**公示内容**

**1.推荐奖种**

中华医学科技奖医学科学技术奖

**2.项目名称**

基于生物活性分子的心血管疾病干预靶点研究

**3.推荐单位或推荐科学家**

南京医科大学

**4.推荐意见**

项目组在多项国家级、省部级项目课题资助下，自 2011年起，围绕“基于生物活性分子的心血管疾病干预靶点”展开研究，解析多个生物活性分子调控心血管疾病的关键靶标和信号通路，探索新的疾病防治干预靶点和治疗策略，取得多项创新成果，具有较高科学价值和应用前景。项目团队由来自南京医科大学和中国科学院上海生命科学研究院的具有较强科学素养的人员构成，自项目实施起，共培养博士和硕士研究生数名，团队孵育出“国家百千万人才工程”人选及国家有突出贡献中青年专家1名，国家杰青、教育部长江学者特聘教授、科技部中青年科技创新领军人才1名。20篇代表性论文发表在Circ Res、Nat Commun、J Clin Invest等国际知名学术期刊上，累计影响因子167，被Nature Reviews Drug Discovery、Circulation 、Pharmcol Rev、ProcNatlAcadSci U S A等国际权威学术期刊他引369次，单篇最高他引66次，4篇论文获同期杂志编辑述评，2篇论文被写入相关领域系列丛书。项目主要完成人多次获邀在知名刊物上撰写综述，获邀在国际、国内学术会议上作相关主题发言。因此本项目体现了很高的科学价值，对相关领域的科学研究发展做出了重要贡献。

由于候选团队具备良好的基础、充足的潜力、饱满的工作热情，所取得成果具有潜在的重要临床价值，强烈推荐该申报项目。

**5.项目简介**

心血管疾病已成为危害人类生命健康的头号杀手，明确其发病机制，寻找有效生物学靶点，探讨新的治疗策略和手段是基础研究和临床实践亟待解决的重大问题之一。生物活性分子分布广泛、生物效应多样、种类繁多，在维持人体各系统正常机能中发挥重要作用，是机体自稳态的重要组成部分。为此，本项目在国家973计划、国家自然科学基金重点、面上项目等资助下，针对生物活性分子如同型半胱氨酸、H2S、前列腺素和Salusin-β等干预靶点、从多层面、多水平、多模型展开研究，获得了多项创新性结果，为相关心血管疾病的防治提供了新的干预靶点，具有重要的社会意义和科学价值。重要成果和创新点如下：

**1）揭示了同型半胱氨酸致心血管疾病的关键机制。**发现高同型半胱氨酸通过“caspase-1活化/线粒体功能障碍/caspase-9/caspase-3活化”这一信号通路介导内皮细胞发生炎症性的细胞焦亡（pyroptosis）和非炎症性的细胞凋亡。提出高同型半胱氨酸通过激活“caspase-1-依赖的炎症小体”活化导致内皮细胞焦亡是其致相关血管炎症的一个潜在关键机制（***Circ Res*.** 2016;118(10):1525-39.）。此外，我们的研究发现慢性肾病伴随高同型半胱氨酸血症的患者患心血管疾病的风险更高，且慢性肾病合并心血管疾病的患者血浆同型半胱氨酸水平与CD40单核细胞的分化呈正相关。进一步研究显示高同型半胱氨酸血症通过增加S-腺苷高半胱氨酸，引起CD40启动子去甲基化，导致CD40单核细胞的分化形成，提示CD40单核细胞作为一类新的炎性单核细胞亚群可成为反应慢性肾病严重程度的生物标记物（***Circ Res*.** 2016;119(11):1226-41.）。

**2）基于H2S的干预靶点研究：**首次报道H2S缓释剂 GYY4137 拮抗动脉粥样硬化、糖尿病大血管并发症动脉粥样硬化及心肌缺血再灌注损伤的作用（***Br J Pharmacol.***2013;169(8):1795-809；***Diabetes*.** 2016;65(10):3171-84；***J Biomed Res.*** 2015;29(3):203-13.），为心血管疾病的药物防治提供新靶点；提出H2S可通过上调SIRT3水平，减少氧化应激及凋亡的发生，维持线粒体功能，发挥内皮保护作用，揭示H2S抗氧化损伤新机制（***Antioxid Redox Signal***. 2016;24(6):329-43.）；此外线粒体功能在维持心脏正常功能中也发挥重要作用，我们发现一种具有转录活性的非典型促分裂原活化蛋白激酶Erk5可通过调节线粒体功能而影响代谢性心肌病（***Nat Commun*.** 2017;8(1):494.）；发现H2S可通过巯基硫化修饰特异性蛋白1的半胱氨酸664位点来调节KLF5的转录活性，发挥抗心肌肥大效应（***J Am Heart Assoc.***2016;5(9). pii: e004160.）。

