

年份	2019
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	间质干细胞及微环境分子在重大疾病诊治中转化应用研究
推荐单位	<p>推荐单位：江苏省医学会</p> <p>推荐意见：</p> <p>临床重大疾病如肝肾纤维化、免疫性疾病、胃癌等严重影响我国人民的健康。该项目在脐带间质干细胞（hucMSC）及其外泌体（hucMSC-ex）修复肝、肾、皮肤损伤与转化应用，MSC和相关微环境分子与胃癌发生与诊断等方面取得了显著创新成果：1. 首次提出了MSC应用的“双刃剑”作用及机制；2. 首次发现了hucMSC-ex抑制肝、肾纤维化的作用及机制；3. 首次提出了hucMSC-ex在皮肤组织损伤修复中的“油门”和“刹车”效应；4. 首次发现了MSC相关微环境分子如 SALL4、血清外泌体中miR-423-5p等在胃癌发生和诊断中的作用；5. 率先从临床胃癌组织分离培养胃癌间质干细胞（GC-MSC），提出了干细胞和相关微环境分子参与炎癌转化新机制。部分研究成果在8个三级医院和 2 个企业转化应用，具有重要社会效益与广泛的应用前景。</p> <p>该项目20篇代表作累计总IF为 133，最高IF为17，他引1107次，单篇最高他引199次，其中ESI高被引论文3篇。授权国家专利4项，获国际杰出成果奖 1 项，全国大学生“挑战杯”特等奖和一等奖2项，全国研究生优秀论文特等奖2项，举办国际会议4次，参加国际会议10次。培养省优秀博士、硕士6人，主编教材和著作4部，成果在国内外具有重大影响。</p> <p>经审查，该项目符合中华医学会科技奖励申报条件。推荐该项目申请中华医学科技奖一等奖。</p>
项目简介	<p>本项目在10项国家基金和16项省部级项目的资助下，经过10多年的努力，在间质干细胞（MSC）及其外泌体修复肝、肾、皮肤损伤与转化应用，MSC和相关微环境分子参与胃癌发生与诊断等方面取得了显著创新成果。</p> <p>1. MSC 修复组织损伤及临床转化应用 ①建立了人、鼠等胚胎、骨髓和脐带来源 MSC 分离纯化及体外扩增技术；②建立了符合临床应用要求的人脐带 MSC(hucMSC) 体外扩增及保存方法；③成功应用小分子药物、肝/肾组织源性细胞因子等联合诱导 MSC 分化为肝、肾样细胞，有效修复肝、肾损伤；④合作开展了 hucMSC 体外扩增、保存服务，hucMSC 通过转分化、免疫调节和营养支持等机制对免疫性疾病、肝肾功能衰竭等患者具有明显疗效。实现了 hucMSC 临床转化应用，</p> <p>2. MSC 外泌体修复肝、肾、皮肤组织损伤的作用与转化应用 ①首先建立了 hucMSC 来源的外泌体（exosome）（hucMSC-ex）分离纯化技术，授权国家发明专利；②首次发现了 hucMSC-ex 富含大量 MSC 来源的活性蛋白和核酸，可转运谷胱甘肽过氧化物酶（GPX1）抑制肝氧化应激损伤，调控巨噬细胞等微环境细胞活化抑制肝纤维化；③首次发现了 hucMSC-ex 既能传递 Wnt4 蛋白促进受损区域血管再生，加速烫伤皮肤创面愈合，又能转运 14-3-3ζ 蛋白抑制皮肤组织过度增殖和疤痕增生；④首次应用 DIM 修饰 hucMSC 获得高效促进皮肤组织再生的 Wnt11 工程化 hucMSC-ex。创新性提出了 hucMSC-ex 修复组织损伤的“油门”和“刹车”效应。</p> <p>3. MSC 相关微环境分子与胃癌进展及实验诊断应用 ①率先从胃癌组织分离培养获得胃癌间质干细胞（GC-MSC）；②首次发现 GC-MSC 及其相关微环境分子如干细胞因子（SALL4、Oct4）和 IL-6 等促进胃癌细胞增殖、转移，参与慢性胃炎-胃癌的发生与恶性转化；③首次揭示了 ING4 和 PPARγ 诱导肿瘤蛋白降解，抑制肿瘤发生新机制；④首次建立了胃癌组织 SALL4、血清外泌体 miR-423-5p、miR-17-5p/20a 检测方法，在胃癌诊断中显示其较高的诊断灵敏度和特异性，可作为胃癌诊断及淋巴结转移的新指标。</p> <p>该项目 20 篇代表作发表在 Theranostics、Oncogene(3 篇)、Mol Ther、Stem Cells (3 篇)、Gut 等重要期刊，累计总影响因子 133，最高 IF 为 17，篇均 IF 为 6.6，被 Nature 子刊、PNAS、J Clin Invest 等他引 1107 次，其中 ESI 高被引论文 3 篇。主</p>

