

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	脑动静脉畸形发病机制新发现和诊治技术新策略
推荐单位	推荐单位：上海市医学会 推荐意见： 脑动静脉畸形(BAVM)是最常见的颅内血管畸形，是造成中青年人群脑出血的首要病因。该疾病病因未明，且治疗难度大、风险高。如何降低其破裂出血风险，提高患者预后始终是学界关注的热点。本项目组三十年来围绕脑动静脉畸形临床诊疗新技术及其病理生理学机制开展深入研究，实现了 BAVM 手术治疗能力和水平从无到有，从有到优的提升，取得以下成果： (1) 提出史氏分级法，制定 BAVM 分级标准,广泛用于诊断、预后和治疗策略评估，得到国内神经外科学界广泛认可和应用。革新 BAVM 显微外科治疗理念，显著改善手术疗效及患者预后。 (2) 深入探索 BAVM 发生发展机制，率先阐明血管过度新生和血管重构与其发生有关，并揭示炎症导致 BAVM 出血机制。以此为基础，提出不同类型 BAVM 个体化治疗策略，同时综合手术切除、介入栓塞和放射外科等多种治疗方法，并融合术中治疗与监测技术，创建一站式 BAVM 诊疗新模式。难治性高级别 BAVM 术后致残率由 46%降至 8%，一次性治愈率达 93%，将这一顽疾由不可治变为可治。 (3) 系统分析了综合治疗失败病例的主要原因及类型，并针对放射外科相关并发症提出了外科补救治疗路径，最终构建起 BAVM 安全治疗体系。 本单位已认真审核项目填报各项内容，确保填报材料真实有效，经项目完成人所在单位公示无异议，推荐其申报 2021 年度中华医学科技奖。
项目简介	脑动静脉畸形（BAVM）是脑动静脉间直接交通的畸形血管团，年出血率约 3%，生存分析显示其 20 年内出血风险高达 42%，一旦破裂出血患者死亡率可达 30%。据统计在 15-45 岁脑出血人群中 38%是由 BAVM 导致，是青壮年人致死致残的重要原因之一。既往 BAVM 手术死亡率高达 10%，约 30%的患者术后可见新发神经功能障碍。因此，如何在最大程度保留患者神经功能的前提下，减少 BAVM 破裂出血风险，一直是困扰广大神经外科医师的难题。本项目组三十年来致力于探索 BAVM 发病机制与临床分型标准，并逐层推进诊疗技术创新和体系化。主要成果如下： (1)制定 BAVM 分级标准，革新显微外科治疗理念，显著改善 BAVM 手术疗效。上世纪 80 年代前，手术切除几乎是 BAVM 治疗的唯一方式。虽然部分病例通过手术得以治愈，然而总体术后死残率高达 27-38%。为精准评估 BAVM 治疗风险和手术预后，本项目组于国际上同步提出 BAVM 分级标准（史氏分级法），根据畸形团的大小、部位、供血动脉和静脉引流情况等特征将 BAVM 分为 I-IV 级，与 Spetzler-Martin 分级成为近三十年来最通用的 BAVM 手术风险分级方法，从而实现了对手术高风险病例的精准评估。之后，本项目组参与制定 Spetzler-Martin 补充分级，进一步细化了 BAVM 的手术风险评估标准。在此基础上，本项目组不断革新 BAVM 显微外科治疗技术，显著改善了其手术疗效，将围手术期死亡率由 10%降至 0.26%，疗效优良率

