

陕西省自然科学奖公示信息

(2019年度)

一、项目基本情况

项目名称	慢性气道炎症性疾病的基础研究
主要完成人	李满祥、杨岚、孙秀珍、王胜昱、曹永孝、张娇娇
主要完成单位	西安交通大学、西安医学院第一附属医院

二、提名意见（适用于部门、机构提名）

提名者	陕西省教育厅	提名等级	<input type="checkbox"/> 一等奖 <input type="checkbox"/> 二等奖及以上
<p>提名意见：</p> <p>该项目通过常见慢性气道炎性疾病深入系统的研究，揭示了气道平滑肌细胞增殖及气道成纤维细胞分泌胶原纤维参与哮喘气道重塑的分子机制，并探讨了激活 PPAR-γ 及 AMPK 信号通路抑制气道重塑的作用及其分子机制；筛选早期诊断慢阻肺急性加重的特异性血清学指标。该项目具有较强的创新性，实用性和科学性，具有广阔的应用前景。</p> <p>说明：省科学技术奖一、二等奖项目，实行按等级标准提名、独立评审表决的机制。提名单者应严格依据省科学技术奖的标准条件，说明提名项目的贡献程度及等级建议。“仅提名一等奖”评审落选项目不再降格参评二等奖。提名项目正式提交后，提名等级建议本年度不得变更。</p>			

三、项目简介

慢性气道炎症性疾病，是由多种炎症细胞和气道结构细胞及其产生的生物活性物质参与的非特异性气道炎症性疾病，以支气管哮喘(哮喘)和慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺)最为常见。该类疾病病理特征主要表现为慢性气道炎症、气道高反应性、气道重塑以及周围肺组织正常结构的破坏。哮喘及慢阻肺已成为严重危害人类健康的全球性公共卫生问题。据统计，目前全球约有3亿多哮喘患者，预测到2025年，患病人数将增加至4亿多；慢阻肺的现状更为严峻，由于我国空气污染恶化及吸烟人群的居高不下，导致慢阻肺的发生及死亡率急剧上升。据世界卫生组织统计，慢阻肺已位居全球疾病死亡原因的第4位。慢性气道炎症性疾病可反复发作或急性加重，导致肺功能下降，影响患者的生活质量和劳动能力，为患者家庭及社会带来沉重的经济负担。因此，深入探索哮喘和慢阻肺的发病机制及病程进展，筛选有助于疾病早期诊断的血清学标志物，寻求新的治疗模式及药物对于慢性气道炎症性疾病的诊治具有非常重要的理论及临床实践意义。

1) 气道重塑的分子机制及干预研究

持续性气道炎症可诱发起道壁结构性改变(气道重塑)，是哮喘患者气流不可逆性受限、激素抵抗及慢阻肺患者肺功能逐渐恶化的病理基础。因此，探索气道重塑发生的分子生物学机制，寻求新的干预靶点，寻求新的治疗药物对于抑制气道重塑，改善患者预后具有重要的临床意义。本部分研究中，我们以体外培养的大鼠气道平滑肌细胞、成纤维细胞和小鼠哮喘模型为研究对象，揭示了气道平滑肌细胞增殖、气道成纤维细胞增殖及其分泌胶原纤维的分子机制，并探讨了激活PPAR- γ 及AMPK信号通路抑制气道重塑的作用及其分子机制。研究结果提示，增强PPAR- γ 及AMPK活性具有潜在治疗哮喘气道重塑的作用，为研发新的哮喘靶向治疗药物提供了理论基础和实验依据。

