**项目名称：**冠心病患者围术期心肌保护

**提名者：**四川省中医药管理局

**提名意见：**

经审阅申报书，材料齐全、规范，数据真实，符合科技成果申报要求。该研究立足国内前沿，研究目标明确，技术手段先进，达到预期目标。

该项目本项目以减轻冠心病患者心脏手术心肌缺血再灌注损伤为研究主线，同时也将关注点着眼于怎样抑制冠状动脉旁路移植术中全身炎性综合征和做好血液保护，此外，对于冠心病的致病机制、术前心肌梗死的治疗和术后肾功能不全的预防做了相关研究，形成了一整套相对完整的冠心病患者行冠状动脉旁路移植术的围术期心肌保护方案。

综上所述，该项目选题新颖，设计科学合理，技术路线可行，数据真实可靠，结论可信，其研究已达到国内同类研究的领先水平。

同意推荐申报2019年四川省科学进步奖提名该项目为四川省科学技术进步奖 三 等奖。

**项目简介：**

**1、主要技术内容**

严重的冠心病患者通常需要接受冠状动脉旁路移植术，术中发生心肌缺血再灌注损伤基本是不可避免的，因此对冠心病患者围术期进行心肌保护十分关键。同时，冠心病患者术前可能存在冠脉病变导致心肌梗死以及手术打击对其他器官造成损害，这些不利因素也会加重心肌损伤。所以，对于冠心病患者的心肌保护也绝不限于减轻心肌缺血再灌注损伤，而是相关器官功能保护。

1.1、**发现冠心病的致病新机制，为冠心病的防治提供新的理论基础**

项目组提出低血管壁面剪切应力是动脉粥样硬化发生的危险性血流动力学因素，其致病通过下调SR-B1受体的表达，通过SR-B1-eNOS信号通路降低了内皮细胞保护作用，并增加LOX-1受体表达，增加胆固醇的逆转运，促进血管动脉粥样硬化的发生。

1.2、**发现减轻心肌缺血再灌注损伤新方法，丰富冠心病患者围术期心肌保护策越**

项目组发现在大鼠慢性心梗模型中通过心肌内直接注射富含血小板血浆(PRP)或植入自体间质干细胞(MSCs)的补片可以改善大鼠心脏功能；冠状动脉旁路移植术中，体外循环前给予乌司他丁、右美托咪定以及应用门冬氨酸钾镁(PMA)50ml等干预可以减轻冠心病患者心肌缺血再灌注损伤，表现为患者复跳后心功能的改善，心肌损伤标志物减少等；通过大鼠缺血再灌注损伤模型发现氢吗啡酮、谷氨酰胺以及腺苷等药物后处理可以有效的减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤，其作用机制分别与抑制线粒体膜转运孔(mPTP)、热休克蛋白70表达水平增高以及减少炎性因子TNF-α生成有关。

**1.3、发现冠状动脉旁路移植术中血液保护的新方法，减少患者异体血输注几率**

本项目发现对体外循环前输注氨甲环酸对冠状动脉旁路移植术患者有血液保护作用，以负荷量10m/kg，维持量2mg/(kg\*h)为最佳剂量，并且氨甲环酸还可以消除术前持续应用抗凝药物对出血和输血的不良影响。

**1.4、发现减轻体外循环后全身炎性综合征的新方法，改善冠心病患者术后转归**

项目组发现全身炎性综合征(SIRS)可影响冠心病患者术后转归，乌司他丁、氨甲环酸等药物可以显著降低术后2h-48h患者血清中TNF-α和IL-6浓度，增加IL-10浓度，降低患者SIRS评分和改善患者术后转归。

**1.5、发现体外循环后肾功能损伤的新机制以及诊断的新方法**

项目组通过建立大鼠体外循环模型，发现体外循环以及深低温停循环可导致明确的急性肾损伤,该损伤可能与内质网应激的核心蛋白CHOP相关，可将肾主动脉、肾段动脉血流PI和EDV作为评估体外循环术后肾功能损害发生的指标。