	88.7%。实现了 BAVM 手术治疗能力和水平从无到有，从有到优的提升。 (2) 深度剖析 BAVM 发生发展机制，创立一站式高级别 BAVM 诊疗新模式。“史氏分级”中高级别 BAVM 单一手术治疗治愈率低，治疗过程伴随极高风险性，致残致死率居高不下。本项目组研究发现：BAVM 的病因除既往认为的遗传因素外，还与后天因素所导致的过度血管新生和血管重构有关,而炎症反应是促进该病理进程的重要原因。基于以上研究发现，针对手术难治性高级别 BAVM，本项目组与国际同步最早开展建立介入栓塞和放射外科治疗技术，降低高级别 BAVM 血流量及体积，使手术高风险 BAVM 降级为中低风险。同时，结合术中功能 MR 导航、神经电生理监测和清醒麻醉等技术手段，最终创立一站式复合手术治疗新模式和体系，并系统性地提出不同类型 BAVM 个体化手术诊治策略。该新治疗体系克服了高级别 BAVM 围手术期高并发症率、高死亡率这一治疗难题，将这一顽疾由不可治变为可治，并显著缩短治疗周期，减轻了患者痛苦。据此，高级别 BAVM 手术治愈率达 93%，术后致残率由 46%降至 8%，有效提高了治疗安全性和一次性治愈率，极大改善患者生存。 (3) 阐明高级别 BAVM 综合治疗失败的主要原因及类型，建立补救治疗技术与策略，最终完善 BAVM 安全治疗体系。本项目组阐明了部分极端复杂 BAVM 经综合治疗失败的主要类型包括：1.病灶残留，2.放射治疗再出血，3.病灶周边脑组织坏死及囊性变。据此，建立了补救治疗的技术体系与应用策略，治疗预后良好率达 68.2%，最终实现将所有难治性 BAVM 纳入安全治疗体系。 本技术体系推广至全国 36 家医学中心，近 5 年连续举办脑血管病会议及学习班 25 届，累计国内外培训进修医生 372 名，对于提高国内 BAVM 诊治水平具有重要意义。
--	---

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	Salvage Therapy for Brain Arteriovenous Malformations After Failure of Gamma Knife Stereotactic Radiosurgery	World Neurosurg	2018 Feb;110:e942-e951	1.829	朱巍，潘力	2	2	否
2	基质金属蛋白酶 2、9 基因表达变化与脑动静脉畸形出血的关系	中华神经外科杂志	2010, 26(1): 37-39	0	陈衍城	0	0	否
3	A proposed scheme	J	1986,	3.96	史玉泉	72	72	否

	for grading intracranial arteriovenous malformations	Neurosurg	65: 484-9	8				
4	Surgical strategies for cerebellar arteriovenous malformations	World Neurosurg	2015 Jan;83(1):49-50	1.829	毛颖	0	0	否
5	新型液态栓塞剂栓塞脑动静脉畸形 70 例经验总结	中华外科杂志	2007, 45(4): 223-225	0	宋冬雷	0	23	否
6	高级别脑动静脉畸形复合手术的价值与策略	临床外科杂志	2018, 26(7): 486-490	0	朱巍	0	6	否
7	脑动静脉畸形破裂出血急性期的手术治疗	中华神经外科杂志	2007, 23(8): 589-591	0	陈衔城, 徐宏治	0	21	否
8	Clinical Analysis of 50 Cases of BAVM Embolization with Onyx, a Novel Liquid Embolic Agent	Interv Neuroradiol	2005 Oct 5;11(Suppl 1):179-84	1.479	宋冬雷	18	18	否
9	The rs522616 polymorphism in the matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) gene is associated with sporadic brain arteriovenous malformation in a Chinese population	J Clin Neurosci	2010 Dec;17(12): 1568-72	1.76	毛颖	11	11	否
10	射波刀治疗脑动静脉畸形的靶区勾画和疗效分析	中华医学杂志	2014, 94(37):2902-2906	0	王恩敏	0	0	否

11	Effect of HMGB1 on the paracrine action of EPC promotes post-ischemic neovascularization in mice	Stem Cells	2014 Oct;32 (10), 2679-2689	6.002	杨国源 , 张志君	23	23	否
12	Macrophage depletion reduced brain injury following middle cerebral artery occlusion in mice	J Neuroinflammation	2016 Feb;13 (1), 1-10	5.793	杨国源 , 张志君	30	30	否
13	Hypoxia-controlled matrix metalloproteinase-9 hyperexpression promotes behavioral recovery after ischemia	Neurosci Bull	2015 Oct;31 (5), 550-560	4.326	张志君 , 杨国源	13	13	否
14	Blood-brain barrier disruption induced cognitive impairment is associated with increase of inflammatory cytokine	Front Aging Neurosci	2018 10, 129	4.362	杨国源	22	22	否
15	Mesenchymal stem cells attenuate blood-brain barrier leakage after cerebral ischemia in mice	J Neuroinflammation	2018 May;15 (1), 1-11	5.793	杨国源	19	19	否
16	Mesenchymal stem cells maintain blood-brain barrier integrity by inhibiting aquaporin-4 upregulation after cerebral ischemia	Stem Cells	2014 Dec;32 (12), 3150-3162	6.002	杨国源 , 王永亭	62	62	否
17	MicroRNA-29b is a	J Cereb	2015	5.68	杨国源	56	56	否

