**一、项目名称**

颅内大血管闭塞病因学精准评估及取栓再通的预后分析

**提名者及提名意见、提名等级**

提名者：张利勇

**提名意见：**

聊城市科学技术局通过认真审核项目提名书及附件材料，确认全部材料真实有效，填写内容均符合山东省科学技术奖励工作办公室要求。

该项目聚焦于我国目前第一位死因脑卒中，针对急性大血管闭塞机械取栓患者展开研究。通过对影像学精准评估、手术方式、病因学、血清学及预后的研究，取得以下成果：

1、病因学：创新性的将代谢组学技术应用于病因学研究，发现了6种可以鉴别血栓性质的标志物分子，更好的指导不同病因患者的临床治疗，开创了急性卒中和代谢组学交叉学科研究的新视角；

2、手术方式：在规模化常规取栓手术的基础上，创新了复合手术、颈动脉穿刺、颈动脉切开、桡动脉穿刺、预判性双支架、支架内嵌套支架等多种手术方式，并证实其安全性和有效性；

3、术后早期神经功能恶化：通过对患者临床资料的分析，总结了取栓患者术后早期神经功能恶化的发生率，发现了影响取栓术后早期神经功能恶化的临床因素；

4、长期预后：创新性的对取栓患者的血清进行脂质介质检测，分析了取栓前后各项介质的浓度的变化趋势，揭示围手术期各项介质在预测术后早期神经功能恶化、长期良好预后方面的价值。

该项目通过术前精准评估，术中术后个体化治疗，筛选出了真正可以从机械取栓中获益的患者，发现并干预影响早期神经功能恶化及长期预后的相关因素，改善了急性大血管闭塞脑梗死患者疗效，减轻了患者家庭及社会的经济负担，提高了区域人民的健康水平，具有显著的经济效益和社会效益。

目前，该项目已发表论文 28篇，SCI 收录 18篇，JCR 1区文章2篇，JCR 2区文章4篇，其中影响因子大于8分的论文3篇，总影响因子75.599分。研究成果在省内外多家医院推广，并且在连续多年在中国脑血管病论坛、东方脑血管病大会等做专题报告得到一致好评。

参照山东省科技进步奖申报和推荐条件，同意推荐该项目申报 2025年山东省科技进步奖。

该项目已征求了 焦力群（首都医科大学宣武医院、神经外科） 、 顾宇翔（复旦大学华山医院、神经外科） 、 朱良付（河南省人民医院、神经内科） 、 王东海（山东大学齐鲁医院、神经外科） 、 孙钦建（山东省立医院、神经内科） 等5 名专家意见。

提名该项目为2025年度山东省科学技术进步奖 三 等奖。

**项目简介**

本项目属于临床医学神经外科脑血管病领域。

脑卒中已经成为我国第一位死因，严重威胁国民健康。根据国内外指南，机械取栓已成为治疗急性大血管闭塞性脑卒中的重要手段，但仍有较多问题尚待解决。病因学方面：不同病因导致的大血管闭塞患者手术难度和预后不同，目前仅靠病史、影像学资料推测大血管闭塞的原因，缺乏准确的指标；手术方式方面：常规取栓技术的成功开通率偏低；对一些困难入路、困难取栓的患者，需要创新手术方式，提高再通率；部分患者血管再通良好，但由于再灌注损伤等多种原因，在术后早期出现神经功能恶化；目前血管再通成功率已高达 95%以上，但长期良好预后率仅有 50%左右，缺乏有效的早期预测指标。本项目聚焦上述问题，对大血管闭塞性急性脑梗死患者病因、手术方式、早期神经功能恶化、长期预后等多个方面进行了相关研究。

主要创新点如下：

1. 病因学：创新性的将代谢组学技术应用于血栓性质的研究，发现了 6 种可以鉴别血栓性质的标志物分子，更好的指导不同病因患者的临床治疗，开创了代谢组学在急性卒中应用的新视角；

2、手术方式：在规模化常规取栓手术的基础上，创新了复合手术、颈动脉穿刺、颈动 脉切开、桡动脉穿刺、预判性双支架、支架内嵌套支架等多种手术方式，并证实其安全性 和有效性；

3、术后早期神经功能恶化：通过对患者临床资料的分析，总结了取栓患者术后早期神经功能恶化的发生率，发现了影响取栓术后早期神经功能恶化的临床因素；

4、长期预后：创新性的对取栓患者的血清进行脂质介质检测，分析了取栓前后各项介质浓度的变化趋势，揭示围手术期各项介质在预测术后早期神经功能恶化、长期良好预后方面的价值；

本项目通过术前精准评估，术中术后个体化治疗，筛选出了真正可以从机械取栓中获益的患者，发现并干预影响早期神经功能恶化及长期预后的相关因素，改善了急性大血管闭塞脑梗死患者疗效，减轻了患者家庭及社会的经济负担，提高了区域人民的健康水平，具有显著的经济效益和社会效益。研究成果在省内外 20 余家医院推广，并培养进修医生 80余人，有效的带动了周边地区急性大血管闭塞的急救水平。

目前，该项目已发表论文 31 篇，SCI 收录 20 篇，JCR 1 区文章 2 篇，JCR 2 区文章4 篇，其中影响因子大于 8 分的论文 3 篇，总影响因子 83.599 分。项目成果曾获中国医院协会科技创新奖，山东省医学科技奖二等奖，山东省老年医学会科学技术奖二等奖和三等奖，山东省药学会科学技术奖三等奖，以本项目研究成果为基础申报了多项省级和市级课题，并连续多年在中国脑血管病论坛、东方脑血管病大会等做专题报告，得到一致好评。

