拟推荐 2023 年中华医学科技奖候选项目公示

（医学科学技术奖、卫生管理奖、医学科学技术普及奖、青年科技奖候选项目）

一、推荐奖种

中华医学科技奖（非基础医学类）

二、项目名称

细胞因子在糖尿病和胰岛素抵抗发病中的作用及临床应用研究

三、推荐单位

重庆市医学会

四：推荐意见

重庆医科大学杨梦柳团队多年来开展细胞因子在糖尿病和胰岛素抵抗发病中的作用及临床应用研究，在国家自然科学基金和重庆市自然科学基金等 20 余项课题资助下，组建了基础及临床研究团队。利用细胞因子为胰岛素抵抗的评估建立的新的标准；运用正糖-高胰岛素钳夹实验筛选出评价胰岛素抵抗的新指标，提出 ZAG 指数、脂联素指数等。项目成果相关的临床治疗策略和新技术被 30 余家医院推广应用。同意推荐申报中华医学科技奖。

1.项目背景

习近平总书记在党的二十大报告中提出推进“健康中国”的建设目标。坚持预防为主，加强重大慢性病健康管理，提高基层防病治病和健康管理能力是其中的核心内容之一。随着生活水平的日益改善，糖尿病已成为影响全球人口健康的第一大慢性疾病。近几十年来，虽然世界各国投入了大量的人力物力对 IR 的发生和发展进行了深入研究。但离阐明其发生的分子机制仍然遥远。该项目从细胞因子、糖-脂代谢和胰岛素信号途径等方面入手，对其在 IR 发生及其跨器官的代谢调节作用进行了深入系统的研究，并在基础研究和临床应用中进行了广泛推广。

2.项目成果

1. 本项目在国内率先建立了人和鼠的胰岛素钳夹技术，并在全国各大医院及重要的科研实验室进行了推广；建立了一系列代谢性疾病有关的细胞因子在人血

液中水平的测定方法，分析了这些细胞因子在糖尿病和 IR 发生发展中的作用，为代谢性疾病的治疗提供了新的靶点。也利用其为胰岛素抵抗（IR）的评估建立了全新的标准。

2. 以细胞因子为切入点，系统的研究了 IR、T2DM、PCOS 和代谢综合征 （MetS）等代谢性疾病早期诊断和预后的新指标，揭示 T2DM 发病的新机制，从而发现了一些代谢性疾病防治的新靶点。

2.1 率先阐明了细胞因子分泌型卷曲相关蛋白 Sfrp5（Secreted Frizzled-related protein-5）在 IR 和 T2DM 发病中的重要作用及机制，首次证实其可作为早期诊断糖尿病和胰岛素抵抗新的标记物。

2.2 首次深入研究了中枢nesfatin-1 信号变化对外周糖代谢的影响

3. 本研究揭示了细胞因子在以 IR 为主要特点的其他代谢性疾病，如多囊卵巢综合征（PCOS）中的作用，创新性的确定了可用于联合诊断 PCOS 的细胞因子。

4.该研究针对动物和人群创新性的运用正糖-高胰岛素钳夹技术结合 HOMA- IR, TG 等筛选并鉴定了临床简便实用的 IR 评价指标，如 ZAG 指数（Ln ZAG/HOMA-IR)、脂联素指数(adiponectin/FBG*FIns)等。并率先提出了 FGF-21 抵抗等，进一步充实合丰富了 IR 的评判指标及理论体系。并将这些细胞因子的测定方法及 IR 有关的指数在全国多家医院推广应用。

3.项目意义

本项目建立了一系列代谢性疾病基础研究和临床诊治的新方法和新指标，这些技术和方法推广至重庆市及全国多省市应用，提高了代谢性疾病的临床诊治水平，并进一步丰富了代谢性疾病的理论体系。研究成果对于提高人民生活质量，推动“健康中国”的实施具有重大的意义。

4.我单位认真审核项目填报各项内容，确保材料真实有效，经公示无异议，推荐其申报 2023 年中华医学科技奖。

五、项目简介

本项目在国家然科学基金等 20 余项课题资助下，历经多年，组建了基础及临床研究团队。实现从基础理论到临床转化的多项理论及技术创新，以第一或通讯作者发表 SCI 论文 114 篇，分别刊登在 *J Clin Invest*、*Diabetes*、*Diabetes Care*、*Diabetologia* 等代谢及糖尿病领域的顶级期刊，以及 *J Clin Endocrin Metab*

