**申报2018年中华医学科技奖成果“应用生物材料激活成年内源性神经发生修复脊髓损伤的基础及临床前研究”内容公示**

以首都医科大学为完成单位的项目“**应用生物材料激活成年内源性神经发生修复脊髓损伤的基础及临床前研究**”拟申报2018年中华医学科技奖，根据《中华医学会关于2018年中华医学科技奖推荐工作的通知》精神，特在完成单位进行公示。公示期：2018年5月9日至 2018年5月18日，公示期内如对公示内容有异议，请您向学校科技处反映。

联系人： 荷欢 李海燕

联系电话：83911068，83911696

首都医科大学

2018年5月9日

附：公示内容

1.推荐奖种：医学科学技术奖

2.项目名称：**应用生物材料激活成年内源性神经发生修复脊髓损伤的基础及临床前研究**

3.完成单位：首都医科大学

4.申报意见：同意申报

5.项目简介

中枢神经损伤修复是世界医学界尚未解决的重大难题。历时20年，国际上首次提出“成年内源性干细胞孵化学说”，首次发现并证明通过改善损伤局部的微环境，调控成年哺乳类内源性神经发生修复脊髓损伤。避免了免疫排斥、伦理纠纷和肿瘤形成的风险，为中枢神经损伤修复开辟了新思路。在《美国国家科学院院刊》（PNAS）等著名杂志发表多篇论文，颠覆了100多年前神经科学界大师Cajal“成年哺乳类中枢神经损伤不能再生”的结论，在科学界产生了重大影响。2013年诺贝尔奖获得者Thomas C. Südhof对该成果进行了高度评价。研发的“脊髓重建管”在国家“十二五”科技创新成就展“高端产品突破”排名第一。

成果的创新性如下：

（1）自主研发了具有控释功能的“脊髓重建管”：神经系统发育和损伤后的修复过程中，神经营养因子发挥着关键作用。但其极短的半衰期（数秒-分钟）及血-脑屏障限制了给药途径及其利用效率。研发的脊髓重建管能长期释放NT-3达14周，突破了“蛋白类神经营养因子在生理温度下半衰期极短”的局限，使移植到中枢损伤局部的支架向靶组织长期递送生物活性分子成为可能，改善损伤局部微环境，为进一步修复脑或脊髓损伤奠定了基础。

（2）自主研发了用于修复成年脑损伤的“中枢神经再生支架”：应用活性壳聚糖支架治疗成年大鼠海马损伤，激活大脑内源性神经干细胞，引导其增殖、迁移、分化为神经元修复脑损伤，空间学习认知障碍得以改善，为临床治疗脑损伤开辟了新途径。

（3）激活成年内源性神经发生修复完全性脊髓损伤并在基因水平上揭示了机理：世界上首次证明，应用活性生物材料激活自体内源性神经干细胞修复成年大鼠脊髓损伤，瘫痪肢体感觉和运动功能恢复。国际上首次提出：新生神经元构成的局域网络可作为重新连接上、下行感觉与运动信息“中继站”的修复脊髓损伤的新模式，及“成年哺乳类的内源性神经干细胞孵化学说”；利用加权基因共表达网络分析方法建立了脊髓损伤/再生过程中不同时空各类事件相应的基因程序模块。

（4）建立了精准定位慢性脊髓损伤瘢痕范围的非侵入性影像学诊断技术，为临床治疗慢性脊髓损伤奠定基础：慢性脊髓损伤局部形成胶质瘢痕，阻碍了神经元及轴突向靶部位延伸。我们研究了脊髓损伤后病理与影像学的各量化参数、残留白质及残余运动功能的相关性，研发了“瘢痕组织定位软件V1.0”（2014SR127259），为临床精准切除瘢痕组织移植材料支架治疗慢性截瘫患者建立了新的诊断方法。

（5）临床应用和产品研发：自主研制的两个新产品“脊髓重建管”（QZ201511773）和“中枢神经再生支架”（QZ201511779）已于2015年通过中国食品药品检定研究院检测，各项指标均符合ISO-10993国际质量标准，已获准进入临床试验。

国家级课题5项，经费1000余万。SCI文章24篇，总影响因子103.821分，单篇SCI论文最高影响因子9.661分。论文总被引281次，单篇文章最高被引54次。授权发明专利4项。

