

## 医学科学部重大项目指南

2024 年医学科学部共发布 4 个重大项目指南，拟资助 4 个重大项目。项目申请的直接费用预算不得超过 1500 万元/项。

# “代谢性血管损伤机制、预警体系及干预新策略”

## 重大项目指南

心血管疾病是我国居民致死致残的首要原因，其发病及转归与代谢紊乱密切相关。针对血脂、血糖等主要代谢指标的治疗可改善心血管功能，但仍未有效遏制心血管疾病发病率及死亡率的上升趋势。代谢紊乱导致血管微环境的改变从而影响其功能及结构的关键致病分子及核心机制有待阐明。因此，代谢紊乱导致微环境改变，引起血管损伤的病理生理学机制是亟待解决的重大科学问题，对于制定精准有效的预警及干预策略具有重要意义。

### 一、科学目标

以代谢性血管损伤的防治为导向，明确血管损伤的关键通路及其变化规律和病理机制，发现代谢紊乱致血管损伤的核心分子事件、标志物和干预新靶点，提出新的预警体系和防治策略。

### 二、研究内容

（一）解析代谢紊乱引起血管微环境改变致血管损伤的分子细胞机制。

研究代谢紊乱在血管微环境改变及血管损伤过程中的变化规律；阐明异常代谢物调控血管微环境、细胞基因表达谱及信号转导的核心分子事件，揭示代谢紊乱导致血管损伤的新机制。

（二）阐明调控代谢性血管损伤的组织器官互作网络。

探索组织器官互作对血管代谢微环境的影响；发现组织器官

调控代谢性血管损伤的新分子以及具有代谢调节功能的血管因子；揭示代谢性血管损伤与组织器官间的互作网络。

### （三）建立代谢性血管损伤研究新方法。

利用遗传、组织工程、材料、化学、物理等多学科交叉手段，构建模拟代谢性血管损伤临床病理过程的体外及动物模型，精准检测代谢性血管损伤微环境的时空动态变化，为新机制研究提供新方法，为早期临床监测提供新技术。

### （四）构建代谢性血管损伤预警体系及干预新策略。

基于临床队列和实验研究，发现、筛选对代谢性血管损伤具有病因学、诊断或风险预警意义的代谢物和生物分子；联合流行病学、循证医学、人工智能和药学，提出代谢性血管损伤防治的新靶标、新策略。

## 三、申请要求

（一）本重大项目要求针对上述研究内容设置4个课题，每个课题需围绕“代谢性血管损伤机制、预警体系及干预新策略”这一项目主题开展创新性的系统研究，课题间应有紧密的有机联系。

（二）申请书的附注说明选择“代谢性血管损伤机制、预警体系及干预新策略”，申请代码选择H02。

（三）咨询电话：010-62327215。

# “肠脑互作新介质调控代谢性疾病机制与转化研究” 重大项目指南

代谢性疾病是严重影响国民健康的重大公共卫生问题，其有效干预策略亟待突破。目前认为肠道与中枢可以通过神经系统、内分泌系统的双向沟通和互作构成“肠脑轴”基础，成为机体能量平衡的关键调控途径之一。但是对于代谢性疾病中肠脑轴的动态变化规律及肠脑互作调控机体稳态的机制尚不清楚，肠脑互作的新靶点、新介质及新途径也有待进一步阐明。本重大项目以肠脑互作为切入点，全面深入探讨肠脑轴在代谢性疾病中的作用，为发现代谢性疾病发生发展的新机制和实现精准干预提供重要的科学依据。

## 一、科学目标

本重大项目针对防控代谢性疾病的重大需求，立足国人遗传背景、饮食生活习惯，以肠脑互作为切入点，系统解析肠脑互作在代谢性疾病中的动态变化，揭示其调控代谢稳态的机制，发现肠脑互作的调控新靶点、新介质与新途径，为代谢性疾病精准干预提供新策略。

## 二、研究内容

### （一）代谢性疾病“肠脑轴”动态变化规律的解析研究。

基于大样本、长时程人群随访与干预队列及代谢性疾病生物样本库，通过高分辨脑成像、能量代谢动态监测、多组学分析等前沿技术，系统揭示疾病发生发展过程中肠脑重塑特征与动态变

