

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	中枢神经系统脱髓鞘疾病的致病机制和实验治疗
主要完成人	张媛，李星，韩冰，肖舜，王景芝
主要完成单位	陕西师范大学

二、提名意见（适用于提各单位）

提 名 者	陕西省教育厅
<p>提名意见（不超过 600 字）：</p> <p>该项目是在国家自然科学基金、陕西省重点研发计划、陕西省自然科学基金重点项目及陕西省创新人才推进计划等项目的资助下完成。针对中枢神经系统脱髓鞘疾病致病机制不清、治疗靶点缺乏、药物递送困难等关键科学问题，项目系统开展了从环境因素、分子机制到药物筛选与递送系统的多层次研究。</p> <p>项目团队明确了炎症微环境导致少突胶质前体细胞功能失衡是髓鞘再生失败的核心机制，鉴定了 PPARγ、AHR 等多个新靶点；从中药天然产物中筛选出黄芩苷、尿石素等具有免疫调节和促髓鞘再生双重活性的候选药物；创新构建了工程化外泌体靶向递药系统，实现药物在中枢病灶区的高效富集，显著提升治疗效果。</p> <p>该项目重点解决了脱髓鞘疾病靶点不明、药物昂贵、递送效率低等临床瓶颈问题，为开发具有自主知识产权的神经保护药物提供了理论依据和技术支撑，对提升我国在该领域的科研与临床转化能力具有重要意义。</p> <p>项目成果材料齐全、规范，无知识产权纠纷，完成人员排序无争议。</p> <p>符合陕西省自然科学奖提名条件。</p> <p>提名该项目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。“提名一等奖”评审落选项目不再降格参评二等奖。项目组与提名单位沟通后，做出提名等级意见；提名项目提交后，提名等级建议不得变更。</p>	

三、项目简介

本项目紧密围绕我国“脑科学与类脑研究”重大科技项目的战略布局，聚焦于目前中枢神经系统脱髓鞘疾病治疗中的临床问题——缺乏高效促进髓鞘再生的靶点和药物，尤其难以突破血脑屏障实现中枢脱髓鞘病灶的精准治疗，以国家脑健康与脑疾病防治战略需求为导向，遵循“机制解析-靶点发现-药物研发-精准递送”一体化研究思路，系统建立了具有自主知识产权的靶点筛选、药效评价及中枢递药技术体系，取得如下创新性成果：

1. 揭示髓鞘再生障碍的分子机制并鉴定关键治疗靶点

依托多组学技术与病理特征深度融合，构建病灶区炎症微环境基因表达图谱，进而揭示了少突胶质前体细胞（OPC）功能紊乱的新机制：环境毒素可诱发神经炎症，从而加剧髓鞘损伤。基于该机制，我们提出调节机体免疫状态是保护髓鞘结构、促进再生的有效策略。进一步地，研究解析了芳香烃受体 AHR 及肠道微生物稳态在调控 T 细胞异常活化中的分子机制，并鉴定出核受体 PPAR γ 为一个新的髓鞘再生调控分子，为相关疾病的治疗提供了潜在药物靶点。

2. 建立以靶点为指引的候选药物评价体系

构建靶点驱动的“虚拟-离体-在体”三维筛选体系，发现中药石榴皮及其体内代谢物尿石素 A 通过“菌群-免疫-髓鞘”轴重塑免疫平衡，抑制中枢炎症，促进髓鞘再生。针对慢性期髓鞘修复难题，从中药黄芩中鉴定出 PPAR γ 天然激动剂黄芩苷，显著促进 OPC 分化与髓鞘再生，为临床提供具有自主知识产权的候选药物。关键技术和药物已授权中国发明专利 2 件。

3. 构建靶向脱髓鞘病灶药物递释系统并实现精准干预

为了突破脑部给药障碍、实现药物向中枢脱髓鞘病变部位的高效递送，构建了神经干细胞源“定制化外泌体”递药平台，建立高效提取、表征及靶向修饰技术体系，获发明专利保护。该载体可精准富集于脱髓鞘病灶，高效递送各类治疗因子，显著缓解模型动物症状，抑制神经炎症与髓鞘脱失，且不影响外周免疫系统，为实现中枢神经系统疾病精准治疗提供通用技术方案。

