

国家自然科学基金运动系统脊柱疾病相关研究 近 5 年资助情况与研究进展

Analysis of projects funded by National Natural Science Foundation of China and research progress in the field of spine disease related research in recent five years

黄 诚¹, 付维力², 闫章才³, 窦 豆³

(1 中日友好医院骨科 100029 北京市; 2 四川大学华西医院骨科 610041 成都市;

3 国家自然科学基金委员会医学科学部 100085 北京市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2019.06.15

中图分类号: R681.5 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2019)-06-0573-04

脊柱是人体重要的支撑和平衡结构,起着负重、运动和保护等功能,常见的脊柱疾病主要包括脊柱发育异常、损伤、退行性变、肿瘤、感染及免疫性疾病等。针对上述疾病的发生、发展、诊断与治疗,人们不断探索创新,随着近年来数字医学与组织工程的快速发展,基础研究与临床诊疗新技术的不断革新与突破,脊柱疾病相关研究取得了许多重要进展,而这些进展与国家自然科学基金的稳定支持是密不可分的。国家自然科学基金委员会医学科学部于 2009 年 9 月正式成立,其以器官系统为主线,从科学问题出发,将基础医学与临床医学相融合,设立 31 个一级代码(H01~H31)及相应的二级代码。脊柱疾病相关研究主要分布在一级申请代码(H06)运动系统下的结构、功能、发育异常,遗传性疾病,免疫相关疾病,损伤与修复,退行性病等 13 个二级代码。脊柱肿瘤归属于一级申请代码 H16(肿瘤学),其中包含了肿瘤的病因、发生、诊断和治疗,以及骨与软组织肿瘤等二级代码,在此不予重点讨论。笔者就近 5 年来脊柱疾病(肿瘤除外)相关研究的资助情况与研究进展进行回顾与分析,以期推动该领域更好地发展。

1 整体资助情况

2014 年以来,运动系统领域(申请代码:H06)共获得基金委各类项目资助 1331 项,资助经费 5.97955 亿元(2015 年起,各类项目申请经费分为直接费用和间接费用两部分;本研究涉及 2015~2018 年的项目经费均为直接经费)。脊柱疾病相关研究共获得资助 283 项,占运动系统资助项目数的 21.26%;资助经费 1.25055 亿元,占运动系

统总资助经费的 20.91%(表 1)。5 年来,运动系统领域获资助情况稳步攀升,资助项目数由 2014 年的 246 项增加至 2018 年的 281 项,增长了 14.22%;资助经费也相应增加。然而,脊柱疾病相关研究获资助项目数基本保持平稳,并未随趋势相应增长,甚至在 2016 年出现小幅度下降,其原因可能是 2016 年项目指南中增加了“针对我国运动医学研究相对薄弱的现象,对相关研究项目予以关注”的政策导向而导致当年脊柱疾病相关研究申请数量减少。

“十三五”期间,国家自然科学基金适应基础研究资助管理的阶段性发展需求,统筹基础研究的关键要素,逐步构建“探索、人才、工具、融合”四位一体的资助格局。其中,探索项目系列以获得基础研究创新成果为主要目的,着眼于统筹学科布局,突出重点领域,推动学科交叉,激励原始创新,主要包括面上项目、重点项目等;人才项目系列立足于提高未来科技竞争力,着力支持青年学者独立主持科研项目,培育优秀人才团队,主要包括青年科学基金、优秀青年科学基金、国家杰出青年科学基金、地区科学基金等;工具项目系列主要着眼于加强科研条件支撑,特别是加强对原创性科研仪器研制工作的支持,开拓研究领域,催生源头创新,主要包括国家重大科研仪器研制项目等;融合项目系列面向科学前沿和国家需求,聚焦重大基础科学问题,推动学科交叉融合,推动领域、行业或区域的自主创新能力提升,主要包括联合基金项目、国际合作项目等。脊柱疾病相关研究获资助项目集中在探索系列的面上项目,占比 52.35%;其次为人才系列的青年基金和地区基金项目,分别占比 33.89%与 11.41%。

