

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	骨与软骨生长、发育、退变的遗传学及分子机制研究
推荐单位	<p>推荐单位：中山大学</p> <p>推荐意见：</p> <p>由中山大学孙逸仙纪念医院黄东生教授等完成的“骨与软骨生长、发育、退变的遗传学及分子机制研究”项目，首先定位出遗传性股骨头病变、先天性肢体畸形等多种四肢骨科疾病的致病基因及突变，并阐明了其分子机制；首先发现了 MAPK7 为青少年特发性脊柱侧凸（AIS）的致病基因，并阐明了 MAPK7 信号通路异常导致 AIS 发生的机制；定位出多个 AIS 及椎间盘退变性疾病(IDDD)的易感基因；系统总结了我国正常人群及发育畸形患者脊椎椎弓根的形态特点，显著提高了手术安全性；率先揭示了褪黑素对骨与软骨生长、发育及退变的调控作用，阐明了褪黑素信号通路对干细胞定向分化的具体机制。纳入该项目的研究成果在《Journal of Pineal Research》、《Human Mutation》、《Human Genetic》等杂志发表论文 20 篇，总影响因子（IF）达 127.385 分，其中 IF > 10 分 5 篇，总他引次数达 547 次；团队已将多项新鉴定的致病基因应用至临床产前诊断，指导优生优育；大规模开展 AIS 普查工作，通过早期干预降低患者手术率；建立并积极推广 AIS 患者精准化手术方案，显著提高了手术安全性。同时，团队培养了大量优秀医学专业人才，得到社会广泛认可。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，同意推荐其申报 2021 年中华医学科技奖。</p>
项目简介	<p>骨与软骨生长、发育及退变异常是四肢和脊柱等多种骨科疾病如股骨头缺血性坏死、骨性关节炎、先天性肢体畸形、脊柱侧凸、椎间盘退变及骨质疏松症等发生和发展的病理基础。由于其病因及具体机制尚未完全明确，导致在疾病早期缺乏有效的诊疗手段，而到疾病后期往往需要手术干预，造成极大的经济及社会负担。本团队十余年来致力于骨与软骨生长、发育及退变的遗传学及分子机制研究，定位出多个四肢、脊柱等骨科疾病的致病基因及突变，并阐明其调控机制，补充完善了骨与软骨生长、发育与退变的分子调控网络，为临床相关疾病的精准诊疗奠定了重要基础。取得了以下原创性成果：</p> <p>(1) 在四肢疾病的研究方面，我们率先在国际上提出一种由 II 型胶原点突变引起的以髌关节发育畸形为病理基础、年龄依赖性的新综合征，并通过构建 Col2a1 p.G1170S 点突变小鼠模型，阐明其通过激发内质网应激引起软骨发育不良、四肢畸形的分子机制；首次报道了与 A2 型先天性短指/趾畸形相关的 BMP2 基因重复序列拷贝数变异（Copy Number Variations, CNVs）、从全基因组测序数据中确定了 26 个与多种骨病相关的碱基对水平的 CNVs 缺失、在小儿恶性骨硬化病患者中定位出 TCIRG1 基因和 CLCN7 基因的新突变。</p> <p>(2) 在脊柱疾病的研究方面，我们在国际上首次报道 MAPK7 基因突变可导致青少年特发性脊柱侧凸（Adolescent Idiopathic Scoliosis, AIS）的发生，通过构建斑马鱼模型发现 MAPK7 信号通路是调控脊柱发育的关键通路；率先报道中国人人群中 LBX1 基因为 AIS 的易感基因、IL-1β 基因为椎间盘退变的易感基因，并发现 GPER 基</p>

	<p>因多态性与 AIS 严重程度密切相关。</p> <p>(3) 在骨与软骨损伤修复研究方面，我们在国际上率先阐明了褪黑素调控人源性间充质干细胞成骨成软骨的作用及分子机制，发现褪黑素可逆转炎症因子造成的骨与软骨退变性损伤，进一步开发微团成软骨小球培养体系、三维褪黑素缓释系统等新技术实现了研究成果的初步临床转化。</p> <p>在项目研究过程中，项目完成人在《Journal of Pineal Research》、《Arthritis & Rheumatism》、《Human Mutation》、《Human Genetic》等杂志发表多篇论文，总影响因子 (IF) 达 127.385 分，其中 IF > 10 分 5 篇，单篇最高 IF 14.528 分。包括《Advanced Materials》、《Nature Reviews Rheumatology》等国际知名期刊正面引用了我们的研究成果，总他引次数达 547 次，其中单篇 SCI 他引次数最高达 127 次。研究成果获得国内外专家高度评价，推动了骨与软骨发育、退变等研究领域的发展。团队已将多项新鉴定的致病基因应用至临床产前分子诊断，指导优生优育；大规模开展 AIS 普查工作，通过早期干预降低患者手术率；建立并积极推广 AIS 患者精准化手术治疗方案，显著提高手术安全性，为疾病防治节约大量社会及医疗资源。同时，团队培养了大量优秀医学专业人才，得到社会广泛认可。</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	ZL 2018 1 0064795.0	2019-05-31	远端关节弯曲病的致病基因及其用途	苏培强；徐彩霞；周航；廖智恒；连成杰
2	中国发明专利	中国	ZL 2018 1 0076458.3	2019-06-28	轴前多指的致病基因及其用途	苏培强；徐彩霞；周航；廖智恒；连成杰

