一、项目名称

生物矿化精准调控关键技术体系创新及其在口颌缺损修复中的应用

二、主要完成人

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 姓名 | 排名 | 行政职务 | 技术职称 | 工作单位 | 完成单位 | 对本项目贡献 |
| 牛丽娜 | 1 | 第三附属医院院长 | 教授/主任医师 | 空军军医大学 | 空军军医大学 | 作为项目负责人提出了本研究的整理计划，负责项目的整体实施，为项目的核心工作做出了创造性贡献，具体如下：1 国际首次提出并证实了渗透压-电荷双平衡诱导矿化前体在胶原纤维内部沉积的新理论，实现了传统矿物沉积理论的补充与更正，开辟了仿生矿化材料合成的新方向；2 构建了骨组织矿化修复新技术，并形成了全类别颌面骨缺损修复材料体系，使得骨缺损修复有“技”可施；3 首次揭示核酸诱导病理性钙化形成的新机制，为干预病理性钙化形成提供了新靶点，使得异位钙化防治有“策”可依。参与完成科技创新一、二、三部分。 |
| 焦凯 | 2 | 科室主任 | 教授/主任医师 | 空军军医大学 | 空军军医大学 | 1 发现在异位钙化灶中富含细胞外核酸，其直接启动异常矿物沉积；  2 揭示骨关节炎中，机械力信号是促进核酸在病灶局部异常聚积的关键诱因；  主要参与完成科技创新第三部分。 |
| 顾俊婷 | 3 | 无 | 主治医师/讲师 | 空军军医大学 | 空军军医大学 | 1参与形成通用型仿生矿化技术，缩短矿化材料构建时间  2 构建自矿化膜材料，改善材料与机体整合效果；  3 参与研发具有七级结构的仿生矿化骨块材料，强度和韧性均达到自然骨水平。  主要参与完成科技创新第二部分。 |
| 秦雯 | 4 | 无 | 主治医师/讲师 | 空军军医大学 | 空军军医大学 | 1. 参与研发具有七级结构的仿生矿化骨块材料，强度和韧性均达到自然骨水平。  2 参与骨缺损修复材料体系的转化推广；  主要参与完成科技创新第二部分。 |
| 叶涛 | 5 | 科室主任 | 主治医师/讲师 | 空军军医大学 | 空军军医大学 | 1 阐明病理性钙化启动、加重颞下颌关节骨关节炎的致病机制；  2 参与构建预防和治疗颞下颌关节炎的矫正技术。  主要参与完成科技创新第三部分。 |
| 陈吉华 | 6 | 无 | 教授/主任医师 | 空军军医大学 | 空军军医大学 | 1 参与渗透压-电荷双平衡诱导矿化前体在胶原纤维内部沉积的新理论的构建，实现了传统矿物沉积理论的补充与更正，开辟了仿生矿化材料合成的新方向；2 构建了骨组织矿化修复新技术，并形成了全类别颌面骨缺损修复材料体系；主要参与完成科技创新第二部分。 |
| 慕昭 | 7 | 无 | 教授 | 空军军医大学 | 空军军医大学 | 揭示动态结构水通道对无机颗粒中离子扩散能力的调控作用，实现了无机颗粒在常温环境下的压力诱导融合，克服传统高温烧结制备无机块体材料的不足，为实现牙体硬组织的无机缝合修复奠定了理论基础。主要参与完成科技创新第二部分。 |
| 闫舰飞 | 8 | 无 | 主治医师/讲师 | 空军军医大学 | 空军军医大学 | 1 发现了在矿物转运阶段，核酸稳定的矿化前体包裹于LC3+自噬囊泡；  2 揭示了机械力信号是促进核酸在病灶局部异常聚积的关键诱因；  主要参与完成科技创新第三部分。 |
| 万美辰 | 9 | 无 | 医师 | 空军军医大学 | 空军军医大学 | 发现在异位骨化灶中富含细胞外核酸，这些核酸可稳定液相矿化前体，直接启动异位成骨，提出并验证了通过核酸酶抑制异位骨化形成的全新策略。主要参与完成科技创新第三部分。 |
| 罗慧闻 | 10 | 无 | 主治医师/讲师 | 空军军医大学 | 空军军医大学 | 1参与研发具有天然仿生结构的仿生矿化骨块材料，强度和韧性均达到自然骨水平  2 参与骨缺损修复材料体系的转化推广；  主要参与完成科技创新第二部分。 |
| 赵耀 | 11 | 无 | 助理研究员 | 空军军医大学 | 空军军医大学 | 针对颌骨大面积缺损修复难的问题，本项目通过仿生设计策略，利用仿生矿化及冷冻干燥技术构建了具有类骨微纳结构及矿化组成的骨块材料，其强度和韧性均达到自然骨水平，显著提升了骨修复效果，有效地解决了大面积颌骨替代修复的治疗难题。主要参与完成科技创新第二部分。 |
| 牛雯 | 12 | 无 | 讲师 | 空军军医大学 | 空军军医大学 | 1. 参与研发通用型仿生矿化合成技术；  2. 构建骨粉、块状骨等颌面骨缺损修复材料，参与相关产品的推广和应用；  主要参与完成科技创新第二部分。 |
| 姚峻峰 | 13 | 总经理 | 无 | 正雅齿科科技（上海）有限公司 | 正雅齿科科技（上海）有限公司 | 完成人主要负责颌位重建技术预防并逆转颞下颌关节炎的应用和推广，对应主要科技创新3。 |
| 陈辉 | 14 | 无 | 工程师 | 博纳格科技（天津）有限公司 | 博纳格科技（天津）有限公司 | 完成人基于核酸诱导病理性矿化的新机制，开发“牙周塞治剂”，并负责相关产品的转化和应用推广，对应主要科技创新3。获得医疗器械注册证1项。 |
| 仇志烨 | 15 | 无 | 研究员 | 奥精医疗科技股份有限公司 | 奥精医疗科技股份有限公司 | 完成人主要负责系列仿生矿化材料（骨粉、骨膜、块状骨）相关产品的转化和应用推广，对应主要科技创新2。获得医疗器械注册证2项。 |

