

2020 年辽宁省科学技术奖提名项目公示内容

一、基本情况

项目名称：脑血管病并存心血管病的基础与临床研究

主要完成单位：辽宁省金秋医院

主要完成人：陈晓虹，孔宏亮，蔺慕会，徐佳亮，李晓久，邢晓娜，张思艺，叶丽萍，宋丽杰

提名奖项及等级：科技进步奖二等奖

二、项目简介

在威胁人类健康的重要疾病中，脑血管疾病（如脑卒中）和心血管疾病（如心肌梗死、心力衰竭等）相互依存，不仅仅影响患者的生活质量，亦造成沉重的社会经济负担。动脉粥样硬化、高血压、糖尿病、血脂异常和吸烟等是脑血管疾病（缺血性脑卒中）和心血管病（如心肌梗死、心力衰竭等）的共同危险因素；心血管病如心力衰竭、急性心肌梗死和心房纤颤等是缺血性卒中的始动机制，这些心源性因素约占脑卒中病因的25%。脑卒中与心力衰竭、心房颤动及高血压病等均为威胁人类健康的常见病，两者常互为因果，导致住院时间延长、医疗费用增加，形成恶性循环。因此，唯有立体化、系统化、全方位心脑血管病发病机制的基础与临床研究，才能充分整合脑血管疾病、心血管疾病诊断和治疗以及预防等的管理，进而制定出更合理、积极和个体化的预防和诊疗方案。在促进有效、合理地利用医疗资源的基础上，强化一级预防以及二级预防，最终

既降低其对患者的危害，又降低社会经济负担。本项目通过研究心脑血管疾病的危险因素、影像学标志及药物作用机制等方法，探讨脑心共病的发病机制、早期诊疗体系的构建，旨在为建立脑心同诊共治体系构建提供依据，以期达到降低心脑血管疾病复发率、致残率，实现临床最大获益。

本课题组创新点：1. 从临床上在国际上首次证实脑横断面核磁共振（MRI）的 FLAIR 高信号血管征（hyperintense vessels, FHVs）是脑血管的一种特殊的影像学标志，是后循环（椎动脉和基底动脉）动脉粥样硬化病变为主要原因导致的动脉闭塞或重度狭窄的特殊影像学标志，是进展性后循环梗死的独立危险因素；并进一步证实高血压病是脑血管病的重要危险因素，心力衰竭、亚临床甲状腺功能减退等疾病与脑血管病的发病及预后有密切关系。2. 在基础研究方面证实间充质干细胞（mesenchymal stem cells, MSCs）尤其是 Akt 基因转染的 MSCs 经血管内移植可改善心力衰竭心肌组织的自主神经纤维再生；3. Apelin-APJ 通路、线粒体通透转换孔和葡萄糖转运载体-4 的表达移位等影响心肌细胞的耐缺氧能力，人参皂甙 Rb1 可通过上述三种机制改善心肌细胞的耐缺氧能力。

这些研究为后循环动脉粥样硬化、梗死的诊断提供行之有效的无创方法，同时论证心力衰竭、急性心肌梗死等为脑卒中的始动效应，进而明确 MSCs 移植改善心力衰竭以及 Gs-Rb1 提升心肌细胞的抗缺氧能力。所有这些研究具有创新性、实用性，

其结论真实可靠，达到国际先进水平，并且具有一定的社会效益。

三、客观评价

在国际上首次证实：脑横断面核磁共振（MRI）的 FLAIR 高信号血管征（hyperintense vessels, FHVs）是脑血管的一种特殊的影像学标志，是后循环（椎动脉和基底动脉）动脉粥样硬化病变为主要原因导致的动脉闭塞或重度狭窄的特殊影像学标志，是进展性后循环梗死的独立危险因素。在基础研究方面国际上首次证实间充质干细胞（尤其是 Akt 基因转染的 MSCs）经血管内移植可改善心力衰竭及其心肌组织的自主神经纤维再生，同时证实 Apelin-APJ 通路、线粒体通透转换孔和葡萄糖转运载体-4 的表达移位等是人参皂甙 Rb1 改善心肌细胞耐缺氧能力的重要机制。

所有这些研究均得到中国医科大学查新报告的证实（详见查新报告），其结论如下：根据申请人提供的查新要求 and 检索用词，经查阅中国生物医学文献数据库（CBM）、中国知网、万方数据库、PubMed、SCIE、BIOSIS 等六种检索工具，查到与本课题密切相关文献 26 篇（中文 13 篇、外文 13 篇），其中本课题组发表的文献 9 篇。综合分析检索到的国内外相关文献，并与委托项目的查新点进行对比分析，得出以下结论：

