

项目名称：心脏磁共振成像技术在儿童心肌疾病中的应用

候选单位及排序：首都医科大学附属北京安贞医院

候选人及排序：刘桂英、赵蕾、杨曦、马晓海、李佳、温兆赢、苏瑛、张臣、李宁、徐磊

提名意见：

心脏磁共振检查（CMR）在儿童心肌疾病中的应用在儿童心肌疾病中诊疗中有重要意义，该项目在北京市科技计划项目、北京市卫生和计划生育委员会推广项目的资助下，针对儿童心肌疾病的评估等问题进行了深入的研究，发现从组织学水平评估儿童心肌疾病，如心肌炎、心肌病等疾病严重程度更为准确，也更利于临床诊疗和后续管理。研究工作具有连贯性、创新性和先进性。项目发现了儿童心肌炎临床诊断标准与病情的严重程度并不一致，提出应用 CMR 对疑似心肌炎患儿进行组织学评估，根据病理损害的范围对儿童心肌炎症进行危险分层，并实施分层治疗及管理；项目组发明了适合于婴幼儿特别是新生儿的跨心动周期图像采集技术，婴幼儿新生儿心率快，无法屏气配合扫描，项目组冲破传统思维模式，创新性采用跨心动周期的图像采集技术，能够在婴幼儿及新生儿扫描时得到理想的图像；项目组发现在肥厚型心肌病家系中新生儿期即可出现心肌肥厚的表现，而患儿并无明显的临床症状。而且在 CMR 指导下，可以清晰评估 HCM 新生儿的心肌组织学改变，对伴有明显危险因素的患儿进行个体化管理，在积极干预的情况下，可以明显改善患儿预后。项目组将总结的经验在各地医院中进行积极推广，也获得被推广单位一致好评。研究成果具有一定的影响力。

项目简介：

儿童心肌疾病以心肌炎和扩张型心肌病(DCM)、肥厚型心肌病 (HCM) 最常见。心肌炎是心肌特异性炎症，严重者可出现恶性心律失常、心力衰竭及心源性休克，虽然经积极治疗，约 20%患儿仍进展为 DCM 及慢性心力衰竭。猝死儿童约 10-20%为心肌炎，严重威胁患儿生存质量。究其原因是其确诊的金标准心内膜心肌活检在临床难以普及，无法获得确切心肌组织的病变并加以干预。HCM 是常见的早期无自觉症状导致儿童猝死的心肌病，早期发现心脏心肌质量改变及纤维化是改善 HCM 家系成员生存率的关键。心脏磁共振 (CMR) 能够评估心肌组织病理改变且无创、无电离辐射，但研究采用的信号技术和影像诊断一直没有统一标准，且需要呼吸配合和较低心率，阻碍了在儿童心肌疾病的应用，在婴幼儿更是难以开展。

本项目应用 CMR 评估心肌组织，研究适宜婴幼儿及新生儿的 CMR 图像采集序列；应用 CMR 对 HCM 家系成员自新生儿早期进行心肌结构评估和动态监测，制定个体化全生命周期管理模式。

1.跨心动周期影像采集技术可在自由呼吸和快心率条件下采集影像，解决了婴幼儿及新生儿无法采集图像的难题

常规 CMR 序列检查需患儿配合呼吸并保持较低心率避免伪影，3 岁以下婴幼儿难以配合。跨心动周期影像采集技术，应用算法程序监测心率和不断改变的 TI 时间进行自动调整，使图像采集时间、加速技术、憋气时间多方面达到理想平衡。解决了 3 岁以下婴幼儿特别是新生儿行 CMR 检查的难题。相关成果也是国际上首次发表。

2. CMR 对 HCM 家系成员自新生儿早期进行心肌结构评估和动态监测，制定

个体化全生命周期管理模式

HCM 心源性猝死的风险与心肌水肿、纤维化及心肌重塑有关。本研究在国际上率先应用 CMR 证实 HCM 家系中，在无特异性症状的新生儿早期即可出现心肌肥厚和/或纤维化，解决了对新生儿心肌病心肌演变动态监测瓶颈问题，并制定个体化措施，实施全生命周期管理模式，填补了 HCM 家系成员新生儿期至发病前的监管空白，解决了 HCM 二级预防难题。

3.CMR 动态直观评估心肌炎患者心肌病理改变，避免漏诊与误诊

通过动物实验证实心肌炎的病理改变与 CMR 表现高度一致性。对疑似心肌炎患儿进行 CMR 检查，建立临床应用对比资料，阐明儿童心肌炎 CMR 特点，心肌病变以心外膜下最常见，轻症状儿童可有严重的心肌损伤，与临床诊断标准不一致，解决了心肌炎诊断缺乏组织水平依据的难题，提高准确率，减少漏诊和误诊；常规序列加 T1mapping 定量分析心肌水肿，对延迟强化（LGE）患儿危险分层，利于临床干预和预后判断。

