**公 示**

**一、项目名称：**骨-软骨双靶向及联合干预治疗骨关节退行性疾病关键技术创新

**二、提名单位：**唐山市科学技术局

**三、完成单位及创新推广贡献：**

**完成单位：**华北理工大学、河北医科大学第三医院、应急总医院、华北理工大学附属医院、河北医科大学

**创新推广贡献：**

华北理工大学主持了本项目的研究工作，相关方案设计、实验实施等主体前期研究工作均在华北理工大学完成，并将研究成果推广应用于华北理工大学附属医院、北京积水潭医院、唐山市工人医院等单位。

河北医科大学第三医院参与了本项目部分研究工作，为本项目实施过程中药物选择、联合方案的制定提供了技术指导，并配备了相应的科研人员；将本项目的研究成果推广应用于应急总医院、北京医院等单位。

应急总医院在该项目的实施过程中参与了关节镜联合支具或药物方案的制定，为整个项目的实施和完成提供了必要的设备支持和技术保障；将本项目的研究成果推广应用于唐山市人民医院等单位。

华北理工大学附属医院主持了本项目临床研究的主体工作，并为部分动物模型的建立提供了技术指导和科研人员支持；将本项目的研究成果推广应用于唐山市第二医院、开滦总医院等单位。

河北医科大学参与了本项目实验设计和技术指导，并配备了相应科研人员，并将研究成果推广应用于华北医疗健康集团邢台总医院、浙江大学国际医院等单位。

**四、申报奖种：**科技进步奖

**五、奖励等级志愿：** ☑二等及以上

**六、项目简介（不超1200字）：**

**所属科学技术领域：**骨外科

**主要技术内容及创新点：**

**主要技术内容**：随着我国进入深度老龄化社会，骨关节炎和椎间盘退变等中老年高发骨关节疾病已成为重大公共健康问题之一，目前缺乏能阻止其病理进程的干预措施，探寻新的干预靶点和策略实为应势所需。为此，在2项国家自然科学基金的资助下，历经11年技术攻关，取得如下**主要创新性成果**：

1、创建了髌韧带缩短长度标准化髌股关节炎模型；阐明了PTH 1-34、雷洛昔芬等药物通过Wnt、JAK/STAT3信号通路**双靶向调控软骨**及**软骨下骨**代谢的功能及分子机制，深化了对软骨下骨在骨关节炎病理进程中发挥关键作用的认识；

2、制定了关节镜联合支具或富血小板血浆（PRP）的综合干预方案，关节镜清理术+康复支具纠正关节力线、关节镜清理术+关节腔注射PRP治疗膝骨关节炎患者，解决了单纯关节镜清理术疗效欠佳的问题；

3、发现PTH 1-34促进骨质疏松**椎体**融合**骨形成**，维持椎间盘高度、终板厚度，上调Col-II和AGG的表达，降低MMP-13、ADAMTS-4和Col-I的表达，抑制邻近节段**椎间盘**退变。

**应用推广及效益情况**：研究成果先后在河北医科大学第三医院、华北理工大学附属医院、唐山市工人医院等12家省内外医院和科研机构应用推广，共诊治患者3860余例，患者关节功能评分提升率由17.5%提高至36.7%，优良率由51.1%提升至75.56%。应邀参加国内学术交流活动4次，受众逾千人。1人获评河北省“青年拔尖人才”和“百名优秀创新人才”称号；培养硕博研究生23名。

发表论文56篇，其中在《J Bone Miner Res》《Osteoarthritis Cartilage》《Bone》《Osteoporos Int》等专业内Top及高水平SCI杂志发表24篇，JCR一区论文8篇，10篇代表作总影响因子62.58，被《Cell》（IF:66.850）、《Nature reviews. Rheumatology》（IF:32.286）、《Annals of the Rheumatic Diseases》（IF:27.973）、《Nature Communications》（IF:17.69）、《Bone Research》（IF:13.362）等顶级期刊他引260次，单篇最高他引81次；出版专著2部。

