



20170303101543016

深圳市科技计划项目合同书

项目编号: JCYJ20170307100314152 计划年度: 2017  
项目类别: 基础研究(自由探索) 计划类别: 知识创新  
深科技创新【2017】  
下达文号: 131号 资金类别: 深圳市科技研发资金

## 深圳市科技计划项目合同书

项目名称: 七氟醚通过NLRP/ caspase-1途径引起阿尔茨海默病模型小鼠小胶质细胞焦亡及其机制研究  
承担单位: 深圳市人民医院 (盖章)  
单位地址: 广东省深圳市罗湖区东门北路1017号  
法定代表人: 邱晨 联系人手机: 18025388918  
项目负责人: 戴中亮 联系人手机: 13530756996  
项目联系人: 戴中亮 联系人手机: 13530756996

深圳市科技创新委员会制

二〇一五年六月

甲方（管理单位）：深圳市科技创新委员会

乙方（承担单位）：深圳市人民医院

根据《深圳市科技研发资金管理办法》、《深圳市科技计划项目管理办法》等有关文件规定，甲乙双方为完成深科技创新【2017】131号文件下达的深圳市科技计划七氟醚通过NLRP/ caspase-1途径引起阿尔茨海默病模型小鼠小胶质细胞焦亡及其机制研究（以下简称本项目），经协商，达成如下协议：

**第一条** 根据相关文件及本合同约定，甲方为本项目无偿资助给乙方深圳市科技研发资金人民币（大写）壹拾万元（¥10.00万元）（以下简称“项目资助资金”）。项目资助资金仅限用于本项目的设备费0.00万元，材料费5.00万元，测试化验加工费0.00万元，燃料动力费0.00万元，差旅费0.00万元，会议费0.00万元，国际合作与交流费0.00万元，出版/文献/信息传播/知识产权事务费0.00万元，劳务费3.50万元，专家咨询费0.00万元，管理费用补助支出0.00万元，绩效支出0.00万元，其他相关费用1.50万元。

乙方以甲方资助经费购置的大型科学仪器设备或者完成的科技报告等，应当在甲方指定的共享平台对外开放，但是，涉及国家安全等不宜公开的除外。属于政府采购范围的，应在本合同书中附上详细的政府采购计划。甲方资助经费乙方不得用于支付给所在单位有事业费拨款的项目组成员的工资性费用。

**第二条** 乙方应当在市财政主管部门指定的银行开立资金监管专户，接受甲方、深圳市财政主管部门和银行的监管。

乙方资金监管银行：市级预算管理单位

乙方在监管银行帐号：市级预算管理单位

乙方应按合同规定的开支范围，对甲方资助的经费实行专款专用，单独设立明细科目，并按相关规定如实记帐。项目资助资金的最后20%部分须在本项目验收通过后方可使用。

**第三条** 乙方应按规定向甲方报告项目年度完成情况和项目资

助资金年度使用情况，并有义务配合甲方及甲方委托的机构开展相关检查和统计工作。

甲方有权对项目实施情况、项目资助资金使用情况进行跟踪管理。乙方应当给予配合。如乙方不予配合，甲方有权单方解除合同，依照本合同第十条规定执行。

**第四条** 乙方的单位名称、法定代表人、股权结构、地址、联系人、联系电话等信息发生变化时，应及时告知甲方，并办理有关信息更新手续。

**第五条** 本项目实施期限为自本合同签订之日起至2020-05-31。

**第六条** 乙方在项目产业化过程中将研究成果转让或者引入资本成立产业化公司时，政府在同等条件下优先享有一定比例的收益或投资权利，具体比例由甲方与乙方协商确定。

**第七条** 项目实施期内，项目内容一般不作调整。如出现严重影响项目进展的重大事件或因不可抗力等因素，乙方确需对项目负责人、验收内容、项目完成日期等进行变更的，应当在事件发生之日起30日内向甲方报告并提出书面申请。甲方有权根据实际情况作出以下任一决定：继续履行合同资助乙方或者解除合同按照本合同第十条规定执行。乙方对甲方的决定不得主张任何索赔并放弃一切抗辩权利。

乙方擅自停止项目实施、变更项目合同内容、无正当理由不按期如实填报科技计划项目执行情况表等科技统计报表的，甲方可中止项目实施、撤销项目，并追回已拨付的资金，并对乙方及其项目责任人予以通报批评；情节严重的，3年内不受理乙方及其项目责任人的项目申请。

**第八条** 乙方在本合同规定的项目完成时间之日起30天内（2020年06月30日前），应主动向甲方提出项目验收申请，按规定提交有关验收资料。如不能按期提交验收申请的，项目实施单位应当在项目完成时间到期前30天（2020年05月01日前）向甲方提出延迟验收申请。验收内容见附件。

乙方应当在提交验收资料时一并提交符合规定要求的科技报告。未按时按标准要求完成科技报告任务的，按不通过验收或者不予结题处理。

**第九条** 未通过验收的项目，乙方应当在收到未通过验收通知之日起半年内，对项目进行整改，经整改并完成项目合同目标后，再次提出验收申请；如再次未通过验收或者项目完成后不按期申请验收的，乙方三年内不得再申请项目，甲方不再推荐其申报国家、广东省科技计划项目。

**第十条** 如乙方或其项目负责人违反本合同有关规定的，甲方有权单方解除本合同。甲方单方解除本合同后，乙方应进行项目资金清算，并在收到甲方解除合同书面通知书之日起30日内全额退还甲方项目资助资金。

**第十一条** 乙方有下列行为之一的，自该行为被确认之日起五年内不得申请科技计划项目，甲方可向社会公示并通报单位和个人信用信息记录系统，并依法追究乙方法律责任：

（一）在申请、实施或者验收市科技计划项目中提供虚假材料，骗取市科技研发资金的；

（二）非法挪用、侵占、冒领、截留市科技研发资金的；

（三）阻挠或者故意规避政府有关部门依法对科技计划项目的监督、检查和验收，情节严重的。

有前款规定情形的单位法定代表人、董事、主要股东、实际控制人以及个人设立或者控股的其他单位，在申请科技计划项目时，适用前款规定处理。

**第十二条** 经双方协商订立的附加条款作为本合同的组成部分，具有同等法律效力。

属技术保密的项目，由甲乙双方另行订立技术保密协议，作为本合同的组成部分，具有同等法律效力。

**第十三条** 甲乙双方发生争议，应本着协商一致的原则解决；协商不成，任何一方均可向甲方所在地人民法院起诉。

**第十四条** 本合同未尽事宜，按照《深圳市科技研发资金管理办法》、《深圳市科技计划项目管理办法》等有关规定执行。

**第十五条** 本合同一式六份，甲、乙方各执二份，并抄送市财政主管部门二份，具有同等法律效力。

20170303101543016

甲方（盖章）：深圳市科技创新委员会

法定代表人（签字）：



日期：2017年05月28日

(被委托人签字的应当提交法定代表人签名的授权委托书原件作为附件)

处室负责人（签字）：黎慧来

项目责任人（签字）：

陈献梅、付秀芹

*陈献梅 付秀芹*

项目责任人联系电话：

88102254、88103567

乙方（盖章）：深圳市人民医院

法定代表人（签字）：

邱晨

201703031043016

日期：2017年05月28日

(被委托人签字的应当提交法定代表人签名的授权委托书原件作为附件)

项目责任人（签字）：

戴中亮

*戴中亮*

项目责任人联系电话：

13530756996

受理编号： 201704250015

项目编号： SZXJ2017029

## 深圳市卫生计生系统科研项目 合 同 书

项目名称： 七氟醚通过NLRP/caspase-1途径引起阿尔茨海默病模型小鼠小胶质细胞焦亡及其机制

项目类别： 学科建设能力提升项目

资助类别： 立项资助

项目起止时间： 2017-09-28 至 2020-09-28

管理单位（甲方）：深圳市卫生和计划生育委员会

承担单位（乙方）：深圳市人民医院

通讯地址： 深圳市东门北1017号

邮政编码： 518020 单位电话：

项目负责人： 李亚丽 联系电话： 25533018

电子邮箱： ly100111@163.com 手机号码： 13715353018

深圳市卫生和计划生育委员会

二〇一七年制

(二) 甲方有权按照有关规定向其他行政管理部门或社会公开乙方及其项目负责人的科研诚信信息。

**第四条 乙方权利和义务：**

（一）乙方必须落实与申报项目时提交的项目申请书承诺一致的配套措施和支持条件。

（二）乙方应对甲方核拨的项目经费实行专款专用，单独列账，按时向甲方报告项目年度完成情况、经费年度决算及相关的统计调查表。

（三）乙方应当对甲方及其委托的第三方机构开展的各项审计和评估工作予以配合。

（四）乙方及其项目负责人应当按照项目任务书确定的研究内容在项目执行期限内完成研究计划。

（五）乙方应在项目执行期限结束前一个月内向甲方提出结题验收申请，并办理经费结算手续。

（六）对于临床研究类科研项目类，乙方应遵守如下规定：

1. 按照《医疗卫生机构开展临床研究项目管理办法》要求执行。乙方应成立临床研究管理委员会和伦理委员会，设立或者指定专门部门负责医疗机构临床研究的决策、审核、管理和监督。

2. 加强对临床研究类科研项目的安全性评价，制定并落实不良事件记录、报告和处理相关的规章制度和规范标准，根据不良事件的性质和严重程度及时做出继续、暂停或者终止已经批准的临床研究的决定，并及时以书面形式上报甲方。

3. 若乙方作为多中心临床研究发起机构，应分别与其他分中心签订临床研究协议，明确双方权利、义务及责任分担等，项目资金应当纳入项目负责人所在医疗卫生机构统一管理。

**第五条 项目任务书作为本合同正式内容的一部分，与本合同具有同等法律效力。**

属技术保密的项目，由甲、乙双方另行订立技术保密协议，作为本合同的组成部分，具有同等法律效力。

**第六条 合同的变更、解除和终止：**

(一) 变更:

1. 合同一方需对合同有关条款进行变更, 应经双方协商一致后签订补充协议, 补充协议与本合同具有同等法律效力。

2. 乙方需变更项目任务书的, 应及时向甲方提交书面申请, 经甲方同意后方可变更项目任务书。

3. 乙方不能在执行期限内完成项目的, 应在项目到期之前三个月提出延期申请, 经甲方审核同意后方可延期。

(二) 终止: 发生以下情形之一的, 本合同约定事项终止:

1. 项目已完成结题验收程序的。

2. 乙方不能完成项目研究内容, 由乙方申请终止项目并经甲方同意的。

因乙方不能完成项目研究内容经甲方同意终止项目的, 乙方应退还甲方资助的剩余项目经费。

(三) 解除: 乙方有下列情形之一的, 甲方即可解除合同, 取消立项, 并要求乙方在收到甲方解除合同书面通知书之日起30日内全额退还甲方资助的项目经费:

1. 乙方擅自变更本合同约定事项和项目任务书内容的。

2. 乙方或其相关人员存在擅自停止实施项目的。

3. 乙方未在合同约定期限内完成项目内容的(乙方申请延期或终止甲方未同意的以及乙方逾期不结题的, 均视为未完成项目)。

4. 乙方拒绝配合甲方及甲方委托的机构开展相关审计和评估工作或提供虚假资料的。

5. 乙方或其项目负责人违反有关法律、法规及规章的规定的。

**第七条 违约责任**

乙方如不按或未按本合同约定事项履行的, 甲方有权解除合同, 取消立项, 要求乙方全额退还甲方资助的项目经费, 并视情节轻重作出停止受理乙方一至三年市卫生计生系统科研课题申报的处理。

## 第八条 争议处理

甲、乙双方因本合同发生争议的，双方应友好协商解决。

**第九条** 本合同未尽事宜，按照有关规定执行。

**第十条** 本合同一式四份，甲方执二份，乙方执二份，具有同等法律效力。

附件：项目任务书

## 二、本合同签约双方

管理单位（甲方）：深圳市卫生和计划生育委员会

（单位盖章）

单位地址：深圳市福田区深南中路1025号新城大厦东座

法定代表人（或授权代表）：罗乐宣

科教部门负责人：周丽萍

联系电话：0755-88113850

年 月 日

承担单位（乙方）：深圳市人民医院

（单位盖章）

单位地址：深圳市东门北1017号

法定代表人（或授权代表）：邱晨

项目负责人：李亚丽

联系电话：25533018

年 月 日

## 附件

## 项目任务书

一、项目实施内容（包括研究目标、研究方案和技术路线，须与项目申请书“可行性报告”内容相一致，限800字内）

## 研究目标

本研究拟达到以下研究目标：

- （1）明确麻醉药物七氟醚处理引起AD小胶质细胞的焦亡。
- （2）阐明七氟醚在阿尔茨海默症中对小胶质细胞细胞焦亡的调控作用及其机制。
- （3）明确caspase-1特异性抑制剂vx765对阿尔茨海默症的保护作用。

## 研究内容

## 1、阐明七氟醚对小胶质细胞细胞焦亡的影响

- （1）以A $\beta$  1-42诱导野生型小鼠原代小胶质细胞为细胞模型，通过麻醉药物暴露，比较七氟醚处理与否对细胞焦亡发生水平的变化。
- （2）利用双转基因介导的阿尔茨海默症海马损伤小鼠模型，模拟AD的病理过程，通过七氟醚处理小鼠，比较麻醉药物处理与否对模型小鼠小胶质细胞细胞焦亡发生水平的变化。

