

## 关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

山东大学 李延青先生/女士:

根据《国家自然科学基金条例》的规定和专家评审意见,国家自然科学基金委员会(以下简称自然科学基金委)决定批准资助您的申请项目。项目批准号: 81330012, 项目名称 在体示踪益生菌治疗肠易激综合征的微生物生态动力学研究, 资助金额 290.00 万元,项目起止年月: 2014 年 01 月至 2018 年 12 月,有关项目的评审意见及修改意见附后。

请尽早登录科学基金网络信息系统(<https://isis.nsfc.gov.cn>),获取《国家自然科学基金资助项目研究计划书》(以下简称计划书)并按要求填写。计划书电子文件通过科学基金网络信息系统(<https://isis.nsfc.gov.cn>)上传,由依托单位确认后,自然科学基金委进行审核;计划书纸质文件(一式两份)由依托单位审核并加盖单位公章后报送至自然科学基金委项目材料接收工作组。

自然科学基金委接收依托单位提交计划书电子版截止时间为 **2013 年 9 月 11 日 16 点前**,提交计划书电子修改版截止时间为 **2013 年 9 月 18 日 16 点前**;计划书纸质版于计划书电子版通过自然科学基金委审核后再行打印(建议双面打印),自然科学基金委接收计划书纸质版截止时间为 **2013 年 9 月 27 日 16 点前**。

请按照依托单位规定时间,及时将计划书电子版和纸质版先后提交依托单位进行确认审核。对于有修改意见的项目,请按修改意见及时调整计划书相关内容;如对修改意见有异议,须在计划书电子版报送截止日期前提出。计划书电子文件和纸质文件内容应当保证一致。

未说明理由且逾期不报计划书者,视为自动放弃接受资助。

附件:项目评审意见及修改意见

国家自然科学基金委员会

医学科学部

2013 年 08 月 15 日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81330012	项目负责人	李延青	申请代码 1	H03
项目名称	在体示踪益生菌治疗肠易激综合征的微生物生态动力学研究				
资助类别	重点项目	亚类说明			
附注说明					
依托单位	山东大学				
资助金额	290.00 万元	起止年月	2014 年 01 月至 2018 年 12 月		
<p>通讯评审意见：</p> <p>&lt;1&gt;本项目结合临床获得的利用益生菌成功治疗 IBS 的经验，采用示踪基因质粒转导、CLE 及 16s rDNA 基因高通量测序技术等先进的技术研究益生菌进入肠道内的分布、定植、数量等“微生物生态动力学”改变，同时根据前期研究提出益生菌可能逆转 IBS 模型中肠道神经胶质细胞出现的高敏状态的假说，以期阐明益生菌获得较好疗效的发生机制。课题具有一定的临床应用价值，但进行人体益生菌示踪检测具有干扰因素多，定位的广度及深度容易受限，同时申请者虽已通过通过伦理审查，但无法证实经过质粒转染的益生菌的安全性。</p> <p>&lt;2&gt;本重点项目研究拟明确益生菌摄入后在肠道内定植情况与动态改变，以及在益生菌的作用下，肠道原有菌群发生的动态改变，从而探索微生物影响肠道功能的机制。本申请具有明确的研究方向以及创新的学术思想，研究内容清晰合理。项目申请人在该领域具有丰富的科学研究经验，多次在高水平的国际科研期刊上发表相关论著，具有较强的可行性。</p> <p>&lt;3&gt;益生菌已被广泛用于肠道疾病的治疗，但其具体定植部位及如何影响肠道微生物生态的具体机制尚不清楚。申请者拟通过示踪技术了解益生菌在体内定植的空间位置变化及肠道菌群的动态变化。为了深入了解益生菌治疗肠病机制和优化治疗奠定基础。选题有很好的实用性，具体方案设计合理，前期工作也相对完善。</p> <p>&lt;4&gt;该课题通过构建示踪基因，应用共聚焦显微内镜等研究益生菌在体内的动态变化及其作用机制，提出了微生物生态动力学的概念及设立了研究方向，具有一定的创新性。研究内容设计比较严谨，技术路线清晰。其每一阶段的实验设计可以回答要阐述的科学问题。申请者及其团队具有较强的科研实力，尤其在共聚焦内镜的研究方面做了大量工作；并且前期工作基础很好，有大量的前期工作说明本课题进一步实施的可能性，可望达到预期结果。</p> <p>&lt;5&gt;肠道菌群在多种肠道疾病包括肠易激综合征的发病中起到重要作用。申请人及其团队前期在肠道疾病方面进行了较多有意义的探索，取得了一定的原创性成果，包括发现益生菌可调节肠易激综合征的肠道屏障功能。拟通过在体和离体示踪标记益生菌，深入探讨益生菌在肠易激综合征中的作用及机制。</p> <p>&lt;6&gt;申请者拟采用 16S rDNA 测序和 CLE 技术追踪 eGFP 标定的益生菌，旨在建立消化道菌群的“微生物生态动力学”，以阐明益生菌在 IBS 中的作用机制，优化益生菌的应用。</p> <p>本项目立意较好，研究思路清晰。从益生菌入手，定位定量地追踪其定植，对 IBS 的临床治疗有</p>					

指导意义。但研究方案的整体结构和部分研究方法，尚存在以下问题：1. “微生态动力学”建立的可行性。16S rDNA 测序常用于稀有菌种的发现，采用此高通量测序方法会得到海量数据且涉及大量的生物信息学分析；考虑到 IBS 患者肠道菌群的个体差异和对益生菌反应性的高低，加之单一益生菌和混合益生菌的应用，能否捕捉到某一特定的益生菌对 IBS 患者肠道菌群影响的普遍的规律值得考虑。2. 功能性研究部分比较薄弱。CLE 的工作基础较好，追踪 eGFP 益生菌定位可望顺利完成；益生菌调节肠胶质细胞的研究方案没有新意且深度不够。3. 示踪剂的安全性。临床人体试验部分，eGFP 标记的益生菌以何种途径在人体内代谢，安全性如何需要明确。

纵观此研究项目，若采用合适的技术来研究益生菌的定量定植，从而个体化地设计益生菌对 IBS 患者的临床治疗方案，将会强有力地支持益生菌在肠道微生态动力学中的研究。

<7>肠道微生态平衡是保持机体生理状态的重要条件，失去平衡则导致许多疾病。如何准确评价和测量肠道菌群变是该领域的难题。本项目采用细菌学和分子生物学的方法，示踪并动态定量分析益生菌和肠道菌群在体内定植和变化的规律，具有明显的创新和重要的意义。立题依据充分，国内外文献分析全面准确，课题四个部分设计合理，逻辑性强，所采用方法先进，总体研究方案具体可行，申请人及课题组在 IBS 和共聚焦内镜研究方面已有大量积累，曾发表高水平论文，条件及能力均较强，承担过且正承担相关 IBS 的国家自然科学基金，完成情况优秀，本项目应该是以往项目的继续延伸和扩展，有可能完成预期目标。

对研究方案的修改意见：

医学科学部

2013 年 08 月 15 日