

| | |
|------|--|
| | 2021 |
| 推荐奖种 | 医学科学技术奖 |
| 项目名称 | 纳米材料调控干细胞促进骨修复关键技术及应用 |
| 推荐单位 | <p>推荐单位：山东省医学会</p> <p>推荐意见：</p> <p>该项目以功能性纳米材料对干细胞行为的调控为研究核心，针对骨组织修复领域的热点和难点问题，设计和构建了不同类型和功能的纳米材料，并通过纳米材料介导的结构信号和物理化学刺激，有效促进干细胞成骨分化，从而提高骨修复效率，突破单一依赖生长因子调控骨组织修复的传统方式，并通过定域分布的结构设计，实现骨组织的精确修复和再生。该项目相关 20 篇代表性论文均发表在领域内国际学术期刊。该项目相关成果在美国 MRS 会议、欧洲 MRS 会议、第九届全国组织工程与再生医学大会等国内外会议上进行特邀报告 10 余次，发表的科研成果被大量高水平论文引用并给予积极的评价和高度的认可。</p> <p>本项目第一完成人葛少华教授，享国务院政府津贴，山东省泰山学者特聘专家，于 2019 年获得山东省科技进步奖二等奖（第一位），2020 年获得山东医学科技奖科技创新成果奖一等奖（第一位）。</p> <p>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。</p> |
| 项目简介 | <p>本项目属于基础医学研究领域，由山东大学口腔医院自 2012 年 1 月至 2018 年 12 月完成。骨组织再生是组织工程中一个重要的研究领域，不同类型和不同程度的骨损伤给人们的健康和生活带来极大的影响。低成本、高效的骨缺损修复是骨组织工程孜孜追求的目标。目前临床广泛使用骨粉等无定形骨填充材料，其依赖进口价格昂贵且骨修复周期较长。另一方面，为了有效促进干细胞分化，使用生长因子的策略得到广泛的关注和研究，然而生长因子存在难以量产、保存条件苛刻等局限性限制其临床的实际应用。随着纳米技术的发展，利用不同生物纳米材料的结构以及独特的物化性能干预骨修复过程细胞行为，为促进骨组织修复提供了一个新的思路。申请团队以功能性纳米材料对干细胞行为的调控为研究核心，针对骨组织修复领域的热点和难点问题，设计和构建了不同类型和功能的纳米材料，并通过纳米材料介导的结构信号和物理化学刺激，有效促进干细胞成骨分化，从而提高骨修复效率，突破单一依赖生长因子调控骨组织修复的传统方式，并通过定域分布的结构设计，实现骨组织的精确修复和再生。具体的科学发现和创新点有以下三个方面：</p> <p>（1）设计和制备了不同类型和功能的生物纳米材料，并通过纳米材料的结构、化学组成、物理信号刺激实现对干细胞成骨分化的有效促进。其中最具重要性和应用前景的为 HAp 纳米结构，可在无生长因子作用下，成功诱导干细胞成骨分化。</p> <p>（2）基于纳米结构 HAp 构建多功能纳米复合膜，利用原位组织工程策略提高骨组织修复效率：以 HAp 纳米结构为基础，通过材料制备流程的优化，使材料成分定域分布，成功实现对体内骨缺损的精确修复。同时借助趋化因子，提出原位组织工程策略，以进一步提高骨组织修复效率。</p> <p>（3）建立了纳米复合膜批量化制备范式：基于 HAp 纳米结构复合材料制备核心技</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>术和屏障促骨膜工艺流程，建立纳米 HAp/PLA 屏障促骨膜批量化制备范式，从而为屏障促骨复合膜的临床转化和产业化应用奠定基础。</p> <p>本项目的 20 篇代表论文主要涵盖促进干细胞成骨分化纳米材料的制备，并通过优化工艺流程，设计多功能复合材料（以纳米 HAp 为典型代表），并基于原位组织工程策略，以实现骨组织的高效精确修复，同时为了推动临床转化，在骨修复材料的批量化制备上进行了进一步的工作。申请团队多年致力于功能性生物材料的设计和研发，本项目第一完成人葛少华教授，享国务院政府津贴，山东省泰山学者特聘专家，于 2019 年获得山东省科技进步奖二等奖（第一位），2020 年获得山东医学科技奖科技创新成果奖一等奖（第一位）。本项目相关成果在美国 MRS 会议、欧洲 MRS 会议、第九届全国组织工程与再生医学大会等国内外会议上进行特邀报告 10 余次，发表的科研成果被大量高水平论文引用并给予积极的评价和高度的认可。</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 | 中国发明专利 | 中国 | CN200810237969.5 | 2012-11-07 | 一种用于骨组织工程的支架材料及其制备方法 | 刘宏，赵洪石，王冠聪，任娜，刘铎，王继扬，陶绪堂，蒋民华 |
| 2 | 中国发明专利 | 中国 | CN201110043181.2 | 2011-06-29 | 天然高分子一羟基磷灰石二级三维网络结构骨组织工程支架材料及其籽晶诱导制备方法 | 刘宏，王冠聪，赵洪石，任娜，陈丽梅，李建华，梁小萌，刘铎，江怀东，陶绪堂，王继扬 |
| 3 | 中国发明专利 | 中国 | CN201110199312.6 | 2011-07-24 | 一种组织工程用猪脱细胞真皮基质的调孔方法 | 刘宏，赵洪石，王冠聪，任娜，陈丽梅，李建华，梁小萌，刘铎，江怀东，陶绪堂，王继扬 |
| 4 | 中国发明专利 | 中国 | CN201510424533.7 | 2015-11-18 | 一种提高干细胞成骨分化效率的诱导液及其应用 | 刘宏 仇吉川 桑元华 马保金 张珊 梁龙跃 |

