**项目名称：**内源性活性小分子与心血管保护作用

**1. 提名者及提名意见**

1）王建枝

工作单位：华中科技大学

职称：教授

学科专业：基础医学病理学与病理生理学

提名意见：心血管疾病主要集中于危险因素研究。而该项目系统研究了内源性活性小分子（脂质代谢物EETs和小分子核酸miRNAs）的抗心血管疾病的保护作用及机制，取得如下富有特色的重要成果：

1. 首次系统研究和发现脂质代谢活性小分子EETs抗心肌损伤和保护血管、改善代谢的作用及机制。

2. 首次发现EETs及其水解酶抑制剂明显抑制动脉粥样硬化和心肌肥厚，是心脏和血管保护的重要靶向药物。

3. 首次发现核酸活性小分子miRNAs对心肌损伤、纤维化、血管新生和心脏功能起重要作用，阐明了miRNA在不同亚细胞中的作用机制，提出miRNAs将是心血管疾病治疗的重要靶点。

本项目系长期系统研究的结果总结，处于国际领先水平。其特色在于系统研究内源性心血管保护活性小分子的作用和机制（包括这两类小分子间的调节作用），研究成果将直接促进新的抗心血管疾病药物和新治疗策略的研究、开发和应用。

本项目发表SCI收录论文156篇，其中8篇代表作发表在Circulation、Circulation Research、JACC、PNAS等国际顶级专业期刊，被Nature Reviews Drug Discovery、Nature Reviews Cardiology和Physiological Reviews等权威期刊他引和评述，引起国际上广泛关注。

确认推荐材料真实有效，相关栏目符合填写要求。提名该项目为国家自然科学奖2等奖。

2）舒红兵

工作单位：武汉大学

职称：教授、中国科学院生命科学和医学学部院士

学科专业：基础医学免疫学

提名意见：该项目系统研究了内源性活性小分子抗心血管疾病的保护作用及机制，取得如下重要成果：

1. 首次系统研究和发现脂质代谢活性小分子EETs抗心肌损伤和血管保护、改善糖脂代谢的作用及机制。

2. 首次发现EETs水解酶抑制剂可减轻动脉粥样硬化和心肌肥厚，是心脏和血管保护的重要靶向药物。

3. 首次发现核酸来源活性小分子miRNAs在不同亚细胞器中参与心血管疾病病理生理过程的作用机制；提出miRNAs将是高血压、心肌损伤和心力衰竭等心血管疾病治疗的重要药物。

本项目研究系统，具有鲜明的特色（内源性心血管保护）和创新性，尤其是发现了新的心血管药物治疗靶点和潜在药物，为心血管病新的药物开发和治疗研究提供了全新的内容。

本项目发表SCI收录论文150余篇，其中8篇代表作发表在Circulation、Circulation Research、JACC、PNAS等国际顶级专业期刊，被Nature Reviews Drug Discovery、Nature Reviews Cardiology和Physiological Reviews等权威期刊广泛引用和正面评述，引起国际上广泛关注。

确认推荐材料真实有效，相关栏目符合填写要求。提名该项目为国家自然科学奖2等奖。

3）李林

工作单位：中国科学院分子细胞卓越创新中心（生物化学与细胞生物学研究所）

职称：教授、中国科学院生命科学和医学学部院士

学科专业：生物学生物化学与分子生物学

提名意见：心血管系统疾病是危害国人健康的首要疾病。该项目系统研究了内源性活性小分子的心血管保护作用及机制，取得如下重要成果：

1. 首次系统研究和发现脂质来源花生四烯酸代谢活性小分子EETs抗心肌损伤、保护血管和改善代谢的作用及机制。

2. 首次发现EETs水解酶抑制剂改善动脉粥样硬化和心肌肥厚的作用，提出EETs水解酶抑制剂是心血管保护的重要靶向药物。

3. 首次发现核酸来源活性小分子miRNAs在心肌损伤、血管新生和纤维化中的重要作用及机制，提出miRNAs是心血管疾病精准治疗的重要工具和基石。

本项目研究独具特色，一改他人主要研究心血管危险因素传统，而是研究内源性活性小分子（花生四烯酸P450代谢物EETs和小分子核酸miRNAs）的心血管保护作用及机制，为心血管疾病的防治提供了全新的思路和药物研究靶点，有明显创新性和应用前景。

本项目发表SCI收录论文156篇，其中8篇代表作发表在Circulation、Circulation Research、JACC、PNAS等国际顶级专业期刊，被Nature Reviews Drug Discovery、Nature Reviews Cardiology和Physiological Reviews等多家学术期刊报道和评述，并被Altmetric等重要媒体广泛报道。

