

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	脓毒症发病机制新发现及诊疗关键技术创新与应用
推荐单位	<p>推荐单位：浙江省医学会  推荐意见：</p> <p>脓毒症为临床最常见急危重症。目前抗炎治疗效果欠佳是其病死率居高不下的主要原因。该项目原创性发现脓毒症发病机制不仅是过强炎症反应导致的细胞因子风暴，同时伴随炎症消退障碍，二者失衡是脓毒症失控性炎症的关键因素。该项目经过 20 多年基础结合临床研究取得如下创新性成果：</p> <p>1.针对脓毒症发病机制不清提出“炎症发生/消退失衡”学说，为优化诊疗体系提供理论依据。2.针对脓毒症诊断敏感性和特异性不强，构建以我们发现的抗炎促消退介质为主的多变量模型，在临床推广应用，显著提高诊断敏感性和特异性。</p> <p>3.针对失控性炎症的特异性治疗手段缺乏，建立脓毒症“抗炎促消退”防治新体系，降低发病率和病死率。</p> <p>项目组发表 20 篇代表性论文，拥有 10 项专利。在 26 家医院广泛应用，成果显著。</p> <p>我单位认真审核项目填报各项内容，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>脓毒症为临床最常见急危重症。传统观点认为脓毒症发病机制为过强炎症反应，然而靶向过强炎症的抗炎治疗效果欠佳。本项目在国家 863、国家重大新药创制和 21 项国家自然基金资助下，经过 20 多年基础结合临床研究，原创发现“炎症发生/消退失衡”是脓毒症发病新机制，建立基于该理论的“抗炎结合促消退”诊疗新体系。</p> <p>取得以下原创性成果：</p> <p>创新点一：针对脓毒症发病机制不清提出“炎症发生/消退失衡”学说，为优化诊疗体系提供理论依据</p> <p>从炎症发生角度创新性发现 MD2、IL-27 和巨噬细胞凋亡抑制因子（AIM）是脓毒症过强炎症发生的重要因素；从炎症消退角度创新性发现颗粒蛋白前体分子和 IL-34 是促进炎症消退的新因子；提出“炎症发生/消退失衡”是脓毒症发病新机制，并发现抗炎促消退介质（脂氧素和消退素）是恢复二者平衡的关键因素。成果被写入哈佛大学经典教科书《炎症基础》。</p> <p>创新点二：针对脓毒症诊断敏感性和特异性不强，构建以我们发现的抗炎促消退介质为主的多变量模型</p> <p>通过该创新点的实施，脓毒症早期诊断敏感性提高 7%，特异性提高 5%。评价脓毒症预后敏感性提高 24%，特异性提高 4%。该方法在北京协和医院等 26 家三甲医院应用 5803 例，凸显其快速、简便、可靠、有效指导临床治疗。</p> <p>创新点三：针对失控性炎症的特异性治疗手段缺乏，建立脓毒症“抗炎促消退”防治新体系，降低发病率和病死率</p> <p>(1)预防：对抗炎消退介质浓度低的脓毒症高危病人，预防性给予 ω-3 多不饱和脂肪酸使脓毒症发病率降低 10%。(2)治疗：发现 Salbutamol 增加脓毒症性 ARDS 病死</p>

	<p>率，脓毒症最权威指南 SSC 引用我们结果列为 1B 证据。基于 Salbutamol 的副作用，进一步筛选 800 多种临床常用药物，首次发现阿司匹林可通过上调脂氧素浓度治疗脓毒症，减轻器官损伤，病死率下降 8%。成果已在解放军总医院等 26 家三甲医院推广应用 5803 例。(3)新药研发：研发脓毒症 1.1 类新药一个，已完成 I 期临床试验。</p> <p>项目组在 AJRCCM、Nat Comm、Thorax、Basic Res Cardiol 发表 20 篇代表作，其中 10 分以上文章 4 篇，平均影响因子 7.2，被 NEJM，Lancet 和 JAMA 等高影响因子杂志他引 888 次。Lancet 等杂志先后 11 次专门为我们的文章撰写述评，获批国家发明专利 10 项。主编脓毒症相关英文专著 2 部，主持制定脓毒症专家共识 1 部，国内外权威专家鉴定认为达到国际领先水平。牵头获得浙江省自然科学一等奖和浙江省科技进步一等奖各 1 项并获英国临床研究创新奖。</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	ZL201810259957.6	2019-02-12	AIM 作为生物标志物在诊断、预后或监测脓毒症中的用途	曹炬;尹一兵;高珣
2	中国发明专利	中国	ZL201910669025.3	2020-05-15	白介素 26 作为生物标志物在诊断、预后或治疗监测脓毒症中的应用	曹炬;涂洪梅
3	中国发明专利	中国	ZL201711021222.1	2020-011-24	IL-34 在制备治疗或预防脓毒症药物中的应用	曹炬;林雪;颜星星;张莉萍
4	中国发明专利	中国	ZL201210484704.1	2015-11-25	一类具有抗炎作用的咪唑并吡啶类化合物及其在制备抗炎药物中的应用	梁广;陈高帜;刘志国;张亚利;胡杰
5	中国发明专利	中国	ZL201610137580.8	2018-12-11	一种具有抗炎作用的吲哚-2-酰胺类化合物及其在制备抗炎药物中的应用	刘志国;张亚利;唐龙光;赵云洁;郑素清;冯建鹏;梁广
6	中国发明专利	中国	ZL201410315517.X	2018-08-21	一种可治疗急性肺损伤等炎性疾病的单边三氟甲基取代的二苄烯基环戊酮	冯建鹏;刘志国;胡杰;王怡;俞鹏天;陈文波;张亚利;梁广

