项目编号：LC2016PY010

临床研究培育项目
合同书

项 目 名 称： 低位直肠癌保肛手术下切缘原位实时光学活检的前瞻性多中心随机对照研究

承 担 单 位： 南方医科大学南方医院

项目负责人: 严俊

联 系 电 话： 020-62787170

手　　机： [redacted]

电 子 邮 箱： yanjunfudan@163.com

二〇一六年十二月制

填 写 说 明

一、本合同书作为课题实施、经费开支等事项的主要依据，各课题依托单位负责合同书填报的监督、指导工作。

二、本合同书由“临床研究启动计划”获立项课题负责人进行填报。

三、封面右上角“项目编号”按照学校下达的立项课题编号填写。

四、2017-2020 年的经费参照 2016 年度下达的经费额度填写，经费预算表按照五年的研究计划填写。

一、基本信息

研究项目	项目名称	低位直肠癌保肛手术下切缘原位实时光学活检的前瞻性多中心随机对照研究					
	起止年月	2016 年 9 月至 2021 年 9 月					
项目负责人	姓　名	严俊	性别	男	出生年月	1972 年 1 月	
	专业技术职务	主任医师			研究方向	胃肠道肿瘤的光学活检与精准外科治疗	
项目组主要成员	姓　名	出生年月		专业技术职务	所在单位	项目分工	签　名
	李国新	1966 年 7 月		主任医师	南方医院	直肠癌腹腔镜微创手术	李国新
	刘思德	1964 年 9 月		主任医师	南方医院	下切缘共聚焦内镜检查	刘思德
	俞金龙	1964 年 5 月		主任医师	珠江医院	患者招募入组及手术	俞金龙
	欧春泉	1974 年 1 月		教授	南方医科大学	统计分析	欧春泉
	张金辉	1966 年 12 月		主任医师	深圳医院	患者招募入组及手术	张金辉
	邓海军	1976 年 1 月		副主任医师	南方医院	直肠癌手术	邓海军
	薛琪	1971 年 6 月		副主任医师	南方医院	直肠癌手术	薛琪
	邢同印	1981 年 5 月		主管护师	南方医院	协助术中共聚焦检测	邢同印
	罗晓蓓	1987 年 6 月		博士研究生	南方医院	术中共聚焦光学活检	罗晓蓓
	刘张苑珠	1991 年 2 月		硕士研究生	南方医院	临床资料及数据收集	刘张苑珠
	陈德鑫	1992 年 4 月		博士研究生	南方医院	直肠癌标本处理	陈德鑫
	陈伟生	1993 年 2 月		博士研究生	南方医院	共聚焦图片分析、贮存	陈伟生
	李凯	1993 年 8 月		硕士研究生	南方医院	下切缘冰冻切片及病理	李凯
	蒋伟	1993 年 6 月		硕士研究生	南方医院	病理资料汇总	蒋伟
	刘秀敏	1992 年 10 月		硕士研究生	南方医院	患者随访	刘秀敏
	李志明	1995 年 12 月		本科生	南方医科大学	共聚焦内镜检查前准备	李志明

二、项目研究摘要

项目研究摘要（不超过 2000 字）

直肠前切除术是目前应用最多的直肠癌根治术，这一术式可以保留患者的肛门结构及正常功能，对患者术后生存质量无明显不良影响，但保留肛门的前提条件是肿瘤必须被 R0 切除。下切缘是评价直肠前切除术是否达到 R0 切除的重要指标，目前临床以术后病理诊断下切缘阴性作为判断肿瘤是否 R0 切除的金标准。因此保肛手术中，如何选择一个合适的切断平面，同时满足保留肛门及其正常功能和保证下切缘阴性两个要求，是外科医生必须解决的重要临床问题。目前关于下切缘的安全距离尚无统一标准，NCCN 指南推荐 4-5cm 的下切缘距离为安全距离，1-2cm 的下切缘距离也可接受，但必须通过术中冰冻证实下切缘阴性。随着新辅助治疗的出现及患者的个体差异，临床实际中发现对于部分患者甚至<1cm 的下切缘距离就能获得阴性下切缘。如果对所有患者都以指南推荐的安全距离进行切除，可能会使部分病人失去潜在的保肛机会。目前指南推荐用于临床的快速检查切缘的方法是术中冰冻切片，然而术中冰冻必须在肠管切割吻合后，获得圆形吻合器上离体的环形切缘才能进行检查，具有滞后性，如果术中冰冻诊断切缘阴性，手术可以按照原方案顺利进行，但如果术中冰冻诊断下切缘阳性，则必须对已吻合好的肠管重新切割吻合，切除更多的肠管以得到阴性下切缘，而在低位直肠癌中，通常第一次切割吻合后剩余的肠管已无法进行二次切割吻合了，这时为了保证手术的根治性，就必须付出切除肛门的代价。而不论是二次切割吻合还是切除肛门，对患者而言都是一次重大的打击，一方面增加了手术时间、手术难度和手术风险，另一方面，增加了手术耗材（吻合器、吻合钉、止血纱等），加重患者的经济负担。因此，目前临床急需一种可以在术中切割吻合肠管前、原位、实时的判断下切缘情况的检查手段，引导、帮助外科医生选择最佳的切断平面和手术方式。

共聚焦激光显微内镜是将共聚焦激光显微镜和白光内镜结合在一起，既有普通内镜观察肠粘膜大体形态的功能，又有共聚焦激光显微镜观察组织显微结构的功能。国内外相关研究已证明共聚焦激光显微内镜在胃肠道疾病的检查及诊断方面的可行性，但目前尚无研究报道共聚焦激光显微内镜在直肠癌手术中帮助选择切断平面和评判下切缘情况的可行性。我们课题组前期试验发现共聚焦激光显微内镜可以对直肠癌手术的拟切断平面进行在体原位、实时光学活检，显示直肠粘膜正常组织及非正常组织的显微结构和细胞形态，且共聚焦激光显微内镜图像与金标准 H-E 染色病理图像具备可比性。

因此我们希望将共聚焦激光显微内镜应用到低位直肠癌保肛手术中，判断直肠癌下切缘情况，帮助选择正确的切断平面和手术方式。本研究将分为试行性研究和前瞻性多中心随机对照研究两

个阶段。在试行性研究阶段，我们将入组 70 例直肠癌患者，对他们进行术中共聚焦激光显微内镜检查，对拟切断平面做出实时判断。如果共聚焦图像显示拟切断平面为正常直肠粘膜组织，则在拟切平面进行切割吻合；如果显示为非正常直肠粘膜，手术医生将继续调整拟切断平面，直至共聚焦图像显示为正常直肠粘膜再进行切割吻合；如果共聚焦图像显示在可以切割吻合的平面内均无正常直肠粘膜，则进行经腹会阴联合直肠癌根治术。术中共聚焦图像均被收集保留，术后将与术中冰冻切片和 H-E 染色病理结果进行对比。通过试行性实验，我们将证实术中共聚焦内镜光学活检的可操作性，光学活检的准确性、敏感性、特异性、阴性预测值和阳性预测值等参数，并确定术中共聚焦激光显微内镜检查的具体流程，以便后续进行多中心前瞻性随机对照研究。

前瞻性多中心随机对照研究中将在通过伦理委员会批准后开展，目前计划入组 140 例（具体例数在预实验结束后可能调整）低位直肠癌患者，随机分为对照组和试验组，每组各 70 人。对照组按照目前直肠癌诊疗常规进行下切缘的选择和诊断；试验组按照试行性研究所确定的术中共聚焦激光显微内镜检查方案帮助选择和判断下切缘。术后以 H-E 染色石蜡切片病理结果为金标准，对术中冰冻和共聚焦内镜原位实时光学活检结果进行评判，并分别评估上述两种检测方法用于判断切缘情况的准确性、敏感性、特异性、阳性预测值及阴性预测值。

三、项目研究背景和意义

1、研究背景（包括国内外研究现状等，除发表的重要文献外，还应特别报告所有权威临床试验注册网站相关研究的现状）

低位直肠癌能否保留肛门是患者及外科医生都非常关注的一个临床问题，患者期望的理想手术方式是既能保证肿瘤完全被切除、达到肿瘤学上的根治性，又要尽可能保留肛门及其正常功能、不降低术后生存质量。而在低位直肠癌保肛手术中，下切缘阴性是保留肛门的基本条件[1,2,3]。目前直肠癌标准诊疗方案建议在术中无法确定下切缘是否有癌浸润的情况下进行术中冰冻检查[4]。术中冰冻检查的结果受病理医生自身经验和水平影响较大，不同医院病理科术中冰冻检查的准确性在 85%-95%不等，相关文献报道术中冰冻在判断下切缘情况中的敏感性为 83%，特异性为98%[5]。在临床操作中，必须将肠管切割吻合以后才能送检下切缘，如术中冰冻检查示下切缘阴性则可保留肛门，如术中冰冻检查示下切缘阳性则需对远端肠管再次切割吻合，一方面延长手术时间、增加术中出血及其他并发症风险，另一方面第二把吻合器的使用会增加患者的手术花费；如远端肠管的条件无法实现再次切割吻合，则需改行腹会阴联合直肠癌切除术加永久性乙状结肠造瘘，严重影响患者的术后生活质量。因此，临床急需一种能够在术中切割吻合肠管前原位、实时判断拟切断平面有无癌组织的检查手段，帮助外科医生选择正确的手术方式。

随着医学科技的进步，近年来出现了一种新型消化内镜——共聚焦激光显微内镜，它由共聚焦激光显微镜和传统电子内镜组合而成，除作标准电子内镜检查外，还能进行共聚焦显微镜检查，无需行活检和组织病理学检查即可观察活体内的组织结构和细胞形态，对黏膜做高分辨率的即时组织学诊断[6]。国内外研究者已经开始将共聚焦激光显微内镜应用于消化系统疾病如 Barrett 食管及相关瘤变[7,8,9]、胃粘膜肠上皮化生[10,11]、胃浅表癌变[12]、胃增生性息肉及腺瘤[13]、结肠息肉[14]等方面的检测，我们的前期实验发现共聚焦激光显微内镜可以对直肠癌保肛手术的拟切断平面进行在体原位、实时成像，显示组织结构和细胞形态，判断切缘情况（如图一至图四所示）。法国的 TRaMA 研究将探头型共聚焦激光显微内镜用于直肠癌术中判断下切缘情况，共聚焦图片与术后 H-E 染色病理图片作对比，评价共聚焦诊断切缘的可行性以及与病理诊断的一致性，但该研究并未与目前临床常规使用的快速判断切缘情况的方法——术中冰冻进行对比，无法评价二者的优劣性，此外，该研究于 2013 年注册，目前处于停滞状态，尚无任何无阶段性数据及最终结果。

基于国内外研究现状及本课题组前期预实验结果，我们拟开展低位直肠癌保肛手术下切缘原位实时光学活检的前瞻性多中心随机对照研究，利用共聚焦内镜在术中精确判断拟切断平面有无癌残留，协助外科医生针对每位患者的自身情况选择最合适的术式，开展个体化外科治疗。

参考文献：

1. DM Krishnamurty, PE Wise. Importance of surgical margins in rectal cancer. *Journal of Surgical Oncology*, 2016, 113(3):323 - 332

2. K Shirouzu, H Isomoto, T Kakegawa. Distal spread of rectal cancer and optimal distal margin of resection for sphincter-preserving surgery. *Cancer*, 1995, 76(3):388-92

3. E Rullier, C Laurent, F Bretagnol, A Rullier, V Vendrely. Sphincter-saving resection for all rectal carcinomas: the end of the 2-cm distal rule. *Annals of Surgery*, 2005, 241(3):465-9

3. E Rullier, C Laurent, F Bretagnol, A Rullier, V Vendrely. Sphincter-saving resection for all rectal carcinomas: the end of the 2-cm distal rule. *Annals of Surgery*, 2005, 241(3):465-9

4. RM Gomes, M Bhandare, A Desouza, M Bal, AP Saklani. Role of intraoperative frozen section for assessing distal resection margin after anterior resection. *International Journal of Colorectal Disease*, 2015, 30(8):1-9

5. MD Wisam Khoury, MD Wisam Abboud, MD Dov Hershkovitz, SD Duek. Frozen section examination may facilitate reconstructive surgery for mid and low rectal cancer. *Journal of Surgical Oncology*, 2014, 110(8):997-1001

6. TD Wang , JV Dam. Optical biopsy: A new frontier in endoscopic detection and diagnosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2004, 2(2):744-53

7. Kiesslich R, Gossner L, Goetz M, Dahlmann A, Vieth M, Stolte M, Hoffman A, Jung M, Nafe B, Galle PR, Neurath MF. In vivo histology of Barrett's esophagus and associated neoplasia by confocal laser endomicroscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4(8):979-978

8. O Pech, T Rabenstein, H Manner, MC Petrone. Confocal Laser Endomicroscopy for In Vivo Diagnosis of Early Squamous Cell Carcinoma in the Esophagus *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008, 6(1):89-94

9. H Liu, YQ Li, T Yu, YA Zhao, JP Zhang. Confocal laser endomicroscopy for superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy*, 2009, 41(2):99-106

10. Li Z, Zuo XL, Yu T, Gu XM, Zhou CJ. Confocal laser endomicroscopy for in vivo detection of gastric intestinal metaplasia: a randomized controlled trial. Endoscopy, 2014, 46(4):282-90