1. 关于横断面 MRI 高信号血管征（HEVs）反映后循环梗死的发生、发展研究：本课题组的回顾性病例对照研究表明高信号

血管征是椎基底动脉区梗死患者的常见影像学指标，可作为椎动脉、基底动脉闭塞及严重狭窄的特殊影像学指标，是进展性椎基底动脉后循环梗死的独立危险素，可作为后循环重度狭窄或闭塞的临床诊断依据（文献 1，2018 年）。

国外文献数据库中有高信号基底动脉 FLAIR-MR 成像是急性脑干卒中基底动脉闭塞的诊断依据，有助于预测患者生存率的报道（文献 10，2014 年），未提及后循环梗死的独立危险因素。

国内文献数据库中有基底动脉闭塞所致急性梗死的影像学表现报道，有 MRI 高信号血管征可作为急性脑梗死患者颅内血管狭窄或闭塞早期参考征象的报道（文献 12-14），未见 MRI 高信号血管征是进展性椎基底动脉后循环梗死的独立危险素，可作为椎动脉、基底动脉闭塞及严重狭窄或闭塞的临床诊断依据的报道。

2. Akt 基因转染的间充质干细胞 (Akt-MSCs) 经血管内移植改善心肌的自主神经纤维再生及改善心力衰竭研究：国内外文献数据库中有 Akt-MSCs 有修复损伤心肌、改善心肌功能作用的报道，相关机制报道各不相同：Akt-MSCs 细胞移植通过增加细胞移植后存活的 MSCs 数量，进一步增强损伤心肌的修复能力；Akt-MSCs 通过减少心肌细胞内炎症，胶原沉积和心肌细胞肥大，修复梗死心肌，防止心肌重塑，使心脏功能接近正常；Akt-MSC 介导心肌保护和功能改善的旁分泌机制；通过防止梗死区变薄、抑制收缩功能异常而改善左室功能，同时 AKT1 的过表达可显著

改善梗死后心脏功能等（文献 15-19）。

本课题组的研究报道了 MSCs 血管内移植尤其是 Akt 基因转染的 MSCs 移植均可显著改善心力衰竭，同时改善心肌组织的自主神经纤维再生，机制可能通过 GAP-43 介导（文献 2-4，2010 年）。除本课题组发表的文献外，国内外文献数据库中未见其他相同报道。

3. 人参皂甙 Rb1 (Gs-Rb1) 改善缺氧心肌细胞生存能力的相关研究：国内外文献数据库中有 Gs-Rb1 对心肌细胞有保护作用的报道，相关机制报道有通过抑制 ROS 和抑制 ROS 诱导的 JNK 激活介导心脏保护作用；调节 RhoA 信号通路防止缺血再灌注诱导的心肌损伤；Gs-Rg1 激活 Akt 从而激活 HIF-1 α 及其下游因子的表达并抑制了内质网应激效应；调节 microRNA-21 保护心肌细胞等（文献 20-26）。

本课题组的研究报道了 Gs-Rb1 改善心肌细胞的耐缺氧能力，机制与上调 Apelin-APJ 通路、抑制 GSK-3 β 介导的开放线粒体通透转换孔 (mPTP)、特异性活化葡萄糖转运载体-4 的表达移位等相关（文献 5-9）。除本课题组发表的文献外，国内外文献数据库中未见其他相同报道。

四、推广应用情况

（一）应用情况。脑横断面核磁共振（MRI）的 FLAIR 高信号血管征（FHV_s）是脑血管的一种特殊的影像学标志，是后循环（椎动脉和基底动脉）动脉粥样硬化病变为主要原因导致的

动脉闭塞或重度狭窄的特殊影像学标志，是进展性后循环梗死的独立危险因素。此目前较为广泛地应用于后循环的诊断。为尽早发现脑血管疾病提供了有力工具，从而促使患者及早治疗，保证其健康的生活质量。

心力衰竭等心血管病是缺血性卒中等脑血管病的制动机制，故而积极控制心力衰竭也是保证患者发生脑血管病的重要环节。Akt 基因转染的 MSCs 经血管内移植改善心力衰竭以及改善心肌组织的自主神经纤维再生可能是基因治疗心力衰竭的一条重要方法，但亟待进一步探讨。人参当前广泛应用于心力衰竭等的治疗，但目前仍然是粗犷式治疗，并没有进行精准治疗，也就是说应该发现人参中哪一个成分在改善心力衰竭、心肌缺氧等。该研究对于人参的重要成分人参皂甙 Rb1 进行充分研究，更有助于开辟人参产业。

