

## 关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

吕宾 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：

81770535，项目名称：PDIA3-STAT3脂筏上调CTSS调控DC活化致IBS内脏高敏感的研究，直接费用：56.00万元，项目起止年月：2018年01月至2021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。**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.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**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	81770535	项目负责人	吕宾	申请代码1	H0307
项目名称	PDIA3-STAT3脂筏上调CTSS调控DC活化致IBS内脏高敏感的研究				
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	浙江中医药大学				
直接费用	56.00 万元	起止年月	2018年01月 至 2021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 本研究是对IBS内脏高敏感性的基础研究，在以往的研究发现PDIA3通过影响PY-STAT3，影响STAT3通路使其失活，影响CTSS上调而激活DC细胞，了解该通路和内脏敏感性的关系。</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 本研究提出的信号通路可能与内脏敏感性有关，有理论的价值和科学意义</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性 假说是有研究基础，研究内容明确，有创新性。主要表现在PDIA3在STAT3的作用</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线 主要研究内容是在DC细胞是否有PDIA3-STASTAT3的表达，以及在DC细胞活化和内脏敏感性的机制；研究方法可行，技术路线清晰。提出和IBS敏感性的内脏敏感性假说。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件 研究者长期从事IBS的研究，本研究有很好的研究基础，有良好的设备支持工作。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议 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 本研究通过细胞及动物水平研究，了解PDIA3通过抑制PY-STAT3入核介导DC活化在IBS中的重要作用，并进一步探索STAT3通路上调CTSS表达调控肠道DC表达MHCII类分子的机制。</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 IBS是目前研究的热点，本研究具有一定科学价值。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性 提出DC细胞膜存在PDIA3-STAT3脂筏结构，CTSS是STAT3通路调控DC表面MHCII类分子递呈T淋巴细胞活化的关键蛋白，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 技术路线设计合理，具有可行性。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件 具有较好的研究基础。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</p>					

<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

该项目研究PDIA3-STAT3脂筏上调CTSS调控DC活化致IBS内脏高敏感的研究，提出假说肠道DC细胞膜存在PDIA3-STAT3脂筏结构，PDIA3可抑制STAT3入核，抑制活性，引起肠道低度炎症使内脏高敏感性。

二、具体意见

(一) 申请项目的预期结果及其科学价值和意义  
可达到预期结果，具有一定科学价值和临床意义

(二) 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性  
假说明确，具有创新性

(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线  
研究内容和方案具体可靠，技术路线合理，方法有逻辑性，可行性强

(四) 申请人的研究能力和研究条件  
该申请人具备了研究能力和研究条件

(五) 其它意见或修改建议

无

修改意见：

医学科学部

2017年8月17日

## 国家自然科学基金资助项目批准通知

吕宾 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：81970470，项目名称：应激通过下调肠菌产物丁酸盐诱导DC活化在IBS内脏高敏感中的作用研究，直接费用：55.00万元，项目起止年月：2020年01月至2023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.nsf.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后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。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、提交电子版计划书截止时间为**2019年9月11日16点**（视为计划书正式提交时间）；
- 2、提交电子修改版计划书截止时间为**2019年9月18日16点**；
- 3、报送纸质版计划书截止时间为**2019年9月26日16点**。

**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，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  
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	81970470	项目负责人	吕宾	申请代码1	H0307
项目名称	应激通过下调肠菌产物丁酸盐诱导DC活化在IBS内脏高敏感中的作用研究				
资助类别	面上项目	亚类说明			
附注说明					
依托单位	浙江中医药大学				
直接费用	55.00 万元	起止年月	2020年01月 至 2023年12月		
<p>通讯评审意见：</p> <p>&lt;1&gt;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。 该项目对丁酸盐诱导DC活化在应激导致IBS内脏高敏感中的作用进行研究，具有较强的创新性，主要体现在：1) 提出应激引起肠道菌群失衡，并通过抑制P65/P50/NOS2通路减少专性厌氧产丁酸盐优势菌，导致丁酸盐合成减少；2) 认为丁酸盐减少可能通过HDAC3/DUSP5途径活化ERK1/2通路，调控肠道DC功能异常。该项目从肠道菌群的角度探讨IBS的发病机制，具有较好的科学价值，为临床上IBS的防治提供新思路。</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。 该项目研究方案明确，技术路线可行，申请人长期从事IBS的基础与临床研究，有较好的研究基础，具有较强的科研平台和科研团队，具有完成项目可行性的相关条件。</p> <p>三、其他建议</p> <p>&lt;2&gt;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。 本研究最大的创新点在于首次提出应激所致丁酸盐含量下降可通过激活肠道DC细胞介导内脏高敏感，并研究其分子机制。次要创新点在于提出应激降低丁酸盐含量的机制设想。本研究对IBS内脏高敏感的发病机制探讨有重要意义，并为通过调节肠道菌群（主要是补充丁酸盐）及DC细胞功能改善IBS内脏高敏感提供依据。</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。 研究方案严谨可行，可以论证本研究中所提出的假设。但是本研究研究基础略显薄弱，研究基础中缺乏的主要研究证据有：1. 丁酸盐影响DC的证据；2. NO影响产丁酸盐的证据；3. 丁酸盐影响HDACs的证据？若能获得这些研究现象再来探讨机制可能更为合理。</p> <p>三、其他建议 推荐阅读参考文献：Gut. 2013 October ; 62(10) : 1466 - 1474. 该研究认为丁酸盐可导致内脏敏感性增加。</p> <p>&lt;3&gt;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。 该项目从肠道菌群出发，探究应激诱发肠道菌群紊乱进而造成肠道丁酸盐减少的机制，同时进一步探究丁酸盐含量减少诱发肠道DC活化的机制，最终进一步揭示应激介导丁酸盐调控肠道DC免疫应答引起IBS内脏敏化的作用；具有较好的创性、科学价值；有助于进一步阐明IBS的发病机制，为IBS诊治提供新思路。</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。 该项目研究方案设计较为合理，有较好的研究基础，因此可行性较好。</p> <p>三、其他建议</p>					

1. 该项目IBS模型动物肠道菌群检测部位为结肠，同时肠腔球囊扩张刺激也在结肠部位，而检测iNOS、TLR4表达情况却在回盲部，建议补充结肠部位iNOS、TLR4检测。

2. 在立项依据中提及丁酸盐可以通过抑制HDACs来抑制肿瘤细胞ERK1/2信号通路，这表明丁酸盐可能是ERK1/2信号通路的抑制；细胞脱离丁酸盐的作用后，ERK1/2信号通路不会受到明显抑制作用，但是这并不意味着无丁酸盐抑制作用，ERK1/2信号通路就会上调，因为该信号通路可能仅仅回归正常水平但是并未上调。在研究基础中，CRF敲除可以降低p-ERK水平，高CRF可以增高p-ERK水平。因此，不能排除CRF直接调控ERK1/2信号通路，而不是通过影响丁酸盐形成间接调节ERK1/2信号通路。因此，建议检测MLNDC在不同浓度丁酸盐环境下的活化情况以及p-ERK水平。

修改意见：

医学科学部

2019年8月16日