

1.推荐奖种：医学科学技术奖

2.项目名称：急性冠脉综合征早期诊断与优化溶（抗）栓治疗研究

3.推荐单位或推荐科学家：江苏省人民医院/南京医科大学第一附属医院

4.推荐意见

江苏省人民医院/南京医科大学第一附属医院李春坚教授等围绕“急性冠脉综合征早期诊断与优化溶（抗）栓治疗”进行了长期攻关和研究，取得如下创新性成果：

- 1) 发展和完善了急性冠脉综合征（ACS）早期诊断方法，提出了 MiRNAs“指纹谱”诊断 ACS 新途径；
- 2) 研发了国家 I 类新药重组葡激酶（r-SAK），提高了急性心肌梗死溶栓再通率；
- 3) 发现了围手术期阿司匹林抵抗机制，提出了氯吡格雷低反应性（CLR）及外科围手术期优化抗栓治疗方案。

该项目发表论文 78 篇，SCI 收录 22 篇；出版专著一部；成果被欧洲心血管病学会、英国、法国、北美、中国等多部指南和专家共识所引用；授权发明专利 2 项；获国家 I 类新药证书 1 件。研究成果提升了急性心肌梗死的早期检出率；显著改善了溶栓和抗栓治疗效果；作为拥有完全自主知识产权的第三代溶栓药，r-SAK 已在我国江苏、广东、上海、山东、河南、甘肃等 16 个省市上市。

该项目为原创性研究，申报内容属实，项目成果国际先进。

## 5.项目简介

本项目属内科学（心血管病）。

心血管疾病是全球首位致死原因，其中急性冠脉综合征（ACS）导致的死亡约占心血管死亡 50%。2016 年中国城市急性心肌梗死死亡率 58.69/10 万，农村 74.72/10 万，严重影响了人民生命安全。早期确诊和强化治疗是降低 ACS 死亡的关键，然而尚存如下问题：1）缺乏早期（<3h）急性心肌梗死（AMI）的生物确诊手段；2）缺乏拥有自主知识产权的高效溶栓药物；3）30%的 ACS 患者存在氯吡格雷低反应（CLR），致使不良预后风险增加 2.7 倍；对于需要外科手术或突发出血者，血栓与出血风险并存，如何平衡这对矛盾一直是困扰临床医生的难题。

项目团队在国家 863 计划、国家自然科学基金、国家发改委高技术产业发展专项、科技部创新基金、加拿大新研究者基金等一批项目支持下，进行了长期的科研攻关，提出了 ACS 早期快速检测与优化溶（抗）栓治疗的理论技术体系，取得如下创新成果：

一、发展和完善了 ACS 早期诊断方法，提出了 MiRNAs“指纹谱”诊断 ACS 的新途径

发现了心脏型脂肪酸结合蛋白（H-FABP）联合心肌肌钙蛋白 T（CTnT）是诊断<3h 早期心肌梗死的最优组合，使<3h 早期心肌梗死的诊断敏感性提高 22%；通过全基因组测序，发现 ACS 患者中差异表达的六个 MiRNAs，提出采用 MiRNAs“指纹谱”诊断 ACS 的新方法，临床对照证实其诊断心绞痛的精准性显著优于 CTnT 和 CKMB，诊断 AMI 优于 CKMB 并与 CTnT 等效。成果被欧洲 ESC 专家共识所引用。

## 二、研发了国家 I 类新药重组葡激酶 (r-SAK)，提高了 AMI 溶栓再通率

从溶原性转换研究中分离出能溶原性转换葡激酶 (SAK) 的噬菌体，实现了 SAK 基因克隆和表达，构建了 SAK 高表达工程菌株 (中国微生物保藏中心藏号 CGMCC0432)，通过基因工程获得 r-SAK，建立了 r-SAK 生产工艺流程，通过国家 GMP 认证，填补了国内空白；在动物模型中建立了压力检测评价溶栓疗效的方法，提出脉压是评估血管闭塞与否的标志，发现了脉压与凝血-纤溶矛盾消长的响应关系，发现 r-SAK 溶栓疗效显著优于等剂量尿激酶和重组链激酶，对兔凝血-纤溶系统无显著影响；首个在国内将 r-SAK 用于 AMI 患者的溶栓治疗，多中心临床研究证实其再通率显著优于 rt-PA。注射用重组葡激酶获批国家 I 类新药。

