

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

孙思予 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：

81770655，项目名称：超声内镜引导下经十二指肠保胆取石术后胆囊病理生理功能研究，直接费用：60.00万元，项目起止年月：2018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。**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**2017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**2017年9月18日16点**；
- 3、报送计划书纸质版截止时间为**2017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
2017年8月17日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81770655	项目负责人	孙思予	申请代码1	H0322
项目名称	超声内镜引导下经十二指肠保胆取石术后胆囊病理生理功能研究				
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	中国医科大学				
直接费用	60.00 万元	起止年月	2018年01月 至 2021年12月		
<p>通讯评审意见：</p> <p><1></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 研究超声内镜引导下经十二指肠保胆取石术后，胆囊病理生理功能的变化，研究该术式的近期和远期疗效。</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 超声内镜引导下经十二指肠保胆取石术后，胆囊病理生理功能的变化，研究该术式的近期和远期疗效。明确该术式的是否可行。有望成为保胆取石的一种新的治疗方式。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性 提出了科学问题或假说，有创新性。</p> <p>（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验证所提出的科学问题或假说，方法的逻辑性、可行性较好。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件 申请人的研究能力强；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><2></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 该项目主要研究内容为通过动物实验，探讨超声内镜引导下经十二指肠入路保胆取石术后胆囊结石复发风险，胆囊功能的改变情况和此术式对周边组织的解剖学影响，为该技术的临床应用提供客观依据和评价指标，为防治其近期和远期并发症提供理论基础。</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 该项目的预期结果为将超声内镜引导下经十二指肠入路保胆取石术的方案制定提供客观依据和评价指标，为防治其近期和远期并发症提供理论基础。具备良好的科学价值和重要的临床意义。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性 该项目阐述的科学问题明确，具备良好的创新性，该项目为国际首创，具备良好的应用前景，并且已经获得一系列拥有自主知识产权的方案，可行性较强。2014年该研究课题组首先报道了超声内镜下保胆取石术的动物实验研究，并于2016年评价了两种术式的区别，获得了前期研究结果，并在国际上首先提出了该方案，目前国内外尚无经超声内镜引导下经十二指肠保胆取石术围手术期及远期胆囊功能的报道。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线 该项目的研究内容和方法详细具体，技术路线明确，能够验证所提出的科学问题，建议在研究</p>					

方法中，进一步将技术路线中的胆囊菌群测定和胆囊病理评估方面的内容详细阐述，将评估手段、评价标准等等进一步细化。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请人具备优秀的研究能力及团队领导能力，在超声内镜方面具有较高的造诣水平，具备完成该项目的研究水平。所在的团队及研究平台具备充足的病例、患者病源及设备支持。

（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

1. 申请内容：通过超声内镜（EUS）引导，在小型香猪胆囊和十二指肠之间建立胆囊十二指肠吻合，观察术后1年胆囊结石复发情况，评价术后胆囊功能及胆囊三角解剖结构的变化情况。进一步评价胆囊胃腔吻合与胆囊十二指肠吻合两种手术方式对胆囊粘膜、菌群微生态、流体力学等胆囊功能的影响差异。

2. 科学问题或假设：

- （1）观察胆囊十二指肠吻合术后结石复发情况；
- （2）评估术后对胆囊功能及解剖结构的影响程度，对比胆囊十二指肠吻合术与胆囊胃腔吻合术两者对胆囊影响的差异性；

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

1. 预期结果：

（1）明确经EUS引导下胆囊十二指肠吻合术后结石复发的情况，及术后胆囊功能和结构的变化。进一步研究预防结石复发的措施，以及因解剖结构的改变对再次复发结石胆囊治疗的影响。

（2）培养硕博研究生3名，发表论文6-9篇，申请专利3-5项，举办学术会议1次。

2. 科学价值和意义：该项目通过动物实验，研究EUS引导下胆囊十二指肠吻合术后结石复发风险，对术后胆囊功能及解剖结构的影响，是当前EUS领域的热点课题，实验为该技术的临床应用提供客观依据和评估指标，为不能耐受传统外科手术的患者提供了一种新的微创手术方式。对防治保胆取石术后结石复发提供理论基础。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