**主要知识产权和标准规范等目录**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 知识产权（标准）类别 | 知识产权（标准）具体名称 | 国家（地区） | 授权号（标准编号） | 授权（标准发布）日期 | 证书编号（标准批准发布部门） | 权利人（标准起草单位） | 发明人（标准起草人） | 发明专利（标准）有效状态 | 第一完成人是否为发明人（标准起草人） | 第一完成单位是否为权利人（标准起草单位） |
| 论文 | Plasma Lipid Mediators Associate With Clinical Outcome After Successful Endovascular Thrombectomy in Patients With Acute Ischemic Stroke | 欧洲 | DOI: 10.3389/fimmu.2022.917974 | 2022-07-04 | Frontiers in Immunology | 聊城市人民医院 | 郝继恒/张利勇 | IF：8.786 | 是 | 是 |
| 论文 | Thrombosis origin identification of cardioembolism and large artery atherosclerosis by distinct metabolites | 欧洲 | DOI: 10.1136/neurintsurg-2022-019047 | 2022-06-02 | Journal of neurointerventional surgery | 聊城市人民医院 | 郝继恒/张利勇 | IF:8.572 | 是 | 是 |
| 论文 | Predictors and outcome of early neurological deterioration after endovascular thrombectomy: a secondary analysis of the DIRECT-MT trial | 欧洲 | DOI: 10.1136/neurintsurg-2022-018976 | 2020-06-10 | Journal of neurointerventional surgery | 聊城市人民医院 | 张利勇 | IF:8.572 | 是 | 是 |
| 论文 | Dynamics of intracranial and peripheral plasma Syndecan-1 after ischemic stroke with large vessel occlusion. | 欧洲 | DOI: 10.1111/cns.13898 | 2022-10-28 | CNS Neuroscience & Therapeutics | 聊城市人民医院 | 尹腾昆/王继跃张利勇 | IF:7.035 | 是 | 是 |
| 论文 | Thirty-six months recurrence after acute ischemic stroke among patients with comorbid type 2 diabetes: A nested case-control study | 欧洲 | DOI: 10.3389/fnagi.2022.999568 | 2022-09-30 | Frontiers in Aging Neuroscience | 聊城市人民医院 | 郝继恒/张利勇 | IF:5.702 | 是 | 是 |
| 论文 | Acute Ischemic Stroke Comorbid with Type 2 Diabetes: Long-Term Prognosis Determinants in a 36-Month Prospective Study for Personalized Medicine | 美国 | DOI: 10.1089/omi.2022.0071 | 2022-08-26 | Omics-A Journal of Integrative Biology | 聊城市人民医院 | 郝继恒/张利勇 | IF:3.978 | 是 | 是 |
| 论文 | Beneficial consequences of Lupeol on middle cerebral artery-induced cerebral ischemia in the rat involves Nrf2 and P38 MAPK modulation | 美国 | DOI: 10.1007/s11011-020-00565-8 | 2020.06.01 | Metabolic Brain Disease | 聊城市人民医院 | 张志远/张利勇 | IF:3.665 | 是 | 是 |
| 论文 | Combined surgical and interventional treatment of tandem carotid artery and middle cerebral artery embolus: A case report | 美国 | DOI: 10.12998/wjcc.v8.i3.630 | 2020-02-06 | World Journal of Clinical Cases | 聊城市人民医院 | 张萌/张利勇 | IF:1.534 | 是 | 是 |
| 论文 | 前循环急性大血管闭塞行机械取栓预后不良的因素分析 | 中国 | DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.25.015 | 2019-07-02 | 中华医学杂志 | 聊城市人民医院 | 张利勇 | 其他 | 是 | 是 |
| 论文 | 补救性经桡动脉入路治疗椎基底动脉急性闭塞9例并文献分析 | 中国 | DOI:10.3760/cma.j.cn115354-20220602-00386 | 2022-10-01 | 中华神经医学杂志 | 聊城市人民医院 | 张利勇 | 其他 | 是 | 是 |

**主要完成人**

**姓名：张利勇 排名： 1 单位名称：聊城市人民医院**

**对本项目主要科技创新的贡献：**

自2018年1月起参加“不同病因的颅内大血管闭塞精准评估及取栓再通的预后分析”项目的研究：课题设计、方案实施、资料整理：创新了多种手术方式，证实了各手术方式的有效性和安全性。根据患者病史、CTA 血管情况个体化制定手术方案可以提高再通率，缩短再通时间，改善患者预后；带动了多家地市级医院的脑卒中适宜诊疗技术能力的提升，包括脑卒中绿色通道建设，优化急性脑卒中救治流程，完善对围手术期患者的精准评估，同时将各种取栓技术推广到临床，为每一例患者制定个体化治疗方案。

**姓名：郝继恒 排名： 2 单位名称：聊城市人民医院**

**对本项目主要科技创新的贡献：**

2018 年1 月起参加“不同病因的颅内大血管闭塞精准评估及取栓再通的预后分析”项目的研究，首次将血浆脂质介质检测应用于机械取栓患者，探索了取栓前后浓度的变化趋势，分析围手术期各项指标在预测术后早期神经功能恶化、长期良好预后方面的价值，随后对数据进行统计分析，参与论文的撰写和发表。

