

## 国家自然科学奖公示材料

项目名称: **铁稳态代谢的分子调控网络**

提名者及提名意见: (适用于提名专家)

姓 名	李兰娟	身份证号	
院 士	中国工程院院士	学 部	医药卫生
最 高 奖	<input type="checkbox"/> 是 <input checked="" type="checkbox"/> 否	年 度	
工作单位	浙江大学		
职 称	教授	学科专业	临床医学
通讯地址			邮政编码
电子邮箱	ljli@zju.edu.cn		联系电话
责任专家	<input checked="" type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否		
<p>提名意见:</p> <p>该成果针对全球,尤其是我国居民高发的缺铁性贫血及铁过载重大医学及公共卫生问题,应用营养学及分子生物学等前沿技术,系统研究铁代谢平衡及紊乱调控的分子与遗传机制以及防治新策略,取得系列突破性重大成果。首次报道人类缺铁性贫血易感基因 <i>TMPRSS6</i> 等新突变及其致病机制;揭示铁稳态失衡引发心血管疾病、阿尔兹海默症、癌症和酪氨酸血症新机制;阐明转运蛋白 FPN 介导的巨噬细胞铁再循环和肝细胞铁动员的分子机制;丰富了 Bmp/Smad-Hepcidin-FPN 通路维持铁稳态代谢的调控网络;获得靶向铁调素多项创新成果,包括改善缺铁性贫血的鸡血藤及黑豆皮提取物等活性物质。该成果在优秀专业期刊发表 8 篇代表性论文,包括 <i>Blood</i> (2 篇)、<i>Hepatology</i>、<i>Journal of Hepatology</i>、<i>Cell Reports</i>、<i>Human Molecular Genetics</i>、<i>Antioxidants &amp; Redox Signaling</i> 及 <i>British Journal of Nutrition</i>。专利授权 6 项。主编译专著 1 部《铁与人类健康》。组织承办国际铁代谢研究领域最权威的国际会议(第六届国际生物铁大会);发起举办 3 次中国国际生物微量元素大会。培养国家杰出青年基金获得者 3 名。该成果高度及深度均达到相关领域国际领先水平,且特色鲜明;成果奠定了中国科学家在国际学术舞台的重要学术地位。对照国家自然科学奖授奖条件,提名该项目为国家自然科学奖 <u>二</u> 等奖。</p>			
<p><b>声明:</b> 本人遵守国家科学技术奖励条例及其实施细则,以及国家科学技术奖提名制实施办法(试行)的有关规定,承诺遵守评审工作纪律,所提供的提名材料真实有效,且不存在任何违反中华人民共和国保守国家秘密法和科学技术保密规定等相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。本人已征求被提名者同意;作为提名者,本人同意在项目公示时向社会公布;本人承诺根据需要参加答辩,接受评审专家质询;如产生争议,保证积极调查处理。如有材料虚假或违纪行为,愿意承担相应责任并接受相应处理。</p> <p style="text-align: right;">专家签名: 年 月 日</p>			

(适用于提名专家)

