2019年度自治区科学技术奖提名项目公示

 **一**

**项目名称：**宁夏少数民族地区基层医疗机构卫生适宜技术研究

**完成单位：**宁夏医科大学

**完成人：**牛 阳、马英锋、马惠昇、戴秀英、刘敬霞、付雪艳、杨丽美、贺晓慧、夏铂、唐利龙

**项目简介（不超800字）：**

针对宁夏少数民族医药治疗技术规范化研究过程中的瓶颈问题，集成张氏正骨技术、宁夏少数民族医药理筋疗法治疗颈肩腰痛技术、宁夏少数民族医药特色八疗技术、宁夏少数民族医药验方治疗胃肠道疾病的技术、黄疸型肝炎治疗技术等六大技术体系. 通过文献的挖掘、整理，民间及宁夏少数民族医药技术传承人的调研，专家研讨等方式，对传统宁夏少数民族医药技术进行了筛选与集成；通过专家论证和评价研究，对技术进一步整理和规范，构建了技术体系；并通过临床随机对照研究，对技术进行了疗效评价与优化，形成适用于基层医疗机构的宁夏少数民族医药适宜技术。

对正骨技术、理筋技术、八疗技术、汤瓶八诊技术、胃肠病技术、黄肝煎剂技术等6项宁夏少数民族医药适宜技术进行了规范化研究，为技术推广和应用做好准备。筛选优化了51个回医适宜技术操作规范，集成了9个套路技术操作，形成了16个技术包，优化了17个优势病种的诊疗方案。出版专著13部，发表论文43篇，申报专利3项。培养了各级各类人才87人，其中全国医德标兵1人，312人才4名，博士生导师4名，教育部教学名师1人，双一流学科带头人1名，回医药学术带头人6名，学术骨干12人，培养研究生28人，基层医疗机构技术骨干30人。课题进行了国家级、省级等各类技术培训29次，培训基层医生1000余人，为适宜技术的推广及基层应用奠定了基础。

**二**

**项目名称：**同型半胱氨酸引起肝损伤表观遗传学机制及靶向干预的基础与临床研究

**完成单位：**宁夏医科大学、宁夏医科大学总医院、湖南中医药大学

**完成人：**姜怡邓、张慧萍、陈聪、马胜超、焦运、丁宁、杨安宁、孙岳、张鸣号

**项目简介（不超800字）：**

肝脏是同型半胱氨酸(Hcy)代谢的主要脏器，也是Hcy重要的致病靶器官，但Hcy引起肝损伤的机制尚不清楚，致临床诊疗缺陷。该项目针对上述问题，在整体和细胞水平证实了囊性纤维跨膜转导调节子(CFTR)在Hcy引起肝损伤(肝细胞自噬和凋亡)中的作用，明确了CFTR是调控内质网应激的关键靶基因；揭示了H3K27me3与DNA甲基化相互作用调控CFTR启动子区转录活性在Hcy引起肝细胞损伤的分子机制，明确了Hcy经c-Myc/NF-κB-DNMT1信号通路调控甲基化介导氧化应激参与细胞凋亡，并确定了EZH2和DNMT1为关键调控基因，可作为新的标志物；同时明确了内皮鞘氨醇-1-磷酸受体-1(S1P1)和内质网氧化还原酶1α(ERO1α)在肝再生与纤维化中的地位，阐明了S1P1与高密度脂蛋白(HDL)结合形成的天然配体-HDL-S1P1激活在肝再生和减少纤维化过程中的作用机制；收集临床血液标本，证实了叶酸在防治Hcy引起肝损伤中的临床意义。

通过项目研究，首次明确了CFTR在Hcy引起肝损伤的表观遗传调控机制，提出了“CFTR是Hcy引起肝损伤防治干预靶点”的学术观点，开拓了Hcy引起肝损伤研究的新领域。其次，发现2个(EZH2、DNMT1)Hcy引起肝细胞损伤早期预警标志物和分子标志物，提高了诊断准确率；然后，筛选并确定了3个(CFTR、ERO1α和S1P1)潜在的可用于Hcy引起的肝损伤治疗新靶标，为肝损伤的治疗提供了稳定有效的靶点，有效促进有自主知识产权创新药物的开发。最后，采用基于生物质谱分析的蛋白质组学技术以及蛋白复合体分离检测技术等新方法，并有机结合生物学信息方法，理论与实验科学相结合，高通量和特异性相结合，建立了一种新的诊治Hcy引起肝损伤的研究策略。