2) 慢阻肺急性加重血清学标志物研究

慢阻肺是另一常见的慢性气道炎症性疾病，病程分为稳定期及急性加重期。慢阻肺急性加重是指在呼吸道感染、空气污染、中断治疗等诱因下，患者咳嗽、咳痰、气短等症状恶化，超出日常变化范围。反复急性加重可加速患者肺功能下降及病情进展，增加患者的病死率及经济负担。因此，早期诊断、及时治疗慢阻肺急性加重具有重要的临床意义。针对目前缺乏特异性早期诊断指标这一问题，项目组收集慢阻肺患者急性加重期血标本，并以患者经治疗后恢复期血标本为对照，分别检测脂联素、血管生成素-2、高迁移率族蛋白1、sRAGE及 β -半乳糖凝集素-3含量变化，结果提示这些指标在急性加重期水平均明显高于恢复期，且慢阻肺患者脂联素、高迁移率族蛋白1及sRAGE水平与其吸烟状态有关；上述指标不仅可以用于慢阻肺急性加重的早期监测和诊断，且可作为炎性介质参与慢阻肺急性加重的炎症反应过程，有望成为潜在的治疗干预靶点。

项目组已培养博士8名，硕士13名，共发表相关论文142篇，SCI收录论文50篇(其中8篇代表性论著，他引77次，SCI他引75次)，参编专著5本，代表了研究成果具有良好的学术价值。

四、客观评价

1) 气道重塑的分子机制及干预研究

本项目组重点探索了哮喘气道重塑的病理机制，揭示了气道平滑肌细胞增殖及气道成纤维细胞分泌胶原纤维的分子机制；进一步研究发现，激活 PPAR- γ 及 AMPK 具有潜在治疗哮喘气道重塑的作用，为研发新的靶向治疗药物提供了理论基础和实验依据。

AL da Silva 教授在其发表于 *British Journal of Pharmacology* 上的文章中引用了本项目组关于 PDGF 介导 IL-13 诱导气道成纤维细胞分泌胶原的研究结果，认为“细胞外基质的过度产生及沉积，是气道重塑最显著的病理改变”，对我们的工作给予了认可。

Qingzhu Sun 教授在其发表于 *Cellular Signalling* 上的文章中引用了本项目组关于 PDGF 介导 IL-13 诱导气道成纤维细胞分泌胶原的研究结果，认为 PDGF 是在慢性肺部炎症条件下诱导细胞病理性增殖以及组织重塑的重要刺激因子，肯定了本项目组的研究结果。

Nicodemus-Johnson J 教授在其发表于 *Am J Respir Crit Care Med* 上的文章中引用了本项目组关于激活 PPAR- γ 抑制 IL-13 诱导气道成纤维细胞分泌胶原作用的研究，认为“激活 PPAR- γ 可调节 IL-13 诱导的炎症反应及纤维化”。

Allouch S 教授在其发表于 *Current Drug Targets* 中引用了本研究中关于激活 AMPK 可抑制 PDGF 诱导的气道平滑肌细胞增殖，对本研究工作给予重要肯定。

2) 慢阻肺急性加重血清学标志物研究

项目组研究结果提示，脂联素、血管生成素-2、高迁移率族蛋白 1、sRAGE 及 β -半乳糖凝集素-3 含量 5 项指标水平在急性加重期明显高于恢复期，可用于慢阻肺急性加重的早期监测和诊断，且慢阻肺患者脂联素、高迁移率族蛋白 1 及 sRAGE 水平与其吸烟状态有关。进一步研究发现，上述 5 项指标还可能参与了慢阻肺急性加重的炎症反应过程，有望成为潜在的治疗干预靶点。

Ojo OO 教授在其发表于 *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 上的文章中引用了本项目组关于高迁移率族蛋白 1 在慢阻肺急性加重过程中的作用及意义的研究，指出“高迁移率族蛋白 1 释放与慢阻肺相关的免疫激活、炎症反应有关”，肯定了本项目组的研究成果。

Gangemi S 教授在 *Mediators Inflamm* 上的文章中纳入本项目组关于高迁移率族蛋白 1 在慢阻肺急性加重过程中的研究结果进行荟萃分析，结果提示本项目组研究成果与大部分相关研究结果一致，“慢阻肺急性加重期高迁移率族蛋白 1 水平上升，其不仅提示且可参与炎症反应过程”。

