

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

胡昔权 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：

81672261，项目名称：Shh通路介导运动训练促进外源性神经干细胞在脑梗死大鼠纹状体增殖分化的机制研究，直接费用：60.00万元，项目起止年月：2017年01月至2020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。**注意：请严格按照《国家自然科学基金资助项目资金管理办法》填写计划书的资金预算表，其中，劳务费、专家咨询费科目所列金额与申请书相比不得调增。**

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**2016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**2016年9月18日16点**；
- 3、报送计划书纸质版截止时间为**2016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
2016年8月17日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81672261	项目负责人	胡昔权	申请代码1	H1701
项目名称	Shh通路介导运动训练促进外源性神经干细胞在脑梗死大鼠纹状体增殖分化的机制研究				
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	中山大学				
直接费用	60.00 万元	起止年月	2017年01月 至 2020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>该申请项目假设运动训练能通过上调Shh通路促进外源性的神经干细胞分化为多巴胺能神经元并改善神经功能。采用tMCAO模型，移植入iPSCs，检测外源性的神经干细胞在纹状体的增值分化及Shh通路的作用，阐明脑梗死后运动训练对外源性神经干细胞增值分化的作用及机制。</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>该项目采用人尿源性的iPSCs移植，细胞来源方便。如能完成该项目，对于理解运动训练在脑梗死患者运动功能恢复中的重要作用有以一定的科学价值和现实意义，也为干细胞移植治疗卒中提供实验依据。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>内源性神经干细胞动员的效率不高，寻求外源性补充是较好的思路。申请人在前期工作的基础上，提出运动训练能通过上调Shh通路促进外源性的神经干细胞分化为多巴胺能神经元并改善神经功能的假说，具有较好的科学性和创新性。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>该项目以尿源性iPSCs为细胞来源，与之前的胚胎干细胞不同（不容易获得），与皮肤组织来源的 iPSCs相似，方便获取；采用脑组织透明化成像技术，获取信息直观全面；采用RNA干扰技术验证信号通路，以上研究方案及技术路线可以验证所提假说，方法可行。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>申请人及合作单位具有完成该项目的研究能力，之前也发表了与之有关的文章。依托中山大学及合作单位，具备研究条件。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</p> <p>成功的RNA干扰对于验证信号通路至关重要，项目采用侧脑室注射，需要明确浓度，剂量。对于数周的实验周期，是否需要重复注射？</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>该项目采用分子生物学技术、形态学技术以及神经药理学技术，在既往研究的基础上，阐明运动训练促进外源性神经干细胞在脑梗死大鼠增殖、分化的机制，具有较好的临床应用价值。</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>外源性神经干细胞是治疗脑梗死的具有潜力的方法，如何调控干细胞的增殖分化一直是临床应用的难点。该项目在申请人既往研究的基础上，阐明运动训练促进外源性神经干细胞在脑梗死大鼠增殖、分化的机制，具有较好的科学价值和研究意义</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>该项目科学问题明确，目前国内外尚未有相似研究。</p>					

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线
研究内容较为详细、深入，研究方案合理，预期能验证科学假说。

（四） 申请人的研究能力和研究条件
申请人有较好的研究背景和研究能力，项目组成员合理，研究条件较好。

（五） 其它意见或修改建议
无

<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
该项目拟通过构建大鼠的tMCAO运动训练模型，采用脑组织透明化成像技术、RNAi等技术，评测外源性MSCs在纹状体的增殖分化及Shh通路在该过程中的作用，同时揭示脑梗死后运动训练对外源性NSCs增殖分化的作用和机制。包括人尿源iPSCs的诱导及鉴定、NSCs的诱导、分化及鉴定等6个方面具体内容。
申请者提供的科学假说是：运动训练可能通过激活Shh信号通路，促进脑梗死后移植的外源性NSCs的增殖，并增加其向GABA能神经元的分化，进而改善受损的神经功能。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义
本项目通过观察运动训练对脑梗死大鼠纹状体移植的人尿源NSCs增殖、分化的影响，揭示其分子机制，可以获得预期结果是：运动训练能促进移植的尿源NSCs增殖并向GABA能神经元分化，从而更好地改善脑梗死大鼠的神经功能；Shh/Smo/Gli1通路在运动训练促进移植NSCs的增殖、分化中发挥了重要作用。
该研究结果对了解运动训练对外源性NSCs的作用及机制具有重要意义，并为将来临床上应用外源性NSCs移植治疗脑梗死后的神经功能障碍提供实验证据。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性
本项目提出的科学假说明确，因是首次证明运动训练通过激活Shh/Smo/Gli1通路影响外源性NSCs的增殖、分化，以及采用人尿液上皮细胞诱导分化的NSCs等，故创新性较强。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线
研究内容、研究方案及所采用的技术路线能够验证所提出的科学假说。研究方法得当、逻辑性强。具有较强的可行性。

