

## 关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

上海交通大学 张斌 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：

81400630，项目名称：雌激素受体选择性激动剂对大鼠肝硬化门高压和肠系膜微动脉血管反应性的影响及机制研究，资助金额：23.00万元，项目起止年月：2015年01月至 2017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。

计划书电子版通过科学基金网络信息系统（<https://isis.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（建议双面打印）为计划书纸质版（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。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**2014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**2014年9月18日16点**；
- 3、报送计划书纸质版截止时间为**2014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  
2014年8月15日

## 附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81400630	项目负责人	张斌	申请代码1	H0317
项目名称	雌激素受体选择性激动剂对大鼠肝硬化门高压和肠系膜微动脉血管反应性的影响及机制研究				
资助类别	青年科学基金项目	亚类说明			
附注说明					
依托单位	上海交通大学				
资助金额	23.00 万元	起止年月	2015年01月 至 2017年12月		
<p>通讯评审意见：</p> <p>&lt;1&gt;</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>该课题通过制备不同性别大鼠肝硬化门静脉高压症模型，观察雌激素受体的不同亚型的分布及性别因素对肝硬化和血管反应性的影响，并在此基础上通过体内外实验研究雌激素受体选择性激动剂对肝纤维化及门静脉高压形成的影响。</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>明确雌激素对肝硬化和血管反应性的影响，以及雌激素受体选择性激动剂治疗肝硬化门静脉高压症的可行性，为肝病的防治提供了新的手段。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>科学问题明确，依据临床上发表的性别因素提供将雌激素受体选择性激动剂治疗肝硬化门静脉高压症，具有较好的创新性。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>内容详尽，方案合理，可行性好。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>申请人研究能力较强，所在单位研究条件好，前期具备一定的工作基础。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</p> <p>应在此基础上对机制有更深入的研究，如通路分子表达和活性变化的具体机制，而不是仅停留在检测蛋白表达的水平。</p> <p>&lt;2&gt;</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>我国的门脉高压症（PHT）患者逐年增高，且具有明显的性别差异。雌激素替代疗法因其副作用大而无法应用于PHT临床治疗。因此，该项目主要研究雌激素受体（ER）选择性激动剂对大鼠肝硬化和肠系膜微动脉血管反应性的影响，探讨其治疗肝硬化PHT的可行性以及内脏动脉对缩血管物质低反应性的治疗策略。</p> <p>第一部分研究大鼠肝硬化和门脉高压症的性别差异和雌激素受体的表达。利用CC14制备雌性和雄性去势大鼠肝硬化模型，行门静脉压力测定、肝纤维化程度检测、血管反应性测定，并且行免疫组化和Western Blot检测三种ER受体的蛋白质表达水平变化。</p> <p>第二部分研究雌激素受体选择性激动剂对大鼠肝硬化的影响。制备卵巢切除后雌性大鼠CC14肝硬化模型，给予ER、ER和GPER的非选择性激动剂、选择性激动剂、特异性抑制剂，进行肝纤维化程度评估、子宫指数测定和HE染色。</p> <p>第三部分研究ER选择性激动剂抑制体外培养肝星形细胞的活化和增殖。分离培养大鼠肝星状细胞HSCs，免疫荧光和免疫印迹检测ER、ER和GPER的表达情况；检测ER激动剂对HSCs活化和增殖的影响。</p> <p>第四部分研究ER选择性激动剂对肝硬化PHT大鼠门静脉压力和肠系膜微动脉血管反应性的影响及其机制。利用CC14制备雌性和雄性去势大鼠肝硬化模型，行门静脉压力测定、血管反应性测定，分离肠系膜动脉，免疫印迹法检测1-AR、RhoA、ROCK-1、moesin和p-moesin、-arrestin-</p>					

2蛋白表达变化。

该项目希望找到临床有效的雌激素替代疗法或者为其提供线索。

## 二、具体意见

### （一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

该项目从临床亟待解决的问题入手，以临床中的实际发现为基础，设计相应的实验研究内容，具有很好的科学价值，这样的科学研究非常值得鼓励。如果该研究能够在动物模型中筛选出可能缓解肝硬化PHT的雌激素受体亚型及其相关的信号通路分子，将对PHT的临床药物研发及治疗策略的制定具有重要意义。

### （二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

但是，该研究对科学假说的提炼尚显粗糙，围绕科学假说进行的实验设计尚存在部分漏洞。表现为：

第一：该课题的第一部分利用CC14制备雌性和雄性去势大鼠肝硬化模型，行门静脉压力测定、肝纤维化程度检测、血管反应性测定，并且行免疫组化和Western Blot检测三种ER受体的蛋白表达水平变化；第二部分制备卵巢切除后雌性大鼠CC14肝硬化模型，给予ER、ER和GPER的非选择性激动剂、选择性激动剂、特异性抑制剂，进行肝纤维化程度评估、子宫指数测定和HE染色。但是，第一部分的蛋白水平表达变化，可能与第二部分功能学检测结果并不一致。申请人在实验设计时未考虑到形态学检测与功能学检测的相关性分析，说明申请人在这个问题上尚缺乏系统缜密的思考。