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	Age at onset-dependent presentations of premature hip osteoarthritis, avascular necrosis of the femoral head, or Legg-Calvé-Perthes disease in a	Arthritis & Rheumatism	2008 年, 5 卷, 1701-1706 页	9.586	黄东生/王一鸣	33	36	否

	single family, consequent upon a p.Gly1170Ser mutation of COL2A1							
2	A histological and ultrastructural study of femoral head cartilage in a new type II collagenopathy	International Orthopaedics	2010年, 34卷, 1333-1339页	2.854	黄东生	14	16	否
3	Endoplasmic reticulum stress-unfolding protein response-apoptosis cascade causes chondrodysplasia in a col2a1 p.Gly1170Ser mutated mouse model	Plos One	2014年, 9卷, e86894页	2.740	黄东生/ 苏培强	17	18	否
4	A 4.6 kb genomic duplication on 20p12.2-12.3 is associated with brachydactyly type A2 in a Chinese family	Journal of Medical Genetics	2010年, 48卷, 312-316页	4.943	王一鸣	6	6	否
5	Characterization of 26 deletion CNVs reveals the frequent occurrence of micro-mutations within the breakpoint-flanking regions and frequent repair of double-strand breaks by templated insertions derived from remote genomic regions	Human Genetics	2015年, 134卷, 589-603页	5.743	黄东生/ 王一鸣/ 陈建敏	8	8	是
6	Novel mutation of	Journal of	2011	2.29	王一鸣	8	8	否

	TCIRG1 and clinical pictures of two infantile malignant osteopetrosis patients	Bone and Mineral Metabolism	年, 29卷, 251-256页	7				
7	A novel mutation and a known mutation in the CLCN7 gene associated with relatively stable infantile malignant osteopetrosis in a Chinese patient	Gene	2016年, 576卷, 176-181页	2.984	王一鸣	6	6	否
8	Rare coding variants in MAPK7 predispose to adolescent idiopathic scoliosis	Human Mutation	2017年, 38卷, 1500-1510页	4.124	苏培强/ 徐彩霞	7	8	否
9	Association between common variants near LBX1 and adolescent idiopathic scoliosis replicated in the Chinese Han population	Plos One	2013年, 8卷, e53234页	2.740	黄东生/ 苏培强	26	29	否
10	Genomic polymorphisms of G-protein estrogen receptor 1 are associated with severity of adolescent idiopathic scoliosis	International Orthopaedics	2012年, 36卷, 671-677页	2.854	苏培强	18	18	否
11	IL-1 β 基因单核苷酸多态性与腰椎间盘突出病的相关性	遗传	2007年, 29卷, 923-	0	黄东生	7	7	否

			928页					
12	Use of computed tomographic reconstruction to establish the ideal entry point for pedicle screws in idiopathic scoliosis	EUROPEAN SPINE JOURNAL	2012年, 21卷, 1期, 23-30页	2.458	黄东生	10	13	否
13	What is the difference in morphologic features of the thoracic pedicle between patients with adolescent idiopathic scoliosis and healthy subjects? A CT-based case-control study	Clinical Orthopaedics and Related Research	2017年, 475卷, 2765-2774页	4.329	苏培强	5	5	否
14	Melatonin inhibits adipogenesis and enhances osteogenesis of human mesenchymal stem cells by suppressing PPAR γ expression and enhancing Runx2 expression	Journal of Pineal Research	2010年, 49卷, 364-372页	14.528	黄东生/ 苏培强	124	125	否
15	Sustained release of melatonin from poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA) microspheres to induce osteogenesis of human mesenchymal stem cells in vitro	Journal of Pineal Research	2013年, 54卷, 24-32页	14.528	黄东生/ 苏培强	35	35	否
16	Chondrogenic	Biotechnol	2010	1.97	黄东生	127	131	否

