

浙江省基础公益研究计划

项目计划书

立项编号	LBY21H030001		
项目名称:	HIF-1 α 通过调控中性粒细胞亚型改善肝豆状核变性疾病进展的机制研究		
计划类别:	北京中卫-联合基金		
项目类别:	探索项目		
项目负责人:	牟肖肖	电话:	13606609451
电子邮箱:	mixiaoxiao1987@163.com		
通信地址:	浙江省/杭州市/余杭区 . 仓前街道海曙路 58 号		
邮政编码:	311121		
依托单位:	杭州师范大学		
联系人:	徐虹	电话:	13606621800
申报日期:	2020-11-11		

浙江省科学技术厅
浙江省自然科学基金委员会
二〇二〇年制

填写说明

- 一、收到《浙江省基础公益研究计划项目立项通知》后，请认真阅读省基础公益研究计划有关项目和经费管理办法，按要求认真填写《浙江省基础公益研究计划项目计划书》（简称《计划书》）。填写《计划书》时要求科学严谨、实事求是、表述清晰、准确，并认真阅读本填报说明。
- 二、项目负责人应当按照申请书的内容填写《计划书》，除根据确定的资助额度对项目经费预算进行适当调整外，不得对申请书的其他内容进行变更。依托单位应对《计划书》内容进行审核。
- 三、《计划书》经项目负责人和依托单位签字盖章，并经省自然科学基金委员会办公室审核批准后，将作为项目执行、检查、验收的依据。
- 四、资助项目的有关研究成果，包括论文、专著、专利、获奖等情况，均须按规定标注“浙江省基础公益研究计划项目”（属于省自然科学基金的可标注“浙江省自然科学基金项目”）和立项编号。
- 五、省基础公益研究计划的项目经费管理（包括省级财政拨款经费、联合资助经费、自筹经费）依照省财政关于科技项目的有关经费管理要求执行，非省级财政拨款单位联合资助经费参照执行。

基本信息

负责人信息	姓 名	牟肖肖	性别	女	出生日期	1987-10-22
	电 话	13606609451	E-mail		mixiaoxiao1987@163.com	
	证件类型	身份证 18 位	证件号码		342222198710223221	
项目基本信息	项目名称	HIF-1 α 通过调控中性粒细胞亚型改善肝豆状核变性疾病进展的机制研究				
	英文名称	Mechanism of HIF-1 α in improving the progression of hepatolenticular degeneration disease by regulating the neutrophil subtypes				
	计划类别	北京中卫-联合基金	项目类别	探索项目		
	项目研究阶段	基础研究				
	国家自然科学基金学科代码	H0314				
	国家自然科学基金学科代码名称	医学科学部/消化系统/肝脏代谢障碍及相关疾病				
	国家标准学科分类与代码	3202440				
	国家标准学科分类与代码名称	临床医学/内科学/内分泌病学与代谢病学				
	预计研究年限	2021 年 1 月 至 2023 年 12 月				
	项目总经费	10	其中省财政资助经费	2 万元		
	中文关键词	肝豆状核变性；中性粒细胞亚型；缺氧诱导因子-1 α				
英文关键词	Hepatolenticular degeneration; Neutrophil subtypes ; HIF-1 α					
中文摘要	项目研究内容与目标： 中性粒细胞亚型在肝豆状核变性疾病演变中的变化及作用还未见报道。前期在斑马鱼模型中的实验表明肝豆状核变性疾病演变与中性粒细胞表型和功能密切相关，且缺氧诱导因子-1α（Hypoxia-inducible factor-1α，HIF-1α）可能介导了中性粒细胞表型和功能的变化。本项目首先通过分离不同疾病进程肝豆状核变性小鼠模型的肝脏中性粒细胞，明确中性粒细胞亚型在疾病演变中的变化。其次应用小分子激动剂的体内输注和双敲除小鼠，明确中性粒细胞亚型对肝豆状核变性疾病演变的影响。进一步通过条件敲除中性粒细胞转基因鱼的运用、小分子抑制剂/激动剂的小鼠体内输注、以及外周血中性粒细胞的体外刺激，明确 HIF-1α 对肝豆状核变性中性粒细胞亚型的调控。本项目将深入解析肝豆状核变性发病机制，同时为该疾病的治疗提供新思路。					

