

## 关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

叶杰 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：

81503367，项目名称：从Pink1-parkin通路介导的mitophagy探索慢性肝损伤肝细胞生存分子机制及右归丸的影响，直接费用：18.00万元，项目起止年月：2016年01月至2018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	81503367	项目负责人	叶杰	申请代码1	H2901
项目名称	从Pink1-parkin通路介导的mitophagy探索慢性肝损伤肝细胞生存分子机制及右归丸的影响				
资助类别	青年科学基金项目		亚类说明		
附注说明					
依托单位	上海中医药大学				
直接费用	18.00 万元		起止年月	2016年01月 至 2018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					
主要研究内容：体外以H2O2对肝细胞造成损伤, 分析肝细胞内Pink1-parkin通路与线粒体自噬变化的相关性，以及复方右归丸对Pink1-parkin通路介导的线粒体自噬的影响；高脂饲料复制慢性肝损伤小鼠模型，以此研究右归丸对Pink1-parkin通路介导线粒体自噬的影响。					
申请者提出的科学假设：慢性肝损伤中，Pink1-parkin通路是肝实质细胞线粒体自噬的关键机制；调节Pink1-parkin通路介导的线粒体自噬是复方右归丸维持细胞生存稳态，保护慢性肝损伤的重要机制。					
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：揭示下述机制；发表论文；培养研究生					
科学价值和意义：阐明过氧化氢刺激下，Pink1-parkin通路是肝实质细胞线粒体自噬的调节机制，证实右归丸是通过调节Pink1-parkin通路介导的线粒体自噬来维持肝实质细胞生存稳态以改善慢性肝损伤的分子机制，故具有重要的科学意义和较好的应用前景。					
（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性					
科学假设明确，即Pink1-parkin通路是慢性肝损伤中肝实质细胞线粒体自噬的关键机制；调节Pink1-parkin通路介导的线粒体自噬是复方右归丸维持细胞生存稳态，保护慢性肝损伤的重要机制。以线粒体自噬、Pink1-parkin通路、肝病为主题词，或以线粒体自噬和右归丸为主题词，未见相关文献；以检索式(Pink1-parkin pathway) AND (mitochondrial autophagy) AND (liver diseases)在Pubmed上检索，亦未检索到相关文献。故申请人有较强的创新思维，申请项目创新性强。					
（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线					
研究内容恰当，总体研究方案合理可行，所确定的研究内容、研究方案与所采用的技术路线，如体内外实验、野生型和突变型BNL CL2细胞株的应用、小分子干扰RNA质粒转染细胞株造成parkin基因沉默等设计，可证实所提出的科学问题。方法的逻辑性较强，有可行性。					
（四） 申请人的研究能力和研究条件					
申请人参加了1项国家自然科学基金面上项目及1项国家重大新药创制专项的子项目，主持完成2项地方科技基金，本申请项目有一定实验基础；具备完成该项目的研究条件。					
（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					
本项目把小鼠肝实质细胞内线粒体自噬作为观察对象，在体外以过氧化氢造成线粒体损伤，采用shRNA-plasmid转染技术截断Prink1-Parkin通路。在体内则利用高脂饲料造成慢性肝损伤，采用氯喹阻断线粒体自噬流，体内体外相结合动态观察线粒体自噬的变化规律，探讨Prink1-Parkin通路调控肝实质细胞内线粒体自噬的关键机制，进一步揭示右归丸对Prink1-Parkin通路介导的线粒体自噬的影响极其相关机制。					
科学假说：慢性肝损伤中，Prink1-Parkin通路是调节肝实质细胞内线粒体自噬的关键机制，调节Prink1-Parkin通路介导的线粒体自噬是右归丸维持细胞生存稳态’保护肝损伤的重要机制。					
二、具体意见					
（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义					
通过体内（利用高脂饲料造成慢性肝损伤，采用氯喹阻断线粒体自噬流）体外（以过氧化氢造					

成线粒体损伤，采用shRNA-plasmid转染技术截断Prink1-Parkin通路）相结合动态观察线粒体自噬的变化规律，探讨Prink1-Parkin通路调控肝实质细胞内线粒体自噬的关键机制，进一步揭示右归丸对Prink1-Parkin通路介导的线粒体自噬的影响极其相关机制，可以获得预期结果，并具有一定科学价值和意义。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性  
慢性肝损伤是一个长期倍受关注的老问题，一直是研究热点，肝损伤的线粒体自噬机制是近些年来新发现的机制，研究右归丸对Prink1-Parkin通路介导的线粒体自噬的影响极其相关机制有一定创新性。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线  
研究采用体内（利用高脂饲料造成慢性肝损伤，采用氯喹阻断线粒体自噬流）体外（以过氧化氢造成线粒体损伤，采用shRNA-plasmid转染技术截断Prink1-Parkin通路）相结合动态观察线粒体自噬的变化规律，探讨Prink1-Parkin通路调控肝实质细胞内线粒体自噬的关键机制，进一步揭示右归丸对Prink1-Parkin通路介导的线粒体自噬的影响极其相关机制，其研究方案及所采用的技术路线能验证所提出的科学问题或假说，有较强的逻辑性和可行性。

