

(二) 863 计划课题任务书信息表

填表说明：1、组织机构代码指企事业单位国家标准代码，无组织机构代码的单位填写“000000000”； 2、单位名称、单位公章名称以及单位开户名称必须一致，如有开户名称不一致等特殊情况， 课题承担单位必须提供证明文件。				
课题名称	肠道微生态关键技术研究		课题编号	2015AA020701
所属项目	药食同源生物资源挖掘关键技术与产品开发			
所属技术领域	生物和医药技术领域		项目类别	主题项目
课题所属学科	医学-临床医学与医学技术类		课题执行周期（月）	36
课题技术来源	<input type="checkbox"/> 国外引进 <input checked="" type="checkbox"/> 国内技术 <input checked="" type="checkbox"/> 本单位自主开发 <input checked="" type="checkbox"/> 本计划前期成果 <input type="checkbox"/> 国家其他科技计划成果 <input type="checkbox"/> 其他			
所属行业领域	卫生			
课题开始时间	2015 年 01 月		课题结束时间	2017 年 12 月
课题承担单位	单位名称	中国人民解放军总医院		
	通讯地址	北京市海淀区复兴路 28 号		
	单位性质	其他事业单位	邮政编码	100853
	单位主管部门	中国人民解放军总后勤部	隶属关系	中央
	组织机构代码	000000000	电子邮箱	sunny301ddc@126.com
	法定代表人姓名	任国荃		
	单位所属地区	北京市	北京	海淀区
	单位开户名称	中国人民解放军总医院财务处		
	开户银行（全称）	1021000080261 中国工商银行股份有限公司北京太平路支行		
	银行账号	0200080209098500188		

参与单位		单位名称					单位性质		组织机构代码		
		中国人民解放军军事医学科学院					事业型研究单位		100850000		
		浙江省农业科学院					事业型研究单位		470001585		
		南方医科大学南方医院					大专院校		737590121		
		中国人民解放军第四军医大学					大专院校		000000000		
		天津大学					大专院校		401359321		
课题负责人		姓 名		杨云生			性 别		男		
		出生日期		1962-08-19			职 称		正高级		
		最高学历		博士研究生			从事专业		临床医学与医学技术类		
		固定电话		01055499005			移动电话		13910767280		
		传真号码		010-68212267			电子信箱		sunny301ddc@126.com		
		证件类型		军官证			证件号码		后文字第2429952号		
		所在单位		中国人民解放军总医院							
课题联系人		姓 名		孙刚			性 别		男		
		固定电话		01055499108			移动电话		13501078679		
		传真号码		010-68212267			电子邮箱		dr.sungang@outlook.com		
财务部门负责人		姓 名		李琨			性 别		女		
		证件类型		身份证			证件号码		110106198111150040		
		固定电话		01066937537			移动电话		13911071595		
		传真号码		01066937236			电子邮箱		57771110@qq.com		
课题组	总人数	其中女性	高级职称	中级职称	初级职称	无职称	博士学位	硕士学位	学士学位	总人月	
	32	16	7	12	12	0	18	14	0	890	
课题经费情况		863 计划专项经费(万元)				807.00		课题总经费(万元)		807.00	
课题活动类型		<input checked="" type="checkbox"/> 基础研究 <input checked="" type="checkbox"/> 应用研究 <input checked="" type="checkbox"/> 试验发展 <input type="checkbox"/> 软科学 <input type="checkbox"/> R&D 成果转化									
预期成果类型		<input checked="" type="checkbox"/> 发明专利 <input checked="" type="checkbox"/> 论文论著 <input type="checkbox"/> 新产品(或农业新品种) <input checked="" type="checkbox"/> 新装置 <input type="checkbox"/> 新材料 <input checked="" type="checkbox"/> 新工艺(或新方法、新模式) <input type="checkbox"/> 计算机软件 <input type="checkbox"/> 技术标准 <input checked="" type="checkbox"/> 其它									

课题简介（简述课题主要研究内容、目标，1500 字以内）

主要研究内容：应用消化道黏膜、粪便进行细菌和真菌群落的 16s-rDNA 或宏基因组测序分析，构建中国健康人和 5 种常见消化疾病的胃肠道微生物宏基因组数据库，筛选疾病相关的菌群、菌株和/或基因。应用微生物分离培养、肠道模拟系统和无菌动物等手段，对部分微生物的代谢特点和功能进行研究和验证。开展肠道微生态移植的实验和临床研究，探索移植方法、有效性和安全性，研发相关装置及附件。通过粪微生态移植治疗肠道炎症性疾病的全国多中心前瞻性研究，评价其临床疗效、安全性等，建立粪微生态移植行业共识、操作流程和技术规范。筹建国内首个粪微生态移植供体库。目标：（一）建立胃肠道黏膜及粪便样本的采集和菌群 DNA 提取技术与流程。（二）建立我国健康人体胃肠道黏膜、粪便的微生物 16S-rDNA 和部分宏基因组数据库和共享平台；建立 5 种常见消化疾病即消化性溃疡、胃癌、肝硬化、非酒精性脂肪肝和炎症性肠病的胃肠道微生物 16S-rDNA 和部分宏基因组数据库和共享平台；以及配套的生物样本库和临床资料数据库。（三）筛选鉴定 5 种中国常见消化疾病（消化性溃疡、胃癌、肝硬化、非酒精性脂肪肝和炎症性肠病）显著相关的菌群、菌株和/或基因。（四）建立 1 套稳定性好、操作维护方便、能高效模拟健康和消化疾病状态的拟人胃肠道菌群发酵系统，为人工制备菌群移植物奠定技术基础。（五）掌握临床微生态移植技术，提供肠道微生态移植治疗炎性肠病的临床疗效、安全性等评价技术指标；研发 2 套适用于肠道微生态移植所需的装置及其附件。（六）制定 1 套肠道微生态移植行业共识方案及操作流程，为卫生管理部门制定相应规范提供依据。（七）建立 1 个以临床应用为目标的肠道微生态移植供体库。（八）申报 3 项发明专利或实用新型专利。（九）发表 SCI 收录论文 8 篇，中文论文 8 篇。

