

· 管理纵横 ·

2013—2015 年度国家自然科学基金中西医结合学科心血管领域资助项目情况分析

郭淑贞^{1,2} 陈联誉^{1,3} 韩立炜¹ 张凤珠^{1*}

(1. 国家自然科学基金委员会 医学科学部, 北京 100085; 2. 北京中医药大学基础医学院, 北京 100029; 3. 复旦大学附属肿瘤医院, 上海 200032)

[摘要] 本文对 2013—2015 年度国家自然科学基金中西医结合学科心血管领域的面上、青年、地区科学基金项目的资助情况进行了分析, 以期为该领域的研究者提供参考。结果显示, 国家自然科学基金中西医结合学科心血管领域资助项目的数量、经费、资助类别与该学科整体资助情况基本一致, 在该领域获得 3 项以上资助的依托单位多为中医药专门研究机构。这些项目的主要研究特点包括: 从临床需求出发, 紧扣心血管领域研究前沿; 复方是药物干预手段的主体, 成分组合研究不断增多; 新技术新方法不断涌现, 但理论创新相对不足。

[关键词] 中西医结合学科; 心血管; 国家自然科学基金资助项目

中国心血管病患病率处于持续上升阶段, 估计全国目前有心血管病患者 2.9 亿, 2013 年中国心血管病占居民疾病死因构成比例在农村和城市分别为 44.8% 和 41.9%, 居各种疾病之首, 高于肿瘤和其他疾病^[1]。在国家自然科学基金(以下简称“科学基金”)中西医结合学科的申请和资助项目中, 心血管疾病领域的研究项目数量远高于除肿瘤外的其他疾病。本文将对 2013—2015 年度科学基金中西医结合学科(以下简称“中西医结合学科”)心血管领域的面上项目、青年科学基金、地区科学基金项目(简称“面青地项目”)的资助情况进行分析, 以期为该领域的研究者提供参考。

1 2013—2015 年度中西医结合学科心血管领域资助项目总体情况

2013—2015 年度中西医结合学科心血管领域共资助面青地项目 101 项, 资助经费 4802 万元(其中 2015 年度经费为直接经费), 分别占中西医结合学科历年资助项目总数和总经费的 13.5% 和 14.1%。3 年间, 中西医结合学科心血管领域资助项目的数量、经费与该学科整体资助情况的变化趋势基本一致(图 1、图 2)。

从资助类别来看, 2013—2015 年度中西医结合

学科心血管领域资助面上项目 57 项, 占该领域面青地资助项目总数的 56.4%; 青年科学基金项目 34 项, 占该领域面青地资助项目总数的 33.7%; 地区科学基金项目 10 项, 占该领域面青地资助项目总数的 9.9%。中西医结合学科心血管领域资助类别构成比与中西医结合学科整体资助情况相近(表 1)。

从获得资助的依托单位来看, 2013—2015 年度在中西医结合学科心血管领域获得 3 项以上资助的依托单位有 9 家(表 2), 除首都医科大学外, 均为中医药专门研究机构或高等院校。

2 2013—2015 年度中西医结合学科心血管领域资助项目研究特点

2013—2015 年度中西医结合学科心血管领域资助项目从研究内容和发展趋势来看, 主要表现出

表 1 2013—2015 年度中西医结合学科心血管领域面青地项目资助情况

资助类别	心血管领域		学科总体	
	项数	占比(%)	项数	占比(%)
面上项目	57	56.4	383	52.3
青年科学基金项目	34	33.7	276	37.7
地区科学基金项目	10	9.9	73	10.0
合计	101	—	732	—

