

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	心肌梗死后心肌重构的基础及临床研究
推荐单位	推荐单位：四川省医学会 推荐意见： 心肌梗死后心肌重构是发生心力衰竭的重要病理基础，本项目从减少心梗急性期心肌细胞丢失和改善慢性期细胞外基质的重构，深入研究心梗后心肌重构的发病机理和防治策略，主要取得以下成果：1.发现钙蛋白酶 calpain 在心梗后早期诱导心肌缺血再灌注损伤的发生，加重心肌细胞损伤；再灌注前后心肌微环境的 PH 变化激活心梗时转位的 calpain 造成了细胞器的损伤和细胞死亡；通过过表达内源性 calpain 抑制剂和添加外源性抑制剂 PD150606 可以明显减轻心肌再灌注损伤，同时也能改善心室重构的发生。系国内外报道中首次阐述 PD150606 在缺血再灌注损伤中保护作用的机制。2.发现心梗患者肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活，诱导了基质金属蛋白酶及其抑制剂的失衡，使得细胞外基质过度降解和异常细胞成分在基质沉积，导致心室重构的发生。3.发现褪黑素可以增加细胞线粒体外膜中的转位酶受体 Tom70 的表达，减轻心梗时 ROS 超载，减少心梗面积，减少心肌细胞的丢失。4.发现番茄红素可以减少心梗时的 ROS 超载、内质网应激和再灌注时的 calpain 激活，减少再灌注诱导是心肌损伤和心肌细胞死亡。5.发现血管紧张素 II 受体抑制剂（缬沙坦）、中药成分隐丹参酮均可改善心梗后神经体液系统诱导的基质金属蛋白酶/基质金属蛋白酶抑制剂失衡，改善细胞外基质过度降解，从而延缓心室重构的发生。该项目得到 10 余项国家自然科学基金等课题的资助，取得丰硕的研究成果，在国内外心血管权威期刊发表多篇学术论文，该项目已经在中国人民解放军西部战区总医院、川北医学院附属医院等十余家国内一流医院推广应用，获得良好的社会和经济效益。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。总体上达到了国际先进水平。 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，同意推荐其申报 2021 年中华医学奖。
项目简介	缺血性心脏病是冠心病的一种特殊类型，也是临床上常见的心血管疾病，主要表现为心绞痛、心脏增大、心室重构和心力衰竭。缺血性心脏病由于冠状动脉血管发生动脉粥样硬化而引起的血管狭窄或阻塞，从而造成心肌供血减少或中断和急性心肌梗死，最终心室重构和心力衰竭。及时、有效的再灌注治疗挽救了急性心梗患者的生命，但心梗后大部分患者仍不可避免的发生心力衰竭。心梗后心室重构是发生心力衰竭的病理基础，心肌梗死后的心肌细胞丢失和炎症信号激活促进心室重构的发生。针对此，本项目从减少心梗急性期心肌细胞丢失和改善慢性期细胞外基质的重构，深入研究心肌梗死后心肌重构的发病机理和防治策略。主要取得以下成果：1.发现钙蛋白酶 calpain 在心梗后早期诱导心肌缺血再灌注损伤的发生，加重了心肌梗死后的心肌细胞损伤；再灌注前后心肌微环境的 PH 变化激活了心梗时转位的 calpain 造成了细胞器的损伤和细胞死亡；通过过表达内源性 calpain 抑制剂和添加外源性抑制剂 PD150606 可以明显减轻再灌注治疗过程中的心肌损伤，同时也能改

