

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	帕金森病运动并发症防治新策略及关键致病机制
推荐单位	推荐单位：上海市医学会 推荐意见： 帕金森病是中老年人常见疾病，运动并发症是帕金森病患者致残的主要因素之一，严重影响着患者的工作能力和生活质量，给患者、家庭和社会带来沉重负担。该项目从临床研究以认识帕金森病运动并发症、基础研究以探索运动并发症的发病机制，并验证各种药物对帕金森病运动并发症动物模型的行为学、分子生物学的改善作用。本项目发现并解决了一些这一领域的难点与热点问题，开拓了运动并发症研究的新思路，为进一步的新药的研制开发提供了理论依据。该项目代表性论文 20 篇，他引 288 次；获国家发明专利 5 项；以副主编参与论著撰写 2 部，参编论著 3 部；培养研究生 54 人；主办学术会议 21 次，参加人数超过 8900 人，并于全国年会等大型学术活动中多次大会发言交流。该项目研究成果在北京医院、上海交通大学医学院附属瑞金医院等 20 余家三甲医院推广应用，取得了良好的应用效果。 该项目取得了良好的社会效益，有力的推动了我国帕金森病研究的发展，对提高帕金森患者的生活质量有重要意义。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，推荐其申报 2021 年中华医学科技奖。
项目简介	帕金森病(Parkinson's Disease, PD)是中老年人常见的神经系统退行性疾病，发病率达 1.7%，预计 2030 年我国 PD 患者可达到 500 万，将带来巨大的社会和医疗负担。左旋多巴是治疗 PD 的主要药物，但随着疾病进展、左旋多巴剂量不断提高，会诱发运动并发症，严重降低患者生活质量。临床实践中使用左旋多巴易出现两种极端情况：一则顾虑药物副作用，延迟用药或给药剂量不足，导致不能有效改善临床症状；二为服药剂量过大，诱发运动并发症。究其原因，一是对 PD 运动并发症的发病机制研究尚不清楚，缺乏有效的治疗靶点；二是缺乏客观定量的风险评估工具，难以形成规范化的治疗策略。本项目组历时 14 年，基于以上临床问题，致力于 PD 运动并发症的临床和基础研究，取得如下原创性研究成果： 1.区别于 PD 研究的传统思路，独辟蹊径地系统研究 PD 运动并发症，构建 PD 运动并发症危险评估模型，提出“一保、双控”防治运动并发症策略，引领 PD 运动并发症的临床研究。主持完成 PD 运动并发症诊治专家共识。 ① 阐述 PD 运动并发症的临床特征，明确致病危险因素；进而在前瞻性临床研究基础上，首次构建 PD 运动并发症危险评估模型，筛选高危人群，指导临床用药。 ② 明确 PD 患者非运动症状及生活质量的各维度临床特征、影响因素，提出“一保、双控”的治疗策略：即以患者的生活质量为目标，双重监控运动并发症的发生风险与用药方案和剂量。 2.聚焦 PD 运动并发症的发病机制和药物靶点研究，发现调控非多巴胺受体及信号转导系统、外周免疫炎症反应可改善 PD 运动并发症，明确阻断运动并发症发生的关键环节，为药物开发奠定基础。 ① 明确纹状体区非多巴胺受体参与 PD 运动并发症发生，提出非多巴胺受体是治疗

	运动并发症的重要靶点。 ② 阻断多巴胺受体与信号转导蛋白的异常结合点可改善 PD 运动并发症，为 PD 运动并发症的治疗提供新靶点。 ③ 明确外周免疫炎症反应参与 PD 运动并发症发生及机制，提出避免或减少外周免疫反应是改善 PD 运动并发症的有效措施。 3. 克服传统间歇性多巴胺给药的局限性，将纳米技术应用于 PD 运动并发症的治疗，实现持续性多巴胺刺激，成功研制可持续释放多巴胺的新型专利药物。 引入纳米技术首次制作左旋多巴苄丝肼微球，实现持续性多巴胺治疗方式，明确该药物剂型的作用效果及机制，有望进一步开发以防治 PD 运动并发症。 项目实施以来，在科技部国家重点研发计划、国家自然科学基金等项目的资助下，建立信息完备的 PD 患者临床资料库和标本库。牵头组建由上海 45 家医院组成的“上海帕金森病研究联盟”，积极推动学术交流和临床研究工作，并首次颁布“上海帕金森病就医地图”。 本项目代表性论文 20 篇，他引 288 次。获国家发明专利 5 项。以副主编参与论著撰写 2 部，参编论著 3 部。培养研究生 54 人。主办学术会议 21 次，参加人数超过 8900 人；并于全国年会等大型学术活动中多次大会发言交流。本项目研究成果在北京医院、上海交通大学医学院附属瑞金医院等 20 余家三甲医院推广应用，取得了良好的应用效果。
--	--

