

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

徐铭益 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：

81570547，项目名称：LncRNA4166-miRNA92a-HAND2调控轴逆转肝纤维化的机制研究，直接费用：57.00万元，项目起止年月：2016年01月至2019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	81570547	项目负责人	徐铭益	申请代码1	H0317
项目名称	LncRNA4166-miRNA92a-HAND2调控轴逆转肝纤维化的机制研究				
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	上海交通大学				
直接费用	57.00 万元	起止年月	2016年01月 至 2019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>1. 长链非编码RNA（lncRNA）与肝纤维化、肝硬化的关系；</p> <p>2. lncRNA4166-miRNA92a-Hand2在诱导肝纤维化发生过程中是否具有重要作用。</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>该申请以肝纤维化长链非编码RNA的机制研究为切入点，拟探讨lncRNA4166-miRNA92a-Hand2诱导肝纤维化发生的新理论，为肝纤维化的基因治疗提供新的理论和方法。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>问题明确，研究内容有创新。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>研究方案合理，技术路线可行。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>申请者具有较好的研究能力，依托单位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>肝纤维化是慢性肝病进展至肝硬化的必经阶段，长链非编码RNA（lncRNA）与肝纤维化、肝硬化的关系，目前研究得仍然不多。该申请以肝纤维化长链非编码RNA的机制研究为切入点，拟探讨lncRNA4166-miRNA92a-Hand2诱导肝纤维化发生的新理论，为肝纤维化的基因治疗提供新的理论和方法。该申请构思新颖，立项有依据，既往在慢性肝病方面的研究已获得较扎实的研究基础。</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>项目主要想探索LncRNA4166-miRNA92a-HAND2调控轴在肝脏纤维化过程中的作用和机制。研究内容以该轴为中心，以HSC的活化和凋亡转归为桥梁，以肝脏纤维化的变化为终点观察。从人体、细胞、实验动物包括基因敲出动物等不同的实验平台上进行研究</p> <p>假说的提出是基于团队前期的基础结果和他人的研究结果上提出了：长链非编码RNA4166可以通过miRNA92a途径使HAND2表达下降，肝脏纤维化发生。</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>预期能揭示LncRNA4166-miRNA92a-HAND2失调从而加重肝脏纤维化的分子机制</p> <p>阐明抑制LncRNA4166-HAND2和去阻遏miRNA92a导致HSC细胞凋亡的机制等。</p> <p>了解抑制LncRNA4166-miRNA92a-HAND2逆转肝脏纤维化的可能性</p> <p>发表学术论文，培养研究生</p>					

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性
科学问题的推理符合逻辑，有很强的科学性和前期基础研究结果作为支撑
科学问题比较新颖和前沿
有创新性

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线
研究内容设计的比较完善，能够回答自己的问题
技术路线清楚
唯一不足的是没有交待条件性基因敲出小鼠的来源和目前状况

（四） 申请人的研究能力和研究条件
团队的研究水平和能力强
在肝脏纤维化上发表了许多SCI论文。包括在MIRNA 方面
研究条件具备，硬件没有问题

（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
申请人在既往工作的基础上拟进一步证实LncRNA4166-miRNA92a-HAND2轴可调控逆转肝纤维化。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义
对逆转肝纤维化提供实验室依据。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性
科学问题明确，创新性可。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线
设计合理，可行性好。

