**公示内容**

**项目名称：**

慢性肾脏病进展关键环节的分子机制、靶向干预及临床转化

**申报奖项类别：**

科学技术奖

### 主要完成单位（含排序）：

### 大连医科大学附属第一医院、中日友好医院、[中国科学院大连化学物理研究所](http://www.baidu.com/link?url=EmNHKcdu9pfgfbVFLXk-hCbZKV1nXxMHgS0at2nlJPm)、河南省人民医院、浙江普施康生物科技有限公司

**主要完成人（含排序）：**

林洪丽 李文歌 沈楠 林炳承 邵凤民 王楠 李龙凯 秦建华 周孟赢陈吉林 刘颖 余波 骆仁娜 方明 王大鹏

**项目简介（须与《申报推荐书》“项目简介”一致）**：

慢性肾脏病（CKD）是导致我国尿毒症首位病因，提高CKD治愈率及缓解率对减少尿毒症发生、减轻国家负担意义重大。项目组以CKD进展的不同阶段：“肾脏疾病发生-进展-尿毒症”中的关键事件为研究内容，利用糖蛋白生物学、微流控芯片组织工程、干细胞再生医学等先进技术，开展了交叉学科协同创新的转化医学研究，取得系列成果：

1.项目组在国际上开拓了蛋白质翻译后的核心岩藻糖基化修饰在肾脏和腹膜纤维化领域的研究，经过10余年研究，在国际上首次提出以抑制特异性核心岩藻糖基转移酶FUT8“单靶点”阻抑脏器纤维化“多通路”的全新干预策略，为创制糖基化新药奠定理论和实验基础，成果入选F1000Prime，获得Kidney International专题述评,其中关于腹膜透析的原创性研究被国际腹膜透析协会建议引用。

2.建立了我国肾脏病微流控芯片组织工程技术平台，撰写我国微流控芯片的系列专著。在国际上首次研发出具备肾脏滤过和重吸收功能的“芯片肾脏”，体外再现肾脏核心功能，被2021年Cell杂志作为肾脏芯片示例引用和点评。研发出具有自主知识产权的全自动微流控分析系统，适于基层医疗机构检验及患者居家自测，助力慢性肾脏病分级诊疗和远程医疗。基于微流控芯片肾脏的研究成果，开展临床研究，创新性地提出低蛋白饮食联合α酮酸治疗，写入《中国慢性肾脏病营养治疗临床实践指南》。

3.发现肾小球内皮细胞缺氧诱导因子HIF-1α是诱发高血压肾病中肾小球损伤的初始触发因素，成功构建肾小球足细胞、内皮细胞体外三维共培养模型，为临床治疗肾脏低氧损伤提供了新的思路及靶点，被Nature Review Nephrology引用及点评。

4.构建个体化评估糖尿病肾病肾脏存活率预测模型；建立糖尿病肾病及非糖尿病肾病鉴别模型，发现并证实补体激活加速糖尿病肾病进展，为糖尿病肾病的治疗提供了新的思路，牵头制定《中国糖尿病肾病多学科诊治与管理专家共识》。

5.利用成体干细胞（MSCs）及其外泌体作为干预工具，实现MSCs-外泌体靶向聚集受损伤肾脏并有效减轻肾间质纤维化；搭建成体干细胞临床治疗技术与质控平台，获得国家卫计委审批的“干细胞临床研究机构”资质，为启动成体干细胞治疗肾脏疾病临床试验提供了重要理论依据与可靠实施基础。

6.建立基于模糊数学评价尿毒症患者透析时机多元数学方程（DIFE方程），实现了尿毒症患者透析时机评价的个体化、客观化及可量化；开发DIFE方程微信程序，在全国100余家医院推广及应用; 牵头制定《血液透析中低血压防治专家共识》。

项目组共发表SCI论文128篇，被Cell，Nature Biotechnology等顶级期刊他引2782余次，应邀撰写Focus on China专题，获国际及国内发明专利27项。

