

合同编号: 2208085QH239

项目类别: 人才类项目



安徽省自然科学基金 项目任务书

(2022年度)

项目名称: IGF1/IGF1R轴激活PKC- β 促进Th17分化介导慢性非细菌性前列腺炎发生机制的研究

亚类类别: 青年项目

项目依托单位: 安徽医科大学 (盖章)

依托单位地址: 安徽省合肥市梅山路81号

项目负责人: 孟佳林 联系电话: 18256921822

联系人: 孟佳林 联系电话: 18256921822

项目起止日期: 2022-01-01 至 2023-12-31

安徽省科学技术厅制

二〇二二年

填写说明

- 1、本合同书由省自然科学基金委员会办公室（以下简称省基金办）指导填写。填写合同书前，请先查阅《安徽省自然科学基金管理办法》及其他有关规定。
- 2、填写《合同书》时要求科学严谨、实事求是、表述清晰、准确。《合同书》经项目主管部门审核批准后，将作为项目拨款、研究计划执行、检查和验收的依据。
- 3、项目负责人所在部门和单位应认真落实科研用房、设备、人力、物力各方面条件，支持其进行研究工作。基金办对项目负责人的研究工作进展情况全面跟踪管理。
- 4、省人才类项目负责人不得替换，资助经费不得转让。
- 5、因一年以上出国、工作变动等，致使研究工作无法继续进行，项目负责人应提出中止资助报告，由省基金办核准撤销其资助。因故中止，撤销资助的，项目负责人应及时撰写阶段工作总结，经依托单位签署意见后，报送基金办审核；已拨经费的剩余部分退回，结转省杰出青年科学基金专项经费，未拨经费终止拨款。
- 6、项目组成员和研究内容按申请书执行，一般不得修改，资助研究期限统一为3年。（青年项目为2年）
- 7、省自然基金经费试行包干制管理，相关要求如下：
 - ①. 项目单位在提交项目申报书和签订项目任务书时，无需编制项目预算，只需明确项目经费总额。项目经费不再分为直接费用和间接费用。
 - ②. 经费使用范围包括设备费、材料费、测试化验加工费、燃料动力费、差旅/会议/国际合作与交流费、出版/文献/信息传播/知识产权事务费、劳务费、专家咨询费、项目单位管理费用、绩效支出以及其他合理支出等，不得列支基建费等与科研活动无直接关联的经费支出。其中，管理费用由项目单位根据实际管理支出情况与项目负责人协商确定。绩效支出由项目负责人根据实际科研需要和相关薪酬标准自主确定，原则上不超过项目经费扣除设备购置费后的30%；绩效支出纳入单位绩效工资总量管理，不受绩效工资总量限制，不纳入单位绩效工资总量基数。
 - ③. 项目单位将项目经费纳入财务统一管理，实行单独核算。
 - ④. 项目负责人在项目结题时，根据实际使用情况编制项目经费决算，经项目单位财务及科研管理部门审核，在单位内部公示无异议后由项目单位统一报省科技厅备案。

本（2022年度安徽省人才类项目）合同书，由[皖科基奖秘[2022] 280号]文批准立项。为规范项目实施和管理，项目主管部门省基金办和项目负责人孟佳林及项目依托单位安徽医科大学签订本合同书，共同遵照执行。

本项目基本表述和规定以申报书和计划文件为准，本合同书条款另有规定的按本合同书执行。

一、项目基本情况

项目名称	IGF1/IGF1R轴激活PKC-β促进Th17分化介导慢性非细菌性前列腺炎发生机制的研究					
亚类名称	■青年项目 □优青项目 □杰青项目					
项目开始时间	2022-01-01	项目结束时间	2023-12-31			
学科名称	H0513. 前列腺疾病	项目报审级次（省补助资金拨付所属财政局）	省级			
项目资助金额（万元）	10.00					
依托单位信息	名称	安徽医科大学				
	联系人	孟佳林	联系电话	18256921822		
项目负责人信息	姓名	孟佳林	性别	男		
	出生年月	1993-04	民族	汉族		
	最高学位	博士	职称	初级-医师		
	职务	无	电话	18256921822		
	每年工作时间（月）	10.0	传真			
	所在地区	合肥市	电子邮箱	mengjialin@ahmu.eud.cn		
	个人通讯地址	绩溪路218号				
	工作单位	安徽医科大学				
	主要研究领域	前列腺疾病的诊断与治疗	现从事专业	泌尿外科专业		
		授予院校	国别	所学专业	授予时间	导师姓名
硕士学位	安徽医科大学	中国	外科学	2018-06-30	梁朝朝	
博士学位	安徽医科大学	中国	外科学	2021-06-24	梁朝朝	

