

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

陈严 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：

81671498，项目名称：髓源抑制性细胞在胆道闭锁中的数量与功能改变及其对免疫调节的影响，直接费用：57.00万元，项目起止年月：2017年01月至2020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://isisn.nsfc.gov.cn>），获取《国家自然科学基金资助项目计划书》（以下简称计划书）并按要求填写。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。**注意：请严格按照《国家自然科学基金资助项目资金管理办法》填写计划书的资金预算表，其中，劳务费、专家咨询费科目所列金额与申请书相比不得调增。**

计划书电子版通过科学基金网络信息系统（<https://isisn.nsfc.gov.cn>）上传，由依托单位审核后提交至自然科学基金委进行审核。审核未通过者，返回修改后再行提交；审核通过者，打印为计划书纸质版（一式两份，双面打印），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。计划书电子版和纸质版内容应当保证一致。

向自然科学基金委提交和报送计划书截止时间节点如下：

- 1、提交计划书电子版截止时间为**2016年9月11日16点**（视为计划书正式提交时间）；
- 2、提交计划书电子修改版截止时间为**2016年9月18日16点**；
- 3、报送计划书纸质版截止时间为**2016年9月26日16点**。

请按照以上规定及时提交计划书电子版，并报送计划书纸质版，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
2016年8月17日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81671498	项目负责人	陈严	申请代码1	H0422
项目名称	髓源抑制性细胞在胆道闭锁中的数量与功能改变及其对免疫调节的影响				
资助类别	面上项目	亚类说明			
附注说明	常规面上项目				
依托单位	广州医科大学				
直接费用	57.00 万元	起止年月	2017年01月 至 2020年12月		
<p>通讯评审意见：</p> <p><1></p> <p>一、简述申请项目的主要研究内容和申请者提出的科学问题或假说</p> <p>先天性胆道闭锁是小儿外科目前治疗效果较差的畸形之一，除了肝移植外几乎没有根治方法。关于胆道闭锁的基础性研究很多，该申请书以动物模型、体外细胞等为研究对象，着重研究MDSC数量及功能与BA炎症及纤维化的相关性并探讨其机制，旨在从一种新的理论方向探讨BA的发病机制并试图解决临床问题。</p> <p>二、具体意见</p> <p>（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义</p> <p>通过研究申请者拟达到的预期研究成果包括BA患儿肝脏组织中MDSC数量及功能下降，而这种下降降低了对T细胞的免疫抑制作用，加重了BA的病情，改变MDSC的数量及功能可以影响BA的临床症状。若能够得到这样的结论，那将对BA的发病机制以及防治意义重大，缓解患儿症状、等待手术时机提供了可能。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>申请书科学问题明确，旨在着重研究MDSC数量及功能与BA炎症及纤维化的相关性并探讨其机制，旨在从一种新的理论方向探讨BA的发病机制并试图解决临床问题，通过体外、体内、细胞、动物的实验方式阐述新的发病机制，具有较强的创新性。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>申请书研究内容及研究方案可以并且应该能够验证其假设，所涉及的实验方法是适当的、科学的、合理的，技术路线清晰，实验方法逻辑性强，具有较强的可行性。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>申请人具有较强的科研能力，具有专业的国际视野和科研背景，具备了相关的前期研究成果，依托单位实力较强，能够完成所述实验内容。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</p> <p><2></p> <p>一、简述申请项目的主要研究内容和申请者提出的科学问题或假说</p> <p>胆道闭锁（BA）和病毒感染及T细胞免疫过强密切相关。该研究通过制作BA动物模型，研究新生儿期髓源抑制性T细胞（MDSC）的数量与功能与BA炎症及纤维化的关系及其机制。提出假说：在促发因素的作用下，IL-6/gp130/stat3信号通路表达下调，导致MDSC数量和功能不足，使抑制性T细胞免疫功能减弱，胆道上皮免疫反应加剧，增加了胆道上皮细胞的坏死和凋亡。又由于MDSC功能低下，导致IL-10等抑制纤维化的细胞因子降低，促使BA形成。</p> <p>二、具体意见</p> <p>（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义</p> <p>该研究通过分析MDSC数量及功能对T细胞免疫功能的影响，可进一步了解MDSC在胆道炎症和纤维化阶段的主要作用。通过增加MDSC的数量及抑制其功能可以观察其对BA的影响，可以整体了解MDSC在BA发病中的作用。对全面了解BA发病的免疫机制有一定价值和意义，为临床药物治疗BA提供了新思维。</p>					

