

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	冠状动脉粥样硬化性心脏病的分子机制研究及介入治疗的应用
推荐单位	<p>推荐单位：吉林大学</p> <p>推荐意见：</p> <p>刘斌教授牵头申报“冠状动脉粥样硬化性心脏病的分子机制研究及介入治疗的应用”从非编码 RNA 角度系统研究了动脉粥样硬化内皮细胞损伤机制和缺血诱导心肌细胞氧化损伤的机制，发现多种 miRNA、lncRNA 以及热休克蛋白在损伤过程中发挥重要作用，调控了凋亡、焦亡和自噬等信号通路，完善了动脉粥样硬化发生发展的机制。根据这些研究结果，针对可降解涂层支架面临的难题，研制了搭载 miRNA-126 和 REDV 修饰的新型生物可降解涂层支架，经过修饰的冠脉支架可加速内皮化过程和抑制炎症反应，取得了较好的成果。此外刘斌教授团队优化改进了目前介入治疗所用的器械包括新型生物可降解冠脉涂层支架、组合式介入用床、弹力绷带辅助包扎装置，推动了介入治疗水平，提高了该项手术的成功率，降低了手术并发症，得到了同行的一致好评。同时团队研制了 miR-210 试剂盒，应用于临床和基础研究对于 miRNA 的检测以及对于临床心衰的诊断，能为心力衰竭的诊断和治疗提供有价值的临床信息。该项目具有重要的学术价值和应用前景。</p> <p>该项目在心血管领域内获得发明专利 3 件，实用新型专利 4 件，发表相关论文 17 篇，该项目已推广至吉林省、辽宁省、黑龙江省、山东省、新疆等省市自治区多家三甲医院。刘斌教授是我国著名心血管领域专家，在专业领域里具有丰富的临床经验、熟练的介入治疗技术和敏锐的科研能力。独立完成心脏病介入治疗一万余例，其中包括 CTO 病变 2000 余例，多次受邀在长城国际心脏病学大会等学术会议上进行现场手术演示转播。主编人民卫生出版社出版《前向技术治疗 CTO》等著作 8 部。每年应邀赴美国、欧洲、日本、韩国、俄罗斯等地参加国际会议并做大会发言 5-10 次，在国内心血管相关大会做学术报告 20 余次。</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，推荐其申报 2021 年中华医学科技奖。</p>
项目简介	<p>项目背景</p> <p>动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是冠心病、心肌梗死等心脑血管疾病的病理基础，其病理生理机制是由免疫调控和脂质代谢异常共同作用引起的血管组织内持续的慢性炎症反应。内皮功能障碍是 AS 发生过程中的主要早期事件，并参与粥样斑块的进展和并发症的发生。而由 AS 所致的急性心肌供血不足，是导致心肌细胞死亡的直接原因之一，探索心肌缺血损伤机制并寻找有效靶点减轻这一过程对于临床的救治具有重要意义。本项目应用不同内皮细胞损伤模型和心肌细胞损伤模型，从多个不同的分子角度明确了 AS 发生发展过程中内皮细胞和心肌细胞受损的机制，发现心肌缺血损伤过程中多种 miRNA 通过调控心肌细胞凋亡等信号通路从而发挥保护心肌细胞作用。而冠状动脉内支架置入术已成为一种较理想的治疗方法，如何将已发现的具有保护作用的 miRNA 结合于支架表面以便减少血栓发生和减少内膜增生对于缺血性心脏病的治疗十分重要。</p>

	<p>主要技术内容</p> <p>本项目对于 AS 内皮损伤机制的研究发现了：LPS 诱导的人冠状动脉内皮细胞炎症模型中 miR-210 对自噬和炎症具有调控作用；H2O2 诱导的人冠状动脉内皮细胞氧化应激损伤模型中，miR-103 对终末期自噬与细胞焦亡的具有调控作用；同型半胱氨酸诱导的内皮细胞损伤过程中热休克蛋白 27 通过调控细胞凋亡从而发挥细胞保护作用。心肌缺血及再灌注损伤机制研究中对 miR-210、miR-135a、miR-126、miR-155 及 lncRNA UCA1 进行功能分析鉴定，以及其对下游靶基因的调控作用，从而阐明 miRNA 在心肌缺血过程中的作用机制。同时我们长期与公司合作研制 miR-210 检测试剂盒用于检测心力衰竭患者血浆 miR-210 水平，目前该试剂盒已经完成前期研发。本项目还针对可降解涂层支架面临的难题，创新性设计制作载有 miR-126 的新型冠脉支架和 REDV 修饰的新型生物可降解冠脉涂层支架，经过修饰的冠脉支架能够在体内加快内皮化过程、抑制炎症反应和抑制平滑肌细胞增生。</p> <p>授权专利情况</p> <p>发明专利：弹力绷带辅助包扎装置；一种用于确定人工急救呼吸球进气量的装置；一种表面具有微纳结构的金属支架。实用性专利：一种组合式介入用床；导光臂立体导波冠脉支架表面微纳结构激光干涉加工装置；一种 REDV 修饰的新型生物可降解冠脉图层支架；纳米颗粒冠状动脉支架。</p> <p>技术经济指标</p> <p>本项目研究明确了多种 miRNA 在心肌缺血、再灌注损伤以及内皮损伤中的作用及机制，为 miRNA 在心血管疾病中的研究提供了方向和奠定了基础，促进了行业科技进步。研发了 miR-210 试剂盒，可以反映心脏功能水平并可评判心衰预后，能为心衰的诊断和治疗提供有价值的临床信息，具有良好的社会效益。同时 miRNA 试剂盒可应用到临床和基础实验中检测 miRNA，大大降低了实验成本。缺血性心脏病介入治疗是一项巨大的产业，因而围绕介入治疗器械化的优化项目改进支架涂层具有巨大的社会和经济效益。</p> <p>应用推广及效益情况</p> <p>我们通过各种形式的学术交流、现场演示和参观学习，已经将研究成果推广到多家医院和科研公司，覆盖面非常广，也培养了大量的研究人员和研究生，大大提高了心血管专科医师的综合素质，提高了心血管疾病诊治水平和科研水平，取得了显著的社会效益。</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	ZL201210160323.8	2015-07-15	弹力绷带辅助包扎装置	刘斌、刘永利、张基昌、王智慧
2	中国发明专利	中国	ZL201110337545.8	2013-10-	一种用于确定人工急救呼吸球进气量的装置	刘斌、刘永利