## 2、探讨七氟醚处理调控小胶质细胞焦亡的作用机制

- （1）用caspase-1特异性的抑制剂vx765干预上述处理组细胞，观察细胞焦亡发生水平的变化，以确定七氟醚对细胞焦亡的调控是否是通过caspase-1依赖的经典的细胞焦亡信号通路进行的。
- （2）siRNA分别沉默NLRP1b/NLRP3/NLRC4/AIM2/caspase-1后，再用七氟醚处理小胶质细胞，观察细胞焦亡发生水平的变化，以确定麻醉药物具体是通过哪条炎症小体信号通路来调控细胞焦亡的。

## 3、明确七氟醚处理对阿尔茨海默症病情的影响

- （1）本研究通过双转基因介导的阿尔茨海默症海马损伤小鼠模型，模拟AD的病理过程，用七氟醚处理小鼠，观察麻醉药物处理对模型小鼠体内炎症水平海马神经损伤、记忆障碍及认知功能障碍的影响。
- （2）用caspase-1特异性的抑制剂vx765处理双转基因介导的阿尔茨海默症海马损伤模型小鼠，观察vx765处理对模型小鼠体内炎症水平、海马神经损伤、记忆障碍及认知功能障碍的影响。

二、项目考核指标

(一) 产出指标					
成果形式		成果数量	成果形式		成果数量
知识产权	发明专利	0	科技奖项	国家级	0
	实用新型专利	0		省级	0
	国际实用专利	0		市级	0
	软件著作权	0		区级	0
人才培养	访问学者	0	科技论文专著	SCI	0
	博士生	0		IE	0
	硕士生	1		CA	0
	进修生	0		中文核心期刊	2
新产品/新材料/新设备		0			专著
新技术/新方法/新项目		0	标准制定	牵头	0
临床应用例数		0		参与	0
其他成果及形式说明		/			
(二) 效益指标					
经济效益指标		/			
社会效益指标		/			
生态效益指标		/			
其他效益指标及说明		/			

## 三、项目进度和阶段目标

(一) 项目起止时间: 2017年 09 月 28 日 -- 2020年 09月 28 日		
(二) 项目进度、研究内容和考核指标 (阶段研究计划 and 目标应明确, 可考核, 包括项目启动、入组第一例患者、入组50%患者、入组完成、随访完成、数据清理和分析完成时间进度指标等定性定量描述。)		
起止时间	研究目标和内容	考核指标
2017-09-28至2017-12-31	(1) 建立小胶质细胞细胞焦亡细胞模型; (2) 完成麻醉药物暴露对小胶质细胞焦亡性死亡影响的研究; (3) 建立双转基因介导的阿尔茨海默症小鼠模型。	模型制作
2018-01-01至2018-06-30	利用小鼠模型, 完成麻醉药物对模型小鼠小胶质细胞焦亡性死亡影响的研究。	小胶质细胞焦亡性死亡
2018-07-01至2018-12-31	利用小鼠模型, 完成麻醉药物对模型小鼠体内炎症水平、海马神经损伤、记忆障碍及认知功能障碍影响的研究	认知功能障碍
2019-01-01至2019-06-30	完成caspase-1特异性抑制剂抑制细胞焦亡发生及对AD保护作用的研究;	AD保护作用
2019-07-01至2019-12-31	完成siRNA介导的基因表达沉默对小胶质细胞焦亡性死亡影响的研究。	siRNA介导的基因表达沉默
2020-01-01至2020-09-28	(1) 总结研究成果, 进一步完善数据的验证和分析工作; (2) 整理数据, 撰写研究论文; (3) 撰写验收报告, 准备验收。	发表两篇中文核心论文

## 四、项目经费预算

(一) 项目经费来源		单位: 万元		
来源	2017	2018	2019	合计
立项部门资金	0	0	0	0
单位自筹资金	3	10	7	20
其它	0	0	0	0
合计	3	10	7	20
其他资金来源说明: /				

(二) 项目经费支出				单位：万元
支出经费名目	立 项 资 金	自 筹 资 金	合 计	用途说明
合计（直接费用+间接费用）	0	20	20	/
一、直接费用（01+02+ • • • +10）	0	20	20	/
01设备费	0	0	0	/
（1）购置设备费	0	0	0	/
（2）试制设备费	0	0	0	/
（3）设备改造与租赁费	0	0	0	/
02材料费	0	12	12	实验购买试剂费用
03测试试验加工费	0	0	0	/
04燃料动力费	0	0	0	/
05差旅费、会议费和国际 合作交流费	0	0	0	/
06档案/出版/文献/信息 传播/知识产权事务费	0	2	2	论文出版费用
07劳务费	0	6	6	研究生劳务费用
08专家咨询费	0	0	0	/
09人员费	0	0	0	/
10其他支出	0	0	0	/
二、间接费用（01+02+ 03）	0	0	0	/
01单位水电气等消耗	0	0	0	/
02管理费用补助支出	0	0	0	/
03绩效支出	0	0	0	/

注：1、直接费用中的“其他支出”不应超过直接费用的15%，并应详细说明用途、依据和开支标准；

2、间接费用不超过直接费用（扣除设备购置费）的20%；

3、临床研究项目的管理费用不超过上级拨付的科研经费的15%，其他类别  
卫生科研项目的管理费用不能超过上级拨付的科研经费的5%。

## 五、设备清单（单位：万元）

序号	设备名称及型号	设备分类	单价	数量	小计	关键技术性能指标	生产国别(地区)	用途
1	/		0	0	0	/	/	
合计		/	/	0	0		/	/
单价10万元以上购置合计		/	/	0	0		/	/
单价10万元以上试制合计		/	/	0	0		/	/

注：1、设备分类代码：A. 购置；B. 试制；

2、单价10万元以上设备仪器必须单列；

3、项目承担单位属预算管理单位的，必须另行按要求编制政府采购计划。

六、项目成员信息

项目名称		七氟醚通过NLRP/caspase-1途径引起阿尔茨海默病模型小鼠小胶质细胞焦					
项目承担单位		深圳市人民医院		联系人及联系电话		李亚丽 13715353018	
项目组成人员（含项目第一负责人，并需明确项目协调员、项目统计人员，此页需盖单位公章）							
姓 名	性别	年龄	职务职称	学历	在项目中分 担的任务	所在单位	签名
李亚丽	女	47	正高	大学本科	负责课题设 计和实施	深圳市人 民医院	
戴中亮	男	39	无 中级	博士研究生	分子生物学 技术	深圳市人 民医院	
万浩强	男	26	助理研究员 中 级	硕士研究生	实验模型制 作	深圳市人 民医院	
姜远旭	男	41	副主任医师	博士研究生	细胞培养	深圳市人 民医院	
王萍	女	38	主治医师	博士研究生	生化检测	深圳市人 民医院	
王琳琳	女	29	住院医师	硕士研究生	标本和数据 整理	深圳市人 民医院	
孙凌斌	男	30	博士后	博士研究生	Western Bl ot实验	深圳市人 民医院	
朱毅	男	27	在读研究生	大学本科	模型制作和 数据整 理	深圳市人 民医院	





七、项目可行性报告

(一) 项目立项依据

1. 研究目的与意义:

阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD), 是一种中枢神经系统变性病, 起病隐袭, 病程呈慢性进行性, 属于老年期痴呆最常见的一种形式, 占有痴呆的60%-80%[1]。主要表现为渐进性记忆障碍、认知功能障碍、人格改变及语言障碍等神经精神症状, 严重影响社交、职业与生活功能。AD是一种发生频率极高的神经性疾病, 随着人类平均寿命的延长和社会人口老龄化的迅猛发展, 如今已经成为公共卫生、医学以及经济上一个重大的全球性课题[2]。近数十年来其发病率和死亡率显著上升。研究显示, 全球每年有460万AD新增病例, 到2040年预计增至8000万[3]。在发达国家, AD是继心脏病、癌症、中风后的第4位死因[4]。因此阿尔茨海默病不仅严重危害个人健康, 而且对社会也造成巨大的负担。

随着社会的发展, 老年病人的全麻手术占整个手术的比例达到60%[5]。最新的研究证实, 在经历过全身麻醉, 尤其是吸入全麻的病人中AD的发病率显著升高[6]。临床研究显示麻醉可增加有遗传病史阿尔茨海默病的发病。临床前期研究显示全身麻醉药可使患者迅速转变为AD或使病情恶化[7]。动物实验表明, 吸入麻醉药可促进 $\beta$ -淀粉样蛋白 ( $\beta$ -amloid protein, A $\beta$ ) 产生、聚集以及tau蛋白过度磷酸化和堆积, 通过突触衰竭和细胞凋亡等病理过程参与AD病程进展[8,9]。而吸入麻醉药是当今最主要的全身麻醉药物。因此探讨麻醉药物, 尤其是吸入麻醉药对阿尔茨海默病的影响, 具有重要的社会和现实意义。

2. 国内外研究现状:

不同于细胞凋亡, 细胞焦亡是近年来发现并证实的一种新的程序性细胞死亡方式, 其发生伴随着大量促炎性危险相关分子模式 (DAMPs) 的释放, 引起邻近细胞的炎症反应和粒细胞浸润, 进而导致和加重组织炎症反应。其发生依赖于半胱天冬氨酸蛋白酶-1 (caspase-1) 的激活, 而区别于细胞凋亡时caspase-3的活化依赖[18-20]。细胞焦亡的发生是细胞内炎症小体活化的结果, 包括典型性炎症小体活化和非典型性炎症小体活化两种途径。典型性炎症小体活化模型中, 病原体或DAMPs通过活化NLRP3、NLRC4、NLRP1等炎症小体, 引起caspase-1前体剪切为活性caspase-1; 活化的caspase-1进一步剪切IL-1 $\beta$ 和IL-18的前体为其成熟体, 同时引起细胞的焦亡。非典型炎症小体途径是指病原体或DAMPs诱导非典型性炎症小体活化, 激活caspase-11, 活化的caspase-11直接引起细胞焦亡或通过激活NLRP3炎症小体, 进而由caspase-1介导细胞的焦亡反应[21]。研究表明, 细胞焦亡广泛参与感染性疾病、神经系统相关疾病和动脉粥样硬化性疾病等的发生发展, 并发挥重要作用[16]。Tan等在体外培养大脑皮层神经元模型中揭示A $\beta$ 通过NLRP1/caspase-1信号途径诱导细胞焦亡[17]。因此对细胞焦亡的深入研究有助于认识其在AD疾病发生发展和转归中的作用, 为临床防治提供新思路。

3. 前期研究基础:

本课题小组成员做为完成人首次发现caspase-1的下游物质Gasdermin D在细胞焦亡中的特异性作用, 揭示了细胞焦亡的作用机制[18]。该研究成果被评为2015年度“中国生命科学领域十大进展”。在前期实验中, 本课题研究小组发现通过七氟醚处理阿尔茨海默病模型小鼠, 可促进小胶质细胞内Pro-caspase1蛋白的剪切以及IL-1 $\beta$ 的分泌; 通过PI染色实验进一步证实七氟醚处理会促进小胶质细胞焦亡的发生。因此本课题提出假设: 吸入麻醉药通过NLRP /caspase-1信号通路介导AD小胶质细胞焦亡, 导致体内炎症因子的大量释放, 改变体内炎症反应, 从而进一步引起阿尔茨海默病的病理性变化(图1)。

本课题拟通过转基因的阿尔茨海默病小鼠模型, 模拟手术麻醉状态, 首次探讨麻醉药物通过NLRP/inflammasome/caspase-1通路, 影响小胶质细胞的焦亡性死亡, 从而进一步引起阿尔茨海默疾病的病理性变化及作用机制。本课题将为制定个体化麻醉方案, 减少AD的发病风险和麻醉的风险性。

(二) 研究目标及内容

1. 研究目标:

本研究拟达到以下研究目标:

- (1) 明确麻醉药物七氟醚处理引起AD小胶质细胞的焦亡。
- (2) 阐明七氟醚在阿尔茨海默症中对小胶质细胞细胞焦亡的调控作用及其机制。
- (3) 明确caspase-1特异性抑制剂vx765对阿尔茨海默症的保护作用。

## 2. 研究内容（要解决的主要技术难点和问题）：

本研究针对麻醉药物对阿尔茨海默症的毒性作用提出“麻醉药物调控AD小胶质细胞的细胞焦亡假说” “Anesthetics regulate pyroptosis in microglia”（图1），明确吸入麻醉药七氟醚对AD病程中小胶质细胞细胞焦亡的影响并初步探讨其作用机制，为给AD病人的外科手术治疗提供更安全的麻醉方案，减少麻醉风险提供可靠的理论依据。

### 1.3.1、阐明七氟醚对小胶质细胞细胞焦亡的影响

- (1) 以A $\beta$ 1-42诱导野生型小鼠原代小胶质细胞为细胞模型，通过麻醉药物暴露，比较七氟醚处理与否对细胞焦亡发生水平的变化。
- (2) 利用双转基因介导的阿尔茨海默症海马损伤小鼠模型，模拟AD的病理过程，通过七氟醚处理小鼠，比较麻醉药物处理与否对模型小鼠小胶质细胞细胞焦亡发生水平的变化。

