

科研项目档案列表										
										导出人:朱棣
项目编码	项目名称	项目来源	项目级别	项目分类名称	承担科室	项目总额	已花费	项目余额	项目负责人	起止日期
JYFY303573	刘瑞寒博士后科研基金	博士后科研基金	济宁医学院附属医院	博士基金	医学研究中心	250000.0	226169.8	23880.2	刘瑞寒	2021-11-27 2023-11-26

博士后研究人员进站备案证明

刘瑞寒

您已被 济宁医学院附属医院
山东中医药大学

录用为 中西医结合 学科（项目）

博士后研究人员，并在全国博士后管理委员会办公室完
成备案手续。

全国博管会编号：

身份证(护照)号：



博士后人员身份认证网址：www.chinapostdoctor.org.cn

济宁医学院附属医院文件

济医附院院字〔2021〕122号

关于印发《济宁医学院附属医院博士后工作管理办法》的通知

各处（科）室：

《济宁医学院附属医院博士后工作管理办法》业经院长办公会审议通过，现印发给大家，请各部门科室认真贯彻执行。

特此通知。

济宁医学院附属医院

2021年8月19日

济宁医学院附属医院博士后工作管理办法

第一章 总则

第一条 为大力培养、吸引高层次创新型人才，加强和规范博士后管理工作，根据《国务院办公厅关于改革完善博士后制度的意见》（国办发〔2015〕87号）、《山东省人民政府办公厅转发省人力资源社会保障厅等部门关于加强博士后工作提升企业创新能力的意见》（鲁政办发〔2013〕5号）等有关规定，结合我院实际，制定本办法。

第二条 本办法适用于经批准在济宁医学院附属医院设立的国家博士后科研工作站以及在博士后科研工作站从事博士后科研工作的人员（以下简称博士后人员）。

第三条 博士后管理工作坚持公开、平等、竞争、择优的原则，坚持产学研相结合、政府主导与社会参与相结合的原则，注重提高质量，稳步扩大规模。

第二章 管理机构

第四条 济宁医学院附属医院设立博士后管理办公室，由科研处和组织人事处人员组成，挂靠医院科研处，主要职责是：

（一）负责组织贯彻落实国家和我省博士后工作的方针政策，制定我院博士后工作发展规划、政策措施和管理制度；

(二) 负责我院博士后研究方向设立和合作导师资格的审批工作；

(三) 实施我院博士后人员的管理工作；

(四) 组织在站博士后人员申请各级科研资助经费；

(五) 协助解决博士后人员在工作 and 生活中遇到的困难和问题；

第五条 负责贯彻落实博士后工作的有关政策，于每年年底前向省人力资源社会保障厅报送本年度工作情况及下一年度招收博士后人员计划。

第三章 博士后人员的招收

第六条 统招博士后进行分类管理：

(一) 特别资助类博士后

1. 培养目标：着力培养一批青年学术带头人和学术骨干，为落实国家创新驱动战略、推进学校世界一流大学建设提供人力资源支撑。

2. 招收对象：获得国家博士后创新人才支持计划的统招博士后，或学术成果突出、表现出较大发展潜力的优秀博士，原则上应达到我院青年博士招聘一层次条件（近五年科研成果满足以下条件之一：①发表论文情况，SCI 一区刊物发表论著 3 篇，或在中国科技期刊卓越行动计划入选项目领军期刊类杂志发表学术论著 3 篇，或者在 SCI 二区及以上刊物发表论著 5 篇，或在中国科技期刊卓越行动计划入选项目领军期刊、重点期刊类杂志发表学术论著 5 篇，或在 SCI 一

区发表 SCI 论著单篇影响因子 ≥ 10 分，或在 SCI 三区及以上发表论著累计影响因子 ≥ 20 分。②近五年至少主持过 1 项国家自然科学基金项目。③作为主要完成人（排名前五）获得国家级科研奖励；或省部级科技奖励一等奖前三位、二等奖前二位、三等奖首位或自然科学优秀成果奖二等奖及以上首位。④授权国家发明专利 3 项并实现科研成果转化收益超过 30 万元。⑤齐鲁卫生与健康杰出青年人才或其他省份人才工程相应层次人选，或者具有特殊技能创新人才。招收对象年龄一般不超过 35 周岁，特别优秀者可适当放宽至 40 岁以内。国家、省对招收博士后年龄有新规定的，从其规定。

3. 遴选方式：医院统一组织评审专家组进行遴选。

4. 薪酬待遇：年薪不低于 45 万（税前）。进站开题后按月发放年薪的 60%，出站经考核合格后，再发放 40%。

5. 管理考核：在站时间一般为 2 年，确因工作需要 2 年未能按时出站，可提出延期申请，经审核可延期，最多不超过 1 年。期满考核达到培养要求者可留院工作，期满考核不合格者，不再发放剩余年薪，并做退站处理。（考核要求按照与组织人事处签订的博士后协议相关内容执行）。

（二）重点资助类博士后

1. 培养目标：着力培养一支自主创新能力强的青年骨干队伍，为医院发展提供有力的人力资源支持。

2. 招收对象：学术能力较强、发展潜力较大的优秀博士，原则上应达到我院青年博士招聘二层次条件（近五年科研成果满足以下条件之一：①发表论文情况，SCI 一区刊物

发表论著 1 篇，或在中国科技期刊卓越行动计划入选项目领军期刊类杂志发表学术论著 1 篇，或在 SCI 二区刊物发表论著 3 篇，或在中国科技期刊卓越行动计划入选项目领军期刊、重点期刊类杂志发表学术论著 3 篇，或在 SCI 二区及以上发表论著单篇影响因子 ≥ 5 分，或在 SCI 三区及以上发表论著累计影响因子 ≥ 10 分。②作为主要完成人（排名第一）获得厅局级科研奖励一等奖；或省部级科技奖励三等奖及以上前三位。③授权国家发明专利 2 项并实现科研成果转化收益超过 20 万元）。招收对象年龄一般不超过 35 周岁，特别优秀者可适当放宽至 40 岁以内。国家、省对招收博士后年龄有新规定的，从其规定。

