

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

张忠 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：

81573922，项目名称：慢性应激在GR介导下影响动脉粥样硬化易损斑块的机制及调肝方药干预作用的研究，直接费用：59.00万元，项目起止年月：2016年01月至2019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。**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.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**2015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**2015年9月18日16点**；
- 3、报送计划书纸质版截止时间为**2015年9月25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
2015年8月17日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81573922	项目负责人	张忠	申请代码1	H2708
项目名称	慢性应激在GR介导下影响动脉粥样硬化易损斑块的机制及调肝方药干预作用的研究				
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	广州中医药大学				
直接费用	59.00 万元	起止年月	2016年01月 至 2019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 申请者基于AS中慢性应激损伤学说，提出中药疏肝解郁法（逍遥散）可通过调节HSP/GR信号通路，增强慢性应激下AS小鼠易损斑块稳定性的假说。</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>1. 证实疏肝解郁法（逍遥散）可增强慢性应激下小鼠易损斑块稳定性，丰富中医心藏神理论及增强AS中易损斑块稳定性的理论。</p> <p>2. 证实疏肝解郁法通过调节HSP/GR信号通路稳定易损斑块机制，探寻疏肝解郁法稳定易损斑块的作用靶点。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性 逍遥散是中药疏肝解郁法的经典代表方剂，慢性应激损伤是易损斑块失稳的重要因素。该假说把二者结合起来，探讨AS易损斑块失稳的发生机制及逍遥散的临床效果及机制，具有较好创新性。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线 研究内容相对清晰，研究目标较明确，研究方案合理，拟解决关键科学问题较合理，技术路线清晰，基本可验证所提出的科学假说，具有可行性，方法的逻辑性较强。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件 申请者具有较好的科学素养及研究经历，具有良好研究能力，该研究团队组成合理，具有一定前期研究基础，所在单位具有较好的研究硬件及环境。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</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 研究内容： 1. 逍遥散对慢性心理应激apoE^{-/-}小鼠AS 斑块的影响（体内实验） 2. 逍遥散含药血清对小鼠腹腔巨噬细胞源性泡沫细胞的作用及机制（体外实验） 建立慢性应激与AS动物及细胞复合模型，观察体内外逍遥散改善易损斑块稳定性的作用；检测其行为学及形态学指标，采用Western Blot、RT-PCR等方法，从蛋白、mRNA水平检测逍遥散对HSPs、GR表达的影响；以免疫共沉淀法检测相关蛋白的结合情况，双荧光素酶报告基因检测的方法探讨HSPs对GR转录、定位的调节作用。从多个角度、多个层面论证我们的假说。</p> <p>科学假说： 慢性应激继发引起热休克蛋白（HSP）与糖皮质激素受体（GR）结合活性降低，从而促进动脉粥样硬化疾病的进程，影响粥样硬化斑块的稳定性，疏肝解郁方药逍遥散通过调控HSP 与GR的结合活性，增强GR 入核活性，下调高皮质酮水平，改善粥样硬化斑块的稳定性，从而发挥抗动脉粥样硬化的作用。</p>					

二、具体意见

(一) 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

预期研究结果：1. 疏肝解郁方药逍遥散具有延缓慢性应激所诱导的动脉粥样硬化易损斑块不稳定性的作用；2. 逍遥散基于HSP-GR信号通路发挥其对慢性应激动脉粥样硬化易损斑块的影响；3. 发表论文，培养研究生，申请专利。研究思路清晰，逻辑性强，有较强的可行性，有可能达到预期结果。科学价值和意义：将进一步揭示逍遥散调节慢性应激下AS小鼠易损斑块稳定性的分子机制，为该疾病寻求防治的新靶点提供理论和实验依据。从慢性应激切入，研究AS易损斑块失稳的发生机制，具有重要的临床意义。

(二) 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

1. 科学假说明确：慢性应激继发引起热休克蛋白（HSP）与糖皮质激素受体（GR）结合活性降低，从而促进动脉粥样硬化疾病的进程，影响粥样硬化斑块的稳定性，疏肝解郁方药逍遥散通过调控HSP与GR的结合活性，增强GR入核活性，下调高皮质酮水平，改善粥样硬化斑块的稳定性，从而发挥抗动脉粥样硬化的作用。2. 有创新性：在中医疏肝解郁治则治法指导下，以前期逍遥散在慢性应激领域的研究为基础，从调控HPA轴功能的关键因子GR入手，探讨其上下游分子调控机制，研究疏肝解郁法中药对动脉粥样硬化易损斑块的相关调节机制。

(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

1. 研究内容阐述简明扼要，研究方案较合理，若能再加上“高脂、高胆固醇饲料+应激+XYS（3个剂量）+RU-38486”3组将更能说明问题，能够验证XYS是否是通过影响糖皮质激素受体（GR）发挥作用。2. 取血清时间筛选设计较好。3. 整体研究内容、方法逻辑性较好，有可行性。

(四) 申请人的研究能力和研究条件

1. 申请人科研功底扎实，思路清晰。2. 研究团队主要参与成员长期以来从事慢性心理应激损伤机制方面的研究，在应激领域以肝主疏泄的理论为指导。进行了深入研究。3. 课题组依托单位具备本课题实验所需条件、设备等。

(五) 其它意见或修改建议

缺乏逍遥散在AS领域的临床研究基础。HSP有不同亚型，每一亚型的生理作用、对AS斑块稳定性的影响应详细阐明。为何没有设阳性药物对照？请予以说明。

<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：本项目拟建立慢性应激与AS动物及细胞复合模型，观察体内外逍遥散改善易损斑块稳定性作用，并检测其行为学和形态学指标，从蛋白、mRNA水平检测逍遥散对HSPs、GR表达的影响，揭示逍遥散调节慢性应激下AS小鼠易损斑块稳定性的分子机制，为该疾病寻求防治的新靶点提供理论和实验依据。科学假说：逍遥散可通过HSP/GR信号通路调节慢性应激下AS小鼠易损斑块稳定性。

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：通过本项目研究，明确疏肝解郁方药逍遥散具有延缓慢性应激所诱导的动脉粥样硬化易损斑块不稳定性的作用，阐明逍遥散基于HSP-GR信号通路发挥其对慢性应激动脉粥样硬化易损斑块的影响。科学价值和意义：本项目具有较重要的科学意义和应用前景。

(二) 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

本项目科学假说明确，创新性强，从调控HPA轴功能的关键因子GR入手，探讨其上下游分子调控机制，并灵活运用免疫共沉淀等多种实验方法，深入探讨逍遥散对蛋白转录及定位等方面的影响。

(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

本项目研究目标明确，研究内容恰当，采用文中设计的技术路线能验证所提出的科学问题，研究方法设计的逻辑性较强，总体研究方案合理可行。

(四) 申请人的研究能力和研究条件

申请人有较强的创新潜力和创新思维，具有较好的研究基础和条件。

(五) 其它意见或修改建议

无。

对研究方案的修改意见：

医学科学部

2015年8月17日