

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	心力衰竭新机制的发现及治疗技术的创新
推荐单位	<p>推荐单位：武汉大学</p> <p>推荐意见：</p> <p>以武汉大学为牵头单位组织的科研成果《心力衰竭关键机制与治疗技术的突破和创新》，项目组历经二十余年临床探索与研究，不仅在心力衰竭基础研究取得重大成果，世界上首次发现了心力衰竭的关键机制，以此建立的心力衰竭治疗效果及存活率达到国际先进水平；已实施各种心力衰竭手术量全国领先，且首创具有完全自主知识产权的心房分流器植入、经心尖导管治疗心力衰竭，手术成功率及远期效果达到国际先进水平，在心衰结构异常治疗等前沿领域关键技术取得多项突破性成果。加强心力衰竭病理生理机制研究、推动治疗技术突破具有十分重要的意义。</p> <p>我单位认真审核项目填报各项内容，确保材料真实有效，经公示无异议，同意推荐其申报 2021 年中华医学科技奖。</p>
项目简介	<p>一、项目背景：</p> <p>心力衰竭（下简称心衰）现已成为心血管疾病的终极难题，因为对心衰的发病机制不够了解，目前药物治疗的临床疗效较差。目前我国心衰患者人数已经超过 1300 万，5 年死亡率 42.3%，与恶性肿瘤相当。项目组在多项国家自然科学基金和教育部基金等资助下，在心衰的机制研究和器械治疗技术方面取得了重要突破。研究发现 CaMKII 的过度激活是心衰发生发展的一个重要机制，本项目组首次发现了心肌内源性 CaMKII 抑制分子 Kv4.3，它能有效抑制 CaMKII 而改善心功能。Kv4.3 在心脏压力负荷增加时被下调，促进了心衰的发生与发展，而减低心腔负荷可以恢复 Kv4.3 的表达。因此项目组在这一新机制的基础上开发了心衰患者左心减负荷治疗，取得了很好的疗效。项目组全国首创具有完全自主知识产权的心房分流器植入术治疗收缩性和舒张性心衰和全球首创经心尖导管主动脉瓣膜置换技术治疗反流性心衰、分别通过降低左心房和左心室压力治疗心衰并在临床上成功应用，对突破心衰治疗瓶颈产生了重要的推动作用。</p> <p>二、项目创新点：</p> <p>（一）心衰新机制的发现</p> <p>1. 项目组首次发现并证实了 CaMKII 的激活是心衰心肌细胞钙调节异常、心室肌细胞钙通道重构和心功能减退的重要机制，提出了 CaMKII 可能成为恢复心衰病人的细胞钙调节和心功能的治疗靶点，这一发现奠定了心衰的治疗基础。</p> <p>2. 首次在心肌中发现了 CaMK II-Kv4.3 复合物，并证明 Kv4.3 与 CaMKII 结合能阻止 CaMKII 激活，是心肌 CaMKII 的内源性抑制机制。心腔负荷增加时 Kv4.3 表达降低，使 CaMKII 过度激活，在心衰发生和发展过程中起着极其重要的作用，该发现奠定了以降低心腔减负为基础的器械治疗技术治疗心衰的理论基础。</p> <p>3. 首次发现并证明了跨膜动作电位时程梯度的重构与心衰病人室性心律失常的发生密切相关，该发现揭示了心衰病人发生室性心律失常的一个新机制，为心衰患者室性心律失常治疗方法的创新提供了理论和实验基础。</p>

