

# 宁波市科学技术局 文件 宁波市卫生健康委员会

甬科社〔2019〕112号

---

## 关于认定并公布第一批宁波市临床医学 研究中心的通知

各有关单位：

为加强我市临床医学科技创新体系建设，优化临床医学研究组织模式，加快推进卫生与健康领域人才培养、技术创新和成果转化，宁波市科学技术局、宁波市卫生健康委员会组织完成了宁波市第一批临床医学研究中心的评审工作。现认定并公布《第一批宁波市临床医学研究中心依托单位名单》（见附件）。

请各临床医学研究中心主管部门和各依托单位按照《宁波市临床医学研究中心建设与管理办法（试行）》（甬科社【2018】69号）有关要求，认真做好组织运行和管理保障工作。

特此通知。

附件：第一批宁波市临床医学研究中心依托单位名单



---

宁波市科技局办公室

2019年11月25日印发

宁波市2019年度第二批科技项目经费计划安排表

序号	项目(课题)编号	项目(课题)名称	项目(课题)承担单位	合作单位	项目负责人	归口部门	备注
1	2019A35001	中电科(宁波)海洋电子研究院	中电科(宁波)海洋电子研究院有限公司	中国电子科技集团公司		高新区科技局	引进共建研究院
2	2019A35002	宁波诺丁汉新材料研究院	宁波诺丁汉新材料研究院有限公司			高新区科技局	引进共建研究院
3	2019A1002	世界超级港口目标以及沿海开放带、长江经济带、长三角一体化、“一带一路”等多重国家战略指向下基于现有行政区划的宁波-舟山港与上海港一体化发展的必要性、可行性、战略构想、规划设计、实施方案、主要障碍、对策措施以及政策创新研究	宁波大学		庄佩君 周甫宾 叶彩鸿	宁波大学	软科学重大项目
4	2019E10019	浙江省土木工程工业化建造工程技术研究中心	宁波工程学院		蒋可健	宁波工程学院	省级重点实验室
5	2019A50001	2019年科技项目评审、评估及管理费用	宁波市生产力促进中心			宁波市生产力促进中心	管理费
6	2019A21001	宁波市泌尿系统疾病临床医学研究中心	宁波市第一医院		程跃	宁波市卫生健康委员会	市临床医学研究中心
7	2019A21002	宁波市儿童健康与疾病临床医学研究中心	宁波市妇女儿童医院		邱海燕	宁波市卫生健康委员会	市临床医学研究中心
8	2019A21003	宁波市消化系统肿瘤临床医学研究中心	中国科学院长春医学研究所 宁波华美医院	宁波市李惠利医院	蔡挺 李宏	宁波市卫生健康委员会	市临床医学研究中心
9	2019E10020	浙江省消化系统肿瘤诊疗及研究重点实验室	中国科学院长春医学研究所 宁波华美医院	中国科学院长春材料科学与工程学院	蔡挺	市卫生健康委员会	省级重点实验室

# 浙江省基础公益研究计划项目批准通知

梁超同志：

根据浙江省自然科学基金相关管理规定，浙江省自然科学基金委员会会同相关部门决定资助您申请的以下项目：

项目批准号		LGF18H160007		依托单位		宁波大学	
项目名称		FOXO3a 在低氧微环境诱导肝癌化疗耐药中的作用及临床应用研究					
项目负责人		梁超		证件号码		[REDACTED]	
项目类别		公益技术研究计划/社会发展		研究期限		2018 年 1 月 至 2020 年 12 月	
总经费 (万元)		15.0	省财政资助经费 (万元)	15.0		联合资助经费 (万元)	0.0
序号	其他主要成员	证件号码		性别	单位名称		
1	虞伟明	[REDACTED]		男	宁波大学		
2	张苗尊			男	宁波大学		
3	蔡贤磊			男	宁波大学		
4	徐园			男	宁波大学		
5	周少丞			男	宁波大学		
6	王瑜			男	宁波大学		

浙江省自然科学基金委员会办公室

2017 年 10 月 10 日



# 浙江省基础公益研究计划项目批准通知 补办申请

项目 负责人 填写	申请理由：
	项目负责人（签字）： 年 月 日
依 托 单 位 填 写	依托单位科研管理部门审核意见：  负责人（签字）： （公章） 年 月 日

# 关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

梁超 先生/女士：

根据《国家自然科学基金条例》的规定和专家评审意见，国家自然科学基金委员会（以下简称自然科学基金委）决定批准资助您的申请项目。项目批准号：

81802944，项目名称：FOXO3a调控ROS在肝细胞肝癌失巢凋亡耐受中的作用及机制研究，直接费用：21.00万元，项目起止年月：2019年01月至2021年12月，有关项目的评审意见及修改意见附后。

请尽早登录科学基金网络信息系统（<https://isisn.nsfc.gov.cn>），获取《国家自然科学基金资助项目计划书》（以下简称计划书）并按要求填写。对于有修改意见的项目，请按修改意见及时调整计划书相关内容；如对修改意见有异议，须在计划书电子版报送截止日期前提出。

计划书电子版通过科学基金网络信息系统（<https://isisn.nsfc.gov.cn>）上传，由依托单位审核后提交至自然科学基金委进行审核。审核未通过者，返回修改后再行提交；审核通过者，打印为计划书纸质版（一式两份，双面打印），由依托单位审核并加盖单位公章后报送至自然科学基金委项目材料接收工作组。计划书电子版和纸质版内容应当保证一致。向自然科学基金委提交和报送计划书截止时间节点如下：

- 1、提交计划书电子版截止时间为**2018年9月11日16点**（视为计划书正式提交时间）；
- 2、提交计划书电子修改版截止时间为**2018年9月18日16点**；
- 3、报送计划书纸质版截止时间为**2018年9月26日16点**。

**请按照以上规定及时提交计划书电子版，并报送计划书纸质版，未说明理由且逾期不报计划书者，视为自动放弃接受资助。**

附件：项目评审意见及修改意见表

国家自然科学基金委员会  
医学科学部  
2018年8月16日

## 附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81802944	项目负责人	梁超	申请代码1	H1606
项目名称	FOXO3a调控ROS在肝细胞肝癌失巢凋亡耐受中的作用及机制研究				
资助类别	青年科学基金项目	亚类说明			
附注说明					
依托单位	宁波大学				
直接费用	21.00 万元	起止年月	2019年01月 至 2021年12月		
<p>通讯评审意见：</p> <p>&lt;1&gt;</p> <p>一、简述申请项目的主要研究内容和申请者提出的科学问题或假说</p> <p>细胞活性氧（ROS）水平上调是肿瘤细胞耐受失巢凋亡的关键因素之一，申请人前期研究发现FOXO3a入核激活可以抑制失巢培养的肝癌细胞ROS上调，FOXO3a核定位和肝癌细胞表达突变型p53密切相关，拟通过体内外实验验证FOXO3a对失巢环境中肝癌细胞ROS水平的调控及其在肝癌失巢凋亡中的作用，并且探索肝癌细胞中内源性及常见突变p53对FOXO3a细胞定位及功能的影响，进一步丰富肝癌失巢凋亡耐受的机制，为肝癌诊治提供理论依据。</p> <p>二、具体意见</p> <p>（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义</p> <p>预期结果：证实FOXO3a通过调控MnSOD的表达抑制ROS上调介导的肝癌失巢凋亡耐受，明确胞浆型mutp53通过与FOXO3a相互结合介导其出核失活导致肝癌细胞的失巢凋亡耐受，具有一定的临床意义。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>该研究项目探索FOXO3a在“ROS介导肿瘤失巢凋亡耐受”中的调控作用，以期揭示肝癌失巢凋亡耐受新的耐受机制，科学假说比较明确，具有一定的创新性。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>研究内容详实，研究方案和技术路线合理，逻辑性尚可，可行性较好。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>申请人研究经历和能力尚可，前期围绕本项目积累了较丰富的工作基础，人员配备合理，所在单位能完成实验相关的研究条件。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</p> <p>&lt;2&gt;</p> <p>一、简述申请项目的主要研究内容和申请者提出的科学问题或假说</p> <p>申请项目的主要研究内容：1）ROS对肝癌细胞失巢凋亡耐受的调节；2）FOXO3a对肝癌细胞失巢凋亡耐受的调控作用；3）FOXO3a对ROS的调节在肝癌失巢凋亡耐受中的作用；4）mutp53对FOXO3a细胞定位及功能的调节；5）ROS对裸鼠肝癌原位异种移植瘤肝肺转移的影响；4）FOXO3a调控ROS对裸鼠肝癌原位异种移植瘤肝肺转移的影响。</p> <p>申请者提出的科学问题：ROS水平上调是肿瘤细胞耐受失巢凋亡的关键因素之一。FOXO3a入核激活可抑制ROS，FOXO3a的核定位与肝癌细胞表达突变型P53密切相关。</p> <p>二、具体意见</p> <p>（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义</p> <p>失巢凋亡是肿瘤的一种应急压力，申请者拟分析FOXO3a调控ROS在肝细胞肝癌失巢凋亡耐受中的作用及机制，进一步丰富肝癌失巢凋亡耐受的机制，并望为肝癌转移诊断与防治提供理论基础。有较好的科学价值及意义。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p>					

ROS是一种重要的应急反应行为，申请者前期发现失巢凋亡诱导肝癌细胞ROS上调，在此基础上探讨FOXO3a调控ROS在肝细胞肝癌失巢凋亡耐受中的作用及机制，有较好的创新性。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

研究内容、研究方案及所采用的技术路线能很好验证申请者所提出的科学问题，可行性强。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请人的研究能力尚可，具备完成该项目的研究条件。

（五） 其它意见或修改建议

<3>

一、简述申请项目的主要研究内容和申请者提出的科学问题或假说

申请者针对肝癌失巢过程中ROS的调节因子FOXO3a，发现FOXO3a的入核激活可抑制肝癌细胞ROS上调，并发现与p53蛋白的突变密切相关，提出假说：突变型p53通过影响FOXO3a的定位与功能，进而调控肝癌细胞的失巢凋亡耐受性。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

本项目是前期研究的延续，具有一定的研究基础，如顺利完成研究内容，达到预期的结果，将有较好的科学意义和潜在临床价值。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

申请者提出突变型p53通过调节FOXO3a的定位与功能，进而调控肝癌细胞的失巢凋亡耐受性的假说，如顺利完成研究内容，具有一定的科学意义和潜在临床价值，有较好的创新性。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

研究内容恰当，研究方案合理，技术路线可行。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请人具有课题相关的技术和知识背景，所展示的基础和平台条件能满足课题实施的需要，可完成预期目标。

（五） 其它意见或修改建议

修改意见：

医学科学部

2018年8月16日

# 浙江省卫生健康委员会 浙江省财政厅 文件

浙卫发〔2018〕62号

---

## 浙江省卫生健康委 浙江省财政厅关于公布 王良静等 51 人入选 2018 年度 浙江省卫生创新人才培养对象的通知

各市卫生计生委（局）、财政局，省级医疗卫生单位：

根据原省卫生厅、省财政厅《关于印发浙江省卫生高层次人才培养工程实施办法的通知》（浙卫发〔2013〕1号）等文件精神，经各地各单位择优推荐、专家综合评审、公示、省卫生高层

次人才培养工程领导小组审定等程序，确定王良静等 51 人为 2018 年度浙江省卫生创新人才培养对象，现予公布（名单附后）。

开展省卫生创新人才培养对象的选拔培养工作，是贯彻人才强省和健康浙江战略，落实大卫生人才观，完善卫生人才培养体系，加快培养造就中青年学术技术带头人的重要举措。各地、各单位要严格按照创新人才培养要求，认真制定培养计划，落实相关支持经费，优化支撑条件，加强人才培养的考核、管理与服务，努力营造良好的成长发展环境。

附件：2018 年度浙江省卫生创新人才培养对象名单



2018 年 11 月 14 日

（信息公开形式：主动公开）



附件

## 2018 年度浙江省卫生创新人才培养对象名单

(按姓氏笔画排序)

序号	姓 名	单 位	备 注
1	王良静	浙江大学医学院附属第二医院	
2	王 莹	浙江省人民医院	
3	开国银	浙江中医药大学	
4	卢洪胜	台州市中心医院	不享受财政资助
5	叶敏捷	温州康宁医院	
6	冯琛卓	杭州医学院	
7	朱永坚	浙江大学医学院附属第二医院	
8	刘先宝	浙江大学医学院附属第二医院	
9	刘劲松	温州医科大学附属口腔医院	
10	江佩芳	浙江大学医学院附属儿童医院	
11	池菊芳	绍兴市人民医院	
12	那仁满都拉	浙江大学医学部	
13	纪建松	丽水市中心医院	
14	寿旗扬	浙江中医药大学附属第二医院	

- |    |     |                |         |
|----|-----|----------------|---------|
| 15 | 李 坤 | 浙江省医学科学院       |         |
| 16 | 李建有 | 湖州市中心医院        |         |
| 17 | 李 钧 | 杭州市疾病预防控制中心    |         |
| 18 | 李 莉 | 浙江医院           |         |
| 19 | 杨国利 | 浙江大学医学院附属口腔医院  |         |
| 20 | 杨 柳 | 浙江省人民医院        |         |
| 21 | 杨高怡 | 杭州市红十字会医院      |         |
| 22 | 应彬彬 | 宁波市第一医院        |         |
| 23 | 沈 贤 | 温州医科大学附属第二医院   |         |
| 24 | 沈 蔚 | 金华市中心医院        |         |
| 25 | 张 力 | 浙江大学医学院附属第一医院  |         |
| 26 | 张 丹 | 浙江大学医学院附属妇产科医院 |         |
| 27 | 张 烁 | 浙江中医药大学附属第一医院  |         |
| 28 | 张 雷 | 瑞安市人民医院        |         |
| 29 | 陈必成 | 温州医科大学附属第一医院   |         |
| 30 | 陈 伟 | 浙江省立同德医院       |         |
| 31 | 陈茂华 | 温州市中心医院        |         |
| 32 | 林 函 | 温州医科大学附属第二医院   | 不享受财政资助 |
| 33 | 林海江 | 台州市疾病预防控制中心    |         |
| 34 | 林 辉 | 浙江大学医学院附属邵逸夫医院 |         |

35	竺王玉	舟山市人民医院	
36	金大智	浙江省疾病预防控制中心	
37	金洪传	浙江大学医学院附属邵逸夫医院	
38	郑松	杭州市第一人民医院	
39	赵振华	绍兴市人民医院	不享受财政资助
40	胡勇	宁波市第六医院	不享受财政资助
41	胡振华	浙江大学医学院附属第一医院	
42	胡新央	浙江大学医学院附属第二医院	
43	姚庆华	浙江省肿瘤医院	
44	袁华	绍兴市妇幼保健院	不享受财政资助
45	顾华	浙江省医学科技教育发展中心	
46	徐承富	浙江大学医学院附属第一医院	
47	高红昌	温州医科大学	
48	梁霄	浙江大学医学院附属邵逸夫医院	
49	蒋萍萍	浙江大学医学部	
50	楼敏	浙江大学医学院附属第二医院	
51	蔡学礼	丽水市中心医院	

浙江省卫生健康委员会办公室

2018 年 11 月 23 日印发

(校对:王春波)





# 中共浙江省委人才工作领导小组文件

浙委人〔2019〕3号



## 关于印发第二批浙江省“万人计划” 入选人员名单的通知

各市党委组织部，省直和部属有关单位：

第二批浙江省“万人计划”入选人员名单已经省委人才工作领导小组同意，现印发给你们。请按照申报渠道，及时通知用人单位及入选人员，并按照《浙江省高层次人才特殊支持计划》（浙组〔2017〕5号）文件规定，落实好各项培养支持措施。

中共浙江省委人才工作领导小组

2019年3月19日

## 第二批浙江省“万人计划”入选人员名单

### 杰出人才 10 人

姓 名	工作单位
朱信忠	浙江师范大学
万海同	浙江中医药大学
韩喜球	国家海洋局第二海洋研究所
陈学新	浙江大学
钱国栋	浙江大学
吕建新	杭州医学院
吕卫国	浙江大学医学院附属妇产科医院
陈文华	浙江理工大学
王良兴	温州医科大学
鲍国连	浙江省农业科学院

### 科技创新领军人才 60 人

姓 名	工作单位
计 剑	浙江大学
姚菊明	浙江理工大学



李领伟	杭州电子科技大学
汪爱英	中国科学院宁波材料技术与工程研究所
李春霞	浙江师范大学
曹鸿涛	中国科学院宁波材料技术与工程研究所
童建喜	嘉兴佳利电子有限公司
杨为佑	宁波工程学院
陈建斌	浙江华邦特种纸业有限公司
张 林	浙江大学
吴自银	国家海洋局第二海洋研究所
鲍海君	浙江财经大学
宋 爽	浙江工业大学
倪 健	浙江师范大学
高 鹏	杭州师范大学
于飞海	台州学院
李庆峰	湖州师范学院
侯 靖	中国电建集团华东勘测设计研究院
吴贤章	浙江南都电源动力股份有限公司
陈杭君	浙江省农业科学院
杨明英	浙江大学
魏兴华	中国水稻研究所
杜华强	浙江农林大学
尹军峰	中国农科院茶叶研究所

张光恒	中国水稻研究所
汪俏梅	浙江大学
宋新章	浙江农林大学
郑荣泉	浙江师范大学
张日东	杭州电子科技大学
黄文君	浙江中控技术股份有限公司
薛亚平	浙江工业大学
孔建强	杭州汽轮机股份有限公司
杜建科	宁波大学
向家伟	温州大学
孙平范	宁波慈星股份有限公司
姚 磊	浙江省计量科学研究院
李传武	瑞立集团瑞安汽车零部件公司
王 颖	杭州电子科技大学
潘 纲	浙江大学
蒋 鹏	杭州电子科技大学
张笑钦	温州大学
张立新	浙江大学
李九生	中国计量大学
王新宇	浙江邦盛科技有限公司
史治国	浙江大学
陈惠芳	浙江大学舟山海洋研究中心

廖世容	浙江光特科技有限公司
王成波	宁波诺丁汉大学
高建青	浙江大学
开国银	浙江中医药大学
李世军	杭州师范大学
高红昌	温州医科大学
纪建松	丽水市中心医院
周翔天	温州医科大学
张 力	浙江大学医学院附属第一医院
朱雪琼	温州医科大学附属第二医院
温成平	浙江中医药大学
隋梅花	浙江省人民医院
凌志强	浙江省肿瘤医院肿瘤研究所
童向民	杭州医学院

#### 科技创业领军人才 25 人

姓 名	工作单位
阮华君	浙江长生鸟健康科技股份有限公司
陈贵才	浙江汇能生物股份有限公司
陈渝阳	浙江托普云农科技股份有限公司
李新富	杭州桑尼能源科技股份有限公司
施小东	浙江大维高新技术股份有限公司

姚成志	宁波美诺华药业股份有限公司
余 丁	宁波海尔施基因科技有限公司
王贤俊	温州市维日康生物科技有限公司
赵 轶	杭州长川科技股份有限公司
王瑶法	明峰医疗系统股份有限公司
许树根	浙江鼎力机械股份有限公司
韩忠华	浙江力邦合信智能制动系统股份有限公司
柯建东	宁波柯力传感科技股份有限公司
林军华	迈得医疗工业设备股份有限公司
闻路红	宁波华仪宁创智能科技有限公司
王项彬	浙江禾川科技股份有限公司
丁 毅	诺力智能装备股份有限公司
章启忠	浙江亿利达风机股份有限公司
薛惊理	康赛妮集团有限公司
孙海涛	杭州恩牛网络技术有限公司
张鹏国	浙江宇视科技有限公司
徐一俊	浙江中晶科技股份有限公司
钟建明	浙江绍兴三锦石化有限公司
方隽云	浙江洁美电子科技股份有限公司
陈帅斌	杭州登虹科技有限公司

人文社科领军人才 19 人

姓 名	工作单位
杨大春	浙江大学
陈林林	浙江工商大学
钭晓东	宁波大学
郭克俭	浙江师范大学
王水明	浙江广电集团
方立明	温州日报报业集团
虞文军	浙江人民出版社
应金飞	浙江美术馆
汤红英	浙江师范大学
茹 峰	浙江画院
方汝将	温州市文联
褚树青	浙江图书馆
王 波	台州学院
张燕鹏	咪咕数字传媒有限公司
罗旭峰	南华期货股份有限公司
吴承根	浙商证券股份有限公司
蒋潇华	浙江股权交易中心有限公司
罗德明	浙江大学
唐家才	浙江网商银行

### 教学名师 10 人

姓 名	工作单位
葛永海	浙江师范大学
艾 宁	浙江工业大学
季晓芬	浙江理工大学
潘煜双	嘉兴学院
马林才	浙江交通职业技术学院
戴欣平	金华职业技术学院
姜发兵	杭州市学军中学
张 悦	宁波市效实中学
帅学华	温州市瓯海职业中专集团学校
金可泽	南海实验学校

### 高技能领军人才 20 人

姓 名	工作单位
杨金龙	杭州技师学院
陆立军	杭州前进齿轮箱集团股份有限公司
章飞龙	华东医药（杭州）百令生物科技有限公司
潘超宇	宁波市培罗成股份有限公司
邹 杰	宁波兴瑞电子科技股份有限公司
赵志标	浙江挺宇流体设备股份有限公司
黄益品	浙江乔治白服饰股份有限公司



闵黎明	浙江大东吴汽车电机股份有限公司
韩其芳	浙江晨光电缆股份有限公司
姚红飞	浙江欣兴工具有限公司
丁卫松	绍兴柯桥排水有限公司
鲁长华	会稽山绍兴酒股份有限公司
王关根	义乌市同心园科技有限公司
叶土良	衢州元立金属制品有限公司
黄宽平	舟山欣欣化纤有限公司
李 创	杰克缝纫机股份有限公司
田志刚	浙江省建材集团有限公司
倪钱杭	国网浙江省电力有限公司
彭存利	中国核工业二三建设有限公司
邵坚铭	浙江中烟工业有限责任公司

#### 传统工艺领军人才 6 人

姓 名	工作单位
吴尧辉	浙江鸿鑫雕塑艺术有限公司
徐永丽	青田点石艺坊石雕有限公司
袁警卫	桐乡市丰同裕蓝印布艺有限公司
周康有	龙泉市千字号剑铺
吴腾飞	浙江大清翰林古典艺术家具有限公司
羊桂福	浙江磐安金茂富士工艺品有限公司

### 青年拔尖人才 50 人

姓 名	工作单位
汪 浩	浙江大学
刘杰鹏	旭科新能源股份有限公司
陈久喜	温州大学
黄志锋	温州医科大学
许秋然	浙江省人民医院
陈 伟	浙江省立同德医院肿瘤研究所
曹 岗	浙江中医药大学
李永夫	浙江农林大学
穆宏磊	浙江省农业科学院
葛楚天	浙江万里学院
姜银珠	浙江大学
陈 亮	中国科学院宁波材料技术与工程研究所
刘小青	中国科学院宁波材料技术与工程研究所
赵春晖	浙江大学
邓水光	浙江大学
王 乐	中国计量大学
葛泉波	杭州电子科技大学
徐 敬	浙江大学舟山海洋研究中心
徐 岗	杭州电子科技大学
王 玲	杭州捷诺飞生物科技股份有限公司

汪 源	网易（杭州）网络有限公司
夏莹杰	杭州远眺科技有限公司
朱海洋	浙江石油化工交易中心有限公司
汪美贞	浙江工商大学
张杭君	杭州师范大学
杜震洪	浙江大学
陈东之	浙江工业大学
李东明	中船重工第七一五研究所
陈文昱	浙江启尔机电技术有限公司
车嘉兴	浙江科比特科技有限公司
曹 宇	温州大学
蒲吉斌	中国科学院宁波材料技术与工程研究所
陈正寿	浙江海洋大学
张 彦	浙江大学
王志强	温州大学
郑春燕	浙江大学
陈 巍	绍兴文理学院
董 捷	中国美术学院
杨霞云	浙江婺剧团
韩 熙	中国美术学院
陈宇峰	浙江工商大学
王义中	浙江大学

程 聪	浙江工业大学
李金禄	永安期货股份有限公司
陈远高	浙江财经大学
蒋 韬	杭州博盾习言科技有限公司
赵 哲	隅田川（杭州）电子商务有限公司
孔剑平	杭州嘉楠耘智信息科技有限公司
张 闻	宁波瑞源生物科技有限公司
吴锦华	浙江万丰科技技术开发股份有限公司

# 浙江省基础公益研究计划项目批准通知

陈伟同志：

根据浙江省自然科学基金相关管理规定，浙江省自然科学基金委员会会同相关部门决定资助您申请的以下项目：

项目批准号		LR20H160001		依托单位		浙江省中医药研究院	
项目名称		多肽核酸自组装纳米靶向颗粒在胰腺癌免疫治疗中的应用价值研究					
项目负责人		陈伟		证件号码		330124198210061434	
项目类别		省自然科学基金/杰出青年项目		研究期限		2020 年 1 月 至 2023 年 12 月	
总经费 (万元)		80.00	省财政资助经费 (万元)	80.00		联合资助经费 (万元)	0.00
序号	其他主要成员	证件号码		性别	单位名称		
1	吴颖	330411198711214843		女	浙江省中医药研究院		
2	章伟	330602198110230519		男	浙江省中医药研究院		
3	陈嘉斌	330105198905110336		男	浙江省中医药研究院		
4	章淑芬	330183198811090628		女	浙江省中医药研究院		
5	毛佳燕	330681198706154428		女	浙江省中医药研究院		
6	汤悦笑	330483199301266022		女	浙江大学		

浙江省自然科学基金委员会办公室

2019 年 11 月 19 日

# 浙江省基础公益研究计划项目批准通知 补办申请

项目负责人填写	<p>申请理由：</p> <p>项目负责人（签字）：</p> <p>年 月 日</p>
依托单位填写	<p>依托单位科研管理部门审核意见：</p> <p>负责人（签字）：</p> <p>（公章）</p> <p>年 月 日</p>



# 国家自然科学基金资助项目批准通知

陈伟 先生/女士：

根据《国家自然科学基金条例》和专家评审意见，国家自然科学基金委员会（以下简称自然科学基金委）决定批准资助您的申请项目。项目批准号：81972693，项目名称：一种新型免疫检查靶点CD112R在肿瘤免疫中的作用及机制研究，直接费用：51.00万元，项目起止年月：2020年01月至2023年12月，有关项目的评审意见及修改意见附后。

请尽早登录科学基金网络信息系统（<https://isisn.nsfc.gov.cn>），获取《国家自然科学基金资助项目计划书》（以下简称计划书）并按要求填写。对于有修改意见的项目，请按修改意见及时调整计划书相关内容；如对修改意见有异议，须在电子版计划书报送截止日期前向相关科学处提出。

电子版计划书通过科学基金网络信息系统（<https://isisn.nsfc.gov.cn>）上传，依托单位审核后提交至自然科学基金委进行审核。审核未通过者，返回修改后再行提交；审核通过者，打印纸质版计划书（一式两份，双面打印），依托单位审核并加盖单位公章后报送至自然科学基金委项目材料接收工作组。电子版和纸质版计划书内容应当保证一致。向自然科学基金委提交和报送计划书截止时间节点如下：

- 1、提交电子版计划书截止时间为**2019年9月11日16点**（视为计划书正式提交时间）；
- 2、提交电子修改版计划书截止时间为**2019年9月18日16点**；
- 3、报送纸质版计划书截止时间为**2019年9月26日16点**。

**请按照以上规定及时提交电子版计划书，并报送纸质版计划书，未说明理由且逾期不报计划书者，视为自动放弃接受资助。**

附件：项目评审意见及修改意见表

国家自然科学基金委员会  
2019年8月16日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81972693	项目负责人	陈伟	申请代码1	H1604
项目名称	一种新型免疫检查靶点CD112R在肿瘤免疫中的作用及机制研究				
资助类别	面上项目		亚类说明		
附注说明					
依托单位	浙江省中医药研究院				
直接费用	51.00 万元		起止年月	2020年01月 至 2023年12月	
<p>通讯评审意见：</p> <p>&lt;1&gt;具体评价意见：</p> <p>一、该申请项目的研究思想或方案是否具有新颖性和独特性？请详细阐述判断理由。</p> <p>CD112R是申请人参与发现的一个新型免疫检查靶点，其与配体CD112结合活化可以抑制T细胞功能（J Exp Med. 2016;213(2):167-76）；进一步研究发现其在肿瘤中的表达明显上调，阻断CD112R后能抑制肿瘤的转移，但其具体作用和机制不清。该项目拟利用CRISPR/Cas9基因敲除、受体嵌合技术及多种动物免疫及肿瘤模型，明确CD112R抑制人免疫细胞功能活化的具体机制，结合临床分析CD112R/CD112通路在胰腺癌等肿瘤发生发展中的作用及其临床意义，探讨肿瘤微环境中其抑制抗肿瘤免疫的机制。该项目具有新颖性和独特性。</p> <p>二、请评述申请项目所关注问题的科学价值以及对相关前沿领域的潜在贡献。</p> <p>申请项目所关注问题具有较科学价值，对相关前沿领域可能具有一定的潜在贡献。</p> <p>三、请评述申请人的研究基础与研究方案的可行性。</p> <p>但申请人在肿瘤生物学研究领域具有较好的研究基础，但在CD112R发现中只是一般作者，该研究涉及很基本的免疫学研究内容和方案，但申请者与该项目直接相关的研究背景较弱，特别是免疫相关的研究背景不足。此外，尽管研究方案及所述方法显得较专业，但漏洞颇多，如人的标本用胰腺癌，动物实验却是黑色素瘤及纤维肉瘤；再如，这是一项肿瘤相关研究项目，中请者拟研究自身免疫病模型意义何在？</p> <p>四、其他建议</p> <p>&lt;2&gt;具体评价意见：</p> <p>一、该申请项目的研究思想或方案是否具有新颖性和独特性？请详细阐述判断理由。</p> <p>申请项目基于申请人参与的，前期全新发现的免疫细胞表面抑制性检查点分子CD112R，探索其下游作用通路，以及其与其他抑制性检查点分子作用的相关关联。同时探索靶向CD112R阻断在肿瘤免疫治疗中的作用。CD112R分子为2016年申请人所在团队首次发现并报道，该研究在此基础上从基础研究和临床应用角度进一步深入，具有显著的新颖性和独特性。</p> <p>二、请评述申请项目所关注问题的科学价值以及对相关前沿领域的潜在贡献。</p> <p>CD112R分子为表达于T细胞和NK细胞等免疫细胞表面的抑制性检查点分子，是肿瘤分子表面CD112的高亲和力配体。该项目拟探索的科学问题，对基础理论和前沿应用探索均具有较高的科学价值。</p> <p>三、请评述申请人的研究基础与研究方案的可行性。</p> <p>申请人有较强的研究基础，并取得显著成果；研究方案严谨、合理、可行。</p> <p>四、其他建议</p> <p>无。</p> <p>&lt;3&gt;具体评价意见：</p> <p>一、该申请项目的研究思想或方案是否具有新颖性和独特性？请详细阐述判断理由。</p>					

免疫检查靶点紊乱是肿瘤免疫逃逸重要机制。PD-1等免疫检查点抑制剂在肿瘤免疫治疗中疗效显著，但是反应肿瘤人群有限。因此，发现和鉴定新的免疫检查点具有较好的创新性。

二、请评述申请项目所关注问题的科学价值以及对相关前沿领域的潜在贡献。

PD-1等免疫检查点抑制剂对多种实体瘤患者疗效显著，但仍有许多肿瘤对其缺乏有效应答，寻找更多的免疫检查靶点具有重要意义。CD112R是申请人参与发现的一个新型免疫检查靶点，本项目结合临床深入研究CD112R/CD112通路在胰腺癌等肿瘤发生发展中的作用及其临床意义，项目的顺利进行具有一定的理论意义和潜在的医用价值。

三、请评述申请人的研究基础与研究方案的可行性。

申请人具有相关研究背景和前期工作基础，团队合理。

四、其他建议

修改意见：

医学科学部

2019年8月16日

# 关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

柴可群 先生/女士:

根据《国家自然科学基金条例》的规定和专家评审意见,国家自然科学基金委员会(以下简称自然科学基金委)决定批准资助您的申请项目。项目批准号:

81673809, 项目名称: 基于TAMs-PI3K的抑肺饮早期干预肿瘤微环境抑制肺癌转移的机制研究, 直接费用: 62.00万元, 项目起止年月: 2017年01月至 2020年12月, 有关项目的评审意见及修改意见附后。

请尽早登录科学基金网络信息系统(<https://isisn.nsfc.gov.cn>), 获取《国家自然科学基金资助项目计划书》(以下简称计划书)并按要求填写。对于有修改意见的项目, 请按修改意见及时调整计划书相关内容; 如对修改意见有异议, 须在计划书电子版报送截止日期前提出。**注意: 请严格按照《国家自然科学基金资助项目资金管理办法》填写计划书的资金预算表, 其中, 劳务费、专家咨询费科目所列金额与申请书相比不得调增。**

计划书电子版通过科学基金网络信息系统(<https://isisn.nsfc.gov.cn>)上传, 由依托单位审核后提交至自然科学基金委进行审核。审核未通过者, 返回修改后再行提交; 审核通过者, 打印为计划书纸质版(一式两份, 双面打印), 由依托单位审核并加盖单位公章后报送至自然科学基金委项目材料接收工作组。计划书电子版和纸质版内容应当保证一致。

向自然科学基金委提交和报送计划书截止时间节点如下:

- 1、提交计划书电子版截止时间为**2016年9月11日16点**(视为计划书正式提交时间);
- 2、提交计划书电子修改版截止时间为**2016年9月18日16点**;
- 3、报送计划书纸质版截止时间为**2016年9月26日16点**。

请按照以上规定及时提交计划书电子版, 并报送计划书纸质版, 未说明理由且逾期不报计划书者, 视为自动放弃接受资助。

附件: 项目评审意见及修改意见

国家自然科学基金委员会  
医学科学部  
2016年8月17日

## 附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81673809	项目负责人	柴可群	申请代码1	H2902
项目名称	基于TAMs-PI3K的抑肺饮早期干预肿瘤微环境抑制肺癌转移的机制研究				
资助类别	面上项目	亚类说明			
附注说明	常规面上项目				
依托单位	浙江省中医药研究院				
直接费用	62.00 万元	起止年月	2017年01月 至 2020年12月		
<p>通讯评审意见：</p> <p>&lt;1&gt;</p> <p>一、简述申请项目的主要研究内容和申请者提出的科学问题或假说</p> <p>本研究在前期研究基础上，针对TAMs-PI3K环节，研究抑肺饮早期干预肿瘤微环境、抑制肺癌转移的作用机制。本项目拟采用荧光素酶标记的Lewis肺癌细胞建立肺癌原发、转移模型，通过转录组学、免疫组化等技术发现抑肺饮调控TAMs-PI3K环节的关键位点，并从肿瘤微环境慢性非可控性炎症、免疫抑制及Cross-talk三个方面解释抑肺饮抑制肺癌转移的作用机制。</p> <p>二、具体意见</p> <p>（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义</p> <p>本研究验证抑肺饮从肿瘤微环境慢性非可控性炎症、免疫抑制及Cross-talk三个方面解释抑肺饮抑制肺癌转移的作用机制。预期结果具有较高科学价值和意义。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>本研究提出抑肺饮通过TAMs-PI3K环节，早期干预肿瘤微环境、抑制肺癌转移的假说明确，为揭示中药复方抗肿瘤转移的作用靶点及机制提供新途径和思路，具有较高创新性。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>运用抑肺饮干预肺癌小鼠模型，对原发、转移肺癌样本进行血液、组织取样，经病理学、免疫学、血清学、转录组学等方法分析抑肺饮早期干预TAMs-PI3K诱导下的肿瘤微环境差异。研究方案逻辑清晰。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>申请人已承担相关省部级基金课题，具备良好的研究能力。承担单位具备相关设备条件。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</p> <p>&lt;2&gt;</p> <p>一、简述申请项目的主要研究内容和申请者提出的科学问题或假说</p> <p>本课题基于肿瘤微环境为切入点，基于TAMs-PI3k信号通路进行研究抑肺饮抑制肺癌转移的机制。</p> <p>二、具体意见</p> <p>（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义</p> <p>该申请项目有一定前期工作基础，抑肺饮抗肿瘤的作用在基于TAMS-PI3k通路下游的研究中的结果均已经有较好的数据和成果，预期结果较好，有较大的科学价值和意义。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>该课题具有较强的创新性，同时研究内容合理，目标明确。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>该研究项目内容、研究方案及所采取技术路线、方法逻辑性强，可行性好。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>该申请人的研究能力较强，具备完成该项目的研究条件。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</p> <p>&lt;3&gt;</p> <p>一、简述申请项目的主要研究内容和申请者提出的科学问题或假说</p> <p>本项目拟运用荧光素酶标记的Lewis肺癌细胞建立肺癌原发、转移模型，通过转录组学、免疫组化、流式细胞分析、荧光定量PCR等技术探寻抑肺饮调控TAMs-PI3K环节的关键位点，并从肿瘤微环境慢性非可控性炎症、免疫抑制及Cross-talk三个方面重点揭示抑肺饮通过TAMs-PI3K环节早期干预肿瘤微环境、抑制肺癌转移的作用机制，为抑肺饮的临床应用提供实验依据。没</p>					

有明确提出科学问题。

## 二、具体意见

### （一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

预期结果：阐明抑肺饮调控TAMs-PI3K环节早期干预肿瘤微环境的分子机制，进一步明确抗肺癌转移的有效环节。对于探讨抑肺饮治疗肺癌的作用机制有一定意义。

### （二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

没有明确提出科学问题。没有明显的创新性。

### （三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

研究内容整体设计存在问题：如分组问题：分空白组、对照组和用药组，对照组和用药组又都分为四组，而第三部分仅对B1、B2、C1、C2组肺癌组织进行研究，如此分组的目的是什么？第三部分筛选抑肺饮调节TAMs-PI3K环节的关键分子与第四部分的观察指标有何关系？等等。研究方案不够具体，技术路线不够清晰，前后研究内容之间缺乏逻辑性。尽管有一定的前期研究基础，但整体研究内容和方案仍需修改完善。

### （四） 申请人的研究能力和研究条件

申请者为中医内科学博士研究生毕业，具有扎实的中医理论基础和丰富的临床实践经验，参与多项科研课题的研究工作，发表多篇相关论文。项目依托单位具备完成该项目的研究条件。

### （五） 其它意见或修改建议

对研究方案的修改意见：

医学科学部

2016年8月17日

# 丽水市科技计划项目 合 同 书

项目编号：2017ZDYF12

项目名称：miR-383调控eIF5A2在肝癌化疗耐药中的作用机制研究

项目类别：重点研发计划项目

委托单位（甲方）：丽水市科学技术局

承担单位（乙方）：丽水市中心医院

起止年月：2018-01-01 至 2020-12-31

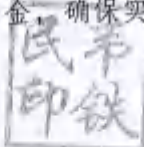
丽水市科学技术局  
二〇一七年制



**填写说明：**

- (一) 本合同所列内容应实事求是地逐条认真填写，表达要明确、严谨。
- (二) 本合同与项目建议书（或可行性报告）构成一套立项的原始资料，乙方承担任务以合同内容为依据。
- (三) 合同第二栏项目经费性质及总数额栏中，拨款指甲方下达经费，自筹指乙方自有资金出资或向其它部门申请，并已落实的经费。
- (四) 合同第三栏研究内容中包括要突破的主要技术关键；技术经费指标中包括成果的提供形式，科技产业化项目应填写实现的产业规模，软科学项目应填写最终完成的报告、资料目录。
- (五) 合同第四栏计划进度目标，是年度工作检查的依据。
- (六) 合同丙方系指县（市、区）科技主管部门或市级行业主管部门。
- (七) 本合同文本适用于市本级科技项目。
- (八) 填写合同时请仔细阅读合同条款，并严格按合同条款执行

# 一、项目基本情况

项目名称		miR-383调控eIF5A2在肝癌化疗耐药中的作用机制研究	
计划类别		重点研发计划项目	
主管处室		农业和社会发展处（星火计划办公室）	项目主管 陈邦
项目开始日期		2018-01-01	项目完成日期 2020-12-31
项目承担单位	单位名称	丽水市中心医院	
	单位类型	其他	社会信用代码 47226016/9
	法人代表	韦铁民	法人代表身份证号 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>
	通讯地址	丽水市括苍路289号	邮政编码 323000
	联系人	徐民	手机
	电话/传真		E-mail
	诚信承诺	<p>本项目原编制的可行性报告（包括建议书、投标书）材料和数据真实，将严格执行合同规定的一切内容，组织项目实施，落实配套资金，确保实现项目预期目标。</p> <p style="text-align: right;">单位负责人： </p> <p style="text-align: right;">项目负责人： 涂朝勇</p>	
合作单位	单位名称		法人代码 职责
	浙江大学医学院		47009501-6 参加

