

## 医学科学部重大项目指南

2025 年医学科学部共发布 10 个重大项目指南，拟资助 6 个重大项目。项目申请的直接费用预算不得超过 1500 万元/项。

# “心力衰竭新分型体系的建立及其机制研究与靶向干预”

## 重大项目指南

我国心力衰竭（心衰）患者基数约 1300 万人，5 年生存率低于 50%。作为心血管疾病最后的战场，亟待开发新的治疗方法。心衰患者病理生理机制复杂、病因多样化，临床表型差异大，传统治疗缺乏精准的靶向方案，疗效不佳。因此，基于心衰队列和心脏移植样本库构建新的心衰分型体系，根据新分型体系进行机制解析、诊疗靶点的发现和人源化心衰模型的临床应用转化，对心衰精准治疗具有重要意义。

### 一、科学目标

基于心衰患者队列构建心衰新的精准分型体系，解析不同心衰分型的病理表型和分子机制，构建人源化心衰模型，建立靶向治疗方案。

### 二、研究内容

#### （一）心衰新分型体系构建。

基于多中心心衰队列和心脏移植数字病理样本库，集合临床检验、影像、病理等多模态数据，利用前沿算法实现数据整合、分类和交互验证，构建心衰新的分型体系；在多中心队列验证分型的可靠性，基于新分型开发数字孪生心脏及相应数据-信息交互平台，用于不同分型心衰的仿真、模拟和预测，并基于不同分型整合单细胞组、空间转录组、蛋白组、代谢组和影像组等多组学

数据，为新机制和新靶点的发现提供基础。

### （二）基于心衰新分型体系的机制解析。

探索不同心衰分型的核心病理表型和分子机制，揭示心衰中心肌细胞核心分子通路变化及其与非心肌细胞（免疫、成纤维和内皮细胞等）的交互网络，明确关键分子通路及其调控机制。

### （三）基于心衰新分型体系的人源化模型构建。

基于心衰队列和新分型，构建相应人源化心衰模型，特别建立有助于临床转化的人源化大动物、啮齿类动物模型和类器官等高度模拟心衰的新模型，为机制解析和靶向干预提供重要支撑。

### （四）基于心衰新分型体系的靶向治疗。

基于心衰新分型体系的机制解析建立靶向干预新策略。联合人工智能药物筛选和新药创制、医疗器械新技术研发、生物医学工程应用等提出不同分型心衰干预新方案（新药和器械等），构建心衰精准诊疗体系。

## 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“心力衰竭新分型体系的建立及其机制研究与靶向干预”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“心力衰竭新分型体系的建立及其机制研究与靶向干预”，申请代码 1 选择 H02。

（三）咨询电话：010-62328559。

# “胰腺外分泌功能异常机制与干预策略”重大项目指南

胰腺炎是胰腺外分泌功能异常最常见的病因，易反复发作、进展为慢性胰腺炎，且重症胰腺炎死亡率较高。此外，胰腺外分泌功能异常显著增加糖尿病、心血管事件发病风险，其诱发的胰腺炎后糖尿病为最常见的特殊类型糖尿病。当前胰腺外分泌功能异常的发病机制尚未完全阐明，且受损的胰腺功能难以通过现有手段实现有效恢复。因此，深入解析其病理生理机制并开发安全有效的功能重建策略，是亟待解决突破的关键科学问题和重大临床需求。

## 一、科学目标

本重大项目针对胰腺外分泌功能异常尤其是胰腺炎防治的重大临床需求，聚焦重症化、慢性化和胰源性糖尿病关键事件，系统解析胰腺炎症中腺泡-导管-胰岛的分子互作网络，阐明炎症微环境-外分泌损伤修复的关键调控机制。建立胰腺功能特异评估新方法 & 精准修复技术体系，推动基础研究成果向临床有效防治新策略的转化，为实现胰腺功能异常防治提供科学依据。

