

**1. 申报奖种：**中华医学科学技术奖

**2.项目名称：**慢性疼痛的发病机制和治疗新策略/Mechanisms and new treatment strategies for chronic pain

**3.推荐单位：**江苏省医学会

**4.推荐意见：**慢性痛是影响高达 30%成人的常见病症，对人身心理健康危害大，既严重影响患者的日常生活，也给家庭和社会带来沉重的负担。慢性痛的发病机制复杂，目前还没有任何药物可以彻底的、长效的、无副作用的治疗慢性痛。急需对慢性痛发病机制展开更全面和深入的研究，从而寻找到更有效的治疗手段。该项目围绕”慢性疼痛的发病机制和治疗新策略”做了系统的研究，项目研究成果共发表 SCI 收录论文 16 篇，影响因子合计 79.911,被 web of science 引用 212 次。研究成果“首次发现 PD-L1 是一种内源性的强效镇痛分子”被国内外许多媒体如 ScienceDaily (美国每日科学), eCancerNews, MedicalPress, ALN, The San Diego Union, Pain Research Forum, 生物探索, 搜狐等予以报道; 研究成果“鞘内注射骨髓间充质细胞治疗慢性痛”被包括 Science News(美国的科学新闻), Medical Daily (每日医学), NeuroscienceNews(神经科学新闻), Pain Research Forum(疼痛研究论坛), DailyMail(英国的每日邮报)等在内的数十家媒体予以报道, 得到国内外同行的一致好评。同意推荐中华医学科技奖。

**5.项目简介：**

慢性痛是指持续一个月以上的疼痛，或者经数月或数年的间隔疼痛复发。慢性痛是影响高达 30%成人的常见病症，给家庭和社会带来沉重的负担。慢性痛的发病机制复杂，神经损伤、炎症、癌症甚至压力都可能引起慢性痛。目前没有药物可以彻底的、长效的、无副作用的治疗慢性痛。急需对慢性痛发病机制展开更深入的研究，从而找到更有效的治疗手段。

本课题组经过多年努力，共发表 SCI 收录文章 16 篇，影响因子合计

79.911，其中影响因子大于 10 分的 2 篇，大于 5 分的 5 篇；被 web of science 引用 212 次。主要创新点如下：

1. 首次发现 PD-L1 是一种内源性的强效镇痛分子。体内多个组织都有 PD-L1 的高表达，其通过激活神经元上的 PD-1 受体来抑制钠电流、增强钾电流从而抑制急慢性疼痛，镇痛效果明显。无痛的黑色素瘤小鼠在接受阻断 PD-L1/PD-1 通路的试剂后，可以引起自发性疼痛和痛觉超敏的现象。该研究成果不仅能促进镇痛药物的研发，而且揭示了肿瘤组织通过 PD-L1/PD-1 通路逃避神经系统监视的机制，在肿瘤的早期发现上具有重要意义。研究结果在 Nature Neuroscience (2017, IF 19.912) 上发表后，受到了广泛关注，同期的 Nature Neuroscience 以 News and Views 做了介绍, Nature 杂志也以 research highlights 做了介绍，国内外多家媒体都做了报道，包括 eCancerNews, MedicalPress, ALN, The San Diego Union, 生物探索，搜狐等。目前已被 web of science 引用 18 次。

2. 发明了鞘内注射骨髓间充质细胞 (BMSCs) 治疗慢性痛的方法。我们发现通过鞘内注射 BMSCs 到神经病理性痛模型小鼠后，BMSCs 可以通过 CXCL12(SDF-1)/CXCR4 轴向趋化机制迁移到受损的背根神经节，通过分泌 TGF- $\beta$ 1 来起到长时间 (大于 5 周) 的镇痛作用。目前 BMSCs 已经在临床上得到了一些应用，有可能为慢性痛的临床治疗提供一种高效，长期，安全，廉价的方法。该研究结果在 Journal of Clinical Investigation (2015, IF 13.251) 发表后引起高度关注，包括美国的科学新闻，每日医学，神经科学新闻,疼痛研究论坛，英国的每日邮报等予以报道；也被国际同行给予较高评价，被誉为慢性疼痛治疗--从实验台到病床边的机遇和创新。目前已被 web of science 引用 46 次。

