推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	ARDS 发病新机制和诊治策略的创新研究及应用
推荐单位	<p>推荐单位：重庆市医学会</p> <p>推荐意见：急性呼吸窘迫综合征（ARDS）是临床常见的呼吸危重症，进展迅速，死亡率高。随着我国肺部基础疾病患者数目日益增加，ARDS 发病率在可预期水平内将不断上升，尤其近年来重大呼吸道传染病新型冠状病毒肺炎（COVID-19）肆虐，全球死亡 615 万人，其中多数死于 ARDS，对公共健康构成严重威胁。但 ARDS 发病机制尚未完全阐明，并缺乏针对性的有效治疗方案。申请人项目组历经 10 余年，在 ARDS 发病机制和治疗等方面取得开拓性创新成果，围绕 ARDS 肺水肿清除机制、ARDS 免疫失衡及炎症风暴启动机制进行了全面深入的基础与临床研究，同时进行了 ARDS 多中心临床研究，描述了急性粟粒性肺结核并发 ARDS 的临床特征及独立危险因素，发现了 ARDS 预后预警新血清生物学指标，上述研究成果用于指导 ARDS 的临床防治，尤其是在近 3 年新冠肺炎的轻症转重症的早期识别及重症化预警得到了应用，降低了 ARDS 患者死亡率。</p> <p>发表 SCI 论文 34 篇，JCR1 区论著 5 篇，单篇他引次数达 202 次。参与制定 ARDS 相关指南及专家共识 3 部。获省部级科技进步二等奖 2 项。获新型实用专利 2 项。承办全国呼吸年会 9 次。副主编教材 2 部，主编/副主编专著 2 部，培养 1 名国家级人才、9 名省部级人才及博士后、博士、硕士近 200 名。研究实力、成果及转化得到了王辰院士的好评。为多个新冠肺炎救治中心提供了有效的技术支持，产生了较大的社会经济效益。</p> <p>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 2022 年中华医学科技奖。</p>
项目简介	<p>急性呼吸窘迫综合征（ARDS）是临床常见的呼吸危重症，起病急，进展迅速，目前病死率仍居高不下，一直是呼吸危重症领域</p>

研究的重点与难点。本项目历时 10 余年,在 5 项国家自然科学基金、6 项省部级课题等资助下,进行了深入的基础与临床研究,为 ARDS 防治提供了理论依据和新思路。

一、主要技术内容及技术创新点:

1、ARDS 肺水肿的研究

(1) 在国内率先提出肺泡上皮-血管内皮屏障功能完整性对减轻肺水肿的重要意义,并深入研究其分子调控机制,首次阐明网膜素通过 Akt/eNOS 通路保护肺血管内皮细胞屏障功能,减轻肺水肿。(2) 证实了 ENaC 是 ARDS 肺水肿清除的关键限速步骤,并深入研究了 ENaC 的调控机制:①首次提出 SGK-1 是具有上调 ENaC、促进肺水肿液清除的理想靶点,并揭示 mTORC2/SGK-1 信号链在 ARDS 肺水肿液清除中的分子机制。②首次阐明 PI3K/Akt 信号通路在调节 ENaC 的表达和肺水肿液清除中的作用及机制。③首次提出腺苷 A2a 受体通路在上调 ENaC 的表达、减轻肺水肿中的作用及机制。④首次研究 Ang II 对肺泡上皮 ENaC 的负性调控效应及作用机制。

2、ARDS 免疫失衡的研究

提出 Th17 细胞介导的免疫应答增强是促进 ARDS 发生发展的始动因素,并研究了相关的分子机制:(1) 证实了 rapamycin 通过抑制 mTORC1/STAT3 信号活化,削弱 Th17 的表达,抑制肺组织炎症损伤。(2) Tanageretin 通过 Notch 信号通路抑制 Th17 细胞介导的免疫应答,减轻 ARDS 肺损伤。

3、ARDS 炎症风暴启动机制的研究

提出 ARDS 时肺内中性粒细胞产生的中性粒细胞胞外诱捕网 (NETs) 对组织损伤及肺泡巨噬细胞焦亡的影响,并明确肺泡巨噬细胞焦亡与炎症反应相互作用机制:(1) 证实 ARDS 肺内肺泡巨噬细胞发生焦亡,进一步诱发肺内炎症风暴促进 ARDS 的发生发展。(2) 首次提出 IRF-1 作为一种上游蛋白介导 HMGB1 的释放,提示 IRF-1 可以作为脓毒症及肺外源性 ARDS 有效治疗靶点。

