

关于同济医院申报 2017 年度国家科学技术奖的项目公示

按照国家科学技术奖励工作办公室关于 2017 年度国家科学技术奖励推荐工作的通知（国科奖字〔2016〕41 号）精神，同济医院“**心脑血管病遗传与代谢危险因素的新发现及其临床应用**”项目经湖北省推荐申报 2017 年度国家科技进步奖。为确保申报工作的公正性，现将该项目予以公示，公示期为 10 天。任何单位和个人若对主要完成单位、完成人或项目主要内容有异议，请于 2017 年 1 月 16 日前，以书面形式直接送交同济医院科研处。异议应当签署真实姓名或加盖单位公章，并注明联系方式。

联系人：杜艾桦

联系电话：027-83663625

通讯地址：武汉市解放大道 1095 号同济医院 邮编 430030

二〇一七年一月六日

项目名称:	心脑血管病遗传与代谢危险因素的新发现及其临床应用
推荐单位意见:	<p>推荐单位：湖北省</p> <p>推荐单位意见：华中科技大学同济医学院附属同济医院汪道文教授组和中国医学院科学院阜外医院惠汝太教授组两个心血管团队长期合作达 18 年，共同围绕心血管疾病（冠心病、脑卒中、高血压等）的新危险因素开展研究，选题符合我国国情而且存在巨大需求。该研究取得了一系列重要成果，体现在：</p> <p>(1)在本学科重要 SCI 杂志发表论文 169 篇，其中影响因子 10 分以上 5 篇，获批国家发明专利 19 项。</p> <p>(2)具体成果：①首次证明高同型半胱氨酸血症是国人脑卒中和再发脑卒中重要危险因素，用叶酸/维生素 B6 治疗能显著降低其水平；证明基因多态性与脑卒中关系，为防治提供依据；②首次证明 <i>VKORC1</i> 和 <i>DDAH1</i> 基因变异是</p>

	<p>冠心病和脑卒中重要风险预测因子；③首次证明组织型激肽释放酶具心血管保护作用，其血浆水平降低是国人脑卒中和再发脑卒中危险因素；④建立了系列基因诊断和分型方法指导心血管临床诊断和个体化医疗。</p> <p>(3)成果发表后得到国内外同行广泛认可，他引 2306 次，部分成果被编入美国肥厚型心肌病指南、我国 H 型高血压诊治专家共识。</p> <p>(4)上述大部分成果已用于临床实践，如高同型半胱氨酸血症诊断预测脑卒中风险和干预治疗、<i>VKORC1</i>、<i>DDAH1</i> 等基因多态性预测脑卒中及冠心病风险，临床推广应用达 130 万人次，激肽释放酶和 MiR-320 水平预测心脑血管疾病风险达 10 万人次，对脑卒中、冠心病防治起到显著作用。</p> <p>总之，该系列研究成果工作量大，质量高，为心血管疾病防治起到了重要作用，达到国际领先水平。</p> <p>推荐该项目为国家科学技术进步奖二等奖。</p>
<p>项目简介：</p>	<p>心脑血管病是中国人首位致死原因（占总死亡 40%），且呈现不断上升趋势，该现状与疾病危险因素认识不足密切相关。华中科技大学同济医院汪道文课题组和中国医学科学院阜外医院惠汝太课题组历经 18 年合作，在国家自然科学基金、863、973 等项目支持下系统研究国人心脑血管病危险因素和干预策略，致力于发现和认定新危险因素（Emerging Risk Factors，即尚未被临床诊疗指南认定的危险因素），取得一系列创新性成果并推行应用。先后在 <i>Circulation</i>, <i>J Am Coll Cardiol.</i>, <i>Ann Neurol.</i>, <i>Stroke</i> 等顶级杂志发表 SCI 论文 169 篇，其中影响因子 10 分以上 5 篇，获批发明专利 19 项。主要成果有：</p> <p>1、心脑血管病遗传危险因素研究：首次发现 19 个基因变异与中国人心脑血管疾病的相关性，主要有：①<i>VKORC1</i> 基因变异与国人大动脉疾病（冠心病、脑卒中和主动脉夹层）风险显著相关，被国际学术界评为当年重大研究进展；②肥厚型心肌病流行病学及遗传学研究显示该病发生率为 1:500，<i>MYH7</i> 等基因变异与预后不良有关，成果被纳入美国及欧洲临床诊疗指南；③一氧化氮合酶系统基因变异研究中发现国人特有的 <i>DDAH1</i> ins/del 变异与脑卒中和冠心病发生密切相关，作为重要预测因子在国际上受到关注；④开展临床基因诊断、个体化用药指导等项目达 600 余项，涉及 2000 多个基因并向全国推广。</p> <p>2、心脑血管病生化及炎症危险因素研究：发现并验证 24 个与中国人心血</p>

