

国家自然科学基金资助项目批准通知

张磊 先生/女士：

根据《国家自然科学基金条例》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：31960236，项目名称：高原环境对人体肠道微生物多样性的影响及其机理研究，直接费用：39.00万元，项目起止年月：2020年01月至2023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后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。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、提交电子版计划书截止时间为**2019年9月11日16点**（视为计划书正式提交时间）；
- 2、提交电子修改版计划书截止时间为**2019年9月18日16点**；
- 3、报送纸质版计划书截止时间为**2019年9月26日16点**。

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，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
2019年8月16日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	31960236	项目负责人	张磊	申请代码1	C030503
项目名称	高原环境对人体肠道微生物多样性的影响及其机理研究				
资助类别	地区科学基金项目		亚类说明		
附注说明					
依托单位	兰州大学第一医院				
直接费用	39.00 万元		起止年月	2020年01月 至 2023年12月	
通讯评审意见： <1>具体评价意见： 一、请针对创新点详细评述申请项目的创新性、科学价值以及对相关领域的潜在影响。 该项目以高原环境下的汉族和藏族人群为研究对象，拟利用宏基因组学、代谢组学、ELISA等方法，研究高原环境下人体粪便菌群的多样性及代谢变化特征，揭示高原环境影响肠道微生物的机理，从肠道微生物角度，为高原环境健康风险评估提供依据。选题具有重要的科学意义。具有鲜明的区域特色。 二、请结合申请项目的研究方案与申请人的研究基础评述项目的可行性。 研究内容适当，研究方法和技术路线可行。具有良好的工作基础，建议优先资助。 三、其他建议 <2>具体评价意见： 一、请针对创新点详细评述申请项目的创新性、科学价值以及对相关领域的潜在影响。 该项目的创新点包括：1、项目研究对象为高原环境不同种族人群，具有明显的地域特色，研究方案具有明显的创新性；2、研究内容涉及高原环境人体肠道微生物菌落结构及其多样性、功能及其与环境之间的相关性，目前该方面的工作较少，具有很好的创新性。该研究对揭示肠道微生物与高原环境之间的相关性及其机理，研究结果将填补该领域的空白，为将来高原环境人群健康风险评估提高科学依据，具有重要的理论意义和科学研究价值。 二、请结合申请项目的研究方案与申请人的研究基础评述项目的可行性。 该项目研究方案设计科学合理，技术路线正确，研究内容完整，思路清晰；项目负责人和课题组成员曾承担过相关国家基金项目，发表过相关SCI论文，具有良好的研究能力和研究基础；项目负责单位具备完成项目所需要的研究设备和条件，研究团队地处西北，具明显的地方特色，研究条件便利。 总之，课题组完全具备了完成该项目条件，项目申报书具有良好的可行性，建议优先资助。 三、其他建议 无 <3>具体评价意见： 一、请针对创新点详细评述申请项目的创新性、科学价值以及对相关领域的潜在影响。 本项目以高原环境下的汉族和藏族人群为研究对象，运用宏基因组学、结合代谢组学及ELISA方法，研究高原环境下人体粪便菌群的多样性、代谢变化特征，探讨高原环境对肠道微生物的影响因素；将揭示高原环境影响肠道微生物的机理，从肠道微生物角度，为高原环境健康风险评估提供依据。本项目具有重要科学研究价值。 二、请结合申请项目的研究方案与申请人的研究基础评述项目的可行性。 本项目研究方案可行，申请人具有实施本项目的良好前期基础。					

三、其他建议

无。

修改意见：

生命科学部

2019年8月16日

项目编号： 2019-RC-34

兰州市人才创新创业项目任务合同书

项目名称： 肠道微生物调节胆汁酸代谢在肝硬化
进展中的作用机制研究

主管科室： 社会发展科

组织部门（甲方）： 兰州市科学技术局

承担单位（乙方）： 兰州大学 （盖章）

起止年限： 2020 年 1 月 至 2022 年 12 月

兰州市委人才工作领导小组办公室
兰州市科技局
二〇一九年制

填 写 说 明

- 一、填写内容涉及到外文名称，应写明全称和中文；
- 二、凡不填内容栏目，均用“/”或“无”表示；
- 三、本任务书一式四份，任务书必须采用双面套印，中缝骑马订装订，钉锯钉在折缝线上，钉脚平直、牢固（不受理左边距平订），成册后 A4 幅面，相关单位签章；
- 四、本任务书所提要求解释权在兰州市科技局。



兰州市科学技术局

兰州市科技局

二〇一〇年

一、项目基本信息表

项目承担单位		兰州大学				
组织机构代码		12100000438001702R		参加单位总数	1	
单位通讯地址		甘肃省兰州市城关区天水南路 222 号		邮编	730000	
单位性质		☐ 事业型研究单位 ☐ 其他事业单位 ☒ 大专院校 ☐ 转制为企业的科研院所 ☐ 国有企业 ☐ 集体所有制企业 ☐ 合资企业 ☐ 外商投资企业 ☐ 港、澳、台投资企业 ☐ 私营企业 ☐ 其他				
□ 项目 其他主 要参加 单位	1					
	2					
	3					
	4					
项目负责人		姓 名	张磊	性 别	☒ 男 ☐ 女	
		学 历	☒ 研究生 ☐ 本科 ☐ 大专 ☐ 其他			
		学 位	☐ 博士后 ☒ 博士 ☐ 硕士 ☐ 学士 ☐ 其他			
		职 称	☒ 高级 ☐ 中级 ☐ 初级 ☐ 其他		专 业	
		所在单位	兰州大学			
		证件类型	身份证	证件号码	620104197803131978	
		联系电话	固定: 0931-8356908	E-mail	13993181644@139.com	
手机: 13993181644						
参加课题人数		高级 <u>7</u> 人, 中级 <u>4</u> 人, 初级 <u>1</u> 人, 其他 <u> </u> 人。 <u>12</u> 人, 其中: 博士 <u>8</u> 人, 硕士 <u>4</u> 人, 学士 <u> </u> 人, 其他 <u> </u> 人。				
所属技术领域		☐ 能源 ☐ 资源 ☐ 环境 ☐ 农业 ☐ 材料 ☐ 制造业 ☐ 交通运输 ☐ 公共安全与其他社会发展事业 ☒ 医疗卫生 ☐ 生物医药 ☐ 信息产业与现代服务业 ☐ 其他				
创新类型		☐ 原始创新 ☐ 集成创新 ☒ 引进消化吸收再创新 ☐ 其他				

