

	2020
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	心脑血管系统疾病的生物大分子药物高效递送和治疗
推荐单位	<p>推荐单位：浙江省医学会 推荐意见：</p> <p>心脑血管系统疾病日益威胁人民健康，生物大分子药物具有很好治疗潜力，但目前缺乏有效的递送释放系统。本项目从生物大分子的结构功能出发，基于新辅料、新载体和制剂新技术方面的自主创新技术，针对心脑血管系统疾病生物大分子药物治疗的瓶颈开展有针对性研究，从“机体”和“制剂”两方面协同创新，通过“制剂创新-途径创新-体系创新”构建心脑血管系统疾病的生物大分子药物安全高效递送系统。该项目获得 14 项授权发明专利，20 篇代表性论文在国际顶级期刊 Mo1 Cell, 药剂学顶级期刊“J Control Release”等发表，受到国际高影响力期刊论文的他引和肯定，主编出版的药学专著《鼻腔药物制剂-基础与应用》被亚马逊出版集团评为“对制剂研究人员极具价值的参考书”，研究成果为临床心脑血管疾病生物大分子药物治疗奠定了坚实的理论和实践基础，获得良好的社会效益。我单位已认真审核项目填报各项内容，确保材料真实有效，经项目完成人所在单位公示，同意推荐其申报中华医学科技奖。</p>
项目简介	<p>心脏和大脑，都是人体最重要器官。帕金森、脑卒中、脑部恶性肿瘤等脑部疾病对患者的危害极大。而心脏血流迅速，一般制剂不能在心脏部位停留，因此难以发挥疗效。细胞因子等生物大分子药物对于心脑血管系统的重大疾病具有较好治疗潜力,但由于难以克服心脏部位血流迅速和血脑屏障等生理瓶颈，因此无法充分发挥治疗作用。目前，临床上缺乏针对心脑血管系统重大疾病的生物大分子药物安全高效递释系统。</p> <p>本项目针对心脑血管系统特殊生理结构的瓶颈和传统制剂的不足，基于自主知识产权的新辅料、新载体和新制剂技术，探索克服生理结构瓶颈的新途径，从制剂和机体两方面协同攻关，通过“制剂创新-途径创新-体系创新”构建心脑血管系统疾病的生物大分子药物安全高效递释系统，充分发挥“制剂学+生理学+药理学+医学影像学”等多学科技术联合优势，克服生物大分子药物临床应用的各个瓶颈，实现心脑血管系统重大疾病安全高效的治疗目的。项目成果体现如下：</p> <p>(1) 理论创新成果：发表在药剂学顶级国际刊物上，具有较高的国际影响力，主编国内首部鼻腔药物制剂专著，形成独具特色且系统完整的递释理论。</p> <p>本项目针对心脑血管系统疾病生物大分子药物治疗瓶颈开展有针对性的深入研究，从生物大分子的结构功能出发设计递送系统，成果发表在国际著名期刊 Mo1 Cell 等，以及国际药剂学顶级研究期刊 J Control Release 上，受到多篇药学领域高影响力期刊他引，具有较高国际影响力，并获得国际纳米医学权威期刊的编辑点评。主编出版了国内首部鼻腔药物制剂的药学专著，首次建立了完整的鼻腔给药后脑内药动学和药效学评价体系，获得亚马逊等出版集团的好评，被誉为“对制剂研究人员极具价值的参考书”。</p> <p>(2) 技术创新成果：打破国际高新制剂的专利技术垄断，形成自主知识产权的药物制剂技术体系。</p> <p>本项目在新辅料、新载体和制剂新技术方面获得 14 项国家授权发明专利，形成自主知识产权的药物制剂技术体系，为今后我国原创性制剂新技术开发和应用奠定</p>

坚实的基础，相关技术成果也多次在学术会议和技术推广会议上交流。 (3)临床实践成果：基于本项目的理论和技术成果，创新建立了脑部创伤诊疗评价体系 and 综合治疗方案，提升临床脑部疾病的高效安全治疗水平。
--