6.客观评价

（1）“功能性生物材料体系的构建、修饰及优化”工作

代表性论文被近年来被大多数的材料领域相关的期刊（99篇SCI文章）所引用。其中综合性顶级期刊Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America（PNAS），高分子科学顶级期刊Progress in Polymer Science，生物材料领域顶级期刊Biomaterials，Acta Biomaterialia及ACS Chem. Neurosci.引用了该工作中的方法；Adv Polym Sci，Materials Today，Progress in Polymer Science和Biomaterials等多个著名期刊对该工作大篇幅介绍并正面评价及引用。

美国克莱姆森大学的Li等在综述水凝胶设计的工程化的神经干细胞的命运与神经系统的再生的综述中（Progress in Polymer Science, 2012, 37: 1105-1129）正面引用了我们的工作方法。Anitha等在综述甲壳素和壳聚糖在选定的生物医学应用中（Progress in Polymer Science, 2014, 39:1644-1667），正面引用了我们工作的结果。Chung等在研究纳米微球缓释的NT-3治疗颅出血研究中（Biomaterials, 2013, 34: 9717-9727），引用了我们工作的结果。匹兹堡医学中心的Tempel教授及其同事在Neurosurgery（2015, 76(2): N10-N13; Q1, IF=4.889, 9/197）上用一整篇文章介绍了并赞扬我们的工作他说“作者的研究为脊髓损伤修复的基础研究向临床转化带来了新的有用的有希望的方法；该研究的重大意义在于缩短了基础研究到临床应用的距离；从神经外科的角度来看，这种技术的潜在用处远远超出了SCI的修复领域”.

（2）“生物材料修复成年脑损伤，改善认知障碍”工作

代表性论文被国际著名生物材料领域刊物Nanoscale，Biomaterials，Acta Biomaterialia等；神经生物科学领域刊物Progress in Neurobiology；干细胞研究刊物Stem cells international；交叉学科领域刊物Interface Focus等作为综述内容进行介绍并正面评价及引用。以此工作为基础研发的“中枢神经再生支架”[报告编号：QZ201511779]已通过中国食品药品检定研究院检测各项指标均符合ISO10993国际标准，获准进入临床试验研究阶段。加拿大麦吉尔大学Mina Mekhail教授在神经生物学著名期刊Progress in Neurobiology（2012, 96: 322-339）发表的综述中指出在生物材料支架可以提高髓鞘修复作用，其中壳聚糖被认为是促进外周与中枢神经系统神经再生的潜在的方法。纽约州立大学医学院Michael Galgano授等在综述（Cell Transplantation, 2017, 26(7): 1118-1130）中，正面评价了我们的工作“It has been revealed that enhancing neurogenesis, angiogenesis, and immunoregulation by secreting chemokine and growth factors are involved in the functional recovery induced by stem cell/progenitor cell based interventions”

（3）“生物材料激活成年内源性神经发生修复脊髓损伤并阐明机理”工作

代表性论文引起国内外学术界的广泛关注，分别被国际著名刊Advanced Functional Materials，Biomaterials，Progress in Neurobiology，Drug discovery today，Acta Biomaterialia，Journal of controlled release，Tissue Engineering，Journal of neuroscience，CNS & Neurological Disorders-Drug Targets，Frontiers in neuroscience等作为综述或研究性论文中引用并进行介绍。以此工作为基础自主研发的“脊髓重建管”[报告编号：QZ201511773]已通过中国食品药品检定研究院检测，各项指标均符合ISO10993国际标准，获准进入临床试验。 论文发表后引起国内外学术界及医疗器械设备企业的广泛关注，美国戈尔医疗器械公司的科学家Gumera等（Journal of Materials Chemistry, 2011, 21(20): 7033-7051）用整段文字评价了我们的工作“One of the more promising studies employed …… This study is highly significant as it demonstrated that the proper microenvironment can result in significant, long-term functional recovery in the damaged CNS.”认为该工作在改善中枢损伤局部微环境以促进功能恢复方面具有重要意义。Khaled Radad等（CNS & Neurological Disorders-Drug Targets, 2017, 16(7): 740-748）在综述神经发生相关的研究进展时，介绍了我们的工作“Yang et al. showed that neurotrophin-3 (NT-3)-coupled chitosan biomaterials elicited marked activation of endogenous NSCs when inserted into injured rat spinal cord.”匹兹堡医学中心的Tempel教授在NEUROSURGERY（2015, 76(2): N10-N13）上用一整篇文章介绍了并赞扬我们的工作：“该团队在国际上首次证明了借助优化了的生物材料支架激活成年脊髓内源性神经发生并促进截瘫大鼠功能恢复，同时，首次利用加权基因共表达网络分析(WGCNA)的方法建立了脊髓损伤/再生过程中不同时空各类事件相应的基因模块分析，揭示了支架激活内源性神经发生的机制”（SCIENCE CHINA-LIFE SCIENCES, 2015, 58(11): 1167-1168）。在国际上首次提出了成年内源性干细胞孵化学说。美国斯坦福大学教授，2013年诺贝尔奖获得者Thomas C SŰDHOF专门在《中国科学》撰文，对此项工作进行了高度评价。他们认为 “Two back-to-back papers published in the Proceedings of National Academy of Sciences USA by the Li groups have provided exciting information by bringing activated endogenous neurogenesis into play…”（李的团队在PNAS上发表了背靠背的两篇文章带出了一个令人兴奋的消息，即激活成年内源性神经发生可以修复脊髓损伤并导致功能恢复…）。SCIENCE CHINA 对此进行了highlight。路透社也专门发表长篇文章进行报道：“中国科学家的这项成果最接近临床应用……”。

