项目名称：基于血管再生和保护机制的下尿路修复重建创新和应用

申报奖项类别：科学技术奖

主要完成单位（含排序）：

上海交通大学医学院附属仁济医院、东华大学、上海同济医科大学附属同济医院

主要完成人（含排序）：

卢慕峻、陈仕艳、李超、吕向国、肖冬冬、王华平、叶惟靖、刘毅东、王宝秀、张明、赵阳、王琼、彭绪峰、杨孟波、陈信达

项目简介（须与《申报推荐书》“项目简介”一致）：

该项目属于泌尿系统修复重建领域。大面积膀胱缺损和长距离尿道损伤是临床治疗难点，目前临床上常采用肠道替代修复膀胱缺损，口腔粘膜或包皮组织替代尿道。但肠道替代存在诸多并发症，包括电解质紊乱、肠梗阻、感染等；口腔粘膜或包皮组织替代也存在组织来源有限、血供不足、供区损伤等缺点。组织工程和干细胞技术为膀胱和尿道缺损修复提供了新思路，但如何促进组织血管再生（angiogenesis），一直是制约该技术临床转化和应用的瓶颈。其中支架材料的构建和改性是促进血供再生的重要因素。本课题组从生物仿生角度入手，创新研制多种功能性支架材料：包括可自产氧且抗菌的多蛋白支架和多尺度结构仿生生物材料的构建，通过对细菌纤维素的纳米纤维进行表面微拓扑改性及添加生物活性因子修饰，构建出促进血管和上皮再生功能的尿道修复材料。改进传统生物支架孔隙率，针对膀胱器官特点设计多层复合支架材料，并首次将水凝胶用于膀胱全层修复，通过促进组织快速血管化，成功修复大面积膀胱缺损。其次细胞来源获取也是促进血管再生的另一个关键因素。项目组率先在国际上采用口腔黏膜细胞作为种子细胞，结合组织工程技术修复尿道缺损；将脂肪来源干细胞及其衍生物，联合腹腔内预植、核酸递送调控等技术，通过调控SDF-1α/CXCR4等信号通路促进再生区域快速血管化，成功修复大面积膀胱缺损。

除了促进快速血管化，保护组织血供是组织创伤修复的另一个关键因素。尿道狭窄、复杂性尿道下裂，尤其是修复失败后的病例及其并发症处理是泌尿外科领域处理棘手的难题。针对上述临床难点，本课题组创新提出采用血管保护机制，提高复杂性尿道狭窄和尿道下裂的治疗成功率。针对前后尿道同时狭窄，采用移植物血管保护机制进行同期修复；率先将非离断技术用于后尿道狭窄修复，采用尿道海绵体血管保护机制最大程度保护性功能。针对再次手术尿道下裂，国内率先提出采用一期嵌入口腔黏膜的TIP术式；对成人尿道下裂伴有下弯畸形，采用分期Duckett术式治疗，规范和推广复杂性尿道下裂的诊疗模式。

本项目相关内容发表的15篇代表论文被引482次，其中他引421次。相关成果获批18项专利，本次申报的10项专利中含8项发明专利以及2项实用新型专利。本项目技术在国内20余家单位进行推广应用，举办国家级继续教育学习班6届，招收全国各地学员超过400人次。

