

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	生物组织工程材料修复软骨损伤的相关研究
推荐单位	推荐单位：广东省医学会 推荐意见： 关节软骨损伤后的修复一直是临床骨科治疗的难点和重点。在基础研究层面，应用细胞-支架构建技术来修复软骨缺损和促进软骨组织的形成是组织工程中的一种比较有前景的方法。 课题通过软骨基质Ⅱ型胶原的相关研究，设计并申请了关于胶原蛋白凝胶等专利，并进行了推广应用。通过对软骨支架材料研究，设计了一种具有软骨保护的脱钙骨软骨移植用于关节移植，发现该移植材料具有传统的 DBM 和受保护的软骨双重优势。项目发表代表论文 13 篇，已授权代表专利 8 项。课题组牵头成立了广东省创伤修复组织工程材料生物医学创新平台及人关节组织样本库，据此开展对人滑膜软骨干细胞和骨髓间充质干细胞进行了系列的研究，取得了良好的进展。我单位认真审核项目填报各项内容，确保材料真实有效，经公示无异议，同意推荐其申报 2021 年中华医学科技奖三等奖。
项目简介	关节软骨损伤后的修复能力有限，关节软骨损伤后可进一步导致关节进行性的损伤和退变。目前关节软骨损伤后修复的方法包括骨髓刺激技术、镶嵌成形术、微骨折和关节面钻孔等。尽管多种治疗方法已被应用于临床关节软骨的修复，但其效果并不理想。现行的治疗方法都无法完整修复关节软骨，修复后所形成的是纤维软骨组织而非透明软骨组织，难以与正常软骨组织整合。在基础研究层面，应用细胞-支架构建技术来修复软骨缺损和促进软骨组织的形成是组织工程中的一种比较有前景的方法。课题组自 1997 年开始骨与关节软骨修复的相关研究，这一系列研究包括了：软骨生长微环境调节、软骨基质Ⅱ型胶原、软骨支架材料和种子细胞选择这四方面。在针对软骨修复微环境调节的研究中，课题组首先发现了 CAT 有效地降低了软骨细胞培养系统产生的细胞内 ROS，减轻了 TNF-α 对培养的软骨细胞的不利影响，从而依赖性地增加了细胞线粒体膜电位增强细胞功能，并纠正了细胞死亡和抑制凋亡相关调节介质的表达，对软骨损伤的修复有着促进作用。探究了 CAT 对软骨细胞的凋亡、炎症因子表达，及干细胞的软骨细胞定向分化的调控作用机制。 基于Ⅱ型胶原的系列研究，申请了关于胶原蛋白凝胶、Ⅱ型胶原关节软骨修复液、高浓度胶原海绵护创贴、高浓度胶原海绵护创贴；亲疏水性琼脂糖胶原敷料、亲疏水性琼脂糖胶原敷料、流体敷料、无菌胶原贴敷料等 7 项国家专利，并进行了推广应用，取得了良好的经济效益。 课题组设计的一种具有软骨保护的脱钙骨软骨移植用于关节移植，这种支架材料能够通过同时修复骨骼和软骨来修复大量缺损的关节。材料中受保护的软骨在形态，细胞和分子特性方面与新鲜软骨高度相似，例如受保护的软骨结构，保存的软骨细胞和蛋白质。这种移植材料具有传统的 DBM 和受保护的软骨双重优势。在此基础上，我们申请了一种保护了软骨的脱钙骨关节作为修复软骨再生的支架材料的国

	家专利。 技术经济指标：广州创尔生物技术股份有限公司已于 2014 年在新三板挂牌交易，在 2017 年、2018 年公司营收规模分别为 1.34 亿元、2.13 亿元；归母净利润分别为 2977 万元、6899 万元。2019 年前三季度，公司营收 2.02 亿元，归母净利润 4691 万元。 另外,课题组牵头成立了广东省创伤修复组织工程材料生物医学创新平台及人关节组织样本库，据此开展对人滑膜软骨干细胞和骨髓间充质干细胞进行了系列的研究，取得了良好的进展。
--	--

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	中国发明专利	中国	ZL 2015 1 0016524. 4	2017-01-25	一种带软骨的胶原移植材料及其制备方法	李斯明；杨小红；崔树良
2	中国发明专利	中国	ZL 2015 1 0121162. 5	2017-09-22	一种无菌胶原贴敷料及其制备方法	李奕恒；陈淡嫦
3	中国发明专利	中国	ZL 2010 1 0178173. 473.4	2012-06-13	一种 II 型胶原关节软骨修复液及其制备方法	佟刚；雷静；黄冬晶；陈淡嫦
4	中国发明专利	中国	ZL 2010 1 0178793. 8	2012-05-23	一种胶原蛋白凝胶及其制备方法	佟刚；雷静；陈淡嫦；黄冬晶；王民菲
5	中国发明专利	中国	ZL 2012 1 0472705. 4	2014-07-23	一种高浓度胶原海绵护创贴及其制备方法	盛晓晓；熊书武；李琪；冯雪莉；雷静；黄冬晶
6	中国实用新型专利	中国	ZL 2012 2 0617082. 0	2013-04-17	一种高浓度胶原海绵护创贴	盛晓晓；熊书武；李琪；冯雪莉；雷静；黄冬晶
7	中国发明专利	中国	ZL 2014 1 0203872. 8	2015-12-09	一种亲疏水性琼脂糖胶原敷料及其制备方法和应用	陈鹏；雷静；许耀雄；罗思施；盛晓晓；汤顺清
8	中国实用新型专	中国	ZL 2014 2	201	一种亲疏水性 琼脂糖胶	陈鹏；雷静；

