

附：公示内容

项目名称：微量元素稳态失衡机制及疾病防控新策略

申报奖项类别：科学技术奖

完成单位（含排序）：浙江大学，中国科学院分子细胞科学卓越创新中心，香港中文大学，广州医科大学附属肿瘤医院

完成人（含排序）：王福悌，闵军霞，方学贤，王鑫慧，景乃禾，夏银，张笑人，胡荣贵，王浩，吴谦

项目简介：

人体必需微量元素铁、锌和锰等广泛参与生物分子构成和新陈代谢过程，对人类健康至关重要。在国家部委多项基金资助下，项目组针对影响全球及我国居民健康的微量元素代谢这一重大医学及公共卫生学问题开展十余年攻关，在微量元素稳态调控新分子、致病新机制及防治新策略等领域获得国际先进的重大突破。

成果简述如下：

创新点一：揭示人类微量元素代谢紊乱引发重大疾病规律与诊治策略。发现人类第一个缺铁性贫血易感基因 TMPRSS6，现已被公认为缺铁性贫血诊断标志物；揭示 TMPRSS6 多态性作为 2 型糖尿病风险保护基因位点；发现膳食血红素铁高摄入增加心血管疾病发病风险；揭示阿尔兹海默症脑组织铁过载及全身低铁颠覆性规律；阐明口服补锌可作为防治糖尿病的有效经济防治手段。原创成果不仅揭示微量元素代谢紊乱引发疾病机制，还发展了便于全球推广的治疗新策略。

创新点二：发现多个微量元素稳态代谢调控新基因及致病新机制。全球首次利用小鼠模型阐明巨噬细胞和肝实质细胞铁外排蛋白；首次发现巨噬细胞铁离子还原酶；首次揭示 I 型酪氨酸血症中铁蓄积分子机制及其在肝损伤中的关键作用；首次阐明血色病基因 HJV 在细菌感染免疫防御系统中的重要作用和机制；揭示

铁调控 B 细胞增殖和体液免疫新机制，为人群补铁强化提高疫苗接种保护效应提供科学依据；揭示血红素铁代谢与 p53 信号通路以及肿瘤发生密切相关。首次分别发现巨噬细胞和胰岛 β 细胞锌转运蛋白。首次阐明 SLC39A14 突变引发锰蓄积及青年型帕金森病运动综合征机制。这些成果极大丰富了微量元素代谢分子调控理论，为重大疾病防治提供了系列新靶点和理论基础。

创新点三：阐明铁死亡调控新机制并引领铁死亡研究国际前沿。铁死亡是铁依赖的新型程序性细胞死亡方式，与诸多重大疾病密不可分。全球开创性阐明铁死亡是心脏疾病和铁过载诱发肝损伤重要机制和关键靶点；筛选揭示 SLC7A11 是调控铁死亡关键基因；首次阐明 HMOX1 是调控心肌细胞铁死亡关键分子。该系列原创成果引领心肝重大疾病铁死亡国际研究最前沿，受邀为《Nature Reviews Cardiology》等顶尖期刊撰写前沿综述与展望评论。

成果在《Blood》、《Journal of Hepatology》、《Hepatology》、《Nature Communications》、《PNAS》和《Cell Research》等国际优秀专业期刊或国内卓越期刊发表 155 篇研究论文和综述。论文总影响因子为 1476，论文总引用为 9620 次。15 篇代表作论文总影响因子为 232，论文他引 1235 次；其中最高单篇引用 420 次 (Fang et al., PNAS, 2019)，为高被引和热点论文。论文被《新英格兰医学》和《Nature》等国际顶尖期刊多次正面引用、高度评价或专文点评。获得国家发明专利 5 项，多项成果被国际临床指南收录。主编译《铁与人类健康》(113 万字)、《锌与人类健康》(76 万字) 和《硒：分子生物学与人体健康》(81 万字) 三部专著，均由科学出版社出版；专著填补我国微量元素领域中文专著和教科书空白。本成果在微量元素代谢与重大疾病防治领域获得系列创新发现引领国际学术前沿；颠覆性创新成果为贫血、血色病、心血管疾病和肿瘤等重大疾病防控提供新策略和理论基础，奠定了中国科学家在国际微量元素代谢领域引领学术地位。

