

密级：不涉密

## 江苏省卫生健康委科研项目合同书

项目编号：M2024093

项目名称：circFOXO3 通过 TRIM47 介导的 IGF2BP2 泛素化调控神经血管单元在糖尿病视网膜病变中的作用与机制研究

主持部门：江苏省卫生健康委员会

主管部门：江苏省卫生健康委员会

承担单位：南通市第一人民医院

地址：南通市崇川区胜利路 666 号 邮政编码：226001

项目负责人：曹鑫 单位电话：0513-81111510

电子邮箱：caoxin512@163.com 手机号码：15896288062

起止日期：2025-01-01 至 2027-12-31

结题时间：2027-12-31

江苏省卫生健康委员会制  
二零二五年

M2024093



## 一、主要研究内容和预期的技术指标:

### 1. 探索 circFOXO3 与糖尿病性视网膜神经血管单元病变的相关性

为了明确 circFOXO3 与糖尿病性视网膜 NVU 病变的相关性,本研究拟从细胞层面、动物层面及临床标本层面三个方面进行研究:

#### (1) 细胞层面:

① 利用原位杂交、qRT-PCR、Northern blot 等实验方法,检测 circFOXO3 在视网膜神经细胞(包含 RGC、Müller 细胞、661w 细胞)及血管细胞(包含血管内皮细胞和周细胞等)中的表达分布情况;

② 构建高糖诱导的上述细胞模型,检测不同时间点 circFOXO3 的表达水平;

#### (2) 动物层面:

构建 STZ 诱导的 DR 小鼠动物模型,采用 qRT-PCR 实验,检测不同月龄视网膜组织中 circFOXO3 的表达水平;

#### (3) 临床层面:

检测 DR 病人及健康对照的临床标本中(包括血浆、房水或玻璃体) circFOXO3 的表达规律。

### 2. 明确 circFOXO3 对糖尿病引起的视网膜神经单元血管单元病变的调控作用

为了阐明 circFOXO3 是否能够调节 DR 中神经单元及血管单元的生物学功能,本研究拟从细胞层面及动物层面两个方面进行研究:

#### (1) 细胞层面:

① 通过干预 circFOXO3 表达,分析其对血管内皮细胞及 Müller 细胞功能的直接影响;

② 利用细胞共培养技术,明确干预 circFOXO3 表达对视网膜细胞间串扰的间接影响;

#### (2) 动物层面:

① 分别构建 circFOXO3 过表达及沉默的腺相关病毒载体,拟使用玻璃体注射干预 STZ 小鼠模型中 circFOXO3 的表达,对模型鼠视网膜 NVU 功能进行分析;

② 分别构建内皮细胞和胶质细胞 circFOXO3 特异性敲除小鼠,明确 circFOXO3 对糖尿病性视网膜 NVU 病变的调控作用。

### 3. 揭示 circFOXO3 通过 TRIM47 介导的 IGF2BP2 泛素化调控糖尿病视网膜神经血管单元病变的分子机制

(1) circFOXO3、IGF2BP2 和 TRIM47 在胞质的共定位情况:利用核质分离、原位杂交、qRT-PCR 及 Northern blot 等生物学实验;

(2) circFOXO3 与 IGF2BP2 互作的分子机制:通过 RIP 和 RNA pull-down 等实验明确两者间相互作用关系;采用 MeRIP、RNA pull-down 等方法阐明 m6A 修饰影响 circFOXO3 与 IGF2BP2 互作的分子机制;

(3) 泛素化连接酶 TRIM47 与 IGF2BP2 的分子机制:利用 RNA FISH、免疫荧光、CHX 检测蛋白稳定性等实验明确 IGF2BP2 发生泛素化降解的分子机制;

(4) 筛选 circFOXO3 与 IGF2BP2 的下游靶基因:采用公共数据库平台、RNA-seq;采用 RNA-FISH、RNA pull-down、RIP、qRT-PCR 等实验分析 circFOXO3/IGF2BP2/靶基因的相互作用关系;从在体离体两方面分析 circFOXO3/IGF2BP2/靶基因对糖尿病视网膜神经血管单元病变的调控作用。