	differentiation of human mesenchymal stem cells: a comparison between micromass and pellet culture systems	ogy Letters	年, 3 2卷, 1339- 1346 页	7				
17	Melatonin enhances chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells	Journal of Pineal Research	2014 年, 5 6卷, 62-70 页	14.5 28	黄东生/ 苏培强	31	31	否
18	Melatonin-mediated miR-526b-3p and miR-590-5p upregulation promotes chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells	Journal of Pineal Research	2018 年, 6 5卷, e1248 3	14.5 28	黄东生/ 戎利民	22	22	否
19	Melatonin reversed tumor necrosis factor-alpha-inhibited osteogenesis of human mesenchymal stem cells by stabilizing SMAD1 protein	Journal of Pineal Research	2016 年, 6 1卷, 317- 327页	14.5 28	黄东生/ 苏培强	12	12	否
20	Melatonin rescued interleukin 1 β -impaired chondrogenesis of human mesenchymal stem cells	Stem Cell Research & Therapy	2018 年, 9 卷, 1 62页	5.11 6	黄东生/ 苏培强	13	13	否

主要完成人和主要完成单位情况

<p>主要完成人情况</p>	<p>姓名：黄东生</p> <p>排名：1</p> <p>职称：教授,主任医师</p> <p>行政职务：骨外科副主任</p> <p>工作单位：中山大学孙逸仙纪念医院</p> <p>对本项目的贡献：（1）项目总负责人，全面负责该项目的组织和实施，是支撑本项目主要基金的负责人；（2）发现了包括“遗传性股骨头坏死综合征”等多种四肢骨与软骨遗传、生长发育、退变疾病的致病基因，牵头开展了相关分子机制研究（主要科学发现一）；发现多个与青少年特发性脊柱侧凸、腰椎间盘突出退变性疾病等脊柱疾病相关的致病/易感基因，并主导研究阐明了其发病机制（主要科学发现二）；主导揭示了褪黑素对骨与软骨生长、发育及退变的重要调控作用，阐明了褪黑素信号通路对干细胞定向分化的具体机制（主要科学发现三）。</p> <p>姓名：苏培强</p> <p>排名：2</p> <p>职称：教授,主任医师</p> <p>行政职务：骨外科副主任</p> <p>工作单位：中山大学附属第一医院</p> <p>对本项目的贡献：（1）负责本项目部分研究的组织协调工作和管理工作；（2）参与完成包括“遗传性股骨头坏死综合征”等多种四肢骨与软骨遗传、生长发育、退变疾病的致病基因的发现及相关分子机制研究；参与多个与青少年特发性脊柱侧凸、腰椎间盘突出退变性疾病等脊柱疾病相关的致病/易感基因的发现，并参与完成了其发病机制研究；参与褪黑素对骨与软骨生长、发育及退变的重要调控作用研究，阐明了褪黑素信号通路对干细胞定向分化的具体机制（主要科学发现一、二、三）。</p> <p>姓名：王一鸣</p> <p>排名：3</p> <p>职称：教授</p> <p>行政职务：无</p> <p>工作单位：中山大学</p> <p>对本项目的贡献：（1）负责本项目部分研究的组织协调工作和管理工作；（2）参与完成包括“遗传性股骨头坏死综合征”等多种四肢骨与软骨遗传、生长发育、退变疾病的致病基因的发现及相关分子机制研究（主要科学发现一）；（3）揭示了 A2 型先天性短指/趾畸形新的 BMP2 基因重复序列拷贝数变异（CNV），并从全基因组测序数据中确定了 26 个与多种疾病相关的碱基对水平的 CNVs 缺失，在小儿恶性骨硬化患儿中定位出 TCIRG1 基因和 CLCN7 基因的新突变。</p> <p>姓名：张良明</p> <p>排名：4</p> <p>职称：副教授</p> <p>行政职务：无</p> <p>工作单位：中山大学附属第三医院</p> <p>对本项目的贡献：（1）负责本项目部分研究的组织协调和管理工</p>
----------------	--

黑素对骨与软骨生长、发育及退变的重要调控作用研究，阐明了褪黑素信号通路对干细胞定向分化的具体机制（主要科学发现三）；（3）首创微团成软骨小球培养的方法，显著提高体外诱导 BMSCs 成软骨分化效率。

姓名：连成杰

排名：5

职称：医师

行政职务：无

工作单位：重庆医科大学附属第一医院

对本项目的贡献：（1）项目协调人之一，负责通路研究与病人随访；（2）发现了褪黑素可显著逆转 TNF- α 导致的 BMSCs 成骨分化抑制，并阐明褪黑素通过抑制 SMURF1 蛋白的表达，减少 SMAD1 蛋白的泛素化降解，维持 BMP/SMAD 通路活性，从而逆转 TNF- α 对 BMSCs 成骨分化抑制的具体机制；（3）参与 II 型胶原点突变小鼠软骨异常的机制研究。