本项目已发表论文16篇，其中SCI收录5篇，累计影响因子达22.281，单篇最高影响因子为6.041；中文文章11篇，核心收录10篇，拥有全部知识产权，论文被引用100多次。获批专利2项，为宁夏在相关蛋白研究领域培养一批高水平创新性人才(培养中国科学院“西部青年学者”2人，宁夏青年科技奖获得者1人，宁夏青年科技创新领军人才3名，宁夏青年科技托举人才4人，自治区人民政府特殊津贴1人，博士研究生4名、硕士研究生15名、青年教师4名)，达到了国际先进水平。Journal of Cell Biology等杂志正面报道并高度评价研究成果，该项目为研究Hcy引起肝损伤机制提供了新思路，开辟了防治新途径。

**三**

**项目名称：**TLS聚合酶对消化道肿瘤药物敏感性的影响及其作用研究

**完成单位：**宁夏医科大学、首都师范大学、同济大学

**完 成 人：**徐方、卞良、萧伟、李元杰、马璐、金彩霞、隋御

**项目简介（不超800字）：**

结直肠癌严重威胁人类生命健康，发病率呈持续上升趋势，为宁夏高发肿瘤之一。该项目针对目前结直肠癌治疗中药物靶点的筛选及提高药物敏感性等热点问题，以DNA损伤修复途径为切入点开展了深入的研究。对于结直肠癌的临床治疗具有重要的理论意义及潜在的转化应用前景。

该项目以DNA损伤为共同作用点的“基因+药物”多因素联合抑癌模式，选择DNA跨损伤修复合成途径（TLS）的易错性和无错性两条旁路中的关键基因hREV3、hMMS2为靶标，以DNA损伤为目标的奥沙利铂和宁夏道地中药槐定碱为特定药物。通过单一及联合阻断靶标基因的表达，采用单药或联合用药的方式，从体细胞和动物模型两个层面，探讨下调hREV3、hMMS2基因表达对肿瘤细胞药物敏感性的作用及机制。结果显示：在成功建立了hREV3、hMMS2基因低表达的结肠癌细胞系及裸鼠移植瘤模型基础上，证明了靶标基因（hREV3、hMMS2）下调与奥沙利铂、槐定碱之间存在着协同增效作用，可显著提高抑癌效果。

该项目首次研究了“DNA损伤修复”中hREV3、hMMS2基因和奥沙利铂、槐定碱的抑癌协同效应，进一步丰富和完善了DNA损伤修复与肿瘤发生发展的理论体系，为基础研究向临床应用的转化提供了理论依据，也为临床结肠癌个性化治疗提供了新的思路。

**四**

**项目名称：**磁性层状LDH超分子组装与靶向缓释给药系统设计开发

**完成单位：**宁夏医科大学

**完 成 人：**苟国敬 姚惠琴 王锐 焦林 王志宇 鲍凤娟 曹菊琴 闫乾顺 王富科

**项目简介（不超800字）：**

载体制备是研发现代给药系统的关键，层状复合氢氧化物（Layered Double Hydroxides, LDH）有独特的药物转运优势，但LDH-drugs系统长期面临两大技术难题，一是需要统一缓释与靶向功能，二是克服首过与酸蚀缺陷。本项目基于LDH生物相容性、层板组成的可调控性及表面羟基亲和性，提出创新解决方案－合成磁性层状复合氢氧化物（Magnetic Layered Double Hydroxides, MLDH），将药物引入MLDH层间制成“生物修饰-MLDH-治疗药物”体系，基于MLDH的磁性和夹层载药性能实现靶向给药与缓释控制的融合统一；通过生物分子对LDH的复合修饰解决酸蚀及稳定性问题。这对实现靶向-缓释给药有重要理论和经济社会意义。

