

1. 申报奖种：中华医学科技奖

2. 项目名称：神经变性病的免疫-血管相关发病机制及诊疗新靶点

3. 推荐单位或推荐科学家：江苏省医学会

4. 推荐意见：

该项目在多项国家级、省部级基金资助下，从神经免疫-血管相关因素入手，利用大规模病例-对照研究，结合相关疾病模型，对 AD 和 PD 的发病机制进行了深入研究，并为它们的诊疗提供了全新的靶点和理论依据。该项目实施过程中已发表代表性论文 20 篇，其中 SCI 论文 17 篇，单篇最高 IF 为 6.19，>5 的有 9 篇，累计 IF 达 68.86，被《Lancet Neurology》、《Nature Immunology》等国外顶级学术期刊引用 386 次。该项目申报团队已入选江苏省卫计委十三五“科教强卫工程”医学创新团队；项目负责人已获中国医师行业最高奖——中国医师奖，并被授予南京市科技功臣称号；项目研究骨干获美国神经病学协会颁发的 International Scholarship Award，同时受著名生物学家 DJ Klionsky 教授邀请，修订了新版《自噬研究操作指南》。该项目部分成果获 2017 年度江苏省医学新技术引进奖一等奖，并在多家三级甲等医院推广应用，提高了应用单位神经变性病的诊疗水平，促进了高危人群筛查工作的进行，取得了显著的社会效益。项目申报单位的神经内科自 2014 年起主办国家级继续医学教育项目《神经变性疾病诊疗进展》，至今已举办 4 届，累计参会人数 1500 余人，进一步推广了本项目的研究成果，在国内产生了显著的社会影响力。鉴此，对照《中华医学科技奖奖励条例》，本单位推荐该项目申报 2019 年中华医学科技奖。

5. 项目简介：

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 和帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 为临床最常见、亦是最具代表性的两种神经变性病。其发病机制目前尚不明确，缺乏有效的诊疗措施，给家庭和社会带来了沉重的负担。神经免疫及血管相关因素是 AD 和 PD 发病机制中的共通环节。该项目响应国家对重大慢性病的防治号召，在多项国家级、省部级基金资助下，从神经免疫-血管相关因

素入手，利用大规模病例-对照研究，结合相关疾病模型，对 AD 和 PD 的发病机制进行了深入研究，并为它们的诊疗提供了全新的靶点和理论依据，具体创新点如下：

1、AD 的免疫-血管相关发病机制及诊疗新靶点：

1) 发病机制方面：发现免疫受体 TREM2 可调控小胶质细胞活化状态及功能参与 AD 病理进程；首次证实脑内血管紧张素-(1-7)/Mas 通路的失活与 AD 病理进程密切相关。

2) 诊疗新靶点方面：率先发现免疫相关基因 *TREM2* 及 *TREM1* 为汉族人群 AD 的易感基因，确立了相关风险位点用于 AD 的早期预警和诊断；首次发现 AD 患者外周血中血管紧张素-(1-7)水平可作为新的 AD 早期预警和诊断标志物；率先发现免疫受体 TREM2 可作为 AD 治疗的新靶点。

2、PD 的免疫-血管相关发病机制及治疗新靶点：

1) 发病机制方面：首次发现脑内血管紧张素 II/AT1R 通路可调控自噬/氧化应激等途径促进多巴胺神经元凋亡。

2) 治疗新靶点方面：发现免疫受体 PPAR β / δ 激动剂、AT1R 拮抗剂及 AT2R 激动剂为 PD 治疗的潜在有效药物。

该项目发表代表性论文 20 篇，其中 SCI 论文 17 篇，单篇最高 IF 为 6.19 分，>5 分的有 9 篇，累计 IF 达 68.86 分，被《Lancet Neurology》、《Nature Immunology》、《Brain》等国外顶级学术期刊引用 386 次（其中他引 270 次）。该项目组已入选江苏省卫计委十三五“科教强卫工程”医学创新团队；项目负责人已获中国医师行业最高奖——中国医师奖，并被授予南京市科技功臣称号；研究骨干获美国神经病学协会颁发的 International Scholarship Award，同时受著名生物学家 DJ Klionsky 教授邀请，共同制定了新版《自噬研究操作指南》。部分项目成果已获 2017 年度江苏省医学新技术引进奖一等奖，并在省内外多家大型三甲医院中推广应用，提高了上述单位神经变性疾病的诊疗水平，获得了非常显著的社会效益。