## 二、项目负责人及项目组成员

项目负责人	姓名	涂朝勇		身份证号码	[REDACTED]	
	学历	大学		学位	硕士	
	职称	正高		现从事专业	肝胆外科	
	手机	13957086000		E-mail		
	工作单位	丽水市中心医院		通讯地址		
项目组成员	姓名	证件号码	所在单位	职称	从事专业	项目分工
	涂朝勇	[REDACTED]	丽水市中心医院	正高	肝胆胰外科	负责人
	陈伟		美国芝加哥大学分子工程系	其他	肿瘤与肿瘤免疫	课题设计、基础实验
	林巧妹		丽水市中心医院	中级	肝胆胰外科	数据收集及整理分析
	邵初晓		丽水市中心医院	正高	肝胆胰外科	课题设计、工作协调
	周悦		浙江大学医学院	其他	普外科	质粒构建、慢病毒包装等实验
	朱锦德		丽水市中心医院	正高	肝胆胰外科	课题设计、工作协调
	陈辉		浙江大学医学院	其他	动物中心	动物实验
	胡立强		浙江大学医学院	其他	肝胆胰外科	细胞和分子生物学实验
	涂建飞		丽水市中心医院	副高	介入科	数据收集及整理分析
	周攀云		丽水市中心医院	初级	肝胆胰外科	数据收集及整理分析
	李卓锴		丽水市中心医院	中级	肝胆胰外科	数据收集及整理分析



### 三、主要研究开发内容

#### 1. miR-383的表达水平与HCC细胞化疗耐药的相关性研究

检测不同细胞系miR-383的表达差异,并通过CCK-8细胞活性实验,EdU细胞增殖实验及流式凋亡实验来检测不同细胞株对HCC常用化疗药物的敏感性,分析miR-383与肝细胞肝癌化疗耐药间的关系;上调或者下调HCC细胞株miR-383的表达水平,再以CCK-8、EdU及TUNEL凋亡实验检测转染前后细胞对化疗药物敏感性的差异,从而明确miR-383在HCC细胞株化疗药物耐药性形成中的作用。

#### 2. 证实eIF5A2为HCC细胞中miR-383的直接靶点

检测不同HCC细胞株中eIF5A2的表达水平,检测<sup>3</sup>H标记的HCC细胞株eIF5A2的活性水平并且分析eIF5A2的活性表达与miR-383的表达水平之间的相关性;下调或上调不同的HCC株miR-383表达水平,检测对比转染前后不同HCC细胞株eIF5A2的mRNA水平和蛋白活化表达水平,明确eIF5A2的活化表达受到miR-383的调控;将含有eIF5A2-mRNA3' UTR全长或突变片段的Renilla荧光素酶报告载体pRL-TK与miR-383表达载体共转染不同的HCC细胞株,观察Renilla荧光酶活性的变化,明确eIF5A2为miR-383的直接靶点。

#### 3. 体内研究miR-383对HCC细胞转移能力的调控

构建miR-383质粒及特异性拮抗分子(Antago-miR-383),插入到慢病毒质粒中,将上述质粒转染到不同的HCC细胞株构建miR-383稳定过表达或者缺失的HCC细胞系;将构建成功的不同HCC细胞株分别种于NOD/SCID小鼠皮下成瘤,尾静脉注射顺铂或多柔比星进行干预,连续观察记录不同处理组肿块大小的变化以及组织凋亡情况,比较miR-383的表达水平对化疗药物敏感性的影响;将肿瘤组织处理成脱水石蜡切片,免疫组化检测不同处理组eIF5A2的表达水平,体内证实miR-383通过靶向调控eIF5A2的表达来影响HCC细胞对化疗药物的敏感性。

#### 4. 体内外实验研究eIF5A2在miR-383在调控肝癌化疗耐药中的作用

构建eIF5A2和eIF5A2 siRNA质粒并包装成慢病毒颗粒,利用慢病毒转染构建eIF5A2过表达或敲减的细胞系,再用miR-383mimics和miR-383 antagomir 处理,CCK-8细胞活性实验,EdU细胞增殖实验及流式凋亡实验观察HCC细胞对顺铂或多柔比星敏感性变化;采用3.1.3所建立的miR-383稳定过表达和低表达的细胞系分别建立裸鼠荷瘤模型,待肿瘤长至一定大小,瘤块内分别注射 eIF5A2过表达慢病毒和siRNA慢病毒颗粒,上调和下调eIF5A2表达,同时药物顺铂或多柔比星处理两周,观测记录肿瘤生长曲线与荷瘤裸鼠的生存率,观察miR-383是否通过调控eIF5A2进而调节HCC细胞对顺铂的耐药;并留取标本,检测标本中miR-383和eIF5A2的表达变化。从而明确eIF5A2介导了miR-383对肝癌化疗耐药的调控作用。

四、主要技术、经济指标(含产业化目标及成果提供形式)(分别明确约束性指标和预期性指标)

1. 明确miR-383在HCC细胞化疗耐药中的作用。
2. 明确eIF5A2为miR-383下游的靶基因，并且证实miR-383是通过调控eIF5A2的表达来增强HCC对传统肝癌化疗药物的敏感性。
3. 完善HCC化疗耐药的肿瘤细胞基因网络调控，探讨以HCC细胞中eIF5A2为中心点的HCC靶向治疗的可行性，为有效增强HCC的化疗效果提供理论基础。研究结果可望寻找相关公司合作，进一步进行临床前研究，探讨临床转化的可能性。
4. 发表在相关领域SCI论文3-5篇，其中1篇高分值( $IF \geq 3$ 分)；培养硕士研究生1-2名；研究成果参加国内会议2-3次，国际会议1次。

五、计划进度目标

起止年月	计划进度和目标描述
2018-01-01 ~ 2018-12-31	检测不同HCC细胞株中miR-383的表达水平，分析其与化疗治疗敏感性的关系，并完成构建有活性的慢病毒质粒载体；继续在体外鉴定不同HCC细胞株eIF5A2的表达与miR-383之间的关系，明确eIF5A2为miR-383的下游靶基因。
2019-01-01 ~ 2019-12-31	通过慢病毒转染干预HCC细胞株miR-383的表达，明确miR-383在调控eIF5A2表达中发挥的作用；体内采取裸鼠皮下种植不同miR-383质粒转染的HCC细胞，成瘤后进行药物干预，连续监测肿瘤大小变化及肿瘤原代细胞中eIF5A2的表达，从而明确miR-383在HCC化疗耐受中的作用。
2020-01-01 ~ 2020-12-31	体内外动物实验明确eIF5A2在miR-383调控HCC化疗耐药中的作用。汇总实验结果，总结材料，撰写论文；相关成果参加国内外会议。



六、项目经费来源及支出预算

经费组成

单位：万元

甲方	乙方	丙方配套	总额
20.00	20	0	40.00

甲方拨款计划

单位：万元

拨款计划	一期	二期	验收后	合计
	20.00	0.00	0.00	20.00

项目经费支出预算

单位：万元

经费开支科目	预算经费总额	其中市科技局经费
一、直接费用	36	16
1. 设备费	0	0
2. 材料费	24	12
3. 测试化验加工费	5	3
4. 燃料动力费	0	0
5. 差旅/会议/国际合作交流费	1	0
6. 合作协作研究与交流费（国内合作）	0	0
7. 出版/文献/信息传播/知识产权事物费	3	0.5
8. 人员劳务经费	2	0.5
9. 专家咨询费	1	0
二、间接费用	4	4
10. 间接费用(包含管理费与激励费)	4	4



# 七、需增添的仪器设备和用途

单价：万元

名称及规格型号	数量	单价	金额	资金来源	用途说明
无	0	0	0		

签订合同各方

委托单位（甲方）

单位负责人：

本项目主管：陈邦



（甲方盖章）

年 月 日

承担单位（乙方）：

单位负责人：

项目负责人：涂朝勇

财务负责人：邱建明

开户银行及帐号：

绍兴市中心医院  
1210200009049800152  
工行杭州支行



（乙方盖章）

年 月 日

归口或委托的主管单位（丙方）：

单位地址：

联系人姓名电话：

（丙方盖章）

年 月 日

# 合同条款

签约各方同意：

一、合同签订至课题完成止，乙方每年十二月十日前应向甲方提交绩效情况表及年度执行总结，并抄送丙方，逾期不报，甲方有权暂停拨款。

二、在合同执行过程中，如需修改某项条款，由签订合同各方共同商定修改。非经签约各方同意，不得单方更改。

三、乙方无故不履行合同，或并非因不可抗拒的客观原因，如挪用科研经费、违法失职等，致无法执行合同时，甲方有权收回所拨经费和物资，并追究违约及其它相关责任。

由于原进度拖延所产生的额外经费，由乙方自理。

四、根据国民经济和科技发展的需要和趋势，甲方有权会同乙方和丙方协商中止本合同执行，共同研究中止项目的处理事宜。

五、合同经费，应专款专用，单独列帐、专项管理，并按国家科技经费开支范围和现行财务制度开支标准掌握使用，不合乎规定，甲方有权拒付和追回已拨经费，情节严重应追究责任。

六、丙方应监督并保证合同执行，协调合同执行过程中出现的问题，并有权根据项目进展情况向甲方提出暂时中止或撤销合同的建议。

七、项目完成后，乙方应向甲方提交书面报告（工作报告和技术报告），并抄送丙方。并按有关规定，申请鉴定或检验。

八、项目（课题）鉴定或验收后乙方必须在一个月内向甲方提供完整的鉴定资料和经费决算，并抄送丙方。

九、本合同文本一式六份，分存甲方、乙方、丙方。

十、本合同一经签订，签订各方均应负合同的法律责任。

十一、乙方对秘密资料负有保密责任，对外发表论文不得引用未经批准的数据、科技成果或其他有关材料。未经甲方同意，乙方不得擅自向外地转让科研成果。

# 国家自然科学基金资助项目批准通知

吴颖 先生/女士：

根据《国家自然科学基金条例》和专家评审意见，国家自然科学基金委员会（以下简称自然科学基金委）决定批准资助您的申请项目。项目批准号：31900543，项目名称：GDF15在内质网应激IRE1 $\alpha$ -XBP1通路促进肝癌发生发展中的作用机制研究，直接费用：25.00万元，项目起止年月：2020年01月至2022年12月，有关项目的评审意见及修改意见附后。

请尽早登录科学基金网络信息系统（<https://isisn.nsfc.gov.cn>），获取《国家自然科学基金资助项目计划书》（以下简称计划书）并按要求填写。对于有修改意见的项目，请按修改意见及时调整计划书相关内容；如对修改意见有异议，须在电子版计划书报送截止日期前向相关科学处提出。

电子版计划书通过科学基金网络信息系统（<https://isisn.nsfc.gov.cn>）上传，依托单位审核后提交至自然科学基金委进行审核。审核未通过者，返回修改后再行提交；审核通过者，打印纸质版计划书（一式两份，双面打印），依托单位审核并加盖单位公章，将申请书纸质签字盖章页订在其中一份计划书之后，一并将上述材料报送至自然科学基金委项目材料接收工作组。电子版和纸质版计划书内容应当保证一致。

**请注意：**依托单位应在邮寄纸质版计划书时，补交获资助的青年科学基金项目、优秀青年科学基金项目和重点项目申请书的纸质签字盖章页（A4纸），其签字盖章的信息应与电子申请书保持一致。自然科学基金委将对申请书纸质签字盖章页进行审核，对存在问题的，允许依托单位进行一次修改或补齐。

向自然科学基金委补交申请书纸质签字盖章页、提交和报送计划书截止时间节点如下：

1. **2019年9月11日16点：**提交电子版计划书的截止时间（视为计划书正式提交时间）；
2. **2019年9月18日16点：**提交电子修改版计划书的截止时间；
3. **2019年9月26日16点：**报送纸质版计划书（其中一份包含申请书纸质签字盖章页）的截止时间。
4. **2019年10月18日16点：**报送修改后的申请书纸质签字盖章页的截止时间。

请按照以上规定及时提交电子版计划书，并报送纸质版计划书和申请书纸质签字盖章页，未说明理由且逾期不报计划书或申请书纸质签字盖章页者，视为自动放弃接受资助；未按要求修改或逾期提交申请书纸质签字盖章页者，将视情况给予暂缓拨付经费等处理。

附件：项目评审意见及修改意见表

国家自然科学基金委员会

2019年8月16日

**附件：项目评审意见及修改意见表**

项目批准号	31900543	项目负责人	吴颖	申请代码1	C0712
项目名称	GDF15在内质网应激IRE1 $\alpha$ -XBP1通路促进肝癌发生发展中的作用机制研究				
资助类别	青年科学基金项目	亚类说明			
附注说明					
依托单位	浙江省中医药研究院				
直接费用	25.00 万元	起止年月	2020年01月 至 2022年12月		
<p>通讯评审意见：</p> <p>&lt;1&gt;具体评价意见：</p> <p>一、请针对创新点详细评述申请项目的创新性、科学价值以及对相关领域的潜在影响。 项目拟对内质网应激调控的分子GDF15在肝癌发生发展中的作用进行解析，项目具有很好的原创性，其研究结果不仅能解释内质网应激带来的一系列效应，也丰富了GDF15的功能认识，并为肝癌的发病机制和治疗新策略提供线索，具有较好的科学研究价值。</p> <p>二、请结合申请项目的研究方案与申请人的研究基础评述项目的可行性。 研究方案合理，申请者有很好的前期研究基础。</p> <p>三、其他建议</p> <p>&lt;2&gt;具体评价意见：</p> <p>一、请针对创新点详细评述申请项目的创新性、科学价值以及对相关领域的潜在影响。 该项目以DENT肝癌模型以及原位肝癌模型，运用细胞生物学 分子生物探讨CDF15在肝癌ERS中的调控作用，研究表明IRE1<math>\alpha</math>促进肝癌的发生发展，而GDF15基因高表达，进一步探讨二者的关系，对于肝癌的发生机理以及防治、新药的开发具有很好的意义。</p> <p>二、请结合申请项目的研究方案与申请人的研究基础评述项目的可行性。 研究生前期基础扎实，已发表相关的结果，做了大量的工作，应用HepG2 细胞系，以及基因敲除等得到IRE1<math>\alpha</math>过表达，促进GDF15高表达，与患者的生存期负相关等等一系列兴奋性结果，技术路线以及方案可行合理。</p> <p>三、其他建议</p> <p>&lt;3&gt;具体评价意见：</p> <p>一、请针对创新点详细评述申请项目的创新性、科学价值以及对相关领域的潜在影响。 内质网应激，特别是IRE1信号通路在癌症中的作用已有很多报道，机制上来说，仍不是特别清晰。该项目在前期发现的基础上，提出GDF15在IRE1促癌过程中可能起重要作用，并设计一系列实验验证其假说，具有创新性。</p> <p>二、请结合申请项目的研究方案与申请人的研究基础评述项目的可行性。 该研究方案设计合理，虽然前期数据稍显薄弱，但是申请人已经得到LK0小鼠，而且，具有与本项目相关的丰富的科研经验，具备完成该项目的研究条件。</p> <p>三、其他建议 GDF15是一个分泌蛋白，是否会反馈调节UPR活性？</p> <p>&lt;4&gt;具体评价意见：</p> <p>一、请针对创新点详细评述申请项目的创新性、科学价值以及对相关领域的潜在影响。 本项目拟研究GDF15在IRE1<math>\alpha</math>促进肥胖相关脂肪性肝炎及肝癌发生发展过程中的分子机制，具有较强的创新性和科学价值。</p>					

二、请结合申请项目的研究方案与申请人的研究基础评述项目的可行性。  
前期有关IRE1alpha的研究形成较好的基础。

三、其他建议

<5>具体评价意见：

一、请针对创新点详细评述申请项目的创新性、科学价值以及对相关领域的潜在影响。  
该项目旨在研究GDF15在内质网应激IRE1 $\alpha$ -XBP1通路促进肝癌发生发展中的作用机制研究。在之前的文献中已经有报道内质网应激信号通路参与GDF15的调控（Biochem Biophys Res Commun. 2018 Apr 6;498(3):388-394.），特别是在最新的一项研究中发现IRE1 $\alpha$ -XBP1信号通路能够通过GDF15促进脂肪酸的氧化（Redox Biol. 2018 Jun; 16: 87 - 96）。因此，该项目在分子机制方面创新性严重不足。

二、请结合申请项目的研究方案与申请人的研究基础评述项目的可行性。  
该项目研究方案较为可行，也具备了一些可靠的研究结果，但该项目在创新性方面不足。

三、其他建议

修改意见：

生命科学部

2019年8月16日



# 关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

刘昊 先生/女士：

根据《国家自然科学基金条例》的规定和专家评审意见，国家自然科学基金委员会（以下简称自然科学基金委）决定批准资助您的申请项目。项目批准号：

81802383，项目名称：去泛素化酶USP9x在稳定肝癌循环肿瘤细胞团中的作用及机制研究，直接费用：21.00万元，项目起止年月：2019年01月至2021年12月，有关项目的评审意见及修改意见附后。

请尽早登录科学基金网络信息系统（<https://isisn.nsfc.gov.cn>），获取《国家自然科学基金资助项目计划书》（以下简称计划书）并按要求填写。对于有修改意见的项目，请按修改意见及时调整计划书相关内容；如对修改意见有异议，须在计划书电子版报送截止日期前提出。

计划书电子版通过科学基金网络信息系统（<https://isisn.nsfc.gov.cn>）上传，由依托单位审核后提交至自然科学基金委进行审核。审核未通过者，返回修改后再行提交；审核通过者，打印为计划书纸质版（一式两份，双面打印），由依托单位审核并加盖单位公章后报送至自然科学基金委项目材料接收工作组。计划书电子版和纸质版内容应当保证一致。向自然科学基金委提交和报送计划书截止时间节点如下：

- 1、提交计划书电子版截止时间为**2018年9月11日16点**（视为计划书正式提交时间）；
- 2、提交计划书电子修改版截止时间为**2018年9月18日16点**；
- 3、报送计划书纸质版截止时间为**2018年9月26日16点**。

**请按照以上规定及时提交计划书电子版，并报送计划书纸质版，未说明理由且逾期不报计划书者，视为自动放弃接受资助。**

附件：项目评审意见及修改意见表

国家自然科学基金委员会  
医学科学部  
2018年8月16日

课题编号: WKJ-ZJ-1916

国家卫生健康委员会科研基金

## 课题任务书

课题名称: HOTAIR 调控自噬发生在胃肠道间质瘤伊马替尼耐药中的作用研究

课题负责人: 陈 伟

课题承担单位: 浙江省立同德医院

上级主管单位: 浙江省卫生健康委员会

起止年限: 2019 年 1 月至 2021 年 12 月

国家卫生健康委员会科技教育司

二〇一八年

## 填 写 说 明

1、本任务书系国家卫生健康委科教司为组织国家卫健委科研基金课题研究而设计，任务书甲方为课题批准单位，乙方为课题承担单位，丙方为乙方上级主管单位。

2、本任务书一式五份，由课题批准单位与课题承担单位签订，课题批准单位两份；课题承担单位二份；课题承担单位主管单位一份。

3、任务书应用计算机打印填写（A4）。

## 一、课题的目标和主要研究内容

(拟解决的主要技术问题、难点及创新点)

### 1. 拟解决的问题

(1) IM耐药是制约GIST患者生存率进一步提高的瓶颈。既往研究和课题组前期研究均证实自噬参与GIST细胞的IM耐药,寻找调控IM介导自噬的关键基因和信号通路一直是课题组的主要研究方向。本课题基于既往发现和前期基础,认为长链非编码RNA HOTAIR可能通过调控自噬参与GIST细胞的IM耐药。HOTAIR如何调控自噬进而参与GIST耐药是本课题拟解决的关键科学问题。

(2) 前期研究结果初步提示HOTAIR可能通过下调miR-30a/miR-130a从而发挥自噬调控作用。但考虑到lncRNA和miRNA功能的复杂性,以及存在的多种不确定因素,需要大量工作进一步证实HOTAIR是通过靶向miR-30a/miR-130a,促进Bcl-1和ATG2B上调,从而诱导自噬和IM耐药。这是本课题需要开展的具体科学问题。

### 2. 研究目标

(1) 证实HOTAIR在GIST细胞自噬和IM耐药中的作用,明确HOTAIR通过调控自噬参与GIST细胞的IM耐药。

(2) 明确miR-30a/miR-130a在HOTAIR调控GIST细胞自噬和IM耐药中的作用。

(3) 揭示HOTAIR-miR-30a/miR-130a轴调控IM诱导的GIST细胞自噬的分子机制,丰富HOTAIR对miRNA的网络调控理论,为改善IM耐药现状提供新的思路及可能的治疗靶点。

### 3. 主要创新点

(1) 研究的转化性:科研思路来源于临床GIST治疗中亟需解决的难题——IM耐药性的形成;研究结果有望实现临床转化,以HOTAIR为靶点筛选对IM敏感的肿瘤患者,实现个体化治疗,同时为以HOTAIR为靶点的新型靶向药物的开发提供理论依据。从临床问题的思考到科学假设的提出,再从科学假设的验证到临床问题的解决,研究思路体现了转化医学的研究思想。

(2) 研究的原创性:在对临床GIST治疗IM耐药的长期观察及研究,结合已有的研究成果,现有的文献报道及预实验结果,我们大胆提出了GIST IM耐药新的科学猜想,并围绕这一猜想深入探讨其中的分子机制,选题具有很好的原始创新性和鲜明的研究特色。长链非编码RNA HOTAIR是我们在前期研究中发现的,与IM耐药密切相关的候选基因。目前,HOTAIR在GIST各种生物学行为中的作用鲜有报道,仅有的研究也停留于现象的阐述,缺乏深入的机制研究,而HOTAIR与GIST细胞IM耐药的关系国内外尚未见报道。尽管HOTAIR已被证实可以调节多种miRNA的表达,其与miR-30a的调控关系却未见文献报道,HOTAIR调控miR-130a的具体分子机制也未完全阐明,本课题的成果无疑可以进一步丰富HOTAIR对miRNA的网络调控理论。

(3) 研究的系统性:前期已明确细胞自噬参与了IM等c-kit抑制剂的耐药过程,初步证实miR-30a可以通过靶向抑制Bcl-1阻滞细胞自噬进程,增强IM对GIST细胞的杀伤作用,并发现GIST细胞对IM的敏感性与HOTAIR表达水平密切相关,本课题将这一发现与以往研究相结合,系统研究HOTAIR-miRNAs-靶蛋白轴对GIST细胞细胞自噬的调控作用;我们利用多种生物学实验手段在细胞株、基因敲减或过表达细胞株、裸鼠肿瘤模型和临床样本分析等多个维度验证提出的科学假说,确保机制的普适性,最大程度地保证研究结果临床转化的可靠性。

### 4. 研究内容

体外部分:

(1) 研究HOTAIR在GIST细胞自噬发生及IM耐药中的作用

应用CCK-8细胞活性实验、EDU细胞增殖实验检测不同GIST细胞株(IM耐药、IM敏感、IM诱导耐药及GIST原代细胞株)对IM的敏感性,Real-Time PCR检测各GIST细胞基础HOTAIR



表达水平,同时检测IM作用后各细胞株HOTAIR的表达变化,探讨HOTAIR表达水平与IM敏感性的关系;建立过表达或敲减HOTAIR的GIST细胞株,检测细胞对IM的敏感性和不同细胞IM处理前后自噬水平(Western blot检测细胞中LC3-II/I比值,mRFP-GFP-LC3双荧光染色和电镜);过表达HOTAIR的同时,使用自噬诱导剂和自噬抑制剂改变细胞自噬水平,然后检测GIST细胞对IM敏感性的变化。综上实验以明确HOTAIR在细胞自噬及GIST细胞IM耐药中的作用。

#### (2) 研究miR-30a/miR-130a在HOTAIR调控GIST细胞IM耐药和自噬发生中的作用

Real-Time PCR检测各GIST细胞株经IM处理、HOTAIR敲减/过表达后miR-30a/miR-130a的表达变化,结合(1)中结果,分析miR-30a/miR-130a与HOTAIR表达水平的关系;采用Pull-down、RIP和双荧光报告基因技术,在不同GIST细胞中验证HOTAIR和miR-30a/miR-130a的结合;在稳定过表达或敲减HOTAIR的GIST细胞中,借助miRNA mimics或miRNA antagomir,分别上调或抑制miR-30a/miR-130a的表达后,检测GIST细胞自噬水平及对IM敏感性的变化,从而明确miR-30a/miR-130a在HOTAIR调控GIST细胞IM耐药和自噬发生中的作用。

#### (3) 探讨HOTAIR-miR-30a/miR-130a轴调控GIST细胞IM耐药的机制

应用Real-Time PCR和Western blot明确各型GIST细胞中miR-30a与Beclin-1、miR-130a与ATG2B的表达关系;敲减或过表达miR-30a/miR-130a后,检测Beclin-1/ATG2B转录及翻译水平的变化;采用双荧光素酶报告基因技术验证Beclin-1/ATG2B是否为miR-30a/miR-130a的直接靶点,明确miR-30a/miR-130a调控GIST细胞自噬的分子机制。综上明确HOTAIR-miR-30a/miR-130a轴调控GIST细胞IM耐药的分子机制。

#### 体内部分:

##### (1) 研究HOTAIR在调控GIST异种移植瘤IM敏感性中的作用

通过构建HOTAIR/HOTAIR shRNA慢病毒质粒,建立稳定表达或敲减HOTAIR的GIST细胞株,然后将其种于裸鼠腋下成瘤建模,IM连续灌胃2周,连续观测并记录肿瘤体积、计算裸鼠生存率,检测瘤体内细胞增殖(Ki67)、凋亡(TUNEL)和HOTAIR表达差异,以明确HOTAIR在调控GIST异种移植瘤IM敏感性中的作用。

##### (2) 研究HOTAIR调控的miR-30a/miR-130a在调节GIST异种移植瘤对IM敏感性中的作用

在上述构建的移植瘤模型中,通过注射法向瘤体内注射miRNA mimics或antagomir过表达或敲减miR-30a/miR-130a,IM连续灌胃2周,连续观测并记录肿瘤体积、计算裸鼠生存率,检测瘤体内细胞增殖、凋亡和HOTAIR以及miR-30a/miR-130a的表达,以明确HOTAIR调控的miR-30a/miR-130a在调节GIST异种移植瘤对IM敏感性中的作用。

##### (3) 研究HOTAIR-miR-30a/miR-130a轴在调节GIST异种移植瘤细胞自噬中的作用

在上述构建的移植瘤模型中,IM灌胃2周后取瘤体组织,检测HOTAIR、miR-30a/miR-130a和自噬相关基因(Beclin-1, ATGs, p62, LC3II/LC3I)的表达,透射电镜检测肿瘤组织细胞的自噬流,以在体内进一步明确HOTAIR-miR-30a/miR-130a轴对GIST细胞自噬的调控作用。

#### 临床样本分析:

收集手术切除的GIST肿瘤组织标本(术后行IM治疗)并随访,检测HOTAIR、miR-30a/miR-130a和自噬相关基因(Beclin-1, ATGs, p62, LC3II/LC3I)的表达,分析三者表达相关性及其与复发转移的关系;穿刺收集IM作用前后的GIST肿瘤组织标本(手术不能切除,单纯IM治疗),检测HOTAIR、miR-30a/miR-130a和自噬相关基因(Beclin-1, ATGs, p62, LC3II/LC3I)表达,分析HOTAIR、miR-30a/miR-130a和自噬与IM治疗疗效的关系。综上明确HOTAIR-miR-30a/miR-130a轴调控自噬在临床GIST患者IM治疗敏感性中的作用。

## 二、课题的研究方法、实施方案及技术路线

### 1. 研究方法及实验方案

#### 体外实验

##### (1) 各型GIST细胞株的建立

①GIST IM诱导耐药株的建立: 采用浓度梯度递增间歇诱导法建立耐药细胞株, IM敏感细胞株(GIST-T1、GIST882)在低浓度IM(0.1 $\mu$ M)诱导下连续培养48小时后改为完全培养基培养,待细胞恢复正常生长,消化传代,如此反复至细胞能在IM终浓度0.1 $\mu$ M培养基中稳定传代;逐步倍增药物浓度,重复以上步骤,直至培养出能在IM终浓度为0.8 $\mu$ M培养基中稳定生长并传代的细胞,并命名为GIST-T1R、GIST882R。

②GIST原代细胞系的建立: 收集GIST患者新鲜瘤体组织,利用组织单细胞悬液制备仪gentle MASC制备GIST单细胞悬液,通过含端粒逆转录酶(hTERT)及猿猴病毒40T抗原(SV40LT)的重组逆转录病毒转染分离的GIST细胞做永生化处理,检测原代细胞对IM的敏感性。根据敏感性的不同命名为GIST-HS(敏感株)及GIST-HR(耐药株)。

##### (2) 研究HOTAIR在GIST细胞自噬发生及IM耐药中的作用

①GFP-LC3(单标)及mRFP-GFP-LC3(双标)GIST细胞系的建立: 将课题组保存的pcDNA3.1-GFP-LC3真核表达质粒和mRFP-GFP-LC3腺病毒质粒转染至上述GIST细胞株,筛选阳性克隆并稳定传代。

##### ②GIST细胞自噬水平的检测:

- 荧光电子显微镜: 计数自噬小体(单标: 绿色荧光; 双标: 黄色荧光)及自噬溶酶体(红色荧光)的数量。
- 透射电镜技术: 细胞切片观察自噬小泡、自噬小体以及自噬溶酶体的数量。
- Western blot: 检测LC3II/LC3I的比值,检测ATGs(Beclin-1, ATG2B)、p62的表达。

③各GIST细胞株IM敏感性的检测: 不同GIST细胞株铺种于细胞培养板,分别以生理盐水、IM干预48h,然后采用CCK-8试剂盒(日本同仁化学)检测细胞活力,EDU试剂盒(美国Invitrogen公司)检测细胞增殖能力。

④GIST细胞HOTAIR表达水平检测: Real-Time PCR检测各GIST细胞基础HOTAIR的表达水平,同时检测IM处理不同时间的GIST细胞内HOTAIR的表达变化,结合③中药敏结果,初步分析HOTAIR表达水平与IM敏感性的关系。

##### ⑤构建稳定过表达或敲减HOTAIR的GIST细胞株:

- 构建HOTAIR及HOTAIR shRNA慢病毒质粒: 根据HOTAIR的cDNA及基因序列,构建HOTAIR及HOTAIR shRNA目的片段,将经PAGE纯化的上述两种目的片段和逆转录病毒载体质粒pLVX-IRES-ZsGreen1(美国Clontech公司)用限制性内切酶BamHI和EcoRI酶切,酶切产物用DNA连接试剂盒建立连接体系,连接产物转化感受态细菌DH5 $\alpha$ ,温育,筛选阳性克隆菌落,碱裂解法抽提重组质粒,分别命名pLVX-HOTAIR-IRES-ZsGreen1和pLVX-HOTAIR shRNA-IRES-ZsGreen1。

- 质粒转染细胞和鉴定: 根据④中各GIST细胞HOTAIR的表达情况,采用脂质体转染法将测序正确的质粒转染不同的GIST细胞株,Real-time PCR检测细胞内HOTAIR的表达水平。慢病毒质粒包装和病毒滴度测定: 用脂质体将慢病毒载体系统中的3种质粒成分(包膜质粒pHelper2.0,包膜结构质粒pHelper1.0和目的基因重组质粒pLVX-HOTAIR-IRES-ZsGreen1和pLVX-HOTAIR shRNA-IRES-ZsGreen1)转染到293T细胞中进行包装,3种质粒浓度比例为2: 3: 4,48h后在荧光显微镜下观察,出现大量荧光后更换新鲜培养基,4天后收集病毒上清液,Real-time PCR测定病毒滴度(TU/mL),得出病毒转染率并求得MOI最佳值。

- ⑥同前检测⑤中建立的GIST细胞株对IM的敏感性及细胞自噬水平: 在过表达HOTAIR的GIST细胞株中,通过自噬诱导剂Rapamycin或自噬抑制剂(3-MA, Bafilomycin A1)改变细胞自噬水平,检测GIST细胞对IM敏感性的变化,进一步明



确HOTAIR在细胞自噬及GIST细胞IM耐药中的作用。

### (3) 研究miR-30a/miR-130a在HOTAIR调控GIST细胞IM耐药和自噬发生中的作用

①GIST细胞miR-30a/miR-130a表达水平检测：未经转染的GIST细胞经IM处理不同时间后提取细胞RNA行Real-Time PCR检测miR-30a/miR-130a；同法检测HOTAIR稳定过表达或敲减的GIST细胞内miR-30a/miR-130a的表达水平，结合(2)③分析HOTAIR与miR-30a/miR-130a表达水平的相关性。

#### ②HOTAIR靶向结合miR-30a/miR-130a的验证：

- 设计并合成HOTAIR的反义寡核苷酸探针，采用LacZ特异探针作为对照，分别标记生物素；采用生物素标记的寡核苷酸探针进行改良RNA pulldown实验，优化HOTAIR探针；HOTAIR: miRNA复合物的反应条件，摸索带磁珠的链霉亲和素分离该复合物的最佳条件；Real-Time PCR验证与HOTAIR靶向结合的miRNAs。
- 同上合成生物素标记的miR-30a/miR-130a的反义寡核苷酸探针，利用该探针进行改良的RNA-RIP实验，优化miR-30a/miR-130a探针；miR-30a/miR-130a: lncRNA复合物的反应条件及带磁珠的链霉亲和素分离该复合物的条件；Real-Time PCR验证HOTAIR是否与miR-30a/miR-130a结合。

③miR-30a/miR-130a的过表达和敲减：根据各GIST细胞miR-30a/miR-130a的基础表达情况，使用罗氏公司Roche X-tremeGENE 9试剂行miRNA mimics或miRNA antagomir转染，操作步骤按照试剂说明书进行，转染48小时后提取细胞RNA行Real-Time PCR验证；同时检测GIST细胞自噬水平及对IM敏感性的变化。

### (4) 探讨HOTAIR-miR-30a/miR-130a轴调控GIST细胞IM耐药的机制

①miR-30a/miR-130a与候选靶蛋白关系的检测：根据Targetscan及FindTar软件预测结果，结合(3)①，分析各型GIST细胞miR-30a与Beclin-1，miR-130a与ATG2B表达水平的相关性。同(3)③过表达或敲减GIST细胞miR-30a/miR-130a后，Real-time PCR和Western blot分别检测细胞Beclin-1、ATG2B的mRNA和蛋白表达水平，初步探讨miR-30a/miR-130a与Beclin-1、ATG2B的关系。

#### ②miR-30a/miR-130a对Beclin-1/ATG2B的靶向调控作用(以miR-130a-ATG2B为例)：

- ATG2B mRNA的3'UTR全长与miR-130a mimics共转染：将ATG2B mRNA的3'UTR全长克隆至Renilla荧光素酶报告载体pRL-TK(美国Madison)中，并与miR-130a mimics或miRNA mimics阴性对照共转染至293T细胞中，检测Renilla荧光素酶的活性。
- ATG2B mRNA的3'UTR点突变与miR-130a共转染：参考生物信息学预测结果，采用从互补位点使用5个碱基替换原有碱基的方法，将ATG2B mRNA的3'UTR序列中miR-130a可能的结合位点进行点突变，再和miR-30a mimics共转染293T细胞，检测Renilla荧光素酶的活性，以明确ATG2B为miR-130a的直接靶向基因，同理验证miR-30a对Beclin-1的靶向调控作用，以明确miR-30a/miR-130a调控GIST细胞自噬的分子机制。

#### ③HOTAIR靶向调控miR-30a/miR-130a的作用机制：

根据miRcode软件预测提示，构建miR-30a/miR-130a应答原件点突变的HOTAIR cDNA质粒，分别命名为HOTAIRmt(miR-30a)和HOTAIRmt(miR-130a)；同③分别将野生型HOTAIR质粒或HOTAIRmt(miR-30a)与miR-30a mimics共转染，利用双荧光素酶报告基因技术检验HOTAIR与miR-30a是否存在直接靶向关系；同理检验HOTAIR与miR-130a的直接靶向作用，以明确HOTAIR-miR-30a/miR-130a轴调控GIST细胞IM耐药内在分子机制。

### 体内实验

#### (1) 建立GIST裸鼠异种移植瘤模型

取4周龄BALB/C/nu/nu品系裸鼠，取对数生长期的GIST细胞，消化后以 $10^5/100\mu\text{L}$ 接种于裸鼠腋下，2周后开始成瘤，待4周后肿瘤长至一定大小开始用药干预。



## (2) HOTAIR调控GIST异种移植瘤IM敏感性的作用

①建模分组: 将裸鼠随机分为4组建模, 每组8只, A组: 空白对照组; B组: 阴性对照组 (空白质粒); C组: HOTAIR过表达组; D组: HOTAIR低表达组, 其中C组和D组采用前述HOTAIR过表达或敲减的GIST细胞株建模。

②不同组别对IM敏感性的检测: 建模成功后, IM每天灌胃1次 (100mg/kg体重), 连续2周。隔天称取裸鼠体重并用游标卡尺测量肿瘤长径 (L) 和短径 (W), 按照肿瘤体积计算公式  $V=L \times W^2/2$  计算肿瘤体积, 描绘肿瘤生长曲线。

③不同组别的生存率: IM用药后观察至40天, 分别记录各组裸鼠的生存时间, 绘制生存曲线, 统计40天生存率。

④肿瘤组织的分子生物学检测: 2周后牺牲裸鼠取瘤体, 留取组织匀浆提取RNA及全蛋白组裂解液, 制备连续石蜡切片

- Real-time PCR: 验证肿瘤组织HOTAIR的表达, 检测肿瘤组织miR-30a/miR-130a的表达, 检测自噬相关基因 (Beclin-1, ATG2B, p62) 的表达。
- Western blot: 检测上述自噬相关蛋白和Ki67的表达。
- RNA原位核酸杂交: 检测肿瘤组织miR-30a/miR-130a的表达与分布。
- 免疫组织化学: 检测肿瘤Beclin-1, ATG2B的表达与分布, 检测Ki67的表达情况。
- 透射电镜: 检测肿瘤组织组织自噬小体、自噬溶酶体的形成。
- TUNEL: 采用TUNEL组织试剂盒检测肿瘤组织凋亡的发生率。

⑤根据上述结果分析HOTAIR在调控GIST异种移植瘤IM敏感性中的作用, 并分析HOTAIR在调节GIST细胞自噬中的作用。

## (3) HOTAIR-miR-30a/miR-130a轴在调节GIST异种移植瘤对IM敏感性中的作用

在上述分组模型中, 依据 miR-30a/miR-130a 的表达情况, 在裸鼠成瘤后, 借助体内转染试剂 (Engreen) 向肿瘤组织注射 miRNA mimics 或 miRNA antagomir, 注射后 1 天, 开始 IM 灌胃治疗, 按照前述方法检测瘤体的大小、不同组别的生存率以及相应的分子生物学指标, 比较各指标的差异以明确 HOTAIR-miR-30a/miR-130a 轴在调节 GIST 异种移植瘤对 IM 敏感性中的作用。

## 临床样本分析

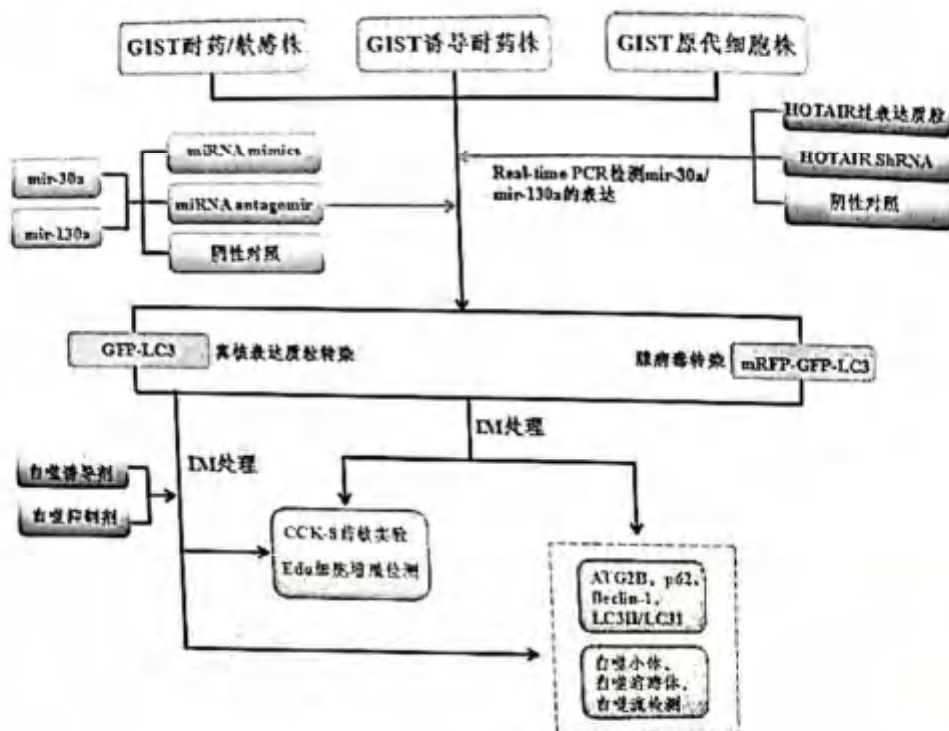
①经临床医学伦理委员会批准, 患者及其家属签署知情同意书, 联合省内其他三甲医院进行多中心研究, 入组 100 例原发可切除 GIST 患者, 收集手术时的 GIST 肿瘤组织标本; Real-Time PCR 和 Western blot 检测肿瘤组织 HOTAIR, miR-30a/miR-130a 和自噬相关基因 (Beclin-1, ATGs, p62, LC3II/LC3I) 的表达, 分析三者表达的相关性; 术后患者接受 IM 治疗并定期随访, 前瞻性研究分析三者表达水平与肿瘤复发转移的关系。

