

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	胰岛素“非代谢调控作用”改善创面愈合的机制及应用研究
推荐单位	<p>推荐单位：上海市医学会</p> <p>推荐意见：</p> <p>随着人口老龄化和疾病谱改变，各种疾病导致急、慢性创面患者数量逐年增加。此类疾病治疗难度大、费用高，严重影响患者生活质量，造成极大的社会和经济负担。</p> <p>该项目较全面地揭示了胰岛素通过“非代谢调控”作用加速急、慢性创面愈合的作用及机制。发现局部应用胰岛素可通过调控愈合过程的多个环节及多种细胞功能，促进创面愈合速度、改善愈合质量。研究在揭示胰岛素改善糖尿病创面愈合机制的同时，也深入探讨了糖尿病创面难愈的发病机制，特别是从环境-细胞-细胞间相互作用角度，进行了更全面、深入地探讨。项目积极开展包括胰岛素缓释创面敷料在内的急、慢性创面外用药物的临床转化研究，探索可改善糖尿病慢性难愈创面愈合的综合治疗手段。</p> <p>该项目研究团队是国内外最早开始针对胰岛素愈合调控作用及机制开展系统性研究的团队。项目具有原创性和较高的科学价值。其中创新型前沿发现包括：糖尿病皮肤具有异于经典胰岛素靶器官的胰岛素反应性；胰岛素可拮抗凝血酶诱导的毛细血管通透性增加、减轻血管渗漏；糖尿病创面存在炎症细胞间的相互调控作用紊乱；Wnt/β-catenin-c-myc 信号可能是调控糖尿病表皮细胞增殖、迁移和分化异常的关键“分子靶点”等。研究发现被众多国内外研究引用、支持，研究结果及治疗理念已在较大范围内被国内外同行认可并获临床应用。</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，无知识产权纠纷。经单位公示无异议，同意推荐申报 2021 年中华医学科技奖。</p>
项目简介	<p>烧创伤等原因导致的急性创面的愈合质量差和各类慢性创面的治疗难是临床面对的棘手问题。特别是糖尿病慢性难愈创面，病理机制复杂、治疗难度大、社会和医疗资源耗费巨大。胰岛素是调控糖脂代谢的“老药”，全身性应用于糖尿病治疗已有近百年历史。研究团队近二十年来致力于胰岛素调控创面愈合的机制研究，发现“外用”胰岛素可通过胰岛素的“非代谢调控”作用加速愈合、改善愈合创面质量。并针对外用胰岛素改善愈合的机制不清、具糖尿病慢性创面典型特征的糖尿病创面模型缺乏、以及糖尿病创面难愈机制仍未完全阐明这三个主要问题开展研究。取得一些具有科学价值的创新性成果，为胰岛素在创面愈合调控中的应用提供理论基础和实践指导。</p> <p>本项目主要发现：</p> <p>一、揭示胰岛素的“非代谢调控”作用：创新性地提出胰岛素不依赖于其糖脂“代谢调控”作用的、由胰岛素受体直接介导的、经 p38MAPK/PI3K-Akt-Rac1、SPAK/JNK-Rac1 以及 PI3K-Akt-SREBP-1-Rac1 等信号介导的，对血管通透性、创面炎症格局和创面修复细胞功能的直接调控作用，从而促进血管新生和血管成熟，促进再上皮</p>

