项目名称：高同型半胱氨酸血症致相关疾病的分子机制系统研究

候选人1：马岚青（昆明医科大学第一附属医院），候选人2：于雪

（卫生部北京医院），候选人3：邹成钢(云南大学),候选人4：邹

彤(卫生部北京医院)，候选人5：张克勤（云南大学），候选人6：

刘文静（云南大学），候选人7：朱云珍（昆明医科大学第一附属医

院），候选人8：罗娟（昆明医科大学第一附属医院），候选人9：

缪应雷（昆明医科大学第一附属医院），候选人10：段丽平（昆明

医科大学第一附属医院），候选人11：吕佳珺（昆明医科大学第一

附属医院）

推荐单位：云南省卫生计生委

项目简介：项目对同型半胱氨酸致相关疾病的分子机制进行了系统研究。在肝脏疾病方面，首次发现同型半胱氨酸通过“自我放大”机制产生活性氧(ROS)从而促进肝星状细胞的增殖，诱导肝纤维化；高同型半胱氨酸血症的小鼠肝脏损伤后再生受到抑制，这与p53/p21表达上调和周期蛋白cyclin D1下调有关。首次发现同型半胱氨酸导致肝糖原的合成减少和诱导糖异生的关键酶PEPCK增加诱导胰岛素抵抗。在中枢神经损伤方面，首次发现同型半胱氨酸激活p38 MAPK激酶,诱导小胶质细胞激活，同时，高同型半胱氨酸通过诱导内质网应激促使神经元凋亡。在心血管疾病方面，高同型半胱氨酸血症通过抑制细胞周期蛋白激酶抑制因子p27kip1蛋白水平，从而抑制血管内皮细胞增殖。本研究从分子角度揭示了高同型半胱氨酸血症介导的细胞毒性机制。研究结果为进一步寻找防治高同型半胱氨酸血症相关疾病提供理论依据。

候选人对项目的贡献情况：

马岚青：课题负责人，申请课题，负责项目立项、设计，组织项目计划和实施，是**ActaBiochimBiophys Sin**2009; 41: 1027–1032; **Am J Pathol**2011;178:1489-1499; **PLoS ONE** 2013; 8: e54265; **PLoS ONE** 2014;9: e110658论文的第一或通讯作者。

于雪：项目骨干成员，对外协调和指导论文修改等工作，组织和总结汇报工作成果鉴定，项目结题验收等工作，是**ActaBiochimBiophys Sin**2009; 41: 1027–1032；**PLoS ONE** 2013; 8: e54265论文的第一作者。

邹成钢：项目组成员，主要负责数据分析、论文修改，是**Antioxi Redox Signal** 2005; 7:547-559；**Neurobiol Aging**2010; 31: 2069-79 ；**Endocrinology2009;150：277-285；J Mol Med2009; 87: 75-84；Am J Pathol**2010;177:2357-2365；论文的第一或通讯作者。

邹彤：项目骨干成员，对外协调和指导论文修改等工作，是**J Cell Physiol** 2011; 226: 2782–2789；**ActaBiochimBiophys Sin** 2010, 42: 908–915论文的第一作者。

张克勤：项目骨干成员，对外协调和指导论文修改等工作是**Neurobiol Aging**2010; 31: 2069-79 ；**Endocrinology2009;150：277-285；J Mol Med2009; 87: 75-84**论文的通讯作者

刘文静：项目组成员，对外协调和指导论文修改等工作，是**Am J Pathol**2011;178:1489-1499;**J Cell Physiol** 2011; 226: 2782–2789论文的第一作者。

朱云珍：项目组成员，对外协调和指导论文修改等工作，是**PLoS ONE** 2013; 8: e54265; **PLoS ONE** 2014;9: e110658论文的作者。

罗娟：项目组成员，对外协调和指导论文修改等工作，是**PLoS ONE** 2014;9: e110658论文的作者。

缪应雷：项目组成员，对外协调和指导论文修改等工作。是昆明医科大学学报2014；35:167-173论文的通讯作者。

段丽萍：项目组成员，对外协调和指导论文修改等工作。是**PLoS ONE** 2013; 8: e54265的作者。

吕佳珺：段丽萍：项目组成员，对外协调和指导论文修改等工作。是**PLoS ONE** 2013; 8: e54265的并列第一作者。

八篇代表性文章：

1. Yu X, Lv J, Zhu Y, Duan L, Ma LQ. Homocysteine Inhibits Hepatocyte Proliferation via Endoplasmic Reticulum Stress. **PLoS ONE** 2013; 8: e54265
2. Liu WH, Zhao YS, Gao SY, Li SD, Cao J, Zhang KQ, Zou CG. Hepatocyte proliferation during liver regeneration is impaired in mice with methionine diet-induced hyperhomocysteinemia. **Am J Pathol**2010;177:2357-2365
3. Liu WJ, Ma LQ, Liu WH, Zhou W, Zhang KQ, Zou CG. Inhibition of hepatic glycogen synthesis by hyperhomocysteinemia mediated by TRB3.**Am J Pathol**2011;178:1489-1499
4. Zou T, Liu WJ, Li SD, Zhou W, Yang JF**,** Zou CG. TRB3 mediates homocysteine-induced inhibition of endothelial cell proliferation. **J Cell Physiol** 2011; 226: 2782–2789
5. Zou CG**,**Zhao YS**,** Gao XY,Li SD**,** Cao XZ**, Zhang M, Z**hang KQ**. Homocysteine promotes proliferation and activation of microglia. Neurobiol Aging**2010; 31: 2069-79
6. Zou CG, Cao XZ, Zhao YS, Gao XY, Li SD, Liu XY, Zhang Y, Zhang KQ. The molecular mechanism of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in PC-12 neuronal cells: the protective effect of insulin-like growth factor-1. **Endocrinology2009;150：277-285**
7. Zou CG, Gao XY, Zhao YS, Li SD, Cao XZ, Zhang Y, Zhang KQ. Homocysteine enhances cell proliferation in hepatic myofibroblastic stellate cells. **J Mol Med2009; 87: 75-84**
8. Zou CG, Banerjee R. Homocysteine and Redox Signaling. **Antioxi Redox Signal** 2005; 7:547-559