

年份	2019
推荐奖种	青年科技奖
项目名称	基于抗心律失常新靶点 miRNA 药物筛选平台的建立
推荐单位	<p>推荐单位：哈尔滨医科大学</p> <p>推荐意见：</p> <p>该项目关于心律失常新靶点 miRNA 的研究是目前国内外研究主要热点之一。申请者立项理论充分，立题新颖，采用大体动物模型、细胞生物学技术以及临床样本分析等多种国内外先进技术进行验证，研究成果得到多个高水平科学期刊认可，为心律失常的临床治疗开拓了新的突破点。第一申请人张勇教授一直以心血管系统疾病发病机制及药物研发工作为主线，对心律失常等心血管疾病的调控机制进行了系统而深入的研究，目前共发表 SCI 收录论文 59 篇，影响因子 10 以上 5 篇，作为（并列）第一/通讯作者发表 SCI 论文 30 篇，单篇最高影响因子 15.2，共被他引 600 余次；主持国家重点研发计划（子课题）等科研项目共 16 项，累计获得资助 600 余万元，获得已授权发明专利 3 项。张勇教授参与完成的《三氧化二砷心脏毒性发生新机制及防治新策略》及《心律失常防治的分子机制研究》等科研项目，获教育部高等学校科学研究优秀成果一等奖、中华医学科技一、二、三等奖、中国药学会科学技术二等奖及黑龙江省科学技术进步奖一等奖各 1 项。张勇教授入选国家“万人计划”青年拔尖人才、黑龙江省杰出青年科学基金、龙江学者青年学者、黑龙江省新世纪优秀人才培养计划，荣获第十七届中国药理学会--Servier 青年药理学工作者奖、中国毒理学会优秀青年科技奖、黑龙江省青年科技奖。</p> <p>综上推荐张勇教授等人申请本奖项，期望能够获得批准。</p>
项目简介	<p>1.主要研究内容</p> <p>MicroRNA (MiRNA) 是一类约 22 个核苷酸的内源性非编码 RNA，通过与靶 mRNA 的 3'非翻译区 (3'UTR) 不完全互补配对，介导转录后基因调控。本项目的研究发现 miRNA 是潜在的防治心律失常发生的新靶点。我们通过经典动物模型结合电生理、膜片钳、基因钳、分子生物学等先进技术，研究发现 miR-1、miR-26、miR-133、miR-590 对心律失常起关键调节作用，并阐明其分子机制，找到 miRNA 调控的靶蛋白及离子通道，建立抗心律失常药物评价筛选平台。同时，应用该平台评价卡维地洛、普萘洛尔，染料木素、丹参酮 II A、尼古丁、三氧化二砷等对心律失常的作用和机制，为临床安全用药提供依据，促进抗心律失常药物研发。</p> <p>2.科学发现点</p> <p>(1) 筛选出 miR-1、miR-26、miR-133 及 miR-590 等 miRNA 对心律失常起关键调节作用，并阐明其作用机制。</p> <p>(2) 发现 miRNA 药物调控网络，并根据此网络建立中西药物筛选平台，应用该平台筛选了抗心律失常药物，包括卡维地洛、普萘洛尔，染料木素、丹参酮 II A 等，利用该平台阐明尼古丁、三氧化二砷等毒性分子的致心律失常机制。</p> <p>3.科学价值</p> <p>(1) 本项目首次探讨了 miRNA 与缺血性心律失常的关系，发现多个抗心律失常 miRNA 靶点，并详细阐明分子调控机制，拓展人们对心律失常发生机制的认识。</p> <p>(2) 首次提出在 miRNA 分子水平进行抗心律失常活性分子设计，为心律失常的治疗提供新手段。</p> <p>(3) 本项目通过构建抗心律失常靶点 miRNA 药物调控网络，建立中西药物筛选平台，并应用该平台筛选多个抗心律失常药物，进一步认识心律失常发生机制，促进抗心律失常药物研发，指导和完善抗心律失常药物的临床应用。</p> <p>4.同行引用及评价</p> <p>本项目取得的研究成果得到同行广泛认可。本项目发现 α、β 受体阻断药卡维地洛显著上调 miR-133 表达，抑制心肌细胞凋亡。美国密西西比大学药理与毒理学教研室 George W. Booz 教授针对该研究专门撰写评述，评价“首次发现卡维地洛对心肌梗死和心脏氧化应激的心肌保护作用是 miR-133 介导的，这一发现为治疗心梗和心脏损伤</p>