确认推荐材料真实有效，相关栏目符合填写要求。提名该项目为国家自然科学奖2等奖。

**2. 项目简介**

心血管系统疾病发病和死亡率居我国各类疾病之首并持续增高，揭示其新的发病机制、寻找新的治疗靶点和药物是国家的重大需求。但是近30年来，国际上大量在动物模型中证实有逆转心肌/血管重构作用和心力衰竭治疗的新药物，带来临床获益甚少。因此，迫切需要从新的角度探索心脏损伤的保护机制，寻求新的治疗靶点。内源性活性小分子包括脂质、核酸和蛋白质等来源的代谢活性小分子，广泛参与并调节细胞和器官的生理、病理功能。阐明内源性活性小分子在心血管系统中的作用和机制、寻找新的干预靶点和药物是心血管系统重大疾病防治中的关键科学问题。本课题组在科技部973、国家自然科学基优秀青年基金、国家自然科学基金国际(地区)合作与交流项目及多项国家自然基金委重点项目和等项目支持下，围绕脂质代谢活性小分子和核酸小分子与心血管保护作用以及调控机制进行系统研究，经过二十年的紧密合作研究取得了如下成果：

1. 首次系统研究和发现脂质来源花生四烯酸P450代谢活性小分子二十碳三烯酸（EETs）有明显抗心肌肥厚和心肌损伤、抗血管内皮损伤和抗高血压及肺动脉高压等广泛的心血管保护作用，是重要的内源性心血管保护系统。阐明了其通过激活PPAR等受体和促进Akt1与AMPKα2结合入核，启动心房利钠肽分泌的分子机制。

2. 首次发现EETs及其水解酶sEH的抑制剂可显著抑制动脉粥样硬化形成和心肌肥厚，是心脏和血管保护的重要靶向药物。阐明了高同型半胱氨酸血症通过激活ATF6促进sEH的转录，进而损伤内皮细胞功能和破坏血管稳态的机制。

3. 首次经系统研究发现核酸来源活性小分子miRNAs对心肌损伤、纤维化和血管新生等起重要作用，首次阐明了miRNAs分别通过进入线粒体和细胞核等不同亚细胞器中显著影响心血管疾病发生发展的不同作用机制；提出miRNAs将是高血压和心力衰竭等心血管疾病治疗的重要药物。

研究工作对进一步理解心血管疾病的病理机制、探索新的防治靶点具有重要的科学意义。本项目发表SCI收录论文156篇（包括应邀综述5篇），其中8篇代表作发表在Circulation、Circulation Research、JACC、PNAS等国际顶级专业期刊，并被国内外权威期刊他引600余次。研究成果被美国科学院院士Bruce Hammock教授在《自然》、《科学》等150家科学刊物和媒体报道和评述，引起了国际上广泛关注。主要完成人员组织3次专题国际会议，在国际大会作特邀报告30余次，担任国际大会与分会主席10余次。项目组成员获批国家杰青1人次，优青2人次，青年长江1人次，获湖北省自然科学一等奖、湖北省科技进步一等奖和教育部自然科学一等奖各1项。获得国家发明专利13项和美国发明专利1项；汪道文受美国花生四烯酸代谢年会WEC邀请成为该会目前唯一非美国本土Scientific Member，在国际该研究领域具有影响力和知名度。

**3. 代表性论文专著目录**

1) Xizhen Xu, Xin A. Zhang, **Dao Wen Wang**\*. The roles of CYP450 epoxygenases and metabolites, epoxyeicosatrienoic acids, in cardiovascular and malignant diseases. ***Adv Drug Deliv Rev***. 2011;63(8):597-609

2) Bei Wang, Hesong Zeng, Zheng Wen, **Chen Chen** and **Dao Wen Wang**\*. CYP2J2 and its metabolites (epoxyeicosatrienoic acids) attenuate cardiac hypertrophy by activating AMPKα2 and enhancing nuclear translocation of Akt1. ***Aging Cell.*** 2016 Oct;15(5):940-52

3) Hong Wang, Li Lin, **Jiangang Jiang**, Yan Wang, Zai Ying Lu, J. Alyce Bradbury, Fred Bjørn Lih, **Dao Wen Wang**\*, Darryl C. Zeldin. Up-regulation of endothelial nitric-oxide synthase by endothelium-derived hyperpolarizing factor involves mitogen-activated protein kinase and protein kinase C signaling pathways. ***J Pharmacol Exp Ther.*** 2003 Nov;307(2):753-64.

4) **Ding Ai**, Yi Fu, Deliang Guo, Hiromasa Tanaka, Nanping Wang, Chaoshu Tang, Bruce D. Hammock\*, John Y.-J. Shyy\*, and **Yi Zhu**\*. Angiotensin II up-regulates soluble epoxide hydrolase in vascular endothelium in vitro and in vivo. ***Proc Natl Acad Sci U SA.*** 2007;104(21):9018-23.