**3）基于前列腺素的干预靶点研究：**提出前列腺素PGE2受体Ep3是影响血管重构和心室重构的关键靶标，揭示Ep3有望成为防治心血管术后再狭窄、肺动脉高压和急性心肌梗死的潜在新药物靶点（***Circ Res*.** 2013;113(2):104-14；***J Clin Invest***. 2015;125(3):1228-42；***Nat Commun.*** 2017;8:14656.）；发现前列腺素家族成员血栓素（TXA2）通过其TP受体抑制脂肪来源的间充质干细胞血管新生作用，为TP受体及其下游关键信号分子作为提高干细胞治疗效率的靶标提供了实验数据（***Circ Res.*** 2016;118(8):1194-207.）；解析了PGD2介导炎症消退的作用机制，提出PGD2受体亚型1（DP1）及其下游的PKA调节IIα亚基（PRKAR2A）可作为炎症性疾病如心肌梗死的治疗靶点（***J Exp Med.*** 2016;213(10):2209-26.）；揭示了前列腺素受体IP是PGI2促进肝脏糖异生关键因子，提示IP可能成为治疗糖尿病的潜在靶标，为临床上使用非甾体抗炎药治疗糖尿病提供了理论指导（***Diabetes.***2014;63(9):2911-23.）；发现维生素D通过其受体上调硫酯酶成员4表达来抑制蛋白激酶B及其下游核因子κB信号通路进而抑制COX-2的表达来调控炎症反应，揭示了维生素D抗炎新机制（***J Biol Chem.*** 2014; 289(17):11681-94.）。

**4）基于生物活性肽Salusin-β干预靶点的研究：**发现肾性高血压大鼠室旁核和延髓头端腹外侧区中Salusin-β阳性神经元细胞明显增加，通过室旁核或延髓头端腹外侧区局部显微注射抗Salusin-β抗体可降低大鼠肾交感活性、血压及心率（***Cardiovasc Res.***2013;98(3):344-51；***J Hypertens.*** 2014;32(5):1059-67.），为高血压的防治提供了新靶点；阐明Salusin-β在血管增生、纤维化和重塑中的重要作用及机制，为血管损伤性疾病的治疗提供新的思路（***BBA-Mol Basis Dis****.* 2015;1852(9):1709-18；***Antioxid Redox Signal.*** 2016;24(18):1045-57.）。