(二) 科学问题或假说是否明确, 是否具有创新性
MDSC为新生儿期特有的高表达的免疫细胞, 其在BA研究中的作用国内外的系统研究不多; 同时, 研究内源性信号通路变化对MDSC数量和功能的影响, 具有一定创新性。

(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线
该项目研究内容及方案完整、系统、明确, 所采用的技术路线符合科学研究的设计要求, 方法的逻辑性较强, 具有可行性。

(四) 申请人的研究能力和研究条件
申请人具有博士学位, 副高职称, 有国外研究经历, 有较强的研究能力和水平, 既往有相关论文发表, 在BA以及相关领域有较深入研究, 有一定的研究基础, 具备完成研究的实验室条件。

(五) 其它意见或修改建议

<3>

一、简述申请项目的主要研究内容和申请者提出的科学问题或假说
申请者基于前期研究认为BA病理状态下低表达的Stat3可能通过改变MDSC数量与功能导致BA免疫失调。该研究拟以临床病人及小鼠炎症及纤维化BA模型为研究对象, 探讨MDSC数量及功能与BA炎症及纤维化的相关性及其机制, 并通过改变动物外周血及肝内MDSC数量及功能, 进一步观察对BA进程的影响。

二、具体意见

(一) 申请项目的预期结果及其科学价值和意义
该课题拟通过探索MDSC表达对胆道闭锁不同病理过程的影响, 研究MDSC与其他免疫细胞及细胞因子在胆道闭锁中的相互作用, 以期阐明胆道闭锁的发病机制, 并通过改变MDSC数量与功能研究MDSC对胆道闭锁动物模型的影响, 为以MDSC为靶点探索胆道闭锁的临床治疗提供新思路。

(二) 科学问题或假说是否明确, 是否具有创新性
申请者基于前期研究及相关文献报道提出以下研究假说: (1) MDSC数量与功能在胆道闭锁的不同病理阶段是否均呈现降低状态; (2) MDSC的降低导致对T细胞免疫抑制功能缺失及调节性T细胞减少, 从而导致了过强的T细胞介导的免疫反应; (3) 胆道闭锁病理状态下降低的IL-6/pg130/Stat3信号通路可影响MDSC的数量及功能, 进而加重胆道闭锁病程。该课题科学问题提出较为明确, 有一定的前期实验基础, 目前有关MDSC在胆道闭锁发病机制中的研究报道尚不多见, 具有一定的创新性。

(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线
研究内容拟从四个方面进行: (1) 探索新生儿MDSC表达对不同阶段胆道闭锁的影响, 并进一步研究MDSC与细胞免疫及体液免疫的相互作用机制, 以及IL-6/gp130/Stat3信号通路对MDSC表达的影响; (2) 使用病毒诱导胆道闭锁的小鼠动物模型, 进一步验证从临床标本中得出的结论, 进而通过体外MDSC细胞分离及与其它免疫细胞共培养, 以证明其免疫抑制功能; (3) 通过应用特异性抗体及药物改变动物模型中的MDSC数量及功能, 观察对胆道闭锁的影响, 进一步探讨MDSC在这种疾病中的作用, 为临床治疗胆道闭锁提供新思路。研究方案设计合理, 研究路线清晰, 具有可行性。

(四) 申请人的研究能力和研究条件
申请人具有从事基础研究的经验, 近年来研究团队发表了一些与本项目相关的研究论文。研究单位具备从事本研究的基本条件。科研团队由临床研究人员、博士后研究人员、技术员及研究生组成, 结构较为合理。

(五) 其它意见或修改建议
标书中文字表述欠规范, 如摘要中“课题在扩展临床病基础上辅以小鼠炎症及纤维化BA模型”, “为临床药物治疗BA提供了新思维”; “成立完成一项胆道闭锁临床研究之外”(P40)等多处文字表述规范性方面有待进一步完善。

对研究方案的修改意见:

医学科学部

2016年8月17日