

国家自然科学基金资助项目批准通知

浙江大学 郑良荣同志：

根据《国家自然科学基金条例》的规定和专家评审意见，国家自然科学基金委员会决定资助您的申请项目。请您登录科学基金项目管理 ISIS 网络信息系统（<https://isis.nsfc.gov.cn>），获取《国家自然科学基金资助项目研究计划书》（以下简称计划书）。您登录该系统的用户名和密码已通过电子邮件方式发送至您在申请书中填写的电子邮箱。

请您按照本通知的研究期限、资助金额和修改意见填写计划书，要求纸质原件（一式两份）和电子文档同时报送（请保证电子文档和纸质文件内容一致）。电子文档由申请人上传到科学基金网络信息系统（<https://isis.nsfc.gov.cn>），或用电子邮件发送到：report@pro.nsfc.gov.cn 信箱，电子文档报送截止日期为 9 月 12 日；纸质原件送所在单位审核盖章后，由依托单位在 9 月 12 日前统一报送。

如对批准意见有异议，须在上述电子文档报关截止日期前提出；未说明理由逾期不报计划书者，视为自动放弃接受资助。

国家自然科学基金委员会

医学科学部

2011 年 8 月 16 日

附：批准意见表（见背面）

附：批准意见表

项目批准号	81170167	归口管理部门	医学科学部	资助领域 分类代码	H0205
项目名称	a1 肾上腺素受体在房颤炎性机制中的作用及机制研究				
资助类别	面上项目		亚类说明		
附注说明					
项目负责人	郑良荣		依托单位	浙江大学	
资助金额	40.00 万元		研究期限	2012.01 至 2015.12	
对研究方案的修改意见：					

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

郑良荣 先生/女士：

根据《国家自然科学基金条例》的规定和专家评审意见，国家自然科学基金委员会（以下简称自然科学基金委）决定批准资助您的申请项目。项目批准号：

81873484，项目名称：M2c巨噬细胞对心房肌细胞电生理影响及在房颤防治中的应用，直接费用：57.00万元，项目起止年月：2019年01月至2022年12月，有关项目的评审意见及修改意见附后。

请尽早登录科学基金网络信息系统（<https://isisn.nsfc.gov.cn>），获取《国家自然科学基金资助项目计划书》（以下简称计划书）并按要求填写。对于有修改意见的项目，请按修改意见及时调整计划书相关内容；如对修改意见有异议，须在计划书电子版报送截止日期前提出。

计划书电子版通过科学基金网络信息系统（<https://isisn.nsfc.gov.cn>）上传，由依托单位审核后提交至自然科学基金委进行审核。审核未通过者，返回修改后再行提交；审核通过者，打印为计划书纸质版（一式两份，双面打印），由依托单位审核并加盖单位公章后报送至自然科学基金委项目材料接收工作组。计划书电子版和纸质版内容应当保证一致。向自然科学基金委提交和报送计划书截止时间节点如下：

- 1、提交计划书电子版截止时间为**2018年9月11日16点**（视为计划书正式提交时间）；
- 2、提交计划书电子修改版截止时间为**2018年9月18日16点**；
- 3、报送计划书纸质版截止时间为**2018年9月26日16点**。

请按照以上规定及时提交计划书电子版，并报送计划书纸质版，未说明理由且逾期不报计划书者，视为自动放弃接受资助。

附件：项目评审意见及修改意见表

国家自然科学基金委员会
医学科学部
2018年8月16日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81873484	项目负责人	郑良荣	申请代码1	H0205
项目名称	M2c巨噬细胞对心房肌细胞电生理影响及在房颤防治中的应用				
资助类别	面上项目		亚类说明		
附注说明	常规面上项目				
依托单位	浙江大学				
直接费用	57.00 万元		起止年月	2019年01月 至 2022年12月	

