



项目批准号	81471080
申请代码	H0719
归口管理部门	
依托单位代码	51051508A0681-1235



814710801016805

国家自然科学基金委员会 资助项目计划书

资助类别：面上项目

亚类说明：

附注说明：

项目名称：6 β -乙基-鹅去氧胆酸抑制肝脏脂肪酸转运治疗非酒精性脂肪肝的机制

资助经费：75万元 执行年限：2015.01-2018.12

负责人：聂飏

通讯地址：南方医科大学南方医院消化病研究所

邮政编码： 电 话：02062787934

电子邮件：niebiao2@163.com

依托单位：南方医科大学

联系人：赵镇 电 话：020-61648165

填表日期：2014年08月22日

国家自然科学基金委员会制



国家自然科学基金委员会资助项目计划书填报说明

- 一、项目负责人收到《关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知》（以下简称《批准通知》）后，请认真阅读本填报说明和自然科学基金相关项目及财务管理办法（查阅<http://www.nsfc.gov.cn/>），按《批准通知》的要求认真填写《国家自然科学基金委员会资助项目计划书》（以下简称《计划书》）。
- 二、填写《计划书》时要求科学严谨、实事求是、表述清晰、准确。《计划书》经主管科学部审核批准后，将作为项目研究计划执行和检查、验收的依据。
- 三、《计划书》简表部分自动生成，其他部分按以下要求填写：
 - （一）各类获资助项目都必须填写中、英文摘要及主题词，按批准经费填报经费预算表。
 - （二）正文撰写：
 1. 对于面上项目、青年科学基金项目、地区科学基金项目，如果《批准通知》中没有修改要求的，只需选择“研究内容和研究目标按照申请书执行”即可；如果《批准通知》中明确要求调整研究内容的，须选择“根据研究方案修改意见更改”并填报相关修改内容。
 2. 对于重点项目、重大项目、科学仪器基础研究专款项目及国家重大科研仪器设备研制专项（自由申请）项目，须选择“根据研究方案修改意见更改”，根据《批准通知》的要求填报研究内容，不得自行降低、更改研究目标（或仪器研制指标）或缩减关键的研究内容。此外，还要突出以下几点：
 - 1) 研究的难点和在实施过程中可能碰到的问题（或仪器研制风险），拟采用的研究方案和技术路线；
 - 2) 项目主要参与者分工，并请说明课题及合作单位之间的关系与分工。
 3. 对于国家杰出青年科学基金、优秀青年科学基金和海外及港澳学者合作研究基金项目，须选择“根据研究方案修改意见更改”，按下列提纲撰写：
 - 1) 研究方向；
 - 2) 结合国内外研究现状，说明研究工作的学术思想和科学意义（限两个页面）；
 - 3) 研究内容、研究方案及预期目标（限两个页面）；
 - 4) 分年度进度安排；
 - 5) 研究队伍的组成情况。
 4. 对于其他类型项目，参照面上项目填报。



简表

申请者信息	姓 名	聂飏	性 别	男	出生年月	1974年5月	民 族	汉族
	学 位	博士			职称	副研究员		
	电 话	02062787934		电子邮件	niebiao2@163.com			
	传 真			个人网页				
	工 作 单 位	南方医科大学						
	所 在 院 系 所							
依托单位信息	名 称	南方医科大学					代码	51051508A0681
	联 系 人	赵镇		电子邮件	nfykdxchengguo@126.com			
	电 话	020—61648165		网站地址	www.fimmu.com			
合作单位信息	单 位 名 称							代 码
项目基本信息	项 目 名 称	6 β -乙基-鹅去氧胆酸抑制肝脏脂肪酸转运治疗非酒精性脂肪肝的机制						
	资 助 类 别	面上项目			亚 类 说 明			
	附 注 说 明							
	申 请 代 码	H0719			H0314			
	基 地 类 别	广东省胃肠病重点实验室						
	执 行 年 限	2015.01-2018.12						
	资 助 经 费	75.0000万元						



项目摘要

中文摘要(500字以内):

