

新华医院院级  
临床研究项目任务书  
(2015版)

项目编号 15LC06

项目名称 中国脂肪性肝病患者疾病转归的多中心前瞻性队列研究

申请者 孙超

所在科室 消化内科

起止年月 2016年1月-2018年12月

手机号码 13818676775 电子邮箱 csun7682@163.com

填表日期： 2016年3月10日



简表

申请人	姓名	孙超	科室	消化内科
	出生日期	1976.11.29	性别	女
	学历	博士	学位	博士
	技术职称	副主任医师	研究领域	脂肪肝防治研究
	手机号码	13818676775	电子邮箱	csun7682@163.com
协调联络员	姓名	石翠翠	手机号码	13564361934
	电子邮箱	shicuicui2005@126.com		
项目研究信息	项目名称	中国脂肪性肝病自然转归的多中心前瞻性队列研究		
	研究类别	<input type="radio"/> 观察性研究项目 <input type="radio"/> 临床试验研究项目		
	批准经费	10万元		
	起止年月	2016年1月1日-2018年12月31日		
	关键词(5个)	脂肪性肝病, 自然转归, 多中心		

## 二、项目的研究目标

1. 了解肝活检证实的中国脂肪性肝病患者的疾病进展和转归情况。
2. 分析影响脂肪性肝病患者疾病进展和转归的危险因素, 分析无创检查与肝活检的关系。
3. 分析日常治疗干预对脂肪性肝病疾病进展和转归的影响。
4. 进一步了解中国脂肪性肝病患者的临床、病理和人口学特征。



合计	10	

### 八、负责人所在科室意见

负责人所在科室对申请书的真实性、负责人承担课题的能力及本科室能否提供基本条件等签署具体意见：

情况属实，同意申报！



科室主任(签章)

花 磊

2016年3月11日

### 九、科研部审查意见及经费安排



新华医院院级  
临床研究培育基金项目任务书  
(2017 版)

项目类别 重点项目

项目编号 17CSK04

项目名称 非酒精性脂肪性肝病患者疾病进展风险预测模型的建立

项目负责人 范建高

所在科室 消化内科

起止年月 2017年10月-2022年10月

填表日期： 2017年09月27日





## 一、 简表

项目负责人	姓名	范建高	科室	消化内科
	出生日期	1966年8月1日	性别	男
	学历	博士	学位	博士
	技术职称	主任医师/教授	研究领域	脂肪肝的防治
	手机号码	13651661098	电子邮箱	fatty liver2004@126.com
项目研究	项目名称	非酒精性脂肪性肝病患者疾病进展风险预测模型的建立		
	研究类别	<input type="radio"/> 干预性研究项目 <input checked="" type="radio"/> 观察性研究项目 <input checked="" type="radio"/> 单中心研究项目 <input type="radio"/> 多中心研究项目		
	批准经费	50 万元		
	起止年月	2017 年 10 月至 2022 年 10 月		
	关键词（5 个）	非酒精性脂肪性肝病； 疾病进展		

## 二、 项目的研究目标

1. 明确 NAFLD 患者不同病理类型及并存疾病检出率，优选定量及定性诊断肝脂肪变、炎症损伤及肝纤维化的无创指标及判别模型。
2. 探索 NAFLD 患者 5 年期间糖尿病、心脑血管疾病、肝硬化以及肿瘤的发病率及影响因素，建立复合型不良结局以及不同疾病转归的预测模型。

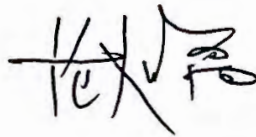


## 八、申请者所在科室意见

申请者所在科室对申请书的真实性、申请人承担课题的能力及本科室能否提供基本条件等签署具体意见：

本科室认为申请书真实可信，申请人承担课题能力强，科室可提供本实验所需工作条件。

科室主任(签章)



2017年9月28日

## 九、医院临床研究中心审查意见及经费安排

临床研究中心(公章)



2017年12月27日



课题编号：2017YFC0908903

密 级：公开

# 国家重点研发计划 课题任务书

课题名称： 基于肠道菌群改变的 NAFLD 干预研究

所属项目： 非酒精性脂肪性肝病诊疗的精准化研究

所属专项： 精准医学研究

项目牵头承担单位： 北京大学

课题承担单位： 上海交通大学

课题负责人： 范建高

执行期限： 2017 年 07 月 至 2019 年 12 月

中华人民共和国科学技术部制

2017 年 09 月 15 日



## 填写说明

- 一、任务书甲方即项目牵头承担单位，乙方即课题承担单位。
- 二、任务书通过“国家科技计划管理信息系统公共服务平台”，按照系统提示在线填写。
- 三、任务书中的单位名称，请按规范全称填写，并与单位公章一致。
- 四、任务书要求提供乙方与所有参加单位的合作协议，需对原件进行扫描后在线提交。
- 五、任务书中文字须用宋体小四号字填写。
- 六、凡不填写内容的栏目，请用“无”表示。
- 七、乙方完成任务书的在线填写，提交甲方审核确认后，用A4纸在线打印、装订、签章。一式八份报项目牵头承担单位签章，其中课题承担单位一份，课题负责人一份，作为项目任务书附件六份。
- 八、如项目下仅设一个课题，课题任务书只需填报课题预算部分。
- 九、涉密课题请在“国家科技计划管理信息系统公共服务平台”下载任务书的电子版模板，按保密要求离线填写、报送。
- 十、《项目申报书》和《项目任务书》是本任务书填报的重要依据，任务书填报不得降低考核指标，不得自行对主要研究内容作大的调整。《项目申报书》、《项目任务书》和本任务书将共同作为课题过程管理、验收和监督评估的重要依据。





## 课题基本信息表

课题名称	基于肠道菌群改变的 NAFLD 干预研究					
课题编号	2017YFC0908903					
所属项目	非酒精性脂肪性肝病诊疗的精准化研究					
所属专项	精准医学研究					
密级	<input checked="" type="checkbox"/> 公开 <input type="checkbox"/> 秘密 <input type="checkbox"/> 机密	单位总数	3			
课题类型	<input checked="" type="checkbox"/> 基础前沿 <input type="checkbox"/> 重大共性关键技术 <input type="checkbox"/> 应用示范研究 <input type="checkbox"/> 其他					
课题活动类型	<input checked="" type="checkbox"/> 基础前沿 <input type="checkbox"/> 应用研究 <input type="checkbox"/> 试验发展					
课题研究 所属学科	临床医学 内科学					
课题成果应用的主要国民经济行业	卫生和社会工作					
课题的社会经济目标	卫生事业发展 诊断与治疗					
经费预算	总预算 600.00 万元，其中中央财政专项经费 300.00 万元					
课题周期节点	起始时间	2017 年 07 月	结束时间	2019 年 12 月		
	实施周期	共 30 个月	预计中期时间点	2018 年 12 月		
课题承担单位	单位名称	上海交通大学		单位性质	大专院校	
	单位所在地	上海市 直辖市 闵行区		组织机构代码	1210000042500615X0	
	通信地址	上海市闵行区东川路 800 号, 上海交大新行政楼 B605 室		邮政编码	200240	
	银行账号	439059226890	法定代表人姓名	林忠钦		
	单位开户名称	上海交通大学				
	开户银行(全称)	104290050144   中国银行上海市交通大学支行				
课题	姓名	范建高	性别	<input checked="" type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	出生日期	1966-08-01



负责人	证件类型	身份证	证件号码	310103196608011651	
	所在单位	上海交通大学			
	最高学位	■博士□硕士□学士□其他			
	职称	■正高级□副高级□中级□初级□其他		职务	消化内科主任
	电子邮箱	fattyliver2004@126.com	移动电话	13818868519	
课题联系人	姓名	潘勤	电子邮箱	pan_qin@yeah.net	
	固定电话	021-25078999	移动电话	13162865695	
	证件类型	身份证	证件号码	310101197103122817	
课题财务负责人	姓名	王光艳	电子邮箱	gywang@sjtu.edu.cn	
	固定电话	021-34206445	移动电话	13918205807	
	证件类型	身份证	证件号码	142602197610111024	
其他参与单位	序号	单位名称		单位性质	组织机构代码
	1	上海交通大学		大专院校	1210000042500615X0
	2	北京大学		大专院校	400002259
	3	中国人民解放军第四军医大学		大专院校	000000000
课题参加人数	3人。其中：		高级职称 3人，中级职称 0人，初级职称 0人，其他 0人；		
			博士学位 3人，硕士学位 0人，学士学位 0人，其他 0人。		
课题简介 (限500字以内)	<p>研究背景：非酒精性脂肪性肝病（Nonalcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD）是一组因机体代谢紊乱所致的以肝细胞内脂肪堆积为特征的临床病理综合征。我国 NAFLD 患病率高达 30%，已超过乙肝成为第一肝病，占慢性肝病总数的 49.3%。NAFLD 不仅是肝硬化和肝癌等终末期肝病的重要病因，还显著增加 2 型糖尿病、动脉粥样硬化以及结直肠肿瘤的发病风险，约 50%和 65%的患者可发展为糖尿病、心血管疾病，构成日益严峻的公共健康问题。NALFD 的疾病谱分为单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎、肝纤维化及肝硬化等。单纯性脂肪肝进展缓慢，而脂肪性肝炎进展为肝硬化甚至肝癌的风险更大。因此，开发可无创和准确诊断 NAFLD 不同阶段的分期分型新方法、创立精准判断 NAFLD 向 NASH 转归的风险评估体系、探索 NAFLD 有效干预靶点、建立治疗规范及评价指标，是亟需重点解决的问题。</p> <p>研究目标：探索靶向肠道菌群治疗 NAFLD 的精准方案。为制定符合国人的 NAFLD 诊疗指南提供依据。</p>				



研究内容：为实现 NAFLD 的精准诊疗，本课题围绕基于肠道菌群改变的 NAFLD 干预这个关键科学问题开展系列工作。在 NAFLD 患者血液、尿液、粪便等生物标本中完善多种组学高通量数据的收集；探索基于肠道菌群特征的标志物及粪菌移植方案和评价指标的诊疗价值并推广应用。



## 一、目标及考核指标、评测方式/方法

### 课题目标:

(1) **项目研发主要针对什么问题和需求:** 近年来我国 NAFLD 患病率逐年提高, 已超过慢性乙型肝炎成为第一大肝病, 占我国慢性肝病患者总数的 49.3%。NAFLD 不仅是肝硬化和肝癌等终末期肝病的重要病因, 还与代谢综合征互为因果, 显著增加 2 型糖尿病、动脉粥样硬化以及结直肠肿瘤的发病风险, 构成日益严峻的公共健康问题。NAFLD 的疾病谱分为单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎、脂肪性肝纤维化及肝硬化等。单纯性脂肪肝进展缓慢, 而脂肪性肝炎进展为肝硬化甚至肝癌、导致 2 型糖尿病和心血管疾病的风险显著增大。因此, 建立并验证基于肠道菌群干预的 NAFLD 治疗规范及评价指标, 将是今后需重点解决的问题。

