

年份	2019
推荐奖种	青年科技奖
项目名称	激素性骨坏死发病规律、干预和个体化治疗的系列研究及推广应用
推荐单位	<p>推荐单位：中日友好医院</p> <p>推荐意见：</p> <p>由本单位骨科孙伟教授主持开展的“激素性骨坏死发病规律、干预和个体化治疗的系列研究及推广应用”项目，针对骨坏死尤其是股骨头缺血性坏死相关基础与临床内容开展了系列深入的研究，历经 10 余年取得了多项突破性进展，加强了人们对骨坏死的认识，推动了骨坏死的研究进展，主要成果如下：</p> <p>(1) 揭示了激素性骨坏死的流行病学特点，明确了激素应用与骨坏死之间的因果关系，确定了该病“易感人群”的典型筛选指标、相关基因突变及核磁共振 (MRI) 在该病早期诊断中的价值；(2) 通过生物力学检测及有限元模型分析，确定了股骨头坏死灶位置及大小在股骨头坏死病情进展中的重要作用，发明了一种可以准确计算坏死灶大小及预测股骨头塌陷的方法；(3) 改良传统分型方法，提出了股骨头坏死新的“中日友好医院”分型，并形成了以此为依据的个体化治疗体系，保头治疗总体成功率超过 80%；(4) 项目对该病发生机理进行了深入地研究和探索，成功诱导出了典型的骨坏死动物模型，验证了激素对入股骨头内骨髓微血管内皮细胞的损伤作用，筛选出了具有保护性的中西医药物；(5) 率先开展早期股骨头坏死的无创疗法，完善了人工关节置换术围术期的管理体系。</p> <p>综上所述，项目整体研究成果丰硕，具有重大的科学研究价值及临床实用性，推广应用广泛，社会效益显著，有助于提高国人的健康水平，为骨坏死的研究做出了重大贡献。</p> <p>同意推荐该项目申报中华医学科技奖</p>
项目简介	<p>本项目研究内容为激素性骨坏死，属于骨外科学领域。糖皮质激素在临床上已经应用了半个多世纪，是临床应用最广泛的药物之一，然而在取得显著治疗效果的同时，其致残性并发症股骨头坏死 (Osteonecrosis of the Femoral Head, ONFH) 也引起了全世界的重视。尤其是 2003 年我国 SARS 疫情爆发时，大剂量激素冲击治疗虽然挽救了一批患者的生命，但是约 1/3 的幸存者在康复后发生了股骨头坏死，严重者髋关节功能丧失。流行病学调查研究表明，我国累计需要治疗的股骨头坏死患者约 800~1000 万，每年新发病例 20~30 万，且发病率呈逐年增高趋势，其中激素应用已成为非创伤性股骨头坏死的主要病因。目前关于激素诱导股骨头坏死的发病机制仍不十分明确，早期诊断和干预困难，致残率较高，一直是国际上研究的热点和难点。该病曾经被称为“不死的癌症”，不仅严重影响患者的生活质量，还给患者家庭和社会带来了巨大的经济负担。</p> <p>在国家自然科学基金及多项部委级科学研究基金等的资助下，本项目历时 26 年对该病基础与临床相关问题开展了系列深入的研究，取得了以下创新性成果：① 关于发病特点：在国内率先开展流行病学研究，首次报道激素性骨坏死的发病率；揭示了激素应用剂量、途径、疗程与骨坏死之间的因果关系及多灶性骨坏死的分布规律，同时筛选出了汉族激素性骨坏死高危人群 6 项异常凝血及纤溶常指标；② 通过生物力学检测及有限元分析，明确了坏死灶位置和体积对股骨头坏死病情进展的影响。将股骨头坏死 MRI 测量图像与计算机三维重建技术相结合，发明了一种能够无创准确预测股骨头塌陷的方法；③ 在股骨头坏死传统分型上，以股骨头“三柱结构”为基础，根据坏死灶累及位置不同，提出新的股骨头坏死“中日友好医院”分型。以此分型为指导，形成了系统的股骨头坏死科学诊疗体系，将股骨头坏死的保髋成功率从 63% 提高至 87%；④ 在基础研究方面，采用联合注射法首次成功诱导出超早期激素性股骨头坏死动物模型，明确了早期病理改变；通过分离、培养入股骨头微血管内皮细胞，验证了激素对于骨微血管内皮细胞的直接损伤作用，筛选出了可以拮抗这种损伤作用的中西医药物；⑤ 率先引入早期股骨头坏死无创体外冲击波疗法；完善了晚期股骨头坏死髋关节置换围手术期管理体系，包括多模式镇痛、血液</p>

