2019 辽宁省科学技术进步奖提名项目公示内容 (科技进步奖)

项目名称：生物亲和材料及其药物/基因递送系统的应用研究

提名者：辽宁省人民医院

一、提名意见

提名意见：

我单位认真审阅了该项目提名书及附件材料，确认全部材料真实有效，相关栏目符合填写要求。按照要求，我单位和完成人所在单位都已对该项目进行了公示，目前无异议

该项目围绕生物亲和材料治疗开展了系列研究。

1.生物可降解高分子有机及其无机杂化体系研究，在国内首次构建 PGE2 缓释微球-纳米羟基磷灰石-普朗尼克水凝胶温度响应杂化水凝胶系统；在国内外首次构建平阳霉素-原位凝胶血管瘤栓塞给药系统、聚乳酸共聚物-多西环素-羟基磷灰石给药系统，为口腔正畸、牙周病、血管瘤治疗提供新手段。

2.金属表面改性研究，在国内首次在镁合金表面涂覆磷酸钙并评价其在骨修复中的应用，为新型骨科材料研发、减低植体感染提供方向。

3.生物可降解有机杂化共聚物递送系统研究，国内外首次构建葫芦素-可降解聚酯系统治疗黑色素瘤、聚酯杂化共聚物胶束内核引入油降低结晶性、聚酯共聚物胶束表面偶联前列腺癌膜抗原提高前列腺癌治疗药物的靶向性，为肿瘤治疗提供了一种通用的提高载体载药量和稳定性的新技术。

4.在国内外首次构建胍基化的 SS-PAAs 聚合物基因载体系统，巧妙解决提高载体转染率与降低载体细胞毒性新策略，为非病毒类基因载体研究开辟新方向。

综上，该项目瞄准生物亲和材料，采取实践-研究相结合、医院-高校合作的研究模式，历经十余年，取得了多项创新性成果，发表论文 39 篇，其中 SCI 论文 22 篇，总影响因子 75.071。在国内多个省市广泛应用，取得了显著的社会效益。

提名该项目为 2019 年度辽宁省科学技术进步三等奖。

二、项目简介

优良的生物医用材料是医学突飞猛进发展的物质保障，在口腔、骨科、肿瘤治疗领域尤为重要，因此研发生物亲和材料及其递送系统对突破这些领域治疗上的瓶颈具有重要的意义。生物亲和材料分为有机高分子基、金属基和无机非金属三类。它们本身既是复合材料的基材，又可作为增强体或填料，相互组合形成性能更优异的复合材料。本项目在辽宁省自然科学基金、省科学事业公益基金支持下围绕近年来医学领域中广泛应用的几种生物亲和性材料，包括生物可降解聚酯类、可吸收钙磷酸类、镁合金类，通过医院与高校合作的方式，开展了上述材料在骨修复、牙周疾病治疗、和肿瘤长效药物递送方面的研究，取得系列研究成果。具体内容如下：

1.生物可降解聚乳酸及其共聚物、羟基磷灰石杂化体系研究。在国内首次构建 PGE2 缓释微球-纳米羟基磷灰石-普朗尼克水凝胶温度响应杂化水凝胶系统；在国内首次构建平阳霉素-原位凝胶血管瘤栓塞给药系统；在国内首次构建聚乳酸共聚物-多西环素-羟基磷灰石给药系统。该成果为口腔正畸、牙周病、血管瘤治疗提供新手段。

2.镁合金表面改性的研究。在国内首次在镁合金表面涂覆磷酸钙涂层并首次评价该材料在骨修复中的应用。该研究对研发新型骨科植入材料、减低植体感染提供治疗靶点。

3.生物可降解聚酯及其杂化共聚物递送系统研究。国内外首次构建葫芦素-可降解聚酯系统治疗黑色素瘤；首次在聚酯杂化共聚物胶束内核引入油降低结晶性；首次在聚酯共聚物胶束表面偶联前列腺癌膜抗原提高纳米胶束和抗肿瘤药物对前列腺癌细胞的靶向性。该研究提供了一种通用的提高载体载药量和稳定性的新技术。

