

项目摘要

项目名称:血管稳态失衡的发病机制与临床干预研究

项目第一完成人及单位名称:王沛坚 成都医学院第一附属医院

项目研究起止年月:2014-01-01 至 2023-05-01

项目研究项目来源:A. 国家计划

项目简介:

血管是由内皮、平滑肌及成纤维细胞组成并具有分泌调节功能的主动整合性器官,其稳态失衡可导致高血压、冠心病等,但机制不详。我们重点围绕这一关键问题从基础和临床两个角度探索了瞬时受体电位(TRP)通道在血管稳态失衡中的调控作用及潜在机制;代谢性因素导致血管内皮损伤新的机制;心肌损伤后保护机制及干预策略;冠心病和心力衰竭患者死亡和心血管事件危险因素筛选;高血压微创诊疗的临床效果评估。

该项目通过采用细胞实验、动物模型、临床资料分析等方式,对上述问题进行了深入研究。我们发现,TRPA1与增龄相关的血管功能失稳密切相关;其激活后可通过表观遗传、氧化应激等方式调控动脉粥样硬化的形成,促进心肌梗死后纤维细胞表型转化改善心脏功能。TRPV1激活后可改善糖脂代谢紊乱导致的心脏微血管内皮损伤,抑制动脉损伤后新生内膜的形成,减轻压力负荷诱导的心肌肥大。发现Nrf2、PPAR γ 、VRK1功能失调在动脉硬化中发挥了重要作用,吡格列酮、桂皮醛、丹参酚酸B、褪黑素、薄荷醇、调脾护心方等可产生血管保护作用。另外,TOM70功能缺陷可促进糖尿病性心肌病和心肌梗死后进展,MICU1及Mfn2可分别调控心肌肥大和心肌梗死后心肌损伤的修复。在临床研究中发现中心性肥胖是ACS青中年患者以及HFrEF心衰患者死亡和心血管事件重要危险因素;揭示了老年患者冠脉慢血流与血管内皮功能相关性;建立了心肌梗死抗栓相关慢性硬膜下血肿预后预测模型。发明了单根导管法行双侧肾上腺静脉采血,评估了选择性肾上腺动脉栓塞治疗原发性醛固酮增多性高血压较药物保守治疗具有更好的临床和生化缓解效果。

本项目在18项国家自然科学基金、四川省科技厅杰青计划、四川省科技厅及教育厅项目等资助下完成。已发表国内外论文90篇,其中SCI论文37篇,引用文章包括Nat Rev Drug Discov、Nat Rev Cardiol、Circ Res等期刊。国家基金委对研究成果进行了述评和推广,先后受邀参加国际心血管病会议30余次。培养四川省学术和技术带头人、四川省卫健委学术和技术带头人、四川省杰青、博士后等人才6人次,培养研究生80余名,晋升高级职称12人次。获得省部级等科技进步奖共11项,其中四川省科技进步奖一等奖2项、二等奖3项,四川省医学科技进步奖一等奖、二等奖各2项,军队科技进步奖一等奖、二等奖各1项。申请及获得国家发明专利、实用新型专利、软件著作权共9项。成立了四川省老年医学动脉硬化专业委员会,举办各类技术培训班10余次。指导基层医院业务开展120余次,培训基层医师3000余人次。研究成果在国内10余家三甲医疗机构进行了应用推广评价,救治患者8000余名。