				16		
3	中国实用新型专利	中国	ZL201320557752.9	2014-02-12	一种组合式介入手术用床	刘斌、刘永利、罗南、张基昌、史永锋、李波、王贺、武军锋、闫杰、肖艳龙
4	中国发明专利	中国	ZL20140826387.6	2017-06-09	一种表面具有微纳结构的金属支架	王珺楠、刘永利、王金鹏、艾永顺、张静、崔燕、武军锋
5	中国实用新型专利	中国	ZL201620598472.6	2016-11-23	导光臂立体导波冠脉支架表面微纳结构激光干涉加工装置	王珺楠、刘斌、颜游游、宋显静、郭子源、刘璐璐、惠岗
6	中国发明专利	中国	CN201420073851.4	2014-10-08	一种 REDV 修饰的新型生物可降解冠脉图涂层支架	张基昌、刘斌、宋春莉、刁鸿英、张静、邢玥、武军锋、史永锋、薛歆
7	中国发明专利	中国	ZL201520196481.8	2015-09-16	纳米颗粒冠状动脉支架	薛歆、常静、刘斌、宋春莉、杨东辉、张静、李扬雪、张基昌、邢玥、刘建根

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	Long non-coding RNAs in coronary atherosclerosis	Life Sciences	2018, 211:189-197	3.448	刘斌	7	8	否

2	Sodium butyrate attenuates diabetes-induced aortic endothelial dysfunction via P300-mediated transcriptional activation of Nrf2	Free Radic Biol Med	2018, 124:454-465	5.657	刘斌	18	19	否
3	SIRT3: A New Regulator of Cardiovascular Diseases	Oxid Med Cell Longev	2018, 2018:7293861	4.868	刘斌	37	37	否
4	In vivo and in vitro analyses of the effects of a novel high-nitrogen low-nickel coronary stent on reducing in-stent restenosis	J Biomater Appl	2018, 33(1):64-71	2.442	刘斌	3	3	否
5	MicroRNA-210 Modulates the Cellular Energy Metabolism Shift During H2O2-Induced Oxidative Stress by Repressing ISCU in H9c2 Cardiomyocytes	CELLULAR PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY	2017, 43(1):383-394	5.500	刘斌	16	18	否
6	Protection of Human Umbilical Vein Endothelial Cells against Oxidative Stress by MicroRNA-210	Oxid Med Cell Longev	2017, 2017:3565613	4.936	刘斌	13	14	否
7	MicroRNA-135a Regulates Apoptosis Induced by Hydrogen Peroxide in Rat Cardiomyoblast	Int J Biol Sci	2017, 13(1):13-21	4.057	刘斌	17	18	否

	Cells							
8	PEGylated stereocomplex polylactide coating of stent for upregulated biocompatibility and drug storage	Mater Sci Eng C Mater Biol Appl	2017, 81: 443-451	5.080	刘斌	6	7	否
9	Identification of suitable reference genes for real-time quantitative PCR analysis of hydrogen peroxide-treated human umbilical vein endothelial cells	BMC Mol Biol	2017, 18(1): 10	2.795	刘斌	8	8	否
10	Preparation of the Micro/nanoStructures of the coating stent for loading MiRNA126 by four-beam laser interference	Optik	2017, 128: 247-252	1.191	刘斌	5	6	否
11	The association of plasma miR-155 and VCAM-1 levels with coronary collateral circulation	Biomark Med	2017, 11(2): 125-131	2.346	刘斌	4	4	否
12	Reduced Plasma miR-146a Is a Predictor of Poor Coronary Collateral Circulation in Patients with Coronary Artery Disease	Biomed Res Int	2016, 2016: 4285942	2.467	刘斌	8	8	否
13	Circulating Long Noncoding RNA UCA1 as a Novel	Biomed Res Int	2016, 2016: 80793	2.467	刘斌	98	109	否

