2025年度湖北省科学技术奖公示表（自然科学）

项目名称、提名者及提名意见、项目简介、代表性论文专著目录、主要完成人（完成单位）

|  |  |
| --- | --- |
| 项目名称 | 基于关键分子靶点的AD相关认知功能障碍的转化研究 |
| 提名单位 | 湖北省教育厅 |
| 提名意见 | （不超过600字，根据项目创造性特点，科学技术水平和应用情况并参照相应奖类条件写明提名理由和结论性意见，并填写提名意见和提名等级。）  本项目围绕阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）这一全球性重大公共卫生挑战，针对其发病机制复杂、临床治疗手段有限的现状，开展了系统性、创新性的转化研究。通过16年的持续攻关，项目取得了一系列具有重要科学价值和临床意义的原创性成果，揭示了BACE1翻译后修饰的新机制，筛选出新型BACE1抑制剂；阐明了氧化应激介导神经元损伤的机制，开发了特异性靶向的小分子化合物；发现了AD病理过程中神经炎症调控的分子机制，开发了新的靶向干预方案。项目执行期间在《PNAS》、《Nature Communications》、《Journal of Alzheimer's Disease》等高水平期刊发表SCI论文70余篇，总被引500余次，研究成果被Nature Reviews Neuroscience等权威期刊专题评述，获国家发明专利3项，推动3个先导化合物进入临床前评价。团队获批国家自然科学基金项目5项，负责人担任认知与情感障碍湖北省重点实验室主任等重要学术职务。本项目通过多学科交叉融合，建立了从基础发现到临床转化的完整研究体系，不仅深化了对AD发病机制的认识，更为AD的精准诊疗提供了新的理论依据和干预策略，为开发具有自主知识产权的新型治疗药物奠定了理论基础，具有重要的科学价值和社会意义。  提名该项目为2023年度湖北省自然科学奖 二 等奖 |
| 项目简介 | 阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）是21世纪全球公共卫生领域的重大挑战，随着人口老龄化，其发病率呈逐年上升趋势。据世界卫生组织（WHO）统计，全球AD患者已超过5000万，其中我国患者人数突破1000万，年直接医疗支出高达7000亿元人民币，造成巨大的社会经济负担。AD以进行性认知功能障碍为主要临床特征，表现为记忆减退、执行功能下降和空间定向障碍等，严重影响患者的生活质量。目前临床治疗仍以对症干预为主，缺乏有效逆转疾病进程的干预手段，究其根本在于对AD关键分子靶点的系统性调控机制认识不足，导致基础研究向临床转化缓慢。  针对这一重大临床需求，本项目组依托认知与情感障碍湖北省重点实验室（申请人舒细记为认知与情感障碍湖北省重点实验室主任），整合分子神经生物学、药理学和临床医学等多学科优势，历时16年开展"基于关键分子靶点的AD相关认知功能障碍转化研究"。项目聚焦AD核心病理机制，主要围绕Aβ毒性、氧化应激损伤和神经炎症反应，系统性展开基础与临床转化研究，取得了一系列具有重要科学价值和临床应用前景的创新性成果。   1. 基于Aβ生成的关键限速酶BACE1发现一系列对抗AD病理及认知功能障碍的天然小分子化合物和非药物干预策略   BACE1作为Aβ生成的关键限速酶，其异常活化直接导致Aβ沉积和认知功能障碍。我们发现BACE1苏木化修饰通过竞争性抑制泛素化和磷酸化，显著增强其稳定性和酶活性（PNAS 2018; J Neurochem 2023），并揭示高脂饮食通过促进BACE1去磷酸化以及苏木化加剧Aβ聚集的新机制（J Alzheimers Dis 2022 A）。基于这些发现，项目组从药用真菌中分离鉴定出新型BACE1抑制剂Asperterpenes A/B，并证实柑橘多甲氧基黄酮Tangeretin可通过抑制BACE1活性显著改善AD模型小鼠的认知功能（J Agric Food Chem 2022）。这些成果被评价为BACE1的活性调节提供了新观点、为AD 的药物干预提供了潜在的先导化合物（Biological Psychiatry 2021; Bioorganic Chemistry 2022）。   1. 针对抗氧化损伤获得AD神经保护的小分子化合物   项目组围绕"铁死亡/氧化应激-认知障碍"，揭示环境因素（如PM2.5、酒精等）通过诱导脑内铁离子浓度异常升高、谷胱甘肽过氧化物酶4（GPX4）活性降低等途径触发铁死亡，进而导致神经元损伤和认知功能障碍；而铁螯合剂显著减少AD模型小鼠脑内Aβ沉积，改善突触可塑性与认知功能（J Alzheimers Dis 2022 B）。基于这些机制研究，项目组发现靶向GPX4的小分子化合物和诃子多酚提取物等天然抗氧化剂，其中双(7)-他克林等化合物具有显著的神经保护作用（中国医院药学杂志2012）。