

一、项目名称：慢性阻塞性肺疾病发病与综合防治实践

二、推荐单位：广东省

三、项目简介：（限1200字，应包含项目主要技术内容、授权专利情况、技术经济指标、应用推广及效益情况等）

慢性阻塞性肺疾病（慢阻肺）是一种严重影响民众身体健康的常见病。在我国城市人口十大死因中，呼吸疾病（主要是慢阻肺）占 13.89%，居第四位，在农村占 22.04%，居第三位。近年来慢阻肺的发病率与死亡率仍然呈上升趋势，给国家和民众带来极大的疾病负担。然而迄今为止，有关慢阻肺的发病因素和发病机制仍然不甚清楚，防治水平十分落后。本项目以国计民生的重大需求为引领，历时 18 年，在国家和广东省重点项目的支持下，对慢阻肺的流行病学、发病因素、发病机制和综合防治等进行系列研究，取得如下创新性成果：

1、首次在国际上通过流行病学方法和实验研究证实了生物燃料烟雾是慢阻肺发病的另一重要因素，生物燃料烟雾和尼古丁可致气道上皮细胞转分化和气道平滑肌细胞增殖，减少生物燃料烟雾暴露可以明显降低慢阻肺患病率及减少肺功能的年递减率。

2、首次准确揭示了我国慢阻肺的患病率（40 岁以上人群为 8.2%）、发病因素和防治现状，并针对我国慢阻肺诊断和防治落后这一难题，研创了系列慢阻肺社区早期筛查诊断、综合防治的研究方法：研发了呼气峰流速仪、COPD 简易问卷等社区慢阻肺筛查工具；首次构建针对慢阻肺患者、高危人群、普通人群的三级综合防治网络和防治模式，有效减缓了肺功能的年递减率。

3、在慢阻肺肺内氧化抗氧化失衡、气道重塑和炎症机制研究的基础上，探索发现一系列价格低廉的、适合中国慢阻肺人群特点的治疗药物和方法：国际上首次发现抗氧化剂—羧甲司坦，能有效地预防慢阻肺急性发作；口服小剂量缓释茶碱能够减少慢阻肺患者急性加重的次数，改善生活质量；口服呼吸道细菌提取物可以减少慢阻肺急性发作。并在国内证实慢阻肺患者吸入沙美特罗/氟替卡松、布地奈德/福莫特罗、噻托溴铵、口服罗氟司特等药物安全有效。

4、针对慢阻肺主要并发症—肺动脉高压和肌肉功能障碍开展了系列研究：首次叙述内皮衍生收缩因子/舒张因子失衡是慢阻肺并发肺动脉高压的重要原因之一；内皮素等生长因子和尼古丁通过影响肺动脉平滑肌细胞增殖迁移和肺动脉壁重构而直接影响肺

动脉高压发病；低氧通过低氧诱导因子-1 介导诱导肺动脉平滑肌细胞经典瞬时受体电位蛋白（TRPC）表达，经骨成形蛋白 4 促进细胞内钙离子浓度增加；西地那非通过 TRPC 调节细胞内钙离子浓度而实现其降压效果；首次发现丹参酮 II A 对肺动脉高压具有治疗作用；发现 94% 的慢阻肺患者存在外周肌肉功能障碍，建立了正常老年人股四头肌功能正常值预计公式；提出慢阻肺患者呼吸中枢驱动储备功能下降，呼吸肌肉功能下降是慢阻肺患者呼吸衰竭的重要原因之一；研制出用于评价呼吸中枢驱动及膈肌功能的食道电极管并广泛应用。

该系列研究在 Lancet、BMJ、Plos Medicine、AJRCCM 等杂志发表论文 221 篇（SCI 收录 70 篇）。论文被引用 3434 次，项目先后获得部/省级科技进步一等奖 3 项、3 项国家发明专利。有关研究成果被 WHO 制定慢阻肺全球防治创议（GOLD）和中华医学会制定中国慢阻肺诊治指南引用，并在全国多家单位推广应用。研究成果对推动我国慢阻肺的防治起到了积极的作用。