收稿日期: 2016-08-19; 修回日期: 2016-12-12

* 通信作者, Email: zhangfz@nsfc.gov.cn

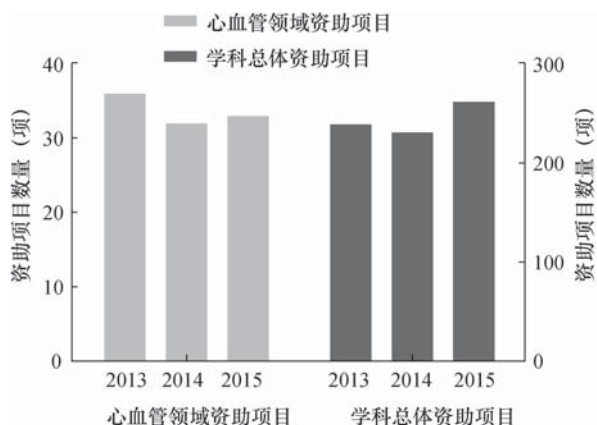


图1 2013—2015年度中西医结合学科心血管领域资助项目数量

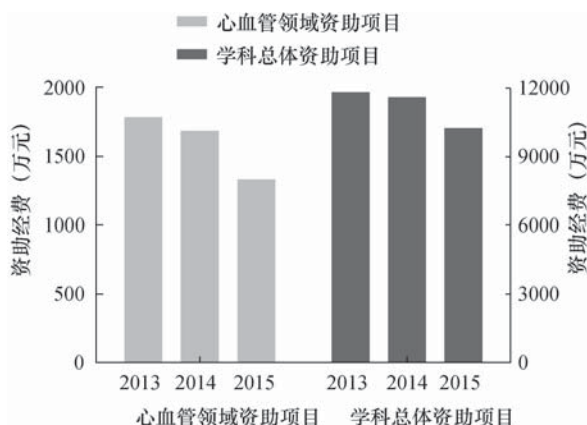


图2 2013—2015年度中西医结合学科心血管领域资助项目经费
(注:2015年度经费为直接经费)

以下几方面的特点:

(1) 从临床需求出发,紧扣心血管领域研究前沿

从中西医结合学科心血管领域资助项目的疾病研究对象来看,主要集中在心肌缺血与再灌注损伤、动脉粥样硬化、心力衰竭、高血压等患病率高、中医药应用广泛且疗效较好的常见心血管疾病(表3)。糖尿病合并动脉粥样硬化、2型糖尿病合并冠心病、2型糖尿病合并急性心肌梗死、糖尿病心肌病、肾功能不全合并心肌缺血再灌注损伤等更贴近临床实际的复合疾病也进入了科研工作者的视野。

从中西医结合学科心血管领域资助项目的主要研究内容来看,多紧扣现代医学对发病机制的最新认识或最新治疗理念,体现了中西医结合学科心血管领域资助项目对心血管领域国际学术前沿的关注与追踪。

以心力衰竭为例。心力衰竭是一种临床综合征,主要表现为静息状态或运动状态呼吸急促、疲乏、液体潴留,我国人群慢性心力衰竭患病率为0.9%,近二三十年来,引起慢性心力衰竭的主要原因已从风湿性瓣膜性心脏病转为冠心病和高血压^[1]。尽管心衰的治疗取得了重要进展,但仍然面临着巨大挑战。神经内分泌激活是目前心力衰竭治

疗的理论基石,但并不能完全解释心力衰竭复杂的病生理进程,炎症激活、代谢损害等成为新的研究热点^[2]。另外,既往的研究多集中在射血分数降低的心力衰竭,但近年的研究发现射血分数保留的心力衰竭(Heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)发病率、死亡率和医疗费用均与射血分数降低的心力衰竭相近^[3],但无有效的治疗手段。2013—2015年度中西医结合学科共资助了15项针对心力衰竭的研究项目。从心力衰竭的病因来看,资助项目以冠心病/心肌缺血、高血压/压力负荷引起的心力衰竭为主,也有项目关注了心脏移植过程中的心肌空跳保存、免疫排斥等临床问题。从心功能缺损的类型来看,资助项目以射血分数降低的心衰为主,也有射血分数保留的心衰或舒张性心衰的研究项目。可见,多数的研究选题充分反映了心力衰竭的临床治疗需求。从研究的切入点来看,较多的研究关注了能量代谢、线粒体、调节性T细胞等新的研究热点,也有研究关注了心肌细胞钙稳态、心肌纤维化等相对经典的病生理过程,反映了中西医结合学科心血管领域的科研人员对目前心力衰竭治疗理念转变、病生理研究前沿的密切关注与准确把握。

除心力衰竭外,心血管领域其余疾病相关的项

表2 2013—2015年度中西医结合学科心血管领域资助项目超过3项的依托单位

依托单位	资助项数
1 中国中医科学院西苑医院	15
2 上海中医药大学	9
3 北京中医药大学	7
4 河南中医学	7
5 中国中医科学院广安门医院	6
6 广州中医药大学	5
7 首都医科大学	4
8 天津中医药大学	4
9 中国中医科学院中药研究所	3

表3 2013—2015年度中西医结合学科心血管领域资助项目主要疾病研究对象

疾病领域	资助项目数量	领域占比 (%)
心脏病		
心肌缺血与再灌注损伤	30	29.7
心力衰竭	15	14.9
心律失常	9	8.9
动脉粥样硬化	29	28.7
血管疾病		
高血压	10	9.9
栓塞和血栓形成	6	5.9

