

2024 年山西省科学技术合作奖公示信息

1、项目名称：脑认知功能脂质代谢物的检测及应用

2、提名单位：山西医科大学

3、提名意见：我单位认真审阅了该项目提名书及附件材料，确认全部材料真实有效，相关栏目符合填写要求。对照山西省科学技术奖的授奖条件，同意该项目提名 2024 年度山西省科学技术奖科学技术合作奖二等奖。

4、项目简介：认知障碍严重威胁人类健康，亟待攻克。然而，当前对于脑认知功能的作用路径、分子机制认知不足，临床也缺少早期精准检测及靶向干预手段。申请人应用线虫、果蝇、小鼠三类生物模式，构建了脂代谢紊乱引起认知障碍的模型。通过深入研究模型中脂质代谢过程，发现在认知障碍出现前，脑内 SVZ 区脂质堆积，发现 ①脑认知缺陷模型通过影响脑内脂质代谢抑制脑内神经发生和脑内髓鞘形成，导致认知障碍；②脑认知缺陷模型引起少突胶质细胞脂滴堆积抑制髓鞘形成，导致认知功能障碍；③ 在此基础上，基于丙二腈异氟尔酮衍生物受体、N-苯乙基苯胺供体通过 π 桥连结构连接，形成具有 TICT 发光性能的近红外荧光探针，用于认知障碍模型中脂滴的实时检测，探针良好的疏水结构赋予其较好的脂滴靶向性，该探针在血液、脑脊液和脑组织中均进行了验证，受到应用单位好评。

5、客观评价：在本项目合作基础上，申请人团队获批 2 项国家级青年科研基金项目、2 项山西省基础研究计划项目，累计科研经费 79 万元，已培养 30 余名硕博研究生，发表《Cell Death and Disease》(1 区，IF=8.1) 等 30 余篇 SCI 论文，获批 4 项国家发明专利，设计构建高生物安全性、高靶向富集性的 NIR-II 荧光探针，并开展临床验证、评估和安全性测试。与山西医科大学第一医院、山西省肿瘤医院、爱尔眼科医院、首都医科大学宣武医院等临床单位合作，建立萨米临床神经解剖研究教学合作中心，组织开展 3 次跨地区、跨领域脑科学学术研讨会议，与会研究人员达 3000 余名，提升了申请人团队的国际影响力和竞争力，为我国在该领域发展做出贡献。

5、推广应用情况：

(1) 经济效益

丙二腈异氟尔酮衍生物近红外荧光探针技术在脂滴检测与脑疾病诊断领域的推广应用，将显著推动相关产业的发展，提升国内医疗设备和诊断工具的自主研发能力，减少对进口设备的依赖，从而降低整体医疗成本。特别是在脂滴检测方面，市场对高精度、低成本设备的需求日益增长，近红外荧光探针技术的应用填补了市场空白，促进相关设备的生产和销售，

推动高科技医疗产业蓬勃发展。同时，该技术的临床应用为医药和生物技术企业创造了新的经济增长点。通过与制药企业合作，特别是在认知障碍和神经退行性疾病靶向脂质代谢的药物筛选过程中，可加速药物研发周期，降低研发成本，提升企业竞争力和市场份额。

(2) 社会效益

应用该探针实时检测脂代谢物在神经系统疾病、特别是脑疾病中的变化，有助于提升疾病早期诊断和治疗的精准度，改善患者生活质量。特别是在认知障碍、脱髓鞘疾病等神经退行性疾病的早期筛查中，帮助患者及时获得诊疗，延缓病情发展，减轻患者及其家庭的负担。另外，精准诊断与早期干预有效减少了医疗资源的消耗，降低治疗费用与长期住院开支，缓解了社会医疗体系的压力，减轻公共医疗经济负担。此外，该技术的普及提升了医疗服务质量，推动公共卫生体系建设与完善。

(3) 生态环境效益

丙二腈异氟尔酮衍生物的近红外荧光探针具备绿色合成与快速降解的特性，减少了生产和使用过程中的环境污染。相比传统探针，新型探针的制备过程使用无水乙醇作为溶剂避免了有害化学品乙酸酐、四氢呋喃等的使用，缩短了降解周期，降低了医学废弃物对生态环境的影响。随着该技术的全球推广，将推动环保型医疗解决方案的发展，助力生态文明建设，满足绿色、可持续医疗的需求。

