

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

庆宏 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：

81870844，项目名称：基于靶向蛋白质组学筛选技术的阿尔茨海默病早期诊断生物标志物研究，直接费用：56.00万元，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	81870844	项目负责人	庆宏	申请代码1	H0902
项目名称	基于靶向蛋白质组学筛选技术的阿尔茨海默病早期诊断生物标志物研究				
资助类别	面上项目		亚类说明		
附注说明					
依托单位	北京理工大学				
直接费用	56.00 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 第一，选择靶标生物标记物蛋白依据较充分，聚焦神经特异性外泌体相关蛋白作为候选生物标记物进一步提高特异性；第二，研究内容充分，技术路线清晰，主要是设计了离体细胞、模式动物和患者随访验证或者不同疾病阶段患者平行验证，可以更好证明所选择靶标蛋白能否作为早期诊断标记；第三，申请者前期工作较扎实，研究较系统，第四，但是所选择靶标蛋白仍然是围绕AD核心假说的两大经典神经病理改变展开，需要证明是否外周血标记物和脑脊液经典标记平行，并证明外周靶标标记物比经典标记更特异更敏感，否则能否替代存在风险，但是值得研究。 二、具体意见 （一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义 从Aβ级联反应和Ca²⁺相关通路探究AD外周血生物标记物，选择了BACE1和Ng作为研究靶标，同时结合神经特意外泌体富集技术和靶向蛋白组学准确检测脑中相关蛋白在外周血的水平，预期结果基本符合整体的研究思路，且具有较好的科学价值，在一定程度为AD外周血生物标志物的研究提供了新的证据。但是预期结果缺少了在动物模型验证的结果陈述，以及临床样本验证的过程中神经颗粒素是否能在血浆中检测到未可知，神经元释放的该蛋白能在外泌体中检测到但不一定能在血浆中能检测到，这点需要注意。 （二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性 立项依据较好地支持了所要研究的科学问题，从该蛋白影响AD病理通路着手分析所研究蛋白的重要性，以及在中枢和外周的现有研究，表明该研究具有较高的价值。有一定的创新性，选择在外周血中检测脑内特异外泌体中靶向目标蛋白水平，获得中枢分泌蛋白的变化情况。以及通过蛋白组学检测与靶标蛋白相关其他蛋白水平，同时通过临床样本及动物模型验证，能很好地确定所研究的蛋白的价值。 （三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线 研究内容充分，技术路线清晰，逻辑性强，较为可行。 （四） 申请人的研究能力和研究条件 申请人有能力完成相关研究，且具备必要的研究条件。 （五） 其它意见或修改建议 无。 <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 该项目拟通过蛋白质组学分析测定神经特异性血浆外泌体中β-分泌酶（BACE1）和神经颗粒酶（Ng），并应用多种病人和正常人的血清验证这2种蛋白成为AD早期生物标志物的可能性，从而为AD的早期诊断提供基础。 二、具体意见 （一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义					

该项目设计较合理可行，具有良好的结果预期，且具有一定的科学价值和意义。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

申请人提出的研究思路明确，要解决的问题表述清楚，并具有一定的创新性。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

项目中提出的研究内容、研究方案及技术路线基本可行，逻辑性较强，能够验证项目提出的问题。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请人具有较好的研究经历，在该领域已取得了一定的科研成果，具备完成该项目所需的材料、样本及仪器设备。

（五） 其它意见或修改建议

<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

该项目以发现 AD的SCD期诊断血液标志物为目标，采用基于靶向蛋白质组学技术，结合临床样品研究，以期获得与AD疾病相关的蛋白质(肽类)标志物，并建立相关蛋白质组学定量方法。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

该项目立题依据不够充分，并没有阐述清楚为什么选择以 BACE1 和 Ng 作为靶点蛋白，加上实验设计思路不够清晰，很难获得预期研究结果。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

申请人在项目申请书中运用的语言和表达方式并没有清楚的阐述出其科学问题或假说。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

