

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

李玲玲 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：

81874393，项目名称：从S1P/S1PRs对Th17/KC炎症反应轴的影响研究凉血解毒法治疗银屑病免疫抗炎机制，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.nsf.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.nsf.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	81874393	项目负责人	李玲玲	申请代码1	H2902
项目名称	从S1P/S1PRs对Th17/KC炎症反应轴的影响研究凉血解毒法治疗银屑病的免疫抗炎机制				
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	北京中医药大学				
直接费用	56.00 万元	起止年月	2019年01月 至 2022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 消银解毒颗粒临床效果好，已经证实凉血解毒中药及拆方各组可调节Th17/Treg轴并抑制KC增殖、抑制Th17细胞分化。本项目拟进一步研究S1P/S1PR1轴对Th17细胞诱导免疫炎症反应的作用，以及SP/S1PR5轴如何影响角质形成细胞增殖、迁移、凋亡、侵袭、分泌炎症因子，探讨S1P/S1PRs对银屑病发病机制中Th17/KC间炎症反应轴的作用。然后探讨凉血解毒立法中药消银解毒颗粒通过干预S1P/S1PRs轴对银屑病发病免疫炎症网络体系多方向多层次的调控作用；探索中药各组成成分(全方组、凉血组、解毒组)的治疗靶点及在不同病理层次中的贡献值。 本研究提出假说“S1P通过受体1作用在Th17细胞上可促进炎症反应，通过受体5作用在KC上可抑制其增殖迁移。凉血解毒中药通过对两者的动态调控发挥治疗作用”。</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 本项目预计能从S1P/SPRs轴新切入点，研究出对Th17/KC炎症反应轴的调控作用，对银屑病发病机制有更深一步的研究；并以消银解毒颗粒及其拆方干预S1P/S1PRs轴能否调控银屑病发病的网络体系为切入点，探索中医凉血解毒法治疗银屑病的分子免疫学机制和具体的作用靶点，为临床诊断及治疗提供实验依据。 科学价值和意义比较大。为消银解毒颗粒作为该型银屑病内服首选用药奠定理论基础，丰富中医药调节免疫炎症作用的现代医学内涵，为银屑病的治疗提供新的方向和靶点。</p> <p>(二) 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性 假说明确：“S1P通过受体1作用在Th17细胞上可促进炎症反应，通过受体5作用在KC上可抑制其增殖迁移。凉血解毒中药通过对两者的动态调控发挥治疗作用” 具体是：在银屑病发病过程中S1P/S1PR1轴的缺失可以导致Th17细胞活化减弱使其无法开放细胞内JAK/STAT通路并释放IL-17等大量促炎因子；而IL-17等细胞因子刺激导致KC异常增生时，在KC中下调S1P/S1PR5轴可以减弱NF-KB通路，抑制角质细胞异常增殖并抑制其释放IL-36等促炎因子从而阻断了炎症反应轴的循环往复。而消银解毒颗粒中的凉血组中药可调控S1P/S1PR1轴抑制Th17诱导的免疫炎症反应，解毒组中药可调控S1P/S1PR5轴抑制KC增殖及其下游炎症因子的释放，故能阻断银屑病炎性反应轴中TH17/KC间的相互作用，达到治疗银屑病的目的。 创新性明显：1. 研究思路创新：最新的国外报道中提出S1P在银屑病中可以调控T细胞的分化并促使其在炎症部位聚集，同时还可抑制角质细胞的增殖促进其分化迁移。因此对S1P调节免疫系统与KC间的炎性活化反应轴的作用，将成为今后主要的研究方向。通过观察银屑病中SP/S1PR1及S1P/S1PR5轴对二者间相互作用形成的炎性反应轴的调控，来印证SP/SPRs是否具有对银屑病发病机制的多方向调节功能，阐明银屑病血热毒蕴病理机制的科学内涵，为临床更好地诊治银屑病提供理论指导。 2. 研究靶点创新：S1P是一种鞘脂类代谢产物，在细胞增殖和迁移、心血管系统、消化系统免疫系统等方面都有着重要作用。目前对于SP/S1PR及S1P/S1PR5轴动态调节Th17/角质形成细胞(KC)炎症反应轴的作用是银屑病病理机制的创新性研究，将可能成为银屑病病理机制研究的又一个突破点。</p> <p>(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p>					

本研究采用细胞及动物实验，分别沉默S1P在Th17及Hacat细胞上的不同受体，再给予药物干预检测细胞增殖、凋亡、迁移；检测细胞及组织中S1P受体、炎症因子、角蛋白、相关信号通路蛋白的表达，以期阐明S1P不同受体对Th17/KC轴的调控及消银解毒颗粒全方及拆方各组分的作用靶点。

本实验以动物与细胞实验相结合的方式，从动物模型、细胞S蛋白、基因角度共同探讨消银解毒颗粒及其不同组份的作用机制，一方面检测消银解毒颗粒及其拆方对银屑病小鼠模型中S1P/S1PRs及Th/KC炎症反应轴内相关因子、信号通路的影响，另一方面从T的活化、及KC对免疫炎症的应答等不同方向分析消银解毒颗粒及其拆方和S1P的作用靶点，使各实验相互补充、相互印证。

