

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	钙池操纵性钙通道在肺动脉高压发病中的作用及干预系列研究
推荐单位	<p>推荐单位：广东省医学会</p> <p>推荐意见：</p> <p>该成果围绕钙池操纵性钙通道在肺动脉高压发病中的作用及相关干预进行了原创性研究，取得了以下的研究成果：建立肺动脉高压基础研究模型系统。系统阐明了低氧通过调节肺动脉平滑肌细胞中低氧诱导因子-骨形成蛋白 4-经典瞬时受体电位蛋白（TRPC）-钙池操纵性钙内流通路，造成<math>[Ca^{2+}]_i</math>增加，进而引起 PSMCs 的增殖、迁移和收缩，促进肺血管重构，提出肺动脉高压发病机制的创新理论体系。明确烟草烟雾暴露可以通过影响 TRPC 蛋白的表达，参与肺动脉平滑肌细胞内钙稳态的调节引起肺动脉压力升高，为肺动脉高压防治提供了新的思路。阐明西地那非通过 cGMP-PKG-PPAR<math>\gamma</math> 轴抑制 TRPC 的表达而影响 SOCE，降低低氧性肺动脉高压大鼠肺动脉压力、减轻右心肥大的程度，为该药应用于低氧相关肺动脉高压治疗提供了理论依据，推动其临床应用。该系列研究成果具有创新性，其中低氧通过 HIF-1-BMP4-ERK1/2/P38MARK 信号通路引起肺动脉平滑肌细胞内钙离子浓度升高的研究达到国际领先水平，具有良好的应用价值和前景。同意提名中华医学科技奖。</p>
项目简介	<p>肺动脉高压（pulmonary hypertension, PH）是一组以肺动脉压力增高、肺动脉壁重构为病理特征的恶性肺血管疾病，患病率高、危害性大、治疗不当往往引起右心衰竭甚至死亡。有关 PH 的发病机制不完全清楚，缺乏有效阻止疾病进展和逆转疾病的治疗药物，是目前提高肺动脉高压防治水平的瓶颈。尽管近年来肺动脉高压研究取得了一些进展，但是总体来说，目前肺动脉高压的临床治疗仍不容乐观。而早期诊断、早期干预、规范治疗是提高肺动脉高压诊治水平的关键。该成果的应用领域为肺动脉高压病理机制、新药作用机制的创新认识和新药研发。成果包括肺动脉平滑肌细胞、肺动脉内皮细胞、腔静脉平滑肌细胞的原代培养方法的建立及低氧暴露装置的发明，为 PH 发病机制及药物研发奠定了必要的方法学基础；首次证明了钙池操纵性钙通道（SOCC）在低氧性 PH 发病机制中的重要作用，发现骨形成蛋白 BMP4 增加肺动脉平滑肌细胞（PSMCs）内钙浓度（<math>[Ca^{2+}]_i</math>），系统阐明了低氧通过调节低氧诱导因子（HIF1）-BMP4-经典瞬时受体电位（TRPC）蛋白-钙池操纵性钙内流（SOCE）通路，造成 <math>[Ca^{2+}]_i</math> 增加，进而引起 PSMCs 的增殖、迁移和收缩，促进肺血管重构和 PH 发病，从而建立了 PH 发病机制的创新理论体系；首次明确香烟烟雾暴露可以通过影响 TRPC 蛋白的表达，参与 PSMCs 细胞内钙稳态的调节，从而引起肺动脉压力升高，为 PH 防治提供了有力的理论支持；首次发现西地那非通过靶向 cGMP-PKG-PPAR<math>\gamma</math> 轴抑制 TRPC 的表达而影响 SOCE，降低低氧性 PH 大鼠肺动脉压力、减轻右心肥大的程度，为该药应用于低氧相关 PH 治疗提供了理论依据，推动其临床应用。该成果共发表 15 篇研究文，其中 SCI 论文 8 篇，累计影响因子 36.247 分；获得国家发明专利 1 项，实用新型专利 3 项；研究成果受国内外学者广泛认可，截至 2021 年 5 月该项目发表的 8 篇代表性 SCI 论文总引用 134 次，他引 103 次，最高引用次数达 26 次；发表的 2 篇代表性中文论文引用次数达 9 次。</p>

该成果在国内十余家知名三甲医院推广应用。鉴定委员会认为，该研究具有创新性，其中低氧通过 HIF1-BMP4-ERK1/2/P38MARK 信号通路引起 PSMCs 细胞内钙离子浓度升高的研究达到国际领先水平，具有良好的应用价值和前景。

