**项目名称：**中医脉络学说构建及其指导微血管病变防治研究

**完成单位：**

河北以岭医药研究院有限公司、中国医学科学院阜外医院、南京医科大学第一附属医院、武汉大学人民医院、中国人民解放军总医院、复旦大学附属华山医院、中山大学、河北医科大学、首都医科大学、复旦大学附属中山医院

**完成人员：**

吴以岭、杨跃进、贾振华、李新立、黄从新、杨明会、曹克将、董 强、吴伟康、曾定尹、温进坤、高彦彬、周京敏、魏 聪

**提 名 者：**中华中医药学会

**提名意见：**

该项目依托国家973、863项目近20年成果，围绕微血管病变国际医学难题，在理论创新、药物研发、循证评价、作用机制方面取得突破进展。

 1、首次系统构建脉络学说，“首次形成指导微血管病变性重大疾病防治的新理论，取得中医药治疗微血管病变重大突破”（973项目专家意见），属中医重大学术理论原创，研制芪苈强心胶囊。

2、完成4项随机双盲对照、多中心循证评价疗效，解决AMI无再流临床难题，为心衰伴室早国际医学难题提供新药物，填补窦缓伴室早快慢兼治、整合调律药物治疗空白，提高慢性心衰疗效。

3、揭示“孙络-微血管”多维时空动态演变复杂发病规律，发现4类微观病理特征，证实通络保护微血管是治疗心、脑、（糖）肾共性机制，保护内皮细胞是治疗微血管病变关键机制。

综合实验与循证数据：中医药治疗微血管病变取得重大突破。

获省部级一等奖4项，二等奖1项，发表论文267篇，其中SCI 92篇，创建络病研究与创新中药国家重点实验室、中国中西医结合学会血管脉络病专委会，通络药物列入国家基药、医保目录、11项学会指南共识，芪苈强心胶囊获良好经济社会效益。建立高层次研究团队，培养院士1名，候选人2名。创立“理论+临床+新药+实验+循证”一体化学术创新转化模式，为中医药创新发展做出示范。循证研究发表于JACC，被评为2013年学术亮点，国际权威杂志Nat Rev Cardiol、Circ Res、JACC肯定性评述，国际知名专家参与，对提高中医药国际影响推动国际化起到重要作用。

 提名该项目为国家科学技术进步奖一等奖。

**项目简介：**

**研究背景：**中医发展史证实理论创新是中医学发展的内在驱动力，基础理论缺乏创新制约中医药发展，脉络学说构建及其指导微血管病变研究尚是一个全新的研究领域。心、脑、（糖）肾严重危害人类健康，其发展与微血管病变密切相关，是临床疗效难以提高的关键因素。针对这一国际医学界难题，亟需通过中医理论与药物创新，评价疗效并阐明机制，取得微血管病变防治的突破。

**创新点一：系统构建脉络学说，“首次形成指导微血管病变性重大疾病防治的新理论，取得中医药治疗微血管病变重大突破”（973项目专家组意见），属重大理论原创**：首次系统构建脉络学说，提出其核心理论—营卫理论，建立脉络-血管系统病辨证诊断标准，系统研究脉络病变病因病机及辨证治疗，研制通络创新中药芪苈强心胶囊，综合研究数据取得中医药治疗微血管病变重大突破。脉络学说构建及其指导血管病变防治研究获中华中医药学会科技进步一等奖。

**创新点二：国际标准循证评价——针对心血管病国际医学界难题，开展4项随机双盲对照、多中心循证评价通络药物临床疗效，解决AMI无再流临床难题，为心功能不全伴室早国际医学界难题提供新药物，填补窦缓伴早搏快慢兼治、整合调律的药物治疗空白，明显提高慢性心力衰竭临床治疗效果**

**通心络胶囊**治疗急性心梗无再流219例：增加心肌微循环血流灌注，缩小心梗面积。**参松养心胶囊**治疗心功能不全伴室性早搏465例：有效治疗室早，明显改善心功能。**参松养心胶囊**治疗窦性心动过缓伴室性早搏333例：有效治疗室早同时提高缓慢心率。**芪苈强心胶囊**治疗慢性心衰512例：明显提高临床疗效，减少复合终点事件发生率，发表在*JACC*并被评为2013年度学术亮点。中药芪苈强心胶囊治疗慢性心力衰竭研究获中华中医药学会科技进步一等奖。

**创新点三：实验揭示作用机制——揭示“孙络-微血管”多维时空动态演变的复杂发病规律，发现4类微观病理特征，证实通络保护微血管是治疗心、脑、（糖）肾不同疾病的共性机制，保护EC是治疗微血管病变关键机制。**通络药物防治AMI再灌注后心肌无再流的作用和机制获中华中医药学会科技进步一等奖；中医脉络学说构建及其相关病理生理学基础研究获河北省科技进步一等奖。