本研究解决了新生儿和儿童心肌疾病应用 CMR 监测心肌病变的瓶颈难题，阐明了儿童心肌疾病 CMR 特点，提高了诊断的准确率，制定个体化诊疗规范，为形成一套完整的儿童心肌疾病诊断及评估体系提供依据。

在国内外一流杂志发表相关论文 19 篇，其中 SCI 收录 7 篇，论文累及他引 34 次，申报专利 2 项，研究成果纳入中华医学儿科学会心血管学组撰写的《儿童心肌炎诊断建议(2018 年版)》。近 2 年举办学术会议及学习班 7 次，累计参会学习人员 479 人，参与国内外会议交流并大会发言 7 次

主要支撑材料目录

序号	知识产权 (标准规)	名称	国家(地 区)	授权号 (标准规)	授权公告日 (标准规范)	发明人(标准规范 起草人)	权利人(标 准规范起草
----	---------------	----	------------	--------------	-----------------	------------------	----------------

	范) 类别			范编号)	发布日期)		单位)
1	专利-发明	一种跨心动周期的图像数据采集设备	中国	202010555684.7	2020.6.18	刘桂英, 李宁, 杨曦, 李佳, 赵蕾, 马晓海, 徐磊	首都医科大学附属北京安贞医院
2	专利-实用新型	一种跨心动周期的图像数据采集设备	中国	202031131023.3	2020.6.18	刘桂英, 李宁, 杨曦, 李佳, 赵蕾, 马晓海, 徐磊	首都医科大学附属北京安贞医院
3	论文	Cardiovascular magnetic resonance imaging findings in children with myocarditis.	Chinese Medical Journal		2014; 127(21): 3700-3705	刘桂英*, 杨曦, 苏琰, 许冀闽, 温兆赢	首都医科大学附属北京安贞医院
4	论文	儿童心肌炎危险分层和预后分析	中国实用儿科杂志		2020.35(8):610-614	杨曦, 李佳, 刘桂英*	首都医科大学附属北京安贞医院
5	论文	心脏磁共振成像检测儿童心肌炎的研究进展	中华实用儿科临床杂志		2013,28(1):56-58	李佳, 刘桂英*, 杨曦	首都医科大学附属北京安贞医院
6	论文	新生儿肥厚型心肌病六例临床特点及磁共振特征	中华新生儿科杂志		2019, 34(6): 418-422	杨曦, 刘桂英*, 李佳, 苏琰, 王继秋	首都医科大学附属北京安贞医院
7	论文	儿童暴发性心肌炎临床与心脏核磁共振特征	中国病案		2019, 20(5): 101-105	杨宵, 杨曦, 刘桂英*	首都医科大学附属北京安贞医院

项目名称：炎症微环境在心力衰竭发病中的分子机制研究

候选人及排序：

杜杰，李汇华，李玉琳，林灼锋，夏云龙，王蕾，张聪聪，王媛，王春筱，张云龙，潘薛波，邵怡辉，吴帆，曲爱娟

候选单位及排序：

首都医科大学附属北京安贞医院，北京市心肺血管疾病研究所，首都医科大学，首都医科大学附属北京朝阳医院，温州医科大学

提名意见：

候选人围绕“炎症微环境是调控心脏纤维化/心衰发生发展的重要机制”这一新学说，开展了系统性工作，取得了一系列成果，深入揭示了心脏炎症微环境被心衰启动、之后调控心衰发展的机制，以及阐明了维持维持心脏微环境稳态的转录调控机制，具有极高的原创性和重大科学价值，取得了广泛的学术关注和认可，因此本单位特此推荐候选人及项目申报 2020 年度北京市科学技术奖。

项目简介：

心血管疾病是我国居民死亡的首要原因，心力衰竭（心衰）是多种心血管疾病的共同终末结局。进展性心衰患者 5 年病死率高达 50%，已成为重大的公共卫生问题。

心衰的发病机制复杂，虽然这些年对传统的“血流动力学异常”、“神经内分泌激活”和“心室重构”学说进行了较深入的研究，针对这些病理机制的药物（如利尿剂和神经激素拮抗剂）也推动了心衰的治疗，但心衰的死亡率和再入院率仍居高不下。

针对晚期心衰具有不可逆、难治的特点，提出心衰防控关口前移的解决思路，即在心血管疾病进展为心衰阶段之前，实施干预，延缓或预防心衰的发生。从心血管疾病损伤心脏到心力衰竭发生的过程中，心脏纤维化的出现是心血管疾病恶化的转折点，纤维化一旦形成不可逆转，并加速心衰的发生。但是“心脏损伤

是如何导致心脏纤维化”的科学问题还未解决。因此，申请人的系列研究以心脏炎症微环境这一关键的心衰前病理改变为切入点，深入系统地研究了炎症微环境建立及其与心脏原位细胞相互作用的分子机制，发现了多个用于干预心衰发生的新靶点，并提出了“炎症微环境是调控心脏纤维化/心衰发生发展的重要机制”这一新学说。