### 1.3.2、探讨七氟醚处理调控小胶质细胞焦亡的作用机制

- (1) 用caspase-1特异性的抑制剂vx765干预上述处理组细胞，观察细胞焦亡发生水平的变化，以确定七氟醚对细胞焦亡的调控是否是通过caspase-1依赖的经典的细胞焦亡信号通路进行的。
- (2) siRNA分别沉默NLRP1b/NLRP3/NLRC4/AIM2/caspase-1后，再用七氟醚处理小胶质细胞，观察细胞焦亡发生水平的变化，以确定麻醉药物具体是通过哪条炎症小体信号通路来调控细胞焦亡的。

### 1.3.3、明确七氟醚处理对阿尔茨海默症病情的影响

- (1) 本研究通过双转基因介导的阿尔茨海默症海马损伤小鼠模型，模拟AD的病理过程，用七氟醚处理小鼠，观察麻醉药物处理对模型小鼠体内炎症水平、海马神经损伤、记忆障碍及认知功能障碍的影响。
- (2) 用caspase-1特异性的抑制剂vx765处理双转基因介导的阿尔茨海默症海马损伤模型小鼠，观察vx765处理对模型小鼠体内炎症水平、海马神经损伤、记忆障碍及认知功能障碍的影响。

## 3. 创新点：

- (1) 近年来越来越多的研究证明，在经历过麻醉的病人中AD的发病率更高，其作用机制一直是麻醉学领域研究的热点难点问题。本研究将探讨七氟醚是否通过NLRP/caspase-1信号通路介导小胶质细胞的焦亡，进而改变阿尔茨海默症疾病的神经病理学变化。阐明吸入麻醉药导致AD发生发展的作用机制。
- (2) 通过对caspase-1特异性的抑制剂vx765的作用研究，探讨vx765是否能够减轻七氟醚导致AD病情的发展。为临床AD患者的手术麻醉提供新的治疗措施和理念，为AD疾病患者提供更加安全有效的麻醉方案，缓解AD患者大幅增加导致的严重社会和家庭负担。

## （三）研究方案

### 1. 研究对象（样本量计算依据、入选排除标准）：

AD模型小鼠的小胶质细胞

### 2. 研究方法、过程及评价指标采集：

#### 1 研究方法

##### 1.1 细胞暴露模型

检测指标与方法：

- (1) 细胞活力检测（Cell viability assay）：
- (2) 细胞毒性检测
- (3) ELISA检测麻醉药物处理细胞上清液IL-1 $\beta$ /IL-18的水平变化
- (4) Western blot分析与细胞焦亡相关蛋白的表达水平

##### 1.2 动物模型

参照 (Liang et al., Anesthesiology 2010; 112:1325 - 34) 实验方法, 选取16只7-8天龄的雄性双转基因初生小鼠 (B6.Cg-Tg(APPswe,PSEN1dE9)85Dbo/Mmjax) 和16只遗传背景一致的野生型初生小鼠作为动物模型, 暴露于1.1%七氟醚 (~0.5 minimum alveolar concentration) 中6个小时。在小鼠长至42天后, 观察麻醉药物对小鼠学习能力和认知功能的影响并检测小鼠体内炎症因子的水平。检测指标与方法:

(1) 了解麻醉药物处理对AD小鼠行为学的影响。

(2) 了解麻醉药物处理对AD小鼠学习能力的影响。

(3) 组织学检测: 病理标本采集、固定、切片, 动物麻醉成功后, 将其仰卧于平台上, 伸展固定四肢, 快速断头、取脑、剥离海马。

### 3. 技术路线图

: 本研究主要采用体内和体外麻醉药物暴露模型, 通过分子生物学、细胞生物学、组织病理学等多学科综合研究手段系统分析。

### 4. 数据管理与统计方法:

所有实验结果都将重复三次, 组间差异将通过t检验进行分析。如果 $p < 0.05$ , 我们将进行Fisher's protected least significant difference检验来区分组间差异。

### 5. 质量控制措施:

所有的实验均重复三次, 以实验能重复为质量控制指标。

### 6. 伦理学考虑 (获得知情同意流程、研究风险控制等):

所有实验采用动物伦理学标准实施。

## (四) 项目可行性分析 (含项目实施风险分析及规避预案)

### 3 可行性分析

#### (1) 充分的立项依据

阿尔茨海默病主要的病理改变为细胞外的 $\beta$ 淀粉样蛋白 ( $A\beta$ ) 过度沉积和细胞内tau蛋白异常磷酸化。其中 $A\beta$ 的形成是AD发病过程中非常关键的步骤。最新研究证实, 沉积的 $A\beta$ 激活小胶质细胞 (microglial, MG), 激活的MG释放大量的炎症因子, 从而拉开了AD神经炎症损伤恶性循环的序幕。吸入麻醉药能导致AD患者的 $A\beta$ 表达增多, 触发TNF- $\alpha$ 等炎症因子的大量释放。但是是什么原因导致吸入麻醉药致AD患者的神经炎症因子增多? 吸入麻醉药是否通过小胶质细胞的激活, 释放大量的炎症因子, 促进AD的发生发展? 从而进一步引起阿尔茨海默病的病理性变化。因此, 本课题的选择是建立在我们的研究背景和国内外相关文献分析基础上的, 具有充分的立项依据。

#### (2) 良好的前期基础

项目申报人曾主持参与多项国家自然科学基金和广东省自然科学基金, 在国内外工作学习期间一直从事麻醉药物相关的工作, 相关研究工作被shock等国际知名杂志发表, 具有良好的研究基础和前期实验结果。在前期工作中, 本课题组已经成功构建AD模型小鼠。本课题组对AD模型小鼠进行麻醉药物七氟醚的处理。结果表明七氟醚暴露会增强小胶质细胞caspase-1的剪切及IL-1 $\beta$ 的分泌水平, 促进小胶质细胞焦亡的发生 (详见研究条件与基础部分)。本课题具有良好的前期实验结果, 为本研究的下一步实验提供了良好的前期基础。

## (五) 项目进度

### 1. 2017-07-01 至 2017-12-31

(1) 建立小胶质细胞焦亡细胞模型;

(2) 完成麻醉药物暴露对小胶质细胞焦亡性死亡影响的研究;

(3) 建立双转基因介导的阿尔茨海默症小鼠模型

### 2. 2018-01-01 至 2018-12-31

(1) 利用小鼠模型, 完成麻醉药物对模型小鼠小胶质细胞焦亡性死亡影响的研究;

(2) 利用小鼠模型，完成麻醉药物对模型小鼠体内炎症水平、海马神经损伤、记忆障碍及认知功能障碍影响的研究。

### 3. 2019-01-01 至 2019-12-31

(1) 完成caspase-1特异性抑制剂抑制细胞焦亡发生及对AD保护作用的研究；

(2) 完成siRNA介导的基因表达沉默对小胶质细胞焦亡性死亡影响的研究。

### 4. 至 2020-06-30

(1) 总结研究成果，进一步完善数据的验证和分析工作；

(2) 整理数据，撰写研究论文；

(3) 撰写验收报告，准备验收。

## (六) 预期成果

预期研究成果：

- 1 本研究将证实七氟醚通过NLRP/caspase-1信号通路介导小胶质细胞的焦亡，进而改变阿尔茨海默症疾病的神经病理学变化。初步阐明吸入麻醉药导致AD发生发展的作用机制。
- 2 证实caspase-1特异性拮抗剂vx765能够减轻七氟醚导致AD病情的发展。为临床AD患者的手术麻醉提供新的治疗措施和理念，为AD疾病患者提供更加安全有效的麻醉方案。
- 3 培养硕士研究生1名，在国内外权威学术杂志发表论文1-2篇。

受理编号： 201803070238

项目编号： SZLY2018011

## 深圳市卫生计生系统科研项目 合 同 书

项目名称： 术前快速POU超声评估对急诊危重手术患者麻醉优化管理的随机，对照临床研究

项目类别： 临床研究类

资助类别： 立项资助

项目起止时间： 2018-05-22 至 2021-05-22

管理单位（甲方）：深圳市卫生和计划生育委员会

承担单位（乙方）：深圳市人民医院

通讯地址： 深圳市东门北1017号

邮政编码： 518020 单位电话： 075525610725

项目负责人： 王萍 联系电话： 25533018

电子邮箱： zyyh1b@yeah.net 手机号码： 13530756996

深圳市卫生和计划生育委员会

二〇一八年制



#### 第四条 乙方权利和义务：

（一）乙方必须落实与申报项目时提交的项目申请书承诺一致的配套措施和支持条件。

（二）乙方应对甲方核拨的项目经费实行专款专用，单独列账，按时向甲方报告项目年度完成情况、经费年度决算及相关的统计调查表。

（三）乙方应当对甲方及其委托的第三方机构开展的各项审计和评估工作予以配合。

（四）乙方及其项目负责人应当按照项目任务书确定的研究内容在项目执行期限内完成研究计划。

（五）乙方应在项目执行期限结束前一个月内向甲方提出结题验收申请，并办理经费结算手续。

（六）对于临床研究类科研项目类，乙方应遵守如下规定：

1. 按照《医疗卫生机构开展临床研究项目管理办法》要求执行。乙方应成立临床研究管理委员会和伦理委员会，设立或者指定专门部门负责医疗机构临床研究的决策、审核、管理和监督。

2. 加强对临床研究类科研项目的安全性评价，制定并落实不良事件记录、报告和处理相关的规章制度和规范标准，根据不良事件的性质和严重程度及时做出继续、暂停或者终止已经批准的临床研究的决定，并及时以书面形式上报甲方。

3. 若乙方作为多中心临床研究发起机构，应分别与其他分中心签订临床研究协议，明确双方权利、义务及责任分担等，项目资金应当纳入项目负责人所在医疗卫生机构统一管理。

#### 第五条 项目任务书作为本合同正式内容的一部分，与本合同具有同等法律效力。

属技术保密的项目，由甲、乙双方另行订立技术保密协议，作为本合同的组成部分，具有同等法律效力。

#### 第六条 合同的变更、解除和终止：

(一) 变更:

1. 合同一方需对合同有关条款进行变更, 应经双方协商一致后签订补充协议, 补充协议与本合同具有同等法律效力。

2. 乙方需变更项目任务书的, 应及时向甲方提交书面申请, 经甲方同意后方可变更项目任务书。

3. 乙方不能在执行期限内完成项目的, 应在项目到期之前三个月提出延期申请, 经甲方审核同意后方可延期。

(二) 终止: 发生以下情形之一的, 本合同约定事项终止:

1. 项目已完成结题验收程序的。

2. 乙方不能完成项目研究内容, 由乙方申请终止项目并经甲方同意的。

因乙方不能完成项目研究内容经甲方同意终止项目的, 乙方应退还甲方资助的剩余项目经费。

(三) 解除: 乙方有下列情形之一的, 甲方即可解除合同, 取消立项, 并要求乙方在收到甲方解除合同书面通知书之日起30日内全额退还甲方资助的项目经费:

1. 乙方擅自变更本合同约定事项和项目任务书内容的。

2. 乙方或其相关人员存在擅自停止实施项目的。

3. 乙方未在合同约定期限内完成项目内容的(乙方申请延期或终止甲方未同意的以及乙方逾期不结题的, 均视为未完成项目)。

4. 乙方拒绝配合甲方及甲方委托的机构开展相关审计和评估工作或提供虚假资料的。

5. 乙方或其项目负责人违反有关法律、法规及规章的规定的。

**第七条 违约责任**

乙方如不按或未按本合同约定事项履行的, 甲方有权解除合同, 取消立项, 要求乙方全额退还甲方资助的项目经费, 并视情节轻重作出停止受理乙方一至三年市卫生计生系统科研课题申报的处理。

## 第八条 争议处理

甲、乙双方因本合同发生争议的，双方应友好协商解决。

**第九条** 本合同未尽事宜，按照有关规定执行。

**第十条** 本合同一式四份，甲方执二份，乙方执二份，具有同等法律效力。

附件：项目任务书

## 二、本合同签约双方

管理单位（甲方）：深圳市卫生和计划生育委员会

（单位盖章）

单位地址：深圳市福田区深南中路1025号新城大厦东座

法定代表人（或授权代表）：罗乐宣

科教部门负责人：周丽萍

联系电话：0755-88113850

年 月 日

承担单位（乙方）：深圳市人民医院

（单位盖章）

单位地址：深圳市东门北1017号

法定代表人（或授权代表）：邱晨

项目负责人：王萍

联系电话：25533018

年 月 日

## 附件

## 项目任务书

一、项目实施内容（包括研究目标、研究方案和技术路线，须与项目申请书“可行性报告”内容相一致，限800字内）

## 1. 研究目标

本研究的目标是通过术前快速超声（POU protocol）评估患者的循环和全身情况，指导术中麻醉管理方案，以期能减少围手术期死亡率和（或）各项并发症的发生率，提高患者中远期生存质量。

## 2. 研究方案和技术路线

主要研究内容是探讨与现有传统术前评估方法相比，通过术前快速超声评估患者的循环和全身情况，指导术中麻醉管理，以期降低患者的围手术期死亡率和不良事件的发生率。

2.1 本研究分为实验组和对照组。采取多中心前瞻性随机对照研究。

2.2 实验组采用POU protocol超声评估患者术前患者循环和全身情况。对照组为传统方案组。主要研究内容包括：

（1）入选5家医院符合入选和排除标准的急诊危重手术患者200例。

（2）采用前瞻性随机对照研究比较实验组和对照组，验证POU protocol超声评估下的麻醉管理可否降低患者的围手术期死亡率和不良事件的发生率。

（3）比较两组患者入手术室后60分钟的出入量以及血管活性药物和正（负）性肌力药物的种类，剂量，ICU入住率、ICU总时间和ICU总费用；以及住院时间和住院总费用。

