

附件 1：“动脉粥样硬化干预靶点与机制研究”项目公示材料

项目名称：动脉粥样硬化干预靶点与机制研究

推荐单位：南开大学

完成单位：南开大学

项目简介：

随着生活水平提高和生活方式的改变，多年来，心脑血管疾病始终占居我国各种疾病发病率与致死率的首位，是我国居民生命与健康的最重要威胁。而动脉粥样硬化是心脑血管疾病发生的重要病理基础。虽然多年的研究成果表明动脉粥样硬化与脂代谢紊乱、炎症等密切相关，降脂与抗炎对动脉粥样硬化也有明显的防治效果，但疗效仍在 50% 之下，如何从基础的角度研究动脉粥样硬化过程中复杂的因素，寻找新的干预靶点并明确其机制对动脉粥样硬化的防治具有重要的科学意义与临床应用价值。巨噬细胞泡沫化是动脉硬化发生的起始与关键步骤，内皮细胞的稳态也影响动脉粥样硬化的发生与发展。项目第一完成人韩际宏 20 多年前在美国康奈尔大学医学院自博士后即在此方向开展研究工作。自 2008 年回国后，本项目在国家 973 计划、国家自然科学基金面上项目、天津市科技支撑计划、教育部创新团队等资助下，我们始终围绕动脉粥样硬化过程中的关键靶点及其机制，尤其是在促进巨噬细胞胆固醇代谢、泡沫化逆转等进行了深入研究，在如下方面系统阐明动脉粥样硬化过程中的关键靶点及其机制，在国际同领域居领先行列。

一、干预细胞外调节蛋白激酶 ERK1/2 与肝 X 受体抑制动脉粥样硬化及其机制研究。我们发现抑制细胞外调节蛋白激酶 ERK1/2 刺激巨噬细胞胆固醇外流，调节体内脂质水平；更进一步，我们发现细胞外调节蛋白激酶 ERK1/2 抑制剂与肝 X 受体激动剂组合协同抑制动脉粥样硬化，并促进成熟动脉粥样硬化斑块的消退。

二、巨噬细胞泡沫化机制的深入研究。我们发现低密度脂蛋白受体 LDLR 的缺失导致巨噬细胞对固醇的应答能力减弱，促进巨噬细胞的泡沫化进程，而选择性雌激素受体调控剂他莫昔芬能够通过 PPAR γ 和糖皮质激素受体依赖的途径抑制巨噬细胞泡沫化；此外，我们发现虽然肝 X 受体刺激干扰素 γ 表达发挥抗肿瘤作用，干扰素 γ 属于促炎因子，但是肝 X 受体刺激干扰素 γ 表达的刺激作用不影响肝 X 受体发挥抗动脉粥样硬化的作用，同时一些抑制肿瘤的药物同样通过抑制巨噬细胞泡沫化发挥抗动脉粥样硬化的作用，预示着脂代谢异常引发的疾病与肿瘤之间存在共同的作用靶点。

三、内皮细胞激活、凋亡和血管生成的新机制。肿瘤坏死因子超家族成员 TNFSF15 是内皮祖细胞 EPC 支持的血管新生过程关键的负调控因子，具备良好的抗肿瘤或血管畸形类疾病的临床应用前景，也对动脉粥样硬化起始阶段的内皮损伤修复具有积极作用。

以上成果全面揭示了动脉粥样硬化过程中的关键新靶点及其机制，相关成果发表在《美国科学院报 (PNAS)》、《Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology》等高影响期刊，

《Nature Reviews Cancer》、《Circulation Research》、《Cancer Cell》、《Cell Metabolism》、《Science Signaling》、《Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology》等重要期刊多次引用或发表亮点评论或编辑推荐，高度评价我们的发现，尤其是 ERK1/2 抑制剂与肝 X 受体激动剂组合药物治疗法被认为提供了治疗动脉粥样硬化尤其是促进成熟斑块消退的新思路，具有潜在的临床应用价值。

主要完成人情况表:

| 姓名 | 排名 | 技术职称 | 工作单位 | 完成单位 | 对本项目技术创造性贡献 | 曾获科技奖励情况 |
|-----|----|-------|------|------|--|----------------------|
| 韩际宏 | 1 | 教授 | 南开大学 | 南开大学 | 本项目的�主要设计者和支持者,从课题的提出、研究内容和方案的不断完善,到研究结果的整理分析和总结均直接负责和参与,主要负责干预细胞外调节蛋白激酶ERK1/2与肝X受体抑制动脉粥样硬化及其机制研究,提出组合协同防治动脉粥样硬化的疗法,是代表作1,2,3,5的通讯作者,4,6,7,8的共同通讯作者。 | 中华中医药学会科学技术奖一等奖,排名第四 |
| 张智松 | 2 | 副研究员 | 南开大学 | 南开大学 | 主要负责血管细胞生物学尤其是内皮细胞方面的研究,是教育部创新团队血管稳态与调控机制方向的研究骨干,药物化学生物学国家重点实验室核心研究人员,是代表作9,10的通讯作者。 | 无 |
| 段亚君 | 3 | 副研究员 | 南开大学 | 南开大学 | 主要负责组合药物的动物实验和巨噬细胞泡沫化机制的深入研究,是代表作2,3的共同第一作者,代表作4,6,7,8的共同通讯作者。 | 无 |
| 陈元利 | 4 | 讲师 | 南开大学 | 南开大学 | 主要负责组合药物的机制研究,是代表作2,3的共同第一作者,代表作4的第一作者。代表作6,7,8的参与作者。 | 无 |
| 杨潇潇 | 5 | 其他 | 南开大学 | 南开大学 | 在读博士研究生,主要参与组合药物的机制研究和巨噬细胞泡沫化的机制研究,是代表作2(排位第五),4(排位第三),7(排位第四)的主要作者。 | 无 |
| 李小菊 | 6 | 高级工程师 | 南开大学 | 南开大学 | 主要参与组合药物的机制研究和巨噬细胞泡沫化的机制研究,是代表作2(排位第4),代表作3,4,6,7,8的参与作者。 | 无 |
| 孙蕾 | 7 | 其他 | 南开大学 | 南开大学 | 在读博士生,主要参与组合药物的机制研究,是代表作4的主要作者。 | 无 |