4、ARDS 临床研究

	<p>(1) 国内外首次开展急性粟粒性肺结核并发 ARDS 的多中心临床研究，首次描述了急性粟粒性肺结核导致 ARDS 的临床特征，提出了急性粟粒性肺结核导致 ARDS 的相关独立危险因素。(2) 通过多中心临床研究首次提出 Endocan 在判断 ARDS 的不良预后方面的临床价值。</p> <p>二、应用推广及效益：</p> <p>本项目累计发表 SCI 论文 34 篇，JCR1 区论著 5 篇，单篇他引次数最高 202 次/篇，获 2019 年中华医学会呼吸病学年会“高影响力科技论文奖”。相关研究成果获重庆市科技进步奖二等奖 1 项、湖南省科技进步奖二等奖 1 项、重庆市卫生局医学科技成果二等奖 1 项。参与编写制定《急性呼吸窘迫综合征患者机械通气指南》《体外膜式氧合治疗成人重症呼吸衰竭推荐意见》及《成人经鼻高流量湿化氧疗临床规范应用专家共识》。获新型实用专利 2 项。承办全国呼吸年会 9 次，多次在全国性学术会议上交流及专题报告。作为副主编编写教材 2 部，作为主编/副主编出版专著 2 部。培养 1 名国家级人才、9 名省部级人才及博士后、博士、硕士近 200 名。研究成果用于指导 ARDS 的临床防治，尤其是在近 3 年新冠肺炎的轻症转重症的早期识别及重症化预警得到了应用，降低了 ARDS 患者死亡率。为多个新冠肺炎救治中心提供了有效的技术支持，产生了较大的社会效益。</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	全部发明人
1	实用新型专利	中国	ZL201720847812.9	2019-08-30	一种呼吸机湿化罐水位报警装置	陈洁、胡成平、潘频华、卢敬梅、李园园、陆蓉莉、邓峥、李毅
2	实用新型专利	中国	ZL201720847959.8	2019-10-01	一种呼吸机湿化罐自动灌水装置	陈洁、胡成平、潘频华、卢敬梅、李敏、方毅敏、彭稳中、李毅

代表性论文目录（限 10 篇）

序号	论文名称	刊名	年,卷(期)及页码	影响因子	全部作者（国内者须填写中文姓名）	通讯作者（含共同，国内作者须填写中文姓名）	检索数据库	他引总次数	通讯作者单位是否含国外单位
1	Omentin protects against LPS-induced ARDS through suppressing pulmonary inflammation and promoting endothelial barrier via an Akt/eNOS-dependent mechanism	Cell Death Disease	2016, 7(9): e2360.	5.965 1 区	戚迪、唐旭毛、何婧、赵燕、邓旺、邓欣雨、周国旗、夏静、蒲盛蓝、王导新	王导新	Web of science	57	否
2	Neutrophil extracellular traps are indirectly triggered by lipopolysaccharide and contribute to acute lung injury	Scientific reports	2016,6, 37252	5.228 1 区	刘帅, 苏晓丽, 潘频华, 张乐蒙, 胡永斌, 谭洪毅, 伍冬冬, 刘奔, 李海涛, 黎浩思, 李毅, 戴敏惠, 李	潘频华	Web of Science 数据库 ; MEDLINE 数据库 ; BIOSIS Citation Index 数据库	125	否

