

中华医学会科技奖公示表

项目名称	视网膜血管神经性致盲眼病发病机制理论创新和诊疗新模式构建		
推荐科学家	姓名	院士类别	工作单位
	苏国辉	中国科学院	暨南大学
	陈孝平	中国科学院	华中科技大学
	宋尔卫	中国科学院	中山大学
项目简介			
<p>视网膜血管神经性疾病 (RVND) 是一组损害视网膜神经及血管组织的疾病, 是世界范围不可逆盲的主因, 包括糖尿病性视网膜病变 (DR)、视网膜静脉阻塞 (RVO)、年龄相关性黄斑病变 (AMD)、视网膜色素变性 (RP) 等。本系列研究聚焦于探寻 RVND 发病机制、构建临床诊疗新模式。</p> <p>一、RVND 的理论创新研究</p> <p>1. 提出免疫/炎症系统与 DR 发生发展关系的重要学说: 通过对 DR 患者视网膜前膜组织的分析, 率先发现抗原提呈细胞、T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的存在, 表达细胞间黏附分子 (ICAM-1)、血管细胞黏附分子 (VCAM-1) 等炎症因子。继而在糖尿病动物模型视网膜中发现白细胞堆积、血管渗漏、小胶质细胞炎性活化, 通过应用抗炎药物的干预可逆转上述改变, 验证了神经血管炎症在 DR 中的关键作用。研究结果提示免疫/炎症在 DR 的发生发展具有重作用。</p> <p>2. 提出“DR 抵抗基因”概念: 发现以 NTF2 为代表的一组基因在非增殖型 DR 中表达明显高于增殖型 DR。体内外实验显示 NTF2 可抵抗 DR 动物模型中血管内皮生长因子 (VEGF) 上调、视网膜通透性增加。</p> <p>3. 构建患者来源的 iPSC 疾病模型: 成功应用患者来源体细胞细胞建立了 USH2A 基因突变型的人类诱导多能干细胞 (iPSC) 细胞系, 为研究 RVND 新发现突变位点的功能及个体化药物及精准治疗策略研发提供了类器官模型。</p> <p>二、RVND 新疗法的研发</p> <p>1. 发现乙酰肝素酶抑制剂 PI-88 可显著抑制 DR 中视网膜白细胞瘀滞, 逆转视网膜功能障碍。</p> <p>2. 靶向线粒体的抗氧化肽 SS31 可通过稳定线粒体膜电位, 减少 ROS 产生, 减少体外疾病模型中的视网膜血管内皮细胞及视网膜感光细胞凋亡。</p> <p>3. 免疫调节因子 IL-4 和褪黑激素可以抑制人视网膜内皮细胞 (HREC) 和人视网膜色素上皮细胞 (RPE) 高糖作用后的炎症因子释放, 对 DR 具有治疗价值。</p> <p>4. 创新性地提出通过重塑视网膜新生血管治疗 DR 的理论, 证实了 HESR1 能下调 FIK1</p>			

和 ALK1 的表达, 上调 ANG1 的表达, 抑制 VEGF 刺激视网膜血管内皮细胞增殖和迁徙, 促进血管重塑和成熟。

三、RVND 诊疗模式建立

1、光学相干断层扫描成像 (OCT) 可无创鉴别 AMD 亚型并指导治疗。

2、基于前瞻对照研究的结果, 确立了抗炎药物和抗-VEGF 药物对于继发于视网膜血管性疾病不同 OCT 分型的黄斑水肿作用不同的理论, 指导药物选择及规范应用。

3、确定了应用微创玻璃体手术, 使用“视网膜瓣转位术”、“分而食之”膜处理法, 挽救晚期视力极低的 RVND 患者视力。

该系列研究自上世纪九十年代始近三十年, 在多项国家自然科学基金的资助下, 进一步阐明了此类疾病的发病机理, 并研发新的治疗途径, 其研究结果在国内外同期处于领先地位, 并引领了该领域的研究方向, 填补了此类发病机制的空白, 获得国内外同行的广泛认可, 部分成熟的成果更推动了临床的转化和应用。