	therapeutic target in cerebral ischemia associated with aquaporin 4	Blood Flow Metab	Dec;35 (12), 1977-1984	1				
18	Hypoxia Response Element-Regulated MMP-9 Promotes Neurological Recovery via Glial Scar Degradation and Angiogenesis in Delayed Stroke	Mol Ther	2017 Jun 7;25(6):1448-1459	8.986	张志君, 杨国源	18	18	否
19	cxcl12-engineered endothelial progenitor cells enhance neurogenesis and angiogenesis after ischemic brain injury in mice	Stem Cell Res Ther	2018 05 11; 9(1), 139	5.116	杨国源, 王永亭	20	20	否
20	Activated regulatory T cell regulates neural stem cell proliferation in the subventricular zone of normal and ischemic mouse brain through interleukin 10	Front Cell Neurosci	2015 9, 361	3.921	杨国源, 金坤林	26	26	是

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	姓名：朱巍 排名：1 职称：教授,主任医师 行政职务：华山医院总院神经外科执行主任 工作单位：复旦大学附属华山医院 对本项目的贡献：负责本项目的总体实施：长期扎根于复杂 BAVM 的诊治一线，在前辈工作的基础上，完善一站式复合手术治疗规范。提出 BAVM 治疗失败后补救治疗策略，完成了高级别 BAVM 治疗的最后一个闭环。并参与 BAVM 发病新机制的研究，对技术体系及创新成果推广做出重要贡献。以此为理论依据进一步提高我国 BAVM 的治疗效果。BAVM 发病新机制的研究。成果 2,3 主要完成人。累计发表相
---------	---

	关论文 15 篇，是代表性论文 1,6 通讯作者。 姓名：张志君 排名：2 职称：副教授,副研究员 行政职务：无 工作单位：上海交通大学 对本项目的贡献：负责 BAVM 发病新机制的研究，成果 2 主要完成人，累计发表相关论文 59 篇，是代表性论文 11-13,18 通讯作者，代表性论文 14-17,19-20 参与者。 姓名：毛颖 排名：3 职称：教授,主任医师 行政职务：华山医院院长 工作单位：复旦大学附属华山医院 对本项目的贡献：指导和共同创立 BAVM 综合治疗策略、复合手术技术的创建应用。成果 3 主要完成人，对技术体系及创新成果推广做出重要贡献，是代表性论文 4,9 通讯作者。 姓名：潘力 排名：4 职称：教授,主任医师 行政职务：上海伽玛医院副院长兼总经理 工作单位：复旦大学附属华山医院 对本项目的贡献：负责 BAVM 放射外科治疗技术的创建及实施。对成果 3 做出重要贡献，代表性论文 1 共同通讯作者。 姓名：王恩敏 排名：5 职称：教授,主任医师 行政职务：无 工作单位：复旦大学附属华山医院 对本项目的贡献：共同负责 BAVM 放射外科治疗技术的创建及实施。对成果 3 做出重要贡献，代表性论文 10 通讯作者。 姓名：史玉泉 排名：6 职称：教授,主任医师 行政职务：无 工作单位：复旦大学附属华山医院 对本项目的贡献：创建 BAVM 史氏分级法，是成果 1 主要完成人，代表论文 3 通讯作者。 姓名：陈衍城 排名：7
--	---