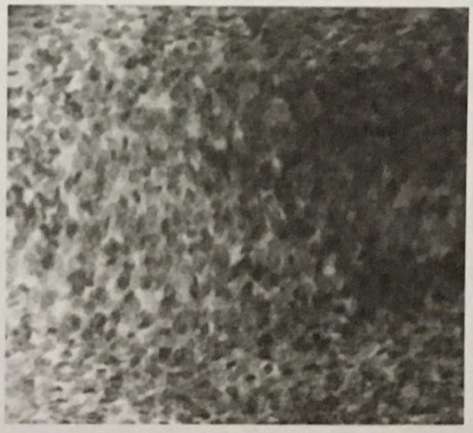
11. YT Guo, YQ Li, T Yu, TG Zhang, JN Zhang, Diagnosis of gastric intestinal metaplasia with confocal laser endomicroscopy in vivo: a prospective study. *Endoscopy*, 2008, 40(7):547-553

12. WB Li, XL Zuo, CQ Li, F Zuo, XM Gu, Diagnostic value of confocal laser endomicroscopy for gastric superficial cancerous lesions. *Gut*, 2011, 60(3):299-306

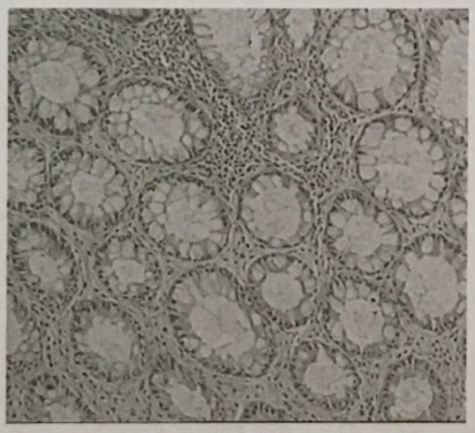
13. WB Li，XL Zuo，F Zuo，XM Gu，T Yu，Characterization and identification of gastric hyperplastic polyps and adenomas by confocal laser endomicroscopy. *Surgical Endoscopy*，2010，24(3):517-24

14. XJ Xie，CQ Li，XL Zuo，T Yu，XM Gu. Differentiation of colonic polyps by confocal laser endomicroscopy. *Endoscopy*，2010，43(2):87-93

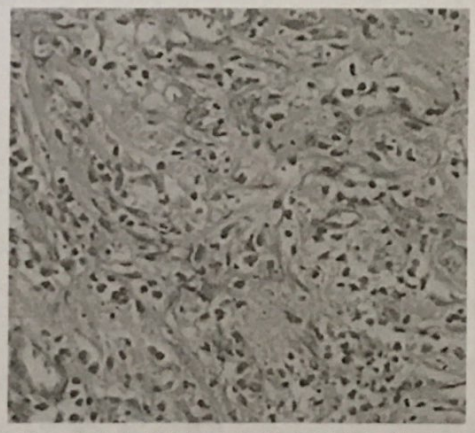
图一 共聚焦激光显微内镜成像（拟切断平面显示正常肠粘膜结构，未见癌）



图二 共聚焦激光显微内镜成像（拟切断平面见大量癌细胞）



图三 HE染色石蜡病理切片10倍镜图像（下切缘石蜡切片显示正常肠粘膜组织，未见癌）



图四 HE染色石蜡病理切片10倍镜图像（石蜡切片显示组织结构紊乱，可见癌细胞）

2、研究意义（侧重于对临床工作的重要性和将要解决的临床问题等）

目前关于直肠癌下切缘的安全距离尚无统一标准，NCCN 指南推荐 4-5cm 的下切缘距离为安全距离，1-2cm 的下切缘距离也可接受，但必须通过术中冰冻证实下切缘阴性。随着新辅助治疗的出现及患者的个体差异，临床实际中发现对于部分患者甚至<1cm 的下切缘距离就能获得阴性下切缘。所以实际外科医生在手术中只能凭临床经验选择切断平面，肠管吻合、标本离体后再通过术中冰冻或者 H-E 染色病理验证切缘情况，这种流程具有滞后性，如果术中冰冻诊断切缘阴性，手术可以按照原方案顺利进行，但如果术中冰冻诊断下切缘阳性，就意味着需要二次吻合或者改行经腹会阴联合切除术，而不论是二次切割吻合还是切除肛门，对患者而言都是一次重大的打击，一方面增加了手术时间、手术难度和手术风险，另一方面，增加了手术耗材（吻合器、吻合钉、

止血纱等），加重患者的经济负担。因此外科医师急需一种可以在术中切割吻合肠管之前引导选择正确的切断平面，原位、实时判断下切缘情况的检查方法。本研究通过将共聚焦激光显微内镜运用到术中，在体实时观察直肠粘膜的显微组织结构，帮助外科医生判断拟切断平面的直肠粘膜是否正常，从而针对不同患者的具体情况，“量身”选择最佳的切断平面和手术方式，以保证获得安全的下切缘，同时又最大程度的帮患者保留正常肠管、争取保肛的机会，实现个体化医疗，减少二次切割吻合的发生，降低患者的手术风险，减少手术花费。

四、项目研究方案、预期目标、创新点及特色

1、研究目标（临床研究论文、指南的修订、标准或技术方法的创新等）

（1）发表 SCI 论文 1-2 篇；

（2）制定术中共聚焦检查的规范化流程，建立术中共聚焦检查评判下切缘的标准，将其作为一种新的检查方法推广应用到临床。

2、研究方案（字数不限。结构和内容包括但不限于：研究假设；研究设计（包括：设计模型，多中心，试验分组/干预描述（包括基础/合并干预），样本量估计，随机化，盲法，验证类型（如非劣效或优效验证），随访期，试验流程图（各方式点的工作内容或检测/随访指标）；病例选择（包括疾病诊断标准，病例纳入标准，病例排除标准，病例剔除标准，病例终止标准）；药品管理（包括药物包装、配送、保管、分发与回收，合并用药，用药依从性定义等）；观测指标及其时间点，包括有效性和安全性指标，也可以考虑经济学评价指标（如果有），要特别详细定义主要评价指标；不良事件的定义、处理和报告；伦理学的基本考虑，包括补偿机制；数据管理；统计分析；临床试验质量控制；组织实施与保障等。）

（1）研究假设：共聚焦激光显微内镜原位实时光学活检在检测低位直肠癌下切缘方面具有不劣于术中冰冻的作用。

（2）研究设计：

本研究为开放性、前瞻性、多中心、随机对照研究，主要分两个阶段进行：

第一阶段（先导性研究，Polit Study）——本阶段为可行性实验，计划对 70 例接受腹腔镜下根治性切除的直肠癌患者实施术中共聚焦内镜检测，对其直肠粘膜及拟切断的下切缘进行原位光学活检，实时获得肿瘤临近直肠粘膜及下切缘的共聚焦内镜图像，通过光学图像所显示的组织结构和细胞形态判断切缘情况，并保存术中成像图片用于术后进一步分析。肠管切割吻合后将下切缘送术中冰冻检查，如冰冻结果显示切缘阴性则行保肛手术，如切缘阳性则需重新切割吻合肠管，如剩余远端肠管条件不允许再次切割吻合则改行 Miles 手术+永久性乙状结肠造瘘。之后将术中共聚焦图像、术中冰冻图像与术后 H-E 染色石蜡切片病理图像进行对比分析，建立阳性切缘与阴性切缘的共聚焦内镜光学活检诊断标准，评估共聚焦光学活检和术中冰冻检查各自的准确性、敏感性、特异性、阳性预测值及阴性预测值，作为第二阶段研究工作的基础。

第二阶段（前瞻性多中心随机对照研究，Prospective Multicenter Randomized Controlled Trial）——本阶段在通过伦理委员会批准后开展，计划入组 140 例（具体例数在预实验结束后可能调整）低位直肠癌并接受腹腔镜下根治性切除的患者，试验组与对照组各 70 例。对照组患者按照目前直肠癌诊疗常规进行手术方案的选择，肠管吻合后下切缘送术中冰

冻检查，如冰冻结果显示切缘阴性则行保肛手术，如切缘阳性则需重新切割吻合肠管，如剩余远端肠管条件不允许再次切割吻合则改行 Miles 手术+永久性乙状结肠造瘘，术后手术标本送 H-E 染色病理检查；试验组在术中切割吻合肠管前进行共聚焦内镜原位实时光学活检，如果术中共聚焦光学活检图像显示拟切断平面为正常直肠粘膜组织，则在拟切平面进行切割吻合；如果显示为非正常直肠粘膜，手术医生将继续调整拟切断平面，直至共聚焦图像显示为正常直肠粘膜再进行切割吻合；如果共聚焦图像显示在可以切割吻合的平面内均无正常直肠粘膜，则进行 Miles 手术+永久性乙状结肠造瘘，术后手术标本送 H-E 染色病理检查。最终以 H-E 染色石蜡切片病理结果为金标准，对术中冰冻和共聚焦内镜原位实时光学活检结果进行评判，并分别评估上述两种检测方法用于判断切缘情况的准确性、敏感性、特异性、阳性预测值及阴性预测值。

（3）样本量估计

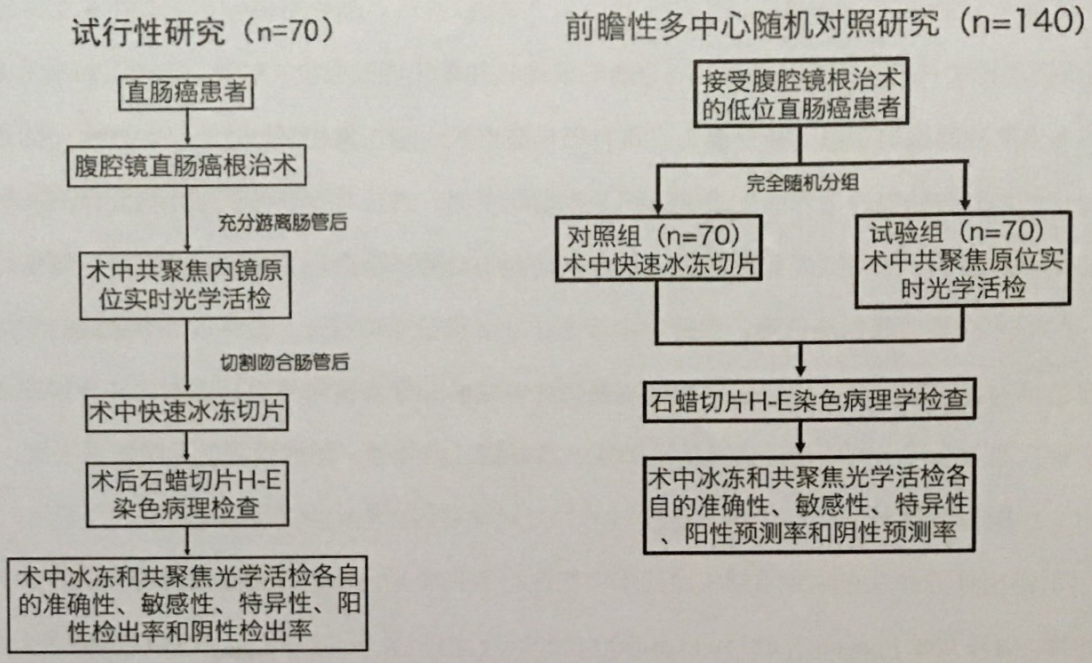
目前指南推荐并且在临床常规使用的术中快速诊断直肠癌下切缘有无癌残留的方法为术中冰冻切片，国外文献 Frozen Section Examination May Facilitate Reconstructive Surgery for Mid and Low Rectal Cancer 中报道，术中冰冻诊断直肠癌下切缘的敏感性为 83%。根据国内外关于共聚焦在诊断结直肠癌方面的敏感性报道，本研究假设共聚焦内镜原位实时光学活检的敏感性为 90%，在第一类误差 0.025（单侧），第二类误差 0.2（单侧）的前提下，根据非劣效性性检验样本量计算得出本临床研究先导性试验所需样本量为 63 例，加上 10%可能脱落病例，总样本量为 70 例；随机对照试验所需总样本量 140 例，对照组与试验组各 70 例。（随机对照研究的样本量在先导性试验完成后，根据先导性试验所得共聚焦光学活检及术中冰冻的准确性，可能进行调整。）

（4）随机化方法

先导性研究采用自身对照，不需要进行随机分组。

前瞻性多中心随机对照研究中，对照组与试验组按 1：1 进行随机数字表完全随机。

（5）试验流程图



（6）病例选择

入选标准：

① 年龄为 18 至 70 岁，不限男女；

② 术前病理证实为直肠癌；

③ 肿瘤位置距齿状线 5cm 以内；

④ 拟行腹腔镜直肠癌根治术；

⑤ ASA 评分 I-III 分；

⑥ 患者知情同意。

排除标准：

① 直肠癌合并穿孔或急性肠梗阻；

② 术前诊断远处多发转移且无法 R0 切除；

③ 肿瘤局部晚期累及邻近脏器（T4b）；

④ 孕妇及哺乳期妇女；

⑤ 急性肾功能不全和二-四期慢性肾功能不全；

⑥ ASA 评分Ⅳ-Ⅴ分；

⑦ 无法或拒绝提供知情同意书。

剔除标准：

① 术中麻醉意外；

② 术中探查发现肿瘤累及邻近脏器；

③ 术中探查发现远处转移无法 R0 切除；

④ 骶前静脉丛出血或术中出血量>800ml；

⑤ 荧光素钠试敏过敏；

⑥ 受试者因为个人原因要求中途退出。

观察指标：

（1） 术中冰冻和共聚焦内镜原位实时光学活检两种检测方法用于判断切缘情况的准确性、敏感性、特异性、阳性预测值及阴性预测值；

（2） 术中冰冻和术中共聚焦两种检测方法各自所需的时间；

（3） 两组患者的手术费用。

伦理学

（1） 本课题遵循伦理学，提交南方医院伦理委员会审批，在审批通过后开始进行试验；

（2） 所有病人都将在知情同意的前提下入组；

（3） 受试患者的术中冰冻费用及术中共聚焦检查费用将由课题组承担；

（4） 必要时本课题组将为受试患者购买相应保险。

数据管理

课题组将指定一人负责术中共聚焦图像、手术录像的收集，一人负责术中病理及术后 H-E 染色病理图片的收集，一人负责 CRF 表的填写，一人负责搜集汇总上诉三方数据，并对每个入组病人的所有资料进行整理和记录，所有的原始数据将备份保留在专用的移动硬盘中。