三、主要完成单位及创新推广贡献

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 完成单位 | 排名 | 创新推广贡献 |
| 中国人民解放军空军军医大学 | 1 | 空军军医大学是本项目的主要发起单位，负责行政管理、组织实施该成果项目，包括相关课题、基金的申报、执行、中期检查、评估、结题验收、经费管理，并组织行政管理、后勤保障人员协作，协调研究人员在项目执行过程中的配备和保障，提供公共设施保障(包括仪器设备、水电气暖)等。同时强化知识产权保护，提供整体支持体系，保证本成果的实施和完成。  中国人民解放军空军军医大学主持本项目大部分工作，主要贡献是科技创新1、2、3。如下:  1. 系统研究了生物矿物发生发展的演变过程，揭示了各环节的关键调控靶点，更新了现有矿化理论体系；  2. 构建了骨组织矿化修复新技术，并形成了全类别颌面骨缺损修复材料体系；  3. 首次揭示核酸诱导病理性钙化形成的新机制，为干预病理性钙化形成提供了新靶点。 |
| 正雅齿科科技（上海）有限公司 | 2 | 项目第二完成单位正雅齿科科技（上海）有限公司为本项目的开发、应用和推广过程中提供场地、人员、技术等支持保障条件。 |
| 博纳格科技（天津）有限公司 | 3 | 项目第三完成单位博纳格科技（天津）有限公司主要负责基于核酸诱导病理性矿化机制的“牙周塞治剂”相关产品的转化和应用推广，提供技术、人员、场地等支持保障条件，对应主要科技创新3。 |
| 奥精医疗科技股份有限公司 | 4 | 项目第四完成单位奥精医疗科技股份有限公司为系列仿生矿化材料（骨粉、骨膜、块状骨）相关产品的开发、应用和推广过程中提供技术、人员、场地等支持保障条件，主要对应主要科技创新2。 |

四、提名者

陕西省卫生健康委员会

五、提名意见

该项目研究内容真实可靠，研究成果创新性强、解决该专业领域难题、社会效益显著，推广前景好，总体水平高。提名该项目为陕西省科技进步奖一等奖。

六、项目简介

口颌系统缺损发生率高、危害大，严重影响患者身心健康。我国在这些缺损的修复上，每年要消耗数十亿医疗资源。但口颌缺损修复中仍存在着两大临床难题：①现有硬组织修复材料及技术存在缺陷，导致硬组织修复效果不佳，遗留缺损与畸形；②口颌面部肌腱、肌肉等软组织在修复过程中发生异位骨化，导致张口受限、咀嚼障碍等，影响功能恢复，但目前尚缺少有效防治策略。无论是硬组织修复不足还是软组织异位骨化，其本质均为钙磷矿物质形成紊乱，即生物矿化失调。然而国际上有关生物矿化机制的研究仍存在诸多空白。因此，揭示生物矿化调控机制，形成生物矿化精准调控技术，建立针对性治疗策略不仅是国际医学研究前沿，也是提升口颌系统缺损修复的关键，具有重要的科学价值和临床意义。