（4）随访受试者手术后30天，90天，半年，一年的健康状态评分。

## 3. 创新点

本研究的创新点是通过华西医院独创的术前快速超声（POU protocol）方案评估患者的循环和全身情况，指导术中麻醉管理方案。该评估方法在10分钟内通过心脏扫查及标准切面、剑突下大血管扫查、体腔扫查及标准切面、肺部扫查等共四个部位的快速扫查对患者进行一个综合的术前评估，指导术中麻醉管理，保障围手术期安全。

二、项目考核指标

项目启动阶段	国际注册情况	clinical trial			
	伦理审批情况	深圳市 人民医院医学伦理委员会			
	项目研究员培训情况	无;培训人数0;培训次数0			
	知情同意书设计	有 ；			
	研究配套制度建设	研究者手册	有	CRF表	有
		实施方案SOP	有	SAE表	有
管理制度		有	风险预案	有	
项目中期考核	项目进展情况	中期检查会	有	年度实施计划	有
		入组首例患者	有	项目协调机制	有
		文档物资管理	有	研究设施设备	有
	数据核查	为保证数据准确性，应由两位数据管理员独立进行双份录入并校对、核查并进行修改，直至两份数据库完全一致。由数据管理员和统计人员及主要研究者共同完成数据的盲态审核，发现问题进行修改，确认无误后，由数据管理员和统计人员及主要研究者共同进行确认，并进行各分析集的人群划分，然后进行数据锁定。锁定后的数据或文件不再做改动。数据锁定之后发现的问题，经确认后在统计分析程序中进行修正。保存质量控制的有关文件，如数据一致性检查、数值范围和逻辑检查的原始记录、盲态审核时的原始记录、研究者与监查员间交流的疑问记录等。			

项目 结题 验收	项目执行情况	入组率	≥80%	失访率	≤20%
		入组人数	≥20	检测指标数	≥5
	科技论文	SCI	1	CA	0
		IE	0	中文核心期刊	0
	知识产权	发明专利	0	国际实用专利	0
		实用新型专利	0	软件著作权	0
	人才培养	访问学者	0	硕士生	1
		博士生	0	进修生	0
	应用推广价值	床旁体表快速超声是近年发展起来的一种新的超声技术。通过床旁超声快速便携的对患者的病情进行评估, 对治疗有明确的指导意义。现阶段床旁体表快速超声多应用于ICU领域, 在麻醉和围手术期相关的研究刚刚起步。本研究的主要目的是证明与现有急诊术前评估方法相比, 通过术前快速超声评估患者的循环和全身情况, 指导术中麻醉管理方案, 以期能减少围手术期死亡率和(或)各项并发症的发生率, 提高患者中远期生存质量。			
	经济效益	对医疗资源的节省作用	通过术前快速超声评估患者的循环和全身情况, 指导术中麻醉管理方案, 以期能减少围手术期死亡率和(或)各项并发症的发生率, 提高患者中远期生存质量。		
		成果转化的直接经济效益	无		
	社会效益	临床诊疗水平提升和改善作用	对需要行急诊手术治疗的不稳定患者, 往往因为时间紧迫, 意识状态障碍等原因致病史采集困难, 从而使麻醉科医生, 外科医生难以全面、快速、准确、高效地进行术前评估, 严重威胁麻醉和病人的围术期安全。因此, 将体表快速超声检查应用于危重病人的术前评估对提升麻醉安全, 进而改善患者预后应当具有相当重要的意义。		
		学科能力建设提升作用	促进重症超声在麻醉科的应用, 提高学科水平。		

### 三、项目进度和阶段目标

(一) 项目起止时间： 2018年 05 月 22 日 -- 2021年 05月 22 日

(二) 项目进度、研究内容和考核指标

项目进展情况	最迟完成时限（精确到月）
召开项目启动会	2018-09
项目研究员完成培训	2018-10
入组首例患者	2018-11
入组50%患者	2019-05
入组全部患者	2019-11
完成随访	2020-11
数据清理和分析	2021-04
结题报告撰写	2021-05

## 四、项目经费预算

(一) 项目经费来源				单位：万元
来源	2017	2018	2019	合计
立项部门资金	9	12	9	30
单位自筹资金	0	0	0	0
其它	0	0	0	0
合计	9	12	9	30
其他资金来源说明： 0				
(二) 项目经费支出				单位：万元
支出经费名目	立项 资金	自筹 资金	合计	用途说明
合计（直接费用+间接费用）	30	0	30	/
一、直接费用（01+02+...+10）	30	0	30	/
01设备费	11	0	11	/
（1）购置设备费	0	0	0	/
（2）试制设备费	11	0	11	购买实验需要的试剂
（3）设备改造与租赁费	0	0	0	/
02材料费	5	0	5	购买实验需要的材料
03测试试验加工费	3	0	3	检测费用
04燃料动力费	0	0	0	/
05差旅费、会议费和国际合作交流费	3	0	3	交流学习的费用
06档案/出版/文献/信息传播/知识产权事务费	3	0	3	论文出版费用
07劳务费	5	0	5	研究生和研究人员的劳务费
08专家咨询费	0	0	0	/
09人员费	0	0	0	/
10其他支出	0	0	0	/
二、间接费用（01+02+03）	0	0	0	/
01单位水电气等消耗	0	0	0	/
02管理费用补助支出	0	0	0	/

03绩效支出	0	0	0	/
--------	---	---	---	---

注：1、直接费用中的“其他支出”不应超过直接费用的15%，并应详细说明用途、依据和开支标准；

2、间接费用不超过直接费用（扣除设备购置费）的20%；

3、临床研究项目的管理费用不超过上级拨付的科研经费的15%，其他类别卫生科研项目的管理费用不能超过上级拨付的科研经费的5%。

五、设备清单（单位：万元）

序号	设备名称及型号	设备分类	单价	数量	小计	关键技术性能指标	生产国别（地区）	用途
1	/	购置	0	0	0	/	/	购置
合计		/	/	0	0		/	/
单价10万元以上购置合计		/	/	0	0		/	/
单价10万元以上试制合计		/	/	0	0		/	/

- 注：1、设备分类代码：A. 购置；B. 试制；
- 2、单价10万元以上设备仪器必须单列；
- 3、项目承担单位属预算管理单位的，必须另行按要求编制政府采购计划。

## 六、项目成员信息

项目名称	术前快速POU超声评估对急诊危重手术患者麻醉优化管理的随机，对照临床研究										
项目承担单位	深圳市人民医院			联系人及联系电话			王萍 13530756996				
项目协作单位1	北京大学深圳医院			联系人及联系电话			汪忠豫 13923446680				
项目协作单位2	深圳市第二人民医院			联系人及联系电话			刘志恒 15818585570				
项目协作单位3	深圳市南山区人民医院			联系人及联系电话			冯洁华 13691737340				
项目组成人员（含项目第一负责人，并需明确项目协调员、项目统计人员，此页需盖单位公章）											
姓 名	性别	年龄	职务职称	学历	在项目中分 担的任务	所在单位	签名				
王萍	女	39	无 副高	博士研究生	课题设计，论文 撰写	深圳市人民医 院					
戴中亮	男	40	无 中级	研究生	病例筛选	深圳市人民医 院					
李晓强	男	36	无 中级	博士研究生	POU技术	四川大学华西 医院					
汪忠豫	女	43	副主任医师	硕士研究生	病例筛选	北京大学深圳 医院					
刘志恒	女	49	主任医师	博士研究生	病例筛选	深圳市第二人 民医院					
冯洁华	女	45	副主任医师	硕士研究生	病例筛选	深圳市南山人 民医院					
朱毅	男	29	研究生	大学本科	项目记录和协调	深圳市人民医 院					
高文莉	女	24	研究生	大学本科	数据登记	深圳市人民医 院					
项目第 一负责 人情况	姓名	性别	出生年月	最高学历	职称	单位名称	手机	身份证号			
	王萍	女	1979-11-10	博士研究生	副高	深圳市人民 医院					
	主要学习 工作经历	教育经历： 2006/09-2011/07，华中科技大学同济医学院附属同济医院，麻醉学，硕、博士，导师： 田玉科 1997/09-2002/07，华中科技大学同济医学院，医疗系，本科 工作经历： 2011/08一至今，暨南大学第二临床医学院，麻醉科医师 2002/07—2005/09，武汉亚洲心脏病医院，麻醉科医师									
	近三年承 担的科研 课题情况	（只填以课题负责人身份承担的课题，包括课题名称、编号、立项部门、项目类别等） 深圳市科技计划项目，2016,右美托咪啶预处理对脂多糖致大鼠急性肺损伤的影响及机制 研究，项目编号：201601009									

项目第二负责人情况	姓名	性别	出生年月	最高学历	职称	单位名称	手机	身份证号
	戴中亮	男	1978-10-27	研究生	中级	深圳市人民医院		
	主要学习工作经历	学习经历： 2012/07 - 2012/11，厦门大学，细胞应激生物学国家重点实验室，访问学者 2007/09 - 2012/06，华中科技大学，麻醉学，硕博连读，博士 （2011/11 - 2012/04，教育部公派赴德国美因茨大学联合培养） 1997/09 - 2002/06，九江学院，麻醉学，学士 工作经历： 2012/12 - 至今，暨南大学，第二临床医学院，主治医师 2004/09 - 2007/06，九江医学院，医学院附属医院，住院医师 2002/09 - 2004/09，江西省德安县中医院，麻醉科，住院医师						
	近三年承担的科研课题情况	（只填以课题负责人身份承担的课题，包括课题名称、编号、立项部门、项目类别等） 1. 主持2013年广东省自然科学基金项目：复方苹果酸林格氏液抗失血性休克作用机制研究。 （编号：S2013040014054） 2. 主持2014年深圳市科创委项目：从TAC激动效应探究复方苹果酸林格氏液抗失血性休克作用机制。（编号：JCYJ20130402092657766） 3. 主持2014年深圳市卫计委课题项目：曲美他嗪乳酸穿梭激动效应在冠心病非心脏手术中保护作用研究。（编号：201401004） 4. 主持2015年暨南大学科研培育与创新基金：复方苹果酸林格氏液在抗失血性休克中能量优化作用机制研究。（编号：21615490） 5. 主持2017年深圳市科创委项目：七氟醚通过NLRP/ caspase-1途径引起阿尔茨海默病模型小鼠小胶质细胞焦亡及其机制研究。（编号：JCYJ20170307100314152）						
项目第三负责人情况	姓名	性别	出生年月	最高学历	职称	单位名称	手机	身份证号
	李晓强	男	1982-06-04	博士研究生	中级	四川大学华西医院		
	主要学习工作经历	学习经历： 2000/09 - 2005/07，四川大学华西临床医学院 2005/07 - 2010/06，四川大学华西医院麻醉科接受住院医师规范化培训 2010/09 - 2016/09，四川大学华西医院，麻醉学，硕博士 工作经历： 2010/07 - 至今，四川大学华西医院麻醉科，主治医生						
	近三年承担的科研课题情况	（只填以课题负责人身份承担的课题，包括课题名称、编号、立项部门、项目类别等） 负责课题-2015年卫生部重大公益研究专项：麻醉前快速超声检查的临床应用。						

## 七、项目可行性报告

### （一）项目立题依据

#### 1. 研究目的与意义：

随着社会发展，各类急诊危重患者越来越多[1]。尤其是各类复合性外伤的患者，常伴随液体丢失过多，甚至伴随失血性休克发生等[2]。该类患者往往病情危急，缺乏充分的术前诊断时间和条件[3]。该类患者死亡率高，预后差。对于该类患者，良好的术前评估，尤其是出血部位和出血量的评估尤其重要[4]。但是传统的观念通过检验和放射等辅助检查和血压心率等间接指标评估患者的全身和循环状态。但该类患者存在术前检查时间紧迫，诊断不完善和结果不可靠等情况，严重影响了患者的麻醉管理和手术治疗[2]。床旁体表快速超声是近年发展起来的一种新的超声技术[5]。通过床旁超声快速便携的对患者的病情进行评估，对治疗有明确的指导意义[6, 7]。现阶段床旁体表快速超声多应用于ICU领域，在麻醉和围手术期相关的研究刚刚起步[8]。本研究的主要目的是证明与现有急诊术前评估方法相比，通过术前快速超声评估患者的循环和全身情况，指导术中麻醉管理方案，以期能减少围手术期死亡率和（或）各项并发症的发生率，提高患者中远期生存质量。

#### 2. 国内外研究现状：

床旁体表快速超声检查因其方便、快捷、安全、无创，准确，可重复性佳近年逐渐获临床应用[9, 10]。其主要指的是由临床医生而非超声科医生来完成的超声影像学检查，主要用于回答一些具体的有指向性的问题，如：心脏结构和功能，包括心脏各房室形态、瓣膜、血流、心肌收缩力；病人血容量状态；体腔有无积液、积血等[3, 11]。与其它临床诊断和影像学方法比较，其主要优势在于无创，快速便捷，可反复操作并能够在短时间内完成对患者全身的循环呼吸状态的评估[12]。近十年来，床旁快速超声检查越来越多的被急诊科、ICU医生用于评估心、肺、大血管、胸腹腔等，并随之开发出一系列快速简便的标准化检查方案[13-15]。对需要行急诊手术治疗的不稳定患者，往往因为时间紧迫，意识状态障碍等原因致病史采集困难，从而使麻醉科医生，外科医生难以全面、快速、准确、高效地进行术前评估，严重威胁麻醉和病人的围术期安全[16, 17]。因此，将体表快速超声检查应用于危重病人的术前评估对提升麻醉安全，进而改善患者预后应当具有相当重要的意义[3, 18]。