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	ZL2010101313 15.1	2014 -10- 15	包载水溶性药物类脂微粒的制备方法	鲁翠涛, 赵应征
2	中国发明专利	中国	ZL2010105158 40.3	2014 -12- 17	利用双水相体系形成的包载药物的明胶或胶原乳液和微粒及其制备方法	赵应征, 鲁翠涛, 赵子逸
3	中国发明专利	中国	ZL2010102518 27.1	2015 -03- 25	经嗅区通路递送脑内药物的液态脂质微粒、制备方法及其制剂	赵应征, 鲁翠涛, 赵子逸
4	中国发明专利	中国	ZL2011102807 83.X	2015 -10- 21	应用于血管吻合术的含有肝素-泊洛沙姆复合物的水凝胶及其制备方法	鲁翠涛, 赵应征, 赵子逸
5	中国发明专利	中国	ZL2009101081 91.2	2013 -07- 10	载药脂质体及其制备方法	赵应征, 鲁翠涛
6	中国发明专利	中国	ZL2010101312 44.5	2014 -09- 10	包载药物脂质体的制备方法	鲁翠涛, 赵应征
7	中国发明专利	中国	ZL201010206 687.6	2016 -05- 11	液态前体脂质体的制备方法和应用方法	鲁翠涛, 赵应征, 赵子逸
8	中国发明专利	中国	ZL201210022 487.4	2014 -08- 13	微囊冻干粉及其制备方法	鲁翠涛, 赵应征
9	中国发明专利	中国	ZL2010101313 48.6	2016 -01- 20	载药类脂微粒的制备方法	鲁翠涛, 赵应征
10	中国发明专利	中国	ZL200810216 909.5	2013 -05- 22	脂质微泡及其制备方法	赵应征, 鲁翠涛

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	Inhibition of Endoplasmic Reticulum Stress is Involved in the Neuroprotective Effect of bFGF in the 6-OHDA-Induced Parkinson' s Disease Model.	Aging Dis	2016, 7(4): 336-349.	4.232	肖健, 林丽, 叶军明	7	7	否
2	bFGF Protects Against Blood-Brain Barrier Damage Through Junction Protein Regulation via PI3K-Akt-Racl Pathway Following Traumatic Brain Injury.	Mol Neurobiol	2016, 53(10): 7298-7311.	4.586	肖健, 张宏宇	5	6	否
3	bFGF attenuates endoplasmic reticulum stress and mitochondrial injury on myocardial ischaemia/reperfusion via activation of PI3K/Akt/ERK1/2 pathway	J CELL MOL MED	2015,19 (3):595-607	4.658	肖健, 李校堃	50	61	否
4	bFGF inhibits ER stress induced by ischemic oxidative injury via activation of the PI3K/Akt and ERK1/2 pathways	Toxicol Lett	2012,21 2(2): 137-146	3.499	肖健, 李校堃	72	78	否
5	Fibroblast growth factor lattuates 6-hydroxydopamine-induced	Am J Transl Res	2014, 6(6):664-77	3.266	肖健, 林丽	16	17	否

	neurotoxicity: an in vitro and in vivo investigation in experimental models of parkinson' s disease							
6	Two FGF Receptor Kinase Molecules Act in Concert to Recruit and Transphosphorylate Phospholipase C γ	Mol Cell	2016, 61(1):98-110	14.548	李校堃, Mohamadi Moosa	13	13	是
7	Uncoupling the Mitogenic and Metabolic Functions of FGF1 by Tuning FGF1-FGF Receptor Dimer Stability	Cell Rep	2015, 20(7):1717-1728	7.815	李校堃, Mohamadi Moosa	11	12	是
8	PEGylated rhFGF-2 conveys long-term neuroprotection and improves neuronal function in a rat model of Parkinson' s disease	Mol Neurobiol	2015, 51(1):32-42	4.586	黄志锋, 牛建楼	12	13	否
9	Using basic fibroblast growth factor nanoliposome combined with ultrasound-introduced technology to early intervene the diabetic cardiomyopathy	Int J Nanomedicine	2016, 11:675-686	4.471	鲁翠涛	7	8	否
10	Intranasal delivery of bFGF with nanoliposomes enhances in vivo	J Control Release	2016, 224:165-175	7.901	鲁翠涛, Wong Holun	31	33	是

