

科学技术进步奖公示内容

一、 项目名称：免疫-炎症调控网络在衰老相关疾病中的新机制、新靶点与干预技术

二、 提名者及提名意见（包含提名等级）：

提名者：栾晶，韩晓娟，刘欢，郭慧芳，翟翠，吕明华，负丹丹

提名意见：衰老相关疾病是重大全球公共卫生挑战，其发生发展与免疫衰老和慢性炎症密切相关。本项目从“免疫-炎症调控网络”这一核心问题出发，系统揭示衰老过程中免疫微环境失衡驱动多种疾病发生的新机制。研究始于对细胞衰老机制的探索：发现衰老微环境中氧化应激通过激活 NF- κ B/STAT3 信号轴诱发细胞早衰，而 AMPK 激活和天然化合物 Vitexin 能有效阻断该过程，为延缓衰老提供新策略。进一步研究发现，在神经退行性疾病中衰老星形胶质细胞通过高表达 SerpinA3N 调控神经炎症，加速神经元损伤；在自免病中，CD305 表达下调导致记忆 CD4⁺T 过度活化；在衰老相关肿瘤中，揭示 NEDD4L 通过靶向降解 GP130 抑制皮肤肿瘤发生。这些发现形成了免疫-炎症网络调控衰老相关疾病的完整机制图谱。此外，团队开发了“试剂分装一体化装置”等专利技术，解决了生物样本处理中的关键技术瓶颈。项目发表多篇 SCI 论文，包括 J Invest Dermatol、Mech Ageing Dev 等权威期刊，获国家专利 30 项，成果转化 24 项，承担国家及省部级项目多项。这些成果深化了对免疫-炎症网络在衰老相关疾病中作用机制的理解，为相关疾病的早期诊断、靶向治疗和设备研发提供了新策

略与技术支撑，具有重要理论意义和临床应用价值。建议提名陕西省科学技术进步奖三等奖。

三、 项目简介：

全球人口老龄化态势严峻，以神经退行性疾病、自身免疫病、肿瘤等为代表的衰老相关疾病对社会构成重大健康挑战。其核心病理机制“炎性衰老”（Inflamm-aging），即伴随衰老的免疫系统功能紊乱与慢性低度炎症状态，是驱动多种衰老相关疾病发生发展的共同土壤。然而，免疫-炎症反应如何构成精密网络并特异性靶向不同器官，其深层机制仍未完全阐明，这也阻碍了有效干预策略的研发。

本项目直面这一关键科学问题，以“免疫-炎症调控网络”为核心，遵循“临床问题-机制探索-靶点发现-干预验证-技术支撑”的完整转化医学研究思路。团队汇聚多学科力量，历时多年，系统揭示了免疫-炎症网络在神经、免疫及皮肤系统衰老性疾病中的新型调控机制，鉴定了一系列具有原创性的诊断生物标志物和潜在治疗靶点，并在此基础上开发了新型干预策略与关键技术装备，为应对老龄化挑战提供了重要的科学依据和技术储备。

主要技术内容与创新点

1. 创新性理论发现：系统性揭示免疫-炎症网络调控衰老的核心机制。项目从细胞、动物到临床样本层面，层层深入地绘制了免疫-炎症调控衰老的精细图谱。在细胞衰老机制层面，团队发现衰老微环境中的氧化应激可通过激活 NF- κ B/STAT3 信号轴形成正反馈环路，是驱动细胞早衰及相关分泌表型（SASP）的关键。而 AMPK 的激活

