



项目批准号	81600480
申请代码	H0317
归口管理部门	
依托单位代码	20024008A0824-1540



# 国家自然科学基金委员会 资助项目计划书

资助类别：青年科学基金项目

亚类说明：

附注说明：

项目名称：miRNA194与SPRR2a竞争性调控Zeb2信号转导及抑制肝纤维化的机制研究

直接费用：17万元 执行年限：2017.01-2019.12

负责人：陈蓉

通讯地址：上海市虹口区海宁路100号

邮政编码：200080 电 话：021-37798314

电子邮件：fanchen8123@163.com

依托单位：上海交通大学

联系人：章俊梅 电 话：021-34206809-188

填表日期：2016年08月24日

国家自然科学基金委员会制



## 国家自然科学基金委员会资助项目计划书填报说明

- 一、项目负责人收到《关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知》（以下简称《批准通知》）后，请认真阅读本填报说明，参照国家自然科学基金相关项目管理办法及《国家自然科学基金资助项目资金管理办法》（请查阅国家自然科学基金委员会官方网站首页“政策法规”-“管理办法”栏目），按《批准通知》的要求认真填写和提交《国家自然科学基金委员会资助项目计划书》（以下简称《计划书》）。
- 二、填写《计划书》时要求科学严谨、实事求是、表述清晰、准确。《计划书》经国家自然科学基金委员会相关项目管理部门审核批准后，将作为项目研究计划执行和检查、验收的依据。
- 三、《计划书》各部分填写要求如下：
  - （一）简表：由系统自动生成。
  - （二）摘要及关键词：各类获资助项目都必须填写中、英文摘要及关键词。
  - （三）项目组主要成员：计划书中列出姓名的项目组主要成员由系统自动生成，与申请书原成员保持一致，不可随意调整。如果批准通知中“项目评审意见及修改意见表”中“对研究方案的修改意见”栏目有调整项目组成员相关要求的，待项目开始执行后，按照项目成员变更程序另行办理。
  - （四）资金预算表：按批准资助的直接费用填报资金预算表和预算说明书，其中的劳务费、专家咨询费金额不应高于申请书中相应金额。国家重大科研仪器研制项目、重大项目还应按照预算评审后批复的直接费用各科目金额填报资金预算表、预算说明书及相应的预算明细表。
  - （五）正文：
    1. 面上项目、青年科学基金项目、地区科学基金项目：如果《批准通知》中没有修改要求的，只需选择“研究内容和研究目标按照申请书执行”即可；如果《批准通知》中“项目评审意见及修改意见表”中“对研究方案的修改意见”栏目明确要求调整研究期限和研究内容等的，须选择“根据研究方案修改意见更改”并填报相关修改内容。
    2. 重点项目、重点国际（地区）合作研究项目、重大项目、国家重大科研仪器研制项目：须选择“根据研究方案修改意见更改”，根据《批准通知》的要求填写研究（研制）内容，不得自行降低、更改研究目标（或仪器研制的技术性能与主要技术指标以及验收技术指标）或缩减研究（研制）内容。此外，还要突出以下几点：
      - （1）研究的难点和在实施过程中可能遇到的问题（或仪器研制风险），拟采用的研究（研制）方案和技术路线；
      - （2）项目主要参与者分工，合作研究单位之间的关系与分工，重大项目还需说明课题之间的关联；
      - （3）详细的年度研究（研制）计划。



3. 国家杰出青年科学基金、优秀青年科学基金和海外及港澳学者合作研究基金项目：须选择“根据研究方案修改意见更改”，按下列提纲撰写：
  - (1) 研究方向；
  - (2) 结合国内外研究现状，说明研究工作的学术思想和科学意义（限两个页面）；
  - (3) 研究内容、研究方案及预期目标（限两个页面）；
  - (4) 年度研究计划；
  - (5) 研究队伍的组成情况。
4. 对于其他类型项目，参照面上项目的方式进行选择和填写。



简表

申请者信息	姓 名	陈蓉	性 别	女	出生年月	1987年04月	民 族	汉族
	学 位	硕士			职称	药师		
	电 话	021-37798314		电子邮件	fanchen8123@163.com			
	传 真			个人网页				
	工 作 单 位	上海交通大学						
	所 在 院 系 所	医学院-第一人民医院						
依托单位信息	名 称	上海交通大学					代码	20024008A0824
	联 系 人	章俊梅		电子邮件	amyzhang@sjtu.edu.cn			
	电 话	021-34206809-188		网站地址	www.sjtu.edu.cn			
合作单位信息	单 位 名 称							代 码
项目基本信息	项 目 名 称	miRNA194与SPRR2a竞争性调控Zeb2信号转导及抑制肝纤维化的机制研究						
	资 助 类 别	青年科学基金项目			亚 类 说 明			
	附 注 说 明							
	申 请 代 码	H0317:肝纤维化、肝硬化与门脉高压症						
	基 地 类 别							
	执 行 年 限	2017.01-2019.12						
	直 接 费 用	17万元						