	neuroprotection and neural injury recovery in a rodent stroke model							
11	Functional and pathological improvements of the hearts in diabetes model by the combined therapy of bFGF-loaded nanoparticles with ultrasound-targeted microbubble destruction	J Control Release	2014, 186:22-31	7.901	李校堃, Wong Holun	24	26	是
12	Prevent diabetic cardiomyopathy in diabetic rats by combined therapy of aFGF-loaded nanoparticles and ultrasound-targeted microbubble destruction technique	J Control Release	2016, 223:11-21	7.901	李校堃, 鲁翠涛	10	13	否
13	Gelatin Nanostructured Lipid Carriers-Mediated Intranasal Delivery of Basic Fibroblast Growth Factor Enhances Functional Recovery in Hemiparkinsonian Rats	Nanomedicine	2014, 10(4):755-764	5.856	李校堃, 蔡军	48	50	是
14	Delivery of growth factor-based	Biotechnol J	2017, 12(5)	3.543	李校堃, 赵应征	3	3	否

	therapeutics in vascular diseases: Challenges and strategies							
15	Gelatin nanoparticle-mediated intranasal delivery of substance P protects against 6-hydroxydopamine-induced apoptosis: an in vitro and in vivo study	Drug Des Devel Ther	2015, 7:9:195-62	3.208	赵亚平, 赵应征	13	13	否
16	A strategy for bypassing the blood-brain barrier: Facial intradermal brain-targeted delivery via the trigeminal nerve	J Control Release	2017, 258:22-33	7.901	杨伟, 赵应征	6	6	否
17	Ultrasound-mediated strategies in opening brain barriers for drug brain delivery	Expert Opin Drug Deliv	2013, 10(7):987-1001	5.400	鲁翠涛, 蔡军	9	9	是
18	Glioma-targeted therapy using Cilengitide nanoparticles combined with UTMD enhanced delivery	J Control Release	2016, 224:112-125	7.901	肖健, 鲁翠涛	33	35	否
19	Glioma-targeted superparamagnetic iron oxide nanoparticles as drug-carrying vehicles for	Nanoscale	2016, 8(29):14222-36	6.970	赵应征, 张宝林	36	37	否

	theranostic effects							
20	An injectable acellular matrix scaffold with absorbable permeable nanoparticles improves the therapeutic effects of docetaxel on glioblastoma	Biomaterials	2016, 107:44-60	10.273	肖健, 赵应征, 鲁翠涛	22	23	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: 肖健 排名: 1 职称: 研究员 行政职务: 药学院党委书记兼副院长 工作单位: 温州医科大学 对本项目的贡献: 全面负责项目的设计、实施和推广应用, 对于所有创新点都有贡献, 是代表论著《鼻腔药物制剂—基础与应用》的副主编, 在细胞生长因子类药物制剂的研发做了主要贡献, 是代表性论文 1-5、18 和 20 的通讯作者, 在该项目投入的工作量占工作总量 90%。</p> <p>姓名: 赵应征 排名: 2 职称: 教授 行政职务: 无 工作单位: 温州医科大学 对本项目的贡献: 负责项目制剂部分的设计和实现, 对于大部分制剂创新点有贡献, 是代表论著《鼻腔药物制剂—基础与应用》的主编, 是包含 10 项代表性专利在内的 14 项授权发明专利主要发明人, 是代表性论文 14-16、19-20 的第一作者或者通讯作者, 在该项目投入的工作量占工作总量 80%。</p> <p>姓名: 黄志锋 排名: 3 职称: 研究员, 研究员 行政职务: 药学院副院长 工作单位: 温州医科大学 对本项目的贡献: 负责项目大分子药物结构和功能研究, 对于大分子药物结构功能有突出贡献, 重点开展了 FGFR 同时结合和激活下游信号底物 PLC 的 2:1 精确模型解析, 是代表性论文 6-8 的第一作者或通讯作者, 在该项目投入的工作量占工作总量 60%。</p> <p>姓名: 李校堃 排名: 4</p>
---------	---

职称：教授

行政职务：校长

工作单位：温州医科大学

对本项目的贡献：负责本项目的心脏靶向递释系统的设计和实施，对于成纤维细胞生长因子在心脏系统重大疾病治疗中的作用机理和应用价值研究具有突出贡献，是代表性论文 3、4、6、7，11-14 的通讯作者，在该项目中投入的工作量占工作总量 60%，