代表性论文（专著）列表

序号	论文名称	刊名	年卷页码	作者	通讯作者和第一作者
1	Ferroportin1 deficiency in mouse macrophages impairs iron homeostasis and inflammatory responses	Blood	2011; 118(7): 1912-22.	张竹珍, 张帆, 安鹏, 郭鑫, 沈媛媛, 陶云龙, 吴谦, 张玉超, 于昱, 宁博, 聂广军, Mitchell D Knutson, Gregory J Anderson, 王福悌	王福悌/张竹珍
2	HFE interacts with the BMP type I receptor ALK3 to regulate hepcidin expression	Blood	2014; 124: 1335-1343	吴兴刚, 王洋, 吴谦, 程伟恒, 刘文静, 赵越水, 王福悌, 夏银	夏银/吴兴刚
3	Iron overload in hereditary tyrosinemia type 1 induces liver injury through the Sp1/Tfr2/hepcidin axis	Journal of Hepatology	2016; 65:137-45.	包文验, 姚帆, 邓跃臻, 龙凌云, 王晶晶, 关东铣, 钱振宇, 安鹏, 冯园园, 何志英, 胡荣贵, 王建设, 王福悌, 李晶晶, 谢东	谢东/包文验
4	Ferroportin1 in hepatocytes and macrophages is required for the efficient mobilization of body iron stores in mice	Hepatology	2012; 56(3): 961-71.	张竹珍, 张帆, 郭鑫, 安鹏, 陶云龙, 王福悌	王福悌/张竹珍
5	Characterization of Ferroptosis in Murine Models of Hemochromatosis	Hepatology	2017; 66(2): 449-465.	王浩, 安鹏, 谢恩军, 吴谦, 方学贤, 高虹, 张竹珍, 李玉珠, 王旭东, 张佳颖, 李国丽, 杨磊, 刘伟, 闵军霞, 王福悌	王福悌, 闵军霞/王浩
6	Ferroptosis as a target for protection against	Proceedings of the National Academy of	2019; 116(7): 2672-2680.	方学贤, 王浩, 韩丹, 谢恩军, 杨翔, 魏家玙, 顾珊珊, 高峰, 朱娜立, 尹	王福悌, 闵军霞, Wei

	cardiomyopathy	Sciences of the United States of America		香菊, 程琪, 张盼, 戴玮, 陈静海, 杨福全, 杨黄恬, Andreas Linkermann, Wei Gu, 闵军霞, 王福俌	Gu, Andreas Linkermann/ 方学贤
7	Iron-dependent histone 3 lysine 9 demethylation controls B cell proliferation and humoral immune responses	Nature Communications	2019;10(1):2935	蒋宇航, 李翠峰, 吴谦, 安鹏, 黄来全, 王佳, 陈晨, 陈希, 张帆, 马力, 刘三宏, 何寒青, 谢淑云, 孙仰白, 刘寒梢, 詹誉, 陶煜, 刘志, 孙小华, 胡一鸣, 王琪, 叶德信, 张界, 邹善华, 王莹, 魏刚, 刘永忠, 时玉舫, 秦樾, 郝永强, 王福俌, 张笑人	张笑人, 王福俌/蒋宇航, 李翠峰, 吴谦
8	Hemojuvelin regulates the innate immune response to peritoneal bacterial infection in mice	Cell Discovery	2017; 3: 17028.	吴谦, 沈媛媛, 陶云龙, 魏家玙, 王浩, 安鹏, 张竹珍, 高虹, 周天华, 王福俌, 闵军霞	王福俌, 闵军霞/吴谦, 沈媛媛
9	Iron metabolism regulates p53 signaling through direct heme-p53 interaction and modulation of p53 localization, stability, and function	Cell Reports	2014; 7(1):180-93	沈佳, 盛相鹏, ZeNan Chang, 吴谦, 王胜, 宣宗亮, 李丹, 吴亚兰, 商永嘉, 余龙, 李林, 孔祥涛, 胡红雨, 阮康成, 黄昊, 惠利健, 谢东, 王福俌, 胡荣贵	胡荣贵/沈佳, 盛相鹏, ZeNan Chang
10	Metalloreductase Steap3 coordinates the regulation of iron homeostasis and inflammatory responses	Haematologica	2012; 97(12): 1826-35.	张帆, 陶云龙, 张竹珍, 郭鑫, 安鹏, 沈媛媛, 吴谦, 于昱, 王福俌	王福俌/张帆
11	TMPRSS6, but not TF, TFR2 or BMP2 variants are associated with increased risk of iron-deficiency anemia	Human Molecular Genetics	2012; 21:2124-2131.	安鹏, 吴谦, 王浩, 管宇, 穆明道, 廖益均, 周代占, 宋鹏鲲, 王春荣, 孟丽萍, 满青青, 李翔, 张坚, 王福俌	王福俌/安鹏