4.聚合物基因给药载体系统研究。在国内外首次构建胍基化的 SS-PAA_s 聚合物作为基因转运的载体，巧妙解决提高载体转染率与降低载体细胞毒性新策略，为非病毒类基因载体研究开辟新方向。

项目研究成果在国内外发表论文 39 篇，被 SCI 收录 22 篇，总体影响因子 75.071；论文被引 1073 次，他引 1060 次；发表中文核心期刊论文 12 篇。在多个国际、国内会议上交流，在 5 家医疗单位应用。获得国家授权发明专利 4 项，专利公开一项。培养硕士研究生 71 名，博士研究生 7 名。受到国内外同行的关注和较高评价。

三、客观评价

1. 科技查新报告

2019年4月,中国医科大学图书馆对本项目进行了科技查新(查新咨询报告编号为:21011419031),根据查新委托人提供的查新要求 and 检索用词,经查阅中国生物医学文献数据库(CBM)、CNKI、万方数据库、PubMed、SCIE、BA等检索工具,查到与本课题密切相关文献54篇(中文23篇、外文31篇),其中查新委托人课题组成员发表文献31篇。综合分析检索到的国内外相关文献,并与委托项目的查新点进行对比分析,得出以下结论:

1.关于生物可降解聚乳酸或乳酸-乙醇酸共聚物、羟基磷灰石的有机-无机杂化体系在长效药物递送、以及牙周疾病治疗和牙齿正畸应用的探索研究:

1.1 本课题组将前列腺素E₂(PG E₂)与纳米羟基磷灰石结合,构建了一种由载PG E₂的缓释乳酸-乙醇酸共聚物微球、纳米羟基磷灰石和普朗尼克水凝胶组成的温度响应杂化水凝胶递药系统,从细胞水平和分子水平对骨组织改建的影响进行了系统评价(文献1-3)。国内文献数据库有关于人牙髓干细胞在羟基磷灰石磷酸三钙、聚乙醇酸和聚乳酸-聚羟基乙酸共聚物三种支架材料上的黏附与增殖情况的报道(文献10)。除本课题组发表的文献外,国内文献数据库中未见与本课题组相同的其它报道。国外文献数据库中,有PLGA/羟基磷灰石/明胶复合微球支架缓释骨再生药物的报道(文献11)。

1.2 本课题组以盐酸平阳霉素(Pingyangmycin, PYM)为模型药物,以原位凝胶作为药物的载体系统,将其用于硬化治疗血管瘤的研究(文献4)。国内文献数据库中,有用平阳霉素为模型药物,制备离子交换型聚乙烯醇-丙烯酸载药微球的报道,也有平阳霉素白蛋白微球的制备及其体外释药的实验研究的报道(文献12-13)。国外文献数据库中,有制备平阳霉素白蛋白微球的报道(文献14)。均未提及原位凝胶。除本课题组发表的文献外,国内外文献数据库中未见其他与本课题组相同的报道。

1.3 本课题组报道了多孔羟基磷灰石微球对多种药物的吸附与结吸附性质,采用乳酸-乙醇酸共聚物包裹羟基磷灰石微球实现药物的缓释作用,这种缓释微球可皮下或牙周袋内注射给药,起长效治疗作用(文献5-9)。国内外文献数据库中有聚(乳酸-乙醇酸)/羟基磷灰石复合骨组织工程支架、包埋壳聚糖微球的纳米羟基磷灰石/聚乳酸-羟基乙酸支架、可塑性纳米羟基磷灰石/聚羟基丁酸酯-羟基戊酸酯共聚物-聚乙二庆大霉素局部药物释放系统、阿莫西林羟基磷灰石 PLGA 微球、阿仑膦酸钠羟基磷灰

石 PLGA 微球等报道 (文献 15-19),

本课题组报道了盐酸多西环素羟基磷灰石 PLGA 微球的药物缓释作用。除本课题组发表的文献外, 国内外文献数据库中未见与其他相同文献报道。

2. 关于镁合金材料的生物活性研究:

