



121

项目批准号	81802777
申请代码	H1602
归口管理部门	
依托单位代码	26607108A0721-1345



818027771011314

国家自然科学基金委员会 资助项目计划书

资助类别: 青年科学基金项目

亚类说明: _____

附注说明: _____

项目名称: NF- κ B诱导YAP磷酸化调控mTOR通路参与胃黏膜炎症恶性转化分子机制研究

直接费用: 20.5万元 执行年限: 2019.01-2021.12

负责人: 李晓宇

通讯地址: 山东青岛江苏路16号

邮政编码: 266003 电 话: 0532-82911303

电子邮件: lixiaoyu05@163.com

依托单位: 青岛大学

联系人: 孙岫 电 话: 0532-85953353

填表日期: 2018年08月19日

591

国家自然科学基金委员会制

Version: 1.011.314

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	李晓宇	性 别	女	出生年月	1980年02月	民 族	汉族
	学 位	博士			职 称	主治医师		
	是否在站博士后	是			电子邮件	[REDACTED]		
	电 话	[REDACTED]			个人网页	[REDACTED]		
	工 作 单 位	青岛大学						
	所 在 院 系 所	附属医院						
依托单位信息	名 称	青岛大学					代	[REDACTED]
	联 系 人	[REDACTED]						
	电 话	[REDACTED]						
合作单位信息	单 位 名 称							
	中国海洋大学							
项目基本信息	项 目 名 称	NF- κ B诱导YAP磷酸化调控mTOR通路参与胃黏膜炎症恶性转化分子机制研究						
	资 助 类 别	青年科学基金项目				亚 类 说 明		
	附 注 说 明							
	中 请 代 码	H1602:肿瘤发生			H1617:消化系统肿瘤			
	基 地 类 别							
	执 行 年 限	2019.01-2021.12						
	直 接 费 用	20.5万元						

项目摘要

中文摘要:

胃黏膜肠上皮化生及上皮内瘤变为胃癌前病变,是慢性胃炎转化成胃癌或被治愈的关键节点,但具体作用机制不明。项目组前期研究发现:炎症因子TNF- α 可直接或通过NF- κ B激活YAP促进胃黏膜炎症恶性转化,干扰YAP可显著抑制此事件,提示YAP在致癌变中具有重要地位。IRF3是YAP正调控因子,靶向抑制IRF3/YAP能显著抑制胃癌移植瘤生长。故推测炎症因子通过磷酸化YAP以及mTOR通过自噬调控IRF3/YAP促进胃黏膜炎症恶性转化。本研究拟构建胃黏膜炎症恶性转化细胞系与PDX小鼠模型,用慢病毒干扰、染色质免疫沉淀等方法,在转录水平、蛋白水平及翻译后修饰水平研究Hippo-YAP、mTOR-YAP及NF- κ B/IRF3-YAP复杂网络调控机制,重点探索化合物或抑制剂激活Hippo和mTOR干扰该调控网络,或干扰IRF3/YAP,对肠上皮化生/上皮内瘤变的作用,为治疗胃癌前病变提供新的思路 and 理论依据。

Abstract:

Intestinal metaplasia and intraepithelial neoplasia are the precancerous lesions of gastric cancer. They are the key nodes of chronic gastritis transforming to gastric cancer or be cured, but the specific mechanism is unknown. Previous studies of our research group revealed that inflammatory factor TNF- α can directly or through NF- κ B activate YAP to promote the inflammatory malignant transformation of gastric mucosa. Interfering YAP can significantly inhibit this event, suggesting that YAP plays an important role in gastric carcinogenesis. IRF3 is the positive regulator of YAP, and the target inhibition of IRF3/YAP can apparently inhibit the growth of gastric transplant tumors. Therefore, it is speculated that inflammatory factors can promote the inflammatory malignant transformation of gastric mucosa by phosphorylating YAP and regulating IRF3/YAP by mTOR through autophagy. This study is to construct the gastric mucosa inflammatory malignant transformation cell lines and PDX mice models, using lentiviral interference and chromatin immunoprecipitation method, to clarify the complex network regulation mechanism among Hippo-YAP, mTOR-YAP and NF- κ B/IRF3-YAP, at mRNA level, protein level and post-translational modification levels. Our research will focus on the activation of Hippo and mTOR by compounds and inhibitors to interfere this regulating network, or IRF3/YAP, to determine the effect on intestinal metaplasia / intraepithelial neoplasia, and provide new ideas and theoretical basis for the treatment of gastric precancerous lesions.

关键词(用分号分开): C07_胃肿瘤; Hippo-YAP; mTOR; 炎症; IRF3

Keywords(用分号分开): gastric tumor; Hippo-YAP; mTOR; inflammtion; IRF3

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			项目分工	每年工作 时间 (月)
1	李晓宇	1980.02	女	主治医师	博士	青岛大学	[Redacted]		项目负责人	7
2	邱培菊	1982.06	女	讲师	博士	中国海洋大学			慢病毒干扰、染色质免疫沉淀等分子生物学实验	6
3	任琳琳	1988.04	女	医师	博士	青岛大学			细胞模型建立、细胞培养等	6
4	宋巧玲	1987.04	女	博士后	博士	中国海洋大学			PDX动物模型建立和动物实验	8
5	郭英杰	1991.01	女	博士生	硕士	青岛大学			临床标本采集和免疫组化等	10
6	隋云龙	1992.03	男	硕士生	学士	青岛大学			动物实验	10
7	宿凡	1993.12	女	硕士生	学士	中国海洋大学			RT-PCR, western等分子生物学实验	10
总人数				高级	中级		初级		博士生	硕士生
7				0	2		1		1	2

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：81802777

项目负责人：李晓宇

金额单位：万元

序号	科目名称	金额
1	项目直接费用合计	20.5000
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	11.3000
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	1.5000
10	6、出版/文献/信息传播/知识产权事务费	2.0000
11	7、劳务费	2.7000
12	8、专家咨询费	0.0000
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。)

项目资金直接费用20.50万元。与合作单位已签署经费使用协议,共转给合作单位6.70万元。

项目资金支出明细:

1. 设备费0.00万元

本项目所需设备齐全,不需要设备购置费、设备试制费和设备改造与租赁费。

2. 材料费11.30万元,其中转给合作单位1.00万元。

(1) 原材料/试剂/药品购置费:

细胞培养基、血清、培养瓶等相关试剂耗材:1640培养液500ml/瓶,约100瓶,50元/瓶 \times 100瓶=0.50万元;胎牛血清100ml/瓶,约20瓶,300元/瓶 \times 20瓶=0.60万元;细胞培养瓶(Coming 430720)75cm²/个,约300个,10元/瓶 \times 300个=0.30万元。此项目共计1.40万元。

(2) 分子生物学实验相关试剂耗材:

免疫组化和Western blot一抗、二抗,共需要检测YAP,p-YAP,Mst1,Lat1,TEAD1,CDX2,PTEN,P53,NF- κ B p65,IRF3等共17种,0.20万元 \times 17=3.40万元;RT-PCR试剂盒5000元/个,约4个,0.50万元/个 \times 4个=2.00万元;病毒转染和目标基因干扰或过表达慢病毒载体及包装系统1.00万元;荧光素酶报告基因实验所需耗材约1.50万元;染色质免疫沉淀所需试剂盒等费用,约1.00万元。此项目共计8.90万元。

(3) 实验动物购置费:

实验需饲养小鼠约60只,50元/只 \times 100=0.30万元;实验室饲养4-6月,饲养费约0.50万元;标本收集保存费及临床观察模型鉴定费约需0.20万元。此项目共计1.00万元。

3. 测试化验加工费3.00万元,转给合作单位3.00万元。

引物合成,17个因子,每个因子250元,正反链,共计0.85万元;siRNA转染,约需1.55万元;凝胶阻滞分析法所需探针约需0.60万元。本项目共计3.00万元。相关实验在合作单位中国海洋大学完成,该项目经费转拨给合作单位,共计3.00万元。

4. 燃料动力费0.00万元

5. 差旅/会议/国际合作与交流费1.50万元

为满足学术交流和成果展示的目的,特安排参加国际、国内学术会议1人次。此项目共计1.50万元。

6. 出版/文献/信息传播/知识产权事务费2.00万元

论文版面费约1.00万元;课题查新及鉴定费1.00万元;共计2.00万元。

7. 劳务费2.70万元,转给合作单位2.70万元。

本实验共有博士后1名,每人每年0.40万元;博士研究生1名,每人每年0.30万元;硕士研究生2名,每人每年0.10万元。共计2.70万元。

8. 专家咨询费0.00万元。

9. 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：81802777），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）： 2018年9月10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 style="text-align: center;">  </p>														
本栏目由基金委填写	<p>科学处审查意见：</p> <p style="text-align: center; font-size: 24px; color: blue;">请按计划书内容执行</p> <p>建议年度拨款计划（本栏目为自动生成，单位：万元）：</p> <table border="1" data-bbox="293 900 1056 1012"> <tr> <th>年度</th> <th>总额</th> <th>第一年</th> <th>第二年</th> <th>第三年</th> <th>第四年</th> <th>第五年</th> </tr> <tr> <td>金额</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p>负责人（签章）： 年 月 日</p>	年度	总额	第一年	第二年	第三年	第四年	第五年	金额						
	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 style="text-align: center; font-size: 24px; color: blue;">同意科学处意见</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>														

山东省高等医学教育 研究中心文件

2019[1]号

关于公布 2019 年山东省高等医学教育研究中心 科研规划课题的通知

各成员单位：

经过省高等医学教育研究中心组织专家委员会评审，确定以下课题作为省高等医学教育研究中心第九批教育科研规划课题（详见附件）。请各成员单位酌情给予每项课题不低于 2000 元的经费资助。接此通知后尽快通知各课题负责人。

省高等医学教育研究中心办公室将于 2020 年 6 月进行第九批立项课题中期检查。检查通知将提前发至各成员单位兼职秘书。相关事宜请各课题负责人及时与本单位兼职秘书及中心办公室联系。