能有效阻断该进程，为延缓细胞衰老提供了新靶点。在神经退行性疾病层面，首次揭示衰老星形胶质细胞通过高表达 SerpinA3N 蛋白，调控 SASP 分泌表型，加速神经炎症与神经元损伤，为阿尔茨海默病等疾病的防治提供了新视角。在自身免疫性疾病层面，有多项突破：发现记忆性 CD4⁺ T 细胞表面抑制性受体 CD305 的表达下调是其过度活化、推动类风湿关节炎（RA）进展的关键原因；创新性提出 CD147^{high}/CD147^{low} 比值可作为 Treg 细胞功能的新型快速检测生物标志物，为自身免疫病的早期诊断与疗效预测提供了全新方法。在衰老相关肿瘤层面，发现 E3 泛素连接酶 NEDD4L 可通过靶向降解 GP130 蛋白，抑制 IL-6/STAT3 致癌信号通路，进而显著抑制皮肤肿瘤的发生与发展，为肿瘤免疫治疗提供了新靶点。

2. 前瞻性干预策略：从天然化合物到信号通路精准靶向。基于上述机制发现，团队积极探索有效的干预手段。研究发现天然黄酮苷类化合物 Vitexin 可通过抑制 JAK2/STAT3 通路，显著缓解衰老相关分泌表型（SASP），改善早衰模型小鼠的认知功能，展现出良好的抗衰老药物开发前景。

3. 革新性技术支撑：研发关键实验装置，破解科研瓶颈。为实现高质量的科学发现，团队致力于科研工具的自主创新。针对生物试剂分装操作繁琐、易污染、效率低的行业痛点，成功研发了“一种用于试剂分装的一体化装置”（发明专利 ZL202010026266.9）和“液体试剂分装储存盒”（实用新型专利 ZL202421031518.7）。该系列装置通过模块化、多层盖体和紧凑型设计，实现了分装管的快速固定、分层开启与单手操作，极大提升了分装效率与规范性，减少了试剂污染与变性风险，已成功

应用于多家实验室的日常工作中。

授权专利与技术经济指标

授权专利情况：项目共产生国家授权专利 30 项（其中发明专利 1 项，实用新型专利 29 项），已实现成果转化 24 项。核心专利包括试剂分装装置、细胞培养设备等，涵盖了从样本处理到功能研究的全链条。

技术经济指标：①建立了成熟的衰老及相关疾病动物模型和评价体系；②发现了多个具有开发价值的疾病干预新靶点与生物标志物；③研发的试剂分装装置显著提升了实验效率；④候选化合物 Vitexin 在临床前研究中显示出显著抗衰老效果

应用推广及效益情况

1. 学术影响与社会效益：项目核心研究成果在国际权威期刊发表高水平论文 31 篇（SCI 论文 23 篇），总被引 405 次。出版专著 1 部。研究成果被国内外同行广泛认可。**2. 技术推广与产业合作：**研发的系列实验装置专利有效提升了科研效率。与多家机构开展了深入的临床与基础研发合作，推动基础发现向临床应用转化。**3. 人才培养与团队建设：**项目执行期间，培养了多名学生，团队成员获国家及省部级项目资助 10 余项，形成了一支多学科交叉、创新能力强的科研梯队，为陕西省生命健康领域储备了优秀人才。

研究成果不仅深化了对免疫-炎症网络在衰老及相关疾病中作用机制的理解，也为相关疾病的早期诊断和治疗提供了新策略和新方法，具有重要的科学价值和临床意义，符合陕西省科学技术进步奖三等奖的

评选标准，特此提名。

四、 客观评价：

本项目围绕"免疫-炎症调控网络在衰老相关疾病中的新机制、新靶点与干预技术研究"这一核心科学问题，开展了系统深入的研究工作，取得了多项创新性成果，具有重要的科学价值和临床意义。

在机制研究方面，项目团队取得了系列突破性发现。通过深入研究衰老的分子机制，团队发现衰老微环境中的氧化应激可通过激活 NF- κ B/STAT3 信号轴形成正反馈环路，诱导细胞早衰及相关分泌表型（SASP），而 AMPK 激活能有效阻断该进程。在神经退行性疾病研究中，团队首次揭示衰老星形胶质细胞通过高表达 SerpinA3N 调控 SASP 分泌表型，加速神经炎症与神经元损伤的过程。这些发现为理解脑衰老的免疫炎症机制提供了新的理论依据。

