

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	结构-功能多尺度海马环路特征及干预靶点在 AD 中的基础和临床研究
推荐单位	推荐单位：江苏省医学会 推荐意见： 该课题组围绕“AD 早期诊断影像标志物与干预靶点”这一重大科学问题，以 AD 病理 β 淀粉样蛋白（Aβ）最先侵犯的脑区（海马及海马亚区）为切入点，率先提出了海马亚区体积、代谢物、微观弥散及脑功能改变的定量分析新思路；在痴呆期-前驱期-临床前期的 AD 疾病谱患者中发现了海马亚区-海马-额叶结构与功能神经环路损伤的特异性脑影像标志物；进一步通过基础研究率先发现了 Aβ 生成过程中的重要调控蛋白，验证了临床常规使用的中药单体成分对于 AD 小鼠海马内神经环路的重塑作用。 该课题组的系列研究成果提高了 AD 早期诊断及鉴别诊断水平，实现了将“认知障碍早期诊断窗口期”提前到“临床前驱期”甚至“临床前期”，推动了神经影像学领域的发展，建立了结构与功能、基础与临床、诊断与治疗相结合的全方位、多尺度的 AD 疾病谱研究框架体系。 该项目推动了本省及全国认知障碍疾病磁共振及分子水平研究工作的开展，完善了临床上认知功能障碍疾病的诊断及治疗流程，成为我院医学影像科及神经内科的特色项目之一，吸引全国各地患者前来就医，提升了江苏医学在全国的地位，产生了巨大的社会效益。研究成果在省内外多家医院推广应用，明显提高了认知功能障碍疾病的早期诊断水平，为临床上早期治疗和干预提供了客观依据。 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。
项目简介	阿尔茨海默病（AD）是最常见的老年性痴呆类型，风险基因 APOE ϵ4 携带者及轻度认知障碍（MCI）患者是 AD 临床前期、前驱期高风险人群。由于 AD 晚期没有有效的治疗方式，因此 AD 的早期诊断和干预成为研究的热点，但缺乏敏感、特异、无创的诊断标志物和有效的治疗策略。 2012.1.1-2019.1.1 期间，本课题组围绕“AD 早期诊断影像标志物与干预靶点”的重大科学问题，专注于影像学新技术、新发现及基础与临床转化研究，致力于推动神经系统重大疾病早期诊断和有效干预的新策略。主要学术成绩如下： AD 疾病谱早期脑损伤的关键影像新技术：本课题组以 AD 病理 Aβ 蛋白最先侵犯的脑区（海马及其亚区）为切入点，在国内外率先提出了海马亚区体积、代谢物、微观弥散及脑功能的定量分析新思路，建立了 3D 精准定位下海马亚区多体素波谱成像等新技术。研究结果被由德国、美国、英国等多家知名单位撰写在人脑影像代表性期刊 Human Brain Mapping 上的最新文章作为重要的证据引用。脑功能成像后处理新技术，被北京师范大学脑成像中心等多个领军研究团队用于 fMRI 预处理中的关键流程，同时被国际著名期刊 Science Bulletin 等多次引用。 AD 疾病谱患者中多尺度影像标志物的新发现：本课题组在痴呆期-前驱期-临床前期的 AD 疾病谱患者中发现了海马亚区-海马-额叶结构与功能神经环路损伤的特异

	性脑影像标志物。海马亚区与 AD 病理进展有关的研究结论，被国际 AD 神经影像数据库（ADNI）署名论文等引用。AD 和额颞叶痴呆患者中全脑萎缩模式的新发现，多次被中华医学会老年医学分会和放射学分会纳入专家共识。 临床影像标志物指导下的干预靶点基础研究：在前述临床影像研究的基础上，本课题组进一步以 AD 模型小鼠海马早期损伤和 APOE ϵ4 介导的 Aβ 神经毒性为切入点，从临床宏观尺度向动物模型分子蛋白尺度深入研究。本课题组率先发现了海马中 Aβ 生成过程中的重要调控蛋白（HDAC3），验证了中药单体成分对 AD 小鼠海马神经环路的重塑作用。在 Life Sciences 上发表的 SCI 论文单篇引用高达 63 次，系列研究获得权威期刊 PNAS 等的高度关注。 有关上述研究成果，课题组成员在神经影像及认知障碍著名 SCI 期刊发表代表性论文 16 篇，包括 Aging Cell（2017，IF 7.238）、Neuroimage（2016，IF 5.902）、Journal of Alzheimer’s Disease（2015，2016，2018，IF 3.909）、CNS Neuroscience & Therapeutics（2017，IF 4.074）等，共被 SCI 引用 232 次，合计影响因子 64.876。在国内著名期刊发表论文 4 篇，包括中华放射学杂志（2012）及中华医学杂志（2014，2017）等。获得软件著作权 2 项。研究成果被 15 家遍布全国的大型三甲医院和基层医院推广应用，创造了良好的社会效益。 本课题组的系列研究成果提高了 AD 早期诊断水平，实现了将“认知障碍早期诊断窗口期”提前到“临床前驱期”与“临床前期”，推动了神经影像学领域的发展，建立了结构与功能、基础与临床、诊断与治疗相结合的全方位、多尺度的 AD 疾病谱研究体系。
--	---

