

	2020
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	炎症机制在妊娠期高血压疾病中的基础研究与临床应用
推荐单位	<p>推荐单位：广东省医学会</p> <p>推荐意见：</p> <p>本项目从子痫前期/子痫的基础研究到临床应用，原创性建立了子痫动物疾病模型，揭示炎症反应在子痫发病中的重要作用，从抑制炎症方向探索了新的防治选择；并对特殊类型子痫前期临床特点及诊治经验进行提炼；临床研究建立了相关病情评估系统，推出了急救流程的培训体系，在国内推行妊娠期高血压疾病的相关临床实操培训。研究团队已承担四项国家自然科学基金项目及多项省、市级课题，在国内外期刊发表相关论文多篇，本次申报提供密切相关论文 20 篇，培养了 21 名硕士、8 名博士以及 2 名博士后。项目围绕子痫前期/子痫疾病的炎症机制展开了基础研究，获得创新性突破。临床重症评价系统对改善子痫前期/子痫的妊娠结局，具有一定的社会效益。该项目项目对炎症机制在妊娠期高血压疾病中的基础研究达到国际先进水平，同意推荐。</p>
项目简介	<p>本研究团队在炎症机制在妊娠期高血压疾病中的基础与应用临床研究中，过十多年的探索，已承担四项国家自然科学基金项目“水通道蛋白基因（AQP5）在人胎盘胎膜中的表达研究（30471828）”、“母胎液体平衡中水通道蛋白基因的作用研究（30973206）”、“水通道蛋白基因 4(AQP4)参与子痫发病的炎症机制（81170594）”、“胆碱能抗炎通路调节小胶质细胞极化对子痫抽搐中神经血管单元损伤的调控机制研究”，以及多项省、市级课题，在国内外期刊发表相关论文多篇，此次申报提交代表性论文 20 篇，培养了 21 名硕士，8 名博士以及 2 名博士后。</p> <p>基础研究领域中，在子痫前期炎症模型基础上原创性建立了两种子痫抽搐的疾病模型，此两种子痫抽搐模型的建立，为子痫发病机制研究、防治的分子机制以及药物治疗新靶点的探索提供了研究基础。应用本团队建立的两种子痫抽搐动物模型，原创性发现全身炎性和神经炎性反应降低了子痫抽搐的阈值，为进一步的炎症机制对子痫前期/子痫的诊治研究指明了方向。并利用两种子痫抽搐动物模型，重新认识了降低全身炎性及神经炎性反应、升高子痫抽搐阈值、减少抽搐后神经炎性损伤可能是硫酸镁防治子痫抽搐的重要机制。并多方位研究从抑制炎症方向探索了子痫/子痫前期防治的新选择，包括胆碱能抗炎通路、环孢素 A 及 NO 合酶。水通道蛋白的研究揭示 AQP4 通过协调神经细胞损伤与凋亡介导子痫抽搐的炎症发病机制。</p> <p>临床研究中，建立了“重度子痫前期、子痫患者病情评估系统”及评估软件，同时进一步将评估系统优化升级，形成了产科危重症患者病情评估系统以及软件，并获得发明专利；并对特殊类型子痫前期临床特点及诊治经验进行提炼，广东地域性疾病 a-地贫（Bart's 水肿胎）并发子痫前期提出了独特的临床特点，容易心衰肺水肿发生率增加，产后出血发生风险增加，在此类患者的临床救治中强调加强监护；在此基础上，强调了 HELLP 综合征合并子痫的临床灾难性，提示产科医师应高度重视 HELLP 综合征并发子痫发作的颅内出血的可能，规范化临床管理流程，重视及时的影像学检查。</p> <p>本团队将妊娠期高血压疾病的基础及临床研究获得的成果在国内外进行相关推广与培训，多次在国内外学术会议上进行学术汇报及交流，2015 年温哥华 FIGO</p>

国际会议上承办 Basic science and translation research in pre-eclampsia 分会场担任会议主席并给以 Eclampsia--Novel insights into its pathophysiology and treatment options 专题讲座。举办多次国家级及省级妊娠期高血压疾病相关进展学习班以及产科急救模拟培训以及多学科团队合作培训模式，如规范妊娠期高血压疾病的病情严重程度评估及处置、规范硫酸镁在产科的规范化应用及硫酸镁中毒救治、规范子痫处理的标准化流程，促进了妊娠期高血压疾病母婴不良结局的改善，获得良好的社会效益及经济效益。

