

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	哮喘气道炎症和重塑理论创新及干预新靶点
推荐单位	<p>推荐单位：深圳市医学会</p> <p>推荐意见：</p> <p>深圳市人民医院邱晨等完成的“哮喘气道炎症和重塑理论创新及干预新靶点”项目，在哮喘发病机制领域进行了深入的研究，在理论创新、新干预靶点及新技术等方面取得了一系列创新性成果。理论创新方面，首次提出间充质干细胞肌分化、肌成纤维细胞转分化等参与哮喘气道重塑“ASMCs”层的形成，挑战了“哮喘气道重塑增厚肌层源于 ASMCs 自身异常增殖”这一传统概念，丰富了哮喘气道重塑平滑肌层细胞来源的理论。其次，围绕哮喘气道免疫微环境和气道重塑，发现 CyclinA、P27kip1、STAT5a/b、miRNA181a、Integrin β1、p21Ras 等干预新靶点，为哮喘药物研发提供依据。创建了多种哮喘研究的新技术：首次建立了大/小鼠模型肺泡灌洗技术标准、肺表面活性物质薄层层析技术、T 细胞亚群免疫磁珠正负筛选策略、STAT5b-pRNA/aptamer 纳米载体技术。该成果为哮喘诊治提供了强有力的理论依据，获得了国内外同行的高度评价及推广应用。我单位同意推荐其申报 2021 年中华医学科技奖。</p>
项目简介	<p>本项目属医药卫生领域，针对哮喘发病和诊治中的瓶颈问题，历时 20 年，在哮喘研究的理论创新、新干预靶点发现、技术标准创立等诸多方面获得了突破性成果。</p> <p>主要内容：</p> <p>(一) 理论创新：</p> <p>1. T 细胞-气道平滑肌细胞 (ASMCs) 交叉串扰</p> <p>以哮喘 T 细胞和 ASMCs 间的相互作用为切入点，发现 LIGHT 通过 HVEM-NF-κB/c-JUN 通路参与 T 细胞-ASMCs 间的交叉串扰作用，促进 T 细胞分化、炎症因子释放、促使 ASMCs 异常增殖、凋亡减少，进而确认了 LIGHT 为调控气道炎症和气道重塑相互作用的关键分子，在固定气流受限型哮喘中具有生物标记作用及临床价值。</p> <p>2. 哮喘气道重塑肌层“平滑肌细胞”的来源</p> <p>围绕哮喘气道重塑中平滑肌细胞的来源问题，开展遗传谱系示踪、单细胞转录组联合单细胞染色质易开放区域测序、生信分析等工作，发现间充质干细胞肌分化、肌成纤维细胞转分化等参与哮喘气道重塑“ASMCs”层的形成，挑战了“哮喘气道重塑增厚肌层源于 ASMCs 自身异常增殖”这一传统概念，丰富了哮喘气道重塑平滑肌层细胞来源的理论。</p> <p>(二) 新干预靶点：</p> <p>围绕哮喘气道免疫微环境，发现了 miRNA181a、CyclinA、P27kip1、STAT5a/b 等靶点，干预这些靶点可调控 T 细胞增殖、凋亡和分化，纠正 Th1/Th2 失衡及抑制气道炎症；围绕气道重塑，发现了 Integrin β1、p21Ras、LIGHT 等靶点，干预这些靶点可调控 ASMCs 表型转化、迁移，进而调节哮喘气道重塑，为哮喘新药的研发提供可靠的理论依据。</p>