团队还将研究视野拓展至衰老相关免疫疾病领域。在类风湿关节炎（RA）研究中，发现记忆性 CD4⁺T 细胞表面抑制性受体 CD305 表达下调导致其过度活化，从而推动疾病进展。创新性提出的 CD147^{high}/CD147^{low} 比值作为 Treg 细胞功能的新型生物标志物，为自身免疫病的早期诊断与疗效预测提供了新方法。

在肿瘤衰老研究方面，团队发现 E3 泛素连接酶 NEDD4L 通过靶向降解 GP130 蛋白抑制 IL-6 信号通路，进而抑制皮肤肿瘤的发生与发展，为衰老相关肿瘤提供了新的治疗靶点。此外，在肺动脉高压研究中，团队发现 Sphingosine-1-phosphate 通过刺激自噬介导的 E-cadherin/CDH1 下调促进肺动脉平滑肌细胞增殖，而 AMPK 激活可

通过抑制 NF- κ B 介导的自噬活化缓解肺动脉高压，为血管衰老性疾病的治疗提供了新思路。

在技术创新方面，团队研发了多项具有自主知识产权的实验装置与技术平台。其中，"用于试剂分装的一体化装置"和"液体试剂分装储存盒"等 2 项授权专利技术，有效解决了生物试剂分装存储中的污染、效率和溯源难题。"细胞培养装置及使细胞培养基富氢的方法"等创新技术，为细胞水平研究提供了先进平台。这些技术成果不仅提升了科研效率，也为相关技术的标准化和产业化奠定了基础。

项目组历时多年攻关，承担了包括国家自然科学基金、陕西省自然科学基金等 10 余项科研项目，形成了从"机制发现-靶点验证-技术开发-应用转化"的完整创新链条。团队共发表论文 31 篇，其中 SCI 论文 23 篇，单篇最高影响因子 5.7，本项目中 7 篇代表性论文累计影响因子 28.7，论文累计被引用次数为 50。31 篇论文总被引用次数为 405 次。出版专著 1 部。获授权专利 30 项，转化及转让 24 项。

本项目的研究成果不仅深化了对免疫-炎症网络在衰老及相关疾病中作用机制的理解，发现了多个可用于疾病早期诊断的生物标志物和潜在治疗靶点，也为相关疾病的干预提供了新策略和新方法。部分成果已开始应用于临床检测和药物研发中，与多家企业开展产学研合作，实现了科技成果转化，创造了显著的经济效益和社会效益。

综上所述，该项目研究内容系统深入，创新性强，成果显著，在免疫-炎症网络调控衰老相关疾病的研究领域取得了重要进展，为应对人口老龄化带来的健康挑战提供了重要的科学支持和技术储备，具

有重要的科学价值、临床意义和社会效益，完全符合陕西省科学技术进步奖三等奖的评选标准。

五、 应用情况：

机制研究与靶点发现为衰老相关疾病的诊断与治疗提供新策略

本项目聚焦衰老过程中免疫与炎症调控网络的关键作用，系统揭示其在皮肤肿瘤、神经退行性疾病、类风湿关节炎（RA）等多种年龄相关疾病中的分子机制，为相关疾病的早期诊断、靶向干预和治疗策略提供了重要理论依据和实验支撑。刘欢等发现 E3 泛素连接酶 NEDD4L 通过促进 GP130 泛素化降解，抑制 IL-6/GP130/STAT3 信号通路，从而显著抑制皮肤肿瘤的发生与发展(J Invest Dermatol, 2024)。该研究不仅阐明 NEDD4L 作为肿瘤抑制因子在皮肤癌中的新机制，也为靶向 GP130 的药物治疗策略提供了直接证据，具有较高的临床转化潜力。