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) Li C, Xu YM, Song LJ, Fu Q, Cui L, Yin S. Urethral reconstruction using oral keratinocyte seeded bladder acellular matrix grafts. J Urol. 2008 Oct;180(4):1538-42.  (2) Wei-Jing Ye, Ping Ping, Yi-Dong Liu, Zheng Li, Yi-Ran Huang. Single stage dorsal inlay buccal mucosal graft with tubularized incised urethral plate technique for hypospadias reoperations. Asian J Androl. 2008 Jul;10(4):682-6.  (3) Zheng, Da-chao，Wang, Hao， Lu, Mu-jun\*(Corresponding Author)，Chen, Qi，Chen, Yan-bo，Ren, Xiao-min，Yao, Hai-jun，Xu, Ming-xi，Zhang, Ke，Cai, Zhi-kang，Wang, Zhong. A comparative study of the use of a transverse preputial island flap (the Duckett technique) to treat primary and secondary hypospadias in older Chinese patients with severe chordee. World Journal of Urology，2013，31（4）：965-969.  (4) Zou, Xiangyu，Zhang, Guangyuan，Cheng, Zhongliang，Yin, Deming，Du, Tao，Ju, Guanqun，Miao, Shuai，Liu, Guohua， Lu, Mujun\*(Corresponding Author)，Zhu, Yingjian. Microvesicles derived from human Wharton's Jelly mesenchymal stromal cells ameliorate renal ischemia-reperfusion injury in rats by suppressing CX3CL1. Stem Cell Research & Therapy，2014，Mar 19;5(2):40. IF6.832；  (5) Zhao Y，He Y，Guo JH(#)，Wu JS，Zhou Z，Zhang M，Li W，Zhou J，Xiao DD，Wang Z，Sun K，Zhu YJ， Lu MJ\*. Time-dependent bladder tissue regeneration using bilayer bladder acellular matrix graft-silk fibroin scaffoldsina rat bladder augmentation model，Acta Biomater.，2015，23（1）：91-102.  (6) Zhe Z，Jun D，Yang Z，Mingxi X，Ke Z，Ming Z，Zhong W， Mujun LU\*(Corresponding Author). Bladder Acellular Matrix Grafts Seeded with Adipose-Derived Stem Cells and Incubated Intraperitoneally Promote the Regeneration of Bladder Smooth Muscle and Nerve in a Rat Model of Bladder Augmentation. Stem Cells Dev. 2016 Mar 1;25(5):405-14.  (7) XiangGuo Lv#, Zhe Li#, ShiYan Chen, MinKai Xie, JianWen Huang, HuaPing Wang, YueMin Xu, Chao Feng\*, Structural and functional evaluation of oxygenating keratin/silk fibroin scaffold and initial assessment of their potential for urethral tissue engineering, Biomaterials, 2016, 84(4): 99-110.  (8) XiangGuo Lv, Xu Y\*, Xie H, Feng C, Zhang J, The Selection of Procedures in One Stage Urethroplasty for Treatment of Coexisting Urethral Strictures in Anterior and Posterior Urethra, Urology, 2016, 10(16): 00287-9.  (9) Xiao D, Yan H, Wang Q, Lv X, Zhang M, Zhao Y, Zhou Z, Xu J, Sun Q, Sun K, Li W, Lu M\*. Trilayer Three-Dimensional Hydrogel Composite Scaffold Containing Encapsulated Adipose-Derived Stem Cells Promotes Bladder Reconstruction via SDF-1α/CXCR4 Pathway. ACS Appl Mater Interfaces. 2017 Nov 8;9(44):38230-38241.  (10) Wang Q, Xiao DD, Yan H, Zhao Y, Fu S, Zhou J, Wang Z, Zhou Z, Zhang M, Lu MJ\*. The morphological regeneration and functional restoration of bladder defects by a novel scaffold and adipose-derived stem cells in a rat augmentation model. Stem Cell Res Ther. 2017 Jun 24;8(1):149.  (11) Le W,Li C\*,Zhang JF,et al. Preliminary clinical study on non-transecting anastomotic bulbomembranous urethroplasty. Front Med.2017 Jun;11(2):277-283.  (12) XiangGuo Lv#, Chao Feng#, YiDong Liu#, XuFeng Peng, Shi Yan Chen, DongDong Xiao, HuaPing Wang, Zhe Li\*, YueMin Xu\*, MuJun Lu\*, A smart bilayered scaffold supporting keratinocytes and muscle cells in micro/nano-scale for urethral reconstruction, Theranostics, 2018, 8(11):3153-3163；  (13) Baoxiu Wang, Xiangguo Lv, Shiyan Chen,\* Zhe Li, Jingjing Yao, Xufeng Peng, Chao Feng, Yuemin Xu,\* Huaping Wang,\*Use of heparinized bacterial cellulose based scaﬀold for improving angiogenesis in tissue regeneration. Carbohydrate Polymers 181 (2018) 948–956.  (14) Wang B, Lv X, Li Z\*, Zhang M, Yao J, Sheng N, Lu M\*, Wang H, Chen S\*. Urethra-inspired biomimetic scaffold: A therapeutic strategy to promote angiogenesis for urethral regeneration in a rabbit model. Acta Biomater. 2020 Jan 15;102:247-258.  (15) Dongdong Xiao\*,1, Mengbo Yang1, Ming Zhang, Liduo Rong, Yamei Wang, Huan Cheng, Xiaofeng Sui, Søren Paludan Sheikh\*, Mujun Lu\*. MicroRNA-126 from stem cell extracellular vesicles encapsulated in a tri-layer hydrogel scaffold promotes bladder angiogenesis by activating CXCR4/SDF-1α pathway. Chemical Engineering Journal. 2021. Dec 1; 425: 131624. |

