

编号: _____

吴阶平医学基金会 临床科研专项资助基金申请表

项目名称 脑小血管病的发病机制及治疗研究

申报者 黄勇华

工作单位（盖章） 陆军总医院

详细地址 北京市东城区南门仓 5 号

邮政编码 100700

联系电话 01066721368

电子信箱 huanghy@163.com

申请日期 2018 年 8 月 16 日

一、基本情况

研究课题	名称	脑小血管病的发病机制及治疗研究							
	类别	一般项目			申请资助金额（万元）	54			
	主题词	脑保护；脑小血管病；神经血管单元		申报学科	名称 1	神经病学			
	申报部门	神经内科			名称 2				
	起止年月	2019 年 1 月至 2023 年 12 月			实验动物	普通级 清洁级 SPF 级			
	所用实验室	一级 二级 三级 省部重点 国家重点			实验动物设施	普通级 清洁级 SPF 级			
	预期研究结果	论文 著作 软件 标准 新技术 新疗法 新药（报临床 报生产 再评价） 新治疗方案 新病例 新设备 新器械 其他							
承担单位	单位名称	陆军总医院				性质	军队医院		
	地址邮编	北京市东城区南门仓 5 号							
申请人	姓名	黄勇华		性别	男	职务	主任	电话	01066721368
	所承担的任务	项目统筹规划、材料制备、论文撰写、成果转化				电子信箱	huangyh@163.com		
课题组主要	姓名	身份证号		学位	职称	所在单位			
	赵弘轶			博士	中级	陆军总医院			
	魏微			博士	副高	陆军总医院			
	王诺			博士	中级	陆军总医院			
	黄敏莹			学士	研究生	陆军总医院			
	马芮			学士	研究生	陆军总医院			

成 员	李丹丹				学士	初级	陆军总医院						
	张艳				专科	初级	陆军总医院						
	牛梓权				学士	初级	四环医药集团医学中心						
	孙晓云				博士	中级	四环医药集团医学中心						
总人数	平均年龄	男	女	高级	中级	初级	其他	院士	博士	硕士	学士	其他	
10	36.2	3	7	2	2	6			5		4	1	

二、研究目标、设计方案

1、 拟解决的问题及研究目标

研究神经血管单元在脑小血管病发病中的作用和机制，以及可能的潜在治疗靶点。

2、 研究思路（工作假说）

神经血管单元在体外缺血缺氧模型和在体急性脑损伤大鼠模型中的研究被已经证明参与发病，并且是良好的神经保护作用靶点，本研究探讨其在脑小血管病发病中的作用和机制以及潜在的治疗靶点。

3、 研究内容、研究方法、技术路线、设计方案

研究内容：①脑小血管病大鼠模型的建立；②大鼠分组为造模组、给药组、对照组；③大体标本观察检测；④影像学评价；⑤神经血管单元完整性检测；⑥硝化应激水平检测

研究方法：①脑微出血模型建立，1mg/kg 脂多糖腹腔注射；②给药为 1.5ml/kg 曲克芦丁脑蛋白水解物（吉林四环制药）；③大体标本观察；④影像学 MRI-SWI 检查；⑤NEUN、vWF、GFAP、Iba-1 免疫荧光染色及透射电镜测定评价神经血管单元完整性；⑥3-NT、NOS 的 WB 测定检测硝化应激水平。

三、 研究基础、可行性论证

1、课题相关的以往研究工作摘要

①稳定的亚急性脑微出血动物模型可由腹腔注射脂多糖诱导[1]。
②神经血管单元在体外缺血缺氧模型和在体急性脑损伤大鼠模型中的研究被已经证明参与发病，并且是良好的神经保护作用靶点[2,3]。
③曲克芦丁脑蛋白水解物对神经血管单元的缺血缺氧脑保护的体外研究已由我课题组完成并发表[2]，近期研究发现其在急性脑损伤在体研究中的保护作用[3]。
参考文献：

1. Li, D., Zhào, H., Wei, W., Liu, N., Dr. Huang, Y. Sub-acute Cerebral

Microhemorrhages Induced by Lipopolysaccharide Injection in Rats. J. Vis. Exp. (140), e58423, doi:10.3791/58423 (2018).