5) **Ding Ai**, Wei Pang, Nan Li, Ming Xu, Paul D. Jones, Jun Yang, Youyi Zhang, Nipavan Chiamvimonvat, John Y.-J. Shyy, Bruce D. Hammock\*, and **Yi Zhu**\*. Soluble epoxide hydrolase plays an essential role in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. ***Proc Natl Acad Sci U SA***. 2009;106(2):564-9.

6) Donghong Zhang#, Xina Xie#, Yequn Chen, Bruce D. Hammock, Wei Kong, and **Yi Zhu**\*. Homocysteine upregulates soluble epoxide hydrolase in vascular endothelium in vitro and in vivo. ***Circ Res.*** 2012 Mar 16;110(6):808-17.

7) Huaping Li, Xiaorong Zhang, Feng Wang, Ling Zhou, Zhongwei Yin, Jiahui Fan, Xiang Nie, Peihua Wang, Xiang-Dong Fu, **Chen Chen**\*, **Dao Wen Wang**\*. MicroRNA-21 Lowers Blood Pressure in Spontaneous Hypertensive Rats by Upregulating Mitochondrial Translation. ***Circulation.*** 2016 Sep 6;134(10):734-51.

8) Guanglin Cui, Zongzhe Li, Rui Li, Jin Huang, Haoran Wang, Lina Zhang, Hu Ding\*, **Dao Wen Wang**\*. A functional variant in APOA5/A4/C3/A1 gene cluster contributes to elevated triglycerides and severity of CAD by interfering with microRNA 3201 binding efficiency. ***J Am Coll Cardiol.*** 2014 Jul 22;64(3):267-77.

**4. 主要完成人情况**

1）汪道文，第一完成人

行政职务：内科学系主任兼心内科主任

技术职称：教授、主任医师

工作单位：华中科技大学同济医学院附属同济医院

完成单位：华中科技大学同济医学院附属同济医院

对本项目贡献：发现了多种内源性活性小分子在心血管系统疾病中的保护作用及机制。负责该项目总体思路的提出，具体研究路线、科学假说的设定，各期项目的申请，每个科学实验的设计、实施、数据收集和分析，项目内各自然现象的发现、新技术的建立和一些新观念的提出（科学发现一、二、三），科学论文的写作和发表(代表性论文1, 2, 3, 7, 8)。完成该项目工作量占个人工作总量的80%。

2）朱毅，第二完成人

行政职务：副校长

技术职称：教授

工作单位：天津医科大学

完成单位：北京大学

对本项目贡献：负责本项目研究平台的建立，以代谢组学为手段，开展了脂质代谢活性产物，特别是EETs在心血管疾病中作用及机制的研究，并在国际上首次应用EET水解酶sEH的抑制剂针对动脉粥样硬化及心肌肥厚进行治疗。参加项目申请，一些新观念的提出（科学发现一、二），以及科学论文的写作和发表(代表性论文4, 5, 6)。完成本项目工作量占个人工作总量的80%。

3）艾玎，第三完成人

行政职务：无

技术职称：教授

工作单位：天津医科大学

完成单位：北京大学

对本项目贡献：围绕EET水解酶sEH在心血管疾病中的作用，从分子水平的作用机制到临床治疗治疗转化应用进行了一系列深入的研究。参加项目申请，一些新观念的提出（科学发现一、二），以及科学论文的写作和发表(代表性论文4, 5)。完成本项目工作量占个人工作总量的80%。

4）陈琛，第四完成人

行政职务：无

技术职称：教授、副主任医师

工作单位：华中科技大学同济医学院附属同济医院

完成单位：华中科技大学同济医学院附属同济医院

对本项目贡献：参与发现脂质活性小分子EETs在心血管疾病中的作用，并发现了脂质活性小分子与核酸活性小分子之间的调控关系，继而开展了miRNA在心血管疾病中作用及机制的研究，特别是发现高血压中线粒体内miRNA不同于经典转录后负性调控的的正性调控机制。参加项目申请，一些新观念的提出（科学发现一、三），以及科学论文的写作和发表(代表性论文2, 7)。完成本项目工作量占个人工作总量的80%。

5）蒋建刚，第五完成人

行政职务：心内科副主任

技术职称：副教授、副主任医师

工作单位：华中科技大学同济医学院附属同济医院

完成单位：华中科技大学同济医学院附属同济医院

对本项目贡献：参与发现脂质活性小分子EETs在心血管疾病中的作用，特别是EETs在血管稳态中的作用及机制。参加项目申请，一些新观念的提出（科学发现一），以及科学论文的写作和发表(代表性论文3)。完成本项目工作量占个人工作总量的60%。