本项目所属学科为口腔医学，任务来源于国家863计划、国家自然科学基金、教育部科技创新团队等课题，历时11年，全面解析了生物矿物形成机制，并构建了骨组织修复新材料技术体系，提出了异位骨化防治新策略，实现了口颌系统修复过程中生物矿化事件的精准调控，显著提升口颌缺损修复效果。

**1.本项目的主要科技创新**

**（1）****系统研究了生物矿物发生发展的演变过程，揭示了各环节的关键调控靶点，更新了现有矿化理论体系，使得口颌系统修复有“理”可循。**①矿化起始阶段：揭示了钙磷离子在液液相分离的作用下形成液相矿化前体，正是这种液相性质是硬组织精密结构形成的前提和关键，这一发现不仅回答了生物矿物起源的核心问题，也为精准调控生物矿化过程提供了关键靶点；②矿物转运阶段：针对矿物胞内转化机制的研究空白，系统探明线粒体自噬在矿化前体转运过程中的核心作用，为干预组织矿化速度提供新方案；③矿物沉积阶段：国际首次提出并证实了渗透压-电荷双平衡诱导矿化前体在胶原纤维内部沉积的新理论，实现了传统矿物沉积理论的补充与更正，开辟了仿生矿化材料合成的新方向。基于上述研究，我们提出了涵盖生物矿化全过程的矿化新机制，为精准调控组织修复过程中的矿化事件奠定了理论基础。上述研究发表在Adv Mater、Adv Funct Mater等期刊上，并获得Material Views China等专题报道。被传统矿化理论的提出者Sommerdijk教授评价为近30年来矿化领域的重要创新发现。相关理论被国内外学者广泛证实并写入权威综述和英文专著。

**（2）****构建了骨组织矿化修复新技术，并形成了颌面骨缺损修复材料体系，使得骨缺损修复有“技”可施。**①形成了通用型仿生矿化合成新技术，实现了生物材料与骨组织的结构仿生，解决了体外精准模拟硬组织纤维内矿化模式的国际难题，同时该技术显著缩短材料矿化时间，大力推进了该类材料的应用转化；②构建自矿化修复技术，实现了骨修复材料在体内自发由软变硬的过程仿生，解决现有材料无法动态匹配缺损区基质强度的临床痛点；③在此基础上研发了骨粉、骨膜、块状骨等系列结构功能一体化骨修复材料，与同类材料相比，具有生物活性强、骨整合能力佳、不良反应低等优势，显著提升骨修复效果。相关研究发表在Adv Mater, Bioact Mater等期刊上，授权专利23项，获批医疗器械注册证3项；累计应用病例约30万例，有效修复多种类型复杂骨缺损。

**（3）****首次揭示炎症环境下细胞外核酸诱导病理性钙化形成的新机制，为抑制病理性钙化灶形成提供了新靶点，使得异位骨化防治有“策”可依。**①本项目创新揭示了炎症环境中的细胞外核酸是诱导矿物异常沉积的始动因素，开辟了病理性钙化疾病研究的全新方向；相关理论受发表在Science等多个期刊文献佐证，获得国家自然科学基金委网站等专题报导，被认为是领域内TOP 5% 的创新性发现；②提出并验证了以“清除细胞外核酸”为核心的异位骨化防治新理念，通过核酸酶等清除局部核酸，有效抑制肌肉、肌腱等软组织异位骨化发生，相关软组织修复材料获批医疗器械注册证1项，累计应用病例7万余例；③进一步，针对颞下颌关节重建术后，组织黏连钙化的问题，创新了清除核酸联合𬌗位矫正的治疗策略，显著降低关节术后组织钙化发生率，获批医疗器械注册证2项，累计应用病例10万余例，进一步证实了以清除细胞外核酸为核心的异位骨化防治新策略的可行性与有效性。相关研究授权国际发明专利3项，以封面文章形式发表在Nat Biomed Eng以及Adv Sci等期刊上。

2.本项目的科学价值与临床意义

因生物矿化失调导致的骨愈合不足与软组织异位骨化，是导致口颌面缺损修复不佳的重要因素，给患者带来多种不良影响。因此，精准调控口颌系统修复过程中的生物矿化行为，是改善组织修复效果的关键。针对该临床挑战，本项目以改善口颌缺损修复效果为出发点，以揭示生物矿化机制为切入点，取得如下进展：①系统研究了生物矿物发生发展的演变过程，形成了覆盖矿物起始、转运、沉积全阶段的生物矿化新理论，为精准调控生物矿化奠定了理论基础；②形成骨矿化修复新技术及骨粉、骨膜、骨块等全类别骨修复材料，为骨缺损修复提供了坚实的材料技术支撑；③揭示核酸参与异位骨化形成的新机制，形成了以抑制病灶局部细胞外核酸聚积为核心的病理性钙化靶向防治新方案，为降低修复过程中异位骨化发生率提供新策略。通过上述研究，综合提高了口颌系统缺损的修复效果。