脊柱疾病相关研究大致可分为退行性病变、发育异常与矫正、医用材料、损伤与修复、免疫与感染性疾病、诊疗新技术等方向,由于医用材料和损伤与修复项目研究内容互有交叉,因此本研究将两者一并进行讨论。5 年来,脊柱退行性病变获资助 157 项,排名第一;其次为脊柱发育

第一作者简介:男(1990-),医学博士,住院医师,研究方向:骨与关节损伤

电话:(010)84206197 E-mail:823939234@qq.com

通讯作者:窦豆 E-mail:doudou@nsfc.gov.cn

异常与矫正,获资助 47 项;第三位为脊柱损伤修复与医用材料,获资助 37 项;脊柱免疫与感染性疾病、诊疗新技术分别获资助 22 项和 20 项,排在第四位与第五位(图 1)。

2 脊柱退行性病变相关资助情况与研究进展

脊柱退行性病变的研究项目主要集中在申请代码 H0609。近 5 年,该领域共获得资助 157 项,其中主要包括面上项目 82 项,青年基金项目 63 项,地区基金项目 9 项等,占脊柱相关领域获资助项目总数的 59.7%,资助经费 7162.5 万元,远高于脊柱其他研究方向的资助。

脊柱退行性病变的研究主要以椎间盘突出、椎管狭窄等临床常见疾病为切入点,构建相关疾病动物模型,利用细胞与分子生物学等手段,探索椎间盘退变机制及其干预手段,旨在解决广大群众所关注的健康问题。在国家自然科学基金的资助下,上海交通大学医学院附属第九人民医院赵杰团队选取患者和大鼠模型的髓核细胞和髓核组织,检测 CircVMA21、miR-200c 及其靶向的 mRNA、X 连锁凋亡蛋白(XIAP)在椎间盘退变过程中的相互作用,证明 CircVMA21 可通过 miR-200c-XIAP 通路,减轻炎症因子诱导的髓核细胞凋亡以及细胞外基质合成和分解作用的不平衡,为椎间盘退变提供一种潜在有效的治疗方法^[1]。东南大学附属中大医院陆军团队^[2]使用 miRNA 微阵列、定量 PCR 等技术对比椎间盘退变患者和正常对照者的 miRNA 表达谱,筛选出椎间盘退变的可能致病因子 miR-141;通过构建 miR-141 敲除小鼠模型,证明沉默 miR-141 延缓椎间盘退变的进展;通过基因本体论(Gene ontology, GO)分析筛选出 miR-141 的靶向基因 SIRT1,并证明

miR-141 通过靶向调控 SIRT1/NF-κB 信号通路促进椎间盘的退变;进一步研究发现将载有 miR-141 抑制剂的纳米颗粒注入小鼠椎间盘后可减缓椎间盘退变的进展。该研究首次发现并阐明了 miR-141/SIRT1/NF-κB 信号通路在椎间盘退变中的调控作用,为预防和治疗椎间盘退变提供了新思路。由上可见,该领域在科学基金的大力资助下已取得了一些代表性的研究成果,未来应进一步加强科研成果的临床转化研究,以期取得更多突破性进展。

3 脊柱发育异常及矫正相关资助情况与研究进展

脊柱发育异常及矫正的研究项目主要集中在申请代码 H0601、H0602 和 H0611。近 5 年时间,该方向共获得资助 47 项,资助经费 2213 万元;其中面上项目 22 项,青年基金项目 12 项,地区基金项目 10 项,占脊柱相关研究资助项目总数的 17.87%。

脊柱发育异常及矫正所研究的疾病以先天性脊柱侧凸和特发性脊柱侧凸为代表,通过研究疾病的分子遗传学、表观遗传调控等探究脊柱畸形的发病机制。此类疾病发病率较高,但是受需要接受手术治疗的患者相对较少,治疗难度较大等因素限制,此类疾病的研究单位趋于集中。近些年,基因测序技术日新月异的发展为该领域研究的深入创造了条件,也取得了一系列突破性的进展。在国家自然科学基金的资助下,北京协和医院邱贵兴院士团队在国际上首次利用比较基因组杂交技术、定量 PCR 和 DNA 测序技术对汉族人群先天性脊柱侧凸患者进行分析,发现高达 11% 的先天性脊柱侧凸患者存在罕见无效变异和 TBX6 亚效等位基因的复合遗传,这为先天性脊柱侧

