

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	基于“肺与大肠相表里”理论对急性胰腺炎肺损伤发病机制的应用研究
推荐单位	推荐单位：大连市医学会 推荐意见： 重症急性胰腺炎（SAP）及其引起的肺损伤（APALP）死亡率居高不下，是亟需解决的重大医学课题。该成果通过 4 项国家级课题和多项省级课题，经过长达十余年的连续系列研究，取得如下创新成果： （1）肠道屏障的损伤在 APALP 的发生和发展中具有重要意义，肠道的机械屏障、生物学屏障功能损伤与内毒素血症及全身炎症反应综合征（SIRS）互相叠加和促进。 （2）应用 RNA 干扰和基因转染等手段，揭示多条炎症反应信号转导通路的双向调节规律，进一步证实 SIRS 是 APALP 发生发展的重要途径。 （3）以清胰汤（或大黄素）等中医通里攻下法，因其“釜底抽薪，急下存阴”的功效，对 SAP 所导致的阳明腑实证及 APALP 具有良好的治疗效果。中医学“肺与大肠相表里”理论，对 APALP 的发生发展及通里攻下法“从肠治肺”具有重要指导意义。 （4）临床大宗病例观察和研究发现中西医结合微创外科综合治疗 APALP 可以把 SAP 的死亡率从通常的 30%~15%明显降低到 10%以下，具有单纯中医和单纯西医治疗无可比拟的优势。 本项目先后发表代表性论文 20 篇（其中 SCI 收录 11 篇），主编出版专著《阳明腑实证与急腹症现代研究与应用》《胰腺炎临床诊断与治疗》，副主编《中西医结合外科学临床研究》《西医外科学》，参加《吴咸中腹部外科实践》等多部著作的编写。所制定的中西医结合规范化治疗方案已在省内外多家三级甲等医院推广应用，经过剂型改革研制的《清胰颗粒》《清热利胆颗粒》《通腑泻热解毒颗粒》已使 1.2 万余例患者获益，取得了良好的社会及经济效益。达到国内领先、国际先进水平。 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，推荐其申报 2021 年中华医学科技奖。
项目简介	该项目是在 4 项国家自然科学基金课题的支持下，以中医学“肺与大肠相表里”理论为指导，以急性胰腺炎肺损伤（APALI）的发病机理为切入点开展深入系统研究，揭示其现代分子生物学机制，阐明以清胰汤为代表的通里攻下法的疗愈机理，为中西医结合防治重大疑难疾病提供新的思路。经过十余年的不懈努力，通过基础和临床的系列研究，取得了如下创新性成果。 1. 用细胞分子生物学方法对重症急性胰腺炎时肠道屏障功能损伤机制及其与急性胰腺炎肺损伤的关系进行深入研究，证实肠道屏障的损伤和破坏是 SAP 时发生肠源性内毒素血症和细菌移位的重要原因，肠源性内毒素血症（ETM）是 APALI 发生和发展的“扳击”。 2. 以机体单核-巨噬细胞系统过度活化引发的过度炎症反应为主线，应用细胞系和动物模型，进一步明确了 APALI 时肺组织巨噬细胞和中性粒细胞活化规律、炎症细胞因子和凋亡基因的表达规律以及核转录因子 NF-κB、ASC、SOCE 等多条通路信号