该项目申请人已在研国家自然科学基金面上项目（81470908）：超声内镜引导下消化道与胆囊暂时性支架吻合及关闭吻合口后胆囊病理生理改变的研究，前期研究基础扎实，已发表一定相关研究论文，此次申请项目进一步研究经十二指肠入路胆囊取石对胆囊功能、胆囊微生态及解剖结构的影响，提出的科学问题明确。目前临床多为EUS经胃途径保胆取石，所发表文章也以此类方法为主，该项目以EUS引导下经十二指肠途径保胆取石，申请项目立意新颖，对EUS引导下保胆取石方式很好的尝试，也是该相关领域研究的热点及难点，创新性强。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

胆囊结石的复发与术后胆囊的功能不良、胆囊粘膜增厚、胆囊炎症、胆囊微环境的变化等因素相关，EUS穿刺技术成熟，研究方案及技术路线设计合理，能够验证所提出的科学问题。研究方法和内容之间的逻辑关系及实施步骤都比较清楚，前期研究积累好，具有很好的可行性。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

该项目申请人在EUS相关领域开展了较长时间的临床及科研工作，临床水平高，在EUS相关领域内发表了多篇具有影响力的文章，取得了不错的研究成果，说明申请人备承担相关课题的研究基础、条件和能力。申请人有前期工作基础及实验室条件，具备完成该项目研究条件。

（五） 其它意见或修改建议

建议检测与结石复发有相关性的术后胆汁中胆固醇、胆色素、胆汁酸平均值。

由于结石的形成是长期缓慢的过程，该项目设计的观察时间只有1年，临床研究的结果准确性较为欠缺，建议延长观察时间。

修改意见：

合同编号：2019-MS-359

**辽宁省科学技术计划
项目任务合同书
(试 行)**

计划类别：省自然科学基金资助计划

项目名称：内镜超声引导下胃肠吻合术对 2 型糖尿病血糖控制的作用及机制研究

项目编号：2019-MS-359

计划下达单位（甲方）：科技人才与自然科学基金处

项目承担单位（乙方）：中国医科大学

初审推荐单位（丙方）：中国医科大学

合同起止时间：2019-10-01 至 2022-09-30

辽宁省科学技术厅 印制

填 写 说 明

一、本合同书专门用于省科技计划重大、重点项目全过程管理，是合同各方实施项目、监督检查、结题验收必须共同遵循的重要依据。

二、合同甲方为辽宁省科学技术厅；乙方为项目承担单位；丙方为项目初审推荐单位。

三、合同编号、计划类别、项目编号由甲方统一给定。

四、乙方按要求在线填报合同书；并按丙方、甲方审核修改意见进行网上修改。合同内容表述应真实、简明；涉及到外文名称，请写清全称和缩写字母。

五、成约后，乙方负责打印生成纸质合同文本（A4 大小，一式 6 份）；三方签字并加盖公章即生效。

六、凡不填内容的栏目，均用“—”表示。

一、本项目实施的总体目标（限 600 字以内）

- 1.通过对三种不同支架的选择，选择出支架移位可能性最小及对周围组织刺激最小的支架。（已完成）
- 2.明确胃肠支架对 2 型糖尿病是有降糖作用的，对于 2 型糖尿病患者，存在胰岛素抵抗，同时刺激肝脏细胞，骨骼肌细胞，脂肪细胞中炎症因子会表达上调，预期中高血糖血脂对照组及模拟手术治疗组炎症因子会高于胃肠支架吻合组及二甲双胍治疗组高于空白对照组。
- 3.探讨炎症刺激因子通过影响 NF- κ B 而使 GLUT1 下调。

