

浙江省基础公益研究计划

项目计划书

立项编号	LGF21H160022		
项目名称:	LncRNA Neat1 介导 PD-1 免疫阻断在肝癌微波消融中的协同作用及机制研究		
计划类别:	公益技术研究计划		
项目类别:	社会发展		
项目负责人:	金冲	电话:	13757689065
电子邮箱:	ymqys3@yahoo.com.cn		
通信地址:	浙江省/台州市/椒江区·台州市经济开发区东海大道 999 号		
邮政编码:	318000		
依托单位:	台州市中心医院(台州学院附属医院)		
联系人:	朱杰	电话:	13806587293
申报日期:	2020-11-18		

浙江省科学技术厅
浙江省自然科学基金委员会
二〇二〇年制

填写说明

- 一、收到《浙江省基础公益研究计划项目立项通知》后，请认真阅读省基础公益研究计划有关项目和经费管理办法，按要求认真填写《浙江省基础公益研究计划项目计划书》（简称《计划书》）。填写《计划书》时要求科学严谨、实事求是、表述清晰、准确，并认真阅读本填报说明。
- 二、项目负责人应当按照申请书的内容填写《计划书》，除根据确定的资助额度对项目经费预算进行适当调整外，不得对申请书的其他内容进行变更。依托单位应对《计划书》内容进行审核。
- 三、《计划书》经项目负责人和依托单位签字盖章，并经省自然科学基金委员会办公室审核批准后，将作为项目执行、检查、验收的依据。
- 四、资助项目的有关研究成果，包括论文、专著、专利、获奖等情况，均须按规定标注“浙江省基础公益研究计划项目”（属于省自然科学基金的可标注“浙江省自然科学基金项目”）和立项编号。
- 五、省基础公益研究计划的项目经费管理（包括省级财政拨款经费、联合资助经费、自筹经费）依照省财政关于科技项目的有关经费管理要求执行，非省级财政拨款单位联合资助经费参照执行。

基本信息

负责人信息	姓 名	金冲	性别	男	出生日期	1975-4-5
	电 话	13757689065	E-mail		ymqys3@yahoo.com.cn	
	证件类型	身份证 18 位	证件号码			
项目基本信息	项目名称	LncRNA Neat1 介导 PD-1 免疫阻断在肝癌微波消融中的协同作用及机制研究				
	英文名称	Synergistic effect and mechanism of LncRNA Neat1-mediated PD-1 immune blockade in microwave ablation of hepatocellular carcinoma				
	计划类别	公益技术研究计划	项目类别	社会发展		
	项目研究阶段	基础研究				
	国家自然科学基金学科代码	H1612				
	国家自然科学基金学科代码名称	医学科学部/肿瘤学/肿瘤综合治疗				
	国家标准学科分类与代码	3202710				
	国家标准学科分类与代码名称	临床医学/外科学/普通外科学				
	预计研究年限	2021 年 1 月 至 2023 年 12 月				
	项目总经费	10	其中省财政资助经费		10 万元	
中文关键词	肝癌; 微波消融; PD-1 肿瘤免疫; 非编码 RNA					
英文关键词	hepatology; microwave ablation; PD-1 tumor immunity; non-coding RNA					
中文摘要	<p>项目研究内容与目标:</p> <p>微波消融是肝癌的根治性治疗手段之一。具有微创、安全、经济、恢复快等优势,而且可诱导肿瘤免疫反应;但具体调控机制不明,本项目结合微波消融协同 PD-1 免疫阻断增强肝癌微波消融效果的背景,在我们新近研究发现 PD-1 免疫阻断后 lncRNA Neat1 和 HNRNPA1 表达水平均下调,后者受 HNRNPA2 调控,而且 lncRNA Neat1 可与 miRNA-218-5p 结合,其下游靶标蛋白 AKT3 表达下调的研究基础上,提出 1) 核内 lncRNA Neat1 通过 HNRNPA2 下调 HNRNPA1,直接促进靶标 SMAD2 表达;2) 胞质内下降的 lncRNA Neat1 通过 miRNA-218-5p 下调蛋白 AKT3 的表达,进而抑制 PI3K-AKT 信号传导通路的激活,两者协同治疗肝癌的假说,并将以肝癌小鼠模型为研究对象,结合细胞学试验,利用基因过表达和基因沉默技术,观察 lncRNA Neat1 对微波消融及 PD-1 免疫阻断的影响,和对肝癌的协同抑制作用,目的在于明确 lncRNA Neat1 介导 PD-1 免疫阻断在肝癌微波消融中的协同作用及调控机制,为肝癌的治疗提供新的思路和依据。</p>					

项目组成员

编号	姓名	成员类别	证件号码	性别	单位名称	电话
1	金冲	负责人		男	台州市中心医院(台州学院附属医院)	13757689065
2	王昆鹏	会员成员		男	台州市中心医院(台州学院附属医院)	15957686276
3	江浩	会员成员		男	台州市中心医院(台州学院附属医院)	13666827682
4	汪列智	会员成员		男	台州市中心医院(台州学院附属医院)	15867615277
5	阮思涵	会员成员		女	台州市中心医院(台州学院附属医院)	15167650290
6	莫经刚	会员成员		男	台州市中心医院(台州学院附属医院)	13819638882
7	冯一浮	会员成员		男	台州市中心医院(台州学院附属医院)	13456692860

项目经费

项目总经费 10 万元, 其中省财政资助经费 10 万元 (第一批财政拨款 10 万元, 第二批财政拨款 0 万元), 联合资助经费 0 万元, 自筹经费 0 万元。

科研经费	名称	项目总经费预算 (万元)
直接费用	1、设备费	5.00
	2、材料费	6.00
	3、测试化验加工费	1.50
	4、燃料动力费	0.00
	5、差旅费、会议费、合作、协作研究与交流费	0.50
	6、出版/文献/信息传播/知识产权事务费	0.50
	7、人员劳务费	0.00
	8、专家咨询费	0.50
间接费用	9、间接费用	1.00

需增添的仪器及设备:

无

研究计划

2021 年度

研究内容: 1)验证联合 PD-1 肿瘤免疫和微波消融抑制肝癌小鼠进展;
2)确认细胞核内 lncRNA Neat1 作用的靶基因为 SMAD2;
3)确定 HNRNPA2 与 HNRNPA1 之间的相互作用。

研究目标: 明确细胞核内 lncRNA Neat1 与 HNRNPA2 结合, 从而上调 HNRNPA1 表达水平, 促进 SMAD2 的表达, 调控肿瘤免疫反应。

2022 年度

研究内容: 1) 验证 lncRNA Neat1、AKT3 的功能;
2) 共转染 lncRNA Neat1 和 miRNA-218-5p, 验证联合治疗下调 lncRNA Neat1 的表达水平, 上调 miRNA-218-5p 表达水平, 从而下调 AKT3 表达水平, 进而通过抑制 PI3K-AKT3 信号传导通路的激活, 调控肿瘤免疫反应;
3) 在 lncRNA Neat1 基因敲除小鼠中, 进一步验证 lncRNA Neat1 的 ceRNA 机制。

研究目标: 证实 HNRNPA1 作为 RNA 剪接因子转运 lncRNA Neat1 至细胞质内, 从而竞争性抑制结合 miRNA-218-5p 影响 PI3K-AKT 信号通路, 调控肿瘤免疫反应。

2023 年度

研究内容: 1)确定 HNRNPA1 与 lncRNA Neat1 之间存在相互作用;
2)确定 HNRNPA1 对 lncRNA Neat1 下游基因转录水平和蛋白水平的影响;
3)进一步验证和阐明 HNRNPA1 参与 lncRNA Neat1 细胞核内外调控的分子机制;
4) 全面分析、整理数据, 投稿 SCI 论文, 准备结题。

研究目标: 阐明 lncRNA Neat1 介导细胞核内外两条通路协同调控微波消融与 PD-1 免疫治疗的分子作用机制。

预期研究成果:

1. 本项目执行期间,拟发表SCI论文1-2篇(单篇IF>5分或IF>3分2篇);
2. 本项目的成功实施将进一步证实PD-1肿瘤免疫与微波消融治疗肝癌的协同作用。阐明 LncRNA Neat1 在二者协同作用中的调控机制,有望为肝癌的治疗提供新的思路和治疗靶点,研究结果将有力促进该项目的临床转化,有望在临床上作为一种新的治疗方式,进行推广。同时本项目还将作为重点研究基础继续申报国家自然科学基金项目,参与省市级科技进步奖评奖;
3. 本项目执行期间协助培养硕士研究生1-2人,协助人员职称晋升2人。培养肝癌基础研究方面的青年科技骨干1人,进行研究相关学术交流1次;
4. 在后续研究中我们将积极推荐该研究成果的临床转化。

研究年限期间预期完成的成果:

一、预期成果产出情况								
论著	发表科技论文	2篇	出版科技著作	0部	共计出版科技专著: 0万字			
专利	发明专利申请	0件	实用新型专利申请	0件	发明专利授权	0件	实用新型专利授权	0件
技术标准	国际标准	0项	国家标准	0项	行业标准	0项		
	地方标准	0项	企业标准	0项				
二、本课题预期人才培养情况								
研究期限内项目组成员晋升职称人数: 2				研究期限内参与本项目的毕业研究生人数: 1				
三、预期成果转化情况								
是否能实现成果转化: 能转化								
成果转化形式	新产品	0项	新工艺	0项	新技术	1项	新品种	0项
	开创性的产品或技术: 微波消融与肿瘤免疫协同治疗肝癌							
	替代国外进口的产品或技术: 请填写							
经济效益	提升销售	0万元, 测算依据: 请填写						
	产生利税	0万元, 测算依据: 请填写						
环境治理	节能	否	节水	否	减排废气	否		
	减排废物	否	减排废水	否				
治理能力	对公共卫生起到明显提升作用: 是				对公共安全起到明显提升作用: 否			
	对社会治理起到明显提升作用: 否				对防灾减灾起到明显提升作用: 否			

签字和盖章页

我接受浙江省基础公益研究计划的资助,将按照项目申请书、批准通知和计划书负责实施本项目,严格遵守浙江省基础公益研究计划相关项目和经费管理规定,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。

项目负责人(签字):

2020年12月28日

我单位同意承担上述浙江省基础公益研究计划项目,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条件,严格遵守浙江省基础公益研究计划相关项目和经费管理规定,并督促实施。

依托单位(公章):

2021年1月4日

浙江省自然科学基金委员会办公室审批意见:

同意。

浙江省自然科学基金委员会办公室

年 月 日

台州市科学技术局文件

台科〔2021〕28号

关于下达 2021 年台州市农业科技计划项目 社会发展科技计划项目和软科学研究项目的 通知

各有关单位：

现将 2021 年台州市农业科技计划项目、社会发展科技计划项目和软科学研究项目下达给你们，请你们按照科技计划项目管理办法，认真组织实施，如期完成科技计划项目任务，并将项目实施情况以书面形式报台州市科技局。

附件：1.2021 年台州市农业科技计划项目

2.2021 年台州市第一批社会发展科技计划项目

3.2021 年台州市第二批社会发展科技计划项目

4.2021 年台州市科技计划软科学研究项目



附件 1：

2021 年台州市农业科技计划项目

序号	项目编号	项目名称	项目负责人	承担单位	项目类别	起止时间	所在地
1	21nya01	早粳型恢复系稻瘟病抗性基因检测及其在两系育种中的应用	胡继杰	台州市农业科学研究院	农业	2021-2023	市本级
2	21nya02	基于 RNA 干扰的亚洲柑橘木虱绿色防控技术研究	朱 莉	浙江省柑橘研究所	农业	2021-2023	市本级
3	21nya03	柑橘矮化砧木的选育及其致矮机制研究	王 平	浙江省柑橘研究所	农业	2021-2023	市本级
4	21nya04	山药种质筛选及新品种选育	刘也楠	台州市农业科学研究院	农业	2021-2023	市本级
5	21nya05	双季稻-西兰花生产模式高效栽培技术研究	何豪豪	台州市农业技术推广总站	农业	2021-2023	市本级
6	21nya06	玉环柚柚皮精油提取及其对柑橘防腐保鲜作用的研究	高海波	台州市食品检验检测中心	农业	2021-2023	市本级
7	21nya07	利用分子标记技术创制水稻抗白叶枯病多基因聚合新品系	谢留杰	台州市农业科学研究院	农业	2021-2023	市本级
8	21nya08	茶园土壤生态培肥技术及示范	杨万勤	台州学院	农业	2021-2023	市本级
9	21nya09	短低温甜樱桃种质资源挖掘及新品种选育	洪 莉	台州市农业科学研究院	农业	2021-2023	市本级
10	21nya10	柑橘果皮废渣中多甲氧基黄酮类成分的分离纯化	吴春艳	台州科技职业学院	农业	2021-2023	市本级

序号	项目编号	项目名称	项目负责人	承担单位	项目类别	起止时间	所在地
11	21nya11	生姜种质资源收集、评价和种质创新	陈孝赏	台州市农业科学研究院	农业	2021-2023	市本级
12	21nya12	海水养殖尾水循环利用技术研究	李利卫	台州市水产技术推广总站（台州市水产质量检测中心）	农业	2021-2023	市本级
13	21nya13	基于分子标记辅助技术选育水稻抗稻瘟病新品系	王 哉	台州市台农种业有限公司	农业	2021-2023	椒江区
14	21nya14	覆盆子酚酸和黄酮醇苷合成关键基因的鉴定与功能分析	陈 珍	台州学院	农业	2021-2023	市本级
15	21nya15	西瓜新品种‘双喜’选育及示范推广	陶永刚	台州市黄岩区农发种子有限公司	农业	2021-2023	黄岩区
16	21nya16	基于多元指纹图谱技术的大陈黄鱼产地溯源研究	邱继善	台州市食品检验检测中心	农业	2021-2023	市本级
17	21nya17	以摇蚊幼虫为诱食剂的水产饲料配方研究	徐慧君	台州学院	农业	2021-2023	市本级
18	21nya18	黄秋葵功能因子开发关键技术研究	祝子坪	台州学院	农业	2021-2023	市本级
19	21nya19	草莓炭疽病抗性种质及生物防治药剂筛选	邱莉萍	台州市农业科学研究院	农业	2021-2023	市本级
20	21nya20	台州凡纳滨对虾急性肝胰腺坏死病防治菌剂研究	钟永军	台州学院	农业	2021-2023	市本级
21	21nya21	柑橘害螨生防菌资源的发掘与致病性研究	杜丹超	浙江省柑橘研究所	农业	2021-2023	市本级
22	21nya22	葡萄大冠稀植节本增效技术研究及示范	庞一波	台州市农业科学研究院	农业	2021-2023	市本级

序号	项目编号	项目名称	项目负责人	承担单位	项目类别	起止时间	所在地
23	21nya23	柑橘中手性柚皮素的超声-酶解协同液质分析及单体功能特性研究	姚周麟	浙江省柑橘研究所	农业	2021-2023	市本级
24	21nya24	西兰花尾菜中小分子营养素的研究及食品原料开发	张 辉	台州科技职业学院	农业	2021-2023	市本级
25	21nyb01	海水池塘分区高效循环养殖模式构建	范建勋	三门县方俊水产养殖专业合作社	农业	2021-2023	三门县

附件 2:

2021 年台州市第一批社会发展科技计划项目

序号	项目编号	项目名称	负责人	单位名称	项目类别	起止时间	所在地
1	21ywa01	仿生型中药纳米载体体系人参皂苷 Rh2@PTX-MCL 的构建及对胶质瘤靶向递送、化疗增敏机制的研究	沈碧歆	浙江省台州医院	医卫	2021-2023	市本级
2	21ywa02	基于 NF-κB/COX-2 信号通路探讨 SIP 对血管内皮细胞炎症反应及凋亡的作用机制	阴艳萍	浙江省台州医院	医卫	2021-2023	市本级
3	21ywa03	区域内 ECMO 协作对 VA-ECMO 辅助患者预后影响的研究	张 胜	台州医院恩泽妇产医院	医卫	2021-2023	市本级
4	21ywa04	HOXC13 通过作用于 β-catenin/c-Myc 信号通路调控糖酵解促进宫颈癌细胞增殖迁移的机制研究	杨慧春	台州医院恩泽妇产医院	医卫	2021-2023	市本级
5	21ywa05	Dickkopf-3 调控 ACE2/Ang(1-7)/Mas 通路对冠心病的保护作用及相关机制研究	张 央	浙江省台州医院	医卫	2021-2023	市本级
6	21ywa06	LncRNA ZNF205-AS1/EGR4 反馈环通过 miR-138-5p/OCT4 通路调控 NSCLC 顺铂耐药机制的研究	徐有祖	浙江省台州医院	医卫	2021-2023	市本级
7	21ywa07	基于 CCL5/CCR5 信号通路探讨血液透析动静脉内瘘狭窄患者 VSMCs 表型转化及内膜增生的机制研究	刘慢慢	浙江省台州医院	医卫	2021-2023	市本级
8	21ywa08	miR-23 通过诱导 EMT 促进 CRC 侵袭转移的作用机制研究	方承锋	浙江省台州医院	医卫	2021-2023	市本级

