

上接第1版

浙江省科学技术（自然科学）一等奖

项目名称：缺血性脑损伤的药物新靶点及意义



项目负责人：陈忠，长江学者特聘教授、博士生导师，国家杰出青年科学基金获得者、浙江大学求是特聘教授、浙江省151人才工程（重点培养层次）专家、浙江省首批卫生领军人才，现任浙江大学医药学部副主任、卫生部医学神经生物学重点实验室副主任、浙江大学医学院附属第二医院癫痫中心主任。长期致力于癫痫和缺血性脑卒中的病理机制和药物靶点探索，先后承担了国家自然科学杰出青年基金、国家自然科学基金重点项目、美国NIH ROI子课题、973计划子课题等项目，取得了一些重要发现。近年来在Nature Communications、Nature Neuroscience、Angewandte Chemie-international Edition等期刊发表SCI论文160余篇，参与编写著作6部，获授权专利3项。

项目简介：目前缺血性脑损伤除缺血后短时间内进行溶栓外尚无其它更好治疗手段。项目组针对缺血性脑损伤的早期药物治疗新靶点和新策略展开系列研究，主要有以下几方面成果：（1）发现组胺及其相关药物的多靶点、多环节抗缺血性脑损伤的作用，尤其揭示了组胺H3受体发挥生物学作用的新模式，并发现了3个新型H3受体拮抗剂候选药物。（2）发现以炎症为靶点的早期治疗慢性缺血性脑损伤的新途径，并寻找到多个有效抑制其合成的caspase1抑制剂。（3）发现以自噬为靶点的缺血性脑损伤治疗新途径。（4）揭示了预处理及后处理的缺血性脑损伤治疗新策略，其中二氧化碳吸入进行酸后处理的方法具有安全便捷、可操作性强、治疗时间窗广等优势，为脑缺血的早期治疗提供了新的、有直接临床应用价值的治疗策略。

亮点论文

段树民和汪浩研究组揭示先天性恐惧的神经环路机制

近日，段树民院士和汪浩研究员的合作研究揭示了小鼠对天敌气味诱导的先天性恐惧的神经环路基础，该成果于Nature Neuroscience在线发表。

恐惧对动物和人类的生存与健康起到至关重要的作用。对危险因素产生适度的恐惧反应，可以规避危险，是生物自我保护的重要机制。但过度的恐惧反应则会导致焦虑、抑郁等危害健康的病理状态。恐惧可以分为后天经验获得的恐惧（又称条件性恐惧）、先天具有的恐惧。相对于条件性恐惧，人们对先天性恐惧的神经环路机制还知之甚少。研究组利用光遗传学、动物行为学和病

毒逆向追踪等技术在小鼠大脑里发现从LHb（僵核）到LDT（背外侧被盖区）这一通路在天敌气味诱导的先天性恐惧中起到决定性的作用。进一步研究发现，LDT中的两类不同亚型的抑制性神经元（PV阳性和SOM阳性）对恐惧反应具有完全相反的双向调节功能。这些新发现为恐惧诱发的焦虑症和抑郁症的治疗提供了新的潜在靶点。

该论文的共同第一作者是博士生杨鸿斌和杨俊华，该研究得到了国家自然科学基金和国家重大科学研究的资助。

龚哲峰研究组揭示低温促进个体生长的分子细胞机制

龚哲峰研究组首次发现冷觉刺激可以通过冷觉感知神经元直接兴奋胰岛素神经元，提高胰岛素的合成与分泌并促进果蝇的生长。该论文以“Cold-sensing regulates Drosophila growth through insulin-producing cells”为题于Natur Communications在线发表。

19世纪，德国生物学家Carl Bergmann发现，在越冷的地方，动物个体的体型越大。虽然这一规律早已为人们所认同，但是对其分子细胞机制却知之甚少。研究组发现在果蝇幼虫中，冷觉感知神经元的轴突末梢可以直接支配

负责胰岛素合成的胰岛素生成细胞IPCs的树突并与之形成突触联系。更进一步，他们发现低温刺激可以兴奋IPCs并促进其中的胰岛素RNA的合成和蛋白质的分泌，同时使得幼虫所结的蛹显著增大。该研究揭示了冷觉信号刺激胰岛素合成分泌并促进个体生长的神经信号传递通路，为Bergmann's rule提供了一个神经环路水平的机制性解释。

该研究项目受国家重大科学研究的资助和国家自然科学基金项目的资助。

夏大静、吴一华研究组发现阿司匹林抗肿瘤机制的新思路

近日，Gut发表了吴一华博士的研究成果“*Aspirin use after diagnosis but not pre-diagnosis improves established colorectal cancer survival: a meta analysis*”。

该研究是公共卫生系与浙江大学医学院附属第二医院合作的结果，第一作者分别是李培伟、吴涵两位博士。该研究基于当前的流行病学数据库，结合目前最完整的临床试验数据，对学术界认为阿司匹林可以预防肿瘤事件发生和改善预后的主流观点做了一定程度的修正和挑战。研究认为：（1）阿司匹林只有在结直肠癌诊断之后使用才能改善结直肠癌患者的生存率（提前使用没有改善效

