

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

首都医科大学 徐敬东先生/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：81274173，项目名称大黄及其有效成分大黄素促进便秘大鼠结肠运动和粘膜分泌的机制研究，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 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	81274173	项目负责人	徐敬东	申请代码 1	H2814
项目名称	大黄及其有效成分大黄素促进便秘大鼠结肠运动和粘膜分泌的机制研究				
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	首都医科大学				
资助金额	70.00 万元	起止年月	2013 年 01 月至 2016 年 12 月		

通讯评审意见：

<1> 本项目拟研究大黄素对便秘的改善作用，并从结肠运动和粘膜分泌两个方面进行机制研究。本项目研究已有一定的工作基础和积累。研究的目标较明确，相信通过进一步资助能够实现其预期的设想。由于研究的内容较多，这就显得重点突出不够，并存在某些质疑之处。

1. 一般研究促分泌药物的作用及机制时，应考虑激活胆碱能受体，5-HT 受体的同时，避免激活组胺受体，否则其价值有待商榷。
2. 在观察大黄素增加神经源性或非神经源性平滑肌收缩性能时，应考虑其反应是位相型的，还是紧张型反应，因为增加位相型反应有利于结肠的蠕动，此外，其收缩反应应在纵行肌和环行肌上进行分别考察。
3. 申请者试图证明大黄素在促进跨细胞运转的同时，能够抑制跨细胞旁路的通透性，这样的作用是否存在，值得思考。因为当大黄素激活阴离子通道分泌氯离子，势必会造成大量的钠离子和水通过细胞旁路，从血液侧流向肠腔，所以大黄素对跨细胞旁路紧密联接的作用，有待于进一步考察后下结论。
4. 鉴于申请者以往的工作基础和积累，相信通过资助，能做出更好的研究成果。

<2> 1. 大黄是经典的泻药，研究其机制很有必要；

2. 总体设计尚可；

3. 如能考虑到大黄引起的结肠黑病，并加以研究将更好。

<3> 1、科学意义或应用前景

便秘是多发病和常见病之一，长时间便秘易诱发结肠癌、肝性脑病、老年性痴呆等严重疾患，较大影响患者身心健康。本项目提出“大黄及其有效成分大黄素促进结肠运动、粘膜分泌与屏障通过神经与非神经途径调节”假说。应用短路电流和在体/离体结肠动力记录，结合免疫荧光、放免、酶免\HPLC 等测定，研究大黄素治疗便秘的机制，为其临床治疗便秘提供理论依据。

2、学术思想创新性

该项目从临床现象出发，应用中西医结合方法治疗便秘，解决目前西医治疗困难的临床问题，提出大黄素治疗便秘的神经和非神经通路调节机制，具有创新性思维，为大黄素治疗便秘奠定理论基础，并具有较好的应用前景。

3、项目研究内容

采用 Isc 记录、非损伤微测技术、清醒小动物生物信号遥测技术、荧光共振能量转移技术以

及分子生物学方法结合便秘动物模型，从分子、细胞、组织及整体水平，以膜电阻、粘液、粘蛋白、紧密连接蛋白为指标，探讨大黄素促分泌和粘膜屏障保护作用；以神经-体液因子为靶点，探讨大黄及其有效成分大黄素诱发的肠道反应调节机制。研究内容合适，重点突础。

4、总体研究方案是否合理、是否可行

研究方案合理，技术路线清晰，已做了较多前期工作，试剂来源可靠，项目具备较强的可行性。

5、项目组的研究能力

项目组成员高、中、初级研究人员组成合理，从事相关研究工作多年，发表了一定数量较高质量的相关论著；研究基础扎实，实验室条件能满足该项目研究要求。

同意资助的理由：便秘是严重影响患者生活质量主要疾病之一，本项目提出了“大黄及其有效成分大黄素促进结肠运动、粘膜分泌与屏障通过神经与非神经通路途径调节”假说，以神经-体液因子为靶点，揭示大黄素治疗便秘的药理学机制，并有较好的临床应用前景；在学术思想上有较明显的创造性思维；研究方案合理，技术路线清晰，已做了较多前期工作。