	<p>(三) 新技术：</p> <p>1. 首次创新性改良了肺表面活性物质（PS）薄层层析方法，并改进了肺泡灌洗液（BALF）表面张力检测技术。率先定量分析了哮喘大鼠 PS 中各组分含量及表面张力发现哮喘大鼠 BALF 表面张力显著升高，且磷脂酰胆碱含量显著降低，提示哮喘发病与 PS 中磷脂酰胆碱含量及功能异常密切相关，为改善哮喘患者 PS 功能的药物研发提供了理论基础。</p> <p>2. 首创 STAT5b siRNA-pRNA/aptamer 纳米载体技术。该包裹 siRNA 的 pRNA 纳米载体具有效力持久、性能稳定、安全无毒、无需额外包裹等特性，可为 siRNA 分子靶向 T 细胞干预的哮喘治疗提供了优良纳米传递载体。</p> <p>3. 首次同步完成 T 细胞亚群免疫磁珠正负筛选并将该技术应用于哮喘研究。按此技术操作可同时获得高活力、高纯度的 CD4+T 和 CD8+T 细胞，尤其适用于标本量较少的情况，为进一步探究 CD4+T 和 CD8+T 细胞的生物学特性创造了条件。</p> <p>4. 首创大/小鼠支气管肺泡灌洗（BAL）技术标准。按此技术标准操作具有重复性好、回收率高、操作便捷等特点，获得国内外同行的高度认可，被 87 篇学术论文引用，已成为业内呼吸疾病动物模型 BAL 研究的操作标准，并在广州呼吸健康研究院等多个医疗科研机构推广应用，促进了行业标准化研究体系的发展和完善。</p> <p>(四) 其他</p> <p>打造了一支具有战略思维、专业技术扎实、实践经验丰富的中青年医学人才队伍。培养了 30 余名优秀博士后及硕士、博士研究生；在国际医学权威杂志和中文核心期刊发表论著 50 余篇，其中 20 篇代表作的他引次数高达 235 次；主编专著《现代分子生物学技术与哮喘》、主译呼吸病学经典著作《临床呼吸病学》，副主编《临床医学动物实验基础理论与方法》，获授权专利 10 项；对我国哮喘疾病防治工作做出了重大贡献。</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	中国实用新型专利	中国	ZL201020670438.8	2011-08-17	采血注射器	邱晨、酆孟洁
2	中国发明专利	中国	ZL201110092122.4	2012-06-06	记忆维形鼻鼾治疗睡枕	邱晨、张欣
3	中国实用新型专利	中国	ZL201120136039.8	2012-04-25	家用哮喘日记监测装置	邱晨、张欣
4	中国实用新型专利	中国	ZL201120266391.3	2012-	医用雾化器吸入管	邱晨、酆孟洁

				03-07		
5	中国发明专利	中国	ZL201110371518.2	2013-07-31	鼻鼾治疗床垫	邱晨、张欣
6	中国发明专利	中国	ZL201110092125.8	2013-07-31	全自动维形鼻鼾治疗睡枕	邱晨、张欣
7	中国发明专利	中国	ZL201210430736.3	2014-11-05	鼻鼾颈筒治疗系统	陈彩霞、邱晨、王凌伟
8	中国发明专利	中国	ZL201110178713.3	2014-07-23	治疗阻塞性睡眠呼吸暂停综合症的鼾症治疗颈贴	邱晨、张欣
9	中国发明专利	中国	ZL201110371522.9	2014-02-19	阻塞性睡眠呼吸暂停综合症治疗监控系统	邱晨、张欣
10	中国发明专利	中国	ZL201210430710.9	2015-01-21	声控式颈筒鼻鼾治疗系统	邱晨、王凌伟、陈彩霞

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	MicroRNA-181a, -146a and -146b in spleen CD4+ T lymphocytes play proinflammatory roles in a murine model of asthma	Int Immunopharmacol	2012, 13(3): 347-353	3.943	邱晨		58	否
2	Bottom-up assembly of RNA	Genet Mol Res	2012, 11 (3):	0.764	邱晨		5	否

	nanoparticles containing phi29 motor pRNA to silence the asthma STAT5b gene		3236-3245					
3	The Role of TNF Family Molecules Light in Cellular Interaction Between Airway Smooth Muscle Cells and T Cells During Chronic Allergic Inflammation	Inflammation	2018 Jun;41(3):1021-1031	3.212	史菲		3	否
4	Silencing of β 1 integrin regulates airway remodeling by regulating the transcription of SOCE associated genes in asthmatic mice	Mol Med Rep	2017, 16(3):2645-2651	2.1	邱晨		2	否
5	Inhibition of TRPC3 downregulates airway hyperresponsiveness, remodeling of OVA-sensitized mouse	BiochemBiophys Res Commun	2017, 484(1):209-217	2.985	邱晨		8	否
6	Nuclear factor- κ B mediates the phenotype switching of airway smooth muscle cells in a murine asthma model	Int J Clin Exp Pathol	2015, 8(10):12115-28	0.252	邱晨		5	否
7	Effect of p21Ras in vitro intervention on the phenotype of airway smooth	Chin Med J (Engl)	2011, 124(1):32-37	1.585	邱晨		0	否

	muscle cells from asthmatic rats							
8	shRNA targeting β 1-integrin suppressed proliferative aspects and migratory properties of airway smooth muscle cells	Mol Cell Biochem	2012, 361(1-2):111-121	2.795	邱晨		3	否
9	Effects of inhaled corticosteroids on the expression of TNF family molecules in murine model of allergic asthma	Exp Lung Res	2017 Oct;43(8):301-310	1.702	史菲		1	否
10	Comparison of Fractional Exhaled Nitric Oxide in Elderly Patients with Asthma-chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap and Other Airway Inflammatory Diseases	Iran J Allergy Asthma Immunol	2018 Jun;17(3):232-239	1.109	史菲		5	否
11	免疫磁珠正负筛选在分离外周血 CD8+和 CD4+T 细胞亚群中的应用	中国实验血液学杂志	2005, 13(02):205-209	0	邱晨		11	否
12	肺表面活性物质对发作期支气管哮喘患者 T 淋巴细胞 CD69 的影响	中华结核和呼吸杂志	2004, 27(5):353-354	0	史菲		9	否
13	哮喘缓解期患者外周血 T 淋巴细胞亚群的增殖及其分子机制研究	中华医学杂志	2007, 87(23):1594-1598	0	邱晨		5	否
14	支气管哮喘患者 T 淋巴细胞的细胞周期分布及周期调节蛋白表	中华结核和呼吸杂志	2004, 27(9):601-	0	张宏美		15	否