	<p>管病相关的生化及炎症因素，主要有：①首次在国内建立血浆同型半胱氨酸 HPLC 检测方法，证明高同型半胱氨酸血症是国人脑卒中重要危险因素，并发现叶酸补充能有效纠正高同型半胱氨酸血症。该检测方法已在我国多家医院推广应用，预测脑卒中发生的效率提高 17%，为减少脑卒中发病和再发做出重要贡献；②证明组织型激肽释放酶（TK）能显著降低血压和用于高血压基因治疗；我们制备了 TK 检测抗体和检测试剂盒，在大样本人群中证明国人血浆激肽释放酶水平降低是脑卒中易患因素，又是再发脑卒中危险因素，同时也是冠心病严重程度的预测因子。相反，激肽释放酶水平增高是心脑血管内源性保护因素。本领域获批发明专利 4 项，检测试剂盒进入应用开发中。</p> <p>3、心脑血管病表观遗传危险因素研究：首次发现 9 个与高血压、心肌病、冠心病等心脑血管疾病发生发展相关的表观遗传因素，主要有：①miR-320 是冠心病的独立危险因素，作为冠心病预测因子优于传统指标，miR-320 检测方法获批发明专利 1 项并已应用于疾病风险预测；②miR-21 通过调控线粒体基因表达产生降血压作用，高表达 miR-21 的腺相关病毒可用于治疗高血压，该成果获批发明专利 1 项并正在开发应用中；③首次报道 miR-3201 调控血脂的机制，证明 APOA5 基因变异通过 miR-3201 调控血脂并参与冠心病的发表风险，该成果受到国际关注。</p> <p>总之，本系列研究发现并认定了多项中国人心脑血管病新危险因素，包括遗传因素、生化与炎症、表观遗传因素等。这些新因素为预测国人心脑血管疾病尤其是冠心病和脑卒中风险提供了依据，并且已经开始在全国 20 多家医院应用；基因诊断和分型用于个体化医疗的理念和方法也在全国推广和应用。</p>
客观评价	<p>1、完成人以第一或通讯作者在国内核心学术期刊发表论文 200 余篇，其中 SCI 收录相关论文 169 篇，包括 <i>Circulation</i> (2 篇，IF 17.202), <i>Journal of American College of Cardiology</i> (2 篇，IF 17.759), <i>Circulation Research</i> (IF 11.551), <i>Annal of Neurology</i> (IF 9.638)等杂志。总影响因子 725，SCI 论文被包括 <i>Nature Reviewers</i>, <i>Circulation</i>, <i>Blood</i>, <i>Circulation Research</i>, <i>J Am Coll Cardiol</i>, <i>Stroke</i> 等心血管及相关领域的高水平杂志广泛他引 2200 余次。</p> <p>2、临床指南收录：①本项目组对肥厚型心肌病的流行病学与遗传学危险因素的研究成果分别被纳入 2011 年美国肥厚型心肌病诊治指南（<i>Circulation</i>.</p>

2011; 124(24):2761-96) 及 2014 年欧洲肥厚型心肌病诊治指南 (*Eur Heart J*. 2014; 35(39):2733-79), 成为临床肥厚型心肌病诊疗的理论依据。②本项目组关于同型半胱氨酸检测技术、高同型半胱氨酸血症与脑卒中相关性的研究成果被纳入“H 型高血压诊断与治疗专家共识”(*中华高血压杂志*, 2016;24(2):123-127), 成为指导我国高同型半胱氨酸血症防治的依据。

3、成果鉴定意见(部分): 2012 年武汉市科技局组织本项目鉴定, 鉴定意见“多中心的临床研究证实了血浆人组织激肽释放酶与脑卒中发生和复发呈高度相关, 可作为评估脑卒中及预测复发的新指标; 发明了 ELISA 法检测人血浆中人组织激肽释放酶相关试剂盒, 并获得国家发明专利, 建议进一步加快试剂盒的研发, 并实现产业化。该项目研究成果达到国际领先水平。”中国工程院张运院士推荐指出“本项目是基于临床问题的研究, 达到了国际先进水平”。

4、学术交流: 本项目完成人员应邀在国际学术会议(美国心脏病年会、欧洲心脏病年会等)作专题报告 8 次, 分别介绍同型半胱氨酸与脑卒中、基因变异与脑卒中和冠心病的关系、炎症因子与高血压和心血管病的关系等成果。

5、国际权威杂志评价:

(1) 我们发现汉族人群 *DDAH1* 启动子区 -396 处 4 个碱基插入\缺失 (*DDAH1-396 4N*) 的新多态性位点与脑卒中和冠心病显著关联。①该成果发表于权威杂志 *Circ Res* (2010;106:1145-1152), 被国际高度认可, 论文被引用 40 次; ②同期该杂志配发国际著名遗传学专家 Pankaj Sharma 教授的评论 (*Circ Res* 2010;106:1019-1021) 首先对我们的研究策略给予高度评价, 他指出“GWAS 背景下, 候选基因法策略仍不能摒弃.....该研究作为后基因组时代遗传研究的典范。”该评论同时指出本成果有望提供干预治疗靶点; ③ *ATVB* 杂志 (*ATVB* 2012;32:1343-53)、 *NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY* 杂志 (*Nat Rev Drug Discov* 2011;10:277-91) 指出我们研究成果建立了 *DDAH1* 基因变异与心脑血管病的重要联系, 提示 *DDAH1* 基因能作为心脑血管疾病的潜在治疗靶点。

(2) *VKORC1* 基因变异与大血管病的相关性研究: ①文章发表 (*Circulation* 2006; 113:1615-21) 被国际上高度认可, 论文至今被引用 90 次; ②同期发表编者按中, Henri 教授指出, “本文的作者们第一次提供了 *VKORC1 +2255CC*

基因型2倍增加大血管疾病风险的证据。这一基因型对于冠心病起到新的遗传标志的作用，.....”；认为“这是VKORC1在维生素K和动脉血管壁之间架起了一座重要桥梁...，这一发现是维生素K研究领域的一个令人兴奋的新进展”；③该成果分别被*Stroke*杂志和 *J Am Coll Cardiol* 杂志列为2006年脑卒中重要进展（*Stroke* 2007;38:216）和动脉粥样硬化重要进展(*JACC* 2007;49:1740)；④本文2007年被科技部信息所评为全国100篇优秀国际论文（附件）。⑤这一发现已经获批国家专利（ZL02805508.X），已经建立检测技术，截止2016年止已经使全国至少3,400余人获益；⑥2008年 *Genomic Med* 总结全世界冠心病基因组研究的102项新进展中，将VKORC1研究列入其中（*Genomic Med* 2008;2:7-22）。

(3)首次提出VEGF-2基因变异作为冠心病和脑卒中的预报因子，等位基因携带者脑卒中风险提升至2倍，并增加死亡风险。①成果发表于*J Am Coll Cardiol*. （2007;50(8):760-7, IF17.759）和 *Stroke* (2009;40(8):2720-8, IF5.787)，分别被引84次和27次；②应邀在美国心脏病年会（芝加哥，2006年11月）做报告。

(4)本项目第一次在最大规模人群证明高同型半胱氨酸血症与中国人心脑血管疾病，尤其是脑卒中发生和再发密切相关，同时还证明了叶酸干预治疗的效果。①系列成果在英国临床科学杂志（*Clin Sci*. 2009;118:187-94;IF 4.187）等发表；②同期配发CAROLEI教授评论指出，“这一研究为临床实践提供了重要依据，同时也代表了进一步研究的基础”，“本文为高同型半胱氨酸的研究增砖添瓦。”（*Clin Sci*. 2009;118:183-5）；③ 该文被引用55次。高同型半胱氨酸血症在中国人具有更高的发生率，因此得到国内同行广泛关注和实践应用。

(5) 组织型激肽释放酶与心脑血管系统的系列研究证明它是体内最重要的保护因素之一，首次发现其血浆水平降低是中国人易患脑卒中和再发脑卒中的重要因素。在*Ann Neurol*(IF9.638), *Hypertension*(IF7.632)等杂志发表SCI论文21篇。①组织型激肽释放酶抗高血压等研究被写入教科书（Edited by Robert Carey, *Hypertension and Hormone Mechanisms*, P259-274），美国著名TK研究专家Chao教授多次大篇幅引用我们的成果并予正面评价；②血浆激肽释放酶水平降低被作为脑卒中和再发脑卒中预报因子文章（*Ann Neurol*。）被韩国中