### 4. 临床和转化应用

(1) 生物标志物探索:通过临床样本分析,确定 circFOXO3 是否可作为糖尿病视网膜病变的早期诊断标志物。



(2)治疗靶点开发: 基于 circFOXO3/IGF2BP2/TRIM47 通路, 探索其作为潜在治疗靶点的可能性, 为开发新型治疗策略提供理论依据。

## 5. 学术成果和专利

(1)论文发表: 预期在国际学术刊物 (SCI 索引) 上发表 2~3 篇研究论文。

(2)专利申请: 申请发明专利 1 项, 涉及 circFOXO3 在糖尿病视网膜病变中的应用。

预发





二、合同期内的研究进度计划，分年度达到的目标和研究方法及技术路线，包括时间进度安排、研究地点、规模（参加人数、经费投入），阶段成果，所采取的主要方法和技术路线：

## 【年度研究计划】

### 1. 第一年度（2025.01-2025.12）

目标：

- (1) 建立成熟的动物模型：STZ 诱导的糖尿病小鼠，检测 circFOXO3 在视网膜细胞和组织中的表达和定位；
- (2) 检测 circFOXO3 的表达对细胞功能的影响（离体）；
- (3) 检测 circFOXO3 的表达对视网膜神经血管单元的影响（在体）；
- (4) 继续收集对照组、DM 组、NPDR 组、PDR 组的临床样本；
- (5) 参加全国眼科学术大学交流一次。

研究方法及技术路线：

- (1) 细胞层面：利用原位杂交、qRT-PCR、Northern blot 等实验方法检测 circFOXO3 在视网膜神经细胞和血管细胞中的表达分布情况；构建高糖诱导的细胞模型，检测不同时间点 circFOXO3 的表达水平。
- (2) 动物层面：构建 STZ 诱导的糖尿病小鼠模型，采用 qRT-PCR 实验检测不同月龄视网膜组织中 circFOXO3 的表达水平。
- (3) 临床层面：检测 DR 病人及健康对照的临床标本中（包括血浆、房水或玻璃体）circFOXO3 的表达规律。

