**1、项目名称：** 心力衰竭相关疾病机制研究及其在疾病模拟与治疗探索中的推广应用

**2、申报奖种：**厦门市科学技术进步奖

**3、项目简介：**

心力衰竭是全球范围内导致死亡与致残的主要心血管疾病之一，其临床表现复杂、发病机制多样，严重威胁人类健康。近年来，随着医疗水平的不断提升，虽然部分药物与介入治疗技术得到应用，但对于包括重度二尖瓣反流在内的多类心力衰竭相关疾病，临床治疗手段仍十分有限，预后不理想。这一困境归根结底在于：对心力衰竭及相关疾病的发生发展机制仍缺乏系统深入的理解。因此，本项目团队从临床出发，逐步深入基础研究，并构建体外类器官和体内大动物模型，探索疾病机制并推动治疗方案转化应用，形成了一条从临床问题发现—机制解析—模型构建—治疗探索的完整研究脉络。

首先，我们从临床重大难题切入。2022年团队率先在国内利用MitraClip™ 系统成功完成一例肥厚型梗阻性心肌病合并重度二尖瓣反流患者的经导管二尖瓣修复手术。该患者因“收缩期前向运动（SAM征）”导致左心室流出道梗阻，并伴随严重二尖瓣关闭不全，病情危重。MitraClip™ 的成功应用不仅使患者症状快速改善，也显示出微创介入手段在高危心衰合并瓣膜病患者中的潜力。但从整体上看，此类患者的治疗手段仍极其有限，进一步凸显出亟需从机制层面推动创新治疗的必要性。

在临床问题驱动下，我们深入展开机制研究。针对缺血性心脏病和心力衰竭背景下血管生成不足的问题，团队发现Bradykinin预处理的心脏特异性c-kit+干细胞外泌体可显著富集miR-3059-5p，该分子通过抑制血管内皮抑制因TNFSF15 并激活Akt/ERK/Smad信号，有效促进血管新生与组织修复。这一发现揭示了干细胞旁分泌与外泌体miRNA在缺血修复和心衰防治中的关键作用，为新型分子干预策略奠定基础。

在进一步机制探索中，我们聚焦于细胞死亡信号通路与心血管疾病的密切关联。研究表明，坏死性凋亡（necroptosis）作为程序性细胞死亡形式，不仅与心肌损伤和心衰密切相关，也在感染、炎症及多系统疾病中扮演关键角色。我们系统解析了该通路核心分子：线粒体 ROS 可诱导 RIPK1 的关键半胱氨酸氧化，进而促进S161自磷酸化，实现对RIPK3的招募，最终与MLKL协同形成坏死小体执行死亡信号。同时，电生理研究首次发现MLKL本身具备阳离子通道功能，其介导的离子流入直接导致膜去极化与细胞坏死。这些发现完整勾勒了“RIPK1—RIPK3—MLKL”信号轴在程序性死亡中的作用机制，并明确了其在心血管疾病及多系统病理过程中的潜在干预价值。

为了更好地重现疾病发生过程并进行干预策略验证，申报团队在体外类器官系统中探索了新的建模思路。团队基于多胚层共发育方法，构建了可自组织形成胃底—幽门分区的人源胃类器官（gastroids）。虽然该研究方向起始于消化系统，但其科学逻辑在于：类器官模型能够真实重现发育模式和组织复杂性，为解析心血管相关疾病（尤其是与多系统交叉的代谢、炎症和微环境调控）提供新的参考路径。胃类器官研究不仅验证了神经—上皮 WNT 信号和 NR2F2 在区域分化中的作用，也展示了类器官在疾病模拟中的巨大潜力，为未来心血管类器官的建立提供了关键方法学启示。

与此同时，申报团队在大动物体内模型层面取得突破。通过自主开发的新型碱基编辑器（ACGBEmax）及基于 Desulfovibrio vulgaris I-C 型CRISPR系统的高效基因组编辑平台，团队在猪等大动物中实现了多位点精准替换和大片段基因敲入/敲除。进一步结合MDM2拮抗剂提升同源重组效率及NT-seq技术的脱靶效应评估，显著提高了编辑的安全性与稳定性。基于上述工具，团队成功构建了人源化ACE2猪模型，在COVID-19研究中展现出对病毒的高度易感性，为感染机制解析和药物评价提供了理想模型。这些大动物模型同样可迁移应用于心血管疾病研究，为复杂疾病模拟与转化提供前所未有的工具。

综上，本项目实现了从临床问题切入 → 机制研究突破 → 类器官体外模拟 → 大动物体内建模 → 治疗探索与应用的系统研究路径。主要创新点包括1. 临床应用创新

率先在国内将MitraClip™ 经导管二尖瓣修复术应用于肥厚型梗阻性心肌病合并重度二尖瓣反流患者，显著改善高危心衰患者预后，填补国内技术空白。同时基于临床问题驱动，提出通过干细胞外泌体miRNA调控血管新生与缺血修复的新策略，为心衰治疗开辟新途径。

2. 机制研究突破

系统揭示RIPK1—RIPK3—MLKL信号轴在坏死性凋亡中的作用机制，明确 ROS介导RIPK1自磷酸化、MLKL作为阳离子通道执行死亡，并阐释凋亡与坏死性凋亡间的交叉调控。同时发现miR-30a-5p 靶向SIRT1在心肌保护中的新机制，整体深化了细胞死亡与心血管疾病相关性的理解。