项目概要 (500 字以内)	人体肠道微生物被喻为机体的“隐形器官”，其结构与功能的完整性对维持机体健康至关重要。我们前期研究发现健康人群与肝硬化患者肠道菌群构成及粪便中胆汁酸含量差异显著。另有研究显示胆汁酸合成异常可影响肠道微生物构成，且血清胆汁酸可用于预测肝硬化患者不良预后，然而肠道中胆汁酸的代谢循环如何影响肝病进程目前尚不清楚。因此，本项目将对临床肝硬化患者进行分层，通过 16S 测序及靶向代谢组学研究不同分层下肝硬化患者肠道微生物及胆汁酸代谢特征，并通过动物实验，研究肝硬化大鼠粪便移植对肠道胆汁酸代谢及肝硬化进程的影响，以揭示肠道菌群参与胆汁酸代谢在肝硬化进展中的重要作用，从肠道微生态代谢角度为肝硬化治疗提供新策略。
预期成果	☐ 专利 ☐ 技术标准 ☐ 新产品（或农业新品种） ☐ 新工艺 ☐ 新装置 ☐ 新材料 ☐ 计算机软件 ☒ 论文 ☐ 论著 ☐ 研究报告 ☐ 其他
预期知识产权	获得发明专利 <u> / </u> 项，实用新型专利 <u> / </u> 项，其他 <u> / </u> 项。
成果转移转化的方式目标	☐ 自我转化 ☐ 向他人转让 ☐ 许可他人使用 ☐ 合作转让 ☐ 作价投资 ☒ 其他
预期技术标准制定	☐ 国际标准 ☐ 国家标准 ☐ 行业标准 ☐ 企业标准 ☒ 无标准制定

二、目标任务与考核指标（限 2000 字）

（1. 目标任务：①立项意义；②研究目标；③课题研究内容及任务分解；④要解决的主要技术难点和问题；⑤技术方案；⑥创新点等。2. 考核指标：①主要技术指标：如形成的知识产权、技术标准、新技术、新产品、新装置、新方法、新模式、论文专著、指标及其水平等；②主要经济指标：如技术及产品应用所形成的市场规模、效益等；③项目实施中形成的示范基地、中试线、生产线及其规模等；④人才队伍建设；⑤科普成效；⑥其他应考核的指标。）

1、目标任务

立项意义

肝硬化是我国肝癌发生的重要病因，甘肃省为肝炎高发区，肝硬化相关疾病给当地居民造成严重的经济负担。肝脏是人类的重要器官，肝脏中四分之三的血供来自于肠道的回流血，其中包含有肠道中的细菌产物、环境毒素和食物抗原等。目前胆汁酸与肝硬化的研究已有报道，但关于肝硬化发生进程中，肠道微生物参与胆汁酸代谢的变化特征、调节胆汁酸对肝硬化的发生有何影响目前还未见报道。因此，本项目拟通过代谢组学、高通量测序技术，进一步阐释肠道微生物调节胆汁酸代谢在肝硬化发生中的作用及其机制。从肠道微生态全新视角，着力探索新的肝硬化治疗方法并寻找到特异的Biomaker，预测肝硬化的发生，为肝硬化的诊治提供新策略。主要任务有收集标本，提取DNA，16S测序，动物模型的建立，非靶向及靶向代谢组学测定。

研究目标

1) 明确肝硬化发生过程中肠道微生物及胆汁酸代谢特征，筛选肝硬化预测的特异Biomaker。

2) 揭示肠道微生物调节肠道胆汁酸在肝硬化进展中的作用机制。

课题研究内容及任务分解

1) 肝硬化发生过程中胆汁酸代谢及相关菌群变化特征

研究健康人群、乙肝肝炎、乙肝肝硬化（早期）及乙肝肝硬化（失代偿期）患者参与胆汁酸代谢的肠道微生态的结构、功能变化特征，深度分析肝硬化进展过程中参与胆汁酸代谢的差异菌群；研究肝硬化（早期）及肝硬化（失代偿期）患者血清、粪便及肝组织中，胆汁酸分布、代谢特点及差异胆汁酸构成。

2) 肠道胆汁酸代谢对肝硬化发生的影响

通过奥贝胆酸、高脂饮食等改变体内胆汁酸代谢的方式，利用四氯化碳诱导的肝硬化模型，研究肠道菌群及胆汁酸代谢改变对肝硬化发生及进展的影响，继而验证胆汁酸代谢参与肝硬化进展的重要作用；研究不同干预组血液、粪便及肝组织中的胆汁酸分布、代谢特点

及差异胆汁酸构成。

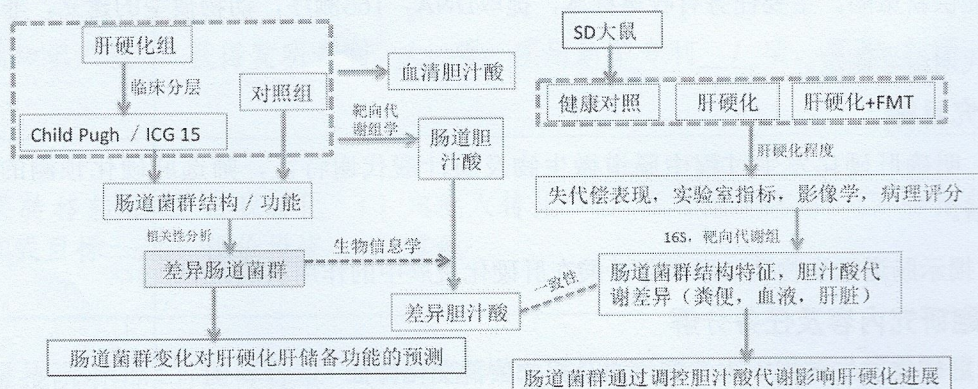
3) 不同类型胆汁酸对肝硬化发展中的作用及其机制

利用研究 2 中发现的不同类型的差异胆汁酸，干预四氯化碳诱导的肝硬化动物模型，验证不同类型胆汁酸对肝硬化发展的作用；同时研究不同类型胆汁酸对肠道菌群改变的影响；并通过生信分析寻找参与调节相应胆汁酸代谢的关键基因，利用细胞实验研究参与胆汁酸代谢的基因对肝星状细胞增殖、活化的影响。