主要知识产权目录

序号	类别	国别	授权号	授权时间	知识产权具体名称	全部发明人
1	实用新型专利	中国	ZL201520251755.9	2015.11.18	一种用于眼球巩膜缩短手术的装置	唐仕波
2	实用新型专利	中国	ZL201420779670.3	2015.05.27	一种新型白内障超声乳化手术针头	唐仕波
3	实用新型专利	中国	ZL201420779004.X	2015.05.20	一种用于眼眶内、眼球周围及眼球后注射给药装置	唐仕波
4	实用新型专利	中国	ZL201420763354.7	2015.04.15	一种可调节的旁中心注视眼镜	唐仕波
5	发明专利	中国	ZL201010157031.X	2011.10.26	一种视网膜裂孔三维定位装置	唐仕波; 丁小燕; 刘伟; 李涛

代表性论文目录

序号	论文名称	刊名	年,卷(期)及页码	通讯作者
1	Remodeling retinal neovascularization by ALK1 gene transfection in vitro.	Invest Ophthalmol Vis Sci	2008, 9(10): 4553-4560.	唐仕波 李斌
2	Mitochondrial DNA oxidative damage triggering mitochondrial dysfunction and apoptosis in high glucose-induced HRECs.	Invest Ophthalmol Vis Sci	2008, 49(9): 4203-4209.	唐仕波
3	Matrigel and Activin A promote cell-cell contact and anti-apoptotic activity in cultured human retinal pigment epithelium cells.	Exp Eye Res	2016, 147: 37-49	陈建苏 唐仕波

4	Distinguishing polypoidal choroidal vasculopathy from typical neovascular age-related macular degeneration based on spectral domain optical coherence tomography.	Retina	2016, 36(4): 778-786.	丁小燕
5	Prospective study of intravitreal triamcinolone acetonide versus bevacizumab for macular edema secondary to central retinal vein occlusion.	Retina	2011, 31(5): 838-845.	唐仕波
6	Comparison of intravitreal triamcinolone acetonide versus intravitreal bevacizumab as the primary treatment of clinically significant macular edema.	Retina	2015, 35(2): 272-279.	唐仕波
7	Retina translocation for a patient with endogenous fungal endophthalmitis: long-term follow-up	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol	2012, 250(8): 1237-1240	唐仕波
8	Overexpression of nuclear transport factor 2 may protect against diabetic retinopathy	Mol Vis	2009, 15: 861-869.	唐仕波
9	Interleukin-4 and melatonin ameliorate high glucose and interleukin-1beta stimulated inflammatory reaction in human retinal endothelial cells and retinal pigment epithelial cells	Mol Vis	2014, 20: 921-928	唐仕波
10	Mitochondria-targeted antioxidant peptide SS31 attenuates high glucose-induced injury on human retinal endothelial cells.	Biochem Biophys Res Commun	2011, 404(1): 349-356.	罗燕 唐仕波
11	Phosphomannopentaose sulfate (PI-88) inhibits retinal leukostasis in diabetic rat.	Biochem Biophys Res Commun	2009, 380(2): 402-406.	唐仕波 胡洁
12	Generation of an iPS cell line via a non-integrative method using urine-derived cells from a patient with USH2A-associated retinitis pigmentosa.	Stem Cell Res	2018, 29: 139-142.	陈建苏 唐仕波
13	Protective effects of SS31 on tBHP induced oxidative damage in 661W cells.	Mol Med Rep	2015, 12(4): 5026-5034.	唐仕波 罗燕
14	Neuroprotection of Transplanting Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells in a Microbead Induced Ocular Hypertension Rat Model.	Curr Eye Res	2018, 43(6): 810-820.	唐仕波 李志远
15	Increased serum IgA concentration and plasmablast frequency in patients with age-related macular degeneration.	Immunobiology	2016, 221(5): 650-656.	李涛 马穗红