	利		0247036. 5	4-10-29	原敷料	许耀雄；罗思 施；盛晓晓；汤顺清
--	---	--	------------	---------	-----	------------------

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	Enhances Viability of Human Chondrocytes in Culture by Reducing Reactive Oxygen Species and Counteracting Tumor Necrosis Factor- α -Induced Apoptosis	Cellular Physiology and Biochemistry	2018, 49(6): 2427-24 42	5.5	李斯明 , Shulian g Cui	5	5	否
2	Repair of massively defected hemi-joints using demineralized osteoarticular allografts with protected cartilage	Journal of materials science. Materials in medicine	2015, 26(8)	2.489	李斯明 , Shulian g Cui	1	1	否
3	高纯度猪软骨 II 型胶原修复兔膝关节软骨缺损的实验研究	中华创伤骨科杂志	2008, 10(9): 844-849	0	李斯明	0	5	否
4	II 型胶原移植修复关节软骨缺损过程中抗体水平的动态变化	中华风湿病学杂志	2004, 8(6):332-334	0	李斯明	0	8	否
5	以 II 型胶原为基质长期传代培养软骨细胞	中国矫形外科杂志	2000, 7(7):55-57	0	李斯明	0	9	否
6	大块脱钙异体骨关节移植修复兔节段性骨关节缺损	中华创伤杂志	1997, 13(3): 139-142	0	李斯明	0	12	否
7	脱钙异体骨关节移植诱导成骨和成软骨作	中华骨科杂志	1998, 18(6):	0	李斯明	0	3	否

	用的研究		367-370					
8	高纯度猪软骨Ⅱ型胶原的制备与检测	生物医学工程学杂志	2001, 18 (4):592-594	0	李斯明	0	37	否
9	脱钙异体骨关节移植的初步试验研究	创伤外科杂志	2000, 2	0	李斯明	0	2	否
10	大块脱钙异体骨关节移植：脱钙异体骨关节制备的研究	广州医药	1998, 29(5): 5-7	0	李斯明	0	0	否
11	慢病毒介导绿色荧光蛋白基因转染大鼠软骨细胞表达的研究	中国矫形外科杂志	2010, 18 (14):1196-1199	0	李斯明	0	1	否
12	脱钙骨关节诱导关节软骨再生的蛋白质组学初步研究	实用医学杂志	2012, 28(24):4065-4067	0	李斯明	0	3	否
13	胎儿长管骨修复节段性骨缺损	中华创伤杂志	1996, 12(S1):31-32	0	李斯明	0	2	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	姓名：李斯明 排名：1 职称：教授 行政职务：无 工作单位：广州市红十字会医院 对本项目的贡献：本项目研究的设计、主要科学发现、项目实施、组织协调和人员统筹等。是论文 1-5 的第一或通讯作者，专利 1 的第一发明人 姓名：雷静 排名：2 职称：工程师 行政职务：研发总监 工作单位：广州创尔生物技术股份有限公司 对本项目的贡献：以Ⅰ型和Ⅱ型胶原为主要材料，建立了组织工程材料多孔支架和水凝胶成型制备的关键技术与方法，获得了具有较高生物活性和纯度的支架材料，生物相容性良好，细菌内毒素小于 0.25EU/ml；材料可达到无菌、无热原、无病毒、
---------	---

	满足 GB/T16886 生物安全性评价的全部要求。应用于软骨损伤修复方面进行了两类产品研制开发及应用转化方面的探索，包括Ⅰ型和Ⅱ型胶原海绵支架、Ⅱ型胶原关节软骨修复液、Ⅱ型胶原定型温敏材料等，未来可为广大软骨损伤和骨关节炎患者提供新的干预和治疗手段。形成了核心专利技术，发表相关学术论文多篇。是专利 3-8 的发明人。 姓名：孟庆奇 排名：3 职称：主任医师 行政职务：广州市创伤外科研究所负责人 工作单位：广州市红十字会医院 对本项目的贡献：参与兔异体脱钙骨移植实验，部分项目设计，数据分析及论文撰写。 姓名：佟刚 排名：4 职称：其他 行政职务：董事长 工作单位：广州创尔生物技术股份有限公司 对本项目的贡献：整体主持项应用技术研究、产品开发、生产转化与产品上市推广等工作。对项目技术研究开发、相关技术的产业化实施起关键作用。从战略层面进行决策，确定应用研究和产品开发的方向，并制定计划、调配资料，推进相关方向、决策的落实执行，使技术研究成果完成产业化转化。参加项目产业化过程中的技术工作，指导包括医用级Ⅰ型胶原、医用级Ⅱ型胶原、胶原蛋白海绵等产品开发过程中的技术攻关，参与技术攻关过程的质量把控；是专利 3，4 的第一发明人。 姓名：王敏 排名：5 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：广州市红十字会医院 对本项目的贡献：参与部分项目设计，动物实验。是论文 5 的作者 姓名：陈淡嫦 排名：6 职称：工程师 行政职务：医疗器械研发 部主管 工作单位：广州创尔生物技术股份有限公司 对本项目的贡献：深度参与活性胶原产品的设计、开发、注册及生产转化等工作，开发医用级胶原质量控制技术、最终灭菌技术等关键技术，并进行技术转化和应用。是专利 2，4 的发明人。 姓名：李奕恒 排名：7 职称：其他
--	--