(2) **将要解决哪些科学问题、突破哪些核心/共性/关键技术:** 基于前期动物实验结果, 研究靶向肠道菌群及其代谢产物治疗 NAFLD 的效果, 建立基于肠道菌群干预的 NAFLD 评价指标。

(3) **预期成果:** 探索靶向肠道菌群及其代谢产物诊断和治疗 NAFLD 的精准方案; 为制定符合国人的 NAFLD 诊疗指南提供依据。

(4) **成果将以何种方式应用在哪些领域/行业/重大工程等, 并拟在科技、经济、社会、环境或国防安全等方面发挥何种的作用和影响:** 研究成果将以数据库、专利、论文等形式应用于靶向肠道菌群及其代谢产物的 NAFLD 临床干预。研发可用于指导临床制定 NAFLD 的精准诊疗方案, 从而提高 NAFLD 的诊断效率, 对 NAFLD 进行早期干预和精准治疗。研发靶向肠道菌群及其代谢产物诊断和治疗 NAFLD 的新方案, 为 NAFLD 的诊治提供新途径, 从而提高治疗效果并降低医疗费用。

### 考核指标及评测手段/方法

(1) 建立NAFLD人群队列, 发现并验证反映NAFLD临床、病理指标的肠道宏基因组关键标志物;

(2) 建立针对NAFLD的肠道菌群移植方案, 以及相应的评价指标;

(3) 在调控代谢性炎症的基础上, 阐明肠道菌群移植干预NAFLD的作用机制;

(4) 发表SCI 研究论文约10-20 篇, 争取在国际一流杂志 (IF>10) 发表论文1-3 篇;



在国际和国内会议上交流论文10篇；

(5) 将相关研究成果纳入中国及亚太地区的NAFLD 诊治指南；

(6) 培养硕士和博士研究生7-10名。





课题目标、成果与考核指标表

课题目标 <sup>1</sup>	成果名称	成果类型	考核指标 <sup>2</sup>				考核方式 (方法)及 评价手段 <sup>4</sup>
			指标名称	立项时已有 指标值/状态	中期指标 值/状态 <sup>3</sup>	完成时指标 值/状态	
阐明 NAFLD 疾病进展的分子机制，建立肠道菌群移植干预 NAFLD 的方案和评价指标。	1: 肠道菌群移植干预 NAFLD 的方案和评价指标	<input type="checkbox"/> 新理论 <input type="checkbox"/> 新原理 <input type="checkbox"/> 新产品 <input type="checkbox"/> 新技术 <input type="checkbox"/> 新方法 <input type="checkbox"/> 关键部件 <input type="checkbox"/> 数据库 <input type="checkbox"/> 软件 <input type="checkbox"/> 应用解决方案 <input type="checkbox"/> 实验装置/系统 <input type="checkbox"/> 临床指南/规范 <input type="checkbox"/> 加工工艺 <input type="checkbox"/> 标准 <input type="checkbox"/> 论文 <input type="checkbox"/> 发明专利 <input type="checkbox"/> 其他	临床干预方案及评价指标	无	临床干预方案	临床干预方案及疗效评价指标	定性评价
	2: 论文	论文	SCI 论文	无	5-10 篇	15-20 篇	定量评价 影响因子
	3: 专利	专利	发明专利	无	1 项	1-2 项	定量评价
科技报告考核指标	序号	报告类型 <sup>5</sup>	数量	提交时间		公开类别及时限 <sup>6</sup>	
	1	技术进展报告	3	2019.12		延期公开	
其他目标与考核指标 (对于难以采取上述表格细化的课题目标及其考核指标, 可在此细化填写, 限 1000 字以内。)							



备注：

1. **“课题目标”**，应从以下方面明确描述：（1）研发主要针对什么问题和需求；（2）将要解决哪些科学问题、突破哪些核心/共性/关键技术；（3）预期成果；（4）成果将以何种方式应用在哪些领域/行业/重大工程等，并拟在科技、经济、社会、环境或国防安全等方面发挥何种的作用和影响。
2. **“考核指标”**，指相应成果的数量指标、技术指标、质量指标、应用指标和产业化指标等，其中，数量指标可以为论文、专利、产品等的数量；技术指标可以为关键技术、产品的性能参数等；质量指标可以为产品的耐震动、高低温、无故障运行时间等；应用指标可以为成果应用的对象、范围和效果等；产业化指标可以为成果产业化的数量、经济效益等。同时，对各项考核指标需填写立项时已有的指标值/状态以及课题完成时要到达的指标值/状态。同时，考核指标也应包括支撑和服务其他重大科研、经济、社会发展、生态环境、科学普及需求等方面的直接和间接效益。如对国家重大工程、社会民生发展等提供了关键技术支撑，成果转化并带动了环境改善、实现了销售收入等。若某项成果属于开创性的成果，立项时已有指标值/状态可填写“无”，若某项成果在立项时已有指标值/状态难以界定，则可填写“/”。
3. **“中期指标”**，各专项根据管理特点，确定是否填写，鼓励阶段目标明确的项目课题填写中期指标。
4. **“考核方式方法”**，应提出符合相关研究成果与指标的具体考核技术方法、测算方法等。
5. **“科技报告类型”**，包括项目验收前撰写的全面描述研究过程和技术内容的最终科技报告、项目年度或中期检查时撰写的描述本年度研究过程和进展的年度技术进展报告以及在项目实施过程中撰写的包含科研活动细节及基础数据的专题科技报告（如实验报告、试验报告、调研报告、技术考察报告、设计报告、测试报告等）。其中，每个项目在验收前应撰写一份最终科技报告；研究期限超过2年（含2年）的项目，应根据管理要求，每年撰写一份年度技术进展报告；每个项目可根据研究内容、期限和经费强度，撰写数量不等的专题科技报告。科技报告应按国家标准规定的格式撰写。
6. **“公开类别及时限”**，公开项目科技报告分为公开或延期公开，内容需要发表论文、申请专利、出版专著或涉及技术诀窍的，可标注为“延期公开”。需要发表论文的，延期公开时限原则上在2年（含2年）以内；需要申请专利、出版专著的，延期公开时限原则上在3年（含3年）以内；涉及技术诀窍的，延期公开时限原则上在5年（含5年）以内。涉密项目科技报告按照有关规定管理。



## 二、课题研究内容、研究方法及技术路线

### （一）课题的主要研究内容

拟解决的关键科学问题、关键技术问题，针对这些问题拟开展的主要研究内容，限 1000 字以内。

#### 拟解决的关键科学问题：

探索NAFLD治疗新靶点。建立基于肠道菌群的NAFLD干预方案与评价指标。

#### 关键技术问题：

NAFLD患者肠道宏基因组关键标记物及临床干预靶点的确定。

#### 主要研究内容：

本课题拟围绕基于肠道菌群改变的NAFLD干预这个科学问题，通过代谢组学、微生物宏基因组学等手段，并结合临床数据与基础实验验证，以期挖掘关键的节点分子（谱）或肠道宏基因组关键标记物，深层次、多角度研究这些节点分子（谱）在NAFLD疾病发展中的功能与机制，通过肠道菌群移植或对菌群代谢物进行干预，阐明肠道菌群干预NAFLD的作用机制。并运用多中心临床患者数据研发其在精准诊治中的重要临床应用。

建立多中心合作的 NAFLD 疾病转归研究小组。规范化采集单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎、脂肪性肝纤维化和肝硬化患者的粪便生物标本，提取菌群总 DNA 进行肠道宏基因组高通量测序及数据分析。

基于宏基因组测序的结果，横向/纵向对比正常人群和 NAFLD 患者肠道菌群代谢谱和物种精细组成谱的差异，最终确定正常人群与 NAFLD 患者之间具有统计学差异的关键生物标志物，评估其与临床指标间的相关性，为早期干预 NAFLD 提供理论依据和可能的分子靶标。

通过动物模型实施肠道菌群干预和疗效评价，深入探究肠道菌群移植前后肠道菌群物种组成及代谢功能的变化，并结合肝功能、糖脂代谢、肝脏病理等指标评价肠道菌群干预对于 NAFLD 的疗效。

针对 NAFLD 患者肠道菌群的特异性关键代谢产物(包括脂肪酸、脂质代谢产物等)，运用细胞生物学、分子生物学、实验动物学等方法，在体内及体外两方面，深入研究其功能、机制以及可能的分子靶标作用。

综上，我们希望通过 NAFLD 患者的肠道宏基因组学分析，以及进一步的验证和功



能检测,揭示 NAFLD 患者的肠道宏基因组关键标志物。通过肠道菌群移植干预 NAFLD,并对其疗效进行评估,从而建立基于肠道菌群的 NAFLD 干预方案与评价指标。通过动物、细胞实验进行研究肠道菌群移植治疗 NAFLD 的作用机制,为基于肠道菌群改变的 NAFLD 干预治疗提供理论基础。

## (二) 课题采取的研究方法

针对课题研究拟解决的问题,拟采用的方法、原理、机理、算法、模型等限 1000 字以内。

### 拟采用的研究方法 with 原理:

**(1) 代谢组学研究:** 收集不同疾病阶段 NAFLD 患者的肝脏、血清、尿液和粪便等标本,生物灭活后,通过不同化学特性的分子在气相与固定相中的相互作用不同而导致的分配系数不同的原理,以及不同质量和电荷的带电粒子在磁场中的运动轨迹不同的原理,利用气相色谱-质谱联用进行代谢产物的检测,分析比较 NAFLD 患者与正常对照肝脏、血清、尿液和粪便等代谢产物的差别,建立 NAFLD 疾病不同时期特异性的代谢谱。

**(2) 微生物宏基因组学研究:** 收集不同疾病阶段 NAFLD 患者的粪便样本,通过有机溶剂相似相溶的原理提取粪便中总 DNA,具体方法与(1)基因组学研究相似,并利用二代高通量测序进行粪便微生物全基因组测序,通过数据库比对,鉴定粪便中微生物群落结构,运用 Broad's IGV BaseSpace App 软件进行变异性分析,得到 NAFLD 患者特异性微生物宏基因组学谱。

**(3) 肠道菌群干预研究:** 采用高脂饮食建立 C57BL/6 小鼠的 NAFLD 模型,并随机分为肠道菌群移植组,盐酸小檗碱干预组、阴性对照组。通过全微生物组关联分析,在功能、物种层面鉴定肠道菌群及其关键生物标记物的改变与 NAFLD 小鼠肝功能、糖脂代谢、肝脏病理等指标的相关性,评价肠道菌群干预对 NAFLD 的疗效。

### 拟采用的模型:

**(1) 临床资料收集:** 本研究拟纳入不同疾病阶段的 NAFLD 患者,并以正常人群和单纯性肥胖人群为对照,采集人口统计学、临床病例资料,收集患者肝脏、血液、尿液和粪便等生物标本。NAFLD 诊断严格依照 2010 年中华医学会肝病学会指南。



