

国家自然科学基金资助项目批准通知

刘强 先生/女士：

根据《国家自然科学基金条例》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：81902247，项目名称：基于力学刺激下的软骨代谢与分子转变优化骨关节炎运动疗法的软骨保护机制研究，直接费用：21.00万元，项目起止年月：2020年01月至2022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.nsf.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，须在电子版计划书报送截止日期前向相关科学处提出。

电子版计划书通过科学基金网络信息系统（<https://isisn.nsf.gov.cn>）上传，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，打印纸质版计划书（一式两份，双面打印），依托单位审核并加盖单位公章，将申请书纸质签字盖章页订在其中一份计划书之后，一并将上述材料报送至自然科学基金委项目材料接收工作组。电子版和纸质版计划书内容应当保证一致。

请注意：依托单位应在邮寄纸质版计划书时，补交获资助的青年科学基金项目、优秀青年科学基金项目和重点项目申请书的纸质签字盖章页（A4纸），其签字盖章的信息应与电子申请书保持一致。自然科学基金委将对申请书纸质签字盖章页进行审核，对存在问题的，允许依托单位进行一次修改或补齐。

向自然科学基金委补交申请书纸质签字盖章页、提交和报送计划书截止时间节点如下：

1. **2019年9月11日16点：**提交电子版计划书的截止时间（视为计划书正式提交时间）；
2. **2019年9月18日16点：**提交电子修改版计划书的截止时间；
3. **2019年9月26日16点：**报送纸质版计划书（其中一份包含申请书纸质签字盖章页）的截止时间。
4. **2019年10月18日16点：**报送修改后的申请书纸质签字盖章页的截止时间。

请按照以上规定及时提交电子版计划书，并报送纸质版计划书和申请书纸质签字盖章页，未说明理由且逾期不报计划书或申请书纸质签字盖章页者，视为自动放弃接受资助；未按要求修改或逾期提交申请书纸质签字盖章页者，将视情况给予暂缓拨付经费等处理。

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

2019年8月16日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81902247	项目负责人	刘强	申请代码1	H0609
项目名称	基于力学刺激下的软骨代谢与分子转变优化骨关节炎运动疗法的软骨保护机制研究				
资助类别	青年科学基金项目		亚类说明		
附注说明					
依托单位	北京大学				
直接费用	21.00 万元		起止年月	2020年01月 至 2022年12月	
通讯评审意见： <1>具体评价意见： 一、请针对创新点详细评述申请项目的创新性、科学价值以及对相关领域的潜在影响。 明确运动干预对OA关节软骨的影响作用机制，寻找最优力学刺激，为寻求OA运动治疗新思路，拟用体内体外实验明确经典通路Wnt在不同力强度刺激下对软骨细胞的影响。这一机制的明确能够为运动治疗OA提供强大理论支持和指导。但动物及细胞实验的模拟力学最佳刺激将如何到人体OA模型的最佳力学刺激的能否顺利过渡，对于整个课题在OA领域的意义非凡，但项目中却未见相关阐述。 二、请结合申请项目的研究方案与申请人的研究基础评述项目的可行性。 申请人拟运用小鼠OA模型进行体内体外明确不同力学刺激通过Wnt通路对关节软骨细胞的影响，对软骨细胞的提取培养及小鼠OA造模都熟练掌握，前期实验明确了不同力学在细胞水平及动物水平对关节软骨细胞的影响作用，实验设计有一定可行性。 三、其他建议 <2>具体评价意见： 一、请针对创新点详细评述申请项目的创新性、科学价值以及对相关领域的潜在影响。 力学刺激是骨关节炎软骨损伤与修复的重要影响因素。生理水平的力学刺激对软骨功能的维持至关重要，但异常应力则破坏其稳态。大量研究证实以模拟关节软骨正常周期性力学刺激的运动疗法是一项最具前景的骨关节炎保守治疗技术。如何在运动中保持适当强度、频度和周期的力学刺激及运动治疗对软骨保护作用的分子机制尚未明确。我们前期研究发现，Wnt信号通路参与软骨分化和基质聚集，而力学刺激也对软骨代谢、功能产生影响。鉴于此，我们拟构建力学刺激下的软骨细胞体外培养模型与运动干预下的小鼠膝骨关节炎模型，通过检测Wnt和其他与力学刺激紧密相关的信号通路关键靶基因表达、软骨细胞增殖与基质合成及炎性相关信号活化水平等，探索参与软骨力学刺激反应并在其代谢及分子转变中扮演重要角色的Wnt信号通路的功用，明确力学刺激通过调控Wnt信号通路的转录激活而对软骨功能产生的影响与分子机制，为进一步探索优化运动疗法的软骨保护作用提供依据 二、请结合申请项目的研究方案与申请人的研究基础评述项目的可行性。 申请者主要来探讨力学刺激是骨关节炎软骨损伤与修复的重要影响因素，探索参与软骨力学刺激反应并在其代谢及分子转变中扮演重要角色的Wnt信号通路的功用，明确力学刺激通过调控Wnt信号通路的转录激活而对软骨功能产生的影响与分子机制。课题整体设计合理，实验方法可行。前期基础比较扎实，并对预期进行了有益尝试。创新性较强，对OA的研究有一定的价值，申请书各方面均较好，应予推荐。 三、其他建议 <3>具体评价意见： 一、请针对创新点详细评述申请项目的创新性、科学价值以及对相关领域的潜在影响。 该项目着眼于力学刺激对于关节软骨保护机制的研究，具有一定的科学价值，有助于膝关节骨关节炎早期运动康复的机制研究。					

二、请结合申请项目的研究方案与申请人的研究基础评述项目的可行性。
申请人具有良好的研究基础，前期研究工作与申报项目有良好的连续性，项目可行性好

三、其他建议

建议使用无创的小鼠膝关节骨关节炎动物模型。

修改意见：

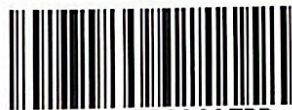
医学科学部

2019年8月16日



627

项目批准号	82272568
申请代码	H0609
归口管理部门	
依托单位代码	10087108A0031-0054



822725681001732

国家自然科学基金 资助项目计划书 (预算制项目)

资助类别: 面上项目

亚类说明:

附注说明:

项目名称: 负载黄芩素功能化外泌体的复合水凝胶材料时空调控腱骨愈合的机制研究

直接费用: 52万元 执行年限: 2023.01-2026.12

负责人: 张新涛

通讯地址: 广东省深圳市福田区莲花路1120号北京大学深圳医院

邮政编码: 518036 电 话:

电子邮件:

依托单位: 北京大学

联系人: 刘雨薇 电 话: 62767702

填表日期: 2022年09月23日

国家自然科学基金委员会制

Version: 1.001.732

国家自然科学基金资助项目计划书填报说明 (预算制项目)

- 一、项目负责人收到《国家自然科学基金资助项目批准通知》（以下简称《批准通知》）后，请认真阅读本填报说明，参照国家自然科学基金相关项目管理办​​法和新修订的《国家自然科学基金资助项目资金管理办法》（以下简称《资金管理办法》，请查阅国家自然科学基金委员会官方网站首页“政策法规”栏目），按《批准通知》的要求认真填写和提交《国家自然科学基金资助项目计划书》（以下简称《计划书》）。
- 二、填写《计划书》时要科学严谨、实事求是、表述清晰、准确。《计划书》经国家自然科学基金委员会相关项目管理部门审核批准后，将作为项目研究计划执行、检查和验收的依据。
- 三、《计划书》各部分填写要求如下：
 - （一）简表：由系统自动生成。
 - （二）摘要及关键词：各类获资助项目都应当填写中、英文摘要及关键词。
 - （三）项目组主要成员：计划书中列出姓名的项目组主要成员由系统自动生成，与申请书原成员保持一致，不可随意调整。如果《批准通知》所附“项目评审意见及修改意见表”中“修改意见”栏目有调整项目组成员相关要求的，待项目开始执行后，按照项目成员变更程序另行办理。
 - （四）资金预算表：根据批准的项目资助额度，按规定调整项目预算，并按照《国家自然科学基金项目计划书预算表编制说明》填报资金预算表和预算说明书。
 - （五）正文：
 1. 面上项目、地区科学基金项目：如果《批准通知》所附“项目评审意见及修改意见表”中“修改意见”栏目没有修改要求的，只需选择“研究内容和研究目标按照申请书执行”即可；如果《批准通知》中上述栏目明确要求调整研究期限或研究内容等的，须选择“根据研究方案修改意见更改”并填报相关修改内容。
 2. 重点项目、重点国际（地区）合作研究项目、重大项目、国家重大科研仪器研制项目、原创探索计划项目：须选择“根据研究方案修改意见更改”，根据《批准通知》的要求填写研究（研制）内容，不得自行降低、更改研究目标（或仪器研制的技术性能与主要技术指标、验收技术指标等）或缩减研究（研制）内容。此外，还要突出以下几点：
 - （1）研究的难点和在实施过程中可能遇到的问题（或仪器研制风险），拟采用的研究（研制）方案和技术路线；
 - （2）项目主要参与者分工，合作研究单位（如有）之间的关系与分工，重大项目还需说明课题之间的关联；
 - （3）详细的年度研究（研制）计划。
 3. 创新研究群体项目：须选择“根据研究方案修改意见更改”，按下列提纲撰写：
 - （1）研究方向；