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	发明人
1	中国发明专利	中国	ZL.2008.1.0027317.9	2012-07-04	产科危重症患者病情评估系统	陈敦金, 刘慧姝, 邝鉴奎
2	中国计算机软件著作权	中国	2010SR022117	2010-05-12	重度子痫前期/子痫病情评分系统	广州医学院第三附属医院
3	中国计算机软件著作权	中国	2011SR002254	2011-01-17	产科危重症患者病情评分系统	广州医学院第三附属医院

代表性论文目录

序号	论文名称	刊名	年,卷(期)及页码	影响因子	通讯作者(含共同)	SCI他引次数	他引总次数	通讯作者单位是否含国外单位
1	Decreased seizure threshold in an eclampsia-like model induced in pregnant rats with lipopolysaccharide and pentylenetetrazol treatments	PLoS One	2014; 9(2):e89333	2.776	刘慧姝	11	11	否
2	Increased neuronal seizure activity correlates with excessive systemic inflammation in a rat model of severe preeclampsia	Hypertens Res	2016; 39(10):701-708	3.217	刘慧姝	5	5	否
3	Magnesium Sulfate Provides	MoJ Neurobiol	2017; 54(10):7	4.586	刘慧姝	6	6	否

	Neuroprotection in Eclampsia-Like Seizure Model by Ameliorating Neuroinflammation and Brain Edema		938-7948					
4	Magnesium Sulfate Attenuates Brain Edema by Lowering AQP4 Expression and Inhibits Glia-Mediated Neuroinflammation in a Rodent Model of Eclampsia	Behav Brain Res	2019;364:403-412 (2017年12月已电子出版)	2.77	杨媛媛	2	2	否
5	Choline Supplementation During Pregnancy Protects Against Gestational Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Responses	Reprod Sci	2018, 25(1):74-85 (2017年已电子出版)	2.559	刘慧姝	4	4	否
6	Nicotine Inhibits LPS-Induced Cytokine Production and Leukocyte Infiltration in Rat Placenta	Placenta	2016;39:77-83	2.773	刘慧姝	6	6	否
7	Activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway by nicotine ameliorates lipopolysaccharide-induced preeclampsia-like symptoms in pregnant rats	Placenta	2017;49:23-32	2.773	刘慧姝	8	8	否
8	Nicotine increases	Brain Res	2016,	2.929	刘慧姝	8	8	否

	eclampsia-like seizure threshold and attenuates microglial activity in rat hippocampus through the $\alpha$ 7 nicotinic acetylcholine receptor		1642:487-496					
9	Cyclosporin A significantly improves preeclampsia signs and suppresses inflammation in a rat model	Cytokine	2016, 81:77-81	3.078	刘慧姝	3	3	否
10	内源性一氧化氮合酶抑制物及其水解酶变化与子痫前期发病的关系	中华妇产科杂志	2009, 44(4):249-252	0	姚细保	0	1	否
11	Pregnant phenotype in aquaporin 8 deficient mice	Acta Pharmacol Sin	2011:32(6):840-4	4.01	麻彤辉, 刘慧姝	8	8	否
12	Maternal-fetal fluid balance and aquaporins: from molecule to physiology	Acta Pharmacol Sin	2011 Jun:32(6):716-20	4.01	刘慧姝	12	12	否
13	Osmotic water permeability diversification in primary trophoblast cultures from aquaporin 1-deficient pregnant mice	J Obstet Gynaecol Res	2015:41(9):1399-405	1.122	刘慧姝	1	1	否
14	水通道蛋白基因 4 在子痫前期模型大鼠脑组织中的表达	南方医科大学学报	2013(9):1329-1331	0	刘慧姝	0	3	否
15	重度子痫前期及子	中华产科	2013,	0	刘慧姝	0	2	否

