陕西省自然科学奖公示信息

（2024年度）

一、项目基本情况

项目名称	大疱性类天疱疮表皮下水疱形成及早期防治
主要完成人	刘亚乐，夏育民，曾维惠，刘晶，彭玲玲，胡光蕾
主要完成单位	西安交通大学；西安医学院第一附属医院

二、提名意见（适用于部门、机构提名）

提 名 者	刘亚乐	提名等级	□一等奖 ☑二等奖及以上

提名意见：

已对申报人科学发现的原创性、科学价值等情况进行审查；本申报书内容属实，符合本届陕西自然科学奖
优秀成果认定有关规定；人员排序无异议，无知识产权纠纷。同意推荐。

提名该项目为陕西省自然科学奖二等奖。

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。“仅提名一等奖”评审落选项目不再降格参评二等奖。提名项目正式提交后，提名等级建议本年度不得变更。

三、项目简介

大疱性类天疱疮（bullous pemphigoid, BP）是老年人群中最常见且严重的自身免疫性大疱性皮肤病之一。全球范围内，BP 的患病率为 0.00419%，每年平均新增患者比例为 0.9%，首年诊断死亡率高达 6%-41%，对老龄化社会构成沉重负担。BP 主要表现为红斑基础上的水疱或大疱，部分患者在发病初期表现为伴有剧烈瘙痒的荨麻疹样红斑或丘疹，给患者身心带来极大痛苦。目前针对 BP 的治疗方案往往伴随严重的副作用或疗效不佳的问题，因此迫切需要寻找新的治疗靶点以提高临床疗效。

自身抗体与抗原结合以及表皮下水疱形成是 BP 的核心病理特征，但这些病理特征形成的机制尚不清楚。目前研究发现致病性自身抗体与抗原结合后引发一系列炎症免疫反应，包括激活角质形成细胞、趋化和活化皮肤驻留记忆 T（skin-resident memory T, Trm）细胞等，进而释放蛋白水解酶，破坏真-表皮连接以形成表皮下水疱。其中 Trm 的浸润在 BP 的发生、发展和复发过程中发挥着重要作用。然而，由于 Trm 在皮肤中占比较少、提取困难且难以在体外培养，成为 BP 研究领域的难点。因此，揭示 BP 中 Trm 趋化或异常活化的分子机制并发掘新的治疗靶点是 BP 研究的关键问题（图 1）。

