



完美的“科学假设”是国自然成功的第一步

曹锐

首都医科大学附属北京友谊医院

国家自然科学基金一直都是各大院校每年的重头戏，申请难度不言而喻，但是仔细想想标书、文章和科研都有异曲同工之妙，如撰写文章我们要完成摘要、前言、材料与方法、结果、讨论和参考文献等；做科学研究我们需要通过高通量测序等方法筛选靶标分子，在组织中检测其表达量的高低，在体内外检测表型的变化，最后分析该分子影响的通路和作用机制；而标书撰写则要完成摘要、立项依据、研究内容、研究方案、特色与创新和工作基础等部分。我们可以看出，文章和基金的撰写是形式的模式化，而科学研究则是逻辑的模式化，只有掌握了其中的精髓，并将复杂的东西简单化、模式化才能让标书的撰写更得心应手。

国家自然科学基金的撰写实际上就是把可靠的科学假设展现给专家评审，让其看到你的学术能力，科学假设是标书的灵魂和核心学术思想，所以标书的所有内容全部都要为你的科学假设服务。科学假设看不见，摸不着，但是我们可以从题目、摘要和立论依据等地方找到其踪影，对于临床转化科研尤其如此，因此我们可以将临床类科研的组成简化为四个基本要素：

- **临床问题：** 科室、导师及自身的工作基础共同决定了你的研究方向，而一个临床疾病有多个亟待解决的科学问题。

- **科学问题：** 一个临床问题背后有多种生理或病理因素影响其发生发展的驱动表型，不同的科学问题可以用不同的表型来解释。
- **靶标分子：** 一个科学问题的表型涉及多个潜在调控靶点，因此靶标分子是科学研究的主变量，解释产生表型的分子层面原因，靶标分子的创新性决定了项目课题的创新性。
- **作用机制：** 一个靶标分子可以通过不同机制引起表型变化，因此作用机制是科学研究的因变量，我们需要用靶标分子与通路或者其他已知功能分子之间的联系解释内在机制。

四个基本要素之间看似是线性的，但其实是逻辑连贯，层层递进的关系。当你研究的临床问题是肿瘤耐药，涉及多个科学问题，如肿瘤干性，内质网应激，自噬等等；而当你研究的临床问题是肿瘤转移，也涉及多个科学问题，如上皮间质转化(EMT)，间质上皮转化(MET)，血管浸润，肿瘤微环境中肿瘤相关巨噬细胞极化等。虽然一个科学问题或表型受多个分子影响，但研究的临床问题不同，特异性的靶标分子及其作用机制的选择也随之不同。综上所述，大部分临床科学研究都遵循四要素原则，经过缜密的思考和设计后，一个完美的科学假设是具有原创性和唯一性的。

当申请国家自然科学基金时，同样可以遵循以上四要素原则，并在此基础上适当的增加细节嵌套。

DOI: 10.14218/MRP.2021.020

通讯作者：曹锐 Email: caorui@whu.edu.cn



临床问题最好能和申请人前期发表的文章和获资助基金一致，这样能够很好的体现科研的连续性。科学问题同样也可以和前期工作基础一致，并在大科学问题下嵌套小科学问题，如 EMT 与肿瘤相关巨噬细胞极化相互影响，共同引起肿瘤转移，这样更能体现出课题的新颖性。当然申请人也可以更换科学问题，但是一定要提供相应的工作基础，这样才能让评审专家信服你的科学假设。靶标分子和作用机制这两方面是国家自然科学基金的重中之重，两者互相搭配会形成不同的组合模式，如新分子 + 老机制，老分子 + 新机制，新分子 + 新机制。对于大部分申请人，如果前期工作基础中的靶标分子较为新颖，那么可以考虑研究与前期基础相关的经典通路，并探究两者的作用关系，当然也可以直接研究崭新的通路，虽然试错成本较高，但如果确实可行，课题档次自然提高；而当申请人选择的靶标分子无新意时，更推荐申请人找寻新颖的信号通路，甚至科学问题来阐述该分子的作用机制，即“老瓶装新酒”，也别有一番滋味。除了以上常规四要素，在竞争激烈的学部，如 7 处医学部 H16 肿瘤口，我们还需要将作用机制更加精细化，如表型嵌套，肿瘤凋亡大表型下嵌套糖酵解、自噬等热点小表型；机制嵌套，国家自然科学基金的机制研究一定要做到直接作用

关系，即通过 luciferase, co-IP, ChIP 等方法证明 RNA 与 RNA, RNA 与蛋白质, 蛋白质与蛋白质之间的相互作用关系，同时除了常规研究靶标分子下游，探究其上游作用分子或其分子修饰模型也是一个很好方向，这些都能提高项目的细节程度，让你的标书更容易获得评审专家青睐。

基于以上观点，我们从已经获批的国家自然科学基金入手，看中标项目的“科学假设”是否都遵循以上观点。我们选择 2018 年 H1619 下中标的项目，题目为“糖酵解与糖异生失衡”与前列腺癌：circ87 调控 miR301-FBP1 的机制与临床意义。临床问题是前列腺癌发生发展，科学问题是糖酵解与糖异生失衡，这是近些年最火的肿瘤代谢热点小表型，嵌套在肿瘤增殖或者转移等大表型下，靶标分子为 circ87，作用机制为 miR301-FBP1，FBP1 全称为果糖 1, 6 二磷酸酶 1，是糖酵解与糖异生过程中重要的代谢酶，因此我们发现本课题除了包含常规的四要素以外，还存在表型嵌套与机制嵌套等细节嵌套，同时申请人有一定的工作基础支持其科学假设，因此最终能获批国家自然科学基金面上项目。

当我们第一次撰写国家自然科学基金级别的标书时，可能会无从下手，这时候第一步就是要整理自己的工作基础，按照以上四要素归纳出自己的临床问题，科学问题，靶标分子以及作用机制，随后我们可以查阅相关文献寻找表型与机制嵌套的可能，但是对于初学者依然比较困难。这里推荐大家找一篇或多篇你研究领域的高分 SCI 文章进行精读，将整篇文章按照四要素 + 细节嵌套原则进行拆解，并将每部分实验结果进行归纳提炼，形成提纲，模仿该篇文章的思路，结合自己的工作基础套入提纲，就像“拼积木”一样，如果发现基础不够就进行预实验证明自己的科学假设可靠，最终练就一份完美的标书。最后祝大家 2021 年国家自然科学基金顺利中标。