

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

宛新建 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：

81870452，项目名称：聚乙二醇修饰叔丁醚局部灌注治疗胆囊结石的实验研究，直接费用：57.00万元，项目起止年月：2019年01月至2022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，须在计划书电子版报送截止日期前提出。

计划书电子版通过科学基金网络信息系统（<https://isisn.nsf.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**2018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**2018年9月18日16点**；
- 3、报送计划书纸质版截止时间为**2018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
2018年8月16日



项目批准号	81870452
申请代码	H0322
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：面上项目

亚类说明：

附注说明：

项目名称：聚乙二醇修饰叔丁醚局部灌注治疗胆囊结石的实验研究

直接费用：57万元 执行年限：2019.01-2022.12

负责人：宛新建

通讯地址：上海市虹口区海宁路100号

邮政编码：200080 电 话：021-37798460

电子邮件：Wanxj99@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：2018年09月03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”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：根据批准资助的直接费用，按照《国家自然科学基金项目预算表编制说明》填报资金预算表和预算说明书。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. 国家自然科学基金基础科学中心项目：须选择“根据研究方案修改意见更改”，应当根据评审委员会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，作为评估和验收的依据。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。



简表

申请者信息	姓 名	宛新建	性 别	男	出生年月	1969年10月	民 族	汉族
	学 位	博士			职称	主任医师		
	是否在站博士后	否			电子邮件	Wanxj99@163.com		
	电 话	021-37798460			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							
	华东理工大学							
项目基本信息	项 目 名 称	聚乙二醇修饰叔丁醚局部灌注治疗胆囊结石的实验研究						
	资 助 类 别	面上项目				亚 类 说 明		
	附 注 说 明							
	申 请 代 码	H0322:消化系统疾病诊疗新技术						
	基 地 类 别							
	执 行 年 限	2019.01-2022.12						
	直 接 费 用	57万元						



项目摘要

中文摘要:

胆囊结石是一种临床常见病，保胆取石方法可有效保护功能良好的胆囊。灌注溶石治疗作为一种保胆取石的方法，目前的难点在于尚未发现一种溶石效果和安全性俱佳的药物。叔丁醚类药物是一种效果良好的胆固醇结石溶石药物，但现有的叔丁醚类药物安全性较差，我们的前期研究证实叔丁醚类药物随着分子量的增大其生物安全性显著提高，同时保存了大部分的溶石效果。因此我们推测可以通过化学修饰增大叔丁醚类药物分子量的方法来兼顾其生物安全性和溶石效果。聚乙二醇及其衍生物因其优良性能而在药物修饰中应用最多，具有突出的优势。所以本研究拟制备各种不同分子量的聚乙二醇修饰叔丁醚类药物，通过分析其理化性质、溶石效果和生物安全性，筛选合适分子量的聚乙二醇-叔丁醚类药物，以期合成一种生物安全性和溶石效果俱佳的药物。

Abstract:

Cholecystolithiasis is a common clinical disease. The method of gallstone removal with preserving the gallbladder can effectively protect the well-functioning gallbladder. At present, the problem is that we haven't developed drugs with good litholytic effect and biological safety. Tert-butyl ether is a good litholytic drug for cholesterol stone, but the existing tert-butyl ether drugs are less safe. Our previous studies have confirmed that biological safety of tert-butyl ethers significantly improved with the increase of molecular weight. Therefore, we speculated that we can use chemical modification to increase the molecular weight of tert-butyl ether to balance its litholytic effect and biological safety. Polyethylene glycol (PEG) and its derivatives are widely used in drug modification because of their excellent properties. Therefore, various PEG-modified t-butyl ethers of different molecular weight were prepared in this study. By analyzing their physicochemical properties, dissolution effect and biological safety, we aim to explore PEG-tert-butyl ether with suitable molecular weight that have appropriate biological safety and litholytic effect.

关键词(用分号分开): 聚乙二醇; 叔丁醚; 溶石; 安全性; 胆囊结石

Keywords(用分号分开): Polyethylene glycol; Tert-butyl ether; Litholytic effect; Safety; Gallbladder stone



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	宛新建	1969. 10	男	主任医师	博士	上海交通大学	021-37798460	340104196910232019	项目负责人	6			
2	徐正婕	1973. 01	女	副主任医师	博士	上海交通大学	021-25077344	310110197301317021	体外溶石实验	4			
3	程礼	1979. 08	女	副主任医师	硕士	上海交通大学	021-37798460	32040219790807372X	体内溶石实验	4			
4	李成杰	1984. 12	男	助理研究员	博士	华东理工大学	021-64253530	120223198412222515	药物的研发	6			
5	何崇信	1990. 10	男	博士生	硕士	上海交通大学	021-37798460	340825199010031338	药物性质检测	6			
6	过莉莉	1989. 10	男	博士生	硕士	上海交通大学	021-37798460	320202198910213027	药物体内安全性实验	6			
7	马静	1992. 02	女	硕士生	学士	上海交通大学	021-37798460	371202199202031243	药物体内安全性实验	6			
总人数		高级		中级		初级		博士后		博士生		硕士生	
7		3		1		0		0		2		1	



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：81870452

项目负责人：宛新建

金额单位：万元

序号	科目名称	金额
1	项目直接费用合计	57.0000
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)设备升级改造与租赁费	0.00
6	2、材料费	23.2000
7	3、测试化验加工费	13.6000
8	4、燃料动力费	0.0000
9	5、差旅/会议/国际合作与交流费	7.00
10	6、出版/文献/信息传播/知识产权事务费	2.00
11	7、劳务费	9.60
12	8、专家咨询费	1.60
13	9、其他支出	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。）

本项目预算经费 57 万元，包括

1、设备费

无。

2、材料费：23.2 万元

序号	材料名称	单价（元）	数量	金额(万元)
1	甲基叔丁基醚	500/L	20	1
2	聚乙二醇单甲醚	500/L	20	1
3	乙二醇叔丁基醚	400/L	20	0.8
4	Krebs-ringer 灌流液	500/L	20	1
5	甲氧基聚乙二醇	2300/L	20	4.6
6	SD 大鼠	30/只	200	0.6
7	KM 小鼠	50/只	80	0.4
8	新西兰兔	70/只	50	0.35
9	小香猪	600/只	50	3
10	ERCP 材料费	500/次	100	5
11	HE 染色盒	400/盒	5	0.2
12	Tunel 染色盒	2500/50 次	10	2.5
13	中性甲醛	600/5L	5	0.3
14	吉萨母染色盒	500/100 次	5	0.25
14	移液管、离心管等耗材			1.7
15	琼脂糖等常规试剂			0.5

3、测试化验加工费:13.6 万元

序号	测试化验加工项目名称	单价（元）	数量	金额(万元)
1	核磁检测	100	100	1
2	紫外分光光度检测	50	100	0.5
3	红外光谱检测	100	100	1
4	质谱检测	130	100	1.3
5	高效液相色谱法检测	200	100	2
6	血液学指标检测	150	260	3.9
7	药物释放浓度测试	100	260	2.6
8	病理检测	50	260	1.3



4、燃料动力费

无。

5、差旅/会议/国际合作与交流费:7 万元

(1)差旅费会议费 1 万元:

参加国内学术交流 2 人 2 次, 每人 5000 元。

(2)国际合作与交流费 6 万元

1. 项目组成员出国合作交流, 包括往返的交通、住宿费共需约 3 万元。

2. 境外专家来华合作交流 1 次(美国 Emory 大学附属医院消化内科, 蔡强教授来华学术交流), 包括往返的交通、住宿费共需约 3 万元。

6、出版/文献/信息传播/知识产权事务费: 2 万元

发表论文 1.8 万元, 资料、文献检索等 0.2 万元。

7. 劳务费 9.6 万元

直接参加本项目研究的研究生劳务费, 博士生 2 名, 硕士生 1 名。

博士生: $1500 \text{ 元/人} \cdot \text{月} \times (6 \text{ 月} + 6 \text{ 月}) / \text{年} \times 4 \text{ 年} = 7.2 \text{ 万元}$

硕士生: $1000 \text{ 元/人} \cdot \text{月} \times 6 \text{ 月/年} \times 4 \text{ 年} = 2.4 \text{ 万元}$

8、专家咨询费: 1.6 万元

邀请专家参加项目组学术研讨会, 就项目有关问题咨询专家意见。每年 2 次, 每次半天, 每次请 2 名专家, $1000 \text{ 元/人} \cdot \text{天} \times 2 \times 2 \times 4 = 1.6 \text{ 万元}$ 。

9、其他支出

无。

其中, 合作研究单位华东理工大学主要承担聚乙二醇修饰叔丁醚药物研究, 费用占总预算比例的 15%, 直接费用预算 8.7 万元, 包括药物原材料购买 7.9 万元, 专家咨询费 0.8 万元, 合作单位负责人李成杰, 主要负责聚乙二醇修饰叔丁醚的研发实验。已与合作单位签订合作协议。

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：81870452），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

上海交通大学 宛新建 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：

81470904，项目名称：一种新型的溶石药物控释金属支架治疗难治性胆总管结石的实验研究，资助金额：73.00万元，项目起止年月：2015年01月至2018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://isis.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。

计划书电子版通过科学基金网络信息系统（<https://isis.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（建议双面打印）为计划书纸质版（一式两份），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**2014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**2014年9月18日16点**；
- 3、报送计划书纸质版截止时间为**2014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
2014年8月15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

上海交通大学 宛新建 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：

81470904，项目名称：一种新型的溶石药物控释金属支架治疗难治性胆总管结石的实验研究，资助金额：73.00万元，项目起止年月：2015年01月至2018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://isis.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。

计划书电子版通过科学基金网络信息系统（<https://isis.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（建议双面打印）为计划书纸质版（一式两份），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**2014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**2014年9月18日16点**；
- 3、报送计划书纸质版截止时间为**2014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
2014年8月15日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81470904	项目负责人	宛新建	申请代码1	H0322
项目名称	一种新型的溶石药物控释金属支架治疗难治性胆总管结石的实验研究				
资助类别	面上项目	亚类说明	常规面上项目		
附注说明					
依托单位	上海交通大学				
资助金额	73.00 万元	起止年月	2015年01月 至 2018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>申请项目拟在新型可回收胆管金属支架中，以生物可降解材料为载体，采用具有药物控释功能的静电纺丝技术载入不同含量的溶石药物，通过对支架体外药物释放、涂层降解时间及溶石作用曲线等研究，明确最佳载药含量及支架体外性能，进一步探讨对猪各种成分胆总管结石模型的治疗作用及体内应用的生物安全性，解决目前使用的支架易堵塞及涂层易脱落等问题。</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>预期结果可成功制出胆酸钠/EDTA控释胆管金属支架，切具有较好的溶石作用和生物安全性，有望为难治性胆总管结石提供新的治疗手段。该研究项目具有较好的临床应用价值。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>本研究项目评述的科学问题、拟定假说明确，拟构建的胆酸钠/EDTA控释胆管金属支架为药物洗脱支架，并且应用同轴静电纺丝技术，采用新型可回收覆膜金属支架，制作药物控释胆管金属支架，更好地保证胆汁引流和药物稳定性，具有一定的创新性。</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，研究方法的逻辑性较好，研究方案可行。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>申请人具备一定的科研能力，申请人和主要参与者已完成的科研项目部分前期工作，并有相关文章发表在SCI收录的期刊，申请者依托单位具有完成项目的研究条件。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</p> <p>研究项目具有一定的科学性、创新性，研究内容、研究方案明确，所采用的技术路线明确，方法的逻辑性、可行性好，课题已完成部分前期工作。</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>通过改良药物涂层可回收金属支架实现胆管内溶石药物长期稳定释放，有效减小胆总管难治性结石，达到进一步在内镜下取石目的。</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>通过胆酸钠/EDTA药物控释支架在动物体内外的溶石作用及安全性研究，探讨具有药物控释功能的静电纺丝技术制备的可回收金属支架制备的可行性及对于难治性结石的价值，具有一定的临床价值和意义。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>立体具有一定的创新性，将相关药物附着于可回收金属支架治疗胆道结石文献报道较少，从前期基础研究结果来看具有一定的可操作性，远期临床价值较大。</p>					

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线
实验设计总体合理可行，研究方案详细，逻辑性较强，同时设计中兼顾了支架对胆管壁的影响病理分析。但实验设计中未考虑到胆酸钠/EDTA药物对胆管壁的影响。

（四） 申请人的研究能力和研究条件
申请人具有相关的研究经历及前期实验基础，并获得多项相关专利，基本具备完成实验的各项条件。申报经费使用基本合理。

（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
申请者提出采用新型可回收胆管金属支架，以生物可降解材料为载体，采用具有药物控释功能的静电纺丝技术载入溶石药物，来治疗胆总管难治性结石。研究内容包括：1. 药物控释胆管金属支架的制备;2. 药物控释金属支架体外实验研究；3. 药物控释金属支架的动物实验研究。

