附：公示内容

**项目名称：**组织蛋白酶及其抑制物家族在中枢神经系统和外周炎症中的作用及机制研究

**申报奖项类别：**科学技术进步奖

**主要完成单位（含排序）：**

大连医科大学

大连医科大学附属第一医院

瓦房店市中心医院

**主要完成人（含排序）：**

马坚妹，范凯，牛卫东，杨晓寒，刘婷姣，刘彦娜，张艳丽，刘钢，李道博，

李宁

**项目简介**

炎症是许多疾病共同的病理改变。无论是中枢神经系统中以小胶质细胞活化为主要特征的神经炎症，还是以多种炎性细胞浸润为特征的外周系统炎症，以不同机制影响着多种疾病的发生与转归。虽然某些急性炎症对于病原菌、毒素清除和损伤修复有着积极作用，然而慢性持续性炎症是“万病之源”，不仅可导致中枢神经系统的多种退行性改变，也会影响到外周系统慢性疾病，甚至导致肿瘤的发生。发现慢性持续炎症的机制并予以有效遏制是预防和治疗多种疾病的有效手段。组织蛋白酶（cathepsins）是溶酶体蛋白酶，其强大的蛋白水解功能被其内源性抑制物（cystatins）所抑制，并因此对其功能进行调节。过去人们多认为组织蛋白酶的功能仅限于溶酶体内，使蛋白的合成与降解保持平衡。然而，随着分子生物学技术的进展，组织蛋白酶及其抑制物的多种功能不断被发现，比如参与抗原呈递、细胞凋亡以及肿瘤浸润等，然而其与慢性炎症之间的关系及其机制不清。

本项目历时十三年，利用转录组、基因表达操纵结合形态学、细胞生物学、分子生物学和行为学等多种手段，对组织蛋白酶家族中的cathepsinB、L、H、C，及其抑制物cystatinC、F参与中枢神经系统和外周系统炎症及其机制进行了深入研究，率先发现①组织蛋白酶C通过小胶质细胞受体激活或趋化因子释放，促进小胶质细胞 M1 极化、炎性细胞浸润和炎性介质释放，加重神经炎症，参与抑郁症、多发性硬化和脑损伤等中枢神经系统病变。②组织蛋白酶H通过自分泌和旁分泌途径，通过慢性炎症机制诱导神经元凋亡导致神经退行性变的产生。③组织蛋白酶C通过FAK激活等机制介导巨噬细胞活化促进牙周炎、腹膜炎和骨性关节炎等疾病及其分子机制。④组织蛋白酶抑制物与组织蛋白酶表达不均衡导致炎症加重参与中枢神经系统髓鞘脱失。本项目以多系统疾病的共同病理改变为研究目标，揭示了组织蛋白酶在中枢神经系统和外周系统慢性炎症的作用和机制，更新了对炎症的认识和干预手段，为炎症机制研究提供了可靠的理论基础，为临床对神经系统和外周炎症相关性疾病干预和治疗提供了潜在靶点，具有良好的社会效益和潜在的经济价值。

以上研究内容发表 SCI 论文 54 篇，中文 CSCD 收录 4 篇。影响因子10 以上2篇，8以上4篇，5以上13篇；总引用达 360 余次，其中1篇入选 ESI 高被引论文。培养博士研究生14人、硕士研究生70余人。培养本科生获得全国大学生基础医学创新论坛暨实验设计大赛一等奖、二等奖和优秀 奖各 1 项。在中德论坛、China-UK glia club、中国神经科学会年会、中国解剖学会年会、中国大连神经科学高峰论坛等国内外高端学术会议做大会报告，受到国内外专家学者的肯定。

**代表性论文（专著）列表：（至少包含论文名称、刊名、年卷页码和作者）**

1. Cathepsin C aggravates neuroinflammation via promoting production of CCL2 and CXCL2 in glial cells and neurons in a cryogenic brain lesion. Neurochemistry international, 2021; 148, 105107. Zhao, X., Liu, S., Yang, X., Liu, Y., Liu, G., Fan, K., Ma, J.

