

拟推荐 2025 年山东省医学科技奖项目公示内容

项目名称	静脉血栓栓塞症防治一体化管理的研究
推荐奖种	医学科技进步奖
推荐意见	烟台市医学会认真阅读了该项目推荐书及其附件材料，确认全部材料真实有效，相关栏目均符合山东医学科技奖办公室的填写要求。该项目创新 1:首次系统研究了我院住院患者 VTE 的发病及危险因素，分析认为诊断意识提高是重要原因；PTE 总病死率为 11.11%,有逐年下降趋势，表明防治的有效性。创新 2:发现溶栓比抗凝能更快降低急性次大面积 PTE 患者的肺动脉压，提示溶栓更有助于抢救危重、血栓负荷大的患者。创新 3:经颈静脉注入自体血栓可制成理想的大鼠急性 PTE 模型。研究发现肺动脉壁炎性细胞浸润，中膜平滑肌细胞向内膜迁移、增生是急性 PTE 后肺动脉内膜增生的主要机制。创新 4:完整揭示了髌、膝关节置换术病人血栓前状态和血液中凝血-纤溶系统的变化规律及与 DVT 的相关性。创新 5:发现 DVT 与 HIF-1α/NLRP3 通路表达有关；首次发现白藜芦醇可减少 DVT 是通过抑制 HIF-1α/NLRP3 通路减轻深静脉血栓诱导的炎症反应实现的。创新 6:发现 TXNIP 和 NLRP3 的表达水平与 DVT 形成密切相关，TXNIP 和 NLRP3 的下调可抑制 DVT 的形成。本课题内容之一立项于 2002 年，当时缺乏国人 VTE 数据及基于国人特征的 PTE 治疗方法。我院作为国家十五公关课题“PTE 规范化诊治方法的研究”分中心之一，研究数据已作为我国 PTE 诊治指南制定的依据。VTE 规范化防治的研究持续了 20 余年，发表论文 30 余篇。
项目简介	该项目通过七部分研究：①住院患者 VTE 的发病及危险因素分析；②经胸超声心动图检查在急性 PTE 诊断与治疗中的价值；③PTE 规范化治疗：包括急性大面积 PTE 的不同溶栓治疗研究(比较尿激酶 12 小时、尿激酶 2 小时、rt-PA 溶栓方案的溶栓效果和安全性);急性非大面积 PTE 的抗凝治疗研究(比较 UK 与 LMWH 的有效性和安全性);急性次大面积 PTE 溶栓、抗凝治疗的对比性研究；④关节手术病人血浆凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)、纤溶酶-α2 抗纤溶酶复合物(PAP)的研究；⑤髌、膝关节置换术后患者 VTE 防治的研究；⑥PTE 肺血管重建的研究；⑦急性 DVT 制动时间与 PTE 发生风险的机制研究。取得了以下研究成果：1、VTE 总体发病率为 1.27%，高于国内同期总体发病率，其中年发病率有先升高后降低的规律，分析认为诊断意识提高是重要原因；PTE 总病死率为 11.11%,有逐年下降趋势，表明防治的有效性。2、经胸超声心动图对诊断急性肺栓塞具有重要地位。3、急性大面积 PTE 三种溶栓方案的疗效和安全性相仿，但 rt-PA 组对于临床症状的改善、溶栓速率等方面略优于 UK2h、UK12h 组；急性非大面积 PTE 两种抗凝方案的疗效和安全性也相仿，但 LMWH 组的患者依从性更好。发现溶栓比抗凝能更快降低急性次大面积 PTE 患者的肺动脉压，提示溶栓更有助于抢救危重、血栓负荷大的患者；发现氧分压及超声下肺动脉压的变化可评估抗凝和溶栓疗效，可作为早期判断疗效的简便、无创、基层可及的指标，减少放射线暴露。4、揭示髌、膝关节置换术病人血栓前状态和凝血-纤溶系统的变化规律及与 DVT 的相关性；Well's 临床首诊评分联合术前 TAT、PAP 水平检测可以提高髌、膝关节置换术患者术后发生 DVT 的预测价值及防治效果。5、根据 Well's 临床首诊评分针对不同危险程度的人群采用不同的预防措施，对提高预防效果、减少医疗费用是值得推广的方法。使用 IPC 的时间应尽可能在术后早期，而术后后期使用 IPC 的时间长短应该结合患者术后恢复自主活动的时