2. Zhào H, Liu Y, Zeng J, et al. Troxerutin and Cerebroprotein Hydrolysate Injection Protects Neurovascular Units from Oxygen-Glucose Deprivation and Reoxygenation-Induced Injury In Vitro[J]. Evidence-Based Complementray and Alternative Medicine,2018,(2018-5-2), 2018, 2018.

3. Zhào H, Liu Y, Zeng J, et al. Troxerutin Cerebroprotein Hydrolysate Injection Ameliorates Neurovascular Injury Induced by Traumatic Brain Injury – via Endothelial Nitric Oxide Synthase Pathway Regulation[J]. International Journal of Neuroscience, 2018:1.

2、查新线索报告（或专利检索报告）结论

3、本课题将使用的主要科研设备、仪器、试剂、实验动物等条件

名称	规格	产地\生产商	操作部门	备注
大鼠		斯贝福	陆总神内	
NEUN 等抗体		ABCAM	陆总神内	
透射电镜		北京	陆总神外	
MRI-SWI		Bruker	首都医科大学	

4、课题特色、创新点及可行性分析

我课题组在脑小血管病的动物模型和病理观察中的工作走在全国及世界的前列，脂多糖可以稳定地诱导脑小血管病的发生，有较强的课题特色。

神经血管单元的概念最早由 Lo 等提出，是一种结构和功能相对独立的多细胞复

合体，由神经元、星形胶质细胞、微血管内皮细胞、周细胞及细胞外基质等成分构成。近年来，神经血管单元在脑血管疾病中的参与被研究者认同，但在小血管病中的作用和参与机制尚不明确，本研究有较强的创新性。

曲克芦丁脑蛋白作为临床广泛使用的治疗脑梗死药物，其作用机制尚未完全阐明，我课题组根据前期研究结果，考虑其对于神经血管单元的保护作用可能在硝化应激的抑制上，调节 NOS 同工酶的表达。前期研究充分，有较强的可行性。

四、 实施计划、考核指标

时间安排	研究内容（分期目标）	考核目标	经费预算
2019年1月-2019年12月	动物模型的建立	脑微出血大鼠的影像学评定及病理观察	20万
2020年1月-2021年12月	神经血管单元的评价	免疫荧光及透射电镜	24万
2022年1月-2023年12月	作用机制的研究	硝化应激水平 WB 检测	20万

其他说明			
------	--	--	--

五、经费预算分类细目

科目	细目	规格	数量	单价	经费预算（元）	备注
科研业务费	1.调研 2.学术交流及发表论文 3.查新检索 4.业务资料印刷 5.专业软件 6.其他	1	4	1	4	用于论文版面、数据分析、语言润色等
消耗性实验材料费	1.实验动物 2.实验动物饲料 3.试剂 4.实验用品（如玻璃器皿等） 5.其他	1	10	3	30	实验动物、饲料、试剂、抗体等
消耗性临床材料费	1.化验 2.检查 3.医院制剂 4.临床观察 5.其他	0	0	0	0	无临床实验
仪器设备使用费	透射电镜、核磁共振	4	1		4	

科研协作费						
科研管理费	1.评估验收 2.课题管理				3	
其他： 劳务费					10	直接参与项目研究的研究生和工作人员，每人每年4000元，共约10

六、 本课题相关的国内外研究进展背景材料

随着神经影像学的不断进步和老龄化社会的到来，国内外医学研究者们对脑小血管病的重视程度越来越高，理解也越来越深[1,2]。根据最近来自顺义社区的研究报道，我国的脑小血管病发病率居高不下[3]。脑小血管病（CSVD）是由大脑的小动脉（直径 40~200 μm ）、穿支动脉、毛细血管及小静脉等小血管的各种结构或功能性的病变所导致的临床、影像学及病理表现的综合征，影像学上则突出表现为腔隙性梗死、腔隙、脑白质病变、血管周围间隙扩大及脑微出血等[4]。目前认为，炎症反应是其重要的发病机制之一[5]。

