关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

冯娟　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：81771271，项目名称：长链非编码RNA H19促进脑缺血再灌注损伤的机制研究，直接费用：54.00万元，项目起止年月：2018年01月至 2021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**2017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**2017年9月18日16点**；

3、报送计划书纸质版截止时间为**2017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表

国家自然科学基金委员会

医学科学部

2017年8月17日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81771271	项目负责人	冯娟	申请代码1	H0906
项目名称	长链非编码RNA H19促进脑缺血再灌注损伤的机制研究				
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	中国医科大学				
直接费用	54.00 万元		起止年月	2018年01月 至 2021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
本项目主要研究内容：（1）构建 SH-SY5Y 细胞系和 BV2 细胞系氧糖剥离/再灌注模型（OGD/R），探索 lncRNA H19 对神经元自噬激活和小胶质细胞炎症反应的作用；（2）在 SH-SY5Y 细胞系和 BV2 细胞系中探究 lncRNA H19 是否竞争性抑制 miR-200b 的表达 ；（3）在 SH-SY5Y 细胞系和 BV2 细胞系 OGD/R 模型中探究 lncRNA H19 是否通过抑制 miR-200b 的表达调控 Atg12 和 TLR4 相关因子表达；（4）在SH-SY5Y细胞系和 BV2 细胞 OGD/R 模型中分别探究H19/miR-200b/Atg12 和 H19/miR-200b/TLR4 信号通路在神经元自噬和小胶质细胞炎症反应中的调控作用，从而明确 lncRNA H19 在缺血再灌注损伤中的作用机制；（5）构建大鼠脑缺血再灌注损伤模型，在体内实验中研究 lncRNA H19 对神经元自噬和小胶质细胞极化的调控作用，及其对 miR-200b，Atg12，自噬相关因子和 TLR4 通路相关因子的调节作用。
本项目提出的科学问题：（1）本课题旨在探究 lncRNA H19 是否参与调控缺血性脑卒中过程中神经元自噬及小胶质细胞极化过程。（2）探索 lncRNA H19 是否通过发挥竞争性内源 RNA 的作用抑制 miR-200b 的表达参与脑缺血再灌注损伤的发生机制。（3）验证 lncRNA H19 是否能够通过 lncRNA H19/miR-200b/Atg12 和 lncRNA H19/miR-200b/TLR4 信号通路对神经元自噬和小胶质细胞炎症反应有调控作用。

二、具体意见
（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义
本项目的预期结果：构建脑缺血动物模型，证实 lncR
A H19 对缺血再灌注损伤后神经元过度自噬和小胶质细胞炎症反应有促进作用，验证 lncRNA H19 能作为 ceRNA 竞争性抑制 miR-200b 的表达，且 miR-200b是缺血再灌注损伤发生机制的关键调控因子，阐明 H19 能通过 lncRNA H19/miR-200b/Atg12 信号通路调控氧糖剥离再灌注后神经元自噬激活，明确 H19 能通过 lncRNA H19/miR-200b/TLR4 信号通路调控氧糖剥离再灌注后小胶质细胞的极化和炎症反应。本研究结果具有一定的科学意义。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性
本项目的创新之处：（1）我们课题组首次发现 lncRNA H19 表达水平与缺血性脑卒中的病情呈正相关，并能通过激活神经元自噬和小胶质细胞 M1 型极化而诱导缺血再灌注损伤。并首次提出 H19 能调控神经元过度自噬及小胶质细胞炎症反应，为缺血再灌注损伤的表观遗传调控机制研究提供新思路。（2）有研究通过 miR
A 微阵列芯片筛查发现 miR-200b 在大动脉粥样硬化型卒中患者血清及脑缺血模型大鼠皮质中均呈显著低表达，提示 miR-200b 与缺血性脑卒中的发病密切相关，但其参与的信号通路及分子机制尚不明确。该课题首次将 miR-200b 与 lncRNA H19 相联系，探究其是否为 H19 调控缺血再灌注损伤机制的关键因子。（3）在肿瘤方面研究中，lncRNA H19 发挥调控作用的主要机制是作为 ceRNAs竞争性抑制 miRNAs 并调控其靶基因表达。然而该机制是否在中枢神经系统中起作用，尤其是否参与缺血性脑卒中病理机制尚不可知。课题组首次提出 H19能通过竞争抑制 miR-200b 而调控缺血再灌注诱导的神经元自噬和小胶质细胞炎症反应这一假说。
提出的科学问题明确，具有一定的创新性。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线
方法可行。