	传导的改变对细胞因子基因和蛋白表达的调控规律及肺组织肺表面活性蛋白 A(SP-A)、分泌型磷脂酶 A2- II (sPLA2- II)、水通道蛋白-1 (AQP-1) 和窖蛋白-1 (Caveolin-1) 等物质在 SAP 肺损伤时的变化规律和机制。 3. 清胰汤等通里攻下法中药可以保护肠道屏障,有效降低肠黏膜通透性,减少肠源性内毒素血症,调整肠道细菌微生态,缩小肠道内毒素池,促进骨髓间充质干细胞修复肺损伤的功能;从组织、细胞、基因分子水平对引起 APALI 的 SIRS 的信号通路产生有效调控,阻断炎症细胞因子和炎症介质的连锁反应和毒性网络,发挥多层次多环节多靶点的综合效应,从而阐明“釜底抽薪,急下存阴”以及“肺与大肠相表里”理论的现代生物学机制。 4. 中西医结合规范化微创治疗 APALI 临床效果显著。在急性胰腺炎肺损伤发生发展的不同阶段,利用胆胰微创外科一体化数字手术室,综合运用各种微创外科方法,结合中医药辨证施治,取得了满意疗效。本研究结果显示经过中西医结合系统化微创治疗,重症急性胰腺炎病人的病死率由文献报道的 30%~15%明显降低到 10%以下,为国内外领先水平。中西医结合规范化微创治疗 APALI 的原则是:祛邪扶正、菌毒并治,清下兼施、辨证论治,内外结合、中西并重。 该项目成果显著,先后发表代表性论文 20 篇,其中 SCI 收录 11 篇(总影响因子 22.33,他引次数 179 次)。主编出版专著 2 部《阳明腑实证与急腹症现代研究与应用》《胰腺炎临床诊断与治疗》,副主编《中西医结合外科学临床研究》《西医外科学》。先后培养博士研究生 14 人,硕士研究生 29 人。所制定的中西医结合规范化微创治疗方案已在省内外多家三级甲等医院推广应用,经过剂型改革研制的《清胰颗粒》《清热利胆颗粒》《通腑泻热解毒颗粒》已使 1.2 万余例患者获益。项目负责人陈海龙教授为第五、六届国务院中西医结合学科评议组成员,项目主要完成人尚东教授为第八届国务院中西医结合学科评议组成员。
--	---

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	Regulatory effects of emodin on NF-kappaB activation and inflammatory cytokine expression in RAW 264.7 macrophages	INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR MEDICINE	2005, 16(1): 41-47	2.090	陈海龙	77		否
2	Therapeutic effect of	WORLD	2015,	2.78	陈海龙	15		否

	Qingyi decoction in severe acute pancreatitis-induced intestinal barrier injury	JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY	21(12) : 3537-3546	7				
3	Emodin alleviates severe acute pancreatitis-associated acute lung injury by decreasing pre-B-cell colony-enhancing factor expression and promoting polymorphonuclear neutrophil apoptosis	Molecular Medicine Reports	2017, 16(4): 5121-5128	1.692	陈海龙	16		否
4	Protective Effects of Emodin-Induced Neutrophil Apoptosis via the Ca ²⁺ -Caspase 12 Pathway against SIRS in Rats with Severe Acute Pancreatitis	Biomed Research International	2016, 2016: 1-9	2.476	尚东	10		否
5	Inhibition of SOCs Attenuates Acute Lung Injury Induced by Severe Acute Pancreatitis in Rats and PMVECs Injury Induced by Lipopolysaccharide	Inflammation	2016, 39(3): 1049-1058	2.955	陈海龙	15		否
6	Enhancement of ICAM-1 via the JAK2/STAT3 signaling pathway in a rat model of severe acute	Experimental and Therapeutic Medicine	2016, 11(3): 788-796	1.261	陈海龙	16		否

	pancreatitis-associated lung injury							
7	Gamma-enolase predicts lung damage in severe acute pancreatitis-induced acute lung injury	J Mol Histol	2018, 49(4): 347-356	2.412	陈海龙	2		否
8	Effects and mechanisms of alveolar type II epithelial cell apoptosis in severe pancreatitis-induced acute lung injury	Experimental and Therapeutic Medicine	2014, 7(3): 565-572	1.269	陈海龙、郭惠淑	12		否
9	Effects of hypoxia-inducible factor-1 α and matrix metalloproteinase-9 on alveolar-capillary barrier disruption and lung edema in rat models of severe acute pancreatitis-associated lung injury	Experimental and Therapeutic Medicine	2014, 8(3): 899-906	1.269	陈海龙	10		否
10	Effect of angiotensin-like protein 4 on rat pulmonary microvascular endothelial cells exposed to LPS	INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR MEDICINE	2013, 32(3): 568-576	1.880	陈海龙	6		否
11	Regulatory effects of apoptosis-associated speck-like protein on cytokines in the P388D1	Molecular Medicine Reports	2013, 7(1): 166-170	1.484	陈海龙	0		否