中心办公室联系电话：0531-88382102 邮箱：lvhong@sdu.edu.cn 或 lvhong3206@163.com 。

山东省高等医学教育研究中心

2019 年 7 月 28 日

附件：2019 年山东省高等医学教育研究中心第九批教育科研规划课题立项名单

附件：2019 年省高等医学教育研究中心第九批教育科研规划课题立项名单

序号	课题编号	课题名称	类别	起止时间	负责人	课题组成员	所在单位
1	YJKT201901	临床实习护生心理压力源问题及对策研究--以青岛大学护理学院为例	综合	2019.6-2021.6	刘恒	杨富国 杨秀玲 刘翠萍 刘婷 韩晶	青岛大学医学部
2	YJKT201902	后慕课时代“局部解剖学”课程考试考核模式的改革探讨	综合	2019.7-2021.6	金利新	陈忠恒 王双燕 夏玉军 谷方 沈若武 单涛	青岛大学医学部
3	YJKT201903	关于儿科医学生法律意识培养和应用探讨	综合	2019.6-2021.6	王玲珍	孙立荣 杨静 孙妍 袁勇 王艺霖	青岛大学医学部
4	YJKT201904	翻转学堂对儿科学住院医师临床技能及临床思维能力的培养	综合	2019.6-2021.6	孙立荣	王玲珍 泥永安 杨静 张雪	青岛大学医学部
5	YJKT201905	新媒体时代中医院校大学生思想政治教育创新研究	综合	2019-2021	王卫国	陈德强 徐展望 管华鹏 邹富琴 张瑞	山东中医药大学
6	YJKT201906	以传承为核心的中医经典课程教学模式探索与实践研究	综合	2019-2021	吴建林	丁元庆 张按玲 温雅 徐胤聪 王瑾 宋婷 高振梅 唐赛雪 于成 李雪君 宋素花 刘芳	山东中医药大学
7	YJKT201907	基于混合学习的师承教育平台构建研究	综合	2019-2021	李延军	郭栋 范磊 马志庆 魏国辉 李明 岳路 李春娥	山东中医药大学
8	YJKT201908	基于“一带一路”来华留学生的齐鲁中医药文化传播研究	综合	2019-2021	向楠	金一兰 田思胜 马舒 杨晨曦	山东中医药大学
9	YJKT201909	互联网+BOPPS 教学模式在留学生医学教育中的探索与研究	综合	2019-2021	王芙蓉	高杰 夏雷 张颖颖	山东中医药大学
10	YJKT201910	心理语言类型视阈下外语教学对促进医学院校学生对外交流的策略研究	综合	2019.5-2021.5	张岩	武和平 赵德会 秦金红	山东第一医科大学
11	YJKT201911	以“对分课堂”撬动学生核心素养体系飞跃的专业基础课教学	综合	2019.9-2021.12	王虹	张宏志 刘正 宋大鹏 马敏	山东第一医科大学
12	YJKT201912	基于逻辑思维能力和创新能力培养的药剂学课程教学改革研究	综合	2019.9-2021.5	李菲	侯会美 郝吉福 毕研平 王建筑 孙明爽 张吉梅	山东第一医科大学
13	YJKT201913	综合评价制度及分数模型在医学教育中的应用	综合	2019.5-2021.5	陈娟	刘桂娟 岳超 钱静静 孙艳丽 韩晓明 宋枚枚	山东第一医科大学
14	YJKT201914	医药院校药理学课程思政教育的探索与实践	综合	2019.7-2021.6	高山	周延萌 王晓丹 高永峰 张继国 赵晓民 王德才	山东第一医科大学

15	YJKT201915	新旧动能转换背景下药学专业“一平四端”创新创业体系构建研究	综合	2019.5-2021.6	石玮玮	阎芳 张维芬 郑爱丽 张剑 赵春贞 任兰会 焦玉伟	潍坊医学院
16	YJKT201916	新时代大思政格局下“立德树人”医德教育模式构建创新研究	综合	2019.5-2021.6	杨萍	徐玉梅 于芳 刘翠 刘明 刁传秀	潍坊医学院
17	YJKT201917	以岗位胜任力培养为核心的医学检验技术专业虚拟仿真平台建设及应用	综合	2019.5-2021.6	赵荣兰	伊正君 李猛 彭效祥 高昆山 李恒 孟祥英 乔晋娟 李倩 宋伟	潍坊医学院
18	YJKT201918	基于OBE理念的应用型临床医学人才培养模式探索与实践	综合	2019.5-2021.6	汲蕊	王玉良 梁淑娟 高伟 郝荣霞 李玉霞 管志玉	潍坊医学院
19	YJKT201919	基于PACS的影像断层解剖学数字平台的优化与应用	综合	2019.5-2021.6	董鹏	龙金凤 陈岚芬 秦晓强 孙涛 宁厚法 孙业全	潍坊医学院
20	YJKT201920	STEM教育在卫生信息化综合实践中的应用研究	综合	2019.5-2020.5	司莹莹	曹高芳 李继宏 于微微 杨春波 刁丽娟	滨州医学院
21	YJKT201921	高等教育国际化背景下山东省属高校中外合作办学质量评价研究	综合	2019.12-2021.8	李继宏	曹高芳 于微微 相静 司莹莹 李炯	滨州医学院
22	YJKT201922	基于“互联网+”视阈下翻转课堂联合TBL教学在口腔组织病理学中的探索	综合	2019.7-2021.6	王霞	孙维克 高月华 张莉 蔡建娜	滨州医学院
23	YJKT201923	体质标准化病人结合案例教学法在中医诊断学教学中的研究与实践	综合	2019.9-2021.8	王科军	叶蕾 于晓飞 于东林 曹卫友 姜侠	滨州医学院
24	YJKT201924	基于慕课的理论-实验一体化-小组讨论教学模式在基础医学教学中的应用	综合	2019.6-2020.6	张连双	张洪芹 王东 时彦 赵伟 李红星 蔡恒 侯云	滨州医学院
25	YJKT201925	产学研融合机制下医学检验应用型人才培养模式的创新研究	综合	2019.6-2021.12	邵泽委	孙炜炜 李秀真 王业全 马娜 周建伟 张凯 李文娟 张斌 别庆丽	济宁医学院
26	YJKT201926	跨学科医学英语教学策略的研究与实践	综合	2019.07-2021.12	司梦	金文 王磊 杨森 李红梅	济宁医学院
27	YJKT201927	医学院校大学生同情意识教育的路径探究	综合	2019.6-2021.5	张丽芳	朱红昌 孟朝 徐敏祥 王梦涵 吕波 董倩倩	齐鲁医药学院
28	YJKT201928	基于蓝墨云班课的翻转课堂教学改革实践——以《CT与MRI检查技术》为例	综合	2019.6-2021.6	王夕欣	王帆 齐德明 王哲 袁虎 袁梦 王欣淼	齐鲁医药学院
29	YJKT201929	协同创新视角下临床医学生实践能力培育路径研究	应用研究	2019.7-2021.6	郑丽莉	邢朝云 吴国风 董伟 朱述英 刘永 孙晓明 陈丙春 张倩	山东协和学院

30	YJKT201930	新旧动能转换背景下医学检验技术专业临床模拟实验室建设研究与实践	应用研究	2019.6-2021.9	白婧	朱述英 王海燕 刘永 崔春晓 和静 赵玲潇	山东协和学院
31	YJKT201931	新旧动能转换背景下应用型医学技术类本科生考核评价体系研究	应用研究	2019.6-2021.6	朱述英	刘永 董伟 徐艳 李文超 张淼 赵金凤	山东协和学院
32	YJKT201932	信息环境下基础医学课程混合式教学研究	应用研究	2019.12-2021.12	霍雨艳	饶冬梅 赵玲潇 李文超 白婧 崔春晓	山东协和学院
33	YJKT201933	智能课堂在医学基础课程中的应用研究	应用研究	2019.6-2021.6	邢朝云	董伟 郑丽莉 李婷婷 饶冬梅 宋华园 吴国风 孙利	山东协和学院
34	YJKT201934	以案例透视医学影像技术岗位中医学伦理与法律法规的研究	综合	2019.9-2021.9	曹琰	刘芳 郑志刚 刘丽 林佳恒 方立亿	山东医学高等专科学校 (济南校区)
35	YJKT201935	“互联网+”时代高职院校教师教研能力提升研究	综合	2019.9-2021.10	李文杰	赵炎 傅春华 曲滨鹏 李肖晓 王照娟 吴佗 崔娟娟 王良 张恒彬 李新	山东医学高等专科学校 (济南校区)
36	YJKT201936	儒家文化背景下的山东省德育工作特色研究	综合	2019.9-2021.9	马红	房颖 姚晓燕 牛海燕 何法宣	山东医学高等专科学校 (济南校区)
37	YJKT201937	医学高职院校利用混合教学模式提高课堂教学质量的现实路径研究	综合	2019.5-2020.12	周晓	钱程 李宪孟 吕娇 夏丹	山东医学高等专科学校 (临沂校区)
38	YJKT201938	高职医学院校英语教师信息素养现状调查与专业发展研究	综合	2019.12-2021.6	吕建秀	高树记 郑国锋 陈锋 肖莉 张晓瑶	山东医学高等专科学校 (临沂校区)
39	YJKT201939	信息化条件下内科护理学见习教学改革的研究	综合	2019.6-2021.6	谭鹏	庄园 公倩 范新蕾 袁学敏 孙杰 鲍宇 胡娜	山东医学高等专科学校 (临沂校区)
40	YJKT201940	信息化背景下高职医学院校过程性考核的研究与实践	综合	2019.3-2021.8	徐燕	邵世滨 丁倩 左超 能昌会 魏尧悦 尹春力	山东医学高等专科学校 (临沂校区)
41	YJKT201941	“微创新”理论视角下医学专科学校英语微课资源的专题化建设与应用研究	综合	2019.6-2021.12	张英	高树记 左桂春 于群 朱迪 张晓瑶 李娜	山东医学高等专科学校 (临沂校区)
42	YJKT201942	基于医药行业企业需求的学生职业能力评价体系及培养途径研究	综合	2019.6-2021.9	张一文	刘晓庆 李明 陈晓艳 申芳芳	山东中医药高等专科学校
43	YJKT201943	中医药高职院校药物制剂技术专业顶岗实习课程化管理的研究与实践	综合	2019.6-2021.5	何方正	沈伟 林莉莉 刘晓庆 李波 高树自	山东中医药高等专科学校