	<p>风杂志写入2011年脑卒中“Stroke Update”作为重要研究进展 (<i>Kerea J Stroke</i> 2012;14(3):116-121)。③研制抗体及试剂盒，在多中心大样本人群随访5年，证明TK血浆水平降低是国人脑卒中和再发脑卒中的独立预测因子，本试剂盒现在正被转化应用，已经在部分地区应用。</p> <p>(6) 其他成果相关评价：我们首次在冠心病人群中发现 <i>APOA5</i> 基因变异通过 <i>microRNA-3201</i> 调节 <i>APOA5</i> 基因表达，参与血脂调控及冠心病发病风险 (<i>JACC</i>. 2014;64:267-77)。 <i>JACC</i> 同期发表评论，“这一研究是全新的,因为几乎没人知道 <i>miRNA-3201</i>,.....他们激发了进一步研究兴趣,...为未来的干预研究奠定坚实的基础” (<i>JACC</i>. 2014:64:278-80)。</p>
推广 应用 情况	<p>(1) 本项目申请并获批 19 项国家发明专利，其中 4 项正在被开发应用中。</p> <p>(2) 同济医院汪道文教授和阜外医院惠汝太教授主导开展了临床基因检测项目的应用，目前开展了单基因疾病诊断、个体化用药指导、多基因疾病的二代测序诊断等项目 600 余项，包括应用 <i>CYP2C9</i>, <i>VKORC1</i> 和 <i>CYP2C19</i> 等基因多态性预测华法林和氯吡格雷剂量和其他一些基因检测用于个体化医疗，一代和二代测序用于肥厚型心肌病、心脏猝死、遗传性高血压等诊断，为临床提供了重要帮助或决定性作用，仅两院每年就有 10000 余名患者接受检测。</p> <p>(3) 同济医院汪道文教授和阜外医院的惠汝太教授分别从 2008 年之后在武汉、北京、太原、徐州等地主办十二期继续教育和基因诊断与分型临床应用、新的心脑血管疾病危险因素等学习和宣讲，提高认识和应用水平，直接受益的医护人员至少 2.3 万人次；汪道文教授应邀在北京协和医院主办的实验诊断学习班、诊断学第四届大会上报告讲述基因诊断与分型的应用；汪道文教授 2012-2014 年每年均应邀在上海由贺林院士主办的基因诊断学习班和由上海医疗器械行业协会主办的分子诊断学习班上讲述基因诊断和分型的应用进展；汪道文教授和惠汝太教授应邀十余次在上海东方心血管会、北京长城会、中国心血管年会、中国心脏病大会（阜外医院主办）、中国房颤学术年会等介绍继发性高血压、脑卒中和冠心病研究成果、推广基因诊断分型临床实践。2016 年 9 月汪道文教授承办了第七届全国基因诊断学习班，向全国各地学员 500 人讲授基因诊断临床应用规范。</p> <p>(4) 关于高同型半胱氨酸血症诊断预测心脑血管疾病风险和干预治疗、炎</p>

	<p>症因子 CRP、VKORC1、VEGFR-2、DDAH1 等基因多态性和端粒长度等预测脑卒中及再发脑卒中和冠心病风险已经在天津胸科医院、武汉市中心医院、武汉市普爱医院、武汉市第五医院、武汉大学中南医院、山西医科大学附属第一医院、浙江大学附属第一医院、北京安贞医院、南昌医科大学附属第二医院、广州中山大学附一医院、第三军医大学大坪医院、广东省人民医院、南京医科大学附属第一医院等地心脑血管疾病临床中广泛使用，自 2006 年以来应用的病人人次达 130 万以上。第三军医大学、西安医科大学附属第一医院、同济医院和阜外医院等使用激肽释放酶水平和 miR-320 水平预测心脑血管疾病风险达 10 万余人次。武汉市中心医院、武汉市普爱医院、武汉市第五医院、武汉大学中南医院、北京安贞医院、南昌医科大学附属第一医院、南京医科大学附属第一医院和同济医院、阜外医院等医院也大量应用 CYP2C9、VKORC1 和 CYP2C19 等基因多态性预测华法林和氯吡格雷剂量和其他一些基因检测用于个体化医疗，将一代和二代测序用于肥厚型心肌病、心脏猝死、遗传性高血压等的诊断，产生了非常显著的临床效果。</p>
<p>主要完成人情况：</p>	<p>1. 姓名：汪道文</p> <p>排名：1</p> <p>技术职称：教授，主任医师</p> <p>工作单位：华中科技大学同济医学院附属同济医院</p> <p>对本项目技术创造性贡献：①提出课题研究方案，组织课题的实施与顺利进行，是本项目课题任务来源国家自然科学基金、863、973、卫生部部属(管)医院临床学科重点项目、湖北省重大科技专项的课题负责人。②是本项目所有创新点的重要研究设计者，是本项目主要单位之一的代表性论文专著的通讯作者及授权专利第一发明人。本人在该项目研发工作中投入的工作量占本人总工作量的 70%。发表 SCI 论文 100 余篇，SCI 论文总影响因子 90.666。SCI 论文被引用 271 次，其中他引 200 次。多篇文章内容得到很高评价。指导完成 7 项专利的申请，并获得授权证书。</p> <p>曾获国家科技奖励情况：2012 年获国家科学技术进步奖二等奖。肿瘤转移的分子靶向治疗应用。排名第 6。证书编号：2012-J-233-2-05-R06。</p>