3.本项目应用效益

本项目在Nat Biomed Eng、Adv Mater等期刊上发表论文246篇，累计引用9858次，单篇最高引用558次；其中封面文章6篇，ESI高被引5篇；相关研究被F1000推荐，写入7部外文专著；3名主要完成人多年入选全球前2%顶尖科学家榜单，1人连续5年入选爱思唯尔高被引学者。项目获全国发明展览会金奖、陕西省创新创业大赛一等奖等奖项。共授权国际专利5项，国内专利30项，已转化12项。获批医疗器械注册证6项，形成系列产品生产线；相关产品和技术在全国33家单位推广应用，共应用病例近50万例，显著改善颌面骨修复效果，并降低术后异位骨化发生率，产生经济效益11.114亿元。

依托本项目，团队培养研究生87名，获全军及陕西省优秀研究生论文10篇；项目主要完成人获国科金杰青、优青项目，教育部长江学者、青年长江，青年拔尖人才、IADR百年新兴领袖奖等；获评教育部科技创新团队、三秦学者创全国一流团队等，彰显了团队在该领域的领先地位与业内辐射效应。

七、客观评价

**1. 科技查新结论**

2025 年 8 月，针对“生物矿化精准调控关键技术体系创新及其在口颌缺损修复中的应用”项目的查新要点，利用国内外数据库，经教育部科技查新工作站查证，中外文文献未见与本项目创新点的研究内容完全相同的文献报道。

结论：国内外未见与本课题创新点相同的研究报道。

**2. 国内外相关技术比较**

与国内外同类研究、技术相比，本项目特色主要体现在以下部分：

1）生物矿化机制的丰富与更新

①在矿化起始阶段，传统理论认为单纯增加钙离子和磷酸氢根离子浓度就能加速生物矿物的形成，但所形成的矿物在结构和功能上都与天然生物矿物相差甚远。本项目动态追踪钙磷矿化前体的起始和演变过程，揭示了“钙离子/磷酸氢根离子-磷酸三钙分子-矿化预成核簇-无定型磷酸钙矿化前体”的变化过程，对液相矿化前体是如何形成的问题做出了更详细准确的解答。

②在矿化转运阶段，本项目首次探明了矿化前体激活线粒体泛素化，通过自噬途径转移至溶酶体，再胞吐至细胞外的过程，填补传统理论中对矿化前体细胞内转运机制的认知空白。

③在矿化沉积阶段，传统基于库伦引力的仿生矿化理无法解释诸多矿化现象。本项目国际首次提出渗透压-电荷双平衡诱导胶原纤维内矿化的新理论，该成果在生物矿化机制研究领域中具有里程碑式的重要作用，打开了仿生矿化材料构建的新领域。

2）骨修复矿化材料技术体系升级

①本项目构建了通用型仿生矿化合成技术体系，将传统技术中的材料仿生矿化时间从3个月缩短到了4天，大幅提高了矿化稳定性；此外，基于该技术突破了仿生钙化与硅化系统不兼容的问题，国际上首次实现了两种矿物质在同一胶原分子内的有序沉积，同时实现了新型骨再生材料的快速矿化合成和结构高度仿生。

②常规骨修复材料性能均一，无法匹配骨再生修复过程中的基质动态变化，基于此，项目形成了自矿化修复技术，可诱导生物材料在体内自发由软变硬，实现与骨组织修复的动态适配。

③所形成的系列骨修复材料同现有材料相比具有具有生物活性强、骨整合能力佳、不良反应低等优势。具体表现为：自矿化屏障膜可实现屏障膜功能从被动屏障向主动成骨转变，且屏障发挥时间同现有材料相比显著延长；硅化骨粉可塑形性显著升高，且生物活性强，与机体整合效果更佳；仿生矿化骨块材料强度和韧性均达到自然骨水平，且免疫原性低、不良反应少。

3）异位骨化防治新策略构建

①首次揭示炎症环境下细胞外核酸诱导病理性钙化形成的新机制，突破了对核酸功能的传统认知，开辟了异位骨化研究的全新方向。相关研究被认为是领域内TOP 5% 的创新性发现。