项目成果依托于已结题的国家自然科学基金（82071396，31970771，81771345，81501062），纵向经费 189.5 万元，发表科技论文 55 篇，授权国内外发明专利 4 件。5 篇代表性论文分别发表在 eLife、Gut Microbes、eBioMedicine、Neurology-Neuroimmunology & Neuroinflammation、Bioactive Materials 和 Nanoscale 等生物学、医学和工程技术领域的著名期刊上。代表性论文受到国内外学术界的广泛关注，近 3 年被引 184 次（其中他引 165 次），单篇最高引用 59 次，受到 Immunity、Annual Review of Immunology、Nature Communications、Bioactive Materials、Trends in Pharmacological Sciences 等顶级期刊积极评价。研究成果系统突破了髓鞘再生领域从理论创新到治疗策略的关键技术瓶颈，具有显著的科学价值、临床转化潜力与社会效益，为推进我国脑计划战略实施提供了有力支撑。

四、客观评价

中枢神经系统脱髓鞘疾病是一类自身免疫介导的神经系统重大疾病，以免疫细胞及分子攻击髓鞘为核心病理特征，兼具自身免疫性疾病复杂性与神经疾病高致残性的双重挑战，严重危害患者生活质量与社会健康负担。当前临床治疗策略主要针对急性期炎症反应，虽有一定缓解效果，但主流药物（如芬戈莫德、IFN- β 等）仍依赖进口，存在费用高昂、副作用明显、停药易复发和患者可及性低等问题。尤其进入慢性期后，髓鞘再生障碍导致神经功能持续恶化，却缺乏有效促进再生的靶向药物，临床需求极为迫切。因此，深入解析疾病机制、发掘新靶点、研发安全有效且可及性强的国产创新药物，具有重大科学意义与临床价值。

本项目围绕上述难点，整合神经生物学、药理学及生物学工程等多学科手段，系统开展从发病机制解析、靶点发现、药物筛选到中枢递送技术攻关的全链条研究，取得多项具有国际影响力的原创成果，获得了同行广泛认可与积极评价。

1. 在机制与靶点方面，团队率先发现环境细颗粒物（PM_{2.5}）作为重要的风险因子激活 TLR-4/NF- κ B 通路，加剧小胶质细胞介导的神经炎症与脱髓鞘损伤，为环境相关神经退行病变提供了分子流行病学证据。该研究发表于 eLife（2022）后，受到 Advanced Science（2025）、Trends in Neurosciences（2024）（代表性引文 1）、Trends in Pharmacological Sciences（2023）（代表性引文 2）等权威期刊专文评述，被认为“深化了对 PM_{2.5} 神经毒性机制的理解，对髓鞘再生治疗具有重要启示”。基于该机制，我们提出调节机体免疫状态是保护髓鞘结构、促进再生的有效策略。进一步地，研究解析了肠道微生物稳态、芳香烃受体 AHR 参与调节 T 细胞异常活化的分子机制，相关研究发表于 Gut Microbes（2020）和 eBioMedicine（2021）后，受到 Pharmacological Research（2024）（代表性引文 3）、Immunity（2022）（代表性引文 4）、Annual Review of Immunology（2022）（代表性引文 5）等权威期刊专文评述，被认为“通过调控肠道菌群与机体免疫状态可能成为保护髓鞘、促进再生的有效策略，为系统探索 OPC 分化及髓鞘再生的作用靶点奠定了重要基础”。针对临床缺乏促进髓鞘再生的直接靶点的问题，团队通过多组学整合分析，率先鉴定出核受体 PPAR γ 是调控 OPC 状态转换的核心分子开关，具有促进髓鞘再生的全新生理作用。该研究发表于 Neurology-Neuroimmunology & Neuroinflammation（2022）后，受到 Phytomedicine（2025）（代表性引文 6）、Ageing Research Reviews（2024）（代表性引文 7）等权威期刊专文