等内分泌领域核心期刊.总影响因子 703.276 分，平均影响因子 6.169 分，IF 大于 10 分 11 篇，单篇最高影响因子：19.456 分，被包括世界著名学术期刊 *Science*、*Cell*、*Cell metabolism*、*J Clin Invest* 在内的多种学术杂志正面引用。参编《内分泌系统疾病》等教材专著；参与制定行业指南，主办全国性学术会议 2 次，主办国家级或市级继续教育学术会议 17 次，团队成员受邀参加 EASD、ADA 等国际大会发言 40 余次，全国性学术会议报告 70 余次。培养博士、硕士生 100 余名，进修生 120 余名，规培生 235 名。项目成果相关的临床治疗策略和新技术被 30 余家医院推广应用。

1. 本项目建立了一系列代谢性疾病有关的细胞因子在人血液中水平的测定方法，分析了这些细胞因子在糖尿病和 IR 发生发展中的作用，并利用其为胰岛素抵抗（IR）的评估建立了全新的标准。
2. 以细胞因子为切入点，系统的研究了 T2DM 和 IR 早期诊断和预后的新指标，并提出了筛选药物的新靶点。首次阐明了一些细胞因子，如 Sfrp5、ZAG、FGF-21、nesfatin-1 在 T2DM 和 IR 发生及发展中的作用及机制，证实其可作为早期预测 T2DM 和 IR 发病以及发展的有效细胞因子。
3. 本研究也揭示了细胞因子在以 IR 为主要特点的其他代谢性疾病，如多囊卵巢综合征（PCOS）中的作用，率先证实联合测定 Irisin、Betatrophin 以及 ZAG3 个细胞因子有望成为 PCOS 定量诊断的新指标。
4. 创新性的运用正糖-高胰岛素钳夹实验进行校正，筛选出临床简便实用的 IR 评价指标，率先提出 ZAG 指数、脂联素指数等，较传统指标更方便快捷，并在临床工作中广泛推广。

六、知识产权证明目录

序号	证明所包含内容的简要描述
1	获授权发明专利，ZL 2015 1 0126916.4，一种用于减肥降脂的转化体及其构建方法与应用，2019.11
2	专著《内分泌系统疾病》杨刚毅，刘东方，李钶等，科学出版社，2016.09
3	专著《内分泌与代谢疾病合理用药指南》杨刚毅等，人民卫生出版社，2004.11
4	专著《内分泌科临床禁忌手册》杨刚毅等，中国协和医科大学出版社，2004.09
5	专著《系统内分泌学》杨刚毅等，中国科学技术出版社，2021.03

(按需要添加)

七、代表性论文目录

序号	论文名称	刊名	年,卷(期)及页码	影响因子	全部作者（国内作者须填写中文姓名）	通讯作者（含共同，国内作者须填写中文姓名）	检索数据库	他引总次数	通讯作者单位是否含国外单位
1-1	ω-3 polyunsaturated fatty acids ameliorate type 1 diabetes and autoimmunity	*J Clin Invest*	2017 **127** 1757-1771	19.456	毕欣耘 李芳红 刘姗姗 金燕 张欣 杨涛 戴一凡 李晓曦 赵子建	李晓曦 赵子建	SCI	62	无
1-2	Central Sfrp5 regulates hepatic glucose flux and VLDL-triglyceride secretion	Metabolism	2020; 103:154029	13.934	李杨，田茗源，杨梦柳，杨刚毅，陈建蓉，王寒、刘东方、王弘妍、邓武权、祝之明、郑宏庭，李伶	李伶	SCI	11	无
1-3	Zinc-finger BED domain-containing 3 (Zbed3) is a novel secreted protein associated with insulin resistance in humans	J Intern Med	2014275522-533	IF:13.068	贾彦军，袁磊，胡文静、罗予、索朗曲珍、杨梦柳、陈世荣、王亚旭、刘桦、杨刚毅，李伶	杨刚毅，李伶	SCI	19	无
1-4	Duodenal GLP-1 signaling regulates hepatic glucose production through a PKC-δ-dependent neurocircuitry	Cell Death Dis	2017 Feb 9;8(2):e2609	9.696	杨梦柳，王劲智,吴少波，袁磊，赵晓东，刘超红、谢静、贾彦军、赖业瑞、赵子建 Guenther Boden、李伶、杨刚毅	李伶，杨刚毅	SCI	33	无
1-5	JAZF1 ameliorates age and diet-associated hepatic steatosis through SREBP-1c -dependent mechanism	Cell Death Dis	2018 Aug 28;9(9):859	9.696	魏溱，周宝勇、杨刚毅、胡文静、张利莉、刘瑞、李敏燕、王宽、Harvest F.	李伶	SCI	27	无