②形成了可清除局部核酸的关节内注射剂同常规透明质酸注射液相比关节润滑效果更好、且可通过其中的原儿茶酸类化合物清除细胞外核酸，使得关节炎疼痛症状缓解90%；所形成𬌗位重建矫正关节异常受力关键技术，可有效辅助改善正颌等手术效果，并预防、延缓颞下颌关节炎发展。

③构建可抑制NETs形成的相关创面敷料，同常规创面保护剂相比，可有效预防口腔手术创面的异常钙化，改善修复效果。

**3. 学术性评价**

本项目研究成果受Material Views China、Advanced Science News、国家自然科学基金委、科技日报等多家媒体专题报道。相关研究获F1000推荐，其中6项研究入选口腔高价值论文TOP100，5项研究入选ESI高被引论文，归入该学术领域中前1%之列。针对主要科技的部分学术评价如下：

1）针对科技创新1-生物矿化机制研究

①国际材料化学和生物材料领域著名学者Peter Fratzl教授发表在Science的文章《Mineralization generates megapascal contractile stresses in collagen fibrils》(Science. 2022 Apr; 376:188-192)评价团队的研究成果有助于深入揭示矿化组织形成机制，对相应领域的发展具有深远意义。

②生物矿化领域顶尖学者、全球TOP 100化学家、德国康斯坦茨大学Helmut Cölfen教授发表在Chemical Review 上的综述《Exploring the Potential of Nonclassical Crystallization Pathways to Advance Cementitious Materials》（Chem Rev. 2024 Jun; 124(12):7538-7618.）一文，评价团队关于液相矿化前体的研究为矿物的非经典成核理论提供了有力支撑。

2）针对科技创新2-骨修复矿化技术

美国两院院士、WOS高被引学者、哈佛大学的David Mooney教授，在Nature Reviews 的综述《Macroscale biomaterials strategies for local immunomodulation》（Nat Rev. Mater. 2019 Apr; 4:379–397 ）中多次引用团队工作，评价团队研究对骨修复材料体系构建具有重要指导意义。

3）针对科技创新3-异位骨化防治新策略

①英国阿伯丁大学Cosimo De Bari教授，在Osteoarthritis and Cartilage上发表骨关节炎教科书式综述《Osteoarthritis year in review 2023: Biology》（Osteoarthritis Cartilage. 2024 Feb;32(2):148-158.），详细阐述了团队关于骨关节炎中因机械力信号诱发微管失稳态导致囊泡自噬紊乱，促进细胞外基质矿物沉积的研究，并评价该工是骨关节炎的年度进展热点之一。

②国家自然科学基金委专题报导了团队围绕细胞外核酸诱导异位骨化形成这一新发现为核心的系列工作，并评价相关研究果为多种病理性钙化疾病的治疗及预防提供了新靶点。

**4. 相关奖励情况**

1）2022年陕西省科技工作者创新创业大赛一等奖。

2）2024年全国发明展览会金奖，证书编号：3201035。

八、应用情况

本项目以生物矿化机制研究为切入点，旨在通过构建精准调控矿化技术实现口颌缺损修复的疗效突破，已通过系列应用成功验证该技术的有效性与优越性。项目相关成果共获批医疗器械注册证6项，在全国33家单位推广应用，累计应用病例近50万例，显著改善口颌系统缺损修复效果，共产生经济效益11.114亿元。

1）基于科技创新1-生物矿化机制研究

项目全面揭示液相矿化前体在生物矿化过程中起始-转运-沉积的机制，相关理论受2500余篇文献佐证，显著推进了仿生矿化领域的更新发展。尤其本项目中揭示的渗透压-电荷双平衡理论，为现有仿生矿化合成技术的更新发展指明了正确方向，被传统矿化理论的提出者Sommerdijk教授评价为近30年来矿化领域的重要创新发现。基于该部分研究对矿化研究领域的突出贡献，项目组受邀为Advanced Materials期刊撰写了长篇综述，系统分析了生物体有机质诱导矿化的具体机制及其应用价值。

2）基于科技创新2-骨修复矿化技术

项目以前期揭示的生物矿化机制为引导，构建了通用型仿生矿化技术、自矿化修复技术，实现了生物材料与组织的结构仿生以及过程仿生。并基于该技术，形成了骨粉、骨膜、骨块等多类别骨修复材料。相关技术及材料已与博纳格科技（北京）有限公司、奥精医疗科技股份有限公司进行转化合作，并在首都医科大学附属北京口腔医院、西安交通大学附属口腔医院等单位推广应用。累计应用30万余例，显著改善骨修复效果，有效应对多种类型复杂骨缺损。同时该仿生矿化技术进一步指导矿化材料领域的发展，富布赖特高级学者、澳大利亚悉尼大学Hala Zreiqat教授，在Advanced Materials上发表的最新研究《Bioinspired Nanoscale 3D Printing of Calcium Phosphates Using Bone Prenucleation Clusters》（Adv Mater. 2025 Apr;37(13):e2413626.），高度评价了团队自矿化修复技术中所构建的胶原/非胶原蛋白类似物复合模型的先进性，并以此模型为指导，构建了新型矿物3D打印技术。

