**一、项目名称：休克的光学无创监护技术及监测指标研究**

**项目完成人**：李婷、蒲江波、李凯、孙云龙、赵轲、潘柏安、高原

**项目完成单位：**中国医学科学院生物医学工程研究所

电子科技大学

**项目简介：**

休克是指一些原因（如大出血、创伤等）引起的急性血液循环障碍，微循环灌流严重不足，以至重要生命器官机能代谢紊乱和结构损伤的复杂全身性严重病理过程，是临床各科严重疾病中最常见的并发症。如果发生休克而得不到及时有效复苏，容易形成不可逆休克或死亡。即使现在病人在输运和治疗上有着先进的技术，死亡率依然高达50%。而且，如果休克抢救延迟或不够，即使复苏了，也易伴随产生多种后遗症，且多为高致死率的病症，例如全身炎症反应综合症、不可逆的系统缺氧、多器官功能障碍综合症等。因此，当前急需发展可监测诊断休克病情的监护技术和指标，实现对休克程度以至脑死亡趋势进行预警，为病人的生存赢取抢救窗口，实时指导休克复苏，提高存活几率和疗后生活品质。

近几年来世界卫生组织将中央颈静脉血氧饱和度（ScvO2）作为休克检测的金标准，然而，ScvO2不能真正用于休克监护，源于它需要有创的和间歇性的采血及血气分析步骤，具有有创、不可连续监测、操作繁复的缺点。并且，由于不能连续监测，难以及时获取休克状态，医生也容易错过最佳抢救时机。因此，建立非侵入性地、可连续监测的技术及其可靠测量指标，用来监测休克病情严重程度，实时定量指导治疗方案，并及时定量地评价疗效，是当前亟待解决且非常有挑战性的重大问题。针对这一问题，历时9年研究，完成了如下创新成果：

近红外光谱术（Near-infrared spectroscopy, NIRS）可监测人体兴趣部位的血氧和血容量，具有非侵入性、连续、实时、可靠、便携等优势，是一项非常有潜力的血氧供应及代谢功能检测技术。本项目综合运用了休克金指标的生理学、解剖学、生物医学光子学和数学物理方程的原理和技术，基于NIRS研究了休克金标准指标部位的光子传输规律，揭示了该部位可测的光学指标与休克金标准指标之间的数学关系，发现了连续光模式下血氧绝对量指标的空间分辨检测方法，并以此方法构建了检测算法，研制了光学无创监测休克的技术和仪器，研究了新指标体系与金标准指标的数学关系特征，优化了临床监护场景下的性能指标，完成了临床实验验证。其中攻克的主要核心技术包括：（1）休克金标准部位的光子传输量化规律，以及基于该规律的该部位血氧指标无创检测光学设计；（2）绝对血氧量的连续波空间分辨近红外光谱检测技术；（3）基于NIRS的休克监护仪研制；（4）ScvO2与NIRS休克监护的血氧指标之间的数学关系及其检测算法；（4）监护应用中的自动化校准技术与指标数据人工智能分析技术。

上述研究成果获得了美国光学学会、国际物理等科技知名媒体的播报，在Biomed. Opt Express、Sensors等期刊与光电子领域国际顶级学术会议论文10篇，获得重症医学顶刊专文正面评述，公开国家发明专利3项，制订国家标准1项和团体标准2项，受邀在国际顶会上报告5次。此外，项目第一完成人还被提名授予Melvin H. Knisely奖（遴选率：每年1名/全球；设奖39年来唯一中国获奖者；提名学会含近年诺奖获得者）、十佳中国电子学会优秀科技工作者等，受到国内外同行的赞誉。

**主要知识产权：**

1、代表性论文

（1） T. Li\*, Y. Shang, W. Ge, Optical Technologies for Healthcare and Wellness Applications, J. Healthcare Eng., 2019: 1321348, 2019. (IF= 1.803; 中科院分区四区；JCR Q2)

（2） T. Li\*, F. Zhong, B. Pan, Z. Li, C. Huang, Z. Deng, A Brief Review of OPT101 Sensor Application in Near-Infrared Spectroscopy Instrumentation for Intensive Care Unit Clinics, Sensors, 17(8):1701, 2017.Invited Review. (IF=3.275; 中科院分区二区；JCR Q1)

（3） T. Li1\*, M. Duan1, K. Li, G. Yu, Z. Ruan\*. Bedside monitoring of patients with shock using a portable spatially-resolved near-infrared spectroscopy. Biomed. Opt. Express, 6(9):3431-3436, 2015. (1Equally contributed) (IF= 3.91; 中科院分区一区；JCR Q1)

（4） Z. Ruan1, T. Li1, R. Ren et al, Monitoring tissue blood oxygen saturation in the internal jugular venous area by NIRS. Gene. Molecular Res., 14(1): 2920-2928, 2015. (1Equally contributed) (IF= 0.764; 中科院分区四区；JCR Q4)

（5） 陈文静，包文，刘伟超，李婷\*, 重症监护场景下的神经血管响应监测技术研究，生命科学仪器，16: 3-15, 2018.（特邀综述, 封面亮点文章）

（6） Z. Li, T. Li\*, Noninvasive optical monitoring multiple physiological parameters response to cytokine storm, Proc. SPIE, 10489: 104890N, 2018.

