

**项目名称：多巴胺受体在血压稳态维持及高血压发病中的作用及机制**

**主要完成人：曾春雨、黄聿、周斌、吴庚泽、王伟**

**主要完成单位：中国人民解放军陆军军医大学、香港中文大学、中国科学院上海生命科学研究院**

**提名者：韩雅玲（责任提名者）、程和平、孟安明**

## 项目简介

高血压及其并发症是严重影响人类健康的重大疾病，深入研究其发病机制并控制其发生是本领域的关键科学问题。机体内稳态的维持与失衡在高血压发病中至关重要。交感神经系统激活是血压稳态平衡打破的重要机理，内源性递质多巴胺及其受体在维持交感神经系统稳态平衡中的作用及机制尚不明了。

项目组历经 20 余年，聚焦内源性降压物质(EAHS)多巴胺及其受体(DR)，阐明其在血压调控中的作用和机制，取得系列创新发现：**1.** 阐明多巴胺及其受体在血压调控中的生理作用及机制：明确 DR 五种亚型在肾脏、血管等组织中的分布特征，揭示其通过利尿排钠、血管舒张、调节交感神经活性等途径发挥血压调控作用；发现 DR 是肾脏血压调控网络中维持降压/升压受体功能平衡的关键环节；阐明多巴胺是介导胃肠道-肾脏尿钠排泄轴、脂肪-肾脏等组织器官对话，从而发挥血压稳态调控作用的重要 EAHS。**2.** 发现 DR 失能是高血压发病的重要原因：阐明 DR 过度磷酸化是其失能的重要基础；其导致的 G 蛋白失耦联及下游信号通路受阻是 DR 失能的关键机制；发现受体过度磷酸化也是导致胃泌素、脂联素等其它 EAHS 受体失能、促高血压发展的病理机制。**3.** 揭示 G 蛋白耦联受体相关激酶(GRK4)是 DR 过度磷酸化及失能的关键因素：发现 GRK4 基因位点突变以及炎症、寒冷等高血压危险因素是 GRK4 高活性、高表达的重要原因，GRK4 是 DR 等众多 EAHS 受体过度磷酸化、失能从而导致高血压发病的关键激酶；研究证实 GRK4 是高血压诊断、治疗和预后判断的重要潜在靶点。

**科学价值：**本项目从“受体调控网络、器官组织对话”入手，系统研究并揭示了多巴胺及其受体在机体血压稳态维持及失衡中的作用及机制，提出了交感神经系统血压稳态调控新理论，丰富了高血压发病机制的新认识。首次研究并发现 GRK4 是 DR 等 EAHS 受体过度磷酸化及失能的始动因素，拓展了高血压研究新领域，为高血压病的预防、诊断和治疗提供了新手段。

在 Nat Med、Circulation、Cell Metab、Eur Heart J、中华高血压杂志等期刊发表论文 91 篇，其中 SCI 论文 75 篇，最高 IF 30.641，IF>10.0 的 8 篇，IF>5.0 的 40 篇，被 Cell、Nat Genetics、Cell Metab 等他引 1536 次，最高单篇他引 214 次。2 篇入选 F1000，6 篇被 Circ Res 等杂志封面介绍，7 篇被 Nat Rev Nephrol、Hypertension 等杂志述评。GRK4 研究成果分别被美国 NIH 和高血压学会评为年度最具转化前景工作。美国肾脏专业委员会前主席 Ellison 教授在年度述评中专门介绍了该项目组“GRK4 在高血压发病中的作用研究，显示了肾脏多巴胺受体是其作用的重要靶标”。应邀在美国高血压大会、欧洲高血压年会等系列学术会

议上做大会报告。国家自然科学基金委在“27 年中国高血压研究成果总结”中专门介绍了项目组多巴胺受体与高血压的工作。获国际专利和国家发明专利 5 件，先后获教育部自然科学二等奖、重庆市自然科学一等奖、重庆市科技进步一等奖。培养长江学者、国家杰青优青、国家中青年科技创新领军人才及万人计划 8 人次，入选基金委创新研究群体和教育部创新团队。