					Gu、管又飞、祝之明，郑宏庭、彭军、李伶				
1-6	Hypothalamic nesfatin-1/NUCB2 knockdown augments hepatic gluconeogenesis that is correlated with inhibition of mTOR-STAT3 signaling pathway in rats	*Diabetes*	2014 **63** 1234-1247	9.337	吴丹东，杨梦柳，陈杨，贾彦军，Zhongmin Alex Ma，Guenther Boden、李伶，杨刚毅	李伶，杨刚毅	SCI	39	无
1-7	Osteoprotegerin Promotes Liver Steatosis by Targeting the ERK-PPAR-γ-CD36 Pathway	*Diabetes*	2019 **68** 1902-1914	9.337	张程，罗小河，陈建蓉、周宝勇、杨梦柳，刘瑞、刘东方、Harvest F. Gu、祝之明、郑宏庭、李伶，杨刚毅	李伶，杨刚毅	SCI	27	无
1-8	Effects of sitagliptin on circulating zinc- α 2-glycoprotein levels in newly diagnosed type 2 diabetes patients: a randomized trial	Eur J Endocrinol	2016 174 147-155	6.558	田茗源，梁泽蓉，刘瑞，李钶，谭兴容、罗勇、杨梦柳，Harvest F. Gu、刘桦、李伶，杨刚毅	李伶，杨刚毅	SCI	20	无
1-9	Plasma Sfrp5 levels correlate with determinants of the metabolic syndrome in Chinese adults	Diabetes Metab Res Rev	2017 Sep;33 (6)	8.128	许秋燕、王弘妍、李杨、王劲智，赖业瑞，高琳、雷露、杨刚毅、廖鑫、方霞、刘桦、李伶	李伶	SCI	18	无
1-10	Elevated circulating levels of irisin and the effect of metformin treatment in women with polycystic ovary syndrome	J Clin Endocrinol Metab	2015 **100** 1485-1493	6.134	李敏燕，杨梦柳，周小欣，方霞、胡文静、朱伟、王葱，刘东方、李生兵、刘桦、杨刚毅，李伶	李伶	SCI	57	无

八、完成人情况（包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、对本项目的贡献）

1.杨梦柳，排名第 1，副研究员，无行政职务；重庆医科大学

在该研究中的承担的工作量占本人工作量的 55%，完成本项目所有创新点 1、2、4 部分内容。主要贡献：1.参与建立细胞因子在人血液中水平的测定体系，分析了部分细胞因子如 ZAG 等在糖尿病和胰岛素抵抗发生发展中的作用；2. 以细胞因子为切入点，负责筛选部分药物的新靶标。3. 参与建立人和鼠的胰岛素钳夹技术，负责 ZAG 指数、脂联素指数部分筛选工作。

佐证材料：

Metabolism 2020 103 154029
Cell Death Dis 2017 Feb 9;8(2):e2609
Diabetes 2019 68 1902-1914
J Intern Med 2014 275 522-533

2.刘东方，排名第 2，教授，科室主任，重庆医科大学

在该研究中的承担 50%的工作量，完成本项目所有创新点部分内容。

主要贡献：1.完成部分细胞因子在糖尿病和胰岛素抵抗以及多囊卵巢综合征中的作用及机制研究；2. 组建了重庆市第一个生殖内分泌 MDT 门诊,推动胰岛素钳夹技术以及 ZAG 指数、脂联素指数、CVAI 等指标的应用;3.探讨了氧化应激调节因子 TXNIP、内质网调节因子 MANF 等在糖尿病及其并发症中的作用。

代表作：

Metabolism 2020 103 154029

Diabetes 2019; 68：1902-1914

3.田茗源，排名第 3，主治医师，无行政职务，重庆医科大学

在该研究中的承担的工作量占本人工作量的 45%，完成本项目所有创新点 1、2、4 部分内容。主要贡献：1.参与建立细胞因子在人血液中水平的测定体系，分析了部分细胞因子其在糖尿病和胰岛素抵抗发生发展中的作用，完成中枢 Sfrp5 在胰岛素抵抗中的发病机制的研究；2. 以细胞因子为切入点，负责筛选部分药物的新靶标，参与完成糖尿病患者在使用 DPP4 酶抑制剂后 ZAG 的动态变化研究。3.参与筛选及推动 ZAG 指数的部分工作。

佐证材料：

Metabolism 2020 103 154029.
Eur J Endocrinol 2016 174 147-155.