	提供新思路”。本项目发现非选择性 β 受体阻断药普萘洛尔通过调控 miR-1 表达，发挥抗心律失常作用。Heggermont, W. A 等发表在 Hypertension 的综述评价该研究“所用实验技术与思路值得广泛推广，可作为研究高血压与 miRNA 关系的重要参考文献”。Brian Olshansky 等发表在 Heart Rhythm 的综述评价该研究“第一次深入研究 miRNA 在心脏电生理领域的作用，并进一步证明了 miR-1 可通过降低 Kir2.1 和 Cx43 表达调控药物所致心律失常”。有关尼古丁和 miRNA 的研究发表于《Cardiovascular Research》，杂志编辑针对该文发表编者按一篇，评价本文首次发现尼古丁所致心房纤维化性心律失常信号通路，使人们了解到尼古丁和 miRNAs 对心律失常后心房重构的影响，对目前临床高发病率房性心律失常的治疗有重大意义。
--	---

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 2007100727 27.0	2010 -04- 14	杨树叶酚类提取物在制备治疗心律失常的药物中的应用	杨宝峰、吕延杰、李国玉、张勇
2	中国发明专利	中国	ZL 2007100727 28.5	2010 -05- 26	一种降糖中药的制备方法	杨宝峰、吕延杰、李国玉、张勇
3	中国发明专利	中国	ZL 2013102011 99.X	2015 -05- 13	microRNA-203 及其拟似物在制备防治肥胖、血脂异常及其并发症药物中的作用	杨宝峰、吕延杰、张勇、刘鑫

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	β -Blocker carvedilol protects cardiomyocytes against oxidative stress-induced apoptosis by up-regulating miR-133 expression.	Journal of Molecular and Cellular Cardiology	2014; 75:11 1-121	5.29 6	张勇 单 宏丽	38		否
2	MiRNA-1 downregulation by propranolol in a rat model of myocardial infarction: a new mechanism for ischemic cardioprotection.	Cardiovascular Research	2009; 84:43 4-441	6.29 0	杨宝峰	103		否
3	Genistein alleviates pressure overload-induced	British Journal of Pharmacology	2015; 172(2 3):55 59-72	6.81 0	张勇 杜 智敏	7		否

	cardiac dysfunction and interstitial fibrosis in mice							
4	Downregulation of miR-133 and miR-590 contributes to nicotine-induced atrial remodelling in canines	Cardiovas cular Research	2009; 83:46 5-472	6.29 0	杨宝峰	162		否
5	心房颤动发病机制 研究进展	沈阳药科 大学学报	2011; 28 (8): 680-6 86	0	杨宝峰			否
6	Downregulation of miR-133 via MAPK/ERK signaling pathway involved in nicotine-induced cardiomyocyte apoptosis. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.	Naunyn Schmiedeb ergs Arch Pharmacol	2014; 387(2):197 -206	2.23 8	杨宝峰 单宏丽	25		否

7	Upregulation of microRNA-1 and microRNA-133 contributes to arsenic-induced cardiac electrical remodeling	Int J Cardiol	2013; 167(6):2798-805	4.034	杨宝峰 杜智敏	29		否
8	三氧化二砷治疗早幼粒细胞白血病和毒性作用研究进展	中国药理学与毒理学杂志	2017; 31(6):675-681	0	杜智敏			否
9	Tanshinone IIA protects against sudden cardiac death induced by lethal arrhythmias via repression of miRNA-1	Br J Pharmacol	2009; 158(5):1227-35	6.810	杨宝峰	64		否
10	Overexpression of microRNA-1 Causes Atrioventricular Block in Rodents	International Journal of Biological Sciences	2013; 9(5):455-462	4.057	高旭 单宏丽	17		否