	<p>化和表皮成熟、分化等过程，改善愈合；</p> <p>二、外用胰岛素不干扰全身性胰岛素治疗；</p> <p>三、利用饮食和药物诱导、造模方式改良等方法优化糖尿病难愈创面模型，通过对皮肤胰岛素信号特性和胰岛素反应性检测，探索胰岛素改善二型糖尿病创面愈合的细胞基础：解决并回答“具有糖尿病慢性创面特征的糖尿病创面模型缺乏和外用胰岛素如何在具有胰岛素抵抗特性的二型糖尿病创面发挥作用”两个关键问题。为“外用”胰岛素改善二型糖尿病慢性创面愈合提供理论依据；</p> <p>四、改变既往单因素分析方法，从“交互作用”角度对糖尿病创面难愈机制进行更深入探索。揭示“创面环境-细胞-细胞间相互作用紊乱致炎症反应失调”是导致糖尿病创面难愈的重要机制。阐明血管成熟障碍、表皮细胞增殖分析/迁移/分化异常致上皮化困难等是糖尿病创面难愈的关键问题。同时积极开展相关应用研究，为研究成果实现临床转化应用奠定基础。</p> <p>项目主送论文 20 篇文章中，文献他引 264 次。研究成果先后 Endocrine Reviews、Biological Reviews、Journal of Cell Biology、Clinical Review in Allergy and Immunology 等高分杂志引用。主编涉及本项目内容专著 4 本，获实用新型专利、发明专利各一项。团队成员担任中国医师协会和中华医学会烧伤、创伤外科分会主委、副主委 3 人次。团队承担国家级科研项目 9 项。受邀参加国内外报告 20 余次。研究相关成果被纳入《烧伤休克防治全国专家共识(2020 版)》、入选 2006 年美国细胞生物学年会《Press Book》、入围 2012 年美国创面愈合学会 (Wound Healing Society, WHS) 的“Organogenesis Award”。Clinical Science 杂志上的述评称：该研究“为研究 NETs 如何与其他细胞沟通、加剧炎症反应提供了新思路，为改善伤口愈合提供了新的靶向治疗途径”。</p>
--	---

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	2017111396 946.4	2017-12-21	一种改善糖尿病皮肤并发症的霜剂及其制备方法	田鸣 陆树良
2	中国实用新型专利	中国	201721805 721.5	2017-12-21	糖尿病足部保健袜	陆树良 田鸣

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	Topical insulin	Wound	2012,	2.47	章雄	27	27	否

	application improves healing by regulating the wound inflammatory response	Repair Regen	20(3): 425-34	1				
2	Topical Application of Insulin Accelerates Vessel Maturation of Wounds by Regulating Angiotensin-1 in Diabetic Mice	Int J Low Extrem Wounds	2015, 14(4): 353-64	1.38	章雄	4	4	否
3	Topical insulin accelerates cutaneous wound healing in insulin-resistant diabetic rats	Am J Transl Res	2017, 9(10): 4682-4693	3.375	章雄、刘琰	10	10	否
4	Insulin promotes macrophage phenotype transition through PI3K/Akt and PPAR-γ signaling during diabetic wound healing	J Cell Physiol .	2018. 8.21 首次发表； 19,234(4):4217-4231	5.546	章雄、刘琰	13	13	否
5	AGEs Induced Autophagy Impairs Cutaneous Wound Healing via Stimulating Macrophage Polarization to M1 in Diabetes	Sci Rep.	2016, 6:36416	3.998	姚敏	25	25	否
6	The Relationship Between Inflammation and Impaired Wound Healing in a Diabetic	J Burn Care Res .	2016, 37(2): e115-124	1.533	陆树良	12	12	否

	Rat Burn Model							
7	Inhibition of IRF8 Negatively Regulates Macrophage Function and Impairs Cutaneous Wound Healing	Inflammation	2017, 40(1): 68-78.	3.212	姚敏	6	6	否
8	Compromised Wound Healing in Ischemic Type 2 Diabetic Rats	PLoS One	2016, 11(3): e0152068.	2.74	刘琰	13	13	否
9	Substance P induces inflammatory responses involving NF-κB in genetically diabetic mice skin fibroblasts co-cultured with macrophages	Am J Transl Res.	2016, 8(5):2179-2188.	3.375	姚敏	8	8	否
10	Effect of topical insulin application on wound neutrophil function	Wounds	2012, 24(7): 178-184	1.326	刘琰	4	4	否
11	Blocking AGE-RAGE Signaling Improved Functional Disorders of Macrophages in Diabetic Wound	J Diabetes Res.	2017, 2017: 1428537	2.965	牛轶雯	10	10	否
12	Aminoguanidine cream ameliorates skin tissue microenvironment in diabetic rats	Arch Med Sci .	2016, 12(1): 179-187	2.807	陆树良	5	5	否
13	Effect of aminoguanidine intervention on neutrophils in diabetes inflammatory cells	Exp Clin Endocrinol Diabetes .	2013, 121(10):635-42	2.058	陆树良	5	5	否