**客观评价及推广应用：** **973项目专家组评价：“取得中医药治疗微血管病变重大突破”**，获省部级一等奖4项，二等奖1项。发表论文267篇，其中SCI 92篇，总影响因子300，最高影响因子19.896，临床循证研究被*Nat Rev Cardiol、Circ Res、JACC*等国际权威杂志肯定性评述。创建络病研究与创新中药国家重点实验室、中国中西医结合学会血管脉络病专委会，通络药物列入国家基药、医保目录及中华医学会等学会11项指南与共识，河北以岭医院心血管病科列为国家临床重点专科。研制创新中药芪苈强心胶囊在取得良好社会经济效益，创立“理论+临床+新药+实验+循证”一体化中医学术创新转化新模式，为中医药创新发展做出示范。

**主要知识产权证明目录：**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 类别 | 知识产权具体名称 | 国家（地区） | 证书编号 | 有效状态 |
| 发明 | 一种中药组合物在制备促进一氧化氮生成药物中的应用 | 中国 | 1760445 | 授权 |
| 发明 | 一种治疗慢性心衰的药物组合物及制备方法 | 中国 | 193049 | 授权 |
| 新药证书 | 芪苈强心胶囊新药证书 | 中国 | 国药证字Z20040126 | —— |
| 论文 | Qiliqiangxin Attenuates Adverse Cardiac Remodeling after Myocardial Infarction in Ovariectomized Mice via Activation of PPARγ [J].Cellular Physiology Biochemistry, 2017, 42:876-888 | 中国 | —— | 已发表 |
| 论文 | Zhang Haitao, Jia Zhenhua, Zhang Jian, et al. No-reflow protection and long--term efficacy for acute myocardial infarction with Tongxinluo: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter clinical trial [J]. Chinese Medical Journal, 2010,123(20):2858-2864. | 中国 | —— | 已发表 |
| 论文 | Xinli Li, Jian Zhang, Jun huang, et al. A Multicenter Randomized Double-Blind Parallel-Group Placebo-Controlled Study of the Effects of Qili Qiangxin Capsules in Patients with Chronic Heart Failure [J]. Journal of the American College of Cardiology,2013,62(12):1065-1072. | 中国 | —— | 已发表 |

**主要完成人情况：**

1. **吴以岭（河北以岭医药研究院有限公司）**

项目总体负责人，传承创新系统构建脉络学说，提出脉络学说核心理论——营卫理论；提出慢性心衰“络息心积”病机新观点和芪苈强心组方。对通络药物治疗微血管病变临床循证和实验研究进行顶层设计和指导，创立中医学术研究转化新模式。

**2、杨跃进 （中国医学科学院阜外医院）**

提出“通络药物通过保护心肌微血管内皮结构和功能而减轻心肌无再流和再灌注损伤”的假说，系列实验均一致证实通心络能保护微血管内皮结构和功能完整性，缩小心肌无再流和梗死面积，通过PKA通路增强eNOS活性是关键机制。牵头完成通心络胶囊治疗AMI 无再流临床循证研究，证实通心络降低AMI患者急诊介入后心肌无再流发生率，促进心肌再灌注，缩小梗死面积，改善心功能，实现了中药治疗AMI新突破，具有重大科学意义和临床价值。

**3、贾振华（河北以岭医药研究院）**

参与创建脉络学说，主持完成3469例临床调查，建立“脉络-血管系统病”辨证诊断标准，揭示其共性发病机制与共性病理环节；开展芪苈强心胶囊新药研发和药效及临床研究，参与研究方案的制定、研究的组织实施与汇总分析。以脉络学说营卫理论为指导完成通络保护微血管及内皮细胞相关实验研究。

**4、李新立（南京医科大学第一附属医院）**

牵头完成芪苈强心胶囊治疗慢性心力衰竭临床循证研究，较西药标准化治疗明显提高临床疗效，减少复合终点事件发生率，相关研究发表在美国JACC杂志，引起国际医学界广泛关注。开展相关基础实验研究，证实芪苈强心胶囊通过mTOR、PPARγ及PGC1α多个靶点抑制纤维化、改善能量代谢、减轻心室重构。

**5、黄从新（武汉大学人民医院）**

牵头完成参松养心胶囊治疗心功能不全伴室性早搏临床循证研究，证实其有效治疗室性早搏的同时明显改善心功能，为这一临床难题提供了新的药物选择。完成参松养心胶囊治疗心律失常基础实验研究，证实其可保护心肌缺血区微血管，改善微循环血流灌注，逆转电重构、抑制结构重构、神经重构，改善心功能。