（二）经济效益和社会效益。不管是脑横断面核磁共振（MRI）应用于后循环动脉闭塞或重度狭窄的诊断抑或是 Akt 基因转染的 MSCs 和人参皂甙 Rb1 治疗心力衰竭等具有广泛的经济效益和社会效益。采用脑横断面核磁共振（MRI）的 FLAIR 高信号血管征（FHVs）诊断后循环（椎动脉和基底动脉）动脉闭塞或狭窄，有助于尽早发现病变，从而避免延误治疗，保证了患者的生活质量和生命安全，亦更大程度地避免社会经济负担。Akt 基因转染的 MSCs 经血管内移植改善心力衰竭是心力衰竭基因治疗的一个重要组成部分，如果得到突破并应用于临床，可

能更大程度地改善患者生活质量并从而减轻社会经济负担并创造财富，也因而具有广泛的社会效益。

另外，当前的研究较全面地证实 Gs-Rb1 改善 HF 的生物学效应以及与该效应相关的各种复杂的分子生物学机制，此毋庸置疑地为 Gs-Rb1 应用于临床提供了更充分的理论依据。除此之外，更为推动人参的提纯起着“催化剂”作用，其无疑要求人们从“将人参的半成品应用于临床”转化为“将人参提纯品 Gs-Rb1 应用于临床”，此转换不但大大提高着人参的提纯工艺，更是将人参的有效成分合理应用于治疗相对应的疾患，进而保证人参的科学性、合理性的个体化应用。总之，我们的研究不仅局限于 Gs-Rb1 更广泛应用于改善 HF 患者的预后和生活质量，对于人参的提纯以及促进人参产业的发展均具有着重要意义。

截至到 2019 年 12 月底，具有代表性的 4 家医院见下表所示。

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
1	辽阳市中心医院	脑血管病并存心血管病的基础与临床研究	临床上合并脑心疾病的患者，采用同诊共治技术进行临床诊治	2016 年至今
2	灯塔中心医院	脑血管病并存心血管病的基础与临床研究	临床上合并脑心疾病的患者，采用同诊共治技术进行临床诊治	2015 年至今
3	辽中区医院	脑血管病并存心血管病的基础与临床研究	临床上合并脑心疾病的患者，采用同诊共治技术进行临床诊治	2017 年至今
4	绥中县人民医院	脑血管病并存心血管病的基础与临床研究	临床上合并脑心疾病的患者，采用同诊共治技术进行临床诊治	2010 年至今

五、主要知识产权和标准规范等目录

知识 产权 (标 准)类 别	知识产权(标准) 具体名称	国 家 (地 区)	授权号 (标准 编号)	授权 (标准 发布) 日期	证书编号 (标准批 准发布部 门)	权利人 (标准 起草单 位)	发明 人 (标 准起 草 人)	发明专利 (标准)有 效状态
论文	Significance of magnetic resonance imaging (mri) t2 hyperintense endo-vessels sign in progressive posterior circulation infarction.	中 国	WOS:000434881100002	2018.06.08		徐佳亮		
论文	Apelin-APJ effects of ginsenoside-Rb1 depending on hypoxia-induced factor 1 α in hypoxia neonatal cardiomyocytes .	中 国	WOS:000349525100008	2014.06.03		孔宏亮		
论文	Cardiac autonomic nerve fiber regeneration in chronic heart failure: do Akt gene-transduced mesenchymal stem cells	中 国	WOS:000274914200005	2010.01		孔宏亮		

	promote repair.							
论文	Ginsenoside Rb1 protects cardiomyocytes against CoCl2-induced apoptosis in neonatal rats by inhibiting mitochondria permeability transition pore opening.	中国	WOS:00027834190000	2010.06.04		孔宏亮		
论文	Anti-hypoxic effect of ginsenoside Rb1 on neonatal rat cardiomyocytes is mediated through the specific activation of glucose transporter-4 ex vivo.	中国	WOS:000265151100003	2009.03.23		孔宏亮		
论文	24h 动态血压与脑白质高信号严重程度关系	中国		2019.03		陈晓虹		
论文	慢性心力衰竭与缺血性卒中	中国		2014.06		陈晓虹		
论文	急性心肌梗死后缺血性卒中	中国		2012.08		陈晓虹		
论文	脑小血管病影像学标志物总负荷评估及其应用	中国		2019.02		陈晓虹		
论文	血清促甲状腺素水平与急性缺血性卒中患者转归	中国		2017.02		陈晓虹		

