

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
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策略创建
推荐科学家	姓名：苏国辉 从事研究领域：神经生物 工作单位：暨南大学粤港澳中枢神经再生研究院 推荐意见： 视网膜血管神经性致盲眼病（retinal neurovascular degenerative diseases, RNDD）是一组损害视网膜神经及血管组织的疾病，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，是国人不可逆盲的主因。自上世纪九十年代，申请者唐仕波教授团队致力于 RNDD 发病机制和诊疗策略相关研究，历时 20 余年，对 RNDD 进行了大量深入的探索。 首先，该团队进行了 RNDD 的理论创新性研究，率先提出免疫/炎症机制与 DR 发生发展关系的重要学说，发现免疫/炎症在 DR 发生发展中起重要作用；此外，提出 DR“抵抗基因”新概念，发现了 NTF2 对糖尿病视网膜病变的发病具有抵抗作用，为治疗提供新靶点。这些研究结果已得到了国内外同行的广泛认可。 治疗方面，唐仕波是国内首位应用抗 VEGF 药物(Avastin)治疗老年性黄斑变性的专家；同时该团队构建了 RNDD 疾病新模型，应用 USH2A 基因突变型患者的体细胞，建立了人类诱导多能干细胞（iPSC）细胞系，为研究基因突变位点的功能、研发个体化药物及精准治疗策略提供了良好的类器官模型；发现 RNDD 治疗新药物，证实乙酰肝素酶抑制剂 PI-88、抗氧化肽 SS31 有望成为 DR 治疗新靶点；并且提出通过重塑视网膜新生血管治疗 DR 的新策略。同时，作为国内玻璃体手术的先驱者，唐教授团队不断改良玻璃切除的手术方法，提出“分而食之”膜处理法，开展“视网膜瓣转位”新术式，推广微创玻璃体手术新技术，大大提高了 PDR 患者手术的预后。 我已认真审核项目填报各项内容，确保材料真实有效，经项目完成人所在单位公示无异议，推荐其申报 2021 年中华医学科技奖。 姓名：陈孝平 从事研究领域：肝胆胰外科及器官移植 工作单位：华中科技大学同济医学院附属同济医院 推荐意见： 视网膜血管神经性致盲眼病（RNDD）是一组损害视网膜神经及血管组织的疾病，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，由于其发病机制目前尚不十分清楚，所以治疗效果欠佳，已成为全球不可逆盲的主要原因。该团队在 RNDD 发病机制方面获得创新性成果，在 RNDD 治疗方面提出新的诊疗策略，并获得国内外同行的广泛认可。经过多年的研究主要有以下核心成果： 一．理论机制创新 1) 在细胞和动物水平发现 DR 发生发展的免疫/炎症新机理，证明白细胞堆积、小

	胶质细胞活化是 DR 视网膜血管神经损害重要因素，为 DR 治疗新策略提供理论依据；2) 通过人类诱导多能干细胞 (iPSC) 细胞系构建 RNDD 疾病新模型，为研究基因突变位点的功能、研发个体化药物及精准治疗策略提供了良好模型。 二：诊疗新思路 1) 提出 DR“抵抗基因”概念，通过体内外实验证实 NTF2 基因在 DR 发生发展中起保护作用，为治疗提供新思路；2) 发现免疫调节因子 IL-4、褪黑素、乙酰肝素酶抑制剂 PI-88 以及靶向线粒体的抗氧化肽 SS31 具有治疗 RNDD 的作用，为新药的研发提供了初步理论依据；3) 证实 HESR1 能抑制血管内皮生长因子 (VEGF) 刺激下的视网膜血管内皮细胞增殖和迁徙，并促进血管重塑和成熟，为新生血管的治疗开创了新的思路；4) 利用 OCT 对黄斑水肿进行新分型，通过临床前瞻对照研究，明确了抗炎药物和抗-VEGF 药物的疗效与 OCT 分型相关，可指导药物选择及规范应用；5) 提出“分而食之”膜处理法，开展“视网膜瓣转位”新术式，推广微创玻璃体手术新技术，挽救晚期 RNDD 患者视功能。 我已认真审核项目填报各项内容，确保材料真实有效，经项目完成人所在单位公示无异议，推荐其申报 2021 年中华医学科技奖。 姓名：宋尔卫 从事研究领域：肿瘤学 工作单位：中山大学孙逸仙纪念医院 推荐意见： 视网膜血管神经性致盲眼病 (retinal neurovascular degenerative diseases, RNDD) 是一组损害视网膜神经及血管组织的疾病，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，由于发病机制不明，治疗效果欠佳，已成为全球不可逆盲的主要原因。 唐仕波教授团队对 RNDD 的发病机制、诊断及治疗已进行了二十余年的连续研究，提出了 RNDD 发生发展的新机制和新概念，开创了 RNDD 治疗的新策略和新手段，获得了国内外同行的广泛认同，为 RNDD 发病机制的理论创新和诊疗策略的创建奠定了坚实的基础。 在 RNDD 发病机制的理论创新方面，该团队 1) 发现了 DR 发生发展的免疫/炎症新机理；2) 提出了 DR“抵抗基因”概念；3) 构建了 RNDD 疾病新模型。以上研究结果在国内外同期处于领先地位。 在 RNDD 诊疗策略创建方面，该团队 1) 发现了 RNDD 治疗的潜在新药物；2) 提出了通过重塑视网膜新生血管治疗 DR 的新思路；3) 创建了 RNDD 治疗新策略。以上研究结果为临床诊疗策略制订、新药研发提供了理论和实践依据。 我已认真审核项目填报各项内容，确保材料真实有效，经项目完成人所在单位公示无异议，推荐其申报 2021 年中华医学科技奖。
项目简介	视网膜血管神经性致盲眼病 (retinal neurovascular degenerative diseases, RNDD) 是一组损害视网膜神经及血管组织的疾病，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，由于发病机制不清，治疗效果欠佳，已成为全球不可逆盲的主要

