

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

马燕 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：

81801710，项目名称：应用剪切波弹性及光散射断层成像评价HIF-1 α /TWIST1通路在乳腺癌新辅助化疗后耐药中的作用，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	81801710	项目负责人	马燕	申请代码1	H1805
项目名称	应用剪切波弹性及光散射断层成像评价HIF-1 α /TWIST1通路在乳腺癌新辅助化疗后耐药中的作用				
资助类别	青年科学基金项目	亚类说明			
附注说明					
依托单位	中国医科大学				
直接费用	21.00 万元	起止年月	2019年01月 至 2021年12月		
通讯评审意见： <1> 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 乳腺癌新辅助治疗后病理反应性是评估治疗效果最终标准，需要获得病理组织完成评估，因此有滞后性。超声作为影像技术在乳腺癌发现和诊断方面有一定价值，新的超声技术在新辅助治疗效果的评估已经成为研究的热点之一 二、具体意见 （一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义 本研究拟通过乳腺癌患者组织标本研究乳腺癌基质硬度、氧饱和度与HIF-1α/TWIST1表达的关联性 （二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性 利用乳腺癌原位移植裸鼠模型，通过透明质酸酶降低乳腺癌基质硬度及抑制HIF-1α表达从而逆转高基质硬度介导新辅助化疗后耐药，同时在乳腺癌细胞模型中，研究TWIST1/ITGB1通路介导乳腺癌细胞对NAC药物耐药的多种分子生物学机制，探索超声弹性技术预测疗效的方法。 （三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线 研究选题创新，设计合理，方法先进，预期结果明确。 （四） 申请人的研究能力和研究条件 研究团队具有扎实工作基础和完成研究的能力 （五） 其它意见或修改建议 研究经费预算合理。 <2> 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 研究内容： 该项目前期发现NAC前硬度越高，越容易发生耐药，且与含氧量负相关，且前期发现HIF-1α和TWIST1表达相关，因此提出利用超声新技术预测新辅助化疗反应，并探讨基质硬度-HIF-1α-TWIST1活化相关通路，为阐明新辅助化疗耐药相关机制提供依据。 科学问题： 针对前期发现治疗前病灶硬度与耐药、含氧量以及HIF-1α和TWIST1表达的相关性，申请者提出了“高基质硬度-高间质渗透压-组织低灌注-乏氧-HIF-1α/TWIST1活化”的科学假设					

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

该项目指出，对NAC后病理反应的预测对于乳腺癌的治疗有重要意义，因此该项目拟利用SWE，光散射成像预测NAC后病理反应，并在分子生物学方面加以说明。

该项目前期发现NAC前硬度越高，越容易发生耐药，且与含氧量负相关，且前期发现HIF-1 α 和TWIST1表达相关，因此提出利用超声新技术预测新辅助化疗反应，并探讨基质硬度-HIF-1 α -TWIST1活化相关通路，为阐明新辅助化疗耐药相关机制提供依据。

研究具有较高的科学价值。

但该项目实验方面侧重于相关机制探讨，如进一步完善预测方面的研究，将更有临床意义。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

本项目拟使用弹性成像和光散射断层成像技术预测新辅助化疗疗效，并基于前期基础和两项技术阐明其相关机制，并从实验假说方面对其进行证明，具有较好的创新性

但在机制探讨方面，作者对研究现状描述欠清晰，思路欠严谨。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

1. 该研究方案较为详细严谨，从选取病人和小鼠两个角度展开实验，如顺利进行，有较大可能达成实验目的

2. 技术路线和研究方案有较好的对应性

3. 研究内容较多，体量较大，需注意能否在按时内完成研究目标

4. 申请者纳入2019-2020年底入院患者，并进行6个周期的化疗，需注意实验完成时间

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请者和研究队伍具有较好的研究基础，并发表相关文章，申请者具有一定临床及动物实验的能力。预实验前期已证实相关蛋白表达升高，但两者是否有关联，能否保证申请者后续假说的进一步验证尚不具有说服力

经费预算基本合理

（五） 其它意见或修改建议

无

<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

申请者拟通过乳腺癌患者组织标本研究乳腺癌基质硬度、氧饱和度与HIF-1 α /TWIST1表达的关联性；在裸鼠乳腺癌原位移植模型中，通过透明质酸酶降低乳腺癌基质硬度及抑制HIF-1 α 表达从而逆转高基质硬度介导新辅助化疗后耐药，同时在乳腺癌细胞模型中，研究TWIST1/ITGB1通路介导乳腺癌细胞对NAC药物耐药的多种分子生物学机制。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

申请者拟通过乳腺癌患者组织标本研究乳腺癌基质硬度、氧饱和度与HIF-1 α /TWIST1表达的关联性；并通过实验

研究TWIST1/ITGB1通路介导乳腺癌细胞对NAC药物耐药的多种分子生物学机制。

选题具有较好的科学价值和意义

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

申请者拟研究乳腺癌基质硬度、氧饱和度与HIF-1 α /TWIST1表达的关联性，科学问题明确，有一定的创新性。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