	间和程度来决定。6、经颈静脉注入自体血栓可制成理想的大鼠急性 PTE 模型；发现肺动脉壁炎性细胞浸润，中膜平滑肌细胞向内膜迁移、增生是急性 PTE 后肺动脉内膜增生的主要机制；ET-1、MMP-9 在大鼠急性 PTE 后肺动脉内膜增生、肺血管重构过程中起着重要作用。7、建立大鼠急性 DVT 模型，发现 DVT 与 HIF-1α/NLRP3 通路表达有关，首次发现白藜芦醇可减少 DVT,是通过抑制 HIF-1α/NLRP3 通路减轻深静脉血栓诱导的炎症反应实现的。发现 DVT 发生后，尚未出现肺动脉血栓时，已有肺血管炎症改变，此现象提示有肺动脉血栓发生风险。8、发现 TXNIP 和 NLRP3 的表达水平与 DVT 形成密切相关，TXNIP 和 NLRP3 的下调可抑制 DVT 的形成；TXNIP 可能通过促进 NLRP3 的表达进而促进 DVT;TXNIP 激活 NLRP3/IL-1β 参与炎症反应和氧化应激促进 DVT;为 TXNIP 作为 DVT 治疗的一个有前景的靶点提供了理论基础。静脉血栓栓塞症规范化防治的研究内容之一立项于 2002 年，当时缺乏国人 VTE 的数据及基于国人特征的 PTE 治疗方法。我院作为国家十五公关课题“PTE 规范化诊治的研究”分中心之一，相关研究数据已作为我国 PTE 诊治指南制定的依据。本研究持续了 20 余年，前期取得的科研成果和关键技术已成功在多家医院推广应用，取得了良好效果，说明该研究成果应用于临床可使 VTE 的患病率、致残率和死亡率明显下降，提高了 VTE 的预防效果，为临床提供了重要的理论依据和基础，值得临床推广应用
客观评价	烟台市科技局组织有关专家在烟台市对该项目进行了技术鉴定, 鉴定委员会听取了项目研究汇报, 认真审核了技术资料, 经质询、讨论形成鉴定意见如下: 该项目通过以下七部分研究: ①住院患者静脉血栓栓塞症(VTE)的发病及危险因素分析; ②经胸超声心动图检查在急性肺栓塞诊断与治疗中的价值; ③肺血栓栓塞症(PTE)规范化治疗: 包括急性大面积 PTE 的不同溶栓治疗研究(比较尿激酶 12 小时、尿激酶 2 小时、rt-PA 溶栓方案的溶栓效果和安全性);急性非大面积 PTE 的抗凝治疗研究(比较 UK 与 LMWH 的有效性和安全性);急性次大面积 PTE 溶栓、抗凝治疗的对比性研究; ④关节手术病人血浆凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)、纤溶酶-a2 抗纤溶酶复合物(PAP)的研究; ⑤髌、膝关节置换术后患者 VTE 防治的研究; ⑥肺血栓栓塞症肺血管重建的研究; ⑦急性 DVT 制动时间与肺栓塞发生风险的机制研究。经统计学处理, 取得了以下研究成果: 1、VTE 总体发病率为 1.27%,高于国内同期总体发病率, 其中年发病率有先升高后降低的规律.分析认为 诊断意识提高是重要原因: PTE 总病死率为 11.11%.有逐年下降趋势.表明防治的有效性: VTE 的危险因素 与国内外研究结果一致。 2、经胸超声心动图对诊断急性肺栓塞具有重要地位。 3、急性大面积 PTE 三种溶栓方案的疗效和安全性相仿, 但 rt-PA 组对于临床症状的改善、溶栓速率等方面略优于 UK2h、UK12h 组; 急性非大面积 PTE 两种抗凝方案的疗效和安全性也相仿, 但 LMWH 组的患者依从性更好。急性次大面积 PTE 溶栓、抗凝治疗的总有效率、病死率相仿, 提出应根据个体化的原则选择 溶栓抑或抗凝治疗方案。 4、Well's 临床首诊评分联合术前 TAT、PAP 水平检测可以提高髌、膝关节置换术患者术后发生 DVT 的预测价值及防治效果。 5、根据 Well's 临床首诊评分针对不同危险程度的人群采用不同的预防措施, 对提高预防效果、减少医疗费用是值得推广的方法。使用 IPC 的时间应尽可能在术后早期, 而术后后期使用 IPC 的时间长短应该结合患者术后恢复自主活动的时间和程度来决定。

