

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

关节软骨损伤修复研究

3.推荐单位或推荐科学家

南京大学医学院附属鼓楼医院

4.推荐意见

史冬泉课题组致力于骨关节疾病遗传学及再生医学研究，根据骨性关节炎遗传学特性和软骨损伤修复的基础应用研究方面进行了一系列的研究创新。本项目自主研发的核心技术，采用缓释已临床应用、可诱导软骨再生的小分子有机化合物 PLGA (poly(lactic-co-glycolic acid))颗粒联合紫外聚合反应透明质酸水凝胶来进行软骨损伤修复。本项目采用的缓释技术是团队多年的研究成果，具有的显著优势有：(1)使用的小分子有机化合物无毒副作用，价格低廉，可以体内应用；(2)使用的水凝胶为透明质酸钠是天然透明软骨的细胞外基质，可以有效诱导分化，且紫外固化技术安全有效，方便简单，利于临床应用。课题组将纳米包裹小分子有机物的液态 HA 支架通过一次手术填充于软骨缺损处，紫外照射 30 秒后形成固体支架。药物在缺损处持续缓释 2 个月，诱导骨髓源性间充质干细胞 / 滑膜源性间充质干细胞 / 软骨祖细胞成软骨方向分化，修复缺损软骨。最终获得组织学，形态学，生物力学接近于天然软骨。此新技术只需一次手术，且可全程在关节镜微创下处理，缓释药物持续久，利用自体原位细胞，且再生软骨接近天然等特点。该缓释系统设计已获得国家发明专利，为将来临床试验奠定了基础。该项目推动了本省及全国膝关节软骨损伤修复研究工作的开展，吸引全国各地患者前来就医，提升江苏医学在全国的地位，产生巨大的社会效益。同意推荐该研究成果申报 2019 年江苏医学科技奖。

5.项目简介

关节软骨损伤是常见病，多发病，由此引起的行动不便和慢性疼痛严重影响患者的身心健康。关节软骨由于缺乏血管和神经分布，一旦损伤，无法自我再生，只能在疾病终末期进行关节置换手术。而我国有将近一亿的软骨退变及损伤的患者，研究软骨退变机理及解决软骨损伤修复难题，达到延缓甚至代替关节置换手术的目的。对于解决广大患者痛苦具有非常重大的意义。为解决这一难题，本团队近年来致力于关节软骨退变机理及损伤修复的研究。尤其在间充质干细胞向软骨方向分化的干预研究、小分子化合物筛选及体外成软骨诱导分化、关节腔注射小分子化合物再生软骨缺损及延缓软骨退变、以及智能响应材料再生较大面积的软骨缺损等研究内容方面取得了较好的研究成果。实现了

(1) 在实验动物体内可操作的最大面积的全层软骨缺损处完成了对缺损的 100%填充；

(2) 病理学切片及国际软骨修复协会 (ICRS) 评分显示修复组织接近天然软骨；

(3) 纳米压痕实验结果显示修复组织的力学强度及摩擦系数接近天然软骨。

该申报成果具有以下创新点：

(1) 应用方式为关节腔内直接注射或者“一步法”原位成胶，操作方式简单，极易实现临床转化。

(2) 采用小分子有机化合物来代替生长因子进行体内软骨损伤修复。可以大量生产、价格低廉且不会引起免疫反应或者动物源性疾病；

(3) 无需二次手术，无需大切口开放手术，创伤小，患者痛苦较小；

(4) 研究重在从内在机制出发研究使用小分子化合物等活性因子促进软骨分化从而促进修

复，修复效果可靠。

该成果发表相关 SCI 文章 5 篇，总影响因子 23.275，包括 ACS Nano 等领域内具有较高影响力的杂志。研究成果获得国内外专家的诸多好评，引用次数为 72 次，研究成果获得国家自然科学基金委员会官网推荐，F1000 评价“Very good”；曾获得全国骨科年会 Most Valuable Design 奖项第二名。另外，组织工程领域奠基人 Robert Langer 教授高度赞扬。相关研究成果多次在国内外学术会议获邀大会发言交流，并获得与会专家的好评。如多次在中华医学会骨科学分会年会、中华医学会运动医疗分会年会、国际骨关节炎协会年会（2014 年法国巴黎）、国际软骨修复协会国际会议（ICRS）（2016 年意大利索伦托、2018 年澳门）、亚洲软骨修复协会（ACRS，中国北京）、亚太地区膝关节、运动医学、关节外科年会（APKASS，澳大利亚悉尼）大会发言交流。并在此基础上，牵头或者参与软骨损伤修复的临床试验多项。