（四） 申请人的研究能力和研究条件
具备研究条件。有前期预实验基础，人员配备基本合理，课题组成员具备完成各项工作的基本技能

（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
采用体内外脑缺血的动物模型（大鼠），研究长链非编码RNA（IncRNA H19）缺血性脑再灌注损伤中的病理作用及其机制。
科学问题：IncRNA H19在缺血性脑损伤中神经元自噬和小胶质细胞激活中具有主要作用，机制与抑制miR-200b有关。

二、具体意见
（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义
本研究是在作者前期工作基础上提出的假说，本项目也有前期工作，预期结果可信。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性
本课题科学问题及假说明确，有关lncRNA-H19在缺血再灌注后神经细胞自噬及小胶质细胞炎症反应方面的研究目前较少，本课题具有一定的创新性。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线
研究内容、方案总体设计合理，技术路线清晰，涉及的方法技术可行，始终围绕课题立项依据所提出的科学问题；
有较多前期实验结果支持。

（四） 申请人的研究能力和研究条件
课题申请者长期脑血管病基础研究工作，具有一定的学术背景和研究工作基础，并已在申请领域发表数篇高质量SCI论文；所在单位能够提供实验所需设备设施，能够保障课题的完成。

（五） 其它意见或修改建议
研究内容部分可精简，研究方案应围绕研究内容具体阐述实验如何开展，需层次分明，而非相关实验方法描述，建议申请人完善。

<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
本项目研究长链非编码RNA H19促进脑缺血再灌注损伤的机制

二、具体意见
（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义
项目具有的科学和临床研究意义。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性
课题关键科学问题提炼比较准确。该项目具有创新性和探索性。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线
技术路线尚可，有可行性

（四） 申请人的研究能力和研究条件
申请人及课题组成员有从事脑缺血研究的相关科研的经历及背景，具备开展相关研究的工作条件。

（五） 其它意见或修改建议

修改意见：

医学科学部

2017年8月17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

马燕　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：81801710，项目名称：应用剪切波弹性及光散射断层成像评价HIF-1α/TWIST1通路在乳腺癌新辅助化疗后耐药中的作用，直接费用：21.00万元，项目起止年月：2019年01月至 2021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。

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**2018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**2018年9月18日16点**；

3、报送计划书纸质版截止时间为**2018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表

国家自然科学基金委员会

医学科学部

2018年8月16日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81801710	项目负责人	马燕	申请代码1	H1805
项目名称	应用剪切波弹性及光散射断层成像评价HIF-1α/TWIST1通路在乳腺癌新辅助化疗后耐药中的作用				
资助类别	青年科学基金项目		亚类说明		
附注说明					
依托单位	中国医科大学				
直接费用	21.00 万元		起止年月	2019年01月 至 2021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

乳腺癌新辅助治疗后病理反应性是评估治疗效果的最终标准，需要获得病理组织完成评估，因此有滞后性。超声作为影像技术在乳腺癌发现和诊断方面有一定价值，新的超声技术在新辅助治疗效果的评估已经成为研究的热点之一

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

本研究拟通过乳腺癌患者组织标本研究乳腺癌基质硬度、氧饱和度与HIF-1α/TWIST1表达的关联性

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

利用乳腺癌原位移植裸鼠模型，通过透明质酸酶降低乳腺癌基质硬度及抑制HIF-1α表达从而逆转高基质硬度介导新辅助化疗后耐药，同时在乳腺癌细胞模型中，研究TWIST1/ITGB1通路介导乳腺癌细胞对NAC药物耐药的多种分子生物学机制，探索超声弹性技术预测疗效的方法。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

研究选题创新，设计合理，方法先进，预期结果明确。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

研究团队具有咋工作基础和完成研究的能力

（五） 其它意见或修改建议

研究经费预算合理。

〈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

研究内容：

该项目前期发现NAC前硬度越高，越容易发生耐药，且与含氧量负相关，且前期发现HIF-1α和TWIST1表达相关，因此提出利用超声新技术预测新辅助化疗反应，并探讨基质硬度-HIF-1α-TWIST1活化相关通路，为阐明新辅助化疗耐药相关机制提供依据。

科学问题：

针对前期发现治疗前病灶硬度与耐药、含氧量以及HIF-1α和TWIST1表达的相关性，申请者提出了“高基质硬度-高间质渗透压-组织低灌注-乏氧-HIF-1a/TWIST1活化”的科学假设