（四） 申请人的研究能力和研究条件  
申请人有从事该项目的研究工作经历，发表相关研究论文，达到相关的研究水平。基本具备完成该项目的研究条件。

（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  
线粒体自噬是细胞依靠溶酶体选择性降解损伤线粒体，促进细胞生存的过程。近年来，医学研究者发现了pink1-parkin通路是介导线粒体自噬参与神经、心脏等疾病发生发展的重要机制，然而其与慢性肝损伤的关系尚不明确。右归丸是中医临床常用的温阳复方，具有良好的促细胞生存作用，能改善慢性肝损伤，但缺乏明确的分子机制。本项目把小鼠肝实质细胞内线粒体自噬作为观察对象，在体外以过氧化氢造成线粒体损伤，采用shRNA-plasmid转染技术截断pink1-parkin通路；在体内则利用高脂饲料造成慢性肝损伤，采用氯喹阻断线粒体自噬流，体外体内相结合动态观察线粒体自噬的变化情况，期望明确慢性肝损伤下，pink1-parkin通路是调节肝实质细胞内线粒体自噬的关键机制。同时设立右归丸干预对照组，观察肝实质细胞损伤时，右归丸对pink1-parkin通路介导的线粒体自噬的影响，探索右归丸改善慢性肝损伤的分子机制。

二、具体意见  
（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义  
该课题预期结果：理论上明确过氧化氢刺激下，Pink1-parkin通路是肝实质细胞线粒体自噬的调节机制，证实右归丸是通过调节Pink1-parkin通路介导的线粒体自噬来维持肝实质细胞生存稳态从而改善慢性肝损伤的分子机制。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性  
该课题以损伤线粒体细胞内清除的调节机制为着眼点，将Pink1-parkin信号通路与慢性肝损伤病理机制以及中医复方右归丸慢肝损机制相联系，探索慢性肝损伤过程中肝实质细胞生存稳态维持的信号通路调节以及中医复方右归丸在其中发挥的作用。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线  
该课题阐明在过氧化氢损伤下，Pink1-parkin通路是调节肝实质细胞线粒体自噬，促进肝实质细胞生存的关键机制。研究复方右归丸抵抗慢性肝损伤的重要分子机制是调节Pink1-parkin通路介导的线粒体自噬。

（四） 申请人的研究能力和研究条件  
申请人及研究组成员近年来一直从事中医药防治慢性肝病的分子细胞学研究，积累了一定的中医药拮抗慢性肝损伤的研究理论和经验。研究组成员长期从事细胞、分子学实验，熟练掌握细胞培养、细胞转染、电镜观察、western blot技术、免疫荧光等实验技术。前期已有右归丸防治肝损伤的部分研究工作。

