附件：

项目名称：心力衰竭分子病因及转化医学研究

申报奖项类别：北京市科学技术奖自然科学奖

主要完成单位（含排序）：首都医科大学附属北京安贞医院，北京市心肺血管疾病研究所

主要完成人（含排序）：杜杰，李玉琳，张聪聪，李平，刘燕，吴依娜，智莹，王春筱

项目简介：

心血管疾病是引起我国居民死亡首要原因。心力衰竭（心衰）是多种心血管疾病的共同终末阶段，5年病死率高达50%以上，是我国重大的公共卫生问题之一。目前心衰的治疗手段主要以强心、利尿、扩血管的对症治疗为主，并无特效药物，而且心衰死亡率和再入院率仍居高不下。这主要是由于心衰的发病机制不明确、危险人群不能及早发现、缺乏有效干预靶点和方法等重大科学问题的存在。因此本项目组以“高血压和心肌梗死（心梗）”两个发病率最高的致心衰疾病为研究对象，从心衰的早期病变“心脏纤维化”为切入点，深入系统开展了心衰的分子病因和转化医学研究，主要创新性成果如下：

**1. 明确了多种病因启动心脏炎症反应的分子机制：**项目组开展了多中心心力衰竭注册性研究，通过对不同病因的心衰患者和动物模型样本的多组学分析和机制探索，发现中性粒细胞来源的炎症因子S100A8/A9介导了损伤后炎症微环境的启动，从而加剧高血压和急性心梗后心衰的发生，而且S100A8/A9可作为急性心梗后心衰发生的早期预警标志物，早期干预可避免心衰的发生。这一靶标的发现对识别心衰高危人群、对心衰相关疾病的诊疗具有潜在指导意义。

**2. 形成了“炎症微环境是调控心衰发生发展的重要机制”的新理论：**通过对心衰患者的心脏样本进行多组学分析发现候选靶标，并在多种心衰动物模型中进行作用机制解析，发现各亚型巨噬细胞和T淋巴细胞等以炎症因子（IL-6，IL-17A等）或外泌体miRNA为介质调控心脏原位细胞的凋亡、增殖和分化等功能促进纤维化和心衰的发生；同时心脏成纤维细胞内存在负反馈性抑制炎症的转录调控机制，从而发挥心脏保护性作用。基于以上研究成果，项目组**提出了“炎症微环境是调控心衰发生发展的重要机制”这一新理论**，为心力衰竭的治疗提供了新靶点。

**3. 解决了心血管系统药物递送靶向性差等技术瓶颈问题：**为了构建适合心脏靶向给药的生物相容性好、载药性高、可降解等特点的药物载体，项目组开展跨学科合作构建了一些列新型纳米载体。使用这些递送载体进行miRNA/蛋白药物的心脏递送的探索结果显示，治疗心肌纤维化和心衰的效果均显著优于常规给药方式，从而为提高心衰的治疗效果提供了新手段。

项目组基于以上研究成果共发表相关SCI论文70篇，影响因子大于20的8篇，获发明专利授权的10项。其中5篇代表性论文累计影响因子为71.831。其中1篇入选ESI高被引，2篇被杂志配发同期专题述评。先后被新英格兰杂志、生理学综述等权威杂志他引343次，研究结果得到同行研究的证实。项目第一完成人杜杰教授连续八年入选“中国医学领域高被引科学家”（2014年-2021年），获北京学者、北京市留学人员创新创业特别贡献奖等。

代表性论文列表：

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **序号** | **论文名称** | **刊名** | **年卷页码** | **作者** |
| 1 | S100a8/a9 released by CD11b+Gr1+ neutrophils activates cardiac fibroblasts to initiate angiotensin II Induced cardiac inflammation and injury | Hypertension | 2014;63(6):1241-1250 | 吴依娜，李玉琳，张聪聪，阿希，王月利，崔巍，  李汇华，杜杰 |
| 2 | S100a8/a9 Signaling Causes Mitochondrial Dysfunction and Cardiomyocyte Death in Response to Ischemic/ Reperfusion Injury. | Circulation | 2019;140(9):751-764. | 李玉琳，陈博雅，杨新颖，张聪聪，焦瑶，李平，刘燕，李振亚，乔博康，Wayne Bond Lau，马新亮，杜杰 |
| 3 | Macrophage-Derived mir-155-Containing Exosomes Suppress Fibroblast Proliferation and Promote Fibroblast Inflammation during Cardiac Injury | Molecular Therapy | 2017;25(1):192-204 | 王春筱，张聪聪，刘璐鑫，阿希，陈博雅，李玉琳，杜杰 |
| 4 | Cardiac Fibroblast-Specific Activating Transcription Factor 3 Protects Against Heart Failure by Suppressing MAP2K3-p38 Signaling | Circulation | 2017;135(21):2041-2057 | 李玉琳，李振亚，张聪聪，李平，吴依娜，王春筱，Wayne Bond Lau，马新亮，杜杰 |
| 5 | Effective Delivery of Hypertrophic miRNA Inhibitor by Cholesterol-Containing Nanocarriers for Preventing Pressure Overload Induced Cardiac Hypertrophy | Advanced Science | 2019;6(11):1900023 | 智莹，许晨，隋丹丹，杜杰，徐福建，李玉琳 |