

## 2024 年江西医学科技奖拟推荐项目公示

1. 推荐奖种：医学科学技术奖

2. 项目名称：“毒瘀互结理论”构建及其在冠脉血运重建术后心绞痛防治应用研究

3. 推荐单位：江西中医药大学附属医院

4. 推荐意见：冠脉血运重建术后心绞痛严重影响患者的生活质量和预后，是临床医师目前面临的重大挑战。项目组从事冠脉血运重建术后心绞痛相关研究工作 20 余年，项目主要创新如下：（1）理论创新：提出“毒瘀互结于内”是支架内再狭窄的主要病机，毒与瘀血胶结为患，热毒炽盛，血行壅滞，迫血妄行，往往导致络伤血溢，络伤血壅，极易损伤心脉，而致胸痹心痛，或 PCI 术后脉道狭窄。（2）技术创新：基于支架内再狭窄“毒瘀互结于内”之病机，提出“清热解毒，活血化瘀”的治疗大法，设立解毒活血方作为代表方剂。（3）基础研究创新：将中医“毒瘀互结于内”病机与血管再狭窄主流学说“炎症学说”“损伤反应学说”联系，以“内生毒邪”或称之为“炎症反应”为切入点，发现解毒活血方能通过 TLR4/NF- $\kappa$ B 介导炎症反应抑制 VSMC 增殖，通过 miRNA-126 介导 VEGF 信号转导通路促进内皮细胞增殖促进损伤血管再内皮化，改善大鼠胸主动脉球囊损伤后再狭窄。

项目组获得国家发明专利 2 项,发表相关论文 30 余篇,在此基础上成功申报国家自然科学基金 3 项(No. 81760811、No. 81960854、No. 82260911),江西省科技+中医药联合计划项目 1 项(资助经费 100 万元),江西省自然科学基金面上项目 3 项,省卫计委和高校科研基金 7 项。研究成果在多家医院推广,显示解毒活血方治疗 PCI 术后心绞痛患者也获得比较肯定的疗效,改善患者支架术后面临的不适症状,大大缓解了患者的身体痛苦和心理压力,具有广泛的学术价值和应用前景。

5. 项目简介: 本项目属中医内科学领域。冠脉血运重建术包括经皮冠状动脉介入术(PCI)及冠状动脉旁路移植术(CABG),凭借快速恢复冠脉血流,改善症状,成为治疗冠心病的重要方法。然而,仍有高达 30%的患者在成功接受冠状动脉血运重建后再次出现心绞痛,严重影响患者的生活质量及预后,成为全世界心血管领域专家学者重视且亟待突破的领域。中医药在防治心血管疾病方面具有独特优势,可以缩短冠心病患者血运重建治疗后的康复时长,改善临床症状,从而提高患者的生活质量,特别是减少术后再发心绞痛等不良心血管事件有着良好的疗效。本项目旨在通过研究解毒活血方治疗冠脉血运重建术后心绞痛,希冀为该临床难题的解决提供一种新思路和新方法。主要科技创新成果如下:

(1) 创新性的提出“毒瘀互结致病”的理论。血管再狭窄(RS)是当前制约 PCI 发展的一个突出临床问题。炎症机制

是 RS 形成的主要核心机制之一。我们认为“毒瘀互结”学说与 PCI 术后 RS 内皮细胞损坏后的修复过程具有高度相关性，毒瘀互结是 RS 的病理机制，这一机制与再狭窄炎症反应及内皮细胞修复过程密切相关，是中医学对 RS 的有益探索。