韩晓娟等围绕应激诱导早衰及神经炎症调控展开系统研究，发现 AMPK 可通过抑制 NF- κ B/STAT3 信号轴介导的正反馈环路，显著缓解氧化应激诱导的细胞早衰（Mech Ageing Dev, 2020，被引 24 次）。其后，团队进一步揭示星形胶质细胞衰老中 SerpinA3N 分子通过调控衰老相关分泌表型（SASP）促进神经退行性病变的机制（J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2024），并发现天然黄酮苷类化合物 Vitexin 可通过抑制 JAK2/STAT3 通路减轻衰老相关表型，在 D-半乳糖诱导的早衰模型和应激诱导的细胞衰老模型中均表现出良好的抗衰老效果(Eur J Pharmacol, 2024)。这些工作为阿尔茨海默病等神经退行性疾病的防

治提供了新的分子靶点和候选药物，也为天然抗衰老药物的开发奠定了实验基础。

吕明华等聚焦自身免疫性疾病，发现 CD305 分子在类风湿关节炎患者记忆性 CD4⁺T 细胞中表达降低，其表达水平与疾病活动度呈负相关，并证实激活 CD305 可抑制 T 细胞异常活化和炎症因子释放，显著缓解胶原诱导性关节炎（CIA）模型病情（Mol Immunol, 2024）。该研究为 RA 的免疫治疗提供了新的靶点，CD305 作为疾病活动度生物标志物和潜在治疗靶标具备进一步开发价值。

这些机制与靶标研究成果已受到国内外同行广泛关注，多项论文被高频引用，推动了相关领域的发展，并为后续药物开发、生物标志物筛选和临床治疗策略制定提供了扎实的理论基础。

专利技术成果转化显著提升实验效率与试剂管理水平

在推进机制研究的同时，本项目高度重视科研工具与实验技术的创新与转化。栾晶等针对生物试剂分装操作繁琐、易污染、效率低等实际痛点，研发了“一种用于试剂分装的一体化装置”（发明专利 ZL202010026266.9）和“液体试剂分装储存盒”（实用新型专利 ZL202421031518.7）等系列装置。该类装置便于标记、携带与存储，能有效减少开盖次数和污染风险。目前，该系列装置主要用于酶类、抗体、PCR 试剂等温敏性生物试剂的分装与管理。应用反馈表明，该装置可大幅缩短分装时间，减少人为操作误差和试剂变性风险，显著提升了实验效率与数据可靠性。尤其在高通量筛查、临床样本检测和长期样本库建设中表现出良好的适用性和稳定性，具备广泛的推广价

值。

此外，团队研发的“细胞培养装置及使细胞培养基富氢的方法”（ZL202010084603.X）、“单人可连续操作的流式上样前细胞过滤装置”（ZL202421099074.0）等专利技术也为细胞水平机制研究提供了关键技术支持，实现了对细胞培养微环境的高效调控和实验流程的标准化，为项目的高水平研究开展提供了重要保障。

科研模型构建、检测方法优化及临床转化推动研究标准化与平台建设

本项目在疾病动物模型构建、检测技术优化及临床转化方法方面也取得了多项应用成果。团队在胶原诱导关节炎（CIA）小鼠模型、A β PP/PS1 转基因阿尔茨海默病模型、D-半乳糖诱导衰老模型等多种实验动物模型的建立与评价中积累了丰富经验。相关方法学总结与模型优化成果，如《Applicability and implementation of the collagen-induced arthritis mouse model, including protocols》（2021，被引 40 次）已成为国内外多个研究团队构建 CIA 模型的重要参考文献，推动了相关疾病的临床前研究标准化。

在检测技术方面，郭慧芳等提出基于 CD147^{high}/CD147^{low} 比率的 Treg 细胞功能快速检测新方法（Med Hypotheses, 2018），仅需微量全血即可在 4 小时内完成检测，为自身免疫病的早期诊断和治疗反应预测提供了简便、高效的评估手段。翟翠等对 interleukin-17A 基因多态性与哮喘风险的关联开展 Meta 分析（Arch Med Sci, 2018，被引 34 次），为疾病遗传易感性研究提供了可靠证据。

