

浙江科技大奖（个人）公示信息表（单位提名）

被提名人姓名	李校堃
从事专业	药学
职称	教授
工作单位	温州医科大学
主要科学技术成就和贡献	<p>李校堃教授 30 年专注于成纤维细胞生长因子（FGFs）为代表的基因工程蛋白药物的理论创新、新药开发和人才培养，建立了成熟的“理论—实践—理论”的蛋白药物研发体系。率先从构效关系理论角度解决 FGF 成药难题，获 3 个国家一类新药证书和 1 个三类（最高级别）医疗器械；新药实践又进一步推动新理论体系建立，以第一或通讯作者在 Nature、Cell Metabolism、Circulation 等国际高水平期刊发表科研论文 196 篇，他引 5960 次，H 指数 46。以第一完成人获国家技术发明二等奖和国家科技进步二等奖各 1 项，作为主要完成人获国家科技进步一等奖 1 项；个人先后获何梁何利科技进步奖、光华工程技术奖、谈家桢生命科学奖和转化医学杰出贡献奖；牵头组建了全新运行模式的浙江省生物医药协同创新中心、杭州生物医药创新研究中心、乐清市生命健康产教融合示范基地、诸暨生物医药研究院、慈溪生物医药研究院等；核心技术获国家授权发明专利 32 项，转化 7 项。</p> <p>一、针对重组蛋白稳定性差、成药性难等问题，通过蛋白构效理论和工程技术创新，成功开发 3 种 FGF 一类新药，在国际上最早实现 FGFs 药物产业化，创建我国原创细胞生长因子类药物研发新体系，推进我国蛋白药物工程化技术的发展，牵头获国家技术发明二等奖</p> <p>（一）建立 FGFs 高效表达系统：针对 FGF 存在高比例疏水性氨基酸，易形成二聚体或多聚体的工程技术难题，利用分子伴侣技术并优化宿主密码子偏好性，建立 FGF 高效分泌表达体系，表达量达到国际同期水平 5 倍以上，应用于 FGF 等多种细</p>

胞生长因子药物开发。

（二）建立 FGFs 高效纯化系统：根据 FGFs 肝素特异性结合特征，率先建立高效亲和层析体系，与国际通用方法相比，纯度由 80%提升到 99%以上。制定的 FGFs 生产和检定标准被《中国药典》收载，成为国际上 FGFs 药物首个法定标准。

（三）建立 FGFs 高稳定性递送系统：基于蛋白二级结构分析、玻璃态转化温度、蛋白聚合和降解分析、蛋白活性评估等方法，建立高通量制剂筛选平台并成功开发 FGF 滴眼液、缓释凝胶、生物海绵等系列制剂，保质期延长 6 个月。

二、针对复杂创面及难愈性溃疡等临床重大需求，突破蛋白制剂技术，研发的 FGFs 系列新药（贝复济[®]、贝复新[®]、贝复舒[®]、盖扶[®]、艾夫吉夫[®]和创必复[®]）应用于 5500 余家医院近 6500 万人次，牵头获国家科技进步二等奖

研制出世界首个 FGFs 新药，《柳叶刀》报道：“FGF2 显著加快烧创伤等创面愈合速度，未见过度或异常增生”。后期系列研究发现 FGFs 不仅能加速难愈性溃疡愈合，且对汗腺和毛囊修复具有重要作用。针对临床多发性、多种类复杂创伤治疗重大需求，首次提出 FGFs 生物治疗新模式，系统开展给药途径和药物递送方式创新研究，使 FGFs 药物临床应用从烧伤拓展到战创伤、代谢性疾病（糖尿病足溃疡、痛风性溃疡等）、老年病（下肢静脉炎、脉管炎等）和重大灾害性创伤等更广泛的军用和民生医疗领域。通过临床应用与研究，建立和改进的生长因子综合治疗方案对慢性难愈合创面的治愈率达 94%，较国际同期报告提高 34%。FGFs 新药被写入国际创伤愈合学会“急慢性创伤愈合治疗指南”和《外科学》等临床医学教材，并列入国防战备用药及国家医保目录。

三、从蛋白质机器层面探索 FGFs 调控机体糖脂代谢新机制，提出“FGFs 代谢轴”新理论，拓展了 FGFs 药物研发新领域，牵头获教育部自然科学一等奖

（一）首次揭示 FGF 胞外蛋白质机器组装及其信号启动机制
成功解析 FGFs 家族重要成员 FGF23 与其受体 FGFR1 及共

受体 aKlotho 三元复合物的表位变构及结合特性,在国际上首次揭示内分泌型 FGFs 启动信号的分子机制,攻克了 20 年来未解决的 FGF23 与受体相互作用的世界性科学难题 (Nature, 2018)。Nature 同期专评认为这是 FGFs 领域的突破性进展,为基于结构的 FGFs 新药设计提供了全新理论基础。

(二) 首次揭示 FGFR 胞内蛋白质机器组装及信号转导机制

成功解析 FGFR 与其下游底物 PLC γ 复合物相互作用特性,率先从结构层面揭示 FGFR 受体二聚体结合下游信号分子与启动磷酸化的转导机制 (Mol Cell, 2016);明确受体二聚化决定 FGFs 的不同生物学功能 (Cell Rep, 2017),进一步揭示 FGF 受体选择性激活的药物研发理论机制。相关研究被 F1000 收录并评价为 FGFs 领域重大理论发现。