二、具体意见
（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义
预期制备一种胆酸钠/EDTA药物控释胆管金属支架，明确该支架的降解周期、溶石作用及体内应用的安全性。为胆道结石的治疗提供一种可能的新方法。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性
胆管巨大结石、多发结石多采用外科治疗，ERCP下支架植入多用于一般情况较差的患者，申请者提出溶石药物带药支架治疗胆管难治性结石具有一定的创新性，但同时具有争议。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线
研究内容基本包括了新材料新器械所必须研究的各个方面，研究方案和技术路线合理，方法可行

（四） 申请人的研究能力和研究条件
申请团队成员在该邻域有一定的研究基础，并发表高质量文章一片；在研究硬件和软件方面看该项目具备完成该项目的研究条件

（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
2014年8月15日

密级:

上海市科学技术委员会

科研计划项目(课题)任务书

(V1.0版)

项目(课题)编号	16411952400		
项目(课题)名称	吉西他滨/顺铂药物洗脱金属支架的研制及对不可切除胆管癌的治疗作用研究		
开始日期	2016-07-01		
结束日期	2019-09-30		
项目(课题)承担单位	上海市第一人民医院(盖章)		
通讯地址	上海市虹口区海宁路100号		
联系电话	6324009 0 - 848 0	邮政编码	200080
项目(课题)责任人	宛新建		
手 机	1331198 6536	电子邮件	wanxj99@163.com

2016年06月28日订

上海市科学技术委员会 科研计划项目可行性方案

(V1.0版)

指南名称	上海市2016年度“ 科技创新行动计划 ” 医学领域项目指南		
项目名称	吉西他滨/顺铂药物洗脱金属支架的研制及对不可切除胆管癌的治疗作用研究		
开始日期	2016-10-01		
结束日期	2019-09-30		
承担单位	上海市第一人民医院（盖章）		
通讯地址	上海市虹口区海宁路100号		
联系电话	63240090 - 8480	邮政编码	200080
项目负责人	宛新建		
手 机	13311986536	电子邮件	wanxj99@163.com

2016 年 03 月 10 日 订

填 写 说 明

- 一、本提纲供编写上海市科学技术委员会科研计划项目可行性方案使用。
- 二、项目承担单位应根据本提纲要求，逐项认真编写，表达要明确严谨，字迹要清楚易辨。外来语同时用原文和中文表达。
- 三、申请市科委科研计划项目资助经费在20万元人民币及以下时，毋须填写表2至表3。
 所有项目在可行性方案阶段无须填报《表5实验动物使用情况表》。
 若项目涉及国际合作事项，则必须填写《表 6 国际合作基本信息表》。
 所有项目必须填写《表 7 知识产权基本情况表》
 所有单价 ≥ 30万元的购置/试制设备的项目必须填写《表8大型科学仪器设备基本信息表》
- 四、项目申报单位通过上海科技网（<http://www.stcsm.gov.cn>）上的“科研计划项目可行性方案申报”系统进行相关内容的申报，并经申报系统软件打印书面材料（非由申报系统软件打印的书面材料，或书面材料与网上申报材料不一致的项目不予受理）。
- 五、报送市科委项目可行性方案书面材料一式一份（特殊情况另定），请使用A4纸双面印刷,请不要采用胶圈、文件夹等带有突出棱边的装订方式，请采用普通纸质材料作为封面。
- 六、本提纲制订单位是上海市科学技术委员会。

计划类别	基础、平台与民生->民生科技支撑计划专项->临床医学科技创新->临床医学领域->常见多发疾病诊治技术的建立及优化->难治性胆管疾病的诊治关键技术研究
------	--

单位（企业）基本情况表

单位（企业）名称	上海市第一人民医院		注册地行政区划	虹口区		
单位（企业）代码	42501272-8		电子邮件	sfph_edu2@163.com		
通 讯 地 址	上海市虹口区海宁路100号		邮 编	200080		
单位（企业） 法人代表情况	姓 名	性 别	身份证号	最高 学历	任现职 时 间	电 话
	王兴鹏	男	320106196503070533	博士	2011. 12. 27	63069298
联 系 人	祝延红	电 话	63240090-6213	传 真	63241377	
科研部门电子邮件	sfph_edu2@163.com		财务部门电子邮件	sycw85@sina.com		
开户银行	建设银行虹口支行		开户名	上海市第一人民医院		
帐 号	31001507000050004573					
单位隶属	(02) 01. 中央单位 02. 地方单位					
注册登 记 类 型	(14) 01. 国有企业 06. 外商投资企业 11. 高等院校 02. 集体企业 07. 有限责任公司 12. 研究院所 03. 私营企业 08. 股份有限公司 13. 社会团体 04. 联营企业 09. 港、澳、台商投资企业 14. 其他 05. 股份合作企业 10. 国家机关					
单位职工总数	2895 人	大专以上	2355 人	研究开发	2413 人	
单位中层以上管理人员总数	63 人		其中大学本科以上人员数	45 人		
企业上年末财务情况，新企业填写申报前一月的财务情况						
企业注册资金	49041.0 万元		其中外资（含港澳台）比例	0.0 %		
企业注册时间	1953 年 01 月 01 日					
企业总收入	0.0 万元		企业净利润	0.0 万元		
产品销售收入	0.0 万元		企业创汇总额	0.0 万美元		
总资产	173556.0 万元		总负债	53765.0 万元		
企 业 特 性	(请将下列符合企业情况的代码填入空格内，最多填5项) (8) 0. 国家科技产业化基地内企业 5. 科研院所整体转制企业 1. 认定的高新技术企业 6. 国家高新区内的企业 2. 高等院校办的企业 7. 孵化器内的企业 3. 科研院所办的企业 8. 其他 4. 海外归国留学人员办的企业					
单位需要说明的问题： 无。						
申报项目 技术领域	(请将下列符合领域情况的代码填入空格内，最多填2项) (2) 1. 电子与信息 3. 先进材料 5. 资源与环境 7. 绿色农业 2. 生物、医药 4. 先进制造 6. 新能源、高效节能 8. 其他高新技术 9. 软科学研究					

中文关键词（用分号分开，最少3个，最多5个）	不可切除胆管癌;药物洗脱支架;同轴静电纺丝;吉西他滨;顺铂
英文关键词（用分号分开，最少3个，最多5个）	unresectable cholangiocarcinoma;drug-eluting stent;coaxial electrospinning;gemcitabine;cisplatin
中文摘要（限400字）	胆管癌是临床常见疾病，手术切除目前是其唯一的根治性治疗方法，但绝大多数患者确诊时已属晚期，失去手术机会，内镜下胆管支架置入为姑息性治疗的主要手段，但支架对肿瘤无治疗作用，无法控制肿瘤的进展。静脉化疗对胆管癌有一定的治疗作用，但全身毒副反应重，局部治疗作用有限。通过药物洗脱支架在保证胆汁引流通畅的前提下，实现胆管癌局部化疗是一种全新的策略，改善肿瘤疗效的同时减少全身毒副反应，有望能提高支架通畅时间、延长患者生存期。本课题拟通过同轴静电纺丝技术制备一种吉西他滨/顺铂药物洗脱胆管金属支架，通过3D打印技术制作胆管癌体外胆汁灌流模型；在该模型中完成药物洗脱支架的涂层降解与药物缓释实验，了解药物缓释规律；然后通过细胞培养及种植瘤植入实验了解该支架对胆管癌细胞的治疗作用，并确定最佳载药方案；通过实验动物胆管支架置入实验了解其生物安全性，从而验证药物洗脱支架姑息性治疗不可切除胆管癌的可行性与疗效。

项目可行性方案提纲：

一、趋势判断和需求分析

国内外现状、水平和发展趋势（含知识产权状况和技术标准状况）；经济建设和社会发展需求；**科学技术价值、特色和创新点。**

（一）国内外现状、水平和发展趋势

胆管癌（cholangiocarcinoma）是一种起源于肝内外胆管内皮细胞的恶性肿瘤，在肝胆系统恶性肿瘤中占7-10%[1]。临床根据肿瘤部位将胆管癌分为肝内胆管癌、肝门部胆管癌与肝外胆管癌，其发病率受种族差异和地理环境的影响，亚洲尤其是东南亚国家发病率最高（约为0.8-1.2/100,000）[2]。我国胆管癌患者数较多，约占全球胆管癌的55%[3]，因此，胆管癌的治疗研究具有特殊意义。

手术切除是胆管癌目前唯一的根治性治疗方法，但由于早期胆管癌缺乏特异症状，也无敏感、特异的肿瘤标志物[4]及内镜诊断方法[5]，多数患者确诊时已属晚期，仅10%适合手术治疗[6]。胆管癌最常见的死因是渐进性胆道梗阻引起的肝衰竭。对于不可切除胆管癌（unresectable cholangiocarcinoma）患者，临床多采用姑息性胆管引流（内镜胆管支架、胆肠吻合或手术外引流）联合其他辅助治疗，以解除阻塞性胆汁淤积[7]。有文献报道，未能切除的胆管癌患者中位生存期3-4月，行胆管引流可增加生存期到4-10月[8]。其中，内镜下胆管支架置入为姑息性胆管引流的首选方法[9]。然而，临床上患者在支架置入后多数因肿瘤过度增生以及胆泥沉积而发生支架堵塞[19]，继而引起胆道梗阻、胆管炎、肝功能损害、肝衰竭而不可避免死亡。

根据文献报道，不可切除胆管癌的治疗方法有：化疗、放疗[11]、光动力治疗（photodynamic therapy, PDT）[12-13]、胆道内射频消融(endobiliary radiofrequency ablation,RFA)[14-15]、分子靶向治疗[16]等。其中，放疗的定位及操作十分困难，并可导致胃肠道及胆管局部放射损伤；PDT、RFA对胆管癌具有一定的姑息治疗价值，但PDT全身光毒性反应大，RFA易造成胆漏或胆管狭窄，此外，仪器设备昂贵、治疗操作复杂、风险和并发症高等因素均制约此类技术的开展和推广；关于胆管癌的生物治疗，由于患者之间存在极大的异质性，研究结果各异，尚未发现有显著抗肿瘤疗效的生物制剂。静脉化疗对胆管癌的治疗作用较为明确，Eekel等[17]总结了从1985-2006年104个试验、112个亚组、累计2810例胆道肿瘤患者，总的化疗反应率为22.6%，疾病控制率为57.3%。然而，疗效与毒副反应均呈剂量依赖性；为使药物在肿瘤局部达到有效的治疗浓度，全身静脉用药剂量较大，化疗药物对非靶器官的毒性作用造成患者静脉炎、胃肠消化障碍、骨髓抑制、免疫功能下降等，严重影响患者的生存质量。

目前临床使用的胆管支架无抗肿瘤活性，仅可提供胆道引流的作用，属于机械性的姑息治疗。置入后期多因肿瘤过度增生、外压或长入导致管腔狭窄、阻塞，此时常需进行支架置换。鉴于此，申请人设想：如能在支架保证胆道引流通畅的同时实现胆道局部的抗肿瘤增殖，则可减少远期管腔阻塞率、延长支架通畅时间、从而使不可切除胆管癌患者获得更好的生存收益。此外，将化疗药物局部应用可最大限度地提高肿瘤微环境的药物浓度，而最小化全身暴露与非靶器官毒性作用[18]。通过胆管支架实现局部化疗为不可切除胆管癌的治疗提供了一种全新的策略。

通过胆管支架实现局部给药的最佳途径即通过药物洗脱支架（drug-eluting stent，DES）[18]。DES目前已广泛应用于冠状动脉疾病，近年来越来越多的研究将非血管性DES应用于胃肠道、胆道、气管、支气管等恶性梗阻的治疗中。抗肿瘤药物洗脱支架的作用原理及优势为：支架表面的抗肿瘤药物通过弥散作用进入黏膜及黏膜下层，使肿瘤微环境药物浓度达到最大，减小非肿瘤区域的药物毒性；同时，抗肿瘤药物可在局部抑制肿瘤细胞过度增殖以及黏膜增生，减少肿瘤向管腔内生长的风险，保证支架通畅率[18]。

冠脉DES的出现是冠心病患者介入治疗的里程碑,在临床已得到广泛的推广与应用。与之相比,消化道DES的发展尚处于起步阶段,尤其是胆管DES,目前的研究报道也只有数篇。其中,紫杉醇DES研究最为广泛,已有细胞、动物及临床研究的相关结果报道[19-22]。然而在与空载支架的临床对照试验中,紫杉醇DES对胆管癌的治疗效果未显示出显著优越性。而极少数采用吉西他滨[23]、索拉非尼[24]DES开展的研究仅利用动物模型验证了支架的生物安全性,尚缺乏对此类DES抗肿瘤效应的深入研究和进一步的前瞻性随机化临床试验。申请者猜想此类DES未能取得理想治疗作用的原因可能为:(1)药物的选择有待优化,尽管胆管癌目前尚无标准化疗方案,但最新的指南推荐应用氟嘧啶或吉西他滨为基础的化疗方案[25];(2)药物的“突释”作用以及过度流失使得药物在胆道局部无法长期维持有效治疗浓度,利用率过低。特别地,现有的DES仅为单药载体,通过局部联合用药以获得较单药治疗更明确的生存收益可能成为DES治疗胆管癌的新兴发展方向。

