

## 国家自然科学基金资助项目批准通知

朱萱 先生/女士：

根据《国家自然科学基金条例》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：81960120，项目名称：基于NOX2/NLRP3/caspase-1/IL-1 $\beta$ 正反馈环形通路探究熊果酸抑制Kupffer细胞炎性活化的靶分子的作用机制，直接费用：34.00万元，项目起止年月：2020年01月至2023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.nsf.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，须在电子版计划书报送截止日期前向相关科学处提出。

电子版计划书通过科学基金网络信息系统（<https://isisn.nsf.gov.cn>）上传，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，打印纸质版计划书（一式两份，双面打印），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。电子版和纸质版计划书内容应当保证一致。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、提交电子版计划书截止时间为**2019年9月11日16点**（视为计划书正式提交时间）；
- 2、提交电子修改版计划书截止时间为**2019年9月18日16点**；
- 3、报送纸质版计划书截止时间为**2019年9月26日16点**。

**请按照以上规定及时提交电子版计划书，并报送纸质版计划书，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  
2019年8月16日

## 附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81960120	项目负责人	■■■■	申请代码1	H0317
项目名称	基于NOX2/NLRP3/caspase-1/IL-1 $\beta$ 正反馈环形通路探究熊果酸抑制Kupffer细胞炎性活化的靶分子的作用机制				
资助类别	地区科学基金项目	亚类说明			
附注说明					
依托单位	南昌大学				
直接费用	34.00 万元	起止年月	2020年01月 至 2023年12月		
<p>通讯评审意见：</p> <p>&lt;1&gt;具体评价意见：</p> <p>一、请针对创新点详细评述申请项目的创新性、科学价值以及对相关领域的潜在影响。 本课题探究熊果酸抑制KC炎性活化的靶分子机制。该课题立体新颖，具有较强的创新性，KC作为肝脏免疫细胞，其炎性活化在慢性肝病发生发展过程中起到至关重要的作用。该项目的研究有助于临床对于慢性肝病的诊断与治疗，具有较高的科学价值。</p> <p>二、请结合申请项目的研究方案与申请人的研究基础评述项目的可行性。 项目研究方案合理，思路清晰。申请者对于熊果酸抑制KC炎性活化前期做了大量基础工作，为本课题的顺利进行奠定了基础。</p> <p>三、其他建议</p> <p>&lt;2&gt;具体评价意见：</p> <p>一、请针对创新点详细评述申请项目的创新性、科学价值以及对相关领域的潜在影响。 本项目提出是基于申请者前一项地区基金项目的研究发现，研究者拟通过研究中药熊果酸UA抑制Kupffer细胞炎性活性的机制，深入阐明熊果酸抗炎的具体分子机制，为其用于临床提供实验及理论支撑。研究具有较好的延续性和原创性。目前UA与KC活化机制的研究尚未见报道，本研究的开展将为各种慢性肝损伤导致的肝纤维化及改善肝内炎症提供新的作用靶点和理论基础，具有较好的科学性和开发应用前景。</p> <p>二、请结合申请项目的研究方案与申请人的研究基础评述项目的可行性。 申请者在前期研究的基础上提出“基于NOX2/NLRP3/caspase-1/IL-1<math>\beta</math>正反馈环路通路探究熊果酸抑制Kupffer细胞炎性活性的靶分子的作用机制”，理论上可行，实验路线设计合理，实验方案选择恰当。申请者既往发表文章与并课题有较好的相关性，文章质量与同类型申请者相比较，科研积累丰富，科研能力较突出。</p> <p>三、其他建议</p> <p>&lt;3&gt;具体评价意见：</p> <p>一、请针对创新点详细评述申请项目的创新性、科学价值以及对相关领域的潜在影响。 本课题拟证实熊果酸（UA）能够抑制KC炎性活化过程，从而改善肝脏炎症，推测其机制可能是UA通过对KC炎性活化过程中NOX2、NLRP3、IL-1<math>\beta</math>活性的抑制来实现的，其中NOX2可能是NOX2/NLRP3/caspase-1/IL-1<math>\beta</math>这条正反馈通路的关键环节。本科题有一定的创新型，为后期以UA为靶点的抗肝炎药物的研发提供了一定的理论基础。</p> <p>二、请结合申请项目的研究方案与申请人的研究基础评述项目的可行性。 申请者在熊果酸在肝纤维化的研究中已经或得了多个国家基金的资助和省级课题的资助，经费充足。但是目前申请者还未有高质量的文章发表，尤其是有关熊果酸在抑制肝纤维化发生中机制文章发表较少。缺少这方面的代表性文章。熊果酸在肝纤维的研究开展较早，在早期已有很好的文章发表。</p>					

Wang X, Ikejima K, Kon K, Arai K, Aoyama T, Okumura K, Abe W, Sato N, Watanabe S. Ursolic acid ameliorates hepatic fibrosis in the rat by specific induction of apoptosis in hepatic stellate cells. J Hepatol. 2011 Aug;55(2):379-87. doi: 10.1016/j.jhep.2010.10.040. Epub 2010 Dec 17.