6. 知识产权证明目录

无

7. 代表性论文目录

序号	作者. 题名[J]. 刊名, 年, 卷(期)及页码	SCI 影响因子	SCI 他引次数	他引总次数
1	蒋腾、万宇、周俊山、谭梦珊、黄清、朱夕陈、陆欢、王会福、陈琪、谭兰、张颖冬、郁金泰. Angiotensin-(1-7) is Reduced and Inversely Correlates with Tau Hyperphosphorylation in Animal Models of Alzheimer's Disease[J]. Molecular Neurobiology, 2016, 53(4):2489-2497	6.19(2016)	10	10
2	佟强、吴亮、高擎、欧洲、朱东亚、张颖冬. PPAR beta/delta Agonist Provides Neuroprotection by Suppression of IRE1 alpha-Caspase-12-Mediated Endoplasmic Reticulum Stress Pathway in the Rotenone Rat Model of Parkinson's Disease[J]. Molecular Neurobiology, 2016, 53(6):3822-3831	6.19(2016)	4	4
3	高擎、蒋腾、赵洪锐、吴亮、田有勇、欧洲、张丽、潘杨、陆杰、张颖冬. Activation of Autophagy Contributes to the Angiotensin II-Triggered Apoptosis in a Dopaminergic Neuronal Cell Line[J]. Molecular Neurobiology, 2016, 53(5):2911-2919	6.19(2016)	2	2
4	蒋腾、郁金泰、朱夕陈、谭兰. TREM2 in Alzheimer's disease[J]. Molecular Neurobiology, 2013, 48(1):180-185	5.286(2013)	54	56
5	蒋腾、谭兰、朱夕陈、周俊山、曹蕾、谭梦珊、王会福、陈琪、张颖冬、郁金泰. Silencing of TREM2 exacerbates tau pathology, neurodegenerative changes, and spatial learning deficits in P301S tau	5.153(2015)	22	24

	transgenic mice[J].Neurobiology of Aging, 2015, 36(12):3176-3186			
6	蒋腾、谭兰、陈琪、谭梦珊、周俊山、朱夕陈、陆欢、王会福、张颖冬、郁金泰. A rare coding variant in TREM2 increases risk for Alzheimer's disease in Han Chinese[J].Neurobiology of Aging, 2016, 42():3	5.117(2016)	20	20
7	蒋腾、万宇、周俊山、谭梦珊、黄清、朱夕陈、陆欢、王会福、陈琪、谭兰、张颖冬、郁金泰. A Missense Variant in TREML2 Reduces Risk of Alzheimer's Disease in a Han Chinese Population[J].Molecular Neurobiology, 2017, 54(2):977-982	5.076(2017)	0	0
8	蒋腾、郁金泰、朱夕陈、谭梦珊、顾丽泽、张颖冬、谭兰. Triggering receptor expressed on myeloid cells 2 knockdown exacerbates aging-related neuroinflammation and cognitive deficiency in senescence-accelerated mouse prone 8 mice[J].Neurobiology of Aging, 2014, 35(6):1243-1251	5.013(2014)	24	26
9	蒋腾、张颖冬、陈琪、高擎、朱夕陈、周俊山、时建铨、陆欢、谭兰、郁金泰. TREM2 modifies microglial phenotype and provides neuroprotection in P301S tau transgenic mice[J].Neuropharmacology, 2016, 105:196-206	5.012(2016)	34	34
10	时建铨、王变荣、田有勇、徐俊、高丽、赵树立、蒋腾、谢红光、张颖冬. Antiepileptics Topiramate and Levetiracetam Alleviate Behavioral Deficits and Reduce Neuropathology in APPswe/PS1dE9	3.784(2013)	30	30