序号	项目编号	项目名称	负责人	单位名称	项目类别	起止时间	所在地
9	21ywa09	子痫前期胎盘通过外泌体调控血管内皮细胞缺氧损伤的机制研究	金筱筱	浙江省台州医院	医卫	2021-2023	市本级
10	21ywa10	贝沙罗汀通过 Klf9/PPAR- γ 调控 ROS 代谢降低放射性皮肤损伤的作用机制研究	蔡卫超	浙江省台州医院	医卫	2021-2023	市本级
11	21ywa11	磁控纳米颗粒激活 M2 巨噬细胞分化促进创面修复的机制研究	朱俊逸	浙江省台州医院	医卫	2021-2023	市本级
12	21ywa12	通过靶向 LECT2-Tie1 信号通路调节肝癌肿瘤微环境增强索拉非尼治疗效果和机制研究	王斌锋	浙江省台州医院	医卫	2021-2023	市本级
13	21ywa13	FOXO3 调控 NF- κ B 信号通路抑制 NLRP3 炎症小体活化在骨关节炎中的作用机制研究	赵伟波	浙江省台州医院	医卫	2021-2023	市本级
14	21ywa14	SMURF1 通过抑制 FGFR2 多聚泛素化修饰对转移性肾细胞癌肿瘤微环境的调节作用及分子机制	张显军	浙江省台州医院	医卫	2021-2023	市本级
15	21ywa15	基于改良 MEWS 评分系统构建新型布尼亚病毒感染危重症早期识别模型的应用研究	陈巧玲	浙江省台州医院	医卫	2021-2023	市本级
16	21ywa16	希浦系统起搏与右室间隔/心尖部起搏致心肌重构的对比研究	程颖	浙江省台州医院	医卫	2021-2023	市本级
17	21ywa17	ox-CaMKII 介导线粒体功能调节参与金合素抗心肌缺血/再灌注损伤的机制研究	洪陈亮	台州恩泽医疗中心（集团）恩泽医院	医卫	2021-2023	市本级
18	21ywa18	B 细胞来源外泌体通过 snoRNA115 调控骨细胞分化治疗类风湿性关节炎的机制研究	杨洋	台州恩泽医疗中心（集团）恩泽医院	医卫	2021-2023	市本级
19	21ywa19	二甲双胍调控 RAGE 逆转 EMT 抑制胃癌侵袭转移的作用及机制	金丹	台州恩泽医疗中心（集团）恩泽医院	医卫	2021-2023	市本级

序号	项目编号	项目名称	负责人	单位名称	项目类别	起止时间	所在地
20	21ywa20	基于互联网+构建智慧型日间运行体系的研究	王敏霞	台州恩泽医疗中心（集团）恩泽医院	医卫	2021-2023	市本级
21	21ywa21	circPAG1/miR-630/EPHA2轴调控高糖诱导的晶状体上皮细胞损伤的机制研究	杨友谊	台州恩泽医疗中心（集团）恩泽医院	医卫	2021-2023	市本级
22	21ywa22	基于 IGF-1R/PD-L1 通路探讨金线莲苷对非小细胞肺癌的分子调控机制	胡冰杰	台州恩泽医疗中心（集团）恩泽医院	医卫	2021-2023	市本级
23	21ywa23	甲基乙二醛通过 GSK3 β -Fis1 信号轴介导成骨细胞凋亡在糖尿病性牙周炎中的机制研究	陈申国	台州恩泽医疗中心（集团）恩泽医院	医卫	2021-2023	市本级
24	21ywa24	PHLPP 经 MAPK/ERK/CASPASE 通路调控紫杉醇耐药肺癌细胞凋亡机制研究	林玲	台州恩泽医疗中心（集团）恩泽医院	医卫	2021-2023	市本级
25	21ywa25	共培养 OECs 及 BMSCs 的功能化水凝胶对大鼠 SCI 修复的实验研究	蔡清风	台州恩泽医疗中心（集团）恩泽医院	医卫	2021-2023	市本级
26	21ywa26	3D 打印个性化导板在人工全髋关节置换术髌臼侧重建的应用研究	泮宸帅	台州市中心医院（台州学院附属医院）	医卫	2021-2023	市本级
27	21ywa27	miR-1343-3p 通过靶向 ATG7抑制多发性骨髓瘤的自噬及凋亡的机制研究	郭艳荣	台州市中心医院（台州学院附属医院）	医卫	2021-2023	市本级
28	21ywa28	外泌体 miR-29a 通过 EPS15L1介导甲状腺乳头状癌侵袭转移的机制研究	张颖	台州市中心医院（台州学院附属医院）	医卫	2021-2023	市本级
29	21ywa29	侵袭性甲状腺乳头状癌的肿瘤免疫微环境和分子特征研究	范厉龙	台州市中心医院（台州学院附属医院）	医卫	2021-2023	市本级
30	21ywa30	AD 小鼠脑内 SLC40A1基因组蛋白甲基化和用 YHEDA 肽消减其甲基化而缓解 AD 研究	王增献	台州市中心医院（台州学院附属医院）	医卫	2021-2023	市本级
31	21ywa31	SphK1/S1PR1/RhoA 信号通路在蛛网膜下腔出血后早期脑损伤中的作用机制研究	冯路	台州市中心医院（台州学院附属医院）	医卫	2021-2023	市本级

序号	项目编号	项目名称	负责人	单位名称	项目类别	起止时间	所在地
32	21ywa32	miR-146a 调控 NF-κB 表达介导动脉粥样硬化的作用及机制研究	陶涛涛	台州市中心医院（台州学院附属医院）	医卫	2021-2023	市本级
33	21ywa33	基于 NLRP3 炎性体信号通路替格瑞洛对脓毒症心肌损伤的影响	徐利君	台州市中心医院（台州学院附属医院）	医卫	2021-2023	市本级
34	21ywa34	miRNA FCGBP 通过调控 M2 巨噬细胞极化促进卵巢癌细胞恶性进展的作用及分子机制	丁笑笑	台州市中心医院（台州学院附属医院）	医卫	2021-2023	市本级
35	21ywa35	基于 MDT 的综合性医院癌症患者安宁疗护的实践与研究	何彩娣	台州市立医院	医卫	2021-2023	市本级
36	21ywa36	基于 OCTA 评价玻璃体腔注射康柏西普治疗糖尿病视网膜病变黄斑水肿的临床疗效研究	金玲艳	台州市立医院	医卫	2021-2023	市本级
37	21ywa37	内分泌介导的 LncRNA H19 通过靶向 miR-20b-5p 调控乳腺癌细胞对顺铂的耐药性和肿瘤的生长	施文标	台州市立医院	医卫	2021-2023	市本级
38	21ywa38	多功能双载药纳米递药体系发挥“抑瘤护心”联合治疗乳腺癌的机制研究	王彬辉	台州市立医院	医卫	2021-2023	市本级
39	21ywa39	维拉帕米保护 ROS-钙离子紊乱所诱导脊髓损伤的作用机制研究	徐传华	台州市立医院	医卫	2021-2023	市本级
40	21ywa40	软骨细胞外泌体通过调控线粒体氧化应激损伤治疗骨关节炎的功能及机制研究	陈刚	台州市立医院	医卫	2021-2023	市本级
41	21ywa41	circ_ACAP2 通过调控 miR-488-3p/FSCN1 通路在胃癌增殖侵袭转移作用机制的研究	付承林	台州市第一人民医院	医卫	2021-2023	市本级
42	21ywa42	LncRNA-AC105118.1 竞争性结合 miR-665 调控 PPP2R2A 在结直肠癌发生发展中的作用机制研究	郑双	台州市第一人民医院	医卫	2021-2023	市本级

序号	项目编号	项目名称	负责人	单位名称	项目类别	起止时间	所在地
43	21ywa43	利用肱二头肌长头腱改良上关节囊重建在巨大不可修复肩袖撕裂的应用研究	陈伟达	台州市第一人民医院	医卫	2021-2023	市本级
44	21ywa44	人巨细胞病毒（HCMV）UL138蛋白在胃癌细胞中通过影响 BCL2/BECN1 相互作用激活自噬性细胞死亡	黄慧峰	台州市第一人民医院	医卫	2021-2023	市本级
45	21ywa45	UBE2Q1 通过 PI3K/AKT 通路调节胃癌细胞凋亡、增殖的机制研究	叶雅丽	台州市第一人民医院	医卫	2021-2023	市本级
46	21ywa46	LINC01197 通过 miR-516b-5p/SIRT3/FOXO1 通路促进肾结石发展的作用机制研究	林 谦	台州市第一人民医院	医卫	2021-2023	市本级
47	21ywa47	hsa-miR-3064-3p 调控 SRSF11 表达干预非小细胞肺癌进展的分子机制研究	陈 巍	台州市第一人民医院	医卫	2021-2023	市本级
48	21ywa48	新型3D 细胞共培养支架强化肝细胞功能构建肝细胞极性的实验研究	慕 宁	台州市第一人民医院	医卫	2021-2023	市本级
49	21ywa49	LncRNA AGAP2-AS1 通过 miR-16-5p/HMGA2/Wnt 轴调控胃癌的机制研究	叶丽君	台州市第一人民医院	医卫	2021-2023	市本级
50	21ywa50	台州地区缺血性脑卒中早期康复有效性和安全性的多中心评价及其临床应用研究	王利民	台州恩泽医疗中心（集团）路桥医院	医卫	2021-2023	市本级
51	21ywa51	miR-125b 靶 向 作 用 于 NLRP3/ASC/Caspase-1/IL-1 β 通路对缺血再灌注损伤 HCM 细胞的保护作用及机制	王锦栋	台州恩泽医疗中心（集团）路桥医院	医卫	2021-2023	市本级
52	21ywa52	基于调节气道多种炎症因子自制平喘止咳方剂改善儿童喘息性疾病肺功能的机制研究	俞慧君	台州恩泽医疗中心（集团）路桥医院	医卫	2021-2023	市本级
53	21ywa53	基于 NLRP3 炎性小体调控细胞焦亡介导人参皂苷 Rb1 的脑保护	何海娟	台州恩泽医疗中心（集团）路桥医院	医卫	2021-2023	市本级

序号	项目编号	项目名称	负责人	单位名称	项目类别	起止时间	所在地
54	21ywa54	阿魏酸钠调控 Nrf-2促进脊髓损伤功能修复及其机制研究	米爽	台州恩泽医疗中心（集团）路桥医院	医卫	2021-2023	市本级
55	21ywa55	miR-146a 通过靶向调控 IRAK1 基因促进后纵韧带细胞成骨分化在 OPLL 中的作用及其机制研究	叶灵超	台州恩泽医疗中心（集团）路桥医院	医卫	2021-2023	市本级
56	21ywa56	咪达唑仑通过 trpc3和 trpc5a 影响运动神经元突起的生长	应海峰	台州恩泽医疗中心（集团）路桥医院	医卫	2021-2023	市本级
57	21ywa57	胎儿及哺乳期二噁英暴露对小鼠子代类固醇激素的影响及其神经毒性作用	孙颖	台州恩泽医疗中心（集团）路桥医院	医卫	2021-2023	市本级
58	21ywa58	唾液皮质醇水平在重症患儿医源性戒断反应评估中的应用价值	鲍仕慧	台州市妇女儿童医院	医卫	2021-2023	市本级
59	21ywa59	基于围孕营养一日门诊的孕期营养管理路径构建及应用研究	张征	台州市妇女儿童医院	医卫	2021-2023	市本级
60	21ywa60	注意缺陷多动障碍儿童睡眠问题与社会功能的相关性研究	金晶晶	台州市妇女儿童医院	医卫	2021-2023	市本级
61	21ywa61	TGF-β通过 Smads 依赖和非 Smads 依赖途径调控银屑病宿主 Treg/Th17动态平衡的分子机制	吕曹华	台州市第二人民医院	医卫	2021-2023	市本级
62	21ywa62	精神科医院互联网+居家药学服务实践研究	王美娟	台州市第二人民医院	医卫	2021-2023	市本级
63	21ywa63	DNA 甲基化改变在辅助诊断和治疗酒精使用障碍的应用	庞军委	台州市第二人民医院	医卫	2021-2023	市本级
64	21ywa64	芪丹舒心汤对急性心肌梗死 PCI 术中无复流患者的心室重构及生存质量的影响	汤泽生	台州市中医院	医卫	2021-2023	市本级
65	21ywa65	ERAS 理念在老年髋部骨折手术患者超声引导下髂筋膜阻滞中的应用及对血清 Cor、IL-6水平的影响	张琛	台州市中医院	医卫	2021-2023	市本级

序号	项目编号	项目名称	负责人	单位名称	项目类别	起止时间	所在地
66	21ywa66	疏解少阳法针推联合治疗难治性突发性耳聋的随机对照研究	姜伟强	台州市中医院	医卫	2021-2023	市本级
67	21ywa67	新冠-流感病毒双联检测方法的开发利用研究	马哲	台州学院	医卫	2021-2023	市本级
68	21ywa68	基于 HIV 感染者队列的动脉粥样硬化发生发展规律及其炎症机制研究	陈潇潇	台州市疾病预防控制中心	医卫	2021-2023	市本级
69	21ywa69	白接骨有效成分提取及其抗炎抗菌功用的药理研究	魏春	台州职业技术学院	医卫	2021-2023	市本级
70	21hb01	医药废水深度处理技术的研究	李坚军	浙江工业大学台州研究院	环保	2021-2023	市本级
71	21hb02	长潭水库水体藻类状况监测及治理对策	高松	台州学院	环保	2021-2023	市本级
72	21hb03	台州市公共建筑碳减排潜力预测及减排途径研究	张俊强	台州职业技术学院	环保	2021-2023	市本级
73	21hb04	台州市城市河道水生态环境评价体系研究	齐鑫	台州学院	环保	2021-2023	市本级
74	21aqa01	新冠疫情医防融合 数字档案战略转型	张丹玲	台州市卫生健康委员会	防疫安全	2021-2023	市本级
75	21aqa02	台州地区台风残涡引发暴雨预报技术研究	高丽	台州市气象雷达站	防灾减灾	2021-2023	市本级

附件 3:

2021 年台州市第二批社会发展科技计划项目

序号	项目编号	项目名称	负责人	单位名称	项目类别	起止时间	所在地
1	21ywb01	RIP3通过 TLR4 / MyD88 / NF - κ B 信号通路对妊娠糖尿病小鼠胰岛素抵抗与炎症反应相关机制研究	金海红	浙江省台州医院	医卫	2021-2023	市本级
2	21ywb02	免疫检查点 VISTA 调控 T 细胞活化介导类风湿关节炎的作用机制	颜海希	浙江省台州医院	医卫	2021-2023	市本级
3	21ywb03	ILC3通过影响肠道微生物平衡调控先天性巨结肠相关小肠结肠炎的机制研究	黎胜苗	浙江省台州医院	医卫	2021-2023	市本级
4	21ywb04	恶性胆道肿瘤患者来源胆汁 ctDNA 中基因组拷贝数变异检测的研究	杨 健	浙江省台州医院	医卫	2021-2023	市本级
5	21ywb05	基于蛋白组学的脓毒症急性肾损伤早期诊断及启动 CRRT 治疗时机的临床研究	陈南瑾	浙江省台州医院	医卫	2021-2023	市本级
6	21ywb06	DC-10细胞在母胎免疫耐受中的作用及机制研究	陈琼媛	浙江省台州医院	医卫	2021-2023	市本级
7	21ywb07	AGAP2-AS1/AUF1/ATG5通路调控乳腺癌靶向治疗敏感性的机制研究	郑中秋	浙江省台州医院	医卫	2021-2023	市本级
8	21ywb08	NEK7介导 TLR4-NLRP3信号通路诱导 PBMC 活化在脓毒症患者的表达研究	刘均艳	浙江省台州医院	医卫	2021-2023	市本级
9	21ywb09	基于 ctDNA-NGS 构建复发/难治性 DLBCL 来那度胺耐药预测模型及验证研究	邵燕萍	浙江省台州医院	医卫	2021-2023	市本级
10	21ywb10	基于改良膜带-紫外固化转移系统快速制备未脱钙骨组织冰冻硬组织切片方法的建立及相关组织学评价的研究	郭宇华	浙江省台州医院	医卫	2021-2023	市本级