姓名：鲁翠涛

排名：5

职称：副教授

行政职务：无

工作单位：温州医科大学

对本项目的贡献：负责制剂新技术的设计和实施，对于建立脑部疾病的动物模型和开展入脑制剂研究具有突出贡献，是代表论著《鼻腔药物制剂—基础与应用》的副主编，相关发明专利的主要发明人，是代表性论文 9, 10, 12, 17, 18, 20 的通讯作者，在该项目投入的工作量占工作总量 60%。

姓名：张宏宇

排名：6

职称：副教授

行政职务：无

工作单位：温州医科大学

对本项目的贡献：负责项目的实施和推广应用，对于部分创新点有贡献，在细胞生长因子类药物治疗神经损伤修复中的机理方面做了主要贡献，是代表性论文 2 的通讯作者及其他部分论文的主要参与作者，在该项目投入的工作量占工作总量 40%。

姓名：徐荷林

排名：7

职称：副教授

行政职务：无

工作单位：温州医科大学

对本项目的贡献：负责制剂新技术的设计和实施，对于建立脑部疾病的动物模型和开展入脑制剂研究具有突出贡献，代表性论文里第 14,19,20 论文的第一作者，在该项目投入的工作量占工作总量 40%。

姓名：虞希冲

排名：8

职称：讲师

行政职务：无

工作单位：温州医科大学

对本项目的贡献：负责制剂新技术的设计和实施，对于建立脑部疾病的动物模型和开展入脑制剂研究做出主要贡献，是代表性论文 16 的第一作者，在该项目投入的工作量占工作总量 30%。

姓名：王周光

排名：9

	<p>职称：讲师 行政职务：无 工作单位：温州医科大学 对本项目的贡献：负责项目中部分分子机理的研究，是代表性论文论文 3-4 的第一作者，在该项目投入的工作量占工作总量 30%。</p> <p>姓名：林丽 排名：10 职称：教授 行政职务：院长 工作单位：温州医科大学 对本项目的贡献：负责项目部分机理的研究，对于建立脑部疾病的动物模型和药物作用机理研究具有贡献，是代表性论文 1, 5 的通讯作者，在该项目投入的工作量占工作总量 30%。</p> <p>姓名：陈大庆 排名：11 职称：主任医师 行政职务：主任 工作单位：温州医科大学附属第二医院 对本项目的贡献：负责项目应用推广和临床治疗部分，应用超声介导技术、经鼻给药技术、颅内压监护建立了颅脑损伤诊疗规范体系，推广应用到省内外 20 多家医院，参与代表论文 14 的发表，在该项目投入的工作量占工作总量 30%。</p> <p>姓名：王健 排名：12 职称：主任医师 行政职务：主任 工作单位：温州医科大学附属第一医院 对本项目的贡献：负责项目应用推广和临床治疗部分，应用超声介导技术、经鼻给药技术、颅内压监护建立了颅脑损伤诊疗规范体系，推广应用到省内外 20 多家医院，是应用证明中温医大附属第一医院推广单位的负责人，在该项目投入的工作量占工作总量 30%。</p>
<p>主要完成单位情况</p>	<p>单位名称：温州医科大学 排名：1 对本项目的贡献：温州医科大学拥有浙江省生物技术制药工程重点实验室、国家新药开发工程技术研究中心制剂工程研究基地，为本项目实施提供各类实验平台和人员支持，为本项目的制剂设计和评价、样品分析、体内外实验、动物模型制备和评价、治疗效果评价、影像介导等各项工作提供了充足的条件，保障了项目的实施。</p> <p>单位名称：温州医科大学附属第二医院 排名：2 对本项目的贡献：温州医科大学附属第二医院是大型综合三甲医院，为本项目综合应用超声介导技术、经鼻给药技术、颅内压监护等新技术，建立颅脑损伤诊疗规范体系提供了重要的临床平台，该体系的建立也推广应用到省内外 20 多家医院，显著提高了颅脑创伤的治疗效果。</p>

单位名称：温州医科大学附属第一医院

排名：3

对本项目的贡献：温州医科大学附属第一医院是大型综合三甲医院，为本项目综合应用超声介导技术、经鼻给药技术、颅内压监护等新技术，建立颅脑损伤诊疗规范体系提供了重要的临床平台，建立的诊疗体系推广应用到省内外 20 多家医院，显著提高了颅脑创伤的治疗效果。