

**奖励类别：** 自然科学奖

**项目名称：** 督脉经穴电针通过 NT-3 介导移植的成体干细胞修复脊髓损伤的研究

**主要完成人：** 曾园山，丁英，阮经文，刘洲，李文杰，张可，陈雅云，陈元峰，曾湘，李晓滨，李淑敏，闫清，黄斯凡

**主要完成单位：** 中山大学

**推荐单位：** 中山大学

**项目简介：**

严重的脊髓损伤尚无行之有效的治疗策略，这给越来越多的患者及其家庭带来极大的痛苦和巨大的经济负担，直接影响着人口的生存质量和社会的发展。这是受损伤的脊髓组织微环境不利于自身修复断裂的神经元传导通路导致的结果。因此，要设法改善脊髓损伤组织的微环境，积极寻找有效治疗脊髓损伤的新策略已成为国际研究的热点。应用外源性神经营养因子治疗是修复脊髓损伤重要的策略之一，但它难以直接定向脊髓损伤靶点而起作用。督脉经穴电针虽然可以通过调控脊髓损伤组织分泌神经营养因子，改善损伤组织微环境，保护受损伤的神经元并促进其轴突的再生和功能的修复，然而督脉经穴电针策略不能激活因脊髓创伤而死亡的神经元。在脊髓损伤处移植成体干细胞已成为近十多年来最有希望的的一种细胞治疗策略，但是，直接在脊髓损伤处移植成体干细胞其被诱导分化为神经元的占少数，不能起到较好替换神经元作用。为了解决上述科学问题，本项目在国际上率先从督脉经穴电针、内源性神经营养因子表达、移植的成体干细胞源

性神经元与脊髓宿主神经元整合修复脊髓损伤这主干线开展研究。

本项目在建立督脉经穴电针、全横断损伤脊髓模型或脱髓鞘损伤脊髓模型、体内外诱导成体干细胞分化、神经营养因子受体基因转染、神经干细胞或骨髓间充质干细胞培养和移植、神经电生理等实验技术的基础上，首次发现应用电针督脉经穴刺激全横断损伤脊髓或脱髓鞘损伤脊髓的大鼠脊膜支传入神经纤维将信息传入脊髓，激活脊髓组织细胞合成和分泌神经营养素-3 (NT-3)，介导表达 NT-3 受体 TrkC 的外源性神经干细胞 (NSCs) 和骨髓间充质干细胞 (MSCs) 在脊髓全横断损伤/移植处或脱髓鞘损伤/移植处存活、分化和迁移，替换和保护受损伤的宿主神经元、改善受损伤组织微环境、促进神经元轴突再生及其髓鞘形成、改善皮层运动诱发电位以及瘫痪肢体的运动功能。因此，在国际上率先揭示督脉经穴电针联合成体干细胞移植改善脊髓损伤组织微环境重建神经元传导通路机制，为祖国医学应用督脉经穴电针治疗脊髓损伤提供了理论和实验依据；更为将来临床治疗脊髓损伤提供了创新性策略。所以，本项研究既有重要的科学意义，又有潜在的临床转化前景。同时，本研究成果被许多有影响力的 SCI 收录期刊录用和引用，表明本项目不但以科学的方法向世界介绍了中医，更让世界接受中医的科学性，为我国中医和中西医结合现代化做出应有贡献。

本研究发表论文 18 篇，其中 SCI 收录论文 12 篇，主要发表于 Cell Transplant (2011, IF=6.204; 2013, IF=4.422; 2015, IF=3.427)、Scientific Reports (2015, IF=5.228)、Curr Med Chem (2013, IF= 4.070) 等国际和国内期刊。被 Cell Transplant 等 SCI 期刊他引 126 次，单篇最高 SCI

期刊他引为 26 次；被中国康复医学杂志等国内中文核心期刊他引 57 次，单篇最高国内中文核心期刊他引为 24 次，应邀在美国哥伦比亚大学举办的国际针灸和生物电治疗及其相关医学领域学术会议做专题报告，得到国际和国内同行的广泛认可和验证。申请和授权国家发明专利各 1 项。在 SCI 期刊上发表 1 篇介绍本研究成果的综述论文他引 6 次，在国内中文核心期刊上发表 2 篇相关综述论文他引 53 次。