11	MicroRNA-26a prevents endothelial cell apoptosis by directly targeting TRPC6 in the setting of atherosclerosis	Scientific Reports	2015; 5:9401	4.122	杨宝峰	50		否
12	MicroRNA-30d regulates cardiomyocyte pyroptosis by directly targeting foxo3a in diabetic cardiomyopathy	Cell Death and Disease	2014; 5:e1479	5.638	张勇 吕延杰	53		否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	<p>姓名：张勇 排名：1 职称：教授 行政职务：副院长 工作单位：哈尔滨医科大学</p> <p>对本项目的贡献： 本项目第一申请人张勇教授发现 miR-1 等 miRNA 对心律失常起关键调节作用，明确 miRNA 通过调控靶蛋白或离子通道，介导心律失常的发生发展。通过整合新发现的 miRNAs，建立抗心律失常药物评价筛选平台，应用该平台筛选评价了卡维地洛、普萘洛尔，染料木素、丹参酮 II A、尼古丁、三氧化二砷等对心律失常作用和机制（附件 4-1-4-12）。目前，其已经在 Cir Res、Nat Commun 等杂志发表 SCI 论文 60 篇，多篇被杂志专题评述或被选为封面，主持国家重点研发计划（子课题）等科研项目 16 项。获省部级以上奖励 12 项，入选国家“万人计划”青年拔尖人才、荣获黑龙江省杰出青年科学基金、龙江学者青年学者等。</p> <p>姓名：张莹 排名：2 职称：教授 行政职务：无 工作单位：哈尔滨医科大学</p> <p>对本项目的贡献： 本项目申请人张莹教授长期从事心血管疾病机制研究，在 miRNA 调控心律失常研究领域取得较好研究进展。首次发现 miR-328 通过靶向</p>
---------	--

CACNA1C 和 CACNB1 基因调控 L 型 Ca²⁺通道的两种亚基蛋白的表达, 从而影响 L 型 Ca²⁺流产生, 诱发房颤。该研究为本项目中 miR-1 和 miR-133 调控心脏电重构的机制研究奠定了良好的技术基础, 也为三氧化二砷心脏毒性机制研究提供了新的研究思路 (附件 4-7)。此外, 张莹教授在本项目后续研究中, 发现长链非编码 RNA 是心血管疾病的又一关键调节因子, 相关研究发表在 *Circulation Research* 杂志为本项目的后续拓展研究指明新的方向。

姓名: 孙丽华

排名: 3

职称: 教授

行政职务: 无

工作单位: 哈尔滨医科大学

对本项目的贡献: 本项目申请人孙丽华教授长期从事心血管疾病机制研究, 在 miRNA 研究领域以及心脏电生理领域取得较好研究成果。孙丽华教授利用 miR-1 转基因鼠, 采用全细胞膜片钳技术, 激光共聚焦技术, 揭示 miR-1 过表达诱发房室传导阻滞 (附件 4-10)。在本项目后续研究中, 孙丽华教授发现并定义全新传导相关 lncRNA-CCRR。发现 lncRNA-CCRR 通过直接与靶蛋白 CIP85 作用, 增强心脏传导相关蛋白 Cx43 向胞膜的转运, 扭转 Cx43 蛋白的异常分布, 进而逆转心衰后心律失常的发生发展 (*Nat Commun*)。这一研究结果进一步拓宽了本项目的筛选平台, 为实现更多心律失常药物筛选奠定基础。

姓名: 刘鑫

排名: 4

职称: 讲师

行政职务: 无

工作单位: 哈尔滨医科大学

对本项目的贡献: 申请人刘鑫自研究生以来从事心血管疾病发病机制研究, 在非编码 RNA 研究领域具有丰富的研究经验。本项目中, 参与研究糖尿病心肌病诱发的心肌细胞凋亡, 揭示 miR-30d 调控心肌细胞焦亡影响心律失常的机制 (附件 4-12)。根据本项目中积累的研究经验, 申请人刘鑫在本项目后续研究发现 lncRNA-MEG3 通过抑制 miR-223 继而上调细胞焦亡关键蛋白 NLRP3 的表达, 促进动脉内皮细胞焦亡, 加重动脉粥样硬化进展, 明确褪黑素通保护动脉粥样硬化的机制 (*J Pineal Res* 2017)。为本筛选平台的后续拓展研究奠定良好的基础。