- (2) 结合国内外研究现状，说明研究工作的学术思想和科学意义（限两个页面）；
 - (3) 研究内容、研究方案及预期目标（限两个页面）；
 - (4) 年度研究计划；
 - (5) 研究队伍的组成情况。
4. 基础科学中心项目：须选择“根据研究方案修改意见更改”，根据《批准通知》的要求和现场考察专家组的意见和建议，进一步完善并细化研究计划，按下列提纲撰写：
 - (1) 五年拟开展的研究工作（包括主要研究方向、关键科学问题与研究内容）；
 - (2) 研究方案（包括骨干成员之间的分工及合作方式、学科交叉融合研究计划等）；
 - (3) 年度研究计划；
 - (4) 五年预期目标和可能取得的重大突破等；
 - (5) 研究队伍的组成情况。
5. 对于其他类型项目，参照面上项目的方式进行选择和填写。

简表

项目负责人信息	姓 名	张新涛	性 别	男	出生年月	1979年10月	民 族	汉族
	学 位	博士			职 称	主任医师		
	是否在站博士后	否			电子邮件	[REDACTED]		
	电 话	[REDACTED]			个人网页			
	工 作 单 位	北京大学						
	所 在 院 系 所	北京大学深圳医院						
依托单位信息	名 称	北京大学					代码	10087108A0031
	联 系 人	刘雨薇		电子邮件	ywliu-pku@pku.edu.cn			
	电 话	62767702		网站地址	http://www.research.pku.edu.cn/			
合作单位信息	单 位 名 称							
项目基本信息	项 目 名 称	负载黄芩素功能化外泌体的复合水凝胶材料时空调控腱骨愈合的机制研究						
	资 助 类 别	面上项目				亚 类 说 明		
	附 注 说 明							
	申 请 代 码	H0609:骨、关节、软组织运动损伤				C1003:组织工程学		
	基 地 类 别							
	执 行 年 限	2023.01-2026.12						
	直 接 费 用	52万元						

项目摘要

中文摘要:

腱骨止点损伤是最常见的运动损伤，如何诱导移植肌腱与骨的界面产生高效愈合是运动医学领域的难题。止点再生是包括内皮祖细胞（EPCs）与肌腱干细胞（TDSCs）在内的多种细胞互相作用，重塑纤维软骨、钙化纤维软骨和骨的梯度结构的过程。申请人前期研究发现：黄芩素促进TDSCs成熟，加速腱骨愈合；而含镁多孔水凝胶诱导成骨和血管生成，可作为药物缓释载体。为实现靶向递送及缓释黄芩素，改善止点微环境与细胞行为，本项目首先在EPCs外泌体自包裹黄芩素纳米颗粒的基础上，联合含镁多孔水凝胶，构建黄芩素-外泌体-水凝胶复合体，通过共培养，表征可以特异性吸收黄芩素的表型细胞，并利用大鼠关节外腱骨愈合模型，采用影像学、组织学及行为学检测，系统性评估梯度结构中，成血管、软骨、骨与肌腱的生物学过程以及机械性能；进而在单细胞层面上，解析靶向递送黄芩素诱导止点再生的关键细胞与命运决定，为其临床应用提供理论和实验依据。

Abstract:

Tendon/ligament injury becomes increasingly common in sports, but its repair presents a formidable clinical challenge due to the slow and unsecured healing of tendon-to-bone insertion (TBI) between tendon graft and bone tunnel. TBI regeneration is a hierarchy diagram involving heterogenous population of cells, such as endothelial progenitors (EPCs) and tendon-derived stem cells (TDSCs). Previously, baicalein was shown to support TBI healing via maturation of TDSCs; additionally, a new Mg²⁺-containing hydrogel system was developed with osteogenic and angiogenic effects. To achieve the controlled and targeted delivery of baicalein, we will first generate EPCs-derived exosomes-containing baicalein nanoparticles in hydrogel scaffold, and characterize the specific intracellular accumulation via co-culture with various types of TBI cells. Next, we will perform time-course evaluation of fibrocartilage generation and calcification, vascularization and load-bearing mechanics of TBI in rat exosomal baicalein hydrogel implantation model, and identify the answering mechanism at single cell resolution via transcriptome sequencing. Together, this study will provide new understanding of targeted regulation of exosomal delivery of baicalein and support TBI healing.

关键词(用分号分开): 腱骨愈合; 黄芩素; 外泌体; 水凝胶; 3D打印

Keywords(用分号分开): Tendon bone healing; baicalein; exosome; hydrogel; 3D printing



国家自然科学基金资助项目计划书（预算制项目）

项目组主要成员

编号	姓名	出生年月	性别	职称	学位	单位名称	电话	证件号码	项目分工	每年工作 时间 (月)
1	张新涛	1979.10	男	主任医师	博士	北京大学			项目负责人	8
2	陈鹏	1987.08	男	主治医师	博士	北京大学			构建复合纳米水凝胶	10
3	江小成	1988.12	男	主治医师	博士	北京大学			构建腱骨愈合动物模型	10
4	沈杰	1987.09	男	助理研究员	博士	北京大学			复合水凝胶3D打印	10
5	单慧	1990.07	女	助理研究员	博士	北京大学			材料表征及单细胞测序	10
总人数				高级	中级	初级	博士后		博士生	硕士生
9				1	4	0			2	2

国家自然科学基金预算制项目预算表

项目批准号：82272568

项目负责人：张新涛

金额单位：万元

序号	科目名称	金额
1	一、基金资助项目直接费用合计	52.0000
2	1、设备费	0.0000
3	其中：设备购置费	0.0000
4	2、业务费	49.6000
5	3、劳务费	2.4000
6	二、其他来源资金	0.0000
7	三、合计	52.0000

注：请按照项目研究实际需要合理填写各科目预算金额。

预算说明书

(请按照《国家自然科学基金项目计划书预算表编制说明》等的有关要求,按照政策相符性、目标相关性和经济合理性原则,实事求是编制项目预算。填报时,直接费用应按设备费、业务费、劳务费三个类别填报,每个类别结合科研任务按支出用途进行说明。填报时,对单价 ≥ 50 万元的设备详细说明,对单价 < 50 万元的设备费用分类说明,对合作研究单位资质及资金外拨情况、自筹资金进行必要说明。)

本项目共批准直接费用52.00万元,具体预算说明如下:

1. 设备费: 0.00万元

2. 业务费: 49.60万元

(1) 材料费: 31.00万元

① 实验用原材料/试剂购置费,主要用于外泌体纳米质粒载体共递送系统的制备。主要有黄芩素、GelMA单体、壳聚糖、氯化镁、光引发剂I2959、氯仿、四氢呋喃、辛酸亚锡、氯丙基三乙氧基硅烷、甘油、氨丙基三乙氧基硅烷、硝酸银、3D打印专用配件等。合计6.00万元。