DES主要包括3个成分:药物、支架涂层和支架平台。理想的抗肿瘤胆管DES应具备以下条件:所载药物能有效抑制肿瘤过度增殖;支架涂层能实现药物稳定控释,同时避免引起胆道组织局部的刺激及炎症病理反应;支架平台能充分发挥其机械扩张性能保证胆道引流通畅;支架具有良好的生物相容性和生物安全性。鉴于此,申请者拟通过本课题研制设计的用于不可切除胆管癌局部化疗的胆管DES具有如下要点:

(1) 选用吉西他滨+顺铂作为DES载药方案:

胆管癌目前尚无标准化疗方案。临床化疗多使用吉西他滨、顺铂、奥沙利铂、卡培他滨和5-氟尿嘧啶,单药或联合用药[26];多数临床试验为小型、非随机的I期研究。2010年,英国国家癌症研究所根据ABC-01和ABC-02临床试验的结果制定了胆管癌的治疗标准[27-28]。该研究共纳入410例局部晚期或转移性胆管癌、胆囊癌或壶腹癌患者,比较吉西他滨+顺铂联合治疗与单用吉西他滨的治疗作用,结果显示吉西他滨+顺铂联合治疗生存风险比为0.64(中位生存期为11.7月 vs 8.1月),肿瘤控制率81.4% vs 71.8%,PFS(中位无进展生存期)分别为8月 vs 5月;不良反应率接近。该研究证实与单用吉西他滨相比,顺铂+吉西他滨具有显著生存优势,因此建议用吉西他滨与顺铂联合治疗局部晚期或转移性不可切除胆管癌。本课题组在前期的预实验中分别以递增剂量的吉西他滨和顺铂(1.0×10^{-3} — $0.5 \times 10^2 \mu\text{mol/L}$)孵育人胆管癌细胞(QBC939、FRH-0201、EGI-1),结果发现细胞增殖呈剂量依赖性和细胞特异性抑制,由此认为吉西他滨与顺铂的细胞抑制作用可作为胆管DES治疗不可切除胆管癌的基础。

(2) 以同轴静电纺丝技术制备DES载药涂层:

支架涂层的材料和制备技术不仅影响支架表面的生物相容性,也决定了药物的输送传递方式和释放速率。

涂层材料:早期DES的涂层材料多采用聚氨酯等生物不可降解高分子材料,此类材料作为外源性物质与机体长期接触会引起自身炎症反应而导致上皮增殖,最终可导致再狭窄甚至管腔梗阻[29]。近来,生物可降解高分子材料得到越来越广泛的研究和应用。对于可降解涂层,药物通过涂层降解和扩散释放[30],并可通过特殊的改性和修饰等调控其降解和缓释速率。目前,正在开发的生物降解型药物缓释用高分子材料主要有PLA(聚乳酸)、PCL(聚己内酯)、PLGA(聚乳酸-羟基乙酸)、PLCL(聚L-丙氨酸-己内酯)等。其中,PLCL既克服PLA材料的脆性,又充分引用PCL良好的弹性,还可以很好地控制降解速率,在体内可完全降解且无毒副作用[31]。本课题组在前期的预实验中以PLCL为载体成功制备含有吉西他滨、顺铂的载药膜,并显示了良好的药物释放动力学。因此,PLCL可作为理想的DES涂层材料。

制备技术:要实现药物稳定持久释放,除药物涂层选择适当外,需对载药方式进一步优化。前述所提的紫杉醇DES等多采用浸涂法制作支架涂层[19-24],该法载药量有限、涂层不均匀,载药层与支架表面的结合相对不牢固、易剥落;同时,药物释放存在“突释”,控释效果差。近年来,电纺纳米纤维在药物缓释领域得到了很大的关注和发展。纳米纤维因其孔径小、孔隙率高、比表面积大、纤维均一性好等特点,能够缩短药物扩散距离、促进药物溶解、显著提高药效,属于理想的药物释放载体[32]。同轴静电纺丝可制备“壳-芯”结构的载药纤维膜,其生物相容性好,在支架压缩和释放过程中可保持纤维原先结构和形貌,避免药物“突释”现象发生,且可通过壳层覆盖芯层药物以保护药物活性,达到长期稳定释放药物的效果。相比于其它的药物缓释体系的制备,同轴静电纺丝纳米纤维载药技术具有操作方便、包埋量高、载药量大、恒速释放(零级释放)、降低突释等优点。本课题组与东华大学生物材料与组织工程实验室长期保持合作,通过静电纺丝技术成功制备了肝素控释金属支架[33]和多柔比星药物洗脱支架[33]。鉴于同轴静电纺丝技术的优越性以及课题组积累的相关基础和丰富经验,本课题拟以PLCL作为药物载体,采用同轴静电纺丝技术制作药物控释金属支架,以实现抗肿瘤药物在胆道局部的稳定释放,保证药物长期维持在有效作用浓度抑制胆管癌细胞的过度增殖。

(3) 以金属覆膜支架作为支架平台:

塑料支架和金属支架均可用于胆管癌的姑息治疗[35]。塑料支架由于直径小及胆道细菌感染继发生物膜形成和胆泥淤积,易发生阻塞,引起胆管炎,需多次更换支架。同时,因其结构特性与肿瘤组织贴合不紧密,在胆汁的冲刷作用下释放的药物易流失。金属支架通畅时间明显高于塑料支架,有利于减少再手术的次数,降低总治疗费用。其中,覆膜支架表面的膜状结构不仅能有效避免肉芽组织从网眼中“长入”,同时也能使支架的径向张力均匀分布于狭窄部位的管腔内壁,从而改善支架与胆管壁的应力关系,使得载药膜与肿瘤组织完整地贴合,提高药物利用率,更好地发挥释药和抗肿瘤效应。因此,本课题拟选用覆膜镍钛合金支架作为DES支架平台。

特别地,当前有关胆管癌的可靠动物模型尚未成功构建。本课题组为模拟人体胆汁排泄过程以进行胆管支架的相关研究,在国内首创体外胆汁灌流模型;然而该模型不能良好地模拟胆管癌的肿瘤生理。有报道称采用聚碳酸酯通过3D打印技术制造胆道系统的模型可供临床医生进行胆道系统疾病的研究[36]。鉴于3D MRCP可以显示立体的胆管全貌,而3D打印技术可以精确打印出复杂的空间结构,申请人设想利用3D MRCP结合3D打印技术制作胆管癌体外模型,进一步用于DES在体外模拟持续胆汁灌注情况下的力学性能、形态学变化、药物释放规律及涂层降解情况等的研究。

综上,申请者拟设计吉西他滨/顺铂药物洗脱胆管金属支架用于不可切除胆管癌的姑息治疗作用研究。本项目拟采用镍钛合金覆膜金属支架作为支架平台,使其在药物控释周期内始终保持良好的扩张支撑性能,保证胆汁引流通畅;采用同轴静电纺丝技术在支架表面覆盖一层可降解载药纳米纤维薄膜,其中以PLCL作为支架涂层,药物配伍选择吉西他滨+顺铂,独创性地开展双药联合局部控释用于不可切除胆管癌的姑息治疗。制成吉西他滨/顺铂药物洗脱胆管金属支架后,再通过一系列体内外实验研究药物控释规律及抗

肿瘤生物学效应、确定相关参数、评估其临床应用前景，争取早期进入临床研究。本项目是高分子材料科学技术与临床内镜介入治疗的有机结合，是临床介入治疗技术的一大突破性尝试，有望为不可切除胆管癌提供新颖而有效的姑息治疗方法，达到显著提高支架通畅时间、延长患者生存期及改善其生活质量的目的，具有广阔的应用前景和巨大的市场潜力。

参考文献

- 1.Suarez-Munoz M A, Fernandez-Aguilar J L, Sanchez-Perez B, et al. Risk factors and classifications of hilar cholangiocarcinoma[J]. World Journal of Gastrointestinal Oncology, 2013, 5(7):132-138.
- 2.Yezaz Ahmed G, Idrees M, Boris B. Cancer review: Cholangiocarcinoma. [J]. Journal of Carcinogenesis, 2015, 14(1):1.
- 3.黄志强. 肝胆管外科的发展方向[J]. 外科理论与实践, 2011, 16(4):329-331.
- 4.Malaguarnera G, Giordano M, Paladina I, et al. Markers of bile duct tumors[J]. World Journal of Gastrointestinal Oncology, 2011, 3(4):49-59.
- 5.Kiichi T, Jun U, Kentaro S. Endoscopic diagnosis of extrahepatic bile duct carcinoma: Advances and current limitations.[J]. World Journal of Clinical Oncology, 2011, 2(5):203-216.
- 6.Friman S. Cholangiocarcinoma--current treatment options. [J]. Scandinavian Journal of Surgery Sjs Official Organ for the Finnish Surgical Society & the Scandinavian Surgical Society, 2011, 100(1):30-34.
- 7.Jin H K. Endoscopic Stent Placement in the Palliation of Malignant Biliary Obstruction[J]. Clinical Endoscopy, 2011, 44(2):76-86.
- 8.Cowling M G, Adam A N. Internal stenting in malignant biliary obstruction.[J]. World Journal of Surgery, 2001, 25(3):355-358.
- 9.Martin R C G, Vitale G C, Reed D N, et al. Cost comparison of endoscopic stenting vs surgical treatment for unresectable cholangiocarcinoma. [J]. Surgical Endoscopy, 2002, 16(4):667-670.
- 10.Shatzel J, Kim J, Sampath K, et al. Drug eluting biliary stents to decrease stent failure rates: A review of the literature[J]. World journal of gastrointestinal endoscopy, 2016, 8(2):77-85.
- 11.Shinohara E T, Mitra N, Guo M, et al. Radiotherapy is associated with improved survival in adjuvant and palliative treatment of extrahepatic cholangiocarcinomas. [J]. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2009, 74(4):1191-1198.
- 12.Cheon Y K, Lee T Y, Lee S M, et al. Longterm outcome of photodynamic therapy compared with biliary stenting alone in patients with advanced hilar cholangiocarcinoma. [J]. Hpb the Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association, 2012, 14(3):185-193.
- 13.Ortner M E J, Caca K, Berr F, et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study [J]. Gastroenterology, 2003, 125(5):1355-1363.
- 14.Alis H, Sengoz C, Gonenc M, et al. Endobiliary radiofrequency ablation for malignant biliary obstruction[J]. Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International Hbpd Int, 2013, 12(4):423-427.
- 15.Wadsworth C A, David W, Khan S A. Endoscopic radiofrequency ablation for cholangiocarcinoma. [J]. Current Opinion in Gastroenterology, 2013, 29(3):305-311.
- 16.Wiedmann M W, Mossner J. Molecular targeted therapy of biliary tract cancer--results of the first clinical studies. [J]. Current Drug Targets, 2010, 11(7):834-850.
- 17.21.Eckel F, Schmid R M. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. [J]. British Journal of Cancer, 2007, 96(6):896-902.
- 18.Lee DK et al. Drug-eluting stent in malignant biliary obstruction[J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2009, 16(5):628-632.
- 19.Lee DK, Kim HS, Kim KS, Lee WJ, Kim HK, Won YH, et al. The effect on porcine bile duct of a metallic stent covered with a paclitaxel-incorporated membrane. Lee D K, Kim H S, Kim K S, et al. The effect on porcine bile duct of a metallic stent covered with a paclitaxel-incorporated membrane[J]. Gastrointestinal Endoscopy, 2005, 61(2):296-301.
20. Suk KT, Kim JW, Kim HS, Baik SK, Oh SJ, Lee SJ, et al. Human application of a metallic stent covered with a paclitaxel-incorporated membrane for malignant biliary obstruction: multicenter pilot study[J]. Gastrointestinal Endoscopy, 2007, 66(4):798-803.
- 21.Song TJ, Lee SS, Yun SC, Park do H, Seo DW, Lee SK, Kim MH. Paclitaxel-eluting covered metal stents versus covered metal stents for distal malignant biliary obstruction: a prospective comparative pilot study[J]. Gastrointestinal Endoscopy, 2011, 73(4):727-733.
- 22.Jang SI, Kim JH, You JW, Rhee K, Lee SJ, Kim HG, Han J, Shin IH, Park SH, Lee DK. Efficacy of a metallic stent covered with a paclitaxel-incorporated membrane versus a covered metal stent for malignant biliary obstruction: a prospective comparative study[J]. Digestive Diseases & Sciences, 2012, 58(3):865-871.
- 23.Chung M J, Kim H, Kim K S, et al. Safety evaluation of self-expanding metallic biliary stents eluting gemcitabine in a porcine model. [J]. Journal of Gastroenterology & Hepatology, 2012, 27(2):261-267.
- 24.Hyung K D, Young-II J, Chung-Wook C, et al. Preclinical evaluation of sorafenib-eluting stent for suppression of human cholangiocarcinoma cells. [J]. International Journal of Nanomedicine, 2013, 8(8):1697-711.
- 25.Ram í rez-Merino N, Aix S P, Cort é s-Funes H. Chemotherapy for cholangiocarcinoma: An update[J]. World Journal of Gastrointestinal Oncology, 2013, 5(7):171-176.
- 26.Hezel A F, Zhu A X. Systemic therapy for biliary tract cancers. [J]. Oncologist, 2008, 13(4):415-423.
- 27.Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. ABC-02 Trial Investigators. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer[J]. N Engl J Med, 2010, 362(4) : 1273-1281.
- 28.Valle JW, Wasan H, Johnson P, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours: a multicentre randomised phase II study: the UK ABC-01 Study[J]. Br J Cancer, 2009, 101(4) :621

-627.