本课题组报道了镁合金表面涂覆磷酸钙涂层, 以加强镁合金的生物亲和性, 提高骨细胞接入和成骨细胞活性, 进而提高可降解镁合金的生物活性, 评价这种改良后镁合金生物材料在骨修复中的临床应用 (文献 20-26)。国内文献数据库中, 有关于磷酸钙涂层镁合金材料对成骨细胞功能影响的报道 (文献 27); 有关于镁锌合金在动物体内降解及新骨形成情况的报道 (文献 28, 2009 年), 晚于本课题组文献发表时间 (文献 20-26, 最早发表于 2008 年)。国外文献数据库中, 有关于镁合金涂覆磷酸钙骨植入体表面的降解机制及其对骨细胞活性影响的报道 (文献 29, 2005 年)。

3. 关于生物可降解聚酯 (包括聚乳酸、乳酸-乙醇酸共聚物和聚己内酯) 及其杂化共聚物的药物递送:

3.1 本课题组报道了载抗肿瘤中药活性成分葫芦素的乳酸-乙醇酸共聚物微球、在位成型植入系统、或微球-在位成型植入系统的组合, 经瘤内注射给药, 延长载体及药物在瘤内的滞留时间, 长时间缓释药物, 降低药物渗漏, 提高抑制小鼠黑色素瘤模型的效果 (文献 30-33)。国内文献数据库中, 有关于葫芦素 B 聚乳酸-羟基乙酸纳米球制备的报道 (文献 37); 有关于葫芦素 B-PLGA 缓释微球注射液体释药行为的研究与评价的报道 (文献 38)。国外文献数据库中, 有关于制备 STAT3 抑制剂 JSI-124 的 PLGA 纳米微粒的报道 (文献 39); 有关于用纳米沉淀法和乳化溶剂挥发法制备载葫芦素 IPLGA 纳米微粒的报道 (文献 40)。除本课题组发表的文献外, 国内外文献数据库中未见与本课题组相同的其他文献报道。

3.2 本课题组对聚己内酯-聚乙二醇共聚物的自组装性质和主动靶向修饰进行了研究, 报道了通过在聚己内酯-聚乙二醇共聚物胶束表面偶联前列腺癌膜抗原 (PSMA) 主动靶向基团, 可以提高纳米胶束和抗肿瘤药物对 PSMA 过度表达前列腺癌细胞的靶向性 (文献 34-36)。国内文献数据库中, 有关于 PEG-PCL 自组装形成的纳米胶束用于肿瘤诊断治疗的靶向成像和药物输送的报道 (文献 41)、有关于多西他赛-聚乙二醇-聚己内酯共聚物胶束的制备、表征及其对前列腺癌细胞的作用报道 (文献 42); 国外文献数据库中, 有 PSMA 尿素抑制剂功能化的靶向纳米颗粒表征的研究报道 (文献 43), 均与本课题组的报道不完全相同。

4. 关于聚合物基因给药载体系统的研究：

本课题组构建胍基化的 SS-PAA_s (含二硫键的聚氨基胺类) 聚合物作为基因转运的载体, 提出二硫键在 AGM-CBA 的高效基因转染效率和低细胞毒性中起关键作用, 解决了提高载体转染效率与降低载体的细胞毒性之间存在矛盾的问题 (文献 44-51)。国内文献数据库中, 有 1 篇硕士学位论文研究了胍基化聚乙烯亚胺非病毒转基因载体, 与本课题组合二硫键的聚氨基胺类不同 (文献 52)。国外文献数据库中, 有二硫键结合聚乙烯亚胺的阳离子还原碳纳米管胞内传递质粒 DNA 的报道 (文献 53), 未提及胍基化。有评价二硫键结合 LMWSC-g-bPEI 作为低病毒毒性和高效基因传递的非病毒载体的报道 (文献 54), 与本课题组二硫键结合 AGM-CBA 不同。除本课题组发表的文献外, 国内外文献数据库中未见其他与本课题组相同的文献报道。

特此证明 (本报告共 32 页)