16	紧密连接蛋白及神经胶质原纤维酸性蛋白在糖尿病大鼠视网膜的表达变化及其与血-视网膜屏障功能的关系	中华眼科杂志	2007, 43(5): 397-401	唐仕波
17	玻璃体视网膜手术治疗先天性视网膜劈裂及其并发症的疗效观察	中华眼底病杂志	2012, 28(2): 113-116	唐仕波
18	先天性视网膜劈裂的 RS1 基因突变型及其与临床表型相关性研究	中华眼底病杂志	2011, 27(5): 409-413	唐仕波
19	晚期增殖性糖尿病视网膜病变的治疗价值探讨.	中国实用眼科杂志	2006, 24(3): 247-250	唐仕波
20	白细胞对早期糖尿病视网膜病变作用的研究.	中华眼底病杂志	2003, 19(6): 344-347	唐仕波

主要完成人情况

姓名	排名	行政职务	技术职称	工作单位	对本项目的贡献
唐仕波	1	院长	主任医师	中南大学	在本研究项目中，唐仕波教授贡献了整体思路和设计及工作安排，并承担了主要工作，投入项目研究占其工作量 95%。提出了视网膜血管神经性退行性疾病的理论创新，进行了视网膜血管神经性致盲性眼病新疗法的研发以及治疗模式的建立。
李涛	2	科主任	主任医师	中山大学	参与先天性视网膜劈裂基因型与临床表型相关性的研究，参与应用微创玻璃体视网膜手术对晚期难治性 RVND 治疗研究工作。主持 RVND 生物标记物的探索。参与 RVND 新疗法的研发包括乙酰肝素酶抑制剂、线粒体的抗氧化肽 SS31 对细胞线粒体功能的保护作用等。主要贡献在发表文献的第 2、7、10、13、15、16、17、18、19。投入项目研究占其工作量 90%。
丁小燕	3	科主任	主任医师	中山大学	组织并提出无创影像特征应用于 AMD 诊疗指导。确立了抗炎药物和抗-VEGF 药物对于继发于视网膜血管性疾病不同 OCT 分型的黄斑水肿作用不同的理论，指导药物选择及规范应用。主要贡献在发表文献的第 4、5、13、16、18、19。投入项目研究占其工作量 80%。
李斌	4	董事长	主任医师	武汉纽福斯生物科技有限公司	创新性的使用 ALK1 基因转染的视网膜新生血管内皮细胞构建了二维和三维血管模型，为重塑视网膜新

删除[陈建苏]: ;

					生血管治疗 DR 理论提供实验基础。首次证明 NTF-2 基因作为“DR 抵抗基因”在延缓 DR 发病过程的作用。主要贡献在发表文献的第 1、8。投入项目研究占其工作量 80%。
马红婕	5	副所长	主任医师	中南大学	证明紧密连接蛋白及 GFAP 在糖尿病大鼠视网膜的表达变化及其与血-视网膜内屏障功能的关系。参与遗传性眼底病新突变基因研究及患者来源的 iPSC 疾病模型建立。参与应用微创玻璃体视网膜手术对晚期难治性 RVND 治疗研究工作。主要贡献在发表文献的第 7、11、12、16、19。投入项目研究占其工作量 75%。
余洪华	6	科主任	主任医师	广东省人民医院	在中国 CRS 患者中新发现六种视网膜劈裂基因 (RS1) 的突变型, 提出 RS1 基因突变是导致 XLRS 的主要原因; RS1 基因突变型与临床表型间无相关性。参与 RVND 生物标记物的探索。主要贡献在发表文献的第 6、15、17、18。投入项目研究占其工作量 75%。
陈建苏	7	副所长	主任医师	暨南大学	发现遗传性眼底病新突变基因并建立患者来源的 iPSC 疾病模型, 在国际权威的人类多能干细胞注册网站注册认证了患者来源的 iPSC 细胞系, 为研究眼底疾病的发病机理和治疗提供了针对患者的体外疾病模型。参与应用 MSC 细胞疗法研发。主要贡献在发表文献的第 3、12、14。投入项目研究占其工作量 75%。
胡洁	8	无	主任医师	中山大学	参与应用微创玻璃体视网膜手术对晚期难治性 RVND 治疗研究工作。参与 NTF-2 基因作为“DR 抵抗基因”的研究工作。参与 RVND 新疗法的研发包括乙酰肝素酶抑制剂、线粒体的抗氧化肽 SS31 对细胞线粒体功能的保护作用等。主要贡献在发表文献的第 6、7、8、11、17、18。投入项目研究占其工作量 70%。
罗燕	9	副主任	主任医师	中山大学	参与 RVND 新疗法的研发包括乙酰肝素酶抑制剂、线粒体的抗氧化肽 SS31 对细胞线粒体功能的保护作用等。证明紧密连接蛋白及 GFAP 在