**推动行业科技进步的作用**：该成果在骨关节退行性疾病的发病机制及综合治疗方面取得了重要突破，为骨关节炎、椎间盘退变的治疗提供了理论依据和技术支撑，丰富完善了骨关节疾病的防治体系。

**七、主要知识产权和标准规范等目录：（总数不超10项）**

4、代表性论文及专著

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **序号** | **论文（专著）名称** | **国家（地区）** | **书号/期刊号** | **发表（出版）日期** | **发表刊物（出版社）** | **论文（专著）署名单位** | **全部作者** | **有效状态** | **是否包含河北省完成单位/完成人** | **所支持创新点** |
| 1 | The Protective Effects of Parathyroid Hormone (1-34) on Cartilage and Subchondral Bone Through Down-Regulating JAK2/STAT3 and WNT5A/ROR2 in a Collagenase-Induced Osteoarthritis Mouse Model | 中国 | 1757-7861 | 2021-07 | Orthopaedic Surgery | 河北医科大学；华北理工大学；应急总医院 | 邵李涛、勾禹、房家康、胡云鹏、连强强、杨洲、张钰英、王玉丹、田发明、 张柳 | 其他有效的知识产权 | 是 | 创新点1 |
| 2 | Age dependent changes in cartilage matrix, subchondral bone mass, and estradiol levels in blood serum, in naturally occurring osteoarthritis in Guinea pigs | 中国（亚洲） | 1422-0067 | 2014-08 | International Journal of Molecular Sciences | 河北医科大学 | 闫金银、田发明、 王文雅、程颖、徐化防、宋会平、 张英泽、张柳 | 其他有效的知识产权 | 是 | 创新点1 |
| 3 | Raloxifene retards cartilage degradation and improves subchondral bone micro-architecture in ovariectomized rats with patella baja-induced - patellofemoral joint osteoarthritis | 中国 | 1478-6362 | 2020-03 | Osteoarthritis Cartilage | 河北医科大学；华北理工大学；华北理工大学附属医院 | 卑明健、田发明、肖亚平、曹雪辉、刘宁、郑志远 、戴慕巍、王文雅、宋会平、张柳 | 其他有效的知识产权 | 是 | 创新点1 |
| 4 | Wnt signaling: a promising target for osteoarthritis therapy  | 中国 | 1478-811X | 2019-08 | Cell Commun Signal | 华北理工大学 | 王玉丹、范新昊、邢磊、田发明 | 其他有效的知识产权 | 是 | 创新点1 |
| 5 | Parathyroid hormone(1-34) exhibits more comprehensive effects than celecoxib in cartilage metabolism and maintaining subchondral bone micro-architecture in meniscectomized guinea pigs | 中国 | 1478-6362 | 2016-06 | Osteoarthritis Cartilage | 河北医科大学第三医院；华北理工大学 | 戴慕巍、褚建国、田发明、宋会平、王玉、张英泽、张柳 | 其他有效的知识产权 | 是 | 创新点1 |
| 6 | Parathyroid hormone (1-34) prevents cartilage degradation and preserves subchondral bone micro-architecture in guinea pigs with spontaneous osteoarthritis | 中国 | 1478-6362 | 2014-11 | Osteoarthritis Cartilage | 河北医科大学；华北理工大学 | 闫金银、 田发明、王文雅、程颖 、宋会平、张英泽、张柳 | 其他有效的知识产权 | 是 | 创新点1 |
| 7 | 关节镜联合康复支具对骨性关节炎患者膝关节功能及炎性因子的影响 | 中国 | 1673-6273 | 2017-06 | 现代生物医学进展 | 华北理工大学附属医院 | 刘昊、柴宏伟、孙晓新、梁春雨、张岩、宋敬锋 | 其他有效的知识产权 | 是 | 创新点2 |
| 8 | Enhancement of lumbar fusion and alleviation of adjacent segment disc degeneration by intermittent PTH(1-34) in ovariectomized rats | 中国 | 0884-0431 | 2016-04 | Journal of Bone and Mineral Research | 华北理工大学；河北医科大学第三医院 | 周庄、田发明、 勾禹 王鹏 、张衡 、宋会平、 申勇、张英泽、张柳  | 其他有效的知识产权 | 是 | 创新点3 |
| 9 | Calcitonin suppresses intervertebral disk degeneration and preserves lumbar vertebral bone mineral density and bone strength in ovariectomized rats | 中国 | 0937-941X | 2015-12 | Osteoporosis International | 华北理工大学；河北医科大学第三医院 | 田发明、杨凯 、王文雅、 骆阳、 李舒扬、 宋会平、 张英泽、申勇、张柳  | 其他有效的知识产权 | 是 | 创新点3 |
| 10 | Alendronate retards the progression of lumbar intervertebral disc degeneration in ovariectomized rats | 中国 | 8756-3282 | 2013-08 | Bone | 河北医科大学；华北理工大学 | 骆阳、张柳、 王文雅 胡启峰、宋会平、 苏艳玲、张英泽 | 其他有效的知识产权 | 是 | 创新点3 |