（五） 其它意见或修改建议  
实验设计中体外部分药物干预不够严谨，建议应用药物血清及明确药物血清浓度，这样符合体内病理生理过程。

对研究方案的修改意见：



## 关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

闫晓风 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：

81703832，项目名称：LAMPs通过影响肝细胞稳态干预酒精性肝损伤进程及一贯煎的影响，直接费用：20.00万元，项目起止年月：2018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**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	81703832	项目负责人	闫晓风	申请代码1	H2901
项目名称	LAMPs通过影响肝细胞稳态干预酒精性肝损伤进程及一贯煎的影响				
资助类别	青年科学基金项目	亚类说明			
附注说明					
依托单位	上海中医药大学				
直接费用	20.00 万元	起止年月	2018年01月 至 2020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>本研究采用体内外造模的方法复制酒精性肝损伤模型的方法，明确酒精通过影响LAMPs的表达而导致酒精性肝损伤的分子机制，并探讨一贯煎通过上调LAMPs表达调控溶酶体功能，维持肝细胞生存稳态的相关分子机制。</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>预期结果：明确LAMPs在酒精性肝损伤中的分子机制及其对溶酶体功能和细胞稳态的影响，并探讨一贯煎干预的机理。</p> <p>科学价值和意义：为从溶酶体角度阐明酒精性肝损伤的发生机制，并明确一贯煎对防治酒精性肝损伤的作用机制和疗效进行有益的探讨。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>该研究假说比较明确，具有一定的创新性。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>摘要、研究内容和研究方案不清晰，如：（1）摘要阐述不完整，因字数限制，阐述不全，需要精简。（2）冻干粉干预细胞的体外实验，需要一定的前期研究支撑，首先确认中药大分子物质是否可以透过细胞膜发挥疗效，否则就采用含药血清的干预方式。（3）采用IV型胶原酶原位灌注的方法分离小鼠的肝细胞，体外进行酒精干预最长48小时，可行性存疑。原代肝细胞提取后很脆弱，污染指数高，正常培养24小时死亡率很高，再使用酒精干预最长48小时，细胞存活数量和存活时间有难度，需要前期一定的研究支撑。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>申请人具有一定的前期研究基础，项目资金设置和投向明确，基本符合经费支出要求。现有研究条件基本满足项目实施要求。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</p> <p>无</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>本研究通过复制体内、体外酒精性肝损伤模型，采用细胞、分子生物学技术，观察LAMPs表达变化对溶酶体功能及细胞生存稳态的影响、调控LAMPs表达变化的分子机制以及古方一贯煎对这一进程的影响。</p> <p>本项目提出：酒精性肝损伤时，LAMPs表达下降、溶酶体膜通透性降低，PH值变化及自噬流阻滞可能是酒精性肝损伤的新机制；一贯煎能够上调LAMPs表达，影响肝细胞稳态。</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>酒精性肝损伤近年来发病率持续攀升。中医药在防治酒精性脂肪肝方面具有一定优势。因此，本项目选题本身具有一定的意义。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>本项目提出的假说证据充分，具有一定的创新性。本项目研究有一定的前期研究基础。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>本项目设计的研究内容合理、研究方案设计全面，技术路线清晰，研究方法可行。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>本项目申请人和其团队的研究经历、研究水平达到一定水平。</p>					

（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

项目组前期研究发现，肝细胞损伤后，LAMPs表达下降，进而影响溶酶体功能及细胞稳态的维持。

有研究发现酒精诱导引起的胰腺炎中有LAMP1/2表达下降，故推测酒精性肝损伤时，LAMPs表达下降，

溶酶体膜通透性降低PH值变化及自噬流阻滞可能是酒精性肝损伤的新机制。项目拟通过观察LAMPs表达变化对溶酶体功能及细胞生存稳态的影响、

调控LAMPs表达变化的分子机制以及古方一贯煎对这一进程的影响来证实科学假说。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

该项目在理论上明确LAMPs表达下降、溶酶体功能缺陷、细胞生存稳态被破坏，是酒精性肝损伤的机制。

证实一贯煎通过上调LAMPs表达、调控溶酶功能，维持细胞生存稳态从而改善酒精性肝损伤的分子机制。

该项目从LAMPs的表达变化出发，探讨溶酶体在维持细胞稳态中的作用，首次将LAMPs的表达变化与酒精性肝损伤的发病机制联系起来进行研究，

若该项目的科学假说得以验证，有助于进一步拓展对ALD发病机制和干预靶点的认识，并可为传统经方一贯煎治疗ALD奠定理论基础，对于探索ALD的有效治疗策略有一定的指导意义。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

科学问题及假说明确，在立题依据部分，申请人环环相扣，步步深入，科学问题和假说的提出有理有据，有一种水到渠成的效果，显得清晰明了。

该项目在酒精性肝病的机制研究及传统经方一贯煎的药效机理的阐明均具有很强的创新性。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

研究内容和研究方案紧密围绕研究目标展开，模型及指标选择合理，分组适当，方法逻辑性、可行性均较好。

采用技术路线也能很好的体现研究内容和研究方案，能够满足验证科学问题的要求。

研究方案中酒精性肝损伤的小鼠模型建立应用Lieber-DeCarli酒精液体饲料模型，是国际公认的经典模型，

但是并未指出饲料中添加酒精的浓度和依据，稍显不足。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请人自工作以来即从事中医药防治肝脏疾病的分子生物学研究，积累了一定的中医药防治肝损伤的研究理论和经验，主持参与过酒精性肝损伤相关的国家自然科学基金项目，也发表过多篇专业相关的学术论文，科研能力值得肯定。项目组成员专业设计合理，而且申请人所在单位是国家中医药管理局和上海市教委的重点实验室，具备较为完善技术平台，拥有的仪器设备及工作条件应该能够满足研究所需。

（五） 其它意见或修改建议

研究方案中最好能设置利用抑制剂或激活剂或者siRNA针对某些关键因子进行正向及逆向验证，会使研究结果更为科学可信！

如果能从传统经方一贯煎中分析纯化出防治酒精性肝损伤的有效成分或部位，该项目的科学研究和开发价值会更突出！

修改意见：

医学科学部

2017年8月17日