②前瞻性研究入组 60 例接受 IM 治疗的不可切除 GIST 患者, 内镜活检或超声内镜下细针穿刺活检收集 IM 治疗前后的肿瘤组织标本, 检测 HOTAIR、miR-30a/miR-130a 和自噬相关基因 (Beclin-1, ATGs, p62, LC3II/LC3I) 表达; 定期复查 CT 或 MRI 评估疗效, 分析 HOTAIR、miR-30a/miR-130a 和自噬水平与 IM 治疗疗效的关系。综上明确 HOTAIR-miR-30a/miR-130a 轴调控自噬在临床 GIST 患者 IM 治疗敏感性中的作用。

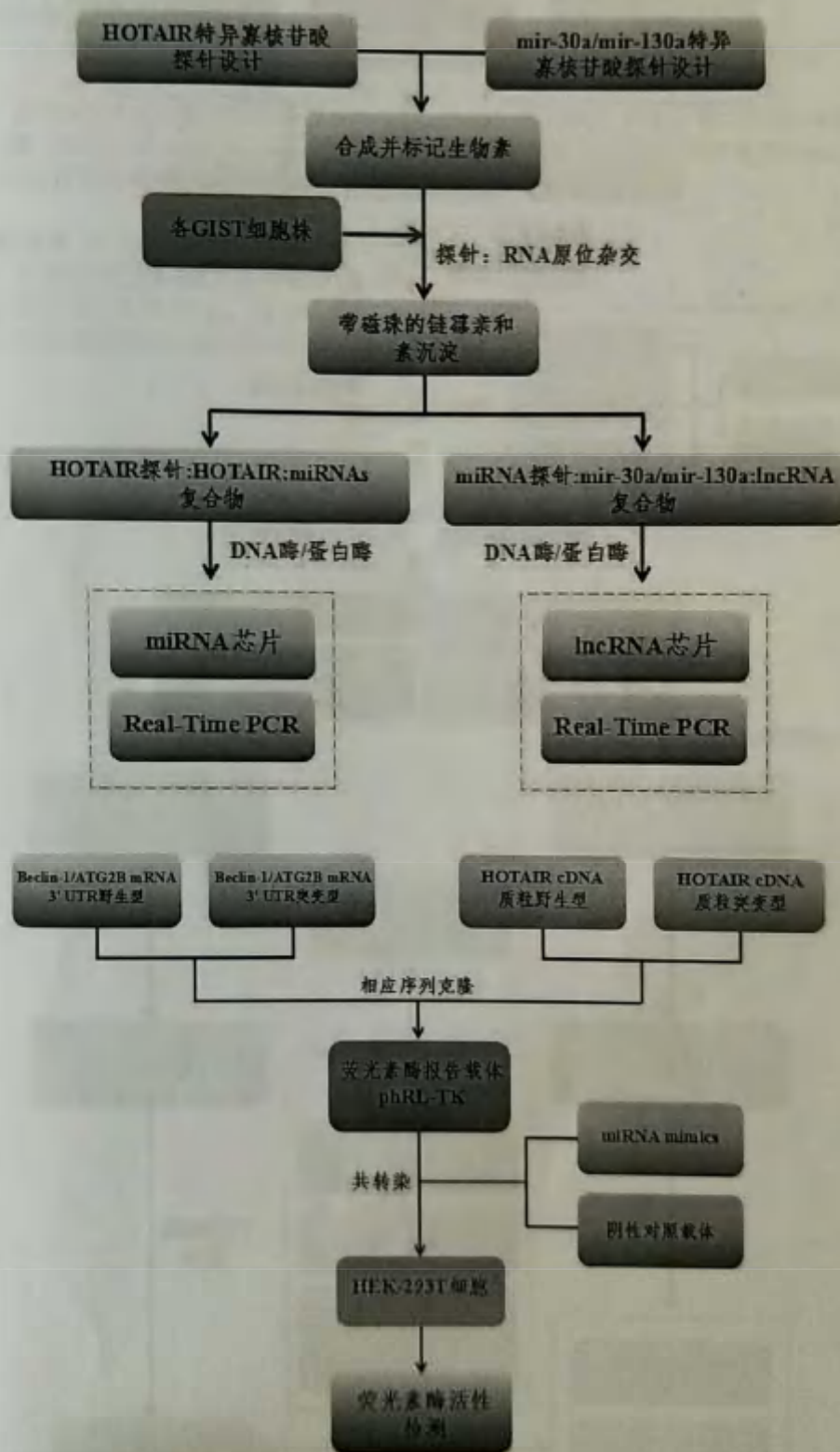
## 2. 技术路线

### (1) 体外实验

#### ① 体外验证HOTAIR-miR-30a/miR-130a可以调控GIST细胞自噬及IM耐药

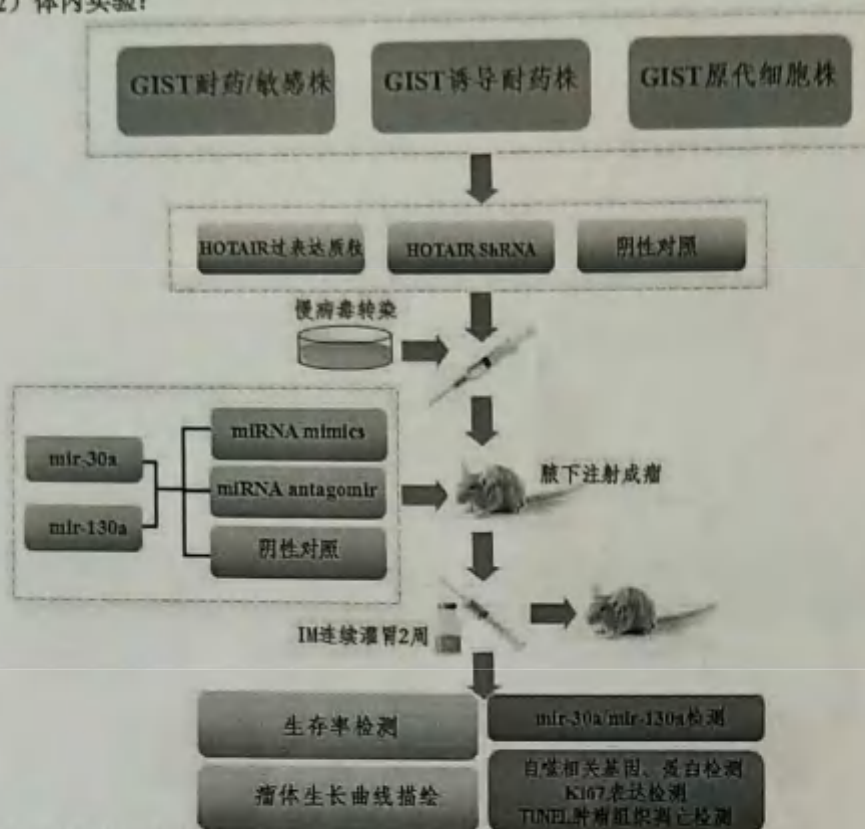


②体外筛选验证HOTAIR对miR-30a/miR-130a、miR-30a/miR-130a对Beclin-1/ATG2B的调控作用

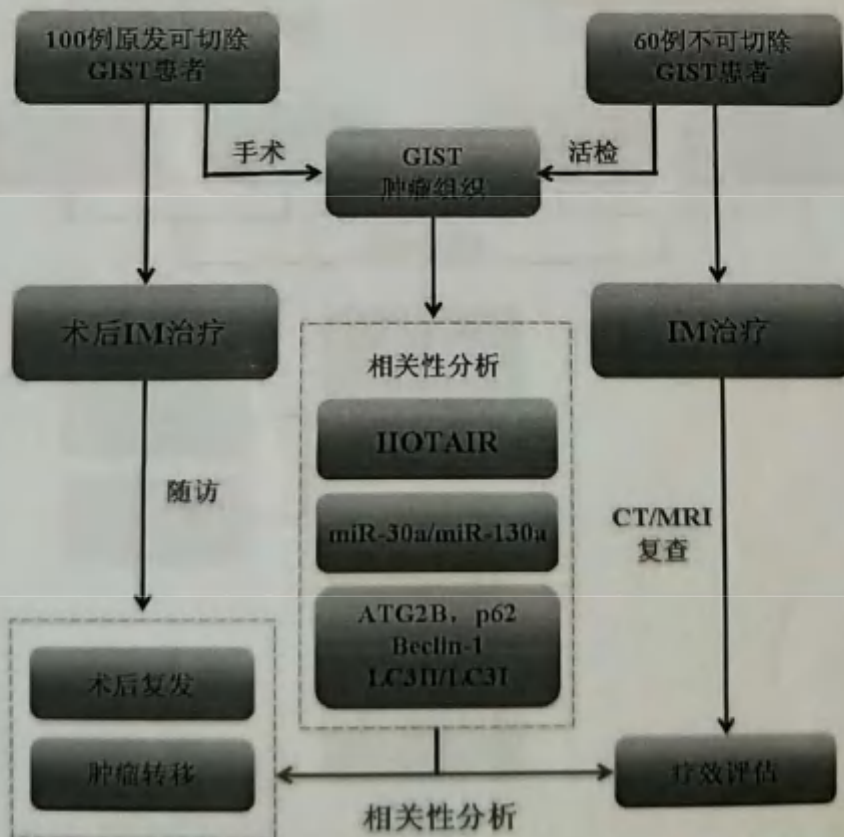




(2) 体内实验:



(3) 临床样本分析:



### 三、课题的验收内容和考核指标

#### 项目验收内容、考核指标

##### 1.验收内容

- (1) 证实HOTAIR介导了IM诱导的GIST细胞自噬发生,并且导致GIST细胞对IM产生耐药。
- (2) 明确HOTAIR是通过靶向调控miR-30a/miR-130a参与GIST细胞自噬发生和IM耐药
- (3) 揭示HOTAIR-miR-30a/miR-130a轴调控自噬发生的机制是通过靶向调控Beclin-1和ATG2B等蛋白信号通路。

##### 2.考核指标

- (1) 发表SCI论文2-3篇,其中至少1篇IF $\geq$ 5分;
- (2) 培养博士研究生1名,硕士研究生2-3名;
- (3) 组织课题组成员参加国内外会议2-3次。

#### 四、课题的年度计划与年度目标

年度	年度计划和年度目标
2019 年	<p>购置相关实验试剂、动物，复苏相关GIST细胞株；检测不同GIST细胞株基础自噬水平的差异，分别分析与GIST细胞对IM敏感性的关系；</p> <p>成功构建HOTAIR/HOTAIR shRNA慢病毒质粒，建立稳定转染的细胞株；检测HOTAIR过表达或敲减的GIST细胞对IM的敏感性及其自噬，初步明确HOTAIR在其中的作用；</p> <p>熟练掌握miRNA转染技术，在此基础上完成“miR-30a/miR-130a在HOTAIR调控GIST细胞IM耐药和自噬发生中的作用”的研究；开始收集GIST临床标本并随访。</p>
2020 年	<p>熟练掌握GIST裸鼠荷瘤建模技术；进行荧光素酶报告载体构建，体外验证HOTAIR与miR-30a/ miR-130a、miR-130a与ATG2B、miR-30a与Beclin-1的靶向结合，证实HOTAIR-miRNAs-靶蛋白轴通过调节细胞自噬诱导GIST细胞对IM产生耐药。</p> <p>研究成果参加国内会议，参加国外相关学术会议。</p>
2021 年	<p>体内实验证实HOTAIR-miR-30a/miR-130a轴调节GIST IM敏感性的作用，验证其对GIST细胞自噬的调控作用；检测临床并进行分析，明确HOTAIR-miR-30a/miR-130a轴调控自噬在临床GIST患者IM治疗敏感性中的作用。</p> <p>汇总实验结果，总结材料，撰写论文并发表；研究成果参加国内和国际会议，课题顺利结题。</p>

## 五、课题的承担单位、参加单位及主要研究人员

承担单位:				参加单位:		
课题负责人						
姓 名	性别	出生年月	职务/职称	业务专业	为本课题工作时间(%)	所在单位
陈伟	男	1982/10	研究员	外科	45%	浙江省立同德医院
主要研究人员						
倪海滨	男	1981/08	主治医师	外科	10%	浙江省立同德医院
陈嘉斌	男	1989/05	中医师	中 医 内 科 学	10%	浙江省立同德医院
徐国暑	男	1981/07	主治医师	中 西 医 结 合 内 科	10%	浙江省立同德医院
郑小小	女	1986/11	技术员	生 物 技 术	5%	浙江省立同德医院
毛佳燕	女	1987/06	技术员	生 物 工 程	5%	浙江省立同德医院
谢尚志	男	1989/01	技术员	生 命 科 学	5%	浙江省立同德医院
章淑芬	女	1988/11	技术员	生 命 科 院	5%	浙江省立同德医院
侯悦柔	女	1995/11	技术员	卫 生 检 验	5%	浙江省立同德医院

## 六、课题的经费预算

单位：万元

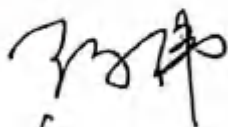
经费来源预算		经费支出预算	
科 目	预算数	科 目	预算数
来源预算合计	30	支出预算合计	30
一、国家卫计委拨款	0 万元	一、设备费	
二、地方拨款	15	1、购置费	
三、单位自筹	15	2、试制费	
四、其它来源		二、相关业务费	
		1、材料费	22.25
		2、燃料及动力费	
		3、测试及化验费	2.0
		4、会议差旅费	
		三、课题管理费	0.75
		四、其他费用	
		五、劳务费	3
		六、出版/文献费	2



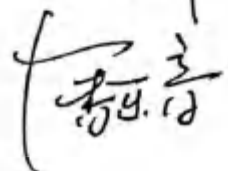
## 七、任务书签订各方意见

课题承担单位（乙方）

课题负责人（签字）



财务负责人（盖章）



帐户名：

帐号：浙江省立同德医院

开户银行：78508100014339

杭州银行高新支行

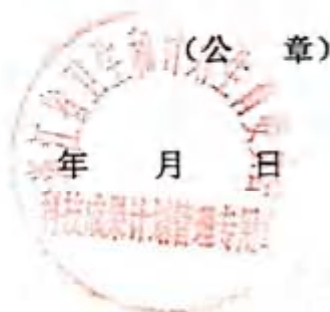


年 月 日

浙江省立同德医院  
78508100014339  
杭州银行高新支行

乙方上级主管单位（丙方）

负责人（签字）



年 月 日

课题批准单位（甲方）：国家卫生健康委科教司

负责人（签字）



年 月 日

附表 1

国家卫生健康委科研基金课题信息表

课题名称		HOTAIR 调控自噬发生在胃肠道间质瘤伊马替尼耐药中的作用研究								
课题编号		WKJ-ZJ-1916								
密 级		(4) 1 绝密 2 机密 3 秘密 4 公开				参加单位总数		1 个		
课题 承担 单位	名称	浙江省立同德医院								
	单位所在地	浙江省杭州市西湖区				邮政编码: 310012				
	通讯地址	浙江省杭州市西湖区古翠路 234 号 浙江省立同德医院 2 号楼 15 楼 中西医结合肿瘤研究所								
	上级主管单位	浙江省卫生健康委员会								
其它 主要 参加 单位	序号	单位名称								
课题负责人		姓 名	陈伟		性别 (1) 1、男 2、女	出生年		1982 年		
		学 历	(1) 1、研究生 2、大学 3、大专 4、中专 5、其它							
		职 称	(1) 1、高级 2、中级 3、初级 4、其他							
		联系电话	18668097597		E-mail	viogro@163.com				
课题组人数	9	高级	1	中级	2	初级	6	其他		
起始时间	2019 年 1 月			终止时间	2021 年 12 月					
课题技术来源	(3) 1、国内技术 2、国外技术 3、本单位自主开发									
主要内容 (100 字以内)	体内外证实HOTAIR在GIST细胞自噬和IM耐药中的作用, 明确HOTAIR通过调控自噬参与GIST细胞IM耐药。明确miR-30a/miR-130a在HOTAIR调控GIST细胞自噬和IM耐药中的作用。并进一步通过临床样本再次验证。揭示HOTAIR-miR-30a/miR-130a轴调控IM诱导的GIST自噬的分子机制。									
预期成果形式	( 6 ) 1、新技术 2、新工艺 3、新产品 (含计算机软件)、4、新材料 5、新装备 6、论文论著 7、研究 (咨询) 报告 8、其它									
预期取得专利	( 3 ) 1、国外发明专利 2、国内发明专利 3、其它									
经费投入	总经费	30 万元			国家健康委 拨款	0 万元				



申请代码	H1604
接收部门	
收件日期	
接收编号	8197110825



# 国家自然科学基金 申 请 书

(2019 版)

资助类别:	面上项目		
亚类说明:			
附注说明:			
项目名称:	肝癌细胞内质网应激感应分子IRE1 $\alpha$ 调控微环境巨噬细胞表型转化的作用和机制研究		
申 请 人:	吴颖	电 话:	13918021654
依托单位:	浙江省中医药研究院		
通讯地址:	浙江省杭州市西湖区古翠路234号		
邮政编码:	310012	单位电话:	0571-89972025
电子邮箱:	wuyingparrot@163.com		
申报日期:	2019年02月23日		

国家自然科学基金委员会



## 基本信息

申请人信息	姓名	吴颖	性别	女	出生年月	1987年11月	民族	汉族
	学位	博士	职称	副研究员	每年工作时间(月)	10		
	是否在站博士后	否		电子邮箱	wuyingparrot@163.com			
	电话	13918021654		国别或地区	中国			
	个人通讯地址	浙江省杭州市西湖区古翠路234号						
	工作单位	浙江省中医药研究院/中西医结合肿瘤研究所						
	主要研究领域	内质网应激与肿瘤免疫						
依托单位信息	名称	浙江省中医药研究院						
	联系人	李亚平	电子邮箱	liyapin0186@vip.sina.com				
	电话	0571-89972025	网站地址					
合作研究单位信息	单位名称							
	浙江大学							
项目基本信息	项目名称	肝癌细胞内质网应激感应分子IRE1 $\alpha$ 调控微环境巨噬细胞表型转化的作用和机制研究						
	英文名称	Role for ER stress sensor Inositol-requiring Enzyme 1 $\alpha$ in regulating tumor associated macrophage of HCC						
	资助类别	面上项目				亚类说明		
	附注说明							
	申请代码	H1604. 肿瘤免疫						
	基地类别	浙江省中西医结合肿瘤防治技术研究重点实验室						
	研究期限	2020年01月01日 -- 2023年12月31日				研究方向: 免疫微环境与肿瘤		
	申请直接费用	75.0000万元						
中文关键词		内质网应激; IRE1 通路; 肝细胞肝癌; 肿瘤相关巨噬细胞; 外泌体						
英文关键词		ER stress; IRE1 signaling; Hepatocellular Carcinoma; tumor associated macrophage; exosomes						



## 科学问题属性

○ “鼓励探索，突出原创”：科学问题源于科研人员的灵感和新思想，且具有鲜明的首创性特征，旨在通过自由探索产出从无到有的原创性成果。

● “聚焦前沿，独辟蹊径”：科学问题源于世界科技前沿的热点、难点和新兴领域，且具有鲜明的引领性或开创性特征，旨在通过独辟蹊径取得开拓性成果，引领或拓展科学前沿。

○ “需求牵引，突破瓶颈”：科学问题源于国家重大需求和经济主战场，且具有鲜明的需求导向、问题导向和目标导向特征，旨在通过解决技术瓶颈背后的核心科学问题，促使基础研究成果走向应用。

○ “共性导向，交叉融通”：科学问题源于多学科领域交叉的共性难题，具有鲜明的学科交叉特征，旨在通过交叉研究产出重大科学突破，促进分科知识融通发展为完整的知识体系。

请阐明选择该科学问题属性的理由（800字以内）：

肝细胞肝癌（HCC）中各种免疫细胞与其它条件共同作用形成肿瘤内部微环境，而外泌体是由许多细胞类型分泌的微泡，是细胞间信息的载体并调节肿瘤微环境。而随着肿瘤免疫治疗的蓬勃发展和临床的广泛应用，对HCC肿瘤免疫的更加深入了解，有助于HCC相关肿瘤免疫疗法的发展和更新。肿瘤相关巨噬细胞（TAMs）作为HCC肿瘤微环境中最丰富的免疫细胞群之一，是癌症相关炎症的关键参与者。我们前期研究发现内质网应激的关键感受器和效应分子IRE1 $\alpha$ 可调控TAMs的浸润和表型转化，促进HCC的发展，但其调控机制尚不清楚。进一步体外实验发现IRE1 $\alpha$ 可通过外泌体参与HCC细胞和巨噬细胞之间的通讯。本项目拟利用肝癌细胞系和肝细胞特异性敲除IRE1 $\alpha$ 的小鼠，通过对外泌体所携带的生物信息进行分析，运用外泌体转染及干扰等技术手段探究IRE1 $\alpha$ 通过外泌体可能携带的特异信息（miRNA等）调控TAMs促进HCC的分子调控机制，为阐明肝癌的病理学基础提供新的视角，更有可能为肝癌的新型免疫治疗策略提供理论依据。

本项目中的科学假说、关键科学问题，属于目前世界科技前沿的热点问题，尽管探索HCC肿瘤内部微环境调控巨噬细胞不同激活表型的分子机制，从而通过调节肿瘤微环境特别是巨噬细胞生理功能的调控进而抑制肿瘤生长，正是国内外肿瘤免疫领域研究的热点之一，但仍存在诸多尚未解决的问题。本项目的研究将加深了解和进一步探究HCC肿瘤细胞内IRE1 $\alpha$ 的致瘤性和肿瘤免疫抑制的分子病理学机制。

因此，我们认为，本项目属于“聚焦前沿，独辟蹊径”。



中文摘要	<p>M2型的肿瘤相关巨噬细胞（TAMs）促进肝细胞肝癌（HCC）的发生发展。IRE1<math>\alpha</math>是内质网应激的关键感受器和效应分子，申请人前期研究发现肝癌细胞内IRE1<math>\alpha</math>的过度激活可以促进肿瘤微环境中巨噬细胞浸润和M2型TAMs生成，但其具体调控机制不清。外泌体参与细胞间交流，申请人发现肝癌细胞分泌的外泌体可以促进M2型TAMs形成，而IRE1<math>\alpha</math>敲除的肝癌细胞则失去了这一功能。基于此，本项目拟利用不同肝癌细胞系和肝细胞特异性敲除IRE1<math>\alpha</math>的小鼠，借助基因芯片、生物信息学分析及外泌体转染干扰等技术，进一步证实肝癌细胞中IRE1<math>\alpha</math>参与调控微环境巨噬细胞的浸润并通过外泌体调控TAMs的表型转化，进而促进肝癌发生发展，揭示参与这一调控过程中的外泌体内重要信息分子（如miRNA等），并明确其分子机制。研究结果为阐明肝癌的病理学基础提供新的视角，更有可能为肝癌的新型免疫治疗策略提供理论依据。</p>
英文摘要	<p>Tumor-associated macrophages (TAMs) of the M2 phenotype promote the progression of hepatocellular carcinoma (HCC). The endoplasmic reticulum (ER)-localized transmembrane protein inositol-requiring enzyme 1<math>\alpha</math> (IRE1<math>\alpha</math>) mediates a key signaling branch of the unfolded protein response (UPR). Our previous study revealed the critical role for IRE1<math>\alpha</math> in regulating the infiltration and activation of TAMs in HCC progression, but the underlying molecular mechanism is still unclear. As important carries of intercellular information, exosomes are implicated in the crosstalk between HCC cells and TAMs. Our preliminary study demonstrates that the abrogation of IRE1<math>\alpha</math> efficiently impairs the capacity of tumor cells in activating TAMs into the M2 phenotype via secreting exosomes. In our current project, we will utilize HCC cell lines and liver-specific IRE1<math>\alpha</math> knockout mice in combination with bioinformatics and exosomes transfection-associated techniques to illustrate the molecular mechanism underlying IRE1<math>\alpha</math>-mediated TAMs activation and tumor microenvironment in HCC. This study will provide a new insight into the pathology and immunotherapy strategies for HCC.</p>



## 项目组主要参与者（注：项目组主要参与者不包括项目申请人）

编号	姓名	出生年月	性别	职 称	学 位	单位名称	电话	电子邮箱	证件号码	每年工作 时间（月）
1	李静	1987-02-08	女	主管药师	博士	浙江省中医药研究院	17706516068	lijing87.2.8@163.com	2*****9	6
2	汤悦笑	1993-01-26	女	博士生	学士	浙江大学	15869019422	tangyuexiao@zju.edu.cn	3*****2	10
3	栾晓睿	1994-09-26	女	博士生	学士	浙江大学	13777361134	11618046@zju.edu.cn	3*****1	10
4	张金燕	1995-12-18	女	硕士生	学士	浙江大学	17826832871	21818650@zju.edu.cn	3*****9	10
5	郑小小	1986-11-01	女	实验员	学士	浙江省中医药研究院	13666892815	zhengxiao.x@163.com	3*****8	6
6	毛佳燕	1987-06-15	女	实验员	学士	浙江省中医药研究院	13957115471	mjy_sara@163.com	3*****8	6
7	章淑芬	1988-11-09	女	实验员	学士	浙江省中医药研究院	15858116011	psychostone@163.com	3*****8	8
8	谢尚志	1989-01-03	男	实验员	学士	浙江省中医药研究院	15858156212	xsx881126@163.com	3*****6	8

总人数	高级	中级	初级	博士后	博士生	硕士生
9	1	1	4		2	1



## 国家自然科学基金项目资金预算表（定额补助）

项目申请号：8197110825

项目负责人：吴颖

金额单位：万元

序号	科目名称	金额
	(1)	(2)
1	项目直接费用合计	75.0000
2	1、设备费	0.0000
3	(1)设备购置费	0.00
4	(2)设备试制费	0.00
5	(3)设备升级改造与租赁费	0.00
6	2、材料费	55.10
7	3、测试化验加工费	2.70
8	4、燃料动力费	0.00
9	5、差旅/会议/国际合作与交流费	5.90
10	6、出版/文献/信息传播/知识产权事务费	2.90
11	7、劳务费	8.40
12	8、专家咨询费	0.00
13	9、其他支出	0.00





## 预算说明书（定额补助）

（请按照《国家自然科学基金项目预算表编制说明》的有关要求，对各项支出的主要用途和测算理由，以及合作研究外拨资金、单价≥10万元的设备费等内容进行必要说明。）

**本项目直接费用共计75.00万元，具体科目明细如下所示：**

**1) 设备费：无**

**2) 材料费：55.10万元**

**(1) 细胞以及分子实验试剂：**

细胞培养用的血清：3.00万元，细胞培养基和胰酶：2.00万元

脂质体转染试剂盒：4800元/个×4个=1.92万元

外泌体提取试剂盒：2.10万元

质粒抽提、纯化试剂盒：3000元/个×2个=0.60万元

蛋白定量试剂盒：2400元/个×2个=0.48万元

免疫组化试剂盒：6400元/个×3个=1.92万元

细胞因子ELISA检测试剂盒：5000元/个×8个=4.00万元

基因组DNA抽提试剂盒：2000元/个×6个=1.20万元

RNA抽提试剂盒：2000元/个×10个=2.00万元

逆转录试剂盒：1500元/个×15个=2.25万元

RT-PCR检测试剂盒：2000元/个×20个=4.00万元

ChIP试剂盒：5000元/个×2个=1.00万元

CCK8细胞活性检测试剂盒：3000元/个×6个=1.80万元

细胞分化细胞因子：3000元/个×10个=3.00万元

**(2) 各种抗体 6.00万元**

用于Western、ChIP、流式、免疫荧光的抗体，约3000元/支×20支=6.00万元

**(3) 实验动物：7.76万元**

购买C57/BL6小鼠：200只×100元/只=2.00万元

饲养动物费：在本项目中需要肝脏组织特异性敲除IRE1α的LKO小鼠进行体内实验，维持小鼠株系和进行实验所需的个数为100只，需占笼位20个，按每个笼位平均2元/天计算，每月30天计算，4年共需5.76万元。

**(4) 各类实验耗材：7.80万元**

细胞培养板、离心管、一次性Tip头、移液管、RealTimePCR专用板、PCR管、冻存管、注射器、乳胶手套、一次性口罩帽子等实验耗材

**(5) 其它常规实验试剂：2.27万元**

包括酒精、PBS、A/G琼脂糖珠、Western Blot试剂等

**3) 测试化验加工费：2.70万元**

基因芯片测序：1.50万元，引物合成：0.60万元，DNA测序：0.60万元

**4) 燃料动力费：无**

**5) 差旅/会议/国际合作与交流费：5.90万元**

- (1) 国内学术会议的差旅费和注册费支出：计划项目组成员参加5次相关领域的国内学术会议，每次1人，其中往返交通费3000元/人/次，会议注册费约1500元/人/次，住宿费300元/人/次，伙食补助费200元/人/次，共需2.50万元。
- (2) 国际会议费用：课题组成员参加国际会议2次，每次1人，会议注册费4000元/人，往返机票1.00万元/人，住宿费1500元/人，伙食补助费1500元/人，共需3.40万元。

**6) 出版/文献/信息传播/知识产权事务费：2.90万元**

- (1) 发表SCI文章3篇，版面费按照每篇7000元计算，3篇文章共计2.10万元。
- (2) 资料、印刷、文献检索与信息传播费，约0.80万元。

**7) 劳务费：8.40万元**

本课题拟由2名博士生、1名硕士生参与完成，每人每年工作总计10个月，硕士每月支付劳务费500元，博士每月支付劳务费800元

硕士生劳务费：500元/月/人×40月×1人=2.00万元；

博士生劳务费：800元/月/人×40月×2人=6.40万元；

**8) 专家咨询费：无****9) 其他支出：无**



## 报告正文

### (一) 立项依据与研究内容 (建议 8000 字以下):

1. 项目的立项依据 (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; 或结合国民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。附主要参考文献目录);

肿瘤中各种免疫细胞与其它条件共同作用形成肿瘤内部微环境, 调控肿瘤的发生发展<sup>[1]</sup>。而随着肿瘤免疫治疗的蓬勃发展和临床的广泛应用, 对肝细胞肝癌 (Hepatocellular carcinoma, HCC) 肿瘤免疫的更加深入了解, 有助于 HCC 相关肿瘤免疫疗法的发展和更新。HCC 肿瘤细胞与细胞周围微环境存在极强的互动, 肿瘤相关巨噬细胞 (Tumor-associated macrophages, TAMs) 作为肿瘤微环境中最丰富的免疫细胞群之一, 是癌症相关炎症的关键参与者<sup>[2]</sup>。TAMs 具有极强的可塑性, 会受到外界环境不同的刺激而发生不同方式的激活, 分为不利于肿瘤生长的 M1 巨噬细胞 (经典激活巨噬细胞, Classically activated macrophage, CAM), 和利于肿瘤生长的 M2 巨噬细胞 (替代性激活巨噬细胞, Alternatively activated macrophage, AAM), 两者在基因表达和细胞功能上都有非常大的区别。M1 巨噬细胞可以促进 Th1 细胞表达大量的炎症因子, 从而促进了 Tc 细胞的细胞毒性免疫反应; 而 M2 巨噬细胞一方面可以辅助 Th2 细胞主导的免疫应答, 另一方面又可以通过分泌抗炎因子来抑制环境中的炎症反应, 而这一作用恰好有助于形成肿瘤内促进血管生成、组织重构及修复的微环境<sup>[3]</sup>。已有的研究表明, HCC 患者肿瘤内高密度的 TAM 与较差的预后密切相关<sup>[4, 5]</sup>。而且 HCC 肿瘤内部及周围的微环境内的 TAM, 由于发生了更偏向于 M2 激活, 从而成为肿瘤促进 TAM, 这些 TAM 在促进 HCC 肿瘤细胞增殖以及抑制细胞死亡方面起到非常关键的作用<sup>[6, 7]</sup>。因此, 探索 HCC 肿瘤内部微环境调控巨噬细胞不同激活表型的分子机制, 从而通过调节肿瘤微环境特别是巨噬细胞生理功能的调控进而抑制肿瘤生长, 正成为国内外肿瘤免疫领域研究的热点之一。

肿瘤细胞内常发生内质网应激 (Endoplasmic reticulum stress, ER stress), 从而启动未折叠蛋白响应 (unfolded protein response, UPR), UPR 的慢性激活最终



调节免疫抑制和促肿瘤发生的微环境,是支持肿瘤细胞自主和非自主过程促进癌症的主要标志<sup>[8]</sup>。在肝癌中,长期剧烈的不可缓解的内质网应激极大地催生小鼠 HCC 的发生和发展,这主要是由于内质网应激诱发的细胞死亡,进而造成肝脏损伤、炎症及免疫细胞大量浸润<sup>[9]</sup>,这暗示内质网应激作用于免疫微环境影响 HCC。申请人长期致力于 IRE1 $\alpha$  (Inositol-requiring Enzyme 1 $\alpha$ ) 通路的研究, IRE1 $\alpha$ 是内质网应激的关键感受器和效应分子,其通路在肥胖、糖尿病、癌症等疾病中均具有重要的调控作用。我们先前的研究报道了 IRE1 $\alpha$ 通过调控巨噬细胞的极化影响机体的能量平衡,在肥胖引起的相关代谢疾病(包括脂肪肝和肝炎)中发挥重要的功能<sup>[10]</sup>;同时 IRE1 $\alpha$ 是小鼠肝损伤修复的重要调控蛋白,急性肝损伤激活的 IRE1 $\alpha$ 可通过调节 STAT3 通路的激活从而促进肝细胞增殖和肝脏修复再生<sup>[11]</sup>。而且 IRE1 $\alpha$ 是 HCC 发生发展所必需的,在营养过剩状况下,进一步激活的 IRE1 $\alpha$ 通过加剧肝脏炎症,提升细胞增殖促进肝细胞肝癌的快速发生发展<sup>[12]</sup>。但是有关 IRE1 $\alpha$ 通路调控 HCC 肿瘤内微环境,特别是免疫微环境的研究报道尤为少见。为此,我们采用肝脏组织特异性敲除 IRE1 $\alpha$  (LKO) 的小鼠,建立 DEN 诱导小鼠 HCC 模型,对小鼠 HCC 肿瘤进行免疫细胞相关基因表达谱检测和 F4/80 免疫组化检测,分析结果显示 LKO 小鼠的 HCC 肿瘤组织中 F4/80 的表达水平明显降低, M1 巨噬细胞标记基因相对显著升高, M2 巨噬细胞标记基因相对显著降低,这表明肝细胞中 IRE1 $\alpha$ 的缺失会引起 HCC 肿瘤组织中 TAMs 的浸润减少,并且导致不利于肿瘤生长的 M1 巨噬细胞增多,而可促进肿瘤发展的 M2 巨噬细胞减少。针对这一现象,我们提出的问题是: 肝癌细胞中 IRE1 $\alpha$ 是通过何种机制,一方面影响肿瘤中 TAMs 的浸润,另一方面又可以调控 TAMs 的激活?