	<p>管理及功能锻炼等，使患者能够真正的“快速康复”。</p> <p>项目整体成果获授权专利 4 项，获得省部级科学技术奖 3 项，主译《骨坏死》、主编《关节外科诊治策略》等骨科专著 3 部，发表骨坏死专业论文 180 余篇，其中 SCI 论文 70 余篇。项目多次举办国际和国内骨坏死研讨会，开展 12 届国家继续教育项目，相关成果和技术在国内 65 家医院推广应用，累计开展保髋手术 2.5 万余例，总体成功率大于 80%，节约经济费用约 16 亿元。</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	ZL201620735991.2	2017-03-01	一种 Hofman 拉钩辅助牵开钳	孙伟、高福强、李子荣、马金辉、毛天立、左伟、时利军
2	中国实用新型专利	中国	ZL201620735992.7	2017-03-01	一种新型保头用盒式骨刀	孙伟、高福强、李子荣、马金辉、毛天立、左伟、时利军
3	中国实用新型专利	中国	ZL201720954790.6	2018-03-16	一种改良的股骨头 H 亚型血管内皮细胞培养装置	高福强、孙伟、李子荣、张庆宇
4	中国实用新型专利	中国	ZL201720287993.4	2017-03-22	一种髋关节震波辅助体位架	孙伟、高福强、李子荣、时利军、刘立华、张庆宇、韩钧

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	皮质类固醇与骨坏死关系的临床研究	中华外科杂志	2005, 43(16): 1048-1054	0	李子荣	0	120	否
2	The pathogenesis of multifocal osteonecrosis	Scientific Reports	2016, 6:29576	4.122	李子荣	4	4	否
3	Phase-contrast imaging with synchrotron hard X-ray of micro lesions of the cartilage of the femoral head in rabbits	Int J Clin Exp Med	2015, 8(11):20086-20091	0.833	李子荣	2	2	否
4	Changes in	Internatio	2006, 3	2.37	李子荣	5	15	否

	coagulation and fibrinolysis of post-SARS osteonecrosis in a Chinese population	nal Orthopaedics	0(3):143-146	7				
5	Relationship between preservation of the lateral pillar and collapse of the femoral head in patients with osteonecrosis.	Orthopedics	2014, 37(1):e24-e28	1.463	李子荣	4	16	否
6	股骨头坏死表面积测量及在股骨头塌陷预测中的应用	中国修复重建外科杂志	2005, (09):687-691	0	李子荣	0	37	否
7	计算机处理 MR 图像股骨头坏死体积测定与初步力学测验	中华放射学杂志	2006, (03):288-292	0	李子荣	0	32	否
8	基于三柱结构的股骨头坏死分型——中日友好医院分型	中华骨科杂志	2012, 32(6):515-520	0	李子荣	0	45	否
9	股骨头坏死诊断与治疗的专家建议	中华骨科杂志	2007, 27(2):146-148	0	李子荣	0	388	否
10	Treatment of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head with the implantation of core decompression and concentrated autologous bone marrow containing mononuclear cells. Archives of Orthopaedic & Trauma Surgery	Archives of Orthopaedic & Trauma Surgery	2010, 130(7):859-865	1.967	李子荣	37	82	否
11	Treatment of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head using bone impaction grafting through a femoral neck window	International Orthopaedics	2010, 34(5):635-639	2.377	李子荣	33	84	否
12	Recombinant Human	Plos One	2014, 9	2.76	孙伟, 李	11	30	否