二、具体意见
（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义
该项目指出，对NAC后病理反应的预测对于乳腺癌的治疗有重要意义，因此该项目拟利用SWE，光散射成像预测NAC后病理反应，并在分子生物学方面加以说明。
该项目前期发现NAC前硬度越高，越容易发生耐药，且与含氧量负相关，且前期发现HIF-1α和TWIST1表达相关，因此提出利用超声新技术预测新辅助化疗反应，并探讨基质硬度-HIF-1α-TWIST1活化相关通路，为阐明新辅助化疗耐药相关机制提供依据。
研究具有较高的科学价值。
但该项目实验方面侧重于相关机制探讨，如进一步完善预测方面的研究，将更有临床意义。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性
本项目拟使用弹性成像和光散射断层成像技术预测新辅助化疗疗效，并基于前期基础和两项技术阐明其相关机制，并从实验假说方面对其进行证明，具有较好的创新性
但在机制探讨方面，作者对研究现状描述欠清晰，思路欠严谨。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线
1.该研究方案较为详细严谨，从选取病人和小鼠两个角度展开实验，如顺利进行，有较大可能达成实验目的
2.技术路线和研究方案有较好的对应性
3.研究内容较多，体量较大，需注意能否在按时内完成研究目标
4.申请者纳入2019-2020年底入院患者，并进行6个周期的化疗，需注意实验完成时间

（四） 申请人的研究能力和研究条件
申请者和研究队伍具有较好的研究基础，并发表相关文章，申请者具有一定临床及动物实验的能力。预实验前期已证实相关蛋白表达升高，但两者是否有关联，能否保证申请者后续假说的进一步验证尚不具有说服性
经费预算基本合理

（五） 其它意见或修改建议
无

<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
申请者拟通过乳腺癌患者组织标本研究乳腺癌基质硬度、氧饱和度与HIF-1α/TWIST1表达的关联性；在裸鼠乳腺癌原位移植模型中，通过透明质酸酶降低乳腺癌基质硬度及抑制HIF-1α表达从而逆转高基质硬度介导新辅助化疗后耐药，同时在乳腺癌细胞模型中，研究TWIST1/ITGB1通路介导乳腺癌细胞对NAC药物耐药的多种分子生物学机制。

二、具体意见
（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义
申请者拟通过乳腺癌患者组织标本研究乳腺癌基质硬度、氧饱和度与HIF-1α/TWIST1表达的关联性；并通过实验
研究TWIST1/ITGB1通路介导乳腺癌细胞对NAC药物耐药的多种分子生物学机制。
选题具有较好的科学价值和意义

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性
申请者拟研究乳腺癌基质硬度、氧饱和度与HIF-1α/TWIST1表达的关联性，科学问题明确，有一定的创新性。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线
研究方案具有可行性，但剪切波弹性成像和光散射成像的影响因素较多，如何做好质控论述不足

（四） 申请人的研究能力和研究条件
申请人具有相应的临床经验及科研基础，但相比而言，略显薄弱。

（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
申请者建立了“高基质硬度-高间质渗透压-组织低灌注-乏氧-HIF-1α/TWIST1活化”这一全新工作假说，申请者前期发现HIF-1α和TWIST1的表达存在相关性。因此，申请者拟通过乳腺癌患者组织标本研究乳腺癌基质硬度、氧饱和度与HIF-1α/TWIST1表达的关联性；在裸鼠乳腺癌原位移植模型中，通过透明质酸酶降低乳腺癌基质硬度及抑制HIF-1α表达从而逆转高基质硬度介导新辅助化疗后耐药，同时在乳腺癌细胞模型中，研究TWIST1/ITGB1通路介导乳腺癌细胞对NAC药物耐药的多种分子生物学机制。