申请人以往的研究发现, HCC 的发生伴随肝癌细胞中 IRE1 $\alpha$ 的过度激活,造成细胞死亡,加剧肝脏炎症<sup>[12]</sup>。非常有意思的是,在与本项目相关的前期研究中,申请人发现 IRE1 $\alpha$ 的缺失造成 HCC 中更多的细胞死亡,但肝脏中的重要炎性因子 (IL-6, TNF $\alpha$ ) 的表达和 TAMs 的浸润却出现了明显的减少,伴随而来的是 HCC 发生水平的降低。细胞死亡的主要方式为细胞坏死 (Necrosis) 和细胞凋亡 (Apoptosis),细胞的坏死时会引发强烈的炎症反应,而细胞凋亡则是为更好地适应生存环境而主动争取的一种死亡过程,常不会引起炎症反应。同时



我们在肝癌细胞系 HepG2 细胞中利用 siRNA 敲低 IRE1 $\alpha$ ，发现肝癌细胞的凋亡加剧。这提示我们：在 HCC 的发生过程中，过度激活的 IRE1 $\alpha$ 促进了肝细胞的坏死，而对 IRE1 $\alpha$ 的抑制可能促进了肝癌细胞发生自主性的凋亡，降低了肿瘤内的炎症反应，从而减少 TAMs 的浸润，降低 HCC 的发生。

另一方面，我们利用 IRE1 $\alpha$ 敲低的肝癌细胞系 HepG2 细胞，与小鼠骨髓来源巨噬细胞（BMDMs）共培养，通过流式细胞术和 QPCR 基因表达检测巨噬细胞激活相关指标，进一步发现与对照组相比，巨噬细胞发生 M2 激活的程度显著降低，而 M1 激活却明显升高。**有趣的是，缺失 IRE1 $\alpha$ 后，肝癌细胞坏死受到抑制，细胞凋亡增加，这导致炎症反应水平的降低，进而抑制 M1 巨噬细胞发生激活，但是我们的研究结果却发现了与 IRE1 $\alpha$ 敲低的 HepG2 细胞共培养后，巨噬细胞 M1 激活程度的升高，而 M2 激活的降低，这提示我们：肝癌细胞中的 IRE1 $\alpha$ 可能通过改变另一种信息传递方式，参与调控了微环境中巨噬细胞的激活。**

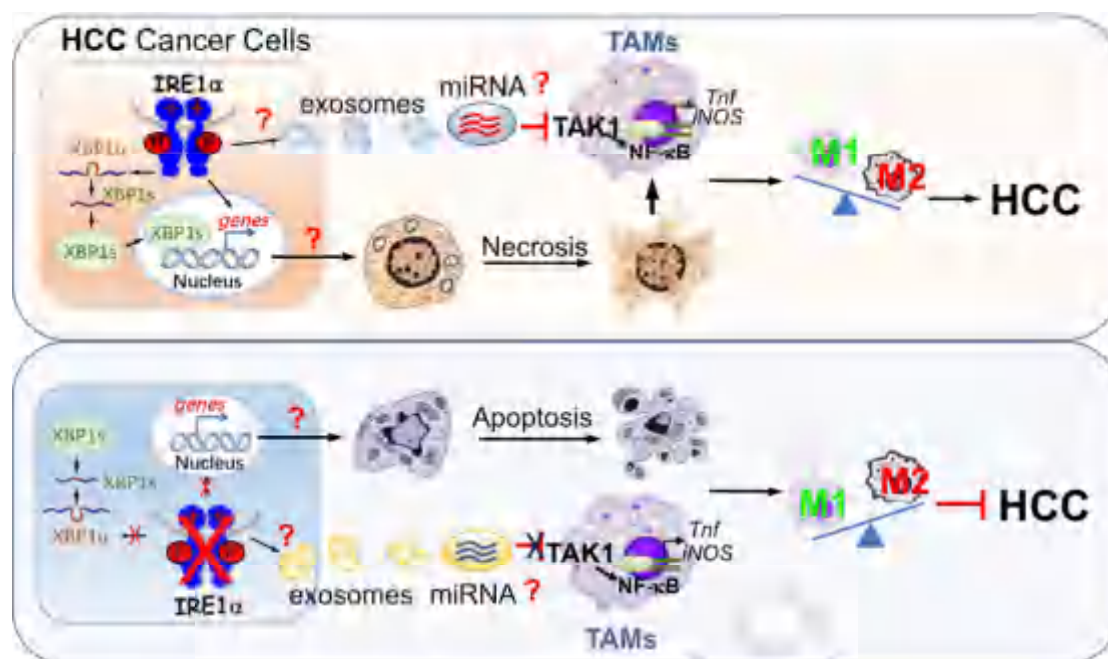
在 HCC 肿瘤中，肿瘤细胞与其肿瘤微环境中其它细胞（如巨噬细胞）之间的信息交流，是 HCC 发展过程的重要环节。肝癌细胞可以通过表达分泌生长因子、细胞因子、趋化因子以及外泌体等，对肿瘤微环境中巨噬细胞的激活等生理功能进行调控<sup>[13]</sup>。外泌体（exosomes）是由许多不同类型的细胞均能分泌的微泡，是细胞间信息交流的重要载体，分泌外泌体是肿瘤细胞与其它肿瘤细胞以及周围其它类型细胞（特别是免疫细胞）之间信息交流的重要方式，具有调节肿瘤微环境等重要功能。不断有研究证实，肝细胞或肝癌细胞可以通过外泌体方式直接向免疫细胞传送物质和信息，如外泌体可以在肝细胞和原代 B 细胞之间穿梭并转移内源性 miRNA<sup>[14]</sup>，HepG2 细胞产生的外泌体中包含的可溶性免疫调节分子可以显著抑制如 NK 细胞一类的免疫细胞增殖和免疫杀伤能力<sup>[15]</sup>，这类由外泌体参与的 HCC 细胞与肿瘤微环境中免疫细胞之间的通讯，在 HCC 的转移和侵袭、免疫逃避和免疫治疗中起重要作用<sup>[16-19]</sup>。具有吞噬功能的巨噬细胞在作为外泌体受体细胞方面存在巨大优势，但关于 HCC 细胞产生的外泌体对肝脏肿瘤中巨噬细胞调控的作用和机制，仍然很不清楚，该方面依然存在巨大的研究潜力。已有的研究发现，细胞会通过神经酰胺选择性的将一些 miRNA 包装到外泌体中，这些 miRNA 的重要靶点之一即为转化生长因子- $\beta$ -激活激酶 1（transforming growth



factor- $\beta$  activated kinase-1, TAK1) 这一介导炎症通路的重要分子<sup>[20]</sup>, 而肝癌中巨噬细胞内 TAK1 表达的降低则可以有效抑制下游 NF- $\kappa$ B、JNK 等经典炎症信号通路的激活, 从而降低巨噬细胞的 M1 激活, 相应的提高 M2 激活水平, 进而促进了肿瘤生长<sup>[21]</sup>。有趣的是, 肝细胞中的 IRE1 $\alpha$ 在细胞外囊泡的产生和释放的过程中起到关键作用<sup>[22]</sup>, 提示我们 IRE1 $\alpha$ 在 HCC 细胞外泌体生成中可能具有重要的功能。

因此, 我们推测 IRE1 $\alpha$ 可能通过调控肝癌细胞分泌的外泌体, 抑制肿瘤组织中浸润的 TAMs 的炎性 (M1) 激活, 促使其更偏向于 M2 型激活, 进而促进肿瘤生长。在前期研究中, 我们利用 siRNA 敲低肝癌细胞系 HepG2 细胞中的 IRE1 $\alpha$ 并诱导该细胞发生内质网应激, 对培养液上清收集并进行外泌体的富集, 通过电镜对外泌体进行形态学的鉴定, 而富集后的外泌体用于处理小鼠骨髓来源巨噬细胞 (BMDMs), 对巨噬细胞激活相关指标检测结果显示 IRE1 $\alpha$ 敲低的 HepG2 细胞释放的外泌体会诱导巨噬细胞发生更偏向 M1 型激活, 而且巨噬细胞内 TAK1 的 mRNA 水平升高, 这表明缺失 IRE1 $\alpha$ 后的 HCC 细胞, 分泌的外泌体发生了变化, 进而可以对巨噬细胞激活产生影响。然而 IRE1 $\alpha$ 如何调控 HCC 细胞产生的外泌体, 此类外泌体调控巨噬细胞激活的分子机制及其对 HCC 发生发展的作用, 都需要更多的研究去逐一阐明。

综上所述, 我们提出以下假说: HCC 中 IRE1 $\alpha$ 的过度激活, 一方面造成细胞坏死并诱发炎症 (促进 TAMs 的浸润), 另一方面促进肿瘤细胞分泌外泌体调控 TAMs 的激活 (抑制 TAK1 活性, 促进 M2 激活), 从而促进 HCC 发生发展; 而当肝细胞中缺失 IRE1 $\alpha$ , 一方面促进细胞更多的发生凋亡, 抑制 TAMs 的浸润, 另一方面释放的外泌体调控 TAMs 激活表型发生改变 (M2 激活降低), 从而抑制 HCC。



假说. IRE1 $\alpha$ 通过 exosomes 调控 TAMs 促进肝癌

加深了解和探究 HCC 肿瘤细胞内 IRE1 $\alpha$ 的致瘤性和肿瘤免疫抑制的分子病理学机制，有助于为 HCC 的肿瘤免疫抑制病理学基础提供新的视角，为 HCC 肿瘤免疫治疗提供有应用前途的干预靶点。

#### 参考文献：

1. Capece D, Fischietti M, Verzella D, Gaggiano A, Ciciarelli G, Tessitore A, Zazzeroni F, Alesse E. The inflammatory microenvironment in hepatocellular carcinoma: a pivotal role for tumor-associated macrophages. *Biomed Res Int* 2013, **2013**: 187204.
2. Petty AJ, Yang Y. Tumor-associated macrophages: implications in cancer immunotherapy. *Immunotherapy* 2017, **9**(3): 289-302.
3. Degroote H, Van Dierendonck A, Geerts A, Van Vlierberghe H, Devisscher L. Preclinical and Clinical Therapeutic Strategies Affecting Tumor-Associated Macrophages in Hepatocellular Carcinoma. *J Immunol Res* 2018, **2018**: 7819520.
4. Chew V, Chen J, Lee D, Loh E, Lee J, Lim KH, Weber A, Slankamenac K, Poon RT, Yang H, Ooi LL, Toh HC, Heikenwalder M, Ng IO, Nardin A, Abastado JP. Chemokine-driven lymphocyte infiltration: an early intratumoural event determining long-term survival in resectable hepatocellular carcinoma. *Gut* 2012, **61**(3): 427-438.





5. Budhu A, Forgues M, Ye QH, Jia HL, He P, Zanetti KA, Kammula US, Chen Y, Qin LX, Tang ZY, Wang XW. Prediction of venous metastases, recurrence, and prognosis in hepatocellular carcinoma based on a unique immune response signature of the liver microenvironment. *Cancer Cell* 2006, **10**(2): 99-111.
6. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010, **140**(6): 883-899.
7. Shalapour S, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer: an eternal fight between good and evil. *J Clin Invest* 2015, **125**(9): 3347-3355.
8. Cubillos-Ruiz JR, Bettigole SE, Glimcher LH. Tumorigenic and Immunosuppressive Effects of Endoplasmic Reticulum Stress in Cancer. *Cell* 2017, **168**(4): 692-706.
9. Nakagawa H, Umemura A, Taniguchi K, Font-Burgada J, Dhar D, Ogata H, Zhong Z, Valasek MA, Seki E, Hidalgo J, Koike K, Kaufman RJ, Karin M. ER stress cooperates with hypernutrition to trigger TNF-dependent spontaneous HCC development. *Cancer Cell* 2014, **26**(3): 331-343.
10. Shan B, Wang X, Wu Y, Xu C, Xia Z, Dai J, Shao M, Zhao F, He S, Yang L, Zhang M, Nan F, Li J, Liu J, Liu J, Jia W, Qiu Y, Song B, Han JJ, Rui L, Duan SZ, Liu Y. The metabolic ER stress sensor IRE1alpha suppresses alternative activation of macrophages and impairs energy expenditure in obesity. *Nat Immunol* 2017, **18**(5): 514-529.
11. Liu Y, Shao M, Wu Y, Yan C, Jiang S, Liu J, Dai J, Yang L, Li J, Jia W, Rui L, Liu Y. Role for the endoplasmic reticulum stress sensor IRE1alpha in liver regenerative responses. *J Hepatol* 2015, **62**(3): 590-598.
12. Wu Y, Shan B, Dai J, Xia Z, Cai J, Chen T, Lv S, Peng Y, Zheng L, Wang Y, Liu J, Fang J, Xie D, Rui L, Liu J, Liu Y. Dual role for inositol-requiring enzyme 1alpha in promoting the development of hepatocellular carcinoma during diet-induced obesity in mice. *Hepatology* 2018, **68**(2): 533-546.
13. Yang N, Li S, Li G, Zhang S, Tang X, Ni S, Jian X, Xu C, Zhu J, Lu M. The role of extracellular vesicles in mediating progression, metastasis and potential treatment of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2017, **8**(2): 3683-3695.
14. Pan Q, Ramakrishnaiah V, Henry S, Fouraschen S, de Ruiter PE, Kwekkeboom J, Tilanus HW, Janssen HL, van der Laan LJ. Hepatic cell-to-cell transmission of small silencing RNA can extend the therapeutic reach of RNA interference (RNAi). *Gut* 2012, **61**(9): 1330-1339.
15. Xiao W, Dong W, Zhang C, Saren G, Geng P, Zhao H, Li Q, Zhu J, Li G, Zhang S, Ye M. Effects of the epigenetic drug MS-275 on the release and function of exosome-related immune molecules in hepatocellular carcinoma cells. *Eur J*



- Med Res 2013, **18**: 61.
16. Pan JH, Zhou H, Zhao XX, Ding H, Li W, Qin L, Pan YL. Role of exosomes and exosomal microRNAs in hepatocellular carcinoma: Potential in diagnosis and antitumour treatments (Review). *Int J Mol Med* 2018, **41**(4): 1809-1816.
  17. Tkach M, Thery C. Communication by Extracellular Vesicles: Where We Are and Where We Need to Go. *Cell* 2016, **164**(6): 1226-1232.
  18. Conigliaro A, Costa V, Lo Dico A, Saieva L, Buccheri S, Dieli F, Manno M, Raccosta S, Mancone C, Tripodi M, De Leo G, Alessandro R. CD90+ liver cancer cells modulate endothelial cell phenotype through the release of exosomes containing H19 lncRNA. *Mol Cancer* 2015, **14**: 155.
  19. Wei JX, Lv LH, Wan YL, Cao Y, Li GL, Lin HM, Zhou R, Shang CZ, Cao J, He H, Han QF, Liu PQ, Zhou G, Min J. Vps4A functions as a tumor suppressor by regulating the secretion and uptake of exosomal microRNAs in human hepatoma cells. *Hepatology* 2015, **61**(4): 1284-1294.
  20. Kogure T, Lin WL, Yan IK, Braconi C, Patel T. Intercellular nanovesicle-mediated microRNA transfer: a mechanism of environmental modulation of hepatocellular cancer cell growth. *Hepatology* 2011, **54**(4): 1237-1248.
  21. Ratnam NM, Peterson JM, Talbert EE, Ladner KJ, Rajasekera PV, Schmidt CR, Dillhoff ME, Swanson BJ, Haverick E, Kladney RD, Williams TM, Leone GW, Wang DJ, Guttridge DC. NF-kappaB regulates GDF-15 to suppress macrophage surveillance during early tumor development. *J Clin Invest* 2017, **127**(10): 3796-3809.
  22. Kakazu E, Mauer AS, Yin M, Malhi H. Hepatocytes release ceramide-enriched pro-inflammatory extracellular vesicles in an IRE1alpha-dependent manner. *J Lipid Res* 2016, **57**(2): 233-245.

## 2. 项目的研究内容、研究目标，以及拟解决的关键科学问题（此部分为重点阐述内容）；

本课题结合该领域内理论基础和国内外研究现状，以大量的前期工作为基础和出发点，以内质网应激感应蛋白 IRE1 $\alpha$  信号通路为主要研究对象，提出科学假说，结合分子生物学、细胞生物学、小鼠动物模型、临床肝癌标本的方法和手段，深入探索 HCC 肿瘤中 IRE1 $\alpha$  调控免疫微环境中 TAMs 的功能和分子作用机制，阐明 IRE1 $\alpha$  调控 HCC 肿瘤免疫抑制的分子病理学机制，探讨 IRE1 $\alpha$  能否作为肝癌免疫治疗的潜在干预靶点，为寻找肝癌的有效治疗方法提供新的思路和



理论依据。

## 2.1 研究目标：

- 1) 揭示肿瘤细胞内质网应激感应分子 IRE1 $\alpha$ 通过调控外泌体以及炎症细胞因子等的分泌影响肿瘤中 TAMs 的激活表型及功能；
- 2) 阐明肿瘤细胞 IRE1 $\alpha$ 通过改变细胞死亡方式参与调控 HCC 肿瘤内免疫微环境的变化；
- 3) 探究内质网应激 IRE1 $\alpha$ 通路在肝癌免疫微环境中的分子病理学机制，为肝癌免疫治疗提供新的干预靶点。

## 2.2 研究内容：

本课题将围绕以上研究目标，开展如下主要研究内容：

- 1) 明确 IRE1 $\alpha$  对肿瘤细胞影响免疫微环境中 TAMs 功能的调控作用；
  - a) 建立小鼠 HCC 模型：以肝脏组织特异性敲除 IRE1 $\alpha$  (LKO) 小鼠为研究对象，建立 DEN 诱导小鼠肝细胞肝癌模型；筛选稳定敲低或过表达 IRE1 $\alpha$  的 HCC 细胞株，建立小鼠皮下成瘤模型，小鼠肝原位注射成瘤模型；
  - b) 体内动物水平明确 IRE1 $\alpha$  对肝癌免疫微环境相关功能的影响：分离小鼠肿瘤组织中肿瘤细胞和免疫细胞，利用流式细胞术和基因表达谱检测等方法，探讨 IRE1 $\alpha$  对于肝癌肿瘤中免疫细胞的影响（免疫细胞种类、比例变化，TAM 激活的差异）；
  - c) 明确 IRE1 $\alpha$ 调控肿瘤细胞内与肿瘤免疫相关炎症因子、趋化因子等表达和分泌，程序性细胞死亡配体 1 (PD-L1) 的表达，Tc 细胞的应答，Th2 细胞的免疫反应，肿瘤的血管生成、组织重构及修复等；
  - d) 建立体外肝癌细胞-免疫细胞共培养体系：以小鼠骨髓来源的原代巨噬细胞、腹腔原代巨噬细胞及人单核细胞系 THP-1 为研究对象，分别与 IRE1 $\alpha$  特异性敲低或者过表达操作后的肝癌细胞株共培养；



- e) 体外细胞水平探讨肝癌细胞中 IRE1 $\alpha$ 对于巨噬细胞的分化、激活和功能的调控作用：主要利用流式细胞术、蛋白和基因表达谱检测等方法，检测巨噬细胞激活表型差异，功能影响；
  - f) 建立巨噬细胞-T 细胞共培养体系：以小鼠脾脏来源的 naïve CD4 和 naïve CD8 为研究对象，分别与上述 IRE1 $\alpha$ 特异性敲低或者过表达操作后肝癌细胞株共培养后的巨噬细胞再共培养，探讨 IRE1 $\alpha$ 影响的巨噬细胞对于不同 T 细胞亚群的分化、活化及功能的影响；
- 2) 研究肿瘤细胞 IRE1 $\alpha$  通过 exosomes 调控 TAMs 的关联分子机制，并解析 IRE1 $\alpha$  是否依赖下游 XBP1 信号通路；
- a) 筛查 IRE1 $\alpha$ 调控 TAMs 激活的潜在未知调节因子 (exosomes)：HCC 细胞释放 exosomes 的富集，收集稳定敲低或过表达 IRE1 $\alpha$  以及 IRE1 $\alpha$ 激酶或核糖核酸酶失活点突变体( IRE1 $\alpha$ -K599A 和 IRE1 $\alpha$ -K907A)的 HCC 细胞株培养上清进行冻干浓缩，采用 Total Exosome Isolation 抽提系统对浓缩培养液中的总 exosomes 提取；
  - b) 富集的 exosomes 进行成分鉴定：电镜进行形态鉴定，流式细胞术、蛋白和基因表达谱检测等方法检测 exosomes 标志性蛋白的表达情况，质谱及测序检测，分析其携带的生物学信息；
  - c) 富集的 exosomes 对巨噬细胞激活方式的影响和分子调控机制：富集的 exosomes 作用与小鼠骨髓来源的原代巨噬细胞、腹腔原代巨噬细胞及人单核细胞系 THP-1，利用流式细胞术、蛋白和基因表达谱检测等方法，检测巨噬细胞激活表型差异，功能影响。利用 exosomes 分泌抑制剂，再观察对巨噬细胞激活方式的影响。对结合内容 b) 中发现的关键表达 miRNA 及其生物信息学分析，对 exosomes 进行过表达和 Crispr-cas9 敲除该 miRNA，验证其功能、靶基因调控的分子机制。
  - d) 体内动物水平上明确 exosomes 携带的关键 miRNA 的表达情况：对各小鼠 HCC 模型利用蛋白、基因表达谱及免疫组化检测等方法进行相关指标的表达检测；



- e) 解析 IRE1 $\alpha$  是否依赖下游 XBP1 信号通路：稳定敲低或过表达 XBP1 的 HCC 细胞释放的 exosomes 富集及成分鉴定，检测富集的 exosomes 对巨噬细胞激活能力的影响；
- 3) 探讨肝癌细胞 IRE1 $\alpha$  调控肿瘤细胞死亡的方式及分子机制；
  - a) 体内动物水平上明确 IRE1 $\alpha$  调控肿瘤细胞存活及死亡的方式：敲低或过表达 IRE1 $\alpha$  的 HCC 肿瘤组织，通过 caspases 检测和组化染料联用(AO/EB 染色，Annexin-V/PI 染色) 检测区分细胞凋亡或坏死；
  - b) 体外细胞水平上解析 IRE1 $\alpha$  调控肿瘤细胞存活及死亡的方式：HCC 细胞系中敲低或过表达 IRE1 $\alpha$ ，利用流式细胞术等检测细胞凋亡或坏死情况；
  - c) 解析 IRE1 $\alpha$  调控肿瘤细胞死亡方式的分子机制：通过蛋白及基因表达谱检测进行生物信息学分析，寻找下游靶基因调控的分子机制。
- 4) 在临床标本水平上，探索 IRE1 $\alpha$  通路激活水平与肿瘤内免疫环境变化联系，探讨 IRE1 $\alpha$  作为肝癌免疫治疗的潜在干预靶点的可能性。
  - a) 检测肝癌细胞系中 IRE1 $\alpha$  对人 PBMC 浸润能力的影响：利用肝癌细胞-hPBMC 共培养系统以及富集的 exosomes 作用于 hPBMC，分析 PBMC 的相关指标变化；
  - b) 分析临床 HCC 病人标本中 IRE1 $\alpha$  基因表达水平与 TAMs 的相关性：收集并利用已有临床 HCC 组织标本库标本，利用免疫组化和 QPCR 检测 IRE1 $\alpha$  表达与激活水平，TAMs 相关蛋白和基因指标表达情况，分析两者的相关性；
  - c) 研究临床 HCC 病人标本中 IRE1 $\alpha$  基因表达与 exosomal miRNA 表达的相关性：收集并利用已有临床 HCC 组织标本库标本，QPCR 检测 HCC 患者血清中 exosomal miRNA 表达，免疫组化检测 IRE1 $\alpha$  基因表达激活水平，分析两者相关性与临床参数的关系。

## 2.3 拟解决的关键科学问题：



- 1) 肝癌细胞中 IRE1 $\alpha$ 通过影响肿瘤免疫微环境, 加强肿瘤免疫抑制, 从而促进了 HCC 的发生发展;
- 2) 肿瘤细胞 IRE1 $\alpha$ 通过对 exosomes 的调控表达, 诱导 TAMs 向促肿瘤的 M2 方向激活, 同时促进细胞坏死, 释放炎症因子, 进一步促进 HCC 发展;
- 3) 抑制 IRE1 $\alpha$ 途径能否调控 HCC 肿瘤免疫微环境向抑制肿瘤方向发展, 探索 IRE1 $\alpha$ 通路作为肝癌免疫治疗新靶点的可能性。

### 3. 拟采取的研究方案及可行性分析(包括研究方法、技术路线、实验手段、关键技术等说明);

#### 3.1 研究方案:

围绕上述研究目标和研究内容, 我们拟按照以下研究方案进行本课题研究:

**第一部分: 在细胞水平上, 研究肝癌细胞系中 IRE1 $\alpha$ 对体外巨噬细胞功能的调控作用及分子机制。**

##### A. 肝癌细胞系中 IRE1 $\alpha$ 调控体外巨噬细胞的激活方式;

- ① 运用腺病毒介导的 RNA 干扰 (RNAi) 和基因过表达系统, 构建 IRE1 $\alpha$  和 XBP1s 特异性 RNA 干扰 (RNAi) 或者基因过表达腺病毒, 在肝癌细胞系 HepG2, Hep3B 以及 Hep1-6 中对相关基因进行特异性敲低或者过表达操作, 并验证靶基因敲低或过表达效率;
- ② 上述腺病毒介导的 IRE1 $\alpha$ 或 XBP1s 过表达 HCC 细胞, 采用 CCK-8 试剂盒检测细胞活性、EdU 试剂盒检测细胞增殖能力, Transwell 细胞体外侵袭实验检测细胞迁移能力, Annexin V-FITC/PI 流式凋亡检测试剂盒检测细胞凋亡, 确定 IRE1 $\alpha$ -XBP1 通路在促进肿瘤细胞存活的重要作用;
- ③ 腺病毒介导的 IRE1 $\alpha$ 或 XBP1s 过表达 HCC 细胞, 对其进行转录组测序 (RNA-Seq), 分析与肿瘤免疫相关的细胞通路以及相关细胞因子表达的差异, 利用 QPCR 技术检测相关基因表达的变化, 利用多细胞因子 ELISA 检测试剂盒检测肿瘤免疫相关炎症因子表达和分泌;





④ 上述腺病毒介导的 IRE1 $\alpha$ 或 XBP1s 特异性敲低的 HCC 细胞, 分别进行 Thapsigargin、Tunicamycin 以及缺氧培养等方法诱导内质网应激及 UPR 通路激活, 然后按照②中方法, 检测细胞增殖、迁移及凋亡的差异, 确定 IRE1 $\alpha$ -XBP1 通路在促进肿瘤细胞存活的重要作用; 利用 QPCR 技术检测相关基因表达的变化, 利用多细胞因子 ELISA 检测试剂盒检测肿瘤免疫相关炎症因子表达和分泌;

⑤ 上述腺病毒介导的 IRE1 $\alpha$ 或 XBP1s 特异性敲低的 HCC 细胞, 分别进行 Thapsigargin、Tunicamycin 以及缺氧培养等方法诱导内质网应激及 IRE1 $\alpha$ 通路激活, 再分别与体外分离小鼠骨髓细胞诱导分化成巨噬细胞 (BMDMs)、小鼠腹腔巨噬细胞及人单核细胞系 THP-1 共培养, 通过 Transwell 细胞体外侵袭实验检测内质网应激状态下的肝癌细胞诱导巨噬细胞侵袭的能力, 流式细胞术检测发生 M1 和 M2 激活的巨噬细胞比例 (如 CD11c 标记 M1, CD206 标记 M2), QPCR 技术检测代表 M1 和 M2 激活的标记基因 (Arg1, Chil3, Retnla, Mre1, Pcdllg2, Il10, Nos2, Il6, Tnf 等) 表达情况, 免疫印迹检测 M1 和 M2 标记基因的表达情况 (Yml, iNos 等);

#### **B. 肝癌细胞系中 IRE1 $\alpha$ 调控巨噬细胞影响 T 细胞功能:**

① 利用磁珠分选技术, 从小鼠脾脏中的免疫细胞, 分离出 naïve CD4<sup>+</sup>或 naïve CD8<sup>+</sup>细胞, 分别与上述 A⑤中处理的巨噬细胞进行共培养, 通过流式细胞术检测 T 细胞的分化情况 (CD4<sup>+</sup>T 细胞 Th17、Th1、Treg 细胞比例, CD8<sup>+</sup>T 细胞 PD1 表达), QPCR 检测相关基因的表达情况, 免疫印迹检测相关蛋白的表达情况, 通过 Transwell 细胞体外侵袭实验检测 T 细胞侵袭的能力;

② naïve CD4<sup>+</sup>和 naïve CD8<sup>+</sup>细胞, 分别先用 CD3/CD28 等体外诱导分化, 再与上述 A⑤中处理的巨噬细胞共培养; 通过 Annexin V-FITC/PI 流式凋亡检测试剂盒检测 T 细胞的凋亡情况, 通过 Transwell 细胞体外侵袭实验检测 T 细胞侵袭能力, QPCR 检测相关基因的表达情况, 免疫印迹检测相关蛋白的表达情况;

#### **C. 肝癌细胞系中 IRE1 $\alpha$ 通过 exosomes 调控巨噬细胞功能的分子机制研究**



① 构建 IRE1 $\alpha$ 酶活性缺失点突变体，包括激酶缺失突变体(IRE1 $\alpha$ -K599A)和核酸酶缺失点突变体(IRE1 $\alpha$ -K907A)，在肝癌细胞系中过表达这两种突变体，以过表达野生型 IRE1 $\alpha$ 为对照，按照 A②中方法，检测细胞增殖、迁移及凋亡的差异，比较两种突变体(相对于野生型 IRE1 $\alpha$ 过表达)对促进肿瘤细胞存活的影响，利用 QPCR 技术检测两种突变体对肿瘤免疫相关细胞因子表达的影响，明确 IRE1 $\alpha$ 蛋白哪一种酶活性参与调控促进肿瘤细胞存活和细胞因子表达分泌；

② 各种敲低、过表达及突变体肝癌细胞系释放的 exosomes 富集与成份鉴定：收集其培养液上清，高速离心（12000rpm）去除细胞后，冻干仪冻干至粉末状态，采用 Total Exosome Isolation 抽提系统（Invitrogen）对浓缩培养液中的总 exosomes 提取，可-80℃ 保存用于后续实验。采用电子显微镜对富集后的 exosomes 进行形态上的检测，免疫印迹检测 exosomes 标志性蛋白 Hsp70、Tsg101、CD63 的表达情况。利用质谱（QE-active）及二代测序（Illumina）对获得的肿瘤源 exosomes 包含的蛋白及 microRNA 进行检测，分析其携带的生物学信息。

③ 用上述得到的 exosomes 分别处理小鼠骨髓细胞诱导分化成巨噬细胞（BMDMs）、小鼠腹腔巨噬细胞及人单核细胞系 THP-1，检测其侵袭能力，激活方式，相关标记基因表达情况；

④ 利用 exosomes 分泌抑制剂，抑制细胞分泌 exosomes，收集细胞培养上清分别处理小鼠骨髓来源的原代巨噬细胞（BMDMs）、小鼠腹腔原代巨噬细胞及人单核细胞系 THP-1，检测其侵袭能力，激活表型，相关标记基因表达情况；

⑤ 上述 C②中发现的异常表达 miRNA，利用生物信息学软件分析其潜在的靶基因，同时结合 TAK1 蛋白的表达情况，预测关键的 miRNAs，拟进行下一步验证。对巨噬细胞转染入选的 miRNA 模拟物，同时利用 Crispr-cas9 系统敲除该 miRNA，检测其侵袭能力，激活表型，相关标记基因表达情况；

⑥ 检测 miRNA 下游靶基因调控的分子机制：对 TAK1 基因转录起始位点上游启动子区域进行分析，搜索其中 miRNA 潜在的结合序列，同时将 TAK1



基因上游启动子序列克隆到 luciferase 质粒 (TAK1 Promoter-Luc)，并同时构建 miRNA 结合序列缺失的 TAK1 Promoter-Luc 质粒，与 miRNA mimic 共转 293T 细胞，检测 Luciferase 信号强度，确认 miRNA 通过结合 TAK1 promoter 区域抑制 TAK1 的表达。

⑦ 根据 A③ 部分 RNA-Seq 研究所得结果，通过荧光报告酶系统 (Luciferase)、染色质免疫共沉淀 (ChIP) 等技术，进一步明确 IRE1 $\alpha$  通路调控肿瘤细胞存活及凋亡的具体分子机制；

## 第二部分：在动物水平上，研究 HCC 肿瘤细胞中的 IRE1 $\alpha$ 调控肿瘤微环境中 TAMs 的功能及作用机制。

### A. IRE1 $\alpha$ 对于肝癌肿瘤中包括 TAMs 在内的免疫细胞的影响；

① 利用肝脏组织特异性敲除 IRE1 $\alpha$  的小鼠 (LKO)，采用化学药物 DEN 诱导，构建小鼠肝细胞肝癌模型。

② 通过对小鼠肝脏肿瘤组织中肿瘤细胞和免疫细胞的分离，利用流式细胞术和 QPCR 基因检测分析免疫细胞亚群的种类及比例 (Tc 细胞；Th 细胞；CD11b<sup>+</sup>F4/80<sup>+</sup>巨噬细胞)，进一步分析 TAM 中 M1 和 M2 两类激活的情况：流式细胞术检测相关标记蛋白的表达 (CD11c, CD206 等)，QPCR 检测 M1 和 M2 相关标记基因的表达情况 (Arg1, Chil3, Retnla, Mrc1, Pcd1lg2, Il10, Nos2, Il6, Tnf 等)，免疫印迹检测 M1 和 M2 标记基因的表达情况 (Ym1, iNos 等)；

③ 运用多细胞因子 ELISA 检测试剂盒检测血清和肿瘤中细胞因子的含量，通过 QPCR 检测肿瘤组织中基因的表达谱；肿瘤切片进行 Ki-67 和 Cleaved Caspase-3 等免疫组化染色，评估肿瘤中细胞增殖和凋亡情况；F4/80 和 CD68 染色，评估肿瘤中巨噬细胞浸润水平；

### B. 肝癌细胞中 IRE1 $\alpha$ 通过 exosomes 对 TAMs 调控的分子机制；

① 分别构建小鼠皮下成瘤模型和小鼠肝原位注射成瘤模型；

② 以肝原位注射成瘤小鼠为研究对象，合并 IRE1 $\alpha$  小分子抑制剂 (激酶抑制



剂 KIRA6, 核酸酶抑制剂 4μ8C 等)处理, 观察记录肿瘤发展变化情况;

③ 筛选稳定敲低或过表达 IRE1α的肝癌细胞株, 分别构建小鼠皮下成瘤模型和肝原位注射成瘤模型, 观察记录肿瘤发展变化情况;

④ 对上述②、③中小鼠所形成的肿瘤, 分别分离肿瘤组织中肿瘤细胞和免疫细胞, 流式细胞术和 QPCR 基因检测分析免疫细胞亚群的种类及比例 (Tc 细胞; Th 细胞; CD11b<sup>+</sup>F4/80<sup>+</sup>巨噬细胞), 进一步分析 TAM 中 M1 和 M2 两类激活的情况: 流式细胞术检测相关标记蛋白的表达 (CD11c, CD206 等), QPCR 检测 M1 和 M2 相关标记基因的表达情况 (Arg1, Chil3, Retnla, Mrc1, Pdcd1lg2, Il10, Nos2, Il6, Tnf 等), 免疫印迹检测 M1 和 M2 标记基因的表达情况 (Ym1, iNos 等);

⑤ 运用多细胞因子 ELISA 检测试剂盒检测血清和肿瘤中细胞因子的含量, 通过 QPCR 检测肿瘤组织中基因的表达谱; 肿瘤切片进行 Ki-67 和 Cleaved Caspase-3 等免疫组化染色, 评估肿瘤中细胞增殖和凋亡情况, F4/80 和 CD68 染色, 评估肿瘤中巨噬细胞浸润水平;

⑥ 根据第一部分研究发现的异常表达 miRNA 及可能的下游靶基因 *TAK1*, 在动物水平肿瘤中进行表达情况检测, 体内验证 IRE1α 通过 exosomes 中 miRNA 调控 TAMs;

⑦ 根据第一部分 RNA-Seq 研究所得结果, 在动物水平肿瘤中进行体内相关机制表达检测验证, 进一步明确 IRE1α 通路调控肿瘤细胞存活及凋亡的具体分子机制;

### 第三部分: 临床标本相关研究。

① 人外周血单核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 的分离及培养。上述 IRE1α 基因特异性敲低后的肝癌细胞株, 通过 Thapsigargin、Tunicamycin 以及缺氧培养等方法诱导内质网应激及 UPR 通路激活。PBMC 与此状态下的肝癌细胞进行共培养; 或用第一部分研究中得到的 exosomes 处理 PBMC, 通过 Annexin V-FITC/PI 染色流式检测 PBMC 细胞的凋亡情况, 通过流式细胞术检测检测 PBMC 细胞分化的影响, QPCR 检测相关基因的表达情



况，免疫印迹检测相关蛋白的表达情况；

② 采集肝癌患者的临床标本以及商品化的肝癌组织芯片，利用免疫印迹、QPCR 和免疫组化等技术，检测肝癌肿瘤样本中的 IRE1 $\alpha$ 及 XBP1s 的表达水平，以及免疫细胞和相关细胞因子等基因表达的情况；

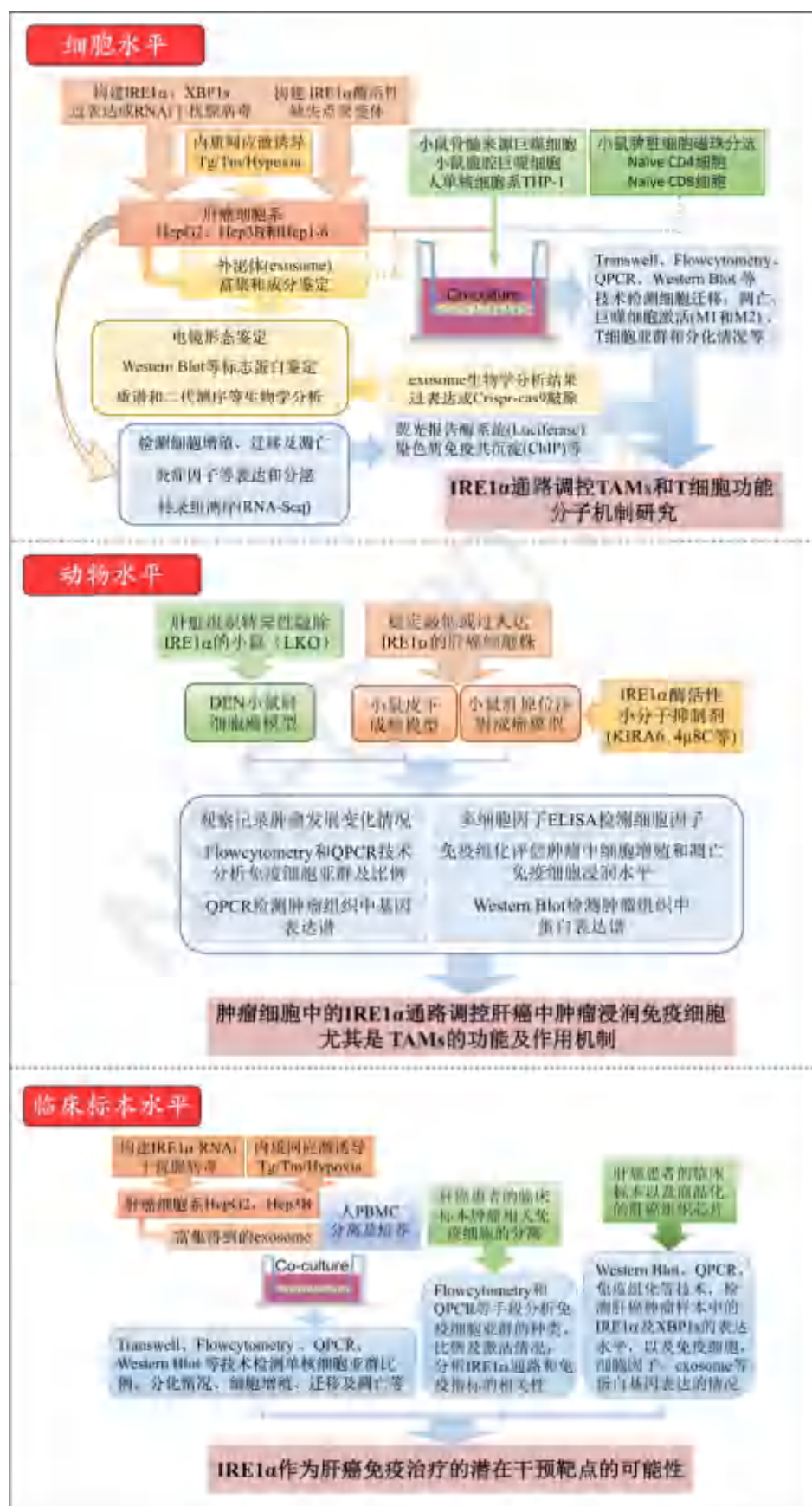
③ 对肝癌患者的临床标本进行肿瘤相关免疫细胞的分离，并利用流式细胞术和 QPCR 基因检测等手段分析免疫细胞亚群的种类、比例及激活情况，进而分析 IRE1 $\alpha$ 通路和上述免疫指标的相关性。

④ 对肝癌患者的临床标本，QPCR 检测患者血清中及肿瘤组织中 exosomal miRNA 表达，分析 IRE1 $\alpha$  与 exosomal miRNA 的相关性。

NSFC 2019



## 技术路线:







- 关键技术：**1) 肝组织特异性敲除 IRE1 $\alpha$ 的小鼠 (LKO) 的构建 (已成功获得)；
- 2) 体外原代免疫细胞的培养和共培养体系建立；
- 3) 外泌体的富集鉴定以及外泌体转染/干扰。

### 3.2 可行性分析：

本项目在大量的研究报道和申请人前期研究结果的基础上，提出明确的科学假设，有充足的前期实验数据支持，特别是申请人早期研究工作为本课题研究在功能与机制上已积累了重要的研究线索。申请者具有多年动物模型、肝脏功能及免疫细胞的研究经验，在肿瘤免疫小分子药物研究领域也有一定的工作积累，为本课题的顺利实施和完成奠定了扎实的基础。具体分述如下：

- 1) 研究材料和动物模型上：实验所用各肝癌细胞系均订购于中国科学院细胞库。我单位正在积极筹建肿瘤组织生物样本标本库，可以为后期的临床标本提供支持。申请人在前期工作中，已经成功获得了肝脏中特异性敲除 IRE1 $\alpha$ 的小鼠，并利用 DEN 诱导发生肝癌，IRE1 $\alpha$ 的敲除具有明显抑制肿瘤细胞增殖、缓解肝癌发生的表型。在分子机制层面，申请人已发现肝细胞中特异性敲除 IRE1 $\alpha$ 能明显抑制 STAT3 磷酸化水平；而在高脂饮食喂养的条件下，IRE1 $\alpha$ 缺失还降低了 IKK $\beta$ -NF- $\kappa$ B 通路的激活进而减轻肝脏的炎症水平（详见研究基础）；在免疫相关研究方面，申请人发现了特异性抑制巨噬细胞中的 IRE1 $\alpha$ 通路可调控小鼠肥胖及能量代谢方面的重要作用（详见研究基础），在免疫细胞（特别是巨噬细胞）相关研究方面具有丰富的经验并积累了相关重要技术。
- 2) 实验技术上：申请者数年来从事肝脏的功能研究，不仅熟练掌握荧光定量 PCR、蛋白印迹技术、BrdU 检测实验、TUNEL 检测实验、荧光报告基因实验、免疫共沉淀等分子生物学的常规实验，而且在腺病毒系统的构建、巨噬细胞、T 细胞及 PBMC 的体外分化培养、肝原代细胞的分离培养、肝脏细胞功能的检测、肝脏细胞形态分析、小鼠肿瘤代谢表型的各类实验操作（体重、体脂、血糖的测定，肿瘤大小及病理分析等）、小鼠肝癌动物模型的建立等方面，也积累了非常丰富的实战经验。同时，项目组成员也有丰富的动物模型和分子生物学研究的操作经验，能够保障技术路线的顺利实施。



3) 课题申请人所在团队及依托单位: 申请人所在团队由多位研究人员和技术人员组成, 本团队多年来专注于包括肝癌在内的多种肿瘤发病机理研究, 具有丰富的研究经验和技能, 团队成员独立科研能力和团队协作能力强, 可以胜任该课题的研究; 本课题所涉及的细胞和动物模型、各种仪器均已配备齐全, 技术上完全可行, 为项目的正常开展提供有力保障。

因此, 本项目不仅在整体思路和原理推断上有充实的实验数据结果为支撑, 而且也具备所需要的专门技术、材料方法和实验条件, 使本项目研究具有很强的可行性。

#### 4. 本项目的特色与创新之处:

本项目围绕明确的科学假设, 利用前期研究中组织特异性基因敲除小鼠模型, 从 IRE1 $\alpha$ 在 DEN 诱导肝癌中重要促进作用入手, 探索肿瘤细胞内质网应激感应分子 IRE1 $\alpha$ 在调控肿瘤相关巨噬细胞激活中的功能和分子机制, 探讨肝癌细胞 IRE1 $\alpha$ 通路在调控肿瘤免疫微环境中的重要功能, 为深入了解肝癌中肿瘤免疫抑制的分子基础提供新的视角, 探讨肝癌免疫治疗的潜在靶点和治疗手段。

本项目在整体思路上, 动物模型的生理学功能研究与体外细胞系统的分子信号机制研究能够有机结合, 互为依托, 最终与临床数据标本相结合, 拟解析的生理功能与分子机制相辅相成, 最终希望能有医学转化价值, 所以具有内容上的系统性和连贯性。

#### 5. 年度研究计划及预期研究结果 (包括拟组织的重要学术交流活动、国际合作与交流计划等)。

##### 年度研究计划:

年度	研究计划
2020.01-2020.12	<i>Ernl</i> <sup>ff</sup> Alb-cre 品系小鼠 (LKO) 扩群建模; 构建 RNA 干扰 (RNAi) 和基因过表达腺病毒, 并筛选稳转肝癌细胞株; 体外巨噬细胞和 T 细胞的分化系统及共培养体系。



2021.01-2021.12	小鼠皮下成瘤和原位肝癌模型建立；开展各项体内研究的评估内容；体外 IRE1 $\alpha$ 调控巨噬细胞及 T 细胞功能研究。
2022.01-2022.12	实施各研究组的体内外实验：exosomes 的富集及成分鉴定；体外 IRE1 $\alpha$ 的机制研究；IRE1 $\alpha$ 在肝癌临床标本中的研究。
2023.01-2023.12	完整评估肝细胞肝癌中 IRE1 $\alpha$ 对肿瘤微环境中 TAMs 的调控作用及其应用价值；提出相应的新假设，并撰写发表论文。

### 预期研究结果：

- 1) 揭示肝癌细胞 IRE1 $\alpha$  通路在调控肿瘤免疫微环境中的功能和分子机制；
- 2) 解析内质网应激蛋白 IRE1 $\alpha$  与临床肝癌及治疗之间的关联，为了解肝癌肿瘤治疗的病理基础提供新的视角；
- 3) 在国际 SCI 收录的学术期刊上发表高水平研究论文 2-3 篇；
- 4) 培养博士研究生 1-2 名、硕士研究生 1-2 名；
- 5) 研究成果参加国内会议 2-3 次，做大会报告 1-2 次；参加国际上相关领域的学术会议，争取进行大会报告。

## （二）研究基础与工作条件

1. 研究基础（与本项目相关的研究工作积累和已取得的研究工作成绩）；

### （一）与本项目相关的研究工作积累：

申请人数年间一直致力于内质网应激感应分子 IRE1 $\alpha$  在肝脏疾病（肥胖，脂肪肝，肝脏慢性炎性，肝损伤及肝癌）的病理机制研究，特别是其在肝脏中的功能及机制研究，在分子机制和动物模型方面积累了大量的研究经验。在攻读博士研究生期间，申请人着重研究内质网应激感应分子 IRE1 $\alpha$  在肥胖伴随的慢性炎症、脂肪肝，肝损伤及再生机制以及肝癌发生发展及肥胖在其中的作用机制。主



要研究发现如下：

1) 为解析 IRE1 $\alpha$  通路 与肥胖引发的内质网应激及代谢性炎症之间的机制关联，我们构建了在髓性细胞（包括巨噬细胞）中特异敲除 IRE1 $\alpha$  的小鼠模型。在生理学水平上的研究发现，在高脂喂养条件下，髓性细胞中缺失 IRE1 $\alpha$  的小鼠能够通过增强棕色脂肪和米色脂肪的产热活性，抵御高脂诱导下肥胖的发生；同时该小鼠的胰岛素抵抗、高脂血症和脂肪肝等代谢紊乱症状明显改善。此外，伴随高脂喂养发生的 M1 巨噬细胞在白色脂肪中的浸润明显减少，而 M2 巨噬细胞却明显增多。进一步研究显示，巨噬细胞中 IRE1 $\alpha$  的缺失能够促进皮下白色脂肪的棕色化，进而增强机体产热消耗能量的能力。这些研究结果表明，在营养过剩状况下，IRE1 $\alpha$  能够阻遏巨噬细胞的 M2 极性活化，进而诱发脂肪组织炎症、降低能量消耗，从而在破坏机体能量平衡的过程中发挥关键的作用；而特异性抑制巨噬细胞中的 IRE1 $\alpha$  通路，对于肥胖，胰岛素抵抗与 2 型糖尿病等代谢疾病的防治具有重要的转化潜力。[Shan B<sup>#</sup>, Wang X<sup>#</sup>, Wu Y<sup>#</sup>, Xu C, Xia Z, Dai J, Shao M, Zhao F, He S, Yang L, Zhang M, Nan E, Li J, Liu J, Liu J, Jia W, Qiu Y, Song B, Han JJ, Rui L, Duan SZ<sup>\*</sup>, Liu Y<sup>\*</sup>. The metabolic ER stress sensor IRE1alpha suppresses alternative activation of macrophages and impairs energy expenditure in obesity. Nat Immunol 2017, 18(5): 519-529.]