44	YJKT201944	“双师素质”视角下医学高职院校临床教师队伍建设及培养研究	综合	2019.5-2021.5	李娇	辛先贵 李朋 宋维彬 沈伟 何方正 黄学英	山东中医药高等专科学校
45	YJKT201945	基于医养结合的高职高专护理实践教学体系研究	综合	2019.5-2021.5	辛先贵	李娇 刘玉明 宋维彬 黄维芝 董如雪 董翠红	山东中医药高等专科学校
46	YJKT201946	基于现代学徒制的医药类专业中师徒关系现状研究与对策建议	应用研究	2019.9-2021.8	于明宇	武彩霞 王坤荣 李炜 梁少帅 刘菲 王大伟	山东中医药高等专科学校
47	YJKT201947	“互联网+”模式下高职院校教师职业素养建构与优化研究	综合	2019.6-2021.6	赵红霞	代爱英 田凤娟 王明 蒋红霞 黄磊 刘艳艳 王磊	菏泽医学专科学校
48	YJKT201948	“德医兼优”全程医德教育模式在生理学课程中的实施路径研究	综合	2019.6-2021.8	吕昆	闫长虹 陈宝琅 郭新庆 吕明 刘慧霞 陈文 晁叶青 邢乾乾 吴林 石山慧	菏泽医学专科学校
49	YJKT201949	信息化背景下的高职基础医学实验室安全准入体系的建设和实践	综合	2019.6-2021.5	郭新庆	刘艳艳 李阁 陈文 范盛然 张勇 郝丽瑾 刘卫东 李松齐 刘稳柱	菏泽医学专科学校
50	YJKT201950	基于信息化教学的人体解剖学过程性考核模式改革研究	综合	2019.6-2021.7	田荆华	薛爱芹 孙敏 张争辉 郭新庆 刘胜 王海蓉 高冠奇 朱明慧 薛兰 张东方	菏泽医学专科学校
51	YJKT201951	新时代中国传统医德文化融入医学高职院校教育的路径探究——以菏泽医专为例	综合	2019.6-2020.12	刘丽清	李翠云 曹娟 郭树榜 赵文星 陈劼 王旭	菏泽医学专科学校
52	YJKT201952	基于里程碑理念的住院医师规范化培训体系研究	综合	2019.6-2021.5	马瑞欣	王超郝大鹏李宇张颖袁芳徐文迪徐晓凤王小玮	青岛大学附属医院
53	YJKT201953	“亚专科临床科研团队式培养模式”在临床医学专业学位论文培养中的创新研究	综合	2019.6-2021.5	李晓宇	卢芳 田彬彬 张翠萍 江月萍 孔心涓 毛涛 丁雪丽 关鸽 胡松 闵从从 任琳琳 高丽	青岛大学附属医院
54	YJKT201954	以内科会诊问题及典型案例为补充的外科专业学位研究生综合培养体系的构建和实施效果评价研究	综合	2019.6-2021.5	丁雪丽	荆雪 田彬彬 孔心涓 李晓宇 王超 马利丹	青岛大学附属医院
55	YJKT201955	以胜任力为导向创新口腔医学教学模式的改革与研究	综合	2019.6-2021.5	邓靖	谷方 潘克清 赵红梅 王帅 郭琤	青岛大学附属医院
56	YJKT201956	集束化(Bundle)教学提高专业学位研究生重症医学培训效果的探讨	综合	2019.6-2021.5	邢金燕	滕金龙 李境 卢芳 韩小宁 王诗博 江泽宇	青岛大学附属医院
57	YJKT201957	基于中医经典理论思维模式的住院医师规范化培训教学模式研究	综合	2019.5-2021.6	林伟刚	杨军 刘春梅 丁元庆 许丹丹 唐慕雪 李雪君 于成	山东中医药大学附属医院
58	YJKT201958	基于互联网新技术探讨中医药文化 传承的新途径	综合	2019.5-2021.6	吕玉婷	于容 公洁 董美辰	山东中医药大学附属医院

59	YJKT201959	实习教学路径在保健科护理教学中的构建研究	综合	2019.5-2021.6	孙珊珊	赵惠兰 于胜艳 王小霞 程钰 孙凤 张文玉	山东中医药大学附属医院
60	YJKT201960	中医研究生虚拟加真实场景下特色脉诊技术阶梯化培训的研 究	综合	2019.5-2021.6	滕晶	闫伟 杨琳 齐向华 康晨 张文杰 丁晓 张琦	山东中医药大学附属医院
61	YJKT201961	CBL 教学法在《中医眼科学》教学中的应用研究	综合	2019.5-2021.6	朱晓林	公洁 张云松 郭承伟 杨颖 陈美荣	山东中医药大学附属医院
62	YJKT201962	基于 BOPPPS 教学模式的诊断学教学研究	综合	2019.6-2021.12	施会山	邢姗姗 胡英华 郝云萍 孔春妍	山东中医药大学第二附属医院
63	YJKT201963	双语教学在《眼视光学理论和方法实验》在线课程的应用研究	综合	2019.7-2021.6	林潇	吴建峰 唐红迎 毕宏生 李洋 吕太亮 卢秀珍 季鹏 张莲 霍文杰	山东中医药大学附属 眼科医院
64	YJKT201964	眼科专业学位研究生教学案例的开发与评价	综合	2019.5-2021.4	邓爱军	夏飞 郝风芹 李艳 李娜	潍坊医学院附属医院
65	YJKT201965	翻转查房在内科学专业学位研究生教育中的研究	综合	2019.7-2021.7	杜爱玲	李敬田 张泉 秦丽敏 刘晓红 刘美娟 高文风 李香 玲	潍坊医学院附属医院
66	YJKT201966	标准化病人结合案例教学法在肿瘤学住院医师规范化培训教 学中的探索	综合	2019.7-2021.7	孙秀梅	刘锦 王秀莹 王文浩 王玲 毕茜 孙希瑞	潍坊医学院附属医院
67	YJKT201967	专业学位研究生医患沟通能力培养研究	综合	2019.7-2021.7	高文风	邸大琳 柴春香 官春晓 刘润荣 石福燕 苏玉华 张 明	潍坊医学院附属医院
68	YJKT201968	基于科研实践的大学生创新能力模式的构建与实施	综合	2019.5-2021.5	陈蕾	邸大琳 王占聚 孟洁 李进 刘永 于杰	潍坊医学院附属医院
69	YJKT201969	住院医师规范化培训形势下外科临床专硕培养模式探索	综合	2019.5-2020.5	梅延辉	胡鹏 高艳玲 张冰 刘春远 苏庆国	滨州医学院附属医院
70	YJKT201970	基于马萨米姆式翻转课堂的口腔黏膜病学教学模式的构建	综合	2019.6-2020.6	慈浩栗	杨勇 李言君 孙维克 王爱芹	滨州医学院附属医院
71	YJKT201971	并轨模式下专业学位硕士研究生培养质量调查研究	综合	2019.6-2020.6	周超	孙聪聪 张晓敏 周荣佼 孙经武 许昌 田梗	滨州医学院附属医院
72	YJKT201972	以临床岗位胜任力为导向的妇产科情景模拟教学模式及评价 体系的构建	综合	2019.6-2020.6	张磊磊	张晓敏 何森龙 董艳军 王晓乐 张传厚 祖萌	滨州医学院附属医院
73	YJKT201973	基于医师资格考试分阶段考试的标准化解病人队伍与案例库标 准化建设与应用研究	综合	2019.5-2020.12	张晓敏	周超 孙培 孙晓彤 李江 张磊磊 安强	滨州医学院附属医院
74	YJKT201974	LBL 结合 CBL 在非临床专业神经病学理论课中的应用	综合	2019.9-2020.12	张振	李春柳 詹政 唐友梅 李国静 邹蓉	滨州医学院烟台附院

75	YJKT201975	以临床教师胜任力为导向的附属医院教师发展中心建设研究	综合	2019.11-2021.06	黄瑾	倪虎波 李春柳 朱振利 姜若非 邢伟 王岩 曲韵全	滨州医学院烟台附院
76	YJKT201976	PBL 教学与实习护生评判性思维的相关性研究	综合	2019.11-2021.06	陈树军	张莉莉 高福荣 王巧英 唐晓杰 刘彩虹 曲鲁青 解妍琪	滨州医学院烟台附院
77	YJKT201977	CBL 结合 Seminar 教学模式在牙体牙髓病学临床实习教学中的应用研究	综合	2019.07-2021.06	张莉	王玉良 高月华 王玉敏 吕守腾	滨州医学院烟台附院
78	YJKT201978	医学检验专业英语课程建设及教学改革研究	综合	2019.9-2021.06	曹善楠	宿振国 封建凯 杨金梅 修燕 矫秀	滨州医学院烟台附院
79	YJKT201979	形态学图片竞赛在检验住培医师临床检验实践中的应用	综合	2019.1-2020.12	金呈强	董海新 董凤云 张斌 陆书华 宋辉 别庆丽 李晓哲	济宁医学院附属医院
80	YJKT201980	WPBL 教学法在新生儿复苏术培训中的应用	综合	2019.6-2020.7	李粹	李涛 李粹 任雪云 黄宗宣 张玉岩	济宁医学院附属医院
81	YJKT201981	“雨课堂”教学方法在儿本科教学中应用研究	综合	2019.6-2020.7	任雪云	任雪云 王瑜 李粹 游芳 田玉红 王岁岁	济宁医学院附属医院
82	YJKT201982	翻转课堂在妇产科技能培训中的应用研究	综合	2019.7-2021.7	汤继云	陈慧 朱永宁 刘腾 张良校 李佳保	济宁医学院附属医院
83	YJKT201983	CBL、PBL、SBME 结合应用于临床本科技能教学的研究	综合	2019.6-2020.7	杨春燕	杨春燕 李粹 熊斌 刘宏侠 姜峰 戴雯 黄倩	济宁医学院附属医院

山东省专业学位研究生教学案例库建设项目 申报书

项目名称：消化内科专业学位研究生教学案例库的构建与
实施

学位类别：临床医学

专业领域：生物与医药

培养单位：青岛大学

负责人：李晓宇

起止时间：2018 年 9 月-2019 年 12 月



2018 年 4 月 7 日

山东省教育厅制

1. 基本信息

项目名称	消化内科专业学位研究生教学案例库的构建与实施		
适用课程	内科学		
专业学位类别	临床医学		
专业学位领域	生物与医药		
负责人情况			
姓名	<div></div>		
职称	<div></div>		
联系电话	<div></div>		
主要教学经历（授课名称、起止时间、授课对象等）			
2010 年—2012 年 五年制医学生、七年制医学生见习带教工作			
2012 年—至今 消化内科研究生实习带教工作 消化内科研究生秘书			
2012 年—2015 年 五年制本科生内科学理论课授课			
2015 年— 至今 五年制本科生诊断学理论课授课			
2015 年—至今 留学生内科学理论课英文授课			

教材编写、教学论文及教学研究、科学研究情况

一、教材编写

李晓宇,谢云杰,李海军,鹿松波,曹泽成,路金枝.临床急症与危重症学,西安交通大学出版社,750 千字,2014

二、教学论文

1.李晓宇,田字彬,王雪梅,刘晓英,李丹,丁雪丽,“责任制实习法”对本科临床实习教学效果探讨.中国高等医学教育.2015,2:16-17.