2. Cathepsin C promotes the progression of periapical periodontitis. Science bulletin, 2020; 65 ( 11 ): 951 - 957. Yin, Wei; Dong, Ming; Ye, Dandan; Liu, Qicheng; Liu, Shuo; Shi, Chun; Bai, Hua; Wang, Qian; Yang, Xue; Wang, Lina; Niu, Weidong

3. Up-regulated cathepsin C induces macrophage M1 polarization through FAK-triggered p38 MAPK/NF-κB pathway. Exp Cell Res. 2019;382:2-3, Liu, Qing; Liu, Shuang; Liu, Yanna; Zhang, Yanli; Yang, Xiaohan; Liu, Gang; Fan, Kai; Ma, Jianmei

4. Behavioral, inflammatory and neurochemical disturbances in LPS and UCMS-induced mouse models of depression. Behav Brain Res. 2019，364：494-502, Xinnan Zhao, Fengrui Cao, Qing Liu, Xinsheng Li, Guoyang Xu, Gang Liu, Yanli Zhang, Xiaohan Yang, Shansong Yi, Fenghua Xu, Kai Fan, Jianmei Ma

5. Cathepsin C promotes microglia M1 polarization and aggravates neuroinflammation via activation of Ca2+-dependent PKC/p38MAPK/NF-κB pathway. J Neuroinflammation. 2019，16(1):10.Liu Q, Zhang Y, Liu S, Liu Y, Yang X, Liu G, Shimizu T, Ikenaka K, Fan K, Ma J.

6. Cathepsin C Aggravates Neuroinflammation Involved in Disturbances of Behaviour and Neurochemistry in Acute and Chronic Stress-Induced Murine Model of Depression.

Neurochem Res, 2018; Jan;43(1):89-100.Zhang Y, Fan K, Liu Y, Liu G, Yang X, Ma J.

7. Disinhibition of Cathepsin C Caused by Cystatin F Deficiency Aggravates the Demyelination in a Cuprizone Model. Front Mol Neurosci. 2016，9:152. Liang J, Li N, Zhang Y, Hou C, Yang X, Wang X, Fan K, Ma J.

8. The induction of neuronal death by up-regulated microglial cathepsin H in LPS-induced neuroinflammation. J Neuroinflammation. 2015;12:54., Fan K, Li D, Zhang Y, Han C, Liang J, Hou C, Xiao H, Ma J.

9. Up-regulation of microglial cathepsin C expression and activity in lipopolysaccharide-induced neuroinflammation. J Neuroinflammation. 2012 ;9(1):96. Fan K, Wu X, Fan B, Li N, Lin Y, Yao Y, Ma J.

11. Microglial Cystatin F Expression Is a Sensitive Indicator for Ongoing Demyelination With Concurrent Remyelination. Journal of Neuroscience Research 89:639–649 . 2011; Jianmei Ma,Kenji F. Tanaka, Takahiro Shimizu, Claude C.A. Bernard, Akiyoshi Kakita,Hitoshi Takahashi, Steven E. Pfeiffer, and Kazuhiro Ikenaka.

12. Cystatin F 再中枢神经系统脱髓鞘动物模型中的表达，神经解剖学杂志，2009，25（2）：159-162. 李菲菲，范凯，张艳丽，宋大为，马坚妹

13. Relation of Cystatin C and Cathepsin B Expression to the Cathepsin L 及其抑制剂Cystatin C在急性脱髓动物模型中的表达及意义. 神经解剖学杂志 2008, 24(4): 429-432.范凯，宋大为，张艳丽，李菲菲，马坚妹.

14. Pathological Grade and Invasion of Human Gliomas.Chinese Journal of Clinical Oncology. 2007; 4(5): 7303-306. Kai Fan, Yanli Zhang, Dawei Song, Yuchun Zhang, Jianmei Ma.

15. Induced Expression of Cathepsins and Cystatin C in a Murine Model of Demyelination. Neurochem Res. 2007; 32:311–320.Jianmei Ma, Kenji F. Tanaka, Gen Yamada, Kazuhiro Ikenaka.

**主要知识产权证明目录：**

**1.** 知识产权名称:一种微流控芯片及外泌体捕获和检测的方法,专利,授权号zl 201610532203.4, 授权日期:2019.12.2, 发明人:刘婷姣，方诗萌，田鸿竹，金冬

**2.** 知识产权名称:一种微流控芯片及细胞趋化运动研究方法，专利, 授权号zl 201410126557.X, 授权日期: 2017.6.12.发明人:刘婷姣，孔晶

**3.** 知识产权名称:一种微流控芯片及其研究肿瘤细胞团外渗的方法,专利,授权号zl 201110151866.9, 授权日期: 2014.6.18.发明人:刘婷姣，张茜，秦建华，林炳承

**4.** 知识产权名称: 一种微流控芯片及其研究流体剪切力对细胞作用的方法 专利, 授权号zl 201110151905.5,授权日期:2014.1.22.发明人:刘婷姣，虞炜亮，秦建华，林炳承