## 二、研究内容

基于前瞻性病例资源及样本，结合模拟临床表型的疾病动物模型、胰腺类器官、组织芯片等技术，多组学、多维度解析胰腺炎发生发展的关键分子机制及内外分泌互作调控网络，整合多学科开展以下研究：

### （一）胰腺炎重症化的分子机制。

绘制胰腺炎重症化发生、发展和恢复期动态演进特征，探索在危险因素（饮酒、高脂血症等）作用下胰腺局部炎症触发的局部及全身免疫学全景动态特征及调控机制，解析重症化进程中外分泌细胞损伤与修复命运转换的关键机制，建立早期识别分子标志物及预警模型。

### （二）胰腺炎慢性化的分子机制。

探索胰腺炎慢性化进程中“腺泡损伤-导管化生-星状细胞活化”谱系特征转变的分子调控网络与关键通路，深入探究遗传与环境因素在慢性化进程中的交互作用，构建高度模拟人疾病进程的动物及类器官模型，建立疾病状态下的胰腺外分泌功能多模态评价体系与精准分子分型。

### （三）胰源性糖尿病的分子机制。

阐明胰腺急性炎症状态下导致胰岛功能异常的炎症-代谢信号互作网络，解析胰腺慢性炎症进程中内、外分泌部实质细胞间对话与关键分子的动态演变轨迹，揭示炎症背景下内分泌部损伤的关键标志物（如代谢物、细胞因子等）。探索内分泌功能损伤对胰腺炎进展的调控机制。

### （四）胰腺功能异常干预策略研究。

围绕胰腺功能异常关键机制研发特异性小分子新药、构建胰腺特异性基因与细胞治疗策略，突破技术转化过程中的关键瓶颈，建立胰腺功能特异的评估体系，实现胰腺功能异常的有效防控。

### 三、申请要求

(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，课题间应有紧密的有机联系。

(二) 申请书的附注说明选择“胰腺外分泌功能异常机制与干预策略”，申请代码1选择H03及下属代码（以上选择不准确或未选择的项目申请不予受理）。

(三) 咨询电话：010-62328790。

# “创伤后应激障碍的机制与干预研究”重大项目指南

创伤后应激障碍（Post-Traumatic Stress Disorder, PTSD）是最具代表性的由应激导致的精神障碍，以创伤记忆异常巩固、情绪调节功能障碍及认知处理受损为特征。普通人群 PTSD 终生患病率为 6~8%，因其症状慢性化倾向与高复发率，造成沉重的社会经济负担，构成重大公共卫生挑战。创伤记忆异常是创伤事件诱发 PTSD 的核心病理机制，但其分子调控网络与神经环路机制尚未完全阐明，缺乏针对性的评估与干预技术，导致临床诊疗的诸多困境。旨在以创伤记忆异常为切入点，系统解析 PTSD 疾病发生的机制，开发风险预警与精准干预策略，为实现个体化诊疗提供科学依据，对降低疾病负担具有重要社会意义。

## 一、科学目标

围绕创伤后应激障碍预防和精准干预的重大需求，结合动物模型、高危人群队列、PTSD 人群队列研究，揭示 PTSD 的易感心理特征及创伤记忆异常的关键分子和核心环路，阐明其在创伤记忆编码、形成、巩固与再现过程中的动态变化规律，解析创伤记忆重塑的机制和路径，发现创伤记忆异常相关的标志物和干预新靶点，构建 PTSD 的预警体系和防治策略。

## 二、研究内容

### （一）PTSD 创伤记忆异常产生和维持的分子机制。

探索 PTSD 创伤记忆相关的遗传和表观遗传等因素，阐明创

伤记忆相关印迹细胞形成和维持的分子机制；解析参与创伤记忆编码、形成、巩固与再现过程的关键分子调控网络。

## （二）PTSD 创伤记忆异常的多感觉整合及环路机制。

探索多感觉整合（视觉、听觉和痛觉）影响创伤记忆编码、提取的突触、环路和网络机制，阐明多感觉整合影响创伤记忆的作用机制；揭示情感相关环路功能异常影响创伤记忆巩固、再现的新机制。

