

	2021
推荐奖种	青年科技奖
项目名称	感染性骨缺损的发病机制与重建策略的转化研究
推荐单位	推荐单位：中国人民解放军空军军医大学 推荐意见： 该项目历时 10 年，在成功揭示感染性缺损形成机制的基础上，率先将抗菌药物靶向释放技术、低温增材制造技术与外固定架经皮密封技术相结合，应用于感染性骨缺损修复领域，构建出满足不同类型感染性缺损修复的新技术、新材料和新器械，并在建立临床应用技术规范的基础上，率先牵头开展了多中心临床试验研究。研究结果表明应用本技术成果能够根据临床感染性骨缺损的救治需要，构建出有效的感染控制方法、缺损修复材料和肢体固定器械。临床试验证实本技术策略救治成功率、治疗周期及患肢功能优良率都显著优于国内同期水平，实现了感染性骨缺损修复邻域的重大突破。相关成果获省陕西省科学技术一等奖 2 项、教育部自然科学一等奖 1 项。本研究成果的全面临床转化，将为提高感染性骨缺损的救治水平提供重要保证。
项目简介	高能、高速事故和自然灾害所致的感染性骨缺损的发生率日益增多，其主要特点是损伤面积广、感染控制难、救治难度大。据统计，我国每年新增此类骨缺损病例超 100 万。传统的骨缺损修复技术和方法无法同期有效实现“治疗感染”与“修复骨缺损”，治疗周期长、并发症多、成功率低，患者痛苦大，成为亟待解决的世界性难题。本成果在 5 项国家课题资助下，历时 10 年，在成功揭示感染性缺损形成机制的基础上，率先将抗菌药物靶向释放技术、低温增材制造技术与外固定架经皮密封技术相结合，应用于感染性骨缺损修复领域，构建出满足不同类型感染性缺损修复的新技术、新材料和新器械，并在建立临床应用技术规范的基础上，率先牵头开展了多中心临床试验研究。研究结果表明应用本技术成果能够根据临床感染性骨缺损的救治需要，构建出有效的感染控制方法、缺损修复材料和肢体固定器械。临床试验证实本技术策略救治成功率、治疗周期及患肢功能优良率都显著优于国内同期水平，实现了感染性骨缺损修复邻域的重大突破。 1.在感染机制方面：从细胞学研究和动物在体实验揭示致病菌经由激活炎症反应导致破骨细胞活化，并破坏骨缺损修复的机制；通过基因组学手段，研究逆转骨感染常见致病菌耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）耐药的相关机制；将反义锁核酸技术与微载体控释集团引入材料组装领域，可以根据实际需要实现抗菌活性物质的有效靶向控释，为控制感染性骨缺损的感染治疗提供技术支撑。 2.在修复策略方面：通过对支架材料的前驱体配比、浓度、制备环境和反应时间等因素进行高通量分析，构建出满足感染性骨缺损修复需要的复合材料配比组合和多级控释体系；提出针对体内使用的复合生物材料增材制造的低温打印技术体系，并成功构建出材料支架；将图案化修饰与涂层构建应用经皮器械的生物密封领域，在提高外固定架稳定性的同时，显著降低其钉道感染发生率。 3.在临床转化方面：将抗菌药物靶向释放、低温增材制造与外固定架经皮密封技术结合，率先构建出针对不同感染类型的骨缺损修复的方法、材料和固定器械，在完

	成系列体外及在体研究、生物安全性评价后，通过临床伦理委员审批，在国内 4 家合作单位，开展了感染性骨缺损修复的临床试验研究。随访资料显示：课题组研制的感染性骨缺损修复新技术、新材料和新器械能够成功修复多种类型的感染性缺损，治疗周期短、患肢功能恢复佳。教育部查新工作站报告显示：本临床试验中 2 项病例为该技术和治疗方法首次在世界范围内应用报道。 本成果主要代表性论文被杂志他引 251 次，受国际期刊特邀主编特刊并撰写述评 3 篇；成果获发明专利 11 项、实用新型专利 6 项、软件著作权 5 项；相关成果获陕西省科学技术一等奖 2 项、教育部自然科学一等奖 1 项。本研究成果的全面临床转化，将为提高感染性骨缺损的救治水平提供重要保证。
--	--

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	ZL2016111161600.1	2019-05-24	一种促进骨细胞生长的合成支架及其制备方法	樊俊俊；戴春秋；吴岩；林楷丰；李东林；李晓祥；毕龙；裴国献
2	中国发明专利	中国	ZL201310517958.3	2015-04-22	一种具有成骨作用的可注射型纤维蛋白—磷酸钙复合结构	崔赓；毕龙
3	中国发明专利	中国	ZL2016111048578.X	2019-08-23	一种提高外固定架经皮密封效果的组件结构	毕龙
4	中国发明专利	中国	ZL201610981542.0	2019-03-15	一种可调整距离和角度的骶髂钉定位装置	毕龙、赵飞
5	中国发明专利	中国	ZL200910024146.9	2012-09-05	工程骨支架的配方以及制备方法	宋岳、毕龙、曾庆丰、林楷丰、张帅帅、刘斌、何树、裴国献
6	中国发明专利	中国	ZL201210335017.3	2014-06-18	一种透膜肽介导的反义抗菌剂及其制备方法和应用	罗晓星，孟静茹，马雪，薛小燕，贾敏，侯征，