	编教材和著作 4 部，授权国家专利 4 项，获国际杰出成果奖 1 项，获全国大学生“挑战杯”特等奖和一等奖 2 项，获全国研究生优秀论文特等奖 2 项，举办国际会议 4 次，应邀参加国际会议 10 次。培养省优秀博士、硕士 6 人，成果写入教材、专著与指南。
--	---

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	中国发明专利	中国	ZL201010226049.0	2012-07-04	脐带间质干细胞来源膜性囊泡及其应用	许文荣, 钱晖, 朱伟, 严永敏, 毛飞, 黄玲, 沈俐
2	中国发明专利	中国	ZL201410775694.6	2018-08-21	人脐带间质干细胞分泌的 exosome 治疗皮肤损伤的应用	张斌, 许文荣, 钱晖, 朱伟, 严永敏, 王梅, 朱艳华, 史惠, 吴莉珺, 潘昭吉
3	中国实用新型专利	中国	ZL201620061906.9	2016-11-30	小型动物精准微量注射装置	王寻, 张斌, 别庆丽, 钱晖, 许文荣
4	中国实用新型专利	中国	ZL201420060187.X	2014-07-30	小型动物皮肤烫伤装置	张斌, 许文荣, 钱晖, 张徐, 王梅, 吴晓丹, 朱艳华

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)	SCI 他引次数	他引总次数	通讯作者单位是否含国外单位
1	3,3-Diindolylmethane stimulates exosomal Wnt11 autocrine signaling in human umbilical cord mesenchymal stem cells to enhance wound healing	Theranostics	2017, 7(6):1674-1688	8.5	许文荣, 钱晖	3	3	否
2	SALL4, a novel marker for human gastric carcinogenesis and metastasis	Oncogene	2014, 33(48):5491-5500	8.5	许文荣, 钱晖	33	33	否
3	HucMSC exosome-derived	Mol Ther	2017, 25(2):	7.0	许文荣, 严永敏	25	25	否

	GPX1 is required for the recovery of hepatic oxidant injury		465-479					
4	HucMSC-ex mediated -Wnt4 signaling is required for cutaneous wound healing	Stem cells	2015, 33(7):2158-2168	5.9	许文荣, 钱晖	103	103	否
5	HucMSC exosome-delivered 14-3-3ζ orchestrates self-control of the Wnt response via modulation of YAP during cutaneous regeneration	Stem cells	2016, 34(10):2485-2500	5.6	许文荣, 钱晖	13	13	否
6	UBR2 enriched in p53 deficient mouse bone marrow mesenchymal stem cell-exosome promoted gastric cancer progression via Wnt/beta-Catenin pathway	Stem cells	2017, 35(11):2267-2279	5.6	钱晖, 许文荣	2	2	否
7	PPARγ E3 ubiquitin ligase regulates MUC1-C oncoprotein stability	Oncogene	2014, 33(49):5619-25	8.5	侯永忠	16	16	否
8	Inhibitor of growth 4 induces NFκ B/p65 ubiquitin-dependent degradation	Oncogene	2014, 33(15):1997-2003	8.5	侯永忠	16	16	否
9	Isolation of cancer stem cells from transformed human mesenchymal stem cell line F6	J Mol Med	2010, 88(11):1181-1190	5.2	许文荣	2	2	否
10	The IL-6 - STAT3 axis mediates a reciprocal crosstalk between cancer-derived	Cell Death Dis	2014, 5:e1295	5.0	许文荣, 张徐	29	29	否

	mesenchymal stem cells and neutrophils to synergistically prompt gastric cancer progression							
11	Exosomes incancer: small particle, big player	J Hematol Oncol	2015, 8: 83	6.3	许文荣, 张徐	165	165	否
12	Neutrophils diminish T-cell immunity to foster gastric cancer progression: the role of GM-CSF/PD-L1/PD-1 signalling pathway	Gut	2017, 6(11): 1878-1880	17.0	张徐	3	3	否
13	Pre-incubation with hucMSC-exs prevents cisplatin-induced nephrotoxicity by activating autophagy	Stem Cell Res Ther	2017, 8(1):75	5.1	许文荣, 钱晖	9	9	否
14	Deregulated microRNAs in gastric cancer tissue-derived mesenchymal stem cells: novel biomarkers and a mechanism for gastric cancer	Br J Cancer	2014, 110(5):1199-1210	4.8	许文荣, 钱晖	58	58	否
15	miR-17-5p/20a are important markers for gastric cancer and murine double minute 2 participates in their functional regulation	Eur J cancer	2013, 49(8): 2010-2021	4.8	许文荣, 王梅	43	43	否
16	5-Azacytidine induces cardiac differentiation of human umbilical cord derived mesenchymal stem cells byactivating	Stem Cells Dev	2012, 21(1): 67-75	4.7	许文荣	55	55	否