要解决的主要技术难点和问题

- 1) 健康志愿者、不同分期肝硬化粪便标本共200例，收集较为困难，符合纳入排除标准的样本较少，本项目前期一直收取。
- 2) 测序数据复杂，需要大量数据分析及统计方法的掌握是本项目的难点之一。
- 3) 肠道微生物调节胆汁酸在肝硬化进展中的作用机制比较复杂，深入研究比较困难，本项目前期依托中科院寒旱所，做了大量微生物的工作，结合甘肃省生物治疗与再生医学重点实验室分子生物学基础，具有实现的基础。

技术方案



创新点

通过临床大样本，以肝硬化患者为研究对象，从肠道微生物与胆汁酸代谢出发，研究肠道微生物与胆汁酸代谢的特征及其参与肝硬化进程的关系，为肝硬化进程分期预测，肝硬化肝癌手术风险评估提供新方法，具有较大的临床意义。

我省为乙肝肝硬化高发区，立足地方发展需求，通过肠道微生物调节胆汁酸代谢影响肝硬化进程的全新视角，为肝硬化的微生态治疗提供依据。

2、考核指标

主要技术指标

- 1) 揭示健康对照、不同临床特征肝硬化患者肠道菌群及胆汁酸代谢变化特征；筛选不同肝硬化进程预测的 Biomaker；阐明肠道微生物调节胆汁酸代谢在肝硬化发展中的作用及机制。
- 2) 培养博士研究生 1-2 名。
- 3) 国内外期刊上发表论文 4-5 篇，其中发表高水平 SCI 论文 1-2 篇。

主要经济指标

甘肃省地处中国西北内陆地区，肝硬化和肝癌等肝脏疾病为常见病高发病，严重困扰人民身体健康，肠道微生物群落构成及变化对肝硬化和肝癌发生中的原因未予重视，因此本项目拟综合利用代谢组学高通量测序等研究方法，分析肠道菌群参与胆酸代谢在肝硬化发生中的动态变化；探索肠道微生物联合胆汁酸代谢对于肝硬化预测及治疗的评估。从肠道微生态及胆汁酸代谢新视角，揭示肠道微生物调节胆汁酸在肝硬化进展中的新机制，为肝硬化诊治提供新策略，为进一步预防肝硬化提供理论基础，具有重要的经济、社会和环境效益。此外本项目对提高一带一路重要通道人民生活水平，从而实现构建健康中国宏伟目标的经济指标。

人才队伍建设

通过本项目的实施，以我院先进的技术平台为基础，项目团队将在肝硬化发生发展研究方面与多学科进行交叉研究。发表多篇高质量 SCI 论文。以目前坚实的临床研究为依托，开展临床-基础-临床的转化研究。使本团队在国际上具有良好的影响力。通过人才计划的实施，协助培养博士研究生 1-2 名。本实验室打造成为国内外一流水平的研究平台。

- 1) 建设肝硬化微创诊治及防控人才梯队：依托项目的实施，以兰州大学第一医院肝胆胰外科及甘肃省生物治疗与再生医学重点实验室为基地，为全院建立长期培训基地，定期安排相关医护人员学习，并长期开展帮扶开展肝硬化的规范化微创诊断。
- 2) 建立一套适合甘肃的肝硬化规范化诊治方案，并向全省推广实施。
- 3) 以本项目研究成果为基础，开展从社区卫生人员，院内院外相关培训与再教育，为筛选肝硬化特异标记物，肝硬化的治疗评估做出重要贡献。
- 4) 举办国内肝胆胰高峰论坛一次，省内开展肠道微生态与肝硬化预防相关专题会议一次，举办生物信息学在疾病中的应用专题培训，为省内培养优秀的肠道微生态研究人才。

三、项目领衔人及主要研究人员

项目领衔人（即引进或培养人才）								
姓 名	性 别	年 龄	民 族	职 称	职 务	业 务 专 业	为本课题 工作时间 (%)	所 在 单 位
张磊	男	41	汉族	主任医师	科主任	外科学	80	兰州大学
主要业绩： 申请人依托甘肃省生物治疗与再生医学重点实验室、甘肃省肝胆胰外科研究所和兰州大学肿瘤防治中心，长期致力于消化道疾病尤其是肝胆胰疾病的综合诊治。在肝移植和内镜、腹腔镜等微创治疗领域取得多项突破性成果。参与 WHO 胃癌与 HP 相关流行病学调查，牵头开展甘肃省上消化道早癌筛查项目，建立了覆盖全省的 MDT 网络，推动了西部高发恶性肿瘤的早诊早治。同时，团队结合学科优势对肝癌患者、肝硬化患者和健康人群肠道微生物群落结构、功能以及代谢产物进行了深入研究。 （1）消化道早癌筛查体系的建立 自 2016 年 7 月以来，甘肃省上消化道早癌筛查项目在省内 86 个县市区建立了 50 个项目点，通过手把手内镜培训、上消化道早癌和病理知识讲座提高基层医院消化内科、内镜室专业人员消化道早癌诊疗水平。3 年来共内镜精查 3119 例，发现癌症 121 例（4%）。通过“互联网+消化系肿瘤早诊早治 MDT 智慧医疗平台”引入国内外优势医疗资源(包括国内外知名专家现场巡讲、坐诊、手把手指导、学术交流，先进医疗技术的培训和相关设备的投入等)，全面提升了各级医疗机构的医疗技术水平。 （2）加强团队建设，注重专业人才培养。 申请人带领团队完成普外科和内镜外科各种高难度手术，包括腹腔镜下胰十二指肠切除术、腹腔镜下肝叶切除术等在内的各类腹部微创手术。团队自 1989 年开展 ERCP 至今已完成逾 20000 例 ERCP 诊疗，经过长期的临床实践，在胆胰系统复杂疾病的微创诊治工作方面培养了一支业务能力强、专业水平高的团队。申请人每年完成肝胆胰系统 EUS 诊治 300 余例，其中 EUS 引导下经十二指肠胆总管穿刺引流及 EUS 引导下神经节阻滞术等多项技术填补了省内及西北相关领域部分空白，处于全国领先水平，并获得新疆转化医学青年杰出贡献三等奖。申请团队内镜中心作为国家卫健委 19 家中国 ERCP 技术人才规范化培训基地之一，多次举办全国性内镜“手把手”培训班，累积为 10 多个省份的医院培养进修医生 40 余人次，								

