

附件

2023年度省中医药科技发展计划面上项目拟立项名单

序号	项目名称	申报人	申报单位
1	金荞麦提取物调节能量代谢重编程缓解 溃疡性结肠炎的机制研究	严晶	南京中医药大学
2	参芪固肠方预防结直肠息肉术后复发的临床及机制研究	刘军楼	南京中医药大学
3	加味四妙勇安汤调控miRNA-29a介导ISL1/SHH通路干预糖尿病周围神经脱髓鞘病变的机制探究	宋莹莹	南京中医药大学
4	江苏植物新种宝华老鸦瓣的药用价值快速评价及药效物质基础研究	周桂生	南京中医药大学
5	基于人工智能与近红外技术融合的杏桔合剂质量控制研究	包贝华	南京中医药大学
6	基于脑内作用靶点——线粒体呼吸链复合物 I 解读人参“开心益智”传统功效的分子机制	陈琳	南京中医药大学
7	江苏中医药古籍文化资源的谱系构建与开发路径	高雨	南京中医药大学
8	数字人文视域下江苏中医药文化资源开发利用的模式和路径研究	刘振	南京中医药大学
9	从UPRmt调控脂质合成途径探讨生地、三七“异类相制”配伍减轻雷公藤脂毒性肝损伤的机制	俞志超	南京中医药大学
10	面向《伤寒论》的中医药大语言模型构建研究及应用	周作建	南京中医药大学
11	基于“方证相应”理论和系统生物学方法探讨金方治疗肺癌的作用机制	姜泽群	南京中医药大学
12	揆针对脓毒症胃肠功能障碍患者胃肠功能及临床效应的影响研究	孙志岭	南京中医药大学
13	基于HMGB1/miR-30a-3p/circHIPK3通路探讨复方薤白胶囊改善慢性阻塞性肺病气道重塑的机制研究	朱丽	江苏省中医院
14	Naringin调控胃癌肿瘤相关脂肪细胞浸润和分化机制的实验研究	钱军	江苏省中医院
15	中药有效成分山奈酚在PD-1单抗治疗结肠炎相关结直肠癌中的作用探索	田赟	江苏省中医院

序号	项目名称	申报人	申报单位
16	血复生浸膏结合辨证类方调控慢性再生障碍性贫血MDSCs失调的临床研究	李峻	江苏省中医院
17	基于代谢组学探讨温脾实肠颗粒对结直肠癌脾虚证患者回肠预造口术后肠功能恢复的临床及机制研究	柳欣欣	江苏省中医院
18	基于METTL3介导primiRNA-187的m6A修饰靶向VSMCs调控血脑屏障功能探讨通脑益智方治疗血管性认知障碍的机制研究	骆守真	江苏省中医院
19	Ythdc1 m6A修饰调控TEC脂质代谢重编程促发DKD肾纤维化及昆葵保肾方干预的疗效和机制研究	王丽娟	江苏省中医院
20	基于MAPK/Nrf2介导氧化应激和GPX4依赖性铁死亡探讨新痹痛灵治疗RA软骨损伤机制研究	刘晏	江苏省中医院
21	基于徐福松“内肾外肾”理论探索针刺基于“前额叶-边缘系统”环路治疗“瘀热型”CPPS机制	黄新飞	江苏省中医院
22	柴胡加龙骨牡蛎汤通过激活5-羟色胺神经元改善脊髓损伤后排尿功能障碍的作用与机制研究	马隆	江苏省中医院
23	基于“相须”构建响应性淫羊藿保髌支架精准调控股骨头坏死的时空修复	孙光权	江苏省中医院
24	基于外耳道微生物组特征研究桑矾滴耳液治疗急性外耳道炎的临床疗效	徐秀娟	江苏省中医院
25	基于pMDT模式及超前镇痛理念研究腕踝针刺对混合痔术后疼痛及尿潴留发生率的临床疗效	连露	江苏省中医院
26	HRV生物反馈睡眠导引操干预失眠症的临床研究	王晓秋	江苏省中医院
27	基于肌电和静息态fMRI观察针药结合改善化疗后神经病理性疼痛的临床研究	傅海扬	江苏省中医院
28	基于mTOR受体调控自噬通路探讨羌活膏摩法延缓软骨退化治疗膝骨关节炎的作用机理研究	宋石龙	江苏省中医院
29	谈勇教授“滋阴补阳方序贯法”对PCOS患者IVF结局的临床疗效及机制研究	唐培培	江苏省中医院
30	丹栀生脉饮调控NCOA4/铁自噬防治缺血心肌铁死亡的机制研究	许小进	江苏省中医药研究院
31	糖肾合剂通过Notch通路调控巨噬细胞极化治疗DKD炎症及纤维化的机制研究	方立明	江苏省中医药研究院
32	清毒止咳方治疗病毒感染后咳嗽的临床研究及代谢组学分析	谌晓莉	江苏省中医药研究院
33	基于剪切波弹性超声成像技术评估黄芪桂枝五物汤改善OIPN的诊断量化性研究	李素娟	江苏省中医药研究院

序号	项目名称	申报人	申报单位
34	IL-17A-HIF1 α 轴介导肝纤维化的机制及龙柴方干预研究	安振涛	江苏省中医药研究院
35	基于NLRP3炎症小体活化介导的巨噬细胞极化探讨龙马自来丹在周围神经修复中的机制研究	房铭铭	江苏省中医药研究院
36	苓葛泄浊方通过调控H0-1介导FoxO1磷酸化抑制肝糖异生改善胰岛素抵抗的机制研究	包薇萍	江苏省中医药研究院
37	基于SLPI/ELANE/GSDMD途径调控NETs形成探讨紫苑汤改善脓毒症急性肺损伤的机制	张爱萍	江苏省中医药研究院
38	基于“湿瘀伏热”理论运用网络药理学方法探讨“痛风合剂”通过重塑微环境改善血管内皮功能的研究	杨亚旭	江苏省中医药研究院
39	玄丹散结汤调控子宫内膜间充质干细胞E2/GPER/HIF-1 α 通路抑制子宫腺肌病血管生成机制研究	桂涛	江苏省中医药研究院
40	基于腕踝针镇痛原理对二次剖宫产术后静滴缩宫素致宫缩痛的超前镇痛应用探究	陈双双	江苏省中医药研究院
41	基于“质-效”多维关联模式的蝉蜕抗哮喘药效成分群辨识与作用机制研究	毛茜	江苏省中医药研究院
42	滋水清肝饮调控Akk菌-Trp代谢-AMPK改善乳腺癌内分泌治疗后脂代谢紊乱的物质基础及机制研究	伍城颖	江苏省中医药研究院
43	基于Nrf2/ARE信号通路探讨补肾化瘀泄浊方干预 慢性肾脏病患者氧化应激的分子机制研究	袁雅琪	江苏省第二中医院
44	基于Acs11调控施旺细胞线粒体功能探讨电针调控压力性尿失禁的机制研究	唐龙龙	江苏省第二中医院
45	消风温肺汤调控肺气虚寒型变应性鼻炎大鼠鼻黏膜Galectin-9/Tim-3的表达对Th17/Treg平衡的影响	费优鹏	江苏省第二中医院
46	近现代江苏中医学术流派发展模式的研究：以澄江针灸学派为例	苗卿	江苏省第二中医院
47	基于肠道微生态探讨健脾消积合剂预防脾虚湿困证结肠息肉术后复发的作用及机理	张春霞	江苏省第二中医院
48	基于静息态脑功能磁共振成像技术研究经皮电刺激八髎穴治疗老年出口梗阻型便秘疗效及机制	单华	江苏省第二中医院
49	基于SIRT3介导的内皮细胞糖酵解探讨化痰祛瘀方对冠脉微循环障碍的作用	左可可	南京市中医院
50	基于“热毒”理论探讨麦冬多糖对干燥综合征患者唇腺上皮细胞TRPM2通道/NLRP3炎性小体轴的影响	吴素玲	南京市中医院
51	“榆皇生肌软膏”调控内皮细胞TGF- β 1/Smad和PI3K-Akt信号通路促进肛瘘创面术后修复的研究	王可为	南京市中医院

序号	项目名称	申报人	申报单位
52	循经刮痧调控2型糖尿病（湿热困脾证）伴胰岛素抵抗患者外周血炎症-氧化应激的临床疗效观察	高小莉	南京市中医院
53	乌莓莓软膏的创新制剂及物质基础研究	赵学龙	南京市中医院
54	清热燥湿健脾法干预湿热困脾型2型糖尿病合并NAFLD的临床观察及其对肠道菌群、短链脂肪酸的影响	邵鑫	南京市中医院
55	清化肠炎颗粒调控谷氨酰胺代谢介导黏蛋白MUC2唾液酸化改善IBS-D的临床与基础研究	唐莉	南京市中医院
56	基于IL-17/ACT1/TRAF6信号通路探究健脾利湿解毒方通过抑制肿瘤炎症微环境干预结直肠腺瘤的作用机制	司敏	南京市中西医结合医院
57	低能量半导体激光联合芍药甘草汤治疗复发性口腔溃疡的临床研究	周俊波	南京市中西医结合医院
58	小檗碱通过SCFA/IDO通路调控“肠-肾轴”对AKI-CKD转化影响的研究	潘斌斌	南京市第一医院
59	天麻及其有效成分通过ANKIB1-Keap1-Nrf2改善心脏体外循环术后老年患者认知功能障碍的机制研究	王晓亮	南京市第一医院
60	中药血必净抑制中性粒细胞胞外诱捕网形成对急性呼吸窘迫综合征的保护机制研究	何飞	南京鼓楼医院
61	基于任务态功能磁共振成像探究针刺治疗痛性糖尿病周围神经病变的疗效与机制	房其军	南京鼓楼医院
62	基于IKZF1/ROCK2/IL-1 β 通路介导的M1型巨噬细胞极化探讨荔大前合剂改善儿童IgA肾病的分子机制	沙玉根	南京市儿童医院
63	基于功能化纳米界面生物传感器的构建及其在针刺穴位效应的应用研究	李金龙	南京市第二医院
64	苓桂术甘汤调控SIRT6介导ACSL5去乙酰化减轻肝脏脂肪酸氧化改善NAFLD的机制研究	俞媛	南京市江宁中医院
65	基于ROS-线粒体自噬-成骨细胞分化调控轴探究刘氏正骨方治疗骨不连的机制研究	俞云飞	无锡市中医医院
66	基于Lactobacillus驱动中枢GABA/Glu平衡探讨酸枣仁炒制增强宁心安神效应机制	卞振华	无锡市中医医院
67	“无锡派”中医喉科文化传承和发展现状及常用吹药配伍理论挖掘整理与相关数据库建立的研究	季红健	无锡市中医医院
68	基于肾精与干细胞的关系探讨补骨脂对皮肤黑素前体细胞发育分化的影响及机制	董达科	江南大学附属医院
69	从“肾精生髓，髓通于脑”探讨补肾益精方抑制神经源性USP30促进间充质干细胞线粒体自噬改善增龄性骨丢失的作用机制	袁凤来	江南大学附属医院

序号	项目名称	申报人	申报单位
70	睛微1号方为核心的青少年近视人工智能中医立体化精准防控新策略	王继红	江南大学附属医院
71	独活寄生汤抑制关节滑膜巨噬细胞TFEC/S100A8信号轴治疗膝骨关节炎的机制研究	陈文锦	无锡市第九人民医院
72	加味二至丸通过GPR109a调控PI3K/Akt/Nrf2治疗雄激素性脱发的作用研究	朱红柳	江阴市中医院
73	基于IVUS探讨术清汤调控CTHRC1-M2修复血管内皮防治气虚血瘀型UA患者ISR作用和机制研究	梁田	徐州市中医院
74	补肾助孕方促进circ-022920表达介导BCL2泛素化修饰抑制卵巢颗粒细胞凋亡治疗早发性卵巢功能不全的机制研究	蒋小飞	徐州市中医院
75	基于网络药理学与分子对接探究红花-黄柏药对通过抑制中性粒细胞胞外诱捕网形成对下肢骨折DVT形成的作用机制研究	李朝顶	徐州市中医院
76	纳米复合微针靶向递释青藤碱治疗类风湿关节炎增效减毒机制研究	王慧	徐州市中医院
77	急性缺血性脑卒中中医病理因素与血栓组织病理学的相关性研究	张洋	徐州市中心医院
78	煨肾汤通过miRNA/Wnt调控BMSCs成骨分化治疗绝经后骨质疏松的临床及实验研究	张鹏	徐州市中心医院
79	基于miRNA-103a-3p/DUSP2/ERK轴探讨补肾活血散瘀汤调控巨噬细胞极化改善子宫内膜容受性的机制研究	仇影影	徐州市第一人民医院
80	中药汤剂与雌激素联合干预对薄型子宫内膜功能恢复的影响研究	纪冬琛	徐州市妇幼保健院
81	中药龙葵提取物澳洲茄碱阻碍NRP1膜定位及膜受体复合体抑制膀胱癌的机制研究	史振铎	沛县人民医院
82	基于脊柱-骨盆力学参数变化探讨固本强脊功法导引术在腰椎间盘突出症康复期患者中的疗效	徐佳	常州市中医医院
83	基于肠道菌群和代谢组学研究孟河医派特色名方行健汤联合免疫化疗治疗晚期胃癌	马婷	常州市中医医院
84	黄芪多糖通过APC/CDC20途径调控宫颈癌细胞周期及耐药的作用机制研究	刘文之	常州市中医医院
85	“悬动拔牵”法治疗神经根型颈椎病的力学参数量化分析及效应研究	吕志刚	常州市中医医院
86	基于类凋亡调控作用探讨仙连解毒方治疗结直肠癌湿热瘀毒证的机制研究	胡文蔚	常州市第一人民医院
87	雷公藤红素改善胃热湿阻型肥胖小鼠抑郁样行为的分子机制研究	董贯忠	常州市第二人民医院

序号	项目名称	申报人	申报单位
88	基于多组学探讨ACSL4介导铁死亡在RPH3AL rs7217319 TC基因型慢加急性肝衰竭发病机制中的作用和苦黄糖浆的干预研究	薛源	常州第三人民医院
89	加味蜀羊泉散治疗宫颈HPV感染及其病变的免疫机制及临床研究	张丽娜	常州市妇幼保健院
90	基于NF- κ B通路探讨电生理适宜技术通过红外热成像治疗湿热下注型慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合症的疗效和机制	吴猛	武进中医医院
91	周惠芳教授“补肾助阳化瘀方”预防EP宫腔镜刨削术后复发的临床研究	杨泽曙	武进中医医院
92	运脾开胃方靶向Ghrelin介导MLCK/MLC信号通路维持脓毒症AGI肠上皮稳态的作用机制	胡云霞	溧阳市中医医院
93	舒郁方通过5-HT1AR/cAMP/CREB信号通路调控海马神经可塑性改善血管性抑郁大鼠抑郁样行为和记忆功能的机制研究	李乐军	苏州市中医医院
94	智能复位器辅助下的跟骨骨折葛氏正骨撬拨复位技术及临床应用研究	段星星	苏州市中医医院
95	基于NGF介导P38/MAPK通路探讨活经汤抑制痛觉敏化改善KOA慢性疼痛的应用基础研究	钱建学	苏州市中西医结合医院
96	基于线粒体自噬探讨癫狂梦醒汤对卒中后抑郁小胶质细胞的调控机制	翟国杰	苏州市第九人民医院
97	基于临床研究数据管理平台的针灸治疗缺血性脑卒中的真实世界研究	白学武	苏州市相城区中医医院
98	基于组蛋白H3K27甲基化修饰调控TH17细胞分化探讨补肾活血方干预URSA的作用机制	陆丽丹	常熟市中医院（常熟市新区医院）
99	从cGAS-STING通路介导铁死亡调控免疫微环境探讨“柔肝健脾”法干预UC的作用机制	黄华	常熟市中医院（常熟市新区医院）
100	人参皂苷Rg1-PLA/Zn 3D打印可降解多孔支架用于骨缺损修复的机制研究	应璞	常熟市中医院（常熟市新区医院）
101	探讨电针调控CyPA/CD147结合位点影响周细胞NF- κ B/MMP9信号通路对脑出血后血脑屏障的保护机制	党宝齐	张家港市中医医院
102	基于MTH1调控PARP1-TGF β 探讨犀角地黄汤抑制TRM驻留治疗银屑病的作用机制	沈辉	张家港市中医医院
103	清肠汤通过A20抑制TRAF6去泛素化减轻溃疡性结肠炎免疫炎症的应用研究	王晓瑜	张家港市中医医院
104	补肾密骨片通过泛素特异性蛋白酶26(USP26)调控骨髓间充质干细胞成骨/成脂及单核细胞破骨分化治疗老年性骨质疏松症的临床及机制研究	陈勇	昆山市中医医院
105	柴芩承气汤“攻伐热毒”调控 PTX3-NLRP3-GSDMD轴抑制 急性胰腺炎腺泡细胞焦亡的机制研究	徐宏伟	昆山市中医医院

