

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

潘金水 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：

81871645，项目名称：肠道菌群介导巨噬细胞极化充当慢性乙型肝炎免疫调控关键的分子机制，直接费用：57.00万元，项目起止年月：2019年01月至2022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。

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**2018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**2018年9月18日16点**；
- 3、报送计划书纸质版截止时间为**2018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
2018年8月16日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81871645	项目负责人	潘金水	申请代码1	H1904
项目名称	肠道菌群介导巨噬细胞极化充当慢性乙型肝炎免疫调控开关的分子机制				
资助类别	面上项目		亚类说明		
附注说明					
依托单位	厦门大学				
直接费用	57.00 万元		起止年月	2019年01月 至 2022年12月	
通讯评审意见： <1> 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。 申请项目的主要内容为：(1)临床相关性研究：研究免疫控制与未获得免疫控制两组CHB患者的外周血巨噬细胞相关细胞因子水平、外周血淋巴细胞亚群以及肝组织巨噬细胞极化状态与CHB免疫控制状态的相关性。为未获得免疫控制的患者移植来自外周血高表达IL-6、TNF-α健康供体的肠菌，并观察其临床免疫状态变化。证明肠道菌群对CHB的影响。(2)小鼠体内研究：为小鼠移植来自CHB免疫控制且外周血IL-6、TNF-α高表达患者的人源性肠菌，观察人源性肠菌对小鼠LPS-TLR4-MyD88-IL-6通路以及肝内巨噬细胞极化状态影响。 申请者提出的科学问题：(1)明确肠道菌群对巨噬细胞极化状态的调控作用。(2)阐明巨噬细胞极化状态与CHB免疫控制状态的相关性。 二、具体意见 (一) 申请项目的预期结果及其科学价值和意义 申请者预期通过实验证明CHB的免疫控制组与未获得免疫控制组所含有的肠道共生菌种类不同，且免疫控制组的特定肠道菌对改善CHB病理进程有促进作用。并且希望找出免疫控制组特定肠道菌群CHB影响的关键细胞和相应的分子机制，及M1型巨噬细胞的极化和LPS-TLR4-MYD88-IL6信号通路。申请人的前期工作以及已有文献报道支持申请者的实验预期，申请人依托单位的技术平台能够支持实验的完成。即该申请项目预期在理论上和技术上均得到了较大支持。该项目将为基于肠道细菌的慢性乙型肝炎防治提供一定的理论依据，并提供新思路以改善CHB疗效、提高CHB免疫控制率。具有重要的科学意义。 (二) 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性 目前将肠道菌治疗的方法应用于多种肠外疾病的治疗是医疗新方法的趋势，本项申请在前期研究和已发表成果的基础上首次提出将菌群移植用于慢性乙型肝炎的治疗，具有较高的创新性和临床意义。 (三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线 本项目研究内容分为临床研究和实验动物研究两个方面，临床实验包括比较免疫控制组和未获得免疫控制组的外周血、粪便、肝穿样品中的M1型巨噬细胞等免疫细胞组成变化、相关细胞因子的变化和肠道菌组成的变化。另将免疫控制组的肠道菌移植给未获得免疫控制组患者，检测菌群移植对CHB的治疗效果。小鼠实验包括通过建立菌群移植的小鼠研究肠道菌抑制CHB发展的机制，即是否通过M1型巨噬细胞的极化和LPS-TLR4-MYD88-IL6信号通路。 临床实验观察性研究部分方法和内容切实可行，能够到达预期结果。临床实验的干预性研究是体现本项目的核心科学价值的重要部分，但是申请者对该部分的研究方法，可行性分析等描述较少。另外小鼠实验的目的在于相比于临床实验方便找出能够控制CHB发展的关键肠道菌，找出关键肠道菌通过何种方式影响CHB发展（产生何种物质，作用于何种细胞），但小鼠部分实验的设计未能回答这些核心问题，也未能证明肠道菌对CHB的影响是否是通过M1型巨噬细胞的极化和LPS-TLR4-MYD88-IL6信号通路实现的。					

（四） 申请人的研究能力和研究条件 申请人及其团队在慢性乙肝研究领域具有丰富的经验；材料、样品、设备和技术较为完备，能够保障本项中的实验进行。 （五） 其它意见或修改建议
<2> 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 本申请探索肠道菌群介导巨噬细胞极化与CHB免疫调控开关的关系。 二、具体意见 （一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义 课题瞄准乙肝研究领域内的重要问题，对于乙肝的防治具有重要意义。 （二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性 科学问题明确，将肠道菌群与M1极化相关联并将其用于研究CHB免疫调控，具有创新性。 （三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线 研究涉及多个学科手段，特色较为鲜明，思路与方案清晰可行。 （四） 申请人的研究能力和研究条件 课题已有良好的研究基础，申请人有足够研究能力。 （五） 其它意见或修改建议 申请的英文摘要需要改进。
<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 乙肝病毒持续感染机制不明确，其临床结局可能与肠道菌群有关，但是相关机制不明确。本项目在前期研究的基础上提出肠道菌群可能通过LPS作用于肝脏巨噬细胞TLR4受体，导致其M1极化，从而促进HBV感染的清除。 二、具体意见 （一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义 本项目具有重要的科学意义和价值，可望为临床治愈乙肝提供新的思路和策略。 （二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性 本项目假说明确，合理，具有较强的创新性。 （三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线 研究技术路线基本合理，但是研究内容不够丰富，比较简单和单一，逻辑性不够，科研思路和思维厚度不够。本项目是临床研究与基础研究相结合的项目，但是研究内容不能反映出扎实的基础研究能力。 （四） 申请人的研究能力和研究条件 申请人具备较高的研究能力和水平，具备较好的研究条件，可望实现本项目的研究目标。 （五） 其它意见或修改建议 修改意见：
医学科学部 2018年8月16日