



国家自然科学基金重点项目介绍

项目名称： 调控 Th17/中性粒细胞炎症性疾病中 HDAC2 与炎症小体



沈华浩教授

项目简介：

气道慢性炎症性疾病包括哮喘和慢性阻塞性肺疾病(COPD)。其中,哮喘是全球发病率增长最快的两种疾病之一,目前全球约有3亿哮喘病人,而中国就约有3千万哮喘患者,是全球哮喘病死亡率最高的国家之一;另外,WHO最新数据显示,目前全球COPD患者已超过2.3亿,而中国就约有4.5千万COPD患者,COPD已经成为中国城市第四大死因、中国农村第一大死因。研究表明,有部分哮喘患者存在中性粒细胞性气道炎症反应,而这些患者大多为重症哮喘,对糖皮质激素治疗并不敏感,表现为激素低效或者激素抵抗。其炎症特征不同于轻度哮喘,而与COPD相似。这些证据表明,以中性粒细胞反应为主的气道慢性炎症很可能是激素抵抗型重症哮喘和COPD发病的共同机制,对其分子机制的深入研究将为这两种气道慢性炎症性疾病的防治提供新的共同靶点。已知Th17能调控中性粒细胞性炎症,而IL-1信号途径能诱导Th17细胞极化。我们前期研究发现气道慢性炎症中组蛋白去乙酰化酶2(HDAC2)的表达水平和活性显著降低,而Nod样受体成员3(NLRP3)炎症小体调控的IL-1 β 表达显著升高。据此假设,HDAC2与炎症小体协同作用产生IL-1与IL-6等因子,从而诱导Th17极化并导致中性粒细胞性气道炎症。本课题组将在臭氧和吸烟诱导的气道慢性炎症模型中,利用HDAC2、NLRP3、IL-1、IL-6等基因敲除小鼠,通过整体模型、体外细胞共培养和细胞过继等方法,阐明这些因素在哮喘和COPD发病中对Th17/中性粒细胞炎症调控的关键分子机制,为开发研究治疗哮喘和COPD新的药物靶点提供理论依据,为临床预防哮喘患者病情恶化提供实验依据。对于控制重症哮喘、改善COPD症状、以及降低哮喘和COPD病死率具有极为重要的意义。

项目负责人：

沈华浩,教育部长江学者特聘教授,国家自然科学基金杰出青年基金获得者,主任医师,博士生导师。浙江大学博士,美国梅奥医学中心博士后。现为浙江大学医学部副主任,浙江大学呼吸疾病研究所所长,浙江大学医学院附属第二医院呼吸内科主任。近年来先后承担了包括国家“七五”、“十五”、“十一五”攻关、973计划、863计划、国家自然科学基金项目在内的国家、省部课题30多项,并多次获得浙江省科技进步奖。在国内外公开发表论文200多篇,其中SCI收录论文60余篇。主编或参加编写专业书籍15部。2004年获全国卫生系统先进工作者,2008年获本行业最高奖“中国呼吸医师奖”。任中华医学会呼吸病分会副主任委员,哮喘学组副组长,浙江省医学会呼吸分会主任委员。担任《中华结核和呼吸杂志》、《中华急诊医学杂志》、《中国呼吸与危重病杂志》、《中国新药和临床杂志》、《Chest中文版》、《国际呼吸杂志》等杂志编委或常务编委和国际期刊《Therapeutic Advances in Respiratory Disease》副主编。美国胸科医师学会资深会员(FC-CP)、美国Mayo Clinic客座科学家等职。