	macrophage-like cell line							
12	肺与大肠相表里的理论和现代研究	中国医师进修杂志	2006, 29(9): 71-73	0	陈海龙	0		否
13	大承气汤对 MODS 时肠道细菌微生态学影响的实验研究	中国微生态学杂志	2007, 19(2): 132-134	0	陈海龙	0		否
14	中西医结合外科治疗胰腺炎降低重型病死率总体治疗方案疗效分析	中华临床医学杂志	2007, 8(12): 4-75	0	关风林	0		否
15	阳明腑实证本质的现代研究	中国中西医结合外科杂志	2007, (04):353-355.	0	陈海龙	0		否
16	肠道菌群及内毒素在多器官功能不全综合征时的变化	中国微生态学杂志	2005, 17(2): 107-108	0	田余祥	0		否
17	急性胰腺炎肺损伤大鼠肺组织 Cav-1 与水通道蛋白 1、5 的表达及清胰汤的治疗作用	中华医学杂志	2010, 90(36): 2564-2569	0	陈海龙	0		否
18	急性胰腺炎肺组织表面活性蛋白 A 的表达及功能改变	中国危重病急救医学	2008, 20(7): 390-392	0	陈海龙	0		否
19	急性胰腺炎肺损伤时肺组织 II 型分泌型磷脂酶 A2 表达及清胰汤的干预作用	中国危重病急救医学	2010, 22(9): 518-521	0	陈海龙	0		否
20	清胰汤联合骨髓间充质干细胞对大鼠急性胰腺炎相关性肺损伤的作用	中国中西医结合外科杂志	2017, 23(3): 273-277	0	闻庆平	0		否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	姓名：陈海龙 排名：1 职称：教授,教授 行政职务：重点学科主任 工作单位：大连医科大学附属第一医院 对本项目的贡献：（1）负责本项目的课题总体设计、指导实施及监督管理、课题结题、成果推广及验收鉴定、科技奖申报等； （2）对本项目的所有科技创新点作出了创造性贡献，特别是对肠源性内毒素血症及细菌移位机制、肠道微生态的变化规律的研究及中西医结合防治原则的提出，“肺与大肠相表里”的理论阐释等； （3）以第一作者或通讯作者发表本项目相关包括 19 篇代表性论文在内多篇学术论文，主编出版学术专著 2 部； （4）作为国家重点学科及国家中医药管理局重点学科的带头人把握学科发展方向，积极筹划建设中西医结合国家重点学科实验室，培养中青年骨干及优秀人才，以身作则大力开展中西医结合研究，身体力行传承中西医结合思想和医疗技术。 姓名：张桂信 排名：2 职称：教授 行政职务：中西医结合外科主任 工作单位：大连医科大学附属第一医院 对本项目的贡献：（1）参与本项目的总体设计、具体实施和临床病例观察等； （2）对本项目在科技创新点 1，既“肠道屏障功能破坏与急性胰腺炎肺损伤关系”方面作出了重要贡献； （3）对本项目在科技创新点 4，既中西医结合微创外科治疗急性胰腺炎方面作出了重要贡献； （4）发表本项目相关 SCI 论文 4 篇，其中共同第一作者 1 篇，作为副主编出版学术专著《阳明腑实证与急腹症现代研究与应用》； （5）投入本项目的占本人日常工作量的 30%。 姓名：尚东 排名：3 职称：教授,教授 行政职务：大连医科大学附属第一医院副院长 工作单位：大连医科大学附属第一医院 对本项目的贡献：（1）参与本项目的总体设计、规范化微创治疗方案的制定及实施。 （2）对本项目在科技创新点 2，即“急性胰腺炎 SIRS 中性粒细胞功能改变方面”及“中西医结合微创外科平台的建设和具体应用”方面作出了创造性贡献。所完成的课题《中西医结合微创外科治疗重症胰腺炎 SIRS 的基础与临床研究》项目获 2011 年大连市科学技术奖一等奖。
---------	--