② 试剂盒与血清蛋白试剂费:主要用于外泌体提取以及细胞实验用药品、普通和特殊试剂、抗体、试剂盒以及实验耗材等,包括细胞培养实验耗材(培养基、血清、培养瓶)、用于组织免疫荧光、Western blot和免疫组织化学等实验的一抗和二抗等抗体、常规分子生物学试剂、试剂盒(ExoQuick-TCTM外泌体提取试剂盒、逆转录试剂盒、qPCR试剂盒、ELISA试剂盒、蛋白提取试剂盒、细胞因子检测试剂盒等)、组织/细胞化学染色、Transwell小室、Matrigel基质胶、其他实验耗材如枪头、各类离心管等。合计23.00万元:

细胞株购买 5000/套 $\times 2$ 套=1.00万元

免疫组化试剂盒 3000元/盒 $\times 10$ 盒=3.00万元

免疫荧光抗体 3500元/套 $\times 10$ 套=3.50万元

PCR试剂盒 3000元/套 $\times 20$ 套=6.00万元

western blot试剂盒 4000元/盒 $\times 10$ 盒=4.00万元

Cy5.5-Dextran荧光标记物 5000元/支 $\times 1$ 支=0.50万元

Hoechst荧光标记物 3500元/支 $\times 1$ 支=0.35万元

乙酰化低密度脂蛋白(acLDL) 2000元/支 $\times 2$ 支=0.40万元

凝集素1(UEA-1) 2000元/支 $\times 2$ 支=0.40万元

Masson染色试剂盒 3000元/盒 $\times 2$ 盒=0.60万元

ExoQuick-TCTM外泌体提取试剂盒 3500元/盒 $\times 5$ 盒=1.75万元

FITC标记的抗CD34抗体 5000元/盒 $\times 2$ 盒=1.00万元

PE标记的抗CD133抗体 5000元/盒 $\times 1$ 盒=0.50万元

③ 用于大鼠关节外骨隧道-游离肌腱移植模型建立等。合计2万元。

购买SD大鼠 50元/只 $\times 170$ 只=0.85万元 SD大鼠喂养及造模费用约1.15万元

(2) 测试化验加工费: 16 万元

激光共聚焦显微镜检测 500元/小时 $\times 40$ 小时=2.00万元;

场发射扫描电子显微镜检测 500元/小时 $\times 20$ 小时=1.00万元;

透射电子显微镜检测 500元/小时 $\times 20$ 小时=1.00万元;

固体核磁氢谱NMR检测500元/小时 $\times 20$ 小时=1.00万元;

X射线衍射检测 300元/小时 $\times 20$ 小时=0.60万元;

射线光电子能谱检测500元/小时×8小时=0.40万元；

傅立叶变换红外仪检测 250元/小时×10小时=0.25万元；

比表面积及孔隙率检测 500元/小时×10小时=0.50万元；

流式细胞术检测 250元/小时×10小时=0.25万元；

动态激光散射仪检测 50个标本×200元/个=1.00万元；

HPLC以及LC-MS-MS检测 50个标本×200元/个=1.00万元；

Micro-CT 检测（图片处理） 400 元/小时×100 小时=4.00 万元；

生物 3D 打印加工 600 元/天×30 天=1.80 万元

电动体式显微镜检测 400/小时×30 小时=1.20 万元

（3）出版/文献/信息传播/知识产权事务费： 2.60万元

发表4篇高水平SCI论文， 每篇发表费（版面费） 用约需5500元； 申请1项发明专利，

申请费用约需4000元， 合计 5500元/篇×4+4000元= 2.60万元。

3. 劳务费： 2.40万元

用于发放直接参与项目人员中研究生劳务费： 800元/人/月×3人×10个月=2.40万元



报告正文

研究内容和研究目标按照申请书执行。

国家自然科学基金项目负责人、依托单位承诺书

国家自然科学基金项目负责人承诺书

本人郑重承诺：我接受国家自然科学基金的资助，严格遵守中共中央办公厅、国务院办公厅《关于进一步加强科研诚信建设的若干意见》《关于进一步弘扬科学家精神加强作风和学风建设的意见》《关于加强科技伦理治理的意见》等规定，及国家自然科学基金委员会关于资助项目管理、项目资金管理等各项规章，在《计划书》填写及项目执行过程中：

（一）按照《批准通知》《国家自然科学基金资助项目计划书填报说明》的要求填写《计划书》，未自行降低、更改目标任务或约定要求，或缩减研究（研制）内容；

（二）树立“红线”意识，严格履行科研合同义务，按照《计划书》负责实施本项目（批准号：82272568），切实保证研究工作时间，按时报送有关材料，及时报告重大情况变动，不违规将科研任务转包、分包他人，不以项目实施周期外或不相关成果充抵交差；

（三）遵守科研诚信、科技伦理规范和学术道德，认真开展研究工作，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，不在非本项目资助的成果或其他无关成果上标注本项目批准号，反对无实质学术贡献者“挂名”，不在成果署名、知识产权归属等方面侵占他人合法权益，并如实报告本人及项目组成员发生的违背科研诚信要求的任何行为；

（四）尊重科研规律，弘扬科学家精神，严谨求实，追求卓越，反对浮夸浮躁、投机取巧，不人为夸大学术或技术价值，不传播未经科学验证的现象和观点；

（五）将项目资金全部用于与本项目研究工作相关的支出，并结合科研活动需要，科学合理安排项目资金支出进度；

（六）做好项目组成员的教育和管理，确保遵守以上相关要求。

如违背上述承诺，本人愿接受国家自然科学基金委员会和相关部门做出的各项处理决定。

项目负责人（签字）

2022年9月17日

依托单位科研管理部门：

依托单位财务管理部门：

负责人（签章）

2022年10月8日

负责人（签章）：

2022年10月8日

国家自然科学基金项目依托单位承诺书

我单位同意承担上述国家自然科学基金项目，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，严格遵守国家自然科学基金委员会有关资助项目管理、项目资金管理、科研诚信管理和科技伦理管理等各项规定，并督促实施。

依托单位（公章）

2022年10月10日

国家自然科学基金资助项目签批审核表

科学处审查意见：

请按计划书内容执行

窦 豆

负责人（签章）：

年 月 日

2023年2月10日

科学部审查意见：

同意科学处意见

负责人（签章）：周章才

年 月 日

2023年2月10日

本栏目由自然科学基金委填写



项目名称： 负载黄芩素功能化外泌体的复合水凝胶材料时空调控腱骨愈合的机制研究

资助类型： 面上项目

申请代码： H0609. 骨、关节、软组织运动损伤

国家自然科学基金项目申请人和参与者承诺书

为了维护国家自然科学基金项目评审公平、公正，共同营造风清气正的科研生态，本人**在此郑重承诺**：严格遵守《中华人民共和国科学技术进步法》《国家自然科学基金条例》《关于进一步加强科研诚信建设的若干意见》《关于进一步弘扬科学家精神加强作风和学风建设的意见》以及科技部、自然科学基金委关于科研诚信建设有关规定和要求；申请材料信息真实准确，不含任何涉密信息或敏感信息，不含任何违反法律法规或违反科研伦理规范的内容；在国家自然科学基金项目申请、评审和执行全过程中，恪守职业规范和科学道德，遵守评审规则和工作纪律，杜绝以下行为：

- (一) 抄袭、剽窃他人申请书、论文等科研成果或者伪造、篡改研究数据、研究结论；
- (二) 购买、代写申请书；购买、代写、代投论文，虚构同行评议专家及评议意见；购买实验数据；
- (三) 违反成果发表规范、署名规范、引用规范，擅自标注或虚假标注获得科技计划等资助；
- (四) 在项目申请书中以高指标通过评审，在项目计划书中故意篡改降低相应指标；
- (五) 以任何形式打听或散布尚未公布的评审专家名单及其他评审过程中的保密信息；
- (六) 本人或委托他人通过各种方式和途径联系有关专家进行请托、游说，违规到评审会议驻地窥探、游说、询问等干扰评审或可能影响评审公正性的行为；
- (七) 向工作人员、评审专家等提供任何形式的礼品、礼金、有价证券、支付凭证、商业预付卡、电子红包，或提供宴请、旅游、娱乐健身等任何可能影响评审公正性的活动；
- (八) 违反财经纪律和相关管理规定的行为；
- (九) 其他弄虚作假行为。

