

· 成果简介 ·

国家自然科学基金促进医学科学基础研究取得重要进展

——2010年医学科学领域结题重点项目简况

张凤珠¹ 谭文彬² 冯 锋¹

(1 国家自然科学基金委员会医学科学部, 北京 100085; 2 济宁医学院, 济宁 272067)

〔关键词〕 医学, 科学基金, 重点项目, 进展

国家自然科学基金重点项目(以下简称重点项目)主要支持科技工作者针对已有较好基础的研究方向或学科生长点开展深入、系统的创新性研究, 促进学科发展, 推动若干重要领域或科学前沿取得突破。截止到2010年, 医学科学领域已资助重点基金项目427项, 对于推动医学科学的发展、提高医学科学领域基础研究的水平以及促进医学科学领域人才培养等发挥了重要的作用。本文结合2010年结题重点项目完成情况对其在促进医学科学基础研究方面的作用给予简要介绍。

1 总体情况

2010年底医学科学领域结题重点项目27项, 其中按立项领域资助重点项目20项, 非立项领域资助重点项目7项。按立项领域资助的重点项目涉及的领域包括: 非感染性炎症相关性疾病的发病机制、环境化学污染物致机体损伤的机理研究、免疫耐受的基础研究、重大疾病家系的收集及相关的基础研究、重要口腔疾病发病及其防治的基础研究、视觉系统缺陷和常见疾病发病及其防治的基础研究、恶性肿瘤早期诊断的基础研究、药物耐药性的基础研究、穴位与靶器官特异关联的机理研究、确有疗效的中药(含复方)药代动力学研究等10个领域。2010年底, 医学科学部组织专家对27项结题重点项目完成情况进行了结题报告及学术交流, 围绕项目研究计划执行情况、取得的重要进展及研究成果、人才培养、国际合作与交流等, 进行了学术交流及结题评议。这些项目经过4年的研究, 在国际期刊发表论文421篇, 在国内期刊发表论文177篇, 其中包括 *Nature Chemical Biology*, *Cell*, *PNAS*, *Blood*, *Di-*

abetes, *Leukemia*, *Oncogene*, *Journal of Immunology*, *Cancer Research*, *Chemical Reviews* 等知名杂志的文章; 培养博士后26名、博士生250名、硕士生152名; 获得国家级奖励2项, 获得省部级奖5项; 申报专利34项, 已获得专利14项。结题评议专家组认为多数结题项目取得了很好的进展, 其中16项全面完成研究计划、研究工作取得突出进展; 10项按计划完成、研究工作取得较好进展, 但也有个别结题项目研究进展不顺利, 在项目实施过程中存在一定的问题。

2 科学基金促进医学科学基础研究取得的重要进展

2.1 基础医学研究

研究人员在“重大疾病家系的收集及相关的基础研究”、“非感染性炎症相关性疾病的发病机制”、“低氧诱导因子和白血病细胞分化的系统研究”等方面取得了突出的进展。

(1) 在“重大疾病家系的收集及相关的基础研究”方面, 由上海交通大学完成的“2型糖尿病遗传家系的收集以及染色体1q区域易感基因的识别和鉴定”项目, 4年内新收集65个家系417人, 对染色体1q22—q23, 1q23.3以及1q24区域多个基因进行关联研究, 完成 *NOS1AP*、*ATF6*、*DUSP12* 等基因200多个SNP位点的关联研究, 运用家系及群体关联分析方法研究染色体1q区域内中国人2型糖尿病易感基因——*NOS1AP* 基因多态性与口服降糖药——瑞格列奈降糖疗效的关系, 以及其与2型糖尿病者心室复极参数——QT间期的关系。针对中国人2型糖尿病易感位点 *NOS1AP*-rs12742393 开

本文于2011年5月20日收到。

展了功能研究。利用表达芯片完成了15例不同基因型携带者的人体肝脏组织表达谱分析和15例不同基因型携带者的蛋白质谱分析。追踪国际上2型糖尿病易感基因研究最新进展,就 *G6PC2*, *KCNQ1*, *HNF1B*, *GCK*, *GCKR*, *G6PC2*, *MTNR1B*, *GIPR*, *TCF7L2*, *DGKB*, *MADD*, *CRY2*, *GLIS3*, *PROX1*, *SLC30A8* 等40余个基因近100个SNP位点开展关联研究。相关成果发表学术论文18篇,其中SCI论文12篇,包括 *Diabetes*, *PLoS ONE*, *Diabetologia* 等杂志的文章;获国家科技进步奖二等奖1项,上海市科技进步奖一等奖1项;申请发明专利3项。

