

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

山东大学 胡三元 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：

81471019，项目名称：胃旁路术后下丘脑POMC/CART神经元和NPY/AgRP神经元对肝脏葡萄糖输出的调控研究，资助金额：73.00万元，项目起止年月：2015年01月至2018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://isis.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（建议双面打印）为计划书纸质版（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**2014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**2014年9月18日16点**；
- 3、报送计划书纸质版截止时间为**2014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

国家自然科学基金委员会
医学科学部
2014年8月15日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81471019	项目负责人	胡三元	申请代码1	H0712
项目名称	胃旁路术后下丘脑POMC/CART神经元和NPY/AgRP神经元对肝脏葡萄糖输出的调控研究				
资助类别	面上项目	亚类说明	常规面上项目		
附注说明					
依托单位	山东大学				
资助金额	73.00 万元	起止年月	2015年01月 至 2018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>胃旁路手术降糖效果明显，但机制不明，下丘脑作为能量代谢中枢是否参与了术后降糖过程，有待研究。课题通过观察胃旁路术后糖尿病大鼠下丘脑POMC/CART神经元和NPY/AgRP神经元兴奋性及肝脏葡萄糖输出的变化，探明该手术治疗糖尿病的作用机制。</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</p> <p>研究目的是对肝糖异生的影响，通篇没有检测肝脏糖输出的变化，仅做了胰岛素抵抗的金指标，从这个角度讲，很难达到预期结果。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>胃旁路手术降糖效果明显，但具体机制至今不明，该研究旨在探讨胃旁路术后下丘脑在调节血糖中的作用，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>1. 前期工作基础未见关键支持数据；描述中可见IT术的确是对下丘脑有调节作用，但是对于DJB术也是在同一个标书中检测的，却并未提到对下丘脑调节的前期，那么这个立体依据则有待商榷</p> <p>2. 实验第二部分为了阐述通路蛋白在整个机制中的关键作用，给予了相应的蛋白抑制剂，关键靶点均给予了抑制剂，没有主次，分不出作者到底是想观察什么关键点；</p> <p>3. 动物分组中，每组动物数量差别较大，没有说明原因。</p> <p>4. 工作量太大，很难完成。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>课题负责人承担过国自然等多项课题研究，并发表多篇SCI论文，具备一定的研究能力。</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>本项目拟以高脂喂养联合STZ诱导建立十二指肠空肠旁路术（DJB）的Wistar大鼠手术模型，通过脑室灌注、玻璃微电极细胞外记录和基础胰岛素-正葡萄糖钳夹等技术，观察DJB术后下丘脑弓状核 POMC/CART 神经元和 NPY/AgRP 神经元的兴奋性、表达强度以及表面受体和相应信号通路关键蛋白的变化，进一步选择具有代表性的葡萄糖、LCFAs、GLP-1、PYY、胰岛素、Leptin等介导因素进行分子水平研究，探讨DJB术后上述神经元对肝脏葡萄糖输出的调控作用机理，从而阐明DJB改善糖代谢的机制，为T2DM发病机制和治疗手段的探索提供新思路。</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>申请人在前期研究基础上提出假说：胃旁路术后，POMC/CART和NPY/AgRP 神经元兴奋性和表达异常恢复，由葡萄糖、LCFAs 等营养物质和GLP-1、PYY 等肠道激素、胰岛素和脂肪因</p>					

子Leptin 介导的神经元调节肝脏葡萄糖输出的功能恢复,进而改善糖代谢,课题旨在探讨胃旁路术后下丘脑神经元对肝脏葡萄糖产生的调节,进一步揭示胃旁路术改善糖代谢的机制,为研究2型糖尿病的发病机制和治理措施提供新的思路和理念。项目预期结果切实可行,具有科学价值。

(二) 科学问题或假说是否明确,是否具有创新性

本研究假说明确,主次分明,而且具有重要的科学意义。属前沿性和探索性课题,有望进一步阐明胃旁路术改善糖代谢的可能机制,有利于完善手术治疗糖尿病的机制研究,为肠道代谢手术治疗2型糖尿病提供理论依据,有较高创新性。

