



|        |                    |
|--------|--------------------|
| 项目批准号  | 82160257           |
| 申请代码   | H0912              |
| 归口管理部门 |                    |
| 依托单位代码 | 65003108A0616-1140 |



821602571008310

# 国家自然科学基金 资助项目计划书 (预算制项目)

资助类别: 地区科学基金项目

亚类说明:

附注说明:

项目名称: 神经元膜衰老导致硫胺素代谢障碍及其与阿尔茨海默病相关病理生理特征之间的关系研究

直接费用: 34万元

执行年限: 2022.01-2025.12

负责人: 喻秋剑

通讯地址: 云南省昆明市呈贡新城雨花街道春融西路1168号

邮政编码: 650500

电话: 18721555957

电子邮件: shadowyuqiujian@163.com

依托单位: 昆明医科大学

联系人: 游顶云

电话: 087165922623

填表日期: 2021年10月18日

国家自然科学基金委员会制

Version: 1.008.310

## 国家自然科学基金资助项目计划书填报说明 （预算制项目）

- 一、项目负责人收到《国家自然科学基金资助项目批准通知》（以下简称《批准通知》）后，请认真阅读本填报说明，参照国家自然科学基金相关项目管理办​​法和新修订的《国家自然科学基金资助项目资金管理办法》（以下简称《资金管理办法》，请查阅国家自然科学基金委员会官方网站首页“政策法规”栏目），按《批准通知》的要求认真填写和提交《国家自然科学基金资助项目计划书》（以下简称《计划书》）。
- 二、填写《计划书》时要科学严谨、实事求是、表述清晰、准确。《计划书》经国家自然科学基金委员会相关项目管理部门审核批准后，将作为项目研究计划执行、检查和验收的依据。
- 三、《计划书》各部分填写要求如下：
  - （一）简表：由系统自动生成。
  - （二）摘要及关键词：各类获资助项目都应当填写中、英文摘要及关键词。
  - （三）项目组主要成员：计划书中列出姓名的项目组主要成员由系统自动生成，与申请书原成员保持一致，不可随意调整。如果《批准通知》所附“项目评审意见及修改意见表”中“修改意见”栏目有调整项目组成员相关要求的，待项目开始执行后，按照项目成员变更程序另行办理。
  - （四）资金预算表：根据批准的项目资助额度，按规定调整项目预算，并按照《国家自然科学基金项目计划书预算表编制说明》填报资金预算表和预算说明书。
  - （五）正文：
    1. 面上项目、地区科学基金项目：如果《批准通知》所附“项目评审意见及修改意见表”中“修改意见”栏目没有修改要求的，只需选择“研究内容和研究目标按照申请书执行”即可；如果《批准通知》中上述栏目明确要求调整研究期限或研究内容等的，须选择“根据研究方案修改意见更改”并填报相关修改内容。
    2. 重点项目、重点国际（地区）合作研究项目、重大项目、国家重大科研仪器研制项目、原创探索计划项目：须选择“根据研究方案修改意见更改”，根据《批准通知》的要求填写研究（研制）内容，不得自行降低、更改研究目标（或仪器研制的技术性能与主要技术指标、验收技术指标等）或缩减研究（研制）内容。此外，还要突出以下几点：
      - （1）研究的难点和在实施过程中可能遇到的问题（或仪器研制风险），拟采用的研究（研制）方案和技术路线；
      - （2）项目主要参与者分工，合作研究单位（如有）之间的关系与分工，重大项目还需说明课题之间的关联；
      - （3）详细的年度研究（研制）计划。
    3. 创新研究群体项目：须选择“根据研究方案修改意见更改”，按下列提纲撰写：
      - （1）研究方向；