## （三）PTSD 预警体系与预防策略。

依托高危人群和 PTSD 人群队列，结合多维数据，筛选可动态监测、预警 PTSD 发生的外周和中枢生物标志物及易感心理特征，并进行验证；解析创伤人群创伤记忆异常相关神经环路及分子标志物的动态演化特征；构建 PTSD 风险预警体系，开发预防技术和策略。

## （四）PTSD 个体化精准干预新模式。

以大型临床队列的多维数据研究为基础，针对 PTSD 的感知觉、情感和记忆特征环路，建立 PTSD 的临床和生物亚型；结合易感心理特征，开发新型心理干预、神经调控和药物综合防治策略，构建 PTSD 的个体化精准干预新模式。

## 三、申请要求

（一）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“创伤后应激障碍的机制与干预研究”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。

耿晓光 北京科技大学

耿晓光 北京科技大学

耿晓光 北京科技大学

(二) 申请书的附注说明选择“创伤后应激障碍的机制与干预研究”，申请代码 1 选择 H10。

(三) 咨询电话：010-62327199。

耿晓光 北京科技大学

耿晓光 北京科技大学

耿晓光 北京科技大学

耿晓光 北京科技大学

耿晓光 北京科技大学

耿晓光 北京科技大学

## “呼吸道病毒广谱疫苗与免疫机制”重大项目指南

呼吸道病毒感染存在引发新发突发传染病大流行的潜在风险，对人民生命健康和国家安全构成重大威胁，带来了沉重的疾病负担。疫苗是预防呼吸道病毒感染和控制疫情传播的重要手段，但由于对呼吸道病毒如何突破现有疫苗防护的具体机制、如何有效诱导并维持广谱的呼吸道黏膜保护性免疫应答机制尚缺乏深入系统的理论认知，导致现有疫苗技术在应对经呼吸道传播的高变异病毒和新发大流行时存在明显局限。因此，理解呼吸道病毒广谱疫苗免疫学基础并探索定向诱导保护性免疫应答策略，具有重大的科学意义和应用价值。

### 一、科学目标

以建立广谱性与长效性的黏膜免疫保护屏障为目标，重点聚焦呼吸道病毒广谱疫苗关键组分设计、疫苗的广谱性黏膜免疫应答的诱导和维持机制，突破现有疫苗在广谱性和持久性方面的技术瓶颈，为构建全面的广谱疫苗体系提供理论基础和技术支撑。

### 二、研究内容

围绕呼吸道病毒广谱疫苗和免疫机制，在人体和动物模型中开展以下研究：

#### （一）呼吸道病毒免疫原理性设计。

解析呼吸道病毒突破现有疫苗防护的内在机制，针对呼吸道病毒多型别、高突变的特点，使用人工智能、结构生物学等方法

设计广谱免疫原，重点关注能够诱导广谱性黏膜免疫应答的免疫原设计；建立“免疫原理性设计-免疫应答可预测性-保护效能验证”的研究体系，指导呼吸道病毒广谱疫苗免疫原的精准设计。

## （二）佐剂与递送系统。

高通量筛选新型佐剂和递送系统有效成分，重点研究能够诱导呼吸道黏膜免疫保护的新型佐剂和递送系统并优化配方；研究适用于呼吸道黏膜给药、注射给药等不同给药途径的制剂，揭示疫苗有效组分的分布、代谢、免疫应答等动力学特征，建立佐剂-递送-免疫原协同增效理论模型，并评价其安全性、稳定性和递送及免疫增强效果。

## （三）呼吸道病毒广谱疫苗免疫应答规律。

构建并完善呼吸道病毒疫苗诱导的免疫应答评价体系，研究疫苗关键组分与机体免疫系统的互作规律，重点关注呼吸道黏膜免疫的调控机制，绘制疫苗诱导的免疫应答时空动力学图谱，鉴定疫苗诱导的黏膜免疫应答的标志物，揭示呼吸道病毒广谱疫苗的免疫应答特征与规律。

