**2024 年安徽省科学技术奖提名项目公示**

**（ 自然科学奖）**

**（一）项目名称**

代谢紊乱-认知损伤交互的海马枢纽：多维生物学机制解析与干预

**（二） 提名者：安徽医科大学**

**（三） 提名意见**

解析糖脂代谢紊乱与认知功能损伤的神经生物学耦联机制是临床及公共卫 生领域的重大挑战。本项目以海马结构和功能损伤为关键切入点，创新性提出“代 谢-免疫-神经轴 ”功能耦联理论，通过临床观察及多种模型系统阐明糖脂紊乱诱 发认知损伤的海马枢纽作用及多维机制（神经元及突触可塑性损伤、胶质细胞激 活为主要表现的神经炎症及免疫反应失调、昼夜节律相关蛋白及相关通路关键分 子表达失衡等）。在此基础上， 创新性探索了骨髓间充质干细胞及多种化合物的干 预效应，为代谢紊乱共病认知功能障碍的精准干预提供了临床转化研究的突破口。

研究团队创新性地建立了多种整体动物和细胞模型，证实了糖脂代谢紊乱和 学习记忆能力下降是 2 型糖尿病（T2DM）、非酒精性脂肪型肝炎（NAFLD）及 阿尔茨海默病（AD）模型动物的共同表现，阐明了海马神经元及突触可塑性损伤、 以胶质细胞激活为代表的神经炎症及免疫反应失调是代谢障碍-认知功能损伤交 互的核心神经生物学机制，且昼夜节律相关蛋白及 BNDF/TrkB/Akt/ERK/CREB 信 号通路关键分子的表达失衡涉及其中。结合临床观察，创新性发现了摄食抑制因 子 Nesfatin-1 及褪黑素、维生素 D 等多种生物活性分子的浓度变化与 2 型糖尿病 （T2DM）患者认知功能损伤密切相关，原创性提出 Nesfatin-1 水平可作为精准预 测 T2DM 患者认知功能损伤的新型生物标志物。这些研究结果为代谢障碍共病认 知损伤的早期诊断和治疗靶标研发提供了依据。在干预策略方面，项目组首次引 入骨髓间充质干细胞来源的外泌体，并探索性观察了白藜芦醇、褪黑素等多种干 预措施的治疗效应，为临床精准治疗开辟了新途径。研究成果获得学术界高度认 可，先后受到国家自然科学基金、安徽省高校优秀青年人才支持计划及安徽省学 科（专业）拔尖人才学术资助项目的重点支持。累计发表 SCI 论文 40 篇，其中2 篇入选 ESI 高被引论文，单篇最高被引 209 次。创新性成果被神经科学领域顶级

期刊《Nature Reviews Neurology》（IF = 28.2，中科院 1 区）、《Bone Research》（IF = 14.3，中科院 1 区）、《Acta Pharmaceutica Sinica B》（IF = 14.8，中科院 1 区）和 《Translational Neurodegeneration》（IF = 10.8，中科院 1 区）等权威杂志正面引用。 参加全国性学术交流 6 人次。项目第一完成人连续两年（2023-2024）入选全球前 2%顶尖科学家榜单，彰显了本研究在国际学术界的重大影响力。该提名材料真实 有效，符合填报规范，经公示无异议，同意提名推荐 2024 年度安徽省科学技术奖。

**（四） 项目简介**

本项目围绕糖脂代谢紊乱共病认知功能损伤这一临床及公共卫生领域的重大 问题，在模型构建、机制解析及干预策略等方面取得系统性创新突破，为 T2DM 等代谢性疾病神经精神损伤的机制研究和治疗靶标开发提供了突破口。

1. **基于临床观察的重要突破：揭示代谢紊乱与认知功能障碍的多因素互作网络；** **创新性发现并鉴定出用于精准辨识** **T2DM 认知功能损伤的潜在生物标志物**

本研究基于“临床调研-多维度检测 ”一体化研究范式，通过队列研究，突破 性揭示糖脂代谢紊乱与神经精神行为异常的内在关联，填补了该领域临床机制研 究的关键空白。创新性整合流行病学调查、临床生化检测及执行功能行为评定， 首次证实摄食抑制因子 Nesfatin-1 丰度异常改变、褪黑素及维生素 D 水平不足作 为核心致病因素，共同参与 T2DM 患者认知功能障碍的发生发展，并与糖化血红 蛋白（HbA1C）水平显著相关。在此基础上，原创性提出 Nesfatin-1 可作为精准 识别 T2DM 认知功能损伤的潜在新型生物标志物，建立早期预警检测新体系，为 临床早期干预提供了关键理论依据与技术支撑。

