**湖北省科技进步奖提名公示内容**

**一、 项目名称**

磷酸化调控心血管疾病代谢的机制研究和应用

**二、 提名者及提名等级、提名意见**

提名者：武汉市科技局

提名等级：湖北省科技进步一等奖

提名意见：项目探讨了武汉市江汉区人群心血管疾病患者流行病学特征及与心脏代谢异常风险因素的关系，发现前期组患者已经出现心脏代谢异常风险因素的聚集。精准调控糖脂代谢通路，挖掘和研发临床应用新策略是降低心血管疾病发病率并改善预后的重大临床问题。该项目致力于挖掘调控代谢的核心通路——MAPK信号通路磷酸化调控的上游分子机制，研发其临床应用新策略，确实改善心血管疾病患者的代谢平衡，改善心血管相关疾病的预后，主要工作如下：

1，通过大数据分析了武汉市高血压/糖尿病患者的心脏代谢异常风险因素；通过高通量测序数据分析代谢综合征肝脏组织和心血管组织中共表达分子的分析，明确了MAPK信号通路的激活在心肌肥厚，肝脏脂肪代谢，血管平滑肌增生和转化，炎症细胞的激活方面的作用:体现在糖代谢通路分子AKT/GSK3β、炎症通路分子p65、IKBα、IKKβ、脂肪代谢通路分子ERK，JNK等的磷酸化水平的增强。

2，国际上首次明确了通过调控MAPK信号上游的重要分子来影响代谢性疾病和心血管疾病的一系列重要分子：1、DUSP9以结合ASK1并抑制其磷酸化的方式阻止小鼠的非酒精性脂肪肝进展，包括脂质积累、糖代谢紊乱、炎症和肝纤维化增强。同时可在心肌细胞以同样的方式影响心肌细胞的代谢，抑制心肌肥厚。2，DUSP26可以调控TGFβ信号通路分子TAK1的磷酸化水平，阻止小鼠的非酒精性脂肪肝进展同时抑制心肌细胞的代谢，抑制心肌肥厚。

3、临床观察性研究通过抑制血脂代谢分子，糖酵解关键分子明确代谢重编程抑制心梗后心肌重构、冠状动脉粥样硬化等的切实作用。

本项目发表SCI收录相关论文25篇，其中包括Hepatology，Journal Of Hepatology，Journal

Of The American Heart Association等。被高水平杂志他引共计300余次，并给予高度评价。

该项目申报材料真实有效，填写内容符合要求，根据湖北省科学技术奖励相关规定,公示无异议。提名该项目为湖北省科学技术进步奖一等奖。

**三、主要知识产权证明目录**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 知识产  权（标准）类别别 | 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（标准批转发布部门） | 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 |
| 1 | 论文 | Dual-Specificity Phosphatase 9 Protects Against Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Mice Through ASK1 Suppression | SCI | Hepatology  IF=14.679 | 2019-02 | - | 陈曼华，叶平 | - | 已发表 |
| 2 | 论文 | Dual-Specificity Phosphatase 26 Protects Against Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Mice Through Transforming Growth Factor Beta-Activated Kinase 1 Suppression | SCI | Hepatology  IF=14.679 | 2019-03 | - | 陈曼华，叶平 | - | 已发表 |
| 3 | 论文 | Targeting hepatic TRAF1-ASK1 signaling to improve inflammation, insulin resistance, and hepatic steatosis | SCI | Journal Of  Hepatology  IF=20.582 | 2016-06 | - | 陈曼华 | - | 已发表 |
| 4 | 论文 | SH2B1 protects cardiomyocytes from ischemia/reperfusion injury via the activation of the PI3K/AKT pathway | SCI | Int Immunopharmacol  IF=3.943 | 2020-06 | - | 陈曼华 | - | 已发表 |
| 5 | 论文 | Piperine protects against pyroptosis in myocardial ischaemia/reperfusion injury by regulating the miR-383/RP105/AKT signalling pathway | SCI | J Cell Mol Med  IF=4.486 | 2021-02 | - | 陈曼华 | - | 已发表 |
| 6 | 论文 | ADAM23 in Cardiomyocyte Inhibits Cardiac Hypertrophy by Targeting FAK - AKT Signaling | SCI | J Am Heart Assoc  IF=4.605 | 2018-09 | - | 陈曼华 | - | 已发表 |
| 7 | 论文 | Dual-Specificity Phosphatase 26 Protects Against Cardiac Hypertrophy Through TAK1 | SCI | J Am Heart Assoc  IF=4.605 | 2021-01 | - | 陈曼华 | - | 已发表 |
| 8 | 论文 | LITAF acts as a novel regulator for pathological cardiac hypertrophy | SCI | J Mol Cell Cardiol  IF=4.486 | 2021-03 | - | 陈曼华 | - | 已发表 |
| 9 | 论文 | PKM2 Activator TEPP-46 Attenuates Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection by Inhibiting NLRP3 Inflammasome-Mediated IL-1β Secretion | SCI | J Cardiovasc Pharmacol Ther  IF=2.322 | 2020-06 | - | 叶平 | - | 已发表 |
| 10 | 论文 | MicroRNA-21 Knockout Exacerbates Angiotensin II-Induced Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection in Mice With Abnormal Transforming Growth Factor-β-SMAD3 Signaling | SCI | Arterioscler Thromb Vasc Biol  IF=6.604 | 2018-03 | - | 叶平 | - | 已发表 |