序号	项目名称	申报人	申报单位
106	育阴利水法调控AVP/cAMP/PKA信号通路抑制AQP2表达改善心衰利尿剂抵抗的临床研究	陈赟虎	太仓市中医医院
107	祛风宣肺汤通过TLR2-NF κ B途径抑制中性粒细胞胞外诱捕网形成治疗感染后咳嗽的机制研究	吕红	太仓市中医医院
108	莪术烯通过长链非编码RNA AFAP1-AS1靶向调控TIF1 γ 抑制胃癌前病变细胞上皮-间质转化的机制研究	周晓明	南通市中医院
109	健脾清化活血方通过干预线粒体自噬功能改善Treg稳态治疗脾虚湿滞型溃疡性结肠炎的机制研究	景姗	南通市中医院
110	中医护理技术分级及资质准入标准研究——基于南通地区	高丽云	南通市中医院
111	基于真实世界的“腰痹速通方“治疗急性期腰椎间盘突出症的多中心双向队列研究	姜江	南通市中医院
112	健康中国背景下中医药特色与“互联网+”融合的医养结合养老服务研究	何涛	南通市第一人民医院
113	基于Keap1/Nrf2/HO-1信号轴探讨核桃配伍补骨脂促进脊髓损伤修复的机制研究	陈佳佳	南通市第一人民医院
114	基于复合病机理论结合唾液代谢组学探讨甘寒润燥方治疗原发性干燥综合征的临床疗效及作用机制	郑炜贞	南通市第一人民医院
115	基于子午流注法的穴位埋线治疗非酒精性脂肪性肝炎的机制研究	俞冲	南通市第三人民医院
116	温面散热敷乳突穴治疗风痰阻络型难治性面神经麻痹的临床转化与相关机制研究	戴其军	海安市中医院
117	耳穴揸针联合艾灸对中风后睡眠障碍患者的辨证应用研究	汤娟娟	启东市人民医院
118	基于多组学探究三七白及散调控血液流变学治疗胃溃疡的作用机制	王红妹	如皋市中医院
119	大黄附子细辛汤联合参苓白术散通过调节肠道菌群治疗晚期肠癌患者（脾肾阳虚型）疗效探析	薛刚	如皋市中医院
120	黄芪提取物毛蕊异黄酮基于p38MAPK/NF- κ B信号通路治疗慢性前列腺炎的机制研究	王珩	连云港市中医院
121	基于PHD2/ATF4信号通路诱导内皮间质转化研究补肺汤改善特发性肺纤维化的机制研究	刘宗伟	连云港市中医院
122	岩藻多糖通过调节肠-神经轴缓解化疗性外周神经病变的机制研究及转化探索	马建新	连云港市东方医院
123	USP11介导PPAR γ 泛素化修饰调控在益母草碱拮抗尿毒症心肌病左心室肥厚中的作用及机制研究	曹微	连云港市第一人民医院

序号	项目名称	申报人	申报单位
124	银杏叶提取物对缺氧缺血神经细胞Nrf2/HO-1/ROS/NLRP3/GSDMD介导的细胞焦亡的影响研究	康秀文	连云港市第一人民医院
125	基于Donabedian理论及SERVQUAL模型的综合医院中医护理服务能力评价指标体系构建及提升策略研究	李海红	连云港市第一人民医院
126	糖敏水凝胶靶向递送中药淫羊藿在糖尿病性骨缺损修复中的应用研究	吕南宁	连云港市第二人民医院
127	滋水清肝饮治疗阴虚火旺证围绝经期失眠临床疗效—随机、双盲、对照研究	宋亚一	连云港市妇幼保健院
128	运脾强生方调控IGF-1/PI3K/AKT通路改善慢性肾脏病蛋白质代谢的机制研究	张芳芳	淮安市中医院
129	基于NLRP3炎性小体—自噬途径研究怡情止泻汤治疗溃疡性结肠炎的机制研究	郑勇	淮安市中医院
130	基于FTO介导m6A去甲基化调控AQP4探讨针刺抑制脑出血后焦亡的机制	吕鹤群	盐城市中医院
131	基于P38MAPK/NFkB和BCL-2/BAX/caspase3信号通路探究芍药醇对创伤性脑损伤小鼠神经保护作用的机制研究	万政强	盐城市第一人民医院
132	中医药介入艾滋病综合治疗及免疫应答研究	邹磊	盐城市第二人民医院
133	超声引导下星状神经节埋线联合温针灸治疗特发性少弱畸精子症的疗效及神经-内分泌机制研究	邱硕	扬州市中医院
134	黄芩含漱液对慢性牙周炎胃火炽盛型患者的临床效果研究	翁四维	扬州市中医院
135	加味茵陈蒿汤联合仑伐替尼治疗原发性肝癌III~IV患者的临床研究	叶青	苏北人民医院
136	针灸联合穴位注射治疗病毒感染后嗅觉障碍的临床疗效观察	马伟	苏北人民医院
137	参仙升脉口服液基于LncRNA RCPCD 调控HCN4 影响 ESCs 分化为心脏起搏样细胞的分子机制	朱业	苏北人民医院
138	从肠道微生态调节肠肌间巨噬细胞活化探讨针药联合治疗气虚型便秘的临床研究	朱滢	苏北人民医院
139	DR6介导何首乌饮对脑出血白质损伤区少突胶质前体细胞分化及髓鞘再生的机制研究	陈应柱	苏北人民医院
140	基于知识图谱的深度可解释中医诊断大模型应用研究	鲍俊娴	镇江市中医院
141	纳米化联合覆盖式靶向修饰实现蜂毒肽在类风湿性关节炎中的高效应用	尉广飞	镇江市中西医结合医院

序号	项目名称	申报人	申报单位
142	白龙消癥汤调控AR信号拮抗前列腺癌的机制研究	冯瑞	镇江市中西医结合医院
143	针刺通过迷走肾上腺轴治疗脑外伤患者谵妄中作用及机制	孙而艺	镇江市第一人民医院
144	黄芪-莪术配伍调节 $\gamma \delta$ T17 / M D S C s 平衡，以HIF-1 α 为核心重塑卵巢癌免疫代谢微环境的效用机制	刘晓健	镇江市第一人民医院
145	经皮穴位电刺激治疗AIDS相关腹泻的自主神经调控机制研究	沙明慧	镇江市第三人民医院
146	加减益气生血汤治疗实体瘤化疗引起的血小板减少症的临床及实验研究	夏宁俊	丹阳市中医院
147	消癌解毒方联合PD-1单抗加化疗治疗中晚期非小细胞肺癌临床研究及增敏机制	方锦舒	泰州市中医院
148	红景天治疗慢性脑缺血的药效物质和作用机制研究	田虎	泰州市中医院
149	基于“诸寒收引，皆属于肾”探讨牛膝温经汤治疗寒湿痹阻型膝关节炎的疗效及机制	陶帅	泰州市中医院
150	中医药文化在“药医养游” 大健康产业融合发展中的作用研究	孙晓军	泰州市中医院
151	参仙升脉口服液通过PI3K-AKT-mTOR信号通路抑制起搏样细胞铁死亡的机制研究	孙小林	泰州市人民医院
152	养心活络方联合新四联治疗慢性心力衰竭急性发作期（气虚血瘀证）的疗效评价	吕琴	泰兴市中医院
153	基于中医康复理念的结构化教育对慢性阻塞性肺疾病稳定期管理的实践研究	黄苏闽	泰兴市中医院
154	基于FUNDCl-FAM134B介导的线粒体内质网交互研究参附仙苓汤的心肌保护作用	钱志强	泰州市姜堰中医院
155	三维有限元分析应用下结合血流动力学的网格化局部加压小夹板的研制及其维持A0C3型桡骨远端骨折掌倾角的验证	陈国锋	宿迁市中医院
156	督灸联合穴位埋线治疗脾肾阳虚型肥胖的临床研究	方娟	宿迁市中医院
157	膏摩纳米微针促透治疗膝关节炎的实验研究	吕建军	沭阳医院 (徐州医科大学附属沭阳医院)
158	基于OPG/RANKL/RANK信号通路研究益气温阳活血方联合地舒单抗预防OVCF患者术后再骨折的疗效及机制	余加生	沭阳县中医院
159	基于“心身同治法”观察柴胡加龙骨牡蛎汤治疗痰湿郁滞型代谢综合征的临床疗效及对“肠脑轴”影响的研究	冯占荣	沭阳县中医院

序号	项目名称	申报人	申报单位
160	黄芩苷抑制内皮细胞铁死亡改善慢性肾脏病的作用和机制研究	张驰	南京鼓楼医院集团宿迁医院
161	从郁论治疏肝宣肺散结方加减治疗肺结节临床疗效观察	于卉	江苏省省级机关医院
162	埋线疗法对脑卒中后患者下肢肌痉挛的疗效观察	朱博艺	江苏省省级机关医院
163	以“CircZNF608- γ δ T极化”为核心研究黄芪-乳香重塑卵巢癌免疫抑制微环境的机制研究	王金华	江苏省肿瘤医院
164	基于MK2介导的肿瘤微环境重塑探讨健脾益气化痰消积方治疗胃癌的分子机制	李志鹏	江苏省肿瘤医院
165	红景天苷通过Nrf2/GPx4信号轴调控铁死亡改善糖尿病性勃起功能障碍的机制研究	邢钱伟	南通大学附属医院
166	黑果枸杞原花青素调控“肠-迷走神经-眼”轴改善早期糖尿病视网膜病变的系统性研究	朱雪	江苏省原子医学研究所
167	白藜芦醇通过PI3K-Akt/ERK抑制A β 神经毒性作用及其对Alzheimer's Disease小鼠新生神经元的保护机制研究	徐秉忠	江苏护理职业学院
168	基于SIRT1/PINK1/Parkin信号轴介导线粒体自噬探讨黄芪-大黄药对改善肾小管上皮细胞铁死亡的作用机制	王朝	江苏护理职业学院
169	基于SIRT1/NF- κ B信号通路调控细胞衰老探讨当归补血汤治疗糖尿病肾病的作用机制研究	张俊	东南大学附属中大医院
170	骨碎补通过CX3CL1/CX3CR信号轴调控正畸牙槽骨改建的作用及机制研究	韩旻轩	南京医科大学附属口腔医院
171	基于Drp1/线粒体自噬通路探讨红景天改善乳腺癌化疗相关性疲乏的机制研究	王子承	扬州大学附属医院
172	原花青素B2靶向调控Nrf2/HO-1/GPX4通路抑制神经元细胞铁死亡在脊髓损伤治疗中的分子机制的研究	刘栋	苏州大学附属第二医院
173	基于“铁代谢/骨代谢”共调节探究“二仙汤”抗绝经后骨质疏松的作用机理	汪华君	江苏大学附属医院
174	基于线粒体膜修饰磁珠和光交联探针钩钓芪附汤抗心衰活性成分和作用靶点	廖文婷	中国药科大学
175	基于性激素内稳态调控的酸枣仁地黄汤辅助治疗多囊卵巢综合征的作用与机制	周雪妍	徐州医科大学
176	基于神经网络和图像处理的痧象分类算法研究	徐慧文	扬州大学
177	基于秀丽隐杆线虫的牛蒡多糖抗帕金森病作用研究	申丽	扬州大学

序号	项目名称	申报人	申报单位
178	基于定量蛋白质组学和亲和超滤质谱技术研究角叉菜多酚治疗糖尿病的作用机制及药效物质基础	沈金阳	江苏海洋大学
179	基于靶向垂钓和组效关联策略探讨五神汤防治丹毒的药效物质基础及作用机制	高珣	江苏海洋大学
180	基于“从脾论治”探讨四君子汤干预代谢相关脂肪性肝病的作用机制	袁君	淮阴工学院

江苏省中医药科技发展计划项目合同

项目编号 MS2023144

项目名称 黄芪-莪术配伍调节 γ δ T17 / MDSCs 平衡, 以 HIF-1 α 为核心重塑卵巢癌免疫代谢微环境的效用机制

起止年限 2024 年 01 月 至 2026 年 12 月

项目负责人 刘晓健 电话及手机 13655285906

项目联系人 刘晓健 电话及手机 13655285906

承担单位 镇江市第一人民医院

单位地址 镇江市电力路 8 号

邮政编码 221200

项目主管部门 镇江市卫生健康委员会

江苏省中医药管理局制



委托单位（甲方）：江苏省中医药管理局

法 定 代 表 人：朱岷

地 址：南京市中央路 42 号

邮 政 编 码：210008

承担单位（乙方）：镇江市第一人民医院

法 定 代 表 人：蒋鹏程

地 址：镇江市电力路 8 号

邮 政 编 码：221200

项 目 负 责 人：刘晓健

电 话：15262922339 医 药 传 真：051188917721

电 子 邮 件：zjyvkjk@126.com

保证单位（丙方、项目主管部门）：镇江市卫生健康委员会

法 定 代 表 人：杨毅

地 址：镇江市南徐大道 18 号

邮 政 编 码：212000

甲方批准由乙方承担江苏省中医药科技发展计划项目黄芪-莪术配伍调节 $\gamma\delta$ T17 / M D S C s 平衡，以 HIF-1 α 为核心重塑卵巢癌免疫代谢微环境的效用机制的研究开发或建设任务。依据《中华人民共和国民法典》的规定，为明确甲、乙、丙三方的权利和责任，保证项目的顺利实施和科研经费的合理使用，签订本合同。



一、项目目标和主要研究内容

要解决的主要技术难题和问题，项目研究的创新点和内容等。

本项目的关键问题

- (1) 黄芪、莪术配伍如何发挥抑制卵巢癌细胞有氧糖酵解代谢作用。
- (2) 黄芪、莪术配伍如何调控卵巢癌血管形态结构，提高肿瘤氧合。

本项目的创新点

(1) 创新性的提出“气虚血瘀”是卵巢癌缺氧及免疫抑制微环境形成的基本病机，利用补气活血（黄芪、莪术配伍）药可达脾气健旺，血运通畅，气机和利，养血荣脉之功，进而改善卵巢癌缺氧及免疫抑制，为补气活血药的临床合理使用提供理论依据。

(2) 项目从卵巢癌免疫代谢微环境-缺氧诱导因子-糖代谢-血管生成之间的相互作用和内在联系入手，应用 RNA 干扰技术、正电子发射断层扫描技术以及分子生物学方法对黄芪、莪术配伍重编程肿瘤糖代谢，修复肿瘤新生血管形态及结构进行系统研究，旨在阐明其抗肿瘤转移的效应机制，并为探寻中医药抗肿瘤转移治疗提供新的策略和方向。揭示黄芪-莪术配伍对卵巢癌原位移植瘤血管正常化及糖代谢功能的调控及其作用途径，阐明黄芪-莪术抗卵巢癌转移的作用机制。

研究内容

(1) 模拟肿瘤缺氧微环境，观测黄芪、莪术配伍对卵巢癌细胞的迁移侵袭的影响

利用三气培养箱模拟体外缺氧环境，建立卵巢癌细胞株 HO-8910、SKOV3 缺氧细胞模型，通过划痕、Transwell 迁移、Matrigel 侵袭实验，模拟肿瘤细胞迁移、侵袭过程，观察黄芪、莪术配伍对肿瘤的迁移、侵袭力的作用。利用 Western Blot、RT-PCR 方法检测缺氧肿瘤细胞中 HIF-1 α 的表达以及转移相关蛋白表达。

(2) 构建利用可视化动物模型，检测黄芪、莪术配伍对卵巢癌原位移植瘤转移作用

建立 HO-8910 和 SKOV3 可视化卵巢癌原位移植瘤裸鼠动物模型。利用动物活体荧光影像系统定期测量、计算各组肿瘤生长曲线，观察原发肿瘤以及脏器的缺氧状况、转移情况、瘤体体积和瘤重，采用免疫组织化学法、RT-PCR、Western Blot 检测肿瘤血管 HIF-1 α 、EGF2、MMP-2、CD147、CD31、iNOS、VNG2、TF、FVII 蛋白及 mRNA 表达，及相关因子的关系。

(3) 黄芪、莪术配伍对卵巢癌细胞糖代谢的影响及作用机制研究

1) 黄芪、莪术对肿瘤细胞有氧糖酵解及相关代谢产物的影响

肿瘤细胞有氧糖酵解速率主要指标是乳酸生成量与葡萄糖消耗量。首先考察黄芪、莪术配伍对肿瘤细胞糖酵解速率的影响，包括肿瘤细胞内外 HIF-1 α 表达、乳酸含量测定、葡萄糖消耗量，以及对肿瘤细胞耗氧率(OCR)、胞外酸化率(ECAR)进行检测。对关键中间产物进行测定，包括 ATP 含量、丙酮酸生成量等。明确黄芪、莪术配伍对肿瘤细胞有氧糖酵解的影响及特点。

