

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

中南大学 黄清 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：

81400978，项目名称：颈动脉易损斑块患者脑静息态fMRI及TNFSF4基因的影像遗传学研究，资助金额：22.00万元，项目起止年月：2015年01月至2017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://isis.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://isis.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（建议双面打印）为计划书纸质版（一式两份），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**2014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**2014年9月18日16点**；
- 3、报送计划书纸质版截止时间为**2014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

国家自然科学基金委员会
医学科学部
2014年8月15日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81400978	项目负责人	黄清	申请代码1	H0906
项目名称	颈动脉易损斑块患者脑静息态fMRI及TNFSF4基因的影像遗传学研究				
资助类别	青年科学基金项目	亚类说明			
附注说明					
依托单位	中南大学				
资助金额	22.00 万元	起止年月	2015年01月 至 2017年12月		
<p>通讯评审意见：</p> <p><1></p> <p>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</p> <p>请项目的主要研究内容是颈动脉易损斑块患者脑静息态fMRI及TNFSF4基因的影像遗传学研究。申请者提出的科学问题或假说是：TNFSF4基因通过OX40/OX40L信号通路激活杏仁核和下丘脑环路，启动动脉粥样硬化发生和发展；杏仁核和下丘脑神经递质环路的异常fMRI反映颈动脉易损斑块的演变及其易感基因的差异表达。</p> <p>二、具体意见</p> <p>（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义</p> <p>预期结果：明确TNFSF4基因多态性与颈动脉易损斑块、脑fMRI影像基因表征的关联，该结果能够为脑梗死预警提供新思路，有较强的科学价值和学术意义。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>科学问题明确，创新性较强。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>研究方法及技术路线可行，能完成研究目标。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>研究条件齐全，申请人的科研能力和研究基础较扎实。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</p> <p><2></p> <p>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</p> <p>本研究试图探讨无症状颈动脉粥样易损板块的RS-fMRI影像学特征。</p> <p>二、具体意见</p> <p>（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义</p> <p>从病人选择来看，可能会犯II类错误。且缺乏工科背景及前期影像学工作经验。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>科学假说明确，但需要考虑入选的研究群体并不能代表患者总体。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>易犯II类错误。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>无高分文章发表，缺乏影像学研究背景。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</p>					

<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re-fMRI、颈内动脉易损斑块、肿瘤坏死因子超家族2基因多态性为要素，针对颈内动脉斑块易损基因多态性与脑内杏仁体和下丘脑的网络连接变化的关联性进行研究。该立体此该领域尚属少见。理论上讲，下丘脑及杏仁核神经功能状态在某种程度上参与了神经-机体内环境的调节，并与情绪、睡眠节律、代谢、血管壁的结构及功能变化等均有密切联系。申请人基于TNFSF4作为动脉硬化的易感基因，推测该基因通过OX40/OX40L可能激活杏仁核-下丘脑神经环路，由此导致动脉硬化斑块的形成与演化。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

遗传影像学是个值得探讨和研究的领域，本项目的总体思路有一定的研究价值。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

项目总体思路有一定的创新性，理论上也具一定可行性。由于动脉硬化——易感性基因——脑网络连接三者元素关系相距较大，实现三者关系的研究需要严格的实验设计，根据该项设题，在实际操作中存在诸多疑问：

1、re-fMRI脑功能连接状态受多种因素影响，特别是杏仁核和下丘脑环路的连接的功能状态受到年龄、睡眠觉醒生物节律状态、情绪、认知状态、疲劳、紧张等因素的影响，如合并脑内低灌注将使问题变得其更为复杂（事实上也是如此）。在本研究中如何排出这些复杂因素并科学、合理地解释脑功能连接状态与动脉硬化易感基因及斑块的关系，这是本研究的关键所在。

2、本项目入组患者“有动脉硬化且无临床症状者，50-80岁，存在一项动脉硬化高危因素”。有动脉硬化且年龄差别如此之大，就意味着入组者存在小血管硬化及供血障碍的差别，因此会影响感兴趣脑结构间的功能连接状态。

3、申报书述“动脉硬化易损斑块在超声下为等回声或低回声，高回声为稳定斑块”。应该讲斑块的性质反映了动脉硬化的不同阶段，稳定性斑块与所及基因易感性无关？

4、动脉硬化斑块的形成除与基因易感性内因有关外，生活方式、饮食习惯、罹患代谢疾病等外因起到重要的作用。假设一位50多岁的人，以往生活方式或饮食习惯均健康且无代谢性疾病而存在明确的动脉硬化，这种情况并不普遍。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

申请人根据上述疑问，改进研究设计，避免混杂因素过多难以解释研究结果。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请人和依托单位有实现本项目研究的基本技术要求。但不知是否可实施颈部血管高分辨率磁共振检查，此技术对实现颈部血管硬化状态更为客观。

（五） 其它意见或修改建议

建议此项目除了已有的排出标准外，还应做如下限定：

1、应避免复杂因素，使干扰因素降为最低程度。

2、年龄以50±5为宜，既往切实无不良生活方式和生活习惯（应列出与动脉粥样硬化相关的所有因素）。

3、易感基因阳性。

4、颈动脉内-中膜厚度 $\geq 1.5\text{mm}$ 并应加做颈部血管高分辨率sMRI以证实颈部血管内中膜硬化状态。

对研究方案的修改意见：

医学科学部

2014年8月15日