29. Lee SS, Shin JH, Han JM, et al. Histologic influence of paclitaxel-eluting covered metallic stents in a canine biliary model[J]. Gastrointestinal Endoscopy, 2009, 69(6):1140-1147.
30. Acharya G, Park K. Mechanisms of controlled drug release from drug-eluting stents[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2006, 58(3):387-401.
31. Wang J, Dong C. Synthesis, Sequential Crystallization and Morphological Evolution of Well Defined Star Shaped Poly(ϵ -caprolactone)-*b*-poly(L-lactide) Block Copolymer[J]. Macromolecular Chemistry & Physics, 2006, 207(5):554-562.
32. Hu C, Cui W. Hierarchical Structure of Electrospun Composite Fibers for Long-Term Controlled Drug Release Carriers. Advanced healthcare materials, 2012;1(6): 809-814.
33. Wu C, An Q, Li D, et al. A novel heparin loaded poly(L-lactide-co-caprolactone) covered stent for aneurysm therapy[J]. Materials Letters, 2014, 116(2):39-42.
34. Qiu K, He C, Feng W, et al. Doxorubicin-loaded electrospun poly(L-lactic acid)/mesoporous silicananoparticles composite nanofibers for potential postsurgical cancer treatment[J]. J. mater. chem. b, 2013, 1(36):4601-4611.
35. Rustagi T, Jamidar P A. Endoscopic treatment of malignant biliary strictures[J]. Current Gastroenterology Reports, 2015, 17(1):1-8.
36. Dhir V, Itoi T, Fockens P, et al. Novel ex vivo model for hands-on teaching of and training in EUS-guided biliary drainage: creation of "Mumbai EUS" stereolithography/3D printing bile duct prototype (with videos)[J]. Gastrointestinal Endoscopy, 2015, 81(2):440-446.

(二) 经济建设和社会发展需求

胆管癌在肝胆系统恶性肿瘤中占7~10%，亚洲尤其是东南亚国家发病率最高（0.8-1.2/100,000），我国胆管癌患者约占全球胆管癌的55%。由于早期胆管癌起病隐匿，缺乏敏感、特异的肿瘤标志物或生物学指标，大多数患者在确诊时已失去手术治疗的机会，仅10%获得根治性手术治疗，绝大多数不可切除胆管癌患者只能接受姑息治疗，治疗手段包括：放化疗、光动力治疗PDT、胆道内射频消融RFA、分子靶向治疗等。然而，放疗的定位及操作十分困难，并可导致胃肠道及胆管局部放射损伤；PDT、RFA疗效仍需更多大样本、多中心的随机对照研究进一步评估，并且PDT全身光毒性反应大，RFA易造成胆漏或胆管狭窄，此外，仪器设备昂贵、治疗操作复杂、风险和并发症高等因素均制约此类技术的开展和推广；关于胆管癌的生物治疗，由于患者之间存在极大的异质性，研究结果各异，尚未发现有显著抗肿瘤疗效的生物制剂，疗效确切的靶向药物有待进一步筛选和验证。静脉化疗对胆管癌的治疗作用较为明确，但一方面治疗费用颇高，另一方面全身毒副反应明显。

内镜下胆道支架置入用于无法行手术切除的晚期胆管癌患者，是解除其恶性胆道梗阻的一种有效的姑息性治疗手段，其目的是解除阻塞性胆汁淤积，减轻黄疸、皮肤瘙痒、腹痛等相关并发症，预防胆管炎，避免渐进性胆道梗阻引起的肝衰竭，通过微创治疗降低治疗成本、减少手术相关并发症、提高生活质量。然而，目前临床使用的金属支架无抗肿瘤活性，仅可提供胆道引流的作用。由于肿瘤细胞在胆道局部过度增殖，很快长入管腔导致管腔狭窄甚至堵塞，此时必须及时更换支架，否则可因胆道梗阻、胆管炎、肝功能损害、肝衰竭而造成患者不可避免死亡。频繁更换支架，操作痛苦和治疗费用明显增加，患者生存质量显著下降。

将支架引流和局部化疗相结合是胆管癌临床治疗的新思路，一方面，可局部抑制肿瘤过度增殖、减少远期管腔阻塞率、延长支架通畅时间；另一方面，可最小化全身暴露与非靶器官毒性作用，减少药物用量，降低治疗成本。目前在抗肿瘤药物洗脱胆管支架方面，国内外研究极少，且尚未见任何种类DES投入商业生产的报道。研制一种新型的抗肿瘤药物洗脱支架用于不可切除胆管癌的姑息治疗，较现有的治疗方法使患者获得更好的生存收益是临床亟需解决的问题。本研究是多学科交叉发展的产物，涉及到高分子材料学、内镜介入诊疗学、临床肝胆病学等学科，具有较高临床科研应用价值和社会经济效益。

(三) 科学技术价值、特色和创新点

1、科学技术价值

- (1) 探索抗肿瘤药物局部应用治疗不可切除胆管癌的可行性、安全性以及疗效评价。
- (2) 应用同轴静电纺丝技术制备DES的载药涂层以实现抗肿瘤药物在胆管局部的控释是本研究的关键技术。
- (3) 进一步探索明确双药联合局部应用的药物相互作用、控释规律以及抗肿瘤效应。

2、特色和创新点

(1) 理论创新

目前有关药物洗脱支架局部应用治疗不可切除胆管癌的研究极少，药物在胆道局部的释放规律、抗肿瘤效应及生物安全性尚不明确。特别地，现有的DES仅为单药载体。本研究通过研制一种双药联合的新型抗肿瘤药物洗脱胆管金属支架，探索其药物释放规律以及对胆管癌细胞的抗肿瘤效应，进而验证其生物安全性，以期填补相关理论空白。

(2) 应用创新

本研究将在国外研究及课题组前期工作的基础上研制人体抗肿瘤药物洗脱胆管金属支架，通过同轴静电纺丝技术制备能够实现药物控释的载药涂层；通过特殊的材料选择和结构设计，使得支架在扩张狭窄管腔、保证胆汁引流的同时，实现理想的涂层降解和药物释放；通过药物的联合配伍，摸索最佳抗肿瘤效应的药物浓度；通过3D MRCP结合3D打印技术制作胆管癌体外模型模拟人体生理胆汁灌流；通过体外胆管癌模型胆汁灌流实验、动物体内实验评估测定支架的理化性能、生物相容性、释药性能、抗肿瘤效应等，从而完成支架的研制和临床前评估，积极推动支架的产业化进程，探索药物洗脱胆管支架姑息性治疗不可切除胆管癌的可行方案。

二、研究内容和技术关键

项目研究的总体目标和创新点，主要内容及所需要解决的技术关键（专利技术二次开发专项申请项目要求着重描述如何通过创新形成新的专利技术）。

（一）总体目标

- 1、优选生物可降解高分子材料，探索采用同轴静电纺丝技术、高分子材料改性技术等制备涂层降解和药物释放理想的抗肿瘤药物洗脱胆管支架的可行性；
- 2、成功利用3D MRCP结合3D打印技术制作胆管癌体外模型，利用该模型研究支架在体外流动胆汁环境中的涂层降解和药物释放规律，优化抗肿瘤药物的配伍剂量及释放动力学；
- 3、通过细胞实验评价支架的抗肿瘤生物学效应；
- 4、通过动物实验验证支架的生物安全性；
- 5、建立具有自主知识产权的抗肿瘤药物洗脱胆管金属支架产品标准与评价体系，填补国内药物洗脱支架介入治疗胆管癌的空白。

（二）创新点

- 1、在国内外首次探索双药联合制备药物洗脱支架的药物释放动力学以及药物相互作用；
- 2、首次采用同轴静电纺丝纳米纤维技术制备载药涂层，以实现化疗药物的稳定、有效控释；
- 3、独创性地尝试利用以3D MRCP结合3D打印技术制作胆管癌体外模型用于支架体外胆汁持续灌注的相关研究。

（三）研究内容

1、吉西他滨/顺铂药物洗脱胆管支架的设计与制备

采用临床现有的镍钛记忆合金胆管覆膜支架，通过同轴静电纺丝技术制备吉西他滨/顺铂药物洗脱胆管金属支架；涂层设计为双层：内层/基底层为聚四氟乙烯，主要起防胆汁作用和促进药物单向释放；外层/载药层含吉西他滨、顺铂两种抗肿瘤药物，药物载体为PLCL（见图1）。

图1 吉西他滨/顺铂药物洗脱胆管金属支架设计图（GEM：吉西他滨；DDP：顺铂；PLCL：聚L-丙交酯-己内酯；PTFE：聚四氟乙烯）

2、支架膜的制备与表征

（1）以PLCL为药物载体，以吉西他滨与顺铂为模型药物，采用同轴静电纺丝工艺制备载有吉西他滨/顺铂的支架膜。

（2）载药涂层的XRD研究：用X射线衍射仪分析单层载药膜、吉西他滨、顺铂、PLCL的结晶性。

（3）载药涂层的SEM研究：通过扫描电镜观察多层复合膜的表面及截面形貌。

3、吉西他滨/顺铂药物洗脱胆管金属支架的体外涂层降解及药物释放规律研究

（1）以3D MRCP结合3D打印技术制作胆管癌体外模型。

（2）采用胆管癌体外胆汁灌注模型对支架膜进行灌注，定期检测滤液中的药物浓度，绘制药物释放曲线。

（3）载药涂层的SEM研究：定期通过SEM观察支架膜的表面及截面形貌。

4、吉西他滨/顺铂药物洗脱胆管金属支架的抗肿瘤生物学性能研究

（1）将载药涂层膜片无菌化处理，与人肝外胆管癌细胞共培养，定期检测细胞的形态学变化（光镜或电镜）、凋亡状况（DAPI（4,6-二脒基-2-苯基吲哚盐酸）染色法）以及细胞增殖及活力的变化（CCK-8法）。

（2）体内皮下异位胆管癌抑制试验：建立裸鼠皮下异位胆管癌模型，将载药涂层膜片植入肿瘤后，定期测量肿瘤直径，并进行组织学分析以及药物的器官分布研究。

5、吉西他滨/顺铂药物洗脱胆管金属支架的体内生物安全性研究

（1）将支架通过ERCP法置入猪胆管后，定期检测实验猪的ALT、AST等血清学指标；定期行影像学检查；同时定期检测血药浓度。

（2）处死实验猪，对胆管进行组织病理学分析（炎症细胞浸润和纤维组织增生情况等），并用扫描电镜（SEM）明确载药涂层降解程度。

6、吉西他滨/顺铂药物洗脱胆管金属支架产品标准制定和评价体系研究

（1）建立吉西他滨/顺铂药物洗脱胆管金属支架表现性能、力学性能、理化性能、生物学性能的评价体系，评估临床应用前景；

（2）确定吉西他滨/顺铂药物洗脱胆管金属支架产品的制备工艺和参数、表现性能、理化性能和生物学性能指标，制定产品标准。

图2 技术路线图一

图3 技术路线图二

图4 技术路线图三

（四）技术关键

- 1、采用同轴静电纺丝技术制备“壳-芯”结构纳米载药涂层金属支架，实现药物稳定均匀释放；
- 2、通过改性、修饰等技术调整药物释放和涂层降解速率，实现理想的药物控释；
- 3、充分研究双药联合的相互作用以及药物释放动力学；
- 4、以3D MRCP结合3D打印技术制作胆管癌体外模型；
- 5、无菌化处理载药涂层并与人肝外胆管癌细胞实现共培养。

三、执行年限和计划进度

按季度、年度列出计划进度和关键的、必须实现的节点目标。

2016年度：

第四季度（10月-12月）：探索同轴静电纺丝技术，初步制备载药涂层样品；掌握几种不同胆管癌细胞株的体外培养；绘制吉西他滨

、顺铂药物的标准曲线。

2017年度：

第一季度（1月-3月）：完成药物洗脱胆管支架不同配比载药涂层的制备及XRD、SEM研究；摸索载药涂层的无菌化处理方法，初步开展载药纤维膜与人胆管癌细胞共培养。

第二季度（4月-6月）：D打印建立胆管癌体外模型，进行载药涂层灌流实验，研究体外药物释放及涂层降解规律；完成载药涂层与人胆管癌细胞EGI-1、HuCCT-1的共培养研究。