1. **技术经济指标、应用推广及效益情况**
2. 该项目共发表论文40篇，其中SIC论文8篇，中文核心论文30篇；
3. 该项目培养博士研究生5名，硕士研究生20名；
4. 该项目获科研立项7项；
5. 该项目在协作医院推广应用，主要用于冠心病患者心脏手术中的心肌保护、血液保护、全身炎症抑制，同时也应用于冠心病患者非心脏手术的心肌保护，减少患者围术期心血管意外发生率，缩短患者住院时间，获得了较好的社会效益和经济效益。

**客观评价：**

1、发现冠心病的致病新机制，为冠心病的防治提供新的理论基础，查新报告证实：除本项目外，文献介绍了HSP70可能通过TLR4-MEK1- JNK调节CD36的表达参与动脉粥样硬化等多个动脉粥样硬化发生的机制研究，但本项目提出通过下调SR-B1受体的表达，通过SR-B1-eNOS信号通路降低了内皮细胞保护作用，并增加LOX-1受体表达，增加胆固醇的逆转运，促进血管动脉粥样硬化的发生，所述冠心病致病机制在文献中未涉及；

2、发现减轻心肌缺血再灌注损伤新方法，丰富冠心病患者围术期心肌保护策略，查新报告证实：除本项目外，文献介绍了吗啡后处理可显著减轻心肌缺血再灌注损伤，线粒体膜通透性转运孔MPTP可能是吗啡后处理心肌保护的作用通路；氢吗啡酮后处理有助于维持大鼠离体心脏缺血再灌注时电生理稳定性；氢吗啡酮通过激活mTOR信号通路保护海马CA1神经元免受缺血再灌注损伤。而本项目提出氢吗啡酮后处理通过PI3K-Akt-eNOS通路作用于线粒体膜转运孔，从而发挥心肌保护作用，所述氢吗啡酮的作用机制在文献中未涉及；

3、发现冠状动脉旁路移植术中血液保护的新方法，减少患者异体血输注几率，查新报告证实：除本项目外，文献介绍了氨甲环酸显著减少了接受泵式冠状动脉旁路移植术患者的术后出血和同种异体输血，但未涉及其机制与减少体外循环中凝血因子的消耗，抑制纤溶系统的过度激活有关的内容；

4、发现体外循环后肾功能损伤的新机制以及早起诊断的新方法，查新报告证实：除本项目外，文献介绍了体外循环以及深低温停循环可导致急性肾损伤，并且介绍了多个评估功肾损害发生的指标。而本项目提出急性肾损伤可能与内质网应激的核心蛋白CHOP相关，肾主动脉、肾段动脉EDV可作为评估体外循环术后肾功损害发生的指标，所述内容在文献中未涉及。

**应用情况：**

社会人口老龄化已是当今社会的现实问题，预计未来的30年间冠心病患者接受心脏手术和非心脏手术的机率会倍增。冠心病患者接受冠状动脉旁路移植术中发生心肌缺血再灌注损伤基本是不可避免的；同时，冠状动脉旁路移植术以及体外循环也会对其他系统或器官造成一定损害，这些器官功能损伤也会反作用于心血管系统加重心肌损伤；此外，而且严重的冠心病患者术前就存在冠状动脉病变导致的心肌缺血或梗死，这也增加了冠心病患者接受非心脏手术出现心血管不良事件的几率，所以，冠心病患者围手术期的心肌保护研究一直都是医务研究者的热点。

本项目以减轻冠心病患者心脏手术心肌缺血再灌注损伤为研究主线，同时也将关注点着眼于怎样抑制冠状动脉旁路移植术中全身炎性综合征和做好血液保护；此外，对于冠心病的致病机制、术前心肌梗死的治疗和术后肾功能不全的预防做了相关研究，形成了一整套相对完整的冠心病患者行冠状动脉旁路移植术的围术期心肌保护方案。

本项目技术的实施，通过药物或者方法干预减少术后患者心肌缺血再灌注损伤的发生率，降低患者病死率，缩短住院时间，明显改善患者复跳后的心功能，心肌损伤标志物减少等；同时，该项目也对冠心病患者术中全身炎症反应综合征(SIRS)、血液保护进行了大量基础和临床研究，减轻冠脉移植术后全身炎症反应综合征和减少术中异体血输注，对各协作医院的心外科发展起到了一定的推动作用；此外，该项目还阐明了氢吗啡酮、谷氨酰胺以及腺苷等药物的心肌保护作用机制，应用于冠心病患者非心脏手术中，降低了围术期心脏不良事件的发生率，为协作医院在当地树立了较好的口碑。

