



项目批准号	81872036
申请代码	H1617
归口管理部门	
依托单位代码	73000008A0618-1143



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：LRP1和GRP78通过VEGF信号通路促进肝癌复发的机制研究

直接费用：25万元 执行年限：2019.01-2020.12

负责人：孟文勃

通讯地址：甘肃省兰州市东岗西路1号

邮政编码：730000 电 话：0931-8356697

电子邮件：mengwb@lzu.edu.cn

依托单位：兰州大学

联系人：孙烜 电 话：0931-8912106

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	孟文勃	性 别	男	出生年月	1978年03月	民 族	汉族
	学 位	博士			职称	主任医师		
	是否在站博士后	否			电子邮件	mengwb@lzu.edu.cn		
	电 话	0931-8356697			个人网页			
	工 作 单 位	兰州大学						
	所 在 院 系 所	第一临床医学院						
依托单位信息	名 称	兰州大学					代码	73000008A0618
	联 系 人	孙烜			电子邮件	zrkxk@lzu.edu.cn		
	电 话	0931-8912106			网站地址	www.lzu.edu.cn		
合作单位信息	单 位 名 称							
项目基本信息	项 目 名 称	LRP1和GRP78通过VEGF信号通路促进肝癌复发的机制研究						
	资 助 类 别	面上项目				亚 类 说 明		
	附 注 说 明							
	申 请 代 码	H1617:消化系统肿瘤						
	基 地 类 别							
	执 行 年 限	2019.01-2020.12						
	直 接 费 用	25万元						



项目摘要

中文摘要:

复发是影响肝癌切除术后转归的关键因素，长期临床研究发现，以AFP为代表的肝癌诊断标记物对复发早期的预警价值不高。寻求特异性强、灵敏度高的复发早期预警分子，仍是降低肝癌术后患者复发率及改善预后的关键问题。我们前期iTRAQ实验发现：肝癌术后复发患者的胆汁及癌组织LRP1水平显著低于对照组，而癌组织GRP78表达显著高于癌旁。文献提示，LRP1和GRP78均参与VEGF信号通路的调控，其在肿瘤转移和复发中起重要作用，但在肝癌复发中的具体分子机理及监测复发的价值尚未明确。本项目拟通过体内外实验，揭示肝细胞表面蛋白LRP1和GRP78调控VEGF信号通路从而影响HCC复发的机制，利用GST-pulldown阐明二者在VEGF通路中的作用靶点及上下游调节的分子机理；通过临床相关性研究，评估胆汁LRP1作为预测肝癌复发体液标记物的潜在价值，为肝癌术后复发临床早期检测及靶向治疗药物研发提供理论依据。

Abstract:

Cancer recurrence after surgical resection is a key factor affecting prognosis in HCC patients. It has been found in long-term clinical trials that a set of currently used biomarkers for HCC, represented by AFP, are unsatisfactory to predict the early tumor recurrence in HCC. Thus, it is still vital and urgent to find more specific and sensitive biomarkers for the detection of early recurrence of HCC, therefore to improve the prognosis of HCC after tumor resection. Our previous data revealed by iTRAQ proteomic study demonstrated that the expression level of LRP1 was significantly lower in recurrent HCC cancer tissues and HCC recurrent patients' bile, compared to that of in control group, while GRP78 expression was up-regulated in cancer tissues compared to the adjacent tissues. It has been reported that both LRP1 and GRP78 are involved in the regulation of VEGF signaling pathway which play important roles in cancer metastasis and recurrence. However, the underlying detailed molecular mechanisms and the potential of LRP1 and GRP78 as HCC recurrence factors still remain unrevealed. This project aims at investigating the molecular mechanisms of LRP1 and GRP78 to regulate VEGF signaling pathway therefore restrict tumor recurrence by both in vitro and in vivo approaches; discovering the upstream and downstream interacting molecules of LRP1 and GRP78 in VEGF signaling pathway by GST-pulldown assay; evaluating the potential of bile LRP1 as a biomarker in body fluid to predict HCC recurrence by clinical relevance studies, providing more theoretical support for the early detection of recurrence and targeted drug development for HCC.