2) 我们证实肝脏 IRE1 $\alpha$  作为营养传感器，调控了对禁食的代谢适应。在肝脏应对长期饥饿而发生的脂肪酸氧化和产酮过程，肝脏内激活的 IRE1 $\alpha$ -XBP1 通路，通过激活关键转录因子 PPAR $\alpha$  的转录，从而调控了肝脏内在饥饿情况下的脂代谢。我们发现持续长时间食物缺乏或消耗生酮饮食，可激活小鼠肝脏中的 IRE1 $\alpha$ -XBP1 信号通路。在慢性禁食或生酮饮食情况下，特异性地除去肝细胞中的 IRE1 $\alpha$  可以损害肝脏中的脂肪酸 $\beta$ -氧化及生酮作用导致脂肪肝；而在肝脏中特异性地恢复 XBP1s 可逆转肝脏组织 IRE1 $\alpha$  敲除小鼠的缺陷。而 XBP1s 可直接结合饥饿反应的主要调控因子 PPAR $\alpha$  的启动子而激活其转录。这些研究结果证实，在饥饿条件下肝 IRE1 $\alpha$  通过 XBP1s-PPAR $\alpha$  信号轴刺激线粒体 $\beta$ -氧化和生酮作用，促进了适应性的燃料利用转变。[Shao M<sup>#</sup>, Shan B<sup>#</sup>, Liu Y, Deng Y, Yan C, Wu Y, Mao T, Qiu Y, Zhou Y, Jiang S, Jia W, Li J, Li J, Rui L, Yang L, Liu Y<sup>\*</sup>. Hepatic IRE1alpha regulates fasting-induced metabolic adaptive programs through the



XBP1s-PPARalpha axis signalling. Nat Commun 2014, 5: 3528.]

3) 为解析内质网应激与肝脏再生调节通路的机制关联, 我们利用四氯化碳诱导和肝脏切除的小鼠肝损伤模型发现, 肝细胞中特异性敲除 IRE1 $\alpha$ 能导致更为严重的肝损伤, 并使肝脏的再生能力下降。进一步的机制研究表明, 急性肝损伤激活的 IRE1 $\alpha$ 蛋白可以通过与 STAT3 的相互作用促进其磷酸化激活水平, 调节 STAT3 通路的激活从而促进肝细胞增殖, 参与肝脏再生过程的调控。该研究揭示了内质网应激感应分子 IRE1 $\alpha$ 是小鼠肝损伤修复的重要调控蛋白, 在机体肝脏再生过程中的调控作用及其潜在机制, 对深入了解肝脏再生的分子调控机制以及慢性肝病的防治研究具有新的理论指导意义。[Liu Y<sup>#</sup>, Shao M<sup>#</sup>, Wu Y, Yan C, Jiang S, Liu J, Dai J, Yang L, Li J, Jia W, Rui L, Liu Y<sup>\*</sup>. Role for the endoplasmic reticulum stress sensor IRE1alpha in liver regenerative responses. J Hepatol 2015, 62(3): 590-598.]

4) 为了解析肥胖导致的代谢性内质网应激与肝细胞肝癌之间的机制关联, 我们利用肝脏特异性敲除 IRE1 $\alpha$ 的 LKO 小鼠, 通过 Diethylnitrosamine (DEN) 并辅以高脂喂食诱导肝细胞肝癌的快速发生。研究结果显示, 高脂喂养导致的肥胖能加速小鼠 HCC 的发生, 但 IRE1 $\alpha$ 缺失的 LKO 小鼠中发生 HCC 的进程显著降低, 肝脏中的肿瘤数目和大小均远小于对照组小鼠。进一步研究发现, 高脂喂养后 LKO 小鼠的肝脏甘油三酯含量降低、脂肪肝症状明显减轻; 同时, 炎症信号通路在 LKO 小鼠肝脏中的激活水平也明显降低。这些结果表明, 在肥胖导致的代谢应激状况下, 肝脏 IRE1 $\alpha$ 可能通过调控脂代谢通路与炎症信号通路推动 HCC 的发生发展进程。分子机制层面的进一步探索发现, 肝细胞中特异性敲除 IRE1 $\alpha$ 能明显抑制 STAT3 磷酸化水平及其介导的肝细胞增殖; 而在高脂喂养条件下, IRE1 $\alpha$  缺失还降低了 IKK $\beta$ -NF- $\kappa$ B 通路的激活进而减轻肝脏的炎症水平, 由此阻碍 IL-6-STAT3 通路介导的肝细胞增殖, 遏制了肝细胞肝癌的发生与发展。这项研究揭示了 IRE1 $\alpha$  在肥胖促进脂肪性肝炎与 HCC 发生过程中的关键作用机制, 对深入了解肝细胞肝癌的分子病理学机制、通过靶向 IRE1 $\alpha$ 探寻防治肝细胞肝癌的新型药物具有重要的指导意义。[Wu Y<sup>#</sup>, Shan B<sup>#</sup>, Dai J<sup>#</sup>, Xia Z, Cai J, Chen T, Lv S, Feng Y, Zheng L, Wang Y, Liu J, Fang J, Xie D, Rui L, Liu J, Liu Y<sup>\*</sup>. Dual role for inositol-requiring enzyme 1alpha in promoting the development of

hepatocellular carcinoma during diet-induced obesity in mice. *Hepatology* 2018, **68**(2): 533-546.]

上述研究结果申请人以第一作者/共同第一作者/主要参与者的身份发表在国际期刊 *Nature Immunology*、*Nature Communications*、*Journal of Hepatology* 和 *Hepatology* 上。这些细胞及动物水平上的前期工作使申请人在肝脏病理机制研究方面积累了相当丰富的经验，为本项目中的研究奠定了良好的工作基础。

## (二) 与本项目直接相关的前期研究工作：

- 1) 肝细胞中特异性敲除 IRE1 $\alpha$ 抑制肥胖促进的 HCC 的发展，肿瘤中免疫细胞的浸润显著降低。(A-B) DEN 诱导小鼠肝细胞肝癌模型中，肝细胞中特异性敲除 IRE1 $\alpha$ 的小鼠 (LKO) 显示明显的肿瘤减少和减小；(C)肥胖小鼠的肝脏肿瘤中表现出更多的免疫细胞的浸润，主要为巨噬细胞的浸润。肝细胞中特异性敲除 IRE1 $\alpha$ 后，F4/80 表达显著降低，表明巨噬细胞浸润减少。

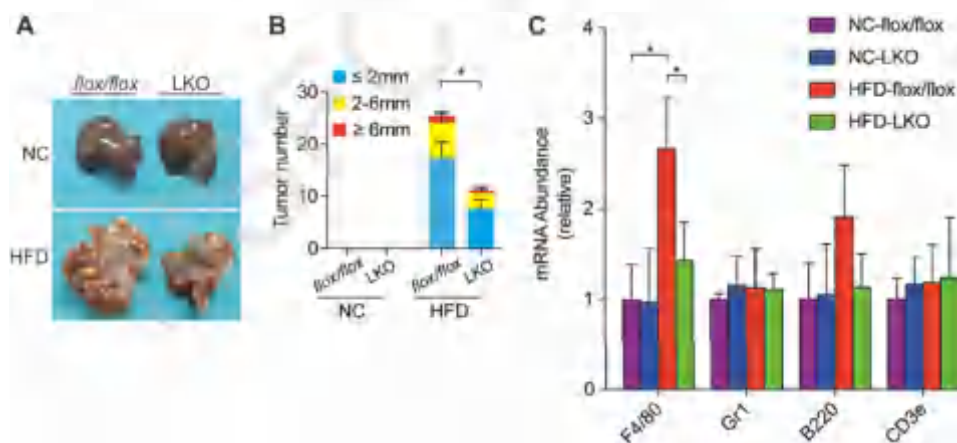


图 1. 肝细胞中特异性敲除 IRE1 $\alpha$ 的小鼠 (LKO) 肝癌表型

两周龄的 LKO 和 *flox/flox* 小鼠腹腔注射 DEN (50 mg/kg 体重)，六周龄时以正常饲养 (n=8 per genotype) 和高脂饲养 (n=12 for LKO, n=15 for *flox/flox*)，30 周龄时对小鼠肝脏肿瘤进行分析。(A) 小鼠肝脏肿瘤直观图；(B) 小鼠肝脏不同大小的肿瘤数目分析；(C) 肝脏肿瘤组织中免疫细胞相关指标的基因表达水平。

- 2) 肝细胞中特异性敲除 IRE1 $\alpha$ 后，肿瘤中浸润的 TAMs 表现为 M1 型为主。(A) DEN 和高脂饲养诱导小鼠肝细胞肝癌模型中，对小鼠 HCC 肿瘤进行 F4/80 的免疫组化染色，分析发现肝细胞中特异性敲除 IRE1 $\alpha$ 的小鼠 (LKO) 显示出减少的巨噬细胞的浸润；(B) QPCR 技术对肿瘤组织中 TAMs 相关基因指标



mRNA 表达量检测，分析发现 M1 型巨噬细胞相关基因表达显著上调，M2 型巨噬细胞相关基因表达显著下调。这揭示肿瘤中缺失 IRE1 $\alpha$ 可能对肿瘤中浸润的 TAMs 有调控作用。

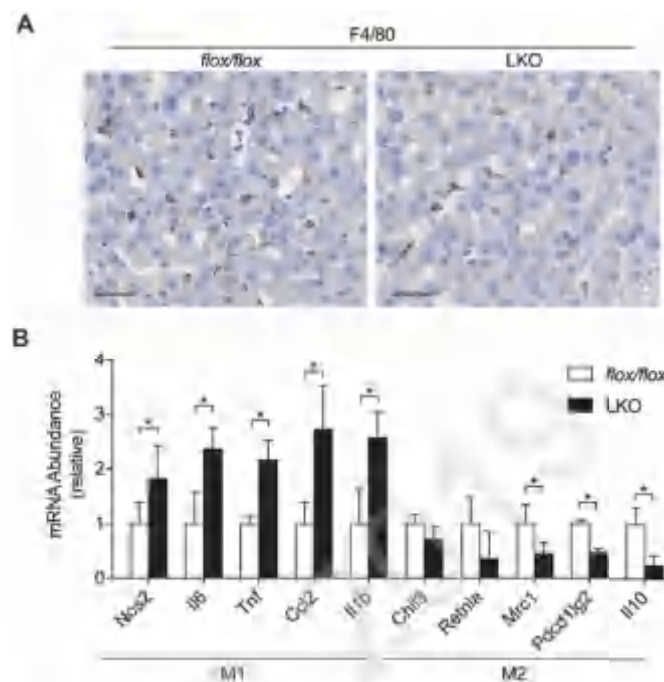


图 2. 小鼠肝脏肿瘤组织中 TAMs 表型

两周龄的 LKO 和 *flox/flox* 小鼠腹腔注射 DEN (50 mg/kg 体重)，六周龄时以高脂饲养 (n=12 for LKO, n=15 for *flox/flox*)，30 周龄时对小鼠肝脏肿瘤进行分析。(A) 肝脏肿瘤组织中 F4/80 的免疫组化染色 (50  $\mu$ m)；(B) 肝脏肿瘤组织中巨噬细胞相关指标的基因表达水平。

- 3) 肝癌细胞系 HepG2 中 IRE1 $\alpha$ 的敲低造成肝癌细胞的凋亡加剧。肝癌细胞系 HepG2 中使用特定的 siRNA 去敲低 IRE1 $\alpha$ 的表达量，同时使用 tunicamycin 激活内质网应激。(A) 敲低 IRE1 $\alpha$ 的 HepG2 细胞中 CHOP 的表达增加，BCL2 表达减少；(B) 流式检测发现敲低 IRE1 $\alpha$ 并处于强烈内质网应激状态下的 HepG2 细胞，细胞凋亡水平明显加剧；(C) QPCR 技术对 *ERN1*, *CHOP* 及其下游指标的相关基因 mRNA 表达量检测，分析发现敲低 IRE1 $\alpha$ 后，*CHOP* 及其下游指标基因表达显著上调。这表明持续性内质网应激状态下，IRE1 $\alpha$ 的敲低会造成肝癌细胞的凋亡加剧。

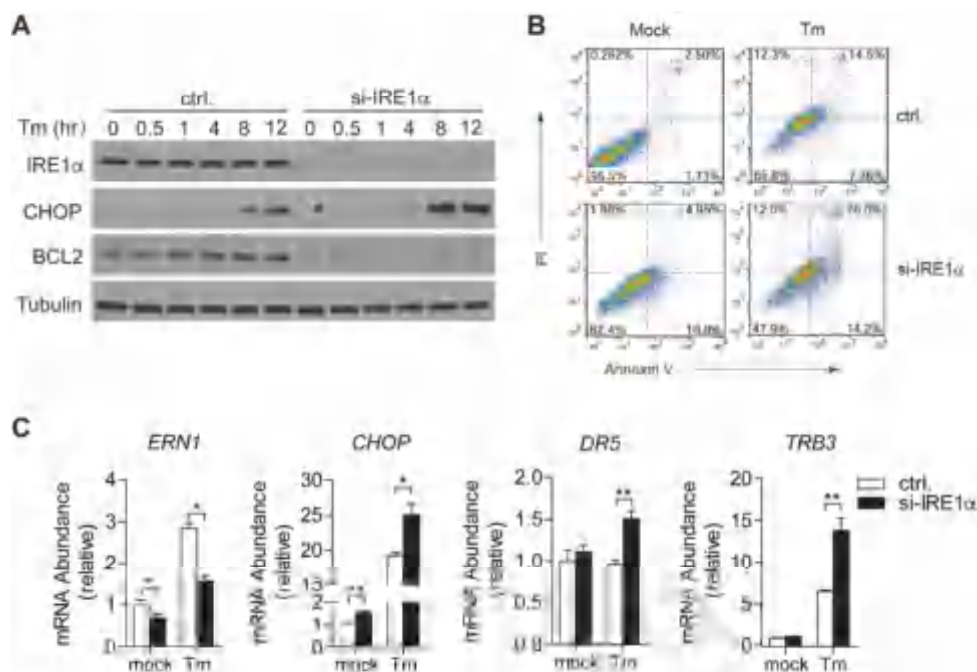


图 3. IRE1 $\alpha$ 的敲低引起的 HepG2 细胞的凋亡

HepG2 细胞通过转染 siRNA 对 IRE1 $\alpha$ 进行敲低，48h 后细胞再经 tunicamycin (Tm, 10 ng/ml) 处理 6h。(A) HepG2 细胞中 IRE1 $\alpha$ , CHOP, BCL2 and Tubulin 的蛋白表达水平；(B) Annexin V-FITC/PI 染色，流式细胞术检测 HepG2 细胞凋亡情况；(C) *ERN1* 基因表达水平（敲低效率）以及 *CHOP* 和下游靶基因（*DR5* and *TRB3*）的表达水平。

- 4) 肝癌细胞系 HepG2 中 IRE1 $\alpha$ 的敲低引起小鼠骨髓来源的巨噬细胞 (BMDMs) 激活的改变。(A) 当 HepG2 中 IRE1 $\alpha$ 的敲低并处于内质网应激状态下，培养上清用于处理 BMDMs 后，会引起 M1 型巨噬细胞增加，M2 型巨噬细胞减少；(B) 经处理的 BMDMs 利用 QPCR 技术对 M1 和 M2 相关基因指标 mRNA 表达量检测，分析发现 M1 型巨噬细胞相关基因表达显著上调，M2 型巨噬细胞相关基因表达显著下调。这揭示肝癌细胞中缺失 IRE1 $\alpha$ 可能对巨噬细胞的激活有调控作用。

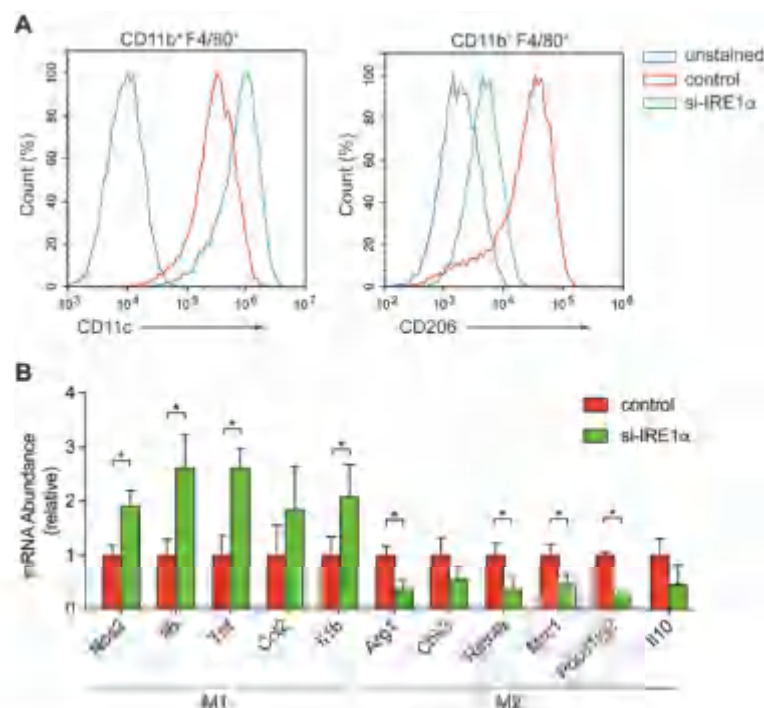


图 4. HepG2 细胞中 IRE1 $\alpha$  的敲低影响巨噬细胞激活表型

HepG2 细胞通过转染 siRNA 对 IRE1 $\alpha$  进行敲低，并加以 tunicamycin (Tm, 10 ng/ml) 处理，收集细胞培养上清处理小鼠骨髓来源的巨噬细胞 (BMDMs)。(A) 流式细胞术检测 BMDMs 中 CD11c 和 CD206 指标情况；(B) BMDMs 中巨噬细胞相关指标的基因表达水平。

- 5) 敲低肝癌细胞系 HepG2 中的 IRE1 $\alpha$  可能影响细胞释放的外泌体，并引起小鼠骨髓来源的巨噬细胞 (BMDMs) 激活的改变。(A) 当 HepG2 中 IRE1 $\alpha$  的敲低并处于内质网应激状态下富集的外泌体与正常对照组比较，外泌体形态上没有差异；(B) 不同外泌体处理后的 BMDMs 表型不同，当 IRE1 $\alpha$  敲低会造成外泌体促进 M1 型巨噬细胞增加，M2 型巨噬细胞减少。这揭示肝细胞释放的外泌体调控巨噬细胞的激活表型可能依赖 IRE1 $\alpha$ ；(C) QPCR 检测发现巨噬细胞中 *TAK1* 的基因表达升高，这提示 IRE1 $\alpha$  敲低可能改变了外泌体携带的 miRNA，解除了对 *TAK1* 的抑制，从而促进 M1 型巨噬细胞的激活。

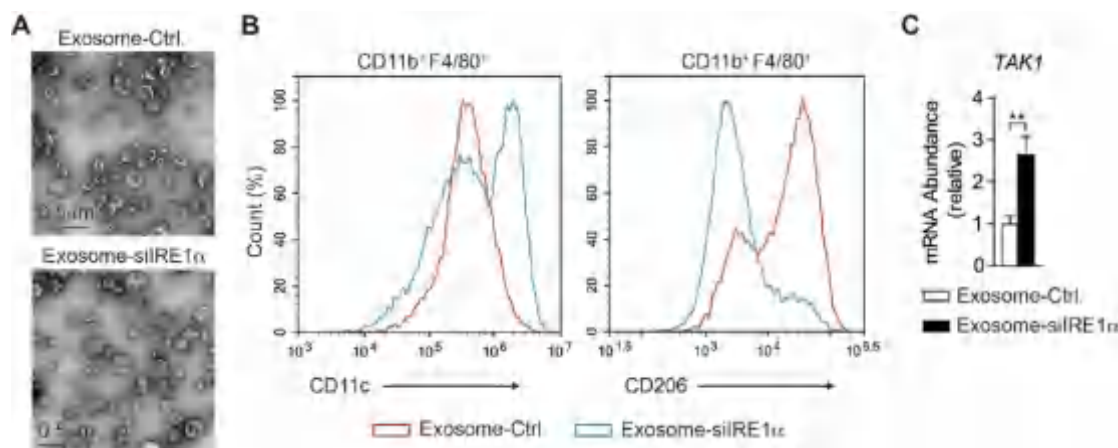


图 5. 外泌体及巨噬细胞激活表型

HepG2 细胞通过转染 siRNA 对 IRE1 $\alpha$  进行敲低，并加以 tunicamycin (Tm, 10 ng/ml) 处理，收集细胞培养上清处理小鼠骨髓来源的巨噬细胞 (BMDMs)。(A) 外泌体的形态学电镜检测；(B) 流式细胞术检测 BMDMs 中 CD11c 和 CD206 指标情况；(C) BMDMs 中 *TAK1* 基因表达水平。

2. 工作条件 (包括已具备的实验条件, 尚缺少的实验条件和拟解决的途径, 包括利用国家实验室、国家重点实验室和部门重点实验室等研究基地的计划与落实情况);

申请人目前所在单位具备成熟的生理学和分子细胞生物学研究条件, 包括开展分子克隆、细胞培养与转染、报告基因技术、实时定量 PCR、各种生化和免疫组化技术、原代细胞分离技术、动物实验操作等, 同时也有优秀的学术环境和基础设施条件。

在生物实验技术平台方面, 仪器设备配置齐全, 其中包括生物超净工作台、实时定量 PCR 仪、荧光显微镜、低温冰箱、CO<sub>2</sub> 培养箱、荧光分光光度计、荧光酶标仪、台式高速离心机、Beckman 高速离心机、IVIS Lumina 活体动物体内成像系统、BD 流式细胞仪、倒置荧光显微镜、激光扫描共聚焦显微镜系统、高通量荧光 PCR 仪、凝胶成像系统、NanoDrop2000c 蛋白核酸微量检测仪、高通量组织研磨器等大型仪器设备。

申请人所在单位能提供了良好的科研支撑系统和先进的仪器设备平台。若获得此次基金委基金资助, 有结构合理的科研队伍和先进的仪器设备支撑, 申请人有信心圆满完成研究任务。



3. 正在承担的与本项目相关的科研项目情况（申请人和项目组主要参与者正在承担的与本项目相关的科研项目情况，包括国家自然科学基金的项目和国家其他科技计划项目，要注明项目的名称和编号、经费来源、起止年月、与本项目的关系及负责的内容等）；

无

4. 完成国家自然科学基金项目情况（对申请人负责的前一个已结题科学基金项目（项目名称及批准号）完成情况、后续研究进展及与本申请项目的关系加以详细说明。另附该已结题项目研究工作总结摘要（限 500 字）和相关成果的详细目录）。

无

### （三）其他需要说明的问题

1. 申请人同年申请不同类型的国家自然科学基金项目情况（列明同年申请的其他项目的项目类型、项目名称信息，并说明与本项目之间的区别与联系）。

申请人同年申请项目情况说明：

青年科学基金项目：GDF15 在内质网应激 IRE1 $\alpha$ -XBP1 通路促进肝癌发生发展中的作用机制研究。此项目旨在研究内质网应激感应蛋白 IRE1 $\alpha$ 通过 XBP1 可能直接调控 GDF15 表达在肝癌发生中的作用及分子机制，为阐明肝癌的分子病理学机制提供理论基础。与本项目有理论层面的相关性，但以 GDF15 在肝癌发生过程中的功能为研究方向，IRE1 $\alpha$ 对 GDF15 的调控机制为主题，因此在研究内容和拟解决的关键科学问题方面与本项目无重叠。

2. 具有高级专业技术职务（职称）的申请人或者主要参与者是否存在同年申请或者参与申请国家自然科学基金项目的单位不一致的情况；如存在上述情况，列明所涉及人员的姓名，申请或参与申请的其他项目的项目类型、项目名称、单位名称、上述人员在该项目中是申请人还是参与者，并说明单位不一致原因。

无

3. 具有高级专业技术职务（职称）的申请人或者主要参与者是





否存在与正在承担的国家自然科学基金项目的单位不一致的情况；如存在上述情况，列明所涉及人员的姓名，正在承担项目的批准号、项目类型、项目名称、单位名称、起止年月，并说明单位不一致原因。

无

4. 其他。

NSFC 2019





## 吴颖 简历

浙江省中医药研究院，中西医结合肿瘤研究所，副研究员

教育经历（从大学本科开始，按时间倒序排序；请列出攻读研究生学位阶段导师姓名）：

(1) 2013.9 - 2017.7, 中国科学院大学, 生物化学与分子生物学, 博士, 导师：刘勇

(2) 2011.9 - 2013.7, 中国科学院大学, 生物化学与分子生物学, 硕士, 导师：刘勇

(3) 2007.9 - 2011.7, 浙江大学, 生物医学工程, 学士, 导师：

科研与学术工作经历（按时间倒序排序；如为在站博士后研究人员或曾有博士后研究经历，请列出合作导师姓名）：

(1) 2018.9-至今, 浙江省中医药研究院, 中西医结合肿瘤研究所, 副研究员

曾使用其他证件信息（申请人应使用唯一身份证件申请项目，曾经使用其他身份证件作为申请人或主要参与者获得过项目资助的，应当在此列明）：

主持或参加科研项目（课题）情况（按时间倒序排序）：

无

代表性研究成果和学术奖励情况

（请注意：①投稿阶段的论文不要列出；②对期刊论文：应按照论文发表时作者顺序列出全部作者姓名、论文题目、期刊名称、发表年代、卷（期）及起止页码（摘要论文请加说明）；③对会议论文：应按照论文发表时作者顺序列出全部作者姓名、论文题目、会议名称（或会议论文集名称及起止页码）、会议地址、会议时间；④应在论文作者姓名后注明第一/通讯作者情况：所有共同第一作者均加注上标“#”字样，通讯作者及共同通讯作者均加注上标“\*”字样，唯一第一作者且非通讯作者无需加注；⑤所有代表性研究成果和学术奖励中本人姓名加粗显示。）

按照以下顺序列出：①代表性论著（包括论文与专著，合计5项以内）；②论著之外的代表性研究成果和学术奖励（合计10项以内）。

### 一、代表性论著

(1) **Wu Ying<sup>(#)</sup>**; Shan Bo<sup>(#)</sup>; Dai Jianli<sup>(#)</sup>; Xia Zhixiong; Cai Jie; Chen Tianwei; Lv Songya; Feng Yuxiong; Zheng Ling; Wang Yan; Liu Jianfeng; Fang Jing; Xie Dong; Rui Liangyou; Liu Jianmiao; Liu Yong<sup>(\*)</sup>, **Dual role for**



inositol-requiring enzyme 1 $\alpha$  in promoting the development of hepatocellular carcinoma during diet-induced obesity in mice<sup>⑤</sup>, Hepatology, 2018.8, 68(2): 533~546 (期刊论文)

(2) Shan Bo<sup>(#)</sup>; Wang Xiaoxia<sup>(#)</sup>; **Wu Ying**<sup>(#)</sup>; Xu Chi; Xia Zhixiong; Dai Jianli; Shao Mengle; Zhao Feng; He Shengqi; Yang Liu; Zhang Mingliang; Nan Fajun; Li Jia; Liu Jianmiao; Liu Jianfeng; Jia Weiping; Qiu Yifu; Song Baoliang; Han Jing Dong J; Rui Liangyou; Duan Sheng Zhong<sup>(\*)</sup>; Liu Yong<sup>(\*)</sup>, The metabolic ER stress sensor IRE1 $\alpha$  suppresses alternative activation of macrophages and impairs energy expenditure in obesity<sup>⑤</sup>, Nature Immunology, 2017.05, 18(5): 519~529 (期刊论文)

(3) Liu Yang<sup>(#)</sup>; Shao Mengle<sup>(#)</sup>; **Wu Ying**; Yan Cheng; Jiang Shan; Liu Jingnan; Dai Jianli; Yang Liu; Li Jia; Jia Weiping; Rui Liangyou; Liu Yong<sup>(\*)</sup>, Role for the endoplasmic reticulum stress sensor IRE1 $\alpha$  in liver regenerative responses<sup>⑤</sup>, Journal of Hepatology, 2015.03, 62(3): 590~598 (期刊论文)

(4) Shao Mengle<sup>(#)</sup>; Shan Bo<sup>(#)</sup>; Liu Yang; Deng Yiping; Yan Cheng; **Wu Ying**; Mao Ting; Qiu Yifu; Zhou Yubo; Jiang Shan; Jia Weiping; Li Jingya; Li Jia; Rui Liangyou; Yang Liu; Liu Yong<sup>(\*)</sup>, Hepatic IRE1 $\alpha$  regulates fasting-induced metabolic adaptive programs through the XBP1s-PPAR $\alpha$  axis signalling<sup>⑤</sup>, Nature Communications, 2014.03, 5(1): 0~3528 (期刊论文)



## 参与者 简历

李静，浙江省中医药研究院，中西医结合肿瘤研究所，主管药师

**教育经历（从大学本科开始，按时间倒序排序；请列出攻读研究生学位阶段导师姓名）：**

- (1) 2012/09-2016/12，浙江大学，医学院基础医学系，博士，导师：王秀君
- (2) 2009/09-2012/06，哈尔滨医科大学，药学院药学系，硕士，导师：单宏丽
- (3) 2005/09-2009/06，哈尔滨医科大学，药学院药学系，学士

**科研与学术工作经历（按时间倒序排序；如为在站博士后研究人员或曾有博士后研究经历，请列出合作导师姓名）：**

- (1) 2016/12-至今，浙江省中医药研究院，中西医结合肿瘤研究所，主管药师

**曾使用其他证件信息（应使用唯一身份证件申请项目，曾经使用其他身份证件作为申请人或主要参与者获得过项目资助的，应当在此列明）**

无

**主持或参加科研项目（课题）情况（按时间倒序排序）：**

(1) 浙江省自然科学基金青年基金项目，LQ19H030004，萝卜硫素调控Nrf2信号通路预防小鼠炎症性肠病的作用机制研究，2019/1-2021/12，9万元，在研，主持

(2) 国家自然科学基金重大研究计划，91643110，垃圾焚烧厂细颗粒物暴露引发机体氧化-还原稳态失衡的分子机制及毒理效应研究，2017/1-2019/12，90万元，在研，参加

### 代表性研究成果和学术奖励情况

（请注意：①投稿阶段的论文不要列出；②对期刊论文：应按照论文发表时作者顺序列出全部作者姓名、论文题目、期刊名称、发表年代、卷（期）及起止页码（摘要论文请加以说明）；③对会议论文：应按照论文发表时作者顺序列出全部作者姓名、论文题目、会议名称（或会议论文集名称及起止页码）、会议地址、会议时间；④应在论文作者姓名后注明第一/通讯作者情况：所有共同第一作者均加注上标“#”字样，通讯作者及共同通讯作者均加注上标“\*”字样，唯一第一作者且非通讯作者无需加注；⑤所有代表性研究成果和学术奖励中本人姓名加粗显示。）



按照以下顺序列出：

一、代表性论著（包括论文与专著，合计5项以内）；

期刊论文：

(1) **Jing Li**<sup>#</sup>, Hongyan Wang<sup>#</sup>, Zhaohong Zheng<sup>#</sup>, Lin Luo, Peng Wang, Kaihua Liu, Akhileshwar Namani, Zhinong Jiang, Xiu Jun Wang\*, Xiuwen Tang\*, Mkp-1 cross-talks with Nrf2/Ho-1 pathway protecting against intestinal inflammation, Free Radical Biology and Medicine, 2018, 124:541-549

(2) Akhileshwar Namani<sup>#</sup>, **Jing Li**<sup>#</sup>, Xiu Jun Wang\*, Xiuwen Tang\*, A Review of Compounds for Prevention of Colorectal Cancer, Current Pharmacology Reports, 2017, 3(5): 221-231

(3) Lu Wang<sup>#</sup>, Ye Yuan<sup>#</sup>, **Jing Li**, Hequn Ren, Qingxin Cai, Xu Chen, Haihai Liang, Hongli Shan, Zidong Donna Fu, Xu Gao, Yanjie Lv, Baofeng Yang\*, Yan Zhang\*, MicroRNA-1 aggravates cardiac oxidative stress by post-transcriptional modification of the antioxidant network, Cell Stress and Chaperones, 2015, 20(3): 411-420

(4) Yong Zhang<sup>#</sup>, Lihua Sun<sup>#</sup>, Yan Zhang, Haihai Liang, Xuelian Li, Ruijun Cai, Lu Wang, Weijie Du, Ruixue Zhang, **Jing Li**, Zhiguo Wang, Ning Ma, Xidi Wang, Zhimin Du, Baofeng Yang, Xu Gao\*, Hongli Shan\*, Overexpression of microRNA-1 Causes Atrioventricular Block in Rodents, International Journal of Biological Sciences, 2013, 9(5): 455-462

(5) Dan Zhao<sup>#</sup>, Wen-Feng Chu<sup>#</sup>, Ling Wu, **Jing Li**, Qing-Mei Liu, Yan-Jie Lu, Guo-Fen Qiao, Zhi-Guo Wang, Zhi-Ren Zhang\*, Bao-Feng Yang\*, PAF exerts a direct apoptotic effect on the rat H9c2 cardiomyocytes in Ca<sup>2+</sup>-dependent manner, International Journal of Cardiology, 2010, 143(1): 86-93

二、论著之外的代表性研究成果和学术奖励（合计10项以内）。

无



## 参与者 简历

郑小小，浙江省中医药研究院，中西医结合肿瘤研究所，实验员

**教育经历（从大学本科开始，按时间倒序排序；请列出攻读研究生学位阶段导师姓名）：**

(1) 2006/09-2010/06，浙江中医药大学，生物技术专业，学士

**科研与学术工作经历（按时间倒序排序；如为在站博士后研究人员或曾有博士后研究经历，请列出合作导师姓名）：**

(1) 2018/04-至今，浙江省中医药研究院，中西医结合肿瘤研究所，实验员

(2) 2016/11-2018/03，浙江大学，医学院遗传与细胞学系，实验员

(3) 2015/04-2016/10，浙江大学，医学院附属第二医院肿瘤研究所，实验员

(4) 2010/06-2014/12，浙江大学，医学院附属第一医院肝胆外科，实验员

**曾使用其他证件信息（应使用唯一身份证件申请项目，曾经使用其他身份证件作为申请人或主要参与者获得过项目资助的，应当在此列明）**

无

**主持或参加科研项目（课题）情况（按时间倒序排序）：**

无

### 代表性研究成果和学术奖励情况

（请注意：①投稿阶段的论文不要列出；②对期刊论文：应按照论文发表时作者顺序列出全部作者姓名、论文题目、期刊名称、发表年代、卷（期）及起止页码（摘要论文请加以说明）；③对会议论文：应按照论文发表时作者顺序列出全部作者姓名、论文题目、会议名称（或会议论文集名称及起止页码）、会议地址、会议时间；④应在论文作者姓名后注明第一/通讯作者情况：所有共同第一作者均加注上标“#”字样，通讯作者及共同通讯作者均加注上标“\*”字样，唯一第一作者且非通讯作者无需加注；⑤所有代表性研究成果和学术奖励中本人姓名加粗显示。）

按照以下顺序列出：

一、代表性论著（包括论文与专著，合计5项以内）；

期刊论文：

(1) Hu Q<sup>#</sup>, Chen W<sup>#</sup>, Yan T, Ma T, Chen C, Liang C, Zhang Q, Xia X, Liu H,





Zhi X, **Zheng X**, Bai X, Yu X, Liang T\*, NSC 74859 enhances doxorubicin cytotoxicity via inhibition of epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma cells, *Cancer Lett*, 2012, 325(2): 207-213

(2) Liu H<sup>#</sup>, Chen W<sup>#</sup>, Liang C, Chen B, Zhi X, Zhang S, **Zheng X**, Bai X, Liang T\*, WP1130 increases doxorubicin sensitivity in hepatocellular carcinoma cells through usp9x-dependent p53 degradation, *Cancer Lett*, 2015, 361(2): 218-225