6、主要知识产权证明目录

| 序号 | 授权（申请）项目名称 | 知识产权类别 | 国（区）别 | 申请号 | 授权号 |
|----|----------------------------------|--------|-------|--------------------|----------------|
| 1 | 线粒体靶向的过氧亚硝酸根/亚硫酸氢根双响应荧光探针 | 发明专利 | 中国 | ZL 2021 1161196.9 | CN 113801105 B |
| 2 | 一种裂环烯醚萜苷类复合物的制备及其提高骨髓间充质干细胞活力的应用 | 发明专利 | 中国 | ZL 2017 10186044.1 | CN 107090430 B |
| 3 | 一种肝靶向的过氧亚硝酸根荧光探针及制备方法和应用 | 发明专利 | 中国 | ZL 2020 11349154.3 | CN 112457360 B |
| 4 | 用于人血清白蛋白检测的近红外荧光探针及其制备方法与应用 | 发明专利 | 中国 | ZL 2024 10462744.9 | CN 118290413 B |

6、主要完成人情况

本项目所有主要完成人都参与了项目的具体研究工作，是项目研究中最重要合作者。

| 排名 | 姓名 | 技术职称 | 工作单位 | 对成果创造性贡献 |
|----|-----|------|----------------|--|
| 1 | 陆利 | 教授 | 山西医科大学基础医学院 | 负责项目的总体思路策划，研究方案制定。代表性论文 1、3-6、8-10 的通讯作者，是专利 4 的第一发明人。 |
| 2 | 赵云鹤 | 副教授 | 山西医科大学基础医学院 | 构建了跨物种多模型脂质稳态失衡与认知功能障碍的动物研究体系，筛选认知脑区的脂质代谢分子。代表性论文 8 的共同第一作者，代表性论文 9 的第一作者，是专利 4 的第六完成人。 |
| 3 | 马素芳 | 副教授 | 山西医科大学基础医学院 | 参与项目中分子结构设计、制备、纯化及合成路线的优化。并对探针分子的光学性能和生物成像应用进行全面的探索和验证。该完成人是专利 1-3 的第一完成人，是代表性论文 2 的第一作者，参与完成了代表性论文 3。 |
| 4 | 杨武林 | 研究员 | 中国科学院合肥物质科学研究院 | 分析探针靶向的脂质成分，设计探针，研究探针与脂质的结合能力。该完成人是代表性论文 5、8-9 的共同通讯作者，是代表性论文 7 的独立通讯作者，是代表性论文 10 的第一作者，参与完成了代表性论文 1。 |
| 5 | 聂金福 | 研究员 | 中国科学院合肥物质科学研究院 | 分析和整合基因组数据，参与脂质靶向探针的光学特征检测，检测脂质与探针在体内及体外的结合能力。 |
| 6 | 叶开琴 | 副研究员 | 中国科学院合肥物质科学研究院 | 脂质靶向探针的设计，在细胞以及动物模型中与各种脂质的结合特性以及结合的有效性检测实验。 |
| 7 | 王姝洁 | 副研究员 | 中国科学院合肥物质科学研究院 | 基于二代测序的基因检测数据处理与分析以及平台搭建，进行相关信号通路的富集，参与脂质探针的细胞学和动物学实验验证。 |

7、主要完成单位及创新推广贡献

(一) 山西医科大学

- (1) 负责项目立项，组织实施并进行相关总结；
- (2) 开展荧光探针的构建及性能测试，着重从分子结构、细胞水平和动物水平深入研究荧光探针的光学性能与生物成像能力；特别关注其脂质检测特异性、生物相容性、制备产率等；深入探索其在检测认知障碍疾病发展过程中脂质变化检测的可行性等科学问题；

(3) 联合中国科学院、新加坡南洋理工大学等多个应用单位，加强团队建设，提高团队成员的专业素质和协作能力，积极开展技术创新和工作，在人力、财力、物力等方面大力支持该项目整体技术的研究和成果应用，保证项目的顺利完成；

(4) 负责调研、统筹整个合作项目的实际转化。综合荧光探针的特点及检测优势，使其最大程度上实现临床转化。

(二) 中国科学院合肥物质科学研究院

中国科学院合肥物质科学研究院健康与医学技术研究所研究人员进行了基于脂质组学的神经认知功能障碍的脂质生物标志物筛选研究，深入分析了脂质组变化与大脑结构和功能组织之间的联系，为神经认知障碍的早期诊断提供了新的生物标志物。

