

全院各科室：

按照陕西省科技厅对陕西省科学技术奖提名工作有关要求，现将我院作为合作单位与西安医学院联合申报的 2022 年度陕西省科学技术奖项目“视网膜新生血管性疾病的发病机制与防治策略”的信息在西安市第九医院官网上公布，向全院征询异议。

一、项目名称：视网膜新生血管性疾病的发病机制与防治策略

二、提名者及提名意见

提名者：陕西省教育厅

提名意见：

视网膜新生血管（RNV）是多种缺血性视网膜病变，如糖尿病视网膜病变、早产儿视网膜病变、视网膜静脉阻塞等的晚期共同特征和主要致盲原因，其病理机制尚未完全阐明，临床治疗十分棘手。该项目发现细胞自噬在缺氧、高糖病理条件下的 RNV 形成中发挥直接或间接的促进作用；发现调控自噬水平对现有的抗新生血管治疗有协助作用；发现脂联素可以通过抑制自噬减少高糖环境下的视网膜新生血管生成；NLRP3 炎症小体、血管生成因子 AGGF1 与糖尿病视网膜病变关系密切；通过检测糖尿病患者血浆脂联素水平能够预测糖尿病视网膜病变的发生，早期干预可减少严重视力损害的发生，改善患者的视力预后。该项目的研究成果为视网膜新生血管性疾病的发病机制和临床防治提供了新思路。

提名该项目为陕西省科学技术进步奖三等奖。

三、项目简介：

项目主要技术内容：

缺血性视网膜病变是一类临床常见、波及年龄范围较为广泛的复杂眼病，包括早产儿视网膜病变（retinopathy of prematurity, ROP）、糖尿病视网膜病变（diabetic retinopathy, DR）及视网膜静脉阻塞等。视网膜缺血、缺氧促使多种血管生长因子的释放，最终导致视网膜新生血管（retinal neovascularization, RNV）的形成，引起视网膜出血、玻璃体积血和牵拉性视网膜脱离等严重病变，破坏眼部正常结构，严重危害视觉功能，极大影响患者生存质量。目前，临床上针对此类眼病尚无十分理想的治疗方法。因此，

探索 RNV 的病理机制和寻找防治策略意义重大。

RNV 是多种缺血性视网膜病变的晚期共同特征和主要致盲原因，该病理过程受到多种细胞因子、细胞外基质成分以及信号网络等的紧密调控，但其病理机制尚未完全阐明。自噬是细胞的一种高度保守的降解途径，具有清除变性蛋白质、衰老或损伤细胞器、实现物质再循环的功能，从而维持细胞内环境稳态。研究表明，自噬异常与多种疾病的发生发展有关，且参与血管生成过程，但自噬在缺血性视网膜病变中的作用仍不清楚，是否可以将自噬作为调控靶点抑制 RNV 的形成有待探讨。

项目组在视网膜新生血管性疾病的病理机制和防治等研究方面开展了一系列工作，研究成果主要包括四个方面：

(1) 自噬在 RNV 形成中的作用与机制研究。项目组研究发现缺氧、高糖均能够激活血管内皮细胞自噬，直接促进细胞迁移和管腔形成；物理、化学缺氧刺激均能激活视网膜色素上皮细胞自噬，进而上调 VEGF 的表达间接促进血管生成，还能减少细胞活力，增加细胞凋亡；通过抑制自噬能够减少 RNV 形成，证实了自噬在 RNV 的形成中起关键作用，并提示调控自噬是治疗 RNV 的潜在新策略。

(2) 自噬与抗新生血管药物在治疗 RNV 中的相互关系研究。项目组研究发现 VEGF 抑制剂对缺氧状态下视网膜血管内皮细胞的自噬水平具有促进作用，联合自噬抑制剂与抗 VEGF 药物比单独使用抗 VEGF 药物治疗 RNV 的效果更佳。

