

2. 項目簡介

(項目所屬科學技術領域、主要研究內容、發現點、科學價值、同行引用及評價等內容。)

本項目屬中藥藥理學等領域。

類風濕關節炎(RA)是嚴重危害人類健康的自身免疫病,我國約有 500 萬患者。RA 發病機制未明,病理複雜,遷延難愈,缺乏理想的治療方法與藥物。本課題組長期從事 RA 的臨床和基礎研究,該項目在 RA 發病機制、中藥治療機理、藥物作用靶標與途徑等方面獲得了多項新發現,為確立治療 RA 的新策略和研發新靶標藥物建立了新的理論基礎,具有重大的科學意義和醫療價值。

1.首次發現腸道和口腔微生態變化與 RA 的發病機制密切相關

採用宏基因組鳥槍法基因測序技術,對糞便、牙菌斑、唾液樣本進行菌群宏基因組分析,首次發現 RA 患者與健康人腸道和口腔微生態差異顯著,RA 患者嗜血菌屬減少,唾液乳桿菌則呈高表達,且與病情活躍程度相關,經甲氨蝶呤和雷公藤甲苷治療後,部分患者微生態異常得到改善。這一突破性的新發現,為建立基於微生態特徵的 RA 診斷新分型和治療新策略奠定了理論基礎。論文於“實驗醫學研究”類別排名第一的 SCI 期刊 Nature Medicine (IF:28.223) 發表後,迅速獲得國內外學者高度評價。

2.首次發現治療 RA 的藥物結合新靶位

IKK β 是調節 T 細胞活性及 RA 病理密切相關的激酶,故研發 IKK β 抑制劑已成為抗關節炎藥物的前沿研究領域。我們自行合成生物素探針,首次發現了中藥二氫楊梅素能特異性地與 IKK β Cys-46 位點結合而顯著抑制 IKK β 活性,並製作了 IKK β C46A 基因點突變小鼠模型,確認了這一藥物結合新靶位,這為研發新標靶藥物開闢了新途徑。論文於 Oncotarget 發表。

3、首次發現治療難治性 RA 的研究新途徑

誘導關節滑膜成纖維細胞凋亡是治療 RA 的重要方法,但當該類細胞 p53 突變基因和抗藥性 P-gp 高表達,則使細胞產生耐凋亡,疾病難治。我們首次發現了千金藤碱等能激活 AMPK-mTOR 訊號通路誘導耐凋亡細胞的自體吞噬而凋亡,這為治療難治性 RA 開闢了研究新方向。

4、首次發現中藥複方和多種活性成分抗關節炎作用的新機制

深入研究烏頭湯的增效減毒配伍機理,首次發現了芍藥苷能顯著降低烏頭碱毒性,其減毒機理與影響機體生物利用度屏障(BB)密切相關,亦發現 BB 對多種藥效或毒性成分進入體內發揮著重要的調控作用。以中藥複方青附關節舒為研究對象,首次發現了該複方作用於 14 個蛋白而產生抗關節炎作用, PgK1 蛋白發揮著中心調控作用。根據中藥複方治療 RA 的特點與機理,首次提出了基於分子網絡整合調節治療複雜性疾病的新策略,文章發表於 Science 增刊(IF: 33.611)。

首次發現了 $\alpha 7$ 煙鹼型乙醯膽鹼受體介導青藤碱抑制 LPS 所致巨噬細胞活化而抗炎的新機制,亦

發現青藤碱可引起嗜鹼性粒細胞脫顆粒而釋放組織胺、氨基己糖苷酶、PGD2 和 PGE2, 導致類過敏反應發生。這些新發現為認識青藤碱製劑正清風痛寧的抗炎作用特點並為克服其副作用建立了理論基礎。還發現了甘草素、異甘草素和異甘草苷等中藥化學成分的抗炎新活性。

本項目 14 篇 SCI 期刊论文, IF 大於 5 者 5 篇(含大於 25 者 3 篇), 總 IF 129.974。另含中文核心期刊论文 1 篇。引用 73 次, 含他引 66 次, 獲得了美國、澳大利亞、中國、韓國等多國學者高度評價。獲國際專利授權 3 項, 培養博士研究生 12 名。

本項目申請自然科學獎一等獎。

(字數不超過 1200 字)