|  |
| --- |
| **中华医学会科技奖公示表** |
| **项目名称** | 视网膜血管神经性致盲眼病发病机制理论创新和诊疗策略创建 |
| **推荐科学家** | 姓名 | 院士类别 | 工作单位 |
| 苏国辉 | 中国科学院 | 暨南大学 |
| 陈孝平 | 中国科学院 | 华中科技大学 |
| 宋尔卫 | 中国科学院 | 中山大学 |
| **项目简介** |
|  视网膜血管神经性致盲眼病（RVND）是一组损害视网膜神经及血管组织的疾病，包括糖尿病性视网膜病变（DR）、视网膜静脉阻塞（RVO）、年龄相关性黄斑病变（AMD）、视网膜色素变性（RP）等，由于发病机制不清，治疗效果欠佳，已成为全球不可逆盲的主要原因。 本项目在多项国家自然科学基金的资助下，围绕RVND发病机制和诊疗策略，历经20多年研究，发现免疫/炎症在DR发生发展中起重要作用；提出DR“抵抗基因”新概念；开拓视网膜血管重塑治疗DR新思路；创建新术式挽救晚期RVND患者视功能，显著提高了治疗效果，核心成果如下：  1. 发现DR发生发展的免疫/炎症新机理：率先在DR患者视网膜前膜组织中发现抗原提呈细胞、T淋巴细胞和B淋巴细胞的存在，并表达细胞间黏附分子（ICAM-1）、血管细胞黏附分子（VCAM-1）等炎症因子。进而通过动物实验发现白细胞堆积、小胶质细胞活化是DR视网膜血管神经损害重要因素，使用抗炎药物可逆转上述改变，从而为DR治疗新策略提供理论依据。 2. 提出DR“抵抗基因”概念：临床上发现糖尿病患者中DR发生发展有明显个体差异，进而提出：部分糖尿病患者可能存在抵抗DR发生的基因。通过基因芯片检测，发现以NTF2为代表的一组基因在非增殖型DR中表达明显高于增殖型DR。通过体内外实验证实NTF2可通过阻止VEGF上调而降低视网膜通透性增加，从而DR发生发展中起保护作用，为治疗提供新靶点。 3. 构建RVND疾病新模型：成功应用USH2A基因突变型患者的体细胞，建立了人类诱导多能干细胞（iPSC）细胞系，为研究基因突变位点的功能、研发个体化药物及精准治疗策略 提供了良好的类器官模型。 4. 发现RVND治疗新药物：证实乙酰肝素酶抑制剂PI-88可显著抑制DR中视网膜白细胞瘀滞，可逆转视网膜功能障碍；动物实验发现靶向线粒体的抗氧化肽SS31可通过稳定线粒体膜电位，降低ROS产生，从而减少视网膜血管内皮细胞及感光细胞凋亡；发现高糖可导致HREC和人视网膜色素上皮细胞（RPE）炎症因子释放增加，免疫调节因子IL-4和褪黑激素可抑制上述效应，有望成为DR治疗新靶点。 5. 提出通过重塑视网膜新生血管治疗DR的新策略：首次证实HESR1通过下调FIK1和ALK1的表达，上调ANG1的表达，从而抑制血管内皮生长因子（VEGF）刺激的视网膜血管内皮细胞增殖和迁徙，并促进血管重塑和成熟，为DR治疗开辟新道路。 6. 创建RVND治疗新策略：利用OCT对黄斑水肿进行新分型，通过临床前瞻对照研究，明确了抗炎药物和抗-VEGF药物的疗效与OCT分型相关，可指导药物选择及规范应用；提出“分而食之”膜处理法，开展“视网膜瓣转位”新术式，推广微创玻璃体手术新技术，挽救晚期RVND患者视功能。 本项目进一步阐明了此类疾病的发病机理，其研究结果在国内外同期处于领先地位，为临床诊疗策略制订提供了依据；研发新的治疗途径及新诊疗策略在临床得到广泛应用，改善患者预后，减轻了家庭及社会负担。培养硕士研究生6人，博士研究生26人，专科医生逾千人；产生专利4项，其中转让1项，推动了临床转化和应用。 |
|
| **主要知识产权目录** |
| 序号 | 类别 | 国别 | 授权号 | 授权时间 | 知识产权具体名称 | 全部发明人 |
| 1 | 实用新型专利 | 中国 | ZL201520251755.9 | 2015.11.18 | 一种用于眼球巩膜缩短手术的装置 | 唐仕波 |
| 2 | 实用新型专利 | 中国 | ZL201420779004.X | 2015.05.20 | 一种用于眼眶内、眼球周围及眼球后注射给药装置 | 唐仕波 |
| 3 | 实用新型专利 | 中国 | ZL201420763354.7 | 2015.04.15 | 一种可调节的旁中心注视眼镜 | 唐仕波 |
| 4 | 发明专利 | 中国 | ZL201010157031.X | 2011.10.26 | 一种视网膜裂孔三维定位装置 | 唐仕波；丁小燕；刘伟；李涛 |
| **代表性论文目录** |
| 序号 | 论文名称 | 刊名 | 年,卷(期)及页码 | 通讯作者 |