二、主要研究内容及拟解决的关键问题

1、主要研究内容（限 5000 字以内）

1.1、探究 IGF1R 在 CNP 患者及小鼠模型中的表达情况（见技术路线图 1）

前期工作中，申请人团队收集 2 例 CNP 患者及 2 例健康人外周血，通过 CD3⁺磁珠分选得淋巴细胞行单细胞基因测序，分析发现效应 T 细胞亚群在 CNP 患者中较正常对照组显著增加（30% vs. 10%），流式细胞学技术揭示效应 T 细胞 Th17 细胞比例显著增加，提示 Th17 在 CNP 发展中的重要作用。

研究采用实时荧光定量聚合酶链式反应（real-time quantitative polymerase chain reaction, qPCR）方法检测了 Igf1 相关配体 Igf1r、Igfbp4、Igf2r 表达，发现 Igf1r 在 CNP 组中较对照组显著升高，且差异最大。实验还发现 IGF1R 蛋白在 CNP 组也较对照组明显升高。进一步的研究采用流式细胞学技术筛选了 Th1、Th2、Th17 和 Treg 细胞，证实 Igf1r 的升高主要富集于 Th17 细胞，而非其它 T 细胞亚型。接下来，研究将采集前列腺增生伴前列腺炎患者术后前列腺组织及血清蛋白，检测 IGF1R 及其配体的表达，分析其与临床症状的关联，明确 IGF1/IGF1R 的临床意义。

1.2、探究关键分子 IGF1R 对 CNP 中 Th17 分化的影响（见技术路线图 2）

为明确 IGF1R 对 Th17 细胞分化的影响，研究给予 CNP 小鼠模型 IGF1 刺激因子处理，发现处理组较对照组 Th17 细胞比例显著升高且伴随前列腺局部炎症加重。进一步的实验，将利用 IGF1R 过表达慢病毒、IGF1 中和抗体激活或阻断 IGF1/IGF1R 轴，证实其可以调控 Th17 细胞的分化，同时在通路激活后靶向拮抗 Th17 功能，观察对 CNP 发生的影响，以明确 IGF1/IGF1R 轴是通过促进 Th17 细胞分化介导的 CNP 发生与进展。