研究方案具有可行性，但剪切波弹性成像和光散射成像的影响因素较多，如何做好质控论述不足

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请人具有相应的临床经验及科研基础，但相比而言，略显薄弱。

（五） 其它意见或修改建议

<4>

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

申请者建立了“高基质硬度-高间质渗透压-组织低灌注-乏氧-HIF-1 α /TWIST1活化”这一全新工作假说，申请者前期发现HIF-1 α 和TWIST1的表达存在相关性。因此，申请者拟通过乳腺癌患者组织标本研究乳腺癌基质硬度、氧饱和度与HIF-1 α /TWIST1表达的关联性；在裸鼠乳腺癌原位移植模型中，通过透明质酸酶降低乳腺癌基质硬度及抑制HIF-1 α 表达从而逆转高基质硬度介导新辅助化疗后耐药，同时在乳腺癌细胞模型中，研究TWIST1/ITGB1通路介导乳腺癌细胞对NAC药物耐药的多种分子生物学机制。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

预期研究结果：

1. 在人体乳腺癌标本中，明确观察到乳腺癌新辅助耐药患者组织中存在HIF-1 α /TWIST1/ITGB1表达上调；SWE检测的乳腺癌基质硬度与DOT检测的含氧量存在明显正相关性；基质硬度相关生物学标志物对乳腺癌新辅助化

疗后病理反应性的预测价值，多种生物学标志物较单一标志物对乳腺癌NAC后病理反应性（耐药和pCR）的有更高的预测价值。

2. 在动物模型中，明确在NAC治疗过程中，可通过降解透明质酸使乳腺癌基质硬度下降，进而抑制不同分子亚型的HIF-1 α 表达，并增加不同分子亚型乳腺癌对NAC的敏感性，降低耐药的发生。

3. 在动物模型中，在不改变基质硬度及氧含量的前提下，抑制HIF-1 α /TWIST1表达可提高乳腺癌NAC后的敏感性，降低耐药发生。同时，明确ITGB1是HIF-1 α /TWIST1的下游靶点。

4. 在不同分子亚型乳腺癌细胞模型中，TWIST1可与ITGB1启动子区DNA相互作用，促进ITGB1转录；TWIST1/ITGB1通过调控ABC转运蛋白家族表达；促进自噬、抗凋亡进而介导乳腺癌对新辅助化疗产生耐药。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

申请者明确提出了“高基质硬度-高间质渗透压-组织低灌注-乏氧-HIF-1 α /TWIST1活化”的研究假说，拟从分子生物学角度阐明超声弹性成像及光散射断层成像预测乳腺癌NAC反应性信号转导机制。研究TWIST1作为重要的转录因子调控乳腺癌耐药具体机制，明确TWIST1通过转录ITGB1进而促进转运蛋白的表达，增强乳腺癌细胞主动外排化疗药物的能力；增强乳腺癌细胞抗凋亡，上调保护性自噬能力两条途径调控乳腺癌对新辅助化疗耐药。

具有创新性。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

研究内容包括研究乳腺癌基质硬度与组织含氧量，HIF-1 α ，TWIST1和ITGB1的相关性；及对乳腺癌新辅助化疗病理反应性的预测性价值；研究通过调控乳腺癌基质硬度增加乳腺癌对NAC的敏感性；HIF-1 α /TWIST1通路是高基质硬度所介导NAC后耐药的下游环节；研究ITGB1介导乳腺癌新辅助化疗耐药的机制。

研究方案、技术路线合理，科学和可行。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请人研究超声弹性技术对乳腺癌新辅助化疗的预测作用，申请人前期研究发现在新辅助化疗前，无论是剪切波还是应变力弹性超声评估的肿瘤硬度均与乳腺癌新辅助化疗后的病理反应性相关。申请人在完成博士课题的过程中，已熟练掌握超声影像学评估以及该课题中乳腺癌动物模型、细胞培养，慢病毒转染，Western Blot、荧光定量RT-PCR、免疫沉淀，免疫染色等技术。有较强的研究能力，具备完成该项目的研究条件。

（五） 其它意见或修改建议

<5>

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

该项目建立了“高基质硬度-高间质渗透压-组织低灌注-.....”假说，研究其关联性，在裸鼠移植瘤模型中，通过透明质酸酶的作用逆转高基质硬度介导新辅助化疗后耐药；在乳腺癌细胞模型中研究其多种分子生物学机制。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

该研究的预期成果具有一定的科学意义及价值。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性
该项目提出的“高基质硬度-高间质渗透压-组织低灌注-.....”的假说明确，立意较为新颖。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线
研究内容较充实，技术路线基本合理。

（四） 申请人的研究能力和研究条件
具有一定的前期研究基础，但研究申请人略缺乏作为项目主持人的工作经验。

（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

中国医科大学文件

医大科发〔2016〕12号

中国医科大学关于确定 2016 年辽宁省教育厅 科学研究项目拟立项项目的报告

辽宁省教育厅：

根据《辽宁省教育厅办公室关于使用管理 2016 年高校基本科研业务费的通知》（辽教办发〔2016〕51 号）要求，我校认真组织 2016 年度辽宁省教育厅科学研究项目的申报评审工作。经个人申请、所在二级单位择优推荐、学校组织专家评审和公示，确定拟立项项目 85 项，其中：辽宁省教育厅科学技术研究项目 60 项；辽宁省教育厅人文社会科学研究项目 8 项；辽宁省教育厅重点实验室基础研究项目 17 项。

