

申报推荐华夏医学科技奖项目公示

我单位完成的下列项目拟申报推荐 2017 年度华夏医学科技奖，特进行公示。公示期：2017 年 4 月 14 日至 2017 年 4 月 23 日，公示期内如对公示内容有异议，请您向 华中科技大学同济医学院附属同济医院科研处 反映。

联系人及联系电话：杜艾桦 027-83663654

附：公示内容

项目名称：胆胰肿瘤外科治疗体系建设及靶向治疗的创新

完成单位（含排序）：华中科技大学同济医学院附属同济医院

完成人（含排序）：秦仁义、朱峰、王敏、田锐、李旭、郭兴军、徐盟、张航、石程剑、彭丰、王欣、申铭、冯业晨

项目简介（600—1200 字，与申报推荐书“项目简介”一致）：

胆胰肿瘤外科手术治疗高风险和高并发症；还缺乏有效的化疗药物，5 年生存率仅 5%-10%。进一步改进当前外科治疗体系和建立新的靶向治疗策略是提高临床治疗效果的关键。本项目围绕上述问题进行了如下创新研究。

1. 新的胰腺癌分型和规范化手术方式。依据肿瘤的位置与周围重要血管的关系将胰腺癌分为八型，并规范每种类型的手术方式。建立了 SMV/SMA 交叉牵引及钩突系膜血流阻断的静脉回流系统预防性控制技术；胰头供血动脉优先离断的动脉优先入路技术。新的分型和规范化手术方式将平均手术时间缩短 1h 以上，平均出血量降低 200ml 以上。
2. 新的胰腺残端分类和处理策略。根据质地、胰管粗细将胰腺残端分为三类，设计并实施了多种新的残端处理方式：U 形交锁缝合胰肠吻合术；植入式胰管对空肠粘膜胰肠吻合术；连续锁边双重捆绑胰胃吻合术；胰腺残端大网膜包裹捆扎术；胆胰液分道的 Roux-en-Y 重建术，减少了术后并发症的发生和减轻了并发症发生后的严重程度。上述手术方式均为国内外首创，将临床胰

漏率降低至 5%左右（国外 20%以上），总体并发症降至 20%左右（国外 40%以上）。

3. 新的腹腔镜胰十二指肠切除术路径和吻合方式。华中地区率先开展腹腔镜胰十二指肠切除术，目前开展数量超 300 例，居国内前三，国际领先。发明了全后腹膜动脉入路，固定式胰管对空肠粘膜吻合术，植入式胰管对空肠粘膜胰肠吻合术等微创治疗术式。平均手术时间 4.5h（国外 6h），术后临床胰漏率 5%左右（国外 20%）。组织撰稿国内外第一版腹腔镜胰十二指肠切除术专家共识。
4. 新的靶向治疗策略。探索了以肿瘤干细胞为靶细胞，细胞自噬为药物开发新靶点，IL18 免疫治疗新策略的综合治疗体系。率先分选鉴定到胆道肿瘤干细胞，开发了胰腺化疗新药醉茄素及其异构体并获国家发明专利。同期还开展了相关分子机制研究。

该项目共发表论文 15 篇，其中 SCI 收录 12 篇，他引 150 余次，总影响因子 52.166 余分。上述研究成果通过观摩学习，学术会议、学习班、视频和到县市级以上医院会诊在全国 20 多家省部级医院及近 50 家地市级医院推广运用。取得了良好的社会和经济效益。

项目名称：表观遗传调控疾病发生与进展的机制研究

完成单位（含排序）：华中科技大学同济医学院附属同济医院

完成人（含排序）：王从义，张述，余其林，杨萍，熊飞，赖巧红

项目简介（600—1200 字，与申报推荐书“项目简介”一致）：

近三十年来饮食结构、环境及生活习惯的改变，使国人的疾病谱发生了巨大变化。表观遗传可作为“印迹”记录环境变化的对遗传物质的影响，累积的记录可稳定地遗传给子代细胞，对其所在的组织执行生理及功能造成深远影响，从而在各类疾病的发生、发展中发挥重要功能。

