**奖项类别**：华夏医学科学技术奖（基础研究类）

**项目名称**：金属离子稳态失衡机制及疾病防控新策略

**主要完成人（含排序）**：王福俤，闵军霞，方学贤、常兴，王鑫慧，余盈盈，王浩，张竹珍，蒋丽，高虹

**主要完成单位（含排序）**：浙江大学，中国科学院上海营养与健康研究所

项目简介：

营养学是公共卫生体系核心学科，大力发展营养学是实现健康强国的核心战略。铁锌锰等金属离子缺乏或过载是全人类面临的营养学难题。解析金属离子稳态维持的生理机制并创建靶向调控金属离子的精准疾病防控理论体系，对人类健康至关重要。在国家部委多项基金资助下，项目组针对影响全球及我国居民健康的金属离子代谢这一重大医学及公共卫生学问题开展十余年攻关，在金属离子稳态调控新分子、致病新机制及防治新策略等领域获得国际先进的重大突破。成果简述如下：

**发现点一：创新金属离子稳态代谢的分子调控理论体系。**国际率先发现膜蛋白FPN和蛋白酶STEAP3是调控巨噬细胞铁稳态的关键分子，并揭示了辅助性T细胞中铁离子水平通过调控促炎性细胞因子表达参与自身免疫疾病；发现FPN和SLC39A14是肝实质细胞铁离子关键通道蛋白；发现调控FPN蛋白降解的E3泛素连接酶RNF217等新基因；提出SLC39A10是巨噬细胞锌离子转运蛋白；揭示了肝脏SLC39A14在锰代谢中的关键作用。

**发现点二：阐明铁死亡调控新机制并引领铁死亡研究国际前沿。**铁死亡是铁依赖的新型程序性细胞死亡方式，与诸多重大疾病密不可分。全球开创性阐明铁死亡是心脏疾病和铁过载诱发肝损伤的共性病理机制；率先发现FTH、HMOX1和SLC7A11等心脏铁死亡核心调控元件，并阐明了其分子机制；揭示转铁蛋白、SLC39A14和TXNRD等是调控肝脏铁死亡的关键基因。

**发现点三：创建靶向金属离子和铁死亡疾病精准防治体系。**首创铁死亡共病病因防控技术体系；提出了靶点基因干预及铁死亡抑制剂、祛铁剂、线粒体抗氧化剂等手段防治重大疾病的新方案，助推I类祛铁新药CN128等多个具有自主知识产权的药物研发；发现了孕期缺锌诱发神经管发育迟缓，为脑营养提供了科学依据；揭示了补锌可有效防治2型糖尿病和妊娠期糖尿病，助推锌补充剂新药上市。

成果在*Blood*（3篇）、*Hepatology*（2篇）、*PNAS（*2篇）、*Immunity*、*Circulation Research*和*STTT*等国际优秀专业期刊或国内卓越期刊发表121篇研究论文和综述，累计IF 1286.8（IF>10分41篇），总被引12247次。10篇代表作论文总IF为201.9，他引2494次，高被引论文4篇；其中最高单篇引用1066次，为热点论文。论文被Nature和Cell等国际顶尖期刊多次正面引用、高度评价或专文点评。获得国家发明专利7件，多项成果被纳入国际专家共识、临床指南及专业工具书。应邀为国际顶尖学术期刊*Nature Reviews Cardiology*等进行评论展望。主编译《铁与人类健康》（113万字）、《锌与人类健康》（76万字）和《硒：分子生物学与人体健康》（81万字）三部专著，均由科学出版社出版，填补了我国微量元素领域中文专著和教科书空白。本成果创新了金属离子维持人类健康及疾病防治理论，占据了国际金属元素代谢及铁死亡基础研究的前沿，引领了该领域基础研究及转化医学的发展方向，提升了我国在科学原创研究的全球影响力，为贫血、肝损伤、心血管疾病、糖尿病和恶性肿瘤等重大疾病诊治提供了重要科学依据和中国智慧。

