

中华医学科技奖推荐项目公示

公示内容

推荐奖种	中华医学科技奖
项目名称	膝关节骨软骨退变机制及临床转化研究
推荐单位	暨南大学
推荐意见	<p>项目团队长期从事膝关节骨软骨退变机制及规范化治疗的基础及临床研究。首先，本项目成功利用“低温 3D 打印”构建了负载生物活性物质的骨软骨一体化修复支架，系统考察了活性物质的构效关系对支架修复性能的影响规律。其次，聚焦干细胞稳态及分化表型维持的关键问题，探讨干细胞成骨及成软骨分化的调控机制。第三，针对膝关节软骨修复及再生的特点，从软骨细胞衰老、代谢重编程及炎症信号紊乱等角度阐释了膝骨关节炎发病的分子机制，为基于骨软骨修复及再生的膝骨关节炎治疗提供了可行性的依据。</p> <p>进一步，通过流行病学调查，团队总结了广州及澳门等地区膝骨关节炎发病的特点及人群特征，结合上述基础研究，提出基于延缓软骨细胞衰老、调节软骨代谢及抑制滑膜炎炎症等多个维度防治膝骨关节炎的治疗方案及全程规范化管理策略。该理论及实践方案在省内外三甲医院以及粤港澳大湾区骨科医师联盟单位得到广泛应用及推广，具有良好的社会及经济效益，符合新形势下“防治结合”的大健康理念。</p> <p>本项目共发表 20 余篇高质量 SCI 文章，总 IF 超过 80，他引超过 590 次。获得授权美国发明专利 1 项，国家发明专利 5 项，实用新型专利 4 项。出版论著 3 本。2 人入选多个国家级高层次人才计划、1 人担任省级主任委员以及多项国家级副主委及常委、2 人获得广东省杰出青年医学人才、3 名博士获得 CSC 国家公派留学基金。依托本项目，后续获批国家自然科学基金优秀青年及面上项目 6 项。</p> <p>因此，同意推荐其申报 2021 年中华医学科技奖。</p>
项目简介	<p>骨关节炎是软骨退行性疾病，其引起的关节疼痛及功能障碍严重影响着患者的生活质量。随着老龄化社会的到来，预计至 2050 年，超过 1.3 亿人群将会患有膝骨关节炎，给家庭及社会带来了沉重的负担。软骨退变及软骨下骨骨代谢异常是骨关节炎发病的主要原因，然而，介导其退变、修复及再生的分子机制仍不明确。本项目围绕膝关节骨软骨退变机制及规范化治疗开展一系列基础及转化医学研究，取得令人满意的效果：</p> <p>(1) 负载生物活性物质的骨软骨一体化支架的构建</p> <p>重点探讨纳米羟基磷灰石/壳聚糖、粘土/壳聚糖、明胶和丝素蛋白等</p>