（四） 申请人的研究能力和研究条件
申请人在肝纤维化领域有很好的研究背景。

（五） 其它意见或修改建议

对研究方案的修改意见：

医学科学部

2015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

徐铭益 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：

81770597，项目名称：肝细胞外泌体miR27a下调Ubc13蛋白诱导肝纤维化的分子机制研究，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.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	81770597	项目负责人	徐铭益	申请代码1	H0317
项目名称	肝细胞外泌体miR27a下调Ubc13蛋白诱导肝纤维化的分子机制研究				
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	上海交通大学				
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><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>本课题针对肝细胞miR27a外泌体调控肝细胞及HSC中Ubc13蛋白诱导肝纤维化的机制进行探讨，为肝纤维化基因治疗提供新思路。</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>课题拟证实肝细胞miR27a外泌体靶向抑制肝细胞及HSC中Ubc13蛋白，诱发肝脏炎症反应、线粒体功能障碍及HSC活化，有助于丰富肝纤维化机制研究，并可能为肝纤维化治疗提供新靶点。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>科学问题较明确，重点研究miR27a外泌体与Ubc13蛋白相互结合对肝细胞炎症、HSC活化的影响，探讨其促进肝纤维化进程的分子机制，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>研究设计较为合理，在前期研究发现肝硬化患者血清miR27a外泌体升高，Ubc13是其可能靶点基础上，进一步在临床血清、肝组织中研究miR27a外泌体、Ubc13与预后的关系；在体内外分别调控miR27a外泌体、Ubc13表达，研究miR27a外泌体-Ubc13对肝细胞炎症反应、线粒体功能、HSC活化的影响。应用肝细胞特异性敲除Ubc13双转基因小鼠并构建多种纤维化模型，研究miR27a外泌体-Ubc13对纤维化的调控作用，对机制阐述有较大意义。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>申请者有较好的研究基础，在miRNA外泌体及肝纤维化的研究领域积累了较多的经验，基本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>研究中扩大临床样本，进一步证实miR27a外泌体在组织及血清中表达的一致性和稳定性。</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>主要研究内容：</p> <p>探索了纤维化因子刺激的HC外泌体miR-27a-Ubc13轴调控靶细胞炎症、线粒体损害和HSC活化，共同促进肝纤维化发生发展的细胞分子机制。</p> <p>所提出的科学问题：正常HCs在炎症或纤维化刺激因子作用下大量分泌携带miR27a的外泌体，转录后调控临近靶细胞（HC和HSCs）Ubc13蛋白缺失，Ubc13缺失继而导致HCs坏死性炎症、HSCs活化和靶细胞线粒体功能障碍，最终导致肝纤维化。</p> <p>假说明确具体。</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>研究者预期结果是揭示了HC促肝纤维化外泌体miR27a-Ubc13轴，诱导靶细胞（HC和HSC）炎症，表型异常，线粒体损害和活化下游炎症体及肝纤维化把信号通公路失调加重肝纤维化的机制，本研究的意义是探索了一条新型的以外泌体介导的miRNA-靶基因调控轴，对于拓宽人们对外</p>					

泌体miRNA的作用具有一定的指导意义。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

科学问题和假说明确，有关miR-27a和肝纤维化的研究，目前已经有相关报道，但是将Ubc13作为其靶基因，有关该部分内容未见类似报道，创新性较好。研究团队通过前期的筛选工作得出了很有原创性的结果。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

研究者罗列的研究方案全面细致，所用的实验方法（尤其是细胞特异性敲除鼠方面的工作卓有成效），但是文中提到了miR-27a的作用靶点有很多，其通过除了Ubc13以外的靶点发挥的作用如何排除？还有在细胞系中过表达或敲低miR-27a后释放的外泌体中除了miR-27a外，其他组分也会出现差异，其导致的肝纤维化程度上的不同是不是与此有关？

（四） 申请人的研究能力和研究条件

研究者目前承担了一项国家自然科学基金面上项目和医院人才培养计划，完成了一项国家自然科学基金项目，结题良好，发表的论文水平尚可，研究团队梯度合理，平台优秀，拥有完成该项目的研究条件，前期基础较好。

（五） 其它意见或修改建议

1. 第9页：促纤维化因子刺激外泌体数量的增加，并不能说明细胞间传递的增加！
2. 第9页：仅有的两项研究发现外泌体miRNAs具有调控肝纤维化功能，此处有错误，外泌体miRNA调控肝纤维化有很多文章（exosome miRNA liver fibrosis 搜索后有18篇）
研究者的工作具有一定创新性，但是存在外泌体的研究中，鉴别-分泌释放-吸收-功能的研究是主线，希望能紧密围绕核心假说改良标书。

<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

炎症时，正常HCs 携带的miR27a外泌体，转录后调控临近靶细胞（HCs和HSCs），可能导致Ubc13缺失，继而引起HCs坏死性炎症、HSCs活化和靶细胞功能障碍，纤维化加剧。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

申请项目的预期结果可期，具有较高的科学价值。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

miR27a外泌体与Ub研究内容、研究方案及所采用的技术路线能验证所提出的科学问题，技术方法可行。

（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验证所提出的科学问题，技术方法可行。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请人的研究能力强，具备完成该项目的研究条件。