(1) 中国科学院合肥物质科学研究院杨武林教授团队在本项目中发挥了关键作用，帮助提供质粒载体、细胞模型、转基因动物等脂代谢相关实验资源，指导繁育涵盖多种基因编辑小鼠、果蝇、线虫等前沿模式动物，以及衰老、AD、PD、抑郁症、脑出血等疾病模型小鼠。

(2) 课题设计与数据分析：参与课题设计，并在研究过程中提供了数据分析支持，这对于理解脂质代谢紊乱对认知功能的影响至关重要。

(3) 差异脂质标志物筛选：指导差异脂质标志物筛选工作，探针对应的脂质成分分析，探针的设计和结合特异性研究，这对于识别与认知功能障碍相关的生物标志物具有重要作用。

(4) 科学贡献：团队的研究成果不仅推动了对神经发生和髓鞘发育对认知功能的影响机制的理解，也为开发脑认知功能障碍性疾病的新的早期筛查和早期预警策略提供了科学依据。

8、完成人合作关系说明

山西医科大学陆利教授、中国科学院杨武林研究员在多个科研项目中建立了深厚而紧密的合作关系，涵盖了神经科学、代谢疾病及癌症研究等多个领域。陆利教授团队与杨武林教授的团队早在 2007 年就建立了合作关系，共同设计研究方案、实施实验，并发表了 30 余篇高水平科研论文，成果发表在《Cell Death and Disease》(1 区, IF=8.1)、《Acta Pharmaceutica Sinica B》(1 区, IF=14.7)、《Stem Cells》(2 区, IF=4.0)、《Stem Cell Research & Therapy》(2 区, IF=5.1)、《Stem Cell Reviews and Reports》(2 区, IF=4.5)、《Stem Cell Development》(3 区, IF=2.5)、《Front Cell Dev Biol》(2 区, IF=4.6) 等国际知名学术期刊上。例如，在 2021 年至 2022 年期间，三人共同发表了关于自噬激活改善成年小鼠神经发生衰退和神经功

能障碍的研究论文 (PMID-34546510), 以及探讨脂滴在神经退行性疾病中的作用及 Seipin 缺乏导致能量失衡机制的相关研究 (PMID-39208878, PMID-38691185)。此后, 依托中国科学院合肥物质科学研究院的健康与医学技术研究所科研平台和山西医科大学人脑组织库、基础医学科研平台、脑健康与类脑研究所的支持, 二位教授共同开展了代谢生理稳态调控及衰老相关的长期研究, 取得了诸多突破性进展。

在合作期间, 陆利教授、杨武林教授与林嘉隆教授于 2021 年共同申报并开展了山西省科技合作交流专项项目《Parkin 介导脂代谢影响认知障碍的分子机理及应用研究》。该项目通过对 Parkin 缺失的神经元进行脂质组学和转录组学整合分析, 深入探讨了 Parkin 调控脂质代谢的分子机制, 并设计开发了靶向关键标志物的生物探针和小分子药物, 为临床认知障碍的早期诊疗提供了理论依据和数据支撑。

通过持续的合作, 合作双方充分发挥了各自的专业优势, 形成了高效的科研协作模式。他们共同发表的多篇高水平科研论文展示了团队在科学研究中的协同创新能力。这种紧密的合作关系不仅推动了相关科研领域的发展, 也为未来更多跨学科的研究合作奠定了坚实的基础, 进一步促进了神经退行性疾病及代谢相关疾病的基础研究和临床应用。