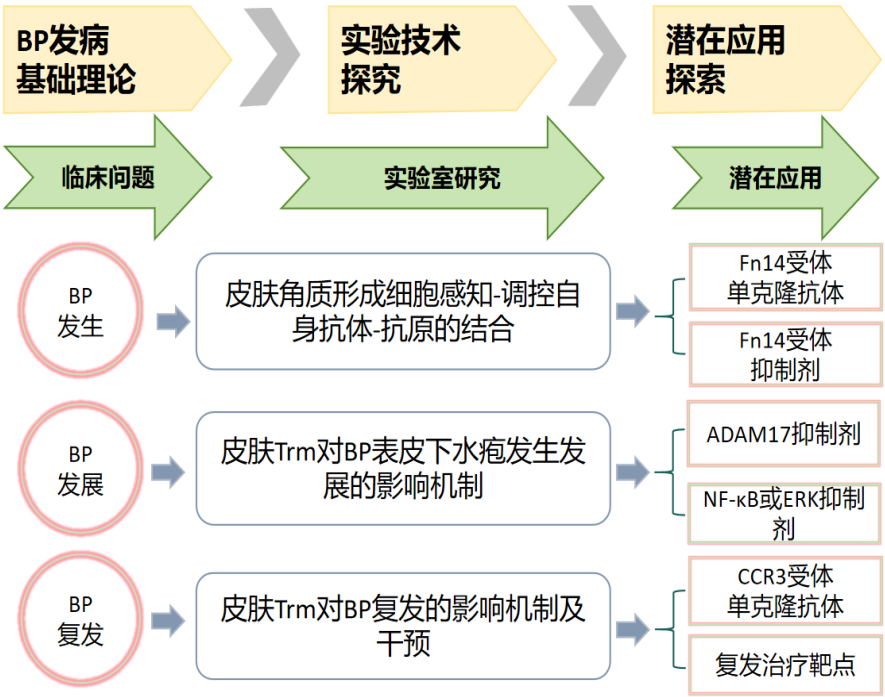


图 1. 申请人主要学术思路总结

申请人自 2014 年开始围绕 Trm 在 BP 表皮下水疱形成方面的临床难题，以 BP 表皮下水疱形成中的炎症免疫反应为切入点，做了以下工作：①发现了角质形成细胞

在自身抗体刺激下通过上调 **Fn14** 受体及其活性组分，激活炎症信号，进而趋化 **Trm** 等免疫细胞的新效应；②进一步揭示了 **Trm** 是引发 **BP** 等免疫性皮肤病的关键细胞，提出了 **Trm** 介导的 **II** 型炎症反应可能是导致 **BP** 发病的新机制；③探究靶向 **Trm** 相关通路分子可能成为治疗 **BP** 的新策略（图 2）。