3）基于科技创新3-异位骨化防治新策略

本项目创新揭示细胞外核酸诱导异位骨化形成的新机制，该理论受发表在Science等多个期刊文献佐证（Science. 2021;374:eabl5450），并获得国家自然科学基金委网站等专题报导，被认为是领域内TOP 5% 的创新性发现。该理论进一步指导形成可清除核酸的关节内注射剂、以及𬌗位重建矫正关节异常受力技术、抑制软组织钙化的创面敷料等，有效防治异位骨化相关疾病。基于该成果形成骨关节炎防治的专家共识2项，对应技术与正雅齿科科技有限公司、博纳格科技（北京）有限公司进行转化合作，并在中南大学湘雅口腔医院等单位应用推广17万余例，显著改善口颌系统术后恢复效果，预防病理性钙化形成。基于该部分研究重要的科学价值，团队受邀为ACS Biomaterials Science & Engineering撰写综述文章，系统阐述了口腔颅颌面部各类病理性钙化疾病的机制及阻断策略。

**主要应用单位情况表**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 单位名称 | 应用的技术 | 应用对象及规模 | 应用起止时间 | 单位联系人/固定电话 |
| 1 | 空军军医大学第三附属医院 | 口颌系统生物矿化精准调控关键技术体系创新与应用 | 口颌系统缺损患者1820余例 | 2022年1月1日至今 | 牛丽娜/029-84776005 |
| 2 | 首都医科大学附属北京口腔医院 | 口颌系统生物矿化精准调控关键技术体系创新与应用 | 口颌系统骨缺损患者1190余例 | 2023年7月1日至今 | 高虹/010-57099284 |
| 3 | 西安交通大学附属口腔医院 | 口颌系统生物矿化精准调控关键技术体系创新与应用 | 口颌系统缺损患者330余例 | 2023年5月1日至今 | 张松梓/029-84277322 |
| 4 | 空军986医院 | 口颌系统生物矿化精准调控关键技术体系创新与应用 | 口颌系统缺损患者370余例 | 2023年4月1日至今 | 王琰/029-84756500 |
| 5 | 吉林大学  口腔医院 | 口颌系统生物矿化精准调控关键技术体系创新与应用 | 口颌系统缺损患者490余例 | 2022年6月1日至今 | 李娜/0431-85579335 |
| 6 | 山西医科大学  口腔医院 | 口颌系统生物矿化精准调控关键技术体系创新与应用 | 口颌系统骨缺损患者640余例 | 2022年5月1日至今 | 王兴/0351-  4690307 |
| 7 | 中国医科大学附属口腔医院 | 口颌系统生物矿化精准调控关键技术体系创新与应用 | 口颌系统骨缺损患者770余例 | 2023年5月1日至今 | 杨晓东/029-31329999 |
| 8 | 正雅齿科科技有限公司 | 口颌系统生物矿化精准调控关键技术体系创新与应用 | 矿化材料销售总值10.13亿元  口颌系统骨缺损患者10万例 | 2022年6月1日至今 | 姚峻峰/021-50798880 |
| 9 | 博纳格科技（天津）有限公司 | 口颌系统生物矿化精准调控关键技术体系创新与应用 | 矿化材料销售总值210万元  口颌系统骨缺损患者17万例 | 2022年7月1日至今 | 陈辉/022-82112828 |
| 10 | 奥精医疗科技股份有限公司 | 口颌系统生物矿化精准调控关键技术体系创新与应用 | 矿化材料销售总值8400万元  口颌系统骨缺损患者40万例 | 2022年5月20日至今 | 仇志烨/010-56330935 |