通讯评审意见：

<1>

一、简述申请项目的主要研究内容和申请者提出的科学问题或假说

现有研究提示心房颤动与炎症有关，其中巨噬细胞发挥重要作用。申请人在前期研究中发现，房颤患者心房中M1型（促炎型）巨噬细胞浸润增加，并通过分泌炎症因子，增加房颤诱发率。进而推测M2c型（抑炎型）巨噬细胞有可能减少房颤发生。预实验初步发现，M2c巨噬细胞可通过分泌IL10，引起心房肌细胞钾离子通道蛋白KCNQ1表达下调，减少缓慢延迟整流钾电流，延长复极化时间，从而达到改善心房电重构的作用。该项目拟在申请者前期研究基础上，利用转录组测序、KCNQ1-GFP报告基因敲入，人全基因敲除筛选等最新技术，研究M2c巨噬细胞对心房肌电生理影响的分子机制，并设计IL10偶联金纳米颗粒，利用心房炎症状态下高渗透性（EPR效应），将IL10靶向至心房炎症区域，实现心脏原位巨噬细胞类型转换（M1转换为M2c），减少房颤发生。其研究结果将完善房颤的发生机制，并提供基础向临床转化的途径。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

申请者已进行了预实验，发现M2c巨噬细胞可通过分泌IL10，引起心房肌细胞钾离子通道蛋白KCNQ1表达下调，减少缓慢延迟整流钾电流，延长复极化时间，从而达到改善心房电重构的作用。本项目拟在前期研究基础上，利用转录组测序、KCNQ1-GFP报告基因敲入，人全基因敲除筛选等最新技术，研究M2c巨噬细胞对心房肌电生理影响的分子机制，并设计IL10偶联金纳米颗粒，利用心房炎症状态下高渗透性（EPR效应），将IL10靶向至心房炎症区域，实现心脏原位巨噬细胞类型转换（M1转换为M2c），减少房颤发生。其研究结果将进一步完善房颤发生机制的研究，并提供房颤治疗基础向临床转化的途径。具有较强的科学价值和意义。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

该项目提出了明确的科学问题与假说，具有较强的理论创新性。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

项目研究内容恰当，研究方案及所采用的技术路线能验证所提出的科学问题与假说。研究方法具有较强的逻辑性与可行性。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请人的研究能力强，主持多项该研究方向的重要课题，并发表高质量的学术论文，可胜任该项目的主持工作。依托单位具有较好的实验条件。

（五） 其它意见或修改建议

<2>

一、简述申请项目的主要研究内容和申请者提出的科学问题或假说

申请人拟研究M2c巨噬细胞对心房肌细胞电生理和房颤的作用及相关机制。拟通过动物水平和细胞水平采用免疫学、细胞学、分子生物学多种手段探讨M2c巨噬细胞分泌的IL-10和巨噬细胞表型转换在房颤发生过程中的作用，尝试制作IL-10纳米金颗粒作为靶向干预手段探究对房颤心房炎症状态的控制。

二、具体意见

(一) 申请项目的预期结果及其科学价值和意义
项目如能按计划完成, 将为临床上对房颤的发生发展的炎症机制和治疗新靶点提供理论基础。

(二) 科学问题或假说是否明确, 是否具有创新性
申请人拟研究M2c巨噬细胞对心房肌细胞电生理和房颤的作用及相关机制。拟通过动物水平和细胞水平采用免疫学、细胞学、分子生物学多种手段探讨M2c巨噬细胞分泌的IL-10和巨噬细胞表型转换在房颤发生过程中的作用, 尝试制作IL-10纳米金颗粒作为靶向干预手段探究对房颤心房炎症状态的控制, 立意新颖, 具有较强的创新性。

(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线
研究立意较为新颖, 选择房颤作为研究目标疾病, 将心律失常的发生与免疫、炎症等基础理论结合, 在机制探讨的同时尝试转化研究, 将IL-10靶向干预作为治疗靶点, 课题设计合理、研究思路严谨、研究手段选择得当。

