2019年国家科学技术进步奖项目提名

公示内容

一、项目名称：社区认知障碍人群的中西医评估与干预体系构建与应用

二、提名单位意见

提名单位：中华中医药学会

提名意见：

老年性痴呆(AD)危害巨大，缺乏有效治疗方法；轻度认知障碍(MCI)作为AD早期阶段，是国际公认的AD干预最佳时间窗，若能早发现早治疗，则可极大延缓AD的发生。但长期以来我国MCI的知晓率和就诊率较低，MCI人群多隐匿在社区，如何高效识别和预警该人群是亟需解决的问题。目前现代临床医学的MCI筛查体系有待完善；而规范化辨证评估体系的缺失、MCI脑病机理论的不足等问题，致使中医学也未能在社区MCI防控中发挥“治未病”的优势。

本项目依托北京师范大学认知神经科学与学习国家重点实验室，联合多个中医药科研与临床单位，历经十余年研究，客观量化了MCI中医证型辨识过程，研发本土化的评估工具集，构建MCI的中西医分级筛查体系；揭示了MCI及其风险因素的脑神经学特征，创新发展了MCI的脑病机理论并推演其病理演变过程；首次将“解毒通络”类药物成功应用于MCI的治疗中；通过率先引入神经影像学技术，建立了精准评估药物疗效的试验范式，以方法学创新带动上市药物临床应用的拓展并深化其作用机理，为MCI类疾病的新药研发提供循证证据。基于多年的评估与干预经验，本项目形成的MCI诊疗流程化服务路径，服务于全国的社区和医院等；制定的临床指南和编撰的书籍，得到了中华医学会发布、官方媒体的报道及临床单位的认可，推动了我国老年认知学科的发展，取得良好的社会和经济效益。

提名该项目申报2019年国家科学技术进步奖二等奖。

三、项目简介

轻度认知障碍(MCI)是阿尔茨海默病(AD)防治的关键窗口，对其进行早期识别和干预是防治AD的核心关键。当前中医针对MCI的脑病机认识不清，证候辨识与认知评估结合的辨证体系阙如，适用于国人的筛查方法滞后，严重阻碍了中医药防治MCI优势的发挥。项目组历经十余年研究，构建了以中医学为主，认知神经科学、脑影像学等学科互为支撑的MCI防治体系。主要科技贡献如下：

**1.建立MCI中医证候辨识与认知评估有机融合的诊治体系：**规范了MCI证候要素概念与认知数据元，编制了标准化中医脑健康体征辨识量表，客观量化MCI各中医证型的辨识；研发并制定了适用于中国人群的全维度精细化MCI评估工具集及其施测流程。刻画了社区MCI血管源性风险因素及中医证型的认知表型与脑表型，构建了社区MCI风险预测模型，创新“认知-疾病-证候”对接的中西医融合的诊治体系。取得了认知老化常模与评估标准、中国本土化MCI评估工具、MCI早期预警指标等原创性成果，形成了重要的学术影响力和竞争力。

**2.发展了中医MCI脑病机理论：**发现了MCI作为AD早期病理演变关键期的脑影像标记，明确了中医不同病理表现关键期与现代高危因素间的对应关系，揭示了先天禀赋（高危基因）、痰浊（糖尿病）、瘀血（高血压）等风险因素引发认知障碍的脑损伤模式，阐明了MCI及其高危风险因素脑网络失连接的神经学特征；提出MCI“肾虚-痰瘀-酿毒-病络”的病理演变过程，确立了“脑络失养-脑失连接”的核心病机，填补了该领域研究空白并指导临床实践。为疾病的早诊优治奠定了理论基础，极大拓展了中医学理论在防治国际重大难治疾病上的应用。

**3.创新MCI治则治法及药效评价方法学：**首次应用解毒通络治法治疗MCI，拓展了该类已上市药物的应用。创建了以神经影像学指标群为表征的中医药疗效评价范式，刻画药物脑内作用靶区。应用该创新范式确证了中药干预MCI的疗效，整合“组学”-系统生物学-脑功能影像等研究手段，从临床和模式动物等多层面解析了“解毒通络”类中药干预的作用机制，阐释了药物核心组分协同配伍的科学内涵，为MCI的中医防治提供了切实有效的备选药物及循证证据。

**4.构建了社区MCI分级诊疗的应用模式，并制定行业指南在全国推广：**构建了MCI中西医三级筛查体系，为慢病防控的“重心前移”战略目标在认知障碍疾病中的实现提供了可行途径。制定了认知障碍诊治临床指南和专家共识，并由中华医学会发布，成为全国记忆门诊等机构的行为规范；编著认知障碍防治类丛书，助推依托单位“神经科学与行为科学”和“精神病学与心理学”进入ESI全球前1%，极大推动我国老年认知学科的发展；MCI分级诊疗模式已在全国推广，加快了MCI持续性服务路径的建设，提升了MCI的知晓率与公众参与度。