时间进度安排：

2025.01-2025.03：建立 STZ 诱导的糖尿病小鼠模型。

2025.04-2025.06：检测 circFOXO3 在视网膜细胞和组织中的表达和定位。

2025.07-2025.09：检测 circFOXO3 的表达对细胞功能的影响。

2025.10-2025.12：检测 circFOXO3 的表达对视网膜神经血管单元的影响，收集临床样本，参加学术交流。

研究地点：南通市第一人民医院眼科及相关实验室。

参加人数：项目负责人曹鑫及其团队成员，预计 5-10 人。

经费投入：预计投入经费 5 万元。

阶段成果：建立糖尿病小鼠模型，初步明确 circFOXO3 在视网膜细胞和组织中的表达规律，发表相关研究论文 1 篇。

M2024093

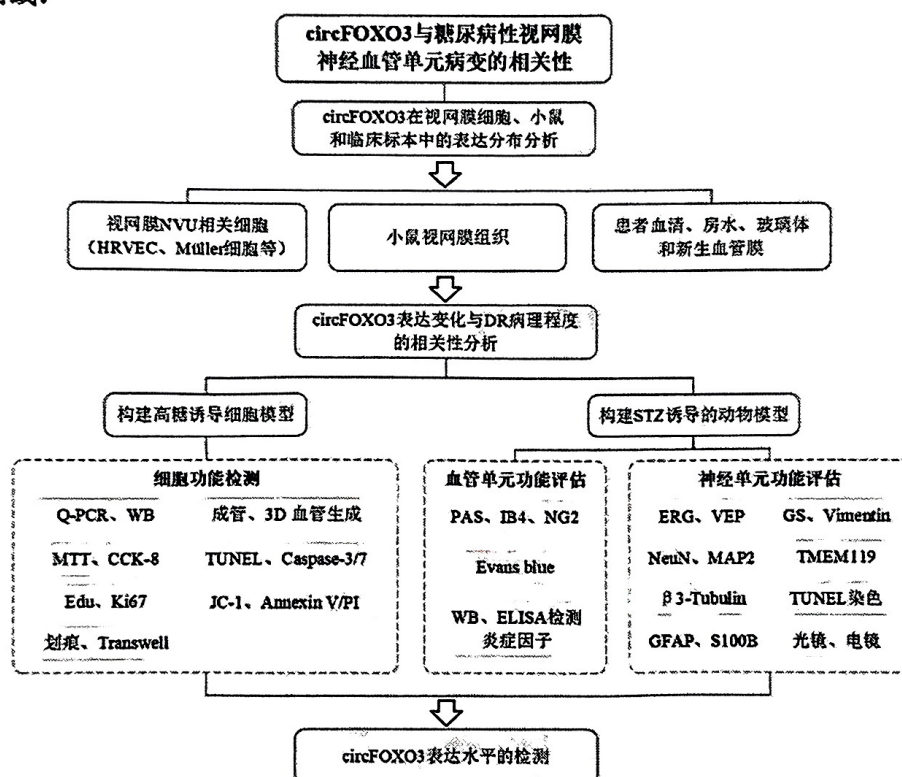




## 【具体研究方案及技术路线】

### 第 1 部分：探究 circFOXO3 与糖尿病性视网膜神经血管单元病变的相关性

技术路线：



## 2. 第二年度（2026.01-2026.12）

目标：

- (1) 过表达/沉默 circFOXO3 在视网膜细胞中的表达，评估视网膜神经血管单元中各细胞的功能状态；
- (2) 构建 circFOXO3 基因敲除的 STZ 糖尿病小鼠模型，评估 circFOXO3 对糖尿病视网膜神经血管单元病变的调控作用；
- (3) 分析 circFOXO3 与 IGF2BP2 蛋白的相关性分析；
- (4) 继续收集对照组、DM 组、NPDR 组、PDR 组的临床样本；
- (5) 参加全国眼底病会议交流一次。

M2024093



研究方法及技术路线:

(1)细胞实验: 在人源视网膜血管内皮细胞(HRVEC)和原代分离的Müller胶质细胞中过表达或沉默circFOXO3, 分析其对细胞功能的影响。

(2)动物实验: 构建circFOXO3基因敲除的STZ糖尿病小鼠模型, 评估circFOXO3对糖尿病视网膜神经血管单元病变的调控作用。

(3)分子机制研究: 通过RIP、RNA pull-down等实验验证circFOXO3与IGF2BP2的相互作用。

时间进度安排:

2026.01-2026.03: 过表达/沉默circFOXO3在视网膜细胞中的表达。

2026.04-2026.06: 评估视网膜神经血管单元中各细胞的功能状态。

2026.07-2026.09: 构建circFOXO3基因敲除的STZ糖尿病小鼠模型, 评估其调控作用。

2026.10-2026.12: 分析circFOXO3与IGF2BP2蛋白的相关性, 收集临床样本, 参加学术交流。

研究地点: 南通市第一人民医院眼科及相关实验室。

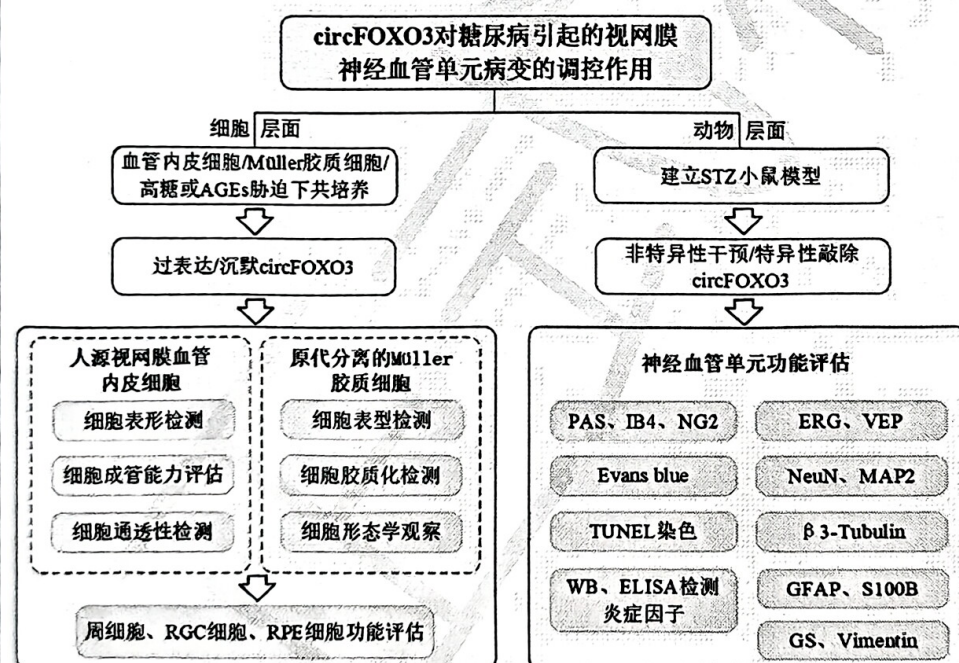
参加人数: 项目负责人曹鑫及其团队成员, 预计5-10人。

经费投入: 预计投入经费3万元。

阶段成果: 明确circFOXO3对视网膜神经血管单元病变的调控作用, 发表相关研究论文1篇。

## 第2部分: 明确circFOXO3对糖尿病引起的视网膜神经单元血管单元病变的调控作用

技术路线:



## 3. 第三年度 (2027.01-2027.12)

目标:

(1) 进行 circFOXO3 与 IGF2BP2 相互作用分析;

(2) 鉴定 IGF2BP2 的泛素连接酶 TRIM47 在细胞质中共定位情况、相互作用及对泛素化修饰的影响;

(3) 筛选 circFOXO3/IGF2BP2 的靶基因并验证其对视网膜神经血管单元的调控;

M2024093



- (4) 成果转化：将收集的数据和样本进行统计学分析，整理相关数据，撰写并发表论文；  
(5) 参加国际眼科会议一次。

**研究方法及技术路线：**

(1)分子机制研究：通过 RNA-FISH、免疫荧光、CHX 检测蛋白稳定性等实验明确 IGF2BP2 发生泛素化降解的分子机制；采用 RNA-seq 筛选 circFOXO3/IGF2BP2 的下游靶基因。

