

项目名称：内源性活性小分子与心血管保护作用

1. 项目简介

心血管系统疾病发病和死亡率居我国各类疾病之首并持续增高，揭示其新的发病机制、提出新的诊治对策是国家的重大需求。但是近30年来，国际上大量在动物模型中证实有逆转心肌/血管重构作用和心力衰竭治疗的新药物，均未带来临床获益。因此，迫切需要从新的角度探索心脏损伤的保护机制，寻求新的治疗靶点。内源性活性小分子包括脂质、核酸和蛋白质等来源的代谢活性小分子，广泛参与并调节细胞和器官的生理、病理功能。阐明内源性活性小分子在心血管系统中的作用和机制、寻找新的干预靶点和药物是心血管系统重大疾病防治中的关键科学问题。本课题组在科技部973、国家优秀青年基金和多项国家自然科学基金委重点项目等项目的支持下，围绕脂质代谢活性小分子和核酸小分子与心血管保护作用以及调控机制进行系统研究，经过十余年的紧密合作取得了如下成果：

1. 首次系统研究和发现脂质来源花生四烯酸P450代谢活性小分子二十碳三烯酸（EETs）有明显抗心肌损伤、抗血管内皮损伤和抗高血压及肺动脉高压、改善糖脂代谢等广泛的心血管保护作用，是重要的内源性心血管保护系统；阐明了其通过激活PPAR等受体和促进Akt1与AMPK α 2结合入核，启动心房利钠肽分泌的分子机制。

2. 首次发现EETs及其水解酶抑制剂可显著抑制动脉粥样硬化形成和心肌肥厚，是心脏和血管保护的重要靶向药物。

3. 首次发现核酸来源活性小分子miRNAs对心肌损伤、纤维化和血管新生等起重要作用，首次阐明了miRNAs通过进入线粒体调节其基因表达以及在细胞转分化调控中的独特机制；提出miRNAs将是高血压和心力衰竭等心血管疾病治疗的重要药物。

研究工作对进一步理解心血管疾病的病理机制、探索新的防治靶点具有重要的科学意义。本项目发表SCI收录论文125篇（包括应邀综述5篇），其中8篇代表作发表在Cell（2篇，IF：30.41）、Adv Drug Deliv Rev（IF：11.764）、Cancer Research（2篇，IF：9.122）、PNAS（2篇，IF：9.661）和Diabetes（IF：8.684）等国际顶级期刊，总影响因子118.5，并被Cell，Nature等权威SCI期刊他引669次，单篇最高SCI他引156次。研究成果被诺贝尔奖获得者Phillip A. Sharp教授

和美国科学院院士Bruce Hammock教授在《自然》、《科学》等150家科学刊物和媒体报道和评述，引起了国际上广泛关注。项目主要发现内容入选Biology Faculty 1000和“两院院士评选翰林杯2010年中国十大科技进展新闻”，在Nat Rev Drug Discov等综述性论文中被重点介绍，并被Cell, Nature, JCI, Circulation, Circ Res等国际著名专业杂志评述1000余次。主要完成人员组织3次专题国际会议，在国际大会作特邀报告20次，担任国际大会与分会主席8次。项目组成员含国家优青2名，青年长江2名，青年千人1名，获湖北省自然科学一等奖、湖北省科技进步一等奖和教育部自然科学一等奖各1项。获得国家发明专利13项和美国发明专利1项；汪道文受美国花生四烯酸代谢年会WEC邀请成为该会目前唯一非美国本土Scientific Member，在国际该研究领域具有影响力和知名度。