	原因。 本项目在多项国家自然科学基金的资助下，围绕 RNDD 发病机制和诊疗策略，历经 20 多年研究，发现免疫/炎症在 DR 发生发展中起重要作用；提出 DR“抵抗基因”新概念；开拓视网膜血管重塑治疗 DR 新思路；创建新术式挽救晚期 RNDD 患者视功能，显著提高了治疗效果，核心成果如下： 1. 发现 DR 发生发展的免疫/炎症新机理：率先在 DR 患者视网膜前膜组织中发现抗原提呈细胞、T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的存在，并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。进而通过动物实验发现白细胞堆积、小胶质细胞活化是 DR 视网膜血管神经损害重要因素，使用免疫抑制及抗炎药物可逆转上述改变，从而为 DR 的免疫炎症调控治疗新策略提供理论依据。 2. 提出 DR“抵抗基因”概念：临床上发现糖尿病患者中 DR 发生发展有明显个体差异，进而提出：部分糖尿病患者可能存在抵抗 DR 发生的基因。通过基因芯片检测，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。通过体内外实验证实 NTF2 可通过阻止 VEGF 上调降低视网膜通透性增加，从而对 DR 发生发展起保护作用，为治疗提供新思路。 3. 构建 RNDD 疾病新模型：成功应用 USH2A 基因突变型患者的体细胞，建立了人类诱导多能干细胞（iPSC）细胞系，为研究基因突变位点的功能、研发个体化药物及精准治疗策略提供了良好的类器官模型。 4. 发现 RNDD 治疗新药物：证实乙酰肝素酶抑制剂 PI-88 可显著抑制 DR 中视网膜白细胞瘀滞，可逆转视网膜功能障碍；动物实验发现靶向线粒体的抗氧化肽 SS31 可通过稳定线粒体膜电位，降低 ROS 产生，从而减少视网膜血管内皮细胞及感光细胞凋亡；发现高糖可导致人视网膜血管内皮细胞和人视网膜色素上皮细胞炎症因子释放增加，免疫调节因子 IL-4 和褪黑激素可抑制上述效应，有望成为 DR 治疗新靶点。 5. 提出通过重塑视网膜新生血管改善 DR 的新策略：首次证实 HESR1 通过下调 FIK1 和 ALK1 的表达，上调 ANG1 的表达，从而抑制血管内皮生长因子（VEGF）刺激的视网膜血管内皮细胞增殖和迁徙，并促进血管重塑和成熟，为 DR 治疗开辟新道路。 6. 创建 RNDD 治疗新模式：利用 OCT 对黄斑水肿进行新分型，通过临床前瞻对照研究，明确了抗炎药物和抗-VEGF 药物的疗效与 OCT 分型相关，指导药物选择及规范应用；提出“分而食之”膜处理法，开展“视网膜瓣转位”新术式，推广微创玻璃体手术新技术，挽救晚期 RNDD 患者视功能。 本项目进一步阐明了此类疾病的发病机理，其研究结果在国内外同期处于领先地位，为临床诊疗策略制订提供了依据；研发新的治疗途径及新诊疗策略在临床得到广泛应用，改善患者预后，减轻了家庭及社会负担。培养硕士研究生 6 人，博士研究生 26 人，专科医生逾千人；产生专利 4 项，其中转让 1 项，推动了临床转化和应用。
--	--