综上，通过本项目的实施，揭示了多个生物活性分子在心血管病中的关键作用及机制，提出多个干预新靶点，为相关心血管疾病的防治提供重要科学依据，并为靶向治疗提供新思路。

**6.知识产权证明目录**

**7.代表性论文目录**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **序号** | **论文名称，作者，发表时间等** | **SCI影响因子（当年影响因子）** |
| 1 | Xi H, Zhang Y, Xu Y, Yang WY, Jiang X, Sha X, Cheng X, Wang J, Qin X, Yu J, Ji Y, Yang X, Wang H.Caspase-1 Inflammasome Activation MediatesHomocysteine-Induced Pyrop-Apoptosis in Endothelial Cells.***Circ Res.*** 2016;118(10):1525-1539. | 13.965(2016) |
| 2 | Yang J, Fang P, Yu D, Zhang L, Zhang D, Jiang X, Yang WY, Bottiglieri T, Kunapuli SP, Yu J, Choi ET, Ji Y, Yang X, Wang H. Chronic Kidney Disease Induces Inflammatory CD40+ Monocyte Differentiation via Homocysteine Elevation and DNA Hypomethylation. ***Circ Res.*** 2016;119(11):1226-1241. | 13.965(2016) |
| 3 | Liu Z, Han Y, Li L, Lu H, Meng G, Li X, Shirhan M, Peh MT, Xie L, Zhou S, Wang X, Chen Q, Dai W, Tan CH, Pan S, Moore PK, Ji Y. The hydrogen sulfide donor, GYY4137, exhibits anti-atherosclerotic activity in high fat fed apolipoproteinE(-/-) mice. ***Br J Pharmacol.***2013;169(8):1795-1809. | 4.99(2013) |
| 4 | Xie L, Gu Y, Wen M, Zhao S, Wang W, Ma Y, Meng G, Han Y, Wang Y, Liu G, Moore PK, Wang X, Wang H, Zhang Z, Yu Y, Ferro A, Huang Z, Ji Y. Hydrogen sulfide induces keap1 S-sulfhydration and suppresses diabetes-accelerated atherosclerosis via Nrf2 activation.***Diabetes***. 2016;65(10): 3171-3184. | 8.684(2016) |
| 5 | Meng G, Wang J, Xiao Y, Bai W, Xie L, Shan L, Moore PK, Ji Y.GYY4137 protects against myocardial ischemia and reperfusion injury by attenuating oxidative stress and apoptosis in rats. ***J Biomed Res.*** 2015;29(3):203-213. | **无** |
| 6 | Xie L, Feng H, Li S, Meng G, Liu S, Tang X, Ma Y, Han Y, Xiao Y, Gu Y, Shao Y, Park CM, Xian M, Huang Y, Ferro A, Wang R, Moore PK, Wang H,Ji Y. SIRT3 Mediates the Antioxidant Effect of Hydrogen Sulfide in Endothelial Cells.***Antioxid Redox Signal . 2***016;24(6):329-343. | 6.337(2016) |
| 7 | Liu W, Ruiz-Velasco A, Wang S, Khan S, Zi M, Jungmann A, Dolores Camacho-Muñoz M, Guo J, Du G, Xie L, Oceandy D, Nicolaou A, Galli G, Müller OJ, Cartwright EJ, Ji Y, Wang X. Metabolic stress-induced cardiomyopathy is caused by mitochondrial dysfunction due to attenuated Erk5 signaling. ***Nat Commun***. 2017;8(1):494.  | 12.353(2017) |
| 8 | Meng G, Xiao Y, Ma Y, Tang X, Xie L, Liu J, Gu Y, Yu Y, Park CM, Xian M, Wang X, Ferro A, Wang R, Moore PK, Zhang Z, Wang H, Han Y, Ji Y. Hydrogen Sulfide Regulates Krüppel-Like Factor 5 Transcription Activity via Specificity Protein 1 S-Sulfhydration at Cys664 to Prevent Myocardial Hypertrophy. ***J Am Heart Assoc.*** 2016;5(9). pii: e004160.  | 4.425(2016) |
| 9 | Zhang J, Zou F, Tang J, Zhang Q, Gong Y, Wang Q, Shen Y, Xiong L, Breyer RM, Lazarus M, Funk CD, Yu Y. COX-2-Derived PGE2 Promotes Injury-induced Vascular Neointimal Hyperplasia through the E-prostanoid 3 receptor. ***Circ Res.*** 2013; 113(2):104-114. | 11.089(2013) |
| 10 | Lu A, Zuo C, He Y, Chen G, Piao L, Zhang J, Xiao B, Shen Y, Tang J, Kong D, Alberti S, Chen D, Zuo S, Zhang Q, Yan S, Fei X, Yuan F, Zhou B, Duan S, Yu Y, Lazarus M, Su Y, Breyer RM, Funk CD, Yu Y. EP3 receptor deficiency attenuates pulmonary hypertension through suppression of Rho/TGF-β1 signaling. ***J Clin Invest***. 2015; 125(3):1228-1242. | 12.575(2015) |
