

2023 年度参与提名青岛市科学技术奖公示

参与单位：青岛农业大学

拟推荐 2023 年度青岛市科学技术奖励项目（自然科学奖）公示表

项目名称	心肌细胞死亡调控机制及心脏保护新靶点的研究		
提名单位	青岛大学	提名等级	二等奖
提名单位 意见	我单位认真审阅了该项目推荐书及附件材料，确认全部材料真实有效，符合推荐书的填写要求。我单位和项目完成单位都已对该项目的拟推荐情况进行了公示，公示期间无异议。 心肌细胞属于终末分化细胞，分裂增殖能力有限，缺氧、炎症、药物等造成的心肌细胞死亡是心肌梗死、心力衰竭等心脏疾病发病的细胞学基础。本项目探究了心肌损伤和心脏病变过程中心肌细胞程序性死亡的调控机制，发现多个重要调控因子参与心肌细胞死亡的调控。揭示了心肌梗死、心力衰竭新的发病机制，提出以细胞死亡关键调控因子为靶点治疗心脏疾病的新思路，为心血管疾病防治提出新策略。项目依托国家自然科学基金优秀青年项目、国家自然科学基金面上项目等高水平研究课题，相关研究成果发表于 Redox Biology、Theranostics、Antioxidants & Redox Signaling、Acta Pharmacologica Sinica 等高水平期刊，受到了业内专家的认可和广泛引用，所发表的 5 篇代表作包括中科院一区 3 篇，二区 2 篇，Web of Science 核心合集总他引 344 次，有力地推动了相关领域的研究进展。此外，在项目的实施过程中还组建了一支学科领域交叉、层次合理的创新学术研究团队。 综上，本项目符合青岛市自然科学奖的申报条件，推荐申报青岛市自然科学奖二等奖。		

项目简介	心血管疾病是威胁人类健康的“头号杀手”。最新统计，我国心血管病患者达 3.3 亿，心血管疾病在居民疾病死亡构成中居各种疾病之首，每 5 例死亡中 2 例死于心血管疾病（《中国心血管健康与疾病报告 2021》）。我国正面临人口老龄化和代谢危险因素持续流行的双重压力，长期以来心血管疾病的负担持续增加。心肌细胞属于终末分化细胞，成熟以后几乎不再分裂、增殖。心肌缺血、化疗药物等损伤因素的作用下心肌细胞死亡，将造成心肌细胞数目减少，这是心肌梗死、心力衰竭、心率失常等心脏疾病发生的重要机制之一。因此，我们认为心肌细胞死亡是许多心血管疾病发生发展的细胞学基础，研究心肌细胞死亡调控机制对于揭示心脏疾病的发病机制，发现新的药物靶点、提出新的防治策略具有重要意义，是医学研究最为重要的任务之一，也是国家和社会的迫切需求。 细胞死亡调控机制一直以来是生物医学领域的研究焦点，长期以来心肌细胞死亡研究主要集中于细胞凋亡领域，2000 年以来程序性细胞坏死、自噬性细胞死亡、铁死亡等新的细胞死亡形式相继提出，但其在心脏疾病中的作用及机制尚不清楚。本项目围绕“心肌细胞死亡调控机制与心肌损伤防治”开展了系列原创性工作，研究了心肌细胞死亡（凋亡、程序性坏死、自噬等）在心肌梗死、心肌重构和心肌药物毒性中的作用机制，提出以细胞死亡关键调控因子为靶点治疗心血管疾病的新思路，为心血管疾病防治提出新策略。 本项目的研究内容和重要科学发现如下：1、在非编码 RNA 调控心肌细胞凋亡及心肌损伤方向取得重要进展。发现了 circRNA-NCX1 促进心肌细胞凋亡和心肌损伤的作用机制；揭示了 miR-31-5p 通过调控 RNA 结合蛋白 QKI 及环状 RNA Pan3 调控化疗药物心肌毒性的分子机制；发现 miR-194-5p 通过靶向 PAK2 在阿霉素诱导的内质网应激和心肌细胞凋亡中发挥调节作用。2、系统研究了心肌细胞程序性坏死调控机制及其在心肌梗死中的作用。揭示了 Foxo3a 通过转录调控 Parkin 增强线粒体自噬，抑制心肌梗死及心肌重构的新机制；我们还发现 Parkin 不依赖自噬途径的新功能：
-------------	---

	位于线粒体基质的 Parkin 通过泛素化修饰线粒体内膜蛋白 CypD，对 CypD 产生抑制并参与调控线粒体 mPTP 的开放，从而抑制心肌细胞程序性坏死。3、探索了基于心肌细胞死亡调控机制的心肌保护药物作用机制。基于 RIPK1/RIPK3 信号通路的药物靶点研究，筛选了多种药物。发现传统中药黄芩根中的主要成分——黄芩素，可以稳定 CHIP 蛋白，促进 CHIP 的 E3 泛素连接酶活性，负调节 RIP1/RIP3，减轻心肌细胞坏死，发挥心脏保护作用；发现黄芩素通过 Foxo3a 信号通路抑制心肌细胞活性氧的产生、促进自噬发挥对抗心肌肥大、心肌重构的作用机制。 本项目得到国家自然科学基金优秀青年项目、国家自然科学基金面上项目的资助。自 2017 年以来在 <i>Redox Biology</i>、<i>Theranostics</i>、<i>Antioxidants & Redox Signaling</i>、<i>Acta Pharmacologica Sinica</i>、<i>Journal of Molecular and Cellular Cardiology</i> 等高水平期刊发表论文 25 篇。研究论文被发表于 <i>Nature Methods</i>、<i>Nature Reviews Molecular Cell Biology</i>、<i>Endocrine Reviews</i> 等顶级期刊的高水平论文所引用并给予积极评价。团队成员受邀在中国心脏大会、长城心脏病大会暨亚洲心脏病大会等国际国内学术会议上做报告。团队成员依托本项目共获批国家自然科学基金优青项目、面上项目 2 项、青年项目 6 项，山东省自然科学基金杰青项目、重大基础研究项目 1 项。培养博士后 3 名，研究生 10 余名，培养的研究生获国家奖学金、省优秀博士学位论文、省研究生优秀科技创新成果二等奖。
--	--

