

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

华静 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：

81770572，项目名称：靶向PPAR γ 通路调控巨噬细胞/Kupffer细胞与肝星状细胞交互作用预防NASH肝纤维化机制研究，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	81770572	项目负责人	华静	申请代码1	H0314
项目名称	靶向PPAR γ 通路调控巨噬细胞/Kupffer细胞与肝星状细胞交互作用预防NASH肝纤维化机制研究				
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>本项目主要研究肝脏巨噬细胞/Kupffer细胞和HSC的交互作用在NASH发展中的作用，明确PPAR γ 及相关信号通路在两者活化和交互影响中的作用及机制，为NASH相关肝纤维化的防治提供新靶点。</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>本项目预期在NASH发展过程中巨噬细胞/Kupffer细胞和HSC间存在交互作用，并推动炎症-纤维化的进展，PPAR γ 参与调控二者的交互作用。本项目具有较好的科学价值，具有一定临床意义。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>炎症-纤维化轴的启动和持续激活是NASH发展的关键环节，本项目提出PPAR γ 调控巨噬细胞/Kupffer细胞和HSC间的交互作用，推动炎症-纤维化的进展。项目提出的科学问题较为明确，具有一定创新性。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>项目的研究内容及方案基本能验证所提出的科学问题，逻辑性和可行性较好。PPAR γ 调控巨噬细胞/Kupffer细胞和HSC交互作用的分子机制方面建议进行更深入的研究。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>申请人具有较好的研究经历，研究能力基本能够完成本项目。项目依托单位实验设备较为齐全，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>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</p> <p>该项目主要研究PPAR γ 表达差异在NAFLD中对巨噬细胞和HSC交互作用的影响，以及它对炎症、纤维化相关信号途径的影响，以期阐明PPAR γ 对两者交互作用的影响及对相关信号通路的影响，阻止炎症-纤维化轴进展。</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>该项目预期阐释巨噬细胞/Kupffer细胞和HSC的交互作用对NASH相关的炎症-纤维化轴的影响；以及PPAR γ 在巨噬细胞/Kupffer细胞和HSC的交互中的作用，基于此研究，可能设计出相关调控治疗靶点，为NASH相关肝纤维化的预防和治疗提供新的思路 and 理论支持。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>科学问题明确，有一定创新性。</p>					

<p>(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>研究内容主要分为动物实验和细胞学实验，建立动物模型，明确肝脏巨噬细胞/Kupffer细胞在NASH相关炎症-纤维化发展中作用，明确PPARγ表达差异对巨噬细胞/Kupffer细胞和HSC的交互作用的影响；细胞学实验探索关键的信号分子或通路，其技术路线能够验证所提出的科学问题，方法有逻辑性，可行性较高。</p> <p>(四) 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>申请人从事肝病基础研究多年，能够掌握此项目所需的实验技术，并且该项目前期工作进展顺利，有较高的科学创新性，申请人所在单位也能提供此项目所需实验仪器，具有坚实的科研支撑。</p> <p>(五) 其它意见或修改建议</p> <p>无</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>本课题拟研究PPARγ通路调控肝内主要巨噬细胞Kupffer细胞与肝星状细胞交互作用预防NASH肝纤维化，推测在NASH发病过程中，Kupffer细胞与肝星状细胞表型、功能发生改变，两者间相互作用在肝脏局部炎症反应，纤维化启动、发展和消融中发挥不同作用；通过靶向调控Kupffer细胞PPARγ活性，调节其M1/M2极性改变，从而调控肝星状细胞功能，逆转炎症-纤维化轴；反之，靶向调控肝星状细胞PPARγ活性调节其表型和生物学功能，影响Kupffer细胞极性改变，促进炎症-纤维化反应减弱或消退，改善和抑制NASH进展。</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>非酒精性脂肪肝是目前危害人类健康的重要疾病之一，针对其发病机制的研究是目前研究的热点之一。本课题选题紧密结合临床，如能证实PPARγ通路调控肝内巨噬细胞Kupffer细胞与肝星状细胞交互作用预防NASH肝纤维化，将对防治NAFLD提供新的思路。</p> <p>(二) 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>本课题推测在NASH发病过程中，通过调控Kupffer细胞与肝星状细胞PPARγ活性影响其表型及功能，调节炎症-纤维化轴，进而改善和抑制NASH进展，科学假说明确，创新性较好。</p> <p>(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>技术路线清晰，研究方案可行，但也存在以下问题：调节Kupffer细胞极化因子众多，如核因子κB(NF-κB)、信号传导及转录激活因子(STAT)、干扰素调节因子(IRF)、过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)、缺氧诱导因子(HIF)1α和CCAAT增强子结合蛋白β(C/EBPβ)、组蛋白修饰酶(JMJD3、HDAC3、SIRT1)及microRNA等，PPARγ在Kupffer细胞极化过程中作用如何？是否是调控Kupffer细胞极化的关键因子？单一调控PPARγ能否实现Kupffer细胞表型重塑？</p> <p>(四) 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>申请者及研究团队长期从事脂肪肝及其机制相关研究，本课题为前一课题的后继研究，具有较好的研究基础及研究经历，所在单位具备完成该课题的实验条件。</p> <p>(五) 其它意见或修改建议</p> <p>无</p>
<p>修改意见：</p> <p style="text-align: right;">医学科学部</p> <p style="text-align: right;">2017年8月17日</p>