结论如下: 关于本单位完成的以上查新点为主要技术特征的“生物亲和材料及其药物/基因递送系统的应用研究”, 在国内外查新中未见相同研究报道。

四、推广应用情况

该研究成果，牙周内注射给药的缓释方式对于临床治疗中重度牙周病患者提供新的给药方法，效果良好；长效药物递送、牙周疾病治疗和牙齿正畸应用的探索研究为解决口腔牙周科、正畸科及骨科等常见的棘手问题提供新的思路和给药方式；肿瘤在位治疗和基因载体给药为肿瘤治疗提供新手段，巧妙解决药物释放快疗效低，治疗效果差毒性大的难题，具有创新意义。课题组共发表论文 39 篇，被 SCI 收录 22 篇，总体影响因子 IF=75.071；中文核心期刊论文 12 篇。论文被引 1073 次，他引 1060 次，在多个国际、国内生物材料会议上交流。本成果已在中国医科大学附属口腔医院、辽宁省人民医院、辽宁省肿瘤医院、阜新市第二人民医院（阜新市妇产医院）、海城市中心医院等多家医疗机构应用，效果显著，取得较大的社会效益和经济效益。本项目获得发明专利授权 4 项，公开一项，受到国内外同行的关注和较高评价，培养硕士 71 名，博士 7 人。

主要应用单位情况表

应用单位	应用技术	应用起止时间	应用单位联系人/电话	应用情况
中国医科大学附属口腔医院	生物亲和材料及其药物/基因递送系统的应用研究	2014.01-2018.12	孙宏晨 /024-25400357	良好
辽宁省人民医院	生物亲和材料及其药物/基因递送系统的应用研究	2008.01-2018.12	于国宁 /024-24016585	良好
辽宁省肿瘤医院	生物亲和材料及其药物/基因递送系统的应用研究	2013.08-2018.12	朴浩哲 /024-24315679	良好
阜新市第二人民医院（阜新市妇产医院）	生物亲和材料及其药物/基因递送系统的应用研究	2009.01-2016.10	范永卫 /0418-2263050	良好
海城市中心医院	生物亲和材料及其药物/基因递送系统的应用研究	2008.01-2016.12	汤艳丽 /13050028036	良好

五、主要知识产权和标准规范等目录

知识产权(标准)类别	知识产权(标准)具体名称	国家(地区)	授权号(标准编号)	授权(标准发布)日期	证书编号(标准批准发布部门)	权利人(标准起草单位)	发明人(标准起草人)	发明专利(标准)有效状态
发明专利	胍基化的含二硫键聚氨基酸类聚合物及其制备和应用	中国	ZL201310635438.2	2016-04-27	2042749	沈阳药科大学	丁平田 余润坤	授权
发明专利	包含葫芦素类活性成分的经皮给药组合物	中国	ZL200910012907.9	2009-08-04	1429372	沈阳药科大学	徐晖 邓意辉 盛秋双	授权
发明专利	纳米羟基磷灰石-PGE2-PLGA-MSs 杂化在位凝胶及其制备方法	中国	ZL201510940200.x	2018-11-27	3163097	白艳洁 徐晖	白艳洁 徐晖 白雪涛 梁再赋	授权
发明专利	一种含有石杉碱甲的肠溶包衣缓释片剂及制备方法	中国	ZL200510045950.7	2010-04-28	610498	沈阳药科大学	丁平田 白敏	授权
发明专利	聚酯包衣的羟基磷灰石微球及其制备方法	中国	公开:CN101756908A	2010-06-30		徐晖	徐晖 王晓芸 王绍宁 郭建博	公开

