**候选项目一**

**1、项目名称：**肉毒毒素A改善皮瓣微血管内皮缺血再灌注损伤方法与机制研究

**2、提名意见：**

自噬是细胞应激情况下维持内环境稳定和存活重要机制。前期发现内皮细胞自噬激活可以拮抗皮瓣缺血再灌注损伤；肉毒毒素A预处理游离皮瓣可以激活内皮细胞自噬保护皮瓣。进一步发现低氧/复氧内皮细胞模型行肉毒素A处理后GPR78表达增加。Bertolotti A 认为GPR78是调控内质网应激启动的关键分子。我们假说肉毒毒素预处理皮瓣后激活内质网应激，然后启动内皮细胞保护性自噬可拮抗皮瓣再灌注损伤。拟肉毒毒素A预处理皮瓣再灌注损伤模型，观察内皮自噬体和凋亡指数等，整体水平明确内皮自噬激活是肉毒毒素A预处理抗皮瓣凋亡关键；低氧/复氧内皮细胞模型予以肉毒毒素A处理，不同时间段观察自噬变化规律，细胞水平探讨自噬变化的时效和量效特点；调控内质网信号通路，监测内质网不同通路蛋白，分子水平阐明内质网应激调控自噬的信号机制。研究将明确内皮自噬激活是对游离皮瓣行肉毒素A预处理保护关键靶点，拓展肉毒毒素A的临床用途。

**3、项目简介**

烧伤、肿瘤切除和创伤经常造成体表组织器官缺损和畸形。皮瓣移植是修复此类缺损的主要方法。但游离皮瓣移植术后约5-10%会发生皮瓣坏死，由于供区皮肤有限，皮瓣坏死不仅会带来巨大的痛苦，还会导致二次手术难度增加。皮瓣坏死的主要原因是缺血再灌注损伤，因此防治再灌损伤是迫切需要解决的问题。

我们通过实验发现对游离皮瓣进行处理，可以改善其移植的存活率。利用肉毒毒素A激活保护性自噬从而保护游离皮瓣内皮细胞，摆脱了传统的单纯抵抗炎症减轻损伤的思路。

我们目前着重于利用肉毒毒素A治疗游离皮瓣再灌注损伤的市场转化。肉毒毒素A是临床上常见的安全药品，目前已经运用于治疗斜视、偏头痛、肌肉痉挛等多种疾病，只需行简单的注射，实用性极高。我们通过细胞实验和动物实验发现，肉毒毒素A可以通过增加内皮细胞自噬体数量，从而激活自噬。对真皮微血管内皮细胞低氧/复氧模型予以肉毒毒素刺激后，不仅内皮细胞自噬体数量增加，而且内皮细胞的 GPR78 蛋白定量表达也明显增加，我们明确了，肉毒毒素A通过内质网应激激活线粒体自噬，从而减少细胞凋亡，减少游离皮瓣缺血再灌注损伤的死亡面积，提高皮瓣移植的存活率，实验效果显著，机制明确，有多篇论文支持。

主要科学发现点如下：1、建立动物皮瓣缺血/再灌注损伤模型以及真皮微血管内皮细胞屏障缺氧再灌注损伤模型（附件4、5），并明确肉毒毒素A对缺血/再灌注损伤的保护作用（附件1）。2、提示了自噬激活是肉毒毒素 A 保护皮瓣抗内皮细胞凋亡的有效靶点：缺血再灌注损伤后凋亡细胞数量显著增加，加入肉毒毒素A预处理凋亡细胞数量减少，而抑制自噬后凋亡细胞数量又明显增加，说明缺血再灌注损伤促进细胞发生凋亡，而肉毒毒素 A 通过促进自噬抑制细胞发生凋亡，进而对游离皮瓣发生保护作用（附件2）。3、阐明了肉毒毒素A对低氧/复氧内皮细胞自噬的调控机制：肉毒毒素A可以通过激活内质网应激，增加LC3II/I以及beclin1表达、自噬小体数量，提高内皮细胞保护性自噬水平，以此抵抗皮瓣缺血再灌注损伤（附件3）。发表SCI收录论文5篇，研究结果得到同行研究的证实。初步调查发现患者认为利用肉毒毒素A减少皮瓣坏死风险，价格可接受，注射操作可接受，效果令人期待，市场环境良好。目前手术病人量巨大，药物安全性高，药物价格合理。基础条件已经成熟，市场应用前景良好。但仍需要经过伦理审查、志愿者招募、知情同意等准备工作。

