

## 关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

杨光 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：

81671279，项目名称：糖皮质激素受体乙酰化在婴儿痉挛症致病过程中的作用，直接费用：57.00万元，项目起止年月：2017年01月至2020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**2016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**2016年9月18日16点**；
- 3、报送计划书纸质版截止时间为**2016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

国家自然科学基金委员会  
医学科学部  
2016年8月17日

## 附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81671279	项目负责人	杨光	申请代码1	H0913
项目名称	糖皮质激素受体乙酰化在婴儿痉挛症致病过程中的作用				
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	中国人民解放军总医院				
直接费用	57.00 万元	起止年月	2017年01月 至 2020年12月		
<p>通讯评审意见：</p> <p>&lt;1&gt;</p> <p>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</p> <p>该项目通过建立婴儿痉挛症大鼠模型，研究Sirt1、HDAC2、CLOCK和褪黑素在糖皮质激素受体乙酰化/去乙酰化过程中的作用，并探讨褪黑素结合ACTH治疗婴儿痉挛症的效果。申请者提出糖皮质激素受体乙酰化可能在婴儿痉挛症致病过程中发挥作用，通过该研究，有望进一步阐明婴儿痉挛症的发病机制，并优化婴儿痉挛症的治疗方案。</p> <p>二、具体意见</p> <p>（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义</p> <p>该项目预期可以揭示婴儿痉挛症大鼠中糖皮质激素受体的乙酰化状态，解析糖皮质激素受体在婴儿痉挛症致病过程中的分子机制，并阐明褪黑素结合ACTH治疗婴儿痉挛症的疗效。通过该研究，有望进一步阐明婴儿痉挛症的发病机制并优化婴儿痉挛症的治疗方案，改善婴儿痉挛症的预后。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>该项目通过建立动物模型，了解婴儿痉挛症大鼠模型的病理学特征和药物治疗的疗效，并利用体外细胞培养模型，解析糖皮质激素受体乙酰化/去乙酰化在婴儿痉挛症致病过程中的分子机制。申请者提出糖皮质激素受体乙酰化可能在婴儿痉挛症致病过程中发挥作用，具有较突出的创新性。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>该项目研究内容翔实，技术路线明晰，前期已成功建立动物模型，所采用的研究方法均为成熟可靠的实验方法，预期可以通过动物模型和体外试验验证糖皮质激素受体乙酰化在婴儿痉挛症致病过程中的作用，在理论基础、前期研究和实验技术方面均具有可行性。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>申请者一直从事婴儿痉挛症致病机理方面的相关研究，有国外学习经历，有很好的细胞生物学、分子生物学和生物化学研究背景，在相关领域发表了多篇SCI论文。已从表观遗传学角度研究婴儿痉挛症发病机制，对相应的调控因子有了初步探索，并已建立了动物模型和下丘脑细胞体外培养体系。前期取得的研究成果，为本项目的顺利完成奠定了一定的基础。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</p> <p>无</p> <p>&lt;2&gt;</p> <p>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</p> <p>目前临床上常用治疗婴儿痉挛症的一线药物主要是ACTH，但其副作用大又易产生抗药性，同时ACTH对婴儿痉挛症作用机制又不十分清楚。针对这些临床和科学问题，该研究拟构建婴儿痉挛症大鼠模型，在该模型上研究ACTH受体在婴儿痉挛症发病中作用，针对上述机制设计相关药研究在该病中的疗效。</p> <p>二、具体意见</p> <p>（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义</p>					

预期研究结果是在构建婴儿痉挛症大鼠模型上揭示糖皮质激素受体乙酰化状态及在婴儿痉挛症致病机制，同时对褪黑素在治疗婴儿痉挛症的疗效探讨。这些研究有重要的临床意义。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性  
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  
构建婴儿痉挛症大鼠模型，研究糖皮质激素受体乙酰化状态、涉及一些生物钟基因在该病发生的关联性和褪黑素在治疗婴儿痉挛症的疗效。根据上述研究内容，设计的研究方案合理，技术路线可行。

