

陕西省自然科学奖公示信息

(2025年度)

一、项目基本情况

项目名称	关节免疫炎症的分子机制
主要完成人	孟列素、朱文华、蒋丛姗、徐晶、李晓伟、吕社民
主要完成单位	西安交通大学

二、提名意见（适用于部门、机构提名）

提 名 者	西安交通大学	提名等级	<input type="checkbox"/> 一等奖 <input checked="" type="checkbox"/> 二等奖及以上
提名意见： <p>“关节免疫炎症的分子机制”项目团队长期致力于炎症驱动型重大慢性疾病的基础研究，围绕关节免疫炎症的发生发展取得了系统性原创成果。项目通过整合定位克隆与表型克隆策略，系统鉴定了炎症调控网络中的关键基因；并依托遗传同源导入系、基因编辑构建的组织特异性动物模型，结合原代细胞与患者样本，建立了多维度研究体系。研究深入揭示了目标基因在固有免疫激活、代谢重编程与表观遗传调控中的交互作用网络，阐明了炎症失调在类风湿关节炎发生发展中的核心驱动作用。</p> <p>该成果不仅丰富和深化了对关节免疫炎症分子机制的理论认知，而且为靶向炎症调控节点的精准干预策略提供了坚实的科学基础，加速了新型诊断生物标志物和抗炎治疗药物的研发与临床转化。研究成果具有突出的原创性、系统性与学术引领性，在炎症与免疫学领域产生了重要国际影响。</p> <p>成果材料齐全、规范，无知识产权纠纷，人员排序无争议，符合陕西省科学技术奖自然科学奖提名条件。特提名为陕西省自然科学奖二等奖。</p> <p>说明：省科学技术奖一、二等奖项目，实行按等级标准提名、独立评审表决的机制。提名单者应严格依据省科学技术奖的标准条件，说明提名项目的贡献程度及等级建议。“仅提名一等奖”评审落选项目不再降格参评二等奖。提名项目正式提交后，提名等级建议本年度不得变更。</p>			

二、提名意见（适用于专家提名）

姓 名			
专家类型	<input type="checkbox"/> 国家最高科学技术奖获得者 <input type="checkbox"/> 中国科学院院士 <input type="checkbox"/> 中国工程院院士 <input type="checkbox"/> 国家科学技术奖获奖项目第一完成人（需注明获奖等次） <input type="checkbox"/> 省最高科学技术奖获奖人（或 xxxx 年省科学技术最高成就奖、xxxx 年基础研究重大贡献奖获奖人） <input type="checkbox"/> Xxxx 年省科学技术奖第一完成人（需注明获奖等次）	提名等级	<input type="checkbox"/> 一等奖 <input type="checkbox"/> 二等奖及以上
责任专家	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否		
提名意见：			
<p>说明：省科学技术奖一、二等奖项目，实行按等级标准提名、独立评审表决的机制。提名单者应严格依据省科学技术奖的标准条件，说明提名项目的贡献程度及等级建议。“仅提名一等奖”评审落选项目不再降格参评二等奖。提名项目正式提交后，提名等级建议本年度不得变更。</p>			

三、项目简介

(限 2 页)

项目团队长期致力于重大慢性疾病的炎症生物学机制解析与临床转化研究，尤其聚焦于类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 等自身免疫疾病。本项目主要关注 RA 的发病机制，属于医学基础研究，一级学科为生物学。RA 是一种以滑膜炎症为主的慢性自身免疫性疾病，主要累及周围小关节，我国成年人的患病率约为 0.3%–0.5%，全球发病率 0.5%–1%。其病情迁延，致残率高，严重影响患者的健康及生活质量，加重社会医疗负担。由于 RA 的病因及发病机制仍未完全明晰，难以开展有效的一级预防和早期诊断，也缺乏特异有效的治疗手段，因此针对 RA 病因及发病机制的基础研究就显得尤为重要。在 RA 研究中患者样本的利用为揭示其发病机制提供了大量信息，同时关节炎动物模型的使用可以有效排除遗传背景和环境因素的影响，是学者们开展研究的重要平台。项目团队以 RA 的动物模型，即实验性关节炎模型作为主要研究对象，同时结合患者样本和细胞模型，针对疾病的病因、发病机制及疾病干预策略等开展研究。