团队积极推动产学研融合与临床转化，与西安市红会医院、陕西科技大学、广西代谢性疾病研究重点实验室等机构建立了稳定合作关系，共同开展包括“大鼠支持细胞外泌体提取与质控”、“高氧富氢液对类风湿关节炎防治效应与机制”、“硝酸盐污染对机体免疫功能影响”等多项横向课题研究，促进了基础研究成果向临床与公共卫生领域的转化应用。

综上，本项目不仅在免疫-炎症-衰老调控网络的基础机制方面取得了重要突破，更在实验技术开发、模型标准化、检测方法优化及临床合作转化等方面实现了多层次、多途径的实际应用，显著提升了相关领域的科研效率和技术服务水平，为衰老相关疾病的防治提供了从理论到实践的系统性支撑，具有持续的社会效益和转化前景。

六、 主要知识产权和标准规范等目录：（限 10 条，所列专利证书颁发日期、标准规范发布日期、论文发表日期应在 2024 年 12 月 31 日前。）

序号	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
1	发明专利	一种用于试剂分装的一体化装置	中国	ZL202010026266.9	2024 年 09 月 24 日	7400775	西安医学院	栾晶, 张茂森, 郭娜, 胡峰瑞, 熊德富
2	实用新型专利	液体试剂分装储存盒	中国	ZL202421031518.7	2024 年 12 月 27 日	22242986	西安医学院	栾晶, 杨晔, 苟兴春, 关华, 翟翠
3	论文	E3 Ubiquitin Ligase NEDD4L Negatively Regulates Skin	美国	2024,144:2453-2464	2024 年 04 月 03 日	Journal of Investigative Dermatology	西安医学院	Huan Liu , Ning Wang , Run Yang, Jing

		Tumorigene sis by Inhibiting IL-6/GP130 Signaling Pathway						Luan, Meng Cao, Cui Zhai, Shan Wang, Mengqia n Wei, Duorong Wang, Jiayue Qiao, Yuqian Liu, Wenting She, Na Guo, Bo Liao, Xingchu n Gou
4	论文	AMPK alleviates oxidative stress-induc ed premature senescence via inhibition of NF-κB/STA T3 axis-mediat ed positive feedback loop	欧洲	2020, 191:111 347	2020 年 01 月 01 日	<u>Mechanisms of Ageing and Developme nt</u>	西安医 学院	Xiaojua n Han, Tianying Zhang, Xiaohua Zhang, Ruisan Zhang, Kejing Lao, Yajing Mi, Xingchu n Gou
5	论文	SerpinA3N Regulates the Secretory Phenotype of Mouse Senescent Astrocytes Contributin	美国	2024,79 : glad278	2024 年 01 月 04 日	Journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences	西安医 学院	Xiaojua n Han, Qing Lei, Huanhua n Liu, Tianying Zhang, Xingchu

		g to Neurodegen eration						n Gou
6	论文	Vitexin promotes the anti-senescence effect via inhibiting JAK2/STAT3 in D-Galactose-induced progeria mice and stress-induced premature senescence	欧洲	2024,980:176865	2024 年 07 月 29 日	European journal of pharmacology	西安医学院	Xiaojuan Han, Lu Li, Jiamei Xie, Qing Lei, Yansong Li, Huan Liu, Haoran Sun, Xiaohua Zhang, Xingchun Gou
7	论文	CD305 participates in abnormal activation of memory CD4 ⁺ T cells in patients with RA and attenuates collagen-induced arthritis	英国	2024, 173:80-87	2024 年 07 月 29 日	Molecular Immunology	西安医学院	Minghua Lyu, Pengtao Jiang, Bin Li, Zhifang Hu, Na Guo
8	论文	Ratio of CD147 ^{high} /CD147 ^{low} in CD4 ⁺ CD25 ⁺ T cells: A potential biomarker for early diagnosis	美国	2018, 115:1-4	2018 年 06 月 05 日	Medical Hypotheses	西安医学院	Huifang Guo, Liru Xun, Ruisan Zhang, Xingchun Gou