（四） 申请人的研究能力和研究条件  
申请人前期一直关注婴儿痉挛症致病机制研究，发表相关研究的文章，有一定的研究基础。所在单位具备完成该项目的条件。

（五） 其它意见或修改建议

<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  
该研究将对婴儿痉挛症大鼠模型的糖皮质激素乙酰化状态进行研究，研究Sirt1、HDAC2、CLOCK和褪黑素在乙酰化过程中的作用，并探讨褪黑素对婴儿痉挛的疗效。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义  
该研究对于阐明乙酰化在婴儿痉挛症中作用有一定价值，并可以阐明ACTH治疗的疗效是否与乙酰化程度有关，对于临床预测ACTH治疗婴儿痉挛有一定的预测作用，有实用价值。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性  
对于褪黑素联合ACTH治疗婴儿痉挛方面有一定的创新性。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线  
研究方案设计具体、可行性强。

（四） 申请人的研究能力和研究条件  
研究团队具备相关的研究基础和研究条件。

（五） 其它意见或修改建议  
无

对研究方案的修改意见：

医学科学部

2016年8月17日

密级：公开

## 科 研 任 务 书

项目名称：儿童癫痫个体化诊疗数据平台的开发与建立

项目编号：2019MBD-004

项目级别：院内项目

项目类型：大数据项目

项目主管/分管部门：解放军总医院

主要承担单位：解放军总医院第一医学中心

项目负责人：杨 光

研究起止时间：2019.12 ~ 2021.12

## 一、研究目的

通过开发和建立儿童癫痫临床资料数据模块及平台，以期实现对儿童期起病的癫痫进行系统研究，探寻其病因及发病机制，实现精准诊断及治疗，探索适合中国儿童的个体化治疗方案，提高我国儿童癫痫的诊治水平和长期预后。

## 二、研究内容及要求

### （一）研究内容

1.建立儿童癫痫入组标准数据库，将既往 0~12 岁癫痫患儿磁共振影像、脑电图、遗传代谢及基因检查结果与临床儿内科病例进行数据匹配整理，建立回顾性研究数据库。

2.建立现有 600 例/年儿童受试数据入库，关联病例信息、MRI、脑电图、基因等多模态信息，提出入组数据标准；建立基于脑电评分的癫痫儿童早期辅助诊断系统。

3.建立癫痫儿童药物干预等治疗方法的疗效评估数据库，提出不同癫痫类型和癫痫综合征最优治疗方案，为临床医生提供选择方案，重点开展 ACTH+硫酸镁治疗为主的婴儿痉挛症数据入库，建立精确干预靶点的自主选择 and 反馈系统。

### （二）具体研究方法

#### 1.建立儿童癫痫临床数据采集平台

搭建大数据平台，将辅助诊断的相关数据整合在一个平台上，包括发病时间、发作类型、发病至治疗时间间隔、院外曾使用抗癫痫药物、院外是否曾行激素（ACTH 或泼尼松）治疗、基因及影像学结果、住院期间接受治疗及疗效情况，既往有无围产期异常、颅脑外伤史、低血糖等癫痫危险因素。同时还可跟踪患者预后、对不同预后如治愈、

好转、复发进行分类管理，通过分析以寻找其共性特征。

## 2.纳入对象

(1) 本研究拟纳入回顾性研究对象 6000 例，由解放军总医院医学伦理委员会审批。同时建立现有 600 例/年癫痫儿童受试数据入库，所有患者均自愿参加，并签署解放军总医院伦理委员会审批的知情同意书。

(2) 纳入标准：年龄 $<12$  岁；结合临床症状和脑电图检查明确诊断为癫痫；能接受抗癫痫药物治疗，药物耐受性好；无磁共振扫描禁忌症，无脑电图检查禁忌。

(3) 排除标准：年龄 $>12$  岁；不能明确诊断为癫痫；无法完成脑电图检查或磁共振扫描检查。

## 3.脑电图后处理及评分

(1) 大数据平台对接脑电图检测系统，对院内脑电图图像进行对应的后处理，自动识别和分割计算，快速精准的测量波幅、电压、节律以及波形，并将计算结果实时反馈给大数据平台，大数据平台启动算法引擎，利用整合的各方数据快速得出预后评估及治疗方案。