受2007年教育部科技重点项目经费和2009年国家自然科学基金资助，该项目发明“磁性层状复合氢氧化物的合成方法”和“右旋糖酐-MLDH-氟尿嘧啶磁靶向缓控释三聚体的合成方法”，解决磁靶向给药系统缓释性与靶向性融合的技术难题，开发“生物修饰-MLDH-抗肿瘤药物” 磁靶向-缓释给药系统；发明“LDH超分子组装型阿司匹林缓释片及其制备方法”，解决LDH给药系统的酸蚀及制剂化问题。主要科技成果，第一、发现HPMC-DET-LDH三重控制结构、DET-LDH-Drug超分子组装及特殊的体内环境，共同放大LDH给药系统的控释效果；第二、通过调控共沉淀动力学过程，实现了LDH构架载药、控释功能与单电子平行排布铁磁性结构的融合；第三、研发 “右旋糖酐-磁性层状复合氢氧化物-氟尿嘧啶”（Dextran-MLDH-Fluorouracil，DMF）新型给药系统，阐明DMF超分子组装的化学机制，揭示DMF纳米粒子的药理、药效及细胞生物学特性。项目从载体层面整合靶向递药系统的磁性与缓释结构，为靶向缓释给药系统的设计研发提供新的模式，为新型靶向缓释化疗制剂开发奠定了理论与技术基础。

项目的创新成果已通过学术论文和发明专利得到国内外同行肯定，代表性论文被SCI、EI和CSCD收录，SCI和CNKI数据库引用；取得多项发明专利授权，核心技术获得第十四届中国专利优秀奖；相关制剂技术得到推广应用。项目工作开创了靶向缓释给药系统研究的新途径，对推动纳米给药系统的发展及新型制剂领域的科技进步有重要影响。

**五**

**项目名称：**苦豆子活性生物碱对心力衰竭和肺动脉高压的作用及其分子机制的研究

**完成单位：**宁夏医科大学、宁夏医科大学总医院

**完成人：**周茹、徐清斌、马萍、张鹏、郝银菊、周玮、胡志强、刘河涛、吴玉华、常智

**项目简介（不超800字）：**

心力衰竭是各种心脏疾病的终末阶段，死亡率和发病率处于逐年增长趋势；肺动脉高压是一种罕见的肺循环疾病，严重影响病患的生活质量，死亡率几近恶性肿瘤。本项目首次系统深入研究了宁夏特色药用植物苦豆子活性生物碱苦豆碱和氧化苦参碱对心血管系统疾病心力衰竭和肺动脉高压的保护作用及其分子机制, 针对血管内皮功能障碍、炎症反应、氧化应激、心肌纤维化和肺血管重构等主要发病机制，研究并筛选出对心力衰竭和肺动脉高压具有很好保护作用的药物，为今后宁夏特色药用植物苦豆子活性生物碱苦豆碱和氧化苦参碱用于治疗心力衰竭和肺动脉高压的新药研发提供了必要的理论依据和实验室数据、为心力衰竭和肺动脉高压的治疗提供新靶点。

本研究工作在2011年获得国家自然科学基金资助的基础上，先后获得了1项国家自然科学基金青年项目、2项宁夏自然科学基金、1项宁夏留学人员创新创业择优资助项目、1项自治区科技创新领军人才培养项目、1项宁夏医科大学自治区级学术技术带头人后备培育对象等项目的资金支持。

本项目研究结果共发表学术论文15篇，其中SCI收录7篇、核心期刊8篇；申请国家发明专利3项，其中2项已授权、1项已公开，具有重要的社会经济效益；培养青年教师4名、硕士研究生5名、药学中药学本科生4名。

**六**

**项目名称：**新型抗胃癌靶向酪氨酸激酶受体活性药物的筛选与作用机制研究

**完成单位：**宁夏医科大学、宁夏大学总医院

**完 成 人：**陈静，李涛，杨文君，焦海燕，马占兵，李娜

**项目简介（不超800字）：**

胃癌转移是患者治疗失败、复发和死亡的首要原因。项目以受体酪氨酸激酶为靶点进行了抗胃癌药物筛选，并对中药单体四环三萜类化合物柠檬苦素、聚醚类抗生素盐霉素以及新型多靶点酪氨酸激酶受体抑制剂ABT-869开展系统的药理研究。该项目首次在国际上报道了柠檬苦素、盐霉素和ABT-869等在内的小分子化合物抗癌新功能（抑制肿瘤血管新生、生长和转移），补充并解释其独特的抗癌新机理（靶向RTKs信号通路）。本项目的理论成果可进一步延伸性提示，以RTKs为靶点的小分子化合物及其结构衍生物可能是一类具有潜在高选择性的抗癌药物，为进一步研发及临床应用奠定了扎实的理论基础和实验依据，具有重要的社会意义和经济价值。项目共发表论文24篇，其中SCI收录17篇；获宁夏医学科技奖1项；宁夏自然科学优秀论文和宁夏医学会优秀学术论文7项；申请（公开）中国知识产权专利2项；培养中青年人才2人，硕士研究生9人。