关键词(用分号分开): 肝细胞癌; 复发; 低密度脂蛋白受体相关蛋白1; 葡萄糖调节蛋白78; 血管内皮生长因子

Keywords(用分号分开): HCC; Recurrence; LRP1; GRP78; VEGF



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	孟文勃	1978.03	男	主任医师	博士	兰州大学	0931-8356697	620104197803060276	项目负责人	7				
2	林延延	1985.05	男	医师	硕士	兰州大学	18309470524	412728198505243817	细胞及动物实验指导与参与	8				
3	苏刚	1977.11	男	讲师	硕士	兰州大学	13609339664	620102197711272412	基础实验技术及思路指导	7				
4	朱克祥	1969.10	男	副主任医师	博士	兰州大学	0931-8356032	620502196910010017	临床研究指导	7				
5	岳平	1982.04	男	主治医师	硕士	兰州大学	15095354426	513022198204132716	临床实验指导和实施	8				
6	白冰	1983.01	男	博士生	硕士	兰州大学	13919920624	620102198301165336	动物实验参与	10				
7	张金铎	1991.11	男	硕士生	学士	兰州大学	18394286982	410728199111075016	细胞实验实施	10				
8	付文康	1996.01	男	硕士生	学士	兰州大学	18368918469	620522199601201038	细胞实验实施者	10				
9	穆培磊	1993.12	男	硕士生	学士	兰州大学	15617859708	411323199312020510	临床实验实施	10				
总人数			高级		中级		初级		博士后		博士生		硕士生	
9			2		2		1				1		3	



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：81872036

项目负责人：孟文勃

金额单位：万元

序号	科目名称	金额
1	项目直接费用合计	25.0000
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	16.4800
7	3、测试化验加工费	3.0000
8	4、燃料动力费	0.00
9	5、差旅/会议/国际合作与交流费	0.2800
10	6、出版/文献/信息传播/知识产权事务费	2.2000
11	7、劳务费	2.8000
12	8、专家咨询费	0.2400
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。）

一、直接费用 共计：25.00万元

1. 材料费：共计：16.48万；

LRP1、GRP78、VEGF、VEGFR2抗体3000元*15=4.50万元，鼠、兔二抗1800元*2=0.36万元，组织芯片15000元*1=1.5万元，LRP1 ELISA试剂盒6000元*2=1.20万元，免疫组化试剂盒及相关试剂1.00万元，CCK8试剂盒2000元*4=0.80万元，流式细胞仪试剂盒3000元*6=1.80万元，PCR反转录试剂盒3000元*5=1.50万元，SYBR试剂盒2000元*8=1.60万元，Transwell小室200元*20个=0.40万元；蛋白A/G磁珠2100元*2=0.42万元；实验相关耗材（96孔板、6孔板、24孔板、培养基、血清、抗体稀释液、枪头、离心管、8连管等）1.40万元。

2. 测试化验加工费：共计：3.00万元；

标本采集材料及试验耗材（肿瘤标记、生化检测试剂）约1.00万元，质粒构建5000元*4=2.00万元。

3. 差旅/国际合作与交流费：共计：0.28万元；

计划2人进行学术交流，项目期间预计出访1次，每次出访时间约3天，预计每次往返车票500元，每天住宿费200元、伙食补助等100元，共计0.28万元；

4. 出版/文献/信息传播/知识产权事务费：共计：2.20万元；

1): 预计发表文献2篇，平均每篇1.0万元，共计2.00万元；

2): 购买研究相关专业文献资料约需0.2万元。

5. 劳务费： 共计：2.80万元；

项目组共有4人参加本项目的研究工作，其中博士研究生1人，硕士研究生3人，博士研究生参与时间10月，劳务费500元/月，共1.00万元；硕士研究生参与时间10月，劳务费300元/月，共1.80万元；共计2.80万元。

6. 专家咨询费： 共计：0.24万元

计划请同行业内高级专业技术职称人员会议咨询对研究思路、方法、技术进行指导：每人每天2400元（税前）计算，每人每次约1天，预计咨询1人次，共计0.24万元。

7. 其他支出 0.00万元

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：81872036），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）： 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） 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						
	<p>科学部审查意见：</p> <p>负责人（签章）： 年 月 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>						