4.李伶，排名第 4，教授，无行政职务，重庆医科大学

在该研究中的承担的工作量占本人工作量的 40%，完成本项目所有创新点内容。

主要贡献：1.负责课题研究的设计、实施和统筹；全面负责项目的动物模型建立、细胞及分子生物学实验实验。2.指导阐明细胞因子在糖尿病和胰岛素抵抗发生及发展中的作用及

机制。3.建立胰岛素钳夹技术，筛选出临床简便实用的 IR 评价指标，如 ZAG 指数、脂联素指数等。

Diabetes 2014 63 1234-1247.
Diabetes 2019 68 1902-1914.
Metabolism 2020 103 154029.等

5.赵子建，排名第 5，教授，无行政职务，广东工业大学

在该研究中的承担的工作量占本人工作量的 40%，完成创新点 1、2 部分内容。

主要贡献：1.参与建立脂肪因子在人血液中水平的测定体系，分析了部分细胞因子其在糖尿病和胰岛素抵抗发生发展中的作用；2.负责资料收集及技术的临床多中心推广；为专利 ZL 2015 10136916.4 的发明人之一。

佐证材料：J Clin Invest 2017 127 1757-1771

6.李钶，排名第 6，教授，科室副主任，重庆医科大学

在该研究中的承担的工作量占本人工作量的 35%，完成本项目所有创新点 1、2、4 部分内容。主要贡献：1.参与建立细胞因子在人血液中水平的测定体系，分析了部分细胞因子其在糖尿病和胰岛素抵抗发生发展中的作用；2. 以细胞因子为切入点，负责筛选部分药物的新靶标，参与提出 FGF-21 抵抗的概念。3. 参与建立人和鼠的胰岛素钳夹技术，负责推广 ZAG 指数、脂联素指数部分工作。

佐证材料：

Eur J Endocrinol 2016 174 147-155
Mol Cell Endocrinol 2012, 348(1): 21-26
Exp Clin Endocr Diab 2008, 116(1): 65-68

7.杨刚毅，排名第 7，教授，无行政职务，重庆医科大学

在该研究中的承担的工作量占本人工作量的 35%，完成本项目所有创新点内容。

主要贡献：1.指导阐明细胞因子在糖尿病和胰岛素抵抗发生及发展中的作用及机制，以细胞因子为切入点，筛选部分药物的新靶标。2. 揭示了部分细胞因子在多囊卵巢综合征（PCOS）,中的作用；3.建立了人和鼠的胰岛素钳夹技术，为胰岛素抵抗（IR）的评估建立了全新的金标准，推动 ZAG 指数、脂联素指数等的临床应用。

佐证材料：

Cell Death Dis 2017 Feb 9;8(2):e2609
Diabetes 2014 63 1234-1247
Diabetes 2019 68 1902-1914
Eur J Endocrinol 2016 174 147-155 等。

8. 毕欣耘，排名第 8，初级，无行政职务，广东工业大学

在该研究中的承担的工作量占本人工作量的 30%，完成创新点 1、2 部分内容.

主要贡献：1.参与建立脂肪因子在人血液中水平的测定体系；2.负责资料收集及技术的临床多中心推广

佐证材料：J Clin Invest 2017 127 1757-1771

9.李芳红，排名第 9，教授，无行政职务，广东工业大学

在该研究中的承担的工作量占本人工作量的 30%，完成创新点 1、2 部分内容.

主要贡献：1.参与建立脂肪因子在人血液中水平的测定体系；2.负责资料收集及技术的临床多中心推广

佐证材料：J Clin Invest 2017 127 1757-1771

10.张利莉，排名第 10，教授，无行政职务，重庆医科大学

在该研究中的承担的工作量占本人工作量的 20%，完成本项目创新点 1、2 部分内容.

主要贡献：1.参与建立脂肪因子在人血液中水平的测定体系，分析了部分细胞因子在糖尿病和胰岛素抵抗发生发展中的作用；2.以细胞因子为切入点，负责筛选部分药物的新靶点。

佐证材料：Cell Death Dis 2018 Aug 28;9(9):859

11.袁磊，排名第 11，主治医师，无行政职务，重庆医科大学

在该研究中的承担的工作量占本人工作量的 10%，完成本项目创新点 1、2 部分内容.