本项目以甲基化 DNA 的解码蛋白 MBD2 及 microRNA 作为靶标，使用 MBD2 敲除小鼠及其干扰 RNA，首次在小鼠后肢缺血模型中证实，血管截断后 eNOS 基因由于表观遗传学特点表达被限制，抑制或阻断 MBD2 的功能，可调节血管内皮细胞 NO 的产生，增强其对氧化应激的抵抗能力，从而加速新生血管的生成，

最终加速后肢血供恢复。目前已经明确，内皮功能障碍是高血压、心力衰竭、动脉粥样硬化（AS）等心血管疾病病理进程的初始环节，因此该部分工作还提示 MBD2 参与各类内皮功能障碍相关的心血管疾病，可作为靶标用于相关药物治疗与开发。目前我们已经开发了 MBD2 的干扰 RNA 并对其申请、获得专利，拟将其开发为药物前体，应用于临床前实验研究。

本项目首次在以 MOG 多肽诱导的小鼠实验性自身免疫性脑脊髓炎模型（多发性硬化症的动物模型，EAE）中证实，效应 Th1 细胞定向分化时其转录因子 Tbx21 与 Hlx 的调控区受 DNA 甲基化的调控，抑制或阻断 MBD2 的功能，可调节 Th17 的生成及功能，从而抑制自身免疫反应的发生，阻止 EAE 的发生。Th17 在多种疾病，包括：系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、多炎症性肠病、自身免疫性甲状腺疾病，甚至移植排斥、哮喘中均具有重要功能，利用我们开发的 MBD2 干扰 RNA，很可能对此类疾病具有治疗或预防效果。

本项目在环磷酰胺诱导的膀胱过度活动征中证实，病理条件下嘌呤碱能受体 P2X 高表达，该蛋白与过度活动症状有关。使用平滑肌特异性 Dicer 基因敲除小鼠，抑制平滑肌中 microRNA 的功能，可显著加剧膀胱过度活动症状，该现象在人膀胱过度活动征的组织中也得到验证。更进一步的分析显示其作用与 mir-34a 抑制 P2X1 高表达相关。这一结果提示，microRNA 可用于调节病理条件下嘌呤碱能受体 P2X 的表达，从而抑制膀胱过度活动征的发生。

该系列的研究从多个方面证实，表现遗传是介导环境与遗传间的重要桥梁，参与多种疾病的发生与发展，研究中所使用的靶标，均可作为药物作用对象，用于心血管疾病、自身免疫性疾病及膀胱过度活动征等疾病的预防及治疗。

项目名称：支气管哮喘表型的分子机制研究及应用

完成单位（含排序）：华中科技大学同济医学院附属同济医院

完成人（含排序）：甄国华；薛峥；赵建平；张珍祥；徐永健；程丹；顾乃兵；易玲玲；张衍

项目简介（600—1200 字，与申报推荐书“项目简介”一致）：

目前全球有超过3亿人患支气管哮喘（简称哮喘），每年有25万人死于哮喘。吸入激素是目前治疗哮喘的主要手段，但是约有10%的哮喘患者对激素治疗不敏

感，这部分患者使用的医疗费用却占有哮喘患者总费用的50%，成为哮喘治疗中亟待解决的难题。

哮喘存在不同的临床表型以及分子表型，该项目针对支气管哮喘表型的分子机制进行研究，发现一种新的哮喘分子表型：IL-25-high 和 IL-25-low 哮喘，并且发现气道上皮细胞和血浆中 IL-25 表达水平可以预测哮喘患者对吸入激素治疗是否敏感。该成果有助于在临床工作中早期识别激素不敏感哮喘，从而有针对性地制定治疗方案。并且，该项目还发现气道上皮细胞和血浆中 IL-25 表达水平反应了气道嗜酸性粒细胞炎症程度，有助于预测哮喘患者气道炎症水平，特别是血浆 IL-25 有望成为可以“无创”检测的反应气道炎症水平的新型生物标记物。

