| | |
|---|---|
| 年份 | 2019 |
| 推荐奖种 | 医学科学技术奖 |
| 项目名称 | 三氟拉嗪联合环磷酰胺对系膜增生性肾小球疾病的影响及其可能机制 |
| 推荐单位 | 推荐单位：山西省医学会<br>推荐意见：<br>该项目立足解决临床重要疾病-系膜增生性肾小球疾病和国际学术前沿的科学问题，根据细胞周期动力学原理，通过体外、体内实验两个层面的研究,表明 TFP 单用或联合 CTX 对系膜增生性肾小球疾病模型具有治疗作用；创新性地提出了细胞周期动力学原理和方法，为临床治疗系膜增生性肾炎提供了关键的理论依据。<br>该项目组的重要发现点包括：⑴率先提出了通过细胞周期调控细胞凋亡来抑制系膜细胞的异常增生的理论，从细胞周期和细胞增殖动力学角度序贯联合 TFP 和 CTX，研究其对系膜增生性疾病的治疗作用；⑵率先提出将 TFP 用于治疗系膜增生性疾病的理论。相关成果发表在 Int J Mol Med 和 Med Sci Monit 等领域权威期刊上，代表作 Web of Scicence 引用 6 次，相关成果也得到了本领域专家、学者的正面评价，推动了本学科的发现。<br>在 2016 年 6 月 21 日，山西省科技厅国际合作处组织专家对山西省人民医院承担的山西省国际科技合作项目“三氟拉嗪联合环磷酰胺对系膜增生性肾小球疾病的影响及其可能机制（2014081054）”进行了验收及科技成果鉴定。该项目圆满完成计划任务书中的合同指标，同意通过验收；同时认定该项目立意新颖，设计合理，方法较先进，实验数据可靠，具有潜在的临床应用前景，在同类研究中达到 国际先进 水平。<br>该项目推荐材料真实有效，相关栏目符合填写要求，项目公示无异议。<br>经评审，建议推荐该 |
| 项目简介 | 系膜增生性肾小球疾病（MsPGN）是我国原发性肾小球肾炎最常见的病理类型。目前该疾病的治疗措施是应用糖皮质激素和细胞周期特异性药物环孢素（CSA）联合细胞周期非特异性药物环磷酰胺（CTX）间歇用药，尽管采取积极的治疗，仍有 30%左右 MsPGN 肾病患者进入慢性肾衰竭，同时免疫抑制剂治疗的副作用较大、易复发,因此临床上需要新药物治疗该疾病。钙调蛋白（CaM）是 Ca2+信号转导途径中的主要信号分子，研究显示 CaM 抑制剂三氟拉嗪（TFP）能够改变 CaM 的构象，改变 CaM-CaMK 信号转导通路的功能，产生生物学效应及相应药理作用。<br>已有研究表明 TFP 可抑制白血病细胞增殖而对正常淋巴细胞无任何影响，然而有关 TFP 对人类肾小球系膜细胞的增殖和凋亡的影响国内、外尚未见报道。除该项目组成员发表的论文（见附件查新报告主要相关文献 8-13、17、18）外，未见就三氟拉嗪联合环磷酰胺对系膜增生性肾小球疾病的影响及其可能机制进行专项研究的其他公开文献报道。同时，根据细胞周期和细胞增殖动力学原理治疗系膜增生性肾小球疾病的理论也是我们首先提出的。<br>我们课题组通过实验已经得到证实：环孢素干预 24、48、72 小时后，可以明显表现为剂量和时间依赖性抑制其增殖。环孢素可以使 G0/G1 期的系膜细胞百分比增高，S 期的系膜细胞百分比降低，细胞周期阻滞于 G0/G1 期。CSA+CTX 间歇给药也会抑制系膜细胞增殖。TFP 干预 24 小时后，可以明显发现呈浓度和时间依赖性抑制其增殖。为了进一步探讨 TFP+CTX 联合用药是否对系膜细胞的增殖是否有影响，及其可能的作用机制，本研究以系膜细胞为靶细胞，观测 TFP、TFP+CTX 联合用药对其增殖和细胞周期的影响，从分子水平和蛋白水平上探讨 TFP 及 TFP+CTX 联合用药对系膜细胞生长的抑制作用及可能机制，为今后 TFP 应用于临床治疗该疾病提供实验依据。<br>本项目在山西医科大学第一医院、山西医科大学第二医院和山西大医院进行推广应用，临床证实，选用 CSA 联合 CTX 间歇给药治疗系膜增生性肾小球疾病的用药方案可明显抑制系膜细胞增生、延缓肾脏疾病进展。用 TFP 将系膜细胞的细胞周期阻滞于某一点，与 CTX 联合治疗增生性肾小球疾病，这种用药方案具有更高的临床价值。 |