目都基本反映了现代医学最新的治疗理念与病生理研究热点。如: 心肌缺血相关的研究中, 关注血管新生的项目较多, 其次是内皮细胞损伤与修复、心脏干细胞、氧化应激、线粒体能量代谢紊乱、DNA 甲基化等; 心肌缺血再灌注损伤相关的研究项目主要涉及心肌局部的炎症、心肌细胞凋亡、线粒体功能与结构的改善、自噬等病生理环节; 动脉粥样硬化相关的研究主要涉及炎症反应、氧化应激、内皮功能保护、胆固醇代谢、间歇性低氧、斑块内血管新生、平滑肌细胞增殖等病生理过程, 也有关于药物洗脱支架的研究工作; 心律失常相关的研究工作主要涉及的病生理环节为钙稳态与调控、氧化应激、心脏交感神经重构、miRNA 等; 高血压相关的研究主要关注内皮细胞紊乱、肠道菌群、肾素—血管紧张素—醛固酮系统以及 miRNA 等, 也有针对高血压性肾损害的研究项目; 栓塞和血栓形成相关的研究主要关注血小板、内皮细胞功能紊乱以及药物代谢酶对抗血小板药物的影响, 关注氯吡格雷和阿司匹林等抗血小板药物与中药联合应用时的增效解毒机制等。

综上所述, 中西医结合学科心血管领域资助的研究项目紧扣临床需求和科学前沿, 但多数的研究项目仅从新的、热点的病生理环节阐释中药的效应机制, 研究深度不够; 对疾病的发病机制研究不多, 对心血管领域研究前沿的推动与引领不足。

(2) 复方是药物干预手段的主体, 成分组合研究不断增多

中西医结合学科心血管领域的资助项目以中药干预心血管疾病的机制研究为多, 占该领域项目总数的 91.2%, 不同类型药物干预的分布情况见表 4。从干预手段来看, 益气、活血、化痰治则出现频率较高。常用的复方有丹萎片、丹七片、丹红注射液、补阳还五汤、脑心通、生脉散、参附益心颗粒等, 常用的中药有丹参、黄芪、川芎、当归等。其中, 丹参、黄芪是心血管领域研究项目中使用频率最高的中药, 在复方、单味药、成分、成分组合等研究中均有体现。使用的提取物、有效部位或成分包括莪术提取物、葱白提取物、何首乌有效部位、降香有效组分、田螺多糖、丹参酮 II A、红景天苷、连翘苷、荜草苷、雷公藤甲素、银杏内酯 B 等。

复方是中药临床应用的主要形式, 也是中西医结合学科资助的中医药干预心血管病相关研究项目的主体, 占心血管领域资助项目的 63.4% (64 项)。配伍是中医药的特色, 多成分、多靶点的作用模式一直被认为是中药治疗疾病的主要特点。目前, 针对不同治疗靶点的化学药物的联合用药在高血压、心力衰竭等慢性疾病的治疗中已十分广泛, 所不同的是化学药物的有效成分、作用靶点更加明确。例如

表 4 2013—2015 年度中西医结合学科心血管领域资助项目的药物干预手段

干预手段	资助项目数量	领域占比 (%)
复方	64	63.4
单味药	3	3.0
提取物	4	4.0
有效部位	7	6.9
有效部位组合	1	1.0
成分	11	10.9
成分组合	2	2.0

Entresto 作为首个治疗心力衰竭的血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂类药物, 在 PARADIGM-HF 研究观察到非常有意义的生存优势^[4,5], 提前完成了临床试验, 获得美国 FDA 批准。Entresto 改变了化学药物单靶点的研发模式, 多靶点药物的研发成为新的研究热点。如果中药复方的效应成分和作用机制得到彻底的解析, 中药多成分、多靶点的作用特点可能体现为有限的成分组合、作用于有限的靶点、在特定疾病环节的药效整合。效应成分组合可能成为中药新药研发的新模式, 而临床有效的中药复方正是蕴含着这种“效应成分组合”的巨大宝库。从中西医结合学科资助的心血管领域研究来看, 有效成分或有效部位组合的研究项目受到较大关注, 逐渐成为该领域的研究热点。

中西药联合应用也是药物组合应用研究的一部分, 是我国心血管领域临床治疗的常见现象, 但关注中西药相互作用的研究相对较少。目前, 这类的研究项目一方面关注中西药在药效环节的协同增效作用, 如补气活血中药联合缬沙坦对高血压肾损害的影响, 另一方面关注中药对化学药物代谢的影响, 如从肝药酶的角度探讨中药对氯吡格雷抵抗的改善作用。中西药相互作用的环节可能包括药代和(或)药效的层面, 而中药效应成分及其效应机制的阐明仍然是中西药相互作用机制研究的基础与前提。