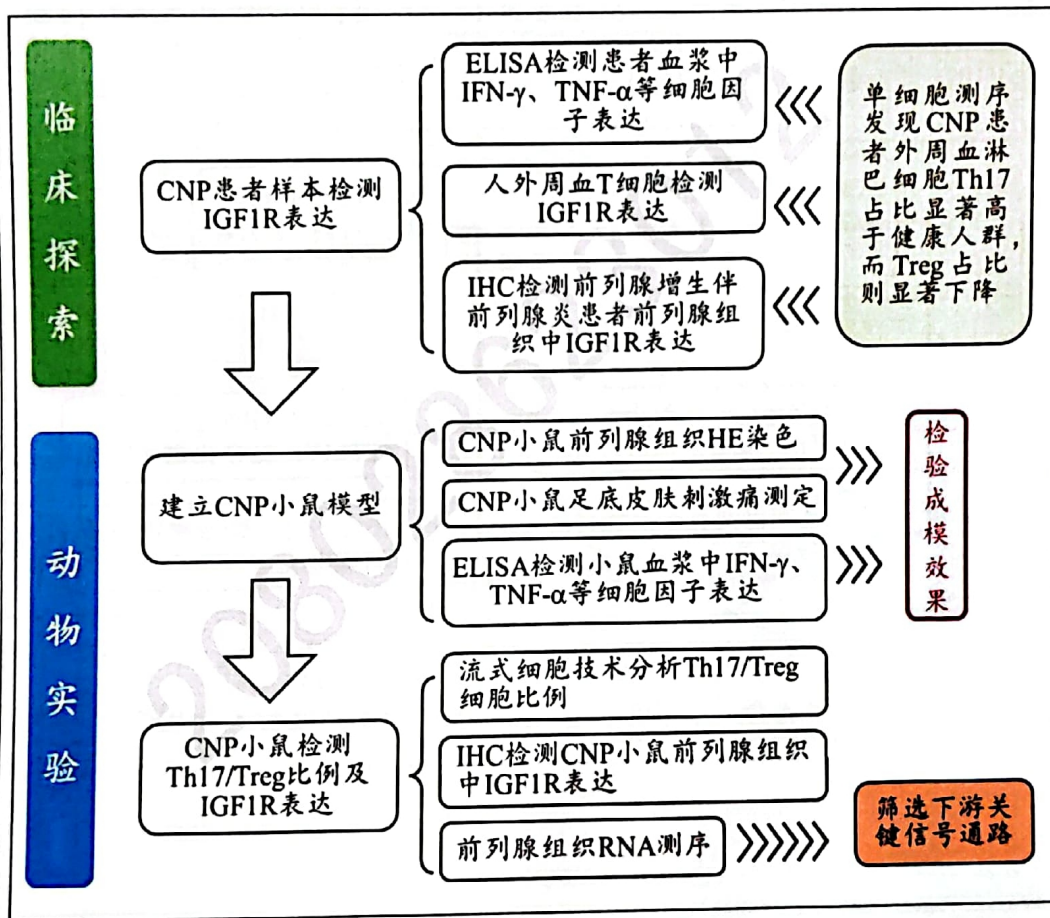
1.3、探索关键分子 IGF1R 激活 PKC-β 信号促进 Th17 分化介导 CNP（见技术路线图 3）

预实验对 IGF1 刺激因子处理组和对照组两组 CNP 小鼠前列腺组织进行了蛋白组测序，差异蛋白富集分析发现，钙离子信号通路被显著激活，提示其可能是 IGF1R 发挥调控 Th17 细胞分化的重要通路。查阅文献显示，小鼠 T 细胞上的 IGF1R 可以通过依赖于异三聚体 G 蛋白信号依赖性的机制，发挥功能刺激电压门控 T 型 Ca²⁺ (CaV3)