项目组成员

编号	姓名	成员类别	证件号码	性别	单位名称	电话
1	牟肖肖	负责人	342222198710223221	女	杭州师范大学	13606609451
2	李智慧	会员成员	412728199002010549	女	杭州师范大学附属医院	18838172263
3	郑俊	会员成员	330326198310141830	男	杭州师范大学附属医院	13867477133
4	严健	会员成员	330724199110124511	男	杭州师范大学附属医院	15957364106
5	申屠奕灵	非会员成员	330122199508242221	女	杭州师范大学	0571-88358063
6	顾佳萍	非会员成员	339005199505183023	女	杭州师范大学	0571-88358066
7						

项目经费

项目总经费 10 万元，其中省财政资助经费 2 万元（第一批财政拨款 2 万元，第二批财政拨款 0 万元），联合资助经费 0 万元，自筹经费 0 万元。

科研经费	名称	项目总经费预算 (万元)
直接费用	1、设备费	0.00
	2、材料费	5.00
	3、测试化验加工费	0.30
	4、燃料动力费	0.00
	5、差旅费、会议费、合作、协作研究与交流费	0.30
	6、出版/文献/信息传播/知识产权事务费	0.70
	7、人员劳务费	0.30
	8、专家咨询费	0.40
间接费用	9、间接费用	3.00

需增添的仪器及设备：

无

研究计划

2021 年度

研究内容：1. 中性粒细胞亚型在肝豆状核变性疾病演变过程中的变化。

前期我们已经在肝豆状核变性斑马鱼模型中观察到，不同中性粒细胞亚型相关细胞因子的表达存在差异。本项目拟进一步利用不同疾病进程肝豆状核变性小鼠模型，通过流式分析、细胞因子表达水平、形态分析、细胞毒性、血清代谢指标、肝脏组织学及损伤程度等指标变化，确证中性粒细胞亚型随着肝豆状核变性疾病演变的变化。

研究目标：阐明中性粒细胞亚型在肝豆状核变性疾病演变过程中的变化

2022 年度

研究内容：2. 中性粒细胞亚型对肝豆状核变性疾病演变的作用。

前期我们已经在肝豆状核变性斑马鱼模型中观察到，NE 抑制剂可以改善肝脏脂质代谢。本项目拟进一步通过向肝豆状核变性小鼠体内输注组成型 NE (rNE) 和双敲除小鼠的运用，通过 QPCR、流式分析、细胞因子表达水平等指标评估不同疾病进程中中性粒细胞亚型的变化，检测小鼠血清代谢指标、肝脏组织学及损伤程度等指标，阐明中性粒细胞亚型对肝豆状核变性疾病演变的影响。

研究目标：明确中性粒细胞亚型对肝豆状核变性疾病演变的作用

2023 年度

研究内容：3. HIF-1 α 对肝豆状核变性疾病中性粒细胞亚型的影响。

前期我们已经在肝豆状核变性斑马鱼模型中观察到，添加 HIF-1 α 小分子化合物激动剂可以改善肝脏病理；同时观察到肝脏脂质代谢和炎症因子表达水平与浸润的中性粒细胞数目成正比。本项目拟首先通过构建条件敲除性转基因鱼，明确 HIF-1 α 改善肝豆状核变性肝脏病理的中性粒细胞依赖性；其次体内实验通过向肝豆状核变性小鼠过表达/阻断 HIF-1 α ，检测中性粒细胞亚型改变及小鼠肝脏组织学变化等指标；进一步体外实验分离小鼠外周血中性粒细胞，运用 HIF-1 α 小分子化合物抑制剂/激活剂进行刺激，观察中性粒细胞亚型的变化，阐明 HIF-1 α 对肝豆状核变性疾病中性粒细胞亚型的影响。