填表日期：2015 年 03 月 25 日

第三部分 任务书签署

甲方:

法定代表人签字 (签章):



(公章)

2015年4月13日

乙方:

法定代表人签字 (签章):



(公章)

2015年3月27日

课题负责人签字 (签章):

杨云生

2015年3月25日

项目首席专家签字 (签章):

杨云生

2015年3月25日

科技部核准意见:

863 计划领域办公室

(公章)

2015年4月21日



科研条件与财务司

(公章)

2015年4月30日

附件一

解放军总医院临床科研扶持基金 项目任务书

项目 编号	2014FC-TSYS-2001	项目 类别	临床特色优势技术
项目 名称	粪微生物移植在难治性肠道炎性疾病中的临床应用		
项目 负责人	孙刚	联系电话	13501078679
承担 科室	消化内科		
依托 部门	内科临床部		
起止 日期	2014 年 10 月——2016 年 10 月		
资助 经费	3 万元		
填报 日期	2014 年 10 月 10 日		

医 务 部 科 研 处
二〇一三年制

一、 对原申请书的修改说明

修改 1 :原申请书题目为“粪菌移植在难治性肠道炎性疾病中的临床应用”,修改为“粪微生物移植在难治性肠道炎性疾病中的临床应用”。修改 2 :原申请书正文中,“粪菌液”修改为“粪微生物灌注液”。说明:有关粪微生物移植的术语有多种,如“Fecal bacteriotherapy”“fecal transplantation”“intestinal microbiota transplantation”等,目前国外文献中基本统一为“fecal microbiota transplantation”,而中文有译为“粪菌移植”。但 FMT 移植不仅包含粪便内细菌、真菌、病毒等多种微生物,还包含食物分解消化后及微生物的各种代谢产物和其它未知物质,英文单词没有应用细菌一词,而是应用微生物,因此我们认为中文用“粪微生物移植”可更全面和精确描述这一治疗方法,用“粪微生物灌注液”可更准确的概括所移植的液体。

二、 总体研究计划

1. 主要研究内容

(1) FMT 的临床应用方案:目前 FMT 尚无规范化的实施方案,初期将参照 2011 年美国学者发表的 FMT 治疗 CDI 的实践指南及其他国外研究,进行肠镜下 FMT 操作,根据临床疗效和安全性评估,逐步标准化供受体的筛选、粪微生物灌注液的分离制备、移植术前术后管理流程等各个步骤。

(2) FMT 的疗效评价:本研究将选择标准治疗无效或多次复发的 CDI、IBD 患者,通过治疗并随访,评价其①治愈率;②不良反应发生率;③症状缓解时间;④复发率;⑤与标准治疗的费用比较。

(3) 开发一套适用于 FMT 技术的新型结肠灌注导管的专利产品。

2. 最终目标

本项目针对难治性肠道炎性疾病,在临床开展粪微生物移植治疗新技

术，形成一套标准的 FMT 操作流程，包括标准化粪微生物灌注液的分离制备方法、粪微生物灌注液的用量测算和冻存方法、内镜下 FMT 具体步骤、开发一套适用于 FMT 的结肠灌注导管等。

3. 拟解决的关键问题

(1) 供体的筛选：为减少疾病传播的风险，应严格对供体进行筛选，根据我们现有条件，拟选择患者的健康亲属如配偶、子女、父母或生活亲密的朋友作为粪便供体，并对供体进行详细的病史采集和严格的粪便及血液检查。

(2) 粪微生物灌注液的分离制备：目前尚无规范的粪微生物灌注液分离制备流程，且灌注液的移植量无明确规定，有报道显示移植的灌注液量越大，疗效越好。我们拟从新鲜粪便的制备开始，逐渐标准化粪便的制备流程，最终实现无气味粪微生物灌注液的提取和冷冻，并拟采取结肠镜下留置结肠灌注管的方法，实现多次大量的全结肠灌注。