承诺：上述知识产权和标准规范等用于提名辽宁省科学技术进步奖的情况，已征得未列入项目主要完成人的权利人（发明专利指发明人）的同意。

六、主要完成人情况表

排名	姓名	职务	职称	工作单位	贡献
1	白艳洁	无	主任医师	辽宁省人民医院	全面负责并参与了课题研究的设计、实施、资料汇总、整理及科研成果的总结
2	徐晖	无	教授	沈阳药科大学	负责并参与了课题研究的设计、实施及科研成果的总结
3	丁平田	无	教授	沈阳药科大学	负责并参与了课题研究的设计、实施及科研成果的总结
4	于国宁	主任	副主任医师	辽宁省人民医院	参与生物亲和性材料聚乳酸、钙磷酸盐和镁合金材料的药物递送研究。项目实施过程中, 主要参与并完成生物可吸收性镁合金及其表面磷酸钙涂覆材料的表面生物活性在骨修复中的应用的研究及分子生物学研究。
5	王绍宁	无	教授	沈阳药科大学	参与药物载体项目研究。项目实施过程中, 主要参与并完成了基于生物可降解聚乳酸或乳酸-乙醇酸共聚物、羟基磷灰石的有机/无机杂化体系在长效药物递送的研究
6	白雪涛	无	主治医师	中国医科大学第四人民医院	生物亲和材料及其药物/基因递送系统的应用研究。项目实施过程中, 主要参与并完成了基于生物可降解聚乳酸或乳酸-乙醇酸共聚物、羟基磷灰石的有机/无机杂化体系在长效药物递送的研究。
7	范永卫	主任	主任医师	阜新市第二人民医院 (阜新妇产医院)	参与完成本项目资料收集, 参与项目数据的统计及论文整理。

七、主要完成单位及创新推广贡献：

排序	单位名称	创新推广贡献
1	辽宁省人民医院	<p>辽宁省人民医院为本项目第一完成单位，全面负责项目的规划、设计、实施、总结，协调解决实施过程中遇到的各种问题，从科研方向、经费支持、人员调配、组织监管多角度全方位为本项目科研创新提供条件支持。</p> <p>对本项目的主要科技创新贡献：1.生物可降解聚乳酸及其共聚物、羟基磷灰石杂化体系研究，在国内首次构建 PGE2 缓释微球-纳米羟基磷灰石-普朗尼克水凝胶温度响应杂化水凝胶系统；在国内首次将 PLGA 负载 PGE2，并从细胞水平和分子水平对骨组织改建的影响进行了系统评价，确证其缓释效果。首次明确 0.05μmol/L 浓度为 PGE2 对成骨细胞双向调节的临界浓度 2.镁合金表面改性的研究，在国内首次在镁合金表面涂覆磷酸钙涂层并首次评价该材料在骨修复中的应用。该研究对研发新型骨科植入材料、减低植体感染提供理论依据。</p> <p>在项目实施过程中，获得省市级科研项目支持 3 项，获得发明专利一项，发表学术论文 10 余篇。对本项目的转化推广应用贡献：与中国医科大学附属口腔医院、辽宁省肿瘤医院、阜新市第二人民医院（阜新妇产医院）、海城市中心医院等单位合作完成了生物亲和材料（高分子有机、无机、金属）材料缓释载体在牙周、骨科、肿瘤治疗的药物及基因递送的应用，获得了行业一致好评。</p>
2	沈阳药科大学	<p>沈阳医科大学作为第二完成单位，承担研究中部分核心技术及重要技术创新点、设计及实施，完成研究资料汇总、分析及撰写论文等工作。</p> <p>对本项目的主要科技创新贡献：1.在国内外首次构建平阳霉素-原位凝胶血管瘤栓塞给药系统。2.在国内外首次构建聚乳酸共聚物-多西环素-羟基磷灰石给药系统。3.生物可降解聚酯及其杂化共聚物递送系统研究，国内外首次构建葫芦素-可降解聚酯系统治疗黑色素瘤、首次在聚酯杂化共聚物胶束内核引入油降低结晶性、首次在聚酯共聚物胶束表面偶联前列腺癌膜抗原提高纳米胶束和抗肿瘤药物对前列腺癌细胞的靶向性。4.聚合物基因给药载体系统研究，在国内外首次构建胍基化的 SS-PAA_s 聚合物作为基因转运的载体，巧妙解决提高载体转染率与降低载体细胞毒性新策略，为非病毒类基因载体研究开辟新方向。</p> <p>在项目实施过程中，获得省市级科研项目支持 3 项，获得发明专利 3 项，发表学术论文 20 余篇。对本项目的转化推广应用贡献：协同第一完成单位与中国医科大学附属口腔医院、辽宁省肿瘤医院、阜新市第二人民医院（阜新妇产医院）、海城市中心医院等单位合作完成了生物亲和材料（高分子有机、无机、金属）材料缓释载体在牙周、骨科、肿瘤治疗的药物及基因递送的应用，获得了行业一致好评。</p>

