

·科技基金漫谈·
文/吕群燕

科技基金申请项目的选题 XI: 案例分析

基金申请项目选题的完成意味着申请人通过科学思维选定了研究主题、从中选择了一个或几个重要问题作为具体研究目标,并对研究问题的答案及其检验方法形成了初步的构想等等^[1]。其中,关乎选题成功的关键因素包括:是否提出了明确的研究问题(而且是研究同行和资助机构认为重要的、具有科学性的问题),是否对所提出的研究问题的答案提出了符合科学思维要求的初步猜想。

以下将以类风湿关节炎和系统性红斑狼疮这两个研究方向中的选题为例,具体分析说明选题中应注意的一些问题。

例 1 RA 中细胞因子 P 对 X 细胞上游调节因子 A/B 的影响

选题内容:近年来,多种生物制剂治疗类风湿关节炎(RA)已经进入临床,……其中以 C 类细胞因子应用时间较久……动物模型和临床研究都证实 C 类细胞因子是在 RA 中起核心作用的关键性细胞因子,前期研究也发现,C 类细胞因子中的 P 因子对血清中 X 细胞标志酶亦有抑制作用。在前期 X 细胞标志酶检测的基础上,对 X 细胞上游调节因子 A/B 系统的检测有助于进一步阐明抗 RA 药抑制骨侵蚀的机制并提供相关监测指标。分析:该申请选题的研究主题十分不明确,只是拟对已经被证实有一定疗效的 C 类细胞因子中的 P 因子影响 X 细胞上游调节因子 A/B 系统的情况进行检测,并没有说明检测的结果将能够回答什么具体的研究问题。

例 2 Pre 和 X-Ig 联合用药对 SLE 小鼠的治疗作用

选题内容:系统性红斑狼疮(SLE)是……,其常规治疗主要以糖皮质激素和……等免疫抑制剂为主。……近年来,……B 细胞靶向治疗的多种生物制剂不断涌现……BlyS 即成为开发治疗 SLE 的重要生物靶点。……

X 受体融合蛋白(X-Ig)……为 BlyS 的一种诱骗受体……,课题组前期研究显示,X-Ig 能有效降低红斑狼疮模型小鼠的尿蛋白水平,强的松(Prednisone,以下简称 Pre)是治疗 SLE 的经典糖皮质激素



吕群燕 国家自然科学基金委员会医学科学部,研究员,理学博士。图片为本文作者。

栏目主持人 任胜利,国家自然科学基金委员会杂志社,编审,理学博士。电子信箱:rensl@mail.nsf.gov.cn。

药物,作为阳性对照药,其治疗结果显示……,本实验结果也与文献报道[23,24]……的结果相一致。

以上实验结果显示,X-Ig 和 Pre 给药对红斑狼疮模型小鼠均具有明显的治疗作用。由此,课题组提出以下问题:(1) Pre 和 X-Ig 联合用药治疗 SLE 是否具有协同作用?(2)……,(3)……。为此,本研究拟利用 MRL/lpr 转基因红斑狼疮小鼠观察不同剂量的 Pre 和 X-Ig 联合用药对 SLE 小鼠的治疗作用,采用流式细胞术……研究 SLE 的发病机制及药物的作用。

分析:该申请选题的研究主题是系统性红斑狼疮的药物治疗,所提出的数个研究问题都仅仅是依据 Pre 和 X-Ig 单独用药有一定疗效的现象提出的(这些现象均已有文献报道,因此无创新性),但申请中没有提供任何实验依据(既无文献报道,也没有自己的实验数据)表明联合用药可能会有什么令人感兴趣的新结果出现,因此所提出的研究问题不具有科学性,不可能引起研究同行和资助机构的重视^[2]。另外,该申请针对所提出的研究问题的解答设想也没有创新性。

例 3 Q 因子对成纤维样滑膜细胞信号转导和炎症的调控

选题内容:类风湿关节炎(RA)是一种常见的自身免疫性疾病……,RA 以慢性滑膜炎……为特征。滑膜衬里层主要分布着成纤维样滑膜细胞(FLS)……。研

究发现,自主增生的 RA-FLS 具有肿瘤细胞的多种特质……,其机制可能与 FLS 中 Q 因子基因突变有关。有研究表明:……RA 滑膜 Q 因子基因突变改变了它对……的正常调控,使 FLS 具有肿瘤细胞的自主侵蚀性生长特点。

申请者前期研究发现:腺病毒(Ad)介导的 Q 因子不能诱导体外培养的 RA-FLS 凋亡,而 Ad-Q 因子对治疗 IL-1 β 诱导兔膝关节炎疗效显著。以上实验结果也在国外多个实验室得到证实。那么以 Q 因子转入动物体内能有效治疗 RA,体外为什么不能诱导 FLS 凋亡?

近期发表于……杂志上的关于急性肺损伤的文章,初步揭示了 Q 因子与炎症反应的关系。申请者前期实验也发现:①促炎症细胞因子……和……显著抑制 FLS 中 Q 因子的表达,……因此推测:……Q 因子可能是抑制滑膜炎的中心环节。②Q 因子可能不仅抑制固有免疫应答产生炎症介质,而且对获得性免疫应答反应也有抑制作用……

由此,我们提出:Q 因子在 RA 发病机制中的作用是……,进而提出 Q 因子在 RA 炎症维持、滑膜增生和凋亡的复杂网络中,是一个关键因素。……该研究将对……,提供强有力的理论依据和指导。

分析:申请人通过分析自己和国外实验室在实验中发现的新现象,提出了具体明确而且有创新性的研究问题,并提出了自己的解答设想(科学假说),而且该解答设想(科学假说)既有文献依据,也有自己的前期实验数据支持,具有科学性^[3]。综上,这是一个十分成功的选题。

参考文献

- [1] 吕群燕,科技基金申请项目的选题 IX:研究课题的形成[J].科技导报,2010,28(14):128.
- [2] 吕群燕,科技基金申请项目的选题 VI:科学问题的初步评价[J].科技导报,2009,27(22):126.
- [3] 吕群燕,科技基金申请项目的选题 VIII:科学假说及其形成过程[J].科技导报,2010,28(12):126.

(责任编辑 王芷)