

2026 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	MT1-MMP 介导衰老相关代谢与认知障碍的多靶点调控网络及分子机制研究								
推荐单位 /科学家	京港学术交流中心								
项目简介	主要完成人聚焦于动态细胞微环境，特别是细胞外基质及其重塑酶，核心研究对象为膜型基质金属蛋白酶 14（MMP14/MT1-MMP）。该酶隶属于基质金属蛋白酶（MMP）家族，通过切割水解细胞外基质，释放生长因子及细胞因子，进而调控组织的修复和重塑。 在生物学层面，我们首先将 MT1 MMP 确立为多条关键信号通路的主调节因子，阐明其通过独特的“蛋白水解–信号整合”机制驱动核心生物学过程：一方面，揭示了 MT1 MMP 通过调控 FGFR2 信号通路促进颅骨发育的分子机制，为温彻斯特综合征及相关骨病的早期干预提供了新思路（Dev Cell，2012）；另一方面，发现 MT1 MMP 在细胞核内通过调控 PI3K 信号通路抑制淋巴管生成，为关节炎与肿瘤转移干预提供了新的治疗策略（Nat Commun，2016）。这些研究将蛋白水解从单纯的降解过程重塑为信号调制方式：通过影响受体可用性、配体生物活性与 ECM 衍生线索，塑造细胞的关键感应纽带。 在全球老龄化与代谢病高发的背景下，团队围绕 MT1-MMP 开展研究并取得突破性进展。首次发现 MT1 MMP 还是能量代谢稳态的关键门控因子。具体而言，在肥胖状态下，脑干神经元中 MT1-MMP 表达显著增加，作为应激诱导分泌蛋白 GDF15 受体 GFRAL 的内源性调节因子，通过水解失活 GFRAL，削弱 GDF15/GFRAL 轴介导的饱腹信号，导致摄食增加与肥胖加剧。在高脂饮食诱导的啮齿动物模型中，药理抑制或遗传学下调 MT1 MMP 可显著改善体重与代谢表型，且安全性良好，为靶向 GDF15/GFRAL 轴对抗肥胖提供了全新靶点与路径（Nat Metab，2022；获 Nat Rev、Endocrinol、Nat Metab 与 Sci Signal 等期刊重点关注）。 这一系列研究为阐明衰老相关代谢病及其共病谱系提供了新视角。我们发现，在衰老状态下 MT1 MMP 表达显著上调，可直接结合并抑制胰岛素受体信号转导，导致胰岛素抵抗；阻断 MT1 MMP 与胰岛素受体的相互作用可改善糖尿病动物的葡萄糖耐量与胰岛素敏感性，提示其作为糖尿病治疗新靶点的潜力（Nat Commun，2022a）。此外，抑制 MT1 MMP 还可降低其对血管紧张素转化酶 2 的水解，保护衰老动物免受新冠病毒感染及其诱发的胰岛素抵抗（Nat Commun，2022b）。在干预策略方面，我们发现青蒿琥酯可通过激活 GDF15/GFRAL 轴有效调控啮齿类与灵长类动物体重，是靶向内源性信号治疗代谢性疾病的重要补充（Nat Commun，2024）。在衰老/肥胖相关认知障碍方面，我们还证实 MT1 MMP 可靶向水解海马区受体 GPR158，抑制 OCN/GPR158 信号通路。抑制 MT1 MMP 可保护该通路活性并显著改善衰老小鼠认知功能，为干预衰老/肥胖相关神经退行性病变提供了重要依据，具备从基础到转化的广泛意义（Cell Discov，2025）。 基于上述突破，已在香港获得资助开展青蒿琥酯干预临床试验，并推进针对非酒精性脂肪肝的 MT1-MMP 靶向治疗策略，加速其从基础研究向临床应用的转化。								
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	Body weight	Nature	2022, 4(	20.8	邹梓峰 郭轩	卞兆祥 王凯	Web	30	否

