

## 关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

王晓艳 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：

81670504，项目名称：肠罗斯氏菌在炎症性肠病中通过肠上皮细胞TLR5/2诱导Treg细胞分化的抑炎机制研究，直接费用：58.00万元，项目起止年月：2017年01月至2020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**2016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**2016年9月18日16点**；
- 3、报送计划书纸质版截止时间为**2016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  
2016年8月17日

## 附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81670504	项目负责人	王晓艳	申请代码1	H0310
项目名称	肠罗斯氏菌在炎症性肠病中通过肠上皮细胞TLR5/2诱导Treg细胞分化的抑炎机制研究				
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	中南大学				
直接费用	58.00 万元	起止年月	2017年01月 至 2020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</p> <p>本项目拟通过细胞生物学和转基因动物模型研究肠罗斯氏菌在诱导Treg细胞分化的作用及IBD发病中的意义。其科学假说是肠罗斯氏菌在IBD中通过TLR5和/或TLR2促进肠上皮分泌TSLP、TGF-<math>\beta</math>诱导耐受性DCs及Treg分化减少，从而引起肠道慢性炎症。</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>本项目将阐明肠罗斯氏菌对肠道抑制性免疫细胞DC和Treg分化作用，对认识肠道菌群特别是特异性细菌在IBD发病中的作用有重要的理论价值，该细菌及相应细胞或因子作用的阐明还可能成为IBD新的潜在治疗靶点。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>“肠罗斯氏菌——肠上皮TLR5/TLR2——TSLP/TGF-<math>\beta</math>——DC/Treg——肠道炎症”的假说有一定依据的工作基础，可以成立，目前还鲜有此方面报道，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>本项目将采用肠固有层TLR5/2敲除骨髓嵌合鼠、肠上皮特异性TLR5/2敲除鼠以及TSLP、TGF-<math>\beta</math>沉默的野生型鼠的结肠炎模型，研究肠罗斯氏菌对小鼠疾病活动指数（DAI）评分、肠组织病理及TSLP、TGF-<math>\beta</math>的表达、耐受性DCs及Treg分化的影响，阐明肠罗斯氏菌通过肠上皮细胞TLR5/2诱导Treg分化的机制。研究内容全面，技术路线合理，研究方案可行，可能达到预期目标。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>申请人长期从事消化内科临床和基础研究，承担过3项国家自然科学基金，在SCI杂志发表多篇相关文章，肠道菌群和IBD相关前期工作已有一定基础，具备完成本项目的能力和条件。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</p> <p>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</p> <p>本研究主要通过肠固有层TLR5和TLR2敲除骨髓嵌合鼠、肠上皮特异性TLR敲除鼠以及TSLP、TGF-<math>\beta</math>沉默的野生型鼠的模型，研究RI菌对小鼠疾病活动等的的影响，以及相关免疫机制。本研究的主要的科学问题是：RI菌在IBD中可能通过TLR5或TLR2促进IEC分泌性格因子，调节Treg分化，从而发挥抑制炎症的作用。</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>肠道菌群在炎症性肠病治疗中的作用尚不明确，本研究预期结果对明确肠道菌群在IBD中的作用机制有一定意义。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p>					

<p>提出的科学问题明确，有相关的研究基础支持。有一定的创新性。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线 研究内容设计合理，研究方法正确，单研究中选取了3种小鼠模型，未说明其原因。此外本研究采用的动物模型等研究均以UC为主，而临床验证时选取的是CD病人，应选取UC患者更为合适。 此外细菌与细胞共培养的技术方法叙述过于简单。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件 本研究有较好的研究基础，申请人具有研究经历，具备完成本研究的各项条件。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</p> <p>&lt;3&gt; 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 肠道内罗斯氏菌（<i>R. intestinalis</i>）可能在IBD中通过TLR5和/或TLR2促进肠上皮细胞分泌进而诱导Treg细胞分化发挥抑炎作用。</p> <p>二、具体意见 （一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义 本项目将明确<i>R. intestinalis</i> 在IBD中调控肠黏膜免疫耐受的抑炎作用及机制，将为发现IBD治疗新靶点提供理论基础，具有潜在的临床应用前景。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性 申请者发现我国IBD患者肠道内罗斯氏菌丰度明显降低，国外也见类似报道，提示罗斯氏菌与IBD发生相关。另外一种与其同属于梭状芽孢杆菌属的<i>F. prausnitzii</i>在IBD中调节Treg/Th17比例发挥抑炎作用，提示罗斯氏菌也有可能在IBD中发挥同样的作用。本项目拟探究罗斯氏菌在IBD中的作用和机制，具有一定的创新性。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线 本项目拟在细胞水平，动物水平和临床组织水平验证罗斯氏菌对IBD的调控作用，研究内容层次清楚，实验设计合理，方法可行。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件 申请人长期研究炎症性肠病与肿瘤，具有较好的科研积累。所在单位能够提供完成该项目的研究条件。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</p>	<p>对研究方案的修改意见：</p> <p>医学科学部</p> <p>2016年8月17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