实验内容相对科学，采用的技术路线也比较合理，但实验对象的例数太少，可能无法说明问题。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请人具备良好的科研能力，但申请书反映出的语言表述能力是个大问题，自然科学基金标书应该认真对待，尽量避免语言和书写方面的错误。

（五） 其它意见或修改建议

文中所有的A B 均用Ab代替，应修正；

太多的语言问题，比如“显着”（显著），“转化”或“转换”为AD的MCI患者、“标志物候选物”等等；

综上，该项目申请人的实验设计思路比较清晰，但由于书写错误太多，语言表述不规范，导致整篇申请书做工粗糙，质量差强人意。

修改意见：

医学科学部

2018年8月16日

国家自然科学基金资助项目批准通知

李慧 先生/女士：

根据《国家自然科学基金条例》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）决定资助您申请的项目。项目批准号：82001167，项目名称：锌指蛋白ZNF335调控Tau表达及其在阿尔茨海默症病理发生中作用的研究，直接费用：24.00万元，项目起止年月：2021年01月至2023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，须在电子版计划书报送截止日期前向相关科学处提出。

电子版计划书通过科学基金网络信息系统（<https://isisn.nsfc.gov.cn>）上传，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，打印纸质版计划书（一式两份，双面打印），依托单位审核并加盖单位公章，将申请书纸质签字盖章页订在其中一份计划书之后，一并将上述材料报送至自然科学基金委项目材料接收工作组。电子版和纸质版计划书内容应当保证一致。**自然科学基金委将对申请书纸质签字盖章页进行审核，对存在问题的，允许依托单位进行一次修改或补齐。**

向自然科学基金委补交申请书纸质签字盖章页、提交和报送计划书截止时间节点如下：

1. **2020年10月23日16点**：提交电子版计划书的截止时间（视为计划书正式提交时间）；
2. **2020年10月30日16点**：提交电子修改版计划书的截止时间；
3. **2020年11月06日16点**：报送纸质版计划书（其中一份包含申请书纸质签字盖章页）的截止时间。
4. **2020年11月27日16点**：报送修改后的申请书纸质签字盖章页的截止时间。

请按照以上规定及时提交电子版计划书，并报送纸质版计划书和申请书纸质签字盖章页，未说明理由且逾期不报计划书或申请书纸质签字盖章页者，视为自动放弃接受资助；未按要求修改或逾期提交申请书纸质签字盖章页者，将视情况给予暂缓拨付经费等处理。

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
2020年9月27日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	82001167	项目负责人	李慧	申请代码1	H0902
项目名称	锌指蛋白ZNF335调控Tau表达及其在阿尔茨海默症病理发生中作用的研究				
资助类别	青年科学基金项目	亚类说明			
附注说明					
依托单位	北京理工大学				
直接费用	24.00 万元	起止年月	2021年01月 至 2023年12月		
通讯评审意见： <1>具体评价意见： 一、请针对创新点详细评述申请项目的创新性、科学价值以及对相关领域的潜在影响。 该项目在前期发现的基础上，拟探讨ZNF335对tau表达及磷酸化的影响与机制，包括在体确认ZNF335与tau的相互作用，离体研究ZNF335对tau转录和翻译的调控，及在体研究过表达与敲低ZNF335对模型鼠认知能力和tau磷酸化的影响，以期对锌指蛋白作为新靶点提供思路和数据，具有一定创新性与科学价值。其研究内容尚有待进一步凝练。 二、请结合申请项目的研究方案与申请人的研究基础评述项目的可行性。 申请人具有一定研究基础，该项目研究方案较为详尽，逻辑性较强，指标较为明确合理，具有一定可行性。 三、其他建议 <2>具体评价意见： 一、请针对创新点详细评述申请项目的创新性、科学价值以及对相关领域的潜在影响。 申请者所在课题组前期发现锌指蛋白ZNF335在AD病人脑中含量升高，并在细胞中证实ZNF335与Tau存在相互作用及其定位。因此，该项目想探讨ZNF335对tau表达及磷酸化的影响与机制，及过表达及敲低ZNF335对AD模型鼠认知能力影响。该项目有关研究内容及假设未见文献报道，所提出科学假说是在其前期研究基础上提出，具有较大的创新性。该项目研究结果将为锌指蛋白作为新作用靶点参与AD发病和病理进程提供新方向和新思路。 二、请结合申请项目的研究方案与申请人的研究基础评述项目的可行性。 该研究方案逻辑性强，已经制备了所需的转基因动物，其所在单位可提供完成本项目所需的实验设备，故该项目具有较高的可行性。另申请者具有较好的研究基础。 三、其他建议 <3>具体评价意见： 一、请针对创新点详细评述申请项目的创新性、科学价值以及对相关领域的潜在影响。 除了A-beta外，申请人把目光投在了tau上，研究发现，tau和锌指蛋白之间的靶向作用可能也是导致AD发生的重要原因，而ZNF335是该研究的重要的锌指蛋白。所以该研究的目的是阐明ZNF335调控Tau影响AD的机制，具有重要的临床意义。 二、请结合申请项目的研究方案与申请人的研究基础评述项目的可行性。 研究基础尚可，发表多篇SCI论文，可保证项目顺利进行，预实验稍微有点欠缺，应该多点机制方面的预测性研究。 三、其他建议 修改意见：					

