**代表性研究成果简介**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 成果名称 | 成果形式 | 第一完成单位 | 实验室参加人员姓名(排名) | 成果产生年度 |
| 1 | 重大心血管疾病的新危险因素 | 论文 | 北京大学 | 吕筠、黄涛、黄薇、郑乐民、李建平 | 2016-2020 |
|  《中国慢性病前瞻性研究》（China Kadoorie Biobank, CKB）是北京大学、中国医学科学院与英国牛津大学合作建立和维持的自然人群前瞻性队列研究，包含了50余万人的长期队列，我们通过构建衰弱指数来评价人群的衰弱状态，发现随衰弱程度的增加，全因死亡和死因别死亡（缺血性心脏病、脑血管疾病等慢性疾病）的风险均增加；进一步还研究了肥胖和代谢健康状况的动态变化对心血管事件的影响，提示中老年人群，不论是否肥胖，都应长期关注代谢健康状态；特别的是对于超重肥胖人群，随着年龄的增长，更加容易发生代谢紊乱，因此，保持代谢健康有助于预防心血管疾病的发生【***Plos Med.* 2020; *Lancet Glob Health.* 2020**】。该项目是中国目前最大规模的自然人群队列，也是国家重点研发计划“精准医学研究”重点专项中我国大型自然人群队列的示范研究，其生物样本库的存储量全球领先。 流行病学研究提示空气污染暴露与心血管疾病的发生发展密切相关，但是其病理机制尚不明确。在基础医学、流行病学及临床医学专家合作的北京AIRCHD（Air Pollution and Cardiovascular Dysfunction in Healthy Adults）研究中，对空气污染的浓度水平及颗粒物粒径分布等进行了连续观测，并对心血管临床检查指标、动脉粥样硬化斑块和血栓形成等生物标志物，以及高密度脂蛋白（HDL）功能等开展重复测量，发现空气污染增加斑块不稳定的风险。该研究从机制上证实空气污染可以通过介导全身性炎症指标升高引起循环基质金属蛋白酶及其抑制剂和凝血功能指标的改变，揭示了空气污染可能通过介导全身性炎症反应增加动脉粥样斑块不稳定性和凝血功能紊乱促进心血管事件发生，并导致HDL功能紊乱【***Circ Res.* 2019；*Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019**】。*ATVB*期刊同期配发专家评论，认为“AIRCHD研究结果可能会引发未来对空气污染和肺功能、HDL代谢以及心血管疾病间关系的深入研究”。该工作还获得国家自然科学基金委的基金成果专题报道<http://www.nsfc.gov.cn/csc/20340/20343/36878/index.html>。 |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 成果名称 | 成果形式 | 第一完成单位 | 实验室参加人员姓名(排名) | 成果产生年度 |
| 2 | **血管微环境影响重大心血管疾病的调控机制** | 论文、发明专利 | 北京大学 | 孔炜、周菁、付毅 | 2016-2020 |
| 细胞外基质是血管微环境的重要组成部分。我们发现血管细胞外基质中的金属蛋白酶ADAMTS7是一个动脉粥样硬化的新型致病基因，获2020年教育部自然科学成果一等奖。动脉粥样硬化斑块微钙化与斑块破裂及相关心血管事件密切相关。我们发现ADAMTS7的降解底物基质蛋白COMP抑制巨噬细胞向炎症和成骨表型转化，抑制微钙化，具有预防斑块破裂的潜在保护作用【***Circ Res.* 2016**】。Circ Res.杂志发表同期专家述评，认为我们的工作揭示了“调控炎症的基质分泌新方式”。同时，我们还关注血管微环境中的血流动力学，发现血液扰流导致血管内皮功能紊乱的力学生物学机制，即扰流可通过激活囊泡运输，促进内皮细胞对致动脉粥样硬化型 microRNA 的分泌，从而调控平滑肌的异常增殖，促进动脉粥样硬化【***Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017；*Biomaterials.* 2018**】。此外，我们还发现维持血管平滑肌细胞收缩表型，抑制其炎症活化的内源性保护分子XBP-1u，是一个主动脉瘤的潜在防治靶点【***Circ Res.* 2017**】。本重点实验室前期研究提示血管微环境中的高同型半胱氨酸血症是心血管疾病的独立危险因素，但其相关机制尚未完全明确。孔炜课题组研究发现同型半胱氨酸可直接结合并激活血管组织中血管紧张素II受体AT1，进而加重血管损伤；并且同型半胱氨酸可上调血管外膜成纤维细胞去泛素化酶CYLD表达，降低NOX4泛素化降解，进而加重血管外膜氧化应激损伤。通过这一系列工作，从机制上进一步加深了对同型半胱氨酸的血管损伤作用的理解【***Nat Commun.* 2018；*ATVB.* 2017**】。 |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 成果名称 | 成果形式 | 第一完成单位 | 实验室参加人员姓名(排名) | 成果产生年度 |
| 3 | 揭示神经酰胺介导的器官对话诱导动脉粥样硬化的新机制 | 论文 | 北京大学 | 姜长涛、王宪 | 2016-2020 |