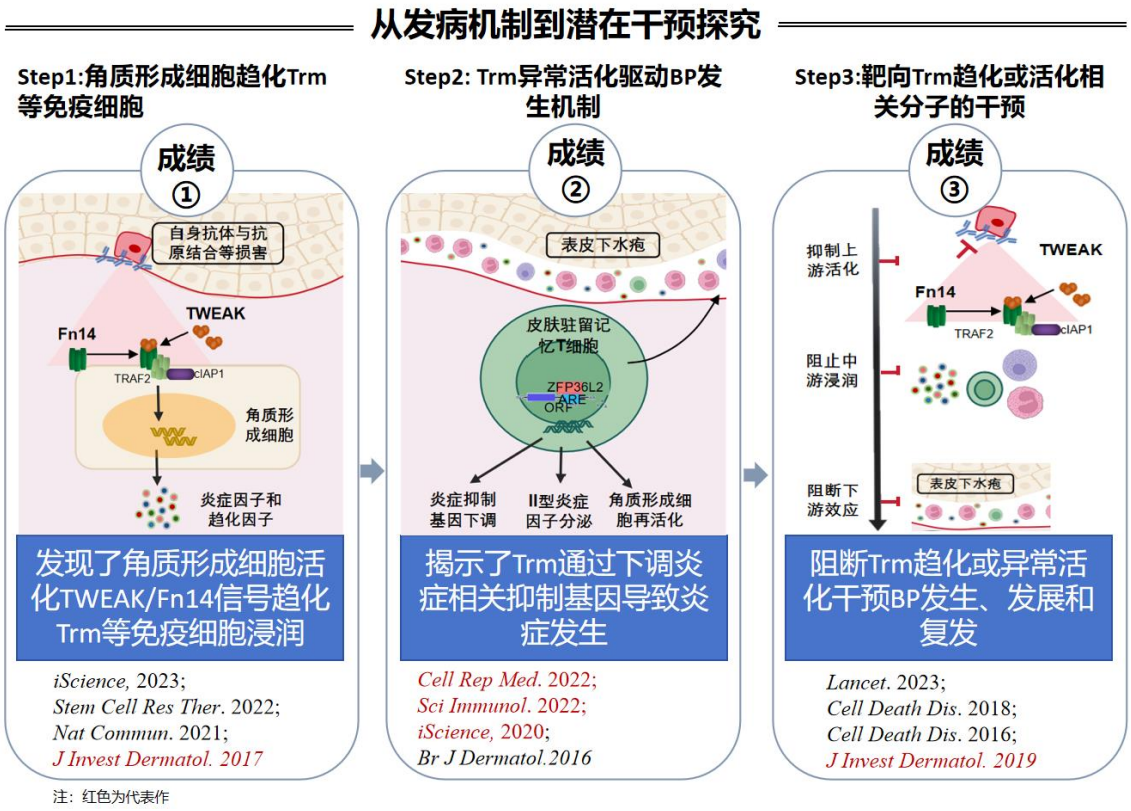


图 2. 申请人主要学术成绩总结

四、客观评价

学术成绩一客观评价：

本部分原创性研究以第一或共一作者发表于《J Invest Dermatol》(2019、2017)等期刊。研究成果被 Nat Rev Rheumatol、Autoimmun Rev、Brit J Dermatol 等免疫领域一区期刊引用，并被写入 2 部英文专著（《Pemphigoid diseases: insights in the nonbullous variant and disease management-2020》和《Autoimmune bullous diseases-2022》）。美国国家医学院院士、美国临床研究学会会长、宾夕法尼亚大学的国际自身免疫性疱病领域顶级专家 John R. Stanley 教授 2020 年发表在《J Invest Dermatol》杂志的综述认为申请者发现的 TWEAK 是一种新的炎症因子，是未来 BP 治疗的新靶点。EMBO 出版社编辑顾问委员会委员 John Silke 教授 2020 年发表在《Nat Rev Rheumatol》杂志的综述总结申请者的工作，认为申请者“阐明的 BP 中 TWEAK/Fn14 活化引发的炎症事件在 BP 发病机制中的效应具有创新性”。基于该系列研究的探索，申请人获得国家自然科学基金青年项目和医院“科技新苗”人才项目，破格评为学术型博士研究生合作导师。成果多次受邀在美国免疫学者协会（AAI）等国际会议进行口头发言，获国际及国内同行认可。

学术成绩二客观评价：

申请者本部分研究以第一作者发表于《Sci Immunol》(2022)、《iScience》(2020)和共同第一作者发表于《Cell Rep Med》(2022)等期刊，并具体多少次被 Nat Rev Rheumatol、Nat Med、Nat Rev Drug Discov、Nat Commun、J Allergy Clin Immun 等免疫研究领域一区期刊引用。全球人类细胞图谱研究领导者 Sarah Teichmann 教授 2022 年发表在《Nat Med》杂志的综述总结申请者的工作，认为申请者“揭示了炎症事件中基因变化驱动疾病发生的新机制”，并认为申请者的研究将“从基因和细胞水平重塑疾病的认识，为将来疾病诊断、药物开发和新型治疗奠定基础”。《Ann Rheum Dis》杂志的编委 Xavier Mariette 教授 2023 年发表在《Nat Rev Rheumatol》上的综述认为我们揭示的 Trm 中 ZFP36 是自身免疫性疾病炎症因子的检查点，在抑制炎症反应中具有重要作用。基于该系列研究的探索，申请人获得国家自然科学基金面上项目资助。研究成果也受邀在亚洲皮肤病年会（ACD）等国际会议进行口头发言，获国内外同行认可。

学术成绩三客观评价：

本部分原创性研究成果以第一作者 (含共同) 发表于《Sci Immunol》(IF=24.8，2022)、《Cell Rep Med》(2022)等期刊，并与 UCSF 的 Raymond Cho 和 Jeffrey Cheng 两位教授合作在《Lancet》(IF=168.9，2023)发表基于 Trm 的不典型皮肤病精准治疗相关的研究。以上研究多次被 Nat Immunol、Nat Med、Nat Rev Drug Discov、Nat Commun 等免疫研究领域一区期刊引用。国际干细胞研究学会主委 Valentina Greco 教授 2023 年发表在《Nature》的文章证实了炎症性皮肤病中 Trm 的存在；NIH 的 principal Deputy Director、美国国家科学院院士和美国国家医学院院士 Lawrence Tabak 于 2022 年在其博客首页发表评论文章，认可将 Trm 关键效应成分作为炎症性疾病治疗的靶标，认为我们的研究“在皮肤病精准治疗方面是开拓者”；国际药物研发专家 Edgardo Ferran 教授 2023 年发表在《Nat Rev Drug Discov》的综述认为我们解释了常见炎症性疾病中的独特 Trm，为皮肤病的精准治疗奠定基础。申请人以此系列研究成果为基础，创建了指导皮肤病精准治疗的网站 RashX，申请国家发明专利 1 项（专利申请号: CN202310170585.0）。作为主要成员参与“十四五”国家重点研发计划子课题 1 项（2023）。入选 2024 年陕西省科技新星。研究成果受邀在第 1 届国际皮肤病学研究学会（ISID2022）、第 12 届亚洲皮肤病学会（12th ADC）等进行口头发言，引起国际和国内同行关注。

