

项目编号：2017CFA025

湖北省自然科学基金重点类项目 计划任务书

项目编号 2017CFA025

项目名称 Osteogain促进牙周再生的机理及应用研究

承担单位 武汉大学

起止年月 2017-01-01 至 2019-12-31

项目负责人 张玉峰

通讯地址 湖北省武汉市洪山区珞瑜路237号武汉大学口腔医院

联系电话 18607198656

湖北省科学技术厅

一、项目概况

项目名称		Osteogain促进牙周再生的机理及应用研究							
项目类别		创新群体			所属科学技术领域			二 (9)	
项目负责人	姓名	张玉峰	性别	男	出生年月	1979-10	民族	土家	
	职位	正高	学位	博士	联系电话	18607198656			
	传真	027-87686267			E-mail	zyf@whu.edu.cn			
项目承担单位	名称	武汉大学				主管部门	科学技术发展研究院		
	通讯地址	湖北省武汉市武昌区东湖南路8号 武汉大学科学技术发展研究院				邮政编码	430072		
	联系人	陈丹			联系电话	68772100			
					电子信箱	chendan@whu.edu.cn			
主要参加人员	姓名	证件号码			职称	学位	所在单位	签名	
	袁荃	340802198202060820			教授	博士	武汉大学化学学院		
	曹正国	420700197608021212			主任医师	博士	武汉大学口腔医学院		
	孟柳燕	422424197904240029			主任医师	博士	武汉大学口腔医学院		
	何淼	42010319800915281X			副主任医师	博士	武汉大学口腔医学院		
	季耀庭	421023198201105256			研究员	博士	武汉大学口腔医学院		

二、主要研究内容、预期目标和拟解决的关键问题

主要研究内容：

本项目围绕釉基质蛋白对牙周组织的作用和机理展开研究，并将其固定在介孔生物活性玻璃支架上，与含抗生素的水凝胶结合，开发出一种具有缓释功能的牙周抗菌及再生材料。

(1) 釉基质蛋白Osteogain对牙周韧带细胞的作用和机制
以牙周韧带细胞PDLSC为研究主体，利用细胞学技术检测Osteogain对PDLSC的增殖与分化能力、矿化能力的影响。并通过高通量测序探究蛋白影响牙周韧带细胞信号通路、下游靶基因等具体机制。

(2) 釉基质蛋白复合抗菌凝胶的制备
采用共混方法制备含釉基质蛋白的介孔生物活性玻璃复合支架。并利用PNA制备包载抗生素和含蛋白生物玻璃支架的水凝胶。采用扫描电镜、高清透射电镜、原子力显微镜、圆二色光谱仪观察釉基质蛋白及介孔生物活性玻璃的结合情况。检测复合凝胶释放活性蛋白及抗生素的能力并监测其动态过程

(3) 釉基质蛋白复合抗菌凝胶对牙周韧带细胞的作用
将牙周韧带干细胞与间充质干细胞培养于支架上，扫描电镜观察细胞在材料上的生长情况。通过在釉基质蛋白上接枝荧光蛋白，利用共聚焦显微镜动态观察蛋白分布情况。检测细胞生长增殖能力，评估材料的细胞毒性和生物相容性，并研究复合材料对细胞分化能力的影响，评估其体外诱导再生的能力。

(4) 釉基质蛋白复合支架在牙周再生中的作用
通过制备牙周炎动物模型，将蛋白复合凝胶注入患区，以X-ray片、组织化学染色、硬组织切片、扫描电镜、透射电镜、免疫组化、原位杂交等技术分析新生组织的结构，通过牙周再生的情况比较釉基质蛋白复合凝胶的生理功能。同时检测免疫相关因子的表达，以及牙周组织炎性浸润情况，衡量釉基质蛋白复合抗菌凝胶对机体免疫功能的影响以及抗菌效果，探索其在牙周再生中的作用。

(5) 中试生产线的建立
当完成材料的生物安全性评价和生物有效性评价后，可建立中试生产线，进行小批量试产，同时进一步争取资金支持，进入大动物实验及临床前实验。

预期目标：

研究目标：
重点研究Osteogain对牙周韧带细胞的作用及机制，探索将釉基质蛋白复合介孔生物活性玻璃以及与水凝胶整合的关键方法与技术，解决复合材料时产生的相容性与缓释性能改变的问题。并利用体内外实验评价其对生物学性