	善心室重构的发生。系国内外报道中首次阐述 PD150606 在缺血再灌注损伤中保护作用的机制。2.发现心梗患者肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活，诱导了基质金属蛋白酶及其抑制剂的失衡，使得细胞外基质过度降解和异常细胞成分在基质沉积，导致心室重构的发生。3.发现褪黑素可以增加线粒体外膜中的转位酶受体 Tom70 的表达，减轻心梗时的活性氧（ROS）超载，减少心肌梗死面积，减少心肌细胞的丢失。4.发现天然化合物番茄红素可以减少心梗时的 ROS 超载、内质网应激和再灌注时的 calpain 激活，减少再灌注诱导是心肌损伤和心肌细胞死亡。5.发现血管紧张素 II 受体抑制剂（缬沙坦）、中药成分隐丹参酮均可改善心梗后神经体液系统诱导的基质金属蛋白酶/基质金属蛋白酶抑制剂失衡，改善细胞外基质过度降解，延缓了心室重构的发生。 本项目历时 10 年，在 10 余项国家自然科学基金等课题的资助下取得丰硕的研究成果，在国内外心血管权威期刊（如 J Pineal Res，Hypertension，Oxid Med Cell Longev、中华心血管病杂志、中华实用诊断与治疗杂志等）发表多篇学术论文，其中 17 篇英文论文均被 SCI 收录，被 Web of Science 核心合集总引用频次为 336 次，单篇最高引用频次为 45 次；SCI 总影响因子为 66.018，单篇最高 SCI 影响因子为 14.528，培养博士 5 名，硕士 10 余名。 论文发表后，成果得以广泛推广应用，项目已经在中国人民解放军西部战区总医院、川北医学院附属医院、西南医科大学附属医院、四川省人民医院、绵阳四〇四医院、南充市中心医院等十余家国内一流医院推广应用，共救治患者 8000 余例，缩短了住院时间，减少了患者的再住院次数，改善了患者的生存质量，获得良好的社会和经济效益，使心肌重构的临床干预上了新台阶。
--	---

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	中国实用新型专利	中国	ZL201520135069.5	2015-08-12	一种实验用血管内壁造模装置	苏立男；韦书杰；李莹；何科成；丁浩；李坤；杨永健；杨大春
2	中国实用新型专利	中国	ZL201922293859.7	2019-12-19	一种简易细胞缺氧培养装置	胡厚祥；卢圣忠；岳荣川

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	Lycopene protects	PLoS One	2015;	2.74	胡厚祥	32	32	否

	against hypoxia/reoxygenation injury by alleviating ER stress induced apoptosis in neonatal mouse cardiomyocytes		10(8): e0136442	0				
2	PD150606 protects against ischemia/reperfusion injury by preventing μ -calpain-induced mitochondrial apoptosis	Arch Biochem Biophys	2015; 586:1-9	3.391	胡厚祥	4	4	否
3	Lycopene Protects against Hypoxia/Reoxygenation-Induced Apoptosis by Preventing Mitochondrial Dysfunction in Primary Neonatal Mouse Cardiomyocytes	PLoS One	2012, 7(11): e50778	2.740	胡厚祥	45	45	否
4	Potential Protective Mechanism in the Cardiac Microvascular Injury	Hypertension	2018 Jul;72(1):116-127	7.713	杨永健	5	5	否
5	Overexpression of SARAF Ameliorates Pressure Overload-Induced Cardiac Hypertrophy Through Suppressing STIM1-Orai1 in Mice	Cell Physiol Biochem	2018; 47(2): 817-826	0	杨永健	9	9	否
6	Melatonin attenuates postmyocardial infarction injury via increasing Tom70	J Pineal Res	2017 Jan;62(1) : e12371	14.528	杨永健	42	42	否

	expression							
7	The Role of Mitochondrial Functional Proteins in ROS Production in Ischemic Heart Diseases	Oxid Med Cell Longev	2016; 2016: 54704 57	5.07 6	杨永健	32	32	否
8	The inhibition of calpains ameliorates vascular restenosis through MMP2/TGF- β 1 pathway	Sci Rep	2016 Jul 25;6:2 9975	3.99 8	杨永健	10	10	否
9	Angiotensin II receptor blockade improves matrix metalloproteinases/ tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 balance and restores fibronectin expression in rat infarcted myocardium	Biochem Biophys Res Commun	2009, 388(3) : 606- 611	2.98 5	杨永健	19	19	否
10	Cryptotanshinone attenuates isoprenaline induced cardiac fibrosis in mice associated with upregulation and activation of matrix metalloproteinase-2	Mol Med Rep	2012, 6(1): 145- 150	2.10 0	杨永健	18	18	否
11	Cardiac extracellular matrix tenascin-C deposition during fibronectin degradation	Biochem Biophys Res Commun	2011, 409(2) : 321- 327	2.98 5	杨永健	13	13	否
12	Imbalance of matrix metalloproteinases/	Cardiology	2010, 116(2)	1.79 1	杨永健	18	18	否

	tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and loss of fibronectin expression in patients with congestive heart failure		: 133-141					
13	Increased expression of calpain and elevated activity of calcineurin in myocardium of patients with congestive heart failure	Int J Mol Med	2010, 26(1): 159-164	3.098	杨永健	32	32	否
14	Over-expression of calpastatin inhibits calpain activation and attenuates post-infarction myocardial remodeling	PLoS One	2015; 10(3)e0120178	2.740	杨永健	15	15	否
15	Ablation of uncoupling protein 2 exacerbates salt-induced cardiovascular and renal remodeling associated with enhanced oxidative stress	Int J Cardiol	2014; 175(1): 206-210	3.229	杨永健	11	11	否
16	Apolipoprotein E-deficient rats develop atherosclerotic plaques in partially ligated carotid arteries	Atherosclerosis	2015; 243(2): 589-592	3.919	杨永健	28	28	否

17	Leukocytic Toll-Like Receptor 2 Knockout Protects against Diabetes-Induced Cardiac Dysfunction	Biochem Biophys Res Commun	2018; 506(3):668-673	2.985	胡厚祥	3	3	否
18	丹参多酚对大鼠心肌缺血再灌注损伤的作用及机制	中华心血管病杂志	2017; 45(12):1071-79	2.355	胡厚祥	0	10	否
19	番茄红素抑制 Calpain 活化减轻心肌细胞缺氧复氧损伤	中华心血管病杂志	2013; 41(8):654-658	2.355	杨永健	0	9	否
20	急性心肌梗死患者单核细胞 PPAR δ 、MCP-1 和 MMP-9 表达及其与冠状动脉病变关系	中华实用诊断与治疗杂志	2010, 24(11):1048-1051	1.417	杨大春	0	15	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	姓名：胡厚祥 排名：1 职称：主任医师,教授 行政职务：副主任 工作单位：川北医学院附属医院 对本项目的贡献：参与项目的设计、研究、实施的工作，及项目临床实践、探索、后期资料分析总结工作，和本项目的结果包括知识产权、对外交流和论文撰写等部分工作，主要负责创新点 1、2 的研究工作。在缺血再灌注细胞模型中，通过使用 calpain 亚型 μ-calpain 的特异性抑制剂 PD150606 抑制 calpain 激活。发现抑制 calpain 可以明显减少缺氧复氧后的细胞凋亡，同时首次阐述了 PD150606 在缺血再灌注损伤中的保护机制；发现番茄红素等药物分别通过减少超氧阴离子生成、减弱内质网应激、抑制细胞色素 C 释放与 Calpain 激活介导的线粒体应激等内在机理减轻心肌再灌注损伤。证明材料见 1,2,3,18,19 等。 姓名：岳荣川 排名：2 职称：副主任医师,副教授 行政职务：无 工作单位：川北医学院附属医院 对本项目的贡献：协助项目设计实施，参与本项目的设计及研究及实施的部分工作；参与本项目临床实践、探索及后期资料分析总结的部分工作；参与本项目的结果包
---------	---