	<p>(二) 心衰器械治疗技术的创新</p> <p>1. 全国首创具有完全自主知识产权的心房分流器植入术降低左心房压力治疗心衰。该技术通过在房间隔植入一个分流器持续有效减轻心房的压力，以改善心衰患者的运动耐量和生活质量，有效降低患者再入院率及死亡率。</p> <p>2. 全球首创经心尖导管治疗主动脉瓣反流性心衰。该微创手术无需开胸、无需血液体外循环，容易操作和掌握，能够大幅减少病人的手术创伤、缩短术后恢复时间、降低对病人身体条件的要求，从而扩大适用症范围、降低手术费用，使更多高龄心衰患者得到治疗，使我国微创医疗科技治疗心衰走在世界前列。</p> <p>三、应用推广与社会效应</p> <p>1. 项目组在光谷东湖新技术开发区建立了心血管技术转化平台，专注于心衰新技术产品开发应用，目前平台已成功转化开发了 5 款心衰相关产品，可用于各阶段心衰患者的减压治疗，填补了国内器械减低心腔负荷治疗心衰的空白。</p> <p>2. 本项目成果在全国近 30 家大型综合性医院和心血管专科医院进行推广，反响良好。项目组累计手术量 1739 台，手术成功率达 96% 以上，有效提升了国内心衰的治疗水平。</p>
--	--

知识产权证明目录

序号	类别	国别	授权号	授权时间	知识产权具体名称	发明人
1	中国发明专利	中国	201811474 671.6	2020-07-10	植入性心房分流器装置	张长东；董念国；陈松；王雪丽；陈澍；尚小珂；丁珊珊；卢蓉
2	中国发明专利	中国	ZL2018111 18089.6	2020-02-14	经心尖介入治疗 通路及封闭的再通装置	陈澍；张兴；董念国；陈松；尚小珂；张长东；丁珊珊；卢蓉
3	中国发明专利	中国	ZL2017104 86641.6	2019-08-16	肺动脉介入瓣支架及肺动脉介入瓣的制备	董念国；尚小珂
4	中国发明专利	中国	ZL2017104 86045.8	2018-12-07	介入式瓣膜输送机	董念国；尚小珂
5	中国发明专利	中国	ZL2017104 86043.9	2019-11-	股动脉穿刺缝合装置	董念国；尚小珂

## 代表性论文目录

序号	论文名称	刊名	年,卷(期)及页码	影响因子	通讯作者(含共同)	SCI他引次数	他引总次数	通讯作者单位是否含国外单位
1	Dynamic Kv4.3-CaMKII unit in heart: an intrinsic negative regulator for CaMKII activation.	European Heart Journal	2011 Feb;32(3):305-15	22.673	王杨淦	17	21	是
2	Alterations of L-type calcium current and cardiac function in CaMKII $\delta$ knockout mice.	Circulation Research	2010 Aug 6;107(3):398-407	14.467	王杨淦	29	41	是
3	Remodeling of early-phase repolarization: a mechanism of abnormal impulse conduction in heart failure.	Circulation	2006 Apr 18;113(15):1849-56	23.603	王杨淦	25	33	是
4	Contractile heterogeneity in ventricular myocardium.	Journal Of Cellular Physiology	2018 Aug;233(8):6273-6279.	5.546	王杨淦	3	3	否
5	Transient outward potassium channel: a heart failure mediator	Heart Failure Reviews	2015 May;20(3):349-62.	3.538	王杨淦	9	12	否
6	Calcineurin-dependent ion channel regulation in heart	Trends In Cardiovascular Medicine	2014 Jan;24(1):14-22.	4.755	王杨淦	15	15	否
7	CaMKII-dependent myofilament Ca <sup>2+</sup> desensitization contributes to the	Cell Calcium	2015 Nov;58(5):489-99	4.874	王杨淦	9	10	是

	frequency-dependent acceleration of relaxation.							
8	CaMKII inhibition in heart failure, beneficial, harmful, or both.	American Journal Of Physiology-Heart And Circulatory Physiology	2012 Apr 1;302(7):H1454-65	3.864	王杨淦	14	24	是
9	Stretch-activated channel activation promotes early afterdepolarizations in rat ventricular myocytes under oxidative stress.	American Journal Of Physiology-Heart And Circulatory Physiology	2009 May;296(5):H1227-35.	3.864	王杨淦	11	15	是
10	Differences in transient outward current properties between neonatal and adult human atrial myocytes	Journal Of Molecular And Cellular Cardiology	2003 Sep;35(9):1083-92.	4.133	王杨淦	18	25	是
11	Kv4.3 expression reverses I-Ca remodeling in ventricular myocytes of heart failure	Oncotarget	2017 Oct 23;8(61):104037-104045.	5.168	王杨淦	0	0	否
12	CaMKII inhibition reduces isoproterenol-induced ischemia and arrhythmias in hypertrophic mice	Oncotarget	2017 Mar 14;8(11):17504-17509.	5.168	王杨淦	6	6	否
13	Bone marrow stem cells implantation with alpha-	Acta Biomaterialia	2009 Oct;5(8):293	7.242	蒋学俊	62	65	否

