	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
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	推荐单位：广东省医学会 推荐意见： 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，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。其次，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。再次，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针对膝关节软骨修复及再生的特点。上述研究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。 进一步，通过流行病学调查，团队总结了粤港澳大湾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。 本项目共发表 20 余篇高质量 SCI 论文，总 IF 超过 80，他引超过 590 次。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及多项国家级副主委、1 人获得省级杰出青年人才、3 名博士获得 CSC 国家公派留学基金。依托本项目，后续获批国家优青项目 2 项，面上项目 4 项。 以上申报内容真实详尽，同意推荐其申报 2021 年中华医学科技奖。
项目简介	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： （1）干细胞稳态维持与成骨及软骨分化机制的研究 干细胞移植后表型失稳是当前组织工程研究丞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变化规律。结果提示干细胞力学信号及 integrin β1 对干细胞稳态及分化特征的维持起关键作用。 （2）膝关节骨软骨退变特征及分子机制研究 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改变局部代谢微环境，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症的膝骨关节炎防治奠定了实验基础。 （3）负载生物活性物质的骨软骨一体化支架构建，抗菌及止血材料的设计 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；构建抗菌及止血材料，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。 （4）膝骨关节炎规范化治疗及全程管理理念的临床实践 依托本项目，开展粤港澳大湾区膝骨关节炎的流行病学调查，分析了大湾区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多家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。 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。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。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），1 人获得省级杰出青年人才，1 人为深圳孔雀计划人才及国家优青。

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	国外专利	中国	US10, 005, 957B2	2018-06-26	Porous grapheme, graphene quantum dot and green preparation method for porous grapheme and graphene quantum dot	Wang XY, Li XY, Sun RC, Ye WJ, Chen WM
2	中国发明专利	中国	ZL 201510262723.3	2017-11-07	一种肝素化纤维素酯类液晶材料及其制备方法与应用	屠美，查振刚，曾戎，赵剑豪
3	中国发明专利	中国	ZL 201410588718.7	2015-12-30	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	屠美，曾戎，查振刚，杨慎宇，吴昊

4	中国发明专利	中国	ZL 201310713996.6	2015-12-09	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	屠美，曾戎，查振刚，吴昊，韩婉清
5	中国发明专利	中国	ZL201110216591.2	2011-07-29	骨修复材料及制备方法	赖毓霄 ，秦岭
6	中国发明专利	中国	ZL201510604994.2	2015-09-21	3D 打印方法	赖毓霄 ;李龙 ;秦岭 ;王新峦 ;张鹏
7	中国发明专利	中国	ZL 200910213899.4	2012-05-09	羧甲基壳聚糖季铵盐累托石纳米复合材料及其制备方法	王小英, 刘博, 孙润仓
8	中国发明专利	中国	ZL201721089390.X	2018-01-02	一种一次性膝关节腔穿刺及冲洗装置	张还添，查振刚，桑园，刘宁
9	中国发明专利	中国	ZL201820649006.5	2019-07-16	一种膝关节置换手术固定装置	张还添，李雨航，查振刚，赫明堂
10	中国发明专利	中国	ZL201721320974.3	2019-03-29	一种辅助拍摄双下肢全长负重位 X 线片的装置	张还添，查振刚，沈龙彬，李雨航，桑园

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	Atomic Force Microscopy-Based Nanoscopy of Chondrogenically Differentiating Human Adipose-Derived Stem Cells:	Nanoscale Research Letters	2018，13:333	3.125	查振刚	0	0	否

	Nanostructureand Integrin β1 Expression							
2	Inactivation of Wnt/β-catenin signaling in human adipose-derived stem cells is necessary for chondrogenic differentiation and maintenance	Biomedicine and Pharmacotherapy	2013, 10 (67): 819 - 824	2.108	查振刚	15	15	否
3	The roles of integrinβ1 in phenol-typic maintenance and dedifferentiation in chondroid cells differentiated from human adipose derived stem cells	Nanoscale Research Letters	2013, 3 (8): 136	2.481	查振刚	7	7	否
4	The BET Bromodomain Inhibitor JQ1 Suppresses Chondrosarcoma Cell Growth via Regulation of YAP/p21/c-Myc Signaling	Journal of Cellular Biochemistry	2017, 8 (118): 2182-2192	2.959	查振刚，何庆瑜	18	18	否
5	The E3 ubiquitin ligase CHIP mediates ubiquitination and proteasomal degradation of PRMT5	Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Cell Research	2016, 2 (1863) : 335–346	4.521	查振刚，胡长灯	28	28	是
6	MicroRNA-9 regulates the development of knee osteoarthritis	Medicine (Baltimore)	2016, 9 (95) : e4315	1.804	查振刚	41	41	否