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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 无 | | | | | | |

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 | Trifluoperazine Inhibits Mesangial Cell Proliferation by Arresting Cell Cycle-Dependent Mechanisms | international medical journal of experimental and clinical research | 2017 Jul 17;23:3461-3469 | 1.894 | 李荣山 | 0 | 0 | 否 |
| 2 | Inhibitory effects of peroxisome proliferator-activated receptor γ agonists on collagen IV production in podocytes | Molecular and cellular biochemistry | 2015 Jul;405(1-2):233-41 | 2.561 | 李荣山 | 3 | 3 | 否 |
| 3 | Mitogen-activated protein kinase mediates mevalonate-stimulated human mesangial cell proliferation | Molecular medicine reports | 2015 Aug;12(2):2643-9 | 1.992 | 李荣山 | 1 | 1 | 否 |
| 4 | 纤维蛋白肽Bβ15～42对大鼠缺血再灌注损伤肾脏局部炎性反应的影响 | 中华肾脏病杂志 | 2015年31卷7期527-533页 | 0.475 | 李荣山 | 0 | 0 | 否 |
| 5 | N-乙酰半胱氨酸研究进展 | 国际移植与血液净化杂志 | 2016年14卷1期11-14页 | 0.33 | 李荣山 | 0 | 0 | 否 |

主要完成人和主要完成单位情况

| | |
|---|---|
| 主要完成人情况 | 1. 姓名：李荣山<br>排名：1<br>职称：主任医师,教授<br>行政职务：院长<br>工作单位：山西省人民医院<br>对本项目的贡献:本人是代表作[4-1,4-2,4-3,4-4,4-5]的通讯作者,项目负责人(附 |

| | |
|---|---|
| | 件 10-1）项目结题、验收和鉴定负责人（附件 8-1,10-2）。本人对提出了本项目的创新点-从细胞周期和细胞增殖动力学序贯联合 TFP 和 CTX，治疗系膜增生性肾小球疾病，做出了创造性贡献，同时还找到了 TFP 老药新用的切入点。主要进行项目科研思路的构建，特别是从细胞周期的角度探讨细胞凋亡提出了一系列新想法，TFP 的老药新用观点也是本人提出的。<br>2. 姓名：马月宏<br>排名：2<br>职称：主管技师<br>行政职务：无<br>工作单位：山西省人民医院<br>对本项目的贡献：本人是代表作[4-4]的参与者，项目主要参与人（附件 10-1），项目结题、验收和鉴定主要参与人（附件 8-1,10-2）;参与了实验思路的构建和部分实验操作。本人在体内实验和体外实验中都有贡献<br>3. 姓名：张琼<br>排名：3<br>职称：主治医师<br>行政职务：无<br>工作单位：山西省人民医院<br>对本项目的贡献：本人是代表作[5]的第一作者，项目参与人（附件 10-1），项目结题、验收和鉴定参与人（附件 8-1,10-2）。参与了部分实验操作。本人在体内实验和体外实验中都有贡献<br>4. 姓名：李佳明<br>排名：4<br>职称：医师<br>行政职务：无<br>工作单位：太原市中心医院<br>对本项目的贡献：本人参与了部分实验操作，项目参与人（附件 10-1），项目结题、验收和鉴定参与人（附件 8-1,10-2）。本人在体内实验和体外实验中都有贡献<br>5. 姓名：焦楠<br>排名：5<br>职称：主治医师<br>行政职务：无<br>工作单位：山西省人民医院<br>对本项目的贡献：本人参与了部分实验操作。本人在体内实验和体外实验中都有贡献<br>6. 姓名：石媛媛<br>排名：6<br>职称：主治医师<br>行政职务：无<br>工作单位：山西医科大学第二医院<br>对本项目的贡献：本人是代表作[4-4]的参与者，项目参与人（附件 10-1），项目结题、验收和鉴定参与人（附件 8-1,10-2）。参与了实验思路的构建和部分实验操作。本人在体内实验和体外实验中都有贡献。<br>7. 姓名：周晓霜<br>排名：7<br>职称：副主任医师<br>行政职务：肾脏重症副主任<br>工作单位：山西省人民医院<br>对本项目的贡献：本人是代表作[4-3]的第一作者，代表作[4-1]主要参与者，项目 |