本项目组国家自然科学基金资助项目已通过国家基金委的验收，准予结题。

项目组已培养博士 8 名，硕士 13 名，共发表相关论文 142 篇，SCI 收录论文 50 篇(其中 8 篇代表性论著，他引 77 次，SCI 他引 75 次)，且已获得部分国内外研究同仁的认可。

五、代表性论文专著目录（不超过 8 篇）

序号	论文专著名称	刊名	作者	年卷页码（xx 年 xx 卷 xx 页）	发表时间	通讯作者	第一作者	国内作者	SCI 他引次数	他引总次数	知识产权是否归国内所有
1	The Raf-1 inhibitor GW5074 and dexamethasone suppress sidestream smoke-induced airway hyperresponsiveness in mice.	Respir Res	Lei Y, Cao YX, Xu CB, Zhang YP	2008, 9: 71	2008-11-03	Cao YX	Lei Y	雷莹、曹永孝、徐仓宝、张亚萍	7	7	是
2	Activation of AMPK α 2 inhibits airway smooth muscle cells proliferation	Eur J Pharmacol.	Liu L, Pan Y, Song Y, Su X, Ke R, Yang L, Gao L, Li M.	2016, 791:235-243	2016-09-04	Li M	Liu L	刘璐、潘亦琳、宋旻、孙秀珍、柯蕊、杨岚、高丽、李满祥	8	8	是
3	The PPAR γ agonist, rosiglitazone, attenuates airway inflammation and remodeling via heme oxygenase-1 in murine model of asthma.	Acta Pharmacol Sin	Xu J, Zhu YT, Wang GZ, Han D, Wu YY, Zhang DX, Liu Y, Zhang YH, Xie XM, Li SJ, Lu JM, Liu L, Feng W, Sun XZ, Li MX	2015, 36:171-178	2015-02	Li MX	Xu J	徐晶、朱燕亭、王贵佐、吴媛媛、张德信、刘昀、张永红、谢新明、李少军、冯维、孙秀珍、李满祥	15	15	是

4	Activation of PPAR γ attenuates LPS-induced acute lung injury by inhibition of HMGB1-RAGE levels.	Eur J Pharmacol	Wang G, Liu L, Zhang Y, Han D, Lu J, Xu J, Xie X, Wu Y, Zhang D, Ke R, Li S, Zhu Y, Feng W, Li M	2014,726:27-32	2014-03	Li M	Wang G	王贵佐、刘璐、张永红、韩冬、卢家美、徐晶、谢新明、吴媛媛、张德信、柯蕊、李少军、朱燕亭、冯维、李满祥	25	25	是
5	Infliximab alleviates inflammation and ex vivo airway hyperreactivity in asthmatic E3 rats.	Int Immunol	Cai Y, Cao YX, Lu SM, Xu CB, Lars Olaf Cardell	2011, 23(7):443-51	2011-07	Cao YX	Cai Y	蔡艳、曹永孝、吕社民、徐仓宝	15	16	是
6	FEV1/FEV6 in primary care is a reliable and easy method for the diagnosis of COPD.	Respir Care	Wang S, Gong W, Tian Y, Zhou J	2016, 61:349-353	2015-09-03	Wang S	Wang S	王胜昱、龚伟、田瑶、杨敏	3	4	是
7	Association between Val66Met polymorphisms in brain-derived neurotrophic factor gene and asthma risk: a meta-analysis.	Inflamm Res	Xie X, Zhu Y, Zhang J, Zhai C, Feng W, Pan Y, Liu L, Su X, Yang L, Li M	2015, 64:875-83	2015-08-20	Li M	Xie X	谢新明、朱燕亭、张娇娇、翟翠、冯维、潘亦林、刘璐、苏小凡、杨岚、李满祥	0	0	是
8	Airborne fine particulate matter induces an upregulation of endothelin receptors on rat bronchi.	Environ Pollut	Wang R, Xiao X, Cao L, Shen ZX, Lei Y, Cao YX	2016, 209:11-20	2016-02	Cao YX	Wang R	王荣、肖雪、曹蕾、沈振兴、曹永孝	2	2	是
合 计 8									75	77	是
补充说明（视情填写）：											