（五） 其它意见或修改建议

无。

修改意见：

医学科学部

2017年8月17日

任务表 3-5

任务编号	2017ZX10203202003005			任务名称	降低乙肝肝纤维化/肝硬化并发症及病死率的临床研究		
参与单位数量	1						
任务负责人姓名	徐铭益	性别	女	出生年月	1975 年 03 月	业务专业	消化内科
任务负责人 所在单位名称	上海交通大学附属第一人民医院			单位代码	42501272-8		
身份证件类型	身份证	证件号码	310103197503060427			技术职称	正高级
学术荣誉						为本课题工作时间 (人月)	24
总经费 (万元)	68.16	中央财政经费 (万元)	68.16	地方财政经费 (万元)	0	单位自筹经费(万元)	0
						其他渠道经费(万元)	0
研究目标	完成 120 例临床病例收集和观察及标本收集；						
研究内容	1、继续 5 年的抗病毒治疗，入组胃镜证实的轻中度食管静脉曲张患者随机入组并进行治疗后观察；2、每年评价肝硬化失代偿、肝癌、肝移植或死亡等 终点事件发生率； 3、抗病毒 治疗 5 年时，第三次肝穿评价肝纤维化肝硬化逆转率。						
预期成果及考核 指标	1. 与未抗病毒治疗相比，长期抗病毒治疗使肝硬化失代偿、肝癌发生率及 肝病相关病死率降低 60%以上； 2. 与单独抗病毒治疗相比，联合降低门脉高压治疗进一步降低肝硬化并发症或病死率 15%以上 3. 发表 SCI 论文 2 篇； 4、继续完善高水平 的人才队伍。						
任务核心成果的 时间节点	1. 2017.12，完成项目启动 2. 2018.12 完成 70%患者入组分析 3. 2019 年 12 月，完成全部病例入组 4. 2020 年 12 月，完成研究内容。						



**“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项
“精准诊断和逆转乙肝肝纤维化/肝硬化的研究”
(课题编号 2017ZX10203202003005) 合同书**

子课题 3 责任单位：首都医科大学附属北京友谊医院（以下简称甲方）

子课题 3 联合单位：上海交通大学附属第一人民医院（以下简称乙方）

甲乙双方本着团结、合作的精神，经友好协商，就联合申报和实施“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项——“精准诊断和逆转乙肝肝纤维化/肝硬化的研究”中的子课题 3 任务 5“降低乙肝肝纤维化/肝硬化并发症及病死率的临床研究”（课题编号 2017ZX10203202003005，以下简称课题）达成下列协议：

一、甲方的任务和职责

1. 总体负责“精准诊断和逆转乙肝肝纤维化/肝硬化的研究”子课题 3“降低乙肝肝纤维化/肝硬化并发症及病死率的临床研究”工作的开展，协调各相关部门合作。
2. 根据本课题实施的若干组织管理机制，按时间节点和考核指标，组织项目的定期考核，监督子课题研究进展情况。负责协调各子课题进度并予以指导，根据需要召开课题协调会议。
3. 按财务管理制度、国家科技部十三五“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项课题的财务要求和既定的本课题财务预算，监督乙方的经费使用情况。
4. 甲方将及时按财政部评审批准的经费额（总额：68.16 万元）逐年下拨到乙方，乙方有义务按时完成计划合同书的相关内容。
5. 尊重乙方的成果，保守技术秘密；

二、乙方的任务和职责

1. 负责按时间节点及既定的考核指标，保质保量完成子课题涉及的相关研究内容及具体考核指标。
2. 遵守本课题实施的若干组织管理机制。并根据本课题实施的若干组织管理机制，定期汇报课题进展及经费使用情况。
3. 按财务管理制度、国家科技部十三五“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项课题的财务要求和既定的本课题财务预算，合理使用经费。对不合理使用经费产生的后果负责。
4. 乙方承诺在课题申报阶段，本单位申请人须符合申报的要求，配合课题负责单位申报。
5. 对课题技术保密。

三、成果共享的相应规定

1. 本研究知识产权与成果管理须严格按照《关于国家科研项目研究成果知识产权管理的若干规定》执行。
2. 尊重各联合合作单位的成果，保守技术秘密。各方联合完成取得的成果与知识产权由各完成方共同享有，按各方贡献大小分配。各方独立完成取得的成果与知识产权由独立完成方独自享有。
3. 项目承担单位转让科研项目研究成果知识产权时，成果完成人享有同等条件下优先受让的权利。
4. 发表论文需标明“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项和课题批准号。

四、免责条款

若在课题研究过程中，因非甲方因素造成课题研究任务、经费使用情况等发生改变，甲方与乙方可根据最终课题合同文本修订协议相应内容，甲方不承担相应责任。

在课题实施过程中若有其他未尽事宜，由双方协商解决。若协商不成，选择在北京市西城区人民法院诉讼解决。

本协议一式十二份，上交八份，甲方三份，乙方一份，具有同等法律意义。协议自双方签字盖章之日起施行，有效期至课题验收结束。

课题负责单位（盖章）：
首都医科大学附属北京友谊医院

课题负责人（签字）：

2017年 11月 30 日

联合单位（盖章）：
上海交通大学附属第一人民医院

联合单位课题负责人（签字）：

2017年 11月 30 日