化规律，鉴定新的代谢调控枢纽靶点。

### （二）“肠脑轴”自下而上调控代谢稳态的机制研究。

围绕“肠道消化吸收营养物质，通过分泌肠脑互作介质，向中枢反馈不同营养状态”的核心过程，发掘“肠-脑轴”调控能量稳态的新介质（新激素、新肽类、新代谢物等），揭示中枢系统感知外周代谢状态的生理途径与分子机制。

### （三）“脑肠轴”自上而下调控代谢稳态的机制研究。

综合跨尺度、多模态、高分辨解析方法，发现“脑-肠轴”调控食欲、肠道消化吸收与能量稳态的新途径（新关键脑区、新神经类群、新环路等），揭示中枢系统调控外周代谢状态的生理途径与分子机制。

（四）“肠脑互作”新靶点、新介质、新途径的转化及精准干预研究。

围绕“肠脑互作”研究发现的新的靶点、新介质、新途径，通过分子生物学、结构生物学、药理学等多学科交叉手段，开展从原研靶点到代谢性疾病干预治疗的转化研究；依托全国多中心临床干预研究网络体系，针对不同“肠脑轴”临床特征的肥胖与糖尿病等代谢性疾病人群，开展多中心临床精准干预研究，实现代谢稳态失衡的有效缓解或治愈。

## 三、申请要求

（一）申请书的附注说明选择“肠脑互作新介质调控代谢性疾病机制与转化研究”，申请代码 1 选择 H07 及其下属申请代码。

（二）咨询电话：010-62328795。

# “配子/胚胎源性疾病的发病机制及防控策略”

## 重大项目指南

流行病学和基础研究证据表明：自配子发生至胚胎、胎儿发育阶段，父母的不良生活方式及环境因素，不仅可导致出生缺陷，也影响子代个体的远期健康，增加子代成人期慢性疾病发病风险。加强配子/胚胎源性疾病研究，明确其发病机制，补充对“疾病的发育起源”理论的认识，制定防治新策略，实现疾病防控关口前移，维护全生命周期健康。不仅具有重要的科学价值，对于提高我国人口质量，也具有深远的社会意义，是国家发展战略的重大需求。

### 一、科学目标

针对多数配子/胚胎源性疾病的病因不明、缺少防治手段的临床现状，聚焦亲代疾病、不良因素暴露等对配子质量、胚胎发育的影响，明确配子/胚胎源性疾病代际/跨代传递的信息载体，阐明配子/胚胎源性疾病的发病机制，发现疾病代际/跨代传递的共性规律和独特性，探索防治新策略。

### 二、研究内容

基于亲代、子代临床队列资源，利用动物模型、类器官、多组学技术、人工智能等多学科融合研究手段，明确导致配子/胚胎源性疾病的亲代危险因素，确证配子/胚胎源性疾病代际/跨代传递的信息载体，揭示其参与疾病发生的分子机制，制定防治配子

/胚胎源性疾病的新策略。重点开展以下研究：

（一）精源性疾病的发病机制及防治策略。

基于临床队列资源和动物模型，利用表观组、转录组、蛋白质组和代谢组等多组学手段，明确导致精源性疾病的亲代危险因素，发现精源性疾病代际/跨代传递的信息载体，并揭示其影响子代健康的分子机制；建立精源性疾病风险预测模型；发展精源性疾病临床防控的新技术方法，制定防治新策略。

（二）卵源性疾病的发病机制及防治策略。

利用临床队列资源、动物模型、多组学分析等手段，明确导致卵源性疾病的亲代危险因素，发现卵源性疾病的代际/跨代传递的信息载体（介质），并揭示其影响子代健康的分子机制；比较和发现精、卵介导疾病代际/跨代传递的共性规律和独特性；建立卵源性疾病的风险预测模型；发展卵源性疾病的临床防控的新技术方法，制定防治新策略。

（三）胚胎源性疾病的发病机制及防治策略。

基于临床病例资源并利用环境模拟舱和动物模型，研究妊娠期疾病、不良母体环境等因素导致的宫内环境异常对胚胎发育的影响，明确其影响胚胎发育的敏感期和易感组织器官，并揭示其致病的分子机制；针对胚胎源性疾病的建立风险预测模型，制定防治新策略。

