**项目名称：**肾脏疾病炎症和纤维化中西医结合防治研究

**提名者：**四川省中医药管理局

**提名意见：**

该项目主要进行的是肾脏疾病炎症和纤维化的中西医结合防治研究，项目的合作单位包括香港中文大学，南充市中心医院，成都中医药大学，成都医学院第一附属医院等单位。项目以急慢性肾脏病发生发展中极为重要的炎症和纤维化入手，深入探讨炎症和纤维化的致病机制，发现了肾脏病中免疫细胞促进炎症和向纤维细胞转化的有力证据，并以此为基础探索了多种重要复方和单体对肾脏病炎症和纤维化的抑制作用，为中医药干预肾脏疾病提供了重要的基础研究数据支撑。在前期基础研究之上，项目开展了多种中医药干预肾脏疾病的临床研究，为中医药药物的推广奠定了基础。项目组在研究过程中，已先后发表SCI论文43篇，累计发表中英文论文189篇，授权发明专利2项，在本项目的实施过程中，共培养硕士研究生80余名，博士研究生20名， 博士后5人。我们认为，该项目对中西医结合干预肾脏疾病提供了新的治疗思路，为我省乃至我国的肾脏疾病临床治疗奠定了理论和应用基础。

提名该项目为四川省科学技术进步奖 二 等奖。

**项目简介：**

我国的慢性肾病（CKD）患病率为10.8%，逾1亿国人罹患慢性肾病，其已经成为我国今后十年国家医学发展战略中优先研究的重大疾病。目前已明确的是，肾脏纤维化是各种慢性肾病发展为终末期肾病所必经的肾脏病理变化途径，且炎症反应贯穿于肾脏纤维化的全过程。项目组结合现代医学技术发掘中医药抑制肾脏疾病炎症和纤维化的潜力和机制，以此进行急慢性肾病的防治研究工作，取得了多项开创性的成果。

1、在国内外率先发现巨噬细胞促进肾脏疾病炎症和纤维化的新机制

项目团队在研究中发现巨噬细胞可诱导型C型凝集素Mincle是急性肾损伤过程中，促进炎症发生的M1型巨噬细胞的关键维护者，其对揭示巨噬细胞促进炎症的机制起了重要的作用。国际知名肾病杂志，“肾脏国际”杂志专题报道了该项研究的创新性及重要性。此外，项目团队创新性的提出肾脏纤维化过程中巨噬细胞向纤维化转变的新机制（MMT），该机制得到了国际国内同行的广泛认可，其一系列成果形成了综述，并在Nature review nephrology 上发表。MMT机制的发现和提出，对慢性肾病纤维化的治疗和干预提供了重要的靶细胞和潜在的治疗机制。

2、在国内外率先分离出高效IgA酶并实现肾脏靶向传递

近年来IgA肾病发病率显著提高，治疗效果有限。项目团队从嗜血流感菌49247中成功提取有效的IgA蛋白酶，可用于IgA肾病肾小球系膜区沉积的IgA1分子的去除，可能作为新型高效的IgA肾病生物治疗措施。同时，课题组成功运用基因工程方法克隆表达了H.influenzae 49247 IgA蛋白酶编码基因，建立了高纯度、活性、得率（产量）IgA蛋白酶纯化体系并通过纳米包裹实现了IgA蛋白酶的肾靶向性。该研究对IgA肾病的治疗，减缓其向慢性肾病进展具有重要的运用价值。该研究成果获授权发明专利1项。

3、特色抗炎抗纤维化中药临床运用显示疗效优于常规疗法

经过多年的临床探索，课题组主导开发了黄芪三七合剂、肾痿方、肾纤康、糖肾降糖颗粒和糖肾降浊颗粒五类新中药复方。其中黄芪三七合剂及肾痿方已广泛运用于慢性肾病的临床治疗，肾纤康用于慢性肾病和糖尿病肾病等肾脏疾病的临床干预，糖肾降糖颗粒和糖肾降浊颗粒主要用于糖尿病肾病的治疗，均获得了良好的临床疗效。我们研究结果表明，联合运用这些中药复方其疗效优于常规临床疗法，能显著改善患者肾脏功能，提高生活质量。机制研究发现，这些中药均具有显著的抗炎抗纤维化作用。该研究成果获授权发明专利1项。