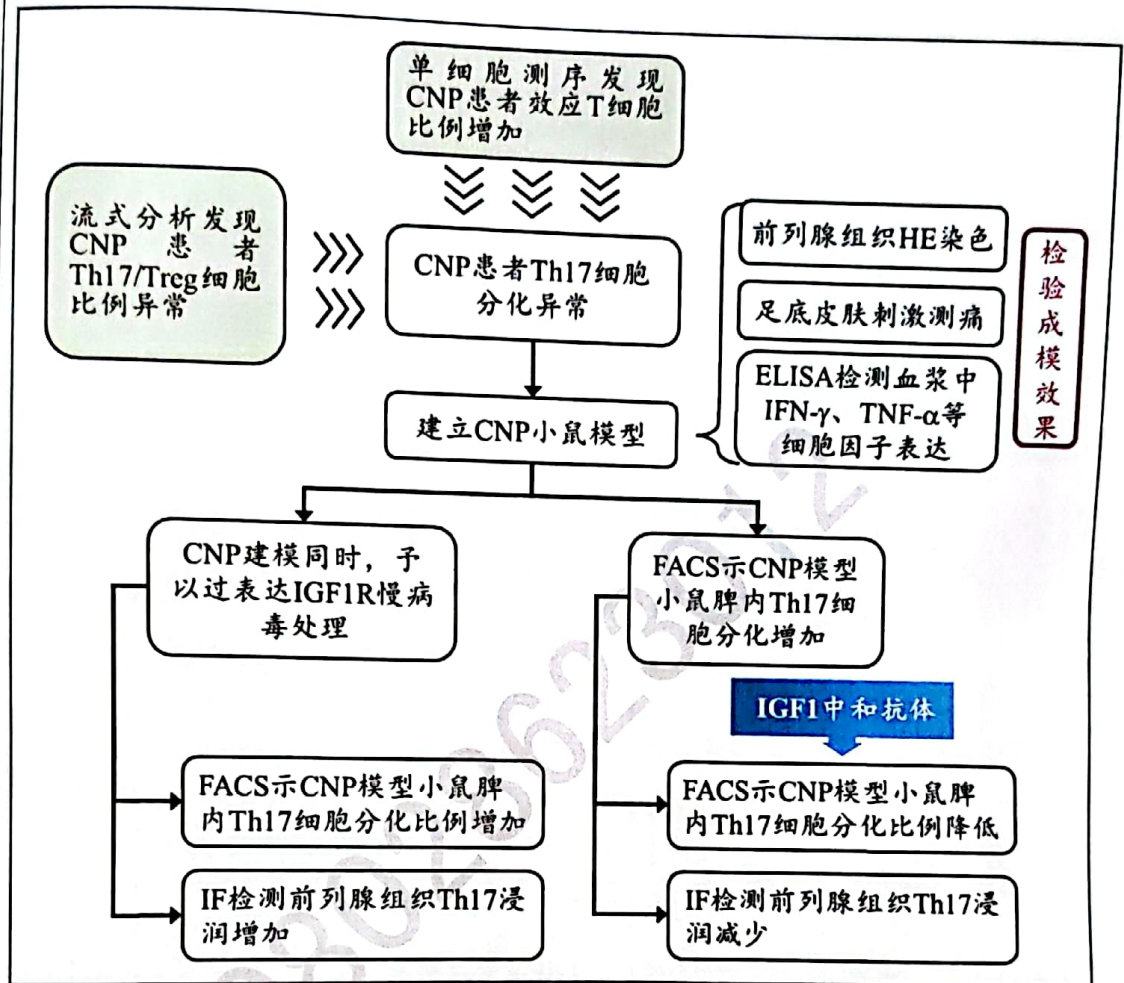
通道表达增多，进而激活 CD4⁺T 淋巴细胞的分化。IHC 实验显示，CNP 组前列腺组织中 PKC-β 表达较对照组明显增加。因此，可推测 IGF1/IGF1R 轴可能通过激活 PKC-β 通路促进 Th17 分化，进而介导 CNP 发生。进一步实验将采用 PKC-β 激活剂或抑制剂双向验证 PKC-β 在 IGF1/IGF1R 调控的 Th17 细胞分化过程中的作用，通过 IP、CO-IP 实验证明 IGF1R 与 PKC-β 的蛋白互作关系等。