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	中国计算机软件著作权	中国	2018SR1085698	2018-12-27	医学影像知识库管理系统软件 V1.0	南京鼓楼医院、张冰、李茗、鲍瀛、陈平、张鑫、李瑞瑶、朱斌、青钊、江苏健康无忧网络科技有限公司
2	中国计算机软件著作权	中国	2018SR1075114	2018-12-26	医学影像图文报告患者服务系统软件 V1.0	南京鼓楼医院、张鑫、张冰、杨献峰、鲍瀛、李茗、陈平、江苏健康无忧网络科技有限公司

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 Role of MRI Biomarkers and Their Interactions with Cognitive Status and APOE ϵ 4 in Nondemented Elderly Subjects	Neurodegenerative Diseases	2018, 18(5-6):270-280.	2.418	张冰	0	0	否
2	Subregional Structural Alterations in Hippocampus and Nucleus Accumbens Correlate with the Clinical Impairment in Patients with Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Parallel Combining Volume and Vertex-Based Approach	Frontiers in Neurology	2017, 8:399.	2.889	张冰	12	13	否
3	Characterizing topological patterns in amnesic mild cognitive impairment by quantitative water diffusivity	Journal of Alzheimer's Disease	2015, 43(2):687-697.	3.909	徐运, 朱斌	7	10	否
4	APOE genotype and age modifies the correlation between cognitive status and metabolites from hippocampus by a 2D (1)H-MRS in non-demented elders	PeerJ	2015, 3:e1202.	2.379	张冰, 徐运	1	1	否
5	Aberrant	Journal of	2016,	3.90	朱斌,	12	13	否

	Spontaneous Brain Activity in Patients with Mild Cognitive Impairment and concomitant Lacunar Infarction: A Resting-State Functional MRI Study	Alzheimer's Disease	50(4): 1243-1254.	9	徐运，张冰			
6	Atrophic Patterns of the Frontal-Subcortical Circuits in Patients with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease	PLoS One	2015, 10(6): e0130017.	2.74	张冰，徐运	15	15	否
7	HDAC3 negatively regulates spatial memory in a mouse model of Alzheimer's disease	Aging Cell	2017, 16(5): 1073-1082.	7.238	徐运	26	28	否
8	Lentivirus-Mediated HDAC3 Inhibition Attenuates Oxidative Stress in APPswe/PS1dE9 Mice	Journal of Alzheimer's Disease	2018, 61(4): 1411-1424.	3.909	徐运，朱晓蕾	13	13	否
9	Orientin alleviates cognitive deficits and oxidative stress in A β 1-42-induced mouse model of Alzheimer's disease	Life Sciences	2015, 121:104-109.	3.647	徐运，朱晓蕾	63	69	否
10	Oridonin Attenuates Synaptic Loss and Cognitive Deficits in an A β 1-42-Induced Mouse Model of Alzheimer's Disease	PLoS One	2016, 11(3): e0151397.	2.74	徐运，朱晓蕾	17	19	否
11	Size matters to	Neuroimag	2016,	5.90	龚高浪	14	14	否

	function: Brain volume correlates with intrinsic brain activity across healthy individuals	e	139:271-278.	2				
12	Global signal regression has complex effects on regional homogeneity of resting state fMRI signal	Magnetic Resonance Imaging	2015, 33(10):1306-1313.	2.053	刘东强	14	15	否
13	Mitochondrial dysfunction and cerebral metabolic abnormalities in patients with mitochondrial encephalomyopathy subtypes: Evidence from proton MR spectroscopy and muscle biopsy	CNS Neuroscience & Therapeutics	2017, 23(8):686-697.	4.074	张冰, 徐运	5	5	否
14	Non-invasive assessment of phosphate metabolism and oxidative capacity in working skeletal muscle in healthy young Chinese volunteers using (31)P Magnetic Resonance Spectroscopy	PeerJ	2016, 4:e2259.	2.379	张冰, 戴真煜	3	3	否
15	Aberrant spontaneous low-frequency brain activity in amnesic mild cognitive	Ageing Research Reviews	2017, 35:12-21.	10.616	周洪, 徐运	30	33	否