统计方法

卡方检验用于比较两种方法的准确性、敏感性、特异性、阳性预测值及阴性预测值有无显著性差异。t 检验用于比较术中冰冻和共聚焦内镜原位实时光学活检两种检测方法所用时间和两组患者各自的手术费用。

3、创新性及特色

目前，国内外尚无关于共聚焦激光显微内镜用于直肠癌术中判断切缘的可行性、准确性及与术中冰冻比较的相关报道。本研究将共聚焦激光显微内镜与直肠癌手术相结合以达到在体、实时、精准判断切缘情况，帮助术者选择正确术式的目的。直肠癌 NCCN 指南（2014 年）认为：下段直肠癌切除肿瘤远端肠管 1-2cm 是可以接受的，但需术中冰冻病理检查证实切缘阴性。但

在临床实践中，直肠必须先切割吻合后才能送检下切缘，如果下切缘术中冰冻检查报阳性，则需重新切割吻合或改行经腹会阴联合直肠切除术，目前临床使用的直肠吻合器为一次性且价格昂贵，二次吻合需要使用两把吻合器，所需花费近万元。而共聚焦激光显微内镜可以在术中切割吻合肠管之前在体原位、实时成像，判断拟切断平面有无癌残留，弥补了术中冰冻的延时性、滞后性缺陷，有助于外科医生选择合适的术式，实现对每一位患者量身选择精确的切断平面，避免二次切割吻合或不必要的切肛。

4、质量管理和组织实施（阐述保证项目质量和进度的相关措施，以及组织实施办法。鼓励建立自己的监察员队伍）

（1）本研究前期准备工作充分，手术技术、内镜检查技术及共聚焦成像技术经过了大量的前期准备工作，有能力开展本项研究；

（2）研究中心拥有共聚焦激光显微镜仪器，直肠癌患者数量充足，直肠癌手术量较大，可以保障入组患者数量；

（2）本研究制订了科学严谨的研究方案，严格按照试验流程、出入组标准推进试验。入组病人、实施手术、术中冰冻检查、术中共聚焦激光显微内镜检查、术后常规病理检查、共聚焦图片及病理图片收集分析整理、入组病人临床资料收集整理等每一个环节都配备了相应的负责人员密切跟踪，严格执行，且主要参与人员为专业的外科医生、内镜医师，拥有丰富的临床经验和与本研究内容相关的工作、学习经验，确保每一环节都优质完成；

（3）每周对入组病人的临床资料和试验结果进行整理、汇报以保证数据真实完整；

5、项目风险控制预案（请对开展本项目时，研究者、受试者以及所在医疗机构等可能承担的风险进行描述；如存在风险，请介绍风险控制的措施和可行性。）

（1）存在风险：进行共聚焦激光显微内镜检查需注射荧光素钠注射液帮助显像。荧光素钠是一种性质稳定、毒副作用小、不与组织牢固结合的富有荧光特性的化合物，静脉注射后大部分经肾脏代谢由小便排除，部分通过胆道排出，24小时左右可完全代谢排出。据国内文献荧光素钠不良反应的临床分析及应对措施中报道，本研究中使用的广州白云山明兴制药有限公司生产的荧光素钠注射液临床发生不良反应的总概率为6.29%，主要不良反应包括恶心、胃肠道不适（51.2%）；呕吐（16.4%）；荨麻疹及皮肤瘙痒（18.6%）；胸闷、心慌、血压下降（3.48%）、晕厥及过敏性休克（3.48%）[详见：蒋星，姜秀清.荧光素钠不良反应的临床分析及应对措施.《实用医技杂志》，2008(5)]；国外文献Fluorescein Angiography Complication Survey中报道荧光素钠静脉注射发生严重不良反应的概率为1：1900，出现死亡事件的概率为1：222000。[详见：

Yannuzzi LA; Rohrer KT; Tindel LJ; Sobel RS; Costanza MA; Shields W; Zang E. Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology*, 1986, 93(5):611-7]。综上所述，荧光素钠静脉注射发生严重不良反应的概率极低。

（2）风险控制：注射前先用0.1ml荧光素钠加生理盐水配成5ml静脉注射试敏，不良反应一般在注射药物后5~10min内出现，大部分不良反应为轻度，无需特殊处理。注射部位发生液体外渗或静脉炎应立即停止注射，并予以局部热敷；出现荨麻疹、皮肤瘙痒者用5mg地塞米松肌注；出现心率加快、出现血压下降等过敏性休克反应时应立即在术中麻醉监护条件下对症处理，维持生病体征稳定

五、项目研究基础

1. 项目团队简介（不超过 800 字）

（包括项目负责人及主要参加者的简介，合作的基础，团队成员的项目任务分工）

严俊　2007 年 7 月至 2009 年 7 月在美国跟随美国科学院及工程院两院院士、康奈尔大学 WW Webb 教授以及康奈尔大学医学院纽约长老会医院外科主任 Jeffrey Milsom 教授从事胃肠道肿瘤“光学活检”的转化医学研究。回国后至今一直从事胃肠道肿瘤 “光学活检”的研究，发表 SCI 论文 20 余篇；2010 年 4 月获美国胃肠及内镜外科医师协会 “SAGES Top International Abstract Presenter”奖；2013 年 4 月获美国胃肠及内镜外科医师协会 “2013 SAGES Margaret Oddsdottir Traveling Fellowship Award”奖；2014 年 4 月获美国胃肠及内镜外科医师协会 “2014 SAGES Best International Abstract”奖。主持国家级项目 1 项，省级重大项目 2 项。课题组在“光学活检”前期工作中已发表 SCI 论文 14 篇。本研究项目负责人。

李国新　南方医院普通外科主任、南方医科大学微创外科解剖学研究所副所长，主任医师、学科带头人。主要致力于胃肠癌的腹腔镜微创外科治疗，主编专著一部，发表学术论文 80 余篇，其中 SCI 论文 20 篇，承担省市、部级及海外机构临床与基础研究课题共 15 项。本项目中负责直肠癌腹腔镜微创手术。

刘思德　南方医院消化内科主任、学科带头人。长期从事结肠镜诊疗及早期大肠癌内镜诊治的临床与研究工作，近 5 年来，主持国家及省部级重大科研项目 10 余项，以第一或通讯作者发表 SCI 论文 30 余篇，获国家发明专利授权 8 项，实用新型专利授权 10 项。本研究中负责直肠癌下切缘共聚焦内镜检查。

欧春泉　南方医科大学公共卫生学院生物统计学系教授,省部共建“器官衰竭防治”国家重点实验室 PI，中华预防医学卫生统计专业委员会秘书长。负责试验数据的统计分析。

俞金龙　南方医科大学珠江医院普通外科主任。擅长腹腔镜微创外科手术。参与省部级以上基金多项，在中华级杂志和核心期刊发表论文 50 余篇。本研究中负责直肠癌患者招募入组及手术。

张金辉　南方医科大学深圳医院普通外科主任、学科负责人。从事普外临床工作近 30 年，腹腔镜技能尤其突出。直肠癌患者招募入组及手术。

2、研究基础（研究团队近3年来主持和参与的临床研究项目及已发表的代表论著）

主持和参与的临床研究项目

项目名称	项目负责人	项目来源	资助经费	项目起止期限
胃肠道肿瘤多光子成像基础及光学活检成像设备研究（项目号：2015A030308006）多光子光学活检内镜的研发（项目号：2014B020215002）	严俊	广东省自然科学基金管理委员会	100万	2015年8月至2019年8月
多光子光学活检内镜的研发（项目号：2014B020215002）	严俊	广东省科学技术厅	100万	2015年7月至2018年6月
胃肠道肿瘤多光子成像的转化医学研究与光学活检设备的研发	严俊	广州市科技创新委员	200万	2017年5月至2020年4月

5篇代表性研究论著（临床研究论文）

成果名称	作者	成果类型	刊名或出版社	发表或出版时间
Real-time optical diagnosis of gastric cancer with serosal invasion using multiphoton imaging	Yan J, Zheng Y, Zheng X, Liu Z, Liu W, Chen D, Dong X, Li K, Liu X, Chen G, Lu J, Chen J, Zhuo S*, Li G*	论著	Scientific Reports	2016年
A pilot study of using multiphoton microscopy to diagnose gastric cancer	Yan J*, Chen G, Chen J*, Liu N, Zhuo S, Yu H, Ying M	论著	Surgical Endoscopy	2011年
Real-time optical diagnosis for surgical margin in low rectal cancer using multiphoton microscopy	Yan J*, Zhuo S*, Chen G, Milsom JW, Zhang H, Lu J, Zhu W, Xie S, Chen J, Ying M	论著	Surgical Endoscopy	2014年
Preclinical study of using multiphoton microscopy to diagnose liver cancer and differentiate benign and malignant liver lesions	Yan J, Zhuo S, Chen G, Wu X, Zhou D, Xie S, Jiang J, Ying M, Jia F, Chen J*, Zhou J	论著	Journal of Biomedical Optics	2012年
Use of Multiphoton Microscopy to Diagnose Liver Cancer and Lung Metastasis in an Orthotopic Rat Model	Yan J, Zhuo S, Chen G, Tan C, Zhu W, Lu J, Fan J, Chen J*, Zhou J*	论著	Scanning	2012年

六、项目实施年限及年度计划安排

项目实施总年限	五 年
年度计划安排	
时间进度	阶段目标主要内容及成果
2016 年 7 月-2017 年 6 月	计划入组病人 70 例，收集整理 70 例样本的共聚焦检测、术中冰冻、术后病理切片检查结果和其他本实验相关临床数据，进行阶段性数据分析，并申请方法学相关专利一项。
2017 年 7 月-2018 年 6 月	入组病人 40 例，对上述入组病例的实验结果进行阶段性整理、分析，发表相关 SCI 论文一篇。
2018 年 7 月-2019 年 6 月	入组病人 40 例，对前期 80 例病例的实验数据进行整理分析，得出中期实验结果。
2019 年 7 月-2020 年 6 月	入组病人 40 例，对上述 120 例实验结果进行分析讨论。
2020 年 7 月-2021 年 6 月	完成最后 20 例病人入组，整理完善所有实验数据，进行最终统计分析，发表 SCI 论文 1 篇，并对本研究的临床检测方法进行推广，参与学术交流。

七、经费预算（万元）

科目名称	预算	备注（计算依据与说明）
合　计	40 万	
1. 科研业务费		
（1）材料费	5 万	荧光素钠注射液；抗过敏药物及急救药物；知情同意书、CRF 表打印费；术中耗材；共聚焦内镜耗材；病理耗材；移动硬盘。
（2）差旅费	5 万	临床试验差旅；参加学术交流以及与其他临床试验中心技术交流、指导。
（3）会议费	0	无
（4）出版物/文献/信息传播/知识产权事务费	2 万	SCI 论文编辑、审稿、发表费；专利申请费；文献检索、查询、打印费；专著出版费等。
（5）统计分析费	6 万	课题数据统计分析费及专家咨询费
2. 合作费	8 万	珠江医院及深圳医院各 4 万
3. 国际合作与交流费	0	无
4. 临床病例观察随访费	1 万	入组病人临床病例跟踪随访及数据收集费。
5. 人员劳务费	8 万	研究生劳务费 200 元/人×8 人×10 月/年×5 年
6. 伦理审查费、保险费	3 万	为每位受试者购买保险费；各临床试验中心伦理审查费。
7. 其它	2 万	检测费（共聚焦内镜检查、病理检查）

年度预算	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年	2020 年
	8 万元	8 万元	8 万元	8 万元	8 万元

对经费预算的其他说明：
合作费支付给珠江医院和深圳医院两家合作单位用于直肠癌患者的招募、入组、数据收集整理和随访。

八、项目负责人承诺

我保证上述填报内容真实、准确。我将履行项目负责人职责，严格遵守学校的有关规定，切实保证研究工作时间，按计划认真开展研究工作，按时报送有关材料，若填报失实或违反有关规定，本人将承担全部责任。

项目负责人（签字）

2016年12月22日

九、项目审批意见

1.所在单位审查意见与保证

已对合同书内容进行了审核：

（1）保证对研究计划实施所需的人力、物力和工作时间等条件给予支持；

（2）将给予该项目 1：1 配套经费支持；

（3）督促项目负责人按规定及时报送有关报表和材料。

单位负责人（签章）　　单位（公章）　　年　月　日　2016年12月22日

2. 学校审批意见

同意立项

单位（公章）　　年　月　日　2016年12月27日

项目编号：2018 CR034

南方医科大学南方医院

临床研究专项任务书

项目名称：低位直肠癌下切缘原位实时光学活检的前瞻性随机对照研究

研究内容：新技术及新诊疗

研究方法：随机对照研究

研究类型：前瞻性研究

负责人：严俊　手机：13825066546

电子邮箱：yanjunfudan@163.com

所在科室：南方医院普外科

工作电话：020-62787170

填表日期：2018.12.15

南方医科大学南方医院科研处

二〇一八年制

填写说明

一、为规范临床研究项目实施和管理，甲方（项目负责人）、乙方（项目负责人所在科室、部门）和丙方（医院）签订《临床研究专项任务书》（以下简称《任务书》），共同遵照执行。