					园园, 胡成平, Tsung, Allan				
3	Rapamycin attenuates acute lung injury induced by LPS through inhibition of Th17 cell proliferation in mice	Scientific reports	2016, 6:20156.	5.228 1区	赵燕、张 小瑜、宋志新、戚迪、邓欣雨、夏静、何婧、邓旺、钟曦、张春荣、王 导新	王 导新	Web of science	40	否
4	Regulation of ENaC-mediated alveolar fluid clearance by insulin via PI3K/Akt pathway in LPS-induced acute lung injury	Respiratory Research	2012, 13(1): 29.	3.642 1区	邓旺、李长毅、童瑾、张维、王 导新	王 导新	Web of science	71	否
5	17beta-estradiol suppresses lipopolysaccharide-induced acute lung injury through PI3K/Akt/SGK1 mediated up-regulation of epithelial sodium channel (ENaC) in vivo and in vitro	Respiratory Research	2014, 15(1):159.	3.382 1区	戚迪、何婧、王 导新、邓旺、赵燕、叶媛、冯龙华	王 导新	Web of science	58	否
6	Andrographolide protects against LPS-induced acute lung injury by inactivation of NF-κB	PLoS One	2013, 8(2):e56407	3.534 2区	朱涛、王 导新、张维、廖秀清、管弦、薄红、孙家杨、黄妮雯、何婧、	王 导新	Web of science	202	否

					张 玉坤、童瑾、李长毅				
7	GLP-1 Analogue Liraglutide Enhances SP-A Expression in LPS-Induced Acute Lung Injury through the TTF-1 Signaling Pathway	Mediators of Inflammation	2018, 2018: 3601454.	3.545 2 区	朱涛、李长毅、张雪、叶春燕、唐朔、张维、孙佳洋、黄尼文、文富强、王导新、邓霍金、何婧、戚迪、邓旺	王导新、文富强	Web of science	21	否
8	Endocan levels in peripheral blood predict outcomes of acute respiratory distress syndrome	Mediators of Inflammation	2014, 2014:625180.	3.545 2 区	唐玲、赵滢、邓旺、李长毅、戚迪、黄仕聪、舒畅、王导新	王导新	Web of science	39	否
9	Interferon Regulatory Factor-1 Mediates Alveolar Macrophage Pyroptosis During LPS-Induced Acute Lung Injury in Mice	Shock	2016,46 (3), 329-338	3.048 2 区	伍冬冬,潘频华,苏晓丽,张乐蒙,覃庆武,谭洪毅,黄璠,李园园	潘频华	Web of Science 数据库 ; MEDLINE 数据库 ; BIOSIS Citation Index 数据库	60	否

10	NETs promote ALI/ARDS inflammation by regulating alveolar macrophage polarization	Experimental cell research	2019,382 (2-3), 111486	3.383 3 区	宋超, 李海涛, 李毅, 戴敏惠, 张乐蒙, 刘帅, 谭洪毅, 邓鹏博, 刘晶晶, 毛智, 李千, 苏晓丽, 龙源, 林逢雨, 曾燕君, 范一霏, 罗百灵, 胡成平, 潘频华	潘频华	Web of Science 数据库; MEDLINE 数据库; BIOSIS Citation Index 数据库; KCI-Korean Journal Database 数据库	47	否
合计	/	/	/	40.32	/	/	/	720	/

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	<p>姓名: 王导新</p> <p>排名: 1</p> <p>职称: 主任医师/教授</p> <p>行政职务: 科主任</p> <p>工作单位: 重庆医科大学附属第二医院</p> <p>对本项目的贡献: 作为本项目第一完成人, 负责项目的总体研究设计和机制分析、临床评估及系统总结。对创新点 1、2、4 均做出了创造性领导贡献: 1) 提出了 ENaC 是 ARDS 肺水肿清除的限速步骤的理念, 全面阐明了调控 ENaC 在 ARDS 肺水肿清除中的作用与机制; 2) 提出了保护肺微血管内皮</p>
---------	---

屏障是减轻 ARDS 肺水肿的重要干预靶点；3) 提出了 Th17 细胞介导的免疫应答增强是促进 ARDS 发生发展的始动因素，并研究了相关的分子机制；4) 通过多中心、大样本临床研究首次提出了重庆地区急性粟粒性肺结核导致 ARDS 的相关独立危险因素；5) 首次提出 Endocan 在判断 ARDS 的不良预后方面的临床价值。完成人在 ARDS 领域具有较高学术影响力，研究成果获得国内外同行的高度评价和广泛认可。在本项目中共获国家及省部级科研课题 7 项，以通讯作者身份发表论文 100 余篇，其中 SCI 论文 27 篇，是代表性论文 1、3、4、5、6、7、8 的通讯作者。重庆市科学进步奖(科技进步二等奖)(1/10)：急性呼吸窘迫综合征(ARDS)发生发展新机制与临床研究；2017-J-2-34-R04。