二、具体意见
（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义
预期研究结果：
1. 在人体乳腺癌标本中，明确观察到乳腺癌新辅助耐药患者组织中存在HIF-1α/TWIST1 /ITGB1 表达上调；SWE 检测的乳腺癌基质硬度与DOT 检测的含氧量存在明显正相关性；基质硬度相关生物学标志物对乳腺癌新辅助化
疗后病理反应性的预测价值，多种生物学标志物较单一标志物对乳腺癌NAC后病理反应性（耐药和pCR）的有更高的预测价值。
2. 在动物模型中，明确在NAC 治疗过程中，可通过降解透明质酸使乳腺癌基质硬度下降，进而抑制不同分子亚型的HIF-1α 表达，并增加不同分子亚型乳腺癌对NAC 的敏感性，降低耐药的发生。
3. 在动物模型中，在不改变基质硬度及氧含量的前提下，抑制HIF-1α/TWIST1表达可提高乳腺癌NAC 后的敏感性，降低耐药发生。同时，明确ITGB1 是HIF-1α/TWIST1 的下游靶点。
4. 在不同分子亚型乳腺癌细胞模型中，TWIST1 可与ITGB1 启动子区DNA 相互作用，促进ITGB1 转录；WIST1/ITGB1 通过调控ABC 转运蛋白家族表达；促进自噬、抗凋亡进而介导乳腺癌对新辅助化疗产生耐药。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性
申请者明确提出了“高基质硬度-高间质渗透压-组织低灌注-乏氧-HIF-1α/TWIST1活化”的研究假说，拟从分子生物学角度阐明超声弹性成像及光散射断层成像预测乳腺癌NAC 反应性信号转导机制。研究TWIST1 作为重要的转录因子调控乳腺癌耐药具体机制，明确TWIST1 通过转录ITGB1 进而促进转运蛋白的表达，增强乳腺癌细胞主动外排化疗药物的能力；增强乳腺癌细胞抗凋亡，上调保护性自噬能力两条途径调控乳腺癌对新辅助化疗耐药。
具有创新性。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线
研究内容包括研究乳腺癌基质硬度与组织含氧量，HIF-1α，TWIST1 和ITGB1 的相关性；及对乳腺癌新辅助化疗病理反应性的预测性价值；研究通过调控乳腺癌基质硬度增加乳腺癌对NAC的敏感性；HIF-1α/TWIST1 通路是高基质硬度所介导NAC 后耐药的下游环节；研究ITGB1 介导乳腺癌新辅助化疗耐药的机制。
研究方案、技术路线合理，科学和可行。

（四） 申请人的研究能力和研究条件
申请人研究超声弹性技术对乳腺癌新辅助化疗的预测作用，申请人前期研究发现在新辅助化疗前，无论是剪切波还是应变力弹性超声评估的肿瘤硬度均与乳腺癌新辅助化疗后的病理反应性相关。申请人在完成博士课题的过程中，已熟练掌握超声影像学评估以及该课题中乳腺癌动物模型、细胞培养，慢病毒转染，Western Blot、荧光定量RT-PCR、免疫沉淀，免疫染色等技术。有较强的研究能力，具备完成该项目的研究条件。

（五） 其它意见或修改建议

〈5〉
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
该项目建立了“高基质硬度-高间质渗透压-组织低灌注-.....”假说，研究其关联性，在裸鼠移植瘤模型中，通过透明基质酸梅的作用逆转高基质酸梅介导新辅助化疗后耐药；在乳腺癌细胞模型中研究其多种分子生物学机制。

二、具体意见
（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

该研究的预期成果具有一定的科学意义及价值。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性
该项目提出的“高基质硬度-高间质渗透压-组织低灌注-.....”的假说明确，立意较为新颖。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线
研究内容较充实，技术路线基本合理。

（四） 申请人的研究能力和研究条件
具有一定的前期研究基础，但研究申请人略缺乏作为项目主持人的工作经验。

（五） 其它意见或修改建议

修改意见:

医学科学部

2018年8月16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

刘治军　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：81801712，项目名称：HER2靶向载HSV-TK基因并具核定位效应的纳米超声造影剂构建及其在胃癌治疗中的应用基础研究，直接费用：21.00万元，项目起止年月：2019年01月至 2021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。

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**2018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**2018年9月18日16点**；

3、报送计划书纸质版截止时间为**2018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表

国家自然科学基金委员会

医学科学部

2018年8月16日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81801712	项目负责人	刘治军	申请代码1	H1805
项目名称	HER2靶向载HSV-TK基因并具核定位效应的纳米超声造影剂构建及其在胃癌治疗中的应用基础研究				
资助类别	青年科学基金项目		亚类说明		
附注说明					
依托单位	中国医科大学				
直接费用	21.00 万元		起止年月	2019年01月 至 2021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