提名专家 1（责任提名者）：韩雅玲

工作单位：北方战区总医院

职称：主任医师、教授

学科专业：心血管内科学

提名意见：

经认真审阅了该项目提名书及附件材料，确认全部材料真实有效，相关内容符合国家科技奖的提名要求。

高血压防治是国民健康建设的重大需求，但高血压的发病机制尚未完全阐明。该项目主要围绕国家重大战略技术需求，在国家重点研发计划、国家自然科学基金等项目资助下，创新性的提出以交感神经系统内部重要的内源性降压物质多巴胺作为研究对象，探讨其在血压调控中的生理作用，明确其与高血压发生的病理生理关系，探索导致其功能异常的关键环节和原因。改变了人们对多巴胺生物学功能的传统认识，系统地揭示了多巴胺降血压中的作用和机制，显示了多巴胺在血压受体调控网络和器官对话中的关键作用，奠定了多巴胺在内源性降血压物质理论中的地位。该项目在 *Nat Med*、*Circulation*、中华高血压杂志等行业顶尖杂志发表论文 91 篇，发表 SCI 论文 75 篇，最高 IF 30.641，他引 1536 次。成果先后获得“重庆市自然科学一等奖、重庆市科技进步一等奖”等奖项 4 项。项目培养出长江学者等国家级人才 6 人。团队先后成为国家自然科学基金委和教育部高血压领域创新团队，学术成果得到了高度评价，产生了积极的学术影响。对照国家自然科学基金奖授奖条件，提名该项目为国家自然科学二等奖。

提名专家 2：程和平

工作单位：北京大学

职称：教授

学科专业：细胞生物学

提名意见：

高血压已成为严重危害人类健康的重要疾病之一，其尚不明确的机制大大限制了高血压防治工作的开展。该项目关注人体稳态系统，聚焦内源性降压物质，从新的角度系统开展多巴胺受体控制血压研究，发现多巴胺受体通过与 EAHS 协同作用，共同拮抗机体升压体系，是不同组织器官对话、维持血压稳态平衡的关键载体物质；发现并证明了多巴胺受体功能障碍在高血压发生中的作用，明确了其功能障碍的重要环节为受体的过度磷酸化，并且也发现磷酸化是其它一些 EAHS 功能障碍的共同重要环节；揭示了 GRK4 是导致多巴胺受体过度磷酸化的关键因素；针对 GRK4 进行干预可以为高血压和高血压并发症的防治提供新的策略；该研究丰富了高血压发病机制，为纠正受体功能异常、恢复机体血压稳态平衡提供了理论基础。相关研究成果先后在 Nat Med、Circulation、Circ Res、Cell Metab、Eur Heart J、中华高血压杂志等期刊发表论文 91 篇，其中 SCI 论文 75 篇，最高 IF 30.641，IF>10.0 的 8 篇，被“Cell、Nat Rev Nephrol”等他引 1534 次，最高单篇被引 214 次。10 篇文章被“Nat Rev Nephrol、Hypertension、Kidney Int、Diabetes”等杂志述评；6 篇文章被“Nat Rev Nephrol、Circ Res、Kidney Int、Hypertension”作为封面介绍。GRK4 研究成果被美国高血压学会评为 2015 年度最具转化前景的工作；美国 NIH 的 STTR 项目委员会将其推荐为年度具有研发前景的 12 个项目之一。NIH 评价“GRK4 研究对于盐敏感性高血压的快速诊断具有重要意义，对于 GRK4 的干预有望研发出多靶点新型降压药物”。成果先后获得“重庆市自然科学一等奖、重庆市科技进步一等奖”等奖项 4 项。培养了长江学者、国家杰青(2 名)、国家优青(2 名)、国家中青年科技创新领军人才、“万人计划(2 名)”等一批优秀人才，团队先后成为国家自然科学基金委和教育部高血压领域创新团队。

对照国家自然科学基金授奖条件，我决定提名该项目为 2020 年度自然科学奖二等奖。

提名专家 3：孟安明

工作单位：清华大学

职称：教授

学科专业：发育生物学

提名意见:

该项目组围绕内源性降压物质多巴胺在高血压病发生中的作用与机制展开研究,取得了一系列重要成果。高血压当前已然是影响人类健康的第一大疾病,给国计民生带来了巨大的经济压力,针对其展开深入研究,具有迫切现实意义。既往研究往往聚焦于升血压物质,而对内源性降血压物质(EAHS)的作用重视严重不足。该项目组通过大量细致工作,突破了高血压病研究领域多年的认知限制,工作如下:

(1) 系统阐明了多巴胺降血压作用和机制;发现了多巴胺是介导组织器官间对话中的关键介质;揭示了多巴胺受体(DR)是血压调控受体网络的重要一环;

(2) 发现了 DR 功能异常是高血压发生的重要原因,明确了受体过度磷酸化是 DR 功能异常的重要环节,显示了受体过度磷酸化在 EAHS 受体功能异常中的普遍性;

(3) 揭示了 GRK4 是 DR 和众多 EAHS 受体过度磷酸化发生的关键因素;系统阐明了 GRK4 在高血压发生中的作用;显示了 GRK4 作为高血压诊断预后标志物和治疗靶点的前景。