姓名	魏于全	身份证号	
院士	中国科学院院士	学部	生命科学和医学
最高奖	<input type="checkbox"/> 是 <input checked="" type="checkbox"/> 否	年度	
工作单位	四川大学		
职称	教授	学科专业	临床医学
通讯地址		邮政编码	
电子邮箱	yuquanwei@scu.edu.cn	联系电话	
责任专家	<input type="checkbox"/> 是 <input checked="" type="checkbox"/> 否		
<p>针对全球及我国居民面临的缺铁性贫血及铁过载重大医学及公共卫生问题,该成果应用营养学、分子生物学及遗传学等前沿技术,系统研究铁代谢及紊乱调控的分子遗传机制以及防治新策略,取得系列重大突破成果。发现人类第一个缺铁性贫血易感基因 <i>TMPRSS6</i> 及其致病分子机制;揭示铁稳态失衡引发心血管疾病、老年痴呆、酪氨酸血症及癌症新机制;阐明转运蛋白 FPN 介导的巨噬细胞铁再循环和肝细胞铁动员的分子机制;丰富了 Bmp/Smad-Hepcidin-FPN 通路维持铁稳态代谢的调控网络;获得靶向铁调素多项创新成果,包括改善缺铁性贫血的鸡血藤及黑豆皮提取物等活性物质。该成果发表 <i>Blood</i> (2 篇)、<i>Hepatology</i>、<i>Journal of Hepatology</i>、<i>Cell Reports</i>、<i>Human Molecular Genetics</i>、<i>Antioxidants &amp; Redox Signaling</i> 及 <i>British Journal of Nutrition</i> 8 篇代表性论文均来自优秀专业期刊。获得专利授权 6 项;主编译专著 1 部《铁与人类健康》;组织承办领域最权威的国际大会(第六届国际生物铁大会),举办 3 次中国国际生物微量元素大会。培养国家杰出青年基金获得者 3 名。该成果达到相关领域国际前列水平,且特色鲜明;系列成果奠定了中国科学家在铁代谢国际学术舞台的重要学术地位。对照国家自然科学奖授奖条件,提名该项目为国家自然科学奖<u>二</u>等奖。</p>			
<p><b>声明:</b>本人遵守国家科学技术奖励条例及其实施细则,以及国家科学技术奖提名制实施办法(试行)的有关规定,承诺遵守评审工作纪律,所提供的提名材料真实有效,且不存在任何违反中华人民共和国保守国家秘密法和科学技术保密规定等相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。本人已征求被提名者同意;作为提名者,本人同意在项目公示时向社会公布;本人承诺根据需要参加答辩,接受评审专家质询;如产生争议,保证积极调查处理。如有材料虚假或违纪行为,愿意承担相应责任并接受相应处理。</p> <p style="text-align: right;">专家签名: 年 月 日</p>			

(适用于提名专家)

姓名	郭子建	身份证号	
院士	中国科学院院士	学部	化学
最高奖	<input type="checkbox"/> 是 <input checked="" type="checkbox"/> 否	年度	
工作单位	南京大学		
职称	教授	学科专业	化学
通讯地址		邮政编码	
电子邮箱	zguo@nju.edu.cn	联系电话	
责任专家	<input type="checkbox"/> 是 <input checked="" type="checkbox"/> 否		
提名意见: 该成果针对全球及我国居民面临的缺铁性贫血及铁过载重大医学及公共卫生问题,运用营养学和分子生物学等前沿技术,系统研究铁代谢及紊乱调控的分子及遗传机制以及防治新策略,取得系列重大突破成果。发现人类第一个缺铁性贫血易感基因 <i>TMPRSS6</i> 新突变和致病机制;揭示铁稳态失衡引发心血管疾病、老年痴呆及癌症新机制;阐明转运蛋白 FPN 介导的巨噬细胞铁再循环和肝细胞铁动员的分子机制;丰富了 Bmp/Smad-Hepcidin-FPN 通路维持铁稳态代谢的调控网络;获得靶向铁蛋白和铁调素多项创新成果,包括改善缺铁性贫血的鸡血藤及黑豆皮提取物等活性物质。该成果发表 <i>Blood</i> (2 篇)、 <i>Hepatology</i> 、 <i>Journal of Hepatology</i> 、 <i>Cell Reports</i> 、 <i>Human Molecular Genetics</i> 、 <i>Antioxidants &amp; Redox Signaling</i> 及 <i>British Journal of Nutrition</i> 8 篇代表性论文均来自优秀专业期刊;获得专利授权 6 项。主编译专著 1 部《铁与人类健康》。组织承办领域最权威的国际大会(第六届国际生物铁大会),举办 3 次中国国际生物微量元素大会。培养国家杰出青年基金获得者 3 名。该成果达到同类研究国际领先水平;成果还奠定了中国科学家在国际学术舞台的重要学术地位。对照国家自然科学奖授奖条件,提名该项目为国家自然科学奖 <u>二</u> 等奖。			
<p><b>声明:</b>本人遵守国家科学技术奖励条例及其实施细则,以及国家科学技术奖提名制实施办法(试行)的有关规定,承诺遵守评审工作纪律,所提供的提名材料真实有效,且不存在任何违反中华人民共和国保守国家秘密法和科学技术保密规定等相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。本人已征求被提名者同意;作为提名者,本人同意在项目公示时向社会公布;本人承诺根据需要参加答辩,接受评审专家质询;如产生争议,保证积极调查处理。如有材料虚假或违纪行为,愿意承担相应责任并接受相应处理。</p> <p style="text-align: right;">专家签名: 年 月 日</p>			

