

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	纳米材料调控干细胞促进骨修复关键技术及应用
推荐单位	<p>推荐单位：山东省医学会</p> <p>推荐意见：</p> <p>该项目以功能性纳米材料对干细胞行为的调控为研究核心，针对骨组织修复领域的热点和难点问题，设计和构建了不同类型和功能的纳米材料，并通过纳米材料介导的结构信号和物理化学刺激，有效促进干细胞成骨分化，从而提高骨修复效率，突破单一依赖生长因子调控骨组织修复的传统方式，并通过定域分布的结构设计，实现骨组织的精确修复和再生。本项目技术在北京大学口腔医院、南京医科大学附属口腔医院、吉林大学口腔医院、西安交通大学口腔医院、重庆医科大学附属口腔医院等 10 家国内知名三甲口腔医院推广应用。应用期间，应用单位共计发表论文 57 篇，培养学生 36 名，对各应用单位的科学研究和人才培养有较大推动作用，并取得了良好的社会效益。基于本项目的成果，项目第一完成人作为负责人于 2019 年成功获批山东省口腔生物材料与组织再生工程实验室。该项目相关 20 篇代表性论文均发表在领域内国际学术期刊。该项目相关成果在美国 MRS 会议、欧洲 MRS 会议、第九届全国组织工程与再生医学大会等国内外会议上进行特邀报告 10 余次，发表的科研成果被大量高水平论文引用并给予积极的评价和高度的认可。</p> <p>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。</p>
项目简介	<p>本项目属于基础医学研究领域，由山东大学口腔医院自 2012 年 1 月至 2018 年 12 月完成。骨组织再生是组织工程中一个重要的研究领域，不同类型和不同程度的骨损伤给人们的健康和生活带来极大的影响。低成本、高效的骨缺损修复是骨组织工程孜孜追求的目标。目前临床广泛使用骨粉等无定形骨填充材料，其依赖进口价格昂贵且骨修复周期较长。另一方面，为了有效促进干细胞分化，使用生长因子的策略得到广泛的关注和研究，然而生长因子存在难以量产、保存条件苛刻等局限性限制其临床的实际应用。随着纳米技术的发展，利用不同生物纳米材料的结构以及独特的物化性能干预骨修复过程细胞行为，为促进骨组织修复提供了一个新的思路。申请团队以功能性纳米材料对干细胞行为的调控为研究核心，针对骨组织修复领域的热点和难点问题，设计和构建了不同类型和功能的纳米材料，并通过纳米材料介导的结构信号和物理化学刺激，有效促进干细胞成骨分化，从而提高骨修复效率，突破单一依赖生长因子调控骨组织修复的传统方式，并通过定域分布的结构设计，实现骨组织的精确修复和再生。具体的科学发现和创新点有以下三个方面：</p> <p>(1) 设计和制备了不同类型和功能的生物纳米材料，并通过纳米材料的结构、化学组成、物理信号刺激实现对干细胞成骨分化的有效促进。其中最具重要性和应用前景的为 HAp 纳米结构，可在无生长因子作用下，成功诱导干细胞成骨分化。</p> <p>(2) 基于纳米结构 HAp 构建多功能纳米复合膜，利用原位组织工程策略提高骨组织修复效率：以 HAp 纳米结构为基础，通过材料制备流程的优化，使材料成分定域</p>

分布，成功实现对体内骨缺损的精确修复。同时借助趋化因子，提出原位组织工程策略，以进一步提高骨组织修复效率。

(3) 建立了纳米 HAp 复合膜批量化制备范式：基于 HAp 纳米结构复合材料制备核心技术和屏障促骨膜工艺流程，建立纳米 HAp/PLA 屏障促骨膜批量化制备范式，从而为屏障促骨复合膜的临床转化和产业化应用奠定基础。

本项目的 20 篇代表论文主要涵盖促进干细胞成骨分化纳米材料的制备，通过优化工艺流程，设计多功能复合材料（以纳米 HAp 为典型代表），并基于原位组织工程策略，以实现骨组织的高效精确修复，同时为了推动临床转化，在骨修复材料的批量化制备上进行了进一步的工作。申请团队多年致力于功能性生物材料的设计和研发，本项目第一完成人葛少华教授，享国务院政府津贴，山东省泰山学者特聘专家，于 2019 年获得山东省科技进步奖二等奖（第一位），2020 年获得山东医学科技奖科技创新成果奖一等奖（第一位）。本项目相关成果在美国 MRS 会议、欧洲 MRS 会议、第九届全国组织工程与再生医学大会等国内外会议上进行特邀报告 10 余次，发表的科研成果被大量高水平论文引用并给予积极的评价和高度的认可。本项目技术在国内多家知名三甲口腔医院推广应用，应用单位在应用期间共计发表论文 57 篇，培养学生 36 名，对各应用单位的科学研究和人才培养有较大推动作用，并取得了良好的社会效益。