## （四）呼吸道黏膜免疫的广谱性与持久性机制。

鉴定疫苗诱导的与呼吸道黏膜广谱性免疫应答相关的关键效应分子和细胞亚群，研究呼吸道广谱保护性免疫的构成属性和效应机制，揭示呼吸道广谱免疫力的物质基础和运行规律；研究影响保护性免疫记忆形成的关键因素，阐明保护性免疫记忆的维持机制，多维度揭示呼吸道黏膜免疫保护持久性相关要素的生成途

径、定向诱导和维持的机理。

### 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“呼吸道病毒广谱疫苗与免疫机制”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“呼吸道病毒广谱疫苗与免疫机制”，申请代码选择 H11。

(三) 咨询电话：010-62327207。

## “脓毒症免疫功能障碍机制与干预研究”重大项目指南

脓毒症为感染诱发的危重症，是患者院内死亡的主要原因之一。免疫功能障碍是脓毒症发生发展的关键环节，主要包括早期免疫失调导致的多器官功能障碍与晚期免疫抑制导致的二重感染。脓毒症异质性大，细菌与病毒等病原生物与宿主因素诱发脓毒症器官损伤与免疫抑制的核心机制不甚清楚，临床尚缺乏针对性治疗措施。因此，深入解析脓毒症异质性的免疫功能障碍机制、探索精准分型与靶向干预策略，是突破脓毒症临床救治瓶颈的关键所在，具有极其重要的科学意义与转化前景。

### 一、科学目标

以脓毒症异质性为基础，阐明主要病原感染与宿主互作诱发免疫功能紊乱的病理生理机制，探索脓毒症的早期预警和免疫干预策略。

### 二、研究内容

#### （一）主要致病性细菌感染诱发脓毒症的免疫机制。

基于主要致病性细菌感染诱发脓毒症的临床信息和体内外模型，绘制宿主与细菌互作的全景动态免疫图谱，寻找发挥关键作用的免疫细胞和细胞因子，揭示重要细胞内信号转导通路与细胞间交互作用机制，阐明细菌感染所致脓毒症中免疫功能紊乱发生和演化的关键机制和节点。

#### （二）主要致病性病毒感染诱发脓毒症的免疫机制。

基于主要致病性病毒感染诱发脓毒症的临床信息和体内外模型，绘制宿主与病毒互作的全景动态免疫图谱，寻找发挥关键作用的免疫细胞和细胞因子，揭示重要细胞内信号转导通路与细胞间交互作用机制，阐明病毒感染所致脓毒症中免疫功能紊乱发生和演化的关键机制和节点。

### （三）脓毒症免疫抑制形成的病理机制。

整合分析不同病因所致脓毒症的免疫功能紊乱特征，发现从炎症因子风暴到免疫抑制的关键节点，探索各类免疫细胞分化、迁移、变异或耗竭的核心机制，分析神经、代谢等因素的作用，从而揭示脓毒症免疫抑制形成的核心机制及其调控途径。

### （四）基于脓毒症免疫异质性的精准分型及预警。

利用多模态数据和人工智能开发新方法，表征并识别关键免疫反应异常信息特征，探寻新型免疫标志物，建立基于脓毒症免疫异质性的多元免疫分型体系和临床预警系统，并通过临床队列验证其诊断及预警效能。

### （五）基于脓毒症免疫异质性的干预策略。

基于对脓毒症免疫功能障碍机制的全景多维度解析，寻找潜在药物干预靶标，针对疾病不同病理阶段、免疫紊乱不同表现研发免疫调节新方法，构建响应型、靶向性、个体化免疫调理和治疗方案，研发脓毒症精准免疫干预策略。

