



项目批准号	81860120
申请代码	H0317
归口管理部门	
依托单位代码	53002108A0250-0488



国家自然科学基金委员会 资助项目计划书

资助类别：地区科学基金项目

亚类说明：

附注说明：

项目名称：膜联蛋白A1在抗肝纤维化中的作用机制

直接费用：35万元 执行年限：2019.01-2022.12

负责人：范俊华

通讯地址：广西医科大学第一附属医院消化内科一病区

邮政编码：530021 电 话：0771-5356501

电子邮件：fanjunhuaxiaoshe@hotmail.com

依托单位：广西医科大学

联系人：刘书言 电 话：0771-5358955

填表日期：2018年08月20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	范俊华	性 别	女	出生年月	1982年02月	民 族	汉族
	学 位	博士			职称	主治医师		
	是否在站博士后	否			电子邮件	fanjunhuaxiaoshe@hotmail.com		
	电 话	0771-5356501			个人网页			
	工 作 单 位	广西医科大学						
	所 在 院 系 所	第一附属医院						
依托单位信息	名 称	广西医科大学					代码	53002108A0250
	联 系 人	刘书言			电子邮件	gxmukjc@126.com		
	电 话	0771—5358955			网站地址	http://www.gxmu.edu.cn		
合作单位信息	单 位 名 称							
项目基本信息	项 目 名 称	膜联蛋白A1在抗肝纤维化中的作用机制						
	资 助 类 别	地区科学基金项目				亚 类 说 明		
	附 注 说 明							
	申 请 代 码	H0317:肝纤维化、肝硬化与门脉高压症				H0304:肝胆胰结构与功能异常		
	基 地 类 别							
	执 行 年 限	2019.01-2022.12						
	直 接 费 用	35万元						



项目摘要

中文摘要:

抗肝纤维化治疗是慢性肝病治疗的棘手问题,也是目前急需解决的迫切问题,研究抗肝纤维化治疗在我国具有重要现实意义。目前全世界针对抗肝纤维化治疗没有很好的手段,课题组前期研究发现膜联蛋白A1(Annexin A1, AnxA1)在CCL4诱导的肝纤维化小鼠肝组织中表达显著增高,且CCL4诱导AnxA1^{-/-}小鼠较普通小鼠的肝纤维化严重,说明AnxA1在抗肝纤维化治疗能起到很好的作用,可作为理想的抗肝纤维化治疗靶标。我们通过生物信息学分析及靶标验证证实 β -catenin是AnxA1的下游靶基因,发现其可能通过调节巨噬细胞功能进而调控肝星状细胞活化,但具体机制尚待研究。课题组拟在前期研究基础上通过AnxA1基因敲除小鼠和细胞转染技术,研究分析Wnt/ β -catenin信号通路对巨噬细胞功能的影响及肝星状细胞活化的作用,探明AnxA1在体内体外抑制肝纤维化的能力与机制,为肝纤维化防治提供新思路。

Abstract:

Liver fibrosis remains a significant clinical problem throughout the world that needs to be solved urgently, it is of great practical significance to study the treatment of liver fibrosis in China. There was no effective pharmacological agent have been developed that directly prevent or reverse the fibrotic process, we have previously reported that expression of AnxA1 was significantly increased in mice liver and AnxA1^{-/-}mice developed more server hepatic fibrosis after CCl4 treatment. These findsings suggest that AnxA1 can play a central role in the treatment of hepatic fibrosis, which can be an ideal therapeutic target for hepatic fibrosis. We confirmed that β -catenin is a downstream target gene of AnxA1 by bioinformatics analysis and experimental verification, which may promotes activation of hepatic stellate cells by regulating the function of macrophages, but the specific mechanism remains to be further studied. Based on the previous studies, we aim to study the effects of Wnt/ β -catenin signaling pathway in the regulation of macrophage function and modulates hepatic stellate cell activation through gene knockout mice and cell transfection, and to explore the effect of AnxA1 on anti-hepatic fibrosis in vitro and in vivo. This study is highly significant which elucidate the pathogenesis of hepatic fibrosis and ultimately may have clinic application.

关键词(用分号分开): 膜联蛋白A1; 肝纤维化; 肝星状细胞; 枯否细胞; Wnt/ β -catenin

Keywords(用分号分开): Annexin A1; liver fibrosis; hepatic stellate cell; kupffer cell; Wnt/ β -catenin



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	范俊华	1982.02	女	主治医师	博士	广西医科大学	0771-5356501	[REDACTED]	项目负责人	8
2	张君红	1972.12	女	副主任医师	博士	广西医科大学	07715356596		细胞实验、数据分析	8
3	苏思标	1982.08	男	主治医师	硕士	广西医科大学	07715356501		动物实验、数据分析、论文撰写	8
4	张湘莲	1987.04	女	主治医师	硕士	广西医科大学	07715356596		细胞实验、动物实验	8
5	王菲	1986.11	女	医师	硕士	广西医科大学	07715356501		动物实验、论文撰写	8
6	韩李春	1993.04	女	硕士生	学士	广西医科大学	07715356501		细胞实验、数据统计与分析	10
7	李洪梅	1989.06	女	硕士生	学士	广西医科大学	07715356596		动物实验、数据统计与分析	10
总人数			高级		中级		博士后		博士生	硕士生
7			1		3					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：81860120

项目负责人：范俊华

金额单位：万元

序号	科目名称	金额
1	项目直接费用合计	35.0000
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	25.93
7	3、测试化验加工费	1.8700
8	4、燃料动力费	0.00
9	5、差旅/会议/国际合作与交流费	0.72
10	6、出版/文献/信息传播/知识产权事务费	1.4800
11	7、劳务费	5.00
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》的有关要求,对各项支出的主要用途和测算理由,以及合作研究单位外拨资金、单价≥10万元的设备费等内容进行必要说明。)

本项目申请经费预算严格按照《国家自然科学基金经费管理办法》进行,申请直接经费预算35万元。项目研究依托广西医科大学试验中心和广西医科大学动物试验中心,本大学仪器设备满足研究所需,不需购置5万元以上固定资产及设备。

1. 设备费: 0万元

2. 材料费: 25.93万元

(1)购买各种抗体、细胞因子、引物、载体等经费0.79万元(2)购买ELISA试剂盒、免疫染色、Western blot试剂盒等试剂费2.81万元(3)购买Transwell孔板配小室及24孔培养板、塑料离心管、移液器吸头、手套、乳胶手套等经费2.856万元(4)购买细胞培养使用的培养基、血清、抗生素、胎牛血清、1%琼脂糖等经费3.15万元(5)委托公司制备基因缺失小鼠初代10万元(6)购买C57BL/6J小鼠80只,24元/只,共0.168万元;小鼠饲养费用1元/天,共0.156万元

3. 测试化验加工费: 1.87万元

(1)Real-time PCR测试: 检测90元/次, 70次, 共0.63万元(2)Western blot测试: 检测70元/次, 70次, 共0.49万元(3)ELISA测试: 检测30元/次, 60次, 共0.21万元(4)血清生化指标测试: 检测60元/次, 90次, 共0.54万元

4. 燃料动力费: 0万元

5. 差旅费: 0.42万元

参加国内相关学术会议3人次, 每次费用0.12万元/人次, 共0.42万元

6. 用于直接与资助项目有关的会议费: 0.3万元

组织开展与本项目有关的学术研讨会及协调项目研究工作会议3次, 每次费用约0.1万元, 共0.3万元

7. 国际合作与交流费: 0万元

8. 出版/文献/信息传播/知识产权事务费: 1.48万元

(1)发表高质量期刊论文2篇, 版面费共1.38万元(2)文献查新费0.05万元(3)资料复印费0.05万元

9. 劳务费: 5万元

用于直接参加本项目研究的研究生或博士后人员的劳务费用, 共2个研究生: 834元/人月*2人*30个月, 共约5万元

10. 专家咨询费: 0万元

11. 其他支出: 0万元

本项目在广西医科大学实验中心、免疫学实验室和广西医科大学动物实验中心开展, 实验室内具备本项目所需仪器设备, 满足本项目需要, 充分保证了本项目顺利实施, 本项目不需要预算仪器设备费。

项目负责人签字:

范伟华

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：81860120），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科研成果按规定进行标注。</p> <p>项目负责人（签章）：  2018年9月4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） 2018年9月25日</p>														
本栏目由基金委填写	<p>科学处审查意见：</p> <p></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"><thead><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></thead><tbody><tr><td>金额</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></tbody></table> <p>负责人（签章）：  2018年10月2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></p> <p>负责人（签章）：  2018年10月2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>														



项目批准号	81860104
申请代码	H0310
归口管理部门	
依托单位代码	53002108A0250-0488



818601041006911

国家自然科学基金委员会 资助项目计划书

资助类别: 地区科学基金项目

亚类说明: _____

附注说明: _____

项目名称: 粪菌移植对滤泡辅助性T细胞和滤泡调节性T细胞调控在炎症性肠病中的作用研究

直接费用: 35万元 执行年限: 2019.01-2022.12

负责人: 吕小平

通讯地址: 广西南宁市双拥路22号

邮政编码: 530021 电 话: 0771-5356501

电子邮件: lxxp58@hotmail.com

依托单位: 广西医科大学

联系人: 刘书言 电 话: 0771-5358955

填表日期: 2018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”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	吕小平	性 别	男	出生年月	1964年08月	民 族	汉族
	学 位	硕士			职称	主任医师		
	是否在站博士后	否			电子邮件	lxxp58@hotmail.com		
	电 话	0771-5356501			个人网页			
	工 作 单 位	广西医科大学						
	所 在 院 系 所	第一附属医院						
依托单位信息	名 称	广西医科大学					代码	53002108A0250
	联 系 人	刘书言			电子邮件	gxmukjc@126.com		
	电 话	0771-5358955			网站地址	http://www.gxmu.edu.cn		
合作单位信息	单 位 名 称							
项目基本信息	项 目 名 称	粪菌移植对滤泡辅助性T细胞和滤泡调节性T细胞调控在炎症性肠病中的作用研究						
	资 助 类 别	地区科学基金项目				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	35万元						



项目摘要

中文摘要:

炎症性肠病 (Inflammatory Bowel Disease, IBD) 已成为消化道主要疾病之一, 严重影响了人体健康, 然而, 其病因和发病机制不明, 且治疗后易复发, 迫切需要对其病理发生机制的深入研究。我们的前期研究表明滤泡辅助性T细胞 (Follicular Helper T cells, Tfh) 和滤泡调节性T细胞 (Follicular regulator T cells, Tfr) 比例失衡与IBD密切相关。此外, 肠道微生物组异常是IBD的另一重要标志。粪菌移植 (Fecal Microbiota Transplantation, FMT) 是目前最有潜力的IBD治疗方法, 它主要作用于肠道微生物组, 进而影响免疫系统, 很可能包括Tfh/Tfr细胞。因此, 我们将研究重点放在粪菌移植调节免疫系统, 特别是调节Tfh/Tfr 失衡及B细胞分化进而阐明IBD的发病机制, 为探索IBD治疗的新思路提供理论依据。

Abstract:

Inflammatory Bowel Disease (IBD) has been one of the major digestive disorders burdening our society. However, its etiology and pathogenesis are not clear, and easy to recur after therapy, it urgent need for in-depth study of its pathological mechanism. Our recent study showed that the imbalance of Follicular Helper T cells (Tfh) and Follicular regulatory T cells (Tfr) is correlated to IBD. In addition, the abnormal change of microbiota is another hallmark of IBD. Fecal Microbiota Transplantation (FMT) has been one of the most potential treatments for IBD largely due to its effect on microbiota in digestive system and immune system probably through regulating Tfh/Tfr cells. Therefore, we focus our research on the regulation of immune system by FMT, especially on the imbalance of Tfh/Tfr and the differentiation of B cells, and then elucidate the pathogenesis of IBD, which provides a theoretical basis for exploring new ideas of IBD therapy.

关键词 (用分号分开): 炎症性肠病; 滤泡辅助性T细胞; 滤泡调节性T细胞; 粪菌移植; 治疗

Keywords (用分号分开): Inflammatory Bowel Disease; Follicular Helper T cells; Follicular regulator T cells; Fecal Microbiota Transplantation; Treat



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	吕小平	1964.08	男	主任医师	硕士	广西医科大学	0771-5356501		项目负责人	6
2	詹灵凌	1962.12	女	主任技师	学士	广西医科大学	0771-5356964		项目设计、检测临 床标本	6
3	陈兰	1985.10	女	主治医师	硕士	广西医科大学	0771-3277211		收集临床标本及资 料	6
4	谷光丽	1983.08	女	博士生	硕士	广西医科大学	0771-5356501		收集临床标本及资 料、动物实验及检 测临床标本	8
5	吕晓丹	1991.05	女	硕士生	学士	广西医科大学	0771-5356964		检测临床标本	8
6	李世权	1989.10	男	硕士生	学士	广西医科大学	0771-5356501		动物实验及检测动 物样本	8
7	梁赵良	1990.04	男	硕士生	学士	广西医科大学	0771-5356501		动物实验及检测动 物样本	8
8	王慧琴	1992.09	女	硕士生	学士	广西医科大学	0771-5356501		动物实验及检测动 物样本	8
9	卢飞	1992.12	男	硕士生	学士	广西医科大学	0771-5356501		动物实验及检测动 物样本	8
总人数				高级	中级	初级	博士后	博士生	硕士生	
9				2	1	0		1		5



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：81860104

项目负责人：吕小平

金额单位：万元

序号	科目名称	金额
1	项目直接费用合计	35.0000
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	16.5000
7	3、测试化验加工费	9.0000
8	4、燃料动力费	0.00
9	5、差旅/会议/国际合作与交流费	3.0000
10	6、出版/文献/信息传播/知识产权事务费	3.00
11	7、劳务费	3.50
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》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。）

1.材料费：16.5万元

（1）原材料、试剂及药品等消耗品购置费：原材料、药品、各种抗体、RT-PCR试剂、免疫荧光试剂、免疫组化试剂和Western blot试剂、基因载体及各种耗材等，需要费用13.5万元。

①试剂及基因载体

Anti-Human CD57、Anti-Human Foxp3、Anti-Human CD185(CXCR5)、Anti-Human CD4 FITC、PMA、Monesin、Ionomycin、PE Anti-Human CD4、FITC Anti-Human IL-17A、FITC Anti-Human CD25、Anti-Human Foxp3 Staining Set Alexa Fluor、Trizol 试剂、SYBR Premix Ex Taq™、RT-PCR 引物、RNAiso Plus、PrimeScript RT Kit With gDNA Eraser、BCL6-shRNA、ICOS-shRNA、Ubi-EGFP(空载体)、Anti-CD4、Anti-PD1、Anti-FOXP3（大鼠）、Anti-bcl-6、PD-1 Antibody、大鼠IgG2b、kappa单克隆抗体、亚美尼亚仓鼠IgG单克隆抗体、小鼠IgG1单克隆抗体、PE Rat IgG2a、 κ Isotype Control、Anti-ICOS、Anti-CXCR5、Anti-GAPDH、Goat Anti-Rabbit IgG H&L (HRP) 荧光二抗、慢病毒ShRNAi-Ctrl、ShRNAi-Stat3、ShRNAi-BCL6、ShRNAi-A2aR。

②原材料

柠檬酸盐抗原修复液（粉剂）、浓缩型DAB显色试剂盒、Harris苏木素1%盐酸乙醇、伊红、RPMI1640培养液、胎牛血清、人淋巴细胞分离液、DEPC 水、琼脂糖。

③药品

2,4,6-三硝基苯磺酸（TNBS）溶液、丁酸盐、益生菌。

④耗材

粪便过滤器、冻存管、离心管、枪头及培养瓶。

（2）购买实验动物、标本采集加工及保存费：本项目购买大鼠，租用动物房，实验动物饲养，动物模型的建立，人和动物标本采集、加工及保存等，总费用3.0万元。

2.测试化验加工费：9.0万元

动物模型制备、标本检测、图像分析、实验结果计算及分析等。

3.差旅/会议/国际合作与交流费:3.0万元

项目组成员参加国内外学术会议和举办学术会议费用。

4.出版/文献/信息传播/知识产权事务费:3.0万元

SCI及中文论文出版费、文献检索、印刷费、专业通信费、专利申请等。

5.劳务费：3.5万元

直接参加该项目研究的4名硕士研究生和1名博士研究生劳务费用。

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：81860104），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5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） 2018年9月25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> <table border="1"><thead><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></thead><tbody><tr><td>金额</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></tbody></table> <p>负责人（签章）： 2018年9月25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>同意科学处意见</p> <p>负责人（签章）：徐岩英 2018年9月25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）： 2018年9月25日</p>														
	<p>委领导审批意见：</p> <p>委领导（签章）： 2018年9月25日</p>														

立项通知文号	桂财教[2015]189号
项目任务书编号	2015GXNSFC A139024
项目申请书编号	2015JJC A60004
归口管理部门	基础研究处
收件日期	



2015GXNSFC A139024

广西自然科学基金项目 任务书

项目类别:	回国基金项目		
项目名称:	WDR35在非酒精性脂肪性肝病发病机制中的作用		
项目负责人:	范俊华	电话:	0771-5356501
依托单位:	广西医科大学		
单位地址:	南宁市双拥路22号		
邮政编码:	530021	单位电话:	0771-5358955
电子邮箱:	gxmkj@126.com		
填表日期:	2015年9月15日		

广西壮族自治区科学技术厅

2012年制

二、人员信息

总人数(人)	高级职称(人)	中级职称(人)	初级职称(人)	博士后(人)	博士(人)	在读博士(人)	硕士生(人)	在读硕士(人)				
7	1		3		2		2	3				
项目组主要参与者												
序号	姓名	身份证号/其他号码	出生日期	性别	职称	学位	从事专业	单位名称	电话	电子邮箱	项目分工	每年工作时间(月)
1	范俊华		1982-02-18	女性	医师	硕士	医师	广西医科大学	0771-5356501	fanjunhua_xianshe@hotmail.com	项目负责人	6
2	张红		1972-12-16	女性	副主任医师	博士	消化内科	广西医科大学	0771-5356595	571456360@qq.com	实验数据分析、总结	6
3	王		1986-11-07	女性	医师	硕士	消化内科	广西医科大学	0771-5356501	andrew@163.com	初代分离培养肝细胞、枯否细胞	6
4	张		1987-04-05	女性	医师	硕士	消化内科	广西医科大学	0771-5356596	892@qq.com	动物模型构建	6
5	黄		1999-04-22	女性	未取得	学士	消化内科	广西医科大学	0771-5356501	107447478@qq.com	细胞培养	10

广西自然科学基金资助项目任务书签批审核表

<p>我接受广西自然科学基金资助，将按照申请书、项目立项通知书和任务书负责实施本项目（任务书编号：2015GNSFCA130024），严格遵守广西科技厅关于资助项目管理、财务等各项规定，切实保证研究工作进度，认真开展研究工作，按时报送有关材料，及时报告重大变化情况，对资助项目实施的全过程和取得的研究成果标注“广西自然科学基金资助”字样及任务书编号。</p> <p>项目负责人（签字）：  范俊华</p> <p>2015年9月10日</p>	<p>我单位同意承担上述广西自然科学基金项目，并履行有关承诺，保证项目负责人及其研究队伍的稳定和项目实施所需条件，严格遵守广西科技厅有关资助项目管理、财务等各项规定，并督促实施。</p> <p>单位名称（盖章）：  2015年9月10日</p>												
<p>经审查，同意本项目立项实施。</p> <p>广西自然科学基金资助的年度经费计划如下：</p> <table border="1" data-bbox="327 672 702 728"> <thead> <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> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>金额(万元)</td> <td>10.00</td> <td>10</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>项目管理负责人（签字）：  范俊华</p> <p>广西科技厅（公章）：  2015年9月10日</p>	年度	总额	第一年	第二年	第三年	第四年	金额(万元)	10.00	10	0	0	0	
年度	总额	第一年	第二年	第三年	第四年								
金额(万元)	10.00	10	0	0	0								
<p>备 注</p> <p>广西科技厅基础研究室联系方式： 联系电话：0771-2618501 传真：0771-2611652 电子邮箱：jacobgsz@net.cn 邮编：530012 地址：南宁青竹园路20号</p>													



立项通知文号	桂科计字[2017]199号
项目任务书编号	2017GXNSYBA198134
项目申请书编号	2017J2010100
项目负责人姓名	陈俊华
收件日期	

广西自然科学基金项目 任务书

项目名称	青年科学基金项目		
项目来源	资助项目(项目)申报指南中规定的项目类别和项目名称		
项目负责人	陈俊华	电话	18607827656
依托单位	广西医科大学		
联系地址	广西南宁市双桥路22号		
邮政编码	530021	申报电话	0771-5358965
电子邮箱	jun.jun121626@163.com		
委托管理机构	广西科技项目评估中心		
填报日期	2017-11-13		

广西壮族自治区科学技术厅
2016年制

二、人员信息

总人数(人)	高级职称(人)	中级职称(人)	初级职称(人)	博士后(人)	博士(人)	在读博士(人)	硕士生(人)	在读硕士(人)
6	1	1	2	0	2	2	0	2

项目组主要参与者												
序号	姓名	证件类型/号码	出生日期	性别	职称	学位	从事专业	单位名称	电话	电子邮箱	项目分工	每年工作时间(月)
1	张君红		1972-12-16	女	副主任医师	博士	消化内科	广西医科大学		jun.jun121626@163.com	实验数据分析、论文撰写	6
2	王非		1986-11-07	女	初级医师	硕士	消化内科	广西医科大学		andrew@163.com	动物实验、数据分析	8
3	张丽萍		1987-04-05	女	初级医师	硕士	消化内科	广西医科大学		222783248@qq.com	细胞实验、数据分析	8
4	金明华		1990-05-16	女	未取得	学士	消化内科	广西医科大学		yashu2016@qq.com	动物实验	10
5	杨永春		1993-04-22	女	未取得	学士	消化内科	广西医科大学		11548192696@qq.com	细胞实验、数据分析	10

2017 年 11 月 27 日

同市办。同意本项目建设实施。

序 号	基 金	出 处	期 限	期 号	部 门
七、八、九、十	10.00	10.00	0.0		

序 号	基 金	出 处	期 限	期 号	部 门
七、八、九、十	10.00	10.00	0.0		

2017 12 28

2017



立项通知文号	桂科计字[2017]198号
项目任务书编号	2017GXNSFAA198299
项目申请书编号	2017JJA10210
归口管理部门	基础研究处
收件日期	

广西自然科学基金项目

任务书

项目类别:	面上项目		
项目名称:	姜黄素对滤泡辅助性T细胞和滤泡调节性T细胞调控在溃疡性结肠炎的作用研究		
项目负责人:	吕小平	电话:	13517888390
依托单位:	广西医科大学		
单位地址:	广西南宁市双拥路22号		
邮政编码:	530021	单位电话:	0771-5358955
电子邮箱:	lxxp58@hotmail.com		
受委托管理单位:	广西科技项目评估中心		
填表日期:	2017-11-08		

广西壮族自治区科学技术厅

2016年制

广西自然科学基金项目任务书填报说明

一、项目负责人收到广西自然科学基金项目立项及财政经费补助通知（以下简称立项通知）后，请根据有关法律、法规及广西科技计划项目管理和科技经费管理的有关规定，按照立项通知要求认真填写《广西自然科学基金项目任务书》（以下简称《任务书》）。

二、填写《任务书》时要求科学严谨、实事求是、表述清晰、准确。

1. 立项通知文号、项目任务书编号及项目申请书编号由广西科技厅统一编写。

2. 《任务书》中的项目组成员、研究内容、考核指标等内容按申请书填写。未经广西科技厅审批，不能自行更改研究目标、研究内容和考核指标。

3. 如果评审专家提出了对项目研究方案的修改意见，由广西科技厅基础研究处负责与项目负责人联系，如果需要修改内容的，项目负责人须在《任务书》“七、其它”之处提出修改内容并作说明；不需要修改内容的，项目负责人须在《任务书》“七、其它”之处填写“其它按申请书执行”。

三、科技厅审核通过的《任务书》，通过系统生成PDF格式文件，由项目负责人和依托单位打印、签章后一式7份（科技厅存3份，依托单位存2份，受委托管理单位存2份）报送受委托管理单位，经审核后报广西科技厅签章后正式生效。

四、《任务书》经广西科技厅审核批准后，将与项目申请书一并存档，作为项目研究计划执行、检查和结题验收的依据。

一、基本信息

项目基本信息	项目名称	姜黄素对滤泡辅助性T细胞和滤泡调节性T细胞调控在溃疡性结肠炎的作用研究						
	项目类别	面上项目						
	所属领域	人口与健康						
	所属指南学科	名称1	消化系统-胃肠道免疫相关疾病		名称2			
	学科代码1	消化系统-胃肠道免疫相关疾病			学科代码2			
	所属指南方向							
	科研基地类别	自治区重点实验室			科研基地名称	广西区域性高发肿瘤早期防治研究重点实验室		
	项目总投资（万元）	12.00			广西自然科学基金资助经费（万元）	12.00		
	研究期限	2017-09-30至2020-09-29			研究属性	应用基础研究		
项目负责人信息	姓名	吕小平	性别	男	出生日期	1964-08-03		
	民族	汉族	证件类型	身份证	证件号码			
	职称	教授	职务	科副主任	所学专业	消化内科		
	学历	硕士研究生	学位	硕士	从事专业	消化内科		
	手机	13517888390	联系电话	0771-5356501	电子邮箱	lxxp58@hotmail.com		
	传真		人才类别	其他	每年工作时间（月）	6		
	主要研究领域	消化系疾病、消化内镜基础和临床						
	通讯地址	广西医科大学第一附属医院消化内科		邮政编码	530021			
	工作单位	广西医科大学						

依托单位信息	单位名称	广西医科大学		
	组织机构代码/统一社会信用代码	12450000498506243t	法人代表姓名	赵劲民
	单位地址	广西南宁市双拥路22号	邮政编码	530021
	联系人	刘书言	电子邮箱	gxmukjc@126.com
	联系电话	0771—5358955	手机	18877180098
	主管单位	广西壮族自治区教育厅		
	隶属关系	自治区属	单位类别	高等院校
	单位开户名称	广西医科大学		
	开户银行	中行南宁市医科大支行		
	银行帐号	622357485287		
合作研究单位信息	单位名称			
	合作研究单位1			
	合作研究单位2			
	合作研究单位3			
	合作研究单位4			
项目摘要	<p>(限400字，将作为公开信息发布):</p> <p>炎症性肠病 (Inflammatory Bowel Disease, IBD) 已成为消化道主要疾病之一，严重影响了人体健康，然而，其病因和发病机制不明，且治疗后易复发，迫切需要对其病理发生机制的深入研究。我们的前期研究表明滤泡辅助性T细胞 (Follicular Helper T cells, Tfh) 和滤泡调节性T细胞 (Follicular regulator T cells, Tfr) 比例失衡与IBD密切相关。但姜黄素是否通过对Tfh/Tfr的调控，从而抑制溃疡性结肠炎的发生，目前仍不清楚，也未曾有相关报道。因此，我们将研究重点放在姜黄素调节免疫系统，特别是调节Tfh/Tfr 失衡进而影响IBD治疗的机制，为寻找治疗IBD的新策略和新药物提供理论依据。</p>			
	关键词	炎症性肠病；滤泡辅助性T细胞；滤泡调节性T细胞；姜黄素；调控		

二、人员信息

总人数 (人)		高级职称 (人)		中级职称 (人)		初级职称 (人)		博士后 (人)		博士 (人)		在读博士 (人)		硕士生 (人)		在读硕士 (人)	
9		2		1		1		0		0		1		3		4	
项目组主要参与者																	
序号	姓名	证件类型/号码	出生日期	性别	职称	学位	从事专业	单位名称	电话	电子邮箱	项目分工	每年工作时间 (月)					
1	詹灵凌		1962-12-09	女	高级-主任技师	学士	检验医学	广西医科大学	0771-5356964	13197614098@163.com	检验临床标本	6					
2	陈兰		1985-10-08	女	初级-医师	硕士	消化内科	广西医科大学	0771-3277211	2008chen.lan@163.com	收集临床标本及资料	6					
3	金卉		1979-09-22	女	中级-主治医师	硕士	消化内科	广西医科大学	0771-3277211	jinh6666@hotmail.com	收集临床标本及资料	6					
4	吕晓丹		1991-05-22	女	未取得	硕士	检验医学	广西医科大学	0771-5356964	214631942@qq.com	检验临床标本	8					
5	覃立锋		1984-09-11	男	未取得	博士	消化内科	广西医科大学	0771-5356501	187231132@qq.com	动物模型制备及检测	8					
6	谢彦飞		1987-10-30	男	未取得	硕士	消化内科	广西医科大学	0771-5356501	20856032@qq.com	动物模型建立及制备	8					
7	梁赵良		1990-04-19	男	未取得	硕士	消化内科	广西医科大学	0771-5356501	15296564962@163.com	动物模型建立及制备	8					
8	李世权		1989-10-08	男	未取得	硕士	消化内科	广西医科大学	0771-5356501	277763880@qq.com	动物模型建立及制备	8					

三、项目内容简介

(一) 研究目标 (一般限300字, 创新研究团队项目和重大项目限600字)

1. 明确Tfh/Tfr与姜黄素的相互调控, 进一步研究IBD的病因和发病机制以及有效治疗方案。
2. 在IBD动物模型中研究Tfh/Tfr、炎症反应以及疾病的进程; 同时通过姜黄素干预Tfh/Tfr水平, 研究姜黄素对IBD的控制效果, 探索IBD治疗的新途径。

(二) 研究内容 (一般限400字, 创新研究团队项目和重大项目限800字)

1. 利用姜黄素干预溃疡性结肠炎(UC)大鼠, 研究其对Tfh/Tfr细胞的干预作用
 - ①三色免疫荧光标记法分别检测干预后的UC大鼠外周血细胞和肠道组织中Tfh/Tfr
 - ②RT-PCR和Western blot分别检测Tfh/Tfr的标志物Foxp3、CD57、CD4、CXCR5、BCL6表达。
2. 正常大鼠中干预Tfh/Tfr比例研究其对IBD疾病易感性的影响
 - ①shRNAi-Stat3/ shRNAi-Bcl6可以导致Tfr降低, 或者shRNAi-A2aR可以增加Tfh而减少Tfr细胞来建立类似于IBD的Tfh/Tfr细胞比例模型, 实现人工干预Tfh/Tfr平衡。
 - ②基因CXCR5过表达可增加Tfr细胞或者也可以用反式维甲酸腹腔注射来建立增加Tfr细胞减少Tfh细胞的相反于IBD的Tfh/Tfr细胞比例模型, 实现人工干预Tfh/Tfr平衡, 观察IBD免疫系统的变化以及对化学诱导结肠炎的易感性。

（三）考核指标（一般限400字，创新研究团队项目和重大项目限800字）

1. 通过研究姜黄素对Tfh/Tfr的调控作用进而影响炎症性肠病（IBD）的发生、发展，并利用RNA干扰技术或基因过表达技术干预Tfh/Tfr细胞，研究Tfh/Tfr细胞平衡与IBD的关系。进一步阐明姜黄素调节Tfh/Tfr 失衡进而影响IBD治疗的机制，探索IBD药物开发和临床治疗新的策略。
2. 发表SCI论著1篇，国内核心期刊论文1篇，培养博士生和研究生2名。

711084612033

(四) 研究进度和阶段目标

起止年月	主要工作内容和阶段目标
2017-09-30 至 2018-05-31	1. 建立溃疡性结肠炎模型、完成对各组大鼠症状及体征观察评分和光镜观察组织病理学及炎症损伤评分。 2. RT-PCR法检测溃疡性结肠炎大鼠外周血细胞因子IL-21mRNA和Bcl-6mRNA的表达。
2018-06-01 至 2019-02-28	1. 流式细胞术(Flow Cytometry, FCM)检测大鼠外周血Th17、CD4+CD25+Treg、CD4+CXCR5+Foxp3+Tfr和CD4+CD57+CXCR5+Tfh细胞。 2. 采用三色免疫荧光标记法研究淋巴结生发中心中CD4+CXCR5+Foxp3+Tfr和CD4+CD57+CXCR5+Tfh细胞含量。3. 发表论文1篇。 4. 参加国内学术会议1次。
2019-03-31 至 2019-09-30	1. 利用姜黄素干预溃疡性结肠炎大鼠,观察干预的效果。 2. 利用三色免疫荧光标记法分别检测干预后的大鼠外周血细胞和肠道组织中Tfh和Tfr细胞的变化 3. 应用RT-PCR和Western blot分别检测大鼠Tfh和Tfr的标志物Foxp3、CD57、CD4、CXCR5、BCL6表达的变化。
2019-10-01 至 2020-09-29	1. Tfh/Tfr比例模型构建及分组。 2. 三色免疫荧光标记法检测大鼠外周血、结肠淋巴结生发中心的Th17、Treg、CD4+CXCR5+Foxp3+Tfr和CD4+CD57+CXCR5+Tfh细胞含量。 3. RT-PCR和Western blot分别检测TfrFoxp3、TfhCD57和CD4、CXCR5、BCL6的表达。4. 召开IBD学术会议1次 5. 发表论文、结题、申报科研成果。

(五) 预期研究成果

出版专著（部）	发表论文（篇）	其中				
		国内中文核心期刊发表论 文（篇）	国外发表论 文（篇）	SCI收录（篇）	EI收录（篇）	ISTP收录（篇）
0	2	1	1	1	0	0
申请专利（项）			其中			
			申请发明专利（项）		申请实用新型专利（项）	
0			0		0	
培养人才（人）	其中					
	培养博士后（人）		培养博士（人）		培养硕士（人）	
2	0		1		1	

四、项目经费预算（万元）

科目名称	项目总投资	其中：广西自然科学基金资助经费	计算依据与说明
一、项目资金支出	12.00	12.00	
(一)直接费用	10.00	10.00	
1. 设备费	0.50	0.50	
1.1 设备购置费	0		
1.2 设备试制费	0		
1.3 设备改造与租赁费	0.50	0.50	租赁大型设备以及对仪器设备进行升级改造
2. 材料费	4.50	4.50	原材料、试剂及药品等消耗品购置费, 购买实验动物、标本采集加工及保存费
3. 测试化验加工费	2.00	2.00	动物模型制备、标本检测、图像分析、实验结果计算及分析等
4. 燃料及动力费	0	0	
5. 差旅费/会议费/国际合作与交流费	1.00	1.00	项目组成员参加国内学术会议费用
6. 出版/文献/信息传播/知识产权事务费	1.00	1.00	SCI及中文论文出版费、文献检索、印刷费、专业通信费、专利申请等
7. 劳务费	1.00	1.00	直接参加该项目研究的研究生、博士生及科研辅助人员劳务费用
8. 专家咨询费	0	0	
9. 其他支出	0	0	
(二)间接费用	2.00	2.00	绩效支出+管理费
其中：绩效支出	1.20	1.20	实验技术人员的绩效发放
二、经费来源预算			
广西自然科学基金资助经费	12.00	/	
其他财政拨款金额	0	来源说明	
单位自筹金额	0	来源说明	
其他来源金额	0	来源说明	
经费来源合计	12.00	/	

预算说明书

1. 直接费用

直接费用：10.0万元

1. 设备费：0.5万元 租赁大型设备以及对仪器设备进行升级改造。2. 材料费：4.5万元

(1) 原材料、试剂及药品等消耗品购置费：各种抗体、药品、RT-PCR试剂、免疫荧光试剂、免疫组化试剂和Western blot试剂及基因载体等，各种耗材如冻存管、离心管、枪头及培养瓶等，需要费用3.3万元。

(2) 购买实验动物、标本采集加工及保存费：本项目购买大鼠，租用动物房，实验动物饲养，动物模型的建立，人和动物标本采集、加工及保存等，总费用1.2万元。

3. 测试化验加工费：2.0万元 动物模型制备、标本检测、图像分析、实验结果计算及分析等

4. 差旅/会议/国际合作与交流费：1.0万元 项目组成员参加国内学术会议费用

5. 出版/文献/信息传播/知识产权事务费：1.0万元 SCI及中文论文出版费、文献检索、印刷费、专业通信费、专利申请等

6. 劳务费：1.0万元 直接参加该项目研究的研究生、博士生及科研辅助人员劳务费用。

2. 间接费用

间接费用：2.0万元

其中实验技术人员的绩效发放1.2万元，其他支出如管理等0.8万元。

五、项目依托单位与合作研究单位任务分工和经费分配

项目依托单位	广西医科大学		
任务分工	本项目依托广西医科大学独立完成		
项目经费（万元）	12.00	其中，广西自然科学基金资助经费（万元）	12.00

711084612033

六、受委托管理单位

受委托管理单位信息	单位名称	广西科技项目评估中心		
	组织机构代码/统一社会信用代码	727646873	法人代表姓名	谢刚
	单位地址	南宁市新竹路20号	邮政编码	530022
	联系人	林成刚	电子邮箱	toddlin@126.com
	联系电话	0771-5710392	传真	0771-5892624
受委托管理单位职责	<p>第一条 根据广西科技厅的要求，对本项目实施全程协调管理。</p> <p>第二条 建立广西自然科学基金项目管理台账记录制度，做好项目管理过程原始记录，定期对项目管理台账进行整理、归档，以便备查。</p> <p>第三条 监督科技经费的使用，定期将项目执行情况反馈广西科技厅。</p> <p>第四条 建立项目负责人及依托单位的项目信用记录档案，项目负责人及依托单位违反本任务书及有关规定，受委托管理单位提出处理建议报广西科技厅同意后，撤销或中止项目。</p> <p>第五条 掌握项目实施进展情况，在项目合同到期前六个月及时联系项目承担单位和项目负责人，督促项目按期验收结题。</p> <p>第六条 对通过验收的项目进行两年的跟踪服务。</p>			

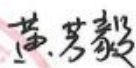
七、其它

其它按申请书执行



711084612033

广西自然科学基金资助项目任务书签批审核表

<p>我接受广西自然科学基金的资助，将按照申请书、项目立项通知和任务书负责实施本项目（任务书编号：2017GXNSFAA198299），严格遵守广西科技厅关于资助项目管理、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，及时报告重大变动情况，对资助项目发表的论著和取得的研究成果标注“广西自然科学基金资助”字样及任务书编号。</p> <p>项目负责人（签章）：</p> <p>2017年 11 月 21 日</p>	<p>我单位同意承担上述广西自然科学基金项目，将履行有关承诺，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，严格遵守广西科技厅有关资助项目管理、财务等各项规定，并督促实施</p> <p>依托单位（公章）：</p> <p>2017年 11 月 27 日</p>											
<p>广西科技厅审批意见</p>	<p>经审查，同意本项目立项实施。</p>											
	<p>广西自然科学基金资助经费的年度拨款计划如下：</p>											
	<table border="1"> <thead> <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> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>金额(万元)</td> <td>12.00</td> <td>12.00</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	年度	总额	第一年	第二年	第三年	第四年	金额(万元)	12.00	12.00	0.0	0.0
年度	总额	第一年	第二年	第三年	第四年							
金额(万元)	12.00	12.00	0.0	0.0								
<p>受委托管理单位</p>	<p>项目管理联系人（签章）：</p> <p>广西科技厅（公章）：</p> <p>2017年 12 月 28 日</p>											
	<p>项目管理联系人（签章）：</p> <p>受委托管理单位（公章）：</p> <p>2017年 12 月 21 日</p>											
<p>备注</p>	<p>广西科技厅基础研究处联系方式： 联系电话：0771-2632006 传真：0771-2631652 电子信箱：jcc@gxsti.net 地址：南宁市新竹路20号 邮编：530022</p>											

12

项目合同编号: S2018049

广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目 合同书

项 目 名 称 沙利度胺调控滤泡辅助性 T 细胞及滤泡调节性 T 细胞平衡在溃疡性结肠炎的作用研究

项 目 下 达 单 位 广西壮族自治区卫生健康委员会

项 目 承 担 单 位 广西医科大学第一附属医院

项 目 负 责 人 吕小平

研 究 周 期 2019 年 01 月至 2021 年 12 月

广西壮族自治区卫生健康委员会

2018 年 11 月

广西壮族自治区卫生健康委员会（项目下达单位）

委托 广西医科大学第一附属医院（项目承担单位）

进行沙利度胺调控滤泡辅助性 T 细胞及滤泡调节性 T 细胞平衡在溃疡性结肠炎的作用研究项目研究。

为保证该课题的顺利完成，依据《中华人民共和国民法通则》、《中华人民共和国合同法》等有关法律及广西壮族自治区卫生健康委员会计划课题管理的有关规定，经协商，共同签订并遵守以下条款。

第一条 项目研究的内容及要求

1.项目研究的总体目标、主要内容、工艺技术路线及要求解决的技术关键和问题

（1）项目总目标

研究沙利度胺对 UC Tfh/Tfr 细胞的干预作用、评估其疗效及安全性、进一步探讨沙利度胺治疗 IBD 的新机制。

（2）分目标

①在 UC 动物模型及 UC 患者中研究沙利度胺对 Tfh/Tfr、炎症反应的影响，进一步探讨沙利度胺治疗 IBD 的机制，在一定程度上解决为何能用沙利度胺治疗 IBD 的问题。

②评估沙利度胺在 IBD 临床应用中的疗效及安全性，并与美沙拉嗪联合治疗方案进行比较，为临床选择用药方案提供依据，解决如何用沙利度胺治疗 IBD 的问题。

（3）研究内容

1) 利用沙利度胺干预 UC 模型小鼠，研究其对 Tfh/Tfr 细胞的干预作用。

①用沙利度胺干预 UC 小鼠，通过大便性状频次、体重、肠道病理表现等方面与模型组、空白对照组比较，评估干预的效果。

②免疫荧光法测肠道淋巴生发中心 Tfr 及 Tfh 含量

③利用流式细胞学技术检测干预后模型小鼠外周血中 Tfh/Tfr、Th17/Treg 的变化。

④应用 RT-PCR 及 Western Blot 测小鼠肠道组织 IL-21、IL-10、BCL-6、ICOS、CD57、CD4、CXCR5、FoxP3 表达的变化。

2) 研究沙利度胺在 UC 患者中的疗效及安全性, 及其对 UC 的治疗作用与 Tfh/Tfr 的相关性。

①在 UC 患者和健康对照组中用利用免疫荧光法测活检肠粘膜淋巴生发中心 Tfr 及 Tfh 含量, 流式细胞术检测外周血 Tfh 和 Tfr 细胞的比例, RT-PCR 检测外周血 IL-21、IL-10、BCL-6 mRNA 的表达情况。

②将 UC 患者分配到沙利度胺低剂量组 (沙利度胺 75-100mg qd)、沙利度胺高剂量组 (沙利度胺 150-200mg qd)、沙利度胺及美沙拉嗪联合治疗组 (沙利度胺 75-100mg qd+美沙拉嗪 2g bid), 在第 8 周、24 周、52 周检测患者的体重指数、血液生化指标 (血沉、C 反应蛋白、血小板计数等) 及改良 Mayo 评分。比较治疗 8 周、24 周、52 周各组在疗效、不良反应等方面的差异。

③于第 8 周、24 周、52 周在 UC 患者中用利用流式细胞术检测外周血 Tfh、Tfr、Th17、Treg, RT-PCR 检测外周血 IL-21、IL-10/BCL-6 mRNA 的表达情况比较不同治疗组 UC 患者及不同临床转归患者以上各指标差异, 评估沙利度胺治疗 UC 的机制。

(4) 拟解决的关键问题

①Tfh/Tfr 在沙利度胺治疗炎症性肠病中发生变化的规律, 以及它们相互

调控对肠黏膜炎症发生的影响。

②沙利度胺对 UC 动物模型及 UC 患者 Tfh/Tfr 的影响。

(5) 研究方法

1) 沙利度胺对 TNBS 诱导结肠炎小鼠的 Tfh/Tfr 影响。

①应用沙利度胺干预三硝基苯磺酸(TNBS)UC 小鼠模型

A. 将 TNBS 乙醇稀释液以 100 mg / kg 剂量注入小鼠结肠内(距肛门 3-4cm 处),自第二天开始干预组每日分别予 50mg/kg、100mg/kg、200mg/kg 沙利度胺灌胃,于造模第 8 天,处死所有小鼠,采集小鼠外周血、结肠标本备检。

B. 观察小鼠症状、体征及评分。干预过程中,观察各组小鼠的体重变化、大便性状及便血情况。每日将体重下降、大便性状和隐血或便血情况的评分相加作为疾病活动指数。

C. 光镜观察小鼠肠黏膜组织病理学变化及炎症损伤评分。在各组小鼠的结肠组织制备石蜡切片,用 HE 染色,以盲法观察,光镜下观察肠黏膜损伤情况,按组织学损伤评分标准进行评分。

②RT-PCR 法检测小鼠肠道组织 IL-21、IL-10、BCL-6、ICOS、CD57、CD4、CXCR5、FoxP3 的 mRNA 的表达

将小鼠肠系膜淋巴结匀浆后按 Trizol 法提取细胞总 RNA,使用分光光度计在 260/280、260/230nm 处检测总 RNA 的纯度及浓度之后,进行逆转录反应合成 cDNA,取逆 cDNA 用于荧光定量 PCR 扩增,目标 mRNA 的表达量使用内参照 β -actin 进行校正。

③免疫荧光法测淋巴生发中心 Tfr 及 Tfh 含量

取小鼠肠道淋巴组织,采用多聚甲醛固定、石蜡切片。组织切片采用 PBS 水化,再用脱脂奶粉封闭,然后在室温下分别加两组荧光三标抗体,第一组第一抗体分别用 CD4、CXCR5、Foxp3;第二组第一抗体采用

CD4、CD57、CXCR5，第二抗体分别采用三种不同颜色抗体：FITC 标记绿色荧光、Cy3 标记的红色荧光和 AMCA 蓝色荧光第二抗体，进行荧光三标染色，三种颜色共染，分别代表两种不同的 Tfr 和 Tfh。

④流式细胞术检测小鼠外周血 Th17、CD4+CD25+Treg、CD4+CXCR5+CD57+Tfh 和 CD4+CXCR5+Foxp3+Tfr 细胞。

分离外周血中单个核细胞，调整细胞浓度至 $2 \times 10^6/\text{ml}$ ，接种于 24 孔培养板后加入刺激剂 PMA、Ionomycin 和 Monesin，在 37°C ，5% CO_2 细胞培养箱培养 4 h。加入 PE 标记的鼠抗人 CD4 单抗， 4°C 避光孵 30 min，加入破膜剂，离心弃上清后进行胞内细胞因子染色。加入 FITC 标记的 IL-17， 4°C 避光孵育 30 min，PBS 洗涤 2 次后上机检测，检测 Th17 含量，同期健康小鼠外周血作为对照。

CD4+CD25+Treg 检测则采用 CD4 和 CD25 抗体，同样的方法检测 CD4+CXCR5+Foxp3+Tfr 和 CD4+CD57+CXCR5+Tfh 细胞在循环血中的数量。

2) 沙利度胺对 UC 患者的疗效及安全性评价

①患者选择：

入选标准：

A. 按 2018 年北京《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》标准确诊且无结肠手术的 UC 患者（临床诊断和/或病理诊断）。

B. 符合下面其中之一：

a 美沙拉嗪治疗无效；

b 糖皮质激素治疗无效或依赖或无法耐受药物副作用；

c 免疫抑制剂（硫唑嘌呤）治疗无效或无法耐受药物副作用。

d 英夫利西单抗治疗无效；

C. 疾病处于临床活动期（改良 Mayo 评分 ≥ 3 分）

D. 年龄 18-70 岁，男女不限。

排除标准：

- A. 严重肝肾功能不全
- B. 心功能不全未得到有效治疗
- C. 粘膜活检为癌或淋巴瘤
- D. 活动性结核病
- E. 活动性病毒性肝炎：存在明显的转氨酶升高(大于正常值上限 2 倍)，和/或乙肝大三阳且病毒复制 DNA 大于 10^5 copies/ml 或小三阳病毒复制大于 10^4 copies/ml。
- F. 妊娠或哺乳或近期有妊娠计划
- G. 合并细菌或病毒感染未得到有效控制
- H. 急腹症，或有其他手术适应症（合并中毒性巨结肠、大出血等需手术治疗）
- I. 周围性神经病
- J. 接受脏器移植

3) 获取医院伦理委员会批件，以及患者知情同意。按 UC 诊治指南进行诊断。

4) 收集临床资料：记录患者详细的临床资料，包括患者年龄、性别、身高、体重、病史、UC 临床分型、血液及生化指标（ESR、CRP、白蛋白、血小板等）、内镜及影像学资料等。

5) 分组

- ① 沙利度胺低剂量组：沙利度胺 75-100mg qd 组
- ② 沙利度胺高剂量组：沙利度胺 150-200mg qd 组
- ③ 联合治疗组：沙利度胺 75-100mg qd+美沙拉嗪 2g bid

6) 治疗疗程：52 周，随访随诊登记时间：基线、4 周、8 周、12 周、24 周、52 周。

7) 随诊指标:

- ①临床症状 (大便次数、腹痛等), 出现并发症 (消化道出血等);
- ②生化检查: 白细胞, 血红蛋白, 血小板, C 反应蛋白, 血沉, 白蛋白, 肝功能, 肌酐, 粪便常规;
- ③内镜评估 (基线、24 周、52 周为必选);
- ④结肠手术切除率;
- ⑤免疫学检查: RT-PCR 测外周血 IL-21、IL-10、BCL-6 的 mRNA, 流式细胞学检测外周血 Tfh/Tfr、Th17/Treg 比例、免疫荧光法测肠道淋巴生发中心 Tfr 及 Tfh 含量 (基线、24 周、52 周为必选);
- ⑥12 周激素撤退或减量情况。

8) 研究终点

首要研究终点

- ①治疗 24 周临床缓解率及肠道粘膜愈合率
- ②治疗 52 周临床缓解率及肠道粘膜愈合率

次要研究终点

- ①治疗 8 周、24 周、52 周临床有效率
- ②治疗 24 周、52 周不良反应发生率
- ③药物减量及药物停药情况
- ④随访期间手术率
- ⑤随访期间并发症发生率

9) 疗效评价:

临床缓解: 改良 Mayo 评分 ≤ 2 分, 且无单个分项评分 > 1 分且激素在治疗 3 个月后减停。

部分临床缓解: 改良 Mayo 评分相对于基线值降幅 $\geq 30\%$ 以及 ≥ 3 分, 而且便血的分项评分降幅 ≥ 1 分或该分项评分为 0 分或 1 分, 且在治疗

12 周后激素剂量减至 50%以下。

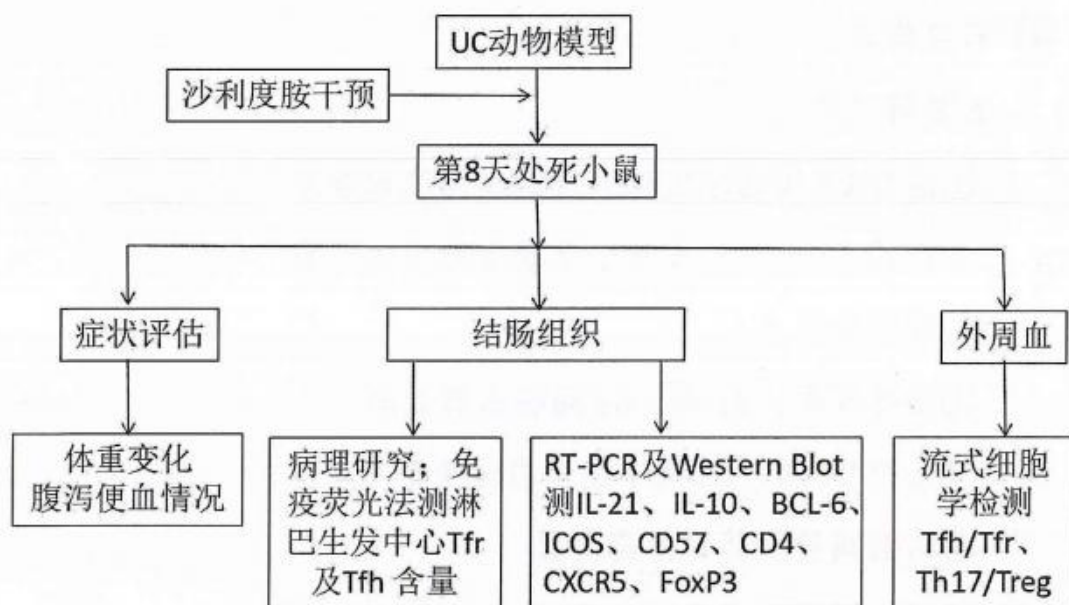
肠道粘膜愈合率：指经治疗 24-52 周后 UC 患者粘膜修复的比例。UC 粘膜修复：在基线时发现肠段有粘膜溃疡的患者，治疗后内镜下观察溃疡已愈合，改良 Mayo 评分内镜表现分项 ≤ 1 分。

10) 患者退出指征：

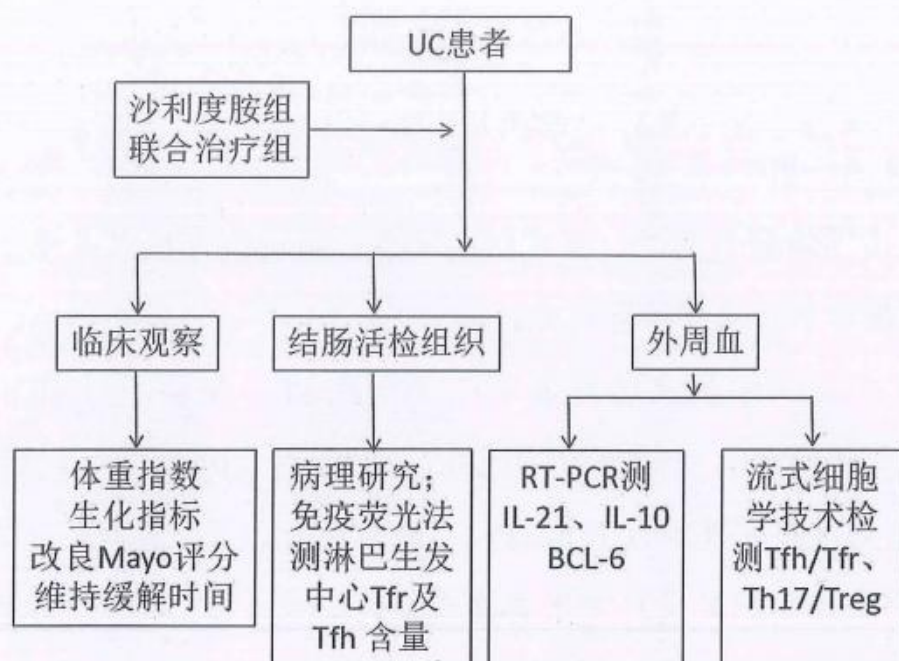
药物不耐受，重度感染，肝功能显著异常（ALT 超过上限 2 倍），有手术适应症行手术治疗，治疗 24 周后临床无效需更换其他药物治疗，患者意愿要求退出试验。

（6）技术路线

1) 动物实验技术路线



2) 临床试验技术路线



2. 项目的考核指标（课题研究要求达到的技术指标、经济指标和预期效益）

（1）约束性结果与考核指标（在项目结束时确定可取得的、可考量的成果）

①发表 SCI 论著 1 篇，国内核心期刊论文 1 篇，培养博士生 1 名、研究生 1 名。

②组织召开炎症性肠病学术会议 2 次。

（2）预期性结果（项目实施产生的、在项目结束时预期可取得的成果）

①沙利度胺干预 TNBS 结肠炎小鼠模型，可降低外周血及肠道组织中 Tfh/Tfr 比例，降低外周血中 IL-21 及 BCL-6 的表达水平，提高 IL-10 表

达水平。

②沙利度胺治疗 IBD 患者安全有效，其机制可能与调节 Tfh/Tfr 比例有关。

3.项目计划进度安排（分年度、分课题）

（1）2019 年 1 月~2019 年 12 月

①建立溃疡性结肠炎模型、完成对各组小鼠症状及体征观察评分和光镜观察组织病理学及炎症损伤评分。

②免疫荧光法测结肠淋巴生发中心 Tfr 及 Tfh 含量，RT-PCR 及 Western Blot 测结肠组织 IL-21、IL-10、BCL-6、ICOS、CD57、CD4、CXCR5、FoxP3、流式细胞学检测外周血 Tfh/Tfr、Th17/Treg。

③搜集 UC 临床病例资料及健康志愿者资料，采集 UC 患者及健康人群外周血及肠组织样本，流式细胞学检测外周血 Tfh/Tfr、Th17/Treg，RT-PCR 法检测外周血 IL-21、IL-10、BCL-6 的 mRNA 的表达。

（2）2020 年 1 月~2020 年 12 月

①利用沙利度胺干预溃疡性结肠炎小鼠，观察干预的效果。

②搜集 IBD 临床病例资料，采集 IBD 患者及健康人群外周血及肠组织样本，流式细胞学检测外周血 Tfh/Tfr、Th17/Treg，RT-PCR 法检测外周血 IL-21、IL-10、BCL-6 的 mRNA 的表达。

③组织 IBD 学术会议 1 次。

（3）2021 年 1 月~2021 年 12 月

①搜集 IBD 临床病例资料，采集 IBD 患者及健康人群外周血及肠组织样本，流式细胞学检测外周血 Tfh/Tfr、Th17/Treg，RT-PCR 法检测外周血 IL-21、IL-10、BCL-6 的 mRNA 的表达。

②组织召开 IBD 学术会议 1 次

③发表论文、结题、申报科研成果。

4. 本项目研究应于 2021 年 12 月前完成, 并提供如下成果:

(1) 结题验收所需的整套资料。

(2) 2 篇以上在省级以上专业学术刊物发表的论文。

(3) 其它: 培养研究生 2 名。

第二条 项目下达单位的权利及责任

1. 向项目承担单位提供科研经费人民币贰万伍仟元整 (¥ 25000), 并于合同生效后 30 天内拨付。

2. 有权检查项目研究进展并监督科研经费的使用, 对不符合规定的科研经费开支有权进行调整处理。

3. 使用科研经费购买的仪器设备及其他财产物资属于国有资产, 有权调出或组织力量吸收、消化。

4. 项目研究完成后, 组织验收。

5. 可以自行或委托有关部门 (或单位) 对本项目及其科研经费使用和管理及知识产权状况等进行调查了解和监督、检查。

6. 有义务项目实施提供科研咨询服务和协助做好科研成果推广工作。

7. 对不履行合同的项目承担单位, 三年内不受理其科研项目申请。

第三条 项目承担单位的权利及责任

1. 负责项目研究的全过程, 为项目的实施提供人、财、物等条件, 并执行第二条规定。

2. 为保证项目研究任务的完成, 成立项目组及课题组, 确定主要研究人员及其分工如下:

序号	姓名	年龄	职称	工作单位	责任分工	本人签名
1	吕小平	53	主任医师	广西医科大学 第一附属医院	项目设计、申报, 组织实施, 撰写及发表论文, 项目总结, 申报成果	吕小平
2	詹灵凌	54	主任技师	广西医科大学 第一附属医院	项目设计、检测临床标本	詹灵凌
3	陈兰	32	主治医师	广西医科大学 第一附属医院	收集临床标本及资料	陈兰

4	谷光丽	34	主治医师、博士研究生	广西医科大学第一附属医院	收集临床标本及资料、动物实验及检测临床标本、撰写及发表论文	谷光丽
5	吕晓丹	26	硕士研究生	广西医科大学第一附属医院	检测临床标本	吕晓丹
6	王慧琴	23	硕士研究生	广西医科大学第一附属医院	动物实验及检测动物样本	王慧琴
7	李世权	28	硕士研究生	广西医科大学第一附属医院	动物实验及检测动物样本	李世权
8	梁赵良	28	硕士研究生	广西医科大学第一附属医院	动物实验及检测动物样本	梁赵良

3.负责落实匹配科研经费人民币贰万伍仟元整（按政府投入 1:1 匹配）。

4.必须按规定用途使用项目研究经费。项目经费单独核算，专款专用。自治区卫生健康委员会提供的项目科研经费用途预算如下：

金额单位：万元

序号	科目名称	项目经费投入	其中申请自治区卫生健康委员会经费	计算依据与说明
1	一、经费支出	5.0	2.5	
2	1、科研业务费	1.4	0.7	
3	（1）计算、测试、分析费	0.5	0.25	标本测试
4	（2）国内调研和学术会议费	0.4	0.2	国内学术会议费
5	（3）业务资料、报告、论文印刷费	0.2	0.1	业务资料、论文印刷费
6	（4）临时用工劳务费	0.3	0.15	参加研究生劳务费
7	2、实验材料费	3.35	1.675	
8	（1）原材料、试剂、药品购置费	2.75	1.375	购置原材料、试剂、药品
9	（2）试验用动植物购置、养殖和种植费	0.4	0.2	购置动物
10	（3）标本、样品采集加工费	0.2	0.1	标本采集加工费

序号	科目名称	项目经费投入	其中申请自治区卫生健康委员会经费	计算依据与说明
11	3、仪器设备费	0	0	
12	4、燃料动力费	0	0	
13	5、协作费	0	0	
14	6、管理费	0.25	0.125	
15	二、经费来源			
16	1、申请自治区卫生健康委员会经费	2.5	2.5	
17	2、自筹经费	2.5	0	

5.使用科研经费购买的仪器设备及其他财产物资，有行使使用权，并主动配合自治区卫生健康委员会调出或组织力量吸收、消化等工作。

6.项目执行过程中，必须跟踪相关领域知识产权发展动态，视情况及时调整研究策略和措施。对项目执行过程中产生的研究成果，必须及时采取知识产权保护措施，依法取得相关知识产权，并进行有效管理和充分使用。由此发生的费用自行承担。

7.主动配合项目下达单位对项目研究、科研经费使用、相关知识产权保护与管理情况进行调查了解和监督、检查等相关工作。

8.在课题终结之前执行年度情况报告制度，即在每年12月20日前向项目下达单位书面报告项目实施情况和科研经费年度决算情况。

9.按本合同第二条规定的内容和指标完成任务后，须向项目下达单位提交本合同第二条第5款规定的项目整套资料（包括项目研究成果知识产权情况资料）。

10.如有不履行上述条款时，必须立即退还项目下达单位提供的全部科研经费。因客观原因，乙方中途需要终止本项目实施的，必须在征得项目下达单位同意后一个月内对项目下达单位同意所提供的科研经费及

使用科研经费购置的财产物资进行清理，开列清单，作出结算，报项目下达单位处理。

第四条 共同条款

1.双方对项目技术资料负有保密责任，不得散失、泄密。

2.项目研究成果及其形成的知识产权，除涉及国家安全、国家利益和重大社会公共利益的以外，项目承担单位可依法自主决定实施、许可他人实施、转让、作价入股等，并取得相应的收益。同时，在特定情况下，项目下达单位根据需要保留无偿使用、开发、使之有效利用和获取收益的权利。

3.在合同有效期内，本合同条款及内容的任何变更、修改或增删，须经双方协商同意。

4.合同履行过程中若发生争议，签约双方应当协商或调解解决，如协商或调解不成，按有关法律的规定处理。

5.本合同自双方代表签字盖章之日起生效。在合同有效期内，签约双方均负有法律责任。

6.本合同一式三份，其中分存项目下达单位、项目承担单位和项目负责人各一份。

签订合同各方:

项目下达单位: 广西壮族自治区卫生健康委员会 (盖章)

项目管理负责人: 林美才 (签章)

项目承担单位: 广西医科大学第一附属医院 (盖章)

法人代表: 强陈印俊 (签章)

项目负责人: 马小军 (签章)

签订日期: 2018 年 11 月 28 日

签订合同各方联系人及联系地址:

自治区卫生健康委员会		项目承担单位	
联系人	何雪红	联系人	黄锋
电 话	(0771) 2811561	电 话	(0771) 5356557
传 真	(0771) 2811561	传 真	(0771) 5359801
地 址	530021 广西南宁市桃源路 35 号	地 址	530021 广西南宁市双拥路 6 号

项目承担单位开户银行: 建行医科大支行
帐 号: 45001604560050501061
户 名: 广西医科大学第一附属医院