#### 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	CN201710685159.5	2020-01-17	一种羟基磷灰石-聚乳酸生物双面神膜及其制备方法与应用	刘宏 马保金 葛少华 张珊 韩菁 王世才 段佳志 刘锋 桑元华
2	中国发明专利	中国	CN110787323A	2020-02-14	一种 HAp-CSA-SF 复合凝胶材料及其制备方法和应用	葛少华 马保金 商玲玲 刘宏
3	中国发明专利	中国	CN201110043181.2	2011-06-29	天然高分子一羟基磷灰石二级三维网络结构骨组织工程支架材料及其籽晶诱导制备方法	刘宏，王冠聪，赵洪石，任娜，陈丽梅，李建华，梁小萌，刘铎，江怀东，陶绪堂，王继扬
4	中国发明专利	中国	CN201110199312.6	2013-	一种组织工程用猪脱细胞真皮基质的调孔方法	刘宏，赵洪石，王冠聪，

				07-24		任娜, 陈丽梅, 李建华, 梁小萌, 刘铎, 江怀东, 陶绪堂, 王继扬
5	中国发明专利	中国	CN201510424533.7	2015-11-18	一种提高干细胞成骨分化效率的诱导液及其应用	刘宏 仇吉川 桑元华 马保金 张珊 梁龙跃
6	中国发明专利	中国	CN201611257705.7	2018-10-09	一种氨基酸-稀土配合高效荧光粉及其制备方法	刘宏 马保金 张珊 王世才 仇吉川 段佳志 桑元华
7	中国发明专利	中国	CN200810237969.5	2012-11-07	一种用于骨组织工程的支架材料及其制备方法	刘宏, 赵洪石, 王冠聪 任娜 刘铎, 王继扬, 陶绪堂, 蒋民华
8	中国发明专利	中国	CN201711027028.4	2020-01-17	一种不同纳米柱直径的聚乳酸阵列及其制备方法与应用	刘宏 张珊 马保金 刘铎 段佳志 王世才 孔颖 桑元华

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	Hydroxyapatite nanobelt/poly(lactic acid) Janus membrane with osteoinduction/barrier dual functions for precise bone defect repair	Acta Biomater	2018, 71:108-117	1.814	葛少华, 于京华, 刘宏	27	31	否
2	HAp nanowires	J Biomed	2018;	3.23	刘宏,	10	12	否

	modified PLA membrane plays barrier/osteogenic dual roles and promotes bone regeneration in a rat mandible defect model	Mater Res A	106(12):3099-3110	1	葛少华			
3	One dimension hydroxyapatite nanostructures with tunable length for efficient stem cell differentiation regulation	ACS Appl Mater Interfaces	2017, 9(39):33717-33727	8.097	唐伟, 葛少华, 刘宏	15	26	否
4	TiO2 Nanorod Array Constructed Nanotopography for Regulation of Mesenchymal Stem Cells Fate and the Realization of Location-Committed Stem Cell Differentiation	Small	2016, 12(13):1770-1778	11.459	刘宏	26	34	否
5	TiO2 nanorod arrays modified Ti substrates promote the adhesion, proliferation and osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells	Mater Sci Eng C Mater Biol Appl	2017, 76:684-691	5.080	葛少华	19	23	否
6	Polylactic acid nanopillar array-driven osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells	Nano Lett	2018, 18(4):2243-2253	11.238	刘超, 刘铎, 葛少华	35	42	否

	determined by pillar diameter							
7	Mass-production of fluorescent chitosan/graphene oxide hybrid microspheres for in vitro 3D expansion of human umbilical cord mesenchymal stem cells	Chem Eng J	2018, 331:675-684	6.735	葛少华, 刘宏	12	12	否
8	Stromal cell-derived factor-1 significantly induces proliferation, migration, and collagen type I expression in a human periodontal ligament stem cell subpopulation	Journal of Periodontology	2012, 83(3):379-388	3.597	葛少华	33	52	否
9	PTH/SDF-1 $\alpha$ cotherapy promotes proliferation, migration and osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells	Cell proliferation	2016, 49(5):599-608	4.447	葛少华	13	21	否
10	Local administration of stromal cell-derived factor-1 promotes stem cell recruitment and bone regeneration in a rat periodontal defect model	Mater Sci Eng C Mater Biol Appl	2015(53):83-94	3.088	杨丕山, 葛少华	33	40	否
11	Self-powered electrical stimulation for enhancing neural	ACS Nano	2016, 10 (5):5086-	14.588	李琳琳, 刘宏, 王中林	99	124	否