## 三、发现了围手术期阿司匹林抵抗机制，提出了 CLR 及外科围手术期优化抗栓治疗方案

发现接受支架植入术患者 CLR 发生率达 22%，且乙肝病毒携带是 CLR 新的危险因素，提出了不同的短时强化抗栓治疗方案；发现了外科围手术期阿司匹林抵抗现象及抵抗机制，提出了优化治疗方案；提出了接受双联抗血小板治疗患者外科术前的最优停药时间；提出了用新鲜血小板逆转阿司匹林和氯吡格雷血小板抑制作用的解决方案；首个提出阿司匹林停用后  $PL_{AA}$  和血浆  $TXB_2$  差异性恢复现象及计算公式。上述成果被英国、法国、北美、中国等多部指南和专家共识所引用。

本项目在急性冠脉综合征早期诊断与优化治疗领域取得了突破性成果。发表论文 78 篇，SCI 收录 22 篇；出版专著 1 部；授权发明专利 2 项；获国家 I 类新药证书 1 件；作为拥有完全自主知识产权的第三代溶栓药，r-SAK 已在我国

江苏、广东、上海、山东、河南、甘肃等 16 个省市上市。

## 6.知识产权证明目录

| 序号 | 知识产权类别 | 知识产权具体名称     | 国家(地区) | 授权号                | 授权日期      | 证书编号                  | 权利人                  | 发明人                       |
|----|--------|--------------|--------|--------------------|-----------|-----------------------|----------------------|---------------------------|
| 1  | 发明专利   | 溶血栓药物重组葡激酶   | 中国     | ZL 00 1<br>12674.1 | 2004.4.14 | 151139                | 通化康缘<br>玉金药业<br>有限公司 | 王家训                       |
| 2  | 发明专利   | 一种重组葡激酶的生产方法 | 中国     | ZL 00 1<br>12673.3 | 2004.3.10 | 146682                | 通化康缘<br>玉金药业<br>有限公司 | 王家训<br>/ 王世<br>鹏 / 佟<br>彬 |
| 3  | 新药证书   | 注射用重组葡激酶     | 中国     |                    | 2003.7.8  | 国药证字<br>S2003004<br>1 | 通化康缘<br>玉金药业<br>有限公司 |                           |

## 7.代表性论文目录

- 1) 王家训,戈宝榛,朱素娟,戴小密,司穰东.产生葡激酶的溶原性转换噬菌体的研究——I. 转换噬菌体的分离及宿主双溶原性的检出[J]. 病毒学报,1985(01):65-69.
- 2) 王家训,戴小密,司穰东,任静.葡激酶溶原转换性血清 A 型噬菌体[J].病毒学杂志,1986(02):38-41.
- 3) 王家训,司穰东,戈宝榛,朱素娟.葡激酶基因的初级克隆和表达[J].生物工程学报,1991,7(4):376-377.

- 4) 李春坚, 黄元铸, 陆风翔, 杨志健, 马根山, 曹克将, 黄峻,等.重组葡激酶在急性心肌梗死中的溶栓疗效.临床心血管病杂志, 2001,17(11):503-505.
- 5) Li CJ\*, Hirsh J, Xie CC, Johnston MA, Eikelboom JW. Reversal of the anti-platelet effects of aspirin and clopidogrel. J Thromb Haemost. 2012 Apr;10(4):521-8.
- 6) Li CJ\*; Hirsh J; Sloane D; Liang Y; Bai JL; Paikin J; Johnston MA; DeBeer J; Eikelboom JW. Aspirin response variability after major orthopedic surgery. Thromb Res. 2012 Aug;130(2):216-20.
- 7) Gong X<sup>1</sup>, Wang X<sup>1</sup>, Xu Z<sup>1</sup>, Zhu T, Zhang Q, Zhang J, Wang X, Li CJ\*. Over-expression of cyclooxygenase-2 in increased reticulated platelets leads to aspirin resistance after elective off-pump coronary artery bypass surgery. Thromb Res. 2017 Dec;160:114-118.
- 8) Li CJ, Fang ZJ, Jiang T, Zhang Q, Liu C, Zhang CY\*, Xiang Y\*. Serum microRNAs profile from genom-wide serves as a fingerprint for diagnosis of acute myocardial infarction and angina pectoris. BMC Med Genomics. 2013 May 4;6(1):16.
- 9) Li CJ\*, Li JQ, Liang XF, Li XX, Cui JG, Yang ZJ, Guo Q, Cao KJ, Huang J. Point-of-care test of heart-type fatty acid-binding protein for the diagnosis of early acute myocardial infarction. Acta Pharmacol Sin, 2010;31(3):307-12.
- 10) LI CJ\*, HUANG J, YANG ZJ, CAO KJ. Thrombolytic efficacy of native recombinant staphylokinase on femoral artery thrombus of rabbits. Acta Pharmacol

Sin 2007 ; 28(1):58-65.

