



项目批准号	81872036
申请代码	H1617
归口管理部门	
依托单位代码	73000008A0618-1143



818720361011832

# 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：LRP1和GRP78通过VEGF信号通路促进肝癌复发的机制研究

直接费用：25万元      执行年限：2019.01-2020.12

负责人：孟文勃

通讯地址：甘肃省兰州市东岗西路1号

邮政编码：730000      电      话：0931-8356697

电子邮件：mengwb@lzu.edu.cn

依托单位：兰州大学

联系人：孙烜      电      话：0931-8912106

填表日期：2018年08月20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	孟文勃	性 别	男	出生年月	1978年03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	mengwb@lzu.edu.cn		
	电 话	0931-8356697			个人网页			
	工 作 单 位	兰州大学						
	所 在 院 系 所	第一临床医学院						
依托单位信息	名 称	兰州大学					代码	73000008A0618
	联 系 人	孙烜			电子邮件	zrkxk@lzu.edu.cn		
	电 话	0931-8912106			网站地址	www.lzu.edu.cn		
合作单位信息	单 位 名 称							
项目基本信息	项 目 名 称	LRP1和GRP78通过VEGF信号通路促进肝癌复发的机制研究						
	资 助 类 别	面上项目				亚 类 说 明		
	附 注 说 明							
	申 请 代 码	H1617:消化系统肿瘤						
	基 地 类 别							
	执 行 年 限	2019.01-2020.12						
	直 接 费 用	25万元						



## 项目摘要

### 中文摘要:

复发是影响肝癌切除术后转归的关键因素，长期临床研究发现，以AFP为代表的肝癌诊断标记物对复发早期的预警价值不高。寻求特异性强、灵敏度高的复发早期预警分子，仍是降低肝癌术后患者复发率及改善预后的关键问题。我们前期iTRAQ实验发现：肝癌术后复发患者的胆汁及癌组织LRP1水平显著低于对照组，而癌组织GRP78表达显著高于癌旁。文献提示，LRP1和GRP78均参与VEGF信号通路的调控，其在肿瘤转移和复发中起重要作用，但在肝癌复发中的具体分子机理及监测复发的价值尚未明确。本项目拟通过体内外实验，揭示肝细胞表面蛋白LRP1和GRP78调控VEGF信号通路从而影响HCC复发的机制，利用GST-pulldown阐明二者在VEGF通路中的作用靶点及上下游调节的分子机理；通过临床相关性研究，评估胆汁LRP1作为预测肝癌复发体液标记物的潜在价值，为肝癌术后复发临床早期检测及靶向治疗药物研发提供理论依据。

### Abstract:

Cancer recurrence after surgical resection is a key factor affecting prognosis in HCC patients. It has been found in long-term clinical trials that a set of currently used biomarkers for HCC, represented by AFP, are unsatisfactory to predict the early tumor recurrence in HCC. Thus, it is still vital and urgent to find more specific and sensitive biomarkers for the detection of early recurrence of HCC, therefore to improve the prognosis of HCC after tumor resection. Our previous data revealed by iTRAQ proteomic study demonstrated that the expression level of LRP1 was significantly lower in recurrent HCC cancer tissues and HCC recurrent patients' bile, compared to that of in control group, while GRP78 expression was up-regulated in cancer tissues compared to the adjacent tissues. It has been reported that both LRP1 and GRP78 are involved in the regulation of VEGF signaling pathway which play important roles in cancer metastasis and recurrence. However, the underlying detailed molecular mechanisms and the potential of LRP1 and GRP78 as HCC recurrence factors still remain unrevealed. This project aims at investigating the molecular mechanisms of LRP1 and GRP78 to regulate VEGF signaling pathway therefore restrict tumor recurrence by both in vitro and in vivo approaches; discovering the upstream and downstream interacting molecules of LRP1 and GRP78 in VEGF signaling pathway by GST-pulldown assay; evaluating the potential of bile LRP1 as a biomarker in body fluid to predict HCC recurrence by clinical relevance studies, providing more theoretical support for the early detection of recurrence and targeted drug development for HCC.