2) 黄芪、莪术对肿瘤细胞有氧糖酵解过程中关键激酶的影响

研究黄芪、莪术配伍对肿瘤细胞糖酵解过程中三个限速酶的影响及作用特点，包括酶活(HK\PFK\PK)测定、代谢产物(6-磷酸葡萄糖、1,6 二磷酸果糖、丙酮酸)测定、激酶蛋白表达检测、激酶 mRNA 变化、shRNA 干扰激酶表达等，考察不同黄芪、莪术配伍浓度和单味药对不同激酶的影响及作用特点。

3) 黄芪、莪术调控不同有氧糖酵解限速酶的机制

目前的研究结果显示，三个激酶中 HK 和 PFK 的影响因子和调控通路并不清晰，研究不多。因而，此两种酶主要观察其酶活及表达情况，以及根据代谢产物来判断其变化。目前针对 PK 的研究最为深入。影响 PK 酶活及表达的因素较多，以及其调控的蛋白分子较复杂。研究表明，人类 PK 四个亚型中 PKM2 与肿瘤发生发展最为相关。因此，选择前述研究中对 PK 有影响的成分进行以下研究

A. 研究其对 PKM2 亚型的酶活、蛋白表达、mRNA 的影响，初步判断其对 PKM2 的作用。

B. 研究其对 PKM2 二聚体及四聚体形成的不同干扰作用，以及二聚体和四聚体之间的转化。并考察后续的肿瘤细胞的生物学行为的变化。

C. 利用 RNA 干扰技术构建 PKM2 低表达肿瘤细胞，考察其对肿瘤增殖、迁移与侵袭的影响；以及上述成分干预下的肿瘤细胞增殖、迁移与侵袭的变化。

4) 黄芪、莪术对在体移植肿瘤的糖酵解能量代谢及肿瘤生长的影响

利用小鼠在体肿瘤移植模型观察黄芪、莪术配伍对有氧糖酵解能量代谢及肿瘤生长的作用，从整体上评价黄芪、莪术配伍干扰糖酵解与抑制肿瘤生长的关系，并检测相应离体实验中观察到的 HIF-1 α 、激酶及调控蛋白的变化情况。

(4) 黄芪、莪术配伍重构肿瘤血管形态结构、诱导血管正常化的作用机制



1) 黄芪、莪术配伍对斑马鱼血管生成的影响。

采用立体显微镜和共聚焦显微镜观察斑马鱼体节间血管生成情况，并利用 ImageJ 软件分析图像，观察不同浓度黄芪、莪术配伍对斑马鱼体节间血管根数、长度、面积、血管结构以及对斑马鱼顶端细胞行为的影响。

2) 利用肿瘤细胞株模型体外观察黄芪、莪术配伍对血管生成的作用。

建立肿瘤细胞-内皮细胞-beads 三维共培养模型，荧光显微镜下观察黄芪、莪术配伍对内皮细胞的形态、丝状伪足的数量和长度，并检测体外小管形成、血管芽生模型以及血管内皮细胞片状伪足。

3) 黄芪、莪术配伍对裸鼠卵巢癌原位移植瘤血管生成、形态结构的及肿瘤转移的影响。

建立 HO-8910、SKOV3 卵巢癌原位移植瘤裸鼠动物模型，利用正电子发射断层扫描（PET 系统）对卵巢癌原位移植瘤进行血管成像，观察肿瘤血管分叉数，血管面积；采用扫描电子显微镜观察卵巢癌原位移植瘤血管超微结构，采用免疫组织化学法、RT-PCR、Western Blot 检测 HIF-1 α 、EGF2、MMP-2、CD147、CD31、iNOS、VNG2、TF、FVII 蛋白及 mRNA 表达，及相关因子的关系。



二、项目验收内容和考核指标

包括 1、主要技术指标：如形成的专利、新技术、新产品、新装置、论文专著等数量、指标及其水平等；2、其他应考核的指标。

发表高质量 1-2 篇论文，其中 SCI 论文 1 篇；在学术会议进行报告交流



三、项目年度计划及考核指标

年 度	项目年度计划及考核指标
2024 年	<p>第一部分卵巢癌肿瘤组织中免疫抑制细胞及因子分析；</p> <p>第二部分 黄芪、莪术抗肿瘤活性提取物的制备及质量标准研究；</p> <p>第三部分 黄芪、 莪术配伍对缺氧诱导卵巢癌细胞迁移、侵袭的作用及机制。</p> <p>考核指标：明确卵巢癌肿瘤组织中免疫抑制因子及缺氧诱导卵巢癌细胞迁移、 侵袭的作用及机制</p>
2025 年	<p>第四部分 黄芪、 莪术配伍对抑制卵巢癌原位移植瘤转移的作用；</p> <p>第五部分 黄芪、 莪术配伍对卵巢癌细胞糖代谢影响及作用机制。</p> <p>考核指标：明确 黄芪、 莪术配伍对卵巢癌细胞代谢机制</p>
2026 年	<p>第六部分 黄芪、 莪术配伍对血管形态结构的修复及诱导卵巢癌血管正常化的作用机制，数据整理、结题、课题验收。</p> <p>考核指标：发表高质量 1-2 篇论文，其中 SCI 论文 1 篇，结题报告、验收报告。</p>



四、项目承担单位、参加单位及主要研究开发人员

项目承担单位：镇江市第一人民医院

项目参加单位：江苏大学、南京医科大学附属肿瘤医院、徐州市中心医院

项目负责人：

姓名	性别	年龄	职称/职务	从事专业	为本项目工作时间 (%)	所在单位
刘晓健	男	47	副主任医师	妇产科	100	镇江市第一人民医院

主要研究开发人员：

姓名	性别	年龄	职称/职务	从事专业	为本项目工作时间 (%)	所在单位
朱栋炜	男	35	副教授	免疫学	100	江苏大学
王金华	男	54	主任医师	妇科肿瘤学	50	南京医科大学附属肿瘤医院
张煊烽	男	31	医师	肝胆外科	100	徐州市中心医院
王相阳	男	33	副主任医师	中医学	100	镇江市第一人民医院
朱玥如	女	32	主治医师	中医学	100	镇江市第一人民医院
肖紫仪	女	26	助教	妇科肿瘤学	100	南京医科大学附属肿瘤医院
沈健	男	23	助教	免疫学	100	江苏大学





五、项目经费预算

(一) 项目经费来源预算

经费单位：万元

	合计	2024 年	2025 年	2026 年	备注
合计	10	10	0	0	
1、省拨款	5	5			
2、部门、地方配套					
3、承担单位自筹	5	5			
4、其他来源					

(二) 项目经费支出预算

经费单位：万元

	预算数			占预算支出总额的比重 (%)	备注
	合计	资助	自筹		
合计	10	5	5		
(一) 直接费用	9.75	4.75	5	97.5	
1.设备费				0.0	
2.业务费	8.55	4.25	4.3	85.5	试剂材料费、测试化验加工费
3.劳务费	1.2	0.5	0.7	12.0	专家咨询费
(二) 间接费用	0.25	0.25	0	2.5	
4.管理费	0.25	0.25		2.5	
5.绩效支出	0			0.0	



六、其他条款

(一) 缔约各方的权利、义务

第一条 缔约各方均应共同遵守国家、省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。

甲方应按合同约定的金额提供项目研究开发经费，有权监督、检查合同履行情况。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。

乙方应严格履行合同义务，为项目实施提供承诺的技术与条件保障，以及财务管理、成果管理、科技档案管理服务合同约定的其他义务。乙方应加强项目实施成果的转化，自项目验收后一年内未实施转化的项目，甲方有权责成乙方将成果交省内技术产权交易机构挂牌转让。

丙方应按合同约定的金额提供项目配套经费，并进行相关的协调和监督。

第二条 甲方有权根据乙方项目计划进度完成情况决定是否拨付后续经费。乙方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。

第三条 甲、乙、丙各方对项目合同及其他技术资料负有保密责任。



(二) 违约责任

第四条 甲方未能按合同约定的经费数提供经费，导致乙方研究开发工作延误的，应允许合同规定的研究开发工作完成期限相应顺延。

第五条 因乙方原因，导致研究开发工作未能达到合同约定指标的，乙方应采取措施尽快使项目达到合同预定要求，并承担由此而增加的费用。

第六条 乙方无正当理由未履行合同时，甲方有权停拨、追缴部分或全部省拨经费，由此造成的经济损失由违约方承担。

第七条 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，甲方有权减拨或停拨后续经费；情节严重的，甲方有权终止合同，乙方应返还甲方已拨付的全部经费。

第八条 乙方因不可抗力不能履行合同义务时，可以免除违约责任，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。

第九条 在履行本合同过程中，确因在现有水平和条件下难以克服的技术困难，导致研究开发部分或全部失败造成损失的，经甲方确认风险责任后，甲方在其拨款额度范围内承担损失。



(三) 合同的变更、解除和争议解决

第十条 合同的变更或解除，须经缔约各方协商一致，并签署书面文件。

第十一条 发生下列情况之一的，缔约方应当协商变更或解除合同：（1）由于不可抗力或意外事故导致合同无法履行或部分无法履行；（2）由于项目目标已被他人先行实现，有关成果已被申请专利或公开，继续履行合同已无必要；（3）由于乙方未按合同要求履行合同，或是由于其他原因，导致项目在检查或评估中被淘汰的。

第十二条 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。

第十三条 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。

(四) 附 则

第十四条 项目任务书、可行性论证报告作为合同附件。项目如涉及多家（包含两家）单位参加，乙方应在签订本合同前与有关单位就合作任务和知识产权分配等问题签订有



关合同或协议（仅委托其他单位进行常规试验、提供社会化科技服务和少量辅助科研工作的情况除外），同时作为本合同的附件。

第十五条 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。

第十六条 本合同正本一式3份（甲、乙、丙方各执1份），自缔约各方签章后生效。

第十七条 本合同的解释权归甲方享有。



七、附加条款



八、签订合同各方

甲方：

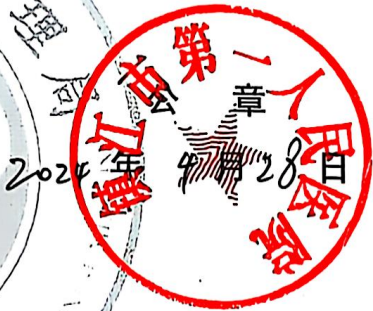
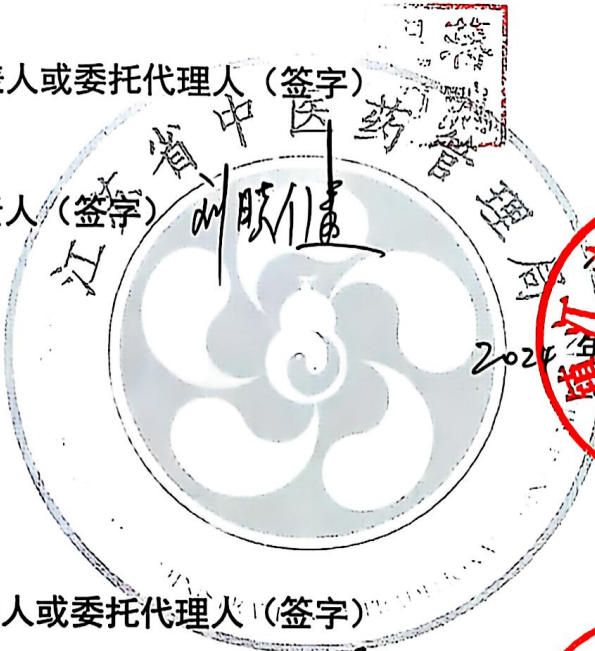
法定代表人或委托代理人（签字）



乙方：

法定代表人或委托代理人（签字）

项目负责人（签字）



丙方：

法定代表人或委托代理人（签字）

Handwritten signature of the representative of Party C.



说明：

- 1、本合同适用于江苏省中医药科技发展计划项目。
- 2、合同条款中所有空项都需如实填写，确无此项的，请在该栏中打“/”或在空白处写“无”。
- 3、乙方、丙方盖章必须是单位公章，部门章无效。



1.



项目类别	面上项目
申报学科	中医妇科学
研究类型	应用基础研究

2023 年度省中医药科技发展计划项目申报书

项目名称 黄芪-莪术配伍调节 $\gamma\delta$ T17 / MDSCs 平衡, 以 HIF-1 α 为核心重塑卵巢癌免疫代谢微环境的效用机制

申请人 刘晓健

单位 镇江市第一人民医院

地址 江苏省镇江市电力路 8 号

邮政编码 212000

移动电话 13655285906

传 真 0511-85234387

电子信箱 jingxiaojingx@163.com

申请日期 2023-09-22

江苏省中医药管理局 制

填 表 说 明

一、《2023 年度省中医药科技发展计划项目申报书》（以下简称《申报书》）各项内容，应实事求是地逐项认真填写。

二、《申报书》表达要明确、严谨。外来语要同时用原文和中文表达。第一次出现的缩写词须注出全称。如无该项内容请填“无”，各栏空格不够，均可加页。

三、研究经费以万元为单位，用阿拉伯数字表示。

四、汉字请用国家公布的标准简化汉字，数字请用阿拉伯数字。

五、封面右上角的“研究类型”请填写临床研究、应用基础研究、基础研究、其他。

六、“申报学科”参照《国家中医药管理局中医药重点学科建设专家委员会中医药学科建设规划指导目录（暂行）》填写。本申报书主要按照**中医内科学、中医外科学、中医妇科学、中医儿科学、中医眼耳鼻喉学、针灸推拿学、中医护理学、中药学、其他**等分类填写。其中**中医内科学**需填写到三级学科，**中药学**需填写到二级学科。

七、“项目类别”请填写重点项目、面上项目、青年人才项目。

填写示范：

项目类别	重点项目
申报学科	中医肿瘤病学
研究类型	临床研究

一、基本情况

研究项目

名称	黄芪-莪术配伍调节 γ δ T17 / M D S C s 平衡, 以 HIF-1 α 为核心重塑卵巢癌缺氧及免疫抑制微环境的效用机制				
项目总经费	10 万元	申请经费	5 万元	匹配经费	5 万元
申报部门	镇江市第一人民医院		申报学科	中医妇科学	
研究工作起止年月	2024-01 至 2026-12				
实验动物设施	清洁级		所用实验室	省部重点	
预期研究结果	<input checked="" type="checkbox"/> 论文 <input type="checkbox"/> 著作 <input type="checkbox"/> 新观点 <input type="checkbox"/> 新学说 <input checked="" type="checkbox"/> 新理论 <input type="checkbox"/> 新方法 <input type="checkbox"/> 新方案 <input type="checkbox"/> 新药前期研究 <input type="checkbox"/> 新诊疗设备 <input type="checkbox"/> 其他				

项目组成员

序号	姓名	身份证号码	学位	职称	所在单位	职务类别	项目分工	本项目投入时间 (%)	签名
1.	朱栋炜	320324198610287015	博士	副教授	江苏大学	其他	实验	100	
2.	王金华	32102319700102041x	博士	主任医师	南京医科大学附属肿瘤医院	其他	实验指导	50	
3.	张煊烽	320324199306067017	硕士	主治医师	徐州市中心医院	其他	生物信息、实验	100	
4.	肖紫仪	320581199702180327	硕士	医师	南京医科大学	其他	实验操作	100	
5.	沈健	321111200105034917	硕士	技师	江苏大学	其他	实验操作	100	

总人数	平均年龄	男	女	高级	中级	初级	其他	院士	博士后	博士	学士	其他
5	33.6	4	1	2	1	2	0	0	0	2	0	3

承担单位

序号	单位名称	通讯地址及邮政编码	单位性质
----	------	-----------	------

1.	镇江市第一人民医院	镇江市电力路 8 号	公立医疗机构
----	-----------	------------	--------

研究项目摘要

研究内容、方法及意义，是否已获得其他科技项目资助(限 300 字)

卵巢癌缺氧及免疫抑制的微环境加速了肿瘤细胞侵袭、转移。糖酵解和血管异常增生既是肿瘤缺氧的重要特征，又是加剧缺氧的主要因素。HIF1 α 是肿瘤微环境中 MDSCs 分化和功能的关键调节因子，同时 HIF-1 α 又是肿瘤糖酵解和新生血管的上游调控因子。前期研究发现， γ DT17 是衡量卵巢癌肿瘤组织免疫抑制微环境的关键淋巴细胞，是免疫逃逸的风向标。IL-17 在卵巢癌组织中高表达，且 IL-17 表达水平与肿瘤细胞分化、淋巴结转移呈正相关。补气活血药对（黄芪、莪术）可有效抑制肿瘤发生发展，下调 HIF-1 α ，诱导新生血管正常化。由此我们提出重塑卵巢癌免疫代谢微环境，修复肿瘤血管形态结构，提高肿瘤氧合度研究黄芪、莪术抑制卵巢癌的侵袭和转移的科学假说。课题拟通过模拟肿瘤缺氧及免疫抑制微环境，利用 RNA 干扰技术构建相关激酶低表达肿瘤细胞，观测黄芪、莪术对缺氧状态下肿瘤细胞迁移、侵袭以及对糖酵解关键激酶、调控蛋白的影响；采用正电子发射断层扫描技术构建移植瘤血管结构影像，扫描电镜观测血管超微结构，观察黄芪、莪术配伍对其干预作用；通过分子生物学手段检测免疫相关细胞因子、肿瘤缺氧、糖代谢、血管生成等相关蛋白表达。旨在揭示黄芪、莪术配伍修荣血脉，畅通血运，改善肿瘤缺氧及免疫抑制微环境，促进肿瘤血管正常化及重建成熟、功能完善且有序的血管循环网络的效应机制，从西药的单纯的抑制肿瘤血管生成转向中药促进肿瘤血管正常化与重构血管循环网络的临床治疗和创新药物发展提供依据。