	(3) 以第一作者或通讯作者发表本项目相关论文 8 篇（其中 SCI 3 篇），主编出版学术专著 2 部。 (4) 作为国家卫计委临床重点专科带头人，积极投身中西医结合学科建设，领导医教研齐头并进。 (5) 投入本项目的的时间占本人日常工作量的 30%。 姓名：闻庆平 排名：4 职称：教授 行政职务：麻醉科主任 工作单位：大连医科大学附属第一医院 对本项目的贡献：（1）参与本项目的部分设计、部分内容具体实施和临床病例观察等。 (2) 对本项目在科技创新点 3，既“清胰汤联合骨髓间充质干细胞”在 APALI 的实验研究方面作出了主要贡献。 (3) 以通讯作者发表本项目相关论文 1 篇。4. 投入本项目的的时间占本人日常工作量的 20%。 姓名：许才明 排名：5 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：大连医科大学附属第一医院 对本项目的贡献：（1）参与本项目的部分设计、部分内容的具体实施等； (2) 对本项目在科技创新点 1 和 2，既“肠道屏障功能破坏及肺泡巨噬细胞在 APALI 发病机制中的作用”的实验研究方面作出了一定贡献； (3) 对本项目在科技创新点 3，既在中西理论和中西医结合基础研究及辨证论治方面有一定贡献； (4) 在实验研究方面协助陈海龙教授指导和培养研究生； (5) 发表本项目相关代表性 SCI 论文 5 篇，其中共同第一作者 1 篇； (6) 投入本项目的的时间占本人日常工作量的 50%。 姓名：李海龙 排名：6 职称：教授 行政职务：无 工作单位：大连医科大学附属第一医院 对本项目的贡献：（1）参与本项目的总体设计、部分内容具体实施等。 (2) 对本项目在科技创新点 2，既率先应用 RNA 干扰方法对“NF-κB 炎症信号传导通路”在 SIRS 是肺泡巨噬细胞过度活化进行实验研究方面作出了一定的贡献。 (3) 对本项目在科技创新点 6，既在中西理论和中西医结合基础研究及辨证论治方面有一定贡献。 (4) 以第一作者或通讯作者发表本项目相关 SCI 论文 1 篇。
--	--

	(5) 投入本项目的的时间占本人日常工作量的 20%。 姓名：张经文 排名：7 职称：副主任医师 行政职务：无 工作单位：大连医科大学附属第一医院 对本项目的贡献：(1) 参与本项目的部分设计、部分内容的具体实施等。 (2) 对本项目在科技创新点 1，即“肠道机械屏障的损伤参与 APALI 发病机制”的实验研究方面作出了一定贡献。 (3) 以第一作者发表与本项目相关 SCI 论文 1 篇。 (4) 投入本项目的的时间占本人日常工作量的 50%。 姓名：祁冰 排名：8 职称：副教授,副主任医师 行政职务：无 工作单位：大连医科大学附属第一医院 对本项目的贡献：(1) 参与本项目的部分设计、部分内容的具体实施等。 (2) 对本项目在科技创新点 2，既“HIF-1α 和 MMP-9 与肺泡毛细血管屏障破坏”的实验研究方面作出了一定贡献。 (3) 以第一作者发表与本项目相关 SCI 论文 1 篇。 (4) 投入本项目的的时间占本人日常工作量的 30%。 姓名：罗亚岚 排名：9 职称：医师 行政职务：无 工作单位：大连医科大学附属第一医院 对本项目的贡献：(1) 参与本项目的部分设计、部分内容的具体实施等。 (2) 对本项目在科技创新点 2，即“ASC$\rightarrow$激活 caspase-1$\rightarrow$活化 IL-1β 前体$\rightarrow$有活性的 IL-1$\beta$$\rightarrow$参与炎症反应”的实验研究方面作出了一定贡献。 (3) 出色完成硕士毕业论文，参与研究生管理。 (4) 投入本项目的的时间占本人日常工作量的 50%。
主要完成单位情况	单位名称：大连医科大学附属第一医院 排名：1 对本项目的贡献：(1) 为本项目的依托单位，为本项目研究提供了充足的人员、时间和条件，并按要求匹配经费。 (2) 积极支持建设中西医结合临床国家重点学科实验室，在医院用房非常紧张的情况下提供 600 多平米的场地建设实验室，并积极承担了实验室设计、改造和基础设施建设，配备专门的 PI 和实验技术人员，为本项目的顺利完成提供了很好的平台。 (3) 专门建设了中西医结合一体化微创外科手术室，配备了必要的设备和经过专

	业化训练的手术室护士团队。 支持在中西医结合病房组成项目攻关小组，对临床观察病例救治开通绿色通道。 （4）积极支持项目组对常用中医协定处方进行剂型改革，开发研制了“清胰颗粒”“清热利胆颗粒”“通腑泻热解毒颗粒”三个院内制剂并获得省级药监部门批准，极大地方便了广大临床病人的治疗，取得了良好的社会效益。 （5）积极支持项目组承办国际、国内重要学术会议、研讨会、学术沙龙等，积极为项目组邀请国内外专家前来讲学和交流。
--	--