代表性论文专著目录:

| 序号 | 论文、专著 名称/刊名/作者 | 年卷页码 年(卷):页码 | 发表年月 | 通讯作者/第一作者 (中文名) | 是否国内完成 |
|----|--|--------------------|---------|--------------------|--------|
| 1 | Inhibition of ERK1/2 and activation of liver X receptor synergistically induce macrophage ABCA1 expression and cholesterol efflux/ J Biol Chem/ Zhou X, Yin Z, Guo X, Hajjar DP, Han J | 2010(285):6316-26 | 2010-02 | 韩际宏/周小叶 | 是 |
| 2 | Peroxisome Proliferator-activated receptor γ activation by ligands and dephosphorylation induces proprotein convertase subtilisin kexin type 9 and low density lipoprotein receptor expression/ J Biol Chem/ Duan Y, Chen Y, Hu W, Li X, Yang X, Zhou X, Yin Z, Kong D, Yao Z, Hajjar DP, Liu L, Liu Q, Han J | 2012(287):23667-77 | 2012-07 | 韩际宏/段亚君,陈元利 | 是 |
| 3 | Identification of interferon- γ as a new molecular target of liver X receptor/ Biochem J/ Wang Q, Ma X, Chen Y, Zhang L, Jiang M, Li X, Xiang R, Miao R, Hajjar DP, Duan Y, Han J | 2014(459):345-54 | 2014-04 | 韩际宏,段亚君/王琦雪 | 是 |
| 4 | Inhibition of ERK1/2 and activation of LXR synergistically reduce atherosclerotic lesions in ApoE-deficient mice/ Arterioscler Thromb Vasc Biol/ Chen Y, Duan Y, Yang X, Sun L, Liu M, Wang Q, Ma X, Zhang W, Li X, Hu W, Miao RQ, Xiang R, Hajjar DP, Han J | 2015(35):948-59 | 2015-04 | 韩际宏/陈元利,段亚君 | 是 |
| 5 | Genetic deletion of low density lipoprotein receptor impairs sterol-induced mouse macrophage ABCA1 expression. A new SREBP1-dependent mechanism/ J Biol Chem/ Zhou X, He W, Huang Z, Gotto AM Jr, Hajjar DP, Han J | 2008(283):2129-38 | 2008-01 | 韩际宏/周小叶,何伟 | 是 |

| | | | | | |
|----|--|--------------------|---------|----------------|---|
| 6 | Tamoxifen inhibits macrophage FABP4 expression through the combined effects of the GR and PPAR γ pathways/ Biochem J/ Jiang M, Zhang L, Ma X, Hu W, Chen Y, Yu M, Wang Q, Li X, Yin Z, Zhu Y, Gao X, Hajjar DP, Duan Y, Han J | 2013(454):467-77 | 2013-09 | 韩际宏,段亚君/姜玫秀,张玲 | 是 |
| 7 | Activation of liver X receptor induces macrophage interleukin-5 expression/ J Biol Chem/ Chen Y, Duan Y, Kang Y, Yang X, Jiang M, Zhang L, Li G, Yin Z, Hu W, Dong P, Li X, Hajjar DP, Han J | 2012(287):43340-50 | 2012-12 | 韩际宏,段亚君/陈元利 | 是 |
| 8 | DNA topoisomerase II inhibitors induce macrophage ABCA1 expression and cholesterol efflux-an LXR-dependent mechanism/ Biochim Biophys Acta/ Zhang L, Jiang M, Shui Y, Chen Y, Wang Q, Hu W, Ma X, Li X, Liu X, Cao X, Liu M, Duan Y, Han J | 2013(1831):1134-45 | 2013-06 | 韩际宏,段亚君/张玲,姜玫秀 | 是 |
| 9 | TNFSF15 inhibits vasculogenesis by regulating relative levels of membrane-bound and soluble isoforms of VEGF receptor 1/ Proc Natl Acad Sci U S A/ Qi JW, Qin TT, Xu LX, Zhang K, Yang GL, Li J, Xiao HY, Zhang ZS, Li LY | 2013(110):13863-8 | 2013-08 | 张智松,李鲁远/祁健伟 | 是 |
| 10 | Death receptor 3 mediates TNFSF15- and TNF α -induced endothelial cell apoptosis/ Int J Biochem Cell Biol/Xu LX, Grimaldo S, Qi JW, Yang GL, Qin TT, Xiao HY, Xiang R, Xiao Z, Li LY, Zhang ZS | 2014(55):109-18 | 2014-10 | 张智松,李鲁远/徐立霞 | 是 |