**四、主要完成人情况**

1、陈曼华 排名第一 技术职称：主任医师 工作单位：武汉市中心医院

对本项目技术创造性贡献：负责本项目规划实施，对所有创新点均有贡献。负责具体研究路线、科学假说的设定，各期项目申请，每个科学实验的设计、实施、数据收集和分析，项目内新技术的建立和一些新观念的提出，科学论文的写作和发表,是所有代表论著的通讯作者或作者之一。从事本研究的工作量占全部工作量的50%。

2、叶平 排名第二 技术职称：副主任医师 工作单位：武汉市中心医院

对本项目技术创造性贡献：国际上首次明确了通过调控MAPK信号上游的重要分子来影响代谢性疾病和心血管疾病的一系列重要分子，为进一步阐明代谢重编程抑制心梗后心肌重构、冠状动脉粥样硬化等的切实作用。完成本项目工作量占本人总工作量的20%。

3、阎雪 排名第三 技术职称：主任医师 工作单位：河北医科大学第二医院

对本项目技术创造性贡献：负责本项目推广应用的规划与实施。作为骨干研究人员参与负责推广应用的具体研究路线、数据收集和分析，项目内新技术的建立和一些新观念的提出。从事本研究的工作量占全部工作量的20%。

4、杨锴 排名第四 技术职称：主任医师 工作单位：武汉市中心医院

对本项目技术创造性贡献：负责本项目应用平台的设计与实施。作为骨干研究人员参与负责推广应用的具体研究路线、数据收集和分析，项目内新技术的建立和一些新观念的提出。从事本研究的工作量占全部工作量的10%。

**五、主要完成单位及创新推广贡献**

武汉市中心医院 排名第一

创新推广贡献：该项目是在心血管疾病和代谢性疾病交互作用研究领域，探索由基础研究向临床医学应用转化（包括更新临床思路）的成功典范。陈曼华主任教授带领项目成员运，采用科学设计理念，进行流行病学调研，生物大数据分析，模式动动物构建，分子功能实验

在国际上首次明确了一批调控通过磷酸化机制调控MAPK信号通路活性在三大物质代谢中的作用，继而类推至心血管疾病。通过临床研究证实通过抑制血脂代谢分子，糖酵解关键分子明确代谢重编程抑制心梗后心肌重构、冠状动脉粥样硬化等的切实作用，大大提高了患者治疗质量，显著改善患者预后；在全国多家三级甲等医院推广应用，社会效应良好。

鉴于该项目的重大基础理论和临床应用意义武汉市中心医院科研科给予大力支持和指导，对项目实施予以技术、经费及设备等支持协调项目成员研究合作适时提出指导性意见。研究过程中院领导、专家教授多次莅临指导中青年骨干认真努力研究逐项完成项目内容取得了较好的研究成果达到了预期目的。