序号	项目编号	项目名称	负责人	单位名称	项目类别	起止时间	所在地
11	21ywb11	中性粒细胞性哮喘小鼠 YKL-40及 PI3K 信号通路表达变化及特异性免疫治疗的干预影响	李绍波	浙江省台州医院	医卫	2021-2023	市本级
12	21ywb12	LncRNA-AK023507通过 Wnt/ β -catenin 信号通路调节 CXCR7抑制甲状腺癌细胞转移的机制研究	蔡杨俊	浙江省台州医院	医卫	2021-2023	市本级
13	21ywb13	中枢5-羟色胺在脊髓损伤大鼠排尿功能障碍中的作用及机制研究	蔡永健	浙江省台州医院	医卫	2021-2023	市本级
14	21ywb14	助阳舒心方通过调节 BDNF/TrkB 通路抗抑郁作用及机制研究	吴宇锋	浙江省台州医院	医卫	2021-2023	市本级
15	21ywb15	EGFR 调控 CYP2A13在非小细胞肺癌发生中的分子机制研究	崔丹萍	浙江省台州医院	医卫	2021-2023	市本级
16	21ywb16	可视荧光定量分析与饮水试验评估对预防卒中后相关肺炎的差异性研究	谢晓梅	浙江省台州医院	医卫	2021-2023	市本级
17	21ywb17	影像学联合 CT 靶扫描预测肺纯磨玻璃结节侵袭性的研究	陈 盈	浙江省台州医院	医卫	2021-2023	市本级
18	21ywb18	基于神经网络和剂量/几何特征结合的放射治疗剂量预测研究	沈怡超	浙江省台州医院	医卫	2021-2023	市本级
19	21ywb19	CT影像学在胃癌隐匿性腹膜转移中的预测价值研究	陈金耀	浙江省台州医院	医卫	2021-2023	市本级
20	21ywb20	首发卒中老年患者社会关系质量、残疾接受度、述情障碍与康复状态的相关性研究	王卫珍	浙江省台州医院	医卫	2021-2023	市本级
21	21ywb21	PD-1/PD-L1信号通路在脓毒症中对 Treg/Th17平衡的调控作用研究	郭 君	浙江省台州医院	医卫	2021-2023	市本级
22	21ywb22	肺癌放疗中 IL-1 β 介导下的 iNOS-NO 信号通路影响 IDO1的作用机制研究	皮文虎	浙江省台州医院	医卫	2021-2023	市本级

序号	项目编号	项目名称	负责人	单位名称	项目类别	起止时间	所在地
23	21ywb23	双氢青蒿素通过 PI3K/Akt 信号通路改善肩关节囊纤维化的作用及机制研究	朱让腾	台州恩泽医疗中心（集团）恩泽医院	医卫	2021-2023	市本级
24	21ywb24	三氟拉嗪通过调节 AQP4 亚细胞分布抑制脑梗死后水肿的作用及机制研究	洪卫军	台州恩泽医疗中心（集团）恩泽医院	医卫	2021-2023	市本级
25	21ywb25	脓毒血症血浆早期预警标志物 T-UCRs 的筛选与鉴定	陈 鹏	台州恩泽医疗中心（集团）恩泽医院	医卫	2021-2023	市本级
26	21ywb26	MAOA/NRF2介导的 EMT 在结直肠癌进展及肝转移中的机制研究	王昆鹏	台州市中心医院（台州学院附属医院）	医卫	2021-2023	市本级
27	21ywb27	外泌体 miRNA-224-5p 靶向 TP63 调节乳腺癌对吉西他滨耐药的研究	赵 磊	台州市中心医院（台州学院附属医院）	医卫	2021-2023	市本级
28	21ywb28	bFGF 通过 Fyn 调控 Hippo 信号通路从而改善肝缺血再灌注损伤的机制研究	陈茜茜	台州市中心医院（台州学院附属医院）	医卫	2021-2023	市本级
29	21ywb29	MT2A 通过抑制 MSK1 激酶调控 FOXA1 转录介导结直肠癌肝转移的机制研究	林为东	台州市中心医院（台州学院附属医院）	医卫	2021-2023	市本级
30	21ywb30	大豆异黄酮激活海马 Nrf2-ARE 信号通路改善糖尿病认知功能障碍的作用和机制	柯博熙	台州市中心医院（台州学院附属医院）	医卫	2021-2023	市本级
31	21ywb31	弥漫大 B 细胞淋巴瘤 Tim-3/PD-1 表达的临床意义及靶向治疗研究	陈建霖	台州市中心医院（台州学院附属医院）	医卫	2021-2023	市本级
32	21ywb32	基于胞内 Ca2+稳态白藜芦醇协同氟康唑抗耐药白色念珠菌的作用研究	陈 旭	台州市中心医院（台州学院附属医院）	医卫	2021-2023	市本级
33	21ywb33	LncRNA uc003hxs 调控 PGK1 促进非小细胞肺癌化疗耐药的机制研究	丁 燕	台州市中心医院（台州学院附属医院）	医卫	2021-2023	市本级
34	21ywb34	miRNA-17-5p 通过 TLR4/NF-κB 通路调节 NLRP3 促进脓毒症焦亡的机制研究	卢光涛	台州市中心医院（台州学院附属医院）	医卫	2021-2023	市本级

序号	项目编号	项目名称	负责人	单位名称	项目类别	起止时间	所在地
35	21ywb35	LncRNA TTTY15调控 ZNF322介导的 MAPK 信号通路在烧伤创面愈合和炎症反应中的机制研究	汪乐	台州市中心医院（台州学院附属医院）	医卫	2021-2023	市本级
36	21ywb36	基于 CNR1 和 CNR2 靶点大麻二酚抗特异性皮炎机制研究	章欣	台州市中心医院（台州学院附属医院）	医卫	2021-2023	市本级
37	21ywb37	TROP2 调控 ISG15 促进甲状腺乳头状癌进展的机制研究	孙华丽	台州市中心医院（台州学院附属医院）	医卫	2021-2023	市本级
38	21ywb38	右美托咪定介导 miR-218-5p/SNX4 在老年结肠癌患者术后神经认知障碍中的作用机制研究	罗宇	台州市中心医院（台州学院附属医院）	医卫	2021-2023	市本级
39	21ywb39	5G 智慧病房交互系统在护理业务流程再造中的效能提升探究	冯莉梨	台州市中心医院（台州学院附属医院）	医卫	2021-2023	市本级
40	21ywb40	M1 巨噬细胞在鼻咽癌肿瘤微环境浸润中的功能及其机制	金巧智	台州市立医院	医卫	2021-2023	市本级
41	21ywb41	m6A 修饰的 circ-PPP1CB 通过海绵吸附 miRNA 调控膀胱癌发生发展的分子机制研究	蔡海荣	台州市立医院	医卫	2021-2023	市本级
42	21ywb42	KLF5 通过调节 lncRNA-ABHD11-AS1 影响胰腺癌 EMT 及机制研究	曹艳芳	台州市立医院	医卫	2021-2023	市本级
43	21ywb43	靶扫描 CT 表现为纯磨玻璃结节肺浸润性腺癌预测的新指标研究	许晓琴	台州市立医院	医卫	2021-2023	市本级
44	21ywb44	醉茄素 A 靶向抗氧化蛋白激活 ROS/MAPKs 通路诱导肝癌细胞空泡化死亡	花京剩	台州市立医院	医卫	2021-2023	市本级
45	21ywb45	下调 Linc01559 的工程化外泌体通过解除与 miR-607 的 ceRNA 机制、下调 YAP 蛋白表达，抑制胰腺癌侵袭和转移的基础研究	王威	台州市立医院	医卫	2021-2023	市本级
46	21ywb46	氢离子阻断 CCL5-CXCL4 异二聚体治疗急性心肌梗死缺血再灌注损伤及机制研究	张莉	台州市第一人民医院	医卫	2021-2023	市本级

序号	项目编号	项目名称	负责人	单位名称	项目类别	起止时间	所在地
47	21ywb47	脂肪干细胞来源细胞外基质促进大鼠皮瓣血管新生和成活的实验研究	程 茜	台州市第一人民医院	医卫	2021-2023	市本级
48	21ywb48	转录因子 NRF2调控 NEK7/NLRP3介导的细胞焦亡在脓毒症急性肾损伤中机制研究	丁国明	台州市第一人民医院	医卫	2021-2023	市本级
49	21ywb49	LncRNA LINC01194/miR-61/SED7对肺腺癌细胞生物学	王斌梁	台州市第一人民医院	医卫	2021-2023	市本级
50	21ywb50	静脉压差作用于活性氧物质产使扩张毛细血管闭合的机制研究	李 斌	台州市第一人民医院	医卫	2021-2023	市本级
51	21ywb51	低氧调控 HIF1-a- YAP 途径参与非小细胞肺癌铁死亡的机制研究	郑森中	台州市第一人民医院	医卫	2021-2023	市本级
52	21ywb52	MORC4在结直肠癌发生发展中的作用及分子机制研究	陈 慧	台州市第一人民医院	医卫	2021-2023	市本级
53	21ywb53	LncRNA DSG2-AS1通过 miR-377-5p/CCNB1促进宫颈癌的增殖侵袭转移机制研究	蒋亚萍	台州市第一人民医院	医卫	2021-2023	市本级
54	21ywb54	基于“互联网+”的基层医院“点-线-面-体”院前急救技能生态圈构建	毛慧萍	台州市第一人民医院	医卫	2021-2023	市本级
55	21ywb55	骨科患者术后下肢深静脉血栓的早期预警模型及其综合预防效果评价研究	王 安	台州恩泽医疗中心（集团）路桥医院	医卫	2021-2023	市本级
56	21ywb56	科教指标及相关因素在医学重点学科建设和管理中的关键作用研究	余青秧	台州恩泽医疗中心（集团）路桥医院	医卫	2021-2023	市本级
57	21ywb57	基于构建荷瘤 BALB/c 裸鼠原位膀胱癌模型 FN 介导姜黄素联合灌注化疗多药抵抗评价及其机制研究	陈振宇	台州恩泽医疗中心（集团）路桥医院	医卫	2021-2023	市本级
58	21ywb58	原创特色整脊手法加早期护理干预治疗急性腰损伤康复疗效及其力学机制研究	周慧青	台州恩泽医疗中心（集团）路桥医院	医卫	2021-2023	市本级

序号	项目编号	项目名称	负责人	单位名称	项目类别	起止时间	所在地
59	21ywb59	构建孕早期胎儿肾脏发育异常的差异基因表达谱	刘水清	台州市妇女儿童医院	医卫	2021-2023	市本级
60	21ywb60	孕早期免疫应答对新生儿听力的影响及机制探究	叶华富	台州市妇女儿童医院	医卫	2021-2023	市本级
61	21ywb61	血清 Hey、PAPP-A 水平与早产相关性及其预测价值的研究	蒋桔莲	台州市妇女儿童医院	医卫	2021-2023	市本级
62	21ywb62	音乐疗法加非营养性吸吮在新生儿 PICC 中的应用研究	贺茜	台州市妇女儿童医院	医卫	2021-2023	市本级
63	21ywb63	医院延续性护理结合规范化产后访视对产褥期母婴健康影响的研究	王婷瑶	台州市妇女儿童医院	医卫	2021-2023	市本级
64	21ywb64	穴位电刺激联合乳果糖治疗功能性便秘的疗效研究	徐佳婷	台州市第二人民医院	医卫	2021-2023	市本级
65	21ywb65	研究	陈王峰	台州市第二人民医院	医卫	2021-2023	市本级
66	21ywb66	精神科药源性肝病患者用药现状及药学干预研究	陈英颖	台州市第二人民医院	医卫	2021-2023	市本级
67	21ywb67	MNX1 通过 ATG7 介导鼻咽癌放疗抵抗的作用机制研究	于璐	台州市第二人民医院	医卫	2021-2023	市本级
68	21ywb68	短程辩证行为治疗对青少年非自杀性自伤行为的治疗效及情绪反应性调节作用的研究	汪晓静	台州市第二人民医院	医卫	2021-2023	市本级
69	21ywb69	糖皮质激素联合过敏煎对成人哮喘患者炎症反应和 FeNO 水平的影响及其相关性研究	陈苍宋	台州市中医院	医卫	2021-2023	市本级
70	21ywb70	基于 fMRI 探究井穴保健操治疗轻度认知功能障碍的脑效应机制	周靓	台州市中医院	医卫	2021-2023	市本级
71	21ywb71	体外冲击波结合经络辩证治疗急性期冻结肩的临床研究及对 TNF- α 、IL-6 的影响	何文全	台州市中医院	医卫	2021-2023	市本级
72	21ywb72	三黄糖肾康联合达格列净干预早期糖尿病肾病的研究	徐杰	台州市中医院	医卫	2021-2023	市本级

序号	项目编号	项目名称	负责人	单位名称	项目类别	起止时间	所在地
73	21ywb73	台州市椒江区颅脑损伤住院患者中引发精神障碍的流行病学相关因素调查	张志华	台州市中医院	医卫	2021-2023	市本级
74	21ywb74	Circ_0000260/miR-513a-3p/HK2轴调控有氧糖酵解在食管癌侵袭转移中的机制研究	姚军	台州学院	医卫	2021-2023	市本级
75	21ywb75	甘草苷对心肌缺血再灌注损伤的保护作用研究	陈雪	台州学院	医卫	2021-2023	市本级
76	21ywb76	小鼠基因功能关联网络和基因集功能关联分析系统的构建	陶雨恬	台州学院	医卫	2021-2023	市本级
77	21ywb77	FLNA 调控滋养细胞在子痫前期发病中的作用机制研究	杨晶金	台州学院	医卫	2021-2023	市本级
78	21ywb78	VDR 调控适应性胆管增生以减轻胆汁淤积性肝损伤的作用机制研究	马丽曼	台州学院	医卫	2021-2023	市本级
79	21ywb79	噻啉类小分子激酶抑制剂在人胰腺癌 Panc-1 和 Aspc-1 细胞中的靶点研究	刘古月	台州学院	医卫	2021-2023	市本级
80	21ywb80	野菊花基于胆固醇逆转途径对高脂血症作用研究	王婷	台州学院	医卫	2021-2023	市本级
81	21ywb81	药品不良反应监测数据分析系统及风险预警处置系统的开发	李卫红	台州市药品检验研究院	医卫	2021-2023	市本级
82	21ywb82	台州地产不同基原陈皮主要活性成分测定及质量差异研究	姜依依	台州市药品检验研究院	医卫	2021-2023	市本级
83	21ywb83	台州市学校结核病传播风险评估指标体系构建和风险管控策略研究	常玥	台州市疾病预防控制中心	医卫	2021-2023	市本级
84	21ywb84	非酒精性脂肪肝儿童内脂素与胰岛素抵抗、肝功能的关系	林琴	台州职业技术学院	医卫	2021-2023	市本级
85	21ywb85	院校模式结合的护理质量改善团队在提升基层医院护理质量中的实践研究	王丽君	台州市椒江区卫生进修学校	医卫	2021-2023	椒江区

序号	项目编号	项目名称	负责人	单位名称	项目类别	起止时间	所在地
86	21ywb86	基层医院疼痛管理评价指标体系的构建和调查研究	王为波	台州市椒江区白云街道卫生院	医卫	2021-2023	椒江区
87	21ywb87	《椒江区失独家庭“执手偕老”关爱帮扶项目问卷调查分析》	邢丹春	台州市椒江区白云街道卫生院	医卫	2021-2023	椒江区
88	21ywb88	台州市高危型人乳头瘤病毒基因分型检测在宫颈病变早期筛查中的应用价值	金慧晶	台州市椒江区妇幼保健院	医卫	2021-2023	椒江区
89	21ywb89	RT-PCR 检测在产 KPC 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌的诊断价值及 ROC 曲线分析	吴正海	台州市黄岩区中医院	医卫	2021-2023	黄岩区
90	21ywb90	五苓散治疗非酒精性脂肪性肝病的随机对照研究	张滨滨	台州市黄岩区中医院	医卫	2021-2023	黄岩区
91	21ywb91	垂直钢丝结合 Krackow 缝合治疗髌骨下极骨折研究	汪 涛	台州市黄岩区中医院	医卫	2021-2023	黄岩区
92	21ywb92	羟考酮对老年患者硬膜外阻滞时罗哌卡因镇痛效果的影响	王 坚	台州市博爱医院、台州博爱肿瘤医院	医卫	2021-2023	路桥区
93	21ywb93	基于纤维支气管镜技术肺泡灌洗液细胞因子和耐药基因在难治性支原体肺炎发生、发展和转归中的作用及机制研究	苏 杭	台州市路桥区第二人民医院医疗服务共同体	医卫	2021-2023	路桥区
94	21ywb94	肌触点疗法治疗带状疱疹后瘙痒的研究	党盛武	台州市路桥区中医院医疗服务共同体	医卫	2021-2023	路桥区
95	21ywb95	川芎嗪抗心肌缺血再灌注的效果及其机理研究	施伟林	台州市路桥区第二人民医院	医卫	2021-2023	路桥区
96	21ywb96	急性加重表型慢阻肺患者外周血 PBMCs 自噬与 Th17/Tregs 变化及体外干预研究	杨平满	临海市第一人民医院	医卫	2021-2023	临海市
97	21ywb97	加味枳术汤联合埋线及生物反馈治疗气虚型盆底失弛缓型便秘的临床研究	扈小健	临海市中医院	医卫	2021-2023	临海市
98	21ywb98	针刺蝶腭神经节联合穴位贴敷治疗过敏性鼻炎的临床观察	任莉赞	临海市中医院	医卫	2021-2023	临海市