二、甲乙丙三方按照《南方医科大学南方医院临床研究项目管理办法（试行）》、《南方医科大学南方医院“临床研究专项”实施方案（试行）》以及《关于开展临床研究的相关要求及说明》等有关临床研究规定进行管理、监督和组织。《任务书》经审核批准后，将作为项目研究计划执行和检查、验收的依据。

一、基本信息

项目名称	低位直肠癌下切缘原位实时光学活检的前瞻性随机对照研究				
计划研究期限	2019 年 1 月－2022 年 12 月				
项目负责人	严俊	办公电话	020-62787170	手机	13825066546
联系人	严俊	办公电话	020-62787170	手机	13825066546

项目组成员	姓名	研究分工	职称	临床研究相关培训证书（可多选）
项目负责人	严俊	项目设计、实施、统筹	主任医师	☑GCP ☐其他
参与人员	李国新	项目指导及手术	主任医师	☑GCP ☐其他
	邓海军	低位直肠癌手术	副主任医师	☑GCP ☐其他
	陈德鑫	患者招募入组	博士研究生	☑GCP ☐其他
	陈伟生	统计分析	博士研究生	☑GCP ☐其他
	董小玉	临床资料及数据收集	博士研究生	☑GCP ☐其他
	董淑敏	直肠癌标本处理	博士研究生	☑GCP ☐其他
	蒋伟	病理资料汇总	硕士研究生	☑GCP ☐其他
	李凯	下切缘冰冻及病理	硕士研究生	☑GCP ☐其他
	刘秀敏	患者随访	硕士研究生	☑GCP ☐其他
	崔梓铭	手术录像采集、整理	硕士研究生	☑GCP ☐其他
	郑吉祥	协助术中光学活检	硕士研究生	☑GCP ☐其他
	冯明远	手术视频剪辑	硕士研究生	☑GCP ☐其他
	谭洁	多光子图片分析、贮存	硕士研究生	☑GCP ☐其他
	李志明	多光子检查前准备	硕士研究生	☑GCP ☐其他

研究类别	
	研究内容： ☐药品（含试验药物）☐医疗器械（含体外诊断试剂） ☑新技术、新诊疗方案等☐常规技术、诊疗方案等 ☐其它涉及人体样本、数据等 **研究方法：** 实验性研究：☑随机对照试验 ☐非随机对照试验（包括非随机的对照试验、无平行对照试验等） 观察性研究：☐队列研究☐病例对照研究 ☐描述性研究（包括现况研究、病例报告、病例系列分析等） 诊断性试验：☐有创性☐无创性 **研究类型：** ☑前瞻性研究☐回顾性研究

内容摘要 （不超过 300 个字符）	低位直肠癌保肛手术，一般要求下切缘距离肿瘤远端 2 厘米，术中冰冻下切缘阴性。目前临床上缺乏原位实时在体检测下切缘的方法。 我们前期研究发现：基于非线性光学和飞秒激光镭射的多光子光学活检，通过利用活体组织中细胞本身产生的自体荧光及胶原产生的二次谐波，可以实时快速地获得标本的组织结构和细胞形态。 本课题拟进行低位直肠癌下切缘原位实时光学活检的前瞻性随机对照研究，实验组应用多光子光学活检对拟切断的下切缘进行原位实时在体检测，对照组采用传统 2 厘米下切缘加术中冰冻，对比两组保肛率、手术时间、肛门功能、下切缘阴性率、术后肿瘤局部复发率等。 多光子光学活检有助于精准选择低位直肠癌下切缘，提高保肛率，推进个体化手术。

二、项目研究方案、预期目标、创新点及特色

1.研究目标与预期成果

（1）发表 SCI 论文 1-2 篇；

（2）制定术中多光子检查的规范化流程，建立术中多光子检查评判下切缘的标准，将其作为一种新的检查方法推广应用到临床。

2.研究方案（字数不限。结构和内容包括但不限于：①研究假设；②研究设计:设计模型，多中心，试验分组/干预描述（包括基础/合并干预），样本量估计，随机化，盲法，验证类型（如非劣效或优效验证），随访期，试验流程图（各方式点的工作内容或检测/随访指标）；③病例选择（包括疾病诊断标准，病例纳入标准，病例排除标准，病例剔除标准，病例终止标准）；④药品管理（包括药物包装、配送、保管、分发与回收，合并用药，用药依从性定义等）；⑤观测指标及其时间点，包括有效性和安全性指标，也可以考虑经济学评价指标（如果有），要特别详细定义主要评价指标；⑥不良事件的定义、处理和报告；⑦伦理学的基本考虑，包括补偿机制；⑧数据管理；⑨统计分析；⑩临床试验质量控制；⑪组织实施与保障等。）

①研究假设

多光子光学活检可以个体化地原位实时在体检测低位直肠癌下切缘，较传统的 2 厘米下切缘手术提高保肛率。

②研究设计：前瞻性随机对照研究，Prospective Multicenter Randomized Controlled Trial

本阶段在通过伦理委员会批准后开展，计划入组 140 例，实验组 70 例，对照组 70 例。低位直肠癌接受根治性切除的患者， 对照组患者按照目前直肠癌诊疗常规进行手术方案的选择，拟保肛者下切缘距离肿瘤远端 2 厘米，肠管吻合后下切缘送术中冰冻检查，如切缘阳性则需重新游离吻合肠管，如剩余远端肠管条件不允许再次切割吻合则改性 Miles 手术+永久性乙状结肠造瘘，术后手术标本送 H-E 染色病理检查；实验组在术中切割吻合肠管前进行多光子原位实时光学活检，如果术中光学活检图像显示拟切断平面为正常直肠粘膜组织，则在拟切断平面进行切割吻合；如果显示为非正常直肠粘膜，手术医生将继续调整拟切断平面，直至多光子成像显示为正常直肠粘膜再进行切割吻合；如果多光子图像显示可以切割吻合的平面内均无正常直肠粘膜，则行 Miles 手术+永久性乙状结肠造瘘，术后手术标本送 H-E 染色病理检查。最终以 H-E 染色石蜡切片病理结果为金标准，对术中冰冻和多光子原位实时光学活检进行结果评判，评估上述两种检测方法的准确性、敏感性、特异性、阳性预测值及阴性预测值。对比实验组和对照组的保肛率、手术时间、肛门功能、下切缘阴性率、术后肿瘤局部复发率、生存时间等。

样本量估计

目前指南推荐并且在临床常规使用的术中快速诊断直肠癌下切缘有无癌残留的方法为术中冰冻切片，国外文献 Frozen Section Examination May Facilitate Reconstructive Surgery for

Mid and Low Rectal Cancer 中报道，术中冰冻诊断直肠癌下切缘的准确性为 83%。根据国内外关于多光子检测在诊断结直肠癌方面的敏感性报道，本研究假设多光子原位实时光学活检的准确性为 90%，在第一类误差 0.025（单侧），第二类误差 0.2（单侧），根据非劣效性检验样本量计算得出本临床研究先导性试验所需样本量为 63 例，加上 10%可能脱落病例，总样本量为 70 例；随机对照试验所需总样本量 140 例，对照组与试验组各 70 例。

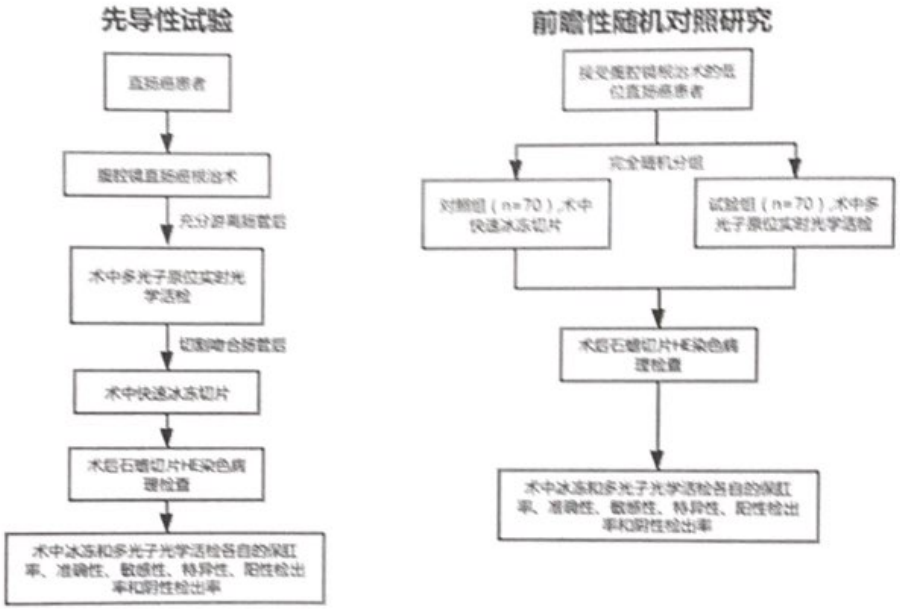
随机化方法

前瞻性随机对照研究，对照组与试验组按 1：1 进行随机数字表完全随机。

盲法

本试验采用开放试验。

实验流程图



先导性试验（pilot study）已完成，目前进入前瞻性随机对照试验阶段。

③病例选择

入选标准：

a、 年龄为 18 至 70 岁，不限男女；

b、 术前病理证实为直肠癌；

c、 肿瘤位置距齿状线 5cm 以内；

d、 拟行腹腔镜直肠癌根治术；

e. ASA 评分 I-III 分；

f. 患者知情同意。

排除标准：

a. 直肠癌合并穿孔或急性肠梗阻；

b. 术前诊断远处多发转移且无法 R0 切除；

c. 肿瘤局部晚期累及邻近脏器（T4b）；

d. 孕妇及哺乳期妇女；

e. 急性肾功能不全和二-四期慢性肾功能不全；

f. ASA 评分Ⅳ-Ⅴ分；

剔除标准：

a. 术中麻醉意外；

b. 术中探查发现肿瘤累及邻近脏器；

c. 术中探查发现远处转移无法 R0 切除；

d. 骶前静脉丛出血或术中出血量>800ml；

e. 荧光素钠试敏过敏；

f. 不符合本试验纳入标准而被误纳入者。

g. 受试者因为个人原因要求术前退出该试验。

④药品管理

本研究中可能使用广州白云山明兴制药有限公司生产的荧光素钠注射液加强荧光效果，目前已有专人负责，并避光保存。

⑤观察指标

a. 术中冰冻和多光子原位实时光学活检两种检测方法用于判断切缘情况的保肛率、准确性、敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值；

b. 术中冰冻和术中多光子光学活检两种检测方法各自需要的时间；

c. 两组患者的手术费用。

⑥不良事件定义、处理和报告

a. 存在风险：进行多光子光学活检时可能需注射荧光素钠注射液帮助显像以增强荧光效果。荧光素钠是一种性质稳定、毒副作用小、不与组织牢固结合的富有荧光特性的化合物，静脉注射后大部分经肾脏代谢由小便排除，部分通过胆道排出，24 小时左右可完全代谢排出。据国内文献荧光素钠不良反应的临床分析及应对措施中报道，本研究中使用的广

州白云山明兴制药有限公司生产的荧光素钠注射液临床发生不良反应的总概率为6.29%，主要不良反应包括恶心、胃肠道不适(51.2%)；呕吐(16.4%)；荨麻疹及皮肤瘙痒(18.6%)；胸闷、心慌、血压下降（3.48%）、晕厥及过敏性休克（3.48%）［详见： 蒋星，姜秀清.荧光素钠不良反应的临床分析及应对措施.《实用医技杂志》 ， 2008(5)]；国外文献Fluorescein Angiography Complication Survey中报道荧光素钠静脉注射发生严重不良反应的概率为1：1900，出现死亡事件的概率为1：222000。[详见：Yannuzzi LA; Rohrer KT; Tindel LJ; Sobel RS; Costanza MA; Shields W; Zang E.Fluoresceinangiography complication survey.Ophthalmology,1986,93(5):611-7]。综上所述，荧光素钠静脉注射发生严重不良反应的概率极低。

b. 风险控制：注射前先用0.1ml荧光素钠加生理盐水配成5ml静脉注射试敏，不良反应一般在注射药物后5~10min内出现，大部分不良反应为轻度，无需特殊处理。注射部位发生液体外渗或静脉炎应立即停止注射，并予以局部热敷；出现荨麻疹、皮肤瘙痒者用5mg地塞米松肌注；出现心率加快、出现血压下降等过敏性休克反应时应立即在术中麻醉监护条件下对症处理，维持生病体征稳定。

⑦伦理学

a. 本课题遵循伦理学，提交南方医院伦理委员会审批，在审批通过后开始进行试验；

b. 所有病人都将在知情同意的前提下入组；受试患者的术中冰冻费用及术中多光子检查费用将由课题组承担；

c. 必要时本课题组将为受试患者购买相应保险。

⑧数据管理

课题组将指定相关人员负责术中多光子图像、手术录像的收集，一人负责术后病理及术后H-E染色病理图片的收集，一人负责CRF表的填写，一人负责搜集汇总上诉三方数据，并对每个入组病人的所有资料进行整理和记录，所有的原始数据将备份保留在专用的移动硬盘中。

⑨统计分析

卡方检验用于比较两种方法的保肛率、准确性、敏感性、特异性、阳性预测值及阴性预测值有无统计学差异。t检验用于比较术中冰冻和多光子原位实时光学两种检测方法所用时间和两组患者各自的手术费用。

