



项目批准号	81400594
申请代码	H0307
归口管理部门	
依托单位代码	31005308A1138-2143



814005941025129

# 国家自然科学基金委员会 资助项目计划书

资助类别：青年科学基金项目

亚类说明：

附注说明：

项目名称：中枢CRH1型受体表观遗传学改变在肠易激综合症发生中的作用机制研究

资助经费：23万元 执行年限：2015.01-2017.12

负责人：王曦

通讯地址：上城区邮电路54号 浙江省中医院门诊六楼609室

邮政编码：310006 电 话：0571-86620280

电子邮件：jessieklarke@163.com

依托单位：浙江中医药大学

联系人：王辉 电 话：0571-86613536

填表日期：2014年08月26日

国家自然科学基金委员会制



## 国家自然科学基金委员会资助项目计划书填报说明

- 一、项目负责人收到《关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知》（以下简称《批准通知》）后，请认真阅读本填报说明和自然科学基金相关项目及财务管理办法（查阅<http://www.nsfc.gov.cn/>），按《批准通知》的要求认真填写《国家自然科学基金委员会资助项目计划书》（以下简称《计划书》）。
- 二、填写《计划书》时要求科学严谨、实事求是、表述清晰、准确。《计划书》经主管科学部审核批准后，将作为项目研究计划执行和检查、验收的依据。
- 三、《计划书》简表部分自动生成，其他部分按以下要求填写：
  - （一）各类获资助项目都必须填写中、英文摘要及主题词，按批准经费填报经费预算表。
  - （二）正文撰写：
    1. 对于面上项目、青年科学基金项目、地区科学基金项目，如果《批准通知》中没有修改要求的，只需选择“研究内容和研究目标按照申请书执行”即可；如果《批准通知》中明确要求调整研究内容的，须选择“根据研究方案修改意见更改”并填报相关修改内容。
    2. 对于重点项目、重大项目、科学仪器基础研究专款项目及国家重大科研仪器设备研制专项（自由申请）项目，须选择“根据研究方案修改意见更改”，根据《批准通知》的要求填报研究内容，不得自行降低、更改研究目标（或仪器研制指标）或缩减关键的研究内容。此外，还要突出以下几点：
      - 1) 研究的难点和在实施过程中可能碰到的问题（或仪器研制风险），拟采用的研究方案和技术路线；
      - 2) 项目主要参与者分工，并请说明课题及合作单位之间的关系与分工。
    3. 对于国家杰出青年科学基金、优秀青年科学基金和海外及港澳学者合作研究基金项目，须选择“根据研究方案修改意见更改”，按下列提纲撰写：
      - 1) 研究方向；
      - 2) 结合国内外研究现状，说明研究工作的学术思想和科学意义（限两个页面）；
      - 3) 研究内容、研究方案及预期目标（限两个页面）；
      - 4) 分年度进度安排；
      - 5) 研究队伍的组成情况。
    4. 对于其他类型项目，参照面上项目填报。



简表

申请者信息	姓 名	王曦	性 别	女	出生年月	1982年09月	民 族	汉族
	学 位	博士			职称	助理研究员		
	电 话	0571-86620280		电子邮件	jessieklarke@163.com			
	传 真			个人网页				
	工 作 单 位	浙江中医药大学						
	所 在 院 系 所	第一临床医学院						
依托单位信息	名 称	浙江中医药大学					代码	31005308A1138
	联 系 人	王辉		电子邮件	13516817130@163.com			
	电 话	0571-86613536		网站地址	http://www.zjtcn.net			
合作单位信息	单 位 名 称							代 码
项目基本信息	项 目 名 称	中枢CRH1型受体表观遗传学改变在肠易激综合症发生中的作用机制研究						
	资 助 类 别	青年科学基金项目			亚 类 说 明			
	附 注 说 明							
	申 请 代 码	H0307:消化道动力异常及功能性胃肠病						
	基 地 类 别							
	执 行 年 限	2015.01-2017.12						
	资 助 经 费	23.0000万元						



## 项目摘要

### 中文摘要(500字以内):

肠易激综合症 (IBS) 的发生与神经或精神因素导致的内脏敏感性异常密切相关, 中枢下丘脑室旁核 (PVN) 区和蓝斑 (LC) 区CRH系统和NE系统的异常激活可导致内脏敏感性改变, 但其分子机制还尚不清楚。我们前期工作发现, 中枢CRHR1的高表达与子代类焦虑样行为和内脏高敏感有关。本项目利用侧脑室注射CRHR1小干扰RNA和内脏敏感性检测, 明确中枢CRHR1在母婴分离诱发子代IBS发生中的关键“驱动”作用; 同时利用分子生物学和细胞生物学手段, 检测CRHR1介导的中枢PVN区和LC区CRH系统和NE系统的激活情况; 研究Crhr1基因启动子区关键CG位点的甲基化修饰水平和组蛋白甲基化修饰情况; 阐明Crhr1基因的表观遗传学调控机制在IBS发生中的作用。拟通过本研究, 为临床上由于精神心理因素导致的IBS易感性增加提供一定的理论基础, 为探索IBS治疗方法提供新的靶点。

**关键词:** 肠易激综合症; 生命早期应激; CRH 1型受体; DNA甲基化; 组蛋白甲基化

### Abstract(limited to 500 words):

Psychological factors are known to be key components in the outcome of clinical manifestations of irritable bowel syndrome (IBS). The dysregulation of CRH system and NE system in paraventricular nucleus (PVN) and locus nucleus (LC) is associated with the abnormal gastrointestinal motility, but the molecular mechanisms have not yet been elucidated. We previously found that the activation of CRH receptor 1 (CRHR1) tightly linked to the change of anxiety-like behavior and visceral sensitivity in rats. In this study, we firstly examined the change of visceral sensitivity with administration of CRHR1 siRNA in lateral ventricle to identify whether central CRHR1 was a key regulator in IBS symptoms induced by maternal separation. Secondly, we detected the CRHR1-related activation of CRH system and NE system in PVN and LC. Thirdly, we investigated whether the CRHR1 upregulation was modulated by the DNA methylation and histone methylation, in order to illuminate the epigenetic mechanism of Crhr1 gene expression in the pathogenesis of IBS. Targeting these mechanisms may open new target therapeutic venues in the treatment of IBS symptoms induced by psychological factors.