1.4、技术路线图

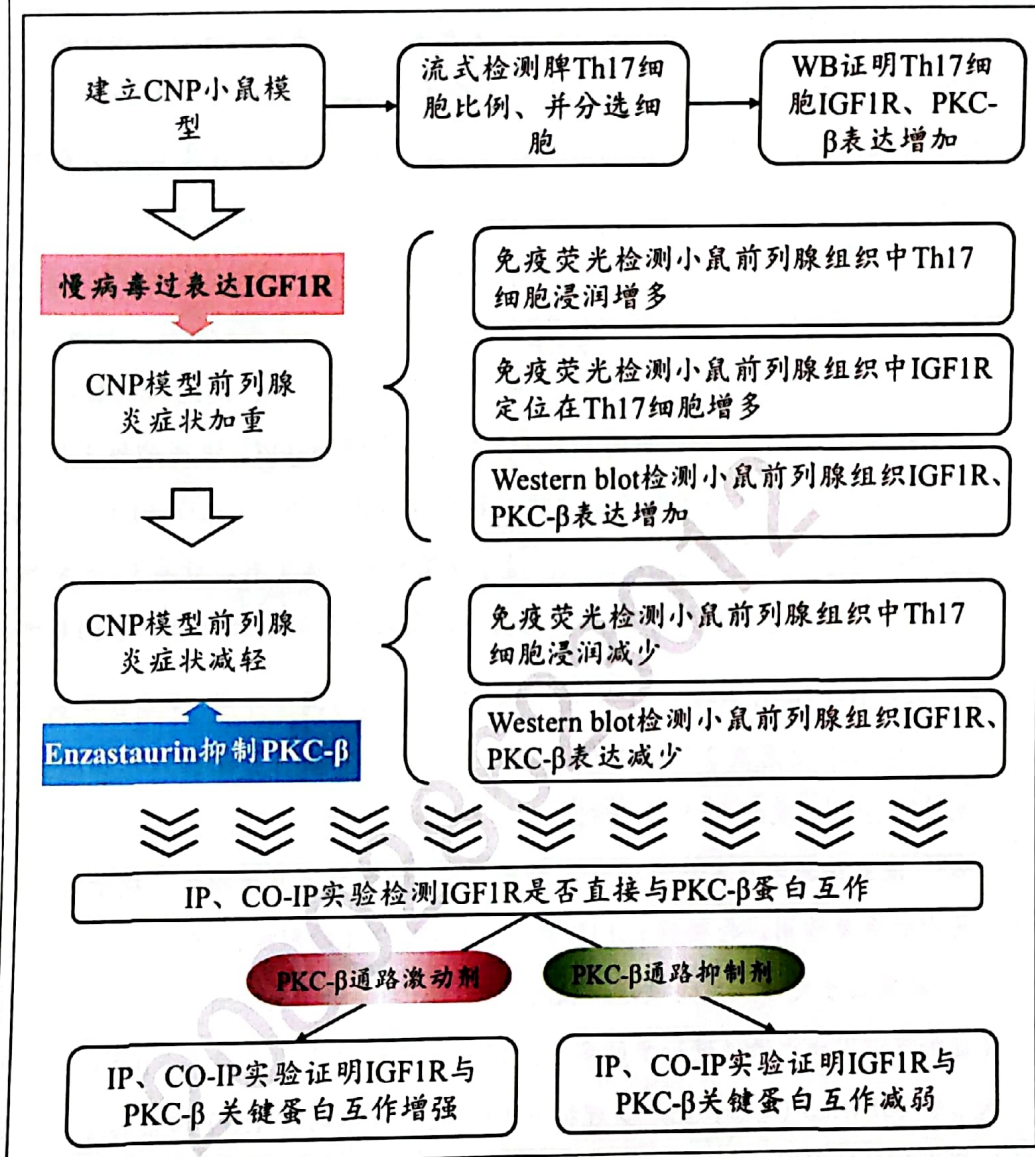
(1) 关键分子 IGF1R 在 CNP 中作用的鉴定



(2) IGF1/IGF1R 受体配体影响 CNP 的机制探索



(3) IGF1/IGF1R 激活 PKC-β 影响 Th17 细胞分化的机制探索



2、拟解决的关键问题（限 5000 字以内）

2.1、**明确 IGF1R 对 CNP 的加重作用**: CNP 是发病机制复杂的慢性免疫性疾病, 51.65% 的男性都曾经罹患过 CNP。一系列研究表明神经元和神经传递、适应性免疫和炎症信号传导等通路是 CNP 患者激活最显著的通路。1 型胰岛素样生长因子受体 (type 1 insulin-like growth factor receptor, IGF1R) 属于受体酪氨酸激酶家族 (receptor tyrosine kinases, RTKs), 可以被胰岛素样生长因子 (IGF1 或 IGF2) 激活, 引起自身酪氨酸激酶结构域的磷酸化并起始胞内信号传导, 调控细胞的生长和分化, 以及高等生物的生长、发育、衰老等各种生命活动。先前的研究结果提示, IGF1 与 CD4+T 细胞表面 IGF1R 结合后, 可以激活细胞内 PI3K/AKT 从而激活 mTOR, 促进初始 T 细胞的分化; mTOR 可调控 CD4+T 淋巴细胞的分化, 抑制 mTOR 活性后, CD4+T 淋巴细胞不能分化为 Th1、Th2 和 Th17 细胞。因此, 通过收集患者临床资料、开展 CNP 动物模型研究, 明确 IGF1R 的表达对于 CNP 的加重作用, 是本项目拟解决的关键科学问题之一。