知识产权证明目录

序号	类别	国别	授权号	授权时间	知识产权具体名称	发明人
1	中国发明专利	中国	ZL 201110104 762.2	201 2- 10- 24	全自动缺氧动物模型饲养箱	王健，陈豫钦，卢文菊
2	中国实用新型专利	中国	ZL 201320819 480.5	201 4- 05- 21	全自动多通道开放灌流系统	王健，陈豫钦，卢文菊
3	中国实用新型专利	中国	ZL 201120334 412.0	201 2- 05- 30	一种实验动物肺脏灌注固定装置	卢文菊，王健，陈豫钦，江倩，云昕，林纯意
4	中国实用新型专利	中国	ZL 201120125 318.4	201 2- 02- 29	全自动缺氧动物模型饲养箱	王健，陈豫钦，卢文菊

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	通讯作者(含共同)	SCI他引次数	他引总次数	通讯作者单位是否含国外单位
1	烟雾暴露对大鼠肺动脉平滑肌电压依赖性钾通道蛋白 mRNA 表达的影响及其与肺动脉压力的关系	中华结核和呼吸杂志	2012 年 35 卷 695- 699 页	0	王健	0	0	否
2	Proteomic Analysis Reveals that Proteasome Subunit Beta 6 Is Involved in Hypoxia-Induced Pulmonary Vascular Remodeling in Rats	PLoS ONE.	2013 年 8 卷 e6794 2 页	2.74	卢文菊，王健	14	14	是
3	Bone morphogenetic	Am J Physi	2013	3.48	卢文菊，	15	23	是

	protein 2 decreases TRPC expression, store-operated Ca <sup>2+</sup> entry, and basal [Ca <sup>2+</sup> ] <sub>i</sub> in rat distal pulmonary arterial smooth muscle cells. Am J Physiol Cell Physiol.	ol Cell Physiol.	年 304 卷 C833- 43 页	5	王健			
4	BMP4 Increases Canonical Transient Receptor Potential Protein Expression by Activating p38 MAPK and ERK1/2 Signaling Pathways in Pulmonary Arterial Smooth Muscle Cells.	Am J Respir Cell Mol Biol	2013 年 49 卷 212- 220 页	5.37 3	王健	20	27	是
5	NOX4 Mediates BMP4-Induced Upregulation of TRPC1 and 6 Protein Expressions in Distal Pulmonary Arterial Smooth Muscle Cells.	PLoS ONE .	2014 年 9 卷 e1071 35 页	2.74	王健， 卢文菊	14	14	是
6	Effect of Chronic Exposure to Cigarette Smoke on Canonical Transient Receptor Potential Expression in Rat Pulmonary Arterial Smooth Muscle.	Am J Physiol Cell Physiol.	2014 年 306 卷 C364- 373 页	4.48 5	卢文菊	16	19	是
7	Sildenafil inhibits hypoxia-induced transient receptor potential canonical protein expression	Am J Respir Cell Mol Biol.	2013 年 49 卷 231- 240 页	5.37 3	卢文菊	24	25	是

	in pulmonary arterial smooth muscle via cGMP-PKG-PPAR $\gamma$ axis.							
8	Bone morphogenetic protein 4 inhibits liposaccharide-induced inflammation in the airway.	Eur J Immunol	2014年44卷3282-94页	4.404	卢文菊	11	11	是
9	Hypoxia inducible factor 1 dependent upregulation of BMP4 mediates hypoxia-induced increase of TRPC expression in PASMCs.	Cardiovasc Res.	2014年卷3282-94页	5.465	卢文菊, 王健	26	31	是

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	<p>姓名：卢文菊</p> <p>排名：1</p> <p>职称：教授</p> <p>行政职务：科研管理部主任</p> <p>工作单位：广州医科大学附属第一医院</p> <p>对本项目的贡献：负责项目的总体规划、设计、申请、组织和实施。四个主要研究内容的主要完成人。第3项专利的第一发明人，第1, 2, 4项专利的发明人。9篇代表性论文的主要作者，其中是第6, 7, 8篇代表性论文的通讯作者，第2, 3, 5, 9篇代表性论文的共同通讯作者，第2, 3篇代表性论文的第一作者，第1篇代表性论文的主要作者。</p> <p>姓名：王健</p> <p>排名：2</p> <p>职称：教授</p> <p>行政职务：广东省血管疾病重点实验室主任</p> <p>工作单位：广州医科大学附属第一医院</p> <p>对本项目的贡献：负责项目的设计、申请、组织和实施。四个主要研究内容的主要完成人。4项专利的主要发明人，其中是第1,2,4项相关专利的第一发明人，第3项专利的第二发明人。10篇代表性论文的第一作者或通讯作者，是第1,4篇代表性论文的通讯作者，第2,3,4,5篇代表性论文的共同通讯作者，第2,6,7,8,9代表性论文的共同一作。</p> <p>姓名：陈豫钦</p>
---------	---