## 项目摘要

### 中文摘要(500字以内):

探索非编码基因及其靶基因调控肝纤维化的机制具有重要意义。我们前期实验发现肝星状细胞(HSC)活化过程中小富含脯氨酸蛋白2a (SPRR2a) 下调, 而SPRR2a可抑制miRNA194表达, 二者可能竞争性调控下游Zeb2分子而影响HSC表型。本课题首先观察乙肝肝纤维化患者肝组织及血清中SPRR2a-miRNA194的表达, 并分析其与预后因素的关联。随后在细胞学水平采用siRNA干扰和质粒过表达技术下调和上调HSC中SPRR2a和miRNA194的表达, 阐述二者对HSC表型及Zeb2/Akt信号通路的调控作用。最后采用尾静脉注射包装过表达SPRR2a和沉默miRNA194的慢病毒载体干预大鼠四氯化碳肝纤维化模型, 探索二者对肝纤维化转归的影响。研究结果有助于阐明SPRR2a-miRNA194靶向调控Zeb2/Akt信号通路维持HSC非活化表型和逆转肝纤维化的机制, 为临床治疗肝纤维化提供理论依据。

**关键词:** 小富含脯氨酸蛋白2a; miRNA194; E盒结合锌指蛋白2; 肝纤维化

### Abstract(limited to 4000 words):

Exploring the mechanisms of non-coding gene and the target in regulating liver fibrosis make sense. Recently, we showed that the expression of small proline rich Protein 2a (SPRR2a) was down-regulated in hepatic stellate cell (HSC) activation, while SPRR2a could suppress the expression of miRNA194. Possibly, both of SPRR2a and miRNA194 can competitively regulate the phenotype of HSC through Zeb2. Firstly, we survey the correlation ship between SPRR2a, miRNA194 and clinical prognostic factor of liver fibrosis patients. Then we down and up-regulated SPRR2a and miRNA194 in HSC by siRNA silencing and plasmid over-expression technologies, to clarify the impact of SPRR2a and miRNA194 on HSC phenotype and Zeb2/Akt signal transduction. Finally, we use lentivirus to up-regulated SPRR2a and/or down-regulated miRNA194 in CCl4 induced rat liver fibrosis models, to reveal the effect of SRPP2a and miRNA194 on liver fibrosis outcome. The study is designed to clarify that SPPR2a-miRNA194 can maintain HSC quiescent phenotype by targeting Zeb2/Akt signal transduction, and to reveal the protective mechanism of SPRR2a-miRNA194 in reversing liver fibrosis. This study provides a theoretical and experimental basis for clinical treatment in liver fibrosis.

**Keywords:** Small proline rich protein 2a (SPRR2a); miRNA194; Zeb2; liver fibrosis



项目组主要成员

编号	姓名	出生年月	性别	职称	学位	单位名称	电话	证件号码	项目分工	每年工作时间 (月)
1	陈蓉	1987.04	女	药师	硕士	上海交通大学	021-37798314	321081198704098123	项目负责人	6
2	李晓宇	1971.02	男	副主任药师	博士	上海交通大学	021-37798312	36213419710218423X	细胞分子生物学实验	3
3	张启迪	1983.05	男	医师	博士	上海交通大学	021-37798579	342423198305300016	临床病例样本收集及处理	3
4	于景霞	1988.03	女	硕士生	学士	上海交通大学	021-37798579	372929198803010362	动物实验	3
5	刘婷	1991.06	女	硕士生	学士	上海交通大学	021-37798579	130132199106023187	动物实验、数据整理	4
6	李沁恺	1992.01	男	硕士生	学士	上海交通大学	021-37798579	320583199201071619	细胞分子生物学实验	4
总人数		高级		中级		初级		博士后	博士生	硕士生
6		1		0		2				3



## 国家自然科学基金项目直接费用预算表（定额补助）

项目批准号：81600480

项目负责人：陈蓉

金额单位：万元

序号	科目名称	金额
1	一、项目直接费用	17.0000
2	1、设备费	0.0000
3	(1)设备购置费	0.00
4	(2)设备试制费	0.00
5	(3)设备改造与租赁费	0.00
6	2、材料费	9.3000
7	3、测试化验加工费	1.3800
8	4、燃料动力费	0.0000
9	5、差旅/会议/国际合作与交流费	0.8600
10	6、出版/文献/信息传播/知识产权事务费	1.1800
11	7、劳务费	3.96
12	8、专家咨询费	0.3200
13	9、其他支出	0.0000
14	二、自筹资金	0.00