所以作者的相关研究有待加强。

三、其他建议

无

修改意见：

医学科学部

2019年8月16日



项目批准号	82160115
申请代码	H0307
归口管理部门	
依托单位代码	33003108A0678-1227



82160115 1008608

# 国家自然科学基金 资助项目计划书 (预算制项目)

资助类别：地区科学基金项目

亚类说明：

附注说明：

项目名称：白介素25通过抑制肝内巨噬细胞Notch信号通路诱导M2型巨噬细胞分化及改善代谢相关脂肪性肝病肝纤维化的机制

直接费用：34万元 执行年限：2022.01-2025.12

负责人：

通讯地址：江西省南昌市永外正街17号南昌大学第一附属医院消化内科

邮政编码：330006 电话：

电子邮件：w

依托单位：南昌大学

联系人：朱学锋 电话：

填表日期：2021年10月18日



## 国家自然科学基金资助项目计划书填报说明 （预算制项目）

- 一、项目负责人收到《国家自然科学基金资助项目批准通知》（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​​法和新修订的《国家自然科学基金资助项目资金管理办法》（以下简称《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”栏目），按《批准通知》的要求认真填写和提交《国家自然科学基金资助项目计划书》（以下简称《计划书》）。
- 二、填写《计划书》时要科学严谨、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、检查和验收的依据。
- 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：各类获资助项目都应当填写中、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》所附“项目评审意见及修改意见表”中“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：根据批准的项目资助额度，按规定调整项目预算，并按照《国家自然科学基金项目计划书预算表编制说明》填报资金预算表和预算说明书。
  - （五）正文：
    1. 面上项目、地区科学基金项目：如果《批准通知》所附“项目评审意见及修改意见表”中“修改意见”栏目没有修改要求的，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》中上述栏目明确要求调整研究期限或研究内容等的，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、原创探索计划项目：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、验收技术指标等）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（如有）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. 创新研究群体项目：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. 基础科学中心项目：须选择“根据研究方案修改意见更改”，根据《批准通知》的要求和现场考察专家组的意见和建议，进一步完善并细化研究计划，按下列提纲撰写：
- (1) 五年拟开展的研究工作（包括主要研究方向、关键科学问题与研究内容）；
  - (2) 研究方案（包括骨干成员之间的分工及合作方式、学科交叉融合研究计划等）；
  - (3) 年度研究计划；
  - (4) 五年预期目标和可能取得的重大突破等；
  - (5) 研究队伍的组成情况。
5. 对于其他类型项目，参照面上项目的方式进行选择和填写。





## 项目摘要

### 中文摘要:

肝纤维化是代谢相关脂肪性肝病（MAFLD）进展为肝硬化的必经阶段，目前无特效治疗。不同亚型巨噬细胞对肝纤维化的作用机制有所不同。我们既往研究发现，白介素（IL）25能通过诱导M2型巨噬细胞分化减轻高脂饮食喂养的小鼠肝细胞脂肪变程度，抑制肝纤维化和肝内巨噬细胞Notch信号通路，但具体机制不明。本研究将在前期基础上，首先观察MAFLD患者体内IL-25水平与肝纤维化程度的关系，进而明确IL-25对MAFLD小鼠肝内巨噬细胞分化、肝纤维化和巨噬细胞内Notch信号通路的作用，然后通过巨噬细胞小鼠模型、巨噬细胞移植小鼠模型明确肝内巨噬细胞Notch信号通路在诱导M2型巨噬细胞分化及抑制肝纤维化中的作用；最后在细胞模型明确IL-25对肝巨噬细胞分化及胞内Notch信号通路的直接作用，以及巨噬细胞对肝星状细胞的直接作用，从而明确IL-25抑制肝纤维化的分子机制，期望为药物治疗开辟新途径。