能，研究其对牙周炎模型下牙周组织再生的功能效果。最终建立科学、稳定、绿色无毒的复合凝胶生产合成工艺，为牙周病提供新的治疗技术与思路。

具体研究目标是：

- (1) 确定Osteogain对牙周韧带细胞生长繁殖的作用，并证明其对牙周韧带细胞的粘附和成骨分化有促进作用；
- (2) 制备出能够稳定释放活性蛋白及抗生素的釉基质蛋白复合抗菌凝胶；
- (3) 优化条件，使釉基质蛋白复合凝胶具有良好的生物相容性，且促进牙周韧带细胞的成骨分化，并且在动物模型上有效地抑制炎症的发展、促进牙周组织再生；
- (4) 得到稳定的工艺技术，优化生产，建立中试生产线。

预期研究结果：

- (1) Osteogain能够明显促进牙周韧带细胞的粘附及成骨分化；
- (2) 蛋白与有序介孔生物玻璃支架整合后，能够缓慢控释，并分泌足量的蛋白。
- (3) 釉基质蛋白复合抗菌凝胶具有稳定释放蛋白及抗生素的能力，并具有良好的生物相容性；
- (4) 复合凝胶注入牙周炎动物模型损伤区后，能够显著抑制炎症的发展、促进牙周组织再生。
- (5) 预期发表论文6-8篇，其中在国际期刊上发表论文4-5篇，申报国家发明专利2项，培养硕士研究生3-4名、博士研究生2-3名。

拟解决的关键问题：

- 1) 介孔玻璃的微观结构与蛋白可控释放之间的关系
- 2) 稳定釉基质蛋白复合凝胶的制备技术，维持釉基质蛋白的生物活性的同时提高其负载能力与生物安全性
- 3) 复合抗菌凝胶的体内代谢途径及降解机理

三、年度计划内容与阶段目标

第一年度	<p>PDLSC的获得与培养；</p> <p>细胞学研究釉基质蛋白对牙周韧带细胞的粘附、增殖和分化功能的影响；</p> <p>CHIP-seq高通量测序。对测序结果进行基因表达谱分析、GO生物学分析、Pathway分析，研究Osteogain对牙周韧带细胞作用的影响通路以及下游靶点。</p> <p>发表论文1篇；</p>
第二年度	<p>釉基质蛋白复合介孔生物活性玻璃的制备与表征；</p> <p>含介孔生物玻璃PNA水凝胶的制备与改良，确定最佳优化条件；</p> <p>釉基质蛋白复合介孔生物玻璃四环素凝胶的制备与表征；</p> <p>检测复合凝胶的蛋白及抗生素缓释能力，并改良合成工艺，得到最佳缓释效率的复合凝胶；</p> <p>复合凝胶的细胞毒性、生物相容性及牙对周韧带细胞分化功能的影响。</p> <p>发表论文2篇；</p> <p>申请国家专利1项。</p>
第三年度	<p>研究釉基质蛋白复合凝胶在牙周炎模型中对牙周组织再生的作用；</p> <p>评估复合凝胶的促成骨能力及抗菌性能；</p> <p>建立中试生产线，进行小批量试产，同时进一步争取资金支持，进入大动物实验及临床前实验。</p> <p>发表论文2篇；</p> <p>申请国家专利1项；</p> <p>技术档案整理，项目总结。</p>

四、预期研究成果

1. 国家统计源刊物及其他刊物发表论文 6 篇，专著 0 册；
2. 人才培养计划；
3. 其他。

(1) Osteogain能够明显促进牙周韧带细胞的粘附及成骨分化；

(2) 蛋白与有序介孔生物玻璃支架整合后，能够缓慢控释，并分泌足量的蛋白。

(3) 釉基质蛋白复合抗菌凝胶具有稳定释放蛋白及抗生素的能力，并具有良好的生物相容性；

(4) 复合凝胶复合凝胶注入牙周炎动物模型损伤区后，能够显著抑制炎症的发展、促进牙周组织再生。

(5) 预期发表论文6-8篇，其中在国际期刊上发表论文4-5篇，申报国家发明专利2项，培养硕士研究生3-4名、博士研究生2-3名。

五、项目经费预算

1、项目资金来源预算：

单位：万元

资金来源	预算数	占总额的比重（%）
一、新增投资	0.00	0.00
1.申请省财政科技专项资金	20.00	100.00
2.地方财政配套资金	0.00	0.00
3.单位自筹	0.00	0.00
4.银行贷款	0.00	0.00
5.其他	0.00	0.00
二、已投入资金	0.00	0.00
总计	20.00	100.00

2、项目新增投资支出预算：

单位：万元

资金支出预算	金额	占新增投资总额的比重（%）
1. 人员费	2.40	12.00
2. 设备费	3.40	17.00
3. 材料费	2.80	14.00
4. 燃料及动力费	1.10	5.50
5. 试验外协费	1.80	9.00
6. 基本建设费	2.40	12.00
7. 会议费、差旅费、国际合作交流费	1.30	6.50
8. 出版/文献/信息传播/知识产权事务费	1.00	5.00
9. 绩效支出	2.80	14.00
10. 管理费	1.00	5.00
11. 其它	0.00	0.00
合计	20.00	100.00