如违背上述承诺，本人愿接受国家自然科学基金委员会和相关部门做出的各项处理决定，包括但不限于撤销科学基金资助项目，追回项目资助经费，向社会通报违规情况，取消一定期限国家自然科学基金项目申请资格，记入科研诚信严重失信行为数据库以及接受相应的党纪政务处分。

申请人签字：

编号	参与者姓名 / 工作单位名称 (应与加盖公章一致) / 证件号码
1	陈鹏 / 北京大学 / 3*****8
2	江小成 / 北京大学 / 3*****8
3	沈杰 / 北京大学 / 4*****4
4	单慧 / 北京大学 / 2*****7
5	
6	
7	
8	
9	

项目名称： 负载黄芩素功能化外泌体的复合水凝胶材料时空调控腱骨愈合的机制研究
资助类型： 面上项目
申请代码： H0609. 骨、关节、软组织运动损伤

国家自然科学基金项目申请单位承诺书

为了维护国家自然科学基金项目评审公平、公正，共同营造风清气正的科研生态，**本单位郑重承诺：**申请材料中不存在违背《中华人民共和国科学技术进步法》《国家自然科学基金条例》《关于进一步加强科研诚信建设的若干意见》《关于进一步弘扬科学家精神加强作风和学风建设的意见》以及科技部、自然科学基金委关于科研诚信建设有关规定和要求的情况；申请材料符合《中华人民共和国保守国家秘密法》和《科学技术保密规定》等有关法律法规和规章制度要求，不含任何涉密信息或敏感信息；申请材料不含任何违反法律法规或违反科研伦理规范的内容；申请人符合相应项目的申请资格；在项目申请和评审活动全过程中，遵守有关评审规则和工作纪律，杜绝以下行为：

（一）以任何形式打听或公布未公开的项目评审信息、评审专家信息及其他评审过程中的保密信息，干扰评审专家的评审工作；

（二）组织或协助申请人/参与者向工作人员、评审专家等给予任何形式的礼品、礼金、有价证券、支付凭证、商业预付卡、电子红包等；宴请工作人员、评审专家，或组织任何可能影响科学基金评审公正性的活动；

（三）支持、放任或对申请人/参与者抄袭、剽窃、重复申报、提供虚假信息（含身份和学术信息）等不当手段申报国家自然科学基金项目疏于管理；

（四）支持或协助申请人/参与者采取“打招呼”“围会”等方式影响科学基金项目评审；

（五）其他违反财经纪律和相关管理规定的行为。

如违背上述承诺，本单位愿接受自然科学基金委和相关部门做出的各项处理决定，包括但不限于停拨或核减经费、追回项目已拨经费、取消本单位一定期限国家自然科学基金项目申请资格、记入科研诚信严重失信行为数据库以及主要责任人接受相应党纪政务处分等。

依托单位公章：

日期：2022年10月10日

合作研究单位公章：

日期： 年 月 日

合作研究单位公章：

日期： 年 月 日

受理编号: c222021040300000123

项目编号: 2022A1515220056

文件编号: 粤基金字(2023)5号

广东省基础与应用基础研究基金项目 任务书

项目名称: 细胞膜包覆仿生纳米颗粒负载胃饥饿素通过靶向软骨治疗骨关节炎的作用及机制研究

项目类别: 省企联合基金-面上项目

项目起止时间: 2022-11-01 至 2025-10-31

管理单位(甲方): 广东省基础与应用基础研究基金委员会

依托单位(乙方): 北京大学深圳医院

通讯地址: 广东省深圳市福田区莲花路1120号

邮政编码: 518036

单位电话: 0755-83923333-8913

项目负责人: 林健静

联系电话:



(广东科技微信公众号)



(查看任务书信息)



(受理纸质材料二维码)

广东省基础与应用基础研究
基金委员会
二〇二〇年制

填写说明

一、项目任务书内容原则上要求与申报书相关内容保持一致，不得无故修改。

二、项目承担单位通过广东省科技业务管理阳光政务平台下载项目任务书，按要求完成签名盖章后扫描上传到广东省科技业务管理阳光政务平台。

三、签名盖章说明。请分别在单位工作分工及经费分配情况页、人员信息页、签约各方页等地方按要求签字或盖章，签章不合规或错漏将不予受理。其中，人员信息页要求所有参与人员本人亲笔签名，代签或印章无效，漏签将不予受理。

四、本任务书自签字并加盖公章之日起生效，各方均应负本任务书的法律责任，不应受机构、人事变动影响。

五、根据《广东省科学技术厅广东省财政厅关于深入推进省基础与应用基础研究基金项目经费使用“负面清单+包干制”改革试点工作的通知》（粤科规范字[2022]2号），2022年度及以后立项资助的全部省基金项目（包括省自然科学基金、省市联合基金、省企联合基金项目等）均适用“负面清单+包干制”。项目提交申请书和任务书时无需编制费用明细科目预算。

一、主要研究内容和要达到的目标

研究内容

本项目拟从以下几个方面进行研究：

- (1) pH响应软骨靶向细胞膜包覆仿生纳米颗粒的构建和表征。
- (2) pH响应软骨靶向细胞膜包覆仿生纳米颗粒和软骨细胞在体外的相互作用及机制研究。

首先，提取大鼠膝关节软骨细胞，建立大鼠体外OA模型，将不同组别的纳米颗粒携载Ghrelin治疗炎症软骨细胞，检测与软骨合成代谢、分解代谢、炎症代谢及凋亡代谢相关基因的mRNA及蛋白水平的表达与变化，in vitro研究pH响应软骨靶向间充干细胞膜包覆纳米载药颗粒携载Ghrelin对大鼠原代软骨细胞体外炎症的作用及机制研究。

- (3) pH响应软骨靶向细胞膜包覆仿生纳米颗粒和软骨组织在体外的相互作用及机制研究。

首先，取大鼠膝关节软骨，建立大鼠关节炎体外OA模型，将不同组别的纳米颗粒携载Ghrelin治疗炎症软骨细胞，检测与软骨合成代谢、分解代谢、炎症代谢及凋亡代谢相关基因的mRNA及蛋白水平的表达与变化，ex vivo研究pH响应软骨靶向间充干细胞膜包覆纳米载药颗粒携载Ghrelin对大鼠膝关节软骨体外炎症的作用及机制研究。

- (4) pH响应软骨靶向细胞膜包覆仿生纳米颗粒在体内对OA大鼠的治疗作用及机制研究。

首先，建立SD大鼠OA模型，将仿生纳米颗粒注入大鼠膝关节腔，采用DIR标记纳米颗粒活体成像、步态分析、MicroCT、组织学染色和免疫组化检测，in vivo研究pH响应软骨靶向间充干细胞膜包覆纳米载药颗粒携载Ghrelin对大鼠OA的治疗作用及机制研究。

研究目标

(1) 理论成果：本项目的主要研究目标是针对当前药物治疗OA过程中关节腔蓄积不足的问题，构建一种新型的受损软骨细胞靶向的MSCs膜包覆仿生纳米颗粒，通过对关节中软骨细胞TGase2表达情况的改变，智能响应靶向软骨，仿生纳米颗粒靶向软骨并定植中变得“智能”。通过对关节环境pH的改变，使药物释放中变得“智能”，此外将荧光染料装载于纳米颗粒，提供精确成像。用于解决Ghrelin高效、安全递送的问题，并明确Ghrelin对软骨、软骨下骨及其滑膜起到保护作用，并探明其中的作用机制。

(2) 学术成果：争取在Bioactive materials, Small, Biomaterials等高水平专业杂志上发表专业研究论文（SCI 收录文章1-2篇），统计源以上期刊发表1-2篇。

(3) 人才培养成果：培养硕士研究生1-2名；参加国内外学术会议1-2次，加强国内、国际间合作交流。

二、项目预期获得的研究成果及形式

论文及专著情况	国家统计源刊物以上刊物 发表论文（篇）		1		科技报告（篇）		1	
	其中被SCI/EI/ISTP收录 论文数（篇）		3		培养人才（人）		2	
	专著（册）				引进人才（人）			
专利情况(项)	发明专利		实用新型专利		外观设计专利		国外专利	
	申请	授权	申请	授权	申请	授权	申请	授权
其他								

