

国家自然科学基金资助项目批准通知

王艳宏 先生/女士：

根据《国家自然科学基金条例》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）决定资助您申请的项目。项目批准号：82074025，项目名称：基于基质微结构-递药特性-拔截作用增益相关性解析黑膏药剂型科学内涵，直接费用：55.00万元，项目起止年月：2021年01月至2024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.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，须在电子版计划书报送截止日期前向相关科学处提出。

电子版计划书通过科学基金网络信息系统（<https://isisn.nsfc.gov.cn>）上传，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，打印纸质版计划书（一式两份，双面打印），依托单位审核并加盖单位公章，将申请书纸质签字盖章页订在其中一份计划书之后，一并将上述材料报送至自然科学基金委项目材料接收工作组。电子版和纸质版计划书内容应当保证一致。**自然科学基金委将对申请书纸质签字盖章页进行审核，对存在问题的，允许依托单位进行一次修改或补齐。**

向自然科学基金委补交申请书纸质签字盖章页、提交和报送计划书截止时间节点如下：

1. **2020年10月23日16点**：提交电子版计划书的截止时间（视为计划书正式提交时间）；
2. **2020年10月30日16点**：提交电子修改版计划书的截止时间；
3. **2020年11月06日16点**：报送纸质版计划书（其中一份包含申请书纸质签字盖章页）的截止时间。
4. **2020年11月27日16点**：报送修改后的申请书纸质签字盖章页的截止时间。

请按照以上规定及时提交电子版计划书，并报送纸质版计划书和申请书纸质签字盖章页，未说明理由且逾期不报计划书或申请书纸质签字盖章页者，视为自动放弃接受资助；未按要求修改或逾期提交申请书纸质签字盖章页者，将视情况给予暂缓拨付经费等处理。

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
2020年9月27日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	82074025	项目负责人	王艳宏	申请代码1	H2806
项目名称	基于基质微结构-递药特性-拔截作用增益相关性解析黑膏药剂型科学内涵				
资助类别	面上项目		亚类说明		
附注说明					
依托单位	黑龙江中医药大学				
直接费用	55.00 万元		起止年月	2021年01月 至 2024年12月	
通讯评审意见：					
<1>具体评价意见：					
一、该申请项目是否面向国家需求并试图解决技术瓶颈背后的基础问题？请结合应用需求详细阐述判断理由。					
黑膏药是经典的中药剂型之一，悠久历史，长期应用于临床，提升该剂型的科学内涵与质量为国家食品药品监督管理局近期出台的《中药注册管理专门规定》总要求。但由于黑膏药经植物油和铅丹高温熬炼而成，其化学反应复杂，成分不明，质量难能控制，同时油丹化合对环境污染等系列问题亟待进行研究。本项目针对黑膏药的拔、截作用特点，提出黑膏药制剂制备的核心科学内涵假说：黑膏药基质存在皂晶纤维相以网状贯穿于稠化植物油相的基体中，呈现双连续相的微结构特征，可因工艺条件变化而改变，不仅可影响药物转递，还可对临床拔截作用的发挥起到增益作用。因此，本项目从中药药剂学角度对黑膏药内病外治剂型特点和作用机理进行全面完整解析，可阐明黑膏药古剂型的递药机制。					
二、请评述申请项目所提出的科学问题与预期成果的科学价值。					
项目组提出黑膏药剂型核心科学内涵假说：“黑膏药基质微结构特征是该经典剂型核心内涵的重要体现，并与拔截作用发挥密切相关”。本项目对黑膏药的微结构、释药性能和药动学行为、皮肤血管效应、代谢组学、刺激效应和药效学等进行全面研究，探讨黑膏药工艺-基质微结构-递药特性-拔截作用增益之间的关联规律。从而全面诠释黑膏药剂型科学内涵，为创制源于传统并高于传统的现代中药外用剂型奠定理论基础，为黑膏药的传承与创新提供科学依据，故有重要的应用和学术价值。					
三、请评述申请人的研究基础及研究方案的创新性和可行性。					
申请人员有良好的研究基础和研究条件。项目以狗皮膏为研究对象，采用 FESEM-IIP技术，捕获微结构的量化数据，并基于微透析-液质联用技术研究其释药性能和药动学行为，阐释黑膏药微结构与药物负载和释放关系；开展皮肤血管效应、代谢组学、刺激效应和药效学研究，量化黑膏药拔截效用；采用灰关联投影技术探讨黑膏药工艺-基质微结构-递药特性-拔截作用增益之间的关联规律，诠释黑膏药递药机理。研究方案合理，创新性较强，能实现预期目标。					
四、其他建议					
建议增加黑膏药微结构的高分子物质基础研究。					
<2>具体评价意见：					
一、该申请项目是否面向国家需求并试图解决技术瓶颈背后的基础问题？请结合应用需求详细阐述判断理由。					
黑膏药是我国中药制剂的传统剂型，具有悠久的历史，本申请从其科学内涵出发，利用药剂学的先进手段，试图解决黑膏药应用层面的技术瓶颈，对于我国中药传统剂型的再开发和再应用具有指导意义。					
二、请评述申请项目所提出的科学问题与预期成果的科学价值。					
本项目的研究目的集中于黑膏药工艺-基质微结构-递药特性-拔截作用增益之间的关联作用，在中药制剂领域，具有一定的科学价值。					
三、请评述申请人的研究基础及研究方案的创新性和可行性。					
申请人研究基础充分，与本项目直接相关，研究方案具有创新性和可行性。					
四、其他建议					
无					