序号	项目编号	项目名称	负责人	单位名称	项目类别	起止时间	所在地
99	21ywb99	不同无创机械通气方式对呼吸衰竭患者疗效及下呼吸道菌群和炎症因子的影响	胡晓丽	临海市第二人民医院	医卫	2021-2023	临海市
100	21ywb100	铜绿假单胞菌及其耐药模式对 COPD 急性加重期患者临床预后的影响	胡余敏	临海市第一人民医院	医卫	2021-2023	临海市
101	21ywb101	穴位埋线治疗帕金森病的临床效果研究	王一行	临海市第一人民医院	医卫	2021-2023	临海市
102	21ywb102	基于 DNA 甲基化等多指标检测技术开展台州市肠癌早期筛查的研究	许正国	临海市第一人民医院	医卫	2021-2023	临海市
103	21ywb103	恩格列净通过 KEAP1/NRF2轴抑制巨噬细胞焦亡进而延缓动脉粥样硬化进展	马云霞	临海市中医院	医卫	2021-2023	临海市
104	21ywb104	胃蛋白酶原、幽门螺旋杆菌检测在胃癌筛查中的价值研究	陈 好	临海市第一人民医院	医卫	2021-2023	临海市
105	21ywb105	代谢综合征合并上尿路结石患者结石成分与复发预防的研究	王 辉	临海市第一人民医院	医卫	2021-2023	临海市
106	21ywb106	胃镜下洗胃联合血液灌流抢救重症有机磷农药中毒患者的临床应用研究	邵绍鲲	浙江省临海市第二人民医院	医卫	2021-2023	临海市
107	21ywb107	超声引导在基层医院神经阻滞及痛点阻滞治疗中的应用研究	张 群	临海市第二人民医院	医卫	2021-2023	临海市
108	21ywb108	应用人工智能技术建立婴儿哭声需求识别体系的研究	姚联珠	临海市妇幼保健院	医卫	2021-2023	临海市
109	21ywb109	预见性护理预防维持性血液透析患者动静脉内瘘并发症的价值研究	林华珍	临海市第一人民医院	医卫	2021-2023	临海市
110	21ywb110	药灸盒治疗骨科术后尿潴留疗效观察	张美琴	临海市中医院	医卫	2021-2023	临海市
111	21ywb111	妥协性亚肺切除和体部立体定向放射治疗(SBRT)在不适合肺叶切除早期非小细胞肺癌中的应用研究	黄海涛	台州市肿瘤医院	医卫	2021-2023	温岭市

序号	项目编号	项目名称	负责人	单位名称	项目类别	起止时间	所在地
112	21ywb112	基于低氧下探索木犀草素-Zn 配合物抑制肿瘤相关巨噬细胞侵袭和迁移的机制研究	方斌波	温岭市第一人民医院	医卫	2021-2023	温岭市
113	21ywb113	单臂评价 SBRT 联合使用替雷利珠单抗与粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子治疗晚期非小细胞肺癌的 II 期临床研究	尤光贤	台州市肿瘤医院	医卫	2021-2023	温岭市
114	21ywb114	p53调控长链非编码 RNA MALAT1促进乳腺癌细胞增殖的机制研究	缪宇锋	温岭市第一人民医院	医卫	2021-2023	温岭市
115	21ywb115	MSC 源性外泌体通过 microRNA-30靶向 Runx2抑制血管钙化的作用及机制研究	王双双	温岭市第一人民医院	医卫	2021-2023	温岭市
116	21ywb116	丹参酮 IIA 调控脊髓损伤后神经炎症的信号通路研究	林 斌	台州市中西医结合医院	医卫	2021-2023	温岭市
117	21ywb117	红景天苷通过 PPAR-γ依赖的 AMPK 和 NF-κB 通路缓解肺纤维化	邵海燕	温岭市第一人民医院	医卫	2021-2023	温岭市
118	21ywb118	台州地区老年性骨质疏松患者的代谢组学及其与肠道菌群宏基因组学关联的研究	胡斯旺	温岭市第一人民医院	医卫	2021-2023	温岭市
119	21ywb119	AMPK、TSC1/2、BAG3蛋白在帕金森病炎症调控中的作用机制研究	应忠明	台州市中西医结合医院	医卫	2021-2023	温岭市
120	21ywb120	基于肠道和肠道微生态研究抗生素暴露对哮喘发病的影响及作用机制	莫妙军	温岭市妇幼保健院	医卫	2021-2023	温岭市
121	21ywb121	脊柱微调手法联合微针刀治疗神经根型颈椎病临床观察	王海梁	温岭市中医院	医卫	2021-2023	温岭市
122	21ywb122	一个胆汁淤积家系致病基因鉴定及功能研究	王 位	温岭市中医院	医卫	2021-2023	温岭市
123	21ywb123	肠道微生物及代谢物在多感官融合训练中对阿尔茨海默症的作用机制研究	郭洁洁	温岭市第一人民医院	医卫	2021-2023	温岭市

序号	项目编号	项目名称	负责人	单位名称	项目类别	起止时间	所在地
124	21ywb124	尿液代谢组学在前列腺癌中的诊断与预后价值研究	占习双	温岭市中医院	医卫	2021-2023	温岭市
125	21ywb125	肠道菌群在卵巢癌患者及化疗过程中的变化及其对化疗疗效影响的初步研究	范云龙	温岭市第一人民医院	医卫	2021-2023	温岭市
126	21ywb126	肠杆菌高度耐受β-内酰胺类药物的分子机制研究	潘 玮	玉环市人民医院	医卫	2021-2023	玉环市
127	21ywb127	抗生素对重症患者肠道内短链脂肪酸和肠屏障的影响及不同碳水化合物化合物的干预作用	陈增瑞	玉环市人民医院	医卫	2021-2023	玉环市
128	21ywb128	ATP 合酶 C 亚基在缺血性心脏病患者血清中的表达及临床意义	黄大伟	玉环市人民医院	医卫	2021-2023	玉环市
129	21ywb129	可溶性生长刺激表达基因2蛋白（sST2）在心力衰竭患者危险分层和预后评估中的应用研究	苏振华	玉环市第二人民医院	医卫	2021-2023	玉环市
130	21ywb130	基于健康背景MMC“1+X”的分层管理模式对2型糖尿病患者随访效果研究	孔蓓蕾	玉环市第二人民医院	医卫	2021-2023	玉环市
131	21ywb131	探究脓毒症中 RNA 结合蛋白的功能及分子调控	周朝阳	玉环市人民医院	医卫	2021-2023	玉环市
132	21ywb132	类风湿性关节炎外周血中 Fgl2 的变化及其应用	黄 蓉	玉环市人民医院	医卫	2021-2023	玉环市
133	21ywb133	支气管肺泡灌洗辅助抗感染治疗对重症肺炎患者肺功能、血气指标及炎症因子水平的影响研究	严利华	玉环市人民医院	医卫	2021-2023	玉环市
134	21ywb134	他汀对慢性非缺血性心力衰竭及脂氧素 A4 的影响及机制研究	季谱经	玉环市第二人民医院	医卫	2021-2023	玉环市
135	21ywb135	国家药品集采对慢病患者用药行为的影响研究	郑晓秋	玉环市人民医院	医卫	2021-2023	玉环市
136	21ywb136	血小板与淋巴细胞比值对小于32周早产儿支气管肺炎发育不良的预测价值	张希希	玉环市人民医院	医卫	2021-2023	玉环市
137	21ywb137	应用监测性教育对2型糖尿病患者血糖达标的影响	梁 瑶	浙江省玉环市第二人民医院	医卫	2021-2023	玉环市

序号	项目编号	项目名称	负责人	单位名称	项目类别	起止时间	所在地
138	21ywb138	呼吸机相关肺炎最常见七种病原体多重PCR-毛细管电泳检测平台的建立	王亚飞	天台县人民医院	医卫	2021-2023	天台县
139	21ywb139	基于网络药理学模式探索五味子乙素以MAPK1/SRC 为双核心的抗胰腺癌机制	周喜洋	天台县人民医院	医卫	2021-2023	天台县
140	21ywb140	茅莓醇提取物调控铁死亡途径减轻肝硬化的作用及机制研究	王 果	天台县人民医院	医卫	2021-2023	天台县
141	21ywb141	超声引导下高位髂筋膜阻滞在老年髋部骨折手术超前镇痛中的研究	谢书洋	天台县人民医院	医卫	2021-2023	天台县
142	21ywb142	天台县老年人群艾滋病流行特征及干预效果评估研究	葛君华	天台县疾病预防控制中心	医卫	2021-2023	天台县
143	21ywb143	各种危险因素在严重多发伤继发性呼吸窘迫综合征相关危险性因素性研究	金 琦	天台县人民医院	医卫	2021-2023	天台县
144	21ywb144	桥甲康平方对桥本甲状腺炎的临床研究及抑郁情绪的影晌	朱媛雯	天台县中医院	医卫	2021-2023	天台县
145	21ywb145	螺旋CT小肠成像在克罗恩病活动度评估的应用价值	金 一	天台县人民医院	医卫	2021-2023	天台县
146	21ywb146	体外膈肌起搏联合重组人生长激素在重症慢性阻塞性肺疾病中的治疗作用研究	朱永吉	仙居县人民医院	医卫	2021-2023	仙居县
147	21ywb147	隔药研灸治疗围绝经期失眠症的随机对照研究	应 一	仙居县人民医院	医卫	2021-2023	仙居县
148	21ywb148	雷公藤多苷激活自噬发挥对糖尿病肾病足细胞保护作用机制研究	徐志勇	仙居县人民医院	医卫	2021-2023	仙居县
149	21ywb149	医共体模式下慢性阻塞性肺疾病社区管理模式研究	吴武军	仙居县疾病预防控制中心	医卫	2021-2023	仙居县
150	21ywb150	基于MDT模式下的营养干预对神经重症患者营养状况、神经功能康复及临床结局的影响研究	沈岳松	仙居县人民医院	医卫	2021-2023	仙居县

序号	项目编号	项目名称	负责人	单位名称	项目类别	起止时间	所在地
151	21ywb151	中药经方增液承气汤在治疗慢性阻塞性肺病并发便秘的应用研究	柴一杰	仙居县中医院	医卫	2021-2023	仙居县
152	21ywb152	基于 ASA、CCI 评分的高龄髌股部骨折患者快速诊疗通道的建立	杨国栋	仙居县人民医院	医卫	2021-2023	仙居县
153	21ywb153	区域“胸痛中心建设”对我县“急性心肌梗死”急性期死亡率的影响及有效性研究	朱 赟	仙居县人民医院	医卫	2021-2023	仙居县
154	21ywb154	Circ-GPC3通过调控细胞可塑性促进肝细胞癌MVI 的分子机制研究	叶将伟	三门县人民医院	医卫	2021-2023	三门县
155	21ywb155	AP-1通过 Hippo 通路调控胃癌细胞侵袭转移的作用机制	刘祖国	三门县人民医院	医卫	2021-2023	三门县
156	21ywb156	MYBL2/UBE2C 调控结肠癌细胞有丝分裂促进肿瘤增殖的机制研究可行性报告	王义长	三门县人民医院	医卫	2021-2023	三门县
157	21ywb157	紫草素通过 miR-181c 靶向调节 NCAPG 抑制肝癌细胞增殖的机制研究	叶亚丽	三门县人民医院	医卫	2021-2023	三门县
158	21ywb158	经尿道前列腺汽化剝切联合 Nesbit 法前列腺切开后在小体积前列腺合并膀胱出口梗阻治疗中的应用	陈惠萍	三门县人民医院	医卫	2021-2023	三门县
159	21ywb159	丹参酚酸 B 通过调节 Nrf2信号通路减弱顺铂诱导心肌损伤和氧化应激的作用机制研究	吴亚萍	三门县人民医院	医卫	2021-2023	三门县
160	21ywb160	三种不同针数系统穿刺联合 mpMRI 与经直肠超声认知融合靶向穿刺对前列腺癌诊断价值的对比研究	章周梁	三门县人民医院	医卫	2021-2023	三门县
161	21ywb161	基于影像学对早期胰头癌精准诊断价值的研究	叶文海	三门县人民医院	医卫	2021-2023	三门县
162	21aqb01	低中高压全覆盖智能高效车载消防泵关键技术装备研发	曹璞钰	江苏大学流体机械温岭研究院	消防安全	2021-2023	温岭市

附件 4:

2021 年台州市科技计划软科学研究项目

序号	项目编号	项目名称	项目负责人	承担单位	项目类别	起止时间	所在地
1	21rkx01	台州科技成果转化主要障碍及对策研究	项宪平	台州北大科技园有限公司	软科学研究	2021-2022	市本级
2	21rkx02	长三角一体化视角下提升台州产学研合作绩效评价研究	尤娅萍	台州科技职业学院	软科学研究	2021-2022	市本级
3	21rkx03	台州创建国家创新型城市的建设评价与路径选择研究	张 博	台州科技职业学院	软科学研究	2021-2022	市本级
4	21rkx04	台州市医疗器械产业现状及对策研究	黄 丹	台州市产品质量安全检测研究院	软科学研究	2021-2022	市本级
5	21rkx05	台州创新人才引育留机制研究	黄 灿	台州学院	软科学研究	2021-2022	市本级
6	21rkx06	全产业链背景下台州产业创新服务综合体运行绩效评价与管理研究	吴 娟	台州学院	软科学研究	2021-2022	市本级
7	21rkx07	长三角一体化战略背景下台州产业协同发展机制与路径研究	陈 灵	台州职业技术学院	软科学研究	2021-2022	市本级
8	21rkx08	深化科技特派员制度推进台州乡村振兴的实践与探索	朱 丹	台州职业技术学院	软科学研究	2021-2022	市本级

台州市科学技术局办公室

2021 年 6 月 25 日印发

台州学院科研项目申报书

(理工类)

课题类别 培育基金

学科分类 肝胆外科

课题名称 肝癌微波消融激发机体 NK
细 胞 抗 肿 瘤 免
疫应答的研究

成果形式 论文及研究报告

负 责 人 江 浩

所在部门 台州市中心医院肝胆外科

联系电话 13666827682

2018 年 09 月

申请者的承诺:

我对本人填写的本表各项内容的真实性负责, 保证没有知识产权的争议。如获立项, 我承诺以本表为有约束力的协议, 遵守台州学院科研管理的有关规定, 按计划认真开展研究工作, 取得预期研究成果。

申请者 (签章):

年 月 日

所在部门承诺:

本部门对申请者填写的各项内容的真实性负责, 保证没有知识产权的争议。如获立项, 承诺以本表为有约束力的协议, 遵守学校的有关规定, 为本课题研究提供必要的支持, 并做好课题研究的协调和管理工作, 对本课题的完成提供信誉保证。

单位 (盖章):

年 月 日

填表说明:

1. 本表从网上下载后,要求一律用计算机填写, A4 纸打印。
2. 封面上的“课题类别”、“学科分类”以及“成果形式”等栏目的填写应与数据表选择的内容一致。
3. 数据表中“学科分类”栏目的填写, 请直接在选中的分类编号上打√。