（四）辅助生殖技术影响子代健康的分子机制与风险防控。

基于辅助生殖人群队列，明确辅助生殖技术和药物对配子质

量、胚胎质量及子代健康的影响；利用动物模型，结合表观组、转录组、蛋白质组和代谢组等多组学手段及人工智能，解析辅助生殖技术和药物影响子代健康的分子机制，指导辅助生殖技术的优化和发展。

### 三、申请要求

(一) 针对上述研究内容，分别设置 4 个课题，每个课题需围绕“配子/胚胎源性疾病的发病机制及防控策略”这一项目主题开展创新性的系统研究，课题间应有紧密的有机联系。

(二) 申请书的附注说明选择“配子/胚胎源性疾病的发病机制及防控策略”，申请代码 1 选择 H04。

(三) 咨询电话：010-62328653。

## “呼吸道黏膜感染与致病机制研究”重大项目指南

呼吸道病原（包括病毒、细菌和真菌等）感染长期严重威胁人民生命健康。宿主呼吸道黏膜免疫及微生态在呼吸道病原感染中发挥重要调控作用。病原与宿主之间、病原与常驻微生物之间、宿主免疫细胞之间及复合感染的病原之间发生复杂的相互作用，并且共同参与疾病的发生发展。然而，当前对于呼吸道病原感染致病及宿主防御机制的认识尚不充分，尤其是对于不同呼吸道病原感染的黏膜免疫和微生态的共性特征以及复合感染协同致病机制的深入理解近乎空白，极大限制了呼吸道感染有效防治策略的研发。探索呼吸道感染致病机制及宿主黏膜微环境的变化特征在疾病发生发展中的作用，将为重要呼吸道感染性疾病防治提供源头创新的理论基础。

### 一、科学目标

阐明重要呼吸道病原感染及其复合感染的致病机制，多维度、全方位解析病原感染后黏膜微生态变化及其免疫应答特征，揭示呼吸道病原、宿主黏膜免疫和呼吸道微生态的交互调控网络，为抗呼吸道感染防治新策略的研发提供源头创新的理论基础和靶点。

### 二、研究内容

#### （一）呼吸道感染肺部微生态变化图谱与互作特征。

描绘重要呼吸道病原感染及复合感染不同阶段的肺部微生态变化图谱，研究呼吸道感染不同阶段病原-微生物群-肺部免疫系统间三维互作调控机制，了解感染过程中肺部微生态与其

他组织器官或系统之间的互作特征及调控关系。

### (二) 呼吸道病原入侵宿主黏膜组织的病理过程及致病机制。

研究重要呼吸道病原感染入侵宿主黏膜组织的病理过程，鉴别不同类别呼吸道病原致病的机制差异；揭示和发现病原感染诱发组织损伤、免疫失衡及复合感染的致病机理和有效干预靶点，鉴定影响黏膜免疫及微生态稳态的关键病原分子和宿主因子及其生物学功能。

### (三) 呼吸道病原感染黏膜免疫应答特征与调控机制。

研究重要呼吸道病原感染及复合感染不同阶段，肺部区域免疫反应特征及固有免疫和适应性免疫的协同机制；鉴定关键免疫细胞在呼吸道感染中的分类和作用，发掘导致重症感染的关键细胞亚群并阐明其机制；发现病原与免疫细胞、免疫分子间相互作用网络的关键节点及调控机制，鉴定新免疫细胞亚群；了解免疫系统功能低下人群的免疫应答特征及调控机制的差异。

(四) 基于黏膜免疫与微生态调控靶点的呼吸道抗感染新策略。

解析病原体—黏膜微环境的代谢互作及其调节免疫重塑的分子机制，筛选并验证呼吸道病原感染的黏膜微环境调控靶点，开发基于新靶点的抗感染益生菌群、益生元、免疫调节剂、疫苗和佐剂、靶向生物制剂等，探究黏膜抗感染新策略。

## 三、申请要求

(一) 申请书的附注说明选择“呼吸道黏膜感染与致病机制研究”，申请代码 1 选择 H21、H22 及二者下属申请代码。

(二) 咨询电话：010-62328775。