项目编号：2019JSCX0092

兰州市城关区科技计划项目 任务合同书

项目名称：胆汁中 Clu 对胆管癌的临床诊断价值及其机制研究

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：林延延

承担单位（乙方）：兰州大学第一医院

起止年限：2019-03-01 至 2022-03-01

兰州市城关区科学技术局

二〇一八年制

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		1	
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		<input type="checkbox"/> 事业型研究单位 <input checked="" type="checkbox"/> 其他事业单位 <input type="checkbox"/> 大专院校 <input type="checkbox"/> 转制为企业的科研院所 <input type="checkbox"/> 国有企业 <input type="checkbox"/> 集体所有制企业 <input type="checkbox"/> 合资企业 <input type="checkbox"/> 外商投资企业 <input type="checkbox"/> 港、澳、台投资企业 <input type="checkbox"/> 个体私营企业 <input type="checkbox"/> 其他企业						
项目其他主要参加单位		无						
项目负责人		姓名	林延延	性别	男	出生年月	1985-05-24	
		学位	<input type="checkbox"/> 博士后 <input type="checkbox"/> 博士 <input checked="" type="checkbox"/> 硕士 <input type="checkbox"/> 学士 <input type="checkbox"/> 其他					
		职称	<input type="checkbox"/> 高级 <input checked="" type="checkbox"/> 中级 <input type="checkbox"/> 初级 <input type="checkbox"/> 其他			专业	普外科	
		所在单位	兰州大学第一医院					
		证件类型	身份证	证件号码		412728198595243817		
		联系电话	固定：13321217718 手机：0931-8356032		E-mail	yanlinchina@163.com		
参加课题人数		7人，其中：		高级 0人，中级 3人，初级 2人，其他 2人。 博士 1人，硕士 3人，学士 3人，其他 0人。				
项目联系人	姓名	曹洁	所在单位	兰州大学第一医院		性别	女	
	证件类型	身份证	证件号码	620102199102021828		民族	汉	
	职称	初级	从事专业	检验医学		职务	住院医师	
	学位	学士	项目分工	基础研究		传真	无	
	手机	18909442403	E-mail	564507623@qq.com		座机	0931-8356032	

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	曹洁	1991-02	学士	初级	检验医学	基础实验	兰州大学第一医院
2	高龙	1995-01	学士	其他	普外科	基础实验	兰州大学第一医院
3	徐浩	1987-03	硕士	中级	普外科	临床试验	兰州大学第一医院
4	苏刚	1977-11	博士	中级	遗传学	实验指导	兰州大学基础医学院
5	米宁宁	1995-03	学士	其他	普外科	基础实验	兰州大学第一医院
6	张金铎	1911-11	硕士	初级	普外科	临床试验	兰州大学第一医院

所属技术领域	<input type="checkbox"/> 能源 <input type="checkbox"/> 资源 <input type="checkbox"/> 环境 <input type="checkbox"/> 农业 <input type="checkbox"/> 材料 <input type="checkbox"/> 制造业 <input type="checkbox"/> 交通运输 <input type="checkbox"/> 现代服务业 <input checked="" type="checkbox"/> 医疗卫生 <input type="checkbox"/> 生物医药 <input type="checkbox"/> 公共安全与其他社会发展事业 <input type="checkbox"/> 信息产业
创新类型	<input checked="" type="checkbox"/> 原始创新 <input type="checkbox"/> 集成创新 <input type="checkbox"/> 引进消化吸收再创新 <input type="checkbox"/> 其他
预期成果	<input type="checkbox"/> 专利 <input type="checkbox"/> 技术标准 <input type="checkbox"/> 新产品（或农业新品种） <input type="checkbox"/> 新工艺 <input type="checkbox"/> 新装置 <input type="checkbox"/> 新材料 <input type="checkbox"/> 计算机软件 <input checked="" type="checkbox"/> 论文 <input type="checkbox"/> 论著 <input type="checkbox"/> 研究报告 <input type="checkbox"/> 其他
预期知识产权	获得国外发明专利 0 项，国内发明专利 1 项，其他 0 项。
成果转移转化的方式目标	<input type="checkbox"/> 自我转化 <input type="checkbox"/> 向他人转让 <input type="checkbox"/> 许可他人使用 <input checked="" type="checkbox"/> 合作转让 <input type="checkbox"/> 作价投资 <input type="checkbox"/> 其他
预期技术标准制定	<input type="checkbox"/> 国际标准 <input type="checkbox"/> 国家标准 <input type="checkbox"/> 行业标准 <input type="checkbox"/> 企业标准 <input checked="" type="checkbox"/> 无标准制定

二、项目概要及意义（限 500 字）

胆管癌恶性程度高，起病隐匿，早期诊断困难，以 CA199 为代表的胆管癌标记物早期诊断价值不高。寻求特异性强、灵敏度高的早期预警分子，仍是提高胆管癌切除率及改善预后的关键。为解决因胆管癌早期诊断困难而影响患者远期预后问题，本项目拟通过临床相关性研究，评估胆汁 CLU 作为预测胆管癌体液标记物的潜在价值；细胞功能实验验证 CLU 对胆管癌恶性表型的影响；通过慢病毒介导的 CLU 沉默体系，细胞及动物水平研究 CLU 在胆管癌进程中的作用及下游相关调节机制；揭示 CLU 通过 PI3K-AKT 信号促进胆管癌恶性表型的分子机制。为胆管癌临床早期诊断及靶向治疗药物研发提供理论依据。