(2) 创立解毒活血方应用于冠脉血运重建后心绞痛，并推广应用于冠心病的心脏康复及慢病预防方案，发挥了中医药诊疗特色，提高了我省中医药防治血管再狭窄的技术。

(3) 运用解毒活血汤诊疗疑难疾病在本地区的领先地位：积极推进中西医结合治疗冠心病，强调和优化中医药的优势和特色，主导实施了江西省唯一的重大疑难疾病中西医临床协作项目《冠脉血运重建后心绞痛》。主导实施的优势病种“胸痹心痛（冠状动脉血运重建后心绞痛）”的获得江西省优势病种经费资助 450 万元。主导参与国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目“中医心病学”，建设经费资助 200 万元。2019 年 4 月 25 日，以广西中医药大学第一附属医院卢健棋院长领衔的专家组认定：冠脉血运重建后心绞痛中西医结合临床协作试点项目开展顺利，实施过程流畅，保障有力，执行到位，按计划完成各项工作，阶段评价优良。项目组发表论文 20 余篇，专利 3 项。成功申报国家自然科学基金 3 项，江西省科技+中医药项目 1 项（资助经费 100 万），省自然科学基金面上项目 3 项，省卫生健康委基金项目 7 项。同时借助国内外学术会议、国家继续教育班等多种形式将研究成果向国内外推广。上

述工作在促进中医药领域科技进步的同时，提高了公众对中医药的认知度，开创了守正传承与创新发展的新局面。

6. 客观评价：对于冠脉血运重建术后心绞痛，项目组创新性的提出“毒瘀互结致病”的理论。针对这一理论，提出冠脉血运重建后心绞痛（PCI 术后心绞痛）的治疗以解毒活血为原则，创立解毒活血方运用于临床。

1. 成果评价

血管再狭窄(RS)是当前制约经皮冠状动脉介入(PCI)发展的一个突出临床问题。我们认为“毒瘀互结”学说与PCI术后再狭窄内皮细胞损坏后的修复过程具有高度相关性，毒瘀互结是支架内再狭窄的病理机制，这一机制与再狭窄炎症反应及内皮细胞修复过程密切相关，是中医学对支架内再狭窄的有益探索。临床运用解毒活血法，创立解毒活血方运用于临床，改善PCI后血管再狭窄程度。本人目前研究重点关注在冠脉血运重建术后心绞痛，在该研究领域已获得3项国家自然科学基金资助，1项江西省科技+中医院项目（资助金额100万），3项江西省自然科学基金资助，7项江西省卫计委科技基金资助。发表论文30余篇，其中SCI 6篇，培养博士2名，硕士研究生15名，2名硕士研究生毕业论文获得江西省优秀毕业论文，3名硕士研究生毕业论文获得江西中医药大学优秀毕业论文，7名研究生获评优秀规培生。

2. 验收意见

(1) 2017年12月，江西省科技厅对项目负责人承担的“解毒活血法对TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路介导PCI术后再狭窄研究”进行了验收，意见如下：

本课题 成功建立血管内膜增生模型,运用解毒活血方可使内膜面积、内膜厚度、内膜面积增生比率、内膜厚度增生比率、内膜/中膜面积比、内膜/中膜厚度比等显著降低,提示解毒活血方可抑制血管损伤后由于 VSMC 增殖导致的血管内膜增生。同时 解毒活血方抑制 TLR4-NF- $\kappa$ B 信号途径的激活和传导,干预炎症反应,抑制 VSMC 的迁移和增殖,进而抑制内膜增生和再狭窄,发挥中医药诊疗特色,为该方法的临床应用提供科学依据。阐明了解毒活血法治治疗支架内再狭窄的临床疗效和安全性,发挥了中医药诊疗特色。该方的应用减少了 PCI 术后心绞痛的复发,缩短发病时间,进而减轻患者医疗负担,节约医疗资源,减少政府医疗支出,形成良好的社会和经济效益。

(2) 2019.4.25 日,以广西中医药大学第一附属医院卢健 棋院长领衔的专家组认定:

①目前完成了冠脉血运重建后心绞痛中西医结合临床治疗方案,并由中华中医药学会以真心痛指南颁布。②冠脉血运重建后心绞痛中西医结合治疗方案已在临床推广应用。以冠脉血运重建后心绞痛为疾病载体,在协作单位开展冠脉血运重建后心较中西医结合治方案有效性及安全性的临床试验 研究,对血运重建后心绞痛患者 80 例进行临床观察及相应的随访。③结论:冠脉 血运重建后心绞痛中西医结合临床协作试点项目开展顺利,实施过程流畅,保障有力,执行到位,按计划完成各项工作,阶段评价优良。

(3) 2021 年 10 月,中国中西医结合学会专家对该项目验收意见如下:

该研究项目根据经皮冠状动脉介入（PCI）术后再狭窄的原理，使用球囊损伤大鼠腹主动脉，建立与支架内再狭窄（ISR）病理特征相似的大鼠腹主动脉再狭窄模型，从血管形态学、计量学及血管平滑肌细胞增殖方面研究解毒活血方抗血管再狭窄的效果，评价解毒活血法防治血管内膜增生的作用，紧贴临床实际需求，具有临床现实意义。在理论上，探索性的将“非可控炎症”概念引入到ISR机制形成过程；创新性的提出“毒瘀互结”是PCI术后ISR的核心病理机制。并运用解毒活血中药干预血管ISR炎症机制，从而验证了这一假说的科学性。该项目培养了博士、硕士研究生多名，发表论文9篇，成功申报国家、省厅级课题7项；研究成果自2018年起在省、内外多家医院具体应用，临床效果肯定。解毒活血方主要应用冠脉血运重建后心绞痛（PCI术后心绞痛），并推广应用于冠心病心绞痛的心脏康复方案及慢病预防方案，发挥了中医药诊疗特色，研究成果达到国内先进，省内领先水平，具有良好的社会和经济效益。

3. 同行评价 项目组发表相关论文20余篇，论文被引用次数120余次，最高达44次，研究成果被中国中医科学院西苑医院徐浩教授科研团队、浙江中医药大学陈民利教授团队、西安交通大学牛晓峰教授团队等多次引用。肯定了该项目的先进性和应用价值，体现了项目组在中医防治心血管疾病具有较高的学术影响力

7. 推广应用情况：冠脉血运重建术后心绞痛一直是制约

冠脉血运重建术应用的主要挑战，项目组从理论构建、机制探索、临床应用推广等方面展开工作，创新性提出“毒瘀互结于内”是冠脉血运重建术后心绞痛的主要病机，此项目在理论创新的指导下，通过临床结合基础研究，明确解毒活血法治疗冠脉血运重建术后心绞痛的科学性，阐明在该理论指导下防治心血管疾病的作用机理和药效物质基础。

① 理论的推广应用 项目组率先提出“毒瘀互结于内”是冠脉血运重建术后心绞痛的主要病机，发表相关论文 20 余篇，并将其推广应用至冠心病等的治疗策略中，这一应用的推广，与陈可冀院士团队提出的“瘀毒致变”理论相互印证，是中西医两种理论体系关于冠脉血运重建术后心绞痛病机的美好契合点，推动了中西医协调发展。

② 治则治法的推广应用 解毒活血法是针对这一理论提出的主要治疗原则，这一治则已被纳入世界中医药联合会心血管病专业委员会联合中国中西医结合学会心血管病专业委员会、中华中医药学会介入心脏病学会发布的《冠状动脉血运重建术后心绞痛中西医结合诊疗指南》。

③ 解毒活血方的推广应用 解毒活血方主要应用于冠脉血运重建后心绞痛（PCI 术后心绞痛），将解毒活血方写入《冠状动脉血运重建后心绞痛中西医结合专家共识》，并推广应用于冠心病心绞痛的心脏康复方案及慢病预防方案，发挥了中医药诊疗特色，提高了我省中医药防治血管再狭窄的技术，为其临床应用提供科学依据。其研究成果已到国内先进，省内领先水平，形成

