年份	2019
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	主要致盲性眼底病的关键性机制与临床应用研究
推荐单位	推荐单位：上海市医学会 推荐意见： 《主要致盲性眼底病的关键性机制与临床应用研究》课题由同济大学附属第十人民医院眼科王方教授牵头，前后跨越 10 余年时间。课题围绕眼底病中三种不可逆性致盲眼病：增生性玻璃体视网膜病变、糖尿病性视网膜病变和年龄相关性黄斑变性，在分子水平探究它们的关键性发病机制，获得一系列有国际竞争性和先进性的结果。如，与疾病发生相关的蛋白质或代谢产物的鉴定，关键因子的调控通路（Snail 基因、miR-29b、长链非编码 RNA MALAT1），EPO 在糖尿病视网膜病变中的作用以及β淀粉样蛋白与 AMD 的调查。 课题组进行了多项临床技术方法改良，并在国内进行推广应用。新方法直接产生了一定的社会和经济效益。项目组还发表了一系列论文，研究成果得到同行肯定，参加各类国际国内学术会议交流，形成了课题研究者的研究成果体系。 鉴于此，同意推荐申报 2019 年中华医学科技奖。
项目简介	在全球 3600 万盲人中，20%患者是不可逆性盲，其中眼底疾病占据一半以上。在这些致盲性眼底疾病中，视网膜脱离（RD）导致的增生性玻璃体视网膜病变（PVR）、糖尿病性视网膜病变（DR）和年龄相关性黄斑病变（AMD）是主要原因。RD 手术失败原因中 90%是 PVR；DR 和 AMD 分别是工作年龄和 65 岁以上人群失明的第一位原因。 中国的流行病学调查结果显示，65 岁以上人群中 AMD 的患病率 8％；10.9%（1.14 亿）的糖尿病患者中，DR 的患病率是 27.9% ；RD 患者中 10%因为严重 PVR 即便是反复手术，也很难获得视力。三种疾病的高致盲性成为国际卫生组织和各国政府每年投入巨大经费进行抗盲研究的原因。 上世纪 90 年代以来，以提高治疗预后，降低致盲率为主线的发病机制研究和临床新技术应用不断涌现，但缺少关键性结果。所谓关键性机制是指在疾病整个发展中具有“扳机点”样的作用；所谓关键性技术是指改善诊治预后、简化手术操作、减少手术并发症的方法。 课题组长期坚持研究三种致盲性眼底病的发病机制和临床新技术。从多个切入点出发，获得了一些具有国际、国内先进性和竞争能力的研究结果。主要是：1.建立了三种疾病患者玻璃体的蛋白质组学谱或代谢组学谱，筛选和验证与疾病发生相关的生物标志物（如：细胞增殖、血视网膜屏障功能和慢性炎症）；证明炎症是三种疾病共有的调控通路。2. 在分子水平上阐明视网膜色素上皮细胞向间充质细胞转换是 PVR 发病的关键机制，且是通过 Snail 基因、miR-29b、LncRNA-MALAT1 等多个途径调控发病的整个过程；国内首次提出对于下方视网膜脱离合并严重 PVR 患者选用重硅油作为眼内填充物，一次手术成功率从 30% 提高到 90%；改良和推广在手术显微镜下进行视网膜脱离巩膜复位手术，手术成功率提高到 97.56%，手术时间节省 50%，显著降低青年医生学习曲线。3. 纠正了促红细胞生成素（EPO）是 DR 的致病因素的错误认识，证明 EPO 对血视网膜屏障和神经视网膜具有保护作用；首次玻璃体腔注射 EPO 治疗 5 例晚期 DR 患者，证明药物可改善患者的病情和视力；针对临床限制，应用数码彩色眼底照相替代荧光素眼底血管造影，证明新方筛查需要激光光凝治疗患者的正确率 87.9%，检查费下降 88%；首次比较了抗血管内皮生长因子药物辅助 DR 手术用药时机和收益/风险比，证实比较手术前给药，手术结束时给药术后再出血率更低。4. 首次证明β-淀粉样蛋白 1-42（amyloid β-protein，Aβ）注射小鼠视网膜下后诱导小鼠视网膜出现“AMD”样改变；确认 Aβ蛋白在 AMD 发病中的致病作用。 其中 DR 研究成果被列为年度三项重要成果之一，被高影响的会议及期刊作为热点点评；项目共产生 2 名博士研究生导师、4 名硕士研究生导师，培养了 15 名博士

	研究生、12 名硕士研究生。 20 篇代表性学术论文分别发表于 IOVS，Plos One，Exp Eye Res 以及中华眼科杂志等国内外著名期刊，总影响因子 42.12，他人引用 225 次以上。临床技术在全国推广和应用。

