

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	低氧预适应脑学习记忆功能保护的基础研究
推荐单位	推荐单位：内蒙古自治区医学会 推荐意见： 我单位认真审阅了该项目推荐书及附件材料，确认全部材料真实有效，相关栏目符合填写要求。 按要求，我单位和项目完成单位都已对该项目的拟推荐情况进行了公示，公示期间无异议。 该项目依托国家自然科学基金项目，其创新发明点主要有：（1）提出“低氧预适应的分子关键是神经细胞面临生死抉择时表达的改变”理论；（2）低氧预适应使脑保护因子脑红蛋白上调，脑损伤因子 PP1γ 下调；（3）转录调节因子低氧诱导因子-1 和影响染色体构象的 DNA 甲基转移酶的表达变化参与了低氧预适应诱导的神经保护；（4）低氧预适应对大脑认知功能具有促进和提高作用；（5）影响转录调节因子低氧诱导因子-1 和 DNA 甲基转移酶的化学药物可以提高低氧耐受和大脑认知功能。 这些发现将丰富晚期预适应形成的可能的分子机制的理论，将为临床有效预防和治疗缺血/低氧后认知功能损伤提供一个实验依据和理论指导。 经专家评审鉴定，推荐该项目申报 2021 年中华医学会科技奖。
项目简介	项目的背景： 低氧/缺血是导致学习记忆能力下降的重要因素，低氧预适应是通过亚致死性低氧刺激使机体产生内源性保护措施。其是指给组织或细胞一个亚致死性的低氧刺激，可以使组织或细胞对随后的致死性的缺血/低氧刺激产生耐受。到目前为止，虽然有低氧预适应可以使低氧/缺血动物学习记忆恢复甚至提高的报道，但只限于行为学和组织学上的讨论，其分子机制国内外尚未见报道。因此有必要对低氧预适应对学习记忆影响的分子机制进行研究。最新研究表明，DNA 甲基化在学习和记忆的形成中有重要作用。主要内容：，本研究从调节基因转录表达的主要方式之一的 DNA 甲基化入手，利用急性重复低氧预适应小鼠模型，利用 DNA 甲基转移酶的抑制剂 5-Aza，在行为学和分子生物学方面研究学习记忆相关的重要指标，从而探讨 DNA 甲基化作用作为一种分子机制参与低氧预适应对小鼠学习记忆影响的可能。同时本研究辅以体外培养细胞，利用 DNA 甲基转移酶的抑制剂 5-Aza，来进一步明确其作用机理及机制。从而较为系统地探明 3 种 DNA 甲基转移酶活力变化及与学习记忆相关的 2 个基因的甲基化变化在 HPC 增加小鼠学习记忆能力中的作用。 重要结果： 1. 低氧预适应可以使小鼠海马及皮层的 DNA 甲基转移酶（DNMT）3A 和 3B 在 mRNA 和蛋白水平表达降低，但是 DNMT1 的表达没有变化。利用体外培养的 NG108-15 细胞进一步验证，发现低氧预适应可以降低 DNMT1，DNMT3A 和 DNMT3B 的表达。 2. 向小鼠侧脑室注射 DNMT 的抑制剂 5-Aza-CdR（10μM）10μL,发现侧脑室注射 5-

	Aza-CdR 可以提高小鼠在水迷宫中学习记忆的能力，提示学习记忆能力的变化与 DNA 甲基化密切相关，而低氧预适应提高小鼠学习记忆的能力可能与其 DNMT 表达降低有关。 3. 低氧预适应可以降低低氧引起的细胞早期凋亡。 4. 低氧预适应可以降低与学习记忆密切相关的分子 PP1 gamma 的表达及 PP1 的活力。 5. 低氧预适应可以增加与学习记忆密切相关的分子 REELIN 的表达。 科学意义： 这将对深入了解低氧预适应对学习记忆保护作用的机制有重要意义，还可为临床上脑低氧/缺血后认知功能损伤的防治提供新策略和科学理论依据。 以上研究成果共发表 SCI 论文 9 篇，分别发表在 High altitude medicine & biology, Int JMol Sci, Neurosci Bull, J Toxicol Environ Health A, neurosignals 和 Biomed Pharmacother (SCI 源刊) 杂志上。基于以上成果发表的 SCI 论文被国内外他人引用 110 次，中英文文章在各数据库下载达百余次，受到相关研究领域专家的肯定和鼓励，部分研究成果多次在国际和国内作为大会报告进行交流，具有良好的社会效益
--	--

知识产权证明目录

序号	类别	国别	授权号	授权时间	知识产权具体名称	发明人
无						

代表性论文目录

序号	论文名称	刊名	年,卷(期)及页码	影响因子	通讯作者(含共同)	SCI 他引次数	他引总次数	通讯作者单位是否含国外单位
1	Involvement of nerve growth factor in mouse hippocampal neuronal cell line (ht22) differentiation and underlying role of DNA methyltransferases	J Toxicol Environ Health A	2018; 81,21: 1116-1122	2.653	邵国	2		否
2	Proteomic analysis of mouse cortex postsynaptic density following neonatal brain hypoxia-ischemia	Developmental Neuroscience	2017; 39, 1-4:66-81	3.041	江向宁 邵国	9		是
3	5-aza-2'-	Journal of	2017;	2.65	邵国	6		否

