

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

丁红 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：

81571675，项目名称：基于Savitzky-Golay滤波理论的超声造影像素级编码技术监测肝癌靶向治疗的数学模型建立，直接费用：57.00万元，项目起止年月：2016年01月至2019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**2015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**2015年9月18日16点**；
- 3、报送计划书纸质版截止时间为**2015年9月25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
2015年8月17日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81571675	项目负责人	丁红	申请代码1	H1805
项目名称	基于Savitzky-Golay滤波理论的超声造影像素级编码技术监测肝癌靶向治疗的数学模型建立				
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	复旦大学				
直接费用	57.00 万元	起止年月	2016年01月 至 2019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 本研究主要内容：应用Savitzky-Golay 滤波理论对超声造影原始数据进行平滑除噪和逻辑识别，获得灌注成像系列参数，继而进行像素级彩色编码显示，对肝癌分子靶向治疗前后的肿瘤内血流灌注变化情况进行造影定量分析。 所提出的科学问题：1）测试并验证和完善超声造影像素级彩色编码技术软件，使用Savitzky-Golay 滤波技术能否对庞大的实时动态超声造影数据进行准确而有效的模糊逻辑特征提取和像素级彩色编码。2）构建裸鼠肝癌原位种植瘤靶向治疗的技术平台，通过综合分析肝癌模型的组织学特征、免疫组化指标和整体治疗效果，筛选出反映微循环灌注成像的影像学参数，能否适用于不同单克隆母细胞的肝癌模型及不同靶向药物治疗效果评估。3）综合分析超声造影灌注成像定期获得的影像学参数与动物模型组织学特征、免疫组化指标、肿瘤生长情况等指标的关系，筛选有效的影像学评估指标，创建超声造影参数评估肝癌靶向治疗效果的数学模型，并测试其临床应用可行性和准确性。 二、具体意见 （一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义 科学意义明确 （二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性 超声造影定量分析技术较为完善且在临床中应用广泛，是一种较为成熟的技术。目前已有较多研究评估分子靶向药物对兔VX2及人肝癌裸鼠皮下移植瘤模型的肿瘤内微血管灌注的评估。 （三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线 研究内容及方案合理 （四） 申请人的研究能力和研究条件 申请人及其团队实力较强 （五） 其它意见或修改建议 <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 该研究拟使用Savitzky-Golay滤波理论对超声造影原始数据进行平滑除噪和逻辑识别，采用像素级彩色编码，研制一款造影参数灌注成像软件，并通过建立三种人肝癌转移裸鼠原位瘤模型，用超声造影像素级编码技术定量评估肿瘤血管生成和靶向治疗效果。 二、具体意见 （一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义 目前使用的超声造影定量分析软件可间接反映肝肿瘤微循环血流灌注，造影彩色编码技术已有应用报道，该研究主要目的是创建超声造影像素级彩色编码技术软件，评价肝癌血管生成及靶向治疗效果，具有一定的研究价值，但该软件是否优于目前超声仪器上配置的超声造影定量软件难以预测。					

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

Savitzky-Golay滤波理论最初由Savitzky和Golay于1964年提出，该课题应用Savitzky-Golay滤波理论对超声造影原始数据进行平滑除噪和逻辑识别，获得灌注成像系列参数，继而进行像素级彩色编码显示，造影彩色编码技术实际上在以往的研究中已应用，从立项依据看，创建的Savitzky-Golay滤波技术的超声造影像素级彩色编码技术软件有什么新颖性体现不充分。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

研究内容、方案及技术路线可行。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请者具有较好的研究能力，与合作人具备完成该项目的研究条件。

（五） 其它意见或修改建议

在研究基础方面，合作研制的申维超声造影分析软件（SW-UCS-1）著作权登记证书于2007年，目前未见推广应用；本项目与申请者目前在研的国家自然科学基金面上项目81371577，“靶向超声造影优化肝细胞癌抗血管生成治疗策略的研究”（2014-2017）有些相似之处。