### **主要完成人情况表：**

**1.姓名：** 曾园山

**排名:**1

**技术职称:** 教授

**工作单位:** 中山大学

**完成单位:** 中山大学

### **对本项目技术创造性贡献:**

本项目的发现点作出创造性贡献，是本研究项目主要工作研究方案设计者，参与项目选题、实验设计，数据评价总结、提出建设性方案，撰写科学论文等全过程。本人对该项目“重要科学发现”所列第(一)、(二)、(三)、(四)、(五)和(六)发现点均做出了创造性贡献。是“重要科学发现”中所列发表论文第 1、2、4-18 的通讯作者，第 3 的共同作者。支持本人贡献的旁证材料见附件“10 篇代表性论文”第 1-10。

### **曾获科技奖励情况:**

1998 年，曾园山、吴良芳、郭晔华、章尧、罗超权，“吗啡促进脊髓可塑性变化的研究”，获国家卫生部科技进步奖三等奖。证书号:98303801; 奖励日期:1998 年 9 月; 排名:第 1 获奖人

**2.姓名：** 丁英

**排名:2**

**技术职称：** 副教授

**工作单位：** 中山大学

**完成单位：** 中山大学

**对本项目技术创造性贡献：**

为本项目的各主要发现点均作出创造性贡献,是本研究项目大部分工作的参与者和研究方案设计者,参与项目选题、实验设计,数据评价总结,撰写科学论文等全过程。本人对该项目“重要科学发现”所列第(一)、(二)、(三)、(四)、(五)和(六)发现点均做出了贡献。是“重要科学发现”中所列发表论文第4、6、9、16和18的第一作者,第8的共同第一作者,第1、2、5、10和17的共同作者。支持本人贡献的旁证材料见附件“10篇代表性论文”第4-10。

**曾获科技奖励情况：** 无

**3.姓名：** 阮经文

**排名:3**

**技术职称：** 主任医师

**工作单位：** 中山大学

**完成单位：** 中山大学

**对本项目技术创造性贡献：**

为本项目的发现点作出创造性贡献,在本研究项目部分工作中,参

与项目选题、实验设计，数据评价总结，论文撰写等全过程。本人对该项目“重要科学发现”所列第(一)、(二)、(三)、(四)、(五)和(六)发现点做出了贡献。是“重要科学发现”中所列发表论文第 3 的通讯作者，第 2 的共同通讯作者，第 1、2、5、6、8-9、16-18 的共同作者。支持本人贡献的旁证材料见附件“10 篇代表性论文”第 4-10。

**曾获科技奖励情况:** 无

**4.姓名:** 刘洲

**排名:**4

**技术职称:** 副主任医师

**工作单位:** 广东医科大学附属医院

**完成单位:** 中山大学

**对本项目技术创造性贡献:**

为本项目的发现点作出创造性贡献，在本研究项目部分工作中，参与项目选题、实验设计，数据评价总结，论文撰写等全过程。本人对该项目“重要科学发现”所列第 (四)和(六) 发现点做出了贡献。是“重要科学发现”中所列发表论文第第 10 的第一作者，第 5 和 9 的共同作者。支持本人贡献的旁证材料见附件“10 篇代表性论文”第 10。

**曾获科技奖励情况:** 无

**5.姓名:** 李文杰

**排名:**5

**技术职称:** 讲师

**工作单位:** 苏州大学

**完成单位：**中山大学

**对本项目技术创造性贡献：**

为本项目的发现点作出创造性贡献，在本研究项目部分工作中，参与项目选题、实验设计，数据评价总结，论文撰写等全过程。本人对该项目“重要科学发现”所列第（一）和（二）发现点做出了贡献。是“重要科学发现”中所列发表论文第 1、2 的第一作者，第 3、6、16-18 的共同作者。支持本人贡献的旁证材料见附件“10 篇代表性论文”第 4-9。