	痫病情严重程度评估系统的建立	急救电子杂志	2(3):37-42					
16	建立产科危重症患者病情评估系统的初步研究	中华产科急救电子杂志	2013, 2(2):121-126	0	刘慧姝	0	11	否
17	重度子痫前期并发急性肾损伤临床分析	中华产科急救杂志	2013;2(4):280-283	0	刘慧姝	0	4	否
18	心跳骤停孕产妇发病原因及临床特点分析	中华妇产科杂志	2011, 46(10):742-747	0	刘慧姝	0	6	否
19	Bart's 水肿胎并发的镜影综合征 9 例临床特征探讨	中国实用妇科与产科杂志	2010(5):380-382	0	刘慧姝	0	5	否
20	子痫并发溶血、肝酶升高、低血小板计数患者的发病特点及临床结局分析	中华妇产科杂志	2010, 45(10):740-744	0	刘慧姝	0	6	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	<p>姓名：刘慧姝 排名：1 职称：教授,教授 行政职务：妇产科教研室主任 工作单位：广州市妇女儿童医疗中心 对本项目的贡献：主持项目“炎症机制在妊娠期高血压疾病中的基础研究与临床应用”的实施与完成，原创性创建子痫动物模型，应用模型发现炎症降低子痫抽搐的阈值，硫酸镁通过降低神经炎性反应减轻神经炎性损伤预防子痫抽搐及改善子痫抽搐后损伤并提出相关治疗新选择及相关机制；并对特殊类型子痫前期临床特点及诊治经验进行提炼，强调了 HELLP 综合症合并子痫的临床灾难性，建立重度子痫前期/子痫病情评估系统及相关软件。</p> <p>姓名：沙晓燕 排名：2 职称：主治医师,主治医师 行政职务：无 工作单位：广州市妇女儿童医疗中心 对本项目的贡献：在水通道蛋白的早期研究中通过基因敲除鼠的相关研究发现 AQP1 及 AQP8 对滋养细胞侵袭生长、胎盘功能、羊水循环、胚胎发育、妊娠结局中起着重要作用，进而提出 AQPs 在母胎液体平衡中起着重要作用。这些研究为后期水通道蛋白在子痫前期的作用的研究打下了基础。</p> <p>姓名：黄倩 排名：3 职称：主治医师,主治医师</p>
---------	--

行政职务：医师

工作单位：广州市妇女儿童医疗中心

对本项目的贡献：在 LPS 子痫前期动物模型基础上实施原创性创建 PTZ 子痫疾病动物模型，并运用该疾病动物模型研究，发现炎性降低子痫抽搐的阈值，而硫酸镁可能通过降低炎性反应提高子痫抽搐阈值；发现环孢素通过减轻炎性反应改善子痫的临床症状。协助发现 AQP4 及 AQP9 在子痫前期大鼠海马表达增高，提示脑水肿在子痫前期/子痫发病中的可能机制。曾获得 2018 年 ISSHP 青年研究者奖。

姓名：狄小丹

排名：4

职称：主治医师,主治医师

行政职务：主治医师

工作单位：广州市妇女儿童医疗中心

对本项目的贡献：在临床研究中发现子痫前期重度及子痫患者存在全身炎症反应，HELLP 患者并发子痫抽搐以颅内出血为显著，死亡风险升高；根据妊娠期胜利变化和重度子痫前期的病理特点，协助实施建立重度子痫前期/子痫病情评估系统及相关软件，并协助取得相关专利；并在临产进行推广应用，获得良好的社会效益。

姓名：刘磊

排名：5

职称：主治医师,主治医师

行政职务：无

工作单位：广州市妇女儿童医疗中心

对本项目的贡献：在 LPS 子痫前期动物模型基础上实施原创性创建电刺激子痫疾病动物模型，并运用该疾病动物模型研究，进一步支持炎性降低子痫抽搐的阈值，而硫酸镁可能通过降低炎性反应提高子痫抽搐阈值；发现子痫前期状态下，AQP4 在海马神经元中的表达降低，提示水通道蛋白在脑水肿的形成中可能发挥重要作用。

姓名：李晓兰

排名：6

职称：副教授,主治医师

行政职务：无

工作单位：安徽医科大学第一附属医院

对本项目的贡献：子痫前期存在严重神经炎性损伤，降低了子痫抽搐的阈值；硫酸镁的防治子痫抽搐的分子机制可能通过减少神经元损伤，减少神经小胶质细胞损伤与凋亡，AQP 可能介导其相关反应。实施胆碱能抗炎通路激动剂烟碱可以通过减少神经元损伤，减少神经小胶质细胞损伤与凋亡提高子痫抽搐阈值，改善子痫结局。

姓名：姚细保

排名：7

职称：副教授,副主任医师

行政职务：产科主任

工作单位：赣南医学院第一附属医院

对本项目的贡献：代表性论文 10，研究了内源性一氧化氮合酶抑制物 AMDA 及一氧化氮合酶抑制物水解酶 DDAH 在子痫前期发病中的作用，提出其在高血压及子痫

前期等血管内皮损伤性疾病的预测及病情监测中发挥作用。

姓名：鲍俊杰

排名：8

职称：副主任技师,副主任技师

行政职务：无

工作单位：广州市妇女儿童医疗中心

对本项目的贡献：参与团队多项基础研究，对于胆碱能抗炎通路的研究发现烟碱抑制了胎盘炎性反应，体现在调节胎盘中  $\alpha 7nAChR$  的表达增加，减弱 NF- $\kappa$ Bp65 的激活，抑制胎盘炎性因子释放和白细胞渗入；通过激活胆碱能抗炎通路保护胎盘组织结构免受严重炎性病理损伤，从而保证胎盘正常的分泌及营养输送等功能。