2. 客观评价

本项目发表SCI收录论文125篇，其中8篇代表作发表在Cell、PNAS、Adv Drug Deliv Rev、Cancer Res和Diabetes等国际顶级期刊（总影响因子118.5），SCI他引669次，单篇最高SCI他引156次。主要发现在Nat Rev Drug Discov、Nat Rev Mol Cell Biol、JCI、Pharmacol Ther、Pharmacol Rev、Physiol Rev、Prog Lipid Res等综述性论文中被重点介绍和评述，并被Cell、Nat Rev Genet、JCI、Circulation等顶级期刊多次引用（IF > 20论文他引18次；IF > 10的论文他引89次）。部分研究结果已被编入心血管研究领域国际权威著作《Hypertension and Hormone Mechanisms》（Robert M. Carey主编，HUMANA 2007年出版）、《Cardiovascular Hormone System》（Michael Bader主编，WILEY-BLACKWELL 2008年出版）、《Lipid Mediators and Their Metabolism in the Brain》（Akhtaq Farooqui主编，Springer 2011年出版）、《Obstructive Airway Diseases》（Abhijit Ray主编，CRC Press 2012年出版）。组织了3次国际会议，主要完成人在国际大会作特邀报告20次，担任国际大会与分会主席8次。1人获国家“青年千人计划”，2人获国家优秀青年基金，2人被聘为长江学者特聘教授（青年）。曾获2010年教育部自然科学一等奖、2010年湖北省自然科学一等奖和2015年湖北省科技进步一等奖。研究成果被他人评价如下：

针对科学发现一：

1. 项目组系统研究了脂质活性小分子EETs对血管内皮功能的影响，在国际上首

次证明其能显著改善生理状态下的内皮功能，美国北卡罗来纳大学Craig R. Lee教授对论文（*J Pharmacol Exp Ther.* 2003;307:753）的评论：“Dr. Wang first reported that CYP表氧化酶与其代谢物EETs显著增加eNOS mRNA与蛋白质的表达水平，并增强酶的活性，同时明确了其分子机制和信号机制（*J Mol Cell Cardiol.* 2010;48:331）”，同时该研究结果被广泛引用和正面评述。系列成果（**代表性论文1, 8等**）被NIESH/NIH主任Darryl Zeldin教授和哈佛大学Panigrahy博士在其两篇综述中引用，并明确指出汪道文是EETs与肿瘤领域的开拓者（*Cancer Metastasis Rev.*2011;30:525, *Cancer Metastasis Rev.* 2010;29:723）。美国科学院院士Bruce Hammock在其长篇述评中大篇幅引用（**代表性论文1, 8等**）并高度评价，指出“…汪的研究表明抑制EET能治疗肿瘤”（*Nat Rev Drug Discov.* 2009;8:794），并写入上述教科书。

2. 腺相关病毒介导EETs高表达抑制肾损伤的成果（*Hum Gene Ther.* 2012;23:688）极有应用前景，被*Global Medical Discovery*作为featured文章收录。

3. 基于汪道文教授在EETs领域的贡献与声望，应*Adv Drug Deliv Rev*杂志主编邀请，汪道文教授撰写了关于EETs心血管系统作用的长篇综述（**代表性论文2**, IF:11.764）。

4. 加拿大Alberta大学Seubert教授应美国NIEHS中心主任Zeldin教授邀请撰写长篇综述 (*Cytochrome P450-derived eicosanoids and heart function.* *Pharmacol Ther.* 2017;179:47, IF:11.127), 文中针对EETs与心脏保护引用汪道文组论文11篇（**代表性论文7等**）和艾玎组多篇论文（**代表性论文4等**）。文中多处大篇幅介绍和高度肯定了研究结果和机制，指出这些研究提示EETs对糖尿病和糖尿病心肌病发展和心血管疾病有明显保护作用，值得进行临床研究。

针对科学问题二：

1. 德国法兰克福血管研究中心主席Fleming教授为项目组的系列成果（**代表性论文1,2,3,4,7,8**）撰写的述评中指出Dr. Ai阐明了危险因素对sEH表达调控的机制（*Pharmacol Rev.* 2014;66:1106, IF:17.89）。加拿大阿尔伯塔大学El-Kadi教授在为项目组成果（**代表性论文4**）撰写的评论称sEH是Ang II介导心肌肥厚的诱导剂（*Drug Metab Rev.* 2013;45:173）。美国科学院院士Bruce Hammock教授和著名花生四烯酸代谢研究专家、美国威斯康辛医学院药理学与毒理学系主任