**代表性论文（专著）列表：**（至少包含论文名称、刊名、年卷页码和作者）

1. Lin H, Wang D, Wu T, Dong C, Shen N, Sun Y, Sun Y, Xie H, Wang N, Shan L. Blocking core fucosylation of TGF-β1 receptors downregulates their functions and attenuates the epithelial-mesenchymal transition of renal tubular cells. Am J Physiol Renal Physiol. 2011;300(4):F1017-25.
2. Nan Shen, Hongli Lin, Taihua Wu, Dapeng Wang, Weidong Wang, Hua Xie, Jianing Zhang and Zhe Feng, Inhibition of TGF-β1-receptor post-translational core fucosylation attenuates rat renal interstitial fibrosis, Kidney International, 2013, 84(1): 64-77
3. Longkai Li, Nan Shen, Nan Wang, Weidong Wang, Qingzhu Tang Xiangning Du, Juan Jesus Carrero, Keping Wang, Yiyao Deng, Hongli Lin, Taihua Wu. Inhibiting Core Fucosylation Attenuates Glucose-Induced Peritoneal Fibrosis in Rats. Kidney International, 2018; 93(6):1384-1396.
4. Nan Wang, Yiyao Deng, Anqi Liu, Nan Shen, Weidong Wang, Xiangning Du, Qingzhu Tang, Shuangxin Li, Zach Odeh, Taihua Wu, Hongli Lin, Novel Mechanism of the PericyteMyofbroblast Transition in Renal Interstitial Fibrosis: Core Fucosylation Regulation, Scientific Reports, 2017, 7(1): 16914
5. 林炳承，《微纳流控芯片实验室》，科学出版社，58万字，2013
6. Bingcheng Lin,《Microfluidics：Technologies and Applications》, Springer, 2011.
7. Zhou M, Ma H, Lin H, Qin J. Induction of epithelial-to-mesenchymal transition in proximal tubular epithelial cells on microfluidic devices. Biomaterials 2014;35(5).
8. Zhou M, Zhang X,Wen X, Wu T, Wang W, Yang M, Wang J, Fang M, Lin B, Lin H. Development of a Functional Glomerulus at the Organ Level on a Chip to Mimic Hypertensive Nephropathy. Sci Rep 2016 08 25;6
9. 李文歌，林洪丽；血液透析中低血压防治专家共识；中华内科杂志，2022年第61卷第3期
10. [Shimin Jiang](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Jiang+S&cauthor_id=31401150) , [Tianyu Yu](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Yu+T&cauthor_id=31401150) , [Zheng Zhang](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Zhang+Z&cauthor_id=31401150) , [Jinying Fang](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Fang+J&cauthor_id=31401150) , [Yining Wang](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Wang+Y&cauthor_id=31401150) , [Yue Yang](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Yang+Y&cauthor_id=31401150) , [Lin Liu](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Liu+L&cauthor_id=31401150) , [Guming Zou](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Zou+G&cauthor_id=31401150) , [Hongmei Gao](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Gao+H&cauthor_id=31401150) , [Li Zhuo](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Zhuo+L&cauthor_id=31401150) , [Wenge Li](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Li+W&cauthor_id=31401150). Prognostic nomogram and score to predict renal survival of patients with biopsy-proven diabetic nephropathy. Diabetes Res Clin Pract. 2019;155:107809
11. [Li Zhuo](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Zhuo+L&cauthor_id=28871455), [Nianrong Zhang](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Zhang+N&cauthor_id=28871455), [Guming Zou](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Zou+G&cauthor_id=28871455), [Dapeng Chen](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Chen+D&cauthor_id=28871455), [Wenge Li](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Li+W&cauthor_id=28871455). Clinical characteristics and outcomes of biopsy-proven diabetic nephropathy. Front Med. 2017;11(3):386-392
12. Liu Y, Wang D, Chen X, Sun X, Song W, Jiang H, Shi W, Liu W, Fu P, Ding X, Chang M, Yu X, Cao N, Chen M, Ni Z, Cheng J, Sun S, Wang H, Wang Y, Gao B, Wang J, Hao L, Li S, He Q, Liu H, Shao F, Li W, Wang Y, Szczech L, Lv Q, Han X, Wang L, Fang M, Odeh Z, Sun X, Lin H. An Equation Based on Fuzzy Mathematics to Assess the Timing of Haemodialysis Initiation. Sci Rep. 2019; 10;9(1):5871.
13. [Renna Luo](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Luo+R&cauthor_id=25987665), [Weiru Zhang](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Zhang+W&cauthor_id=25987665), [Cheng Zhao](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Zhao+C&cauthor_id=25987665), [Yujin Zhang](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Zhang+Y&cauthor_id=25987665), [Hongyu Wu](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Wu+H&cauthor_id=25987665), [Jianping Jin](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Jin+J&cauthor_id=25987665), [Wenzheng Zhang](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Zhang+W&cauthor_id=25987665), [Almut Grenz](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Grenz+A&cauthor_id=25987665), [Holger K Eltzschig](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Eltzschig+HK&cauthor_id=25987665), [Lijian Tao](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Tao+L&cauthor_id=25987665), [Rodney E Kellems](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Kellems+RE&cauthor_id=25987665), [Yang Xia](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Xia+Y&cauthor_id=25987665). Elevated Endothelial Hypoxia-Inducible Factor-1α Contributes to Glomerular Injury and Promotes Hypertensive Chronic Kidney Disease. Hypertension. 2015;66(1):75-84
14. Lin H, Chen X, Wang J, Yu Z. Inhibition of apoptosis in rat mesangial cells by tissue inhibitor of metalloproteinase-1. Kidney Int. 2002;62(1):60-69.
15. Sun W, Zhu Q, Yan L, Shao F. Mesenchymal stem cells alleviate acute kidney injury via miR-107-mediated regulation of ribosomal protein S19. Ann Transl Med. 2019;7(23):765.