	regulation via MT1-MMP-mediated cleavage of GFRAL	Metabolism	2020, 203-212		铭 Pallavi Asthana 张硕 王承坚 Samane Fallah 车思佳 Susma Gurung 王泽宁 Ki Baek Lee 葛昕 袁诗洋 徐浩宇 叶栢勤 江志鑫 翟李翔 吴家炎 张毅靖 Arun Kumar Mahato, Mart Saarma, 林成源 关晓仪 黄涛 吕爱平 周中军 卞兆祥 王凯亮	亮	of Science		
2	Regulation of age-associated insulin resistance by MT1-MMP mediated cleavage of Insulin Receptor	Nature Communications	2022, 13(1): 3749	15.7	郭轩铭 Pallavi Asthana, Susma Gurung, 张硕 王承坚 Samane Fallah, 邹梓峰 车思佳 翟李翔 王泽宁 葛昕 姜志新 吴家炎 张毅靖 吴小雨 徐柯扬 林成源 关晓仪 吕爱平 周中军 卞兆祥 王凯亮	卞兆祥 王凯亮	Web of Science	39	否
3	MT1-MMP inactivates ADAM9 to regulate FGFR2 signaling and calvarial osteogenesis	Developmental Cell	2012, 22(6): 1176-1190	8.7	陈居明 王凯亮 金国祥 刘宝华 曹仁海 曹义海 Kaisa Lehti Karl Tryggvason, 周中军	周中军	Web of Science	67	否
4	MT1-MMP sheds LYVE-1 on lymphatic endothelial cells and suppresses VEGF-C production to inhibit lymphangiogenesis	Nature Communications	2016, 7: 10824	15.7	王凯亮 金国祥 曹仁海 张硕 曹义海 周中军	周中军	Web of Science	75	否

	esis								
5	Control of SARS-CoV-2 infection by MT1-MMP-mediated shedding of ACE2	Nature Communica tions	2022, 13(1): 7907	15.7	郭轩铭 曹健力 蔡建飘 吴家炎 黄建刚 Asthana P, 王承坚 Gurung S, 张毅靖 王盛 王泽宁 葛昕 关晓仪 吕爱平 陈居明 王昭春 黄建东 周中军 卞兆祥 袁硕峰 王凯亮	袁硕峰 王凯亮	Web of Scie nce	16	否

代表性引文目录

序号	被引代表性 论文序号	引文名称/作者	引文刊名	引文发表时间 (年 月 日)
1	1-1	A GDF-15-GFRAL axis controls autoimmune T cell responses during neuroinflammation / Jana K. Sonner, Audrey Kahn, Lars Binkle-Ladisch, Jan Broder Engler, Beatrice Haack, Christina Zeiler, Lisa Unger, Simone Bauer, Felix Fischbach, Giovanni Almanzar, Mark Walkenhorst, Christina Mayer, Aneta Kolakowska, Sebastian Graute, Caren Ramien, Ingo Winschel, Nicola Rothammer, Markus Heine, Verena Horneffer-van der Sluis, Vincent Thiemann, Vanessa Vieira, Nina Meurs, Thomas Renné, Martina Prelog, Sebastian B	Nature Immunology	2026 年 01 月 15 日
2	1-1	GDF15 analogs as obesity therapeutics/ Samuel N. Breit, David A. Brown, and Vicky Wang Wei Tsai	Cell Metabolism	2023 年 02 月 07 日
3	1-2	Allosteric targeted drug delivery for enhanced blood-brain barrier penetration via mimicking transmembrane domain interactions/ Kaicheng Tang, Zhongjie Tang, Miaomiao Niu, Zuyin Kuang, Weiwei Xue, Xinyu Wang, Xinlong Liu, Yang Yu,	Nature Communications	2025 年 04 月 10 日