三、项目进度和阶段目标

(一) 项目起止时间： 2022-11-01 至 2025-10-31		
(二) 项目实施进度及阶段主要目标：		
开始日期	结束日期	主要工作内容
2022-11-01	2023-06-30	主要进行pH响应软骨靶向细胞膜包覆仿生纳米颗粒制备的条件优化和结构表征，获得性能稳定的仿生纳米颗粒，优化制备条件，表征其理化性质
2023-07-01	2023-12-31	考察细胞水平上pH响应软骨靶向细胞膜包覆仿生纳米颗粒的靶向、定位及相互作用，考察细胞水平上pH响应靶向仿生纳米颗粒携载Ghrelin治疗OA的机制研究
2024-01-01	2024-06-30	考察体外软骨水平上pH响应仿生纳米颗粒携载Ghrelin的靶向作用及治疗OA的效果研究
2024-07-01	2024-12-31	将携载Ghrelin的仿生纳米颗粒注入OA大鼠膝关节腔，完成1月、3月时间点的功能学和机制学实验；参加国内相关学术会议，发表SCI论文1篇，统计源以上期刊1篇
2025-01-01	2025-06-30	补充细胞层面及动物模型中功能学实验和机制学实验；参加国际相关学术会议
2025-07-01	2025-10-31	整理实验数据，全面总结研究结果，撰写论文，发表SCI期刊收录论文1篇完成项目研究报告

四、项目总经费及省基金委经费预算

(一) 省基金委经费下达总额： （大写）壹拾伍万圆整；（小写 ）15万元；					
(二) 省基金委经费年度下达计划：					
年度	2022 年	年	年	年	年
经费(万元)	15.00				

五、人员信息

项目负责人

姓名	证件号码	年龄	性别	职称	学历	在项目中承担的任务	所在单位	签名
林健静		34	男	医师	博士研究生	项目负责人	北京大学深圳医院	

项目组主要成员

姓名	证件号码	年龄	性别	职称	学历	在项目中承担的任务	所在单位	签名
刘朋		38	男	副研究员	博士研究生	仿生纳米颗粒的制备及表征	北京大学深圳医院	
年梦圆		30	女	护师	本科	数据统计及分析	北京大学深圳医院	
左建伟		38	男	主治(管)医师	博士研究生	动物骨关节炎模型的建立	北京大学深圳医院	
曾晖		55	男	教授	博士研究生	实验设计及项目实施指导	北京大学深圳医院	
焦子路		25	男	未取得	本科	细胞提取及培养	北京大学深圳医院	
岳耀航		26	男	未取得	本科	仿生纳米颗粒在细胞水平的表征	北京大学深圳医院	
贾师承		24	男	未取得	本科	仿生纳米颗粒在动物模型中的治疗效果研究	北京大学深圳医院	
鲁圣波		25	男	未取得	本科	仿生纳米颗粒载药治疗效果机制研究	北京大学深圳医院	

六、工作分工及财政经费分配

承担/参与单位名称 (盖章)	工作分工	省级财政科技资金分配 (万元)
 北京大学深圳医院	本项目拟构建一种软骨靶向MSCs细胞膜包覆仿生纳米颗粒，用于实现Ghrelin的靶向软骨有效递送和pH响应的按需可控精准释放，增加其在关节腔的长时间蓄积，提高OA治疗效果，并对其治疗OA的分子机制进行深入的研究。北京大学深圳医院承担该项目所有的工作，包括仿生纳米颗粒的制备和表征，纳米颗粒在OA体内外治疗的实验探究和机制研究，论文书写及科技报告的撰写。	15.00
	合计	15.00

七、任务书条款

第一条 甲方与乙方根据《中华人民共和国民法典》及国家有关法规和规定，按照《广东省科学技术厅关于广东省基础与应用基础研究基金（省自然科学基金、联合基金等）项目管理的实施细则（试行）》《广东省省级科技计划项目验收结题工作规程（试行）》等规定，为顺利完成（2022）年细胞膜包覆仿生纳米颗粒负载胃饥饿素通过靶向软骨治疗骨关节炎的作用及机制研究专项项目（文件编号：粤基金字（2023）5号）经协商一致，特订立本任务书，作为甲乙双方在项目实施管理过程中共同遵守的依据。

第二条 甲方的权利义务： 1. 按任务书规定进行经费核拨的有关工作协调。
2. 根据甲方需要，在不影响乙方工作的前提下，定期或不定期对乙方项目的实施情况和经费使用情况进行检查或抽查。
3. 根据《广东省科研诚信管理办法(试行)》等规定对乙方进行科技计划信用管理。

第三条 乙方的权利义务：

1. 确保落实自筹经费及有关保障条件。
2. 按任务书规定，对甲方核拨的经费实行专款专用，单独列账，并随时配合甲方进行监督检查。
3. 经费使用按照广东省级财政科研项目经费使用等有关规定进行管理。
4. 项目依托单位应制定经费使用“负面清单+包干制”内部管理制度并报甲方备案。
5. 使用财政资金采购设备、原材料等，按照《广东省实施〈中华人民共和国招标投标法〉办法》有关规定，符合招标条件的须进行招标。
6. 项目任务书任务完成后，或任务书规定的任务、指标及经费投入等提前完成的，乙方可提出验收结题申请，并按甲方要求做好项目验收结题工作。
7. 若项目发生需要终止结题的情况，乙方须提出终止结题申请，并按甲方要求做好项目终止结题工作。
8. 在每年规定时间内向甲方如实提交上年度工作情况报告，报告内容包含上年度项目进展情况、经费决算和取得的成果等。
9. 按照国家和省有关规定，提交科技报告及其他材料。
10. 利用甲方的经费获得的研究成果，项目负责人和参与者应当注明获得“广东省基础与应用基础研究基金（英文：Guangdong Basic and Applied Basic Research Foundation）（项目编号）”资助或作有关说明。
11. 乙方要恪守科学道德准则，遵守科研活动规范，践行科研诚信要求，不得抄袭、剽窃他人科研成果或者伪造、篡改研究数据、研究结论；不得购买、代写、代投论文，虚构同行评议专家及评议意见；不得违反论文署名规范，擅自标注或虚假标注获得科技计划（专项、基金等）等资助；不得弄虚作假，骗取科技计划（专项、基金等）项目、科研经费以及奖励、荣誉等；不得有其他违背科研诚信要求的行为。
12. 确保本项目开展的研究工作符合我国科技伦理管理相关规定。

第四条 在履行本任务书的过程中，如出现广东省相关政策法规重大改变等不可抗力情况，甲方有权对所核拨经费的数量和时间进行相应调整。

第五条 在履行本任务书的过程中，当事人一方发现可能导致项目整体或部分失败的情形时，应及时通知另一方，并采取适当措施减少损失，没有及时通知并采取适当措施，致使损失扩大的，应当就扩大的损失承担责任。

第六条 本项目技术成果的归属、转让和实施技术成果所产生的经济利益的分享，除双方另有约定外，按国家和广东省有关法规执行。

第七条 自知识产权登记日或申请日起3年内，联合资助企业对项目所取得的知识产权在同等条件下拥有优先受让权，并按以下规定执行：

（1）联合资助企业在优先权期限内提出实施转化省企联合基金知识产权请求的，乙方应在合理期限内处理相关事宜，并将与联合资助企业协商的结果报送省基金委。

（2）在联合资助企业享有优先权期限内，其他单位提出实施转化省企联合基金知识产权请求的，乙方应及时将相关信息书面报送省基金委，并由省基金委书面告知联合资助企业。

第八条 根据项目具体情况，经双方另行协商订立的附加条款，作为本任务书正式内容的一部分，与本任务书具有同等效力。

第九条 本任务书一式三份，各份具有同等效力。甲、乙方及项目负责人各执一份，三方签字、盖章后即生效，有效期至项目结题后一年内。各方均应负任务书的法律责任，不应受机构、人事变动的影响。

