

1. 推荐奖种：医学科学技术奖
2. 项目名称：糖尿病冠状动脉病变发生新机制及治疗对策研究
3. 推荐单位：江苏省医学会
4. 推荐意见：

糖尿病加速冠心病进展，并使心肌缺血临床表现前移，但糖尿病加速冠状动脉病变的发病机制尚不清楚，更缺少有效的干预策略。该项目创新性发现冠状动脉平滑肌细胞大电导钙激活钾离子通道（BK 通道）功能异常是其发病的关键环节，并围绕 BK 通道作为干预靶点进行系列研究，主要原创性研究如下：①首次证实 BK 通道是冠状动脉平滑肌细胞上最主要的钾离子通道；②阐明 BK 通道是糖尿病冠状动脉病变的关键及治疗潜在新靶点；③揭示糖尿病冠状动脉 BK 通道功能受损的分子机制；④发现多种冠状动脉平滑肌细胞 BK 通道的激动剂；⑤明确 n-3 多不饱和脂肪酸对糖尿病冠状动脉损伤的防治作用及机制。该项目首次揭示了 BK 通道受损导致糖尿病冠状动脉病变的新机制及干预策略，为糖尿病冠状动脉病变的治疗提供了新思路。

该项目从 2010 年至 2017 年共发表研究论文 53 篇，20 篇代表性研究论文发表在包括在 *Circ Res*、*Cardiovasc Res*、*Diabetes* 和 *中华心血管杂志* 等国内外著名学术期刊，总影响因子为 68.76，被 SCI 引用 300 次（他引 206 次），单篇论文最高引用 70 次。

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，同意推荐其申报 2020 年中华医学科技奖。

5. 项目简介:

糖尿病可引起冠状动脉(冠脉)弥漫性病变,加速冠心病进展,使心肌缺血临床表现前移,严重危害人类健康,但糖尿病冠状动脉病变的发病机制尚不清楚,更缺少有效的干预策略。本研究创新性发现冠脉平滑肌细胞大电导钙激活钾离子通道(BK通道)功能异常是其发病的关键环节。自2010年以来,本研究在8个国家自然科学基金项目资助下,围绕BK通道作为干预靶点进行系列研究,主要原创性研究如下:

①首次证实BK通道是冠脉平滑肌细胞上最主要的钾离子通道:本研究首次证实BK通道电流占正常冠脉平滑肌细胞总钾离子通道电流的65%左右,BK通道是冠脉平滑肌细胞上最主要的钾离子通道,对冠脉血管张力起重要调节作用。该发现为后续研究许多疾病病理状况下冠脉病变奠定了基础。

②阐明BK通道是糖尿病冠脉病变的关键及治疗的潜在新靶点:本项目研究发现糖尿病冠脉病变与BK通道功能受损密切相关。糖尿病时冠脉平滑肌细胞BK通道 β 1亚基表达下调,BK通道电流减少,而激活BK通道可改善糖尿病冠脉的功能,提示BK通道是糖尿病冠脉病变的关键及治疗的潜在靶点。

③揭示糖尿病冠脉BK通道功能受损的分子机制:本研究阐明了糖尿病冠脉BK通道功能受损的机制与小凹蛋白(Cav-1)介导的血管紧张素II(Ang II)信号通路以及泛素蛋白酶系统有关。糖尿病

时 FBXO-9、FBXO-32 和 MuRF1 参与了 BK 通道 β 1 亚基的泛素化降解，从而阐明了糖尿病冠脉功能受损的分子机制。

④发现多种冠脉平滑肌细胞 BK 通道的激动剂：本项目通过系列研究发现 n-3 多不饱和脂肪酸（n-3 PUFA）、腺苷三磷酸以及硫化氢等均可以激活冠脉平滑肌细胞 BK 通道、扩张冠脉，这对开拓糖尿病冠脉病变治疗新途径具有重大临床意义。

⑤明确 n-3 PUFA 对糖尿病冠脉损伤的防治作用及机制：n-3 PUFA 主要包括二十二碳六烯酸（DHA）和二十碳五烯酸。本项目首次研究不同浓度 DHA 对糖尿病冠脉 BK 通道的调控作用，创新地阐明了 n-3 PUFA 激活 BK 通道的分子机制，并在动物实验研究中发现 n-3 PUFA 对糖尿病冠脉的保护作用与激活 BK 通道有关。