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
无						

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	Investigating the pathological processes of rhegmatogenous retinal detachment and proliferative vitreoretinopathy with metabolomics analysis	MOLECULAR BIOSYSTEMS	2014, 10(5): 1055-1062	3.210	王方	15	15	否
2	Characterisation of the vitreous proteome in proliferative diabetic retinopathy	PROTEOME SCIENCE	2012, 10: Article Number: 15	2.420	王方	25	25	否
3	Differentiating vitreous proteomes in proliferative diabetic retinopathy using high-performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry	EXPERIMENTAL EYE RESEARCH	2013, 108: 110-119	3.017	王方	23	23	否
4	A beta-Induced Senescent Retinal Pigment Epithelial Cells Create a Proinflammatory Microenvironment in AMD	INVESTIGATIVE OPHTHALMOLOGY & VISUAL SCIENCE	2013, 54(5): 3738-3750	3.661	王方	25	25	否
5	Overexpression of Snail in retinal pigment epithelial triggered	BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH	2014, 446(1): 347-35	2.297	王方	7	7	否

	epithelial-mesenchymal transition	COMMUNICATIONS	1					
6	MicroRNA-29b regulates TGF-beta 1-mediated epithelial-mesenchymal transition of retinal pigment epithelial cells by targeting AKT2	EXPERIMENTAL CELL RESEARCH	2016, 345(2): 115-124	3.546	王方	12	12	否
7	Long Non-Coding RNA MALAT1 Mediates Transforming Growth Factor Beta1-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition of Retinal Pigment Epithelial Cells	PLOS ONE	2016, 11(3): Article Number: e0152687	2.806	王方	35	35	否
8	Inhibitory Effect of Bone Morphogenetic Protein 4 in Retinal Pigment Epithelial-Mesenchymal Transition	SCIENTIFIC REPORTS	2016, 6: Article Number: 32182	4.259	王方、徐国彤	2	2	否
9	Erythropoietin Protects Retinal Cells in Diabetic Rats Through Upregulating ZnT8 via Activating ERK Pathway and Inhibiting HIF-1 alpha Expression	INVESTIGATIVE OPHTHALMOLOGY & VISUAL SCIENCE	2015, 56(13): 8166-8178	3.427	王方、张敬法	10	10	否
10	Subretinal Delivery of AAV2-Mediated Human Erythropoietin Gene Is Protective and Safe in Experimental Diabetic Retinopathy	INVESTIGATIVE OPHTHALMOLOGY & VISUAL SCIENCE	2014, 55(3): 1519-1530	3.404	徐国彤、张敬法、王方	15	15	否
11	Anti-VEGF effects of intravitreal erythropoietin in	Frontiers in bioscience	2010, 2: 912-92	0	徐国彤、李维业	8	8	是

	early diabetic retinopathy	(Elite edition)	7					
12	Vitreous proteomic analysis of idiopathic epiretinal membranes	MOLECULAR BIOSYSTEMS	2014, 10(10): 2558-2566	3.210	于靖	2	2	否
13	Subretinal injection of amyloid-beta peptide accelerates RPE cell senescence and retinal degeneration	INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR MEDICINE	2015, 35(1): 169-176	2.348	王方、徐鼎	19	19	否
14	Detecting A beta Deposition and RPE Cell Senescence in the Retinas of SAMP8 Mice	DISCOVERY MEDICINE	2016, 21(115): 149-158	2.400	王方	3	3	否
15	25 gauge Chandelier Illumination-Assisted Scleral Buckling: A Retrospective Study	J J Ophthalmol	2016, 2(2): 022	0	王方	3	3	否
16	Anatomical and functional outcomes after Densiron 68 heavy silicone oil tamponade for complicated retinal detachment in Chinese eyes	Int J Ophthalmol	2014, 18;7(3):469-473	0.705	王方	2	2	否
17	Visual Changes after Encircling Band Removal	Ophthalmologica	2012, 228(3):148-145	1.412	王方	2	2	否
18	彩色眼底照相与荧光素眼底血管造影在判断糖尿病视网膜病变临床分期中的关联性研究	中华实验眼科杂志	2013年31卷8期779-782页	0	王方	0	9	否
19	不同时间玻璃体腔注射雷珠单抗辅助玻璃体切割手术治疗增生	中华眼底病杂志	2016年32卷3期	0	王方	0	7	否