	differentiation of mesenchymal stem cells on graphene–poly (3, 4-ethylenedioxythiophene) hybrid microfibers		5095					
12	Terbium–Aspartic Acid Nanocrystals with Chirality-Dependent Tunable Fluorescent Properties	ACS Nano	2017, 11(2): 1973-1981	14.588	江怀东, 刘宏	11	12	否
13	Microenvironment-driven bioelimination of magnetoplasmonic nanoassemblies and their multimodal imaging-guided tumor photothermal therapy	Acs Nano	2016, 10(7): 7094-7105	15.342	李琳琳, 刘宏	67	75	否
14	Multifunctional carbon–silica nanocapsules with gold core for synergistic photothermal and chemo-cancer therapy under the guidance of bimodal imaging	Advanced Functional Materials	2016, 26(24) : 4252-4261	15.320	李琳琳, 刘惠玉, 刘宏	71	86	否
15	Self-assembled copper–amino acid nanoparticles for in situ glutathione “and” H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> sequentially triggered chemodynamic	Journal of the American Chemical Society	2019, 141(2) : 849-857	10.333	刘宏, 步文博, 李琳琳	199	216	否

	therapy							
16	Surface charge regulation of osteogenic differentiation of mesenchymal stem cell on polarized ferroelectric crystal Substrate	Adv Healthcare Mater	2015; 4(7): 998-1003	7.367	李爱学, 刘宏	32	44	否
17	Effects of Graphene Quantum Dots on the Self-Renewal and Differentiation of Mesenchymal Stem Cells	Advanced healthcare materials	2016, 5(6): 702-710	7.367	Pilar Rivera Gil, 刘宏	46	55	是
18	Cellular internalization of LiNbO3 nanocrystals for second harmonic imaging and the effects on stem cell differentiation	Nanoscale	2016; 8 (14): 7416-7422	7.367	江怀东, 刘宏	11	16	否
19	Eu/Tb codoped spindle-shaped fluorinated hydroxyapatite nanoparticles for dual-color cell Imaging	Nanoscale	2016; 8(22): 11580 - 11587	7.367	江怀东, Jerome Claverie, 刘宏	17	26	是
20	Prolonged fluorescence lifetime of carbon quantum dots by combining with hydroxyapatite nanorods for bio-applications	Nanoscale	2017, 9(6): 2162-2171	6.895	江怀东, 刘宏	17	22	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情	姓名：葛少华 排名：1
--------	----------------

况	<p>职称：教授 行政职务：院长 工作单位：山东大学 对本项目的贡献：本项目负责人，负责项目立项和组织实施。主持本项目全部五项的资助课题，主持完成项目主要创新点 2，合作完成项目创新点 1 和 3，原创性开发了 HAp 双面神屏障膜促进体内骨缺损修复技术，并率先提出利用原位组织工程概念实现牙周骨组织有效修复。</p> <p>姓名：刘宏 排名：2 职称：教授 行政职务：无 工作单位：山东大学 对本项目的贡献：本项目的合作者并全程参与项目实施。创新点 1：提出并利用纳米结构操控干细胞分化；创新点 2：共同研发 HAp 双面神屏障膜；创新点 3：共同研发了纳米复合膜的批量生产技术以及基于 HAp 纳米结构的天然高分子复合材料。</p> <p>姓名：李建华 排名：3 职称：教授 行政职务：主任 工作单位：山东大学 对本项目的贡献：参与项目组织和执行，参与本项目创新点 1 和 3 的部分工作，代表性论文（附件 4.16，4.18）的第一作者，研究了材料表面性质和铈酸锂纳米晶体调控干细胞分化行为。</p> <p>姓名：马保金 排名：4 职称：研究员 行政职务：无 工作单位：山东大学 对本项目的贡献：制备 HAp 纳米结构，探究不同纳米结构对干细胞成骨分化的影响，并构建 HAp/PLA 双面神膜促进牙周组织修复，对本项目主要创新点 1 和创新点 2 均做出贡献，是代表论文（附件 4.1，4.2，4.3，4.12，4.15，4.18，4.19，4.20）的第一作者。</p> <p>姓名：杜令倩 排名：5 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：山东大学 对本项目的贡献：项目主要研究骨干，作为项目第五完成人参与课题的实施，优化原位牙周组织工程诱导因子，完成了原位牙周组织工程技术在牙周再生中的应用，</p>
---	--

	对主要科技创新点 2 做出了重要贡献，是代表论文（附件 4.8，4.9）的第一作者。
主要完成单位情况	单位名称：山东大学 排名：1 对本项目的贡献：在本项目成果的研究过程中，本单位主持本项目研究的制订及组织实施，并为本项目提供相关的经费、设备、人员等条件支持，对该项目研究成果的获得做出了主要的贡献。