

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

田晓峰 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：

81671954，项目名称：Nurr1/p21通路在肠缺血再灌注损伤修复中的作用机制及miR-381-3p的调控作用，直接费用：58.00万元，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 | 81671954 | 项目负责人 | 田晓峰 | 申请代码1 | H1511 |
| 项目名称 | Nurr1/p21通路在肠缺血再灌注损伤修复中的作用机制及miR-381-3p的调控作用 | | | | |
| 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 | 大连医科大学 | | | | |
| 直接费用 | 58.00 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>申请人通过前期研究提出肠缺血再灌注损伤过程中可能存在Nurr1/p21信号通路，提出miR-381靶向Nurr1/p21，从而改善小肠肠粘膜缺血再灌注损伤后修复过程的假说；并探讨通过miR-381减轻小肠缺血再灌注损伤、肠粘膜屏障损伤、全身炎症，成为干预此类疾病的新靶点。</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>该项目拟通过建立细胞及动物水平小肠缺血再灌注模型，求证miR-381通过在小肠缺血再灌注损伤中对下游Nurr/p21的调控作用，促进肠粘膜再生，减轻全身炎症反应等并发症，并提供miR-381成为干预手段，Nurr/p21位于干预靶点的长缺血再灌注治疗方向的理论基础。但在临床工作中II/R的治疗以早期、及时对症、减少损伤、限制并发症为主，干预后期修复相关通路的研究实用性可能有限。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>申请人提出在II/R中黏膜细胞增殖能力对疾病损伤的关键性限制作用，并通过生物信息学筛选出miR-381，试图验证与下游Nurr1的联系，这一靶点较为新颖，在同类研究中属创新观点。Nurr1在神经系统缺血再灌注模型及相关疾病中是较为经典的研究位点，p21在大脑、肾等器官缺血再灌注损伤的作用及机制也有大量文献研究，支持文中核心观点的“近期研究发现，p21在小肠损伤后黏膜上皮细胞的分化、增殖中发挥重要的作用”的引用文献No. 38发表于2005年，因此本研究与下游机制相关观点的创新性有限。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>该课题研究内容主要通过Nurr1敲除小鼠、IEC6细胞等，以miR-381激动剂、抑制剂、RNAi进行干预，并从粘膜结构、功能、细胞凋亡、增殖水平及相关基因表达水平验证课题假说。有完整的逻辑结构，所涉及的对照试验可验证假说观点，采用此类研究中较经典的方法学，设计路线具可行性。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>申请人具有国家级、省级课题主持经验，近3年均有以通讯作者发表的SCI见刊，具备主持课题及科研工作的能力。申请单位具有完成课题相关的材料、设备及仪器，有承担同等级课题经历，具备该课题完成条件。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</p> <p>申请团队仅9人，且8名参与人中4人每年参与时间不超过4个月，课题能否按进度完成存疑。</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>本项目采用体内体外模型阐明Nurr1调控p21表达在肠缺血再灌注损伤后再生修复的作用机制；采用miR-381的激动剂和抑制剂对nurr1进行干预，探讨miR-381对Nurr1-p21通路的调控作用。提出的假说为在小肠缺血再灌注损伤再生修复过程中，可能存在Nurr1/p21信号通路，通过miR-381调控该通路可用于改善小肠缺血再灌注损伤后的黏膜再生修复。</p> | | | | | |

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

该项目主要研究Nurr1/p21通路在缺血再灌注损伤后再生过程中的调控作用；Nurr1调控p21的分子机制及在缺血再灌注损伤后再生过程中的重要作用；miR-381调控Nurr1/p21通路作为缺血再灌注损伤后再生过程中的治疗策略，为缺血再灌注后再生提供新的治疗靶点。若达到预期结果可证明一条新的肠缺血再灌注损伤后再生的信号通路，并且可以找到miRNA位点进行调控，具有明显的临床意义，可改善肠缺血再灌注患者预后。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

该项目提出科学假说：在小肠缺血再灌注损伤后再生修复过程中，可能存在Nurr1/p21信号通路；通过miR-381调控该通路可用于改善小肠缺血再灌注损伤后的黏膜再生修复。该项目组已行部分前期实验提供研究依据，提出的假说明确具体，具有重要临床意义，尚未有类似研究发表，创新性强。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

该研究采用野生型及基因敲除小鼠及IEC-6细胞缺氧/复氧模型分别行体内体外实验模型，采用miR-381的激动剂和抑制剂对Nurr1进行干预，阐明其在缺血再灌注损伤后再生修复的作用；并应用染色质免疫共沉淀、实时荧光定量PCR、萤光素酶报告基因、免疫荧光等分子生物学方法，检测miR-381、Nurr1、p21蛋白或基因的表达，以及miR-381、Nurr1、p21之间的相互调控作用；评估和检测小肠组织和IEC-6细胞形态学及功能学指标的变化等。研究方案详细具体，逻辑性强，可行性好，可分别从分子生物学，细胞组学，RNA组学，组织学等多种角度验证假说。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

该课题组人员构成合理，研究能力符合实验要求，实验室条件具备完成该项目的条件，且申请人曾主持完成2项国家自然科学基金面上项目2项，在研1项，都与肠缺血再灌注有关，与当前项目具有一定相关性和连续性，经验丰富。

（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

肠缺血再灌注（I/R）后肠道的损伤和修复是两个并存的病理生理过程。核受体相关因子1（Nurr1）是调控组织损伤后再生的重要转录因子，有可能在肠I/R中发挥重要的生物学效应。有鉴于此，本项目拟在前期基础上，通过离体、在体实验，运用分子生物学技术，探讨Nurr1/p21通路在肠I/R后再生中的作用机制以及miR-381-3p靶向该通路对肠黏膜再生修复的作用，以期为肠I/R损伤的机制研究提供实验数据。本研究的科学假说为：在小肠I/R再生修复过程中，可能存在Nurr1/p21信号通路，而通过miR-381调控该通路可用于改善小肠I/R损伤后的黏膜再生修复，是减轻肠屏障功能损害、防止全身炎症反应和多器官损伤的重要手段和策略。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

申请者拟通过本项目的研究得到“miR-381可通过调控Nurr1/p21信号通路改善小肠I/R损伤后的黏膜再生修复，是减轻肠屏障功能损害的重要手段和策略”这一预期结果，具有一定的科学价值和意义。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

肠I/R后，损伤和修复是两个并存的病理生理过程。如何加速肠黏膜的修复，而减轻其损伤过程已经成为显著改善其预后的关键。本研究探讨miR-381通过调控Nurr1/p21信号通路在改善小肠I/R损伤后黏膜再生/修复中的作用，以期为其发病机制的深入理解和有效治疗提供新的思路，科学假说明确，具有较好的创新性。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

本项目研究内容充实，研究方案准确，技术路线清晰，能够充分地验证课题所提出的假说，实验方法的逻辑性和可行性较强。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请人科研能力较好，所在实验室研究条件优良，与本课题直接相关的研究基础较好，课题组人员配备合理。

（五） 其它意见或修改建议

立项依据中参考文献偏多。

对研究方案的修改意见：

医学科学部

2016年8月17日