六、主要完成人情况表

姓名	李满祥	排名	1
行政职务	主任		
技术职称	主任医师		
工作单位	西安交通大学		
完成单位	西安交通大学		
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>自 2001 年起开展慢性气道炎症性疾病的基础研究，指导实施了“气道重塑的分子机制及干预研究”、“慢阻肺急性加重血清学标志物研究”等课题，揭示了气道平滑肌细胞增殖及气道成纤维细胞分泌胶原纤维参与哮喘气道重塑的分子机制，并探讨了激活 PPAR-γ 及 AMPK 信号通路抑制气道重塑的作用及其分子机制；筛选早期诊断慢阻肺急性加重的特异性血清学指标。同时负责组织整合本项目人才技术资源，承担主要论著的审阅及修改工作。</p>			

姓名	杨岚	排名	2
行政职务	内科学系主任		
技术职称	主任医师		
工作单位	西安交通大学		
完成单位	西安交通大学		
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>自 2001 年起开展慢性气道炎症性疾病的基础研究，作为本项目的技术负责人之一，组织协调各项工作，参与策划、指导实施“气道重塑的分子机制及干预研究”“慢阻肺急性加重血清学标志物研究”等课题，揭示了哮喘气道炎症、气道高反应性、气道重塑的部分新机制；筛选早期诊断慢阻肺急性加重的特异性血清学指标，探索慢阻肺急性加重的临床治疗新策略。</p>			

姓名	孙秀珍	排名	3
行政职务	无		
技术职称	主任医师		
工作单位	西安交通大学		
完成单位	西安交通大学		

对本项目主要学术贡献：

自 2001 年起开展慢性气道炎症性疾病的基础研究，指导实施了“气道重塑的分子机制及干预研究”课题，揭示哮喘气道炎症、气道高反应性及气道重塑的部分新机制。

姓 名	王胜昱	排 名	4
行政职务	副院长		
技术职称	主任医师		
工作单位	西安医学院第一附属医院		
完成单位	西安医学院第一附属医院		

对本项目主要学术贡献：

自 2012 年起参与慢性气道炎症性疾病的基础研究，主要参与构建小鼠哮喘模型，比较不同致敏原造模动物之间表现特征的差异；筛选早期诊断慢阻肺急性加重的特异性血清学指标，探索慢阻肺急性加重的临床治疗新策略。

姓 名	曹永孝	排 名	5
行政职务	无		
技术职称	教授		
工作单位	西安交通大学		
完成单位	西安交通大学		

对本项目主要学术贡献：

自 2003 年起开展慢性气道炎症性疾病的基础研究，主要参与构建大鼠哮喘模型，比较不同品系大鼠哮喘模型之间表现特征的差异；揭示哮喘气道炎症、气道高反应性及气道重塑的部分新机制。

姓 名	张娇娇	排 名	6
行政职务	无		
技术职称	助理研究员		
工作单位	西安交通大学		

完成单位	西安交通大学
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>自 2014 年起参与慢性气道炎症性疾病的基础研究，主要参与探讨了 BDNF 基因多态性与支气管哮喘易患关系的研究。揭示哮喘气道炎症、气道高反应性及气道重塑的部分新机制。</p>	

