

密 级：公开

课题编号：2018YFC1705402

国家重点研发计划 课题任务书

课题名称： 中医药对轻度活动期溃疡性结肠炎的临床疗效评价

所属项目： 活动期溃疡性结肠炎（轻度-中度-重度）中医药治疗方案循证优化及疗效机制研究

所属专项： 中医药现代化研究

项目牵头承担单位： 北京中医药大学

课题承担单位： 江苏省中医院

课题负责人： 董筠

执行期限： 2018 年 12 月 至 2021 年 12 月

中华人民共和国科学技术部制

2018 年 12 月 13 日

0003YF 2018YFC1705402 2018-12-13 22:20:29



1. 北京协和医院

本页无正文，为签字页
课题承担单位（公章）

单位法人签字或盖章：

课题负责人（签字）：

2018年12月11日

元方祝
印

中国科学院北京协和医学院
课题参加单位（公章）

课题负责人（签字）：孙品扬

2018年12月10日

2018年12月11日

任务书签署


甲乙双方根据《国务院关于改进加强中央财政科研项目和资金管理的若干意见》(国发[2014]11号)、《国务院印发关于深化中央财政科技计划(专项、基金)管理改革方案的通知》(国发[2014]64号)、《科技部 财政部关于印发〈国家重点研发计划管理暂行办法〉的通知》(国科发资[2017]152号)、《财政部 科技部关于印发〈国家重点研发计划资金管理办法〉的通知》(财科教[2016]113号)、《科技部财政部关于印发〈中央财政科技计划(专项、基金等)监督工作暂行规定〉的通知》(国科发政[2015]471号)等有关文件规定,以及有关法律、政策和管理要求,依据项目立项通知,签署本任务书。

项目牵头承担单位(甲方):

法定代表人签字(签章):



项目负责人签字（签章）：



2018 年 12 月 17 日

课题承担单位（乙方）：

法定代表人签字（签章）：



课题负责人签字（签章）：



2018 年 12 月 15 日



项目批准号	81370500
申请代码	H0310
归口管理部门	
依托单位代码	10073009B0243-2753



813705001003440

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：益生菌通过促炎症因子调控Wnt/ β -catenin信号通路维持溃疡性结肠炎缓解的机制研究

资助经费：70万元 执行年限：2014.01-2017.12

负责人：李景南

通讯地址：北京东城区帅府园1号

邮政编码：100730 电 话：01069155017

电子邮件：lijn2008@gmail.com

依托单位：中国医学科学院北京协和医院

联系人：刘绍金 电 话：69155716、69155817

填表日期：2013年08月21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和自然科学基金相关项目及财务管理办法（查阅<http://www.nsfc.gov.cn/>），按《批准通知》的要求认真填写《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》经主管科学部审核批准后，将作为项目研究计划执行和检查、验收的依据。
- 三、《计划书》简表部分自动生成，其他部分按以下要求填写：
 - （一）各类获资助项目都必须填写中、英文摘要及主题词，按批准经费填报经费预算表。
 - （二）正文撰写：
 1. 对于面上项目、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》中明确要求调整研究内容的，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. 对于重点项目、重大项目、科学仪器基础研究专款项目及国家重大科研仪器设备研制专项（自由申请）项目，须选择“根据研究方案修改意见更改”，根据《批准通知》的要求填报研究内容，不得自行降低、更改研究目标（或仪器研制指标）或缩减关键的研究内容。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碰到的问题（或仪器研制风险），拟采用的研究方案和技术路线；
 - 2) 项目主要参与者分工，并请说明课题及合作单位之间的关系与分工。
 3. 对于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) 分年度进度安排；
 - 5) 研究队伍的组成情况。
 4. 对于其他类型项目，参照面上项目填报。