| | | | | | | |
|---|--------|----|------------------|------------|-------------------------------|---------------------------------|
| 5 | 中国发明专利 | 中国 | CN201611257705.7 | 2018-10-09 | 一种氨基酸-稀土配合高效荧光粉及其制备方法 | 刘宏 马保金 张珊 王世才 仇吉川 段佳志 桑元华 |
| 6 | 中国发明专利 | 中国 | CN201710685159.5 | 2020-01-17 | 一种羟基磷灰石-聚乳酸生物双面神膜及其制备方法与应用 | 刘宏 马保金 葛少华 张珊 韩菁 王世才 段佳志 刘锋 桑元华 |
| 7 | 中国发明专利 | 中国 | CN201711027028.4 | 2020-01-17 | 一种不同纳米柱直径的聚乳酸阵列及其制备方法与应用 | 刘宏 张珊 马保金 刘锋 段佳志 王世才 孔颖 桑元华 |
| 8 | 中国发明专利 | 中国 | CN110787323A | 2020-02-14 | 一种 HAp-CSA-SF 复合凝胶材料及其制备方法和应用 | 葛少华 马保金 商玲玲 刘宏 |

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 | Surface charge regulation of osteogenic differentiation of mesenchymal stem cell on polarized ferroelectric crystal Substrate | Adv Healthcare Mater | 2015; 4(7): 998-1003 | 7.367 | 李爱学, 刘宏 | 32 | 44 | 否 |
| 2 | Mass-production of fluorescent chitosan/graphene oxide hybrid microspheres for in vitro 3D expansion of human umbilical | Chem Eng J | 2018, 331:675-684 | 6.735 | 葛少华, 刘宏 | 12 | 12 | 否 |