综上所述，本研究初步阐明了冠脉平滑肌细胞 BK 通道功能异常是糖尿病冠脉病变的关键环节及治疗的潜在靶点，并提出 n-3 PUFA、腺苷三磷酸以及硫化氢等可通过激活 BK 通道从而保护糖尿病冠脉的干预策略，研究结果可能为糖尿病患者冠脉病变治疗提供新途径。

本项目从 2010 年至 2017 年共发表研究论文 53 篇，20 篇代表性研究论文发表在包括在 *Circ Res*、*Cardiovasc Res*、*Diabetes* 和 *中华心血管杂志* 等国内外著名学术期刊，总影响因子为 68.76，在 *web of science* 被引频次合计 300 次（他引 206 次），其中代表性论文 1 和 2 被 *PNAS*、*Circ Res* 和 *Diabetes* 等国内外权威期刊分别引用 64 次和 70 次。

6. 知识产权证明目录：无

7. 代表性论文目录：

序号	论文名称	刊名	年, 卷 期页	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	Activation of vascular BK channels by docosaheptaenoic acid is dependent on cytochrome P450 epoxygenase activity	Cardiovasc Res	2011, 90(2):3 44-352	7.014	Hon- chi Lee	40	49	是
2	Regulation of coronary arterial BK channels by caveolae-mediated angiotensin II signaling in diabetes mellitus	Circ Res	2010, 106(6): 1164-1 173	15.86 2	Tong Lu	38	56	是
3	Reactive oxygen species signaling facilitates FOXO-3a/FBXO-dependent vascular BK channel β 1 subunit degradation in diabetic mice	Diabetes	2012, (7):186 0-1868	7.199	Tong Lu	25	37	是
4	Regulation of large conductance Ca^{2+} -activated K^{+} (BK) channel β 1 subunit expression by muscle RING finger protein 1 in diabetic vessels	J Biol Chem	2014, 289(15) :10853- 10864	4.106	Tong Lu	16	23	是
5	Hydrogen sulfide impairs shear stress-induced	Pflugers Arch	2015, 467(2): 329-34	3.377	Hon- chi Lee	12	17	是

	vasodilation in mouse coronary arteries		0					
6	Role of caveolae in shear stress-mediated endothelium-dependent dilation in coronary arteries	Cardiovasc Res	2013, 100(1): 151-159	7.014	Hon-chi Lee	17	23	是
7	Molecular mechanisms of diabetic coronary dysfunction due to large conductance Ca ²⁺ -activated K ⁺ channel impairment	Chin Med J (Engl)	2012, 125(14):2548-2555	1.555	王如兴、Tong Lu	11	19	是
8	Role of BK(Ca) channels in diabetic vascular complications	Chin Med J (Engl)	2014, 127(9): 1775-1781	1.555	王如兴	1	2	否
9	Molecular mechanisms under renin-angiotensin-aldosterone system mediated regulation of BK channels	Front Physiol	2017, 8:698	3.201	王如兴	2	2	否
10	Regulation of coronary arterial large conductance Ca ²⁺ -activated K ⁺ channel protein expression and function by n-3 polyunsaturated fatty acids in diabetic rats	J Vas Res	2017, 54(6):329-343	1.855	王如兴	3	4	否
11	Role of the endothelial caveolae microdomain in shear stress-mediated coronary vasorelaxation	J Biol Chem	2017, 292(46):19013-19023	4.106	Hon-chi Lee	3	3	是
12	Role of Nrf2 Signaling in the Regulation of Vascular BK Channel β 1 Subunit Expression and BK Channel Function in High-Fat	Diabetes	2017, 66(10): 2681-2690	7.199	Tong Lu	8	10	是

