

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	动脉粥样硬化“虚致痰瘀”的演变机制及其相关心血管疾病的防治研究
推荐单位	推荐单位：上海市医学会 推荐意见： 项目组围绕诸多心血管疾病最常见的病理基础——动脉粥样硬化及其相关心血管疾病为切入点，以创新动脉粥样证候病机演变为突破口，开展病证结合理论指导下的动脉粥样硬化及其相关心血管疾病的临床和基础研究，取得重要创新成果： 1.提出了动脉粥样硬化发展过程中“虚致痰瘀”的证候演变机制，认为“气虚”是动脉粥样硬化的始动因素，且加速了疾病的发展进程，“痰浊”、“血瘀”皆因“气虚”所致且逐渐加重。 2.采用病-证-方-效结合证实了益气、活血、祛痰方药治疗动脉粥样硬化演变过程中各类心血管疾病（高脂血症、冠心病、冠心病合并心功能不全）的临床有效性和安全性，为动脉粥样硬化“虚致痰瘀”病机演变特点提供关键依据。 3.通过规范化实验设计，从多角度揭示了动脉粥样硬化“虚致痰瘀”证候演变的物质基础，阐明了益气活血祛痰法及其代表性中药防治动脉粥样硬化相关心血管疾病的生物学机制。 该项目体现了中医药病证结合的特色和优势，提高了中医药干预动脉粥样硬化不同发展阶段相关心血管疾病治疗效果。研究成果在全国十五家医疗机构及研究所推广，促进了研究技术共享，推广了技术交流平台，扩大了中医药防治动脉粥样硬化及其相关心血管疾病的学术影响。 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	本项目属中西医结合心血管领域。 该成果在国家“十一五”科技支撑计划、国家自然科学基金项目、国家教育部重点项目、上海市科委基础及临床研究等项目支持下，围绕动脉粥样硬化(AS)中医“虚致痰瘀”演变机制及中医药干预，开展了深入系统的研究。历时 10 余年，经多中心和多学科合作完成，深化了对动脉粥样硬化发展中证候演变认识，提高了动脉粥样硬化性心血管疾病的综合防治水平，取得了以下 3 项科技创新。 1.依据中医理论及临床实践，项目组提出动脉粥样硬化发展过程中“虚致痰瘀”的证候演变机制，认为“气虚”是始动因素，且加速了疾病的发展进程，“痰浊”、“血瘀”皆因“气虚”所致且逐渐加重。AS 早期，内皮受损，以气虚为主要病机，兼痰浊；进展期，机体免疫功能受损，清除机制下降，凋亡碎片无法及时吞噬，可为气虚、痰浊并存，痰浊更甚；随着病情进展，气虚痰阻日久，瘀血内生，晚期气虚、痰浊、血瘀三者并见，并以痰瘀互结为主要特征，出现血栓形成、斑块破裂等。该病证候本质是气虚痰瘀，益气活血、祛痰降浊为治疗大法，由此形成了中药复方制剂冠心病。 2.病-证-方-效结合证实了益气活血祛痰方药治疗动脉粥样硬化演变过程中各类心血管疾病（高脂血症、冠心病、冠心病合并心功能不全）的临床有效性和安全性，为 AS“虚致痰瘀”病机演变特点提供关键依据。160 例患者多中心、随机、双盲、安慰

	剂对照试验证明冠心康治疗高脂血症的总有效率为 67.65%，明显优于安慰剂（57.35%）。102 例患者随机、对照试验证明冠心康联合西药治疗冠心病，可显著改善患者心绞痛、心肌缺血（总有效率为 88.47%、84.62%）。69 例患者平行、队列试验证明冠心康联合温阳药治疗冠心病合并心功能不全，可改善患者心功能及中医证候（总有效率均为 81.25%），且累计临床终点事件发生率（15.63%）低于对照组（40.63%），并无明显不良反应发生，具有显著经济和社会效益。 3.通过规范化实验设计，多角度、全方位揭示了 AS“虚致痰瘀”证候演变的物质基础，及益气活血祛痰法防治动脉粥样硬化相关心血管疾病的生物学机制。AS 早期，冠心康可通过下调 ABCA1 通路，调控血脂，改善人血管内皮细胞功能，抑制斑块形成；进展期，可通过活化 ERK5 信号提高巨噬细胞胞葬率；调控凋亡蛋白表达，降低心肌缺血再灌注损伤中心肌细胞的凋亡。晚期，可通过抑制血小板活化间接抑制相关信号 SDF-1、CXCR4 mRNA 与蛋白的表达。同时构建大、小鼠急性心梗模型结合斑马鱼、细胞模型构成药效筛选机制研究体系，揭示了益气活血祛痰法代表性中药黄芪、丹参、降香、当归成分作用机制；新合成丹参素衍生物 ADTM，阐明了其促血管新生、防治 AS 作用机制。 该成果阐明了 AS“虚致痰瘀”证候演变机制，揭示了益气活血祛痰法防治 AS 相关心血管疾病的科学内涵，从而建立了中医药防治 AS 性心血管疾病的创新治法。先后获得 19 项课题立项，发表代表性论文 20 篇，包括 SCI 论文 10 篇，他引 575 次；授权国家发明专利 3 项；培养研究生 22 名。项目研究成果被多家医院、研究机构应用，产生了良好的社会效益，促进了中医药健康服务事业的发展。
--	--