2. 李晓宇,田字彬,王雪梅,单信芝,刘晓英,李丹,张文洁.医学本科生临床实习过程中面临的矛盾和解决办法.中国保健营养.2013,10:6122-6123.

三、代表性论著

1. **Li Xiaoyu**, Zhao Xianzhi, Song Wen, et al. Pseudolaric Acid B Inhibits Proliferation, Invasion and Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Human Pancreatic Cancer Cell. Yonsei Med J. 2018 Jan;59(1):20-27. doi: 10.3349/ymj.2018.59.1.20.

2.**Li Xiaoyu**, Yi Liu, Cuiping Zhang,et al, Stiehopus japonicus acidic mucopolysaccharide inhibits the proliferation of pancreatic cancer SW1990 cells through Hippo-YAP pathway, Oncotarget, 2017 Mar 7; 8(10): 16356–16366. doi: 10.18632/oncotarget.14633. (IF=5.008)

3. **Li Xiaoyu**, Xuejing Qiao, Cuiping Zhang*, et al. Protective Effect of Holothurian Intestine Against Indomethacin Induced Gastric Mucosal Damage in Rats, Journal of Ocean University of China.2017;16(3):547-554. doi: 10.1007/s11802-017-3297-5.

4. Niu Qinghui, **Li Xiaoyu**, Xia Di, Jiang Yueping, Tian Zibin*, Bian Cheng, Zhang Cuiping, Liu Pei, Zhang Fengjuan, Yang Yuling, Wang Guanglan. MicroRNA-186 affects the proliferation of tumor cells via yes-associated protein 1 in the occurrence and development of pancreatic cancer.Exp Ther Med. 2017 Sep;14(3):2094-2100. doi: 10.3892/etm.2017.4770. Epub 2017 Jul 11.

四、科研课题

1. 中国博士后科学基金面上资助项目, 2017M612221, 胃黏膜炎症恶性转化信号转导调控网络研究, 2017,6-2019,6, 5 万元, 主持

2. 山东省高等学校科研发展计划, J15LL5T, NF-kB 调控 Hippo-YAP 信号通路在胃黏膜炎症恶性转化中的作用研究, 2016/01-2018/12, 自筹经费, 在研, 主持

五、科研奖励

李晓宇 (2/6), 血清蛋白质组学策略探索胰腺癌早期诊断标志物及相关胰腺疾病研究, 山东省医学会, 科学技术进步奖, 三等奖, 2015 (田字彬, 李晓宇, 张翠萍, 徐永红, 张琪, 丁雪丽)

李晓宇 (2/7), 牡蛎提取物对酒精性肝病的功效与临床应用, 山东省药学会, 科学技术奖, 三等奖, 2015 (张翠萍、李晓宇、田字彬、江月萍、张琪、赵清喜、牛庆慧)

项目组成员情况			
姓名	所属专业	研究方向	主要负责内容
张鲲鹏	内科	内科疾病	案例库审核
田字彬	消化内科	胰腺疾病与肠内营养	胰腺疾病
张翠萍	消化内科	胃肠动力	胃肠动力性疾病
江月萍	消化内科	超声内镜	消化系统肿瘤
徐永红	消化内科	病毒性肝病、肝硬化	肝脏疾病
武军	消化内科	炎症性肠病	炎症性肠病
张琪	消化内科	消化性溃疡	消化性溃疡与腹痛
丁雪丽	消化内科	自身免疫性疾病	案例库资料收集与整理
刘华	消化内科	小肠镜与胶囊内镜	案例库资料收集
项目组成员主讲课程			
任课教师	课程名称	授课对象 (博士/学术型硕士/专业学位型硕士)	备注
张鲲鹏	消化内科疾病概述	专业学位型硕士	
田字彬	急性胰腺炎	博士/专业学位型硕士	博士生导师
张翠萍	胃食管反流病	专业学位型硕士	硕士生导师
江月萍	自身免疫性胰腺炎	专业学位型硕士	硕士生导师
徐永红	肝硬化	专业学位型硕士	硕士生导师
武军	炎症性肠病	专业学位型硕士	副教授
张琪	消化性溃疡	专业学位型硕士	副教授
丁雪丽	自身免疫性肝炎	专业学位型硕士	
刘华	小肠疾病	专业学位型硕士	

2. 立项依据

项目的建设意义；国内外建设概况、发展趋势；应用前景；前期已开展的相关工作；特色及创新性

硕士研究生教育，应重视逻辑思维、独立自学、分析解决临床问题等综合能力的培养。如何使学生在较短的时间内接触更多经典病例，既能够理论与实践相结合，又能够培养学生良好的问诊、系统的体格检查、人文关怀和沟通技巧等能力，进而形成较好的临床诊治思维，是我们临床实践教学工作亟待解决的问题。案例教学模式，区别于传统的“灌输式”教学，是一种集启发式、参与式、民主式为一体的全新教学模式。“以病例为先导，以问题为基础，以学生为主体，以教师为主导”，侧重实践性、能动性和创造性，有利于学生理论知识的掌握和实践技能的提高，更强调对医学生的临床实践能力和临床思维能力的培养。

一、案例库的构建

作为教学医院，如何让学生充分从临床实践中，掌握理论知识，完成从理论到实践的完美结合，是困扰我们的一个长期问题。目前医患关系紧张，患者不配合，典型病例患者住院时间有限，不便反复询问病史等，影响了研究生临床学习效果。

为解决这一问题，根据教学大纲目的和要求，构建消化内科案例库，组织学生针对案例内容，运用所学知识进行思考、分析、讨论和交流，从而提高学生分析问题和解决问题能力。案例教学有利于教学相长，有利于充分调动学生学习主动性，生动具体、直观易学，能够集思广益。

将临床真实病例的诊治过程通过文字、图片、录像等形式进行整理和归纳，并精心设计问题，录入电脑，制作成为课件形式。选取典型病例包括：浅表性胃炎、胃溃疡、十二指肠溃疡、反流性食管炎、胰腺炎、消化道出血、食管静脉曲张、消化道出血、溃疡性结肠炎、结肠息肉电切术、结肠息肉、胃癌、结肠癌、肝硬化、肝癌、胰头癌、胆囊炎、胆结石、肝囊肿、肝血管瘤等疾病。每种疾病有完整的主诉、病史、检查结果、诊断、治疗过程。特别是典型而又少见的内镜下表现，也纳入案例库，这些胃肠镜图文报告以及CT报告等，极大激发了学生的学习兴趣 and 求知欲，使学生对消化内科疾病有了更为全面的认识、理解和掌握。

二、案例库构建思路

（一）以“典型案例”熟悉常见病诊治

以多发病和常见病为原则，选择典型案例。能体现专科特色的疾病，能让学生通过某一典型案例，了解该病的起病形式、发作特点、进展过程、治疗原则及预后情况。由浅入深，由易入难，循序渐进的了解本专业疾病。

（二）以“疑难案例”锻炼临床思维

在学生对本专业常见病、多发病初步了解的基础上，适当提出几个疑难案例来分析。选取标准，是临床思维条理清晰，能选出 1-2 个关键词，按照诊断思路，逐一排查、理清线索，辅以检查结果，得出诊断。这部分案例需要学生在具备一定理论基础和临床经验的基础上综合分析。通过对疑难案例的具体讨论，可以调动学生的学习主动性，启发学生临床思维，提升学生的专科学习水平，提高教学效果。

（三）以“综合案例”体现多学科交叉

综合案例常涉及多个专业领域，往往具有数种疾病同时存在或几种临床现象相互重叠的特点，病情复杂，容易误诊误治。综合案例的分析讨论是一种行之有效的启发式教学方法，鼓励学生开拓思路，将患者当做一个整体，而不是有病的器官，突出以患者为本的理念。

（四）以“急症案例”提高急症救治能力

纳入急症案例，包括心肺复苏等急救技术培训，提高学生的临床急症救治水平。

三、项目创新点

1、将案例教学模式融入临床教学，实现标准化教学，保证教学质量。

2、消化内科案例库的构建是对教师教学的促进和升华，对学生学习的促进，对教学管理的促进。

3. 建设方案

拟建设案例库内容

消化内科案例库计划收录 10-20 例病例，其中分为以下四部分。

1. 典型案例库

选取 5-8 个典型案例，参考消化内科常见病与多发病：浅表性胃炎、胃溃疡、十二指肠溃疡、反流性食管炎、胰腺炎、消化道出血、食管静脉曲张、消化道出血、溃疡性结肠炎、结肠息肉电切术、结肠息肉、胃癌、结肠癌、肝硬化、肝癌、胰头癌、胆囊炎、胆结石、肝囊肿、肝血管瘤等。