| 近年的流行病学研究提示，神经酰胺是多种代谢性疾病的共性危险因素。然而其介导的器官间对话在代谢性疾病中的作用尚不清楚。姜长涛团队发现高胆固醇血症显著激活肠FXR信号通路，肠FXR通过神经酰胺合成酶SMPD3促进肠源神经酰胺的生成。肠道菌的代谢产物胆汁酸GUDCA是人体肠FXR的内源性拮抗剂，二甲双胍通过肠道脆弱拟杆菌—胆汁酸GUDCA—肠FXR代谢轴降低肠源神经酰胺浓度，发挥降糖与心血管保护作用，而胆汁酸GUDCA能有效的预防与治疗代谢性血管病变**【*Nat Med.* 2018，他引=218，高被引；*Acta Pharm Sin B.* 2019】**。*Nat Med*与*Cell Metab*等杂志配发述评：肠FXR可作为治疗代谢性疾病的新靶点，其人体内源性拮抗剂GUDCA具有成药潜质。在代谢性疾病的病理进程中，脂肪组织容易发生缺氧。姜长涛教授团队发现脂肪缺氧诱导因子HIF-1α通过SMPD3促进神经酰胺的生成，而脂肪缺氧诱导因子HIF-2α通过ACER2促进神经酰胺的分解。同型半胱氨酸激活脂肪HIF-1α—SMPD3—神经酰胺轴，进而加重血脂紊乱与动脉粥样硬化的发生。FG-4592（罗沙司他）是首个获批用于治疗慢性肾衰性贫血的新药。姜长涛教授团队揭示FG-4592通过脂肪HIF2α—ACER2—神经酰胺轴改善动脉粥样硬化的新机制。姜长涛教授团队的工作揭示了脂肪HIF1/2α—神经酰胺轴介导脂肪—血管对话的新机制，为动脉粥样硬化的防治提供了新策略**【*Cell Metab.* 2019；*Redox Biol.* 2020】**。鉴于上述系列工作，姜长涛教授获第十六届中国青年科技奖。 |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 成果名称 | 成果形式 | 第一完成单位 | 实验室参加人员姓名(排名) | 成果产生年度 |
| 4 | 重大心血管疾病的新型诊疗策略 | 论文、专利 | 北京大学 | 郑乐民、徐明、孔炜、崔庆华 | 2016-2020 |
| 动脉粥样硬化斑块的不稳定性、破裂及血栓形成是急性心血管事件发生的主要原因。探索其影响因素和检测方法，对心血管疾病的预防和治疗尤为重要。我们通过跨学科交叉合作，发明了一种高灵敏的光声纳米探针OPN Ab/Ti3C2/ICG，在分子水平实现了对动脉粥样硬化不稳定斑块非侵入性在体光声成像 （photoacoustic imaging），为心血管疾病诊断技术的发展提供了一种新方法。该探针可通过对泡沫细胞表面OPN抗原的特异识别作用，靶向富集到不稳定斑块局灶部位，从而实现对不稳定斑块的非侵入性在体光声成像，为非侵入性可视化区分AS不稳定斑块提供了新的思路【***Adv Mater.* 2020**】。G-四链体（G-quadruplex）是一种非典型的核酸二级结构。我们发现G-四链体在其特定配基的作用下调控心脏稳态与重塑，是一潜在药物干预靶点【***Sci Bull.* 2019；*Int J Biol Macromol.* 2019**】，而生物碱小分子作为G-四链体配基，可以通过与G-四链体结合发挥调控高血压相关菌群代谢的作用，研究成果为新药研发提供了新的线索，相关研究成果获得软件著作权2项。此外，与动脉粥样硬化密切相关的腹主动脉瘤是一种高致死性血管疾病。目前缺乏有效的预警和药物治疗策略。我们发现微钙化是腹主动脉瘤新的病理特征和发病介质，临床用18F-Na PET-CT探针可以进行主动脉瘤早期诊断【***Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020**】。同时，我们还发现基质蛋白COMP的血浆浓度下调可预警主动脉瘤/夹层的患病风险（获国内专利授权1项）；进一步利用CMAP数据库通过生物信息学分析预测和小鼠模型验证，发现天然小分子化合物柚皮素可防治腹主动脉瘤。因此，柚皮素是一个具有转化前景的干预腹主动脉瘤的化合物（获授权美国专利和欧洲专利各1项）。 |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 成果名称 | 成果形式 | 第一完成单位 | 实验室参加人员姓名(排名) | 成果产生年度 |
| 5 | 气体信号分子H2S：从基础到临床 | 论文、标准与规范 | 北京大学 | 杜军保、金红芳 | 2016-2020 |
| 积极推进基础研究向临床转化是当今心血管领域的重要科学问题。杜军保课题组率先提出内源性H2S是心血管调节的新的气体信号分子，阐明H2S对心血管功能与结构的调节作用及分子机制【***J Am Heart Assoc.* 2017**】，揭示内源性H2S失调是心血管疾病发生发展的重要发病机制【***J Adv Res.* 2020a；*J Adv Res.* 2020b**】。在此基础上，进一步聚焦严重影响儿童身心健康及生活质量的儿童功能性心血管病，发现红细胞H2S增加所致血管过度舒张是儿童功能性心血管病的重要发病机制；揭示血浆H2S水平可用于儿童功能性心血管病（体位性心动过速综合征/血管迷走性晕厥）的鉴别诊断（特异度90%，敏感度80%）【***World J Pediatr.* 2020**】；对于红细胞H2S产率>27.1 nmol/min/108个红细胞数的功能性心血管病患儿应首选血管收缩药物治疗，由此创建了基于生物标志分子的儿童功能性心血管病个体化诊治策略【***Front Neurol.*2020；*Front Pediatr.*2020**】，研究成果作为核心内容被纳入国际指南《2018 CPCS guideline for diagnosis and treatment of syncope in children and adolescent》及《儿童血管迷走性晕厥及体位性心动过速综合征治疗专家共识》，并在《儿科专科医师规范培训教材》被重点关注和高度评价。上述研究成果积极推进了H2S相关的临床转化应用研究，显著提高了儿童晕厥及功能性心血管病的诊治水平，引领该领域的国际学术前沿。 |