一、数据表

课题名称	肝癌微波消融激发机体 NK 细胞抗肿瘤免疫应答的研究						
课题类别	1.培育基金 <input checked="" type="checkbox"/> 2.优秀青年基金 3.杰出青年基金						
科研机构或学科名称	台州市中心医院（台州学院附属医院）肝胆外科/台州市普外科重点实验室						
学科分类	理工类						
负 责 人	江浩	性别	男	民族	汉	出生日期	1983. 09. 23
行政职务	无	专业职称		主治医师		研究专长	肝脏肿瘤
最后学历	硕士	最后学位		硕士		所在部门	肝胆外科
联系电话	13666827682			E-mail: jiangh@tzzxyy.com			
主 要 参 加 者（同期成员参与项目次数符合规定）							
姓 名	性别	出生日期	职称	所在部门	项目分工		
莫经刚	男	1963. 8. 27	主任医师	肝胆外科	实验设计及病例收集		
金冲	男	1975. 4. 05	副主任医师	肝胆外科	实验设计及病例收集		
张亚琼	女	1979. 3. 05	副主任技师	检验科	标本采集及结果分析		
冯一浮	男	1990. 5. 19	住院医师	肝胆外科	标本采集及临床资料随访		
王宏飞	男	1978. 11. 2	助理研究员	精准实验室	数据总结分析		
研究年限	2 年		预计完成时间		2021 年		
预期成果（包括论文、专利、专著、转入的省部级以上项目、省部级以上成果奖励、人才培养、为政府部门提供决策参考、经济社会效益，500 汉字以内）							

- (1) 明确 NK 细胞在肝癌抗肿瘤免疫中的重要作用，为肝癌的免疫治疗提供依据。
- (2) 明确肝癌微波消融使 NK 细胞激活的证据，阐明肝癌微波消融在肝癌治疗过程中的免疫相关作用机制。
- (3) NK 细胞数量及功能作为肝癌微波消融术后复发的判断指标，为肝癌预后判断提供参考。
- (4) 发表论文 1-2 篇。

二、课题正文（培育项目限 8000 字以内，优秀青年、杰出青年项目限 15000 字以内，可加页）

培育项目正文

1. **项目名称：**肝癌微波消融激发机体 NK 细胞抗肿瘤免疫应答的研究

2. **研究工作的科学意义**（研究意义、国内外研究现状及发展动态分析，需结合科学研究发展趋势来论述科学意义；或结合经济和社会发展中迫切需要解决的关键科技问题来论述其应用前景）

原发性肝癌（HCC）是全球第 5 位、中国第 3 位最常见的癌症[1]。据国际癌症研究中心(IARC)估计，2012 年全球肝癌发病数为 78.2 万人，其中约 55%发生在中国，即中国肝癌发病 43 万人， 统计显示 2012 年中国成年人中 17.4%的癌症死亡病例来自肝癌。台州市疾控中心发布了 2017 年肿瘤监测数据，全市癌症新发病例数为 24556 例，相当于平均每天有 67 人被新确诊为癌症；全市癌症死亡数 11181 例，相当于平均每天约有 31 人死于癌症，自 2009 年起，癌症始终位居台州市民死因的首位，其中肝癌死亡率居第二位，肝癌根治性治疗手段主要包括手术切除，肝移植及局部消融治疗，因为肝癌起病隐匿，发现时往往都是中晚期，而且很多肝癌患者肿瘤多发或合并有严重的肝硬化，仅有少部分患者适合做肝切除或移植[2]，大量文献报道[3、4、5]表明对直径 ≤ 5 cm 的肝脏肿瘤局部消融治疗其治疗远期生存率可与手术切除相媲美，但局部消融治疗相较传统手术的具有微创、安全、经济、痛苦小等优势，尤其适合那些无法耐受手术及复发和转移的肝癌患者。

微波消融是肝癌局部消融的常用形式，微波消融将特制的微波针穿刺到肿瘤中心区域，释放微波磁场使周围的分子高速旋转运动并摩擦升温，从而使肿瘤组织凝固、脱水坏死。微波消融治疗可以使肝脏肿瘤组织发生不可逆

性凝固性坏死并残留在体内而不必取出，且周围正常肝组织极少或不受损伤，这就充分显示了微创治疗的目的，减少患者的治疗痛苦，明显改善患者预后，提高术后生活质量，目前部分研究还发现热消融通过多种免疫调节机制激发了机体的特异性抗肿瘤免疫作用，这意味着热消融技术不仅是一种肿瘤局部控制手段，消融还可以激发系统免疫，潜力巨大。因此微波消融的免疫调节机制正成为热消融领域的研究新热点。

自然杀伤细胞（natural killer cell, NK）是天然免疫系统的重要组成部分，在宿主防御肿瘤发生中发挥关键作用，NK 细胞是一类独立的淋巴细胞亚群，与 T 细胞和 B 细胞不同的是 NK 细胞不需要特异性的抗原刺激就可以杀伤靶细胞，具有免疫清除和免疫监视等功能。癌细胞发生受到 NK 细胞和免疫系统其他成员的密切监视。除了直接杀死肿瘤细胞的能力外，NK 细胞还能够释放免疫调节细胞因子，这些细胞因子可激活先天免疫系统和适应性免疫系统的白细胞[6]。肝脏作为天然免疫优势器官，含有数量庞大的 NK 细胞。不幸的是，肝癌患者 NK 细胞数量下降，而且其细胞毒性受到显著抑制[7]，NK 细胞的功能缺陷以及数量的减少可能是抗肿瘤免疫反应失败的原因。理论上讲，肝癌患者可以从 NK 细胞的再激活及数量上升中受益。近年来，肿瘤的免疫疗法在临床研究等方面取得了巨大的进展，但主要的研究都是针对特异性免疫系统中 T 细胞等展开的。然而，随着对属于固有免疫系统的 NK 细胞研究的深入，其在肿瘤免疫中的作用越来越受到重视。最近，一项研究表明，射频消融（RFA）可以激活 HCC 患者的外周血循环 NK 细胞[8]。两项正在进行的临床试验正在尝试评估 NK 细胞治疗联合肝切除术（NCT02008929）或肝移植治疗原发性肝癌（NCT01147380）。尽管有大量确凿的证据表明 NK 细胞在抗肿

瘤反应中的作用，但是关于肝癌微波消融激发机体 NK 细胞抗肿瘤免疫应答的国内外研究较少，而且热消融对 NK 细胞的影响的信息都是初步的。本研究通过对肝癌患者与健康群体的 NK 细胞数量及功能对比，以及肝癌患者微波消融前后 NK 细胞数量及功能对比，探寻肝癌微波消融激发机体 NK 细胞抗肿瘤免疫应答的机制，为肝癌的免疫治疗提供新的思路。

参考文献：

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A (2012) Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 62(1): 10-29.
2. Ren H, Enrique Campos-Nanez, Ziv Yaniv, Filip Banovac, Nobuhiko Hata, et al. Treatment Planning and Image Guidance for Radiofrequency Ablation of Large Tumors. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics* 18(3): 920-928.
3. Huang J, Yan L, Cheng Z et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010;252(6):903–912.
4. Lee H, Suh K, Kim H et al. A prospective randomized study comparing radiofrequency ablation and hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2014;60:855A–856A.
5. Kayvan Mohkam ,Paul-Noël Dumont ,Anne-Frédérique Manichon et al. No-touch multipolar radiofrequency ablation vs. surgical resection for solitary hepatocellular carcinoma ranging from 2 to 5 cm. *Hepatology*. 2018;68: 1172-1180.
6. Subleski JJ, Hall VL, Back TC, Ortaldo JR, Wiltout RH. Enhanced antitumor response by divergent modulation of natural killer and natural killer T cells in the liver. *Cancer Res*. 2006;66:11005-11012.
7. L. Cai, Z. Zhang, L. Zhou et al., Functional impairment in circulating and intrahepatic NK cells and relative mechanism in hepatocellular carcinoma patients. *Clinical Immunology*, 2008;129;3: 428–437.
8. A. Zerbini, M. Pilli, D. Laccabue, G. Pelosi, A. Molinari, E. Negri, et al. Radiofrequency thermal ablation for hepatocellular carcinoma stimulates autologous NK-cell response. *Gastroenterology*. 2010; 138: 1931-1942.

3. 本项目研究目标，及其与申请者研究工作长期目标的关系

3.1 研究目标

(1) 分析肝癌微波消融在激发机体抗肿瘤免疫的作用，特别是研究 NK 细胞在其中扮演的重要角色，为肝癌的临床治疗，特别是肝癌的免疫治疗提供新的思路。

(2) 对比正常人和肝癌微波消融病人外周血的 NK 细胞的数量及功能，并数据进行分析，找到肝癌微波消融使 NK 细胞激活的证据，进一步丰富肝癌微波消融在肝癌治疗过程中的免疫相关作用机制。

(3) 通过临床资料的随访，深入探索 NK 细胞在肝癌细胞免疫的作用，了解 NK 细胞数量及功能是否可以作为肝癌微波消融术后复发的判断指标，为肝癌预后判断提供重要临床指导价值。

3.2 与研究工作长期目标的关系

(1) 通过全方位的深入研究，阐明肝癌微波消融激发机体 NK 细胞抗肿瘤免疫的机制。

(2) 结合肝癌微波消融存在激发机体 NK 细胞抗肿瘤免疫的特征，扩大样本和人群探索，探索 NK 细胞作为肝癌免疫治疗的可行性及其临床应用价值。

(3) 通过扩大样本和人群探索，明确 NK 细胞数量及功能是否可以作为肝癌发生及术后复发的判断指标。

(4) 通过本课题对肝癌微波消融激发机体 NK 细胞抗肿瘤免疫应答机制研究和探索，培育省市级课题。

4. 项目研究内容、研究方案和进度安排 (包括有关方法、技术路线、实验手段、关键技术等说明, 年度研究计划)

4.1 项目研究内容：

(1) 对比肝癌与健康人群外周血 NK 细胞数量及功能的差异。

(2) 对比微波消融治疗肝癌患者术前与术后外周血 NK 细胞数量及功能的差异。

(3) 随访观察肝癌微波消融术后复发转移患者其外周血 NK 细胞数量及功能的变化。

4.2 项目研究方案：

(1) 收集有乙肝病史的行微波消融治疗的肝癌患者 30 例，对照组选取与肝癌患者的年龄、性别相匹配的健康个体，本研究取血样获得伦理委员会批准，并签署知情同意书。

(2) 肝癌微波消融，局部消融治疗在腹腔镜直视下或 B 超引导下经皮或者经穿刺孔在微波消融的瘤体内插入微波固化针。输出功率为 50-60 瓦。治疗时间 5-15 分钟，对于小于 3cm 的病灶行单针单点穿刺，一次消融完成，对于大于 3cm, 小于 5cm 的病灶行多针多点穿刺，并根据 B 超实时评价治疗效果，消融后病灶回声消失变为片状强回声伴声影且强回声逐渐退去，最后根据 B 超确认病灶完全消融后消融针道拔针。临床评估患者并在消融后 1 个月用对比增强 CT 评估 HCC 结节是否完全坏死，然后分别通过对比增强超声和 CT 扫描每 3 和 6 个月评估一次。

(3) 外周血淋巴细胞计数，肝癌微波消融患者术前前一天，术后第一周，术后第四周，健康人群及肿瘤复发患者进行外周血淋巴细胞亚群（CD4⁺，CD8⁺ T 细胞，B 细胞和 NK 细胞）的绝对计数。将血液吸入 4.5mL EDTA 管中。使用以下单克隆抗体组合：CD3-异硫氰酸荧光素（FITC）/ CD8-藻红蛋白（PE）

/ CD45- peridinin 叶绿素蛋白 (PerCP) / CD4-别藻蓝蛋白 (APC), CD3-FITC / CD19-PE / CD45- PerCP 和 CD3-FITC / CD16 / 56-PE / CD45-PerCP (BD Biosciences, San Jose, CA)。将 50m 血液加入 20 μ L 每种抗体组合中, 并在 Trucount 管 (BD Biosciences) 中在室温下避光孵育 15 分钟。孵育后, 用 450 μ L FACS 裂解溶液裂解红细胞。再孵育 15 分钟后, 在 BD Biosciences 流式细胞仪上获得样品。用软件测定绝对细胞计数。

(4) 外周血单个核细胞 (PBMC) 的分离和 NK 细胞的分离, 采集入选患者与健康人外周静脉血, 用肝素钠抗凝, 全血离心去除血浆; 用磷酸盐缓冲液 (PBS) 稀释 1 倍, 加至淋巴细胞分离液 (购自上海匿信化学试剂公司) 上层, 2500 r / min 离心 25 min, 取中间白膜层 (即单核细胞和淋巴细胞富集层), PBS 洗涤 2 遍, 得到 PBMC。将 PBMC 在室温下在黑暗中与以下抗体的组合孵育 15 分钟: CD56-FITC, CD56-APC, CD16-FITC, CD3-PerCP (BD Biosciences-Pharmingen), NKG2D-PE, NKG2A-PE (R&D Systems), Inc., Minneapolis, MN) 和 NKp46-PE, NKp30-APC, CD158a-FITC, CD158b-PE, CD158e-FITC (Miltenyi Biotec), 固定和透化的细胞用 Ki67-FITC (BD) 染色, 用磷酸盐缓冲盐水, 0.1% 胎牛血清洗涤细胞, 并立即在 BD Biosciences 流式细胞仪 (FACSCalibur) 上使用 CellQuest 软件进行分析。

(5) NK 细胞脱颗粒和干扰素 (IFN) γ 分泌水平的检测, PBMC 在分别含佛波酯 (PMA, 25 ng / ml) 和离子霉素 (1 pg / ml) 或 K562 细胞的 RPMI 1640 (含体积分数 10% 胎牛血清) 培养液中活化 5 h, 同时加入 FITC 标记的 CD107a 抗体细胞再进行表面抗体染色, 破膜和胞内 IFN γ 染色, 通过 FACSCalibur 流式细胞仪和 CellQuest 软件进行检测和分析。

(6) NK 细胞杀伤活性检测，靶细胞选用 NK 细胞的效应细胞 K562。PBMC 经过白细胞介素(IL)-2(200 U / ml)过夜活化，与 CFSE 标记的 K562 细胞以不同的效靶比(30: 1、10: 1、3: 1)混合共培养，单独的 K562 细胞作为对照以检测自发的凋亡情况。培养 4 h，细胞通过放线菌素 D(7-AAD)染色(1 g / m. 1)，再进行 FACSCalibur 流式细胞仪检测。

4.3 进度安排:

2019 年度(2019. 1-2019. 12)工作:

收集临床微波消融治疗的肝癌患者及健康人群的血液样本，通过实验，分析健康人群和肝癌患者术前其 NK 细胞数量及功能上的差别。分析肝癌患者术前及术后其 NK 细胞数量及功能上的差别。

2020 年度(2020. 1-2020. 12)工作:

继续收集临床微波消融治疗的肝癌患者及健康人群的血液样本，并对这些临床样本进行随访，整理相关的随访资料，建立样本与患者生存之间的对应关系。在血液样本样本中验证 NK 细胞数量及功能作为肝癌微波消融术后复发因素判断指标的可能性。

整理实验数据，并写成科研论文进行发表；整理相关的实验数据和分析数据，准备课题的结题报告。

5. 项目创新之处

(1) 本课题提出的肝癌微波消融激发机体 NK 细胞抗肿瘤免疫应答的研究鲜有报道，通过深入分析能发现肝癌微波消融在激发机体抗肿瘤免疫的作用，特别是 NK 细胞在其中扮演的重要角色，为肝癌的临床治疗，特别是肝癌的免疫治疗提供新的思路。

(2) 本课题通过对比正常人和肝癌微波消融病人外周血的 NK 细胞的数量及功能，并数据进行分析，找到肝癌微波消融使 NK 细胞激活的证据，进一步丰富肝癌微波消融在肝癌治疗过程中的免疫相关作用机制。

6. 工作基础与工作条件 (与本项目相关的研究工作积累, 已具备的研究支撑条件)

6.1 工作基础: 本课题组研究团队长期从事肝癌的临床及基础研究，肝癌的微波消融是我们自 2002 年开始率先在台州地区使用，到目前为止积累了大量的临床经验，每年有各类肝肿瘤消融病人 80 多例次，满足本课题研究需要，课题组成员还有大量的肝癌相关的基础研究，作为第一或重要参与者申请的多个国家级或省市级课题，如：国家自然科学基金面目项目（内吞复合体蛋白 HCRP1 对肝癌的影响及作用机理）；卫生厅科技计划 A 类课题（GPC3 基因在肝癌诊断中的意义研究）；省卫计委科技计划（环状 RNA 通过调控 miR-214 表达对肝癌恶性进展作用机制及临床应用研究）等等，也发表了多篇相关论著，其中包括 SCI 文章 10 余篇。

6.2 工作条件: 团队平台为台州市普外科重点实验室，其具备基本实验的设备平台：包括离心、冷冻、搅拌、振荡、PCR 扩增、电泳、细胞培养、分子杂交等。其它设备有：多台低温冰箱、液氮灌、Eppendorf 定量 real-time PCR 仪、电泳仪、电泳槽、Olympus 生物显微镜、NIKON 倒置显微镜、BeckmanDU800 紫外分光光度计、微波炉、电热恒温水浴锅、恒温箱、摇床等。医院的实验室平台还配备了无菌室及暗室。这些基本的实验室配置能够满足常规的分子、细胞的相关实验。