- (2) 结合国内外研究现状，说明研究工作的学术思想和科学意义（限两个页面）；
  - (3) 研究内容、研究方案及预期目标（限两个页面）；
  - (4) 年度研究计划；
  - (5) 研究队伍的组成情况。
4. 基础科学中心项目：须选择“根据研究方案修改意见更改”，根据《批准通知》的要求和现场考察专家组的意见和建议，进一步完善并细化研究计划，按下列提纲撰写：
  - (1) 五年拟开展的研究工作（包括主要研究方向、关键科学问题与研究内容）；
  - (2) 研究方案（包括骨干成员之间的分工及合作方式、学科交叉融合研究计划等）；
  - (3) 年度研究计划；
  - (4) 五年预期目标和可能取得的重大突破等；
  - (5) 研究队伍的组成情况。
5. 对于其他类型项目，参照面上项目的方式进行选择和填写。

简表

|         |           |                                         |     |      |                |                         |     |               |
|---------|-----------|-----------------------------------------|-----|------|----------------|-------------------------|-----|---------------|
| 项目负责人信息 | 姓 名       | 喻秋剑                                     | 性 别 | 女    | 出生年月           | 1987年07月                | 民 族 | 汉族            |
|         | 学 位       | 博士                                      |     |      | 职 称            | 医师                      |     |               |
|         | 是否在站博士后   | 否                                       |     |      | 电子邮件           | shadowyuqiujian@163.com |     |               |
|         | 电 话       | 18721555957                             |     |      | 个人网页           |                         |     |               |
|         | 工 作 单 位   | 昆明医科大学                                  |     |      |                |                         |     |               |
|         | 所 在 院 系 所 | 第一附属医院                                  |     |      |                |                         |     |               |
| 依托单位信息  | 名 称       | 昆明医科大学                                  |     |      |                |                         | 代码  | 65003108A0616 |
|         | 联 系 人     | 游顶云                                     |     | 电子邮件 | kykych@163.com |                         |     |               |
|         | 电 话       | 087165922623                            |     | 网站地址 |                |                         |     |               |
| 合作单位信息  | 单 位 名 称   |                                         |     |      |                |                         |     |               |
|         |           |                                         |     |      |                |                         |     |               |
| 项目基本信息  | 项 目 名 称   | 神经元膜衰老导致硫胺素代谢障碍及其与阿尔茨海默病相关病理生理特征之间的关系研究 |     |      |                |                         |     |               |
|         | 资 助 类 别   | 地区科学基金项目                                |     |      |                | 亚 类 说 明                 |     |               |
|         | 附 注 说 明   |                                         |     |      |                |                         |     |               |
|         | 申 请 代 码   | H0912:神经退行性变及相关疾病                       |     |      |                |                         |     |               |
|         | 基 地 类 别   |                                         |     |      |                |                         |     |               |
|         | 执 行 年 限   | 2022.01-2025.12                         |     |      |                |                         |     |               |
|         | 直 接 费 用   | 34万元                                    |     |      |                |                         |     |               |

## 项目摘要

## 中文摘要:

阿尔茨海默病(AD)具有高发病率和死亡率的特点,尚缺乏有效预防、延缓和阻止疾病进展的治疗方法。我们的既往研究表明AD脑葡萄糖代谢障碍与硫胺素代谢异常相关,硫胺素代谢异常可以导致A $\beta$ 沉积和Tau蛋白异常磷酸化等AD特征性病理生理变化。在此基础上,我们提出了“膜衰老和脑能量代谢障碍”新假设,即神经元膜衰老可能是AD患者的共同致病因素。为了验证此假设,本课题将通过离体、在体模型,探索与AD相关的非遗传(化学诱导、高脂饮食)和遗传因素(APP/PS1、载脂蛋白E  $\epsilon$  4等位基因)诱发以膜流动性下降为特征的神经元膜衰老的作用,及其对葡萄糖代谢关键因子(硫胺素代谢)和AD特征性病理标志( $\beta$ -淀粉样蛋白沉积、Tau蛋白聚集)的影响。明确神经元膜衰老导致AD的分子机制,深入探讨相关通路。研究将从神经元膜衰老这个新视点开展AD病理损害的机制研究,为进一步探索防治AD的新靶标奠定基础。