- 11) Chen J, Meng HY, Xu L, Liu J, Kong DY, Chen PS, Gong XX, Bai JL, Zou FW, Yang ZJ, Li CJ\*, Eikelboom JW. Efficacy and safety of cilostazol based triple antiplatelet treatment versus dual antiplatelet treatment in patients undergoing coronary stent implantation: an updated meta-analysis of the randomized controlled trials. J thromb thrombolys. 2015,39(1): 23-34.
- 12) Xu L, Hu XW, Zhang SH, Li JM, Zhu H, Xu K, Chen J, Li CJ\*. Intensified Antiplatelet treatment reduces major cardiac events in patients with clopidogrel low response: A meta-analysis of randomized controlled trials. Chin Med J (Engl) 2016;129(8):984-991.
- 13) Li CJ\*,HUANG J, SHAO ZG,et al. Pharmacokinetics of Native r-SAK in Rabbit's Femoral Artery Thrombosis Model. Acta Universitatis Medicinalis Nanjing, 2004,18(2): 89-93.
- 14) 李春坚,黄峻,杨国平,等.球囊损伤致兔股动脉血栓形成模型.南京医科大学学报,2001,21(4):277-280.
- 15) 李春坚,黄峻,杨国平,等.国产重组葡激酶对兔血小板及凝血、纤溶系统的影响.江苏医药,2004,4(4):278-280.
- 16) 孔德玉,陈俊,李春坚\*,朱甜甜,张秋,刘洁,龚晓璇,张定国,贾恩志,陈波,陈磊磊,贾庆哲,戴振华,杨志健.冠心病患者阿司匹林与氯吡格雷抵抗发生情况的观察研究.南京医科大学学报,2013; 33(6):788-791.

- 17) 朱甜甜, 李春坚\*, 张秋, 孔德玉, 刘洁, 陈波, 贾恩志, 陈磊磊, 贾庆哲, 陶正贤, 张定国, 戴振华, 杨志健, 曹克将, 黄峻. 氯吡格雷低反应性与支架内血栓形成的关系. 江苏医药, 2012; 38(12):1401-1403.
- 18) 王飞, 杨璐, 李济民, 朱辉, 徐可, 胡晓玮, 张淑花, 李娟, 胡宪清, 李春坚. 以西洛他唑为基础的三联抗血小板治疗对氯吡格雷低反应性患者的临床疗效. 江苏医药, 2016,42(17):1864-1867.
- 19) 李济民, 朱辉, 徐可, 王飞, 杨璐, 胡晓玮, 张淑花, 李娟, 胡宪清, 李春坚\*. 双倍剂量氯吡格雷对冠心病支架植入术后氯吡格雷低反应患者的疗效及安全性研究. 《南京医科大学学报(自然科学版)》, 2016(8):967-972.
- 20) 杨璐, 王飞, 李济民, 朱辉, 张晶, 范远生, 徐可, 徐蕾, 陈俊, 李春坚\*. 不同强化抗血小板治疗对冠状动脉支架植入后氯吡格雷低反应患者的近期疗效及安全性研究. 南京医科大学学报(自然科学版), 2017 (6) :697-702.

8.完成人情况, 包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、对本项目的贡献

- 1) 李春坚、第一、主任医师、教授、心血管内科副主任、江苏省人民医院/南京医科大学第一附属医院。对本项目的贡献如下: 本项目主持人, 对科技创新点 1-3 均做出了突出贡献, 具体内容包括: ①提出了

H-FABP 联合 CTnT 是诊断<3h 早期心肌梗死的最优组合；提出了采用 MiRNAs “指纹谱”诊断 ACS 的新途径；②首个在国内报道 r-SAK 在急性心肌梗死患者中的溶栓疗效；③建立兔股动脉急性闭塞血栓模型，与 UK、r-SK 为对照，系统研究了 r-SAK 的溶栓疗效及其对凝血、纤溶系统的影响；首个发现脉压与凝血-纤溶矛盾消长的响应关系；④获国家自然科学基金和加拿大新研究者基金课题；⑤发现了外科围手术期阿司匹林抵抗现象及相关机制；⑥首次提出了  $PL_{AA}$  与血浆  $TXB_2$  的相关关系和计算公式；⑦20 篇代表性论文中 13 篇的通讯作者、另 4 篇的第一作者；⑧研究成果被欧洲心血管病学会、英国、法国、北美、中国等国内、外多个指南或专家共识引用。