4、发扬和传承名老中医肾病治疗理论和经验

课题组运用多年的临床经验，改进和发扬了多名中医的理论思想，提高中医理论水平和诊疗技能，先后总结出黄淑芬老师 “治血先治风，风去血自通”、“从络病论治肾性蛋白尿”的学术思想和诸多临床经验；总结延生堂樊江然老师中医药治病思想；总结了冯志荣老师中医药治疗多种肾脏疾病的临床经验，撰写了《川派中医药名家系列丛书.冯志荣》一书，发扬和传承冯老师的治病思想。

本项目在国内外发表学术论文188篇，其中SCI论文43篇，英文引用439次，中文引用1100余次。获国家发明专利2项。共培养硕士研究生80余名，博士研究生20名，博士后5人。研究成果受到国内外同行广泛认可，进行多次国际国内学术交流，研究成果获得多个学术会议的奖励，在项目实施过程中，研究成果已在省内外15家医疗单位推广应用，总新增产值超过1000万元，并且获得了基层医疗单位和患者的广泛好评。

**客观评价：**

巨噬细胞C型凝集素受体（mincle）是启动M1巨噬细胞早期活化的主要因素，并在急性肾损伤起重要作用，在慢性肾脏病纤维化发展过程中，巨噬细胞向肌纤维母细胞的转分化(MMT)起着重要作用。作为课题组重要的肾脏疾病机制研究小组，蓝辉耀教授领导的香港中文大学李嘉诚健康研究所炎症疾病实验室在肾脏炎症及纤维化方面的研究成果获得Nature杂志的专栏介绍，表明了项目研究的国际先进性，相关链接地址：<https://www.nature.com/articles/d42473-018-00028-w>。此外，蓝辉耀教授团队关于巨噬细胞向间质纤维化转化的研究结果发表在国际肾脏顶级期刊美国肾脏病杂志上，其后被多家媒体报道，获得了同行的高度评价。如https://medicalxpress.com/news/2017-02-discovery-tissue-scarring-transplanted-kidneys.html。

本课题属于应用基础研究，研究成果，如诊疗思路和中药复方将对AKI、CKD、IgA肾病的防治研究奠定基础；同时也将为临床对慢性肾脏疾病特别是进展至终末期肾衰竭的治疗提供理论依据和中西医结合防治思路及方法，可减少进入透析或者肾移植治疗所带来的一系列经济和社会问题。

项目所罗列的创新点，经专业的机构查新审查，发现所有创新点在国内外均未发现相同研究内容的文献报道，证明本项目的关键创新点具有创新性。

**应用情况：**

本项目研究成果受到国内多家医院和医学科研单位的高度评价和重视，并主要在省内外十五家医院广泛深入地推广应用。应用单位借鉴樊均明教授团队在中药治疗多种肾病方面的独特经验，汲取发扬项目总结的多个名老中医肾病治疗思想，以此开展针对多种肾脏疾病，如急性肾损伤、IgA肾病、糖尿病肾病、高血压肾病等的诊疗，并推广使用糖肾降糖颗粒、糖肾降浊颗粒、肾痿复方、黄芪三七合剂和肾纤康等制剂治疗，取得了良好的临床效果，创造了良好的社会和经济效益。

1. 基础研究的应用

本项目在实施过程中，以多种肾脏疾病共有的肾脏炎症和纤维化为突破口，探索潜在的疾病发生发展机制。探明了巨噬细胞Mincle高表达在肾脏炎症的中的促进作用，以此进行了临床的研究，探索该分子作为多种肾脏损伤的生物标志的可能性，为疾病的预警提供重要的指导。此外，创新性提出的巨噬细胞-间充质纤维化转化的肾脏纤维化机制，是对多种慢性肾病纤维化发生机制的重要补充，完善了肾脏纤维化发生的免疫促进作用，为抗慢性肾病纤维化提供了重要的干预靶点和靶细胞。更为重要的是，课题组探索多种中药复方通过调节炎症和纤维化干预肾脏疾病的具体机制，为中药的药理研究和配伍优化提供关键的基础数据。