(3) 脂联素在 DR 中的作用与机制研究。项目组研究发现脂联素通过调控自噬经典信号通路抑制血管内皮细胞自噬，进而抑制高糖条件下的 RNV 形成，并对视网膜血管内皮细胞的存活起保护作用，证实了脂联素对糖尿病 RNV 的形成具有抑制作用。

(4) NLRP3 炎症小体、G 补缀 FHA 域血管生成因子 1 (AGGF1) 与糖尿病 RNV 的形成关系研究。项目组研究发现 NLRP3 炎症小体与自噬相互正向调控，共同参与了 DR 的 RNV 形成，抑制 NLRP3 炎症小体与自噬均可有效抑制高糖诱导的视网膜血管生成。糖尿病视网膜组织和高糖诱导的视网膜血管内皮细胞表达 AGGF1 蛋白增多，AGGF1 可促进视网膜血管内皮

细胞增殖、迁移和管腔形成，提示 AGGF1 可能参与了 DR 的 RNV 形成。

技术指标、应用推广及社会效益：

随着围生期医疗技术水平和人们生活水平的提高，早产儿的存活率不断提高，糖尿病的发生率逐年升高。ROP 是早产儿最常见的眼部并发症和致盲原因，严重威胁患儿生存质量。糖尿病及其相关并发症是世界范围内死亡的主要原因之一，中国是全世界糖尿病患者人数最多的国家，DR 是成人致盲的首位原因。干预治疗这些缺血性视网膜病变，尤其是针对其致盲性病变 RNV，可以极大地减少严重视功能损害的发生率，降低医疗成本，减少社会负担。同样，对这些复杂眼病的发病机制的研究具有重要意义，可为针对性预防与治疗提供方向。项目组的研究发现了自噬在缺血性视网膜病变的新生血管形成中起关键作用，以自噬为靶点，例如采用脂联素调控自噬有望成为治疗视网膜新生血管的新方法。

该项目关于“脂联素抑制高糖条件下的视网膜血管生成在“西安医学院第二附属医院、西安医学院第三附属医院、西安医学院附属宝鸡医院、临潼区汤鹏眼科医院、咸阳爱尔眼科医院、吴堡县医院、甘泉县人民医院、靖边县人民医院”进行了临床推广应用，通过检测糖尿病患者血浆脂联素的水平，能够早期预测 DR 的发生，指导患者早期接受眼科检查，筛查出大量 DR 患者，对疾病进行早期干预，减少了视力严重损害的发生，减轻了患者医疗经费负担，节约了医保合疗开支。该项目的研究成果为视网膜新生血管性疾病的发病机制研究和防治提供了新思路。

四、客观评价：

基于本项目，在国内外重要学术期刊发表论文 25 篇，其中 SCI 论文 8 篇，代表性论文 10 篇，代表性论文中 SCI 收录 6 篇，CCD 数据库收录论文 4 篇。10 篇论文在 Web of Science 核心合集中总被引 49 次，其中他引 36 次。4 篇论文在 CCD 数据库中总被引 11 次，其中他引 9 次。该项目的主要研究内容经西安交通大学图书馆（教育部科技查新工作站）查新和检索，检索到国内外公开发表的密切相关的中外文文献 8 篇。综合分析检索的国内外相关文献，并与委托项目的查新点进行对比分析，得出以下结论：关于《视网膜新生血管性疾病的发病机制与防治研究》，国内可见 HMGB1 通过炎症及氧