### Abstract:

Metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) associated liver fibrosis bridges the gap between MAFLD and cirrhosis, which has no satisfactory treatment presently. Different subsets of macrophages have different roles in the development of liver fibrosis. Our previous studies showed that interleukin (IL)-25 could ameliorate hepatic steatosis in mice fed with high fat diet through inducing M2 macrophages. IL-25 also attenuated liver fibrosis and inhibited Notch signaling pathway in macrophages in MAFLD mice. However, the underlying mechanism is unclear. Based on our previous findings, in the present grant proposal we will first observe the relationship between IL-25 level and liver fibrosis in MAFLD patients. Then we will observe the effects of IL-25 on the differentiation of macrophages, intracellular Notch signaling pathway in macrophages and fibrosis in the liver in MAFLD mice. Next we will use macrophage depletion mice model and macrophage transferred mice model to identify the role of intracellular Notch signaling pathway in the differentiation of macrophages and inhibition of fibrosis in the liver. Finally, in the cell model, we will determine the direct effects of IL-25 on the targeted macrophage subsets and intracellular Notch signaling pathway, and the direct effects of macrophages on hepatic stellate cells. Our study will explore the underlying molecular mechanism of inhibitive effects of IL-25 on liver fibrosis caused by MAFLD, and explore new pharmaceutical targets for the treatment of MAFLD.

**关键词(用分号分开):** 代谢相关脂肪性肝病; 肝纤维化; 巨噬细胞; 白介素25; Notch信号通路

**Keywords(用分号分开):** Metabolic associated fatty liver disease; liver fibrosis; macrophage; interleukin-25; Notch signaling pathway



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	██████	██████	██	副教授	博士	南昌大学	██████	██████	项目负责人	6			
2	██████	██████	██	助理研究员	博士	南昌大学	██████	██████	动物解剖、样品检测	5			
3	██████	██████	██	主治医师	博士	南昌大学	██████	██████	样品检测、患者随访	5			
4	██████	██████	██	主管药师	硕士	南昌大学	██████	██████	动物解剖、细胞培养	5			
5	██████	██████	██	主治医师	博士	南昌大学	██████	██████	临床随访、样本检测	4			
6	██████	██████	██	博士生	硕士	南昌大学	██████	██████	动物饲养、细胞培养、样品检测	9			
7	██████	██████	██	硕士生	学士	南昌大学	██████	██████	细胞培养、动物饲养、数据分析	9			
8	██████	██████	██	硕士生	学士	南昌大学	██████	██████	样品分析、动物饲养、数据分析	9			
总人数		高级		中级		初级		博士后		博士生		硕士生	
8		1		4		0		0		1		2	



### 国家自然科学基金预算制项目预算表

项目批准号：82160115

项目负责人：汪安江

金额单位：万元

序号	科目名称	金额
1	一、基金资助项目直接费用合计	34.0000
2	1、设备费	0.0000
3	其中：设备购置费	0.0000
4	2、业务费	28.6000
5	3、劳务费	5.4000
6	二、其他来源资金	0.0000
7	三、合计	34.0000

注：请按照项目研究实际需要合理填写各科目预算金额。



## 预算说明书

（请按照《国家自然科学基金项目预算表编制说明》等的有关要求，对各项支出的主要用途和测算理由，以及合作研究外拨资金、单价 $\geq 10$ 万元的设备费等内容进行必要说明。）

### 1. 设备费：无

### 2. 业务费：共计28.6万元

#### 2.1 实验材料费：共计22.55万元

材料1：RNA 提取试剂Trizol，平均每年2 瓶，每瓶1000 元，费用为0.8万元。

材料2：RNA 逆转录酶，SuperScriptII 酶200U/ul 一支，每支1500 元，需要8 支，费用为 $1500 \times 8 = 1.2$ 万元；

材料3：RPMI、DMEM 等细胞培养基，500mL/瓶，需要20瓶，每瓶需要500 元，共计 $500 \times 20 = 1.0$ 万元。

材料4：各种抗体购买，预计需要4 种左右抗体，平均每种抗体4000 元，合计1.6万元

材料5：各种化学试剂，如PBS、无水乙醇、DEPC 水等，平均每年需要2000元，预计需要费用0.8万元。

材料6：实时RT-PCR 试剂盒2500 元/个，共需要6个，合计1.5万元

材料7：动物购买和饲养费，预计小鼠150只，每只40 元，养殖费5 元/只/天。共计约3.0万元。

材料8：各种处理药物如IL-25、IL-4、IL10、IL-5、IL-13、JAGGED-1蛋白等， 每种需2 支，每支2000 元；氯甲双磷酸盐和脂质体，每种需4支，每支1500元；预计需要费用3.6万元。

材料9：各种检测盒，如TUNEL和Ki-67每种1盒，每盒2000元；如IL-4、IL-5、IL10、IL-13和IL-25等细胞因子的ELISA检测盒各1盒，每盒2000元，合计1.4万元

材料10：蛋氨酸胆碱缺乏饮食或高脂饮食，每箱4000元，各1箱，合计0.8万元

材料11：各种细胞培养所需耗材，如细胞培养瓶40 包，细胞培养板20 包，无菌15ml 离心管20 包、无菌50ml 离心管20 包，平均每包400 元，共计 $400 \times (40+20+20+20) = 4.0$  万元；