**姓名：李中辰 排名： 3 单位名称：聊城市人民医院**

**对本项目主要科技创新的贡献：**

2019 年 5 月起参加“不同病因的颅内大血管闭塞精准评估及取栓再通的预后分析”项目的研究，将血浆脂质介质检测应用于机械取栓患者，探索了取栓前后浓度的变化趋势，分析围手术期各项指标在预测术后早期神经功能恶化、长期良好预后方面的价值，随后对数据进行统计分析，参与论文的撰写、发表，课题和专利申报。

**姓名：崔庆轲 排名：4 单位名称：聊城市人民医院**

**对本项目主要科技创新的贡献：**

2019 年1 月起参加“不同病因的颅内大血管闭塞精准评估及取栓再通的预后分析”项目的研究，参与临床研究，采集并分析患者临床资料，探索了影响患者预后的新型生物标志物，对于调整临床决策和预测预后具有重要价值。分析了颅内血液循环状态对早期神经功能恶化的影响，对避免早期神经功能恶化、提高机械取栓的预后至关重要；精准评估，分析良好预后患者的影响因素，通过对患者制定个体化治疗措施，早期干预，改善患者神经功能预后；参与资料收集，患者随访，数据分析及文章撰写。

**姓名：王培健 排名：5 单位名称：聊城市人民医院**

**对本项目主要科技创新的贡献：**

2018 年1 月起参加“不同病因的颅内大血管闭塞精准评估及取栓再通的预后分析”项目的研究，采集并分析患者临床资料，分析了颅内血液循环状态对早期神经功能恶化的影响，对避免早期神经功能恶化、提高机械取栓的预后至关重要；精准评估，分析良好预后患者的影响因素，通过对患者制定个体化治疗措施，早期干预，改善患者神经功能预后；参与资料收集，患者随访，数据分析等。

**姓名：王庆波 排名：6 单位名称：聊城市人民医院**

**对本项目主要科技创新的贡献：**

2019年1 月起参加“不同病因的颅内大血管闭塞精准评估及取栓再通的预后分析”项目的研究，参与临床研究，积极采用机械取栓手术，对患者制定个体化治疗措施，早期干预，改善患者神经功能预后；参与资料收集，患者随访，数据分析及文章撰写。

**姓名：张志远 排名： 7 单位名称：聊城市人民医院**

**对本项目主要科技创新的贡献：**

参与取栓手术，总结分析患者临床资料，分析了早期神经功能恶化的发生率和潜在临床因素，对避免早期神经功能恶化、提高机械取栓的长期预后至关重要；精准评估，筛选出了真正可以从机械取栓中获益的患者，早期干预，避免了早期神经功能恶化的临床因素；通过实验发现羽扇豆酚可能通过抑制氧化应激和减少炎症因子（可能通过激活核转录因子和抑制细胞死亡途径）而对脑缺血产生保护作用；参与资料收集，整理和数据分析。

**姓名：张萌 排名： 8 单位名称：聊城市人民医院**

**对本项目主要科技创新的贡献：**

2019年5月起参加“不同病因的颅内大血管闭塞精准评估及取栓再通的预后分析”项目的研究，积极开展机械取栓手术，术中应用支架拉栓和中间导管抽吸的 SWIM 技术、双支架取栓、颈动脉穿刺取栓等个体化治疗方案。到 2021 年 8 月共完成机械取栓 80 余台，血管再通成功率达 92.5%以上。随后对数据进行统计分析，参与论文的撰写和发表。

**姓名：刘超 排名： 9 单位名称：聊城市人民医院**

**对本项目主要科技创新的贡献：**

2018年1月起参加本项目的研究，完成了机械取栓患者血浆脂质介质检测的监测，探索了取栓前后浓度的变化趋势，分析围手术期各项指标在预测术后早期神经功能恶化、长期良好预后方面的价值。结合患者临床资料，创新性研究早期神经功能恶化的发生率和潜在临床因素，对避免早期神经功能恶化、提高机械取栓的长期预后至关重要。

**姓名：王继跃 排名： 10 单位名称：聊城市人民医院**

**对本项目主要科技创新的贡献：**

参与本项目的课题设计指导，在本项目实施过程中给予技术指导，监督本项目的实施流程。在项目论文论著撰写过程中，进行内容审核等工作。

**主要完成单位情况**

**单位名称：聊城市人民医院 排名：1**

**对本项目主要技术发明的贡献：**

聊城市人民医院血管神经外科是山东省临床精品特色专科，国家颈动脉内膜剥脱术培训基地。常规开展颈动 脉狭窄、颅内动脉狭窄、烟雾病、动脉瘤、脑动静脉畸形等脑血管病的介入和外科治疗、急性脑梗死的桥接 和机械取栓治疗。2008年率先在省内开展了颈动脉内膜切除术，手术例数累计800余例，围手术期的脑卒中、 神经损伤等并发症发生率低于3%,单中心手术例数国内领先。创新了手术方式，将翻转式颈动脉内膜切除术规模化应用，先后在国内多家省级、地市级医院推广手术方式。在此基础上进一步探索开展了颈动脉扭曲的血管重建术，慢性颈动脉闭塞的复合手术再通术、复杂脑血管病的复合手术等多项技术国内领先，研究结果先后在SCI收录期刊、《中华神经外科杂志》、《中华外科杂志》等发表，并先后获山东省科技进步二等奖两项， 山东省医学科技二等奖两项。2016年4月率先在省内建立了脑卒中绿色通道，所有检查和治疗卒中护士全程陪同，一路绿灯，急性脑梗死的救治效率明显提高。每年完成静脉溶栓500余例、介入取栓200余例。DNT 时间从最初的100多分钟，缩短至平均32分钟。特别是移动CT卒中救治车的启用，将溶栓时间进一步提前，在患者家门口就可以完成CT扫描，第一时间进行静脉溶栓。在国家卫健委脑防委公布的全国高级卒中中 心技术排名中，脑卒中防治综合技术排名和介入取栓单项排名均位居前列。