非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 尚缺乏有效治疗靶点和药物, 病理机制包括肝脏摄入长链脂肪酸 (LCFA) 过多。LCFA转运蛋白5 (FATP5) 只在肝表达, 构建FATP5敲除小鼠, 发现其自发减少进食高脂肪食物, 改善了NAFLD。我们进一步筛选到鹅去氧胆酸 (CDCA)、6 β -乙基-鹅去氧胆酸 (6 β -e-CDCA) 和去氧胆酸 (DCA) 是FATP5的抑制剂, 发现DCA抑制FATP5改善了小鼠脂肪肝, 但胆汁酸X受体 (FXR) 激动剂CDCA和6 α -e-CDCA却促进小鼠肝脏摄入LCFA。本项目将在细胞水平研究胆汁酸激活肝FXR增强FATP5功能的信号通路, 在转基因小鼠中研究6 β -e-CDCA通过抑制FATP5转运LCFA功能和抑制类似于脂肪酸的激素油酰雌酮转运入肝代谢, 治疗NAFLD和肥胖, 从而明确肝内FATP5的上下游调控机制, 为NAFLD治疗提供靶向FATP5的潜在药物和FXR信号通路中新的治疗靶点。

关键词: 游离脂肪酸转运蛋白5; 胆汁酸; 非酒精性脂肪性肝病; 油酰雌酮; 胆汁酸受体

Abstract(limited to 500 words):

In China, the increasing incidence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has been well documented and listed on the top among the liver diseases. The different mechanisms contributing to NAFLD included that the increased hepatocellular uptake of Long Chain Fatty Acids (LCFA) occurs due to obesity. The free fatty acid transport protein 5 (FATP5), which is one of LCFA transporters, only expressed in livers of mice. FATP5 knockout mice exhibited lower levels of hepatic triglycerides due to a high-fat diet because of decreased high fat food intake but not regular chow intake. The molecular mechanisms to decrease the high fat food intake that FATP5 transports and regulates the hormone Oleoyl-Estrone (OE) whose structure is similar to free fatty acid because the OE regulated the high fat food intake. Chenodeoxycholic acid (CDCA), 6 β -ethyl-CDCA and deoxycholic acid (DCA) showed to be FATP5 inhibitors by high-throughput screening of inhibitors on FATP5 or FATP2 overexpressed 293 cell lines, but CDCA and 6 α -ethyl-CDCA increased hepatic LCFA uptake within 20 minutes in mice, but 6 β -ethyl-CDCA decrease the hepatic LCFA uptake. CDCA and 6 α -ethyl-CDCA are the farnesoid X receptor (FXR) agonists. So, we speculate that the CDCA and 6 α -ethyl-CDCA activated FXR and promoted hepatic uptake of LCFA. In this project, we will confirm that 6 β -ethyl-CDCA is effect by targeting FATP5 for NAFLD treatment; We will discover the FXR signaling pathway that regulates hepatic uptake of LCFA with lentivirus FXR shRNA and FXR knock out mice for selecting the new therapeutic targets on the NAFLD in the future; We will prove the FATP5 transports OE into cells and liver for metabolism by tracing fluoreocent labeling OE in vitro and in vivo; We will combine the 6 β -ethyl-CDCA and OE to treat the obesity and NAFLD to increase the efficacy of OE.

Keywords: long chain fatty acid transport protein 5; bile acids; non-alcoholic hepatic steatosis; oleoyl-estrone; farnesoid X receptor