	Biomarker of Acute Myocardial Infarction		72					
14	HSP27 Inhibits Homocysteine-Induced Endothelial Apoptosis by Modulation of ROS Production and Mitochondrial Caspase-Dependent Apoptotic Pathway	Biomed Res Int.	2016, 2016: 48478-74	2.467	刘斌	28	29	否
15	Upregulation of DAPK contributes to homocysteine-induced endothelial apoptosis via the modulation of Bcl2/Bax and activation of caspase 3	Mol Med Rep	2016, 14(5): 4173-79	1.692	刘斌	16	21	否
16	Insulin protects H9c2 rat cardiomyoblast cells against hydrogen peroxide-induced injury through upregulation of microRNA-210	Free Radical Res	2015, 49(9): 1147-55	2.949	刘斌	12	17	否
17	Differential expression of miRNA in rat myocardial tissues under psychological and physical stress	Exp Ther Med	2014, 7: 901-6	1.269	刘斌	7	9	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	姓名：刘斌 排名：1 职称：教授,主任医师 行政职务：科主任 工作单位：吉林大学
---------	--

对本项目的贡献：本人带领团队一直致力于从非编码 RNA 角度系统的研究了动脉粥样硬化内皮损伤和心肌缺血心肌损伤机制，发现多种 miRNA 和 lncRNA 在内皮损伤、心肌缺血、再灌注病理生理过程中发挥作用，并对 miRNA-210、miRNA-135a、miRNA-155、miRNA-146a 等进行分子机制研究。在心脏病介入治疗领域里具有丰富的临床经验、熟练的介入治疗技术，独立完成心脏病介入治疗一万余例，其中包括 CTO 病变 2000 余例。

姓名：王珺楠

排名：2

职称：教授,主任医师

行政职务：科副主任

工作单位：吉林大学

对本项目的贡献：作为科室副主任，负责本项目的研究设计、组织协调、质量控制等工作，参加了专利的申请、科研论文的撰写或修改工作，并积极推动成果传播和推广。

姓名：张基昌

排名：3

职称：副教授,主任医师

行政职务：无

工作单位：吉林大学

对本项目的贡献：参加了项目的研究设计、人员协调工作，负责新型支架的具体设计、制作和改良，积极推动成果传播和推广。

姓名：刘宁

排名：4

职称：讲师

行政职务：无

工作单位：吉林大学

对本项目的贡献：参加了项目的科研管理及组织协调，保证项目按照任务书的要求及财务管理的规定顺利实施，负责 miRNA 试剂盒的研发及协调。

姓名：薛歆

排名：5

职称：副主任医师

行政职务：无

工作单位：吉林大学

对本项目的贡献：参加了项目的具体实施、负责新型支架的具体设计、制作和改良，积极推动成果传播和推广。

姓名：武军铎

排名：6

职称：主治医师

行政职务：无

工作单位：吉林大学

	<p>对本项目的贡献：参加了项目的具体实施、动物模型的建立、数据分析及处理、论文撰写及修改等工作。</p> <p>姓名：孙维</p> <p>排名：7</p> <p>职称：主治医师</p> <p>行政职务：无</p> <p>工作单位：吉林大学</p> <p>对本项目的贡献：参加了项目的具体实验、数据分析及处理、论文撰写及修改等工作，负责 miRNA 试剂盒的研发及协调。</p> <p>姓名：李添祎</p> <p>排名：8</p> <p>职称：主治医师</p> <p>行政职务：无</p> <p>工作单位：吉林大学</p> <p>对本项目的贡献：参加了项目的具体实验、数据分析及处理、论文撰写及修改等工作，积极推动成果传播和推广。</p>
<p>主要完成单位情况</p>	<p>单位名称：吉林大学</p> <p>排名：1</p> <p>对本项目的贡献：吉林大学是教育部直属的全国重点综合性大学，拥有非常合理的资源共享和技术协作方式，为本项目的开展提供了高水平的研究平台。本研究的开展主要地点为吉林大学第二医院，是国家卫生健康委员会预算管理、教育部直属高校附属，集医疗、教学、科研、康复、保健于一体的现代化三级甲等综合性临床医学院，其拥有的公共实验平台、细胞生物学实验室和动物实验技术平台为本研究的开展提供了必要的硬件和软件条件，包括国家标准的千级细胞培养室、激光共聚焦显微镜、全自动化学发光成像仪、超高低温速离心机、荧光定量 PCR 仪、荧光显微镜、超低温冰箱等设备。心内科建设有独立的实验室。吉林大学第二医院给与了大力支持，截止到 2018 年末院里给予心内科学科建设经费 100 万支持，促进了我项目的运行和发展。</p>