**一、项目名称**

脑卒中发病机制及关键诊疗技术的研发与应用

**提名者及提名意见、提名等级**

 提名者：肖以磊

提名意见：

我单位认真审阅了推荐书及其附件材料，确认真实有效，相关栏目符合填写要求。

按照要求，我单位及完成人所在单位均进行了公示，确认完成人、完成单位排序无异议。该项目聚焦于我国目前致死、致残的第一位疾病—脑卒中，针对脑卒中发病机制、潜在治疗靶点以及脑卒中早期快速诊断及预防治疗措施等多方面进行了深入研究。

首次阐明了过表达miR-9-5p负调控DDIT4及靶向炎症特异性免疫细胞群/通路来抑制缺血缺氧性脑损伤，提示miR-9-5p/DDIT4信号通路及炎症特异性免疫细胞群/通路可能是治疗缺血缺氧性脑损伤的潜在靶点；创新性地证实 M2型小胶质细胞外泌体来源OIP5-AS1能够通过招募ITCH使TXNIP发生泛素化降解，负向调控TXNIP的蛋白稳定性，降低NLRP3表达量，抑制神经元细胞焦亡，改善脑缺血再灌注损伤。

筛选脑卒中高危人群，提取DNA并通过Sanger测序技术对MTHFR基因的两个位点C677T（rs1801133）、A1298C（rs1801131）进行检测，同时利用CRISPR检测技术对A1298C位点进行检测,评估MTHFR基因多态性对缺血性脑卒中发病的预测作用。首次在中国汉族群体中研究TS基因多态性与缺血性卒中的相关性，发现TSSNPs可能成为缺血性脑卒中的潜在诊断标志物。

开创性研发了基于CRISPR技术的脑卒中易感基因基因快速检测系统，可应用于人群大样本疾病筛查、早期诊断、发生机制及早期干预，可对脑卒中疾病高危人群提早干预，降低脑卒中的发病率。

目前，该项目已发表论文25篇，SCI收录18篇，JCR1区文章2篇，JCR2区文章4篇，总影响因子85.56分。项目成果曾获山东省医学科技奖二等奖、中国博士后创新创业大赛创业赛银奖、山东博士后创新创业大赛创业赛银奖、山东省老年医学学会科技进步奖二等奖、山东省药学会科技进步奖三等奖、山东省职工创新创效竞赛三等奖及中国脑卒中防治百篇优秀论文奖等，并连续多年在中国脑血管病论坛、东方脑血管病大会等做专题报告，得到一致好评。

参照山东省科技奖申报和推荐条件，同意推荐该项目申报2025年山东省科技进步奖。

提名等级：山东省科学技术进步奖二等奖。

**项目简介**

本项目属于临床医学神经外科脑血管病领域。

脑血管病已经成为全世界人口死亡的三大原因之一，亦是我国成人致死、致残的首位病因，严重威胁国民健康，给患者及社会发展带来了沉重负担。急性缺血性卒中占所有脑血管病的70%，缺氧缺血性脑损伤（HI）是脑血管病长期神经系统后遗症的主要原因,尽管有了大量的研究和许多治疗方法，但针对HI损伤的神经保护策略仍然有限。

急性缺血性脑血管病治疗的关键是精准评估、尽早恢复再灌注、术后预防并发症。血管再通治疗伴有脑缺血再灌注损伤，是脑血管病患者早期并发症、长期神经功能障碍甚至死亡的主要原因之一。开展脑缺血再灌注损伤病理机制及防治的研究，具有巨大的经济意义和社会价值。

脑血管病可防可治，早期开展脑血管病诊断，可有效降低其发病率、复发率、致残率及死亡率，改善预后，目前进行脑卒中易感基因筛查的人数占比极低，只占整个易感人群的5%左右。本项目聚焦上述问题，对缺氧缺血性脑损伤、脑缺血再灌注损伤、脑血管病易感基因快速检测系统开发等多个方面进行了相关研究。

主要创新点如下：

1、采用qRT-PCR、免疫印迹分析、免疫荧光和免疫组化等方法评价缺血脑半球蛋白的生物学功能和表达模式。采用野外测试和y迷宫实验测试检测运动活动、探索行为和工作记忆。结果表明过表达miR-9-5p负调控DDIT4的表达来抑制HI脑损伤，提示miR-9-5p/DDIT4信号通路可能是治疗HI损伤的潜在靶点。

2、M2型小胶质细胞外泌体来源OIP5-AS1能够通过招募ITCH使TXNIP发生泛素化降解，负向调控TXNIP的蛋白稳定性，降低NLRP3表达量，抑制神经元细胞焦亡，改善CIRI。

3、TSrs699517和rs2790与缺血性脑卒中患者有显著相关性，可能成为缺血性脑卒中的潜在标志物，有助于预防中国汉族人群的缺血性脑卒中。研发出基于CRISPR技术的脑卒中易感基因基因快速检测系统，可应用于人群大样本疾病筛查、早期诊断、发生机制及早期干预，降低脑卒中的发病率，可极大减少脑卒中疾病的危害，具有重要的临床价值和经济社会效益。