⑩临床试验质量控制

a. 本研究前期准备工作充分，手术技术、内镜检查技术及多光子成像技术经过了大量的前期准备工作， 有能力开展本项研究；

b. 本研究制订了科学严谨的研究方案，严格按照试验流程、出入组标准推进试验。入组病人、实施手术、术中冰冻检查、术中多光子检查、术后常规病理检查、多光子图片及病理图片收集分析整理、入组病人临床资料收集整理等每一个环节都配备了相应的负责人员密切跟踪，严格执行，且主要参与人员为专业的外科医生、内镜医师，拥有丰富的临床经验和与本研究内容相关的工作、 学习经验，确保每一环节都优质完成；

c. 每周对入组病人的临床资料和试验结果进行整理、汇报以保证数据真实完整。

Ⓘ组织实施与保障

申报科室南方医院普外科是国家临床重点专科，直肠癌患者数量充足，直肠癌手术量大，可以保障入组患者数量。南方医院消化科是国家重点学科，病源量大。实验室是广东省胃肠疾病重点实验室，实验条件完善，有能力保证课题顺利实施。

三、项目研究基础

1. 与本研究有关的研究工作积累和已取得的研究工作成绩

主持和参与的临床研究项目

项目名称	项目负责人	项目来源	资助经费	项目起止期限
基于多光子成像的胃浆膜面胶原变化与胃癌腹膜转移的相关性研究（项目号：8177111322）	严俊	国家自然科学基金委员会	53 万	2018 年 01 月至 2021 年 12 月
胃肠道肿瘤多光子成像基础及光学活检成像设备研究（项目号：2015A030308006）	严俊	广东省自然科学基金管理委员会	100 万	2015 年 8 月至 2019 年 8 月
多光子光学活检内镜的研发(项目号：2014B020215002）	严俊	广东省科学技术厅	100 万	2015 年 7 月至 2018 年 6 月
胃肠道肿瘤多光子成像的转化医学研究与光学活检设备的研发（项目号：201704020062）	严俊	广州市科技创新委员会	200 万	2017 年 5 月至 2020 年 4 月

8 篇代表性研究论著（临床研究论文）

成果名称	作者	成果类型	刊名或出版社	发表或出版时间
Multiphoton imaging provides a superior optical biopsy to that of confocal laser endomicroscopy imaging for colorectal lesions.	Yan J, Zheng X, Liu Z, Liu W, Lin D, Chen D, Li K, Jiang W, Li Z, Zuo N, Chen G, Lu J, Chen J, Li G, Xu C, Zhuo S.	论著	Endoscopy	2018 年
Real-time in vivo optical biopsy using confocal laser endomicroscopy to evaluate distal margin in situ and determine surgical procedure in low rectal cancer.	Liu Z, Luo X, Jiang W, Chen D, Chen W, Li K, Liu X, Cui Z, Li Z, Han Z, Liu S, Li G, Xu C, Yan J*.	论著	Surgical Endoscopy	2018 年

A case-control study of using carbon nanoparticles to trace decision-making lymph nodes around inferior mesenteric artery in rectal cancer.	Li K, Chen D, Chen W, Liu Z, Jiang W, Liu X, Cui Z, Wei Z, Li Z, Yan J*.	论著	Surgical Endoscopy	2018 年
Real-time optical diagnosis of gastric cancer with serosal invasion using multiphoton imaging	Yan J, Zheng Y, Zheng X, Liu Z, Liu W, Chen D, Dong X, Li K, Liu X, Chen G, Lu J, Chen J, Zhuo S*, LiG*	论著	Scientific Reports	2016 年
A pilot study of using multiphoton microscopy to diagnose gastric cancer	Yan J*, Chen G, Chen J*, Liu N, Zhuo S, Yu H, Ying M	论著	Surgical Endoscopy	2011 年
Real-time optical diagnosis for surgical margin in low rectal cancer using multiphoton microscopy	Yan J*, Zhuo S*, Chen G, MilsomJW, Zhang H, Lu J, Zhu W, Xie S, Chen J, Ying M	论著	Surgical Endoscopy	2014 年
Preclinical study of using multiphoton microscopy to diagnose liver cancer and differentiate benign and malignant liver lesions	Yan J, Zhuo S, Chen G, Wu X, Zhou D, Xie S, Jiang J, Ying M, Jia F, Chen J*, Zhou J	论著	Journal of Biomedical Optics	2012 年
Use of Multiphoton Microscopy to Diagnose Liver Cancer and Lung Metastasis in an Orthotopic	Yan J, Zhuo S, Chen G, Tan C, Zhu W, Lu J, Fan J, Chen J*, Zhou J*	论著	Scanning	2012 年

2. **项目团队简介**（不超过 800 字，包括项目负责人及主要参加者的简介，合作的基础，团队成员的项目任务分工）

严俊：2007 年 7 月至 2009 年 7 月在美国跟随美国科学院及工程院两院院士、康奈尔大学 WW Webb 教授以及康奈尔大学医学院纽约长老会医院外科主任 Jeffrey Milsom 教授从事胃肠道肿瘤 “光学活检”的转化医学研究。回国后至今一直从事胃肠道肿瘤 “光学活检”的研究，发表 SCI 论文 20 余篇；2010 年 4 月获美国胃肠及内镜外科医师协会 “SAGES Top International Abstract Presenter”奖；2013 年 4 月获美国胃肠及内镜外科医师协会 “2013 SAGES Margaret Oddsdottir Traveling Fellowship Award”奖； 2014 年 4 月获美国胃肠及内镜外科医师协会 “2014 SAGES Best International Abstract”奖。主持国家级项目 1 项，省级重大项目 2 项，市级重大项目 1 项。课题组在“光学活检”前期工作中已发表 SCI 论文 16 篇。作为本研究项目负责人，设计、实施、统筹本研究。

李国新：南方医院普通外科主任及微创外科解剖学研究所副所长，担任英国皇家外科学院委员（FRCS）、国际消化外科肿瘤学会（IASGO）中国区副主席、世界胃肠内镜医师协会副主席，中国医师协会外科医师分会微创外科医师委员会副主任委员、中国研究型医院学会消化肿瘤专业委员会副主任委员、中华医学会外科分会腔镜外科学组委员兼胃癌专业负责人。主攻腹腔镜微创胃肠外科，将独特的解剖学理论和娴熟的腹腔镜技术完美结合。200 余次应邀在国际、国内专业学术会议演讲或表演腹腔镜胃肠手术。牵头成立了中国腹腔镜胃癌外科研究组（CLASS），卓有成效地开展了我国循证腹腔镜外科研究。目前，主持项目《胃肠肿瘤腹腔镜微创手术的临床研究及应用推广》并以第一完成人获得广东省科学技术一等奖，获广东省“丁颖科技奖”、国际消化肿瘤外科杰出贡献奖。主编专著一部，承担国家及省部级科研课题 9 项。以第一作者或通讯作者发表论文百余篇，代表性论文发表于国际肿瘤顶尖期刊 Journal of Clinical Oncology（影响因子 24.008 分）。本研究中作为项目指导，指导项目实施及低位直肠癌手术。

邓海军：南方医院普外科结直肠亚专科组长，低位直肠癌手术经验丰富。承担广东省省级课题及市级课题，发表 SCI 论文十余篇。在本研究中作为项目骨干进行低位直肠癌手术。

四、项目实施年限及年度计划安排

时间进度 （可自行增减行）	阶段目标主要内容及成果 （预期成果为绩效考核的主要内容）
2019 年 1 月至 2019 年 12 月	计划入组病人 50 例，收集整理 50 例样本的多光子光学活检、术中冰冻、术后病理切片检查结果和其他本实验相关临床数据，进行阶段性数据分析。
2020 年 1 月至 2020 年 12 月	入组病人 50 例，对上述入组病例的实验结果进行阶段性整理、分析，并申请方法学相关专利一项。
2021 年 1 月至 2021 年 12 月	完成最后 40 例病人入组，整理完善所有实验数据，进行统计分析。
2022 年 1 月至 2022 年 12 月	完善随访，发表 SCI 论文 1-2 篇，并对本研究的临床检测方法进行推广，参与学术交流，结题。
项目实施总年限	**4 年**

五、经费预算

科目	预算金额（万元）	说明（凡有经费预算的需说明用途及计算根据）
一、直接费用		
1.材料费	0.3	荧光素钠注射液
2.测试化验加工费	1	病理检测费
3.会议/培训/差旅/国际合作交流费	3	临床试验差旅；参加学术交流及国际合作交流费
4.出版/文献/信息传播/知识产权事务费	0.5	SCI 论文编辑费
5.数据管理费（含数据采集、管理、统计分析服务以及数据库使用、购买等等相关费用）	0.2	课题数据统计分析费
6.临床诊疗随访费（用于补贴研究相关的检查、用药、治疗、观察、随访等）	0.1	随访、知情同意书、CRF 表打印费
7.受试者补偿费（含受试者保险购买、劳务性补贴等费用，**与“劳务费”“专家咨询费”合计不超过总经费的 50%**）	0.2	受试者补偿费
8.劳务费（用于直接参加项目研究的研究生、临时聘用的研究医师、研究护士、研究助理、协调员、质控员等，**与“受试者补偿费”“专家咨询费”合计不超过总经费的 50%**）	7.2	研究生劳务费 600 元/人×12 人×10 月
9.专家咨询费（含伦理审查、学术评议、专家咨询等费用，**与“受试者补偿费”“劳务费”合计不超过总经费的 50%**）	0.3	临床试验中心伦理审查费及专家咨询费
10.合作费（不超过总经费的 50%）	0	
11.其他费用	0	
二、间接费用（不超过总经费的 30%）		
1.医院间接成本（固定按总经费的 15%计）	2.4	医院用于提供临床研究公共服务，以及临床研究支持团队建设和人员费用等方面支出。
2. 医院管理费（固定按总经费的 5%计）	0.8	医院管理费
3.绩效支出（不超过总经费的 10%）	0	
合计	16	

六、纠纷赔付

赔付方式	**研究合作方赔付**（涉及合作方的研究可选此项，并须在合作协议中有相应表述）： ☐研究合作对方全额赔付☐研究合作各方按约定比例赔付 **保险机构赔付**（经费预算中有明确列出相应内容的研究可选此项，并须为受试者购买保险）： ☐保险机构无上限赔付☐保险机构有上限赔付 **其它赔付方式**（上述两种赔付方式未能履行时，或未能全额覆盖的其余部分金额，按以下方式）： ☐研究负责人个人赔付 ☐研究负责人和开展研究的科室按比例赔付，约定比例为个人%、科室% ☑研究负责人、开展研究的科室、医院三方根据责任认定按相应比例赔付： *医疗责任事故：不超 10 万元，研究负责人承担 100%* *超 10 万元，研究负责人承担 80%，科室承担 20%* *医疗技术事故及医院缺陷：不超 5 万元，研究负责人承担 50，科室承担 50%* *5-10 万元，研究负责人承担 35%，科室承担 35%，医院承担 30%* *超 10 万元，研究负责人承担 25%，科室承担 25%，医院承担 50%*

七、签署

项目负责人承诺 我保证上述填报内容真实、准确。我将履行项目负责人职责，严格遵守医院的有关规定，切实保证研究工作时间，按计划认真开展研究工作，按时报送有关材料，若填报失实或违反有关规定，本人将承担全部责任。 项目负责人（签字）严俊 2018 年12月26日
所在科室意见 同意 科室主任（签字）李田彩 2018 年12月26日
医院意见 同意 （盖章） 2019 年1 月15日

项目编号：202206010085

广州市科技计划项目

合同书

项目名称：基于光学活检的直肠癌外科精准诊疗技术研发与临床应用

计划类别：重点研发计划

专题名称：农业和社会发展科技项目专题

起止时间：2022年04月01日 至 2025年03月31日

承担单位：南方医科大学南方医院

组织单位：南方医科大学（原第一军医大学）

责任处室：农村和社会发展科技处

填表日期：2022年03月16日

广州市科学技术局

（2022年版）

填 写 说 明

一、本合同书的项目编号由市科学技术局（以下简称市科技局）统一确定。

二、本合同书由申报书在后台自动转换生成，如有错漏之处需修正，请联系市科技局项目责任处室退回承担单位修正。

三、项目经费分为直接费用和间接费用。

（一）直接费用是指在项目研究过程中发生的与之直接相关的费用，具体包括以下四大类：

1. 设备费。在项目研究过程中购置或试制专用仪器设备，对现有仪器设备进行升级改造，以及租赁外单位仪器设备而发生的费用。

2. 科研材料及事务费。

（1）材料费。在项目研究过程中消耗的各种原材料、辅助材料、低值易耗品等的采购及运输、装卸、整理、回收处理等费用。

（2）测试化验加工费。在项目研究过程中支付给外单位或依托单位内部检测机构的检验、测试、化验及加工等费用，非独立核算的内部检测机构应按规定明确检测费用标准。

（3）燃料动力费。在项目研究过程中相关大型仪器设备、专用科学装置等运行发生的可以单独计量的水、电、气、燃料消耗费用等。

（4）出版/文献/信息传播/知识产权事务费。在项目研究过程中，需要支付的出版费、资料费、专用软件购买费、文献检索费、专业通信费、专利申请及其他知识产权事务等费用。

3. 人力资源费。

（1）劳务费。在项目研究过程中支付给参与项目研究的承担单位编制外研究生、博士后、访问学者、项目聘用的研究人员和科研辅助人员的劳务费用。

（2）人员费。项目承担单位属科研事业单位的，可从直接费用中开支参与项目研究的在编人员工资性支出，用于补足财政补助标准与本单位实际发放水平之间的差额，并纳入单位工资总额限额管理。

（3）专家咨询费。在项目研究过程中支付给临时聘请的咨询专家的费用。专家咨询费不得支付给参与项目管理相关工作人员。

4. 其他费用。

（1）差旅费/会议费/国际合作交流费。在项目研究过程中开展科学实验（试验）、科学考察、业务调研、学术交流、业务培训等所发生的外埠差旅费、市内交通费用；组织开展学术研讨、咨询以及协调项目研究工作等活动而发生的会议费用；项目研究人员出国、赴港澳台、外国专家来华、港澳台专家来内地工作以及开展学术交流的费用等。

