



|        |                    |
|--------|--------------------|
| 项目批准号  | 81870393           |
| 申请代码   | H0310              |
| 归口管理部门 |                    |
| 依托单位代码 | 10070008C1415-2565 |



81870393 1005902

# 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：磷酸酶Wip1介导固有淋巴细胞转化调控克罗恩病的机制研究

直接费用：57万元

执行年限：2019.01-2022.12

负责人：杜峻峰

通讯地址：北京市东城区南门仓5号

邮政编码：100700

电话：

电子邮件：

依托单位：中国人民解放军陆军总医院

联系人：叶廖沙

电话：

填表日期：2018年09月05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       | 杜峻峰                          | 性 别 | 男 | 出生年月 | 1979年10月   | 民 族 | 汉族            |
|        | 学 位       | 博士                           |     |   | 职称   | 副主任医师      |     |               |
|        | 是否在站博士后   | 否                            |     |   | 电子邮件 | [REDACTED] |     |               |
|        | 电 话       | [REDACTED]                   |     |   | 个人网页 |            |     |               |
|        | 工 作 单 位   | 中国人民解放军陆军总医院                 |     |   |      |            |     |               |
|        | 所 在 院 系 所 | 全军普通外科中心                     |     |   |      |            |     |               |
| 依托单位信息 | 名 称       | 中国人民解放军陆军总医院                 |     |   |      |            | 代码  | 10070008C1415 |
|        | 联 系 人     | 叶廖沙                          |     |   | 电子邮件 | [REDACTED] |     |               |
|        | 电 话       | 66721029                     |     |   | 网站地址 |            |     |               |
| 合作单位信息 | 单 位 名 称   |                              |     |   |      |            |     |               |
|        |           |                              |     |   |      |            |     |               |
| 项目基本信息 | 项 目 名 称   | 磷酸酶Wip1介导固有淋巴细胞转化调控克罗恩病的机制研究 |     |   |      |            |     |               |
|        | 资 助 类 别   | 面上项目                         |     |   |      | 亚 类 说 明    |     |               |
|        | 附 注 说 明   |                              |     |   |      |            |     |               |
|        | 申 请 代 码   | H0310:胃肠道免疫相关疾病              |     |   |      |            |     |               |
|        | 基 地 类 别   |                              |     |   |      |            |     |               |
|        | 执 行 年 限   | 2019. 01-2022. 12            |     |   |      |            |     |               |
|        | 直 接 费 用   | 57万元                         |     |   |      |            |     |               |



## 项目摘要

### 中文摘要:

克罗恩病（CD）的发生、发展与肠道免疫应答失调密切相关，探讨肠道免疫细胞的调控机制是改变治疗预后的关键。最新发现，固有淋巴细胞（ILC）对肠道微环境稳定具有重要调控作用，CD患者肠内存在ILC3/ILC1转化，然而其临床意义及相关机制尚未阐明。我们前期研究发现磷酸酶Wip1在活动期CD患者回肠ILC内表达量显著下调，在体外，Wip1抑制剂可以促进ILC3/ILC1转化，提示Wip1可能内源性调控ILC；运用ILC特异性缺失Wip1的小鼠构建肠炎模型，小鼠体重显著下降，且肠内ILC3/ILC1转化比例显著增高，与此同时，表达IL-17A及IFN- $\gamma$ 的CD4<sup>+</sup>T细胞比例显著增高，提示Wip1可能通过内源性调控ILC3/ILC1转化，影响CD4<sup>+</sup>T细胞的炎症应答。据此我们拟运用多系基因敲除小鼠及临床样本，深入探索Wip1调控ILC3/ILC1转化的细胞及分子机制，为CD治疗提供新的思路。