(四) 申请人的研究能力和研究条件
研究者团队长期从事巨噬细胞与房颤关系的基础研究, 具备完成本研究的能力。

(五) 其它意见或修改建议
建议申请人在IL-10纳米金颗粒作为干预手段的研究中斟酌选用LPS诱导的炎症模型是否合适, 因为LPS可诱发整个机体强烈的炎症反应, 对巨噬细胞表型转换所起到的保护作用探究可能有所干扰。

<3>

一、简述申请项目的主要研究内容和申请者提出的科学问题或假说
本项目是在申请人既往研究发现M1型巨噬细胞致房颤发生的作用的基础上, 拓展性的研究M2C型巨噬细胞在房颤中的作用以及分子机制, 并设计IL-10偶联金纳米颗粒在体诱导M1型巨噬细胞向M2c型转化, 防治房颤的发病。

二、具体意见

(一) 申请项目的预期结果及其科学价值和意义
本项目预期能阐述M2C型巨噬细胞在房颤中的作用及其分子机制, 对拓展房颤的发病机制有重要的科学意义, 本项目还创新性的设计出IL-10偶联金纳米颗粒诱导巨噬细胞向M2C型转化, 有望用于房颤的治疗, 有重要的应用前景。

(二) 科学问题或假说是否明确, 是否具有创新性
本项目是在项目申请人既往研究的基础上提出的科学假说, 其研究目的明确, 创新性强, 在国内外首次探讨M2C巨噬细胞的作用以及可能的防治房颤的靶点。

(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线
本项目研究内容丰富恰当, 研究方案可行, 技术路线清晰, 完全可以验证本项目的科学假说。

(四) 申请人的研究能力和研究条件
该项目申请人长期致力于房颤的临床和基础研究, 在基础研究方面也首次证实了M1型巨噬细胞致房颤的作用以及作用靶点和机制, 研究能力和基础好, 也发表了高水平的科研论文, 而该研究机构也具备该项目所需的研究条件。

(五) 其它意见或修改建议

修改意见:

医学科学部

2018年8月16日

浙江省自然科学基金

资助项目研究计划书

立项编号	LZ16H020001		
项目名称:	巨噬细胞与心房肌细胞交互作用在房颤发生和维持中的机制研究		
总资助经费:	36.00 万元		
起止年月:	2016 年 1 月 至 2019 年 12 月		
项目负责人:	郑良荣	电话:	
电子邮箱:	zlryl@126.com		
通信地址:	浙江省/杭州市/上城区 . 庆春路 79 号		
邮政编码:	310003		
依托单位:	浙江大学		
联系人:	陈曦	电话:	
申报日期:	2015-11-23		

浙江省自然科学基金委员会

二〇一五年制

填写说明

- 一、收到《浙江省自然科学基金资助项目批准通知》（简称《批准通知》）后，请认真阅读自然科学基金有关项目和经费管理办法，按要求认真填写《浙江省自然科学基金资助项目研究计划书》（简称《计划书》）。填写《计划书》时要求科学严谨、实事求是、表述清晰、准确，并认真阅读本填报说明。
- 二、项目负责人和依托单位应当按照申请书的内容填写、审核资助项目研究计划书，除根据确定的资助额度对项目经费预算进行适当调整外，不得对申请书的其他内容进行变更。
- 三、《计划书》经项目负责人和依托单位签字盖章，并经省自然科学基金委员会办公室审核批准后，将作为项目研究计划执行和检查、验收的依据。
- 四、资助项目的有关研究成果，包括论文、专著、专利、获奖情况，均须按规定标注“浙江省自然科学基金资助项目”和立项编号。
- 五、省自然科学基金的资助经费管理（包括省级财政拨款经费、单位联合资助经费）依照《关于改进加强省级财政科研项目资金管理若干意见》（浙政办发〔2014〕148 号）、《浙江省省级科技研发和成果转化项目经费管理暂行办法》（浙财教〔2012〕357 号）和《关于严肃财经纪律规范科技经费使用和加强监管的若干意见》（浙财教〔2012〕29 号）等相关文件的规定执行，非省级财政拨款单位联合资助经费参照以上文件执行。