**七**

**项目名称：**肿瘤相关中性粒细胞通过MMP/LOX促进胃癌

转移的研究

**完成单位：**宁夏医科大学，宁夏医科大学总医院

**完 成 人：**韩梅，刘荣清，文嘉，王磊，王浩，摆茹，赵磊，

刘河涛，牛海娅

**项目简介（不超800字）：**

胃癌的发病率和死亡率均居恶性肿瘤前列，复发和转移是影响疗效的主要因素。肿瘤微环境的变化直接影响肿瘤的复发和转移，其中炎症被认为是最重要的因素之一。中性粒细胞是机体最主要的炎症细胞，肿瘤组织中浸润的“肿瘤相关中性粒细胞(TANs) ”既有抑制肿瘤生长的 N1型, 又有促进肿瘤生长和转移的N2型，研究其调节和作用机制对判断预后、预测转移、提高疗效具有重要意义。

该项目从胃癌微环境中的酶和炎症细胞变化入手，通过研究人胃癌组织、荷胃癌鼠模型、体外胃癌细胞及TANs的相互作用，探讨胃癌细胞迁移粘附过程中赖氨酰氧化酶（LOX）和基质金属蛋白酶（MMPs）的关系、LOX在胃癌血管生成拟态形成中的作用、TANs与胃癌转移的关系、TANs与LOX和MMPs的关系，并分析LOX与MAPK信号转导通路的关系。研究结果显示：人胃癌组织中TANs数与胃癌微血管密度、LOX和MMP-2表达呈正相关。减少荷胃癌鼠模型中TANs后，癌组织MMP-2、MMP-9和LOX 的量下调。人胃癌组织中分离的TANs分泌MMP-2、 MMP-9和LOX 的量较癌旁组织中高。诱导正常人外周血中性粒细胞向N2型TANs分化，其分泌MMP-2、MMP-9、LOX 量明显增高。TANs培养上清促进胃癌细胞分泌MMP-2、MMP-9、LOX，促进胃癌细胞的体外迁徙、血管生成，表现为N2型TANs。提示，LOX和MMP-2可通过高表达而相互协同，LOX可促进胃癌血管生成拟态的形成，TANs可通过分泌LOX、 MMP-2和MMP-9参与胃癌微环境外基质重建，增加血管生成和细胞运动能力，以促进胃癌转移。

该项目在国内外首次证实了肿瘤相关中性粒细胞自身可分泌MMP-2和LOX，并诱导胃癌细胞产生MMP-2和LOX，促进胃癌转移。为了解胃癌的转移机制、预测转移和抗肿瘤治疗提供了新的依据，具有一定的的理论价值和潜在的应用价值。

**八**

**项目名称：**甘草酸通过AMPK/SIRT1途径对糖尿病肾病的防治及作用机制的研究

**完成单位：**宁夏医科大学

**完 成 人：**侯绍章 李媛 曹相玫 张婷 郭凤英 徐远义 冉喆

牛相英

**项目简介（不超800字）：**

糖尿病肾病（Diabetic Nephropathy，DN）是最常见的糖尿病慢性微血管并发症，严重影响患者的生活质量和生存率。DN的发病机制还未完全阐明，主要包括遗传因素、糖代谢紊乱、肾小球血流动力学改变等各方面因素相互作用。因此进一步研究糖尿病肾病的发病机制，在此基础上寻找有效的防治糖尿病肾病的药物具有重要的学术价值和现实意义。

甘草酸（Glycyrrhizin，GL）是从宁夏特色药用植物甘草中分离提取的主要成份。甘草酸具有抗炎、抗病毒、抗氧化、调节免疫功能等多种药理作用。

本课题通过利用糖尿病肾病小鼠（db/db小鼠）制备糖尿病肾病模型，高糖诱导肾小球系膜细胞及肾小管上皮细胞模拟糖尿病肾病肾脏损伤，以AMPK/SIRT1途径为主线，从整体、细胞和分子等不同水平，探讨DN发病机制及甘草酸对糖尿病肾病的作用机制。