主要研究工作和重要发现如下：

(1) RA 易感基因筛选与鉴定研究

慢性炎症疾病并非由单一因素引发，而是遗传和环境因素以复杂的方式相互作用、共同累积的结果。深入探究其病因，能够清晰地勾勒出疾病发生的初始轮廓，明确哪些个体具有更高的患病风险，从而为疾病的早期筛查、针对性预防提供科学依据，实现从被动治疗向主动防控的战略转变，这对于降低疾病发生率、提高全民健康水平具有重要意义。

项目团队聚焦于 RA 这一典型的慢性复杂性疾病，通过定位克隆和表型克隆等方法展开了系统而深入的病因探索。①利用具有不同关节炎易感性的小鼠品系构建关节炎动物模型，运用基因定位克隆等遗传学方法，筛选鉴定了疾病的易感基因 *Chil3* (编码 Ym1 蛋白)。在基因定位克隆过程中获得具有不同 *Chil3* 天然多态性的近交系小鼠，解决了该基因敲除小鼠难以获得的问题，为 Ym1 功能的深入研究提供了有力工具。利用具有不同 *Chil3* 天然多态性的近交系小鼠构建胶原抗体诱导的关节炎模型、甘露聚糖诱导的银屑病模型及抗原诱导的肺部炎症模型等多种慢性炎症疾病动物模型，确定了 Ym1 低表达对炎症疾病具有显著的保护作用，为 Ym1 参与炎症性疾病提供了最直接的证据。②利用关节炎易感大鼠构建关节炎动物模型，针对免疫器官与滑膜组织进行差异表达基因分析，筛选鉴定了 RA 的重要炎症调控基因—模式识别受体 *Tlr3* (编码 TLR3 蛋白)。进一步的研究结果显示 TLR3 在关节炎巨噬细胞和滑膜成纤维细胞中都显著上调，且在疾病的不同进展阶段发挥作用，确定了其对 RA 发生发展的重要性。③针对 *Chil3* 基因和 *Tlr3* 基因进行在体干预可显著抑制疾病的发生发展过程，进一步明确了其疾病相关性，为 RA 等慢性炎症疾病的防治与新药研发提供了潜在靶点。

(2) RA 发病机制研究

发病机制研究在疾病认知、预防、诊断、治疗及预后评估等多个层面都有着不可替代且至关重要的作用。项目组围绕 **Ym1**、**TLR3** 等介导的固有免疫调控，**miRNA** 为代表的表观遗传修饰，以及代谢免疫调控三方面，对 RA 的发病机制进行了深入解析。

在固有免疫调控方面，项目组①阐明了 **Ym1** 通过 **STAT6-PPAR γ** 信号通路负向调控 **M2** 巨噬细胞替代活化，首次明确了 **Ym1** 对替代活化本身的调控作用，揭示了其作为 **M2** 巨噬细胞标志物的功能意义。②确定了“自噬-TLR3”调控轴在关节炎发病起始阶段介导巨噬细胞活化的作用，及“**TNF α -TLR3**”调控轴在关节炎进展阶段触发局部炎症的作用，并解析了致关节炎 T 细胞与 **FLS** 交互作用，从而系统阐明了关节炎发病中 **TLR3** 的多维调控作用。

在表观遗传修饰方面，项目团队以 **miRNA** 为核心探讨了关节炎发生发展的表观遗传学调控机制：发现了关节炎中 **miRNA** 加工成熟关键酶 **Dicer** 表达失调及其造成的多种 **miRNA** 的异常表达；确定了 **miR-26a**、**miR-147**、**miRNA-10-5p** 等一系列重要 **miRNA** 和它们的调控靶基因；进而在疾病模型中验证了它们的疾病治疗潜在靶点作用。尤其是 **miR-26a** 对 **TLR3** 的转录后修饰，是对项目发现的自噬转录激活 **TLR3** 的重要补充。