(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

本课题设计总体合理,研究内容突出,研究方案合理,技术方法成熟可靠,逻辑性强,切实可行。实验以高脂饮食联合 STZ 诱导的糖尿病 Wistar 大鼠为动物模型,建立胃旁路术的手术模型十二指肠空肠旁路术(DJB),并采用了脑室灌注、玻璃微电极细胞外记录和基础胰岛素-正葡萄糖钳夹术等先进的内分泌实验技术,采取的技术路线能较好的验证所提出的科学问题。

(四) 申请人的研究能力和研究条件

申请人及其所在研究团队整体实力较强,科研氛围浓厚,始终坚持在该领域开展相关研究工作,并在国际一流期刊发表相关论文多篇,具有较高的科研水平以及良好的前期工作基础,并且具备完成课题的实验条件。

(五) 其它意见或修改建议

无

<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

课题提出胃旁路手术后,小丘脑神经元兴奋性异常恢复,通过调节肝葡萄糖的输出及减少,发挥手术治疗糖尿病的作用。课题利用大鼠糖尿病手术模型,以电生理、分子生物学、代谢等方面的技术手段,围绕上述提出的假说开展研究。

二、具体意见

(一) 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

基于糖尿病手术效果提出研究机制假说,基础与临床结合。

(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,假说清晰。

(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

研究内容重点突出、结构合理。

(四) 申请人的研究能力和研究条件

前一基金完成好,本项目延续性强。

(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

2014年8月15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

山东大学 刘少壮先生/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: 81300286, 项目名称 胃旁路术后小肠脂质感受对肝脏葡萄糖产生的调节, 资助金额 23.00 万元, 项目起止年月: 2014 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>)上传, 由依托单位确认后, 自然科学基金委进行审核; 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项目材料接收工作组。

自然科学基金委接收依托单位提交计划书电子版截止时间为 **2013 年 9 月 11 日 16 点前**, 提交计划书电子修改版截止时间为 **2013 年 9 月 18 日 16 点前**; 计划书纸质版于计划书电子版通过自然科学基金委审核后再行打印(建议双面打印), 自然科学基金委接收计划书纸质版截止时间为 **2013 年 9 月 27 日 16 点前**。

请按照依托单位规定时间, 及时将计划书电子版和纸质版先后提交依托单位进行确认审核。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。计划书电子文件和纸质文件内容应当保证一致。

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

2013 年 08 月 15 日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81300286	项目负责人	刘少壮	申请代码 1	H0308
项目名称	胃旁路术后小肠脂质感受对肝脏葡萄糖产生的调节				
资助类别	青年科学基金项目	亚类说明			
附注说明					
依托单位	山东大学				
资助金额	23.00 万元	起止年月	2014 年 01 月至 2016 年 12 月		
<p>通讯评审意见：</p> <p><1>研究胃旁路术后小肠脂质感受对肝脏葡萄糖产生的调节具有重要意义。本项目具有一定的前期工作积累，此研究是前期研究工作的继续。本项目的研究目标不够明确。主要侧重于作用和影响的观察。而对本文中提出的调节和机制问题，实验设计明显不足。因此导致预期结果也不具体。与拟解决的科学问题类同。看不出很强的创新思维。</p> <p><2>本课题从肝脏糖代谢的角度，探讨胃旁路手术后小肠脂感受的变化，进而调节血糖及治疗 2 型糖尿病，有一定创新性。研究内容重点突出，目的明确，有较好的工作基础。</p> <p><3>该项目以 GK 大鼠为 T2DM 动物模型，探讨 DJB 术后不同节段小肠的脂质感受对肝脏葡萄糖的产生作用，动物模型成熟，有较好的前期工作基础和课题延续性，有一定的创新性和研究价值。研究内容、目标恰当，研究方案合理可行。</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;">2013 年 08 月 15 日</p>					

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

山东大学 张光永先生/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:81370496,项目名称肠-肝胆汁酸感受在胃旁路术后早期胰岛素敏感性改善中的作用及机制研究,资助金额70.00万元,项目起止年月:2014年01月至2017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>)上传,由依托单位确认后,自然科学基金委进行审核;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项目材料接收工作组。

自然科学基金委接收依托单位提交计划书电子版截止时间为**2013年9月11日16点前**,提交计划书电子修改版截止时间为**2013年9月18日16点前**;计划书纸质版于计划书电子版通过自然科学基金委审核后再行打印(建议双面打印),自然科学基金委接收计划书纸质版截止时间为**2013年9月27日16点前**。