**4、主要支撑材料目录**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **序号** | **论文(著作)名称** | **刊名/出版社** | **年卷期页码** | **发表时间****(年月日)** | **通讯****作者****（含共同）** | **第一****作者****（含共同）** | **论文全部作者** |
| **1** | Beneficial effect of botulinum toxin type A on secondary ischaemic injury of skin flaps in rats | Br J Oral Maxillofac Surg | 2018 Feb;56(2):144-147. | 2017.9.28 | Lin Huang | Lin Huang | Lin Huang |
| **2** | Botulinum toxin type A induces protective autophagy in human dermal microvascular endothelial cells exposed to an in vitro model of ischemia/reperfusion injury  | Exp Ther Med. | 2018 Dec;16(6):4379-4386. | 2018.9.17 | Lin Huang | [Yan yu Shi](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Shi+Y&cauthor_id=30542387)  | [Yanyu Shi](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Shi+Y&cauthor_id=30542387) , [Huang Lin](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Lin+H&cauthor_id=30542387) ,[Jiankun Cao](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Cao+J&cauthor_id=30542387) , [Chao Cui](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Cui+C&cauthor_id=30542387) |
| **3** | Botulinum Toxin Type A Attenuates Apoptosis in Human Dermal Microvascular Endothelial Cells Exposed to an In Vitro Model of Ischemia/Reperfusion Injury | Transplant Proc. | 2019 Apr;51(3):966-971. | 2019.1.7 | Lin Huang | [Yan yu Shi](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Shi+Y&cauthor_id=30542387)  | [Yanyu Shi](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Shi+Y&cauthor_id=30542387) , [Huang Lin](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Lin+H&cauthor_id=30542387) ,[Jiankun Cao](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Cao+J&cauthor_id=30542387) , [Chao Cui](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Cui+C&cauthor_id=30542387) |
| **4** | What happened if various kinds of postconditioning working on the preconditioned ischemia skin flaps | PLoS One. | 2013 Sep 12;8(9):e72818. | 2013.9.12 | Lin Huang | Lin Huang | Lin Huang |
| **5** | Hypoxic postconditioning attenuates apoptosis via inactivation of adenosine A2a receptor through NDRG3-Raf-ERK pathway | Biochem Biophys Res Commun | 2017 Sep 16;491(2):277-284. | 2017.7.23 | Lin Huang | [Chao Cui](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Cui+C&cauthor_id=28743501) | [Chao Cui](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Cui+C&cauthor_id=28743501), [Huang Lin](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Lin+H&cauthor_id=28743501), [Yanyu Shi](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Shi+Y&cauthor_id=28743501), [Ruiyan Pan](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Pan+R&cauthor_id=28743501)  |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **序号** | **名称** | **类别** | **授权单位** | **编号** | **授权公告日** | **项目完成人** |
| 1 | 内皮细胞A2A受体靶向介导游离皮瓣缺血后处理内源性抗凋亡机制研究 | 科学技术进步奖 | 中国美容整形协会 | 202101008 | 2022.1.10 | 林煌、李文志、勾涛、董勇、黄剑锋、杨媚、曹建坤、崔超、史艳宇 |

**5、候选单位**：

1、首都医科大学附属北京安贞医院；

**6、候选人**：

1、林煌；2、李文志； 3、曹建坤；4、史艳宇； 5、崔超； 6、黄剑锋； 7、勾涛；