

拟推荐 2024 年中华医学科技奖候选项目/候选人 公示内容

推荐奖种

医学科学技术奖（基础医学类）

项目名称

国人心血管相关疾病的代谢特征和发病机制的探索与应用

推荐单位/科学家

中华医学会北京分会秘书处

推荐意见

心血管疾病是全球的头号死因。在我国，随着社会经济的发展，国民生活方式的变化，尤其是人口老龄化及城镇化进程的加速，居民不健康生活方式日益突出，心血管疾病危险因素对居民健康的影响越加显著，给居民和社会带来的经济负担日渐加重。目前应对心血管疾病的风险预测仍不准确，心血管疾病的发病率居高不下，引发血管和心脏功能改变的机制也尚不清楚，应对上述疾病的诊断和治疗靶点仍十分有限，相关预警体系仍不完善。

心血管疾病的发生发展与机体的代谢情况密切相关。因此，发现新的具有生理功能的代谢产物并阐明其作用机制，能够帮助我们深入了解心血管疾病的病理过程，发现新的潜在临床诊断和干预靶点。本项目围绕“代谢产物如何影响心脑血管疾病”这个关键问题，在发现多种心血管疾病差异代谢物和治疗靶点、肠道菌群功能性代谢产物鉴定和机制发现、开发斑块在体成像探针等方面取得了重大突破。

该项目发现的 ANXA1、Apoc3 等多种代谢相关基因和琥珀酸等代谢物都可以作为动脉瘤、夹层、动脉粥样硬化等多种心血管代谢性疾病的新靶点，为代谢性疾病的临床治疗提供了研究基础。进一步建立的相关代谢全流程代谢物质谱定量方法获得相关专利并应用于多家临床医院，为临床治疗新手段的开发提供了研究基础。此外，该项目着力研发合成的 DAPF 纳米颗粒探针和新型的 OPNAb/Ti3C2/ICG 纳米探针打破了在动脉粥样硬化斑块检测领域的成像瓶颈。

该项目研究成果有多项国际原始创新，26 篇代表性论文总影响因子超 350，累计被引用超 600 次。获相关国家专利 9 项，获批中国 CFDA 临床试剂盒 9 项，在 Nature 杂志社出版英文专著 1 部，获得国际广泛认可，为心血管疾病的基础研究和临床转化提供依据社会效益显著，已创造直接经济价值 2000 万元以上。我单位认真审核项目填报各项内容，确保材料真实有效，经公示无异议，推荐其申报 2024 年中华医学科技奖。

项目简介

随着社会经济的发展，心血管病危险因素对居民健康的影响越加显著，代谢失调是心脑血管疾病重要的发病原因，但是常见他汀类药物的使用仅降低 25% 心血管死亡，新的代谢诊断与治疗靶点亟待发现。本项目围绕“代谢产物如何影响心脑血管疾病”这个关键问题，重点在以下三个方向取得了重要创新成果：

(1) 提出内源性代谢物影响心血管功能新机制，首次发现具有生物活性的新型代谢物，拓展代谢物致病理论：1) 发现在动脉夹层患者血浆中琥珀酸水平升高，并证明巨噬细胞通过 p38 α -CREB-OGDH 轴升高琥珀酸浓度导致促炎和促动脉夹层作用。2) 脂代谢失常对血管功能的影响以及相关新机制的提出。研究成果发表于 European Heart Journal (IF=39.9), Circulation Research(IF=23.2), Kidney International(IF=19.6), Advanced science(IF=15.1)等杂志。

(2) 基于质谱检测平台在低水平代谢物检测和定量领域的优势，发现肠道菌群活性代谢产物在心血管疾病中的重要作用，阐明肠道菌群通过代谢调控宿主稳态的关键机制：1) 发现来自肠道菌群的部分代谢产物与卒中等心血管疾病相关。2) 通过非靶向代谢组学，在非酒精性脂肪肝与心衰患者中首次鉴定到新肠道菌群代谢物 TMAVA，并发现其通过影响脂肪酸 β 氧化导致线粒体功能紊乱。研究成果发表于 Gastroenterology(IF=29.4), Stroke 等杂志。

(3) 结合纳米新材料技术辅助代谢相关靶点诊断。为了能够在体分析动脉粥样斑块的性质与稳定性，本项目研发了多种新型纳米荧光材料，可以标记巨噬细胞和泡沫细胞以及细胞器，为分子影像学技术检测动脉粥样硬化斑块提供了理想的发光探针。本项目进一步研究出能够针对动脉粥样硬化斑块泡沫细胞的无创活体光声成像纳米探针，实现了对