利用db/db小鼠制备糖尿病肾病模型，应用甘草酸干预，在不同时间点处死小鼠，光镜下观察肾脏的基本病理改变；采用免疫组织化学、免疫荧光、Western blot等技术检测TGF-β、α-SMA、AMPK、p- AMPK 、SIRT1、PGC-1α等在肾脏的表达，在整体和细胞水平上观察糖尿病肾病肾脏损伤的可能的机制及甘草酸对糖尿病肾病肾脏损伤的保护作用及机制；MTT法测定甘草酸对肾小球系膜细胞和肾小管上皮细胞增值的影响；流式技术测定细胞周期的变化；光镜和电镜观察肾脏和细胞的病理学改变。DHE法检测ROS的变化，RT-PCR检测Mn-SODmRNA 和PGC-1αmRNA，免疫组化、免疫荧光、Western blot等技术检测AMPKα，SIRT1，Mn-SOD和TGF-β1等在各组之间的表达。

通过以上实验，明确了甘草酸对糖尿病肾病的保护作用及其分子机制。发表学术论文7篇，会议论文2篇， 研究结果在全国学术会议进行交流。通过本项目进一步稳定和凝聚科研团队，加强青年科研骨干和研究生的培养，培养青年教师1名，研究生2面馆。同时为甘草酸防治糖尿病肾病奠定了良好的基础，提供了大量可借鉴和参考的结果和数据，促进甘草的深度开发，为宁夏将资源优势转化为经济优势提供基础理论和实验依据，具有比较明显的理论价值和实际意义。

以上为宁夏医科大学提名2019年度自治区科学技术奖有关信息，特公示。公示期：2019年 10月

 17 日至 2019 年 10 月 31 日，公示期内如对公示内容有异议，请您向 科技处或纪委 反映。

联系人及联系电话：

 6980035 6980057

 宁夏医科大学科技处

 2019年10月 17 日

2019年度自治区科学技术奖提名项目公示

**项目名称：**岛叶功能、岛叶癫痫及岛叶相关疾病手术治疗学研究

**完成单位：**宁夏医科大学总医院；宁夏医科大学

**完 成 人：**王峰，孙涛，刘诤，宋子木，刘阳，扈启宽，王景，张庆，王万弟，郭玉林

**项目简介（不超800字）：**

项目针对岛叶癫痫临床诊治困难现状，开展岛叶功能、岛叶癫痫发生机制，以及岛叶病变临床诊治研究。研究证实：岛叶GABABR活性水平影响再认记忆的形成；岛叶通过对物质的心理渴求参与药物成瘾；岛叶皮质具有独立的致痫潜能，岛叶皮质神经元的突触可塑性是岛叶癫痫发生发展的重要机制之一。在临床研究中，建立了一套基于临床症状、神经电生理、神经影像学的术前诊断及评估方法；在手术治疗方面，基于解剖学研究，提出了一整套在现代神经外科手术设备指导下的经侧裂岛叶病变切除手术方案，解决了岛叶癫痫定位困难，手术风险大，致死、致残率高的问题。

项目所应用的岛叶电刺激、药物核团灌注、全自动行为监测系统、多通道脑电监测及功能磁共振等技术，实验条件要求高，整体提高了我区脑科学研究水平。对岛叶癫痫的认识，使神经内外科、儿科等医生更加关注岛叶区域异常变化，从而提高了诊治水平。2010-2018年，项目组已完成岛叶区域手术二百余例（包括经侧裂入路治疗岛叶癫痫、胶质瘤及海绵状血管瘤、岛周半球离断术治疗顽固性癫痫等），改善了患者预后，降低了医疗成本。研究成果已被国内多家医院参考应用。

依托本项目，发表学术论文33篇，其中SCI收录5篇，中华系列杂志17篇。基于本项目研究成果，主编并由人民卫生出版社出版发行国内唯一一部有关岛叶的专著《岛叶癫痫》。培养博士生1名，硕士生15名。立足技术平台，多次举办培训班。项目不仅整合了宁夏神经科学学科方向、凝聚了人才队伍，也提升了宁夏神经科学研究水平在国内的影响力。

以上为我校作为第二完成单位申报的2019年度自治区科学技术奖有关信息，特公示。公示期：2019年 10月

 17 日至 2019 年 10 月 31 日，公示期内如对公示内容有异议，请您向 学校科技处或纪委 反映。

联系人及联系电话：

 6980035 6980057

 宁夏医科大学科技处

 2019年10月 17 日