表 1 近 5 年国家自然科学基金运动系统脊柱疾病相关研究获资助情况

	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	总计
脊柱疾病研究获资助项目数	59	59	43	61	61	283
运动系统获资助项目总数	246	263	265	276	281	1331
脊柱疾病研究项目占比	23.98%	22.43%	16.23%	22.10%	21.71%	21.26%
脊柱疾病研究资助经费(万元)	2676	2340	1907	2755.5	2827	12505.5
运动系统资助总经费(万元)	12177	11251	11586	11978.5	12803	59795.5
脊柱疾病研究经费占比	27.98%	20.80%	16.46%	23%	22.08%	20.91%

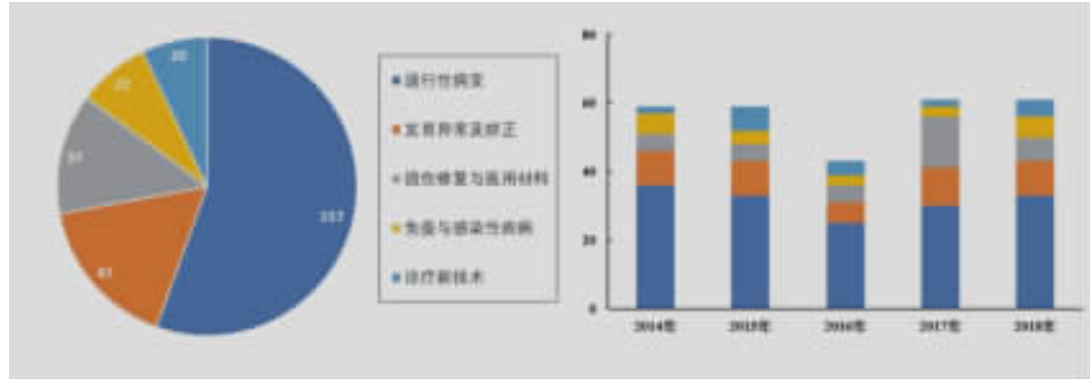


图 1 近 5 年脊柱各类疾病相关研究获国家自然科学基金资助情况

凸风险人群的早期诊断和遗传咨询提供理论基础^[3]。南京大学医学院附属鼓楼医院邱勇团队利用全基因组关联分析(GWAS)定位了 4 个与中国汉族女孩特发性脊柱侧凸发病相关的易感基因位点,分别为 1p36.32、2q36.1、18q21.33 和 10q24.32,这些基因分别与肌肉、软骨发育及细胞凋亡等通路相关,为进一步研究特发性脊柱侧凸的发病机制起到了重要作用^[4]。

4 脊柱损伤修复与医用材料相关资助情况与研究进展

脊柱损伤与修复的研究项目申请主要集中在 H0605 代码和 H0606 代码;医用材料研究的项目申请主要集中在 H0604 代码。近 5 年来,该领域共获得资助 37 项,其中面上项目 26 项,青年基金项目 9 项,地区基金项目 2 项,占脊柱相关研究获资助项目总数的 13.07%,资助经费 1631 万元,其中脊柱损伤与修复和医用材料方向分别获得资助 18 项和 19 项。

脊柱损伤与修复的研究以胸、腰椎骨折、椎间盘、软组织损伤和内植物与骨界面整合为代表,而脊柱医用材料主要集中于新型椎间融合器的研发和椎间盘的修复,并且趋向于使用新型生物复合材料,这与运动系统医用材料的整体发展趋势相一致^[5]。北京大学第三医院刘忠军团队利用钛合金粉末 3D 打印的定制化人工椎体为 1 例 C2 椎体尤文肉瘤的 12 岁男孩完成了脊椎分期切除术,定制椎体置入到 C1~C3 的骨缺损处,患者术后 1 年随访良好,无肿瘤复发^[6]。这为脊柱肿瘤、创伤等严重脊柱缺损患者的治疗提供了突破口^[6]。在国家自然科学基金的资助下,空军军医大学西京医院罗卓荆团队使用全氟三丁胺(PFTBA)调控藻酸盐支架氧含量,经体外实验验证该支架可以维持人髓核细胞生存及增殖,进一步体内实验发现使用含 2.5% PFTBA 的藻酸盐支架可恢复小鼠椎间盘高度和调节细胞外基质^[7]。该研究表明 2.5%PFTBA 藻酸盐可以通过调节氧含量减缓椎间盘退变,提示其对椎间盘再生的潜在应用价值^[7]。这些基础科学问题的研究对于临床治疗有着重要的意义,科学基金继续鼓励对此类研究领域的开放性、多维度、深入性研究。