3. 遴选方式：医院结合各合作导师用人需求、根据学科建设目标统筹规划，每年设定一定数额的招收计划，各合作导师根据所在学科的发展需要向医院申报用人计划。

4. 薪酬待遇：年薪不低于 35 万（税前）。进站开题后按月发放年薪的 60%，出站经考核合格后，再发放 40%。

5. 管理考核：在站时间一般为 2 年，确因工作需要 2 年未能按时出站，可提出延期申请，经审核可延期不超过 1 年。期满考核达到培养要求者可留院工作，期满考核不合格者，不再发放剩余年薪，并做退站处理。（考核要求按照与组织人事处签订的博士后协议相关内容执行）。

（三）一般资助类博士后

1. 培养目标：着力培养一批科研探索及创新能力较强的优秀青年骨干，为医院发展提供一定的人力资源支持。

2. 招收对象：具备良好科研素养以及较强研发能力并严格遵守学术道德规范，思维严谨的优秀博士，年龄不超过35周岁。国家、省对招收博士后年龄有新规定的，从其规定。

3. 遴选方式：医院结合各合作导师用人需求、根据学科建设目标统筹规划，每年设定一定数额的招收计划，各合作导师根据所在学科的发展需要向医院申报用人计划。

4. 薪酬待遇：年薪不低于25万（税前）。进站开题后按月发放年薪的60%，出站经考核合格后，再发放40%。

5. 管理考核：在站时间一般为2年，确因工作需要2年未能按时出站，可提出延期申请，经审核可延期不超过1年。期满考核达到培养要求者可留院工作，期满考核不合格者，不再发放剩余年薪，并做退站处理。（考核要求按照与组织人事处签订的博士后协议相关内容执行）。

第七条 申请从事博士后研究工作的人员，应当向我院提出书面申请，并提交下列材料：

（一）《博士后申请表》、《博士后进站审核表》；

（二）博士学位证书原件及复印件，或博士论文答辩决议书原件及复印件；

（三）本学科领域的两名博士生导师的推荐信；

（四）身份证原件及复印件。

国外留学博士还应提交《中华人民共和国驻外使馆教育处（组）推荐意见》和留学证明等相关材料。

第八条 我院成立专家组，对申请进站博士后人员的科研能力、学术水平和科研成果等进行严格的评估、考核，同

时对其个人品质、职业道德进行考察后提出招收意见。

第九条 本院职工进站管理分类

（一）鼓励本院在岗专职科研人员进站工作，进站后待遇按原岗位发放，考核标准按一般资助类博士后标准执行，研究成果可与专职科研人员岗位考核成果互认。

（二）本院非专职科研人员博士正在或申请进行住院医师规范化培训者，应完成住院医师规范化培训后方可进站，进站后停止发放原待遇，相关待遇及考核标准按一般资助类博士后标准执行，不再延长原聘用合同时间。

（三）新入职博士自愿进站工作，并按本办法中统招博士后进行分类管理，在站工作期间不再发放在职职工月绩效、年度绩效、绩效考核奖等待遇（精神文明奖、取暖费等除外），出站后自愿参加住院医师规范化培训，不再延长聘用合同时间。

第十条 博士后人员经批准进站后，我院将及时将博士后人员进站介绍信、协议书等相关材料报省人力资源社会保障局备案。

第四章 博士后人员的管理

第十一条 博士后研究人员进站后，按照有关规定享受本单位同类在职职工同等的社会保险、住房公积金等福利待遇。

第十二条 制定博士后工作目标管理、绩效评价、奖励惩处等具体办法，加强对在站博士后人员的管理和考核。对

研究成果突出、表现优秀的博士后人员，应当给予适当的奖励，对考核不合格的予以劝退和解约。

第十三条 博士后人员进站报到后，可在我院所在地落常住户口，凭济宁医学院附属医院介绍信和其它有效证明材料，到派出所户政管理部门办理户口迁入和落户手续，其配偶及未成年子女可随本人一起办理落户手续。

第十四条 博士后人员在站期间，我院将成立专家指导小组，负责指导、协调博士后人员的研究工作并做好以下考核、评估工作：

（一）开题评审。一般在博士后人员进站3个月左右进行，由专家指导小组对开题报告进行评审；

（二）中期考核。一般在博士后人员进站1年左右进行，由专家指导小组详细了解和掌握博士后人员进站以来的项目研发工作进展情况、存在的问题、下一步工作目标和措施等，形成中期考核书面意见；

（三）结题评估。博士后人员完成研发课题后，由专家指导小组听取其课题研究成果及成果转化等方面的汇报，并对相关的问题进行提问和答辩，对研发能力、技术水平、实际效果、应用前景、预期经济效益等进行全面评价。

第十五条 博士后人员在站期间，根据研究项目需要，经我院批准，可以到国外开展合作研究、参加国际学术会议或进行短期学术交流，时间一般不超过3个月。经我院批准，可根据项目情况适当延长。

第十六条 博士后人员在我院期间取得的研究成果归

属，依照国家有关知识产权的法律、法规、规章或有关合同、协议办理。

第十七条 对进站后承担国家重大科技项目的，应当根据项目资助年限和承担的任务及时调整在站时间，最长不超过6年。

第十八条 我院可按照《山东省博士后研究人员专业技术职称审定与聘任暂行办法》（鲁人发〔2003〕15号）规定，根据博士后人员学术水平、科研能力、研究成果，推荐申报相应层级的专业技术职务资格。

第十九条 博士后人员在站工作期满，须向我院递交博士后研究报告和博士后工作总结等书面材料。我院将组织专门的结题汇报与答辩会，对其是否符合结题要求形成书面考核意见归入个人档案，并向省人力资源社会保障局备案。对出站考核合格的博士后人员，按规定程序办理出站手续。

第二十条 博士后人员工作期满出站，除有协议的以外，其就业实行双向选择、自主择业。我院将为出站博士后人员的合理使用创造条件，做好就业推荐等服务工作，积极营造良好的用人环境，尽力吸引工作能力突出、科研成果显著的博士后人员留院工作。