（7） B. Pan, K. Li, Y. Gao, Z. Ruan and T. Li\*, Which blood oxygen can sensitively indicate shock severity?, Proc. of SPIE, 96981: 96981E-6, 2016.

（8） T. Li\*, F. Zhong, Near-infrared spectroscopy-based detector in specified clinics, IEEE International Nanoelectronics Conference (INEC), 2016: 1-2.

（9）T. Li\*, Y. Zhao, K. Li, Z. Ruan, M. Duan, Y. Sun. Study on shock monitoring using a space-resolved NIRS. Proc. of SPIE PIBM, 2014.

（10）K. Zhao, Y. Ji, B. Pan, T. Li\*, Charactering baseline shift with 4th polynomial function for portable biomedical near-infrared spectroscopy device, Proc. SPIE, 10486: 1048616, 2018.

2、发明专利

（1）李婷，李凯等. 一种光学非侵入式休克监护仪及其检测方法. 发明专利，201410449443.9

（2）李婷，何田依依，刘俊鹏，潘伯安. 混合和中央静脉氧饱和度的光学无创检测方法. 发明专利，201510148066.x.

（3）李婷，邹文博，张笑天，李凯. 一种混合和中央静脉氧饱和度的光学无创检测方法. 发明专利,201510148310.2.

3、国家标准

GB/T 37035-2018, 可穿戴产品分类与标识,国家标准, 2018-12-28

4、团体标准

（1）T/CESA 1109-2020,智能医疗影像辅助诊断系统技术要求和测试评价方法, 团体标准, 2020-8-1

（2）T/CESA 1034-2019, 信息技术人工智能小样本机器学习样本量和算法要求, 团体标准, 2019-4-1

5、国际会议报告

（1）T. Li\*, Oral presentation, Noninvasive optical monitoring multiple physiological parameters response to cytokine storm, SPIE Photonics West, 2018.1.27-2.1, San Francisco.

（2）T. Li, Invited Talk, ‘Near-infrared spectroscopy-based detector for specified clinics,’ INEC, 2016.5, Chengdu.

（3）T. Li, Invited Talk, ‘Which blood oxygen index can sensitively indicate shock severity?’, SPIE Photonics West, 2016.2, San Francisco.

（4）T. Li, Oral presentation, ‘A novel method to estimate oxygen saturation of the internal jugular vein blood’, SPIE Photonics West, 2016.2, San Francisco.

（5）T. Li, Invited talk, ‘Study on monitoring shock with space-resolved NIRS’, PIBM, 2014, 6, Wuhan.

**二、项目名称：基于功能性辅料纳米制剂用于肿瘤化疗和靶向治疗的研究及应用**

项目完成人：梅林、曾小伟、朱敦皖、刘赣、张琳华、程伟、王丽君、

张锦勰、张旭东

项目完成单位：中国医学科学院生物医学工程研究所

清华大学深圳国际研究生院

**项目简介：**

面对癌症这一世界性难题，人们总是“谈癌色变”。化疗作为临床常用的肿瘤治疗手段，在肿瘤治疗中有着举足轻重的地位。但如何让抗癌药最大程度地发挥作用是肿瘤治疗的关键之处。抗肿瘤靶向治疗的研究已经有几十年的历史，但相应成果却难尽人意。药用辅料是药物制剂的基础材料和重要组成部分，是保证药物制剂生产和发展的物质基础。只有全面提高我国药用辅料的质量，才能促进我国药物制剂的整体水平达到国际水平，也才能促进我国医药行业的转型升级。针对我国药用辅料存在的科学与技术问题，本成果历时15年研究，取得了以下创新成果：

本项目针对纳米载药系统肿瘤治疗的体内过程和胞内过程中存在的关键科学问题，综合运用化学、材料学、生物学和药学的原理和技术，基于可降解聚合物和介孔硅等材料构建新型纳米载药系统，试图解决其在临床肿瘤治疗中存在的瓶颈问题，如纳米粒体内半衰期短、靶向效率低和肿瘤耐药等，研究并发现了纳米药物胞内转运和体内递送的过程与规律，揭示了纳米载药系统对肿瘤细胞自噬的影响和分子机理，发现了自噬在纳米载体胞内转运过程中的作用，并以自噬为靶点设计和开发新型纳米载药系统进行了有益的探索。己经完成了多种功能性药用辅料（药物载体材料）的应用基础研究，并攻克了其中最主要的多项核心技术：（1）完成了一系列基于新型药用辅料纳米制剂的设计、合成和开发；（2）基于功能性辅料纳米制剂体内代谢动力学及其功能性的研究；（3）纳米制剂用于肿瘤化疗及肿瘤耐药的应用基础研究；（4）纳米制剂用于肿瘤靶向治疗的应用基础研究；并具有自主知识产权；同时提出了药用辅料纳米制剂即具有活性，还具有多功能性，为我国药用辅料行业提升产品研发的水平，追赶国际先进水平起到关键的指导作用。