评述，被认为“完善了 PPAR γ 的生理功能，为临床治疗提供了潜在治疗靶点”。

2. 在药物研发方面，团队在脱髓鞘疾病的发病机制和靶点研究的基础上，建立了基于神经炎症和髓鞘损伤主要病理的离体/在体药物筛选和评价体系，筛选获得了中药石榴皮提取物、尿石素 A、黄芩苷等一系列疗效显著、靶点明确的候选治疗药物，获得了领域内学者的肯定。团队发现的中药石榴皮提取物具有可以抑制 T 细胞异常激活、调节小胶质细胞表型转换从而缓解疾病进展的生物活性，授权国际 PCT 发明专利 1 件、国家发明专利 2 件，得到医学 TOP 期刊 *Journal of Autoimmunity* (2023)、*Pharmacological Research* (2024) (代表性引文 3) 的积极评价，认为“石榴皮提取物治疗改善了 EAE 小鼠肠道微生物组成，降低该疾病的严重程度，为自免疫疾病的治疗提供了有效的候选免疫调节药物”。国际医学、生物学和食品研究领域的顶级综述类期刊 *Immunity* (2022) (代表性引文 4)、*Annual Review of Immunology* (2022) (代表性引文 5) 等对我们关于尿石素 A 作为肠道菌群代谢产物有效抑制神经炎症和促进髓鞘再生的研究工作予以正面评价和肯定，认为“尿石素 A 具有抑制中枢神经系统炎症和神经保护的全新生理功能，对炎症相关的神经退行性疾病进展至关重要”。团队针对中药活性成分黄芩苷能够作为 PPAR γ 的外源性配体靶向激活 PPAR γ 诱导髓鞘生成/再生的全新功能研究，被 *Phytotherapy Research* (2025) (代表性引文 6)、*Aging Research Reviews* (2024) (代表性引文 7) 等药理学权威杂志引用和积极评价，黄芩苷凭借其免疫调节与促髓鞘再生的双重活性，以及天然化合物独有的结构与功能优势，特别是促进 OPC 向 OL 转变、强化髓鞘修复的能力，为多发性硬化症等脱髓鞘疾病的临床治疗提供了坚实的理论支撑。

3. 在递送系统方面，针对神经系统疾病治疗面对的一个普遍难题——治疗药物难以有效到达中枢神经系统病灶部位、生物利用度低等问题，创新性的构建了精准靶向中枢病灶的工程化“定制”外泌体，并在离体和载体水平系统测试了靶向性、载药效率和治疗效果。相关成果发表于材料工程类权威杂志 *Bioactive Materials* (2022)，并被 *Bioactive Materials* (2023) (代表性引文 8)、*Advanced drug delivery reviews* (2022)、*Journal of Nanobiotechnology* (2023) 等期刊引用 22 次，认为该技术克服了临床基因治疗的局限性，可为中枢神经系统脱髓鞘疾病和神经炎症提供安全有效的治疗策略。该研究不仅为中枢神经系统给药提供了一种新的药物高效递送方法，也为该疾病治疗药物的开发和治疗方案的选择奠定了基础，具有重要的临床价值。

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，应公开发表 2 年以上，即 2023 年 8 月 1 日前）

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 (年月 日)	通讯作 者(含共 同)	第一作 者(含共 同)	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	Atmospheric particulate matter aggravates CNS demyelination through involvement of TLR-4/NF-kB signaling and microglial activation	<i>eLife</i>	Bing Han, Xing Li, Ruosong Ai, Siying Deng, Zeqing Ye, Xin Deng, Wen Ma, Shun Xiao, Jingzhi Wang, Limei Wang, Chong Xie, Yan Zhang, Yan Xu, Yuan Zhang	2022;11:e72247	2022 年 2 月 24 日	Yuan Zhang	Bing Han, Xing Li, Ruosong Ai	韩冰, 李星, 艾若松, 邓斯颖, 冶泽青, 邓鑫, 马文, 肖舜, 王景芝, 王莉梅, 谢冲, 张言, 徐妍, 张媛	20	SCI-EXPANDED, WOS 核心合集	是

