

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	骨关节代谢疾病关键机制的系列基础与临床应用
推荐单位	推荐单位：浙江省医学会 推荐意见： 该项目围绕骨关节代谢性疾病的发病机理、调控网络、新靶标与新技术研发开展了系列研究，研究发现在糖皮质激素诱导成骨分化早期，转录共活化因子 TAZ 是骨形成蛋白-2 信号和 Wnt 信号通路的汇合点，调控细胞骨架和局部黏附的信号通路起关键作用。进一步研究发现热休克蛋白 HSP90 可增强糖皮质激素受体反式活性，17-AAG 抑制 HSP90 活性，最终挽救 GC 诱导骨质疏松。另，研究显示增加成骨细胞 caspase-3 的表达可导致糖尿病性骨质疏松症，葛根素通过下调 caspase-3 表达对糖尿病性骨质疏松症起到治疗作用。二氢青蒿素(DHA) 通过抑制破骨细胞的生成，防止乳腺癌诱导的骨溶解。在骨关节炎领域，研究表明培亚胺(Pm) 可减轻 IL-1β 诱导的软骨细胞炎症反应，对手术失稳的内侧半月板小鼠骨性关节炎模型的软骨保护作用，有望成为治疗骨性关节炎的潜在药物。发表 SCI 收录文章 16 篇，总影响因子 46.32；授权专利 10 项，其中原创开发的胸锁钩钢板分别获美国、德国发明专利各 1 项，并成功转化用于临床治疗胸锁关节骨折/脱位患者，该技术填补国际空白，患者伤残等级从七级降到十级，社会效益明显，近三年实现成果转化达 1345 万元。获省科技进步二等奖 1 项、省医药卫生科技创新奖一等奖、二等奖 3 项等，参与制定国家《新一代人工韧带重建前十字韧带》专家共识。 我单位认真审核了该项目的推荐书以及附件，确认材料真实有效，符合中华医学科技奖的填写要求。
项目简介	骨关节的代谢性疾病如绝经后骨质疏松、糖皮质激素性骨质疏松、类风湿性关节炎等，其主要表现为骨形成和骨吸收平衡失调。糖皮质激素性长期或者短期大量使用均可导致骨质疏松，但个体敏感性不同。本项目通过 SILAC 定量蛋白组学研究糖皮质激素刺激成骨细胞分化的机制，发现成骨细胞分化早期，调控细胞骨架和局部黏附的信号通路在调控细胞扩散和肌动蛋白骨架形成中起着关键作用。转录共活化因子 TAZ 是调节间充质干细胞成骨和成脂分化的关键点，与激素性骨质疏松密切相关，研究发现 TAZ 是骨形成蛋白-2 (BMP-2) 信号通路和 Wnt-β-catenin 信号通路的汇合点，表明 TAZ 更重要的作用是调节成骨分化。此外，我们文献荟萃分析提示骨保护素 (OPG) 是增加骨密度或防治骨质疏松性骨折的一个有希望的易感基因。热休克蛋白 90(HSP90)伴随糖皮质激素受体(GR)信号转导，提示我们推测 HSP90 在 GC 介导的骨形成和 GIOP 中起关键作用。17-AAG 恢复地塞米松抑制的原代颅骨成骨细胞的成骨分化。此外，对小鼠全身应用 17-AAG 不仅能诱导破骨细胞生成，还能诱导成骨细胞生成，而骨形成可能超过骨吸收，最终导致骨量增加。17-AAG 诱导的骨形成可能超过 17-AAG 和 GC 诱导的骨吸收，最终导致 GIOP 的挽救。高糖水平影响骨代谢，我们研究还发现增加成骨细胞 caspase-3 的表达可导致糖尿病性骨质疏松症，葛根素可能通过下调 caspase-3 的表达对糖尿病性骨质疏松症起到治疗作用。 在骨形成与骨吸收的机制研究中，二氢青蒿素(DHA) 通过抑制 AKT/SRC 途径能