## 项目简介

铁是人体必需微量元素，其代谢平衡与紊乱调控是困扰医学和公共卫生领域的世界性难题。全球约有近三分之一的人口患有不同程度的贫血，其中一半以上为铁缺乏引发的缺铁性贫血，而我国是世界上缺铁性贫血高发地区；而铁过载是导致众多慢性病的关键病因，因此铁代谢机制以及中国居民铁代谢调控的遗传特征是亟需探索的重大科学问题。项目组在国家部委多项基金支持下联合攻关十余年，解析了中国居民铁代谢紊乱的遗传规律，并在铁稳态调控网络及铁代谢紊乱防控新理论等领域获得系列重大突破。项目取得的原创性成果如下：

**创新点一：发现贫血及铁过载风险基因和致病新突变。**在中国居民中开展筛查和深入研究，发现首个人类缺铁性贫血风险基因 *TMPRSS6*，目前已被公认为缺铁性贫血诊断标志物。系列成果为我国居民疾病诊治与筛查提供重要科学依据。

**创新点二：揭示铁过载增加多种慢性病发病风险的重要规律。**发现细胞血红素结合并诱导抑癌蛋白 p53 被泛素化降解是铁过载引发肿瘤发生的关键机制，揭示以降铁为基础的肿瘤化疗药物的抗肿瘤效应依赖于细胞内 p53 信号，为药物精准治疗提供理论指导。发现了 I 型酪氨酸血症中铁离子蓄积的分子机制及其在肝损伤中的作用，揭示了降铁是酪氨酸代谢疾病的潜在治疗方法。大数据分析揭示膳食血红素铁摄入增加心血管疾病发病风险，阿尔兹海默症脑组织铁过载而血清（机体）铁缺乏；发现贫血风险基因 *TMPRSS6* 变异与中国居民 2 型糖尿病发病风险显著相关；参与国际人类铁过载基因筛查联盟并报道多个铁过载新基因变异位点。系列重大发现为我国重大慢性病防治提供了颠覆性新思路。

**创新点三：阐明细胞铁稳态代谢的分子调控精准网络。**阐明泵铁蛋白 Fpn 作为铁外排蛋白调控巨噬细胞铁稳态及免疫应答机制；首次确认巨噬细胞铁离子还原酶 Steap3；揭示肝脏 Fpn 作为肝实质细胞唯一铁外排蛋白发挥关键作用；阐明 HFE 分别通过 HJV 和 ALK3 调控铁代谢核心激素 Hepcidin 表达，首次解析了铁过载 I 型血色病发病机制；合作发现细胞溶酶体二价铁离子通道蛋白 TRPML1；揭示溶酶体介导的铁蛋白降解释放铁离子新机制。这些系列成果极大丰富了细胞铁稳态分子调控网络理论，为铁代谢重大疾病防治提供了系列新靶点和理论基础。

**创新点四：研发缺铁性贫血防治新策略。**筛选并解析鸡血藤提取物、黑豆皮提取物和杨梅素能够通过靶向抑制 Hepcidin 增强铁吸收并改善缺铁性贫血，该成果为困扰全球的缺铁性贫血的防治提供了高效的中国特色“黑豆防贫”新策略。

该成果在 *Blood*、*Hepatology*、*Journal of Hepatology*、*Nature* 等期刊发表 60 余篇论文和特邀综述，总影响因子 385。代表作他引 271 次。申报专利 11 项，授权 6 项。培养国家杰青 3 名。突破性成果丰富了铁代谢平衡理论，为防治贫血、血色病、肿瘤、酪氨酸代谢疾病及阿尔兹海默症等重大疾病提供新思路和理论基础；系列创新成果奠定了中国科学家在国际舞台的重要学术地位。