	达的意义		603					
15	磷酸肌醇 3 激酶和信息转导转录激活子 6 对支气管哮喘患者 T 淋巴细胞增殖的影响	中华结核和呼吸杂志	2006, 29(10):688-693	0	邱晨		9	否
16	STAT5 基因沉默对支气管哮喘小鼠 T 细胞增殖的影响	中华结核和呼吸杂志	2012, 35(01):50-54	0	邱晨		6	否
17	整合素 $\beta 1$ 基因沉默对支气管哮喘小鼠气道平滑肌功能的影响	中华结核和呼吸杂志	2010, 33(11):811-816	0	邱晨		3	否
18	大鼠支气管肺泡灌洗术标准化操作的探讨	中国现代医学杂志	2002, 12(24):67-69	0	史菲		65	否
19	支气管肺泡灌洗术在哮喘小鼠模型中的应用	国际检验医学杂志	2012, 33(19):2305-2306	0	邱晨		14	否
20	介绍一种大鼠支气管肺泡灌洗的方法	广东医学	2002(S1):8-9.2002(S1):8-9	0	史菲		8	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	<p>姓名：邱晨</p> <p>排名：1</p> <p>职称：教授,主任医师</p> <p>行政职务：无</p> <p>工作单位：深圳市人民医院</p> <p>对本项目的贡献：主要承担课题设计，具体实施和完成工作，以及指导课题组中青年学术骨干、博士研究生和硕士研究生，并对研究结果进行分析、总结，撰写学术论文，以及修改稿件；授权专利 10 项，以第一作者或通讯作者身份发表 SCI 论文 7 篇，CSCD 论文 10 篇；主编《现代分子生物学技术与哮喘》、主译呼吸病学经典著作《Clinical Respiratory Medicine》。见附件 7.1 知识产权证明目录、7.4 代表性论文目录、7.10 其他证明目录。</p> <p>姓名：史菲</p> <p>排名：2</p> <p>职称：主任医师</p> <p>行政职务：科副主任</p>
---------	--

工作单位：深圳市人民医院

对本项目的贡献：承担课题的设计实施和指导研究生工作，包括哮喘微环境中 PS 的薄层层析、表面张力测定；构建治疗哮喘气道重塑的整合素 $\beta 1$ -shRNA 重组载体、建立大鼠模型的支气管肺泡灌洗标准化方法；指导研究生构建靶向沉默 CD4+T 细胞 STAT5b 基因的 pRNA/siRNA-pRNA/aptamer 纳米载体；指导研究生完成细胞增殖、迁移等检测；参与《现代分子生物学技术与哮喘》、《临床呼吸病学》撰写；完成多篇项目论文。见十一附件清单（10-1、10-2、4-3、4-8、4-9、4-10、4-12、4-18、4-20）

姓名：王凌伟

排名：3

职称：主任医师

行政职务：副所长

工作单位：深圳市人民医院

对本项目的贡献：承担课题的设计实施和指导研究生工作，首次证明阳离子通道 TRPC3 的特异性小分子抑制剂 Pyr3 可抑制哮喘 ASM 细胞增殖及迁移 (Wang Ling Wei, Li Jie, et al. Biochem Biophys Res Commun, 2017.)，参与《现代分子生物学技术与哮喘》、《临床呼吸病学》撰写；以第一作者发表 SCI 论文一篇，成功申请 1 项发明专利。见十一附件清单（10-1、10-2、4-5、1-10）。

姓名：鄢孟洁

排名：4

职称：副主任医师

行政职务：无

工作单位：深圳市人民医院

对本项目的贡献：承担课题的设计实施和指导研究生工作，研究内容包括外周血 CD4+T 细胞周期变化在哮喘气道 Th2 炎症机制中的作用，miRNA 在调控 CD4+T 细胞 Th2 分化中的作用。摸索了磁珠正负筛选策略来高效分离 CD4+T 细胞及 CD8+T 细胞的方法。指导研究生完成细胞增殖、迁移等检测；参与《现代分子生物学技术与哮喘》、《临床呼吸病学》撰写；完成多篇项目论文，成功申请多项实用新型专利。见十一附件清单（4-1、4-11、4-13、4-19、1-1、1-4）。