第二十一条 博士后人员在站期间，有下列情形之一的，应予退站：

- （一）考核不合格的；
- （二）有学术不端行为者；
- （三）受警告以上行政处分的；

（四）无故旷工连续 15 天或一年内累计旷工 30 天以上的；

（五）因患病等原因难以完成研究工作的；

（六）出国逾期不归超过 30 天者；

（七）上级文件规定的其它应予退站处理的。

第二十二条 退站的博士后人员，不享受对期满出站博士后人员规定的相关政策，其户口迁落和有关人事关系手续由人力资源社会保障、公安等部门协助办理。

第二十三条 博士后申请延期出站者，若达到两年出站考核要求，延期期间将继续享受原有待遇；若未达到两年出站考核要求，延期期间将不再享受任何待遇。

第五章 经费资助和管理

第二十四条 我院对新进站博士后人员和出站后留济创业或就业的博士后人员，从人才专项资金中给予一定资助：

（一）由我院承担的研发项目予以优先扶持，并优先推荐申报国家和省级科技计划；

（二）每进站 1 名博士后人员，签订博士后工作协议及完成开题报告后，医院一次性给予特别资助类博士后科研经费 100 万元，重点资助类博士后科研经费 50 万元，一般资助类博士后科研经费 25 万元。

（三）在站博士后人员可申请国家、省博士后科研项目资助，项目获批后，按照《济宁医学院附属医院科研经费管

理办法》给予对应的匹配经费。

第二十五条 我院设立专门账目，对财政资助资金进行单独管理、专款专用，并主动接受组织、人社、财政部门的检查和监督。

第二十六条 博士后工作专项经费须严格按照财务管理规定支出。对违反规定的，将依法追究有关单位和人员的责任。有下列情形之一的，将及时收回（追回）资助资金，并上缴财政。

（一）博士后人员中途退站的或者出站未留本院工作的，收回剩余资助经费；

（二）擅自变更资助项目内容，将资助项目经费挪作他用的，追回相应资助经费；

（三）随意扩大开支范围的，追回相应资助经费；

（四）其他情形应收回（追回）资助经费的。

第六章 考核评估和奖励

第二十七条 特别资助类博士后、重点资助类博士后和一般资助类博士后岗位目标均包括基础指标、平台建设、团队或者学科贡献。基本指标为必须完成指标，平台建设、团队或者学科贡献由博士后及合作导师共同制定。

（一）特别资助类博士后基本目标（包含论文、项目等量化的科研任务目标，完成下列之一）：

1. 我院为依托单位获批国家自然科学基金项目 1 项。
2. 在本学科领域发表学术论文，需为第一作者（第一

位），我院为第一完成单位。完成下列之一：

（1）在一区 SCI 收录期刊发表学术论文 1 篇及以上。

（2）在二区 SCI 收录期刊发表学术论文 2 篇及以上。

（3）发表单篇影响因子 ≥ 7 分或累计影响因子 ≥ 15 分的 SCI 收录期刊论文。

3. 实现科研成果转化 20 万以上。

（二）重点资助类博士后基本目标（包含论文、项目等量化的科研任务目标，完成下列之一）：

1. 我院为依托单位获批山东省自然科学基金项目 1 项。

2. 在本学科领域发表学术论文，需为第一作者（第一位），我院为第一完成单位。完成下列之一：

（1）在二区 SCI 收录期刊发表学术论文 2 篇及以上。

（2）发表单篇影响因子 ≥ 5 分或累计影响因子 ≥ 7 分的 SCI 收录期刊论文。

3. 实现科研成果转化 10 万以上。

（三）一般资助类博士后基本目标（包含论文、项目等量化的科研任务目标，完成下列之一）：

1. 我院为依托单位获批厅局级项目 1 项。

2. 在本学科领域 SCI 收录期刊发表学术论文 1 篇及以上，需为第一作者（第一位），我院为第一完成单位。

3. 实现科研成果转化 2 万以上。

第二十八条 考核指标和内容需要与博士后签订《济宁医学院附属医院统招博士后协议》，考核通过者方可按照组织人事处博士引进相关规定留院工作。

第七章 附则

第二十九条 本办法由科研处、组织人事处负责解释。

第三十条 本办法从 2021 年 8 月 16 日起施行。

山东省医药卫生科技发展计划项目
合同书

课题基本信息	课题名称	NS 基因自然截短在抑制 H3N2 流感病毒增殖中的机制研究				
	项目类别	面上项目	起止年月	2021. 1-2022. 12		
	立项年度	2020	立项编号	202006010928		
课题负责人信息	姓 名	刘瑞寒	性 别	女	出生年月	1987. 10
	学 位	博士研究生	职 称	医师	电 话	
	传 真		电子邮箱			
	工作单位	济宁医学院附属医院				
课题依托单位信息	单位名称	济宁医学院附属医院			联系人	蒋歆昶
	通讯地址	济宁市任城区古槐路 89 号				
	邮政编码	272029			联系电话	
	电子邮箱					
课题主管单位信息	单位名称	济宁医学院附属医院			联系人	蒋歆昶
	通讯地址	济宁市任城区古槐路 89 号				
	邮政编码	272029			联系电话	
	电子邮箱					
合作单位信息	单位名称					

课题组成员					
姓 名	工作单位	职称	项目分工	每年工作 时间（月）	签 名
刘瑞寒	济宁医学院附属医院	医师	课题设计	10 个月	刘瑞寒
张玉岩	济宁医学院附属医院	主治医师	病毒拯救	6 个月	张玉岩
宁君	济宁医学院附属医院	副主任医师	课题设计	3 个月	宁君
王亚燕	济宁医学院附属医院	主治医师	病毒检测	6 个月	王亚燕
黄宗宣	济宁医学院附属医院	主治医师	蛋白检测	6 个月	黄宗宣
牛峰海	济宁医学院附属医院	主任医师	数据审核	2 个月	牛峰海
任雪云	济宁医学院附属医院	主任医师	细胞培养	2 个月	任雪云
李娜	济宁医学院附属医院	住院医师	细胞培养	6 个月	李娜
于光志	济宁医学院附属医院	医师	数据统计	3 个月	于光志