本成果首次对药用辅料聚己内酯埋植剂材料的体内降解、分布、代谢和排泄的研究，首次发现了传统药用辅料如TPGS和泊洛沙姆的新用途；首次完成了纳米制剂对肿瘤细胞自噬的影响和机制的研究；首次揭示了一种新的载药纳米颗粒细胞内转运机制即细胞自噬途径。根据临床需要，设计合成了不同的药用辅料来用于肿瘤化疗和肿瘤的靶向治疗。在此基础上，研制出新型纳米载药系统用于肿瘤化疗和肿瘤靶向治疗的研究。

上述研究成果在*Advanced Functional Materials*、*Biomaterials*和*Small*等期刊共发表论文45篇（其中SCI收录40篇），ESI高被引论文3篇，获国家发明专利4 项。此外，项目第一完成人还荣获深圳市青年科技奖、深圳市自然奖二等奖、中国产学研合作创新奖和华夏医学科技奖三等奖，受到国内外同行的高度重视。

**主要知识产权：**

1、代表性论文

（1） Sun H, Mei L, Song C, Cui X, Wang P. The in vivo degradation, absorption and excretion of PCL-based implant. *Biomaterials.* 2006;27(9):1735-40.

（2）Mei L, Bao J, Tang L, Zhang C, Wang H, Sun L, Ma G, Huang L, Yang J,ZhangL, Liu K, Song C, Sun H. A novel mifepristone-loaded implant for long-term treatment of endometriosis: in vitro and in vivo studies. *Eur J Pharm Sci.* 2010;39(5):421-7.

（3）Zhang Y, Tang L, Sun L, Bao J, Song C, Huang L, Liu K, Tian Y, Tian G, Li Z, SunH, Mei L. A novel paclitaxel-loaded poly(epsilon-caprolactone)/Poloxamer 188 blend nanoparticle overcoming multidrug resistance for cancer treatment. *Acta Biomater.* 2010;6(6):2045-52.

（4）Mei L, Sun H, Song C. Local delivery of modified paclitaxel-loaded poly(epsilon-caprolactone)/pluronic F68 nanoparticles for long-term inhibition of hyperplasia. *J Pharm Sci* 2009;98(6):2040-50.

（5）Mei L, Sun H, Jin X, Zhu D, Sun R, Zhang M, Song C. Modified paclitaxel-loaded nanoparticles for inhibition of hyperplasia in a rabbit arterial balloon injury model. *Pharm Res* 2007;24(5):955-62.

（6） Zhang L, Hao W, Xu L, Gao Y, Wang X, Zhu D, Chen Z, Zhang X, Chen H, Mei L. A pH-sensitive methenamine mandelate-loaded nanoparticle induces DNA damage and apoptosis of cancer cells. *Acta Biomater.* 2017;62:246-256.

（7） Peng Y , Nie J , Cheng W , Liu G , Zhu D , Zhang L , Liang C , Mei L , Huang L , Zeng X . A multifunctional nanoplatform for cancer chemo-photothermal synergistic therapy and overcoming multidrug resistance. *Biomater Sci.* 2018;6(5):1084-1098.

（8） Zhu D, Tao W, Zhang H, Liu G, Wang T, Zhang L, Zeng X, Mei L. Docetaxel (DTX)-loaded polydopamine-modified TPGS-PLA nanoparticles as a targeted drug delivery system for the treatment of liver cancer. *Acta Biomater.* 2016;30:144-154.

（9） Zhang L, Qin Y, Zhang Z, Fan F, Huang C, Lu L, Wang H, Jin X, Zhao H, Kong D, Wang C, Sun H, Leng X, Zhu D. Dual pH/reduction-responsive hybrid polymeric micelles for targeted chemo-photothermal combination therapy. *Acta Biomater.* 2018;75:371-385.

（10）Xiaowei Zeng, Gan Liu, Wei Tao, Yue Ma, Xudong Zhang, Fan He, Jianming Pan, Lin Mei, Guoqing Pan, A drug-self-gated mesoporous antitumor nanoplatform based on pH-sensitive dynamic covalent bond, *Advanced Functional Materials* 27 (2017) 1605985.