## 三、申请要求

（一）本重大项目要求针对上述研究内容，分别设置 5 个课

耿晓光 北京科技大学

耿晓光 北京科技大学

耿晓光 北京科技大学

题，每个课题需围绕“脓毒症免疫功能障碍机制与干预研究”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“脓毒症免疫功能障碍机制与干预研究”，申请代码 1 选择 H16。

(三) 咨询电话：010-62328775。

耿晓光 北京科技大学

耿晓光 北京科技大学

耿晓光 北京科技大学

耿晓光 北京科技大学

耿晓光 北京科技大学

耿晓光 北京科技大学

# “靶向线粒体功能的遗传代谢病精准检验新策略研究”

## 重大项目指南

遗传代谢病是指由基因变异引起的一类高度致畸致死的代谢性疾病，总体发病率约为 1/800。当前，针对遗传代谢病的传统诊断方法的特异性和敏感性不足，难以实现疾病的早期精准诊断。线粒体是细胞代谢的核心场所，超过 80%的遗传代谢病患者存在线粒体功能异常。通过系统挖掘和鉴定线粒体功能异常相关特异性标志物，可有效提升疾病发生发展的评估精度，为早期诊断和干预提供科学依据。本项目聚焦线粒体功能异常相关重大遗传代谢病，旨在挖掘具有重要生物学功能的线粒体相关标志物，并建立检测新策略新方法，推动疾病的早期精准诊断。

### 一、科学目标

围绕遗传代谢病实验室诊断标志物缺乏的核心问题，基于多中心、大样本临床队列，开展线粒体功能异常相关标志物的挖掘，解析关键标志物的分子机制及其调控网络，建立灵敏、简便、实时、动态的检测新策略和新方法，并开展临床应用评估。

### 二、研究内容

#### （一）筛选挖掘遗传代谢病线粒体相关标志物。

基于遗传代谢病临床队列资源，构建跨区域多中心线粒体功能异常相关遗传代谢病专病队列。利用血液及其它体液样本，挖掘并验证能够反映线粒体功能变化的多维度组学标志物，全面分

析血液等体液中游离的线粒体及其亚组分，利用生物信息技术，构建相关诊断模型体系。

(二) 明确线粒体相关标志物在遗传代谢病中的重要生物学作用。

利用体内外及类器官模型，揭示遗传代谢病中线粒体结构和功能缺陷的生物学机制，明确线粒体代谢标志物在线粒体相关细胞器互作以及在线粒体功能调控中的驱动作用，阐明标志物与线粒体功能异常的内在关联及在遗传代谢病演进中的动态变化特征，明确标志物在疾病早期预警、精准分型和疗效评估中的临床应用价值。

(三) 开发线粒体相关标志物检测新方法。

融合多学科技术优势，开发靶向线粒体标志物的高灵敏度、简便易行、可实时动态监测的新方法，建立能够精准反应基因表达与代谢物丰度、线粒体形态及功能、细胞器互作改变、遗传代谢病病程及严重程度的多维度精准检测方法。

(四) 靶向线粒体的遗传代谢病检验策略的临床验证及应用。

开展线粒体相关标志物检测新方法性能验证；开发检验检测标准品，建立质量控制体系；基于正常人群建立并完善标志物的正常参考区间；在多中心疾病队列中利用上述新技术新方法开展线粒体相关标志物的临床应用和诊断效能评估。

### 三、申请要求

(一) 本重大项目要求针对上述研究内容，分别设置 4 个课

耿晓光 北京科技大学

耿晓光 北京科技大学

耿晓光 北京科技大学

题，每个课题需围绕“靶向线粒体功能的遗传代谢病精准检验新策略研究”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“靶向线粒体功能的遗传代谢病精准检验新策略研究”，申请代码 1 选择 H26 及其下属申请代码。