2. 疑难案例库

参考协和疑难病例，制定本专业疑难案例，入选 2-5 个疑难病例。目的是让学生借病例锻炼临床思维能力。

3. 综合案例库

共选择 3-6 个综合案例，体现多学科交叉的特点，有利于提升学生的综合分析能力，提高教学质量。

4. 急症案例库

选择 1-2 个急症案例库，提高研究生对消化内科急症如“急性上消化道大出血”等的应急处理能力。包括心肺复苏技能的锻炼。

建设的进度安排

1. 2018 年 9 月-2018 年 12 月 筹备阶段

利用医院病案检索系统及 HIS 系统检索消化内科典型病例，收集病例临床资料并完成随访。

2. 2019 年 1 月 评审阶段

参考协和等其他医院案例，查阅相关文献，并请科内临床教学经验丰富导师组成评审组，对所选病例进行详细筛选，确定消化内科案例库。

3. 2019 年 2 月-2019 年 11 月 实施阶段

在科内规范化培训住院医师及专业学位研究生中使用案例库，评价教学效果。

4. 2019 年 12 月 验收总结

评价案例库使用对专业学位研究生培养的价值和意义。整理电子版与纸质版学习材料。总结相关研究成果，发表文章 1-2 篇。

预期成果与形式

1、案例库建设完成后并不断完善，颇见成效。应用于临床教学，能激发学生学习的主体能动性，而且能提高运用知识分析和解决实际问题的能力，对临床教学实践有较好的促进作用，并可推广在其他教学医院应用。

2、总结相关研究成果，发表文章 1-2 篇。

单位的政策措施

1、消化内科学科人才梯段建设合理，有优秀的带教老师，临床经验丰富，教学经验充足，能够在科室主任的指导下完成教学案例库的构建及实施。

2、我科有独立会议室，有利于课程的开展，可以承办远程会议等，有利于经验分享与推广。

3、消化内科门诊量全院第一，住院床位增加，病人资源广泛，病种丰富，能满足临床带教需要。

4. 推荐意见

负责人承诺：

我作为本项目的负责人，郑重承诺：以上所填写内容真实，并保证在立项后积极组织实施，确保项目的进度和质量。

项目负责人（签名）：

李旺宇

2018 年 4 月 7 日

单位审核意见：

同意推荐



负责人签字：

于永

单位盖章：

2018 年 4 月 25 日

批准立项编号：

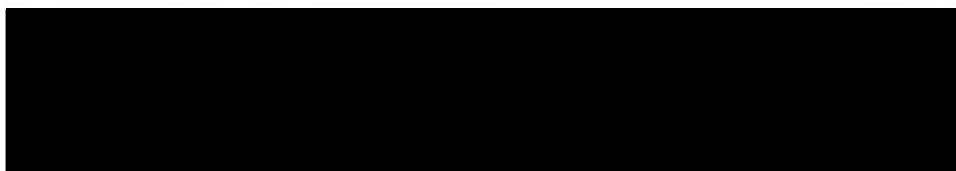
山东省研究生导师 指导能力提升项目申请书

项目名称：消化专业研究生规范标准化阶梯式内镜教学新
体系研究

申请单位：青岛大学

申请类别：省资助 ☒ 专项 ☐

项目负责人：田字彬



山东省教育厅制

填 表 说 明

一、本表作为山东省研究生导师指导能力提升项目评审与立项课题存档备查之用，用 A4 纸打印，一式 3 份报送省教育厅。

二、封面上“批准立项编号”由省教育厅填写。

三、封面上“申请类别”一栏，省资助项目或专项请在各自条目中打√。

四、自筹经费或配套经费包括单位、院系配套经费及项目组自筹经费。单位或院系配套经费数额请在单位或院系意见栏目内予以注明。

五、填写本表栏目时，如需要可加附页。

六、本表所有信息必须全部填写，不存在的内容一律填“无”。

项目名称		消化专业研究生规范标准化阶梯式内镜教学新体系研究							
起止时间		2018 年 8 月至 2019 年 8 月							
项目 负 责 人	姓 名	田字彬		性 别	男	出 生 年 月	1963.9		
				学 历	博士	学 位	博士研究生		
	所在院系 (处室)	青大附院消化内科			职 务	临 床 医 学 系 主 任	职 称	主任医师	
	从事专业	消化内科		教学 学科	内科学	教育 研究 方向	消化道早癌的内 镜下诊治		
项目 组 成 员 及 分 工	姓 名	性 别	单 位		职 称 (职务)	项 目 分 工			
	李晓宇	女	青大附院		副主任医师	课程设计			
	赵清喜	男	青大附院		主任医师	课程及培训			
	刘华	女	青大附院		主治医师	课程及培训			
	丁雪丽	女	青大附院		主治医师	课程及培训			
	毛涛	男	青大附院		主治医师	课程及培训			
	尹晓燕	女	青大附院		副主任医师	课程及培训			
	江月萍	女	青大附院		主任医师	课程及培训			
	张鹏	男	青大附院		主治医师	课程及培训			
	徐永红	女	青大附院		副主任医师	课程及培训			
	宋文	女	青大附院		副主任护师	课程及培训			

本项目要解决的问题、研究意义及国内外同类研究状况：

一、要解决的问题：

1、规范化、标准化内镜教学，解决传统手把手教学造成的内镜教学缺乏统一标准，不同培训中心、不同培训老师的教学质量、诊断水平差异大等问题。特别是消化道早期肿瘤，更要求初学者有发现早癌的意识，掌握早癌的识别及时诊断早期消化道肿瘤。

2、阶梯式内镜教学，解决消化专业研究生作为初学者学习热情高、动手能力强，但急于求成和操作不规范等问题，以使研究生更快地掌握消化内镜操作的基本技能，改善消化内镜的学习方式，降低独立操作所需要的最低例数，减少医疗纠纷的发生，减轻患者的痛苦及降低并发症。

二、研究意义：

1、消化内镜的学习是基于病例基础上的学习，不但可以扩展学生的解剖学、生理学及病理学等医学基础知识，还可以在学习操作方法的同时掌握常见疾病的内镜下的表现，以提高研究生对疾病的判断决策能力，提高研究生的诊疗疾病的能力，为今后的临床工作做好准备。

2、消化道肿瘤的早诊早治对于改善患者的预后起着至关重要的作用，而消化内镜筛查特异性强、敏感性高又简便易行，在消化道癌的早期诊断中至关重要。尤其是社区内镜筛查或普查可以起到早期发现消化道癌及其癌前病变的作用，但工作量巨大。专业学位研究生规范化标准化内镜教学，将重点关注消化道早癌的内镜诊断，研究生毕业分配到社区或基层医院，其掌握的规范的早癌筛查步骤将会提高早癌检出率，将有非常深远的社会效益。

三、国内外同类研究状况：

消化内镜的诊疗操作是消化系病研究生需要掌握的常用技术之一。但是，消化内镜的操作是有创性的，在操作过程中可能会给患者带来不适、痛苦甚至发生意外。随着患者自我保护意识的日益增强，传统的从讲课、见习到手把手传授的消化内镜训练方式在研究生内镜教学中的弊端日益显现^[1]，迫切需要一种新的、有效的内镜训练模式来代替。

1. 传统消化内镜训练方式的弊端

1.1 侵入性高风险检查

消化内镜诊疗操作是侵入性的，在操作过程中由于刺激咽喉及消化内镜牵拉等作用 and 机体的生理反应，给患者带来不适、痛苦甚至发生意外。如果研究生在操作技能尚未规范、熟练的情况下直接在患者身上实施操作，将有可能给患者造成心理和身体的双重伤害，甚至危及生命。

1.2 高医疗纠纷风险，低医学教学质量

由于患者自我保护意识日益增强，对消化内镜教学的配合程度日渐下降。在教学中，经常发生患者不让学生“碰”(操作)的尴尬处境，从而使学生的操作机会越来越少。同时，学生在操作过程中一旦出错，患者的抗拒心理增加，医疗纠纷风险增加，也不可避免地给学生带来较大的心理压力，最终导致临床实践教学质量下降。

2. 消化内镜模拟教学在研究生规范化培训中的优势和意义

消化内镜模拟训练系统应用于消化内镜医师的教学和训练，将拥有传统教学模式难以比拟的优势和意义。

2.1 真实直观

利用虚拟现实技术，根据采集的样本数据库，可以实现消化道解剖结构和病变的可视化，有利于增强研究生学习的直观性和感性认识。

2.2 可重复性

传统的消化内镜教学模式需要研究生在实际患者身上反复训练，花费时间较长，并且需要参阅大量的图像资料，以加深对病变概念及治疗要点的理解、掌握。利用虚拟现实技术建立的消化内镜模拟训练系统可以为研究生提供反复学习的机会，可以促进疾病诊断的准确性和操作成功率。

2.3 规避风险

在患者自我保护意识不断增强的社会环境下，医疗纠纷和诉讼案件经常曝光，在患者身上进行操作常常存在不同程度的风险。而利用消化内镜模拟训练系统对研究生进行培训，可以使研究生更快地掌握消化内镜操作的基本技能，改善上消化道内镜的学习方式，降低独立操作所需要的最低例数，减少医疗纠纷的发生，减轻患者的痛苦

及降低并发症^[2,3]。

2.4 培训标准化和规范化

规范化的管理需要规范化、标准化的教学手段，传统的培训方式显然不能满足规范化的要求。内镜模拟系统的应用，使各级培训中心的规范化教学成为可能。

消化内镜模拟训练系统可以在研究生消化内镜培训中起到客观评价的作用。学生在训练过程中，消化内镜模拟训练系统可以对操作者的练习次数及操作时间、熟练程度、标准的操作程序符合率、观察范围是否全面等进行评估。每次完成后的病例练习均储存在个人电子档案内，由计算机根据各种参数，对练习者每次练习的各项操作表现客观地进行评估，避免了以往对消化内镜培训评估时出现主观因素的影响。导师可以查阅研究生的个人电子档案，查看他们完成的病例练习及操作表现，观看研究生练习时系统自动拍下储存的快照和录像重播，亦可记录对他们操作的评语。

消化内镜模拟训练不仅能够使研究生掌握消化内镜操作方法，而且具有提高镜下消化道疾病诊断的作用^[4]。传统的消化内镜培训注重基础操作技能，目标是在有限的时间内使研究生掌握消化内镜操作的方法。研究生在掌握了消化内镜操作的方法后，还需要学习如何根据所观察到的疾病表现做出诊断和治疗。而应用消化内镜模拟训练系统对研究生的培训是基于病例基础上的学习，不但可以扩展学生的解剖学、生理学及病理学等医学基础知识，还可以在学习操作方法的同时掌握常见疾病的内镜下的表现，以提高研究生的培养质量^[5]。

参考文献：

1. 杨玉志, 汤志卫, 房燕玲. 医疗仪器的人因工程学设计. 医疗设备信息, 2007, 13(1): 50-52.
2. Matsuda K, Hawes RH, Sahal AV, et al. The role of simulators, models, phantoms. Where's the evidence? Endoscopy. 2006; 38(suppl): \$61-\$64.
3. Gerson LB, Van dam J. Technology review: the use of simulators for training in GI endoscopy. Gastrointest Endosc, 2004, 60(6): 992-1001.
4. Van Sickle KR, Buck L, Willis R, et al. A multicenter, simulation-based skills training collaborative using shared GI Mentor II systems: results from the Texas Association of Surgical Skills Laboratories (TASSL) flexible endoscopy curriculum, Surg Endosc, 2011, 25(9): 2980-2986.
5. Kim S, Spencer G, Makar GA, et al. Lack of a discriminatory function for endoscopy skills on a computer-based simulator. Surg Endosc, 2010, 24(12): 3008-3015.