四、主要完成单位及创新推广贡献:

单位名称	广州医科大学附属第一医院				
排 名	1	法人代表	何建行	所 在 地	广州市沿江西路151号
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献:					
广州医科大学附属第一医院为该成果的第一完成单位，为该成果的组织实施提供了人力、物力和资金上的保障，同时，在项目的管理和成果的推广应用上给予了全力支持。					
单位名称	中国医科大学附属第一医院				
排 名	2	法人代表	徐克	所 在 地	沈阳市和平区南京北街155号
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献:					
中国医科大学附属第一医院为成果的第二完成单位，为项目的实施提供了支持，特别在慢阻肺的流行病学调查与药物多中心临床研究方面提供了人力物力和经费上的保障。					

五、推广应用情况：

该研究成果论文被 Nature、Lancet、JAMA 等杂志正面引用引用 31 次。为 WHO 制定《慢阻肺全球防治创议》(GOLD) 和美国胸科学会官方文件“慢阻肺主要危险因素和全球负担”所引用，为中华医学会呼吸学分会制定我国慢阻肺诊治指南和国家卫生和计划生育委员会制定我国慢阻肺防治工作规划提供科学依据，写入防治指南和教科书。该系列研究成果已经在全国 65 家医院推广应用，在多个国内外专题会（如美国胸科学会年会、欧洲呼吸学会年会、亚太呼吸学术年会、全国呼吸学术年会、全国国呼吸医师论坛、全国国慢阻肺学术年会等）上作专题报告和大会交流。

六、曾获科技奖励情况：

获奖项目名称	获奖时间	奖项名称	奖励等级	主要获奖人	授奖部门(单位)
一氧化氮在低氧性肺动脉高压发病与治疗中的作用研究	2008-01-25	高校科技进步	一等奖	冉丕鑫等	教育部
慢阻肺发病与人群防治研究	2013-02-01	科技进步奖	一等奖	冉丕鑫等	广东省人民政府
生长因子和内皮素在低氧性肺动脉高压发病中的作用研究	2006-05-01	科技进步奖	一等奖	冉丕鑫等	广东省人民政府

七、主要知识产权证明目录：（不超过10件）

知识产权类别	知识产权具体名称	国家(地区)	授权号	授权日期	证书编号	权利人	发明人	发明专利有效状态
授权发明专利	一种成人远端肺动脉平滑肌细胞培养方法	中国	ZL200710033016.2	2010-10-06	第684154号	广州医学院	王健、洪城、冉丕鑫等	有效
授权发明专利	一种大鼠腔静脉平滑肌细胞的培养方法	中国	ZL200910037427.8	2011-11-30	第871903号	广州医学院附属第一医院	王健、冉丕鑫、陈豫钦等	有效
授权发明专利	一种大鼠远端肺动脉内皮细胞的培养方法	中国	ZL200710032111.0	2010-09-29	第678702号	广州医学院	冉丕鑫、彭公永、王健等	有效
实用新型专利	一种简易细胞培养装置	中国	ZL200820200402.6	2009-07-22	第1256112号	广州医学院	冉丕鑫、王健、李晓岩等	有效
实用新型专利	一种与荧光显微镜配合使用的细胞灌流装置	中国	ZL200820200253.3	2009-07-22	第1255533号	广州医学院	王健、冉丕鑫、赖宁等	有效
实用新型专利	一种缺氧性动物饲养装置	中国	ZL201020108027.X	2010-12-01	第1617510号	广州医学院	王健、陈豫钦、卢文菊等	有效