						达飞，桑国军
7	中国发明专利	中国	ZL201310517937.1	2015-10-14	一种具有促进骨修复作用的肌肉泵治疗仪	崔赓；毕龙
8	中国发明专利	中国	ZL201410184378.1	2016-09-14	石墨烯修饰提高聚酯纤维人工韧带生物相容性的方法	韩一生；王春辉；毕龙；张振宇；郭建斌；燕明；郭忠尚
9	中国实用新型专利	中国	ZL201020101208.X	2011-01-26	一种抗结核药物梯度缓释结构	毕龙、李丹、黄兆松、宋扬
10	中国计算机软件著作权	中国	2020SR0189862	2019-09-20	增材制造设计智能系统 V1.0	毕龙

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	Low-Temperature Additive Manufacturing of Biomimic Three-Dimensional Hydroxyapatite/Collagen Scaffolds for Bone Regeneration	ACS Appl Mater Interfaces.	2016 Mar 23;8(11):6905-16.	7.504	毕龙，裴国献	60	65	否
2	Effects of Graphene Modification on the Bioactivation of Polyethylene-Terephthalate-Based Artificial Ligaments	ACS Appl Mater Interfaces.	2015 Jul 22;7(28):15263-76.	7.145	毕龙，一生	17	17	否
3	Enhancement of surface bioactivity	Int J Nanomedic	2018 Jun	4.471	毕龙，韩一生	7	7	否

	on carbon fiber-reinforced polyether ether ketone via graphene modification.	ine.	14;13:3425-3440.					
4	Nano-biphasic calcium phosphate/polyvinyl alcohol composites with enhanced bioactivity for bone repair via low-temperature three-dimensional printing and loading with platelet-rich fibrin.	Int J Nanomedicine.	2018 Jan 25;13:505-523.	4.471	毕龙，裴国献	11	13	否
5	Effects of Artificial Ligaments with Different Porous Structures on the Migration of BMSCs	Stem Cells Int.	2015:702381.	3.687	毕龙，韩一生	1	1	否
6	The dose-effect of icariin on the proliferation and osteogenic differentiation of human bone mesenchymal stem cells	Molecules	2011 Dec 6;16(12):10123-33.	2.386	毕龙，裴国献	58	60	否
7	Pre-implanted Sensory Nerve Could Enhance the Neurotization in Tissue-Engineered Bone Graft	Tissue Engineering Part A,	2015, 21(15-16):2241-2249.	3.015	毕龙，裴国献	5	5	否
8	Synergistic Effect of Mesoporous Silica and Hydroxyapatite in Loaded Poly(DL-lactic-co-glycolic	Biomed Res Int.	2016; 2016:9824827	2.476	毕龙，刘建	6	6	否

	acid) Microspheres on the Regeneration of Bone Defects							
9	Different effects of implanting sensory nerve or blood vessel on the vascularization, neurotization, and osteogenesis of tissue-engineered bone in vivo.	Biomed Res Int.	2014; 2014: 41257 0.	1.57 9	毕龙, 裴国献	0	0	否
10	Effects of Nano-hydroxyapatite/ Poly(DL-lactic-co-glycolic acid) Microsphere-Based Composite Scaffolds on Repair of Bone Defects: Evaluating the Role of Nano-hydroxyapatite Content	Artif Organs.	2016 Jul;40(7):E128-35.	2.40 3	毕龙, 刘建	5	7	否
11	Local Sympathetic Denervation of Femoral Artery in a Rabbit Model by Using 6-Hydroxydopamine In Situ	Biomed Res Int.	2014; 2014: 87494 7.	1.57 9	毕龙, 裴国献	2	2	否
12	A Rat Model Designed for the Continuous Intraarterial Infusion of Cyclosporine	Transplantation Proceedings	2015, 47(2): 549- 552.	0.86 7	毕龙, 裴国献	0	0	否
13	Biosafety and Antibacterial Ability of Graphene and Graphene Oxide In Vitro and In Vivo	Nanoscale Res Lett.	2017 Oct 12;12(1):564	3.12 5	樊俊俊, 郭忠尚	29	29	否