第十条 乙方必须接受甲方聘请的本项目任务书监理单位的监督和管理。监理单位按照甲方赋予的权利对本项目任务书的履行进行审核、进度调查，对项目任务书变更、经费使用情况进行监督管理及组织项目验收。

说明：1. 本任务书中，凡是当事人约定无需填写的内容，应在空白处划（/）。

2. 委托代理人签订本任务书的，应出具合法、有效的委托书。

八、本任务书签约各方

管理单位（甲方）：	广东省基础与应用基础研究基金委员会（盖章）
法定代表人（或法人代理）：	（签章）
2023 年 03 月 17 日	
依托单位（乙方）：	北京大学深圳医院（盖章）
法定代表人（或法人代理）：	陈芸（签章）
联系人（项目主管）姓名：	石宇（签章）
Email：	
电话：	0755-83923333-8913 /
开户单位名称：	北京大学深圳医院
开户银行名称：	兴业银行华侨城支行
开户银行帐号：	337070151200000396
联系人（项目负责人）姓名：	林健静（签名）
Email：	
电话：	
2023 年 06 月 04 日	



计划类别 临床医学科技创新计划

项目编号 202225070

济南市科技计划（后补助）项目合同书

合同号 202225070

项目名称 纳秒脉冲电场通过调控间充质干细胞分泌外泌体促进骨修复

委托单位（甲方） 济南市科学技术局

承担单位（乙方） 山东大学第二医院

归口管理单位（丙方） 山东大学第二医院

完 成 年 限 2022-07-01 - 2025-06-30

承担单位地址 济南市

项目单位负责人 冯世庆 联系电话

项目 负 责 人 宁通 联系电话

项目 联 系 人 宁通 联系电话



济南市科学技术局制

根据《中华人民共和国合同法》规定，济南市科学技术局（以下简称甲方）与项目承担单位（以下简称乙方）以及项目归口管理单位（以下简称丙方）为顺利完成本项目的研究开发任务，经协商一致，订立本合同。

一、项目总体情况及主要内容

1. 经过甲方审定，纳秒脉冲电场通过调控间充质干细胞分泌外泌体促进骨修复
被列入 2022 年度 临床医学科技创新
计划（后补助）。

2. 项目承担单位：山东大学第二医院
主要协作单位：无

3. 项目负责人及主要投入人员结构：

姓名	性别	年龄	职务名称	从事专业	承担任务	所在单位
宁通	男	32	科研人员	基础医学	课题规划、细胞实验、动物实验	山东大学第二医院
辛倩	女	35	科研人员	生物学	动物实验	山东大学第二医院
孙超	男	35	科研人员	生物学	细胞实验	山东大学第二医院

4. 项目主要内容和创新点，拟达到的技术、社会效益

(1) 项目主要研究内容：

- 1) 在细胞水平探究纳秒脉冲电场刺激间充质干细胞产生的外泌体对干细胞成骨分化的作用效果，在动物水平探究其对颅骨缺损修复的效果。
- 2) 探究外泌体在纳秒脉冲电场促进间充质干细胞成骨分化中的作用机制。
 - A. 通过转录组学、蛋白质组学等多组学联合分析纳秒脉冲电场对干细胞的影响，确认潜在的关键因子。
 - B. 外泌体含量与内容物对于干细胞成骨分化效果的作用关系。
 - C. 经纳秒脉冲电场刺激后，在细胞水平及外泌体水平，验证关键因子的表达水平。
 - D. 探究IGFBP5对干细胞成骨分化水平的影响。
 - E. 外泌体内容物的组学探究。

- 3) 探究DNA去甲基化在纳秒脉冲电场调控外泌体分泌的作用机制
- A. 外泌体分泌量与DNA去甲基化之间的量化关系。
- B. DNA去甲基化对外泌体内容物的影响及关键调控因子（IGFBP5）。
- C. 纳秒脉冲电场对DNA甲基化的影响机制。
- D. 过表达DNMT1对nsPEFs介导的外泌体分泌的影响。

(2) 项目主要创新点:

- (1) 通过高通量筛选分析及验证, 本项目系统解析纳秒脉冲电场对于骨髓间充质干细胞成骨分化的调控作用, 为电磁场调控干细胞命运方面提供一定的机理解释。
- (2) 本项目系统探究了外泌体、甲基化等在干细胞成骨分化的过程中的作用, 为干细胞分化的调控机制提供了一定的解释。
- (3) 本项目证实纳秒脉冲电场促进间充质干细胞成骨分化的作用并明晰机理, 为骨质疏松的治疗提供可能的策略。

(3) 项目实施完成时的考核指标 (包括技术指标、社会效益等):

①技术指标

确定纳秒脉冲电场对于干细胞成骨分化的作用及对骨缺损修复的作用, 明确外泌体、IGFBP5、甲基化在其中的调控机制, 发表论文1-2篇。

②社会效益

本项目探究了纳秒脉冲电场调控干细胞修复骨缺损的效果及机制, 为骨质疏松症等疾病的治疗提供了新的思路, 对纳秒脉冲电场应用于干细胞成骨分化方面有一定的推广作用, 对医院干细胞相关学科的建设起到了一定的贡献, 协助培养研究生两名。

(4) 人才培养

预计项目完成时: 新完成培养 0 人。其中: 博士 0 人, 研究生 0 人, 本科 0 人, 其它 0 人。

5. 项目实施进度安排

2022年07月-2023年06月

1) 细胞水平多组学分析。2) 通过外泌体蛋白质组学筛选关键因子。3) 探究nsPEFs对外泌体分泌的影响。

2023年06月-2024年06月

1) 探究关键因子在nsPEFs促干细胞成骨分化中的作用效果。2) 探究DNA甲基化水平。3) 体内验证

4) 分析信号通路

2024年07月-2025年06月

1) 探究下游作用机制。2) 探究nsPEFs对DNA甲基化水平的作用。

6. 项目预期成果形态

结题验收时本项目新获知识产权情况: 授权发明专利 0 项、

授权实用新型专利 0 项、申请发明专利 0 项、
申请实用新型专利 0 项、 获得软件著作权 0 项、
发表国内论文 0 项、 国外论文 1 项、
制订技术标准 0 项、 出版专著 0 项、
牵头或参与专家共识、指南 0 项。

7. 项目预算

项目预算表

单位：万元

序号	预算科目名称	预算经费
1	一、经费支出	10
2	（一）直接费用	10
3	1、设备费	0
4	（1）购置设备费	0
5	（2）试制设备费	0
6	（3）设备改造与租赁费	0
7	2、材料费	7
8	3、测试化验加工费	2
9	4、燃料动力费	0
10	5、会议、差旅、国际合作交流费	0.4
11	6、出版/文献/信息传播/知识产权事务费	0.3
12	7、劳务费	0
13	8、专家咨询费	0.3
14	9、其他支出（含项目组人员工资）	0
15	（二）间接费用	0
16	1、管理费用	0
17	2、绩效支出	0
18	二、经费来源	10
19	主管部门配套经费	0
20	承担单位自筹经费	10
21	其他经费来源	0

二、各方的权利义务

第一条 缔约各方均应共同遵守国家、省、市有关科技计划与经费管理的规定，严格遵守并认真履行本合同的各项条款。

第二条 乙方应按合同约定，在项目实施完成后验收时向甲方如实提供项目实施有关经费的合同履行情况。合同履行期间，甲方有权直接组织或委托丙方检查、监督乙方对本合同的履行情况。乙方完成项目研究开发任务后，由甲方负责进行验收。

第三条 乙方应严格履行合同义务，使用项目经费应按照合同约定的支出范围执行，保证专款专用，并实行独立核算，严禁弄虚作假、截留和挪用项目经费等违反财经纪律的行为；按甲方要求报告工作进展情况和重大问题。

第四条 丙方应督促项目负责人报告年度执行情况；协助科技局对项目执行情况进行检查或评估；督促项目负责人申请知识产权和进行科技成果登记；协助科技行政部门协调有关问题。

