项目名称：神经退行性疾病的创新机制发现和临床转化应用

完成人：乐卫东 邵亚平 刘聪 李天白 姜飞 王盼盼 贾聪聪 许慧 杨兆菲 魏敏 陈曦

完成单位：大连医科大学附属第一医院、中国科学院上海有机化学研究所、大连市第七人民医院

提名单位： 大连医科大学

提名等级：科学技术进步一等奖

项目简介：本项目在国际神经病学知名学者、国家特聘专家乐卫东教授带领下，由多项国家级科研项目资助，在神经退行性疾病（帕金森病/PD、阿尔茨海默病/AD、肌萎缩侧索硬化症/ALS）的机制研究与临床转化领域取得一系列原创性成果。在AD方向，创建基于小脑/大脑脑电整合分析的早期诊断方法，揭示小脑异常生物节律早于病理出现的新现象；基于代谢组学分析构建国际首个短期禁食多脑区动态代谢图谱，阐明脂质代谢重塑的神经保护机制；系统研究了AD的氧代谢异常，首次在多中心应用高压氧治疗AD，取得了良好效果；最近在国际上首次研究了太赫兹治疗AD的作用和机制，提出了AD治疗新策略。在PD方向，发现了影响多巴胺神经发育和存活的关键基因Nurr1和Pitx3，揭示这二个基因缺失导致多巴胺神经退变。乐卫东教授团队在国内较早研究了自噬障碍导致神经退行性疾病的机制，发现自噬基因VMP1缺失引发自噬-线粒体损伤；另外，该团队发现Nurr1-miR-30e-5p-NLRP3轴介导神经炎症等PD神经变性新机制，并开发PD血浆代谢标志物组合及miRNA标志物作为疾病精准诊断的生物标志物。在ALS方向，该团队首次证实自噬通量障碍是运动神经元变性核心机制，发现多个化合物可通过修复自噬-溶酶体融合延缓疾病进展。项目相关研究和转化成果获授权发明专利8项，发表高水平SCI论文200余篇（含Cell Res、Nat Rev Neurol、STTT、PNAS、Autophagy、Alzheimer's & Demen等），项目第一完成人乐卫东教授连续十一年入选爱思唯尔高被引学者，主编10本专著，包括受邀Springer主编自噬英文专著。项目成果被国际同行评价为"开创性工作"；建立的脑电监测、代谢标志物体系及高压氧疗法已在国内多家医院临床转化，极大提升疾病早期诊断率及干预效果，社会效益显著。

成果目录

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 知识产权(标准)类别 | 知识产权(标准)具体名称 | 国家(地区) | 授权号(标准编号) | 授权(标准发布)日期 | 证书编号 (标准批准发布部门) | 权利人(标准起草单位) | 发明人(标准起草人) | 发明专利(标准)有效状态 |
| 发明专利 | 用于诊断帕金森病的联合标志物及检测试剂盒 | 中国 | CN111024843 B | 2022-6-21 | 5253057 | 大连医科大学附属第一医院 | 乐卫东;邵亚平;李天白;许国旺 | 授权 |
| 发明专利 | 一组用于诊断受试者中的AD或确定受试者中发生AD的风险的生物标志物及其应用 | 中国 | CN110333310 B | 2022-02-11 | 4929758 | 大连医科大学附属第一医院 | 乐卫东;邵亚平;李天白;许国旺;李崧;许慧;程诚 | 授权 |
| 发明专利 | 基于太赫兹波干预防治老年痴呆、改善学习记忆的方法 | 中国 | ZL202111533230.0 | 2023-01-17 | 5701762 | 大连医科大学附属第一医院 | 乐卫东、张军、李崧 | 授权 |
| 论文 | A metabolome atlas of mouse brain on the global metabolic signature dynamics following short-term fasting.  | 中国 | 10.1038/s41392-023-01552-y | 2023-09-08 | Signal Transduction and Targeted Therapy. | 大连医科大学附属第一医院 | 邵亚平，符镇发，王砚凤，杨兆菲，林钰珊，李崧，程诚，魏敏，刘哲益，许国旺，乐卫东 | 有效 |
| 论文 | Linking the cerebellum to Parkinson disease: an update. | 中国 | 10.1038/s41582-023-00874-3. | 2023-11 | Nature Review Neurology | 大连医科大学附属第一医院 | 李天白、乐卫东、 Jankovic J. | 有效 |
| 论文 | Cryo-EM structure of full-length α- synuclein amyloid fibril with Parkinson's disease familial A53T mutation | 中国 | 10.1038/s41422-020-0299-4 | 2020-04 | Cell Research | 中国科学院上海有机化学研究所 | 孙云鹏，侯守巧，赵焜，龙厚芳，刘振颖，高婧，张耀阳，苏晓东，李丹，刘聪 | 有效 |
| 论文 | Wild-type α-synuclein inherits the structure and exacerbated neuropathology of E46K mutant fibril strain by cross-seeding | 中国 | 10.1073/pnas.2012435118 | 2021-05-18 | Proc Natl Acad Sci U S A | 中国科学院上海有机化学研究所 | 龙厚芳，郑玮彤，刘洋，孙云鹏，赵焜，刘振颖，夏文程，吕适然，刘正涛，李丹，何凯雯，刘聪 | 有效 |
| 论文 | Alteration in sleep architecture and electroencephalogram as an early sign of Alzheimer's disease preceding the disease pathology and cognitive decline | 中国 | 10.1016/j.jalz.2018.12.004.. | 2019-04 | Alzheimer's and dementia | 大连医科大学附属第一医院 | 张锋、钟汝佳、李崧、符镇发、王仁飞，王天啸、黄志力、乐卫东 | 有效 |
| 论文 | Comprehensive metabolic profiling of Parkinson’s disease by liquid chromatography-mass spectrometry | 中国 | 10.1186/s13024-021-00425-8 | 2021-01-23 | Molecular Neurodegeneration | 大连医科大学附属第一医院 | 邵亚平，李天白，刘哲益，王晓琳，徐晓皎，李崧，许国旺，乐卫东 | 有效 |
| 论文 | Essential role for autophagy protein VMP1 in maintaining neuronal homeostasis and preventing axonal degeneration | 中国 | 10.1038/s41419-021-03412-5 | 2021-01-22 | CELL DEATH & DIS | 大连医科大学附属第一医院 | 王盼盼,陈曦,王园园，贾聪聪，刘馨遥，王英，符镇发，蔡怀斌，乐卫东 | 有效 |