（四） 申请人的研究能力和研究条件
申请人及团队在该领域有较深造诣，积累很多研究经验，有较高水平文章发表，具有完成本研究的硬件和软件条件。

（五） 其它意见或修改建议
本研究结果预期发表1-2篇SCI文章，要求偏低。

对研究方案的修改意见：

医学科学部

2016年8月17日

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

胡昔权 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：

81871847，项目名称：TREM2/DAP12信号通路调控神经胶质细胞表型转变及交互作用在运动训练改善脑卒中后认知障碍中的作用机制，直接费用：58.00万元，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	81871847	项目负责人	胡昔权	申请代码1	H1701
项目名称	TREM2/DAP12信号通路调控神经胶质细胞表型转变及交互作用在运动训练改善脑卒中后认知障碍中的作用机制				
资助类别	面上项目		亚类说明		
附注说明					
依托单位	中山大学				
直接费用	58.00 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					
该研究假设运动训练通过激活TREM2/DAP12信号通路，从而促进小胶质细胞和星形胶质细胞转型和联合作用，保护神经，修复卒中所致的脑白质损伤，从而改善卒中后认知障碍。					
二、具体意见					
（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义					
该研究从胶质细胞视角关注卒中后认知障碍，用运动的细胞信号转导机制来解释运动干预卒中后认知障碍的疗效，具有临床实用价值和基础科研意义。					
（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性					
科学问题和假说明确，具有创新性。其创新性体现在针对不同类型胶质细胞的功能变化和交互作用进行理论论证和提出研究假说。该方向除了在运动疗法机制中有潜力以外，还具有拓展到理疗等交叉领域的潜力。					
（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线					
内容详实，方案明确，技术路线适切。逻辑清晰，方法可行，有希望论证所提出的假说。					
（四） 申请人的研究能力和研究条件					
申请人具备优良的基础科研经历，也具备实施该项目所述操作的技术条件。					
（五） 其它意见或修改建议					
该项目对于拟解决的关键科学问题有较为清晰的认识，论证较为严谨，但也使整体研究计划较为庞大。因多位项目组成员有在研项目，应适当将目前研究计划分阶段。一部分内容在给出适当说明的情况下，可放到下一个基金项目中申报，从而合理安排研究人力资源。					
<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					
该项目提出运动训练可能通过激活TREM2/DAP12通路促进小胶质细胞向神经保护型转变，增强两者的交互作用，修复脑白质损伤，进而改善卒中后认知功能障碍。该项目拟构建tMCAO运动训练模型，采用蛋白修饰组学、免疫电镜等方法，探讨运动训练是否通过调节神经胶质细胞应答改善PSCI，并明确TREM/DAP12通路的作用。					
二、具体意见					
（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义					
该项目预期能明确运动训练是否通过激活TREM/DAP12信号通路促进小胶质细胞和星形胶质细胞的表型转变及交互作用修复脑白质损伤，进而改善脑梗死后认知障碍，目标明确，为临床上运用运动训练干预PSCI提供实验依据，并对深入了解PSCI的发病机制及进一步优化其干预策略有重要意义。					
（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性					
该项目立足于卒中后认知功能障碍这一亟待解决的问题，着眼于小胶质细胞和星型胶质细胞交					

互作用、损伤表型向修复表型转变，参与脑白质的损伤和修复过程，并以运动训练对卒中后认知功能障碍的改善为切入点，深入探讨PSCI的机制及治疗措施，是在原有科研成果的基础上结合目前新的研究进展，提出的新的研究方向，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

该项目预实验研究基础较好，拟采用自发性高血压大鼠建立脑梗死运动训练模型，运动水迷宫、新物体识别实验等方法评定认知功能改变，同时运用免疫组学、免疫电镜、蛋白修饰组学等技术在组织结构、分子水平上对分子机制进行深入研究，研究内容紧扣科学假说，内容丰富，方案合理，技术路线清晰，可行性好。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请人主持过多项国家级自然科学基金项目，拥有丰富的研究经验；依托中山大学第一附属医院神经病学实验室，前期已完成相关预实验，实验条件充分。

（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

该研究拟构建tMCAO运动训练模型，采用蛋白修饰组学、免疫电镜等方法，探讨运动训练是否通过调节神经胶质细胞应答改善PSCI，并明确TREM2/DAP12通路的作用，研究结果为深入了解PSCI的发病机制及优化其干预策略提供实验依据。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

该研究将证明运动训练是否能够调节脑梗死大鼠脑内星形胶质细胞由 A1 型向 A2 型转变，并促进神经胶质细胞间的交互作用，修复脑白质损伤，进而改善 PSCI，对于指导运动训练改善PSCI具有重要理论意义。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

本研究提出“运动训练可能通过激活TREM2/DAP12通路，促进小胶质细胞和星形胶质细胞向神经保护型转变，增强

两者的交互作用，促进少突胶质细胞增殖分化，修复脑白质损伤，进而改善PSCI”，这一假说为运动训练干预 PSCI 提供实验依据，具有创新性。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

本研究所提研究内容详尽，条理清晰，技术路线直观、明了，动物模型的构建、PLX3397 处理、慢病毒合成及侧脑室注射、认知功能评估、少突胶质细胞及小胶质细胞和星形胶质细胞检测等关键技术流程清晰，可行性高。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

本课题组在“脑损伤后认知功能障碍的康复及机制”、“运动训练对神经可塑性的影响及机制”的研究方面已有大量的工作基础，课题组成员已熟练掌握tMCAO 模型构建、侧脑室注射、Morris 水迷宫和新物体识别实验评估、 大脑组织取材等关键技术，团队人员构成合理。

（五） 其它意见或修改建议

无

修改意见：

医学科学部

2018年8月16日