## 预算说明书（定额补助）

（请按《国家自然科学基金项目资金预算表编制说明》中的要求，对各项支出的主要用途和测算理由及合作研究外拨资金、单价≥10万元的设备费等内容进行详细说明，可根据需要另加附页。）

本项目直接费用17万元，包括：

1、设备费：0万元

2、材料费：9.3万元

（1）核酸检测试剂盒，单价500元/个、数量20个、总价1.0万元。购买病毒siRNA载体，共需转染3个靶基因、每个基因需3000元，总价0.9万元。购买miRNA拮抗剂，1600元/瓶，共需5瓶（包括细胞和动物），总价0.8万元。

（2）蛋白质检测试剂盒，单价700元/个、数量10个、总价0.7万元。WB蛋白抗体、单价1600元/个、数量10个、总价1.6万元。购买Zeb2、TGFβ1、α-SMA、胶原蛋白、Akt等抗体，每个样本检测50份样本，本项目需要检测100份样本（包括组织和细胞），故需要购买10个抗体。

（3）引物合成，单价100元/次、数量50个、总价0.5万元。合成miRNA、mRNA引物，每个引物检测1个基因，本项目需要检测50个不同基因，故需要购买50个引物。

（4）miRNA拮抗剂，单价1600元/瓶、数量5个、总价0.8万元。购买动物模型尾静脉注射miRNA拮抗剂，1个拮抗剂可用于20个动物，本项目建模动物100个，故需购买5个拮抗剂。

（5）免疫荧光抗体，单价1000元/个、数量10个、总价1.0万元。购买Zeb2、TGFβ1、Akt、α-SMA、胶原蛋白等抗体，每个样本检测20份，需检测40份样本（包括组织和细胞），故购买10个抗体。

（6）病毒包装基因干扰载体，单价2000元/次、数量5个、总价1.0万元。购买miRNA、mRNA病毒包装基因干扰载体、每个载体可用于10个样本（包括细胞和动物），本项目需要50个样本处理，故需购买5个病毒载体。

（7）耗材，总价1.0万元，用于购买离心管、吸头等耗材。

3、测试化验加工费：1.38万元

（1）流式细胞仪检测，单价180元/次、数量20次、总价0.36万元。

（2）共聚焦显微镜检测，单价200元/次、数量15次、总价0.3万元。

（3）组织切片，单价18元/片、数量400次、总价0.72万元。

4、差旅/会议/国际合作与交流费：0.86万元

（1）差旅费：参加国内肝病会议2人次，每人次3000元。市内交通费0.1万元。总价0.7万元。

（2）会议费：项目组研讨会，启动与结题各1次，其余每年1次，共5次。30元/人次，每次8-12人，总价0.16万元。

（3）国际合作与交流费：0万元

5、出版/文献/信息传播/知识产权事务费：1.18万元

发表论文1万元，资料文献检索0.18万元

6、劳务费：3.96元

直接参加项目研究的硕士研究生3名，1200元/月×（3月+4月+4月）/年×3年=3.96万元

7、专家咨询费：0.32万元

邀请专家参加项目组研讨会4人次，就项目有关问题咨询专家意见，800元/人·天×4=0.32万元。

项目负责人签字：

科研部门公章：

财务部门公章：





## 报告正文

研究内容和研究目标按照申请书执行。



## 国家自然科学基金资助项目签批审核表

	<p>我接受国家自然科学基金的资助，将按照申请书、项目批准意见和计划书负责实施本项目（批准号：81600480），严格遵守国家自然科学基金委员会关于资助项目管理、财务等各项规定，切实保证研究工作时间，认真开展研究工作，按时报送有关材料，及时报告重大情况变动，对资助项目发表的论著和取得的研究成果按规定进行标注。</p> <p>项目负责人（签章）： 年 月 日</p>	<p>我单位同意承担上述国家自然科学基金项目，将保证项目负责人及其研究队伍的稳定和研究项目实施所需的条件，严格遵守国家自然科学基金委员会有关资助项目管理、财务等各项规定，并督促实施。</p> <p>依托单位（公章） 年 月 日</p>					
本栏目由基金委填写	<p>科学处审查意见：</p>						
	<p>建议年度拨款计划（本栏目为自动生成，单位：万元）：</p>						
	年度	总额	第一年	第二年	第三年	第四年	第五年
	金额						
	<p>科学部审查意见：</p> <p>负责人（签章）： 年 月 日</p>						
本栏目主要用于重大项目等	<p>相关局室审核意见：</p> <p>负责人（签章）： 年 月 日</p>						
	<p>委领导审批意见：</p> <p>委领导（签章）： 年 月 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

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>&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>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>&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>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>&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>&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>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, 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