第二：课题的第二部分设计了三种雌激素受体的功能学检测，第三部分也在分离培养大鼠肝星状细胞HSCs上检测三种雌激素受体的表达情况；但是在第三部分的功能学部分，申请人仅仅研究ER选择性激动剂对体外培养肝星形细胞的活化和增殖的影响，而对另两种受体亚型没有涉及，因此，造成第二部分与第三部分实验相互割裂，不能形成有机的整体，申请人的实验设计不够合理。

第三：实验的第四部分虽然是研究ER选择性激动剂对肝硬化PHT大鼠门静脉压力和肠系膜微动脉血管反应性的影响及其机制，但是实际上，前半部分实验完全与第一部分实验相重叠。而且，申请人只是对分离肠系膜动脉上利用免疫印迹法检测1-AR、RhoA、ROCK-1、moesin和p-moesin、-arrestin-2蛋白表达变化，致使该项研究仅仅停留在现象观察的水平上，实验设计不够完善。而关于信号分子筛选应该结合课题的第二部分，在功能学进行干预的同时对比以上信号分子的变化，在此基础上提出可能的信号通路较为合理。还应该再设计信号分子的上调或者下调策略，以进一步明确可能的通路分子。

第四：申请人申请课题的题目是“雌激素受体选择性激动剂对大鼠肝硬化门高压和肠系膜微动脉血管反应性的影响及机制研究”，但是，纵观整个研究内容，对于肠系膜微动脉血管反应性的研究仅是第一部分（利用CC14制备雌性和雄性去势大鼠肝硬化模型，行血管反应性测定）和第四部分（利用CC14制备雌性和雄性去势大鼠肝硬化模型，行门静脉压力测定、血管反应性测定，分离肠系膜动脉，免疫印迹法检测1-AR、RhoA、ROCK-1、moesin和p-moesin、-arrestin-2蛋白表达变化。），且二者之间缺乏必要的相关性分析和科学逻辑，因此很难得到申请人希望获得的科学线索和结论。

### （三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

研究内容涉及在体与离体两部分，研究方案包括现象的观察和部分功能学检测，技术路线较为清楚。但是，研究第一部分和第四部分的内容应该重新整合；研究第三部分缺乏对问题的深入思考，逻辑性和科学性均显不足。因此，难以对所提出的目标给出可能的有效的提示。

### （四） 申请人的研究能力和研究条件

申请人具有较好的临床医学背景，对肝硬化疾病的临床处理经验丰富。相比申请人的临床方面，申请人的科学研究经历尚显薄弱，提出的科学假说存在一定漏洞，科学问题的提出尚缺乏严谨的思考。

### （五） 其它意见或修改建议

建议归纳整理当前的研究背景，梳理雌激素受体与肝硬化治疗的可能联系，将内容聚焦于雌激素某一类型受体或者信号通路与肝纤维化或者微血管反应性关系，提出相对明确的科学假说，从小的方面入手，进行较为深入的探索，从而对临床治疗给出有意义的指导方案。

<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

肝炎后肝硬化及门静脉高压存在性别差异，该申请项目从雌激素受体角度进行研究。研究肝硬化模型的雌激素受体表达谱，应用相应的雌激素受体激动剂，观察对大鼠肝硬化门高压和肠系

膜动脉血管反应性的影响，并进一步探究其机制研究，探讨雌激素受体激动剂应用于临床的可行性，为临床肝硬化的早期干预提供理论依据。

## 二、具体意见

### （一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

申请人期望通过雌激素受体角度研究肝炎后肝硬化及门静脉高压性别差异，研究肝硬化模型的雌激素受体表达谱，应用相应的雌激素受体激动剂，观察对大鼠肝硬化门高压和肠系膜动脉血管反应性的影响，并进一步探究其机制研究。 研究选题贴近临床实际，具有较大的临床价值。

### （二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

申请人结合现有的文献报道及自身的前期研究结果，合理的提出科学假说，创新性提出应用雌激素受体不同亚型激动剂对大鼠肝硬化门高压和肠系膜动脉血管反应性的影响。

### （三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

申请人围绕自己提出的科学假说，分别通过体内、体外，从分子、细胞、动物多层次反复进行验证，设计合理，逻辑性强。

### （四） 申请人的研究能力和研究条件

申请人一直从事相关领域的研究，并已第一作者发表SCI论文3篇；研究团队中梯队合理，均能保证课题的顺利实施；申请人及其团队围绕提出的科学假说，已进行了相关的部分研究工作，并取得了部分有价值的研究结果，亦保证了课题的顺利开展和实施。

### （五） 其它意见或修改建议

雌激素受体选择性激动剂PPT, MPP, PHTPP, G15是否可以体内应用，体内应用的非特异性作用、副作用及应用剂量须有文献说明。

对研究方案的修改意见：

医学科学部

2014年8月15日