附件8

医学科学部重大项目指南

2020年医学科学部拟资助4个重大项目。项目申请人申请的直接费用预算不得超过1800万元/项。

“慢阻肺早期疾病演进相关机制和靶标发现”

重大项目指南

慢性阻塞性肺疾病（慢阻肺, COPD）是危害我国公众健康最严重的慢性呼吸系统疾病，其发病与有害因子暴露(烟草烟雾、生物燃料等)及宿主因素有关，在临床表现和疾病进展上呈现高度异质性，但是与病情发生发展相关的细胞和分子机制尚不清楚。以往的研究工作主要集中在慢阻肺晚期阶段，而对于慢阻肺发病早期阶段所知甚少。而针对慢阻肺发病早期阶段进行深入研究，发现慢阻肺始动和演进相关的细胞和分子机制，发掘疾病发生发展的生物标志物和潜在干预靶标，将为慢阻肺的早期防治提供重要科学依据。

一、科学目标

项目面向国家重大需求和科学前沿，针对慢阻肺缺乏早期有效干预措施这一关键问题，充分利用规模化人群队列、肺组织样本库和不同的慢阻肺模型，发现与慢阻肺早期疾病演进相关的分子通路、生物标志物和潜在干预靶点; 揭示肺部结构细胞、免疫细胞、生物活性小分子、体内微生态等在导致慢阻肺炎症慢性化和组织破坏中的关键机制，为发现慢阻肺治疗新途径提供科学依据。

二、研究内容

围绕慢阻肺早期疾病演进相关机制和靶标发现，开展以下研究：

（一）慢阻肺早期疾病演进相关分子通路及其靶标的发现。

以规模化人群队列为基础，充分利用多组学和系统生物学技术，发现与慢阻肺早期发生、疾病表型、预后评估等相关联的生物标记物与潜在靶标；分析生物标记物在慢阻肺发生和疾病进展过程中可能的作用机制及各通路间的相互作用。

（二）慢阻肺早期疾病演进的细胞及组织异质性研究。

通过比较早期（或轻度）慢阻肺、晚期慢阻肺患者肺组织及不同类型原代培养气道细胞的基因表达谱、组织病理分型、氧化应激及炎症反应，揭示慢阻肺的临床异质性与细胞及组织异质性关系和规律。

（三）慢阻肺早期疾病演进中的免疫学机制。

系统探索免疫细胞及其亚群在慢阻肺早期阶段的分布及功能，揭示肺结构细胞与免疫细胞间的互作模式和分子机制，及其在慢阻肺早期疾病演进中的作用，并发现潜在免疫治疗靶点。

（四）慢阻肺早期疾病演进中生物活性小分子的作用及机制。

筛选与慢阻肺早期疾病演进中气道和肺组织损伤与异常修复相关的生物活性小分子，揭示生物活性小分子在气道炎症慢性化和肺气肿形成中的作用和机制，发现潜在的干预新靶点。

（五）慢阻肺早期疾病演进中体内微生态的作用与机制。

研究体内微生态组成、变化在慢阻肺疾病发生中的作用及机制，揭示体内微生态对慢阻肺发生发展的影响。

三、申请注意事项

（一）本重大项目要求针对上述五部分研究内容，分别设置5个课题，每个课题需围绕“慢阻肺早期疾病演进相关机制和靶标发现”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“慢阻肺早期疾病演进相关机制和靶标发现”，申请代码选择H01。

“肾脏纤维化发生机制与干预”重大项目指南

慢性肾脏病是全球公共卫生问题，我国成人患病率超过10%。肾脏纤维化是多种肾损伤后导致终末期肾脏病（尿毒症）的共同通路，缺乏有效延缓和治疗的措施。本项目拟针对导致肾脏纤维化的重要肾脏疾病的免疫炎症发病机制、促纤维化的肾脏微环境、炎症细胞和肾脏固有细胞调控机制等开展深入研究，为阐明肾脏纤维化发生发展的新机制和发现潜在治疗干预靶点奠定科学基础。

一、科学目标

针对导致肾脏纤维化的重要肾脏疾病的防治需求和研究瓶颈，通过多学科交叉、优势研究团队强强联合，主攻肾脏纤维化发生发展过程中的关键环节，提出肾脏纤维化新机制，助推延缓和治疗肾脏纤维新药的创制进程，提升我国肾脏病研究领域的核心竞争力。

二、研究内容

围绕肾脏纤维化防治的核心科学问题---肾脏纤维化发生和发展的调控机制，在免疫炎症、肾损伤修复和纤维化过程中，集免疫学、分子生物学、生物信息学、表观遗传学、多组学等领域的先进技术，多学科深度交叉与有机互动，开展以下研究：

（一）肾脏免疫炎症与纤维化。

以重要肾脏疾病免疫炎症损伤为切入点，探讨免疫细胞和分子与肾脏固有细胞相互作用导致肾脏纤维化的分子机制和调控网络，发现干预靶点。

（二）肾脏纤维化与代谢异常和氧化应激调控。

集成多组学、生物信息学等领域的多学科交叉技术，诠释肾脏损伤修复过程中肾脏固有细胞线粒体活性的调控机制与氧化应激的调控网络。

（三）促肾脏纤维化组织微环境和调控机制。

运用临床资源和动物模型，解析肾损伤后组织微环境的演进及调控网络，阐明肾脏修复和纤维化调控机制，探寻防治或逆转肾纤维化的新药物、新策略与新方案。

（四）肾脏纤维化进程关键分子标志物的发现与应用研究。

结合基础医学和现代生物学的最新进展与技术，诠释肾损伤进展至肾脏纤维化过程中肾脏固有细胞活化的信号通路，阐明反映肾脏纤维化进程中的关键分子标志物及其临床应用价值。

三、申请注意事项

（一）本重大项目要求针对上述四部分研究内容，分别设置4个课题，每个课题需围绕“肾脏纤维化发生机制与干预”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“肾脏纤维化发生机制与干预”，申请代码1选择H05。