<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

该研究针对目前肝癌分子靶向治疗研究缺乏早期、准确、可重复的无创监测手段这一难题，提出了一种创新性假说：一种基于Savitzky-Golay滤波理论的超声造影数学模型。该研究拟通过三种不同母细胞的人肝癌裸鼠原位瘤模型构建的肝癌分子靶向治疗平台及与免疫组化、Western blotting、PCR等技术结合，创建超声造影像素级编码技术定量评估肝癌分子靶向治疗效果的数学模型，为临床通过无创或微创的影像学手段获得连续的肿瘤生物学变化、定量评价肿瘤靶向治疗效果奠定基础。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

课题预期创建的超声造影像素级编码技术监测肝癌靶向治疗的数学模型，有望为影像学通过无创或微创的手段连续获得肿瘤生物学变化、定期评价肿瘤靶向治疗效果奠定基础，具有较强的科学价值和临床意义。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

课题提出了明确的科学问题，并首次将Savitzky-Golay滤波理论应用于快速处理动态超声造影大数据，研究超声造影参数灌注成像；还创新性的提出超声造影像素级彩色编码技术无创评估不同母细胞模型的不同药物靶向治疗效果的方法；具有很强的创新性。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

研究内容和方案设计科学严谨，逻辑性强。所采用的技术路线叙述详细、具有可操作性，预计能够达到研究目标。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

项目申请者长期从事肝病的超声造影研究，曾主持完成2项国家自然科学基金面上项目，科研成果丰富，前期工作基础好。课题组成员组成合理，研究团队具有较强的科研能力。项目依托的实验室，系国家重点学科，实验设备先进，具备完成该项目的研究条件。

（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

本项目运用滤波理论对超声造影数据进行识别和编码，建立一个造影成像软件，为临床无创手段评价肿瘤血管生成提供了基础。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

该项目组则根据已经研究理论与基础，结合自己的研究特色提出了一种新的方法，为该研究及推进带来极大的动力。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

本项目科学问题阐述明确，项目内容有机结合，该项目的开展将对无创手段获得肿瘤生物学变化、定量评价肿瘤血管生成和治疗带来希望，如技术成熟后再向临床推广，这是给肿瘤患者带

来福音，具有深远的社会意义和价值，但创新性方面存在欠缺。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

该研究内容、技术线路图及研究方案逻辑缜密，思路清晰，所涉及的各种技术及方法均为较成熟及常用的，因此开展时面临的问题不大。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

该项目组已在该该研究领域做了大量的研究，已经积累了丰富的科研经验及研究能力。然而后续工作量相对增多，后期可行性有待考究。

（五） 其它意见或修改建议

对研究方案的修改意见：

医学科学部

2015年8月17日

附件：

上海市基层名老中医专家传承工作室 建设工作总结报告

项目编号： JCZYGZS-008

项目名称：张菁上海市基层名老中医专家传承工作室

起止年月： 2016.3-2019.3

项目负责人： 张菁

项目承担单位： 上海市徐汇区大华医院



上海市中医药管理局

(2018 年)

特色品牌和创新成果

一、 特色品牌：

(一) 大华医院中医肝病是徐汇区卫生健康委员会特色品牌：

1. 1995 年：市医学领先专业（中西医结合肝病特色专科）
2. 2012 年：市中医临床重点学科及优势专科
3. 2016 年：市基层名中医传承研究工作室
4. 2016 年：张菁主任评为“上海市名中医”
5. 2018 年：上海市名中医传承研究工作室

学科辐射面不断扩大，学员从本院、临近社区逐步延伸至科研机构、外省市、甚至国外。共完成科研课题 7 项（市科委 6 项、市卫计委 1 项），新立项课题 2 项（国自然、区科委各 1 项），发表论文 50 余篇。

1990 年，大华肝病创建肝病实验室及血清库，以肝炎、肝硬化、肝癌三病联动为主攻方向，累计保存系列血清 23916 份，随访患者 2400 余例，获市科技进步三等奖、市中西医结合科技进步奖及全国“星火杯”创造发明奖等奖励。

2003 年中医肝病实验室评为上海市中医科研 II 级实验室，研制院内制剂“肝复宁”用于慢性肝炎伴早期肝硬化的防治，又相继研发中药复方“肝复安”、“肝复康”和“肝复新”。经过基层名中医工作室的三年建设，2017 年又研制中药复方“肝复全”，用于肝癌的早期精准防控。患者辐射面从本区到外区，乃至外省市（新疆、甘肃、山东、东北等）和国外（美国、日本、斯里兰卡等），门诊人次年均增长 8%，血清标本递增率显著提高。

