

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	系统性硬化症的发病机制及干预靶点研究
推荐单位	推荐单位：中南大学 推荐意见： 系统性硬化症以血管病变、炎症和皮肤及各器官广泛纤维化为主要特征，是致死率最高的结缔组织病。全身多器官进行性纤维化是导致 SSc 患者高死亡率的最重要因素。目前仍无有效的药物控制和逆转疾病、尤其是纤维化的进程，给患者、家庭及社会带来了沉重的负担。该项目历时 8 年，深入研究系统性硬化症发病机制中的易感基因、信号通路和分子，取得了系列成果：（1）在国际上率先筛选出与 SSc 皮肤组织纤维化密切相关的差异表达 miRNA 和差异表达的靶基因，并构建 miRNA-mRNA 网络调控图；（2）创新性地对差异性表达的 miR-21、miR-130b 和 miR-202-3p 在 SSc 中的作用机制进行深入探讨；（3）在国际上首次通过检测 SSc 患者外周血单个核细胞全基因组 DNA 甲基化状态和转录组表达谱，分析全基因组 DNA 甲基化对基因转录的影响。该项目率先发现了与 SSc 纤维化密切相关的重要分子标志，进一步针对这些新的生物标志物开发检测试剂盒，将为 SSc 的诊断及预后判断提供重要参考；针对靶分子构建新的小分子化合物，作为疾病治疗新靶标。该项目立足创新与转化，研究方法先进，取得了一系列原创性成果，为促进人民健康水平做出了一定的贡献，具有良好社会效益。 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 2021 年中华医学科技奖。
项目简介	系统性硬化症（SSc）是一种病因不明的以血管病变、炎症和皮肤及各器官广泛纤维化为主要特征的自身免疫性疾病。其发病率仅次于类风湿关节炎和系统性红斑狼疮居第三位，是致死率最高的结缔组织病。全身多器官进行性纤维化是导致 SSc 患者高死亡率的最重要因素。目前仍无有效的药物控制和逆转疾病、尤其是纤维化的进程。因此，深入研究 SSc 发病机制中的易感基因、信号通路和分子，寻找特异性的干预靶点，将对提升 SSc 的诊疗水平、改善 SSc 的预后具有非常重要的理论意义和应用价值。本项目在多项国家自然科学基金的资助下，研究团队广泛收集汉族 SSc 人群的生物标本和临床资料，综合多组学策略，从系统水平解释 SSc 的发病机制，筛选重要分子作为干预靶标，鉴定与 SSc 的诊断与预后密切相关的生物标志物，取得了一系列原创性成果。重要科学发现点如下： （1）在国际上率先筛选出与 SSc 皮肤组织纤维化密切相关的差异表达 miRNA 和差异表达的靶基因，并构建 miRNA-mRNA 网络调控图。本项目首先应用 miRNA 或转录组芯片筛选出在弥漫性硬皮病和局限性硬皮病皮肤组织中差异性表达的 21 个 miRNA 和 2698 个 mRNA，采用生物信息学分析构建 miRNA-mRNA 调控网络，且国内外未见高于本项目组鉴定结果数量的研究文献报道。 （2）创新性地对差异性表达的 miR-21、miR-130b 和 miR-202-3p 在 SSc 中的作用机制进行深入探讨。本项目从动物和细胞分子水平分别探讨上述差异表达 miRNAs 在 SSc 纤维化发生发展中的作用机制，为 SSc 的靶向干预提供了新的思路和实验依

	据。 (3) 在国际上首次通过检测 SSc 患者外周血单个核细胞全基因组 DNA 甲基化状态和转录组表达谱, 分析全基因组 DNA 甲基化对基因转录的影响。发现甲基化异常对差异基因表达的调控, 可能参与免疫调节通路的异常激活, 从而阐明了 SSc 中 DNA 甲基化对基因表达的调控关系, 并为 SSc 诊断及预后判断提供了新的生物标志物。 应用推广情况: 本项目率先发现了与 SSc 纤维化密切相关的重要分子标志, 进一步针对这些新的生物标志物开发检测试剂盒, 将为 SSc 的诊断及预后判断提供重要参考; 针对靶分子构建新的小分子化合物, 可作为疾病治疗新靶标。本项目研究成果获得国际同行的广泛认可, 发表 SCI 论文十余篇, 其中 8 篇代表作及论文对应期刊总影响因子 22.726 分, SCI 总他引 217 次, 单篇最大他引 75 次。部分研究成果被自然系列杂志《NATURE REVIEWS MATERIALS》、《NATURE REVIEWS DISEASE PRIMERS》、《NATURE REVIEWS RHEUMATOLOGY》多次引用并给予高度评价。
--	---