本项目通过大量分子生物学实验探索了脑血管病缺氧缺血性脑损伤和脑缺血再灌注损伤的发病机制，发现其潜在治疗靶点，对于减少脑血管病患者早期并发症、长期神经功能障碍具有深远意义。基于以上研究基础，研发出基于CRISPR技术的脑卒中易感基因基因快速检测系统，可应用于人群大样本疾病筛查、早期诊断、发生机制及早期干预，降低脑卒中的发病率，可极大减少脑卒中疾病的危害，具有重要的临床价值和经济社会效益。研究成果在省内外20余家医院推广，并培养进修医生80余人，有效的带动了周边地区脑血管病的早期诊断及急救水平。

目前，该项目已发表论文23篇，SCI收录18篇，JCR1区文章2篇，JCR2区文章4篇，其中影响因子大于5分的论文5篇，总影响因子75.599分。项目成果曾获山东省医学科技奖二等奖，并连续多年在中国脑血管病论坛、东方脑血管病大会等做专题报告，得到一致好评。由省内外权威脑血管病专家组成的鉴定委员会一致认为，本研究成果达到国际领先水平。

**主要知识产权和标准规范等目录**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 知识 产权 名称 | 知识 产权 类别 | 发明人(作者) | 知识产权人 | 知识产权号 | 取得 日期 | 发明 专利 有效 状态 | 第一完成人是否参与 | 第一 完成 单位 是否 参与 |
| 1 | 基于 CRISPR 检测脑卒中相关 TYMS 基因的试剂盒 | 发明专利 | 肖以磊，于福华，孙汉宇，刘岳飞，周杰，邢晓辉，李中辰，程诚，姚杰 | 江苏博嘉生物医学科技有限公司  | CN202210128252.7 | 2022-02-15 | 已公开 | 是 | 是 |
| 2 | 基于 CRISPR 检测脑卒中相关 TBXASI 基因的试剂盒 | 发明专利 | 肖以磊，于福华，张树葆，周杰，许鹏，徐振涛，侯磊，程诚，姚杰 | 江苏博嘉生物医学科技有限公司  | CN202210127491.0 | 2022-03-20 | 已公开 | 是 | 是 |
| 3 | 一种检测烟雾病易感基因 RNF213 常见突变位点的方法和试剂盒 | 发明专利 | 肖以磊，周杰，孙汉宇，刘岳飞，张树葆，程诚，姚杰 | 江苏博嘉生物医学科技有限公司  | CN202111502865.4 | 2021-12-20 | 已公开 | 是 | 是 |
| 4 | 脑卒中风险筛查相关分子标志物基因突变的检测试剂盒与检测方法 | 发明专利 | 肖以磊，周杰，樊喜婷，纪明惠，孙晓雨，姚杰，程诚，王辅明，于福华 | 江苏博嘉生物医学科技有限公司  | 20211 13679 48 .7 | 2022-01-11 | 已公开 | 是 | 是 |
| 5 | 一种离心转头以及掌上离心机 | 实用新型专利 | 肖以磊，姚杰，程诚，李鹤卫，吴陈高，张倩玉，魏勤，邓超 | 江苏博嘉生物医学科技有限公司  | ZL 2023 2 2361841.2 | 2024-04-26 | 已公开 | 是 | 是 |
| 6 | 核酸分子检测装置 | 实用新型专利 | 肖以磊，姚杰，程诚，李鹤卫，吴陈高，张倩玉，魏勤，邓超 | 江苏博嘉生物医学科技有限公司  | ZL 2023 2 2408434.2 | 2024-04-26 | 已公开 | 是 | 是 |
| 7 | 一种大鼠脑损伤动物模型的制备系统及制备方法 | 发明专利 | 肖以磊，祝子鹏，周杰 | 江苏博嘉生物医学科技有限公司  | CN 109907855 A | 2019-06-21 | 已授权 | 是 | 是 |
| 8 | 可精确限深椎弓根开路锥 | 实用新型专利 | 肖以磊,徐振涛，许鹏，邢晓辉，李学元 | 聊城市人民医 院 | ZL 2022 2 2351347.3 | 2023-05-09 | 已授权 | 是 | 是 |
| 9 | 基于CRISPR检测小血管闭塞相关基因PTGS2位点突变的试剂盒 | 发明专利 | 肖以磊，郝瑜，周 杰，王 凯颖， 刘青， 孙晓雨，樊亚明,程诚， 姚杰， 张倩 玉，吴 成高 | 江苏博嘉生物医学科技有限公司  | CN 115961015 A | 2023-04-14 | 已公开 | 是 | 是 |
| 10 | 基于 CRISPR 检测大血管闭塞相关基因 ABO位点突变的试剂盒 | 发明专利 | 肖以磊，侯 磊，周 杰，王 凯颖， 刘青， 王云 璐，高 明旭， 程诚， 姚杰， 张倩 玉，吴 成高 | 江苏博嘉生物医学科技有限公司  | CN11596 1016 A | 2023-04-14 | 已公开 | 是 | 是 |

**主要完成人**

**姓名：肖以磊 排名：1 单位名称：聊城市人民医院**

**对本项目主要科技创新的贡献：**

2018 年1月起参加“脑卒中发病机制及关键诊疗技术研发与应用 ”项目的研究，负责课题设计、方案实施、资料整理，项目质控等，创新性对脑卒中发病机制研究，并研发了基于 CRISPR 技术的脑卒中易感基因基因快速检测系统，可应用于人群大样本疾病筛查、早期诊断、发生机制及早期干预，可对脑卒中疾病高危人群提早干预；带动了多家地市级医院的脑卒中适宜诊疗技术能力的提升，同时将 CRISPR 检测技术推广到临床，为每一例患者制定个体化诊疗方案。改善了脑卒中患者的预后，减轻了患者的家庭负担，取得了良好的经济效益和社会效益。