	through the NF-kappaB1 pathway in chondrocytes							
7	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	Int Immunopharmacol	2015, 29(2): 504-12	2.551	张鹏，彭江	22	22	否
8	Cucurbitacin E inhibits TNF-α-induced inflammatory cytokine production in human synoviocyte MH7A cells via suppression of PI3K/Akt/NF-κB pathways	Int Immunopharmacol	2015, 29(2): 884-90	2.551	张鹏，徐展望	35	35	否
9	Liquid crystal behavior and cytocompatibility of graphene oxide dispersed in sodium alginate solutions	Carbon	2018, 4 (129): 258-269	7.466	查振刚，周长忍	5	5	否
10	Porous composite scaffold incorporating osteogenic phytomolecule icariin for promoting skeletal regeneration in	Biomaterials	2018, 153:1-13	10.273	赖毓霄，王新峦	93	93	否

	challenging osteonecrotic bone in rabbits							
11	An ultra-light antibacterial bagasse-AgNP aerogel	ournal of Materials Chemistry B	2017, 5, 1155-1158	4.776	王小英，罗继文	24	24	否
12	Enhancing osteogenic differentiation of MC3T3-E1 cells by immobilizing RGD onto liquid crystal substrate	Materials Science and Engineering C	2017, 71：973-981	5.08	屠美	9	9	否
13	Quantitative determination of residual 1,4-dioxane in three-dimensional printed bone scaffold	Journal of Orthopaedic Translation	2017: 58-67	3.063	赖毓霄、王新峦	3	3	否
14	Copper Sulfide Nanoparticle/Cellulose Composite Paper: Room-Temperature Green Fabrication for NIR laser inducible Ablation of Pathogenic Microorganisms	ACS Sustainable Chemistry & Engineering	2017, 5 (3), 2648–2655	6.1395	王小英，Yu Shrike Zhang	20	20	是
15	Facile fabrication and selective detection for Cysteine of xylan/Au nanoparticles composite	Carbohydrate Polymers	2016, 140:122-128	4.8114	王小英	15	15	否
16	Assembly of Layered Silicate Loaded Quaternized Chitosan-Reduced	ACS Sustainable Chemistry	2015, 3:1846-1852	5.267	王小英	17	17	否

	Graphene Oxide Composites as Efficient Absorbents for Double-Stranded DNA	& Engineering						
17	Multifunctional cellulosic paper based on quaternized chitosan and gold nanoparticle-reduced graphene oxide via electrostatic self-assembly	Journal of Materials Chemistry A	2015, 3, 7422-7428	8.262	王小英	25	25	否
18	Chitosan/rectorite nanocomposite with injectable functionality for skin hemostasis	Journal of Materials Chemistry B	2018, 6, 6544-6549	5.0468	王小英，陈明杰	16	16	否
19	The metabolic Syndrome Increases the Risk for Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis	Evidence-based Complementary and Alternative Medicine	2016, 10 (2016): 1-7	1.74	查振刚	13	13	否
20	Changes in coagulation functions and hemorheological parameters may predict hematoma formation after total knee arthroplasty	Journal of Orthopaedic Surgery and Research	2016, 3 (11): 35	1.545	查振刚	3	3	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	姓名：查振刚 排名：1 职称：教授,主任医师 行政职务：暨南大学临床研究院院长 工作单位：暨南大学

	对本项目的贡献：项目总负责人，负责本项目的总体方案、技术路线及具体实施计划。通过联合高校、科研院所及澳门相关的研究机构，围绕膝关节骨软骨退变机制及规范化治疗开展了一系列基础及临床转化研究，成功构建具有生物活性的骨软骨一体化功能支架、阐释了干细胞成骨及成软骨分化的机制、骨关节炎炎症、代谢及衰老的调控机制等，进一步结合膝骨关节炎的流调特征，创新地提出早中期膝骨关节炎的规范化防治方案及全程管理策略。 姓名：张还添 排名：2 职称：副教授,副主任医师 行政职务：骨关节科副主任 工作单位：暨南大学 对本项目的贡献：主要完成人之一，主要设计并完成膝关节骨软骨退变特征及分子机制的研究，从骨关节炎软骨细胞衰老、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。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症的膝骨关节炎防治奠定了科研基础。参与干细胞成骨及成软骨分化表型维持的调控机制研究。同时，负责早中期膝骨关节炎规范化防治方案及全程管理策略的临床推广及实际应用。 姓名：王小英 排名：3 职称：教授 行政职务：无 工作单位：华南理工大学 对本项目的贡献：承担项目的骨及软骨修复的相关新材料研发工作，并针对临床上关节置换患者术后感染问题，通过应用无机纳米材料为掺杂的多糖基抗菌材料的新技术和新方法，取得了多项创新性研究成果。是项目的主要执行者之一。 姓名：赖毓霄 排名：4 职称：研究员 行政职务：所长助理/中心主任 工作单位：中国科学院深圳先进技术研究院 对本项目的贡献：主要完成人之一，是本研究项目依托国家自然科学基金青年项目-具有促成骨活性的 PLGA/TCP/Mg 复合多孔支架构建及其修复骨坏死的研究的项目负责人，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。 姓名：张鹏 排名：5 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 对本项目的贡献：主要完成人之一，参与设计骨软骨一体化修复材料及支架，主要