	Bone Morphogenetic Protein-2 in Debridement and Impacted Bone Graft for the Treatment of Femoral Head Osteonecrosis		(6): e100424	6	子荣			
13	Herbal Fufang Xian Ling Gu Bao prevents corticosteroid-induced osteonecrosis of the femoral head-A first multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial	J Orthop Translat	2017, 14(12): 36-44	2.078	李子荣	2	2	否
14	Porous Tantalum Implant in Treating Osteonecrosis of the Femoral Head: Still a Viable Option?	Scientific Reports	2016, 6, 28227	4.122	孙伟	4	11	否
15	Combined with Bone Marrow Derived Cells and rhBMP-2 for Osteonecrosis after Femoral Neck Fractures in Children and Adolescents: A case series	Scientific Reports	2016, 6(1): 30730	4.122	孙伟	2	2	否
16	激素性股骨头动物模型的诱导和观察	中华骨与关节外科杂志	2015, 387(1): 1-6	0	李子荣	0	160	否
17	浓缩自体骨髓移植治疗非创伤性股骨头坏死的临床研究	中华关节外科杂志(电子版)	2011, (04): 426-432	0	李子荣	0	27	否
18	Extracorporeal shockwave therapy in osteonecrosis of femoral head: A systematic review of now available clinical evidences	Medicine	2017, 96(4): e5897	2.028	孙伟	3	6	否
19	Topical	Journal of	2015, 3	3.33	孙伟	10	20	否

	Application of Tranexamic Acid Plus Diluted Epinephrine Reduces Postoperative Hidden Blood Loss in Total Hip Arthroplasty	Arthroplasty	0(12): 2196-2200	9				
20	High-Energy Extracorporeal Shock Wave for Early Stage Osteonecrosis of the Femoral Head: A Single-Center Case Series	Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine	2015, 2015:1-8	2.064	孙伟	3	15	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	<p>1. 姓名：孙伟 排名：1 职称：教授, 主任医师 行政职务：专业组长 工作单位：中日友好医院</p> <p>对本项目的贡献：项目的首要负责人和主持完成人，负责项目的总体设计、基础实验、临床研究和推广应用的大部分工作，对主要科学发现、技术发明或科技创新点 1, 2, 3, 4, 5 均有实质性贡献，尤其是在 SARS 后骨坏死患者的筛查、诊治和随访研究，激素性骨坏死基础实验和保髋手术治疗中取得显著成果；发表与本项目相关学术论文 83 篇，其中 SCI 论文 26 篇；主编《骨坏死》、《关节外科诊治策略》等学术著作 4 部；多次受邀在国际骨坏死会议中发表演讲，同时主持开展了多册国内骨坏死研讨会。旁证材料：授权专利，1-1 至 1-4；论文，4-1, 4-2, 4-3, 4-4, 4-10, 4-12, 4-13, 4-14, 4-15, 4-18, 4-19, 4-20；</p> <p>2. 姓名：王佰亮 排名：2 职称：主任医师, 副教授 行政职务：无 工作单位：中日友好医院</p> <p>对本项目的贡献：项目主要负责人，协助完成项目的整体设计和实施，于国内首先研究发现证实激素性股骨头坏死的发生与股骨头内骨髓基质干细胞的活性有关，负责骨髓基质干细胞移植治疗骨坏死的临床研究和临床技术开展工作，建立了标准化的临床上目前应用的骨髓基质干细胞分离流程，证实了改良的打压植骨技术（负载双磷酸盐的人工骨植骨）可明显提高保髋手术的临床疗效。对创新点 3, 4, 5 有实质性贡献。旁证材料：学术论文，4-10, 4-11, 4-13, 4-17。</p> <p>3. 姓名：高福强 排名：3 职称：副主任医师 行政职务：无 工作单位：中日友好医院</p> <p>对本项目的贡献：作为本项目第三完成人，协助项目研究的总体设计和实施，重点参与项目临床研究，在体外冲击波治疗骨坏死相关基础和临床研究中作出了重要贡</p>
---------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>献,发现了人股骨头不同区域微血管内皮细胞 11β-HSD 基因差异性表达及冲击波对微循环内皮细胞激素性损伤的拮抗作用,同时在关节置换围术期血液管理方面提出了重要观点。对创新点 4 和 5 做出了实质性的贡献。附件: 授权专利 1-1 至 1-4; 论文, 4-15, 4-19, 4-20。</p> <p>4. 姓名: 李子荣 排名: 4 职称: 教授, 主任医师 行政职务: 首席专家 工作单位: 中日友好医院 对本项目的贡献: 本项目第四完成人, 协助完成项目的设计和 implement, 为项目研究成果的临床推广应用做出了重要贡献, 多次作为特邀专家在国内及国外学术会议中发表骨坏死演讲。作为项目组临床研究的主要完成人, 参与 SARS 后骨坏死的临床研究, 提出了 ONFH 中国分期分型, 发明了可以准确预测股骨头坏死塌陷的方法, 早期建造了典型的股骨头坏死动物模型。对创新点 1, 2, 3, 4, 5 均做出了实质性的贡献。附件: 专利, 1-1 至 1-4; 论文, 4-1 至 4-9, 4-11, 4-13, 4-16, 4-17。</p> <p>5. 姓名: 马金辉 排名: 5 职称: 医师 行政职务: 无 工作单位: 中日友好医院 对本项目的贡献: 项目主要完成人, 协助项目的开展实施, 重点参与股骨头坏死保髋手术治疗临床效果的研究, 同时在关节置换围手术期血液管理开展研究, 对创新点 3 和 5 做出了实质性的贡献。附件, 授权专利, 1-1, 1-2; 论文, 4-14。</p> <p>6. 姓名: 时利军 排名: 6 职称: 其他 行政职务: 无 工作单位: 北京协和医学院 对本项目的贡献: 项目主要参与人员, 负责部分基础和临床研究, 研究重点为激素性股骨头坏死时骨细胞微环境改变及人工关节置换术围手术管理, 发表相关学术论文 6 篇, 第一作者 SCI 论文 2 篇, 对创新点 5 有实质性贡献。附件, 授权专利, 1-1, 1-2, 1-4。</p> <p>7. 姓名: 张庆宇 排名: 7 职称: 其他 行政职务: 无 工作单位: 北京协和医学院 对本项目的贡献: 项目主要参与人员, 协助项目开展实施, 主要研究内容为股骨头坏死的保髋治疗及激素性骨坏死发病机制的研究, 对创新点 4 和 5 有实质性贡献。附件: 授权专利, 1-3, 论文, 4-18。</p> <p>8. 姓名: 黄诚 排名: 8 职称: 医师, 其他 行政职务: 无 工作单位: 中日友好医院 对本项目的贡献: 项目主要参与人员, 参与部分基础与临床研究, 主要研究内容为激素对股骨头内骨细胞微环境的影响及人工关节置换的围手术期管理, 对创新点 4 和 5 做出了实质性贡献。</p>
主要完成单位	<p>1. 单位名称: 中日友好医院 排名: 1</p>