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 2010 1 0230676.1	2011-10-05	一种含有抗帕金森病药物的微球组合药物及其应用	刘振国；袁伟恩；杨新新；任甜甜；陈伟
2	中国发明专利	中国	ZL 2010 1 0230625.9	2011-12-07	一种左旋多巴甲酯和苄丝肼混和药物缓释微球组合物及其制备方法	刘振国；袁伟恩；任甜甜；杨新新；陈伟
3	中国发明专利	中国	ZL 201210063 023.8	2014-05-07	一种治疗帕金森病运动并发症的药物及其应用	刘振国；魏江磊；吴娜；陈伟
4	中国发明专利	中国	ZL 201210062 345.0	2014-06-04	一种中药组合物在制备治疗帕金森病运动并发症药物中的用途	刘振国；魏江磊；吴娜；陈伟；袁伟恩
5	中国发明专利	中国	ZL 201210366 613.8	2013-01-01	促红细胞生成素微球在制备帕金森病药物中的应用	刘振国；袁伟恩；张奇昕；戚辰

				16		
--	--	--	--	----	--	--

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	Changes in subcellular distribution and phosphorylation of GluR1 in lesioned striatum of 6-hydroxydopamine-lesioned and L-dopa-treated rats	NEUROCHEMICAL RESEARCH	2006, 31 (1) : 1337-1347	2.139	刘振国	36	36	否
2	Cellular and behavioral effects of 5-HT1A receptor agonist 8-OH-DPAT in a rat model of levodopa-induced motor complications	BRAIN RESEARCH	2007, 1127 (1) : 177-184	2.218	刘振国	19	19	否
3	Controlled-release levodopa methyl ester/benserazide-loaded nanoparticles ameliorate levodopa-induced dyskinesia in rats	INTERNATIONAL JOURNAL OF NANOMEDICINE	2012, 7 : 2077-2086	3.463	刘振国, 袁伟恩	24	24	否
4	Preparation and characterization of recombinant human growth hormone-Zn ²⁺ -dextran nanoparticles using aqueous phase-aqueous phase emulsion	NANOMEDICINE-NANOTECHNOLOGY BIOLOGY AND MEDICINE	2012, 6 : 8(4):424-427	6.93	刘振国, 袁伟恩	9	9	否
5	Inhibitory effect of 8-	BRAIN	2009,	2.46	刘振国	9	9	否

	(3-chlorostyryl) caffeine on levodopa-induced motor fluctuation is associated with intracellular signaling pathway in 6-OHDA-lesioned rats	RESEARCH	1276 : 171-179	3				
6	Levodopa/benserazide microspheres reduced levodopa-induced dyskinesia by downregulating phosphorylated GluR1 expression in 6-OHDA-lesioned rats	DRUG DESIGN DEVELOPMENT AND THERAPY	2012, 6 : 341-347	3.486	刘振国, 袁伟恩	13	13	否
7	Sustained-release formulation of levodopa methyl ester/benserazide for prolonged suppressing dyskinesia expression in 6-OHDA-lesioned rats	NEUROSCIENCE LETTERS	2011, 502 (2) : 117-122	2.105	刘振国, 袁伟恩	14	14	否
8	Dissolving and biodegradable microneedle technologies for transdermal sustained delivery of drug and vaccine	DRUG DESIGN DEVELOPMENT AND THERAPY	2013, 7 : 945-952	3.026	刘振国, 袁伟恩	79	79	否
9	NMDA receptor regulation of levodopa-induced behavior and changes in striatal G protein-coupled	CLINICAL INTERVENTIONS IN AGING	2013, 8 : 347-352	1.824	刘振国	4	4	否

	receptor kinase 6 and beta-arrestin-1 expression in parkinsonian rats							
10	The association between non-motor symptoms in Parkinson's disease and age at onset	CLINICAL NEUROLOGY AND NEUROSURGERY	2013, 115 (10) : 2103-2107	1.248	刘振国	15	15	否
11	Non-motor symptoms in Chinese Parkinson's disease patients	JOURNAL OF CLINICAL NEUROSCIENCE	2014, 21 (5) : 751-754	1.378	刘振国	13	13	否
12	Clinical markers of neurodegeneration in Chinese patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder	CLINICAL NEUROLOGY AND NEUROSURGERY	2016, 150 : 105-109	1.381	刘振国	5	5	否
13	Targeting the D1-N-methyl-D-aspartate receptor complex reduces L-dopa-induced dyskinesia in 6-hydroxydopamine-lesioned Parkinson's rats	DRUG DESIGN DEVELOPMENT AND THERAPY	2016, 10 : 547-555	2.822	刘振国	3	3	否
14	Levodopa/Benserazide Loaded Microspheres Alleviate L-dopa Induced Dyskinesia through Preventing the Over-Expression of D1 R/Shp-2/ERK1/2 Signaling Pathway in a Rat	FRONTIERS IN AGING NEUROSCIENCE	2017, 9 : 331	3.582	干静, 袁伟恩	4	4	否