(2) 在“非感染性炎症相关性疾病的发病机制”研究方面:(i) 由中国人民解放军总医院完成的项目“系膜增殖抑制因子调控系膜增生性肾炎发展转归的作用机制”研究,以系膜增殖抑制因子为切入点,采用改良的抗Thy-1慢性系膜增生性肾炎大鼠模型,应用高通量的基因芯片和比较蛋白质组学相结合的生物信息技术,筛选出在正常或系膜增殖后恢复期较高表达、在细胞增殖高峰期过低表达的系膜增殖抑制因子,发现其分子功能主要集中在催化活性,其中FHL2、NIT2与增殖密切相关。还发现转录调节因子Mxi1可通过调节细胞周期调节蛋白的表达影响细胞周期进程,具有抑制系膜细胞增殖的作用,可能为系膜增生性肾炎的治疗提供新的靶标。该研究阐明了系膜增殖抑制因子在系膜增生性肾炎发展转归中的作用机制,为肾炎的治疗提供新的理论依据。相关成果在 *J Am Soc Nephrol*, *Am J Nephrol*, *Nephrol Dial Transplant* 等杂志上发表。(ii) 由北京大学完成的“血管内皮炎症反应和脂质转运异常在动脉粥样硬化发病中的作用”的研究,探讨了高胆固醇血症和炎症反应共同促进动脉粥样硬化发生发展的新机制,系统地研究了胆固醇对 endothelial cells 中 caveolae 相关蛋白质转运的影响,阐明了脂质在血管壁的沉积和氧化是导致动脉粥样硬化的一个主要因素;对血管内皮细胞 Caveolae 进行了蛋白质组学研究,揭示了新的它汀类药物保护内皮作用的机制;对可溶性环氧化物水解酶(soluble epoxide hydrolase, sEH)在血管紧张素II诱导的心血管病变中的作用进行了探讨,研究发现用血管紧张素II(A2)处理的EC中sEH水平明显增高,为治疗动脉粥样硬化及高血压提供了新的靶点。已发表SCI文章12篇,其中6篇分别刊登在 *Proc Natl Acad Sci USA* (2篇), *Heptology* (1篇), *Arterio Thromb*

Vasc Biol (2篇), *Cir Res* (1篇), 其成果多次在国际学术会议上交流。

(3) 在“低氧诱导因子和白血病细胞分化的系统研究”方面,由上海交通大学完成的“低氧诱导因子和白血病细胞分化的系统研究”,以课题组提出的低氧诱导急性髓性白血病(AML)细胞分化的新理论为基础,运用Tet-off系统和基因转染技术成功地建立了四环素-关闭诱导低氧诱导因子1 α (HIF1 α)基因表达的白血病细胞系U937T^{HIF-1 α} ,研究发现HIF1 α 以其转录活性非依赖的方式诱导白血病细胞分化。进一步研究发现HIF-1 α 能与过表达和组成性表达的急性髓性白血病因子1(acute myeloid leukemia-1, AML1, 又称Runx1)蛋白发生物理的和直接的相互作用,在白血病细胞分化和血管生成上有双重功能。同时还发现HIF1 α 与CCAAT增强子结合蛋白(C/EBP α)相互作用并增加C/EBP α 的转录活性;HIF-1 α 还参与全反式维甲酸诱导的白血病细胞分化。这些研究为开拓新的学科生长点和为白血病诱导分化治疗实践的突破奠定重要理论基础。研究结果发表论文15篇,总影响因子81.216,培养博士生11名,硕士生2名。相关成果获得2010年国家自然科学奖二等奖,2008年上海市自然科学奖一等奖。

2.2 临床医学基础研究

研究人员在“视觉系统缺陷和常见疾病发病及其防治的基础研究”领域取得了重要的进展。由重庆医科大学完成的“从调节性T细胞探讨葡萄膜炎的发病机制、预防和治疗”项目,探讨了Treg细胞在葡萄膜炎(VKH综合征)发生中的作用,揭示出正常功能的Treg细胞是实验性自身免疫性葡萄膜炎EAU迅速消退的重要机制,而CD4⁺CD25^{high}Treg细胞的紊乱是VKH综合征发生、慢性化及复发的重要机制;探讨了Treg细胞在ACAID形成中的作用,发现CD4⁺CD25⁺Treg细胞、CD4⁺PD-1⁻Treg细胞、CD8⁺Treg细胞在ACAID形成中起重要作用,阐明了CD4⁺CD25⁺Treg在小鼠免疫耐受中起重要作用;探讨了多种免疫抑制剂对葡萄膜炎的治疗作用及可能机制,发现免疫抑制剂可通过抑制Th1(IFN- γ)细胞及Th17细胞(IL-17)而发挥对葡萄膜炎的治疗作用。研究结果发表SCI论文38篇,其中3篇发表在本学科权威的杂志 *Invest Ophthalmol Vis Sci* 上,出版专著一部,获重庆市科技突出贡献奖、高等学校优秀成果科技进步二等奖和亚太眼内炎症学会杰出成就奖。