2.2、**探索 IGF1R 在调控 CNP 进展中对 Th17 分化的调控作用**: 课题组先前的研究中, 收集 2 例 CNP 患者及 2 例健康人外周血, 通过 CD3+磁珠分选得淋巴细胞行单细胞基因测序, 分析发现效应 T 细胞亚群在 CNP 患者中较正常对照组显著增加 (30% vs. 10%), 流式细胞学技术揭示效应 T 细胞 Th17 细胞比例显著增加, 提示 Th17 在 CNP 发展中的重要作用。为明确 IGF1R 对 Th17 细胞分化的影响, 研究给予 CNP 小鼠模型 IGF1 刺激因子处理, 发现处理组较对照组 Th17 细胞比例显著升高且伴随前列腺局部炎症加重。因此, 通过进一步的实验, 利用 IGF1R 过表达慢病毒、IGF1 中和抗体激活或阻断 IGF1/IGF1R 轴, 进一步评估 IGF1R 是否可以调控 Th17 细胞的分化, 是本项目拟解决的关键科学问题之二。

2.3、**阐明 IGF1R 激活 PKC- β 调控 Th17 分化导致 CNP 的具体发生机制**: 前期研究发现 IGF1R 在 CNP 模型小鼠前列腺组织中较正常对照组显著高表达, 且这种表达升高特异性地存在于浸润的淋巴细胞内。功能研究发现, 加入 IGF1 刺激因子后, 前列腺免疫微环境中 Th17 比例上升。蛋白质谱测序发现, IGF1/IGF1R 激活后下游钙离子通路, 尤其是 PKC- β 通路显著激活。因此, 利用 PKC- β 激活剂或抑制剂双向验证 PKC- β 在 IGF1/IGF1R 调控的 Th17 细胞分化过程中的作用, 通过 IP、CO-IP 实验证明 IGF1R 与 PKC- β 的蛋白互作关系, 是本项目拟解决的关键科学问题之三。

三、年度计划内容与阶段目标

序号	时间	年度实施内容和考核指标（包括拟组织的重要学术交流、国际合作与交流计划等）
1	第1阶段 2022年01月至 2022年06月	阶段工作：明确IGF1R对CNP的加重作用 通过收集患者临床资料，进一步扩大收集CNP患者及健康对照组外周血，评估Th17细胞比例与IGF1R表达的相关性。开展CNP动物模型研究，明确IGF1R的表达对于CNP的加重作用。
2	第2阶段 2022年07月至 2022年12月	阶段工作：探索IGF1R在调控CNP进展中对Th17分化的调控作用 研究IGF1R在CNP鼠及患者前列腺组织中表达变化；采用免疫组化检测CNP鼠及患者前列腺组织中IGF1R表达变化；采用ELISA检测CNP鼠及患者血清中IGF1R水平变化。对上述小鼠，进行脾脏组织和前列腺组织的FACS检测，分析Th17比例变化。总结相关研究初步成果，参加国内学术会议1次。
3	第3阶段 2023年01月至 2023年06月	阶段工作：阐明IGF1R激活PKC- β 调控Th17分化导致CNP的具体发生机制 给予CNP鼠腹腔注射重组IGF1R蛋白，同时给予PKC- β 抑制剂，行HE及免疫组化染色观察CNP鼠的炎症变化及Th17比例变化。给予CNP鼠腹腔注射重组IGF1R蛋白，行HE及免疫组化染色观察CNP鼠的炎症变化；流式检测脾脏组织和前列腺组织中Th17比例变化。总结相关研究成果，参加国内学术会议1次，申请国内发明专利一项，培养硕士研究生1名。
4	第4阶段 2023年07月至 2023年12月	阶段工作：总结相关研究成果，撰写论文，投稿国内外专业期刊杂志，高水平卓越科技期刊上发表学术论文1-2篇。

四、申请人简介

项目负责人简介，重点填写研发经历、主要成果、技术述评和管理能力等

项目负责人孟佳林，医学博士，美国罗切斯特大学访问学者，安徽医科大学校聘副教授。师从著名泌尿外科专家梁朝朝教授。以第一作者在《Journal of Infection》、《The Prostate》、《中华泌尿外科杂志》等杂志发表论文10余篇，累计影响因子119.245。

在慢性前列腺炎研究方面，项目负责人已获得以下成果：①基于14,427例人群数据，发现前列腺钙化在男性中的检出率为51.65%；②发现青年大学生人群CNP样症状的发生率为8.4%，高危因素包括既往全身慢性感染病史、辛辣饮食刺激等；③证实HA/CD44轴可以促进Th1细胞分化；④发现细胞的自噬水平增高，促进CD4+CD25⁻ T细胞转化为CD4+CD25+FOXP3⁺ Treg细胞；⑤采用单细胞测序及流式细胞学技术证实CNP患者外周血中Th1、Th17、Th22等促炎性T细胞比例显著增加。