**八、主要完成人情况：**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **姓名** | **排名** | **技术职称** | **工作单位** | **完成单位** | **对该项目技术创新贡献** | **曾获科学技术奖励情况** |
| 田发明 | 1 | 教授 | 华北理工大学 | 华北理工大学 | 负责项目总体设计、髌股关节炎、骨质疏松复合椎体融合动物模型的建立与评价、综合干预方案制订，药物选择，研究结果审核。 对创新点1、2、3、4具有突出贡献。 | 河北省科技进步一等奖 |
| 张柳 | 2 | 教授 | 应急总医院 | 华北理工大学 | 负责课题整体设计，立项申请；增龄性自然退变复合关节失稳骨关节炎、骨质疏松椎间盘退变动物模型的技术指导，综合干预方案的制定。对创新点1、2、3具有突出贡献。 | 国家技术发明二等奖、河北省科技进步一等奖  |
| 闫金银 | 3 | 主任医师 | 唐山中心医院 | 河北医科大学 | 负责增龄性自然动物模型的建立、甲状旁腺激素1-34应用剂量及干预周期的确定，以及组织学、影像学、分子生物学指标的检测，参与手术治疗骨关节炎综合干预方案的制定。对创新点1、2、3具有突出贡献。 | 河北省科技进步二等奖、三等奖 |
| 卑明健 | 4 | 主治医师 | 北京积水潭医院 | 河北医科大学 | 负责和参与髌股关节炎防治的临床和研究工作，包括标准化髌股关节炎动物模型建立的研发及修正，药物干预的选择，以及标本收集，指标检测、数据分析与论文撰写。对创新点1、2、3具有突出贡献。 |  |
| 戴慕巍 | 5 | 主治医师 | 河北医大第四医院 | 河北医科大学第三医院 | 负责增龄性自然退变结合关节失稳骨关节炎动物模型的建立，综合干预方案的制定，组织学、影像学、分子生物学指标检测与论文撰写。对创新点1、3具有重要贡献。 |  |
| 骆阳 | 6 | 副主任医师 | 河北医大第三医院 | 河北医科大学 | 负责椎间盘退变动物模型的建立，相关动物实验以及组织学、影像学、分子生物学指标的检测，论文撰写及发表。对创新点1、2具有重要贡献。 |  |
| 周庄 | 7 | 主治医师 | 河北医大第三医院 | 河北医大第三医院 | 负责椎体融合复合骨质疏松动物模型的建立、药物干预方案的制定，骨质疏松及椎间盘退变表型鉴定，数据分析、论文撰写与发表。对创新点3、4具有重要贡献。 |  |
| 刘昊 | 8 | 副主任医师 | 华北理工大学附属医院 | 华北理工大学附属医院 | 负责关节镜联合药物或支具等综合干预方案的制定与实施，部分课题设计，立项申请等工作。对创新点2具有重要贡献。 |  |
| 李舒扬 | 9 | 主治医师 | 内蒙古医科大学 | 华北理工大学附属医院 | 负责软骨下骨影像学分析，课题申请书的撰写，组织学、分子生物学指标检测的技术指导，论文修改等。对创新点1、2具有重要贡献。 |  |
| 范新昊 | 10 | 副主任医师 | 开滦医院 | 开滦医院 | 参与部分课题的设计、Wnt信号通路关注靶点的提出，论文修改以及数据分析等；对创新点2具有重要贡献。 | 河北省医学科技一等奖 |