## Abstract:

With highly morbidity and mortality, Alzheimer's disease (AD) brings huge medical costs and mental burden to society. There is still no effective treatment to prevent and delay the progression of AD at home and abroad. Our previous studies have shown that impaired brain glucose metabolism in Alzheimer's disease is associated with abnormal thiamine metabolism, which can lead to characteristic pathophysiological changes of Alzheimer's disease, such as abnormal deposition of A $\beta$  and hyperphosphorylation of Tau. Based on this, we proposed a new hypothesis of "membrane aging and brain energy metabolism disorder", that is, neuronal membrane aging may be a real culprit of Alzheimer's disease. In order to verify this hypothesis, in vitro and in vivo models will be used to explore whether AD-related non-genetic (chemical induction, high-fat diet) and genetic factors (APP/PS1, apolipoprotein E epsilon 4 alleles) can lead to membrane aging, and further explore the key factors of glucose metabolism (thiamine deficiency) and characteristic pathological markers of AD (A $\beta$  and Tau aggregation). We will further clarify the molecular mechanism of membrane aging, explore relevant pathways, and screen possible therapeutic targets of AD. This study will provide ideas for the prevention and treatment of Alzheimer's disease from a new perspective of membrane aging.

**关键词(用分号分开):** 阿尔茨海默病; 膜衰老; 硫胺素代谢;  $\beta$ -淀粉样蛋白; Tau蛋白

**Keywords(用分号分开):** Alzheimer's disease; membrane aging; thiamine metabolism;  $\beta$ -amyloid; Tau

项目组主要成员

| 编号  | 姓名  | 出生年月    | 性别 | 职称    | 学位 | 单位名称   | 电话          | 证件号码                   | 项目分工             | 每年工作<br>时间<br>(月) |
|-----|-----|---------|----|-------|----|--------|-------------|------------------------|------------------|-------------------|
| 1   | 喻秋剑 | 1987.07 | 女  | 医师    | 博士 | 昆明医科大学 | 18721555957 | 53010219870715<br>2744 | 项目负责人            | 10                |
| 2   | 刘晓蕾 | 1981.05 | 女  | 副主任医师 | 博士 | 昆明医科大学 | 13888812292 | 51021419810503<br>5126 | 动物模型建立           | 6                 |
| 3   | 文薇  | 1964.10 | 女  | 主任医师  | 学士 | 昆明医科大学 | 13888812292 | 53010219641027<br>1145 | 实验设计及硫胺素<br>代谢测定 | 6                 |
| 4   | 孙欣  | 1993.06 | 女  | 助教    | 硕士 | 昆明医科大学 | 13518711142 | 53010219930629<br>2425 | 动物模型建立           | 6                 |
| 5   | 杨云凤 | 1993.04 | 女  | 硕士生   | 学士 | 昆明医科大学 | 13403249130 | 53212819930409<br>0542 | 硫胺素代谢测定          | 10                |
| 6   | 李宏钰 | 1995.06 | 男  | 硕士生   | 学士 | 昆明医科大学 | 13542874717 | 44050619950626<br>1717 | 动物模型建立           | 10                |
| 总人数 |     |         | 高级 |       | 中级 | 初级     | 博士后         |                        | 博士生              | 硕士生               |
| 6   |     |         | 2  |       | 0  | 2      | 0           |                        | 0                | 2                 |

国家自然科学基金预算制项目预算表

项目批准号：82160257

项目负责人：喻秋剑

金额单位：万元

| 序号 | 科目名称           | 金额      |
|----|----------------|---------|
| 1  | 一、基金资助项目直接费用合计 | 34.0000 |
| 2  | 1、设备费          | 0.0000  |
| 3  | 其中：设备购置费       | 0.0000  |
| 4  | 2、业务费          | 28.4000 |
| 5  | 3、劳务费          | 5.6000  |
| 6  | 二、其他来源资金       | 0.0000  |
| 7  | 三、合计           | 34.0000 |

注：请按照项目研究实际需要合理填写各科目预算金额。

(请按照《国家自然科学基金项目预算表编制说明》等的有关要求,对各项支出的主要用途和测算理由,以及合作研究外拨资金、单价≥10万元的设备费等内容进行必要说明。)

本项目经费主要包括实验动物、实验试剂及耗材等材料费,以及测试化验加工费、国际合作与交流、论文出版及文献检索、会议差旅费等直接费用。

一、设备费,共计0.00万。

二、业务费,共计28.40万:

1、材料费,共计20.60万

| 名称                                                                 | 单价             | 数量                 | 总计      |
|--------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------|---------|
| APP / PS1 转基因鼠 (7月龄)                                               | 1000 元 / 只     | 60 只               | 6.00万元  |
| 小鼠饲养费 (APP / PS1 小鼠及 APOE 4 小鼠)                                    | 1 元/只/天        | 120 只 / 200 天      | 2.40 万元 |
| P0 SD 大鼠                                                           | 15 元/只         | 10 只 / 次<br>* 20 次 | 0.30 万元 |
| 羟基脲 (Sigma)                                                        | 0.14 万元/5g     | 5g                 | 0.14 万元 |
| 二十二碳六烯酸 (DHA) (Sigma)                                              | 0.12 万元/支      | 2 支                | 0.24 万元 |
| Glucose uptake assay 试剂盒                                           | 1.05 万元 / 盒    | 1 盒                | 1.05 万元 |
| Anti-AMPK $\alpha$ 1 Antibody (Sigma)                              | 0.40 万元/200ug  | 1 支                | 0.40 万元 |
| Anti-AMPK $\alpha$ 2 Antibody (Sigma)                              | 0.40 万元/200ug  | 1 支                | 0.40 万元 |
| Anti-phospho-AMPK $\alpha$ (pThr <sup>172</sup> ) antibody (Sigma) | 0.35 万元/100ug  | 1 支                | 0.35 万元 |
| Anti-ACC1 antibody (Sigma)                                         | 0.37 万元/100ug  | 1 支                | 0.37 万元 |
| Anti-phospho-ACC1 antibody (Sigma)                                 | 0.42 万元/100ug  | 1 支                | 0.42 万元 |
| Anti-CPT1C (Sigma)                                                 | 0.38 万元/100ug  | 1 支                | 0.38 万元 |
| Anti-Tau phospho Serine 396 Antibody (Sigma)                       | 0.50 万元/100ul  | 1 支                | 0.50 万元 |
| Anti-Tau Mouse mAb (TAU-5) (Sigma)                                 | 0.58 万元/100ug  | 1 支                | 0.58 万元 |
| In Solution AMPK 抑制剂 (Sigma)                                       | 0.12 万元 / 1mg  | 1 支                | 0.12 万元 |
| 细胞因子检测试剂盒、胞浆胞核蛋白分离纯化试剂盒、Total RNA 抽提 kit、荧光定量 PCR 试剂               |                |                    | 3.00 万元 |
| 细胞实验试剂如细胞培养液、DMEM、FBS、细胞抗生素等                                       |                |                    | 1.00 万元 |
| 细胞培养皿、圆玻片、离心管等耗材,实验室常规生化试剂及耗材                                      |                |                    | 1.00 万元 |
| DPP (1,3-Di-2-pyrenyl propane)                                     | 0.75 万元 / 50mg | 1 支                | 0.75 万元 |
| TMA-DPH (sigma)                                                    | 0.70 万元/ 50mg  | 1 支                | 0.70万元  |
| DPH (1,6-Diphenyl-1,3,5-hexatriene) (sigma)                        | 0.25 万元 / 5g   | 2 支                | 0.50万元  |



**2、测试化验加工，共计3.80万**

- (1)分子克隆引物设计与合成、质粒测序等费用，共1.80万元；
- (2)细胞膜脂质成分检测费用，共1.00万元；
- (3)硫胺素及其相关成分检测，共1.00万元。

**3、差旅费，国际合作与交流费，共计2.00万**

- (1)参加国内神经科会议2人次，差旅费0.50万/人次，共1.00万元。
- (2)在课题研究的基础上参加相关领域的国际学术交流，增进了解和合作，预计1人次，1.00万元/人，共1.00万元。

**4、出版/文献/信息传播/知识产权事务费，共计2.00万**

论文版面费，发表相关SCI期刊及中文核心，共2.00万元。

**三、劳务费，共计5.60万：**

参加本项目研究的研究生劳务费用,硕士生按0.06万元/月/人\*10月/年\*4年\*2人计算，共4.80万元。专家咨询费用按0.08万元/人\*10人，共计0.80万元。