2. 姓名：汪一波

排名：2

技术职称：研究员

工作单位：中国医学科学院阜外医院

对本项目技术创造性贡献：参与临床流行病学调查和心脑血管疾病遗传学危险因素研究，主要发现维生素 K 环氧化物还原酶亚单位 1

（*VKORC1*）基因变异增加脑卒中、冠心病和主动脉夹层发病风险

（*Circulation* 2006;113:1615-21）；*KDR* 基因多态性与冠心病风险密切

相关（*J Am Coll Cardiol.* 2007;50:760-767.）；中国人华法林用量计算

方法（*PLoS One.*2014;9(8):e105250.）；*VTN* 基因启动子区变异促进

心血管病发病风险（*Int J Cardiol.* 2013;168(1):163-8.）等，在主要发

现、发明及创新点中作为对该项目的关键技术起到了骨干作用。协助本

项目负责人管理和组织实施该项目的顺利完成。本人在该项目研发工作

中投入的工作量占本人总工作量的 50%。发表 SCI 论文 40 余篇。

曾获国家科技奖励情况：无

3. 姓名：惠汝太

排名：3

技术职称：教授、主任医师

工作单位：中国医学科学院阜外医院

对本项目技术创造性贡献：①提出课题研究方案，组织课题的实施与顺

利进行，是本项目课题任务来源 863 计划“中国农村高血压、脑中危

险因素早期识别与干预”（编号：2006AA02Z477）和 973 计划“高血压

易患脑卒中的分子机制”（编号：G2000056901）的课题负责人。②是

本项目所有创新点最早的研究设计者，是本项目代表性论文专著的另一

主要单位的通讯作者和授权发明专利第一发明人。

曾获国家科技奖励情况：无

4. 姓名：陈琛

排名：4

技术职称：副教授、主治医师

工作单位：华中科技大学同济医学院附属同济医院

对本项目技术创造性贡献：主要参与心脑血管疾病表观遗传危险因素的研究，报道了人心衰组织的非编码 RNA 表达谱（*Oncotarget* 2016;7(1):33-45）；证明 miR-21 通过调控线粒体基因表达产生降低血压作用（*Circulation* 2016;134(10):734-51）；证明 miR-320 抑制 SRF 表达，导致血脂水平和多种致炎因子表达增高，增加心脑血管疾病的风险（*J Cell Mol Med.* 2015;19(5):970-85.）；证明 miR-1、miR126、miR-30a, miR-195 and let-7b 等作为急性心梗生物标志物的临床诊断价值（*Int J Biol Sci.* 2012;8(6):811-8.; *PloS ONE.* 2012;7(12): e50926.）。曾获国家科技奖励情况：无

5. 姓名：张伟丽

排名：5

技术职称：研究员

工作单位：中国医学科学院阜外医院

对本项目技术创造性贡献：参与大规模的流行病学调查和数据库的整理并从分子水平研究相关基因在心脑血管疾病中的作用机制；主要发现血管内皮细胞生长因子受体 2（*VEGFR-2*）和 *ANRIL* 基因变异增加脑中风发病和预后风险（*Stroke*, 2009）；高尿酸血症是高血压病（*Clin Chem.* 2009）危险因素；血浆高 Hcy 是心脑血管病危险因素（*Clin Sci.* 2010）；外周血白细胞端粒长度是外周血管病、卒中发生和卒中后死亡的重要标记之一（*Clin Sci.* 2013；*PLoS One* 2012）。

曾获国家科技奖励情况：无

6. 姓名：赵春霞

排名：6

技术职称：副教授、副主任医师

工作单位：华中科技大学同济医学院附属同济医院

对本项目技术创造性贡献：主要从事人类组织型激肽释放酶基因过表达对果糖诱导的胰岛素抵抗与高血压的研究工作，参与脑卒中、高血压流行病学调查及心脑血管病内源性保护机制的研究工作，发现 sLDL 为脑

卒中新危险因素 (*Cerebrovasc Dis.* 2009), 激肽释放酶作为重要内源性保护因素能显著降低血压 (*Hypertension* 2003), 改善胰岛素抵抗 (*Diabetes* 2010)。

曾获国家科技奖励情况: 无

7. 姓名: 丁虎

排名: 7

技术职称: 副教授、副主任医师

工作单位: 华中科技大学同济医学院附属同济医院

对本项目技术创造性贡献: 主要参与心脑血管病遗传新危险因素的发掘鉴定和机制研究工作, 发现 *APOA5/A4/C3/A1* (*JACC.* 2014), *DDAH1-396 4N* (*Circ Res.* 2010), 端粒长度 (*Stroke* 2012), *ZNF 650* (*Stroke* 2010) 和 *9p21* (*Circ Cardiovasc Genet.* 2009) 等重要心脑血管病遗传危险因素; 并建立氯吡格雷抵抗 (*JMD.* 2013) 等心脑血管病基因诊断方法。参加 2 项国家专利申请并授权。