（三）咨询电话：010-62328775。

# “基于免疫精准识别与应答机制的肿瘤免疫治疗新策略”

## 重大项目指南

肿瘤免疫治疗极具潜力，但临床有效率低，亟需深入探索肿瘤免疫识别与应答新机制，阐明肿瘤微环境及机体内环境对免疫识别与应答的影响，建立肿瘤免疫治疗新策略。

### 一、科学目标

发现免疫细胞精准识别肿瘤细胞与免疫应答的新机制，有效干预肿瘤细胞免疫逃逸，建立有利于免疫细胞识别与杀伤肿瘤的微环境和机体内环境，为肿瘤免疫治疗提供新策略。

### 二、研究内容

针对上述科学目标，利用临床样本、多种动物和类器官模型、人工智能等前沿技术和创新研究体系，开展以下研究：

#### （一）解析肿瘤细胞免疫原性（本内容设 1 个课题）

发现肿瘤新抗原，精准解析肿瘤细胞免疫原性，完善免疫原性的量化表征，同时筛选并鉴定免疫治疗新靶点；结合肿瘤抗原负荷、免疫细胞及免疫分子的激活状态等指标，构建肿瘤免疫原性评估新体系。

#### （二）探索免疫细胞识别与应答新机制（本内容设 1 个课题）

对免疫细胞进行多维度、高分辨解析，阐明免疫识别与应答过程中免疫细胞的表型、功能、表观遗传学及代谢等调控的时空演进规律及其细胞调控网络，探索肿瘤微环境及机体内环境对免

疫识别与应答的影响，发现肿瘤发生、侵袭、转移、治疗抵抗过程中介导免疫识别与应答的关键免疫细胞和核心分子。

(三) 探索基于新靶点与新机制的免疫治疗新策略 (本内容设 2 个课题)

基于以上研究发现的新机制与新靶点，开发靶向肿瘤细胞、免疫细胞以及肿瘤微环境的多维度治疗策略，如：针对肿瘤特异性抗原以及新型免疫检查点，研究抗体、小分子靶向药物、治疗性疫苗等肿瘤免疫治疗新策略，或更为安全有效的新一代 CAR-T、TCR-T 及 NK 等肿瘤细胞免疫治疗新方法。

### 三、申请要求

(一) 本重大项目要求针对上述研究内容，共设置 4 个课题，每个课题需围绕“免疫精准识别与应答机制以及肿瘤免疫治疗新策略”这一项目主题开展系统性创新研究，课题间应建立紧密的有机联系，从不同角度共同推进项目目标的实现。

(二) 申请书的附注说明选择“基于免疫精准识别与应答机制的肿瘤免疫治疗新策略”，申请代码 1 选择与研究内容相关的医学科学领域代码 (如 H18 等，根据具体研究方向确定)。

(三) 咨询电话：010-62329157。

# “炎症记忆在皮肤病复发与多系统损害中的机制及干预”

## 重大项目指南

皮肤病种类繁多，常伴有高复发率和多系统损害，成为影响患者生活质量和公共卫生的重大挑战。尽管已有研究表明炎症记忆在免疫炎症性皮肤病复发及多系统损害的发生发展中具有重要作用，但关键细胞、分子及其核心机制尚未阐明，这成为制约精准预警和干预策略开发的主要瓶颈。本重大项目以炎症记忆为切入点，系统研究其在免疫炎症性皮肤病复发以及多系统损害中的作用与机制，推动基础研究与临床转化，为实现皮肤病的精准预防与干预提供理论基础和实践指导。

### 一、科学目标

围绕免疫炎症性皮肤病复发与多系统损害的问题，系统解析炎症记忆形成机制，明确关键细胞亚群及其调控网络；揭示炎症记忆在疾病复发及多系统损害发生发展中的作用和机制，研发基于多模态数据的复发与多系统损害预警模型；探索并验证创新药物和细胞靶向疗法，为皮肤病的精准预防与治疗提供科学依据和技术方案。