(二) 2017 年 10 月 13 日，国家中医药管理局组织专家对我院的“全国综合性医院中医药工作示范单位”进行复评审，上海市卫计委赵致平处长带队实地考察，组长方佩英（无锡市卫计委主任）听取了张菁主任“关于上海市基层名中医工作室三年建设的工作汇报”，实地参观中医肝病血清库和实验室。

方主任对建设成果总结为三句话：

1. 张菁主任能够在一所基层医院数十年如一日地锲而不舍，视每件标本都重如生命，并借鉴现代科学的管理方法为中医所用，完善血清库的建设，难能可贵，令人震撼；

2. 大华医院中医肝科是徐汇区特色品牌，对肝病诊治有前瞻性的意识，更对社会有强烈的责任感；

3. 血清库的建设或许在当代不一定能看到社会或经济效益，但只要持之以恒，维护好宝藏，则利在千秋，功德无量。（考评成绩优秀）

（三）2018年12月8日，在徐汇区卫健委党政领导的支持下，于徐汇区光启城举办“海派中医流派传承研究基地分基地揭牌暨徐汇区12家社区卫生服务中心中医家庭健康服务包发布仪式”：

1. 我区与龙华医院构建学科项目型医联体，推动分级诊疗；

2. 传承海派中医，让患者得到二、三级医院专家的联合诊疗，对疾病做到早检、早诊、早治；

3. 上海市名中医张菁主任为社区居民义诊和中医互动体验。

传承组学员定期开展下社区活动，推广中医适宜技术，共计16次，服务患者500余人次，扩大张菁主任学术思想的辐射面和影响力。

二、创新发展成果

（一）肝癌的精准诊断

肝癌是中国第一病，术后的高复发率是当前防治的瓶颈。肝癌患者因癌细胞转移和扩散而致命。如何抑制癌细胞转移或已转移并扩散的癌细胞是当今医学仍无法解决的难题。面对这样一个充满挑战和机遇的领域，弘扬祖国医学“治未病”的优势，承担是徐汇区科委科研项目《循环肿瘤细胞联合循环DNA甲基化检测在中药“肝复全”干预肝癌高危人群中的价值研究》（2016-2019），与中优高科技公司，市肿瘤研究所强强联手，展开“液态活检”。

“液态活检”（循环肿瘤细胞、DNA甲基化和衰老细胞等）在癌变早期即可跟踪监测癌细胞的动向，更准确地捕捉细胞恶变的早期表现，有助于肿瘤患者的早期诊断，对肿瘤转移复发做出早期预警。为肝癌的早期防治做到“精准诊断”，

（二）精准治疗——研制中药新复方“肝复全”

遵循“欲伏其所主，必先其所因”，依据祖国医学整体观，权衡邪正虚实、五脏生克制化、阴阳气血平衡，在“肝复宁”、“肝复康”、“肝复安”系列方的基础上研制中药复方“肝复全”，对患者进行三年的追

踪随访，阐明中药能有效阻断衰老细胞、DNA 甲基化的影响，降低循环肿瘤细胞的数量，干扰细胞衰老的进程，从而延缓及阻断肝病的发展，本院数十例肝癌术后患者（未行放疗、化疗等辅助治疗），已健康生存至今达 3、6、8、10……乃至 15 年，明显提高了术后的生存率，延长了生命。

事实证明，中药复方“肝复全”以“和阳解凝”治则为基点，注重机体内环境的整体调节，起废振颓，固本清源。从而干扰衰老细胞的影响，发挥人体正能量，显著提高肝癌患者实体瘤的缓解率和稳定率，恢复免疫调节及自我保护机能，从而增强抗击癌细胞的能力。体现价值，确定中医地位，造福万千苍生，乃治本之策，与当今国际医学运用免疫调节理论防控肿瘤的思路如出一辙。

(三) “和阳解凝”法的创新应用

遵循张景岳“阳动而散，故化气；阴静则凝，故成形”之旨，从“破阴凝，化冰伏”着手，张菁主任建立“和阳解凝”治则，在数年的临床诊治中，拓展应用，屡屡起效。传承组全体人员分工撰写医案 40 余例（见表 I、II）。“人民卫生出版社”陈才枢编辑已约稿《张菁主任治疗肝病的学术思想和临床经验（附“和阳解凝”法的临床应用）》一书，约于 2019 年末付梓出版（具体内容见下）。