项目组的 8 篇代表性论文及其他支撑论文发表于 *Cell Metabolism*、*Circulation*、*European Heart Journal* 等国际权威专业期刊。研究成果得到了包括美国肾脏病专业委员会前主席 David H. Ellison 教授等在内的国际知名专家高度认可。在该项目组发表的文章中,10 篇文章被“*Nat Rev Nephrol*、*Hypertension*、*Kidney Int*、*Diabetes*”等杂志述评,6 篇文章被“*Nat Rev Nephrol*、*Circ Res*、*Hypertension*、*Kidney Int*”等杂志作为封面发表,2 篇文章入选 *F1000 Medicine*。相关文章编入“*Contrib Nephrol*”等国外 10 余部专著。

该团队积极发展,人才梯队建设成绩斐然,培养出包括长江学者、国家杰青(2 名)、国家优青(2 名)、国家中青年科技创新领军人才、“万人计划(2 名)”等人才。该团队还获得了国家自然科学基金高血压领域创新团队、教育部代谢血管病创新团队、重庆市科技进步一等奖和重庆市科技进步二等奖等奖项。且国家自然科学基金委对 1988-2014 年 27 年中国高血压研究总结时特别介绍了该项目组多巴胺受体与高血压的工作。

该项目组的研究具有原创性,立题新颖,相应成果系统、严谨。系列成果对我国和国际高血压病研究领域发展起到了重要的推动作用,为未来的药物研发及临床诊断提供了重要的理论基础。因此,我特别推荐该项目申报 2020 年度国家自然科学基金二等奖。

#### 代表性论文专著目录

1. Zeng C, Liu Y, Wang Z, He D, Huang L, Yu P, Zheng S, Jones JE, Asico LD, Hopfer U, Eisner GM, Felder RA, Jose PA. Activation of D<sub>3</sub> dopamine receptor decreases angiotensin II type 1 receptor expression in rat renal proximal tubule cells. *Circ Res*. 2006;99(5):494-500. IF:15.862
2. Wong WT, Tian XY, Xu A, Yu J, Lau CW, Hoo RL, Wang Y, Lee VW, Lam KS, Vanhoutte PM, Huang Y. Adiponectin is required for PPAR $\gamma$ -mediated improvement of endothelial function in diabetic mice. *Cell Metab*.

2011;14(1):104-15.IF: 22.415

3. Chen K, Fu C, Chen C, Liu L, Ren H, Han Y, Yang J, He D, Zhou L, Yang Z, Zhang L, Jose PA, Zeng C. Role of GRK4 in the regulation of arterial AT<sub>1</sub> receptor in hypertension. *Hypertension*. 2014;63(2):289-96. IF:7.017
4. Wu G, Cai J, Han Y, Chen J, Huang ZP, Chen C, Cai Y, Huang H, Yang Y, Liu Y, Xu Z, He D, Zhang X, Hu X, Pinello L, Zhong D, He F, Yuan GC, Wang DZ, Zeng C. LincRNA-p21 regulates neointima formation, vascular smooth muscle cell proliferation, apoptosis and atherosclerosis by enhancing p53 activity. *Circulation*. 2014;130(17):1452-1465.IF: 23.054
5. Dong J, Wong SL, Lau CW, Lee HK, Ng CF, Zhang L, Yao X, Chen ZY, Vanhoutte PM, Huang Y. Calcitriol protects renovascular function in hypertension by down-regulating angiotensin II type 1 receptors and reducing oxidative stress. *Eur Heart J*. 2012;33(23):2980-90.IF:23.239
6. Jia Y, Chen K, Lin P, Lieber G, Nishi M, Yan R, Wang Z, Yao Y, Li Y, Whitson BA, Duann P, Li H, Zhou X, Zhu H, Takeshima H, Hunter JC, McLeod RL, Weisleder N, Zeng C, Ma J. Treatment of acute lung injury by targeting MG53-mediated cell membrane repair. *Nat Commun*. 2014 Jul 18;5:4387. doi: 10.1038/ncomms5387.IF:11.878
7. Wang WE, Peng Y, Wang W, Yang D, Chen P, Chen C, Chen Y, Xie G, Huang H, Guo Y, Ye L, Duan D, Chen X, Houser SR, Zeng C. Down regulation of PHD2 enhances the survival and paracrine function of transplanted adipose-derived stem cells to improve cardiac function after myocardial infarction. *Circ Res*, 2013;113(3):288-300. IF: 15.862
8. Liu Q, Huang X, Zhang H, Tian X, He L, Yang R, Yan Y, Wang QD, Gillich A, Zhou B. c-kit(+) cells adopt vascular endothelial but not epithelial cell fates during lung maintenance and repair. *Nat Med*. 2015;21(8):866-8. IF: 30.641