### 二、研究内容

#### （一）皮肤炎症记忆形成机制。

利用表观基因组学、转录组学、代谢组学等多组学技术，发现在免疫炎症性皮肤病中具有炎症记忆作用的关键细胞亚群，特

别关注固有免疫记忆相关的新亚群；揭示代谢失衡、表观遗传修饰变化以及免疫微环境失调在诱导炎症记忆形成中的关键分子及核心通路，构建皮肤炎症记忆形成的理论模型。

#### （二）炎症记忆在皮肤病复发及多系统损害中的作用与机制。

利用基因编辑和组织工程等技术构建免疫炎症性皮肤病复发及多系统损害模型，运用临床样本明确炎症记忆细胞在疾病复发与多系统损害发生发展中的作用及其调控的核心分子；采用多组学和体内示踪等技术，系统解析炎症记忆引发的局部和系统免疫失衡的细胞和分子网络，并探究其驱动皮肤疾病复发及多系统损害发生发展的核心机制。

#### （三）皮肤病复发和多系统损害预警模型的构建。

基于大型临床专病队列，开发融合临床信息、图像数据、多组学数据和关键预警标志物的多模态融合 AI 技术，建立针对免疫炎症性皮肤病复发及多系统损害的精准早期预警模型，制定疾病的个性化干预管理新方案。

#### （四）创新药物与细胞靶向治疗开发。

以炎症记忆和复发形成的关键机制及核心靶点为基础，筛选和优化高效、精准药物靶点；结合细胞疗法开发靶向治疗方案，开展临床前研究，为疾病干预提供创新的解决路径。

### 三、申请要求

（一）本重大项目要求针对上述研究内容设置 4-5 个课题，每个课题需围绕“炎症记忆在皮肤病复发与多系统损害中的机制

及干预”这一项目主题开展创新性系统研究，课题间应有紧密的有机联系。

(二) 申请书的附注说明选择“炎症记忆在皮肤病复发与多系统损害中的机制及干预”，申请代码 1 选择 H12。

(三) 咨询电话：010-62328962。

# “代谢相关脂肪性肝炎组合靶标与原创药物发现”

## 重大项目指南

代谢相关脂肪性肝炎（MASH）发病率呈显著上升趋势，严重危害人类健康、加重医疗负担。MASH 发病机制复杂，代谢紊乱、慢性炎症反应以及细胞损伤等交互演进，临床缺少显著有效的治疗手段与药物。既往针对单一靶标、单一节点的药物研发策略效果不佳，亟需发现和确证对 MASH 具有显著优势疗效的潜在新靶标和靶标组合，阐明靶标组合的协同增效机理，探索从头发现组合靶标效应的科学范式，基于组合筛选和理性设计相结合的方式，针对组合靶标开展原创药物研发，获得具有显著优势疗效的原创候选药物，拓展组合靶标与组合药物研发新范式。

### 一、科学目标

发现和确证针对 MASH 的组合新靶标，研发具有显著优势疗效的原创候选药物，拓展组合靶标与原创药物研发新范式。

### 二、研究内容

针对以上科学目标，基于 MASH 发生发展的临床表现与病理生理特征，聚焦代谢紊乱、免疫失调、细胞损伤与纤维化等，发现和确证具有显著协同增效作用的新靶标组合，研发原创候选药物，建立组合药物与原创药物研发的共性理论与技术体系。主要开展以下研究内容：

（一）组合靶标发现与确证的共性理论与技术体系。

针对关键信号的调控通路组合、正负反馈、级联机制，组织细胞对话，或信号间时空整合规律等，建立人工智能模型与新算法，预测和验证关键分子的作用规律与组合机理，建立组合靶标发现与确证的基础理论和核心技术体系。

(二) MASH 代谢紊乱、免疫失调、细胞损伤与纤维化等关键分子事件及潜在靶标的发现与确证。

基于各类病理模型并结合临床，揭示 MASH 进程中的关键分子事件，解析代谢紊乱、免疫失调、细胞损伤与纤维化等发生机制，发现并确证具有良好成药性的潜在新靶标。

(三) MASH 组合靶标的发现与协同增效机理。

基于信号传递的调控通路组合，重点解析 MASH 进程中代谢紊乱、免疫失调、细胞损伤与纤维化等关键分子事件的协同调控规律与机理，发现具有显著治疗优势的靶标组合，验证其作为组合靶标的成药性，揭示整合效应的机理。