John Imig教授分别在他的多篇研究论文和综述中均证明、肯定和大篇幅引用本项研究结果（*Physiol Rev.* 2012;92:101, *Nat Rev Drug Disc.* 2009;8:794, *Annl Rev Pharmacol Toxicol.* 2013;53:37等），指出其临床应用前景，并写入上述教科书。

2. 基于项目组在sEH研究领域的贡献，应主编邀请，艾玎撰写综述阐述sEH抑制剂在心血管系统疾病治疗中的作用（*Kidney Int.* 2010;77:88, IF:8.395）。

针对科学发现三：

1. 项目组阐述了microRNA的新功能，丰富了领域内对microRNA功能及机制的认识（**代表性论文5**）。线粒体研究大师Gerald Shadel在同期*Cell*对该文做重点评价，认为该工作揭示了线粒体基因表达新的调控机制，为该领域研究提供了新思路。同期*Nat Rev Genet*（2014;15:572, IF:40.28）刊文“microRNA刺激线粒体翻译”作为热点评论。*Nat Rev Mol Cell Biol*（2015;16:586, IF:46.6）整段引用本成果，并评论“揭示线粒体基因表达与胞浆过程间紧密而新奇的关联，提示线粒体翻译在细胞活动中的核心作用”。德国哥廷根大学Rehling教授在*Trends Cell Biol*（2017;27:712, IF:15.33）撰文称本发现“首次把microRNA与线粒体翻译调控联系起来”。贝勒医学院McGuire教授称本发现为“独特、非经典的miRNA调控mRNA翻译的方式”（*Trends Endocrinol Metab.* 2015;26:733, IF:10.89）。本发现还被系列教科书整段引用并评价“提示线粒体与核基因组的深层次关联”、“揭示新的线粒体调控通路与潜在的有力治疗手段”（*microRNA: Medical Evidence*, P130; *microRNA: Basic Science*, P44）。

2. 项目组在microRNA调控机制与细胞重编程领域发表系列重大成果，包括*Mol Cell.* 2009;36:996(封面文章)、*Cell*(**代表性论文6**)、*Nat Neurosci.* 2016;19:807。项目组发表于*Mol Cell*的成果被评为“2010年中国十大科技进展”，并获同期评述“Xue等的发现有力挑战了高通量技术才能掌握基因全貌的理念，……其绘制的RNA图谱有望在未来预测基因在特定条件的转录后形式”。发表于*Cell*的代表性论文6得到极高评价，被RNA剪接发现者、诺贝尔奖得主Phillip A. Sharp教授文章引用。有综述称本成果为“开创性研究（pioneering work）”、“引爆miRNA调控细胞重编程研究热点”（*Prog Neurobiol.* 2017;148:21, IF:13.21）。*Cell Stem Cell*（2015;16:119, 2017;21:18, IF:23.39）陆续刊文评价它是“惊人发现（surprising fact）”、“揭示细胞命运的再分化关键在于移除抑制因子”。项目组