这些工作被Environmental Science & Technology（2024）专题评述，为AD的治疗提供了新思路。   1. 发现调控炎症微环境缓解AD神经病理和认知障碍的小分子化合物   基于神经炎症相关通路和靶点在AD相关认知障碍中的关键作用，项目组发现脆弱拟杆菌（Bacteroides fragilis）通过代谢产物12-HHTrE和PGE2激活小胶质细胞，显著增加海马炎症水平（Nat Commun 2023），揭示污染物PM2.5通过外泌体诱导神经炎症和认知障碍（Environ Toxicol 2022），发现高脂饮食诱导AD模型小鼠小胶质细胞内脂滴异常聚积，加剧神经炎症和AD病理（Mol Nutr Food Res 2024）。基于这些机制研究，项目组发现表没食子儿茶素没食子酸酯和党参多糖通过抑制小胶质细胞极化，缓解神经炎症，减轻Aβ沉积，改善突触可塑性，显著缓解认知障碍（Curr Med Sci 2020；Aging 2020）；间歇性禁食缓解海马区小胶质细胞过度激活，降低炎症因子水平（Mol Nutr Food Res 2025）。这些工作被Nature系列等期刊正面引用，为代谢与神经炎症间的交互作用提供了重要的证据，为AD的抗炎治疗提供了重要线索。 |
| 主要完成人  （完成单位） | 江汉大学 |
| |  |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | | 序号 | 论文（专著）名称/刊名/作者 | 年、卷、页码 | 发表时间（年月日） | 通讯作者（含共同） | 第一作者（含共同） | 国内作者 | | 1 | High Fat Diet Mediates Amyloid-β Cleaving Enzyme 1 Phosphorylation and SUMOylation, Enhancing Cognitive Impairment in APP/PS1 Mice. J Alzheimers Dis. Bao J, Liang Z, Gong XK, Yu J, Xiao YF, Liu W, Wang XC, Wang JZ, Shu X. | 2022.85: 863-876 | 2022年1月27日 | 包建, 舒细记 | 包建，梁征 | 包建，梁征, 龚晓康，于晶, 肖一帆, 柳威, 王小川，王建枝, 舒细记 | | 2 | Tangeretin Inhibits BACE1 Activity and Attenuates Cognitive Impairments in AD Model Mice. J Agric Food Chem. Bao J, Liang Z, Gong X, Zhao Y, Wu M, Liu W, Tu C, Wang X, Shu X. | 2022.70:1536-1546 | 2022年2月9日 | 包建, 舒细记 | 包建，梁征 | 包建，梁征, 龚晓康, 赵阳, 吴梦娟, 柳威，涂晨宇, 王小川, 舒细记 | | 3 | Iron Chelation Remits Memory Deficits Caused by the High-Fat Diet in a Mouse Model of Alzheimer’s Disease. J Alzheimers Dis. Yifan Xiao, Xiaokang Gong, Ronghua Deng, Wei Liu, Youhua Yang, Xiaochuan Wang, Jianzhi Wang, Jian Bao, Xiji Shu. | 2022.86:1959-1971 | 2022年3月15日 | 包建，舒细记 | 肖一帆 | 肖一帆, 龚晓康, 邓荣华, 柳威, 杨友华, 王小川, 王建枝, 包建, 舒细记 | | 4 | 双(7)-他克林、美金刚和他克林对脑缺血大鼠认知功能及海马神经发生的影响比较.中国医院药学杂志. 舒细记，柳威，杨荣，叶雁杰，易卉玲，李长雷，艾永循. | 2012.32:579-583 | 2012年8月27日 | 艾永循 | 舒细记 | 舒细记,柳威,杨荣,叶雁杰，易卉玲，李长雷，艾永循 | | 5 | Epigallocatechin-3-gallate Alleviates Cognitive Deficits in APP/PS1 Mice. Curr Med Sci. Bao, J., Liu, W., Zhou, H. Y., Gui, Y. R., Yang, Y. H., Wu, M. J., Xiao, Y. F., Shang, J. T., Long, G. F., Shu, X. J. | 2020.40:18-27 | 2020年2月1日 | 舒细记 | 包建 | 包建, 柳威, 周红艳，桂玉然, 杨友华, 吴梦娟, 肖一帆, 商锦婷, 龙桂凤, 舒细记 | | |