(2) 基于医疗分析平台，采用自主研发的软件对脑电图图像进行后处理并进行脑电评分。具体如下：

①节律：根据波形图形的梯度及同步性，计算所占比例，结合脑电图背景最终获得节律评分

② $\delta$  活动：根据波形图形中  $\delta$  波出现的频率予以标记，并计算所占全部波形的比例，得到  $\delta$  活动评分

③电压：根据波形图形中最高波幅电压确定其电压评分。

④尖波和棘波：根据波形图形中尖波及棘波出现频率，得出相应

评分。

⑤附加：如波形图形中有电衰减、爆发抑制、相对标准化或缺乏正常睡眠模式各增加相应评分。

脑电评分主要根据 Kramer 提出的高度失律评分系统（见表 1）和 Mytinger JR 提出的 BASED 评分系统（见表 2）。

表 1. Kramer 高度失律评分系统

项目	评分
A 失节律	
良好的电位梯度和同步性	0
部分形成梯度，具有一些同步性	1
没有梯度，背景有一些同步性	2
混乱，没有梯度，没有同步性	3
B 弥漫性 $\delta$ 活动	
<50%	0
$\geq 50\%$ , <75%	1
$\geq 75\%$ , <100%	2
100%	3
C 电压	
<120 $\mu$ V	0
120~200 $\mu$ V	1
200~500 $\mu$ V	2
>500 $\mu$ V	3
D 棘波和尖波	
无棘波或尖波	0
棘波频率 $\leq 1$ 个/5 秒	1
棘波频率 1 个/5 秒~1 个/秒	2
棘波频率 $\geq 1$ 个/秒	3
E 其他项	
电衰减反应	1
睡眠期爆发抑制	1
缺乏正常睡眠模式	1
相对标准化	1

表 2. BASED 评分(Burden of Amplitudes and Epileptiform Discharges score)

BASED 评分	具体描述
不适用	当使用 5 分钟时段时, 0 级脑电图 (正常) 和 1 级 (任何明确的非癫痫样异常) 不能用于评分
$\leq 2$	<3 个棘波灶, 且无常见的 $\geq 200\mu\text{V}$ 背景慢波
3	多灶棘波<一秒钟的 50%, 且常见的背景慢波 $\geq 200\mu\text{v}$ ; 或无多灶棘波但常见背景慢波 $\geq 200\mu\text{v}$
4 高度失律	多灶棘波<一秒钟的 50%, 且常见的背景慢波 $\geq 200\mu\text{v}$
5 高度失律	多灶棘波 $\geq$ 一秒钟的 50%; 或常见的背景慢波在 2 个或以上双侧脑区 $\geq 300\mu\text{v}$

#### 4.通过脑电评分、MRI 及代谢、基因结果对癫痫患儿进行评估

- (1) 通过临床发作频率及形式对癫痫进行分类及严重程度评估。
- (2) 通过脑电图评分对癫痫严重程度进行评估。
- (3) 通过核磁检查及遗传代谢、基因结果对癫痫病因进行评估。
- (4) 通过发作控制程度对药物治疗效果进行评估。