八、主要完成人情况表：

姓 名	冉丕鑫	性别	男	排名	1	职称	教授
工作单位	广州医科大学附属第一医院						
完成单位	广州医科大学附属第一医院						
对本项目主要学术贡献： 对本项目的第 1-4 点研究内容均有创造性贡献。完成本系列成果的技术负责人，组织并负责了技术研究的全过程。与本成果相关的课题申请人、3 个省部级成果的负责人、相关专利的主要责任人【附件 1、2、3、4、6】。慢阻肺流行病学研究、生物燃料烟雾在慢阻肺发病中的作用、茶碱在慢阻肺的治疗作用、慢阻肺早期筛查方法研究、社区综合防治、避免生物燃料接触对肺功能保护作用【附件 9（1-4、6、8、11-14）】。							
曾获国家科技奖励情况： 无							

姓 名	周玉民	性别	男	排名	2	职称	副高级
工作单位	广州医科大学附属第一医院						
完成单位	广州医科大学附属第一医院						
对本项目主要学术贡献： 对本项目的第 1-3 点研究内容有创造性贡献。参与我国慢阻肺流行病学调查方案制定和研究实施，为慢阻肺防治等方面的主要研究者，对慢阻肺防治的循证医学研究进行了大量工作，证明口服小剂量茶碱能够减少慢阻肺急性发作，改善生活质量；研制了符合我国实际情况的慢阻肺社区初筛技术，探讨适用于中国和第三世界国家的慢阻肺社区综合防治模式。相关研究文章发表在 BMJ、Plos Med 等杂志上【附件 9（2、6、8、12、15）】。							
曾获国家科技奖励情况： 无							

姓 名	王健	性别	男	排名	3	职称	教授
工作单位	广州医科大学附属第一医院						
完成单位	广州医科大学附属第一医院						
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>对本项目的第3、4点研究内容有创造性贡献。为该项目成果的主要完成人，发现低氧通过HIF-1介导诱导肺动脉平滑肌细胞TRPC蛋白表达，促进细胞内钙离子浓度增加，并阐明BMP4在此过程中发挥的作用及其分子机制；阐明西地那非通过TRPC调节细胞内钙离子浓度而降低肺动脉压力【附件4、9（11）】。</p>							
<p>曾获国家科技奖励情况：</p> <p>无</p>							

姓 名	钟南山	性别	男	排名	4	职称	教授
工作单位	广州医科大学附属第一医院						
完成单位	广州医科大学附属第一医院						
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>对本项目的第1-3点研究内容有创造性贡献。参与我国慢阻肺流行病学调查方案制定和研究实施，在慢阻肺功能诊断评价及治疗上有深入研究，对慢阻肺的循证医学研究进行了大量工作，其中羧甲斯坦多中心临床研究发表在Lancet并评为2008年度最佳论文。并主持了罗氟司特、沙美特罗/氟替卡松、噻托溴铵、常见呼吸道细菌溶解物等10多项多中心临床研究，对慢阻肺的社区干预研究也有重要贡献【附件9（1、7、9、10、15）】。</p>							
<p>曾获国家科技奖励情况：</p> <p>① 2005年国家科技进步二等奖（广东省传染性非典型肺炎防治研究，排名第一）。② 2007年国家科技进步二等奖（知名专家进社区谈医说医丛书，排名第六）。③ 2013国家科技进步二等奖（支气管哮喘分子发病机制及诊治新技术应用，排名第二）。</p>							

姓 名	郑劲平	性别	男	排名	5	职称	教授
工作单位	广州医科大学附属第一医院						
完成单位	广州医科大学附属第一医院						
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>对本项目的第 1-3 点研究内容有创造性贡献。参与我国慢阻肺流行病学调查方案制定和研究实施，在慢阻肺肺功能诊断评价及治疗上有深入研究，对慢阻肺的循证医学研究进行了大量工作，其中羧甲斯坦多中心临床研究发表在 lancet 并评为 2008 年度最佳论文。并主持或共同主持了罗氟司特、沙美特罗替卡松、噻托溴铵、常见呼吸道细菌溶解物等 10 多项多中心临床研究。对慢阻肺的社区干预研究也有重要贡献【附件 9 (1、7、9、10、12)】。</p>							
<p>曾获国家科技奖励情况：</p> <p>① 2013 国家科技进步二等奖（支气管哮喘分子发病机制及诊治新技术应用，排名第三）。</p>							