中南大学 王晓艳 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：

81472287，项目名称：miR-126靶向负调控CXCL12招募TAMs抑制非可控性结肠炎癌变的机制，资助金额：68.00万元，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	81472287	项目负责人	王晓艳	申请代码1	H1617
项目名称	miR-126靶向负调控CXCL12招募TAMs抑制非可控性结肠炎癌变的机制				
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	中南大学				
资助金额	68.00 万元	起止年月	2015年01月 至 2018年12月		
<p>通讯评审意见：</p> <p>&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</p> <p>该项目拟研究结肠炎癌变过程中miR-126通过靶向调节CXCL12抑制TAM的招募，阻断TAM和结肠上皮细胞间的cross talk，从而抑制结肠上皮细胞的癌变。</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>该项目预期将阐明结肠上皮细胞中miR-126通过靶向调节CXCL12从而抑制TAM的招募，并抑制结肠炎的癌变的分子机制，为进一步阐明非可控性结肠炎癌变的分子机制奠定基础，并为结肠炎癌变的早期诊断提供理论基础。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>该项目在前期研究基础上关注于miR-126在结肠炎癌变过程中的新功能，将深入的了解miR-126在结肠癌发病过程中的分子机制，具有一定的创新性。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>该项目分别通过细胞模型和动物模型来探讨miR-126靶向CXCL12抑制TAM招募从而抑制结肠炎癌变的分子机制，并在临床样本中进一步验证了其发现。总体来讲研究方案和技术路线合理可行，可以验证所提出的科学问题，不过对于一些具体细节问题还需要缜密思考和设计，对于实验的设计还需要进一步的完善。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>该项目申请人具有良好的科研素质和基础，该研究项目具有较好的前期研究基础，人员配置合理，具有较好的科研设施和条件，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>&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</p> <p>该项目申请人发现：在炎癌小鼠模型的“炎症-不典型增生-癌症”演进过程中miR-126表达持续下调，其靶基因CXCL12上调，NF-<math>\kappa</math>B 和 STAT3 通路活化，肠黏膜炎症微环境内 TAMs聚集，释放IL-6、IL-1<math>\beta</math>等入血。该课题采用细胞共培养及阻断策略，研究 miR-126 靶向CXCL12调控巨噬细胞的趋化及分泌功能以及巨噬细胞对结肠细胞恶性转化的影响。应用肠上皮特异性miR-126敲除的“炎癌”小鼠模型，研究miR-126对炎癌演进、TAMs 募集及炎癌通路活化的影响。并在人结肠炎、不典型增生、癌组织中验证，阐明 miR-126 靶向 CXCL12 抑制 TAMs 招募而抑制结肠炎癌变的机制。提出的科学假说：miR-126 靶向负调控CXCL12招募TAMs 而抑制非可控性结肠炎癌变。</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>该课题预期阐明miR-126靶向CXCL12抑制TAMs招募从而抑制非可控性结肠炎癌变的机制，为非</p>					

可控性结肠炎癌变的早期诊断提供全新的分子靶标。该课题将从细胞、动物及临床组织标本三个层面阐明miR-126靶向负调控CXCL12招募TAMs而抑制非可控性结肠炎癌变的机制，为结肠炎癌变的早期诊断提供全新的分子靶标，具有重要的科研意义和潜在的临床应用前景。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性  
该课题组首次发现miR-126在非可控性结肠炎癌变过程中持续下调，其靶基因CXCL12 相应上调的表达规律，明确提出在非可控性结肠炎癌变过程中miR-126靶向CXCL12 抑制TAMs的招募及其分泌IL-6、IL-1 $\beta$  等炎症因子，进而抑制结肠上皮细胞中NF- $\kappa$  B和 STAT3通路的活化，从而阻止或延缓非可控性结肠炎癌变的发生假说。该课题的研究成果将丰富CAC发病机制的理论，为非可控性结肠炎癌变的早期诊断提供全新的分子靶标，从炎症微环境调控阐述，具有创新性。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线  
该课题研究从细胞、动物模型和临床标本三方面综合研究验证结肠上皮细胞中miR-126靶向CXCL12 抑制TAMs的招募及其分泌IL-6、IL-1 $\beta$  等炎症因子，进而抑制结肠上皮细胞中NF- $\kappa$  B和 STAT3通路的活化，从而阻止或延缓非可控性结肠炎癌变的发生假说。研究内容方案和技术路线条理清晰、具有一定的逻辑性和可行性。但是整个研究项目中有关诱导后巨噬细胞对肠上皮炎症癌转变仅仅通过增殖表型、NF- $\kappa$  B和 STAT3通路的活化来指示上皮细胞的癌变，显然是不够的。这也是该课题的核心问题所在。如果这个问题不能阐释，那么该课题的假说就不能得到验证。

（四） 申请人的研究能力和研究条件  
项目申请人致力于非可控性结肠炎症与肿瘤的研究，工作积累丰富，该课题组所在实验室是湖南省“炎症与肿瘤”重点实验室，具备了本课题所需的软件及硬件支撑，为该课题的顺利进行提供了重要保障。

（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  
本项目结合动物模型和体外实验，拟研究miR-126通过靶向CXCL12，调节TAM的募集，从而参与结肠炎癌转化的机制。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义  
TAM在炎症转化中的作用非常重要，明确miRNA调节TAM功能的机制有非常重要的科学意义。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性  
本研究针对上皮细胞和TAM间的相互作用，科学问题明确，有创新性。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线  
研究方案合理，科学，有大量的前期工作基础，尤其是转基因小鼠的建立和获得，增加了本研究的可行性。

（四） 申请人的研究能力和研究条件  
申请人有良好的研究背景，过去几年中研究集中并逐渐深入，具有良好的研究条件。

（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