

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

宋宇虎 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：

81570555，项目名称：肝星状细胞参与肝硬化时肝细胞向肝祖细胞转化的实验研究，直接费用：51.00万元，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	81570555	项目负责人	宋宇虎	申请代码1	H0317
项目名称	肝星状细胞参与肝硬化时肝细胞向肝祖细胞转化的实验研究				
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	华中科技大学				
直接费用	51.00 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>本题以模式动物为研究工具在整体水平验证HSCs参与肝祖细胞向肝细胞转化，并通过肝祖细胞的体外实验、肝细胞和HSCs的共培养实验阐述其机制。本题的假说是HSCs是肝硬化时肝细胞向肝祖细胞转化的关键要素。</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>本题预期发现HSCs参与肝硬化时肝祖细胞向肝细胞转化并阐明分子机制，为肝硬化的治疗提供新思路。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>立题依据充分、合理，创新性好。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>实验内容、方法合理，可行性好，能证明相关假说。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>课题组成员具有相关研究经历，具备完成本题的能力。</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>该研究拟以模式动物为研究工具在整体水平验证肝星状细胞参与肝细胞向肝祖细胞转化，并通过肝祖细胞的体外实验、肝细胞和肝星状细胞的共培养实验阐述其机制，从而通过改变肝星状细胞的生物学特性而促进肝脏再生。</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>肝细胞再生是肝硬化病人的预后的最关键因素，该研究论证HSC参与肝细胞向肝祖细胞转化的关键作用，并阐述转化的具体机制，具有科学意义和应用价值</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>该研究探索肝星状细胞参与肝细胞向肝祖细胞转化的具体机制，具有一定创新性。有望通过肝细胞生物特性改善肝硬化病人肝脏再生，具有临床应用价值。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>本研究运用Fah-/-基因敲除小鼠作为肝细胞移植模型，重建实验小鼠肝脏，研究科学、高效。并且采用多种肝硬化肝损伤模型，研究全面，偏差较小。该项目立题较新颖，依据较充分，具有重要的科学意义或应用前景。研究内容基本恰当，研究重点较突出。总体研究方案较好，具有可行性。</p>					

（四） 申请人的研究能力和研究条件
从工作基础、论文撰写、研究水平等方面可看出申请者具有较高的科研水平。研究队伍实力强，有较好的前期工作基础。

（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

既往研究表明，肝硬化时肝细胞大量坏死，此时肝祖细胞LPCs激活和分化，形成新的肝细胞和胆管细胞，维持肝功能；而LPCs由肝细胞而来，但是机制不明。申请人提出：活化的肝星状细胞HSC参与成熟肝细胞向肝祖细胞的转变。

研究包括。

第一：以特异性去除HSC的Gfap-Tk转基因小鼠为工具，建立肝硬化/慢性肝损伤模型，探索HSC对肝祖细胞生物学特性的影响。

第二：以Fah-/-基因敲除小鼠为工具，将分离获得的Fah+/+转基因小鼠的肝细胞移植入Fah-/-基因敲除小鼠体内，研究肝星状细胞参与肝细胞向肝祖细胞转化的机制。

第三：分离肝硬化/慢性肝损伤模型的肝细胞和肝星状细胞并共培养，检测肝细胞生物学特性的改变和TGF beta传导通路机制改变。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

探索肝硬化患者肝功能代偿机制具有重要意义。该项目试图说明肝星状细胞通过TGF beta相关信号通路参与了肝细胞转化为肝祖细胞的过程。研究具有一定的科学价值和意义。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

该申请书提出肝硬化时汇管区部分肝细胞转化为肝祖细胞，且肝星状细胞活化，由此论证：活化的肝星状细胞高表达TGF beta参与肝细胞转化为肝祖细胞，具有一定的创新性。但是科学假说的提出表述较为混乱，缺乏层次，而且出现多次句子读不通的情况。例如，第7页，中间黑体加粗部分，“既然成熟的肝细胞是肝硬化时再生肝细胞的主要来源细胞；其通过肝细胞增殖产生的？”，这句话就基本没有看懂。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