	extracellular regulated kinase (ERK)							
17	Exosomes released by human umbilical cord mesenchymal stem cells protect against cisplatin-induced renal oxidative stress and apoptosis in vivo and in vitro	Stem Cell Res & Ther	2013, 4(2): 34	4.6	钱晖, 许文荣	168	168	否
18	Hepatocyte growth factor modification promotes the amelioration effects of human umbilical cord mesenchymal stem cells on rat acute kidney injury	Stem Cell Dev	2011, 20(1): 103-113	4.5	许文荣, 钱晖	35	35	否
19	Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate liver fibrosis	Stem Cells Dev	2013, 22(6): 845-854	4.2	许文荣, 钱晖	199	199	否
20	Exosomes derived from human bone marrow mesenchymal stem cells promote tumor growth in vivo	Cancer Lett	2012, 315(1): 28-37	4.2	许文荣	130	130	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	<p>1. 姓名: 许文荣 排名: 1 职称: 教授 行政职务: 院长 工作单位: 江苏大学</p> <p>对本项目的贡献: 本项目负责人, 负责本项目的设计和实施, 完成脐带、骨髓 MSC 及 exosome 分离纯化及其在组织损伤修复中的作用研究, 完成干细胞微环境分子在胃癌诊断中的作用及机制研究。对创新点 1、2、3 做出重要贡献, 见发明专利 ZL201010226049.0 (排名第一)、ZL201410775694.6 (排名第二), 代表性论文 1、2、3、4、5、9、10、11、12、13、14、15、16、18、19、20 通讯作者, 6、17 为共同通讯作者。投入本项目的工作量占本人工作量的 90%。</p> <p>2. 姓名: 钱晖</p>
---------	---

职称：教授

行政职务：副院长

工作单位：江苏大学

对本项目的贡献：协助负责本课题的设计和实施，完成脐带 MSC 的 exosome 在肝、肾损伤组织修复治疗作用及机制研究，完成 MSC-exosome 分离及其在肾损伤组织修复治疗作用及机制研究，干细胞微环境分子在胃癌诊断中的作用及机制研究。对创新点 1、2、3 做出主要贡献，见发明专利 ZL201410775694.6（排名第三），ZL201010226049.0（排名第二）、201420060187.X（排名第三），代表性论文 6、17 为通讯作者，1、2、4、5、13、14、18、19 为共同通讯作者。投入本项目的工作量占本人工作量的 85%。

3. 姓名：严永敏

排名：3

职称：副教授

行政职务：无

工作单位：江苏大学

对本项目的贡献：完成 MSC 及其 exosome 在急性肝损伤和纤维化中的作用及机制探讨。对创新点 1、3 做出贡献，见发明专利 ZL201010226049.0（排名第四），ZL201410775694.6（排名第五），代表性论文 3 为第一作者，代表性论文 18 为共同第一作者，代表性论文 1、2、5、6、13、15、16、17、20 为参与作者。投入本项目的工作量占本人工作量的 75%。

4. 姓名：张徐

排名：4

职称：副教授

行政职务：副院长

工作单位：江苏大学

对本项目的贡献：完成干细胞因子在胃癌进展及诊断中的作用及机制探讨。对创新点 2 做出重要贡献，代表性论文 11、12 第一作者，代表性论文 11、12 为共同通讯作者，代表性论文 5、6、9、10、15、6、18 为参与作者。投入本项目的工作量占本人工作量的 60%。

5. 姓名：侯永忠

排名：5

职称：研究员

行政职务：无

工作单位：江苏大学

对本项目的贡献：完成了 ING4 和 PPAR γ 诱导肿瘤蛋白降解，抑制肿瘤发生的机制探讨。对创新点 3 做出重要贡献，代表性论文 7、8 的通讯及第一作者。投入本项目的研究工作量占本人工作量的 55%。

6. 姓名：史惠

排名：6

职称：讲师

行政职务：无

工作单位：江苏大学

对本项目的贡献：完成脐带 MSC 的 exosome 在烫伤皮肤组织修复治疗作用及机制研究。对创新点 3 做出重要贡献，见发明专利 ZL201410775694.6（排名第八）、201420060187.X（排名第八），代表性论文 1 为第一作者，代表性论文 4、5、11、14 为参与作者。投入本项目的工作量占本人工作量的 45%。