**关键词(用分号分开):** 肝细胞癌; 复发; 低密度脂蛋白受体相关蛋白1; 葡萄糖调节蛋白78; 血管内皮生长因子

**Keywords(用分号分开):** HCC; Recurrence; LRP1; GRP78; VEGF



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	孟文勃	1978. 03	男	主任医师	博士	兰州大学			项目负责人	7	
2	林延延	1985. 05	男	医师	硕士	兰州大学			细胞及动物实验指导与参与	8	
3	苏刚	1977. 11	男	讲师	硕士	兰州大学			基础实验技术及思路指导	7	
4	朱克祥	1969. 10	男	副主任医师	博士	兰州大学			临床研究指导	7	
5	岳平	1982. 04	男	主治医师	硕士	兰州大学			临床实验指导和实施	8	
6	白冰	1983. 01	男	博士生	硕士	兰州大学			动物实验参与	10	
7	张金铎	1991. 11	男	硕士生	学士	兰州大学			细胞实验实施	10	
8	付文康	1996. 01	男	硕士生	学士	兰州大学			细胞实验实施者	10	
9	穆培磊	1993. 12	男	硕士生	学士	兰州大学			临床实验实施	10	
总人数			高级		中级		初级		博士后	博士生	硕士生
9			2		2		1			1	3



## 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：81872036

项目负责人：孟文勃

金额单位：万元

序号	科目名称	金额
1	项目直接费用合计	25.0000
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	16.4800
7	3、测试化验加工费	3.0000
8	4、燃料动力费	0.00
9	5、差旅/会议/国际合作与交流费	0.2800
10	6、出版/文献/信息传播/知识产权事务费	2.2000
11	7、劳务费	2.8000
12	8、专家咨询费	0.2400
13	9、其他支出	0.00



## 预算说明书（定额补助）

（请按照《国家自然科学基金项目预算表编制说明》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≥10万元的设备费等内容进行必要说明。）

一、直接费用 共计：25.00万元

1. 材料费：共计：16.48万；

LRP1、GRP78、VEGF、VEGFR2抗体3000元\*15=4.50万元，鼠、兔二抗1800元\*2=0.36万元，组织芯片15000元\*1=1.5万元，LRP1 ELISA试剂盒6000元\*2=1.20万元，免疫组化试剂盒及相关试剂1.00万元，CCK8试剂盒2000元\*4=0.80万元，流式细胞仪试剂盒3000元\*6=1.80万元，PCR反转录试剂盒3000元\*5=1.50万元，SYBR试剂盒2000元\*8=1.60万元，Transwell小室200元\*20个=0.40万元；蛋白A/G磁珠2100元\*2=0.42万元；实验相关耗材（96孔板、6孔板、24孔板、培养基、血清、抗体稀释液、枪头、离心管、8连管等）1.40万元。

2. 测试化验加工费：共计：3.00万元；

标本采集材料及试验耗材（肿瘤标记、生化检测试剂）约1.00万元，质粒构建5000元\*4=2.00万元。

3. 差旅/国际合作与交流费：共计：0.28万元；

计划2人进行学术交流，项目期间预计出访1次，每次出访时间约3天，预计每次往返车票500元，每天住宿费200元、伙食补助等100元，共计0.28万元；

4. 出版/文献/信息传播/知识产权事务费：共计：2.20万元；

1): 预计发表文献2篇，平均每篇1.0万元，共计2.00万元；

2): 购买研究相关专业文献资料约需0.2万元。

5. 劳务费： 共计：2.80万元；

项目组共有4人参加本项目的研究工作，其中博士研究生1人，硕士研究生3人，博士研究生参与时间10月，劳务费500元/月，共1.00万元；硕士研究生参与时间10月，劳务费300元/月，共1.80万元；共计2.80万元。

6. 专家咨询费： 共计：0.24万元

计划请同行业内高级专业技术职称人员会议咨询对研究思路、方法、技术进行指导：每人每天2400元（税前）计算，每人每次约1天，预计咨询1人次，共计0.24万元。

7. 其他支出 0.00万元

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：81872036），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>						