(四) 针对 MASH 组合靶标的原创候选药物研发。

针对 MASH 潜在新靶标与靶标组合，建立最大限度模拟 MASH 临床特征的筛选模型与体内外评价体系，开展活性筛选、理性药物设计与优化，发现具有良好成药前景的原创候选药物。

### 三、申请要求

(一) 针对上述研究内容，共设置 4 个课题，每个课题需围绕“代谢相关脂肪性肝炎组合靶标与原创药物发现”这一项目主题开展系统性创新研究，课题间应有紧密的有机联系。

耿晓光 北京科技大学

耿晓光 北京科技大学

耿晓光 北京科技大学

(二) 申请书的附注说明选择“代谢相关脂肪性肝炎组合靶标与原创药物发现”，申请代码 1 选择 H35。

(三) 咨询电话：010-62327212。

耿晓光 北京科技大学

耿晓光 北京科技大学

耿晓光 北京科技大学

耿晓光 北京科技大学

耿晓光 北京科技大学

耿晓光 北京科技大学

# “中药活性多糖化学与药理学关键科学问题研究”

## 重大项目指南

中药尤其是中药复方中多糖成分的含量很高，但以往对中药及中药复方药效物质的研究主要集中在小分子活性成分，对多糖等大分子活性成分研究较少。中药活性多糖的药理作用独特、作用机制复杂，但对其缺乏深入研究。同时，由于分离、纯化、制备、结构鉴定、构效关系以及体内检测等技术瓶颈，中药活性多糖的深入研究面临很大挑战。有效突破多糖研究技术瓶颈、解决中药多糖关键科学问题，既是全面阐明中药药效物质基础和作用机制的关键环节，也是多糖新药创制与发展的重要基础，对于开辟中药创新研究新赛道、塑造新优势，具有重要意义。

### 一、科学目标

突破中药活性多糖规模化分离制备、结构鉴定、质量控制、靶标分子发现、药代动力学方法等技术瓶颈，建立化学研究、构效关系分析等新技术与新方法；阐明中药活性多糖的药效特点、构效关系、作用机制以及药代动力学规律等重要科学问题；在中西医学理论指导下，综合运用多学科新技术与新方法，研究活性多糖对中药复方功效或整合作用的影响及其价值。

### 二、研究内容

选择来源于不同功效的单味中药或中药复方、具有明确药理活性、良好研究基础和应用前景的中药活性多糖，重点开展下列

研究:

(一) 中药活性多糖分离纯化、规模化制备以及质量控制等新技术、新方法(中药活性多糖化学研究)。

(二) 中药活性多糖的结构、构象解析及构效关系(中药活性多糖构效关系研究)。

(三) 中药活性多糖口服胃肠道代谢以及吸收、分布、代谢、排泄规律(中药活性多糖药代动力学研究)。

(四) 中药活性多糖的药效特点及其作用的靶细胞、靶标以及信号转导通路等(中药活性多糖作用机制研究)。

(五) 中药复方中活性多糖对中药复方功效或整合作用的影响及其机制(中药活性多糖对中药复方功效的作用及其机制研究)。

### 三、申请要求

(一) 针对上述五部分研究内容,分别设置5个课题。每个课题须紧密围绕项目主题“中药活性多糖化学与药理学关键科学问题研究”设置具体研究内容,鼓励探索新思路、新技术、新方法,进行系统、深入研究。课题间要有紧密和有机联系。

(二) 申请书的附注说明选择“中药活性多糖化学与药理学关键科学问题研究”,申请代码1选择H31或H32。

(三) 咨询电话:010-62328634。