在代谢免疫调控方面，项目团队从糖代谢、氨基酸代谢等方面系统分析了关节免疫炎症中的免疫调控机制：确定了在 RA 巨噬细胞中“**PKM2-STAT1**”信号轴增强促炎因子 **TNF- α** 和 **IL-1 β** 产生的关键作用；发现了在 **FLS** 中 **SLC7A5** 通过转运 **Trp** 激活 **mTOR-P70S6K** 信号，促进 **MMP3** 和 **MMP13** 的蛋白翻译加剧关节破坏的机制。项目的研究成果明确了代谢重编程关键分子 **SLC7A5** 或 **PKM2** 可作为 RA 治疗的潜在靶点开发新型治疗策略。

以上成果从新的角度揭示了实验性关节炎和 RA 的病因，进一步阐明了疾病发生发展的机制，对于 RA 的基础研究具有重要意义。同时这些研究成果也提供了具有潜在诊断、预防、治疗及药物研发的靶点分子，具有一定的经济价值，有待进一步转化研究。

项目工作的开展先后受到了 3 项国家自然科学基金面上项目和 2 项陕西省国际合作重点项目的资助，目前项目均已结题，完成情况良好。在项目执行期内，团队针对 RA 等自身免疫疾病及实验性关节炎的研究成果已在国内外期刊发表 **28** 篇论文，总影响因子 **126.443**，共计引用次数 **730** 次。其中重要代表性论文 5 篇，分别发表在 *Science Advances*、*Journal of Immunology*、*Arthritis Research & Therapy* 等国际高水平杂志，单篇最高影响因子 **14.143**。五篇论文总引用数 **195** 次，他引 **170** 次，他引期刊包括 *Immunity*、*Cell Metabolism*、*Nature Review Rheumatology* 等高水平杂志。成果在 **TOLL2015**、全国及陕西省生物化学与分子生物学会学术会议等国内外会议上通过墙报、口头汇报、大会报告等方式进行交流，受到国内外同行的高度认可，并于 **2018** 年获陕西省高等学校科学技术奖一等奖。

四、客观评价

【限 2 页。围绕科学发现点的原创性、公认度和科学价值进行客观、真实、准确评价。填写的评价内容要有客观依据，主要包括国内外同行在重要学术刊物（专著）和重要国际学术会议等公开发表的学术性评价意见，国内外重要科技奖励等，可在附件中提供证明材料。非公开资料（如私人信函等）不能作为评价依据。

（1）项目团队关于炎症调控基因 **Ym1** 的定位克隆和功能研究（*Sci Adv.* 2020.）在交大新闻网科学研究板块被报道，并在陕西省生物化学与分子生物学会 2020 年学术年会上以大会报告的形式分享（报告人：朱文华）。文章被 *Immunity*、*JCI Insight* 等国际期刊引用 20 余次，国际过敏及免疫研究的领军人物、比利时根特大学 **Bart N Lambrecht** 教授在其多篇综述中对团队的发现予以肯定和引述（*Semin Immunol.* 2023;67:101759./ *Curr Opin Immunol.* 2021;72:72-78. 列为 **Of outstanding interesting 文章**），即鉴定了 **Chil3** 启动子的天然多态性，**Chil3** 低表达等位基因实现了 **Ym1** 蛋白缺失，这一突破使我们能够直接在小鼠模型中观察到 **Ym1** 对各种炎症性疾病的影响。

（2）项目团队 TLR3 相关的系列研究被 **Cancer Cell**、**Autoimmun Rev**、**Autophagy** 等期刊论文引用，累计引用次数 234 次。研究成果被 **TOLL2015** 国际会议遴选做口头和海报交流，并于 2017 年吴宪吴瑞国际生化会议青年学者论坛中被报告（报告人：朱文华，荣获青年论坛二等奖）。团队关于实验性关节炎发病机制研究获得了 **2018 年陕西省高等学校科学技术奖一等奖**。

（3）项目关于 microRNA-26a 对 TLR3 的负向调控作用的工作（*Arthritis Res Ther*, 2014），他引 **70** 次，网页版阅读量超 **7000** 余次。值得一提的是，Vicente R 在 2016 年 **NATURE REVIEWS RHEUMATOLOGY** 杂志（IF: 32.7）上发表的关于“Deregulation and therapeutic potential of microRNAs in arthritic diseases”的权威综述中，强调仅有少数研究直接针对髓系细胞探讨了 **miRNA** 在 **RA** 中的治疗潜力，而我们的研究“reinforce the importance of the cellular context when studying the functions of miRNAs, not only in terms of the cell type itself, but also of the environment of a given cell type”。在全文中共 4 次引用，详细描述团队在动物模型中的体内治疗效果，并将其作为支撑该文章核心策略“**Targeting miRNAs in myeloid cells**”的最直接、最具体的关键证据。