2) 王家训、第二、研究员、中国科学院分子植物科学卓越创新中心。对本项目的贡献如下：项目主要完成人，对科技创新点 2 做出了突出贡献，具体内容如下：①从溶原性转换研究中分离到能溶原性转换葡激酶的噬菌体，从该噬菌体中分离到葡激酶基因，克隆到大肠杆菌中获得高表达葡激酶工程菌株（中国微生物保藏中心编号 CGMCC0432）；②在国内首个通过基因工程技术获得生物新药重组葡激酶，并建立批量生产方法，填补国内空白；③获国家发明专利“溶血栓药物重组葡激酶（ZL00 1 126 74.1）”；联合申请获国家发明专利“一种重组葡激酶的生产方法（ZL00 1 12673.3）”。

3) 黄峻、第三、主任医师/教授、前任院长、江苏省人民医院/南京医科大学第一附属医院。对本项目的贡献如下：项目主要完成人，对科技创新点 2 做出了突出贡献，具体内容如下：①国家十五重大科技专项(863)

“重组葡激酶的临床研究及新剂型研制”项目主要负责和完成人；②协调和指导了 r-SAK 相关动物实验和临床研究；③发表“心脑血管疾病的溶栓治疗”专著一部。

- 4) 佟彬、第四、高级工程师、总经理、成都金鹏生物技术有限公司。对本项目的贡献如下：负责了科技创新点 2 的部分研究内容，推动了重组葡激酶从实验室向临床的转化。包括以下方面：①国家十五重大科技专项（863）“重组葡激酶的临床研究及新剂型研制”项目主要负责和完成人；②联合申请获国家发明专利“一种重组葡激酶的生产方法（ZL 00 1 12673.3）”。
- 5) 张玉才、第五、高级经济师、董事、通化康缘玉金药业有限公司。对本项目的贡献如下：负责了科技创新点 2 的部分研究内容，推动了重组葡激酶从实验室向临床的转化。包括以下方面：①负责并完成了“注射用 r-SAK 高技术产业化示范工程”、“注射用 r-SAK”、“注射用 r-SAK 技术升级与开发”项目。②联合中科院上海植物生理研究所、成都金鹏生物技术有限公司共同完成了 r-SAK 产业化生产。
- 6) 龚晓璇、第六、主治医师、江苏省人民医院/南京医科大学第一附属医院。对本项目的贡献如下：项目技术骨干，对科技创新点 3 做出了重要贡献：参与完成了氯吡格雷低反应性患者优化抗血小板治疗相关研究和急性冠脉综合征患者围手术期优化抗血小板治疗的相关研究，发现了外科冠状动脉搭桥术后阿司匹林抵抗的机制。
- 7) 陶正贤、第七、主任医师、江苏省人民医院/南京医科大学第一附属医院。对本项目的贡献如下：项目技术骨干，对科技创新点 1、3 做出了

重要贡献：参与了急性心肌梗死早期诊断的相关研究；参与了氯吡格雷低反应性患者优化抗血小板治疗相关研究和急性冠脉综合征（ACS）患者围手术期优化抗血小板治疗的相关研究，提出了针对氯吡格雷低反应 ACS 患者的优化抗血小板治疗方案。

#### 9.完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献

- 1) 江苏省人民医院/南京医科大学第一附属医院、第一、对本项目的贡献：
  - ①提供了本项目基础与临床研究平台，是本项目药效、药代学研究和临床研究的主要场所；
  - ②为以下项目实施进行了组织、管理和协调，并提供了场地、设备、技术、研究人员和相关软、硬件支撑。相关研究包括ACS早期诊断研究、r-SAK 动物实验、r-SAK临床研究、氯吡格雷低反应及围手术期阿司匹林抵抗机制研究。
- 2) 中国科学院分子植物科学卓越创新中心、第二、对本项目的贡献：
  - ①提供了r-SAK基础实验的研究平台，对噬菌体分离研究、葡激酶基因工程研究进行了组织、管理和协调，并提供了场地、设备、技术、研究人员和相关软、硬件支撑；
  - ②与“成都金鹏生物技术有限公司”联合获批“注射用重组葡激酶”新药证书。
- 3) 通化康缘玉金药业有限公司、第三、对本项目的贡献：
  - ①将重组葡激酶由实验室阶段放大至中试规模化生产，推动了重组葡激酶从实验室向临床的转化。产品交送“中国生物制品检定研究院”检定合格，取得合格检验报告书；并通过了国家《药品生产质量管理规范》（GMP）认证；
  - ②目前拥有申报材料中注射用重组葡激酶两项专利和新药证书的

知识产权；2015年9月11日完成了该产品每5年1次的再注册工作。

- 4) 成都金鹏生物技术有限公司、对本项目的贡献：①国家十五重大科技专项（863）“重组葡激酶的临床研究及新剂型研制”承担和完成单位，推动了重组葡激酶从实验室向临床的转化；②与“中国科学院上海植物生理研究所”联合获批“注射用重组葡激酶”新药证书。