此外，项目团队成员在上海的实验室还建立相关的实验平台和计算平台

可以为本项目的顺利开展和实施过程提供技术保障。实验平台：已配有 BD 流式细胞仪、进口超净工作台，拥有称量、恒温、干燥、细胞细菌培养、灭菌、离心、冷冻、搅拌、振荡、PCR 扩增、电泳、高速冷冻离心机、冰箱、恒温冷冻摇床等基本设备，平台涵盖细胞生物学、分子生物学、免疫学和动物实验四大技术体系。此外还配备倒置荧光显微镜、CO₂ 培养箱、超低温冰箱、液氮存储系统、低温高速离心机、全自动组织处理器、免疫磁珠分选器、细胞存活率分析仪，以及凝胶成像仪和核酸分析仪等设备仪器，为本项目的顺利开展及实施提供技术保障。

7. 预期研究结果、利用研究结果计划和今后发展思路 *(阐述研究结果的形式，如何充分利用可能得到的研究结果，拟通过何种资助渠道继续开展研究工作，预期发表的主要相关论文应与简表填写内容一致)*

(1) 明确 NK 细胞在肝癌抗肿瘤免疫中的重要作用，为肝癌的免疫治疗提供依据。

(2) 明确肝癌微波消融使 NK 细胞激活的证据，阐明肝癌微波消融在肝癌治疗过程中的免疫相关作用机制。

(3) NK 细胞数量及功能作为肝癌微波消融术后复发的判断指标，为肝癌预后判断提供参考。

(4) 发表论文 1-2 篇。

三、 经费预算（单位：万元）

科目名称	合计	备注
经费支出（合计）	1.0	
（一）科研业务费	1.0	
1、设备费	0	
2、材料费	0.6	
3、测试化验加工费	0.2	
4、燃料动力费	0.1	
5、差旅费	0	
6、会议费	0	
7、合作协作研究与交流费	0	
8、出版/文献/信息传播/知识产权事务费	0.1	
9、其他支出	0	
（二）劳务费	0	

备注：培育项目不可开支劳务费类别，差旅费、会议费、合作协作研究与交流费等三类预算科目在不突破三类支出的预算总额的前提下可调剂使用。备注栏里对该类别支出科目作简单说明。

四、项目负责人所在科研机构意见

<p>所填内容属实，同意申报。</p> <p>所在科研机构负责人（签章）： 公 章 年 月 日</p>
--

五、所在二级学院（部门）意见

<p>评审 意见</p>	<p>学术委员会（签章）： 年 月 日</p>
------------------	----------------------------------

六、科研处意见

<p>同意立项</p> <p>签 章： 年 月 日</p>
--



台州市中心医院（台州学院附属医院）
院级课题

申 请 书

课 题 名 称 lncRNA Neat1 介导光动力

疗法抑制肝癌进展的机制研究

申 请 者 王昆鹏

申 请 项 目 院级一般课题（B1）

申 请 科 室 肝胆胰脾血管外科

申 请 日 期 2019 年 11 月 15 日

联 系 方 式 15957686276

台州市中心医院（台州学院附属医院）

2019 年制

一、简表

研究项目	名称	lncRNA Neat1 介导光动力疗法抑制肝癌进展的机制研究									
	类别	A、国自然培育项目（A1 面上/A2 青年） B、院级一般课题（B1 临床医技类/B2 教学科研类/B3 管理类） C、护理专项课题							类别	B1	
	申请金额	1 万元		起止年月：2020 年 月至 2022 年 月				自筹资金	9 万元		
申请者	姓名	王昆鹏		性别	男		出生年月		1993 年 7 月		
	专业技术职务			医师			学历		硕士研究生		
项目组成单元	总人数	高级	中级	初级	辅助人员		博士后	博士生	硕士生	参加单位	
	5	1	1	3	0		0	0	4	1	
	主要成员（不含申请者）	姓名	性别	出生年月	专业技术职务	工作单位		参加年月数	项目中的分工		
		莫经刚	男	196308	主任医师	台州市中心医院		4	项目指导		
		江浩	男	198309	主治医师	台州市中心医院		6	协调安排		
		冯一浮	男	199005	医师	台州市中心医院		8	统计分析		
		王松	男	198908	医师	台州市中心医院		8	细胞实验		
		陈听怡	女	199605	护士	台州市中心医院		8	数据收集		

二、立项依据

（包括国内外研究现状分析、当前需要解决的主要问题等）

肝癌是消化系统常见的恶性肿瘤，发病率居全球恶性肿瘤前 5 位[1]。2019 年我国最新发布的流行病学数据显示，肝癌是我国第 4 位常见的恶性肿瘤，在肿瘤致死病因中已由第 3 位上升至第 2 位[2]。以手术切除、肝移植、局部消融治疗、介入治疗、放射治疗、化学治疗、靶向治疗、免疫治疗等为主的综合治疗取得了一定的效果[3]。但肝癌起病隐匿，大多数患者被确诊时已进展至肿瘤晚期，无法获得根治性治疗[4]，且由于肝癌发病机制不明，部分患者即便可行根治性治疗，也存在一定的复发转移可能[5]，而进展期肝癌的放化疗抵抗也在很大程度上降低了肝癌的生存率[6]。因此寻找治疗肝癌的新技术，探索肝癌的发病机制，具有重要意义。

光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT) 是通过生成活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 发挥治疗作用的新手段，自 1997 年被美国 FDA 列入肿瘤治疗的五大类基本方法之一以来，已被多种肿瘤的 NCCN 指南收录（皮肤癌、食道癌、肺癌、膀胱癌、卵巢癌、胆管癌、头颈部癌等）[7]，广泛应用于临床治疗[8]。PDT 包含三个要素：光敏剂 (Photosensitizer, PS)、光和氧。它的基本原理如图 1 所示[4]，PS 注入体内，分布后被肿瘤组织特异性摄取浓聚，用特定波长的激光照射，激发组织内生成 ROS，产生细胞毒性作用，进而导致细胞受损乃至死亡，达到治疗肿瘤的目的。申请人也采用光动力疗法在结直肠癌体内外实验中取得良好的效果[9-11]。

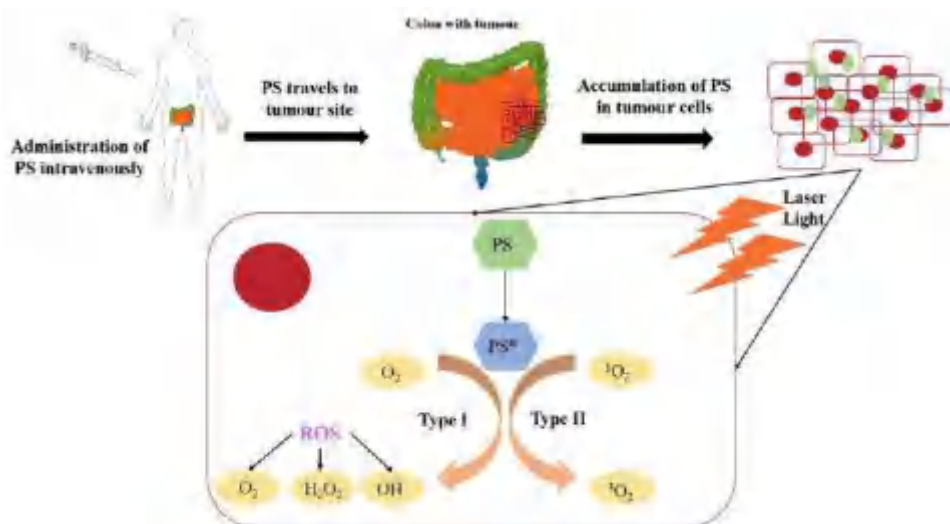


图 1 光动力治疗 (Photodynamic therapy, PDT) 的基本原理图 (参考相关文献)

新进报道发现 PDT 有望成为治疗肝癌的新手段[12-14]，但具体机制不清，可能与 PDT 生成的 ROS 通过诱导肿瘤细胞凋亡、自噬、坏死直接杀伤肿瘤细胞[15]，阻断肿瘤细胞氧供间接封闭肿瘤血管[16]，调控并激活肿瘤免疫有关[17]。PDT 与传统的肿瘤治疗手段相比，可利用光源的指向性，选择性地杀伤肿瘤组织，避免正常组织损伤；由于光敏剂的低毒副作用，它可以进行反复给药治疗，克服了化疗导致的全身不良反应、放疗引起的正常组织损伤等的缺陷。2013 年[12]上海交通大学普外科团队在肝癌小鼠模型中发现 PDT 具有极高的肿瘤组织富集性和良好的安全性；2017 年 Li 等[18]证实 PDT 可通过调控肿瘤微环境有效抑制肝癌进展，2018 年 Abo-Zeid[19]团队发现 PDT 可通过破坏肿瘤细胞 DNA 复制抑制肝癌细胞增殖。本团队前期也证实光敏剂 5-氨基酮戊酸 (5-Aminolevulinic acid, 5-ALA) 介导光动力治疗有效抑制肝癌细胞的增殖 (见基础条件 1, 图 4)

我们也尝试从新的角度来阐述 PDT 抑制肝癌细胞增殖的可能调控机制，以期为肝癌的研究提供新的思路。新进研究发现，长链非编码 RNA (Long non-coding RNA, lncRNA) [20]和微小 RNA (MicroRNA, miRNA) [21]在肝癌发生发展中发挥关键的调控作用，

已逐渐成为该领域研究的热点之一[22]。如 lncRNA HAND2-AS1 等与肝癌的转移高度相关[20]；与肝癌增殖、浸润进展高度相关的 lncRNA，如 lncRNA-H19、lncRNA-HOTAIR 等也不断被发现[23]；miRNA-122、miRNA-129-2 等与肝癌病理生理、诊断和治疗高度相关的 miRNA 也逐步得到证实[24]。

我们将 5-ALA 介导 PDT 治疗前后的肝癌细胞进行高通量测序，发现大量非编码 RNA 表达水平显著变化。通过对高通量筛查结果分析，我们挑选差异表达 TOP 分子（包括 lncRNA Neat1、miRNA 218-5p 等）作为重点研究对象。经 qPCR 验证，光动力治疗后 lncRNA Neat1 表达显著下调[21]，（基础条件 1，图 5、6）且 ROS 的产量与 lncRNA Neat1 的下调水平之间存在平行关系（基础条件 1，图 7A）。因此 lncRNA Neat1 可能在光动力治疗肝癌中发挥重要作用。

Neat1（nuclear paraspeckle assembly transcript 1，核富集转录体 1）是新近确证的 lncRNA，也是细胞核旁斑（哺乳动物细胞核中的 RNA-蛋白质复合物，发挥基因表达调控作用[25]）的重要组成部分之一，有 Neat1-1（3.7 kb）和 Neat1-2（23 kb）两个亚单位。关于 Neat1 的作用机制主要可分为两大类：（1）lncRNA Neat1 作为细胞核旁斑的重要组成部分，与旁斑的功能、数量、完整性相关联[25]，其与旁斑蛋白形成转运复合物，通过稳定核内 mRNA 调控基因表达[26]。（2）lncRNA Neat1 可在胞质内作为内源性 RNA 竞争性抑制结合 miRNA 从而影响 mRNA 的表达（即 ceRNA 机制）[27]。因此，Neat1 在许多疾病的发生发展中可通过上述两种机制发挥调控作用[28, 29]。已有研究证实 Neat1 高表达可诱导肝癌细胞中的 HIF-2 α 激活来促进肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力[30]，此外，NEAT1-2-SFPQ 轴参与肝癌细胞对顺铂的耐药机制[31]。我们对肝癌患者肝脏组织中的 lncRNA Neat1 的表达情况进行了 qPCR 验证，也发现患者 lncRNA Neat1 的表达上调（见基础条件 1. 图 7B），而进一步 Fish 证实 lncRNA Neat1 在细胞核和细胞质中都有表达（见基础条件 1. 图 7C），故 lncRNA Neat1 可能同时通过上述两种机制在肝癌的进展中发挥调控作用，但具体生物学效应机制仍然不清楚，有待进一步阐明。

（1）我们首先开展生物信息学研究，通过 starbase 软件预测发现 lncRNA Neat1 在细胞核内可能与旁斑蛋白 HNRNPA2（Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2，核内不均一核糖核蛋白 A2）直接结合（见基础条件 1，图 8）。进一步文献调研证实 lncRNA Neat1 是通过直接结合 U2AF65 进而调控旁斑蛋白 HNRNPA2 的表达[36]。而旁斑蛋白 HNRNPA2 与 HNRNPA1 之间存在密切联系[25]，且 HNRNPA1 可抑制靶基因 SMAD2 基因的表达，与肝脏疾病的发生发展密切相关[32]。预实验证实 PDT 后旁斑蛋白 HNRNPA2 表达上调、HNRNPA1 表达下调，AMAD2 表达上调（见基础条件 1，图 9）。因此，调控旁斑蛋白 HNRNPA2 抑制肝癌增殖可能是 lncRNA Neat1 发挥生物学效应的调控机制之一。

（2）HNRNPA1 在功能上作为 RNA 剪接因子动态地穿梭于细胞核和细胞质之间[33]，参与各种 RNA 的核内外转运过程，从而调控基因表达[25]，在肿瘤进展中发挥重要的调控作用[34]。前期研究证实，光动力治疗后 lncRNA Neat1 和 HNRNPA1 表达水平均下调，且 HNRNPA1 转运 lncRNA Neat1 出核减少，这导致 Neat1 在细胞质内的原有生物学效应减弱。生信分析预测 lncRNA Neat1 在细胞质内可能与下游 miRNA-218-5p 结合，双荧光素酶报告实验证实了这一预测（见基础条件 1，图 10A、B）。进一步，我们通过 qPCR 和 Western blot 分析证实了 miRNA-218-5p 下游靶蛋白 AKT3 表达下调（见基础条件 1，图 10C、D），PI3K-AKT 信号通路被抑制，进而抑制肝癌细胞增殖。因此，lncRNA Neat1 下调，miRNA-218-5p 上调导致 PI3K-AKT 通路被抑制可能是 lncRNA Neat1 生物学效应的调控机制之二。

因此，基于前期研究，我们提出了本课题的中心假说（见图 2）：5-ALA 介导的光动力疗法在细胞核通过下调 lncRNA Neat1，调控 U2AF65，从而上调 HNRNPA2、下调 HNRNPA1，直接促进抑癌基因 SMAD2 的表达；另一方面，由于 lncRNA Neat1 表达水平下调，且核内 RNA 剪接因子 HNRNPA1 下调，导致转运出核的 lncRNA Neat1 减少，从而在胞质内上调 miRNA-218-5p，下调 AKT3，抑制 PI3K-AKT 信号传导通路的激活，

进而抑制肝癌细胞的增殖和转移，发挥治疗作用。

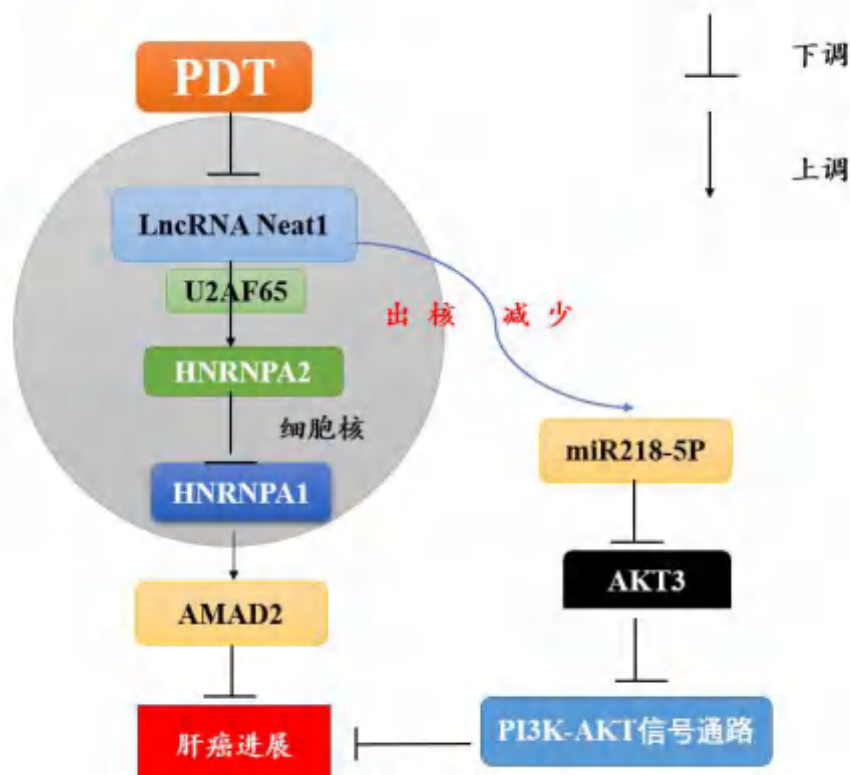


图2 中心假说图

我们拟在肝癌细胞水平、基因敲除小鼠模型水平进一步验证光动力疗法的有效性，探索 lncRNA Neat1 介导光动力疗法抑制肝癌进展的具体调控机制，促进其临床转化，为光动力治疗肝癌提供科学依据。

参考文献

- [1] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018,68(1):7-30.
- [2] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019.
- [3] 原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J]. 中国实用外科杂志, 2017,37(07):705-720.
- [4] Ren H, Camposnanez E, Yaniv Z, et al. Treatment Planning and Image Guidance for Radiofrequency Ablation of Large Tumors[J]. IEEE Journal of Biomedical & Health Informatics, 2014,18(3):920.
- [5] Nio K, Yamashita T, Kaneko S. The evolving concept of liver cancer stem cells[J]. Mol Cancer, 2017,16(1):4.
- [6] Marin J, Herraes E, Lozano E, et al. Models for Understanding Resistance to Chemotherapy in Liver Cancer[J]. Cancers (Basel), 2019,11(11).
- [7] van Straten D, Mashayekhi V, de Bruijn H S, et al. Oncologic Photodynamic Therapy: Basic Principles, Current Clinical Status and Future Directions[J]. Cancers (Basel), 2017,9(2).
- [8] 李黎波, 李文敏, 项蕾红, 等. 光动力疗法在中国的应用与临床研究[J]. 中国激光医学杂志, 2012,21(05):278-307.
- [9] 刘志鹏, 熊力, 欧阳国庆, 等. X射线激发Cu-Cy介导的光动力对人结肠癌细胞的杀伤作用研究[J]. 中国普通外科杂志, 2016,25(10):1431-1437.
- [10] Ouyang G, Xiong L, Liu Z, et al. Inhibition of autophagy potentiates the apoptosis-inducing effects of photodynamic therapy on human colon cancer cells[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2017,16(1):1-10.