7. 姓名：张斌

排名：7

职称：讲师

行政职务：无

	<p>工作单位：江苏大学</p> <p>对本项目的贡献：完成脐带 MSC 的 exosome 在烫伤皮肤组织修复治疗作用及机制研究。对创新点 3 做出重要贡献，见发明专利 ZL201410775694.6（排名第一）、201420060187.X（排名第一），代表性论文 4、5 为第一作者，代表性论文 2、6、13、14、17 为参与作者。投入本项目的工作量占本人工作量的 35%。</p> <p>8. 姓名：朱伟 排名：8 职称：研究员 行政职务：无 工作单位：江苏大学</p> <p>对本项目的贡献：完成干细胞因子在胃癌进展及诊断中的作用及机制探讨，完成 GC-MSC 分离鉴定和作用机制探讨。对创新点 1、2 做出贡献，见发明专利 201010226049.0（排名第三）ZL201410775694.6（排名第四），代表性论文 19 为第一作者，代表性论文 2、4、5、9、10、14、15、16、17 为参与作者。投入本项目的工作量占本人工作量的 30%。</p> <p>9. 姓名：毛飞 排名：9 职称：教授 行政职务：无 工作单位：江苏大学</p> <p>对本项目的贡献：参与 MSC 分离鉴定和组织损伤修复作用及机制探讨。对创新点 1、3 做出贡献，见发明专利 201010226049.0（排名第三）ZL201410775694.6（排名第四），代表性论文 1、2、3、10、17 为参与作者。投入本项目的工作量占本人工作量的 30%。</p> <p>10. 姓名：王梅 排名：10 职称：副教授 行政职务：无 工作单位：江苏大学</p> <p>对本项目的贡献：完成微环境 miRNA 在胃癌进展及诊断中的作用及机制探讨。对创新点 2 做出贡献，见发明专利 201420060187.X（排名第五），ZL201410775694.6（排名第六），代表性论文 14、15 为第一作者，代表性论文 4 为共同第一作者，代表性论文 2、5、9、10、17 为参与作者。投入本项目的工作量占本人工作量的 25%。</p> <p>11. 姓名：蒋鹏程 排名：11 职称：主任医师 行政职务：院长 工作单位：江苏大学附属人民医院</p> <p>对本项目的贡献：负责临床胃癌患者的病例和临床资料，为代表性论文 2、10、14、15 作出贡献。投入本项目的工作量占本人工作量的 20%。</p>
<p>主要完成单位情况</p>	<p>1. 单位名称：江苏大学 排名：1</p> <p>对本项目的贡献：本项目在 26 项国家和省部级项目的资助下，经过 10 多年的努力，在间质干细胞（MSC）及其外泌体修复肝、肾、皮肤损伤与转化应用，MSC 和相关微环境分子参与胃癌发生与诊断等方面取得了显著创新成果。间质干细胞（MSC）转分化修复多种组织损伤，提出了 MSC 应用安全性问题并发现了 MSC 应用的“双刃剑”作用。从临床胃癌组织分离培养获得胃癌间质干细胞（GC-MSC），GC-MSC 和相关分子参与慢性胃炎-胃癌的恶性转化，发现了 MSC 相关微环境分子如 SALL4、血清外泌体中 miR-423-5p 等分子在胃癌发生和诊断中的作用，建立了这些分子的检测方法并开展了临床应用，证明其具有较高的诊断灵敏度和特异性，可作为胃癌发生发</p>

展及淋巴结转移诊断的新指标。发现了 MSC 旁分泌主要成分脐带 MSC-exosome (hucMSC-ex)能修复肝、肾、皮肤组织损伤，首次发现了 hucMSC-ex 携带活性分子抑制肝、肾纤维化作用。首次提出了 hucMSC-ex 在组织损伤修复中的“油门”和“刹车”效应。该研究为胃癌，肝、肾等重大疾病的诊治提供了新的依据和方法，具有广泛转化应用前景。因此，本人认为该成果研究水平高，创新特色明显，总体成果达到国际先进、部分成果达到国际领先水平。推荐该项目申报江苏医学科技奖。

2. 单位名称：江苏大学附属人民医院

排名：2

对本项目的贡献：在本项目研究中，本院提供了部分胃癌患者的病例和临床资料，通过胃癌组织分离培养获得胃癌间质干细胞（GC-MSc），发现 GC-MSc 及其相关微环境分子如干细胞因子（SALL4、Oct4）和 IL-6 等参与慢性胃炎-胃癌的发生与恶性转化，建立了胃癌组织 SALL4、Oct4 等干细胞相关因子检测方法，在胃癌发生、诊断淋巴结转移及疗效评估等方面的应用研究具有重要贡献。