	Transgenic Mice[J].CNS neuroscience & therapeutics,2013,19(11):871-881			
11	吴亮、罗娜、赵洪锐、高擎、陆杰、潘杨、石静萍、田有勇、张颖冬.Salubrinal protects against rotenone-induced SH-SY5Y cell death via ATF4-parkin pathway[J].Brain research,2014,1549:52-62	2.843(2014)	20	20
12	陆杰、吴亮、蒋腾、王珧、赵洪锐、高擎、潘杨、田有勇、张颖冬.Angiotensin AT(2) receptor stimulation inhibits activation of NADPH oxidase and ameliorates oxidative stress in rotenone model of Parkinson's disease in CATH.a cells[J].Neurotoxicology and teratology,2015,47:16-24	2.488(2015)	8	8
13	赵洪锐、蒋腾、田有勇、高擎、张丽、潘杨、吴亮、陆杰、张颖冬.Angiotensin II Triggers Apoptosis Via Enhancement of NADPH Oxidase-Dependent Oxidative Stress in a Dopaminergic Neuronal Cell Line[J].Neurochemical research,2015,40(4):854-863	2.472(2015)	6	7
14	蒋腾、谭兰、高擎、陆欢、朱夕陈、周俊山、张颖冬.Plasma Angiotensin-(1-7) is a Potential Biomarker for Alzheimer's Disease[J].Current neurovascular research,2016,13(2):96-99	2.298(2016)	4	4
15	蒋腾、候健康、高擎、郁金泰、周俊山、赵红东、张颖冬.TREM2 p.H157Y Variant and the Risk of Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis Involving 14,510 Subjects[J].Current neurovascular research,2016,13(4):318-320	2.298(2016)	2	2

16	吴亮、田有勇、石静萍、谢薇、时建铨、陆杰、张颖冬. Inhibition of endoplasmic reticulum stress is involved in the neuroprotective effects of candesartan cilexetil in the rotenone rat model of Parkinson's disease[J]. Euroscience letters, 2013, 548():50-55	2.055(2013)	12	12
17	欧洲、蒋腾、高擎、田有勇、周俊山、吴亮、时建铨、张颖冬. Mitochondrial-dependent mechanisms are involved in angiotensin II-induced apoptosis in dopaminergic neurons[J]. Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system, 2016, 17(4):8	1.396(2016)	2	2
18	赵洪锐, 吴亮, 田有勇, 高擎, 曹洁, 欧洲, 沙志涛, 耿丛, 张颖冬. 血管紧张素II对鱼藤酮诱导的多巴胺能细胞氧化应激的影响[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2015, (6):766-771		0	1
19	吴亮, 张颖冬. 内质网应激在帕金森病中的作用[J]. 中风与神经疾病杂志, 2014, (8):760-762		0	8
20	蒋腾, 高丽, 田有勇, 张颖冬. 血管紧张素IV: 治疗阿尔茨海默病的潜在靶点[J]. 中国临床神经科学, 2013, (5):582-586		0	0
总计		68.861	254	270

8. 完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、完成单位，对本项目的贡献

1) 姓名：张颖冬；排名：1；职称：主任医师、教授；行政职务：院长；工作单位：南京市第一医院；完成单位：南京市第一医院；对本项目的贡献：该完成人在本项目中负责课题的总体设计及实施，对“发现、发明或创新点(1)-(7)”均有重要贡献。支持上述贡献的证据为该完成人以（共同）通讯作者身份发表

的 14 篇 SCI 论文（附件 4-2、4-3、4-5、4-6、4-7、4-9、4-10、4-11、4-12、4-13、4-14、4-15、4-16、4-17）及 3 篇中文核心论文（附件 4-18、4-19、4-20）。