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	ZL201010027208.4	2012-07-11	防治心肌缺血再灌注损伤的中药组合物及其制备方法	刘萍，章怡祎，张娜，韩向晖，史秀峰，蔡珏峰，陈富荣
2	中国发明专利	中国	ZL201110355601.0	2014-03-26	调控低密度脂蛋白水平的中药组合物	刘萍，章怡祎，倪爽，张娜，毛美娇，胡俊萍，邱少波
3	中国发明专利	中国	ZL201410331024.5	2019-02-22	防治动脉粥样硬化合并心功能不全的中药组合物及其制备方法和用途	刘萍，杜文婷，陶丽宇，汤诺，章怡祎，张娜，史秀峰

代表性论文目录

序号	论文名称	刊名	年,卷	影响	通讯作	SCI	他引	通讯作者
----	------	----	-----	----	-----	-----	----	------

			(期)及 页码	因子	者 (含 共同)	他引 次数	总次 数	单位是否 含国外单 位
1	从虚论治动脉粥样硬化	中西医结合心脑血管病杂志	2016 , 14(13): 1500-1503	0	刘萍	0	22	否
2	益气活血化瘀法在治疗动脉粥样硬化和心衰中的应用	新中医	2014 , 46(5): 212-214	0	刘萍	0	2	否
3	基于血管功能及结构探讨瓜蒌薤白半夏汤对痰瘀互结型冠心病合并颈动脉斑块患者的临床疗效	中华中医药杂志	2016 , 31(10): 4325-4328	0	刘萍	0	38	否
4	益气活血、通阳泄浊方对冠心病慢性心力衰竭伴颈动脉斑块患者的影响	中国中西医结合杂志	2015 , 35(11): 1322-1325	0	刘萍	0	13	否
5	芪菱颗粒对气虚痰瘀阳虚证冠心病慢性心衰患者生活质量及焦虑抑郁情志的影响	中华中医药杂志	2015 , 30(11): 4171-4173	0	刘萍	0	19	否
6	冠心康对载脂蛋白 E 基因敲除动脉粥样硬化小鼠血脂及炎症标志物的影响	中西医结合学报	2011 , 9(03): 306-312	0	刘萍	0	27	否
7	冠心康对 ApoE-/-动脉粥样硬化小鼠 PPAR γ -LXR α -ABCA1 信号通路的影响	中西医结合学报	2012 , 10(07): 814-820	0	刘萍	0	28	否
8	冠心康对载脂蛋白 E 基因敲除动脉粥样硬	中国中医药信息杂志	2012 , 19(	0	刘萍	0	25	否

	化小鼠主动脉粥样斑块及 MCP-1、NF-kB 表达的影响		05) : 41-44					
9	冠心康对脂质损伤的人血管内皮细胞保护机制的研究	中医药学刊	2005 , 23(08) : 1418- 1419	0	章怡祎	0	25	否
10	冠心康抗动脉粥样硬化作用机制与 SDF-1/CXCR4 生物轴失衡相关性的研究	中华中医药杂志	2014 , 29(5) : 1558- 1562	0	刘萍	0	12	否
11	Effects of Astragaloside IV on the SDF-1/CXCR4 Expression in Atherosclerosis of apoE-/- Mice Induced by Hyperlipaemia	Evid Based Compleme nt Alternat Med	2015, 2015: 38515 4	1.81 3	刘萍	17	17	否
12	Astragaloside IV Regulates Expression of ATP-sensitive Potassium Channel Subunits after Ischemia-reperfusion in Rat Ventricular Cardiomyocytes	Journal of Traditional Chinese Medicine	2011, 31(4): 321- 326	0.67 6	刘萍	18	18	否
13	A novel Ca(2+) current blocker promotes angiogenesis and cardiac healing after experimental myocardial infarction in mice	Pharmacol Res	2018, 134:1 09- 117	5.89 3	李铭源、 Weihon g Cong	5	5	否
14	Radix Astragali extract promotes	Phytother Res	2009, 23(9):	4.08 7	李铭源	28	28	否

	angiogenesis involving vascular endothelial growth factor receptor-related phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent pathway in human endothelial cells		1205-1213					
15	Formononetin promotes angiogenesis through the estrogen receptor alpha-enhanced ROCK pathway	Sci Rep	2015, 16(5): 16815	3.998	李铭源、 Puiman Hoi	28	28	否
16	Calycosin promotes angiogenesis involving estrogen receptor and mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway in zebrafish and HUVEC	PLoS One	2010, 5(7):e 11822	2.74	李铭源	96	96	否
17	A novel Danshensu derivative confers cardioprotection via PI3K/Akt and Nrf2 pathways	Int J Cardiol	2013, 168(2) :1349-1359	3.229	李铭源、 Luchen Shan、 Puiman Hoi	59	59	否
18	Dalbergia odorifera extract promotes angiogenesis through upregulation of VEGFRs and PI3K/MAPK signaling pathways	Journal of Ethnophar macology	2017, 204: 132-142	3.69	王佑华、 周昕	13	13	否
19	The angiogenic effects of Angelica	J Cell Biochem	2008, 103(1)	4.237	李铭源、 Yitao	72	72	否

	sinensis extract on HUVEC in vitro and zebrafish in vivo		:195-211		Wang			
20	VEGFR tyrosine kinase inhibitor II (VRI) induced vascular insufficiency in zebrafish as a model for studying vascular toxicity and vascular preservation	Toxicol Appl Pharmacol	2014, 280(3):408-420	3.347	李铭源、Puiman Hoi	28	28	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	姓名：刘萍 排名：1 职称：主任医师,教授 行政职务：党委副书记、副院长 工作单位：上海中医药大学附属龙华医院 对本项目的贡献：对创新点 1、2、3 具有创造性贡献。提出本项目的总体思路并组织实施；本项目支撑课题的主要负责人；本项目三项中药组合物发明专利第一完成人；推动项目研究成果在全国各省市十五家医院的应用。 支持本人贡献成立的证明材料：附件 1 知识产权证明 1-1 至 1-3；附件 3 应用证明 3-1 至 3-15；附件 4 代表性论文 4-1 至 4-12；附件 8 科研基金、计划结题验收报告或证明 8-1 至 8-3；附件 9 曾获省部级科技奖励证明 9-1 至 9-3；附件 10 其他证明 10-1 至 10-2。 姓名：章怡祎 排名：2 职称：主任医师 行政职务：无 工作单位：上海中医药大学附属龙华医院 对本项目的贡献：对创新点 3 具有创造性贡献。联合开展了益气活血、祛瘀降浊中药复方制剂冠心康防治动脉粥样硬化的生物学机制研究；本项目三项中药组合物专利共同发明人之一；国家自然科学基金（81302928）项目负责人；协助推动项目研究成果在全国各省市医院的应用。 支持本人贡献成立的证明材料：附件 1 知识产权证明 1-1 至 1-3；附件 4 代表性论文 4-3，4-6 至 4-9，附件 4-12；附件 8 科研基金、计划结题验收报告或证明 8-4；附件 9 曾获省部级科技奖励证明 9-1 至 9-3。 姓名：李铭源 排名：3
---------	---

	职称：教授 行政职务：特聘教授、中药质量研究中心主任 工作单位：澳门大学 对本项目的贡献：对创新点 3 具有创造性贡献。联合开展了益气、活血类代表性中药黄芪、丹参素衍生物等诱导血管新生、防治动脉粥样硬化的生物学机制研究；国家自然科学基金海外及港澳学者合作研究基金（81328025）项目负责人。 支持本人贡献成立的证明材料：附件 4 代表性论文 4-13 至 4-17，4-19 至 4-20；附件 8 科研基金、计划结题验收报告或证明 8-5；附件 9 曾获省部级科技奖励证明 9-1。 姓名：王佑华 排名：4 职称：主任医师 行政职务：无 工作单位：上海中医药大学附属龙华医院 对本项目的贡献：对创新点 3 具有创造性贡献。联合开展了益气、活血类代表性中药防治动脉粥样硬化的生物学机制研究；国家自然科学基金海外及港澳学者合作研究基金（81328025）项目内地合作方负责人；协助推动项目研究成果在全国各省市医院的应用。 支持本人贡献成立的证明材料：附件 4 代表性论文 4-18；附件 8 科研基金、计划结题验收报告或证明 8-5；附件 9 曾获省部级科技奖励证明 9-1。 姓名：杜文婷 排名：5 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：上海中医药大学附属龙华医院 对本项目的贡献：对创新点 2、3 具有创造性贡献。参与完成益气活血、祛痰降浊方药治疗冠心病、冠心病合并心功能不全的临床研究，以及中药复方制剂冠心康防治动脉粥样硬化的生物学机制研究；专利“防治动脉粥样硬化合并心功能不全的中药组合物”共同发明人之一。 支持本人贡献成立的证明材料：附件 1 知识产权证明 1-3；附件 4 代表性论文 4-1，4-3 至 4-5；附件 9 曾获省部级科技奖励证明 9-1 至 9-3。 姓名：邓兵 排名：6 职称：主任医师 行政职务：科主任 工作单位：上海中医药大学附属龙华医院 对本项目的贡献：对创新点 2 具有创造性贡献。参与完成益气活血、祛痰降浊方药治疗冠心病、冠心病合并心功能不全的临床研究；协助推动项目研究成果在全国各省市医院的应用。 支持本人贡献成立的证明材料：附件 4 代表性论文 4-3 至 4-4；附件 9 曾获省部级
--	--

	科技奖励证明 9-1。 姓名：张娜 排名：7 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：上海中医药大学附属龙华医院 对本项目的贡献：对创新点 3 具有创造性贡献。参与完成益气活血、祛痰降浊中药复方制剂冠心病防治动脉粥样硬化的生物学机制研究；本项目三项中药组合物专利共同发明人之一。 支持本人贡献成立的证明材料：附件 1 知识产权证明 1-1 至 1-3；附件 4 代表性论文 4-3，4-12；附件 9 曾获省部级科技奖励证明 9-1 至 9-2。 姓名：毛美娇 排名：8 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：上海中医药大学附属龙华医院 对本项目的贡献：对创新点 3 具有创造性贡献。参与完成益气活血、祛痰降浊中药复方制剂冠心病防治动脉粥样硬化的生物学机制研究；本项目专利“调控低密度脂蛋白水平的中药组合物”共同发明人之一。 支持本人贡献成立的证明材料：附件 1 知识产权证明 1-2；附件 4 代表性论文 4-6 至 4-8；附件 9 曾获省部级科技奖励证明 9-1 至 9-2。 姓名：曹敏 排名：9 职称：主任医师 行政职务：无 工作单位：上海中医药大学附属龙华医院 对本项目的贡献：对创新点 3 具有创造性贡献。参与完成益气、活血类代表性中药黄芪、丹参素衍生物诱导血管新生、防治动脉粥样硬化的生物学机制研究。 支持本人贡献成立的证明材料：附件 4 代表性论文 4-18；附件 9 曾获省部级科技奖励证明 9-1。
主要完成单位情况	单位名称：上海中医药大学附属龙华医院 排名：1 对本项目的贡献：1.项目的第一完成单位。 2.组织项目的申请和实施，为项目的进行提供了场地、人员和配套资金。 3.对研究计划实施所需的人力、物力和时间等方面给予支持。 4.项目执行中的管理、督促与协调。 5.落实有关项目管理、财务管理等各项规定。 6.督促项目负责人按项目内容实施，并按有关规定及时报送相关材料。 7.组织资料的整理和论文的撰写。 8.组织申请专利和成果奖申报。

	9.组织成果鉴定、登陆；组织项目的验收与鉴定。 单位名称：澳门大学 排名：2 对本项目的贡献：联合开展了益气、活血类代表性中药黄芪、丹参素衍生物等诱导血管新生、防治动脉粥样硬化的生物学机制研究，并承担部分项目管理，提供研究场所和人力支持。
--	---