简表

申请者信息	姓 名	李景南	性 别	男	出生年月	1968年1月	民 族	汉族
	学 位	博士			职称	教授		
	电 话	01069155017		电子邮件	lijn2008@gmail.com			
	传 真			个人网页				
	工 作 单 位	中国医学科学院北京协和医院						
	所 在 院 系 所	北京协和医院消化内科						
依托单位信息	名 称	中国医学科学院北京协和医院					代码	99982927
	联 系 人	刘绍金		电子邮件	pumchkyc@126.com			
	电 话	69155716、69155817		网站地址				
合作单位信息	单 位 名 称							代 码
	中国科学院微生物研究所							10008034
项目基本信息	项 目 名 称	益生菌通过促炎症因子调控Wnt/ β -catenin信号通路维持溃疡性结肠炎缓解的机制研究						
	资 助 类 别	面上项目			亚 类 说 明			
	附 注 说 明							
	申 请 代 码	H0310						
	基 地 类 别							
	执 行 年 限	2014.01-2017.12						
	资 助 经 费	70.0000万元						



项目摘要

中文摘要(500字以内):

溃疡性结肠炎(UC)维持缓解和预防肿瘤发生是临床关注的焦点,目前临床研究发现益生菌在这些方面具有较好的疗效,但确切机制尚未明确。我们前期在DSS小鼠UC模型中发现存在肠道菌群紊乱、促炎症因子表达异常,通过元基因组测序及表达谱芯片发现可能与肠道菌群紊乱后致病菌毒素参与影响相关信号通路有关。在此基础上,我们提出益生菌可能通过调节促炎症因子,下调Wnt途径,控制炎症和防止肿瘤形成这一假设。本课题拟:1在DSS小鼠动物模型中,探讨益生菌干预后对炎症和肿瘤发生的影响,检测IL6、IL10、TNF- α 、Stat3和NF- κ B mRNA和蛋白表达,以及 β -catenin在细胞内的分布;2 结肠正常细胞株CDD841和肿瘤细胞株HT116与益生菌共培养,检测上述蛋白的表达及相关信号途径;3 在UC患者中给予益生菌后观察菌群改变及上述蛋白与疾病的关系。本课题将为临床UC维持缓解和预防癌变的治疗提供理论依据。

关键词(不超过5个,用分号分开): 溃疡性结肠炎 ;益生菌 ;炎症因子 ;wnt途径

Abstract(limited to 500 words):

The Maintenance of remission of Ulcerative Colitis (UC) and prevention of carcinogenesis are the focus of clinical concern. Clinical research found that probiotic has satisfactory curative effect on those respects, whereas the mechanism is not quite known. We had found the existence of disturbance of intestinal flora and abnormal expression of inflammatory factors before, which is probably related with the influence of pathogenic bacteria toxin to relevant signal pathway after the disturbance of intestinal flora, through the method of genomic sequencing and microarray. On this basis, we put forward the hypothesis that probiotic may control inflammation and prevent carcinogenesis through regulating the inflammatory factors and down regulation of the Wnt signal pathway. Our project aims at : 1. On DSS mice UC model, discuss the influence to the genesis of inflammation and carcinoma after intervention of probiotic, and detect the expression of IL-6、IL-10、TNF- α 、Stat3、NF- κ B mRNA and protein, as well as distribution of β -catenin in cells. 2. Co-culture of normal colon cell strain CDD841 and tumor cell strain HT116 with probiotic to detect relationship between disease and the above-mentioned proteins. 3. Treatment of UC patients using probiotic, observe the clinical course and the relationship with the previous items. Our project will provide evidence for the maintenance of remission of UC and prevention of carcinogenesis.