(3) 新型结肠灌注导管设计：结构原理、材料、安全性评价等。目前已经设计出原型，见图 1。

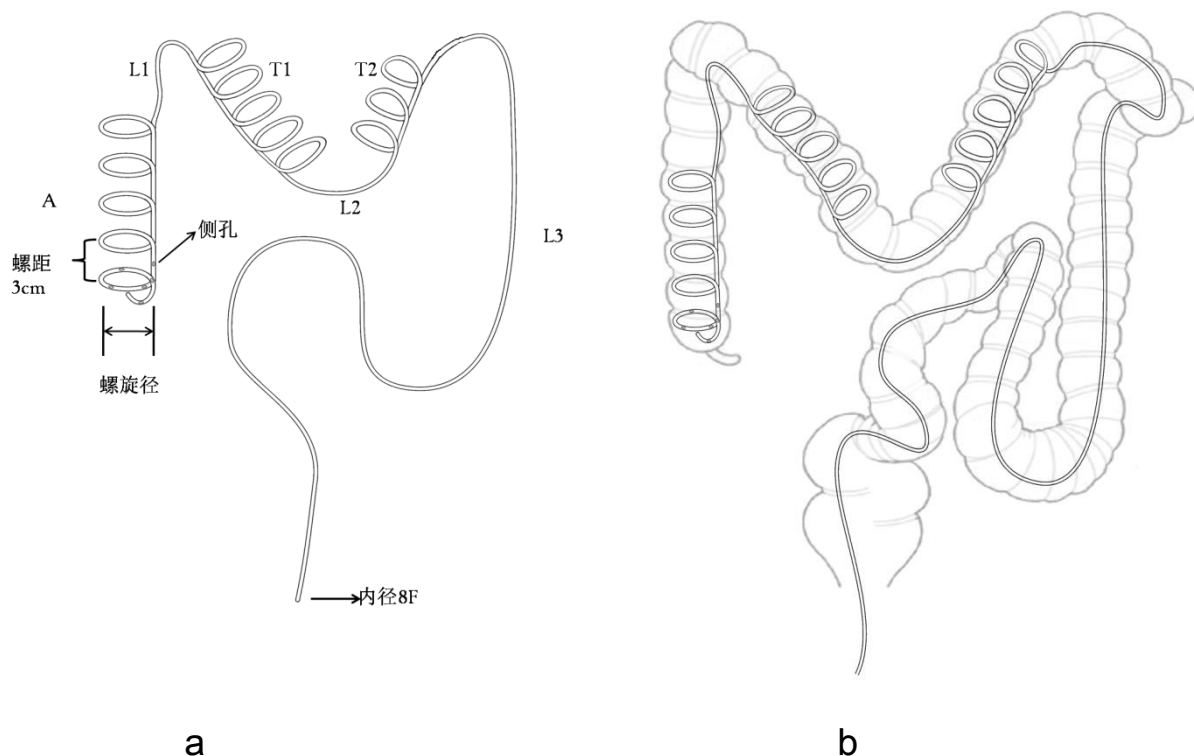


图 1 新型结肠灌注导管原型

注：a 图为导管原型图，b 图为置于结肠内效果图。其中，A 为升结肠螺旋段，T1、T2 分别为横结肠螺旋段，L1、L2、L3 分别为结肠肝曲、横结肠中间部和脾曲以下结肠段。

4. 研究特色及创新点

(1) 多项研究表明，FMT对难治性肠道炎性疾病治疗疗效显著，治愈率高，安全性好，但目前FMT研究报道较少，仍处于起步阶段，需大量的临床研究进一步证实其有效性和安全性，并进一步研究其产生良好疗效的具体机制。目前关于FMT的研究多为国外报道，我国在FMT的临床研究方面尚处于空白或起步阶段。因此，我们拟在国内率先将此项新技术推广到临床，希望能为患者解决疾病带来的痛苦。

(2) 本项研究中，我们拟设计一种新型结肠灌注留置导管，在结肠镜下经活检通道置入结肠，可实现重复多次的注入粪微生物灌注液至全结肠，免除了患者重复行结肠镜的痛苦。

5. 研究方案及技术路线

(1) 研究对象 :

① 受体纳入条件 (适应症):

CDI : (1) 复发性 CDI: 至少复发 3 次的轻至中度 CDI , 使用万古霉素减量法治疗 6-8 周无效 (不管有无使用替代性抗生素如利福昔明) , 或至少复发 2 次需住院治疗 , 导致高死亡率的重度 CDI ; (2) 标准治疗 (万古霉素) 至少 1 周无效的中度 CDI ; (3) 标准治疗 48h 无效的重度或爆发性难辨梭状芽孢杆菌性结肠炎。

IBD : (1) 标准治疗无效或症状反复发作的 IBD ; (2) 对药物产生依赖 , 减量或停用后症状复发的 IBD。

② 供体的筛选 :

排除标准 : (1) 有任何已知的传染病 , 如 HIV , 病毒性肝炎等 ; (2) 最近 3 个月内曾使用抗生素、免疫抑制剂及其他干扰肠道菌群的药物 ; (3) 有 IBD、IBS、慢性便秘、慢性腹泻等慢性胃肠道疾病史 ; (4) 有胃肠道肿瘤、息肉等疾病史 ; (5) 近 3 个月内有耳洞、纹身、针灸及其他身体穿刺史 ; (6) 最近 6 个月内有疫区居住或旅游史 ; (7) 当前有消化系统症状如腹胀、消化不良等 ; (8) 当前使用任何抗肿瘤相关药物和其他治疗 ; (9) 有其他相关危险因素 , 如吸毒史、使用违禁药品史、高危性行为、入狱史等 ; (10) 免疫系统疾病史 ; (11) 糖尿病、代谢综合征等代谢病史 ; (12) 消化道手术史 ; (13) 慢性疲劳综合症 ; (14) 特异反应性疾病如湿疹、哮喘、胃肠道嗜酸性细胞相关性疾病等 ; (15) 神经精神疾病史 ; (16) 当前有痔疮或大便带血。

粪便检查 : 大便常规+潜血 ; 大便艰难梭菌 A+B 毒素测定 ; 快速轮状病毒鉴定 ; H. pylori 抗原测定 ; 普通细菌、真菌培养+鉴定 ; 特定病原体如沙门氏菌、志贺菌、金

黄色葡萄球菌、出血大肠杆菌、气单胞菌等培养+鉴定；大便镜检包囊、虫卵等寄生虫检查。

血清学检查：血常规；血生化；HAV-IgM, HEV-IgM, HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBcAb, HCV-Ab, HIV-Ab, 抗梅毒抗体

尿液检查：尿常规

③ 受体检查

受体也应进行 HAV-IgM, HEV-IgM, HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBcAb, HBeAb, HCV-Ab, HIV-Ab 及抗梅毒抗体检查，以避免 FMT 后其他医疗问题的产生^[1]。