截至目前，总计发表论文百余篇，SCI收录69篇，被Nature Reviews Neuroscience等顶级学术刊物引用与亮点介绍。项目组先后获批国家自然科学基金重点项目等重点重大项目的支持；获批国家专利2项，出版专著2部，获得省部级奖励9项。培养国家杰出青年1人，博士后、博士及硕士研究生数80人。

四、客观评价

**1.第三方评价**

**1.1国内外同行评价**

基于本项目所发表论文及研究成果在国内外产生重要影响，受到Nature Reviews Neuroscience，Brain，Neurology等顶级学术刊物的引用与好评。

（1）发表于影像学权威期刊Radiology (IF=7.469)的关于MCI失连接特征的论文，受到Nature Reviews Neuroscience (IF=29.298)、Brain (IF=10.103)等顶级期刊的关注，认为项目组工作“为认知障碍领域提供了新的研究思路和重要的方法学策略”并且“对认知障碍临床标记物研究有重要价值”。

（2）MCI高危人群(糖尿病患者)具有脑内失连接特征的研究成果发表于糖尿病领域的顶级期刊Diabetes Care (IF=13.397)，内分泌领域权威医学网站(EndocrinologyAdvisor.com)邀请项目组撰写评论，希望糖尿病引起的脑认知损伤能够引起内分泌专家的重视。

（3）发表于神经科学权威期刊Journal of Neuroscience (IF= 5.971)关于高血压脑连接的研究，受到国际广泛重视，美国阿拉巴马大学David E. Vance教授用较大篇幅，对该研究做了详细介绍(Neurobiology of Disease, 2016)。

（4）本项目组在国际上率先利用认知神经科学范式与神经影像学技术应用于在MCI药效评价中，该系列成果被国际权威医学评价和推荐机构F1000推荐为必读论文，认为“该项目使用现代方法，这可能为客观评估复方中药的有效性开创了新领域”。

**1.2课题评审及验收评价意见（摘要）**

在该项目的工作基础上，项目组先后获得了国家自然科学基金11项（重点项目1项、国际合作重点项目1项，国家杰出青年基金项目1项、面上项目5项、青年项目3项）、科技部创新药物重大专项2项和北京脑科学计划1项等多个项目。各个基金的评审及验收专家对本项目的工作均有较高的评价。其中，关于社区MCI的中药药效机制研究的科技部创新药物重大专项(编号：2013ZX09103002-002)已顺利结题，验收评价认为“该课题已经完成任务目标，包括完成天芪益智颗粒药学、药效等研究工作，具有自主知识产权和一定的创新性，课题组织管理有序，人才团队建设良好，培养了数名研究生”。

**1.4科技奖励**

项目组共获得9项省部级科技奖励。其中由第一完成人张占军教授率领团队完成的“阿尔茨海默病早期识别与中医药防治的理论技术创新及其应用”项目，构建了基于社区的痴呆早期筛查体系，揭示了AD早期及其高危因素的脑神经机制，建立了以神经影像学技术为主要手段的疗效评价体系，获得了2017年中华中医药学会李时珍创新医学奖。

**1.5媒体报道**

（1）近年来，《焦点访谈》、《北京新闻》等多家栏目对项目组在社区开展的认知障碍早期评估与干预项目进行了专项报道并产生了重要的社会影响。

（2）人民网、凤凰资讯、网易报道、中国教育报等多家媒体介绍了本项目组启动的“老年脑健康社区临床队列研究”在全国的开展情况，认为该项目能够为中国的老年痴呆的早期防治提供重要的数据支撑。

（3）青岛日报、青岛早报等多家当地的权威媒体以“幸福的青岛模式”、“医养模式、全国看青岛”为题报道了项目组的早期防治体系在基层社区和失智养老院等机构的应用情况，认为该体系极大地提升了失智老年人群的生活质量，推进了青岛地区的积极老龄化建设。

五、应用情况

项目组研发的认知评估筛查工具与社区分级筛查体系已经应用于北京、山东、内蒙古、广东、青海等40余家社区、医院及养老院等机构，大幅提升了我国MCI筛查的效率，显著提高了MCI检出率，极大促进了中西医MCI的科学内涵。撰写《中国老年人认知障碍诊治流程专家建议》、《老年人认知障碍诊治》、《神经心理认知量表操作指南》等系列丛书，开展线下继续教育学习班，为神经内科、老年科等专科医生提供培训服务，同时结合互联网平台，每周进行两个小时的在线宣教，得到了广大医护人员的积极响应和充分肯定。