（2）其他支出。项目研究过程中发生的除上述费用之外的其他支出以及不可预见支出，在申请预算时应单独列示，单独核定。

（二）间接费用是指项目承担单位在组织实施项目过程中发生的无法直接列支的相关费用，主要用于补偿项目承担单位为了项目研究提供的现有仪器设备及房屋，水、电、气、暖消耗，有关提高科研管理、服务能力等费用，以及绩效支出等。

四、本项目如涉及多家（包含两家）单位参加，乙方应在签订本合同书前与合作单位就任务分工、经费和知识产权分配等问题签订有关合同或协议，作为本合同书的附件。

五、本合同书适用于广州市事前资助类科技计划项目，有特殊要求另行制定的除外。

一、项目基本信息

项目名称	基于光学活检的直肠癌外科精准诊疗技术研发与临床应用			
技术领域	肿瘤外科			
承担单位	名　　称	南方医科大学南方医院		
	通信地址	广东省广州市白云区广州大道北1838号		
	邮政编码	510000	传　　真	61641049
	单位特性		单位类型	事业单位 - 医疗机构
	统一社会信用代码或组织机构代码	12440000737590121J		
	法定代表人	李文源	电子邮箱	nfnpfk@163.com
	联系人	岑韬	联系电话	020-61687550

二、项目组人员信息

项目负责人	姓名	严俊	证件类型	身份证	证件号码	[redacted]	性别	男
	出生年月	1972年01月10日	民族	汉族	国籍	中国	学历	博士研究生
	学位	博士	学位授予国家（或地区）	中国	职务	广东省胃肠肿瘤精准微创诊疗重点实验室负责人	职称	主任医师
	所学专业	肿瘤外科	手机号码	[redacted]	办公电话	[redacted]	电子邮箱	yanjunfudan@163.com

项目组成员（含项目负责人）

序号	姓名	证件类型	证件号码	年龄	性别	职务	职称	学历	现从事专业	分工	所在单位	签名
1	严俊	身份证	[redacted]	49	男	广东省胃肠肿瘤精准微创诊疗重点实验室负责人	主任医师	博士研究生	胃肠肿瘤综合治疗	项目负责人	南方医科大学南方医院	严俊
2	陈德鑫	身份证	[redacted]	29	男	博士后	未取得	博士研究生	普通外科学	直肠癌多光子成像	南方医科大学南方医院	陈德鑫
3	董小玉	身份证	[redacted]	26	女	博士后	未取得	博士研究生	普通外科学	直肠癌单光子成像	南方医科大学南方医院	董小玉
4	蒋伟	身份证	[redacted]	28	男	博士	未取得	硕士研究生	普通外科学	胶原定量	南方医科大学南方医院	蒋伟
5	王挺	身份证	[redacted]	25	男	博士	未取得	硕士研究生	普通外科学	直肠癌切缘光学活检	南方医科大学南方医院	王挺
6	唐雨婷	身份证	[redacted]	25	女	博士	未取得	硕士研究生	普通外科学	直肠癌淋巴结光学活检	南方医科大学南方医院	唐雨婷

7	郑吉祥	身份证	[redacted]	28	男	博士	未取得	硕士研究生	普通外科学	直肠癌侵犯范围光学活检	南方医科大学南方医院	郑吉祥
8	李志明	身份证	[redacted]	25	男	硕士	未取得	本科	普通外科学	直肠癌浸润深度光学活检	南方医科大学南方医院	李志明
9	程家鑫	身份证	[redacted]	25	男	硕士	未取得	本科	普通外科学	数据收集整理分析	南方医科大学南方医院	程家鑫

三、项目实施内容

（一）项目概述

研发直肠癌光学活检技术，并应用于直肠癌原位实时在体切缘评判、早癌浸润深度评判、进展期直肠癌肠系膜下动脉周围淋巴结有无转移的实时评判、局部晚期直肠癌邻近脏器有无受累的实时评判，为直肠癌精准外科手术术式选择，尤其是能否保留肛门，提供帮助。项目拟发表SCI论文2篇、申请专利1项、临床转化应用新技术1项。

（二）项目研究内容

1.研究目标和内容：

（1）研究目标：

① 掌握不同浸润深度、不同侵犯范围、不同转移情况、不同切缘状态的直肠癌光学活检特征，建立光学活检诊断标准；

② 明确光学活检的敏感性、特异性、准确性、阳性预测值、阴性预测值；

③ 应用光学活检，为直肠癌精准外科术式选择（内镜粘膜/粘膜下切除或局部切除或根治性切除；单纯直肠切除或联合脏器切除；D2或D3淋巴结清扫；保肛或不保肛）提供帮助。

（2）研究内容：

① 不同浸润深度直肠癌的光学活检特征：利用南方医科大学南方医院的直肠癌手术标本，对不同浸润深度（原位癌Tis、粘膜内癌T1a、粘膜下癌T1b、侵犯固有肌层T2、侵犯浆膜下T3、脏层腹膜受累T4a、邻近脏器受累T4b）的直肠癌进行光学活检，分析不同浸润深度的直肠癌光学活检成像特征；

② 不同转移情况直肠癌的光学活检特征：对不同转移情况，包括淋巴结转移（N0无淋巴结转移、N1区域淋巴结转移1至3枚、N2区域淋巴结转移4枚以上）、肝转移、肺转移、腹膜转移、卵巢转移的直肠癌标本及转移灶标本进行光学活检，分析不同转移情况的直肠癌光学活检成像特征；

③ 阳性切缘与阴性切缘的光学活检特征：对阳性切缘与阴性切缘，包括直肠癌远近切缘及环周切缘，进行多光子成像，分析阳性切缘与阴性切缘的光学活检成像特征；

④ 直肠癌原位实时在体光学活检的盲法验证：应用课题组研发的多光子光学活检原型机，开展盲法验证，对100例不同浸润深度、不同转移情况、不同生物学特性、不同切缘情况的直肠癌及切缘进行原位实时在体光学活检，光学活检图像设盲，病理科评判医师在不知图像来源是癌组织还是正常组织的前提下进行分析，最终HE病理结果出来后揭盲，明确光学活检的敏感性、特异性、准确性、阳性预测值、阴性预测值。

⑤ 应用光学活检，开展临床试验，为直肠癌精准外科术式选择（内镜粘膜/粘膜下切除或局部切除或根治性切除；单纯直肠切除或联合脏器切除；D2或D3淋巴结清扫；保肛或不保肛）提供帮助。

2.拟解决的关键技术问题：直肠癌原位、实时、在体光学活检的准确性？

我们通过对不同浸润深度、不同侵犯范围、不同转移情况、不同切缘状态的直肠癌进行单光子及多光子成像，掌握多光学活检成像特征，建立不同浸润深度、不同侵犯范围、不同转移情况、不同切缘状态的直肠癌光学活检诊断标准；随后进行盲法验证，对100例不同浸润深度、不同侵犯范围、不同转移情况、不同切缘状态的直肠癌及切缘进行原位实时在体光学活检，光学活检图像设盲，病理科评判医师在不知图像来源是癌组织还是正常组织的前提下进行分析，最终HE病理结果出来后揭盲，明确光学活检的敏感性、特异性、准确性、阳性预测值、阴性预测值。

3.主要创新点：

直肠癌原位、实时、在体光学活检。本项目应用前期研发的光学活检原型机进行直肠癌光学活检，术中原位、实时、在体评判肿瘤的浸润深度、侵犯范围、转移情况、切缘有无癌残留，把握外科手术的“度”，避免治疗不足或治疗过度，实现“量体裁衣”式外科精准手术（Tailored Surgery）。国内外目前尚无直肠癌原位、实时、在体光学活检的报导，这是本项目的创新之处。

4.采用的方法、技术路线以及工艺流程：

（1）研究方法

① 回顾性研究：利用南方医科大学南方医院2010年至2020年的直肠癌手术标本及HE切片，对不同浸润深度、不同侵犯范围、不同转移情况、不同切缘情况的直肠癌进行光学成像，掌握不同浸润深度、不同侵犯范围、不同转移情况、不同切缘情况的直肠癌光学活检特征。

② 前瞻性研究：在回顾性研究基础上，应用课题组研发的多光子成像系统，对南方医科大学南方医院的直肠癌新鲜手术标本进行多光子光学活检，建立不同浸润深度、不同侵犯范围、不同转移情况、不同切缘情况的直肠癌多光子光学活检诊断标准。
③ 盲法验证：对100例不同浸润深度、不同侵犯范围、不同转移情况、不同切缘情况的直肠癌及切缘进行原位实时在体光学活检，多光子光学活检图像设盲，病理科评判医师在不知图像来源是癌组织还是正常组织的前提下进行分析，最终HE病理结果出来后揭盲，明确多光学活检的敏感性、特异性、准确性、阳性预测值、阴性预测值。
④ 临床试验：开展临床试验，为直肠癌精准外科术式选择（内镜粘膜/粘膜下切除或局部切除或根治性切除；单纯直肠切除或联合脏器切除；D2或D3淋巴结清扫；保肛或不保肛）提供帮助。
（2）技术路线：详见可行性报告技术路线图。

5.项目的协同创新机制模式：
本项目在前期产学研协同创新基础上进行直肠癌光学活检技术研发及临床应用。

（三）项目预期风险及规避措施

预期风险：
项目前期工作基础良好，预期风险小。冠状病毒肺炎疫情目前广州控制良好，病人恢复正常就诊及治疗。
规避措施：
如因冠状病毒肺炎疫情复发或播散，造成病人无法到南方医院就诊，可考虑其他医疗中心进行本项目或申请延期。

四、项目主要验收指标

1.主要技术指标

主要技术指标：直肠癌光学活检的敏感性、特异性、准确性、阳性预测值及阴性预测值。
多光子成像时，输入激光首先通过两个平面调谐镜（TM10、TM11）注入电流计（GV）。进入电流计后，激光通过管状透镜(焦距f=40mm)聚焦，再通过扫描透镜(f=150mm)校准后进入物镜后孔。最后激光通过物镜聚焦于成像组织上，激发组织样本产生SHG或TPE信号。物镜处设计以20厘米延长管，便于将扫描探头置入直肠及腹腔，进行原位、实时、在体多光子光学活检。胶原定量分析时，我们利用多光子成像中二次谐波对胶原非常敏感的特点，通过高斯混合模型算法将SHG信号图像分割为胶原像素及背景像素，用纤维网络提取法将图像转化为胶原二值图。在此基础之上，提取了包含胶原面积、长度、宽度、弯曲度、交联密度及胶原方向指数等胶原形态特征和纹理特征的146个胶原特征值。我们应用光学活检进行直肠癌原位实时在体切缘评判、早癌浸润深度评判、进展期直肠癌肠系膜下动脉周围淋巴结有无转移的实时评判、局部晚期直肠癌邻近脏器有无受累的实时评判，涉及的主要技术指标是直肠癌光学活检的敏感性、特异性、准确性、阳性预测值及阴性预测值。

2.主要技术成果

序号	成果形式		成果数量
1	新产品（或新材料、新装备、新品种/系）	0	0
2	新工艺（或新方法、新模式、新技术、新服务）	直肠癌光学活检新技术	1
3	发明专利（件）	申请	1
		授权	0
4	实用新型专利（件）	申请	0
		授权	0
5	外观设计专利（件）	申请	0
		授权	0
6	国外专利（件）	PCT受理	0
		授权	0
7	技术标准制定（个）	牵头	0
		参与	0
8	软件著作权（项）		0
9	论文论著（篇）	SCI/EI/ISTP	2
		其他	0
10	创新平台（载体）项目	技术服务数量（项）	0
		服务企业数量（家）	0
11	获得国家级奖项（项）		0
12	获得省级奖项（项）		0
13	科技人才奖励（人）		0
14	引进人才（人）		0
15	培养人才（人）	博士	4
		硕士	2

其他成果及形式说明（新药证书、动植物新品种、创新特色、成果宣传推介措施等）
无
本项目研究成果及相关技术投入临床转化应用1项。

3. 主要经济指标及社会效益

序号	指标名称	指标值
1	实施期内项目销售收入（万元）	0.00
2	实施期内项目新增就业人数（人）	0
其他经济指标及社会效益说明		
社会效益：研发并应用直肠癌光学活检技术，进行直肠癌原位实时在体切缘评判、早癌浸润深度评判、进展期直肠癌肠系膜下动脉周围淋巴结有无转移的实时评判、局部晚期直肠癌邻近脏器有无受累的实时评判，为直肠癌精准外科手术术式选择，尤其是能否保留肛门，提供帮助。该项目对直肠癌外科精准微创诊疗具有良好的社会效益。		

五、项目经费预算

（单位：万元）

项目经费： 50.00

资金来源	小计	市科技局经费	自筹资金	其他财政经费
2022年	50.00	50.00	0.00	0.00
2023年	0.00	0.00	0.00	0.00
2024年	0.00	0.00	0.00	0.00
2025年	0.00	0.00	0.00	0.00
合计	50.00	50.00	0.00	0.00

