

# 拟推荐 2023 年中华医学科技奖候选项目/候选人 公示内容

<b>推荐奖种</b>	医学科学技术奖（非基础医学类）
<b>项目名称</b>	神经免疫在脊髓损伤中的作用机制及临床应用
<b>推荐单位/科学家</b>	广东省医学会
<b>推荐意见</b>	<p>李志忠教授团队长期聚焦我国脊髓损伤神经免疫机制的研究，在此基础上致力于探究治疗脊髓损伤新型诊疗技术体系的转化应用研究，相应成果已发表在国际主流期刊，并编入了国内外出版的著作，研发的诊疗体系和试剂盒获批了多项发明专利，而且在国际上率先开展了多项临床试验。该团队主要成果包括：1）首次发现神经免疫细胞中的 <math>\gamma\delta</math> T 细胞产生 IFN-<math>\gamma</math> 加重脊髓损伤病变；2）MALT1 蛋白酶活性的巨噬细胞调控脊髓损伤后的运动功能修复；3）通过药物调控炎症因子能够改善脊髓损伤的功能，并合成了负载 ACPP 和 ET 的共聚物颗粒（ET@PPP-ACPP NPs），具有增强的病变靶向性和抗炎活性；4）基于神经免疫在脊髓损伤的基础研究，在临床应用利用显微镜下蛛网膜下腔减压灌洗术治疗脊髓损伤，减轻损伤脊髓周围的炎症反应，恢复脊髓神经功能，进而改善脊髓损伤患者的临床远期生活质量。综上，我单位认真审核推荐书填报各项内容，确保材料真实有效，经公示无异议，该团队的研究成果和相关的转化应用达到了国内外先进水平，特推荐此项目申报中华医学科技奖二等奖。</p>
<b>项目简介</b>	<p>脊髓损伤是各种因素所致的一种严重神经系统损伤，往往导致暂时性或者永久性的感觉、运动和自主神经功能障碍，带来了巨大的社会和经济负担，目前尚没有治愈性的方法，其主要原因是神经元再生能力有限及脊髓损伤局部复杂的微环境阻碍神经功能的恢复，大量淋巴细胞浸润到脊髓损伤区和损伤区周围组织。这些淋巴细胞在损伤部位受到应激刺激而活化，分泌大量的细胞因子如 INF-<math>\gamma</math>、TNF-<math>\alpha</math> 和 TGF-<math>\beta</math> 等，使得脊髓损伤后发生明显的免疫炎症反应。因此，了解脊髓损伤病理生理过程中参与的免疫细胞及炎症因子的作用就显得迫在眉睫。</p> <p>近年来，我们对脊髓损伤后神经免疫炎症反应的细胞功能及分子机制进行了持续的探索和系统的研究，并取得了一系列的原创性研究成果：</p> <p>1. 神经免疫细胞中的 <math>\gamma\delta</math> T 细胞产生 IFN-<math>\gamma</math> 加重脊髓损伤病变：我们开发了脊髓损伤胸部渐进式压缩小鼠模型以及不同损伤程度的非人灵长类动物（食蟹猴）脊柱脊髓损伤模型，可为我们研究慢性脊髓损伤提供了可靠的基础和临床研究基础；在此基础上，我们发现 <math>\gamma\delta</math> T 细胞在急性脊髓损伤后早期被招募在损伤部位通过产生 IFN-<math>\gamma</math> 诱导巨噬细胞极化成为 M1 表型，增加促炎细胞因子（TNF-<math>\alpha</math>）的分泌，产生致炎作用并抑制损伤后的修复，进而在脊髓损伤发展过程中起到损害作用。研究成果被《Nature Reviews Immunology》和《Nature Reviews Neuroscience》等引用。</p> <p>2. MALT1 蛋白酶活性的巨噬细胞调控脊髓损伤后的运动功能修复： 我们发现脊髓损伤后，MALT1 蛋白酶活性缺失或者受到抑制可以促进损伤部位浸润的巨噬细胞向抑炎巨噬细胞转化，抑制了促炎巨噬细胞方向的转化，从而降低了损伤后 24 小时内的炎症爆发。MALT1 蛋白酶活性的巨噬细胞可调控脊髓损伤后的运动功能修复。</p> <p>3. 通过药物调控炎症因子能够改善脊髓损伤的功能： 我们用抗体或小分子药物通过调控 IL-17、TNF-<math>\alpha</math> 等炎症因子来治疗脊髓损伤并在小动物身上获得部分疗效。特别是通过调控 IL-17 相关的炎症因子，能够减轻星形胶质细胞的活化。其次我们合成了负载 ACPP 和 ET 的共聚物颗粒（ET@PPP-ACPP NPs），其具有增强的病变靶向性和抗炎活性。ET@PPP-ACPP 在损伤区域被巨噬细胞内吞和分解，通过调节 NF-<math>\kappa</math>B 信号通路抑制炎症，调节 M1 向 M2 巨噬细胞极化的转变，下调促炎细胞因子，抑制 SCI 模型小鼠脊髓的炎症，促进神</p>