每项成果均得到国内外重要媒体如Twitter、Altmetric、科学网、生物通、丁香园、搜狐网等争相报道及转载。

3. 代表性论文专著目录

- 1) Jian-Gang Jiang, Chun-Lian Chen, Jeffrey W. Card, Shilin Yang, Ji-Xiong Chen, Xiang-Ning Fu, Yao-Gui Ning, Xiao Xiao, Darryl C. Zeldin, and **Dao Wen Wang***. Cytochrome P450 2J2 promotes the neoplastic phenotype of carcinoma cells and is up-regulated in human tumors. *Cancer Res.* 2005;65(11):4707-15
- 2) Xizhen Xu, Xin A. Zhang, and **Dao Wen Wang***. The roles of CYP450 epoxygenases and metabolites, epoxyeicosatrienoic acids, in cardiovascular and malignant diseases. *Adv Drug Deliv Rev.* 2011;63(8):597-609
- 3) **Ding Ai**, Yi Fu, Deliang Guo, Hiromasa Tanaka, Nanping Wang, Chaoshu Tang, Bruce D. Hammock*, John Y.-J. Shyy*, and Yi Zhu*. Angiotensin II up-regulates soluble epoxide hydrolase in vascular endothelium in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U SA.* 2007;104(21):9018-23.
- 4) **Ding Ai**, Wei Pang, Nan Li, Ming Xu, Paul D. Jones, Jun Yang, Youyi Zhang, Nipavan Chiamvimonvat, John Y.-J. Shyy, Bruce D. Hammock*, and Yi Zhu*. Soluble epoxide hydrolase plays an essential role in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci U SA.* 2009;106(2):564-9.
- 5) **Xiaorong Zhang**, Xinxin Zuo, Bo Yang, Zongran Li, Yuanchao Xue, Yu Zhou, Jie Huang, Xiaolu Zhao, Jie Zhou, Yun Yan, Huiqiong Zhang, Peipei Guo, Hui Sun, Lin Guo, Yi Zhang, and Xiang-Dong Fu*. MicroRNA directly enhances mitochondrial translation during muscle differentiation. *Cell.* 2014;158(3):607-19.
- 6) **Yuanchao Xue**, Kunfu Ouyang, Jie Huang, Yu Zhou, Hong Ouyang, Hairi Li, Gang Wang, Qijia Wu, Chaoliang Wei, Yanzhen Bi, Li Jiang, Zhiqiang Cai, Hui Sun, Kang Zhang, Yi Zhang, Ju Chen, and Xiang-Dong Fu*. Direct conversion of fibroblasts to neurons by reprogramming PTB-regulated microRNA circuits. *Cell.* 2013;152(1-2):82-96.
- 7) Xizhen Xu[#], Chun Xia Zhao[#], Luyun Wang[#], Ling Tu, Xiaosai Fang, Changlong Zheng, Matthew L. Edin, Darryl C. Zeldin, and **Dao Wen Wang***.

Increased CYP2J3 expression reduces insulin resistance in fructose-treated rats and db/db mice. *Diabetes*. 2010;59(4):997-1005

- 8) Jian-Gang Jiang[#], Yao-Gui Ning[#], **Chen Chen**, Ding Ma, Zhen-Jun Liu, Shilin Yang, Jianfeng Zhou, Xiao Xiao, Xin A. Zhang, Matthew L. Edin, Jeffrey W. Card, Jianing Wang, Darryl C. Zeldin, and **Dao Wen Wang***. Cytochrome p450 epoxygenase promotes human cancer metastasis. *Cancer Res*. 2007;67(14):6665-74.

4. 主要完成人情况

- 1) 汪道文，第一完成人

行政职务：内科学系主任兼心内科主任

技术职称：教授、主任医师

工作单位：华中科技大学同济医学院附属同济医院

完成单位：华中科技大学同济医学院附属同济医院

对本项目贡献：负责该项目总体思路的提出，具体研究路线、科学假说的设定，各期项目申请，每个科学实验的设计、实施、数据收集和分析，项目内各自然现象的发现、新技术的建立和一些新观念的提出（科学发现一、二、三），科学论文的写作和发表(代表性论文1,2,7,8)。完成该项目工作量占个人工作总量的60%。

- 2) 艾玳，第二完成人

行政职务：无

技术职称：教授

工作单位：天津医科大学

完成单位：北京大学

对本项目贡献：负责本项目研究平台的建立，开展了脂质代谢活性小分子EETs在心血管疾病中作用及机制的研究，特别是在国际上首次应用sEH抑制剂针对动脉粥样硬化及心肌肥厚进行治疗。参加项目申请，一些新观念的提出（科学发现一、二），以及科学论文的写作和发表(代表性论文3,4)。完成本项目工作量占个人工作总量的60%。

