

附件3

申报2023年福建医学科技奖项目公示内容

申报单位（盖章）：莆田学院附属医院

公示单位（前三名完成人所在工作单位）：

莆田学院附属医院

莆田学院

1. 项目名称：急性胰腺炎新型标志物—降钙素基因相关肽及胰蛋白酶的开发研究
2. 提名奖种：科学技术进步奖
3. 提名单位：莆田市医学会

4. 项目简介：

胰腺位于上腹胃部后，是分泌消化酶进入肠道的外分泌器官，同时也是分泌激素进入血液调节能量代谢的内分泌器官。胰腺主要由腺泡和胰岛组成，其中腺泡细胞具有外分泌功能，主要分泌消化酶，如胰蛋白酶、糜蛋白酶和淀粉酶，用于小肠内食物的消化，胰腺在消化系统中具有重要作用。胰腺外分泌受多种神经递质调节，包括乙酰胆碱、血管活性肠肽、胃泌素释放肽、神经药物C、神经紧张素、P物质、降钙素基因相关肽（calcitonin gene related peptide, CGRP）等。与胰腺外分泌功能相关的疾病主要包括急、慢性胰腺炎，其中急性胰腺炎是一种胰腺急性炎症和组织学上腺泡细胞破坏为特征的疾病，是常见消化系统急诊之一，通常由局部发展累及全身器官及系统从而成为重症急性胰腺炎。急性胰腺炎全球每年的发病率为13~45/10万，中国20年间发病率由0.19%上升至0.71%，80%~85%患者为轻症急性胰腺炎，约20%的患者会发展为中度或重度急性胰腺炎，病死率可达13%~35%，因此急性胰腺炎的早期诊断、分期和及时规范处理至关重要。

CGRP作为急性胰腺炎的检测标志物

CGRP是一种37个氨基酸的多功能神经肽，在外周神经元和中枢神经元中都有产生。CGRP参与多种生理/病理生理过程。例如，CGRP通过释放一氧化氮引起血管舒张，通过

增加L-1 β 和IL-6的表达介导炎症反应，并调节痛觉传入。对分离血管灌注胰腺的研究表明，CGRP可以通过一种间接的、神经介导的胆碱能-毒蕈碱传递机制来抑制大鼠胰腺的外分泌。此外，有研究表明，在缺血/再灌注前给予CGRP可部分逆转感觉神经失活对缺血/再灌注引起的坏死性胰腺炎的有害影响。因此，研究CGRP对

CGRP被认为是目前已知的最有效的血管扩张剂，因此在急性胰腺炎中的作用备受关注。在之前的研究中，我们发现I-II型、III型、IVA型和IVB型急性胰腺炎患者血清胰蛋白酶和CGRP水平高于对照组。为了进一步验证CGRP对急性胰腺炎患者炎症的拮抗作用以及CGRP代偿性增加对胰腺组织的保护作用，我们构建了急性胰腺炎小鼠模型，并用CGRP及其拮抗剂治疗相应的模型小鼠。研究已证实CGRP通过扩张血管维持胰腺血流的正常灌注和感觉神经的正常兴奋，使胰腺血管保持一定的张力，可显著改善胰腺血液循环。

胰蛋白酶作为急性胰腺炎的检测标志物

胰蛋白酶原由胰腺合成和分泌，受肠激酶刺激转化为活化的胰蛋白酶，作为肽链内切酶，它能把多肽链中赖氨酸和精氨酸残基中的羧基侧切断。在正常的生理条件下，胰腺腺泡细胞中只有少量的胰蛋白酶原转化为活化胰蛋白酶，且被胰腺分泌型胰蛋白酶抑制剂(PSTI)灭活以防止胰腺腺泡细胞受到破坏。目前普遍认为急性胰腺炎是由各种原因引起的腺泡细胞受损，无活性的胰蛋白酶原被激活，胰蛋白酶进一步激活弹性蛋白酶、激肽释放酶、脂肪酶和磷脂酶A₂，破坏胰腺组织和细胞膜，引起水肿、血管损伤、出血和坏死，损伤过程中产生的多种炎性介质，激活NF- κ B等信号通路，导致“瀑布样”放大效应，累及肺、肾等重要脏器，引起全身炎症反应综合征(SIRS)甚至MODS。胰蛋白酶与急性胰腺炎的发生、发展联系密切。