	有效抑制破骨细胞的生成，防止乳腺癌诱导的骨溶解。甲基莲心碱还通过有效改善成熟破骨细胞的骨吸收活性而显示出抗吸收特性。霸王乌头碱 A（BLA）和组蛋白去乙酰化酶特异性抑制剂之一 CI-994 可通过抑制 NF-κB 和下游 c-Fos/NFATc1 信号通路来抑制破骨细胞生成。此外本项目还发现培亚胺(Pm)可减轻 IL-1-β 诱导的软骨细胞炎症反应，有望成为治疗骨性关节炎的潜在药物。 胸锁钩钢板的设计原理符合胸锁关节骨折脱位的解剖特点和受伤机制，有利于关节功能的恢复，该成果已成功治疗胸锁关节骨折/脱位病人，效果满意。钢板、器械以及手术操作规范均属原创，在一级杂志发表论文 2 篇、SCI1 篇并获得中国、美国及德国发明专利。项目负责人多次受邀在省级及以上学术会议做大会报告。 该项目成功创立治疗胸锁关节骨折/脱位新型的内固定钢板、配套手术操作器械及全新的手术方式和操作规范，能明显缩短患者住院日，提高手术治疗优良率，避免了各种严重的手术并发症，伤残等级从七级降到十级，社会效益平均 4.5 万元/例，总计达 4500 余万元，社会效益明显。产品自 2013 年开始在全国各级医疗机构推广应用，按市场均价 5000 元/套计算，近三年已新增销售收入 1345 万元，经济效益显著。
--	---

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	国外专利	美国	US 10,010,358 B2	201 8- 07- 03	一种胸锁关节的内固定 钢板	林列
2	中国发明专利	中国	ZL2015110 27355.0	201 8- 09- 21	一种胸锁关节的内固定 钢板	林列
3	中国发明专利	中国	ZL2016103 26407.2	201 8- 01- 30	一种安瓿开启工具	林列
4	中国实用新型专利	中国	ZL2016209 98844.4	201 7- 08- 08	一种髌臼壁锁定组合钢 板	林列
5	中国实用新型专利	中国	ZL2016214 58736.4	201 7- 12- 08	一种肱骨髓内针	林列
6	中国实用新型专利	中国	ZL2015207 55408.X	201 6-	一种股骨粗隆部骨折复 位拉钩	张传毅

				01-20		
7	中国实用新型专利	中国	ZL201520883864.2	2015-11-06	一种股骨近端骨折微创复位器	张传毅、梁军波、朱莉其
8	中国外观设计专利	中国	ZL2014302583617	2015-02-25	骨凿	王章富、洪正华
9	中国实用新型专利	中国	ZL201320043071.0	2013-07-14	用于微创腰椎椎弓根穿刺的螺钉导向器	洪盾
10	中国实用新型专利	中国	ZL201620998861.8	2017-08-04	一种髌臼内侧入路锁定组合钢板	林列

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	The biological roles of extracellular and intracytoplasmic glucocorticoids in skeletal cells	J Steroid Biochem Mol Biol	2008 Sep;111(3-5):164-70	3.889	李继承	10	12	否
2	Osteoblastogenic effects of dexamethasone through upregulation of TAZ expression in rat mesenchymal stem cells	J Steroid Biochem Mol Biol	2009 Aug;116(1-2):86-92	3.889	陈海啸	52	58	否
3	Morphological and proteomic analysis of early stage of osteoblast differentiation in	Exp Cell Res	2010 Aug 15;316(14):2291-	3.361	葛仁山	53	55	否

	osteoblastic progenitor cells		300					
4	Genetically engineered mesenchymal stem cells: The ongoing research for bone tissue engineering	Anat Rec (Hoboken)	2010 Mar;293(3):531-7	1.817	陈海啸	9	12	否
5	Quantitative proteomic analysis of dexamethasone-induced effects on osteoblast differentiation, proliferation, and apoptosis in MC3T3-E1 cells using SILAC	Osteoporos Int	2011 Jul;22(7):2175-86	3.917	葛仁山	28	37	否
6	Extracellular heat shock protein 72 protects schwann cells from hydrogen peroxide-induced apoptosis	J Neurosci Res	2012 Jun;90(6):1261-9	3.498	陈海啸	12	17	否
7	Puerarin inhibits caspase-3 expression in osteoblasts of diabetic rats	Mol Med Rep	2012 Jun;5(6):1419-22	2.154	陈海啸	19	22	否
8	Prognostic value of IGF-1R expression in bone and soft tissue sarcomas: a meta-analysis.	Onco Targets Ther	2015 Jul 29;8:1949-55.	3.044	叶招明	11	12	否
9	Dihydroartemisinin prevents breast cancer-induced osteolysis via inhibiting both breast cancer cells	Sci Rep	2016. 6: p. 19074 .	4.576	陈海啸、洪盾	29	31	否