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

徐敬东 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：

81673671，项目名称：基于肥大细胞介导下的大黄促进粘液分泌和粘膜屏障功能的研究，直接费用：60.00万元，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	81673671	项目负责人	徐敬东	申请代码1	H2814
项目名称	基于肥大细胞介导下的大黄促进粘液分泌和粘膜屏障功能的研究				
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	首都医科大学				
直接费用	60.00 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>主要内容：本研究拟在此前期研究的基础上，通过制备大鼠便秘模型，运用短路电流和离子浓度同步检测等技术，进行杯状细胞功能检测和粘液分泌测定，以探讨大黄对结肠粘液分泌和膜屏障变化调节；采用糖分子探针和荧光球标记技术测定粘液和粘膜的通透性；使用免疫荧光和蛋白印记，以结肠紧密连接蛋白和Fn、MMP-9和MMP-2变化为指标，探讨大黄对粘液分泌的双向调控作用机制；利用定向敲除基因技术，观察肥大细胞对离子分泌、粘液屏障的调节作用，探讨肥大细胞在大黄润肠通便中的作用。</p> <p>申请者提出的科学问题或假说：通过研究证明我们的假说：“大黄促进结肠粘液分泌和粘膜屏障保护的作用，具有肥大细胞和神经通路依赖性”，以揭示大黄短期使用的优势，为降低长期使用大黄毒副作用提供理论依据。</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>本课题组前期研究发现，长期使用大黄可导致动物对药物的敏感性降低，但短期效果显著。探讨大黄对粘液分泌的双向调控作用机制；利用定向敲除基因技术，观察肥大细胞对离子分泌、粘液屏障的调节作用，探讨肥大细胞在大黄润肠通便中的作用，课题研究目标明确，总体研究方案合理，有较重要的科学研究意义或应用前景。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>通过制备大鼠便秘模型，运用短路电流和离子浓度同步检测等技术，进行杯状细胞功能检测和粘液分泌测定，以探讨大黄对结肠粘液分泌和膜屏障变化调节；采用糖分子探针和荧光球标记技术测定粘液和粘膜的通透性；使用免疫荧光和蛋白印记，以结肠紧密连接蛋白和Fn、MMP-9和MMP-2变化为指标，探讨大黄对粘液分泌的双向调控作用机制。对拟解决的问题阐述的比较清楚，具有一定创新性。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>通过制备大鼠便秘模型，运用短路电流和离子浓度同步检测等技术，进行杯状细胞功能检测和粘液分泌测定，以探讨大黄对结肠粘液分泌和膜屏障变化调节。研究目标明确，研究内容翔实，总体研究方案具体，技术路线清晰，且提出了较为可行的技术方案。总之这是一项很有探索性的研究课题。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>申请者及其所在的课题组在结肠粘液分泌和膜屏障变化调节研究领域有较为扎实的的研究基础，具备完成该项目的研究条件。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</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>该研究提出的假说认为：大黄促进结肠粘液分泌和粘膜屏障保护作用，具有肥大细胞和神经通路依赖性。</p> <p>针对此假说，研究从四个方面开展，首先评价粘液分泌，明确通过激活肥大细胞引发肠道内神经-非神经通路的作用机制，进而探讨促分泌与粘膜屏障的保护作用。</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>发现对结肠粘液分泌的调节的其他途径和靶点，确定大黄治疗便秘的物质基础和机理，有利于提高大黄的临床疗效，指导用药。</p>					

(二) 科学问题或假说是否明确, 是否具有创新性
本研究假说的提出不是十分明确, 与研究标题的描述不是很契合。
但本项目很有特色, 创新之处体现在理论创新, 提出大黄促进肠粘液分泌和粘膜屏障的保护作用是具有肥大细胞和神经通路依赖性的, 而且采用粘液灌流和离子浓度同步检测技术。