六、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 |
| 发明专利 | 红芪和红芪多糖在制备改善学习记忆及治疗阿尔茨海默病药物的应用 | 中国 | ZL200910176414.9 | 2012年07月04日 | 984485 | 张占军 | 张占军、王永炎、朱海燕、程卫东 | 有效专利 |
| 发明专利 | 一种防治阿尔茨海默病的中药及其制备方法 | 中国 | ZL201110007105.6 | 2012年08月22日 | 1028437 | 中国中医科学院西苑医院 | 李浩、刘剑刚、刘龙涛、刘美霞、魏芸、官杰 | 有效专利 |
| 软件著作权 | 用于改善学习记忆能力的认知训练计算机软件 | 中国 | 2010SR041028 | 2010年08月12日 | 软著登字第0229301号 | 北京师范大学 | 张占军 | 有效软件著作权 |
| 其他 | 神经心理认知量表操作指南 | 中国 | ISBN978-7-117-20490-3 | 2015年04月01日 |  | 人民卫生出版社 | 彭丹涛、张占军、周继来、陈中鸣、崔艺耀、李鹤、李馨、袁欣瑞、张筱、张俊英、朱瑞、许贤豪 | 其他有效的知识产权 |
| 论文 | 记忆门诊标准操作规程指南 | 中国 | 1:10.3760/Cilia.j.issn.0254-9026.2015.08.001 | 2015年08月01日 |  | 中华医学会老年医学分会老年神经病学组、记忆门诊操作规程撰写专家组、中华老年医学杂志 | 彭丹涛、贾建军、陈晓春 | 其他有效的知识产权 |
| 论文 | 中国认知障碍患者照料管理专家共识 | 中国 | 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2016.10.007 | 2016年10月01日 |  | 中国老年医学学会认知障碍分会、认知障碍患者照料及管理专家共识撰写组、中华老年医学杂志 | 贾建军 | 其他有效的知识产权 |
| 论文 | Altered brain activation patterns under different working memory loads in patients with type 2 diabetes | 中国 | Diabetes Care. 2014,37: 3157-3163 | 2014年12月01日 |  | 北京师范大学 | 陈姚静、刘真、张俊英、徐凯、张思思、卫东锋、张占军 | 其他有效的知识产权 |
| 论文 | White matter integrity disruptions associated with cognitive impairments in type 2 diabetic patients | 中国 | Diabetes.2014, 63: 3596 -3605 | 2014年11月01日 |  | 北京师范大学 | 张俊英、王云霞、王君、周晓庆、舒妮、王永炎、张占军 | 其他有效的知识产权 |
| 论文 | Amnestic mild cognitive impairment: topological reorganization of the default-mode network | 中国 | Radiology.2013,268(2): 501-514 | 2013年08月01日 |  | 北京师范大学 | 王亮、李鹤、梁莹、张俊英、李馨、舒妮、王永炎、张占军 | 其他有效的知识产权 |
| 论文 | Prevalence of and potential risk factors for mild cognitive impairment in community-dwelling residents of Beijing | 中国 | Journal of the American Geriatrics Society. 2013,61(12), 2111-2119 | 2013年12月01日 |  | 北京师范大学 | 李馨、马超、张俊英、梁莹、陈姚静、陈克伟、王君、张占军、王永炎 | 其他有效的知识产权 |

七、主要完成人情况

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **姓名** | **排名** | **行政职务** | **技术职称** | **工作单位** | **完成单位** | **对本项目贡献** |
| 张占军 | 1 | 副主任 | 教授 | 北京师范大学 | 北京师范大学 | 本项目负责人，提出总体工作思路和研究方案，为各个科技创新点均作出重要贡献 |
| 贾建军 | 2 | 副主任 | 主任医师 | 中国人民解放军总医院 | 中国人民解放军总医院 | 为本项目的创新点1、2和4做出了重要贡献 |
| 彭丹涛 | 3 | 主任 | 主任医师 | 中日友好医院 | 中日友好医院 | 为本项目的创新点1、2和4做出重要贡献 |
| 李浩 | 4 | 副院长 | 主任医师 | 中国中医科学院西苑医院 | 中国中医科学院西苑医院 | 为本项目的创新点3和4做出了突出贡献 |
| 王燕平 | 5 | 书记、副所长 | 研究员 | 中国中医科学院中医临床基础医学研究所 | 中国中医科学院中医临床基础医学研究所 | 为本项目科技创新3做出重要贡献 |
| 李馨 | 6 | 无 | 副教授 | 北京师范大学 | 北京师范大学 | 为本项目科技创新1、2和4做出重要贡献 |
| 张俊英 | 7 | 无 | 助理研究员 | 中国中医科学院中医临床基础医学研究所 | 中国中医科学院中医临床基础医学研究所 | 主要参与了科技创新2和创新3 |
| 陈姚静 | 8 | 无 | 讲师 | 北京师范大学 | 北京师范大学 | 主要参与了科技创新2和创新3 |
| 孙锦平 | 9 | 无 | 副主任医师 | 青岛大学附属医院 | 青岛大学附属医院 | 主要参与了科技创新4 |
| 王永炎 | 10 | 所长 | 主任医师 | 中国中医科学院中医临床基础医学研究所 | 中国中医科学院中医临床基础医学研究所 | 提出总体工作思路，对此项目的科技创新1、2和3做出了贡献 |