	职称：教授,主任医师 行政职务：无 工作单位：复旦大学附属华山医院 对本项目的贡献：共同创建 BAVM 史氏分级法，共同完成 BAVM 手术技术革新，成果 1 主要完成人，对本项目组技术体系建立和推广做出重要贡献，代表论文 3 共同作者。 姓名：李培良 排名：8 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：复旦大学附属华山医院 对本项目的贡献：BAVM 显微手术及复合手术多项技术的建立，负责临床脑动静脉标本收集和资料整理、数据分析及论文撰写。成果 3 主要完成人，代表论文 9 第一作者。 姓名：宋剑平 排名：9 职称：副主任医师 行政职务：无 工作单位：复旦大学附属华山医院 对本项目的贡献：BAVM 显微手术及复合手术多项技术的建立，负责临床脑动静脉标本收集、数据分析及论文撰写。成果 3 主要完成人，代表论文 6 第一作者。 姓名：全凯 排名：10 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：复旦大学附属华山医院 对本项目的贡献：共同承担 BAVM 综合治疗失败后补救治疗方案制定及实施，参与脑动静脉畸形放射外科治疗并发症诊疗流程制定。成果 3 主要完成人，代表论文 1 第一作者。 姓名：宋冬雷 排名：11 职称：教授,主任医师 行政职务：上海冬雷脑科医院院长 工作单位：上海市冬雷脑科医院 对本项目的贡献：BAVM 介入治疗新技术的创建及应用。成果 3 主要完成人，代表论文 5 和 8 通讯作者。 姓名：徐斌 排名：12 职称：教授,主任医师 行政职务：无
--	---

	工作单位：复旦大学附属华山医院 对本项目的贡献：BAVM 显微手术及复合手术多项技术的建立与完善，成果 3 主要完成人，代表论文 5,8 共同作者。 姓名：顾宇翔 排名：13 职称：教授,主任医师 行政职务：华山医院虹桥院区副院长 工作单位：复旦大学附属华山医院 对本项目的贡献：BAVM 显微手术及复合手术多项技术的建立，成果 3 主要完成人，代表论文 5,8 共同作者。 姓名：冷冰 排名：14 职称：教授,主任医师 行政职务：无 工作单位：复旦大学附属华山医院 对本项目的贡献：BAVM 介入治疗新技术的创建及应用。成果 3 主要完成人。 姓名：周良辅 排名：15 职称：教授,主任医师 行政职务：华山医院神经外科主任 工作单位：复旦大学附属华山医院 对本项目的贡献：负责本项目总体设计及指导，指导各完成人开展子课题。
主要完成单位情况	单位名称：复旦大学附属华山医院 排名：1 对本项目的贡献：复旦大学附属华山医院是复旦大学附属综合性教学医院和中国红十字会直属医院，1992 年首批通过国家三级甲等医院评审，目前已成为国家级高层次的医教研中心之一，医院具有科学、完善的科研管理体制和先进的研究设备。复旦大学附属华山医院神经外科为国家重点学科、上海市临床医学中心，具备雄厚的临床和科研实力。每年承担多项国家和上海市自然科学基金科研项目，近年来多次获得国家级和上海市科技进步奖。本项目主要依托华山医院神经外科，其实验条件和技术力量雄厚，为本项目提供以下支持： 一、组织保障：医院组建有专门的科研处负责对院内科研项目进行组织、监督和检查。多年来，院领导、科研处一直对本项目的筹建、组织和实施提供支持和协助，为项目的立项、开展和推进等做好后勤保障。 二、硬件保障：在有限的条件下，对本项目给予充分的实验室硬件条件保障。1、提供充分的实验室空间；2、为项目添置项目所需实验仪器设备； 三、软件配备：1、为项目配备科研人员；2、主动联系开展学术交流方面的联络、组织和管理工作。 四、其他支持：为支持本项目开展和实施的项目申请、评估等提供帮助。 单位名称：上海交通大学

	排名：2 对本项目的贡献：本项目依托上海交通大学生物医学工程学院，其为国内最早创办生物医学工程专业之一。2002 年入选教育部一级重点学科。2011 年 4 月，生物医学工程学院成立，依托交大全球顶尖工程学科和全国最优临床医学资源，逐步形成“医工交叉、国际化、临床转化”的办学特色，在历次学科评估中名列前三。2019 年成为国内唯一通过 ABET 国际认证的生物医学工程专业，并入选教育部第一批一流本科专业建设计划。各级领导、各级组织对本项目始终给予高度的关注并大力支持，为项目的实施提供了充分的条件和人力、物力等各项保障。 在本项目中，上海交通大学生物医学工程学院为 BAVM 基础实验和动物实验提供了平台保障和技术支持。本项目组利用其激光共聚焦显微镜、流式细胞仪等大型仪器、完备的动物实验室和完善的分子生物学实验平台完成多项研发成果。
--	--