第五条 甲、乙、丙各方对项目合同及其他技术资料负有保密责任。本项目研究取得的技术成果，其知识产权归属及成果转化，按国家和本省的有关规定执行。上述技术成果涉及国家利益的，乙方有偿转让之前，应经过甲方的审查批准；涉及国家机密的，按国家《保密法》有关规定执行。

三、违约责任

第六条 乙方不履行合同内容，导致验收工作延误的，不再拨付科研经费。

第七条 因乙方原因，导致研究开发工作未能达到合同约定指标的，不再拨付科研经费。

第八条 乙方无正当理由未履行合同时，甲方有权停止项目实施，由此造成的经济损失由违约方承担。

第九条 乙方违反经费使用规定或经甲方检查确认计划进度不符合合同约定

的，甲方有权停止项目实施；情节严重的，甲方有权终止合同。

第十条 乙方因不可抗力不能履行合同义务时，提出申请，可终止项目实施，免除违约责任，但应及时通知甲、丙方，并在合理的期限内出具因不可抗力导致合同不能履行的证明。

第十一条 乙方违规使用科研经费或弄虚作假的，甲方在三年内不受理该负责人和承担单位项目申报；情节严重的，将追究相关责任。

四、合同变更、解除和争议解决

第十二条 合同的变更或解除，须经缔约各方协商一致，签署书面文件，并作为本合同的组成部分。

第十三条 乙方逾期半年不履行合同规定的义务，甲方有权解除合同，并追究违约责任。

第十四条 合同一方发生合并、分立或更名时，由变更后的单位继受或分别继受变更一方在合同中的权利义务。

第十五条 合同在履行过程中发生争议的，缔约各方应通过友好协商的方式解决。如协商不成时，缔约各方有权向人民法院起诉或仲裁机构申请仲裁，但在有关司法、仲裁结果生效之前，乙方有义务按照甲方要求继续履行或终止履行本合同。

五、附则

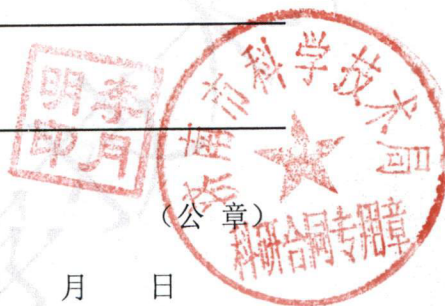
第十六条 有关合同的未尽事宜，按照国家、省有关科技计划与经费管理的规定执行。

第十七条 本合同经签约各方签字盖章后生效，合同文本一式五份，甲方存三份（并电子版一份），乙方存一份，丙方存一份。

第十八条 本合同由甲方负责解释。

甲方（委托单位）：_____

法人或委托代表（签名）：_____



(公章)

_____年 月 日

乙方（承担单位）：_____

法人代表（签名）：_____

项目负责人（签名）：_____

开户银行与行号：_____

银行帐号：_____

(公章)

_____年 月 日

协作单位（签字、加章）

丙方（归口管理单位）：_____

单位负责人（签名）：_____

(公章)

_____年 月 日

项目预算表

单位：万元

序号	预算科目名称	预算经费
1	一、经费支出	10
2	（一）直接费用	10
3	1、设备费	0
4	（1）购置设备费	0
5	（2）试制设备费	0
6	（3）设备改造与租赁费	0
7	2、材料费	7
8	3、测试化验加工费	2
9	4、燃料动力费	0
10	5、会议、差旅、国际合作交流费	0.4
11	6、出版/文献/信息传播/知识产权事务费	0.3
12	7、劳务费	0
13	8、专家咨询费	0.3
14	9、其他支出（含项目组人员工资）	0
15	（二）间接费用	0
16	1、管理费用	0
17	2、绩效支出	0
18	二、经费来源	10
19	主管部门配套经费	0
20	承担单位自筹经费	10
21	其他经费来源	0



国家自然科学基金资助项目批准通知

(包干制项目)

宁通 先生/女士:

根据《国家自然科学基金条例》、相关项目管理办法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)决定资助您申请的项目。项目批准号: 32201013, 项目名称: 纳秒脉冲电场调控外泌体分泌促进BMSCs成骨分化的作用及机制研究, 资助经费: 30.00万元, 项目起止年月: 2023年01月至 2025年12月, 有关项目的评审意见及修改意见附后。

请您尽快登录科学基金网络信息系统(<https://isisn.nsfc.gov.cn>), **认真阅读《国家自然科学基金资助项目计划书填报说明》并按要求填写《国家自然科学基金资助项目计划书》(以下简称计划书)**。对于有修改意见的项目,请您按修改意见及时调整计划书相关内容;如您对修改意见有异议,须在电子版计划书报送截止日期前向相关科学处提出。

请您将电子版计划书通过科学基金网络信息系统(<https://isisn.nsfc.gov.cn>)提交,由依托单位审核后提交至自然科学基金委。自然科学基金委审核未通过者,将退回的电子版计划书修改后再行提交;审核通过者,打印纸质版计划书(一式两份,双面打印)并在项目负责人承诺栏签字,由依托单位在承诺栏加盖依托单位公章,且将申请书纸质签字盖章页订在其中一份计划书之后,一并报送至自然科学基金委项目材料接收工作组。纸质版计划书应当保证与审核通过的电子版计划书内容一致。**自然科学基金委将对申请书纸质签字盖章页进行审核,对存在问题的,允许依托单位进行一次修改或补齐。**

向自然科学基金委提交电子版计划书、报送纸质版计划书并补交申请书纸质签字盖章页截止时间节点如下:

1. **2022年10月8日16点:** 提交电子版计划书的截止时间;
2. **2022年10月14日16点:** 提交修改后电子版计划书的截止时间;
3. **2022年10月19日:** 报送纸质版计划书(一式两份,其中一份包含申请书纸质签字盖章页)的截止时间。
4. **2022年10月28日:** 报送修改后的申请书纸质签字盖章页的截止时间。

请按照以上规定及时提交电子版计划书，并报送纸质版计划书和申请书纸质签字盖章页，逾期不报计划书或申请书纸质签字盖章页且未说明理由的，视为自动放弃资助；未按要求修改或逾期提交申请书纸质签字盖章页者，将视情况给予暂缓拨付经费等处理。

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

2022年9月7日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	32201013	项目负责人	宁通	申请代码1	C0503
项目名称	纳秒脉冲电场调控外泌体分泌促进BMSCs成骨分化的作用及机制研究				
资助类别	青年科学基金项目	亚类说明			
附注说明					
依托单位	山东大学				
直接费用	30.00 万元	起止年月	2023年01月 至 2025年12月		
通讯评审意见： <1>具体评价意见： 一、该申请项目的研究思想或方案是否具有新颖性和独特性？请详细阐述判断理由。 骨质疏松是伴随衰老的影响生命健康的重要问题。该项目能结合生物物理手段，从刺激外泌体角度，研究纳秒脉冲电场调控外泌体分泌促进BMSCs成骨分化的作用及机制，具有一定的新颖性和独特性 二、请评述申请项目所关注问题的科学价值以及对相关前沿领域的潜在贡献。 该项目利用纳秒脉冲电场，较传统脉冲电场具有一定新颖性，可以带来对纳秒脉冲电场调控干细胞促进成骨分化的新的认识。申请者利于了多组学手段，前期发现了纳秒脉冲电场作用的一些靶标和外泌体分泌改变，从甲基化调控等方面揭示对外泌体分泌促进BMSCs成骨分化的作用及机制，比较前沿。 三、请评述申请人的创新潜力与研究方案的可行性。 申请人在干细胞研究方面有较好基础和科研训练，发表了相关论文。该项目中研究内容和方案翔实、清晰可行，项目前期研究基础较好，将生物物理手段 与生物学问题紧密结合。 四、其他建议 <2>具体评价意见： 一、该申请项目的研究思想或方案是否具有新颖性和独特性？请详细阐述判断理由。 申请人关于纳秒脉冲电场可能通过调控外泌体分泌，改善细胞微环境，促进骨髓间充质干细胞（BMSCs）成骨分化的推论基于其预实验，具有一定的新意。 二、请评述申请项目所关注问题的科学价值以及对相关前沿领域的潜在贡献。 如果申请人的工作确认外泌体在这一过程中的作用还是一项较为新颖的工作，前提是如何排除其他因素的影响，因为很多因子可以影响外泌体的产生。 三、请评述申请人的创新潜力与研究方案的可行性。 在方案上要确定出纳秒脉冲电场对外泌体产生的作用，包括与物理参数的关系。建议去掉内容1 的动物实验和内容2的“多组学联合分析纳秒脉冲电场对干细胞的影响，确认潜在的关键因子”等内容，集中在外泌体含量与内容物对于干细胞成骨分化效果的作用关系。研究内容3对于青年基金也多了，建议后续考虑 四、其他建议 无 <3>具体评价意见： 一、该申请项目的研究思想或方案是否具有新颖性和独特性？请详细阐述判断理由。 申请人前期研究发现了纳秒脉冲电场nsPEFs能促进骨髓间充质干细胞BMSCs的成骨分化，并发现nsPEFs促进BMSCs的外泌体生成，此外泌体处理BMSCs能够促进成骨分化，提示nsPEFs是通过调控外泌体的内含物与分泌来发挥促成骨功能的。初步的多组学实验发现胰岛素样生长因子结					