为内镜技术的普及和发展贡献了力量，取得巨大的社会效益。

(3) 肝移植临床及实验研究

申请团队 2001 年率先在我省开展完成首例肝移植，并相继完成首例肝肾联合移植术、二次肝移植手术、活体肝移植手术，填补了我省大器官移植领域的多项空白，截至目前累计肝移植近 50 例。连续举办 7 届甘肃省 DCD 器官移植学术研讨会和 9 届甘肃省肝友会，为肝病学界同仁们创造了一个相互交流、切磋技艺的平台。创建甘肃省肝友会，对肝友会病友随访管理、健康体检，不定期举办小型宣讲会，为会员答疑，提供专家咨询服务，为肝移植患者的术后恢复与随访提供便利条件，也为从事肝移植、肝病及相关领域工作的内外科医护人员之间、医患之间及患者之间搭建一个良好的沟通平台。

(4) 肝癌、肝硬化患者和健康人群肠道微生物群落结构、功能以及代谢产物相关研究

申请人先后主持完成甘肃省自然科学基金青年基金 1 项，甘肃省中医药管理局项目 1 项。参与完成国家自然科学基金面上项目 2 项，中国科学院西部之光项目 3 项，甘肃省科技计划 1 项。参与甘肃省科技重大专项 1 项。带领团队自 2015 年起开展肠道微生物与肝脏疾病研究，目前主持肠道微生物相关的国家自然科学基金面上项目一项（肠道微生物结构和功能基因多样性与肝脏疾病相关性研究，在研），甘肃省自然科学基金项目一项（肝癌发生过程中肠道免疫因子表达及其作用机制研究，已完成）。运用 16SrRNA 基因测序方法、宏基因组学、运用代谢组学及和 PCR 方法对肝癌患者肠道微生物差异代谢产物和差异基因进行筛选，结合肝癌患者临床生理指标及粪便理化特性，探讨肝癌患者、肝硬化患者和健康人群肠道微生物群落结构、功能以及代谢产物与肝癌发生的相关性，探讨肠道微生物与肝硬化、肝癌的发生关系。在成果转化方面，注重将实用新型专利及新技术向省内外多家医院推广实施，社会效益重大。

其他研究人员

姓 名	性 别	年 龄	职 称	职 务	业务专业	为本课题 工作时间 (%)	所在单位
吴永娜	女	32	助理 研究员		微生物学	60	兰州大学
盛亮	男	30	主治 医师		临床 医学	50	兰州大学

伍修坤	男	35	助理研究员		生物信息学	50	中国科学院大学
宋晓静	男	36	副主任医师		临床医学	40	兰州大学
秦红岩	女	41	副主任药师		药学	40	兰州大学
白仲添	男	37	副研究员		动物学	30	兰州大学
丁方回	男	33	主治医师		临床医学	30	兰州大学
任龙飞	男	28	住院医师		临床医学	30	兰州大学
孟文勃	男	41	主任医师		临床医学	20	兰州大学
周文策	男	47	主任医师		临床医学	20	兰州大学
李汛	男	47	主任医师		临床医学	20	兰州大学

注:项目成员列表仅限于填写本项任务书时使用,用以保证完成项目内容,不作他用。

四、年度计划进度

时间区间	计划进度及完成的主要研究工作
2020 年 1 月 到 2020 年 12 月	按照纳入排除标准收集标本, 签署知情同意书, 对标本进行预处理, 收集临床随访资料, 订购试剂耗材。进行预实验, 分析统计结果。测定收集样本胆汁酸变化情况, 建立动物模型, 开展动物体内实验, 收集动物标本。参加国内肠道大会一次。
2021 年 1 月 到 年 12 月	对收集到的人体及小鼠粪便、肠管和血液样本进行预处理, 完成相关因子的检测及代谢组学测序、生物信息学测序。
2022 年 1 月 到 年 12 月	生物信息学数据分析, 撰写和发表相关论文。总结前三年工作成果, 补充相关实验及数据, 并完成结题报告。

五、项目经费预算

(一) 投资计划

投资计划 (万元)	总额	2020 年	2021 年	2022 年	备注
政府拨款	20	11	6	3	
贷款					
自筹	20	11	6	3	
其他					
合 计	40	22	12	6	

(二) 政府拨款经费支出预算

预算科目名称	支出金额	说明
(一) 直接费用	18	在项目实施过程中发生的与之直接相关的费用。
1. 设备费		在项目实施过程中用于购置或试制专用仪器设备, 对现有仪器设备进行升级改造, 以及租赁外单位仪器设备而发生的费用。
2. 材料费	5.23	在项目实施过程中消耗的各种原材料、辅助材料等低值易耗品的采购及运输、装卸、整理等费用。
3. 测试化验加工费	8.18	在项目实施过程中支付给外单位 (包括承担单位内部独立经济核算单位) 的检验、测试、化验及加工等费用。
4. 燃料动力费		在项目实施过程中直接使用的相关仪器设备、科学装置等运行发生的水、电、气、燃料消耗费用等。
5. 外协费		在项目研究、试制过程中, 项目承担单位由于自身的技术、工艺和设备等条件的限制, 必须由外单位进行研制、研究、设计、加工、检测、软件测评、试验等所需的费用。
6. 出版/文献/信息传播/知识产权事务费	1.75	在项目实施过程中需要支付的出版费、资料费、专用软件购买费、文献检索费、专业通信费、专利申请及其他知识产权事务等费用。
7. 会议/差旅/合作交流费		在项目实施过程中发生的会议费、差旅费和合作交流费。
8. 劳务费	1.08	在项目实施过程中支付给参与项目的研究生、博士后、访问学者以及项目聘用的研究人员、科研辅助人员等的劳务性费用。