本项目研究与实施内容、目标

一、项目研究与实施内容：

本培养体系以理论授课与内镜实践相结合的模式，完成规范化标准化阶梯式内镜教学

1、第一阶段（用时1个月）：理论学习及内镜模拟器训练。

本阶段安排内镜经验丰富的医生授课，使研究生掌握各检查部位的解剖特点以及检查前准备的要点，明确内镜检查的适应症、禁忌症、并发症以及突发情况的处理方法等。利用中心已报废的内镜，由公司技术人员讲解内镜的性能以及清洗消毒和保养方法。再由内镜医生在体外建立模拟环境，示范插镜、进镜以及旋镜技术和注意要点。研究生利用内镜模拟器训练，熟悉人体的解剖并进一步强化“寻腔进镜”的操作原则。在内镜医生指导下，研究生反复练习直至熟练掌握内镜基本操作技术。

本阶段学习为期1个月，学习结束后组织研究生进行本阶段理论和操作考试。理论考试主要考察内镜检查的适应症、禁忌症以及并发症等，操作考试主要考察体外模拟环境下的内镜检查步骤，考试合格者方可进入下一阶段胃镜操作的学习。

2、第二阶段：普通胃镜操作训练（用时2个月）

内镜经验丰富的带教老师将常规胃镜检查操作分解成程序化的固定步骤，细化每个步骤的任务以及大致时间。胃镜初学者先按操作顺序集中精力进行某几个步骤的训练后完整连贯地进行胃镜检查操作。我们将胃镜检查操作划分为八个步骤：①操作前检查及核对患者基本信息；②插镜，入食管；③入贲门；④进幽门；⑤入球部并观察；⑥观察胃角；⑦观察胃底、贲门；⑧退镜。研究生熟练完成这八步，就完成了胃镜常规检查。并学习日本内镜检查方法，每一例内镜检查都在要求的部位规范采图。

3、第三阶段：普通结肠镜操作训练（用时3个月）

带教老师讲解结肠解剖结构和走形，使得学生对结肠空间结构有立体认识，按照“寻腔进境”以及“轴保持短缩法”进镜。仔细体会结肠襻的形成。难度较大的解襻操作可先由带教老师完成，后可继续交由学生完成。完成操作后，由老师进行总结，使学生熟悉各种情况下的解襻操作。进镜超过10分钟，要求立即停止进镜，交由上级医生完

成后续操作，完成后有上级医生讲解失败原因。

本阶段学习为期3个月。考试主要考察进镜至回盲部时间，具有代表性的结直肠疾病镜下图像的诊断。考试合格且结肠镜检查操作数达到100例者为合格。

4、第四阶段：早期消化道肿瘤筛查训练（用时5个月）

从传统的普通内镜发展到色素内镜，放大内镜，超声内镜以及窄带成像技术（NBI）的应用，内镜在早期胃癌的诊断率不断提高。NBI 主要是对患者的消化道黏膜表面的微细结构进行观察，进而可以发现于普通内镜下难以发现的病灶，可以更精确的引导患者的活检，使患者的消化道相关病变和早期癌症的检出率明显提高。NBI 联合放大内镜对早期胃癌的诊断敏感性、特异性及准确率上均较普通内镜明显提高。

该阶段训练，从内镜前处置开始，充分暴露粘膜，去除粘液，观察表面微结构和微血管结构，认识普通白光内镜下、NBI内镜下、放大内镜下早期消化道肿瘤的表面。以及规范的取病例标本的方法。以期提高内镜下消化道早癌的检出率。

二、项目研究目标：

1、加强消化内科专业研究生消化内镜教学，夯实内镜操作基本功，扎实内镜采图、前处置、诊断等标准化、规范化操作。

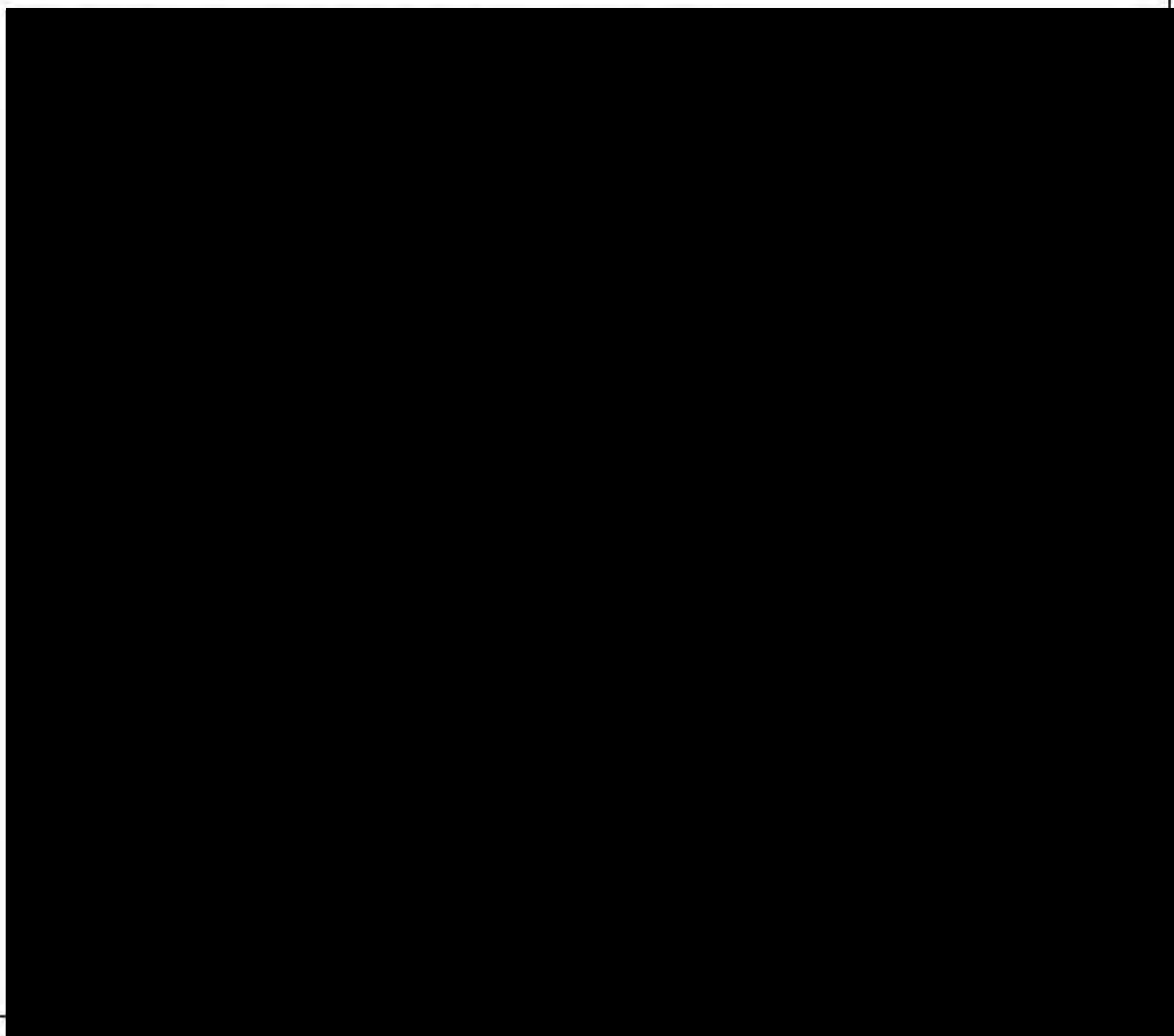
2、推广消化道早癌内镜筛查，提高早癌诊断意识。构建以青大附院为中心，辐射半岛地区甚至全山东省的内镜筛查网络，推进消化道普查，提高早期消化道肿瘤的早期检出率。

