

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	靶向调节干细胞和自噬治疗阿尔茨海默病的转化医学研究
推荐单位	推荐单位：山东大学 推荐意见： 该项目组长期专注于阿尔茨海默病（Alzheimer's Disease, AD）的发病机制和转化医学研究，在国家 973 计划前期研究专项（2009CB526507）和 3 项国家自然科学基金项目（30670745、81371420、81171214）资助下，进行了一系列治疗 AD 的转化医学研究，取得了以下创新性的成果：1) 发现生物大分子 VEGF、G-CSF 可通过诱导内源性干细胞增殖、分化、促进神经血管再生改善 AD 动物模型的认知功能、减少 Aβ 沉积，神经元丢失；间充质干细胞直接、分化为神经元样细胞及间充质干细胞分泌的外泌体均可改善 AD 动物模型的认知功能，其机制包括减少 Aβ 沉积、抑制炎症反应、改善线粒体功能等。2) 发现自噬、线粒体功能障碍和表观遗传异常参与了 AD 的发病过程，是治疗 AD 的新靶点；利用化学小分子 3BDO、D609、褪黑素和自组装 IKVAV 多肽纳米纤维干预 AD 动物模型，可通过调节自噬、促进线粒体合成、改善线粒体功能等多种机制改善 AD 动物模型的认知功能。此项目的研究为 AD 治疗的临床转化提供了实验和理论依据；发表代表性论文 20 篇，SCI 收录论著 18 篇，中文核心期刊 2 篇，培养博士 18 名，硕士 10 名；成立了山东省老年医学学会痴呆与认知障碍专业委员会，连续举办“认知障碍及神经变性病新进展学习班”，为全省多家医院培训了大量痴呆与认知障碍领域的学术人才和骨干力量；研究成果已在 10 家医院应用推广，为 AD 的临床诊断、预防和治疗，以及痴呆与认知障碍亚专科的发展和起到了重要的指导和推动作用。 我单位认真严格地审阅了该项目的推荐书及全部附件材料，确认该项目符合中华医学科技奖推荐条件，全部材料真实有效，完成人排序无异议，推荐书相关栏目均符合填写要求。 我单位同意推荐该项目申报 2021 年度中华医学科技奖。
项目简介	阿尔茨海默病（AD）是老年期痴呆的最常见类型，目前病因与发病机制尚不明确，缺乏根本治疗方法，近 10 余年针对该病的药物研发均以失败告终，提示探讨 AD 发病的新机制对寻找其治疗的新方法至关重要。该项目组在国家 973 计划前期研究专项和 3 项国家自然科学基金项目资助下，通过 10 年余的研究积累，发现了多种 AD 发病的新机制，利用 AD 动物模型重点进行了靶向干细胞和自噬治疗 AD 的转化医学研究，取得了多项创新性的成果： 1) 靶向干细胞治疗 AD 的转化医学研究 神经再生理论发展和干细胞体外分离及培养成功，为神经退行性疾病干预提供了新视野，尤其是在阿尔茨海默病（AD）干预上发挥关键作用，从根本上解决该病神经细胞丢失问题。本项目组采用生物大分子促进和诱导 AD 内源性干细胞增殖、分化代替丢失的神经元，采用间充质干细胞直接干预、化学小分子诱导间充质干细胞分化为神经元样细胞、间充质干细胞诱导的 T 淋巴细胞、间充质干细胞分泌的外泌体等方法干预 AD 动物模型，做了大量工作，并对干细胞治疗 AD 的机制做了深入探讨，