9. 专家咨询费	0.96	在项目实施过程中支付给临时聘请的咨询专家的费用。专家咨询费不得支付给参与本项目及所属课题研究和管理的有关工作人员。
10. 结题验收费	0.8	在项目验收时用于支付项目经费审计、专家评审、会议室租赁、材料印刷等的费用。
11. 其他支出		在项目实施过程中除上述支出范围之外的其他相关支出。其他支出应当在申请预算时详细说明。
(二) 间接费用	2	是承担单位在组织实施项目过程中发生的无法在直接费用中列支的相关费用。主要包括：承担单位为项目研究提供的现有仪器设备及房屋、水、电、气、暖消耗，有关管理费用的补助支出。
合计	20	

注：针对高校和科研院所申报的项目，根据《国务院关于优化科研管理提升科研绩效若干措施的通知》国发〔2018〕25号精神，“赋予科研单位科研项目管理使用自主权”，直接费用中除设备费外，其他科目费用调剂权全部下放给项目承担单位。企业仍需按以上预算所列科目执行。

六、项目承担单位保障条件及自筹经费筹措说明（限 500 字）

兰州大学是国家“双一流”“世界一流大学建设高校 A 类，国家“985 工程”、“211 工程”重点建设高校，是一所综合性大学，多年来，学校高度重视科学研究的发展，大力支持科研工作，拥有多个国家重点室。兰州大学将为本项目实施提供仪器设备、工作场所、劳务费用、人力等形式的自筹经费支持保障。

七、承诺书

承诺书

我单位承担的兰州市人才创新创业项目“ 肠道微生物调节胆汁酸代谢在肝硬化进展中的作用机制研究 ”（项目编号：2019-RC-34 ），计划总投资 40 万元。其中，政府拨款 20 万元，以仪器设备、工作场所、劳务费用、人力形式自筹 20 万元。

现做出如下承诺：

一、根据《兰州市人才创新创业项目管理办法》（兰人才办发〔2018〕12号）的相关规定：“项目承担单位应根据实际情况，投入不少于1:1的配套资金，为项目实施提供仪器设备、工作场所、劳务费用、风险投资引进等相关支持”的相关要求，做到自筹项目资金按时足额到位，并做好项目资金使用和管理，单独列账、独立核算、专款专用。

二、严格按照《兰州市人才创新创业项目管理办法》、《兰州市科技计划项目资金管理办法》的有关规定，依照《兰州市人才创新创业项目任务合同书》的约定，不做出项目逾期、抄袭他人科研成果、故意侵犯他人知识产权、违反科研伦理规范等违背科研诚信的行为。

特此承诺。

承诺单位盖章：

项目负责人（签字）：张磊

时 间：

八、共同条款

第一条 兰州市科学技术局受兰州市委人才工作领导小组委托(以下简称甲方)与兰州大学(以下简称乙方),根据《中华人民共和国合同法》和国家有关规定,为顺利完成甲方下达的兰州市人才创新创业项目中的肠道微生物调节胆汁酸代谢在肝硬化进展中的作用机制研究项目,特订立本任务书,作为甲乙双方在任务书执行中共同遵守的依据。

第二条 双方均应严格遵守任务书各项条款。甲方应严格按照任务书进行经费核拨与工作协调,监督、检查任务书的执行情况;乙方应按本任务书签订内容完成项目任务。

第三条 甲方在本任务书签字生效后应及时将任务书规定之经费拨给乙方。乙方应按任务书规定的开支范围,实行专款专用,不得挪用,并接受审计。如果乙方违反上述规定或经甲方检查确认计划进度不符合任务书规定和市级财政科技计划项目经费开支规定,甲方有权提出调整意见,要求乙方整改,直至退回财政资金。对未及时履行项目任务合同书造成项目逾期、擅自超越权限调整项目任务或预算安排、发生重大变更事项未及时报告、学术造假、违规使用资金等情节严重者甲方可终止项目实施,并纳入兰州市科研诚信黑名单。

第四条 任何一方提出变更任务书内容或解除任务书的要求,需与对方协商,签订变更条款或协议。任务执行过程中,甲方无故中止任务时,所拨经费不得追回,并承担善后处理所发生的费用。乙方在任务书执行过程中因某种原因(如:技术措施或某些条件不落实、关键技术方案变更、项目负责人变更、挪用经

费、不可抗力因素)致使任务书签订内容发生变化或无法执行,应及时通报甲方,甲方审核批准后方可执行;如乙方没有提出中止任务的要求或说明,甲方可根据调查情况有权提出中止任务的建议,并有权要求乙方退还部分或全部所拨财政经费。

第五条 项目执行过程中或完成后直接取得科技成果要按照《科技成果登记办法》等有关规定进行登记和管理。涉及国家秘密的,执行《科学技术保密规定》。项目、课题形成的知识产权,其归属和管理按照有关知识产权的法律法规和政策规范性文件的规定执行。乙方应加强知识产权的产生、管理和保护工作。

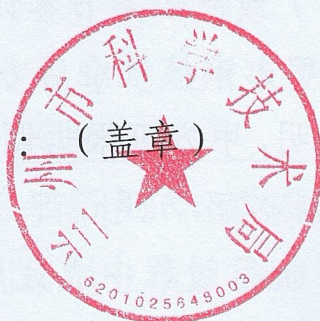
第六条 乙方若要公开发表与本项目有关的各类保密资料,必须由保密审查部门根据我国保密有关规定审查后,确定准否发表。擅自发表者承担失密责任,直接依法对当事人追究刑事责任。