	<p>相关支架的构建，通过负载抗菌、抗炎及促成软骨或促成骨相关因子，评估材料的体外活性、细胞相容性及调控因子释放速率等，并在骨软骨缺损动物模型上进行体内验证。进一步，在保持生物活性的情况下，通过应用“低温 3D 打印”技术将组织工程中的两大因素“生物材料”和“活性因子”有机结合，实现了具有生物活性的骨软骨一体化功能支架的构建。</p> <p>(2) 干细胞稳态维持与成骨及软骨分化机制的研究</p> <p>干细胞移植后表型失稳是当前组织工程研究亟待解决的关键问题及难点。基于此，本项目着重探讨了干细胞成骨及成软骨分化与去分化过程中细胞形貌、力学性能及粘附受体等相关信号通路的研究。结果提示干细胞力学信号及 integrin $\beta 1$ 对干细胞稳态及分化特征的维持起关键作用。</p> <p>(3) 膝关节骨软骨退变特征及分子机制研究</p> <p>针对膝关节软骨修复及再生的特点，从软骨细胞衰老、代谢重编程及炎症信号紊乱等角度阐释了膝骨关节炎的发病机制。项目组首次发现 YAP-p21 信号轴调控软骨样细胞的衰老，奠定了从衰老角度研究膝骨关节炎发病机制的新视角。立足临床研究发现糖代谢异常通过激活炎症因子而介导骨关节炎早期软骨退变。这些机制的研究丰富了膝骨关节炎发病机制的内涵，为基于延缓软骨退变、调节软骨代谢及抑制滑膜炎的膝骨关节炎防治奠定了实验基础。</p> <p>(4) 膝骨关节炎规范化治疗及全程管理理念的临床实践</p> <p>依托本项目，开展粤、澳地区膝骨关节炎的流行病学调查，分析了两地膝骨关节炎的发病特点及人群特征，结合本项目针对膝关节骨软骨退变的机制，提出早中期膝骨关节炎防治的规范化治疗及全程管理策略。该理论及实践方案在省内外三甲医院以及粤港澳大湾区骨科医师联盟单位得到广泛应用及推广，产生了良好的社会及经济效益。</p> <p>通过以上研究和临床实践，不断促进及深化了学科发展及建设，推动了人才培养以及对外交流。发表 20 余篇高质量 SCI 文章，总 IF 超过 80，他引超过 590 次。获得授权美国发明专利 1 项，国家发明专利 5 项，实用新型专利 4 项。出版论著 3 本。培养硕士及博士研究生 31 名，其中 3 名博士获得 CSC 国家公派留学资格。2 人获得广东省杰出青年医学人才、1 人为深圳孔雀计划人才及国家优青、1 人入选多个国家级高层次人才计划（万人领军、科技部领军、青年长江、国家优青）、1 人担任省级主任委员以及多项国家级副主委及常委、1 人获得多项国家级荣誉（国务院特殊津贴专家及“全国卫计系统先进工作者”等）。</p>
<p>知识产权 证明目录</p>	<p>专利 1: Wang XY, Li XY, Sun RC, Ye WJ, Chen WM. 《 Porous grapheme, graphene quantum dot and green preparation method for porous grapheme and graphene quantum dot》 US patent: US10, 005, 957B2 (2018.6.26)</p> <p>专利 2: 《一种肝素化纤维素酯类液晶材料及其制备方法与应用》 授权号: ZL 201510262723.3</p>

	<p>专利 3: 《一种可注射的纳米羟基磷石/壳聚糖复合水凝胶及其制备方法与应用》 授权号: ZL 201410588718.7</p>
	<p>专利 4: 《一种生物功能化羟丙基纤维素酯类液晶膜的制备及其应用》 授权号: ZL 201310713996.6</p>
	<p>专利 5: 《多孔性骨支架及其制备方法》 授权号: ZL201210288452.5</p>
	<p>专利 6: 《一种壳聚糖累托石纳米复合材料及其制备方法》 授权号: ZL 200510020062X</p>
	<p>专利 7: 《一种膝关节置换手术固定装置》 授权号: ZL201820649006.5</p>
	<p>专利 8: 《一种辅助拍摄双下肢全长负重位 X 线片的装置》 授权号: ZL201721320974.3</p>
	<p>专利 9: 《一种一次性膝关节腔穿刺及冲洗装置》 授权号: ZL201721089390.X</p>
	<p>专利 10: 《多孔性骨支架》 授权号: ZL201220402014.2</p>