表 I	循环系统	肝脏疾病	自身免疫性疾病	消化系统
	房颤	慢乙肝	IgA 肾炎	多发性肠息肉
	心包积液	肝硬化	自免性肝病	阑尾包裹性脓肿
	慢性心衰	肝癌	自免性大动脉炎	阑尾包裹性血块
	扩张性心肌病	肝脓疡		
	病态窦房结综合征	淤胆型肝炎		
	冠心病 (介入、搭桥) 术后康复	心源性肝硬化 毛细胆管结石 并发胆囊积液 肝脏炎性假瘤		

密级:

上海市科学技术委员会

科研计划项目课题任务书

子课题 (2011版)

课题编号	1340190290A		
课题名称	中医药控制和清除乙肝表面抗原的临床研究		
课题性质	科技支撑项目		
开始日期	2013-09-30		
结束日期	2016-09-30		
依托单位	上海市徐汇区大华医院 (盖章)		
通讯地址	上海市徐汇区老沪闵路901-903号		
联系电话	64535555-8621	邮政编码	200237
课题责任人	张菁		
手机	13671688774	电子邮件	dahuaazhangjing@126.com
账户名	上海市徐汇区大华医院		
账 号	324620-02011305951		
开户银行	上海农村商业银行长桥支行		

2013年08月29日订

一、课题研究的总目标和创新点，主要研究内容及所需要解决的技术难点（专利技术二次开发课题要描述通过创新形成新的专利技术）。

（一）创新点：

1. 以HBsAg定量作为疗效的考核和预测指标，虽然在西医治疗中已纳入《指南》建议范围，但在中医肝病领域尚未见研究和应用。
2. 由于慢性乙型肝炎从发病到终末结局要经历几十年的发展过程，而HBsAg定量检测是新近才发展的一项技术，因此有关HBsAg含量与肝炎长期结局之间的关系，缺乏前瞻性研究数据。本课题利用大华医院血清标本库资源进行纵向研究，结果将有助于确立HBsAg滴度在肝癌发生中的预警作用。

乙型肝炎是我国发病率最高的一种传染病。中国的慢性乙肝患者数量占全世界的三分之一，乙肝表面抗原（hepatitis B virus surface antigen, HBsAg）携带者高达9,300万人。慢性乙肝如不及时治疗，可导致肝硬化与肝癌。据统计，在未经治疗的慢性乙型肝炎患者中，5年累计肝硬化发生率为8%-20%，肝硬化患者中每年有2%-5%发生肝细胞肝癌（hepatocellular carcinoma, HCC）。即使没有发生肝癌，失代偿期肝硬化患者的5年生存率也仅为14%-35%。

乙肝表面抗原（HBsAg）是乙型肝炎病毒S基因表达的一种病毒包膜蛋白质。其含量与病毒复制的强弱有关，即滴度越高，表明肝内HBV复制越活跃，传染性越强，肝组织损害越明显；若其含量下降，表明乙肝病毒复制减弱，活动性和传染性也明显减低，肝组织损害也趋减轻或好转。近年来，美国肝病研究学会（AASLD）、亚太肝脏研究学会（APASL）和欧洲肝脏研究学会（EASL）新版的《慢性乙型肝炎临床治疗指南》中均建议，在抗病毒治疗的过程中应进行HBsAg筛查。在EASL2012版的《指南》中，慢性乙型肝炎患者的理想治疗终点被定义为：患者于停药后持久的HBsAg消失，伴有或无抗-HBs血清学转换。

《指南》中同时指出，现有的抗病毒治疗方法还无法彻底清除HBsAg，当前抗病毒治疗的主要目标是达到HBeAg血清学转换和维持低水平的病毒载量，预防或逆转肝病进展引起的肝硬化、肝衰竭和肝细胞癌（HCC）等并发症，降低病死率，减少肝移植。