二、主要研究开发内容及考核指标（限 600 字以内）

主要开发内容

本研究拟通过对动物实验研究，进一步探讨不同支架植入术后，术后支架移位的时间及支架植入术期间，对周围组织炎症反应的影响。从而为进一步选择支架的类型提供参考（通过预实验完成）。其次，超声内镜引导下胃肠吻合术对消化道的重建，食物直接由胃进入十二指肠，减少对十二指肠及胰腺的刺激，从而使得胆汁及胰液分泌可能减少，引起小肠对脂类的吸收，血糖代谢产生影响，通过建立 2 型糖尿病模型，行胃肠吻合支架置入术，明确胃肠吻合支架对血糖的影响，当确定胃肠吻合术对 2 型糖尿病有治疗作用，进一步分析 GLUT1 在模型猪的表达情况，体外实验中通过调控 NF-kB 通路，来观察 GLUT1 表达的情况，验证支架吻合术对 2 型糖尿病治疗中可能是通过抑制 NF-kB,使得 GLUT1 表达上调，从而调节血糖变化的机制。

考核指标：

1. 明确胃肠支架对 2 型糖尿病是有降糖作用的，对于 2 型糖尿病患者，存在胰岛素抵抗，同时刺激肝脏细胞，骨骼肌细胞，脂肪细胞中炎症因子会表达上调，预期中高血糖血脂对照组及模拟手术治疗组炎症因子会高于胃肠支架吻合组及二甲双胍治疗组高于空白对照组。
2. 发表论文 1-2 篇。
3. 协助培养研究生 1-2 名。

三、计划进度和阶段目标（限 600 字以内）

预计开始时间	预计结束时间	工作要点
2019-10-01	2020-04-01	实验动物模型的建立及动物的饲养。
2020-04-02	2021-08-01	实验的开展及指标的测定。
2021-08-02	2022-09-30	明确胃肠支架对 2 型糖尿病是有降糖作用的，对于 2 型糖尿病患者，存在胰岛素抵抗，同时刺激肝脏细胞，骨骼肌细胞，脂肪细胞中炎症因子会表达上调，预期中高血糖血脂对照组及模拟手术治疗组炎症因子会高于胃肠支架吻合组及二甲双胍治疗组高于空白对照组

四、项目绩效目标

1、知识产权

专利申请数（项）			专利授权数（项）			软件著作权 授权数 （项）	发表论文（篇）		著作 （部）	制订标准数（项）				
申请发 明专利	实用 新型	外观 设计	授权 发明 专利	实用 新型	外观 设计		其中 SCI 索 引收录数	其中 EI 索 引收录数		国际 标准	国家 标准	行业 标准	地方 标准	企业 标准
0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

2、其他成果

填补技术空白数			获奖项数			其他科技成果产出							研究开发情况			
国际	国家	省级	国家 奖项	部、 省奖 项	地市 级奖 项	新工艺 （或新方 法模式）	新产品 （含农业 新品种）	新材料	新装备 （装 置）	平台/ 基地/ 示范 点	中试线	生产 线	小试	中试 （样 品样 机）	小批 量	规模 化生 产
0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

3、人才引育

引进高层次人才					培养高层次人才				
博士、博士后			硕士		博士、博士后			硕士	
0			0		1			1	

五、承担单位的项目实施条件（限 600 字以内）

（包括场地、仪器设备、人员经费等）

目前课题组拥有日本 PENTAX EG-3870 UTK 三维彩色多普勒超声内镜系统及 GIP 穿刺装置，内镜超声图像信息管理系统，TOSHIBA 数字胃肠机和各种 PENTAX 治疗内镜，设备总价值 1000 多万元。超声内镜引导下穿刺设备包括波士顿公司 19-G Flex 穿刺针，以及 COOK 公司 19-G 穿刺针，美国 AQ-Flex 19 共聚焦超声微探头(Cellvizio; Mauna Kea Technologies Inc., Suwanee, Georgia, USA)，共聚焦激光扫描显微镜 (Bio-Rad, USA)。高效液相色谱仪 (HPLC) 为美国 Millipore Waters 公司产品（包括 Model490 检测器，Midel510 高压泵，Waters740 数据处理机，U6K 进样器等）。