20世纪70年代，胰腺炎的实验疾病模型被开发出来，这对研究细胞生物学有很大帮助，可以在器官破坏开始之前进行研究，科研人员利用这些模型证实了胰蛋白酶的激活确实发生在疾病病程的早期，且激活的程度反映了疾病的严重程度，与器官损伤平行。这一结论与我们的临床研究相吻合，前期我们对140例急性胰腺炎患者血清进行分析比较，发现炎症性积液患者血清胰蛋白酶水平为128.26 \pm 41.65 ng/mL，明显高于无炎症性积液患者（74.26 \pm 19.11 ng/mL）。血清胰蛋白酶水平在胆道、高脂血症、特发性急性胰腺炎中分别为106.43 \pm 14.89、100.45 \pm 21.85、94.20 \pm 21.14 ng/mL，明显高于对照组（35.12 \pm 10.30 ng/mL）。不同类型急性胰腺炎血清胰蛋白酶浓度分别为I-II（65.36 \pm 19.88 ng/mL）、III（71.29 \pm 36.41 ng/mL）、IVA（92.22 \pm 35.13 ng/mL）和IVB（124.17 \pm 20.89 ng/mL），提

示血清胰蛋白酶水平与炎症性渗出、疾病严重程度有关。因此，我们认为血清中胰蛋白酶可以作为新的急性胰腺炎诊断、分级的检测指标。

一种新的电化学免疫传感器用于胰蛋白酶的检测：

电化学免疫传感器是一种新型的生物传感技术，主要是将抗原-抗体特异性反应（免疫反应）与电化学方法相结合，电化学免疫传感器具有灵敏度高、操作简单、响应快、易于小型化、制备成本低等优点。

在本研究中，我们主要开发了一种基于聚硫堇-纳米金（PTh-NG）复合材料作为信号指示系统修饰丝网印刷电极(碳)的无标记电化学免疫传感器。在pH=5.5的磷酸盐缓冲溶液中，基于抗原抗体免疫反应特异性捕获靶抗原的原理，研制的无标记电化学免疫传感器可通过差分脉冲伏安法准确测定胰蛋白酶。采用紫外可见光谱和透射电镜对PTh-NG纳米复合材料进行了表征。在最佳实验条件下，胰蛋白酶的线性范围为1~200 ng/mL，检出限为0.58 ng/mL。将无标记电化学免疫传感器用于胰腺疾病患者血清胰蛋白酶测定，结果与ELISA测定结果的相对偏差小于8.72%，结果令人满意，可用于血清胰蛋白酶的测定。通过对临床样本的测定，证明了该新型电化学免疫传感器在临床诊断和评价中具有潜在应用价值和广阔的应用前景。

5. 主要完成单位：莆田学院附属医院、莆田学院药学与医学技术学院

6. 主要完成人及其贡献：

(1) 胡建雄

主要贡献：作为本项目的最主要研究者和负责人，提出了总体学术思想及系列研究的整体思路，设计了完整的计划和方案并组织实施，并指导工作，在本项目研发工作中投入的工作量占总工作量的45%。作为莆田学院附属医院重症医学科副主任医师，长期从事急性重症胰腺炎引发的多器官功能衰竭的联合诊治及相关研究。作为主要负责人设计并组织实施了以下急性胰腺炎的相关课题：2014年主持莆田学院校级课题“低治疗量和高治疗量CRRT在重症胰腺炎治疗疗效区别”及2017年主持福建省自然科学基金计划项目“降钙素基因相关肽治疗急性重症胰腺炎的实验研究”（项目编号：2017J01346）已结题。2020年主持福建省卫生健康中青年骨干人才培养项目“CGRP对急性胰腺炎保护机制的研究”（项目编号：2020GGA079）及2021年主持福建省自然科学基金计划项目“CGRP介导