支出预算明细

支出科目	小计	市科技局经费		自筹资金	
		经费额	用途说明	经费额	用途说明
一、直接费用	41.67	41.67	材料、检测、劳务、差旅等直接费用	0.00	无
（一）设备费	0.00	0.00	无	0.00	无
（二）科研材料及事务费	26.67	26.67	直肠癌光学活检材料及检测等费用	0.00	无
1.材料费	4.67	4.67	光学活检探头、光路配件、病理材料、试剂等费用	0.00	无
2.测试化验加工费	20.00	20.00	手术标本测试化验加工费	0.00	无
3.燃料动力费	0.00	0.00	无	0.00	无
4.出版/文献/信息传播/知识产权事务费	2.00	2.00	SCI论文发表、国内外专利申请、检索查新、论文打印、信息传播等费用	0.00	无
（三）人力资源费	10.00	10.00	研究生劳务费及专家咨询费	0.00	无
1.劳务费	8.00	8.00	研究生劳务费	0.00	无
2.人员费	0.00	0.00	无	0.00	无
3.专家咨询费	2.00	2.00	专家咨询及专家验收评审费用	0.00	无
4.其它	0.00	0.00	无	0.00	无
（四）其它费用	5.00	5.00	差旅费	0.00	无
1.差旅费/会议费/国际合作交流费	5.00	5.00	实验差旅、业务调研、学术会议及国际合作交流费	0.00	无
2.其他支出	0.00	0.00	无	0.00	无

二、间接费用	8.33	8.33	公共成本补偿、绩效及管理费用（含审计费）	0.00	无
合计	50.00	50.00	\	0.00	\

注：自筹资金由项目申报单位自身筹措，不包含来自各级政府部门的财政资金。

六、工作进度安排 （以一年为阶段填报）

序号	起止时间	阶段目标主要内容及成果
1	2022-04-01至2022-09-30	不同浸润深度直肠癌的光学活检特征：利用南方医科大学南方医院的直肠癌手术标本，对不同浸润深度（原位癌Tis、粘膜内癌T1a、粘膜下癌T1b、侵犯固有肌层T2、侵犯浆膜下T3、脏层腹膜受累T4a、邻近脏器受累T4b）的直肠癌进行光学活检，分析不同浸润深度的直肠癌光学活检成像特征。
2	2022-10-01至2023-03-31	不同转移情况直肠癌的光学活检特征：对不同转移情况，包括淋巴结转移（N0无淋巴结转移、N1区域淋巴结转移1至3枚、N2区域淋巴结转移4枚以上）、肝转移、肺转移、腹膜转移、卵巢转移的直肠癌标本及转移灶标本进行光学活检，分析不同转移情况的直肠癌光学活检成像特征。
3	2023-04-01至2023-09-30	阳性切缘与阴性切缘的光学活检特征：对阳性切缘与阴性切缘，包括直肠癌远近切缘及环周切缘，进行多光子成像，分析阳性切缘与阴性切缘的光学活检成像特征。
4	2023-10-01至2024-03-31	直肠癌原位实时在体光学活检的盲法验证：应用课题组研发的多光子光学活检原型机，开展盲法验证，对100例不同浸润深度、不同转移情况、不同生物学特性、不同切缘情况的直肠癌及切缘进行原位实时在体光学活检，光学活检图像设盲，病理科评判医师在不知图像来源是癌组织还是正常组织的前提下进行分析，最终HE病理结果出来后揭盲，明确光学活检的敏感性、特异性、准确性、阳性预测值、阴性预测值。
5	2024-04-01至2024-09-30	应用光学活检，开展临床试验，为直肠癌精准外科术式选择（内镜粘膜/粘膜下切除或局部切除或根治性切除；单纯直肠切除或联合脏器切除；D2或D3淋巴结清扫；保肛或不保肛）提供帮助。
6	2024-10-01至2025-03-31	项目数据整理、分析，论文发表，专利申请，准备结题。

七 、共同条款

第一条　甲、乙、丙三方根据《中华人民共和国科学技术进步法》《广东省自主创新促进条例》《广州市科技创新促进条例》及《中华人民共和国民法典》等国家有关法规和规定，经协商一致，特订立本合同，作为甲、乙、丙三方在合同执行中共同遵守的依据。

第二条　甲、乙、丙三方应当严格履行《广州市科技计划项目管理办法》《广州市级财政科研项目资金绩效提升和管理监督办法》《广州市科技创新发展专项资金管理办法》的规定要求。

第三条　甲方应：

1. 在项目执行期满时按相关管理办法组织项目验收；

2. 根据财政经费预算安排，及时拨付项目经费。

第四条　乙方应：

1. 为本单位提供的与本项目有关的全部材料真实、合法、有效性负责，同意甲方向行业协会等第三方机构直接调取乙方与本项目相关的数据、信息、材料，包括但不限于工商登记信息、审计报告等；

2. 按照本合同规定的内容组织实施项目，接受并配合甲方、丙方以及各级财政、审计部门，或上述部门委托的机构进行评估、稽查、审计、检查和绩效评价，并按要求提供项目任务与预算执行情况和有关财务资料；

3. 按照科技经费管理相关要求对项目经费单独设账，专款专用；

4. 保证自筹资金按时到位和其它配套条件的落实；

5. 在项目研究开发过程中优先考虑使用“广东省科技资源共享服务平台”的仪器设备，项目购置的设备仪器若符合入网条件应及时办理入网手续对社会共用共享，提高设备仪器的使用率。按照《中华人民共和国采购法》要求，对符合政府采购范围的设备仪器，执行政府采购；

6. 项目合同执行期内需进行变更的，按照《广州市科技计划项目管理办法》《广州市级财政科研项目资金绩效提升和管理监督办法》《广州市科技创新发展专项资金管理办法》相关程序办理；

7. 项目合同执行期满后3个月内向甲方提出验收申请，提前完成合同规定任务的可提前申请验收；

8. 按照相关规定，在项目验收时提交科技报告，办理《验收证书》和科技成果登记手续；

9. 配合甲方开展对财政资金绩效的跟踪，在项目实施期内及实施期结束后按照甲方要求提供相关信息和数据；

10. 对合作单位承担监管责任，与合作单位签署合作协议，作为本合同的附件，因合作单位违反合作协议或其他导致本合同书项目建设未能按约定完成的行为，应向甲方承担违约责任。

第五条　丙方应：

1. 协助甲方对项目的实施过程进行跟踪、检查和提供相关信息，并对所提供信息的客观真实性负责；

2. 负责监管乙方严格遵守本合同规定的任务；

3. 督促乙方按时到位自筹资金并保证和落实其他配套条件。

第六条　甲方同意给予乙方人民币（¥50.00万）的资助，立项后一次性拨付；

第七条　合同终止：

1. 项目因故无法继续进行的，按照相关规定实施合同终止。

2. 发现存在以下情况之一的，立即启动终止程序：

①因不可抗拒因素导致项目无法继续进行、没有必要继续进行或无法完成合同预期目标任务的；

②不接受项目监督检查、检查不合格限期整改后仍未通过的或拒不配合项目验收工作的；

③无正当理由项目合同执行期满后3个月以后仍未提交验收申请的；

④项目承担单位已迁出本市，或已停止经营活动，或已注销的；

⑤发现在项目申报、实施过程中有违法、欺骗等事实的；

⑥存在其他导致项目不能正常实施的原因。

3. 合同终止由乙方或丙方提出申请，也可由甲方强制实施。乙方提出合同终止，应先经丙方同意。

4. 合同终止后，乙方应停止使用该项目财政经费；上缴尚未使用和使用不符合规定的财政经费。

第八条 对合同正常执行期及项目整改期之外的经费开支，不属于财政项目经费列支范围。

第九条 在履行本合同的过程中，乙方发现可能导致项目失败或部分失败的情形时，应及时通知甲方和丙方，并采取适当措施减少损失，没有及时通知并采取适当措施，致使损失扩大的，应当就扩大的损失承担责任。

第十条 在履行本合同的过程中，如遇到市财政计划改变等不可抗力情况，甲方对所核拔经费的数量和时间可进行相应变更。

第十一条 成果转化：本项目技术成果及知识产权的归属、转让和实施技术成果所产生的经济利益的分享，除另有约定外，按国家和省、市有关规定执行；正式发表的论文、论著应标注“广州市科技计划项目资助”字样及项目编号；项目所取得的技术成果和知识产权应优先广州产业化或推广转让。

第十二条 属技术保密的项目，经协商订立如下技术保密条款：

1. 本合同书保密内容范围为：本合同及其补充协议和附件、乙方因履行本合同所接触或知晓的甲方工作秘密（包括但不限于甲方的任何技术性资料、以及甲方为完成本合同提供的任何其他信息资料并且在提供时未说明是公开信息的）；

2. 本合同书保密期限为 ：\；

3. 乙方（包括但不限于乙方雇员、代理人、顾问等人员，下同）采取有效的保密措施以避免泄露给任何第三方；在本合同有效存续期间及合同终止后，未经甲方事先的书面同意，不得以任何方式公布、发表、公开、披露、散播、复制此种保密信息的任何部分，或对其加以任何形式的利用或使用；如甲方要求，乙方必须签署甲方提供的保密协议。乙方应与可能知悉保密内容的人员签订技术保密保护协议，保密义务不得低于本合同书的约定；

4. 双方应建立技术保密制度；

5. 属技术保密的项目必须经市负责技术保密部门审查后,方可确定可否发表或用于国际合作与交流。

第十三条 廉洁责任

甲方、丙方、评审机构及其工作人员不得索取、收受利益相关方财物或其他不正当利益，严格遵守中央八项规定精神及其实施细则。

乙方应严格遵守国家、省、市关于科技专项经费使用的有关法律、法规，相关政策以及廉洁建设的各项规定，积极开展人员廉洁从业教育，防范科技项目组成员在科研活动中出现出现“法律、行政法规、部门规章或规范性文件规定的其他相关违规行为。

第十四条 科研诚信和科技伦理要求

乙方应建立健全促进科研诚信和科技伦理的规章制度，落实以下职责：

1. 建立健全本单位学术论文发表诚信承诺制度、科研过程可追溯制度、科研成果检查和报告制度等成果管理制度。对本项目形成的科研成果的署名、研究数据真实性、实验可重复性等进行诚信审核和学术把关。防范科技项目组成员在项目申报、研发过程中提供虚假信息或材料，抄袭、剽窃他人科研成果，捏造、变造或篡改科研数据；

2. 加强对科技项目参加人员的科研诚信和科技伦理教育，督促科技项目组成员恪守科学道德准则，遵守科研活动规范。对在科研诚信和科技伦理方面存在问题情节较严重的，应及时调整出项目团队并及时以书面形式报告甲方；

3. 加强对项目合作单位的科研诚信管理，正确履行管理、指导、监督职责，全面落实科研诚信和科技伦理要求；

4. 乙方或项目合作单位及其相关人员被纳入科研严重失信行为记录或相关社会领域信用“黑名单”，乙方应及时以书面形式报告甲方；

5. 乙方应严格遵守国家、省市规定的其他科研诚信管理和科技伦理相关法律、法规和政策。

6. 其他：

在项目实施过程中，对乙方或项目合作单位及其相关人员有严重违背科研诚信和科技伦理要求的行为，甲方和相关部门可对乙方采取约谈主要负责人、停拨或核减经费、记入科研诚信严重失信行为数据库、将不良行为向社会公开、移送至有管理权限的纪检监察部门等处理处罚措施。

第十五条　争议解决

因本合同书所产生的争议，各方应友好协商解决；协商不成的，各方同意由本合同签订地人民法院管辖。

第十六条　书面通知与送达

甲方在本合同履行过程中向乙方或丙方发出或者提供的所有书面通知、文件、文书、资料等，均以本合同所列明的乙方或丙方地址送达。乙方或丙方如果迁址，应当书面通知甲方；未履行书面通知义务的，甲方按原地址邮寄相关材料即视为已履行送达义务。

第十七条 其它

\

本合同一式四份，各份具有同等效力。甲方和丙方各存一份，乙方存二份。本合同签订各方均负有相应的法律责任，不受机构、人事变动而影响。

说明：本合同中，凡是三方约定无需填写的条款，在该条款的空白处划（\）。

八、合同书各方签章

签订地点：广州市越秀区

广州市科学技术局（甲方）：

项目经办人（签章）

联系电话：83124147

责任处室负责人（签章）

（公　章）

2022 年 04 月 10 日

项目承担单位（乙方）：南方医科大学南方医院

项目负责人（签章）

项目经费汇入账号

帐户名：南方医科大学

帐号：632757745044

开户银行：中国银行广州同和支行

财务负责人（签章）

财务负责人联系电话：02061641102

法定代表人 （签章）

（公　章）

2022年 4月 7 日

组织单位（丙方）：南方医科大学（原第一军医大学）

项目经办人：（签章）

（公　章）

年　月　日

附件：项目承担单位（乙方）及项目负责人承诺书

承诺书

本单位/本人作为广州市科技计划项目承担单位/项目负责人，将严格遵守广州市科技计划管理相关规定，严格履行自身责任，加强对项目组人员及合作单位的管理，在此郑重承诺：

（一）确保与本项目有关的全部材料真实、合法、有效，未侵犯其他方知识产权等权利；

（二）严格遵守《广州市科技计划项目管理办法》《广州市级财政科研项目资金绩效提升和管理监督办法》《广州市科技创新发展专项资金管理办法》相关规定，实施项目和经费管理。

（三）严格遵守国家、省、市关于科研诚信和科技伦理的有关法律、法规，相关政策以及各项规定，加强项目实施过程中的科研诚信及科技伦理管理，恪守科研道德准则。

（四）_____

如有违反，本单位/本人愿意接受相关部门做出的各项处理决定，包括但不限于终止项目，停拨或核减经费，追回项目经费，取消一定期限广州市科技计划项目申报资格，记入科研诚信严重失信行为数据库，将不良行为向社会公开以及主要责任人接受相应党纪政纪处理等。