（4）项目团队关于氨基酸转运子 SLC7A5 在 RA 滑膜成纤维细胞中的研究论文（Arthritis Res Ther, 2020）已被 **Arthritis & Rheumatology**、**Nature reviews rheumatology**、**Cancer letters**、**Biomedical & pharmacotherapy** 等国际期刊引用 20 余次。加州大学圣地亚哥分校 **Monica Guma** 教授长期致力于研究成纤维细胞和巨噬细胞代谢变化在炎症性关节炎发病机制中的作用，她对项目团队的发现予以肯定和引述，即在 RA 的 FLS 上发现了除谷氨酰胺以外的氨基酸转运体，通过干预或改善这些促炎代谢物在滑膜炎症中的作用，能够有效缓解关节症状并控制疾病进展。

（5）项目团队关于丙酮酸激酶在巨噬细胞中的研究论文（J Immunol, 2020）已被 **Cell metabolism**、**Annals of the rheumatic diseases**、**Nature reviews rheumatology** 等国际期刊引用 30 余次。都柏林三一学院 **Ursula Fearon** 教授在其综述中肯定了团队的发现，即 **PKM2** 在 RA 滑膜巨噬细胞中表达上调，以适应巨噬细胞的代谢趋势，靶向特定的代谢途径可有效减少 RA 的炎症及滑膜的侵袭。

五、代表性论文专著目录
(不超过 8 条，其中代表性论文不超过 5 篇，代表性专著不超过 3 部)

序号	论文专著名称	刊名	作者	年卷页码 (xx 年 xx 卷 xx 页)	发表时间	通讯作者	第一作者	国内作者	他引总次数	检索数据库	知识产权是否归国内所有
1	Natural polymorphism of Ym1 regulates pneumonitis through alternative activation of macrophages	Science Advances	Wenhua Zhu, Erik Lönnblom, Michael Förster, Martina Johannesso, Pei Tao, Liesu Meng, Shemin Lu, Rikard Holmdahl	2020 年 6 卷 eaba9337 页	2020	孟列素 & Rikard Holmdahl	朱文华	朱文华, 陶培, 孟列素, 吕社民	18	SCIE	是
2	Intervening upregulated SLC7A5 could mitigate inflammatory mediator by mTOR-P70S6K signal in rheumatoid arthritis synoviocytes	Arthritis Research & Therapy	Jing Xu, Congshan Jiang, Yongsong Cai, Yuanxu Guo, Xipeng Wang, Jiaxiang Zhang, Jiawen Xu, Ke Xu, Wenhua Zhu, Si Wang, Fujun Zhang, Manman Geng, Yan Han, Qilan Ning, Peng Xu, Liesu Meng & Shemin Lu	2020 年 22 卷 200 页	2020	孟列素 & 吕社民	徐晶	徐晶, 蒋丛珊, 蔡永松, 郭源旭, 王熙鹏, 张家祥, 许嘉文, 许珂, 朱文华, 王颀, 张富军, 耿满满, 韩燕, 宁启兰, 许鹏, 孟列素, 吕社民	22	SCIE	是

3	Upregulated PKM2 in Macrophages Exacerbates Experimental Arthritis via STAT1 Signaling	The Journal of Immunology	Jing Xu, Congshan Jiang, Xipeng Wang, Manman Geng, Yizhao Peng, Yuanxu Guo, Si Wang, Xiaowei Li, Pei Tao, Fujun Zhang, Yan Han, Qilan Ning, Wenhua Zhu, Liesu Meng, Shemin Lu	2020 年 205 卷 181-192 页	2020	吕社民	徐晶	徐晶, 蒋丛珊, 王熙鹏, 耿满满, 彭一钊, 郭源旭, 王颀, 李晓伟, 陶培, 张富军, 韩燕, 宁启兰, 朱文华, 孟列素, 吕社民	28	SCIE	是
4	MicroRNA-26a negatively regulates toll-like receptor 3 expression of rat macrophages and ameliorates pristane induced arthritis in rats	Arthritis Research & Therapy	Congshan Jiang, Wenhua Zhu, Jing Xu, Bo Wang, Weikun Hou, Rui Zhang, Nannan Zhong, Qilan Ning, Yan Han, Hongchuan Yu, Jian Sun, Liesu Meng, Shemin Lu	2014 年 16 卷 R9 页	2014	孟列素 & 吕社民	蒋丛珊	蒋丛珊, 朱文华, 徐晶, 王博, 侯卫坤, 张蕊, 钟楠楠, 宁启兰, 韩燕, 余宏川, 孙健, 孟列素, 吕社民	70	SCIE	是

