

	2021
推荐奖种	青年科技奖
项目名称	颅脑外伤的病理基础及临床转化研究
推荐单位	<p>推荐单位：南京医科大学</p> <p>推荐意见：</p> <p>颅脑外伤在所有外伤性死亡原因中排名第一，经过救治存活的患者中约有 50% 残留有严重的神经功能障碍，给患者家庭和社会均带来严重的负担。由于该疾病的高致死致残、多系统继发损伤、临床预后差等特点，目前已成为健康领域的一个重要难题。自 2012 年 1 月起，申请者在国家和省部级课题支持下，规范颅脑外伤的诊疗体系，并深入系统的研究颅脑外伤后神经元细胞凋亡、自噬及免疫反应等致病机制，系统的进行靶向药物的研发及开展新型干细胞治疗方式。取得主要创新成果如下：</p> <p>一、高致死致残：颅脑外伤后神经损伤病理生理机制与早期治疗靶点的研究。</p> <p>1、创建了颅脑外伤的新型体外细胞实验模型，为探寻颅脑创伤后神经受损机制、新型靶向治疗方案提供了便捷的途径。</p> <p>2、阐明了颅脑外伤后线粒体自噬、坏死性凋亡及铁坏死等信号传递途径。</p> <p>3、揭示了免疫炎症反应在颅脑外伤后病理生理的作用。</p> <p>二、多系统损伤：阐明了颅脑外伤后消化系统及呼吸系统并发症防治的机制及干预策略。</p> <p>三、针对临床预后差，我们 1、建立了大样本、多中心的颅脑外伤临床数据及生物样本库，开展多个临床和基础课题的研究； 2、针对颅脑外伤患者中，女性患者获得更好的生存时间和生存质量，进行深入机制研究，阐明了性别差异的分子机制。</p> <p>3、将人胚胎干细胞定向分化为具认知功能的基底前脑神经元，并通过细胞移植有效改善认知能力。</p> <p>该项目在 20 余项国家及省部级课题支持下完成，发表高质量代表性论文 17 篇。出版中英文专著 6 部。多次受邀参加国际会议并发言，举办国家级继续教育学习班 7 次，培训学员 800 余人次，项目成果在国内 30 家医疗机构推广。该项目针对颅脑外伤药物研发和干细胞治疗的空白地带，为广大患者的带来新的方法和希望，造福颅脑创伤患者。</p> <p>我单位认真审核项目填报各项内容，经公示无异议，推荐其申报 2021 年中华医学科技奖。</p>
项目简介	<p>颅脑外伤在所有外伤性死亡原因中排名第一，经过救治存活的患者中约有 50% 残留有严重的神经功能障碍，给患者家庭和社会均带来严重的负担。自 2012 年 1 月起，申请者依托南京医科大学第一附属医院在国家和省部级课题支持下，规范颅脑外伤的诊疗体系，并深入系统的研究颅脑外伤后神经元细胞凋亡、自噬及免疫反应等致病机制，系统的进行靶向药物的研发及开展新型干细胞治疗方式。目前取得主要创新成果如下：</p> <p>一、高致死致残：颅脑外伤后神经损伤病理生理机制与早期治疗靶点的研究。1、创</p>

建了颅脑外伤的新型体外细胞实验模型。2、阐明了颅脑外伤后线粒体自噬、坏死性凋亡及铁坏死等信号传递途径。我们在研究中发现，线粒体的自噬是由特异磷脂—心磷脂（cardiolipin, CL）参与的。当线粒体自噬发生时，线粒体外膜上的CL的种类和质量显著提高，这和磷酸酰丝氨酸（phosphatidylserine, PS）的外翻是细胞凋亡的信号是类似的。这个原创性的信号传导研究，以通讯作者发表于2016年Journal of Pineal Research上。3、揭示了免疫炎症反应在颅脑外伤后病理生理的作用。我们前期研究表明颅脑外伤导致的神经免疫反应可以被细胞自噬及泛素化所抑制，因此通过细胞自噬或者泛素化途径干预免疫反应可以找到神经保护的相关靶点，这些工作以通讯作者发表于2017年Journal of Immunology。我们长期从事淋巴细胞分化及其抗原受体多样化的分子调控机制研究。揭示了淋巴细胞抗原受体基因片段重排时空顺序性的分子基础；阐明了B淋巴细胞在生发中心通过阳性选择获得抗体亲和力成熟的表观遗传调控机制。这些发现为颅脑外伤的免疫修复与应答提供了新的干预策略。这些工作以通讯作者发表于2018年Journal of Experimental Medicine和Cell reports。

二、多系统损伤：在临床工作中，颅脑外伤后的神经重症患者常常伴有全身多器官的并发症和应激性病变。我们通过颅脑外伤动物模型也证实动物消化系统（2016年）和呼吸系统（2017年）及其他系统在发生颅脑外伤后线粒体自噬及细胞死亡的机制，分别发表在Experimental Neurology和BBA Molecular Basis Disease以及2018年《南京医科大学学报》上。