<3>具体评价意见:

一、该申请项目是否面向国家需求并试图解决技术瓶颈背后的基础问题? 请结合应用需求详细阐述判断理由。

黑膏药载药量高、附着力强,可反复软化使用,是使用上千年的中药传统优良剂型,对基质性质研究的缺乏使该剂型的发展受到了较大限制。该课题采用相关技术对黑膏药基质的微结构特点、微结构与工艺条件、递药特性-拔截作用间的关联规律进行研究,研究结果将为黑膏药的科学内涵揭示、在传承基础上进行剂型创新提供基础。项目具有“需求牵引、突破瓶颈”类项目的主要特征。

二、请评述申请项目所提出的科学问题与预期成果的科学价值。

项目提出的科学问题“黑膏药基质微结构特征是该经典剂型核心内涵的重要体现,并与拔-截作用发挥密切相关。”是在前期研究基础上推断所得,有一定的依据和研究价值。

三、请评述申请人的研究基础及研究方案的创新性和可行性。

项目有一定的研究基础,有较强的创新性和较好的可行性。

四、其他建议

修改意见:

医学科学部

2020年9月27日

国家自然科学基金资助项目批准通知

王锐 先生/女士：

根据《国家自然科学基金条例》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）决定资助您申请的项目。项目批准号：82074271，项目名称：基于“贮库应答”效应的穴位与外敷中药在治疗类风湿性关节炎中的双向选择性研究，直接费用：55.00万元，项目起止年月：2021年01月至2024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.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，须在电子版计划书报送截止日期前向相关科学处提出。

电子版计划书通过科学基金网络信息系统（<https://isisn.nsfc.gov.cn>）上传，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，打印纸质版计划书（一式两份，双面打印），依托单位审核并加盖单位公章，将申请书纸质签字盖章页订在其中一份计划书之后，一并将上述材料报送至自然科学基金委项目材料接收工作组。电子版和纸质版计划书内容应当保证一致。**自然科学基金委将对申请书纸质签字盖章页进行审核，对存在问题的，允许依托单位进行一次修改或补齐。**

向自然科学基金委补交申请书纸质签字盖章页、提交和报送计划书截止时间节点如下：

1. **2020年10月23日16点**：提交电子版计划书的截止时间（视为计划书正式提交时间）；
2. **2020年10月30日16点**：提交电子修改版计划书的截止时间；
3. **2020年11月06日16点**：报送纸质版计划书（其中一份包含申请书纸质签字盖章页）的截止时间。
4. **2020年11月27日16点**：报送修改后的申请书纸质签字盖章页的截止时间。

请按照以上规定及时提交电子版计划书，并报送纸质版计划书和申请书纸质签字盖章页，未说明理由且逾期不报计划书或申请书纸质签字盖章页者，视为自动放弃接受资助；未按要求修改或逾期提交申请书纸质签字盖章页者，将视情况给予暂缓拨付经费等处理。