姓名：潘频华

排名：2

职称：主任医师/教授

行政职务：科主任

工作单位：中南大学湘雅医院

对本项目的贡献：完成人全程协助该项目的设计组织，监督项目具体实施及实验结果的总结分析。对创新点 3 做出了创造性贡献。完成人长期 ARDS 的临床、教学及科研工作，经验丰富，在国内外具有较高学术影响力。申请 ARDS 相关肺损伤机制研究相关国家自然科学基金 1 项。并参与指导撰写多篇论文，代表性论文 2、9、10 的通讯作者，并通过主持针对 ARDS 病人的相关专利对该项目核心技术进行广泛推广。获 2019 年中国医师协会全国优秀呼吸医师奖，获湖南省科学技术进步二等奖(第 1 完成人)：脓毒症及相关肺损伤机制与临床防治研究；20184219-J2-210-R01。

姓名：何婧

排名：3

职称：副主任医师

行政职务：无

工作单位：重庆医科大学附属第二医院

对本项目的贡献：完成人协助本项目的总体研究设计，参与立项和基金申请。对创新点 1 做出了创造性贡献。主要完成了以下项目的理论形成：1、

mTORC2/SGK1 信号通路对急性肺损伤肺泡 ENaC 作用机制的研究;2、FOXO1 胞核穿梭调控急性呼吸窘迫综合征肺泡 ENaC 的作用及机制; 3、通过细胞及动物实验证实了胰岛素可在肺内激活 SGK-1 从而增加肺泡上皮细胞 ENaC 的表达密度, 以增强肺水肿液清除效率并具有细胞保护作用。建立了 mTORC2/SGK-1 信号链在 ARDS 肺水肿液清除中的分子理论体系。作为第一作者发表课题相关代表论文 3 篇。2017 年获重庆市科技进步二等奖 (3/10): 急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 发生发展新机制与临床研究; 2017-J-2-34-R04。

姓名: 邓旺

排名: 4

职称: 副主任医师/副教授

行政职务: 无

工作单位: 重庆医科大学附属第二医院

对本项目的贡献: 在本项目中, 负责研究调节肺泡上皮细胞钠离子 (ENaC) 的靶点在 ARDS 肺水肿液清除中的机制研究, 对创新点 1 做出了创造性贡献。从胰岛素发挥效应的中心信号通路 PI3K/Akt 出发, 以肺水肿液清除为出发点, 在国际上首次阐明 PI3K/Akt 信号通路调控 ENaC 的表达, 从而促进肺水肿液的清除, 减轻 ARDS 肺损伤。不仅补充和完善了胰岛素在 ARDS 肺水肿液清除中的效应机制, 更为 ARDS 可能的干预靶点提供了另一全新途径。同时, 还从腺苷受体通路首次提出讨论腺苷 A2a 受体上调 ENaC 的表达, 有益于 ARDS 预后, 这对研究肺水肿的清除的机制具有重要意义。开展急性粟粒性肺结核并发 ARDS 临床研究, 对创新点 4 做出了创造性贡献。2017 年获重庆市科学进步奖 (科技进步二等奖) (2/10): 急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 发生发展新机制与临床研究; 2017-J-2-34-R04。

姓名: 戚迪

排名: 5

职称: 副研究员/主治医师

行政职务: 无

工作单位: 重庆医科大学附属第二医院

对本项目的贡献: 完成人长期从事 ARDS 肺微血管内皮屏障稳态调节及

肥胖悖论的相关基础及临床研究工作。对创新点 1 做出了创造性贡献。首次发现脂肪组织作为机体重要的内分泌器官，可通过分泌多种脂肪细胞因子及脂肪细胞源外泌体，参与 ARDS 肺微血管内皮屏障稳态调控。获批 ARDS 相关国家自然科学基金青年项目 1 项、持中国博士后科学基金面上项目 1 项、重庆市特别资助项目 1 项。以第一作者及通讯作者身份发表 ARDS 相关 SCI 8 篇。2017 年获重庆市科技进步二等奖（5/10）：急性呼吸窘迫综合征（ARDS）发生发展新机制与临床研究；2017-J-2-34-R04。