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
1	中国实用新型专利	中国	ZL201520251755.9	2015-	一种用于眼球巩膜缩短手术的装置	唐仕波

				11-18		
2	中国实用新型专利	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
3	中国实用新型专利	中国	ZL201420763354.7	2015-04-15	一种可调节的旁中心注视眼镜	唐仕波
4	中国发明专利	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	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	Remodeling retinal neovascularization by ALK1 gene transfection in vitro	Invest Ophthalmol Vis Sci	2008, 49(10): 4553-4560.	3.47	唐仕波；李斌	7	7	否
2	Mitochondrial DNA oxidative damage triggering mitochondrial dysfunction and apoptosis in high glucose-induced HRECs	Invest Ophthalmol Vis Sci	2008, 49(9): 4203-4209	3.47	唐仕波	50	51	否
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	3.011	陈建苏；唐仕波	6	6	否
4	Distinguishing	Retina	2016,	3.64	丁小燕	35	41	否

	polypoidal choroidal vasculopathy from typical neovascular age-related macular degeneration based on spectral domain optical coherence tomography.		36(4): 778-786.	9				
5	Prospective study of intravitreal triamcinolone acetonide versus bevacizumab for macular edema secondary to central retinal vein occlusion.	Retina	2011, 31(5): 838-845.	3.64 9	唐仕波	40	46	否
6	Comparison of intravitreal triamcinolone acetonide versus intravitreal bevacizumab as the primary treatment of clinically significant macular edema.	Retina	2015, 35(2): 272-279.	3.64 9	唐仕波 ; 袁玲	11	14	否
7	Retina translocation for a patient with endogenous fungal endophthalmitis : long-term follow-up	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol .	2012, 250(8) : 1237-1240	2.39 6	唐仕波	1	1	否
8	Overexpression of nuclear transport factor 2 may protect against diabetic retinopathy	Mol Vis.	2009, 15(89) : 861-869.	2.20 2	唐仕波	4	4	否
9	Interleukin-4 and melatonin ameliorate high glucose and	Mol Vis.	2014, 20: 921-928	2.20 2	唐仕波	29	32	否

	interleukin-1beta stimulated inflammatory reaction in human retinal endothelial cells and retinal pigment epithelial cells							
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	2.985	罗燕 ; 唐仕波	45	46	否
11	Phosphomannopent aose sulfate (PI-88) inhibits retinal leukostasis in diabetic rat.	Biochem Biophys Res Commun.	2009, 380(2) : 402-406.	2.985	唐仕波 ; 胡洁	7	7	否
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.	4.495	陈建苏 ; 唐仕波	1	1	否
13	Protective effects of SS31 on tBHP induced oxidative damage in 661W cells.	Mol Med Rep.	2015, 12(4): 5026-5034.	2.1	唐仕波 ; 罗燕	12	14	否
14	Neuroprotection of transplanting human umbilical cord mesenchymal stem cells in a microbead induced ocular	Curr Eye Res.	2018, 43(6): 810-820.	1.754	唐仕波 ; 李志远	12	12	否

	hypertension rat model.							
15	Increased serum IgA concentration and plasmablast frequency in patients with age-related macular degeneration.	Immunobiology	2016, 221(5): 650-656.	2.788	李涛；马穗红	1	1	否
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.	1.19	唐仕波	0	16	否
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	1.1	唐仕波	0	4	否
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	1.1	唐仕波	0	3	否
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	0.97	唐仕波	0	16	否
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	1.1	唐仕波	0	47	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	姓名：唐仕波 排名：1 职称：教授,主任医师 行政职务：院长 工作单位：中南大学 对本项目的贡献：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 90%。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。 姓名：李涛 排名：2 职称：主任医师 行政职务：科技处副处长，眼急症科主任 工作单位：中山大学中山眼科中心 对本项目的贡献：参与了《发现、发明及创新点》第 4、7 项的工作，具体如下： 1) 参与先天性视网膜劈裂基因型与临床表型相关性的研究；2) 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；3) 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。 投入项目研究占其工作量 90%。 姓名：丁小燕 排名：3 职称：主任医师 行政职务：科主任 工作单位：中山大学中山眼科中心 对本项目的贡献：参与了《发现、发明及创新点》第 7 项的工作，具体如下：1) 组织并提出无创影像特征应用于 AMD 诊疗指导；2) 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。投入项目研究占其工作量 80%。 姓名：李斌 排名：4 职称：教授 行政职务：董事长 工作单位：武汉纽福斯生物科技有限公司 对本项目的贡献：参与了《发现、发明及创新点》第 2、5 项工作，具体如下：1) 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，为重塑视网膜新生血管治疗 DR 理论提供实验基础；2) 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。投入项目研究占其工作量 80%。 姓名：马红婕 排名：5 职称：副主任医师 行政职务：无 工作单位：中南大学 对本项目的贡献：参与了《发现、发明及创新点》第 1、3、7 项的工作，具体如下： 1) 证明紧密连接蛋白及胶质细胞活化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；2) 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；3) 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。投入项目研究占其工作量 75%。 姓名：余洪华