果），提示阿司匹林的抗肿瘤作用可能更多地体现在防止肿瘤转移方面，为学术界对阿司匹林抗肿瘤机制的研究提供了新思路。（2）阿司匹林只有在两种特殊分子表型的大肠癌人群（PTGS2表达阳性和PIK3CA基因突变型患者）中有改善预后的效果，而对这两类表型阴性的患者效果不确切。该结果提示阿司匹林抗癌的适用范围是有人群选择性的，今后在临床使用阿司匹林辅助治疗大肠癌时可能需要检测表型，为大肠癌患者的个体化治疗和精准医疗提供了新的依据。该论文得到了Gut主编、世界顶尖消化病学专家Omar教授的推荐和好评。该研究受到国家自然科学基金的资助。

厉有名研究组发现脂肪性肝病防治新靶点

近日，厉有名研究组在Journal of Hepatology发表了题为“*Xanthine oxidase in nonalcoholic fatty liver disease and hyperuricemia: One stone hits two birds*”的论文。该研究在揭示非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）与高尿酸血症密切联系的基础上，首次证实了尿酸合成限速酶（黄嘌呤氧化酶）是调节NAFLD的关键分子，为NAFLD防治提供了新靶点。

研究组长期致力于NAFLD研究，发现血清尿酸水平与NAFLD患病率正相关，且高尿酸血症显著增加NAFLD发病风险，动物实验还发现尿酸干预可有效预防NAFLD。此次发表的论文是既往研究的延续与深入，该研究从尿酸代谢通路入手，分析了黄嘌呤氧化酶对NAFLD的调节作用。结果发现NAFLD细胞和小鼠模型中黄嘌呤氧化酶的表达及活

性显著升高，敲低黄嘌呤氧化酶表达显著改善游离脂肪酸诱导的肝细胞脂质沉积，抑制黄嘌呤氧化酶活性也显著减轻高脂饮食诱导的肝脏脂质变程度，过表达黄嘌呤氧化酶则加重游离脂肪酸诱导的肝细胞脂质沉积。进一步实验表明，黄嘌呤氧化酶可调节NLRP3炎症小体的激活，该过程在黄嘌呤氧化酶对NAFLD的调节作用中至关重要。研究结果明确了尿酸代谢紊乱与NAFLD相互联系的分子机制，并为NAFLD防治提供了新靶点。论文第一作者为徐承富副研究员，通讯作者为厉有名教授和虞朝辉教授。该研究得到国家973计划、国家“十二五”科技支撑计划和国家自然科学基金等项目的资助。

周天华研究组发现“细胞尾巴”调节新机制

近日，Cell Research在线发表了周天华研究组的最新论文“*NudC regulates actin dynamics and ciliogenesis by stabilizing cofilin 1*”。该研究表明，细胞核分布蛋白C（NudC）可通过调控微丝骨架的动态变化，进而调节纤毛生长，并影响斑马鱼胚胎发育。

研究组发现，在细胞内敲低细胞核分布基因C（NudC）的表达，可导致微丝骨架形成及其动态变化异常，并促进纤毛生长。NudC与微丝骨架重要调控因子cofilin 1蛋白存在相互作用，并调控其蛋白的稳定性。下调cofilin 1的表达也会出现与NudC敲低类似的纤毛生长异常表型。研究组还利用斑马鱼动物模

型，证实了NudC及cofilin 1在动物体内的生理学功能，在斑马鱼中敲低NudC或cofilin 1均可使斑马鱼表现出纤毛异常相关表型。同时，细胞及动物体内相互挽救实验显示，NudC可通过调控cofilin 1的蛋白稳定性来影响微丝动态变化、纤毛生长及斑马鱼胚胎发育等过程。该成果为人们进一步认识纤毛形成及其功能调节提供了新思路，有助于深入了解纤毛病的发生机理。

此项工作主要由博士生张城、张雯、卢毅及副教授杨月红等合作完成。该研究得到了国家自然科学基金、浙江省自然科学基金等项目的资助。

李晓明研究组揭示睡眠机制新发现

近日，李晓明研究组在eLife发表了题为“*Selectively Driving Cholinergic Fibers Optically in the Thalamic Reticular Nucleus Promotes Sleep*”的最新成果，发现激活投射到丘脑网状核的胆碱能神经元纤维，能有效激活丘脑网状核，促进睡眠。这对人类理解睡眠机制，治疗失眠提供了新的思路。

胆碱能神经元一直被认为在觉醒中具有重要作用。研究组通过光遗传学手段，特异性激活投射到丘脑网状核的胆碱能神经元末梢。发现这部分胆碱能神

经元末梢有效激活了丘脑网状核的细胞，从而让小鼠很快进入睡眠状态。该研究成果挑战了传统的观点，之前人们一直认为激活胆碱能系统只与觉醒有关。美国科学院院士、艺术与科学院院士、美国生物节律学会主席、西南医学中心神经科学系主任Joseph Takahashi教授高度评价了这项研究。

论文的第一作者是倪坤明和侯晓君博士。该研究受到国家杰出青年科学基金、国家自然科学基金重点项目和重大研究计划项目的资助。