	Model of Parkinson's Disease							
15	A survey of subjective constipation in Parkinson's disease patients in shanghai and literature review	BMC NEUROLOGY	2018, 18 : 29	2.233	刘振国	8	8	否
16	Partial Depletion of Peripheral M1 Macrophages Reverses Motor Deficits in MPTP-Treated Mouse by Suppressing Neuroinflammation and Dopaminergic Neurodegeneration	FRONTIERS IN AGING NEUROSCIENCE	2018, 10 : 160	3.633	刘振国	8	8	否
17	左旋多巴诱发异动症的病理生理机制研究进展	中华神经科杂志	2005, 38(6): 403-404	0	刘振国	0	15	否
18	帕金森病患者运动症状进展及运动并发症危险因素纵向分析	中华神经科杂志	2012, 45(6): 382-386	0	刘振国	0	4	否
19	三年前瞻性临床研究初步构建帕金森病运动并发症危险评估量表	中华神经科杂志	2013, 46(1): 26-31	0	刘振国	0	4	否
20	帕金森病运动并发症干预策略与思考	中华神经科杂志	2017, 50(9): 641-645	0	刘振国	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：刘振国 排名：1 职称：教授 行政职务：科主任 工作单位：上海交通大学医学院附属新华医院
---------	---

	对本项目的贡献：负责课题总体设计和组织实施，培养博士和硕士研究生。 负责主要科技创新点 1-3 的设计和引导。 姓名：宋璐 排名：2 职称：副主任医师 行政职务：无 工作单位：上海交通大学医学院附属新华医院 对本项目的贡献：参与主要科技创新点 2 的研究工作，发现腺苷 A2A 受体、大麻素 CB1 受体、D1-NMDA 受体参与 PD 运动并发症的发生。旁证见附件 4：5、13。 姓名：吴娜 排名：3 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：上海交通大学医学院附属新华医院 对本项目的贡献：参与主要科技创新点 2 的研究工作，发现 GRK、arrestin 通过调控 G 蛋白偶联受体参与 PD 运动并发症。旁证见附件 4：9。 姓名：袁伟恩 排名：4 职称：副研究员 行政职务：无 工作单位：上海交通大学 对本项目的贡献：参与主要科技创新点 3 的设计、指导。制备左旋多巴苄丝肼纳米微球，并完成微球的体外研究工作。旁证见附件 4：3、4、6、7、8、14。 姓名：万赢 排名：5 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：上海交通大学医学院附属新华医院 对本项目的贡献：参与主要科技创新点 1 的研究工作，构建 PD 运动并发症风险评估模型。旁证见附件 4：14、19。 姓名：干静 排名：6 职称：副主任医师 行政职务：无 工作单位：上海交通大学医学院附属新华医院 对本项目的贡献：参与主要科技创新点 1、2 的研究工作，明确非运动症状对 PD 患者生活质量的影响，进行多巴胺受体与转导蛋白相互作用参与 PD 运动并发症发生的研究。旁证见附件 4：11、14、15。 姓名：燕爱娟 排名：7
--	---

	职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：上海交通大学医学院附属新华医院 对本项目的贡献：参与主要科技创新点 2 的研究，发现免疫系统参与帕金森病运动并发症发病的机制。旁证见附件 4：16。 姓名：杨新新 排名：8 职称：副主任医师 行政职务：无 工作单位：上海交通大学医学院附属新华医院 对本项目的贡献：参与主要科技创新点 3 的研究工作，发现左旋多巴苄丝肼纳米微球可改善 PD 运动并发症。旁证见附件 4：3、6。 姓名：巴茂文 排名：9 职称：主任医师 行政职务：无 工作单位：上海交通大学医学院附属新华医院 对本项目的贡献：参与创新点 2 的研究工作，发现 AMPA 受体参与 PD 运动并发症发病的机制。旁证见附件 4：1、2、17。 姓名：张煜 排名：10 职称：副主任医师 行政职务：无 工作单位：上海交通大学医学院附属新华医院 对本项目的贡献：参与主要科技创新点 1 的研究工作。旁证见附件 4：20。
主要完成单位情况	单位名称：上海交通大学医学院附属新华医院 排名：1 对本项目的贡献：本项目由上海交通大学医学院附属新华医院完成，负责组织、管理本项目申请、实施和总结，为本项目技术创新提供良好的外部环境和内在机制，并为本项目进行广泛宣传，促进了本项目技术的推广应用。与其它有关单位无有关知识产权、排名等问题。 单位名称：上海交通大学 排名：2 对本项目的贡献：上海交通大学药学院协助完成本项目纳米药剂的制备，为本项目技术创新提供良好的外部环境和内在机制，并为本项目进行广泛宣传，促进了本项目技术的推广应用。与其它有关单位无知识产权、排名等问题。