(3) Liu R<sup>#</sup>, Lv Y<sup>#</sup>, Tang Y, Wang Y, Chen X, **Zheng X**, Xie S, Cai Y, Yu J\*, Zhang X\*, Eukaryotic translation initiation factor 5A2 regulates the migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells via pathways involving reactive oxygen species, *Oncotarget*, 2016, 7(17): 24348-24360

(4) Zhang Y, Liu Y, Chen H, **Zheng X**, Xie S, Chen W, Ji H, Zheng S\*, TIM-1 attenuates the protection of ischemic preconditioning for ischemia reperfusion injury in liver transplantation. *Am J Transl Res*, 2017, 9(8): 3665-3675

(5) Chen W<sup>#</sup>, Huang Y<sup>#</sup>, Zhang S, **Zheng X**, Xie S, Mao J, Cai Y, Lu X, Hu L, Shen J, Dong Y, Chai K\*, MicroRNA-212 suppresses nonsmall lung cancer invasion and migration by regulating ubiquitin-specific protease-9, *J Cell Biochem*, 2019, 120(4): 6482-6489

## 二、论著之外的代表性研究成果和学术奖励（合计10项以内）。

无





## 参与者 简历

毛佳燕，浙江省中医药研究院，中西医结合肿瘤研究所，实验员

**教育经历（从大学本科开始，按时间倒序排序；请列出攻读研究生学位阶段导师姓名）：**

(1) 2006/09-2010/06，浙江工业大学，生物工程专业，学士

**科研与学术工作经历（按时间倒序排序；如为在站博士后研究人员或曾有博士后研究经历，请列出合作导师姓名）：**

(1) 2018/04-至今，浙江省中医药研究院，中西医结合肿瘤研究所，实验员

(2) 2017/10-2018/03，浙江大学，医学院遗传与细胞学系，实验员

(3) 2012/09-2017/09，浙江大学，医学院附属第一医院肝胆外科，实验员

(4) 2010/07-2012/08，浙江大学，生物技术研究所，实验员

**曾使用其他证件信息（应使用唯一身份证件申请项目，曾经使用其他身份证件作为申请人或主要参与者获得过项目资助的，应当在此列明）**

无

**主持或参加科研项目（课题）情况（按时间倒序排序）：**

无

### 代表性研究成果和学术奖励情况

（请注意：①投稿阶段的论文不要列出；②对期刊论文：应按照论文发表时作者顺序列出全部作者姓名、论文题目、期刊名称、发表年代、卷（期）及起止页码（摘要论文请加以说明）；③对会议论文：应按照论文发表时作者顺序列出全部作者姓名、论文题目、会议名称（或会议论文集名称及起止页码）、会议地址、会议时间；④应在论文作者姓名后注明第一/通讯作者情况：所有共同第一作者均加注上标“#”字样，通讯作者及共同通讯作者均加注上标“\*”字样，唯一第一作者且非通讯作者无需加注；⑤所有代表性研究成果和学术奖励中本人姓名加粗显示。）

按照以下顺序列出：

一、代表性论著（包括论文与专著，合计5项以内）；

期刊论文：

(1) Lv Y<sup>#</sup>, Liu R<sup>#</sup>, Xie S, Zheng X, **Mao J**, Cai Y, Chen W<sup>\*</sup>,



Calcein-acetoxymethyl ester enhances the antitumor effects of doxorubicin in nonsmall cell lung cancer by regulating the TopBP1/p53RR pathway, *Anticancer Drugs*, 2017, 28(8): 861-868

(2) Zhou Q<sup>#</sup>, Tu C<sup>#</sup>, Shao C<sup>\*</sup>, Wang W, Zhu J, Cai Y, **Mao J**, Chen W<sup>\*</sup>. GC7 blocks epithelial-mesenchymal transition and reverses hypoxia-induced chemotherapy resistance in hepatocellular carcinoma cells, *Am J Transl Res*, 2017, 9(5): 2608-2617

(3) Chen W<sup>#\*</sup>, Huang Y<sup>#</sup>, Zhang S, Zheng X, Xie S, **Mao J**, Cai Y, Lu X, Hu L, Shen J, Dong Y, Chai K<sup>\*</sup>, MicroRNA-212 suppresses nonsmall lung cancer invasion and migration by regulating ubiquitin-specific protease-9, *J Cell Biochem*, 2019, 120(4): 6482-6489

## 二、论著之外的代表性研究成果和学术奖励（合计10项以内）。

无



## 参与者 简历

章淑芬，浙江省中医药研究院，中西医结合肿瘤研究所，实验员

**教育经历（从大学本科开始，按时间倒序排序；请列出攻读研究生学位阶段导师姓名）：**

(1) 2007/09-2011/06，浙江中医药大学，生物技术专业，学士

**科研与学术工作经历（按时间倒序排序；如为在站博士后研究人员或曾有博士后研究经历，请列出合作导师姓名）：**

(1) 2018/04-至今，浙江省中医药研究院，中西医结合肿瘤研究所，实验员

(2) 2017/05-2018/03，浙江大学，医学院遗传与细胞学系，实验员

(3) 2011/07-2017/04，浙江大学，医学院附属第一医院肝胆外科，实验员

**曾使用其他证件信息（应使用唯一身份证件申请项目，曾经使用其他身份证件作为申请人或主要参与者获得过项目资助的，应当在此列明）**

无

**主持或参加科研项目（课题）情况（按时间倒序排序）：**

无

### 代表性研究成果和学术奖励情况

（请注意：①投稿阶段的论文不要列出；②对期刊论文：应按照论文发表时作者顺序列出全部作者姓名、论文题目、期刊名称、发表年代、卷（期）及起止页码（摘要论文请加以说明）；③对会议论文：应按照论文发表时作者顺序列出全部作者姓名、论文题目、会议名称（或会议论文集名称及起止页码）、会议地址、会议时间；④应在论文作者姓名后注明第一/通讯作者情况：所有共同第一作者均加注上标“#”字样，通讯作者及共同通讯作者均加注上标“\*”字样，唯一第一作者且非通讯作者无需加注；⑤所有代表性研究成果和学术奖励中本人姓名加粗显示。）

按照以下顺序列出：

一、代表性论著（包括论文与专著，合计5项以内）；

期刊论文：

(1) Fu P<sup>#</sup>, Du F<sup>#</sup>, Liu Y<sup>#</sup>, Yao M, **Zhang S**, Zheng X, Zheng S<sup>\*</sup>, WP1130 increases cisplatin sensitivity through inhibition of usp9x in estrogen



receptor-negative breast cancer cells, Am J Transl Res, 2017, 9(4): 1783-1791

(2) Lv Y<sup>#</sup>, Huo Y<sup>#</sup>, Yu X, Liu R, **Zhang S**, Zheng X, Zhang X, TopBP1 contributes to the chemoresistance in non-small cell lung cancer through upregulation of p53, Drug Des Devel Ther, 2016, 10: 3053-3064

(3) Liu H<sup>#</sup>, Chen W<sup>#</sup>, Liang C, Chen B, Zhi X, **Zhang S**, Zheng X, Bai X, Liang T<sup>\*</sup>, WP1130 increases doxorubicin sensitivity in hepatocellular carcinoma cells through usp9x-dependent p53 degradation, Cancer Lett, 2015, 361(2): 218-225

## 二、论著之外的代表性研究成果和学术奖励（合计10项以内）。

无

NSFC 2019



## 参与者 简历

谢尚志，浙江省中医药研究院，中西医结合肿瘤研究所，实验员

**教育经历（从大学本科开始，按时间倒序排序；请列出攻读研究生学位阶段导师姓名）：**

(1) 2007/09-2011/06，浙江中医药大学，生物技术专业，学士

**科研与学术工作经历（按时间倒序排序；如为在站博士后研究人员或曾有博士后研究经历，请列出合作导师姓名）：**

(1) 2018/04-至今，浙江省中医药研究院，中西医结合肿瘤研究所，实验员

(2) 2016/11-2018/03，浙江大学，医学院遗传与细胞学系，实验员

(3) 2015/04-2016/10，浙江大学，医学院附属第二医院肿瘤研究所，实验员

(4) 2011/06-2014/12，浙江大学，医学院附属第一医院肝胆外科，实验员

**曾使用其他证件信息（应使用唯一身份证件申请项目，曾经使用其他身份证件作为申请人或主要参与者获得过项目资助的，应当在此列明）**

无

**主持或参加科研项目（课题）情况（按时间倒序排序）：**

无

### 代表性研究成果和学术奖励情况

（请注意：①投稿阶段的论文不要列出；②对期刊论文：应按照论文发表时作者顺序列出全部作者姓名、论文题目、期刊名称、发表年代、卷（期）及起止页码（摘要论文请加以说明）；③对会议论文：应按照论文发表时作者顺序列出全部作者姓名、论文题目、会议名称（或会议论文集名称及起止页码）、会议地址、会议时间；④应在论文作者姓名后注明第一/通讯作者情况：所有共同第一作者均加注上标“#”字样，通讯作者及共同通讯作者均加注上标“\*”字样，唯一第一作者且非通讯作者无需加注；⑤所有代表性研究成果和学术奖励中本人姓名加粗显示。）

按照以下顺序列出：

一、代表性论著（包括论文与专著，合计5项以内）；

期刊论文：

(1) Lv Y<sup>#</sup>, Liu R<sup>#</sup>, **Xie S**, Zheng X, Mao J, Cai Y, Chen W<sup>\*</sup>,



Calcein-acetoxymethyl ester enhances the antitumor effects of doxorubicin in nonsmall cell lung cancer by regulating the TopBP1/p53RR pathway, *Anticancer Drugs*, 2017, 28(8): 861-868

(2) Sun X<sup>#</sup>, Zhang Q<sup>#</sup>, Chen W, Hu Q, Lou Y, Fu Q, Zhang J, Chen Y, Ye L, Wang Y, **Xie S**, Hu L, Liang T, Bai X\*, Hook1 inhibits malignancy and epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma, *Tumour Biol*, 2017, 39(7): 1010428317711098

(3) Liu R<sup>#</sup>, Lv Y<sup>#</sup>, Tang Y, Wang Y, Chen X, Zheng X, **Xie S**, Cai Y, Yu J\*, Zhang X\*, Eukaryotic translation initiation factor 5A2 regulates the migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells via pathways involving reactive oxygen species, *Oncotarget*, 2016, 7(17): 24348-24360

(4) Zhang Y, Liu Y, Chen H, Zheng X, **Xie S**, Chen W, Ji H, Zheng S\*, TIM-1 attenuates the protection of ischemic preconditioning for ischemia reperfusion injury in liver transplantation, *Am J Transl Res*, 2017, 9(8): 3665-3675

(5) Bai X<sup>#</sup>, Zhang Q<sup>#</sup>, Ye L, Hu Q, Fu Q, Zhi X, Su W, Su R, Ma T, Chen W, **Xie S**, Chen C, Liang T\*, Inhibition of protein phosphatase 2A enhances cytotoxicity and accessibility of chemotherapeutic drugs to hepatocellular carcinomas, *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(8): 2062-2072

## 二、论著之外的代表性研究成果和学术奖励（合计10项以内）。

无





## 附件信息

序号	附件名称	备注	附件类型
1	Hepatology	第一作者 IF=13.246	代表性论著
2	Nature Immunology	共同第一作者 IF= 21.506	代表性论著
3	Journal of Hepatology	本人排名：3/12 IF= 12.486	代表性论著
4	Nature Communication	本人排名：6/16 IF= 12.124	代表性论著
5	实验动物福利伦理		其他
6	临床标本医学伦理		其他

NSFC 2019



项目名称： 肝癌细胞内质网应激感应分子IRE1  $\alpha$  调控微环境巨噬细胞表型转化的作用和机制研究  
资助类型： 面上项目  
申请代码： H1604. 肿瘤免疫

### 国家自然科学基金项目申请人和参与者公正性承诺书

本人**在此郑重承诺**：严格遵守中共中央办公厅、国务院办公厅《关于进一步加强科研诚信建设的若干意见》规定，所申报材料和相关内容真实有效，不存在违背科研诚信要求的行为；在国家自然科学基金项目申请、评审和执行全过程中，恪守职业规范和科学道德，遵守评审规则和工作纪律，杜绝以下行为：

- (一) 抄袭、剽窃他人科研成果或者伪造、篡改研究数据、研究结论；
- (二) 购买、代写、代投论文，虚构同行评议专家及评议意见；
- (三) 违反论文署名规范，擅自标注或虚假标注获得科技计划等资助；
- (四) 购买、代写申请书；弄虚作假，骗取科技计划项目、科研经费以及奖励、荣誉等；
- (五) 在项目申请书中以高指标通过评审，在项目计划书中故意篡改降低相应指标；
- (六) 以任何形式打听尚未公布的评审专家名单及其他评审过程中的保密信息；

(七) 本人或委托他人通过各种方式及各种途径联系有关专家进行请托、游说，违规到评审会议驻地游说评审专家和工作人员、询问评审或尚未正式向社会公布的信息等干扰评审或可能影响评审公正性的活动；

(八) 向评审工作人员、评审专家等提供任何形式的礼品、礼金、有价证券、支付凭证、商业预付卡、电子红包，或提供宴请、旅游、娱乐健身等任何可能影响评审公正性的活动；

- (九) 其他违反财经纪律和相关管理规定的行为。

如违背上述承诺，本人愿接受国家自然科学基金委员会和相关部门做出的各项处理决定，包括但不限于撤销科学基金资助项目，追回项目资助经费，向社会通报违规情况，取消一定期限国家自然科学基金项目申请资格，记入科研诚信严重失信行为数据库以及接受相应的党纪政纪处理等。

编号	姓名 / 工作单位名称 (应与加盖公章一致) / 证件号码 / 每年工作时间 (月)	签字
1	吴颖 / 浙江省中医药研究院 / 3*****3 / 10	
2	李静 / 浙江省中医药研究院 / 2*****9 / 6	
3	汤悦笑 / 浙江大学 / 3*****2 / 10	
4	栾晓睿 / 浙江大学 / 3*****1 / 10	
5	张金燕 / 浙江大学 / 3*****9 / 10	
6	郑小小 / 浙江省中医药研究院 / 3*****8 / 6	
7	毛佳燕 / 浙江省中医药研究院 / 3*****8 / 6	
8	章淑芬 / 浙江省中医药研究院 / 3*****8 / 8	
9	谢尚志 / 浙江省中医药研究院 / 3*****6 / 8	
10		



项目名称： 肝癌细胞内质网应激感应分子IRE1  $\alpha$  调控微环境巨噬细胞表型转化的作用和机制研究  
资助类型： 面上项目  
申请代码： H1604. 肿瘤免疫

### 国家自然科学基金项目申请单位公正性承诺书

本单位依据国家自然科学基金项目指南的要求，严格履行法人负责制，**在此郑重承诺：**本单位已就所申请材料内容的真实性和完整性进行审核，不存在违背中共中央办公厅、国务院办公厅《关于进一步加强科研诚信建设的若干意见》规定和其他科研诚信要求的行为，申请材料符合《中华人民共和国保守国家秘密法》和《科学技术保密规定》等相关法律法规，在项目申请和评审活动全过程中，遵守有关评审规则和工作纪律，杜绝以下行为：

（一）采取贿赂或变相贿赂、造假、剽窃、故意重复申报等不正当手段获取国家自然科学基金项目申请资格；

（二）以任何形式打听未公开的项目评审信息、评审专家信息及其他评审过程中的保密信息，干扰评审专家的评审工作；

（三）组织或协助项目团队向评审工作人员、评审专家等提供任何形式的礼品、礼金、有价证券、支付凭证、商业预付卡、电子红包等；宴请评审组织者、评审专家，或向评审组织者、评审专家提供旅游、娱乐健身等任何可能影响科学基金评审公正性的活动；

（四）包庇、纵容项目团队虚假申报项目，甚至骗取国家自然科学基金项目；

（五）包庇、纵容项目团队，甚至帮助项目团队采取“打招呼”等方式，影响科学基金项目评审的公正性；

（六）在申请书中以高指标通过评审，在计划书中故意篡改降低相应指标；

（七）其他违反财经纪律和相关管理规定的行为。

如违背上述承诺，本单位愿接受国家自然科学基金委员会和相关部门做出的各项处理决定，包括但不限于停拨或核减经费，追回项目经费，取消一定期限国家自然科学基金项目申请资格，记入科研诚信严重失信行为数据库以及主要责任人接受相应党纪政纪处理等。

依托单位公章：

日期： 年 月 日

合作研究单位公章：

日期： 年 月 日

合作研究单位公章：

日期： 年 月 日

# 浙江省卫生健康委员会文件

浙卫发〔2019〕52号

---

## 浙江省卫生健康委员会关于下达 2020年度浙江省中医药科技计划的通知

各市卫生健康委，有关高等院校，省级医疗卫生单位：

2020年度浙江省中医药科技计划经专家评审已经确定，现予下达。

本次计划包括中医药现代化专项项目、中医药重点研究项目、中医药科学研究基金项目、中医药优秀青年人才基金项目、中医药适宜技术培育项目。请各项目承担单位和主管部门严格按照我省中医药科技计划项目管理的有关要求，认真做好项目实施和管理，定期将研究计划执行及进展情况报省中医药管理局，并保证配

套经费及时到位，专款专用，确保研究任务的完成。

- 附件：1. 2020 年度浙江省中医药现代化专项项目  
2. 2020 年度浙江省中医药重点研究项目  
3. 2020 年度浙江省中医药科学研究基金项目  
4. 2020 年度浙江省中医药优秀青年人才基金项目  
5. 2020 年度浙江省中医药适宜技术培育项目



（信息公开形式：主动公开）

附件 1

## 2020 年度浙江省中医药现代化专项项目

序号	项目编号	项目名称	承担单位	项目负责人	研究起止时间
1	2020ZX001	六味地黄丸在高风险 IgA 肾病进展中的临床疗效与相关分子机制研究	浙江省人民医院	何 强	2020 年 1 月-2023 年 12 月
2	2020ZX002	《浙派中医》系列研究丛书编撰工程	浙江省立同德医院	江凌圳	2020 年 1 月-2023 年 12 月
3	2020ZX003	抑肺饮延缓非小细胞肺癌 TKI 耐药的临床疗效及其免疫机制研究	浙江省立同德医院	柴可群	2020 年 1 月-2023 年 12 月
4	2020ZX004	新“浙八味”中药材培育品种三叶青和前胡的道地性和规范化种植示范研究	浙江省立同德医院	浦锦宝	2020 年 1 月-2023 年 12 月
5	2020ZX005	基于肠道菌群-中医证型相关性分析的湿热蕴结型结直肠癌诊疗方案研究	浙江中医药大学	张光霁	2020 年 1 月-2023 年 12 月
6	2020ZX006	浙江道地药材象贝的道地性研究及种植技术集成示范推广	浙江中医药大学	李昌煜	2020 年 1 月-2023 年 12 月
7	2020ZX007	淋巴瘤中西医结合优化治疗方案的建立及疗效评价研究	浙江省中医院	沈建平	2020 年 1 月-2023 年 12 月



8	2020ZX008	中医辨治系统性红斑狼疮的前瞻性队列研究	浙江中医药大学附属第二医院	王新昌	2020年1月-2023年12月
9	2020ZX009	“瘀毒致变”论骨质疏松性骨折及益气温经方干预检测的临床开发研究	浙江中医药大学附属第二医院	史晓林	2020年1月-2023年12月
10	2020ZX010	腰椎间盘突出症中医外治法的作用机理与临床方案优化研究	浙江中医药大学附属第三医院	高祥福	2020年1月-2023年12月
11	2020ZX011	卒中后吞咽障碍/认知障碍的中医康复研究	浙江中医药大学附属第三医院	马睿杰	2020年1月-2023年12月
12	2020ZX012	重度抑郁症中西医结合治疗方案优化及评价研究	浙江大学医学院附属邵逸夫医院	陈 炜	2020年1月-2023年12月
13	2020ZX013	中医辨证治疗失眠对抑郁症预防及早期干预的研究	杭州市中医院	张永华	2020年1月-2023年12月
14	2020ZX014	经典名方（越鞠丸）治疗抑郁症的方案优化及评价	杭州胡庆余堂药业有限公司	陈 炜	2020年1月-2023年12月

附件 2

## 2020 年度浙江省中医药重点研究项目

序号	项目编号	项目名称	承担单位	项目负责人	研究起止时间
1	2020ZZ001	针刺治疗帕金森病睡眠障碍对睡眠结构的改善作用研究	浙江医院	金肖青	2019 年 9 月-2022 年 8 月
2	2020ZZ002	基于“肺与大肠相表里”研究肠道中 Claudin-4 蛋白在参附注射液保护失血性休克急性肺损伤中的作用	浙江省人民医院	郑悦亮	2019 年 9 月-2022 年 8 月
3	2020ZZ003	清肺口服液治疗放射性肺炎的作用研究及制剂开发	浙江省肿瘤医院	黄 萍	2019 年 9 月-2022 年 8 月
4	2020ZZ004	益胃饮调控胃癌肝脏转移前灶形成从而抑制肝转移的作用及其机制研究	浙江省立同德医院	陈 伟	2019 年 9 月-2022 年 8 月
5	2020ZZ005	双靶向癌基因 STAT3 和 $\beta$ -catenin 的中药抗胃癌活性成分的发现与分子机制研究	浙江中医药大学	覃江江	2019 年 9 月-2022 年 8 月
6	2020ZZ006	基于真实世界实用性随机对照研究评价中医序贯治疗 RA 的临床疗效	浙江中医药大学	谢志军	2019 年 9 月-2022 年 8 月
7	2020ZZ007	国医大师经验方枳黄膏对痔术后肛管直肠黏膜修复的临床多中心研究及其机制初探	浙江省中医院	张 烁	2019 年 9 月-2022 年 8 月
8	2020ZZ008	益气养阴祛瘀法治疗不同阶段 IgA 肾病的疗效评价及相关机制研究	浙江省中医院	鲁科达	2019 年 9 月-2022 年 8 月

9	2020ZZ009	治未病干预促进痰湿质糖耐量异常人群成功老龄化的效果研究	浙江省中医院	黄琦	2019年9月-2022年8月
10	2020ZZ010	参苓白术散通过肠道菌群-fMLP-中性粒细胞轴改善UC脾虚湿热证机制与临床研究	浙江中医药大学附属第二医院	刘英超	2019年9月-2022年8月
11	2020ZZ011	基于中医辨证的虚拟现实技术对心血管重症的干预研究	浙江中医药大学附属第二医院	黄抒伟	2019年9月-2022年8月
12	2020ZZ012	基于PI3K/Akt/mTOR通路调控自噬探讨冠心宁片在肺血栓栓塞症中的作用及机制	浙江中医药大学附属第二医院	李跃兵	2019年9月-2022年8月
13	2020ZZ013	基于类器官的参麦注射液对于结直肠癌治疗方案优化的应用研究	浙江大学医学院附属第一医院	滕理送	2019年9月-2022年8月
14	2020ZZ014	基于circRNA-miRNA共表达网络的卵巢癌紫杉醇耐药机制及传统中药姜黄提取物姜黄素的干预研究	浙江大学医学院附属妇产科医院	傅云峰	2019年9月-2022年8月
15	2020ZZ015	浙江中医药发展和传播研究	浙江省中医药学会	王晓鸣	2019年9月-2022年8月
16	2020ZZ016	浙江栽培桑黄质量安全性评价及在肾脏病防治中的综合应用研究	杭州市中医院	杨汝春	2019年9月-2022年8月
17	2020ZZ017	基于医患友好理念的县域医共体创新服务模式探索	桐庐县中医院	刘柏洪	2019年9月-2022年8月
18	2020ZZ018	宽胸气雾剂改善冠脉血流与心肌灌注的精准评估及临床转化研究	宁波市第一医院	王胜煌	2019年9月-2022年8月

附件 3

## 2020 年度浙江省中医药科学研究基金项目（A 类）

序号	项目编号	项目名称	承担单位	项目负责人	研究起止时间
1	2020ZA001	基于软骨细胞 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路探讨肖鲁伟经验方补肾活血方抗骨质疏松治疗机理	浙江医院	瞿杭波	2019 年 9 月-2022 年 8 月
2	2020ZA002	基于“微生物-肠-脑轴”理论观察针刺对 MCI 的临床疗效及作用机制研究	浙江医院	诸剑芳	2019 年 9 月-2022 年 8 月
3	2020ZA003	“滋水涵木”法针刺治疗气郁化火型广泛性焦虑障碍的临床研究	浙江医院	吴万振	2019 年 9 月-2022 年 9 月
4	2020ZA004	经皮督脉电针刺激对脊髓损伤慢性期患者直立耐受性的生理效应研究	浙江医院	李 琳	2019 年 9 月-2022 年 8 月
5	2020ZA005	红景天苷载入多孔义眼座促快速血管化的研究	浙江省人民医院	贺金晶	2019 年 9 月-2022 年 8 月
6	2020ZA006	三七总皂甙经 Sortilin-ABCA1 轴调节泡沫细胞形成和机制研究	浙江省人民医院	郑建雷	2019 年 9 月-2022 年 8 月
7	2020ZA007	桑黄多糖通过调控线粒体自噬和内质网自噬抑制甲状腺乳头状癌转移的分子机制	浙江省人民医院	虞 昆	2019 年 9 月-2022 年 6 月
8	2020ZA008	自创“通腑和胃”加减方治疗术后胃排空障碍的临床探索及机制研究	浙江省人民医院	张宇华	2019 年 9 月-2022 年 8 月
9	2020ZA009	DT1 与 rs-fMRI 评价针灸疗法对轻度认知功能障碍疗效价值的临床研究	浙江省人民医院	徐建国	2019 年 9 月-2022 年 8 月

10	2020ZA010	益气活血通络方调节经ADMA介导的EndMT水平防治动静脉内瘘腔内血管成形术后再狭窄的临床研究	浙江省人民医院	蒋欣欣	2019年9月-2022年8月
11	2020ZA011	基于CT纹理分析法评估中西医结合治疗局部晚期胰腺癌(LAPC)疗效的研究	浙江省人民医院	林春苗	2019年9月-2022年12月
12	2020ZA012	红景天苷通过PI3K/Akt诱导HIF-1 $\alpha$ 表达对急性一氧化碳中毒心肌损伤的保护作用及机制研究	浙江省人民医院	李刚	2019年9月-2022年8月
13	2020ZA013	蛙式扳法结合核心锻炼治疗骶髂关节紊乱临床研究	浙江省人民医院	舒剑锋	2019年9月-2022年8月
14	2020ZA014	消癥软肝方联合索拉非尼对中晚期原发性肝癌介入治疗影响的临床研究	浙江省人民医院	刘杰	2019年9月-2022年8月
15	2020ZA015	醒神通窍针法对卒中后失语症患者的治疗作用及机制研究	浙江省人民医院	叶青	2019年9月-2022年12月
16	2020ZA016	类风湿关节炎(RA)中西医结合临床治疗方案的优化研究	浙江省人民医院	应振华	2019年9月-2022年12月
17	2020ZA017	安宫牛黄丸通过Nrf2/ARE信号通路对感染性休克保护作用的研究	浙江省人民医院	黄晓军	2019年9月-2022年8月
18	2020ZA018	中药联合肠内免疫营养对化疗所致肠黏膜屏障功能损伤的修复作用研究	浙江省肿瘤医院	陆怡	2019年9月-2022年8月
19	2020ZA019	理气活血栓剂对持续性高危型HPV感染的治疗疗效及作用机制的研究	浙江省肿瘤医院	闻强	2019年9月-2022年12月
20	2020ZA020	槐耳清膏通过Ndr3/Mdm2/p53信号轴靶向抑制胃癌侵袭转移的机制研究	浙江省肿瘤医院	俞鹏飞	2019年9月-2022年8月
21	2020ZA021	基于CysLTs/CysLT1通路研究黄芩苷抗放射性肺损伤的机制	浙江省肿瘤医院	周霞	2019年9月-2022年8月
22	2020ZA022	天台乌药提取物防治奥沙利铂诱导的大鼠肝损伤的研究	浙江省肿瘤医院	金望迅	2019年9月-2022年8月

23	2020ZA023	益气化痰法在贝伐珠单抗治疗肺癌引起的药物相关性蛋白尿的应用研究	浙江省肿瘤医院	邵 岚	2019 年 9 月-2022 年 8 月
24	2020ZA024	津力达颗粒治疗气阴两虚型 2 型糖尿病轻度认知功能障碍的疗效及安全性研究	浙江省立同德医院	李宏春	2019 年 9 月-2022 年 8 月
25	2020ZA025	基于名老中医经验的内外合治硼替佐米致骨髓瘤麻痹性肠梗阻临床研究	浙江省立同德医院	任 莉	2019 年 9 月-2022 年 8 月
26	2020ZA026	半夏干姜散外敷神阙穴对骨折患者术后使用静脉自控镇痛泵引起胃肠道反应的疗效观察	浙江省立同德医院	蒋 勃	2019 年 9 月-2022 年 8 月
27	2020ZA027	天麻钩藤饮治疗人早发型子痫前期及其机制研究	浙江省立同德医院	金美媛	2019 年 9 月-2022 年 8 月
28	2020ZA028	患肌理论指导下肌腹扬刺法治疗桡骨茎突狭窄性腱鞘炎的疗效观察	浙江省立同德医院	杜 嘉	2019 年 9 月-2022 年 8 月
29	2020ZA029	陈永灿“简易名方”临证经验的整理研究	浙江省立同德医院	马凤岐	2019 年 9 月-2022 年 8 月
30	2020ZA030	三黄漱口液通过调节 TLR4-NF- $\kappa$ B 通路抑制牙周炎发生发展的机制研究	浙江省立同德医院	徐俊峰	2019 年 9 月-2022 年 8 月
31	2020ZA031	联氨基姜黄素对皮肤鳞状细胞癌模型小鼠皮肤/肠道微生态结构的治疗作用及机制研究	浙江省立同德医院	尤 其	2019 年 9 月-2022 年 8 月
32	2020ZA032	基于专题数据库灸法文献内容挖掘和知识图谱研究	浙江中医药大学	马小琴	2019 年 9 月-2021 年 8 月
33	2020ZA033	基于 Nek7-NLRP3 信号通路探讨解毒祛瘀滋阴方治疗系统性红斑狼疮的作用机制	浙江中医药大学	刘文洪	2019 年 9 月-2022 年 9 月
34	2020ZA034	升阳举陷法艾灸在肾阳虚型压力性尿失禁老年女性患者中的应用研究	浙江省中医院	方桂珍	2019 年 9 月-2021 年 12 月
35	2020ZA035	名老中医肖鲁伟经验方一补肾活血方通过 TGF- $\beta$ /Smads 信号调控软骨细胞葡萄糖代谢干预关节软骨退变的机制研究	浙江省中医院	王萍儿	2019 年 9 月-2022 年 8 月



36	2020ZA036	乳房协同足部反射区辨位点揉改善郁滞期乳腺炎的作用研究	浙江省中医院	裘张利	2019年9月-2022年8月
37	2020ZA037	俞原配穴吴茱萸穴位贴敷在脾胃虚寒型功能性消化不良上腹痛综合征中的应用价值	浙江省中医院	杨丹华	2019年9月-2021年8月
38	2020ZA038	马钱子胶囊通过mTORC1调控滤泡调节性T细胞治疗重症肌无力大鼠的机制研究	浙江省中医院	蒋旭宏	2019年9月-2022年8月
39	2020ZA039	补肾活血方增强m6A甲基化修饰Sox9促进干细胞修复软骨损伤的机制研究	浙江省中医院	周 莉	2019年9月-2022年8月
40	2020ZA040	败酱草总皂苷联合西妥昔单抗抑制结肠癌侵袭转移的研究	浙江省中医院	裘生梁	2019年9月-2022年12月
41	2020ZA041	基于代谢组学差异探讨益气健脾方治疗酒精性肝病的作用靶点及机制	浙江省中医院	上官醉飞	2019年9月-2022年8月
42	2020ZA042	名中医经验方治疗儿童性早熟的机制研究	浙江省中医院	郑月琳	2019年9月-2022年8月
43	2020ZA043	推拿科名老中医沈景允主任学术经验总结	浙江省中医院	黄 钦	2019年9月-2021年9月
44	2020ZA044	基于数据挖掘技术研究罗秀素名中医辨证治疗急性白血病（Acute Leukemia, AL）的学术经验	浙江省中医院	庄海峰	2019年9月-2022年8月
45	2020ZA045	基于柯氏模型的中医医院中级职称护理人员中医护理培训体系的构建	浙江省中医院	包云春	2019年9月-2022年8月
46	2020ZA046	黄芪激活 Sirt1 介导的线粒体融合保护心脏 I/R 损伤的作用机制研究	浙江省中医院	黄海军	2019年9月-2022年8月
47	2020ZA047	结直肠癌中医证型与肠道菌群的辨证体系构建临床研究	浙江省中医院	黄大未	2019年9月-2022年8月
48	2020ZA048	基于数据挖掘技术的周亨德名老中医治疗慢性胃炎的学术经验研究	浙江省中医院	黄 宣	2019年9月-2022年9月

49	2020ZA049	定向旋转式置管法在慢性盆腔炎中药保留灌肠中的应用研究	浙江省中医院	俞国红	2019年9月-2022年6月
50	2020ZA050	院内制剂和营止痛颗粒治疗腰椎间盘突出症的随机对照研究	浙江省中医院	毛 强	2019年9月-2022年9月
51	2020ZA051	右侧卧位联合咀嚼薄荷口香糖对胶囊内镜胃肠通过时间的价值研究	浙江省中医院	黄 亮	2019年9月-2021年9月
52	2020ZA052	基于数据挖掘技术的国医大师葛琳仪膏方用药规律研究	浙江省中医院	秦锋然	2019年9月-2022年8月
53	2020ZA053	中药皮炎宁外用治疗抗肿瘤靶向药所致Ⅱ级痤疮样皮疹有效性和安全性的多中心、随机、开放、阳性药平行对照临床研究	浙江省中医院	陈舒怡	2019年9月-2022年8月
54	2020ZA054	基于 Hippo 信号通路探讨清热活血法促进肠吻合口愈合的研究	浙江省中医院	方征宇	2019年9月-2022年8月
55	2020ZA055	国医名师陈意教授膏方理论体系构建及特色膏方解析	浙江省中医院	孙海燕	2019年9月-2022年8月
56	2020ZA056	基于“十二皮部理论”观察腕踝针镇痛护理干预模式对创伤患者的疗效	浙江省中医院	章徐洁	2019年9月-2022年8月
57	2020ZA057	中药脐敷联合小茴香热盐包熨烫对老年抗生素相关性腹泻的临床疗效研究	浙江中医药大学附属第二医院	张晓平	2019年9月-2022年8月
58	2020ZA058	病证结合构建危重患者失禁相关性皮炎风险预测模型	浙江中医药大学附属第二医院	金 瑛	2019年9月-2022年8月
59	2020ZA059	基于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路研究大黄素对肥胖型大鼠气道增殖及自噬的调控作用	浙江中医药大学附属第二医院	缪 菁	2019年9月-2022年8月
60	2020ZA060	清热养阴生肌中药结合富血小板血浆治疗糖尿病性溃疡创面的应用研究	浙江中医药大学附属第二医院	董黎强	2019年9月-2022年8月
61	2020ZA061	基于 JAK2/STAT3 信号通路探讨益经汤对早发性卵巢功能不全的保护机制	浙江中医药大学附属第二医院	周先韦	2019年9月-2022年8月

62	2020ZA062	温肾益气颗粒改善慢性阻塞性肺疾病患者气道高分泌的临床研究	浙江中医药大学附属第二医院	钱丽燕	2019年9月-2022年8月
63	2020ZA063	仙灵骨葆胶囊治疗骨质疏松疗效与腰椎 QCT 及 DXA 测量骨密度的相关性研究	浙江中医药大学附属第二医院	郦妙尔	2019年9月-2022年8月
64	2020ZA064	连建伟补土柔木汤治疗脾虚肝郁型慢性萎缩性胃炎伴广泛肠化的疗效观察	浙江中医药大学附属第三医院	张 莺	2019年9月-2022年8月
65	2020ZA065	五味消毒饮冲吸式口腔护理对脑卒中患者吸入性肺炎的影响	浙江中医药大学附属第三医院	张孝静	2019年9月-2022年8月
66	2020ZA066	穴位按摩联合耳穴压豆在防治肺移植患者胃肠功能障碍中的应用研究	浙江大学医学院附属第一医院	高春华	2019年9月-2022年8月
67	2020ZA067	通过 Wnt/LRP5/-catenin 信号通路及 Cbfa1 靶点研究 GSB 的促成骨机制	浙江大学医学院附属第二医院	张莉丽	2019年9月-2022年12月
68	2020ZA068	中风患者中西医结合延续性康复护理方案的构建	杭州市中医院	冯 莺	2019年9月-2022年8月
69	2020ZA069	补肾活血方调节 TGF- $\beta$ 1/Smad 信号通路治疗宫腔粘连机制研究	杭州市中医院	刘淑华	2019年9月-2022年8月
70	2020ZA070	耳穴贴压辅助改善急性肾绞痛重度疼痛的临床研究	杭州市中医院	周海芳	2019年9月-2022年8月
71	2020ZA071	章勤名中医“病证结合”治疗复发性流产经验研究	杭州市中医院	徐新亚	2019年9月-2022年8月
72	2020ZA072	经阴道三维能量多普勒超声检测养精种玉汤改善肾亏血虚型不孕患者的子宫内膜容受性的研究	杭州市中医院	马晓棠	2019年9月-2022年8月
73	2020ZA073	基于自噬机制大承气汤加味方对重症急性胰腺炎肠上皮细胞通透性的作用研究	杭州市中医院	魏 霞	2019年9月-2022年8月
74	2020ZA074	滑胎安胎协定方促进子宫内膜蜕膜化防治自然流产的机制研究	杭州市中医院	楼毅云	2019年9月-2022年8月

75	2020ZA075	浙产雷公藤醋制饮片的工艺与质量控制标准研究	杭州市中医院	阮 菲	2019 年 9 月-2022 年 8 月
76	2020ZA076	基于 DNA 低甲基化机制探讨雷公藤多甙片对狼疮性肾炎患者血白介素-2 及 T 淋巴细胞调节作用的临床研究	杭州市中医院	王维维	2019 年 9 月-2022 年 8 月
77	2020ZA077	基于 PI3K/AKT 信号通路探讨育麟方改善颗粒细胞凋亡提高卵巢储备功能的机制研究	杭州市中医院	方晓红	2019 年 9 月-2022 年 8 月
78	2020ZA078	基于网络药理学研究何氏养巢方对 IVF 患者卵巢功能的影响	杭州市中医院	章 勤	2019 年 9 月-2022 年 8 月
79	2020ZA079	基于 TLR-4/NF- $\kappa$ B 通路研究苡山配方颗粒对脾虚痰湿型多囊卵巢综合征的作用机制	杭州市中医院	傅莉萍	2019 年 9 月-2022 年 8 月
80	2020ZA080	基于朱彩凤名中医“络病学说”治疗特发性膜性肾病的前瞻性随机对照研究	杭州市中医院	殷佳珍	2019 年 9 月-2022 年 8 月
81	2020ZA081	脐针治疗颈源性头痛的临床疗效观察	杭州市中医院	包烨华	2019 年 9 月-2022 年 8 月
82	2020ZA082	芍药苷对醋酸铅诱导海马神经元凋亡及 Bcl-2/Bax 基因表达的影响	杭州市红十字会医院	严伟伟	2019 年 9 月-2022 年 8 月
83	2020ZA083	黄连温胆汤对痰热瘀阻型原发性微血管心绞痛患者内皮功能影响的观察	杭州市红十字会医院	黄 琪	2019 年 9 月-2022 年 8 月
84	2020ZA084	阳和汤对阳虚寒凝型脊柱结核脓肿治疗作用及机制的研究	杭州市红十字会医院	石仕元	2019 年 9 月-2022 年 8 月
85	2020ZA085	去壁灵芝孢子粉抗胸腺衰退的预防作用及其机制研究	杭州市第一人民医院	孙 嫣	2019 年 9 月-2022 年 8 月
86	2020ZA086	祛瘀消肿方对大鼠急性乳腺炎治疗作用及其免疫调节效应的研究	杭州市第一人民医院	金 莉	2019 年 9 月-2022 年 8 月
87	2020ZA087	大黄素通过雄激素受体 (AR) 抑制 TCCSUP 膀胱癌细胞生长和侵袭转移的研究	杭州市第一人民医院	邓 刚	2019 年 9 月-2022 年 8 月