## 客观评价

项目组共发表论文 67 篇，累计影响因子 385。8 篇代表作分别发表在国际著名专业期刊 *Blood*(IF:16.601)(2 篇)、*Hepatology*(IF:14.971)、*Journal of Hepatology* (IF:18.946)、*Cell Reports* (IF:7.815)、*Antioxidants & Redox Signaling* (IF:5.828)、*Human Molecular Genetics* (IF:4.544) 和 *British Journal of Nutrition* (IF:3.319)，总影响因子 88.625，被引用 271 次，单篇最高 74 次。成果被 *The New England Journal of Medicine* (IF:72)、*Cell* (IF:30.4)、*Chemical Reviews* (IF:47.9)、*Chemical Society Review* (IF:38.6) 等国际顶尖期刊多次引用和高度评价。该成果发现并阐明中国居民铁代谢基因多个新突变及致病分子机制、揭示铁稳态代谢分子调控网络、建立诊疗新方法以及防治铁代谢疾病活性分子等。这些里程碑式突破不仅具有促进人类健康及推荐“健康中国”的重大科学及历史意义，还促成了优秀的中国科学家团队建设，包括培养国家自然科学基金杰出青年基金获得者 3 名。代表性论文被他人引用评价如下：

**发现点 1：**项目组围绕人群铁代谢相关疾病的分子遗传学展开系列研究。通过中国人群研究发现 *TMPRSS6* 基因多态性与我国汉族和壮族缺铁性贫血存在显著关联，提示 *TMPRSS6* 是缺铁性贫血易感基因 (*Human Molecular Genetics* 2012, 21: 2124-31)(代表性论著 1)，他引 37 次；被 *The New England Journal of Medicine*、*PLoS Medicine*、*Journal of Hepatology* 等期刊多次引用并大段评论。2014 年 *The New England Journal of Medicine* (2014, 371:1324-31) 发表综述，高度评价该研究成果，指出 *TMPRSS6* 多态性位点是缺铁性贫血的新指标 (new markers)，并预测 *TMPRSS6* 将成为未来缺铁性贫血领域的研究热点。2015 年铁代谢领域著名专家 Clara Camaschella 教授在 *The New England Journal of Medicine* (2015, 372: 1832-43) 发表题为铁缺乏与贫血 (Iron-Deficiency and Anemia) 的综述，再次正面引用了该成果。同时，该成果也被科学网、文汇报等知名媒体高度关注，被誉为“锁定中国人的‘缺铁贫血基因’”，为我国贫血防治提供了新靶点和新思路。

**发现点 2：**项目组围绕铁过载增加多种慢性疾病的发病风险和机制取得了系列成果。发现铁代谢中间产物血红素结合并诱导抑癌蛋白 p53 被泛素化降解，是遗传性型血色病或营养摄入过量导致的铁过载导致肿瘤高发的关键机制，同时发现以降铁 (Iron deprivation) 为基础的肿瘤化疗药物其肿瘤作用依赖于肿瘤细胞内 p53 信号途径是否正常，从而为该类药物的精准治疗提供理论指导 (*Cell Reports* 2014, 7:180-93)(代表性论著 2)，他引 74 次。国际血红素代谢著名专家 Iqbal Hamza 教授在其研究性论文 (*PNAS* 2016, 113: E5144-52) 和综述 (*Accounts of Chemical Research* 2016, 49:1104-10) 中正面引用和评价了该成果。大数据荟萃分析发现膳食血红素铁摄入增加心血管疾病发病风险 (*Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2014, 25:24-35)，该成果被国际顶级医学期刊 *BMJ* (2017, 357:j1957) 正面引用；荟萃分析揭示老年痴呆患者脑组织铁过载而血清 (机体) 铁缺乏特征，颠覆了机体系统铁过载是脑铁过载病因的传统认知 (*Journal of Alzheimer's Disease* 2014, 42: 679-90)。系列成果被文汇报及青年时报等多家新闻

