

2024 年中华医学科技奖候选项目/候选人  
公示内容

推荐奖种	医学科学技术奖（基础医学类）
项目名称	脑缺血后免疫损伤机制的研究
推荐单位/科学家	哈尔滨医科大学
推荐意见	<p>脑血管疾病是神经系统的常见病和多发病，是目前人类疾病三大死亡原因之一。在脑缺血发生发展过程中，免疫二次损伤是直接影响损伤和预后的关键因素。本成果通过脑缺血病人，实验动物，及体外氧糖剥夺细胞模型研究发现：NK 和 Th17 细胞在脑缺血损伤过程中的作用机制；巨噬细胞、小胶质细胞、中性粒细胞和 T 淋巴细胞以及小胶质细胞参与高盐状态下的脑缺血损伤；miR-182 对脑缺血后血脑屏障的破坏作用。</p> <p>本成果的相关发现填补了国际上脑缺血免疫参与的部分空白，在全国乃至世界范围内造成了影响，并为研究脑缺血的免疫损伤机制开辟了一条新的道路。该项研究不但为推动国际范围内脑缺血疾病领域的研究，特别免疫损伤机制在脑缺血发展和转归过程中的重要地位做出了积极贡献，也提升了我国神经免疫学研究在国际上的地位，为推动国内相关领域的发展做出了积极的工作。</p> <p>我单位认真审核项目填报各项内容，确保材料真实有效，经公示无异议，推荐其申报 2024 年中华医学科技奖。</p>
项目简介	<p>1. 主要研究内容</p> <p>脑血管疾病是神经系统的常见病和多发病，是目前人类疾病三大死亡原因之一。在脑缺血发生发展过程中，免疫二次损伤是直接影响损伤和预后的关键因素。本成果得到：1)NK 细胞和 Th17 细胞及相关细胞因子在脑缺血损伤和 BBB 破坏中的作用；2)巨噬细胞、中性粒细胞和 T 淋巴细胞以及小胶质细胞参与高盐状态下的脑缺血损伤；3) miR-182 对脑缺血期间血脑屏障的破坏作用；4)IFN-<math>\gamma</math> 与小胶质细胞在脑缺血/再灌注损伤过程中的作用；5) RAGE 与其配体 S100 结合参与了大鼠与人脑缺血损伤过程。</p> <p>2. 发现点</p> <p>1) NK 参与了脑缺血损伤过程，且脑缺血发生时 IP-10 通过与 NK 表面表达的 CXCR3 结合，趋化 NK 细胞进入脑组织； 2) Th17 及其分泌的 IL17 参与了脑缺血损伤过程，OGD 能够诱导神经元 IL-17R 的表达，从而促进 IL-17 在脑缺血中的损伤作用，影响疾病的预后； 3) 脑缺血发展过程中，高盐依赖 p38/MAPK-SGK1 途径下调脑血管内皮细胞上紧密连接蛋白的表达，增加了外周巨噬细胞、中性粒细胞和 T 淋巴细胞浸润；同时激活 AR 蛋白，从而诱导 M1 的极化，进一步加剧脑缺血损伤；4) miR-182 参与脑缺血损伤，miR-182 通过 mTOR/FOXO1 途径促进内皮细胞凋亡，进而破坏 BBB 完整性加重脑缺血损伤；5) IFN-<math>\gamma</math> 与小胶质细胞参与脑缺血/再灌注损伤过程，IFN-<math>\gamma</math> 通过 ERK/c-myc 信号通路调节小胶质细胞向树突样细胞的转化加重脑组织损伤；6) RAGE 参与人和大鼠脑缺血损伤过程，通过与其配体 S100 结合参与 OGD 后神经细胞损伤。</p> <p>3. 发现点的科学价值</p> <p>本成果的相关发现填补了国际上脑缺血固有免疫参与的部分空白，在全国乃至世界范围内造成了影响，并为研究脑缺血的免疫损伤机制开辟了一条新的道路。在理论上有创新性的提出 NK、Th17 等免疫细胞及相关细胞因子参与脑缺血疾病的发展和转归，首次提出高盐饮食独立于血压因素对脑缺血后血脑屏障破坏及炎性损伤的影响以及 miR-182 在缺血脑组织中的高度特异性。该项研究不但为推动国际范围内脑缺血疾病领域的研究，特别免疫损伤机制在脑缺血发展和转归过程中的重要地位做出了积极贡献，也提升了我国神经免疫学研究在国际上的地位，为推动</p>