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。）

<div>1) 研究目的</div> <div>1. 验证胆汁中 CLU 作为早期诊断胆管癌标记物的价值，为胆汁 CLU ELISA 诊断试剂的研发提供理论支持。</div> <div>2. 揭示 CLU 在胆管癌发生发展过程中的临床意义及与预后的关系；阐明 CLU 通过 PI3K-AKT 通路促进肿瘤发生、发展的作用机制，为胆管癌的早期诊断及靶向治疗提供理论依据。</div> <div>2) 研究内容</div> <div>项目组前期研究发现，在胆管癌患者胆汁中 CLU 异常高表达，在癌组织中 CLU 表达亦高于癌旁组织；利用慢病毒转染 shRNA 下调 CLU 的表达，可明显抑制胆管癌细胞增殖；在组织中 CLU 与 PI3K-AKT 通路相关蛋白的表达密切相关。我们推测 CLU 参与胆管癌的发生发展过程，并且通过 PI3K-AKT 通路影响肿瘤细胞的增殖和凋亡；胆汁 CLU 有潜力作为早期诊断胆管癌的生物标记物。本项目拟解决以下问题：1、验证胆汁 CLU 作为诊断胆管癌的临床价值；2、探索 CLU 的表达变化与 PI3K-AKT 通路的关系，以及促进胆管癌发生发展的分子机制。</div> <div>①临床样本验证胆汁 CLU 作为诊断胆管癌体液标记物的临床价值；</div> <div>通过建立胆管癌前瞻性研究队列，明确胆汁中 CLU 早期预警胆管癌价值。</div> <div>收集胆管癌患者癌胆汁和胆石症患者胆汁，详细记录临床背景资料，检测胆汁中 CLU 的表达，分析 CLU 与 CA199 等临床常用肿瘤标记物及病理特征的关系，探究 CLU 在胆管癌患者胆汁中的表达规律，通过大量样本验证 CLU 作为早期诊断胆管癌标记物的潜在价值。</div> <div>②研究 CLU 与 PI3K-AKT 通路相关蛋白在胆管癌组织中的表达与胆管癌的病理特征及预后关系；</div> <div>收集胆管癌临床组织样本，检测不同分化程度和不同分期的临床胆管癌、癌旁组织标本 CLU、PI3K、p-AKT 等蛋白的表达，并结合患者年龄、性别以及肿瘤大小、分化程度、淋巴结转移、CA199 等相关胆管癌临床病理因素进行综合分析，探究 CLU 在胆管癌表达的临床意义。</div> <div>③研究 CLU 表达对胆管癌细胞增殖、凋亡、转移侵袭等恶性表型及耐药性的影响；</div> <div>构建 CLU 干扰和过表达体系，通过基因干扰技术调节 CLU 的表达，细胞系水平研究 CLU 对胆管癌细胞的生物学特性的影响情况，从细胞增殖速度（HCS 细胞增殖筛选试验）、细胞周期分布、细胞凋亡情况、克隆形成、细胞迁移能力等方面进一步验证 CLU 具有促进胆管癌细胞增殖、转移侵袭的生物学功能；动物水平体内研究 CLU 的表达变化对裸鼠瘤体形成、生长及转移等恶性表现的影响，研究 CLU 具有促进胆管癌细胞增殖、生长及存活的能力。</div>

胆管癌细胞对抗癌药物不敏感。前期研究也发现胆管癌细胞 RBE 对 5-氟尿嘧啶、顺铂、吉西他滨的敏感性不强。利用 5-氟尿嘧啶、顺铂、吉西他滨等处理下调 CLU 的胆管癌细胞和对照胆管癌细胞，研究 CLU 表达变化是否影响胆管癌细胞对各种化疗药物抑制肿瘤的敏感性。在细胞实验基础上，通过胆管癌细胞的裸鼠皮下成瘤实验，进一步研究 CLU 表达下调在体内对各种化疗药物抗癌敏感性的影响。

④研究 CLU 通过 PI3K-AKT 信号通路促进胆管癌发生发展的分子机制

利用慢病毒介导的胆管癌细胞 CLU 干扰体系及过表达体系，通过 qPCR Array 及 Western blot 技术验证胆管癌细胞 PI3K-AKT 信相关信号蛋白的表达水平。

在胆管癌细胞 CLU 干扰体系和过表达体系中，利用 PI3K 抑制剂 LY-294002 阻断该信号通路，验证对胆管癌细胞恶性表型及耐药性的影响；动物水平体进一步内验证对小鼠成瘤速度、转移能力及对化疗药的敏感性的影响，探索 CLU 通过 PI3K-AKT 信号通路促进胆管癌发生发展的分子机制。基于以上研究结果，利用免疫共沉淀、共聚焦荧光显微镜等技术进一步探讨胆管癌细胞 CLU 与 PI3K-AKT 信相关信号蛋白相互作用，从分子互作层面进一步证实 CLU 与 PI3K-AKT 相关信号蛋白调控关系。