姓 名	陈荣昌	性别	男	排名	6	职称	教授
工作单位	广州医科大学附属第一医院						
完成单位	广州医科大学附属第一医院						
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>对本项目的第 4 点研究内容有创造性贡献。发现慢阻肺呼吸中枢驱动异常增加和中枢通气偶联异常与呼吸困难的关系。建立简易无创的膈肌功能检测方法，为临床普及应用和流行病学调查提供了方法学。在国内率先建立老年人正常的外周肌肉力量的正常值。以此为基础，发现 94% 慢阻肺患者存在外周肌肉功能异常。同时探索了外周肌肉功能下降的相关因素。相关研究发表在 Respirology、Respir Med 等杂志【附件 9】。</p>							
<p>曾获国家科技奖励情况：</p> <p>①2005 国家科学技术进步二等奖（广东省 SARS 防治研究，排名第六）。②2009 国家科学技术进步二等奖（呼吸衰竭的发病机理与治疗研究，排名第三）。③1997 国家科学技术进步三等奖（慢阻肺及肺心病病人的膈肌疲劳机理与康复治疗系列研究，排名第二）。</p>							

姓 名	罗远明	性别	男	排名	7	职称	教授
工作单位	广州医科大学附属第一医院						
完成单位	广州医科大学附属第一医院						
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>对本项目的第4点研究内容有创造性贡献。主要从事呼吸肌功能及呼吸中枢驱动评价研究，发现慢阻肺患者运动受限与呼吸中枢驱动有效性下降有关，慢阻肺患者的呼吸困难与呼吸中枢驱动密切相关，研发出了具有自主知识产权的膈肌功能检测管并在国际上广泛使用，相关成果发表在Chest、Respiration等杂志【附件9】。</p>							
<p>曾获国家科技奖励情况：</p> <p>无</p>							

姓 名	卢文菊	性别	女	排名	8	职称	教授
工作单位	广州医科大学附属第一医院						
完成单位	广州医科大学附属第一医院						
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>对本项目的第4点研究内容有创造性贡献。揭示了HPH的发病与多种BMP信号通路分子表达异常有关；首次发现西地那非对TRPC和细胞内钙离子浓度的调节作用，揭示了其治疗肺动脉高压新的分子机制，进一步直接推动其治疗肺动脉高压的临床应用；首次发现香烟烟雾主要危害成分尼古丁通过影响肺动脉平滑肌细胞增殖迁移和肺动脉壁重构而直接影响肺动脉高压发病、阐明了其分子机制。相关成果发表在Am J Physiol、Am J Respir Cell Mol Biol等杂志【附件9】。</p>							
<p>曾获国家科技奖励情况：</p> <p>无</p>							

姓 名	康健	性别	男	排名	9	职称	教授
工作单位	中国医科大学附属第一医院						
完成单位	中国医科大学附属第一医院						
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>对本项目的第1、6点研究内容有创造性贡献。作为联合PI，参与了“PEACE STUDY”研究，证实了口服羧甲司坦一年能明显降低慢阻肺患者急性加重的频次，进一步通过动物实验探讨了作用机制；作为主要协作单位的负责人，参与了我国慢阻肺的流行病学研究和N-乙酰半胱氨酸、罗福斯特、茚达特罗等药物治疗慢阻肺的循证医学研究；对化痰药物防治慢阻肺急性加重的机理进行了基础性的研究【附件9（1、2、7）】。</p>							
<p>曾获国家科技奖励情况：</p> <p>无</p>							