**姓名：王贞 排名：2 单位名称：聊城大学**

**对本项目主要科技创新的贡献：**

2020 年1 月起参加“脑卒中发病机制及关键诊疗技术研发与应用 ”项目的研究，负责基础实验指导、实施等，创新性对脑卒中缺血缺氧性损伤发病机制研究，阐明了过表达 miR-9-5p 负调控 DDIT4 的表达及靶向炎症特异 性免疫细胞群/通路来抑制缺血缺氧性脑损伤，miR-9-5p/DDIT4 信号通路及炎症特异性免疫细胞群/通路可能 是治疗缺血缺氧性脑损伤的潜在靶点，具有潜在的经济效益和社会效益。

**姓名：邢晓辉 排名：3 单位名称：聊城市人民医院**

**对本项目主要科技创新的贡献：**

2019 年 1 月起参加“脑卒中发病机制及关键诊疗技术研发与应用 项目的研究，负责课题实施、数据整理与分析、论文撰写等，创新性对脑卒中发病过程中缺血缺氧发病机制研究，并协助研发了基于 CRISPR 技术的脑卒中易感基因基因快速检测系统，改善了脑卒中患者的预后，减轻了患者的家庭负担，取得了良好的经济效益和社会效益。

**姓名：李中辰 排名：4 单位名称：聊城市人民医院**

**对本项目主要科技创新的贡献：**

2018 年1月起参加“脑卒中发病机制及关键诊疗技术研发与应用 ”项目的研究，负责课题实施、资料整理、论文撰写等，创新性对脑卒中发病过程中缺血发病机制研究，揭示了 M2 型小胶质细胞外泌体来源 OIP5-AS1通过招募 ITCH 使 TXNIP 发生泛素化降解，负向调控 TXNIP 的蛋白稳定性，降低 NLRP3 表达量，抑制神经元细胞焦亡，改善脑缺血再灌注损伤。

**姓名：于福华 排名：5 单位名称：聊城市人民医院**

**对本项目主要科技创新的贡献：**

2019 年 1 月起参加“脑卒中发病机制及关键诊疗技术研发与应用 ”项目的研究，积极参与样本采集，并进行脑卒中易感基因位点检测，首次在中国汉族群体中研究 TS 基因多态性与缺血性卒中的相关性，发现 TSSNPs可能成为缺血性脑卒中的潜在诊断标志物。改善了脑卒中患者的预后，减轻了患者的家庭负担，取得了良好 的经济效益和社会效益。

**六、主要完成单位情况**

**单位名称：聊城市人民医院 排名：1**

**对本项目主要技术发明的贡献：**

聊城市人民医院血管神经外科是山东省临床精品特色专科，国家颈动脉内膜剥脱术培训基地。常规开展颈动脉狭窄、颅内动脉狭窄、烟雾病、动脉瘤、脑动静脉畸形等脑血管病的介入和外科治疗、急性脑梗死的 桥接和机械取栓治疗。2008 年率先在省内开展了颈动脉内膜切除术，手术例数累计 800 余例，围手术期的脑卒中神经损伤等并发症发生率低于3%，单中心手术例数国内领先。创新了手术方式， 将翻转式颈动脉内膜切除术规模化应用，先后在国内多家省级、地市级医院推广手术方式。在此基础上进一步探索开展了颈动脉血管重建术，慢性颈动脉闭塞的复合手术再通术、复杂脑血管病的复合手术等多项技术国内领先，研究结果先后在 SCI 收录期刊、《中华神经外科杂志》、《中华外科杂志》等发表，并先后获山东省科技进步二等奖两项、山东省医学科技二等奖两项。 2016 年 4 月率先在省内建立了脑卒中绿色通道，所有检查和治疗卒中护 士全程陪同，一路绿灯，急性脑梗死的救治效率明显提高。每年完成静脉溶栓 500 余例、介入取栓 200 余例。DNT 时间从最初的100多分钟，缩短至平均32分钟。特别是移动CT卒中救治车的启用，将溶栓时间进一步提前，在患者家门口就可以完成 CT 扫描，第一时间进行静脉溶栓。在国家卫健委脑防委公布的全国高级卒中中心技术排名中，脑卒中防治综合技术排名和介入取栓单项排名均位居前列。

**单位名称：山东大学 排名：2**

**对本项目主要技术发明的贡献：**

山东大是世界一流大学建设高校。山东大学拥有博士学位授权一级学科 47 个，博士后科研流动站 46 个， 博士后科研工作站 1 个和博士后创新实践基地 1 个。目前有 20 个学科的学术影响力和贡献能力进入 ESI 世界 排名前 1%，5 个学科进入 ESI 前 1‰，金融数学、晶体材料、凝聚态物理、胶体界面化学、微生物、机械、材料学、心脑血管功能修复、新药制造、中国古典哲学等学科均达到国内一流水平，部分方向和领域跻身世 界一流行列。山东大学基础医学院在神经发育和中枢神经系统损伤与再生修复的研究成果处于国内外领先水平。近来从事的系列研究一：“H2S 对缺氧缺血性脑损伤的影响及其机制 ”，全面阐明 H2S 修饰的细胞外囊泡对缺氧缺血性脑损伤后的神经保护作用及机制，为研发 H2S 改良外泌体治疗缺氧缺血性脑损伤的策略提供重要支持。山东大学王贞教授在本课题研究者负责基础实验指导、实施等，创新性对脑卒中缺血缺氧性损伤发病机制研究，并协助研发了基于 CRISPR 技术的脑卒中易感基因基因快速检测系统，可应用于人群大样本疾病筛查、早期诊断、发生机制及早期干预，可对脑卒中疾病高危人群提早干预；带动了多家地市级医院的脑卒中适宜诊疗技术能力的提升，改善了脑卒中患者的预后，减轻了患者的家庭负担，取得了良好的经济效益和社会效益。