#### 3. 前期研究基础：

本研究团队长期从事麻醉超声相关的临床和研究工作。华西医院麻醉科举办了多期急诊POU超声培训班。项目申请人参加该类学习班，且获得结业证书，为本项目的实施具备了良好的前期技术基础。项目组第三负责人李晓强博士系三名工程华西医院麻醉科团队的核心成员。李晓强博士一直从事急诊POU超声相关的临床、科研、教学工作。相关研究工作发表在国际著名杂志上。本研究团队在李博士的指导下，熟练掌握POU超声的诊断技术，已完成本项目的前期预实验，制作了相关的CRF表和实验流程。为本项目的后续研究打下良好基础。

### （二）研究目标及内容

#### 1. 研究目标：

本研究的目标是通过术前快速超声（POU protocol）评估患者的循环和全身情况，指导术中麻醉管理方案，以期能减少围手术期死亡率和（或）各项并发症的发生率，提高患者中远期生存质量。

#### 2. 研究内容（要解决的主要技术难点和问题）：

主要研究内容是探讨与现有传统术前评估方法相比，通过术前快速超声评估患者的循环和全身情况，指导术中麻醉管理，以期降低患者的围手术期死亡率和不良事件的发生率。

2.1 本研究分为实验组和对照组。采取多中心前瞻性随机对照研究。

2.2 实验组采用POU protocol超声评估患者术前患者循环和全身情况。对照组为传统方案组。主要研究内容包括：

（1）入选5家医院符合入选和排除标准的急诊危重手术患者200例。

（2）采用前瞻性随机对照研究比较实验组和对照组，验证POU protocol超声评估下的麻醉管理可否降低患者的围手术期死亡率和不良事件的发生率。

（3）比较两组患者入手术室后60分钟的出入量以及血管活性药物和正（负）性肌力药物的种类，剂量，ICU入住

率、ICU总时间和ICU总费用；以及住院时间和住院总费用。

(4) 随访受试者手术后30天, 90天, 半年, 一年的健康状态评分。

### 3. 创新点:

本研究的创新点是通过华西医院独创的术前快速超声 (POU protocol) 方案评估患者的循环和全身情况, 指导术中麻醉管理方案。该评估方法在10分钟内通过心脏扫查及标准切面、剑突下大血管扫查、体腔扫查及标准切面、肺部扫查等共四个部位的快速扫查对患者进行一个综合的术前评估, 指导术中麻醉管理, 保障围手术期安全。

## (三) 研究方案

### 1. 研究对象 (样本量计算依据、入选排除标准):

样本量: 采用NCSS-PASS V11软件计算样本量。根据以往研究急

诊危重患者严重并发症的发生率为44.9%, 假设POU干预组较对照组严重并发症减少至19.5%,  $\alpha=0.025$ , 效度为80% ( $\beta=0.2$ ), 则每组需要入选86例患者 (1:1)。考虑失访10%, 每组入组100例, 两组共200例。1.1纳入标准:

1.1.1吸入空气时, 脉搏氧饱和度 ( $SpO_2$ )  $\leq 92\%$ 者

1.1.2呼吸频率 $\geq 20$ 次/分者

1.1.3收缩压 (SBP)  $< 90$ mmHg者

1.1.4心率 (HR)  $> 100$ 次/min者 ☐

1.1.5 需要正性肌力药和/或缩血管药维持者

1.1.6 需要人工通气者

1.1.7 签署知情同意书

### 1.2排除标准:

1.2.1年龄 $< 14$ 周岁者

1.2.2无法进行超声评估者 (绷带、痂壳)

1.2.3入选本研究前3月参与了其他临床试验

1.2.4研究者认为不宜纳入本试验者

1.2.5 任何原因不能配合本研究

1.2.6心脏手术患者

1.2.7器官移植患者

1.2.8产科手术患者

1.2.9入室即刻开始抢救 (如CPR等), 病情不允许行超声扫查

### 2. 研究方法、过程及评价指标采集:

本研究为前瞻性、多中心、随机对照研究, 比较POU超声评估与现有传统方法

评估指导麻醉管理, 能否降低患者的围手术期死亡率和不良事件的发生率。本研究的患者将随机分为传统方法对照组和POU超声干预试验组。

#### 2.1 随机

根据计算机随机分组软件 (SAS 9.1) 对纳入正式研究的受试者统一随机分组, 将分组结果装入不透光信封, 并分发给各中心。每个信封封面写有一个5位数的随机号。每一中心根据受试者入选时间的先后顺序, 按照信封封面上的随机号从小到大的顺序拆开一个信封, 即获得该受试者的随机分组。

#### 2.2 研究方法

2.2.1 对照组 (control): 麻醉科医生按照现有术前评估方案, 及现有经验进行, 并以评估结果指导术中麻醉管理。患者入室后常规监测血压、心率、脉搏、心电图、体温、呼吸末二氧化碳等。麻醉诱导采用芬太尼, 丙泊酚, 顺式阿曲库溴铵。麻醉维持采用静吸复合麻醉。吸入麻醉剂为七氟醚, 静脉麻醉为丙泊酚复合瑞芬太尼。控制病人血压在 $\pm 20\%$ , 维持PETCO<sub>2</sub>在35-45mmHg。行动脉置管和导尿。当血色素低于70g/L行输血治疗。平均动脉压低于60 mmHg用升压药治疗。

2.2.2 干预组(ultrasound): 以POU protocol进行术前评估, 并以评估结果指导术中麻醉管理。

术前评估心脏和大血管的扫查中包括定性及半定量检查有无心包积液、定性扫查有无明显的心脏形态异常(左右心腔扩大、左心肥厚等, 右心梗阻)、明显的瓣膜解剖及功能异常; 半定量检查心脏收缩功能(增强, 正常, 欠佳, 差)。剑突下下腔静脉直径(自主呼吸患者)及随呼吸运动的塌陷分数(机械通气患者)及左室乳头肌平面舒张末期面积以反映全身容量状态; 定性扫查盆腹腔, 腹腔, 胸腔内有无积血积液。肺扫查主要定性检查有无气胸、肺水肿和肺实变。上述扫查要求在10-15分钟内快速完成。如POU扫查无异常, 对照组常规处理。扫查结果有异常时, 告知手术医生, 是否需要更改手术类别。根据心脏扫查结果判断是否需要行心包穿刺和心血管活性药物治疗。根据剑突下血管和胸腹腔扫查判断是否需要输血和液体治疗。心血管扫查有异常时, 更改麻醉药物剂量和影响小的麻醉药物, 以及更改麻醉方式。

POU protocol具体实施方案为:

#### (1) 心脏扫查及标准切面

体位及探头: 如病情允许, 首选左侧卧位(使心脏尽量贴近胸壁以减少肺气干扰); 病情危重, 不能侧卧则取仰卧位。使用矩阵探头。观察目标: 心脏大体形态结构有无异常; 半定量评估病人心脏运动(收缩)功能(正常 欠佳 极差); 定性观察有无左心室局部运动不协调瓣膜及血流情况。扫查切面及顺序: 1. 胸骨旁长轴 2. 胸骨旁短轴 3. 心尖四腔心 4. 剑突下四腔心 5. 剑突下四腔心共五个切面。

#### (2) 剑突下大血管扫查

体位及探头选择: 仰卧位, 矩阵探头。观察目标: 腹主动脉直径, 有无夹层等明显异常; 下腔静脉(若病人自主呼吸且心功能正常适用): 扫查至右房入口, 在右房入口远端2cm处测量下腔静脉直径, 并嘱病人用鼻腔正常吸气, 观察吸气时下腔静脉塌陷分数是否超过50%。扫查切面: 剑突下大血管切面。

#### (3) 体腔扫查及标准切面

体位及探头选择: 平卧位, 选择曲阵探头(腹部探头)。观察目标: 以下体腔有无积血(液)及半定量评估。1. 盆腔(需膀胱部分充盈): 膀胱直肠陷凹(男性), 子宫直肠陷凹(女性)。2. 腹腔: 肝肾间隙(右侧), 脾肾间隙(左侧)。3. 胸膜腔: 左右侧肋膈角。扫查切面: 盆底切面, 腹腔低位切面(双侧), 胸腔肋膈角切面。

#### (4) 肺部扫查

体位及探头选择: 仰卧位, 使用曲阵探头扫查(或线阵探头)。观察目标: 胸膜滑动征(海岸征)是否存在, 是否有条码征, 肺点及双肺弥漫B线。在图示解剖部位中每个点用二维超声观察是否存在胸膜滑动征及B线, 必要时用M型超声检查是否有海岸征。如果胸膜滑动征消失, 使用M型超声确认是否出现条码征。并在同侧肺部扫查肺点。扫查切面: 前侧胸6点切面。

### 3. 技术路线图

: 见附件

### 4. 数据管理与统计方法:

#### 4.1 数据记录

录入CRF的数据必须与原始文件进行核对。任何研究相关文件必须存档, 包括参与研究的受试者身份识别信息明细表。这份明细表和所签署的知情同意书是文档中的重要文件, 由研究者保存。

#### 4.2 文件存档和保密原则

受试者(医院)相关文件按照中国相关法律存档。全部研究相关文件必须在研究结束后保存至少15年。全部受试者相关数据, 包括身份识别信息和全部个人医学资料应视作保密文件, 按保密文件处理。数据核对程序应按最严格保密方式进行。在获得知情同意书之前, 应向每位受试者说明个人资料、原始数据核对、稽查、电子数据处理和文件移交程序的机密性。研究小组成员应对研究中的任何相关信息和结果保密, 除非事先认可, 严禁将这些向参加研究以外的任何人员泄露。

#### 4.3 数据录入与锁定

数据录入与管理采用EpiData3.1管理。为保证数据准确性, 应由两位数据管理员独立进行双份录入并校对、核查并进行修改, 直至两份数据库完全一致。由数据管理员和统计人员及主要研究者共同完成数据的盲态审核, 发现问题进行修改, 确认无误后, 由数据管理员和统计人员及主要研究者共同进行确认, 并进行各分析集的人群划分,

然后进行数据锁定。锁定后的数据或文件不再做改动。数据锁定之后发现的问题，经确认后在统计分析程序中进行修正。保存质量控制的有关文件，如数据一致性检查、数值范围和逻辑检查的原始记录、盲态审核时的原始记录、研究者与监查员间交流的疑问记录等。

## 5 统计分析

### 5.1 统计分析数据集的定义

#### 5.1.1 全分析集（FAS）分析

对所有经随机化分组，并至少有一次试验效应记录的全部病例，将其中未能观察到全部治疗过程的病例资料，用最后一次观察数据结转至试验最终结果，对试验效应进行分析。全分析集是本研究的主要分析数据集。

#### 5.1.2 符合方案数据集（PPS）分析

所有符合试验方案、依从性好、完成CRF规定填写内容的病例，对其试验效应进行统计分析。

#### 5.1.3 安全性分析数据集（SS）

所有经随机化分组，至少接受一次试验且具有试验后安全性评价数据的病例，构成本研究的安全性分析数据集。基线数据分析采用FAS数据集、主要试验效应指标对FAS和PPS数据集同时进行分析，当两个数据集分析结论一致时，以FAS数据集结论为主。不良事件和不良反应资料均采用SS数据集。统计分析人员参与从研究设计、实施至分析总结的全过程。研究方案和病例报告表确定后制定统计分析计划书，并在研究过程中根据需要进行必要的修改。数据分析完成后提供统计分析报告。

### 5.2 统计分析计划书与统计方法

统计分析计划书由统计人员撰写，在数据库锁定前定稿。所有统计分析统一使用双侧检验，检验水准  $\alpha=0.05$ 。统计分析均给出检验统计量及其对应的P值，以 $P \leq 0.05$ 作为有显著性统计学意义，必要时还可使用可信区间，本次统计运用SAS9.1分析，其主要分析内容包括：

#### 5.2.1 可比性分析

比较人口学资料和其他基础值指标，以衡量两组的可比性。计量资料均根据正态性检验是否为正态分布，符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，组间比较采用方差分析；非正态分布的计量资料用中位数（最小值，最大值）表示，组间比较采用秩和检验。分类资料以频数和百分比表示，组间比较采用卡方检验或fisher确切概率法。

#### 5.2.2 有效性分析

主要指标和全局性指标采用PP和ITT分析；由于本研究是多中心临床试验，分析时应考虑中心效应对试验效应指标的影响。主要指标如果是计数或等级资料，采用考虑中心效应的CMH2检验，主要指标如果是计量资料采用考虑中心效应的分析方法，如：协方差分析等。

#### 5.2.3 影响试验效应因素分析

如年龄、性别、病情等在实验前存在明显差异，或存在明显影响试验效应的相关因素，则两组试验效应比较时，这些因素应作为协变量考虑，需作协方差分析或logistic回归分析。

