

课题编号：2017YFC0908903

密 级：公开

国家重点研发计划
课题任务书

课题名称：	基于肠道菌群改变的 NAFLD 干预研究
所属项目：	非酒精性脂肪性肝病诊疗的精准化研究
所属专项：	精准医学研究
项目牵头承担单位：	北京大学
课题承担单位：	上海交通大学
课题负责人：	范建高
执行期限：	2017 年 07 月 至 2019 年 12 月

中华人民共和国科学技术部制

2017 年 09 月 15 日

0003YF 2017YFC0908903 2017-09-15 15:49:51



关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

范建高 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：

81873565，项目名称：短链脂肪酸介导“菌群-宿主对话”恢复肝脏免疫耐受状态治疗非酒精性脂肪性肝炎，直接费用：58.00万元，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.nsf.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.nsf.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	81873565	项目负责人	范建高	申请代码1	H0314
项目名称	短链脂肪酸介导“菌群-宿主对话”恢复肝脏免疫耐受状态治疗非酒精性脂肪性肝炎				
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	上海交通大学				
直接费用	58.00 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</p> <p>肠道菌群与NASH的发生发展密切相关，纠正肠道菌群紊乱能够改善NASH, 但其作用机制尚不清楚。申请人前期研究发现，肠道益生菌的代谢产物短链脂肪酸(short- chain fatty acids, SCFA)能够调节宿主免疫反应, 并对肝脏在微环境中的免疫耐受具有重要作用。进而提出假说：SCFA通过纠正T淋巴细胞亚群失衡，抑制肝脏细胞招募和激活的功能, 借助SCFA介导的“菌群-宿主对话”机制，重建肝脏免疫耐受，并发挥治疗NASH的作用。</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>本项目预期阐明肠道菌群紊乱与SCFA异常的相关性，以及SCFA代谢紊乱对肝脏免疫激活和NASH的發生的作用。探究纠正SCFA代谢异常对于重建肝脏免疫耐受表型进而防治NASH的意义。最终为靶向肠菌及代谢产物移植用于NASH的防治奠定基础，具有较高的研究价值和临床应用前景。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>本项目提出的科学问题非常明确，具有较好的创新性。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>本项目研究内容安排合理，研究方法得当，技术路线基本能够验证提出的科学问题。研究方法的逻辑性和可行性均较好。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>申请人有较好的科研经历和研究能力，发表过课题相关的论著，具备完成本项目的研究条件。</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>研究移植肠道产SCFA菌株和外源补充SCFA干预NASH模型小鼠，通过激动Gi/Gq蛋白偶联受体41/GPR43/GPR109a和选择性失活组蛋白去乙酰化酶，纠正T淋巴细胞亚群失衡，抑制肝脏实质和间质细胞的免疫细胞招募和激活功能。</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>预期结果证实肠道菌群代谢产物SCFA介导的“菌群-宿主”对话，通过对免疫反应的负调控作用，重建肝脏的免疫耐受表型，从而发挥有效防治NASH的效果。科学价值：移植产SCFA菌和给予外源性SCFA干预，从而为NASH防治提供全新的思路和有效的方法。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>假说明确，创新之处为以肠道菌群的有益代谢产物SCFA为切入点，探讨SCFA介导的“菌群-宿主”对话，及其对T细胞亚群比例及分化成熟、肝实质/间质细胞免疫招募及激活功能的调控作用。以重建肝脏免疫耐受表型为基础，阐明肠道菌群与肝脏代谢和炎症的交互作用，探讨SCFA</p>					