姓名: 焦磊

排名: 5

职称: 讲师

行政职务: 无

工作单位: 哈尔滨医科大学

对本项目的贡献: 申请人焦磊自研究生以来一直从事心血管疾病研究, 探究长链非编码 RNA 在心肌梗死和心力衰竭等疾病中的作用和机制。发现 lncRNA-ZFAS1 对心脏收缩舒张功能的调控机制, 该研究成果发表在 *Circulation Research* 杂志, 并且美国威斯康星大学 Héctor H. Valdivia 教授为该研究撰写编者按, 并给予高度评价。到目前为止, 共参与国家重点研发计划等科研项目 3 项, 发表 SCI 收录文章 9 篇, 其中(共同)第一作者 3 篇, 累计影响因子 53.0, 获得已授权发明专利 2 项。以上研究背景为本项目中筛选平台的扩建奠定良好的科研基础。

姓名: 李佳敏

排名: 6

职称: 教授

行政职务: 无

工作单位: 哈尔滨医科大学

对本项目的贡献: 申请人李佳敏博士自研究生以来一直从事 miRNA 与心血管疾病发病机制研究, 在心律失常研究领域具有较好的研究背景。本项目中, 在发现

	<p>miR-30d 对心脏调控作用研究过程中，对糖尿病心肌病模型建立以及心脏功能测定方面做出突出贡献（4-12）。</p> <p>姓名：秦玮</p> <p>排名：7</p> <p>职称：副教授</p> <p>行政职务：无</p> <p>工作单位：济宁医学院</p> <p>对本项目的贡献： 申请人秦玮副教授在本项目建立过程中做出突出贡献。参与发现卡维地洛通过调控 miR-133 发挥对心肌梗死和心脏氧化应激的保护作用，发挥抗心律失常的作用（附件 4-1）。参与发现染料木素通过抑制心肌成纤维细胞对压力超负荷诱发的心脏功能下降和心肌纤维化有治疗作用，缓解心律失常的发展（附件 4-3）。基于本项目的研究背景，申请人获得国家自然科学基金项目 1 项，广东省自然科学基金项目 2 项，高校基本科研业务费中山大学青年教师培育项目 1 项，累计科研经费 85.2 万。</p> <p>姓名：吴献贤</p> <p>排名：8</p> <p>职称：助理研究员</p> <p>行政职务：无</p> <p>工作单位：中国医学科学院医学实验动物研究所</p> <p>对本项目的贡献： 申请人吴献贤助理研究员在本项目心律失常相关 miRNA 的发现与筛选平台建立过程中发挥重要作用。参与研究发现染料木素通过抑制心肌成纤维细胞对压力超负荷诱发的心脏功能下降和心肌纤维化有治疗作用，缓解心律失常的发展（附件 4-3）。参与研究发现 miR-26a 通过靶向 TRPC6 抑制内皮细胞凋亡，缓解动脉粥样硬化，预防心律失常（附件 4-11）。参与综述《三氧化二砷治疗早幼粒细胞白血病和毒性作用研究进展》的撰写（附件 4-8）。</p>
主要完成单位情况	<p>单位名称：哈尔滨医科大学</p> <p>排名：1</p> <p>对本项目的贡献： 哈尔滨医科大学药学院药理学科，拥有省部共建生物医药国家重点实验室培育基地、心血管药物研究教育部重点实验室、国家发改委寒地心脑血管疾病药物研发国家地方联合工程实验室、黑龙江省医学科学院转化医学研究中心及中俄医科大学联盟医药研究中心，教育部国际合作联合实验室，拥有万元以上实验仪器 300 余台，仪器设备总值近 5000 万元，设有离子通道研究室、激光扫描共聚焦室、分子生物学室、血流动力学室、快速蛋白分离及高效液相色谱分析室、细胞培养室、药物提取分离研究室、细胞分离室、动物室、流式细胞室等多个实验室，订购国际知名学术期刊如 Science、Nature、Circulation、Circulation Research 等期刊 20 种，具备完善的文献检索平台。在本项目的实施过程中，以上实验室及实验设备全程开放，为本项目的顺利开展提供有力的保障。此外，哈尔滨医科大学为项目申请者设立多种基金项目，包括哈尔滨医科大学于维汉院士杰出青年培养基金等，为该项目的实施提供了必要的经费保障，推动项目顺利进展。</p>