请按照依托单位规定时间,及时将计划书电子版和纸质版先后提交依托单位进行确认审核。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。计划书电子文件和纸质文件内容应当保证一致。

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

2013年08月15日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81370496	项目负责人	张光永	申请代码 1	H0308
项目名称	肠-肝胆汁酸感受在胃旁路术后早期胰岛素敏感性改善中的作用及机制研究				
资助类别	面上项目	亚类说明	常规面上项目		
附注说明					
依托单位	山东大学				
资助金额	70.00 万元	起止年月	2014 年 01 月至 2017 年 12 月		
<p>通讯评审意见：</p> <p><1>胃旁路手术对于 2 型糖尿病治疗作用的机制是近年来研究的热点，各类学说众说纷纭，有文献表明胃旁路术后血液中胆汁酸浓度显著升高，而胆汁酸可分别激活末端回肠 L 细胞和肝细胞的胆汁酸感受器来调控机体胰岛素敏感性。本课题申请人在前期研究结果的基础上提出假设：胃旁路手术引起的小肠解剖结构的改变加快了胆汁酸与回肠末端的接触，可能因此使末端会场较早感受肠道中的胆汁酸浓度变化，通过促进 GLP-1 和 FGF-19/15 的分泌改善胰岛素敏感性，同时使胆汁酸在末端回肠重吸收增多，血液中胆汁酸浓度升高，通过激活肝脏的胆汁酸感受器改善机体胰岛素敏感性。申请人以 Zucker 大鼠为动物模型，设计了四部分实验，来验证其假说。</p> <p>该课题组在本领域有较领先的研究技术及思路，拥有几个相关的在研课题，掌握了相关的手术技术及研究技术，比如葡萄糖钳夹技术，胃肠道置管等。课题立意清楚，有理有据，思路明确，课题设计环环相扣，四个技术路线，设计考虑完全，严谨而不乏创新，是一个不错的课题。</p> <p>有以下意见供参考：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 是否有条件做同组动物手术前后对比？术前检测血糖，血清激素指标，甚至葡萄糖钳夹？与术后进行对照，更完善实验设计，及说服力。 2. 前期结果，申请人列举了一系列已发表文章，建议在本课题书里完善前期数据，以证明自己所掌握的技术，比如几个手术技术，为立项依据，可以提供术中相片作为证据，证明已经掌握此手术。此外，关于这几项手术后 GLP-1 及 FGF-19/15 等是否有改变，缺乏基础数据支持。前期结果略有欠缺。 3. 前期结果的图三，组内差异有点大，样本量是几只？ 4. 课题设计中多出设计同位素实验，不知项目支持单位是否具备同位素实验资质？现实操作是否可行？ 5. 大鼠在胃肠道手术后再次行置管，风险较大，技术要求高，不知道术后成活率如何？且，是否考虑置管作为异物对腹腔的刺激，以及肠管粘连所引起的对实验结果的干扰？ 6. 胰岛素钳夹实验，一次可以做几只？因为实验设施限制，可能需要分批做，那么实验时间及实验条件的控制就很重要。 <p><2>该项目拟采用肥胖型 2 型糖尿病 Zucker 大鼠，观察小肠和肝脏胆汁酸感受在胃旁路术后早期胰岛素敏感性改善中的作用和机制，该研究为临床胃旁路术治疗 2 型糖尿病防治提供理论和实验依据。申请者拟通过大鼠尾静脉不同时间点多次采血观察多种激素改变，应该考虑大鼠失血量问题。在研究 DJB 术后血液中胆汁酸浓度升高的机制中，申请者也应该考虑回肠组织中与胆汁酸转运相关的酶活性，有可能与胆汁酸转运有关蛋白或转运体表达无改变，但转运体转运活性可能有变化，这样更有说服力。该研究项目研究目标明确，明确提出了拟解决的关键科学问题。该研究项目人员组成技术力量较强，且有较好的前期研究工作基础和所需条件，经费预算合理。</p>					

〈3〉本申请选题具有一定的科学意义和应用前景。申请者及研究团队有良好的科研能力和工作基础。但前期的研究工作对本课题提出的假设的支撑和证据不足。另外，课题提出的研究思路和研究方法的创新性不足。

对研究方案的修改意见：

医学科学部

2013 年 08 月 15 日



泰山学者
Taishan Scholars

特聘专家 胡三元

山东省人民政府

二〇一二年五月



NO.ts20120506