	行政职务：技术支持部经理 工作单位：广州创尔生物技术股份有限公司 对本项目的贡献：主要负责胶原蛋白产品开发，改进本项目研究产品的生产工艺，产品的注册报批、生产线建设等工作。是专利 2 的第一发明人。 姓名：奉振成 排名：8 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：广州市红十字会医院 对本项目的贡献：分子生物学实验和动物实验等工作。是论文 1,2 的作者。
主要完成单位情况	单位名称：广州市红十字会医院 排名：1 对本项目的贡献：关节软骨损伤后的修复能力有限，现行的治疗方法都无法完整修复关节软骨，修复后所形成的是纤维软骨组织而非透明软骨组织，难以与正常软骨组织整合。在基础研究层面，应用细胞-支架构建技术来修复软骨缺损和促进软骨组织的形成是组织工程中的一种比较有前景的方法。本单位课题组自 1997 年开始骨与关节软骨修复的相关研究，这一系列研究包括了：软骨生长微环境调节、软骨基质Ⅱ型胶原、软骨支架材料和种子细胞选择这四方面。 在软骨基质Ⅱ型胶原的相关研究中，发现猪来源Ⅱ型胶原不但可以促进新西兰大白兔关节软骨缺损的修复，还可以降低机体的自身免疫反应，减少抗体的产生。而且Ⅱ型胶原可作为基质培养软骨细胞是较理想的培养系统。在此基础上，设计并申请了关于胶原蛋白凝胶、Ⅱ型胶原关节软骨修复液等专利，并进行了推广应用。在软骨支架材料研究方面，设计了一种具有软骨保护的脱钙骨软骨移植用于关节移植，这种支架材料能够通过同时修复骨骼和软骨来修复大量缺损的关节。材料中受保护的软骨在形态，细胞和分子特性方面与新鲜软骨高度相似，例如受保护的软骨结构，保存的软骨细胞和蛋白质。这种移植材料具有传统的 DBM 和受保护的软骨双重优势。为软骨损伤后的治疗提供了实验支持，同时开展了多项Ⅱ型胶原相关产品的研发和临床应用，具有很好的经济价值和实用推广价值。本单是论文 1-13 和专利 1 的主要权利人。 单位名称：广州创尔生物技术股份有限公司 排名：2 对本项目的贡献：广州创尔生物技术股份有限公司是一家应用活性胶原生物医用材料制备关键技术，进行活性胶原原料、医疗器械及生物护肤品的研发、生产及销售的高新技术企业。经过近二十年的发展，公司已成为国内活性胶原生物医用材料细分领域的领先企业。 公司先后承担或参与包括“Ⅱ型胶原在关节软骨修复中的应用与推广”、“用Ⅰ型胶原工业化制备的关键技术及其在胶原贴敷料开发中的应用”、“胶原蛋白海绵在骨科中的应用”、“功能化组织修复材料前沿技术及产品开发”等项目在内的各类国家、省、市科技计划项目，为本项目实施及相关产品的研发、技术应用及产业化推广提供坚实基础支持。

	在本项目针对“生物组织工程材料修复软骨损伤的相关研究”中，公司主要负责成果相关产品的应用研究、新产品开发及产业化，是科研技术转化，实现经济社会双重效益的产、学、研、医链中的重要环节。 公司依托先进的生物医用级活性胶原大规模无菌提取制备技术以及复合产品成型技术，开展一系列研究，发表《胶原蛋白海绵的生物特性及体内降解吸收》《Ⅱ型胶原注射液对大鼠骨性关节炎的治疗研究》《Ⅱ型胶原注射骨关节炎时 C-反应蛋白及类风湿因子的表达》等学术论文，取得“一种Ⅱ型胶原关节软骨修复液及其制备方法”等发明专利及“有包装的胶原蛋白海绵”、“有包装的复合胶原蛋白海绵”等实用新型专利。研制出医用级Ⅰ型胶原、医用级Ⅱ型胶原、胶原蛋白海绵等产品并成功实现产业化。
--	--