曾获国家科技奖励情况: 无

8. 姓名: 崔广林

排名: 8

技术职称: 主治医师

工作单位: 华中科技大学同济医学院附属同济医院

对本项目技术创造性贡献: 主要研究血脂代谢紊乱的遗传学及与心血管病关系方向, 证明 *APOA5/A4/C3/A1* 基因簇变异与国人血脂和冠心病的紧密关系及其机制 (*JACC.* 2014;64(3):267-77); 证明端粒长度与国人冠心病风险没有关联 (*Atherosclerosis.* 201;233(2):375-80.); 建立了高分辨率溶解曲线方法用于基因分型与诊断

(*Gene.*2013;512(1):108-12.; *Gene.*2013;514(2):125-30.)。参加 2 项国家专利申请并授权。

曾获国家科技奖励情况: 无

9. 姓名: 张琴

排名: 9

	<p>技术职称：主治医师</p> <p>工作单位：华中科技大学同济医学院附属同济医院</p> <p>对本项目技术创造性贡献：参与脑卒中、冠心病流行病学调查，构建缓激肽（TK）单克隆抗体，并建立 ELISA 检测体系，发现血浆 TK 水平对脑卒中（<i>ANN NEUROL</i>. 2011）和冠心病（<i>Plos One</i> 2014）危险分层和预后评估具有临床重要价值。参与 2 项国家发明专利并获授权。</p> <p>曾获国家科技奖励情况：无</p>
<p>主要完成单位及创新推广贡献</p>	<p>1. 主要完成单位：华中科技大学同济医学院附属同济医院</p> <p>对创新推广贡献：心脑血管疾病是国人最重要的致死原因（占总死亡的 40%），且还呈现不断上升趋势，该现状与对其危险因素认识不足密切相关。华中科技大学同济医学院附属同济医院汪道文教授课题组历经 18 年深入研究，在多项国家自然科学基金、863 和 973 等项目支持下集中研究了国人心脑血管疾病危险因素和保护因素，取得了一系列创新性研究成果。先后发表研究论文 100 余篇，其中包括在 <i>J Am Coll Cardiol.</i>, <i>Circulation Research</i>, <i>Hypertension</i>, <i>Stroke</i>, <i>Clin Chem</i>. 等杂志发表 SCI 论文 85 篇，国家发明专利 12 项。</p> <p>本项目深入研究了中国人心脑血管疾病（脑卒中、冠心病和糖尿病等）新的危险因素，包括遗传变异因素、炎症与高同型半胱氨酸血症、激肽释放酶水平降低和一氧化氮合酶功能受损等。这些新的因素的发现和认定为预测国人心脑血管疾病尤其是冠心病和脑卒中的风险提供了依据，并且已经开始在全国 20 多家医院使用，为心脑血管疾病的防治起到重要作用；基因诊断和分型用于个体化医疗的理念和方法也在全国广泛开展和应用。</p> <p>2. 主要完成单位：中国医学科学院阜外医院</p> <p>对创新推广贡献：中国医学科学院阜外心血管病医院是国内外知名的医学学术机构，是国家心血管病医疗、科研、预防和人才培养的重要基地，同时是中国心血管协作培训中心，国家心血管新药临床试验研究中心、卫生部心血管病防治研究中心，世界卫生组织心血管病研究与培训中心的所在地。具有近 20 年的心脑血管遗传和基因组研究基础。牵头组织了多次国家心脑血管病流行病学和人群防治研究。在全国 30 多个省/直辖市甚至县市建立了以医院、社区人</p>