	排名：6 职称：主任医师 行政职务：主任 工作单位：广东省人民医院 对本项目的贡献：参与了《发现、发明及创新点》第 1、7 项的工作，具体如下： 1) 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；2) RSI 基因突变型与临床表型间无相关性；3) 参与 RVND 生物标记物的探索。投入项目研究占其工作量 75%。 姓名：陈建苏 排名：7 职称：教授 行政职务：无 工作单位：暨南大学 对本项目的贡献：参与了《发现、发明及创新点》第 3 项的工作，具体如下：1) 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；2) 参与应用 MSC 细胞疗法研发。投入项目研究占其工作量 70%。 姓名：胡洁 排名：8 职称：主任医师 行政职务：无 工作单位：中山大学中山眼科中心 对本项目的贡献：参与了《发现、发明及创新点》第 2、4、7 项的工作，具体如下： 1) 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；2) 参与 NTF-2 基因作为“DR 抵抗基因”的研究工作；3) 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。投入项目研究占其工作量 65%。 姓名：罗燕 排名：9 职称：教授 行政职务：临床研究中心副主任 工作单位：中山大学中山眼科中心 对本项目的贡献：参与了《发现、发明及创新点》第 1，4 项，具体如下：1) 参与免疫/炎症因素是 DR 早期发病的重要机制研究工作；2) 参与 RVND 新疗法的研发包括乙酰肝素酶抑制剂；3) 线粒体的抗氧化肽 SS31 对细胞线粒体功能的保护作用等。投入项目研究占其工作量 60%。 姓名：李建桥 排名：10 职称：主任医师
--	---

	行政职务：眼科主任 工作单位：山东大学齐鲁医院 对本项目的贡献：参与了《发现、发明及创新点》第 4 项的工作，具体如下：线粒体的抗氧化肽 SS31 对细胞线粒体功能的保护作用。投入项目研究占其工作量 50%。 姓名：李双农 排名：11 职称：主任医师 行政职务：无 工作单位：中南大学 对本项目的贡献：参与了《发现、发明及创新点》第 7 项的工作，具体如下：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。投入项目研究占其工作量 45%。 姓名：刘清云 排名：12 职称：教授 行政职务：院长 工作单位：深圳新安希玛林顺潮眼科医院 对本项目的贡献：参与了《发现、发明及创新点》第 7 项的工作，具体如下：明确了抗炎药物和抗-VEGF 药物的疗效与 OCT 分型相关，可指导药物选择及规范应用。投入项目研究占其工作量 50%。 姓名：姬尚丽 排名：13 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：中南大学 对本项目的贡献：参与了《发现、发明及创新点》第 6 项的工作，具体如下：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。投入项目研究占其工作量 50%。 姓名：马伟 排名：14 职称：副主任医师 行政职务：无 工作单位：中山大学中山眼科中心 对本项目的贡献：参与了《发现、发明及创新点》第 4 项的工作，具体如下：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。主要贡献在发表文献的第 13。投入项目研究占其工作量 50%。 姓名：谢琳 排名：15
--	---

	职称：副主任医师 行政职务：无 工作单位：南昌大学第二附属医院 对本项目的贡献：参与了《发现、发明及创新点》第 4 项的工作，具体如下：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。投入项目研究占其工作量 50%。
主要完成单位情况	单位名称：中山大学中山眼科中心 排名：1 对本项目的贡献：本项目实施过程中，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。 单位名称：中南大学 排名：2 对本项目的贡献：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。 单位名称：暨南大学 排名：3 对本项目的贡献：本研究项目实施过程中，暨南大学组织各部门在人力、物力、研究设备、场地等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。