排名：3

职称：助理研究员

行政职务：无

工作单位：广州医科大学附属第一医院

对本项目的贡献：对本项目主要贡献：

该成果的主要完成人，对研究内容 1、3、4 部分有贡献。四项相关专利的主要发明人，其中是第 1,2,4 项专利的第二完成人，第 3 项专利的主要发明人。5 篇代表性论文的主要作者，其中第 7 篇的共同第一作者，第 1,5,9 篇代表性论文的主要作者。

姓名：赖宁

排名：4

职称：教授

行政职务：无

工作单位：广州医科大学附属第一医院

对本项目的贡献：项目主要完成人，对研究内容第 1、2 部分有重要贡献。成果 3 篇论文的主要作者。是第 3,6,7 篇代表性论文的主要作者。

姓名：张弋

排名：5

职称：副主任医师

行政职务：无

工作单位：广州医科大学

对本项目的贡献：项目完成人，对研究内容第 2 部分有重要贡献，对研究内容第 4 部分有贡献。成果 3 篇文章的主要作者，其中是第 3,4 篇代表性论文的共同第一作者，第 7 篇代表性论文的主要作者。

姓名：杨凯

排名：6

职称：副教授

行政职务：无

工作单位：广州医科大学

对本项目的贡献：项目完成人，对研究内容第 2、4 部分有重要贡献。成果 6 篇文章的主要作者，其中是第 4,7, 8,10 篇代表性论文的共同第一作者，第 3,6 篇代表性论文的主要作者。

姓名：张晨婷

排名：7

职称：助理研究员

行政职务：无

工作单位：广州医科大学附属第一医院

对本项目的贡献：对本项目主要贡献：

项目完成人，对研究内容第 1 部分有贡献。成果 2 篇文章的主要作者，是第 8 篇代表性论文专著的主要作者。

本项目占其工作总量的 50%。

	<p>姓名：付欣  排名：8  职称：副教授  行政职务：无  工作单位：广州医科大学  对本项目的贡献：项目完成人，对研究项目第二部分有重要贡献，对研究项目第一部分有贡献。成果3篇论文主要作者，其中是第4，9篇的共同第一作者，第5篇代表性论文的主要作者。</p> <p>姓名：江倩  排名：9  职称：主治医师  行政职务：无  工作单位：广州医科大学附属第一医院  对本项目的贡献：项目完成人，对研究内容第2部分有重要贡献，对第1部分有贡献。成果5篇文章的主要作者，其中是第5篇代表性论文的第一作者，第3,4,6,9篇代表性论文的作者；第3项实用新型专利的发明人。</p>
<p>主要完成单位情况</p>	<p>单位名称：广州医科大学附属第一医院  排名：1  对本项目的贡献：本成果的主要完成和实施单位。  1) 知识产权第1,2,3,4项专利的专利权人；  2) 第1,2,3,4,5,6,7,8,9篇代表性论文的主要完成和实施单位；  3) 成果“钙池操纵性钙通道在肺动脉高压发病中的作用及干预系列研究”的完成和实验单位；  4) 四个主要研究内容的主要完成单位，参与完成项目申请，研究实施，论文撰写及发表，成果整理及申报。</p> <p>单位名称：广州医科大学  排名：2  对本项目的贡献：1) 第1,2,3,4,5,6,7,8,9篇代表性论文的主要完成和实施单位。  2) 是成果“钙池操纵性钙通道在肺动脉高压发病中的作用及干预系列研究”的完成单位。  3) 是四个主要研究内容的主要完成单位，参与完成项目申请，研究实施，论文撰写及发表，成果整理及申报。</p> <p>单位名称：广州呼吸健康研究院  排名：3  对本项目的贡献：1) 知识产权第2项实用新型专利“全自动多通道开放灌流系统”的专利权人；  2) 第1,2,3,4,5,6,7,8,9篇代表性论文的主要完成和实施单位；  3) 是成果“钙池操纵性钙通道在肺动脉高压发病中的作用及干预系列研究”的完成单位；  4) 是四个主要研究内容的主要完成单位，参与完成项目申请，研究实施，论文撰</p>

	写及发表，成果整理及申报。
--	---------------