

国家自然科学基金资助项目批准通知

解武祥 先生/女士：

根据《国家自然科学基金条例》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：81974490，项目名称：动脉硬化与阿尔兹海默病的关联及其表观遗传机制研究，直接费用：55.00万元，项目起止年月：2020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后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。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、提交电子版计划书截止时间为**2019年9月11日16点**（视为计划书正式提交时间）；
- 2、提交电子修改版计划书截止时间为**2019年9月18日16点**；
- 3、报送纸质版计划书截止时间为**2019年9月26日16点**。

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，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
2019年8月16日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81974490	项目负责人	解武祥	申请代码1	H2610
项目名称	动脉硬化与阿尔兹海默病的关联及其表观遗传机制研究				
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	北京大学				
直接费用	55.00 万元		起止年月	2020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。 申报者系统地检索和分析了国内外相关领域的研究进展，基于动脉硬化是心血管病的发病基础，拟探讨动脉硬化是否是我国老年人群认知下降和阿尔兹海默病的危险因素。研究假设具有一定的理论基础。 本研究拟以社区队列研究和医院的病例对照研究为基础，应用表观基因组关联研究策略，探讨既与动脉硬化水平相关，又与阿尔兹海默病相关的外周血DNA甲基化位点，进一步研究DNA甲基化修饰与亚临床动脉硬化对阿尔兹海默病发病的影响。 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。 本课题依托于1983年建立的中美队列研究，并已经获得了6次随访数据。申报者具有良好的队列研究工作基础和宝贵的队列研究数据资源，在心血管疾病和认知功能领域积累了大量的专业经验，为本课题实施提供了良好的研究平台。 三、其他建议 1、申报书中说明了本课题将在前期已经建立并随访35年的队列人群中进行，继续前瞻性收集认知功能和新发阿尔兹海默病病例。但是在研究内容中写明基线调查周期是2018年1月1日至2019年12月31日。动脉硬化和阿尔兹海默病的发生均受到多因素的综合影响，本课题特别强调了DNA甲基化与疾病的关联，对其他环境影响因素的收集和分析方法说明不足。另外，如果不能充分利用队列人群以往多次随访获得的暴露因素动态变化的数据，可能会明显削弱本课题提及的35年队列的特色和研究价值。 2、巢式病例对照研究设计中，未明确病例和对照样本量估算的依据。以单一新发阿尔兹海默病作为指示病例的病例对照研究设计，可能难以回答本课题提出的寻找既与视网膜动脉硬化显著关联，又与新发阿尔兹海默病显著关联的DNA甲基化位点的研究目标。本课题也未明确可以支持这样结论的数据分析方法或筛选、验证的具体技术路线。 <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。 动脉硬化是心血管疾病的重要病理基础，而其与认知功能下降和阿尔茨海默病（AD）发病的关联尚缺乏前瞻性研究证据支持；视网膜是脑部的延伸，具有同源性，相对于颈动脉硬化视网膜动脉硬化能够更直观（易于检查）反映脑内血管的情况，更有研究价值，视网膜硬化在预测认知下降和AD是否优于颈动脉硬化有待研究；动脉硬化至AD过程的DNA甲基化修饰表观遗传机制尚不清楚。申请者基于研究团队前期建立的前瞻性中美队列、巢式病例对照研究探究关联，并利用病例对照研究进行验证发现的DNA甲基化位点。在探究AD病因及动脉硬化致AD机制方面具有意义。项目科学问题阐述较明确，有一定的创新性。 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。 申请者研究团队已建立较完整的中美心肺血管队列，采用彩色多普勒超声仪和劲动脉超声图像专业测量软件对劲动脉指标进行精确测量，获得专业团队支持，采用人工智能软件自动识别和采集视网膜硬化情况。在研究的多个环节均有质量控制。利用“meet-in-the-middle”设计方					

法，结合组学技术探究病因。申请者从事人群前瞻性队列研究，具有研究经验；具有近万例的颈动脉超声图像阅读和测量经验，获得医疗人工智能公司Airdoc公司支持；积累了人群数据，发表多篇相关文章。综上，研究项目设计合理，内容详实，表述清晰，有研究基础，有可行性。

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。
研究拟在队列人群中选择阿尔兹海默病新发病例，筛查与新发病例相关的外周血DNA甲基化位点，并进行独立样本验证。创新性好，对于该病的病因学及机制研究具有一定的科学意义。

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。
研究设计科学合理，技术路线较清晰，研究方案切实可行，具有一定的研究工作基础，申请人具有相应的科研能力。

三、其他建议

无

修改意见：

医学科学部

2019年8月16日