二、项目组主要成员情况表

第一申请人	姓名	刘晓健	性别	男	职称/职务	副主任 医师/妇 产科教 研室主 任	联系电话	13655285 906									
所承担的任务	实验						电子信箱	jingxiao jingx@16 3.com									
外语语种	英语		熟练程度		六级												
<p>主要工作简历</p> <p>1994 年 9 月---1999 年 7 月：南京医科大学 临床医学系</p> <p>1999 年 8 月--2004 年 8 月：徐州市睢宁医院</p> <p>2004 年 9 月-2007 年 7 月：遵义医科大学，获妇产科学硕士学位。</p> <p>2007 年 8 月-至今：镇江市第一人民医院妇产科；现任职：副主任医师、讲师，江苏大学临床医学院妇产科教研室副主任、镇江市第一人民医院妇产科专业规范化医师基地教学主任。</p> <p>2022 年 9 月一至今 南京医科大学附属肿瘤医院 妇科肿瘤学博士在读</p>																	
<p>正在承担的其他科研项目(请列明任务来源、课题名称、研究起止年月、本人在该项目中的任务和分工)</p> <p>1、基于计算机神经网络型分娩专家决策系统的研究 江苏省妇幼健康科研项目 2022/01-2024/12 主持人</p> <p>2、黄芩-乳香通过 CircZNF608 对 $\alpha\beta$ 与 $\gamma\delta T$ 谱系选择重塑卵巢癌免疫抑制微环境机制的研究 镇江市科技局面上项目 2023/07- 2025/12 主持人</p>																	
<p>以往研究工作成果(论文、著作目录及获学术奖励或已经研究开发的上市新药、获得的专利等情况)</p> <p>1. 与本项目相关的研究成果</p> <table border="0"> <tr> <td>Fas 基因重组腺病毒对卵巢癌细胞株 SKOV3 增殖的影响及其机制研究</td> <td>临床医药文献</td> <td>第一作者</td> </tr> <tr> <td>2. 卵巢癌腹水自体抗原致敏 DC-CIK 过继转移治疗的应用研究</td> <td>实用临床医药杂志</td> <td>通讯作者</td> </tr> <tr> <td>3. 中药汤剂对感染念珠菌大鼠模型血清中 IFN-γ 和 IL-10 含量的影响</td> <td>临床和实验医学杂志</td> <td>通讯作者</td> </tr> </table> <p>2. 其他领域的研究成果</p>									Fas 基因重组腺病毒对卵巢癌细胞株 SKOV3 增殖的影响及其机制研究	临床医药文献	第一作者	2. 卵巢癌腹水自体抗原致敏 DC-CIK 过继转移治疗的应用研究	实用临床医药杂志	通讯作者	3. 中药汤剂对感染念珠菌大鼠模型血清中 IFN- γ 和 IL-10 含量的影响	临床和实验医学杂志	通讯作者
Fas 基因重组腺病毒对卵巢癌细胞株 SKOV3 增殖的影响及其机制研究	临床医药文献	第一作者															
2. 卵巢癌腹水自体抗原致敏 DC-CIK 过继转移治疗的应用研究	实用临床医药杂志	通讯作者															
3. 中药汤剂对感染念珠菌大鼠模型血清中 IFN- γ 和 IL-10 含量的影响	临床和实验医学杂志	通讯作者															

第二申请人	姓名	朱栋炜	性别	男	职称/职务	讲师/硕士生导师	联系电话	
所承担的任务	实验指导						电子信箱	1000005601@uj.s.edu.cn
外语语种	英语		熟练程度		六级			
<p>主要工作简历</p> <p>2009-2014 年，本科就读于徐州医科大学医学检验专业；</p> <p>2014-2017 年，硕士研究生就读于江苏大学临床检验诊断专业；</p> <p>2017-2021 年，博士研究生就读于江苏大学临床检验诊断专业；</p> <p>2021 年 8 月入职江苏大学，担任医学院免疫学教研室教师。</p>								
<p>正在承担的其他科研项目(请列明任务来源、课题名称、研究起止年月、本人在该项目中的任务和分工)</p> <p>(1) 国家自然科学基金委员会，青年基金项目，82202001，组蛋白瓜氨酸化修饰调控胶原诱导性关节炎小鼠中 MDSCs 功能的机制研究，2023-01-01 至 2025-12-31，30 万元，在研，主持</p> <p>(2) 国家自然科学基金委员会，面上项目，82071835，m6A 甲基化调控胶原诱导性关节炎小鼠 MDSC 功能变化的机制研究，2021-01-01 至 2024-12-31，52 万元，在研，参与</p> <p>(3) 国家自然科学基金委员会，面上项目，81971542，致病性 MDSCs 通过调控 B 细胞应答参与小鼠实验性干燥综合征的机制研究，2020-01-01 至 2023-12-31，55 万元，在研，参与</p> <p>(4) 国家自然科学基金委员会，青年科学基金项目，81701616，环状 RNA-Cdyl 通过促进 Th17 细胞分化参与胶原诱导性关节炎小鼠发病的机制研究，2018-01-01 至 2020-12-31，20 万元，结题，参与</p>								
<p>以往研究工作成果(论文、著作目录及获学术奖励或已经研究开发的上市新药、获得的专利等情况)</p> <p>1. 与本项目相关的研究成果</p> <p>1. Zhu Dongwei, Zhang Y, Wang shengjun. Histone citrullination: a new target fortumors [J]. Molecular Cancer, 2021 (SCI 1 区，第一作者，IF=41.4)</p> <p>2. Zhu Dongwei, Tian J, Wang shengjun, et al. G-MDSC-derived exosomes attenuate collagen-induced arthritis by impairing Th1 and Th17 cell responses[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2019 (SCI 1 区，第一作者，IF=5.1)</p> <p>3. Wu Xinyu#, Zhu Dongwei#. Prostaglandin E2 carried by Granulocytic myeloid-derived suppressor cells exosomes attenuate collagen induced arthritis viaincreasing IL-10+CD19+B cells. Front Immunol, 2021 (SCI 2 区，共同一作，IF=7.5)</p> <p>4. Zhu Dongwei, Song wei, Wang shengjun. Citrullination: A modification important in the pathogenesis of autoimmune diseases [J].Clinical Immunology, 2022 (SCI 2 区，第一作者，IF=10.1)</p> <p>5. 朱栋炜，王运刚，夏雪莉，王胜军. 外泌体装载的 miRNA 及其在肿瘤中的作用. 国际肿瘤学杂志. (2017 年第 44 卷)</p> <p>2. 其他领域的研究成果</p> <p>授权专利，一种 exosomes 装载的 miR-93-5p 在治疗类风湿性关节炎中的应用[P]。2020.</p> <p>专利授权号：CN 107243012 B</p>								

第三申请人	姓名	王金华	性别	男	职称 / 职务	主任医师 / 博士生导师	联系电话	
所承担的任务	实验指导						电子信箱	
外语语种	英语		熟练程度		六级			
<p>主要工作简历</p> <p>教育经历:</p> <p>(1) 2004-09 至 2007-07, 南京大学, 普外科, 博士</p> <p>(2) 1997-09 至 2000-08, 苏州大学, 普外科, 硕士</p> <p>(3) 1987-06 至 1992-06, 扬州大学, 临床医学, 学士</p> <p>科研与学术工作经历 (博士后工作经历除外):</p> <p>(1) 2015-12 至 今, 南京医科大学, 附属肿瘤医院, 主任医师</p> <p>(2) 2011-12 至 2015-11, 南京医科大学, 附属肿瘤医院, 副主任医师</p> <p>(3) 2011-05 至 2011-11, 美国佐治亚医学院, 分子与基因医学中心, 副主任医师</p> <p>(4) 2010-10 至 2011-04, 美国亚利桑那大学, 癌症中心, 副主任医师</p> <p>(5) 2006-10 至 2010-10, 南京医科大学, 附属肿瘤医院, 副主任医师</p> <p>(6) 2001-06 至 2006-09, 南京医科大学, 附属肿瘤医院, 主治医师</p> <p>(7) 2000-08 至 2001-06, 南京医科大学, 附属肿瘤医院, 医师</p> <p>(8) 1992-08 至 1997-08, 宝应县第二人民医院, 普外科, 医师</p>								
<p>正在承担的其他科研项目 (请列明任务来源、课题名称、研究起止年月、本人在该项目中的任务和分工)</p> <p>(1) 江苏省中医药管理局, 江苏省中医药科技发展专项, ZX2020C1, 莪术抗癌方联合化疗抗大肠癌转移疗效评价及补气活血法抗黏附作用机制研究, 2020-01 至 2022-12, 43 万元, 在研, 参与</p> <p>(2) 江苏省卫健委, 江苏省医学重点人才, RC2011091, 卵巢临床获得性耐药分子的发现与应用研究, 2016-03 至 2020-03, 100 万元, 结题, 主持</p> <p>(3) 国家自然科学基金, 面上项目, 81473636, 基于 WAVE3 调控和代谢组学的黄芪-乳香配伍对卵巢癌耐药及侵袭能力作用的机制研究, 2015-01 至 2018-12, 72 万元, 结题, 主持</p>								
<p>以往研究工作成果 (论文、著作目录及获学术奖励或已经研究开发的上市新药、获得的专利等情况)</p> <p>1. 与本项目相关的研究成果</p> <p>(1) Jin Lu; Yingchun W; Zhujun Shi; Yinan Wu; Dongchen Wu; Hui Yu; Xi Yu; Wanzhou Zhao; Buluan Zhu; Jinhua Wang J; 3-acetyl-11-keto-beta-boswellic acid decreases the malignancy of taxol-resistant human ovarian cancer by inhibiting multidrug resistance (MDR) proteins function, Biomedicine & Pharmacotherapy, 2019, 116 (期刊论文 期)</p> <p>(2) Chen X; Zhang X; Xu R; Shang W; Ming W; Wang F; Wang J; Jinhua Wang J; Implication of IL-17 producing $\alpha\beta$T and $\gamma\delta$T cells in patients with ovarian cancer, Human Immunology, 2020, 21 (期刊论文 期)</p> <p>(3) Jin Lu; Su-Li Wang; Ying-Chun Wang; Yi-Nan Wu; Xi Yu; Wan-Zhou Zhao; Jinhua Wang J; High WAVE3 expression correlates with proliferation, migration and invasion in human ovarian cancer, Oncotarget, 2017, 8(25): 41189-41201 (期刊论文 期)</p> <p>(4) Mengmeng Lyu; Xiujuan Li; Yang Shen; Jin Lu; Lihua Zhang; Shanliang Zhong; Jinhua Wang J; CircATRNL1 and circZNF608 Inhibit Ovarian Cancer by Sequestering miR-152-5p and Encoding Protein, Frontier in genetics, 2022, 7 (期刊论文 期)</p> <p>(5) Suli Wang; Yingchun Wang; Jin Lu; Jinhua Wang; LncRNA LINC00665 Promotes Ovarian Cancer Cell Proliferation and Inhibits Apoptosis via Targeting miR-181a-5p/FHDC, Applied Biochemistry and Biotechnology, 2022, 194(9): 3819-3832 (期刊论文 期)</p> <p>2. 其他领域的研究成果</p> <p>(1) 王金华; 江苏省中医药科技进步三等奖, 江苏省中医药学会, 科技进步, 其他, 2021 (王金华; 朱步奎; 卢锦; 吴东辰; 赵万洲) (科研奖励科)</p> <p>(2) 王金华; 补气活血药对抗肿瘤转移药效及机制研究, 江苏中医药科学技术奖, 科技进步, 省部一等奖, 2023 (唐德才; 王金华; 尹硕) (科研奖励科)</p>								

第四申请人	姓名	张烜烽	性别	男	职称/职务	主治医师	联系电话	15365888797
所承担的任务	生信分析						电子信箱	zxfujs@126.com
外语语种	英语		熟练程度		大学六级			
主要工作简历 2019年9月-至今，徐州市中心医院肝胆胰中心								
正在承担的其他科研项目(请列明任务来源、课题名称、研究起止年月、本人在该项目中的任务和分工)								
以往研究工作成果(论文、著作目录及获学术奖励或已经研究开发的上市新药、获得的专利等情况) 1. 与本项目相关的研究成果 2. 其他领域的研究成果 Xuanfeng Zhang#, Dong Zhang#, Xuefeng Bu, Xinhui Zhang*, Long Cui*. Identification of A Novel miRNA-based Recurrence and Prognosis Prediction Biomarker for Hepatocellular Carcinoma. BMC Bioinformatics. 2022 Nov 14;23(1):479. Xuanfeng Zhang#, Lulu Yang#, Dong Zhang, Xiaochuan Wang, Xuefeng Bu, Xinhui Zhang*, Long Cui*. Prognostic assessment capability of a five-gene signature in pancreatic cancer: a machine learning based-study. BMC Gastroenterol. 2023 Mar 11;23(1):68. Wenkang Luan#, Xuanfeng Zhang#, Hongru Ruan, Shaojun Ma, Jinlong Wang, Xuefeng Bu*. Long non-coding RNA OIP5-AS1 acts as a competing endogenous RNA to promote glutamine catabolism and malignant melanoma growth by sponging miR-217. Journal of Cellular Physiology. 2019 Sep 234(9): 16609 - 16618. Xuefeng Bu#, Xuanfeng Zhang#, Wenkang Luan, Riting Zhang, Chaoyun Yin, Anwei Zhang, Yulan Yan*. Next-generation sequencing reveals hsa_circ_0058092 being a potential oncogene candidate involved in gastric cancer. Gene. 2020 Feb 5;726:144176. Yulan Yan#, Riting Zhang#, Xuanfeng Zhang, Anwei Zhang, Yao Zhang, Xuefeng Bu*. RNA-Seq profiling of circular RNAs and potential function of hsa_circ_0002360 in human lung adenocarcinoma. Am J Transl Res. 2019 Jan 15;11(1):160-175. Xuefeng Bu#, Chaoyun Yin#, Xuanfeng Zhang, Anwei Zhang, Xiaomei Shao, Yao Zhang, Yulan Yan*. LaSota Strain Expressing The Rabies Virus Glycoprotein (rL-RVG) Suppresses Gastric Cancer by Inhibiting the Alpha 7 Nicotinic Acetylcholine Receptor ($\alpha 7$ nAChR)/Phosphoinositide 3-Kinase (PI3K)/AKT Pathway. Med Sci Monit. 2019 Jul 24;25:5482-5492. 张烜烽,陈正威,章安伟,等. 微阵列芯片分析 miR-125b-5p 在胃癌中的表达及临床意义[J]. 江苏大学学报(医学版),2019,29(3):253-257,263.								