材料12: 各种枪头, 手套, 口罩, 帽子, 离心管等, 合计费用2.85 万元。

大枪头1000uL (500 支/包), 试剂配制及分装, 100 包 $\times$ 15 元=1500 元。

小枪头200uL (1000 支/包), 试剂配制及分装, 100 包 $\times$ 10 元=1000 元。

小枪头10uL (1000 支/包), 试剂配制及分装, 100 包 $\times$ 16 元=1600 元。

一次性手套 (100 只/袋), 防污染, 250 包 $\times$ 6 元=1500 元。

乳胶手套 (中号, 100 只/盒), 防污染, 100 盒 $\times$ 20 元=2000 元。

一次性口罩 (20 只/包), 防污染, 100 包 $\times$ 5=500 元。

一次性帽子 (20 只/包), 防污染, 100 包 $\times$ 4=400 元。

1.5ml 离心管 (500 支/包), 试剂配制及分装, 200 包 $\times$ 15=3000 元。

2ml 离心管 (1000 支/包), 试剂配制及分装, 200 包 $\times$ 60=12000 元。

0.5ml 离心管 (1000 支/包), 试剂配制及分装, 200 包 $\times$ 25=5000 元

## 2.2 差旅/会议/国际合作与交流费: 共计3.16万元

(1) 参加国际学术交流1人次, 往返机票1.0万/人, 注册费用0.6万元/人/次, 住宿费1400元/日/人, 行程4日, 共计 $1.0+0.6+0.14*4=2.16$ 万;

(2) 参加国内学术交流等包括机票、车船费、住宿费、公杂费等。共计4人次。每人每次驻留3 天左右, 火车票800 元(含往返), 住宿费300 元/天 $\times$ 3 天, 会议注册费用800 元/次, 合计 $800*4+300*3*4+800*4=1.0$ 万。

## 2.3. 出版/文献/信息传播/知识产权事务费: 共计2.9万元

拟发表SCI 论文2 篇, 中文论文2 篇, 版面费约2.0 万元。各类出版、文献、信息传播或知识产权事务费(包括文献检索费、查新费、版面服务费、图片编校费等), 约0.9万元。



**3. 劳务费：共计5.4万元**

直接参加项目研究的研究生3名，每人每年服务的月数为9个月。 $500\text{元/月} \times 9\text{月} \times 3\text{人} / \text{年} \times 4\text{年} = 5.4\text{万元}$ 。



## 报告正文

研究内容和研究目标按照申请书执行。



## 国家自然科学基金项目负责人、依托单位承诺书

### 国家自然科学基金项目负责人承诺书

本人郑重承诺：我接受国家自然科学基金的资助，严格遵守中共中央办公厅、国务院办公厅《关于进一步加强科研诚信建设的若干意见》《关于进一步弘扬科学家精神加强作风和学风建设的意见》等规定，及国家自然科学基金委员会关于资助项目管理、项目资金管理等各项规章制度，在《计划书》填写及项目执行过程中：

（一）按照《批准通知》《国家自然科学基金资助项目计划书填报说明》的要求填写《计划书》，未自行降低、更改目标任务或约定要求，或缩减研究（研制）内容；

（二）树立“红线”意识，严格履行科研合同义务，按照《计划书》负责实施本项目（批准号：82160115），切实保证研究工作时间，按时报送有关材料，及时报告重大情况变动，不违规将科研任务转包、分包他人，不以项目实施周期外或不相关成果充抵交差；

（三）遵守科研诚信、科研伦理规范和学术道德，认真开展研究工作，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，反对无实质学术贡献者“挂名”，不在成果署名、知识产权归属等方面侵占他人合法权益，并如实报告本人及团队成员发生的违背科研诚信要求的任何行为；

（四）尊重科研规律，弘扬科学家精神，严谨求实，追求卓越，反对浮夸浮躁、投机取巧，不人为夸大学术或技术价值，不传播未经科学验证的现象和观点；

（五）将项目资金全部用于与本项目研究工作相关的支出，并结合科研活动需要，科学合理安排项目资金支出进度。

如违背上述承诺，本人愿接受国家自然科学基金委员会和相关部门做出的各项处理决定。

项目负责人（签字）：

年 月 日

依托单位科研管理部门：

负责人（签章）：

年 月 日

依托单位财务管理部门：

负责人（签章）：

年 月 日

### 国家自然科学基金项目依托单位承诺书

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、项目资金管理和科研诚信管理等各项规定，并督促实施。

依托单位（公章）

年 月 日



## 国家自然科学基金资助项目签批审核表

本栏目由自然科学基金委填写

科学处审查意见：

负责人（签章）：  
年 月 日

科学部审查意见：

负责人（签章）：  
年 月 日