在移植进行前，应告知患者及家属相关的风险及可能的副作用，并由患者或被授权的患者家属签署知情同意书。

(2) FMT 操作步骤：

① 粪微生物灌注液的制备：

供体近 3 天未进食受体过敏的食物。粪微生物灌注液的制备流程见图 2：

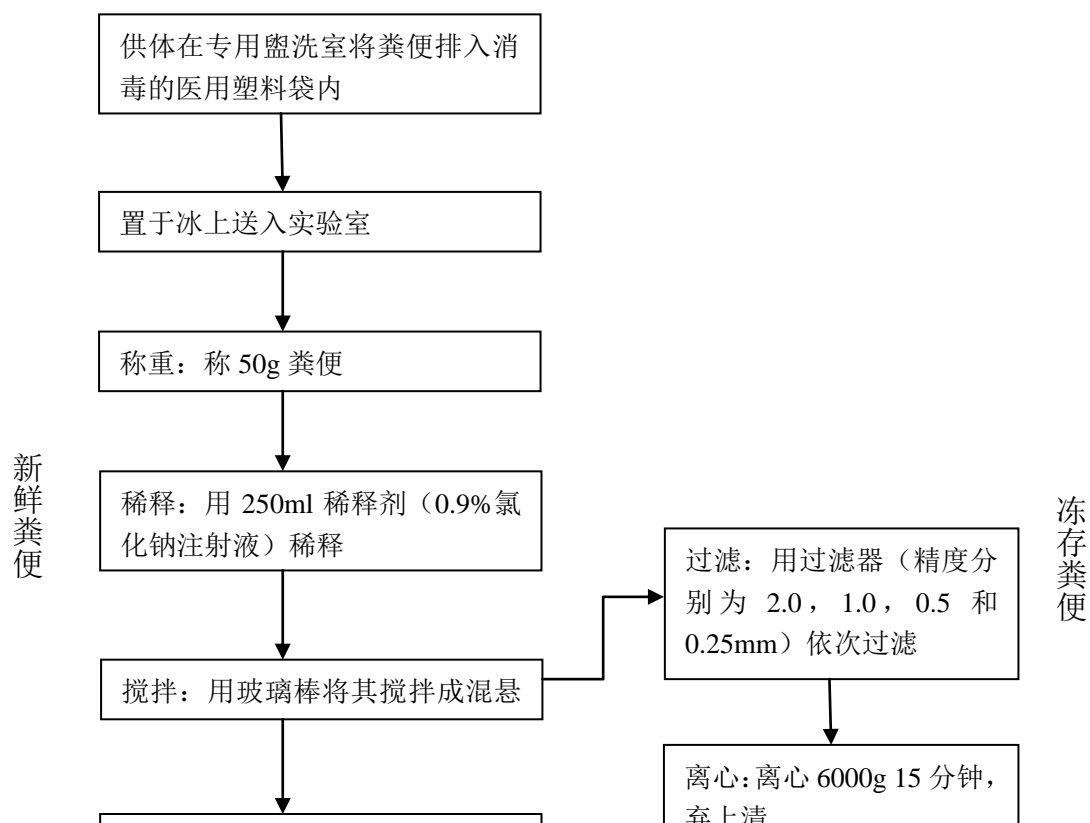


图 2 新鲜粪便和冻存粪便的粪微生物灌注液制备流程

②肠镜下粪微生物移植，见图 3：

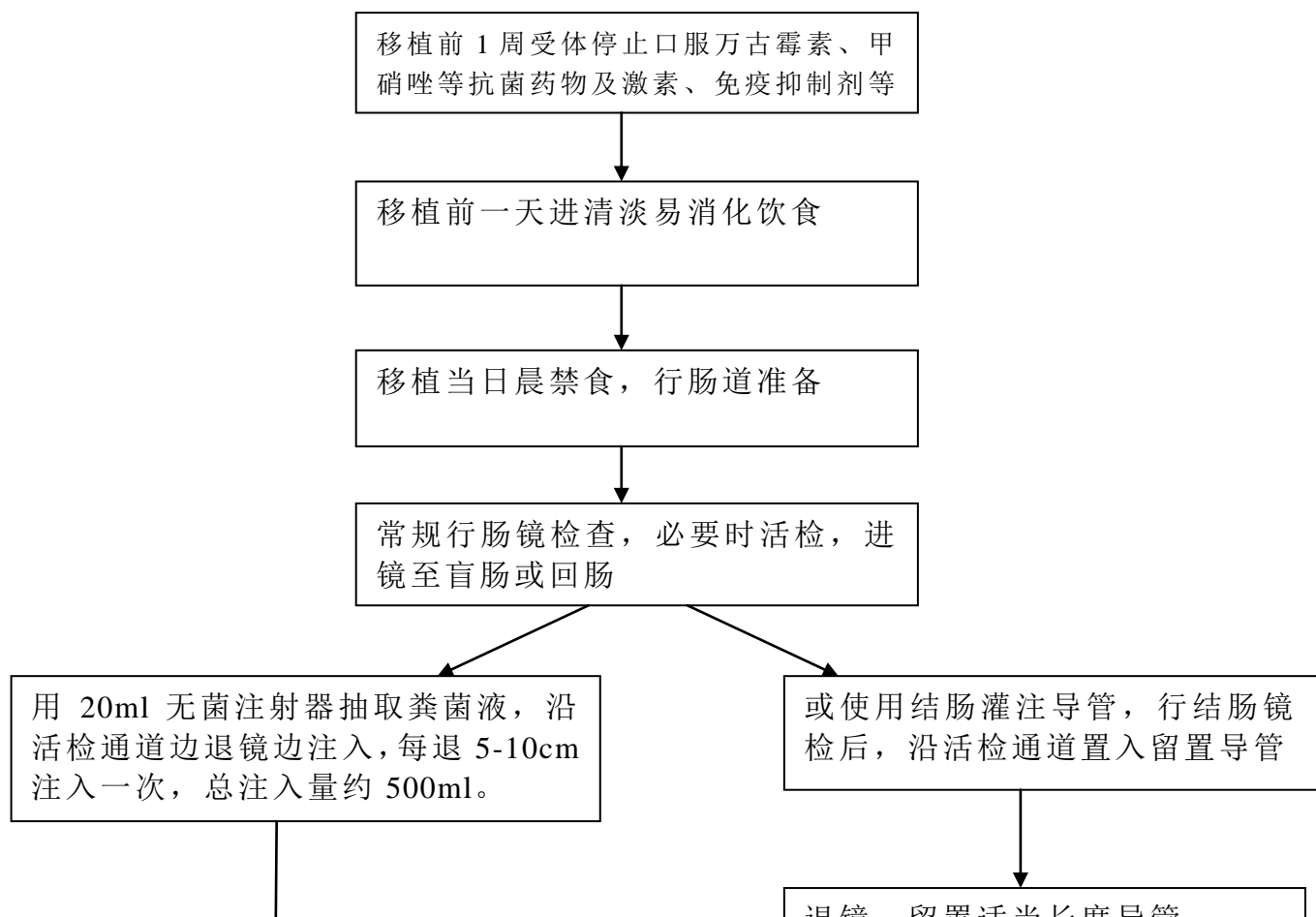


图 3 肠镜下粪微生物生态移植流程图

(3) 随访及疗效判定 :