该研究构建HER2靶向载HSV-TK基因并具核定位效应的纳米超声造影剂，通过细胞实验研究其靶向识别转染并对HER2阳性胃癌细胞增殖的抑制作用，建立裸鼠胃癌移植瘤模型、体内成像及分组实验评价其抑瘤作用，并通过生活习性观察，血生化检测，脏器系数计算及组织病理学检查评价该治疗系统的安全性及潜在毒副作用。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

构建 HER2 靶向载 HSV-TK 基因并具核定位效应的纳米超声造影剂；验证该造影剂体外靶向识别并转染杀灭 HER2 阳性胃癌细胞的作用；验证该造影剂借助 UTMD体内治疗HER2阳性胃癌裸鼠移植瘤的疗效， 并获得最适宜的超声辐照参数和造影剂注射浓度。有望为HER2阳性胃癌的治疗策略提供新思路，并为其疗效及应用风险提供理论支撑与实验依据。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

该研究科学问题明确，构建HER2靶向载HSV-TK基因并具核定位效应的纳米超声造影剂，通过细胞实验研究其靶向识别转染并对HER2阳性胃癌细胞增殖的抑制作用，建立裸鼠胃癌移植瘤模型、体内成像及分组实验评价其抑瘤作用，并通过生活习性观察，血生化检测，脏器系数计算及组织病理学检查评价该治疗系统的安全性及潜在毒副作用。目前针对纳米超声造影剂治疗胃癌的研究报道较少，同时该研究组首次使用其前期制备的AGM-CBA作为 HSV-TK 基因的核定位载体，或可为胃癌治疗策略提供新思路。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

该研究内容翔实，技术路线设计合理，逻辑性较强。HSV-TK 自杀基因系统理论成熟可行，该课题组成员在前期工作中已具备所需纳米生物技术，同时具有丰富的临床及基础实验研究经验，依托单位设备齐全。具备了完成该课题必须的工作条件，人员保障，物质保障和理论基础。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

该申请人科研基础扎实，已主持省级科研基金的研究一项，同时在相关研究方向已有文章发表。研究组成员学科背景全面、硬件设备齐全，具备该课题所需的研究设备和条件。

（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

课题针对于自杀基因靶向输送的科学问题，研究了HER2靶向载HSV-TK基因的纳米超声造影剂方法。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

课题的研究价值较好，对未来该方法解决胃癌治疗的临床应用做了非常好的尝试。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性
课题能够结合前期研究基础，提出新的方法并尝试解决临床应用问题，有一定的创新。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线
课题的研究内容明确，技术路线符合研究设想。

（四） 申请人的研究能力和研究条件
前期研究基础很好，相应的实验条件具备。

（五） 其它意见或修改建议
研制的造影剂声特性参数未表述；未来应用时的口服方法如何保障达到动物实验的一致性值得商榷。

<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
本项目通过构建HER2靶向载HSV-TK基因纳米超声造影剂作为基因的靶向载体，借助超声靶向微泡破坏技术和AGM-CBA载体的核定位效应共同提高自杀基因在胃癌细胞内的转染率，最终利用自杀基因的特性功能和旁观者效应杀灭胃癌细胞。对构建的HER2靶向载HSV-TK基因纳米超声造影剂进行理化性质等考察，并优化构建；通过体外实验和裸鼠移植瘤体内实验评价其对HER2阳性胃癌的抑瘤作用，并评估自杀基因的转染效果。

二、具体意见
（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义
此课题欲构建HER2靶向载HSV-TK基因纳米超声造影剂，借助超声靶向微泡破坏技术和AGM-CBA载体的核定位效应提高自杀基因转染率，并通过体外实验和裸鼠移植瘤体内实验评价其对HER2阳性胃癌的抑瘤作用，为HER2阳性胃癌的治疗策略提供新思路，并为其疗效及应用风险提供理论支撑与实验依据。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性
虽然制备HER2靶向微泡已不少见，但通过超声微泡靶向载HSV-TK基因在胃癌方面的诊治研究较少，因此具有一定的创新性。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线
研究思路清晰，方案合理，研究方法及技术路线可行。

（四） 申请人的研究能力和研究条件
申请人及团队有一定的研究基础，分工合理，实验设备及条件可满足实验进行。

（五） 其它意见或修改建议
无

<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
本研究构建HER2 靶向载HSV-TK 基因并具核定位效应的纳米超声造影剂，借助UTMD 技术和AGM-CBA 载体的核定位效应共同提高HSV-TK 自杀基因在胃癌细胞内的转染率，目标利用自杀基因的特性和旁观者效应杀灭HER2 阳性胃癌细胞。