3) 拟解决的关键科学问题

(1) 前期研究发现：胆汁 CLU 有诊断胆管癌的潜能，本项目拟揭示 CLU 在胆管癌患者胆汁中的表达规律，验证 CLU 对胆管癌早期诊断的价值；该问题通过收集胆管癌患者胆汁样本及对应的临床信息，利用分子生物学统计学方法分析胆汁 CLU 的表达与胆管癌发生与发展的关系。

(2) CLU 与 p-AKT、BCL-2 的表达及胆管癌发生具有相关性，本项目拟进一步阐述 CLU 如何通过影响 PI3K-AKT 通路促进胆管癌发生与发展，该问题通过细胞、动物实验及蛋白互作研究，阐明 CLU 通过 PI3K-AKT 通路促进胆管癌发生与发展的分子机制

4) 创新点

本项目以胆管癌胆汁为切入点，通过研究胆管癌患者胆汁中 CLU 的表达与胆管癌的关系，发现 CLU 在胆管癌患者胆汁中的表达规律，揭示 CLU 诊断胆管癌的临床价值，为临床监测胆管癌提供新的手段。

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。）

1. 论证胆汁 CLU 作为胆管癌早期肿瘤标志物的潜在价值；

2. 揭示 CLU 调控胆管癌发生和发展的分子机制，阐明 CLU 与 PI3K-AKT 信号通路及与 PI3K-AKT 信号通路关键蛋白之间相互作用关系，为胆管癌靶向治疗提供理论依据；

3. 发表 SCI 论文 2 篇，协助培养硕士研究生 1 名。

1. CLU 在胆管癌胆汁中表达量范围为 500-2000ng/ml；CLU 值大于 500ng/ml 具有诊断胆管的价值（需进一步验证）；

2. CLU 胆管癌诊治试剂盒受众人群为胆红素、CA199 增高，影像学诊断为胆管狭窄，不能诊断胆管癌的患者。

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
2019-03-01 到 2020-03-01	主要围绕临床样本的检测, 分析 CLU 在胆汁和组织中的表达与临床病理特征关系, 验证胆汁 CLU 作为胆管癌早期诊断标记物临床价值; 构建 CLU 干扰和过表达质粒;
2020-03-01 到 2021-03-01	主要围绕建立 CLU 稳定沉默、稳定表达的胆管癌细胞模型, 研究 CLU 的表达变化对胆管癌细胞增殖、凋亡、侵袭及耐药性等生物学特性的影响, 明确 CLU 在胆管癌发生发展中的作用; 撰写 SCI 论文 1 篇;
2021-03-01 到 2022-03-01	主要围绕在动物水平验证 CLU 的致癌性及其调控肿瘤增殖和凋亡的机制; 在蛋白水平和细胞水平验证 CLU 对 PI3K-AKT 信号通路的调控机制; CLU 与 PI3K-AKT 信号通路中关键蛋白之间的相互作用的研究; 撰写 SCI 论文 1 篇; 整理和补充前期缺陷实验数据, 完成项目结题。

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	9	4	3	2	
贷款	0	0	0	0	
自筹	9	3	3	3	
其他	0	0	0	0	
合 计	18	7	6	5	

（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	5.37	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	1.5	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	1	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	0.14	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	0.75	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	0.24	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工作的人员。
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	0	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	9	

七、项目承担单位保障条件及经费筹措说明（限 500 字）

为支持该团队的科研及临床转化研究，本单位在人才培养与经费等方面将优先给予支持。目前依托兰州大学“双一流”建设平台，已投入近五千万元购买大型科研设备，建立了超过 1000 平方米的国际一流实验室，对科研经费实施 1:1 配套支持，组织院内及省内人力资源，实施项目孵育，重点培养，为该团队的发展提供一切便利的后勤保障。

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。甲方应严格按照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