**(2) NAFLD 小鼠模型：**用高脂饮食喂养 C57BL/6 小鼠建立 NAFLD 模型，方法与本课题组以往报道相似(PNAS 2014;J Hepatol 2015)。具体如下：4 周龄雄性 SPF 级 C57BL/6 小鼠随机分为对照组和模型组，分别给予普通饲料和高脂饲料喂养 8、16 周，收集血清检测 ALT/AST、血脂等生化指标；收集肝脏标本用于病理学和相关分子生物学实验。**NASH 模型**的建立如下：小鼠高脂喂养 8 周，皮下埋泵连续输注低剂量 LPS (240 $\mu$ g/kg 体重)两周。经组织学和分子生物学验证建模成功。

**(3) NAFLD 细胞模型：**采用软脂酸处理，诱导小鼠原代肝细胞及正常人肝细胞株 L02 细胞建立 NAFLD 体外模型，方法同本实验室以往报道(PNAS 2014;J Hepatol 2015)。





### 三、主要创新点

围绕基础前沿、共性关键技术或应用示范等层面，简述课题的主要创新点。具体内容应包括该项创新的基本形态及其前沿性、时效性等，并说明是否具备方法、理论和知识产权特征。每项创新点的描述限 500 字以内。

#### **创新点 1：基础与临床紧密联系的转化型研究**

本课题依托组学大数据平台，通过 NAFLD 不同疾病阶段的组学数据整合分析，探索靶向肠道菌群及其代谢产物治疗 NAFLD 的精准方案，为 NAFLD 的临床治疗提供新的有效手段，改善疾病预后，指导 NAFLD 精准诊疗，降低医疗费用，产生良好的社会和经济效益。



#### 四、预期经济社会效益

课题的科学、技术、产业预期指标及科学价值、社会、经济、生态效益。限 500 字以内。

目前治疗 NAFLD 的手段有限，主要依赖于减轻体重，效果不佳，亟需探讨新的有效治疗方案。近年来，多项研究报道肠道菌群及其代谢产物与 NAFLD 的发生发展之间有着密切的关系。本项目组前期的研究结果也证实肠道菌群移植、丁酸梭菌及肠道代谢产物丁酸钠干预均可有效改善小鼠的 NASH。但对于 NAFLD 患者不同分期分型的肠道菌群及其代谢产物变化仍有待系统性的研究，其与 NAFLD 发生发展之间的关系及其相关机制也有待进一步阐明。

本课题的顺利实施可以挖掘关键肠道菌群及其代谢产物变化，并进一步研究其在 NAFLD 疾病进展中的功能机制，有助于开发新的 NAFLD 治疗靶标，建立适合国人特点的 NAFLD 肠道菌群移植治疗方法，形成 NAFLD 防治示范基地，提高 NAFLD 治疗效果，改善疾病预后，对提高 NAFLD 的诊治水平具有重要意义。



## 五、课题年度计划

按年度制定完成课题的计划进度，应将课题的考核指标分解落实到年度计划中。

年度	任务	考核指标	成果形式
2017年 7月   2017年 12月	1. 建立临床、基础及生物信息研究团队，初步制定小组内规范化病例纳入、标本采集及数据处理流程；2. 通过非酒精性脂肪性肝炎模式动物肠道菌群的研究，探讨肠道菌群及其代谢产物在 NAFLD 分型分期中的诊断价值	建立 NAFLD 人群队列，收集临床样本及资料	数据库
2018年 1月   2018年 12月	1. 通过全微生物组关联分析，明确正常人群、NAFLD 患者肠道菌群在功能代谢谱和物种组成谱方面的差异；2. 筛选 NAFLD 患者的肠道宏基因组关键标志物，验证其与临床指标、病理学特征的相关性；3. 通过正常菌群移植，阐明干预肠菌紊乱对 NAFLD 的治疗效果	发现并验证反应 NAFLD 临床、病理指标的肠道宏基因组关键标志物	论文
2019年 1月   2019年 12月	1. 利用关键标志物评价菌群移植对肠道宏基因组的影响，建立并验证针对 NAFLD 的肠道菌群移植方案，以及相应的评价指标；2. 在细胞及整体水平探索肠道菌群对代谢性炎症的调控效应，阐明肠道菌群移植干预 NAFLD 的作用机制；3. 研究资料分析归纳，文章整理，专利申请，课题结题等。	建立针对 NAFLD 的肠道菌群移植方案，以及相应的评价指标	论文及专利



## 六、课题组织实施机制及保障措施

1、课题的内部组织管理方式、协调机制等，限 500 字以内。

建立项目牵头组织单位和课题合作单位共同参与，责、权、利明确的项目组织管理形式。本项目的牵头单位是北京大学，课题合作单位包括浙江大学、上海交通大学、山东大学附属省立医院、中国人民解放军第四军医大学。在项目牵头单位的统一领导下，课题合作单位各行其责，共同开展项目的研究示范工作。

项目牵头单位北京大学负责项目的总体组织协调工作，负责项目的总体设计，严格按照项目任务书的要求，落实项目各项任务，提供项目实施的配套条件和人员投入，接受有关管理部门的管理和监督，按要求汇总、报告项目执行情况，组织实施课题验收。

2、课题实施的相关政策，已有的组织、技术基础，支撑保障条件，限 500 字以内。

课题合作单位的主要职责是根据项目总体目标和技术路线的需要，严格按照项目任务书的具体要求开展课题研究，提供项目实施的配套条件和人员投入，接受有关管理部门和项目牵头单位的管理和监督，按要求报告课题执行情况，及时报告课题执行中出现的重大问题。

项目将成立项目管理办公室和专家组，构建职责分明、运行高效的管理协调组织体系。

(1) 项目管理办公室：项目管理办公室由项目牵头单位北京大学有关管理人员和课题负责人组成，负责项目的日常管理工作，主要包括项目执行过程管理，数据资料汇总，依据任务书的要求对各合作单位承担的工作进行检查和监督。

(2) 专家组：由临床及基础研究领域专家组成。名单如下：中国医学科学院方福德教授、北京大学医学部詹启敏院士、唐朝枢教授、中日友好医院王辰院士、北第四军医大学樊代明院士。上述专家对项目的研究方案和重大技术问题等提供咨询。

3、对实现项目总目标的支撑作用，及与项目内其他课题的协同机制，限 500 字以内。

本课题负责单位上海交通大学有完善政策、充分组织和丰富资源支撑条件，确保本课题的顺利完成。校级科研基地一般以二级学科为依托，主要在学科前沿或有重大产业前景的基础上设立，鼓励多学科、跨学科交叉，顺应国家及地方经济、社会和科技发展的需要，以开展创新研究、科技成果转化、对外交流与合作、培养创新人才为己任，



鼓励承担国家级重大科研项目，现已出台一系列倾斜政策，给予课题申请者完成课题的时间安排和资金安排等充分支持，以顺利完成课题的实施。





## 七、知识产权对策、成果管理及合作权益分配

限 500 字以内。

一方产生的知识产权，归属产出方所有，但可以免费或以优惠价格提供给其他项目参与方使用。

双方在申报过程中合作（包括双方共同与第三方合作）产生的知识产权，由合作各方协商一致决定知识产权分配；不能一致协商解决的，原则上按照贡献大小分配；无法确定贡献大小的，则平均分配。

双方在申报过程中，对于知悉的对方及其他项目参与方的知识产权，特别是尚未公开发表、申请专利的知识产权，负有保密义务，并依法承担因泄密而形成的赔偿责任。



## 八、需要约定的其他内容

限 500 字以内。

无



## 九、课题参加人员基本情况表

序号	姓名	性别	出生日期	身份证号码 (军官证、护照)	技术 职称	职务	学位	专业	投入本课题的 全时工作时间 (人月)	人员 分类	在课题中分 担的任务	工作单位
1	范建高	男	1966-08-01	310103196608011651	正高级	消化内科主 任	博士	消化内科	18	课题负责人	研究对象纳 入、临床资料 收集、肠道菌 群鉴定和分 析、肠道菌群 干预的实施与 疗效评价及机 制的研究	上海交通大学医学院附属新华医院消化内 科
2	刘玉兰	女	1963-01-27	231004196301270984	正高级	消化内科主 任	博士	医学	18	课题骨干	对象纳入和临 床资料收集及 肠道菌群鉴定 与分析等	北京大学北京大学人民医院
3	秦鸿雁	女	1961-05-15	650103197107264047	正高级	教研室主任	博士	遗传与发育	18	课题骨干	研究对象纳入 和临床资料收 集及肠道菌群 鉴定与分析等	中国人民解放军第四军医大学第四军医大 学基础部
						固定研究人员合计			54	/	/	/
						流动人员或临时聘用人员合计			10	/	/	/
						累计			64	/	/	/



## 十、经费预算

### 课题（2017YFC0908903）承担单位基本情况表

表B1

填表说明：1. 组织机构代码指企事业单位国家标准代码，单位若已三证合一请填写单位社会信用代码，无组织机构代码的单位填写“000000000”； 2. 单位公章名称必须与单位名称一致。					
课题编号	2017YFC0908903		执行周期（月）	30	
课题名称	基于肠道菌群改变的NAFLD干预研究				
课题承担单位	单位名称	上海交通大学			
	单位性质	大专院校			
	单位主管部门	教育部	隶属关系	中央	
	单位组织机构代码	1210000042500615X0			
	单位法定代表人姓名	林忠钦			
	单位所属地区	上海市	直辖区	闵行区	
	电子邮箱	jhk-kjb@sjtu.edu.cn			
	通信地址	上海市闵行区东川路800号，上海交大新行政楼B605室			
	邮政编码	200240			
相关责任人	课题负责人	姓名	范建高		
		身份证号码	310103196608011651		
		工作单位	上海交通大学		
		电话号码	021-25078999	手机号码	13818868519
		电子邮箱	fatty liver2004@126.com	邮政编码	200092
		通信地址	上海市杨浦区控江路1665号		
	财务部门负责人	姓名	王光艳		
		电话号码	021-34206445	手机号码	13918205807
		传真号码	021-34206451		
		电子邮箱	gywang@sjtu.edu.cn		
	科研财务助理	姓名	潘勤		
		身份证号码	310101197103122817		
		电话号码	021-25078999	手机号码	13162865695
		电子邮箱	pan_qin@yeah.net	微信号	18918020021