(2)成果转化：对收集的数据和样本进行统计学分析，撰写并发表论文，申请相关专利。

**时间进度安排：**

2027.01-2027.03：进行 circFOXO3 与 IGF2BP2 相互作用分析。

2027.04-2027.06：鉴定 IGF2BP2 的泛素连接酶 TRIM47 的相关作用。

2027.07-2027.09：筛选 circFOXO3/IGF2BP2 的靶基因并验证其调控作用。

2027.10-2027.12：进行成果转化，撰写并发表论文，参加国际眼科会议。

**研究地点：**南通市第一人民医院眼科及相关实验室。

**参加人数：**项目负责人曹鑫及其团队成员，预计 5-10 人。

**经费投入：**预计投入经费 2 万元。

**阶段成果：**揭示 circFOXO3 通过 TRIM47 介导的 IGF2BP2 泛素化调控糖尿病视网膜神经血管单元病变的分子机制，发表相关研究论文 1 篇，申请发明专利 1 项。

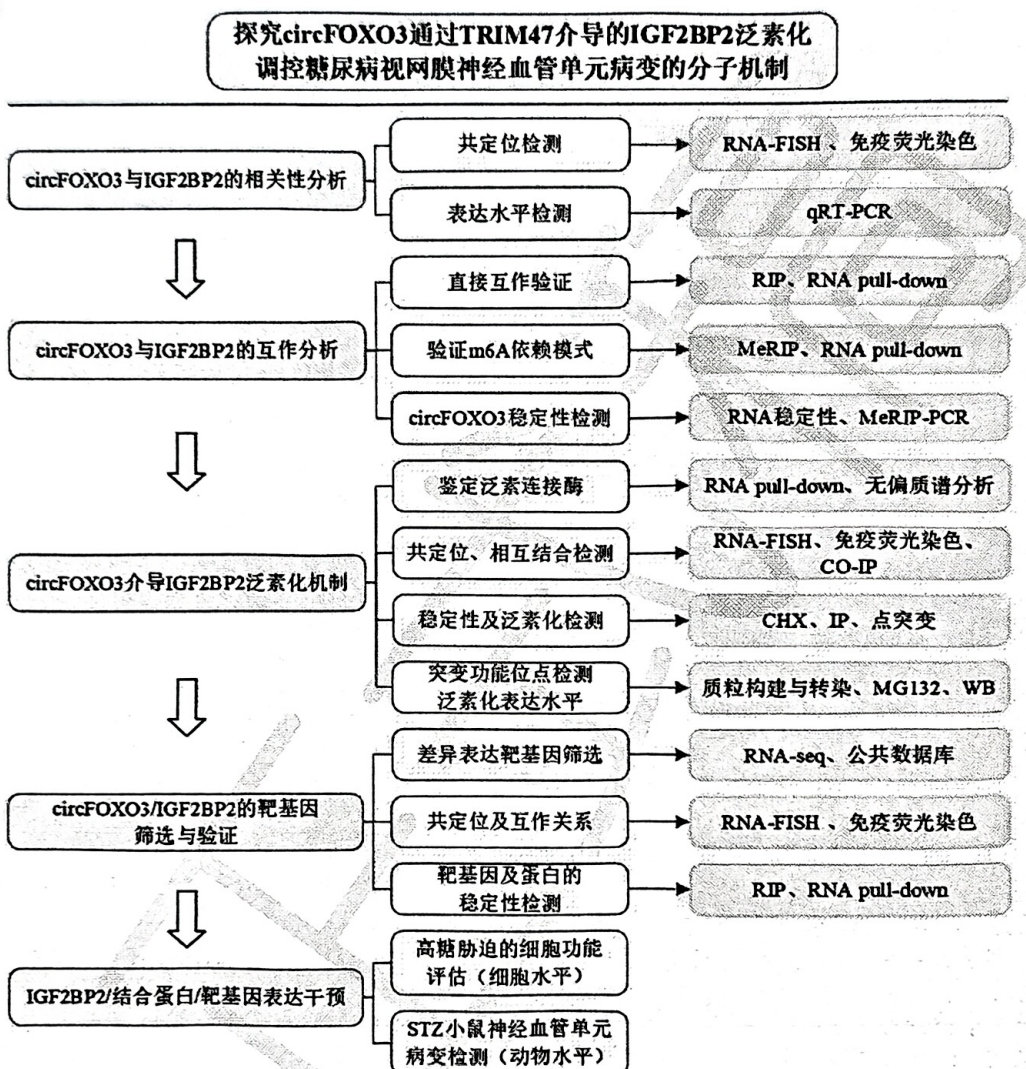




### 第 3 部分: 探究 circFOXO3 通过 TRIM47 介导的 IGF2BP2 泛素化调控糖尿病视网膜神经血管单元病变的分子机制

本部分采用人源视网膜血管内皮细胞 (HRVEC) 和原代分离的 Müller 胶质细胞为研究对象。

技术路线:



### 【总结】

本项目计划在三年内,通过细胞实验、动物模型构建和临床样本分析,系统研究 circFOXO3 在糖尿病视网膜病变中的作用机制。研究地点主要在南通市第一人民医院眼科及相关实验室,预计参与人数 5-10 人,总经费投入 10 万元。项目预期将发表 1~2 篇 SCI 论文,申请 1 项发明专利,并在国内外会议上进行学术交流。

M2024093



### 三、预期达到的技术经济效益和社会效益：

#### 技术经济效益

##### 1. 基础研究突破与创新

- (1)新机制揭示：通过研究 circFOXO3 在糖尿病视网膜病变（DR）中的作用机制，尤其是其通过 TRIM47 介导的 IGF2BP2 泛素化调控视网膜神经血管单元的机制，有望填补当前对 DR 发病机制认知的空白。这种基础研究的突破将为后续的临床应用提供理论支持。
- (2)潜在靶点发现：circFOXO3 及其调控的信号通路可能成为 DR 早期诊断和治疗的新靶点。通过开发针对 circFOXO3 或 IGF2BP2 的药物，有望改善现有治疗方案的局限性，提高治疗效果。
- (3)技术平台建设：项目涉及的高通量测序、分子生物学实验（如 RIP、RNA pull-down、MeRIP 等）以及动物模型构建等技术，将进一步完善研究团队的技术平台，提升团队在相关领域的科研能力。