	cyclodextrin/MPEG-PCL-MPEG hydrogel improves cardiac function after myocardial infarction		9-44					
14	内皮细胞中钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 激活对小鼠动脉粥样硬化的影响	中华生物医学工程杂志	2018, 024(05):311-318.	0.65	王杨淦	0	0	否
15	慢性心力衰竭患者的长程心电图大数据散点图特征观察及分析	中国心脏起搏与心电生理杂志	2018, 032(01):41-48.	0.61	王杨淦	0	2	否
16	心肌肥厚和心力衰竭时左心室收缩力及钙瞬变的变化	武汉大学学报(医学版)	2017(5).	0.92	王杨淦	0	6	否
17	心衰对左心室内外膜梯度差异的影响	武汉大学学报(医学版)	2017, 38(04):544-548.	0.92	王杨淦	0	0	否
18	Kv4.3 通道蛋白在心力衰竭调节中的分子机制	心血管病学进展	2017; 38;2	0.745	王杨淦	0	3	否
19	斑点追踪成像评价压力负荷型心衰小鼠左室收缩功能的变化	武汉大学学报(医学版)	2017, 04(v.23;No.457):76-79+84	0.92	王杨淦	0	2	否
20	氧化应激对左心室内外膜收缩力及钙瞬变的影响	武汉大学学报(医学版)	2016, 37(05):714-717.	0.92	王杨淦	0	0	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	<p>姓名：王杨淦</p> <p>排名：1</p> <p>职称：教授,主任医师</p> <p>行政职务：主任</p> <p>工作单位：武汉大学</p> <p>对本项目的贡献：全面负责本项目的设计与实施；在心力衰竭基础研究取得重大成</p>
---------	---

果,首次发现了心力衰竭的关键机制,奠定心力衰竭治疗的基础;心衰治疗基础-临床转化研究;以通讯/第一作者发表相关学术论文百余篇。

姓名:程筠

排名:2

职称:主管技师

行政职务:无

工作单位:武汉大学

对本项目的贡献:在王杨淦教授指导下,近6年来主要参加了该项目的基础研究,为动物实验及手术操作的主要完成人,参与发表论文32篇

姓名:尚小珂

排名:3

职称:副主任医师

行政职务:无

工作单位:华中科技大学

对本项目的贡献:主要参加了该项目的临床工作,研发及改进了心房分流器植入治疗心力衰竭,实现了国内零的突破。

姓名:蒋学俊

排名:4

职称:教授,主任医师

行政职务:心血管内科副主任

工作单位:武汉大学

对本项目的贡献:主要参与了心衰临床治疗和基础-临床转化研究,参与发表论文十余篇。

姓名:李景东

排名:5

职称:教授,主任医师

行政职务:无

工作单位:华中科技大学

对本项目的贡献:李景东教授与王杨淦教授均从事心脏电生理和心脏保护的分子生物学机制的研究。共同合作的研究方法有心脏离子通道的膜片钳检测、在体和离体心脏心功能和电生理的研究、免疫组化和蛋白质相互作用位点等,并均对Ca<sup>2+</sup>/钙调蛋白依赖性蛋白激酶II(CaMKII)在心脏电重构、结构重构和功能重构中的作用做出了重要的贡献。