7	中国发明专利	中国	ZL2016110 55668.1	201 9- 02- 12	一种噻唑并[3,2-a]嘧啶类衍生物及其在制备抗炎药物中的应用	刘志国;陈凌 锋;张亚利; 王怡;赵云洁; 梁广
8	中国发明专利	中国	ZL2013105 01067.9	201 6- 04- 13	一类含烯丙基的单簇基姜黄素类似物在制备抗炎药物中的应用	梁广;刘志国; 唐龙光;蔡跃 飘;王怡;邹 鹏;胡杰
9	中国发明专利	中国	ZL2011102 90332.4	201 5- 01- 07	查尔酮类化合物在制备抗炎药物中的应用	梁广;吴建章; 李校堃
10	中国发明专利	中国	ZL2013107 28916.4	201 7- 04- 26	一种含噻喃酮结构的姜黄素类似物 S5 在制备抗炎药物方面的应用	冯建鹏;梁广; 李校堃;姜鑫; 唐龙光;张亚 利;胡杰;蔡 跃飘;吴建章

#### 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	Posttreatment with aspirin-triggered lipoxin A(4) analog attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice: The role of heme oxygenase-1	ANESTHESIA AND ANALGESIA	2007 Feb;104(2):369-77.	4.30 5	金胜威	79	159	否
2	Resolvin D1 Stimulates Alveolar Fluid Clearance through Alveolar Epithelial Sodium Channel, Na,K-ATPase via ALX/cAMP/PI3K Pathway in	JOURNAL OF IMMUNOLOGY	2014 Apr 15;192(8):3765-77.	4.88 6	金胜威 ; 黄长江	52	83	否

	Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury							
3	Progranulin Plays a Central Role in Host Defense during Sepsis by Promoting Macrophage Recruitment	AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE	2016 Nov 15;194(10):1219-1232.	17.4 52	曹炬	12	30	否
4	Saturated palmitic acid induces myocardial inflammatory injuries through direct binding to TLR4 accessory protein MD2	NATURE COMMUNICATIONS	2017 Jan 3;8:13997.	12.1 21	梁广	61	76	否
5	Evaluation and Discovery of Novel Synthetic Chalcone Derivatives as Anti-Inflammatory Agents	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY	2011 Dec 8;54(23):8110-23.	6.20 5	梁广	99	122	否
6	MD2 mediates angiotensin II-induced cardiac inflammation and remodeling via directly binding to Ang II and activating TLR4/NF-kappa B signaling pathway	BASIC RESEARCH IN CARDIOLOGY	2017 Jan;112(1):9.	11.9 81	梁广；黄伟剑	33	45	否
7	Lipoxin A(4) Activates Alveolar Epithelial Sodium Channel, Na, K-ATPase, and Increases Alveolar Fluid Clearance	AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY CELL AND MOLECULAR	2013 May;48(5):610-8.	5.37 3	金胜威	20	44	否

		R BIOLOGY						
8	Maresin 1 attenuates mitochondrial dysfunction through the ALX/cAMP/ROS pathway in the cecal ligation and puncture mouse model and sepsis patients	LABORATORY INVESTIGATION	2018 Jun;98(6):715-733.	4.19 7	金胜威 ; 高昉	29	37	是
9	Maresin1 stimulates alveolar fluid clearance through the alveolar epithelial sodium channel Na,K-ATPase via the ALX/PI3K/Nedd4-2 pathway	LABORATORY INVESTIGATION	2017 May;97(5):543-554.	4.19 7	金胜威	16	35	否
10	IL-27 controls sepsis-induced impairment of lung antibacterial host defence	THORAX	2014 Oct;69(10):926-37.	10.8 44	曹炬	25	34	否
11	Design, Synthesis, and Structure-Activity Relationship Study of Novel Indole-2-carboxamide Derivatives as Anti-inflammatory Agents for the Treatment of Sepsis	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY	2016 May 26;59(10):4637-50.	6.20 5	梁广 ; 张亚利	29	34	否
12	Lipoxin A(4) activates alveolar epithelial sodium channel gamma via the microRNA-	LABORATORY INVESTIGATION	2015 Nov;95(11):1258-68.	4.19 7	金胜威 ; 高昉	31	33	是