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
2020年9月27日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	82074271	项目负责人	王锐	申请代码1	H2903
项目名称	基于“贮库应答”效应的穴位与外敷中药在治疗类风湿性关节炎中的双向选择性研究				
资助类别	面上项目		亚类说明		
附注说明					
依托单位	黑龙江中医药大学				
直接费用	55.00 万元		起止年月	2021年01月 至 2024年12月	
<p>通讯评审意见：</p> <p><1>具体评价意见：</p> <p>一、该申请项目的研究内容是否具有原创性并值得鼓励尝试？请针对创新点（如新思想、新理论、新方法、新技术等）详细阐述判断理由。</p> <p>1、穴位与非穴位效用透皮机制是否一致，透皮方式有哪些不同，均有待原创性探索，检测技术的创新与进步，对透皮成份的研究尤位重要。本研究提出穴位的贮库效应，是一种新理念，具有原创性。</p> <p>2、采用微透析技术也是新方法，对中药中可透皮的已知有效成份通过新型荧光持续感光测检也开拓了新方法。为今后中药复方和穴位透皮提供新检测途径。</p> <p>3、皮肤外药物与穴位通道采用了免疫蛋白通路检测不同位点的因子也具有确定的说服力，进一步佐证中药和穴位透皮成份的影响环节，通过数学模型匹配其相关性，论述透皮成分作用位点。</p> <p>二、请评述申请项目所提出创新点的科学价值及对相关领域的潜在影响。</p> <p>1、穴位贮库应答论点可为今后穴位的效应研究提供基础理论，为小刺激大反应提供依据，证明传统中医穴位的存在及其有效性。</p> <p>2、共聚焦显微荧光持续检测系统新方法对体内微量成分观察提供有力保障，也是新科技交叉学科的应用，开拓了一种新手段，为今后大规模研究和有效成分体内外检测奠定基础。</p> <p>3、中医药物影响体内外免疫应答的相关通路也可得到形态图像。定性定量研究可有机结合观察分析。</p> <p>三、请结合申请人的学术背景及研究方案评述开展该原创性研究的可能性。</p> <p>1、申请人有过前期探索基础，更能提出穴位贮库理论。</p> <p>2、研究方法可靠，也有新探索，新发现，在中药成分和穴位效应研究能得到拓展和新领域的发展。</p> <p>3、寻找到多种药效成分和有效穴位的小刺激大反应规律只是时间上问题，深入广泛研究势在必行的工作，值得继续。</p> <p>四、其他建议</p> <p>1、一种药物的多种成分透皮研究需深入。</p> <p>2、一个穴位的不同层次效应也可进一步研究。</p> <p>3、复方成分的组方新成分也可探索会更好。</p> <p><2>具体评价意见：</p> <p>一、该申请项目的研究内容是否具有原创性并值得鼓励尝试？请针对创新点（如新思想、新理论、新方法、新技术等）详细阐述判断理由。</p> <p>本研究选取治疗类风湿性关节炎的经典名方，提出穴位对药物的选择性和药物对穴位的选择性“双向选择性”假说，基于穴位贮库应答效应理论，从药动学和药效学角度，开展穴位与外敷中药的双向选择性机制研究，具有较强的创新性。</p> <p>二、请评述申请项目所提出创新点的科学价值及对相关领域的潜在影响。</p> <p>本项目基于中医外治法理论，结合现代药剂学和药理学技术，将“中药外治”研究与“穴位机制”研究结合，使用经典的独活寄生汤中四味中药外敷，同时体现穴位刺激和中药外敷的特色，利于穴位贴敷技术的推广应用。</p> <p>三、请结合申请人的学术背景及研究方案评述开展该原创性研究的可能性。</p> <p>申请人具有中药穴位贴敷机制研究的研究经历，相关前期研究基础较为丰富。课题组掌握穴位外敷中药给药系统的药动学、药效学检测技术及微透析、激光共聚焦等相关技术。</p> <p>四、其他建议</p>					

1. 课题组成员较为单薄，建议增加研究人员，在研究周期内完成所规定的研究内容。
2. 经费预算欠合理，课题组成员含有两名研究生，但未进行劳务费预算，无法支持研究生的研究工作。