#### 5.2.4 安全性分析

首先根据不良反应相关性的要求，列表描述每组的不良事件和不良反应（包括各种不良事件的例数、实验室检测指标在试验前后“正常转异常”或“异常加剧”的例数和转异率），列出其原因和解释。采用卡方检验对不良反应进行统计分析。

### 5. 质量控制措施：

（1）由本项目负责人对本研究进行定期监查。监查程序包括研究开始前一次或多次现场监查，以及定期进行中期现场监查。现场监查期间，将检查CRF 录入完成情况，研究方案的依从性和其他质量管理规范情况，将CRF 录入数据与原始数据对比等。

（2）本实验的质量控制措施是由双人同时完成扫查。采集异常图像并由第三者复核。

### 6. 伦理学考虑（获得知情同意流程、研究风险控制等）：

本研究所有病例均签署患者知情同意书。严格进行风险控制，主要包括：

（1）由POU方案指导术前评估的受试者，可能的风险是术前评估所需时间延长，可能因为术前评估所需时间，进

而推迟手术和麻醉时间，可能增加围手术期的并发症。

(2) 而经体表超声扫查本身经长期临床实践证明是无创安全的，不会造成风险和并发症。且因为超声扫查限定的时间很短，故以上这种风险极低。且对可纳入本研究的病人，通常为ASA分级3级以上患者，在住院医生术前访视后，我科对此类较危重病人，按照危重症病人先行救治原则，将积极术前准备，从而在整体上缩短病人的术前等待时间。

(3) 本实验的风险控制措施是尽量缩短超声扫查时间并严格控制于10分钟内，对于试验措施可能造成错失治疗最佳时间点者，即刻中止试验，退出研究。

**(四) 项目可行性分析（含项目实施风险分析及规避预案）**

项目申请人曾主持参与多项多中心临床研究项目，在国内外工作学习期间一直从事麻醉相关的临床研究工作，相关研究工作被国际知名杂志发表，具有良好的研究基础。本研究团队长期从事麻醉超声相关的临床和研究工作。项目申请人和分中心的负责人均参加华西医院急诊POU超声学习班，且获得结业证书，为本项目的实施具备了良好的前期技术基础。项目组第三负责人李晓强博士系三名工程华西医院麻醉科团队的核心成员。李晓强博士一直从事急诊超声相关的临床、科研、教学工作。本研究团队在李博士的指导下，熟练掌握POU超声的诊断技术，已完成本项目的前期预实验，制作了相关的CRF表和实验流程。为本项目的后续研究打下良好基础。

**(五) 项目进度**

- 第一阶段：实验准备、启动阶段。包括伦理的申请，CRF表和知情书制作，电子CRF网站的制作维护，人员招聘，各分中心的协调培训以及预实验等工作。
- 第二阶段：完成项目收集200例。
- 第三阶段：完成项目术后随访和数据的整理工作。
- 第四阶段：数据统计分析，论文撰写

**(六) 预期成果**

发表SCI论文一篇，培养研究生一名。

## 深圳市人民医院临床研究/合作科研培育项目合同书

甲方：深圳市人民医院

乙方：戴中亮

1.乙方同意承担三名工程临床研究/合作科研培育项目课题，

课题名称：术前快速 POU 超声评估对急诊危重手术患者液体治疗效果的随机，  
对照临床研究。

项目编号：SYLY201706

验收成果指标：

1.发表论文不少于 2 篇，其 SCI 不少于 1 篇

2.申请专利 0 项

项目验收时间为 2019 年 8 月。

2．根据深圳市人民医院“三名工程”临床研究和合作研究科研培育项目管理办法的有关规定，甲方向乙方拨付课题费共计 20 万元，第一次于 2017 年拨付数额为 10 万元，第二次为 2018 年拨付数额为 6 万元，第三次为 2019 年拨付数额为 4 万元；**由于三名工程经费年底不能结转，需按年度使用完。**

3．乙方应按照规定使用经费。甲方有权监督和查询课题费的使用情况。

4．乙方在承担“三名工程”临床研究和合作研究科研培育项目时，应充分听取引进三名工程团队专家意见，保证高水平和高质量的完成课题任务。

5．乙方应在一年后积极提交阶段性成果，并在课题中期（2018 年 8 月），召开阶段性成果汇报会。

6．乙方在合同到期时必须按时办理结题手续，没有任何科研成果的，从次年起不再受理该项目主持人申报项目。

7.本合同书一式二份（双面打印），分别由甲、乙方持有，双方签字后生效。

甲方（盖章）：深圳市人民医院

乙方签字：

单位负责人（签章）：

年 月 日

年 月 日

受理编号: 2017115103214253

项目编号: A2018008

文件编号: 粤卫函(2018)292号

# 广东省医学科学技术研究基金项目 合 同 书

项目名称: 复方苹果酸林格氏液介导线粒体 NADH/NAD(+) 优化失血性休克期间  
能量供应的相关研究

资助类别: 立项资助

项目起止时间: 2018年07月01日至 2020年06月30日

管理单位(甲方): 广东省卫生和计划生育委员会

承担单位(乙方): 深圳市人民医院

通讯地址: 广东省深圳市罗湖区东门北路1017号

邮政编码: 518020 单位电话: 0755-25533018

项目负责人: 戴中亮 联系电话: 0755-25533018

电子邮箱: dai10@sina.com 手机: 13530756996

项目联系人: 李富荣 联系电话: 0755-25533018-2145

乙方主管部门(丙方): 深圳市卫生和计划生育委员会

广东省卫生和计划生育委员会  
二〇一五年制

一、项目实施内容（包括研究方案和技术路线，须与项目申报书“可行性报告”相一致，限 600 字）

失血性休克是有效循环血量不足导致的器官功能不全，本质是脏器的能量供应障碍。传统的容量复苏主要是输入含有离子成分的晶体溶液，但不具有能量供应作用，复苏效果欠佳。因而发现一种兼顾容量复苏和能量代谢的液体，将对休克治疗有突破性意义。申请者在前期发明一种新的晶体溶液-复方苹果酸林格氏液（RM）。前期研究结果发现 RM 不仅有细胞外液类似的离子成分，而且能保护机体的重要脏器，具有明显抗休克作用。进一步研究结果发现 RM 促进苹果酸天冬氨酸穿梭（MAS）活性，提高线粒体 NADH/NAD(+)比率和 ATP 产量。据此我们提出假说，RM 通过 MAS 介导线粒体 NADH/NAD(+)氧化还原比值，增加休克期间能量供应，进而对休克期间脏器产生保护作用。为了验证该假说，我们将采用 Seahorse、RNA 干扰、基因敲除小鼠、高压液相色谱、Western Blot 等生物学技术验证假说。该研究有望给复方苹果酸林格氏液在临床的应用奠定理论基础。

## 二、项目考核指标

(一) 项目完成后提供的研究开发成果及形式 (须明确产品、专利、版权、标准等成果的类型及数量)					
成果形式		成果数量	成果形式		成果数量
发明专利	申请	0	引进人才 (人)		0
	授权	0	培养人才 (人)	访问学者	0
实用新型专利	申请	0		博士生	0
	授权	0		研究生	1
外观设计专利	申请	0			进修生
	授权	0	科技人才奖励 (人)		0
国外专利	PCT 受理	0	技术标准 制定	牵头 (个)	0
	授权	0		参与 (个)	0
项目组成员 晋升情况	初级升中级	0	软件著作权 (项)		0
	中级升副高	1	论文论著 (篇)		2
	副高升正高	1	其中: 被收录 论文数 (篇)	SCI	1
获得国家级科技奖项 (项)	0	IE		0	
获得省级科技奖项 (项)	0	CA		0	
获得市级科技奖项 (项)	0	中文核心期刊		0	
新产品 (或新材料、新设备)	0	其他		1	
新技术 (或新方法、新项目)	0	临床应用例数		0	
其他成果及形式说明:					
无					
(二) 主要技术经济指标及社会效益					
累计新增业务收入 (万元)		0			
累计新增门诊和住院病人数 (人)		0			
其他主要技术经济指标及社会效益说明:					
无					
项目负责人 (签章):  2018 年 4 月 日					

## 三、项目进度和阶段目标

(一) 项目起止时间: 2018年07月01日 — 2020年06月30日	
(二) 项目进度、主要工作内容及阶段目标	
2018/07/01 至 2018/12/31	完成研究方案中的第一部分的研究,即复方苹果酸林格氏液对失血性休克期间能量代谢的影响。
2019/01/01 至 2019/05/31	完成研究方案中的第二部分相关研究,即复方苹果酸林格氏液通过苹果酸天冬氨酸穿梭系统介导线粒体 NADH/NAD(+)产生 ATP 的机制研究。
2019/06/01 至 2019/12/31	完成研究方案中利用 NADH/NAD(+)电子传递链复合物 I Nduf4 基因敲除小鼠,观察复方苹果酸林格氏液对糖酵解,ATP 及能量代谢产物的影响。
2020/01/01 至 2020/06/30	完成研究方案中利用 NADH/NAD(+)电子传递链复合物 I Nduf4 基因敲除小鼠,观察复方苹果酸林格氏液对 MAS 的影响。
至	
至	
至	

## 四、承担、参与单位工作分工及经费分配情况

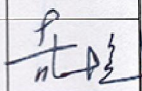
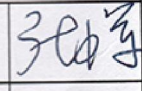
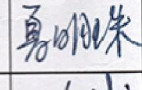
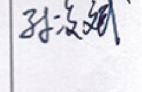
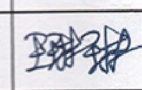
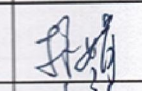
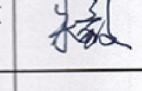
承担/参与单位名称 (盖章)	工作分工	总经费分摊 (万元)	基金经费分配 (万元)
深圳市人民医院	整体负责;实验指导;分子生物学技术;流式细胞仪检测;标本收集;动物模型和数据整理;动物模型和数据整理;动物模型和数据整理	0.8	0.8
深圳市罗湖区人民医院	动物模型制作	0.2	0.2
		0	0
	合计	1.0	1.0

## 五、项目总经费及基金经费预算

(一) 基金经费下达总额: (大写) 壹万元整 ; (小写): 1 万元						
(二) 总经费及基金经费开支预算计划:						
经费筹集情况:						(单位: 万元)
总投入经费: 1						
	基金经费	自筹资金				合计
		主管部门配套	单位配套	项目组自筹	其它	
已投入经费	0	0	0	0	0	0
新增经费	1	0	0	0	0	1
政府部门、境外资金及其他资金投入情况说明		无				
新增经费预算:						(单位: 万元)
	新增经费总额		基金经费			
支出经费	经费额	用途说明	经费额	用途说明		
1、直接费用	1	/	1	/		
(1) 设备费	0	/	0	/		
(2) 材料费	1	购买实验所需试剂材料	1	购买实验所需试剂材料		
(3) 测试化验加工外协费	0	/	0	/		
(4) 燃料动力费	0	/	0	/		
(5) 差旅费	0	/	0	/		
(6) 会议费	0	/	0	/		
(7) 出版/文献/信息传播/知识产权事务费	0	/	0	/		
(8) 租赁费	0	/	0	/		
(9) 国际合作与交流费	0	/	0	/		
(10) 专家咨询费	0	/	0	/		
(11) 人员劳务费	0	/	0	/		
(12) 其他支出	0	/	0	/		
2、间接费用	0	/	0	/		
项目管理费	0	/	0	/		
合计	1		1			

注: 间接费不得超过基金经费的 5%。

## 六、人员信息

项目负责人								
姓名	性别	身份证号码	学历	职称	所在单位	项目分工	签名	
戴中亮	男				深圳市人民医院	整体负责		
项目组主要成员								
张中军	男				深圳市人民医院	实验指导		
夏明珠	女				深圳市罗湖区人民医院	动物模型制作		
孙凌斌	男				深圳市人民医院	分子生物学技术		
王琳琳	女				深圳市人民医院	流式细胞仪检测		
林娟	女				深圳市人民医院	标本收集		
朱毅	男				深圳市人民医院	动物模型和数据整理		

## 七、合同条款

第一条 甲方与乙方根据《中华人民共和国合同法》及国家有关法规和规定,为顺利完成 2018 年广东省医学科学技术研究基金 复方苹果酸林格氏液介导线粒体 NADH/NAD(+) 优化失血性休克期间能量供应的相关研究 项目(文件编号: A2018008) 经协商一致,特订立本合同,作为甲乙双方在项目实施管理过程中共同遵守的依据。

第二条 甲方的权利义务: 1.按合同书规定进行经费核拨的有关工作协调。2.根据甲方需要,在不影响乙方工作的前提下,定期或不定期对乙方项目的实施情况和经费使用情况进行检查或抽查。

第三条 乙方的权利义务: 1.确保落实自筹经费及有关保障条件。2.按合同书规定,对甲方核拨的经费实行专款专用,单独列账,并随时配合甲方进行监督检查。3.使用财政资金采购设备、原材料等,按照《广东省实施〈中华人民共和国招标投标法〉办法》有关规定,符合招标条件的须进行招标。4.项目实施完成或实施到一定程度,须按照有关规定提出验收或终止结题的申请,并按甲方要求做好项目结题工作。5.按照国家和省有关规定,提交科技报告及其他材料。