八、完成人合作关系说明

徐晖教授于 2005 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日以第二完成人身份参与辽宁省人民医院白艳洁教授主持的项目《生物亲和材料及其药物/基因递送系统的应用研究》，对科技创新的第一、第三部分有创造性贡献，参与生物可降解聚乳酸及其共聚物、羟基磷灰石杂化体系研究，在生物可降解聚酯及其杂化共聚物递送系统研究方面做了大量工作。以第一作者和通讯作者发表与本项目相关科研论 13 篇，其中 SCI 收录 9 篇，代表性论文见其他附件（3）的第 19-25 项。

丁平田教授于 2005 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日以第三完成人身份参与辽宁省人民医院白艳洁教授主持的项目《生物亲和材料及其药物/基因递送系统的应用研究》，对科技创新的第一、第四部分有创造性贡献，参与生物可降解聚乳酸及其共聚物、羟基磷灰石杂化体系研究工作，在聚合物基因给药载体系统研究方面做了大量工作。以通讯作者身份发表与本项目相关的科研论文 9 篇，其中 SCI 论文 9 篇，代表性论文详见其他附件（3）的第 12-13, 26-30 项。

于国宁副教授于 2007 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日以第四完成人身份参与辽宁省人民医院白艳洁教授主持的项目《生物亲和材料及其药物/基因递送系统的应用研究》，对科技创新的第二部分有创造性贡献，参与生物可降解聚乳酸及其共聚物、羟基磷灰石杂化体系研究工作，在镁合金表面改性的研究方面做了大量工作。以第一作者身份发表与本项目相关的科研论文 5 篇，SCI 论文 3 篇，代表性论文详见其他附件（3）的第 16-18 项。

王绍宁教授于 2007 年 4 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日以第五完成人身份参与辽宁省人民医院白艳洁教授主持的项目《生物亲和材料及其药物/基因递送系统的应用研究》，对科技创新的第一部分有创造性贡献，参与生物可降解聚乳酸及其共聚物、羟基磷灰石杂化体系研究工作，在聚乳酸共聚物-多西环素-羟基磷灰石给药系统方面做了大量工作。以第一作者和通讯作者发表与本项目相关科研论 3 篇，其中 SCI 收录 2 篇，代表性论文详见其他附件（3）的第 14-15 项。

白雪涛讲师于 2008 年 9 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日以第六完成人身份参与辽宁省人民医院白艳洁教授主持的项目《生物亲和材料及其药物/基因递送系统的应用研究》，对科技创新的第一部分有创造性贡献，参与生物可降解聚乳酸及其共聚物、羟基磷灰石杂化体系研究工作，在 PGE2 缓释微球-纳米羟基磷灰石-普朗尼克水凝胶温度响应杂化水凝胶系统方面做了大量工作。发表与本项目相关的科研论文 2 篇，代表性论文见其他附件（3）的第 10-11 项

范永卫主任医师于 2013 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日以第七完成人身份参与辽宁省人民医院白艳洁教授主持的项目《生物亲和材料及其药物/基因递送系统的应用研究》，参与生物可降解聚酯及其杂化共聚物递送系统研究工作，在聚酯共聚物胶束表面偶联前列腺癌膜抗原提高纳米胶束和抗肿瘤药物对前列腺癌细胞的靶向性方面做了大量工作，并负责项目后期应用计划的施行，应用结果的指标监测和信息的收集反馈。

承诺：本人作为项目第一完成人，对本项目完成人合作关系及上述内容的真实性负责，特此声明。