	wound healing							
14	局部应用胰岛素对烫伤大鼠创面愈合的影响	中华烧伤杂志	2004, 20(2): 98-101.	0	许伟石	0	60	否
15	局部应用胰岛素对大鼠烫伤创面基底膜形成的影响	中华烧伤杂志	2005, 21(6): 445-447.	0	许伟石	0	14	否
16	局部应用胰岛素对糖尿病小鼠创面愈合的影响	中华损伤与修复杂志	2012, 07(1): 54-61.	0	章雄	0	15	否
17	局部应用胰岛素对糖尿病烫伤大鼠创面愈合的影响	中华损伤与修复	2014. 9(4): p. 12-15.	0	刘琰	0	13	否
18	胰岛素治疗在烧伤休克复苏中的应用初探	中华损伤与修复杂志	2012, 07(1): 62-66.	0	刘琰	0	6	否
19	外源性阻断 RAGE 效应对糖尿病小鼠创面中巨噬细胞浸润的影响	上海交通大学学报(医学版)	2017, 37(12): 1588-1593.	0	牛轶雯	0	7	否
20	阻断糖基化终末产物受体效应对小鼠糖尿病创面炎症反应的影响	中华损伤与修复	2017, 12(4): p. 254-261.	0	陆树良	0	7	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	<p>姓名：刘琰</p> <p>排名：1</p> <p>职称：主任医师,教授</p> <p>行政职务：科主任</p> <p>工作单位：上海交通大学医学院附属瑞金医院</p> <p>对本项目的贡献：1. 项目提出、项目总体设计、实施，总结、推广。2. 主导胰岛素“非代谢作用调控作用”在急慢性创面的基础研究与临床应用；3. 参与创新点：：一、揭示胰岛素通过其受体及下游信号通路介导的“非代谢调控”作用；二、优化糖尿病慢性创面模型、探索胰岛素改善 II 型糖尿病创面愈合的细胞基础。三、改变既往单一因素分析方式，从“交互作用”角度对糖尿病创面难愈机制和胰岛素促愈机制进行更深入探索糖尿病创面血管化障碍的研究；4. 附件证明材料编号：4-1~4-</p>
---------	--

4、4-8、4-10、4-14、4-15、4-17、4-18；8-1，8-2，10-1，10-2。

姓名：章雄

排名：2

职称：主任医师,教授

行政职务：无

工作单位：上海交通大学医学院附属瑞金医院

对本项目的贡献：1.主要贡献在糖尿病创面难愈机制及胰岛素促愈作用及机制研究；
2.参与项目研究的总体设计、实施及总结；3.参与创新点：三、改变既往单一因素分析方式，从“交互作用”角度对糖尿病创面难愈机制和胰岛素促愈机制进行更深入探索糖尿病创面血管化障碍的研究；4.附件证明材料：4-1~4-4，4-8，4-10，4-14，4-16；4-17，4-18，8-1，8-4 10-2。

姓名：姚敏

排名：3

职称：主任医师,教授

行政职务：临床医学院副院长

工作单位：上海交通大学医学院附属第九人民医院

对本项目的贡献：1. 主要贡献在糖尿病创面的难愈机制及巨噬细胞功能障碍的研究。
2. 参与项目研究设计、总体实施。2. 参与创新点：一、揭示胰岛素通过其受体及下游信号通路介导的“非代谢调控”作用；三、改变既往单一因素分析方式，从“交互作用”角度对糖尿病创面难愈机制和胰岛素促愈机制进行更深入探索。3. 附件证明材料：4-5，4-7，4-9。