申请人及合作者有丰富的基础研究经验，受过专门的技术培训，具有丰富的分子生物学技术基础。申请人与美国布朗大学、美国罗切斯特大学、法国斯特拉斯堡大学、中国药科大学、浙江大学等多所科研机构成员有紧密的联系与合作，共同发表过多篇高水平论文。

208028623012

五、项目绩效目标

指标类别	明细指标	预期绩效目标
论文与论著	1、发表论文总数（篇）	2
	2、其中SCI收录（篇）	2
	3、其中EI收录（篇）	0
	4、出版专著（万字）	0.00
知识产权	1、专利申请数（项）	0
	（1）发明专利	0
	（2）实用新型	0
	2、专利授权数（项）	0
	（1）发明专利	0
	（2）实用新型	0
	3、软件著作权授权数（项）	0
	4、其他知识产权（项）	0
争取国家科技项目	1、争取国家自然科学基金项目数（项）	1
	2、争取国家自然科学基金项目总经费（万元）	20.00
	3、争取国家其他科技计划项目数（项）	0
	4、争取国家其他科技计划项目总经费（万元）	0.00
学术奖励	1、国家级学术奖励（项）	0
	2、省部级学术奖励（项）	0
	3、其他级别学术奖励（项）	0
人才引育	1、引进高层次人才（人）	0
	（1）博士/博士后	0
	（2）院士	0
	2、培养高层次人才（人）	2
	（1）博士/博士后	0
	（2）硕士	2
成果转化	1、推广转化科技成果数（个）	0
	2、建立产学研实体数（个）	0

预期研究成果和主要考核指标:

重点填写资助期内计划发表的论文、论著、争取课题、发明专利、其他知识产权、人才培养等方面的目标。

- (1) 证实在CNP中, IGF1R通过调控Th17/Treg失衡从而影响CNP的发生发展。
- (2) 揭示在CNP中, IGF1R介导PKC- β 调控Th17/Treg失衡过程中分子网络关键位点及信号通路。
- (3) 争取国家自然科学基金项目1项, 培养硕士研究生2名, 发表SCI文章2篇。

208028623012

六、管理条款

省基金办和项目负责人及项目依托单位按照《安徽省自然科学基金管理办法》管理、监督和组织实施。

(一) 项目负责人(申请人)及项目组:

1、遵守安徽省自然科学基金的有关管理规定,按照计划文件及合同书确定的研究内容和工作进度抓紧项目的实施工作;

2、遇有问题及时向本单位的科研业务管理部门报告,争取尽快解决;

3、每年年底向省基金办提供一份项目研究进展报告;

4、阶段成果或最终成果发表的论文或参加学术会议等的文字材料应注明“安徽省自然科学基金资助项目,项目编号:×××××”,同时报送省基金办一份,作为结题验收的依据;

5、按计划完成工作,及时申请项目结题(验收或评价)。

(二) 项目依托单位:

1、给予项目负责人及项目组必要的条件及匹配资金等支持;

2、协助省基金办组织、督促与协调项目实施;

3、监督资助经费的使用,对项目经费支出情况进行认真审核,并在项目结题时在单位内部公开项目经费决算和项目结题/成果报告,接受广大科研人员监督。

4、对项目执行中重大事项(如目标、人员调整或无法正常执行的项目),向省基金办书面提出处理建议;

(三) 省基金办:

1、按照计划及项目进展情况及时拨付资助经费;

2、检查计划项目的实施情况,对重点项目组织阶段评估;

3、根据项目执行情况决定项目的调整、结转、暂缓执行或终止执行等;