	的相关性							
--	------	--	--	--	--	--	--	--

六、主要完成人情况表

排名	姓名	工作单位	完成单位	职务	职称	对本项目贡献
1	陈晓虹	辽宁省金秋医院	辽宁省金秋医院	院长	主任医师	全面负责项目的总体策划、组织管理和整体方案设计，并牵头组织项目成果的推广应用。
2	孔宏亮	辽宁省人民医院	辽宁省人民医院	主任	主任医师	负责本项目的基础研究及应用推广，主要负责心血管方面研究，为本项目的技术创新点 2 的主要贡献人之一。
3	蔺慕会	辽宁省人民医院	辽宁省人民医院	主任	主任医师	负责脑血管疾病方面研究及应用推广，为本项目的技术创新点 1 的主要贡献人之一。
4	徐佳亮	辽宁省人民医院	辽宁省人民医院	无	主任医师	为本项目的技术创新点 1 的主要贡献人之一，参与了多项相关科研项目的实施。
5	李晓久	辽宁省人民医院	辽宁省人民医院	中心主任助理	副主任医师	参与了多项与本项目相关的科研项目。为本项目的技术创新点 1 的主要贡献人之一。
6	邢晓娜	辽宁省人民医院	辽宁省人民医院	无	主任医师	为本项目的技术创新点 1 的主要贡献人之一，参与了多项相关科研项目的实施。
7	张思艺	辽宁省人民医院	辽宁省人民医院	无	住院医师	为本项目的技术创新点 1 的主要贡献人之一，负责项目协调沟通工作。
8	叶丽萍	辽宁省人民医院	辽宁省人民医院	无	主任医师	参与了多项与本项目相关的科研项目，协助完成为本项目的技术创新点 2。
9	宋丽杰	辽宁省人民医院	辽宁省人民医院	护士长	副高	参与了多项与本项目相关的科研项目，协助完成为本项目的技术创新点 2。

七、主要完成单位及创新推广贡献

排序	单位名称	创新推广贡献
1	辽宁省金秋医院	在本项目的总体策划、整体方案设计、具体实施、归纳总结及推广应用过程中，辽宁省金秋医院都给予了大力支持： 1. 为本项目的临床及基础研究提供平台； 2. 率先将脑横断面核磁共振（MRI）的 FLAIR 高信号血管征作为后循环动脉闭塞或重度狭窄的特殊影像学标志，用于临床诊断及预后判断，并取得了广泛的社会及经济效益； 3. 率先实现脑心同诊共治，对合并脑血管病及心血管病危险因素的患者采取联合治疗及预防，降低脑心血管疾病复发率及致死率，以实现临床最大获益； 4. 提供文献检索数据库，为本研究的整体设计、方案实施及结果分析等提供思路及参考，使得研究顺利进行； 5. 辽宁省金秋医院非常重视科技成果的转换与推广，将该研究成果与兄弟医院及基层医院对接，目前已取得了显著的社会效益及经济效益。
2	辽宁省人民医院	辽宁省人民医院为本项目的研究无私地提供了人员和物质的大力支持和帮助。 1. 为本项目提供数位神经内科及心血管内科专家参与研究，使项目更具科学性； 2. 为本项目提供大量临床病例，包括病例的病程、检验结果及影像学结果等临床资料，用以研究心脑血管病的危险因素及影像学标志，使研究结果更加科学真实； 3. 为本项目提供文献检索数据库以便查阅相关文献及报道，为项目的研究思路及研究过程提供大量素材，使研究得以顺利展开。

八、完成人合作关系说明

完成人陈晓虹，孔宏亮，蔺慕会，徐佳亮，李晓久，邢晓娜，张思艺，叶丽萍，宋丽杰均在或曾在同一单位工作过，无论是临床工作或科学研究均具有多年合作经验。第一完成人陈晓虹全面承担本项目的策划、设计、实施、总结及推广应用等工作，负责处理研究过程中出现的各类问题，不断修正研究思路及方法，使脑心同诊共治方案得以实施，并在项目实施过程中培养了近 30 名硕士研究生，主持多项研究课题并撰写及指导

了多篇发表于国内外杂志的论文。孔宏亮负责本项目的基础研究，特别是心血管方面的研究，与负责人陈晓虹共同协作，促进脑心共病的发病机制及早期诊疗体系的构建，为患者实现最大获益，并在项目实施过程中培养多名心血管专业硕士研究生，是多篇论文的主要作者。蔺慕会负责本项目脑血管方面的研究，参与了项目的主要研发与推广，是多个论文的主要作者。徐佳亮是本项目骨干，是重要论文的主要作者，协助负责人陈晓虹推进脑心共病的诊断及治疗。李晓久参与了本项目的研发，是多篇文章的作者，协助负责人进行临床研究的实施。邢晓娜参与了本项目的研发，协助负责人培养多名硕士研究生，是本项目多篇文章的作者。张思艺参与了本项目的研发，协助负责人完成项目实施过程中的协调沟通等工作，是其中一篇论文的作者。叶丽萍参与了本项目的研发，协助完成多篇论文的撰写。宋丽杰参与了本项目的研发，为本项目的科技成果贡献巨大。