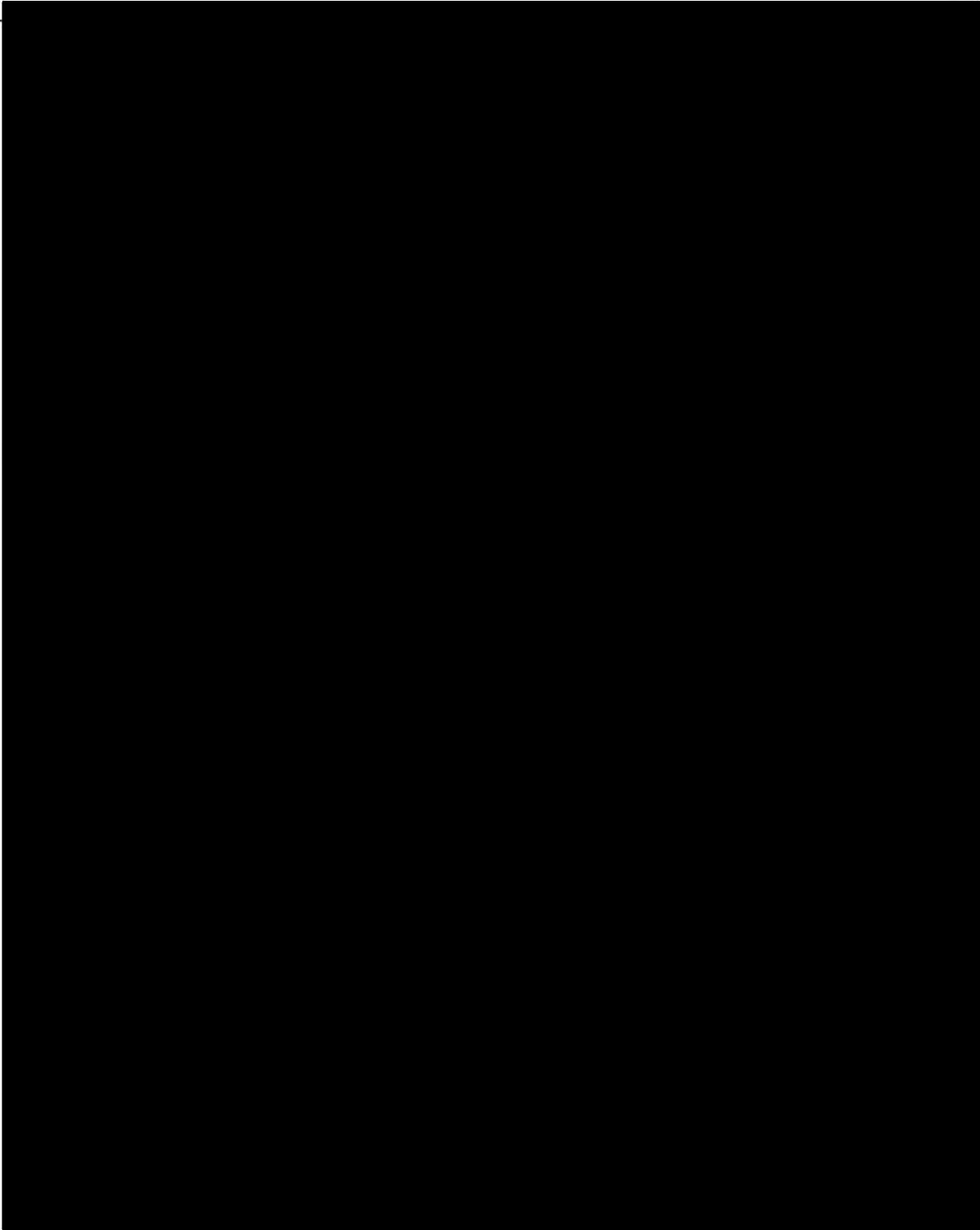
项目实施条件：

1、目前青岛大学附属医院消化内科与日本神户大学、美国 Emory 大学建立长期友好合作关系。消化内科已经有 20 余位医师前往日本和美国学习 NBI 内镜、放大内镜诊断，以及内镜下早癌切除等内镜操作技术。学科定期举办青岛消化年会暨中日内镜会议，邀请日本、美国内镜专家前来讲学、手把手内镜培训。为研究生提供非常好的学术氛围。

2、黄岛院区内镜培训中心，有内镜模拟器，可供内镜初学者学习。三个院区三个内镜中心，建筑面积超过 1000 多平米，配备上百条内镜，有足够硬件设施供研究生实践。

3、重视培训。每周一次的内镜培训，结合日本内镜原装书籍，结合病理、消化道解剖等，从夯实基础做起，为研究生内镜学习，提供便利。





消化内镜带教教师培训

实施方案及进度:

一、实施方案



二、实施进度:

- 1.2018.8: 完善课程设置, 消化专业研究生分组进行规范化、标准化内镜教学。
- 2.2018.9-2019.7: 按照第 1-4 阶梯分别完成阶梯式内镜教学。
- 3.2019.7: 收集学生培养情况, 评价培养效果。
- 4.2019.8: 收集整理数据, 申报成果。

预期成果、实践意义和应用价值:

一、预期成果:

发表教学相关论文 1 篇。

申请相关课题 1 项。

培养一批临床基础扎实、熟练掌握消化内镜技术,有消化道早癌诊断意识和能力的消化内科专业学位研究生。

二、实践意义:

目前在“内科外科化”“外科微创化”的大形势下,培养基本功扎实,熟练掌握消化内镜检查技术,有早期消化道肿瘤检查意识的消化内科专业学位研究生,不仅有利于提高学生的就业率,也有利于消化道早癌理念的推广,有非常深远的社会效益。

三、应用价值:

日本实行 40 岁以上人群普查胃镜、肠镜后,其消化道肿瘤的发病率明显下降。而我国消化道早期肿瘤的检出率不足 10%。发现一例早癌,拯救一个家庭。研究生是未来的消化内科医生,他们毕业后分配到基层医院或社区医疗机构,对于分级诊疗、消化道早期肿瘤的筛查,有重要意义和应用价值。

申请项目类别: 省资助项目 ☒ 专项 ☐

经费预算	项目总预算 5 万元	申请省资助经费 5 万元 (自筹经费项目不填此项)		自筹(配套)经费万元	
预算项目	用途	数量	金额(万元)	用款时间	备 注
课程设计	教材编订等	30	1	2018.9	
器材	内镜模拟器、动物等	1	2	2018.9-2019.7	
培训费	内镜操作与早癌筛查	10	1	2018.9-2019.7	
仪器维修	培训所用内镜维修	10	1	2018.9-2019.7	

院系（处、室）对立项、经费预算、计划实施等方面的意见：

本项目设计新颖，方案合理，对提高导师带教水平有非常好的促进作用。同意推荐，学校学院将给予经费支持。

负责人（签字）



单位（公章）



2018 年 4 月 25 日

单位推荐意见：

同意推荐

负责人（签字）



单位（公章）



2018 年 4 月 25 日

省专家评审组意见：

组长（签字）

副组长（签字）

年 月 日

教育厅审批意见：

负责人（签章）

年 月 日

21

青 岛 大 学 附 属 医 院

“临床医学+X” 科研项目

合 同 书

项 目 名 称 Hippo-YAP 信号通路在逆萎康方对胃
癌前病变作用机制的研究

项 目 类 别 ☒面上项目 ☐青年项目

起 止 时 间 2020.01-2021.12

项 目 负 责 人 张翠萍

所 在 学 科 消化内科

青岛大学附属医院

二〇一九年制



一、基本信息

项目概况	项目名称	Hippo-YAP 信号通路在逆萎康方对胃癌前病变作用机制的研究					
	英文名称	The Study on the Mechanism of Hippo-YAP Signal Pathway in the Gastric Precancerous Lesions Effected by Niweikang Compound					
	申请经费	5 万元		项目类别	<input type="checkbox"/> 青年项目 <input checked="" type="checkbox"/> 面上项目		
项目负责人	姓 名	张翠萍	性 别	女	出生年月	1962. 12	
	学 位	学士	学位授予时间	1983. 07	职称	主任医师、教授	
项目组成员情况	总人数	高级	中级	初级	博士生	硕士生	
	9	4	1	0	1	3	
	姓 名	职 称	出生年月	科室	签 名		
	李晓宇	副主任医师	1980. 2	消化内科	[Signature]		
	孙向红	主任药师	1960. 9	药剂科	[Signature]		
	尹晓燕	副主任医师	1975. 9	消化内科	[Signature]		
	宋巧玲	博士后	1985. 6	药学院	[Signature]		
	牛庆慧	博士	1983. 7	消化内科	[Signature]		
	张天祺	研究生	1995. 6	消化内科	[Signature]		
	季凯月	研究生	1996. 3	消化内科	[Signature]		
项目简介	慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生和上皮内瘤变是公认的胃癌前病变，是慢性胃炎转化成胃癌还是被治愈的关键节点。前期研究发现 Hippo-YAP 信号通路参与 TNF- α 介导的胃黏膜炎症恶性转化过程，YAP 作为癌基因参与其中。逆萎康是我院根据多年临床经验总结出的中药复方制剂，临床发现该方能显著改善胃内炎症，有助于胃癌前病变向正常胃黏膜的逆转。本研究将胃癌治疗节点前移，聚焦癌前病变，提出假设：逆萎康方通过 Hippo-YAP 信号通路发挥对胃癌前病变的治疗作用。本课题将观察慢性浅表性胃炎-萎缩性胃炎(CAG)-肠上皮化生(IM)-异型增生(Dys)-胃癌的这动态过程中用药前后 Hippo-YAP 信号通路中核心蛋白以及肠化生的标志分子 MUC5AC、SOX2、CDX2 的表达变化，以 YAP 为靶点，阐明逆萎康方对胃癌前病变的具体作用机制。						
	关键词（不超过 5 个）	Gastric Precancerous Lesions,Hippo-YAP; Niweikang					

二、项目概况

(①项目研究目标;②项目研究内容及要解决的主要问题和创新点等。

研究内容应围绕研究目标,分层次、有条理地阐述,突出所解决的关键科学问题、关键技术、研究特色和创新点;研究方案与技术路线应突出实现课题预期目标的总体研究思路、工作安排以及技术路线的创新性、可行性。)

1、研究目标

1.1 研究逆萎康对胃癌前病变的临床疗效,以及在逆转慢性胃炎到胃癌这一炎癌转化过程中 Hippo、mTOR、NF- κ B 和 IRF3 正负调控网络。

1.2 动物实验验证逆萎康通过影响上述调控网络对肠上皮化生的治疗意义。

2、研究内容

2.1 逆萎康对慢性萎缩性胃炎肠上皮化生和上皮内瘤变患者的临床疗效观察和随访。

收集我院患者的临床病例资料:门诊患者先行放大内镜+NBI 内镜检查,根据内镜下胃黏膜腺管和毛细血管襻异常表现,靶向活检并病理证实为慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生和上皮内瘤变的患者共 200 例。随机分为逆萎康治疗组,胃复春治疗组。分别给予治疗剂量的逆萎康和胃复春治疗 3 个月。复查胃镜,观察木村竹本分类的萎缩程度、萎缩范围,HP 感染情况,以及胃内炎症范围等,记录患者临床症状。分别留取治疗前后的胃黏膜组织、慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生组织、上皮内瘤变组织标本,检测组织中 IRF3、YAP、NF- κ B、Hippo 和 mTOR 核心蛋白等的表达和活性,检测血液中细胞因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平。研究逆萎康治疗前后胃黏膜组织中 Hippo、mTOR、NF- κ B 和 IRF3 等的表达和修饰,分析逆萎康对癌前病变的临床疗效并随访。