3. 模型与工具平台构建

在体外建立人源胃类器官（gastroids），实现组织区域化建模，为跨系统心血管研究提供新路径；在体内构建 ACE2 人源化猪模型，真实模拟重大疾病进程并拓展至心血管研究。同时自主研发 新型碱基编辑器ACGBEmax、高效 I-C 型CRISPR系统及NT-seq脱靶检测方法，形成大动物疾病模型与基因治疗研究的完整技术体系。

研究成果不仅在二尖瓣反流等心衰相关疾病的治疗上展现出临床价值，也在血管再生、细胞死亡通路、类器官建模与大动物模型等多层面取得原创性突破，整体推动了心力衰竭相关疾病从机制解析到治疗探索的系统发展。未来，这些成果将为我国在心血管疾病防治与跨系统重大疾病研究提供持续的科学支撑和转化动力。

**4、主要完成单位：**厦门大学附属心血管病医院、厦门大学、清华大学、国科温州研究院（温州生物材料与工程研究所）

**5、主要完成人及其贡献：** 王焱、王乐韵、张荧荧、林峰、邵玥、李刚、田雪冰

①王焱 ②王乐韵 ③张荧荧 ④林峰 ⑤邵玥 ⑥李刚 ⑦田雪冰

|  |  |
| --- | --- |
| **项目完成人** | **对项目的贡献** |
| 王焱 | 项目负责人，承担项目总体设计，组织具体实施，主要参与创新点1，在该项目研究过程中投入的工作量占本人工作总量的 80%。 |
| 王乐韵 | 负责基础研究到临床转化的系统化布局与落地实施，对创新点 3有重要贡献，在该项目研究过程中投入的工作量占本人工作总量的 70%。 |
| 张荧荧 | 对创新点 2有重要贡献，在该项目研究过程中投入的工作量占本人工作总量的 65%。 |
| 林峰 | 对创新点3有重要贡献，在该项目研究过程中投入的工作量占本人工作总量的 60%。 |
| 邵玥 | 对创新点 3有重要贡献，在该项目研究过程中投入的工作量占本人工作总量的 55%。 |
| 李刚 | 对创新点1有重要贡献，在该项目研究过程中投入的工作量占本人工作总量的 50%。 |
| 田雪冰 | 对创新点1有重要贡献，在该项目研究过程中投入的工作量占本人工作总量的 50%。 |

1. **主要知识产权目录**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **序号** | **知识产权类别** | **授权专利名称** | **国 (区) 别** | **授权号** |
| 1 | 实用新型专利 | 一种介入手术头架 | 中国 | ZL 2020 20694825.9 |
| 2 | 实用新型专利 | 一种用于放置介入耗材的多功能柜 | 中国 | ZL 2020 21936163.8 |

**7、代表性论文专著目录：**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **序号** | **论文专著名称** | **发表时间** | **作者** | **刊物名称** |
| **1** | Human gastroids to model regional patterning in early stomach development | 2025 | Li X, Lin F, Cui Q, Sun S, Li S, Wang Y, Wang Y, Bai J, Liu S, Guo J, Han Y, Zhang M, Chang T, Zheng Y, Liu J, Liu L, Wang L, Fu J, Liu X, Bai B, Shao Y | Nature  |
| **2** | Bradykinin-pretreated Human cardiac-specific c-kit+ Cells Enhance Exosomal miR-3059-5p and Promote Angiogenesis Against Hindlimb Ischemia in mice | 2023 | Li J, Song F, Chen R, Yang J, Liu J, Huang L, Duan F, Kou M, Lian BX, Zhou X, Han W, Mao L, Wu C, Wu W, Wei R, Chen H, Xu A, Tse HF, Lian Q, Li G, Wang Y | Stem Cell Rev Rep |
| **3** | Clemizole hydrochloride blocks cardiac potassium currents stably expressed in HEK 293 cells | 2017 | Jie LJ, Wu WY, Li G, Xiao GS, Zhang S, Li GR, Wang Y | Br J Pharmacol |
| **4** | RIP1 autophosphorylation is promoted by mitochondrial ROS and is essential for RIP3 recruitment into necrosome | 2017 | Zhang Y, Su SS, Zhao S, Yang Z, Zhong CQ, Chen X, Cai Q, Yang ZH, Huang D, Wu R, Han J | Nat Commun |
| **5** | Electrophysiologist shows a cation channel function of MLKL | 2016 | Zhang Y, Han J | Cell Res |

**推广应用情况：**

本项目重点围绕心力衰竭相关疾病的临床诊疗难题，系统开展了从机制研究到疾病模拟及治疗探索的全链条创新。项目率先在国内应用MitraClip™ 经导管二尖瓣修复技术于高危心衰合并二尖瓣反流患者，显著改善预后，并为瓣膜病介入治疗建立了可推广的临床范式。在机制层面，项目揭示了外泌体miRNA促进血管新生 以及RIPK1—RIPK3—MLKL信号轴调控坏死性凋亡 的新规律，推动了相关分子靶点在心肌缺血、心力衰竭中的干预研究。

在模型构建方面，本项目建立了人源类器官，为心血管疾病的多系统交叉研究提供了新思路；并成功开发人源化大动物疾病模型，结合自主研发的碱基编辑器、CRISPR平台与脱靶检测技术，形成了完善的心血管疾病模拟与转化工具体系。

目前，相关研究成果已在全国多家医院获得应用推广，在类器官与大动物模型平台上被多家科研机构及生物医药企业采用，为心血管疾病的基础研究、药物研发及临床转化 提供了有力支撑，显著提升了我国在心衰及相关疾病诊疗领域的科技创新能力和临床应用水平。