	6、经颈静脉注入自体血栓可制成理想的大鼠急性肺栓塞模型：大鼠急性 PTE 后第 4 天即出现肺动脉内膜增生；肺动脉壁炎性细胞浸润，中膜平滑肌细胞向内膜迁移、增生是急性 PTE 后肺动脉内膜增生的主要机制；ET-1、MMP-9 在大鼠急性 PTE 后肺动脉内膜增生、肺血管重构过程中起着重要作用：LMWH 和 UK 可以减轻大鼠急性 PTE 后肺动脉内膜增生：还可以降低 ET-1、MMP-9 血浆中的水平及其在肺动脉中的蛋白合成；急性 PTE 后肺动脉内膜增生情况比预想要严重的多，这必将影响患者的预后，值得进一步研究。 7、建立大鼠急性 DVT 模型，检测低氧诱导因子和炎症小体及相关功能因子和炎症因子的表达，观察药物治疗对血栓形成及消融的影响。发现不同时间点 HIF-1α/NLRP3 的表达随血栓形成与再通分别呈现增加与降低的趋势，证实白藜芦醇可调节 HIF-1α/NLRP3 信号通路抑制 DVT 形成，促进血栓再通。发现 DVT 发生后，尚未出现肺动脉血栓时，已有肺血管炎症改变，此现象提示有肺动脉血栓发生风险。 该课题立题新颖，设计严密，科学性强，密切联系实际，统计学方法合理.结论可信.有重要的学术意义和临床应用价值。经文献检索国内、外未见与本项目研究密切相关的报道，具有先进性、科学性、实用性和创新性。该研究达到国际先进水平。建议在临床工作中进一步继续扩展该项研究及相关数据分析
推广应用情况	静脉血栓栓塞症规范化防治的研究内容之一立项于 2002 年，持续研究了 20 余年，前期取得的科研成果已成功推广应用至临床诊疗过程的多个方面。1.静脉血栓栓塞症发病危险因素已得到充分认识，并在 Padua 评分量表、Caprini 评分量表及 Khorana 评分量表的在临床诊疗过程中的普遍应用得到体现，促使临床医生对静脉血栓栓塞症采取合理的预防措施。2.在急性肺血栓栓塞症的诊断过程中，本项目研究的经胸超声心动图已经成为急性肺血栓栓塞症危险度分层的重要检查方式，在诊断右心室功能障碍上具备价格低廉、安全无创、简便快速、重复性好的优势，使其成为诊断急性肺血栓栓塞症的必备辅助检查之一。3.在肺血栓栓塞症的治疗方面，溶栓治疗中所选 rt-PA、尿激酶在急性脑梗死静脉溶栓的有效性及安全性得到认可，本项目完善了两者在肺血栓栓塞症中疗效及安全性的对比，成为肺血栓栓塞症对于溶栓药物选择的依据之一；在抗凝治疗方面，皮下注射低分子肝素是已经成为治疗肺血栓栓塞症的基本方案，患者依从性好，安全性高。本项目对于不同危险程度的急性肺血栓栓塞症患者治疗方案的选择具有指导意义。4.本项目发现溶栓比抗凝能更快降低急性次大面积 PTE 患者的肺动脉压，提示溶栓更有助于抢救危重、血栓负荷大的患者；发现氧分压及超声下肺动脉压的变化可作为评估抗凝和溶栓治疗效果的间接指标，不仅减少放射线的暴露，更可以作为基层医院方便可及、患者依从性好的评估手段。5.本项目发现经颈静脉注入自体血栓可制成理想的大鼠急性 PTE 模型。研究发现肺动脉壁炎性细胞浸润，中膜平滑肌细胞向内膜迁移、增生是急性 PTE 后肺动脉内膜增生的主要机制；ET-1、MMP-9 在大鼠急性 PTE 后肺动脉内膜增生、肺血管重构过程中起着重要作用。6.本项目完整揭示了髌、膝关节置换术病人血栓前状态和血液中凝血-纤溶系统的变化规律及与 DVT 的相关性；证实了术前 TAT 和 PAP 水平检测对髌、膝关节置换术患者术后发生 DVT 具有一定的预测价值。7.本项目成功建立可重复性良好的急性 DVT 大鼠模型，应用组织病理学、蛋白定量及实时荧光定量 PCR 等技术手段观察 HIF-1α 及 NLRP3 在 APTE 大鼠模型的表达情况、应用低分子肝素及白藜芦醇对于上述蛋白表达的影响，为进一步探索上述蛋白在静脉血栓栓塞症中发挥的作用奠定了研究基础，并对于肝素及白藜芦醇在静脉血栓栓塞症中的治疗机制进行了进一步探索。8.本项目发现 TXNIP 和 NLRP3 的表达水平与 DVT 形成密切相关，TXNIP 和 NLRP3 的下调可抑制 DVT 的形成；TXNIP 可能通过促进 NLRP3 的表达进而促进