2	Pomegranate peel extract ameliorates the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis via modulation of gut microbiota	<i>Gut Microbes</i>	Xinyu Lu, Bing Han, Xin Deng, Siying Deng, Yanyan Zhang, Peixin Shen, Teng Hui, Ruiheng Chen, Xing Li, Yuan Zhang	2020, 12, e1857515	2020 年 11 月 20 日	Xing Li, Yuan Zhang	Xinyu Lu	鹿欣雨, 韩冰, 邓鑫, 邓斯颖, 张艳艳, 申沛鑫, 惠腾, 陈睿恒, 李星, 张媛	42	SCI-EXPANDED, WOS 核心合集	是
3	Urolithin A ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by targeting aryl hydrocarbon receptor	<i>eBioMedicine</i>	Peixin Shen, Xing Li, Siying Deng, Li Zhao, Yanyan Zhang, Xin Deng, Bing Han, Jie Yu, Yin Li, Zhezhi Wang, Xing Li, Yuan Zhang	2021, 64, 103227	2021 年 1 月 30 日	Yuan Zhang	Peixin Shen, Xing Li, Siying Deng, Li Zhao	申沛鑫, 李星, 邓斯颖, 赵莉, 张艳艳, 邓鑫, 韩冰, 禹洁, 李茵, 王喆之, 张媛	59	SCI-EXPANDED, WOS 核心合集	是

4	Baicalin Promotes CNS Remyelination via PPAR γ Signal Pathway	<i>Neurology-Neuroimmunology & Neuroinflammation</i>	Ruosong Ai, Kun Xing, Xin Deng, Juanjuan Han, Dongxia Hao, Wenhui Qi, Bing Han, Yana Yang, Xing Li, Yuan Zhang	2022,9, e1142	2021 年 12 月 10 日	Yuan Zhang	Ruosong Ai, Kun Xing, Xin Deng	艾若松, 邢琨, 邓鑫, 韩娟娟, 郝东霞, 齐雯卉, 韩冰, 杨亚娜, 李星, 张媛	22	SCI-EXPANDED, WOS 核心合集	是
5	Targeting central nervous system extracellular vesicles enhanced triiodothyronine remyelination effect on experimental autoimmune encephalomyelitis	<i>Bioactive Materials</i>	Yun Xiao, Jing Tian, Wencheng Wu, Yuhao Gao, Yuxin Guo, Shengjiao Song, Rui Gao, Libin Wang, Xiaoyu Wu, Yuan Zhang, Xing Li	2022, 9, 373-384	2021 年 7 月 24 日	Yuan Zhang, Xing Li	Yun Xiao, Jing Tian, Wencheng Wu	肖赞, 田晶, 吴文成, 高钰菡, 郭雨鑫, 宋圣姣, 高蕊, 王立斌, 吴晓玉, 张媛, 李星	22	SCI-EXPANDED, WOS 核心合集	是
合 计									165		
补充说明 (视情填写):											

六、主要完成人情况表

姓 名	张媛	排 名	1/5
行政职务	无	技术职称	教授
工作单位	陕西师范大学	完成单位	陕西师范大学
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>本项目的主要设计者和实施人，对本项目的总体研究思路、技术路线以及《发现点、发明点及创新点》中所论述的创新点（1）至（3）内容做出了重要贡献，具体贡献体现在代表性论文 1-5 中。</p>			

姓 名	李星	排 名	2/5
行政职务	副院长	技术职称	教授
工作单位	陕西师范大学	完成单位	陕西师范大学
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>本项目的主要设计者和实施人，对本项目的总体研究思路、技术路线以及《发现点、发明点及创新点》中所论述的创新点（1）至（3）内容做出了重要贡献，具体贡献体现在代表性论文 1-5 中。</p>			

姓 名	韩冰	排 名	3/5
行政职务	无	技术职称	讲师
工作单位	陕西师范大学	完成单位	陕西师范大学
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>本成果的主要实施人之一，对本项目的实验方案、技术路线以及《发现点、发明点及创新点》中所论述的创新点（1）至（2）内容做出了重要贡献，具体贡献体现在代表性论文 1-4 中。</p>			

姓 名	肖舜	排 名	4/5
行政职务	无	技术职称	副教授
工作单位	陕西师范大学	完成单位	陕西师范大学

对本项目主要学术贡献：

本成果的实施人之一，对本项目的实验方案、技术路线以及《发现点、发明点及创新点》中所论述的创新点（1）内容做出了重要贡献，参与完成了代表性论文 1。

姓 名	王景芝	排 名	5/5
行政职务	无	技术职称	副教授
工作单位	陕西师范大学	完成单位	陕西师范大学

对本项目主要学术贡献：

本成果的实施人之一，对本项目的实验方案、技术路线以及《发现点、发明点及创新点》中所论述的创新点（1）内容做出了重要贡献，参与完成了代表性论文 1。

七、主要完成单位情况表

单位名称	陕西师范大学
对本项目主要学术贡献： 作为本项目的依托单位，陕西师范大学为项目的顺利完成并取得优异成绩做出了重要贡献，主要表现为：1) 组织并完成了项目策划和实施工作；2) 为项目的顺利实施提供了人力资源与优质的工作环境与场所；3) 提供了本项目作序的设备、能源、图书资料和数据库等资料；4) 主要完成了成果 1-3，具体贡献体现在代表性论文 1-5 中。	