主要科学发现点如下：

1.揭示了心衰致病因素启动心脏炎症微环境的机制：循环增加的 Ang II 刺激心脏原位趋化因子 CXCL1 的释放入血，招募骨髓来源 CXCR2+单核巨噬细胞；一方面 CXCR2+单核巨噬细胞促进血管重塑过程进一步升高血压，另一方面该类细胞释放大量炎性蛋白放大炎症反应，启动心脏炎症微环境。该结果表明趋化因子-受体信号轴是启动炎症微环境建立和心衰发生的关键信号通路，提示早期干预炎症微环境是预防心衰发生的新策略。

2.明确了心脏炎症微环境调控心衰发生发展的机制：各类炎症细胞（巨噬细胞、T 淋巴细胞等）及其分泌的细胞因子等构成炎症微环境。炎症细胞通过两种方式（细胞因子和细胞因子受体途径、外泌体递送 miRNA 途径）与心脏原位细胞（心肌细胞、内皮细胞、成纤维细胞）相互作用调控心衰发生发展。这些研究果为深入阐明心衰发病的机制提供了新依据。

3. 阐明了维持心脏微环境稳态的转录调控机制：发现成纤维细胞转录因子 ATF3 过表达可以通过抑制 Map2k3 活性，进一步阻断 p38-TGFβ 传导通路来保护心脏。揭示了内源保护性转录因子 ATF3 抵抗心力衰竭发生的关键信号通路，为研究转录因子成为心血管疾病的新的治疗靶标提供了理论基础。

这些研究在国际心血管研究领域的高水平学术期刊包括细胞代谢、循环、欧洲心脏病杂志、分子.治疗等发表 SCI 收录论文十余篇，其中代表性论文 5 篇，IF>20 的论文 4 篇，1 篇被 Circulation 杂志选为特色论文，4 篇被杂志配发专题评论，被 N. Engl. J. Med.、Physiol Rev.、Circulation Research 等杂志累计引用 222 次，其中他引 168 次。研究结果得到同行研究的证实。项目培养了国家杰出青年基金获得者 2 人，长江学者 2 人、北京市科技新星 3 人。

主要支撑材料：代表作 5 篇

序	文章题目	杂志	发表时	年卷期页	影响	引	他	作者
---	------	----	-----	------	----	---	---	----

号			间		因子	用 次 数	引 次 数	
1	CXCL1-CXCR2 axis mediates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy and remodelling through regulation of monocyte infiltration	Eur Heart J	2018.05	2018 May 21; 39(20):1818-1831.	22.7	48	29	Lei Wang, Yun-Long Zhang, Qiu-Yue Lin, Yu Liu, Xu-Min Guan, Xiao-Lei Ma, Hua-Jun Cao, Ying Liu, Jie Bai, Yun-Long Xia, Jie Du, Hui-Hua Li
2	FGF21 Prevents Angiotensin II-Induced Hypertension and Vascular Dysfunction by Activation of ACE2/Angiotensin-(1-7) Axis in Mice	Cell Metab.	2018.06	2018 Jun 5;27(6):1323-1337	21.6	22	22	Xuebo Pan, Yihui Shao, Fan Wu, Yuan Wang, Rongrong Xiong, Jujia Zheng, Haishan Tian, Baile Wang, Yanfang Wang, Yi Zhang, Zongsheng Han, Aijuan Qu, Haixia Xu, Aihua Lu, Tianxin Yang, Xiaokun Li, Aimin Xu, Jie Du, Zhuofeng Lin
3	Cardiac fibroblast- specific activating transcription factor 3 protects against heart failure by suppressing map2k3-p38 signaling	Circulation	2017.03	2017;135(21):2041-2057	23.6	19	24	Yulin Li, Zhenya Li, Congcong Zhang, Ping Li, Yina Wu, Chunxiao Wang, Wayne Bond Lau, Xin-liang Ma, and Jie Du
4	Macrophage-derived mir-155- containing exosomes suppress fibroblast proliferation and promote fibroblast inflammation during cardiac injury	Mol Ther	2017.01	2017;25 (1):192-204	9	69	67	Chunxiao Wang, Congcong Zhang, Luxin Liu, Xi A, Boya Chen, Yulin Li, Jie Du

5	Genetic and Pharmacologic Inhibition of the Chemokine Receptor CXCR2 Prevents Experimental Hypertension and Vascular Dysfunction.	Circulation	2016.11	2016;134(18):1353-1368.	23.6	52	26	Lei Wang ,Xue-Chen Zhao , Wei Cui , Yong-Qiang Ma , Hua-Liang Ren , Xin Zhou , John Fassett , Yan-Zong Yang , Yingjie Chen , Yun-Long Xia , Jie Du , and Hui-Hua Li
---	---	-------------	---------	-------------------------	------	----	----	---