## 报告正文

研究内容和研究目标按照申请书执行。

## 国家自然科学基金项目负责人、依托单位承诺书

### 国家自然科学基金项目负责人承诺书

本人郑重承诺：我接受国家自然科学基金的资助，严格遵守中共中央办公厅、国务院办公厅《关于进一步加强科研诚信建设的若干意见》《关于进一步弘扬科学家精神加强作风和学风建设的意见》等规定，及国家自然科学基金委员会关于资助项目管理、项目资金管理等各项规章制度，在《计划书》填写及项目执行过程中：

（一）按照《批准通知》《国家自然科学基金资助项目计划书填报说明》的要求填写《计划书》，未自行降低、更改目标任务或约定要求，或缩减研究（研制）内容；

（二）树立“红线”意识，严格履行科研合同义务，按照《计划书》负责实施本项目（批准号：82160257），切实保证研究工作时间，按时报送有关材料，及时报告重大情况变动，不违规将科研任务转包、分包他人，不以项目实施周期外或不相关成果充抵交差；

（三）遵守科研诚信、科研伦理规范和学术道德，认真开展研究工作，对资助项目发表的论著和取得的科研成果按规定进行标注，反对无实质学术贡献者“挂名”，不在成果署名、知识产权归属等方面侵占他人合法权益，并如实报告本人及团队成员发生的违背科研诚信要求的任何行为；

（四）尊重科研规律，弘扬科学家精神，严谨求实，追求卓越，反对浮夸浮躁、投机取巧，不人为夸大学术或技术价值，不传播未经科学验证的现象和观点；

（五）将项目资金全部用于与本项目研究工作相关的支出，并结合科研活动需要，科学合理安排项目资金支出进度。

如违背上述承诺，本人愿接受国家自然科学基金委员会和相关部门做出的各项处理决定。

项目负责人（签字）：\_\_\_\_\_

2021年10月27日

依托单位科研管理部门：

依托单位财务管理部门：

负责人（签章）：\_\_\_\_\_

2021年11月05日

负责人（签章）李瑞民

2021年11月05日

### 国家自然科学基金项目依托单位承诺书

我单位同意承担上述国家自然科学基金项目，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，严格遵守国家自然科学基金委员会有关资助项目管理、项目资金管理和科研诚信管理等各项规定，并督促实施。

依托单位（公章）

2021年11月01日

国家自然科学基金资助项目签批审核表

科学处审查意见：

请按计划书内容执行

朱元贵

负责人（签章）：

年 月 日

2021年 12月 06日

科学部审查意见：

同意科学处意见

负责人（签章）：

四事办

年 月 日

2021年 12月 06日

本栏目由自然科学基金委填写

项目名称: 神经元膜衰老导致硫胺素代谢障碍及其与阿尔茨海默病相关病理生理特征之间的关系研究

资助类型: 地区科学基金项目

申请代码: H0912. 神经退行性变及相关疾病

### 国家自然科学基金项目申请人和参与者科研诚信承诺书

本人**在此郑重承诺**: 严格遵守中共中央办公厅、国务院办公厅《关于进一步加强科研诚信建设的若干意见》规定, 所申报材料和相关内容真实有效, 不存在违背科研诚信要求的行为; 在国家自然科学基金项目申请、评审和执行全过程中, 恪守职业规范和科学道德, 遵守评审规则和工作纪律, 杜绝以下行为:

- (一) 抄袭、剽窃他人科研成果或者伪造、篡改研究数据、研究结论;
- (二) 购买、代写、代投论文, 虚构同行评议专家及评议意见;
- (三) 违反论文署名规范, 擅自标注或虚假标注获得科技计划等资助;
- (四) 购买、代写申请书; 弄虚作假, 骗取科技计划项目、科研经费以及奖励、荣誉等;
- (五) 在项目申请书中以高指标通过评审, 在项目计划书中故意篡改降低相应指标;
- (六) 以任何形式打听尚未公布的评审专家名单及其他评审过程中的保密信息;
- (七) 本人或委托他人通过各种方式及各种途径联系有关专家进行请托、游说, 违规到评审会议驻地游说评审专家和工作人员、询问评审或尚未正式向社会公布的信息等干扰评审或可能影响评审公正性的活动;
- (八) 向评审工作人员、评审专家等提供任何形式的礼品、礼金、有价证券、支付凭证、商业预付卡、电子红包, 或提供宴请、旅游、娱乐健身等任何可能影响评审公正性的活动;
- (九) 其他违反财经纪律和相关管理规定的行为。

如违背上述承诺, 本人愿接受国家自然科学基金委员会和相关部门做出的各项处理决定, 包括但不限于撤销科学基金资助项目, 追回项目资助经费, 向社会通报违规情况, 取消一定期限国家自然科学基金项目申请资格, 记入科研诚信严重失信行为数据库以及接受相应的党纪政纪处理等。

申请人签字: 刘晓蕾

| 编号 | 参与者姓名 / 工作单位名称 (应与加盖公章一致) / 证件号码 | 签字  |
|----|----------------------------------|-----|
| 1  | 刘晓蕾 / 昆明医科大学 / 5*****6           | 刘晓蕾 |
| 2  | 文薇 / 昆明医科大学 / 5*****5            | 文薇  |
| 3  | 孙欣 / 昆明医科大学 / 5*****5            | 孙欣  |
| 4  | 杨云凤 / 昆明医科大学 / 5*****2           | 杨云凤 |
| 5  | 李宏钰 / 昆明医科大学 / 4*****7           | 李宏钰 |
| 6  |                                  |     |
| 7  |                                  |     |
| 8  |                                  |     |
| 9  |                                  |     |



项目名称: 神经元膜衰老导致硫酸素代谢障碍及其与阿尔茨海默病相关病理生理特征之间的关系研究  
资助类型: 地区科学基金项目  
申请代码: H0912. 神经退行性变及相关疾病

### 国家自然科学基金项目申请单位科研诚信承诺书

本单位依据国家自然科学基金项目指南的要求, 严格履行法人负责制, **在此郑重承诺:** 本单位已就所申请材料内容的真实性和完整性进行审核, 不存在违背中共中央办公厅、国务院办公厅《关于进一步加强科研诚信建设的若干意见》规定和其他科研诚信要求的行为, 申请材料符合《中华人民共和国保守国家秘密法》和《科学技术保密规定》等相关法律法规, 在项目申请和评审活动全过程中, 遵守有关评审规则和工作纪律, 杜绝以下行为:

(一) 采取贿赂或变相贿赂、造假、剽窃、故意重复申报等不正当手段获取国家自然科学基金项目申请资格;

(二) 以任何形式打听未公开的项目评审信息、评审专家信息及其他评审过程中的保密信息, 干扰评审专家的评审工作;

(三) 组织或协助项目团队向评审工作人员、评审专家等提供任何形式的礼品、礼金、有价证券、支付凭证、商业预付卡、电子红包等; 宴请评审组织者、评审专家, 或向评审组织者、评审专家提供旅游、娱乐健身等任何可能影响科学基金评审公正性的活动;

(四) 包庇、纵容项目团队虚假申报项目, 甚至骗取国家自然科学基金项目;

(五) 包庇、纵容项目团队, 甚至帮助项目团队采取“打招呼”等方式, 影响科学基金项目评审的公正性;

(六) 在申请书中以高指标通过评审, 在计划书中故意篡改降低相应指标;

(七) 其他违反财经纪律和相关管理规定的行为。

如违背上述承诺, 本单位愿接受国家自然科学基金委员会和相关部门做出的各项处理决定, 包括但不限于停拨或核减经费, 追回项目经费, 取消一定期限国家自然科学基金项目申请资格, 记入科研诚信严重失信行为数据库以及主要责任人接受相应党纪政纪处理等。

依托单位公章:

日期: 2021 年 11 月 01 日

合作研究单位公章:

日期: 年 月 日

合作研究单位公章:

日期: 年 月 日