代表性论文专著目录									
序号	论文专著名称	刊名（出版社）	Doi/ISBN	发表时间	作者(按刊物发表顺序)	通讯作者（含共同）	第一作者（含共同）	他引总次数	检索数据库
1	THERANOSTICS	A circular transcript of ncx1 gene mediates ischemic	10.7150/th no.27285	2018.11.12	Mengyang Li, Wei Ding, Muhammad	Jianxun Wang	Mengyang Li	162	Web of science

		myocardial injury by targeting miR-133a-3p			Akram Tariq, Wenguang Chang, Xuejuan Zhang, Wenhua Xu, Lin Hou, Yifei Wang, Jianxun Wang				核心合集
2	REDOX BIOLOGY	ARC regulates programmed necrosis and myocardial ischemia/reperfusion injury through the inhibition of mPTP opening	10.1016/j.redox.2018.10.023	2019.1.1	Tao Xu, Wei Ding, Xiang Ao, Xianming Chu, Qinggong Wan, Yu Wang, Dandan Xiao, Wanpeng Yu, Mengyang Li, Fei Yu, Jianxun Wang	Jianxun Wang	Tao Xu	61	Web of science 核心合集
3	ANTIOXIDANTS & REDOX SIGNALING	Parkin Regulates Programmed Necrosis and Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury by Targeting Cyclophilin-D	10.1089/ars.2019.7734	2019.12.1	Teng Sun, Wei Ding, Tao Xu, Xiang Ao, Tao Yu, Mengyang Li, Ying Liu, Xuejuan Zhang, Lin Hou, Jianxun Wang	Jianxun Wang	Teng Sun	60	Web of science 核心合集
4	ACTA PHARMACOLOGICA SINICA	Baicalein attenuates cardiac hypertrophy in mice via suppressing oxidative stress and activating autophagy in	10.1038/s41401-020-0496-1	2021.5.1	Bingyan Liu #, Ling Li #, Gaoli Liu #, Wei Ding, Wenguang Chang,	Jianxun Wang	Bingyan Liu, Ling Li, Gaoli Liu	38	Web of science 核心合集

		cardiomyocytes			Tao Xu, Xiaoyu Ji, Xianxin Zheng, Jing Zhang, Jianxun Wang				
5	JOURNAL OF MOLECULAR AND CELLULAR CARDIOLOGY	MicroRNA-31-5p attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity via quaking and circular RNA Pan3	10.1016/j.yjmcc.2020.02.009	2020.3.1	Xiaoyu Ji, Wei Ding, Tao Xu, Xianxin Zheng, Jing Zhang, Mengxin Liu, Gaoli Liu, Jianxun Wang	Jianxun Wang	Xiaoyu Ji	23	Web of science 核心合集

主要完成人情况

姓 名	排名	行政职务	技术职称	工作单位	完成单位	对本项目贡献
王建勋	1	院长	教授	青岛大学	青岛大学	本项目的总负责人，提出了总体的学术思想，确定各个工作的研究思路和方案，发现并阐明了项目的重要学术观点。负责项目的统筹规划，指导团队成员进行实验及实验数据的收集分析以及论文的撰写修改发表工作，为本项目所有科学发现做出了最为突出和关键的贡献。为代表性论文 1-5 的通讯作者。
李萌阳	2	无	讲师	青岛大学	青岛大学	本项目主要完成人之一，负责非编码 RNA 调控心肌细胞程序性死亡相关研究课题的实验设计、操作、数据的收集及分析、部分论文的撰写及研究生指导工作。为本项目科学发现 1、2 做出了创造性贡献。为代表性论文 1 的第一作者，2、3 的作者之一。
徐涛	3	无	讲师	青岛农业大学	青岛大学	本项目主要完成人之一，负责心肌细胞坏死、自噬相关课题的实验设计、操作、数据的收集及分析、部分论文的撰写及研究生指

						导工作。为本项目科学发现 2、3 做出了创造性贡献。为代表性论文 2 的第一作者，3-5 的作者之一。
丁巍	4	无	讲师	青岛大学	青岛大学	本项目主要完成人之一，辅助项目负责人完善本项目研究方案和研究方法。为本项目科学发现 1-3 做出了创造性贡献。为代表性论文 1-5 的作者之一。
敖翔	5	无	副教授	青岛大学	青岛大学	本项目主要完成人之一，负责部分研究成果的临床样本收集、论文撰写及研究生指导工作。为本项目科学发现 2 做出了创造性贡献。为代表性论文 2、3 的作者之一。