姓名：高文杰

排名：6

职称：主治医师

行政职务：无

工作单位：中山大学孙逸仙纪念医院

对本项目的贡献：（1）参与病人随访；（2）揭示了 MAPK7 信号通路异常在 AIS 发生发展中的重要地位；（3）验证了在中国人群中 LBX1 基因多态性与 AIS 易感性有关。

姓名：吴紫钊

排名：7

职称：医师

行政职务：无

工作单位：中山大学附属第三医院

对本项目的贡献：（1）参与病人随访；（2）参与发现褪黑素逆转 TNF- α 对干细胞成骨分化抑制的作用及机制研究；（3）参与发现 II 型胶原点突变小鼠软骨异常的机制研究。

姓名：梁安靖

排名：8

职称：副教授,副主任医师

行政职务：无

工作单位：中山大学孙逸仙纪念医院

对本项目的贡献：（1）负责本项目部分研究的组织协调和管理工作；（2）参与褪黑素对骨与软骨生长、发育及退变的重要调控作用研究，阐明了褪黑素信号通路对干细胞定向分化的具体机制（主要科学发现三）。

姓名：梁国彦

排名：9

职称：主治医师

行政职务：无

工作单位：广东省人民医院

对本项目的贡献：（1）负责通路研究与病人随访；（2）参与 II 型胶原点突变小鼠软骨异常的机制研究；（3）发现瘦素信号通路异常在 AIS 发病机制中的作用。

姓名：高博

排名：10

职称：医师

行政职务：无

工作单位：中山大学孙逸仙纪念医院

对本项目的贡献：（1）参与病人随访；（2）参与褪黑素对骨与软骨生长、发育及退变的重要调控作用研究，阐明了褪黑素信号通路对干细胞定向分化的具体机制（主要科学发现三）。

姓名：彭焰

排名：11

职称：副教授,副主任医师

行政职务：无

工作单位：中山大学孙逸仙纪念医院

对本项目的贡献：（1）负责本项目部分研究的组织协调和管理工作；（2）定位出 GPER 基因多态性与 AIS 严重程度密切相关。

姓名：徐彩霞

排名：12

职称：副研究员

行政职务：无

工作单位：中山大学附属第一医院

对本项目的贡献：（1）负责本项目部分研究的组织协调和管理工作；（2）发现了青少年特发性脊柱侧凸（AIS）的新的致病基因 MAPK7，并阐明其通过影响骨发育导致 AIS 发生的机制。

姓名：叶伟

排名：13

职称：副教授,主任医师

行政职务：脊柱外科副主任

工作单位：中山大学孙逸仙纪念医院

对本项目的贡献：（1）负责本项目部分研究的组织协调和管理工作；（2）参与完成 IL-1 β 基因多态性与椎间盘退变性疾病（IDDD）的相关性研究。

姓名：王晔

排名：14

职称：主管技师

行政职务：无

工作单位：中山大学附属第一医院

对本项目的贡献：（1）从全基因组测序数据中确定了 26 个与多种疾病相关的碱

	<p>基对水平的 CNVs 缺失。</p> <p>姓名：袁萍</p> <p>排名：15</p> <p>职称：助理研究员</p> <p>行政职务：无</p> <p>工作单位：中山大学孙逸仙纪念医院</p> <p>对本项目的贡献：（1）在小儿恶性骨硬化病患儿中定位出 TCIRG1 基因。</p>
<p>主要完成单位情况</p>	<p>单位名称：中山大学孙逸仙纪念医院</p> <p>排名：1</p> <p>对本项目的贡献：（1）项目第一、八、十一、十三完成人所在单位；</p> <p>（2）第五、六、七、九、十完成人参与该项目期间（即研究生在读期间）所在单位；</p> <p>（3）为该项目的完成提供科研基金管理，提供大量科研人力及资源；</p> <p>（4）全面支持、配合、辅助项目研究工作的实行。</p> <p>单位名称：中山大学附属第一医院</p> <p>排名：2</p> <p>对本项目的贡献：（1）项目第二、十二完成人所在单位；</p> <p>（2）该单位及第二、十二完成人为项目研究提供必要的实验平台及实验条件；</p> <p>（3）全面支持、配合、辅助项目研究工作的实行。</p> <p>单位名称：中山大学</p> <p>排名：3</p> <p>对本项目的贡献：（1）项目第三完成人所在单位；</p> <p>（2）第十四、十五完成人参与该项目期间（即研究生在读期间）所在单位；</p> <p>（3）为该项目的主要科学发现一的相关研究提供实验平台、实验条件和科研人力资源；</p> <p>（4）全面支持、配合、辅助项目研究工作的实行。</p> <p>单位名称：中山大学附属第三医院</p> <p>排名：4</p> <p>对本项目的贡献：（1）项目第四完成人所在单位；</p> <p>（2）全面支持、配合、辅助项目研究工作的实行。</p>