附：公示内容（应包括如下方面）

一、中华医学科技奖医学科学技术奖、卫生管理奖、医学科学技术普及奖、青年科技奖推荐项目：

1.推荐奖种：中华医学科技奖医学科学技术奖

2.项目名称：花生四烯酸代谢产物、非编码RNA在肺动脉高压发病中的作用及基于潜在治疗靶点的药物研究

3.推荐单位或推荐科学家：哈尔滨医科大学

4.推荐意见：同意推荐。该项目所属领域研究属病理生理学领域，研究方向主要涉及花生四烯酸代谢产对肺循环调节的分子机制，该研究通过对EETs化学结构进行体外修饰，合成了新的更稳定的化合物衍生物，为新药开发提供科学证据和研究方法；同时，鉴于肺动脉高压发病和多因素有关，即单一microRNA可调控超过10-200个基因的特点，该研究将microRNA与疾病发生这一热点引入肺动脉高压的研究领域，揭示了microRNA在缺氧性肺动脉高压中作用的靶基因、靶基因调控的蛋白质相互作用网络及具体环节和分子机制，在转录水平上揭示了缺氧性肺动脉高压的发病机理，并为治疗该进行性，致死性疾病的药物研究提供最佳靶点。研究发表SCI论文20篇，引用杂志包括J.Exp.Med、Circulation等。鉴于该项目取得了高水平研究成果及重要意义同时兼具一定的原始创新性，特此推荐。

5.项目简介：该项目所属领域研究属病理生理学领域，研究方向主要涉及缺氧条件下15-HETE及其它花生四烯酸代谢产对肺循环调节的分子机制和肺动脉高压治疗药物的研究。 除此之外，该研究通过对EETs化学结构进行体外修饰，合成了新的更稳定的化合物衍生物，为新药开发提供科学证据和研究方法；同时，还确定了其它花生四烯酸在调节肺血管节律及肺血管重构中的作用，为治疗该进行性，致死性疾病的药物研究提供最佳靶点。鉴于肺动脉高压发病和多因素有关，即单一microRNA可调控超过10个、有时200个基因的特点，该研究将microRNA与疾病发生这一热点引入肺动脉高压的研究领域，揭示了microRNA在缺氧性肺动脉高压中作用的靶基因、靶基因调控的蛋白质相互作用网络及具体环节和分子机制，在转录水平上揭示了缺氧性肺动脉高压的发病机理，并为治疗该进行性，致死性疾病的药物研究提供最佳靶点。本研究发表SCI论文20篇，引用杂志包括J.Exp.Med、Blood等。此外，2007年版的Hypertension and Hormone Mechanisms书中引用了我们的工作。引用者均对我们的结果给予了肯定。

6.客观评价：

引用杂志包括：Pharmacological Review（影响因子：18.393）；Circulation：（影响因子：17.047）；；Circulation Research（影响因子：11.551）；Oncogene（影响因子：7.932）；Antioxid Redox Signal（影响因子：7.667）；J Control Release（影响因子：7.447）；Hypertension（影响因子：6.873）；PLoS Genet（影响因子：6.661）等。