12	Maternal zinc deficiency impairs brain nestin expression in prenatal and postnatal mice	Cell Research	2001; 11: 135-141	王福悌, 边玮, 孔令伟, 赵法伋, 郭俊生, 景乃禾	景乃禾/王福悌
13	The Metal Transporter Slc39a10 Regulates Susceptibility to Inflammatory Stimuli by Controlling Macrophage Survival	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	2017; 114(49): 12940-12945	高虹, 赵璐, 王浩, 谢恩军, 王鑫慧, 吴谦, 余盈盈, 何旭艳, 季红斌, Lothar Rink, 闵军霞, 王福悌	王福悌, 闵军霞/赵璐, 高虹
14	The zinc transporter Slc39a5 controls glucose sensing and insulin secretion in pancreatic β -cells via Sirt1- and Pgc-1 α -mediated regulation of Glut2	Protein & Cell	2019; 10(6): 436-449	王鑫慧, 高虹, 武文慧, 谢恩军, 余盈盈, 何旭艳, 蒋丽, 王旭东, 曹锡枝, 孟卓贤, 陈立功, 闵军霞, 王福悌	王福悌, 闵军霞, 陈立功/王鑫慧, 高虹
15	Manganese transporter Slc39a14 deficiency revealed its key role in maintaining manganese homeostasis in mice	Cell Discovery	2017; 3: 17025.	辛永娟, 高虹, 王佳, 强裕珍, Mustapha Umar Imam, 李洋, 王剑肴, 张若晨, 张慧珍, 余盈盈, 王浩, 罗海洋, 史长河, 许予明, Shintaro Hojyo, Toshiyuki Fukada, 闵军霞, 王福悌.	王福悌/辛永娟, 高虹, 王佳

主要知识产权证明目录

序号	知识产权类别	知识产权具体名称	国家	授权号	授权日期	证书编号	权利人	发明人
1	发明专利	铁死亡抑制剂在制备治疗铁过载疾病的药物中的应用	中国	ZL201610307748.5	2019/4/23	3347769	浙江大学	王福俌；王浩；闵军霞
2	发明专利	铁死亡抑制剂在制备抑制阿霉素所致心脏毒性药物中的应用	中国	ZL201710137097.4	2020/3/27	3729874	浙江大学	王福俌；方学贤；王浩；闵军霞
3	发明专利	血红素加氧酶-1抑制剂在制备阿霉素所致心脏毒性药物中的应用	中国	ZL201710490018.8	2020/6/19	3849864	浙江大学	王福俌；方学贤；韩丹；王浩；闵军霞
4	发明专利	铁调素调节蛋白对机体免疫的调节作用及其应用	中国	ZL201110436045.X	2019/10/25	3568437	中国科学院上海生命科学研究院	王福俌；沈媛媛；陶云龙；吴谦
5	发明专利	杨梅素在制备抑制铁调素表达的制剂中的应用	中国	ZL201310574425.9	2016/4/13	2025749	浙江大学	王福俌；穆明道；伍爱民；杜晓利；安鹏；吴谦；邵丹丹；沈筱筠