2. **基于动物模型与机制解析的创新成果：“代谢-免疫-神经轴”功能耦联，海马结** **构和功能损伤是糖脂代谢紊乱-认知功能损伤交互的枢纽**

建设性构建了“高脂饮食-脂多糖（LPS）-链脲佐菌素（STZ）” 多因素协同 动物模型体系，联合腹腔注射及微量、精准的侧脑室和海马立体定位注射技术， 成功构建 T2DM、NAFLD 及 AD 等多种整体动物模型，为代谢-认知互作的机制 研究提供了可靠的标准化模型范式。创新性提出“代谢-免疫-神经轴”功能耦联理 论，综合运用行为学动态监测、海马形态及功能评估，结合转录组学分析，系统 阐明高脂饮食等病理因素触发糖脂代谢紊乱、学习记忆障碍及神经病理学损伤的 级联反应机制。创新性揭示海马结构和功能损伤是代谢紊乱诱发认知损伤的关键

枢纽，海马神经元损伤、胶质细胞激活、突触可塑性相关蛋白表达失衡共存于 T2DM 及 AD 模型并桥接了代谢-认知对话。

3. **基于转化与干预策略的创新发现：骨髓间充质干细胞外泌体、褪黑素及白藜芦** **醇的探索性干预效应为代谢紊乱共病认知损伤的防治和转化研究提供思路**

首次发现骨髓间充质干细胞外泌体、褪黑素及白藜芦醇等多种干预措施可通 过多靶点调控海马结构和功能损伤，缓解代谢紊乱或/和认知功能损伤，为代谢紊 乱共病认知功能损伤提供了系列创新干预策略，具有重要临床转化价值。

本研究获国家自然科学基金等多项国家级、省部级项目支持，学术影响力显 著。累计发表 40 篇学术论文，其中2 篇入选 ESI 高被引论文，单篇最高被引 213 次；成果被《Nature Reviews Neurology》等多个中科院 1 区顶级期刊正面引用， 参加全国性学术交流 6 人次。项目第一完成人连续两年入选全球前 2%顶尖科学 家榜单，研究成果达到国际领先水平，对推动糖尿病并发症防治领域发展具有重 大科学价值与社会意义。

**（五）代表性论文专著目录**

1. Liu S, Fan M, Xu JX, Yang LJ, Qi CC, Xia QR, Ge JF. Exosomes derived from bone-marrow mesenchymal stem cells alleviate cognitive decline in AD-like mice by improving BDNF-related neuropathology. J Neuroinflammation. 2022;19(1):35.

2. Liu S, Fan M, Zheng Q, Hao SW, Yang LJ, Xia QR, Qi CC, Ge JF. MicroRNAs in Alzheimer's disease: potential diagnostic markers and therapeutic targets. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2022;112681.

3. Gao XR, Wei YD, Sun HZ, Hao SW, Ma MD, Sun HM, Zang DD, Qi CC, Ge JF. Role of Bmal1 in Type 2 Diabetes Mellitus-Related Glycolipid Metabolic Disorder and Neuropsychiatric Injury: Involved in the Regulation of Synaptic Plasticity and Circadian Rhythms. Mol Neurobiol. 2023 Aug; 60(8): 4595-4617.

4. Xu DD, Yu Y, Xu YY, Ge JF. Plasma Nesfatin-1: Potential Predictor and Diagnostic Biomarker for Cognitive Dysfunction in T2DM Patient. Diabetes Metab Syndr Obes. 2021 Aug 10; 14:3555-3566

5. 徐静娴，刘森，高欣冉，高叶俊，夏清荣，葛金芳 . 白藜芦醇通过调节 BDNF/Akt/CREB 及 TREM1/2 表达失衡抑制脂多糖诱导的 BV2 小胶质细胞炎 症反应[J].中国药理学通报. 2021, 37(10): 1402-1408.

**（六） 主要完成人**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 姓名 | 性别 | 完成单位 | 最高学历 | 最高学位 | 移动电话 |
| 1 | 葛金芳 | 女 | 安徽医科大学 | 博士研究生 | 博士 | 13865909561 |
| 2 | 徐亚运 | 男 | 合肥市第四人民医院 | 博士研究生 | 博士 | 15055162155 |
| 3 | 夏清荣 | 男 | 合肥市第四人民医院 | 硕士研究生 | 硕士 | 13965076428 |
| 4 | 刘森 | 男 | 安徽医科大学 | 博士研究生 | 博士 | 17775275567 |
| 5 | 高欣冉 | 女 | 安徽医科大学 | 博士研究生 | 博士 | 15856990380 |

**（七） 主要完成单位**

安徽医科大学、合肥市第四人民医院

1. **论证专家**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 姓名 | 工作单位 | 职称 | 学科专业 |
| 张磊 | 安徽医科大学 | 教授 | 药学 |
| 高杉 | 安徽医科大学 | 教授 | 中药学 |
| 朱华庆 | 安徽医科大学 | 教授 | 生化与分子生物学 |
| 王学富 | 安徽医科大学 | 教授 | 免疫学 |
| 黄芬 | 安徽医科大学 | 教授 | 流行病与卫生统计学 |
| 朱鹏 | 安徽医科大学 | 教授 | 儿少卫生与妇幼保健学 |