ICAM-1 Activates Platelets and Promotes Endothelial Permeability through VE-Cadherin after Insufficient Radiofrequency Ablation

ADVANCED SCIENCE

Year:2021 Volume:8 Issue:4

15.1

孔健, 姚常玉, 董姝英, 武世伦, 徐杨恺, 李科, 季亮, 沈蕾, 张琪, 战锐, 崔宏图, 周长萍, 牛海刚, 李国明, 孙文兵, 郑乐民
郑乐民, 孙文兵

SCI

15

否

5

Annexin A1 alleviates kidney injury by promoting the resolution of inflammation in diabetic nephropathy

KIDNEY INTERNATIONAL

Year:2021 Volume:100 Issue:1 Page:107-121

19.6

吴靓, 刘昌杰, 常东媛, 战锐, 孙婧, 崔世河, SeanEddy, Viji Nair, Emily Tanner, Frank C Brosius, Helen C Looker, Robert G Nelson, Matthias Kretzler, 王建成, 徐铭, 鞠文君, 赵明辉, 陈旻, 郑乐民

郑乐民, 陈旻

SCI

37

否

6

Anxa1 in smooth muscle cells protects against acute aortic dissection

CARDIOVASCULAR RESEARCH

Year:2022 Volume:118 Issue:6 Page:1564-1582

10.9

周长萍, 林志勇, 曹缓缓, 陈玥, 李静焯, 庄晓峰, 马冬, 季亮, 李伟, 徐索文, 潘兵, 郑乐民

郑乐民, 潘兵

SCI

16

否

7

Red AIE Luminogens with Tunable Organelle Specific Anchoring for Live Cell Dynamic Super Resolution Imaging

ADVANCED FUNCTIONAL MATERIALS

Year:2021 Volume:31 Issue:10

19.0

吕铮, 满忠伟, 崔宏图, 徐珍珍, 曹缓缓, 李帅, 廖青, 何启华, 郑乐民, 付红兵

郑乐民, 付红兵

SCI

33

否

8

Inactivation of ApoC3 by CRISPR/Cas9 Protects Against Atherosclerosis in Hamsters

CIRCULATION RESEARCH

Year:2020 Volume:127 Issue:11 Page:1456-1458

20.1

郭梦梦, 徐一童, 董昭, 周子豪, 丛霄, 高明明, 黄薇, 王宇辉, 刘国庆, 冼勋德

冼勋德

SCI

17

否

代表性引文目录

序号
被引代表性

论文序号

引文名称/作者

引文刊名

引文发表时间

(年 月 日)

1

1

Breaking the cycle: Succinate in aortic diseases/Bhandari, Rohan

EUROPEAN HEART JOURNAL

2021年09月26日

2

1

Gut microbiome dysbiosis contributes to abdominal aortic aneurysm by promoting neutrophil extracellular trap formation/Tian, Zhenyu

CELL HOST & MICROBE

2022年10月12日

3

1

Nuclear Receptor NR1D1 Regulates Abdominal Aortic Aneurysm Development by Targeting the Mitochondrial Tricarboxylic Acid Cycle Enzyme Aconitase-2/Sun, Ling-Yue

CIRCULATION

2022年07月26日

4

2

Gut-liver axis: Pathophysiological concepts and clinical implications/Tilg, Herbert

CELL METABOLISM

2022年10月07日

5

2

The gut-liver axis and gut microbiota in health and liver disease/Hsu, Cynthia L.

NATURE REVIEWS MICROBIOLOGY

2023年06月14日

6

3

Macrophage-targeted nanomedicine for the diagnosis and treatment of atherosclerosis/Chen, Wei

NATURE REVIEWS CARDIOLOGY

2021年11月10日

7

5

Loss of Endothelial Annexin A1 Aggravates Inflammation-Induced Vascular Aging/You, Qinyi

