1. **项目名称:阿尔茨海默病的早期发现与创新治疗策略**
2. **提名者及提名意见:**

**提名者：四川省卫生健康委员会**

**提名意见：**阿尔茨海默病（Alzheimer’s disease，AD）是一种与衰老相关的神经系统退行性疾病，以进行性认知功能障碍为临床特征，是最主要的痴呆亚型。然而，关于AD的发病机制、早期诊断和防治方法，目前医学界仍在不断探索和研究，但确实存在诸多问题尚未解决。

乐卫东教授及其团队十余年来持续发力，聚焦前沿，不仅在AD的早期诊断上取得了突破进展、更在揭示疾病机制、探索临床治疗策略等方面，开展了一系列具有重要意义的工作：包括建立用于AD早期临床诊断的代谢生物标志物，脑电标志物，同时基于新的人工智能技术，项目组开发了一种智能交互的AD辅助筛查系统。在探索发病机制的研究中，项目组率先对慢性缺氧及睡眠障碍在AD中作为关键风险因子的作用、及其相关致病机制进行了深入剖析。同时，分别从基础和临床角度总结了内脏脂肪与脑体积、脑微结构、脑实质病变之间的相关性，梳理了特定脑区域和相关结构对内脏脂肪质量和功能的影响，提出了“脑-内脏脂肪轴”的新概念。此外，通过冷冻电子显微镜和三维螺旋重构技术，项目组深入探索淀粉样纤维以及其与示踪剂结合的超微分子结构，揭示了淀粉样纤维的内在特性。更进一步，项目组在国际权威杂志上发表研究报告介绍太赫兹治疗、高压氧治疗对AD的预防和治疗作用等。

乐卫东教授团队进行的上述工作，已取得多项杰出成果，在AD的发病机制及生物标志物等方面已取得多项国际公认的成就。2017-2024年间发表相关SCI收录论文60余篇，连续10年入选Elsevier神经科学领域“高被引”学者榜单，其发表的研究论文进入全球ESI神经科学学术领域SCI论文被引数的前0.01%之列。2021年受Springer杂志社邀请，主编英文论著“Autophagy-Biology and Disease”，出版至今己有30多万次浏览，600余次引用。在川期间主办两届成都国际临床神经科学论坛，成都国际神经科学大会暨四川省神经科学学会成立大会，第二届四川省神经科学年会暨2022-中国生物工程学会干细胞与组织工程专委会学术会议，第三届四川省神经科学年会暨第七届中国神经科学学会神经退行性疾病分会年会等。先后邀请了美国医学科学院院士、英国皇家学会院士、国际权威杂志Alzheimer’s Dementia主编、欧洲科学院院士在内的多个国家的院士、教授到川访问，并促成学术、产业等方面合作，为我省医学行业发展作出了重要贡献。

提名该项目为四川省科学技术进步奖。

1. **项目简介:**

随着人口老龄化的加速，阿尔茨海默病（AD）已成为严重威胁老年人健康和生活质量的神经疾病，为家庭和社会带来沉重负担。因此，研究AD的早期诊断和临床创新治疗对于国家具有重要战略意义。项目组历时近十年在国家自然科学基金、科技部重点研发计划课题等多项国家及省部级基金支持下，围绕AD的早期诊断和临床创新治疗展开系统地研究和转化，主要创新点包括：

（1）在AD的临床早期诊断及治疗策略上，本项目组展现出显著的独创性。首先，项目组开创性地发现在AD认知障碍尚未显现之前，AD小鼠模型的大小脑脑电图已呈现异常。项目组基于此项发现开发了一种融合大脑、小脑脑电图与肌电图的睡眠分期整合分析方法。为AD患者的早期诊断提供了一种全新的、非侵入性的辅助手段。此外，，利用代谢组学平台构建了一个全新的组合标志物模型。该模型在区分AD患者与健康对照及疾病对照组时，展现出了卓越的判别能力。在AD治疗方面，项目组通过筛选得到了一种全新的抑制剂IsoLiPro（尼布林）。同时，在国际上首次探索了太赫兹波在AD治疗中的潜在应用。这些创新成果发表在医学领域权威杂志《Alzheimer's and dementia》、《EMBO molecular medicine》等，并获得多项发明专利授权，为AD的早期诊断及治疗策略提供了更为精准有效的工具，具有重要的临床价值。