**曾获科技奖励情况：**无

**6.姓名：**张可

**排名：**6

**技术职称：**无

**工作单位：**无

**完成单位：**中山大学

**对本项目技术创造性贡献：**

为本项目的发现点作出创造性贡献，在本研究项目部分工作中，参与项目选题、实验设计，数据评价总结，论文撰写等全过程。本人对该项目“重要科学发现”所列第（三）和（五）发现点做出了贡献。是“重要科学发现”中所列发表论文第 5 的第一作者，第 9 的共同作者。支持本人贡献的旁证材料见附件“10 篇代表性论文”第 10。

**曾获科技奖励情况：**无

**7.姓名：**陈雅云

**排名：**7

**技术职称:** 无

**工作单位:** 无

**完成单位:** 中山大学

**对本项目技术创造性贡献:**

为本项目的发现点作出创造性贡献,在本研究项目部分工作中,参与项目选题、实验设计,数据评价总结,论文撰写等全过程。本人对该项目“重要科学发现”所列第(三)和(五)发现点做出了贡献。是“重要科学发现”中所列发表论文第11的第一作者,第4和7的共同作者。支持本人贡献的旁证材料见附件“10篇代表性论文”第3。

**曾获科技奖励情况:** 无

**8.姓名:** 陈元峰

**排名:**8

**技术职称:** 无

**工作单位:** 暨南大学附属第一医院

**完成单位:** 中山大学

**对本项目技术创造性贡献:**

为本项目的发现点作出创造性贡献,在本研究项目部分工作中,参与项目选题、实验设计,数据评价总结,论文撰写等全过程。本人对该项目“重要科学发现”所列第(五)发现点做出了贡献。是“重要科学发现”中所列发表论文第15的第一作者。

**曾获科技奖励情况:** 无

**9.姓名:** 曾湘

**排名:9**

**技术职称:** 研究员

**工作单位:** 中山大学

**完成单位:** 中山大学

**对本项目技术创造性贡献:**

为本项目的发现点作出创造性贡献,在本研究项目部分工作中,参与项目选题、实验设计,数据评价总结,论文撰写等全过程。本人对该项目“重要科学发现”所列第(五)发现点做出了贡献。是“重要科学发现”中所列发表论文第15的共同第一作者,第6和16的共同作者。支持本人贡献的旁证材料见附件“10篇代表性论文”第7和9。

**曾获科技奖励情况:** 无

**10.姓名:** 李晓滨

**排名:10**

**技术职称:** 教授

**工作单位:** 广州医科大学

**完成单位:** 中山大学

**对本项目技术创造性贡献:**

为本项目的发现点作出创造性贡献,在本研究项目部分工作中,参与项目选题、实验设计,数据评价总结,论文撰写等全过程。本人对该项目“重要科学发现”所列第(三)和(五)发现点做出了贡献。是“重要科学发现”中所列发表论文第7、12-14的第一作者。支持本人贡献的旁证材料见附件“10篇代表性论文”第1和2。

曾获科技奖励情况: 无

**11.姓名:** 李淑敏

**排名:**11

**技术职称:** 主治医师

**工作单位:** 广东省工伤康复医院

**完成单位:** 中山大学

**对本项目技术性贡献:**

为本项目的发现点作出创造性贡献,在本研究项目部分工作中,参与项目选题、实验设计,数据评价总结,论文撰写等全过程。本人对该项目“重要科学发现”所列第(二)发现点做出了贡献。是“重要科学发现”中所列发表论文第3的第一作者,第2的共同第一作者,第1的共同作者。支持本人贡献的旁证材料见附件“10篇代表性论文”第5和8。

曾获科技奖励情况: 无

**12.姓名:** 闫清

**排名:**12

**技术职称:** 技师

**工作单位:** 青岛市中心医院

**完成单位:** 中山大学

**对本项目技术性贡献:**

为本项目的发现点作出创造性贡献,在本研究项目部分工作中,参与项目选题、实验设计,数据评价总结,论文撰写等全过程。本人对

该项目“重要科学发现”所列第（五）发现点做出了贡献。是“重要科学发现”中所列发表论文第 17 的第一作者，第 6、16 和 18 的共同作者。支持本人贡献的旁证材料见附件“10 篇代表性论文”第 4、6、7 和 9。