<p>代表性论 文目录</p>	<p>论文 1: Jie Yang, Ming-Tang He, Xun Huang, Qiu-Shi Wang, Jiang Pi, Hua-Jun Wang, Ali Hasan Rahha, Si-Min Luo, Zhen-Gang Zha*. Atomic Force Microscopy-Based Nanoscopy of Chondrogenically Differentiating Human Adipose-Derived Stem Cells: Nanostructure and Integrin $\beta 1$ Expression. <i>Nanoscale Research Letters</i>. (2018) 13:333.</p>
	<p>论文 2: Xun Huang, Jiexiang He, Kai Sun, Yuanfeng Chen, Zhengang Zha*, Changren Zhou*. Liquid crystal behavior and cytocompatibility of graphene oxide dispersed in sodium alginate solutions, <i>Carbon</i>, 2018, 4 (129): 258-269</p>
	<p>论文 3: Yuxiao Lai*#, Huijuan Cao#, Xinluan Wang*, Shukui Chen, Ming Zhang, Nan Wang, Zhihong Yao, Yi Dai, Xinhui Xie, Peng Zhang, Xincheng Yao, Ling Qin. Porous composite scaffold incorporating osteogenic phytomolecule icariin for promoting skeletal regeneration in challenging osteonecrotic bone in rabbits. <i>Biomaterials</i>. 2018, 153:1-13;</p>
	<p>论文 4: Huantian Zhang#, Tao Gui#, Yuan Sang, Jie Yang, Yuhang Li, Guihong Liang, Thomas Li, Qingyu He*, Zhengang Zha*. The BET Bromodomain Inhibitor JQ1 Suppresses Chondrosarcoma Cell Growth via Regulation of YAP/p21/c-Myc Signaling, <i>Journal of Cellular Biochemistry</i>, 2017, 8 (118): 2182-2192</p>
	<p>论文 5: Guorong She#, Ziqi Zhou#, Zhengang Zha*, Fei Wang, Xiaoting Pan. Protective effect of zoledronic acid on articular cartilage and subchondral bone of rabbits with experimental knee osteoarthritis, <i>Experimental and Therapeutic</i>, 2017, 11 (14): 4901-4909</p>
	<p>论文 6: Shaopeng Wu, Xiaohui Yang, Wenqiang Li, Lin Du, Rong Zeng, Mei Tu*. Enhancing osteogenic differentiation of MC3T3-E1 cells by immobilizing RGD onto liquid crystal substrate. <i>Materials Science and Engineering C</i>, 2017, 71 :973-981.</p>
	<p>论文 7: Ling Li, Jing Long, Long Li, Huijuan Cao, Tingting Tang, Xinghua Xi,</p>