第三季度（7月-9月）：建立裸鼠皮下异位胆管癌荷瘤模型；完成载药涂层与人胆管癌细胞QBC939、FRH-0201的共培养研究；完成药支架药物体外释放曲线以及涂层降解曲线；项目阶段性总结。

第四季度（10月-12月）：利用裸鼠荷瘤模型开展载药涂层体内抗肿瘤生物学性能研究；制备一定量的实验用支架样品；开展专利申请1-2项。

2018年度：

第一季度（1月-3月）：载药涂层植入肿瘤作用后的组织学分析；药物器官分布研究；完成不同类型胆管载药支架猪胆管置入；撰写论文1篇。

第二季度（4月-6月）：继续开展一期动物实验；根据动物实验的初期数据分析和结论选用疗效明确的药物配伍剂量比。

第三季度（7月-9月）：实验猪胆管支架段进行组织病理学分析，完成一期动物实验；制备二期实验用支架；完成专利申报1项、撰写论文1篇；项目阶段性总结。

第四季度（10月-12月）：开始二期载药涂层体外药物释放及涂层降解的研究以及与人胆管癌细胞的共培养研究。

2019年度：

第一季度（1月-3月）：完成二期载药涂层体外药物释放及涂层降解的研究以及与人胆管癌细胞的共培养研究；开始二期动物实验；起草人体生物药物洗脱胆管支架的产品标准。

第二季度（4月-6月）：完成药物洗脱胆管支架的系列样品制备；定稿人体生物药物洗脱胆管支架的产品标准；完成二期动物实验；完成专利申报1项、撰写论文1篇。

第三季度（7月-9月）：完成项目技术总结报告；完成验收材料的准备工作；申请并完成验收。

四、工作条件和环境保障

项目申请单位情况；已经具备的实验条件；项目组织机制设计；产学研结合加快工作进展的设想。

（一）课题申请单位情况

上海市第一人民医院是全国首批三级甲等综合性医院，医、教、研技术实力雄厚，成果丰硕。本课题的研究基地是上海市第一人民医院临床转化研究院，其建立目的在于聚焦医院学科优势病种，以提升临床诊治水平与研究能力为目标，倾力构建以首席科学家、学科带头人等领军人才为核心的临床-科研融合型创新团队，支撑并引领十三五“尖峰、高峰、高原”学科快速发展。研究院建有细胞培养室、免疫实验室、净化层流室、细胞与分子生物学实验室、动物实验中心等，拥有细胞生物学、分子生物学和免疫学在内的试验技术体系以及公共实验研究平台；独立的实验动物中心可提供专用的动物内镜、X光机及辅助设施，为本课题的工作实施提供了技术支撑和物质保障。

申请人所在科室为国家临床重点专科，2010年成立国家卫生部内镜培训基地，卫生部消化内镜培训中心、卫生部住院医师和消化专科医师规范化培训基地、国家药物临床试验机构、上海市胰腺疾病研究重点实验室、上海交通大学炎症性肠病诊治中心所在单位。胆胰疾病诊治是本科特色亚专科，诊治和临床研究水平在上海和国内处于领先地位，尤其擅长胆管梗阻性疾病（包括胆总管结石以及各种胆道良、恶性梗阻性疾病）的治疗。2015年完成ERCP诊疗量约1592例，其中胰胆管支架术约400例，积累了丰富的临床处理经验。

此外，本课题组长期与东华大学保持科研合作，东华大学是教育部直属全国重点大学和“211工程”学校，拥有一支稳定的生物医用材料和产品开发与性能研究科研队伍。东华大学与项目合作的生物材料与组织工程实验室配备了纳米生物材料制备及材料与组织相互作用所需要的设备包括：1.静电纺丝设备；2.细胞培养及检测设备（超净台、培养箱、荧光显微镜、酶标仪、共聚焦显微镜等）；3.再生组织检查设备（组织切片机，实时定量PCR）。东华大学的分析测试中心及纤维改性国家重点实验室提供了纳米纤维表征及活性分子缓释量检测设备，例如：SEM、TEM、DSC、X-ray、HPLC、接触角、强力机等，为课题的实施提供了充分的条件。课题组与东华大学曾先后共同主持和承担了国家“863”、“973”计划项目、国家自然科学基金项目以及上海市科委、上海市教委等科技攻关、科技创新和产学研医合作项目，通过静电纺丝技术成功制备了肝素控释金属支架、多柔比星药物洗脱支架、生物可降解胆管支架、胆管药物洗脱溶石支架、硅胶密封碘-125（I125）放射性支架等，在相关领域积累了丰富的研究基础和经验。

（二）已具备实验条件

本项目申请者长期从事胰胆系疾病的介入诊疗工作，在胆管良恶性狭窄的临床治疗方面积累了丰富经验；此外，申请者长期从事消化系生物可降解材料和胆管支架的研究，曾先后承担上海市卫生局课题、上海交通大学医工交叉课题、教育部博士点基金、上海市科委引导项目等科研项目。申请者已获取的6项授权专利（含国家发明专利1项）均为内镜下胆管介入诊疗新技术。近年来，申请者在胆管支架方面开展了较多研究工作，主要涉及生物可降解胆管支架、药物洗脱塑料胆管支架、放射性胆管涂层支架及放化疗硅胶微粒等，累计发表科研论著50余篇，近三年发表SCI收录论文10篇，其中第一作者或通讯作者8篇（详见项目责任人简历）。

申请人已完成以下科研项目：

- (1) 上海市卫生局局级项目, 项目名称: 放射性可降解支架治疗胆胰系恶性肿瘤的基础研究, 项目编号: 2008060, 起止年月: 2008.1-2010.12。(项目负责人)
- (2) 教育部博士点基金项目, 项目名称: 生物可降解胰胆管放射性支架的研制和基础研究, 项目编号: 20090073120104, 起止年月: 2009.1-2011.12。(项目负责人)
- (3) 松江医学攀登项目。项目名称: 新型药物涂层胆管支架预防支架术后管腔内胆泥沉积的基础研究, 项目编号: 2011PD14, 起止年月: 2011.10-2013.10。(项目负责人)
- (4) 上海市科委引导项目, 项目名称: -葡萄糖醛酸酶抑制剂胆道涂层支架预防支架术后狭窄的基础研究, 项目编号: 1141190.6900, 起止年月: 2011.8-2014.8。(项目负责人)

已发表和投稿的与本课题相关的文章:

- 1.Lin L, Guo L, Zhang W, Wan XJ*. Novel Silicone-Coated 125I Seeds for the Treatment of Extrahepatic Cholangiocarcinoma.[J]. Plos One, 2016, 11(2).
- 2.Cai XB, Zhang WX, Zhang RL, Wan XJ*. Safety and efficacy of a novel plastic stent coated with stone-dissolving agents for the treatment of biliary stones in a porcine model.[J]. Endoscopy, 2015, 47(5):457-461.
- 3.Xiao B C, Wei X Z, Xin J W, et al. The effect of a novel drug-eluting plastic stent on biliary stone dissolution in an ex vivo bile perfusion model[J]. Gastrointestinal Endoscopy, 2014, 79(1):156-162.
- 4.Wu C, An Q, Li D, et al. A novel heparin loaded poly(L-lactide-co-caprolactone) covered stent for aneurysm therapy[J]. Materials Letters, 2014, 116(2):39-42.
- 5.Qiu K, He C, Feng W, et al. Doxorubicin-loaded electrospun poly(L-lactic acid)/mesoporous silicananoparticles composite nanofibers for potential postsurgical cancer treatment[J]. J.mater.chem.b, 2013, 1(36):4601-4611.

此外, 课题组相关研究人员研究基础扎实雄厚, 实验技术熟练、经验丰富, 可保证本课题研究顺利进行。

在抗肿瘤药物洗脱胆管支架方面, 申请人已完成以下前期研究工作:

- 1、课题组前期已与合作单位——东华大学化学化工与生物工程学院的生物材料与组织工程研究室共同参与以P(LLA-CL)为药物载体、采用同轴静电纺丝技术制作纳米纤维生物材料的相关研究: 将肝素同轴共纺于纳米纤维中获得抗凝血纳米纤维, 利用该肝素控释金属支架成功修复了兔颈总动脉瘤(见图5); 将多柔比星同轴共纺于纳米纤维中实现药物长效释放, 成功获得了具有肿瘤术后化疗功能的抗癌药物控释金属支架。上述两种支架在实验研究中输送至治疗部位均可有效撑开, 其涂层抗拉伸作用强, 不发生涂层脱落现象(相关研究成果发表在J Mater Chem B, 2013[5.]; Materials Letter, 2014[4.])。

图5 同轴共纺含肝素纳米纤维涂层支架

- 2、本课题组前期成功研制硅胶密封碘-125 (I125) 放射性支架, 通过同轴静电纺丝技术制备硅胶密封I125粒子(图6), 细胞实验和动物实验(图7-8)均证实该支架具有良好的抗肿瘤作用, 该研究成果发表于PLoS One, 2016[1.]。

图6 硅胶I125粒子长约4.5mm, 直径0.8mm

图7 I125粒子植入裸鼠移植瘤体内

图8 I125粒子体内抗肿瘤效应: 硅胶I125粒子和钛I125粒子植入瘤内后肿瘤体积变化曲线(a)和体重变化曲线

- 3、本课题组根据人体胆汁排泄规律和胆道解剖生理结构特点自主设计研发了体外胆汁灌流模型, 并进行了系列改良, 可作为胆汁灌流有关疾病(如胆管结石、胆管狭窄等)的实用研究工具, 已申请发明专利(图9)。在本项目中拟利用3D MRCP结合3D打印技术制作胆管癌体外模型, 更好地模拟胆管癌的肿瘤生理, 将胆管癌体外模型与此灌流模型相整合, 从而更科学地研究吉西他滨/顺铂药物洗脱胆管金属支架在体外流动胆汁环境中的涂层降解、药物缓释规律。

图9 改良的体外胆汁灌流模型

- 4、本课题组在前期的预实验中分别以递增剂量的吉西他滨和顺铂(1.0×10^{-3} — $0.5 \times 10^{-2} \mu\text{mol/L}$)孵育人胆管癌细胞(FRH-0201), 结果发现细胞增殖呈剂量依赖性和细胞特异性抑制(图10), 证实吉西他滨与顺铂对胆管癌细胞的抑制作用明确, 可作为药物洗脱支架治疗不可切除胆管癌的载药选择。

图10 不同浓度吉西他滨(Gemcitabine)、顺铂(DDP)作用于FRH-0201细胞的抑制率曲线

综上, 本课题具有很大可行性, 主要鉴于下述基础: 1、明确的预实验结果: 本课题组前期预实验已进行了吉西他滨、顺铂作用于胆管癌细胞的细胞毒性实验, 证实两药物对胆管癌细胞增殖具有较好的抑制作用; 2、良好的研究工作积累: 本课题组积累了将同轴静电纺丝技术应用于药物控释金属支架的较多经验, 同时利用内镜实验中心平台在大型动物的胆胰实验操作方面积累了丰富的经验; 3、完善的实验条件: 本单位以及合作单位所拥有的临床和实验、技术平台能为本课题的开展提供充分的支持和技术保障。因此, 本课题将在国外研究及前期工作的基础上研制吉西他滨/顺铂药物洗脱胆管金属支架, 通过特殊的载药设计和涂层制备, 使得支架能够在保证胆道引流通畅的同时实现局部发挥抗肿瘤效应, 预防远期支架再狭窄、显著提高支架通畅时间, 同时避免全身化疗毒副作用。通过体外灌流实验、动物体内实验对吉西他滨/顺铂药物洗脱胆管金属支架的生物学性能进行综合评估, 完成支架的研制和临床前评估, 积极推动支架的产业化进程, 填补我国药物控释胆管支架治疗不可切除胆管癌的一项空白, 具有广阔的应用前景和巨大的市场潜力。

(三) 项目组织机制设计

以上海市第一人民医院为主要研究机构, 承担该项目的产品研发、性能检测、体外实验、动物实验等联合研究。利用东华大学生物材料与组织工程实验室的静电纺丝仪、投射扫描电镜等设备进行支架的制备、载药涂层的纤维形貌分析等; 同时在上海市第一人民医院临床转化研究院开展支架的载药涂层体外降解和释药性能研究、细胞实验、动物实验和评价体系研究。通过双方合作, 发挥各自优势, 确保项目顺利实施。

(四) 产学研结合加快工作进展的设想

1、以临床应用为目标联合攻关：研制的抗肿瘤药物洗脱胆管支架产品通过体内外生物学实验、动物试验，依托医院临床应用研究的基础平台、高校雄厚的科研力量和研发能力，实现“临床需求 产品开发”的市场经济产品需求的反馈模式与“产品开发 临床应用”产品开发模式相结合，双方联合攻关。