序号	项目编号	学校	项目名称	类别 (文/ 理)	负责人	资助期 限	省教育厅 资助经 费	学校配 套经费
13	LK201613	中国医科大学	补体蛋白 clq 激活与高血压大鼠 血管性认知功能障碍的相关性 研究	理	吴彬	3 年	3 万	2 万
14	LK201614	中国医科大学	信号接头蛋白 CIN85 通过 Ras-ERK 通路调节食管鳞癌生长 及侵袭机制研究	理	张曙光	3 年	3 万	2 万
15	LK201615	中国医科大学	乳腺癌易感基因 1 调控 Nrf2/ARE 通路在铝暴露损害认 知功能中的作用及机制	理	靳翠红	3 年	3 万	2 万
16	LK201616	中国医科大学	乳腺癌外泌体介导的 Yap/E-cadherin 途径在肺转移 过程中的作用研究	理	王彪	3 年	3 万	2 万
17	LK201617	中国医科大学	在低氧微环境下 Notch3 对非小 细胞肺癌细胞糖代谢的调节作 用和机制	理	李春艳	3 年	3 万	2 万
18	LK201618	中国医科大学	噬菌体展示技术筛选大肠癌细 胞靶向结合肽的研究	理	于丽凤	3 年	3 万	2 万
19	LK201619	中国医科大学	MicroRNA-891b 靶向 Cbl-b 和 Akt1 基因调控胰腺癌增殖和转 移的作用机制研究	理	董茜	3 年	3 万	2 万
20	LK201620	中国医科大学	研究暴发性肝衰竭并发自发性 腹膜炎肠道树突状细胞变化机 制	理	刘冬妍	3 年	3 万	2 万
21	LK201621	中国医科大学	剪切波超声弹性成像结合免疫 组化对乳腺癌新辅助化疗病理 反应性的预测及 TWIST1/PI3K/AKT 应力信号通 路作用的研究	理	马燕	3 年	3 万	2 万
22	LK201622	中国医科大学	Viniferin 活化 SIRT3/FOXO3 通 路在鱼藤酮介导的帕金森病模 型中作用研究	理	张硕	3 年	3 万	2 万
23	LK201623	中国医科大学	HGF 诱导腹膜间皮细胞上皮-间 质转化在胃癌腹膜转移中作用 的研究	理	姜成钢	3 年	3 万	2 万
24	LK201624	中国医科大学	Kisspeptin 在儿童肥胖联合 PAES 暴露影响男童青春期发育 中作用及机制	理	翟玲玲	3 年	3 万	2 万
25	LK201625	中国医科大学	人甲状腺癌中谷氨酰胺代谢模 式及作用机制的研究	理	冯晨	3 年	3 万	2 万

中国医科大学附属盛京医院 “345 人才工程”项目业绩考核

人 才 类 别_____40B_____

项 目 负 责 人_____马燕_____

所 在 科 室_____超声科_____

员 工 号_____1000800496_____

填 表 日 期_____2021 年 11 月 14 日_____

科研与学科建设部制

一、项目成果简表

[illegible]

备注：发表论文只计算和填写第一和通讯作者论文

二、新增论文和专利明细

序号	论文名称	第一作者	共同第一作者	通讯作者	共同通讯作者	期刊名称	影响因子	出版时间
1	A Novel Model Incorporating Tumor Stiffness, Blood Flow Characteristics, and Ki-67 Expression to Predict Responses After Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer	张晶	无	马燕	无	Frontiers in oncology	6.244	2020 年 11
序号	专利名称	年份	授权专利号		授权国家或地区		本人名次	经济效益(万元)

三、分数核算（依据上面填报的数据核算）

序号	类别	影响因子	系数	分值
1	科研论文			
2	科研论文			
3	科研论文			
				

序号	科研项目	项目来源	系数	分值
1	科研项目			
2	科研项目			
				
序号	成果奖	获奖等级	系数	分值
1	成果奖			
2	成果奖			
3				
序号	专利	专利名称	系数	分值
1	专利			
2	专利			
				
序号	成果转化	转化金额	系数	分值
1	成果转化			
2	成果转化			
序号	论著			
1	论著			
2	论著			
序号	学术任职	中国研究型医院学会 超声科专业委员会委 员		
合计分值				

一、 科研业绩附表(佐证材料)

业绩主要是“双一流”文件中纵向科研项目、SCI 论文、成果奖、成果转化、著作、学术任职 等量化指标（不含教学指标）

1、（科研论文首页和尾页和（共同作者页，如果有）+检索证明（分区证明）、

检索证明（分区证明）不需要图书馆盖章，在图书馆系统自行打印即可

2、横向课题不计算指标、参与课题不需要提供材料，课题批件不需要盖章

3、学术任职（学术任职仅计算在任的学/协会任职，不包括期刊任职）

4、不含教学指标

5、双一流文件上，不赋分的材料不需要提供。