### Abstract:

Crohn's disease (CD) is an aberrant immune response that occurs in genetically susceptible individuals. Understanding the changes of immune cells and its regulatory mechanism is the key to reversing the dysregulated immune response and changing the disease outcome. Type 3 innate lymphocyte (ILC3) is the newly discovered group that plays an important regulatory role in the stability of gut microenvironment. However, ILC3 is converted to ILC1 in the intestinal tract of CD patients. The significance of this ILC3/ILC1 conversion in CD and the molecular mechanism in regulating this conversion has not yet been clarified. Our previous work revealed the regulation of neutrophils by phosphatase Wip1 in murine colitis; further studies showed that Wip1 was significantly down-regulated in ILC in patients with active CD, and Wip1 inhibitor in vitro significantly increased the percentage of ILC3 to ILC1, suggesting that Wip1 may intrinsically regulate the changes of ILC in CD. To further explore the role of Wip1 in regulating ILC, we developed colitis using mice with specific deletion of Wip1 in ILC, and found that the body weight of mice was significantly reduced and the ratio of ILC3 to ILC1 in the intestine was significantly higher. In addition, the proportion of CD4<sup>+</sup> T cells expressing IL-17A and IFN- $\gamma$  was also significantly increased, suggesting that Wip1 can affect the inflammatory response of CD4<sup>+</sup> T cells by endogenous regulation of ILC3 / ILC1. Therefore, we intend to use a variety of gene knockout mice and clinical samples to further explore the biological significance and molecular mechanism of Wip1 regulation ILC3 / ILC1 conversion for future benefits of CD.

**关键词(用分号分开):** 炎症性肠病; 克罗恩病; 野生型P53诱导的磷酸酶1; 固有淋巴细胞; 转化

**Keywords(用分号分开):** Inflammatory Bowel Disease; Crohn's disease; Wild type p53-induced phosphatase 1; Innate Lymphoid Cell; Conversion



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   | 杜峻峰 | 1979. 10 | 男  | 副主任医师 | 博士 | 中国人民解放军陆军总医院 |    |      | 项目负责人       | 8         |     |
| 2   | 沈晓菲 | 1987. 12 | 男  | 博士生   | 硕士 | 中国人民解放军陆军总医院 |    |      | ILC的分选、功能研究 | 6         |     |
| 3   | 潘元明 | 1981. 03 | 男  | 博士后   | 博士 | 中国人民解放军陆军总医院 |    |      | 分子生物学实验     | 8         |     |
| 4   | 李涛  | 1984. 03 | 男  | 主治医师  | 硕士 | 中国人民解放军陆军总医院 |    |      | 临床数据采集和分析   | 6         |     |
| 5   | 蔡慧云 | 1977. 03 | 女  | 副主任技师 | 硕士 | 中国人民解放军陆军总医院 |    |      | 细胞培养及功能学实验  | 6         |     |
| 6   | 贾燕  | 1973. 03 | 女  | 副主任医师 | 硕士 | 中国人民解放军陆军总医院 |    |      | CD活检样本分析    | 6         |     |
| 7   | 陆晓娟 | 1982. 01 | 女  | 博士生   | 硕士 | 中国人民解放军陆军总医院 |    |      | 转基因动物培育及鉴定  | 8         |     |
| 8   | 吕远  | 1984. 01 | 男  | 博士生   | 硕士 | 中国人民解放军陆军总医院 |    |      | 流式细胞术       | 8         |     |
| 总人数 |     |          | 高级 |       | 中级 |              | 初级 |      | 博士后         | 博士生       | 硕士生 |
| 8   |     |          | 3  |       | 1  |              | 0  |      | 1           | 3         | 0   |



## 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：81870393

项目负责人：杜峻峰

金额单位：万元

| 序号 | 科目名称                 | 金额      |
|----|----------------------|---------|
| 1  | 项目直接费用合计             | 57.0000 |
| 2  | 1、设备费                | 0.0000  |
| 3  | (1)设备购置费             | 0.0000  |
| 4  | (2)设备试制费             | 0.0000  |
| 5  | (3)设备升级改造与租赁费        | 0.0000  |
| 6  | 2、材料费                | 36.4000 |
| 7  | 3、测试化验加工费            | 3.2000  |
| 8  | 4、燃料动力费              | 0.0000  |
| 9  | 5、差旅/会议/国际合作与交流费     | 2.4000  |
| 10 | 6、出版/文献/信息传播/知识产权事务费 | 4.0000  |
| 11 | 7、劳务费                | 11.0000 |
| 12 | 8、专家咨询费              | 0.0000  |
| 13 | 9、其他支出               | 0.0000  |



## 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 $\geq 10$ 万元的设备费等内容进行必要说明。）

**直接费用：**57 万元

**1) 科研业务费：**9.6 万元

① 测试/计算/分析费：

流式细胞仪检测、分选费用 3.2 万元（400 元/小时  $\times$  20 小时/年  $\times$  4 年）。

② 能源/动力费：无。

③ 会议费/差旅费：资助课题研究人员参与国内学术会议费用 2.4 万元（3000 元/人 $\times$ 2 人/年 $\times$ 4 年），说明：参会费用包括会议注册费 1000 元/人，住宿及餐饮费 1000 元/人，往返交通费用 1000 元/人。