三、在我们前期神经干细胞的研究中，将人胚胎干细胞定向分化为具认知功能的基底前脑神经元，并通过细胞移植有效改善认知障碍模型鼠的认知能力（Elife. 2018）；解析Sox2泛素化与去泛素化调控人多能干细胞来源的神经干细胞分化的新机制（Nature Communications. 2018；Journal of Biological Chemistry. 2018）；建立的3D体外人类神经培养系统和颅脑外伤样模型(Stem Cell Reports, 2018)以及2017年《南京医科大学学报》上。

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	Melatonin Attenuates Traumatic Brain Injury-induced	Journal of Pineal Research	2016, 61(2), 177-86	14.528	季晶	90	90	否

	Inflammation: A Possible Role for Mitophagy							
2	Sex-related differences in striatal dopaminergic system after traumatic brain injury	Brain Research Bulletin	2016, 124,214-21	3.370	季晶	6	6	否
3	Omega-3 fatty acids regulate NLRP3 inflammasome activation and prevent behavior deficits after traumatic brain injury	Experimental Neurology	2017, 290,115-122	4.691	刘宁, 季晶	16	16	否
4	ERK/Nrf2/HO 1 Pathway Mediated Mitophagy Alleviates Traumatic Brain Injury Induced Intestinal Mucosa Damage and Epithelial Barrier Dysfunction	Journal of Neurotrauma	2017, 34(13),2119-2131	4.007	季晶	11	11	否
5	颅内压监测在严重颅脑外伤中的应用研究	南京医科大学学报(自然科学版)	2017, 37(12),1636-1637	0	季晶	8	8	否
6	Lowered iPLA2 $\gamma$ activity causes increased mitochondrial lipid peroxidation and mitochondrial dysfunction in a rotenone-induced model of	Experimental Neurology	2018, 300,74-86	4.562	季晶	4	4	否

	Parkinson's disease							
7	Activation of bradykinin B2 receptor induced the inflammatory responses of cytosolic phospholipase A2 after the early traumatic brain injury	BBA Molecular Basis of Disease	2018, 1864(9 Pt B),2957-2971	5.328	季晶	6	6	否
8	Disentangling oxidation/hydrolysis reactions of brain mitochondrial cardiolipins in pathogenesis of traumatic injury	JCI Insight	2018, 3(21), 2379-3708	6.014	季晶, Valerian E. Kagan, Hülya Bay ? r	7	7	是
9	ERK1/2/mTOR/Stat3 pathway-mediated autophagy alleviates traumatic brain injury-induced acute lung injury	BBA Molecular Basis Disease	2018, 1864(5 Pt A),1663-1674	5.328	季晶	6	6	否
10	PBX3/MEK/ERK1/2/LIN28/let-7b positive feedback loop enhances mesenchymal phenotype to promote glioblastoma migration and invasion	Journal of Experimental and Clinical Cancer Research	2018, 37,158	7.068	季晶	9	9	否
11	Plasmocin 对人多能干细胞支原体感染的消除研究	南京医科大学学报 (自然科学版)	2016, 36(8), 905-911	0	刘妍	1	1	否
12	Modeling Down syndrome with	Stem Cell Reports	2018, 10(4),	6.032	刘妍, Su-	24	24	是

	patient iPSCs reveals cellular and migration deficits of GABAergic neurons		1251-1266		Chun, Zhang			
13	Dynamic ubiquitylation of Sox2 regulates proteostasis and governs neural progenitor cell differentiation	Nature Communications	2018, 10(1), 2041-1723	12.121	刘妍, 张令强	22	22	否
14	The telomerase inhibitor AZT enhances differentiation and prevents overgrowth of human pluripotent stem cell-derived neural progenitors	Journal of Biological Chemistry	2018, 293(23),8722-8733	4.106	陈耀宇, 刘妍	3	3	否
15	Lis1 regulates germinal center B cell antigen acquisition and affinity maturation	Journal of Immunology	2017, 198(11),4304-4311	4.539	刘小龙, 王晓明	7	7	否
16	Methyltransferase Nsd2 Ensures Germinal Center Selection by Promoting Adhesive Interactions between B Cells and Follicular Dendritic Cells	Cell Reports	2018, 25(12),3393-3404	7.815	秦骏, 王晓明	9	9	否
17	Uhrf1 regulates germinal center B cell expansion and affinity maturation to control viral infection	Journal of Experimental Medicine	2018, 215(5),1437-1448	11.743	王晓明	15	15	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完	姓名：季晶
-----	-------