	and osteoclasts							
10	Anti-tumor Study of Chondroitin Sulfate-Methotrexate Nanogels	Nanoscale Res Lett	2017 Oct 24;12(1):572	3.558	陈海啸	5	5	否
11	Polymorphisms in the Glucocorticoid Receptor Gene and Associations with Glucocorticoid-Induced Avascular Osteonecrosis of the Femoral Head	Genet Test Mol Biomarkers	2017 May;21(5):322-327.	1.355	陈海啸、薛云	4	4	否
12	Inhibition of heat shock protein 90 rescues glucocorticoid-induced bone loss through enhancing bone formation	J Steroid Biochem Mol Biol	2017 Jul;171:236-246	3.889	洪盾、吴希美	12	13	否
13	C/EBP homologous protein (CHOP) mediates neuronal apoptosis in rats with spinal cord injury	Exp Ther Med.	2013 Jan;5(1):107-111.	1.675	张传毅	24	26	否
14	A reduction clamp for an aiming component in associated acetabular fractures	Indian J Orthop	2015; 49(1): 101-4	1.029	潘伟波	2	2	否
15	Arthroscopic-assisted inflatable bone tamp reduction for treatment of posterolateral tibial plateau fractures	Injury	2018 Nov;49(11): 2061-2067	2.417	徐又佳	2	3	否
16	Effects of cryopreservation on	Mol Med Rep	2017 Jul;16(	2.154	陈海啸	3	3	否

	excretory function, cellular adhesion molecules and vessel lumen formation in human umbilical vein endothelial cells		1):547 -552.					
--	--	--	-----------------	--	--	--	--	--

主要完成人和主要完成单位情况

主要完 成人情 况	姓名：陈海啸 排名：1 职称：主任医师 行政职务：院长 工作单位：台州恩泽医疗中心（集团） 对本项目的贡献：为项目负责人，参与论文合著，是本项目的总指挥。研究了地塞米松对大鼠骨髓间充质干细胞 TAZ 表达的成骨作用，发现地塞米松上调了 TAZ 表达的成骨作用。综合现有文献概述了基因工程骨髓间充质干细胞：骨组织工程研究进展。研究发现了细胞外热休克蛋白 72 对过氧化氢诱导雪旺细胞凋亡的保护作用。也发现了葛根素抑制糖尿病大鼠成骨细胞 caspase-3 的表达。发表文章 10 余篇，几乎均为第一作者或通讯作者。 姓名：梁军波 排名：2 职称：主任医师 行政职务：院长 工作单位：台州恩泽医疗中心（集团） 对本项目的贡献：本项目主要参加者，全面参与项目的设计和实施，对发现点 2 做出重要贡献，提出胰岛素样生长因子作为骨和软组织肉瘤患者的阴性预后生物标志物的新观点。参与胫后外侧平台骨折关节镜治疗术式研究，为治疗胫后外侧平台骨折提供了新技术。 姓名：洪盾 排名：3 职称：主任医师 行政职务：科主任 工作单位：台州恩泽医疗中心（集团） 对本项目的贡献：为本项目进行实验设计，参与论文编撰。通过对天然化学物质二氢青蒿素（DHA）的研究发现了 DHA 以剂量依赖的方式抑制破骨细胞的分化，而对骨髓基质细胞没有细胞毒性作用，还发现 DHA 不影响成骨细胞的分化和成骨细胞相关基因的表达，进一步研究发现 DHA 对 MDA-MB-231 细胞的增殖、迁移和侵袭的抑制作用使其在体内抑制肿瘤生长并保护乳腺癌诱导的骨溶解。基于上述研究发表多篇文章，几乎均是第一作者或通讯作者。 姓名：洪正华
-----------------	--