良好的社会和经济效益。运用解毒活血方诊疗,积极推进中西医结合治疗冠心病,强调和优化中医药的优势和特色,主持负责的江西省科技+中医药联合计划项目“毒瘀互结”理论构建及其在冠状动脉血运重建术后心绞痛病机与防治策略中的应用研究”目前已顺利开展,资助经费100万。主导实施了江西省唯一的重大疑难疾病中西医临床协作项目《冠脉血运重建后心绞痛》(我院牵头,江西省人民医院协作)。主导实施的优势病种“胸痹心痛(冠状动脉血运重建后心绞痛)”(刘中勇教授牵头)的获得江西省优势病种推选排名第一,三年建设经费资助450万元。主导参与国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目“中医心病学”,建设经费资助200万。研究团队成员积极推动本项目的推广应用,经江西省中西医结合专业委员会心血管病分会,江西省中医药学会内科分会和心血管分会,世界中医药联合学会动脉粥样硬化性疾病分会的学术会议、国家继续教育班等多种形式将研究成果向国内外推广。

8. 知识产权证明目录: ①实用新型专利 一种可收纳电极导线的心电图机接口转换器; ②实用新型专利 一种心血管介入术后穿刺部位按压装置。

9. 代表性论文目录:

①Detoxification and activating blood circulation decoction promotes reendothelialization of damaged blood vessels via VEGF signaling pathway activation by

miRNA-126

② Detoxification and activating blood circulation decoction reduces restenosis involving the TLR4/NF- $\kappa$ B pathway after balloon injury

③ 解毒活血方调控 NF- $\kappa$ B/NLRP3/Caspase-1 促进大鼠胸主动脉损伤血管再内皮化

④ 解毒活血方调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路对 ApoE<sup>-/-</sup>动脉粥样硬化小鼠斑块稳定性的影响

⑤ 基于心与小肠相表里探讨瘀毒理论防治冠心病

⑥ 解毒活血方通过调控 CD40L-NF- $\kappa$ B 信号通路对 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠斑块稳定性的影响

⑦ 基于“毒瘀互结”防治冠心病支架内再狭窄的思考

⑧ 解毒活血方对经皮冠状动脉介入术后患者 NF- $\kappa$ B、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  变化及支架内再狭窄的影响

⑨ 基于“毒瘀互结”理论探讨 mTOR 相关信号通路介导的自噬对 AS 易损斑块的调控作用

⑩ 邹国辉运用解毒活血方联合阿托伐他汀钙片治疗颈动脉易损斑块的临证经验

10. 完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、完成单位，对本项目的贡献

邹国辉，第一，主任医师，心血管科副主任，江西中医药大学附属医院。对于冠心病支架植入术后再狭窄，创新性的提出“毒瘀互结致病”的理论；提出冠脉血运重建后心绞

痛（PCI 术后心绞痛）的治疗当以解毒活血为原则，创立解毒活血方运用于临床。

朱金华，第二，正高级实验师，江西中医药大学，参与实验设计及基础实验的完成。

李林锋，第三，主任医师，心血管科主任，江西省人民医院，项目监督指导，临床实验研究。

李祖伟，第四，主治医师，梳理“毒瘀理论”治疗冠脉血运重建术后心绞痛支撑证据指南，对形成的证据进行全面的的质量和级别评价。

罗寒彬，第五，主治医师，系统构建体系化的“毒瘀理论”，更深层次的研究“毒瘀理论”

杨雪，第六，主治医师，参与临床实验的实施。

徐驹，第七，主治医师，协助“毒瘀理论”体系的构建。

邓鹏，第八，主治医师，协助基础实验的完成。

吴露，第九，主任医师，协助临床研究的完成。

11. 完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献

江西中医药大学附属医院，第一，本项目的主要研究基地，解毒活血方应用的主要推广基地。

江西中医药大学，第二，参与实验设计及基础实验的完成，提供了科学研究的重要平台，为课题研究的顺利开展提供了重要基础。