	括知识产权、对外交流和论文撰写等部分工作，主要负责创新点 1、2 的研究工作。发现番茄红素能够抑制 Calpain 活化减轻心肌细胞缺氧/复氧损伤；发现丹参多酚保护线粒体功能减轻 H2O2 诱导的成年小鼠心肌细胞损伤。证明材料见 1,7,18 等。 姓名：杨永健 排名：3 职称：教授,主任医师 行政职务：无 工作单位：中国人民解放军西部战区总医院 对本项目的贡献：负责项目的设计指导，协调本项目临床实践、探索及后期资料分析总结等各项工作，负责本项目的结果包括知识产权、对外交流和论文撰写等，主要负责创新点 1,3,4 的研究工作。发现了解偶联蛋白 2（UCP2）等在高盐与肥胖致心肌肥厚病理过程中的具体作用；深入研究了褪黑素在心肌缺血损伤中的保护作用；过表达 calpain 抑制剂可以显著降低缺血心肌再灌注损伤；发现血管紧张素通过促进 MMPs 的激活，诱导心梗后心室重构的发生，血管紧张素 II 受体阻断剂（缬沙坦）可以改善 MMPs/TIMP-1 失衡，减少细胞外基质过度降解与沉积，恢复 Fn 的表达，恢复心肌细胞与细胞外基质的连接。证明材料见 3,9,10,11,12,13,15 等。 姓名：杨大春 排名：4 职称：教授,主任医师 行政职务：无 工作单位：中国人民解放军西部战区总医院 对本项目的贡献：负协助项目设计实施，参与本项目的设计及研究及实施的部分工作，参与本项目临床实践、探索及后期资料分析总结的部分工作，参与本项目的结果包括知识产权、对外交流和论文撰写等部分工作，主要负责创新点 1,4 的研究工作。通过转基因技术过表达 calpain 抑制剂 CAST 我们发现，过表达 calpain 抑制剂可以显著降低缺血心肌再灌注后的 calpain 激活，明显缩小了小鼠心肌梗死面积，同时还观察到明显减轻了小鼠模型的室间隔肥厚和心肌纤维化；隐丹参酮作为新型抗纤维化药物，可阻止异丙肾上腺素诱导的心脏成纤维细胞 MMP-2 的下调和失活，改善心肌纤维化。证明材料见 6，10 等。 姓名：张荣驿 排名：5 职称：主治医师,主治医师 行政职务：无 工作单位：川北医学院附属医院 对本项目的贡献：负协助项目设计实施，参与本项目的设计及研究及实施的部分工作，参与本项目临床实践、探索及后期资料分析总结的部分工作，参与本项目的结果包括知识产权、对外交流和论文撰写等部分工作，主要负责创新点 2 的研究工作。发现番茄红素可以抑制 calpain 活化介导的线粒体凋亡途径，减轻心肌细胞凋亡，进而发挥心肌细胞缺氧复氧损伤保护作用。证明材料见 18。 姓名：王强
--	---