主要贡献：1.参与建立脂肪因子在人血液中水平的测定体系，分析了部分细胞因子在糖尿病和胰岛素抵抗发生发展中的作用；2.以细胞因子为切入点，负责筛选部分药物的新靶点。

佐证材料：Cell Death Dis 2017 Feb 9;8(2):e2609

12. 李生兵，排名第 12，副主任医师，科室副主任，重庆医科大学

在该研究中的承担的工作量占本人工作量的 10%，完成本项目创新点 1、2 部分内容.

主要贡献：1.参与建立脂肪因子在人血液中水平的测定体系，分析了部分细胞因子在糖尿病和胰岛素抵抗发生发展中的作用，主要完成 DOCK5 在胰岛素抵抗中的机制研究；2.以细胞因子为切入点，负责筛选部分药物的新靶点。

佐证材料：J Clin Endocrinol Metab 2015 **100** 1485-1493

13. 王葱，排名第 13，副主任医师，无行政职务，重庆医科大学

在该研究中的承担的工作量占本人工作量的 10%，完成本项目创新点 1、2 部分内容.

主要贡献：1.参与建立脂肪因子在人血液中水平的测定体系，分析了部分细胞因子在糖尿病和胰岛素抵抗发生发展中的作用，主要参与 NAMPT 在胰岛素抵抗中的机制研究；2.以细胞因子为切入点，负责筛选部分药物的新靶点。

佐证材料：J Clin Endocrinol Metab 2015 **100** 1485-1493

14.邓武权，排名第 14，教授，科室主任，重庆市急救医疗中心

在该研究中的承担的工作量占本人工作量的 5%，完成本项目创新点 1、2 部分内容.

主要贡献：1.参与建立脂肪因子在人血液中水平的测定体系，分析了部分细胞因子在糖尿病和胰岛素抵抗发生发展中的作用，主要参与 Sfrp5 在胰岛素抵抗中的机制研究；2.推动 ZAG 指数、脂联素指数的临床应用。

佐证材料：Metabolism 2020; 103:154029

15.赖业瑞，排名第 15，主治医师，无行政职务，重庆医科大学

在该研究中的承担的工作量占本人工作量的 5%，完成本项目创新点 1、2 部分内容.

主要贡献：1.参与建立脂肪因子在人血液中水平的测定体系，分析了部分细胞因子在糖尿病和胰岛素抵抗发生发展中的作用，主要完成 DOCK5 在胰岛素抵抗中的机制研究；2.以细胞因子为切入点，负责筛选部分药物的新靶点。

佐证材料：Diabetes Metab Res Rev 2017 Sep;33(6)

九、完成单位情况（包括单位名称、排名，对本项目的贡献）

重庆医科大学，排名第 1，作为牵头完成单位，我单位负责了本项目绝大部分的基础理论研究、临床治疗策略创新和 新技术转化推广等工作。单位多年来给予的政策、经费、人才支持，使得项目组工作得以 不断积累进步，实现从基础理论到临床转化的多项理论及技术创新，同时获得突破性成果 。不仅深入研究了细胞因子在糖尿病和胰岛素抵抗发病中的作用机制，建立了一系列代谢 性疾病基础研究和临床诊治的新方法和新指标，更提高了代谢性疾病的临床诊治水平，并 进一步丰富了代谢性疾病的理论体系。单位项目组省部级人才和硕士博士导师多名，发病 SCI 论文 100 多篇，转化形成的临床治疗策略和新技术以本单位 为中心，扩展覆盖到全国几十家医院推广应用。

广东工业大学，排名第 2，主要负责课题的可行性分析及理论研究。在成功研究中，与合作单位共同参与研究的制定及组织实施。研究了 PUFAs 在糖尿病中的保护作用，揭示其可能成为糖尿病的潜在治疗靶点。认真监督课题设计，组织实施。为论文撰写、发表提供支持，同时共同发表相关论文。

重庆市急救医疗中心，排名第 3，作为主要完成单位之一，负责该项目的部分理论分析、临床新技术可行性研究和新 技术的推广应用。与合作单位共同参与项目部分课题设计及预实验；参与项目理论研究中 临床干预部分工作；负责资料收集及新技术的临床多中心推广。作为合作单位，与牵头单 位合作发表数篇相关论文。