	Diet-Induced Diabetic Mice							
13	Autophagy promotes apoptosis of mesenchymal stem cells under inflammatory microenvironment.	Stem Cell Res Ther	2015; 6: 247	4.627	张雁云、王如兴	30	30	否
14	正常大鼠冠状动脉平滑肌细胞钾离子通道的组成及二十二碳六烯酸的激活作用	中华心血管病杂志	2016, 44 (7): 600-604	2.255	王如兴	0	1	否
15	二十二碳六烯酸通过磷脂酶 C-三磷酸肌醇-钙离子途径激活正常大鼠冠状动脉平滑肌细胞 BK 通道	中华心血管病杂志	2016, 44 (6): 530-535	2.255	王如兴	0	1	否
16	糖尿病大鼠冠状动脉平滑肌细胞大电导钙激活钾通道开放概率的变化	中华心血管病杂志	2012, 40(9):770-774	2.255	王如兴	0	2	否
17	二十二碳六烯酸增加冠状动脉平滑肌细胞大电导钙离子激活钾离子流的机制	中华心血管病杂志	2011, 39(4):348-352	2.255	李肖蓉	0	1	否
18	糖尿病对冠状动脉平滑肌细胞大电导钙激活钾通道的影响	中华心血管病杂志	2010, 38(12):1098-1101	2.255	Tong Lu	0	8	是
19	大电导钙离子激活钾通道对糖尿病大鼠冠状动脉血管张力的调节	中华医学杂志	2010, 90(36):2575-2578	1.309	Tong Lu	0	3	是
20	腺苷三磷酸对冠状动脉平滑肌细胞 BK 通道的激活作用及其机制.	中华医学杂志	2015;95(13):1024-1028	1.309	王如兴	0	1	否

8. 完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、对本项目的贡献

①王如兴

排名：1；职称：主任医师/教授；行政职务：心内科主任；工作单位：无锡市人民医院；对本项目贡献：参与了项目课题设计，膜片钳实验并指导，研究人员协调，论文撰写和修改等。是创新点（1）、（2）、（4）、（5）的主要负责人，并参与创新点（3）的实验设计和研究。多篇论文第一或通讯作者。2010年、2013年和2017年分别获得国家自然科学基金面上项目资助，充足的资助经费使本项目能够顺利完成。

②钱玲玲

排名：2；职称：副研究员；行政职务：无，工作单位为无锡市人民医院；对本项目贡献：在本项目创新点（1）、（2）、（4）、（5）中，参与课题设计，主要完成单通道及全细胞膜片钳实验检测BK通道电流以及实验监督，课题数据的汇总、统计，论文撰写和修改等。

③柴强

排名：3；职称：研究员；行政职务：无，工作单位为山东省医学科学院基础医学研究；对本项目贡献：在本项目创新点（1）、（2）、（3）中，主要负责文献检索、膜片钳及血管功能实验并指导。是代表性论文5，6的第一作者，是代表性论文1，2，3，4，11，12的作者之一。

④易甫

排名：4；职称：副主任医师、副教授；行政职务：副主任；工作单位：中国人民解放军空军军医大学第一附属医院；对本项目贡

献：主要负责分子生物学实验及相关指导与培训，在创新点（2）、（3）、（5）中完成了糖尿病冠状动脉 BK 通道受损的分子机制研究并进行论文撰写。是代表性论文 4 的第一作者。

⑤姚勇

排名：5；职称：主任医师/教授；行政职务：院长；工作单位：无锡市人民医院；对本项目贡献：在本项目创新点（2）、（5）中，参与了项目课题设计，研究人员协调，论文撰写和修改。

⑥吴莹

排名：6；职称：主治医师；行政职务：无；工作单位：无锡市人民医院；对本项目贡献：在本项目创新点（2）、（4）、（5）中，主要完成单通道膜片钳实验检测正常及糖尿病大鼠冠状动脉 BK 通道开放概率及论文撰写投稿。

⑦党时鹏

排名：7；职称：住院医师；行政职务：无；工作单位：无锡市人民医院；对本项目贡献：在本项目创新点（2）、（5）中，主要负责细胞培养及完成分子生物学实验检测冠状动脉 BK 通道的表达情况。

⑧刘晓宇

排名：8；职称：主治医师；行政职务：无；工作单位：无锡市人民医院；对本项目贡献：在本项目创新点（2）、（5）中，主要负责冠状动脉 BK 通道的表达情况以及血管张力的分析等。

⑨郁志明

排名：9；职称：主任医师；行政职务：科副主任；工作单位：

无锡市人民医院；对本项目贡献：在本项目创新点（2）、（4）、（5）中，负责数据统计指导以及论文修改。

9. 完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献

①无锡市人民医院，第1完成单位。：无锡市人民医院作为本项目的第一完成单位，对本项目实施给予了大力支持，在实验室人才队伍建设、配套的仪器设备、实验室用房、国内外合作交流等各方面提供保障，并提供仪器设备购置和研究的配套经费和运行经费，确保本项目的顺利完成。

②山东省医学科学院基础医学研究所，第2完成单位。合作参与本项目创新点（1）、（2）、（3）。

③中国人民解放军空军军医大学第一附属医院，第3完成单位。合作参与本项目创新点（2）、（3）。