项目编号：2019RCCX0038

兰州市城关区科技计划项目 任务合同书

项目名称：内源性 PD-1 通过调节胞内蛋白乙酰化修饰促进
胆管癌细胞增殖的机制研究

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：孟文勃

承担单位（乙方）：兰州大学第一医院

起止年限：2019-03-01 至 2022-01-31

兰州市城关区科学技术局

二〇一八年制

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		1
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		<input type="checkbox"/> 事业型研究单位 <input checked="" type="checkbox"/> 其他事业单位 <input type="checkbox"/> 大专院校 <input type="checkbox"/> 转制为企业的科研院所 <input type="checkbox"/> 国有企业 <input type="checkbox"/> 集体所有制企业 <input type="checkbox"/> 合资企业 <input type="checkbox"/> 外商投资企业 <input type="checkbox"/> 港、澳、台投资企业 <input type="checkbox"/> 个体私营企业 <input type="checkbox"/> 其他企业					
项目其他主要参加单位		无					
项目负责人		姓名	孟文勃	性别	男	出生年月	1978-03-06
		学位	<input type="checkbox"/> 博士后 <input checked="" type="checkbox"/> 博士 <input type="checkbox"/> 硕士 <input type="checkbox"/> 学士 <input type="checkbox"/> 其他				
		职称	<input checked="" type="checkbox"/> 高级 <input type="checkbox"/> 中级 <input type="checkbox"/> 初级 <input type="checkbox"/> 其他		专业	肝胆胰外科	
		所在单位	兰州大学第一医院				
		证件类型	身份证	证件号码		620104197803060276	
		联系电话	固定：13919177177 手机：0931-8356213		E-mail	mengwb@163.com	
参加课题人数		7人，其中：		高级 1 人，中级 3 人，初级 0 人，其他 3 人。 博士 1 人，硕士 3 人，学士 3 人，其他 0 人。			
项目联系人	姓名	林延延	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	412728198505243817		民族	汉
	职称	中级	从事专业	普外科		职务	主治医师
	学位	硕士	项目分工	临床和基础研究		传真	无
	手机	13321217718	E-mail	yanlinchina@163.com		座机	0931-8356032

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	孟文勃	1978-03	博士	高级	普外科主任医师	项目负责人	兰州大学第一医院
2	林延延	1985-05	硕士	中级	普外科主治医师	临床和基础研究	兰州大学第一医院
3	杨丽平	1982-04	硕士	中级	主管护师	临床样本处理	兰州大学第一医院
4	严俊	1991-11	硕士	中级	普外科住院医师	临床样本收集	兰州大学第一医院
5	付文康	1996-01	学士	其他	研究生	基础实验实施	兰州大学第一医院
6	穆培磊	1993-12	学士	其他	研究生	临床数据整理	兰州大学第一医院
7	马海东	1992-02	学士	其他	研究生	基础数据整理	兰州大学第一医院

所属技术领域	<input type="checkbox"/> 能源 <input type="checkbox"/> 资源 <input type="checkbox"/> 环境 <input type="checkbox"/> 农业 <input type="checkbox"/> 材料 <input type="checkbox"/> 制造业 <input type="checkbox"/> 交通运输 <input type="checkbox"/> 现代服务业 <input checked="" type="checkbox"/> 医疗卫生 <input type="checkbox"/> 生物医药 <input type="checkbox"/> 公共安全与其他社会发展事业 <input type="checkbox"/> 信息产业
创新类型	<input checked="" type="checkbox"/> 原始创新 <input type="checkbox"/> 集成创新 <input type="checkbox"/> 引进消化吸收再创新 <input type="checkbox"/> 其他
预期成果	<input type="checkbox"/> 专利 <input type="checkbox"/> 技术标准 <input type="checkbox"/> 新产品（或农业新品种） <input type="checkbox"/> 新工艺 <input type="checkbox"/> 新装置 <input type="checkbox"/> 新材料 <input type="checkbox"/> 计算机软件 <input checked="" type="checkbox"/> 论文 <input type="checkbox"/> 论著 <input type="checkbox"/> 研究报告 <input type="checkbox"/> 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	<input type="checkbox"/> 自我转化 <input type="checkbox"/> 向他人转让 <input type="checkbox"/> 许可他人使用 <input checked="" type="checkbox"/> 合作转让 <input type="checkbox"/> 作价投资 <input type="checkbox"/> 其他

预期技术标准制定	<input type="checkbox"/> 国际标准 <input type="checkbox"/> 国家标准 <input type="checkbox"/> 行业标准 <input type="checkbox"/> 企业标准 <input checked="" type="checkbox"/> 无标准制定
----------	---