3708023042716

研究内容简介
流感病毒是每年秋冬季节导致儿童呼吸道感染的重要病原体，流感疫苗是预防流感病毒感染及感染导致的相关严重并发症的最有效手段。本项目研究者长期从事流感病毒病原学相关研究，于前期研究中发现，在近年流感患儿鼻咽分泌物中分离培养的部分 H3N2 流感病毒的基因片段中存在额外截短的 NS 基因片段，并且这些病毒在体外培养过程中致病性明显降低。由于 NS 基因的功能涉及病毒逃避宿主细胞抗病毒机制、调控宿主和病毒基因表达、影响病毒增殖等多个方面，因此研究者认为从外额存在的截短 NS 基因着手研究该部分病毒致病性降低的机制显得十分必要。该项目拟从可影响病毒增殖的 IFN 信号通路、PI3K/Akt 信号通路和多蛋白的转录起始复合物三个方面着手，剖析在正常 NS 基因存在的情况下，额外截短的 NS 基因片段是以何种机制影响病毒增殖的，从而在蛋白分子水平阐明额外 NS 截短基因影响病毒增殖的分子机制；为研制流感药物和疫苗提供新的理论依据和分子靶点；通过单克隆毒株拯救 NS 截短基因，为流感病毒的疫苗研制提供新的方向。

研究计划进度安排
(1) 第一阶段（2021 年 1 月-2021 年 6 月）：购买实验试剂和相关耗材，完善实验方法和实验条件的准备；完成截短的 NS 基因对病毒增殖影响的机制的筛选，分析各信号通路的改变情况； (2) 第二阶段（2021 年 7 月-2021 年 12 月）：针对第一阶段筛选的相应信号通路，构建 siRNA、购买对应抑制剂、阻断剂或激动剂；完成截短的 NS 基因对受到影响的信号通路的反向验证； (3) 第三阶段（2022 年 1 月-2022 年 6 月）：构建含有 NS 截短基因的双向表达转录载体；利用单克隆毒株拯救含有额外 NS 截短基因片段病毒的拯救； (4) 第四阶段（2022 年 7 月-2022 年 12 月）：利用拯救成功的含有额外 NS 截短基因的毒株及单克隆毒株感染小鼠；检测小鼠鼻腔灌洗液中病毒的毒量，免疫组化检测小鼠肺部炎性浸润；资料汇总分析阶段，补充必要材料，论文撰写。

考核指标
发表 SCI 论文 1 篇。

本人承诺严格遵守《山东省医药卫生科技计划项目管理办法（试行）》中有关规定，切实按照项目申请书的内容完成各项目标，按时报送有关材料，及时报告重大情况，对本课题发表的论著和取得的研究成果按规定进行标注。

课题负责人（签字）：刘瑞良

2021 年 2 月 18 日

我单位承诺严格遵守《山东省医药卫生科技计划项目管理办法（试行）》中有关规定，按要求匹配经费，提供研究课题实施所需的条件，并做好督促协调等工作。

依托单位（公章）



负责人（签章）：

甘军

2021 年 3 月 19 日

主管单位（公章）



负责人（签章）：

甘军

2021 年 3 月 19 日

项目下达单位（公章）



2021 年 3 月 25 日

济宁医学院文件

济医院字〔2018〕173号

济宁医学院 关于公布 2018 年度贺林院士 新医学临床转化工作站科研基金项目的通知

各部门、单位：

2018 年度贺林院士新医学临床转化工作站科研基金项目评审工作已经结束，经个人申报、二级单位组织专家打分排序、学校形式审查及校外专家评审，并报请院长办公会研究决定，批准立项贺林院士新医学临床转化工作站科研基金项目 49 项。其中，校内项目 20 项（重点项目 2 项，面上项目 18 项），附属医院项目 29 项（重点项目 9 项，面上项目 20 项）。现将有关事项通知如下：

一、资助经费

贺林院士新医学临床转化工作站科研基金项目重点项目资

助额度 20 万元/项，面上项目资助额度 10 万元/项。附属医院立项项目按照不少于以上经费标准由医院划拨经费至学校财务处，由学校统一管理。

二、项目期限

项目起止时间为 2019 年 1 月 1 日-2021 年 12 月 31 日。

三、结题要求

（一）重点项目结题验收时必须达到以下任务目标之一：

1. 项目培育期内项目负责人获得国家级项目资助；
2. 项目负责人作为第一作者或通讯作者发表 ESI 源期刊论文 2 篇（且 1 篇在 JCR 期刊二区）；或获得课题相关国家发明专利 2 项且发表 ESI 源期刊论文 1 篇（在 JCR 期刊二区）；
3. 项目负责人作为前三位获得厅级二等以上科研奖励。

（二）面上项目结题验收时必须达到以下任务目标之一：

1. 项目培育期内项目负责人获得省部级及以上项目资助；
2. 项目负责人作为第一作者或通讯作者发表 ESI 源期刊论文 2 篇；或获得课题相关国家发明专利 1 项且发表 ESI 源期刊论文 1 篇或 EI 收录 1 篇；
3. 项目负责人作为前三位获得厅级三等以上科研奖励。

四、项目管理

项目负责人不得随意延长项目研究期限，若因特殊情况无法按时完成，项目负责人应提前三个月提出延期申请，由承担单位审核并签署意见报科研处审查同意后，方可延期结题。延

期考评最多不超过一年。逾期一年仍未结题者，撤销该项目，并追回项目剩余经费，并对项目负责人给予通报批评，且项目负责人三年内不得申报各类课题。

五、注意事项

（一）论文及奖励的第一完成单位必须是济宁医学院或济宁医学院附属医院；

（二）用于校级项目〔包括济宁医学院教师科研扶持基金、济宁医学院国家自然（社会）科学基金培育项目、济宁医学院博士科研启动基金、贺林院士新医学临床转化工作站科研基金项目等〕结题的学术论文不得重复使用；