（2）不仅在临床技术上勇于创新，本项目组在AD的发生机制方面也进行了积极地探索。项目组通过建立睡眠障碍平台以及脂质代谢分析平台，系统地探究了缺氧状态、脂质代谢失衡与AD病理之间的深层关系。项目组发现慢性缺氧可以通过改变表观遗传学的修饰，影响AD的发生发展。此外，还揭示了急性热量限制介导的大脑代谢网络重塑在AD中的神经保护作用及其机制。进一步，创新性地提出了“脑-内脏脂肪轴”的概念，为理解AD发病的全身性影响开辟了新途径。更重要的是，利用冷冻电子显微镜这一尖端技术，成功解析了Tau纤维作为AD病理标志物的新结构。以上相关结果发表在《Signal transduction and targeted therapy》（影响因子接近40）、《Cell discovery》等国际著名学术期刊上，极大地拓展了人们对AD病理分子机制的认知边界，彰显了本项目组在AD发病机制探索领域的领先地位。

（3）在AD的临床应用方面提出新的干预手段。本项目组发现高压氧治疗有效延缓了AD小鼠神经元和突触功能的损伤，血管结构和功能的损伤以及改善了AD小鼠的氧化应激和神经炎症的紊乱状况，最终对认知功能障碍有所改善。基于本项目组理论层面的最新发现以及之前的理论积累，本项目组与多家单位合作开展了高压氧治疗的临床应用。此外，基于对生物标志物，内脏脂肪等与AD相关性的研究，本项目组也与多家单位联合开展了针对AD生物标志物，以及AD与内脏脂肪的临床应用。

本项目组2017-2024年间共获得8项发明专利授权，发表相关论文60余篇，被引用次数超过2500次，主编专著5部。本项目科技成果通过鉴定达到国际先进水平，并已在全国多家省市级医疗单位推广应用，受益者上千名，推动了技术进步和产业发展。

1. **主要知识产权和标准规范等目录:（8项）**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 知识产权类别 | 知识产权名称 | 国家 | 授权号 | 授权日期 | 证书编号 | 权利人 | 发明专利状态 |
| 1 | 发明专利 | 利用多能干细胞制备神经前体细胞的方法 | 中国 | ZL201410625288.1 | 2020/4/7 | 第3746936号 | 中国科学院上海生命科学研究院 | 有效 |
| 2 | 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 | ZL201910759478.5 | 2022/2/11 | 第4929758号 | 大连医科大学附属第一医院 | 有效 |
| 3 | 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 | ZL201911307000.5 | 2022/6/21 | 第5253057号 | 大连医科大学附属第一医院 | 有效 |
| 4 | 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 | 2023/1/17 | 第5701762号 | 大连医科大学附属第一医院 | 有效 |
| 5 | 发明专利 | 一种智能交互的阿尔兹海默症辅助筛查系统 | 中国 | ZL202111106419.1 | 2023/8/8 | 第6213006号 | 四川省医学科学院·四川省人民医院；电子科技大学 | 有效 |
| 6 | 发明专利 | 一种结合大脑、小脑脑电和肌电整合分析睡眠分期的方法 | 中国 | ZL202111331976.3 | 2023/8/8 | 第6217214号 | 四川省医学科学院·四川省人民医院 | 有效 |
| 7 | 发明专利 | 枸杞糖肽在制备预防和/或治疗肌萎缩侧索硬化的药物中的应用 | 中国 | ZL202111047838.2 | 2024/2/23 | 第6732300号 | 乐卫东；苏国辉；宁夏枸杞肽科技有限公司 | 有效 |
| 8 | 发明专利 | 一种有机酸锂氨基酸盐、晶型、组合物及应用 | 中国 | ZL202111392146.1 | 2022/10/04 | 第5498713号 | 安域生物科技（杭州）有限公司 | 有效 |

