姓名：孙飞；排名：4；职称：医师；行政职务：无；工作单位：江苏省苏北人民医院；完成单位：江苏省苏北人民医院

对本项目技术创造性贡献：采用京尼平对脱细胞气管基质进行交联预处理和表面生物修饰，保持其结构的完整性、适宜的机械力学性能以及诱导血管新生的潜能，移植术中实施再细胞化，并对再生气管进行功能评价，为异体气管移植的临床应用和供体生物库的建设提供实验依据。对“科学发现点4”中的京尼平交联研究作出创造性贡献，是代表性论文第3/5/18/20的第一作者。

(5) 姓名：潘枢；排名：5；职称：医师；行政职务：无；工作单位：江苏省苏北人民医院；完成单位：江苏省苏北人民医院

对本项目的贡献：采用脱细胞化技术（5%NaClO₄）去除异体气管粘膜上皮细胞，形成低或无免疫原性的的基质材料，保留细胞外基质的有效成分和血管网等精细结构。对“科学发现点4”中的脱细胞研究作出创造性贡献，代表性论文第4篇的第一作者。

(6) 姓名：张卫东；排名：6；职称：医师；行政职务：无；工作单位：江苏省苏北人民医院；完成单位：江苏省苏北人民医院

对本项目的贡献：创立组织块法制备气管黏膜上皮细胞，建立起简单实用、优质高效的细胞体外培养模式，经过UpCell培养皿培养，当温度降至20℃时，可分离出完整的上皮细胞片，为人工气管内壁的上皮化提供了重要技术支持。对科学发现点3“中的上皮细胞片的研究作出创造性贡献，代表性论文第6、19篇的第一作者。

(7) 姓名：单一波；排名：7；职称：医师；行政职务：无；工作单位：江苏省苏北人民医院；完成单位：江苏省苏北人民医院

对本项目的贡献：参与气管粘膜上皮细胞脱细胞处理。在骨髓间充质细胞定向分化以及与生物材料相容性方面开展工作。对“科学发现点3和4”的研究成果作出了创造性贡献，是代表性论文第11篇的第一作者。

(8) 姓名：潘颖楠；排名：8；职称：无；行政职务：无；工作单位：扬州大学；完成单位：扬州大学

对本项目的贡献：在本项目中主要参与 NCECS/nHA 支架材料的细胞相容性和生物力学性能进行测定，成功构建组织工程气管软骨。对科学发现点 4 的研究作出创造性贡献，是代表性论文第 16 篇的第一作者。

(9) 姓名：陆妍；排名：9；职称：无；行政职务：无；工作单位：扬州大学；完成单位：扬州大学

对本项目的贡献：在本项目中主要参与 NCECS/nHA 支架材料的细胞相容性和生物力学性能进行测定，成功构建组织工程气管软骨。对“科学发现点 3”和授权发明专利作出了创造性贡献，是代表性论文第 15 篇的第一作者。

(10) 姓名：刁华鑫；排名：10；职称：无；行政职务：无；工作单位：扬州大学；完成单位：扬州大学

对本项目的贡献：在本项目中主要参与 NCECS/nHA 支架材料的细胞相容性和生物力学性能进行研究，为成功构建组织工程气管软骨提供技术支持。对“科学发现点 3”和授权发明专利作出了创造性贡献，是代表性论文第 12 篇的第一作者。

9. 完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献

(1) 江苏省苏北人民医院，排名第 1。

对本项目的贡献：在该项目的研究过程中，在实验技术、配套经费、研究设备与场地以及科技人员配备等方面均提供了大力支持和重要支撑，对该项目的成功实施和科技成果的取得均起到了组织、管理、监管和协调等作用。该项目在 3 项国家自然科学基金的连续资助下，从临床气管外科提炼出亟需解决的难题，贴近国际学科最前沿，提出创新性科学构思，进行基础研究以及向临床过渡的跨学科研究，在研制兼具生物活性、低免疫原性、再血管化、上皮再生和适宜机械强度的人工气管替代物等方面建立了特色鲜明的研究体系，取得了系列原创性科技成果，对进一步缓解气管供体短缺，从根本上解决长段气管缺损修复作出了重要的基础性学术贡献，具有广阔的开发潜力和重大的临床转化应用价值。对“科学发现点 1/2/3/4”均作出创造性贡献。

(2) 扬州大学，排名第 2。

对本项目的贡献：为该项目的顺利完成，在实验技术、研究设备与场地以及科技人员配备等方面均提供了重要的技术支持和设施条件，对该项目的成

功实施和重要科技成果的取得起到了组织、管理、监管和协调等作用。对“科学发现点 3”及发明专利作出了创造性贡献。

2019 年中华医学科技奖申报项目公示情况说明

我单位申报的 2019 年中华医学科技奖候选项目“人工气管仿生制备的关键技术研究”已于 年 月 日至 年 月 日在进行了公示，公示期内收到/没有收到对该申报项目的异议。（如收到异议，请说明异议处理情况及处理意见。）

完成单位：江苏省苏北人民医院

（盖章）

年 月 日