项目名称：

创伤性休克致小肠粘膜免疫损伤:LPDCs的作用及机制研究

项目简介：

无论在战争还是和平年代,创伤引起的休克始终威胁着人类的健康,而其后期所并发的全身感染及多脏器功能障碍已成为目前临床上最为棘手的问题。因此,深入研究创伤性休克后肠黏膜免疫功能改变的确切机制、开发理想的肠道粘膜免疫功能的保护方法十分必要。目前发现肠粘膜免疫的决策者——粘膜固有层树突状细胞(LPDCs)及其特征性表达的Toll样受体5(Tlr5)的状态决定了小肠粘膜下T、B淋巴细胞的分化方向,进而决定了肠道粘膜屏障的完整性以及机体细胞免疫的平衡。但创伤性休克后LPDCs究竟是以何种方式影响肠道局部及全

身的免疫状态目前尚不清楚。课题组的前期工作发现LPDCs在创伤性休克后能够诱导CD4+T细胞的分化异常,并且随着创伤后的时间以及创伤的严重程度不同出现规律性的双向变化,因此LPDCs是非常有前景的调节肠道免疫功能的治疗靶点。课题拟在创伤性休克小鼠模型的基础上研究LPDCs性能和非T细胞依赖免疫激活(视黄醇(RA)介导)信号途径的改变;并采用基因敲除小鼠(Tlr5 $^{-/-}$)进一步明确其发生机制。为创伤性休克导致免疫失衡提供解释,更为今后开发以LPDCs为靶标的新型免疫治疗提供理论依据。

项目负责人：

梁廷波,教授,主任医师、博士生导师,国家自然科学基金杰出青年基金获得者,卫生部有突出贡献的中青年专家。现为浙江大学医学院附属第一医院副院长,美国外科医师学会会员(FACS),国际肝移植学会(ILTS)会员,国际肝胆胰协会中国分会会员,中华医学会外科学分会青年委员,中华医学会外科学分会器官移植学组委员兼秘书。担任Hepatobiliary & Pancreatic Disease International、《中华外科杂志》、《中华消化外科杂志》、《中华肝胆外科杂志》等十余种杂志的编委。获2010浙江省卫生高层次创新人才,入选浙江省“151”人才第一层次。至今获得



梁廷波教授

各级科研基金20余项,其中负责国家自然科学基金项目4项,以第一或通讯作者发表SCI论文24篇,作为主要参与者获科技奖励9项,其中国家科技进步二等奖1项、浙江省科技进步一等奖3项。

项目名称：

表面层层自组装膜载药新型人工晶状体构建及其对LECs增生、迁移和转分化抑制的多重机制和相关信号通路研究

项目简介：

白内障是我国首位致盲性眼病,手术是其唯一有效治疗手段。但是,白内障术后,由于残余晶状体上皮细胞增生、迁移和上皮-间质转分化引起晶状体后囊膜发生浑浊,导致入射光线发生散射而难以在视网膜上清晰成像,2至5年内20%~40%患者会再次出现视力下降。如何有效抑制晶状体上皮细胞的增生、迁移和转分化一直是白内障术后并发症防治研究的难点和热点。

经过近二十年的研究,目前仍无任何一种药物或生物活性分子能够完全抑制晶状体上皮细胞的增生、迁移或转分化。另外,由于术后晶状体上皮细胞的增生、迁移和转分化是一个长期而复杂的病理过程,如何在眼内长时间维持药物有效治疗浓度是一大难题。人工晶状体作为眼内植入物,具备作为药物载体的

潜在优越性:人工晶状体表面释放的药物能直接作用于与之相邻的晶状体上皮细胞,易于在眼内形成并维持有效治疗浓度环境,同时不易对眼内正常组织产生毒性损伤。本课题组近10年来在人工晶状体表面改性方面做了大量研究工作,前期研究已经成功将 α -烯丙基葡萄糖苷、聚乙二醇和磷脂单体分别接枝到人工晶状体表面,并发现表面改性后的人工晶状体显著抑制了术后炎症反应,并减少了人工晶状体表面晶状体上皮细胞的粘附和增生。近年来更通过应用静电层层自组装技术在人工晶状体表面成功构建了TGF- β 2抗体多层膜,在保持抗体免疫活性,显著抑制晶状体上皮细胞迁移和转分化的同时,保持了人工晶状体原有光学和力学特性不变。本课题拟应用静电层层自组装和酯化修饰技术,构建前表面缓释抗增殖药物,后