L
Z
C
G
K
J

二、项目概要及意义（限 500 字）

胆管癌发病隐匿，根治性切除率低，目前临床缺乏具有确切疗效的靶向药物，因此新靶点的筛选验证成为关键。项目组前期利用蛋白质组学技术和功能筛选实验首次发现 rpS6 在胆管癌组织中高表达，沉默 rpS6 不仅可抑制胆管癌细胞的增殖而且可影响下游分子的乙酰化修饰。胆管癌中 PD-1/PD-L1 的靶向治疗有效性低，文献报道 rpS6 与肿瘤细胞内源性 PD-1 形成复合体发挥生物学功能，但具体机理尚未研究。我们推测内源性 PD-1 可能通过 rpS6 影响下游分子乙酰化促进胆管癌的增殖，这对基于 PD-1/PD-L1 通路的靶向治疗疗效提高可能具有突破性意义。本课题拟利用组织芯片研究 rpS6 与胆管癌患者预后的关系；通过细胞功能实验验证 rpS6 对胆管癌恶性表型的影响；利用细胞及动物实验研究内源性 PD-1 通过 rpS6 调控下游分子乙酰化修饰在胆管癌中的作用，揭示 rpS6 促进胆管癌发生发展的机制，为胆管癌靶向药物的研发提供科学依据。

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。）

<div>1. 研究目标</div> <div>1) . 阐明 rpS6 在胆管癌发生发展过程中的作用，通过临床样本验证 rpS6、p-rpS6 与胆管癌恶性程度及患者预后的关系；</div> <div>2) . 揭示胆管癌细胞 PD-1 通过 rpS6 及其下游分子乙酰化修饰促进胆管癌发生发展的分子机制，为胆管癌靶向药物的研发提供理论依据。</div> <div>2. 研究内容</div> <div>1) . rpS6、PD-1 的表达与胆管癌的病理特征及预后关系；</div> <div>收集不同分期、不同分化程度的临床胆管癌、癌旁组织样本，详细记录病理病例资料，制备组织芯片，使用抗体检测胆管癌 rpS6、PD-1 表达，通过临床大样本验证 rpS6、PD-1 表达与胆管癌分化程度的关系，并进行生存分析。</div> <div>2) . rpS6 表达对胆管癌细胞生长与成瘤、迁移与侵袭及耐药性影响；</div> <div>构建 rpS6 干扰体系及过表达体系，通过基因干扰技术调节 rpS6 的表达， 细胞系水平研究 rpS6 对胆管癌细胞的生物学特性的影响情况，从细胞增殖速度，细胞周期，细胞凋亡情况，克隆形成，细胞迁移能力等方面进一步验证 rpS6 具有促进胆管癌细胞增殖、转移侵袭的生物学功能。动物水平体内研究 RPS6 的表达变化对裸鼠瘤体的生长及转移能力的影响， 探讨 RPS6 调节胆管癌恶性表型的分子机理。</div> <div>胆管癌细胞对各种抗癌药物的杀伤作用不敏感。利用用顺铂、5-氟尿嘧啶等抗癌药物处理在细胞和动物水平研究下调胆管癌细胞 rpS6 的表达是否影响胆管癌细胞对各种抗癌药物杀伤的敏感性。</div> <div>3) . 内源性 PD-1 对 rpS6 表达的影响及其调控机制</div> <div>①构建慢病毒介导的胆管癌细胞 PD-1 干扰体系及过表达体系，通过 Western blot 技术验证胆管癌细胞 RPS6、p-rpS6 的表达水平。</div> <div>②通过 PD-1 的沉默及过表达，验证 PD-1 对胆管癌细胞恶性表型（细胞周期、增殖、克隆形成、侵袭、转移能力）及耐药性的影响；动物水平体内验证 PD-1 对小鼠成瘤速度、转移能力及对化疗药的敏感性的影响，利用免疫组化研究瘤体组织中 rpS、p-rpS6 的表达水平，进一步验证 PD-1 通过 rpS6 参与调控胆管癌细胞恶性表型的特性。</div> <div>③基于以上研究结果，利用免疫共沉淀、共聚焦荧光显微镜、冷冻电镜等技术进一步探讨胆管癌细胞 PD-1 与 rpS 的相互作用及定位，从分子互作层面进一步证实胞内 PD-1 与 rpS 的调控关系。</div>

4) . rpS6 表达变化对其下游分子表达及蛋白乙酰化修饰的影响

胆管癌 rpS6 沉默后, 利用 TMT 定量蛋白质组学技术研究下游分子表达谱的变化; 利用乙酰化蛋白修饰组学探索 rpS6 下调对下游蛋白分子乙酰化修饰水平的影响。

3. 拟解决的关键科学问题

1) . 从功能上阐明 rpS6 成为胆管癌潜在治疗靶点的可能性;

使用慢病毒介导的 shRNA 沉默 rpS6 基因, 使用细胞功能实验进一步确认 rpS6 在胆管癌细胞系上的功能表型; 沉默 rpS6 基因后, 使用小鼠成瘤实验在整体动物水平上确认 rpS6 对肿瘤增殖、凋亡、侵袭及耐药性的作用; 明确 rpS6 和胆管癌恶性程度之间的关系。