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）

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	通讯作者	第一作者	国内作者	他引总次数	检索数据库	知识产权是否国内所有
1	Classification of human chronic inflammatory skin disease based on single-cell immune profiling	Sci Immunol	Liu Y, Wang H, Taylor M, Cook C, Martínez Berdeja A, North JP, Harirchian P, Hailer AA, Zhao Z, Ghadially R, Ricardo Gonzalez RR, Grekin RC, Mauro TM, Kim E, Choi J, Purdom E,Cho RJ, Cheng JB	7(70):eab19165	2022 年 04 月 15 日	Cho RJ, Cheng JB	Liu Y, Wang H	刘亚乐	68	Google Scholar	否
2	TWEAK/Fn14 Activation Contributes to the Pathogenesis of Bullous Pemphigoid	J Invest Dermatol	Liu Y, Peng L, Li L, Liu C, Hu X, Xiao S, Xia Y	137(7):1512-1522	2017 年 07 月 01 日	Xia Y	Liu Y, Peng L	刘亚乐，彭玲玲，李亮，刘成飞，胡啸，肖生祥，夏育民	44	Google Scholar	是
3	BP180 Is Critical in the Autoimmunity of Bullous Pemphigoid	Front Immunol	Liu Y, Li L, Xia Y	8:1752.	2017 年 12 月 08 日	Xia Y	Liu Y, Li L	刘亚乐，夏育民，李亮	99	Google Scholar	是
4	Involvement of the cytokine TWEAK in the pathogenesis of psoriasis vulgaris, pustular psoriasis, and erythrodermic psoriasis	Cytokine	Wang H, Wang S, Li L, Wang X, Liu C, Lu M, Xia Y, Liu Y	138:155391	2021 年 02 月 01 日	Xia Y, Liu Y	Wang H, Wang S	王绘霞，王思佳，李亮，王秀莹，刘成飞，陆美，夏育民，刘亚乐	18	Google Scholar	是

5	TWEAK/Fn14 Signals Mediate Burn Wound Repair	J Invest Dermatol	Liu J, Liu Y, Peng L, Li J, Wu K, Xia L, Wu J, Wang S, Wang X, Liu Q, Zeng W, Xia Y	139(1):224-234	2019年01月01日	Zeng W, Xia Y	Liu J, Liu Y	刘晶，刘亚乐，彭玲玲，李聚学，武坤毅，夏琳琳，吴佳纹，王思佳，王雪凝，刘绮璐，曾维惠，夏育民	26	Google Scholar	是
6	TWEAK/Fn14 Interaction Confers Aggressive Properties to Cutaneous Squamous Cell Carcinoma	J Invest Dermatol	Hu G, Liang L, Liu Y, Liu J, Tan X, Xu M, Peng L, Zhai S, Li Q, Chu Z, Zeng W, Xia Y	139(4):796-806	2019年08月01日	Zeng W, Xia Y	Hu G	胡光蕾，梁丽丽，刘亚乐，刘晶，谭宣丰，许美凤，彭玲玲，翟思月，李庆研，储召娓，曾维惠，夏育民	17	Google Scholar	是
7	Topical TWEAK Accelerates Healing of Experimental Burn Wounds in Mice	Front Pharmacol	Liu J, Peng L, Liu Y, Wu K, Wang S, Wang X, Liu Q, Xia Y, Zeng W	9:660	2018年06月21日	Xia Y, Zeng W	Liu J, Peng L	刘晶，彭玲玲，刘亚乐，武坤毅，王思佳，王雪凝，刘绮璐，夏育民，曾维惠	15	Google Scholar	是
8	Fn14 deficiency ameliorates psoriasis-like skin disease in a murine model	Cell Death Dis	Peng L, Li Q, Wang H, Wu J, Li C, Liu Y, Liu J, Xia L, Xia Y	9(8):801	2018年07月23日	Xia Y	Peng L	彭玲玲，李庆研，王绘霞，吴佳纹，李昌吉，刘亚乐，夏琳琳，夏育民	30	Google Scholar	是
合 计									317		