项目承担单位签章：

日期：

项目负责人签章：尹

日期：2022.3.29

项目批准号	82273360
申请代码	H1809
归口管理部门	
依托单位代码	51051508A0681-1235

822733601007660

国家自然科学基金

资助项目计划书

（预算制项目）

资助类别：面上项目

亚类说明：

附注说明：

项目名称：肿瘤微环境胶原“公路交通网”在早期胃癌淋巴结转移中的作用机制研究

直接费用：52万元　　执行年限：2023.01-2026.12

负 责 人：严俊

通讯地址：广东省广州市广州大道北1838号南方医科大学南方医院普外科

邮政编码：510515　　电　　话：020－62787705

电子邮件：ynjun@yahoo.com

依托单位：南方医科大学

联 系 人：赵镇　　电　　话：020-61648165

填表日期：2022年09月22日

国家自然科学基金委员会制

Version：1.007.660

国家自然科学基金资助项目计划书填报说明
（预算制项目）

一、项目负责人收到《国家自然科学基金资助项目批准通知》（以下简称《批准通知》）后，请认真阅读本填报说明，参照国家自然科学基金相关项目管理办法和新修订的《国家自然科学基金资助项目资金管理办法》（以下简称《资金管理办法》，请查阅国家自然科学基金委员会官方网站首页“政策法规”栏目），按《批准通知》的要求认真填写和提交《国家自然科学基金资助项目计划书》（以下简称《计划书》）。

二、填写《计划书》时要科学严谨、实事求是、表述清晰、准确。《计划书》经国家自然科学基金委员会相关项目管理部门审核批准后，将作为项目研究计划执行、检查和验收的依据。

三、《计划书》各部分填写要求如下：

（一）简表：由系统自动生成。

（二）摘要及关键词：各类获资助项目都应当填写中、英文摘要及关键词。

（三）项目组主要成员：计划书中列出姓名的项目组主要成员由系统自动生成，与申请书原成员保持一致，不可随意调整。如果《批准通知》所附“项目评审意见及修改意见表”中“修改意见”栏目有调整项目组成员相关要求的，待项目开始执行后，按照项目成员变更程序另行办理。

（四）资金预算表：根据批准的项目资助额度，按规定调整项目预算，并按照《国家自然科学基金项目计划书预算表编制说明》填报资金预算表和预算说明书。

（五）正文：

1. 面上项目、地区科学基金项目：如果《批准通知》所附“项目评审意见及修改意见表”中“修改意见”栏目没有修改要求的，只需选择“研究内容和研究目标按照申请书执行”即可；如果《批准通知》中上述栏目明确要求调整研究期限或研究内容等的，须选择“根据研究方案修改意见更改”并填报相关修改内容。

2. 重点项目、重点国际（地区）合作研究项目、重大项目、国家重大科研仪器研制项目、原创探索计划项目：须选择“根据研究方案修改意见更改”，根据《批准通知》的要求填写研究（研制）内容，不得自行降低、更改研究目标（或仪器研制的技术性能与主要技术指标、验收技术指标等）或缩减研究（研制）内容。此外，还要突出以下几点：

   （1）研究的难点和在实施过程中可能遇到的问题（或仪器研制风险），拟采用的研究（研制）方案和技术路线；

   （2）项目主要参与者分工，合作研究单位（如有）之间的关系与分工，重大项目还需说明课题之间的关联；

   （3）详细的年度研究（研制）计划。

3. 创新研究群体项目：须选择“根据研究方案修改意见更改”，按下列提纲撰写：

   （1）研究方向；

（2）结合国内外研究现状，说明研究工作的学术思想和科学意义（限两个页面）；

（3）研究内容、研究方案及预期目标（限两个页面）；

（4）年度研究计划；

（5）研究队伍的组成情况。

4. 基础科学中心项目：须选择“根据研究方案修改意见更改”，根据《批准通知》的要求和现场考察专家组的意见和建议，进一步完善并细化研究计划，按下列提纲撰写：

（1）五年拟开展的研究工作（包括主要研究方向、关键科学问题与研究内容）；

（2）研究方案（包括骨干成员之间的分工及合作方式、学科交叉融合研究计划等）；

（3）年度研究计划；

（4）五年预期目标和可能取得的重大突破等；

（5）研究队伍的组成情况。

5. 对于其他类型项目，参照面上项目的方式进行选择和填写。

简表

项目负责人信息	姓　　名	严俊	性 别	男	出生年月	1972年01月	民 族	汉族
	学　　位	博士			职称	主任医师		
	是否在站博士后	否		电子邮件		ynjun@yahoo.com		
	电　　话	020－62787705		个人网页				
	工 作 单 位	南方医科大学						
	所 在 院 系 所	南方医院						
依托单位信息	名　　称	南方医科大学					代码	51051508A0681
	联　系　人	赵镇		电子邮件		nfykdxchengguo@126.com		
	电　　话	020-61648165		网站地址		www.fimmu.com		
合作单位信息	单 位 名 称							
项目基本信息	项　目　名　称	肿瘤微环境胶原“公路交通网”在早期胃癌淋巴结转移中的作用机制研究						
	资　助　类　别	面上项目				亚 类 说 明		
	附　注　说　明							
	申　请　代　码	H1809:肿瘤复发与转移						
	基　地　类　别							
	执　行　年　限	2023.01-2026.12						
	直　接　费　用	52万元						

项目摘要

中文摘要：

早期胃癌是否有淋巴结转移是精准外科手术急需解决的问题。我们前期研究发现：多光子成像可量化肿瘤微环境中的胶原形态及纹理变化；基于胶原变化的胶原评分是早期胃癌淋巴结转移的独立预测因素。针对“早期胃癌淋巴结转移时肿瘤微环境中胶原到底起何作用？”这个科学问题，我们提出如下科学假设：肿瘤微环境中胶原“公路交通网”的形成促进早期胃癌淋巴结转移。我们拟进一步研究不同生物学特性、不同浸润深度的早期胃癌有淋巴结转移与无淋巴结转移时的胶原“公路交通网”特点，明确胶原“公路交通网”在早期胃癌淋巴结转移中的作用，阐明引起胶原“公路交通网”变化的机制，构建新的基于胶原“公路交通网”的早期胃癌淋巴结转移预测模型，并开展前瞻性临床试验，与传统的基于肿瘤临床病理特点的早期胃癌淋巴结转移预测模型对比，评价新旧两种淋巴结转移预测模型的敏感性、特异性、准确性，并进行外部验证，从而为早期胃癌的精准外科术式选择提供决策依据。

Abstract：

The accurate assessment of lymph node status in early gastric cancer is integral to providing tailored surgical procedure in clinical practice. Our previous research found that the collagen alteration in the tumor microenvironment of early gastric cancer could be quantified using multiphoton imaging, and the collagen signature in the tumor microenvironment was an independent risk factor of lymph node metastasis in early gastric cancer. In terms of the underlying association of collagen alteration with lymph node metastasis in early gastric cancer, we hypothesize that the collagen was a “highway” in the tumor microenvironment, which may facilitate lymph node metastasis in early gastric cancer. Based on the hypothesis, our research plans are as follows: Firstly, we propose to investigate the collagen characteristics in different biological properties and depth of invasion. Secondly, we will further reveal the role of collagen “highway communication network” in the process of lymph node metastasis. Thirdly, we focus on uncovering the mechanisms of collagen alteration and constructing a prediction model to predict the lymph node metastasis in early gastric cancer based on collagen “highway communication network”. Finally, we would conduct a prospective clinical trial to validate the prediction model, and compared with the clinicopathological prediction model to evaluate the sensitivity, specificity and accuracy between the two prediction models. This study will provide evidences for accurate assessment of lymph node status and is helpful for decision making of tailed surgery in early gastric cancer.

关键词(用分号分开)：胃肿瘤；早期胃癌；淋巴结转移；肿瘤微环境；胶原变化

Keywords(用分号分开)：Gastric tumor; Early gastric cancer; Lymph node metastasis; Tumor microenvironment; Collagen alteration

项目组主要成员

编号	姓名	出生年月	性别	职称	学位	单位名称	电话	证件号码	项目分工	每年工作时间（月）
1	严俊	1972.01	男	主任医师	博士	南方医科大学	020－62787705	[redacted]	项目负责人	10
2	徐硕瑀	1985.04	男	副研究员	博士	南方医科大学	020-62787170	[redacted]	胶原特征定量分析	10
3	周新华	1975.03	女	副教授	博士	南方医科大学	020-62789364	[redacted]	病理诊断	10
4	董小玉	1994.11	女	无	博士	南方医科大学	020-62787170	[redacted]	基因差异分析	10
5	董淑敏	1996.03	女	无	博士	南方医科大学	020-62787551	[redacted]	组织标本多光子成像	10
6	薛巍松	1987.05	男	无	博士	南方医科大学	020-61641682	[redacted]	标本收集及统计分析	10
7	王挺	1995.07	男	无	博士	南方医科大学	020-62787551	[redacted]	蛋白质差异分析	10

总人数	高级	中级	初级	博士后	博士生	硕士生
11	3	0	0	4	2	2

国家自然科学基金预算制项目预算表

项目批准号：82273360　　项目负责人：严俊　　金额单位：万元

序号	科目名称	金额
1	一、基金资助项目直接费用合计	52.0000
2	1、 设备费	0.0000
3	其中：设备购置费	0.0000
4	2、 业务费	42.0000
5	3、 劳务费	10.0000
6	二、 其他来源资金	0.0000
7	三、 合计	52.0000

注：请按照项目研究实际需要合理填写各科目预算金额。

预算说明书

（请按照《国家自然科学基金项目计划书预算表编制说明》等的有关要求，按照政策相符性、目标相关性和经济合理性原则，实事求是编制项目预算。填报时，直接费用应按设备费、业务费、劳务费三个类别填报，每个类别结合科研任务按支出用途进行说明。填报时，对单价≥50万元的设备详细说明,对单价＜50万元的设备费用分类说明，**对合作研究单位资质及资金外拨情况、自筹资金进行必要说明。**）

1. 设备费：0.00万元

2. 业务费：42.00万元

（1）材料费：4.00万元

购买标本病理检测耗材及抗体、免疫组化及Western试剂、胶原染色试剂及耗材等费用4.00万元，其中抗体0.40万元/支×5支=2.00万元；其它病理及染色等耗材2.00万元。

（2）测试化验加工费：20.00万元

早期胃癌标本病理切片及HE染色, 20元/例×1000例=2.00万元；早期胃癌有转移组与无转移组病例匹配后选30对共60例行配对标本基因检测，0.10万元/例×60例=6.00万；早期胃癌有转移组与无转移组病例匹配后选30对共60例行配对标本蛋白检测及差异蛋白分析，0.20万元/例×60例=12.00万。

（3）差旅/会议/国际合作与交流费：5.00万元

赴美国进行国际合作与学术交流一次，5.00万元/次×1次=5.00万元。

（4）出版/文献/信息传播/知识产权事务费：13.00万元

四篇SCI论文编辑发表费，1.00万元/篇×4篇=4.00万元；文献检索、查阅、复印费用2.00万元；国内及国际专利申请7.00万元，其中国内专利申请2项，0.50万/项×2项=1.00万元，美国专利1项6.00万

3. 劳务费：10.00万元

博士研究生劳务费8. 00万元（800元/人/月×10月/年×4年×2人=6.40万元）

硕士研究生劳务费4. 00万元（450元/人/月×10月/年×4年×2人=3.60万元）。

以上总预算共计52.00万元。

报告正文

研究内容和研究目标按照申请书执行。

国家自然科学基金项目负责人、依托单位承诺书

国家自然科学基金项目负责人承诺书

本人郑重承诺：我接受国家自然科学基金的资助，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》《关于进一步弘扬科学家精神加强作风和学风建设的意见》《关于加强科技伦理治理的意见》等规定，及国家自然科学基金委员会关于资助项目管理、项目资金管理等各项规章，在《计划书》填写及项目执行过程中：

（一）按照《批准通知》《国家自然科学基金资助项目计划书填报说明》的要求填写《计划书》，未自行降低、更改目标任务或约定要求，或缩减研究（研制）内容；

（二）树立“红线”意识，严格履行科研合同义务，按照《计划书》负责实施本项目（批准号：82273360），切实保证研究工作时间，按时报送有关材料，及时报告重大情况变动，不违规将科研任务转包、分包他人，不以项目实施周期外或不相关成果充抵交差；

（三）遵守科研诚信、科技伦理规范和学术道德，认真开展研究工作，对资助项目发表的论著和取得的研究成果按规定进行标注，不在非本项目资助的成果或其他无关成果上标注本项目批准号，反对无实质学术贡献者“挂名”，不在成果署名、知识产权归属等方面侵占他人合法权益，并如实报告本人及项目组成员发生的违背科研诚信要求的任何行为；

（四）尊重科研规律，弘扬科学家精神，严谨求实，追求卓越，反对浮夸浮躁、投机取巧，不人为夸大学术或技术价值，不传播未经科学验证的现象和观点；

（五）将项目资金全部用于与本项目研究工作相关的支出，并结合科研活动需要，科学合理安排项目资金支出进度；

（六）做好项目组成员的教育和管理，确保遵守以上相关要求。

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。

项目负责人（签字）：

年　　月　　日

依托单位科研管理部门：	依托单位财务管理部门：
负责人（签章）： 年　　月　　日	负责人（签章）： 年　　月　　日

国家自然科学基金项目依托单位承诺书

我单位同意承担上述国家自然科学基金项目，将保证项目负责人及其研究队伍的稳定和研究项目实施所需的条件，严格遵守国家自然科学基金委员会有关资助项目管理、项目资金管理、科研诚信管理和科技伦理管理等各项规定，并督促实施。

依托单位（公章）

年　　月　　日

国家自然科学基金资助项目签批审核表

本栏目由自然科学基金委填写	科学处审查意见： 负责人（签章）： 年　　月　　日
	科学部审查意见： 负责人（签章）： 年　　月　　日