##### 2. 临床应用与转化

- (1)早期诊断标志物：如果 circFOXO3 能够作为 DR 的早期诊断标志物，将有助于在疾病早期阶段进行干预，减少因 DR 导致的视力丧失和失明。早期诊断可以降低医疗成本，提高患者的生活质量。
- (2)新型治疗方法：基于 circFOXO3/IGF2BP2/TRIM47 通路的调控机制，开发新的治疗策略或药物，有望提高 DR 的治疗效果，减少并发症的发生，降低长期医疗费用。
- (3)专利与成果转化：项目预期申请发明专利 1 项，这些专利成果可以转化为实际的医疗产品或技术，推动相关产业的发展，带来经济效益。

#### 社会效益

##### 1. 改善患者生活质量

- (1)视力保护：通过早期诊断和有效治疗，减少 DR 导致的视力下降和失明，帮助患者保持正常的生活和工作能力，提高生活质量。
- (2)心理健康：视力的保持有助于减少患者因视力问题导致的心理压力和抑郁情绪，促进心理健康。

##### 2. 减轻社会医疗负担

- (1)降低致盲率：DR 是导致工作人群视力丧失和失明的主要原因之一。通过本项目的研究成果，有望降低 DR 的致盲率，减少因失明导致的社会和经济负担。
- (2)优化医疗资源配置：早期诊断和有效治疗可以减少 DR 患者进入晚期治疗的比例，降低医疗资源的消耗，优化医疗资源的分配。

##### 3. 推动学科发展与人才培养

- (1)学科建设：本项目涉及眼科学、分子生物学、病理学等多个学科领域，研究成果将推动相关学科的交叉发展，提升学科整体水平。
- (2)人才培养：项目实施过程中，将培养一批具有创新能力和实践能力的科研人才，为相关领域的发展提供人才储备。

##### 4. 提升公众健康意识

- (1)健康教育：通过项目的宣传和推广，提高公众对糖尿病视网膜病变的认知，增强公众对糖尿病及其并发症的防范意识，促进健康生活方式的普及。
- (2)患者教育：加强对 DR 患者的教育，提高患者对疾病的认识和自我管理能力，减少因缺乏知识而导致的病情延误。

### 四、项目承担单位和参加单位研究分工情况，请按排列顺序列出

（注：“经费分配”是指项目总经费的分配，单位为万元）：

M2024093



单位名称	研究分工	经费分配	主研人员签字
南通市第一人民医院	课题构思、实验设计、技术操作、数据分析、论文撰写、专利申请	10	曹金 黄黎黎 袁晓峰 沈晓峰 郭洋红 李红 刘天怡 吴山 刘峰 樊峰

谢莹  
李红  
袁晓峰  
沈晓峰  
郭洋红  
李红  
刘天怡  
吴山  
刘峰  
樊峰

回  
来  
取  
件



五、甲方确认在合同规定的研究期间拨付给乙方研究经费如下：

单位：万元

研究经费 总 额	省卫生健康委 拨款	其它部门 拨款	自筹	贷款	其它
10	5	0	5	0	0

如有其它部门拨款，请在下面按要求说明。

拨款单位名称	拨款总额 (万元)	拨款时间	其它说明



M2024093

项目经费支出情况（单位：万元）	
省拨款金额：5	
科目	预算金额
一、直接费用	9
1、设备费	0
(1) 购置设备费	0
(2) 试制设备费	0
(3) 设备改造与租赁费	0
2、材料费	3
3、测试化验加工费	2
4、燃料动力费	0
5、差旅费	0.5
6、会议费	0.5
7、出版/文献/信息传播/知识产权事务费	1
8、专家咨询费	2
9、其他	0
二、间接费用	1
10、管理费	1
11、绩效考核支出	0
合计	10



六、各类型项目须按照省财政资助额度,项目承担单位给予不低于1:1比例的资金配套。项目经费须专款专用,按合同中的预算开支,不得挪用或截留,如发生此类情况,一经查实,甲方有权终止项目;并追回所拨项目经费。