第七条 凡根据项目具体情况,经双方协商订立的附加条款作为本任务书的正式内容的一部分。

第八条 本任务书一式四份,甲方存两份,乙方存两份。

九、本任务书签约各方

甲方（兰州市科学技术局）：（盖章）

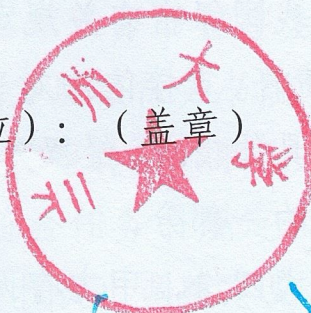


单位负责人（签章）：



2020 年 1 月 15 日

乙方（项目承担单位）：（盖章）



单位负责人（签章）：

张成兴

项目负责人（签章）：

张成兴

2020 年 1 月 14 日

项目编号：2020SHFZ0029

兰州市城关区科技计划项目 任务合同书

项目名称：肝癌患者 TACE 术后肠道微生物功能及结构多样性相关研究

组织单位（甲方）：兰州市城关区科学技术局

项目组织单位经办人：高洁

承担单位（乙方）：兰州大学第一医院

起止年限：2020-11-30 至 2023-11-29

兰州市城关区科学技术局

二〇二〇年制

填 写 说 明

一、本合同书封页“项目编号”填区科技局下达的项目立项文件中的项目计划编号；乙方指项目承担单位。

二、填写内容涉及到外文名称，应写明全称和中文；

三、凡不填内容栏目，均用“/”或“无”表示；

四、合同书所列内容应实事求是，认真填写，表达要准确、严谨。

五、本合同书项目经费预算“投资计划”指项目投资总额，“支出预算”指区级科技项目下达经费。

六、合同书一式四份，必须采用双面套印，中缝骑马订装订，钉锯钉在折缝线上，钉脚平直、牢固（不受理左边距平订），成册后 A4 幅面，相关单位签章；

七、合同书填写后需经区科技局项目部审查后再正式上报。

填写合同书时请仔细阅读合同条款，并严格按合同条款执行。

一、项目基本信息表

项目承担单位		兰州大学第一医院					
组织机构代码		12620000438002676Q			参加单位总数		2
户名		兰州大学第一医院			账号		62001360025050302749
开户行		建设银行开发区支行			行号		105821001408
通讯地址		甘肃省兰州市城关区东岗西路1号			邮编		730000
单位性质		☐ 事业型研究单位 ☒ 其他事业单位 ☐ 大专院校 ☐ 转制为企业的科研院所 ☐ 国有企业 ☐ 集体所有制企业 ☐ 合资企业 ☐ 外商投资企业 ☐ 港、澳、台投资企业 ☐ 个体私营企业 ☐ 其他企业					
项目其他主要参加单位		兰州大学基础医学院					
项目负责人		姓名	张磊	性别	男	出生年月	1978-03-13
		学位	☐ 博士后 ☒ 博士 ☐ 硕士 ☐ 学士 ☐ 其他				
		职称	☒ 高级 ☐ 中级 ☐ 初级 ☐ 其他			专业	普通外科学
		所在单位	兰州大学第一医院				
		证件类型	身份证	证件号码		620104197803131978	
		联系电话	固定：13993181644		E-mail	13919131690@139.com	
手机：09318356908							
参加课题人数		10人，其中：	高级2人，中级3人，初级3人，其他2人。 博士2人，硕士5人，学士3人，其他0人。				
项目联系人	姓名	宋晓静	所在单位	兰州大学第一医院		性别	男
	证件类型	身份证	证件号码	140522198309056217		民族	汉
	职称	高级	从事专业	普通外科学		职务	无
	学位	硕士	项目分工	随访		传真	无
	手机	13919131690	E-mail	songxiaojing4227@126.com		座机	09318356022
项目组主要研究人员							

序号	姓名	出生年月	学历	职称	从事专业	项目任务分工	所在单位
1	张磊	1978-03	博士研究生	高级	外科学	负责人	兰州大学第一医院
2	陈红梅	1977-05	博士研究生	中级	病理学	项目实施	兰州大学基础医学院
3	宋晓静	1983-09	博士在读	高级	外科学	项目实施	兰州大学第一医院
4	李丹丹	1986-10	硕士研究生	中级	外科学	标本收集	兰州大学第一医院
5	吴永娜	1987-01	博士在读	中级	微生物学	测序数据分析	兰州大学第一医院
6	骆伟	1989-09	硕士研究生	中级	外科学	标本处理	兰州大学第一医院
7	甄海燕	1981-01	本科	中级	护理学	随访	兰州大学第一医院
8	芮少珍	1985-04	硕士研究生	中级	外科学	知情同意书签署	兰州大学第一医院
9	何力宏	1997-08	本科生	其他	临床医学	文献查阅	兰州大学第一医院
10	李涛	1998-09	本科	其他	临床医学	数据收集	兰州大学第一医院

所属技术领域	☐ 能源 ☐ 资源 ☐ 环境 ☐ 农业 ☐ 材料 ☐ 制造业 ☐ 交通运输 ☐ 现代服务业 ☒ 医疗卫生 ☐ 生物医药 ☐ 公共安全与其他社会发展事业 ☐ 信息产业
创新类型	☒ 原始创新 ☐ 集成创新 ☐ 引进消化吸收再创新 ☐ 其他
预期成果	☐ 专利 ☐ 技术标准 ☐ 新产品（或农业新品种） ☐ 新工艺 ☐ 新装置 ☐ 新材料 ☐ 计算机软件 ☒ 论文 ☐ 论著 ☐ 研究报告 ☐ 其他
预期知识产权	获得国外发明专利 0 项，国内发明专利 0 项，其他 0 项。

成果转移转化的方式目标	☒ 自我转化 ☐ 向他人转让 ☐ 许可他人使用 ☐ 合作转让 ☐ 作价投资 ☐ 其他
预期技术标准制定	☐ 国际标准 ☐ 国家标准 ☐ 行业标准 ☐ 企业标准 ☒ 无标准

二、项目概要及意义（限 500 字）

肠道菌群与人类宿主的相互作用可对人体健康产生巨大影响，也可调节宿主的化疗和免疫治疗疗效及毒性反应。TACE 是中晚期不可切除性肝癌的首选疗法，但术后常伴恶心、呕吐、腹泻和腹痛等不良反应。TACE 是否会改变肠道菌群结构功能及其机制如何，尚未见报道。因此，本项目拟运用 16sRNA 高通量测序技术、代谢组学、动物实验和 ELISA 等方法，探究肝癌患者 TACE 术对肠道菌群结构功能的影响及其机制，为改善 TACE 疗效及减轻术后不良反应提供科学依据。