Keywords(limited to 5 keywords, seperated by;): ulcerative colitis ;probiotic ;inflammation factor ;wnt pathway



项目批准号	81770559
申请代码	H0310
归口管理部门	
依托单位代码	10073009B0243-2753



817705591013116

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：常规面上项目

项目名称：益生菌通过调控FXR受体下调NF- κ B通路抑制溃疡性结肠炎炎症的机制研究

直接费用：53万元 执行年限：2018.01-2021.12

负责人：李景南

通讯地址：北京东城区帅府园1号

邮政编码：100730 电 话：01069155017

电子邮件：lijn2008@126.com

依托单位：中国医学科学院北京协和医院

联系人：刘绍金 电 话：69155716、69155817

填表日期：2017年08月22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”-“管理办法”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：按批准资助的直接费用填报资金预算表和预算说明书，其中的劳务费、专家咨询费金额不应高于申请书中相应金额。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	李景南	性 别	男	出生年月	1968年01月	民 族	汉族
	学 位	博士			职称	教授		
	电 话	01069155017		电子邮件	lijn2008@126.com			
	传 真			个人网页				
	工 作 单 位	中国医学科学院北京协和医院						
	所 在 院 系 所	北京协和医院消化内科						
依托单位信息	名 称	中国医学科学院北京协和医院					代码	10073009B0243
	联 系 人	刘绍金		电子邮件	pumchkyc@126.com			
	电 话	69155716、69155817		网站地址				
合作单位信息	单 位 名 称							代 码
项目基本信息	项 目 名 称	益生菌通过调控FXR受体下调NF- κ B通路抑制溃疡性结肠炎炎症的机制研究						
	资 助 类 别	面上项目			亚 类 说 明			
	附 注 说 明	常规面上项目						
	申 请 代 码	H0310:胃肠道免疫相关疾病						
	基 地 类 别							
	执 行 年 限	2018.01-2021.12						
	直 接 费 用	53万元						



项目摘要

中文摘要(500字以内):

我们前期在溃疡性结肠炎(UC)癌变小鼠模型中发现, VSL#3和布拉氏酵母菌通过调节炎症因子抑制成瘤, 但具体机制未明。有研究认为肠道菌群与短链脂肪酸(SCFA)、胆汁酸代谢相互作用, 抑制肠道炎症反应。本研究将进一步探讨益生菌通过SCFA和/或甲基化上调胆汁酸受体FXR, 下调NF- κ B, 维持UC缓解, 阻止恶变的相关机制。研究拟在野生型及FXR基因敲除的AOM/DSS小鼠动物模型中, 检测益生菌干预后的成瘤情况, 以及FXR表达与其甲基化水平和SCFA水平的相关性; 同时选取不同结肠细胞株与益生菌共培养, 并给予SCFA类似物和甲基化酶抑制剂处理, 检测FXR表达, 炎症因子以及NF- κ B活化, 明确益生菌调控FXR表达的机制; 结合UC患者, 观察益生菌治疗后上述各指标变化。本研究将明确益生菌抑制炎症和癌变的中间环节确切机制。

关键词: 溃疡性结肠炎; 益生菌; 胆汁酸代谢; 法尼酯衍生物X受体; 核因子- κ B

Abstract(limited to 4000 words):

Our previous study has found that VSL#3 and *Saccharomyces boulardii* inhibited tumorigenesis by modulating inflammatory factors in ulcerative colitis carcinogenesis mice model, but the specific mechanism was still unclear. Some studies suggested that the interaction between intestinal microbiota, short chain fatty acids (SCFA) and bile acid metabolism could inhibit intestinal inflammation. Our study will further explore the mechanism of the probiotics' maintaining UC remission and prevention of malignancy through up-regulating bile acid receptor FXR mediated by SCFA and/or methylation, and down-regulating NF- κ B. In our study, the tumorigenesis as well as the relationship between expression of FXR and its methylation and SCFA will be detected in the AOM/DSS induced wild type and FXR-/- mice model. At the same time, in order to determine how probiotics regulate FXR expression, we'll co-culture different colon cell lines with probiotics and treated with SCFA mimic and methylase inhibitor to detect FXR expression, inflammatory factors and NF- κ B activation. All the above indicators will also be observed in UC patients who were given probiotics treatment. Our study will demongstrate the exact intermediate mechanism of inhibiting inflammation and carcinogenesis by probiotics.

Keywords: ulcerative colitis; probiotic; bile acid metabolism; farnesoid X receptor; nuclear fctor- κ B