“缺血性脑卒中神经损伤机制及修复策略的基础研究”

重大项目指南

脑卒中是由脑部血液循环障碍导致脑功能缺损为共同临床特征的一组脑血管疾病，是严重威胁人类健康的最主要疾病之一。目前我国每年新发卒中患者约240万，死亡患者约110万，约75%幸存者不同程度丧失生活和劳动能力，给社会及家庭带来沉重的负担，已成为国家重大慢病及健康战略亟需解决的重大问题。

缺血性脑卒中是最常见的卒中类型，近年来溶栓、血管内治疗等血管再通技术在脑卒中治疗方面取得了较大进展，但是,血管再通率高而患者临床获益比例较低的矛盾仍是目前临床实践中面临的重要问题，亟待进一步阐明脑卒中的神经损伤及修复机制并寻求有效治疗策略。本项目旨在深入研究缺血性脑卒中神经损伤及修复的关键机制及干预策略，为进一步提高脑卒中临床防治水平提供科学依据。

一、科学目标

面向脑卒中防治工作的重大需求，围绕缺血性脑卒中发生发展过程中神经细胞死亡、胶质细胞反应和脑功能恢复等关键科学问题，综合运用多种研究手段，整合临床资源及实施多学科合作，开展缺血性脑卒中神经损伤机理和修复策略研究，以阐明脑卒中发生发展过程中神经细胞损伤及死亡的分子基础，揭示胶质细胞的异质性活化对神经损伤及修复的影响和调控机理，解析神经血管单元各组分在脑卒中发生发展过程中的相互作用及其关键机制，寻求减少神经细胞死亡、促进神经重塑与脑功能恢复的关键防治靶点。并基于影响脑卒中后神经功能恢复的关键因素，开展临床转化研究，寻找脑卒中早期预警的生物标记，制定有效早期干预及治疗新方案，为脑卒中临床防治提供新策略。

二、研究内容

（一）缺血性脑卒中发生发展过程中神经细胞命运改变及调控机理；

（二）胶质细胞在卒中后神经损伤与修复中的作用和机理；

（三）缺血性脑卒中神经重塑与脑功能恢复的分子机制；

（四）缺血性脑卒中神经损伤修复综合干预新策略。

三、申请注意事项

（一）本重大项目要求针对上述4部分研究内容，分别设置4个课题。每个课题要紧紧围绕“缺血性脑卒中神经损伤机制及修复策略的基础研究”为主题开展深入、系统研究；课题间要有紧密和有机联系。

（二）申请书的附注说明选择“缺血性脑卒中神经损伤机制及修复策略的基础研究”，申请代码选择H09。

“基于全维度数据的智能诊疗研究”重大项目指南

基于全维度数据的智能诊疗研究是当前生物医学大数据时代的重大前沿问题，将人工智能技术应用于医疗大数据分析与应用，指导健康管理、临床决策和药物开发，具有十分重要的临床实践价值和社会意义。本项目通过对若干重大疾病智能化诊疗的研究，整合和挖掘高质量队列研究数据，建立疾病预防、致病机理解析及诊疗决策的新理论新模型，逐步实现诊疗决策系统的精准化、个体化和智能化，为重大疾病诊疗和药物干预提供新的理论基础和解决方案。

一、科学目标

面向科学前沿和重大临床需求，基于“高质量、高数量”多组学临床数据，融合不同尺度、不同模态数据，发展面向临床因果决策、非线性关联的人工智能算法，建立以跨时空、全维度医疗数据为基础的智能诊疗理论体系，为疾病发生与复发风险性分级、药物干预机制研究和个体化治疗提供新的解决方案。

二、研究内容

（一）智能精准诊疗的生物和数学基础研究。

数据智能决策理论、模型与算法研究，智能医疗技术及其成本、效益、风险、可行性建模分析，跨医院、跨地区、跨疾病拓展性应用建模分析，建立专病队列标准及共享机制的数据管理规范。

（二）智能诊疗共性关键技术研究。

建立面向重大疾病及慢病康复监测的基因、影像等新型生物标志物研究，群体大数据与个体小数据融合的迁移学习与自学习智能算法研究，可扩展应用的算法库及通用软件框架及在线分析共享平台。

（三）重大疾病诊治辅助智能决策研究。

基于大数据分析结果揭示疾病发生发展机制，建立疾病诊疗智能决策分析方法，建立治疗预后的风险性、有效性等预测建模分析并提供优化方案决策分析，建立新型智能诊疗标准。

（四）全维度数据智能诊疗实践应用研究。

围绕临床实际应用场景，依托现有高质量结构化数据库，建立多级医院规范化联动体系，实现数据驱动下的新型智能诊疗模式应用示范，降低社会经济成本、完善伦理规范。

三、申请注意事项

（一）本重大项目要求针对上述4部分研究内容，分别设置4个课题。每个课题要紧紧围绕“基于全维度数据的智能诊疗研究”为主题开展深入、系统研究；课题间要有紧密和有机联系。

（二）申请书的附注说明选择“基于全维度数据的智能诊疗研究”，申请代码1选择H18。