九、主要知识产权和标准规范等目录

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 知识产权类 别 | 论文名称 | 国家  （地区） | 期 卷 页码 | 发表日期 | 期刊名称 | 单位 | 论文作者 |
| 1 | 论文 | Bacteria-mediated resistance of neutrophil extracellular traps to enzymatic degradation drives the formation of dental calculi | 中国 | 8(9):1177-1190 | 2024.3.15 | Nature Biomedical Engineering  （封面文章） | 空军军医大学 | 万美辰#, 焦凯#, 朱轶娜#, 万千千, 张一鹏 , 牛龙章, 雷晨, 宋婧涵, 卢伟诚, 任朝阳, Tay FR, 牛丽娜\* |
| 2 | 论文 | Multifunctional Nanomachinery for Enhancement of Bone Healing | 中国 | 2022;34(9):e2107924 | 2022.1.13 | Advanced Materials  （封面文章） | 空军军医大学 | 沈敏娟#，王晨语#，郝东晓，郝茄辛，朱亦菲，韩潇潇，Tonggu Lige陈吉华，焦凯\*，Tay Franklin R.\*, 牛丽娜\* |
| 3 | 论文 | Biomimetic Self-Maturation Mineralization System for Enamel Repair | 中国 | 36(16):e2311659 | 2024.1.15 | Advanced Materials | 空军军医大学 | 雷晨#, 王凯燕#, 马雨轩#, 郝东晓, 朱轶娜, 万千千, 张江山, Tay FR\*, 慕昭\*, 牛丽娜\* |
| 4 | 论文 | Extracellular DNA: A missing link in the pathogenesis of ectopic mineralization | 中国 | 9(5):e2103693 | 2021.12. 23 | Advanced Science  （封面文章） | 空军军医大学 | 沈敏娟#, 焦凯#, 王晨语#, Ehrlich H, 万美辰, 郝东晓, 李婧, 万千千, Tonggu L, 闫舰飞, 王凯燕, 马雨轩, 陈吉华, Tay FR, 牛丽娜\* |
| 5 | 论文 | Lysosomal destabilization: A missing link between pathological calcification and osteoarthritis | 中国 | 34:37-50 | 2023.12.14 | Bioactive Materials  （封面文章） | 空军军医大学 | 叶涛#，王晨语#，闫舰飞#，秦紫瑄，覃文聘，马雨轩，万千千，卢伟诚，张勉，Tay FR\*, 焦凯\*，牛丽娜\* |
| 序号 | 知识产权类 别 | 知识产权  具体名称 | 国家  （地区） | 授权号 | 授权日期 | 证书编号 | 权利人 | 发明人 |
| 6 | 国际发明专利 | 核酸-磷酸钙纳米颗粒复合物及其在生物矿化中的应用 | 日本 | 特许第7453334号 | 2024.3.11 | 特願 2022-505251 | 中国人民解放军第四军医大学 | 牛丽娜； 陈吉华； 焦凯； 沈敏娟； 马雨轩； 闫舰飞； 万千千； 李婧 |
| 7 | 发明专利  （已转化） | 一种自矿化胶原膜、制备方法与应用 | 中国 | ZL202010892599.X | 2022.7.8 | CN112206359B | 中国人民解放军第四军医大学 | 牛丽娜；焦凯；  李婧 |
| 8 | 发明专利（已转化） | 一种聚阴离子改性纤维内仿生矿化材料、制备方法及应用 | 中国 | ZL201711241916.6 | 2017.11.30 | CN108066816B | 博纳格科技（天津）有限公司 | 牛丽娜； 宋群； 焦凯； 陈吉华； 郑智明 |
| 9 | 发明专利（已转化） | 一种刺激舌神经的生物电流发生设备 | 中国 | ZL202011189698.8 | 2023.3.24 | CN112295105B | 中国人民解放军第四军医大学 | 焦凯；  牛丽娜；闫舰飞 |
| 10 | 发明专利  （已转化） | 一种聚磷酸盐改性胶原材料及其应用 | 中国 | ZL 2021 11591843.X | 2023.10.7 | CN114561026B | 中国人民解放军第四军医大学 | 焦凯; 牛丽娜; 顾俊婷; 万千千; 万美辰; 雷晨; 宋婧涵 |

十、完成人合作关系说明

本项目第一完成人牛丽娜为整个项目的主要组织者和负责人，负责整个项目人员的组织、课题研究、指导。第二完成人焦凯和第三完成人顾俊婷为项目的主要指导者，参与整个项目研究思路的确定、对实施过程的指导、成果的归纳整理。

牛丽娜、焦凯、顾俊婷形成了通用型仿生矿化合成新技术，实现了从传统的直接沉淀法到液相诱导法的质的转变，并基于研发了骨粉、骨膜、块状骨等系列结构功能一体化骨修复材料，显著优化骨修复效果。

在牛丽娜、焦凯的指导下，叶涛、秦雯揭示了骨关节炎中，机械力信号是促进核酸在病灶局部异常聚积的关键诱因。

在牛丽娜、陈吉华的指导下，焦凯、闫舰飞共同完成了生物矿化各环节的关键调控过程，构建出以液相矿化前体形成-自噬囊泡转运-渗透压和电荷平衡诱导纤维内矿化为核心的矿化理论体系；