## 课题预算表

表B2 课题编号： 2017YFC0908903      课题名称： 基于肠道菌群改变的NAFLD干预研究      金额单位： 万元

序号	预算科目名称	合计	中央财政资金	其他来源资金
	(1)	(2)	(3)	(4)
1	一、经费支出	600.00	300.00	300.00
2	（一）直接费用	555.00	255.00	300.00
3	1、设备费			
4	（1）购置设备费			
5	（2）试制设备费			
6	（3）设备改造费			
7	（4）设备租赁费			
8	2、材料费	142.65	48.55	94.10
9	3、测试化验加工费	232.80	116.40	116.40
10	4、燃料动力费			
11	5、差旅/会议/国际合作与交流费	64.55	24.55	40.00
12	6、出版/文献/信息传播/知识产权事务费	16.00	16.00	
13	7、劳务费	89.40	44.70	44.70
14	8、专家咨询费	9.60	4.80	4.80
15	9、其他支出			
16	（二）间接费用	45.00	45.00	
17	二、经费来源	600.00	300.00	300.00
18	（一）中央财政资金	300.00	300.00	/
19	（二）其他来源资金	300.00	/	300.00
20	1、地方财政拨款		/	
21	2、单位自有货币资金	300.00	/	300.00
22	3、其他资金		/	





## 设备费——购置/试制设备预算明细表

表B3 课题编号： 2017YFC0908903

课题名称： 基于肠道菌群改变的NAFLD干预研究

金额单位： 万元

填表说明：  
 1.设备分类：购置、试制；  
 2.购置设备类型：通用、专用；  
 3.经费来源：中央财政资金、其他来源资金；  
 4.试制设备不需填列本表（10）列、（11）列、（12）列、（13）列；  
 5.设备单价的单位为万元/台套，设备数量的单位为台套；  
 6.10万元以下的设备不用填写明细。

序号	设备名称	设备分类	功能和技术指标	单价	数量	金额	经费来源	购置或试制单位	安置单位	购置设备类型	主要生产厂家及国别	规格型号	拟开放共享范围
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)
	单价10万元以上购置设备合计						/	/	/	/	/	/	/
	单价10万元以上试制设备合计						/	/	/	/	/	/	/
	单价10万元以下购置设备合计						/	/	/	/	/	/	/
	单价10万元以下试制设备合计						/	/	/	/	/	/	/
	累计						/	/	/	/	/	/	/



## 测试化验加工费预算明细表

表B4 课题编号: **2017YFC0908903**

课题名称: 基于肠道菌群改变的NAFLD干预研究

金额单位: 万元

填表说明: 量大及价高测试化验, 是指课题研究过程中需测试化验加工的数量过多或单位价格较高、总费用在10万元及以上的测试化验加工, 需填写明细。

序号	测试化验加工的内容	测试化验加工单位	计量单位	单价(元/单位数量)	数量	金额
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
1	尿常规及大便常规	上海交通大学医学院附属新华医院	份	20.00	6000	12.00
2	FibroScan/Cap	上海交通大学医学院附属新华医院	次	120.00	1200	14.40
3	肝组织病理诊断	上海交通大学医学院附属新华医院	份	200.00	600	12.00
4	肠道菌群宏基因组测序	上海交通大学医学院附属新华医院	份	2600.00	600	156.00
量大及价高测试化验加工费合计						194.40
其他测试化验加工费合计						38.40
累计						232.80



## 单位研究经费支出预算明细表

表B5 课题编号: 2017YFC0908903

课题名称: 基于肠道菌群改变的NAFLD干预研究

金额单位: 万元

填表说明: 1.单位类型分课题承担单位、课题参与单位; 2.组织机构代码指企事业单位国家标准代码,单位若已三证合一请填写单位统一社会信用代码,无组织机构代码的单位填写“000000000”。										
序号	单位名称	组织机构代码-统一社会信用代码		单位类型	任务分工	研究任务负责人	合计	中央财政资金		其他来源资金
		小计	其中:间接费用							
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	
1	上海交通大学	统一社会信用代码	1210000042500615X0	课题承担单位	研究对象纳入、临床资料收集、肠道菌群鉴定分析、肠道菌群干预的实施与疗效评价及机制的研究	范建高	450.00	150.00	30.00	300.00
2	北京大学	单位组织机构代码	400002259	课题参与单位	研究对象纳入、临床资料收集与肠道菌群鉴定分析	刘玉兰	75.00	75.00	7.50	
3	中国人民解放军第四军医大学	单位组织机构代码	000000000	课题参与单位	研究对象纳入、临床资料收集与肠道菌群鉴定分析	秦鸿雁	75.00	75.00	7.50	
累计							600.00	300.00	45.00	300.00



## 预算说明

一、对课题承担单位、参与单位前期已形成的工作基础及支撑条件，以及相关部门承诺为本课题研究提供的支撑条件等情况进行详细说明。

上海交通大学范建高教授领导的新华医院消化内科是全国消化药物临床试验基地、上海市消化内科专科医师培训基地，中国医师协会“2011 全国脂肪肝健康促进项目”脂肪肝诊治中心牵头单位，2015 年入围《中国医院学科影响力排行榜》消化学科前 20 名。

范建高教授以脂肪性肝病的无创诊断/非药物治疗/健康宣教为突破口，牵头成立了全国 80 余家脂肪肝诊治中心，并联合 30 余家医院和企事业单位在全国范围内率先开展了脂肪肝及其相关肝纤维化的大规模流行病学调查和生活方式干预，并牵头成立全国性诊疗协作组织。相关成果已被纳入我国的“NAFL 诊断标准（草案）”、“NAFLD 诊断标准”、“NAFLD 诊疗指南”（范建高教授作为第一执笔者起草）、“酒精性肝病诊疗指南”、“脂肪肝和肝纤维化疗效评估标准”、“他汀类药物肝脏安全性评估意见”以及“亚太地区 NAFLD 诊疗指南及其解读”、“亚太地区原发性肝癌预防和监测指南”等一系列标准体系，并在全国 25 个省市 56 家综合性医院推广应用，累计诊治该类患者逾 30 万例。

范建高教授所在院系为新华医院。该医院建设有独立运营的临床研究中心（CRU），整合医院现有临床资源，为涉及人体的临床研究提供管理及技术支撑。新华医院 CRU 配有专职流行病学与生物统计学专家，数据管理人员和临床研究协调人员等，为临床研究提供高效高质的技术平台服务。具体包括：（1）项目管理协调模块（新华临床研究管理平台 CTMS 系统作为项目协调与管理平台，可为项目组织、立项、财务、实施及监督提供平台化管理功能）；（2）质量风险管理模块（监控临床项目质量及风险评估，从研究申请、方案设计的可行性评估、伦理资料的方法学支持、研究注册、项目启动、研究过程管理直至研究结题中的每个阶段）；（3）方法学支撑模块（为课题设计与方案完善提供一整套咨询与技术支持，包括流行病学与生物统计学设计指导；指导临床研究进行官方注册与追踪维护；为研究前中结束后以及二次分析提供数据统计分析设计指导）；（4）数据管理模块（协助各临床科室建立临床资料数据平台，对医院

现有门诊、住院、体检电子病历系统进行技术整合，并按临床科研的需求，调整记录项目，最终形成统一登陆的医院临床资料数据平台，为临床研究提供基本数据；临床研究项目数据库个性化定制，对已经立项的研究课题，根据设计方案，个性化定制研究数据库，有效抓取临床资料数据平台中相关数据）；

（5）项目转化模块（为临床研究衍生的相关基础机制研究提供课题设计方案咨询，以及实验所需设备、技术与平台的相关信息；制定医院专利战略规划，为临床研究产生的新技术、新方法提供专利申请和专利维权咨询；协助建立临床研究成果专利数据库，搭建技术转让平台，拓展技术转让渠道）。通过五大模块运作，CRU 可为本项目的顺利开展提供全方位支撑。

课题参与单位刘玉兰教授所在的北京大学医学部，以北京大学糖尿病中心和教育部分子心血管重点实验室作为依托和平台，仪器设备先进齐全，拥有分子生物学实验室、动物室、整体功能实验室，受“211 工程”资助，具有双红外激光扫描成像系统，多功能显微镜、CO<sub>2</sub> 培养箱、紫外分光光度计、-80℃低温冰箱、超净工作台、杂交炉、超速离心机、凝胶成像系统、实时定量 PCR 仪、流式细胞仪、激光共聚焦显微镜等必需设备，具备本课题所需要的研究条件。

课题参与单位秦鸿雁教授所在的中国人民解放军第四军医大学，以基础部医学遗传学与发育生物学教研室为依托和平台。秦鸿雁教授近年来主要研究方向为 Notch 信号调控单核-巨噬细胞在炎-癌转化中的作用和机制研究，主要关注炎症和肝纤维化以及炎症和肝癌，先后负责和承担国家自然科学基金 7 项。自 2000 年以来，在国内、外专业期刊发表论著 60 多篇，其中 SCI 收录 33 篇；主编中文论著 1 部，参编英文和中文论著 6 部；研究成果获国家科学技术进步奖二等奖 1 项、中国抗癌协会科技奖二等奖 1 项、陕西省科学技术奖一等奖 2 项，获得专利 1 项。中国人民解放军第四军医大学基础部医学遗传学与发育生物学教研室仪器设备先进齐全，具备本课题所需要的研究条件，可为本项目的实施提供良好的科研平台。



## 预算说明

二、对本课题各科目支出主要用途、与课题研究的相关性、必要性及测算方法、测算依据进行详细说明；按照课题进行说明，不需要按照参与单位分别说明，课题承担单位与课题参与单位应协商确定本课题各科目预算的分解情况；如同一科目同时编列中央财政资金和其他来源资金的，请分别说明。

### （一）直接费用

本课题直接费用共 555.00 万元，占总经费 92.50%，其中专项经费 255.00 万元，自筹经费 300.00 万元。

#### 1. 设备费

课题牵头单位应当对仪器设备购置进行重点说明。

无

#### 2. 材料费

**142.65 万元**（占经费总额 23.78%）

基于肠道菌群改变的 NAFLD 干预研究是本课题的主要研究内容，主要采用建立多中心合作的 NAFLD 研究小组，规范化采集纳入符合条件的 NAFLD 患者及对照人群的粪便、血清等生物样本，进行宏基因组分析 NAFLD 患者的肠道宏基因组关键标记物。运用细胞生物学、分子生物学、实验动物学等方法，通过肠道菌群移植对 NAFLD 模型进行干预，建立并验证相应的治疗方法及评价指标，并以肠道菌群对代谢性炎症的调控为重点，阐明肠道菌群干预 NAFLD 的作用机制。涉及到的研究材料包括 Gibco 血清、各类抗体、细胞培养剂及相关耗材、实验小鼠及相关耗材、组学研究各种试剂及耗材等。本课题涉及的材料费支出预算如下：

（1）专项经费 此部分材料费 48.55 万元，占专项经费总额 16.18%

##### 1 细胞培养用胎牛血清

编号	材料名称	包装规格	单价 (元)	所需数量	金额 (万元)
1	Gibco 血清	500ml/瓶	3500	10	3.50
	合计				3.50

##### 2 细胞培养剂及添加剂

编号	材料名称	包装规格	单价 (元)	所需数量	金额 (万元)
1	DMEM	500ml/瓶	100	50	0.50
2	胰酶	100ml/瓶	300	5	0.15
3	双抗	100ml/瓶	300	5	0.15
	合计				0.80