第八申请人	姓名		性别		职称 / 职务		联系电话	
所承担的任务							电子信箱	
外语语种			熟练程度					
主要工作简历								
正在承担的其他科研项目(请列明任务来源、课题名称、研究起止年月、本人在该项目中的任务和分工)								
<p>以往研究工作成果(论文、著作目录及获学术奖励或已经研究开发的上市新药、获得的专利等情况)</p> <p>1. 与本项目相关的研究成果</p> <p>2. 其他领域的研究成果</p>								

第九申请人	姓名		性别		职称 / 职务		联系电话	
所承担的任务							电子信箱	
外语语种			熟练程度					
主要工作简历								
正在承担的其他科研项目(请列明任务来源、课题名称、研究起止年月、本人在该项目中的任务和分工)								
<p>以往研究工作成果(论文、著作目录及获学术奖励或已经研究开发的上市新药、获得的专利等情况)</p> <p>1. 与本项目相关的研究成果</p> <p>2. 其他领域的研究成果</p>								

三、立项依据（研究意义、国内外研究现状及分析；附主要参考文献，限 10 篇以内）

卵巢癌是女性生殖系统肿瘤相关死亡的常见原因，其 5 年生存率低于 50%。尽管卵巢癌治疗方法的改进使得死亡率较前下降，但仍有 70% 的卵巢癌患者在一线治疗后三年内会发生复发。肿瘤微环境中的代谢失调对免疫浸润和免疫应答具有重要影响。肿瘤代谢重编程如糖酵解、谷氨酰胺代谢等，可以影响 T 淋巴细胞分化、巨噬细胞表型等。因此，明确卵巢癌免疫代谢特征，探究免疫代谢交互作用，将为发掘预后标志物和指导卵巢癌治疗提供理论依据。

一、卵巢癌免疫微环境与代谢重编程

近年来部分对于肿瘤的研究重点方向已从针对肿瘤本身基因突变、增殖、侵袭和转移能力等方面逐渐转向对于肿瘤细胞与各种肿瘤微环境中浸润的间质细胞间的相互作用上。肿瘤微环境中存在肿瘤相关成纤维细胞(Cancer associated fibroblasts, CAFs)、内皮细胞、脂肪细胞、骨髓源性抑制细胞(myeloid—derived suppressor cell, MDSCs)、巨噬细胞及细胞毒性 T 细胞等不同类型的细胞。已有研究表明，肿瘤微环境中大量基质细胞的浸润，能够促进肿瘤生长和转移。因此，研究卵巢癌肿瘤微环境，明确卵巢癌肿瘤细胞与微环境细胞之间复杂的相互作用，开发靶向肿瘤微环境的治疗策略，将有助于改善卵巢癌患者生存结局。根据肿瘤的免疫浸润特征，可将肿瘤微环境分为四类：免疫炎性型、免疫抑制型、免疫排斥型及免疫荒漠型[1]。其中免疫炎性型肿瘤具有高水平细胞毒性 T 细胞浸润并伴有免疫检查点的激活，如 PD-1、CTLA4、T 细胞免疫球蛋白粘蛋白受体(TIM3)和淋巴细胞活化基因 3(LAG3)。免疫抑制型肿瘤具有细胞毒性 T 细胞浸润，但同时伴有免疫抑制细胞(MDSCs 和调节性 T 细胞)的存在，并也存在免疫检查点激活(PD-1、CTLA4、TIM3 和 LAG3)。免疫排斥型肿瘤在肿瘤床内无 T 细胞浸润，但在肿瘤边缘具有 T 细胞的聚集，并伴有致癌

通路的激活及异常肿瘤血管和 / 或间质的增生。免疫荒漠型肿瘤在肿瘤内部和肿瘤边缘均缺乏 T 细胞浸润, 并伴有抗原呈递损伤。

肿瘤代谢重编程是肿瘤十大特征之一[2]。研究发现, 人类大约 90%的实体肿瘤都存在缺氧的情况[3], 高代谢的肿瘤细胞需氧量大, Otto Warburg 首次观察到肿瘤细胞代谢的一个异常特征: 即使在有氧存在的条件下, 肿瘤细胞也可以大量进行糖酵解, 进而重新编程它们的葡萄糖代谢及能量产生, 呈现一种“有氧糖酵解”的状态, 造成微环境中的氧含量持续下降。在肿瘤微环境中, 代谢高度活跃的肿瘤细胞可以通过消耗营养物质和产生具有免疫抑制功能的代谢产物进而干扰免疫细胞功能[4]。肿瘤细胞消耗大量的葡萄糖和氨基酸, 包括谷氨酰胺、精氨酸和色氨酸, 以促进有氧糖酵解、氨基酸代谢和谷氨酰胺分解。例如, 肿瘤细胞有氧糖酵解消耗大量的糖, 导致 mTOR 通路活性、活化 T 细胞的核因子通路及糖酵解容量下调, 进而造成抗肿瘤效应分子生成受损。

二、 $\gamma\delta$ T17 / MDSCs 与卵巢癌

$\gamma\delta$ T 细胞是非 MHC 限制性 T 细胞, 连接着先天免疫和适应性免疫。天然 $\gamma\delta$ T 细胞产生 IL-17, 预示促肿瘤功能, 活化 $\gamma\delta$ T 细胞产生 IFN- γ , 预示抗肿瘤功能。我们的前期研究结果显示 OC 组织中 IL-17A 水平显著升高, 人 OC 组织中的 IL-17A 主要是通过浸润 $\gamma\delta$ T 细胞产生的, 这些观察表明 IL-17A 可能在人类 OC 中作为肿瘤启动子。此外, 我们发现 OC 组织中 TILs 产生的 IL-17A 水平与 OC 患者的晚期临床病理特征、肿瘤的大小和血清 CA125 水平呈正相关。 $\gamma\delta$ T 细胞在 OC 组织中的相对百分比明显高于 BOT (卵巢良性肿瘤), OC 中产生的 $\gamma\delta$ T 细胞数量和百分比都高于 BOT, 提示 $\gamma\delta$ T 细胞可能是人类 OC 的预后标志物[发表于 Human Immunology (2020) 244-248]。对人胆囊癌的研究表明, IL-17A 与肿瘤血管生成呈正相关, 在小鼠 OC 模型、纤维肉瘤和人肝细胞癌中也观察到这一点[5], 过表达 IL-17 的肿瘤细胞可显著促进新血管生长进入肿瘤组织。

骨髓来源抑制细胞 (MDSCs) 与许多病理条件下的免疫反应调节有关, 与癌症的不良

临床结果密切相关。MDSCs 的主要特征是其抑制免疫应答的能力，包括由 T 细胞、B 细胞和自然杀伤（NK）细胞介导的免疫应答。肿瘤微环境中营养物质和氧气的竞争迫使免疫细胞适应其代谢，MDSCs 通过选择最有效的代谢途径来感知环境并作出反应，以维持其抑制和促肿瘤功能。MDSCs 在分化和激活过程中表现出糖酵解、戊糖磷酸途径和三羧酸循环的增加。MDSCs 的葡萄糖代谢，由于糖酵解途径的上调，糖酵解中间产物磷酸烯醇式丙酮酸的抗氧化活性阻止 ROS 介导的凋亡，从而保护 MDSCs 免于凋亡并促进其存活。在缺氧条件下，缺氧诱导因子 1 α （HIF1 α ）的激活诱导 MDSC 从氧化磷酸化向糖酵解的转变。HIF1 α 是肿瘤微环境中 MDSCs 分化和功能的关键调节因子。HIF1 α 通过涉及 CD45 酪氨酸磷酸酶活性和 STAT3 活性下调的机制促进 M-MDSCs 向肿瘤相关巨噬细胞的分化。MDSCs 利用从微环境中去除精氨酸、色氨酸和半胱氨酸等必需代谢产物来调节 T 细胞功能。精氨酸通过精氨酸酶 1 的上调而减少是 MDSCs 的 T 细胞抑制机制之一。通过 NOS2 的精氨酸分解代谢是 MDSCs 的另一个关键抑制机制，其释放的过氧亚硝酸盐可诱导 T 细胞凋亡以及抑制 T 细胞功能和迁移。

三、糖酵解和血管异常增生是肿瘤缺氧的重要特征，并受 HIF-1 α 调控。

缺氧状态与肿瘤的增殖、分化、血管生成、能量代谢密切相关，会诱导肿瘤细胞更具侵袭力、转移力。肿瘤内部缺氧可通过调节 Twist、Snail、Slug、SIP-1 等相关转录因子诱发上皮-间充质转化（EMT），EMT 是上皮癌细胞获得间充质特征的过程，且已经被证实可以增强癌细胞侵袭和迁移力。汤钊猷[6]认为导致肿瘤缺氧的原因主要有四个方面：(1) 肿瘤血管数量和结构异常造成了过度灌注性缺氧；(2) 肿瘤细胞线粒体功能损伤，能量代谢方式改变；(3) 肿瘤患者放化疗导致机体发生贫血时，肿瘤中氧气供应不足引发缺氧；(4) 高代谢的肿瘤细胞需氧量大，造成微环境中的氧含量持续下降。肿瘤发生缺氧后会产生的一系列缺氧应激反应进一步加重缺氧，形成恶性循环，而且缺氧不仅存在于原发肿瘤的中心，也存在于周边浸润组织中。提高肿瘤氧合度可有效抑制肿瘤的侵袭和转移，并已成

为当前抗肿瘤转移的研究策略和共识。肿瘤缺氧原因多且复杂，西药抗肿瘤多为单靶点，在改善肿瘤微环境方面并不理想。研究证实中医药可通过多组分、多靶点发挥抗肿瘤转移作用，尤其在改善肿瘤免疫代谢微环境方面积累了大量研究基础，但其具体作用机制尚未明确。

肿瘤缺氧时会激活一种名为缺氧诱导因子（HIF）的基因，其中细胞对缺氧的反应主要由 HIF-1 介导，HIF-1 是一种异二聚体，由三个 α 亚单位（HIF-1 α 、HIF-2 α 、HIF-3 α ）中的一个和一个 β 亚单位（HIF-1 β ）组成，通过 α 亚单位的稳定表达，在缺氧条件下具有活性。HIF-1 α 是缺氧状态下 HIF-1 的主要表达亚基，参与肿瘤组织血管生成、缺氧时能量代谢，在促进肿瘤发展、侵袭和转移过程中发挥重要作用，其在转移瘤中表达比例远高于原发肿瘤。低氧环境下，肿瘤为满足自身营养和氧气的需要，通常会分泌大量促血管生成因子，并打破血管调控因子的平衡状态，化生成混乱的血管组织，不均匀的血管流。血管的结构异常会导致血流灌注能力降低，血管渗透性的提高以及低氧、酸中毒，加剧肿瘤微环境失衡，最终阻碍药物和氧气的传输而影响药物治疗效果。血管内皮生长因子（VEGF）是 HIF-1 α 的下游靶基因，是血管新生过程中最强大的血管新生促进因子，并能够提高缺氧缺血组织中微血管数目和密度。

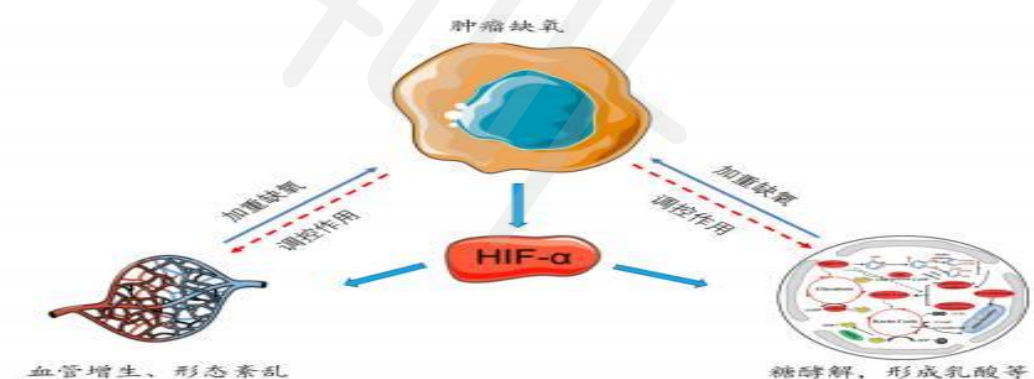


图 1: HIF-1 α 、肿瘤缺氧、血管、糖酵解关系示意图

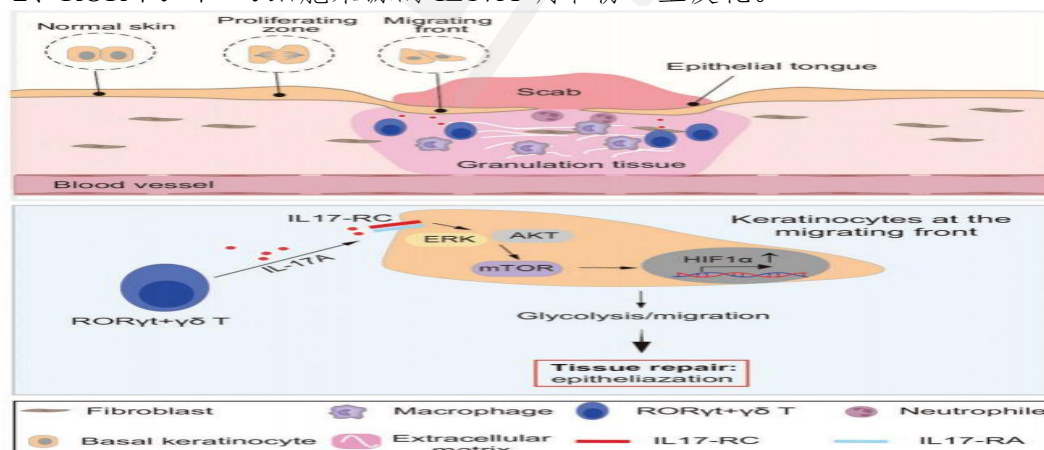
四、T 细胞产生的 IL-17A 支配着上皮细胞的缺氧适应。

在最近发表在《科学》杂志上的一篇文章中，科涅兹尼等人。描述了由 ROR γ t+ γ δ T

细胞产生的 IL-17A 支配着伤口上皮细胞的缺氧适应，这是细胞迁移活性和有效的再上皮化所必需的。皮肤淋巴细胞(CD45+CD90+)单细胞转录分析，生物信息学分析显示，白细胞介素 17A (IL-17A) 是伤口组织中显著上调的细胞因子之一，免疫染色分析显示，ROR γ t+ 细胞在人和小鼠的伤口组织中均有富集。在转基因小鼠模型中 ROR γ t+ γ δ T 细胞是分泌 IL-17A 的主要来源。

为了深入了解 IL-17A 信号通路促进伤口上皮化的分子机制，作者回到了 ST 和 RNA-seq 数据观察伤口愈合损伤有关的调节因子，除了 IL-17 信号通路外，缺氧诱导因子 1 α (HIF1 α) 和雷帕霉素 (mTOR) 信号通路的基因信号也被富集，通过删除 HIF1 α 的表达，在药物或基因上抑制糖酵解可以延迟伤口上皮化。利用体外皮肤上皮类器官和体内小鼠模型，进一步表明，IL-17A 信号通路通过促进 HIF1 α mRNA 转录而不是稳定 HIF1 α 蛋白来增强 HIF1 α 的表达。缺氧和 IL-17 信号通路的结合可以单独诱导 HIF1 α 的表达，触发与糖酵解相关的基因表达程序和随后的细胞迁移活性。然而，当 IL-17 信号被破坏时，缺氧，特别是在慢性条件下，似乎不足以确保伤口边缘的 HIF1 α 表达，从而导致上皮化受损。IL-17A-HIF1 α 信号轴可使上皮细胞快速产生能量，并随后进行其迁移活动，从而增强伤口上皮化(图 2)。因此，科尼克兹尼等人提出 IL-17 信号通过促进 HIF1 α 的表达来保护上皮细胞的缺氧适应，从而挑战了 HIF1 α 介导的糖酵解代谢是由缺氧驱动的观点。

图 2、ROR γ t+ γ δ t 细胞来源的 IL17A 调节伤口上皮化。



图解：ROR γ t+ γ δ t 细胞来源的 IL17A 信号通路是伤口上皮舌细胞糖酵解代谢和迁移所必需的。IL17A 与其受体 IL17-RC 结合，并通过 ERK/AKT 激活的 mTOR 信号通路诱导 HIF1 α 的表达。IL17A-HIF1 α 信号轴介导的糖酵解代谢对于伤口角质形成细胞的迁移活性至关重要，从而调节伤口上皮化。

我们前期实验研究表明卵巢癌肿瘤组织内的 IL-17 主要由 γ δ T 细胞产生的，同样文献研究表明其他脏器肿瘤组织中产生 IL-17 的 γ δ T 细胞的比例明显增加，但荷瘤小鼠引流淋巴结和脾脏中产生 IL-17 的 γ δ T 细胞的比例与正常小鼠无差异。这些结果表明，局部肿瘤部位提供了一个有利于诱导 IL-17 产生的 γ δ T 细胞的微环境。

血管内皮生长因子（VEGF）是 HIF-1 α 的下游靶基因，是血管新生过程中最强大的血管新生促进因子，并能够提高缺氧缺血组织中微血管数目和密度。西药血管生成抑制剂（如贝伐单抗）是抗肿瘤生长的一线药物，但在临床使用过程中发现其会刺激肿瘤生长、转移，降低化疗效果。抗肿瘤新生血管生成的研究方向，从单纯的抑制血管生转向促进肿瘤血管正常化及重建成熟、功能完善且有序的血管循环网络，调节自身免疫，重塑卵巢癌缺氧及免疫抑制微环境，是控制卵巢癌的侵袭和转移的关键环节，对控制肿瘤发生发展意义更大。