**主要知识产权证明目录：**

1. 发明专利 一种微流控芯片DNA分子计算机 中国 ZL200410100842.0 中国科学院大连化学物理研究所 林炳承;李博伟;解华;丁永生;黄振德
2. 发明专利 一种DNA在线分离的微流控芯片及其分析方法 中国 ZL200610047930.8 中国科学院大连化学物理研究所 林炳承;刘大渔;黄淮青
3. 发明专利 一种蛋白质分离分析用微流控芯片及分离分析方法 ZL200410020971.9 中国 中国科学院大连化学物理研究所 林炳承；黄淮青；戴忠鹏
4. 发明专利 一种微流控化学发光免疫检测装置及其使用方法 中国 ZL 2016 1 0319568.9 2016.5.13 绍兴普施康生物科技有限公司 杨意枫 林佳慧 余波
5. 发明专利 一种微流控凝血检测装置及其检测方法 中国 ZL 2016 1 0152236.6 2016.3.17 绍兴普施康生物科技有限公司 林佳慧 杨意枫 余波
6. 实用新型 仿生肾小球芯片以及由其组成的芯片组 中国 ZL 2015 2 0934866.X 2016.4.27 5169945 大连医科大学附属第一医院 林洪丽，林炳承，周孟赢，张旭朗，温新宇
7. 实用新型 仿生芯片肾脏 中国 ZL 2018 2 1016635.0 2019.02.05 8448640 大连医科大学附属第一医院 林洪丽，林炳承，罗勇，郭畅
8. 实用新型 三维多层仿生肾脏微流控芯片 中国 ZL 2018 2 1984570.9 2019.11.8 9584616 大连医科大学附属第一医院 林洪丽，扎克，周孟赢
9. 实用新型 一种微流控芯片 中国 ZL 2020 2 0092712.1 2020.11.24 11976255 大连医科大学附属第一医院 杨宁，林洪丽
10. 软件著作权 DIFE计算器软件V1.0 中国 2018SR624972 2018.08.07 02889942 大连医科大学附属第一医院