三、项目目标与任务（限 2000 字）

（①研究目标；②课题研究内容及任务分解；③要解决的主要技术难点和问题；④技术方案；⑤创新点等。）

一、研究目标 ①探究肝癌患者 TACE 术对肠道菌群结构功能的影响，揭示其内在机制。 ②从肠道菌群角度出发，为改善 TACE 疗效及减轻术后不良反应提供科学依据。 二、课题研究内容及任务分解 ① 肝癌患者 TACE 术后肠道微生物结构多样性的变化 选取临床确诊为肝癌且施行 TACE 的患者，运用 16SrRNA 外标序列绝对定量测序技术，分别对样本中微生物进行绝对定量分析，检测其粪便中肠道菌群的变化，研究其 TACE 术前 1 d 和术后 30 d 肠道菌群结构多样性的差异。 ②肝癌患者 TACE 术后肠道微生物功能及代谢特征的变化 运用宏基因组测序结合代谢组学技术，研究肝癌患者 TACE 术前 1 d 和术后 30 d 肠道微生物功能、代谢产物的变化特征。根据 16SrRNA 测序结果，选取各组之间差异较小的样本，进行宏基因组测序分析粪便中肠道菌群的功能特征，筛选差异功能微生物。运用 LC-MS 技术检测粪便代谢产物，明确粪便代谢特征。 ③肝癌患者 TACE 术后肠道免疫因子 GM-CSF 和 NLRP3 的变化 运用 ELISA、Real-Time PCR、Western blot 等技术，分别检测肝癌患者 TACE 术前 1 d 和术后 30 d 血液、组织中肠道免疫因子 GM-CSF 和 NLRP3 的表达情况，明确肠道免疫因子在 TACE 术后的变化特征。 ④肝癌 TACE 术影响肠道微生物结构功能的机制研究 构建 TACE 动物模型，研究 TACE 术后肠道微生物变化特征及其机制，收取动物粪便，血液，肝脏组织，检测粪便微生物多样性及代谢特征，明确免疫因子的变化，测定肝脏组织、血液中免疫因子、肠道屏障蛋白表达，探索肠道微生物结构功能变化的作用理。 三、拟解决的关键科学问题 ①肝癌患者 TACE 术后肠道微生物结构、功能、代谢及肠道免疫因子 GM-CSF、NLRP3 的变化特征。 ②肝癌 TACE 影响肠道微生物结构功能的机制。 四、技术方案及可行性分析 本项目拟运用 16sRNA 高通量测序技术、代谢组学、动物实验和 ELISA 等方法，探究肝癌
--

患者 TACE 术对肠道菌群结构功能的影响及其机制。

课题组多年来在环境因素与肠道微生物研究方面与中国科学院寒区旱区环境与工程研究所、上海科学院上海生物信息技术研究中心、上海复旦大学、美国克利夫兰研究中心等多所国内外著名研究机构建立了合作，掌握了国内外先进的微生物学、生物信息学、免疫学和分子生物学技术，为本课题的完成提供了技术支持。申请者本人所在的甘肃省生物治疗与再生医学重点实验室，目前从事肠道微生物与消化道系统疾病的研究，建立了甘肃省最大的生物标本库，为本课题标本的收集、贮存提供了保障，重点实验室包括罗氏二代测序仪、质谱流式细胞仪、凝胶成像仪、流式细胞仪、全波长酶标仪、荧光体视显微镜大型设备，为测序、生物信息学实验的开展提供硬件基础。申请者本人博士期间做了大量肠道微生物的相关研究，具有开展肠道微生物研究的技术和理论基础。现获批国家自然科学基金面上项目、地区项目等多个项目，并发表多篇相关学术论文。

五、创新点

运用 16S r RNA 基因测序方法、宏基因组学、运用代谢组学及和 PCR 方法对肝癌患者肠道微生物差异代谢产物和差异基因进行筛选，结合肝癌患者临床生理指标及粪便理化特性，探讨肝癌患者、肝硬化患者和健康人群肠道微生物群落结构、功能以及代谢产物与肝癌发生的相关性，具有较好的创新性。

四、项目预期成果及验收考核指标（限 2000 字）

（①主要技术指标：如形成的知识产权、技术标准、新技术、新产品、新装置、新方法、新模式、论文专著等数量、指标及其水平等；②主要经济指标：如技术及产品应用所形成的市场规模、效益等；③项目实施中形成的示范基地、中试线、生产线及其规模等；④人才队伍建设；⑤科普成效；⑥其他应考核的指标。）

拟培养研究生 1-2 人，发表高水平文章 1-2 篇.

1. 运用宏基因组测序结合代谢组学技术，研究肝癌患者 TACE 术前及术后肠道微生物功能、代谢产物的变化；
2. 运用 LC-MS 技术检测粪便代谢产物，明确肝癌患者 TACE 术前及术后粪便代谢特征；
3. 运用 ELISA 等技术，检测肝癌患者 TACE 术及术后血液 GM-CSF 和 NLRP3 的表达情况；
4. 构建家兔 TACE 模型；
5. 运用 ELISA、Real-Time PCR、Western blot 等技术测定家兔肝脏组织、血液中免疫因子、肠道屏障蛋白表达，探索肠道微生物结构功能变化可能机理。

五、项目年度计划进度

进度区间	计划要完成的主要研究工作
2020-11-30 到 2021-12-31	收集临床样本进行数据分析。
2022-01-01 到 2022-12-31	完成动物实验并进行数据分析。
2023-01-01 到 2023-11-29	数据整理，发表文章，结题。

六、项目经费预算

（一）投资计划

投资计划（万元）	总额	2020 年	2021 年	2022 年	备注
政府拨款	10	10	0	0	
贷款	0	0	0	0	
自筹	0	0	0	0	
其他	0	0	0	0	
合 计	10	10	0	0	

（二）支出预算

预算科目名称	区科技经费支出金额（万元）	说明
（一）直接费用	9	在项目实施过程中发生的与之直接相关的费用。
1. 设备费	0	在项目实施过程中用于购置或试制专用仪器设备，对现有仪器设备进行升级改造，以及租赁外单位仪器设备而发生的费用。
2. 材料费	2.4	在项目实施过程中消耗的各种原材料、辅助材料等低值易耗品的采购及运输、装卸、整理等费用。
3. 测试化验加工费	4.5	在项目实施过程中支付给外单位（包括承担单位内部独立经济核算单位）的检验、测试、化验及加工等费用。
4. 燃料动力费	0	在项目实施过程中直接使用的相关仪器设备、科学装置等运行发生的水、电、气、燃料消耗费用等。