基本信息

负责人信息	姓 名	郑良荣	性别	男	出生日期	1963-11-18
	电 话		E-mail		zlryl@126.com	
	证件类型	身份证 18 位	证件号码			
项目基本信息	项目名称	巨噬细胞与心房肌细胞交互作用在房颤发生和维持中的机制研究				
	项目类别	省自然科学基金/重点项目	研究属性	基础研究		
	学科代码	H0205				
	学科代码名称	医学科学部/循环系统/心电活动异常与心律失常				
	依托基地名称	浙江省传染病重点实验室				
	预计研究年限	2016 年 1 月 至 2019 年 12 月				
	总资助经费	36.0 万元				
	项目研究目标、内容和意义简介 心房颤动是最常见的心律失常，发病机制目前仍然不明确。申请者在前期研究中发现，心房肌细胞快速起搏能导致巨噬细胞迁移并活化，同时，LPS 刺激诱导的 M1 型巨噬细胞能引起心房肌细胞电重构，这一作用可能与 QKI 蛋白有关。本项目组将在前期研究基础上，通过构建巨噬细胞与心房肌细胞共培养模型、LPS 诱导的小鼠慢性炎症模型、小鼠巨噬细胞清除模型、小鼠心房快速起搏模型，基于 Crispr-cas9 系统的 QKI 基因敲除小鼠及基因敲除细胞系模型及 QKI 过表达小鼠模型，结合生物信息学、RNA 免疫共沉淀、凝胶迁移阻滞、原位杂交、二代测序、膜片钳等手段，系统研究快速激动心房肌细胞对巨噬细胞活化、迁移的影响，不同类型巨噬细胞对心房肌细胞电重构的作用，以及巨噬细胞与心房肌细胞交互作用的具体信号通路。本研究结果将进一步丰富房颤的发生机制，并为新药研发提供新的靶点和理论基础。					

项目组成员

编号	姓名	成员类别	出生日期	性别	单位名称		每年工作时间（月）
1	郑良荣	负责人	1963-11-18	男	浙江大学		6
2	谢旭东	会员成员	1977-9-8	女	浙江大学/医学院		4
3	孙泽玮	非会员成员	1989-7-3	男	浙江大学		10
4	赵文婷	非会员成员	1988-12-24	女	浙江大学		10
5	尹翔	非会员成员	1988-3-6	男	浙江大学		10
6	张媛媛	非会员成员	1988-9-23	女	浙江大学		10
7	王桢	非会员成员	1990-6-13	女	浙江大学		10

项目经费

总资助经费 36.00 万元,其中省财政资助经费 36.00 万元(第一批财政拨款 18.00 万元,第二批财政拨款 18.00 万元),单位联合资助经费 0.00 万元。

	名称	金额	计算依据与说明
直接经费			
1	设备费	0.00 万元	无
2	材料费	27.86 万元	购买实验动物,培养基,血清,抗体, RNA 免疫共沉淀等试剂
3	测试化验加工费	1.17 万元	膜片钳实验需要外单位协助
4	燃料动力费	0.00 万元	无
5	差旅费	0.00 万元	无
6	会议费	0.00 万元	无
7	合作、协作研究与交流	0.00 万元	无
8	出版/文献/信息传播/知识产权事务费	0.00 万元	无
9	人员劳务费	1.00 万元	研究生劳务费
10	专家咨询费	0.00 万元	无
间接经费			
11	管理费	3.96 万元	项目依托单位用于公共管理补助支出
12	科研人员激励费	2.01 万元	结合科研成果给予科研人员激励

研究计划

2016 年度

研究内容：构建心房肌细胞快速起搏模型，观察起搏后心肌对巨噬细胞迁移活化分型的影响。构建 M1、M2 型巨噬细胞与心房肌细胞共培养模型，观察不同类型巨噬细胞对心房肌细胞动作电位时程、L 型钙离子电流等影响。