（4）慢性脊髓损伤诊疗辅助评价技术

“追踪、观察以及定量评价脊髓损伤残留白质神经纤维束微结构变化进程研究”被神经科学、临床医学、放射学领域、多学科综合等多个领域的期刊正面引用。阿拉巴马大学的Shane Tubbs教授在Clinical Anatomy期刊中发表的综述（Clinical Anatomy, 2015, 8: 88-95）中多次提及：“Rao等通过调查脊髓损伤区域的残留纤维来特征化了脊髓外伤患者的后外侧皮质脊髓束和背索纤维……（Hendrix，2015）；Rao等精确的展示了穿过损伤的残留白质……他们发现残留纤维的各向异性（FA）显著低于远端正常纤维，指出残留纤维会受到退变的影响而逐渐产生额外的损伤（Hendrix，2015）”。Ahmad Faiz等在Neurology期刊上发表的综述（Neurology, 2017, 65: 982-992）中指出本研究“在损伤震中，对FA变化的纵向分析可以成功的追踪损伤后轴突退变的进程，这可能提高了预测运动恢复的测量结果（Li，2017）”。

7.推广应用情况

基础研究成果以论文形式发表，暂无推广应用。

8.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 | 发明专利 | 中国 | ZL200510063413.5 | 2009.04.07 | 一种双层人工神经导管的制备方法 | 李晓光，杨朝阳 |
| 2 | 发明专利 | 中国 | ZL200810222344.1 | 2010.07.21 | 造成实验动物损伤的装置 | 张翔，宋伟，杨朝阳，李晓光 |
| 3 | 发明专利 | 中国 | ZL200810222343.7 | 2010.02.17 | 生物组织切除装置 | 仲苏玉，莫林宏，宋伟，杨朝阳，李晓光 |
| 4 | 发明专利 | 中国 | ZL200510056451.8 | 2010.04.28 | 一种多肽生长因子共聚物及其制备方法与应用 | 李晓光 |