合蛋白5 IGFBP5,可能起到关键作用,其中IGFBP5的表达可能受到DNA甲基化的调控。本课题以物理手段nsPEFs来促进成骨分化,并设计了以外泌体为研究对象的实验方案,具有一定的原创性,对治疗骨质疏松、骨折后愈合的临床治疗具有一定的实用意义。

二、请评述申请项目所关注问题的科学价值以及对相关前沿领域的潜在贡献。

物理因素,特别是电场调控干细胞分化的作用与相关机制研究一直是研究的热点问题,与传统脉冲电场相比,nsPEFs的脉宽为纳米级,场强可达千伏/厘米级别,生物学效应明显,具有一定的临床应用价值,符合“聚焦前沿、独辟蹊径”的科学问题属性。通过研究nsPEFs促进BMSCs成骨分化的机制,可能进一步提升nsPEFs对骨质疏松等疾病的治疗效果。

三、请评述申请人的创新潜力与研究方案的可行性。

申报书研究意义阐述明确、研究内容完整,研究方案层层递进,首先采用多组学高通量筛选,试图发现外泌体在nsPEFs促进BMSCs成骨分化中的关键分子,其次研究该分子的具体调控机制,最后研究DNA的甲基化状态在调控成骨分化的作用。本项目实验设计完备,研究目的明确,申请人对nsPEFs有较长的研究时间,熟悉了解相关的实验技术,依托单位和实验室有支持本项目完成的必须设备条件。

四、其他建议

作为青年科学基金项目,建议研究内容应该进一步精炼,围绕关键的信号分子进行研究,研究面不宜过大,如外泌体内miRNA是否可以不研究,而是重点关注蛋白质的调控作用。此外,研究基础已经部分完成了本项目的核心内容,剩下的研究主要是反向验证和完善数据了,特别是其中调控基因表达的DNA甲基化机制已经发表了,但该机制的特异性不高,DNA甲基化的变化可能会影响众多基因的表达水平。申请人应该从研究基础出发,提出新的nsPEFs通过调控外泌体促BMSCs成骨分化的科学假说并进行证实。

<4>具体评价意见:

一、该申请项目的研究思想或方案是否具有新颖性和独特性?请详细阐述判断理由。

申请者前期研究发现纳秒脉冲电场可能通过DNA去甲基化调控外泌体分泌,提升外泌体内容物中IGFBP5的表达水平,以促进干细胞成骨分化。该研究旨在探究外泌体内容物对纳秒脉冲电场促进干细胞成骨分化的影响,IGFBP5因子的作用,及DNA去甲基化在纳秒脉冲电场调控外泌体分泌中的作用及机制。有一定的创新性

二、请评述申请项目所关注问题的科学价值以及对相关前沿领域的潜在贡献。

三、请评述申请人的创新潜力与研究方案的可行性。

研究方案可行。

四、其他建议

<5>具体评价意见:

一、该申请项目的研究思想或方案是否具有新颖性和独特性?请详细阐述判断理由。

该申请书以干细胞成骨分化为研究对象,采用纳秒脉冲电场作为纳秒级的高压电场发挥其生物学校应,对治疗骨质疏松症和骨修复都具有很好的研究意义。电场调控干细胞分化等是物理因子促进生物组织修复的前沿热点,鉴于传统脉冲电场促进间充质干细胞成骨分化效率低,不利于机制探讨等原因。针对这一科学问题,拟利用近年来在肿瘤治疗中肿瘤治疗领域兴起的nsPEFs技术,借助nsPEFs对细胞的生物学效应,研究nsPEFs促进间充质干细胞成骨分化的作用机制和作用干细胞分化提供理论支持。由此可见,其具有很好的独创性和新颖性。

二、请评述申请项目所关注问题的科学价值以及对相关前沿领域的潜在贡献。

该申请书聚焦的科学问题,就是纳秒脉冲电场调控外泌体分泌促进BMSCs成骨分化。研究内容比较明确,技术路线比较清晰,具有很好的科学性,对临床骨骼疏松和修复疾病有很强的理论研究价值和实验的实践性,也比较跟踪该领域的前沿问题,纳秒脉冲电场可能通过减低关键IGFBP5基因启动子区域的DNA甲基化水平,进而上调成骨细胞相关基因IGFBP5的表达,使其富集在外泌体中,随着外泌体的释放和被吸收,促进周围成骨分化。这一学说若能得到成立,有助于在该领域建立新的成骨分化学说,因此,具有很好的理论研究前景。

三、请评述申请人的创新潜力与研究方案的可行性。

申请人设计的技术方案比较可行,具有很好的研究基础,阐述的关键科学问题比较准确,将细胞实验与动物实验相结合,具有很好的研究基础,还有不错的科研计划和工作条件,尽管没有

完成过大的科研项目，作为青年基金项目，还是很有培养潜力。

四、其他建议

对于动物实验，如何确保每只实验动物的骨质疏松模型的一致性？就是这个问题，在研究中如何做到？

修改意见：

生命科学部

2022年9月7日

山东省自然科学基金青年项目
资 助 项 目 立 项 任 务 书

项目 基本 信息	项目名称	纳秒脉冲电场通过调控干细胞去甲基化促进 ASCs 成骨分化的作用及机制研究				
	项目(立项)编号	ZR2021QH275		项目类别	青年基金	
	执行期限	2022.1-2024.12		资助经费 (万元)	15	
	学科分类	骨、关节、软组织损伤与修复		学科代码	H0605	
项目 承担 人 信息	姓名	宁通	性别	男	学位	博士
	电子邮箱					
	单位名称	山东大学		专业技术 职务	助理研究员	
	所在单位(院系)	第二医院		主管部门	山东大学	
	所在省级以上重点实验室					
需呈交科技报告（篇）						
年度进展报告（必须填，至少为 1）			最终(技术)报告(必须填，一般为 1)			
1			1			
注：严格按照科技报告的有关规定呈交科技报告。项目执行中，年度或中期审核前应呈交进展报告；项目完成后三个月内、开展验收前，须呈交最终（技术）报告。未完成科技报告任务的，项目不予结题。						
山东省自然科学基金青年项目资助经费试行包干制管理，资助经费不再区分直接费用和间接费用，为原直接费用和间接费用之和。项目负责人需承诺：本人接受山东省自然科学基金的资助，并将严格遵守山东省自然科学基金资助项目和经费管理的各项规定，遵守科研诚信和科研伦理规范，认真开展科学研究，按照项目申请书中的内容完成各项指标。按时报送有关材料，及时报告重大变动情况，对资助项目发表的论著和取得的科研成果按规定进行标注。如违背上述承诺，本人愿接受山东省自然科学基金委员会和省科技厅等相关部门做出的各项处理决定。						
项目负责人签字 2021 年 12 月 21 日						
依托单位审核意见			山东省自然科学基金委员会审查意见			
 依托单位（公章） 2021 年 12 月 22 日			 （公章） 2021 年 12 月 21 日			

（正反面打印，一式三份）

山东省自然科学基金委员会办公室 2021 年制