5. 中试车间、实验室建设费	0	在项目研究开发过程中须建设的中试车间、实验室的建设费用。
6. 出版/文献/信息传播/知识产权事务费	0.8	在项目实施过程中需要支付的出版费、资料费、专用软件购买费、文献检索费、专业通信费、专利申请及其他知识产权事务等费用。
7. 会议/差旅/国际合作交流费	0	在项目实施过程中发生的与项目相关的会议费、差旅费和国际合作交流费。
8. 劳务费	0.8	在项目实施过程中支付给参与项目的研究生、博士后、访问学者以及项目聘用的研究人员、科研辅助人员等的劳务性费用。
9. 专家咨询费	0.5	在项目实施过程中支付给临时聘请的咨询专家的费用。专家咨询费不得支付给参与本项目及所属课题研究和管理的相關工作人员。
10. 其他支出	0	在项目实施过程中除上述支出范围之外的其他相关支出。其他支出应当在申请预算时详细说明。不得超过项目经费的1%。
(二) 间接费用	1	是承担单位在组织实施项目过程中发生的无法在直接费用中列支的相关费用。主要包括：承担单位为项目研究提供的房屋占用，日常水、电、气、暖消耗，有关管理费用的补助支出，以及激励科研人员的绩效支出等。不得超过项目经费的10%。
合计	10	

七、项目承担单位保障条件及经费筹措说明（限 500 字）

兰州大学第一医院始建于 1948 年，占地面积约 13 万平方米，建筑面积约 26 万平方米。现有在岗职工 3397 人，其中专业技术人员 2777 人，501 人具有高级技术职称（其中正高级职称 190 人，副高级职称 311 人），享受国务院特殊津贴专家 7 人，国家卫生计生委有突出贡献中青年专家 2 人，教育部新世纪优秀人才 1 人，甘肃省省级领军人才 18 人，甘肃省优秀专家 4 人，甘肃省飞天学者特聘教授 1 人，甘肃省陇原创新人才 7 人，甘肃省杰出青年 2 人，甘肃省卫生计生委领军人才 26 人，省卫生计生委中青年学术技术带头人 16 人，西部之光访问学者 5 人，西部青年转化医学奖 5 人。拥有大型高精尖检测、诊断、治疗设备 656 余件。

兰州大学第一医科研力量雄厚，多年来申报取得了国家自然科学基金、国家 863 计划、国家科技攻关项目以及省部级等众多科研课题，科研项目获得多项国家、省部级奖励，出版学术专著近百部。近三年来，我院科研项目立项 222 项（国家级 30 项，省部级 110 项）。获甘肃省科技进步奖 7 项，甘肃省医学科技奖 14 项，皇甫谧中医药科技奖 2 项。发表论文 SCI 论文 311 篇，CSCD 论文 345 篇，CSTPCD 论文 317 篇。

八、共同条款

第一条 兰州市城关区科学技术局（以下简称甲方）与项目承担单位（以下简称乙方），根据《中华人民共和国合同法》和国家有关规定，为顺利完成甲方下达的兰州市城关区科技计划项目，特订立本任务书，作为甲乙双方在任务书执行中共同遵守的依据。

第二条 双方均应严格遵守任务书各项条款。甲方应严格按任务书检查项目的执行情况；乙方应按本任务书签订内容完成项目任务。

第三条 项目成员列表仅限于填写本项任务书时使用，用以

保证完成项目内容，不作他用。

第四条 甲方在本任务书签字生效后应按《城关区科技计划项目经费管理办法》及时将项目经费拨给乙方。乙方应按任务书规定的开支范围，实行专款专用，单列帐目，专项管理，不得挪用，并接受甲方审计。如果乙方违反上述规定或经甲方检查确认计划进度不符合任务书规定和区级财政科技计划项目经费开支规定，甲方有权负责提出调整意见，有权中止项目，并收缴已拨付的项目资金。

第五条 在项目执行期内，乙方必须按甲方要求编报年度计划执行情况、下一年度经费预算和有关统计报表，及时上报甲方，逾期不报，甲方有权视同乙方未完成年度工作计划并收回拨款；乙方每年年初将项目开展工作情况以书面形式报告甲方（一份）。执行期在当年度不足三个月的项目乙方可在下一年度一并上报项目开展工作情况。

第六条 任何一方提出变更任务书内容或解除任务书的要求，需与对方协商，签订变更条款或协议。乙方在任务书执行过程中因某种原因（如：技术措施或某些条件不落实、关键技术方案变更、项目负责人变更、挪用经费、不可抗力因素）致使任务书签订内容发生变化或无法执行，应及时通报甲方，甲方审核批准后方可执行；如乙方没有提出中止任务的要求或说明，甲方可根据调查情况有权中止任务，并要求乙方退还部分或全部所拨财政经费。

第七条 项目执行过程中或完成后直接取得科技成果要按照《科技成果登记办法》等有关规定进行登记和管理。涉及国家

秘密的，执行《科学技术保密规定》。项目、课题形成的知识产权，其归属和管理按照有关知识产权的法律法规和政策规范性文件的规定执行。乙方应加强知识产权的产生、管理和保护工作。

第八条 乙方若要公开发表与本项目有关的各类保密资料，必须由保密审查部门根据我国保密有关规定审查后，确定准否发表。擅自发表者承担失密责任，直接依法对当事人追究刑事责任。

第九条 凡根据项目具体情况，经双方协商订立的附加条款作为本任务书的正式内容的一部分。

第十条 项目完成后，乙方应及时向甲方提交《兰州市城关区科技计划项目验收申请表》。

第十一条 项目验收后乙方必须在 15 个工作日内向甲方提交完整的验收资料。

第十二条 本任务书一式四份，甲方存两份，乙方存两份。

九、本任务书签约各方

甲方（兰州市城关区科学技术局）：（盖章）

单位负责人（签章）：

年 月 日

乙方（项目承担单位）：（盖章）

单位负责人（签章）：

项目负责人签名：

年 月 日