9.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) |
| 1 | NT3-chitosan elicits robust endogenous neurogenesis to enable functional recovery after spinal cord injury | Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America（PNAS） | 2015,112(43):13354-13359 | 9.661 | Zhaoyang Yang, Yi E. Sun, Xiaoguang Li |
| 2 | Transcriptome analyses reveal molecular mechanisms underlying functional recovery after spinal cord injury | Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America（PNAS） | 2015,112(43):13360-13365 | 9.661 | Zhaoyang Yang, Yi E. Sun, Xiaoguang Li |
| 3 | Neural repair by NT3-chitosan via enhancement of endogenousneurogenesis after adult focal aspiration brain injury | Biomaterials | 2017,140:88-102 | 8.402 | Zhaoyang Yang, Xiaoguang Li |
| 4 | The effect of the dosage of NT-3/chitosan carriers on the proliferation and differentiation of neural stem cell | Biomaterials | 2010, 31(18):4846-54 | 8.402 | Xiaoguang Li |
| 5 | The repair of the injured adult rat hippocampus with NT-3-chitosan carriers | Biomaterials | 2010, 31(8):2184-2192 | 8.402 | Zhaoyang Yang, Xiaoguang Li |
| 6 | Repair of thoracic spinal cord injury by chitosan tube implantation in adult rats | Biomaterials | 2009, 30(6):1121-1132 | 8.402 | Zhaoyang Yang, Xiaoguang Li |
| 7 | The effect of neurotrophin-3/chitosan carriers on the proliferation and differentiation of neural stem cells | Biomaterials | 2009, 30(28):4978-85 | 8.402 | Zhaoyang Yang, Xiaoguang Li |
| 8 | Functional hyaluronate collagen scaffolds induce NSCs differentiation into functional neurons in repairing the traumatic brain injury | Acta Biomaterialia | 2016,45:182-195 | 6.319 | Zhaoyang Yang |
| 9 | Longitudinal evaluation of functional connectivity variation of the monkey sensorimotor network induced by spinal cord injury | Acta Physiologica | 2016, 217(2):164-73 | 4.867 | Zhaoyang Yang, Xiaoguang Li |
| 10 | Effect of BDNF–plasma–collagen matrix controlled delivery system on the behavior of adult rats neural stem cells | Journal of Biomedical Materials Research Part A | 2013, 101(2):599–606 | 4.076 | Xiaoguang Li |
| 11 | Effects of chitosan/collagen substrates on the behavior of rat neural stem cells | Science China Life Sciences | 2010, 53(2):215-222 | 2.781 | Xiaoguang Li |
| 12 | Effects of the CNTF-collagen gel-controlled delivery system on rat neural stem/progenitor cells behavior | Science China Life Sciences | 2010, 53(4):504-510 | 2.781 | Xiaoguang Li |
| 13 | Atrophy and Primary Somatosensory Cortical Reorganization after Unilateral Thoracic Spinal Cord Injury: A Longitudinal Functional Magnetic Resonance Imaging Study | BioMed Research International | 2013,2013(4):85-94 | 2.476 | Xiaoguang Li |
| 14 | Diffusion tensor tractography of residual fibers in traumatic spinal cord injury: A pilot study | Journal of Neuroradiology | 2013, 40(3):181-6. | 2.526 | Tao jiang, Yubo Fan, Xiaoguang Li |
| 15 | Fractional amplitude of low-frequency fluctuation changes in monkeys with spinal cord injury: A resting-state fMRI study | Magnetic Resonance Imaging | 2014, 32(5):482–486 | 2.225 | Zuxiang Liu, Xiaoguang Li |
| 16 | Sodium hyaluronate-CNTF gelatinous particles promote axonal growth, neurogenesis and functional recovery after spinal cord injury | Spinal Cord | 2014, 52(7):517-23 | 1.870 | Xiaoguang Li |
| 17 | Alteration of brain regional homogeneity of monkeys with spinal cord injury: A longitudinal resting-state functional magnetic resonance imaging study | Magnetic Resonance Imaging | 2015, 33(9):1156-1162 | 2.225 | Zuxiang Li, Zhaoyang Yang, Xiaoguang Li |
| 18 | Endogenous neurogenesis in adult mammals after spinal cord injury | Science China Life Sciences | 2016, 59(12):1313-1318 | 2.781 | Zhaoyang Yang, Xiaoguang Li |
| 19 | Longitudinal study on diffusion tensor imaging and diffusion tensor tractography following spinal cord contusion injury in rats | Neuroradiology | 2016, 58(6):607-614 | 2.093 | Zhaoyang Yang, Xiaoguang Li |
| 20 | Structural and metabolic changes in the traumatically injured rat brain high-resolution in vivo proton magnetic resonance spectroscopy at 7 T | Neuroradiology | 2017,59(12):1203-1212 | 2.093 | Xiaoguang Li |

10.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

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 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 | 李晓光 | 1 | 教授 | / | 首都医科大学 | 首都医科大学 | 总负责人，所有的材料制备，项目整体设计与把控 |
| 2 | 杨朝阳 | 2 | 教授 | / | 首都医科大学 | 首都医科大学 | 参与并作为主要完成人，完成所有代表性论文的工作 |
| 3 | 段红梅 | 3 | 讲师 | / | 首都医科大学 | 首都医科大学 | 参与并作为主要完成人，完成代表性论文（1、2、3、4、8、11、18）的工作 |
| 4 | 郝鹏 | 4 | 讲师 | / | 首都医科大学 | 首都医科大学 | 参与并作为主要完成人，完成代表性论文（1、3、8）的工作 |
| 5 | 赵文 | 5 | 主管技师 | / | 首都医科大学 | 首都医科大学 | 参与并作为主要完成人，完成代表性论文（8、9、18）的工作 |
| 6 | 高钰丹 | 6 | 主管技师 | / | 首都医科大学 | 首都医科大学 | 参与并作为主要完成人，完成代表性论文（8、18）的工作 |

11.完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 单位名称 | 排名 | 对本项目的贡献 |
| 1 | 首都医科大学 | 1 | 提供支撑条件，保障项目顺利完成 |