医学科学部

2020年9月27日

国家自然科学基金资助项目批准通知

（包干制项目）

赵娟 先生/女士：

根据《国家自然科学基金条例》、相关项目管理办法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）决定资助您申请的项目。项目批准号：82101394，项目名称：组织蛋白酶H在缺血缺氧性脑病中的作用研究，资助经费：30.00万元，项目起止年月：2022年01月至2024年12月，有关项目的评审意见及修改意见附后。

请您尽快登录科学基金网络信息系统（<https://isisn.nsfc.gov.cn>），**认真阅读《国家自然科学基金资助项目计划书填报说明》并按要求填写《国家自然科学基金资助项目计划书》（以下简称计划书）**。对于有修改意见的项目，请您按修改意见及时调整计划书相关内容；如您对修改意见有异议，须在电子版计划书报送截止日期前向相关科学处提出。

请您将电子版计划书通过科学基金网络信息系统（<https://isisn.nsfc.gov.cn>）提交，由依托单位审核后提交至自然科学基金委。自然科学基金委审核未通过者，将退回的电子版计划书修改后再行提交；审核通过者，打印纸质版计划书（一式两份，双面打印）并在项目负责人承诺栏签字，由依托单位在承诺栏加盖依托单位公章，且将申请书纸质签字盖章页订在其中一份计划书之后，一并报送至自然科学基金委项目材料接收工作组。纸质版计划书应当保证与审核通过的电子版计划书内容一致。**自然科学基金委将对申请书纸质签字盖章页进行审核，对存在问题的，允许依托单位进行一次修改或补齐。**

向自然科学基金委提交电子版计划书、报送纸质版计划书并补交申请书纸质签字盖章页截止时间节点如下：

1. **2021年10月22日16点**：提交电子版计划书的截止时间（视为计划书正式提交时间）；
2. **2021年10月29日16点**：提交修改后电子版计划书的截止时间；
3. **2021年11月5日16点**：报送纸质版计划书（其中一份包含申请书纸质签字盖章页）的截止时间

4. 2021年11月25日16点：报送修改后的申请书纸质签字盖章页的截止时间。

请按照以上规定及时提交电子版计划书，并报送纸质版计划书和申请书纸质签字盖章页，未说明理由且逾期不报计划书或申请书纸质签字盖章页者，视为自动放弃接受资助；未按要求修改或逾期提交申请书纸质签字盖章页者，将视情况给予暂缓拨付经费等处理。