| | | | | | | | | |
|---|--|---------------------------------|----------------------------|--------|--------------|----|-----|---|
| | cord mesenchymal stem cells | | | | | | | |
| 3 | One dimension hydroxyapatite nanostructures with tunable length for efficient stem cell differentiation regulation | ACS Appl Mater Interfaces | 2017, 9(39): 33717 - 33727 | 8.097 | 唐伟, 葛少华, 刘宏 | 15 | 26 | 否 |
| 4 | TiO2 nanorod arrays modified Ti substrates promote the adhesion, proliferation and osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells | Mater Sci Eng C Mater Biol Appl | 2017, 76:684-691 | 5.080 | 葛少华 | 19 | 23 | 否 |
| 5 | Polylactic acid nanopillar array-driven osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells determined by pillar diameter | Nano Lett | 2018, 18(4): 2243-2253 | 11.238 | 刘超, 刘铎, 葛少华 | 35 | 42 | 否 |
| 6 | Self-powered electrical stimulation for enhancing neural differentiation of mesenchymal stem cells on graphene-poly (3, 4-ethylenedioxythiophene) hybrid microfibers | ACS Nano | 2016, 10 (5): 5086-5095 | 14.588 | 李琳琳, 刘宏, 王中林 | 99 | 124 | 否 |
| 7 | TiO2 Nanorod Array Constructed Nanotopography for Regulation of | Small | 2016, 12(13): 1770- | 11.459 | 刘宏 | 26 | 34 | 否 |

| | | | | | | | | |
|----|--|-------------------------------|----------------------------|--------|----------------------------|----|----|---|
| | Mesenchymal Stem Cells Fate and the Realization of Location-Committed Stem Cell Differentiation | | 1778 | | | | | |
| 8 | Effects of Graphene Quantum Dots on the Self-Renewal and Differentiation of Mesenchymal Stem Cells | Advanced healthcare materials | 2016, 5(6): 702-710 | 7.367 | Pilar Rivera Gil , 刘宏 | 46 | 55 | 是 |
| 9 | cellular internalization of LiNbO3 nanocrystals for second harmonic imaging and the effects on stem cell differentiation | Nanoscale | 2016; 8 (14): 7416-7422 | 7.367 | 江怀东 , 刘宏 | 11 | 16 | 否 |
| 10 | Eu/Tb codoped spindle-shaped fluorinated hydroxyapatite nanoparticles for dual-color cell Imaging | Nanoscale | 2016; 8(22): 11580 - 11587 | 7.367 | 江怀东 , Jerome Claverie , 刘宏 | 17 | 26 | 是 |
| 11 | Terbium–Aspartic Acid Nanocrystals with Chirality-Dependent Tunable Fluorescent Properties | ACS Nano | 2017, 11(2): 1973-1981 | 14.588 | 江怀东 , 刘宏 | 11 | 12 | 否 |
| 12 | Prolonged fluorescence lifetime of carbon quantum dots by combining with hydroxyapatite nanorods for bio-applications | Nanoscale | 2017, 9(6): 2162-2171 | 6.895 | 江怀东 , 刘宏 | 17 | 22 | 否 |

| | | | | | | | | |
|----|--|---------------------------------|-------------------------|--------|--------------|----|----|---|
| 13 | HAp nanowires modified PLA membrane plays barrier/osteinduction dual roles and promotes bone regeneration in a rat mandible defect model | J Biomed Mater Res A | 2018; 106(12):3099-3110 | 3.231 | 刘宏, 葛少华 | 10 | 12 | 是 |
| 14 | Hydroxyapatite nanobelt/polylactic acid Janus membrane with osteoinduction/barrier dual functions for precise bone defect repair | Acta Biomater | 2018, 71:108-117 | 1.814 | 葛少华, 于京华, 刘宏 | 27 | 31 | 否 |
| 15 | Local administration of stromal cell-derived factor-1 promotes stem cell recruitment and bone regeneration in a rat periodontal defect model | Mater Sci Eng C Mater Biol Appl | 2015(53): 83-94 | 3.088 | 杨丕山, 葛少华 | 33 | 40 | 否 |
| 16 | Stromal cell-derived factor-1 significantly induces proliferation, migration, and collagen type I expression in a human periodontal ligament stem cell subpopulation | Journal of Periodontology | 2012, 83(3): 379-388 | 3.597 | 葛少华 | 33 | 52 | 否 |
| 17 | PTH/SDF-1 α cotherapy promotes proliferation, migration and osteogenic | Cell proliferation | 2016, 49(5): 599-608 | 40.447 | 葛少华 | 13 | 21 | 否 |