<p>联合益生菌干预在NASH预防和治疗中的作用。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>研究内容和方法的逻辑性、可行性好，申请人所在单位建有完善的研究平台，可为项目组提供全方位的支持与协作，满足课题研究的需要。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>申请人为我国脂肪肝研究领域的领头人，目前承担着国家自然科学基金面上项目，并且已完成多项课题，发表多篇高分论文，研究能力和条件好。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</p>	
<p><3></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>此项目拟研究益生菌的代谢产物SCFA调节宿主免疫反应，重建肝脏免疫耐受表型。</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>研究预期阐明肠道菌群代谢产物SCFA调节肝脏免疫耐受，改善NASH的作用，具有一定的研究意义。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>提出代谢产物SCFA介导“菌群-宿主”对话，肠道移植菌株及SCFA通过G蛋白偶联受体及选择性失活组蛋白去乙酰化酶调控T细胞亚群，可重建肝脏免疫耐受。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>围绕菌群移植、SCFA干预设计一系列方案、技术路线合理，有一定的前期研究结果，可加强SCFA如何通过G蛋白偶联受体及选择性失活组蛋白去乙酰化酶调控T细胞亚群的机制研究内容。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>申请人在脂肪肝领域有长期的研究经验，实验条件和平台较强。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</p>	
<p>修改意见：</p> <p>医学科学部</p> <p>2018年8月16日</p>	

国家自然科学基金资助项目批准通知

杨蕊旭 先生/女士：

根据《国家自然科学基金条例》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：81900507，项目名称：神经酰胺介导细胞自噬失衡促进非酒精性脂肪性肝炎的机制研究，直接费用：19.00万元，项目起止年月：2020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，须在电子版计划书报送截止日期前向相关科学处提出。

电子版计划书通过科学基金网络信息系统（<https://isisn.nsfc.gov.cn>）上传，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，打印纸质版计划书（一式两份，双面打印），依托单位审核并加盖单位公章，将申请书纸质签字盖章页订在其中一份计划书之后，一并将上述材料报送至自然科学基金委项目材料接收工作组。电子版和纸质版计划书内容应当保证一致。

请注意：依托单位应在邮寄纸质版计划书时，补交获资助的青年科学基金项目、优秀青年科学基金项目和重点项目申请书的纸质签字盖章页（A4纸），其签字盖章的信息应与电子申请书保持一致。自然科学基金委将对申请书纸质签字盖章页进行审核，对存在问题的，允许依托单位进行一次修改或补齐。

向自然科学基金委补交申请书纸质签字盖章页、提交和报送计划书截止时间节点如下：

1. **2019年9月11日16点：**提交电子版计划书的截止时间（视为计划书正式提交时间）；
2. **2019年9月18日16点：**提交电子修改版计划书的截止时间；
3. **2019年9月26日16点：**报送纸质版计划书（其中一份包含申请书纸质签字盖章页）的截止时间。
4. **2019年10月18日16点：**报送修改后的申请书纸质签字盖章页的截止时间。

请按照以上规定及时提交电子版计划书，并报送纸质版计划书和申请书纸质签字盖章页，未说明理由且逾期不报计划书或申请书纸质签字盖章页者，视为自动放弃接受资助；未按要求修改或逾期提交申请书纸质签字盖章页者，将视情况给予暂缓拨付经费等处理。