八、主要完成单位及创新推广贡献

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 完成单位 | 北京师范大学 | 排名 | 1 |
| 1、为本项目的各个创新点的实施提供了重要的贡献，负责设计项目的整体方案；2、负责认知评估工具集和MCI分级筛查体系在全国范围的应用推广；3、发展并创新了MCI的病机理论及其药效评价方法。 |
| 完成单位 | 中国人民解放军总医院 | 排名 | 2 |
| 1、为本项目的创新点1、2、4做出重要贡献；2、承担了认知障碍的临床诊断标准的制定工作与推广；3、规范成套认知能力测评量表在认知障碍早期识别中的应用；4、开展高危风险人群的认知损伤与脑失连接特征的研究。 |
| 完成单位 | 中日友好医院 | 排名 | 3 |
| 1、为本项目的创新点1、2和4做出重要贡献；2、承担了认知障碍诊断标准和流程的制定和患者的筛选与治疗；3、对本项目的顺利实施提供了有力的组织和技术支撑条件。 |
| 完成单位 | 中国中医科学院西苑医院 | 排名 | 4 |
| 1、为本项目的创新点3和4做出重要贡献；2、验证认知障碍中的中药干预疗效；3、建立认知障碍人群的中西医评估体系已经在社区中推广使用。 |
| 完成单位 | 中国中医科学院中医临床基础医学研究所 | 排名 | 5 |
| 1、为本项目的创新点1、2和3做出了贡献；2、负责脑病机理论创新和药物拓展及机制的工作，为项目的顺利实施提供了有力的组织和技术支撑条件；3、通过项目合作建立临床实验基地，加强研究机构的技术交流与合作，大力提升研究水平的国际化水平。 |
| 完成单位 | 青岛大学附属医院 | 排名 | 6 |
| 1、为本项目的创新点4做出了重要贡献；2、为本项目的实施提供了重要的社区等认知障碍临床基地和重要的研究设备3、组织了众多医务工作者参加到基层社区和养老院的筛查与预防工作中，将认知障碍的分级筛查体系进行推广，保证了项目的组织、实施和后期结果分析的顺利完成。 |

九、完成人合作关系说明

本项目的成员均为北京脑健康计划（BABRI）协作组成员。第1完成人张占军教授、作为整个项目的发起人和总负责人，任中国老年医学学会认知障碍分会副会长、世界中医药学会联合会老年医学专业委员会副会长、中国老年保健医学研究会抗衰老研究分会副主任委员，在项目整体推进、方向性把握、成果推广方面起到主导作用。

第2完成人贾建军教授担任中国老年医学学会认知障碍分会会长；第3完成人彭丹涛教授担任中国老年保健医学研究会抗衰老研究分会主任委员，均参与了标准规范的制定工作，在相关指南、专家共识制定工作上做出主要贡献，共同推进认知障碍学科、老年保健医学在我国的发展，并与第1完成人共同承担课题、合作发表论文。

第4完成人李浩教授作为世界中医药学会联合会老年医学专业委员会会长，参与了构建认知障碍分级筛查体系及其在全国范围内的推广，共同推进中医药学的发展。

第5完成人王燕平研究员、第6完成人李馨副教授、第7完成人张俊英博士、第8完成人陈姚静博士均为BABRI协作组成员与常务工作人员，任中国老年医学学会认知障碍分会成员，全程参与项目组主体工作，是脑病机理论创新、药物拓展及机制研究工作的主要执行人员、多篇高水平论文的共同作者，共同推进认知障碍学科的发展。第9完成人孙锦平副主任医师作为中国老年医学学会认知障碍分会成员，在构建认知障碍分级筛查体系及其在全国范围内的推广工作方面做出贡献。

第10完成人王永炎院士作为BABRI计划的共同发起人，在项目整体方向的把控、前沿学科的融入、项目实施方案的落实方面给予了重要指导，并与项目组第1、5、6、7、8完成人共同发表重要论文，在各个学会的建设方面给予指导和支持，对项目组整体工作的推进做出贡献。