

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

刘兆玉 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：

81871465，项目名称：MicroRNA-196a-5p/I κ B α /NF κ B轴在结直肠癌肝转移射频消融术后非消融区肿瘤进展中的作用及机制研究，直接费用：53.00万元，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	81871465	项目负责人	刘兆玉	申请代码1	H1816
项目名称	MicroRNA-196a-5p/I κ B α /NF κ B轴在结直肠癌肝转移射频消融术后非消融区肿瘤进展中的作用及机制研究				
资助类别	面上项目		亚类说明		
附注说明					
依托单位	中国医科大学				
直接费用	53.00 万元		起止年月	2019年01月 至 2022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 提高射频消融治疗疗效</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 具有科学性</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性 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 逻辑性强</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件 科研能力强</p> <p>（五） 其它意见或修改建议 无</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 本项目拟通过细胞及动物实验深入研究射频消融对结直肠癌安转移术后非消融区肿瘤进展的分子机制。 提出了射频消融促进非消融区结肠癌肝转移细胞miR-196a高表达，并通过IKBa靶向调控NFκB信号通路诱导EMT从而促进肿瘤进展这一假说。</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 预期的结果为：结肠癌肝转移瘤射频消融术后非消融区肿瘤进展的残余组织中miR-196a过表达，miR-196a结合靶基因IkBa调控NFκB信号通路进而诱导EMT。 该研究将揭示结肠癌肝转移瘤射频消融术后非消融区肿瘤进展的机制，并提出对应的治疗方法，有助于提高结肠癌肝转移总体预后和生存率。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性 结直肠癌肝转移瘤射频消融术后，非消融区肿瘤易进展，进而提出了术后肝内肺肿瘤消融区进展的机制假说，原发性肝癌消融残留易进展转移已经公认，因此该假说的创新性不足。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线 研究方案级技术路线较合理。动物实验部分“3. BALB/c裸鼠肝脏射频消融”中关于射频消融针</p>					

到达病灶的深度、消融功率等未做说明。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请人有一定的研究基础，申请人前期工作中通过动物实验研究发现射频消融术后组织中miR-196a较正常瘤组织中表达升高，相关研究结果已发表，有SCI论文。

（五） 其它意见或修改建议

研究内容中反复出现“结肠癌肝转移”“结直肠癌肝转移”不一致。
第12页“将新购进20g左右的裸鼠麻醉后降其肝左叶暴露”存在错别字。

<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

研究者提出RFA促进非消融区结肠癌肝转移细胞miR-196a高表达，并通过靶基因IKB α 调控NFKB信号通路诱导EMT促进肿瘤进展。本项目拟通过动物及细胞实验深入研究RFA对结直肠癌肝转移术后非消融区肿瘤进展的分子机制。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

预期研究结果包括明确结肠癌肝转移瘤RFA术后非消融区肿瘤进展的残余组织中miR-196a表达增高，验证miR-196a通过结合靶基因IKB α 调控NFKB信号通路诱导EMT，通过结合靶基因IKB α 调控NFKB信号通路诱导EMT促进术后肝内消融区肿瘤进展。这有助于揭示结直肠癌肝转移RFA后非消融区肿瘤进展的核心因子，为靶向治疗提供新思路，对提高结直肠癌肝转移RFA预后和生存率具有重要意义。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

该项目科学问题明确，具有一定的创新性。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

研究内容、研究方案及所采用的技术路线能够验证所提出的科学问题或假说，研究内容可以写的更详细些，方法的逻辑性、可行性较好

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请人已进行了较多的前期研究，具有较丰富的相关经验，研究团队构成合理，具备完成该项目的条件。

（五） 其它意见或修改建议

<4>

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： 研究miR-196a通过NFkB通路调控EMT进而改变肿瘤生物学行为的机制。并通过BALB/c裸鼠制作结肠癌单发肝转移瘤合并潜在多发转移瘤模型，利用RFA手段，挑选术后肝内非消融区域肿瘤进展的裸鼠取材，进行基因检测，筛查出有差异表达的基因。