	DVT;TXNIP 激活 NLRP3/IL-1β 参与炎症反应和氧化应激促进 DVT;为 TXNIP 作为 DVT 治疗的一个有前景的靶点提供了理论基础。 研究的阶段性成果和课题的关键技术已在多家相关医疗单位得到具体应用,应用结果表 明:该课题得出的理论和数据对降低 PTE 的发生率、致残率、病死率和提高患者的生命质 量具有非常重要的意义;同时对临床医师深入了解 DVT 和 PTE 的临床特点 等方面获得了令 人满意的效果。其中烟台毓璜顶医院根据本研究的成果,对 60 例 PTE 患者根据不同危险程 度分别给予不同的治疗方案,明显提高了疗效;烟台市中医 医院根据本研究的成果和数据 对 1000 例住院患者进行临床流行病学调查,取得了良好效果;中国人民解放军第 107 医院 依据本研究的理论,对 50 例疑诊急性肺 栓塞的患者予以经胸超声心动图检查,大大提高了 早期诊断率。说明本研究的成果 应用于临床,可以明显降低 PTE 的发生率、致残率和病死 率,提高患者的生命质量, 取得了很好的社会效益,值得临床推广应用
--	--

完成人情况表

姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
费建文	1	烟台市烟台山医院	烟台市烟台山医院	主任医师	科主任
对本项目的贡献	本人为课题的总负责人，负责课题设计、动物实验、数据分析、论文撰写等；主要负责 VTE 的临床诊治工作 及生物标志物相关研究，创新性的提出了应用氧分压和超声下肺动脉压的变化评估抗凝和溶栓的疗效；并做 了大量基础研究，大鼠急性 PTE、DVT 模型的研发制备，发现了 VTE 相关的新型生物标志物，发现 DVT 与 HIF-1a/NLRP3 通路表达有关：首次发现白藜芦醇可减少 DVT,是通过抑制 HIF-1a/NLRP3 通路减轻深静脉血 栓诱导的炎症反应实现的；发现 TXNIP 可能成为 DVT 的一个有前景的治疗靶点。对本项目的创新点 1—6 均做 出了创造性的贡献，支撑材料见论文 1—10				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
王海霞	2	烟台市烟台山医院	烟台市烟台山医院	副主任医师	科主任
对本项目的贡献	负责数据收集、统计，协调各环节。动物实验、资料整理、数据分析、论文撰写等。主要负责 VTE 的临床诊 治工作及生物标志物相关研究，参与做了较多的基础研究，大鼠急性 PTE、DVT 模型的研发制备，发现了 VTE 相关的新型生物标志物；对本项目的创新点 5—6 均做出了创造性的贡献。参与论文 2-3 的撰写				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
马洪福	3	烟台市烟台山医院	烟台市烟台山医院	主治医师	无
对本项目的贡献	积极参与领导成立的本课题研究小组，根据其指定计划进行查阅并学习国内外相关理论研究 成果，学习相关 资料，筛选有价值的信息，运用于本课题的研究；收集病例，同时对原始资 料，数据及案例等过程材料进行 收集整理，同时进一步撰写论文等。首次发现白藜芦醇可 减少 DVT,是通过抑制 HIF-1a/NLRP3 通路减轻深 静脉血栓诱导的炎症反应实现的；对本项 目的创新点 5、6 做出了贡献，支撑材料见论文 2、3				

姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
韩进	4	烟台市烟台山医院	烟台市烟台山医院	副主任医师	无
对本项目的贡献	本人负责资料整理、数据分析、论文撰写等。主要负责 VTE 的临床诊治工作、病例收集及总结, 并对 DVT 的 治疗靶点方面进行了基础研究, 发现了 TXNIP 可能成为 DVT 的一个有前景的治疗靶点。对本项目的创新点 5、 6 做出了贡献, 支撑材料见论文 2、3				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
秦潇	5	烟台市烟台山医院	烟台市烟台山医院	主治医师	无
对本项目的贡献	负责查阅文献, 收集病例, 整理数据, 撰写论文等。首次发现白藜芦醇可减少 DVT,是通过抑制 HIF-1a/NLRP3 通路减轻深静脉血栓诱导的炎症反应实现的; 对本项目的创新点 5、6 做出了贡献, 支撑材料见论文 2、3				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
张学峰	6	烟台市烟台山医院	烟台市烟台山医院	主治医师	无
对本项目的贡献	负责本课题静脉血栓栓塞症防治相关的动物实验, 购买医疗耗材, 搜集与本课题有关的相关文献, 定期汇报 实验进展情况。对本项目的创新点 5、6 做出了贡献, 支撑材料见论文 2、3				