在动物、细胞、分子生物水平通过应用western blot、RT-PCR、基因沉默、免疫组化、免疫荧光双染、磁珠分选技术对以上问题进行深入的研究。对磁珠分选Th17细胞等关键问题有适当的准备方案。

该项目基础实验思路清晰，重点突出，目标适当，逻辑性强，路线清晰，可行性好。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请者对银屑病的治疗尤为擅长，多年来在临床中积累了丰富的治疗经验，拥有十余年的对银屑病发病机制及消银解毒颗粒药理作用科学研究的经历，亲自主持了该方向上的国家青年自然科学基金、校级杰出青年项目、校级课题，参与了与此相关的国家自然科学基金面上项目等多项研究。对于中医药治疗银屑病的临床、实验研究，及中医药治疗银屑病的临床疗效、辨证组方规律及作用靶点的现代医学机制进行了持续的探索，积累了丰富的科研经验和扎实的基础。具备完成本项目的研究条件。

（五） 其它意见或修改建议

标书写的很好。

建议从解决临床问题为目的，在研究SP/S1PR及S1P/S1PR5轴动态调节Th17/角质形成细胞(KC)炎症反应轴同时，摸索用适当外用方法，或者湿敷、光疗手段，来调节T细胞平衡，抑制KC过度增殖，缓解银屑病类皮肤问题。

<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

根据银屑病发病的核心病理机制是Th17细胞与角质形成细胞（KC）组成的炎症网络体系，最新研究提示在免疫系统疾病中鞘脂类物S1P与Th17细胞的活化剂KC的增殖、迁移密切相关，但具体调控机制不明；前期研究证实凉血解毒中药及拆方可调节Th17/Treg轴并抑制KC增殖，提出假说“S1P通过受体1作用在Th17细胞上可促进炎症反应，通过受体5作用在KC上可抑制其增殖迁移。凉血解毒中药通过对两者的动态调控发挥治疗作用。”本研究即利用基因沉默、细胞培养、分子生物学等方法，研究S1P与银屑病发病的关系，提出银屑病新的发病机制，并研究凉血活血中药是否通过作用于S1P治疗银屑病。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

研究凉血解毒中药治疗银屑病的机制，具有一定研究价值和意义。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

根据银屑病发病的核心病理机制是Th17细胞与角质形成细胞（KC）组成的炎症网络体系，免疫系统疾病中鞘脂类物S1P与Th17细胞的活化剂KC的增殖、迁移密切相关，但具体调控机制不明，即提出假说“S1P通过受体1作用在Th17细胞上可促进炎症反应，通过受体5作用在KC上可抑制其增殖迁移”，似无依据；并以此为切入点研究凉血解毒中药治疗银屑病的机制，以未知研究未知，似不妥。建议先确定S1P是否通过受体1作用在Th17细胞上可促进炎症反应，通过受体5作用在KC上可抑制其增殖迁移，再研究凉血活血中药是否对其有作用。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

研究内容和方案较为详实，细致，具有一定逻辑性和可行性。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请人具有一定研究能力，依托单位实验室具有相关研究条件。

（五） 其它意见或修改建议

摘要中2次把KC细胞的增殖写成增值，不严谨。

<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

主要研究内容：该项目采用细胞及动物实验，分别沉默S1P在Th17及HaCat细胞上的不同受体，再给予药物干预检测细胞增殖、凋亡、迁移；检测细胞及组织中S1P受体、炎症因子、角蛋白、相关信号通路蛋白的表达，以期阐明S1P不同受体对Th17/KC轴的调控及中药全方及拆方各组分的作用靶点。

提出的科学问题：从S1P/S1PR1及S1P/S1PR5轴对Th17/KC轴的调控作用，研究中药凉血解毒中药治疗银屑病的机制。

二、具体意见

(一) 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

预期结果：阐明凉血解毒中药通过S1P/S1PR1及S1P/S1PR5轴对Th17/KC轴的调控作用，临床治疗银屑病的分子机制。

科学价值和意义：银屑病发病的核心病理机制是Th17细胞与角质形成细胞（KC）组成的炎症网络体系，研究提示在免疫系统疾病中鞘脂类物S1P与Th17细胞的活化及KC的增值、迁移密切相关，从此环节探讨凉血解毒中药治疗银屑病机制，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

该项目科学问题明确，从S1P/S1PR1及S1P/S1PR5轴对Th17/KC轴的调控作用研究中药治疗银屑病机制，有较强的创新性。

(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

该项目采用细胞及动物实验，以及基因沉默技术，凉血解毒药物及拆方作为干预措施，检测细胞增殖、凋亡、迁移，细胞及组织中S1P受体、炎症因子、角蛋白、相关信号通路蛋白的表达。技术路线明确，研究内容详实，研究方案较完备，研究方法有逻辑，基本能够验证所提出的假说，有可行性。

(四) 申请人的研究能力和研究条件

申请人具有进行本项目所需要的研究经历，有较强的研究能力，研究的前期基础较好，课题组所在依托单位工作条件具备。

(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