研究目标：解析 HIF-1 α 通过调控中性粒细胞亚型改善肝豆状核变性的细胞学机制

预期研究成果:

- (1) 阐明了中性粒细胞亚型在肝豆状核变性疾病演变中的变化及作用。
- (2) 解析了 HIF-1 α 调控肝豆状核变性疾病演变的细胞学机制。
- (3) 发表 SCI 论文 1 篇, 培养研究生 2 名。

预期发表的主要期刊论文 1 篇:

S(S)CI 收录	1	EI 收录	0	其他发表论文	0
-----------	---	-------	---	--------	---

预期完成的其他成果 0 项:

授权的发明专利	0	专著	0
---------	---	----	---

拟解决的重点科学问题:

肝豆状核变性患者以中青年为主, 同时越来越多学龄前患儿被相继报道, 是青少年原因不明肝硬化的主要病因。该疾病必须及早发现并给予治疗, 现有驱铜类治疗药物会带来严重神经退化副作用以及患者依从性差, 这使得该疾病的治疗目前依然存在很大瓶颈。该疾病是由于 ATP7B 基因突变导致铜运输障碍使肝细胞出现铜过量蓄积。多因素回归分析发现肝铜含量并不是肝豆状核变性患者肝脏脂肪变的独立危险因素; 临床数据回顾性分析发现, 患者临床症状与 ATP7B 基因型没有相关性。这些研究提示: 铜稳态失衡和疾病症状之间可能存在调控因子, 但关于此调控因子及其相关的细胞学机制目前还知之甚少。我们新近利用肝豆状核变性斑马鱼模型发现了激活 HIF-1 α 可以改善肝豆状核变性疾病症状 (相关论文已发表), 但其中所涉及的细胞学机制未知。前期利用特异标记中性粒细胞的报告鱼系, 及小分子化合物的激活/抑制刺激, 观察到肝豆状核变性脂质与炎症相关因子的表达与肝脏浸润的中性粒细胞成正比。进一步观察到中性粒细胞亚型相关细胞因子的表达存在差异, 当用抑制剂抑制 N2 型中性粒细胞功能时, 可改善肝豆状核变性脂质和炎症因子的表达。基于我们已有研究及相关文献, 我们提出假设 “HIF-1 α 通过调控中性粒细胞亚型改善肝豆状核变性疾病进展”, 对于这一科学问题的探讨, 将有助于深化肝豆状核变性发病机理的理解, 同时为肝豆状核变性的治疗提供新思路。

签字和盖章页

我接受浙江省基础公益研究计划的资助,将按照项目申请书、批准通知和计划书负责实施本项目,严格遵守浙江省基础公益研究计划相关项目和经费管理规定,切实保证研究工作时间,认真开展研究工作,按时报送有关材料,及时报告重大情况变动,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。

项目负责人(签字): 李肖肖
2021 年 1 月 4 日

我单位同意承担上述浙江省基础公益研究计划项目,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,严格遵守浙江省基础公益研究计划相关项目和经费管理规定,并督促实施。

依托单位(公章)
年 月 日

浙江省自然科学基金委员会办公室审批意见:

同意。

浙江省自然科学基金委员会办公室

年 月 日
项目管理专用章

浙江省医药卫生科技计划项目

合 同 书

计划类别:

☐ 省部共建计划

☐ 平台计划

☐ 青年人才计划

☒ 面上项目计划

☐ 新技术适宜技术培育推广计划

课题名称:

基于AFP阴性肝细胞癌的多模态影像学研究及病理分化相关性分析

申请 者:

唐栋

申请单位:

杭州市第二人民医院

联系手机:

13588439949

申请日期:

2019-08-03

浙江省卫计委
二〇一二年制

一、项目情况

项目名称	基于AFP阴性肝细胞癌的多模态影像学诊断及病理分化相关性分析				
研究类别	临床研究	已有课题名称			
		已有课题级别		已有课题年份	
申报学科	临床医学——医学影像学				
开始日期	2020-01		完成日期	2022-12	
项目经费预算（万元）					
总计	向省卫生计生委申请	市卫生局配套	县卫生局配套	单位配套	其他
3.0	0.0	0.0	0.0	3.0	0.0
专项项目经费开支预算（万元）			项目配套经费开支预算（万元）		
设备费		0.0	设备费		0.0
材料费		0.0	材料费		0.25
试验化验加工费		0.0	试验化验加工费		0.25
燃料动力费		0.0	燃料动力费		0.0
差旅费		0.0	差旅费		0.6
人员劳务费		0.0	人员劳务费		0.4
外拨费用		0.0	外拨费用		0.0
合作、协作研究与交流费		0.0	合作、协作研究与交流费		0.0
出版/文献/信息传播知识产权事务费		0.0	出版/文献/信息传播知识产权事务费		0.6
会议费		0.0	会议费		0.5
管理费		0.0	管理费		0.0
专家咨询费		0.0	专家咨询费		0.4
其他开支		0.0	其他开支		0.0
合计		0.0	合计		3.0

预计成果			
定量指标			
预期形成的成果适用疾病	肝细胞癌		
预期形成的成果适用领域	诊断, 病理, 影像		
预期成果的临床获益效果	提高诊断符合率		
是否形成技术标准和诊治方案	否		
发明专利	实用新型专利	外观设计专利	软件著作权
0	0	0	0
论文数	其中SCI数	著作数	新产品
2	1	0	0
技术标准	培养硕士数	培养博士数	
0	0	0	
定性指标			
预期目标1	AFP阴性HCC的血供特点		
预期目标2	AFP阴性HCC磁共振DWI信号特点及多b值下ADC值特点		
预期目标3	AFP阴性HCC病灶的MRI形态学特点		
预期目标4	AFP阴性HCC病理分化与MRI相关性研究		
预期目标5			

二、承担单位

第一申请单位				
单位名称	杭州市第二人民医院			
通讯地址	杭州市温州路126号	邮编	310015	
联系电话	88358111	联系人	干文韬	
合作单位				
序号	单位名称	联系人	联系电话	职责
1				
2				
3				
4				
5				

三、项目组成员

负责人					
姓名	唐栋	身份证号	220323198209160418		
出身年月	1982-09-16	手机	13588439949		
职务	主治医师	专业	医学影像学		
学历	硕士	学位	硕士		
工作单位	杭州市第二人民医院				
其他成员					
序号	姓名	出生年月	职称	工作单位	项目分工
1	唐栋	1982-09-16	主治医师	杭州市第二人民医院	项目主持
2	王晓嫒	1983-02-08	主治医师	杭州市第二人民医院	超声检测
3	毕肖肖	1985-06-11	主管技师	杭州市第二人民医院	数据分析
4	龚玲	1978-10-24	副主任医师	杭州市第二人民医院	技术指导
5	杨文君	1972-05-10	主任医师	杭州市第二人民医院	病理检测

九、承诺书

本单位（或个人）承诺：

本申请书中所填写的内容和资料真实、有效，如存在弄虚作假和与事实相违背的内容，由本单位（个人）承担全部责任。

申报单位（盖章）：

项目负责人签字：

2019年10月22日

十、单位审核意见

申报单位意见：

单位（盖章）：

负责人签字：

2019年10月25日

上级主管部门意见：

单位（盖章）：

负责人签字：

年 月 日

十一、省卫计委终审意见

省卫计委审核意见：

同意列入省医药卫生科研面上项目，
请单位予以经费配套。

省卫计委（盖章）：

2019年11月13日