

附：公示内容（需包括如下方面）

项目名称：非甾体抗炎药的心血管副作用机制

申报奖种：华夏医学科技奖

完成单位（含排序）：天津医科大学, 中国科学院上海营养与健康研究所, 上海中医药大学

完成人（含排序）：余鹰, 申毓军, 张健, 柯尊记

项目简介（600—1200 字，与申报推荐书“项目简介”一致）：

非甾体抗炎药（Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs, NSAIDs）是一类不包含甾体结构的抗炎药，主要通过抑制前列腺素H合成酶（也叫羟氧化酶，cyclooxygenase, COX）活性从而减少下游前列腺素的生成，达到消炎镇痛作用。第一代NSAIDs主要包括阿司匹林、布洛芬、泰然罗等，主要抑制持续表达性COX-1；第二代NSAIDs以塞来昔布和万洛为代表，特异性抑制炎症诱导表达性COX-2，减少消化道出血副作用，却增加了心血管疾病风险，如心肌梗死、冠心病、高血压和肺动脉高压等。细胞膜磷脂经过COX催化生成5种前列腺素(PG)如PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>、PGF<sub>2α</sub>和血栓素A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>)，每种前列腺素样物质都通过其特异性G蛋白偶联受体发挥病理生理作用。因此，**澄清COX下游前列腺素样物质在心血管疾病中作用，可以解析 NSAIDs的心血管副作用，有利于临床上合理用药和发展第三代NSAIDs。**本项目科学发现和重要结果如下：

1. **COX-2 来源的PGD<sub>2</sub>通过DP1 受体促进炎症消退和心梗后修复。**我们发现PGD<sub>2</sub>通过结合巨噬细胞DP1 受体促进细菌腹膜炎和慢性结肠炎等炎症反应的消退。心肌梗死也是无菌性炎症反应，PGD<sub>2</sub>/DP1 活化也促进心梗后炎症消退和修复。机制主要是通过偶联Gs，促进PKA调节亚基与IFN $\gamma$ 受体结合，抑制STAT1 活化介导的M1 极化。然而活化心肌细胞DP2 受体，可以促进缺氧导致的心肌细胞凋亡。这样结果说明抑制COX-2 来源的PGD<sub>2</sub>可能加重心梗后的炎症反应和心肌损害。烟酸可以促进PGD<sub>2</sub>释放，进而明显促进炎症的消退和心梗修复。
2. **COX-2 来源的PGE<sub>2</sub>通过EP3 受体调控病理性血管重构。**COX-2 来源PGE<sub>2</sub>通过EP3 受体分别促进了机械损伤导致的血管再狭窄、缺氧后血管新生和缺氧诱导的肺动脉高压和肺动脉重构，机制上分别通过偶联Gi和G12/13,

增加血管平滑肌细胞损伤后迁移、血管内皮细胞出芽和肺血管平滑肌细胞分泌纤维化蛋白。因此，我们提出EP3受体可能作为第三代NSAID靶标，EP3抑制剂可能对血管疾病有保护作用。

3. **COX-2 来源TxA<sub>2</sub>促进间充质干细胞向内皮细胞分化。**COX-2在间充质干细胞（包括骨髓和外周组织）高表达，诱导内皮分化可以升高COX-2表达，我们发现下游TxA<sub>2</sub>可以通过TP受体激活β-catenin通路，促进血管生长因子VEGF和EGF等表达。因此抑制COX-2有可能影响血管内皮细胞的修复。

本项目在科技部973计划、国家自然科学基金委重点和重大研究计划重点项目等资助下，获得多项原创性结果，发表在Circulation、J Clin Invest、J Exp Med、Circ Res、Nat Commun、Hepatology等国际知名学术期刊上，累计影响因子189.93，他引192次，单篇最高他引37次，4篇论文获同期杂志编辑述评。项目主要完成人多次获邀在知名刊物上撰写综述，获邀在国际、国内学术会议上作相关主题发言。因此本项目了解PG在心血管疾病中作用，为临床上合理使用NSAID和发展第三代NSAIDs有一定指导意义。

主要知识产权证明目录：（与申报推荐书“主要知识产权证明情况表”一致）

主要知识产权证明情况表

知识产权类别	知识产权具体名称	国家（地区）	授权号	授权日期	证书编号	权利人	发明人
无							