中国医科大学附属盛京医院病理中心实验室有 Shandon citadel 2000 脱水机，Shandon 全自动染片机，Shandon Finesse 全自动切片机及 Leica SM2500E 病理大切片刀，计算机图像分析仪（Luzex-F 日本）；

中国医科大学细胞生物学实验室是国家卫生部重点实验室（编码：23618703），设备齐全，与本实验相关的实验设施均已具备，可开放使用。主要实验设备：●光学显微镜/Olympus，日本 ●倒置相差显微镜/Olympus，日本 ●倒置共聚焦显微镜/Olympus，日本 ●共聚焦激光扫描显微镜/Bio-Rad,美国 ●荧光显微镜/OPTIPHOT 型：NIKON，日本 ●透射电子显微镜/H-600：日立，日本 ●CO2 细胞培养箱/NU-425-400E 型：NuAire，美国 ●真空冷冻干燥机/ALPHA 1-4 型：MLCHRIST，德国 ●高速冷冻离心机/HIMAC-CF15D：HITACHI，日本 ●超低温冰箱 (-80℃)/HDF-U4 086S: SANYO，日本 ●紫外分光光度计/岛津 UV160：日本 ●电泳凝胶图像分析系统/Kodak，日本 ●冷冻切片机/LM-976：LEICA ●流式细胞仪/FACS Calibur，BD ●防震台/Physik Instrumente Waldbornn，德国 ●马达/HS6，Marzhauser, Wetzlar，德国 ●多功能水平电泳槽/上海天能科技有限公司 ●移液器/Gilson, 法国 ●实时荧光定量 PCR 仪/ABI Prism7500，美国 ●脑立体定位仪/Digital Stereotaxic

六、项目承担单位、合作单位，项目负责人及项目组主要成员							
承担单位	单位全称	中国医科大学			地址及邮编	沈阳市沈北新区蒲河路 77 号 210100	
	法人姓名	闻德亮	性别	男	电话及手机	024-31939077 18900911123	
	管理部门联系人	陈杰		职务	处长	电话及手机	024-31939079 13386887209

合作单位			
序号	单位全称	地址	邮编
0			

项目负责人	姓 名	王国鑫	性别	男	出生年月	1982-01-20	职称	副 高 级
	所在单位	中国医科大学附属盛京医院	专 业	消化内镜		电话及手机	02431939077 18940258879	

项目组主要成员						
姓 名	性别	出生年月	文化程度	职 称	所在单位	分 工
宫瑜	女	1983-07-21	大学本科	中级	中国医科大学附属盛京医院	数据分析
黄哲	男	1982-02-25	研究生	中级	中国医科大学附属盛京医院	动物造模
潘多	女	1983-02-20	研究生	中级	中国医科大学附属盛京医院	基础实验实施
胡金龙	男	1985-12-18	研究生	中级	中国医科大学附属盛京医院	动物模型协助
柴广睿	男	1983-02-19	研究生	中级	中国医科大学附属盛京医院	基础实验协助
刘佳妹	女	1991-06-07	研究生	中级	中国医科大学附属盛京医院	病理组织观察
徐樱溪	女	1987-04-05	研究生	中级	中国医科大学附属盛京医院	营养状态分析
潘一龙	男	1988-07-26	研究生	中级	中国医科大学附属盛京医院	数据统计

七、经费支出预算

项目资金来源及经费用途	【提示】注明项目经费来源								
	经费单位：万元								
		合 计	政 府 部 门				自有 资金	银行 贷款	其他
			国家	科技厅	市县	其他			
	合 计	5		5					
	已投入资金	0	0	0	0	0	0	0	0
	新增资金	5	0	5	0	0	0	0	0
	【提示】注明经费用途								
	经费单位：万元								
	用途	合计	设备费	能源材料费	试验外协费	差旅费	会议费	劳务咨询费	其他费用
	预算	5	0	3.6	0	0.4	0	0.5	0.5

八、合同条款

签订合同各方须遵守《辽宁省科技计划项目管理暂行办法》(以下简称“办法”):