### 3 细胞培养耗材

编号	材料名称	包装规格	单价 (元)	所需数量	金额 (万元)
1	细胞培养皿-35mm	500个/箱	1500	20	3.00
2	细胞培养皿-60mm	100个/箱	1000	2	0.20
3	细胞培养皿-100mm	500个/箱	1500	1	0.15
4	细胞培养板-6孔	100个/箱	1000	20	2.00
5	细胞培养板-12孔	50个/箱	1000	20	2.00
6	细胞培养板-24孔	100个/箱	1500	20	3.00
7	细胞培养板-96孔	100个/箱	1000	20	2.00
3	细胞培养瓶	箱	1000	1	0.10
4	冻存管-2.0 ml	500个/箱	800	5	0.40
5	离心管-50ml	300个/箱	800	5	0.40
6	离心管-15ml	500个/箱	800	5	0.40
8	进口 1.5ml 离心管	1000个/包	800	10	0.80
9	进口 0.5ml 离心管	1000个/包	800	10	0.80
	合计				15.25

### 4 动物及相关耗材

编号	材料名称	包装规格	单价 (元)	所需数量	金额 (万元)
1	高脂饲料	12.5KG/箱	4000	20	8.00



	D12492				
2	C57 小鼠	只	100	100	1.00
3	小鼠饲养费	天	150	400	6.00
	合计				15.00

#### 5 检测试剂盒

编号	材料名称	包装规格	单价 (元)	所需数量	金额 (万元)
1	ELISA 试剂盒 (TNF- $\alpha$ )	盒	4000	5	2.00
2	ELISA 试剂盒 (IFN- $\gamma$ )	盒	4000	5	2.00
3	ELISA 试剂盒 (IL-17)	/盒	4000	5	2.00
4	ELISA 试剂盒 (IL-21)	盒	4000	5	2.00
5	ELISA 试剂盒 (IL-22)	盒	4000	5	2.00
6	ELISA 试剂盒 (IL-1)	盒	4000	5	2.00
7	ELISA 试剂盒 (IL-2)	盒	4000	5	2.00
	合计				14.00

(2) 自筹经费 此部分材料费 94.10 万元，占自筹经费总额 31.37%

#### 1 生化实验一般性耗材

编号	材料名称	包装规格	单价 (元)	所需 数量	金额 (万元)
1	0.2 ml PCR 管	500 个/包	500	30	1.50
2	1ml、200ul、10ul 枪头	1000/袋	300	100	3.00
3	进口 1.5 ml 离心管	1000 个/包	800	50	4.00
4	进口 0.5 ml 离心管	1000 个/包	800	50	4.00
5	X 光片	200 片/包	500	10	0.50
6	PVDF 膜	盒	3000	10	3.00
7	ECL 显色液	瓶	3000	10	3.00
8	尼龙膜	盒	3500	10	3.50





9	移液 tip-1ml	盒	500	30	1.50
10	移液 tip-200ul	盒	500	30	1.50
11	移液 tip-20ul	盒	200	30	0.60
12	100 ml 蓝盖试剂瓶	个	100	50	0.50
13	250 ml 蓝盖试剂瓶	个	100	50	0.50
14	500 ml 蓝盖试剂瓶	个	100	50	0.50
15	一次性手套	500/包	40	50	0.20
16	乳胶手套	箱	100	40	0.40
17	1ml、200ul、10ul 枪头	1000/袋	50	200	1.00
18	1.5ml、2.5ml 离心管	500 个/袋	50	300	1.50
	合计				30.20

## 2 其他生化、分子生物学试剂

编号	材料名称	包装规格	单价 (元)	所需 数量	金额 (万元)
1	Trypsin-EDTA	0.25%, 100ml	300	20	0.60
2	蛋白裂解液 (蛋白提取液)	10ml	100	40	0.40
3	预染 Marker (20~120kDa)	250ul	300	20	0.60
4	洗脱抗体缓冲液(膜再生液)	100ml	200	40	0.80
5	蛋白胶快速染色液	100ml	300	40	1.20
6	甲醇	24 瓶/箱	500	10	0.50
7	无水乙醇	24 瓶/箱	500	10	0.50
8	75%乙醇	24 瓶/箱	500	10	0.50
9	二甲苯	10 瓶/箱	500	10	0.50
10	二氯甲烷	24 瓶/箱	800	5	0.40
11	三氯甲烷	24 瓶/箱	1000	5	0.50
12	尿素	瓶	1000	5	0.50
13	二硫苏糖醇	瓶	1200	5	0.60
14	苏木素染液	瓶	500	6	0.30



15	伊红染液	瓶	2000	5	1.00
16	RNA 抽提试剂盒	盒	1000	20	2.00
17	逆转录试剂盒	盒	3000	20	6.00
18	荧光定量试剂盒	盒	3000	20	6.00
	合计				22.90

### 3 色谱-质谱联用仪耗材

编号	材料名称	包装规格	单价 (元)	所需 数量	金额 (万元)
1	气相色谱质谱用衍生试剂 MTBSTFA	盒 (10x1ml)	4000	10	4.00
2	无水乙腈	升	2000	1	0.20
3	气相色谱进样衬管	支	500	50	2.50
4	气相色谱质谱离子源灯丝	个	2000	5	1.00
5	气相色谱质谱其它备件	套	3000	1	0.30
6	气相色谱质谱专用色谱瓶和盖	盒 (100 套)	1500	50	7.50
7	气相色谱质谱自动进样针	支	600	5	0.30
8	毛细管气相色谱柱	支	6000	5	3.00
9	氨基酸物稳定同位素标记标准品	种 (通常剂量 单位 10 至 100 毫克)	2000	5	1.00
10	色谱瓶用玻璃去活内插管	包 (100 个)	2000	10	2.00
11	HPLC 用反相液相色谱柱和预柱	支	8000	10	8.00
12	质谱用 ESI 喷雾针	支	5000	10	5.00
13	色谱级丙酮	4L/瓶	1000	10	1.00
14	色谱级甲醇	4L/瓶	800	10	0.80
15	色谱级乙腈	4L/瓶	1000	10	1.00
16	色谱级异丙醇	4L/瓶	1200	10	1.20
17	色谱级正丁醇	2.5L/瓶	1200	10	1.20



18	乙酰氯	100mL/瓶	1000	10	1.00
	合计				41.00

### 3. 测试化验加工费

**232.80 万元**（占经费总额 38.80%）

（i）用于脂肪性肝病患者血清指标化验费用：本课题研究需用到大量脂肪性肝病患者肝脏、血清和粪便标本，预期建立 NAFLD 患者标本及临床信息库。按照 25% 的患病率计算，本课题拟对样本量为 10000 人的普通人群进行筛选，以获得预期数量的脂肪性肝病患者资料。临床标本收集过程中，需对研究对象的血清转氨酶、胆固醇、甘油三脂、血糖、尿酸、胰岛素、C 反应蛋白、尿常规、粪便常规等指标进行检测。

此外为通过肠道菌群移植对 NAFLD 进行临床干预，将筛选得到对照、NAFLD 组人群各 300 人，分别于基线、干预 1 年及 2 年获得相关资料。临床标本收集过程中，需对研究对象的血清转氨酶、胆固醇、甘油三脂、血糖、尿酸、胰岛素、C 反应蛋白等指标进行检测，并通过 FibroScan/Cap 明确是否存在肝脏脂肪变性及其程度。故共需检测血清及粪便标本数量约为 10000+600\*3=11800 份。FibroScan/Cap 检查 600\*3=1800 份。标本由课题组研究人员收集后，测试化验工作委托上海交通大学医学院附属新华医院检验科进行。为对肠道菌群移植的疗效进行临床评价，另需开展治疗前后的肝组织活检与 HE、Masson 三重染色。该项工作委托上海交通大学医学院附属新华医院病理科进行。经费预算具体如下：

#### （1）专项经费

编号	检测项目	单价 (元)	检测数量	计量单位	小计 (万元)
1	丙氨酸氨基转氨酶	1.5	3000	份	0.45
2	门冬氨酸氨基转移酶	1.5	3000	份	0.45
3	甘油三酯	1.5	3000	份	0.45
4	总胆固醇	1.5	3000	份	0.45
5	高密度脂蛋白胆固醇	1.5	3000	份	0.45
6	低密度脂蛋白胆固醇	1.5	3000	份	0.45
7	极低密度脂蛋白胆固醇	1.5	3000	份	0.45
8	空腹血糖	1.5	3000	份	0.45
9	尿酸	1.5	3000	份	0.45
10	C 反应蛋白	1.5	3000	份	0.45
11	胰岛素	5	3000	份	1.50
12	乙肝表面抗原	10	3000	份	3.00



13	丙肝抗体	10	3000	份	3.00
14	尿常规	10	3000	份	3.00
15	粪便常规	10	3000	份	3.00
16	FibroScan/Cap	120	600	次	7.20
17	肝组织活检包	100	300	份	3.00
18	肝组织 HE 染色	40	300	次	1.20
19	肝组织 Masson 染色	100	300	份	3.00
20	肝组织病理诊断	200	300	份	6.00
	合计				38.40

(2) 自筹经费

编号	检测项目	单价 (元)	检测数量	计量单位	小计 (万元)
1	丙氨酸氨基转氨酶	1.5	3000	份	0.45
2	门冬氨酸氨基转移酶	1.5	3000	份	0.45
3	甘油三酯	1.5	3000	份	0.45
4	总胆固醇	1.5	3000	份	0.45
5	高密度脂蛋白胆固醇	1.5	3000	份	0.45
6	低密度脂蛋白胆固醇	1.5	3000	份	0.45
7	极低密度脂蛋白胆固醇	1.5	3000	份	0.45
8	空腹血糖	1.5	3000	份	0.45
9	尿酸	1.5	3000	份	0.45
10	C 反应蛋白	1.5	3000	份	0.45
11	胰岛素	5	3000	份	1.50
12	乙肝表面抗原	10	3000	份	3.00
13	丙肝抗体	10	3000	份	3.00
14	尿常规	10	3000	份	3.00
15	粪便常规	10	3000	份	3.00
16	FibroScan/Cap	120	600	次	7.20



17	肝组织活检包	100	300	份	3.00
18	肝组织 HE 染色	40	300	次	1.20
19	肝组织 Masson 染色	100	300	份	3.00
20	肝组织病理诊断	200	300	份	6.00
	合计				38.40

此部分测试加工费总计 76.80 万元，其中专项经费 38.40 万元，自筹经费 38.40 万元。

(ii) 为评价肠道菌群移植对 NAFLD 的干预作用，需要在移植前后对肠道菌群移植组、盐酸小檗碱干预组、阴性对照组各 100 例作肠道宏基因组测序及分析。相关检测化验经费预算具体如下：