	<p>群为基础的遗传流行病学研究网络，在近 20 多万人群中进行了前瞻性队列研究及重大疾病的筛查。惠汝太教授所带领的研究团队先后承担并完成国家科技部“十二五”及 973、863 等重点科研和公关任务，为本项目提供了强大的科研技术平台。</p> <p>本项目以基础、应用基础和转化医学为主要研究方向，利用基因组学、药物基因组学和基于代谢通路的基因网络等手段，深入挖掘影响高血压脑中卒等心脑血管疾病发病风险和预后的新的遗传和环境标记，寻找关键的干预靶点，并在大规模前瞻性研究中验证其预警价值及干预效果，最后将有意义的结果应用于预防、预测和临床诊治，从而实现基础研究到预防与临床应用的转化。科研成果发表在 <i>Circulation</i>, <i>J Am Coll Cardiol.</i>, <i>Stroke</i>, <i>Clin Sci</i>.等专业权威杂志，为心脑血管疾病的早期预防和个体化治疗提供了重要依据。</p>
<p>代表性论文专著目录：</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Li H, Zhang X, Wang F, Zhou L, Yin Z, Fan J, Nie X, Wang P, Fu XD, Chen C , Wang DW*. MicroRNA-21 Lowers Blood Pressure in Spontaneous Hypertensive Rats by Upregulating Mitochondrial Translation. <u>Circulation</u>. 2016 Sep 6;134(10):734-51. (IF 17.202 被引 0 次) 2. Cui G[#], Li Z[#], Li R, Huang J, Wang H, Zhang L, Ding H*, Wang DW*. A functional variant in APOA5/A4/C3/A1 gene cluster contributes to elevated triglycerides and severity of CAD by interfering with microRNA 3201 binding efficiency. <u>J Am Coll Cardiol.</u> 2014 Jul 22;64(3):267-77. (IF 17.759 被引 9 次，他引 7 次) 3. Ding H^{#*}, Chen C[#], Shaffer JR, Liu L, Xu Y, Wang X, Hui R, Wang DW*. Telomere length and risk of stroke in Chinese. <u>Stroke</u>. 2012;43:658-63. (IF 5.787 被引 19 次，他引 19 次) 4. Chen J, Yang T, Yu H, Sun K, Shi Y, Song W, Bai Y, Wang X, Lou K, Song Y, Zhang Y, Hui R*. A functional variant in the 3'-UTR of angiotensin-1 might reduce stroke risk by interfering with the binding efficiency of microRNA 211. <u>Hum Mol Genet.</u> 2010;19(12):2524-33. (IF 5.985 被引 23 次，他引 22 次) 5. Wang H[#], Li Z[#], Wang J, Sun K, Cui Q, Song L, Zou Y, Wang X, Liu X, Hui

	<p>R*, Fan Y*. Mutations in NEXN, a Z-disc gene, are associated with hypertrophic cardiomyopathy. <u>Am J Hum Genet.</u> 2010 Nov 12;87(5):687-93. (IF 10.794 被引 20 次, 他引 20 次)</p> <p>6. Zhang W, Sun K, Chen J, Liao Y, Qin Q, Ma A, Wang DW, Zhu Z, Wang Y, Hui R*. High plasma homocysteine levels contribute to the risk of stroke recurrence and all-cause mortality in a large prospective stroke population. <u>Clin Sci (Lond).</u> 2009 Oct 26;118(3):187-94. (IF 5.016 被引 20 次, 他引 19 次)</p> <p>7. Wang Y[#], Zheng Y[#], Zhang W, Yu H, Lou K, Zhang Y, Qin Q, Zhao B, Yang Y, Hui R*. Polymorphisms of kdr gene are associated with coronary heart disease. <u>J Am Coll Cardiol.</u> 2007 Aug 21;50(8):760-7. (IF 17.759 被引 87 次, 他引 85 次)</p> <p>8. Fan X, Wang Y, Sun K, Zhang W, Yang X, Wang S, Zhen Y, Wang J, Li W, Han Y, Liu T, Wang X, Chen J, Wu H, Hui R*. Polymorphisms of ACE2 Gene are Associated with Essential Hypertension and Antihypertensive Effects of Captopril in Women. <u>Clin Pharmacol Ther.</u> 2007 Aug;82(2):187-96. (IF 7.268 被引 37 次, 他引 35 次)</p> <p>9. Li Ni[#], Jiagao Lü[#], Ling Bo Hou, Jiang Tao Yan, Qiao Fan, Wei Wang*, Rutai Hui, Katherine Cianflone, Dao Wen Wang*. Cystatin C, associated with hemorrhagic and ischemic stroke, is a strong predictor of the risk of cardiovascular events and death in Chinese. <u>Stroke.</u> 2007 Dec;38(12):3287-8. (IF 5.787 被引 27 次, 他引 26 次)</p> <p>10. Wang Y, Zhang W, Zhang Y, Yang Y, Sun L, Hu S, Chen J, Zhang C, Zheng Y, Zhen Y, Sun K, Fu C, Yang T, Wang J, Sun J, Wu H, Glasgow WC, Hui R*. Vkorc1 haplotypes are associated with arterial vascular diseases (stroke, coronary heart disease, and aortic dissection). <u>Circulation.</u> 2006 Mar 28;113(12):1615-21. (IF 17.202 被引用 90 次, 他引 79 次)</p>
主要知识	<p>1. 汪道文, 肖啸, 孔强, 王涛。表达人类血管紧张素 II 受体 I 反义基因的重组腺相关病毒及其制备方法。授权号: CN1422950B。授权公告日: 2011 年 11</p>