媒体广泛报道。

**发现点 3:** 围绕铁稳态代谢建立了多个基因敲除小鼠模型以及特色鲜明的微量元素研究平台；针对铁代谢关键基因及调控网络发表系列高水平研究论文，受到国际同行的高度评价。在国际上首次通过铁外排蛋白（Fpn）条件性敲除小鼠阐明 Fpn 调控巨噬细胞铁循环（*Blood* 2011, 118:1912-22）（代表性论著 4）和肝脏铁动员（*Hepatology* 2012,56:961-71）（代表性论著 5）的重要作用及分子机制。其中代表性论著 4 被他引 74 次，代表性论著 5 被他引 22 次。该成果被 *Cell*、*Cell Metabolism*、*Nature Medicine*、*Nature Reviews Drug Discovery*、*Hepatology*、*Blood* 等期刊多次引用评论。*Cell*（2017, 168:344-61）和 *Cell Metabolism*（2015, 22:1-11）分别发表综述文章，同时引用并高度评价了这两项成果，认为这两项成果揭示了 Fpn 介导的巨噬细胞铁循环和肝脏铁动员是膳食铁缺乏时维持机体铁稳态的重要代偿途径。此外，血液学领域著名专家哈佛医学院 Barry Paw 教授在其发表的综述（*Current Opinion in Hematology* 2012, 19:156-62）中高度点评了代表性论著 4，认为该成果揭示了巨噬细胞铁循环障碍是引发缺铁性贫血的主要原因（Highlight as of outstanding interest）。

*HFE* 基因突变是血色病的主要致病基因，但其致病及调控机制是困扰领域的重大难题。该成果发现了 HFE 通过结合 ALK3 并抑制其泛素化降解，增强 BMP-Hepcidin 信号通路的分子机制（*Blood* 2014, 124: 1335-43）（代表性论著 7），他引 74 次。*Blood* 同期发表国际著名专家 Martina Muckenthaler 教授对该成果的专题评论，并称这是一项里程碑式的发现，对遗传性血色病药物的开发有重要指导意义（The present paper represents a milestone in the understanding of iron regulation and might even have an impact on drug development to treat HH by pharmacologically regulating ubiquitination of Alk3）（2014, 124:1212-3）。*Nature Reviews Immunology*（2015, 15:500-10）发表综述也突出引用了该成果。

**发现点 4:** 在缺铁性贫血的防治方面，筛选并阐明中草药鸡血藤提取物、食物黑豆皮提取物、天然产物单体杨梅素能够通过抑制 Hepcidin 表达改善缺铁性贫血（*British Journal of Nutrition* 2014,111:1181-9）（代表性论著 8），他引 7 次。该成果开拓了传统食物黑豆防治贫血的先河，建立了中国特色的贫血防治新模式“黑豆防贫”。同期（2014,111:1145-6）特邀评论，赞扬该研究是营养医学研究（Nutrition is medicine: dietary inhibition of hepcidin expression）。

代表性论文专著目录（不超过 8 篇）：

序号	论文专著 名称/刊名 /作者	影 响 因 子	年卷页 码 (xx 年 xx 卷 xx 页)	发表 时间 年月 日	通 讯 作 者	第 一 作 者	国内作者	SCI 他 引 次 数	知识 产权 是否 归国 内所 有
1	TMPRSS6, but not TF, TFR2 or BMP2 variants are associated with increased risk of iron-deficiency anemia/Human Molecular Genetics/ An P, Wu Q, Wang H, Guan Y, Mu M, Liao Y, Zhou D, Song P, Wang C, Meng L, Man Q, Li L, Zhang J, Wang F	4.5 44	2012 年 21 卷 2124- 2131 页	2012 年 5 月 1 日	王 福 倬	安 鹏	安鹏, 吴谦, 王浩, 管宇, 穆明道, 廖益均, 周代占, 宋鹏鲲, 王春荣, 孟丽萍, 满青青, 李立翔, 张坚, 王福	37	是
2	Iron metabolism regulates p53 signaling through direct heme-p53 interaction and modulation of p53 localization, stability, and function/Cell Reports/ Shen J, Sheng X, Chang Z, Wu Q, Wang S, Xuan Z, Li D, Wu Y, Shang Y, Kong X, Yu L, Li L, Ruan K, Hu H, Huang Y, Hui L, Xie D, Wang F, Hu R.	7.8 15	2014 年 7 卷 180-193 页	2014 年 4 月 10 日	胡 荣 贵	沈 佳, 盛相 鹏, Chang ZeNan	沈佳, 盛相鹏, 吴谦, 王胜, 宣宗亮, 李丹, 吴亚兰, 商永嘉, 孔祥涛, 余龙, 李林, 阮康成, 胡红雨, 黄昊, 惠利健	74	是