治疗结束后 5d、10d、15d、1m、2m、3m、6m 时进行随访 , 疗效判定为 (1) 首次疾病缓解 : FMT 治疗后 3 个月内症状完全缓解且无复发 ; (2) 二次疾病缓解 : FMT 首次治疗症状无缓解或复发后 , 经再次的药物治疗或 FMT 治疗症状缓解且 3 个月内无复发 ; (3) 早期复发 : FMT 治疗后进入缓解期的时间小于 3 个月。若症状有复发 , 则将随访时间顺延。其中 , 完全缓解定义为 : 临床症状消失且结肠镜复查见粘膜大致正常或无活动性炎症 ; 有效定义为 : 临床症状基本消失 , 结肠镜复查见粘膜轻度炎症 ; 无效定义为 : 临床症状、结肠镜复查均无改善。UC 根据改良的 Mayo 系统评分量化 , CD 根据 CDAI 算法进行量化。

6.预期结果及结果表达形式

预期结果 :根据国外研究报道 ,预期首次治愈率 $\geq 85\%$,二次治愈率 $\geq 90\%$,当天可能会有患者出现腹泻、腹部痉挛、腹胀等轻微不良反应 ,并很快消失 ,无其他严重不良反应。FMT 将缩短患者住院时间和总花费。

结果表达形式 :

(1) 疾病缓解率

	治疗后 1 周症状缓解人数	治疗后 1 周症状缓解率	治疗后 3 个月症状缓解人数	缓解率 (首次 / 二次)
首次 FMT 治疗 (首次治疗)				
复发后再次药物或 FMT 治疗 (二次治疗)				

不良反应记录

不良反应	近期 (灌注当天至出院) (人数)	长期随访结果 (人数)
腹泻		
腹胀		

腹部痉挛		
腹痛		
发热		
恶心		
呕吐		
感染		
死亡		
其他		

(3) 费用比较

FMT 治疗期间住院费用与之前药物治疗期间住院费用相比较，评价其经济性。

三、计划进度

计划进度

时间	进度
2014.10—2015.10	病例约 10 例，FMT 的操作步骤逐渐标准化，结肠灌注留置导管申请专利并应用于临床
2015.10—2016.10	病例收集约 10 例，制定出 FMT 操作标准流程，包括

	粪微生物灌注液提取制备方法、移植量测算及冻存等。
--	--------------------------

四、验收指标

第一年（中期检查）：

制定出标准 FMT 操作方案，申请 1 项专利，在国内外期刊发表 1-2 篇论文；

第二年（结题验收）：

在国内外期刊发表 2-3 篇论文，其中 SCI 收录 1-2 篇。

五、详细经费预算

预算支出科目	金 额 (万 元)	计算根据及说明
1、科研业务费	1.75	供体提供粪便补偿费 0.2 万元/人次×5 人次=1 万元；根据需要加测血、尿、便 CMV PCR 核酸检测 0.2 万元；论文版面费 0.2 万元；资料复印打印费 0.05 万元；专利申请费 0.3 万元；
2、实验材料费	0.25	粪微生物灌注液制备所需离心管，冻存管，一次性容量瓶，一次性漏斗，移液管，医用塑料袋等消耗品 0.2 万元；药用级甘油，0.9%氯化钠注射液等试剂 0.05 万元
3、小型仪器设备购置费	1.0	需购置厌氧手套箱 0.4 万元，离心机，过滤器，搅拌器，电子秤 0.6 万元
合 计	3.0	
与本项 目 相 关 的 其他经费来源		

六、课题组成员及分工

姓 名	出生年月	专业技术 职务	单位科室	文化程度	承担的主要研究工作	签 名
孙刚	1975.3	副主任 医师	消化科	博士	课题设计和进度安排	
杨云生	1962.8	主任医师	消化科	博士	课题指导	
彭丽华	1974.4	副主任 医师	消化科	博士	课题主要研究者	
周光	1980.12	主管技 师	微生物科	在职硕 士	微生态相关检测	
王巍峰	1975.5	副主任 医师	消化科	博士	课题主要研究者	
梁军	1963.9	主管技 师	医务部教育技术 中心	大学	医学美术设计	
王向东	1971.10	副主任 技师	消化内镜中心	大学	内镜配合	
孟江云	1973.1	主管技 师	消化内镜中心	大学	内镜配合	
张晓梅	1981.4	主治医 师	消化科	博士	课题研究者	
王子恺	1981.10	主治医 师	消化科	博士	课题研究者	
任荣荣	1986.1	医师	消化科	在读博 士	课题协调人	

七、审批意见

负责人承诺：

我保证履行项目负责人职责，严格遵守院课题管理的有关规定，保证研究工作时间，按计划开展工作，按时报送有关资料。若有违反规定，本人承担全部责任。

签字：

年 月 日

承担科室责任声明：

课题承担者有能力和条件完成此项研究工作，我科将为此项研究工作的顺利实施提供软硬件条件，并做好实施过程的监督、检查工作。

科室主任：

年 月 日

依托部门审查意见：

同意研究计划，我部（中心）将做好项目的过程管理，严格按照《临床科研扶持基金管理办法》，对立项项目进行管理。

（公章）：

年 月 日

伦理委员会审查意见：

（公章）

年 月 日

主管部门审批意见：

同意按此《任务书》实施项目研究。

(公章)

年 月 日

医院审批意见：

同意主管部门意见

(公章)