第四条 在履行本合同的过程中,如出现广东省相关政策法规重大改变等不可抗力情况,甲方有权对所核拨经费的数量和时间进行相应调整。

第五条 在履行本合同过程中,需要对项目起止时间、项目经费使用(包括自筹经费、经费分配及经费支出预算等)、项目内容(包括研发内容、技术指标、经济指标及成果指标等)、项目名称、项目承担单位(包括承担单位更名、承担单位替换)、参与单位、项目负责人和成员等进行变更的,甲乙双方按照有关规定执行。

第六条 在履行本合同的过程中,当事人一方发现可能导致项目整体或部分失败的情形时,应及时通知另一方,并采取适当措施减少损失,没有及时通知并采取适当措施,致使损失扩大的,应当就扩大的损失承担责任。

第七条 本项目技术成果的归属、转让和实施技术成果所产生的经济利益的分享,除双方另有约定外,按国家和广东省有关法规执行。

第八条 属技术保密的项目,甲乙双方应另行订立技术保密条款,作为本合同正式内容的一部分,与本合同具有同等效力。

第九条 项目申报书所附“项目可行性报告”,作为本合同正式内容的一部分,与本合同具有同等效力。

第十条 根据项目具体情况,经双方另行协商订立的附加条款,作为本合同正式内容的一部分,与本合同具有同等效力。

第十一条 本合同的争议应由双方本着协商一致的原则解决,如双方协商不成的,则应向甲方所在地法院提起诉讼。

第十二条 保密条款:


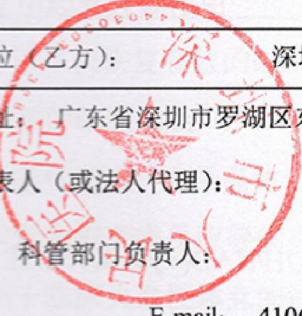

1. 本合同保密内容范围为:       /      。
2. 本合同保密期限为:       /      。
3. 乙方应与可能知悉保密内容的人员签订技术秘密保护协议。
4. 各方应建立技术秘密保护制度。
5. 属技术保密的项目必须经省负责技术保密部门审查后, 确定可否发表或用于国际合作和交流。

第十三条 甲方可根据具体情况决定乙方是否需要单位担保, 若需要保证单位, 应订立担保条款, 作为本合同正式内容一部分。当乙方不履行或不完全履行本合同, 以及没有或没有完全承担违约责任时, 乙方的保证单位承担连带保证责任。

第十四条 本合同一式四份, 各份具有同等效力。甲方存一份, 乙方存二份, 丙方存一份, 本合同自签字之日起生效, 有效期至项目结题后一年内。各方均应负合同的法律责任, 不应受机构、人事变动的影响。

说明: 本合同书中, 凡是当事人约定无需填写的内容, 应在空白处划 (/)。

## 八、本合同签约各方

管理单位（甲方）：广东省卫生和计划生育委员会 单位地址：广州市先烈南路 17 号 法定代表人（或授权代表）： <u>彭伟</u> （签章） 联系人（经办人）姓名： <u>张一愚</u> （签章） E-mail: _____ 电话：020-83848500			2018 年 04 月 25 日
承担单位（乙方）： <u>深圳市人民医院</u> （盖章） 单位地址：广东省深圳市罗湖区东门北路 1017 号 法定代表人（或法人代理）： <u>邱晨</u> （签章） 科管部门负责人： <u>李富荣</u> （签章） E-mail: 410634293@qq.com 电话：13312966272		 	2018 年 04 月 02 日
乙方主管部门（丙方）： <u>深圳市卫生和计划生育委员会</u> （盖章） 单位地址：深圳市福田区南园街道深南中路 1025 号新城大厦 10 楼至 14 楼 法定代表人（或法人代理）： <u>罗乐宣</u> （签章） 联系人（项目主管）姓名： <u>周丽萍</u> （签章） E-mail: 99356148@qq.com 电话：13688805011			2018 年 04 月 03 日

受理编号: 2018109223849294

项目编号: A2019382

文件编号: 粤卫函(2019)634号

# 广东省医学科学技术研究基金项目 合 同 书

项目名称: 七氟醚调控 NLRP/ caspase-1 途径引起 AD 模型小鼠小胶质细胞焦亡及其机制研究

资助类别: 立项资助

项目起止时间: 2019年07月01日至2021年06月30日

管理单位(甲方): 广东省卫生健康委员会

承担单位(乙方): 深圳市人民医院

通讯地址: 广东省深圳市罗湖区东门北路1017号

邮政编码: 518020 单位电话: 0755-25533018

项目负责人: 戴中亮 联系电话: 0755-25533018

电子邮箱: dai10@sina.com 手机: 13530756996

项目联系人: 李富荣 联系电话: 0755-25533018-2145

乙方主管部门(丙方): 深圳市卫生健康委员会

广东省卫生健康委员会  
二〇一九年制

## 一、项目实施内容（包括研究方案和技术路线，须与项目申报书“可行性报告”相一致，限 600 字）

阿尔茨海默病（AD）的发病率增加迅速，需要手术的 AD 患者逐年增多。麻醉药尤其是吸入麻醉药会加重 AD 的发生发展，但具体作用机制不详，已成为重大全球性难题。AD 主要病理改变为细胞外的  $\beta$  淀粉样蛋白（ $A\beta$ ）过度沉积和细胞内 tau 蛋白异常磷酸化。最新研究证实沉积的  $A\beta$  激活小胶质细胞，释放大量炎症因子，从而导致 AD 神经炎症损伤的发生。细胞焦亡是近年来发现证实的一种新程序细胞死亡方式，其发生伴随大量促炎性分子的释放。本课题组在前期研究中证实吸入麻醉药会增加 AD 小鼠小胶质细胞的焦亡性死亡。因此我们假设吸入麻醉药物会促进体内  $A\beta$  大量积累，进而激活小胶质细胞内炎症小体信号通路 NLRP/caspase-1，触发细胞焦亡的发生，释放大量炎症因子，从而进一步引起 AD 的病理性变化。我们将采用 AD 小鼠模型，利用 RNA 干扰等生物学技术从分子、细胞、动物水平多方面探讨该假说，为 AD 手术患者提供优化麻醉策略。

## 二、项目考核指标

(一) 项目完成后提供的研究开发成果及形式(须明确产品、专利、版权、标准等成果的类型及数量)

成果形式		成果数量	成果形式		成果数量
发明专利	申请	0	引进人才(人)		0
	授权	0	培养人才 (人)	访问学者	0
实用新型专利	申请	0		博士生	0
	授权	0		研究生	1
外观设计专利	申请	0		进修生	0
	授权	0	科技人才奖励(人)		0
国外专利	PCT 受理	0	技术标准 制定	牵头(个)	0
	授权	0		参与(个)	0
项目组成员 晋升情况	初级升中级	0	软件著作权(项)		0
	中级升副高	2	论文论著(篇)		2
	副高升正高	1	其中: 被收录 论文数 (篇)	SCI	1
获得国家级科技奖项(项)		0		IE	0
获得省级科技奖项(项)		0		CA	0
获得市级科技奖项(项)		0		中文核心期刊	0
新产品(或新材料、新设备)		0		其他	1
新技术(或新方法、新项目)		0	临床应用例数		0

其他成果及形式说明:

0

(二) 主要技术经济指标及社会效益

累计新增业务收入(万元) 0

累计新增门诊和住院病人数(人) 0

其他主要技术经济指标及社会效益说明:

0

项目负责人(签章):

2019 年 6 月 18 日

## 三、项目进度和阶段目标

(一) 项目起止时间: 2019 年 07 月 01 日 — 2021 年 06 月 30 日	
(二) 项目进度、主要工作内容及阶段目标	
2019/07/01 至 2019/11/30	(1) 建立小胶质细胞细胞焦亡细胞模型; (2) 完成麻醉药物暴露对小胶质细胞焦亡性死亡影响的研究; (3) 建立双转基因介导的阿尔茨海默病小鼠模型。
2019/12/01 至 2020/05/31	(1) 利用小鼠模型, 完成麻醉药物对模型小鼠小胶质细胞焦亡性死亡影响的研究; (2) 利用小鼠模型, 完成麻醉药物对模型小鼠体内炎症水平、海马神经损伤、记忆障碍及认知功能障碍影响的研究。
2020/06/01 至 2020/12/31	(1) 完成 caspase-1 特异性抑制剂抑制细胞焦亡发生及对 AD 保护作用的研究; (2) 完成 siRNA 介导的基因表达沉默对小胶质细胞焦亡性死亡影响的研究。
2021/01/01 至 2021/06/30	(1) 总结研究成果, 进一步完善数据的验证和分析工作; (2) 整理数据, 撰写研究论文; (3) 撰写验收报告, 准备验收。
至	
至	
至	

## 四、承担、参与单位工作分工及经费分配情况

承担/参与单位名称 (盖章)	工作分工	总经费分摊 (万元)	基金经费分配 (万元)
深圳市人民医院	整体负责, 包括实验课题的设计, 具体实验过程的展开, 实验结果的整理总结和论文的撰写等。	1	1
		0	0
	合计	1	1

## 五、项目总经费及基金经费预算

(一) 基金经费下达总额: (大写) 壹万元整 ; (小写): 1 万元						
(二) 总经费及基金经费开支预算计划:						
经费筹集情况:						(单位: 万元)
总投入经费: 1						
	基金经费	自筹资金				合计
		主管部门配套	单位配套	项目组自筹	其它	
已投入经费	0	0	0	0	0	0
新增经费	1	0	0	0	0	1
政府部门、境外资金及其他资金投入情况说明		/				
新增经费预算:						(单位: 万元)
	新增经费总额			基金经费		
支出经费	经费额	用途说明		经费额	用途说明	
1、直接费用	1	课题开展		1	课题开展	
(1) 设备费	0	/		0	/	
(2) 材料费	0.5	用于实验试剂的购买		0.5	用于实验试剂的购买	
(3) 测试化验加工外协费	0	/		0	/	
(4) 燃料动力费	0	/		0	/	
(5) 差旅费	0.5	用于课题交流费用		0.5	用于课题交流费用	
(6) 会议费	0	/		0	/	
(7) 出版/文献/信息传播/知识产权事务费	0	/		0	/	
(8) 租赁费	0	/		0	/	
(9) 国际合作与交流费	0	/		0	/	
(10) 专家咨询费	0	/		0	/	
(11) 人员劳务费	0	/		0	/	
(12) 其他支出	0	/		0	/	
2、间接费用	0	0		0	0	
项目管理费	0	/		0	/	
合计	1			1		

注: 间接费不得超过基金经费的 5%。

## 六、人员信息

项目负责人							
姓名	性别	身份证号码	学历	职称	所在单位	项目分工	签名
戴中亮	男		博士	副主任医师	深圳市人民医院	课题设计	戴中亮
项目组主要成员 (7)							
马磊	男		硕士	主治医师	深圳市人民医院	生化检测	马磊
徐明禹	男		硕士	主治医师	深圳市人民医院	动物模型	徐明禹
张中军	男		硕士	主任医师	深圳市人民医院	项目指导	张中军
万浩强	男		硕士	技师	深圳市人民医院	动物行为检测	万浩强
林娟	女		本科	技师	深圳市人民医院	分子生物学技术	林娟
孙凌斌	男		博士	助理研究员	深圳市人民医院	动物模型和数据整理	孙凌斌
高文莉	女		本科	医师	深圳市人民医院	标本收集	高文莉

## 七、合同条款

第一条 甲方与乙方根据《中华人民共和国合同法》及国家有关法规和规定,为顺利完成 2019 年广东省医学科学技术研究基金 七氟醚调控 NLRP/ caspase-1 途径引起 AD 模型小鼠小胶质细胞焦亡及其机制研究 项目(文件编号: A2019382)经协商一致,特订立本合同,作为甲乙双方在项目实施管理过程中共同遵守的依据。

第二条 甲方的权利义务:1.按合同书规定进行经费核拨的有关工作协调。2.根据甲方需要,在不影响乙方工作的前提下,定期或不定期对乙方项目的实施情况和经费使用情况进行检查或抽查。

第三条 乙方的权利义务:1.确保落实自筹经费及有关保障条件。2.按合同书规定,对甲方核拨的经费实行专款专用,单独列账,并随时配合甲方进行监督检查。3.使用财政资金采购设备、原材料等,按照《广东省实施〈中华人民共和国招标投标法〉办法》有关规定,符合招标条件的须进行招标。4.项目实施完成或实施到一定程度,须按照有关规定提出验收或终止结题的申请,并按甲方要求做好项目结题工作。5.按照国家和省有关规定,提交科技报告及其他材料。

第四条 在履行本合同的过程中,如出现广东省相关政策法规重大改变等不可抗力情况,甲方有权对所核拨经费的数量和时间进行相应调整。

第五条 在履行本合同过程中,需要对项目起止时间、项目经费使用(包括自筹经费、经费分配及经费支出预算等)、项目内容(包括研发内容、技术指标、经济指标及成果指标等)、项目名称、项目承担单位(包括承担单位更名、承担单位替换)、参与单位、项目负责人和成员等进行变更的,甲乙双方按照有关规定执行。

第六条 在履行本合同的过程中,当事人一方发现可能导致项目整体或部分失败的情形时,应及时通知另一方,并采取适当措施减少损失,没有及时通知并采取适当措施,致使损失扩大的,应当就扩大的损失承担责任。