- 3) 张晓荣，第三完成人

行政职务：无

技术职称：研究员

工作单位：中国科学院生物物理研究所

完成单位：武汉大学

对本项目贡献：首次在国际上报道了核酸活性小分子能够进入线粒体，并揭示了全新的miRNA在线粒体中的正性调控机制，为该领域的研究提供了新的思路；参加项目申请、一些新观念的提出（科学发现三），以及科学论文的写作和发表(代表性论文5)。完成本项目工作量占个人工作总量的60%。

4) 薛愿超，第四完成人

行政职务：无

技术职称：研究员

工作单位：中国科学院生物物理研究所

完成单位：武汉大学

对本项目贡献：首次在国际上首次报道了核酸活性小分子可以与RNA结合蛋白相结合，敲除单个基因而实现细胞转分化，为该领域的研究提供了新的思路；参加项目申请、一些新观念的提出（科学发现三），以及科学论文的写作和发表(代表性论文6)。完成本项目工作量占个人工作总量的60%。

5) 陈琛，第五完成人

行政职务：无

技术职称：副教授

工作单位：华中科技大学同济医学院附属同济医院

完成单位：华中科技大学同济医学院附属同济医院

对本项目贡献：参与发现脂质活性小分子在心血管疾病中的作用，并发现了脂质活性小分子与核酸活性小分子之间的调控关系，继而开展了miRNA在心血管疾病中作用及机制的研究，特别是发现高血压中miRNA不同于经典转录后负性调控的新机制。参加项目申请，一些新观念的提出（科学发现一、三），以及科学论文的写作和发表(代表性论文8)。完成本项目工作量占个人工作总量的80%。

5. 完成人合作关系说明

一、项目组第一完成人汪道文研究团队与第二完成人艾玎研究团队长期在脂质代谢研究领域共同合作，汪道文团队为艾玎团队提供患者样本，艾玎团队为汪道文团队提供代谢组学研究平台，双方广泛交流。双方于 2014 年和 2016 年在武汉和天津共同举办 PUFA 国际不饱和脂肪酸研讨会。双方共同发表研究论文（*Cardiovasc Res.* 2015;105(3):304-17，张栩为艾玎团队成员）。共同参与合著专著《血管生物学（第二版）》。艾玎研究团队 2010 年获得 973 国家重点基础研究发展计划（细胞膜重要脂质代谢产物对重大疾病病理生理过程的调控 2010CB912500，首席科学家朱毅为艾玎团队成员），汪道文为该项目专家组成员。2017 年汪道文与朱毅再次合作获得国家自然科学基金重大项目（生物活性小分子调控病理性心肌重构机制研究，81790624）。

二、项目组第一完成人汪道文研究团队与第三完成人张晓荣研究团队长期在小核酸 miRNA 研究领域共同合作，汪道文团队为张晓荣团队提供病理模型和患者样本，张晓荣团队为汪道文团队提供线粒体研究平台，双方广泛交流。双方共同发表研究论文（*Circulation.* 2016;134(10):734-51）。

三、项目组第一完成人汪道文系项目组第五完成人陈琛的研究生导师，也是陈琛工作所在科室的主任，双方在多个研究方向长期共同合作。双方共同发表 SCI 论文 60 余篇。共同参与合著专著《血管生物学（第二版）》和 *Cytochrome P450-CYP2 Family-Epoxygenase Role in Inflammation and Cancer*. In James Hardwick, editor: *Cytochrome P450 function and pharmacological roles in inflammation and cancer*, Vol 74, APHA, UK: Academic Press, 2015, pp. 193-221。多次共同申请并获得国家自然科学基金 3 项（生物活性小分子调控病理性心肌重构机制研究，81790624；心力衰竭中血管稳态和重构的转录后调控机制研究，91439203；细胞色素 P450 表氧化酶代谢物 EETs 抗心肌肥厚和损伤作用及其机制研究，31130031）。共同获得 2010 年度教育部高等学校科学研究优秀成果奖（科学技术）自然科学奖一等奖、2010 年度湖北省科学技术奖励自然科学奖一等奖和 2010 年度中华医学科技奖三等奖。共同获得国家发明专利 2 项。

四、项目组第二完成人艾玎与第五完成人陈琛共同参与合著专著《血管生物学（第二版）》。

五、项目组第三完成人张晓荣和第四完成人薛愿超同在武汉大学付向东课题组完成研究生科研训练，其后一直共同合作从事小核酸作用机制研究，目前在同

一单位开展研究，并共同发表研究论文（Cell. 2014;158(3):607-19）。

六、项目组第三完成人张晓荣与第五完成人陈琛在小核酸miRNA研究领域共同合作，双方共同发表研究论文（Circulation. 2016;134(10):734-51）。

6. 知情同意证明

知情同意书

国家奖励办：

作为第一作者，我同意汪道文教授用我们共同发表的以下2篇文章申报2018年国家自然科学奖。

1. **Jiang JG**, Chen CL, Card JW, Yang S, Chen JX, Fu XN, Ning YG, Xiao X, Zeldin DC, **Wang DW**. Cytochrome P450 2J2 promotes the neoplastic phenotype of carcinoma cells and is up-regulated in human tumors. *Cancer Res*. 2005;65(11):4707-15.

2. **Jiang JG**, Ning YG, Chen C, Ma D, Liu ZJ, Yang S, Zhou J, Xiao X, Zhang XA, Edin ML, Card JW, Wang J, Zeldin DC, **Wang DW**. Cytochrome p450 epoxygenase promotes human cancer metastasis. *Cancer Res*. 2007;67(14):6665-74

特此说明！

签名：

时间：2017.12.29

知情同意书

国家奖励办：

作为第一作者，我同意汪道文教授用我们共同发表的以下2篇文章申报2018年国家自然科学奖。

1. **Xu X**, Zhang XA, **Wang DW**. The roles of CYP450 epoxygenases and metabolites, epoxyeicosatrienoic acids, in cardiovascular and malignant diseases. *Adv Drug Deliv Rev*. 2011;63(8):597-609

2. **Xu X**, Zhao CX, Wang L, Tu L, Fang X, Zheng C, Edin ML, Zeldin DC, **Wang DW**. Increased CYP2J3 expression reduces insulin resistance in fructose-treated rats and db/db mice. *Diabetes*. 2010;59(4):997-1005

特此说明！

签名：

时间：2017-12-29

知情同意书

国家奖励办：

作为通讯作者，我同意艾珂用我们共同发表的以下2篇文章与汪道文教授一同申报2018年国家自然科学奖。

1. **Ding Ai**, Yi Fu, Deliang Guo, Hiromasa Tanaka, Nanping Wang, Chaoshu Tang, Bruce D. Hammock, John Y.-J. Shyy, and Yi Zhu. Angiotensin II up-regulates soluble epoxide hydrolase in vascular endothelium in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U SA*. 2007;104(21):9018-23.

2. **Ding Ai**, Wei Pang, Nan Li, Ming Xu, Paul D. Jones, Jun Yang, Youyi Zhang, Nipavan Chiamvimonvat, John Y.-J. Shyy, Bruce D. Hammock, and Yi Zhu. Soluble epoxide hydrolase plays an essential role in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci U SA*. 2009;106(2):564-9

特此说明！

签名：

时间：2017.12.30

知情同意书

国家奖励办：

作为通讯作者，我同意艾珂用我们共同发表的以下1篇文章与汪道文教授一同申报2018年国家自然科学奖。

1. **Ding Ai**, Yi Fu, Deliang Guo, Hiromasa Tanaka, Nanping Wang, Chaoshu Tang, Bruce D. Hammock, **John Y.-J. Shyy**, and Yi Zhu. Angiotensin II up-regulates soluble epoxide hydrolase in vascular endothelium in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U SA*. 2007;104(21):9018-23.

