

## 关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

中国人民解放军第三军医大学 童卫东先生/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：81270461，项目名称 TRPA1/TRPV1 介导的肠粘膜感觉信号传入在去盆腔神经支配结直肠动力适应性恢复中的作用机制，资助金额 70.00 万元，项目起止年月：2013 年 01 月至 2016 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>）或通过电子邮件发至 [report@pro.nsfc.gov.cn](mailto:report@pro.nsfc.gov.cn) 信箱，由依托单位确认后提交至自然科学基金委；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 医学科学部。

请按照依托单位规定时间，及时将电子和纸质计划书提交依托单位进行确认审核。自然科学基金委接收依托单位报送计划书截止时间为 **2012 年 9 月 10 日**。

对于有修改意见的项目，请按修改意见调整计划书相关内容；如对修改意见有异议，须在计划书报送截止日期前提出。

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

2012 年 8 月 17 日

项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81270461	项目负责人	童卫东	申请代码 1	H0307
项目名称	TRPA1/TRPV1 介导的肠粘膜感觉信号传入在去盆腔神经支配结直肠动力适应性恢复中的作用机制				
资助类别	面上项目	亚类说明	非连续资助类项目		
附注说明					
依托单位	中国人民解放军第三军医大学				
资助金额	70.00 万元	起止年月	2013 年 01 月至 2016 年 12 月		
<p>通讯评审意见：</p> <p>&lt;1&gt; 近年发现，TRP（瞬时受体电位通道蛋白）在调节机体多种生理功能以及疾病的发生中具有重要的作用，而实现 TRP 作用的详细机制是为近年国内外学者关注的活跃课题。作者以相关的理论和实践研究的基础上，提出探讨 TRPA1/TRPV1 在盆神经损伤致结直肠动力紊乱及其后恢复中的机制为本课题研究目标。立题新颖，目标明确，研究方法包括：盆神经切除建模，TRPV1 基因敲除，51Cr 结肠动力测定，细胞及组织培养，检测各项动静态的器官，组织，分子等观测指标。研究方案及技术路线科学，合理可行。作者在相关领域内有多篇成果文献发表于国内外专业杂志。课题组成员构成合理，与国外单位及同行有较好的合作关系，信函表示可提供设备，技术等有利支持。建议：可增加盆神经电活动记录作为 TRP 参与 5-HT 释放影响肠运动的观察指标。</p> <p>&lt;2&gt; 盆腔神经损伤是临床常见的结直肠动力障碍性疾病的原因，治疗棘手，也是临床需要亟待解决的问题。本课题针对盆腔神经损伤后存在结肠粘膜内具有“适应性恢复”的特点，以肠粘膜感觉传入的调控机制入手，创新性的对其机制具有严谨性的深入研究。本研究创新性强，立意新颖，从临床实际中取得的效果展开问题的研究，具有很好的实用性，并且为独创性研究，该研究有望在该领域内取得创新性突破。特别是 TRPV1 在 EC 细胞有否表达以及在肠粘膜感觉信号传入中的作用尚属国际上的新型研究。研究者及研究团队具有很好的研究基础，并且是前期取得阶段性成果的更深入的进展性研究，同时有国外学者的共同协作，是一项具有很好应用前景且可行性好的项目。</p> <p>&lt;3&gt; 课题立项依据充分，设计合理，技术路线清楚，所采用的研究技术先进，具有良好的工作基础，较好完成过自然科学基金课题，研究队伍实力较强，经费预算合理。可以完成预期目标。课题有较强的创新性，为肠动力调控探索感觉神经传入信号调控机制，预期结果为肠动力障碍治疗提供新思路。</p>					

对研究方案的修改意见：

医学科学部

2012 年 8 月 17 日

## 关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

童卫东 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：

81570483，项目名称：COX-2 促进的TRPA1/TRPV1

基因调控区甲基化修饰在慢传输型便秘发病中的意义，直接费用：57.00万元，项目起止年月：2016年01月至2019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**2015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**2015年9月18日16点**；
- 3、报送计划书纸质版截止时间为**2015年9月25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  
2015年8月17日