	impairment: A meta-analysis of resting-state fMRI studies							
16	Response to Letter to the Editor: Can MR spectroscopy and muscle biopsy findings be correlated in MELAS and CPEO?	CNS Neuroscience & Therapeutics	2017, 23(10):848-850.	4.074	徐运	0	0	否
17	多体素氢质子磁共振波谱在健康人海马分区的可重复性观察	中华医学杂志	2014, Vol.94 (No.41)	0	陈飞, 张冰	0	0	否
18	基于纤维束自动定量法对正常老龄化脑白质纤维完整性改变的观察	中华医学杂志	2017, 97(13):976-981.	0	张冰	0	1	否
19	额颞叶变性亚型与阿尔茨海默病的脑灰质萎缩模式的结构 MRI 研究	中华放射学杂志	2012, 46(7):586-592.	0	朱斌	0	6	否
20	KIBRA 基因多态性对健康年轻志愿者海马亚区体积影响的研究	磁共振成像	2018, 9(7):500-505.	0	张冰	0	1	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	姓名：张冰 排名：1 职称：主任医师,教授 行政职务：院党委副书记、医学影像科行政主任 工作单位：南京大学医学院附属鼓楼医院 对本项目的贡献：张冰，南京大学医学院附属鼓楼医院党委副书记，医学影像科行政主任，主任医师，教授，博导，美国 Mayo Clinic 博士后。国家级学术任职 19 项，省级学术任职 11 项。主持国家自然科学基金 4 项（重点国际合作项目 1 项，重大课题培育 1 项），省市级课题项目 15 项，获得国家知识产权局专利 7 项，软件著作权 12 项。是本课题临床研究的主要研究者，提出了海马亚区体积、代谢物、微观弥散及脑功能改变的定量分析新思路，提出从结构-代谢-功能多个层次研究 AD 疾病谱患者的海马亚区-海马-额叶神经环路的特征性改变及与早期认知损伤的相关性。在本课题组中主要负责实验立项、实验设计、文章撰写和总体课题设计和规划。
---------	---

姓名：朱晓蕾 排名：2 职称：副主任医师 行政职务：神经内科科主任助理 工作单位：南京大学医学院附属鼓楼医院 对本项目的贡献：朱晓蕾，南京大学医学院附属鼓楼医院副主任医师，江苏省“科教强卫工程”青年人才，长三角神经科学青年科学家奖。在本课题中，主要负责基础研究工作的实施。从分子生物学角度探讨了氧化应激参与 APP/PS1 转基因小鼠突触损伤及认知功能障碍的机制，发现抑制组蛋白去乙酰化酶 3 (HDAC3) 能够减少 Aβ 沉积，抑制氧化应激，从而改善突触可塑性及认知功能。荭草苷 (Orie) 能够抑制氧化应激通路、改善 Aβ 诱导的线粒体功能障碍和神经元凋亡，而冬凌草甲素 (Orid) 则通过改善突触小体活性及突触结构发挥治疗 AD 的作用。 姓名：青钊 排名：3 职称：助理研究员 行政职务：无 工作单位：南京大学医学院附属鼓楼医院 对本项目的贡献：青钊，南京大学医学院附属鼓楼医院医学影像科助理研究员。在本项目中主要负责 fMRI 等高级磁共振成像数据分析技术的研发，并且是本项目磁共振成像新技术方面的主要工作完成者，首次验证了 fMRI 数据分析中全脑均值回归步骤对局部一致性 (ReHo) 指标的影响，并且首次发现脑体积与脑自发活动信号低频振幅 (ALFF) 的关联。在 AD 前驱期特异性多模态影像标志物方面，参与了多个工作的磁共振成像方法学指导，提供了该部分工作顺利完成的技术基础。 姓名：赵辉 排名：4 职称：主任医师 行政职务：无 工作单位：南京大学医学院附属鼓楼医院 对本项目的贡献：赵辉，南京大学医学院附属鼓楼医院神经内科主任医师，中国卒中学会重症脑血管病分会委员，中国医师协会神经病学分会感染性疾病与脑脊液细胞学学组委员，江苏省医学会神经病学分会神经变性病学组委员。从事临床工作多年，擅长认知障碍疾病与老年性痴呆的诊断与鉴别诊断，以及神经退行性疾病的治疗。在本项目中，发现 MCI 患者左侧额中回和左外侧眶额回的皮层厚度显著变薄，双侧海马显著萎缩，并且逻辑斯特回归分析显示伴有海马萎缩的老年人发生认知损伤的风险增高 3.02 倍，研究结果提示 MCI 阶段海马亚区-海马-额叶皮层神经环路发生了结构改变，可为 AD 前驱期诊断和干预提供客观影像标志物证据。主要负责患者招募、文章撰写与审校工作。 姓名：张鑫 排名：5 职称：副主任医师