特此说明！

签名：

时间：12/27/2017



Informed Consent Statement

The Chinese National Office for Science and Technology Awards,

As a co-corresponding author, it is hereby certified that I agree to authorize Dr. Ding Ai to use following articles for the collaborated application with Dr. Dao Wen Wang, for 2018 Chinese National Award for Natural Sciences.

1. Ding Ai, Yi Fu, Deliang Guo, Hiromasa Tanaka, Nanping Wang, Chaoshu Tang, Bruce D. Hammock, John Y.-J. Shyy, and Yi Zhu. Angiotensin II up-regulates soluble epoxide hydrolase in vascular endothelium in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(21):9018-23.
2. Ding Ai, Wei Pang, Nan Li, Ming Xu, Paul D. Jones, Jun Yang, Youyi Zhang, Nipavan Chiamvimonvat, John Y.-J. Shyy, Bruce D. Hammock, and Yi Zhu. Soluble epoxide hydrolase plays an essential role in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(2):564-9

Sincerely yours,

Bruce D. Hammock
 Distinguished Professor of Entomology &
 UCD Cancer Research Center
 Director, NIEHS-UCD Superfund Basic Research Program
 PI NIH Biotechnology Training Program

知情同意书

国家奖励办:

作为共同第一作者,我们同意汪道文教授用我们共同发表的以下1篇文章申报2018年国家自然科学奖。

1. Xu X, Zhao CX, Wang L, Tu L, Fang X, Zheng C, Edin ML, Zeldin DC, Wang DW. Increased CYP2J3 expression reduces insulin resistance in fructose-treated rats and db/db mice. *Diabetes*. 2010;59(4):997-1005

特此说明!

签名: 汪道文

时间: 2018.1.3

知情同意书

国家奖励办:

作为通讯作者,我同意张晓荣和薛愿超用我们共同发表的文章(Xue Y, Ouyang K, Huang J, Zhou Y, Ouyang H, Li H, Wang G, Wu Q, Wei C, Bi Y, Jiang L, Cai Z, Sun H, Zhang K, Zhang Y, Chen J, Fu XD. Direct conversion of fibroblasts to neurons by reprogramming PTB-regulated microRNA circuits. *Cell*. 2013;152(1-2):82-96 和 Zhang X, Zuo X, Yang B, Li Z, Xue Y, Zhou Y, Huang J, Zhao X, Zhou J, Yan Y, Zhang H, Guo P, Sun H, Guo L, Zhang Y, Fu XD. MicroRNA directly enhances mitochondrial translation during muscle differentiation. *Cell*. 2014;158(3):607-19) 与汪道文教授一同申报2018年国家自然科学奖!

特此说明!

签名: 汪道文

2017.12.28

知情同意书

国家奖励办:

作为共同第一作者,我同意汪道文教授用我们共同发表的以下1篇文章申报2018年国家自然科学奖。

1. Jiang JG, Ning YG, Chen C, Ma D, Liu ZJ, Yang S, Zhou J, Xiao X, Zhang XA, Edin ML, Card JW, Wang J, Zeldin DC, Wang DW. Cytochrome p450 epoxygenase promotes human cancer metastasis. *Cancer Res*. 2007;67(14):6665-74

特此说明!

签名: 汪道文

时间: 2017.12.30

7. 提名者及提名意见

1) 尚永丰

工作单位: 首都医科大学

职称: 教授、中国科学院生命科学和医学学部院士

学科专业: 基础医学病理生理学

提名意见: 心血管疾病主要集中于危险因素研究。而该项目系统研究了内源性活性小分子(脂质代谢物EETs和小核酸miRNAs)的抗心血管疾病的保护作用及机制,取得如下富有特色的重要成果:

1. 首次系统研究和发现脂质代谢活性小分子EETs抗心肌损伤和血管保护、改善糖脂代谢的作用及机制。

2. 首次发现EETs及其水解酶抑制剂明显抑制动脉粥样硬化和心肌肥厚,可

成为心脏和血管保护的重要靶向药物。

3. 首次发现核酸活性小分子miRNAs对心肌损伤、纤维化、血管新生和心脏功能起重要作用，阐明了作用机制，包括调节脂质代谢物EETs产生；提出miRNAs将是高血压、心肌损伤和心力衰竭等心血管疾病治疗的重要药物。