(1) 专项经费

编号	检测项目	单价 (元)	检测数量	计量单位	小计 (万元)
1	肠道菌群 DNA 提取	100	300	份	3.00
2	建库测序	2000	300	份	60.00
3	宏基因组信息分析	500	300	份	15.00
	合计				78.00

(2) 自筹经费

编号	检测项目	单价 (元)	检测数量	计量单位	小计 (万元)
1	肠道菌群 DNA 提取	100	300	份	3.00
2	建库测序	2000	300	份	60.00
3	宏基因组信息分析	500	300	份	15.00
	合计				78.00

此部分测试加工费总计 156.00 万元，其中专项经费 78.00 万元，自筹经费 78.00 万元。

综合两项内容，测试化验加工费总计 232.80 万元，占经费总额 38.80%。其中专项经费 116.40 万元，占专项经费总额 38.80%；自筹经费 116.40 万元，占自筹经费总额 38.80%。

4. 燃料动力费

无



## 5. 差旅/会议/国际合作与交流费

项目实施中发生的会议费、差旅费、国际合作交流费等三项支出之间可以调剂使用，但不能突破三项支出预算总额。

**64.55 万元**（占经费总额 10.76%）

### （1）差旅费

**11.21 万元**（占经费总额 1.87%）

#### （i）专项经费

主要用于参加国内学术会议与学术交流等外埠差旅费等费用支出，具体如下：

课题组工作人员参加相关学术会议差旅费用，与本课题密切相关的会议包括全国脂肪性肝病学术会议、全国脂质与脂蛋白学术会议、全国消化病学术大会、全国内科学年会、全国血脂分析及其临床应用学术研讨会、国际心血管热点论坛和中华医学会全国心血管病学术会议等，平均 5 人次/年，2500 元/人次（其中往返交通费 1210 元/人、住宿费 350 元/人天×3 天、伙食补助 80 元/人天×3 天），5 人次/年×0.25 万元/人次×3 年=3.75 万元。占专项经费总额 1.47%。

#### （ii）自筹经费

主要用于赴异地收集转运标本、市内交通等费用支出，具体如下：

课题组工作人员收集和转运脂肪性肝病患者血清、肝脏、粪便等标本工作过程中所发生的交通和食宿费用，每人次往返交通费 200 元，食宿补助 60 元/人/天，5 人/次，每月 2-3 次将标本从采集点集中转运到标本库。其中：往返交通费：221 元/人/次×5 人/次×20 次=2.21 万元；食宿补助：60 元/人/次×5 人/次×60 次=1.80 万元。课题组研究人员实施课题研究过程中所产生的其他外埠差旅费、市内交通费 1150 元/月×30 月=3.45 万元。以上差旅费费用为 7.46 万元。

以上所有差旅费费用为 11.21 万元，占经费总额 1.87%。其中专项经费 3.75 万元，占专项经费总额 1.25%。自筹经费 7.46 万元，占自筹经费总额 2.49%。

### （2）会议费

**10.14 万元**（占经费总额 1.69%），具体如下：

#### （i）此部分无专项经费

#### （ii）自筹经费

主要用于每年组织召开 1 次课题进展研讨会，共计召开 3 次会议。其中参会人员食宿：住宿费 0.024 万元/天、伙食费 0.013 万元/天、其他费用 0.008 万元/天，合计 3 次\*16 人/次\*（0.024+0.013+0.008）万元/人/天\*2 天=4.32 万元；会场租金、设备使用和办公用品费：0.25 万元/次×3 次=0.75 万元。共计 5.07 万元，占自筹经费总额 0.60%。以上所有共计 5.07+5.07=10.14 万元。



以上所有共计 10.14 万元，占经费总额 1.69%。其中自筹经费 10.14 万元，占自筹经费总额 3.38%。

### (3) 国际合作与交流费

43.20 万元（占经费总额 7.20%），具体如下：

#### (i) 专项经费

主要用于课题人员出国学习技术、开展学术交流、参加国际会议等，以及外国专家来华讲学、交流和指导。本课题拟开展的国际合作与交流为：

(a) 出国参加美国肝脏病年会、美国消化疾病周、欧洲肝病年会、美国质谱协会年会（脂肪肝生物标准物方面的前沿研究进展）、美国心脏学会年会等国际大型学术会议，大会交流本课题研究成果，拟安排 3 人/年，会议注册费、往返机票、食宿等费用开支预算每人费用约 1.60 万元，共计 1.60 万/人年\*3 人/年\*3 年= 14.40 万元；

(b) 出国访问交流：国际上脂肪性肝病研究知名机构拟安排 4 人，往返机票、食宿等费用开支预算 1.60 万元，共计 6.40 万元。

以上国际合作与交流费总费用为 20.80 万元。

#### (ii) 自筹经费

主要用于课题人员出国学习技术、开展学术交流、参加国际会议等，以及外国专家来华讲学、交流和指导。本课题拟开展的国际合作与交流为：

(a) 出国参加美国肝脏病年会、美国消化疾病周、欧洲肝病年会、美国质谱协会年会（脂肪肝生物标准物方面的前沿研究进展）、美国心脏学会年会等国际大型学术会议，大会交流本课题研究成果，拟安排 3 人/年，会议注册费、往返机票、食宿等费用开支预算每人费用约 1.60 万元，共计 1.60 万/人年\*3 人/年\*3 年= 14.4 万元；

(b) 拟邀请消化肝病领域国际著名专家来华访问，2.5 年拟邀请其中 5 人，往返机票、食宿等费用开支预算每人费用约 1.60 万元，共计 8.00 万元。

以上国际合作与交流费总费用为 22.40 万元。

以上所有国际合作与交流费总费用为 43.20 万元，占经费总额 6.17%。

因此差旅/会议/国际合作与交流费总费用为 64.55 万元，占经费总额 10.76%。其中专项经费 24.55 万元，占专项经费总额 8.18%。自筹经费 40.00 万元，占自筹经费总额 13.33%。

## 6. 出版/文献/信息传播/知识产权事务费

16.00 万元（占经费总额 2.67%）

### (1) 专项经费

主要用于学术论文及专著的发表以及专利的申报等。预期本课题研究成果将投稿国际高水平杂志发表，计划发表 20 篇论文，支付版面费  $20 * 0.70 \text{ 万/篇} = 14.00 \text{ 万元}$ 。

用于支付文献检索费（0.6万元）、书籍资料及软件购买费（0.6万元）、专利申请费（0.8万元）等费用共计2.00万元。

此部分总费用为16.00万元，占专项经费总额6.27%。

（2）此部分无自筹经费

以上所有出版/文献/信息传播/知识产权事务费为16.00万元，占经费总额2.67%。其中专项经费16.00万元，占专项经费总额5.33%。

## 7. 劳务费

劳务费预算应结合当地实际以及相关人员的参与项目的全时工作时间等因素合理编制，无比例限制。临时聘用人员的社会保险补助纳入劳务费科目中列支。

**89.40万元**（占经费总额14.90%）

（1）专项经费

主要用于研究生以及部分临时工人工资。本课题专项经费用于支付其中13人工资，2.5年共全时投入该课题 $13 \times 27 = 351$ 人月，按照每人每月1000元的标准，需开支劳务费35.10万元；此外，本课题还将安排10位临时人员，专项经费用于支付其中5人工资，投入本课题的全时工作时间总共为 $5 \times 24 = 120$ 人月，具体参与脂肪性肝病标本收集、实验室常规试剂配制等科研辅助工作，按每人每月费用800元计，费用共计约9.60万元。此部分投入本课题的研究生、博士后和临时人员劳务费总费用为44.70万元。

（2）自筹经费

主要用于研究生以及部分临时工人工资。本课题共有26名研究生参与课题研究，自筹经费用于支付其中13人工资，2.5年共全时投入该课题 $13 \times 27 = 351$ 人月，按照每人每月1000元的标准，需开支劳务费35.10万元；此外，本课题还将安排10位临时人员，自筹经费用于支付其中5人工资，投入本课题的全时工作时间总共为 $5 \times 24 = 120$ 人月，具体参与脂肪性肝病标本收集、实验室常规试剂配制等科研辅助工作，按每人每月费用800元计，费用共计约9.60万元。此部分投入本课题的研究生、博士后和临时人员劳务费总费用为44.70万元。

以上所有劳务费为89.40万元，占经费总额14.90%。其中专项经费44.70万元，占专项经费总额14.90%。自筹经费44.70万元，占自筹经费总额14.90%。

## 8. 专家咨询费

**9.60万元**（占经费总额1.60%）

（1）专项经费

本课题共邀请10位高级职称专家/年，每年进行1次咨询，共计3次，每次2天，高级职称专家每人每天800元，共计： $800 \text{元/人/天} \times 2 \text{天} \times 10 \text{个专家/年} \times 3 = 4.80 \text{万元}$ 。以上专家咨询费为4.80万元。





## (2) 自筹经费

本课题邀请 16 位其他专业职称专家/年，每年进行 1 次咨询，共计 3 次，每次 2 天，其他专业技术人员每人每天 500 元，共计：500 元/人/天\*2 天\* 16 个专家/年\*3 = 4.80 万元。以上专家咨询费为 4.80 万元。

以上所有专家咨询费为 9.60 万元，占经费总额 1.60%。其中专项经费 4.80 万元，占专项经费总额 1.60%。自筹经费 4.80 万元，占自筹经费总额 1.60%。

## 9. 其他支出：

请说明预算的其他支出的各项支出与课题研究任务的关系和必要性，并详细列示各项支出的具体用途及预算依据。

无

## (二) 间接费用

承担单位应当建立健全间接费用的内部管理办法，合规合理使用间接费用，结合一线科研人员实际贡献公开公正安排绩效支出，体现科研人员价值，充分发挥绩效支出的激励作用。承担单位不得在核定的间接费用或管理费用以外再以任何名义在项目资金中重复提取、列支相关费用。

**45.00 万元**（占经费总额 7.5%）

间接费用指组织实施课题过程中发生的无法在直接费用中列支的相关费用；主要包括承担课题任务的单位为课题研究提供的现有仪器设备及房屋，水、电、气、暖消耗，有关管理费用的支出，以及绩效支出等；有课题承担单位和课题合作单位根据各自承担的研究任务和经费额度，协商提出分配方案，纳入单位财务统一管理，统筹安排使用。具体分配如下：

公式：按照预算编报要求，间接费用采取分段超额累退比例法计算并实行总额控制，按照课题经费中直接费用扣除设备购置费后的一定比例核定。具体比例如下：500 万元及以下部分为 20%；超过 500 万元至 1000 万元的部分为 13%；超过 1000 万元的部分为 10%。间接费用中绩效支出不超过直接费用扣除设备购置费后的 5%。各课题合作单位应预算间接费用经费=间接费用总额\*（课题直接费用减设备购置费余额中各课题合作单位分配到金额÷课题直接费用减设备购置费余额）。自筹经费无间接费用。