PI3K/AKT/mTOR信号通路调控自噬对胰腺炎保护机制的研究”（项目编号：2021J01122537）目前在研中，实验进度如期进行中。本次研究主要从临床角度分析血清中胰蛋白酶/降钙素基因相关肽（CGRP）与急性胰腺炎的关系，发现急性胰腺炎患者血清中胰蛋白酶和CGRP的水平始终高于对照组，因此认为血清中胰蛋白酶和CGRP可以作为新的急性胰腺炎发生的检测指标。为胰蛋白酶检测技术的研发提出了总体的学术思想及系列研究的整体思路，设计了完整的检测技术方案及组织研究实施。结合纳米技术设计开发了一种基于聚硫堇-纳米金（PTh-NG）复合材料作为信号指示系统修饰丝网印刷电极(碳)的无标记电化学免疫传感器用于胰蛋白酶的检测。在pH=5.5的磷酸盐缓冲溶液中，基于抗原抗体免疫反应特异性捕获靶抗原的原理，研制的无标记电化学免疫传感器可通过差分脉冲伏安法准确测定胰蛋白酶。采用紫外可见光谱和透射电镜对PTh-NG复合材料进行了表征。在最佳实验条件下，胰蛋白酶的线性范围为1~200 ng/mL，检出限为0.58 ng/mL。将无标记电化学免疫传感器用于胰腺疾病患者血清胰蛋白酶测定，结果与ELISA测定结果的相对偏差小于8.72%，结果令人满意，可用于血清胰蛋白酶的测定。完成主要论文的书写，完成了项目的总结。

（2）赵成飞

主要贡献：作为本项目的主要研究者，在本项目研发工作中投入的工作量占总工作量的30%，即参与分析血清中胰蛋白酶与急性胰腺炎相关性的分析，以及参与检测胰蛋白酶的比色传感器和荧光纳米传感器的设计及方案实施；同时参与项目论文写作，研究数据核实，以及稿件修改和排版。

（3）林艳雅

主要贡献：作为本项目的骨干成员，参与本项目研究工作的设计和实施，在本项目研发工作中投入的工作量占总工作量的25%，即参与分析血清中胰蛋白酶与急性胰腺炎相关性的分析，同时参与项目论文写作，研究数据核实，文献挖掘整理。

7. 主要知识产权目录：

序号	知识产权类别	知识产权具体名称	专利号
----	--------	----------	-----

无			

8. 代表性论文专著目录:

序号	论文专著名称	发表时间	作者
1	对急性重症胰腺炎行ICU综合方案治疗效果观察	2017年12月	胡建雄, 李黎洪, 翁凤香
2	The relationship between trypsin/calcitonin gene related peptide (CGRP) in serum and acute pancreatitis (AP)	2018年4月	Jianxiong Hu, Wei Lin, Chengfei Zhao, Jianfang Chen
3	Influence of calcitonin gene-related peptide on model mice with acute pancreatitis	2021年3月	Jianxiong Hu, Yanya Lin, Shijun Chen, Yangfang Cai, Zhiwei Chen, Wei Lin
4	A label-free Electrochemical Immunosensor Based on Polythionine-nanogold Nanocomposite for Detection of Trypsin Using screen-printed Electrode	2022年6月	Jianxiong Hu, Quwen Li, Jianhui Chen, Shijun Chen, Yangfang Cai, Chengfei Zhao

9. 其他支撑材料目录:

序号	证明材料类型	证明材料名称	证明材料提供单位
1	计划任务书或合同书、任务委托书等	福建省自然科学基金资助项目任务书	福建省科技厅
2	检索查新报告	项目查新报告书	福建省医学情报所
3	检索查新报告	收录与引用查证报告	福建省医学情报所
4	其他相关资料	联合申报证明	