气道嗜酸性粒细胞炎症和粘液高表达是哮喘的关键特征。该项目通过基因芯片技术，发现了哮喘患者气道上皮异常高表达基因 *Intelectin* 和 *AGR2*。并进一步通过基因敲除和 RNA 干扰技术证实，*Intelectin* 基因通过调节气道上皮细胞炎症性细胞因子 MCP-1 和 MCP-3 表达，参与哮喘气道炎症的发生。*AGR2* 基因通过与粘蛋白 MUC5AC 相互作用，参与哮喘气道上皮细胞粘液表达。此外，该项目还发现 EGFR 信号通路通过调节转录因子 FOXA2 的表达，参与气道粘液分泌。

上述研究成果在 *Am J Respir Crit Care Med* (影响因子 12.99) 等国际权威期刊发表 SCI 收录的第一作者及通讯作者论著 10 篇，目前已被他引 400 余次。研究成果被 *New England Journal of Medicine* (影响因子 59.56), *Nature Immunology* (影响因子 19.38), *Nature Reviews Microbiology* (影响因子 24.73) 等国际权威期刊多次正面评价和引用。*Am J Respir Crit Care Med* 杂志对 IL-25 的研究成果配发了述评，指出该研究成果“为 IL-25 在哮喘发病中的作用提供了目前为止最强的证据”。*Nature Immunology* 杂志刊登的文章中评价“IL-25 是很好的预测 Th2-high 哮喘的指标”。

项目名称：磁共振成像新技术在早期关节疾病诊断中的应用

完成单位（含排序）：

华中科技大学同济医学院附属同济医院

北京清华长庚医院

上海交通大学附属第六人民医院

复旦大学附属华山医院

完成人(含排序): 李小明, 郑卓肇, 姚伟武, 陈爽, 潘初, 吴刚, 张炜, 盛宇达, 艾涛, 沈亚琪, 冉君, 祝婷婷

项目简介(600—1200字, 与申报推荐书“项目简介”一致):

随着国家经济的发展和人民生活水平的提高, 临床对于磁共振成像(MRI)检查的需求已经不仅仅局限于致命性疾病的诊断, 而是逐渐扩展到了影响人们生活质量的骨关节疾病的早期诊断领域, 目前这类需求越来越大, 关节疾病的早期磁共振诊断已经成为影像学科临床工作的重点。

长期以来, 各种常规影像技术对于关节疾病的诊断仅仅局限于病变的不可逆性阶段, 随之带来的是临床无法进行有效治疗, 干预手段只能是以减轻症状为主。因此, 关节病变的早期诊断是一个急待解决的临床问题。

由于骨关节固有的特性, 如组织结构复杂、功能多样、结构及功能的空间分布差异性大等, 很多磁共振技术在骨关节的运用受到限制, 因此骨关节 MRI 一直是影像研究领域的难点问题。

针对这一难题, 我们团队长期致力于关节疾病的 MRI 早期诊断研究, 在关节疾病的早期 MRI 诊断方面, 尤其是关节软骨早期病变诊断方面, 取得了一些突破性进展。具体如下:

新技术研发的重要突破: ① SEMAC—VAT 技术: 成功去除了 MRI 的金属伪影, 为术后带有金属固定物的骨关节 MRI 提供了必备的条件。②线性扫描(LS—DWI)技术: 用 LS 取代 DWI 的基础序列 EPI, 将骨关节 DWI 成像的磁敏感伪影减少到最小程度。③血液灌注成像(PWI)技术优化: 通过修正 PWI 血流动力学定量参数, 更加精确的观测病变组织血流动力学变化。④新的 MRI 对比剂的成像效果探索与评价。