项目组主要成员

编号	姓名	出生年月	性别	职称	学位	单位名称	电话	电子邮件	项目分工	每年工 作时间 (月)				
1	聂飏	1974. 5	男	副研究员	博士	南方医科大学	02062787934	niebiao2@163.com	项目负责人	10				
2	文静	1977. 10	女	助理研究员	博士	南方医科大学	020-62787394	jingweon@live.com	分子生物学、专 利撰写	5				
3	崔晓丙	1986. 11	男	医师	博士	南方医科大学	020-62787934	327193087@qq.com	流式细胞实验	6				
4	汤小伟	1987. 9	男	博士生	硕士	南方医科大学	020-62787934	583437126@qq.com	动物模型构建	10				
5	邓飞鸿	1989. 3	女	硕士生	学士	南方医科大学	020-62787934	507069123@qq.com	动物模型和实验	10				
6	方媛	1990. 5	女	硕士生	学士	南方医科大学	020-62787934	305490726@qq.com	动物保养和实验	10				
7	柳雪花	1989. 10	女	硕士生	学士	南方医科大学	020-62787934	364100385@qq.com	细胞学实验	10				
8	钟慧	1977. 4	女	技师	其他	南方医科大学	020-61641530	raithui@163.com	细胞培养	10				
9	罗富铮	1980. 12	女	技师	其他	南方医科大学	020-61641530	lfzheng80@163.com	病理切片	10				
总人数			高级		中级		初级		博士后		博士生		硕士生	
9			1		1		3				1		3	



经费预算表

(金额单位:万元)

预算编制说明:

1. 在填报本表之前, 请根据项目资助类别认真阅读相关的资助经费管理办法; 经费预算的编制以申请书中的《经费申请表》为基础, 以《国家自然科学基金项目资助批准通知书》中的资助金额为依据;
2. 编制经费预算时, 不考虑不可预见因素和前期投入;
3. 购置与试制仪器设备在5万元以上(包括5万元)时, 须在报告正文中逐项说明用途和必要性。

科目	预算经费	备注(计算依据与说明)
一. 研究经费	57.3000	
1. 科研业务费	6.0000	
(1) 测试/计算/分析费	0	
(2) 能源/动力费	0	
(3) 会议费/差旅费	2.0000	参加学术会议费用
(4) 出版物/文献/信息传播事务费	4.0000	发表论文的版面费、发明专利申请费用
(5) 其他	0	
2. 实验室材料费	51.3000	
(1) 原材料/试剂/药品购置费	47.3000	包括抗体、细胞培养、分子生物实验、动物实
(2) 其他	4.0000	敲基因小鼠报关检疫进口
3. 仪器设备费	0	
(1) 购置	0	
(2) 试制	0	
4. 实验室改装费	0	
5. 协作费	0	
二. 国际合作与交流费	4.0000	
1. 出境国际旅费	2.0000	项目组成员参加国际学术会议进行学术交流
2. 境外合作人员来华生活费	2.0000	邀请美国加州伯克利大学终身教授来华交流
3. 来华举办学术会议费	0	
4. 其他	0	
三. 劳务费	9.9500	直接参加项目研究的研究生、博士后人员的劳务费用
四. 管理费	3.7500	不得超过预算经费的5%
合 计	75.0000	
与本项目相关的其他经费来源	国家其他计划资助经费	0
	其他经费资助(含部门匹配)	10.0000
	其他经费来源合计	10.0000



报告正文

研究内容和研究目标按照申请书执行。



国家自然科学基金资助项目签批审核表

	<p>我接受国家自然科学基金的资助，将按照申请书、项目批准意见和计划书负责实施本项目（批准号：81471080），严格遵守国家自然科学基金委员会关于资助项目管理、财务等各项规定，切实保证研究工作时间，认真开展研究工作，按时报送有关材料，及时报告重大情况变动，对资助项目发表的论著和取得的研究成果按规定进行标注。</p> <p>项目负责人（签章）： 年 月 日</p>	<p>我单位同意承担上述国家自然科学基金项目，将保证项目负责人及其研究队伍的稳定和研究项目实施所需的条件，严格遵守国家自然科学基金委员会有关资助项目管理、财务等各项规定，并督促实施。</p> <p>依托单位（公章） 年 月 日</p>					
本栏目由基金委填写	<p>科学处审查意见：</p>						
	<p>建议年度拨款计划（本栏目为自动生成，单位：万元）：</p>						
	年度	总额	第一年	第二年	第三年	第四年	第五年
	金额						
	<p>科学部审查意见：</p> <p>负责人（签章）： 年 月 日</p>						
本栏目主要用于重大项目等	<p>相关局室审核意见：</p> <p>负责人（签章）： 年 月 日</p>						
	<p>委领导审批意见：</p> <p>委领导（签章）： 年 月 日</p>						