| 1 | Remodeling retinal neovascularization by ALK1 gene transfection in vitro. | Invest Ophthalmol Vis Sci | 2008, 9(10): 4553-4560. | 唐仕波李斌 |
| 2 | Mitochondrial DNA oxidative damage triggering mitochondrial dysfunction and apoptosis in high glucose-induced HRECs. | Invest Ophthalmol Vis Sci | 2008, 49(9): 4203-4209. | 唐仕波 |
| 3 | Matrigel and Activin A promote cell-cell contact and anti-apoptotic activity in cultured human retinal pigment epithelium cells. | Exp Eye Res | 2016, 147: 37-49 | 陈建苏唐仕波 |
| 4 | Distinguishing polypoidal choroidal vasculopathy from typical neovascular age-related macular degeneration based on spectral domain optical coherence tomography. | Retina | 2016, 36(4): 778-786. | 丁小燕 |
| 5 | Prospective study of intravitreal triamcinolone acetonide versus bevacizumab for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. | Retina | 2011, 31(5): 838-845. | 唐仕波 |
| 6 | Comparison of intravitreal triamcinolone acetonide versus intravitreal bevacizumab as the primary treatment of clinically significant macular edema. | Retina | 2015, 35(2): 272-279. | 唐仕波 |
| 7 | Retina translocation for a patient with endogenous fungal endophthalmitis: long-term follow-up | Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol | 2012, 250(8): 1237-1240 | 唐仕波 |
| 8 | Overexpression of nuclear transport factor 2 may protect against diabetic retinopathy | Mol Vis | 2009, 15: 861-869. | 唐仕波 |
| 9 | Interleukin-4 and melatonin ameliorate high glucose and interleukin-1beta stimulated inflammatory reaction in human retinal endothelial cells and retinal pigment epithelial cells | Mol Vis | 2014, 20: 921-928 | 唐仕波 |
| 10 | Mitochondria-targeted antioxidant peptide SS31 attenuates high glucose-induced injury on human retinal endothelial cells. | Biochem Biophys Res Commun | 2011, 404(1): 349-356. | 罗燕唐仕波 |
| 11 | Phosphomannopentaose sulfate (PI-88) inhibits retinal leukostasis in diabetic rat. | Biochem Biophys Res Commun | 2009, 380(2): 402-406. | 唐仕波胡洁 |