化还原在糖尿病视网膜病变中的作用机制、二甲双胍通过激活 Hedgehog 信号通路抑制自噬保护高糖诱导的内皮损伤机制、FGF21 通过 Sirt1-FoxO1 抑制自噬缓解高糖诱导的内皮细胞衰老的机制研究，可见 GSK-3 β 抑制剂对糖尿病视网膜病变自噬相关蛋白表达的影响、以及 MicroRNA204-5p 通过调节 LC3II 参与早期糖尿病性视网膜病变的研究报道。上述研究与本查新项目相比，国内可见抑制自噬可抑制 VEGF 诱导的血管生成的视网膜新生血管性疾病的发病机制与防治的相关研究，但未见脂联素可调控自噬经典信号通路 PI3K/AKT/mTOR 抑制血管内皮细胞自噬，未见炎症因子 NLRP3 炎症小体、AGGF1 与糖尿病 RNV 形成关系的研究报道。国外可见藤黄酸通过靶向 PI3K / AKT 途径抑制 HIF-1 α / VEGF 表达改善糖尿病性增生性视网膜病变研究、TXNIP / NLRP3 炎性体途径的激活促成糖尿病性视网膜病变的炎症米诺环素的新型抑制作用的研究报道，以及非诺贝特在氧化应激下对视网膜/脉络膜血管内皮细胞保护作用、合成多肽对恒河猴脉络膜视网膜内皮细胞的影响合成肽 VR-10 对 RF / 6A 细胞的增殖和迁移具有抑制作用的研究报道。与本查新项目相比，未见涉及 NLRP3 炎症小体、G 补缀 FHA 域血管生成因子 1 (AGGF1) 与糖尿病 RNV 的形成关系研究的研究报道。以上综合分析比较可以看出：在国内外公开发表的文献中，国内外未见与本项目创新点作用机制完全相同的文献报道。

五、应用情况：

主要应用单位情况表					
序号	单位名称	应用的技术	应用对象及规模	应用起止时间	单位联系人/电话
1	西安医学院第二附属医院	通过检测糖尿病患者血浆脂联素的水平，指导患者早期接受眼科检查，筛查糖尿病视网膜病变	糖尿病患者，120 例	2017 年 1 月-2018 年 1 月	孙志宏 /18049518700

2	西安医学院第三附属医院	预测糖尿病患者并发视网膜病变的风险性研究	2型糖尿病患者，78例	2017年3月-2017年10月	金晓研 /13709258368
3	吴堡县医院	检测糖尿病患者血浆脂联素的水平，指导患者早期接受眼科检查，筛查糖尿病视网膜病变患者	糖尿病患者，54例	2018年2月-2018年11月	宋芳萍 /18091981118
4	临潼区汤鹏眼科医院	血浆脂联素的水平与糖尿病视网膜病变严重程度的相关性研究	糖尿病患者，58例	2018年5月-2018年11月	张小梅 /18392473453
5	靖边县人民医院	预测糖尿病患者并发视网膜病变的风险性研究	糖尿病患者，78例	2018年5月-2018年12月	郝世雄 /15353877022
6	西安医学院附属宝鸡医院	预测糖尿病患者并发视网膜病变的风险性研究	糖尿病患者，62例	2018年6月-2018年12月	田野 /18991729639
7	甘泉县人民医院	血浆脂联素的水平与糖尿病视网膜病变发生的相关性研究	糖尿病患者，43例	2018年6月-2018年12月	王成 /18220155981
8	咸阳爱尔眼科医院	血浆脂联素的水平与糖尿病视网膜病变严重程度的相关性研究	糖尿病患者，40例	2018年7月-2018年12月	孟璠 /13991209430

六、主要知识产权和标准规范等目录：

序号	知识产权类别	知识产权具体名称	国家(地区)	授权号	授权日期	证书编号	权利人	发明人
----	--------	----------	--------	-----	------	------	-----	-----