| | | | | | | | | |
|----|---|--|--------------------------|--------|--------------|-----|-----|---|
| | differentiation of human periodontal ligament stem cells | | | | | | | |
| 18 | Microenvironment-driven bioelimination of magnetoplasmonic nanoassemblies and their multimodal imaging-guided tumor photothermal therapy | Acs Nano | 2016, 10(7): 7094-7105 | 15.342 | 李琳琳, 刘宏 | 67 | 75 | 否 |
| 19 | Multifunctional carbon-silica nanocapsules with gold core for synergistic photothermal and chemo-cancer therapy under the guidance of bimodal imaging | Advanced Functional Materials | 2016, 26(24) : 4252-4261 | 15.320 | 李琳琳, 刘惠玉, 刘宏 | 71 | 86 | 是 |
| 20 | Self-assembled copper-amino acid nanoparticles for in situ glutathione "and" H2O2 sequentially triggered chemodynamic therapy | Journal of the American Chemical Society | 2019, 141(2) : 849-857 | 0.333 | 刘宏, 步文博, 李琳琳 | 199 | 216 | 是 |

主要完成人和主要完成单位情况

| | |
|---------|--|
| 主要完成人情况 | <p>姓名：葛少华</p> <p>排名：1</p> <p>职称：教授</p> <p>行政职务：院长</p> <p>工作单位：山东大学</p> <p>对本项目的贡献：本项目负责人，负责项目立项和组织实施。主持本项目全部五项的资助课题（附件8），主持完成项目主要创新点2，参与项目创新点1和3，原创性开发了 HAp 双面神屏障膜促进体内骨缺损修复技术，并率先提出利用原位组织工</p> |
|---------|--|

| | |
|----------|---|
| | <p>程概念实现牙周骨组织有效修复。</p> <p>姓名：刘宏</p> <p>排名：2</p> <p>职称：教授</p> <p>行政职务：无</p> <p>工作单位：山东大学</p> <p>对本项目的贡献：本项目的主要合作者并全程参与项目实施。创新点 1：提出并利用纳米结构操控干细胞分化；创新点 2：共同研发 HAp 双面屏障膜；创新点 3：共同研发了纳米复合膜的批量生产技术以及基于 HAp 纳米结构的天然高分子复合材料。是代表性论文 1-3，6-14，18-20 的通讯、共同通讯作者。</p> <p>姓名：李建华</p> <p>排名：3</p> <p>职称：教授</p> <p>行政职务：主任</p> <p>工作单位：山东大学</p> <p>对本项目的贡献：参与项目组织和执行，参与本项目创新点 1 和 3 的部分工作，代表性论文 1 和 9 的第一作者（附件 4-1，4-9），研究了材料表面性质和铈酸锂纳米晶体调控干细胞分化行为。</p> <p>姓名：马保金</p> <p>排名：4</p> <p>职称：研究员</p> <p>行政职务：无</p> <p>工作单位：山东大学</p> <p>对本项目的贡献：制备 HAp 纳米结构，探究不同纳米结构对干细胞成骨分化的影响并构建 HAp/PLA 双面屏障膜促进牙周组织修复，对本项目主要创新点 1 和创新点 2 均做出贡献（附件编号 4-3，4-10，4-11，4-12，4-14，4-20）</p> <p>姓名：杜令倩</p> <p>排名：5</p> <p>职称：主治医师</p> <p>行政职务：无</p> <p>工作单位：山东大学</p> <p>对本项目的贡献：项目主要研究骨干，作为项目第五完成人参与课题的实施，优化原位牙周组织工程诱导因子，完成了原位牙周组织工程技术在牙周再生中的应用，对主要科技创新点 2 做出了重要贡献，是代表论文 16 和 17 的第一作者（附件 4-16，4-17）。</p> |
| 主要完成单位情况 | <p>单位名称：山东大学</p> <p>排名：1</p> <p>对本项目的贡献：在本项目成果的研究过程中，本单位主持本项目研究的制订及组织实施，并为本项目提供相关的经费、设备、人员等条件支持，对该项目研究成果的获得做出了主要的贡献。</p> |