| 11 | Tang J, Shen Y, Chen G, Wan Q, Wang K, Zhang J, Qin J, Liu G, ZuoS, Tao B, Yu Y, Wang J, Lazarus M, Yu Y. Activation of E-prostanoid 3 receptor in macrophages facilitates cardiac healing after myocardial infarction. ***Nat Commun.*** 2017;8:14656. | 12.353(2017) |
| 12 | Shen Y, Zuo S, Wang Y, Shi H, Yan S, Chen D, Xiao B, Zhang J, Gong Y, Shi M, Tang J, Kong D, Lu L, Yu Y, Zhou B, Duan SZ, Schneider C, Funk CD,Yu Y. Thromboxane governs the differentiation of adipose-derived stromal cells toward endothelial cells in vitro and in vivo. ***Circ Res***. 2016;118(8):1194-1207. | 13.965(2016) |
| 13 | Kong D, Shen Y, Liu G, Zuo S, Ji Y, Lu A, Nakamura M, Lazarus M, Stratakis CA, Breyer RM, Yu Y. PKA regulatory IIα subunit is essential for PGD2-mediated resolution of inflammation. ***J Exp Med.*** 2016;213(10):2209-2226. | 11.991(2016) |
| 14 | Yan S, Zhang Q, Zhong X, Tang J, Wang Y, Yu J, Zhou Y, Zhang J, Guo F, Liu Y, FitzGerald GA, Yu Y. [I prostanoid receptor-mediated inflammatory pathway promotes hepatic gluconeogenesis through activation of PKA and inhibition of AKT.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24722246) ***Diabetes***. 2014;63(9):2911-2923. | 8.095(2014) |
| 15 | Wang Q, He Y, Shen Y, Zhang Q, Chen D, Zuo C, Qin J, Wang H, Wang J, Yu Y. Vitamin D inhibits COX-2 expression and inflammatory response by targeting thioesterase superfamily member 4. ***J Biol Chem.*** 2014;289(17):11681-11694. | 4.573(2014) |
| 16 | Xiao B ,Gu S, Li J, Li J, Tao B, Wang Y, Wang Y, Zuo S, Shen Y, Yu Y, Chen D, Chen G, Kong D, Tang J, Liu Q, Chen D, Liu Y, Alberti S, DovizioM, Landoifi R, Mucci L, Miao P, Gao P, Zhu D, Wang J, Li B, Patrignani P, Yu Y. Rare SNP rs12731181 in the miR-590-3p target site of the prostaglandin F2α receptor gene confers risk for essential hypertension in the Han Chinese population. ***ArteriosclerThrombVascBiol.*** 2015;35(7):1687-1695. | 5.969(2015) |
| 17 | Chen WW, Sun HJ, Zhang F, Zhou YB, Xiong XQ, Wang JJ, Zhu GQ. Salusin-β in paraventricular nucleus increases blood pressure and sympathetic outflow via vasopressin in hypertensive rats. ***Cardiovasc Res.*** 2013;98(3):344-351. | 5.808(2013) |
| 18 | Zhang LL, Ding L, Zhang F, Gao R, Chen Q, Li YH, Kang YM, Zhu GQ.Salusin-beta in rostral ventrolateral medulla increases sympathetic outflow and blood pressure via superoxide anions in hypertensive rats. ***J Hypertens.*** 2014;32(5):1059-1067. | 4.72(2014) |
| 19 | Sun HJ, Liu TY, Zhang F, Xiong XQ, Wang JJ, Chen Q, Li YH, Kang YM, Zhou YB, Han Y, Gao XY, Zhu GQ. Salusin-beta contributes to vascular remodeling associated with hypertension via promoting vascular smooth muscle cell proliferation and vascular fibrosis. ***BBA-Mol Basis Dis.*** 2015;1852(9):1709-1718. | 5.158(2015) |
| 20 | Sun HJ, Zhao MX, Ren XS, Liu TY, Chen Q, Li YH, Kang YM, Wang JJ, Zhu GQ. Salusin-β Promotes Vascular Smooth Muscle Cell Migration and Intimal Hyperplasia After Vascular Injury via ROS/NFκB/MMP-9 Pathway. ***Antioxid Redox Signal.*** 2016;24(18):1045-1057. | 6.337(2016) |