④ 出版物/文献/信息传播费：发表论文版面费、文献检索费、复印费、专业书籍购买费按 1 万元/年  $\times$  4 年，共计 4 万元。

**2) 实验材料费：**36.4 万元

① 原材料/试剂/药品购置费：

（1）主要包括各种分子生物学试剂（各种核酸内切酶、DNA 合成酶、逆转录酶、引物合成、Real time PCR 试剂盒）10 万元（主要购自 cell signaling technology 公司、北京赛百盛基因技术有限公司）；

（2）各种细胞生物学试剂：细胞培养基 1640 和 DMEM、进口及国产胎牛血清（主要购自 GIBCO 公司）；细胞因子、细胞因子 ELISA 检测试剂盒及趋化实验试剂盒（主要购自 Sigma-aldrich、biolegend 公司）；荧光标记抗体（主要购自 biolegend 公司、ebioscience 公司），共计 20 万元。

② 其他：C57BL/6 等 SPF 级野生型小鼠（主要购自北京维通利华、斯贝福有限公司）购置费用 1.5 万元（15 元/只  $\times$  250 只/年  $\times$  4）。基因敲除小鼠的繁殖、鉴定、各系小鼠饲养费用 4.9 万元（49 元/只/月  $\times$  250 只/年  $\times$  4 年）。以上共计 6.4 万元。

关于实验材料费：届时，会根据市场价格及产品质量择优选择供货商，不局限于所列供应商。

**3) 仪器设备费：**无。

**4) 实验室改装费：**无。

**5) 协作费：**无

**6) 研究生劳务费：**用于直接参加项目研究生的劳务费 11 万元（1100 元/月 $\times$ 25 月/年 $\times$ 4 年）。

**7) 国际合作与交流费：**无。

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：81870393），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）：<br/>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）<br/>年 月 日</p> |     |     |     |     |     |
| 本<br>栏<br>目<br>由<br>基<br>金<br>委<br>填<br>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）：<br/>年 月 日</p>                                                                                                                                                   |                                                                                                                           |     |     |     |     |     |
| 本<br>栏<br>目<br>主<br>要<br>用<br>于<br>重<br>大<br>项<br>目<br>等 | <p>相关局室审核意见：</p> <p>负责人（签章）：<br/>年 月 日</p>                                                                                                                                                  |                                                                                                                           |     |     |     |     |     |
|                                                          | <p>委领导审批意见：</p> <p>委领导（签章）：<br/>年 月 日</p>                                                                                                                                                   |                                                                                                                           |     |     |     |     |     |



|        |                    |
|--------|--------------------|
| 项目批准号  | 81970500           |
| 申请代码   | H0312              |
| 归口管理部门 |                    |
| 依托单位代码 | 21009308A0684-1238 |