5	Toll-like receptor 3 upregulation in macrophages participates in the initiation and maintenance of pristane-induced arthritis in rats	Arthritis Research & Therapy	Liesu Meng, Wenhua Zhu, Congshan Jiang, Xiaojing He, Weikun Hou, Fang Zheng, Rikard Holmdahl, Shemin Lu	2010 年 12 卷 R103 页	2010	孟列素	吕社民	孟列素, 朱文华, 蒋丛珊, 何晓静, 侯卫坤, 郑芳, 吕社民	32	SCIE	是
6	The Harbour Lectures 2019 Medicine and Health Series	西安交通大学出版社	吕社民	ISBN: 978-7-5605-3682-8	2020	吕社民	吕社民	吕社民	/	/	是
7	人体分子与细胞 (第 2 版)	人民卫生出版社	吕社民	ISBN: 978-7-117-31934-8	2021	吕社民	吕社民	吕社民	/	/	是
8	医学分子生物学	人民卫生出版社	吕社民	ISBN: 978-7-117-32810-4	2022	吕社民	吕社民	吕社民	/	/	是
合 计									170	/	是

补充说明（视情填写）：

六、主要完成人情况表

姓 名	孟列素	排 名	1
行政职务	分子转化医学研究所所长		
技术职称	教授		
工作单位	西安交通大学		
完成单位	西安交通大学		
对本项目主要学术贡献： 项目负责人：负责项目总体方案设计与组织实施，统筹研究方向与任务分解，协调各研究模块衔接，推动成果凝练与总结。			

姓 名	朱文华	排 名	2
行政职务	无		
技术职称	教授		
工作单位	西安交通大学		
完成单位	西安交通大学		
对本项目主要学术贡献： 固有免疫激活研究：运用定位克隆技术鉴定关节免疫炎症易感基因，深入解析目标基因对固有免疫细胞活化、炎症放大的分子机制。			

姓 名	蒋丛珊	排 名	3
行政职务	无		
技术职称	副教授		
工作单位	西安交通大学		
完成单位	西安交通大学		
对本项目主要学术贡献： 表观遗传调控研究：开展表观遗传学机制研究，结合动物模型与患者样本，阐释目标基因介导的表观遗传修饰如何影响炎症基因转录活性，揭示炎症失调的表观遗传基础。			

姓 名	徐晶	排 名	4
行政职务	无		
技术职称	副教授		
工作单位	西安交通大学		
完成单位	西安交通大学		
对本项目主要学术贡献： 代谢重编程研究：承担代谢组学检测与机制实验，揭示 PKM2、SLC7A5 等关键基因对巨噬细胞、FLS 等细胞代谢通路的重编程作用，阐明代谢—炎症互作在类风湿关节炎进展中的核心驱动效应。			

姓 名	李晓伟	排 名	5
行政职务	无		
技术职称	助理研究员		
工作单位	西安交通大学		
完成单位	西安交通大学		
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>临床与转化研究：负责收集整理患者临床样本，利用多种遗传修饰动物模型和原代细胞模型，验证机制发现的临床相关性；推动成果在新型诊断标志物与抗炎靶向药物研发中的应用探索。</p>			

姓 名	吕社民	排 名	6
行政职务	无		
技术职称	教授		
工作单位	西安交通大学		
完成单位	西安交通大学		
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>项目统筹与学术引领：指导关键实验技术路线，凝练研究方向；主编多部分子生物学权威专著和教材，发挥学术引领作用，提升项目整体水平与学科影响力。</p>			