情况	<p>对本项目的贡献：中日友好医院为该项目唯一依托和完成单位，本单位拥有独立的骨循环与骨坏死实验室，配备基础研究所必须的各项实验设备，为开展骨坏死相关研究提供了先决条件。在此支持下，以孙伟教授为核心的项目团队成功建立了激素性股骨头坏死的动物模型，使早期骨坏死的病理学、分子学相关研究得以开展，同时验证了激素对人骨髓微血管内皮细胞的损伤机制，筛选出了有效的保护性药物。</p> <p>本单位骨关节外科在上世纪 80 年代后期成立骨坏死研究专题组，多次承担卫生部及北京市科委课题，牵头主持骨坏死项目总体设计、临床研究、推广应用、质量控制、课题结题和验收等全部工作。2003 年 SARS 疫情爆发后，本单位受任对 SARS 后患者骨科并发症进行普查和治疗，积累了大量集中的早期骨坏死病例资料，获得首都医学发展基金和卫生部属(管)医院临床重点课题数百万资金支持，并成立了骨坏死与关节保留重建中心，在长达 10 余年的研究中取得了丰硕的研究成果，规范了早期诊断标准和治疗策略，造福了大量股骨头坏死患者。</p> <p>此外，本单位还为该项目的顺利开展提供了有力的后勤保障，技术支撑及政策支持等，同时为项目研究成果的推广应用提供了帮助。</p>
----	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