经元存活和运动恢复，表明 ET@PPP-ACPP 作为纳米载药系统在 SCI 免疫治疗中的良好潜力。

4. 显微镜下蛛网膜下腔减压灌洗术治疗脊髓损伤：  
 基于神经免疫在脊髓损伤中的作用机制在临床应用上，该项目成果在多家医院进行转化运用，我们利用显微镜下将行硬脊膜切开、黏连松解、灌洗引流、扩大成形术可减轻局部水肿、减少炎症反应，抑制继发损伤过程，为脊髓修复提供良好的微环境。目前已经在东莞市东部中心医院（暨南大学附属第六医院）、河源市深河人民医院（暨南大学附属第五医院）、广东省英德市人民医院实施应用，为患者提供了更为先进的对症治疗。

### 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	全部作者(国内作者须填写中文姓名)	通讯作者(含共同,国内作者须填写中文姓名)	检索数据库	他引总次数	通讯作者单位是否含国外单位
1	Inhibition of MALT1 paracaspase activity improves lesion recovery following spinal cord injury	SCIENCE BULLETIN	2019,卷64 期16 页1179-1194	20.577	张华, 孙国栋, 李晓菁,付珍, 郭城斌,曹广超, 王保成, 王倩, 杨淑娴, 李德海,夏希纯,黎鹏,朱静,周炜,郑良艳,李静霞,张磊,郝健磊,周立兵,李志忠,尹芝南,高云飞	周立兵,李志忠,尹芝南,高云飞	SCIE	1	否
2	Synthesis and Characterization of a Silica-Based Drug Delivery System for Spinal Cord Injury Therapy	NANO-MICRO LETTERS	2019,卷11 期1, 页1-20	23.655	孙国栋, 曾生辉, 刘旭, 石海山,张人文,王保成,周长忍,于涛	于涛	SCIE	16	否
3	The Role of Gamma-Delta T Cells in Diseases of the Central Nervous System	FRONTIERS IN IMMUNOLOGY	2020,卷11,页1-10	8.787	沃金, 张峰, 李志忠, 孙城鸿, 张文才, 孙国栋	孙国栋, 张文才	SCIE	19	否
4	GLS1-mediated glutaminolysis is unbridled by MALT1 protease promotes psoriasis pathogenesis	JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION	2020,卷130 期10, 页5180-5196	19.477	夏喜春, 曹广超, 孙国栋, 朱乐清, 田一霞, 宋月琪, 郭成斌, 王晓, 钟景祥, 周伟, 李鹏, 张华, 郝建磊, 李志忠, 邓烈华, 尹志南, 高云飞	邓烈华, 尹志南, 高云飞	SCIE	30	否