88	2020ZA088	中药协定方改善甲基苯丙胺依赖者稽延性戒断症状及记忆功能的研究	杭州师范大学附属医院	吴建	2019年9月-2022年8月
89	2020ZA089	基于光谱光学成像和体检大数据的中医面诊舌诊研究	杭州师范大学附属医院	危静	2019年9月-2022年8月
90	2020ZA090	基于皮肤微生态探讨银屑病1号方治疗银屑病机制研究	杭州市第三人民医院	叶瑜剑	2019年9月-2022年8月
91	2020ZA091	补肺汤调控PI3K/AKT/mTOR信号通路抑制骨肉瘤肺转移机制研究	杭州市第三人民医院	蒋沈君	2019年9月-2022年8月
92	2020ZA092	温运脾肾消毒方对脾肾阳虚型早期HIV相关性肾损害蛋白尿的疗效研究	杭州市西溪医院	李惠莉	2019年9月-2022年8月
93	2020ZA093	玉屏风散对牛奶蛋白过敏婴幼儿免疫耐受形成的影响及临床干预效应的研究	杭州市儿童医院	李才学	2019年9月-2022年8月
94	2020ZA094	芒针介导HMGB-1/TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路抑制急性脊髓损伤后炎症反应的分子机制研究	杭州市萧山区中医院	全仁夫	2019年9月-2022年8月
95	2020ZA095	基于骨折联络服务联合针药防治老年髌部脆性骨折可行性研究	杭州市萧山区中医院	庄伟	2019年9月-2022年8月
96	2020ZA096	外泌体介导补肾活血方协同脂肪干细胞修复软骨损伤的机制研究	杭州市富阳中医骨伤医院	鲍荣华	2019年9月-2022年8月
97	2020ZA097	改良张氏豨薟狗脊仙灵脾汤治疗寒湿阻络神经根型颈椎病	杭州市富阳中医骨伤医院	唐萌芽	2019年9月-2022年8月
98	2020ZA098	藤梨根提取物TEOA对弥漫大B细胞淋巴瘤细胞作用及机制的研究	杭州市富阳区第一人民医院	王爱伟	2019年9月-2022年8月
99	2020ZA099	电针结合热奄包治疗pkp术后小关节源性腰骶疼痛的早期疗效观察	杭州詹氏中医骨伤医院	李博乐	2019年9月-2022年8月
100	2020ZA100	superpath微创髌关节置换围手术期应用当归补血汤促进加速康复的临床研究	杭州詹氏中医骨伤医院	刘振鹏	2019年9月-2022年8月

101	2020ZA101	基于红外成像技术的“高血压脏腑辨证”的应用研究	宁波市中医院	江丹娜	2019年9月-2021年8月
102	2020ZA102	泄浊通腑方保留灌肠对血液透析患者肠源性尿毒素IS、PCS、TMAO及尿毒症症状影响的临床研究	宁波市中医院	贺志良	2019年9月-2021年8月
103	2020ZA103	川芎嗪调控脓毒症小鼠铁调素表达纠正铁稳态失衡的机制研究	宁波市第一医院	王 珏	2019年9月-2022年8月
104	2020ZA104	红景天苷通过 Hippo/Nrf2/ARE 信号通路改善术后认知功能障碍的机制研究	宁波市第六医院	葛叶盈	2019年9月-2022年8月
105	2020ZA105	结合超声技术针刺治疗慢性主观性头晕的随机、对照、单盲临床疗效评价研究	宁波市医疗中心李惠利东部医院	林淑琴	2019年9月-2021年9月
106	2020ZA106	加味生脉散联合铺灸法对慢性持续期肥胖型哮喘患者的治疗效果评价及作用机制研究	宁波市奉化区中医医院	李斌武	2019年9月-2022年8月
107	2020ZA107	《伤寒杂病论》药物与证的理论与实践	宁波市北仑区中医院	张宇静	2019年9月-2022年8月
108	2020ZA108	佛手多酚(BPF)诱导自噬流在非酒精性脂肪性肝病中的作用及机制研究	宁波市北仑区人民医院	陆静静	2019年9月-2022年8月
109	2020ZA109	耳穴压豆联合户外活动对治疗儿童近视效果的研究	慈溪市人民医院	毛晓峰	2019年9月-2022年8月
110	2020ZA110	柴胡桂枝干姜汤加减治疗功能性消化不良重叠肠易激综合征研究	余姚市中医医院	康年松	2019年9月-2022年8月
111	2020ZA111	TEAS联合核心肌群训练对产后腹直肌分离的影响	湖州市中医院	李金霞	2019年9月-2022年12月
112	2020ZA112	桃红四物汤对股骨头置换术后早期血浆褪黑素水平的干预研究	湖州市第一人民医院	武中庆	2019年9月-2022年12月
113	2020ZA113	纤维肌痛症最新诊断标准效能检验及愈风I号酒治疗该病的非劣效性评价	嘉兴市中医医院	张静若	2019年9月-2022年8月



114	2020ZA114	黄芪有效成分黄芪皂苷 II 通过 PRMT6/PEPCK1 通路抑制非小细胞肺癌增殖的机制研究	嘉兴市第一医院	吴中杰	2019 年 9 月-2022 年 8 月
115	2020ZA115	温阳通督隔药饼灸法治疗腹泻型肠易激疗效评价及对血清 5-羟色胺的影响	嘉兴市第一医院	张爱军	2019 年 9 月-2022 年 8 月
116	2020ZA116	“金子久流派”学术思想及经验传承的循证研究	桐乡市中医医院	王敬民	2019 年 9 月-2021 年 12 月
117	2020ZA117	省名中医沈钦荣经验方—五福健膝方调控关节软骨细胞 TGF- $\beta$ /MMP13 信号延缓膝骨性关节炎的机制研究	绍兴市中医院	胡松峰	2019 年 9 月-2022 年 8 月
118	2020ZA118	灵仙痛消方联合关节镜下清理术治疗膝骨性关节炎的临床研究	绍兴市中医院	沈剑增	2019 年 9 月-2022 年 8 月
119	2020ZA119	浙派中医张山雷学术思想的挖掘与传承	兰溪市中医院	孙里杨	2019 年 9 月-2021 年 8 月
120	2020ZA120	搜风解毒汤改善顺铂肾毒性物质基础及作用机理研究	衢州市人民医院	徐 毅	2019 年 9 月-2022 年 12 月
121	2020ZA121	基于中医脏腑理论的临床应用对脾胃为脏腑核心的研究	台州市第一人民医院	吕 萍	2019 年 9 月-2022 年 12 月
122	2020ZA122	泽泻疏肝汤改善硫代乙酰胺诱发大鼠肝纤维化机制的研究	天台县人民医院	陈 飞	2019 年 9 月-2022 年 8 月
123	2020ZA123	基于畚医痞积理论研究畚药食凉茶组方对小儿痞证的临床疗效	丽水市中医院	张晓芹	2019 年 9 月-2022 年 8 月

## 2020 年度浙江省中医药科学研究基金项目（B 类）

序号	项目编号	项目名称	承担单位	项目负责人	研究起止时间
1	2020ZB001	电针对 2 型糖尿病大鼠骨骼肌 GLUT4 表达和转位影响的研究	浙江医院	楼巍敏	2019 年 9 月-2022 年 9 月
2	2020ZB002	秦皮抗乳腺癌内分泌治疗引发的骨质疏松症的作用研究	浙江医院	马 波	2019 年 9 月-2022 年 9 月
3	2020ZB003	雷公藤甲素在 TMJOA 髌突软骨退变中的治疗作用及其分子机制研究	浙江医院	肖佳灵	2019 年 9 月-2022 年 8 月
4	2020ZB004	有氧运动联合针灸对急性心肌梗死大鼠心肌损伤及自噬的影响	浙江医院	吴爱萍	2019 年 9 月-2022 年 8 月
5	2020ZB005	基于中医“肺与大肠相表里”理论分析肠道微生态改变引起痰湿质 OSA 患者炎症反应的分子机制	浙江医院	汪 飞	2019 年 9 月-2022 年 8 月
6	2020ZB006	低强度超声联合红景天药物渗透促进脊柱融合的实验研究	浙江医院	袁 航	2019 年 9 月-2022 年 8 月
7	2020ZB007	基于“肺与大肠相表里”理论分析肠道菌群同稳定期 COPD 患者 中医证型的相关性	浙江医院	李志军	2019 年 9 月-2022 年 9 月
8	2020ZB008	基于 MicroRNA 调节作用的玉泉丸降糖作用及机制研究	浙江医院	杨小虎	2019 年 9 月-2022 年 9 月
9	2020ZB009	葛根芩连汤加味联合低 FODMAP 饮食对溃疡性结肠炎的疗效观察	浙江医院	束 龙	2019 年 9 月-2022 年 9 月
10	2020ZB010	红景天苷通过自噬改善大鼠创伤性脑损伤神经修复的作用及机制研究	浙江医院	陈钟樑	2019 年 9 月-2022 年 8 月

11	2020ZB011	醒脑开窍针法联合经颅直流电刺激对意识障碍患者促醒的时效研究及机制探索	浙江省人民医院	张 利	2019 年 9 月-2022 年 12 月
12	2020ZB012	参附注射液通过 AMPK 激活线粒体自噬减轻复苏后心功能不全的机制研究	浙江省人民医院	李恒杰	2019 年 9 月-2022 年 8 月
13	2020ZB013	川续断皂甙 VI(Asperosaponin VI) 通过调控 Hippo-YAP 通路干预骨骺损伤的作用及其机制研究	浙江省人民医院	姚 斌	2019 年 9 月-2022 年 8 月
14	2020ZB014	烧伤湿润膏联合次氯酸冲洗治疗肛瘘术后创面的临床研究	浙江省人民医院	董力云	2019 年 9 月-2022 年 8 月
15	2020ZB015	补肾益智方通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路改善阿尔兹海默病认知功能的研究	浙江省人民医院	闻万顺	2019 年 9 月-2022 年 12 月
16	2020ZB016	基于中医证候分型理论原发性肝癌患者 TACE 围手术期辩证施护方案的构建及应用研究	浙江省人民医院	吴 颖	2019 年 9 月-2022 年 12 月
17	2020ZB017	动脉介入插管灌注银杏叶提取物治疗肢端坏疽型血栓闭塞性脉管炎的临床研究	浙江省人民医院	卢凯平	2019 年 9 月-2022 年 8 月
18	2020ZB018	揪针治疗对卒中后吞咽功能障碍的改善作用及其脑机制研究	浙江省人民医院	杨 婷	2019 年 9 月-2022 年 12 月
19	2020ZB019	电针配合重复经颅磁刺激治疗脊髓损伤后神经病理性疼痛的临床研究	浙江省人民医院	张大威	2019 年 9 月-2022 年 8 月
20	2020ZB020	基于代谢组学研究中药新药低极性人参皂苷 ALK 抗胰腺癌的作用及机制	浙江省人民医院	夏 骏	2019 年 9 月-2022 年 8 月
21	2020ZB021	中医推拿联合弥凝治疗小儿夜遗尿的综合疗效研究	浙江省人民医院	王 静	2019 年 9 月-2022 年 8 月
22	2020ZB022	木犀草素通过 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路对发育期癫痫持续状态大鼠海马神经元的保护作用	浙江省人民医院	周 琴	2019 年 9 月-2022 年 8 月
23	2020ZB023	益肾蠲痹法调节巨噬细胞游走抑制因子改善强直性脊柱炎异位骨化的临床研究	浙江省人民医院	邹玉琼	2019 年 9 月-2022 年 8 月

24	2020ZB024	加味苦参汤熏洗联合湿润生肌油纱外敷促肛瘘术后创面愈合的疗效及对肉芽组织 PCNA、VEGF 表达的影响	浙江省人民医院	戴俏琼	2019 年 9 月-2022 年 8 月
25	2020ZB025	厚朴排气合剂对老年 2 型糖尿病胃轻瘫患者的胃肠动力学影响的研究	浙江省人民医院	施铁英	2019 年 9 月-2022 年 8 月
26	2020ZB026	土鳖虫抗肿瘤免疫功能的研究	浙江省人民医院	吴俊杰	2019 年 9 月-2022 年 8 月
27	2020ZB027	香加皮宝霍甙-I 抑制去势抵抗性前列腺癌及其机制的细胞实验研究	浙江省人民医院	章越龙	2019 年 9 月-2022 年 8 月
28	2020ZB028	黄芪在特发性肺纤维化时通过 TGF- $\beta$ /Smad 和 TLR-NF- $\kappa$ B 双信号通路协同调控肺泡上皮-间质转化的机制研究	浙江省人民医院	沈 晔	2019 年 9 月-2022 年 8 月
29	2020ZB029	达原饮对重症急性胰腺炎肠道屏障和免疫功能保护作用及机制研究	浙江省人民医院	王元宇	2019 年 9 月-2022 年 8 月
30	2020ZB030	血管屏障破坏致重症胰腺炎多器官功能损伤的机制及川芎嗪的干预作用研究	浙江省人民医院	陈 杰	2019 年 9 月-2022 年 8 月
31	2020ZB031	pH 敏感脂质体共递送冬凌草甲素-siCX26 靶向抑制三阴乳腺癌的研究	浙江省人民医院	杨 琼	2019 年 9 月-2022 年 8 月
32	2020ZB032	基于 PD-L1 表达研究非小细胞肺癌患者中医证型与免疫微环境的相关性	浙江省肿瘤医院	朱大鹏	2019 年 9 月-2022 年 8 月
33	2020ZB033	槐耳清膏抑制肝癌细胞增殖及侵袭分子机制研究	浙江省肿瘤医院	时开元	2019 年 9 月-2022 年 8 月
34	2020ZB034	生脉散预防蒽环类药物序贯曲妥珠单抗治疗相关心脏毒性的临床研究	浙江省肿瘤医院	黄 平	2019 年 9 月-2022 年 8 月
35	2020ZB035	清解化瘀汤外泡干预卡培他滨所致手足综合征的研究	浙江省肿瘤医院	竺美珍	2019 年 9 月-2022 年 8 月

36	2020ZB036	细梗香草对肺癌放疗增敏作用的机制研究	浙江省肿瘤医院	汪 亮	2019 年 9 月-2022 年 8 月
37	2020ZB037	基于 mTOR 通路介导的自噬作用砒霜逆转三阴性乳腺癌铂类耐药的机制研究	浙江省肿瘤医院	雷 蕾	2019 年 9 月-2022 年 8 月
38	2020ZB038	基于细胞代谢组学的栽培桑黄与野生桑黄干预痛风作用比较	浙江省医学科学院	李 钦	2019 年 9 月-2022 年 8 月
39	2020ZB039	五籽八仙散封包药熨疗法联合椎间孔镜术治疗腰椎间盘突出突关节源性腰痛的临床研究	浙江省立同德医院	戴春美	2019 年 9 月-2022 年 8 月
40	2020ZB040	双相障碍躁狂症（狂病）中医证型研究	浙江省立同德医院	孙峰俐	2019 年 9 月-2022 年 8 月
41	2020ZB041	基于雄激素-雄激素受体途径探讨五子补肾方干预 PCOS 模型大鼠卵泡发育机制的实验研究	浙江省立同德医院	胡蓝雅文	2019 年 9 月-2022 年 8 月
42	2020ZB042	浙江近代中医名家医案的整理评议研究	浙江省立同德医院	白 钰	2019 年 9 月-2022 年 8 月
43	2020ZB043	基于卷积神经网络方法的人体脉象识别研究	浙江省立同德医院	李 波	2019 年 9 月-2022 年 8 月
44	2020ZB044	补阳还五汤对大鼠继发性脊髓损伤高迁移率族蛋白-1/toll 样受体 4 的影响	浙江省立同德医院	丁伟国	2019 年 9 月-2022 年 8 月
45	2020ZB045	经皮穴位电刺激联合森田疗法在痰气郁结型癫痫阴性症状的效果研究	浙江省立同德医院	徐红燕	2019 年 9 月-2022 年 8 月
46	2020ZB046	托里消毒散含药血清对骨伤科 SSI 常见致病菌体外抑制效果的研究	浙江省立同德医院	张树良	2019 年 9 月-2022 年 8 月
47	2020ZB047	基于循经穴位刺激和中药热疗的智能多功能袖带在术后上肢功能锻炼中的应用观察	浙江省立同德医院	俞银华	2019 年 9 月-2022 年 8 月
48	2020ZB048	基于八纲辨证理论指导低年资护士实施辨证施术的临床研究	浙江省立同德医院	张国娣	2019 年 9 月-2022 年 8 月
49	2020ZB049	基于对肿瘤微环境 Treg 细胞的调控探讨扶肺煎抗肿瘤作用机制的研究	浙江省立同德医院	戚益铭	2019 年 9 月-2022 年 8 月

50	2020ZB050	黄帝内针对妇科腹腔镜术后肩痛的临床研究	浙江省立同德医院	施 森	2019 年 9 月-2022 年 8 月
51	2020ZB051	“疼痛激惹点”结合超微针刀疗法治疗颈源性头痛临床评价及规范化研究	浙江省立同德医院	姚 旭	2019 年 9 月-2022 年 8 月
52	2020ZB052	基于 Epidata 软件的中药饮片处方点评体系构建及应用研究	浙江省立同德医院	王小军	2019 年 9 月-2021 年 6 月
53	2020ZB053	复方丹参滴丸干预甲状腺全切/次全切除术后甲状旁腺功能的随机对照临床研究	浙江省立同德医院	吴成亮	2019 年 9 月-2022 年 8 月
54	2020ZB054	活血消肿方改良式灌洗治疗肠造口水肿患者的临床研究	浙江省立同德医院	童笑笑	2019 年 9 月-2022 年 9 月
55	2020ZB055	子宫内膜增厚方对宫腔粘连内膜修复的临床研究	浙江省立同德医院	谢继平	2019 年 9 月-2022 年 8 月
56	2020ZB056	基于胆汁酸/CXCL16/CXCR6 轴研究益气补肾调脂方抑制 NAFLD 肝脏 NKT 细胞聚集的机制	浙江省立同德医院	吴黎艳	2019 年 9 月-2022 年 8 月
57	2020ZB057	电针尺泽、上巨虚保护 ARDS 血管内皮细胞作用的临床研究	浙江省立同德医院	张 亮	2019 年 9 月-2022 年 8 月
58	2020ZB058	地域医学视野下衢州雷氏医学学术特色、流派传承与文化内涵研究	浙江省立同德医院	李晓寅	2019 年 9 月-2022 年 8 月
59	2020ZB059	中医“治未病”健康管理模式对血脂异常人群的干预研究	浙江省立同德医院	叶佐武	2019 年 9 月-2022 年 8 月
60	2020ZB060	基于 DNA 条形码技术鉴定浙贝母真菌性病害的病原菌	浙江中医药大学	赵伟春	2019 年 9 月-2021 年 9 月
61	2020ZB061	健脾清肠法通过调控 miR-346 改善线粒体自噬对 UC 大鼠肠黏膜屏障保护作用的研究	浙江中医药大学	郑红斌	2019 年 9 月-2022 年 8 月
62	2020ZB062	五音疗法联合“引阳入阴”推拿对乳腺癌心脾两虚型失眠患者的疗效研究	浙江中医药大学	裘秀月	2019 年 9 月-2021 年 12 月



63	2020ZB063	三七皂苷调控 SIRT3-LKB1-AMPK 线粒体自噬通路减轻糖尿病性肾小管损伤研究	浙江中医药大学	杜月光	2019 年 9 月-2021 年 12 月
64	2020ZB064	基于“脑肠相通”理论研究大黄抗脑缺血性损伤的药物-肠道菌群互作机制	浙江中医药大学	郭 莹	2019 年 9 月-2022 年 8 月
65	2020ZB065	基于 5-HT 通路研究国医大师葛琳仪教授“平气汤”干预腹泻型肠易激综合征的作用机制	浙江省中医院	徐素美	2019 年 9 月-2022 年 8 月
66	2020ZB066	清透解毒方治疗脓毒症毒热证的临床研究	浙江省中医院	丁黎敏	2019 年 9 月-2022 年 9 月
67	2020ZB067	芪冬活血饮干预 IL-23/IL-17 轴介导的上皮-间质转化在肺纤维化中的作用机制研究	浙江省中医院	徐丽颖	2019 年 9 月-2022 年 8 月
68	2020ZB068	四君子汤对气虚型急性胃肠功能损伤保护作用机制的研究	浙江省中医院	黄立权	2019 年 9 月-2022 年 8 月
69	2020ZB069	生长贴治疗身材偏矮儿童脾肾两虚型的疗效观察	浙江省中医院	宋艳玲	2019 年 9 月-2022 年 8 月
70	2020ZB070	小青龙汤通过调节细胞外组蛋白 HATs/HDACs 平衡治疗脓毒症所致急性呼吸窘迫综合征的机制研究	浙江省中医院	杨洞洞	2019 年 9 月-2022 年 8 月
71	2020ZB071	基于数据挖掘技术的裘笑梅名老中医治疗崩漏的学术经验研究	浙江省中医院	蒋 军	2019 年 9 月-2022 年 8 月
72	2020ZB072	加減厚朴三物汤对脓毒症急性胃肠损伤患者的保护作用研究	浙江省中医院	毛诗昊	2019 年 9 月-2022 年 8 月
73	2020ZB073	基于中医辨证理论探讨中医护理方案在（髓劳）重型再障造血干细胞移植患者中的实践	浙江省中医院	沈王芳	2019 年 9 月-2022 年 8 月
74	2020ZB074	叶氏内科流派的学术源流及学术思想、临证经验挖掘研究	浙江省中医院	范军芬	2019 年 9 月-2022 年 12 月
75	2020ZB075	消瘀泄浊饮对老年小鼠急性肾损伤慢性化中肾小管上皮细胞 G2/M 周期阻滞的干预作用及机制研究	浙江省中医院	叶晴晴	2019 年 9 月-2022 年 8 月

76	2020ZB076	中药手足宁外用治疗 MKIs 所致 II 级手足综合征有效性和安全性的多中心、随机、开放、阳性药平行对照临床研究	浙江省中医院	寿柳梅	2019 年 9 月-2022 年 8 月
77	2020ZB077	三叶青总黄酮抑制 STAT3 信号通路逆转非小细胞肺癌 EGFR-TKI 获得性耐药的作用机制研究	浙江省中医院	何佳奇	2019 年 9 月-2022 年 8 月
78	2020ZB078	督脉熏蒸法对复发性流产子宫动脉阻力影响的临床研究	浙江省中医院	窦晓青	2019 年 9 月-2022 年 9 月
79	2020ZB079	消瘀泄浊饮通过调节 Nrf2/HO-1 通路抗氧化对缺血再灌注肾损伤大鼠的保护作用	浙江省中医院	马红珍	2019 年 9 月-2022 年 8 月
80	2020ZB080	基于数据挖掘技术探讨名老中医徐志瑛辨治肝硬化腹水的用药规律	浙江省中医院	余亚平	2019 年 9 月-2021 年 8 月
81	2020ZB081	胡柚皮黄酮基于肠道菌群-胆汁酸轴防治 NAFLD 的作用机制研究	浙江省中医院	何蓓晖	2019 年 9 月-2022 年 8 月
82	2020ZB082	银藤止痒汤治疗急性湿疹的疗效及作用机制研究	浙江省中医院	李园园	2019 年 9 月-2021 年 12 月
83	2020ZB083	宋欣伟名中医治疗硬皮病的经验整理研究	浙江省中医院	俞夏莉	2019 年 9 月-2022 年 8 月
84	2020ZB084	名老中医经验方“固元汤”治疗儿童肾病的作用机制探讨	浙江省中医院	朱永琴	2019 年 9 月-2022 年 8 月
85	2020ZB085	NRF2-HO-1 通路在“补肾活血方”调控再生障碍性贫血骨髓脂肪细胞再生分化“铁损伤”中的作用研究	浙江省中医院	吴迪炯	2019 年 9 月-2022 年 8 月
86	2020ZB086	基于活化 T 细胞核因子 (NFATc4) 靶点研究十四味建中汤治疗肾阳虚型非重型再生障碍性贫血的作用机制	浙江省中医院	武利强	2019 年 9 月-2022 年 12 月
87	2020ZB087	裘氏宫颈方对持续性高危型 HPV 感染患者阴道微生态的影响	浙江省中医院	朱迎萍	2019 年 9 月-2022 年 8 月

88	2020ZB088	脓毒症急性胃肠功能损伤不同中医证型患者肠道菌群及其代谢物特点及自拟方影响的临床研究	浙江省中医院	雷 澍	2019 年 9 月-2022 年 12 月
89	2020ZB089	王氏止鼾方治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的临床观察	浙江省中医院	陈 芳	2019 年 9 月-2022 年 8 月
90	2020ZB090	基于 ISS 评分建立多发骨折后胃肠功能紊乱模型及半夏厚朴汤通过 ICC 途径干预的研究	浙江省中医院	黄杰峰	2019 年 9 月-2022 年 8 月
91	2020ZB091	基于深度学习的多模态影像组学对原发性肝细胞癌中医证型的相关预测研究	浙江省中医院	孙志超	2019 年 9 月-2022 年 8 月
92	2020ZB092	基于子午流注的穴位贴敷疗法改善慢性阻塞性肺疾病急性加重期症状的临床研究	浙江省中医院	王佳珏	2019 年 9 月-2022 年 8 月
93	2020ZB093	健脾化痰方激活 SIRT1 调控肝细胞自噬抗非酒精性脂肪性肝炎的作用研究	浙江省中医院	王 潇	2019 年 9 月-2022 年 9 月
94	2020ZB094	基于数据挖掘方法总结徐志瑛教授分期论治特发性肺间质纤维化用药规律研究	浙江省中医院	苏建明	2019 年 9 月-2022 年 8 月
95	2020ZB095	基于遗传算法和中西医合作医患共建病历建立再生障碍性贫血的发病风险预测模型	浙江省中医院	李秋爽	2019 年 9 月-2022 年 9 月
96	2020ZB096	基于 CXCL12/CXCR4 信号轴探讨补创新中药人参二醇组皂苷对铁过载再生障碍性贫血 HSCs 抗氧化应激的影响	浙江省中医院	刘文宾	2019 年 9 月-2022 年 8 月
97	2020ZB097	基于 TRPM2/NLRP3 炎症小体途径探讨电针改善老年胰岛素抵抗术后认知功能障碍的机制研究	浙江省中医院	陶 涛	2019 年 9 月-2021 年 8 月
98	2020ZB098	基于 MAPK 信号通路袁氏内异方对腺肌病小鼠的干预作用及其机制研究	浙江省中医院	应 翩	2019 年 9 月-2022 年 8 月
99	2020ZB099	中医香疗改善乳腺癌内分泌治疗致类围绝经期综合征的应用研究	浙江省中医院	陈晓洁	2019 年 9 月-2022 年 8 月
100	2020ZB100	奇穴麦粒灸联合高糖湿敷在产后痔疮急性发作中的应用研究	浙江省中医院	江海渊	2019 年 9 月-2021 年 9 月

101	2020ZB101	中西医结合护理专科护士胜任力现况调查及影响因素研究	浙江省中医院	叶会玲	2019年9月-2022年8月
102	2020ZB102	围术期电针干预对老年髋部骨折术后认知功能早期与远期的影响	浙江中医药大学附属第二医院	陈 玮	2019年9月-2022年8月
103	2020ZB103	循经走罐联合蠲痹止痛膏贴敷治疗强直性脊柱炎中轴关节疼痛的临床研究	浙江中医药大学附属第二医院	卢桂芳	2019年9月-2022年8月
104	2020ZB104	基于中医传承辅助系统挖掘陈学奇名老中医治疗绝经综合征的临床经验和用药规律	浙江中医药大学附属第二医院	林运霞	2019年9月-2022年8月
105	2020ZB105	基于NLRP3炎症小体研究温肾益气法干预COPD气道炎症的分子机制	浙江中医药大学附属第二医院	陈 晔	2019年9月-2022年8月
106	2020ZB106	基于“道术结合”应用多元融合方法的全国名中医范永升诊治系统性红斑狼疮学术经验、诊疗特色传承研究	浙江中医药大学附属第二医院	李正富	2019年9月-2022年8月
107	2020ZB107	基于NOX4/ROS/NLRP3信号通路探究独活寄生汤在脊髓继发性损伤中的作用和机制研究	浙江中医药大学附属第二医院	程 业	2019年9月-2022年8月
108	2020ZB108	DNMT3b和PI3K/AKT信号通路在大蒜素逆转胶质瘤细胞替莫唑胺耐药过程中的作用和机制研究	浙江中医药大学附属第二医院	王 承	2019年9月-2022年8月
109	2020ZB109	尿路净合剂联合物理振动排石在肾小结石治疗中的疗效分析	浙江中医药大学附属第二医院	段 跃	2019年9月-2022年8月
110	2020ZB110	中药熏洗联合睑板腺按摩治疗中老年睑板腺功能障碍性干眼症的临床研究	浙江中医药大学附属第二医院	赖婷媛	2019年9月-2022年8月
111	2020ZB111	血府逐瘀汤对动脉粥样硬化小鼠主动脉斑块负荷及CXCL16、MMP1表达水平影响	浙江中医药大学附属第二医院	陈静文	2019年9月-2022年8月
112	2020ZB112	督灸配合扳机点灸对腰背肌筋膜疼痛综合征的干预研究	浙江中医药大学附属第二医院	魏叶红	2019年9月-2022年8月
113	2020ZB113	颊针治疗原发性痛经的机制研究及其临床应用	浙江中医药大学附属第二医院	杨 懿	2019年9月-2022年8月

114	2020ZB114	芪冬活血颗粒的制备工艺及质量标准研究	浙江中医药大学 附属第二医院	赵海茵	2019 年 9 月-2022 年 8 月
115	2020ZB115	调脂茶联合生活方式干预治疗非酒精性脂肪性肝病	浙江中医药大学 附属第二医院	冯钰婷	2019 年 9 月-2022 年 8 月
116	2020ZB116	肺金生方通过抗骨髓间充质干细胞紊乱而抑制肺癌转移及机制研究	浙江中医药大学 附属第二医院	陈滨海	2019 年 9 月-2022 年 8 月
117	2020ZB117	温肾益气颗粒治疗慢性阻塞性肺疾病的双气相 CT 定量研究	浙江中医药大学 附属第二医院	樊树峰	2019 年 9 月-2022 年 8 月
118	2020ZB118	单细胞水平探讨羟基喜树碱调节 Wnt/DKK-1 轴抑制肾上腺皮质瘤干细胞增殖的机制研究	浙江中医药大学 附属第二医院	曾文清	2019 年 9 月-2022 年 8 月
119	2020ZB119	经络巨刺法对气虚血瘀型大脑中动脉闭塞患者脑血流灌注和神经功能康复的影响	浙江中医药大学 附属第二医院	徐林胜	2019 年 9 月-2022 年 8 月
120	2020ZB120	程志清治疗心衰学术经验的整理与临床应用研究	浙江中医药大学 附属第二医院	窦丽萍	2019 年 9 月-2022 年 8 月
121	2020ZB121	针药复合麻醉对老年患者支气管镜检查中麻醉效果的临床研究	浙江中医药大学 附属第二医院	徐志波	2019 年 9 月-2022 年 8 月
122	2020ZB122	程志清验方加味舒心汤对冠脉无复流的保护作用及其对 Neuregulin-1 自分泌的干预	浙江中医药大学 附属第二医院	林冬铭	2019 年 9 月-2022 年 8 月
123	2020ZB123	从调控 IDO/TTS 失衡而上调 Treg 细胞研究加味黄芪建中汤治疗脾肾阳虚型 ITP 的机制	浙江中医药大学 附属第二医院	杨 阳	2019 年 9 月-2022 年 8 月
124	2020ZB124	针灸周期序贯疗法治疗寒凝血瘀型子宫腺肌病痛经的临床研究	浙江中医药大学 附属第三医院	田鸿芳	2019 年 9 月-2022 年 8 月
125	2020ZB125	调和头窍营卫法取穴为主针刺治疗无先兆性偏头痛的随机对照研究	浙江中医药大学 附属第三医院	周传龙	2019 年 9 月-2022 年 8 月
126	2020ZB126	基于数据挖掘的名老中医史奎钧辨治桥本氏甲状腺炎经验研究	浙江中医药大学 附属第三医院	徐 纓	2019 年 9 月-2022 年 8 月

127	2020ZB127	基于近红外成像技术的头穴丛刺治疗卒中后认知障碍的临床研究	浙江中医药大学附属第三医院	陈 静	2019 年 9 月-2022 年 8 月
128	2020ZB128	揠针刺激联合五音疗法改善胃脘痛症状的应用研究	浙江中医药大学附属第三医院	蒋 萍	2019 年 9 月-2022 年 12 月
129	2020ZB129	林胜友教授从“阴火论”论治靶向治疗后口腔溃疡的疗效及机制研究	浙江中医药大学附属第三医院	王 珏	2019 年 9 月-2022 年 8 月
130	2020ZB130	基于“筋骨平衡”理论的三维调颈手法联合针刀治疗神经根型颈椎病随机对照研究	浙江中医药大学附属第三医院	郭汝宝	2019 年 9 月-2022 年 12 月
131	2020ZB131	基于经筋理论，对电针刺激高尔基腱器官控制中风后痉挛状态疗效的研究	浙江中医药大学附属第三医院	曾 超	2019 年 9 月-2022 年 8 月
132	2020ZB132	扶正祛瘀法预防食管 ESD 术后狭窄的临床疗效观察	浙江中医药大学附属第三医院	王彦斐	2019 年 9 月-2022 年 8 月
133	2020ZB133	简化“六字诀”联合体外膈肌起搏对 COPD 患者肺康复的疗效评价	浙江中医药大学附属第三医院	方 英	2019 年 9 月-2022 年 8 月
134	2020ZB134	基于医案数据挖掘及网络药理学的名老中医何若苹治疗结直肠肿瘤证治经验研究	浙江中医药大学附属第三医院	叶 璐	2019 年 9 月-2022 年 8 月
135	2020ZB135	人参皂苷 Rg1-6 位糖基代谢物促神经再生作用及机制研究	浙江大学医学院附属第一医院	吴佳莹	2019 年 9 月-2022 年 8 月
136	2020ZB136	基于调控唾液 T 细胞相关细胞因子探讨养阴益气活血方治疗干燥综合征的作用机制	浙江大学医学院附属第一医院	卢雯雯	2019 年 9 月-2022 年 8 月
137	2020ZB137	基于子午流注理论的针灸疗法对直肠癌术后患者控便功能影响的研究	浙江大学医学院附属第一医院	王 琴	2019 年 9 月-2022 年 8 月
138	2020ZB138	活血化淤益气养阴方剂促进血瘀兼气阴两虚特发性黄斑裂孔术后患者视功能恢复机制研究	浙江大学医学院附属第二医院	张志勇	2019 年 9 月-2022 年 12 月
139	2020ZB139	中医药知识库在医共体信息化建设中的应用研究	浙江大学医学院附属第四医院	沈玉强	2019 年 9 月-2022 年 12 月

140	2020ZB140	三黄软膏贴敷疗法在儿童化学性静脉炎预防中的应用研究	浙江大学医学院附属儿童医院	章 毅	2019 年 9 月-2022 年 12 月
141	2020ZB141	“药食同源”之车前草“全组分”药代动力学研究	温州医科大学	王朝杰	2019 年 9 月-2022 年 8 月
142	2020ZB142	黄连素对血脑屏障的影响及其保护 EAE 的分子机制研究	温州医科大学附属第一医院	朱振国	2019 年 9 月-2022 年 8 月
143	2020ZB143	名中医程锦国运用经方治疗肾病的经验总结和理论研究	温州医科大学附属第一医院	袁拯忠	2019 年 9 月-2022 年 8 月
144	2020ZB144	EGCG 通过内质网应激介导的未折叠蛋白反应-自噬通路下调卵巢癌 PD-L1 表达的抗肿瘤免疫机制研究	温州医科大学附属第一医院	颜笑健	2019 年 9 月-2022 年 8 月
145	2020ZB145	白藜芦醇对退变软骨 Th1/Th2 平衡漂移的机制研究	温州医科大学附属第一医院	陈 春	2019 年 9 月-2022 年 8 月
146	2020ZB146	芥子酸对脊柱和关节退变性疾病的治疗作用及其机制研究	温州医科大学附属第二医院	吴爱悯	2019 年 9 月-2022 年 8 月
147	2020ZB147	延胡索对冠状动脉微循环功能的影响及机制研究	温州医科大学附属第二医院	林 丛	2019 年 9 月-2022 年 8 月
148	2020ZB148	健康人群不同舌象和舌苔微生态的相关性研究	杭州医学院	肖 池	2019 年 9 月-2022 年 8 月
149	2020ZB149	芳香疗法联合玫苓菴药茶对骨科术后患者恶心呕吐的效果研究	杭州市第一人民医院	杨红萍	2019 年 9 月-2022 年 8 月
150	2020ZB150	基于经筋理论的“腰膝同治法”埋线针刀对早中期膝关节骨关节炎患者关节液中 MMP-3、MMP-13 和 NO 的影响	杭州市第一人民医院	黄 振	2019 年 9 月-2022 年 8 月
151	2020ZB151	手部反射区穴位按摩结合温灸预防肿瘤患者 PICC 相关性静脉血栓的效果研究	杭州市第一人民医院	陈丽丽	2019 年 9 月-2022 年 8 月
152	2020ZB152	基于 PINK1/Parkin 线粒体自噬途径研究枸杞多糖对急性心肌梗死大鼠心脏功能的影响	杭州市第一人民医院	潘 浩	2019 年 9 月-2022 年 8 月



153	2020ZB153	关于 ERAT 术加用红藤合剂术中冲洗、术后不同给药途径治疗急性阑尾炎的前瞻性研究	杭州市第一人民医院	崔光星	2019 年 9 月-2022 年 8 月
154	2020ZB154	基于线粒体自噬研究黄芪甲苷 IV 防治 FSGS 足细胞损伤机制研究	杭州市中医院	姜 雪	2019 年 9 月-2022 年 8 月
155	2020ZB155	基于经筋理论超声引导针刀松解高颈段横突附着肌群治疗颈源性头痛的临床研究	杭州市中医院	万政佐	2019 年 9 月-2022 年 8 月
156	2020ZB156	二至丸合桂枝汤治疗三阴性乳腺癌的临床及机制研究	杭州市中医院	杨慧芬	2019 年 9 月-2022 年 8 月
157	2020ZB157	微信延续管理联合药物治疗在绝经后妇女高危型人乳头瘤病毒持续感染疾病中的意义	杭州市中医院	何佳英	2019 年 9 月-2022 年 8 月
158	2020ZB158	基于 SIRT1/PCG-1 $\alpha$ 通路及其对肝细胞线粒体生成及功能的保护作用探讨三黄柴术方抗肝内胆胆汁淤积性氧化损伤的机制	杭州市中医院	姚嘉明	2019 年 9 月-2022 年 8 月
159	2020ZB159	基于 NOX4/ROS/NF- $\kappa$ B 信号通路研究龙生蛭胶囊抗脑缺血损伤的作用及机制	杭州市中医院	陈海红	2019 年 9 月-2022 年 8 月
160	2020ZB160	益气养阴散结方干预非小细胞肺癌肿瘤细胞脂滴异常的机制研究	杭州市中医院	杨雪飞	2019 年 9 月-2022 年 8 月
161	2020ZB161	浙派中医·王清源《医方简义》整理研究	杭州市中医院	王延武	2019 年 9 月-2022 年 8 月
162	2020ZB162	ICU 镇静治疗对危重症患者胃排空功能影响及急腹症 III 号干预效果的临床研究	杭州市中医院	卢军锋	2019 年 9 月-2022 年 8 月
163	2020ZB163	中药“活血止血”法对髋部骨折围手术隐性失血影响的临床研究	杭州市中医院	张 亮	2019 年 9 月-2022 年 8 月
164	2020ZB164	中药蛇毒消对蝮蛇蛇毒清除和灭活作用的研究	杭州市中医院	袁丞达	2019 年 9 月-2022 年 8 月
165	2020ZB165	颜氏升补宗气颗粒改善阿霉素慢性心力衰竭大鼠心功能及 PI3K/AKT 信号通路研究	杭州市中医院	陈启兰	2019 年 9 月-2022 年 8 月