**九、完成人合作关系说明及完成人合作关系情况汇总表**：

**完成人合作关系说明**

|  |
| --- |
| 该成果是第一完成人田发明与张柳、闫金银、卑明健、戴慕巍等同志协同合作完成，完成人合作关系说明如下：田发明，第1完成人。为探索骨关节退行性疾病的发病机制及阻断性干预措施，本人通过检索大量文献，设计实验方案、制定实验计划，如期完成预实验，并对项目完成人合理分工，组织开展动物实验和临床试验。合作完成“骨-软骨双靶向与联合干预治疗骨关节退行性疾病策略的建立及应用”项目，合作发表论文8篇。张柳，第2完成人。合作时间：2013年1月-2022年12月。合作完成“骨-软骨双靶向干预防治骨关节退行性疾病的系列研究”项目，合作发表论文8篇。闫金银，第3完成人。合作时间：2013年1月-2022年12月。合作完成“骨-软骨双靶向干预防治骨关节退行性疾病的系列研究”项目，合作发表论文2篇。卑明健，第4完成人。合作时间：2013年1月-2022年12月。合作完成“骨-软骨双靶向干预防治骨关节退行性疾病的系列研究”项目，合作发表论文1篇。戴慕巍，第5完成人。合作时间：2013年1月-2022年12月。合作完成“骨-软骨双靶向干预防治骨关节退行性疾病的系列研究”项目，合作发表论文3篇。骆阳，第6完成人。合作时间：2013年1月-2022年12月。合作完成“骨-软骨双靶向干预防治骨关节退行性疾病的系列研究”项目，合作发表论文4篇。周庄，第7完成人。合作时间：2013年1月-2022年12月。合作完成“骨-软骨双靶向干预防治骨关节退行性疾病的系列研究”项目，合作发表论文1篇。刘昊，第8完成人。合作时间：2013年1月-2022年12月。合作完成“骨-软骨双靶向干预防治骨关节退行性疾病的系列研究”项目。李舒扬，第9完成人。合作时间：2013年1月-2022年12月。合作完成“骨-软骨双靶向干预防治骨关节退行性疾病的系列研究”项目，合作发表论文1篇。范新昊，第10完成人。合作时间：2013年1月-2022年12月。合作完成“骨-软骨双靶向干预防治骨关节退行性疾病的系列研究”项目，合作发表论文1 篇。 |
|  |

**完成人合作关系情况汇总表**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **序号** | **合作方式** | **合作者** | **合作时间** | **合作成果** | **证明材料** | **备注** |
| 1 | 论文合著 | 田发明、张柳 | 2021 | The Protective Effects of Parathyroid Hormone (1-34) on Cartilage and Subchondral Bone Through Down-Regulating JAK2/STAT3 and WNT5A/ROR2 in a Collagenase-Induced Osteoarthritis MouseModel |  |  |
| 2 | 论文合著 | 范新昊、田发明 | 2019 | Wnt signaling: a promising target for osteoarthritis therapy |  |  |
| 3 | 论文合著 | 卑明健、田发明、戴慕巍、张柳 | 2020 | Raloxifene retards cartilage degradation and improves subchondral bone micro-architecture in ovariectomized rats with patella baja-induced - patellofemoral joint osteoarthritis |  |  |
| 4 | 论文合著 | 戴慕巍、田发明、张柳 | 2016 | Parathyroid hormone(1-34) exhibits more comprehensive effects than celecoxib in cartilage metabolism and maintaining subchondral bone micro-architecture in meniscectomized guinea pigs |  |  |
| 5 | 论文合著 | 周庄、田发明、张柳 | 2016 | Enhancement of lumbar fusion and alleviation of adjacent segment disc degeneration by intermittent PTH(1-34) in ovariectomized rats |  |  |
| 6 | 论文合著 | 田发明、骆阳、李舒扬、张柳 | 2015 | Calcitonin suppresses intervertebral disk degeneration and preserves lumbar vertebral bone mineral density and bone strength in ovariectomized rats |  |  |
| 7 | 论文合著 | 闫金银、 田发明、张柳 | 2014 | Parathyroid hormone (1-34) prevents cartilage degradation and preserves subchondral bone micro-architecture in guinea pigs with spontaneous osteoarthritis |  |  |
| 8 | 论文合著 | 闫金银、田发明、张柳 | 2014 | Age dependent changes in cartilage matrix, subchondral bone mass, and estradiol levels in blood serum, in naturally occurring osteoarthritis in Guinea pigs |  |  |
| 9 | 论文合著 | 骆阳、张柳 | 2013 | Alendronate retards the progression of lumbar intervertebral disc degeneration in ovariectomized rats |  |  |
| 10 | 项目 | 张柳、刘昊、田发明 | 2011 | 二膦酸盐对骨性关节炎保护作用及其作用机制的研究 |  |  |