		Seongdong Jeong, Yifan Ma, Annette Wu, Betty Y. S. Kim, Wen Jiang, Zhaogang Yang & Chong Li		
4	1-2	Regulation and function of insulin-IGF receptor signaling/ Eunhee Choi, Cunming Duan, Xiao-chen Bai	Nature Reviews Molecular Cell Biology	2025 年 11 月 20 日
5	1-4	Mapping the complexity of ME/CFS: Evidence for abnormal energy metabolism, altered immune profile, and vascular dysfunction/ Benjamin Heng, Bavani Gunasegaran, Shivani Krishnamurthy, ..., Alexandra Sharland, Richard Schloeffel, Gilles J. Guillemin	Cell Reports Medicine	2025 年 12 月 16 日
6	1-4	Lymphatic endothelial-like cells promote glioblastoma stem cell growth through cytokine-driven cholesterol metabolism/ Linjie Zhao, Zhixin Qiu, Zhengnan Yang, Lian Xu, Thomas M. Pearce, Qiulian Wu, Kailin Yang, FuLong Li, Olivier Saulnier, Fan Fei, Huaxu Yu, Ryan C. Gimple, Venkateshwari Varadharajan, Juxiu Liu, Liam D. Hendrikse, Vernon Fong, Wei Wang, Jiao Zhang, Deguan Lv, Derrick Lee, Brandon M. Lehrich, Chunyu Jin, Liang Ouyang, Deobrat Dixit, Haoxing Wu, Xiang Wang, Andrew E. Sloan, Xiuxin	Nature Cancer	2024 年 01 月 03 日
7	1-4	Lymphangiogenesis in kidney and lymph node mediates renal inflammation and fibrosis/ Guangchang Pei, Ying Yao, Qian Yang, Meng Wang, Yuxi Wang, Jianliang Wu, Pengge Wang, Yueqiang Li, Fengming Zhu, Juan Yang, Ying Zhang, Weiqi Yang, Xuan Deng, Zhi Zhao, Han Zhu, Shuwang Ge, Min Han, Rui Zeng, Gang Xu	Science Advances	2019 年 06 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
王凯亮	1	香港浸会大学	香港浸会大学	教授	无
对本项目的贡献	王凯亮从 2012 年开始已经负责完成 MT1-MMP 与颅骨发育相关的大部分研究实验，相关实验文章已发表于 Dev Cell 杂志上。2016 年他负责研究 MT1-MMP 与淋巴管的生成关系，该研究已发表于 Nat Commun 杂志上。王凯亮凭借其对 MT1-MMP 作用的充分了解，继续开展 MMT1-MMP 作为创新治疗靶点的系列研究，作为导师带领团队进行各方面的深入研究，指导学生完成该猜想验证，并负责整理相关实验数据，撰写论文相关研究也发表于 Nat Metab、Nat Commun 与 Cell Discov 杂志。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
周中军	2	香港大学医学院	香港大学医学院	教授	无
对本项目的贡献	周中军为本项目的第二位主要完成人。自 2012 年起，他牵头开展 MT1-MMP 与颅骨发育相关研究，发现 MT1-MMP 可通过调控 ADAM9 活性促进颅骨发育，相关成果发表于 Developmental Cell。随后，团队进一步发现 MT1-MMP 可在细胞核内调控 PI3K 信号通路，从而抑制淋巴管生成。在该项目中，周中军主要负责实验设计并撰写论文，研究成果发表于 Nature Communications。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
卞兆祥	3	香港浸会大学	香港中医医院/香港浸会大学	教授	行政总监
对本项目的贡献	自 2016 年，卞兆祥与王凯亮牵头开展 MT1-MMP 作为创新治疗靶点的研究，统筹技术路线设计，创新提出 MT1-MMP 可通过调控 GDF15-GFRAL 信号通路发挥抗肥胖作用；并指导学生完成该假设的验证，整理实验数据并撰写论文。该研究发表于 Nat Metab，奠定了将 MT1-MMP 作为创新治疗靶点的基础。随后，王凯亮与卞兆祥在此方向上持续深入，提出 MT1-MMP 亦可作为其他代谢及衰老相关疾病的潜在治疗靶点，作为导师带领团队开展系统研究，相关成果发表于 Nat Commun 和 Cell Discov 上。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
袁硕峰	4	香港大学	香港大学	副教授	无
对本项目的贡献	袁硕峰负责体内与体外抗病毒效力评估，搭建并提供分子病毒学实验工具。其团队创新提出并验证：MT1-MMP 通过调控 ACE2 发挥抗新冠病毒感染作用。相关成果发表于 Nature Communications。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
陈居明	5	香港大学	香港城市大学	教授	无
对本项目的贡献	陈居明和王凯亮负责完成与 MT1-MMP 及颅骨发育相关的大部分实验工作，发现 MT1-MMP 可通过调控 ADAM9 活性促进颅骨发育。相关研究发表于 Developmental Cell。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
邹梓峰	6	香港浸会大学	马克斯·普朗克分子细胞生物学与遗传学研究所	实习研究员	无
对本项目的贡献	邹梓峰负责完成 MT1-MMP 及创新治疗靶点相关研究的大部分实验，发现 MT1-MMP 可通过调控 GDF15-GFRAL 信号通路发挥抗肥胖作用。相关研究发表于 Nature Metabolism。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务