单位名称：江苏博嘉生物医学科技有限公司 排名：3

对本项目主要技术发明的贡献：

江苏博嘉生物医学科技有限公司是一家专注于高科技生物医学技术的企业，其核心技术为 CRISPR 基因 检测技术，业务范围包括感染性疾病的床旁快速核酸检测、肿瘤等基因相关疾病的实时分子病理检测和早期 筛查等。公司已获得多项专利，并积极参与产学研合作，致力于为重大疾病的筛查及防控事业做出贡献。江苏博嘉生物医学科技有限公司与我们进行科研合作，将我们科研成果进行临床应用和推广，研发多项 CRISPR 基因检测技术，申报专利 10 余项，目前项目已落地聊城市开发区华经高科新动能产业园，作为我省 招商引资项目，计划总投资 1 亿元、厂房面积 4000 余平米、年产 500 万件神经系统疾病检测试剂盒。相关产 品不仅在国内 10 余家大型三甲医院得到推广应用，部分产品还出口到南美和东南亚等国际市场。

**三、项目名称**

甲苯磺酸瑞马唑仑复合艾司氯胺酮去阿片化麻醉用于EVL患者的安全性和有效性评价

**提名者及提名意见、提名等级**

提名者：赵同航

提名意见：

甲苯磺酸瑞马唑仑复合艾司氯胺酮去阿片化麻醉方案在食管胃底静脉曲张套扎术（EVL）中的应用，体现了多维度科技创新价值。其核心创新性体现在突破了传统阿片类麻醉药物依赖模式，通过新型镇静药物与分离麻醉剂的协同作用，构建起了更具靶向性的麻醉策略。该方案有效规避阿片类药物引发的呼吸抑制、血流动力学剧烈波动等风险，同时保留了理想的镇痛与镇静深度，为门脉高压患者脆弱循环系统的稳定提供保障。

在技术先进性层面，该方案通过药代动力学优化以实现精准麻醉管理。甲苯磺酸瑞马唑仑的快速代谢特性与艾司氯胺酮的独特神经保护作用形成互补，既维持了术中循环稳定，又促进术后快速苏醒，显著缩短麻醉恢复时长。这种复合用药模式突破单一药物作用机制的局限性，在维持足够麻醉深度的同时，降低了术后谵妄等神经系统并发症发生率。

临床转化方面，该创新方案展现出显著的应用效果。针对EVL术式特点，复合麻醉策略有效控制咽喉反射强度，为内镜操作提供清晰视野，同时通过抑制内脏牵拉反应提升手术安全性。相较于传统方案，该技术显著降低术中心血管事件发生概率，并减少术后恶心呕吐等不良反应，加速患者术后康复进程。其去阿片化理念推动麻醉学科向更安全、更精准的方向发展，尤其为临床肝功能障碍患者的个体化麻醉方案制定开辟了新路径。

意见专家组成员：山东第一医科大学附属省立医院任春光主任、山东第二医科大学附属医院杨希营主任、临沂市人民医院张宁主任以及聊城市人民医院张宗旺主任与于爱兰主任

提名等级：山东省科学技术进步奖二等奖

**项目简介**

本项目为山东省医学会舒适化医疗-麻醉优化专项资助，课题编号YXH2021ZX004，2023年已顺利结题。

内镜下静脉曲张套扎术（EVL）是在内镜下通过结扎器对曲张静脉进行分段和分点结扎，从而达到阻断血流和曲张静脉萎缩进而消失的目的，是治疗和预防食管胃底静脉曲张破裂出血的主要方法之一。普通EVL的操作时间较内镜检查时间长，会刺激患者的咽喉部、食道等，引起患者不适，从而产生恶心、呕吐、呛咳、躁动等不良反应，增加了内镜医生的操作难度，易诱发静脉破裂出血。

目前临床上无痛内镜检查和治疗常用的麻醉药物包括丙泊酚、依托醚脂、咪达唑仑、右美托咪定及阿片类药物等，但是每种药物均各有其优缺点。由于EVL仍属于短小手术，且整个操作过程中疼痛刺激较小，因此麻醉方案中应尽量选择短效、无蓄积作用的药物。研究表明艾司氯胺酮可以显著减少吸入麻醉药、静脉麻醉药和阿片类药物用量，同时其不良反应较传统氯胺酮明显降低。此外，其在降低和预防阿片类药物引起的痛觉过敏和对抗阿片类药物引起的呼吸抑制的同时还可以维持患者术后良好情绪，在抗抑郁、难治性癫痫的治疗中也表现出明显的优势。甲苯磺酸瑞马唑仑是一种新型的水溶性超短效苯二氮䓬类药物，在体内不依赖肝肾功能，经血浆酯酶水解代谢为无药理学活性产物唑仑丙酸，具有起效快、维持和恢复时间短，无注射痛等特点。同时，其麻醉作用能够被特异性拮抗剂氟马西尼迅速逆转，这些独特优势为其在无痛EVL麻醉中的应用提供了坚实的理论支持。