<3>具体评价意见：

一、该申请项目的研究内容是否具有原创性并值得鼓励尝试？请针对创新点（如新思想、新理论、新方法、新技术等）详细阐述判断理由。

该项目以独活寄生汤为载体，制备敷贴制剂，基于穴位“贮库应答”效应理论，利用荧光激光共聚焦、质谱、分子生物学等技术，开展穴位与外敷中药的双向选择性研究。总体研究方案合理可行，原创性强，有重要的科学研究价值。

二、请评述申请项目所提出创新点的科学价值及对相关领域的潜在影响。

该项目为中药内病外治中的穴位敷贴给药系统研究提供了一个新角度，通过对其经皮渗透特性、穴位效应及药动学与药效学相关性进行研究，分析穴位和外敷中药的双向选择性，为穴位效应机制探讨和中药穴位敷贴给药研究的提供理论和实验数据的支撑。

三、请结合申请人的学术背景及研究方案评述开展该原创性研究的可能性。

研究方案合理，项目负责人前期工作基础扎实，所在实验平台能支持研究条件。

四、其他建议

1、研究方案和技术路线里缺乏研究关节腔局部药物量效关系的具体阐述。2、预算中各项支出的主要用途和测量理由偏简单。3、参考文献偏旧。

修改意见：

医学科学部

2020年9月27日

黑龙江省卫生健康委科研课题 申 请 书 (合 同 书)

研究领域: 药学

所属学科及代码: 药剂学 350·35

课题名称: 基于没食子酸与铁自组装生物可降解纳米金属有机框架
递药系统递送抗肿瘤药物去甲斑蝥素的研究

申 请 者: 李秀岩

承担单位: 黑龙江中医药大学

通讯地址: 哈尔滨市香坊区和平路 24 号

申请日期: 2020 年 7 月 1 日

简 表

研究课题	名 称	基于没食子酸与铁自组装生物可降解纳米金属有机框架递药系统递送抗肿瘤药物去甲斑蝥素的研究						
	研究领域	1. 基础医学; 2. 临床医学; 3. 预防医学与卫生学; 4. 药学√; 5. 其他						
	所属学科	药剂学	学科代码	350 • 35				
	申请金额	0.94 万元	起止年月	自 2021 年 1 月至 2023 年 12 月				
	主 题 词	去甲斑蝥素; 纳米有机金属框架; 铁-没食子酸纳米粒; 纳米载药体系						
申请者	姓 名	李秀岩	出生年月	1981.2	性别	女		
	技术职称	讲师	最高学历	博士	民族	汉		
	现从事专业	教师	最高学历毕业学校及专业	黑龙江中医药大学 中药学	本人电话	13946049513		
承担单位	名 称	黑龙江中医药大学药学院			所在科室	药剂教研室		
	通讯地址	黑龙江省哈尔滨市香坊区和平路 24 号			邮政编码	150040		
	科管联系人	张贺			联系电话	0451-82193460		
课题组	参加单位数	总人数	高级职称	中级职称	初级职称	博士生	硕士生	辅助人员
	1	7	5	2	0	7	0	0
研究主要内容 and 意义摘要	<p>纳米有机金属框架 (NMOFs) 由于具有载药量高, 结构易修饰的特点而备受关注。但是其毒性作用一直是阻碍其应用的难题。本项目以具有抗肿瘤活性作用的天然药物-没食子酸为配体, 以人体必需元素铁为金属离子, 通过室温条件下自组装为铁-没食子酸纳米粒, 并将 PEG 包封在纳米粒表面制成载药量大, 结构易修饰, 生物相容性好, 无毒副作用, 并能起到辅助治疗作用的纳米载体 (PEG@Fe-GA 纳米粒)。本项目以去甲斑蝥素为模型药物, 探讨 PEG@Fe-GA 纳米粒的合成、载体结构与载药性能之间的关系及体内外的抗癌作用, 为新型药物载体的设计和应用提供理论基础。</p>							

预期研究成果摘要

构建 PEG@Fe-GA 纳米载药体系,使其在保留 NMOFs 载体原有优势的基础上,进一步降低载体的毒性,增加生物相容性,强化所载药物的疗效。发表论文 1-2 篇。