1. 乙方必须按要求报送项目阶段执行情况报告和有关统计报表等材料,由丙方审核汇总后报甲方。逾期不报者,甲方有权暂停拨款。

2. 项目实施过程中,乙方如须调整项目合同中相关内容,应根据“办法”有关规定,向丙方提出变更内容及理由的申请报告,经丙方审核后报甲方审定批复后实施。

3. 乙方因某种原因使项目无法执行,须中止项目合同,应提出中止项目合同的书面申请,经丙方审核并签署意见后,报甲方审批。经审批同意中止合同的项目,甲方视情况部分或全部收回省拨经费。如乙方未提出中止项目合同的申请,丙方有权提出中止项目合同的处理建议,报甲方批准后执行。

4. 甲方按“办法”有关要求核拨乙方承担项目的省拨经费,乙方应按项目合同落实自筹经费和承诺的项目实施保障条件,并以项目为核算对象进行单独核算,按科技经费的使用要求,专款专用。

5. 丙方可根据科技经费使用的有关规定,监督项目经费使用情况。凡不符合规定的开支,丙方可提出调整意见。必要时,甲方有权直接提出调整或撤销意见。

6. 甲方如中途无故撤销或不履行合同，不得追回所拨经费；乙方如无正当理由不履行项目合同，或非不可抗拒因素使项目合同无法执行时，甲方有权收回所拨经费。

7. 项目实施形成的科技成果及知识产权，除涉及国家安全和重大社会公共利益外，原则上属乙方所有。乙方向省外转让成果须报甲方备案。

8. 各方如发生争议，应协商解决。如协商不成，任何一方可向仲裁委员会提起仲裁。仲裁是终局的，对各方均有约束力。

9. 本合同未尽事宜，参照省科技计划相关规定执行。

10. 本合同一式 6 份，甲方 3 份；乙方 1 份；丙方 2 份。
甲、乙、丙各方对项目合同及其他技术资料负有保密责任。

九、合同各方签约（包括签署意见，签字，盖公章）			
甲 方	单位名称	科技人才与自然 科学基金处	同意 （单位公章） 年 月 日
	代 表 人 （签章）	刘佳	
	计划归口处 联 系 人	康亮	
	联系电话 及传真	024-23983421 024-23983421	
乙 方	单位名称	中国医科大学	（单位公章） 年 月 日
	法人代表 （签章）	闻德亮	
	项目负责人 （签章）	王国鑫	
	管理部门 联 系 人	陈杰	
	联系电话 及传真	024-31939022 024-31939023	
丙 方	单位名称	中国医科大学	同意 （单位公章） 年 月 日
	法人代表 （签章）		
	管理部门 联 系 人	张蕊	
	联系电话 及传真	024-31939077 024-31939077	

科研诚信承诺书

1. 该项目是由本人申请，无冒名申请，无编造虚假的申请人及主要参与者，并已如实填报申请人及所有参与者个人信息并对其真实性负责；

2. 本人已按照要求填报了项目申请书、可行性研究报告等相关材料，如实填写相关研究工作基础和研究内容等，所填报材料内容真实有效，不存在虚高编报课题预算，违反法律法规、伦理准则及科技安全等方面的有关规定等行为；

3. 本人及项目参与者在项目实施过程中严格遵循科学界公认的学术道德和行为规范，认真履行项目合同书，不抄袭、剽窃他人科研成果或伪造、篡改研究数据、研究结论；不违反科研伦理；不违反科研经费管理相关规定；不违反科技安全和保密的相关规定；不发生其他科研不端行为。

如有违反，愿承担相应的责任。

特此承诺。

承诺人签字：

日期：



中国博士后科学基金资助证书

Certificate of China Postdoctoral Science Foundation Grant

中国医科大学

博士后研究人员

张凯

（全国博管办编号为 232794 ），获得第 66 批中国博士后科学基金面上资助 二 等资助，资助编号为 2019M661174。

特颁此证。

中国博士后科学基金会

2019 年 11 月 15 日

证书查验请登录中国博士后科学基金会网站