五、气虚血瘀是促进肿瘤缺氧微环境形成的基本病机。

肿瘤患者大多兼有血瘀证，且出现转移患者血瘀证的比例明显高于无肿瘤转移者，对 290 名肿瘤患者（肺癌、卵巢癌、大肠癌、乳腺癌、肝癌等）进行了回顾分析发现，晚期肿瘤患者存在血液高凝状态，其中纤维蛋白原、D-二聚体异常升高较为显著，随着病情的加重，血瘀证的比例增加。《医宗必读》云：“积之成也，正气不足而后邪气踞之”。《素问·评热病论》所述：“邪之所凑，其气必虚”。通过对《中医方剂大辞典》中 576 首肿瘤方数据挖掘发现，活血化瘀药物数量居首位，并常常与补气健脾药等配伍使用。因此我们提出气虚血瘀是肿瘤的基本病机，气虚是肿瘤缺氧微环境形成的前提条件，血瘀是肿瘤缺氧微环境恶化的主要诱因。肿瘤中后期患者以脾气虚为主[7]，脾气虚则宗气不足，不

能贯心脉以行呼吸，血氧饱和度下降，使人处于慢性缺氧状态；脾失健运呼吸链功能障碍导致低氧状态和 HIF-1 α 表达增高，脾虚产生的慢性炎症及细胞因子的释放会促进糖酵解。脾气健运则气机和利、可使体内物质内通外达、分布有序。反之则运化失常，机体生痰、生瘀，化热、化毒，也即糖酵解过程产生大量的乳酸、炎症因子等代谢产物加重肿瘤微环境中的免疫及代谢紊乱。血瘀贯穿整个肿瘤发生发展全过程，研究发现，区域组织的长时间瘀血经缺氧诱导会形成增生组织（瘢痕）。而其能量代谢方式也会以有氧糖酵解模式进行。肿瘤新生血管形态曲折，内皮连接松散，伴孔隙，这些病理变化与中医的血瘀证契合。周利红等研究发现大肠癌血瘀证患者肿瘤组织 HIF-1 α 、VEGF 的阳性表达率高于非血瘀证患者[8]。总之，当机体正气内虚，瘀血阻滞，会使气化失司，水液失常，痰瘀交阻，脉道不利，新血不生，气血益损，加剧肿瘤缺氧程度，促进肿瘤转移[9]。治疗当以补气活血（黄芪、莪术），一者气化复元，消逐痰浊；二者修荣血脉，畅通血道；三者去瘀生新，气血健旺，改善肿瘤缺氧微环境，抑制肿瘤转移。

六、黄芪、莪术配伍抑制肿瘤细胞转移与调控调控肿瘤酵解，重塑肿瘤免疫抑制微环境，重构血管正常化相关。

莪术中主要抗肿瘤成分 β -榄香烯可通过阻断 PKM2 核易位和 EGFR，GLUT1 及 LDHA 影响输入蛋白 $\alpha 5$ 的表达，抑制糖酵解，进而控制乳腺癌的转移，黄芪、莪术配伍能有效抑制肝癌原位移植瘤生长转移，减少肿瘤紊乱的血管的数量，增加 CD34 的表达，改善血管形态结构，促进血管正常化；与顺铂合用起协同增效作用，并下调 bcl-2、HIF-1 α 、VEGF、CD147、iNOS 蛋白及 mRNA 表达，由此可推断其可能通过改善肿瘤组织局部缺氧，降低肿瘤侵袭力，提高化疗药物诱导凋亡的敏感性。黄芪、莪术配伍抑制血管内皮细胞的迁移，抑制顶端细胞丝状伪足的伸展，抑制斑马鱼血管生成，保持血管形态均匀规则，黄芪、莪术配伍能有效抑制 IL-4 诱导 M2 型巨噬细胞分化，而 M2 型巨噬细胞可促进 HIF-1 α 在肿瘤组织中的表达。由此可见，诱导血管正常化可以修

复肿瘤血管壁的异常结构，降低通透性，提高氧合作用，促进免疫细胞的活性，增加药物的传递以提高对肿瘤细胞的杀伤。黄芪能够修复血管内皮细胞以及增加内皮细胞连接的完整性，能够舒张痉挛的血管，改善微循环，维持血行的通畅。黄芪甲苷可通过激活自噬通路促进人主动脉内皮细胞血管新生减轻缺氧对人主动脉内皮细胞的损伤。

黄芪性虽温补，而能疏调血脉，通行经络，驱风运毒，生肌长肉，以其伍莪术，恒收祛瘀生新之功。莪术为破气破血之品，一般人认为凡有虚候的患者应慎用或忌用，张锡纯认为莪术“性非猛烈而建功甚速……，若与参术芪诸药并用，大能开胃进食，调血和血”。若论耗散气血，香附尤甚于三棱、莪术，若论消磨癥瘕，十倍香附亦不及三棱、莪术也”，说明莪术虽行气消积之力强，而耗散正气的弊反而不大，与黄芪合用，尤善于破积，健运脾胃，黄芪得莪术流通之性，有瘀者消瘀，无瘀虚极者可行补药之滞。国医大师朱良春教授指出：“黄芪能补五脏之虚，莪术善于行气、破瘀、消积。莪术与黄芪同用，可奏益气化瘀之功，病变往往可以消弭于无形”。庞景三教授以黄芪、莪术为主药的基本方，取黄芪顾护气血，莪术消癥散结之意，治疗消化道以及妇科肿瘤属于气虚血瘀证，临床效果颇佳[10]。黄芪、莪术相使为用，黄芪药性平和，为气分之主药，益气补血，莪术药性峻烈，为血分之主药，行气破血。莪术具流通之性，使黄芪补而不滞，增强扶正之效，脾气旺盛则血循通畅，继而激发莪术破血消癥，抑瘤削结。补通兼施。两药配伍，养祛并存，散中寓收，共奏扶正祛邪，修荣新脉之功。

图 3 黄芪、莪术配伍理论意义



因此我们提出以下假说：气虚血瘀是卵巢癌的基本病机，气虚是卵巢癌缺氧及免疫抑制微环境形成的前提条件，血瘀是肿瘤缺氧微环境及自身免疫恶化的主要诱因。当机体正气内虚，瘀血阻滞，会使气化失司，水液失常，痰瘀交阻，脉道不利，新血不生，气血益损，加剧肿瘤缺氧程度，促进肿瘤转移。卵巢癌缺氧及免疫抑制微环境中新生血管的非常态化生成是加重肿瘤缺氧的重要因素。治疗当以补气活血（黄芪、莪术），一者气化复元，消逐痰浊；二者修荣血脉，畅通血道，即从西药单纯抑制血管生转向中药促进肿瘤血管正常化及重建成熟、功能完善且有序的血管循环网络；三者去瘀生新，气血健旺，重塑卵巢癌免疫代谢微环境，调节 IL17A 与其受体 IL17-RC 结合，并通过 ERK/AKT 激活的 mTOR 信号通路诱导 HIF1 α 的表达，抑制卵巢癌的侵袭和转移。

参考文献：

- [1]GALON J, BRUNI D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies[J]. Nat Rev Drug Discov,201 9, 18(3): 197—218.
- [2]HANAHA D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, 144(5): 646—74.
- [3] POUYSSÉGUR J, DAYAN F, MAZURENM. Hypoxia signalling in cancer and approaches to enforce tumour regression[J]. Nature , 2006 , 441(7092): 437-443.
- [4]]GUERRA L, BONETTI L, BRENNER D. Metabolic Modulation of Immunity: A New Concept in Cancer Immunotherapy[J]. Cell Rep, 2020, 32(1): 107848.
- [5]WEI L , SUN JJ , CUI YC , et al . Twist maybe associated with invasion and metastasis of hypoxicNSCLC cells[J] . Tumour Biol, 2016 , 37(7): 9979-9987 .
- [6]19.秦承东, 任正刚, 汤钊猷. 缺氧微环境在肿瘤进展中的作用[J] . 肿瘤, 2016 , 36(1): 96- 102.
- [7]罗安明, 戎志斌. 肿瘤以脾虚为本探析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(2): 164-

165, 275 .

[8]周利红, 王婷, 韩植芬, 等. 大肠癌血瘀证与非血瘀证患者肿瘤组织血管新生标记物、HIF-1 α 和 VEGF 表达的差异性[J]. 上海中医药杂志, 2019, 53(10): 28-32.

[9]唐德才. 活血化瘀药在抗肿瘤及转移中的运用思考[J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(1): 1-4 .

[10]陈吉全, 刘冉女. 庞景三教授运用黄芪-党参-三棱-莪术药串经验[J]. 中医研究, 2012, 25(9): 40-42 .

(限 4000 字以内)

(页面不敷, 可加页)

四、研究目标、可行性分析

1. 研究目标

(1) 阐明黄芪、莪术配伍如何重编程卵巢癌糖代谢及调节 $\gamma \delta$ T17 / MDSCs 平衡, 修复血管形态结构, 由此改善肿瘤免疫代谢微环境的作用机制。

(2) 探明黄芪、莪术配伍抗肿瘤转移的关键环节和效应机制, 并为中医临床治疗策略及创新中药研发提供依据。

(限 60 字以内)

2. 研究内容

(1) 模拟肿瘤缺氧微环境，观测黄芪、莪术配伍对卵巢癌细胞的迁移、侵袭的影响。利用三气培养箱模拟体外缺氧环境，建立卵巢癌细胞株 HO-8910、SKOV3 缺氧细胞模型，通过划痕、Transwell 迁移、Matrigel 侵袭实验，模拟肿瘤细胞迁移、侵袭过程，观察黄芪、莪术配伍对肿瘤的迁移、侵袭力的作用。利用 Western Blot、RT-PCR 方法检测缺氧肿瘤细胞中 HIF-1 α 的表达以及转移相关蛋白表达。

(2) 构建利用可视化动物模型，检测黄芪、莪术配伍对卵巢癌原位移植瘤转移作用。建立 HO-8910 和 SKOV3 可视化卵巢癌原位移植瘤裸鼠动物模型。利用动物活体荧光影像系统定期测量、计算各组肿瘤生长曲线，观察原发肿瘤以及脏器的缺氧状况、转移情况、瘤体体积和瘤重，采用免疫组织化学法、RT-PCR、Western Blot 检测肿瘤血管 HIF-1 α 、EGF2、MMP-2、CD147、CD31、iNOS、VNG2、TF、FVII 蛋白及 mRNA 表达，及相关因子的关系。

(3) 黄芪、莪术配伍对卵巢癌细胞糖代谢的影响及作用机制研究

1) 黄芪、莪术对肿瘤细胞有氧糖酵解及相关代谢产物的影响

肿瘤细胞有氧糖酵解速率主要指标是乳酸生成量与葡萄糖消耗量。首先考察黄芪、莪术配伍对肿瘤细胞糖酵解速率的影响，包括肿瘤细胞内外 HIF-1 α 表达、乳酸含量测定、葡萄糖消耗量，以及对肿瘤细胞耗氧率(OCR)、胞外酸化率(ECAR)进行检测。对关键中间产物进行测定，包括 ATP 含量、丙酮酸生成量等。明确黄芪、莪术配伍对肿瘤细胞有氧糖酵解的影响及特点。

2) 黄芪、莪术对肿瘤细胞有氧糖酵解过程中关键激酶的影响

研究黄芪、莪术配伍对肿瘤细胞糖酵解过程中三个限速酶的影响及作用特点，包括酶活(HK\PFK\PK)测定、代谢产物(6-磷酸葡萄糖、1,6 二磷酸果糖、丙酮酸)测定、激酶蛋白表达检测、激酶 mRNA 变化、shRNA 干扰激酶表达等，考察不同黄芪、莪

术配伍浓度和单味药对不同激酶的影响及作用特点。

3) 黄芪、莪术调控不同有氧糖酵解限速酶的机制

目前的研究结果显示，三个激酶中 HK 和 PFK 的影响因子和调控通路并不清晰，研究不多。因而，此两种酶主要观察其酶活及表达情况，以及根据代谢产物来判断其变化。目前针对 PK 的研究最为深入。影响 PK 酶活及表达的因素较多，以及其调控的蛋白分子较复杂。研究表明，人类 PK 四个亚型中 PKM2 与肿瘤发生发展最为相关。

因此，选择前述研究中对 PK 有影响的成分进行以下研究

- A. 研究其对 PKM2 亚型的酶活、蛋白表达、mRNA 的影响，初步判断其对 PKM2 的作用。
- B. 研究其对 PKM2 二聚体及四聚体形成的不同干扰作用，以及二聚体和四聚体之间的转化。并考察后续的肿瘤细胞的生物学行为的变化。
- C. 利用 RNA 干扰技术构建 PKM2 低表达肿瘤细胞，考察其对肿瘤增殖、迁移与侵袭的影响；以及上述成分干预下的肿瘤细胞增殖、迁移与侵袭的变化。

4) 黄芪、莪术对在体移植肿瘤的糖酵解能量代谢及肿瘤生长的影响

利用小鼠在体肿瘤移植模型观察黄芪、莪术配伍对有氧糖酵解能量代谢及肿瘤生长的作用，从整体上评价黄芪、莪术配伍干扰糖酵解与抑制肿瘤生长的关系，并检测相应离体实验中观察到的 HIF-1 α 、激酶及调控蛋白的变化情况。

(4) 黄芪、莪术配伍重构肿瘤血管形态结构、诱导血管正常化的作用机制

1) 黄芪、莪术配伍对斑马鱼血管生成的影响。

采用立体显微镜和共聚焦显微镜观察斑马鱼体节间血管生成情况，并利用 Image J 软件分析图像，观察不同浓度黄芪、莪术配伍对斑马鱼体节间血管根数、长度、面积、血管结构以及对斑马鱼顶端细胞行为的影响。

2) 利用肿瘤细胞株模型体外观察黄芪、莪术配伍对血管生成的作用。

建立肿瘤细胞-内皮细胞-beads 三维共培养模型, 荧光显微镜下观察黄芪、莪术配伍对内皮细胞的形态、丝状伪足的数量和长度, 并检测体外小管形成、血管芽生模型以及血管内皮细胞片状伪足。

3) 黄芪、莪术配伍对裸鼠卵巢癌原位移植瘤血管生成、形态结构的及肿瘤转移的影响。

建立 HO-8910、SKOV3 卵巢癌原位移植瘤裸鼠动物模型, 利用正电子发射断层扫描 (PET 系统) 对卵巢癌原位移植瘤进行血管成像, 观察肿瘤血管分叉数, 血管面积; 采用扫描电子显微镜观察卵巢癌原位移植瘤血管超微结构, 采用免疫组织化学法、RT-PCR、Western Blot 检测 HIF-1 α 、EGF2、MMP-2、CD147、CD31、iNOS、VNG2、TF、FVII 蛋白及 mRNA 表达, 及相关因子的关系。

3. 研究方法、技术路线、可行性分析

研究方法

第一部分 卵巢癌肿瘤组织中免疫抑制细胞及因子分析

实验目的:

本部分拟以卵巢癌患者肿瘤组织(原发灶、转移灶、淋巴结)区域免疫微环境为切入点, IL-17+ γ δ T 细胞、CD33+ HLA-DR-/low 髓系来源抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)、CD4+ CD25+ CD127-/low 调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)及相关细胞因子在 γ δ T17 / MDSCs 免疫失衡中的关键作用, 探讨卵巢癌微环境中各种抑制细胞的作用, 并且评估其相互作用及关系。研究卵巢癌免疫抑制网络中主要组成部分 γ δ T17、MDSC、Treg 细胞相互联系、共同抑制机制问题。

一、材料和方法

1. 标本来源

收集江苏大学大学附属人民医院 12 例经病理诊断确认为卵巢癌的患者。该 12 例患者为初发卵巢癌患者，予留取术前及术后外周血标本，2 例浆液性囊腺瘤病人外周血标本为对照。

本课题伦理经江苏大学大学附属人民医院伦理道德委员会批准,每位患者的病理分期的认定根据为国际抗癌联盟（Union of International Cancer Control, UICC）规定的肿瘤-淋巴结-转移（TNM）分期。收集标本之前未有患者曾经接受化疗与放疗，上述受试对象在术前 1 月内无明显感染史，无血制品及免疫增强剂或免疫抑制剂等用药史。

2.方法

收集经病理组织学确诊的卵巢癌患者 12 例，分别检测上皮性卵巢癌患者肿瘤组织原发灶、转移灶、淋巴结。

（1）ELISA 检测组织中细胞因子中 IL-1 β ，IL-10，IL-6，IL-10，IL-17，IL-23，肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）和 IFN- γ 、TGF- β 1 的表达水平，分析卵巢癌肿瘤组织中原发灶、转移灶、淋巴结组间转录因子及细胞因子的差异。

（2）RT—qPCR 检测卵巢癌原发灶组织中①IL-17+ γ δ T 细胞的转录因子 ROR γ t（retinoic acid receptor-related orphan receptor gamma t）和 T-bet（T-box expressed in T cells）。②CD33+ HLA-DR-/low 髓系来源抑制性细胞(MDSCs)的转录因子包括 STAT3（signal transducer and activator of transcription 3）③CD4+ CD25+ CD127-/low 调节性 T 细胞（Tregs）的转录因子主要包括 FOXP3（forkhead box P3）。

