**重庆市自然科学奖公示**

1. **项目名称**：儿童消化系统炎症损伤及干预研究

**二、提名单位：**重庆市渝中区人民政府

**三、提名等级：**重庆市自然科学奖 三等奖

**四、完成单位：**重庆医科大学

**五、主要完成人：**郭春宝，丁雄辉，韩文莉，曾德峰，马越

**六、项目简介：**

消化系统疾病是包括早产儿、新生儿及儿童中最常见和最严重的急症，探索消化道损伤发病机制，制定针对性治疗措施一直是儿童医学领域研究重点和热点。本项目完成人系统揭示了肠道及肝脏损伤病理生理模型：包括粘膜炎症反应理论和微循环缺血缺氧的作用，并利用该理论指导治疗靶点的探索与选择。

本项目的主要科学发现点和科学价值在于：1)从理论上阐明不同病理生理基础上肠粘膜屏障的破坏使管腔细菌穿过上皮屏障、微生物或微生物衍生的分子触发促炎介质的过度和持续释放，加剧全身炎症引发严重的和组织损伤，并影响氧化应激。氧化应激状态通过调控多种蛋白质谷胱甘肽化，包括eNOS、I-kB，Fas，GSDMD等引起巨噬细胞活性和功能改变。巨噬细胞焦亡是一种关键的抗菌先天免疫防御机制。炎症小体不存在于静息细胞内，而是在细胞遇到宿主的感染性或非感染性威协时组装而成，这是整合环境刺激以启动先天和适应性免疫反应以维持体内平衡的关键平台，特别是在与微生物群落（包括胃肠道）交界的器官粘膜表面。我们研究发现在NEC患者的肠道病变中，NLRP3炎症小体、Caspase-1、IL-lB和IL-18的表达升高，它们与NEC的严重程度呈正相关。另一方面我们发现GSDMD轴介导的巨噬细胞焦亡与细菌感染有关，GSDMD敲除防止细菌从巨噬细胞中逃逸。2)肠道微循环的作用不论在NEC炎症损伤以及临床手术后肠功能恢复都非常重要，我们发现烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD+）参与调节氧化应激，进一步影响血管内皮细胞的功能，从而与肠道病理损伤有关。本研究还通过临床证据发现PGEl在术后肠梗阻、术后炎症恢复，严重并发症、ICU入院和接受大肠癌手术的患者住院时间方面的临床益处。

本项目在国家自然科学基金、重庆市自然科学基金、重庆市教委科学技术研究计划重点项目等纵向课题的资助下，在Nat Commun, Ann Surg, Free Radic BiolMed，Transl Res等高水平学术刊物上发表相关论文50余篇。本项目研究成果被众多国内外专家学者在多个国际顶级杂志如Curr Opin Chem Biol，J Adv Res，Redox Bio1, 等主流杂志上发文述评，对本项目在肠道粘膜屏障功能、炎症损伤机制、 肠道微循环作用等研究中做出的重要贡献做出肯定评价。

1. **代表性论文专著目录：**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **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** | **论文署名单位是否包含国外单位** |
| **1** | Inflammasome-mediated GSDMD activation facilitates escape of Candida albicans from macrophages/ Nat Commun/Ding X, Kambara H, Guo R, Kanneganti A, Acosta-Zaldívar M, Li J, Liu F, Bei T, Qi W, Xie X, Han W, Liu N, Zhang C, Zhang X, Yu H, Zhao L, Ma F, Köhler JR, Luo HR. | 2021;12(1):6699 | 2021年11月 18日 | 罗鸿博 | 丁雄辉 | 丁雄辉, 郭荣霞, 李佳佳,刘飞, 马凤霞 | 48 | Web of science | 是 |
| **2** | Fecal microbiota transplantation (FMT) could reverse the severity of experimental necrotizing enterocolitis (NEC) via oxidative stress modulation/ Free Radic Biol Med/Li X, Li X, Shang Q, Gao Z, Hao F, Guo H, Guo C | 2017;108:32-43 | 2017 年7月 16日 | 郭春宝 | 李晓梅 | 李晓梅 李晓文, 尚庆娟, 高宗为伟, 郝发宝, 郭红杰,郭春宝 | 45 | Web of science | 否 |
| **3** | Effects of Prostaglandin E1 on Patients Undergoing Major Gastrointestinal Surgery/ Ann Surg/Hao F, Guo H, Zhong J, Geng Q, Yang Y, Chen B, Guo C. | 2018;267(4):759-765. | 2018年4月18日 | 郭春宝 | 郝发宝 | 郝发宝, 郭红杰, 耿乾坤, 杨洋, 陈柏林, 郭春宝 | 1 | Web of science | 是 |
| **4** | Contribution of glutaredoxin-1\to S-glutathionylation of endothelial nitric oxide synthase for mesenteric nitric oxide generation in experimental necrotizing enterocolitis/ Transl Res/Shang Q, Bao L, Guo H, Hao F, Luo Q, Chen J, Guo C | 2017;188:92-105 | 2017 年10月 26日 | 郭春宝 | 尚庆娟 | 尚庆娟, 包蕾, 郭红杰, 郝发宝, 罗钱富, 陈加平, 郭春宝 | 12 | Web of science | 否 |
| **5** | High-mobility group box-1 inhibition stabilizes intestinal permeability through tight junctions in experimental acute necrotizing pancreatitis/ Inflamm Res/Huang L, Zhang D, Han W, Guo C | 2019;68(8):677-689 | 2019 年8月 18日 | 郭春宝 | 黄路桥 | 黄路桥, 张佃良, 韩文莉，郭春宝 | 19 | Web of science | 否 |
| **合 计** | **125** |  |  |