ADVANCED SCIENCE

2024年04月17日

8

7

Fluorescent Nanoparticles for Super-Resolution Imaging/Li, Wei

2022年08月10日

完成人情况表

姓名

排名

完成单位

工作单位

职称

行政职务

郑乐民

1

北京大学

北京大学

教授,研究员

心血管研究所副所长

对本项目的**贡献**

围绕“代谢产物如何影响心脑血管疾病”这个关键问题，指导整体项目，引领团队发现了琥珀酸等多种心血管疾病新的代谢相关风险因素和 TMAVA 等新的活性肠道菌群代谢物及作用机制，并创新构建代谢探针与纳米探针实现心血管代谢相关在体成像以辅助诊断。近五年成果多发表在 Neuron (2023)，Cell Metabolism (2023)，Nature Communications (2022)，European Heart Journal (2021)，Advanced Material (2020)，Gastroenterology (2020) 等国际知名杂志期刊。

姓名

排名

完成单位

工作单位

职称

行政职务

冼勋德

2

北京大学

北京大学

研究员

无

对本项目的**贡献**

申请人工作聚焦临床脂代谢紊乱和代谢性血管疾病防治困境，利用最新的基因编辑技术 CRISPR/Cas9，突破性地构建了类人化高甘油三酯血症模型、类人化高胆固醇血症模型等脂质代谢紊乱基因工程仓鼠模型（、系统性分析了脂代谢异常和动脉粥样硬化的相关性。在构建模型的基础上，申请人进一步探究不同的载脂蛋白和血浆脂质调控酶等对脂代谢稳态调控的分子机制，解析其对代谢性血管疾病的影

响，为代谢性血管疾病药靶筛选建立基础。申请人以脂蛋白受体为研究核心，鉴定新型脂蛋白受体调控因子，挖掘脂蛋白受体调控模式，从而寻找代谢性血管疾病防治策略。

姓名

排名

完成单位

工作单位

职称

行政职务

陈旻

3

北京大学第一医院

北京大学第一医院

教授,主任医师

北京大学第一医院肾内科副主任

对本项目的

贡献

参与有关糖尿病肾病科研探讨，提供科学建议。在前期发现膜联蛋白 A1 (Annexin A1, ANXA1) 是高密度脂蛋白 HDL 调控的一个重要靶点，HDL 通过调控 ANXA1 来调节内皮细胞炎症 (Biochim Biophys Acta. 2016 Jun;1861(6):501-12.)。进而在糖尿病肾病中，从临床、动物模型和细胞三个层面开展了 ANXA1 通过促进炎症消退发挥肾脏保护作用及机制的研究。合作揭示了细胞内源性 ANXA1 蛋白可以通过一种不同于传统 ANXA1-FPR 受体途径发挥促炎症消退作用，同时外源性补充或内源性过表达该蛋白均可以起到改善糖尿病肾病肾脏损害的作用。

姓名

排名

完成单位

工作单位

职称

行政职务

黄薇

4

北京大学

北京大学

副教授

心血管研究所副所长

对本项目的

贡献

致力于研究肾素-血管紧张素系统在心血管疾病和糖尿病及肾病中作用。现主要从事脂代谢紊乱脂在心血管及糖尿病肾病中的作用、机制及治疗研究。发现 Seipin, ApoC3, LPL 及 GPIHBP1 等甘油三酯代谢相关基因在血管、肾及心脏中的作用及机制研究。以第一作者身份在 PNAS, Cir. Res.等杂志上发表多篇高水平论文。以责任作者身份在 Theranostics, Metabolism, FASEB J 及 Atherosclerosis 等杂

志发表 SCI 论文近 20 篇，获得 6 项国家自然科学基金资助。

姓名

排名

完成单位

工作单位

职称

行政职务

刘国庆

5

北京大学

北京大学

教授

前心血管研究所副所长

对本项目的

贡献

领导脂代谢紊乱和心血管病研究，制备了多种基因工程小鼠和转基因家兔及小型猪。近年来创建了多种与人类疾病相似的拟人化仓鼠脂代谢紊乱和心血管病模型，应用于多种调脂和抗动脉硬化新药的研发。研究项目得到国家自然科学基金委、科技部、教育部及北京市资助，在 *Metabolism*, *PNAS*, *Circ Res*, *Cell Res*, *Gut*, *Diabetes*, *EBiomedicine*, *ATVB* 等国际重要期刊发表 100 多篇论文。

姓名

排名

完成单位

工作单位

职称

行政职务

潘兵

6

北京大学

北京大学

副研究员

无

对本项目的

贡献

关于 HDL 与内皮相关性研究，于 2010 年获得教育部博士学位点基金新教师类课题资助；关于 HDL 与乳腺癌发生发展的相关性研究，于 2011 年获得国家自然科学基金委面上项目基金资助；关于单细胞时空多组学解析表观转录组重编程在心脏损伤修复中的作用机理，于 2022 年获得北京市自然科学基金委京津冀基础合作专项资助；另外，还以课题骨干参与中华人民共和国科学技术部国家重点研发计划、北京市自然科学基金委员会重点研究专题项目等课题十余项，均获得较好的研究成果，以第一作者或通讯作者在 *Cardiovasc Res*、*Redox biology*、*BBA*、*Free Radic Biol Med* 等杂志上发表研究论文 14 篇。