课题设计的三部分内容相互之间缺乏关联，特别是第三部分信号通路研究部分与本课题研究的疾病慢性肝损伤之间具有怎样的联系完全没有涉及，研究内容不够集中深入。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请人具有较好的研究背景和研究水平，所在单位具备完成该项目的研究条件，但是，该份标书书写科学性不足，结构也比较随意潦草。

（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

华中科技大学 宋宇虎先生/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：81270506，项目名称 ELF,肝硬化中肝干细胞分化再生肝细胞的关键调控分子，资助金额 70.00 万元，项目起止年月：2013 年 01 月至2016 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://isis.nsfc.gov.cn>），获取《国家自然科学基金资助项目研究计划书》（以下简称计划书）并按要求填写。计划书电子文件通过科学基金网络信息系统（<https://isis.nsfc.gov.cn>）或通过电子邮件发至 report@pro.nsfc.gov.cn 信箱，由依托单位确认后提交至自然科学基金委；计划书纸质文件（一式两份）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 医学科学部 科学部。

请按照依托单位规定时间，及时将电子和纸质计划书提交依托单位进行确认审核。自然科学基金委接收依托单位报送计划书截止时间为 **2012 年 9 月 10 日**。

对于有修改意见的项目，请按修改意见调整计划书相关内容；如对修改意见有异议，须在计划书报送截止日期前提出。

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

2012 年 8 月 17 日

项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81270506	项目负责人	宋宇虎	申请代码 1	H0317
项目名称	ELF,肝硬化中肝干细胞分化再生肝细胞的关键调控分子				
资助类别	面上项目	亚类说明	非连续资助类项目		
附注说明					
依托单位	华中科技大学				
资助金额	70.00 万元	起止年月	2013 年 01 月至 2016 年 12 月		
<p>通讯评审意见：</p> <p><1> 本课题拟通过研究 ELF3 蛋白在肝干细胞激活和分化中的作用机理，进一步评估其在肝纤维化和肝硬化发生过程中的作用，立题比较新颖，且具有一定的理论和应用价值。课题研究内容明确，实验方案和技术路线中提出采用靶向可控的转基因小鼠来研究 ELF3 功能，是一大亮点。同时，课题负责人和课题组在该研究领域已有较好的工作基础，因此该课题应具有较强的可行性。本课题中的一些关键科学问题还有待进一步梳理和提炼，比如，ELF 在肝硬化的再生肝细胞中表达下降，而 ELF 基因敲除小鼠可发生原发性肝癌，这两者间是否有关联？ELF 下调究竟是肝硬化的因还是果，或者仅是伴随现象？ELF3 在肝干细胞信号通路中的作用本可成为另一亮点，但相关实验设计只停留在肤浅地看一下几条已知信号通路中的关键蛋白，并未真正深入到环环相扣的机理研究层面。</p> <p><2> 1.由基础研究走向临床指导，课题的实际指导意义较高。 2.针对肝干细胞研究且本领域暂无研究成果，创新性较好。 3.结合严谨的动物模型及病毒转染，具有一定的合理性及说服力。 4.师资队伍庞大，工作条件成熟，可行性较高。</p> <p><3> 该项目研究 ELF 在肝细胞分化和激活中的作用，并通过体内移植实验证明 ELF 在肝干细胞分化调控中的作用，具有较好的研究意义。项目研究内容具有一定的创新性。项目立论依据全面、充分，实验设计科学、合理，实验方法应用得当。同时，课题组具有较扎实的前期研究基础，已发表相关论文多篇。</p> <p>对研究方案的修改意见：</p> <p style="text-align: right;">医学科学部</p> <p style="text-align: right;">2012 年 8 月 17 日</p>					