（三）论文必须注明院士工作站基金资助项目，同时不得将研究内容无关的论文标注该基金。（济宁医学院贺林院士新医学临床转化工作站科研基金或 Research Fund for Lin He' s Academician Workstation of New Medicine and Clinical Translation in Jining Medical University）。

各部门、单位要尽快通知获得立项的项目负责人，并做好组织协调工作。项目组成员要认真按计划开展研究工作，保证课题顺利进行。

附件：1. 济宁医学院 2018 年贺林院士新医学临床转化工作站科研基金项目一览表（学校）

2. 济宁医学院 2018 年贺林院士新医学临床转化工作

站科研基金项目一览表（各附院）



2018 年 12 月 29 日

附件1

济宁医学院 2018年贺林院士新医学临床转化工作站 科研基金项目一览表（学校）

序号	编 号	项目名称	负责人	项目类别
1	JYHL2018ZD01	大学生抑郁症预测模型的建立与效度检验	刘燕	重点
2	JYHL2018ZD02	基于基因组范围 CRISPR/Cas9 敲除技术的前列腺癌去势抵抗形成关键基因研究	李长林	重点
3	JYHL2018MS01	CCT3 基于 PI3K/AKT 信号通路促进结直肠癌发生发展的研究	王姗姗	面上
4	JYHL2018MS02	GPS1-PARP 信号轴参与调节食管癌干性	刘雪	面上
5	JYHL2018MS03	5-HT1AR-OX2R 二聚体引起的基因表达改变在海马神经元可塑性调控中的机制研究	王琴琴	面上
6	JYHL2018MS04	APJ-CRFR1 异源二聚体在抑郁症的作用及机制研究	王培香	面上
7	JYHL2018MS05	HBV 高频整合区 (Chr5p15.33) 不同 HBV 整合模式诱导肝癌发生发展的关键信号通路及机制研究	李伟阳	面上
8	JYHL2018MS06	GABA 能信号系统调控树突状细胞功能抑制溃疡性结肠炎的机制研究	刘孝然	面上
9	JYHL2018MS07	RCAN1 基因甲基化在阿尔茨海默病中对神经细胞凋亡的调控和干预机制的研究	王鑫	面上
10	JYHL2018MS08	JAZF1 在红系造血中的调控功能和作用机制研究	于伟	面上
11	JYHL2018MS09	糖尿病和雌激素缺乏媒介骨细胞影响骨改建的机制研究	刘博	面上
12	JYHL2018MS10	基于转录组学的苦荞麦多糖改善非酒精性脂肪肝的关键信号通路及作用靶点研究	张立涛	面上
13	JYHL2018MS11	血小板调控结肠癌细胞 CD39 表达的功能研究	宁召臣	面上
14	JYHL2018MS12	基于转录组测序分析苦荞麦多糖体内降糖的信号通路及作用靶点	任强	面上
15	JYHL2018MS13	基于新一代测序技术肿瘤组织遗传变异规律及个体识别研究	王业全	面上
16	JYHL2018MS14	ATG5-H2Bub1 信号轴在调控乳头状甲状腺癌细胞迁移中的作用及机制研究	张国安	面上
17	JYHL2018MS15	Nrf2 在子痫前期发病中的遗传易感性及其分子机制	高慧婕	面上

		的研究		
18	JYHL2018MS16	分子印迹聚合物包覆二硫化钼量子点负载的金属有机骨架荧光探针用于血清中 microRNA-122 的测定研究	彭军	面上
19	JYHL2018MS18	多阶段防护基因工程减毒疟疾活疫苗的构建及其免疫效应研究	杜峰	面上
20	JYHL2018MS19	超声联合多柔比星治疗人口腔癌迁移和侵袭及作用机制研究	范海霞	面上

附件2

济宁医学院 2018年贺林院士新医学临床转化工作站 科研金项目一览表（各附院）

序号	编号	项目名称	负责人	项目类别
1	JYHL2018FZD01	维生素 D 调控脑创伤后神经元自噬的分子机制研究	崔昌萌	重点
2	JYHL2018FZD02	3BRD7/BIRC2/3 调控轴参与鼻咽癌细胞凋亡及化疗抵抗的功能机制研究	刘玉昆	重点
3	JYHL2018FZD03	基于全外显子组测序技术的特发性矮小分子病因学研究	张梅	重点
4	JYHL2018FZD04	基于自噬探讨 LncRNA-SNHG5/miR-205- 5p/E2F1 在急性髓细胞白血病中的作用及机制	陶艳玲	重点
5	JYHL2018FZD05	应用靶向基因捕获联合二代测序技术进行矮小症基因变异检测及病因学研究	邵倩	重点
6	JYHL2018FZD06	细胞毒性 T 淋巴细胞免疫治疗喉鳞状细胞癌的作用机制研究	李晓瑜	重点
7	JYHL2018FZD07	LSD1 竞争性抑制 SETDB1 酶活性在乳腺癌上皮-间质转化中的作用及机制研究	杨文琳	重点
8	JYHL2018FZD08	LncRNA-EPS 在动脉粥样硬化斑块形成及稳定性中的作用及机制研究	李祥廷	重点
9	JYHL2018FZD09	靶向 BCMA 分子嵌合抗原受体 T 细胞(anti-BCMA CAR-T cell) 技术	张颢	重点
10	JYHL2018FMS01	肿瘤相关血小板促进肺腺癌侵袭转移的作用及机制	张子腾	面上
11	JYHL2018FMS02	大鼠骨髓间充质干细胞源外泌体通过调控自噬治疗大鼠糖尿病心肌病的实验研究	尉希清	面上
12	JYHL2018FMS03	长链非编码 RNA-HOTAIR 对卵巢癌侵袭转移的机制研究	王靖雯	面上
13	JYHL2018FMS04	短时受精早期机械脱颗粒细胞对早期胚胎及新生儿印迹基因甲基化影响研究	张凡勇	面上
14	JYHL2018FMS05	H3N2 流感病毒 NS 基因自然截短在抑制病毒增殖中的机制研究	刘瑞寒	面上