本项目拓展了无阿片药物麻醉的临床应用领域，减少阿片类药物相关不良反应，从学术层面深化食管胃底静脉曲张患者围术期麻醉管理认知体系，同时为制定该类患者的舒适化诊疗规范及术后加速康复指南提供了高质量循证依据，具有显著社会效益。临床应用推广过程中也发现，该技术显著提升高风险人群麻醉安全性阈值，显著缩短了患者术后恢复时间，降低住院费用，提高患者舒适度，加快内镜室周转速度，产生巨大的经济效益。

**主要知识产权和标准规范等目录**

**无**

**主要完成人**

**姓名：赵同航 排名：1 单位名称：聊城市人民医院**

**对本项目主要科技创新的贡献：**

作为研究方案的核心设计者与执行监督者，负责构建无阿片化麻醉在肝硬化患者套扎术中应用的实验整体框架；主导研究方案的顶层设计，明确技术路线与阶段目标；统筹跨学科团队协作，协调麻醉、护理、内科学等多部门资源；全程监督项目进度，组织伦理审查与阶段性成果评估；推动无阿片化在特殊人群中麻醉应用实践，技术推广应用过程中产生了明确的经济效益和社会效益。

**姓名：张雪 排名：2 单位名称：聊城市人民医院**

**对本项目主要科技创新的贡献：**

作为麻醉方案执行主体，其技术贡献聚焦于围术期安全控制与个体化用药策略制定；应用无创血流动力学监测技术，实现术中循环功能实时评估；通过 ETCO₂波形分析提前识别呼吸系统并发症；形成去阿片化麻醉标准化给药方案，显著降低术后恶心呕吐发生率。

**姓名：石福 排名：3 单位名称：聊城市人民医院**

**对本项目主要科技创新的贡献：**

作为麻醉方案执行主体，其技术贡献聚焦于围术期安全控制与个体化用药策略制定；应用无创血流动力学监测技术，实现术中循环功能实时评估；通过 ETCO₂波形分析提前识别呼吸系统并发症；形成去阿片化麻醉标准化给药方案，显著降低术后恶心呕吐发生率。

**姓名：刘国英 排名：4 单位名称：聊城市人民医院**

**对本项目主要科技创新的贡献**

承担研究数据的深度挖掘与证据链构建职责；整合血流动力学参数、镇静评分及术后恢复指标；构建混合效应模型分析药物相互作用机制；通过建立不良事件预测模型，实现风险因素的量化评估，为临床决策提供可视化数据支持。

**姓名：郭丽娜，排名：8，单位名称：聊城市人民医院**

**对本项目主要科技创新的贡献：**

承担研究数据的深度挖掘与证据链构建职责；整合血流动力学参数、镇静评分及术后恢复指标；构建混合效应模型分析药物相互作用机制；通过建立不良事件预测模型，实现风险因素的量化评估，为临床决策提供可视化数据支持。

**姓名：丁永红 排名：5 单位名称：聊城市人民医院**

**对本项目主要科技创新的贡献：**

作为研究数据完整性的保障者，设计结构化电子病例报告表，，实现术中监测数据与实验室指标的自动抓取，通过双人背对背录入与逻辑校验确保数据真实性；构建术后随访数据库，完整记录远期并发症及生活质量评估指标。

**姓名：张洋 排名：6 单位名称：聊城市人民医院**

**对本项目主要科技创新的贡献：**

作为研究数据完整性的保障者，设计结构化电子病例报告表，，实现术中监测数据与实验室指标的自动抓取，通过双人背对背录入与逻辑校验确保数据真实性；构建术后随访数据库，完整记录远期并发症及生活质量评估指标。

姓名：陈艳杰，排名：7，单位名称：聊城市人民医院

作为研究数据完整性的保障者，设计结构化电子病例报告表，，实现术中监测数据与实验室指标的自动抓取，通过双人背对背录入与逻辑校验确保数据真实性；构建术后随访数据库，完整记录远期并发症及生活质量评估指标。

**姓名：孟建 排名：9 单位名称：聊城市人民医院**

**对本项目主要科技创新的贡献：**

作为临床药师，对本实验用药给予指导。

**姓名：王绪祥 排名：10 单位名称：聊城市人民医院**

**对本项目主要科技创新的贡献：**

作为研究方案的技术智囊团，指导建立多模态评估体系，整合行为学量表与神经电生理指标；提升麻醉团队的技术规范性；主导制定行业技术共识，推动无阿片化麻醉在门脉高压患者中的标准化应用。

**姓名：张宗旺 排名：11 单位名称：聊城市人民医院**

**对本项目主要科技创新的贡献：**

作为研究方案的技术智囊团，指导建立多模态评估体系，整合行为学量表与神经电生理指标；提升麻醉团队的技术规范性；主导制定行业技术共识，推动无阿片化麻醉在门脉高压患者中的标准化应用。

**主要完成单位情况单位名称 聊城市人民医院 排名：1**

研究团队依托山东省首批区域医疗中心建设单位平台聊城市人民医院，其麻醉科为国家重点专科建设单位，消化内科为省级重点专科，年开展消化内镜手术约7000台，其中食管胃底静脉曲张套扎术500例，充分保障了项目样本量需求。

团队核心成员由硕士及博士研究生构成，发表本项目相关SCI论文4篇、中文核心期刊论文3篇。

经过近两年的临床应用推广，该研究成果为内镜下食管胃底静脉曲张套扎术患者围术期麻醉方案优化及加速康复外科实践提供了重要理论支撑，通过推广应用，取得了较好的经济效益和社会效益。