5	gamma dT cells provide the early source of IFN-gamma to aggravate lesions in spinal cord injury	JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE	2018, 卷 215 期 2, 页 521-535	17.579	孙国栋, 杨淑娴, 曹广超, 王茜华, 郝健磊, 温琼, 李志忠, SO, KF, 刘宗华, 周苏芳, 赵勇翔, 杨恒文, 周立兵, 尹芝南	尹芝南	SCIE	46	否
6	hucMSC derived exosomes promote functional recovery in spinal cord injury mice via attenuating inflammation	MATERIALS SCIENCE & ENGINEERING C-MATERIALS FOR BIOLOGICAL APPLICATIONS	2018, 卷 89, 页 194-204	8.457	孙国栋, 李国庆, 李大海, 黄万军, 张人文, 张华, 段圆圆, 王保成	王保成	SCIE	153	否
7	CD8 T cell-derived perforin aggravates secondary spinal cord injury through destroying the blood-spinal cord barrier	BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS	2019, 卷 512 期 2, 页 367-37	3.322	刘兆祥, 张华, 洪霞, 王保成, 张人文, 曾群, 郭灵芝, 沈奎, 王巴路, 钟彦恒, 李志忠, 孙国栋	李志忠, 孙国栋	SCIE	19	否
8	Molybdenum disulfide nanoflowers mediated anti-inflammation macrophage modulation for spinal cord injury treatment	JOURNAL OF COLLOID AND INTERFACE SCIENCE	2019, 卷 549 页 50-62	9.965	孙国栋, 杨淑娴, 蔡怀红, 舒怡锦, 齐涵, 王保成, 李志忠, 周立兵, 高庆生, 尹芝南	高庆生, 尹芝南	SCIE	39	否
9	Clinical outcomes of epidural and intradural decompression for treatment of degenerative cervical myelopathy	JOURNAL OF INTERNATIONAL MEDICAL RESEARCH	2020, 卷 48 期 6,	1.573	焦根龙、李志忠、周潘、杨金培、李雪石	李志忠	SCIE	1	否
10	Efficacy of intramedullary and	Journal of Southern	2018, 卷 38 期 2, 页	0	焦根龙, 范永保, 邓德均, 邵建立,	李志忠	SCIE	0	否

extramedullary decompression and lavage therapy under microscope for treatment of chronic cervical spinal cord injury	Medical University	174-180	孙国栋, 李志忠					
---	--------------------	---------	----------	--	--	--	--	--

### 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	全部发明人
1	中国发明专利	中国	ZL202010444799.9	2022-01-28	一种防退缓释营养液的骨螺钉	孙国栋, 宋仁才
2	中国发明专利	中国	ZL202122295230.3	2022-07-12	一种用于经颅刺激运动诱发电位检测的定位固定装置	周立兵, 沃金, 骆静, 刘晓文, 李静, 黄忠, 孙国栋, 李志忠
3	中国发明专利	中国	ZL202122298736.X	2022-04-19	一种用于猴子行为学数据采集的猴用背心	周立兵, 刘晓文, 李静, 沃金, 黄忠海, 孙国栋, 李志忠
4	中国发明专利	中国	ZL202122295226.7	2022-05-10	一种非人灵长类动物用约束衣	周立兵, 刘晓文, 李静, 沃金, 黄忠海, 孙国栋, 李志忠
5	中国发明专利	中国	ZL202122323249.4	2022-04-19	一种非人灵长类动物行走试验用跑步机	周立兵, 刘晓文, 黄忠海, 李静, 沃金, 孙国栋, 李志忠
6	中国发明专利	中国	ZL202122295227.1	2022-04-19	一种用于猴子行为学数据采集的新型吊架	周立兵, 李静, 刘晓文, 沃金, 黄忠海, 孙国栋, 李志忠
7	中国发明专利	中国	ZL202122298739.3	2022-04-19	一种用于猴子行为学数据采集的组合架	周立兵, 李静, 刘晓文, 沃金, 黄忠海, 孙国栋, 李志忠

### 完成人情况表

姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
李志忠	1	暨南大学	河源市深河人民医院 (暨南大学附属第五医院)	教授, 教授	院长
对本项目的贡献	<p>是团队的负责人, 在“四、重要技术发明与科技创新”所列的技术发明都做出了实际的贡献, 在神经免疫细胞对脊髓损伤的作用机制研究主要是引领团队挖掘临床上尚待解决的有关脊髓损伤治疗的科学问题 (7.1.1、7.1.3、7.1.4、7.1.5、7.1.7、7.1.8、7.2.2、7.2.3、7.2.4、7.2.5)。在临床应用, 带领团队于 2000 开始就已开展显微镜下蛛网膜下腔减压灌注治疗脊髓损伤。在长期的观察中发现: 显微镜下通过术中松解硬脊膜黏连、恢复脑脊液和血液循环能够达到真正的髓内减压, 同时冲洗可以减轻局部炎症进而改善局部的再生微环境, 促进脊髓损伤感觉与运动恢复。(7.1.9-7.1.10)</p>				

姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
孙国栋	2	河源市深河人民医院（暨南大学附属第五医院）	河源市深河人民医院（暨南大学附属第五医院）	主任医师,主任医师	科教科科长
对本项目的贡献	是团队基础研究及转化应用的主要核心成员，在“四、重要技术发明与科技创新”所列的第一，二，三，四项中都做出了实际的贡献,在探究神经免疫细胞对脊髓损伤的作用机制研究中，主要负责实验的设计和实施，论文撰写等。 (7.1.1、7.1.2、7.1.3、7.1.4、7.1.5、7.1.6、7.1.7、7.1.8、7.2.2、7.2.3、7.2.4、7.2.5、7.2.6)。同时作为临床主任医师，在临床实践上开展显微镜下蛛网膜下腔减压灌注治疗脊髓损伤(7.1.10)				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
焦根龙	3	暨南大学	东莞市东部中心医院（暨南大学附属第六医院）	副主任医师,副主任医师	无
对本项目的贡献	是团队在临床应用核心主任医师，主要负责收集临床样品，统计分析新技术的应用效益，在“四、重要技术发明与科技创新”所列的第四项中做出了实际的贡献,一直致力于研究脊髓损伤的病理反应和寻求有效的治疗策略。(7.1.9-7.1.10)基于临床工作中发现的科学问题，主编专著3部（其中人民卫生出版社出版“脊柱显微外科学”）。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
沃金	4	暨南大学	河源市深河人民医院（暨南大学附属第五医院）	其他,其他	无
对本项目的贡献	是团队基础研究核心成员，主要负责实验的实施及论文撰写等。具备多年脊柱脊髓损伤再生修复的临床与基础研究经历。在“四、重要技术发明与科技创新”所列的第一项中都出了实际的贡献。主要从事于脊髓损伤的作用与机制研究，进行脊髓损伤再生修复的分子机制研究及非人灵长类动物脊髓损伤的平台建设工作。近年来，申请人以第一（共同第一）作者在Frontiers in immunology等杂志上发表了脊柱脊髓损伤领域及非人灵长类动物相关实验文章7篇。(7.1.3、7.2.2、7.2.3、7.2.4、7.2.5、7.2.6)				
完成单位情况表					
单位名称	暨南大学		排名	1	
对本项目的贡献	<p>是本项目科研研发支撑单位，建有一流的神经学研究平台和高水平免疫学研究平台，目前与深河人民医院（暨南大学附属第五医院）共建非人灵长类动物手术中心。目前拥有流式细胞仪，激光扫描共聚焦显微镜，液相芯片系统及动物行为学分析平台、形态学分析平台、电生理实验室、动物手术实验室、MRI、双光子活体成像仪等相关设施，为本项目的实施提供了良好技术和设备保障。</p> <p>在人才团队中，暨南大学粤港澳中枢神经再生研究院以苏国辉院士为学科带头人团队以及暨南大学生物医学转化研究院是以尹芝南教授作为学术带头人团队与我们项目团队密切合作。在从事神经免疫治疗脊髓损伤的基础研究中给予了我们莫大的帮助与支持。并为我们提供TCR<math>\alpha</math>-/-、IL-17-/-、IFN-<math>\gamma</math>-/-、IFN<math>\gamma</math>R-/-、TCR-<math>\delta</math>-GFP、IFN-<math>\gamma</math>-e YFP、IL-17-GFP等 一系列基因敲除和报告基因小鼠，同时具有多名非人灵长类动物实验员及管理人员，具有完整的实验体系、技术和材料的支持，为本项目的实施提供了保障。</p>				
单位名称	暨南大学附属第五医院（河源市深河人民医院）		排名	2	

对本项目的 贡献	<p>本单位的项目团队成员长期从事脊髓损伤的临床与基础研究，对于该领域十分熟悉，在脊髓损伤模型构建，行为学、形态学、影像学观察与重建、神经电生理，免疫细胞分选与培养等关键实验技术方面具备丰富的经验。为研究疫神经免疫在脊髓损伤中的作用机制及临床应用提供了人才保障。其次，为主要申请人成功开展显微镜下蛛网膜下腔减压灌洗术治疗脊髓损伤提供了保障。在本术式的应用过程中，暨南大学附属第五医院集结全院力量（包括麻醉团队、护理团队及内科医务工作者），为本术式开展保驾护航。本术式取得一定效果后，积极推广应用，举办过两次学习班提供场地及资源，并且提供资金进行脊髓损伤相关基础研究。总之，第一完成单位对项目的完成起到组织、管理和协调等作用，是本项目得以成功完成的基础，也是驱动发展的动力。</p>
-------------	--