**Keywords:** Irritable Bowel Syndrome; Early Life Stress; CRH Receptor 1; DNA Methylation; Histone Methylation



项目组主要成员

编号	姓名	出生年月	性别	职称	学位	单位名称	电话	电子邮件	项目分工	每年工作时间 (月)
1	王曦	1982.09	女	助理研究员	博士	浙江中医药大学	0571-86620280	jessieklarke@163.com	项目负责人	9
2	葛宇清	1981.03	女	助理研究员	博士	浙江中医药大学	0571-86620280	chengleiqing@163.com	蛋白表达检测	4
3	戴春艳	1986.04	女	助理研究员	博士	浙江中医药大学	0571-86620280	swkxdcy@163.com	细胞培养及转染	4
4	杨倩倩	1986.11	女	助理研究员	博士	浙江中医药大学	0571-86620280	yangqianqian1019@163.com	质粒构建	4
5	李蒙	1986.10	女	博士生	硕士	浙江中医药大学	0571-86620280	lemon20050928@163.com	胃肠动力检测	6
6	胡玥	1989.09	女	硕士生	学士	浙江中医药大学	0571-86620280	jiuyueqingxuan@163.com	动物模型构建	6
总人数		高级		中级		初级		博士后	博士生	硕士生
6		0		4		0		0	1	1



## 经费预算表

(金额单位:万元)

预算编制说明:

1. 在填报本表之前, 请根据项目资助类别认真阅读相关的资助经费管理办法; 经费预算的编制以申请书中的《经费申请表》为基础, 以《国家自然科学基金项目资助批准通知书》中的资助金额为依据;
2. 编制经费预算时, 不考虑不可预见因素和前期投入;
3. 购置与试制仪器设备在5万元以上(包括5万元)时, 须在报告正文中逐项说明用途和必要性。

科目	预算经费	备注(计算依据与说明)
<b>一. 研究经费</b>	18.2500	
1. 科研业务费	5.4000	
(1) 测试/计算/分析费	3.0000	引物合成、基因测序和相关实验检测费用
(2) 能源/动力费	0	
(3) 会议费/差旅费	1.2000	参加国内学术会议或学术交流活动
(4) 出版物/文献/信息传播事务费	1.2000	发表SCI论文审稿费、版面费、文献检索费
(5) 其他	0	
2. 实验室材料费	11.8500	
(1) 原材料/试剂/药品购置费	11.2500	实验所需试剂及耗材
(2) 其他	0.6000	购买细胞、动物和饲料
3. 仪器设备费	1.0000	
(1) 购置	0.7000	数据分析软件, 小型液氮罐或样品运输设备
(2) 试制	0.3000	实验自制检测器材
4. 实验室改装费	0	
5. 协作费	0	
<b>二. 国际合作与交流费</b>	0.6000	
1. 出境国际旅费	0.6000	参加国际会议或交流活动的差旅费
2. 境外合作人员来华生活费	0	
3. 来华举办学术会议费	0	
4. 其他	0	
<b>三. 劳务费</b>	3.0000	直接参加项目研究的研究生、博士后人员的劳务费用
<b>四. 管理费</b>	1.1500	不得超过预算经费的5%
<b>合 计</b>	23.0000	
与本项目相关的其他经费来源	国家其他计划资助经费	
	其他经费资助(含部门匹配)	
	其他经费来源合计	



## 报告正文

研究内容和研究目标按照申请书执行。



## 国家自然科学基金资助项目签批审核表

	<p>我接受国家自然科学基金的资助，将按照申请书、项目批准意见和计划书负责实施本项目（批准号：81400594），严格遵守国家自然科学基金委员会关于资助项目管理、财务等各项规定，切实保证研究工作时间，认真开展研究工作，按时报送有关材料，及时报告重大情况变动，对资助项目发表的论著和取得的研究成果按规定进行标注。</p> <p>项目负责人（签章）： 年 月 日</p>	<p>我单位同意承担上述国家自然科学基金项目，将保证项目负责人及其研究队伍的稳定和研究项目实施所需的条件，严格遵守国家自然科学基金委员会有关资助项目管理、财务等各项规定，并督促实施。</p> <p>依托单位（公章） 年 月 日</p>					
本栏目由基金委填写	<p>科学处审查意见：</p>						
	<p>建议年度拨款计划（本栏目为自动生成，单位：万元）：</p>						
	年度	总额	第一年	第二年	第三年	第四年	第五年
	金额						
	<p>科学部审查意见：</p> <p>负责人（签章）： 年 月 日</p>						
本栏目主要用于重大项目等	<p>相关局室审核意见：</p> <p>负责人（签章）： 年 月 日</p>						
	<p>委领导审批意见：</p> <p>委领导（签章）： 年 月 日</p>						