七、主要完成单位情况表

单位名称	西安交通大学
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>作为本项目的依托单位，西安交通大学为项目的顺利完成并取得重要成果提供了坚实保障，主要贡献体现在：1）组织并完成项目总体方案设计与实施，统筹科研资源、学科交叉力量和团队协作；2）依托高水平实验室平台和先进科研设施，为项目提供了全方位实验支持，包括动物模型构建、原代细胞培养、分子生物学分析以及多组学数据处理等技术条件；3）提供系统的学术环境和丰富的人力资源保障，使团队能够开展从基因发现、机制解析到临床验证的全链条研究；4）支持项目成果的整理、出版及科研成果鉴定，保障科学产出规范性与权威性。</p>	

完成人合作关系说明

本项目由西安交通大学团队完成，完成人共 6 人，团队长期致力于重大慢性疾病的炎症生物学机制解析与临床转化研究，尤其聚焦自身免疫疾病。在类风湿关节炎发病机制研究中，团队形成了从基因发现、动物模型与细胞机制解析，到临床样本验证及成果转化的完整科研体系。

孟列素为项目负责人、第一完成人，全面负责项目总体方案设计与研究路线规划，统筹团队分工与进度管理，主导成果整合、论文撰写及项目申报；朱文华负责固有免疫激活相关研究，系统鉴定炎症调控关键基因，构建基因编辑动物模型，深入解析目标基因对固有免疫细胞活化和炎症放大的分子机制，为机制研究提供核心实验支撑；蒋丛珊承担表观遗传调控研究，开展表观遗传学机制研究，结合动物模型与患者样本，阐释目标基因介导的表观遗传修饰如何影响炎症基因转录活性，揭示炎症失调的表观遗传基础；徐晶负责代谢重编程研究，开展代谢组学检测及机制实验，揭示关键基因对免疫细胞代谢通路的调控及其在炎症中的核心作用；李晓伟负责动物模型与细胞机制研究及临床转化，利用遗传修饰动物和原代细胞模型解析关键基因在免疫激活、代谢调控与细胞互作中的作用，并结合患者样本验证临床相关性，推动成果转化应用；吕社民负责项目统筹与学术引领，指导关键科学问题凝练与学术方向把控，提出核心研究思路，主编分子生物学教材，提升项目整体水平与学科影响力。

团队分工明确、紧密协作，形成从基因发现、机制解析到临床验证及成果转化的完整科研链条，充分发挥各自专长，完成立项、实验、数据分析、论文撰写及成果转化工作。项目成果凸显团队在炎症失调与自身免疫疾病研究中的核心贡献，为精准干预策略、诊断标志物及抗炎药物开发提供了坚实基础。

完成人合作关系情况汇总表

序号	合作方式	合作者/ 项目排名	合作起始 时间	合作完成 时间	合作成果	证明材料
1	论文合著	朱文华/1 孟列素/6 吕社民/7	2006.08.01	2020.10.21	Natural polymorphism of Ym1 regulates pneumonitis through alternative activation of macrophages	附件 1-1
2	论文合著	徐晶/1 蒋丛珊/2 朱文华/9 孟列素/16 吕社民/17	2006.08.01	2020.08.31	Intervening upregulated SLC7A5 could mitigate inflammatory mediator by mTOR-P70S6K signal in rheumatoid arthritis synoviocytes	附件 1-2
3	论文合著	徐晶/1 蒋丛珊/2 李晓伟/8 朱文华/13 孟列素/14 吕社民/15	2007.08.01	2020.06.05	Upregulated PKM2 in Macrophages Exacerbates Experimental Arthritis via STAT1 Signaling	附件 1-3
4	论文合著	蒋丛珊/1 朱文华/2 徐晶/3 孟列素/12 吕社民/13	2008.08.01	2014.01.14	MicroRNA-26a negatively regulates toll-like receptor 3 expression of rat macrophages and ameliorates pristane induced arthritis in rats	附件 1-4
5	论文合著	孟列素/1 朱文华/2 吕社民/8	2006.08.01	2010.05.25	Toll-like receptor 3 upregulation in macrophages participates in the initiation and maintenance of pristane-induced arthritis in rats	附件 1-5