15	JYHL2018FMS06	致扩张型心肌病合并心律失常重叠表型的心脏钠通道基因突变分布特点及作用机制研究	申程	面上
16	JYHL2018FMS07	纳米药物通过抑制 mir-663b 逆转卵巢癌化疗耐药的研究	杨林青	面上
17	JYHL2018FMS08	大肠癌患者外周血及组织 Tfh 和 Treg 细胞亚群 TCR CDR3 谱系分子特征研究	周建伟	面上
18	JYHL2018FMS09	三氧化二砷诱导 Hep-2 细胞凋亡过程中 miRNAs 及其靶基因表达变化的实验研究	杨欣欣	面上
19	JYHL2018FMS10	ARHGEF15 在癫痫发病中的作用机制研究	孔庆霞	面上
20	JYHL2018FMS11	基于蛋白质组学的多发性骨髓瘤硼替佐米耐药机制调控网络的探索研究	任赛赛	面上
21	JYHL2018FMS12	骨髓间充质干细胞来源的外泌体对骨质疏松症自噬的调控作用及机制研究	曹贵君	面上
22	JYHL2018FMS13	降钙素基因相关肽 (CGRP) / (OPG/RANKL) 通路调控脑外伤后骨折愈合的机制研究	吴彬	面上
23	JYHL2018FMS14	HuR 与 COX-2、VEGF-C 在非小细胞肺癌中的表达、预后作用及转录组测序分析研究	王丽芳	面上
24	JYHL2018FMS15	胎盘生长因子在孕晚期预测凶险性前置胎盘合并胎盘植入的诊断价值	满冬梅	面上
25	JYHL2018FMS16	Corilagin 在 NF- κ B 介导的胶质瘤干细胞凋亡通路与分子机制中的作用	李根华	面上
26	JYHL2018FMS17	自噬体-溶酶体系统功能异常与主动脉夹层发病的分子机制研究	左汉恒	面上
27	JYHL2018FMS18	维生素 D 与喉癌的治疗机制	姚孟薇	面上
28	JYHL2018FMS19	GBS 患者 pDC 的单细胞测序及基新算法的揭示单细胞水平通路变化的数据分析	王倩	面上
29	JYHL2018FMS20	BRCA 基因表达在卵巢癌发生发展中作用的研究	冯彦丽	面上

项目编号: 2018-BS-004

济宁医学院附属医院 博士科研基金项目任务书

项目名称: H3N2 流感病毒 NS 基因自然截短在抑制病毒
增殖中的机制研究

项目主管部门: 济宁医学院附属医院科研处

项目负责人: 刘瑞寒

所在科室: 儿科

联系电话: [REDACTED]

项目起止时间: 2019 年 1 月-2021 年 12 月

济宁医学院附属医院制

填 写 说 明

1. 本合同书系济宁医学院附属医院为组织院博士科研启动基金计划项目研究而设计。任务书甲方为济宁医学院附属医院，乙方为项目承担者。

2. 本任务书一式三份，甲方两份，乙方一份。甲方合同由科研处、财务处各保管一份。

3. 任务书应计算机打印填报（A4），字迹要工整清楚。

一、研究方案

1. 研究目标、研究内容和拟解决的关键问题

研究目标:

- (1) 明确额外 NS 截短基因影响病毒增殖的信号通路, 从而在蛋白分子水平阐明在正常 NS 基因存在的情况下, 额外 NS 截短基因影响病毒增殖的分子机制; 为研制流感药物和疫苗提供新的理论依据和分子靶点;
- (2) 通过单克隆毒株 (即仅含正常 NS 基因片段的毒株) 拯救 NS 截短基因, 为流感病毒的疫苗研制提供新的方向。

研究内容:

- (1) 流感病毒 NS1 蛋白具有抑制 IFN 表达从而促进自身在宿主细胞中的增殖。比较不含 NS 截短基因毒株与含有额外 NS 截短基因片段的毒株在感染 MDCK 细胞时, 两者细胞内 RIG-I 的 N-端 CARDs 区域的泛素化水平、MAVS 信号通路激活水平差异、细胞内中的转录因子 IRF3、NF- κ B 及 c-Jun/ATF-2 的磷酸化激活及向胞核内的转运情况和 IFN 的表达水平差异; 两者 PKR 和 RNase L 通路活化水平差异对 IFN 表达水平的影响;
- (2) 流感病毒 NS1 蛋白具有抑制细胞凋亡从而延长自身在宿主细胞中的增殖时间。比较不含 NS 截短基因毒株与含有额外 NS 截短基因片段的毒株在感染 MDCK 细胞时, 两者的 PI3K/Akt 信号通路的激活水平, 及其下游凋亡蛋白 Caspase-9 和调控细胞代谢的 GSK-3 β 的活化水平, 比较两者对细胞凋亡的影响;
- (3) 流感病毒 NS1 蛋白可将宿主 pre-mRNA 上多腺苷酸帽子切下来, 作为合成病毒 mRNA 的引物, 促进病毒 mRNA 的合成。比较不含 NS 截短基因毒株与含有额外 NS 截短基因片段的毒株在感染 MDCK 细胞时, 两者对 NS1-PABP1-eIF4G1-eIF4G1-hStanfen 转录起始复合物形成的影响;
- (4) 针对以上步骤中明确的额外 NS 截短基因影响病毒增殖的具体信号通路后, 对该信号通路进行激活或抑制, 验证额外 NS 截短基因的对病毒增殖的影响是否可以逆转;
- (5) 构建 NS 截短基因的双向表达转录载体, 在单克隆毒株感染 MDCK 细胞之前进行该载体的转染, 预期可形成含有额外 NS 基因截短的毒株; 拯救的病毒感染小鼠, 比较拯救毒株与单克隆毒株对小鼠的致病性。

拟解决的关键科学问题:

- (1) 在进行 NS1 蛋白对 NS1-PABP1-eIF4G1-eIF4G1-hStanfen 转录起始复合物形成的影响时, 本研究采用免疫共沉淀、CHIP 分析等研究方法, 观察不同条件下各因子之间的分子生物学反应, 从中可望得出不同条件下对病毒增殖的影响。上述方法技术难度并