2、通过学科交叉联合攻关：本课题将充分利用上海市第一人民医院的临床应用研究优势和东华大学的研发优势，通过材料、纺织、医学、临床学科交叉，强强联合，攻克难关。在项目的研究过程中，通过国家级重点学科的交叉、医院临床研究、高校应用研究与各基础平台的交流合作，实现抗肿瘤药物洗脱胆管支架的设计和制备、涂层体外降解和药物释放试验、细胞实验、动物实验和系统评价、产品标准制定等一条龙开发，保证整个项目的顺利完成。

五、成果形式和考核指标

具体的成果定性、定量考核指标；成果的表达式，能否申请并获得专利。包括：1.主要技术指标、形成的专利（申请不同类别专利数和可望授权专利数）、标准（标准草案和形成的技术标准水平）、新技术、新产品、新装置、论文专著及其数量、指标和水平等；2.项目实施中形成的实验室、研发中心、示范基地、中试线、生产线及其规模等；3.经济考核指标；4.人才培养情况。

预期研究成果：

- 1、成功制备出吉西他滨/顺铂药物洗脱胆管金属支架。
- 2、成功利用3D打印技术建立胆管癌体外模型。
- 3、完成吉西他滨/顺铂药物洗脱胆管金属支架在体外胆汁灌流模型中的相关研究，成功研究出支架载药涂层的药物释放和涂层降解曲线和抗肿瘤效应，筛选出最佳药物配比的胆管抗肿瘤洗脱金属支架。
- 4、证实吉西他滨/顺铂洗脱胆管金属支架具有较好的抗肿瘤效应，且生物安全性好。
- 5、发表标注受本项目资助的论文4-5篇，其中SCI论文2-3篇。
- 6、申请发明专利2项（一种用于不可切除胆管癌姑息治疗的抗肿瘤药物洗脱胆管金属支架及其制备方法；一种通过3D打印技术建立的胆管癌体外模型），实用新型1项（一种模拟胆管癌局部肿瘤组织结构的体外胆汁灌流模型）。
- 7、培养硕士研究生3名，博士研究生2名。

六、预期效果和风险分析

项目成果对社会发展所起的作用；经济效益和产业化前景（预计年产值、年利润、年节汇、年创汇、年节能等）；对环境的影响程度及资源综合利用情况；可能的技术风险；可能的市场风险。

- 1、对社会发展所起的作用：本课题将有望研发有效地解除胆道梗阻、又能在局部起抗肿瘤增殖作用的药物洗脱胆管支架，满足胆管癌临床姑息治疗要求，大大降低全身化疗毒副作用，同时可以减低远期支架阻塞的风险，明显改善患者预后，具有较高临床科研应用价值和社会经济效益。
- 2、经济效益和产业化前景：课题成果具备广阔的经济效益和产业化前景，不仅为临床胆管癌的治疗提供一个全新的策略和研究方向，也将为抗肿瘤药物局部应用的理论依据提供一定基础。
- 3、风险分析：本研究已具备一定的基础，针对关键技术也设定了解决方案，研究技术相对成熟，团队具有联合研发优势，因而技术风险较小。

七、主要研究人员情况

项目责任人和主要成员简历（学历、工作经历、论著、近三年重要成果及获奖情况等）。

【课题责任人】

宛新建，医学博士、教授、主任医师、博士生导师。1991年本科毕业于安徽医科大学临床医学系，1999年获第二军医大学消化内科学博士学位。先后任长海医院消化内科主治医师、同济大学附属同济医院消化内科副主任医师、上海市第一人民医院消化内科主任医师，现任上海市第一人民医院消化内科副主任、南院消化内镜中心主任。兼任中华消化内镜学会青年委员、全国ERCP学组委员、《中华消化内镜杂志》通讯编委、上海市医学会食管及胃静脉曲张治疗专业委员会委员兼秘书、上海市内镜质控专家委员会委员、上海交通大学胰腺癌诊治中心副主任。申请者长期从事消化系疾病的介入诊疗工作，在胆胰系疾病的内镜诊治方面具有较深的造诣，尤其擅长胆管良恶性狭窄内镜处理，累计完成胆胰系疾病内镜介入操作（ERCP）10000余例。近年来一直从事胆管生物可降解支架方面的基础研究，累计申请并获取省部级相关课题6项，申请发明专利10余项，均已受理，且已通过形式审核和公示阶段。研制成功生物可降解胆管溶石涂层支架、生物可降解胆管网状支架、胰胆管放射性涂层支架、植入性放射性微粒等。为了进行胆系的体外实验，开创性研制成功模拟人体胆汁排泄的体外多单元胆汁循环灌注模拟系统，已申请发明专利，相关论文发表于中华消化内镜杂志。曾经独立完成一项国家自然科学基金《食管狭窄支架术后再狭窄的机理研究》，发表了相关论文10余篇，该项研究揭示了食管良性狭窄部位金属支架术后局部的形态学变化，也揭示了食管壁组织在支架作用下产生纤维化的发生、发展机制。先后承担和参与国家级省部级科研课题10余项，发表论著40余篇，其中SCI收录10余篇。获取科研奖励3项，其中教育部科技进步二等奖1项。获取授权的实用新型专利6项，受理发明专利10余项。

?学历

1994/8-1999/7, 第二军医大学, 附属长海医院, 博士

1986/8-1991/7, 安徽医科大学, 医学系, 学士

?工作经历

2011/12-至今, 上海交通大学, 附属第一人民医院, 主任医师, 博士生导师

2007/1-2011/12, 上海交通大学, 附属第一人民医院, 副主任医师

2005/11-2006/12, 同济大学, 附属同济医院消化内科, 副主任医师

1999/8-2005/10, 第二军医大学, 附属长海医院消化内科, 主治医师

1991/8-1994/7, 安徽省马鞍山市十七冶医院内科, 住院医师

?论著

1、期刊论文 (* 通讯作者)

[1] Lin L, Guo L, Zhang W, Cai X, Chen D, Wan X*. Novel Silicone-Coated 125I Seeds for the Treatment of Extrahepatic Cholangiocarcinoma. PLoS One. 2016 Feb 3;11(2):e0147701.

[2] Zhao H, Wan XJ*, Yang CQ. Comparison of endoscopic balloon dilation with metal stent placement in the treatment of achalasia. J Dig Dis, Jun;16(6):311-8, 2015

[3] Cai XB, Zhang WX, Zhang RL, Wan XJ*. Safety and efficacy of a novel plastic stent coated with stone-dissolving agents for the treatment of biliary stones in a porcine model. Endoscopy, 47(5):457-61, 2015

[4] Li L, Li B, Chen D, Liu L, Huang C, Lu Z, Lun L, Wan X*. miR-139 and miR-200c regulate pancreatic cancer endothelial cell migration and angiogenesis. [J]. Oncology Reports, 34(1):51-58, 2015

[5] Zhongwei Cao, Biao Fu, Biao Deng, Yue Zeng, Xinjian Wan*. Overexpression of Chemokine (C-X-C) ligand 1 (CXCL1) associated with tumor progression and poor prognosis in hepatocellular carcinoma. [J]. Cancer Cell International, 14(1):86-86, 2014

[6] Zeng Y, Dai YM, Wan XJ*. Clinical remission following endoscopic placement of retrievable, fully covered metal stents in patients with esophageal achalasia. Dis Esophagus, 27(2):103-8, 2014

[7] Xiao Bo Cai, Wei Xing Zhang, Xin Jian Wan*. The effect of a novel drug-eluting plastic stent on biliary stone dissolution in an ex vivo bile perfusion model. Gastrointest Endosc, 79(1):156-62, 2014

[8] Zhang RL, Zhao H, Wan XJ*. Endoscopic Nasobiliary Drainage with Sphincterotomy in Acute Obstructive Cholangitis: A prospective randomized control trial. J Dig Dis, 15(2): 78-84, 2014

[9] Cai XB, Zeng Y, Liu F, Wang D, Zhou H, Wan XJ*. Comparison between botulinum injection and removable covered self-expanding metal stents for the treatment of achalasia. Dig Dis Sci, 58(7):1960-6, 2013

[10] Zhang RL, Cheng L, Wan XJ*. Comparison of the safety and effectiveness of endoscopic biliary decompression by nasobiliary catheter and plastic stent placement in acute obstructive cholangitis. Swiss Med Wkly; 143:w13823. doi: 10.4414/smw, 2013

[11] Cai XB, Zhu F, Wen JJ, Li L, Zhang RL, Wan XJ*. Endoscopic treatment for biliary stricture after orthotopic liver transplantation: success, recurrence and their influencing factors. J Dig Dis, 13(12):642-8, 2012

[12] Zhou H, Li L, Zhu F, Luo SZ, Cai XB, Wan XJ*. Endoscopic sphincterotomy associated cholangitis in patients receiving proximal biliary self-expanding metal stents. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 11(6): 643-649, 2012

[13] Wan XJ*, Xu ZJ, Zhu F. Success rate and complications of endoscopic extraction of common bile duct stones over 2 cm in diameter. HBDP Int, 10(1):10, 2011

[14] 周正, 许晓巍, 孟祥军, 宛新建*. 柠檬酸盐对人胃癌细胞株sgc7901糖酵解的抑制作用及其机制研究. 胃肠病学, 18: 271-275, 2013

[15] 张伟星, 李斌, 宛新建*. 一种新型体外胆汁灌流模型建立的可行性研究. 中华消化内镜杂志, 29(006): 341-344, 2012

[16] 张伟星, 宛新建*. 胆酸钠和依地酸二钠复合用药的溶石效果研究. 现代生物医学进展, 12(16): 3115-3119, 2012

[17] 周慧, 宛新建*, 陆伦根, 罗声政, 蔡晓波, 李雷, 朱峰. 内镜下金属支架引流术治疗肝门部胆管癌和肝外恶性胆道梗阻临床观察. 胃肠病学, 17(6):342-346, 2012

[18] 蔡晓波, 朱峰, 翁坚军, 李雷, 罗声政, 李百文, 宛新建*. 肝移植术后胆管吻合口狭窄和非吻合口狭窄内镜治疗的比较. 中华消化内镜杂志, 29(007):389-392, 2012

[19] 张伟星, 陈颖, 段晓燕, 李楠, 宛新建*. 内镜下逆行胰胆管造影置放胆道支架治疗恶性梗阻性黄疸 98 例疗效分析. 现代生物医学进展, 12(11):2080-05, 2012

[20] 宛新建, 李兆申, 邹多武. 金属可回收支架治疗贲门失弛缓症 47 例临床回顾. 中华消化内镜杂志, 28(8):461-463, 2011

[21] 张汝玲, 宛新建*. 内镜下逆行胰胆管造影术后胆道感染的危险因素分析及防治. 中华消化杂志, 31(6):430-432, 2011

[22] 朱峰, 宛新建*, 陆伦根, 郑萍, 李雷, 罗声政. 乳头括约肌小切开联合气囊扩张术对不规则乳头的胆总管结石患者的疗效观察. 中华肝胆外科杂志, 17(10):823-825, 2011

2、主编 (译) 专著

[1] 项平, 宛新建. 大肠肿瘤基础及临床进展, 上海科技出版社, 413千字, 2007

[2] 李兆申, 宛新建, 刘枫. 消化内镜的质量控制, 上海科技出版社, 268千字, 2009

[3] 宛新建, 胡冰, 刘枫. 高级消化内镜: ERCP (译), 上海科技出版社, 411千字, 2009

?近三年重要成果及获奖情况

1、承担课题

- [1] 《一种新型的溶石药物控释金属支架治疗难治性胆总管结石的实验研究》，国自然面上项目，项目编号：81470904，起止时间：2015.1-2018.12，经费76万元，在研、主持
- [2] 《一种新型的溶石药物控释金属支架治疗难治性胆总管结石的实验研究》，上海市科委一般项目，项目编号：14411963000，起止时间：2014.10-2017.10，经费30万元，在研、主持
- [3] 《人体腔内支架的研制》，上海市科委一般项目，项目编号：14441904603，起止时间：2014.10-2017.10，经费10万元，在研、主持
- [4] 《镁合金生物可降解胆管支架的研制及在胆道疾病中应用的动物实验研究》，2013年度横向课题，起止时间：2013.10-2015.10，经费10万元，主持、已结题
- [5] 《-葡萄糖醛酸酶抑制剂胆道涂层支架预防支架术后狭窄的基础研究》，上海市科委引导项目，项目编号：1141190.6900，起止时间：2011.8-2014.8，经费10万元，主持、已结题

2、科研奖励

- [1] 《消化道及胰胆管放射性支架的应用及推广研究》，2010年，恩德思医学科学技术奖一等奖，GPA20101029102，第二完成人
- [2] 《单丝网状结构消化道金属支架的研发与应用》，2012年，教育部科学技术进步奖二等奖，证书号：2011-263，第四完成人
- [3] 《一种自膨式金属网状取样装置》，2012年5月，第二十四届上海市优秀发明选拔赛优秀发明铜奖，第一完成人