（3）多通道荧光流式细胞仪检测组织中 IL-17+ γ δ T 细胞、CD33+ HLA-DR-/low 髓系来源抑制性细胞（myeloid-derived suppressor cells，MDSCs）和 CD4+CD25+ CD127-/low 调节性 T 细胞（regulatory T cells，Tregs）的含量，分析三者在上皮性卵巢癌患者肿瘤组织中的表达特点，分析三者表达的相关性。

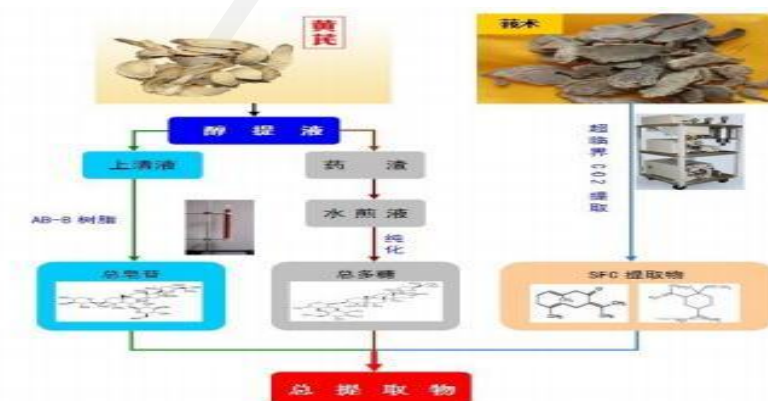
(4) 免疫组化检测：应用抗体 anti-TCR $\gamma \delta$ 、anti-IL-17 、anti-IL-1 β 、anti-IL-23 、anti-Arg-1 、anti-iNOS、 anti-Gr-1 、anti-CD11b 、anti-CD33 、anti-CD11b 检测上皮性卵巢癌患者肿瘤组织检测 $\gamma \delta$ T 、MDSCs 和 Tregs 的数量和分布。

第二部分 黄芪、莪术抗肿瘤活性提取物的制备及质量标准研究

选择代表性药物：黄芪为豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus*(Fisch.) Bge.var.*mongholicus*(Bge.)Hsiao 的干燥根、莪术为姜科植物温郁金 *Curcuma wenyujin*Y.H. Chen et C. Ling 的干燥根茎。黄芪抗肿瘤活性成分主要为三萜皂苷类、多糖类等，通过查阅相关文献确定了黄芪抗肿瘤活性成分提取方案。（参见：石忠峰, 陈蔚文,李卫民等, 大孔吸附树脂纯化黄芪总皂苷的研究；王淑萍,李晓静, 张桂珍, 黄芪多糖提取分离纯化工工艺的优化研究）莪术根茎主要含有挥发油和姜黄素类化合物两大类成分。使用超临界 CO_2 流体萃取挥发油以及超临界 CO_2 萃取时加入夹带剂萃取姜黄素（参见：聂小华,敖宗华,尹光耀等,提取技术对温莪术挥发油化学成分及其体外抗肿瘤活性的影响,姚煜东等, 超临界二氧化碳萃取姜黄素的工艺研究）

1) 制法 黄芪，加 70%乙醇回流 2 次，合并二次滤液，浓缩至无醇味，以水溶解，上 AB-8 大孔吸附树脂，得黄芪总皂苷；乙醇回流后的药渣用水煎煮 3 次，合并 3 次煎液，浓缩，纯化得黄芪多糖；莪术采用超临界 CO_2 流体萃取技术得 SFC 提取物，上述三种物质合并得黄芪、莪术抗肿瘤活性提取物。

2)工艺流程



3)质量标准的研究

定性鉴别

制备对照品溶液、对照药材溶液、供试品溶液，阴性供试品溶液，照薄层色谱法(中国药典 2010 年版一部附录VIB)试验，将上述样品点于薄层板上，配制适当展开剂，展开，取出，晾干，显色。检查供试品色谱，与对照品、对照药材色谱相应位置上是否显相同颜色的斑点，且阴性对照无干扰。

定量分析

①以提取物中莪术二酮、莪术醇、吉马酮和 β -榄香烯、姜黄素量为定量考察指标，采用 HPLC 法测定，经方法学考察，进行含量测定。

②以提取物中黄芪甲苷为定量考察指标，采用 HPLC-ELSD 法，经方法学考察，进行含量测定。

③以提取物中多糖为定量考察指标，采用蒽酮-浓硫酸比色法，经方法学考察，进行含量测定。

(2) 含药血清制备

选用雄性 Wistar 大鼠，体质量($200 \pm 20\text{g}$)。随机分为空白对照组(生理盐水)，阳性药参一胶囊组，黄芪莪术(2:1)配伍高、中、低组、黄芪组、莪术组。各组按照临床剂量折算为动物剂量，再配成 2ml/kg 溶液灌胃，正常组以生理盐水 2ml/kg 灌胃。给药组，每天灌胃给药 1 次，连续 7 天，对照组每天灌服等量生理盐水。末次给药 1 后，腹主动脉取血， 4°C 静置 4 h， 3000r/min 离心 10 min 分离血清，微孔滤膜除菌，灭活补体，同组血清合并，低温冰箱保存备用。细胞实验时，分别加入对应组别的含药血清。

第三部分 黄芪、莪术配伍对缺氧诱导卵巢癌细胞迁移、侵袭的作用及机制

目前体外构建缺氧诱导卵巢癌肿瘤细胞 EMT 模型主要有厌氧培养袋、三气培养箱、

亚硫酸钠和氯化钴。三气培养箱相较其他方法可人为控制氧气含量，缺氧环境更稳定持久，且细胞形态，HIF-1 α 等缺氧相关指标更显著。因此本实验拟利用三气培养箱模拟肿瘤缺氧环境观察缺氧状态下黄芪、莪术（不同浓度）配伍及单味药对卵巢癌细胞（HO-8910 和 SKOV3）侵袭力、迁移力的影响。通过划痕，Transwell 迁移，采用倒置显微镜观察并拍摄经缺氧处理 24 小时后细胞形态；Western blot、RT-PCR 检测 HIF-1 α 、E-cadherin、Vimentin、MMP-2、MMP-9 蛋白。

第四部分 黄芪、莪术配伍对抑制卵巢癌原位移植瘤转移的作用

采用细胞荧光转染技术，建立 HO-8910 和 SKOV3 可视化卵巢癌原位移植瘤裸鼠动物模型。设立模型组，参一胶囊组，黄芪、莪术配伍高、中、低剂量组、黄芪组、莪术组。利用动物活体荧光影像系统，每周在荧光影像系统下测量 2 次裸鼠的原位肿瘤大小，测量长径（L）、短径（S），用 Image-Pro 计算出肿瘤的体积。连续给药 3 周后，遵照动物福利原则操作，处死动物，在荧光影像系统下观察原发肿瘤以及有无淋巴结（网膜、肠系膜淋巴结、远处淋巴结）、脾脏、肝、肾、胃、脑、骨等部位的转移。记录所有数据。

1. 荷瘤的小鼠肿瘤大体观及肿瘤重量统计：

在第 3 天、5 天、7 天、9 天、11 天测量和计算小鼠肿瘤的体积。小鼠安乐死后，统计实验组和对照组小鼠的肿瘤大小、肿瘤重量以及在不同时间点的肿瘤体积。

2. 检测三组小鼠瘤内增殖标志物的表达：

（1）荷瘤的小鼠卵巢癌 H&E 染色，察两组卵巢癌的细胞形态

（2）利用免疫组化实验半定量小鼠瘤内 Ki-67 的表达水平，评估三组小鼠肿瘤的增殖能力。

（3）HE 染色检测肿瘤、淋巴、肝脏、肺、结肠、肾脏等组织切片的病理变化；

3. 黄芪、莪术配伍在卵巢癌微环境中免疫细胞的调节作用：

流式细胞术检测免疫抑制细胞 MDSCs、Tregs 和免疫效应细胞 $\gamma \delta$ T 细胞的浸润情况和亚群的变化，各组中 IL-17+ $\gamma \delta$ T 细胞、MDSCs 细胞、Tregs 细胞水平。

(1) 总 MDSCs、G-MDSCs、M-MDSCs 细胞在小鼠肿瘤及脾脏组织中的细胞水平；

(2) Tregs 细胞在小鼠肿瘤及脾脏组织中的细胞水平；

(3) IL-17+ $\gamma \delta$ T 细胞在小鼠肿瘤及脾脏组织中的细胞水平；

4. 采用免疫组织化学法、RT-PCR、Western Blot 检测肿瘤组织 HIF-1 α 、E-cadherin、Vimentin、MMP-2、MMP-9、VEGF、FGF-2、COX-2 等相关因子的蛋白及 mRNA 表达。

第五部分 黄芪、莪术配伍对卵巢癌细胞糖代谢影响及作用机制

1) 筛选肿瘤细胞的糖酵解类型

选用对数生长期的人卵巢癌细胞 (HO-8910 和 SKOV3)，将其以 $2 \times 10^5/\text{mL}$ 的密度接种在 96 孔板中，每组 6 个复孔，加入不同浓度的 2-DG(1-20mM, 有氧糖酵解抑制剂)或寡霉素(0.1-1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，氧化磷酸化抑制剂)，对照组加入相同含量的溶剂(2-DG 组加双蒸水、寡霉素组加 DMSO)，培养 48h 后，每孔加入 MTS(2mg/mL)，37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 3 小时后，采用紫外分光光度计在 490nm 处测定其吸光度。至少需要选择 3 种及以上细胞，以拓展实验的代表性。

2) 氧耗率(OCR)和胞外酸化率(ECAR)的检测

采用实时 XF24 胞外流量分析器(海马生物科技)检测 OCR 和 ECAR。将细胞 (2.5×10^4)用在含 10%FBS 的 RPMI 培养基接种在 96 孔板中。第二天，将细胞放置于流动的 DMEM 培养基，在 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5%CO₂ 条件下预孵育 30 分钟，然后按仪器操作规程进行代谢的检测 (送样南京医科大学分析测试中心检测)。

3) HPLC-MS 分析代谢物

使用指定的试剂盒和 HPLC-MS 测定葡萄糖，丙酮酸和乳酸的细胞外和细胞内含量。

其他代谢物通过 HPLC-MS 直接测定。通过液相色谱和串联四极杆质谱仪进行代谢通量分析。通过分析软件 (AB Sciex) 收集和分析数据。

4) 黄芪、莪术对在体卵巢癌原位移植瘤的糖酵解能量代谢及肿瘤生长、转移的影响
建立人卵巢癌裸鼠 HO-8910、SKOV3 原位移植瘤模型。设立模型组、参一胶囊组、黄芪、莪术配伍高、中、低剂量组、黄芪组、莪术组。观察黄芪、莪术配伍对有氧糖酵解能量代谢及肿瘤生长的作用，从整体上评价黄芪、莪术配伍干扰糖酵解与抑制肿瘤生长的关系，并检测相应离体实验中观察到的 HIF-1 α 、激酶及调控蛋白的变化情况。

第六部分 黄芪、莪术配伍对血管形态结构的修复及诱导卵巢癌血管正常化的作用机制

1) 体内实验确证对斑马鱼血管正常化的影响

TG 品种的 flk1-EGFP 转基因斑马鱼，由南京凯基生物公司提供，置于 14h 光照和 10h 黑暗的光周期，28℃ 恒温的循环水中培养。将不同浓度黄芪、莪术配伍水煎剂加入到含系统水的六孔板中，并取受精后 6 小时的健康斑马鱼幼卵浸泡，每孔 10 颗幼卵，每组 20 颗幼卵。置于光照培养箱中继续发育 24 小时。采用立体显微镜和共聚焦显微镜观察斑马鱼体节间血管生成情况，并利用 Image J 软件分析图像，观察不同浓度黄芪、莪术配伍组对斑马鱼体节间血管根数、长度、面积、血管结构以及对斑马鱼顶端细胞行为的影响。

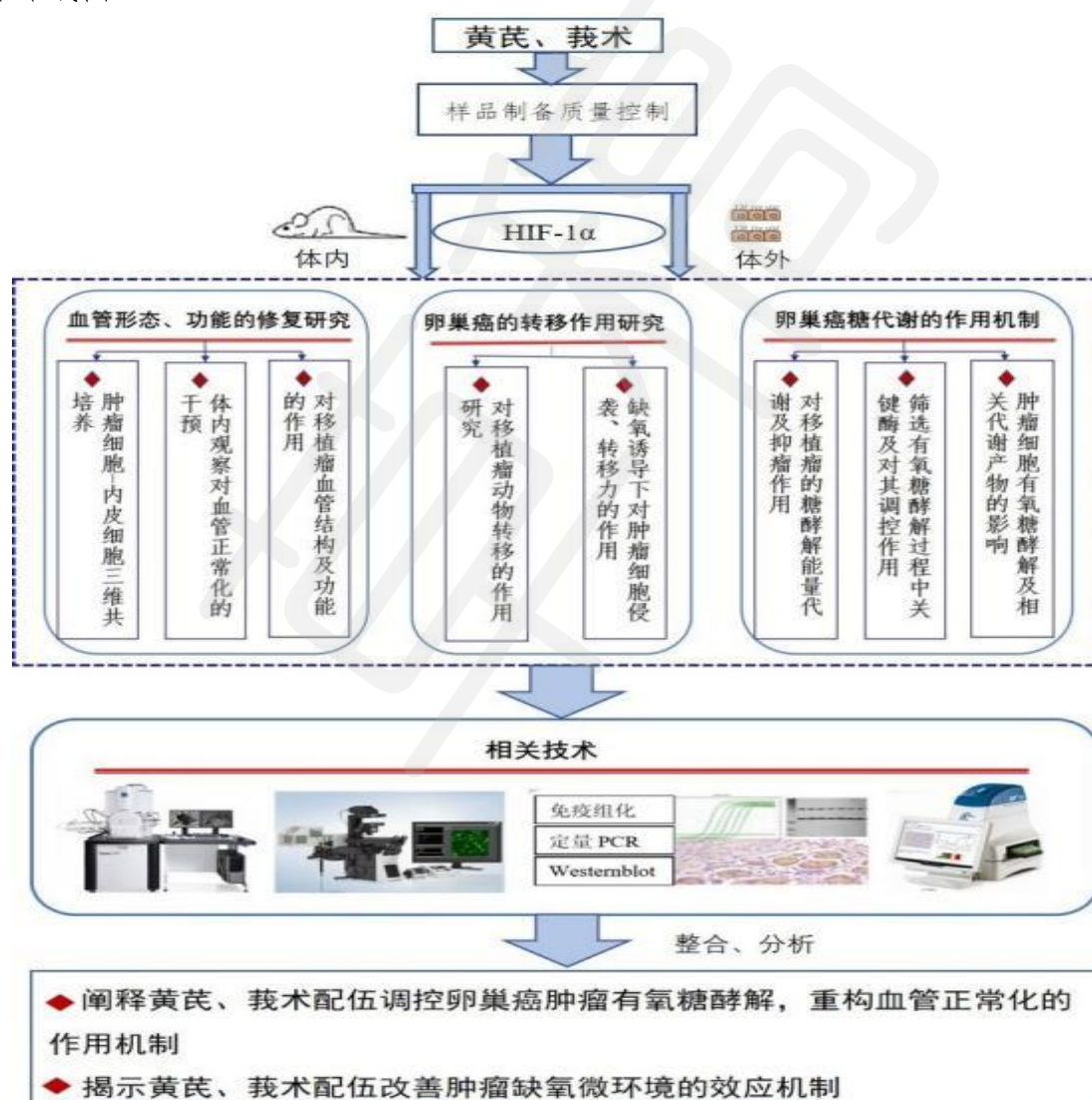
2) 利用肿瘤细胞株模型体外观察黄芪、莪术配伍对血管生成的作用。

肿瘤细胞-内皮细胞-beads 三维共培养：分离原代人脐静脉内皮细胞，将分离的原代内皮细胞培养传至 3 代，进行与肿瘤细胞共培养的实验；肿瘤细胞与内皮细胞三维共培养。用不同浓度黄芪、莪术配伍及单体药物血清对其进行干预，荧光显微镜下观察内皮细胞的形态、丝状伪足的数量和长度。

3) 体内实验确证对卵巢癌原位移植瘤裸鼠血管正常化的影响

建立 HO-8910、SKOV3 卵巢癌原位移植瘤裸鼠动物模型，随机分模型组，阳性药参一胶囊组，黄芪、莪术配伍高、中、低剂量组，黄芪、莪术单味药组，给药 3 周后，利用正电子发射断层扫描（PET 系统）对卵巢癌原位移植瘤进行血管成像，观察肿瘤血管分叉数，血管面积；采用扫描电子显微镜观察卵巢癌原位移植瘤血管超微结构，采用免疫组织化学法、RT-PCR、Western Blot 检测肿瘤血管 HIF-1 α 、EGF2、MMP-2、CD147、CD31、iNOS、VNG2、TF、FVII 蛋白及 mRNA 表达。