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

2021年10月12日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	82101394	项目负责人	赵娟	申请代码1	H0906
项目名称	组织蛋白酶H在缺血缺氧性脑病中的作用研究				
资助类别	青年科学基金项目		亚类说明		
附注说明					
依托单位	北京理工大学				
直接费用	30.00 万元		起止年月	2022年01月 至 2024年12月	
通讯评审意见： <1>具体评价意见： 一、该申请项目的研究思想或方案是否具有新颖性和独特性？请详细阐述判断理由。 该课题拟利用细胞及动物模型探讨小胶质细胞来源的组织蛋白酶H(CatH)在HIE 发病机制中的功能，提出小胶质细胞中CatH可以引发神经炎症，从而促进HIE脑损伤的研究设想。组织蛋白酶在缺血缺氧性脑病的研究不少，但在组织蛋白酶H在其中的研究不多，具有一定的创新性。 二、请评述申请项目所关注问题的科学价值以及对相关前沿领域的潜在贡献。 本项目以组织蛋白酶H(CatH)调控小胶质细胞炎症反应为切入点，采用细胞及小鼠HI模型，探究CatH缺失参与促进过度活化的小胶质细胞的死亡，减轻炎症反应，促进星形胶质细胞大量增殖，从而维持海马体的结构，为HIE发病机制和治疗新靶点，具有一定的科学价值。 三、请评述申请人的创新潜力与研究方案的可行性。 研究者有代表性论文，具有一定的创新潜力，研究方案可行 四、其他建议 无 <2>具体评价意见： 一、该申请项目的研究思想或方案是否具有新颖性和独特性？请详细阐述判断理由。 缺血缺氧性脑病（HIE）是威胁新生儿生命健康的主要疾病之一。由于其病理损伤机制尚未完全阐明，因此还没有广泛应用的治疗指南。深入探讨HIE后的神经元损伤/保护机制，为治疗HIE寻找新的突破口具有重要的意义。最新的研究证明小胶质细胞和炎症反应参与了HIE的发病进程。前期实验发现组织蛋白酶H(CatH)在小鼠HIE模型的小胶质细胞中的表达显著增加，且HIE模型中CatH敲除小鼠的海马组织结构保存相对完整，提示CatH在HIE病程中对神经元结构的保存起着关键作用。本课题利用细胞及动物模型探讨小胶质细胞来源的组织蛋白酶H(CatH)在HIE发病机制中的功能，项目方案具有创新性。 二、请评述申请项目所关注问题的科学价值以及对相关前沿领域的潜在贡献。 本课题利用细胞及动物模型探讨小胶质细胞来源的组织蛋白酶H（CatH）在HIE发病机制中的功能，提出小胶质细胞中CatH可以引发神经炎症，从而促进HIE脑损伤的研究设想。本课题通过靶向CatH，降低CatH在小胶质细胞中的表达水平来验证是否可以起到保护神经元，减轻HIE病情的作用。对HIE的机制研究与疾病诊疗具有一定科学价值。 三、请评述申请人的创新潜力与研究方案的可行性。 本项目采用细胞及小鼠HI模型，结合免疫印迹实验、免疫荧光实验、动物行为学评价实验等方法进行研究，方案具有一定可行性。 四、其他建议 无 <3>具体评价意见：					

一、该申请项目的研究思想或方案是否具有新颖性和独特性？请详细阐述判断理由。
该申请项目靶向CatH和小胶质细胞对缺血缺氧性脑病的作用机制研究，在经典炎症通路中结合既往研究关注点，有一定的创新性和延续性。

二、请评述申请项目所关注问题的科学价值以及对相关前沿领域的潜在贡献。
该项目以CatH调控小胶质细胞炎症反应为切入点，探究CatH在缺血缺氧性脑病中的作用，具有一定的科学价值。

三、请评述申请人的创新潜力与研究方案的可行性。
申请人及其团队既往对CatH和小胶质细胞有一定的研究基础，在文献查新和预实验过程中，探索CatH与缺血缺氧性脑病的作用，研究设计不算很完善，预实验做得很扎实，也有一定的创新性，项目开展具有可行性。

四、其他建议

修改意见：

医学科学部

2021年10月12日