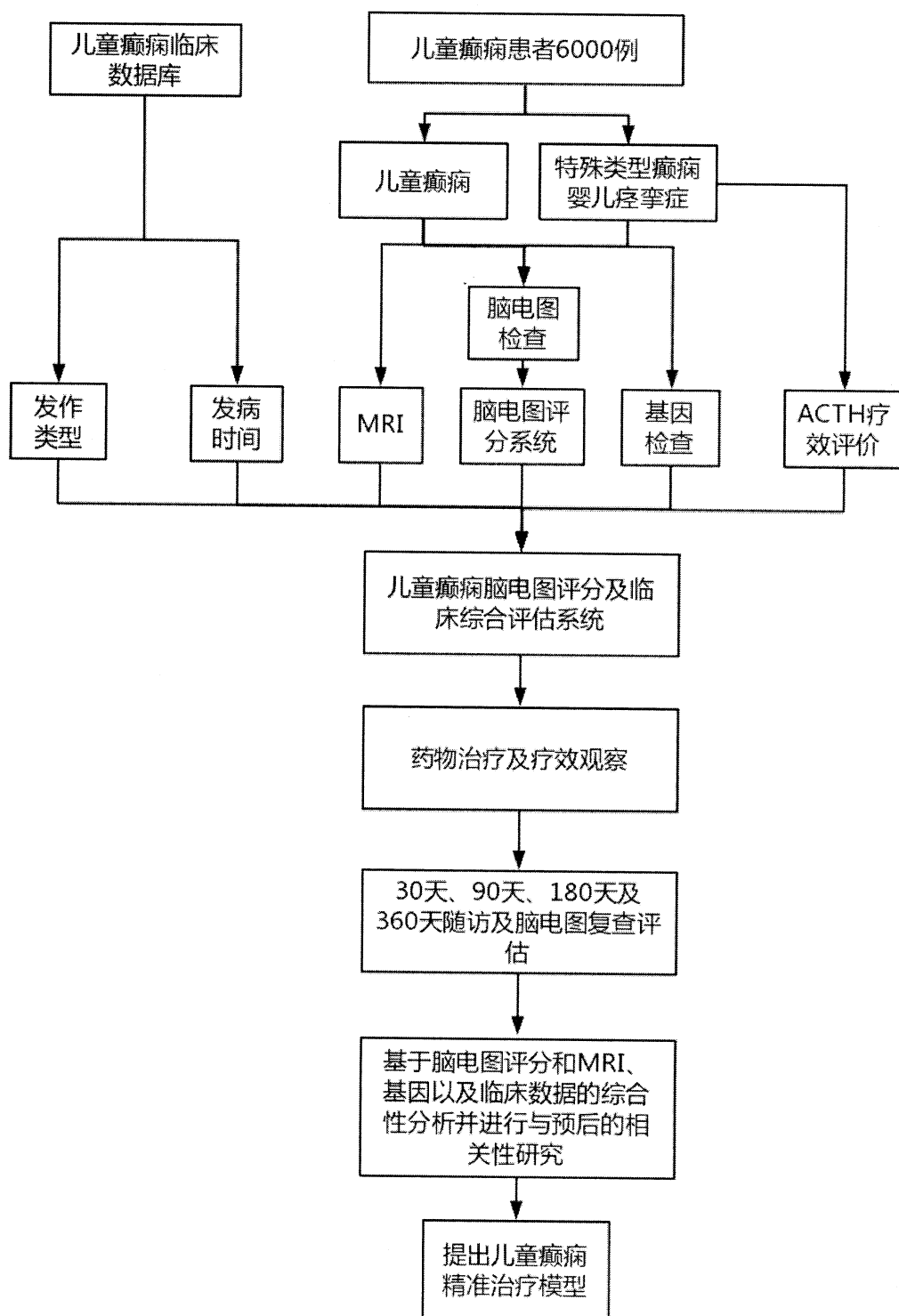
控制: 临床无发作; 改善: 发作较治疗前基线减少 $\geq 50\%$ ; 无效: 发作较治疗前基线减少 $< 50\%$ 或加重。

#### 5.药物治疗及随访研究

针对药物使用情况及临床发作情况进行系统随访研究。评估癫痫患儿的发作频率、严重程度及药物副作用; 评估智力、语言、运动发育情况; 门诊复诊患者均建议每 3、6、12 个月进行脑电图复查, 每 6 个月复查头颅核磁。



### (三) 技术路线



### 三、研究进度

2019.12~2020.02 完成调研和开题评审；建立儿童癫痫临床数据采集平台。

2020.03~2021.03 回顾性纳入已住院儿童癫痫病例数据，并纳入新入组儿童癫痫患者，进行多模态影像检查；建立和完善临床及脑电图、影像、基因数据库资料。

2021.04~2021.09 对前期纳入患者进行随访研究，对纳入研究患者进行定期随访复查，继续对在随访期内发生终点事件的病人进行随访；分析临床疗效、测量数据，完善临床及影像数据库。

2021.10~2021.12 完成研究报告撰写；征求意见，完成报告修改；完成鉴定评审。

### 四、成果形式

（一）通过建立儿童癫痫临床数据采集平台，构建儿童癫痫课题关联数据元素库，预期开发出基于关联数据元素的个体化辅助诊断系统。

（二）撰写论文2~3篇，其中SCI论著1~2篇；申请软件著作权一项；培养硕士研究生1~2名。

（三）参加癫痫领域重要会议1~2次，进行本研究成果推广。

### 五、主要研究与协作单位

主要研究单位：解放军总医院第一医学中心小儿内科。主要负责数据库建立、开发及病例随访。

研制过程中需要进行协作研究或委托开发的，应当依照国家和军队的有关规定，采取招标投标制，择优选择协作单位。

项目组成员组成表

序号	姓名	从事专业	技术职称	主要研究任务	签字
1	杨光	儿科学	主任医师	项目负责、组织协调	杨光
2	邹丽萍	儿科学	主任医师	研究指导	邹丽萍
3	万林	儿科学	博士研究生	影像学评估	万林
4	孙于林	儿科学	硕士研究生	病例入组、数据库建立	孙于林
5	石秀玉	儿科学	副主任医师	疗效评估	石秀玉
6	李志超	儿科学	硕士研究生	预后评估	李志超
7	陈健	儿科学	主治医师	脑电图评估	陈健
8	张顺	儿科学	医师	收集病例	张顺