姓 名	巨春蓉	性别	女	排名	10	职称	副高级
工作单位	广州医科大学附属第一医院						
完成单位	广州医科大学附属第一医院						
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>对本项目的第4点研究内容有创造性贡献。参与建立了通过磁刺激股神经诱发股四头肌力量的客观评估方法，建立了国内正常老年人肌肉功能正常值的预计公式，发现慢阻肺患者中有94%存在外周肌肉功能障碍。本研究对于慢阻肺患者外周肌肉功能下降的临床干预及预防提供理论及实践指导意义。相关研究发表在Respirology、Respir Med等杂志【附件9】。</p>							
<p>曾获国家科技奖励情况：</p> <p>无</p>							

姓 名	彭公永	性别	男	排名	11	职称	副高级
工作单位	广州医科大学附属第一医院						
完成单位	广州医科大学附属第一医院						
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>在本项目第4点研究内容有创造性贡献。创建了大鼠肺动脉内皮细胞、远端肺静脉平滑肌细胞的原代培养方法；揭示了肺静脉平滑肌参与慢阻肺并发的肺动脉高压发病的机制；研究尾加压素Ⅱ、尼古丁通过影响肺动脉平滑肌细胞增殖和肺动脉壁重构而直接影响肺动脉高压发病；西地那非通过TRPC调节细胞内钙离子浓度而降低肺动脉高压；尼古丁可以导致气道平滑肌细胞增殖【附件4、9】。</p>							
<p>曾获国家科技奖励情况：</p> <p>无</p>							

姓 名	刘升明	性别	男	排名	12	职称	教授
工作单位	暨南大学附属第一医院						
完成单位	广州医科大学附属第一医院						
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>在本项目第1、2点研究内容有创造性贡献。本人主要参与慢阻肺流行病学调查研究，用现场流行病学的方法揭示了生物燃料是慢阻肺发病的直接原因之一，并参与口服小剂量缓释茶碱治疗稳定期慢阻肺的疗效和安全性，亦参与慢阻肺社区综合干预的部分研究工作【附件9(3)】。</p>							
<p>曾获国家科技奖励情况：</p> <p>无</p>							

姓 名	胡国平	性别	男	排名	13	职称	副高级
工作单位	广州医科大学附属第三医院						
完成单位	广州医科大学附属第一医院						
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>对本项目第1、2点研究内容有创造性贡献。参与慢阻肺流行病学调查研究；采用荟萃分析方法揭示了生物燃料是慢阻肺发病的直接原因之一，用动物实验证明生物燃料烟雾暴露可导致大鼠产生全身氧化应激、肺气肿和慢性支气管炎。参与慢阻肺社区综合干预的部分研究工作及减少生物燃料烟雾接触能够降低慢阻肺患病危险度的研究【附件9（4、15）】。</p>							
<p>曾获国家科技奖励情况：</p> <p>无</p>							

姓 名	蒋永亮	性别	男	排名	14	职称	副高级
工作单位	湖南省马王堆医院						
完成单位	广州医科大学附属第一医院						
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>对本项目第4点研究内容有创造性贡献。完成了尼古丁受体(nAChR)在慢阻肺的作用研究。结果显示：大鼠气道平滑肌上存在nAChR，尼古丁直接与气道平滑肌上$\alpha 7$-nAChR结合，使细胞内钙离子浓度改变，影响细胞的增殖和凋亡，改变气道舒缩活性，最终影响到气道结构改变，发展成为慢阻肺。完成了双孔通道(TPCs)在慢阻肺继发的缺氧性肺动脉高压中的作用研究。研究结果发表在国际期刊 Cell Physiol Biochem【附件9】。</p>							
<p>曾获国家科技奖励情况：</p> <p>无</p>							

姓 名	秦茵茵	性别	女	排名	15	职称	高级
工作单位	广州医科大学附属第一医院						
完成单位	广州医科大学附属第一医院						
对本项目主要学术贡献： 对本项目第4点研究内容有创造性贡献。主要参与了对慢阻肺发病机制的研究，相关论文在Chest杂志发表【附件9】。							
曾获国家科技奖励情况： 无							