

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

刘威 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：

81670481，项目名称：肠道碱性磷酸酶对肠道通透性的作用及其机制研究，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	81670481	项目负责人	刘威	申请代码1	H0306
项目名称	肠道碱性磷酸酶对肠道通透性的作用及其机制研究				
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><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>许多研究表明肠道碱性磷酸酶（IAP）可以降低LPS毒性和维持肠黏膜屏障的作用。高表达IAP可以系统NF-κB/P65磷酸化水平，抑制IκBα/NF-κB磷酸化及下游事件，申请者在其前期研究亦发现IAP能够阻止LPS导致的肠上皮细胞通透性增加，上调紧密连接蛋白及下调炎症因子。另外过表达IPA可以增加ZO-1和ZO-2蛋白。申请者提出假说：IPA调节肠道TJ蛋白和抑制TNF-α不依赖对LPS的直接作用，可能通过抑制NF-κB和MLCK调节肠上皮细胞的TJ蛋白和通透性。</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>申请人在本项目中拟在体外和体内水平上验证IAP不通过直接影响LPS和TNF-α，明确IPA在调节肠道屏障功能上是通过抑制NF-κB和MLCK通路起作用，为肠道通透性相关疾病的研究提供重要参考，具有一定的科学价值和意义。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>项目申请人提出假说明确，拟验证IAP不通过直接影响LPS和TNF-α，而是通过抑制NF-κB和MLCK通路来调节肠道通透性和TJ蛋白表达，但所涉及的通路是LPS和TNF-α引起肠道通透性增加的主要环节，创新性和深度有欠缺。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>项目申请人拟通过在体外和体内建立IAP高表达、IAP抑制及外源性补充IAP下，探讨在无LPS和避免直接作用LPS及TNF-α作用下IAP对肠道通透性、TJ蛋白表达及NF-κB、MLCK通路相关磷酸化的影响，及对NF-κB、MLCK予抑制下肠道通透性、TJ蛋白的变化。所采用的技术路线及方法基本可解决申请者所提出的假说。但在研究内容2.1.1叙述“细胞TJP的表达和磷酸化水平检测”中存在歧义。在具体研究方案中，申请者陈述利用IAPsiRNA构建稳定的IPA抑制细胞系，而siRNA对基因的干扰是并不能达到长时间稳定状态的。另外研究预算说明书方面过于简略。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>申请人博士毕业，具有国外留学经历，有一定的科研经历及科研水平，所依托单位实验室条件完善，能够满足研究需要。</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>肠粘膜屏障受损与多种疾病相关，前期的研究已发现碱性磷酸酶(IAP)能抑制LPS导致的肠上皮细胞通透性增加和TNF-α的产生并上调紧密连接蛋白（TJP）。本研究内容主要包括：明确IAP调节肠道通透性不依赖于对LPS的直接作用；探讨NF-κB和MLCK通路在IAP影响肠道通透性机制中的作用；观察IAP对TNF-α所致肠道通透性增加的影响并验证其作用机制。从而探讨IAP是否通过不依赖于对LPS的直接作用的途径影响肠通透性，以及是否通过NF-κB和MLCK通路调节肠上皮细胞TJP和通透性。</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

该项目预期证明IAP能够通过对LPS直接作用以外的途径影响 肠通透性， $\text{I}\kappa\text{B}\alpha/\text{NF}\kappa\text{B}$ 及MLCK/MLC信号通路参与了其机制作用，IAP能够缓解 $\text{TNF-}\alpha$ 导致的肠通透性增加。其能明确的揭示IAP对TJP和肠通透性的作用及相关机制，能为相关疾病的研究及探讨新的治疗手段提供重要的依据和思路。并且IAP或许能成为改善肠粘膜屏障受损的良好靶向治疗药物，具有一定应用前景。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

本项目探究的是IAP是否通过不依赖于对LPS的直接作用的途径影响肠通透性，以及是否通过 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 和MLCK通路调节肠道上皮细胞TJP和通透性。本项目首次明确IAP对肠道通透性的影响不依赖于对LPS的直接作用；首次提出IAP能够通过 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 及MLCK信号通路影响肠道通透性。具有一定创新性，给肠粘膜屏障的研究提供了重要的依据和思路。但LPS通过 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 和MLCK通路导致肠通透性增加并非首次提出。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

该研究方案设计严谨，逻辑性强，且理论充分、相关技术过关，具有可行性。从细胞和动物层面上，分别从正反两面来验证所提出的科学假说，科学性强。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请人具有良好的研究背景，其前期预实验的研究成果已发表，前期的实验为本项目的开展做好了铺垫，具有很强可行性。申请人所在团队硬件设备齐全，具有一定研究经验和实验基础，具备完成该项目的研究条件。

（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

申请人前期研究发现IAP抑制LPS导致的肠上皮通透性增加和 $\text{TNF-}\alpha$ 产生，上调TJP。还发现高表达和敲除IAP可影响TJP表达。推测IAP可能通过抑制 $\text{NF}\kappa\text{B}$ 和MLCK影响肠道通透性。研究内容包括：明确IAP可不依赖LPS直接调节上皮通透性，探讨 $\text{NF}\kappa\text{B}$ 和MLCK通路在IAP影响肠道通透性的作用机制。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

课题提出了明确的科学问题及假说，创新性较强。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

课题提出了明确的科学问题及假说，创新性较强。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

研究内容及方案足以验证其提出的科学问题，具有较强的逻辑和较高的可行性。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请者具备良好的科研能力及科研素质，有扎实的前期研究基础；具有相应的研究条件，已在本领域发表高质量SCI论文。

（五） 其它意见或修改建议

对研究方案的修改意见：