七、主要完成单位情况表

单位名称	西安交通大学
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>(1) 研究环境的支持和保障</p> <p>西安交通大学是教育部直属全国重点大学，在本项目开展过程中给予了设备、技术、资源等方面的巨大支持。设备、材料方面：西安交通大学所提供的动物实验平台为本项目中动物实验的顺利开展提供了极大地支持。技术方面：校病理、生理、细胞生物、统计教研室在本项目开展过程中多次给予帮助指导。项目管理方面：统筹安排、纵观全局、注重细节、在保证课题可行性的基础上，不断提高科研深度。</p> <p>(2) 研究人员方面的支持和保障</p> <p>第一完成人长期从事慢性气道炎症性疾病方面的基础和临床研究，积累了极其丰富的经验，具有良好的科研素质，这是该项目得以进行的可靠保证；项目中的主要完成人员均具备较强的科研能力，熟悉掌握各类分子生物学实验方法，且有充足的时间完成实验，团结协作保障了项目的如期完成。</p> <p>(3) 学校学术环境的支持与保障</p> <p>西安交通大学重视科研工作，学术气氛浓厚，经常邀请国内外学者进行学术讲座与交流，促进了本项目的顺利完成。</p>	

单位名称	西安医学院第一附属医院
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>西安医学院第一附属医院作为第 2 完成单位，是一所集医疗、教学、科研、预防保健、康复与抢救为一体具有较强救治能力、较高科研水平和国际交流能力的综合性教学医院。医院在项目开展过程中给予了极大的帮助与支持，提供了优良的工作场所和部分实验设施。</p>	

完成人合作关系说明

本项目自 2001 年起开始实施，项目第一完成人李满祥与杨岚、孙秀珍、曹永孝教授共同协调本项目的各项工作，具体策划并指导实施了“气道重塑的分子机制及干预研究”“慢阻肺急性加重血清学标志物研究”等基础研究课题，并负责主要论著的审阅和修改工作。主要研究成果及创新点包括：以小鼠哮喘模型和体外培养的大鼠气道平滑肌细胞和成纤维细胞为研究对象，揭示了气道平滑肌细胞增殖、气道成纤维细胞增殖及其分泌胶原纤维参与哮喘气道重塑的分子机制；探讨了激活 PPAR- γ 及 AMPK 信号通路抑制气道重塑的作用及其分子机制，提示增强 PPAR- γ 及 AMPK 活性具有潜在治疗哮喘气道重塑的作用，为研发新的哮喘靶向治疗药物提供了新的理论基础和实验依据；筛选出早期诊断慢阻肺急性加重的血清学标志物，以期早期诊断、早期治疗慢阻肺急性加重，从而延缓慢阻肺患者肺功能下降及疾病进展，减少患者病死率，且上述指标亦可能参与慢阻肺急性加重的炎症反应过程，有望成为潜在的治疗干预靶点。王胜昱、张娇娇在项目开展期间均参与慢性气道炎症性疾病的基础研究，承担不同课题的研究工作，并各自发表了相关论文。

完成人合作关系情况汇总表

序号	合作方式	合作者/项目排名	合作时间	合作成果	证明材料
1	论文合著	杨岚/2	2001-2016	Activation of AMPK α 2 inhibits airway smooth muscle cells proliferation; Association between Val66Met polymorphisms in brain-derived neurotrophic factor gene and asthma risk: a meta-analysis.	代表性论著 2、7
2	论文合著	孙秀珍/3	2001-2016	The PPAR γ agonist, rosiglitazone, attenuates airway inflammation and remodeling via heme oxygenase-1 in murine model of asthma.	代表性论著 3
3	论文合著	王胜昱/4	2012-2016	FEV1/FEV6 in primary care is a reliable and easy method for the diagnosis of COPD.	代表性论著 6

4	论文合著	曹永孝/5	2003-2016	<p>The Raf-1 inhibitor GW5074 and dexamethasone suppress sidestream smoke-induced airway hyperresponsiveness in mice.</p> <p>Infliximab alleviates inflammation and ex vivo airway hyperreactivity in asthmatic E3 rats.</p> <p>Airborne fine particulate matter induces an upregulation of endothelin receptors on rat bronchi.</p>	代表性论著 1、5、8
5	论文合著	张娇娇/6	2013-2016	<p>Association between Val66Met polymorphisms in brain-derived neurotrophic factor gene and asthma risk: a meta-analysis.</p>	代表性论著 7