3、专利

- [1] 宛新建，一种锥形胰胆管组织取样装置（发明专利），2013.10，中国，ZL201010545974.X
- [2] 宛新建，一种网状取石装置（实用新型专利），2011.8，中国，201020609085.0
- [3] 宛新建，一种内镜下多角度取样装置（实用新型专利），2011.6，中国，201020609084.6
- [4] 宛新建，一种具有带孔手柄的网状取石装置（实用新型专利），2011.6，中国，201020609083.1
- [5] 宛新建，一种自膨式金属网状取样装置（实用新型专利），2010.3，中国200920070692.1
- [6] 宛新建，一种网状气囊取样装置（实用新型专利），2010.3，中国，200920070694.0

【课题主要成员】

李百文，男，医学博士，副主任医师。硕士生导师。毕业于上海交通大学医学院，现工作于上海交通大学附属第一人民医院消化科。主要从事胃肠及肝胆胰疾病的临床诊治及基础研究工作，擅长各种内镜引导下的微创介入治疗，包括经超声内镜（EUS）引导下穿刺活检及各种介入治疗术、经ERCP胆胰疾病介入诊疗术、经内镜下早期肿瘤及息肉切除术（ESD/EMR）等。重点在超声内镜及ERCP介入治疗方面做了大量工作，目前开展的特色技术包括：EUS引导下穿刺活检术(EUS-FNA)、EUS引导下胰腺假性囊肿及胰腺脓肿穿刺引流术、EUS引导下经胃或十二指肠胆管引流术(EUS-BD)、经ERCP胆管取石及支架植入术、经ERCP胆道微活检术、经口胆道镜及胆道超声（IDUS）探查术、胃肠道早期肿瘤内镜下剥离术（ESD）等。目前作为负责人及参与人共完成国家自然科学基金、上海市科委、上海市卫生局等各类基金项目共13项，其中负责主持5项，参编专著3部，技术专利1项，以第一作者或通讯作者共发表国内外论著30余篇，SCI收录10篇。

论著

- [1] Zheng L, Lai Y, Lu W, Li B*, Fan H, Yan Z, Gong C, Wan X, Wu J, Huang D, Wang Y, Mei Y, Li Z, Jiang Z, Liu X, Ye J, Yang Y, Huang H, Xiao J. Pinaverium Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome in a Multi- Center, Randomized Controlled Trial. Clin Gastroenterol Hepatol, 13(7): 1285-1292, 2015. (SCI, IF 6.534)
- [2] Li B*, Xiao J. Reply. Clin Gastroenterol Hepatol, 13(8): 1549, 2015. (SCI, IF 6.534)
- [3] Li L, Li B, Chen D, Liu L, Huang C, Lu Z, Lun L, Wan X. miR-139 and miR-200c regulate pancreatic cancer endothelial cell migration and angiogenesis. Oncol Rep, 34(1): 51-8, 2015. (SCI, IF 2.301)
- [4] Li B, Wan X, Zhu Q, Li L, Zeng Y, Hu D, Qian Y, Lu L, Wang X, Meng X. Net Expression Inhibits the growth of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Cell PL45 In Vitro and In Vivo. PLoS One, 8(2): 1-9, 2013 (SCI, IF 3.73)
- [5] Cai XB, Zhang WX, Zhang RL, Dong Yuan X, Yang Q, Qi XS, Li BW, Qin Qian Y, Wang XP, Lu LG, Xu ZJ, Wan XJ. Safety and efficacy of a novel plastic stent coated with stone-dissolving agents for the treatment of biliary stones in a porcine model. Endoscopy, 47(5): 457-461, 2014. (SCI, IF 5.19)
- [6] Zhang L, Zhao H, Dai Y, Zhu F, Li B, Li L, Wan X. Endoscopic nasobiliary drainage with sphincterotomy in acute obstructive cholangitis: a prospective randomized controlled trial. J. Dig. Dis, 15(2): 78-84, 2014 (SCI, IF 1.924)
- [7] Xu X, Li B, Huang P, Wan X, Qin Y, Zhou L, Liu H, Bai H, Gao Y, Wang C, Meng X. Citrate induces apoptosis of the acute monocytic leukemia U937 cell line through regulation of HIF-1 signaling. Mol Med Rep, 2013; 8(5): 1379-84 (SCI, IF 1.484)
- [8] Li B*, Zheng P, Zhu Q, Lin J. Accurate preoperative staging of gastric cancer with combined endoscopic ultrasonography and PET-CT. Tohoku J. Exp. Med, 228(1): 9-16, 2012 (SCI, IF 1.347)
- [9] Cao H, Zhu Q, Huang J, Li B, Zhang S, Yao W, Zhang Y. Regulation and functional role of eEF1A2 in pancreatic carcinoma. Biochem Biophys Res Commun, 380(1): 11-6, 2009 (SCI, IF 2.8)
- [10] Li B, Ni P, Zhu Q, Cao H, Xu H, Zhang S, Chris Au, Zhang Y. Growth inhibitory effect of ternary complex factor Net on human pancreatic carcinoma cell lines. Tohoku J. Exp. Med, 216(2): 139-47, 2008 (SCI, IF 1.347)
- [11] 李百文, 李玉霞. 胆管癌的诊断困境及内镜下诊断方法进展. 中华全科医师杂志, 14(6): 404-7, 2015
- [12] 李百文*, 倪培华. 三元复合因子Net嵌合型重组腺病毒载体的构建及鉴定. 诊断学理论与实践, 11(3): 295-8, 2012

[13] 李百文*, 倪培华. 三元复合因子Net对人胰腺癌裸鼠移植瘤生长的抑制作用. 诊断学理论与实践, 11(1): 111-5, 2012

[14] 李百文*, 陆伦根. 利用科学发现解决临床问题——胆汁相关性疾病的思考. 肝脏, 16(3): 183-4, 2011

承担课题

[1] 《miR-21通过Ras-MAPKs信号通路介导负调控Net基因表达在胰腺导管腺癌发生中的作用机制研究》，国家自然科学基金面上项目，项目编号：81572316，起止时间：2016.01-2019.12，经费53万元，在研、主持

[2] 《高脂饮食诱导高脱氧胆酸通过内质网应激损害潘氏细胞功能导致肠道菌群紊乱的机制研究》，国家自然科学基金面上项目，项目编号：81570475，起止时间：2016.01-2019.12，经费70万元，在研、参与

[3] 《一种新型的溶石药物控释金属支架治疗难治性胆总管结石的实验研究》，国自然面上项目，项目编号：81470904，起止时间：2015.1-2018.12，经费76万元，在研、参与

[4] 《镁合金生物可降解胆管支架的研制及在胆道良性狭窄疾病中的应用研究》，上海交通大学医工交叉面上项目，项目编号：YG2014MS24，起止时间：2015.01-2017.12，经费15万元，在研、主持

[5] 镁合金生物可降解胆管支架的研制及在胆道良性狭窄疾病中的应用研究》，上海市科委医学引导面上项目，项目编号：14411966900，起止时间：2014.07-2017.12，经费20万元，在研、主持

【课题主要成员】

周慧，女，医学博士，目前为上海交通大学附属第一人民医院主治医师。2005至2010年于第二军医大学长海医院消化内科师从消化界专家邹多武教授和李兆申教授攻读硕、博连续读研究生。从事消化道动力方向及胰腺疾病的研究，并参与长海医院实验室胃肠动力平台的搭建工作。工作后从事胆汁酸代谢与胃肠动力及肠道微生态相关性疾病方向的研究。2012年-2013年陆续由单位优秀青年医师培训计划资助和国家留学基金委资助改为国家公派访问学者至目前，在美国密歇根大学师从健康卫生系统消化科国际知名胃肠病专家Chung Owyang教授从事胃肠动力和肠道微生态方面的博士后研究工作。

论著

[1] Zhou H, Zhou S, Gao J, Zhang G, Lu Y, Owyang C. Upregulation of bile acid receptor TGR5 and nNOS in gastric myenteric plexus is responsible for delayed gastric emptying after chronic high-fat feeding in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015 May 15;308(10):G863-73 (IF:3.737)

[2] Zhou H, Gao J, Zou D, Wu W, Li Z*. Effect of octreotide on enteric motor neurons in experimental acute necrotizing pancreatitis. *PloS one* 2012;7(12):e52163. (IF: 3.534)

[3] Zhou H, Li L, Zhu F, Luo SZ, Cai XB, Wan XJ*. Endoscopic sphincterotomy associated cholangitis in patients receiving proximal biliary self-expanding metal stents. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBDP INT* 2012;11(6):643-9. (IF: 1.167)

[4] Zhou H, Gao J, Wu W, Liu L, Wei L, Li J, Zou D, Li Z*. Octreotide ameliorates intestinal dysmotility by interstitial cells of Cajal protection in a rat acute necrotizing pancreatitis model. *Pancreas*. 2011;40(8):1226-33. (IF: 3.008)

[5] Zhou H, Liu L, Bai Y, Wu W, Li G, Li J, Zou D, Gao J*, Li Z*. Damage of the interstitial cells of Cajal and myenteric neurons causing ileus in acute necrotizing pancreatitis rats. *Surgery*. 2011;149(2):262-75. (IF: 3.105)

[6] 周慧 宛新建 陆伦根 罗声政 蔡晓波 李雷 朱峰. 内镜下金属支架引流术治疗肝门部胆管癌和肝外恶性胆道梗阻临床观察. *胃肠病学*, 2012, 17(6):342-346.

[7] 周慧, 戴彦苗, 陆伦根, 罗声政, 钱月琴, 宛新建*. 内镜下水囊扩张和肉毒毒素注射治疗贲门失弛缓症的疗效比较. *第二军医大学学报*, 2012, 9 (33), 1001-1005.

[8] 周慧, 陆伦根. 非酒精性脂肪性肝炎的临床试验设计和治疗终点. *胃肠病学*, 2011, 1 (16), 653.

[9] 周慧, 陆伦根. 大剂量熊去氧胆酸治疗原发性硬化性胆管炎后胆汁酸显著增加. *医学参考报*. 2011

承担课题

[1] 《高脂饮食诱导高脱氧胆酸通过内质网应激损害潘氏细胞功能导致肠道菌群紊乱的机制研究》，国家自然科学基金面上项目，项目编号：81570475，起止时间：2016.01-2019.12，经费70万元，在研、主持

[2] 《胆汁淤积致胆汁酸受体GPBAR1介导的肠道动力障碍的机制研究》，国家自然科学基金青年基金，项目编号：81100257，起止时间：2012.1-2014.12，主持、已结题

【课题主要成员】

陈达凡，上海交通大学，附属第一人民医院消化科，博士，主治医师

受教育经历

2007/09-2010/07，上海交通大学，医学院，博士

2004/09-2007/07，福建医科大学，医学院，硕士

1995/09-2000/07，福建医科大学，医学系，学士

研究工作经历

2010/08-至今，上海交通大学，附属第一人民医院消化科，主治医师

2000/08-2004/08，福建医科大学，附属泉州第一医院，医师

论著

[1] Chen DF, Lu LG, Tao KZ, Lu ZJ, Yuan YZ. Recovery from TNBS-induced colitis leads to the resistance to recurrent colitis and an increased ratio of FOXP3 to CD3 mRNA. *J Dig Dis*, 2013, 14(11):587-595

承担课题

[1] 《炎症性肠病小鼠模型急性期过后抗原特异性免疫耐受中调节性T细胞作用及相关调控机制研究》，国家自然科学基金青年项目，项目编号：81200278，起止时间：2013.01-2015.12，经费23万元，，主持、已结题

八、经费预算

请按《上海市科研计划项目经费预算表》填写。

九、申请者目前承担其他项目资助情况

任务来源、项目编号、项目名称、起止年月、在项目中的责任（项目责任人或参加者）、进展或完成情况。

- 1、国自然面上项目，编号81470904，《一种新型的溶石药物控释金属支架治疗难治性胆总管结石的实验研究》，起止时间2015.1-2018.12，76万元，在研、主持。
- 2、上海市科委一般项目，编号14411963000，《一种新型的溶石药物控释金属支架治疗难治性胆总管结石的实验研究》，起止时间2014.10-2017.10，30万元，在研、主持。
- 3、上海市科委一般项目，编号14441904603，《人体腔内支架的研制》，起止时间2014.10-2017.10，10万元，在研、主持。

十、国内合作形式和合作单位意见

合作单位对合作内容、形式、参加人员数、投入资金数、保证工作条件签署具体意见并盖公章。

无。

十一、国际合作内容和形式

合作国别，合作内容，合作方式、与国外合作伙伴协议复印件，预期目标。

无。

十二、实验动物使用情况（表5）

所有项目在可行性方案阶段无须填报。

否

十三、国际合作基本情况（表6）

确定本项目是否涉及国际合作，若选择是，则必须填报国际合作基本情况表。

否

十四、知识产权情况（表7）

了解项目承担单位知识产权和知识产权管理现有情况，以及项目完成后预计达到的指标情况，申报项目必须填写知识产权情况表。

否

十五、附件

包含查新报告、证明文件等。电子文本略附件。

十六、承担单位意见

承担单位法定代表人对项目人员配备及依托单位条件保障、具体自筹经费数的承诺、承诺本项目研究项目内容将不侵犯他人知识产权等进行审查并签字，盖单位公章。

经审核，申请书内容真实，经费预算合理。如获资助，我院将提供项目实施的实验条件，保障项目申请人和参与者实施项目的时间，并配合主管部门对项目实施和经费使用情况进行监督、检查。