	排名：4 职称：主任医师 行政职务：科主任 工作单位：台州恩泽医疗中心（集团） 对本项目的贡献：参与 IL-10 转染神经干细胞对脊髓损伤后轴突再生修复的机制研究申请课题，并为项目进行实验设计及论文合著。揭示 IL-10 修饰的神经干细胞在抑制继发性损伤和促进轴突生长和替代死亡神经元促进神经环路形成的作用，培养硕士研究生 2 名，获得成果 1 项，浙江省医药卫生科技奖二等奖，已经发表国家重点期刊 2 篇。 姓名：林列 排名：5 职称：主任医师 行政职务：无 工作单位：台州恩泽医疗中心（集团） 对本项目的贡献：本项目的主要参与者，研发治疗创伤性胸锁关节骨折脱位的原创新型内固定钢板、手术操作器械及手术方式，实现减少锁骨活动时钢板钩状端使骨孔扩大甚至松脱问题，获得授权专利 6 项，对创新点 5 做出重要贡献。 姓名：陈利华 排名：6 职称：研究员 行政职务：主任助理 工作单位：台州恩泽医疗中心（集团） 对本项目的贡献：1) 参与 HSP90 通过提高骨形成挽救糖皮质激素诱导的骨丢失研究。研究发现 HSP90 抑制剂通过促进骨形成恢复 GIOP，为揭示 GIOP 的发病机制和为疾病的治疗干预提供了靶点。 2) 完成国家自然科学基金 Wnt 信号负性调控 TAZ 表达的机制研究。研究发现 TAZ 是哺乳动物细胞内 Hippo 信号的下游关键分子，Hippo 信号通过限制 TAZ 在细胞核内的累积并促进它的降解负性调控 TAZ 的功能。Wnt3a 诱导 TAZ 的表达下降是通过 Wnt 和 Hippo 信号通路之间的对话实现的。该研究进一步证明了 TAZ 可通过调控 Wnt、Hippo 信号和表观遗传调节成骨分化。 姓名：张传毅 排名：7 职称：副主任医师 行政职务：无 工作单位：台州恩泽医疗中心（集团） 对本项目的贡献：本项目的技术创新者，对创新点 5 做出贡献，完成两项骨折复位相关的手术辅助器件设计。同时参与 C/EBP 同源蛋白(CHOP)相关研究，结果表明 CHOP 在脊髓损伤诱导的细胞凋亡中起重要作用。实验表明脊髓损伤可损伤脊髓超微结构，导致运动功能障碍，CHOP 在内质网应激介导的脊髓细胞凋亡中起一定作用。作为第一作者，参与论文合著。
--	---

	姓名：王章富 排名：9 职称：主任医师 行政职务：科副主任 工作单位：台州恩泽医疗中心（集团） 对本项目的贡献：为项目中的发明创新者，设计完善骨凿，现已推广应用，同时参与 IL-10 转染神经干细胞对脊髓损伤后轴突再生修复的机制研究的项目申报，就临床相关的髌臼骨折难处理问题，提出一种用于髌臼合并骨折中瞄准部件的复位钳，并就该工具与其他现有的修复工具进行对比，结果显示项目中的复位钳更具有优势，以此收集数据合著论文。
主要完成单位情况	单位名称：台州恩泽医疗中心（集团） 排名：1 对本项目的贡献：完成单位台州恩泽医疗中心（集团）是一家集医疗、健康、科研、教学、预防为一体的国有公立医疗集团，其总部所在地为浙江省台州医院，该院是三级甲等综合性医院，是浙江大学和温州医科大学附属医院。医院 2016 年底建成骨科分部，设脊柱、关节、运动医学、创伤、骨质疏松、手足外科等六个亚专科，11 个病区。病源多、科研力量强，对创新研究支持力度大；同时还建有生物样本库、中心实验室和公共科研平台；拥有一流的基因组学、蛋白质组学、代谢组学和药物基因组学研究平台。对项目组的课题立项、经费落实到位、实验开展、人才引进和培养、论文发表、专利申报、项目结题验收以及成果的推广应用等各方面都给予了有力支撑和保障，使项目得以顺利推行。