| 12 | Generation of an iPS cell line via a non-integrative method using urine-derived cells from a patient with USH2A-associated retinitis pigmentosa. | Stem Cell Res | 2018, 29: 139-142. | 陈建苏唐仕波 |
| 13 | Protective effects of SS31 on tBHP induced oxidative damage in 661W cells. | Mol Med Rep | 2015, 12(4): 5026-5034. | 唐仕波罗燕 |
| 14 | Neuroprotection of Transplanting Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells in a Microbead Induced Ocular Hypertension Rat Model. | Curr Eye Res | 2018, 43(6): 810-820. | 唐仕波李志远 |
| 15 | Increased serum IgA concentration and plasmablast frequency in patients with age-related macular degeneration. | Immunobiology | 2016, 221(5): 650-656. | 李涛马穗红 |
| 16 | 紧密连接蛋白及神经胶质原纤维酸性蛋白在糖尿病大鼠视网膜的表达变化及其与血-视网膜屏障功能的关系 | 中华眼科杂志 | 2007, 43(5): 397-401 | 唐仕波 |
| 17 | 玻璃体视网膜手术治疗先天性视网膜劈裂及其并发症的疗效观察 | 中华眼底病杂志 | 2012, 28(2): 113-116 | 唐仕波 |
| 18 | 先天性视网膜劈裂的RS1基因突变型及其与临床表型相关性研究  | 中华眼底病杂志 | 2011, 27(5): 409-413 | 唐仕波 |
| 19 | 晚期增殖性糖尿病视网膜病变的治疗价值探讨.  | 中国实用眼科杂志 | 2006, 24(3): 247-250 | 唐仕波 |
| 20 | 白细胞对早期糖尿病视网膜病变作用的研究. | 中华眼底病杂志 | 2003, 19(6): 344-347 | 唐仕波 |
| **主要完成人情况** |
| 姓名 | 排名 | 行政职务 | 技术职称 | 工作单位 | 对本项目的贡献 |
| 唐仕波 | 1 | 院长 | 主任医师 | 中南大学 | 在本研究项目中，唐仕波教授贡献了整体思路和设计及工作安排，并承担了主要工作，投入项目研究占其工作量90%。提出了视网膜血管神经性退行性疾病的理论创新，进行了视网膜血管神经性致盲性眼病新疗法的研发以及治疗模式的建立。 |
| 李涛 | 2 | 科主任 | 主任医师 | 中山大学中山眼科中心 | 参与了《发现、发明及创新点》第4、6项的工作，具体如下：1、参与先天性视网膜劈裂基因型与临床表型相关性的研究；2、参与应用微创玻璃体视网膜手术对晚期难治性RVND治疗研究工作。3、参与RVND新疗法的研发包括乙酰肝素酶抑制剂、线粒体的抗氧化肽SS31对细胞线粒体功能的保护作用等。投入项目研究占其工作量90%。 |
| 丁小燕 | 3 | 科主任 | 主任医师 | 中山大学中山眼科中心 | 参与了《发现、发明及创新点》第4、6项的工作，具体如下：1、组织并提出无创影像特征应用于AMD诊疗指导；2、确立了抗炎药物和抗-VEGF药物对于继发于视网膜血管性疾病不同OCT分型的黄斑水肿作用不同的理论，指导药物选择及规范应用。投入项目研究占其工作量80%。 |
| 李斌 | 4 | 董事长 | 主任医师 | 武汉纽福斯生物科技有限公司 | 参与了《发现、发明及创新点》第2、5项的工作，具体如下：创新性的使用ALK1基因转染的视网膜新生血管内皮细胞构建了二维和三维血管模型，为重塑视网膜新生血管治疗DR理论提供实验基础。首次证明NTF-2基因作为“DR抵抗基因”在延缓DR发病过程的作用。投入项目研究占其工作量80%。 |