	国内相关领域的发展做出了积极的工作。
	4. 第三方评价的结论 多篇发表在国际知名杂志 Immunity (IF=24.221)、Circulation Rresearch (IF=15.211)、Molecular Psychiatry (IF=14.496) 的文章正面引用了代表性论文中的结论, 高度认可了我们的工作。
	5. 与本项目主要发现点代表论文 SCI 收录文章 8 篇, 他引总次数 273 次。

代表性论文目录									
序号	论文名称	刊名	年,卷(期)及页码	影响因子	全部作者(国内作者须填写中文姓名)	通讯作者(含共同,国内作者须填写中文姓名)	检索数据库	他引总次数	通讯作者单位是否含国外单位
1	Hypothermia protects against oxygen-glucose deprivation-induced neuronal injury by down-regulating the reverse transport of glutamate by astrocytes as mediated by neurons	Neuroscience	2013;237:130-138	3.327	王丹丹, 赵越, 张瑶, 张彤帅, 尚鑫, 王菁华, 刘玉梅, 孔庆飞, 孙博, 穆莉莉, 刘希君	李呼伦, 王广友	SCIE, JCR	17	否
2	Accumulation of natural killer cells in ischemic brain tissues and the chemotactic effect of IP-10	Journal of Neuroinflammation	2014;17:11:79	5.408	张瑶, 高忠明, 王丹丹, 张彤帅, 孙博, 穆莉莉, 王菁华, 刘玉梅, 孔庆飞, 刘希君, 张越, 张浩强, 何吉庆	李呼伦, 王广友	SCIE, JCR	66	否
3	RAGE expression is up-regulated in human cerebral ischemia and pMCAO rats	Neuroscience letters	2008;445(1):117-121	2.200	翟东旭, 孔庆飞, 徐望舒, 白莎莎, 彭海生, 赵恺, 李国忠, 王丹丹, 孙博, 王菁华, 王广友	李呼伦	SCIE, JCR	40	否
4	Excess salt intake promotes M1 microglia polarization via a p38/MAPK/AR-dependent pathway after cerebral ischemia in	INTERNATIONAL IMMUNOPHARMACOLOGY	2020:81:106176	4.932	张彤帅, 汪丹丹, 李玄, 姜怡向, 王超, 张瑶, 孔庆飞, 田超, 戴永峰, 赵崴, 姜茗月	王广友, 常彦忠	SCIE, JCR	19	否