(三)首次揭示 FGFs/FGFR 蛋白质机器调控代谢信号通路及运行机制

在国际上率先阐明 FGFs/FGFR 通过 PPAR γ 、脂联素等信号通路调控糖脂代谢分子机制;通过对中国人群临床大样本分析,证实参与代谢调控的 FGFs 蛋白质机器与糖尿病、动脉粥样硬化和慢性肾病等代谢性疾病紧密相关,为代谢性疾病提供新的诊疗策略和新药靶标 (Cell Metab, 2013; J Hepatol, 2014; Circulation, 2015)。Nature Review Endocrinology 专评认为相关研究明确了 FGFs 调节糖脂代谢的作用,为 FGFs 药物应用于代谢性疾病治疗奠定了理论基础,被 Cell Metabolism 期刊列入代谢领域 10 年十大突破性进展。

“启动—转导—运行”机制的解读破解了生长因子领域近 20 年的科学难题,首次提出“FGF 代谢轴”理论,并为实现 FGFs 在糖尿病等重大代谢性疾病中的新应用提供充分的科学证据。牵头研发的用于治疗糖尿病及其并发症的注射用 FGF21 已申报一类新药临床批文;用于治疗糖尿病难愈性创面的 FGF1 新药已产业化。

四、教书育人

从事科教工作 30 年,在工作岗位上以党的教育方针为指

引，坚持将立德树人作为教育的根本任务，全身心投入去培养德智体美全面发展的社会主义建设者和接班人。不断结合自己的专业深入思考和探索如何将社会主义核心价值观培育融入到教学育人实践中，培养具有家国情怀的中国特色社会主义建设事业的合格建设者和接班人。结合生物技术制药的特点，积极主张教学与科研、产业相结合，将科研、产业化方面的成果运用于教学育人，提出了校企医互动的“大药学”理念和产学研一体化的药学人才培养模式，经过多年的坚持、完善、发展，取得了显著成效。牵头建设的温州医科大学药学专业已成为国家级特色专业建设点，得到同行专家的高度评价；主讲的《生物技术制药》入选国家级精品课程和首批国家精品资源共享课，是我国现有的《生物技术制药》2 门国家级精品课程之一，代表着国内该课程教学的领先水平；主持的教学成果荣获浙江省教学成果奖一等奖；先后培养博士 22 名和大量优秀本科、硕士学生，其中 1 人以第一作者在 Nature 杂志发表学术论文，指导本科生、研究生多次获得挑战杯、互联网+大赛等在内的多项一等奖、金奖和各类科技学术竞赛荣誉，有力推动了我国药学科的发展。

五、2016-2020 年主要工作

（一）在 Nature (Article, 2018), Mol Cell (2016), Trends Pharmacol Sci (2019) 等国际知名学术期刊以通讯作者发表论文 52 篇，阐明了 FGF 蛋白质机器运行机制，提出“FGF 代谢轴”理论；

（二）获 2 个 FGF 新药临床批件（2018L02546，2018L02329）并实现转化；

（三）成功研制免疫层析法胶体金检测试剂盒并实现产业化，获得了美国 FDA，欧洲 CE，新加坡 HAS 等十余个国家和地区的认证，相关技术与方案进入国家商务部白皮书；

（四）积极为地方经济服务，牵头组建了全新运行模式的浙江省生物医药协同创新中心、杭州生物医药创新研究中心、乐清市生命健康产教融合示范基地、诸暨生物医药研究院、慈溪生

	<p>物医药研究院等；</p> <p>（五）主持国家重点研发计划“蛋白质机器与生命过程调控”重点专项（2017YFA0506000）；</p> <p>（六）以第一完成人获 2018 年国家科技进步二等奖、2016 年教育部高校科研优秀成果一等奖；获 2019 年转化医学杰出贡献奖、2018 年光华工程科技奖、2017 年何梁何利科学与技术进步奖和谈家桢生命科学奖。</p>
提 名 单 位	浙江省教育厅
提 名 意 见	<p>李校堃教授长期致力于以生长因子为代表的基因工程药物研发和转化应用推广，率先研制出具有自主知识产权的三个国家级一类新药；先后获得获国家科技进步一等奖、国家技术发明二等奖、国家科技进步二等奖、教育部自然科学一等奖等多项国家级、省部级奖项；核心技术获授权发明专利 32 项，转化及产业化 7 项，研发的 FGFs 系列药物临床应用超过 6500 万人次。近年来，围绕 FGFs 与疾病，从蛋白质机器层面探索 FGFs 调控机体糖脂代谢新机制，提出“FGFs 代谢轴”新理论，为实现 FGFs 在糖尿病等重大代谢性疾病中的新应用提供充分的科学证据，先后在 Nature、Mol Cell、Cell Metab、Circulation、J Hepatol 等国际权威杂志发表多篇原创性论文。作为浙江省重点建设高校药学优势特色学科和浙江省“重中之重”药学一级学科带头人，带领团队在新药研发、成果转化、科技体制探索方面取得了重要成果，牵头研发的用于治疗糖尿病及其并发症的注射用 FGF21 已申报一类新药临床批文，治疗糖尿病难愈性创面的 FGF1 新药和免疫胶体金新冠检测试剂盒已实现产业化，FGFs 药物研发系列工作为生物技术新药研发提供了重要案例和成功经验；积极为地方经济服务，组建了全新运行模式的浙江省生物医药协同创新中心在内的多个科研转化实体，为浙江省的生物医药学科和产业化发展做出了重要贡献。</p> <p>综上，我单位提名李校堃教授为“浙江科技大奖”候选人。</p>