**6、杨明会（中国人民解放军总医院）**

采用肠系膜微循环、心脏表面微血管可视化技术，阐明“孙络-微血管”四类微观病理特征：孙络绌急、孙络疏失、孙络瘀阻、孙络滋生，证实通络药物可有效改善上述微血管微观病变。

**7、曹克将（南京医科大学第一附属医院）**

牵头完成参松养心胶囊治疗窦性心动过缓伴室性早搏临床循证研究，主持项目方案制定及实施，研究显示：参松养心胶囊有效治疗室性早搏的同时提高缓慢心率，填补了快慢兼治、整合调律药物治疗空白。

**8、董强（复旦大学附属华山医院）**

完成通心络胶囊治疗脑梗死作用机制研究，增加微血管密度，促进缺血区微血管新生，改善脑微循环血流灌注，进而保护血脑屏障，保护星形胶质细胞、神经元细胞，增加梗死后脑糖代谢，减小脑梗死体积，改善神经功能。

**9、吴伟康（中山大学）**

组织开展通络干预对内皮损伤的影响研究，组织汇总部分相关研究数据，采用基于熵的复杂系统分划方法、Meta分析、聚类分析、贝叶斯网络分析、主成分分析法等对研究数据进行数据处理，为脉络学说核心理论提供数据支持。

**10、曾定尹（中国医科大学附属第一医院）**

完成内皮损伤导致血管痉挛作用机制及通络干预研究，证实通心络胶囊改善内皮损伤模型内皮分泌功能，抑制氧化应激，抑制Rho激酶表达，降低PKC-δ表达和PKC活性，发挥缓解痉挛作用。

**11、温进坤（河北医科大学）**

开展通络药物治疗微血管病变整体、离体实验研究，明确了通络药物改善微血管内皮结构和功能的调控网络和关键节点，证实其通过调制转录因子KLF4/5表达与修饰、组蛋白乙酰化和非编码RNA表达，上调内皮紧密连接蛋白表达。

**12、高彦彬（首都医科大学）**

完成通心络胶囊治疗糖尿病肾病作用机制研究，证实通心络可抑制DN早期高滤过，改善DN晚期低滤过，抑制上皮细胞转分化，抑制系膜细胞增殖，减轻足细胞损伤，进而保护肾单位，抑制肾纤维化、改善肾功能。

**13、周京敏（复旦大学附属中山医院）**

开展芪苈强心胶囊治疗慢性心力衰竭作用机制研究，证实其可有效促进微血管新生，减少微血管内皮细胞凋亡，改善心肌能量代谢，抑制成纤维细胞转分化，抑制心室重构，改善心功能。

**14、魏聪（河北以岭医药研究院）**

参与创建脉络学说；参与“脉络-血管系统病辨证诊断标准”研究及制定；参与芪苈强心胶囊药效与临床研究，参与研究方案的制定、研究的组织实施与汇总分析。以脉络学说营卫理论为指导，开展通络保护微血管及内皮细胞相关实验研究。

**完成人合作关系说明：**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 姓名 | 合作关系 | 主要研究内容 |
| 杨跃进 | 共同立项联合研究 | 通心络胶囊治疗急性心梗无再流219例临床循证研究急性心梗无再流的微血管发病机制及通络干预研究 |
| 李新立 | 联合研究 | 芪苈强心胶囊治疗慢性心力衰竭512例临床循证研究芪苈强心胶囊治疗慢性心力衰竭作用机制研究 |
| 黄从新 | 共同立项联合研究 | 参松养心胶囊治疗轻中度收缩性心功能不全伴室性早搏465例临床循证研究急性心梗致心律失常发病机制及通络干预研究 |
| 杨明会 | 共同立项联合研究 | “孙络-微血管”微观病理特征及通络干预研究 |
| 曹克将 | 联合研究 | 参松养心胶囊治疗窦性心动过缓伴室性早搏333例临床循证研究 |
| 董 强 | 共同立项联合研究 | 急性脑梗死的微血管发病机制及通络干预研究 |
| 吴伟康 | 共同立项联合研究 | 数据汇总分析 |
| 曾定尹 | 共同立项联合研究 | 通心络胶囊治疗血管痉挛实验研究 |
| 温进坤 | 共同立项联合研究 | 通络药物治疗微血管病变研究 |
| 高彦彬 | 共同立项联合研究 | 糖尿病肾病的微血管发病机制及通络干预研究 |
| 周京敏 | 共同立项联合研究 | 急性心梗致心力衰竭发病机制及通络干预研究 |