14	Exendin-4 Induces Bone Marrow Stromal Cells Migration Through Bone Marrow-Derived Macrophages Polarization Via PKA-STAT3 Signaling Pathway.	Cell Physiol Biochem	2017; 44(5): 1696-1714	5.5	孟静茹 , 罗晓星	5	5	否
15	Antisense locked nucleic acids targeting agrA inhibit quorum sensing and pathogenesis of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus.	J Appl Microbiol	2017, 122(1):257-267.	2.16	孟静茹 , 罗晓星	7	8	否
16	An Orally Active Allosteric GLP-1 Receptor Agonist Is Neuroprotective in Cellular and Rodent Models of Stroke.	PLoS One	2016, 11(2): e0148827.	2.806	孟静茹 , 马雪	20	21	否
17	带金属置入物骨组织标本的显微 CT 观察与分析	中华创伤骨科杂志	2009 , 11(7):655-658	0	毕龙	1	1	否
18	关于股骨转子间骨折的多中心研究现状	中华骨科杂志	2017 , 37 (17) : 1119-1120	0	毕龙	4	4	否
19	耐药基因 mecA 阻断策略逆转 MRSA 耐药性研究	中国抗生素杂志.	2013, 12(38) : 936-941.	0	孟静茹	0	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：毕龙 排名：1 职称：副教授 行政职务：无 工作单位：中国人民解放军空军军医大学 对本项目的贡献：1、从复杂骨缺损感染多发的实际情况出发，将抗生素控释集团引入材料组装领域，根据实际需要实现针对性的抗生素有效控释。2、发现成骨与抗菌长效耦合与释放调控规律，建立了抗生素、缓释介质、骨生长因子、材料载体有机结合，构建出针对感染性骨缺损救治需要的抗生素控释技术和产品。3、提出了针对体内使用复合生物材料增材制造的低温无丝打印新概念，并创新研制出用于复合材料无丝打印装备。4、将增材制造理念与组织工程技术、抗生素控释技术结合，率先构建出针对不同类型骨缺损修复的复合材料，完成材料系列体外及体内研究、临床前生物安全性评价后，课题组通过临床伦理委员审批，在国内4家合作单位，开展了系列骨缺损修复临床试验 姓名：樊俊俊 排名：2 职称：副教授 行政职务：无 工作单位：中国人民解放军空军军医大学 对本项目的贡献：从复杂骨缺损感染多发的实际情况出发，将抗生素控释集团引入材料组装领域，根据实际需要实现针对性的抗生素有效控释。提出了针对体内使用复合生物材料增材制造的低温无丝打印新概念，并创新研制出用于复合材料无丝打印装备。 姓名：孟静茹 排名：3 职称：副教授 行政职务：无 工作单位：中国人民解放军空军军医大学 对本项目的贡献：利用基因组学信息，应用反义技术逆转骨感染常见致病菌——耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）的耐药性，恢复其对临床已有抗生素的敏感性。应用反义锁核酸技术，阻断MRSA群体感应系统,降低毒力因子表达,减小细菌生存压力,建立控制耐药菌感染的全新应对策略。将反义锁核酸技术与微载体控释集团引入材料组装领域，根据实际需要实现抗菌活性物质的有效靶向控释。 姓名：高嘉锴 排名：4 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：中国人民解放军空军军医大学 对本项目的贡献：参与将增材制造理念与组织工程技术、抗生素控释技术结合，率
---------	--

	先构建出针对不同类型过骨缺损修复的复合材料，参与开展了系列骨缺损修复临床试验研究 姓名：李岩 排名：5 职称：副主任医师 行政职务：无 工作单位：中国人民解放军空军军医大学 对本项目的贡献：参与构建出针对不同类型过骨缺损修复的复合材料，完成材料系列体外及体内研究、临床前生物安全性评价后，参与开展了系列骨缺损修复临床试验研究 姓名：王陶然 排名：6 职称：医师 行政职务：无 工作单位：中国人民解放军空军军医大学 对本项目的贡献：参与体内使用复合生物材料增材制造的低温无丝打印新概念，并参与创新研制出用于复合材料无丝打印装备。 姓名：赵轶男 排名：7 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：中国人民解放军空军军医大学 对本项目的贡献：参与发现成骨与抗菌长效耦合与释放调控规律，建立了抗生素、缓释介质、骨生长因子、材料载体有机结合，构建出针对感染性骨缺损救治需要的抗生素控释技术和产品。 姓名：第五维龙 排名：8 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：中国人民解放军空军军医大学 对本项目的贡献：参与构建出针对不同类型过骨缺损修复的复合材料，完成材料系列体外及体内研究、临床前生物安全性评价
主要完成单位情况	单位名称：中国人民解放军空军军医大学 排名：1 对本项目的贡献：本单位对项目全部创新点做出贡献。1、从复杂骨缺损感染多发的实际情况出发，将抗生素控释集团引入材料组装领域，根据实际需要实现针对性的抗生素有效控释。2、发现成骨与抗菌长效耦合与释放调控规律，建立了抗生素、缓释介质、骨生长因子、材料载体有机结合，构建出针对感染性骨缺损救治需要的抗生素控释技术和产品。3、提出了针对体内使用复合生物材料增材制造的低温无丝打印新概念，并创新研制出用于复合材料无丝打印装备。4、将增材制造理念与

	组织工程技术、抗生素控释技术结合，率先构建出针对不同类型骨缺损修复的复合材料，开展了系列骨缺损修复临床试验研究。
--	--