7.推广应用情况：无

8.知识产权证明目录：无

9.代表性论文目录：

1. Cui Ma, Yaqian Li, Jun Ma, Yun Liu, Qian Li, Shengpan Niu, Zhiying Shen, Lei Zhang, Zhenwei Pan, **Daling Zhu**\*. Key Role of 15-LO/15-HETE in Pulmonary Vascular Remodeling and Vascular Angiogenesis Associated with Hypoxic Pulmonary Hypertension. Hypertension. 2011 ;58(4):679-688.
2. Jun Ma, Lei Zhang, Weina Han, Tingting Shen, Cui Ma, Mengmeng Liu, Yun Liu, Yanyan Wang, Yajuan Ran, **Daling Zhu\***. Activation of JNK/c-Jun pathway is required for the cell proliferation, survival and angiogenesis by epoxyeicosatrienoic acids in pulmonary arterial endothelial cells. Journal of Lipid Research 2012 Jun;53(6):1093-10
3. Yumei Li, QianLi, Zhigang Wang, Di Liang, **Daling Zhu** \*.15-HETE suppresses K+ channel activity and inhibits apoptosis in pulmonary artery smooth muscle cells. Apoptosis. 2009;14(1):42-51.
4. Jun Ma, Shujun Liang, Zhigang Wang, Lei Zhang, Jing Jiang, **Daling Zhu\***.ROCK Pathway Participates in the Processes that 15-Hydroxyeicosatetraenoic Acid (15-HETE) Mediated the Pulmonary Vascular Remodeling Induced by Hypoxia in Rat. Journal of Cellular Physiology. 2010;222(1):82-94
5. Lei Guo, Zhaoping Qiu , Liuping Wei, Xiufeng Yu, Xu Gao, Shulin Jiang, Hai Tian, Chun Jiang, **Daling Zhu\***. The miR-328 regulates hypoxic pulmonary hypertension by targeting at IGF-1R and CaV1.2. Hypertension 2012;59:1006-1013
6. Lei Zhang, Jun Ma, Tingting Shen, Shuang Wang, Cui Ma, Yun Liu, Mengmeng Liu, Yajuan Ran, Yanyan Wang, Lin Wang, Lijuan Liu, **Daling Zhu\***. Platelet-derived growth factor (PDGF) induced pulmonary vascular remodeling through 15-LO/15-HETE pathway under hypoxic condition. Cellular Signaling. 2012 Oct;24(10):1931-9
7. Xiaowei Nie, Yang Hui, Shuai Shi, Zhaoping Qiu, Zhenwei Pan, Qian Li, Shengpan Niu, Shuang Wang, Xu Gao and **Daling Zhu\***. Heme Oxygenase-1 induces 15-lipoxygenase (15-LO) expression during hypoxia-induced pulmonary hypertension. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 2013 May;45(5):964-72
8. Jing Li, Jingjing, Luping Wei, Yun Liu, Yonggang Cao, Xiaojiao Sun, Yueming Zhang, Qianlong Zhang, and **Daling Zhu\***. 15-hydroxyeicosatetraenoic Acid Promotes Chronic Hypoxia-induced Pulmonary Artery Inflammation via Positive Interaction with NF-kappaB. Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology 2013 May;33(5):971-9
9. Shanshan Li, Yajuan Ran, Dandan Zhang, Jianguo Chen, Shuzhen Li and **Daling Zhu\*** MicroRNA-138 contributes to hypoxic pulmonary vascular remodeling by targeting Mst1 in pulmonary arterial smooth muscle cells. Biochemical Journal 2013 Jun 1;452(2):281-91
10. Cui Ma，Yun Liu, Yanyan Wang, Chen Zhang, Hongmin Yao，Jun Ma，Lei Zhang，Dandan Zhang，Tingting Shen, **Daling Zhu\***. Hypoxia activates 15-PGDH and its metabolite 15-KETE to promote pulmonary artery endothelial cells proliferation via ERK1/2 signaling. British Journal of Pharmacology. 2014 Jul;171(14):3352-63
11. Li Zhang, Yumei Li, Minggang Chen, Dan Yi, Ping Lu, Lijuan Liu , Xiufeng Yu, Yan Xin, Guixia Li, and **Daling Zhu\***. 15-LO/15-HETE medicates rat vascular adventitia fibrosis via TGF-β1 /Smad pathways Journal of Cellular Physiology. 2014 Feb;229(2):245-57
12. Liuping Wei, Xiufeng Yu, Hengyuan Shi, Bo Zhang, Yan Xing, Jing Li, Tingting Shen, Mingming Lian, **Daling Zhu\***.15-PGDH/15-KETE mediates hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling through ERK1/2-dependent PAR-2 pathway . Cellular Signalling 2014 Mar 18;26(7):1476-1488
13. [Yao L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yao%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23220709)i, [Lu P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lu%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23220709), [Li Y](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Li%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23220709), [Yang L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yang%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23220709), [Feng H](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Feng%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23220709), [Huang Y](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Huang%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23220709), [Zhang D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhang%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23220709), [Chen J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chen%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23220709), [Zhu D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhu%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23220709). Osthole relaxes pulmonary arteries through endothelial phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-eNOS-NO signaling pathway in rats. [Eur J Pharmacol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=li+yao+daling+zhu) 2013 Jan 15;699(1-3):23-32. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.11.056. Epub 2012 Dec 7.
14. Ma J, Zhang L, Li S, Liu S, Ma C, Li W, Falck JR, Manthati VL, Reddy DS, Medhora M, Jacobs ER, Zhu D. [8,9-Epoxyeicosatrienoic acid analog protects pulmonary artery smooth muscle cells from apoptosis via ROCK pathway.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20493836) Exp Cell Res. 2010 Aug 15;316(14):2340-53.
15. Xiufeng Yu, Tingting Li, Xia Liu, Hao Yu, Zhongfei Hao,Yingli Chen, Chen Zhanga, Yumei Liu, Qian Li, Min Mao, **Daling Zhu\***. Modulation of Pulmonary Vascular Remodeling in Hypoxia: Role of 15-LOX-2/15-HETE-MAPKs Pathway. Cellular Physiology and Biochemistry 2015 Apr 7;35(6):2079-2097
16. Yan Xing, Xiaodong Zheng, Guixia Li, Lin Liao, Weiwei Cao, Hao Xing, Tingting shen, Lihua Sun, Baofeng Yang, **Daling Zhu\***. MicroRNA-30c contributes to the development of hypoxia pulmonary hypertension by inhibits platelet-derived growth factor receptor β expression. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.2015 Jul;64:155-66.
17. Tingting Shen, Jiucheng Shi, Na Wang, Xiufeng Yu, Liuping Wei, Jing Li, MingmingLian, Xijuan Zhao, Chen Zhang, Cui Ma, Chun Jiang and **Daling Zhu\***. 15-Lipoxygenase and 15-Hydroxyeicosatetraenoic Acid regulate intravascular thrombosis in pulmonary hypertension. AJP- Lung Cellular and Molecular Physiology; 2015 Sep 1;309(5):L449-62.
18. Zhigang Wang, Xiaobo Tang, Yumei Li, Changlian Lu, Lei Guo, Xiaodong Zheng, Daling Zhu\*. 20-Hydroxyeicosatetraenoic acid inhibits the apoptotic responses in pulmonary artery smooth muscle cells. European Journal of Pharmacology. 2008;588(1):9-17.
19. Lihui Qu, Lei Yu, Yanli Wang, Xin Jin, Qianlong Zhang, Ping Lu, Xiufeng Yu, Weiwei Zhong, Xiaodong Zheng, Ningren Cui, Chun Jiang, Daling Zhu. [Inward Rectifier K+ Currents Are Regulated by CaMKII in Endothelial Cells of Primarily Cultured Bovine Pulmonary Arteries](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4689359/). PLoS One. 2015; 10(12): e0145508.
20. Li Zhang, Yumei Li, Yumei Liu, Xiaoyan Wang, Minggang Chen, Yan Xing, **Daling Zhu\*.** STAT3-mediated MMP-2 expression is required for 15-HETE-induced vascular adventitial fibroblast migration. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 2015 May; 149:106-17 (IF. 4.561)