本项目系长期系统研究的结果总结，处于国际领先水平。其特色在于系统研究内源性心血管保护活性小分子的作用和机制（包括这两类小分子间的调节作用），研究成果将直接促进新的抗心血管疾病药物和新治疗策略的研究、开发和应用。

本项目发表SCI收录论文125篇，其中8篇代表作发表在Cell、PNAS、Cancer Res和Diabetes等国际顶级期刊（8篇代表论文总影响因子118.5），被Cell, Science, Nature Review Endocrinology, Nature Genetics等权威SCI期刊他引和正面评述669次，引起国际上广泛关注。

确认推荐材料真实有效，相关栏目符合填写要求。提名该项目为国家自然科学奖2等奖。

2) 邓子新

工作单位：武汉大学

职称：教授、中国科学院生命科学和医学学部院士

学科专业：微生物学

提名意见：该项目系统研究了内源性活性小分子抗心血管疾病的保护作用及机制，取得如下重要成果：

1. 首次系统研究和发现脂质代谢活性小分子EETs抗心肌损伤和血管保护、改善糖脂代谢的作用及机制。

2. 首次发现EETs水解酶抑制剂可抑制动脉粥样硬化和心肌肥厚，是心脏和血管保护的重要靶向药物。

3. 首次发现核酸来源活性小分子miRNAs对心肌损伤、纤维化和血管新生等起重要作用，阐明了作用机制；提出miRNAs将是高血压、心肌损伤和心力衰竭等心血管疾病治疗的重要药物。

本项目研究系统，具有鲜明的特色（内源性心血管保护）和创新性，尤其是发现了新的心血管药物治疗靶点和潜在药物，为心血管病新的药物开发和治疗研

究提供了全新的内容。

本项目发表SCI收录论文125篇，其中8篇代表作发表在Cell、PNAS、Cancer Res 和 Diabetes 等国际顶级期刊，被 Cell， Science， Nature Review Endocrinology， Nature Genetics等权威SCI期刊广泛应用和正面评述（他引669次），引起国际上广泛关注。

确认推荐材料真实有效，相关栏目符合填写要求。提名该项目为国家自然科学奖2等奖。

3) 金力

工作单位：复旦大学

职称：教授、中国科学院生命科学和医学学部院士

学科专业：遗传学

提名意见：心血管系统疾病是危害国人健康的首要疾病。该项目系统研究了内源性活性小分子的心血管保护作用及机制，取得如下重要成果：

1. 首次系统研究和发现脂质来源花生四烯酸代谢活性小分子EETs抗心肌损伤、保护血管和改善糖脂代谢的作用及机制。

2. 首次发现EETs水解酶抑制剂改善动脉粥样硬化和心肌肥厚的作用，提出EETs水解酶抑制剂是心血管保护的重要靶向药物。

3. 首次发现核酸来源活性小分子miRNAs在心肌损伤、血管新生和纤维化中的重要作用及机制，提出miRNAs是心血管疾病精准治疗的重要工具和基石。

本项目研究独具特色，一改他人主要研究心血管危险因素传统，而是研究内源性活性小分子（花生四烯酸P450代谢物EETs和小分子核酸miRNAs）的心血管保护作用及机制，为心血管疾病的防治提供了全新的思路和药物研究靶点，有明显创新性和应用前景。

本项目发表SCI收录论文125篇，其中8篇代表作发表在Cell、PNAS、Cancer Research和Diabetes等国际顶级期刊，研究成果被《细胞》、《科学》《Nature Review Drug Delivery》等150家刊物报道和评述（SCI他引669次），以及Altmetric等重要媒体广泛报道。

确认推荐材料真实有效，相关栏目符合填写要求。提名该项目为国家自然科学奖2等奖。