成人情况	<p>排名：1  职称：教授,主任医师  行政职务：科室副主任  工作单位：南京医科大学第一附属医院  对本项目的贡献：对创新点一至三均作出突出贡献。整体组织并领导项目的研究、设计、主要数据采集、实验指导以及组织执行研究方案。1) 创建了体外颅脑创伤模型，为研究神经元损伤及修复机制建立了基础。2) 探究线粒体自噬，坏死性凋亡以及铁死亡相关脂质氧化进程在颅脑外伤后修复过程中的作用及机制。3) 阐述了在颅脑外伤后引起的多器官损伤（如肺水肿和小肠肠道黏膜损伤）的机制，并且证实线粒体自噬在这一过程中所发挥的重要作用。同时依托南京医科大学第一附属医院在国家和省部级课题支持下，规范颅脑外伤的诊疗体系，并深入系统的进行靶向药物的研发。为代表作 1-10 的通讯作者（含共同）。</p> <p>姓名：刘妍  排名：2  职称：教授,教授  行政职务：-  工作单位：南京医科大学  对本项目的贡献：将人多能干细胞向特定脑区神经亚型及类器官的定向分化，并应用分化的特定亚型神经元/组织开展发病机理及颅脑外伤后神经干细胞移植治疗的研究，对科技创新点二、三做出创造性贡献，相关工作包括：1) 将人胚胎干细胞定向分化为具认知功能的基底前脑神经元，并通过细胞移植有效改善认知障碍模型鼠的认知能力；2) 解析 Sox2 泛素化与去泛素化调控人多能干细胞来源的神经干细胞分化的新机制；3) 发现唐氏综合征病人的 GABA 神经元具迁移能力缺陷；4) 建立的 3D 体外人类神经培养系统和 TBI 样模型。有 2 项获批专利。发表多篇一区文章。为代表作 11-14 的通讯作者（含共同），及专利二的第一完成人。</p> <p>姓名：王晓明  排名：3  职称：教授,教授  行政职务：-  工作单位：南京医科大学  对本项目的贡献：对科技创新一、二做出创造性贡献，1) 深入研究淋巴细胞分化和功能及其抗原受体多样化的分子调控机制。揭示了淋巴细胞抗原受体基因片段重排时空顺序性的分子基础；2) 阐明了 B 淋巴细胞在生发中心通过阳性选择获得抗体亲和力成熟的表观遗传调控机制；3) 揭示了淋巴瘤相关基因调控 B 淋巴细胞分化与活化的非经典新机制。这些发现为颅脑创伤的免疫修复与应答提供了新的干预策略，有助于研发抑制神经炎症的靶向药物，同时也为调节颅脑外伤后的炎症反应提供新的可能。发表了多篇一区文章。为代表作 15-17 的通讯作者（含共同）。</p> <p>姓名：晁洪露  排名：4  职称：医师</p>
------	---

	<p>行政职务：无          工作单位：南京医科大学第一附属医院          对本项目的贡献：对创新成果一和二均有贡献。为代表作 5-9 的第一作者（含共同）。</p> <p>姓名：林超          排名：5          职称：主治医师          行政职务：无          工作单位：南京医科大学第一附属医院          对本项目的贡献：对创新成果一和二均有贡献。为代表作 1 和 3 的第一作者。</p> <p>姓名：吴伟          排名：6          职称：主任医师          行政职务：无          工作单位：南京医科大学第一附属医院          对本项目的贡献：对创新点三有突出贡献。共同建立了大样本、多中心的颅脑外伤临床数据及生物样本库，开展多个临床和基础课题的研究。</p> <p>姓名：刘宁          排名：7          职称：教授,主任医师          行政职务：无          工作单位：南京医科大学第一附属医院          对本项目的贡献：对学术创新一、二和三均有贡献。对代表作 1-10 均由贡献。</p> <p>姓名：尤永平          排名：8          职称：教授,主任医师          行政职务：科主任          工作单位：南京医科大学第一附属医院          对本项目的贡献：对科技创新一、二和三均作出创造性贡献，在该项技术研究的工作量占本人工作量的 50%。对代表作 1-10 均由贡献。</p>
<p>主要完成单位情况</p>	<p>单位名称：南京医科大学第一附属医院          排名：1          对本项目的贡献：本项目研究内容的设计、组织实施和归纳总结的主要完成单位，为本项目提供了主要研究人员、研究场所和仪器设备及匹配资金、对项目进行监督管理，对科技创新点一至科技创新点三均做出突出贡献，协助推广本项目相关研究成果，有力保障了本项目的顺利完成及推广应用。 在该项目中不存在知识产权和完成人的名次等争议。</p> <p>单位名称：南京医科大学          排名：2          对本项目的贡献：本项目研究内容的设计、组织实施和归纳总结的第二完成单位，</p>

	<p>为本项目提供了主要研究人员、研究场所和仪器设备及匹配资金、对项目进行监督管理，对科技创新点一至科技创新点三均做出突出贡献，协助推广本项目相关研究成果，有力保障了本项目的顺利完成及推广应用。 在该项目中不存在知识产权和完成人的名次等争议。</p>
--	---