课题组成员

序号	姓名	性别	年龄	技术职称	从事专业	工作单位	课题分工	签字
1	李秀岩	女	1981.2	讲师	药剂学	黑龙江中医药大学	课题设计与实施	李秀岩
2	李永吉	男	1957.7	教授	药剂学	黑龙江中医药大学	课题设计与指导	李永吉
3	王艳宏	女	1972.8	教授	药剂学	黑龙江中医药大学	纳米载药体系的构建	王艳宏
4	杨志欣	女	1974.7	教授	药剂学	黑龙江中医药大学	体外释放研究	杨志欣
5	王锐	男	1977.7	教授	药剂学	黑龙江中医药大学	细胞毒性研究	王锐
6	管庆霞	女	1974.1 2	副教授	药剂学	黑龙江中医药大学	药动、药效研究	管庆霞
7	李伟男	男	1982.7	讲师	药剂学	黑龙江中医药大学	体内靶向性评价	李伟男
8								
9								

七、审查意见

1、申请者所在单位学术委员会意见

专家组负责人：



年 月 日

2、申请者所在单位意见（包括对申请书的真实性、课题实施中经费、人员、工作条件等的支持措施签署具体意见）

单位负责人：



单位（公章）

年 月 日

3、合作单位意见

单位负责人：

单位（公章）

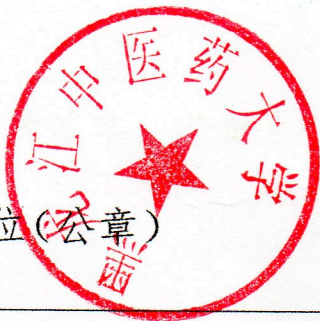
年 月 日

4、主管部门审查意见

单位负责人：



单位（公章）



年 月 日

合同签署各方

计划下达单位（甲方）： 黑龙江省卫生健康委

课题名称：基于没石子酸与铁自组装生物可降解纳米金属有机框架

递药系统递送抗肿瘤药物去甲斑蝥素的研究

课题编号：2020-293

研究期限：2021.1-2023.12

负责人：

张文明

单位公章

2020年9月21日

课题承担单位（乙方）： _____

课题负责人：

单位负责人：



单位公章

年 月 日



承担单位主管部门（丙方）： _____

单位负责人：



单位公章

年 月 日



中华人民共和国国家标准

3-33

2018-4

附件 1

黑龙江省中医药科研项目 申 请 书 (合 同 书)

项目名称: 去甲斑蝥素纳米有机金属框架载药体系的构建
及其抗肿瘤作用的研究

申 请 人: 李秀岩

承担单位: 黑龙江中医药大学药学院

通讯地址: 哈尔滨市香坊区和平路 24 号

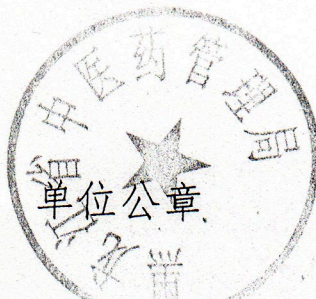
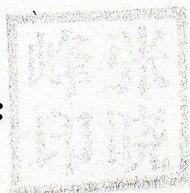
申请日期: 2018 年 4 月 27 日

黑龙江省中医药管理局监制

合同签署各方

计划下达单位（甲方）：黑龙江省中医药管理局

负责人:

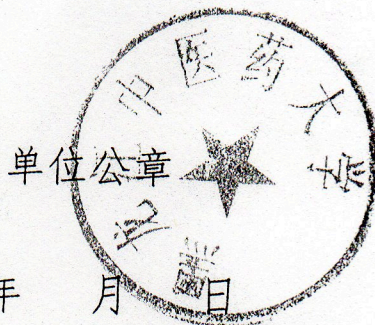
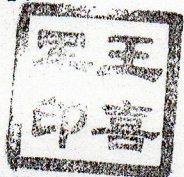


年 月 日

项目承担单位（乙方）：_____

项目负责人: 李秀岩

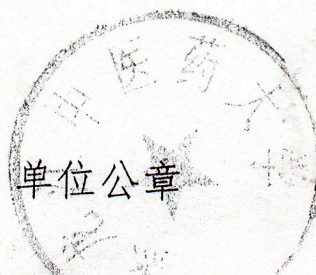
单位负责人:



年 月 日

承担单位主管部门（丙方）：

单位负责人:



年 月 日