## 附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81570483	项目负责人	童卫东	申请代码1	H0307
项目名称	COX-2 促进的TRPA1/TRPV1 基因调控区甲基化修饰在慢传输型便秘发病中的意义				
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	中国人民解放军第三军医大学				
直接费用	57.00 万元	起止年月	2016年01月 至 2019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>本研究以STC患者、STC小鼠模型及COX-2基因敲除小鼠STC模型为研究对象，利用免疫荧光、基因表达、去甲基化、定量特异性甲基化PCR等技术，从临床标本、整体动物模型、细胞等几个层面来验证COX-2 促进TRPA1/TRPV1 基因调控区甲基化修饰、表达下调，导致EC细胞功能障碍、5-HT释放异常，最终导致结肠感觉功能障碍、肠动力异常。</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>本研究预期有望阐明COX-2促进的TRPA1/TRPV1 基因调控区甲基化修饰在STC中的作用，为STC的防治研究提供新思路和目标。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>假说明确，具有创新性。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>研究内容和方案合理，技术路线清晰，方法合适，可行性好。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>该申请人有良好的科研训练经历，有主持、参与较大课题研究经验。课题组有良好的科研基础积累，在相关领域取得一定的科研成果。项目组依托重点实验室，有完成该研究的条件。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</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>瞬时受体电位通道TRPA1与TRPV1是肠粘膜感受器，申请者前期的研究发现TRPA1与TRPV1在慢传输型便秘（STC）结肠的表达显著降低，而环氧化酶-2（COX-2）表达异常增高。新近的研究发现基因甲基化修饰是TRPA1表达下调的重要原因，而STC结肠的低度炎症可通过氧化应激等造成粘膜损伤促进基因甲基化，异常增高的COX-2可能加速这一过程。本项目拟以STC 患者、STC小鼠模型及COX-2基因敲除小鼠STC模型为研究对象，利用免疫荧光、基因表达、去甲基化、定量特异性甲基化PCR 等技术，从临床标本、整体动物模型、细胞等几个层面来验证假说，可望初步阐明TRPA1与TRPV1在STC发病中的作用机制。</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>研究欲探讨COX-2 在TRPA1和TRPV1基因调控区甲基化修饰中的作用，以期阐明TRPA1与TRPV1在STC发病中的作用机制，具有潜在的应用价值，有一定的科学意义。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>本项目创新性强，紧随前沿，首次应用表观遗传学的方法，探索肠道低度炎症中COX-2对TRPA1和TRPV1基因表达的影响极其在STC感觉异常发生机制中的可能作用。研究目的明确，方向清晰。</p>					

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线  
该研究研究方案层次分明，进行了STC患者TRPA1和TRPV1甲基化状态监测，人类肠上皮培养进行相关指标检测，大鼠STC模型建立，测量胃肠动力，定性定量测量相应指标；COX2基因敲除鼠建立STC模型并且进行以上检测，存在目前已完成及已掌握的技术，可行性较高。总体方案具有可行性。

（四） 申请人的研究能力和研究条件  
该研究团队总体实力较强，经费预算合理。

（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  
本课题目的：主要通过STC患者及动物模型获取结肠标本，对结肠粘膜上皮细胞的TRPA1、TRPV1的甲基化状态及COX2表达进行检测，并在干预COX2后观察TRPA1、TRPV1甲基化状态及结肠动力的变化。  
证实如下科学假说：STC结肠粘膜中COX2的表达增高、促进TRPA1、TRPV1甲基化修饰、导致EC细胞功能障碍、5-HT释放异常，最终导致结肠感觉功能、肠动力异常。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义  
预期结果：证实COX2促进结肠上皮TRPA1、TRPV1的甲基化修饰，且该变化是STC结肠感觉、动力功能障碍的重要发生机制。  
本项目的研究意义：主要阐明STC的新机制。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性  
本项目的立项依据充分，有比较理想的预实验结果，提出的科学假说明确，研究的内容具有较好的创新性。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线  
本研究的研究内容充实，研究方案及技术路线可行，研究方法逻辑性尚可，基本能够证实所提出的科学假说。

（四） 申请人的研究能力和研究条件  
申请人长期从事结直肠动力方面的基础研究，承担过相关的国家自然科学基金课题，具有完成本项目的研究能力，本项目中的实验材料、设备、实验动物等，均可获得，因此具有完成本项目的研究条件。

（五） 其它意见或修改建议  
暂无

对研究方案的修改意见：

医学科学部

2015年8月17日

## 关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

童卫东 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：

81770541，项目名称：Piezo2/TRPA1介导的结肠EC细胞机械传感机制在SNS治疗慢性便秘中的作用，直接费用：62.00万元，项目起止年月：2018年01月至2021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**2017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**2017年9月18日16点**；
- 3、报送计划书纸质版截止时间为**2017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表