| | |
|---|---|
| | 参与人（附件 10-1），项目结题、验收和鉴定参与人（附件 8-1,10-2）。与课题实验的完成，协助课题后期验证实验研究，进行部分数据分析。在实验和文章撰写上都有贡献<br>8. 姓名：王晨丹<br>排名：8<br>职称：副主任医师<br>行政职务：肾脏内科膜性病区副主任<br>工作单位：山西省人民医院<br>对本项目的贡献：本人参与了部分实验操作，项目参与人（附件 10-1），项目结题、验收和鉴定参与人（附件 8-1,10-2）。参与探讨药效评价，进行部分数据分析，在体内实验和体外实验中都有贡献。<br>9. 姓名：周芸<br>排名：9<br>职称：主任医师<br>行政职务：党委副书记<br>工作单位：山西省人民医院<br>对本项目的贡献：本人为项目参与人（附件 10-1），项目结题、验收和鉴定参与人（附件 8-1,10-2）。主要参与了项目科研思路的构建，使实验流程设计的更加合理。<br>10. 姓名：文涛<br>排名：10<br>职称：主任医师<br>行政职务：原肾内科主任<br>工作单位：山西省人民医院<br>对本项目的贡献：本人为项目参与人（附件 10-1），项目结题、验收和鉴定参与人（附件 8-1,10-2）。在项目临床方面的设计方向上提出了合理的建议 |
| 主要完成单位情况 | 1. 单位名称：山西省人民医院<br>排名：1<br>对本项目的贡献：山西省人民医院（山西医科大学附属人民医院）是山西省最大的医疗机构之一，拥有职工 2405 人，其中高级职称 465 人，医疗专业技术人员 2198 人，享受国务院特殊津贴专家 17 名，山西名医 11 名，省学术技术带头人、百千万卫生人才 72 名，博士生、硕士生导师 104 名，硕士、博士研究生、博士后研究人员近 710 余名。医院拥有博士后科研工作站、山西省精准医学诊断治疗中心、山西省临床医学研究所、山西省口腔疾病预防治疗中心、山西省肾脏病研究所等 20 多个教学和科研机构；其中国家疑难病症诊治能力提升工程项目 1 个：神经外科；省“136”兴医工程领军临床专科 2 个：肾内科、神经外科；国家级临床重点专科 2 个,省级临床重点专科 5 个,省级重点及建设学科 9 个,山西省重点专业学科 3 个，特色专业学科 2 个。这些学科的诊疗水平均达到全国先进水平，处于全省领先地位。<br>医院科学研究水平多年来一直位省内的领先地位，近五年来，累计发表论文 2000 余篇，SCI 收录论文收录 100 余篇，其中部分发表在包括 New Engl J Med、Lancet、Blood、Am J Hum Genet 等国际顶级期刊上。获批国家级、省级课题近 210 项，获批经费近 1400 万元。2012 年至今获国家级、省级科技成果奖 17 项。<br>中心实验室、精准医学诊断中心、肾脏病分子诊断与治疗实验室和山西省肾脏病重点实验室的成立为将来更好的从事肾脏病的临床及科研提供有力支持。 |