技术路线图：



可行性分析

(1) 研究思路可行：已有多项研究表明通过改善肿瘤缺氧可有效控制肿瘤转移，提高化疗药物敏感性。且研究已证实肿瘤血管的异常增生，结构紊乱，糖代谢的改变是造成肿瘤缺氧的重要因素。本项目针对重塑肿瘤免疫代谢微环境氧揭示黄芪、莪术配伍抗肿瘤转移的作用机制，研究思路可行。

(2) 研究基础扎实：申请者及所在课题组近十年来，围绕黄芪、乳香、莪术抗卵巢癌生长、转移开展了系统性研究。研究发现黄芪益气扶正，莪术活血化瘀能有效促肿瘤细胞凋亡，抑制肿瘤新生血管生成，改善肿瘤新生血管的形态结构，正向调控免疫趋化因子、改善免疫微环境，下调 HIF-1 α 、VEGF、CD147、iNOS 蛋白及 mRNA 的表达等（详见研究基础 1-4）。以上研究基础均提示黄芪、莪术可能通过调控肿瘤新生血管正常化/糖代谢方式提高肿瘤氧合，抑制肿瘤生长和转移，为进一步完成本研究方案打下了坚实的基础。

(3) 研究方案可靠：采用实时 XF24 胞外流量分析器(海马生物科技)检测 OCR 和 ECAR；应用正电子发射断层扫描（PET 系统）对卵巢癌原位移植瘤血管成像，观察肿瘤血管分叉数，血管面积检测，扫描电子显微镜观测卵巢癌原位移植瘤血管超微结构等技术成熟；利用免疫组织化学，Western blot，RT-PCR 方法进行肿瘤血管生成、糖代谢及转移相关基因及蛋白表达分析，均为成熟公认方法。

(4) 研究团队合理：项目申请人有扎实的医药学功底，受过良好的现代医学研究思路及技术训练，具备和熟悉开展本项目所涉及的科学研究知识背景和技术条件，其他课题组成员由具有临床医学、药理学、分子生物学、分析化学、药剂学等多学科背景的研究人员组成，项目组成员梯队合理，多为年富力强的青年教师、实验技术人员和研究生，研究时间和精力上有充分的保证。本项目主要依托江苏大学及南京医科大学的实验室，实验室具备完成研究工作所需的各种仪器设备。

4. 本项目拟解决的关键问题

- (1) 黄芪、 莪术配伍如何发挥抑制卵巢癌细胞有氧糖酵解代谢作用。
- (2) 黄芪、莪术配伍如何调控卵巢癌血管形态结构，提高肿瘤氧合。

5. 本项目的特色、创新点及预期研究结果

(1) 创新性的提出“气虚血瘀”是卵巢癌缺氧及免疫抑制微环境形成的基本病机，利用补气活血（黄芪、 莪术配伍）药可达脾气健旺，血循通畅，气机和利， 养血荣脉之功，进而改善卵巢癌缺氧及免疫抑制， 为补气活血药的临床合理使用提供理论依据。

(2) 项目从卵巢癌免疫代谢微环境-缺氧诱导因子-糖代谢-血管生成之间的相互作用和内在联系入手， 应用 RNA 干扰技术、正电子发射断层扫描技术以及分子生物学方法对黄芪、莪术配伍重编程肿瘤糖代谢，修复肿瘤新生血管形态及结构进行系统研究，旨在阐明其抗肿瘤转移的效应机制，并为探寻中医药抗肿瘤转移治疗提供新的策略和方向。揭示黄芪-莪术配伍对卵巢癌原位移植瘤血管正常化及糖代谢功能的调控及其作用途径，阐明黄芪-莪术抗卵巢癌转移的作用机制。

预期研究结果：发表 3 篇论文，国内核心期刊论文 1 篇；SCI 论文 2 篇；在学术会议进行报告交流。

五、研究基础与工作条件

1. 与本项目相关的以往研究工作摘要（只需列明题目、发表论文出处、第几完成单位、研究内容论点和创新点摘要。对应的详细资料需按要求纳入申报书附件中）

项目课题组一直致力于女性生殖系统肿瘤尤其是卵巢癌生物行为的分子研究，前期已成功建立起卵巢癌顺铂和紫杉醇耐药细胞株，并运用于卵巢癌耐药逆转的系列研究，相关成果发表于《中华肿瘤防治杂志》（2010 年）和《肿瘤研究与临床》（2010 年）等杂志。

在临床工作中，以临床问题为导向，结合传统的中医药理论、现代药理学和代谢组学基础上，完成了黄芪与乳香配伍抑制卵巢癌侵袭转移的分子机理研究，结果显示：补气活血配伍不仅能消除活血化瘀药，尤其破血药带来的负面效应，且能协同增效及延缓肿瘤转移。项目组研究同时还发现乳香酸的提取物中的活性成分 11-羧基-B-乳香酸(11-keto-B-boswellic acid, AKBA)对卵巢癌细胞有明显的抑制作用，可以逆转卵巢癌耐药细胞的多药耐药，降低肿瘤细胞侵袭能力，并能增强紫杉醇抗肿瘤作用，促进细胞凋亡；构建的裸鼠卵巢癌动物模型中，给与乳香酸干预 2 周，发现肿瘤生长呈剂量依赖性抑制。研究结果表明，乳香酸在体内、外均可发挥抗肿瘤作用（该研究内容已发表于 *Biomedicine & Pharmacotherapy*）。

1.王金华*,赵万洲,陈小祥,赵一兵,曲军卫,彭素蓉.人卵巢癌紫杉醇耐药细胞株 OV1228/Taxol 的建立.中华肿瘤防治杂志,2010,17(23):1920-1923.（通讯作者，唯一），被引用次数：6

2、王金华*, 赵万洲, 陈小祥, 赵一兵, 曲军卫, 朱步奎. 人类卵巢癌顺铂耐药细胞株 OV1228/cDDP 的建立及其生物学特性.肿瘤研究与临床, 2010, 22（6）:361-365.（通讯作者，唯一）。

3.Jin L,Yingchun W, Jinhua W et al.3-acetyl-11-keto-beta-boswellic acid reverses taxol resistance in human ovarian cancer by inhibiting multidrug resistance (MDR) proteins function.Biomed. Pharmacother.2019;116（通讯作者）

我们对 20 例卵巢癌和正常卵巢组织进行对照研究发现，CircZNF608 主要位于卵巢癌细胞质中且高度保守，CircZNF608 的过表达可以阻滞卵巢癌细胞的增殖和侵袭；运用 CircMir 软件(www.bio-inf.cn/circmir) 预测了 52 种 CircZNF608 和 miRNA 的交互,并对 52 种 miRNA-circRNA 相互作用共转染实验进行荧光素酶报告基因分析,发现只有 miR-152-5p 抑制荧光素酶活性超过 50%，即仅有 miR-152-5p 被 CircZNF608 海绵吸附，CircZNF608 可以通过海绵吸附 miR-152-5p 发挥抗肿瘤作用。生信分析和实验表明 CircZNF608 包含了一个核糖体进入位点，且编码 131 aa 蛋白质。（该研究内容

已发表于 *Frontiers in Genetics*)

Mengmeng Lyu , Xiujuan Li, Jinhua Wang et al. CircATRNL1 and circZNF608 Inhibit 5. Ovarian Cancer by Sequestering miR-152-5p and Encoding Protein. *Front. Genet.* 2022,13;784089 (通讯作者)

$\gamma\delta$ T17 是衡量肿瘤组织免疫抑制微环境的关键，是免疫逃逸的风向标。通过检测新鲜卵巢癌组织 TME 中各成分的表达发现，IL-17 在卵巢癌组织中高表达，且 IL-17 表达水平与肿瘤细胞分化、淋巴结转移呈正相关。卵巢癌组织中， $\gamma\delta$ T 细胞是产生 IL-17 的主要细胞（而非 Th17 和 Tc17）， $\gamma\delta$ T17 细胞与肿瘤大小、淋巴结转移及血清 CA125 呈正相关（该研究内容已发表于 *Human Immunology*）。通过分析 TCGA 数据库发现，卵巢癌 $\gamma\delta$ T 全蛋白表达谱与 5 年生生存率显著相关，卵巢癌的 $\gamma\delta$ T 全蛋白表达谱和脾脏的 $\gamma\delta$ T 全蛋白表达谱显著不同。

Xian Chen, Xiaojie Zhang, Jinhua Wang et al. Implication of IL-17 producing $\alpha\beta$ T and $\gamma\delta$ T cells in patients with ovarian cancer. *Human Immunology*. 2020,81(5) (通讯作者)

骨髓来源抑制细胞 (MDSCs) 与许多病理条件下的免疫反应调节有关，与癌症的不良临床结果密切相关。MDSCs 的主要特征是其抑制免疫应答的能力，包括由 T 细胞、B 细胞和自然杀伤 (NK) 细胞介导的免疫应答。肿瘤微环境中营养物质和氧气的竞争迫使免疫细胞适应其代谢，MDSCs 通过选择最有效的代谢途径来感知环境并作出反应，以维持其抑制和促进肿瘤功能。MDSCs 在分化和激活过程中表现出糖酵解、戊糖磷酸途径和三羧酸循环的增加。MDSCs 的葡萄糖代谢，由于糖酵解途径的上调，糖酵解中间产物磷酸烯醇式丙酮酸的抗氧化活性阻止 ROS 介导的凋亡，从而保护 MDSCs 免于凋亡并促进其存活。在缺氧条件下，缺氧诱导因子 1 α (HIF1 α) 的激活诱导 MDSC 从氧化磷酸化向糖酵解的转变。HIF1 α 是肿瘤微环境中 MDSCs 分化和功能的关键调节因子。

1. Zhu Dongwei, Zhang Y, Wang shengjun. Histone citrullination: a new target for tumors [J]. *Molecular Cancer*, 2021 (SCI 1 区, 第一作者, IF=41.4)

2. Zhu Dongwei, Tian J, Wang shengjun, et al. G-MDSC-derived exosomes attenuate collagen-induced arthritis by impairing Th1 and Th17 cell responses [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019 (SCI 1 区, 第一作者, IF=5.1)

3. Wu Xinyu#, Zhu Dongwei#. Prostaglandin E2 carried by Granulocytic myeloid-derived suppressor cells exosomes attenuate collagen induced arthritis via increasing IL-10+CD19+B cells. *Front Immunol*, 2021 (SCI 2 区, 共同一作, IF=7.5)

4.Zhu Dongwei, Song wei, Wang shengjun. Citrullination: A modification important in the pathogenesis of autoimmune diseases

[J].Clinical Immunology, 2022 (SCI 2 区, 第一作者, IF=10.1)

2. 本项目将使用的主要科研设备、仪器、试剂、实验动物等条件

名称	规格	产地/生产商	操作部门	备注
Real-time PCR 仪	MX3000P	美国罗氏公司		完好
PCR 扩增仪	Gene Amp 2400	新加坡		完好
电泳凝胶成像体系	801	捷达有限公司		完好
western blot 系统	BIORAD	美国 BioRad 公司		完好
蛋白/核酸分析仪	BeckmanDU-640	美国 Beckman 公司		完好
紫外分光光度仪	UV-2401PC	日本岛津		完好
荧光分光光度仪	EPICSXL-MCLAC	美国贝克曼库尔特		完好
流式细胞分析仪	SPECTRAmaxGEMI	美国 Molecule Device		完好
荧光倒置生物显微镜	XD-202	江南永新光学		完好
共聚焦显微镜	FV-1000	日本 Olympus 公司		完好
小动物活体成像仪	ChemStudio	德国		完好
低温冰箱	ULT1386-3	美国		完好
C02 培养箱	MCO-15AC	日本 SANYO		完好
细胞计数仪	Z1(S)Z1(D)Z2	美国贝克曼库尔特		完好
三气培养箱	Forma3131	Thermo fisher scientific		完好
实验动物	大鼠、小鼠	上海斯莱克		SPF
	裸鼠	上海斯莱克		SPF
	flk1-EGFP 转基因	南京凯基生物公司		
	斑马鱼			

全自动生化分析仪	ECHO LCD	意大利乐高特公司		完好
串联四极杆质谱仪	AB Sciex, MA	美国		完好
高效液相色谱仪	Waters2695	美国 Waters 公司		完好
LC-MS/MS 仪	Agilent 1100	美国/gilent 公司		完好
细胞外通量分析仪	Seahorse Biosciences	美国		完好
影像分析软件	Image-Pro	MediaCybernetics 公司		完好
荧光激发仪	LG-150-A 型	南京超腾科技发展有限 公司		完好

(页面不敷, 可加页)

六、实施计划、考核指标

总经费： 10 万元

时间安排	研究内容(分期目标)	考核指标	经费预算
2024/01-2024/06	第一部分卵巢癌肿瘤组织中免疫抑制细胞及因子分析	发表文章 1 篇	1.5 万
2024/07-2024/09	第二部分 黄芪、莪术抗肿瘤活性提取物的制备及质量标准研究		1 万
2024/10-2024/12	第三部分 黄芪、 莪术配伍对缺氧诱导卵巢癌细胞迁移、 侵袭的作用及机制		1.5 万
2025/01-2025/06	第四部分 黄芪、莪术配伍对抑制卵巢癌原位移植瘤转移的作用	发表文章 1 篇	1.5 万
2025/07-2025/12	第五部分 黄芪、 莪术配伍对卵巢癌细胞糖代谢影响及作用机制	发表文章 1 篇	2 万
2026/01-2026/06	第六部分 黄芪、 莪术配伍对血管形态结构的修复及诱导卵巢癌血管正常化的作用机制		1.5 万
2026/07-2026/12	数据整理、结题、课题验收		0.5 万
其他说明			

注：时间安排以季度为单位。

(页面不敷，可加页)

七、经费预算

科目	经费预算(万元)			预算说明
	总计	资助	自筹	
总经费	10	5	5	
一、直接费用	9	5	4	材料费、测试化验加工费
设备费				
业务费	0.5		0.5	差旅/会议/合作与交流费、出版/文献/信息传播/知识产权事务费
劳务费	0.3		0.3	专家咨询费
二、间接费用				
管理费	0.2		0.2	项目管理、实验协调
绩效支出				
经费使用 年度计划 (百分比)	2024 年(第一年)		2025 年(第二年)	2026 年(第三年)
	40 %		35%	25%

(页面不敷，可加页)

八、保证与审核

项目组承诺：

我代表全体项目组成员保证所填报的内容和提供的材料是真实的、没有虚假。如获资助，我们将严格执行有关规定，以科学态度严肃认真开展工作、保证研究工作时间，按时报送有关材料。

年 月 日

申报项目牵头单位审核意见(就是否同意申请提出明确意见，并对申请人学风做出评价)

本单位保证在本项目获得资助后做到以下几点(在方框中划√)：

- ☐ 严格遵守科研基金使用及管理的有关规定；
☐ 提供本项目实施过程中所需人力、物力和工作时间等条件的支持；
☐ 督促本单位科管部门及项目组按时报送有关材料；
☐ 愿意匹配研究经费，匹配额度 %。

单位(公章)

单位法人(签章)

年 月 日

合作单位审核意见(同上)

负责人(签章)
年 月 日

负责人(签章)
年 月 日

负责人(签章)
年 月 日

市卫生健康委、厅直属单位审核意见(请对本项目填报内容和提供的材料的真实性、经费匹配情况、课题的学术水平等签署意见)

部门或单位(公章)

负责人(签章)

年 月 日

省中医药管理局审核意见

单位公章

负责人(签章)

年 月 日

(备注:合作单位超过3家的可另外附页盖章)

九、附件目录(可为复印件)

附件名称
附件 PDF
附件 2PDF

回
本
地

项目申报单位科研诚信承诺书

本单位在申报江苏省中医药科技发展计划项目过程中将严格遵守项目申报有关规定，并作出以下承诺：

1. 严格审核把关项目申报材料，保证材料的真实性和有效性。
2. 履行科研诚信管理责任，按照规定建立规范科研行为、调查处理科研不端行为的相关制度与本单位项目申请人签订科研诚信承诺书，督促其恪守科研诚信并履行相关承诺，保证本单位项目申请人没有弄虚作假、违反医学伦理、重复申报项目等科研不端行为。

若发生上述失信行为，本单位将积极配合调查，并按照规定接受相关处理，同时将计入不良科研信用记录。

单位法人（签字）：

（单位公章）

年 月 日

项目申请人科研诚信承诺书

本人在申报江苏省中医药科技发展计划项目过程中将严格遵守项目申报有关规定，并作出以下承诺：

1. 如实填写项目申报材料，保证所提供材料的真实性和有效性。
2. 恪守科研诚信，不存在任何篡改、伪造材料的行为，无购买、代写项目申报书行为，未有重复申报项目行为，未违反医学伦理，在职称简历和研究基础等方面未提供虚假信息。

若发生上述失信行为，本人将积极配合调查，并按照有关规定接受相关处理，同时将该行为计入不良科研信用记录。

项目申请人（签字）：

年 月 日