在牛丽娜、焦凯的指导下，慕昭共同参与揭示了液相矿化前体在细胞内的转运过程，为精准调控组织修复过程中的矿化事件奠定了理论基础；

在牛丽娜、顾俊婷的指导下，万美辰发现了炎症环境中，中性粒细胞胞外陷阱网（NETs）的核酸组分是矿物异常沉积的骨架。

在牛丽娜和顾俊婷的指导下，罗慧闻、秦雯、陈辉基于核酸诱导病理性钙化形成的新机制，共同研发并获批“牙周塞治剂”医疗器械注册证1项，通过抑制NETs形成，有效预防口腔手术创面的异常钙化，并参与相关产品的推广和应用；

在牛丽娜和顾俊婷的指导下，赵耀、正雅基于核酸诱导病理性钙化形成的新机制，形成了𬌗位重建矫正关节异常受力技术，可有效预防并逆转颞下颌关节炎，参与相关技术的应用和推广；

在牛丽娜和顾俊婷的指导下，牛雯、奥精研发了骨粉、骨膜、块状骨等系列结构功能一体化骨修复材料，显著优化骨修复效果，共同研发并获批“人工骨修复材料”医疗器械注册证2项，并参与相关产品的推广和应用。

****

**第一完成人签名：**

**完成人合作关系情况汇总表**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 合作方式 | 合作者/项目排名 | 合作起始时间 | 合作完成时间 | 合作成果 | 证明材料 |
| 1 | 论文合著 | 牛丽娜、焦凯、万美辰/1,2,9 | 2021年 | 2024年 | Bacteria-mediated resistance of neutrophil extracellular traps to enzymatic degradation drives the formation of dental calculi | 附件  1-1-1 |
| 2 | 论文合著 | 牛丽娜、焦凯、陈吉华/1,2,6 | 2019年 | 2022年 | Multifunctional Nanomachinery for Enhancement of Bone Healing | 附件  1-1-2 |
| 3 | 论文合著 | 牛丽娜、慕昭/1,7 | 2021年 | 2024年 | Biomimetic Self-Maturation Mineralization System for Enamel Repair | 附件  1-1-3 |
| 4 | 论文合著 | 牛丽娜、焦凯、陈吉华、闫舰飞、万美辰/1,2,6, 8,9 | 2019年 | 2022年 | Extracellular DNA: A Missing Link in the Pathogenesis of Ectopic Mineralization | 附件  2-2-1 |
| 5 | 论文合著 | 牛丽娜、焦凯、叶涛、闫舰飞/1,2,5,8 | 2022年 | 2024年 | Lysosomal destabilization: A missing link between pathological calcification and osteoarthritis | 附件  2-2-2 |
| 6 | 共同知识产权 | 牛丽娜、焦凯、顾俊婷、万美辰/1,2,3,9 | 2020年 | 2023年 | 一种聚磷酸盐改性胶原材料及其应用 | 附件  2-2-7 |
| 7 | 产业合作 | 牛雯、仇志烨/12,15 | 2020年 | 2022年 | 参与工作证明 | 附件  2-1-9 |
| 8 | 产业合作 | 秦雯、罗慧闻、陈辉/4,10,14 | 2021年 | 2023年 | 参与工作证明 | 附件  2-1-10 |
| 9 | 产业合作 | 赵耀、姚俊峰/11,13 | 2020年 | 2022年 | 参与工作证明 | 附件  2-1-11 |
| 10 | 共同获奖 | 牛丽娜、焦凯、顾俊婷、陈吉华、闫舰飞、万美辰/1,2,3,6,8,9 | 2023年 | 2024年 | 全国发明展览会金奖 | 附件  2-2-22 |
| 11 | 共同获奖 | 牛丽娜、焦凯、顾俊婷、秦雯、慕昭/1,2,3,4,7 | 2021年 | 2022年 | 陕西省科技工作者创新创业大赛一等奖 | 附件  2-2-23 |
| 12 | 共同获奖 | 牛丽娜、焦凯、顾俊婷、秦雯、叶涛、万美辰/1,2,3,4,5,9 | 2023年 | 2024年 | 中国医疗器械创新创业大赛三等奖 | 附件  2-2-24 |

**卡通人物

AI 生成的内容可能不正确。承诺：**本人作为项目第一完成人，对本项目完成人合作关系及上述内容的真实性负责，特此声明。

**第一完成人签名：**