2) . 从蛋白组学及修饰组学上阐明 PD-1 通过 rpS6 促进胆管癌细胞增殖侵袭的下游分子机制;

通过构建 PD-1 的过表达体系, 首先证明 PD-1 过表达后对 rpS6 和细胞功能表型的影响, 沉默 rpS6 后 PD-1 过表达对细胞功能表型的影响; 利用免疫共沉淀、共聚焦显微镜证明 PD-1 与 rpS6 蛋白质互相作用关系; 利用 TMT 定量蛋白质组学和乙酰化蛋白修饰组学技术, 在 rpS6 沉默后的胆管癌细胞中筛选其关键下游分子, 明确蛋白的乙酰化修饰变化, 阐明 PD-1 通过 rpS6 促进胆管细胞增殖侵袭的分子机制。

4. 创新点

① 本项目的研究特色是首次研究 rpS6 及胆管癌自身表达 PD-1 与胆管癌的关系, 从临床样本、细胞分子和动物水平探索 PD-1 通过 rpS6 对胆管癌细胞的增殖、成瘤、侵袭及产生耐药性的影响, 揭示 rpS6 在胆管癌发生与发展中的作用。

② 胆管癌细胞胞内 PD-1 通过 rpS6 及其影响下游分子的乙酰化修饰促进胆管癌发生发展的机理尚未见报道。通过分析 rpS6、PD-1 表达与胆管癌的病理特征及预后的关系, 利用细胞和动物实验及多组学技术研究阐明 PD-1 通过 rpS6 及其下游分子乙酰化修饰促进胆管癌发生、发展的分子机制, 此研究为 rpS6 成为胆管癌肿瘤治疗靶标提供理论基础。

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。）

1. 培养硕士研究生 3 名
2. 发表 SCI 论文 3 篇。

（1）揭示 rpS6 在临床胆管癌组织中的表达情况及其与胆管癌临床病理特征的关系，明确 rpS6 在胆管癌中的临床意义。

（2）阐明 rpS6 对胆管癌细胞生长、成瘤、侵袭及耐药性方面的作用，揭示 rpS6 成为胆管癌潜在治疗靶点的可能性。

（3）明确 rpS6 与 PD-1 的作用关系，阐明 rpS6 是 PD-1 促进胆管癌细胞增殖的重要靶点，并揭示 PD-1 通过 rpS6 及其下游分子乙酰化修饰促进胆管癌发生发展的分子机制。

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
2019-03-01 到 2020-03-01	主要围绕收集临床样本，检测 rpS6、p-rpS6 在胆管癌及癌旁组织中的表达，收集整理胆管癌相关临床病理资料，分析统计 rpS6、p-rpS6 的表达与临床病理指标的相关性，并进行预后生存分析，揭示其临床意义；构建 rpS6 和 PD-1 表达及干扰质粒；
2020-03-01 到 2021-03-01	主要围绕建立 rpS6 稳定沉默、稳定表达的胆管癌细胞模型，研究 rpS6 的表达变化对胆管癌细胞增殖、凋亡、侵袭及耐药性等生物学特性的影响，明确 rpS6 在胆管癌发生发展中的作用；利用免疫共沉淀等方法研究 PD-1 与 RPS6 之间相互作用关系，撰写 SCI 论文 1 篇；主要围绕建立 PD-1 稳定沉默、稳定表达的胆管癌细胞模型，通过细胞和动物实验研究 PD-1 调控 rpS6 对胆管癌细胞恶性表型的影响及分子机制探索；
2021-03-01 到 2022-01-31	利用蛋白质组学和修饰组学分析 rpS6 的表达变化对下游分子表达及蛋白乙酰化修饰的影响。整理和补充前期缺陷实验数据，完成项目结题，撰写 SCI 论文 2 篇。

六、项目经费预算

（一）投资计划

投资计划（万元）	总额	2019 年	2020 年	2021 年	备注
政府拨款	10	10	0	0	
贷款	0	0	0	0	
自筹	10	4	4	2	
其他	0	0	0	0	
合 计	20	14	4	2	

（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	10	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	3.96	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	3.1	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	1.8	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	0.9	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	0.24	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工作的人员。
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	0	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）

为支持项目的科研及临床转化研究，本单位在人才引进及研究生招生等方面将优先给予支持。目前依托兰州大学“双一流”建设平台，已投入近五千万元购买大型科研设备，建立了超过 1000 平米的国际一流实验室，对科研经费实施 1:1 配套支持，组织院内及省内人力资源，实施项目孵育，重点培养，为该团队的发展提供一切便利的后勤保障。

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。甲方应严格按照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