	行政职务：医学影像科行政副主任 工作单位：南京大学医学院附属鼓楼医院 对本项目的贡献：张鑫，南京大学医学院附属鼓楼医院医学影像科行政副主任、神经头颈影像亚专科组长。先后于美国南加州大学医学院和宾夕法尼亚州立大学医学院研修，积累了丰富的认知障碍疾病影像学诊断的经验。提出通过图论的方法构建全脑皮层扩散网络，发现 MCI 患者皮层扩散网络的小世界属性降低，表现出更高的聚类系数与特征路径长度，并且平均网络连接度介于 AD 痴呆患者与 NC 组之间，右侧嗅皮质和眶中回与全脑其他脑区的连接强度降低，因此 MCI 患者皮层扩散网络的拓扑结构发生紊乱，平均连接度降低，核心节点连接中断，可能是患者认知功能下降的脑结构机制。在本课题组中负责研究设计、受试者影像数据评估、文章撰写与审校工作。 姓名：陆加明 排名：6 职称：其他 行政职务：无 工作单位：南京大学医学院附属鼓楼医院 对本项目的贡献：陆加明，南京大学医学院附属鼓楼医院医学影像科住院医师，博士毕业于南京大学医学院。博士期间一直从事脑 fMRI 在认知疾病改变的相关研究尤其是任务态 fMRI 的研究，以第一（含共同）作者发表 SCI 论文 5 篇，包括神经影像权威期刊 Neuroimage（影响因子 5.902）、Neuroimage Clinical（影响因子 4.35）等，积累了丰富的科研经验。在结构-功能多尺度海马环路特征及干预靶点在 AD 中的基础和临床研究中，主要负责本课题的数据收集、处理分析与结果展示工作。 姓名：陈钱 排名：7 职称：其他 行政职务：无 工作单位：南京大学医学院附属鼓楼医院 对本项目的贡献：陈钱，南京医科大学博士研究生在读，以第一作者发表 SCD 论文 3 篇（Cortex，2021；Frontiers in Aging Neuroscience，2021a；Frontiers in Aging Neuroscience，2021b），中华内科杂志一篇。于 2014 年进入南京医科大学七年制医学影像与核医学专业学习，2017 年加入张冰教授课题组，参与结构-功能多尺度海马环路特征及干预靶点在 AD 中的基础和临床研究。主要负责本项目中临床研究被试的招募、认知量表测试、影像学数据采集、数据管理、数据处理及分析工作。 姓名：张雯 排名：8 职称：其他 行政职务：无 工作单位：南京大学医学院附属鼓楼医院
--	--

	对本项目的贡献：张雯，南京大学医学院博士研究生在读，以第一作者发表 SCD 论文 2 篇（Clinical Interventions in Aging，2020；Acta Diabetologica，2021）。于 2017 年进入南京大学医学院医学影像科攻读博士学位，并参与结构-功能多尺度海马环路特征及干预靶点在 AD 中的基础和临床研究。主要负责本项目中临床研究被试的招募、影像学数据采集、数据管理、数据处理及分析的任务。
主要完成单位情况	单位名称：南京大学医学院附属鼓楼医院 排名：1 对本项目的贡献：南京大学医学院附属鼓楼医院建于 1892 年，是全国最早的西医医院之一。现为南京地区知名大型综合性三甲医院，担负着省内外医疗、教学、科研、应急、社会公益等多项中心任务。为本课题的数据收集提供了充足的病源、高水平的软硬件研究平台和人才梯队。 1.学科优势：医学影像科是江苏省临床重点专科，南京大学、南京医科大学等多所高校硕/博士研究生培养基地。近年来发表 SCI 论文 100 余篇，获得国家自然科学基金 20 项。神经内科为江苏省神经病学重点学科、省临床重点专科。近 10 年主持国家自然科学基金重点项目 2 项、国际重大合作项目 1 项、优秀青年科学基金项目 2 项，发表 SCI 论文 200 余篇。 2.影像平台优势：配置 Philips 等高场磁共振 8 台，包括 3.0T（TX、ingenia、CX）等，是全数字化磁共振成像系统，配备神经系统 32 通道专用线圈，与磁共振兼容脑电等整套功能神经影像研究系统、专用影像分析工作站如 LC model、FSL、E-Prime、Matlab、SPM、TBSS、JHU 等。动物影像中心配置有 9.4T 超高场磁共振和 Micro-CT。 3.研究团队优势：研究队伍第一负责人张冰教授是主任医师，教授，博士生导师，美国 Mayo Clinic 博士后。研究团队拥有物理学、认知神经科学、神经病学、人工智能研究员及博士后等专职研究人员。