6.知识产权证明目录

序号	类别	国别	授权号	授权时间	知识产权具体名称	发明人
1-1	发明专利	中国	ZL201410828328.2	2016-05-04	一种修复软骨损伤的凝胶支架的制备方法	顾臻；史冬泉

7.代表性论文目录

序号	论文名称	刊名	年,卷(期)及页码	影响因子	通讯作者(含共同)	第一作者(含共同)	SCI 他引次数	他引总次数	通讯作者单位是否含国外单位
4-1	Photo-Cross-Linked Scaffold with Kartogenin-Encapsulated Nanoparticles for Cartilage Regeneration.	ACS Nano	2016 ; 26 ; 10(1) : 1292-9	13.942	顾臻、蒋青	史冬泉	28	31	是
4-2	In vivo repair of full-thickness cartilage defect with human iPSC-derived	EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC	2017 ; 14 : 239-245	1.410	蒋青、史冬泉	徐兴全	6	6	否

	mesenchymal progenitor cells in a rabbit model.	MEDICINE							
4-3	Synovium-derived mesenchymal stem cell sheet enhance autologous osteochondral transplantation in a rabbit model.	International Journal of Clinical and Experimental Medicine	2016; 9(6):10322-10332	1.069	蒋青、史冬泉	徐兴全	1	1	否
4-4	Full-thickness cartilage defects are repaired via a microfracture technique and intraarticular injection of the small-molecule compound kartogenin.	Arthritis Research &Therapy	2015 Feb 2;17:20	3.979	蒋青、史冬泉	徐兴全	17	19	否
4-5	A large-scale replication study for the association of rs17039192 in HIF-2 α with knee osteoarthritis.	JOURNAL OF ORTHOPAEDIC RESEARCH	2012 Aug 30(8):1244-8	2.875	Shiro Ikegawa 、 蒋青	Masahiro Nakajima , 史冬泉	7	9	是

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

姓名	排名	职称	行政职务	工作单位	完成单位	对本项目贡献
史冬泉	1	副主任医师	无	南京大学医学院附属鼓楼医院	南京大学医学院附属鼓楼医院	本项目第一完成人，负责项目的调研，设计及进度安排。代表作 1 的第一作者，代表作 2、3、4 的通讯作者，代表作 5 的共同第一作者。对科技创新点 1-4 均有贡献
蒋青	2	主任医师	行政副主任	南京大学医学院附属鼓楼医院	南京大学医学院附属鼓楼医院	负责和参与了关节软骨损伤修复研究。代表性论文 1-5 的通讯作者，对科技创新点 1-4

						做出了贡献。
徐兴全	3	主治医师	无	南京大学医学院附属鼓楼医院	南京大学医学院附属鼓楼医院	参与了膝关节软骨损伤修复研究。代表性论文 2、3、4 的第一作者，对科技创新点 1-4 做出了较大贡献。
戴进	4	主治医师	无	南京大学医学院附属鼓楼医院	南京大学医学院附属鼓楼医院	参与膝关节软骨损伤修复研究，对创新点 1、2、3 做出较大贡献。
陈东阳	5	副主任医师	无	南京大学医学院附属鼓楼医院	南京大学医学院附属鼓楼医院	参与膝关节软骨损伤修复研究，对创新点 1、2、3 做出较大贡献。
徐志宏	6	副主任医师	无	南京大学医学院附属鼓楼医院	南京大学医学院附属鼓楼医院	参与膝关节软骨损伤修复研究，对创新点 1、2、3 做出较大贡献。

9.完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献

单位名称	排名	对本项目贡献
南京大学医学院附属鼓楼医院	1	第一完成单位承担了该项目的全部工作，包括该项目的科技创新点 1-5。工作内容包括以下几方面：通过发表科技文献，学术会议交流等途径推广该项目的科技创新成果，并协助省内外同行对该项目的技术加以运用。