八、完成人合作关系说明

完成人之间分别在论文合著、项目立项、专利申请以及共同获奖方面进行了深入的合作。2018 至 2020 年间，完成人张媛（1）、李星（2）和韩冰（3）共同发表论文 2。2018 至 2021 年间，完成人张媛（1）、李星（2）和韩冰（3）共同发表论文 3。2019 至 2021 年间，完成人张媛（1）和李星（2）共同发表论文 5。2019 至 2022 年间，完成人张媛（1）、李星（2）、韩冰（3）、肖舜（4）和王景芝（5）共同发表论文 1。同一期间，完成人张媛（1）、李星（2）和韩冰（3）共同发表论文 4。2018 年，完成人张媛（1）和李星（2）合作申报并获批国家自然科学基金项目，为成果的完成开辟了良好的平台。2019 和 2021 年，完成人张媛（1）和李星（2）合作申请国家发明专利并授权。2025 年，完成人张媛（1）、李星（2）、韩冰（3）、肖舜（4）和王景芝（5）共同获奖。2021 年，完成人张媛（1）和李星（2）共同获奖。2020 年，完成人张媛（1）、李星（2）和韩冰（3）共同获奖。

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	合作时间	合作成果	证明材料
1	论文合著	张媛（1）、 李星（2）、 韩冰（3）、 肖舜（4）、 王景芝（5）	2019.02-20 22.02	Atmospheric particulate matter aggravates CNS demyelination through involvement of TLR-4/NF-kB signaling and microglial activation	附件 1 代表论著 1
2	论文合著	张媛（1）、 李星（2）、 韩冰（3）	2018.01-20 20.02	Pomegranate peel extract ameliorates the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis via modulation of gut microbiota	附件 1 代表论著 2
3	论文合著	张媛（1）、 李星（2）、 韩冰（3）	2018.01-20 21.02	Urolithin A ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by targeting aryl hydrocarbon receptor	附件 1 代表论著 3
4	论文合著	张媛（1）、 李星（2）、 韩冰（3）	2019.01-20 22.02	Baicalin promotes CNS remyelination via PPAR gamma signal pathway	附件 1 代表论著 4
5	论文合著	张媛（1）、 李星（2）	2019.01-20 21.07	Targeting central nervous system extracellular vesicles enhanced triiodothyronine remyelination effect on experimental autoimmune encephalomyelitis	附件 1 代表论著 5
6	项目立项	张媛（1）、 李星（2）	2018.01-20	黄芩苷促进少突胶质前体细胞分化及髓鞘	附件 6 项目立项 2

			21.12	再生的 PPAR γ /NFIL3 信号转导机制	
7	专利申请	张媛 (1)、 李星 (2)	2016.09-20 19.09	鼠尾草酚在制备防治 实验性自身免疫性脑 脊髓炎药物的应用	附件 7 专利申请 1
8	专利申请	张媛 (1)、 李星 (2)	2017.01-20 21.06	文冠果种壳提取物及 其在治疗和/或预防多 发性硬化药物中的应 用	附件 7 专利申请 2
9	获奖	张媛, 1/5; 李星, 2/5; 韩冰, 3/5; 肖舜, 4/5; 王景芝, 5/5。	2025.07	中枢神经系统脱髓鞘 疾病的致病机制和实 验治疗	附件 8 获奖 1
10	获奖	张媛 (1)、 李星 (2)、 韩冰 (3)、 肖舜 (4)、 王景芝 (5)	2021.12	干细胞外泌体的规模 化提取技术研发	附件 8 获奖 2
11	获奖	张媛 (1)、 李星 (2)、 韩冰 (3)	2020.08	靶向中枢神经系统精 准药物递送系统的开 发及应用	附件 8 获奖 3