2.3 预防医学研究

研究人员在“环境化学污染物致机体损伤的机理研究”领域取得了明显的进展。由中国科学技术大学完成的“环境铅致神经系统学习记忆功能损伤与修复机制”研究,深入研究了铅对海马神经元突触可塑性、通道、受体及其亚单位的损伤和多种有效药物的修复机制;阐明了低铅为什么引起神经兴奋性升高的原因;证实了早期铅暴露与CDK系统的相关性;研究了JNK基因在铅影响海马学习记忆功能的调控作用;阐明了CdSe量子点的神经毒性及作用机制;研究了多溴联苯醚的神经毒性及作用机制;研究了天麻素等药物对铅引起的神经系统损伤的修复作用。在临床上详细地研究了儿童多动症与血铅含量的相关性,证实了铅是引起儿童多动障碍的重要因素之一,与性别无关,为临床诊断和治疗提供了重要依据。已发表学术论文37篇,其中SCI论文34篇,包括*Environmental Health Perspectives*, *Biomaterials*, *Hippocampus*等杂志的文章。

2.4 药物学研究

研究人员在“植物内生真菌抗肿瘤活性化合物通过孤生受体TR3介导的作用机理研究”、“新骨架和新结构活性天然产物的发现与研究”领域取得了重要的进展。

(1) 厦门大学完成的“植物内生真菌抗肿瘤活性化合物通过孤生受体TR3(也称为Nur77)介导的作用机理研究”,围绕TR3受体展开,通过建立体内稳定表达的高效、灵敏、易操作的Nur77/TR3报告基因检测新模型,从微生物代谢产物来源分离到的活性化合物中确定了先前一直被认为没有配体的Nur77激动剂——Cytosporone B,确定Csn-B能够直接结合到Nur77配体结合域,在裸鼠和基因敲除小鼠模型上证实Csn-B通过Nur77介导抑制肿瘤生长和调控糖代谢的生物学新功能。又以Csn-B为架构合成了系列衍生物,进一步研究了它们与Nur77的构效关系,发现了结构新颖的抗肿瘤新药候选化合物,为以Nur77为靶点的抗肿瘤药物筛选提供重要的理论依据,这些研究也为向临床应用的转化提供了重要的思路和范例。相关成果发表在*Nature Chemical Biology*, *Cancer Research*, *Nucleic Acids Research*等国际知名杂志上,并已申请专利。

(2) 由中国科学院上海药物研究所完成的“新骨架和新结构活性天然产物的发现与研究”项目,对35种药用植物进行了系统的化学研究,从中分离鉴

定了642个结构多样化的化合物,取得了一系列原创性的研究结果,主要包括:(i)在国际上首次发现新化合物286个,特别是发现新骨架化合物24个(分别归属为13种新骨架类型);(ii)发现具有重要生物活性的各类化合物54个;(iii)对2个具有重要活性的化合物进行了结构优化和构效关系研究,获得106个新衍生物,其中14个衍生物活性显著增强,通过药理研究,已确定了1个候选药物;(iv)阐明了多个中草药的药效物质基础:特别需要说明的是结构多样、复杂虎皮楠生物碱的发现,对认识虎皮楠生物碱生源途径、研究该属植物的分类和进化、以及认识其药效物质基础等都具有重要的科学价值;另外新骨架抗疟过氧柠檬苦素walsuronoid A的发现,属国际上首次发现的A-环断裂含过氧桥的柠檬苦素,在浓度为40 mol/L时,完全杀死疟原虫,低浓度使疟原虫的形态畸变,相关结果发表在*OL*. (2007, 9:2353),被国际上选为研究热点(*NPR*, 2007, 24:655)。由于在原酸酯类化合物研究方面的突出成绩,项目负责人应邀在*Chem Rev*(IF:35.957,化学类顶级刊物)撰写综述,作为封面文章发表。该项研究已在*Org Lett*等重要杂志发表论文52篇,申请专利3项,获上海市自然科学奖一等奖、上海药学科科技奖一等奖等奖励。