## 预算说明

### 三、其他来源资金来源说明（需说明资金的来源、用途）

本课题自筹经费 300 万来自上海交通大学医学院附属新华医院，证明如下：

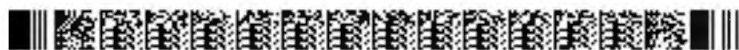
#### 自筹经费来源证明

上海交通大学医学院附属新华医院（单位全称），为“非酒精性脂肪性肝病诊疗的精准化研究”课题，提供300万元的资金，资金来源为2（1、地方财政拨款 2、单位自有货币资金 3、其他资金）。

资金主要用于：材料费、测试化验加工费、差旅费、会议费、国际合作与交流费、劳务费、专家咨询费（填写具体预算支出科目）

特此证明！

花翎



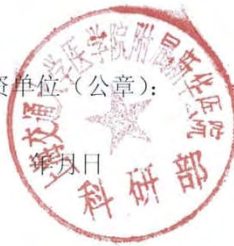
## 自筹经费来源证明

上海交通大学医学院附属新华医院（单位全称），为“非酒精性脂肪性肝病诊疗的精准化研究”课题，提供 300 万元的资金，资金来源为 2（1、财政拨款 2、单位自有货币资金 3、其他资金）。

资金主要用于：材料费、测试化验加工费、差旅费、会议费、国际合作与交流费、劳务费、专家咨询费（填写具体预算支出科目）

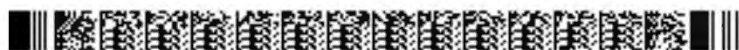
特此证明！

花信



出资单位（公章）：

年月日



## 十一、相关附件

### 1. 协议书

#### 1.1 联合申报协议

**国家重点研发计划  
“精准医学研究”专项  
“非酒精性脂肪性肝病诊疗的精准化研究”项目  
“基于肠道菌群改变的 NAFLD 干预研究”课题  
的联合实施协议**

依据《中华人民共和国科技进步法》、《中华人民共和国合同法》、《中华人民共和国著作权法》、《中华人民共和国专利法》、《中华人民共和国促进科技成果转化法》、《关于改进加强中央财政科研项目和资金管理的若干意见》等法律和管理办法，经协商一致，各方同意就国家重点研发计划“精准医学研究”专项“非酒精性脂肪性肝病诊疗的精准化研究”项目的“基于肠道菌群改变的 NAFLD 干预研究”课题开展联合实施并达成如下协议。

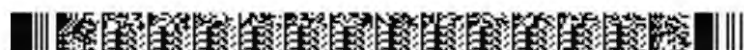
#### **第 1 条 联合体组成**

各方同意由上海交通大学作为该课题的依托单位，北京大学、中国人民解放军第四军医大学作为课题的合作单位（以下简称“合作方”）。

#### **第 2 条 联合体分工**

联合体各方的任务分工如下：

上海交通大学：课题牵头单位，研究 NAFLD 患者的肠道



宏基因组关键标志物，揭示其与临床指标、病理学特征的相关性；通过肠道菌群移植对 NAFLD 动物模型及患者进行干预，建立并验证评价指标；以菌群对代谢性炎症的调控为重点，阐明肠道菌群干预 NAFLD 的作用机制。

北京大学：研究 NAFLD 患者的肠道菌群特征，发现并验证 NAFLD 相关的宏基因组关键标志物；通过调控肠道菌群，探讨其对 NAFLD 的影响及其具体机制。

中国人民解放军第四军医大学：研究 NAFLD 动物模型及患者的肠道宏基因组改变；采用肠道菌群移植对 NAFLD 模型进行干预，并建立相应的评价指标。

### 第 3 条 课题经费分配及承担

各方就该课题的国拨专项经费分配及自筹配套资金承诺如下（根据实际情况确定合作单位的定额或比例）：

按国家下拨经费的百分比确定，依托单位上海交通大学占比 50%，北京大学占比 25%，中国人民解放军第四军医大学占比 25%。

按照指南要求，经各方商定，由上海交通大学提供 300 万元，作为本课题的配套自筹经费并提供相应配套自筹证明。



具体细分如下：

单位名称	国拨	自筹(万)
上海交通大学	50%	300
北京大学	25%	0
中国人民解放军第四军医大学	25%	0

#### 第 4 条 知识产权管理

- 4.1 依托单位与合作单位在实施本课题之前各自所获得的知识产权及相应权益均归各自所有，不因共同实施本课题而改变。
- 4.2 因实施课题的需要，各自向对方提供的未公开的、或在提供之前已告知不能向第三方提供的与本课题相关的技术资料、数据等所有信息，包括但不限于各自所有或合法拥有的任何计算机程序、代码、算法、公式、过程、观念、图表、照片、制图、设计、产品、样品、发明创造（包括发明、实用新型和外观设计，无论是否获得专利）、技术秘密、版权、商标、产品研发计划、预测、策略、规范、实际或潜在商业活动的信息、客户与供应商名单、财务事项、市场营销计划等技术、商务上的信息等。未经提供方同意，不得提供给第三方。该条款长期有效。
- 4.3 因实施本课题的需要，各自向对方提供的相关信息，不构成向对方授予任何关于专利、著作权、商标权等知识

- 3 -



产权的许可行为。

#### **第 5 条 补充协议或争议解决办法**

- 5.1 联合体各方应在本协议基础上另行签订课题任务（合同）书及补充协议，对课题执行过程中的责权利进行更全面的约定。
- 5.2 在实施过程中发生争议，联合体各方应当协商解决。各方不愿协商、调解解决或者协商、调解不成的，商定由上海（建议为课题牵头单位所在地）仲裁委员会仲裁。

#### **第 6 条 有效期：**

- 6.1 本协议一式 14 份，协议双方各执 1 份，12 份用于其他需要，具有同等法律效力。
  - 6.2 本协议自合作方签字之日起生效，有效期至课题实施完成之日。
- 以下无正文，转签章页。



本页无正文，为签章页

(课题/任务牵头单位签章页)

课题依托单位(公章):

单位法人签字:

课题负责人(签字):

2017年9月14日

合作单位(公章):

单位法人签字:

课题骨干(签字):

2017年9月14日





本页无正文，为签章页

(课题/任务牵头单位签章页)

课题依托单位(公章):

合作单位(公章):

单位法人签字:

单位法人签字:

课题负责人(签字):

课题骨干(签字):

年 月 日

年 月 日



林忠毅

周志印

唐明



## 1.2 补充协议

### 重点研发计划重点专项项目“基于肠道菌群改变的 NAFLD 干预研究” 课题的实施补充协议书

上海交通大学（甲方）、北京大学（乙方）本着自愿合作的精神，共同实施国家重点研发计划“精准医学研究”重点专项项目的“基于肠道菌群改变的 NAFLD 干预研究”课题。根据本课题下达部门的相关规定，达成如下承诺：

本项目产生的所有科学数据无条件、按期递交到科技部指定的平台，按约定的条件对各个承担单位，乃至今后面向所有的科技工作者和公众开放共享。如涉及人类遗传资源采集、收集、买卖、出口、出境等，承诺遵照《人类遗传资源管理暂行办法》相关规定执行；涉及到人体的生物医学研究，将按照相关规定通过伦理审查；涉及实验动物和动物实验，遵守国家实验动物管理的法律、法规、技术标准及有关规定，使用合格实验动物，在合格设施内进行动物实验，保证实验过程合法，实验结果真实、有效，并通过实验动物福利和伦理审查。

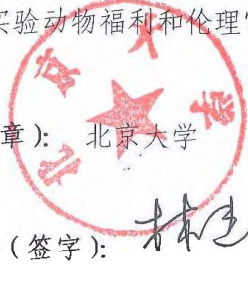
甲方（盖章）：上海交通大学

乙方（盖章）：北京大学

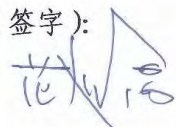
法人代表（签字）：



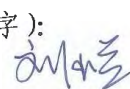
法人代表（签字）：



课题负责人（签字）：



课题骨干（签字）：



签署日期：2017.9.14

签署日期：2017.9.14





重点研发计划重点专项项目“基于肠道菌群改变的NAFLD干预研究”  
课题的实施补充协议书

上海交通大学（甲方）、中国人民解放军第四军医大学（乙方）  
本着自愿合作的精神，共同实施国家重点研发计划“精准医学研究”  
重点专项项目的“基于肠道菌群改变的NAFLD干预研究”课题。根据  
本课题下达部门的相关规定，达成如下承诺：

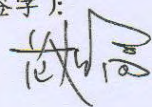
本项目产生的所有科学数据无条件、按期递交到科技部指定的  
平台，按约定的条件对各个承担单位，乃至今后面向所有的科技工作  
者和公众开放共享。如涉及人类遗传资源采集、收集、买卖、出口、  
出境等，承诺遵照《人类遗传资源管理暂行办法》相关规定执行；涉  
及到人体的生物医学研究，将按照相关规定通过伦理审查；涉及实验  
动物和动物实验，遵守国家实验动物管理的法律、法规、技术标准及  
有关规定，使用合格实验动物，在合格设施内进行动物实验，保证实  
验过程合法，实验结果真实、有效，并通过实验动物福利和伦理审查。

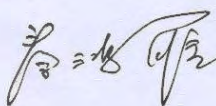
甲方（盖章）：上海交通大学

乙方（盖章）：中国人民解放军第四军医大学

法人代表（签字）：

法人代表（签字）：

课题负责人（签字）：

课题骨干（签字）：

签署日期：

签署日期：



## 2. 伦理审查批件

### 上海交通大学医学院附属新华医院医学伦理委员会

Xinhua Hospital Ethics Committee Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine

## 伦理审查意见

XHEC-C-2016-150-21

我院 消化内科 范建高 教授参与申报的国家重点研发计划项目“精准医学研究”重点专项：非酒精性脂肪性肝病诊疗的精准化研究。经快速审查，该课题研究严格遵循公平、公正原则，充分体现了受试者权益，尊重其知情权、隐私权，保障了受试者安全和福利并有完整的知情同意过程，符合我国现行的涉及人体的生物医学伦理研究的政策法规。审查意见：同意申报

上海交通大学医学院附属新华医院医学伦理委员会

二〇一六年十一月七日





# 实验动物使用许可证

许可证号：SYXK（沪）2013-0106

单位名称：上海交通大学医学院附属新华医院

法定代表人：徐卫国

设施地址：上海市杨浦区控江路1665号20号楼

适用范围：SPF级：小鼠、大鼠  
清洁级：小鼠、大鼠、地鼠

普通级：豚鼠、兔、犬、实验用猪

有效期：二〇一三年十二月十三日至二〇一八年十二月十三日

上海市科学技术委员会

二〇一三年十二月十三日

### 3. 自筹经费证明



## 自筹经费来源证明

上海交通大学医学院附属新华医院（单位全称），为“非酒精性脂肪性肝病诊疗的精准化研究”课题，提供 300 万元的资金，资金来源为 \_\_\_\_\_ 2 \_\_\_\_\_（1、地方财政拨款 2、单位自有货币资金 3、其他资金）。