主要知识产权证明目录：

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 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 | 实用新型 | 一种外置人工尿道括约肌装置 | 中国 | CN211460362U | 2020-09-31 | ZL202020080045.5 | 李超 | 李超 |
| 2 | 发明专利 | 纳米纤维网络自增强细菌纤维素水凝胶及其制备方法 | 中国 | CN110483840B | 2020-10-30 | ZL201910257423.4 | 东华大学 | 王华平;张茗皓；陈仕艳;  盛楠;吴擢彤；王宝秀；姚晶晶；张冬；梁欠倩 |
| 3 | 发明专利 | 一种具有纳米蛛网结构的细菌纤维素膜及其制备方法 | 中国 | CN107880315A | 2019-06-18 | ZL201711083885.6 | 东华大学 | 王华平;李喆;陈燕;陈仕艳;倪赢;张茗皓;江雨;吴擢彤 |
| 4 | 发明专利 | 具有纳米蛛网结构的细菌纤维素膜复合材料及其制备方法 | 中国 | CN107938370A | 2019-06-21 | ZL201711084713.0 | 东华大学 | 陈仕艳;陈燕;李喆;王华平;盛楠;魏佳欣;李文颖 |
| 5 | 发明专利 | 一种基于细菌纤维素纳米纤维定向排列的宏观纤维及其制备方法 | 中国 | CN105926063A | 2018-08-21 | ZL201610344829.2 | 东华大学 | 王华平;姚晶晶;陈仕艳;  王宝秀;关方  怡;陈燕;江  振林 |
| 6 | 实用新型 | 一种适用于组织工程领域的细胞种植装置 | 中国 |  | 2013-10-12 | ZL201320413091.2 | 上海市第六人民医院 | 冯超；李喆；徐月敏；吕向国 |
| 7 | 发明专利 | 一种可自产氧气的蛋白复合支架及其制备方法 | 中国 |  | 2016-04-06 | ZL201310476340.7 | 上海市第六人民医院 | 冯超；李喆；徐月敏；吕向国 |
| 8 | 发明专利 | 一种构建粘膜移植物的方法 | 中国 | CN101444645A | 2009-06-03 | 200710171119.5 | 上海市第九人民医院 | 卢慕峻;周广东;王忠;曹  谊林;刘伟;张文杰;俞斌 |
| 9 | 发明专利 | 一种尿道内支架及导尿管固定器 | 中国 | CN106806975B | 2019-07-16 | ZL201710030719.3 | 上海市同济医院 | 李超;吴登龙;周伟东;刘莺;黄盛松;吴强;刘博;卞崔东;袁涛; |
| 10 | 发明专利 | 一种结构和功能仿生尿道支架及其制备方法 | 中国 | CN113750297B | 2022-04-15 | ZL202111030177.2 | 东华大学 | 王宝秀；陈仕艳；欧康康；张茗皓；吴擢彤；盛楠；韩志良；梁欠倩；贾宇航；王华平 |