国家自然科学基金委员会  
医学科学部  
2017年8月17日

## 附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81770541	项目负责人	童卫东	申请代码1	H0307
项目名称	Piezo2/TRPA1介导的结肠EC细胞机械传感机制在SNS治疗慢性便秘中的作用				
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	中国人民解放军第三军医大学				
直接费用	62.00 万元	起止年月	2018年01月 至 2021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>研究者基于前期及相关研究结果，研究者认为Piezo2 与 TRPA1 介导的肠腔内刺激信号传入，通过 EC 细胞释放 5-HT 将机械信号转变为神经生物信号，这一机械传感机制在肠动力调控中发挥关键作用。骶神经刺激（SNS）是很有前景的慢性便秘治疗方法，可能通过改变 TRPA1与Piezo2表达从而影响到 EC 细胞功能，增加结直肠对肠腔机械信号的敏感性，改善排便功能。针对这一假说，本课题拟在探讨Piezo2与TRPA1协同调节EC细胞机械传感的基础上，以EC细胞模型、慢性便秘大鼠、Piezo2与 TRPA1基因敲除小鼠为对象，研究SNS对结肠敏感性、结肠动力的影响，明确Piezo2/TRPA1介导的EC细胞机械传感途径在SNS干预中的作用。</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>预期结果比较理想，具有很好的应用前景。该项研究具有很重要的科学意义和科学价值。预期将成功建立 TRPA1, Piezo2 基因敲除小鼠的慢性便秘模型；证明TRPA1与 Piezo2 协同作用调节 EC 细胞的机械敏感性机制。本项目有潜在的科学意义，有较高的研究价值。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>该研究假说正确，具有独立创新性，科学意义明显，具有很好的进一步深入研究的价值。本项目科学问题明确，创新性强，紧随前沿。以肠EC细胞的机械传感调控为切入点，研究相关离子通道的作用机制，是一个全新的思路。特别是Piezo2在机械敏感中的作用最近几年极受关注。研究目的明确，方向清晰。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>实验内容设计合理，研究方案精准方法应用得当，可以很好的验证自己所提出的假说。研究方法的逻辑性强实验可行性好，技术路线设计完整合理。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>研究者具有研究多项课题的丰富经验，研究能力强，研究水平高。实验研究条件充分，团队结构合理，研究实力强。设备先进，样本量足。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</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>Piezo2与TRPA1介导的肠腔内刺激信号传入，通过EC细胞释放5HT调节肠动力，这可能是SNS的作用机制。根据这一假说，本项目从动物模型、细胞及分子层面，对这一通路的各个环节进行验证。并进行SNS干预，观察结肠运动及分子水平变化。</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>预期将证明TRPA1与Piezo2介导的EC细胞机械传感机制在便秘及SNS治疗中的作用。对便秘的发病机制开展新角度的研究。有一定的科学价值。</p>					



(二) 科学问题或假说是否明确, 是否具有创新性  
科学假说明确, 从肠EC细胞的机械传感调控为切入点研究便秘, 为新的研究思路, 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  
研究内容较全面, 方法的逻辑性、可行性较好。所采用的便秘动物模型, 不能完全代表临床常见的便秘类型。

(四) 申请人的研究能力和研究条件  
申请人具备相关的研究基础, 具备研究条件。

(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  
申请人的科学假说是: 骶神经刺激可能通过上调结直肠Piezo2和TRPA1的表达, 介导EC细胞的机械敏感性和5-HT释放, 从而促进结直肠动力。其主要研究内容是: 1) 通过细胞水平和在体实验证明Piezo2和TRPA1介导了EC细胞的机械敏感性; 2) 在慢性便秘动物模型, 考察结直肠组织Piezo2和TRPA1的表达水平, 以及骶神经刺激对Piezo2和TRPA1表达水平的影响; 3) 采用Piezo2和TRPA1基因敲除小鼠, 验证这两种离子通道介导的5-HT释放在骶神经刺激改善慢性便秘中的作用。

二、具体意见

(一) 申请项目的预期结果及其科学价值和意义  
1) 以RIN14为EC细胞的模型, 通过RNA干扰和膜片钳技术, 能够进一步说明Piezo2和TRPA1在EC细胞的机械敏感性中的作用。  
2) 考察慢性便秘模型的肠道组织中Piezo2/TRPA1表达水平以及骶神经刺激对其的影响, 将有助于对慢性便秘的病理生理机制以及骶神经刺激改善慢性便秘的作用机制的理解, 为SNS的临床应用提供依据。

(二) 科学问题或假说是否明确, 是否具有创新性  
该项目的科学问题和科学假说明确, 骶神经刺激可能通过上调Piezo2/TRPA1, 促进EC细胞释放5-HT进而改善肠道动力的设想具有较好的创新性。

(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线  
申请人拟开展的研究内容可以较好地验证Piezo2/TRPA1在肠道内分泌细胞的机械敏感性中的作用, 采用Piezo2和TRPA1基因敲除小鼠能够比较好地证明这两种离子通道在慢性便秘的病理生理过程以及SNS改善便秘的效应中的作用。方法的逻辑性和可行性较好。

(四) 申请人的研究能力和研究条件  
申请人在肠道动力障碍性疾病的基础研究方面有较好的工作积累, 具备完成该项目的研究条件。

(五) 其它意见或修改建议  
建议在原代EC细胞采用膜片钳等方法证明Piezo2/TRPA1介导机械敏感性和5-HT分泌。

修改意见:

医学科学部

2017年8月17日