年 月 日

附件一

解放军总医院临床科研扶持基金 项目任务书

项目编号	2013FC-TSYS-1009	项目类别	临床特色优
项目名称	含黄连素的新三联方案用于根除幽门螺杆菌的单中心随机对照研究		
项目负责	张晓梅	联系电话	1580140408
承担科室	消化内科		
依托部门	内科临床部		
起止日期	2013 年 9 月—— 2015 年 9 月		
资助经费	2 万元		
填报日期	2013 年 8 月 5 日		

医 务 部 科 研 处
二〇一三年制

一、对原申请书的修改说明（修改补充原申请书内容，并对有关问题作简要说明）

无

二、总体研究计划（1、主要研究内容、最终目标或拟解决的关键问题；2、研究特色及创新点；3、研究方法、步骤、技术路线；4、预期结果和成果表达形式）

1. 主要研究内容、最终目标和拟解决的关键问题或关键技术指标。

1.1 研究目标：评估 PPI+阿莫西林+黄连素新三联方案对 *H. pylori* 的根除效果。

1.2 研究内容：将符合纳入标准的患者随机分为两组：PPI+阿莫西林+克拉霉素（标准对照组），PPI+阿莫西林+黄连素（实验组），疗程 14 天，评估新方案的有效性、安全性、依从性。

1.3 拟解决的关键问题：寻求一种对 *H. pylori* 根除效率在 80%以上，耐药率低，安全性高的方案。

2. 本项目的研究特色及创新点。

2.1 目前国内外文献报道的关于黄连素根除 *H. pylori* 的临床研究共 28 篇，由于联合用药方案设计不合理或者随机对照研究设计不科学等问题导致包含黄连素的方案未能推广。本课题中我们提出的新三联方案中**抗生素**应用方面结合了中药和西药中能有效杀灭 *H. pylori* 且耐药率低的药物，在国内外文献均未见报道。

2.2 该方案具有明显的价格优势：对照方案药物费用为 824.2 元/疗程，黄连素方案费用为：367.8 元/疗程，**药物费用减少 55%**。

3. 研究方法、步骤、技术路线。

3.1 制定纳入标准和排除标准

纳入标准：

- 1) 年龄 18~70 岁。
- 2) 有上消化道症状。
- 3) H. pylori 感染首次接受治疗且符合根除适应症的患者^[5]。
- 4) 患者签署知情同意书且能够配合随诊者。

排除标准：

- 1) 既往病史：上胃肠道外科手术病史。
- 2) 现病史、活动性溃疡、不典型增生，吞咽困难、缺铁性贫血、重要器官损害，不稳定心肺疾病，内分泌疾病，恶性肿瘤者，不能正确表达主诉者如精神疾病、神经官能症。
- 3) 治疗、用药史：既往因 H. pylori 感染行根除治疗者；4 周内使用过抗生素、铋剂、H₂ 受体拮抗剂或 PPI 者；目前出于治疗或者预防为目的，需长期服用 H₂ 受体拮抗剂或 PPI 者；使用皮质激素、NSAID、抗凝、抗血小板聚集药物。
- 4) 女性患者：怀孕、哺乳期者。
- 5) 针对所研究药物有下列情况：过敏史，药物使用禁忌症。
- 6) 无法配合随访。
- 7) 个人史：1 年内有酗酒史。

终止试验指征：

- 1) 治疗期间症状加重。

- 2) 试验期间出现严重不良反应，或并发症。
- 3) 治疗期间患者出现其他疾病干扰观察；治疗期间妊娠。
- 4) 患者自动要求退出试验观察。

3.2 试验设计

- 1) **单中心：**解放军总医院消化科门诊
- 2) **样本量估计：**标准三联方案根除有效率为70%，预计新方案为85%，设定 $\alpha = 0.05$ ， $\beta = 0.2$ ，使用CHISS软件（2010版）估计样本量为每组118例，每组拟纳入120例患者。
- 3) **随机化：**随机数种子=1497602578，符合纳入标准的患者按照就诊顺序随机分为两组：对照组和实验组（表 1）。

对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组
2	1	68	56	121	122	187	171
3	4	70	57	127	123	189	173
6	5	72	58	130	124	192	176
7	8	73	59	132	125	193	180
9	11	78	60	136	126	195	184
10	12	80	62	139	128	196	186
15	13	83	63	140	129	199	188
17	14	84	69	142	131	200	190
19	16	85	71	143	133	201	191
20	18	86	74	145	134	202	194
23	21	88	75	153	135	204	197
26	22	89	76	154	137	206	198
27	24	91	77	156	138	209	203
35	25	92	79	157	141	210	205
36	28	94	81	159	144	212	207
38	29	96	82	165	146	213	208
39	30	97	87	166	147	214	211
40	31	98	90	168	148	216	215
41	32	100	93	169	149	218	217
42	33	101	95	170	150	219	224
47	34	102	99	172	151	220	226
48	37	103	105	174	152	221	228
50	43	104	107	175	155	222	229

52	44	106	108	177	158	223	231
54	45	111	109	178	160	225	232
61	46	113	110	179	161	227	233
64	49	114	112	181	162	230	234
65	51	117	115	182	163	235	236
66	53	118	116	183	164	239	237
67	55	120	119	185	167	240	238
说明：总例数=240，处理组数=2，随机数种子=1497602578							
编号：按患者就诊顺序							

表1. 完全随机设计编号分组结果

- 4) **盲法：**开放性研究。
- 5) **试验方案及分组：**对照组 (OAC)：奥美拉唑（20mg）+阿莫西林（1.0g）+克拉霉素（500mg），试验组 (OAB)：奥美拉唑（20mg）+阿莫西林（1.0g）+黄连素（0.3g）。注：黄连素3次/日，余均为2次/日，疗程14天；抗生素餐后服用，奥美拉唑早晚餐前服用。
- 6) **采集指标：**H. pylori根除率包括按意向治疗 (intention-to-treat, ITT) 和按方案分析 (per-protocol, PP)分析各方案根除率，症状缓解率，药物不良反应发生率，依从性。
- 7) **统计学：**采用 χ^2 test 或 Fisher’s exact test。