	21/PTEN/AKT pathway in lipopolysaccharide-induced inflammatory lung injury							
13	Shikonin inhibits myeloid differentiation protein 2 to prevent LPS-induced acute lung injury	BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY	2018 Mar;175(5):840-854.	7.73 0	梁广；戴元荣；张冰	18	31	否
14	Synthesis and anti-inflammatory evaluation of novel mono-carbonyl analogues of curcumin in LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages	EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY	2010 Dec;45(12):5773-80.	5.57 3	梁广;李物兰	22	28	否
15	MD-2 as the target of a novel small molecule, L6H21, in the attenuation of LPS-induced inflammatory response and sepsis	BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY	2015 Sep;172(17):4391-405.	7.73 0	梁广	23	24	否
16	Resolvin D1 Improves the Resolution of Inflammation via Activating NF-kappa B p50/p50-Mediated Cyclooxygenase-2 Expression in Acute Respiratory Distress Syndrome	JOURNAL OF IMMUNOLOGY	2017 Sep 15;199(6):2043-54.	4.88 6	金胜威；高昉	12	20	是
17	Role of MiR-126a-	CRITICAL	2016	7.41	张春祥	16	18	是

	3p in Endothelial Injury in Endotoxic Mice	CARE MEDICINE	Aug;4 4(8):e 639-e650.	4				
18	Interleukin-34 Ameliorates Survival and Bacterial Clearance in Polymicrobial Sepsis	CRITICAL CARE MEDICINE	2018 Jun;46 (6):e5 84-e590.	7.41 4	曹炬	12	17	否
19	Protectin DX increases alveolar fluid clearance in rats with lipopolysaccharide-induced acute lung injury	EXPERIMENTAL AND MOLECULAR MEDICINE	2018 Apr 27;50(4):1-13.	5.41 8	金胜威	9	11	否
20	Therapeutic Targeting of Apoptosis Inhibitor of Macrophage/CD5L in Sepsis.	AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY CELL AND MOLECULAR BIOLOGY	2018 Oct 16;60(3):323-34.	5.37 3	曹炬	4	7	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：金胜威 排名：1 职称：教授,主任医师 行政职务：副校长 工作单位：温州医科大学附属第二医院 对本项目的贡献：第一完成人，是代表作 1,2,7,8,9,12,16,19 的通讯作者，具体设计和指导项目全过程。率先提出炎症发生和消退失衡是脓毒症发病新机制，并建立抗炎促消退的脓毒症诊治新体系，牵头实施完成一系列抗炎促消退基础和临床研究及推广应用。</p> <p>姓名：曹炬 排名：2 职称：研究员,教授 行政职务：检验科副主任 工作单位：重庆医科大学附属第一医院 对本项目的贡献：第二完成人，率先发现 IL-27 和 AIM 在炎症发生中的重要作用以</p>
---------	--

及颗粒蛋白前体和 IL-34 在炎症消退中的重要作用，进一步验证和完善炎症发生和消退失衡学说。临床研究验证 AIM 在脓毒症预后评估中的重要作用，并授权国家发明专利三项。是代表作 3, 10, 18, 20 的通讯作者。

姓名：梁广

排名：3

职称：教授,研究员

行政职务：副院长、党委委员

工作单位：杭州医学院

对本项目的贡献：第三完成人，创新性发现 MD-2 在脓毒症炎症损伤中的重要作用，并对其作用机制进行详细阐述，是炎症发生和消退失衡学说的重要补充。是代表作 4, 5, 6, 11, 13, 14, 15 的通讯作者，并授权国家发明专利七项。

姓名：王建光

排名：4

职称：教授

行政职务：基础医学院党委委员

工作单位：温州医科大学

对本项目的贡献：第四完成人，负责实验设计，技术指导和具体实施。在建立抗炎促消退介质为主的多种生物标志物动态网络模型，并用于脓毒症早期诊断和预后评价以及在抗炎促消退策略的临床推广中做出贡献。

姓名：褚茂平

排名：5

职称：教授,主任医师

行政职务：党委书记

工作单位：温州医科大学附属第二医院

对本项目的贡献：第五完成人，创新性发现 miR-126a-3p 等 microRNAs 是内毒素血症诱导血管损伤和内毒素死亡的新机制和新治疗靶点。负责实验的临床研究和推广，是代表作 17 的第一作者。