二、具体意见
（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义
本项目预期结果为利用构建的HER2靶向载HSV-TK基因并具核定位效应的纳米超声造影剂，借助UTMD技术体内治疗HER2阳性胃癌。本项目为HER2阳性胃癌的治疗策略提供新思路，并为其疗效及应用风险提供理论支撑与实验依据。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性
本项目对科学问题阐述清晰，具有较高的创新性。利用目前最成熟的肿瘤自杀基因疗法——单

纯疱疹病毒胸苷激酶/更昔洛韦（HSV-TK/GCV）治疗系统，结合前期构建的胍基化SS-PAAs类聚合物（AGM-CBA）作为自杀基因的核定位载体，再利用HER2靶向纳米超声造影剂包裹作为基因的靶向载体，为解决如果安全高效地将自杀基因靶向运输至肿瘤细胞这一科学问题提供新思路。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线
项目逻辑性强，可行性高，可验证其提出的科学问题。

（四） 申请人的研究能力和研究条件
申请人团队具有完成该项目的研究能力及研究条件。

（五） 其它意见或修改建议

修改意见:

医学科学部

2018年8月16日

中国医科大学文件

医大科发〔2016〕12号

中国医科大学关于确定2016年辽宁省教育厅科学研究项目拟立项项目的报告

辽宁省教育厅：

根据《辽宁省教育厅办公室关于使用管理2016年高校基本科研业务费的通知》（辽教办发〔2016〕51号）要求，我校认真组织2016年度辽宁省教育厅科学研究项目的申报评审工作。经个人申请、所在二级单位择优推荐、学校组织专家评审和公示，确定拟立项项目85项，其中：辽宁省教育厅科学技术研究项目60项；辽宁省教育厅人文社会科学研究项目8项；辽宁省教育厅重点实验室基础研究项目17项。

序号	项目编号	学校	项目名称	类别（文/理）	负责人	资助期限	省教育厅资助经费	学校配套经费
13	LK201613	中国医科大学	补体蛋白c1q激活与高血压大鼠血管性认知功能障碍的相关性研究	理	吴彬	3年	3万	2万
14	LK201614	中国医科大学	信号接头蛋白CIN85通过Ras-ERK通路调节食管鳞癌生长及侵袭机制研究	理	张曙光	3年	3万	2万
15	LK201615	中国医科大学	乳腺癌易感基因1调控Nrf2/ARE通路在铝暴露损害认知功能中的作用及机制	理	靳翠红	3年	3万	2万
16	LK201616	中国医科大学	乳腺癌外泌体介导的Yap/E-cadherin途径在肺转移过程中的作用研究	理	王彪	3年	3万	2万
17	LK201617	中国医科大学	在低氧微环境下Notch3对非小细胞肺癌细胞糖代谢的调节作用和机制	理	李春艳	3年	3万	2万
18	LK201618	中国医科大学	噬菌体展示技术筛选大肠癌细胞靶向结合肽的研究	理	于丽凤	3年	3万	2万
19	LK201619	中国医科大学	MicroRNA-891b靶向Cbl-b和Akt1基因调控胰腺癌增殖和转移的作用机制研究	理	董茜	3年	3万	2万
20	LK201620	中国医科大学	研究暴发性肝衰竭并发自发性腹膜炎肠道树突状细胞变化机制	理	刘冬妍	3年	3万	2万
21	LK201621	中国医科大学	剪切波超声弹性成像结合免疫组化对乳腺癌新辅助化疗病理反应性的预测及TWIST1/PI3K/AKT应力信号通路作用的研究	理	马燕	3年	3万	2万
22	LK201622	中国医科大学	Viniferin活化SIRT3/FOXO3通路在鱼藤酮介导的帕金森病模型中作用研究	理	张硕	3年	3万	2万
23	LK201623	中国医科大学	HGF诱导腹膜间皮细胞上皮-间质转化在胃癌腹膜转移中作用的研究	理	姜成钢	3年	3万	2万
24	LK201624	中国医科大学	Kisspeptin在儿童肥胖联合PAES暴露影响男童青春期发育中作用及机制	理	翟玲玲	3年	3万	2万
25	LK201625	中国医科大学	人甲状腺癌中谷氨酰胺代谢模式及作用机制的研究	理	冯晨	3年	3万	2万