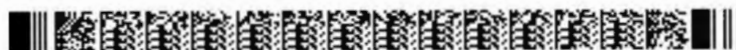
资金主要用于：材料费、测试化验加工费、差旅费、会议费、国际合作与交流费、劳务费、专家咨询费（填写具体预算支出科目）

特此证明！

花翎



出资单位（公章）：



## 任务书签署

甲乙双方根据《国务院关于改进加强中央财政科研项目和资金管理的若干意见》(国发[2014]11号)、《国务院印发关于深化中央财政科技计划(专项、基金)管理改革方案的通知》(国发[2014]64号)、《中央办公厅国务院办公厅印发〈关于进一步完善中央财政科研项目资金管理等政策的若干意见〉的通知》(中办发[2016]50号)、《科技部财政部关于改革过渡期国家重点研发计划组织管理有关问题的通知》(国科发资[2015]423号)、《科技部财政部关于印发〈中央财政科技计划(专项、基金等)监督工作暂行规定〉的通知》(国科发政[2015]471号)、《财政部科技部关于印发〈国家重点研发计划资金管理办法〉的通知》(财科教[2016]113号)等有关文件规定,以及有关法律、政策和管理要求,依据项目立项通知,签署本任务书。

项目牵头承担单位(甲方):

法定代表人签字(签章):

(公章)

年 月 日



项目负责人签字（签章）：

年 月 日

课题承担单位（乙方）：

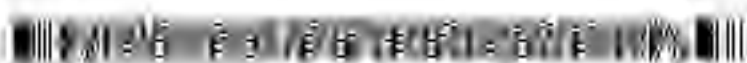
法定代表人签字（签章）：

（公章）

年 月 日

课题负责人签字（签章）：

年 月 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

范建高 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：

81873565，项目名称：短链脂肪酸介导“菌群-宿主对话”恢复肝脏免疫耐受状态治疗非酒精性脂肪性肝炎，直接费用：58.00万元，项目起止年月：2019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.nsf.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	81873565	项目负责人	范建高	申请代码1	H0314
项目名称	短链脂肪酸介导“菌群-宿主对话”恢复肝脏免疫耐受状态治疗非酒精性脂肪性肝炎				
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	上海交通大学				
直接费用	58.00 万元	起止年月	2019年01月 至 2022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            肠道菌群与NASH的发生发展密切相关，纠正肠道菌群紊乱能够改善NASH,但其作用机制尚不清楚。申请人前期研究发现，肠道益生菌的代谢产物短链脂肪酸( short- chain fatty acids, SCFA)能够调节宿主免疫反应,并对肝脏在微环境中的免疫耐受具有重要作用。进而提出假说：SCFA通过纠正T淋巴细胞亚群失衡，抑制肝脏细胞招募和激活的功能,借助SCFA介导的“菌群-宿主对话”机制，重建肝脏免疫耐受，并发挥治疗NASH的作用。</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            本项目预期阐明肠道菌群紊乱与SCFA异常的相关性，以及SCFA代谢紊乱对肝脏免疫激活和NASH的發生的作用。探究纠正SCFA代谢异常对于重建肝脏免疫耐受表型进而防治NASH的意义。最终为靶向肠菌及代谢产物移植用于NASH的防治奠定基础，具有较高的研究价值和临床应用前景。</p> <p>(二) 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性            本项目提出的科学问题非常明确，具有较好的创新性。</p> <p>(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线            本项目研究内容安排合理，研究方法得当，技术路线基本能够验证提出的科学问题。研究方法的逻辑性和可行性均较好。</p> <p>(四) 申请人的研究能力和研究条件            申请人有较好的科研经历和研究能力，发表过课题相关的论著，具备完成本项目的研究条件。</p> <p>(五) 其它意见或修改建议</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            研究移植肠道产SCFA菌株和外源补充SCFA干预NASH模型小鼠，通过激动Gi/Gq蛋白偶联受体41/GPR43/GPR109a和选择性失活组蛋白去乙酰化酶，纠正T淋巴细胞亚群失衡，抑制肝脏实质和间质细胞的免疫细胞招募和激活功能。</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            预期结果证实肠道菌群代谢产物SCFA介导的“菌群-宿主”对话，通过对免疫反应的负调控作用，重建肝脏的免疫耐受表型，从而发挥有效防治NASH的效果。科学价值：移植产SCFA菌和给予外源性SCFA干预，从而为NASH防治提供全新的思路和有效的方法。</p> <p>(二) 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性            假说明确，创新之处为以肠道菌群的有益代谢产物SCFA为切入点，探讨SCFA介导的“菌群-宿主”对话，及其对T细胞亚群比例及分化成熟、肝实质/间质细胞免疫招募及激活功能的调控作用。以重建肝脏免疫耐受表型为基础，阐明肠道菌群与肝脏代谢和炎症的交互作用，探讨SCFA</p>					

联合益生菌干预在NASH预防和治疗中的作用。

(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

研究内容和方法的逻辑性、可行性好，申请人所在单位建有完善的研究平台，可为项目组提供全方位的支持与协作，满足课题研究的需要。

(四) 申请人的研究能力和研究条件

申请人为我国脂肪肝研究领域的领头人，目前承担着国家自然科学基金面上项目，并且已完成多项课题，发表多篇高分论文，研究能力和条件好。

(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

此项目拟研究益生菌的代谢产物SCFA调节宿主免疫反应，重建肝脏免疫耐受表型。

二、具体意见

(一) 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

研究预期阐明肠道菌群代谢产物SCFA调节肝脏免疫耐受，改善NASH的作用，具有一定的研究意义。

(二) 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

提出代谢产物SCFA介导“菌群-宿主”对话，肠道移植菌株及SCFA通过G蛋白偶联受体及选择性失活组蛋白去乙酰化酶调控T细胞亚群，可重建肝脏免疫耐受。

(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

围绕菌群移植、SCFA干预设计一系列方案、技术路线合理，有一定的前期研究结果，可加强SCFA如何通过G蛋白偶联受体及选择性失活组蛋白去乙酰化酶调控T细胞亚群的机制研究内容。

(四) 申请人的研究能力和研究条件

申请人在脂肪肝领域有长期的研究经验，实验条件和平台较强。

(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

## 国家自然科学基金资助项目批准通知

杨蕊旭 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：81900507，项目名称：神经酰胺介导细胞自噬失衡促进非酒精性脂肪性肝炎的机制研究，直接费用：19.00万元，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	81900507	项目负责人	杨蕊旭	申请代码1	H0314
项目名称	神经酰胺介导细胞自噬失衡促进非酒精性脂肪性肝炎的机制研究				
资助类别	青年科学基金项目	亚类说明			
附注说明					
依托单位	上海交通大学				
直接费用	19.00 万元	起止年月	2020年01月 至 2022年12月		
<p>通讯评审意见：</p> <p>&lt;1&gt;具体评价意见：</p> <p>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。          申请者前期研究发现单纯性脂肪肝病、NASH及慢性乙肝患者中神经酰胺显著升高，NASH患者中升高尤为明显，提示神经酰胺在NASH病理过程中起促进作用，此外还发现，NASH小鼠自噬抑制，抑制神经酰胺可上调自噬。该研究探索神经酰胺在NASH发生发展中保护性及致死性自噬功能的失衡，探究神经酰胺介导自噬失衡的具体通路，具有一定的创新型，良好的科学意义。</p> <p>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。          该课题申报书论据充分，目标明确，技术路线和研究方案合理可行。前期研究结果可靠，申请人具有较好的研究基础和研究能力，以较好的依托平台。</p> <p>三、其他建议</p> <p>&lt;2&gt;具体评价意见：</p> <p>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。          项目基于前期研究基础提出“神经酰胺可通过介导致死性自噬通路和保护性自噬通路的失衡促进NASH的发展”的假说，拟以NAFL/NASH小鼠模型为研究对象，观察神经酰胺及自噬水平的动态变化；通过构建神经酰胺抑制剂多壳菌素干预的体内外NASH模型，验证多壳菌素对NASH的干预作用，以及AKT/mTOR, JNK, Beclin1通路和 OERK/Atg5通路的变化，探索神经酰胺介导自噬失衡的分子机制的具体通路，以期对NASH发病机制的探讨和新药研发提供新思路。</p> <p>项目立论依据较充分，科学问题明确。检索文献提示神经酰胺和自噬在肝病中的研究主要集中在肝癌领域，目前关于神经酰胺和自噬在非酒精性脂肪性肝炎中的研究尚缺乏，项目具有良好的创新性，并可丰富NAFLD机制研究，具有一定的临床转化潜在可能。</p> <p>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。          项目通过高脂高胆固醇饮食诱导的NAFL/NASH模型和PA诱导的细胞模型，通过多壳菌素干预，在动物水平研究神经酰胺及自噬水平在NAFL阶段，NASH阶段的动态变化情况，评估多壳菌素对NASH小鼠血清、肝脏病理以及脂代谢的干预和改善作用，探索神经酰胺水平的改变与保护性自噬Akt/mTOR和致命性自噬PERK/Atg5平衡的关系。在细胞水平评估神经酰胺水平改变对脂肪变肝细胞中致死性自噬通路Akt/mTOR和保护性自噬通路PERK/Atg5的调节作用，探索多壳菌素是否上调PERK/Atg5促进保护性自噬。</p> <p>项目研究内容明确，研究方案清晰，行文流畅，逻辑性较强。申报人具备一定研究训练基础，有第一作者SCI论文发表；其依托的研究团队在脂肪肝研究领域有着卓越的影响力，依托单位有着良好的研究平台，项目具有良好的可行性。</p> <p>三、其他建议</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 每个技术路线图应有小标题以明确实验目的。</li> <li>2. 对于研究内容中前期实验已完成部分建议在文中标注。</li> </ol> <p>&lt;3&gt;具体评价意见：</p>					

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。  
该项目设计通过体内外研究探讨鞘脂代谢中的活性产物神经酰胺调节NAFLD发生发展中保护性自噬及致命性自噬平衡的作用及机制，研究内容主要包括NAFLD高脂模型的建立、神经酰胺抑制剂的干预及细胞水平机制的研究，科学假设有一定的理论依据，但研究的创新性不足，预期成果对推动本领域研究及疾病防控的潜在影响不足。

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。  
申请人前期初步进行了神经酰胺抑制剂多球壳菌素改善NASH小鼠脂质代谢并调节自噬的研究，有一定的研究基础，本项目研究方案及技术路线可行，但设计的全面性及深度不足。

三、其他建议

无

修改意见：

医学科学部

2019年8月16日