**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）季勇，排名1，教授，南京医科大学副校长，江苏省心脑血管药物重点实验室主任，工作单位：南京医科大学，完成单位：南京医科大学。对本项目的贡献:是该项目的主要发起人和总设计者，从项目的提出、研究内容和方案的不断完善到研究结果的整理分析和总结均直接负责和参与。是代表性论文目录中1-8的通讯作者，代表性论文13的参与者。揭示了高同型半胱氨酸致心血管疾病的关键机制，并发现了硫化氢供体GYY4137的新生物学效应及H2S抗心血管疾病新机制。入选“国家百千万人才工程”，并被评为国家有突出贡献中青年专家。

2）余鹰，排名2，教授，天津医科大学药理学系主任，工作单位：天津医科大学；完成单位：中国科学院上海生命科学研究院。对本项目的贡献：是该项目主要完成合作人，是代表性论文9-16的通讯作者，是代表性论文4和8的主要参与者。提出前列腺素PGE2受体Ep3是影响血管重构和心室重构的关键靶标；发现前列腺素家族成员血栓素（TXA2）通过其TP受体抑制脂肪来源的间充质干细胞血管新生作用；解析了PGD2介导炎症消退的作用机制；揭示了前列腺素受体IP是PGI2促进肝脏糖异生关键因子；揭示了维生素D抗炎新机制。入选国家杰青、教育部长江学者特聘教授和科技部中青年科技创新领军人才。

3）朱国庆，排名3，教授，工作单位：南京医科大学，完成单位：南京医科大学。对本项目的贡献：是该项目主要完成合作人，发现室旁核和延髓头端腹外侧区中Salusin-β在调控肾交感活性、血压及心率中的关键作用，并阐明Salusin-β在血管增生、纤维化和重塑中的重要作用及机制，是代表性论文17-20的通讯作者。

4）谢利平，排名4，副教授，工作单位：南京医科大学，完成单位：南京医科大学。对本项目的贡献：是该项目主要完成合作人，主要进行H2S供体的生物学效应及其作用机制方面研究。是代表性论文4和6的第一作者，是代表性论文3、5、7和8的主要参与者。

5）韩艺，排名5，副教授，工作单位：南京医科大学，完成单位：南京医科大学。对本项目的贡献：是该项目主要完成合作人，主要负责H2S供体的生物学效应及其作用机制方面研究，是代表性论文8的共同通讯作者，是代表性论文3、4和6的主要参与者。

6）孟国梁，排名6，副教授，工作单位：南通大学，完成单位：南京医科大学。对本项目的贡献：是该项目主要完成合作人，主要负责H2S供体的生物学效应及其作用机制方面研究，是代表性论文5和8的第一作者，是代表性论文3、4和6的主要参与者。

7）张枫，排名7，讲师，工作单位：南京医科大学，完成单位：南京医科大学。对本项目的贡献：是该项目主要完成合作人，主要负责本项目中Salusin-β在肾交感活性，血压、血管增生、纤维化和重塑中的重要作用及机制研究，是代表性论文17、18和19的主要参与者。

8）顾月，排名8，助理研究员，工作单位：南京医科大学，完成单位：南京医科大学。对本项目的贡献：是该项目主要完成合作人，主要负责H2S供体GYY4137在糖尿病动脉粥样硬化中的作用、H2S抗氧化损伤及抗心肌肥厚新机制等方面研究，是代表性论文4的并列第一作者，是代表性论文6和8的主要参与者。

9）赵爽，排名9，博士研究生，工作单位：南京医科大学，完成单位：南京医科大学。对本项目的贡献：是该项目主要完成合作人，主要负责H2S供体GYY4137在糖尿病大血管并发症中的生物学效应及其作用机制研究，是代表性论文4的主要参与者。

10）唐欣，排名10，博士研究生，工作单位：南京医科大学，完成单位：南京医科大学。对本项目的贡献：是该项目主要完成合作人，主要负责H2S供体GYY4137对心肌肥厚的影响及作用机制，是代表性论文8的主要参与者。

**9.完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献**

1）南京医科大学，排名1，对本项目的贡献：南京医科大学为本项目的主要完成单位，负责项目研究的组织、协调、总结以及成果的鉴定，是本项目所列8位完成人所在单位，是所列20篇代表性论文中12篇论著（代表性论文1-8和17-20）的通讯作者所在单位。在项目实施过程中，为项目组提供了科研场所和设备，协助课题申请，在物资、人力和财务上给予充分的支持，保证了本项目的顺利完成。

2）中国科学院上海生命科学研究院，排名2，对本项目的贡献：中国科学院上海生命科学研究院在本项目中针对生物活性分子前列腺素的研究实施过程中，提供了科研场所和设备，在实验室人才队伍建设、配套的仪器设备、实验室用房、国内外合作交流等各方面提供保障。