姓名:林立

排名:6

职称:教授,主任医师

行政职务:无

工作单位:华中科技大学

对本项目的贡献:主要参与了心衰临床治疗和基础-临床转化研究,参与发表论文十余篇。

姓名：朱达

排名：7

职称：副主任医师

行政职务：无

工作单位：四川大学

对本项目的贡献：协助完成心衰预防，微创治疗工作及心衰的基础-临床转化研究，参与发表论文十余篇。

姓名：王智泉

排名：8

职称：主任医师

行政职务：无

工作单位：武汉大学

对本项目的贡献：协助完成心衰治疗微创手术。

姓名：童传凤

排名：9

职称：主任医师

行政职务：无

工作单位：武汉大学

对本项目的贡献：协助完成心衰治疗微创手术。

姓名：巢升平

排名：10

职称：副主任医师

行政职务：无

工作单位：武汉大学

对本项目的贡献：协助完成心衰治疗微创手术。

姓名：张东

排名：11

职称：副主任医师

行政职务：无

工作单位：武汉大学

对本项目的贡献：协助完成心衰治疗微创手术。

姓名：王雪丽

排名：12

职称：其他

行政职务：总经理

工作单位：武汉唯柯医疗科技有限公司

对本项目的贡献：课题使用医疗器械的研发、检测。

姓名：陈松

排名：13

职称：高级工程师

	<p>行政职务：技术总监          工作单位：武汉唯柯医疗科技有限公司          对本项目的贡献：课题使用医疗器械的研发、制造生产。</p> <p>姓名：付晓娟          排名：14          职称：其他          行政职务：行政经理          工作单位：武汉唯柯医疗科技有限公司          对本项目的贡献：数据统计、材料撰写。</p>
<p>主要完成单位情况</p>	<p>单位名称：武汉大学          排名：1          对本项目的贡献：心力衰竭发病率高、病死率高，已成为 21 世纪最重要的心血管疾病之一，5 年死亡率 42.3%，与恶性肿瘤 相当。项目组在国家“863”计划、多项国家自然科学基金重点和面上项目、教育部基金、国际合作攻关项目等资助下，历时二十余年临床探索与研究，不仅在心力衰竭基础研究取得重大成果，世界上首次发现了心力衰竭的关键机制，以此建立的心力衰竭治疗模式的效果及存活率达到国际先进水平，同时在心衰结构异常治疗等前沿领域关键技术取得突破性成果。</p> <p>本院作为本项目完成单位在课题申报、立项、实施过程中主要有以下贡献：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① 对本项目的部分研究 课题项目的设计、组织实施提供了组织上的支持。</li> <li>② 为本项目的实施提供了实验场地和实验仪器设备条件。</li> <li>③ 定期对本项目研究进展、实施和经费运用情况进行检查，听取汇报与管理。</li> <li>④ 提供了学术交流和论文发表费用。</li> <li>⑤ 组织了课题鉴定、审查和申报工作。</li> <li>⑥ 积极支持本项目的推广应用。</li> </ol> <p>单位名称：华中科技大学同济医学院附属协和医院          排名：2          对本项目的贡献：本院作为本项目完成单位在课题申报、立项、实施过程中主要有以下贡献：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① 对本项目的部分研究课题项目的设计、组织实施提供了组织上的支持。</li> <li>② 为本项目的实施提供了实验场地和实验仪器设备条件。</li> <li>③ 提供了学术交流和论文发表费用。</li> <li>④ 积极支持本项目的推广应用。</li> </ol> <p>单位名称：华中科技大学同济医学院附属同济医院          排名：3          对本项目的贡献：本院作为本项目完成单位在课题申报、立项、实施过程中主要有以下贡献：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① 为本项目的实施提供了实验场地和实验仪器设备条件。</li> <li>② 提供了学术交流和论文发表费用。</li> <li>③ 积极支持本项目的推广应用。</li> </ol> <p>单位名称：四川大学华西医院</p>

排名：4

对本项目的贡献：本院作为本项目完成单位在课题申报、立项、实施过程中主要有以下贡献：

- ① 对本项目的部分研究课题项目的设计、组织实施提供了组织上的支持。
- ② 提供了学术交流和论文发表费用。
- ③ 积极支持本项目的推广应用。

单位名称：武汉唯柯医疗科技有限公司

排名：5

对本项目的贡献：本单位作为本项目完成单位在课题申报、立项、实施过程中主要有以下贡献：

- ① 对本项目的部分研究课题项目的设计、组织实施提供了组织上的支持。
- ② 为医疗器械的研发给予技术支持。
- ③ 协助相关专利的发明与转化。
- ④ 积极支持本项目的推广应用。