1	论文	<u>Adiponectin inhibits high glucose-induced angiogenesis via inhibiting autophagy in RF/6A cells</u>	美国	<u>10.1002/jcp.28659</u>	2019年04月14日	<u>J Cell Physiol</u>	西安医学院第一附属医院	<u>Li R, Du J, Yao Y, Yao G, Wang X</u>
2	论文	<u>Manipulation of autophagy: a novel potential therapeutic strategy for retinal neovascularization</u>	英国	<u>10.1186/s12886-018-0774-6</u>	2018年04月17日	<u>BMC Ophthalmol</u>	西安医学院第一附属医院	<u>Li R, Tian J, Du J, Zhao L, Yao Y, Yu Z, Chang W, Shi R, Li J</u>
3	论文	<u>Autophagy activation and the mechanism of retinal microvascular endothelial cells in hypoxia</u>	中国	<u>10.18240/ijo.2018.04.05</u>	2018年04月18日	<u>Int J Ophthalmol</u>	西安医学院第一附属医院	<u>Li R, Wang LZ, Du JH, Zhao L, Yao Y</u>
4	论文	<u>Autophagy: a new mechanism for regulating VEGF and PEDF expression in retinal pigment epithelium cells</u>	中国	<u>doi: 10.18240/ijo.2019.04.05</u>	2019年04月18日	<u>Int J Ophthalmol</u>	西安医学院第一附属医院	<u>Li R, Du JH, Yao GM, Yao Y, Zhang J</u>
5	论文	<u>Angiogenic factor with G patch and FHA domains 1 (AGGF1) protects retinal vascular endothelial cells under</u>	美国	<u>10.1002/jbt.22572</u>	2020年07月7日	<u>J Biochem Mol Toxicol</u>	西安医学院第一附属医院	<u>Yao GM, Li R, Du JH, Yao Y</u>

		hyperoxia by inhibiting autophagy						
6	论文	Autophagy is involved in the apoptosis of human retinal pigment epithelial cells induced by hydrogen peroxide	美国	ISSN 0884-6812	2019年04月	Anal Quant Cytopathol Histopathol	西安市第九医院	Bobo Yuan, Zulipiya, Mengyan g Kang, Rong Li, Tianzhi Cai, Lina Wang, Wei Ju, Kai Lei, Bin Du, Junhui Du
7	论文	脂联素对高糖条件下视网膜血管内皮细胞增殖、迁移和管腔形成的作用	中国	10.3980/j.issn.1672-5123.2019.3.03	2019年03月03日	国际眼科杂志	西安医学院第一附属医院	李蓉,姚国敏,王小娣,姚杨
8	论文	脂联素对高糖环境下视网膜血管内皮细胞自噬的影响	中国	10.13753/j.issn.1007-6611.2019.11.018	2019年11月18日	山西医科大学学报	西安医学院第一附属医院	李蓉,姚国敏,巨伟,雷凯,袁博博,张一凡,杜军辉
9	论文	G补缀 FHA 域血管生成因子 1 在糖尿病视网膜新生血管形成中的作用	中国	10.3980/j.issn.1672-5123.2020.9.04	2020年09月08日	国际眼科杂志	西安医学院第一附属医院	李蓉,姚国敏,闫红林,王莉,蔡天志,袁博博,巨伟,王丽娜
10	论文	高糖诱导的视网膜新生血管形成中 NLRP3 炎症小体与自噬的关系研究	中国	10.13389/j.cnki.rao.2020.0161	2020年08月05日	眼科新进展	西安医学院第一附属医院	姚国敏,李蓉,闫红林,王莉,蔡天志,周凌霄,邓颖

七、主要完成人情况：

排名	姓名	技术职称	行政职务	工作单位	完成单位	对本项目的贡献
1	李蓉	副主任医师、副教授	西安医学院第一附属医院眼科主任	西安医学院	西安医学院	负责本项目总体方案和实施计划的制定；在本项目的科研及实施过程中，负责实验的指导及部分实验的实施、数据的统计分析，以及论文的撰写、修改；在该项科研工作中投入的工作量占本人同期工作总量的百分比为 50%。
2	姚国敏	主治医师、副教授	无	西安医学院	西安医学院	配合第一完成人的工作，与主要负责人及其他参与人团结协作，负责基础研究中实验的实施，负责文献查询，参与论文撰写、修改；在该项科研工作中投入的工作量占本人同期工作总量的百分比为 40%。
3	闫红林	主任医师	西安医学院第一附属医院院长	西安医学院	西安医学院	参与本项目总体方案研究和实施计划的制定，在本项目的科研及实施过程中，联系并协调该项目成果在各个医院的应用，在该项科研工作中投入的工作量占本人同期工作总量的百分比为 20%。
4	袁博博	主治医师	无	西安市第九医院(西安市铁路中心医院)	西安市第九医院(西安市铁路中心医院)	在本项目的研究中主要负责基础研究中实验的实施，负责文献查询，参与论文撰写、修改；在该项科研工作中投入的工作量占本人同期工作总量的百分比为 40%。
5	王莉	教授	西安医学院第一附属医院科研科科长	西安医学院	西安医学院	在本项目的科研及实施过程中，负责实验的指导、SCI 论文的修改；联系并协调该项目成果在多个医院的应用，在该项科研工作中投入的工作量占本人同期工作总量的百分比为 20%。
6	蔡天志	副主任医师、副教授	西安医学院第一附属医院心血管内科副主任	西安医学院	西安医学院	参与本项目总体方案研究和实施计划的制定；在本项目的科研及实施过程中，参与实验的指导、SCI 论文的修改；在该项科研工作中投入的工作量占本