	mice								
5	IFN- $\gamma$ regulates the transformation of microglia into dendritic-like cells via the ERK/c-myc signaling pathway during cerebral ischemia/reperfusion in mice	Neurochemistry international	2020;141:104860	3.921	张海玉, 张彤帅, 汪丹丹, 姜怡向, 郭铁云, 张瑶, 祝帆	王广友, 穆莉莉, 韩开宇	SCIE, JCR	8	否
6	MicroRNA-182 exacerbates blood-brain barrier (BBB) disruption by downregulating the mTOR/FOXO1 pathway in cerebral ischemia	FASEB journal	2020;34(10):13762-13775	5.192	张彤帅, 田超, 吴进荣, 张瑶, 王菁华, 孔庆飞, 穆莉莉, 孙博, 艾添红, 王越, 赵崴	王广友, 李呼伦, 汪丹丹	SCIE, JCR	22	否
7	Excess salt exacerbates bloodbrain barrier disruption via a p38/MAPK/SGK1-dependent pathway in permanent cerebral ischemia	Scientific reports	2015;5:16548	5.228	张彤帅, 房少红, 王聪, 孔庆飞, 王广友, 王双双, 张浩强, 邹海峰, 孙博, 孙薇, 张瑶, 穆莉莉, 王菁华, 王静, 张海玉	李呼伦, 王丹丹	SCIE, JCR	39	否
8	IL-17 potentiates neuronal injury induced by oxygen-glucose deprivation and affects neuronal IL-17 receptor expression	Journal of neuroimmunology	2009;212(1-2):17-25	2.841	王丹丹, 赵延峰, 王广友, 孙博, 孔庆飞, 赵恺, 张瑶, 王菁华, 刘玉梅, 穆莉莉, 王德生	李呼伦	SCIE, JCR	62	否
代表性引文目录									
序号	被引代表性	引文名称/作者			引文刊名		引文发表时间		

	论文序号			(年 月 日)
1	151	Therapeutic hypothermia for stroke: Where to go?	EXPERIMENTAL NEUROLOGY	2015 年 06 月 06 日
2	29	Current advances in ischemic stroke research and therapies	BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA-MOLECULAR BASIS OF DISEASE	2018 年 09 月 15 日
3	327	The biphasic function of microglia in ischemic stroke	PROGRESS IN NEUROBIOLOGY	2016 年 02 月 02 日
4	297	Signaling pathways involved in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic interventions	Signal Transduction and Targeted Therapy	2022 年 07 月 06 日
5	90	TYROBP/DAP12 knockout in Huntington's disease Q175 mice cell-autonomously decreases microglial expression of disease-associated genes and non-cell-autonomously mitigates astrogliosis and motor deterioration	Journal of neuroinflammation	2024 年 03 月 08 日
6	67	Role of Forkhead Box Protein O1 (FoxO1) in Stroke: A Literature Review	Aging and disease	2022 年 04 月 01 日
7	316	Cerebral Vascular Disease and Neurovascular Injury in Ischemic Stroke	Circulation research	2017 年 02 月 03 日
8	86	The role of IL-17 in CNS diseases	Acta neuropathologica	2015 年 02 月 26 日

完成人情况表					
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
王广友	1	哈尔滨医科大学	哈尔滨医科大学	教授,教授	教研室副主任
对本项目的贡献	作为项目牵头人，负责项目的整体规划、实施、成果总结及应用，制定项目的主体研究目标及方案。 1.设计课题与指导实施本项目的第 1、3、4、5 发现点， 2.参与建立小鼠脑缺血及缺血再灌注损伤模型、体外血脑屏障模型。 3.负责论文的整体思路设计和投稿修改，是代表性论文 1-1、1-2、1-4、1-5、1-6、1-7 的通讯/共同通讯作者。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
张彤帅	2	哈尔滨医科大学	哈尔滨医科大学	副教授	无
对本项目的贡献	项目的主要完成人员，负责整个项目实施过程中实验技术指导和监督，并参与制定项目主体研究方向和目标。 1.发现巨噬细胞、中性粒细胞和 T 淋巴细胞以及小胶质细胞参与高盐状态下的脑缺血损伤。（代表作 1-4、1-7 第一作者）。 2.microRNA-182 (miR-182)参与了脑缺血损伤过程，在脑缺血发生时 miR-182 通过 mTOR/FOXO1 途径促进				