	Ling Qin, Yuxiao Lai*, Xinluan Wang*. Quantitative determination of residual 1,4-dioxane in three-dimensional printed bone scaffold. <i>Journal of Orthopaedic Translation</i> . 2017: 58-67.
	论文 8: Xiujie Huang, Ning Hu, Xiaoying Wang*, Yu Shrike Zhang, Runcang Sun. Copper Sulfide Nanoparticle/Cellulose Composite Paper: Room-Temperature Green Fabrication for NIR laser inducible Ablation of Pathogenic Microorganisms <i>ACS Sustainable Chemistry & Engineering</i> 2017, 5 (3), 2648–2655
	论文 9: Weijie Ye, Xiaoyun Li, Hongli Zhu, Xiaoying Wang*, Suqing Wang, Haihui Wang, Runcang Sun C. Green fabrication of cellulose/graphene composite in ionic liquid and its electrochemical and photothermal properties. <i>Chemical Engineering Journal</i> 2016,299:45-55.
	论文 10: Huajun Wang, Yanmei Cheng, Decheng Shao, Junyuan Chen, Yuan Sang, Tao Gui, Simin Luo, Jieruo Li, Chao Chen, Yongguang Ye, Yong Yang, Yikai Li, Zhengang Zha*. The metabolic Syndrome Increases the Risk for Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis, Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, 2016, 10 (2016): 1-7
	论文 11: Ning Liu#, Simin Luo#, Cheanglek Hang#, Zhengang Zha*, Jieruo Li, Wenrui Wu, Dabiao Hou. Changes in coagulation functions and hemorheological parameters may predict hematoma formation after total knee arthroplasty, <i>Journal of Orthopaedic Surgery and Research</i> , 2016, 3 (11): 35
	论文 12: Zhang HT, Zeng LF, He QY, W. Andy Tao. Zha ZG*, Hu CD*. The E3 ubiquitin ligase CHIP mediates ubiquitination and proteasomal degradation of PRMT5, <i>Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Cell Research</i> , 2016, 2 (1863) : 335–346
	论文 13: Ronghe Gu#, Ning Liu#, Simin Luo, Weiguo Huang, Zhengang Zha*, Jie Yang. MicroRNA-9 regulates the development of knee osteoarthritis through the NF-kappaB1 pathway in chondrocytes, <i>Medicine (Baltimore)</i> , 2016, 9 (95) : e4315
	论文 14: Xiaoyun Li, Yang Han, Yunzhi Ling, Xiaoying Wang*, Runcang Sun. Assembly of Layered Silicate Loaded Quaternized Chitosan-Reduced Graphene Oxide Composites as Efficient Absorbents for Double-Stranded DNA. <i>ACS Sustainable Chemistry & Engineering</i> 2015,3:1846-1852 (Cover) .
	论文 15: Yunzhi Ling, Xiaoyun Li, Shuwei Zhou, Xiaoying Wang*, Runcang Sun. Multifunctional cellulosic paper based on quaternized chitosan and gold nanoparticle-reduced graphene oxide via electrostatic self-assembly <i>Journal of Materials Chemistry A</i> , 2015, 3, 7422-7428.
	论文 16: Ye Yue, Ruoxi Liu, Wenxiang Cheng, Yiping Hu, Jinchao Li, Xiaohua Pan, Jiang Peng*, Peng Zhang*. GTS-21 attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory cytokine production in vitro by modulating the Akt and NF-κB signaling pathway through the α7 nicotinic acetylcholine receptor. <i>Int Immunopharmacol</i> . 2015, 29(2):504-12.
	论文 17: Qingyun Jia, Wenxiang Cheng, Ye Yue, Yiping Hu, Jian Zhang, Xiaohua Pan, Zhanwang Xu*, Peng Zhang*. Cucurbitacin E inhibits TNF-α-induced inflammatory cytokine production in human synoviocyte MH7A cells via suppression of PI3K/Akt/NF-κB pathways. <i>Int Immunopharmacol</i> . 2015,

	<p>29(2):884-90.</p> <p>论文 18: Simin Luo, Qiping Shi, Zhengang Zha*, Ping Yao, Hongsheng Lin, Ning Liu, Hao Wu a,b, Shangyun Sun. Inactivation of Wnt/β-catenin signaling in human adipose-derived stem cells is necessary for chondrogenic differentiation and maintenance, <i>Biomedicine and Pharmacotherapy</i>, 2013, 10 (67): 819 - 824</p> <p>论文 19: Simin Luo, Qiping Shi, Zhengang Zha*, Ping Yao, Hongsheng Lin, Ning Liu, Hao Wu, Jiye Cai, Shangyun Sun. The roles of integrinβ1 in phenol-typic maintenance and dedifferentiation in chondroid cells differentiated from human adipose derived stem cells, <i>Nanoscale Research Letters</i>, 2013, 3 (8): 136</p> <p>论文 20: Wanqing Han, Mei Tu* , Rong Zeng, Jianhao Zhao, Changren Zhou. Preparation, characterization and cytocompatibility of polyurethane/cellulose based liquid crystal composite membranes. <i>Carbohydrate Polymers</i>. 2012, 90:1353-1361.</p>
<p>完成人情况</p>	<p>1.查振刚 排名：第一完成人 职称：主任医师、教授 行政职务：暨南大学临床医学研究院院长，暨南大学骨科疾病研究所所长 工作单位：暨南大学 对项目的贡献：项目的总体设计者，负责项目的总体设计、实施及统筹等。</p> <p>2. 张还添 排名：第二完成人 职称：副教授、副主任医师、副研究员 行政职务：暨南大学附属第一医院关节外科副主任 工作单位：暨南大学 对项目的贡献：承担项目的骨关节炎发病分子机制研究及膝骨关节炎规范化治疗的研究及推广工作，是项目的主要执行者之一。</p> <p>3. 王小英 排名：第三完成人 职称：教授 行政职务：无 工作单位：华南理工大学 对项目的贡献：承担项目的骨及软骨修复的相关新材料研发工作，是项目的主要执行者之一。</p> <p>4. 赖毓霄 排名：第四完成人 职称：研究员 行政职务：中国科学院深圳先进技术研究院生物医学与健康工程研究所转</p>