	排名：6 职称：副主任医师,副教授 行政职务：科室副主任 工作单位：中国人民解放军西部战区总医院 对本项目的贡献：负协助项目设计实施，参与本项目的设计及研究及实施的部分工作，参与本项目临床实践、探索及后期资料分析总结的部分工作，参与本项目的结果包括知识产权、对外交流和论文撰写等部分工作，主要负责创新点 1 的研究工作。发现过表达 calpain 抑制剂可以显著降低缺血心肌再灌注后的 calpain 激活，明显缩小了小鼠心肌梗死面积；发现过表达钙库操作性 Ca^{2+} 内流调节因子（SARF）通过抑制 STIM1-Orai1 减轻压力超负荷所致小鼠心肌肥厚。证明材料见 6，14 等。 姓名：裴海峰 排名：7 职称：副主任医师,副教授 行政职务：无 工作单位：中国人民解放军西部战区总医院 对本项目的贡献：负协助项目设计实施，参与本项目的设计及研究及实施的部分工作，参与本项目临床实践、探索及后期资料分析总结的部分工作，参与本项目的结果包括知识产权、对外交流和论文撰写等部分工作，主要负责创新点 1，3,4 的研究工作。发现褪黑素还能够通过激活心肌细胞上的受体直接发挥抗缺血作用，这与阻断心肌线粒体破坏和超氧阴离子（ROS）生成之间的恶性循环链相关；发现钙蛋白酶通过抑制 MMP2/TGF-β1 通路改善血管再狭窄。证明材料见 4，6 等。 姓名：雷蕾 排名：8 职称：主治医师,主治医师 行政职务：无 工作单位：川北医学院附属医院 对本项目的贡献：负协助项目设计实施，参与本项目的设计及研究及实施的部分工作，参与本项目临床实践、探索及后期资料分析总结的部分工作，参与本项目的结果包括知识产权、对外交流和论文撰写等部分工作，主要负责创新点 1 的研究工作。发现在糖尿病性心肌病中，通过抑制白细胞 Toll 样受体 2(TLR2)，可改善氧化应激诱导的细胞凋亡，减轻糖尿病心肌病小鼠心脏组织纤维化面积的扩大。证明材料见 17 等。 姓名：罗涛 排名：9 职称：主治医师,主治医师 行政职务：无 工作单位：川北医学院附属医院 对本项目的贡献：负协助项目设计实施，参与本项目的设计及研究及实施的部分工作，参与本项目临床实践、探索及后期资料分析总结的部分工作，参与本项目的结果包括知识产权、对外交流和论文撰写等部分工作，主要负责创新点 1，3 的研究
--	---

	工作。在缺血再灌注细胞模型中，通过使用 calpain 亚型 μ-calpain 的特异性抑制剂 PD150606 抑制 calpain 激活。发现抑制 calpain 可以明显减少缺氧复氧后的细胞凋亡；发现番茄红素可以保护线粒体、内质网功能减轻缺血再灌注损伤诱导的细胞凋亡。证明材料见 2，3 等。 姓名：徐继前 排名：10 职称：主治医师,主治医师 行政职务：无 工作单位：川北医学院附属医院 对本项目的贡献：负协助项目设计实施，参与本项目的设计及研究及实施的部分工作，参与本项目临床实践、探索及后期资料分析总结的部分工作，参与本项目的结果包括知识产权、对外交流和论文撰写等部分工作，主要负责创新点 2 的研究工作。通过建立细胞缺氧复氧损伤模型发现番茄红素可抑制活性氧(ROS)的产生和促进 AMPK 磷酸化的表达，通过降低 GRP78、ATF6mRNA、sXBP-1mRNA、eIF2αmRNA 和 eIF2α 磷酸化来减轻内质网应激，以及减轻内质网应激诱导的细胞凋亡。证明材料见 1 等。
主要完成单位情况	单位名称：川北医学院附属医院 排名：1 对本项目的贡献：1. 本项目的设计及研究工作主要由川北医学院附属医院工作人员承担完成； 2. 本项目所学的研究经费主要来自国家、省部级及川北医学院附属医院院内资金； 3. 本项目所需仪器设备主要由川北医学院附属医院提供； 4. 本项目中临床实践、探索及后期资料分析总结工作主要由川北医学院附属医院完成； 5. 本项目的研究结果包括知识产权、对外交流和论文撰写主要由川北医学院附属医院完成。 6. 川北医学院附属医院组织本项目推广应用，通过多次举办学习班，接受友邻单位进修学习 人员，以及在多家医院完成技术推广等形式，有力地推动了该部分技术的临床应用和发展。 单位名称：中国人民解放军西部战区总医院 排名：2 对本项目的贡献：1. 本项目的设计及研究工作部分由中国人民解放军西部战区总医院工作人员承担完成； 2. 本项目所学的研究经费部分来自国家、军队、省部级及中国人民解放军西部战区总医院院内资金； 3. 本项目所需仪器设备部分由中国人民解放军西部战区总医院提供； 4. 本项目中临床实践、探索及后期资料分析总结工作部分由中国人民解放军西部战区总医院完成； 5. 本项目的研究结果包括知识产权、对外交流和论文撰写部分由中国人民解放军西

	部战区总医院完成。
--	-----------