10.完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、完成单位，对本项目的贡献：完成人（朱大岭、马翠、王志刚、王爽、郑晓东、于秀峰、曲丽辉、邢妍、李姗姗、李郁梅）

1. 朱大岭 第一完成人 教授 哈尔滨医科大学 项目整体规划及指导
2. 马翠 第二完成人 副研究员 哈尔滨医科大学，首次发现15-HETE及其产物15-KETE通过ROCK,ERK等通路促进平滑肌细胞增殖。
3. 王志刚 第三完成人 教授 哈尔滨医科大学 首次发现20-HETE促进调控肺动脉平滑肌细胞凋亡。
4. 王爽 第四完成人 副教授 哈尔滨医科大学，首次阐明了15-HETE通过AKT途径促进肺血管重构。
5. 郑晓东 男 第五完成人 副教授 哈尔滨医科大学，主要从事天然产物在肺动脉高压中作用的相关研究
6. 于秀峰 第六完成人 副教授 哈尔滨医科大学，发现15-HETE调节MAPK信号诱导肺血管重构
7. 曲丽辉 第七完成人 教授 哈尔滨医科大学 主要负责钙离子通道在肺血管收缩中的相关研究。
8. 邢妍 第八完成人 副教授 哈尔滨医科大学，主要完成短链非编码RNA对肺血管重构的影响研究。
9. 李姗姗 第九完成人 副教授 哈尔滨医科大学，首次阐明了非编码RNA,miR-138调控缺氧性肺血管收缩。
10. 李郁梅 第十完成人 副教授 哈尔滨医科大学 首次阐明了缺氧通过15脂氧酶途径调控肺动脉平滑肌细胞凋亡

11.完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献：哈尔滨医科大学 第一完成单位 提供实验场地，购置仪器设备及提供人员支持，同时提供配套科研基金支持。