	型糖尿病视网膜病变的疗效观察		300-305 页					
20	特发性黄斑前膜与手术相关的预后影响因素	中华眼科杂志	2017 年 53 卷 5 期 344-351 页	0	王方	0	1	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	1. 姓名：王方 排名：1 职称：教授,主任医师 行政职务：科主任 工作单位：同济大学附属第十人民医院 对本项目的贡献：本次申报奖项的研究中 85%的研究是作为项目负责人和主要参与人。 具体贡献是： 1. 三种主要致盲性眼底病患者玻璃体蛋白质组学或代谢组学研究，通过建立与疾病发生发展相关的蛋白质谱和代谢产物谱，聚焦发病关键机制。 2. 在分子水平上阐明视网膜色素上皮细胞向间充质细胞转换是 PVR 发病的关键机制。 3. 临床样本的获取、手术技术改良。 4. 项目技术和结果的临床应用及推广工作。 5. 创新点一、二、三、四。 2. 姓名：徐国彤 排名：2 职称：教授 行政职务：无 工作单位：同济大学附属第十人民医院 对本项目的贡献：创新性证实 EPO 不是促进 DR 发展的因素，而是具有治疗作用。具体是： 1. EPO 对糖尿病视网膜的保护作用。 2. EPO 玻璃体腔注射的安全性研究。 3. EPO 治疗 DR 的临床试验。 4. 创新点三。 3. 姓名：于靖 排名：3 职称：教授,主任医师 行政职务：医学装备处处长 工作单位：同济大学附属第十人民医院 对本项目的贡献：1. IEM 患者玻璃体蛋白质组学分析及差异蛋白筛选。 2.临床应用推广。 3.创新点一。 4. 姓名：张敬法 排名：4 职称：副教授 行政职务：无 工作单位：同济大学附属第十人民医院 对本项目的贡献：1. EPO 抑制新生血管，减少视网膜水肿及保护视网膜神经元的机制研究。

2. AAV2-CMV-hEPO 基因治疗的安全性和有效性研究。
3.创新点三。

5. 姓名：李慧
排名：5
职称：讲师,主治医师
行政职务：无
工作单位：同济大学附属第十人民医院
对本项目的贡献：1. 证实增生性病理变化关键性机制是视网膜色素上皮细胞发生 EMT。
2. EMT 调控通路及调控因子研究。
3. 25G Chandelier 内照明辅助巩膜复位手术的临床应用研究。
4. 创新点二。

6. 姓名：汪浩
排名：6
职称：教授,主任医师
行政职务：无
工作单位：同济大学附属第十人民医院
对本项目的贡献：1. DR 蛋白质组学分析及差异蛋白筛选。
2. 临床样本的获取。
3. 项目技术改良和临床应用推广。
4.创新点一。

7. 姓名：冯乐
排名：7
职称：讲师,主治医师
行政职务：无
工作单位：同济大学附属第十人民医院
对本项目的贡献：1. DR 蛋白质组学分析及差异蛋白筛选；
2. AMD 病理变化中 Aβ 诱导 RPE 退行性改变的作用及机制研究；
3. 创新点一、四。

8. 姓名：张聪慧
排名：8
职称：医师
行政职务：无
工作单位：同济大学附属第十人民医院
对本项目的贡献：1.DR 中血视网膜屏障及神经视网膜保护因子的研究
2.创新点三

9. 姓名：刘国栋
排名：9
职称：医师
行政职务：无
工作单位：同济大学附属第十人民医院
对本项目的贡献：1.DR 中血视网膜屏障破坏及神经视网膜损伤相关因子的研究
2.创新点三

10. 姓名：徐鼎
排名：10
职称：副教授,主任医师
行政职务：无
工作单位：同济大学附属第十人民医院
对本项目的贡献：1. 应用数码眼底照相引导 DR 的国际临床分级，筛选激光治疗患

	者研究。 2. 应用视网膜下注射 Aβ1-42 的方法，成功诱导小鼠视网膜组织老化，并促进老化相关慢性炎症发生。 3. 创新点三、四。
主要完成单位情况	1. 单位名称：同济大学附属第十人民医院 排名：1 对本项目的贡献：1、作为该项目独立完成单位，为本项目提供了完善的科研及临床平台，选派相关人员外出学习培训，参加学术交流，积极支持项目组的各项研究活动，并投入配套基金支持本项目技术的创新和推广，为该项目顺利进展提供保障。 2、依托本单位，该项目获得了 4 项国家自然科学金及 1 项上海市科委基金支持，共发表代表性论文 20 篇，参加全国和国际学术会议并做大会论文交流 46 次。 3、推动研究成果从实验室转向临床：建立了标准化的 PVR、DR 和黄斑病变患者的临床样本库和样本研究技术。简化玻璃体视网膜增生性疾病治疗方法，主要有：推广 25G Chandelier 内照明辅助巩膜复位手术；在严重 PVR 患者提议可选用重硅油作为眼内填充物；首次调查视网膜复位后拆除巩膜扣带后患者的视功能变化；采用 5 张彩色眼底照相代替眼底荧光造影进行糖尿病视网膜病变患者全视网膜光凝；首次提出与手术相关的影响 IEM 手术后视功能恢复的影响因素；阐述不同时间玻璃体腔注射雷珠单抗辅助玻璃体切割手术治疗 PDR 的疗效。理论基础及临床技术在多家医院应用均产生重大的临床指导意义及经济学价值。