819705001001327

# 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：2型炎症固有淋巴细胞在肠源性脓毒症急性肺损伤的作用及调控机制研究

直接费用：55万元 执行年限：2020.01-2023.12

负责人：沈晓菲

通讯地址：南京中山路321号南京大学医学院附属鼓楼医院

邮政编码：210008 电话：

电子邮件：

依托单位：南京大学

联系人：施嵘 电话：

填表日期：2019年09月01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       | 沈晓菲                              | 性 别 | 男 | 出生年月 | 1987年12月        | 民 族 | 汉族            |
|        | 学 位       | 博士                               |     |   | 职称   | 医师              |     |               |
|        | 是否在站博士后   | 否                                |     |   | 电子邮件 | [REDACTED]      |     |               |
|        | 电 话       | [REDACTED]                       |     |   | 个人网页 |                 |     |               |
|        | 工 作 单 位   | 南京大学                             |     |   |      |                 |     |               |
|        | 所 在 院 系 所 | 医学院附属鼓楼医院                        |     |   |      |                 |     |               |
| 依托单位信息 | 名 称       | 南京大学                             |     |   |      |                 | 代码  | 21009308A0684 |
|        | 联 系 人     | 施嵘                               |     |   | 电子邮件 | [REDACTED]      |     |               |
|        | 电 话       | 025-89683827/83593827            |     |   | 网站地址 | scit.nju.edu.cn |     |               |
| 合作单位信息 | 单 位 名 称   |                                  |     |   |      |                 |     |               |
|        |           |                                  |     |   |      |                 |     |               |
| 项目基本信息 | 项 目 名 称   | 2型炎症固有淋巴细胞在肠源性脓毒症急性肺损伤的作用及调控机制研究 |     |   |      |                 |     |               |
|        | 资 助 类 别   | 面上项目                             |     |   |      | 亚 类 说 明         |     |               |
|        | 附 注 说 明   |                                  |     |   |      |                 |     |               |
|        | 申 请 代 码   | H0312:胃肠道及腹腔感染性疾病                |     |   |      | H0310:胃肠道免疫相关疾病 |     |               |
|        | 基 地 类 别   |                                  |     |   |      |                 |     |               |
|        | 执 行 年 限   | 2020.01-2023.12                  |     |   |      |                 |     |               |
|        | 直 接 费 用   | 55万元                             |     |   |      |                 |     |               |



## 项目摘要

### 中文摘要:

肠源性脓毒症所致急性肺损伤是影响此类患者预后的重要因素, 如何调控中性粒细胞在肺组织的浸润是改善预后的关键。我们首次发现人类体内存在新发现的免疫细胞群体2型炎性固有淋巴细胞 (inflammatory ILC2, iILC2), 其数量在肠源性脓毒症急性肺损伤患者外周血内显著增加; 动物实验也证实肠源性脓毒症急性肺损伤模型中, 肠道及肺组织内iILC2数量显著上升, 并且改变IL-25这一诱导iILC2产生的细胞因子在模型中的表达水平, 影响iILC2数量的同时改变了中性粒细胞在肺组织的浸润; 调控iILC2出现与功能的特征性转录因子尚不清楚, 我们发现CBF $\beta$ 的缺失直接导致iILC2数量的降低, 并且影响了中性粒细胞在肺组织的浸润, 因此, 这些结果提示iILC2是介导肠源性脓毒症急性肺损伤中性粒细胞浸润的重要环节, 深入探索相应作用机制及CBF $\beta$ 对于iILC2的分子调控, 将为治疗肠源性脓毒症急性肺损伤提供新思路

### Abstract:

Gut-origin sepsis induced acute lung injury is an important factor affecting the prognosis of such patients. How to regulate the infiltration of neutrophils in lung tissue is the key to improve the prognosis. Our preliminary results found that there existed newly discovered immune cell population of inflammatory group 2 innate lymphoid cell (inflammatory ILC2, iILC2) in peripheral blood of patients with gut-origin sepsis induced acute lung injury, and the number of iILC2 increased significantly. Further animal experiments also confirmed that the number of iILC2 in intestinal and lung tissues increased significantly in cecal ligation puncture model. Regulation of IL-25 production, which is the most potent inducer of iILC2 identified, can affect the number of iILC2 and modulate the infiltration of granulocytes in lung tissue as well. The key transcription factor that regulates the emergence and function of iILC2 is unclear. We found that the loss of CBF $\beta$  led to a decrease in the number of iILC2 and affected the infiltration of neutrophils in lung tissue. These results suggest that iILC2 played a critical role in gut-origin sepsis induced acute lung injury through modulating neutrophil infiltration in the lung. Further mechanism studies on how iILC2 regulates neutrophil infiltration are urged and detailed molecular control of CBF $\beta$  in regulating iILC2 emergence and function can also provide future prospects in treating gut-origin sepsis induced acute lung injury.

**关键词(用分号分开):** 固有淋巴细胞; 肠源性脓毒症; 急性肺损伤; 中性粒细胞; 转录因子

**Keywords(用分号分开):** innate lymphoid cell; gut-origin sepsis; acute lung injury; neutrophil; transcriptional factor



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   | 沈晓菲 | 1987.12 | 男  | 医师    | 博士 | 南京大学 |    |      | 项目负责人           | 9         |     |
| 2   | 李强  | 1969.09 | 男  | 主任医师  | 博士 | 南京大学 |    |      | 临床样本选择与采集       | 4         |     |
| 3   | 赵阳  | 1988.12 | 女  | 助理研究员 | 博士 | 南京大学 |    |      | 流式细胞相关技术及免疫细胞提取 | 5         |     |
| 4   | 夏雪峰 | 1985.11 | 男  | 主治医师  | 博士 | 南京大学 |    |      | 人样品获取与送检分析      | 6         |     |
| 5   | 刘颂  | 1989.06 | 男  | 主治医师  | 博士 | 南京大学 |    |      | 肠道免疫细胞的提取       | 6         |     |
| 6   | 艾世超 | 1994.04 | 男  | 博士生   | 学士 | 南京大学 |    |      | 体外分子实验部分        | 9         |     |
| 7   | 杨正阳 | 1994.08 | 男  | 博士生   | 学士 | 南京大学 |    |      | 动物实验、小鼠繁殖       | 9         |     |
| 8   | 王行舟 | 1996.03 | 男  | 硕士生   | 学士 | 南京大学 |    |      | 小鼠饲养繁殖          | 9         |     |
| 9   | 徐恩  | 1995.02 | 男  | 硕士生   | 学士 | 南京大学 |    |      | 动物模型构建、流式染色     | 9         |     |
| 总人数 |     |         | 高级 |       | 中级 |      | 初级 |      | 博士后             | 博士生       | 硕士生 |
| 9   |     |         | 1  |       | 3  |      | 1  |      | 0               | 2         | 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：81970500

项目负责人：沈晓菲

金额单位：万元

| 序号 | 科目名称                 | 金额      |
|----|----------------------|---------|
| 1  | 项目直接费用合计             | 55.0000 |
| 2  | 1、设备费                | 0.0000  |
| 3  | (1)设备购置费             | 0.0000  |
| 4  | (2)设备试制费             | 0.0000  |
| 5  | (3)设备升级改造与租赁费        | 0.0000  |
| 6  | 2、材料费                | 32.0200 |
| 7  | 3、测试化验加工费            | 11.7000 |
| 8  | 4、燃料动力费              | 0.5000  |
| 9  | 5、差旅/会议/国际合作与交流费     | 0.7200  |
| 10 | 6、出版/文献/信息传播/知识产权事务费 | 2.5000  |
| 11 | 7、劳务费                | 7.5600  |
| 12 | 8、专家咨询费              | 0.00    |
| 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》等的有关要求，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 $\geq 10$ 万元的设备费等内容进行必要说明。）

直接费用共计55.0万元

### 1. 实验材料费30.8万元

#### 1) 耗材、试剂、药品购置费28.42万元

主要用于购买流式细胞学检测所需抗体、购买PCR、Western Blot检测等相关抗体和试剂，组织基因芯片、细胞蛋白质组学分析、Elisa Kit、Legendplux等实验所需试剂及细胞培养血清、培养基、Percoll分离液和耗材（包括培养瓶、培养板）等。

上述共计28.42万元。

#### 2) 实验动物费3.6万元

本项目所需小鼠均已在实验室繁殖饲养，累计约需300只小鼠，该实验每只老鼠平均饲养时间约为60天，平均每笼5只小鼠每天饲养费用约10元，总饲养费约3.6万元。

### 2. 测试费11.7万元

1) 普罗亨公司质谱流式检测费用，每个样0.8万元，健康志愿者、呼吸道源性脓毒症患者、伴或不伴有急性肺损伤脓毒症患者，每组还需收集各3例，一共9.6万元；

2) 基因芯片检测：每个样0.35万元，包括传统ILC2及iILC2，每组3个样，共2.1万元

### 3. 燃料动力费0.5万元

主要用于超低温冰箱，细胞培养箱等运转时的水电力消耗。

### 4. 差旅费0.72万元

项目组成员参加相关学术会议差旅费用，与本项目相关的国内会议包括全国外科学会议、全国肿瘤会议、全国胃肠病会议，计划2人次/年，1200元/人次（其中往返交通费800元/人、住宿费200元/人天 $\times 2$ 天），2人次/年 $\times 0.12$ 万元/人次 $\times 3$ 年=0.72万元

### 5. 出版/文献/信息传播/知识产权事务费2.5万元

用于项目相关的资料复印、打印，论文版面费等支出。预计发表SCI论文5篇，平均每篇版面费0.5万元，计2.5万元。共计2.5万元。

### 5. 劳务费7.56万元

用于直接项目研究的研究生的科研津贴

博士生2人，每月800元，每年工作9月，共计0.08万元/月 $\times 9$ 月 $\times 4$ 年 $\times 2$ 人=5.76万元；

硕士生1人，每人每月500元，每年工作9月，共计0.05万元/月/人 $\times 1$ 人 $\times 9$ 月 $\times 4$ 年=1.8万元。

### 6. 说明

所有试剂耗材均由项目申请人所在单位（南京大学）购买，无设备、材料购置费用，除研究生劳务费外无其他支出。

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：81970500），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）：<br/>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）<br/>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                                         |                                                                                                                           |     |     |     |     |     |
| 本栏目主要用于重大项目等                                                                                                                                                                                | <p>科学部审查意见：</p> <p>负责人（签章）：<br/>年 月 日</p>  |                                                                                                                           |     |     |     |     |     |
|                                                                                                                                                                                             | <p>相关局室审核意见：</p> <p>负责人（签章）：<br/>年 月 日</p> |                                                                                                                           |     |     |     |     |     |
|                                                                                                                                                                                             |                                            | <p>委领导审批意见：</p> <p>委领导（签章）：<br/>年 月 日</p>                                                                                 |     |     |     |     |     |



|        |                    |
|--------|--------------------|
| 项目批准号  | 81571563           |
| 申请代码   | H1006              |
| 归口管理部门 |                    |
| 依托单位代码 | 10070008C1415-2565 |



81571563 1003495

# 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：磷酸酶wip1在移植排斥反应中的作用及机制研究

直接费用：54万元 间接费用：10.8万元

项目资金：64.8万元 执行年限：2016.01-2019.12

负责人：杜峻峰

通讯地址：北京市东城区南门仓5号

邮政编码：100700 电 话：

电子邮件：

依托单位：中国人民解放军北京军区总医院

联系人：叶廖沙 电 话：

填表日期：2015年08月23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；间接费用及项目总经费由系统自动生成。国家重大科研仪器研制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. 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        | 杜峻峰                            | 性 别 | 男 | 出生年月 | 1979年10月   | 民 族    | 汉族            |
|        | 学 位        | 博士                             |     |   | 职称   | 副主任医师      |        |               |
|        | 电 话        | [REDACTED]                     |     |   | 电子邮件 | [REDACTED] |        |               |
|        | 传 真        |                                |     |   | 个人网页 |            |        |               |
|        | 工 作 单 位    | 中国人民解放军北京军区总医院                 |     |   |      |            |        |               |
|        | 所 在 院 系 所  | 全军普通外科中心                       |     |   |      |            |        |               |
| 依托单位信息 | 名 称        | 中国人民解放军北京军区总医院                 |     |   |      |            | 代码     | 10070008C1415 |
|        | 联 系 人      | 叶廖沙                            |     |   | 电子邮件 | [REDACTED] |        |               |
|        | 电 话        | 66721029                       |     |   | 网站地址 |            |        |               |
| 合作单位信息 | 单 位 名 称    |                                |     |   |      |            |        | 代 码           |
|        | 中国科学院动物研究所 |                                |     |   |      |            |        | 10010108B1264 |
|        |            |                                |     |   |      |            |        |               |
| 项目基本信息 | 项 目 名 称    | 磷酸酶wip1在移植排斥反应中的作用及机制研究        |     |   |      |            |        |               |
|        | 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    | H1006:器官移植与移植免疫                |     |   |      |            |        |               |
|        | 基 地 类 别    | 1988DA173104. 生物膜与膜生物工程国家重点实验室 |     |   |      |            |        |               |
|        | 执 行 年 限    | 2016.01-2019.12                |     |   |      |            |        |               |
|        | 直 接 费 用    | 54万元                           |     |   |      | 间 接 费 用    | 10.8万元 |               |
|        | 项 目 资 金    | 64.8万元                         |     |   |      |            |        |               |



## 项目摘要

### 中文摘要(500字以内):

磷酸酶Wip1是PP2C家族成员,最初被认为是依赖于p53高表达的原癌基因,相关研究集中于DNA修复、肿瘤发生调控等领域。最新研究表明,无论是在固有免疫还是适应性免疫,Wip1均有重要的调节作用。然而移植免疫领域,Wip1的相关研究还未见报道。我们前期研究发现,较之Wip1+/+鼠,异基因移植心脏在Wip1-/-鼠体内的存活时间显著延长。有趣的是,通过Rapamycin治疗,75%的异基因移植心脏在Wip1-/-鼠体内可以长期存活,并伴随外周血、脾脏及移植物内调节性T细胞(Treg)的显著上调。上述结果提示Wip1参与了移植免疫调控。本课题拟利用Wip1-/-,ATM-/-和Wip1-/-ATM-/-鼠,通过皮片/心脏移植排斥模型,结合体外功能实验及分子生物学方法,深入探讨Wip1调节移植免疫的细胞和分子机制,可为应用Wip1抑制剂在治疗移植排斥的应用提供理论依据及新思路。

**关键词:** 野生型P53诱导的磷酸酶1; 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; 移植排斥反应; 机制; 调节性T细胞

### Abstract(limited to 4000 words):

Emerging evidence highlights the importance of a new member of the PP2C family of phosphatase, Wild-type p53 induced phosphatase 1 (Wip1), in regulating DNA damage-induced and tumorigenesis-induced networks. The protein phosphatase Wip1 was identified as a proto-oncogene with expression induced in response to  $\gamma$  or UV radiation in a p53-dependent manner. Latest studies showed that Wip1 also played a critical role in the regulation of both innate and adoptive immunity. However, there is still no related report of the exact role of Wip1 in the regulation in transplantation immunity. In our initial study of cardiac graft rejection, compared with Wip1+/+ recipient mice, survival of allografts were prolonged significantly in Wip1-/- recipient mice. Interestingly, with the perioperative treatment of Rapamycin, the specific inhibitor of mTOR pathway, 75% of allografts could gain longterm survival in Wip1-/- recipient mice (>60d), with the upregulation of regulatory T cells (Treg) in peripheral blood, spleen and allografts. These data might shed the light on the role of Wip1 phosphatase in the regulation of allograft rejection, and the induction and enhancement of Treg might be one of possible mechanisms. In the present study, we aimed to investigate the cellular and molecular mechanisms of the regulation of allograft rejection in Wip1-dependent signaling pathways by employing transgenic mice such as Wip1-/-, ATM-/- and Wip1-/-ATM-/- mice, which would received skin/cardiac transplantation and in vitro functional studies. Based on the experimental evidence, We hope to propose a new idea of the therapeutic strategy of selectively immunosuppression in clinical application.

**Keywords:** Wip1; mTOR; Transplantation rejection; Mechanism; Regulatory T cells



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   | 杜峻峰 | 1979. 10 | 男  | 副主任医师 | 博士 | 中国人民解放军北京军区总医院 |    |      | 项目负责人   | 10        |     |
| 2   | 吴婷婷 | 1983. 08 | 女  | 博士后   | 博士 | 中国科学院动物研究所     |    |      | 体外功能实验  | 6         |     |
| 3   | 赵阳  | 1988. 12 | 女  | 博士生   | 硕士 | 中国科学院动物研究所     |    |      | 流式细胞术检测 | 4         |     |
| 4   | 魏晓军 | 1976. 09 | 男  | 主治医师  | 博士 | 中国人民解放军北京军区总医院 |    |      | 组织病理学检测 | 6         |     |
| 5   | 李涛  | 1984. 03 | 男  | 主治医师  | 硕士 | 中国人民解放军北京军区总医院 |    |      | 分子生物学实验 | 6         |     |
| 6   | 袁强  | 1983. 01 | 男  | 硕士生   | 学士 | 中国人民解放军北京军区总医院 |    |      | 动物模型制作  | 10        |     |
| 7   | 吕远  | 1984. 01 | 男  | 硕士生   | 学士 | 中国人民解放军北京军区总医院 |    |      | 转基因鼠传代  | 10        |     |
| 总人数 |     |          | 高级 |       | 中级 |                | 初级 |      | 博士后     | 博士生       | 硕士生 |
| 7   |     |          | 1  |       | 2  |                |    |      | 1       | 1         | 2   |



## 国家自然科学基金项目资金预算表（定额补助）

项目名称：磷酸酶wipl在移植排斥反应中的作用及机制研究

项目负责人：杜峻峰

金额单位：万元

| 序号 | 科目名称                 | 金额      | 备注                   |
|----|----------------------|---------|----------------------|
|    | (1)                  | (2)     | (3)                  |
| 1  | 一、项目资金支出             | 64.8000 | /                    |
| 2  | （一）直接费用              | 54.0000 |                      |
| 3  | 1、设备费                | 0.0000  |                      |
| 4  | （1）设备购置费             | 0.0000  |                      |
| 5  | （2）设备试制费             | 0.0000  |                      |
| 6  | （3）设备改造与租赁费          | 0.0000  |                      |
| 7  | 2、材料费                | 28.0000 | 实验试剂、SPF级野生型、转基因小鼠   |
| 8  | 3、测试化验加工费            | 6.2000  | 流式细胞仪检测、分选，基因芯片等     |
| 9  | 4、燃料动力费              | 0.0000  |                      |
| 10 | 5、差旅费                | 3.2000  | 参加国内外学术会议注册，食宿、差旅费用  |
| 11 | 6、会议费                | 0.0000  |                      |
| 12 | 7、国际合作与交流费           | 0.0000  |                      |
| 13 | 8、出版/文献/信息传播/知识产权事务费 | 2.0000  | 发表论文版面费、文献检索费、复印费    |
| 14 | 9、劳务费                | 9.6000  | 参研人员劳务费用（每年24个月，共4年） |
| 15 | 10、专家咨询费             | 0.0000  |                      |
| 16 | 11、其他支出              | 5.0000  | 与中科院动物所合作研究费用        |
| 17 | （二）间接费用              | 10.8000 |                      |
| 18 | 其中：绩效支出              | 2.7000  |                      |
| 19 | 二、自筹资金               | 0.0000  |                      |



## 预算说明书

(请对各项支出的主要用途和测算理由及合作研究外拨资金等内容进行详细说明,可根据需要另加附页。)

1. 研究经费: 44.4万元
  - 1) 科研业务费: 11.4万元
    - ① 测试/计算/分析费:  
流式细胞仪检测、分选费用4.8万元(400元/小时 × 30小时/年 × 4年)、Real-time PCR检测费用1万元(50元/小时 × 50小时/年 × 4年)、激光共聚焦显微镜检测费用0.4万元(50元/小时 × 20小时/年 × 4年)。
    - ② 能源/动力费: 无。
    - ③ 会议费/差旅费: 会议费: 无; 差旅费: 项目组成员参加国内外学术会议注册、食宿费用, 按0.2万元 × 2人次/年 × 4年, 共计1.6万元; 参会往返路费按0.2万元 × 2人次/年 × 4年, 共计1.6万元, 共计3.2万元。
    - ④ 出版物/文献/信息传播费: 发表论文版面费、文献检索费、复印费按0.5万元/年 × 4年, 共计2万元。
  - 2) 实验材料费: 28.0万元
    - ① 原材料/试剂/药品购置费: 主要包括各种分子生物学试剂(各种核酸内切酶、DNA合成酶、逆转录酶、引物合成、Real time PCR试剂盒)10万元, 各种细胞生物学试剂(细胞培养基1640和DMEM、进口及国产胎牛血清、细胞因子、荧光标记抗体、细胞因子ELISA检测试剂盒及免疫组化试剂盒)12.8万元, 共计22.8万元。
    - ② 其他: C57BL/6、BALB/c等SPF级野生型小鼠购置费用1.2万元(15元/只 × 200只/年 × 4)。RAG KO 小鼠及裸鼠购置费用4万元(100元/只 × 100只/年 × 4)。
  - 3) 仪器设备费: 无。
  - 4) 实验室改装费: 无。
  - 5) 协作费: 与中科院动物所合作研究费5万元, 包括动物饲养及鉴定, 使用动物所相关仪器、使用一次性耗材费用(1.25万元/年 × 4年)
2. 国际合作与交流费用: 无。
3. 劳务费: 用于直接参加项目研究生的劳务费9.6万元(1000元/月 × (10+10+4)月 × 4年)。

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：81571563），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）：<br/>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）<br/>年 月 日</p> |     |     |     |     |     |
| 本<br>栏<br>目<br>由<br>基<br>金<br>委<br>填<br>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）：<br/>年 月 日</p>                                                                                                                                                   |                                                                                                                           |     |     |     |     |     |
| 本<br>栏<br>目<br>主<br>要<br>用<br>于<br>重<br>大<br>项<br>目<br>等 | <p>相关局室审核意见：</p> <p>负责人（签章）：<br/>年 月 日</p>                                                                                                                                                  |                                                                                                                           |     |     |     |     |     |
|                                                          | <p>委领导审批意见：</p> <p>委领导（签章）：<br/>年 月 日</p>                                                                                                                                                   |                                                                                                                           |     |     |     |     |     |