5 脊柱免疫与感染性疾病相关资助情况与研究进展

脊柱免疫性疾病的研究项目主要集中在 H0603,感染性疾病的研究项目主要集中在 H0607。近 5 年间,该领域共获得资助 22 项,其中面上项目 9 项,青年基金项目 6 项,地区基金项目 6 项,占脊柱相关领域研究获资助项目总数的 8.37%,资助经费 903 万元。脊柱免疫性疾病和感染性疾病分别获得资助 12 项和 10 项。

脊柱免疫性疾病以强直性脊柱炎为代表,感染性疾病以脊柱结核为代表。在国家自然科学基金的资助下,浙江中医药大学温成平团队通过对强直性脊柱炎患者和健康人开展定量宏基因组测序分析,发现患者肠道微生物菌种 *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella copri* 和 *Prevotella*

sp.C561 含量升高,而 *Bacteroides spp* 含量减低,值得注意的是益生菌中常见的 *Bifidobacterium* genus 会在强直性脊柱炎患者中出现聚集现象^[8]。该研究表明肠道微生物的改变与强直性脊柱炎的进展相关,并筛选出可能参与其起病和发展过程中的生物标志物,为寻求新的诊断手段和潜在治疗方法提供了方向^[8]。近 5 年来,该方向在整个脊柱相关研究中呈现持续低迷状态,一方面可能与此类疾病的发病率相对较低有关,另一方面可能受不同申请代码之间内容交叉导致该研究领域的申请项目分流影响。脊柱结核领域近 5 年在 H06 代码并未见国人代表性研究。

6 脊柱诊疗新技术相关资助情况与研究进展

脊柱诊疗新技术的研究项目主要集中在 H0612。近 5 年间,该领域共获得资助 20 项,其中面上项目 9 项,青年基金项目 7 项,地区基金项目 2 项,占脊柱相关领域研究获资助项目总数的 7.07%,资助经费 734 万元。

脊柱诊疗新技术的研究集中在手术方式、设备的优化与创新。北京积水潭医院田伟团队自主研发了基于三维虚拟影像的计算机辅助微创脊柱手术机器人(CAMISS),具有创伤小、康复快、手术精准度高及减少术中辐射等优势^[9],该团队成功完成了世界首例复杂上颈椎畸形机器人辅助内固定手术,手术机器人的研发在国际上已处于领先水平^[10]。该研究方向近 5 年获资助项目数最少,一方面可能与诊疗新技术的开展受限于设备、场地等条件因素有关,另一方面也可能与国家自然科学基金主要资助基础研究与应用基础研究相关。脊柱诊疗新技术这一领域获资助研究多结合目前科学技术发展的最前沿,秉持创新与转化相结合的研究原则,多为对脊柱相关临床问题的探索性研究,希望能够有更多申请者参与该研究方向项目的申报。

7 近 5 年脊柱疾病相关研究 SCI 论文发表情况

在 Web of Science 核心数据库中以脊柱的解剖结构、相关疾病和手术方式为关键词,除外“肿瘤”和“脊髓”作为检索条件,检索 2014~2018 年脊柱疾病相关研究领域发表的 SCI 论文(论文特指论著,会议摘要、书的章节等不包含在内;统计截止时间为 2018 年 11 月 1 日)。结果表明近 5 年世界脊柱相关研究领域的论文发表数量逐年增加,从 2014 年的 3211 篇增加到 2017 年的 4518 篇,增长 40.7%;我国该领域发表 SCI 论文数量也增长迅速,由 2014 年的 462 篇增长至 2017 年的 853 篇,增长率为 84.63%,远超该领域的世界整体增长率;我国在该领域发表 SCI 论文的国际占比也迅速提升,由 2014 年的 14.39% 上升至 2018 年的 20.15%,稳居世界第二位(图 2)。