		and prediction of response to therapy for autoimmun e diseases						
9	论文	Activation of Autophag y Induces Monocrot aline-Indu ced Pulmonar y Arterial Hypertens ion by FOXMI- Mediated FAK Phosphor ylation	德国	200(5):6 19-631	2022 年 10 月	Lung	西安医 学院	Cui Zhai, Nana Zhang, Jian Wang, Meng Cao, Jing Luan, Huan Liu, Qianqia n Zhang, Yanting Zhu, Yuxin Xue, Shaojun Li
10		风湿免疫 病诊断与 药物规范 化治疗	中国	2022.10I SBN 978-7-5 189-971 4-5	2022 年 10 月	科学技术 文献出版 社	西安医 学院	刘丹, 李 娟, 崔国 峰, 张 静, 王 胜昱, 负 丹丹, 栾 晶等

七、 主要完成人情况:

排名	姓名	技术职称	行政职务	工作单位	完成单位	对本项目的贡献
1	栾晶	副教授	无	西安医学 院	西安医学 院	负责项目整体规 划, 技术难点攻 关, 统筹安排项目 进度, 项目成果总 结

2	韩晓娟	讲师	无	西安医学院	西安医学院	负责项目中“衰老微环境和衰老相关通路在神经退行性疾病中的机制研究”子课题
3	刘欢	讲师	无	西安医学院	西安医学院	负责子课题“解析衰老相关皮肤肿瘤发生发展的信号通路机制”
4	郭慧芳	副教授	无	西安医学院	西安医学院	负责“免疫衰老与身免疫性疾病的发病机制研究”子课题
5	翟翠	讲师	无	西安医学院	西安医学院	负责“免疫衰老与身免疫性疾病的发病机制研究”子课题，参与临床样本收集与检测
6	吕明华	讲师	无	西安医学院	西安医学院	负责“免疫衰老与身免疫性疾病的发病机制研究”子课题
7	负丹丹	主治医师	无	西安医学院	西安医学院	参与临床样本收集与检测，参编风湿免疫病诊断与药物规范化治疗指南

八、 主要完成单位及创新推广贡献：

排 名	完成单位	创新推广贡献
1	西安医学院	西安医学院作为本项目的主要完成单位，其贡献是全方位和系统性的：不仅牵头承担了多项重要科研项目，保证了研究的深度与广度；还产出了一系列揭示免疫-炎症-衰老机制的原创性理论成果；并创新性地研发了多项实验技术装置，提升了科研效率与规范性；同时提供了坚实的研究平台和完善的技术体系作为支撑。

九、 完成人合作关系说明：（合作方式包括专著合著、论文合著、共同立项、共同知识产权、共同获奖、共同参与制定标准规范、产业合作等。）

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	共同立项	栾晶,韩晓娟/1,2	2019.04	2024.12	陕西省创新能力支撑计划项目“中枢神经系统疾病机制与防治创新团队”	附件 2.2.1
2	论文合著	栾晶,刘欢/1,3	2020.06	2024.12	E3 Ubiquitin Ligase NEDD4L Negatively Regulates Skin Tumorigenesis by Inhibiting IL-6/GP130 Signaling Pathway	附件 2.2.1
3	论文合著	栾晶,郭慧芳/1,4	2016.01	2024.12	Stability and inhibitory function of Treg cells under inflammatory conditions in vitro	附件 2.2.2
4	论文合著	栾晶,翟翠/1,5	2019.01	2024.12	Activation of Autophagy Induces Monocrotaline-Induced Pulmonary Arterial Hypertension by FOXM1-Mediated FAK Phosphorylation	附件 2.2.1
5	论文合著	栾晶,吕明华/1,6	2020.01	2024.12	Role and mechanism of	附件 2.2.1

					LAIR-1 in the development of autoimmune diseases, tumors, and malaria: A review	
6	论著 合著	栾晶, 贡丹丹/1,7	2020.06	2024.12	风湿免疫病诊断与药物规范化治疗	附件 2.2.1

注意：专家提名项目还应公示提名专家的姓名、工作单位、职称和学科专业。