	发现：（1）生物大分子 VEGF、G-CSF 可以诱导内源性干细胞增殖、分化，通过神经血管再生、减少 Aβ 沉积、减少神经元丢失等机制治疗 AD。（2）间充质干细胞直接干预或间接干预 AD 动物模型，可以改善动物的认知功能，包括：①应用化学小分子 D609 可以诱导人脐带间充质干细胞（HUMSCs）分化成神经元样细胞（HUMSCNCs）改善 AD 小鼠的认知功能；②间充质干细胞及其来源的外泌体干预 AD 动物模型，可通过抑制 β-淀粉样蛋白沉积、抑制炎症反应、改善线粒体功能等多种机制改善 AD 动物模型的认知功能。 2）靶向自噬等机制治疗 AD 的转化医学研究 该项目组近 10 余年聚焦自噬及其相关的线粒体功能障碍和表观遗传紊乱参与 AD 发病的机制研究，并采用多种化学小分子和生物大分子进行干预，寻找针对该机制的治疗策略。发现：（1）自噬异常、线粒体功能障碍和表观遗传紊乱参与 AD 的发病，包括：① mTOR 信号通路介导的自噬参与了 AD 的发病，甲基牛扁亭（MLA）可通过此通路对 AD 起到保护作用；②线粒体功能障碍包括线粒体自噬及线粒体动力学改变在 AD 发生、发展中起着重要作用，是 AD 发病的早期事件；③ DR4 基因甲基化和转铁蛋白（TF）基因 rs1049296（P570S）多态性参与了 AD 的发病。（2）化学小分子及生物大分子靶向自噬等机制对 AD 动物模型认知功能的干预效果和机制，为 AD 临床治疗的方法研究提供了新的思路。包括：①筛选了能改善 AD 动物模型认知功能的化学小分子 3BDO 和 D609，并探讨了其抑制自噬、抗炎、抑制 Aβ 生成等作用机制。②发现褪黑素可通过促进线粒体合成、改善线粒体功能发挥对 AD 的神经保护作用。③发现了 G-CSF 和自组装 IKVAV 多肽纳米纤维等生物大分子可通过抗炎和减少 Aβ 沉积改善 AD 动物模型的认知功能。 该项目通过团队 10 年余的长期研究，发现了多种 AD 发病的新机制，利用 AD 动物模型重点进行了靶向干细胞和自噬治疗 AD 的转化医学研究，取得了多项创新性的成果，为 AD 治疗的临床转化提供了实验和理论依据，并发表 SCI 收录论著 18 篇，国内期刊论文 2 篇，为 AD 的临床诊断、预防和治疗起到了重要的指导和推动作用。
--	--

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
无						

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)	SCI 他引次数	他引总次数	通讯作者单位是否含国外单位
1	Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived neuron-like cells rescue memory deficits and reduce	Stem Cell Res Ther	2013, 4(4):76	4.634	毕建忠	90		否

	amyloid-beta deposition in an A β PP/PS1 transgenic mouse model							
2	A butyrolactone derivative 3BDO alleviates memory deficits and reduces amyloid- β deposition in an A β PP/PS1 transgenic mouse model	J Alzheimers Dis	2012, 30(3): 531- 543	4.17 4	毕建忠	5		否
3	Butyrolactone derivative 3-benzyl-5-((2-nitrophenoxy)methyl)-dihydrofuran-2(3H)-one protects against amyloid- β peptides-induced cytotoxicity in PC12 cells	J Alzheimers Dis	2012, 28(2): 345- 356	4.17 4	毕建忠 苗俊英	2		否
4	Systemic transplantation of human umbilical cord derived mesenchymal stem cells-educated T regulatory cells improved the impaired cognition in A β PPswe/PS1dE9 transgenic mice	PLoS One	2013, 8(7):e 69129	3.53 4	毕建忠	65		否
5	Methyllycaconitine alleviates amyloid- β peptides-induced cytotoxicity in SH-SY5Y cells	PLoS One	2014, 9(10): e1115 36	3.23 4	毕建忠	7		否
6	Wharton's Jelly-derived	Clin Exp Med	2016, 16(1):	2.91 9	王晓云	18		否

	mesenchymal stem cells alleviate memory deficits and reduce amyloid- β deposition in an APP/PS1 transgenic mouse model		89-98					
7	Exosomes Isolated From Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Alleviate Neuroinflammation and Reduce Amyloid-Beta Deposition by Modulating Microglial Activation in Alzheimer's Disease	Neurochem Res	2018, 43(11):2165-2177	2.782	毕建忠 杨慧	44		否
8	Intravenous Administration of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Improves Cognitive Impairments and Reduces Amyloid-Beta Deposition in an A β PP/PS1 Transgenic Mouse Model	Neurochem Res	2013, 38(12):2474-2482	2.551	毕建忠	6		否
9	VEGF-induced angiogenesis ameliorates the memory impairment in APP transgenic mouse model of Alzheimer's disease	BiochemBiophys Res Commun	2011, 411(3):620-626	2.484	毕建忠	55		否

10	Self-assembling nanofibers improve cognitive impairment in a transgenic mice model of Alzheimer's disease	Neurosci Lett	2013, 556:63-68	2.055	毕建忠	12		否
11	Mitophagy in APPsw/PS1dE9 transgenic mice and APPsw stably expressing in HEK293 cells	Eur Rev Med Pharmacol Sci	2015, 19(23):4595-4602	1.575	毕建忠 谢兆宏	8		否
12	Granulocyte-colony stimulating factor protects memory impairment in thesenescence-accelerated mouse (SAM)-P10	Neurol Res	2011, 33(4):354-359	1.522	毕建忠	2		否
13	Anti-inflammatory effects of bone marrow mesenchymal stem cells on mice with Alzheimer's disease	Exp Ther Med	2018, 16(6):5015-5020	1.448	朱正禹	10		否
14	Self-assembling nanofibers alter the processing of amyloid precursor protein in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease	Neurol Res	2015, 37(1):84-91	1.439	毕建忠	7		否
15	Folate deficiency exacerbates apoptosis by inducing hypomethylation and resultant overexpression of	Int J Clin Exp Med	2014, 7(8):1945-1957	1.277	毕建忠	10		否