4、组织项目结题(验收或评价)。

本合同书一式四份,由项目依托单位签署意见后,报送基金办,基金办批准后返给项目负责人和项目依托单位各一份备查。

七、合同签章

省基金办



经办人（签字）：

王悦芸

负责人（签字）：



（公章）

年 月 日

项目负责人

（签字）：

王德林

2022年 8 月 30 日

项目依托单位（归口管理部门）

负责人（签字）：

李永瑞



（公章）

2022年 9 月 14 日

八、附件

序号	材料名称	是否必备材料
<input checked="" type="checkbox"/> 1	项目负责人承诺书	是
<input checked="" type="checkbox"/> 2	依托单位科研经费“包干制”实施办法或细则	是
<input type="checkbox"/> 3	其他附件	否

208028623012

项目负责人承诺书

本人郑重承诺：在安徽省自然科学基金项目执行过程中，


(一) 尊重科研规律，弘扬科学家精神，严谨求实，追求卓越；

(二) 遵守科研伦理道德和科研诚信要求，按照科研项目绩效目标和任务书开展科学研究工作；

(三) 项目经费全部用于与本项目研究工作相关的支出，不得截留、挪用、侵占和虚假套取，不得用于与科学研究无关的支出；

(四) 项目结题时，同意在单位内部公开项目经费决算，接受监督。

如违背上述承诺，本人愿接受省基金办和相关部门做出的各项处理决定。

签字: 
日期: 2022.8.3

安徽医科大学文件

校科字（2021）7号

关于印发《安徽医科大学科研项目经费“包干制”管理暂行办法》的通知

各有关单位：

《安徽医科大学科研项目经费“包干制”管理暂行办法》业经2021年10月26日校长办公会议审议通过，现予以印发，请遵照执行。

特此通知。



安徽医科大学科研项目经费“包干制” 管理暂行办法

第一条 为深入贯彻落实国家和安徽省科研项目经费管理改革精神，推进项目经费使用“包干制”改革工作，积极营造健康有序的科研氛围，充分激发科研人员创新创造活力，依据《国家自然科学基金委员会 科学技术部 财政部〈关于在国家杰出青年科学基金中试点项目经费使用“包干制”〉的通知》（国科金发计〔2019〕71号）、《安徽省科学技术厅 安徽省财政厅〈关于开展科研项目经费“包干制”试点工作的通知〉》（皖科资〔2021〕10号）和《合肥市科技局 合肥市财政局〈关于开展科研项目经费“包干制”试点工作的通知〉》（合科〔2021〕96号）等文件精神，结合学校实际，制定本暂行办法。

第二条 自2021年起立项的安徽省自然科学基金杰青、优青项目，合肥市自然科学基金项目，实行项目经费“包干制”管理。项目主管部门要求按照经费“包干制”管理项目的纳入本办法管理。

第三条 项目负责人作为第一责任人代表研究团队签署科研诚信承诺书，承诺遵守科研伦理道德和科研诚信要求，按照科研项目绩效目标和任务书开展科学研究工作。项目经费全部用于与本项目研究工作相关的支出，不得截留、挪用、侵占和虚假套取，不得用于与科学研究无关的支出。

第四条 项目申请人在提交项目申报书和签订项目任务书时，无需编制项目预算，只需明确项目经费总额。项目经费不再分为直接费用和间接费用。

第五条 经费使用范围包括设备费、材料费、测试化验加工费、燃料动力费、差旅/会议/国际合作与交流费、出版/文献/信息传播/知识产权事务费、劳务费、专家咨询费、管理费用、绩效支出以及其他合理支出等，不得列支基建费等与科研活动无直接关联的经费支出。

第六条 管理费用按照项目到账经费 5%计提，项目主管部门另有规定的从其规定。绩效支出由项目负责人根据实际科研需要和相关薪酬标准自主确定，原则上不超过项目经费扣除设备购置费后的 30%。绩效支出纳入学校绩效工资总量管理，不受绩效工资总量限制，不纳入学校绩效工资基数。

第七条 项目负责人在项目结题时，根据实际使用情况编制项目经费决算，报校财务处审核并公示。项目经费决算和项目结题/成果报告在单位内部进行公开，接受广大科研人员监督，并自觉接受纪检监察、审计等部门的监督检查。

第八条 本办法由校科技产业处和财务处负责解释，自印发之日起施行。上级部门另有规定的，按其规定执行。

附件：安徽医科大学科研项目经费“包干制”承诺书

208028623012

安徽医科大学党政办公室

2021年11月8日印发