| 马红婕 | 5 | 无 | 主任医师 | 中南大学 | 参与了《发现、发明及创新点》第1、3、6项的工作，具体如下：1、证明紧密连接蛋白及胶质细胞活化在糖尿病大鼠视网膜的表达变化及其与血-视网膜内屏障功能的关系。2、参与遗传性眼底病新突变基因研究及患者来源的iPSC疾病模型建立。3、参与应用微创玻璃体视网膜手术对晚期难治性RVND治疗研究工作。投入项目研究占其工作量75%。 |
| 余洪华 | 6 | 科主任 | 主任医师 | 广东省人民医院 | 参与了《发现、发明及创新点》第2、6项的工作，具体如下：1、在中国CRS患者中新发现六种视网膜劈裂基因（RS1）的突变型，提出RS1基因突变是导致XLRS的主要原因；2、RSl基因突变型与临床表型间无相关性。3、参与RVND生物标记物的探索。投入项目研究占其工作量75%。 |
| 陈建苏 | 7 | 副所长 | 主任医师 | 暨南大学 | 参与了《发现、发明及创新点》第3项的工作，具体如下：1、发现遗传性眼底病新突变基因并建立患者来源的iPSC疾病模型，在国际权威的人类多能干细胞注册网站注册认证了患者来源的iPSC细胞系，为研究眼底疾病的发病机理和治疗提供了针对患者的体外疾病模型。参与应用MSC细胞疗法研发。投入项目研究占其工作量70%。 |
| 胡洁 | 8 | 无 | 主任医师 | 中山大学中山眼科中心 | 参与了《发现、发明及创新点》第4、6项的工作，具体如下：1、参与应用微创玻璃体视网膜手术对晚期难治性RVND治疗研究工作。2、参与NTF-2基因作为“DR抵抗基因”的研究工作。3、参与RVND新疗法的研发包括乙酰肝素酶抑制剂、线粒体的抗氧化肽SS31对细胞线粒体功能的保护作用等。投入项目研究占其工作量65%。 |
| 罗燕 | 9 | 副主任 | 主任医师 | 中山大学中山眼科中心 | 参与了《发现、发明及创新点》第1、4项的工作，具体如下：1、参与RVND新疗法的研发包括乙酰肝素酶抑制剂；2、线粒体的抗氧化肽SS31对细胞线粒体功能的保护作用等。投入项目研究占其工作量60%。 |
| 李建桥 | 10 | 主任 | 主任医师 | 山东大学齐鲁医院 | 参与了《发现、发明及创新点》第4项的工作，具体如下：线粒体的抗氧化肽SS31对细胞线粒体功能的保护作用。投入项目研究占其工作量50%。 |
| 李双农 | 11 | 副院长 | 主任医师 | 中南大学 | 参与了《发现、发明及创新点》第6项的工作，具体如下：研究玻璃体切除手术对晚期视力极低的PDR患者的意义，发现术后视网膜复位，视力不同程度提高，提出严重的晚期PDR 患者经过手术治疗仍可在一定程度上挽救视力。投入项目研究占其工作量45%。 |
| 刘清云 | 12 | 院长 | 主任医师 | 深圳新安希玛林顺潮眼科医院 | 参与了《发现、发明及创新点》第6项的工作，具体如下：明确了抗炎药物和抗-VEGF药物的疗效与OCT分型相关，可指导药物选择及规范应用。投入项目研究占其工作量50%。 |
| 姬尚丽 | 13 | 无 | 主治医师 | 中南大学 | 参与了《发现、发明及创新点》第4项的工作，具体如下：探索了细胞疗法对视网膜神经的保护作用，发现玻璃体腔注射脐带间充质干细胞具有神经保护作用。入项目研究占其工作量50%。 |
| 马伟 | 14 | 无 | 副主任医师 | 中山大学中山眼科中心 | 参与了《发现、发明及创新点》第4项的工作，具体如下：证明SS31线粒体靶向肽能够保护661W光感受器细胞免受t-BHP诱导的持续氧化应激。主要贡献在发表文献的第13。投入项目研究占其工作量50%。 |
| 谢琳 | 15 | 无 | 副主任医师 | 南昌大学第二附属医院 | 参与了《发现、发明及创新点》第1项的工作，具体如下：探讨了糖尿病视网膜病变的发病机制，发现线粒体DNA氧化损伤是血管内皮细胞功能障碍的触发点，通过其恶性循环进一步导致ROS过量和线粒体DNA损伤。投入项目研究占其工作量50%。 |
| **主要完成单位情况** |
| 单位 | 排名 | 对本项目的贡献 |
| 中南大学 | 1 | 本项目实施过程中，中南大学组织各部门在研究经费、人力、物力、研究平台如动物房、实验室以及研究设备和临床资源等方面给予了全力配合和支持，积极协助协调科研相关工作，多次召开项目协调会议，协助组织研究人员进行集中培训，为项目的顺利进行做出了极大贡献。　 |
| 中山大学中山眼科中心 | 2 | 本项目实施过程中，中山大学中山眼科中心在人力、物力、研究设备、场地等给予了全力配合和支持。 |
| 暨南大学 | 3 | 本项目实施过程中，部分研究工作依托暨南大学开展。暨南大学在科研经费、科研平台和人力等方面给予了相当支持，促进了本项目整体成果的完成与整合。 |