姓名

排名
完成单位
工作单位
职称
行政职务
王宇辉
7

北京大学
北京大学
副研究员
无

对本项目的 贡献

在以下方面做出突出贡献：

- 1、基于基因工程仓鼠的疾病动物模型的建立和研究；
- 2、利用基因工程仓鼠模型进行脂代谢和疾病关系的研究，包括冠心病、急性胰腺炎、中风、癫痫、脂肪肝、肝性脑病。
- 3、仓鼠基因修饰技术的升级和平台建设。

以拟人化的疾病模型为特色，获得一系列国家科研项目的支持，从糖脂代谢的角度解决相关疾病中的科学问题，已获得原创性的突破性成果。已发表 SCI 研究论文 80 多篇。

姓名
排名
完成单位
工作单位
职称
行政职务
季亮
8

北京大学
北京大学
主管技师
无

对本项目的 贡献

建立 lyso-Gb3 的质谱测定方法；14 种神经酰胺的质谱检测检测方法；MMA 及叶酸质谱测试方法；改善 TMAO 质谱测试方法；每年质谱测试平均 8000-9000 个样本；参与组内项目讨论，给予技术支持。

姓名
排名
完成单位

工作单位

职称

行政职务

郭宇轩

9

北京大学

北京大学

研究员

无

对本项目的

贡献

结合重组腺相关病毒技术与基因编辑技术，研究心脏发育和疾病的调节机制与基因治疗策略。开发了一系列心脏在体基因编辑和基因治疗技术（Circ Res 2017, Circulation 2024），揭示了心肌细胞成熟的一系列关键调节机制（Nat Commun 2018, PNAS 2021, Cardiovasc Res 2022），提出了心肌成熟缺陷导致心肌病和心肌再生障碍的新理论（Theranostics 2022, Sci China Life Sci. 2023）。以通讯作者身份在 Circulation、PNAS、Cardiovasc Res 等权威期刊上发表论文 30 余篇，2 篇入选 ESI 高被引文章。

完成单位情况表

单位名称

北京大学

排

1

对本项目的

贡献

北京大学心血管研究所属分子心血管学教育部重点实验室，为我国从事心血管基础研究的主要基地。本项目众多研究成果依托于分子心血管学教育部重点实验室平台，如 AAD 的临床样本大量来自于临床生物样本库平台。北京大学为本项目提供了大量人才，如本项目成果所发表文章的第一作者赵明明、崔宏图等都是分子心血管学教育部重点实验室所培养的博士毕业生。本项目取得的国家自然科学基金(面上项目)和科技部重点项目基金均依托于北京大学。总而言之，北京大学及北京大学心血管研究所、分子心血管学教育部重点实验室为本项目提供了优异的合作交流平台、培养了大量人才、提供了充足的科研经费，为本研究项目的开展和推进做出了巨大贡献。

单位名称

北京大学第一医院

排名

2

对本项目的

贡献

北京大学第一医院肾内科是我国肾脏病事业奠基人王叔咸教授在上世纪 50 年代建立的中国第一个肾脏病专业。1992 年成为卫生部肾脏疾病重点实验室，2007 年和 2008 年为教育部重点学科及创新团队，2010 年至今是国家自然科学基金委创新群体，2011 年评为慢性肾脏病防治教育部重点实验室。在中国最佳医院、医院科技和临床影响力三个排行榜中均在本学科排名第一。为本项目研究提供了丰富的临床与科研经验和建议。

本项目利用患者肾活检标本为核心的临床资源数据库及多学科技术平台，阐明了糖尿病肾病发生发展的危险因素和遗传背景；探讨我国糖尿病肾病常见的发病机制；通过循证研究提出适合我国国情的糖尿病肾病防治策略。

本项目依靠北京大学第一医院的高临床医疗水平，依托本单位跨学科研究及学术交流平台，在糖尿病肾病的流行病学、遗传背景、病理生理、免疫炎症机制、肾脏病慢性进展的防治及机理和循证治疗等方面开展深入研究并获得一定成果。