第七条 本项目技术成果的归属、转让和实施技术成果所产生的经济利益的分享,除双方另有约定外,按国家和广东省有关法规执行。

第八条 属技术保密的项目,甲乙双方应另行订立技术保密条款,作为本合同正式内容的一部分,与本合同具有同等效力。

第九条 项目申报书所附“项目可行性报告”,作为本合同正式内容的一部分,与本合同具有同等效力。

第十条 根据项目具体情况,经双方另行协商订立的附加条款,作为本合同正式内容的一部分,与本合同具有同等效力。

第十一条 本合同的争议应由双方本着协商一致的原则解决,如双方协商不成的,则应向甲方所在地法院提起诉讼。

第十二条 保密条款：

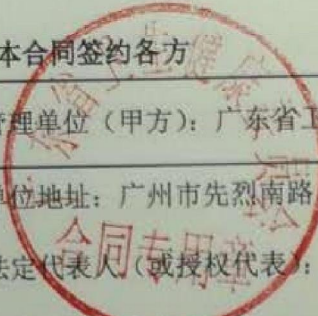


1. 本合同保密内容范围为：\_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_。
2. 本合同保密期限为：\_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_。
3. 乙方应与可能知悉保密内容的人员签订技术秘密保护协议。
4. 各方应建立技术秘密保护制度。
5. 属技术保密的项目必须经省负责技术保密部门审查后，确定可否发表或用于国际合作和交流。

第十三条 甲方可根据具体情况决定乙方是否需要单位担保，若需要保证单位，应订立担保条款，作为本合同正式内容一部分。当乙方不履行或不完全履行本合同，以及没有或没有完全承担违约责任时，乙方的保证单位承担连带保证责任。

第十四条 本合同一式四份，各份具有同等效力。甲方存一份，乙方存二份，丙方存一份，本合同自签字之日起生效，有效期至项目结题后一年内。各方均应负合同的法律责任，不应受机构、人事变动的影响。

说明：本合同书中，凡是当事人约定无需填写的内容，应在空白处划（/）。

八、本合同签约各方

管理单位（甲方）：广东省卫生健康委员会 单位地址：广州市先烈南路 17 号 法定代表人（或授权代表）： 联系人（经办人）姓名： E-mail: 电话：020-83848500		 (签章) (签章)
承担单位（乙方）：深圳市人民医院 单位地址：广东省深圳市罗湖区东门北路 1017 号 法定代表人（或法人代理）： 科管部门负责人： E-mail: 410634293@qq.com 电话：13312966272		2019 年 06 月 18 日  (盖章) (签章) (签章)
乙方主管部门（丙方）：深圳市卫生健康委员会 单位地址：深圳市福田区南园街道深南中路 1025 号新城大厦 10 楼至 14 楼 法定代表人（或法人代理）： 联系人（项目主管）姓名： E-mail: 99356148@qq.com 电话：13688805011		2019 年 05 月 20 日  (签章) (签章) (签章)
2019 年 05 月 20 日		

# 深圳市卫生健康委员会

## 市卫生健康委关于规范重点学科 名称使用等事项的通知

各区卫生健康行政部门，委属各单位，社会办各医院：

为建立重点学科动态调整机制，促进重点学科名有其实，我委决定加强重点学科名称使用管理，有关要求如下：

### 一、规范重点学科名称使用

重点学科名称按照“谁批准、谁负责”的原则，按照该学科批准部门的要求执行。现对我委负责批准的深圳市医学重点学科名称使用明确如下：

（一）各单位对深圳市医学重点学科的名称使用，按照《市卫生健康委关于公布深圳市医学重点学科（2020-2024年）立项名单的通知》（深卫健科教〔2020〕6号）确定的名单执行。要规范使用“深圳市医学重点学科（2020-2024年）”名称，注明其序列（重点学科或重点培育学科）以及建设周期（2020-2024年），悬挂由我委统一制作并下发的牌匾。

（二）不在上述名单之内，建设周期已结束的原深圳市医学重点学科，不得继续使用“深圳市医学重点学科”名称，之前有悬挂“深圳市医学重点学科”牌匾的，要自行摘除。

除深圳市医学重点学科之外的其他省级及以上的重点学科，按照其批准部门的要求执行，建设周期已经结束，且未明确进入

新一轮建设周期的，原则上不再使用该称号，也不悬挂相应牌匾。

## 二、规范项目英文名称和项目编号

重点学科使用财政专项资助形成的论文、专著、专利、软件、数据库等成果，均应标注资助来源和项目编号（各项目编号详见附件2）。

（一）享受我市财政配套建设经费资助的广东省高水平临床重点专科，使用配套建设经费形成的成果，标注为“广东省高水平临床重点专科（深圳市配套建设经费）资助”，英文标注为“Supported by Shenzhen Fund for Guangdong Provincial High-level Clinical Key Specialties (No. XXXXXXXX)”，项目编号详见附件1。

（三）享受我市财政专项资助的深圳市医学重点学科，使用资助经费形成的成果，标注为“深圳市医学重点学科建设经费资助”，英文标注为“Supported by Shenzhen Key Medical Discipline Construction Fund (No. XXXXXXXX)”。

附件：1. 广东省高水平临床重点专科（深圳市配套建设经费）  
项目编号列表  
2. 深圳市医学重点学科（2020-2024年）建设经费项目  
项目编号列表

市卫生健康委

2020年7月29日

（联系人：邹婕，联系电话：88113642）

附件1

**广东省高水平临床重点专科  
(深圳市配套建设经费) 项目编号列表**

序号	专科名称	建设单位	项目编号
1	肾病科	深圳市人民医院	SZGSP001
2	神经外科	深圳市第二人民医院	SZGSP002
3	烧伤外科	深圳市第二人民医院	SZGSP003
4	耳鼻喉科	深圳市第二人民医院	SZGSP004
5	口腔科	深圳市第二人民医院	SZGSP005
6	重症医学科	深圳市第二人民医院	SZGSP006
7	骨科	深圳市第二人民医院	SZGSP007
8	口腔科	北京大学深圳医院	SZGSP008
9	新生儿科	深圳市妇幼保健院	SZGSP009
10	结核病科	深圳市第三人民医院	SZGSP010
11	感染性疾病科	深圳市第三人民医院	SZGSP011
12	儿科	深圳市儿童医院	SZGSP012
13	精神科	深圳市康宁医院	SZGSP013
14	眼科	深圳市眼科医院	SZGSP014
15	职业病科	深圳市职业病防治院	SZGSP015
16	疼痛科	华中科技大学协和深圳医院	SZGSP016
17	手外科	暨南大学附属深圳华侨医院	SZGSP017

附件2

深圳市医学重点学科（2020–2024 年）建设经费项目编号列表

序号	学科名称	学科类别	建设单位	项目编号
1	心血管内科	临床重点专科	中国医学科学院阜外医院深圳医院	SZ XK001
2	心血管内科	临床重点专科	中山大学附属第八医院（深圳福田）	SZ XK002
3	心血管内科	临床重点专科	深圳市人民医院	SZ XK003
4	呼吸内科	临床重点专科	深圳市人民医院	SZ XK004
5	神经内科	临床重点专科	深圳市人民医院	SZ XK005
6	消化内科	临床重点专科	深圳市人民医院	SZ XK006
7	消化内科	临床重点专科	南方医科大学深圳医院	SZ XK007
8	血液内科	临床重点专科	深圳市第二人民医院	SZ XK008
9	肾病科	临床重点专科	深圳市第二人民医院	SZ XK009
10	内分泌科	临床重点专科	北京大学深圳医院	SZ XK010
11	风湿免疫科	临床重点专科	深圳市人民医院	SZ XK011
12	老年病科	临床重点专科	深圳市人民医院	SZ XK012
13	肿瘤科	临床重点专科	中国医学科学院肿瘤医院深圳医院	SZ XK013
14	肿瘤科	临床重点专科	香港大学深圳医院	SZ XK014

序号	学科名称	学科类别	建设单位	项目编号
15	普外科	临床重点专科	深圳市人民医院	SZ XK015
16	胃肠外科	临床重点专科	中山大学附属第七医院（深圳）	SZ XK016
17	甲乳外科	临床重点专科	北京大学深圳医院	SZ XK017
18	胸外科	临床重点专科	深圳市人民医院	SZ XK018
19	心脏大血管外科	临床重点专科	中国医学科学院阜外医院深圳医院	SZ XK019
20	泌尿外科	临床重点专科	深圳市第二人民医院	SZ XK020
21	泌尿外科	临床重点专科	深圳市罗湖区人民医院	SZ XK021
22	脊柱外科	临床重点专科	深圳市第二人民医院	SZ XK022
23	骨关节科	临床重点专科	北京大学深圳医院	SZ XK023
24	手外科	临床重点专科	深圳市人民医院	SZ XK024
25	手外科	临床重点专科	深圳市第二人民医院	SZ XK025
26	整形外科	临床重点专科	北京大学深圳医院	SZ XK026
27	妇科	临床重点专科	北京大学深圳医院	SZ XK027
28	产科	临床重点专科	深圳市宝安区妇幼保健院	SZ XK028
29	产科	临床重点专科	深圳市妇幼保健院	SZ XK029
30	生殖医学科	临床重点专科	北京大学深圳医院	SZ XK030
31	生殖医学科	临床重点专科	深圳市妇幼保健院	SZ XK031

序号	学科名称	学科类别	建设单位	项目编号
32	儿童呼吸科	临床重点专科	深圳市儿童医院	SZ XK032
33	儿童神经科	临床重点专科	深圳市儿童医院	SZ XK033
34	儿童血液肿瘤科	临床重点专科	深圳市儿童医院	SZ XK034
35	小儿外科	临床重点专科	深圳市儿童医院	SZ XK035
36	儿童心外科	临床重点专科	深圳市儿童医院	SZ XK036
37	青光眼科	临床重点专科	深圳市眼科医院	SZ XK037
38	眼底病科	临床重点专科	深圳市眼科医院	SZ XK038
39	耳鼻喉科	临床重点专科	深圳市龙岗区耳鼻咽喉医院	SZ XK039
40	皮肤科	临床重点专科	北京大学深圳医院	SZ XK040
41	临床心理科	临床重点专科	深圳市康宁医院	SZ XK041
42	儿少精神科	临床重点专科	深圳市康宁医院	SZ XK042
43	双相情感障碍	临床重点专科	深圳市康宁医院	SZ XK043
44	麻醉科	临床重点专科	深圳市人民医院	SZ XK044
45	重症医学科	临床重点专科	深圳市人民医院	SZ XK045
46	急诊医学科	临床重点专科	深圳市人民医院	SZ XK046
47	急诊医学科	临床重点专科	深圳市宝安区人民医院	SZ XK047
48	康复医学科	临床重点专科	深圳市第二人民医院	SZ XK048

序号	学科名称	学科类别	建设单位	项目编号
49	运动医学科	临床重点专科	深圳市第二人民医院	SZ XK049
50	放射科	临床重点专科	北京大学深圳医院	SZ XK050
51	超声科	临床重点专科	北京大学深圳医院	SZ XK051
52	介入科	临床重点专科	深圳市第二人民医院	SZ XK052
53	检验科	临床重点专科	深圳市人民医院	SZ XK053
54	检验科	临床重点专科	深圳市罗湖区人民医院	SZ XK054
55	病理科	临床重点专科	深圳市人民医院	SZ XK055
56	护理	临床重点专科	北京大学深圳医院	SZ XK056
57	护理	临床重点专科	深圳市第二人民医院	SZ XK057
58	护理	临床重点专科	深圳市人民医院	SZ XK058
59	临床药学科	临床重点专科	深圳市人民医院	SZ XK059
60	临床药学科	临床重点专科	深圳市第二人民医院	SZ XK060
61	感染科	临床重点专科	华中科技大学协和深圳医院	SZ XK061
62	全科医学	临床重点专科	深圳市罗湖区人民医院	SZ XK062
63	全科医学	临床重点专科	深圳市龙华区中心医院	SZ XK063
64	传染病防控	公共卫生重点专科	深圳市疾病预防控制中心	SZ XK064
65	慢性非传染性	公共卫生重点专科	深圳市慢性病防治中心	SZ XK065

序号	学科名称	学科类别	建设单位	项目编号
	疾病防控			
66	卫生检验科	公共卫生重点专科	深圳市疾病预防控制中心	SZ XK066
67	环境卫生学科	公共卫生重点专科	深圳市疾病预防控制中心	SZ XK067
68	放射卫生与放射病防治学科	公共卫生重点专科	深圳市职业病防治院	SZ XK068
69	卫生毒理学科	公共卫生重点专科	深圳市疾病预防控制中心	SZ XK069
70	输血医学	公共卫生重点专科	深圳市血液中心	SZ XK070
71	妇幼卫生与儿童保健	公共卫生重点专科	深圳市妇幼保健院	SZ XK071
72	精神卫生疾病防治	公共卫生重点专科	深圳市康宁医院	SZ XK072
73	脑卒中	重点专病	深圳市第二人民医院	SZ XK073
74	脑卒中	重点专病	南方医科大学深圳医院	SZ XK074
75	肺癌	重点专病	中国医学科学院肿瘤医院深圳医院	SZ XK075
76	肝病	重点专病	深圳市第三人民医院	SZ XK076
77	小儿成骨不全	重点专病	香港大学深圳医院	SZ XK077
78	干细胞临床研究技术	重点技术专项	北京大学深圳医院	SZ XK078
79	同种异体移植技术	重点技术专项	深圳市第三人民医院	SZ XK079
80	心室辅助技术	重点技术专项	中国医学科学院阜外医院深圳医院	SZ XK080