姓名：高昉

排名：6

职称：教授

行政职务：临床研究中心主任

工作单位：温州医科大学附属第二医院

对本项目的贡献：第六完成人，主持 Salbutamol 治疗脓毒症的系列基础和临床研究，在抗炎促消退新策略临床治疗指南制定和推广应用中做出贡献。参与项目的多中心临床应用研究，并协助指导课题组研究生参与科研工作。是代表作 8, 12, 16 的共同通讯作者。

姓名：王倩

排名：7

职称：讲师

行政职务：无

	<p>工作单位：温州医科大学附属第二医院 对本项目的贡献：第七完成人，代表作 2， 7 的第一作者，代表作 8， 19 的作者之一。参与项目的临床推广与应用研究，负责项目具体实施，并协助指导课题组研究生参与科研工作。</p> <p>姓名：郑声星 排名：8 职称：副主任医师 行政职务：无 工作单位：温州医科大学附属第二医院 对本项目的贡献：第八完成人，代表性论文 7 的作者之一。参与实验的临床研究和推广，负责项目的具体实施，并协助指导课题组研究生参与科研工作。</p> <p>姓名：刘志国 排名：9 职称：研究员 行政职务：药学系副主任 工作单位：温州医科大学 对本项目的贡献：第九完成人，代表作 11 的第一作者，主要负责新药研发实验方案的设计以及实施，包括实验过程的质量监控、研究结果分析和评价、文章的撰写和修改，并指导研究生参与科研工作。授权国家发明专利五项。</p> <p>姓名：李慧 排名：10 职称：助理研究员 行政职务：无 工作单位：温州医科大学附属第二医院 对本项目的贡献：第十完成人，代表性论文 2， 12， 16， 19 的作者之一，主要负责实验方案的设计以及实施，包括实验过程的人员安排、研究结果分析和评价、文章的撰写和修改，并指导研究生参与科研工作。</p> <p>姓名：郝钰 排名：11 职称：讲师 行政职务：无 工作单位：温州医科大学附属第二医院 对本项目的贡献：第十一完成人，代表性论文 2， 12， 16， 19 的作者。负责项目临床研究和推广的具体实施，在脓毒症早期诊断和预后评价以及抗炎促消退策略推广中做出贡献，并协助指导课题组研究生参与科研工作。</p> <p>姓名：高叶 排名：12 职称：讲师,主治医师 行政职务：无 工作单位：温州医科大学附属第二医院</p>
--	--

	<p>对本项目的贡献：第十二完成人，代表性作 16 的第一作者，代表作 2， 12 的作者之一。参与“促炎症消退新策略”的临床推广及应用，负责临床数据的采集与总结以及负责相关工作的调配，协助指导课题组研究生参与科研工作。</p> <p>姓名：梅虹霞 排名：13 职称：助理研究员,讲师 行政职务：无 工作单位：温州医科大学附属第二医院</p> <p>对本项目的贡献：第十三完成人，代表性论文 8 的作者之一，实验技术支持，对揭示炎症发生与消退平衡的机制做出贡献，负责项目的实验开展与技术指导。</p> <p>姓名：傅盼翰 排名：14 职称：助理研究员 行政职务：无 工作单位：温州医科大学附属第二医院</p> <p>对本项目的贡献：第十四完成人，负责实验方案的制定与严格执行，分析研究结果，撰写总结报告，负责该项研究工作的运行管理，并协助指导课题组研究生参与科研工作。</p>
主要完成单位情况	<p>单位名称：温州医科大学附属第二医院 排名：1</p> <p>对本项目的贡献：温州医科大学附属第二医院为本项目的主持单位，负责项目申报、组织实施、协调、管理等工作，并对项目给予物力、人力、财力等多方面大力支持。在项目研究过程中提供项目实施所需仪器和场所，保障项目顺利实施；在科研平台创建中，投入大量的人力、物力，并负责项目执行过程中的全面质量管理。其次在临床研究和应用过程中，提供了资金支持和丰富的临床资源和安全保障，顺利完成了新策略的临床验证。最后在新策略推广应用中做出贡献，利用医科大学临床资源和推广能力，为新策略在国内著名医疗机构的临床应用做出了贡献，为全民健康和社会持续发展作出了贡献。</p> <p>单位名称：重庆医科大学附属第一医院 排名：2</p> <p>对本项目的贡献：对本项目的科技创新和推广应用实行积极的政策支持，学校政策倾斜，改善研究条件，给予场地和人员的支持和优惠政策，积极组织与国内其他医院与省内医院的对接，引导成果转化，积极推进课题的临床转化研究。</p> <p>单位名称：温州医科大学 排名：3</p> <p>对本项目的贡献：结合实际需要，在科研平台、科研场地、科研人才引进、研究队伍组建等方面提供倾斜条件，在研究生培养方面予以更大的自主权，保障科研工作顺利开展。协助完善申请人团队人才梯队建设，配备较为完善的教辅人员，保证项目顺利完成。</p>