我国科学研究的经费来源多元,包括纵向课题基金(国家自然科学基金系列项目、国家重点研发计划项目、省市级科研项目等)和横向研究基金(多由企业资助)。近 5 年来,我国脊柱相关研究领域受国家自然科学基金资助共发表 SCI 论文 968 篇,每年发表论文数量持续增加,由



图2 中国及全球范围脊柱领域发表文章情况

2014年的129篇SCI论文(资助机构占比27.92%),增加至2018年的219篇(资助机构占比30.54%),连续5年在我国所有资助机构中排名第一,为该领域的科学研究发展起到了至关重要的推动作用。但是,我国在高质量论文产出方面仍显不足,2014~2018年全球该领域的46篇“高被引论文(highly cited paper)”和“热点论文(hot paper)”,中国仅贡献6篇。因此,在科学基金的稳定支持下,鼓励科研工作者加强原创性研究,注重科学研究的理论与应用价值,努力提高发表论文的影响力。

8 前景展望

从对国家自然科学基金项目资助与产出成果的分析上可以看出,近5年来,伴随着新技术、新方法层出不穷,多学科交叉融合优势互补,我国脊柱相关领域在基础研究与应用基础方面进步显著,并取得了一些代表性的成果,已在世界范围内占据一席之地。这充分说明国家自然科学基金持续高强度的资助对我国脊柱相关领域的科学研究进展起到了极大的推进作用。但是,该领域也存在着研究的深入性、延续性不足,创新性缺乏,盲目追求新技术、新热点等现象,这一定程度上导致了重大原创性研究缺乏和有效临床转化不足。针对这些问题与不足,国家自然科学基金以鼓励探索、突出原创,聚焦前沿、独辟蹊径,需求牵引、突破瓶颈,共性导向、交叉融通为资助导向,在新时期进行深化改革。希望在国家自然科学基金深化改革的“东风”下,我国的脊柱科研工作者能够加强科学研究的原创性和创新性,借助新技术、新方法,注重学科之间交叉融合,紧密与临床转化相结合,将研究的重心转移到能切实推动领域发展的工作中。

9 参考文献

- Cheng X, Zhang L, Zhang K, et al. Circular RNA VMA21 protects against intervertebral disc degeneration through tar-

geting miR-200c and X linked inhibitor-of-apoptosis protein [J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(5): 770-779.

- Ji ML, Jiang H, Zhang XJ, et al. Preclinical development of a microRNA-based therapy for intervertebral disc degeneration [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 5051.
- Wu N, Ming X, Xiao J, et al. TBX6 Null Variants and a Common Hypomorphic Allele in Congenital Scoliosis[J]. N Engl J Med, 2015, 372(4): 341-350.
- Zhu Z, Tang NL, Xu L, et al. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for adolescent idiopathic scoliosis in Chinese girls[J]. Nat Commun, 2015, 6: 8355.
- 林俊, 谢登辉, 燕晓宇, 等. 2010至2017年度运动系统生物医用材料领域获国家自然科学基金项目资助与SCI论文发表情况分析[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2018, 11(1): 58-62.
- Xu N, Wei F, Liu X, et al. Reconstruction of the upper cervical spine using a personalized 3D-printed vertebral body in an adolescent with ewing sarcoma[J]. Spine, 2016, 41(1): E50-E54.
- Sun Z, Luo B, Liu Z, et al. Effect of perfluorotributylamine-enriched alginate on nucleus pulposus cell: Implications for intervertebral disc regeneration[J]. Biomaterials, 2016, 82: 34-47.
- Wen C, Zheng Z, Shao T, et al. Quantitative metagenomics reveals unique gut microbiome biomarkers in ankylosing spondylitis[J]. Genome Biol, 2017, 18(1): 214.
- Tian W, Liu Y, Fan M, et al. CAMISS concept and its clinical application[J]. Adv Exp Med Biol, 2018, 1093: 31-46.
- Lang Z, Tian W, Liu Y, et al. Minimally invasive pedicle screw fixation using intraoperative 3-dimensional fluoroscopy-based navigation (CAMISS Technique) for Hangman fracture[J]. Spine, 2016, 41(1): 39-45.

(收稿日期:2018-12-19 修回日期:2019-01-31)

(本文编辑 李伟霞)