- 2018,21:396-403.
- [11] Liu Z, Xiong L, Ouyang G, et al. Investigation of Copper Cysteamine Nanoparticles as a New Type of Radiosensitizers for Colorectal Carcinoma Treatment[J]. *Sci Rep*, 2017,7(1):9290.
 - [12] Wang J D, Shen J, Zhou X P, et al. Optimal treatment opportunity for mTHPC-mediated photodynamic therapy of liver cancer[J]. *Lasers Med Sci*, 2013,28(6):1541-1548.
 - [13] Liu Z, Fu X, Huang W, et al. Photodynamic effect and mechanism study of selenium-enriched phycocyanin from *Spirulina platensis* against liver tumours[J]. *J Photochem Photobiol B*, 2018,180:89-97.
 - [14] Patel J, Rizk N, Kahaleh M. Role of photodynamic therapy and intraductal radiofrequency ablation in cholangiocarcinoma[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2015,29(2):309-318.
 - [15] Chilakamarthi U, Giribabu L. Photodynamic Therapy: Past, Present and Future[J]. *Chem Rec*, 2017,17(8):775-802.
 - [16] Kataoka H, Nishie H, Hayashi N, et al. New photodynamic therapy with next-generation photosensitizers[J]. *Ann Transl Med*, 2017,5(8):183.
 - [17] 王凌翔, 吴正春, 文字, 等. 肿瘤干细胞的光动力治疗研究进展[J]. *激光生物学报*, 2017,26(01):1-8.
 - [18] Li S Y, Cheng H, Qiu W X, et al. Cancer cell membrane-coated biomimetic platform for tumor targeted photodynamic therapy and hypoxia-amplified bioreductive therapy[J]. *Biomaterials*, 2017,142:149-161.
 - [19] Abo-Zeid M, Abo-Elfadl M T, Mostafa S M. Photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid triggered DNA damage of adenocarcinoma breast cancer and hepatocellular carcinoma cell lines[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2018,21:351-356.
 - [20] Yang Y, Chen L, Gu J, et al. Recurrently deregulated lncRNAs in hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Commun*, 2017,8:14421.
 - [21] Li Y, Di C, Li W, et al. Oncomirs miRNA-221/222 and Tumor Suppressors miRNA-199a/195 Are Crucial miRNAs in Liver Cancer: A Systematic Analysis[J]. *Dig Dis Sci*, 2016,61(8):2315-2327.
 - [22] Hao N B, He Y F, Li X Q, et al. The role of miRNA and lncRNA in gastric cancer[J]. *Oncotarget*, 2017,8(46):81572-81582.
 - [23] Yang Y, Chen L, Gu J, et al. Recurrently deregulated lncRNAs in hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Commun*, 2017,8:14421.
 - [24] Banaudha K K, Verma M. Epigenetic biomarkers in liver cancer[J]. *Methods Mol Biol*, 2015,1238:65-76.
 - [25] Yamazaki T, Hirose T. The building process of the functional paraspeckle with long non-coding RNAs[J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2015,7:1-41.
 - [26] Naganuma T, Hirose T. Paraspeckle formation during the biogenesis of long non-coding RNAs[J]. *RNA Biol*, 2013,10(3):456-461.
 - [27] Zhang X N, Zhou J, Lu X J. The long noncoding RNA NEAT1 contributes to hepatocellular carcinoma development by sponging miR-485 and enhancing the expression of the STAT3[J]. *J Cell Physiol*, 2018,233(9):6733-6741.
 - [28] Kong Y, Huang T, Zhang H, et al. The lncRNA NEAT1/miR-29b/Atg9a axis regulates IGFBP1-induced autophagy and activation of mouse hepatic stellate cells[J]. *Life Sci*, 2019,237:116902.
 - [29] Wang Y, Hu S B, Wang M R, et al. Genome-wide screening of NEAT1 regulators reveals cross-regulation between paraspeckles and mitochondria[J]. *Nat Cell Biol*, 2018,20(10):1145-1158.
 - [30] Zheng X, Zhang Y, Liu Y, et al. HIF-2alpha activated lncRNA NEAT1 promotes hepatocellular carcinoma cell invasion and metastasis by affecting the epithelial-mesenchymal transition[J]. *J Cell Biochem*, 2018,119(4):3247-3256.
 - [31] Ru Y, Chen X J, Guo W Z, et al. NEAT1_2-SFPQ axis mediates cisplatin resistance in liver cancer cells in vitro[J]. *Onco Targets Ther*, 2018,11:5695-5702.
 - [32] Koo J H, Lee H J, Kim W, et al. Endoplasmic Reticulum Stress in Hepatic Stellate Cells Promotes Liver Fibrosis via PERK-Mediated Degradation of HNRNPA1 and Up-regulation of SMAD2[J]. *Gastroenterology*, 2016,150(1):181-193.
 - [33] Espinosa S, Zhang L, Li X, et al. Understanding pre-mRNA splicing through crystallography[J]. *Methods*, 2017,125:55-62.
 - [34] Chen Y, Liu J, Wang W, et al. High expression of hnRNPA1 promotes cell invasion by inducing EMT in gastric cancer[J]. *Oncol Rep*, 2018,39(4):1693-1701.

三、研究内容

(研究目标、研究内容和拟解决的问题)

1. 研究内容

1.1 光动力疗法抑制肝癌细胞增殖、侵袭、迁移的疗效验证

在肝癌细胞株 HepG2 水平, 用光敏剂 5-ALA 介导光动力治疗, MTT 实验、划痕试验、Transwell 小室实验等验证光动力疗法对肝癌的抑制情况, qPCR、Western blot 实验检测相关因子及蛋白表达情况 (AMAD2、HNRNPA1、Neat1 等);

1.2 lncRNA Neat1 影响 AMAD2 表达的核内机制研究

在肝癌小鼠模型中干扰 lncRNA Neat1 表达, qPCR 检测 lncRNA Neat1 和 AMAD2 的表达水平, Western blot 检测 HNRNPA2、HNRNPA1、AMAD2 的表达水平。然后干扰靶基因 AMAD2 表达, qPCR 检测 lncRNA Neat1 的表达水平; Western blot 检测 HNRNPA2、HNRNPA1 的表达水平。GST-pull down、免疫共沉淀及细胞内共定位实验进一步证实旁斑蛋白 HNRNPA2 与 HNRNPA1 之间的相互作用。双荧光素酶报告实验确认 lncRNA Neat1 对 AMAD2 启动子 HNRNPA1 的影响;

1.3 HNRNPA1 介导 lncRNA Neat1 出核参与细胞质内 ceRNA 机制研究

在肝癌细胞模型中, RNA-pulldown、qPCR 等实验确定 RNA 剪接因子 HNRNPA1 与 lncRNA Neat1 之间存在相互作用。然后干扰 HNRNPA1 的表达, qPCR 实验检测 miRNA-218-5p、的表达水平, Western blot 检测 HNRNPA2、HNRNPA1、AKT3 表达水平; 干扰 HNRNPA1 的表达, MTT 实验、划痕试验、Transwell 小室实验检测其对肝癌细胞抑制情况, qPCR 实验检测 miRNA-218-5p 的表达水平, Western blot 检测 HNRNPA2、HNRNPA1、AKT3 表达水平; 在肝癌小鼠模型中, 干扰 lncRNA Neat1 的表达, 监测荷瘤小鼠瘤体直径情况, Western blot 检测 AKT3 的表达水平。然后干扰 AKT3 的表达, 监测荷瘤小鼠瘤体直径情况, qPCR 实验检测 lncRNA Neat1 表达水平。共转染 lncRNA Neat1 和 miRNA-218-5p, qPCR、Western blot 等实验确认 lncRNA Neat1 是否作为竞争性内源 RNA 抵消了 miRNA-218-5P 对 AKT3 的抑制作用。

2. 研究目标

2.2.1 体内外实验明确细胞核内 lncRNA Neat1 与 HNRNPA2 结合, 从而上调 HNRNPA1 表达水平, 促进 AMAD2 的表达, 抑制肝癌增殖、侵袭、迁移;

2.2.2 体内外实验证实 HNRNPA1 作为 RNA 剪接因子转运 lncRNA Neat1 至细胞质内, 从而竞争性抑制结合 miRNA-218-5p 影响 PI3K-AKT 信号通路, 抑制肝癌进展。

1.3 拟解决的关键科学问题

1.3.1 非编码 RNA 参与调控 PDT 治疗肝癌的机制不明。我们基于前期工作, 提出以 lncRNA Neat1 为核心的核内外调控分子机制是本课题拟解决的关键科学问题之一;

1.3.2 旁斑蛋白 HNRNPA2、HNRNPA1 在 Neat1 与 miRNA-218-5p 的结合、AMAD2 表达的促进和 PI3K-AKT 通路的抑制等过程中起到的作用, 是本课题拟解决的第二个关键科学问题。

四、研究方法和技术路线

(采用的研究方法和技术路线及可行性分析)

1. 研究方法

1.1. 光动力疗法抑制肝癌的疗效验证

在肝癌细胞株 HepG2 水平, MTT 实验、划痕试验、Transwell 小室实验等验证 5-ALA 介导光动力治疗, 对肝癌抑制情况的影响。

1.2 细胞核内 lncRNA Neat1 与旁斑蛋白作用影响 AMAD2 表达的机制研究

1) 在肝癌细胞株 HepG2 水平, 用 siRNA 干扰 lncRNA Neat1 的表达, qPCR 检测 lncRNA Neat1 和 AMAD2 的表达水平, Western blot 检测 HNRNPA2、HNRNPA1、AMAD2 的表达水平;

2) 设计合成针对 AMAD2 的 siRNA, 在肝癌细胞株 HepG2 水平干扰 AMAD2 的表达, qPCR 检测 lncRNA Neat1 的表达水平; Western blot 检测 HNRNPA2、HNRNPA1 的表达水平;

3) GST-pull down、免疫共沉淀及细胞内共定位进一步证实 HNRNPA2 与 HNRNPA1 之间的相互作用, PCR 扩增获得 AMAD2 和 lncRNA Neat1 的全长, 琼脂糖凝胶电泳验证产物, 测序软件确认结果, 使用双荧光素酶报告系统检测 lncRNA Neat1 是否调控靶基因 AMAD2 的启动子 HNRNPA1。

1.3 HNRNPA1 介导 lncRNA Neat1 出核参与细胞质内 ceRNA 机制研究

1) 肝癌细胞株 HepG2 水平, RNA-pulldown、qPCR 等实验确定 RNA 剪接因子 HNRNPA1 与 lncRNA Neat1 之间存在相互作用;

2) 在肝癌细胞株 HepG2 水平, 干扰 HNRNPA1 的表达, qPCR 检测 miRNA-218-5p 表达水平, Western blot 检测 HNRNPA2、HNRNPA1、AKT3 表达水平;

3) 在 lncRNA Neat1 条件基因敲除小鼠中, 监测荷瘤小鼠生长情况; qPCR 检测 miRNA-218-5p 表达水平, Western blot 检测 HNRNPA2、HNRNPA1、AKT3 表达水平;

4) 在肝癌细胞株 HepG2 水平, 干扰 lncRNA Neat1 的表达, MTT 实验、划痕试验、Transwell 小室实验等验证对肝癌抑制情况的影响, qPCR 检测 miRNA-218-5p 表达水平, Western blot 检测 AKT3 的表达水平;

5) 在肝癌细胞株 HepG2 水平, 干扰 AKT3 的表达, MTT 实验、划痕试验、Transwell 小室实验等验证对肝癌抑制情况的影响, qPCR 检测 miRNA-218-5p 表达水平, Western blot 检测 AKT3 的表达水平;

6) 在肝癌细胞株 HepG2 水平, 共转染 lncRNA Neat1 和 miRNA-218-5p siRNA, qPCR、Western blot 等确认 lncRNA Neat1 是否作为竞争性内源 RNA 抵消了 miRNA-218-5P 对 AKT3 的抑制作用;

7) 在 lncRNA Neat1 条件基因敲除小鼠中 (Nakagawa S, et al. Development.