3	Iron overload in hereditary tyrosinemia type 1 induces liver injury through the Sp1/Tfr2/hepcidin axis./Journal of Hepatology/Bao WD, Fan Y, Deng YZ, Long LY, Wang JJ, Guan DX, Qian ZY, An P, Feng YY, He ZY, Wang XF, Phillip Koeffler H, Hu R, Wang J, Wang X, Wang F, Li JJ, Xie D.	18.946	2016年65卷137-145页	2016年7月1日	谢东	包文骅	包文骅, 姚帆, 邓跃臻、龙凌云、王晶晶, 关东铄, 钱振宇, 安鹏, 冯园园, 贺志英, 王晓凡, 胡荣贵, 王建设, 王鑫, 王福倌, 李晶晶, 谢东	7	是
4	Ferroportin1 deficiency in mouse macrophages impairs iron homeostasis and inflammatory responses/Blood/Zhang Z, Zhang F, An P, Guo X, Shen Y, Tao Y, Wu Q, Zhang Y, Yu Y, Ning B, Nie G, Knutson MD, Anderson GJ, Wang F	16.601	2011年118卷1912-1922页	2011年8月18日	王福倌	张竹珍	张竹珍, 张帆, 安鹏, 郭鑫, 沈媛媛, 陶云龙, 吴谦, 张玉超, 于昱, 宁波, 聂广军, 王福倌	74	是
5	Ferroportin1 in hepatocytes and macrophages is required for the efficient mobilization of body iron stores/Hepatology/Zhang Z, Zhang F, Guo X, An P, Tao Y, Wang F	14.971	2012年56卷961-971页	2012年9月1日	王福倌	张竹珍	张竹珍, 张帆, 郭鑫, 安鹏, 陶云龙, 王福倌	22	是



6	HJV and HFE Play Distinct Roles in Regulating Hepcidin./Antioxidants & Redox Signaling/Wu Q, Wang H, An P, Tao Y, Deng J, Zhang Z, Shen Y, Chen C, Min J, Wang F.	5.8 28	2015年 22卷 1325- 1336页	2015 年5 月20 日	闵 军 霞 ， 王 福 倌	吴 谦 ， 王 浩	吴谦，王浩，安鹏，陶云龙，邓嘉莉，张竹珍，沈媛媛，陈才勇，闵军霞，王福倌	5	是
7	HFE interacts with the BMP type I receptor ALK3 to regulate hepcidin expression/Blood/ Wu XG, Wang Y, Wu Q, Cheng WH, Liu W, Zhao Y, Mayeur C, Schmidt PJ, Yu PB, Wang F, Xia Y	16. 601	2014年 124卷 1335- 1343页	2014 年8 月21 日	夏 银	吴兴刚	吴兴刚，王洋，吴谦，程伟恒，刘文静，赵曰水，王福倌，夏银	45	是
8	Black soyabean seed coat extract regulates iron metabolism by inhibiting the expression of hepcidin/British Journal of Nutrition/ Mu M, Wu A, An P, Du X, Wu Q, Shen X, Wang F	3.3 19	2014年 111卷 1181- 1189页	2014 年4 月14 日	王 福 倌	穆明道	穆明道，伍爱民，安鹏，杜晓利，吴谦，沈筱筠，王福倌	7	是
合计								271	是

主要完成人情况:

姓 名	王福倬	性别	男	排 名	1/5	国 籍	中国
出生年月	1968.9.21			出 生 地	河北	民 族	汉
技术职称	教授			最高学历	博士研究生	最高学位	博士
通讯地址	浙江省杭州市余杭塘路 866 号浙江大学医学院					邮政编码	310058
工作单位	浙江大学					行政职务	研究所所长
二级单位	医学院					党 派	中共党员
完成单位	浙江大学					所 在 地	杭州
	中国科学院上海生命科学研究院					单位性质	高校
参加本项目的起止时间	2002.1.1 至 2016.12.31						
对本项目主要学术贡献:							
<p>(1) 是本项目负责人, 提出了本项目的学术思想, 制定了总体研究方案, 负责完成了本项目研究任务。对本项目全部科学发现点均有突出和创造性贡献: 发现并阐明中国居民缺铁性贫血致病基因 <i>TMPRSS6</i> 及其分子机制, 发现铁过载增加多种慢性疾病的发病风险, 揭示铁代谢稳态分子调控网络, 发现了靶向抑制 Hepcidin、改善缺铁性贫血的膳食性植物产物。</p> <p>(2) 是代表论文 1、4、5、6、8 的通讯作者; 代表性论文 7 的共同通讯作者; 代表论文 2 和 3 的主要参加者; 所有发明专利的第一发明人。</p>							

姓 名	谢东	性别	男	排 名	2/5	国 籍	中国
出生年月	1962 年 11 月			出 生 地	江苏	民 族	汉
技术职称	研究员			最高学历	博士研究生	最高学位	博士
通讯地址	上海市徐汇区岳阳路 320 号					邮政编码	200031
工作单位	中国科学院					行政职务	
二级单位	上海营养与健康研究所					党 派	中共党员
完成单位	中国科学院上海营养与健康研究所					所 在 地	上海
						单位性质	研究所
参加本项目的起止时间	2009.1.1 至 2016.12.31						
对本项目主要学术贡献:							
<p>(1) 是本项目主要参加者, 对本项目科学发现点 2 有突出和创造性贡献。发现了 I 型酪氨酸血症中铁离子蓄积的分子机制及其在肝损伤中的作用, 揭示了降铁是酪氨酸代谢疾病的潜在治疗方法。</p> <p>(2) 是代表性论文 3 的通讯作者, 代表论文 2 的主要参加者。</p>							

姓名	夏银	性别	男	排名	3/5	国籍	中国
出生年月	1965.7.3		出生地			民族	汉
技术职称	教授		最高学历	博士研究生		最高学位	博士
通讯地址	香港特别行政区新界沙田香港中文大学				邮政编码		
工作单位	香港中文大学				行政职务		
二级单位	医学院				党派		
完成单位	香港中文大学				所在地	香港	
					单位性质	高校	
参加本项目的起止时间		2009.1.1 至 2016.12.31					
对本项目主要学术贡献:							
(1) 是本项目主要参加者, 对本项目科学发现点 3 有突出和创造性贡献, 围绕铁代谢调控网络, 阐明了 HFE 通过 ALK3 调控铁代谢核心激素 Hepcidin 的分子机制。							
(2) 是代表性论文 6 的通讯作者。							

姓名	胡荣贵	性别	男	排名	4/5	国籍	中国
出生年月	1974.8.12		出生地	上海		民族	汉
技术职称	研究员		最高学历	博士研究生		最高学位	博士
通讯地址	上海市徐汇区岳阳路 320 号				邮政编码	200031	
工作单位	中国科学院				行政职务		
二级单位	上海生物化学与细胞生物学研究所				党派	九三学社	
完成单位	中国科学院上海生物化学与细胞生物学研究所				所在地	上海	
					单位性质	研究所	
参加本项目的起止时间		2009.9.1 至 2016.12.31					
对本项目主要学术贡献:							
(1) 是本项目主要参加者, 对本项目科学发现点 2 有突出和创造性贡献。围绕铁过载增加慢病发病风险, 阐明了血红素促进抑癌蛋白 p53 泛素化降解是铁过载诱发肿瘤的关键机制。							
(2) 是代表论文 2 的通讯作者, 代表论文 3 的主要参加者。							

姓名	闵军霞	性别	女	排名	5/5	国籍	中国
出生年月	1968年11月11日			出生地	陕西	民族	汉
技术职称	教授			最高学历	博士研究生	最高学位	博士
通讯地址	浙江省杭州市余杭塘路866号浙江大学医学院					邮政编码	310058
工作单位	浙江大学					行政职务	
二级单位	医学院					党派	
完成单位	浙江大学					所在地	杭州
						单位性质	高校
参加本项目的起止时间		2014.1.1 至 2016.12.31					
<p>对本项目主要学术贡献:</p> <p>(1)是本项目主要参加者, 对本项目科学发现点3有突出和创造性贡献, 阐明了HFE和HJV联合调控铁代谢核心激素Hepcidin的分子机制。</p> <p>(2)是代表性论文7的共同通讯作者。</p>							