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

2019年8月16日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81900507	项目负责人	杨蕊旭	申请代码1	H0314
项目名称	神经酰胺介导细胞自噬失衡促进非酒精性脂肪性肝炎的机制研究				
资助类别	青年科学基金项目	亚类说明			
附注说明					
依托单位	上海交通大学				
直接费用	19.00 万元	起止年月	2020年01月 至 2022年12月		
<p>通讯评审意见：</p> <p><1>具体评价意见：</p> <p>一、请针对创新点详细评述申请项目的创新性、科学价值以及对相关领域的潜在影响。</p> <p>申请者前期研究发现单纯性脂肪肝病、NASH及慢性乙肝患者中神经酰胺显著升高，NASH患者中升高尤为明显，提示神经酰胺在NASH病理过程中起促进作用，此外还发现，NASH小鼠自噬抑制，抑制神经酰胺可上调自噬。该研究探索神经酰胺在NASH发生发展中保护性及致死性自噬功能的失衡，探究神经酰胺介导自噬失衡的具体通路，具有一定的创新型，良好的科学意义。</p> <p>二、请结合申请项目的研究方案与申请人的研究基础评述项目的可行性。</p> <p>该课题申报书论据充分，目标明确，技术路线和研究方案合理可行。前期研究结果可靠，申请人具有较好的研究基础和研究能力，以较好的依托平台。</p> <p>三、其他建议</p> <p><2>具体评价意见：</p> <p>一、请针对创新点详细评述申请项目的创新性、科学价值以及对相关领域的潜在影响。</p> <p>项目基于前期研究基础提出“神经酰胺可通过介导致死性自噬通路和保护性自噬通路的失衡促进NASH的发展”的假说，拟以NAFL/NASH小鼠模型为研究对象，观察神经酰胺及自噬水平的动态变化；通过构建神经酰胺抑制剂多壳菌素干预的体内外NASH模型，验证多壳菌素对NASH的干预作用，以及AKT/mTOR，JNK，Beclin1通路和 OERK/Atg5通路的变化，探索神经酰胺介导自噬失衡的分子机制的具体通路，以期为NASH发病机制的探讨和新药研发提供新思路。</p> <p>项目立论依据较充分，科学问题明确。检索文献提示神经酰胺和自噬在肝病中的研究主要集中在肝癌领域，目前关于神经酰胺和自噬在非酒精性脂肪性肝炎中的研究尚缺乏，项目具有良好的创新性，并可丰富NAFLD机制研究，具有一定的临床转化潜在可能。</p> <p>二、请结合申请项目的研究方案与申请人的研究基础评述项目的可行性。</p> <p>项目通过高脂高胆固醇饮食诱导的NAFL/NASH模型和PA诱导的细胞模型，通过多壳菌素干预，在动物水平研究神经酰胺及自噬水平在NAFL阶段，NASH阶段的动态变化情况，评估多壳菌素对NASH小鼠血清、肝脏病理以及脂代谢的干预和改善作用，探索神经酰胺水平的改变与保护性自噬Akt/mTOR和致命性自噬PERK/Atg5平衡的关系。在细胞水平评估神经酰胺水平改变对脂肪变肝细胞中致死性自噬通路Akt/mTOR和保护性自噬通路PERK/Atg5的调节作用，探索多壳菌素是否上调PERK/Atg5促进保护性自噬。</p> <p>项目研究内容明确，研究方案清晰，行文流畅，逻辑性较强。申报人具备一定研究训练基础，有第一作者SCI论文发表；其依托的研究团队在脂肪肝研究领域有着卓越的影响力，依托单位有着良好的研究平台，项目具有良好的可行性。</p> <p>三、其他建议</p> <p>1. 每个技术路线图应有小标题以明确实验目的。</p> <p>2. 对于研究内容中前期实验已完成部分建议在文中标注。</p> <p><3>具体评价意见：</p>					

一、请针对创新点详细评述申请项目的创新性、科学价值以及对相关领域的潜在影响。
该项目设计通过体内外研究探讨鞘脂代谢中的活性产物神经酰胺调节NAFLD发生发展中保护性自噬及致命性自噬平衡的作用及机制，研究内容主要包括NAFLD高脂模型的建立、神经酰胺抑制剂的干预及细胞水平机制的研究，科学假设有一定的理论依据，但研究的创新性不足，预期成果对推动本领域研究及疾病防控的潜在影响不足。

二、请结合申请项目的研究方案与申请人的研究基础评述项目的可行性。
申请人前期初步进行了神经酰胺抑制剂多球壳菌素改善NASH小鼠脂质代谢并调节自噬的研究，有一定的研究基础，本项目研究方案及技术路线可行，但设计的全面性及深度不足。

三、其他建议

无

修改意见：

医学科学部

2019年8月16日