补充说明（视情填写）：

六、主要完成人情况表

姓　　名	刘亚乐	排　　名	1
行政职务	副主任		
技术职称	副研究员		
工作单位	西安交通大学第二附属医院		
完成单位	西安交通大学		
对本项目主要学术贡献： 总体负责制定项目方案和具体实施计划，作为课题负责人获得 1 项国家自然科学基金项目、2 项陕西省自然科学基金项目等经费资助；对该项目主要科学发现做出重要贡献，在国际上率先报道 TWEAK 导致表皮下水疱形成的效应，提出 Fn14-ADAM17-EGFR 信号轴的新理论，探讨了抗 Fn14 抗体阻断表皮下水疱形成的效应，继而保护真表皮连接的作用机制。同时，该完成人是代表性论著 1-8 的第一或通讯作者或参与作者，对应主要科学发现点 1、2、3。			

姓　　名	夏育民	排　　名	2
行政职务	科研部主任		
技术职称	教授		
工作单位	西安交通大学第二附属医院		
完成单位	西安交通大学		
对本项目主要学术贡献： 作为该项目主要实验的完成人之一，承担了主要课题的实验室研究工作，在国际上最早发现了 TWEAK、Fn14 促进大疱性类天疱疮的分子机制。同时，该完成人是代表性论著 2-8 的通讯作者，对应主要科学发现点 1、3。 具体见附件材料“一、论文著作证明的 3-8 项附件”。			

姓　　名	曾维惠	排　　名	3
行政职务	副主任		
技术职称	教授		
工作单位	西安交通大学第二附属医院		
完成单位	西安交通大学		
对本项目主要学术贡献： 作为该项目主要实验的完成人之一，承担了部分课题的实验室研究工作，建立了体外 Fn14 抑制表皮下水疱形成的机制，指导分析 TWEAK 功能区多肽分子与受体 Fn14 结合力，显著提高了血清中 TWEAK 检测技术的效率。同时，该完成人是代表性论著 5、7 的共同通讯作者，对应主要科学发现点 1、2。具体见附件材料“一、论文著作证明的 3-5 项附件”。			

姓　　名	刘晶	排　　名	4
行政职务	科研部主任		
技术职称	教授		
工作单位	西安交通大学第二附属医院		
完成单位	西安交通大学		
对本项目主要学术贡献： 作为该项目主要实验的完成人之一，承担了部分课题的临床研究工作，发现大疱性类天疱疮患者血清中 TWEAK 值与疾病活动度密切相关，尿液中 TWEAK 值反映大疱性类天疱疮的严重程度，并揭示了 Fn14 信号激活导致真表皮分离的机制。同时，该完成人是代表性论著 5、7 的第一作者，以及代表性论著 6 的参与作者，对应主要科学发现点 2。具体见附件材料“一、论文著作证明的 5-7 项附件”。			

姓　　名	彭玲玲	排　　名	5
行政职务	无		
技术职称	主治医师		
工作单位	西安医学院第一附属医院		
完成单位	西安医学院第一附属医院		
对本项目主要学术贡献： 与第一完成一起，在国际上率先揭示 TWEAK 引发炎症反应和释放蛋白水解酶，导致真表皮连接破坏的机制。是代表性论著 3 的参与作者和代表性论文 8 的第一作者。对应主要科学发现点 1。具体见附件材料“一、论文著作证明的 2 项附件”。			