1. **论文专著目录:（5篇）**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 论文(专著)名称/刊名/作者 | 年卷页码(X年XX卷XX页） | 发表时间(年月日) | 通讯作者(含 共同) | 第一作者(含共同) | 国内作者 | 他引总次数 | 检索数据库 | 论文署名单位是否包含国外单位 |
| 1. | A metabolome atlas of mouse brain on the global metabolic signature dynamics following short-term fasting. Signal transduction and targeted therapy/ Signal transduction and targeted therapy/Shao, Y., Fu, Z., Wang, Y., Yang, Z., Lin, Y., Li, S., Cheng, C., Wei, M., Liu, Z., Xu, G., & Le, W. | 2023;8(1):334 | 2023.09.08 | 邵亚平，  许国旺，  乐卫东 | 邵亚平 | 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 | 2 | Web of Science | 否 |
| 2 | Therapeutic effects of long-term HBOT on Alzheimer's disease neuropathologies and cognitive impairment in APPswe/PS1dE9 mice/Redox biology/Yang C, Liu G, Zeng X, Xiang Y, Chen X, Le W | 2024;70:103006 | 2023.12.23 | 乐卫东 | 杨翠 | 杨翠，刘光东，曾宪容,向阳，陈曦，乐卫东 | 1 | Web of Science | 否 |
| 3 | The electrophysiological and neuropathological profiles of cerebellum in APPswe /PS1ΔE9 mice: A hypothesis on the role of cerebellum in Alzheimer's disease/Alzheimer's & dementia/Yu H, Wang M, Yang Q, Xu X, Zhang R, Chen X, Le W. | 2023;19(6):2365-2375 | 2022.12.05 | 乐卫东 | 余杭 | 余杭，王曼莉，杨秋，徐晓皎，章嵘，陈曦，乐卫东 | 2 | Web of Science | 否 |
| 4 | Alteration in sleep architecture and electroencephalogram as an early sign of Alzheimer's disease preceding the disease pathology and cognitive decline/ Alzheimer's & dementia/Zhang, F., Zhong, R., Li, S., Fu, Z., Wang, R., Wang, T., Huang, Z., & Le, W | 2019;15(4):590-597 | 2019.02.26 | 乐卫东 | 张锋 | 张锋，钟汝佳，李崧，符镇发，王仁飞，王天笑，黄志力，乐卫东 | 32 | Web of Science | 否 |
| 5 | Platelet-derived growth factor (PDGF)-BB protects dopaminergic neurons via activation of Akt/ERK/CREB pathways to upregulate tyrosine hydroxylase/ CNS neuroscience & therapeutics/Chen H, Teng Y, Chen X, Liu Z, Geng F, Liu Y, Jiang H, Wang Z, Yang L | 2021;27(11):1300-1312 | 2021.08.04 | 王子艳，杨露 | 陈欢，  滕燕 | 陈欢，滕燕，  陈兴民，刘志豪，耿帆，  刘妍卓，江海松，王子艳，杨露 | 18 | Web of Science | 否 |

1. **主要完成人:**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **姓名** | **排名** | **技术职称** | **完成单位** | **工作单位** |
| 乐卫东  (Weldon Lee) | 1 | 教授 | 四川省医学科学院·四川省人民医院 | 四川省医学科学院·四川省人民医院 |
| 邵亚平 | 2 | 副研究员 | 大连医科大学附属第一医院 | 大连医科大学附属第一医院 |
| 张锋 | 3 | 特聘研究员 | 大连医科大学附属第一医院 | 浙江大学医学院附属第二医院 |
| 刘聪 | 4 | 研究员 | 中国科学院上海有机化学研究所 | 中国科学院上海有机化学研究所 |
| 杨翠 | 5 | 主治医师 | 电子科技大学 | 电子科技大学 |
| 向阳 | 6 | 主任医师 | 四川省医学科学院·四川省人民医院 | 四川省医学科学院·四川省人民医院 |
| 张军 | 7 | 主治医师 | 大连医科大学附属第一医院 | 大连大学附属新华医院 |
| 陈曦 | 8 | 副研究员 | 四川省医学科学院·四川省人民医院 | 四川省医学科学院·四川省人民医院 |
| 李崧 | 9 | 研究员 | 大连医科大学附属第一医院 | 大连医科大学附属第一医院 |
| 杨露 | 10 | 副教授 | 电子科技大学 | 电子科技大学 |

1. **完成单位:**

|  |  |
| --- | --- |
| 排名 | 单位名称 |
| 1 | 四川省医学科学院·四川省人民医院 |
| 2 | 大连医科大学附属第一医院 |
| 3 | 中国科学院上海有机化学研究所 |
| 4 | 电子科技大学 |