3. 发现血管内皮细胞凋亡增加和能量失衡在术后慢性痛的外周机制中起重要作用。我们发现术后慢性疼痛模型中切口周围血管内皮细胞微血管密度发生了动态变化，导致切口周围组织的微环境差异性改变，从而引起术后慢性痛。而术前预防性激活 ATP 敏感性钾通道能抑制血管内皮细胞凋亡和促使

血管内皮细胞能量平衡，从而预防术后慢性痛。我们将该成果应用于临床，从“源头”着手，采用预防性措施来改善患者切口周围微环境，有效减少了手术后慢性痛的发生。该成果推广至邻近兄弟医院，得到了良好的社会效益。

## 7.代表性论文目录:

- **Chen G<sup>\*</sup>**, Kim YH<sup>\*</sup>, Li H, Luo H, Liu DL, Zhang ZJ, Lay M, Chang W, Zhang YQ, Ji RR. PD-L1 inhibits acute and chronic pain by suppressing nociceptive neuron activity via PD-1. **Nature Neuroscience**. 2017, Jul;20(7):917-926.
- **Chen G<sup>#</sup>**, Park CK, Xie RG, Ji RR<sup>#</sup>. Intrathecal bone marrow stromal cells inhibit neuropathic pain via TGF- $\beta$  secretion. **The Journal of Clinical Investigation**. 2015;125(8):3226-3240.
- **Chen G<sup>#</sup>**, Zhang Z J, Wei Z Y, Cheng Q, Li X, Li W, Duan S M, Gu X S<sup>#</sup>. Lysosomal exocytosis in Schwann cells contributes to axon remyelination. **Glia**. 2012, 60(2): 295-305.
- **Chen G**, Li HM, Chen YR, Gu XS, Duan S. Decreased estradiol release from astrocytes contributes to the neurodegeneration in a mouse model of Niemann-Pick disease type C. **Glia**. 2007, 55:1509-1518.
- Huh Y, Ji RR, **Chen G<sup>#</sup>**. Neuroinflammation, bone marrow stem cells, and chronic pain. **Front. Immunol**. 8:1014. (2017). doi: 10.3389/fimmu.2017.01014
- Zhu X, **Cao S**, Zhu MD, Liu JQ, Chen JJ, Gao YJ. Contribution of chemokine CCL2/CCR2 signaling in the dorsal root ganglion and spinal cord to the maintenance of neuropathic pain in a rat model of lumbar disc herniation. **J Pain** 2014;15:516-526.
- Chen JJ, Dai L, Zhao LX, Cao S, Gao YJ. **CAO S<sup>#</sup>**, et al. Intrathecal curcumin attenuates pain hypersensitivity and decreases spinal neuroinflammation in rat model of monoarthritis. **Sci Rep** 2015;5:10278.
- **Chen G<sup>#</sup>**, Luo X, Qadri YJ, Berta T, Ji RR. Sex-dependent glial signaling in pathological pain: Distinct role of spinal microglia and astrocytes. **Neuroscience Bulletin**. 2017. June 5. Doi:10.1007/s12264-017-0145-y .
- Shen YT, Gu Y, Su WF, Zhong JF, Jin ZH, Gu XS, **Chen G<sup>#</sup>**. Rab27b is involved in lysosomal exocytosis and proteolipid protein trafficking in oligodendrocytes. **Neuroscience Bulletin**. 2016. August; 32 (4):331-340. (Cover story) .
- Zhu X, Liu J, Gao Y, **CAO S<sup>#</sup>**, Shen SR. ATP-sensitive potassium channels alleviate postoperative pain through JNK-dependent MCP-1 expression in spinal cord. **Int J Mol Med** 2015;35:1257-1265.
- **Cao S**, Bian Z, Zhu X, Shen SR. Effect of Epac1 on pERK and VEGF Activation in Postoperative Persistent Pain in Rats. **J Mol Neurosci** 2016;59:554-564.
- Su WF, Gu Y, Wei ZY, Shen YT, Jin ZH, Yuan Y, Gu XS, **Chen G<sup>#</sup>**. Rab27a/Slp2-a complex is involved in Schwann cell myelination. **Neural Regeneration Research**. 2016, 11(11):1830-1838..
- Shen S, **Cao S<sup>#</sup>**, Huang S, Chen J. Effect of adenosine triphosphate-sensitive potassium activation on peripheral and central pain sensitization. **J Surg Res** 2015;195:481-487.
- **Cao S**, Qin Y, Chen J, Shen SR. Effects of pinacidil on changes to the microenvironment around the incision site, of a skin/muscle incision and retraction, in a rat model of postoperative pain. **Mol Med Rep** 2015;12:829-836.
- Qian LP, Shen SR, Chen JJ, Ji L L, **CAO S<sup>#</sup>**. Peripheral KATP activation inhibits pain sensitization induced by skin/muscle incision and retraction via the nuclear factor- $\kappa$ B/c-Jun N-terminal kinase signaling pathway.