姓名：杨沛瑯

排名：4

职称：医师

行政职务：无

工作单位：上海交通大学医学院附属瑞金医院

对本项目的贡献：1.主要贡献在于糖尿病慢性创面模型优化及糖尿病创面难愈机制研究。2.参与项目部分实验实施及总结。3.参与创新点：二、优化糖尿病慢性创面模型、探索胰岛素改善II型糖尿病创面愈合的细胞基础。三、改变既往单一因素分析方式，从“交互作用”角度对糖尿病创面难愈机制和胰岛素促愈机制进行更深入探索；4.附件证明材料：4-3，4-4，4-8，4-17，8-1，8-2

姓名：陆树良

排名：5

职称：主任医师,教授

行政职务：上海市烧伤研究所所长、创面修复中

工作单位：上海交通大学医学院附属瑞金医院

对本项目的贡献：1. 主要贡献于糖尿病创面难愈机制的研究；2. 参与项目部分实验设计及总结；3. 参与创新点：三、改变既往单一因素分析方式，从“交互作用”角度对糖尿病创面难愈机制和胰岛素促愈机制进行更深入探索糖尿病创面血管化障碍的研究；4. 附件证明材料：1-1，1-2，4-6，4-12，4-13，4-19，4-20，10-3，10-

4。

姓名：田鸣

排名：6

职称：助理研究员

行政职务：无

工作单位：上海交通大学医学院附属瑞金医院

对本项目的贡献：1.主要贡献于糖尿病创面发病机制及治疗的研究。 2.参与项目部分实验实施及总结。 3.参与创新点：三、改变既往单一因素分析方式，从“交互作用”角度对糖尿病创面难愈机制和胰岛素促愈机制进行更深入探索糖尿病创面血管化障碍的研究； 4. 附件证明材料：1-1, 1-2, 4-6, 4-12, 4-13。

姓名：乔亮

排名：7

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瑞金医院

对本项目的贡献：1. 主要贡献于糖尿病难愈创面发病机制；2. 参与项目部分实验实施及总结；3. 参与创新点：三、改变既往单一因素分析方式，从“交互作用”角度对糖尿病创面难愈机制和胰岛素促愈机制进行更深入探索糖尿病创面血管化障碍的研究；4.证明附件材料：8-5。

姓名：余天漪

排名：8

职称：医师

行政职务：无

工作单位：上海交通大学医学院附属瑞金医院

对本项目的贡献：1.主要贡献于胰岛素治疗糖尿病创面的基础研究； 2.参与项目部分实验实施，数据处理； 3.参与创新点：二、优化糖尿病慢性创面模型、探索胰岛素改善II型糖尿病创面愈合的细胞基础；三、改变既往单一因素分析方式，从“交互作用”角度对糖尿病创面难愈机制和胰岛素促愈机制进行更深入探索糖尿病创面血管化障碍的研究；4. 附件材料证明：代表性论著：4-2, 4-3, 4-4, 4-8, 8-1。

姓名：牛轶雯

排名：9

职称：副主任医师

行政职务：上海市烧伤研究所副所长

工作单位：上海交通大学医学院附属瑞金医院

对本项目的贡献：1. 主要贡献于糖尿病创面炎症/修复失衡的调控的研究； 2. 参与项目部分实验设计实施； 3. 参与创新点：三、改变既往单一因素分析方式，从“交互作用”角度对糖尿病创面难愈机制和胰岛素促愈机制进行更深入探索糖尿病创面血管化障碍的研究；4. 附件证明材料：4-6, 4-11, 4-12,4-18, 4-19, 8-3, 10-3。

姓名：施燕

排名：10

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瑞金医院

对本项目的贡献：1. 主要贡献于胰岛素“非代谢调控作用”的对血管渗透性调控的应用研究；2. 参与项目部分临床数据收集及分析；3. 参与创新点：一、揭示胰岛素通过其受体及下游信号通路介导的“非代谢调控”作用；4. 代表性论著：4-18，8-1.