2.2 利用胃黏膜细胞炎症恶性转化细胞模型,逆萎康对比以 IRF3/YAP 为药理作用靶点的新式抗过敏药物--氨来咕诺研究对 Hippo、mTOR、NF- κ B 等的正负调控网络具体作用机制;

体外培养永生化正常胃黏膜上皮细胞系(GES-1),分别给予不同剂量的 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 处理,成功建立有恶性转化倾向的胃 EMT 转化模型(EMT 细胞)(预实验已完成 TNF- α 处理部分)。用基因集富集分析法(GSEA)分析炎症因子作用前后 GES-1

细胞表达基因的改变。检测炎症因子作用前后细胞内 IRF3、YAP、NF- κ B、Hippo 和 mTOR 核心蛋白等的表达变化。

以 TEAD 为报告基因, 用荧光素酶报告基因实验, 在发生炎症恶性转化的 EMT 细胞、高 YAP 表达的胃癌细胞株 HGC-27、以及低 YAP 表达的胃癌细胞株 MKN-45 中, 分别过表达和 siRNA 干扰 IRF3、YAP、mTOR, 探讨 Hippo-YAP、mTOR-YAP 及 NF- κ B/IRF3-YAP 复杂网络调控机制。利用细胞模型, 验证逆萎康和以 IRF3/YAP 为药理作用靶点的新式消炎抗过敏药物--氨来咕诺(Amlexanox), 分别对细胞增殖的作用, 以及 Hippo 和 mTOR 核心蛋白表达修饰变化。

2.3 用逆萎康灌胃方法研究对动物模型的治疗意义并阐明具体机制。

用幽门螺杆菌混悬液灌胃联合饮用水中加入 N-甲基-N'-硝基-亚硝基胍建立的小鼠模型, 更能模拟细菌感染诱发的胃癌。本课题选用 BALB/cA nu/nu 小鼠和 IRF3-/-小鼠, 采用幽门螺杆菌混悬液灌胃联合饮用水中加入 N-甲基-N'-硝基-亚硝基胍 (N-methyl-N-nitro-N-nitroso- guanidine, MNNG) 方法建立慢性胃炎相关的胃癌动物模型。分别用 YAP (WT) 慢病毒和 YAP(5A)慢病毒替代幽门螺杆菌混悬液, 联合 MNNG, 喂养 4 到 6 个月构建胃癌模型。模拟胃癌前病变到胃癌过程, 观察胃内炎症及肿瘤大小变化。

在造模过程中, 将实验动物分为逆萎康治疗组和对照组, 检测胃病变组织和胃癌组织中求证 IRF3、YAP、NF- κ B、Hippo 和 mTOR 核心蛋白表达及活性。慢病毒介导 shRNA 沉默 IRF、ULK1 和 ATG7, 探讨 Hippo-YAP、mTOR-YAP 及 NF- κ B/IRF3-YAP 复杂网络调控机制。研究逆萎康对动物模型中胃黏膜肠上皮化生、上皮内瘤变以及癌变肿瘤的抑制作用。

3、拟解决的关键科学问题:

3.1 利用临床标本、细胞模型、动物模型, 结合临床、体内、体外实验, 从三个阶段: 炎症-上皮内瘤变-癌症, 系统性分析 Hippo-YAP、mTOR-YAP 和 NF- κ B/IRF3-YAP 的复杂网络相关因子的表达水平和蛋白修饰, 探讨逆萎康通过干扰该调控网络逆转胃黏膜肠上皮化生的意义。

3.2 利用细胞模型和动物模型, 模拟胃癌前病变进展到胃癌的过程, 验证逆萎康逆转胃癌前病变并为之提供理论依据。

4、本项目的特色与创新之处。

4.1 动态的炎症恶性转化过程与整体的系统生物学结合

本研究是在已有工作基础上的原创性研究。利用临床标本、细胞模型、动物模型，结合临床、体内、体外实验，从三个阶段：炎症-肠上皮化生/上皮内瘤变-癌症，系统性分析 Hippo-YAP、mTOR-YAP 和 NF- κ B/IRF3-YAP 的复杂网络相关因子的表达水平和蛋白修饰，并在细胞系和 PDX 小鼠模型中，从转录水平、蛋白水平和翻译后修饰水平研究该复杂网络调控中涉及的相关，探索通过逆萎康通过该调控网络对治疗胃黏膜肠上皮化生/上皮内瘤变的意义。

4.2 多种技术、多层次信息分析

本研究利用多种分子生物学方法，采用细胞自噬实验、慢病毒干扰、荧光素酶报告基因实验、染色质免疫沉淀、凝胶阻滞分析法和激光共聚焦荧光等方法，分析胃黏膜炎症恶性转化的网络调控及分子机制。

4.3 揭示机制，指导临床应用，具有重要临床意义。

本项目将胃癌的治疗节点前移，聚焦胃癌前病变，探讨胃癌前病变到癌变的复杂网络调控，为逆萎康逆转胃黏膜肠上皮化生，阻断癌前病变的进展，提供理论依据。

三、项目验收内容和考核指标

主要技术指标（面上项目和青年项目）：预期目标必须说明项目期内研究所要达到的指标，如形成的论文著作发表情况、知识产权情况、获奖情况、获得其他课题资助支持进一步研究的可能等。

1、发表 SCI 收录论文 2-3 篇，总影响因子 ≥ 8 。

（合作发表的文章，我院认定标准为共同第一作者第一位或通讯作者最后一位。）

2、努力申请科技成果鉴定、市级科技奖励 1 项。

3、目前受在研国家自然科学基金青年基金支持，将在此课题研究的基础上，进一步研究逆菱康方对胃癌前病变的作用机制，争取将逆菱康方商品化，并在前期机制研究的基础上，申请厅市级及以上课题 1-2 项。

4、培养研究生 2-3 人。

四、年度计划

（年度计划分研究内容和预期目标两部分阐述。研究内容要具体说明当年需完成的研究任务以便于项目中期检查；预期目标要说明当年所能解决的问题、课题研究的进展程度和指标、文章、专利等情况，对预期目标要有较为具体的叙述。）

年度	研究内容	预期目标
第一年	<p>1、基因集富集分析法 (GSEA) 分析炎症因子作用前后胃黏膜上皮细胞表达基因的改变。检测炎症因子作用前后细胞内 IRF3、YAP、NF-κB、Hippo 和 mTOR 核心蛋白等的表达变化。</p> <p>2、过表达或干扰 IRF3 表达, 荧光素酶报告基因实验, 检测目标基因 TEAD 等的表达, Western blotting 检测核心蛋白等的表达情况, 完成细胞自噬、基因集富集分析、免疫共沉淀、染色质免疫沉淀等实验。</p>	Hippo 通过磷酸化 YAP 抑制 YAP 活性, mTOR 通过调控自噬抑制 YAP 信号, 幽门螺杆菌感染引起的天然免疫激活 NF- κ B 和 IRF3 促进 YAP 活性, 在胃癌前病变向胃癌转化过程中发挥重要作用。
第二年	<p>1、动物模型建立: 幽门螺杆菌混悬液 (~10⁶ CFU)胃联合饮用水中加入100 mg/ml N-甲基-N'-硝基-亚硝基胍方法建立慢性胃炎相关的胃癌动物模型。分别用YAP (WT) 慢病毒和YAP(5A)慢病毒替代幽门螺杆菌混悬液, 联合MNNG, 喂养4到6个月构建胃癌模型。模拟胃癌前病变到胃癌过程。</p> <p>2、慢病毒介导 shRNA 沉默 IRF3、ULK1 和 ATG7, 皮下注射到动物模型体内, 检测 NF-κB、Hippo 和 mTOR 核心蛋白表达。</p> <p>3、研究逆萎康和氨来咕诺(Amlexanox)对动物模型中胃黏膜肠上皮化生、上皮内瘤变以及癌变肿瘤的作用。</p>	逆萎康通过干扰 IRF3 抑制 YAP 信号, 逆转胃黏膜肠上皮化生向胃癌转化。

五、项目资金预算表

(金额单位: 万元)

序号	科目名称	金额	备注 (计算依据与说明)
1	试剂材料费	2.5	消耗细胞培养相关材料如下: 细胞株, 细胞培养皿、培养瓶、一次性移液管、离心管、培养板、枪头; 细胞培养中所需的血清, 细胞培养基, 胰酶, 双抗; Western blot相关实验材料: PVDF膜、滤纸、罗氏western blocking reagent、ECL化学发光显色液、丽春红、吐温、Tris、BSA、SDS蛋白裂解液、BCA蛋白含量测定试剂盒; 靶点确认及相关分子机制研究相关材料: 购置用于Western blot、免疫组化、流式细胞实验的抗体。
2	测试化验加工费	1	委托测序公司进行相关基因测序及引物合成
3	差旅费、会议费	0	
4	出版/文献/信息传播/知识产权事务费	1	版面费
5	劳务费	0.5	研究生的劳务费
6	其他	0	
合计		5	

六、合同书各方签章

1、项目负责人承诺：

我将履行项目负责人职责，切实保证研究工作时间，认真开展工作，按时报送有关材料。若填报失实和违反规定，本人将承担全部责任。如未按时结题、未完成预期指标，自愿接受记录科研诚信档案、通报批评并按规定收回经费扣罚绩效等处罚措施。

签字：张军辉

2、合同书双方约定共同遵守《青岛大学附属医院深化学科建设实施意见（2019-2021 年）》（以下简称《实施意见》）。本合同书签订各方均负有相应的责任，若有争议或纠纷时，按《实施意见》有关条款处理。

甲方：青岛大学附属医院



乙方：项目负责人（签字）

张军辉

2019年12月10日