Mol Med Rep 2016;14:2632-2638. (通讯作者)

- Su C, Xia T, Ren S, Qing S, Jing D, Lian H, Bin Q, Yuan Z, Xiang Z. Effect of Diazoxide Preconditioning on Cultured Rat Myocardium Microvascular Endothelial Cells against Apoptosis and Relation of PI3K/Akt Pathway. **Balkan Med J** 2014;31:83-87.

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

主要完成人情况表

姓名	陈罡	排名	1	性别	男	国籍	中国
党派	中共党员			民族	汉	籍贯	江苏南通
职称	教授						
工作单位	南通大学附属医院、南通大学				行政职务	南通大学医学院副院长	
完成单位	南通大学附属医院、南通大学						
<p>对本项目的主要学术(技术)贡献:</p> <p>陈罡教授是主要科学发现点 (1) 首次发现 PD-L1 是一种内源性的强效镇痛分子; (2) 发现椎管内单次注射骨髓间充质细胞可以长时间缓解神经病理性疼痛; 的主要完成人 (第一作者及共同通讯作者), 详见附件 4-1、4-2、4-3、4-4、4-5、4-8、4-9、4-12。陈罡教授作为江苏特聘医学专家, 指导本项目中慢性痛的发病机制研究向临床转化, 成功地将项目成果推广至临床。</p>							

姓名	黄赛赛	排名	2	性别	女	国籍	中国
党派	中共党员			民族	汉	籍贯	江苏启东
职称	主治医师						
工作单位	南通大学附属医院				行政职务	无	
完成单位	南通大学附属医院						

对本项目的主要学术(技术)贡献:

作为项目的完成人, 在项目实施过程中, 对第三个技术创新点做出了贡献, 具体如下: 1、在大鼠术后慢性痛模型中发现切口周围血管内皮细胞微血管密度 (MVD) 动态变化导致切口周围微环境发生改变, 从而引起外周和中枢疼痛敏化。发表 SCI 论文 1 篇。  
2、参与第三技术创新点中实验数据的收集与分析。

姓名	曹苏	排名	3	性别	女	国籍	中国
党派	中共党员			民族	汉	籍贯	江苏如皋
职称	教授、主任医师						
工作单位	南通大学附属医院				行政职务	科室主任	
完成单位	南通大学附属医院						

对本项目的主要学术(技术)贡献:

作为项目的完成人, 在项目实施过程中, 对第三个技术创新点做出了贡献, 具体如下: 发现预防性的激活 ATP 敏感性钾通道 (KATP) 可以通过 NF- $\kappa$ B/JNK/ MCP-1 传导信号通路抑制血管内皮细胞凋亡和促使血管内皮细胞平衡能量, 可以有效预防术后慢性痛。NF- $\kappa$ B/JNK/ MCP-1 传导信号通路是介导术后持续性疼痛和激活 KATP 预防性镇痛的重要细胞分子机制, 为术后急性痛转为慢性痛和临床预防性镇痛机制研究提供新理念。发表 SCI 论文 8 篇。