3、省财政科技专项资金支出预算：

单位：万元

资金支出预算	金额	占省拨经费比重（%）
1. 人员费	240	12.00
2. 设备费	340	17.00
21设备购置费	280	14.00
22设备试制费	240	0.00
3. 材料费	280	14.00
4. 燃料及动力费	1.10	5.50
5. 试验外协费	1.80	9.00
6. 会议、差旅费、国际合作交流费	1.30	6.50
7. 出版/文献/信息传播/知识产权事务费	1.00	5.00
8. 绩效支出	280	14.00
8. 管理费	1.00	5.00
10. 其它	0.00	0.00
合计	20.00	100.00

（备注：1.绩效支出比例一般不超过财政拨款经费扣除设备购置费后的40%；2.管理费和其它费用总和不得超过财政拨款经费的5%）

4、设备添置经费预算（单价5万元以上的设备需填写；省拨经费购买的设备需注明）：

单位：万元、万美元

设备名称	型号	用途	添置方式	经费概算	备注
合计（单位：万元）					

六、项目经费年度使用计划

单位：万元

年度	计划使用额度	其中			
		省财政专项经费	单位自筹	地方配套	其它
2017年	7.00	7.00	0.00	0.00	0.00
2018年	7.00	7.00	0.00	0.00	0.00
2019年	6.00	6.00	0.00	0.00	0.00

七、共同条款

签订任务书各方共同遵守《湖北省科技计划项目管理暂行办法（试行）》、《湖北省科技计划项目管理规程（试行）》：

1、甲方在任务书签订后，按任务书约定拨付资助经费。

2、甲方如中途无故撤销或不履行任务书时，所拨经费不得追回；乙方如无正当理由不履行任务书，或非不可抗拒的原因致使任务书无法执行，或完成考核目标任务达不到任务书要求的，甲方有权收回所拨经费。

3、甲方有权根据乙方自筹和地方匹配经费到位进度和项目实施进展情况对分年度经费安排作适当调整。

4、乙方必须按期报送项目阶段执行情况、相关数据和资料，经丙方审核后报甲方，逾期不报，甲方有权暂停经费资助。

5、乙方严格按任务书目标和要求组织实施项目，在项目执行过程中，如需要调整目标任务、考核指标、经费预算、项目进度、项目负责人等，或因某种原因致使项目无法执行，而要求中止任务，应根据“办法”有关规定，向丙方提出申请报告，说明相关事由，经丙方审核并签署意见后报甲方批准。属于项目实施调整的，批复意见作为项目考核验收的依据；经批准同意中止的项目，甲方视不同情况，部分或全部收回省拨经费，按规定办理相关手续。

6、乙方应以项目为核算对象进行单独核算，并按合同约定落实除政府拨款以外的其他款项。

7、乙方必须按管理办法规定的经费开支范围使用，做到专款专用；丙方不得以任何形式从乙方截留、提取政府资助经费。

8、甲方根据相关管理办法开支的规定，监督经费的使用情况。凡不符合规定的开支，甲方有权直接提出调整或撤消意见。

9、项目实施形成的科技成果及知识产权，除涉及国家安全和重大社会公共利益的以外，原则上属乙方所有。乙方向省外转让成果须报甲方备案。在本任务书生效后5年内，甲方有权因非商业目的（如：在政府性会议、报告、文件、统计资料等）使用乙方及其项目的信息。

10、本任务书是项目管理、项目验收的主要依据。

11、甲、乙、丙各方对项目任务书及其他技术资料负有保密责任。

12、本任务书各方均负有相应的责任。若有争议或纠纷时，按有关管理办法条款处理。

13、本任务书协议的其他条款如下：

①

②

八、签订任务书各方意见

甲方（湖北省科学技术厅）：

主管处室负责人（签字）

项目管理责任人（签字）

梅王印东

梅王印东



公章

年 月 日

乙方（项目承担单位）：

项目负责人承诺：我与项目组成员将严格遵守湖北省科学技术厅关于资助项目管理、财务等各项规定，切实保证研究工作时间，按计划认真开展研究工作，按时报送有关资料，及时报告重大情况变动，对资助项目发表著作和取得的研究成果按规定进行标注。

法定代表人（签字）

项目负责人（签字）

陈智

张峰



2017 年 9 月 13 日

丙方（项目组织/推荐单位）：

法定代表人（签字）

项目管理责任人（签字）

李建新



2017 年 9 月 15 日