166	2020ZB166	傅萍名中医治疗子宫内膜异位症经验整理研究	杭州市中医院	吴晓婷	2019年9月-2022年8月
167	2020ZB167	基于 Wnt/β-catenin 信号通路探究复方苦参注射液防治放射性肺损伤的机制	杭州市中医院	王文龙	2019年9月-2022年8月
168	2020ZB168	俞氏安肠方对溃疡性结肠炎小鼠肠道菌群的调节及肠道粘膜屏障保护作用机制的研究	杭州市中医院	叶 彬	2019年9月-2022年8月
169	2020ZB169	基于“无痛理念”探讨腕踝针在急性乳腺炎手法通乳中镇痛效应的临床研究	杭州市中医院	洪丽琴	2019年9月-2022年8月
170	2020ZB170	钱塘杨氏中医传承脉络挖掘与整理	杭州市中医院	徐 红	2019年9月-2022年8月
171	2020ZB171	鄢氏“消托补”方治疗复发性生殖器疱疹临床疗效观察及作用机制研究	杭州市中医院	曾武城	2019年9月-2022年8月
172	2020ZB172	平秘脏腑推拿治疗轮班工作睡眠障碍的临床研究	杭州市中医院	王 睿	2019年9月-2022年8月
173	2020ZB173	鄢氏祛斑汤治疗女性肝郁气滞型黄褐斑的疗效观察及对 Th17 细胞相关细胞因子的影响研究	杭州市中医院	任金平	2019年9月-2022年8月
174	2020ZB174	古本易筋经十二势导引法治疗慢性疲劳综合征的初步研究	杭州市中医院	郑文龙	2019年9月-2022年8月
175	2020ZB175	基于循证构建腰椎间盘突出症中医护理方案效果评价体系	杭州市中医院	吴 丹	2019年9月-2021年8月
176	2020ZB176	名中医张永华从气、痰、火辨证治疗失眠症的临床经验和理论研究	杭州市中医院	张 蕾	2019年9月-2022年8月
177	2020ZB177	基于 JAK/STAT 信号转导途径糖 I 号颗粒干预脾虚湿热型消渴病患者 RANTES 表达机制的研究	杭州市中医院	王保法	2019年9月-2022年8月
178	2020ZB178	健脾贴敷对小儿脾胃虚弱型厌食症的临床疗效及血清 GAS、微量元素影响研究	杭州市红十字会医院	姜 宁	2019年9月-2022年8月

179	2020ZB179	青钱柳多糖联合放射线照射增强人直肠癌裸鼠原位移植瘤放射敏感性的在体动物实验研究	杭州市红十字会医院	金哲柱	2019年9月-2022年8月
180	2020ZB180	基于 miRNA-146a 介导的自噬研究温化蠲痹方治疗类风湿关节炎的增效机制	杭州市红十字会医院	刘喜德	2019年9月-2022年8月
181	2020ZB181	补肾化瘀方对 PCOS 患者血清半乳糖凝集素-3 的影响	杭州市红十字会医院	孙 忻	2019年9月-2022年8月
182	2020ZB182	激光针灸对变应性鼻炎患儿血 IL-17A、IL-10 及 FeNo 的影响	杭州市红十字会医院	孙 红	2019年9月-2022年8月
183	2020ZB183	基于络病理论观察药饼贴超声药物透入联合打手养身操对中风后偏身麻木症的疗效	杭州市红十字会医院	龚 晓	2019年9月-2022年8月
184	2020ZB184	补肾活血贴治疗气阴两虚挟瘀型糖尿病肾病的疗效观察	杭州市红十字会医院	徐亚青	2019年9月-2022年8月
185	2020ZB185	祖国传统功法在结核病开胸术后患者快速康复中的应用	杭州市红十字会医院	王玲华	2019年9月-2022年8月
186	2020ZB186	丁彩飞名中医治疗多囊卵巢综合征不孕症的经验整理及研究	杭州市红十字会医院	俞 佳	2019年9月-2022年8月
187	2020ZB187	肩关节隔物灸袖带研制及临床应用	杭州市红十字会医院	卜彩芳	2019年9月-2022年8月
188	2020ZB188	清肺饮对小儿腺病毒肺炎的肺功能及 IL-17A、IL-6 的影响	杭州市红十字会医院	章首苑	2019年9月-2022年8月
189	2020ZB189	中医体质和药物性肝损伤及其与外周血 Th9、Th22 的相关性	杭州市红十字会医院	刘肆辉	2019年9月-2022年8月
190	2020ZB190	天麻素通过转录调控 RAAS 系统治疗颈性高血压的作用机制研究	杭州市红十字会医院	刘 芳	2019年9月-2022年8月
191	2020ZB191	参苓白术散辅助治疗肺结核疗效观察及对免疫平衡调节的影响	杭州市红十字会医院	王鹏程	2019年9月-2022年8月

192	2020ZB192	生理盐水联合抑菌芦荟凝胶在预防早产儿医用黏胶性皮肤损伤中的应用研究	杭州市儿童医院	章赛春	2019 年 9 月-2022 年 8 月
193	2020ZB193	“治未病”在儿童腺病毒肺炎中的临床研究	杭州市儿童医院	林飞进	2019 年 9 月-2022 年 8 月
194	2020ZB194	多穴位刺激用于初产妇分娩镇痛的全产程多模式镇痛研究	杭州市妇产科医院	陈 培	2019 年 9 月-2022 年 8 月
195	2020ZB195	细梗香草皂苷 C 通过 AKT-mTOR 通路介导 AKT1S1 蛋白磷酸化抑制肺癌侵袭和转移的机制研究	杭州市肿瘤医院	朱鲁程	2019 年 9 月-2022 年 8 月
196	2020ZB196	基于 cAMP-PKA-CREB 通路天麻对偏头痛大鼠多巴胺受体痛觉调控机制的研究	杭州市老年病医院	周会霞	2019 年 9 月-2022 年 8 月
197	2020ZB197	行气利水膏敷脐治疗难治性肝硬化腹水的临床疗效研究	杭州市西溪医院	陈海平	2019 年 9 月-2022 年 8 月
198	2020ZB198	三草愈疡汤防治大剂量甲氨蝶呤化疗后口腔黏膜炎及其抗氧化应激作用机制研究	杭州市第三人民医院	刘云霞	2019 年 9 月-2022 年 8 月
199	2020ZB199	基于手机 APP 混合式教学模式在精神科护士中医适宜技术培训中应用研究	杭州市第七人民医院	朱小英	2019 年 9 月-2022 年 8 月
200	2020ZB200	安宫牛黄丸对脓毒症相关性脑病脑血流、脑代谢及预后的影响研究	杭州师范大学附属医院	郭 亮	2019 年 9 月-2022 年 8 月
201	2020ZB201	穴位埋线治疗帕金森病便秘的应用研究	杭州师范大学附属医院	宋秋英	2019 年 9 月-2022 年 8 月
202	2020ZB202	家庭医生基于“三师而行”理论干预乳腺癌术后患者并发抑郁状态的临床研究	杭州市拱墅区中西医结合医院	商发友	2019 年 9 月-2022 年 8 月
203	2020ZB203	止嗽散合三拗汤加味对咳嗽变异性哮喘患者气道高反应性的影响作用	杭州市萧山区第一人民医院	郑艳文	2019 年 9 月-2022 年 8 月
204	2020ZB204	肠镜术后腹胀老年患者中医辨证施治干预方案的构建与实证研究	杭州市萧山区第四人民医院	丁国美	2019 年 9 月-2022 年 8 月

205	2020ZB205	运脾导滞法治疗小儿便秘气滞脾虚证疗效观察	杭州市余杭区第五人民医院	姚国芳	2019年9月-2022年8月
206	2020ZB206	一种防控学生近视中药熏蒸贴的研制应用及转化	杭州市余杭区第五人民医院	官文清	2019年9月-2022年8月
207	2020ZB207	基于 MAPKs 信号通路探讨独活寄生汤临床治疗肝肾亏虚型膝关节炎临床研究	杭州市富阳中医骨伤医院	穆中杰	2019年9月-2022年8月
208	2020ZB208	补肾活血汤介导经典 wnt 信号通路调控骨髓基质干细胞成骨分化治疗骨质疏松	杭州市富阳中医骨伤医院	章胜权	2019年9月-2022年8月
209	2020ZB209	具有促进自噬作用的中药对湿疹防治机制探讨	杭州市富阳区中医院	魏国奇	2019年9月-2022年8月
210	2020ZB210	基于 EPO 水平观察补肾健脾降浊法治疗肾性贫血的临床研究	浙江萧山医院	沈万生	2019年9月-2022年8月
211	2020ZB211	加味通窍活血汤对基底节脑出血立体定向穿刺术后患者脑水肿及预后的影响	浙江萧山医院	王 科	2019年9月-2022年8月
212	2020ZB212	RT-3DE 评估慢性充血性心力衰竭经益气活血利水法治疗后的容积功能变化	树兰(杭州)医院	黄敬垣	2019年9月-2022年8月
213	2020ZB213	乌药中倍半萜及其内酯对酒精性肝损伤的治疗效果及机制研究	淳安县第一人民医院	傅罗琴	2019年9月-2022年8月
214	2020ZB214	槐花散加味联合英夫利西单抗和挂线疗法治疗克罗恩病肛瘘的临床研究	宁波市第一医院	曹跃鹏	2019年9月-2022年8月
215	2020ZB215	阿那其根醇提取物改善环磷酰胺小鼠精子质量的研究	宁波市第一医院	殷玮琪	2019年9月-2022年12月
216	2020ZB216	磁共振定量磁敏感成像技术(QSM)评估银杏叶提取物预防脑梗塞伴脑微出血卒中复发的应用研究	宁波市第一医院	蓝文婷	2019年9月-2021年8月
217	2020ZB217	大黄酸增强 TRAIL 蛋白抗膀胱肿瘤的协同作用机制研究	宁波市第一医院	马 琪	2019年9月-2021年8月

218	2020ZB218	益气除痰方通过干预 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路逆转非小细胞肺癌上皮-间质转化的机制研究	宁波市第一医院	罗专波	2019 年 9 月-2022 年 8 月
219	2020ZB219	郁证患者的中医证型与肠道菌群结构的相关性研究	宁波市第一医院	戴 霓	2019 年 9 月-2022 年 8 月
220	2020ZB220	浅刺多捻法治疗原发性偏头痛的临床疗效及对血清 5-HT、 $\beta$ -EP 的影响	宁波市中医院	陈 雷	2019 年 9 月-2021 年 8 月
221	2020ZB221	哮喘-慢阻肺重叠综合征稳定期人群中中医证型调查及止咳平喘十二味合剂对痰热型患者的干预研究	宁波市中医院	洪 儿	2019 年 9 月-2021 年 9 月
222	2020ZB222	基于真实世界的洪善貽教授辨治晚期肺癌学术经验数据挖掘研究	宁波市中医院	陆 宁	2019 年 9 月-2021 年 8 月
223	2020ZB223	桂枝茯苓丸逆转雌二醇介导的 H19/miR-195-5p/SGK1 通路治疗子宫内膜癌的机制研究	宁波市中医院	张宜群	2019 年 9 月-2022 年 8 月
224	2020ZB224	基于数据挖掘技术的名中医王晖治疗情志病的学术思想和临床经验研究	宁波市中医院	鲍翊君	2019 年 9 月-2022 年 8 月
225	2020ZB225	温郁金提取物姜黄素调控 ATG3 介导的自噬干预宫颈癌转移的研究	中国科学院大学 宁波华美医院	郑 飞	2019 年 9 月-2022 年 8 月
226	2020ZB226	大黄素通过增加细胞内 ROS 水平来增强多西他赛对膀胱肿瘤化疗作用机制的研究	中国科学院大学 宁波华美医院	魏 巍	2019 年 9 月-2022 年 8 月
227	2020ZB227	乌药调控骨质疏松性骨折愈合相关生长因子的机制研究	中国科学院大学 宁波华美医院	余 霄	2019 年 9 月-2022 年 8 月
228	2020ZB228	中医穴位疗法结合活血化瘀法对脑出血偏瘫患者肢体功能的影响	宁波市医疗中心 李惠利东部医院	金建祥	2019 年 9 月-2021 年 8 月
229	2020ZB229	基于 TMS-EEG 技术对滋阴宁神方治疗阴虚火旺型抑郁症的皮层神经可塑性机制研究	宁波市康宁医院	张 洁	2019 年 9 月-2022 年 8 月
230	2020ZB230	基于 SIRT1-AMPK-mTOR/eNOS 通路探讨地黄饮子对老龄大鼠脑缺血再灌注损伤的作用机制研究	宁波市康复医院	郑 娅	2019 年 9 月-2022 年 12 月

231	2020ZB231	人参皂苷 Rg1 对小鼠肩袖损伤脂肪浸润的影响及机制	宁波市杭州湾医院	何榕真	2019 年 9 月-2022 年 8 月
232	2020ZB232	激光针灸在老年人群戒烟疗效的因子及聚类分析研究	宁波市鄞州人民医院	徐 涛	2019 年 9 月-2022 年 8 月
233	2020ZB233	升阳消癥汤联合 AG 化疗方案用于局部进展期胰腺癌转化治疗的临床研究	宁波市鄞州区第二医院	洪晓明	2019 年 9 月-2021 年 8 月
234	2020ZB234	白及止血棉线对血透内瘘进针点渗血的疗效及机制研究	宁波市北仑区人民医院	费霞佩	2019 年 9 月-2022 年 8 月
235	2020ZB235	基于核磁共振成像评估针灸治疗膝骨关节炎疗效的研究	宁波市奉化区中医医院	周 吉	2019 年 9 月-2021 年 8 月
236	2020ZB236	CRTC1-BDNF 信号通路在电针百会/大椎穴改善 POCD 模型大鼠认知的作用机制研究及 11C-PIB PET / CT 评价	宁波大学医学院附属医院	朱斌斌	2019 年 9 月-2022 年 8 月
237	2020ZB237	基于“医案-定性访谈-数据挖掘”互作的金中梁先生治疗骨关节疾病的学术思想和临床经验传承研究	余姚市中医医院	朱学鑫	2019 年 9 月-2021 年 8 月
238	2020ZB238	Th1/Th2 平衡失调在软骨终板退变中的作用及补阳还五汤的影响	温州市中医院	吕存贤	2019 年 9 月-2021 年 12 月
239	2020ZB239	耳穴磁疗联合吞咽运动体操治疗神经性吞咽障碍的临床应用价值研究	温州市中医院	陈 妙	2019 年 9 月-2022 年 7 月
240	2020ZB240	平肝潜阳法治疗肝肾阴虚型帕金森病的临床疗效观察	温州市中心医院	黄建平	2019 年 9 月-2022 年 9 月
241	2020ZB241	补阳还五汤基于内质网应激-自噬信号通路抑制脑缺血再灌注损伤的机制研究	温州市中西医结合医院	程一升	2019 年 9 月-2021 年 8 月
242	2020ZB242	粉防己碱在体内和体外对心肌缺血再灌注损伤的心脏保护作用以及分子机制	温州市人民医院	姜文兵	2019 年 9 月-2022 年 12 月
243	2020ZB243	加味甘草泻心汤含漱治疗 5-氟尿嘧啶类药物化疗引起口腔黏膜炎的临床观察	湖州市中医院	叶津津	2019 年 9 月-2021 年 12 月



244	2020ZB244	头面部全息刮痧联合养肝丸眼部热熨在肝肾阴虚干眼症中的应用研究	湖州市中医院	钟新娜	2019年9月-2022年6月
245	2020ZB245	基于数据挖掘的贾建华名老中医治疗肺癌学术经验传承研究	湖州市中医院	黎 钢	2019年9月-2022年8月
246	2020ZB246	浙派中医名家陆岳《红炉点雪》点校与研究	湖州市中医院	关新军	2019年9月-2022年9月
247	2020ZB247	冠心宁片对肥胖人群颈动脉硬化斑块稳定性的疗效研究	湖州市南浔区人民医院	蔡元生	2019年9月-2022年12月
248	2020ZB248	藤梨根有效成分熊果酸通过抑制 JMJD6 的表达阻断上皮间质转化逆转肺腺癌 Gefitinib 耐药的研究	安吉县人民医院	樊胜明	2019年9月-2022年8月
249	2020ZB249	基于 Keap1/Nrf2 通路探讨湿热痹阻型急性痛风性关节炎患者氧化应激、炎症因子的发病机制	长兴县中医院	贾建云	2019年9月-2022年6月
250	2020ZB250	基于药对配伍机制下透骨草-侧柏叶煎剂对治疗雄激素性秃发实验及临床研究	嘉兴市中医医院	项 晶	2019年9月-2022年8月
251	2020ZB251	活血生肌方促进压疮愈合过程中对金属蛋白酶-9 及其组织抑制因子-1 表达影响的研究	嘉兴市中医医院	苏玉娟	2019年9月-2022年8月
252	2020ZB252	基于和解少阳理论探析小柴胡汤对高血压患者肠道菌群及脂质代谢的影响	嘉兴市中医医院	吴山永	2019年9月-2022年8月
253	2020ZB253	基于临床数据挖掘的名中医王永钧治疗糖尿病肾病Ⅲ-V期经验研究	嘉兴市中医医院	黄 科	2019年9月-2022年8月
254	2020ZB254	运脾养血法治疗小儿营养性缺铁性贫血-脾胃虚弱证的临床观察与机制研究	嘉兴市中医医院	张银敏	2019年9月-2022年8月
255	2020ZB255	天灸药物白芥子散药效物质基础的探索性研究及其潜在质量标志物辨识	嘉兴市中医医院	范晓良	2019年9月-2022年8月
256	2020ZB256	基于创面病原菌变化的郭氏痈瘰方对防治肛周脓肿术后瘻管形成影响	嘉兴市中医医院	尹和宅	2019年9月-2022年8月

257	2020ZB257	“升降浊”针法治疗危重症患者急性胃肠损伤的临床评价及对血清 LPS、DAO、I-FABP 的影响	嘉兴市第一医院	蔚文龙	2019 年 9 月-2022 年 8 月
258	2020ZB258	针刺结合“盛氏”灸慢性阻塞性肺疾病患者肺康复的随机对照研究	嘉兴市第一医院	钱夏琪	2019 年 9 月-2022 年 8 月
259	2020ZB259	超微针刀联合关节松动术治疗卒中后偏瘫肩痛的研究	武警浙江省总队医院	王喆琦	2019 年 9 月-2022 年 8 月
260	2020ZB260	浙派本草著作《药性蒙求》校编	嘉善县中医医院	陈 康	2019 年 9 月-2022 年 8 月
261	2020ZB261	基于数据挖掘研究周富明治疗慢性肾炎用药规律分析	平湖市中医医院	李玉卿	2019 年 9 月-2022 年 8 月
262	2020ZB262	循经中药热熨对风痰阻络型脑梗死急性期 Barthel 指数和 NIHSS 评分的影响	桐乡市中医医院	夏伟琴	2019 年 9 月-2022 年 8 月
263	2020ZB263	加味苇茎汤治疗小儿肺炎支原体肺炎的临床疗效及机制研究	绍兴市中医院	张 艳	2019 年 9 月-2022 年 8 月
264	2020ZB264	绍派伤寒调护法在慢性阻塞性肺疾病中的应用研究	绍兴市中医院	陈府芳	2019 年 9 月-2022 年 8 月
265	2020ZB265	基于中医传承辅助平台挖掘绍派医家治疗胁痛用药组方规律研究	绍兴市中医院	公培强	2019 年 9 月-2022 年 8 月
266	2020ZB266	三叶青调控 IL-6/STAT3/IL-17 轴调节 Th17 /Treg 平衡抗类风湿性关节炎的作用及机制研究	绍兴市中医院	王铁峰	2019 年 9 月-2022 年 8 月
267	2020ZB267	张景岳温病学术思想研究	绍兴市中医院	罗桢敏	2019 年 9 月-2022 年 8 月
268	2020ZB268	基于加速康复理念参黄汤促进肝外胆道结石微创术后胃肠功能恢复的临床研究	绍兴市中医院	沈学香	2019 年 9 月-2022 年 8 月
269	2020ZB269	山奈酚对蛛网膜下腔出血后的神经保护作用及机制研究	绍兴市中心医院	孙陈军	2019 年 9 月-2022 年 12 月
270	2020ZB270	基于功能磁共振评估的电针联合虚拟情景训练干预卒中后非痴呆型认知障碍的研究	绍兴市人民医院	范 虹	2019 年 9 月-2022 年 8 月

271	2020ZB271	陈祖皋名中医治疗咳嗽的学术思想研究	绍兴市人民医院	吴国水	2019 年 9 月-2022 年 8 月
272	2020ZB272	帕金森病冻结步态针刺治疗研究	诸暨市中医医院	骆 磊	2019 年 9 月-2022 年 8 月
273	2020ZB273	加味竹叶石膏汤经 RIPK1/RIPK3/MLKL 信号通路影响急性痛风性关节炎的实验研究	舟山医院	徐翔峰	2019 年 9 月-2022 年 12 月
274	2020ZB274	昆仙胶囊通过 BMP/Smad5 信号通路调控成骨细胞分化治疗创伤性骨化性肌炎大鼠的机制研究	舟山医院	陈 位	2019 年 9 月-2022 年 12 月
275	2020ZB275	岱山金头蜈蚣的质量标准研究	舟山市中医院	鲍雯雯	2019 年 9 月-2022 年 9 月
276	2020ZB276	舒郁定悸汤对气滞血瘀证持续性心房颤动伴抑郁状态患者的血清 Hcy 及炎症因子的相关性研究	舟山市中医院	李飞泽	2019 年 9 月-2022 年 8 月
277	2020ZB277	冯昌汉拓展应用经典“小方”经验整理传承研究	舟山市中医院	余 达	2019 年 9 月-2022 年 8 月
278	2020ZB278	中药配方颗粒苍术干姜汤合四神丸加味治疗脾肾阳虚型肠易激综合征的临床研究	金华市中医医院	楼建国	2019 年 9 月-2022 年 8 月
279	2020ZB279	基于数据挖掘的名中医傅晓骏治疗早中期慢性肾衰竭本虚证用药规律及经验研究	金华市中医医院	熊荣兵	2019 年 9 月-2022 年 8 月
280	2020ZB280	自制防风口罩干预风寒型周围性面瘫的疗效研究	金华市中医医院	陈巧莉	2019 年 9 月-2022 年 8 月
281	2020ZB281	五音疗法对临床女性护士焦虑抑郁状态及淋巴细胞亚群影响的研究	金华市中医医院	李 嫣	2019 年 9 月-2022 年 8 月
282	2020ZB282	头面部刮痧法治疗妇科择期手术患者焦虑情绪的疗效观察	金华市中医医院	刘慧华	2019 年 9 月-2022 年 8 月
283	2020ZB283	腕踝针对肾结石患者急性发作时镇痛效果的临床研究	金华市中医医院	俞亚平	2019 年 9 月-2022 年 8 月
284	2020ZB284	逍遥散对于眼的镇痛抗抑郁效果及泪液 IL-6、IL- $\beta$ 的影响	金华市中医医院	钱丽君	2019 年 9 月-2022 年 8 月

285	2020ZB285	犀角地黄汤合土槐饮加味治疗湿热证寻常型银屑病的疗效及对 Th17/Treg 的影响	金华市第五医院	许经纶	2019 年 9 月-2022 年 12 月
286	2020ZB286	超微针刀配合康复训练治疗小儿痉挛型脑瘫的临床研究	东阳市中医院	郭金颖	2019 年 9 月-2021 年 8 月
287	2020ZB287	消痰固本汤联合胸腺肽双侧足三里穴位注射治疗癌症相关性疲劳的临床研究	永康市中医院	何 杰	2019 年 9 月-2021 年 12 月
288	2020ZB288	温阳消胀方肛滴联合中药热奄包治疗脾肾阳虚型恶性肠梗阻的临床研究	永康市中医院	蒋思思	2019 年 9 月-2021 年 12 月
289	2020ZB289	衢州雷氏医学学术思想的形成、传承创新及应用	衢州市中医医院	陈 伟	2019 年 9 月-2021 年 12 月
290	2020ZB290	衢州雷氏通利州都法治疗小儿腹泻的疗效及其对血清炎症因子与免疫功能影响的评价	衢州市中医医院	方 昉	2019 年 9 月-2022 年 8 月
291	2020ZB291	基于 P21/Nrf2/HO-1 通路探讨丹参素治疗地塞米松诱导的激素性股骨头坏死的实验研究	台州市立医院	王海宝	2019 年 9 月-2022 年 12 月
292	2020ZB292	猫爪草醇类提取物对巨噬细胞极化的调节及其在抗结核感染中的作用机制	台州市立医院	冯继红	2019 年 9 月-2022 年 12 月
293	2020ZB293	枸杞多糖通过调节肿瘤免疫微环境促进膀胱癌术后 PD-L1 单抗免疫治疗的作用及机制	浙江省台州医院	柯 莽	2019 年 9 月-2022 年 8 月
294	2020ZB294	丹参酮 II A 双向抗心律失常作用及机制研究	浙江省台州医院	江建军	2019 年 9 月-2022 年 8 月
295	2020ZB295	基于构建兔膝 OA 动物模型骨碎补干预关节滑膜细胞凋亡与诱导炎症细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 表达的机制研究	台州恩泽医疗中心(集团)路桥医院	汪官富	2019 年 9 月-2022 年 8 月
296	2020ZB296	基于岗位胜任力的中医医院新入职护士规范化培训方案结合信息化培训平台在基层中医院的应用研究	温岭市中医院	张香云	2019 年 9 月-2021 年 7 月
297	2020ZB297	基于 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路探讨方紫桂汤对排卵障碍性不孕卵泡发育的影响及作用机制	丽水市中医院	叶咏菊	2019 年 9 月-2022 年 9 月

298	2020ZB298	复方畚药精油在儿童功能性消化不良中的临床研究	丽水市中医院	林 超	2019 年 9 月-2022 年 8 月
299	2020ZB299	早期经皮穴位电刺激（TEAS）特定穴对改善监护室（ICU）内重症脑血管意外术后患者营养和免疫的价值	丽水市中心医院	田 昕	2019 年 9 月-2022 年 8 月
300	2020ZB300	活血化瘀方联合视网膜光凝术对淤血阻络型糖尿病视网膜病变的疗效观察	丽水市中心医院	俞颂平	2019 年 9 月-2022 年 8 月
301	2020ZB301	绝经后女性冠状动脉粥样硬化性心脏病稳定型心绞痛中医症候分型与雌激素受体基因多态性的相关性研究	丽水市中心医院	李开军	2019 年 9 月-2021 年 8 月
302	2020ZB302	丹酚酸 A 对大鼠心肌缺血/再灌注损伤后心脏结构重塑及心功能的影响研究	丽水市中心医院	向贻佳	2019 年 9 月-2022 年 8 月
303	2020ZB303	中药生肌散湿敷联合腔内射频治疗下肢静脉性溃疡疗效观察	丽水市中心医院	姚奏英	2019 年 9 月-2022 年 8 月
304	2020ZB304	大承气汤联合早期肠内营养对胰十二指肠切除术患者肠道加速康复的研究	丽水市中心医院	张 坤	2019 年 9 月-2022 年 8 月
305	2020ZB305	青蒿琥酯通过调控线粒体氧化应激途径及活性氧抑制肝癌细胞生长的机制研究	丽水市中心医院	叶 斌	2019 年 9 月-2022 年 8 月
306	2020ZB306	药物涂层球囊（DCB）联合麝香保心丸治疗冠状动脉小血管病变的临床疗效研究	丽水市人民医院	梅益斌	2019 年 9 月-2022 年 8 月
307	2020ZB307	自拟畚药清痰汤治疗痰热壅肺型慢性阻塞性肺疾病急性加重患者肺部感染控制临床研究	丽水市人民医院	赵军飞	2019 年 9 月-2022 年 8 月
308	2020ZB308	特殊族群强直性脊柱炎基因表达及畚医发痧干预研究及应用	丽水市人民医院	金 掌	2019 年 9 月-2022 年 8 月
309	2020ZB309	三叶青黄酮调控膀胱癌细胞凋亡的机制研究	丽水市人民医院	吴 琦	2019 年 9 月-2022 年 8 月
310	2020ZB310	冰刺瓜液含漱在防治放射性口腔炎中的应用研究	丽水市人民医院	陈玲玲	2019 年 9 月-2022 年 9 月

附件 4

## 2020 年度浙江省中医药优秀青年人才基金项目

序号	项目编号	项目名称	承担单位	项目负责人	研究起止时间
1	2020ZQ001	基于斑马鱼模式生物研究浙三叶青促进组织损伤修复的作用及机制	浙江医院	田丽莉	2019 年 9 月-2022 年 9 月
2	2020ZQ002	新“浙八味”西红花延缓细胞衰老的作用及机制研究	浙江医院	苏慧丽	2019 年 9 月-2022 年 9 月
3	2020ZQ003	仙灵脾-仙茅药对调控长链非编码 RNA MT1P3 介导的 mTOR 自噬通路抑制高糖破骨细胞作用机制研究	浙江省人民医院	柴 昉	2019 年 9 月-2022 年 8 月
4	2020ZQ004	基于 SNHG14/miR-144 探讨异乌药内酯促进小细胞肺癌铁死亡的作用及表观遗传学调控机制	浙江省肿瘤医院	戴五敏	2019 年 9 月-2022 年 8 月
5	2020ZQ005	基于 Th17/Treg 平衡和 IL-23/IL-17 炎症轴探讨白芍总苷防治桥本甲状腺炎的作用及机制	浙江省肿瘤医院	李清林	2019 年 9 月-2022 年 8 月
6	2020ZQ006	五味消毒饮调控肠菌代谢产物短链脂肪酸促进骨重塑在慢性骨髓炎中的作用研究	浙江省立同德医院	黄 凯	2019 年 9 月-2022 年 8 月
7	2020ZQ007	电针“四神聪”、“百会穴”对妇科腹腔镜手术术前焦虑的影响	浙江省立同德医院	郑奥特	2019 年 9 月-2022 年 8 月
8	2020ZQ008	药用真菌桑黄标准汤剂的制备及其质量标准研究	浙江省立同德医院	赵丽沙	2019 年 9 月-2022 年 8 月

9	2020ZQ009	西黄丸增强乳腺癌新辅助化疗疗效的研究	浙江省立同德医院	郑庆辉	2019 年 9 月-2022 年 8 月
10	2020ZQ010	基于 Stetler 证据应用模式构建轻度认知障碍的中医护理循证干预方案	浙江中医药大学	宋 丹	2019 年 9 月-2021 年 8 月
11	2020ZQ011	铁皮石斛多糖基于“肠道微生物-SCFAs-GPR41”途径改善代谢性高血压的作用及机制研究	浙江中医药大学	苏 洁	2019 年 9 月-2022 年 9 月
12	2020ZQ012	狼疮定通过调控磷酸酶 PP2A 介导的 Th17/Treg 平衡治疗系统性红斑狼疮的机制研究	浙江中医药大学	章 云	2019 年 9 月-2022 年 8 月
13	2020ZQ013	新“浙八味”道地药材中拟除虫菊酯的残留及内分泌干扰效应	浙江中医药大学	叶小青	2019 年 9 月-2022 年 8 月
14	2020ZQ014	基于“髓-脑”生物轴探讨黄芪黄酮类成分逆转 CTX 介导免疫功能抑制及其机制研究	浙江中医药大学	刘俊秋	2019 年 9 月-2022 年 8 月
15	2020ZQ015	超声引导穴位埋线治疗肥胖症的安全性和有效性评估及对胰岛素抵抗影响的临床研究	浙江省中医院	陈 婷	2019 年 9 月-2021 年 9 月
16	2020ZQ016	肝癌中医证型与肿瘤相关标志物的关联性研究	浙江省中医院	叶文怡	2019 年 9 月-2022 年 8 月
17	2020ZQ017	土茯苓总黄酮对心肌肥大大鼠的干预作用及对 Raf/MEK/ERK 通路的调控机制研究	浙江省中医院	徐山春	2019 年 9 月-2022 年 8 月
18	2020ZQ018	损伤洗剂联合蜡疗对活动期类风湿关节炎效果的研究	浙江省中医院	谢 宁	2019 年 9 月-2021 年 8 月
19	2020ZQ019	健脾益气法对 ITP 模型大鼠血小板凋亡的影响	浙江省中医院	姚轶敏	2019 年 9 月-2022 年 8 月
20	2020ZQ020	六味地黄丸对干眼炎症因子及激素水平影响的研究	浙江省中医院	汤锦菲	2019 年 9 月-2022 年 8 月
21	2020ZQ021	调经汤对卵巢早衰大鼠 TGF- $\beta$ 3/Smads 信号通路的影响	浙江中医药大学附属第二医院	刘佳俐	2019 年 9 月-2022 年 8 月



22	2020ZQ022	基于“肠-肾”轴探讨解毒祛瘀滋肾方调控肠上皮 TLRs/NF- $\kappa$ B 信号通路治疗狼疮性肾炎的机制研究	浙江中医药大学附属第二医院	王伟杰	2019 年 9 月-2022 年 8 月
23	2020ZQ023	循经淋巴引流术对小腿骨折术后肢体肿胀及血栓预防的研究	浙江中医药大学附属第二医院	沈瑞玉	2019 年 9 月-2022 年 8 月
24	2020ZQ024	中药熏蒸法治疗老年骨质疏松性椎体压缩性骨折 PKP 术后疼痛的随机对照研究	浙江中医药大学附属第二医院	唐彬彬	2019 年 9 月-2022 年 8 月
25	2020ZQ025	改良中药舒心垫在桡动脉穿刺行冠状动脉介入术后并发症的应用研究	浙江中医药大学附属第二医院	陈小丹	2019 年 9 月-2022 年 8 月
26	2020ZQ026	督脉“五前穴”刺血疗法治疗早发性白发病（血热型）的临床随机对照研究	浙江中医药大学附属第三医院	张奇文	2019 年 9 月-2022 年 8 月
27	2020ZQ027	“加味四妙汤”治疗痛风性关节炎的疗效及 CD4 <sup>+</sup> T 细胞亚群表达的机制研究	浙江中医药大学附属第三医院	王陈芳	2019 年 9 月-2022 年 12 月
28	2020ZQ028	基于高祥福名中医“健脾、补肾、强督法”辨治早中期强直性脊柱炎的临床疗效评价	浙江中医药大学附属第三医院	瞿中洁	2019 年 9 月-2022 年 8 月
29	2020ZQ029	精灸疗法对颈源性失眠患者睡眠及颈动脉血流阻力指数影响的临床研究	浙江中医药大学附属第三医院	郭芳芳	2019 年 9 月-2022 年 12 月
30	2020ZQ030	基于脑肠轴理论研究脏器推拿对 2 型糖尿病患者肠道菌群结构的影响	浙江中医药大学附属第三医院	李晓明	2019 年 9 月-2022 年 8 月
31	2020ZQ031	天麻通过脑肠轴延缓衰老小鼠记忆功能减退的研究	浙江大学医学院附属第一医院	官彩霞	2019 年 9 月-2022 年 8 月
32	2020ZQ032	昆布等海藻提取物 AOS 通过调控小鼠肠上皮细胞 SIRT6/NF- $\kappa$ B 通路延缓肠道衰老的初步研究	浙江大学医学院附属第一医院	赵新秀	2019 年 9 月-2022 年 8 月
33	2020ZQ033	子母弹式热敏药物载体荷载青蒿琥酯在肝癌射频消融中的应用	浙江大学医学院附属第二医院	唐科忠	2019 年 9 月-2022 年 12 月
34	2020ZQ034	基于 circRNA-miRNA 途径研究益母草碱对宫颈癌顺铂化疗敏感性的作用	温州医科大学附属第二医院	林 敏	2019 年 9 月-2022 年 8 月

35	2020ZQ035	橙皮苷在兔耳增生性瘢痕模型中的作用和机制探讨	杭州市第一人民医院	杨 萍	2019 年 9 月-2022 年 8 月
36	2020ZQ036	自制温经活血中药包外敷改善乳腺癌乳房重建术后皮瓣血运的临床随机对照研究	杭州市第一人民医院	胡淑芳	2019 年 9 月-2022 年 8 月
37	2020ZQ037	中药汤剂外洗治疗 PD-1 抑制剂相关皮肤反应的疗效及机制研究	杭州市中医院	郭俊华	2019 年 9 月-2022 年 8 月
38	2020ZQ038	基于郁如凡名中医“未病先防，重视脾气”理论辨治单纯性肥胖的经验整理及研究	杭州市中医院	徐新鹏	2019 年 9 月-2022 年 8 月
39	2020ZQ039	基于肿瘤微环境和 IL-6/JAK1/STAT3 探讨清肺解毒汤诱导 EGFR T790M 肺腺癌细胞凋亡并打破免疫抑制机制研究	杭州市中医院	潘俊杰	2019 年 9 月-2022 年 8 月
40	2020ZQ040	益气活血祛风湿方基于 Nrf2 与 PINK-1/PARKIN 信号通路调控线粒体自噬和氧化应激改善糖尿病肾病损伤的实验研究	杭州市中医院	陈银凤	2019 年 9 月-2022 年 8 月
41	2020ZQ041	基于荷瘤小鼠的黄芪多糖与 PD-1 抑制剂协同抗癌作用的研究	杭州市中医院	林泽晨	2019 年 9 月-2022 年 8 月
42	2020ZQ042	基于数据挖掘名中医张志娣治疗肺癌的病理-辨证-方药的规律研究	杭州市中医院	傅晓青	2019 年 9 月-2022 年 8 月
43	2020ZQ043	基于临床医案数据挖掘的名中医丁彩飞教授诊治复发性流产用药经验研究	杭州市红十字会医院	陈晓菲	2019 年 9 月-2022 年 8 月
44	2020ZQ044	六君子汤加减联合金字塔综合咳嗽管理模式在肺癌咳嗽治疗中的应用研究	杭州市第三人民医院	徐 俊	2019 年 9 月-2022 年 8 月
45	2020ZQ045	姜黄素介导 GSK3 $\beta$ /PTEN/Akt 通路调控创伤性脑损伤巨噬细胞/小胶质细胞极化的作用机制研究	杭州师范大学附属医院	张 眉	2019 年 9 月-2022 年 8 月
46	2020ZQ046	黄芩苷通过抑制 lncRNA CUDR 表达进而逆转结直肠癌细胞对 5-FU 耐药的分子机制	杭州师范大学附属医院	陈柳晰	2019 年 9 月-2022 年 8 月

47	2020ZQ047	基于miRNA的张氏除痹方治疗膝骨关节炎的机制研究	杭州市富阳中医骨伤医院	张元斌	2019年9月-2022年8月
48	2020ZQ048	基于“颈胸同治”理论探究颈椎病与胸背部慢性劳损相互关系及颈胸同步整脊疗法治疗颈椎病的临床研究	杭州市富阳中医骨伤医院	陈威烨	2019年9月-2022年8月
49	2020ZQ049	基于中医外治法的白及灌肠治疗溃疡性结肠炎作用机制研究	浙江医药高等专科学校	陈宏降	2019年9月-2021年12月
50	2020ZQ050	基于中医方证代谢组学的参苓白术散治疗脾虚湿困型溃疡性结肠炎大鼠药效物质基础及作用机理研究	浙江省台州医院	陈 静	2019年9月-2022年8月

附件 5

## 2020 年度浙江省中医药适宜技术培育项目

序号	项目编号	项目名称	承担单位	项目负责人	研究起止时间
1	2020ZT001	埋线治疗周围性面瘫后面肌萎缩技术	浙江省中医院	虞彬艳	2019 年 9 月-2022 年 8 月
2	2020ZT002	膝关节平衡整复法治疗膝关节骨性关节炎疾病技术	杭州市中医院	詹 强	2019 年 9 月-2022 年 8 月
3	2020ZT003	治疗产后会阴水肿疼痛一次性中药冷敷垫的研制及推广应用	杭州市西溪医院	胡健女	2019 年 9 月-2022 年 8 月
4	2020ZT004	第二掌骨腰腹穴埋线治疗腰椎间盘突出症技术	杭州市下城区中西医结合医院	周晓明	2019 年 9 月-2021 年 12 月
5	2020ZT005	肌筋膜扳机点松解结合肌内效贴技术治疗慢性腰部肌筋膜疼痛综合征	中国科学院大学宁波华美医院	任惠明	2019 年 9 月-2022 年 8 月
6	2020ZT006	医共体框架下揞针联合中药热奄包治疗气滞血瘀型腰椎间盘突出症的技术	余姚市中医医院	张迎春	2019 年 9 月-2021 年 8 月
7	2020ZT007	温针加“引膝痛”导引术治疗膝痹（膝关节骨性关节炎）技术	长兴县人民医院	王 鹏	2019 年 9 月-2022 年 12 月

8	2020ZT008	蜂针疗法治疗膝骨关节炎技术	绍兴市中心医院	朱俊岭	2019年9月-2022年9月
9	2020ZT009	中医脊柱平衡法治疗青少年特发性脊柱侧凸技术	浦江县中医院	方 光	2019年9月-2022年8月
10	2020ZT010	安神膏穴位贴敷治疗输尿管结石钬激光碎石术围手术期焦虑技术	江山市中医院	潘善余	2019年9月-2022年12月
11	2020ZT011	微针刀治疗颈源性眩晕技术	台州市立医院	郎伯旭	2019年9月-2021年12月
12	2020ZT012	放血疗法治疗带状疱疹后遗神经痛技术	丽水市中医院	刘 鸿	2019年9月-2022年8月
13	2020ZT013	兽医外治捏痧法治疗小儿疳积技术	丽水市中医院	雷后兴	2019年9月-2022年8月

---

抄送：国家中医药管理局科技司，省财政厅，省科技厅。

---

浙江省卫生健康委员会办公室

2019 年 10 月 11 日印发

---

（校对：周志伟）