	负责骨关节炎炎症调控机制的研究，重点关注 PI3K/Akt/NF-kappa B 相关通路在滑膜细胞炎症中的作用，为骨关节炎以及类风湿性关节炎治疗提供实验依据。同时，辅助早中期膝骨关节炎规范化防治方案及全程管理策略的临床推广及实际应用。 姓名：郑力恒 排名：6 职称：主任医师 行政职务：会长 工作单位：澳门医学科技研究协会 对本项目的贡献：项目完成人之一，通过协调澳门医学科技研究协会设计并开展澳门、广州两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。依托合作单位探讨早中期膝骨关节炎防治的规范化治疗及全程管理策略。 姓名：黎贞燕 排名：7 职称：实验师 行政职务：无 工作单位：暨南大学 对本项目的贡献：项目完成人之一，共同负责膝关节骨软骨退变特征及分子机制研究，从骨关节炎软骨细胞衰老、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，同时还参与干细胞成软骨分化表型维持的调控机制研究，协助早中期膝骨关节炎防治的规范化治疗及全程管理策略的推广工作。 姓名：杨杰 排名：8 职称：助理研究员 行政职务：无 工作单位：暨南大学 对本项目的贡献：主要完成关于干细胞成软骨分化表型维持的作用机制的研究内容，采用原子力显微镜及分子生物学手段，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。这些发现提示干细胞力学信号及 integrin β1 对干细胞稳态及分化特征的维持起关键作用。并对于膝骨关节炎规范化治疗病人随访及统计分析进行相关临床研究。 姓名：屠美 排名：9 职称：研究员 行政职务：系主任 工作单位：暨南大学 对本项目的贡献：本项目主要完成人之一，是本研究项目依托国家自然科学基金面上项目-聚合物/液晶细胞模型的构建及其表面弹性诱导干细胞分化行为的研究的负责人，主要负责本项目中的负载生物活性物质的骨软骨一体化功能支架的构建设计及执行工作，如通过纳米羟基磷灰石/壳聚糖等负载活性因子支架的构建，得出由靴形结构复合的组织工程骨软骨移植物是具有广阔应用前景的新思路。

	姓名：谭文成 排名：10 职称：主任医师 行政职务：理事长 工作单位：澳门医学科技研究协会 对本项目的贡献：本项目主要完成人之一，负责设计并开展澳门、广州两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，基于暨南大学附属第一医院、中国科学院深圳先进技术研究院及暨南大学关于膝关节炎骨软骨退变机制的研究和促成骨及成软骨调控机制与功能支架的构建成果，探讨了早中期膝骨关节炎防治的规范化治疗及全程管理策略，获得了澳门科学技术发展基金项目。本项目工作占本人工作量的 20%，主要科技贡献是科技创新 4。发表学术论文 17 篇 ，其中 SCI 收录 3 篇，佐证材料： 7.8 科研基金、计划结题验收报告或证明（附件 7.8.3）。 姓名：李晓云 排名：11 职称： 行政职务： 工作单位：华南理工大学 对本项目的贡献：无
主要完成单位情况	单位名称：暨南大学 排名：1 对本项目的贡献：为项目第一完成单位，负责项目的总体设计、组织、监督、统筹及协调等，为本项目的开展及推进提供了主要的科研经费、科研平台设备、科研人员及临床诊疗医务人员。主要完成本项目关于干细胞成骨及成软骨分化表型维持的调控机制研究、项目相关的释放生物活性物质骨软骨一体化水凝胶、支架等开发，重点关注材料与干细胞成骨及成软骨作用及机制的研究、膝骨关节炎骨软骨退变的炎症、代谢及衰老表型的调控机制研究及广州地区骨关节炎流行病学实况的分析，进而提出早中期膝骨关节炎防治的规范化方案及全程管理策略，并进行临床推广及应用，为本项目科研成果的主要完成单位，借此项目为契机，进一步推动了学科建设、各类人才的培养及对外交流合作，取得了一定的成效及社会影响力。本单位在项目整体贡献权重为 55%。 单位名称：华南理工大学 排名：2 对本项目的贡献：为项目第二完成单位，项目的骨及软骨修复的相关新材料研发工作，并针对临床上关节置换患者术后感染问题，通过应用无机纳米材料为掺杂的多糖基抗菌材料的新技术和新方法，取得了多项创新性研究成果。单位在项目整体贡献权重为 23%。 单位名称：中国科学院深圳先进技术研究院 排名：3 对本项目的贡献：项目第三完成单位。研发及优化了集“生物材料”和“活性因子”为一

	体的新型结构仿生的骨软骨一体化功能支架；重点从炎症的角度探讨了膝骨关节炎的炎症调控机制，这些成果为骨软骨修复提供了新的思路，并拓宽了早中期膝骨关节炎炎症处理的策略。单位在项目整体贡献权重为 22%。 单位名称：澳门医学科技研究协会 排名：4 对本项目的贡献：为项目第四完成单位，在开展澳门、广州两地区膝骨关节炎的流行病学调查及总结粤港澳地区膝骨关节炎发病特点及人群特征的工作方面提供了充足的人员配备及粤澳合作项目的经费支持。协助开展早中期膝骨关节炎防治的规范化治疗及全程管理策略的推广及应用。该单位在本项目的整体贡献权重为 10%。