化医学研究与发展中心执行主任
工作单位：中国科学院深圳先进技术研究院
对项目的贡献：承担项目的骨关节炎诊疗相关新材料研发工作，是项目的主要执行者之一。

5. 张鹏

排名：第五完成人
职称：研究员
行政职务：科研处副处长
工作单位：中国科学院深圳先进技术研究院
对项目的贡献：参与项目的发病机制研究及骨关节炎诊疗相关新材料研发工作，是项目的执行者之一。

6. 郑力恒

排名：第六完成人
职称：临床骨科顾问医师
行政职务：会长
工作单位：澳门医学科技研究协会
对项目的贡献：承担澳门地区膝骨关节炎的流行病学调查工作，并协助第一完成单位总结了粤港澳地区膝关节炎发病特点及人群特征。

7. 黎贞燕

排名：第七完成人
职称：实验师
行政职务：无
工作单位：暨南大学
对项目的贡献：参与项目的骨关节炎发病分子机制研究工作。

8. 杨杰

排名：第八完成人
职称：助理研究员
行政职务：无
工作单位：暨南大学
对项目的贡献：参与项目的骨关节炎发病分子机制研究及膝骨关节炎规范化治疗的研究及推广工作。

9. 屠美

排名：第九完成人

	<p>职称：研究员 行政职务：化学与材料学院材料科学与工程系主任 工作单位：暨南大学 对项目的贡献：项目相关的生物活性物质释放的骨软骨一体化水凝胶、支架等开发。</p> <p>10. 谭文成 排名：第十完成人 职称：临床骨科顾问医师 行政职务：秘书长 工作单位：澳门医学科技研究协会 对项目的贡献：执行澳门地区膝骨关节炎的流行病学调查及成果方案推广工作。</p> <p>11. 李晓云 排名：第十一完成人 职称：副教授 行政职务：无 工作单位：华南理工大学 对项目的贡献：承担项目的骨及软骨修复的相关新材料研发工作。</p>
<p>完成单位情况</p>	<p>单位名称：暨南大学 排名：1 负责课题思路提出、统筹和执行工作，完成本项目关于膝关节骨软骨退变机制的研究及相关的膝骨关节炎规范化治疗的研究、临床应用推广和项目相关的生物活性物质释放的骨软骨一体化水凝胶、支架等开发的主体工作，是论文 1-2、4-6、10-13 和 18-20，专利 2-4,7-9 的主要完成单位。</p> <p>单位名称：华南理工大学 排名：2 主要承担项目的骨关节炎诊疗相关新材料研发工作，是论文 8、9、14 和 15，专利 1,和 6 的完成单位。</p> <p>单位名称：中国科学院深圳先进技术研究院 排名：3 主要负责关节炎发病机理研究及治疗方法的应用、基于多病种复合状态下的骨关节炎及创伤疾病动物模型平台的构建及发病机理、治疗方法研究及促骨软骨再生支架研发。为软骨细胞衰老、代谢重编程及炎症信号紊乱等角度阐释膝骨关节炎的发病机制研究提供一定技术支持，是论文 3、7、</p>

16 和 17，专利 5 和 10 的主要完成单位。

单位名称：澳门医学科技研究协会

排名：4

对本项目的贡献：项目主要完成人郑力恒、谭文成负责澳门地区膝骨关节炎的流行病学调查，并协助第一完成单位总结了粤港澳地区膝关节炎发病特点及人群特征。