姓　　名	胡光蕾	排　　名	6
行政职务	无		
技术职称	助理研究员		
工作单位	西安交通大学第二附属医院		
完成单位	西安交通大学		
对本项目主要学术贡献： 作为该项目主要实验的完成人之一，承担了部分课题的临床研究工作，发现 TWEAK 与细胞连接破坏损害之间的关系，验证了 TWEAK 促进细胞连接破坏和细胞迁移的效果。同时，该完成人是代表性论著 4 的第一作者，代表性论著的第 6 作者，对应主要科学发现点 3。具体见附件材料“一、论文著作证明的 6 项附件”。			

七、主要完成单位情况表

单位名称	西安交通大学
对本项目主要学术贡献： 西安交通大学培养了项目完成人，让项目完成人成长为优秀的医学科学工作者。同时，西安交通大学给刘亚乐以基金申请上的倾斜，资助完成人获得西安交通大学基本科研业务费，确保有充足的经费让项目完成人做研究。西安交通大学对该项目完成人所在科室(第二附属医院皮肤科)进行大力扶持，后者成为国家重点(培育)学科、国家重点临床专科、陕西省遗传与感染性皮肤病临床研究中心。	

单位名称	西安医学院第一附属医院
对本项目主要学术贡献： 单位参与人彭玲玲在硕士期间，参与完成本项目中大疱性类天疱疮患者皮损标本收集、BP 中 TWEAK/Fn14 表达检测以及 TWEAK/Fn14 体外干预防止疾病进展的工作。	

完成人合作关系说明

项目完成人刘亚乐、夏育民、曾维惠、刘晶、胡光蕾均为西安交通大学职工，彭玲玲为西安医学院第一附属医院职工，已进行了长期合作。

完成人刘亚乐是本项目的负责人，是多篇合著论文的主要作者，是陕西省高等学校科技成果二等奖项目“大疱性类天疱疮表皮下水疱形成及早期防治”的第 1 完成人、陕西省高等学校科技成果一等奖项目“红斑狼疮的靶器官损害与早期防治”的第 1 完成人。

完成人夏育民是本项目的主要技术骨干，负责或参与了本项目若干课题的研究，是 4 项专利的主要发明人，是多篇合著论文的主要作者，陕西省高等学校科技成果二等奖项目“大疱性类天疱疮表皮下水疱形成及早期防治”第 2 完成人、陕西省高等学校科技成果一等奖项目“红斑狼疮的靶器官损害与早期防治”的第 1 完成人。

完成人曾维惠是本项日的技术骨干，参与了本项目若下课题的研究，是多篇合著论文的作者，是陕西省高等学校科技成果二等奖项目“大疱性类天疱疮表皮下水疱形成及早期防治”的第 3 完成人。

完成人刘晶是本项目的技术骨干，参与了本项目若干课题的研究，是多篇合著论文的作者，是陕西省高等学校科技成果二等奖项目“大疱性类天疱疮表皮下水疱形成及早期防治”的第 4 完成人。

完成人彭玲玲是本项目的技术骨干，参与了本项目若干课题的研究，是多篇合著论文的作者，是陕西省高等学校科技成果二等奖项目“大疱性类天疱疮表皮下水疱形成及早期防治”的第 7 完成人。

完成人胡光蕾是本项目的技术骨干，参与了本项目若干课题的研究，是多篇合著论文的作者，是陕西省高等学校科技成果二等奖项目“大疱性类天疱疮表皮下水疱形成及早期防治”的第 5 完成人。

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	夏育民	2	2014.09-2022.06	论文	代表性论文 3-8
2	曾维惠	3	2014.09-2022.06	论文	代表性论文 5-7
3	刘晶	4	2017.09-2022.06	论文	代表性论文 5-7
4	彭玲玲	5	2017.09-2022.06	论文	代表性论文 3、5-8
5	胡光蕾	6	2017.09-2022.06	论文	代表性论文 6
……					
（不限条目）					