(3) 新技术新方法不断涌现, 但理论创新相对不足

在中西医结合学科心血管领域资助的项目中, 面向不同的研究目标、研究对象的新技术、新方法不断涌现。如引入网络药理学的分析方法, 分析疾病、证候、药物之间的分子对接网络, 探讨中药复方协同增效、多点微调的多途径、多靶点整体网络调控机制; 引入循证医学的研究策略和数据挖掘等分析手段, 探讨基于临床的中西药联合应用交互作用的分析方法、建立反映中医药复杂干预优势的终点评价指标体系等, 以构建富有中医药特色的临床疗效评价方法; 应用 DNA 甲基化芯片、全基因组表达谱芯片、miRNA 芯片、蛋白质组学、代谢组学等方法, 以分析药物的作用机制或探讨证候的生物学基础; 基

因工程等研究技术已广泛应用于心血管领域项目的细胞实验研究中,基因修饰动物也逐渐在该领域的研究中得到应用;3D打印技术等新技术也被用于中药保护细胞和促进血管化作用的研究中。中西医结合学科富有多学科交叉的特点,对于新技术新方法的吸收利用具有较高的积极性。虽然仍有部分的研究项目忽略了科学问题,盲目追求技术的新、奇、特,但绝大部分的研究项目能够充分聚焦科学问题,优选研究手段。合理引进和自主研发适用于中医药研究的新技术、新方法仍将是该学科领域的发展趋势之一。

在中西医结合学科心血管领域资助的研究中,有关中西医结合基础理论的研究内容相对较少,主要集中在证候的生物学基础和治则治法的内在机制研究,如高血压隐证的代谢组学特征、冠心病秽浊痰阻证的基因组学特征、高血压肝火亢盛证的生物学基础、从肝论治的科学内涵、脑缺血/心肌缺血异病同治的分子基础研究等。

中西医结合学科在心血管领域的研究现状从一个侧面反映出中西医结合学科的研究多以具体的、应用层面的科学问题为主,缺乏在中西医结合理论层面的升华。这也使得中西医结合的研究缺乏旗帜鲜明的特色,与中药学科、中医学科的研究缺乏清晰的界限。而中西医结合学科整体研究水平的提升亟需中西医结合理论研究的突破。

综上所述,心血管领域作为中西医结合学科资助项目数量排名第2的疾病领域,近3年资助项目数量、经费和研究队伍相对稳定。研究项目多从患

病率高、中医药疗效确切的临床问题出发,以前沿科学问题作为切入点,引进和应用新的技术方法,以揭示中医药干预心血管疾病的效应机制为主要目标,取得了重要进展。但是,对于中西医结合基础理论的研究相对较少,创新不足;对于病生理机制的研究不够深入,对前沿科学问题的引领不足。在中医药理论指导下,积极引进、改造和研发适用于中医药研究的新技术、新方法,开展富有中医药特色的临床评价方法研究将是中西医结合心血管领域的重要研究内容,而中西医结合理论的凝练和升华仍将是该领域研究的重点和难点,也是催生中西医结合学科重大科研成果的必要条件。

参 考 文 献

- [1] 国家心血管病中心. 中国心血管病报告 2014. 北京:中国大百科全书出版社, 2014.
- [2] Doehner W, Frenneaux M, Anker SD. Metabolic impairment in heart failure: the myocardial and systemic perspective. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(13):1388—1400.
- [3] Kavita Sharma, David A, Kass. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Mechanisms, Clinical Features, and Therapies. *Circulation research*, 2014, 115(1): 79—96.
- [4] Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation*, 2015, 131(1): 54—61.
- [5] McMurray J, Packer M, Desai A, et al. A putative placebo analysis of the effects of LCZ696 on clinical outcomes in heart failure. *European heart journal*, 2015, 36(7): 434—439.

Analysis of projects focused on cardiovascular diseases of Integrated Chinese and Western Medicine funded by NSFC during 2013—2015

Guo Shuzhen^{1,2} Chen Lianyu^{1,3} Han Liwei¹ Zhang Fengzhu¹

(1. Department of Health Sciences, National Nature Science Foundation of China, Beijing 100085;

2. School of Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029;

3. Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032)

Abstract In this article, we analyzed the distribution and characters of those projects which were focused on cardiovascular disease and funded by NSFC for Integrated Chinese and Western Medicine in 2013—2015, including General Program, Young Scientists Fund, and Fund for Less Developed Regions. The results showed that the trends of approved projects, funding, as well as the distribution of types of projects are all similar in the part of cardiovascular disease as the overall data of Integrated Chinese and Western Medicine. The host institutions which obtained more than 3 projects in this field were mostly majored in Chinese medicine. Most scientific issues were raised to meet the clinical requirements and their topics were matched to the latest progress of cardiovascular diseases successfully. When coming to the treatment used in those projects, formulas still played a predominant role while the combination of compounds increased gradually. Comparing to widely-used new technology and methods, the deficiency of theoretical innovation was still a bottleneck, which limited the breakthrough of Integrated Chinese and Western Medicine.

Key words Integrated Chinese and Western Medicine; cardiovascular diseases; projects funded by NSFC