3.3 试验流程

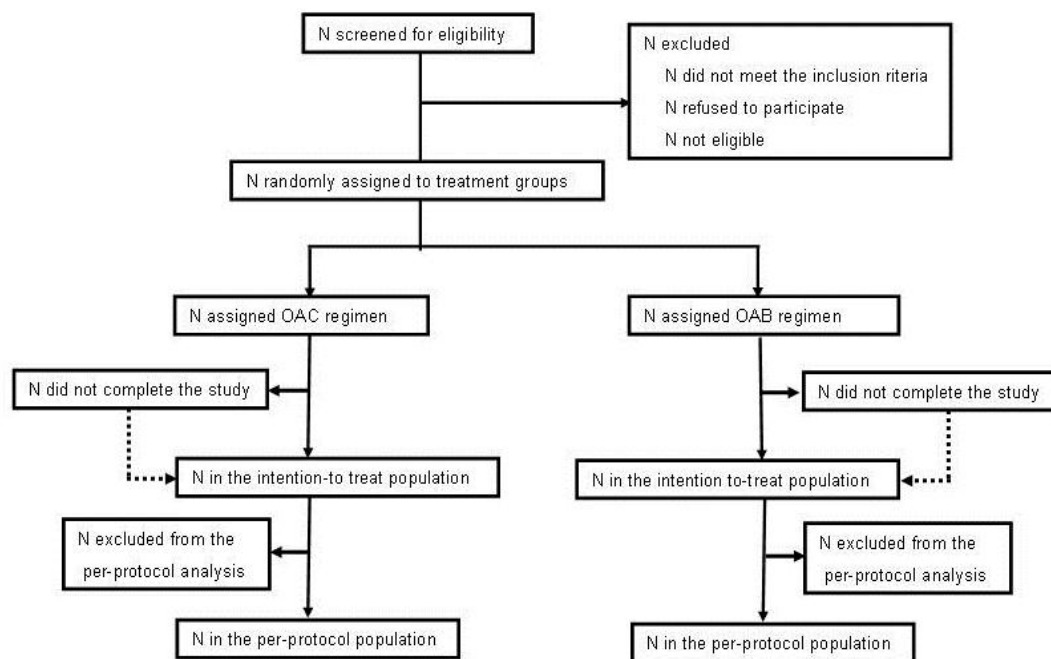


图1. 试验流程图

注：OAC为奥美拉唑+阿莫西林+克拉霉素方案，OAB为奥美拉唑+阿莫西林+黄连素方案

4. 预期结果和成果表达形式。

4.1 预期结果：本课题提出的新三联方案对 *H. pylori* 具有较好的根除效果。

4.2 成果表达方式：研究结果首先将以论著的形式发表，如果单中心研究显示该方案效果较好，将继续申报课题，进行全国多中心研究进行验证并推广。

三、计划进度（按季度划分）

时间	课题进展计划
2013. 09-2013. 12	伦理委员会答辩、受试患者入组
2014. 01-2013. 04	受试患者入组、随访、收集资料
2014. 05-2014. 08	受试患者入组、随访、收集资料
2014. 09-2014. 12	随访、收集资料
2015. 01-2015. 04	整理数据、撰写论文
2015. 05-2015. 08	文章发表
2015. 09	结题

四、验收指标（按照《扶持基金管理办法》验收重点，明确量化）

第一年（中期检查）：完成所有患者的入组和部分患者随访。

第二年（结题验收）：完成所有患者随访，数据统计、论文撰写并发表，形成新的治疗方案。

★注：申请人根据各类项目特点编写，自行加页。

五、详细经费预算

预算支出科目	金 额（万元）	计算根据及说明
1、科研业务费	2	随访所需通讯费：5000 元（按照每随访 1 名患者 20 元通讯费标准）；劳务费：12000 元（包括向受试者讲解知情同意书相关内容、随访及宣教、统计分析等）；差旅费（包括会议注册费等 3000 元）。
2、实验材料费		
3、小型仪器设备购置费		
4、仪器设备使用费		
5、协作费		
6、机动费		
合 计	2	
与本项目相关的其他经费来源	无	

六、课题组成员及分工

姓 名	出生年月	专业技术 职务	单位科室	文化程度	承担的主要研究工作	签 名
张晓梅(负责人)	1981.04	主治医师	消化内科	博士	课题设计, 受试者知情同意、入组、随访, 论文撰写	
杨云生	1962.08	主任医师	消化内科	博士	课题设计指导	
孙刚	1975.03	副主任医师	消化内科	博士	统计分析、论文撰写及投稿等指导	
张海媛	1965.08	高级实验师	消化内科	本科	筛选可能的受试者	
王艳芝	1983.08	住院医师	消化内科	硕士	受试者入组、随访	
支俊丽	1981.03	住院医师	消化内科	本科	受试者入组、随访	
(以下可 添加)						