科学假说：结肠癌肝转移RFA术后可能使miR-196a过表达，进而通过结合靶基因IkBa调控NFkB信号通路诱导EMT促进术后肝内非消融区肿瘤进展。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

本项目预期揭示miR-196a通过NFkB通路调控EMT进而改变肿瘤生物学行为的机制，并且筛选出RFA后结肠癌肝转移瘤中发生变化的基因；研究结果有助于揭示结肠癌肝转移RFA后非消融区肿瘤进展的核心因子，并提出针对性干预治疗方法，有一定的科学意义。

（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，具有一定创新性

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

本研究通过细胞实验及动物实验深入研究RFA对结肠癌肝转移术后非消融区肿瘤进展的分子机制，研究内容具有一定的针对性，技术路线尚合理，但是研究方案存在明显的不足：(1) 研究内容动物实验部分：对模型小鼠进行完全与不完全RFA治疗，具体如何操作，如何达到小鼠的完全与不完全消融？研究方法中完全没有提到这一部分内容，请明确；

(2) 研究方案中第一部分是动物实验，第二部分为细胞实验；与研究内容部分顺序不符合，也

不符合实验研究从细胞实验到动物实验的一般顺序；两者内容不匹配；
(3) 动物分组，每组动物的数量不明确；
(3) 非消融区肿瘤进展定义不明确，是原发肿瘤的进展，还是其他肝内肿瘤进展？
(4) 如何评价BALB/c裸鼠肝内单发结肠癌转移灶合并潜在多发转移瘤模型建立成功？是否有预实验观察到多发转移瘤的出现？
(5) 在BALB/c裸鼠肝脏射频消融中写道：BALB/c 裸鼠肝左叶接种瘤块30天时，利用高分辨CT证实肝内出现单发肿瘤生长且瘤体直径达到1.0cm时，即刻进行下一步研究；为何多发病灶小鼠不能入组？通过脾静脉注射CRC细胞悬液建立潜在多发转移瘤模型的意义何在？

(四) 申请人的研究能力和研究条件
本研究具有一定的前期研究基础；研究人员构成及安排合理，项目承担单位软硬件设施完善。

(五) 其它意见或修改建议

<5>
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
本项目在前期研究发现：RFA术后肝内非消融区肿瘤组织比正常瘤组织miR-196a表达升高，miR-196a 能通过NFκB通路调控结肠癌细胞上皮间质转化（EMT），且miR-196a-5p与IκB α存在靶向关系的基础上，提出：RFA促进非消融区结肠癌肝转移细胞miR-196a高表达，并通过靶基因IκB α 调控NFκB信号通路诱导EMT促进肿瘤进展这一科学假说。本项目拟通过动物及细胞实验深入研究RFA对结直肠癌肝转移术后非消融区肿瘤进展的分子机制。

二、具体意见
(一) 申请项目的预期结果及其科学价值和意义
本项目将探讨miR196a-IκB α -NFκB轴在肠癌肝转移RFA后进展中的调控作用。研究成果将有助于揭示结直肠癌肝转移RFA后非消融区肿瘤进展的核心因子，为靶向治疗提供新思路，对提高结直肠癌肝转移RFA预后和生存率具有重要意义。

(二) 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性
本项目科学问题明确，是在前期大量基础工作并结合最新文献学习的基础上提出的，具有一定的创新性

(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线
本项目研究内容丰富，研究方案得当，技术路线清晰，能够验证所提出的科学假说，可行性良好。

(四) 申请人的研究能力和研究条件
申请人前期有大量高质量论文发表，并曾主持国家自然科学基金项目，具有较高的研究水平。所在单位具备开展该项目的研究条件。

(五) 其它意见或修改建议
无

修改意见：

医学科学部

2018年8月16日