表面组装TGF- β 2抗体多层膜的表面载药新型人工晶状体,通过细胞、分子生物学技术和活体试验,寻求高效、安全地抑制晶状体上皮细胞增生、迁移和转分化的新策略,并进一步深入研究其作用机制及对相关细胞信号通路的影响。

项目负责人：

姚克,教授,博士生导师,浙江省特级专家,浙江大学眼科研究所所长,浙江大学医学院附属二院眼科中心主任,中华医学会眼科学分会副主任委员,中国医师协会眼科分会副会长,亚太白内障屈光手术学会常务理事,中华医学会全国白内障人工晶体学组组长,浙江省医学会眼科学会主任委员。《中华眼科杂志》副主编,《中华实验眼科杂志》副主编,Asia-Pacific Journal of Ophthalmology编委。获得或完成国家、省部级科研项



姚克教授

目10余项,其中包括十一五国家科技支撑计划项目1项,十一五支撑项目分课题1项,国家自然科学基金重点项目1项,面上项目3项,浙江省科技厅重大专项1项,浙江省眼科创新团队基金1项。获得国家科技进步二等奖2项,浙江省科技进步一等奖2项,国家发明专利4项。发表SCI论文70余篇,中华眼科杂志论文50余篇。

项目名称：

警报素 HNP1-3 在始动脓毒症致多脏器损伤中的作用、机制及其干预治疗的研究

项目简介：

脓毒症(sepsis)是创(烧)伤、感染及外科大手术等的常见并发症,脓毒症易并发脏器功能损伤,进一步发展为重症脓毒症,甚至脓毒性休克、多脏器功能障碍综合症。据统计,全球每年大约1800万人罹患脓毒症,脓毒症患者并发脏器功能损伤的发生率为25~67%,死亡率高达30~70%,脓毒症导致的脏器功能损伤已成为ICU患者死亡的首要原因。警报素是近年来提出的创伤、感染时组织细胞释放的内源性危险分子,其中HNP1-3是中性粒细胞最先释放的、含量最多的警报素。课题组的前期研究发现,HNP1-3基因拷贝数与其

多肽水平和机体炎症反应程度密切相关,是脓毒症致脏器损伤的独立危险因素;HNP1能活化机体免疫应答的重要分子,促进炎症介质的释放和细胞炎性改变,而且促进其他警报素的释放。因此探测HNP1-3可能作为始动警报素之一,在脓毒症致多脏器损伤中发挥重要作用。本课题拟从整体、细胞、分子水平,验证HNP1-3在脓毒症致多脏器损伤中的作用,探讨其在免疫炎症应答中的重要地位;揭示HNP1-3调节炎症反应的分子机制;探索干预HNP1-3对脓毒症致脏器损伤的治疗价值,从而阐明HNP1-3在脓毒症致多脏器损伤中的作用及机制,发现

脓毒症防治新的分子靶标,开辟脓毒症防治的新途径。

项目负责人：

方向明,教育部长江学者特聘教授、国家自然科学基金杰出青年基金获得者。浙江大学医学院附属第一医院城站院区麻醉科主任,中国医师协会麻醉学医师分会副会长、中华医学会麻醉学分会青年委员会副主任委员(执行主委)、中国微生物学会微生物毒素专业委员会委员、中华创伤学分会感染学组委员等。获TWAS-TWOWS首届亚洲青年女科学家奖,入选教育部新世纪优秀人才计划、浙江省151人



方向明教授

才工程、浙江省卫生高层次创新人才等。至今获包括973项目子课题、欧盟第六框架计划和国家自然科学基金等在内的多个科研项目资助,并获多项科研成果。