代表性论文（专著）目录：

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 论文名称/作者 | 刊名 | 年卷页码 | 通讯作者(含共同) | 第一作者(含共同) | 通讯作者单位是否含国外单位 |
| 1 | Ferroportin1 deficiency in mouse macrophages impairs iron homeostasis and inflammatory responses/张竹珍, 张帆, 安鹏, 郭鑫, 沈媛媛, 陶云龙, 吴谦, 张玉超, 于昱, 宁博, 聂广军, Mitchell D Knutson, Gregory J Anderson, 王福俤 | ***Blood*** | 2011年118(7)卷1912-1922页 | 王福俤 | 张竹珍 | 否 |
| 2 | Iron drives T helper cell pathogenicity by promoting RNA-binding protein PCBP1-mediated proinflammatory cytokine production /王志章, 殷玮婕, 朱莉珍, 李甲, 姚依昆, 陈菲菲, 孙蒙蒙, 张佳元, 沈南, Yan Song, 常兴 | ***Immunity*** | 2018年49(1)卷80-92页 | 常兴 | 王志章 | 否 |
| 3 | Ferroportin1 in hepatocytes and macrophages is required for the efficient mobilization of body iron stores in mice/张竹珍, 张帆, 郭鑫, 安鹏, 陶云龙, 王福俤 | ***Hepatology*** | 2012年56(3)卷961-71页 | 王福俤 | 张竹珍 | 否 |
| 4 | RNF217 regulates iron homeostasis through its E3 ubiquitin ligase activity by modulating ferroportin degradation/蒋丽, 王佳明, 王凯, 王浩, 吴谦, 杨聪, 余盈盈, 倪普, 钟乐扬, 宋秭君, 谢恩军, 胡荣贵, 闵军霞, 王福俤 | ***Blood*** | 2021年138 (8)卷689-705页 | 王福俤, 闵军霞 | 蒋丽, 王佳明 | 否 |
| 5 | Characterization of ferroptosis in murine models of hemochromatosis/王浩, 安鹏, 谢恩军, 吴谦, 方学贤, 高虹, 张竹珍, 李玉珠, 王旭东, 张佳颖, 李国丽, 杨磊, 刘伟, 闵军霞, 王福俤 | ***Hepatology*** | 2017年66(2)卷449-465页 | 王福俤, 闵军霞 | 王浩 | 否 |
| 6 | Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy/方学贤, 王浩, 韩丹, 谢恩军, 杨翔, 魏家玙, 顾珊珊, 高峰, 朱娜立, 尹香菊, 程琪, 张盼, 戴玮, 陈静海, 杨福全, 杨黄恬, Andreas Linkermann, Wei Gu, 闵军霞, 王福俤 | ***Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*** | 2019年116(7)卷2672-2680页 | 王福俤, 闵军霞, Wei Gu, Andreas Linkermann | 方学贤 | 是 |
| 7 | Loss of cardiac ferritin H facilitates cardiomyopathy via Slc7a11-mediated ferroptosis/方学贤, 蔡昭贤, 王浩, 韩丹, 程琪, 张盼, 高峰, 余盈盈, 宋秭君, 吴谦, 安鹏, 黄思聪, 潘剑威, 陈厚早, 陈静海, Andreas Linkermann, 闵军霞, 王福俤 | ***Circulation Research*** | 2020年127(4)卷486-501页 | 王福俤，闵军霞 | 方学贤 | 否 |
| 8 | Hepatic transferrin plays a role in systemic iron homeostasis and liver ferroptosis/余盈盈, 蒋丽, 王浩, 沈哲, 程琪, 张盼, 王佳明, 吴谦, 方学贤, 段玲艳, 汪树芬, 王凯, 安鹏, 邵拓, Raymond T. Chung, 郑树森, 闵军霞, 王福俤 | ***Blood*** | 2020年136(6)卷726-739页 | 王福俤,闵军霞, 郑树森 | 余盈盈, 蒋丽 | 否 |
| 9 | Metal transporter Slc39a10 regulates susceptibility to inflammatory stimuli by controlling macrophage survival/高虹, 赵璐, 王浩, 谢恩军, 王鑫慧, 吴谦, 余盈盈, 何旭艳季红斌, Lothar Rink, 闵军霞, 王福俤 | ***Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*** | 2017年第114卷12940-5页 | 王福俤, 闵军霞 | 高虹, 赵璐 | 否 |
| 10 | Auranofin mitigates systemic iron overload and induces ferroptosis via distinct mechanisms/杨磊, 王浩, 杨翔, 吴谦, 安鹏, 金希, 刘玮玮, 黄鑫, 李玉珠，严诗钰, 沈舒颖, 梁廷波, 闵军霞, 王福俤. | ***Signal Transduction and Targeted Therapy*** | 2020年5(1)卷138页 | 王福俤，闵军霞，梁廷波 | 杨磊,王浩,杨翔 | 否 |