2014), 验证 lncRNA Neat1 条件基因敲除后小鼠是否不发生肝癌, lncRNA Neat1 表达水平正常后小鼠是否发生肝癌或者肝癌程度加重。

2. 技术路线

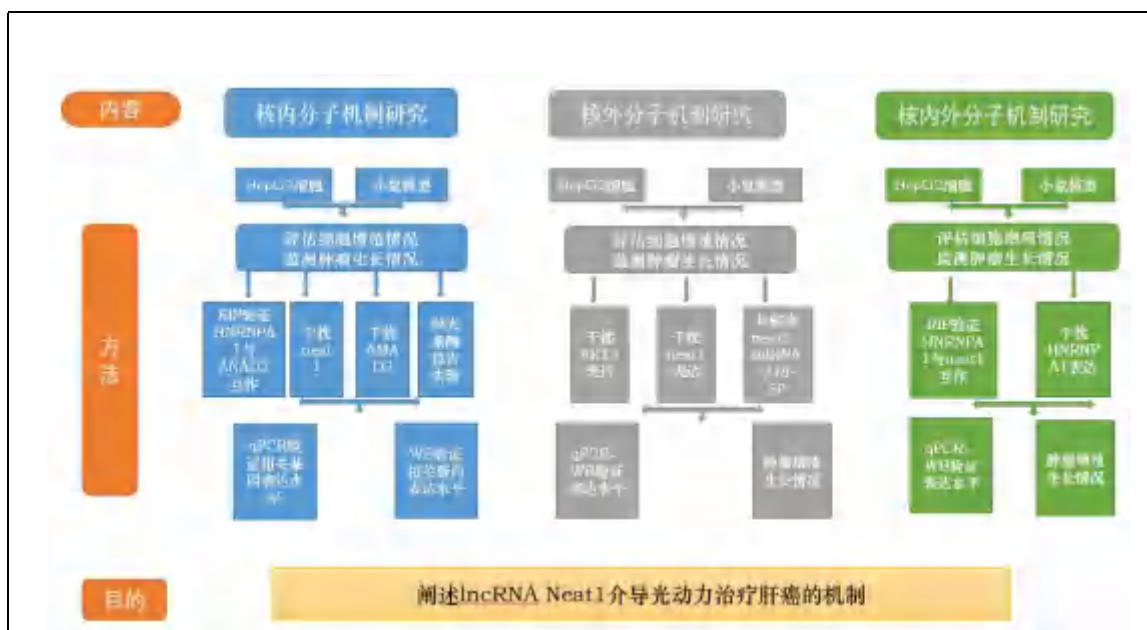


图 3：技术路线图

3 可行性分析

经过对项目研究意义的论述，国内外研究现状及发展动态的分析，研究目标和研究内容的设置，关键科学问题的提炼，研究内容和研究方案的规划，本项目切实可行，具体如下：

3.1 前期基础扎实，假说合理： 本研究项目是在充分分析国内外相关研究，以及本团队前期研究（光动力治疗肝癌的疗效验证、lncRNA Neat1 的部分功能实验、lncRNA Neat1 与 miRNA-218-5P 存在结合等）基础上凝练而出的，实验结果明确，立项依据充分，提出假说合理。

3.2 实验条件优越，为本项目实施提供硬件保障： 本项目拟在台州市中心医院精准实验室、台州学院医学院中心实验室开展，实验室已具备完整的生物化学、分子生物学和细胞生物学实验条件，例如：细胞培养房、免疫组化实验室、PCR 室、WB 室、流式细胞技术间、荧光显微镜等平台，并且拥有足够的实验技术人员，本项目涉及的实验均有熟练的操作人员，可以保障本项目的成功实施。

3.5.3 人员组成合理，具有完成本项目的能力： 本团队长期从事肝癌的相关研究，并获多项省部级及市级基金资助，申请人以第一作者发表光动力及肝癌相关 SCI 论文 2 篇，参与基础研究论文多篇，具备扎实的科研设计和写作能力。团队人员配备及梯队结构合理，其余成员均长期从事肝癌相关基础研究与临床研究，参与多项科研课题，具有严谨的科研思维、丰富的科研实践经历和娴熟的操作技术，为本课题奠定了坚实的研究基础。

五、预期结果

（科学价值、社会效益、经济效益分析）

本研究基于光动力与非编码 RNA 关系的研究，从细胞核、细胞质两个层面明确阐释光动力治疗肝癌过程中 lncRNA Neat1 的作用机制；并从 HNRNPA1（旁斑蛋白、RNA 剪接因子）的角度来阐明 lncRNA Neat1 的核内核外生物效应通路及其在肝癌发病机制中的作用，为光动力治疗肝癌提供理论依据。是肝癌治疗及发病机制研究领域的一次创新；

课题研究期间，拟发表论文 2-3 篇，其中 IF>3 的 SCI 论文 1 篇；协助培养硕士研究生 1-2 名；并将研究成果作为前期基础进一步申报省部级课题，如能有效完成预期目标，将对肝癌的治疗及发病机制研究产生重大的意义，无论是从社会效益还是经济效益的角度都具有深远影响，可有效减轻肝癌患者的经济负担，提高其生活治疗。

六、基础条件

1. 已做的工作基础

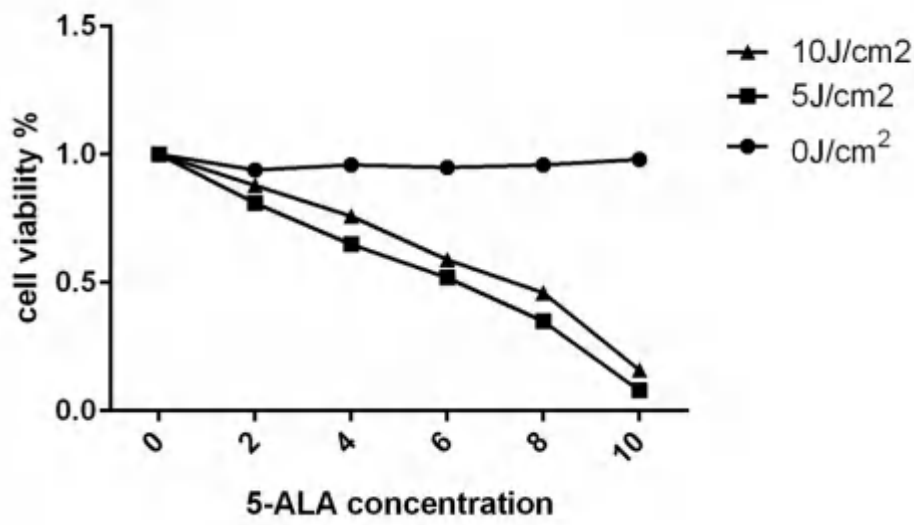


图 4：5-ALA 介导 PDT 有效抑制肝癌细胞 HepG2 增殖

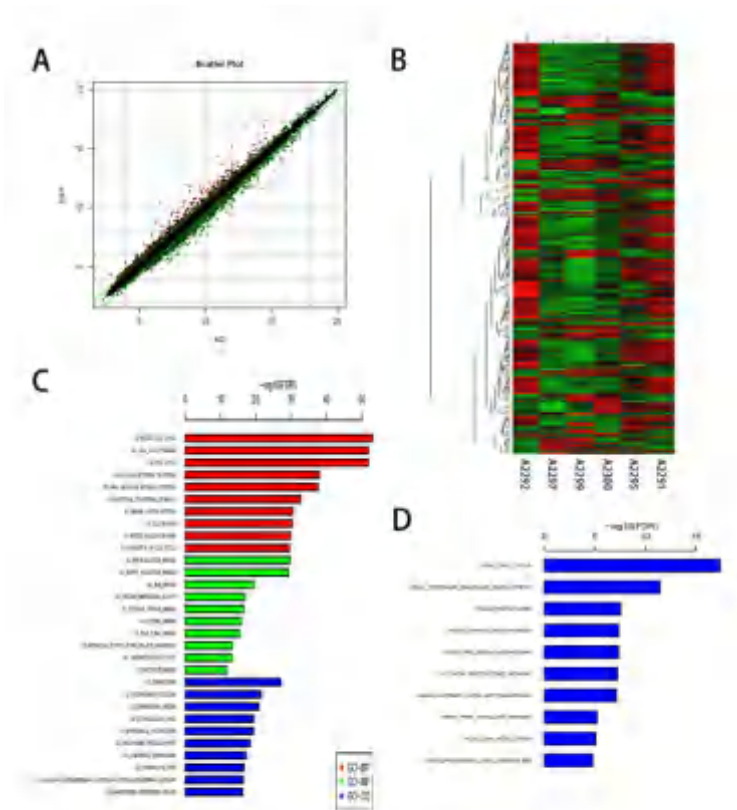


图 5：5-ALA 介导 PDT 治疗前后肝癌细胞高通量测序情况

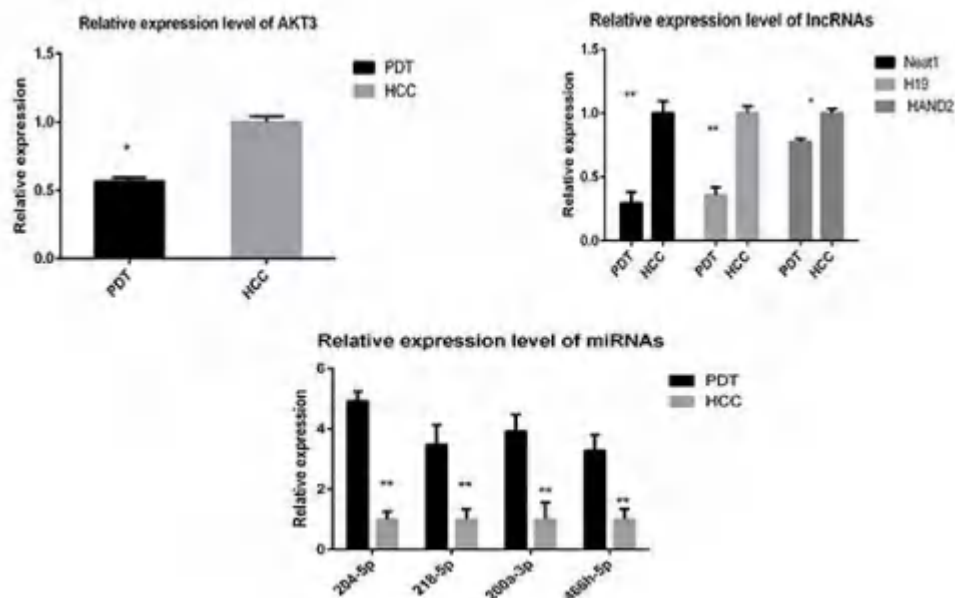


图 6: qPCR 验证芯片预测结果 (PDT 处理后 lncRNA Neat1 表达水平下调, miRNA 218-5P 表达水平上调, AKT3 表达水平下调)

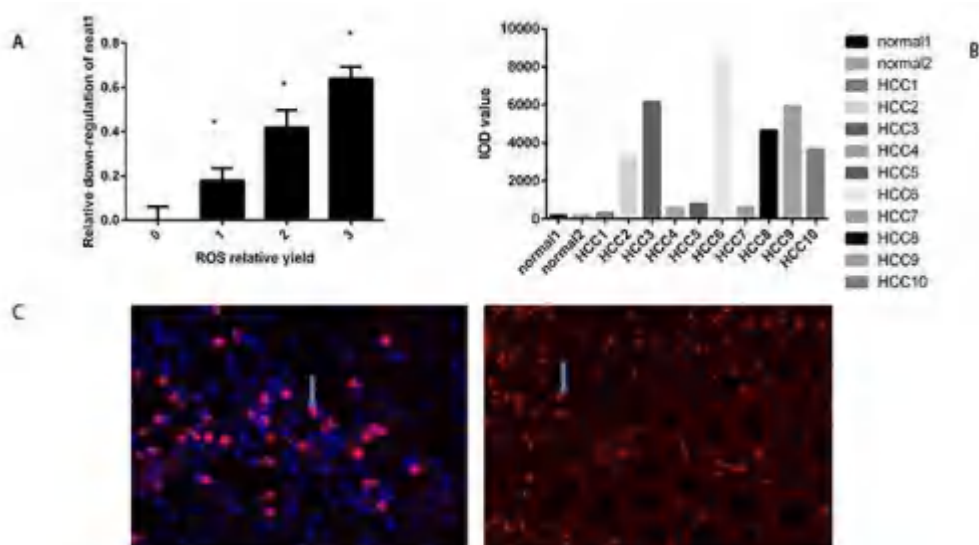


图 7: (A) ROS 产量与 lncRNA Neat1 的下调水平存在平行关系; (B) 纵坐标为肝癌组织中 lncRNA Neat1 的表达量, 相对于正常人、肝癌患者 lncRNA Neat1 表达上调; (C) Fish 实验发现 lncRNA Neat1 在细胞核和细胞质均有表达, 左图为细胞核, 右图为细胞质、箭头所示为 lncRNA Neat1 探针 (400X)

Home mRNA-Target + Degradome RNA + GNA- RNA + z-RNA- Network + 2021 + RBP- Motif + RBP- Distance + Pathway Bio- Cancer + Web Help theBase.org API +

CLIP Data +

The RBP-lncRNA Interactions Supported by CLIP-seq Data

Download: [Excel](#) [Txt](#)

Showing Columns: Search:

RBP	GeneID	GeneName	GeneType	ClusterNum	ClipExpNum	ClipSiteNum	HepG2 (log2FC)	K562 (log2FC)	Pan-Cancer
HNRNP2B1	ENSG00000105000	NEAT1	lncRNA	791	1	49	7.02	34	10
HNRNP2B1	ENSG00000105000	NEAT1	lncRNA	791	2	518	6.09	1390	10
HNRNP2B1	ENSG00000105000	NEAT1	lncRNA	791	4	394	6.98	1890	10
HNRNP2B1	ENSG00000105000	NEAT1	lncRNA	791	5	328	5.5	715	10
HNRNP2B1	ENSG00000105000	NEAT1	lncRNA	791	6	333	5.38	1890	10
HNRNP2B1	ENSG00000105000	NEAT1	lncRNA	791	7	277	6.02	1302	10
HNRNP2B1	ENSG00000105000	NEAT1	lncRNA	791	8	218	6.94	24	10
HNRNP2B1	ENSG00000105000	NEAT1	lncRNA	791	9	28	18	14	17

Search: Search Search Search Search Search Search Search Search Search

Show 10 - getfile

Previous Next

图 8: lncRNA Neat1 与旁斑蛋白 HNRNPA2 等存在结合位点

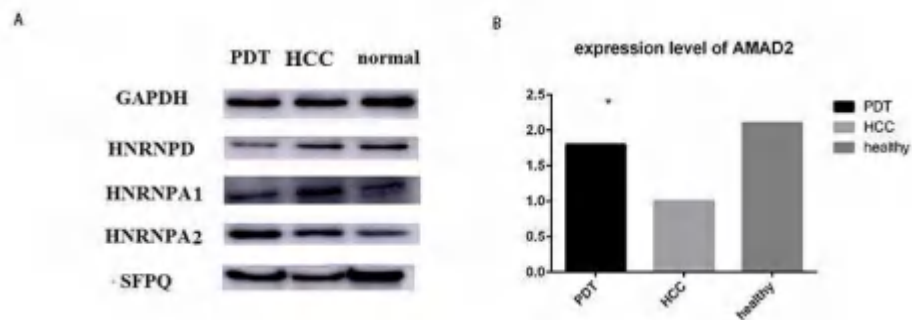


图 9: (A) 光动力处理后 HNRNPD、HNRNPA1 表达水平下调、HNRNPA2 表达水平上调; (B) 光动力处理后上调 AMAD2 的表达水平

3. 主要的设备、试剂、实验动物（注明获得实验动物及动物实验合格的情况）以及自筹经费情况

设备：细胞培养室、流式细胞仪、定量 PCR 仪、超速离心机、高速冷冻离心机、电泳槽及电泳仪、转膜槽、图象分析系统、全自动细胞计数仪、二维电泳系统、紫外/可见光分光光度仪、超低温冰箱、激光共聚焦显微镜、凝胶成像分析系统、PCR 基因扩增仪、蛋白层析系统、实验动物房等；

试剂：细胞培养基及血清、MTT 监测试剂盒、qPCR 相关试剂、WB 相关试剂、划痕实验相关试剂、Transwell 实验相关试剂、转染相关试剂、干扰 RNA、各类型试剂耗材等

实验动物：本实验涉及相关实验动物及动物实验均于台州学院医学院动物房进行，台州学院医学院动物房具有 SPF 级认证资格，实验动物来源可靠，动物培养规范。

自筹经费：本研究确定自筹经费为 10 万元，拟来自于个人科研经历、所在科室重点学科支持、相关实验室赞助等，若经费不足可从团队其他相关课题经费补充。

七、考核指标

（年度计划进展及具体考核指标）

1. 年度计划进展

2020. 1-2020. 12

- 1) 完成光动力治疗肝癌疗效的细胞水平实验；
- 2) 确认细胞核内 lncRNA Neat1 作用的靶基因；
- 3) 确定 HNRNPA2 与 HNRNPA1 之间的相互作用；

2021. 1-2021. 12

- 1) 验证 lncRNA Neat1、AKT3 的功能；
- 2) 确认 lncRNA Neat1 对 AMAD2 启动子 HNRNPA1 的影响。
- 3) 对数据进行分析统计，撰写论文；
- 4) 全面分析、整理和总结课题，并根据实验结果制定下一步研究计划

2 考核指标：

- 2.1 拟发表论文 2-3 篇，其中 IF>3 的 SCI 论文 1 篇；
- 2.2 协助培养硕士研究生 1-2 名，
- 2.3 并将研究成果作为研究基础申报省部级课题 1 项。

八、申请者正在承担的其它研究课题

（科研任务的名称、任务来源、起止年月、负责或参加等情况）
无

九、经费概算

支 出 科 目	金 额 (万元)	计 算 根 据 及 理 由
1、设备费	0	
2、实验材料费	7.5	光动力治疗肝癌的细胞学、动物学实验研究
3、测试化验加工费	1.3	用于 lncRNA Neat1 的功能学实验研究

4、燃料动力费	0	
5、差旅费	0	
6、会议费	0	
7、合作、协作研究与交流费	0	
8、出版/文献/信息传播/知识产权事务费	1	
9、人员劳务费	0	
10、专家咨询费	0.2	用于专家咨询
11、管理费	0	
12、其他开支	0	
总计	10	

注：预算支出科目按下列顺序填写： 1.科研业务 2.实验材料费 3.仪器设备费 4. 实验室改装费 5. 协作费 6.项目组织实施费。

十、管理部门审核意见

申请者所在科研管理部门和审查意见（包括：对课题的意义、特色和创新之处、申请者的素质与水平及科研条件等签署具体意见）

（签字）

盖 章

年 月 日

十一、学术委员会意见

主任（签字）：

盖 章

年 月 日