承担单位法定代表人（签章）

依托单位（盖章）

2016年3月10日

--

STCS

表1 项目预算表

金额单位：千元

序号	科目名称	合计	专项经费	自筹经费	计算依据
1	一、支出预算	500.0	500.0	/	/
2	（一）直接费用	450.0	450.0	/	/
3	1、设备费	/	/	/	/
4	（1）购置设备费	/	/	/	/
5	（2）试制设备费	/	/	/	/
6	（3）设备改造与租赁费	/	/	/	/
7	2、材料费	230.8	230.8	/	详见预算说明书
8	3、测试化验加工费	85.0	85.0	/	详见预算说明书
9	4、燃料动力费	/	/	/	/
10	5、差旅费	10.0	10.0	/	详见预算说明书
11	6、会议费	3.2	3.2	/	详见预算说明书
12	7、国际合作与交流费	/	/	/	/
13	8、出版/文献/信息传播/知识产权事务费	17.0	17.0	/	详见预算说明书
14	9、劳务费	100.0	100.0	/	/
15	（1）项目责任人	30.0	30.0	/	/
16	（2）项目高级研究人员	42.0	42.0	/	/
17	（3）项目参与人员	28.0	28.0	/	/
18	（4）引进人才	/	/	/	/
19	（5）临时参与人员	/	/	/	/
20	10、专家咨询费	4.0	4.0	/	详见预算说明书
21	11、其他费用	/	/	/	/
22	（二）间接费用	50.0	50.0	/	详见预算说明书
23	其中：绩效支出	25.0	25.0	/	详见预算说明书
24	二、收入预算	500.0	500.0	/	/
25	1、申请从专项经费获得的资助	500.0	500.0	/	/
26	2、自筹经费	/	/	/	/
27	（1）单位自有货币资金	/	/	/	/
28	（2）从其他渠道获得的资金	/	/	/	/
预算编制人 （签名）		项目负责人（签名）			
财务部门负责人 （签名）		科研管理部门负责人 （签名）			

注：1、与本项目有关的前期研究（包括阶段性成果）支出的各项经费不得列入本预算；

2、申请市科委科研计划项目资助经费在200千元人民币以下时，请在“计算依据”栏中直接作出有关说明；

表3 测试化验加工费预算明细表

金额单位：千元

填表说明：1. 量大及价高测试化验加工费，是指项目研究过程中需测试化验加工的数量过多或单位价格较高、总费用在5万元及以上的测试化验加工，需填写明细； 2. 资金来源：A. 专项经费、B. 自筹经费； 3. 申请专项经费在20万元及以下时，毋须填写本表。							
序号	测试化验加工的内容	计量单位	单价 (元/单位数量)	数量	金额	资金来源	计算依据
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
	量大及价高测试化验加工费合计	/	/	/	0.0	/	/
	其他测试化验加工费	/	/	/	85.0	/	/
	累计	/	/	/	85.0	/	/

表4 劳务费预算明细表

金额单位：千元

填表说明：1. 证件类别为：身份证、港澳台通行证及护照；身份证号码为15位、或18位； 2. 性别：若证件类别为“身份证”，则自动获取，其他类别需要填写； 3. 出生日期：年-月-日，例如：1962-01-01；若证件类别为“身份证”，则自动获取，其他类别需要填写出生日期。													
	姓名	证件类别	证件号码	性别	出生日期	现工作单位	现专业技术职务	目前参加 其它项目(课题)数/ 时间	在本项目中的责任 分工	投入本项目 的计划 全时工作 时间(人 月)	平均资助 标准(元/ 人月)	申请专项经 费资助额	签章
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)=(10) x(11)/1000	(13)
项目负责人	宛新建	身份证	340104196910232019	男	1969-10-23	上海市第一人民医院	主任医师	3/06	负责课题的总体实施	6.0	5000	30.0	
项目高级研究人员	李百文	身份证	132622197511263237	男	1975-11-26	上海市第一人民医院	副主任医师	3/06	负责支架的设计制作与检测	4.0	3000	12.0	
	周慧	身份证	310108197703054429	女	1977-03-05	上海市第一人民医院	副主任医师	1/02	负责支架的体外实验	4.0	3000	12.0	
	陈达凡	身份证	350521197711080010	男	1977-11-08	上海市第一人民医院	主治医师	1/02	负责支架的细胞实验	3.0	3000	9.0	
	蔡晓波	身份证	320681197907197030	男	1979-07-19	上海市第一人民医院	主治医师	1/02	负责支架的动物实验	3.0	3000	9.0	
项目参与人员	黄超	身份证	330681198808252061	女	1988-08-25	上海市第一人民医院	博士生	0/00	支架的制备及表征	8.0	1000	8.0	
	肖静波	身份证	320283199008254249	女	1990-08-25	上海市第一人民医院	博士生	0/00	支架的体外实验研究	8.0	1000	8.0	
	马静	身份证	371202199202031243	女	1992-02-03	上海市第一人民医院	硕士生	0/00	支架的细胞实验	8.0	500	4.0	
	过丽莉	身份证	320202198910213027	女	1989-10-21	上海市第一人民医院	硕士生	0/00	支架的动物实验	8.0	500	4.0	
	夏杰	身份证	32028219930721841X	男	1993-07-21	上海市第一人民医院	硕士生	0/00	支架的体内实验研究	8.0	500	4.0	
临时参与人员	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0.0	
累 计												100.0	/

表7 项目承担单位知识产权情况表

项目计划类别：基础、平台与民生->民生科技支撑计划专项->临床医学科技创新->临床医学领域->常见多发疾病诊治技术的建立及优化->难治性胆管疾病的诊治关键技术研究

项目名称	吉西他滨/顺铂药物洗脱金属支架的研制及对不可切除胆管癌的治疗作用研究		
承担单位	上海市第一人民医院		
大类	分类	项目承担前累计数	项目完成后新增数
专利申请	外观设计	1	0
	实用新型	57	1
	发明专利	105	2
专利授权	外观设计	1	0
	实用新型	53	0
	发明专利	25	0
软件著作权或集成电路布图设计	版权申请	6	0
	版权登记	6	0
植物新品种	申请	0	0
	登记	0	0
商标	申请	0	0
	注册	0	0
	上海著名商标	0	0
	中国驰名商标	0	0

注：1、所有项目必须填写此表，以便于审核与统计；

2、项目承担前累计数：指本项目承担前承担单位现有的知识产权情况；

3、项目完成后新增数：指本项目完成后承担单位预计新增的知识产权情况，不含项目承担前现有的知识产权情况；该栏目是本表的主要部分，请认真填写；

4、知识产权表中以数字填写（无知识产权填零）。

表9 预算说明书

对各科目支出的主要用途、具体内容及明细支出情况进行详细分析说明，同一支出内容一般不得同时编列不同渠道的资金。

(一) 直接费用

1、设备费

(1) 购置设备费计算依据

设备名称	资金来源	计算依据
单价10万元以下购置设备	专项经费	/
单价10万元以下购置设备	自筹经费	/

(2) 试制设备费计算依据

设备名称	资金来源	计算依据
单价10万元以下试制设备	专项经费	/
单价10万元以下试制设备	自筹经费	/

(3) 设备改造与租赁费计算依据

2、材料费

材料名称	资金来源	计算依据
金属支架	专项经费	实验需求用量约50根（包括体外降解实验和动物实验），报价。
PLCL	专项经费	支架载药涂层制备材料；总用量需约100g，报价。
六氟异丙醇	专项经费	支架载药涂层制备材料；总用量需约1000mL，报价。
吉西他滨	专项经费	药物原料，约需20g，报价。
顺铂	专项经费	药物原料，约需20g，报价。
CCK-8试剂盒	专项经费	用于检测载药膜与胆管癌细胞共培养药物抗肿瘤增殖活性，报价。
胆汁	专项经费	用于体外胆汁灌流模型持续灌流，研究支架降解及释药解性能；正常人体胆汁生理分泌量为800ml/天，支架释药周期拟6个月，二期体外降解实验共需猪胆汁0.8*180*2=288L，取整300L。
抗体	专项经费	用于组织免疫学实验。
免疫组化试剂盒	专项经费	用于组织免疫学实验。
培养基、血清等细胞实验用试剂	专项经费	用于细胞实验，选用的胆管癌细胞株共4种（EGI-1、FRH-0201、QBC939、HuCCT-1）。
实验裸鼠	专项经费	实验组+对照组拟设8组（空白对照、吉西他滨皮下注射、顺铂皮下注射、吉西他滨/顺铂皮下注射、空载膜植入、吉西他滨载药膜植入、顺铂载药膜植入、吉西他滨/顺铂载药膜植入），每组10只实验动物。共80只。
实验猪	专项经费	实验组+对照组拟设5组（空白对照、空载支架置入、吉西他滨载药支架置入、顺铂载药支架置入、吉西他滨/顺铂载药支架置入），每组4只实验动物。共20只。
实验动物饲料费	专项经费	用于喂养实验动物。
其他相关试剂	专项经费	用于其他实验相关试剂。

3、测试化验加工费

测试化验加工的内容	资金来源	计算依据
其他测试化验加工费	专项经费	支架制备及加工费：单价200元/个，数量50个，金额10千元； 支架载药涂层电镜检测：单价500元/个；数量20个，金额10千元； 支架载药涂层X射线衍射分析：单价500元/个；数量20个，金额10千元； PLCL载药涂层降解和释药规律测试：单价1000/个，数量20个，金额20千元； 3D打印相关技术加工费：金额20千元； 实验动物行肝功能等血清学检测：单价50元/次；数量200次，金额10千元； 实验动物行影像学检查：单价50元/次；数量20次，金额1千元； 实验动物行病理学检查：单价40元/次，数量100次，金额4千元。
其他测试化验加工费	自筹经费	/

4、燃料动力费

/

5、差旅费

参加国内学术交流4人次，每人次2500元。
总计10千元

6、会议费

1) 项目组研讨会，启动与结题各1次，会期1天，邀请专家5人，课题组参会人数约10人。费用明细：午餐费20元/人，茶水费15元/人，单次计 $(20+15) \times 15=525$ 元，共计1050元。
2) 其余每半年1次项目阶段性总结与讨论会，会期1天，课题组参会人数约10人。费用明细：午餐费20元/人，茶水费15元/人，单次计 $(20+15) \times 10=350$ 元，6次共计2100元。
总计约3150元，预算3.2千元

7、国际合作与交流费

/

8、出版/文献/信息传播/知识产权事务费

资料、软件、文献检索、论文印刷和发表、专利申请等。
(1) 资料费(如书籍、期刊)：约2千元
(2) 论文版面费：约10千元
(3) 文献检索费：约1千元
(4) 印刷费：约4千元
总计17千元

9、劳务费

/

10、专家咨询费

项目实施期间就项目及相关领域有关问题咨询专家意见。咨询专家5人次，每人次800元，共4千元。

11、其他费用

/

(二) 间接费用

项目依托单位为组织和支持项目研究而支出的费用以及科研绩效支出。

其中：绩效支出

科研绩效支出

预算说明书附件1 材料费预算明细表

金额单位：千元

填表说明：1. 所购置的各项材料费需填写明细； 2. 资金来源：A. 专项经费、B. 自筹经费； 3. 申请专项经费在20万元及以下时，毋须填写本表。							
序号	材料名称	计量单位	购置数量	单价（元/单位数量）	材料费用	资金来源	计算依据
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5) = (3) × (4) /1000	(6)	(7)
1	金属支架	个	50	600.0	30.0	专项经费	详见预算说明书
2	PLCL	g	100	200.0	20.0	专项经费	详见预算说明书
3	六氟异丙醇	ml	1000	10.0	10.0	专项经费	详见预算说明书
4	吉西他滨	g	20	2000.0	40.0	专项经费	详见预算说明书
5	顺铂	g	20	800.0	16.0	专项经费	详见预算说明书
6	CCK-8试剂盒	个	5	800.0	4.0	专项经费	详见预算说明书
7	胆汁	L	300	10.0	3.0	专项经费	详见预算说明书
8	抗体	个	2	2000.0	4.0	专项经费	详见预算说明书
9	免疫组化试剂盒	个	5	800.0	4.0	专项经费	详见预算说明书
10	培养基、血清等细胞实验用试剂	套	4	5000.0	20.0	专项经费	详见预算说明书
11	实验裸鼠	只	80	100.0	8.0	专项经费	详见预算说明书
12	实验猪	只	20	2000.0	40.0	专项经费	详见预算说明书
13	实验动物饲料费	/	1	20000.0	20.0	专项经费	详见预算说明书
14	其他相关试剂	/	1	11800.0	11.8	专项经费	详见预算说明书
累计					230.8		