姓名：韩新佳

排名：9

职称：技师,技师

行政职务：无

工作单位：广州市妇女儿童医疗中心

对本项目的贡献：参与团队多项研究，胆碱能抗炎通路的研究协助发现烟碱可以通过减轻通过减少皮质神经元损伤，减少神经小胶质细胞损伤与凋亡提高子痫抽搐阈值，而大脑皮质神经元损伤在子痫抽搐中的重要作用。

姓名：刘媛媛

排名：10

职称：医师,医师

行政职务：无

工作单位：南昌大学附属赣州医院

对本项目的贡献：实施胆碱能抗炎通路的研究，发现其激动剂烟碱通过减轻全身炎性反应及减轻胎盘炎性反应改善子痫前期临床症状，并协助完成其减轻通过减少神经元损伤，减少神经小胶质细胞损伤与凋亡提高子痫抽搐阈值，改善子痫结局。

姓名：张红霞

排名：11

职称：副主任医师,副主任医师

行政职务：无

工作单位：珠海市妇幼保健院

对本项目的贡献：主要完成本项目中子痫前期/子痫的评估体系的建立及其应用工作。根据妊娠期胜利变化和重度子痫前期的病理特点，协助实施建立重度子痫前期/子痫病情评估系统及相关软件。

姓名：胡碧辉

排名：12

职称：医师,医师

行政职务：无

工作单位：广州市花都区胡忠医院

对本项目的贡献：运用电刺激子痫疾病动物模型研究环孢素 A 对子痫前期的作用，证实环孢素 A 治疗能改善先兆子痫的体征并减弱炎症反应，可能是子痫前期治疗的新选择。

	<p>姓名：邝鉴奎  排名：13  职称：主治医师,主治医师  行政职务：无  工作单位：香港大学深圳医院  对本项目的贡献：发表代表性论文《建立产科危重症患者病情评估系统的初步研究》，在重度子痫前期及子痫病情严重程度评估系统的基础上，将评估系统优化升级，形成了产科危重症患者病情评估系统以及软件，协助完成并获得了国家发明专利（200810027317.9）。</p> <p>姓名：魏晓存  排名：14  职称：主治医师,主治医师  行政职务：无  工作单位：郑州大学第三附属医院  对本项目的贡献：关于子痫前期的临床研究发现子痫前期并发急性肾损伤若发生多器官功能障碍、脑血管意外和严重产后出血，患者死亡率高。</p> <p>姓名：周杨  排名：15  职称：副主任医师,副主任医师  行政职务：妇产科教研室副主任，产科副主任  工作单位：广州市增城区人民医院  对本项目的贡献：对特殊类型的子痫前期进行剖析，广东地域性疾病 a-地贫（Bart's 水腫胎）并发子痫前期提出了独特的临床特征。</p>
<p>主要完成单位情况</p>	<p>单位名称：广州市妇女儿童医疗中心  排名：1  对本项目的贡献：主要创造性贡献：  1、在子痫前期炎性模型基础上原创性建立了两种子痫抽搐的疾病模型  2、揭示了全身炎性和神经炎性在子痫抽搐的发病中的重要意义  3、重新认识了硫酸镁在子痫前期/子痫中的炎性治疗机制  4、从抑制炎性方向探索了探索了新的子痫/子痫前期防治的新选择  5、探索了 AQP 家族对于子痫前期/子痫发病的影响机制  6、建立了子痫前期/子痫的病情评估体系  7、特殊类型子痫前期临床特点及诊治经验的提炼  作为第一完成单位，负责总体工作的筹划，科研项目申报等，为项目提供实验场地、实验设备、项目人员管理、项目沟通管理、数据采集、技术应用、论文发表及成果鉴定等多项工作。项目中七大创新点中六个内容基本在该单位完成。</p> <p>单位名称：广州医科大学附属第三医院  排名：2  对本项目的贡献：协助完成项目前期水通道蛋白相关研究及技术支持；建立了子痫前期/子痫的病情评估体系及转诊体系，并发表文章和软件登记。对重症评估系统的建立给予了大力支持，协助申请获得国家专利及软件著作权 3 项。</p>