1. 临床治疗的应用

课题组开发的多种中药复方对治疗肾脏疾病具有良好的临床疗效。课题组在临床应用中发现，常规西药治疗配合樊均明教授中医理论的“肾痿”辨证施治可以改善慢性肾脏疾病患者的肾小球滤过率，降低肌酐和尿素，在肾功能分期严重的患者中更为明显，且疗效优于常规西药加中成药治疗。而在常规治疗的基础上采用中药肾痿复方可以改善糖尿病肾病患者和维持性透析患者的肾功能，并通过主观感受、社会关系、心理健康方面改善患者的生存质量。此外，肾痿方还能够有效地延缓慢性肾脏病３-５期患者的肾功能下降，改善肾性贫血，缓解倦怠乏力、气短懒言、食少纳呆、肢体困重、恶心呕吐、腰痛等症状，且具有较好的临床安全性。谢席胜教授在临床上采用常规疗法加黄芪三七合剂的方法治疗原发性肾病综合征，结果表明其能能有效提高血清白蛋白水平，降低尿蛋白及血脂，改善高凝血症，调节免疫状态。张琼教授在临床采用肾纤康联合治疗慢性肾病，其对能有效改善患者的肾小球滤过率，下调肌酐和尿素氮，显著提升患者的生存质量。李明权教授在临床运用糖肾降糖颗粒、糖肾降浊颗粒治疗糖尿病肾病，取得了显著的疗效，改善了患者肾脏功能，恢复了患者免疫力。

1. 中医药物临床运用的优势

课题组通过临床研究发现，联合运用课题组开发的中药复方比常规疗法对于治疗多种肾脏疾病具有更佳的疗效。如联合运用肾痿方或肾纤康比单纯使用常规疗法对糖尿病肾病患者和维持性透析患者的肾功能改善更明显；联合运用黄芪三七合剂比单纯使用常规疗法对原发性肾病综合征患者的肾功能改善更显著。同时，与已上市药物相比，联合运用肾痿方比联合运用肾衰宁胶囊对慢性肾病患者肾小球滤过率、血红蛋白和血浆白蛋白水平的改善效果更优，显示了极高的临床运用价值。

**主要知识产权和标准规范等目录：**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 发明专利 | 一种IgAN动物模型的构建方法及其应用 | ZL2014102 99703.9 | 2016-03  -09 | 19764  70 | 西南医科大学 |
| 发明专利 | 一种治疗慢性肾病疾病的药物组合物及其制备方法和用途 | ZL2013101 23711.3 | 2014-07  -02 | 14313  34 | 西南医科大学 |
| 其他 | Inflammatory macrophages can transdifferentiate into myofibroblasts during renal fibrosis. | 2016;  7(12): e2495 | 2016-01  -01 | Cell Death Dis | 香港中文大学 |
| 其他 | TGF-beta/Smad3 signalling regulates the transition of bone marrow-derived macrophages into myofibrob | 2016;  7(8):  8809-88 | 2016-01  -01 | Oncot arget | 香港中文大学 |
| 其他 | Bacterial IgA protease- mediated degradation of agIgA1 and agIgA1 immune complexes as a potential the | 2016; 6:  30964. | 2016-01  -01 | Sci Rep | 西南医科大学 |
| 其他 | Cloning and Expression of  H. influenzae 49247 IgA Protease in E. coli | 2018;  60(2):  134-140 | 2018-01  -01 | Mol Biote chnol | 西南医科大学 |
| 其他 | The pattern recognition receptor, Mincle, is essential for maintaining the M1 macrophage phenotype i | 2017;  91(3):  587-60 | 2017-01  -01 | Kidne y Int | 香港中文大学 |
| 其他 | Ginsenoside Rg1 protects mouse podocytes from aldosterone-induced injury in vitro | 2014;  35(4):  513-522 | 2014-01  -01 | Acta Pharm acol Sin | 西南医科大学 |
| 其他 | Ginsenoside Rg1 inhibits angiotensin II-induced podocyte autophagy via AMPK/mTOR/PI3K pathway | 2016;  40(8):  917-925 | 2016-01  -01 | Cell Biol Int | 西南医科大学 |
| 其他 | Treatment of renal fibrosis by rebalancing TGF-beta/Smad signaling with the combination of asiatic a | 2015;  6(35):  36984-3 | 2015-01  -01 | Oncot arget | 香港中文大学 |