<p>产权 证明 目录</p>	<p>月 9 日。专利号：ZL 0211 5 774.X。</p> <p>2. 汪道文，张琴。人组织激肽释放酶 ELISA 试剂盒的制备。授权号：CN101672851B。授权公告日：2013 年 4 月 10 日。专利号：ZL 2009 1 0063379.X。</p> <p>3. 汪道文，张琴。一种抗人组织激肽释放酶单克隆抗体及其制备。授权号：CN101928346B。授权公告日：2013 年 1 月 16 日。专利号：ZL 2009 1 0063377.0。</p> <p>4. 汪道文，崔广林，丁虎。指导华法林使用起始剂量快速基因分型的方法和试剂盒。授权号：CN102605076B。授权公告日：2014 年 2 月 19 日。专利号：ZL 2012 1 0082350.8。</p> <p>5. 汪道文，陈琛，王峰，杨盛兰，马飞。表达 has-miR-21*的腺相关病毒的制备方法及其在高血压病治疗中的用途。授权号：CN102965347B。授权公告日：2014 年 7 月 9 日。专利号：ZL 2012 1 0069224.9。</p> <p>6. 汪道文，陈琛，杨盛兰，王峰，龙光文。microRNA-320 及其反义核苷酸在诊断、防治心血管疾病中的应用。授权号：CN102965429B。授权公告日：2015 年 3 月 4 日。专利号：ZL 2012 1 0069179.7。</p> <p>7. 汪道文，肖啸，李宏伟，王涛。表达人类激肽释放酶的重组腺相关病毒及其制法和用途。授权号：CN1236057C。授权公告日：2006 年 1 月 11 日。专利号：ZL 01 1 33573.4。</p> <p>8. 惠汝太，刘玉清，刘宝华，陆立鹤，陈敬洲，侯丽波。细胞增殖因子 Fwap10576。授权号：CN1231584C。授权公告日：2005 年 12 月 14 日。专利号：ZL 02 8 05510.1。</p> <p>9. 惠汝太，杨涛，陈敬洲，石毅，孙凯，张禅那。一种预测出血性脑卒中易感性的方法及试剂盒。授权号：CN101245392B 。授权公告日：2010 年 12 月 1 日。专利号：ZL 2008 1 0102698.2。</p> <p>10. 惠汝太，韩运峰，王晓建，樊晓寒，孙凯，陈敬洲。一种预测双氢克尿噻降压疗效的方法及试剂盒。授权号：CN101328502B。授权公告日：2010 年 12 月 1 日。专利号：ZL 2008 1 0106315.9。</p>
<p>完成</p>	<p>华中科技大学附属同济医院汪道文课题组和中国医学科学院阜外医院中德</p>

人合作关系说明	<p>实验室惠汝太课题组从 1998 年至今, 历时 18 年一直进行心脑血管危险因素的合作研究工作。</p> <p>主要合作经历如下:</p> <ol style="list-style-type: none">1. 1998 年惠汝太教授课题组牵头率先在全国建立了 7 个中心城市脑卒中病例-对照研究人群 (2000 对), 汪道文课题组作为武汉分中心的负责人, 负责了武汉中心样本的采集和 5 年随访工作;2. 自 2008 年以来, 两课题组以主办或协办的形式在武汉、北京、太原、徐州等地主持十二期继续教育和基因诊断与分型临床应用、新的心脑血管疾病危险因素等学习和宣讲, 提供认识水平和应用水平, 直接受益的医护人员达 2.3 万人次;3. 以 PI 或骨干共同参与 2 项国家 973 项目、2 项 863 项目和 1 个卫生计生委社会公益项目, 内容均为心脑血管疾病危险因素及机制研究;4. 共同合作研究发现重要的心脑血管病危险因素: 组织型激肽释放酶 (<i>Ann Neurol.</i>, 2011, IF=9.638) 和 <i>DDAH1</i> -396 4N (<i>Circ Res</i>, 2010, IF=11.551)。发现 <i>VKORC1</i> 和 <i>VEGFR-2</i> 基因变异与冠心病和脑卒中的关联等。5. 两课题组在心脑血管生物样本库上实现样本和临床信息共享, 在遗传统计分析技术方面相互交流, 并相互进行多次心脑血管疾病新危险因素的重叠验证工作, 共同署名发表 SCI 论文超过 20 篇, 包括在 <i>Circulation</i>, <i>Circ Res.</i>, <i>J Am Coll Cardiol.</i>, <i>Stroke</i>, <i>Clin Chem.</i>, <i>Ann Neurol.</i>等重要杂志。 <p>课题组承诺申报内容及涉及的附件材料真实有效。如有虚假, 愿意承担相应责任并接受相应处理。特此说明。</p>
---------	--