						人同期工作总量的百分比为30%。
7	巨伟	主治医师	无	西安市第九医院(西安市铁路中心医院)	西安市第九医院(西安市铁路中心医院)	参与本项目实施计划的制定；在本项目的科研及实施过程中，负责数据的登记、核对；在该项科研工作中投入的工作量占本人同期工作总量的百分比为20%。

八、主要完成单位及创新推广贡献：

排 名	完成单位	创新推广贡献
1	西安医学院	提供项目主要经费来源，在项目的实施过程中给予了大力的支持，配合项目的开展，保证项目负责人研究项目实施所需的条件，协调项目实施中的各方关系，解决项目中遇到的各种困难，保证实验的开展，为成果的推广应用提供必要的支撑。
2	西安市第九医院(西安市铁路中心医院)	在项目的实施过程中协助第一完成单位，保障项目的顺利开展，参与部分基础实验，参与文章撰写、投稿、修改等工作。

九、完成人合作关系说明：

1. 论文合著

1) 2014.01.01--2015.10.31 李蓉、姚国敏、袁博博、蔡天志、巨伟等负责查询论文、资料收集；李蓉负责项目总体规划及制定研究方案；姚国敏、袁博博、蔡天志、巨伟等负责预实验。

2) 2015.11.01--2017.12.31 李蓉等负责实验的整体实施，李蓉、姚国敏、袁博博、蔡天志、闫红林、王莉分别负责各实验分项目的实施、数据收集、数据整理分析。

3) 2017.01.01--2018.12.31 李蓉、闫红林、王莉负责项目在各不同层次医院（共8家）的应用及推广。

4) 2018.01.01--2020.12.31 姚国敏、袁博博、蔡天志等实施论文初步撰写；李蓉、闫红林、王莉负责论文修改并发表。成果为 10 篇论文，其中 6 篇论文被 SCI 收录，4 篇为科技核心论文（其中 3 篇为北大核心期刊论文）。

2. 共同立项

1) 2014.01.01--2015.12.31 李蓉、姚国敏查阅文献，提出科学设想，获陕西省科技厅自然科学基金项目“巨噬细胞调控骨髓来源细胞参与氧诱导视网膜病变的发生”，项目编号：2013JC2-19，已结题。

2) 2016.01.01--2018.12.31 李蓉、姚国敏查阅文献，提出科学设想，获国家自然科学基金青年项目“血管内皮细胞自噬失调在缺血性视网膜病变新生血管形成中的作用及机制研究”，项目编号：81500726，已结题。