	脑微血管内皮细胞凋亡，加重脑缺血损伤。（代表作 1-6 第一作者）。 3.IFN-γ 与小胶质细胞参与了脑缺血/再灌注损伤过程，IFN-γ 通过 ERK/c-myc 信号通路调节小胶质细胞向树突样细胞的转化加重脑组织损伤（代表作 1-5 第一作者）。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
张瑶	3	哈尔滨医科大学	哈尔滨医科大学	副教授,副教授	无
对本项目的贡献	项目的主要完成人员，负责整个项目实施过程中实验技术指导和监督，并参与制定项目主体研究方向和目标。  1.自然杀伤细胞（naturalkillercell，NK）参与了脑缺血（cerebralischemia）损伤过程，且脑缺血发生时 IP-10 通过与 NK 细胞表面表达的 CXCR3 结合，趋化 NK 细胞进入脑组织，加重缺血损伤。（代表作 1-2 第一作者）  2.参与建立小鼠脑缺血及缺血再灌注损伤模型、体外血脑屏障模型。  3.参与论文的整体思路设计和投稿修改。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
汪丹丹	4	哈尔滨医科大学	哈尔滨医科大学	副研究员,副研究员	无
对本项目的贡献	项目的主要完成人，参与数据处理，负责免疫荧光检测。  1.本项目的第 3、4、5 发现点。  2.作为代表性论文 1-5、1-7 的共同第一作者，负责论文中一部分实验的数据分析与论文撰写。  3.作为 1-6 的共同通讯作者，负责论文的整体思路实施与研究方向。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
孙博	5	哈尔滨医科大学	哈尔滨医科大学	教授,教授	教研室副主任
对本项目的贡献	项目的主要完成人，参与数据处理论文撰写，负责流式细胞术检测，技术指导与监督。 参与代表作 1-1、1-2、1-3、1-6、1-7、1-8 数据处理与文章撰写。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
孔庆飞	6	哈尔滨医科大学	哈尔滨医科大学	教授,教授	科研处副处长
对本项目的贡献	项目的主要完成人，参与数据处理论文撰写，负责流式细胞术检测，技术指导与监督。 参与代表作 1-1、1-2、1-3、1-4、1-6、1-7、1-8 的发表，处理数据撰写论文参与投稿并修改。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
穆莉莉	7	哈尔滨医科大学	哈尔滨医科大学	教授,教授	无
对本项目的贡献	项目的主要完成人，参与数据处理论文撰写，负责共聚焦检测，技术指导与监督。 参与代表作 1-1、1-2、1-6、1-8 的发表，参与处理数据撰写论文修改论文。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
刘玉梅	8	哈尔滨医科大学	哈尔滨医科大学	教授,教授	无
对本项目的贡献	项目的主要完成人，参与数据处理论文撰写，负责分子实验，动物管理，试剂耗材采购。 参与代表作 1-1、1-2、1-8 的发表，参与数据处理撰写论文修改论文的工作。				
完成单位情况表					

单位名称	哈尔滨医科大学	排名	1
对本项目的 贡献	<p>本项目组所在哈尔滨医科大学黑龙江省高校神经生物重点实验室为国家生物学二级学科硕士点、博士点和基础医学博士后流动站，是黑龙江省重点学科和黑龙江省教育厅校企共建研发中心。承担了多项国家自然科学基金资助项目、国家“十五”科技攻关项目和黑龙江省重大项目等的研究工作。设有免疫学、细胞生物学、病理学、分子生物学等研究室和动物实验室。实验设备先进，实验技术成熟。配备有激光共聚焦显微镜、流式细胞仪、超低温冰箱、冷光源体视显微镜、小动物行为观察系统、显微图像采集处理系统、CO2 培养箱、倒置相差显微镜、超净工作台、冷冻切片机、石蜡切片机、高速冷冻离心机、紫外可见分光光度计、荧光分光光度计、凝胶图像分析系统、核酸蛋白定量检测仪、实验动物脑立体定位仪、实时荧光定量 PCR 仪、电泳仪、β-液体闪烁计数仪等仪器设备。本实验室已建立起开展该研究的技术平台，拥有完成该研究项目所需的仪器设备和常规试剂，支持本项目顺利完成。</p>		