	DR4 together with altering DNMTs in Alzheimer's disease							
16	Mitochondrial dynamics changes with age in an APPsw/PS1dE9 mouse model of Alzheimer's disease	Neuroreport	2017, 28(4): 222-228	1.266	毕建忠	17		否
17	Mitochondrial biogenesis mediated by melatonin in an APPswe/PS1dE9 transgenic mice model	Neuroreport	2018, 29(18):1517-1524	1.146	谢兆宏	11		否
18	Glutathione-mimetic D609 alleviates memory deficits and reduces amyloid- β deposition in an A β PP/PS1 transgenic mouse model	Neuroreport	2018, 29(10):833-838	1.146	毕建忠	1		否
19	粒细胞集落刺激因子诱导淀粉样前体蛋白转基因小鼠神经再生及对认知功能的改善	中华老年医学杂志	2012, 9: 819-822	0	毕建忠	0		否
20	重组人粒细胞集落刺激因子对 A β 1-42 诱导老年痴呆模型大鼠认知功能的改善作用	中华行为医学与脑科学杂志	2011, 6:494-496	0	毕建忠	0		否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	姓名：毕建忠 排名：1 职称：教授 行政职务：副院长 工作单位：山东大学第二医院 对本项目的贡献：作为项目负责人，全面参与了项目的立项、执行、文章发表和结题、推广工作，重点参与了靶向干细胞治疗 AD 的转化医学研究以及靶向自噬等机制治疗 AD 的转化医学研究。对应“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”所列的
---------	---

	第一项和第二项有贡献。支持本人贡献成立的证明材料为附件 4-1 至 4-16,4-18 至 4-20。 姓名：王萍 排名：2 职称：副主任医师 行政职务：无 工作单位：山东大学第二医院 对本项目的贡献：重点参与了靶向干细胞治疗 AD 的转化医学研究以及靶向自噬等机制治疗 AD 的转化医学研究。对应“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”所列的第一项和第二项有部分贡献。支持本人贡献成立的证明材料为附件 4-1 至 4-3,4-7 至 4-12，4-14,4-16,4-18，4-19。 姓名：谢兆宏 排名：3 职称：副主任医师 行政职务：无 工作单位：山东大学第二医院 对本项目的贡献：重点参与了利用 AD 动物模型进行靶向干细胞和自噬治疗 AD 的转化医学研究。对应“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”所列的第一项和第二项有贡献。支持本人贡献成立的证明材料为附件 4-1 至 4-19。 姓名：杨慧 排名：4 职称：副主任医师 行政职务：无 工作单位：山东大学第二医院 对本项目的贡献：重点参与了靶向干细胞治疗 AD 的转化医学研究以及靶向自噬等机制治疗 AD 的转化医学研究。对应“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”所列的第一项和第二项有部分贡献。支持本人贡献成立的证明材料为附件 4-1 至 4-8,4-10,4-11，4-16 至 4-18。 姓名：王允 排名：5 职称：副主任医师 行政职务：无 工作单位：山东大学第二医院 对本项目的贡献：重点参与了靶向干细胞治疗 AD 的转化医学研究。对应“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”所列的第一项有部分贡献。支持本人贡献成立的证明材料为附件 4-5 至 4-7,4-12，4-15。 姓名：朱正禹 排名：6 职称：副主任医师 行政职务：神经内二科副主任
--	---

	工作单位：山东大学第二医院 对本项目的贡献：重点参与了靶向干细胞治疗 AD 的转化医学研究。对应“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”所列的第一项有部分贡献。支持本人贡献成立的证明材料为附件 4-1,4-5,4-7,4-9,4-12,4-13，4-19。 姓名：来超 排名：7 职称：副主任医师 行政职务：神经重症副主任 工作单位：山东大学第二医院 对本项目的贡献：重点参与了靶向干细胞治疗 AD 的转化医学研究。对应“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”所列的第一项有部分贡献。支持本人贡献成立的证明材料为附件 4-6,4-9,4-12,4-15，4-19。
主要完成单位情况	单位名称：山东大学 排名：1 对本项目的贡献：全面负责项目研究计划与研究方案的制定，对项目的申请、立项、实施和结题等环节进行了全程管理，并提供了技术、经费和设备等条件，保障了项目实施所需要的人力、物力、实验场所。积极联系多家医院对项目成果进行推广宣传，对项目成果的推广起到了很大的推动作用。