3. 共同获奖

2019 年，李蓉、姚国敏查阅文献，共同努力，项目“视网膜新生血管性疾病的发病机制研究”，获陕西省教育厅，陕西高等学校科学技术二等奖。

完成人合作关系情况汇总表

序号	合作方式	合作者/项目排名	合作起始时间	合作完成时间	合作成果	证明材料
1	论文合著	李蓉/1、姚国敏/2	2014 . 01 . 01	2020 . 12 . 31	<u>Adiponectin inhibits high glucose-induced angiogenesis via inhibiting autophagy in RF/6A cells</u>	见附件材料 1-1
2	论文合著	李蓉/1	2014 . 01 . 01	2020 . 12 . 31	<u>Manipulation of autophagy: a novel potential therapeutic strategy for retinal neovascularization</u>	见附件材料 1-1
3	论文合著	李蓉/1	2014 . 01 . 01	2020 . 12 . 31	<u>Autophagy activation and the mechanism of retinal microvascular endothelial cells in hypoxia</u>	见附件材料 1-1
4	论文	李蓉/1、姚	2014 . 01	2020 . 12	<u>Autophagy:</u>	见附件材

	合著	国敏/2	. 01	. 31	<u>a new mechanism for regulating VEGF and PEDF expression in retinal pigment epithelium cells</u>	料 1-1
5	论文合著	李蓉/1、姚国敏/2	2014 . 01 . 01	2020 . 12 . 31	Angiogenic factor with G patch and FHA domains 1 (AGGF1) protects retinal vascular endothelial cells under hyperoxia by inhibiting autophagy	见附件材料 1-1
6	论文合著	李蓉/1、袁博博/4、蔡天志/6、巨伟/7	2014 . 01 . 01	2020 . 12 . 31	Autophagy is involved in the apoptosis of human retinal pigment epithelial cells induced by hydrogen peroxide	见附件材料 1-1
7	论文合著	李蓉/1、姚国敏/2	2014 . 01 . 01	2020 . 12 . 31	脂联素对高糖条件下视网膜血管内皮细胞增殖、迁移和管腔形成的作用	见附件材料 1-1
8	论文合著	李蓉/1、姚国敏/2、袁博博/4、巨伟/7	2014 . 01 . 01	2020 . 12 . 31	脂联素对高糖环境下视网膜血管内皮细胞自噬的影响	见附件材料 1-1
9	论文合著	李蓉/1、姚国敏/2、闫红林/3、袁博博/4、王莉/5、蔡天志/6、巨伟/7	2014 . 01 . 01	2020 . 12 . 31	G 补缀 FHA 域血管生成因子 1 在糖尿病视网膜新生血管形成中的作用	见附件材料 1-1
10	论文合著	李蓉/1、姚国敏/2、闫红林/3、王莉/5、蔡天志/6	2014 . 01 . 01	2020 . 12 . 31	高糖诱导的视网膜新生血管形成中 NLRP3 炎症小体与自噬的关系研究	见附件材料 1-1

11	共同立项	李蓉/1、姚国敏/2	2014 . 01 . 01	2020 . 12 . 31	陕西省科技厅自然科学基金项目，2013JC2-19，巨噬细胞调控骨髓来源细胞参与氧诱导视网膜病变的发生，起止时间2014/01-2015/12，2万元，已结题	见附件材料1-2
12	共同立项	李蓉/1、姚国敏/2	2014 . 01 . 01	2020 . 12 . 31	国家自然科学基金青年项目，81500726，血管内皮细胞自噬失调在缺血性视网膜病变新生血管形成中的作用及机制研究，起止时间2016/01-2018/12，18万元，已结题	见附件材料1-2
13	共同获奖	李蓉/1、姚国敏/2	2014 . 01 . 01	2020 . 12 . 31	2019年，视网膜新生血管性疾病的发病机制研究，获陕西省教育厅，陕西高等学校科学技术二等奖	见其他附件材料2-8

公示时间：2022年6月20日至2022年6月27日，共七天。

公示期间，任何科室或者个人对公布项目持有异议，可以向院科研科提出，我们将按照有关规定进行处理。以个人名义反应情况，需提供真实姓名、联系方式、反应事项以及证明材料等，并在书面材料上署名；以科室名义反映情况的，需提供科室名称、联系人、联系方式、反应事项以及证明材料等，并在书面材料上盖科室公章。凡匿名异议、超出期限异议的不易受理。

联系电话：61165863 邮箱：931867370@qq.com

西安市第九医院

2022年6月20日