慢性乙型肝炎的治疗是一世界难题。国内外常用的治疗手段包括干扰素和核苷（酸）类药物。多个慢性乙肝抗病毒治疗的临床试验报道了抗病毒治疗后的HBsAg阴转情况：干扰素（PegIFNα）治疗48周后随访24周，HBsAg阴转率为3%；在核苷（酸）类抗病毒药物中，阿德福韦酯治疗5年发生HBsAg阴转并有血清学转换者为2%；恩替卡韦和替诺福韦的临床试验结果为治疗2年中累计HBsAg阴转率为5%和6%；替比夫定的报道为治疗3年后HBsAg阴转率3.4%，而拉米夫定的临床试验在4年治疗观察中未出现HBsAg阴转。因此，虽然这些治疗措施能使部分病人的病毒载量下降，HBeAg阴转，但距离理想治疗终点的要求尚有很大距离。同时，干扰素治疗的不良反应、核苷（酸）类药物的耐药性、以及长期用药所带来的高昂的医疗负担，也促使广大科研和医务工作者积极探索新的抗病毒治疗途径。

中医和中西医结合治疗慢性乙型肝炎是我国特有一种的治疗手段，有学者总结了100多种中药可能具有抗HBV的作用，一些复方、单体、中成药及中药提取物等也显示了抗病毒的潜在的疗效优势。中西医结合治疗，还能增强干扰素和核苷（酸）类药物的抗病毒效果，减少病毒耐药变异的发生，改善肝功能，延缓肝硬化和肝癌的发生，提高患者的生存质量。我们课题组（大华医院中西医结合肝病科）在过去20余年的科研和临床实践中，也探索出了一条中药治疗慢性乙型肝炎的有效方法。自制中药复方“肝复宁”、“肝复康”、“肝复安”，实现了肝炎、肝硬化、肝癌的三病联动防治体系。

“肝复宁”根据祖国医学“五脏相关”理论，注重整体调节，抑制病毒复制，减少肝细胞的损伤，临床应用12个月累计HBeAg阴转率为45%，鸭乙肝模型中证实了该药能有效抑制血清中乙肝病毒的复制，改善肝功能。对300例患者跟踪随访10年，复发率低，无毒性反应。该成果曾获全国“星火杯”创造发明金质奖和“上海市科技进步三等奖”。“肝复康”拟定和解凝大法，在治疗肝炎、肝硬化顽固性黄疸中取得了较好的结果，获“上海市科技进步三等奖”和“上海市中医药科技进步成果奖二等奖”。近年，我们基于“正之不存，邪将焉去”的邪正观，拟定养正徐图治则，组成中药复方“肝复安”，有

上海市科学技术委员会 2013 年科研计划项目
“中医药控制和清除乙肝表面抗原的临床研究”联合研究协议

甲方：上海市徐汇区大华医院（课题责任单位）

乙方：上海市肿瘤研究所（课题合作单位）

经双方协商共同研究上海市科学技术委员会 2013 年度科研计划项目，课题名称为：中医药控制和清除乙肝表面抗原的临床研究。双方本着友好合作的精神，就各自所承担的工作、责任和经费等相关问题达成以下协议。

甲方责任：

1. 全面负责本课题研究工作的总体开展，协调双方的研究工作，组织课题中期考核。
2. 负责课题申报书填写、答辩，并与联合单位共同完善；
3. 全面负责申报后课题实施方案的制订、实施过程的质量控制、研究数据的管理，研究结果的总结；
4. 课题经费设单独帐户，全过程使用公开、透明；监督协作单位的经费使用；
6. 尊重协作单位的研究成果，保守相关技术秘密。

乙方责任：

1. 协助甲方完善课题申报书，并协助进行本课题申报；
2. 协助甲方制订本课题研究的实施方案、并保质保量完成研究任务；
3. 承担独立的研究任务；
4. 按照课题要求匹配经费，并严格按照课题经费管理办法使用经费。

双方责任：

1. 双方共同协商研究任务分配、经费划分；
2. 双方共同协商知识产权等问题；
3. 未尽事宜，双方友好协商，可以以补充协议形式完善。

甲方：上海市徐汇区大华医院（盖章）

乙方：上海市肿瘤研究所（盖章）

责任单位负责人（签字）

联合单位负责人（签字）

2013 年 7 月 26 日

2013 年 7 月 25 日