(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线
本项目首先对大黄进行鉴定和提取, 进而检测其对远端结肠肥大细胞影响, 对结肠粘液分泌的影响, 并在排除了粘膜下神经元干预的作用下, 探明大黄激活肥大细胞促进结肠分泌机制。实验方案设计严谨, 技术路线清晰有条理。实现预期目标的可能性比较大。

(四) 申请人的研究能力和研究条件
申请人从事消化道平滑肌运动和上皮离子转运机制研究基础工作扎实, 有很多研究成果, 其研究团队相对有实力, 实验设施和条件充足。

(五) 其它意见或修改建议
标书在书写方面比较粗糙, 很多地方用词错误或者欠精确, 国内外研究背景介绍部分引用与个人工作基础纷杂不清。在经费预算文章发表版面费及研究生劳务费计算上有不妥当之处。

<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
大黄的泻下作用可缓解便秘, 但长期和短期使用疗效差异明显, 且机制不清。本申请通过制备大鼠便秘模型, 运用短路电流和离子浓度同步监测等技术, 进行杯状细胞功能检测和粘液分泌测定, 以探讨大黄对结肠粘液分泌和膜屏障变化调节; 采用糖分子探针和荧光球标记技术测定粘液和粘膜的通透性; 使用免疫荧光和蛋白印记, 以结肠紧密连接蛋白和Fn、MMP-9和MMP-2变化为指标, 探讨大黄对粘液分泌的双向调控作用机制; 利用定向敲除基因技术, 观察肥大细胞对离子分泌、粘液屏障的调节作用, 探讨肥大细胞在大黄润肠通便中的作用。通过研究证明假说: “大黄促进结肠粘液分泌和粘膜屏障保护的作用, 具有肥大细胞和神经通路依赖性”, 以揭示大黄短期使用的优势, 为降低长期使用大黄毒副作用提供理论依据。

二、具体意见

(一) 申请项目的预期结果及其科学价值和意义
确定大黄引起的粘液分泌变化的作用途径, 明确粘液转运机制, 揭示传统中药大黄缓解便秘的症状, 降低、改善或者治疗便秘的作用和机理, 降低其临床应用的毒副作用。

(二) 科学问题或假说是否明确, 是否具有创新性
良好的前期工作作为新的理论假说提供坚实的基础, 该假说若成立, 可为便秘的诊治提供新的理论依据; 率先使用离子浓度同步检测技术及粘液灌流相结合技术, 该技术克服了实验数据不能指导临床用药的缺陷, 又弥补了临床经验定量化、标准化的不足。

(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线
研究方案从多途径, 多水平验证假说, 逻辑性强; 该项目有良好的前期工作基础, 实验方法均是较成熟技术, 认为具有可行性。

(四) 申请人的研究能力和研究条件
申请人长期从事消化道紊乱的基础和应用基础研究, 主持和参加多个相关项目的基金研究, 了解该领域的国内外研究现状和发展动态, 项目组成员具备很好地研究背景和研究技能; 采用的研究技术成熟, 实验设施齐全。

(五) 其它意见或修改建议
该项目有良好的前期工作, 假说合理, 有一定创新性, 方法可行, 建议指出该方法针对何种便秘动物模型。

对研究方案的修改意见:

医学科学部

2016年8月17日



项目批准号	81270443
归口管理部门	
申请代码	H0303
收件日期	

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：非连续资助类项目

附注说明：

项目名称：粘膜下神经丛介导恩他卡朋促进结肠分泌的机制研究

资助经费：75.00 万元 执行年限：2013.01-2016.12

负责人：李利生

通讯地址：北京丰台区右安门外西头条 10 号

邮政编码：100069 电话：83911831

电子邮件：llslls1995@163.com

依托单位：首都医科大学

联系人：邵雪梅 电话：010-83911069

填表日期：2012年8月28日

国家自然科学基金委员会