**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** |
| 樊均明 | 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 | 中药组方药效基础和临床疗效研究 |
| 蓝辉耀 | 2 | 教授 | 香港中文大学 | 香港中文大学 | 肾脏炎症和纤维化新机制 |
| 谢席胜 | 3 | 教授 | 南充市中心医院 | 南充市中心医院 | 中医传承，药物开发及应用 |
| 王丽 | 4 | 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 | 炎症和纤维化机制及药物开发 |
| 李明权 | 5 | 教授 | 成都中医药大学附属医院 | 成都中医药大学附属医院 | 中医传承，药物开发及应用 |
| 张琼 | 6 | 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 | 中医传承，药物开发及应用 |
| 杨思进 | 7 | 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 | 药物临床运用 |
| 沈宏春 | 8 | 副教授 | 西南医科大学附属中医医院 | 西南医科大学附属中医医院 | 中医传承，中药开发和临床运用 |
| 毛楠 | 9 | 主治医师 | 成都医学院第一附属医院 | 成都医学院第一附属医院 | 中药药效基础和临床疗效研究 |
| 谭睿陟 | 10 | 实验师 | 西南医科大学附属中医医院 | 西南医科大学附属中医医院 | 肾脏病机制研究 |

**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 | 采用肾痿复方、肾纤康和黄芪三七合剂治疗多种肾脏疾病，获得了很好的临床效果，具有良好的社会和经济效益。 |
| 2 | 香港中文大学 | 主要负责肾脏疾病炎症和纤维化机制的创新研究，以及针对于此的药物开发和应用。 |
| 3 | 南充市中心医院 | 继承名师中医理论指导治疗糖尿病周围神经病变及糖尿病肾病、中西医结合治疗糖尿病足、对改良药黄芪复方治疗慢性肾脏疾病进行了基础与临床研究等，获得了极大的社会和经济效益。 |
| 4 | 成都中医药大学附属医院 | 推广使用糖肾降糖颗粒、糖肾降浊颗粒、肾痿复方、黄芪三七合剂和肾纤康等制剂治疗，在多种肾脏疾，如治疗IgA肾病、糖尿病肾病、高血压肾病等均取得了良好的临床效果。 |
| 5 | 成都医学院第一附属医院 | 从中医引经理论出发，探索多种中药靶向治疗CKD，以及在中医对慢性肾脏疾病病机认识理论指导下，经过多年研究，制定了抗肾脏纤维化复方制剂，并对该复方治疗CKD机制及疗效进行了进一步研究，证实了该方具有延缓慢性肾脏病进展、改善CKD患者的生活质量的作用。 |

**完成人合作关系说明：**

完成人樊均明与谢席胜、毛楠、王丽为师生关系，长期从事急慢性肾脏病的发病机制以及中药干预肾间质纤维化的研究。樊均明总负责完成本项目的立项，申请获准国家自然科学基金资助；拟定全部科研实验方案及组织实施，撰写论文及总结报告；出席国内国际学术会议，对本项目研究成果进行宣讲交流。谢席胜参与了中药干预肾间质纤维化的研究，肾间质纤维化、肾小管上皮细胞转分化及糖尿病肾病的研究。王丽作为主要实验人员，完成项目相关多个项目的实验操作、数据整理分析、论文发表；作为主研人员或主持，参与多个本项目相关科研基金的申报工作；撰写发表与本项目相关的SCI论文，申请国家发明专利。毛楠参与了慢性肾脏病的发病机制、IgA肾病、肾间质纤维化以及中药干预慢性肾脏病的研究，参与科学研究标本收集。文献检索、查新。成果申报资料整理。

蓝辉耀为樊均明澳大利亚攻读博士期间的指导教师，同时也为王丽、谭睿陟前往香港中文大学作访问学者的指导老师。杨思进为西南医科大学附属中医医院院长，蓝辉耀为学术院长。

完成人樊均明、李明权、张琼和沈宏春长期合作，是本项目的重要研究着。李明权参与了中药开发以及临床运用；张琼参与了中药干预肾间质纤维化的研究，以及肾间质纤维化及糖尿病肾病机制的研究；沈宏春参与肾脏疾病的基础和临床研究、IgA肾病、中西医联合治疗肾小球疾病以及糖尿病肾病的研究，参与科学研究标本收集。

**承诺：**樊均明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。