2.5 中医中药学研究

研究人员在“确有疗效的中药(含复方)药代动力学研究”领域取得了突出的进展。由天津药物研究院完成的“确有疗效的中药痹祺胶囊的药代动力学研究”项目,根据中医组方理论,建立以“君药”为主线的药代研究模式,通过痹祺胶囊研究,阐明本方“君药”的药代规律和“臣、佐、使”药味的相互影响;应用现代药代方法探讨复方中药的配伍对主要活性成分和毒性的药物相互作用;该项目整合体内外药代方法、生物信息学方法与系统生物学方法,提出具有创新的3维研究模式,以整体的观点建立中药药代动力学的实验和预测系统,为研究药物代谢稳定性、药物相互作用和经P-gP转运药物、中药耐药因子预测、转运蛋白亲和力大小等模型研究奠定了计算生物学的方法基础。培养博士后1名、博士6名、硕士9名;发表学术论文22篇,在国际学术会议上作大会报告4次。

3 结语

国家自然科学基金资助重点项目的目标是促进学科发展,推动若干重要领域或者科学前沿取得突

破。从2010年底结题重点项目完成的总体情况来看,承担重点项目的科学技术人员围绕项目研究目标和研究计划,结合已有工作基础开展了深入、系统的创新性研究,达到了推动医学科学发展的目标。但也有个别项目由于设计目标过大、研究重点不突出等原因,研究进展不顺利,在项目实施过程中存在一定的问题。另外少量重点项目对取得的研究成

果,未能按照国家自然科学基金委员会成果管理的有关规定进行标注。总之,通过组织重点项目结题验收和交流,有利于验收评审专家了解重点项目的取得的进展,有利于专家间的学术交流,有利于科学基金管理人员发现在管理工作中存在的不足,以不断完善科学基金重点项目的立项、评审、资助和管理工作。

RESEARCH PROGRESS BY NSFC SUPPORT IN BASIC MEDICAL FIELD

Zhang Fengzhu¹ Tan Wenbin² Feng Feng¹

(1 Department of Health Science, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085; 2 Jining Medical University, Jining 272067)

Key words Medical Science, the National Natural Science Fund, key program, research progress

(上接第216页)

系,将风险控制作为项目各层次管理人员的任务。已有的管理部门和项目申请人(负责人)必须完全承担起风险控制的专业职能,每项风险控制责任应包含在涉及该项风险的相关管理工作职责中,具体的风险应对措施的实施及相关风险管理工作的执行人是从事科研工作和管理工作人员。

4 总结

随着国家加大科学基金项目投入,高校承担的国家级重大重点项目逐年增加,重大重点项目在研发过程中存在大量风险。本文通过分析科学基金项目管理流程,提出科学基金项目管理风险类别和内涵,认为可以通过事前控制、事中控制、事后控制、建立科研团队、追踪科技前沿和融合风险控制与科学

基金项目管理等方法,为科学基金项目管理的风险控制提供一个有效的方法,也为保障重大重点项目的实施提供一种新的思路。

参 考 文 献

- [1] 科兹纳 H. 应用项目管理:最佳实施实践. 徐成彬,王小丽,译. 北京:电子工业出版社,2003.
- [2] Eriq Verzuh. MBA 实务-项目管理速成教程. 邱琼,译. 海口:海南出版社,2002.
- [3] Nicholas J M. 面向商务和技术的项目管理:原理与实践. 第2版. 蔚林巍译. 北京:清华大学出版社,2003:297.
- [4] 卢明. 高校科技项目管理模式探讨. 科技创业, 2004, (6):2.
- [5] 丁必扬. 项目管理中的风险管理探讨. 总裁, 2008, (12):1.
- [6] 王彦伟,孙涛. 美、英两国政府投资科技项目管理现状及启示. 科技进步与对策, 2010, 27 (1):6.

THE RISK CONTROL OF SCIENCE FOUNDATION MANAGEMENT OF UNIVERSITY

Wang Dongmei

(Department of Science and Technology, Beijing Jiaotong University, Beijing 100044)

Abstract Various types of risk exist at all stages of the science foundation management; risk control should be run through the whole process of science foundation management. In this paper, we study the main characteristics of participants by a detailed analysis of science foundation management processes, and define the project's risk, such as time risk, knowledge risk, technology risk and other risk; we also analyze factors and content of each risk, and then propose risk control methods to make science foundation to be implemented effectively.

Key words science foundation, project management, risk, risk control