| 序号 | 合作方式 | 合作者 | 合作时间 | 合作成果 | 证明材料 | 备注 | |
|----|--------|------------|-------------|--|--|--|--|
| 1 | 共同发表论文 | 陆利、杨武林、林嘉隆 | 2024 年 5 月 | 发表 | 论文 | 《Seipin deficiency-induced lipid dysregulation leads to hypomyelination-associated cognitive deficits via compromising oligodendrocyte precursor cell differentiation》。研究发现 Seipin 缺乏诱导的脂质失调通过损害少突胶质细胞前体细胞分化导致髓鞘退化相关的认知缺陷。 | |
| 2 | 发表论文 | 陆利等 | 2024 年 5 月 | 《Seipin Deficiency Leads to Energy Dyshomeostasis via Inducing Hypothalamic Neuroinflammation and Aberrant Expression of Neuropeptides》。 | 研究探讨了 Seipin 缺乏通过诱导下丘脑神经炎症和神经肽的异常表达导致能量失衡。 | | |
| 3 | 发表论文 | 马素芳等 | 2024 年 11 月 | 发表论文 | 《A lipid droplet-targeted NIR fluorescent probe for viscosity detection in Parkinson's disease》。 | 研究了脂滴靶向近红外荧光探针在 PD 模型中的生物成像应用。 | |
| 4 | 发表论文 | 陆利等 | 2024 年 8 月 | 发表论文 | 《Role of lipid droplets in neurodegenerative diseases: From pathogenesis to therapeutics》 | 研究探讨了脂滴在神经退行性疾病中的作用。 | |
| 5 | 发表论文 | 陆利等 | 2021 年 9 月 | 发表论文 | 《Activation of Autophagy Ameliorates Age-Related Neurogenesis Decline and Neurodysfunction in Adult Mice》。 | 该研究揭示了自噬激活如何改善成年小鼠的神经发生衰退和神经功能障碍。 | |
| 6 | 共同发表论文 | 陆利、杨武林、林嘉隆 | 2023 年 9 月 | 发表 | 论文 | 《Adipose transplantation improves olfactory function and neurogenesis via PKCa-involved lipid metabolism in Seipin Knockout mice》。 | 该研究揭示了脂肪移植通过 PKCa 参与的脂质代谢改善 Seipin 敲除小鼠的嗅觉功能和神经发生。 |
| 7 | 共同发表论文 | 陆利、杨武林 | 2021 年 10 月 | 发表 | 论文 | 《Targeted Inhibition of | |

LPL/FABP4/CPT1 fatty acid metabolic axis can effectively prevent the progression of nonalcoholic steatohepatitis to liver cancer》。探讨了脂肪酸代谢轴在 NASH 向肝癌进展中的作用。

8 共同发表论文 陆利、杨武林 2020 年 2 月 发表论文《Proteasome activation by insulin-like growth factor-1/nuclear factor erythroid 2-related factor 2 signaling promotes exercise-induced neurogenesis》。研究了蛋白酶体激活在运动诱导的神经发生中的作用。

9 共同发表论文 赵云鹤、杨武林、陆利 2016 年 1 月 发表论文《Essential role of proteasomes in maintaining self-renewal in neural progenitor cells》。研究了蛋白酶体在神经祖细胞自我更新中的作用。

10 共同发表论文 陆利、杨武林 2012 年 7 月 发表 论文《Characterization of amyloid- β precursor protein intracellular domain associated transcriptional complexes in SH-SY5Y neurocytes》, 研究发现 SH-SY5Y 神经细胞中淀粉样蛋白- β 前体蛋白胞内域相关转录复合物的特征分析。

11 共同发表论文 陆利、杨武林 2023 年 3 月 发表论文《The Tumorigenic Effect of the High Expression of Ladinin-1 in Lung Adenocarcinoma and Its Potential as a Therapeutic Target》, 系统分析了 Ladinin-1 高表达在肺腺癌中的致瘤作用及其作为治疗靶点的潜力。

12 共同发表论文 陆利、杨武林 2023 年 7 月 发表论文《A prediction model for prognosis of gastric adenocarcinoma based on six metabolism-related genes》。建立了基于六个代谢相关基因的胃腺癌预后预测模型。

13 共同发表论文 陆利、杨武林 2020 年 2 月 发表论文《Systematic expression analysis of WEE family kinases reveals the importance of PKMYT1 in breast carcinogenesis》。系统分析了 WEE 家族激酶在乳腺癌发生中的重要性。

14 共同发表论文 陆利、杨武林 2019 年 4 月 发表论文《Matrix Metalloproteinase 11 Is a Potential Therapeutic Target in Lung Adenocarcinoma》。研究了 MMP11 作为肺腺癌潜在治疗靶点。

15 共同发表论文 陆利、杨武林 2020 年 11 月 发表论文《Identification of FPR3 as a Unique Biomarker for Targeted Therapy in the Immune Microenvironment of Breast Cancer》。研究了 FPR3 作为乳腺癌免疫微环境中独特生物标志物的潜力。

16 共同申报项目 陆利、杨武林、林嘉隆 2021 年 申报并开展山西省科技合作交流专项项目《Parkin 介导脂代谢影响认知障碍的分子机理及应用研究》。对 Parkin 缺失的神经元进行脂质组学和转录组学整合分析, 探讨 Parkin 调控脂质代谢的分子机制, 设计并开发靶向关键标志物的生物探针和小分子药物, 为临床认知障碍的诊疗提供理论依据和数据支撑。