Pallavi Asthana	7	香港浸会大学	香港浸会大学	助理研究员	无
对本项目的贡献	Pallavi Ashtana 博士在该项目中协助完成动物实验，包括 MT1-MMP 基因敲除鼠的繁育和体重检测，完成 MT1-MMP 敲除小鼠葡萄糖耐量和胰岛素耐量实验；同时完成分子生物实验，包括小鼠 AAV 病毒定位注射，小鼠脑组织冰冻切片以及激光共聚焦成像拍摄，并在投稿阶段协助分析数据和论文初稿的撰写。相关研究发表于 Nature Communications & Cell Discovery。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
郭轩铭	8	香港浸会大学	香港浸会大学	实习研究员	无
对本项目的贡献	郭轩铭作为 MT1-MMP 项目重要实验完成人，发现了 MT1-MMP 通过切割 GFRAL 受体调控体重的分子机制，相关结果发表在 Nat Metab 上，首次揭示了 MT1-MMP 介导的 GFRAL 胞外域切割是调控能量代谢和体重的关键机制。还系统研究了 MT1-MMP 在衰老过程中的多靶点调控作用。通过构建多种基因修饰小鼠模型，结合代谢表型分析和行为学检测，阐明 MT1-MMP 通过调控多个下游底物影响衰老相关的代谢障碍和认知功能衰退的分子网络。建立了 MT1-MMP 与神经退行性疾病关联的实验体系。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
蔡建飘	9	香港大学	香港大学	其他	无
对本项目的贡献	蔡建飘完成病毒学相关实验，主要包括 Fab 3A2 治疗 C57BL/6J 老鼠受 SARS-CoV-2 N501Y 攻击的动物实验和用于病毒和病理检测的组织标本收集。相关研究发表于 Nature Communications。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
曹健力	10	香港大学	香港大学	实习研究员	无
对本项目的贡献	曹健力完成病毒感染及滴度测定。相关研究发表于 Nature Communications。				
完成单位情况表					
单位名称	香港浸会大学			排名	1
对本项目的贡献	香港浸会大学作为本项目的第一完成单位，在研究全过程中发挥了核心的战略引领与组织实施作用。在研究制定与组织管理方面，本单位学术带头人负责了项目的顶层设计与技术路线规划，率先提出并确立了将膜型基质金属蛋白酶 14 作为代谢及衰老相关疾病创新治疗靶点的战略方向。本单位统筹协调了与香港大学等多家机构的跨学科合作，有效组织了从基础理论突破到药理学验证的全链条研发实施。在核心技术研发方面，本单位主导了 MT1-MMP 调控 GDF15-GFRAL 信号轴抗肥胖效应的原创性发现，并系统阐明了其在胰岛素受体剪切及糖尿病病程中的调控机制。在条件保障与投入方面，本单位为本项目提供了先进的中医药系统生物学及代谢研究实验平台，开放了高规格的动物实验设施及精密检测设备。本单位在科研经费投入、多重遗传改良小鼠模型培育及专业人才梯队建设方面提供了充足保障，确保了项目研究的先进性与成果转化的高效性。				
单位名称	香港大学			排名	2
对本项目的贡献	香港大学作为本项目的主要完成单位之一，在研究全过程中发挥了重要的组织实施作用。特别是在体内与体外抗病毒效力评估平台以及分子病毒学实验平台的搭建，保证了从基础理论突破到抗病毒验证的有效实施。创新性提出并验证了 MTI-MMP 通过调控 ACE2 发挥抗新冠病毒感染的途径，确保了项目研究的先进性与成果转化的高效性。				