2) 姓名：蒋腾；排名：2；职称：副主任医师、讲师；行政职务：无；工作单位：南京市第一医院；完成单位：南京市第一医院；对本项目的贡献：该完成人对“发现、发明或创新点（1）-（7）”做出了重要贡献。支持上述贡献的证据为该完成人以（共同）第一作者身份发表的 12 篇 SCI 论文（附件 4-1、4-3、4-4、4-5、4-6、4-7、4-8、4-9、4-13、4-14、4-15、4-17）及 1 篇中文核心论文（附件 4-20）。

3) 姓名：田有勇；排名：3；职称：主任医师、副教授；行政职务：科室副主任；工作单位：南京市第一医院；完成单位：南京市第一医院；对本项目的贡献：该完成人对“发现、发明或创新点（6）-（7）”做出了重要贡献。支持上述贡献的证据为该完成人以共同第一作者/共同通讯作者身份发表的 4 篇 SCI 论文（附件 4-3、4-11、4-13、4-16）。

4) 姓名：佟强；排名：4；职称：副主任医师；行政职务：无；工作单位：淮安市第一人民医院；完成单位：南京市第一医院；对本项目的贡献：该完成人对“发现、发明或创新点（7）”做出了重要贡献。支持上述贡献的证据为该完成人以第一作者身份发表的 1 篇 SCI 论文（附件 4-2）。

5) 姓名：吴亮；排名：5；职称：主治医师；行政职务：无；工作单位：南京市第一医院；完成单位：南京市第一医院；对本项目的贡献：该完成人对“发现、发明或创新点（7）”做出了重要贡献。支持上述贡献的证据为该完成人以第一作者身份发表的 2 篇 SCI 论文（附件 4-11、4-16）及 1 篇中文核心论文（附件 4-19）。

6) 姓名：时建铨；排名：6；职称：副主任医师；行政职务：无；工作单位：南京市第一医院；完成单位：南京市第一医院；对本项目的贡献：该完成人对“发现、发明或创新点（1）、（5）”做出了一定贡献。支持上述贡献的证据为该完成人以第一作者身份发表的 1 篇 SCI 论文（附件 4-10）。

7) 姓名：陆杰；排名：7；职称：副主任医师、讲师；行政职务：无；工作单位：南京脑科医院；完成单位：南京市第一医院；对本项目的贡献：该完成人对“发现、发明或创新点（7）”做出了一定贡献。支持上述贡献的证据为该完成人以

第一作者身份发表的 1 篇 SCI 论文（附件 4-12）。

8) 姓名：高擎；排名：8；职称：医师；行政职务：无；工作单位：南京市第一医院；完成单位：南京市第一医院；对本项目的贡献：该完成人对“发现、发明或创新点（6）”做出了一定贡献。支持上述贡献的证据为该完成人以共同第一作者身份发表的 1 篇 SCI 论文（附件 4-3）。

9. 完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献

单位名称：南京市第一医院；排名：1；对本项目的贡献：在本项目实施过程中，该单位提供了必要的研究场所、实验设备及配套资金，使本项目得以顺利完成。该单位作为第 1 或主要完成单位发表代表性论文 20 篇，其中 SCI 论文 17 篇，单篇最高 IF 为 6.19，>5 的有 9 篇，累计 IF 达 68.86，被《Lancet Neurology》、《Nature Immunology》、《Brain》等国外顶级学术期刊引用 386 次。依托该单位，本项目申报团队已入选江苏省卫计委十三五“科教强卫工程”医学创新团队；就职于该项目负责人已获中国医师行业最高奖——中国医师奖，并被授予南京市科技功臣称号；就职于该单位的研究骨干获美国神经病学协会颁发的 International Scholarship Award，同时受著名生物学家 DJ Klionsky 教授邀请，共同修订了新版《自噬研究操作指南》。本项目部分成果获 2017 年度江苏省医学新技术引进奖一等奖，并在省内外多家三级甲等医院推广应用，大幅提高了应用单位神经变性病的诊疗水平，促进了高危人群的筛查工作的进行，取得了显著的社会效益。该单位神经内科自 2014 年起主办国家级继续医学教育项目《神经变性疾病诊疗进展》，至今已举办 4 届，累计参会人数 1500 余人，进一步推广了本项目的研究成果，在国内产生了显著的社会影响力。