肌骨关节 MR 成像方面的重要成果: ①LS-DWI 技术: 运用 LS-DWI 观察软骨早期病变中组织结构的变化, 各种早期关节炎症的软骨下骨的改变。②运用改良的 PWI 技术, 评估早期关节病变的血液灌注变化。③磁共振关节造影技术的评估。④运用各种 3D-MRI 技术, 更敏感的诊断不同关节的早期病变, 尤其是关节软骨的早期病变。⑤运用 MT 技术半定量诊断早期髌软骨病变。⑥运用量性磁共振成像技术提高踝关节早期骨软骨病变诊断准确性。

本项目由 7 项国家自然科学基金项目(1 项重大国际合作项目, 6 项面上项

目)资助。已发表该项目相关 SCI 论文 30 多篇,其中 15 篇代表作共被引用 297 次,平均 19.8 次/篇。

在国内外会议作专题报告 20 余次,主办相关学术研讨会 8 次,通过各类学习班,学术报告等方式培训各类学员 1000 余人次。

项目名称:利用人多潜能干细胞技术研究和治疗神经系统疾病

完成单位(含排序):华中科技大学同济医学院附属同济医院、中科院动物所

完成人(含排序):陈红、钱坤、胡宝洋、王柳、郝捷、张苏明、黄晓琳、韩肖华

项目简介(600—1200 字,与申报推荐书“项目简介”一致):

人多潜能干细胞技术是继克隆技术、基因工程之后现代生物科技的第三大科学成就。它不仅促使人们重新认识细胞生长与分化的基本生命原理,多潜能干细胞体外培养成功最深远的潜在用途是通过定向分化诱导产生各种特化的细胞和组织,可用来修复或替换丧失功能的组织和器官,从而治疗如肌萎缩侧索硬化症、脊髓损伤、脑卒中、白血病、骨关节炎等多种疾病。为多种难治性疾病的治疗带来了划时代的革命!故干细胞作为 21 世纪生命科学的重大前沿领域被列入“十三五”国家重大科学研究计划。

脊髓损伤(Spinal Cord Injury, SCI)和肌萎缩侧索硬化症(Amyotrophic lateral sclerosis, ALS),俗称“渐冻症”是常见的以运动神经元丧失为主要病理变化的神经系统疾病。至今,尚无有效的治疗手段。一旦发病,不仅影响患者的日常生活活动,给家庭和社会也带来巨大损失。因此,利用多潜能干细胞技术研究以 SCI 和 ALS 为代表的难治性的神经系统疾病的发病机制,发现新的药物靶点,并探寻以多潜能干细胞为种子细胞对受损的神经系统进行修复,促进神经环路的再生的创新技术,是神经科学领域的重点和热点之一。

本项目组经过长期系统研究获得成果如下:(1)、利用废弃的人胚胎及皮肤成纤维细胞建立人多潜能及遗传病(ALS)干细胞库。并 5 个小分子化合物进行单层法分化,建立新的更简便、更省时、更高效的运动神经元分化策略,为利用人多潜能干细胞技术研究和治疗神经系统疾病奠定坚实的技术基础;(2)、首次成功建立了人鼠脊髓嵌合模型,为研究人的星形胶质细胞在 ALS 中的致病机制等提供了有力的模型,也为 SCI 后的脊髓前体细胞移植治疗提供了有力的理论依

据；(3)、利用家族性 ALS 患者特异性的多潜能干细胞发现神经丝缠结是家族性 ALS 早期病理变化，提出神经丝亚单位比例失衡是 ALS 疾病的发病原因之一。这一突破性的进展为寻找 ALS 新的治疗靶点提供有力的理论基础，为新药的研制带来了曙光。