七、在项目实施过程中,甲方主要负责组织协调解决重大问题。根据合同执行情况,必要时在专家论证的基础上,与丙方协商对合同进行调整。乙方负责组织完成合同所规定的各项研究任务,丙方负责监督检查,保证合同的实施。各方应保证合同中计划经费的投入。

八、在项目实施过程中,如乙方根据研究情况要对合同进行修改,需及时向甲方或丙方书面提出,经甲、丙方组织讨论同意后方有效,并按修改后的合同执行。乙方自行修改无效,并负责赔偿所有损失。

九、合同期满后,由甲方组织专家进行统一结题,未按合同要求完成者,取消日后申请委科研项目资格,同时甲方有权追回拨款。

十、验收后的项目,如需进行临床试验的要在有关部门批准后方可进行。

十一、签约各方对秘密资料负有保密责任,未经甲方批准,不得在公开发表的论文中引用保密数据,试验结果或其它有关资料,也不得泄露给甲、乙、丙三方之外的单位和个人。

十二、本合同必须经过项目主持部门(甲方)——江苏省卫生健康委员会、项目承担单位(乙方)、项目保证单位(丙方)——当地卫生健康委员会三方共同签字盖章才有效。

十三、本合同正式文本一式四份,甲方留存一份,乙、丙方及负责人各存一份。





十四、签约各方:

主持部门(甲方): 江苏省卫生健康委员会



主管处室负责人(签章):



承担单位(乙方): 南通市第一人民医院

开户银行: 中国银行南通陈家园支行 帐号第 480658221022

开户名: 南通市第一人民医院

法定代表人或委托

代理人(签章):

Handwritten signature in blue ink.

项目负责人(签章):

Handwritten signature in blue ink.



保证单位(丙方): 南通市卫生健康委员会

法定代表人或委托代理人(签章):



M2024093



附件信息

附件名称

立项伦理审查批件--曹鑫



M2024093



南通市第一人民医院伦理委员会  
临床研究伦理审查批件

伦理审查编号：2025XM071

项目名称	circFOX03 通过 TRIM47 介导的 IGF2BP2 泛素化调控神经血管单元在糖尿病视网膜病变中的作用与机制研究		
项目来源	江苏省卫健委	研究类型	观察性
主要研究者	曹 鑫	研究单位	南通市第一人民医院
审查方式	简易程序审查	审查类别	初始审查
审查地点	伦理委员会办公室		
审查文件	1、伦理审查申请表 2、研究方案（V1.0 2025.2.01） 3、知情同意书（V1.0 2025.2.01）		
审查意见	批准开展本研究		
<p>注意事项：</p> <p>本项临床试验应当在伦理委员会批准进行之日起3年内实施，逾期未实施的，本审查批件自行失效。</p> <p>1、请遵循《医疗卫生机构开展研究者发起的临床研究管理办法》、遵循伦理委员会批准的方案开展临床研究，规范签署知情同意书，保护研究参与者的合法权益。</p> <p>2、研究过程中若变更主要研究者，对临床研究方案、知情同意书、招募材料等的任何修改，请研究者提交修正案审查申请。发生严重不良事件，请研究者及时提交严重不良事件报告。</p> <p>3、请按照伦理委员会规定的定期跟踪审查频率，研究者在截止日期前1个月提交研究进展报告；向伦理委员会提交研究进展的汇总报告；当出现任何可能显著影响试验进行、或增加受试者危险的情况时，请申请人及时向伦理委员会提交书面报告。</p> <p>4、研究纳入了不符合纳入标准或符合排除标准的受试者，符合中止试验规定而未让受试者退出研究，给予错误治疗或剂量，给予方案禁止的合并用药等没有遵从方案开展研究的情况；或可能对受试者的权益/健康以及研究的科学性造成不良影响等违背伦理原则的情况，请研究者提交违背方案报告。</p> <p>5、研究者暂停或提前终止临床研究，请及时提交暂停/终止研究报告。完成临床研究，请申请人提交研究完成报告。</p>			
定期跟踪审查频率	12 个月		
伦理委员会	南通市第一人民医院医院		
日期	2025 年 2 月 13 日		

伦理委员会地址：江苏省南通市崇川区胜利路 666 号      邮编：226001      联系电话：0513-81111716