姓名：董叫云

排名：11

职称：主管技师

行政职务：无

工作单位：上海交通大学医学院附属瑞金医院

对本项目的贡献：1.主要贡献于糖尿病创面的综合治疗。2.参与项目部分实验及数据整理分析。3.参与创新点：三、改变既往单一因素分析方式，从“交互作用”角度对糖尿病创面难愈机制和胰岛素促愈机制进行更深入探索糖尿病创面血管化障碍的研究；4.参与论文：4-5, 4-7，4-12.

姓名：刘丹

排名：12

职称：医师

行政职务：无

工作单位：上海交通大学医学院附属瑞金医院

对本项目的贡献：1. 主要贡献于糖尿病创面难愈机制的探索。2. 参与项目部分实验实施及总结。3. 参与创新点：三、改变既往单一因素分析方式，从“交互作用”角度对糖尿病创面难愈机制和胰岛素促愈机制进行更深入探索糖尿病创面血管化障碍的研究；4. 附件证明材料：4-11, 4-13，8-1.

姓名：张杰

排名：13

职称：医师

行政职务：无

工作单位：上海交通大学医学院附属瑞金医院

对本项目的贡献：1.主要贡献于糖尿病创面难愈机制的研究；2.参与项目部分实验实施及数据分析；3.参与创新点：三、改变既往单一因素分析方式，从“交互作用”角度对糖尿病创面难愈机制和胰岛素促愈机制进行更深入探索糖尿病创面血管化障碍的研究；4.附件材料证明：8-1.

姓名：郜敏

排名：14

职称：医师

行政职务：无

工作单位：上海交通大学医学院附属瑞金医院

对本项目的贡献：1. 主要贡献于糖尿病难愈创面发病机制。2. 参与项目部分实验实施及总结。3. 参与创新点：二、优化糖尿病慢性创面模型、探索胰岛素改善 II

	<p>型糖尿病创面愈合的细胞基础；三、改变既往单一因素分析方式，从“交互作用”角度对糖尿病创面难愈机制和胰岛素促愈机制进行更深入探索糖尿病创面血管化障碍的研究；4. 附件证明材料：参与论文：4-11， 4-13， 8-1.</p>
<p>主要完成单位情况</p>	<p>单位名称：上海交通大学医学院附属瑞金医院 排名：1 对本项目的贡献：上海交通大学医学院附属瑞金医院是本项目的主要完成单位。为本项目在“胰岛素促进创面愈合的机制”、“糖尿病慢性创面特征和糖尿病动物创面模型优化”、以及“糖尿病创面炎症和修复异常难愈机制”的主体研究提供实验动物、组织、细胞分子生物学研究条件等强大技术平台、为灼伤整形科和烧伤研究配备研究所需研究条件和实验研究、技术人员。瑞金医院为项目匹配相关研究经费，为项目顺利开展提供资金支持。同时，积极促成项目所需的院间合作及学术交流，是项目实施的坚强后盾。</p> <p>依托上海交通大学医学院附属瑞金医院的全面支持，团队在胰岛素的”非代谢调控“促创面愈合、揭示糖尿病慢性创面特征和糖尿病动物创面模型优化、以及糖尿病创面炎症和修复异常难愈机制方面有创新性科学进展。</p> <p>单位名称：上海交通大学医学院附属第九人民医院 排名：2 对本项目的贡献：上海交通大学医学院附属第九人民医院是本项目重要的完成单位，为本项目的主要参与人之一——姚敏教授在胰岛素促进创面愈合及糖尿病难愈创面发病机制的相关研究，提供强大资金、细胞生物学和分子生物学等实验平台。同时，积极促成项目所需的院间合作及学术交流，是项目实施的坚强后盾。</p> <p>依托上海交通大学医学院附属第九人民医院的全面支持，团队在胰岛素的”非代谢调控“促创面愈合和糖尿病难愈创面巨噬细胞功能障碍及机制方面有创新性科学进展。</p>