## 完成人合作关系说明

浙江大学的王福倮教授与中国科学院营养与健康研究所的谢东教授、香港中文大学的夏银教授、中国科学院上海生物化学与细胞生物学研究所的胡荣贵教授和浙江大学的闵军霞教授课题组从 2009 年开始就建立了长期合作关系，共同从事铁稳态代谢的分子与遗传机制的系列研究。

### 1. 王福倮与谢东的合作关系说明

完成人王福倮和谢东合作完成了代表性论文 3 (Iron overload in hereditary tyrosinemia type 1 induces liver injury through the Sp1/Tfr2/hepcidin axis./*Journal of Hepatology*/Bao WD, Fan Y, Deng YZ, Long LY, Wang JJ, Guan DX, Qian ZY, An P, Feng YY, He ZY, Wang XF, Phillip Koefler H, Hu R, Wang J, Wang X, **Wang F**, Li JJ, **Xie D**.\*), 代表性论文 2 (Iron metabolism regulates p53 signaling through direct heme-p53 interaction and modulation of p53 localization, stability, and function /*Cell Reports*/ Shen J, Sheng X, Chang Z, Wu Q, Wang S, Xuan Z, Li D, Wu Y, Shang Y, Kong X, Yu L, Li L, Ruan K, Hu H, Huang Y, Hui L, **Xie D**, **Wang F**, Hu R\*.)。

### 2. 王福倮与夏银的合作关系说明

完成人王福倮和夏银合作完成了代表性论文 6 (HFE interacts with the BMP type I receptor ALK3 to regulate hepcidin expression/*Blood*/ Wu XG, Wang Y, Wu Q, Cheng WH, Liu W, Zhao Y, Mayeur C, Schmidt PJ, Yu PB, **Wang F**, **Xia Y**\*)。王福倮作为大会主席，夏银作为大会组委会成员，合作举办了第二届(2014)中国国际生物微量元素大会。王福倮作为大会组委会主席，夏银作为大会组委会成员，合作承办了第六届(2015)国际生物铁大会。

### 3. 王福倮与胡荣贵的合作关系说明

完成人王福倮和胡荣贵合作完成了代表性论文 2 (Iron metabolism regulates p53 signaling through direct heme-p53 interaction and modulation of p53 localization, stability, and function /*Cell Reports*/ Shen J, Sheng X, Chang Z, Wu Q, Wang S, Xuan Z, Li D, Wu Y, Shang Y, Kong X, Yu L, Li L, Ruan K, Hu H, Huang Y, Hui L, Xie D, **Wang F**, **Hu R**\*)，代表性论文 3 (Iron overload in hereditary tyrosinemia type 1 induces liver injury through the Sp1/Tfr2/hepcidin axis./*Journal of Hepatology*/Bao WD, Fan Y, Deng YZ, Long LY, Wang JJ, Guan DX, Qian ZY, An P, Feng YY, He ZY, Wang XF, Phillip Koefler H, **Hu R**, Wang J, Wang X, **Wang F**, Li JJ, Xie D.\*)。

### 4. 王福倮与闵军霞的合作关系说明

完成人王福倮和闵军霞以共同通讯作者合作完成了代表性论文 7 (HJV and HFE Play Distinct Roles in Regulating Hepcidin./*Antioxidants & Redox Signaling*/Wu Q, Wang H, An P, Tao Y, Deng J, Zhang Z, Shen Y, Chen C, **Min J**\*, **Wang F**\*.)，以及 *J Nutr Biochem*.(2016; 30:53-61)、*Int J Cardiol*. (2015; 201:90-2)、*Sci Rep*. (2015; 5:13106)等论文(见附件论文清单)。

**承诺:**本人作为项目第一完成人，对本项目完成人合作关系及上述内容的真实性负责，特此声明。

第一完成人签名: