

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	肢体动脉闭塞性疾病基础理论创新和外科治疗体系的建立
推荐单位	<p>推荐单位：四川省医学会</p> <p>推荐意见：</p> <p>糖尿病血管病变的防治一直是临床研究的热点和难点。该项目在国家自然科学基金等资助下开展系列研究，取得了创新性成果。该项目对糖尿病血管病变的发病机制和干预进行了深入研究，发现了糖尿病早期诊断标记物以及糖尿病血管病变重要治疗靶点，探索了糖尿病血管病变治疗新技术，显著提高了糖尿病血管类疾病的防治水平。项目成果主要通过学术交流、人才培养、学术成果、临床应用、国际合作等方式在全国范围内推广，为推动我国糖尿病血管疾病研究的发展起了重要作用。该项目研究方法先进、技术成熟、数据详实、结果可靠和结论新颖，具有创新性、实用性。并且在国际和国内发表多篇高质量的学术论文，该项目的技术在国内大中型和基层各级医院应用后，取得了良好效果，经济和社会效益显著，总体上达到了国际领先水平，推荐参加中华医学奖评审。</p>
项目简介	<p>肢体动脉闭塞性疾病是由多种病因（包括糖尿病）引起的以下肢缺血、溃疡形成和深部组织的破坏为主要症状的一组症候群。针对肢体动脉闭塞性疾病若不及时处理，会带来很高的致残率和死亡率。但是就目前的治疗现状来看，在临床研究中仍然存在很多治疗的热点和难点。本项目在国家自然科学基金等资助下开展系列研究，取得以下创新性成果。</p> <p>1. 揭示了糖尿病外周血管疾病的发病新机制，提出了促进糖尿病缺血肢体循环建立的新方法，为糖尿病缺血性疾病找到了新的治疗策略。国内外率先发现血浆组织型纤溶酶原激活抑制物-1(PAI-1)及糖基化玻连蛋白(AGE-VN)是导致糖尿病缺血后血管生成障碍的主要原因。发现 PAI-1 抑制血管内皮生长因子受体 2(VEGFR-2)-整合素(<math>\alpha\beta3</math>)结合，AGE-VN 阻止血管内皮细胞迁移，降低缺血后血管生成和血管成熟及稳定，率先发现应用 PAI-1 抑制剂(PAI-039)能够提高糖尿病缺血下肢的血流灌注，增加血管重塑。</p> <p>2. 发现了糖尿病早期诊断新的标记物，国际上首次创建了微小核糖核酸(RNA)血小板转染的新方法。通过大数据筛查发现血小板源微小 RNA(Platelet-derived miR)-103b 是糖尿病早期灵敏性 (89.8%)、特异性高(73.5%)的诊断标记物，解决了传统血糖联合糖化血红蛋白检查诊断早期糖尿病灵敏度差、漏诊多等缺点，掌握了开发糖尿病早期微小 RNA 诊断试剂盒的重要技术，该技术获国家发明专利授权(ZL201310731807.8)。</p> <p>3. 率先运用静脉动脉化及干细胞移植治疗无临床治疗选择的严重肢体缺血，提高了保肢率。在腔内介入治疗的基础上，针对远端流出道不佳甚至无流出道患者采用干细胞移植建立新的侧枝循环。通过不断的探索和改进外科治疗下肢缺血体系理论，针对溃疡患者提出通过先恢复血供再二期修复创面的方式，大大提高了溃疡的愈合率并缩减了患者的住院天数，改善了患肢的缺血症状，使患者保肢率大幅提高。本项目成果在 15 家医院共完成 1824 例手术，保肢率高达 92.5%。本项目代表性 SCI</p>

论著 20 篇，总影响因子为 58.676，总引用 291 次。其中研究糖尿病早期血小板微小 RNA 标记物的论文被欧洲糖尿病协会主席法国著名科学家 Emmanuel Van Obberghen 引用评论，指出“这一重要研究为糖尿病早期诊断找到了新方法”。研究论文被国际知名论文索引网站 MDLinx 评为标志性文章。获授权国家发明专利 2 项，实用新型专利 2 项，其中自主研发治疗糖尿病足的细胞治疗转化仪，大大提高了糖尿病足保肢率并应用于临床。该仪器应用多光源、特定旋转频率物理性激活血小板分泌大量生长因子和抗疼痛因子，促进糖尿病足循环改善，具有愈合时间短、恢复效果好等优势。该仪器属国际领先水平，产品已成功开发，取得了较好的社会和经济效益。本仪器在 12 家医院总计 1427 例下肢缺血的临床应用表明，保肢率达 88.83%，明显优于其他的治疗方法。本系列研究共培养硕士、博士研究生 101 名。成功举办第 15 届中国微循环学术会议等 2 次国家级会议和第 1、2、3 届西部下肢血管论坛；并参与制定中国糖尿病微循环障碍临床用药专家共识等诸多项目，促进了国内糖尿病微循环学科的发展。

#### 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	ZL201310731775.1	2015-10-28	一种血小板标记物及其制备方法	吴剑波
2	中国发明专利	中国	ZL201310731807.8	2016-05-25	一种将 microRNA 转染到血小板中的方法	罗茂
3	中国实用新型专利	中国	ZL201520633809.8	2015-12-16	细胞治疗转化仪	吴剑波
4	中国实用新型专利	中国	201520422122.X	2015-10-07	一种医用防辐射铅手套	孙晓磊

#### 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	Sodium tanshinone IIA sulfonate prevents	Oxid Med Cell Longev	2018, 2018: 67125	5.076	王立群	11	11	否

	angiotensin II-Induced differentiation of human atrial fibroblasts into myofibroblasts		85.					
2	Sodium tanshinone IIA sulfonate prevents lipopolysaccharide-induced inflammation via suppressing nuclear factor-κB signaling pathway in human umbilical vein endothelial cells	Can J Physiol Pharmacol	2018, 96(1): 26-31	1.946	王立群	15	15	否
3	A single-center retrospective analysis of the efficacy of a new balloon catheter in autogenous arteriovenous fistula dysfunction resistant to conventional balloon angioplasty	Ann Vasc Surg	2018 Apr;48:79-88.	1.125	刘勇	2	2	否
4	Polydatin prevents methylglyoxal-induced apoptosis through reducing oxidative stress and improving mitochondrial function in human umbilical vein endothelial cells.	Oxid Med Cell Longev	2017, 2017: 7180943	5.076	王立群	18	18	否
5	Plasminogen Activator Inhibitor-1	J Thromb Haemost.	2017; 15(12)	4.157	吴剑波	11	11	否

	Regulates the Vascular Expression of Vitronectin.		:2451-2460					
6	Hyperglycaemia-induced reciprocal changes in miR-30c and PAI-1 expression in platelets	Sci Rep	2016 Nov 7;6:36687	3.998	吴剑波	12	12	否
7	Angiopoietin-2 impairs collateral artery growth associated with the suppression of the infiltration of macrophages in mouse hindlimb ischaemia	J Transl Med	2016 Oct 26;14(1):306	4.124	吴剑波	2	2	否
8	AGE/RAGE promotes the calcification of human aortic smooth muscle cells via the Wnt/ $\beta$ -catenin axis	Am J Transl Res	2016 Nov 15;8(11):4644-4656.	3.378	何延政	10	10	否
9	Anti-vascular endothelial growth factor treatment induces blood flow recovery through vascular remodeling in high-fat diet induced diabetic mice	Microvasc Res	2016 May;105:70-6	2.73	吴剑波	8	8	否
10	Adiponectin Receptor Agonist, AdipoRon, Causes Vasorelaxation Predominantly Via a Direct Smooth	Microcirculation	2016 Apr;23(3):207-20	2.11	吴剑波	20	20	否

	Muscle Action							
11	Hydroxysafflor yellow A promotes angiogenesis via the angiopoietin 1/Tie-2 signaling pathway	J Vasc Res	2016, 53 (5-6): 245-254.	1.725	王立群	8	8	否
12	Plasminogen activator inhibitor-1 inhibits angiogenic signaling by uncoupling vascular endothelial growth factor receptor-2- $\alpha$ V $\beta$ 3 integrin cross talk.	Arterioscler ThrombVasc Biol.	2015; 35(1): 111-20	5.969	吴剑波	35	35	否
13	Endothelial cells but not platelets are the major source of Toll-like receptor 4 in the arterial thrombosis and tissue factor expression in mice	Am J Physiol	2014; 307(7):R901-907	2.992	吴剑波	20	20	否
14	Presence of intratumoral platelets is associated with tumor vessel structure and metastasis.	BMC Cancer	2014; 14:167	3.15	吴剑波	45	45	否
15	Advanced glycation endproducts regulate smooth muscle cells calcification in cultured HSMCs	J Clin Exp Pathol	2015 Oct 1;8(10):12260-7.	0.252	何延政	6	6	否
16	Vitronectin regulation of vascular endothelial growth factor-mediated	J Vasc Res	2014; 51:110-117	1.725	吴剑波	15	15	否

	angiogenesis							
17	Does C-reactive protein contribute to atherothrombosis via oxidant-mediated release of pro-thrombotic factors and activation of platelets	Front Physiol	2012; 3:433	3.367	吴剑波	16	16	否
18	Vitronectin increases vascular permeability by promoting VE-cadherin internalization at cell junctions	PLoS One	2012; 7(5):e37195	2.74	吴剑波	23	23	否
19	Monomeric C-reactive protein alters fibrin clot properties on endothelial cells	Thromb Res	2012; 129(5):e251-6.	2.869	吴剑波	11	11	否
20	Experimental study on apoptosis of TNFR1 receptor pro-endothelial progenitor cells activated by high glucose induced oxidative stress	Int J Clin Exp Med.	2015 Nov 15;8(11):19969-81.	0.167	何延政	3	3	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：吴剑波</p> <p>排名：1</p> <p>职称：研究员,教授</p> <p>行政职务：研究中心主任</p> <p>工作单位：西南医科大学</p> <p>对本项目的贡献：在国际上首次创建了微小核糖核酸（RNA）血小板转染的新方法，发现血小板源微小RNA103b是糖尿病早期灵敏性（89.8%）、特异性高（73.5%）的诊断标记物，在国际上率先自主研发新一代细胞治疗转化仪，该产品在糖尿病足治疗上具有愈合时间短,恢复快等优势，产品已成功转让,取得了较好的社会和经济效益。</p>
---------	---

姓名：刘勇

排名：2

职称：主任医师,教授

行政职务：科主任

工作单位：西南医科大学附属医院

对本项目的贡献：负责运用静脉动脉化及干细胞移植治疗无临床治疗选择的糖尿病严重肢体缺血等临床工作，以及糖尿病血管病变的发病机制、治疗策略等研究。

姓名：罗茂

排名：3

职称：副研究员,副教授

行政职务：研究中心副主任

工作单位：西南医科大学

对本项目的贡献：在国际上首次创建了微小核糖核酸（RNA）血小板转染的新方法，发现血小板源微小 RNA103b 是糖尿病早期灵敏性、特异性高的诊断标记物，在国际上率先自主研发新一代细胞治疗转化仪，该产品在糖尿病足治疗上具有愈合时间短、恢复快等优势，产品已成功转让，取得了较好的社会和经济效益。

姓名：施森

排名：4

职称：主任医师,教授

行政职务：科室副主任

工作单位：西南医科大学附属医院

对本项目的贡献：发现 RAGE 调控平滑肌细胞 Wnt 信号通路促进糖尿病动脉中膜钙化，运用姜黄素调节血管平滑肌细胞 MMP2，改善血管重塑，提出 AGES 促进人主动脉血管平滑肌细胞钙化，GSK3 $\beta$  信号通路抑制人主动脉血管平滑肌细胞钙化。

姓名：何虎强

排名：5

职称：主治医师,讲师

行政职务：主任助理

工作单位：西南医科大学附属医院

对本项目的贡献：提出 C 反应蛋白调节血管平滑肌和血管壁的新机制。

姓名：孙晓磊

排名：6

职称：副主任医师,副教授

行政职务：主任助理

工作单位：西南医科大学附属医院

对本项目的贡献：提出 AGES 促进人主动脉血管平滑肌细胞钙化，GSK3 $\beta$  信号通路抑制人主动脉血管平滑肌细胞钙化。

姓名：郑有坤

排名：7

职称：副研究员,副教授

行政职务：研究中心副主任

工作单位：西南医科大学

对本项目的贡献：1、部分项目负责人，负责项目立项、实施、论文撰写。2、对主要科技创新点对本项目的主要学术(技术)贡献：负责糖尿病血管病变发病机制及临床治疗新技术的研究。

姓名：王立群

排名：8

职称：副研究员,副教授

行政职务：研究中心副主任

工作单位：西南医科大学

对本项目的贡献：参与研发治疗糖尿病足的细胞治疗转化仪，提高了糖尿病足保肢率

姓名：曾宏

排名：9

职称：副主任医师,副教授

行政职务：无

工作单位：西南医科大学附属医院

对本项目的贡献：负责糖尿病血管病变病人管理及临床治疗新技术的研究。

姓名：张雷

排名：10

职称：医师,讲师

行政职务：无

工作单位：西南医科大学附属医院

对本项目的贡献：负责糖尿病血管病变病人管理及临床治疗新技术的研究。

姓名：王伟明

排名：11

职称：医师,讲师

行政职务：无

工作单位：西南医科大学附属医院

对本项目的贡献：负责糖尿病血管病变病人管理及临床治疗新技术的研究。

姓名：胥雄飞

排名：12

职称：医师,讲师

行政职务：无

工作单位：西南医科大学附属医院

对本项目的贡献：负责糖尿病血管病变病人管理及临床治疗新技术的研究。

姓名：罗未聃

排名：13

职称：医师,讲师

行政职务：无

	<p>工作单位：西南医科大学附属医院</p> <p>对本项目的贡献：负责糖尿病血管病变病人管理及临床治疗新技术的研究。</p>
<p>主要完成单位情况</p>	<p>单位名称：西南医科大学附属医院</p> <p>排名：1</p> <p>对本项目的贡献：我单位主要负责该课题的临床可行性研究、理论分析以及科研成果的研究和整理;为项目研究成果进行临床推广、宣传，为项目研究成果提供临床实践的平台。负责运用静脉 动脉化及干细胞移植治疗无临床治疗选择的糖尿病严重肢体缺血等临床工作，以及糖尿病血管病变的发病机制、治疗策略、产品临床应用等工作。</p> <p>单位名称：西南医科大学</p> <p>排名：2</p> <p>对本项目的贡献：我单位主要负责该课题的可行性研究、理论分析以及科研成果的研究和整理，为 该项目研究提供人员保障和资金配备;为项目研究成果进行推广、宣传;为项目研究成果提供实践的平台。组织课题立项、匹配研究经费、申报成果鉴定，认真组织监督课题设计、实施。</p> <p>单位名称：四川省泸州君益生物医学研究有限公司</p> <p>排名：3</p> <p>对本项目的贡献：我公司主要负责该项目中细胞治疗转化仪、糖尿病诊断试剂盒的研发工作;产品 孵化与转让，以及与各地医院合作进行产品的临床应用推广、宣传。</p>