完成单位情况表

单位名称	烟台市烟台山医院	位次	1
对本项目的贡献	烟台市烟台山医院对本课题的完成提供了重要的技术平台, 我院为国家“十五”、“十一五”、“十二五”、“十三五”、“十四五”攻关课题“肺栓塞规范化诊治”等系列课题的分中心, 呼吸内科为烟台市重点学科, 在肺 栓塞领域的研究已达到国际先进水平; 骨科为省重点专科, 600 余张病床, 属于 VTE 高风险科室, 收治病种 全面, 保证了课题研究过程中病例资料的完整收集; 医院从组织协调、资金投入、人员安排、技术指导等方 面给予全方位的支持, 积极鼓励课题组人员在课题的设计和实验过程中进行技术创新, 保证了课题的顺利实 施, 在课题研究后期总结及课题鉴定方面、论文顺利发表、申报烟台市科技进步奖均给予大力支持和帮助。 在该课题取得预期结果后, 我院与多家医院联系, 积极推广该技术, 使得该技术被烟台毓璜顶医院、烟台市 中医医院、中国人民解放军第 107 医院等多家医院推广应用, 产生了良好的社会效益		

知识产权列表

序号	知识产权名称	知识产权类别	发明人(作者)	知识产权人	专利号	取得日期	国(区)别(刊名)	发明专利有效状态	证明材料	第一完成人是否参与	第一完成单位是否参与
-1	无				无						

主要论文列表

序号	论文名称	发表刊物	发表时间	全部作者	通讯作者	影响因子	他引总次数	SCI他引次数	证明材料	第一完成人是否参与
1	Thrombolytic and anticoagulant therapy for acute submassive pulmonary embolism	EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE	2014-01-01	费建文, 唐燕, 吴金香, 康丽君, 赵继萍, 戴红, 毕文祥, 王俊飞, 刘粉, 刘文, 杨蒙, 董亮	董亮	1.269	5	5	2	是
2	TXNIP activates NLRP3/IL-1 β and participate in inflammatory response and oxidative stress to promote deep venous thrombosis	EXPERIMENTAL BIOLOGY AND MEDICINE	2023-09-01	费建文, 王海霞, 韩进, 张学峰, 马洪福, 秦潇, 于潮晓, 姜俊杰	姜俊杰	2.8	0	0	3	是
3	Resveratrol Ameliorates Deep Vein Thrombosis-Induced Inflammatory Response Through Inhibiting HIF-1 α /NLRP3 Pathway	INFLAMMATION	2022-06-01	费建文, 秦潇, 马洪福, 张学峰, 王海霞, 韩进, 于潮晓, 姜俊杰	姜俊杰	5.1	4	4	1	是
4	静脉血栓栓塞症患者的临床特点和增龄性变化	中华老年医学杂志	2010-05-27	康丽君, 费建文, 于鹏飞, 唐燕	康丽君	0	3	0	8	是
5	老年人关节置换术后静脉血栓栓塞症的防治	中华老年医学杂志	2012-02-14	费建文, 姜俊杰, 周冬梅, 唐燕, 康丽君, 戴红	姜俊杰	0	4	0	9	是
6	中老年人创伤后急性次大面积肺栓塞的溶栓和抗凝治疗	中华老年医学杂志	2013-07-15	费建文, 唐燕, 姜俊杰, 康丽君, 戴红	姜俊杰	0	1	0	10	是

7	不同溶栓方 案对急性大面积肺血栓 栓塞症的溶栓效果	中国 医学创新	2010-05-01	康丽君, 费建文, 唐燕, 于 鹏飞	康丽君	0	2	0	4	是
8	关节手术病 人血浆凝血酶-抗凝血酶 复合物、纤溶 酶-a ₂ 抗纤 溶酶复合物的研究	基层 医学论坛		戴红, 费 建文, 于 传亭, 宫 晓黎		0	0	0	6	是
9	关节手术病 人血浆凝血酶-抗凝血酶 复合物的研究	泰山 医学院学 报		戴红, 费 建文, 于 传亭, 唐 艳秋, 宫 晓黎		0	5	0	5	是
10	经胸超声心 动图检查在急性肺栓塞 诊断与治疗中的价值	中国 临床医学		康丽君, 费建文, 唐燕, 陈 晓伟, 夏 爱君, 郭 方明		0	6	0	7	是
合计他引总次数							30			