## 六、研究经费

总预算： 30 万

分年度预算：

2020 年度： 15 万元；

2021 年度： 15 万元；

## 七、其他

本项目的研究成果（整体及部分），其相关知识产权的权属，归解放军总医院所有。

项目承担单位应保证本项目在研究过程中，对国内外知识产权的合法应用。本项目研究签署的各种协议、合同中应明确知识产权应用及其归属。

科研项目经费支出预算表

序号	开支项目	经费开支预算			计费依据	备注
		小计	2020 年	2021 年		
	经费合计	30.0 万	15.0 万	15.0 万		
(一)	设备费	0	0	0		购置或者试制专用仪器设备、样品样机,对现有仪器设备进行升级改造和运行维护,租赁使用外单位仪器设备,以及相关的运输、装卸、安装、调试、场地租用等费用
(二)	材料费	0	0	0		消耗的各种原材料、元器件、试验动(植)物、辅助材料、低值易耗品、成品(含嵌入软件)、半成品、陪试品等,以及相关的运输、装卸、税金、保险、筛选、废品损失和整理等费用
(三)	外部协作费	15.0	7.5	7.5		由于项目承担单位自身技术、工艺和设备等条件限制必须委托外单位进行设计、研究、检测、试制、加工、试验、技术支持和软件开发等而支付的费用
1	癫痫个体化诊疗数据信息智能存储系统	5.0	2.5	2.5	数据库软件的开发、维护费用	
2	癫痫病人基因检测生信分析	10.0	5.0	5.0	癫痫病人基因检测生信分析 1000 元/例 ×100 例=10 万	
(四)	会议、差旅、国际合作与交流费	2.0	1.0	1.0		组织开展学术研讨、咨询、评审以及项目协调等发生的会议费用,以及开展科学实(试)验、科学考察、业务调研、学术交流、国际交流合作等发生的国(境)内外差旅费,外国专家来华和港澳台专家来内地工作费等。总额不超过直接费用的 10%。
1	会议费	1.0	0.5	0.5	参加癫痫领域会议 5 人次, 2000.00 元/(次*人) ×5=1.0 万	
2	差旅费	1.0	0.5	0.5	参加国内学术会议 5 人次, 2000.00 元/(次*人) ×5=1.0 万	

序号	开支项目	经费开支预算			计费依据	备注
		小计	2020 年	2021 年		
(五)	出版、文献、信息传播、知识产权事务费	4.0	2.0	2.0	SCI 版面费 1.0 万/篇×2 篇=2.0 万；翻译、检索、专利及购买专业软件等费用 2.0 万	支付出版印刷费图书费、情报资料费、稿费、翻译费、文献检索费、数据采集费、专用工具软件购买费、专业通信费、专利申请以及其他知识产权事务、使用等费用
(六)	劳务费	4.0	2.0	2.0	无固定工资收入的研究生劳务费，1000 元/人/月×20 个月×2 人=4.0 万元	支付给项目组成员中没有工资收入的研发人员和临时聘用人员、科研辅助人员等的工资性费用，返聘人员的劳务费用，以及社会保险补助等费用
(七)	专家咨询费	0	0	0		按规定标准支付给临时聘请专家的咨询、鉴定、评审等费用
(八)	其他支出	5.0	2.5	2.5	被试人员的交通补助费、脑电图评估协助费等	除上述费用之外的通信租线费、人员被试补助费、技术引进费、随产品交换的专用测试仪器购置费和科研试验产生的补偿费、赔偿费，以及项目研究过程中必要的其他支出

附页 2

建议密级: 绝密 <input type="checkbox"/> 机密 <input type="checkbox"/> 秘密 <input type="checkbox"/> 公开 <input checked="" type="checkbox"/>	
主要承担单位意见	<div style="text-align: right;">  <p>〔盖章〕</p> </div> <p>承办单位: 中国人民解放军总医院第一医学中心 承 办 人: 张 彬</p> <p style="text-align: right;">2020 年 12 月 25 日</p>
项目主管业务部门意见	<div style="text-align: right;">  <p>〔盖章〕</p> </div> <p>承办单位: 中国人民解放军总医院卫勤部 承 办 人: 蒋 义</p> <p style="text-align: right;">2020 年 月 日</p>
项目主管部门意见	<div style="text-align: right;">  <p>〔盖章〕</p> </div> <p style="text-align: right;">2020 年 月 日</p>