姓名：李杰

排名：5

职称：助理研究员

行政职务：无

工作单位：深圳市人民医院

对本项目的贡献：承担课题的实施，协助指导研究生开展课题研究，阐明 TRPC3 在哮喘气道重塑中的作用机制，以共同第一作者发表 SCI 论文一篇。见十一附件清单（4-5、10-5）

姓名：陈丹丹

排名：6

职称：主治医师

行政职务：办公室副主任

工作单位：深圳市人民医院

对本项目的贡献：建立大鼠哮喘模型，培养哮喘大鼠气道平滑肌细胞；参与《现代分子生物学技术与哮喘》、《临床呼吸病学》撰写，发表 SCI 论文一篇。见十一附件清单（10-1、10-2、4-7）

姓名：余秀

排名：7

职称：助理研究员

行政职务：无

工作单位：深圳市人民医院

对本项目的贡献：承担哮喘气道重塑机制的研究，研究内容包括小鼠气道平滑肌细胞分离培养方法的优化，慢性哮喘气道重塑模型的建立，以及探索哮喘气道重塑肌层细胞的来源。见十一附件清单（10-5）

姓名：李娜

排名：8

职称：副主任医师

行政职务：无

工作单位：深圳市龙岗中心医院

对本项目的贡献：承担课题的设计和 implementation 工作，研究内容包括 p21Ras 干预对哮喘 ASMC 表型转化的影响，细胞由合成型向收缩型转化，同时 ASMC 增殖、迁移能力降低，但对正常 ASMC 无显著影响。p21Ras 有望作为哮喘治疗的新靶点。摸索了气道平滑肌细胞稳定的培养方法。完成多篇项目论文，参与《现代分子生物学技术与哮喘》、《临床呼吸病学》等专著撰写。见十一附件清单（4-7、4-17）

姓名：刘雯雯

排名：9

职称：主治医师

行政职务：无

工作单位：深圳市人民医院

对本项目的贡献：主要承担整合素 $\beta 1$ 对 ASMC 功能影响和支气管肺泡灌洗技术在哮喘小鼠模型中的应用，完成多篇项目论文，参与《现代分子生物学技术与哮喘》、《临床呼吸病学》等专著撰写。见十一附件清单（4-4、4-10、4-19）

姓名：张婷

排名：10

职称：主治医师

行政职务：无

工作单位：深圳市人民医院

对本项目的贡献：承担了相关课题的设计和具体实验实施、实验操作和论文撰写工作，包括哮喘 T 淋巴细胞培养、siRNA 干扰、干扰后相关基因、蛋白的提取、PCR 检测、WESTERN BLOT 等具体实验操作；并将研究成果撰写成论文，发表于《中华结核和呼吸杂志》。参与了《现代分子生物学技术与哮喘》、《临床呼吸病学》撰

	<p>写。见十一附件清单 (4-16)</p>
<p>主要完成单位情况</p>	<p>单位名称：深圳市人民医院</p> <p>排名：1</p> <p>对本项目的贡献：本成果以围绕哮喘气道炎症和气道重塑两大重要研究方向，采用多细胞、多层面、多靶点、多干预方法，对哮喘靶向干预机制进行了全面而系统的研究，主要的社会效应包括：1) 在哮喘理论创新方面，首次提出 MSCs 等细胞是哮喘气道重塑增厚的平滑肌肌层“ASMCs”的重要来源，这一研究结果挑战了“哮喘气道重塑增厚平滑肌层系 ASMCs 自身异常增殖”的传统概念，为哮喘治疗提供新思路。2) 在哮喘新治疗靶点方面，围绕哮喘气道免疫微环境发现 PS、STAT5a/b、PI3K、STAT6、miRNA-181a 等治疗靶点；围绕哮喘气道重塑，发现 TRPC3、NF-κB、Integrin β1 等治疗靶点，为哮喘干预的药物开发奠定了理论基础。3) 建立标准化大/小鼠模型的 BAL 方法，为哮喘实验研究提供了可靠的样本来源。4) 建立正负磁珠 T 细胞筛选、siRNA-pRNA/aptamer 纳米载体构建等技术，为哮喘靶向治疗提供了强有力的实验依据。5) 培养的人才队伍和建立的技术平台，为获得深圳市呼吸疾病医学重点实验室、深圳市干细胞与细胞治疗重点实验室奠定了基础。依托平台建立了深圳市呼吸疾病研究所，引进中华医学会呼吸病学分会主任委员陈荣昌教授及“孔雀计划”的海外高层次人才多名。6) 研究成果发表学术专著论文 50 篇，其中代表作 20 篇；主编、主译学术专著各 1 部，获批国家专利 10 项，推动了哮喘发病机制的研究。</p>