研究目标：明确房颤对巨噬细胞迁移、活化的影响。不同类型巨噬细胞对心房肌细胞电生理功能的影响。

2017 年度

研究内容：构建小鼠慢性炎症模型，观察 M1 型巨噬细胞对心房电生理功能影响。应用巨噬细胞清除剂，进一步确认 M1 巨噬细胞在其中的作用。构建基于 CRISPR/Cas9 系统的 QKI 基因敲除心房肌细胞模型和 QKI 转录激活模型，观察 M1、M2 型巨噬细胞对心房肌细胞电生理功能影响及是否与 QKI 有关。

研究目标：动物水平研究 M1 型巨噬细胞对小鼠心房电重构的影响。QKI 基因敲除和转录激活明确 M1、M2 型巨噬细胞对心房肌细胞的作用是否由 QKI 介导。

2018 年度

研究内容：QKI 对 CACNA1C 转录及翻译影响，构建 QKI 各转录变体及突变体质粒，不同转录变体及突变体的功能。构建 QKI 基因敲除小鼠模型，构建 QKI 过表达小鼠模型。

研究目标：分子生物学研究明确 QKI 作用机制与靶基因 CACNA1C 有关。转录变体及突变体构建明确 QKI 起作用的蛋白结构。构建转基因动物为来年的动物研究做准备。

2019 年度

研究内容：研究 QKI 过表达及 QKI 敲除对小鼠电生理功能的影响。整理数据，书写论文。

研究目标：动物水平明确 QKI 基因对小鼠电生理功能的影响。发表高水平学术论文。

预期研究成果

SCI(SSCI)收录	3	EI 收录	0	其他发表论文	0		
发明专利	2	转入国家项目	1	获得省部级以上科技奖励	0	专著	0

预期研究成果说明：

7.1 本项目预期得到以下实验结果：房颤时心房肌细胞与巨噬细胞存在交互作用，心房肌细胞快速激动能引起巨噬细胞迁移并向 M1 型活化，活化的 M1 型巨噬细胞通过分泌 IL-1 β 等促炎性介质，作用于心房肌细胞，导致心房肌细胞 QKI 表达下调，进而引起其与 CACNA1C 结合减弱，引起 CACNA1C 蛋白水平下调，导致 L 型钙离子通道电流 (ICa-L) 减少，引发心房肌细胞电重构，导致房颤的发生、发展。而过表达 QKI 蛋白则能起到促进 ICa-L 增加，抑制心房电重构和房颤的作用。

7.2 本项目预期在国际核心学术期刊发表论文（SCI 索引）3 篇，获得发明专利 2 项。培养博士研究生 2-3 名，硕士研究生 4-6 名。

7.3 本项目预期通过上述研究结果，继续申请国家自然科学基金或浙江省自然科学基金资助，进行 QKI 蛋白结构解析或小分子化合物库筛选，以期尽快将基础研究结果转化至临床，开辟房颤上游治疗新领域。具体方案可为：纯化得到 QKI 蛋白，冷冻电镜解析 QKI 蛋白结构，根据结构进一步设计药物。或者利用 Crispr-cas9 系统制备 QKI-GFP 融合表达 HL-1 细胞，然后进行小分子化合物库筛选，筛选得到能引起荧光增强化合物，进行下一步的研究工作。

签字和盖章页

我接受浙江省自然科学基金的资助,将按照项目申请书、批准通知和计划书负责实施本项目,严格遵守浙江省自然科学基金相关项目和经费管理规定,切实保证研究工作时间,认真开展研究工作,按时报送有关材料,及时报告重大情况变动,对资助项目发表的论著和取得的研究成果按规定进行标注。

项目负责人(签字):

年 月 日

我单位同意承担上述浙江省自然科学基金项目,将保证项目负责人及其研究队伍的稳定和研究项目实施所需的条件,严格遵守浙江省自然科学基金相关项目和经费管理规定,并督促实施。

依托单位(公章):

年 月 日

浙江省自然科学基金委员会办公室审批意见:

同意。

浙江省自然科学基金委员会办公室

年 月 日