曾获科技奖励情况：无

**13.姓名：**黄斯凡

**排名：**13

**技术职称：**科研总监

**工作单位：**广州觅道信息技术咨询有限公司

**完成单位：**中山大学

**对本项目技术创造性贡献：**

为本项目的发现点作出创造性贡献，在本研究项目部分工作中，参与项目选题、实验设计，数据评价总结，论文撰写等全过程。本人对该项目“重要科学发现”所列第（四）发现点做出了贡献。是“重要科学发现”中所列发表论文第 8 的第一作者，第 6 和 16 的共同作者。支持本人贡献的旁证材料见附件“10 篇代表性论文”第 7 和 9。

曾获科技奖励情况：无

**代表性论文专著目录：**

序号	作者、题名、刊名、年卷期、页码	收录情况	影响因子(2015)	五年期刊平均影响因子	他引总次数	SCI-E他引次数
1	李晓滨, 曾园山, 陈玉玲, 陈雅云, 郭家松, 陈穗君。督脉电针与神经干细胞移植联合应用促进大鼠受伤脊髓组织产生神经生长活性物质。解剖学报, 2006, 37(6):622-626	CN KI	-	-	24	
2	李晓滨, 曾园山, 陈玉玲, 郭家松, 陈穗君。督脉电针与神经干细胞移植联合应用促进脊髓全横断大鼠受损的神经元存活及其轴突再生。解剖学报, 2006, 37(1):30-35	CN KI	-	-	14	
3	Chen YY, Zhang W, Chen YL, Chen SJ, Dong H, Zeng YS. Electro-acupuncture improves survival and migration of transplanted neural stem cells in injured spinal cord in rats. Acupunct Electrother Res, 2008, 33( 1-2 ):19-31	SCI	0.778	0.809	12	12
4	Ding Y, Yan Q, Ruan JW, Zhang YQ, Li WJ, Zhang YJ, Li Yan, Dong H, Zeng YS. Electro-acupuncture promotes survival, differentiation of the bone marrow mesenchymal stem cells as well as functional recovery in the spinal cord-transected rats. BMC neurosci, 2009, 10(1):35-47	SCI	2.304	2.83	26	26
5	Li WJ, Pan SQ, Zeng YS, Su BG, Li SM, Ding Y, Li Y, Ruan JW. Identification of acupuncture-specific proteins in the process of electro-acupuncture after spinal cord injury. Neurosci Res, 2010, 67(4):307-316	SCI	2.004	2.054	15	15
6	Yan Q, Ruan JW, Ding Y, Li WJ, Li Y, Zeng YS. Electro-acupuncture promotes differentiation of mesenchymal stem cells, regeneration of nerve fibers and partial functional recovery after spinal cord injury. Exp Toxicol Pathol, 2011, 63:151-156	SCI	1.716	2.059	23	23
7	Ding Y, Yan Q, Ruan JW, Zhang YQ, Li WJ, Zeng X, Huang SF, Zhang YJ, Wang S, Dong H, Zeng YS. Bone marrow mesenchymal stem cells and electroacupuncture downregulate the inhibitor molecules and promote the axonal regeneration in the transected spinal cord of rats. Cell Transplant, 2011, 20(4):475-491	SCI	3.427	3.366	8	8

8	Li WJ, Li SM, Ding Y, He B, Keegan J, Dong H, Ruan JW, Zeng YS. Electro-acupuncture upregulates CGRP expression after rat spinal cord transection. <i>Neurochem Int</i> , 2012, 61(8):1397-1403	SCI	3.385	2.926	7	7
9	Ding Y, Yan Q, Ruan JW, Zhang YQ, Li WJ, Zeng X, Huang SF, Zhang YJ, Wu JL, Fisher D, Dong H, Zeng YS. Electroacupuncture promotes the differentiation of transplanted bone marrow mesenchymal stem cells overexpressing TrkC into neuron-like cells in transected spinal cord of rats. <i>Cell Transplant</i> , 2013, 22(1):65-86	SCI	3.427	3.366	7	7
10	Ding Y, Zhang RY, He B, Liu Z, Zhang K, Ruan JW, Ling EA, Wu JL, Zeng YS. Combination of electroacupuncture and grafted mesenchymal stem cells overexpressing TrkC improves remyelination and function in demyelinated spinal cord of rats. <i>Scientific Reports</i> , 2015, 5:9133	SCI	5.228	5.525	4	4