不太高,但操作十分复杂,各种干预手段的相互作用和各种反应的前后顺序较难掌握。但该部分可与首都儿科研究所病毒研究室合作,本研究方法切实可行;

- (2) 由于研究对象为具有感染性的活病毒,且流感病毒极易通过气溶胶方式扩散感染周围环境,导致实验过程中出现交叉污染的情况。为避免此类情况发生,本实验均在专用的 II 级生物安全柜中进行,将不含 NS 截短基因毒株与含有额外 NS 截短基因片段的毒株分开时间段操作,并使用专用孵箱;
- (3) 构建 NS 截短基因的双向表达转录载体虽然操作并不复杂,但是两端的转录启动子和表达启动子均具有种属特异性,需进行多次尝试寻找最优化的启动子。目前该载体构建手段已经比较成熟,在多种流感病的拯救中成熟应用,本研究方法具有可行性。

2. 拟采取的研究方法、技术路线及可行性分析

研究方案:

- (1) 原始毒株(即含有额外 NS 截短基因毒株的)处理:选取代表两株含有额外 NS 截短毒株(原始毒株 61391&63516),在 MDCK 细胞中进行增殖,储备足够量的毒株培养上清($\geq 10\text{ml}$),分装冻存;冻存一周后毒株解冻,空斑实验进行毒株毒量测定;同时扩增毒株的全基因组序列,进行测序拼接;
- (2) 单克隆毒株(即仅含有正常 NS 基因片段的毒株)处理:对两毒株在空斑实验中形成的空斑进行纯化,纯化后毒株接种 MDCK 细胞,收获培养上清($\geq 10\text{ml}$)后先进行 NS 基因片段扩增(每个毒株至少纯化 30 个空斑),挑选仅含有正常长度的 NS 基因片段的毒株进行全基因组的扩增测序,选取经比对后全基因序列与亲本毒株完全一致的毒株进行空斑实验测定单克隆毒株的毒粒数量;(随后进行的研究中,原始毒株与单克隆毒株所使用的病毒毒粒数量均一致)
- (3) 额外截短的 NS 基因对感染病毒的 MDCK 细胞中 IFN 表达影响的研究:PCR 检测细胞中 IFN 的 mRNA 表达水平;ELISA 检测病毒培养上清中 IFN 蛋白表达水平。如存在显著差异,蛋白免疫印迹和免疫共沉淀检测 MDCK 细胞中 RIG-I 的 N-端 CARDs 区域的泛素化水平,蛋白免疫印迹检测 MAVS 信号通路激活水平差异、细胞质中的转录因子 IRF3、NF- κ B 及 c-Jun/ATF-2 的磷酸化激活及向细胞核内的转运情况和 IFN 的表达水平差异;内省 PKR 和 RNAse L 通路活化水平差异;
- (4) 额外截短的 NS 基因对感染病毒 MDCK 细胞凋亡的影响:流式细胞技术检测流感病毒感染 MDCK 细胞后,细胞的凋亡情况;如存在显著的差异,蛋白免疫印迹检测 MDCK 细胞中 PI3K/Akt 信号通路的激活水平,及其下游凋亡蛋白 Caspase 9 和调控细胞代谢的 GSK-3 β 的活化水平;
- (5) 额外截短的 NS 基因对感染病毒的 MDCK 细胞中促进病毒 mRNA 的合成影响:免疫共沉淀方法比较不含 NS 截短基因毒株与含有额外 NS 截短基因片段的毒株在感染 MDCK 细胞时,两者对 NS1-PABP1-eIF4G1c1-hStanfen 转录起始复合物形成的影响;
- (6) 使用信号通路抑制剂,干扰 RNA 或过表达手段,反向验证激活或抑制的通路改变后,额外截短的 NS 基因对病毒增值的影响是否可逆;
- (7) 构建 NS 截短基因的双向表达转录载体,拯救含有额外 NS 基因截短的毒株:pCDNA3.1 载体经多次酶切和连接,先后加入正向的表达启动子,反向的转录启动子和截短的 NS 基因片段,将质粒转染 MDCK 细胞后感染单克隆毒株,检测是否可成功拯救含有额外 NS 基因截短的毒株;
- (8) 拯救病毒成功后,经鼻腔感染小鼠,比较含有 NS 基因截短和克隆毒株对小鼠的致病性;相同毒量感染小鼠,三天后检测小鼠鼻腔灌洗液中病毒的毒量;免疫组化检

技术路线:



可行性分析:

(1) 立论的可行性:

- 1) 课题申请者攻读博士研究生学位的培养单位,首都儿科研究所,是国家级流感网络检测实验室,该研究室在近年的流感病毒的分离培养中发现部分 H3N2 亚型流感病毒分离株血凝滴度较低,流感病毒培养的血凝滴度的水平可间接反映病毒毒粒的数量,即病毒的增殖情况;
- 2) 课题申请者攻读博士研究生学位期间,利用连续五年的分离毒株,从全基因组角度分析高血凝滴度和低血凝滴度的毒株的基因组差异,将血凝滴度低的原因聚焦在大部分低血凝滴度毒株含有的额外截短的 NS 基因上;同时大量文献表明,通过病毒拯救表达 NS1 氨基酸变异或缺陷蛋白的毒株其拮抗干扰系抗病毒的能力、增殖能力以及温度敏感性等会发生变化;
- 3) 随后对选取的两株含有 NS 基因截短的毒株经空斑纯化,经全基因组扩增及测序,比对单克隆毒株与亲本毒株的全基因组序列,筛选全基因组序列与亲本株完全一致的单克隆毒株过,进行两者的增殖曲线的绘制,证实在额外 NS 基因截短存在的情况下,显著影响了亲本毒株的增殖。

(2) 研究方法的可行性:

- 1) 课题组成员熟练掌握 RT-PCR、Western-blot、免疫共沉淀、Northern-blot、基因转染、免疫组化、原位杂交等分子生物学操作技术,本研究所需试剂均可购得,这为本研究的实施奠定了方法学基础。
- 2) 申请人所在的济宁医学院附属医院中心实验室,占地面积 1500m²,拥有独立的细胞培养室、暗室、离心机室、基因分析室、动物操作间等实验平台,已购置多台 PCR 仪、流式细胞仪、荧光显微镜、共聚焦显微镜、质谱仪、-80℃ 冰箱、低温高速离心机、核酸及蛋白成像仪等先进的生命科学实验仪器和设备,建立了先进的实验技术支持条件和良好的学术环境,可在分子、细胞以及动物水平上开展一系列样品制备、纯化、分析、鉴别和鉴定等研究工作,为本研究的实施提供了良好的物质保障。近年来济宁医学院附属医院中心实验室已承担多项国家自然科学基金、山东省自然科学基金、山东省卫生厅等课题研究,课题小组成员已熟练掌握基因克隆与载体构建、核酸与蛋白表达、细胞培养、原代细胞分离与培养、原代细胞转染、RNAi、免疫荧光、激光共聚焦、流式细胞仪等技术,能够保证本课题的顺利开展。在组织管理、课题研究、数据分析及撰稿投稿方面也储备了充足的经验,为本研究提供科学保障。

3. 本项目的创新之处

- (1) 以往有关人流感病毒 NS 基因缺陷的相关研究, NS 基因所表现出的缺陷均是人为的基因点突变、点缺失或片段缺失;而本研究所使用的截短的 NS 基因是流感病毒再 MDCK 细胞自然传代过程中形成的,且可以随着毒株的传代稳定的存在;
- (2) 与以往研究相比,本研究对于 NS 截短基因的研究是伴随有正常 NS 基因片段存在的,因此,NS 基因所表达的 NEP 和 NS3 蛋白均可正常表达,本研究可排除以往研究中其他蛋白表达缺失对实验结果的影响;
- (3) 以往研究中对于流感病毒的拯救均为全基因组水平的拯救,工作量和难度均很大;在本研究中,仅针对截短的 NS 基因进行拯救,如拯救成功,可得到增殖降低的毒株,为减毒疫苗的研究提供新的思路。

二、年度研究计划

(1) 第一阶段 (2019 年 1 月-2019 年 8 月):

- 1) 购买实验试剂和相关耗材, 完善实验方法和实验条件的准备;
- 2) 完成截短的 NS 基因对病毒增殖影响的机制的筛选, 分析各信号通路的改变情况;
预期结果: 筛选出截短的 NS 基因影响病毒增殖的信号通路。

(2) 第二阶段 (2019 年 9 月-2020 年 4 月):

- 1) 针对第一阶段筛选的相应信号通路, 构建 siRNA, 购买对应抑制剂、阻断剂或激动剂;
- 2) 完成截短的 NS 基因对受到影响的信号通路的反向验证;
预期结果: 再次确证截短的 NS 基因影响病毒增殖的信号通路。

(3) 第三阶段 (2020 年 5 月-2020 年 12 月):

- 1) 构建含有 NS 截短基因的双向表达转录载体
- 2) 利用单克隆病毒拯救含有额外 NS 截短基因片段病毒的拯救;
预期结果: 成功拯救可传代的含有额外 NS 截短基因的毒株。

(4) 第四阶段 (2021 年 1 月-2021 年 6 月):

- 1) 利用拯救成功的含有额外 NS 截短基因的毒株及单克隆病毒感染小鼠;
- 2) 检测小鼠鼻腔灌洗液中病毒的毒量, 免疫组化检测小鼠肺部炎症浸润;

三、预期研究成果(考核依据)

- (1) 理论成果：通过本项目的系统研究，有望在毒株存含有正常 NS 基因表达的所有产物存在的情况下，分析额外的 NS 截短基因对病毒增殖影响的分子机制，为研制抗流感药物和疫苗提供新的理论依据和分子靶点。
 - 1) 确定额外 NS 截短基因对病毒增殖影响的信号通路
 - 2) 明确含额外 NS 截短基因的毒株对小鼠的致病性及在小鼠体内增殖能力
- (2) 论文：研究成果以论文和科技进步奖的形式提供，预计在国内外杂志期刊上发表论文 2-3 篇，其中 SCI 收录 1 篇。

四、经费预算表（金额单位：万元）

科目	预算经费	备注（计算依据与说明）
一、研究经费		
1. 科研业务费		
(1) 测试/计算/分析费	2	
(2) 能源/动力费	0.5	
(3) 会议费/差旅费	0.5	
(4) 出版物/文献/信息传播费	1	
(5) 其他		
2. 实验材料费		
(1) 原材料/试剂/药品购置费	8	
(2) 其他	2	实验动植物的购置、种植、养殖费
3. 协作费		
二、国际合作与交流费		
1. 项目组成员出国合作交流	0.5	
2. 境外专家来华合作交流		
三、劳务费	0.5	
四、其他费用		
合计	15	

五、项目负责人及成员

项目负责人	姓名	刘瑞寒		性别	■	出生年月	■
	职称	住院医师		博士学位授予单位及授予时间		2019.7 北京协和医学院	
	专业	儿科		所在科室及联系电话		儿科 ■	
项目组成员	姓名	性别	出生年月	职称	所在科室	签名	
	刘瑞寒	女	■	住院医师	儿科	刘瑞寒	
	王瑜	女	■	主任医师	儿科	王瑜	
	辛美云	女	■	副主任医师	儿科	辛美云	
	张学会	女	■	主治医师	儿科	张学会	
	袁双双	女	■	住院医师	儿科	袁双双	

六、项目负责人承诺

我保证任务书内容的真实性。项目研究期间，我将履行项目负责人职责，严格遵守科研项目管理规定，切实保证研究工作时间，按时报送有关材料。若填报失实和违反规定，本人将承担全部责任。

项目负责人签字：刘瑞寒

2018年 11 月 21 日

七、合同书签订各方意见

甲方：济宁医学院附属医院

负责人（签字）

甘军



乙方：

项目负责人（签字）刘瑞寒

2018年 1 月 28 日