					糖尿病大鼠视网膜的表达变化及其与血-视网膜内屏障功能的关系。主要贡献在发表文献的第 11、13、16。投入项目研究占其工作量 50%。
李建桥	10	主任	主任医师	山东大学齐鲁医院	证实靶向线粒体的抗氧化肽 SS31 可通过稳定 $\Delta\Psi(m)$ ，减少 ROS 产生，减弱高糖诱导的 HREC 损伤，这一研究说明 SS31 可能作为一种糖尿病视网膜病变以及其它氧化应激相关疾病的潜在治疗药物。主要贡献在发表文献的第 10。投入项目研究占其工作量 50%。
李双农	11	副院长	主任医师	中南大学	研究玻璃体切除手术对晚期视力极低的 PDR 患者的意义，发现术后视网膜复位，视力不同程度提高，提出严重的晚期 PDR 患者经过手术治疗仍可在一定程度上挽救视力，结果发表于《中国实用眼科杂志》。主要贡献在发表文献的第 19。投入项目研究占其工作量 45%。
刘清云	12	院长	主任医师	深圳新安希玛林顺潮眼科医院	参与研究应用炎症抑制药物（曲安奈德）与 anti-VEGF 药物减轻黄斑水肿，提出在临床显著的黄斑水肿合并浆液性视网膜脱离中，相较于 anti-VEGF，曲安奈德的疗效更好。在弥漫性黄斑水肿方面 anti-VEGF 更能减轻黄斑水肿。该研究为广大眼科医生在不同形式的黄斑水肿治疗方面的选择提供理论依据。主要贡献在发表文献的第 6。投入项目研究占其工作量 50%。
姬尚丽	13	无	主治医师	中南大学	探索了细胞疗法对视网膜神经的保护作用，发现玻璃体腔注射脐带间充质干细胞具有神经保护作用。主要贡献在发表文献的第 14。投入项目研究占其工作量 50%。
马伟	14	无	副主任医师	中山大学	证明 SS31 线粒体靶向肽能够保护 661W 光感受器细胞免受 t-BHP 诱导的持续氧化应激。这给因光感受器凋亡造成的视力下降性眼病，例如视网膜色素变性等疾病提供新的药物治疗方法，给新药开发提供理论依据。主要贡献在发表文献的第 13。投入项目研究占其工作量 50%。

谢琳	15	无	副主任医师	南昌大学第二附属医院	探讨了糖尿病视网膜病变的发病机制,发现线粒体 DNA 氧化损伤是血管内皮细胞功能障碍的触发点,通过其恶性循环进一步导致 ROS 过量和线粒体 DNA 损伤。主要贡献在发表文献的第 2。投入项目研究占其工作量 50%。
主要完成单位情况					
单位	排名	对本项目的贡献			
中南大学	1	本项目实施过程中,中南大学组织各部门在研究经费、人力、物力、研究平台如动物房、实验室以及研究设备和临床资源等方面给予了全力配合和支持,积极协助协调科研相关工作,多次召开项目协调会议,协助组织研究人员进行集中培训,为项目的顺利进行做出了极大贡献。			
中山大学	2	本项目实施过程中,部分项目主要完成人在该单位就读或工作,中山大学中山眼科中心在人力、物力、研究设备、场地等给予了全力配合和支持。			
暨南大学	3	本项目实施过程中,部分研究工作依托暨南大学开展。暨南大学在科研经费、科研平台和人力等方面给予了相当支持,促进了本项目整体成果的完成与整合。			