（11）Wei Cheng, Chaoyu Liang, Lv Xu, Gan Liu, Nansha Gao, Wei Tao, Lingyan Luo, Yixiong Zuo, Xusheng Wang, Xudong Zhang, Xiaowei Zeng, and Lin Mei, TPGS-functionalized polydopamine-modified mesoporous silica as drug nanocarriers for enhanced lung cancer chemotherapy against multidrug resistance, *Small* 13 (2017) 1700623.

（12）Wei Cheng, Junpeng Nie, Nansha Gao, Gan Liu, Wei Tao, Xiaojun Xiao, Lijuan Jiang, Zhigang Liu, Xiaowei Zeng, Lin Mei. A multifunctional nanoplatform against multidrug resistant cancer: merging the best of targeted chemo/gene/photothermal therapy, *Advanced Functional Materials*, 2017, 27(45): 1704135

（13）Zeng Xiaowei, Tao Wei, Mei Lin, Huang Laigiang, Tan Chunyan，Feng Si-Shen. Cholic acid-functionalized nanoparticles of star-shaped PLGA-vitamin E TPGS copolymer for docetaxel delivery to cervical cancer, *Biomaterials*, 2013, 34(25): 6058-6067.

（14）Huijun Zhu, Hongbo Chen, Xiaowei Zeng, Zhongyuan Wang, Xudong Zhang, Yanping Wu, Yongfeng Gao, Jinxie Zhang, Kewei Liu, Ranyi Liu, Lintao Cai, Lin Mei, Si-Shen Feng. Co-delivery of chemotherapeutic drugs with vitamin E TPGS by porous PLGA nanoparticles for enhanced chemotherapy against multi-drug resistance, *Biomaterials*, 2014, 35: 2391-2400.

（15）Wei Tao, Xiaowei Zeng, Jun Wu, Xi Zhu, Xinghua Yu, Xudong Zhang, Jinxie Zhang, Gan Liu, Lin Mei. Polydopamine-based surface modification of novel nanoparticle-aptamer bioconjugates for in vivo breast cancer targeting and enhanced therapeutic effects. *Theranostics*, 2016; 6(4): 470-484.

（16）Cao Wei, Zeng Xiaowei, Liu Gan, Li Zhen, Zeng Xiaobin, Wang Lijun, Huang Laiqiang, Feng Si-Shen, Mei Lin. Porphine functionalized nanoparticles of star-shaped poly(epsilon-caprolactone)-b-D-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate biodegradable copolymer for chemophotodynamic therapy on cervical cancer, *Acta Biomaterialia*, 2015, 26: 145-158.

（17）Danfeng Chang, Yongfeng Gao, Lijun Wang, Gan Liu, Yuhan Chen, Teng Wang, Wei Tao, Lin Mei, Laiqiang Huang, Xiaowei Zeng. Polydopamine-based surface modification of mesoporous silica nanoparticles as pH-sensitive drug delivery vehicles for cancer therapy. *J Colloid Interface Sci* 2016;463:279-87.

（18）Yan F, Zhang C, Zheng Y, Mei L, Tang L, Song C, Sun H, Huang L. The effect of poloxamer 188 on nanoparticle morphology, size, cancer cell uptake, and cytotoxicity. *Nanomedicine:NBM*. 2010;6(1):170-8.

（19）Zhang X, Dong Y, Zeng X, Liang X, Li X, Tao W, Chen H, Jiang Y, Mei L, Feng SS. The effect of autophagy inhibitors on drug delivery using biodegradable polymer nanoparticles in cancer treatment. *Biomaterials.* 2014;35(6):1932-43.

（20）Zhang X, Zeng X, Liang X, Yang Y, Li X, Chen H, Huang L, Mei L, Feng SS. The chemotherapeutic potential of PEG-b-PLGA copolymer micelles that combine chloroquine as autophagy inhibitor and docetaxel as an anti-cancer drug. *Biomaterials.* 2014;35(33):9144-54.

2、发明专利

（1） 中国发明专利. 一种M-PLGA-TPGS星型两亲性共聚物及其制备方法与用发明人：梅林、陶伟、曾小伟、黄来强.

专利号：ZL201310073217.0

（2） 中国发明专利. PCL-Tween 80共聚物及其制备方法与应用.

发明人：梅林、黄来强、郑义. 专利号：ZL ZL201110277609.X

（3） 中国发明专利. 一种CA-PLGA-TPGS星型共聚物及其制备方法与应用.

发明人：梅林、曾小伟、黄来强、郑义、陈红波.

专利号：ZL 201210292220.7

（4） 中国发明专利. CA-(PLA-ran-PCL)-b-PEG嵌段共聚物及其制备方法与应用发明人：曾小伟、梅林、陶伟、郑义、陈红波.

专利号：ZL201210578931.0