NVU 的概念最早由 LO 等[6]提出，是一种结构和功能相对独立的

多细胞复合体，由神经元、星形胶质细胞、微血管内皮细胞、周细胞及细胞外基质等细胞组分构成[7]，调节 NVU 各组分之间的相互作用，维持微环境的动态平衡，从而维持神经元正常的功能[8]。然而，对于神经血管单元如何参与脑小血管病，及其参与机制目前研究还较少。

曲克芦丁脑蛋白水解物注射液是曲克芦丁与猪脑提取物制成的复方制剂，具有抑制红细胞和血小板聚集、防止血栓形成、改善微循环、增加血中氧的含量、促进血管生成等作用[9]。曲克芦丁用于急性脑梗死的治疗已有 30 多年的历史，但多数是与其他药物如依达拉奉等联用协同治疗急性脑梗死[10]，且其作用机制还不十分清楚。

参考文献：

- [1] 李伟, 李桂林, 王拥军. 脑小血管病[J]. 中华内科杂志, 2010, 49(2):163-164.
- [2] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges[J]. Lancet Neurology, 2010, 9(7):689-701.
- [3] Han F, Zhai F F, Wang Q, et al. Prevalence and risk factors of cerebral small vessel disease in a Chinese population-based sample[J]. Journal of Stroke, 2018, 20(2):239-246.
- [4] Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging[J]. Lancet

Neurol,2013,12:483-97.

[5] Miwa K, Tanaka M, Okazaki S, et al. Relations of blood inflammatory marker levels with cerebral microbleeds [J]. Stroke, 2011, 42 (11) : 3202-3206.

[6] LO E H, DALKARA T, MOSKOWITZ M A. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke[J]. Nat Rev Neurosci, 2003, 4 (5): 399-415.

[7] JIAN Z, ZOU H, ZHANG Q, et al. Effects of Xiao shuan enteric-coated capsule on neurovascular functions assessed by quantitative multiparametric MRI in a rat model of permanent cerebral ischemia[J]. BMC Complementary & Alternative Medicine, 2016, 16 (1): 1-14.

[8] VANGILDER R L, ROSEN C L, BARR T L, et al. Targeting the neurovascular unit for treatment of neurological disorders[J]. Pharmacol Ther, 2011, 130 (3): 239-247.

[9] 曹婉鑫, 唐瑶, 陈洋. 曲克芦丁药理作用的研究进展[J]. 中国食物与营养, 2015, 21 (9): 73-75.

[10] 任西娟, 许松. 依达拉奉联合曲克芦丁对急性脑梗死患者凝血功能及神经功能的影响[J]. 临床医学, 2016, 36 (12): 59-61.

七、 认证与审核

课题组承诺：我代表全体课题组成员保证所填报的内容和提供的材料是真实的，没有虚假。如获资助，我们将严格执行科研基金管理的有关规定，以科学态度严肃认真开展工作、保证研究工作时间，履行合同义务，按时抄报有关材料。

代表人：（签字）

年 月 日

申报课题牵头部门或单位审核意见（就是否同意申请提出明确意见，并对申请人学风作出评价）

本单位保证在本课题获得资助后做到以下几点（在方框中划勾）：

- 严格遵守科研基金使用及管理的有关规定；
- 提供本课题实施过程中所需人力、物力和工作时间等条件的支持；
- 督促本单位科管部门及课题组按时报送有关材料；
- 是否愿意匹配研究经费（如同意，匹配额 %）；

部门或单位（公章）

负责人（签章）

年 月 日

上级主管部门、直属单位审核意见

部门或单位（公章）

负责人（签章）

年 月 日

八、 吴阶平医学基金会审核意见

专家委员会意见：

代表人：（签字）

年 月 日

常务理事会意见：

负责人（签章）

年 月 日

备注：

部门或单位（公章）

负责人（签章）

年 月 日

吴階平醫學基金會

地址：北京市朝阳区建外大街乙 24 号燕华苑 2 座 601 室 邮编：100022

联系电话： 010-65159711； 65159881 传真： 010-65155291

电子邮件： wujieping2017@163.com

基金会官方网站： <http://www.wjpmf.org>