举办各级学术讲座：2015年及2016年连续两年举办国家级学术会议“微创胸心外科规范化治疗”，2009年至今，每年举办省级继教项目“川南胸心外科会议”；研究成果已在8家医院（三甲5家，三乙3家）推广应用，获得了较好的社会效益和经济效益；共发表论文40篇，其中SIC论文8篇，中文核心论文30篇，该项目培养博士研究生5名，硕士研究生20名。

**主要完成人情况**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **姓名** | **排名** | **技术职称** | **工作单位** | **完成单位** | **对本项目技术创造性贡献** |
| 张英 | 1 | 教授 | 西南医科大学附属中医医院 | 西南医科大学附属中医医院 | 基础临床研究 |
| 于风旭 | 2 | 教授 | 西南医科大学附属医院 | 西南医科大学附属医院 | 基础临床研究 |
| 王古岩 | 3 | 教授 | 首都医科大学附属同仁医院 | 中国医学科学院阜外医院 | 基础临床研究 |
| 李巅远 | 4 | 教授 | 中国医学科学院阜外医院 | 中国医学科学院阜外医院 | 临床研究 |
| 管玉龙 | 5 | 副教授 | 中国医学科学院阜外医院 | 中国医学科学院阜外医院 | 临床研究 |
| 陈齐 | 6 | 主治医师 | 西南医科大学附属中医医院 | 西南医科大学附属中医医院 | 基础临床研究 |

**主要完成单位及创新推广贡献**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **序号** | **主要完成单位** | **创新推广贡献** |
| 1 | 西南医科大学附属中医医院 | 负责开展各项目，前期相关工作的开展，包括临床数据的收集，文章的撰写，发表，及基础实验的设计，模型的建立和技术指导，并参与有关学术会，后期负责该项目的指导，负责撰写等，对主要创新点第3项作出突出贡献。主持和参与课题4项，发表与本项目相关文章7篇。 |
| 2 | 西南医科大学附属医院 | 主要协助完成冠心病的致病机制的研究，从生物力学方面着手，研究不同剪切应力的条件下，相关指标的变化。主要完成相关文章9篇，其中第一作者7篇。协助实验及临床结合性研究，针对心脏手术前已发心梗防治，作出突出贡献。为创新点第1、4项作出贡献。主要完成相关文章10篇，其中第一作者2篇。 |
| 3 | 中国医学科学院阜外医院 | 协助项目组动物实验部分工作，主要负责临床冠心病患者体外循环术后相关指标检测、统计。为创新点第2、4项作出突出贡献，完成相关文章13篇，其中作为第一作者4篇。 |

**完成人合作关系说明：**

一、完成单位合作关系

“冠心病患者围术期心肌保护研究”是西南医科大学附属中医医院麻醉科张英教授、西南医科大学附属医院心胸外科于风旭教授以及中国医学科学院阜外医院王古岩教授、李巅远教授、管玉龙教授等人的研究成果，由西南医科大学附属中医医院、西南医科大学附属医院、首都医科大学附属同仁医院等单位在2007年-2019年共同完成。

二、完成人合作关系

完成人均为该项目的主要完成人。其中，张英为主要负责人，于风旭、王古岩、李巅远、管玉龙、陈齐等分别为项目组骨干成员。

三、合作方式

（1）共同立项。该项目完成人包括麻醉科和心胸外科代表性研究人员，自该项目立项以来，各方以各个分支课题为依托，从不同的侧面探讨冠心病患者围术期心肌保护问题，分别从冠心病致病机制、心肌缺血再灌注损伤、其他器官功能保护方面验证。

（2）其他合作方式。如依据合作者各自研究方向合作出版专著、申报授权专利及合作进行基础、临床实验等相关研究。

四、合作时间

2007年至今。

五、合作者排名

主要完成单位为西南医科大学附属中医医院，主要完成人为张英教授。余完成单位及主要完成人按研究成果的贡献先后排名。经项目组成员充分协商，各完成单位及完成人共同承担研究任务、创新点、推广应用等任务。各完成人及所在单位一致同意其排名。