姓名：赵燕

排名：6

职称：副主任医师

行政职务：无

工作单位：重庆医科大学附属第二医院

对本项目的贡献：在本项目中，负责 ARDS 免疫异质性探究和相关发病机制的探索。对创新点 2 做出了创造性贡献。参与人从 ARDS 时炎症的启动和活化入手，以中性粒细胞的趋化募集为契机，通过基因敲除和临床样本分析确证了 Th17 细胞过度活化是 ARDS 发生发展的重要机制。在本领域创新性引入 Th17 细胞介导的适应性抗炎免疫的激活，不仅丰富了 ARDS 的发病机制，也为 ARDS 的药物干预提供了新的治疗思路。2017 年获重庆市科学进步奖（科技进步二等奖）（4/10）：急性呼吸窘迫综合征（ARDS）发生发展新机制与临床研究；2017-J-2-34-R04。

姓名：朱涛

排名：7

职称：副主任医师/副教授

行政职务：无

工作单位：重庆医科大学附属第二医院

对本项目的贡献：完成人在本项目中负责临床和基础研究的数据整理，数据分析，监管数据质量，保证研究顺利进行。数据进行合理统计后，结合研究目的和内容对数据进行解释。协助完成研究论文和报告的完成及发表工作。为获得 2019 年中华医学会呼吸病学年会“高影响力科技论文奖”论文的第

	<p>一作者。</p> <p>姓名：余倩</p> <p>排名：8</p> <p>职称：主治医师</p> <p>行政职务：无</p> <p>工作单位：重庆医科大学附属第二医院</p> <p>对本项目的贡献：完成人负责 ARDS 和呼吸机相关性肺损伤保护性因素的研究。从“肥胖悖论”角度，研究发现了脂肪源外泌体和脂肪源生物纳米颗粒对 ARDS 和 VILI 的保护性作用。作为第一作者在 Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 和 Pulm Pharmacol Ther 上发表论文。获批重庆市自然科学基金面上项目（项目编号：cstc2021jcyj-msxmX0068）。</p> <p>姓名：李毅</p> <p>排名：9</p> <p>职称：医师</p> <p>行政职务：无</p> <p>工作单位：中南大学湘雅医院</p> <p>对本项目的贡献：通过临床观察和动物实验发现吡非尼酮可以缓解急性 ARDS 继发性肺纤维化，吡非尼酮可能是通过抑制炎症体 NLRP3 激活，从而下调肺泡巨噬细胞炎症因子释放，缓解 ARDS 继发的肺纤维化。</p> <p>姓名：张艳</p> <p>排名：10</p> <p>职称：助理研究员</p> <p>行政职务：无</p> <p>工作单位：中南大学湘雅医院</p> <p>对本项目的贡献：负责病房临床病人的筛选，临床治疗的收集整理，并对病人进行随访，并对项目的实施的具体细节提出了参考意见。</p>
<p>主要完成单位情况</p>	<p>单位名称：重庆医科大学</p> <p>排名：1</p> <p>对本项目的贡献：重庆医科大学附属第二医院是重庆医科大学直属，集</p>

医疗、教学、科研于一体的大型综合性三级甲等医院，具有雄厚的科研实力，为该项目的科技创新和推广应用提供了良好的平台以及必要的设备和技术支持。作为项目第一完成单位，重庆医科大学附属第二医院完成了项目研发中关键技术的应用。医院积极为项目提供研究设备、场所，并多次组织全院协调会针对项目运行中所遇到困难进行协调、解决。另外，在项目的推广应用中也起到了积极推进的作用。

该项目主要在重庆医科大学附属第二医院呼吸与危重症医学科完成，该科室为国家呼吸区域中心-委省共建牵头单位（创建）、国家临床重点专科、重庆市呼吸危重症医学研究中心。该科室牵头完成了项目设计、研究策略、技术构建及成果推广工作。

单位名称：中南大学

排名：2

对本项目的贡献：本项目部分学术研究在中南大学湘雅医院、中南大学湘雅医院中心实验室及中南大学湘雅医院动物部完成。在本项目开展期间，中南大学湘雅医院在人力和设备上给予了大力推荐，为本项目的顺利实施提供了重要保障。