七、审批意见

负责人承诺：

我保证履行项目负责人职责，严格遵守院课题管理的有关规定，保证研究工作时间，按计划开展工作，按时报送有关资料。若有违反规定，本人承担全部责任。

签字：

年 月 日

承担科室责任声明：

课题承担者有能力和条件完成此项研究工作，我科将为此项研究工作的顺利实施提供软硬件条件，并做好实施过程的监督、检查工作。

科室主任：

年 月 日

依托部门审查意见：

同意研究计划，我部（中心）将做好项目的过程管理，严格按照《临床科研扶持基金管理办法》，对立项项目进行管理。

（公章）：

年 月 日

伦理委员会审查意见：

（公章）

年 月 日

主管部门审批意见：

同意按此《任务书》实施项目研究。

（公章）

年 月 日

医院审批意见：

同意主管部门意见

（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

中国人民解放军总医院 张晓梅 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：

81402345，项目名称：DACT2在结直肠癌中的表达调控机制及基因功能分析，资助金额：23.00万元，项目起止年月：2015年01月至2017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://isis.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://isis.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（建议双面打印）为计划书纸质版（一式两份），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**2014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**2014年9月18日16点**；
- 3、报送计划书纸质版截止时间为**2014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
2014年8月15日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81402345	项目负责人	张晓梅	申请代码1	H1603
项目名称	DACT2在结直肠癌中的表达调控机制及基因功能分析				
资助类别	青年科学基金项目	亚类说明			
附注说明					
依托单位	中国人民解放军总医院				
资助金额	23.00 万元	起止年月	2015年01月 至 2017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</p> <p>该项目将探讨DACT2对结直肠癌发生、进展的影响，筛选并验证其发挥作用可能的信号通路。该项目提出DACT2参与了CRC发生和进展，具有重要的生物学功能。</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>该项目预期明确DACT2的功能及其作用机制，该项目的预期结果描述过于简单，重点不够突出。该项目将探讨DACT2对结直肠癌发生、进展的影响，对寻找CRC转移的干预靶点有重要意义。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>该项目提出DACT2可降低结肠癌的转移，DACT2通过调控Wnt/β-catenin或Nodal/TGF-β 信号通路而发挥生物学功能，但作者表述不够明确，重点不够突出。该项目是申请人在DACT2方面前期研究的延续，有一定的创新意义。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>该项目拟在原有工作基础上，进一步明确启动子甲基化与DACT2在CRC中表达的关系，采用过表达/RNA干扰等手段，通过裸鼠皮下成瘤和裸鼠原位结肠癌肝转移模型进行研究DACT2生物学功能。该研究者设计实验详实，但部分实验缺乏细节性的描述。技术路线清晰，可行性佳。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>该研究者进行过相关课题研究，接受过规范的科研培训，具有一定的科研基础。工作条件可提供所需设备，能支持该项目涉及的实验。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</p> <p>该目标书研究基础图表清晰度不够，语言表述不够练达，摘要部分未提出该研究的科学价值。</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</p> <p>研究内容：1) DACT2在CRC细胞、组织中的表达改变。2) CRC中DACT2表达的调控机制研究。3) DACT2的生物学功能。4) DACT2调控信号通路的研究。5) 利用临床标本进一步明确DACT2的功能和临床意义。</p> <p>科学问题：1) DACT2在CRC的发生、转移等阶段的表达及甲基化情况。2) DACT2具有哪些生物学功能，其影响CRC转移的机制。3) 明确DACT2参与的信号通路的调控作用以及调控靶点。</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>结直肠癌的病因尚不明确，且在我国发病率逐年增高。因此，非常有必要探索其发病机制。本研究明确DACT2参与CRC发生发展过程中的生物学功能及作用机制。系统探讨DACT2表达调控的机制、基因功能及其在CRC发生、转移等方面的意义。有助于进一步解释CRC的发病机制，对寻找CRC转移的干预靶点有重要意义。</p>					

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

本研究明确提出了拟研究的科学问题。DACT2在不同肿瘤中的表达水平高低不同，其发挥的生物学功能也不同，目前DACT2在CRC总得表达及发挥的作用国内外未见报道。DACT2是申请人前期研究筛选出的因发生甲基化而表达下调的基因，同时预实验结果显示该基因具有影响CRC细胞侵袭和转移的功能，但目前DACT2对人类肿瘤转移的影响和机制尚未见其他报道。科学问题有较好的创新性。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

本研究的研究内容、研究方案以及技术路线可以验证所提出的科学问题，前期工作方面重复叙述较多，但条理清楚明确，本研究又是以该实验室筛选出并首次报道的基因DACT2表达受表观遗传学调控为基础的进一步的研究，提出DACT2可能参与了CRC的发生及进展，并且探讨其发挥功能的机制。采用的研究方法和技术路线清晰、合理，每一步具有比较充分的文献和预实验支持。具有合理的立题依据和可行性。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请者研究基础较好，完成了前期工作具有完成的条件

（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

结、直肠癌发病率高且易发生转移。申请者的前期研究工作首次发现DACT2在结直肠癌细胞中受甲基化调控而发生表达下调并证实DACT能够影响结直肠癌的侵袭和转移。申请者据此推测：DACT2可能与结肠癌的发生转移有关。申请者将进一步探讨DACT2在结直肠癌中表达降低的生物学意义，基因的生物学特点及在癌症发生发展过程中的作用，研究其中发挥作用的信号通路。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

课题拟解决3个问题：1. 明确甲基化与DACT2在CRC中表达的关系，探索去甲基化在治疗中的作用。2. 明确DACT2在CRC中的功能。3. DACT2参与调控的通路以及作为CRC的干预靶点。课题对于理解DACT2在CRC转移过程中的作用以及研究靶点治疗有重要意义。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

该课题基于结直肠癌的转移特性影响其治疗及预后的问题，根据DACT2在结直肠癌细胞中受甲基化调控而发生表达下调的前期结果，提出DACT2与结肠癌的发生转移有关。课题思路明确，具有一定的价值和创新性。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

该课题拟应用组织芯片、裸鼠成瘤实验及裸鼠原位结肠癌肝转移模型等技术验证其假说，技术路线设计完善，逻辑缜密，具有可行性。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

研究者具有较扎实的科研能力，研究队伍组成较合理。具备完成研究的条件。

（五） 其它意见或修改建议

建议深入研究结直肠癌中哪一些甲基化酶的结构或数量的改变导致DACT2的启动子区域甲基化状态发生了改变。另外，DACT在泌尿生殖系肿瘤、胚胎相关肿瘤及子宫内膜腺瘤中表达量增加，而在肝癌、肺癌中表达量降低，这是一个值得探讨的现象，课题可以进一步研究不同肿瘤中表达差异的原因。

对研究方案的修改意见：