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
无						

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	MicroRNA Expression Abnormalities in Limited Cutaneous Scleroderma and Diffuse Cutaneous Scleroderma	JOURNAL OF CLINICAL IMMUNOLOGY	2012; 32(3): 514-22	4.128	左晓霞	68	76	否
2	MicroRNA-21 in Scleroderma Fibrosis and its Function in TGF- β -Regulated Fibrosis-Related Genes Expression	JOURNAL OF CLINICAL IMMUNOLOGY	2013; 33(6): 1100-1109	4.128	左晓霞、游运辉	75	82	否
3	MicroRNAs: their involvement in fibrosis pathogenesis and use as diagnostic	EXPERIMENTAL AND MOLECULAR MEDICINE	2013 Sep 20;45: e41	5.45	左晓霞	27	30	否

	biomarkers in scleroderma							
4	Integration of microRNA and mRNA expression profiles in the skin of systemic sclerosis patients	SCIENTIFIC REPORTS	2017 Feb 17;7:42899	4.525	朱红林、罗卉	16	20	否
5	MicroRNA-202-3p regulates scleroderma fibrosis by targeting matrix metalloproteinase 1	BIOMEDICINE & PHARMACOTHERAPY	2017 Mar;87:412-418	3.743	李懿莎、左晓霞	15	16	否
6	MicroRNA-130b regulates scleroderma fibrosis by targeting peroxisome proliferator-activated receptor gamma	MODERN RHEUMATOLOGY	2015 Jul;25(4):595-602	1.884	左晓霞	11	13	否
7	Integration of Genome-Wide DNA Methylation and Transcription Uncovered Aberrant Methylation-Regulated Genes and Pathways in the Peripheral Blood Mononuclear Cells of Systemic Sclerosis	INTERNATIONAL JOURNAL OF RHEUMATOLOGY	2018 Sep 2;2018:7342472	0	李全贞	5	5	否
8	DNA 甲基化在系统性硬化病中的研究进展 /中华风湿病学	中华风湿病学	2017 年 11 月 21 期 11 卷 787-790 页	0	刘思佳	0	0	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	姓名：左晓霞 排名：1 职称：教授,主任医师 行政职务：无 工作单位：中南大学湘雅医院 对本项目的贡献：左晓霞是除李全贞外其他主要完成人的博士生导师，负责项目总体方向的确定、研究思路的提出以及研究方案的设计，同时把控项目的执行进度，监督项目完成质量。对重要科学发现 1-5 均有重要贡献，1 项国家自然科学基金（附件 1）负责人，5 篇论文的通讯作者。 姓名：朱红林 排名：2 职称：副研究员 行政职务：无 工作单位：中南大学湘雅医院 对本项目的贡献：朱红林从博士阶段起就致力于以 SSc 的发病机制研究，毕业后延续相关课题，开展 SSc 多组学研究，全面分析 SSc 的易感基因、信号通路和发病机制，是本项目的主要执行人。是论文 1、2、3、7 的第一作者，论文 4 的通讯作者，论文 5、6 的参与者。 姓名：刘思佳 排名：3 职称：副主任医师 行政职务：无 工作单位：中南大学湘雅医院 对本项目的贡献：刘思佳主要致力于本项目中 SSc 患者临床资料收集以及外周血单个核细胞全基因组 DNA 甲基化差异水平的研究。是论文 8 的通讯作者。 姓名：李懿莎 排名：4 职称：主任医师 行政职务：风湿免疫科副主任 工作单位：中南大学湘雅医院 对本项目的贡献：李懿莎参与 SSc 患者 miRNA 表达谱和全基因组 mRNA 表达谱的检测筛选和鉴定，与左晓霞、朱红林、罗卉合著了论文 1、2、4、5，是论文 5 的通讯作者。 姓名：罗卉 排名：5 职称：教授 行政职务：科室主任 工作单位：中南大学湘雅医院 对本项目的贡献：罗卉主要进行 miR-130b 及 miR-21 与 SSc 疾病相关研究，是论文 6 的第一作者，与左晓霞、朱红林、李懿莎合著了论文 1、2、4、5，与左晓霞、
---------	---

	朱红林、李全贞合著了论文 7，与左晓霞、朱红林合著了论文 3、6，是论文 6 的第一作者，论文 4 的通讯作者。 姓名：李全贞 排名：6 职称：教授 行政职务：无 工作单位：中南大学湘雅医院 对本项目的贡献：李全贞曾任美国德克萨斯大学西南研究中心免疫学系生物芯片与基因组学核心实验室主任，2013 年被聘为中南大学客座教授，2015 年被聘为中南大学特聘教授。主要负责提供和指导高通量芯片技术，并通过该技术检测和分析全基因组 mRNA 转录和 DNA 甲基化水平，是论文 7 的通讯作者。
主要完成单位情况	单位名称：中南大学湘雅医院 排名：1 对本项目的贡献：提供科研平台和临床资源