姓名	秦毅彬	排名	4	性别	男	国籍	中国
党派	中共党员			民族	汉	籍贯	江苏南通
职称	副主任医师						

工作单位	南通大学附属医院	行政职务	科室副主任
完成单位	南通大学附属医院		
<p>对本项目的主要学术(技术)贡献:</p> <p>作为项目的完成人, 在项目实施过程中, 对第三个技术创新点做出了贡献, 具体如下: 发现伤害性感受器始端微环境恶化是术后外周和中枢敏化的始动环节, 通过激活 ATP 敏感性钾通道来保护血管内皮细胞, 从而调节术后切口周围微环境的改变, 抑制术后慢性疼痛。发表 SCI 论文 1 篇。</p>			

姓名	顾小鹭	排名	5	性别	女	国籍	中国
党派	无		民族	汉	籍贯	江苏南通	
职称	护师						
工作单位	南通大学附属医院				行政职务	无	
完成单位	南通大学附属医院						
<p>对本项目的主要学术(技术)贡献:</p> <p>作为项目的完成人, 在项目实施过程中, 对第三个技术创新点做出了贡献, 具体如下: 参与实验室研究, 独立组织实施并进行实验数据分析处理和撰写总结报告等工作。</p>							

姓名	孟蓓	排名	6	性别	女	国籍	中国
党派	无		民族	汉	籍贯	江苏南通	
职称	护师						
工作单位	南通大学附属医院				行政职务	无	
完成单位	南通大学附属医院						

对本项目的主要学术(技术)贡献:

作为项目的完成人, 在项目实施过程中, 对第三个技术创新点做出了贡献, 具体如下:  
参与实验室研究, 组织实施并进行实验数据分析处理和撰写总结报告等工作。

姓名	苏文凤	排名	7	性别	女	国籍	中国
党派	中共党员			民族	汉	籍贯	山东
职称	实验师						
工作单位	南通大学					行政职务	无
完成单位	南通大学						

对本项目的主要学术(技术)贡献:

作为项目的完成人之一, 在项目实施中对第二创新点做出了贡献, 具体如下: 第一: 利用纯化后的施万细胞与背根节神经元共培养, 建立了稳定可靠的体外共培养成髓鞘模型, 为开展成髓鞘机制的研究奠定了基础。第二: Slp2-a 作为 Rab27a 的效应蛋白在施万细胞中表达明显, 在体外共培养模型中, 对两者分别干扰后, 可明显影响髓鞘蛋白的表达和髓鞘的形成。作为第一作者发表 SCI 论文 1 篇。

姓名	沈筠恬	排名	8	性别	女	国籍	中国
党派	中共党员			民族	汉	籍贯	江苏南通
职称	助理研究员						
工作单位	南通大学					行政职务	无
完成单位	南通大学						

对本项目的主要学术(技术)贡献:

作为项目的完成人之一, 在项目实施中第一创新点做出了创造性贡献, 具体如下: 发现了 Rab27b 通过调节中枢少突胶质细胞髓鞘蛋白 PLP 从溶酶体向细胞膜转运的过程, 参与调节髓鞘形成。作为第一作者发表 SCI 论文 1 篇。

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	南通大学附属医院	排名	1
对本项目的贡献: 本单位在该项目的实施过程中参与课题的设计、研究方案的制订, 并提供技术保障及经费、设备、人员支持。同时以项目管理模式对该项目实行全程控制, 确保科研项目高质量地按进度计划完成。在本项目成果的应用和推广中的积极组织, 做好推荐及沟通工作, 使该成果得以在兄弟医院及部分媒体平台上顺利推广。			

单位名称	南通大学	排名	2
对本项目的贡献: 本单位在该项目的实施过程中为课题组提供实验场所、经费、设备、人员支持, 确保科研项目能高质量地按进度计划完成。			