本研究项目的完成为以 ALS、SCI 为代表的一大类神经系统疾病的致病机制和治疗策略提供了新思路 and 理论基础。

项目名称：卵巢癌起源发生机制及诊治新技术研发与应用

完成单位（含排序）：

山东大学齐鲁医院

华中科技大学同济医学院附属同济医院

浙江大学医学院附属妇产科医院

完成人（含排序）：孔北华 马丁 谢幸 杨兴升 陈刚 吕卫国 宋坤 高庆蕾 程晓东 姜洁

项目简介（600—1200 字，与申报推荐书“项目简介”一致）：

卵巢癌缺乏有效的诊治手段，70%的患者确诊时已届晚期，病死率长期稳居女性生殖系统恶性肿瘤首位。迄今难以实现卵巢癌早期诊断，应用近 30 年的血清 CA125 检测在 I 期卵巢癌的阳性率仅 50%左右；手术联合化疗的一线标准治疗方案应用 30 余年未能更新，新型分子靶向制剂仅可轻微延长患者无瘤生存期。卵巢癌预后极差，究其根本原因在于：①卵巢癌的起源与发病机制不明，难以针对性研发早期诊断技术；②卵巢癌化疗耐药分子机制不明，缺乏有效的分子治疗靶点，难以实施精准分子治疗策略。本项目组针对上述难题开展系统研究，取得成绩如下：

一、从形态和分子角度阐明浆液性卵巢癌的起源与发生机制，针对性研发高效、高通量诊断技术，显著提高卵巢癌早期诊断率。①建立了科学规范的卵巢癌生物标本库和临床资料数据库，构建可高度模拟早期卵巢癌生物学行为的动物模型，克服长期困扰卵巢癌转化研究临床前验证的重大障碍；②在国际上首次提出并证实卵巢低级别浆液性癌的“输卵管起源学说”，在卵巢癌起源与发生研究领域取得重大理论突破；③发现与卵巢癌生长、浸润和转移密切相关的关键分子，其作为分子靶点为卵巢癌早期分子诊断提供基础。④国际首创卵巢癌“多重巢式甲基化

特异性 PCR 检测平台”并临床应用，突破了外周血游离 DNA 微量难以检测的技术瓶颈，通过检测卵巢癌发生早期相关基因甲基化状态，实现卵巢癌早期诊断。

二、立足分子水平深入阐明卵巢癌细胞耐药机制，建立有效的逆转耐药分子策略。

①自主建立卵巢癌细胞耐药模型，模拟卵巢癌的耐药特征，为卵巢癌耐药机制及逆转策略的研究奠定基础。②绘制与卵巢癌生物学行为调控相关的微小 RNA (miRNA) 图谱，明确 miRNA 在诱导卵巢癌耐药过程中发挥的作用，阐明其分子机制并建立耐药逆转策略。③明确“自噬”可诱导卵巢癌耐药并阐明其相关分子机制，建立有效的耐药逆转策略。④建立卵巢癌化疗反应预测系统，有效评估术后患者化疗耐药状态，并确定耐药患者的临床替代化疗方案。

本项目取得重大的理论与技术突破，取得的整体化研究成果改进了现行的卵巢癌临床诊疗体系，提高卵巢癌早期诊断率，改善患者预后。相关理论与技术成果已被写入国家卫计委规划教材《妇产科学》，中华医学会《常见妇科恶性肿瘤诊治指南》，以及多部国内外学术著作。研究成果共发表论文 171 篇，其中 SCI 收录期刊论文 73 篇，总影响因子 217.14 分，共计被引用 1555 次，在 SCIE 中共被引用 1001 次，其中他人正面引用 898 次；获得国家发明专利 8 项；于 2003 年和 2011 年先后两次获得教育部科技进步一等奖，于 2007 年获中华医学科技奖。研究成果被国内 10 余家单位引进应用，显现出良好的应用价值，取得了显著地社会效益。项目组共举办各级学术会议和学习班 50 次，学员超过 10000 余人推广应用本项目研究成果，产生重大学术影响。