	deoxycytidine, a DNA methylation inhibitor, induces cytotoxicity, cell cycle dynamics and alters expression of DNA methyltransferase 1 and 3a in mouse hippocampus-derived neuronal ht22 cells	toxicology and environmental health. Part A	80,22: 1222-1229	3				
4	Effects of 5-aza-2'-deoxycytidine on expression of pp1gamma in learning and memory.	Biomed Pharmacot her	2016; 84:277-283	4.545	邵国	10		否
5	The Effect of Hypoxia Preconditioning on DNA Methyltransferase and PP1gamma in Hippocampus of Hypoxia Preconditioned Mice	High altitude medicine & biology	2014, 15: 483-490	1.43	邵国	10		否
6	The effects of CoCl ₂ on HIF-1 α protein under experimental conditions of autoprogressive hypoxia using mouse models	International Journal of Molecular Sciences	2014, 15(6): 10999-1012	4.556	邵国	19		否
7	Hypoxic preconditioning in an autohypoxic animal model	Neuroscience bulletin	2012, 28(3): 316-320	4.326	吕国蔚	9		否
8	The antihypoxic effects of	Neurosignals	2009 :	6.143	邵国	16		否

	neuroglobin in hypoxia-preconditioned mice and SH-SY5Y cell		17:19 6-202					
9	Hypoxic Preconditioning Improves Spatial Cognitive Ability in Mice.	Neurosignals	2007, 15(6): 314-321	6.14 3	邵国	12		否
10	Alterations of hypoxia-inducible factor-1 in the hippocampus of mice acutely and repeatedly exposed to hypoxia.	Neurosignals	2005, 14(5): 255-261.	6.14 3	邵国	21		否
11	5 - aza - cdr 对低氧预适应神经细胞 NG108 的 DNMTs 表达的影响	泰山医学院学报	2015, 000(012):1321-1323.	0	邵国			否
12	5-氮杂-2'-脱氧胞苷对小鼠海马神经元细胞系 HT22 细胞 DNA 甲基转移酶表达和细胞周期的影响	解剖学杂志	2018, 41(04):404-408	0	邵国		2	否
13	PP1 γ 基因 DNA 甲基化在学习记忆中的作用	中国实验动物学报	2017, 25(02):146-152	0	邵国		3	否
14	DNA 甲基转移酶 3B 异构体研究进展	生理科学进展	2017, 48(02):105-108	0	邵国			否
15	Hamartin 在低氧/缺血耐受中的作用	中国比较医学杂志	2017, 27(08):85-88	0	邵国		1	否
16	5-Aza-CdR 对低氧 NG108-15 细胞的影响机制研究	生物技术通报	2016, 32(01):213-	0	邵国		1	否

			219					
17	5-Aza-CdR 和低氧对小鼠海马中蛋白磷酸酶-1 γ 表达及对学习记忆的影响	动物医学进展	2015, 36(09):59-63	0	邵国		4	否
18	促红细胞生成素在低氧预适应中的神经保护作用	生理科学进展	2015, 46(05):383-386	0	邵国		4	否
19	急性重复低氧预适应小鼠海马组织蛋白磷酸酶 1 γ 表达的变化	神经解剖学杂志	2014, 30(06):644-648.	0	邵国			否
20	DNMT1、DNMT3A 和蛋白磷酸酶 1 γ mRNA 在低氧预适应晚期相小鼠海马组织变化	泰山医学院学报	2017, 38(02):121-125	0	邵国			否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	姓名：邵国 排名：1 职称：教授,教授 行政职务：学报编辑部主任 工作单位：内蒙古科技大学包头医学院 对本项目的贡献：学术思想主要提出者，负责项目总体设计和实施。直接领导并参与项目的实施，发现重复低氧后，动物脑组织中 PP1γ 下调和脑红蛋白上调，基因转录调节在基因表达变化扮演了重要角色，低氧预适应可以提高空间学习记忆，以转录调节为靶点的化学药物有应用可能。 姓名：张春阳 排名：2 职称：教授 行政职务：主任 工作单位：内蒙古科技大学包头医学院 对本项目的贡献：建立了低氧预适应体外模型，模拟低氧预适应小鼠，研究了低氧预适应后 DNMT 的变化，对科学发现及创新点（1）做出贡献。 姓名：姜树原 排名：3 职称：副教授 行政职务：无 工作单位：内蒙古科技大学包头医学院
---------	---

	对本项目的贡献：参与了化学药物处理 AD 细胞模型改善神经细胞存活的研究。发现影响 DNA 甲基转移酶活性可调节 AD 细胞的存活。对创新点（5）做出贡献 姓名：刘晓蕾 排名：4 职称：实验师,实验师 行政职务：无 工作单位：内蒙古科技大学包头医学院 对本项目的贡献：参与了低氧预适应对小鼠海马组织 DNA 甲基转移酶影响及 PP1γ 影响的研究。发现 DNA 甲基转移酶活性变化影响染色体构象可能是预适应分子关键。对创新点（5）做出贡献 姓名：谢伟 排名：5 职称：教授 行政职务：无 工作单位：内蒙古科技大学包头医学院 对本项目的贡献：化学预处理诱导的低氧耐受及 HIF-1 α 的变化与急性重复低氧暴露诱导的低氧耐受作用研究，对创新点（1）（2）（5）做出贡献。 姓名：贾小娥 排名：6 职称：教授 行政职务：无 工作单位：内蒙古科技大学包头医学院 对本项目的贡献：认知相关分子神经粘附分子（NCAM）的表达，长时程增强作用（LTP）的记录和 Morris 水迷宫实验均用来检测动物的认知能力，对创新点（3）（4）做出贡献。 姓名：巴德仁贵 排名：7 职称：讲师 行政职务：无 工作单位：内蒙古科技大学包头医学院 对本项目的贡献：项目具体实施，数据分析
主要完成单位情况	单位名称：内蒙古科技大学包头医学院 排名：1 对本项目的贡献：为项目提供开展研究所需的人员配备；提供基础研究所需要的实验室、分析仪器等；提供项目研究人员的工资、保安和设备器材的购置；依托完成单位申请国家级和省部级课题经费支持。完成本项目的全部工作。