

| <p style="text-align: center;">财政项目支出绩效目标表</p> <p style="text-align: center;">(2020年度)</p> <p style="text-align: center;">申报单位名称：上海人类基因组研究中心</p> | | | |
|---|---|---------|------------|
| 项目名称： | 原创性基础研究 | 项目类别： | 其他一次性项目 |
| 计划开始日期： | 2020-01-01 | 计划完成日期： | 2020-12-31 |
| 是否含有政府购买服务： | 否 | 绩效类型： | 其他类 |
| 项目概况： | <p>自闭症谱系障碍（ASD）是普遍存在的神经发育障碍，又称孤独症或自闭症；其特征是社会和交往障碍以及存在重复性和限制性行为，是神经系统失调导致的广泛性发育障碍的一种疾病。我们希望通过对中国自闭症患者的肠道菌群检测，并与正常人的肠道菌群做对比，鉴定在患者中显著增加和缺失的菌；随后通过动物模型，确定与特定细菌与自闭症的关系；最后，分别进行抗生素筛选、益生菌补充、以及粪菌移植，对自闭症模型进行干预，寻找可以缓解甚至治疗自闭症的方法。具体内容如下：一、肠道菌群检测：对中国自闭症患者的肠道菌群进行检测，并与正常人的肠道菌群做对比，鉴定在患者中显著增加和缺失的菌；（1）收集自闭症儿童的问卷量表、粪便样本和血液样本。（2）使用自闭症治疗评估表(Autism Treatment Evaluation Checklist, ATEC)评估患者的自闭症症状。（3）使用胃肠道症状严重程度指数问卷(Gastrointestinal Severity Index, GSI)评估患者的胃肠道症状。（4）对粪便样本进行16s rDNA测序，分析肠道微生物组成。（5）分析自闭症儿童肠道菌群结构及其与健康对照儿童的差异，鉴定出显著增加和显著减少的菌。二、肠道菌群培养：（1）对于患者中显著缺乏的菌种（包括益生菌和其它有益菌），进行体外培养，获得纯培养的细菌；（2）进行安全性评价，制备成活菌剂；（3）对于患者中显著升高的菌种，认定为有害菌，进行体外培养，获得纯培养的细菌。三、自闭症小鼠动物模型构建：（1）BTBR近交系小鼠的引入和行为学评估：BTBR小鼠具有ASD的核心症状：社交减少、社交场合中发出的超声波少、重度的重复理毛行为等；同时还具备与ASD类似的脑发育异常以及免疫生化指标异常。因此，BTBR小鼠是目前研究自闭症的理想模型，（2）给正常小鼠喂饲ASD患者中分离培养的有害菌，观察是否出现自闭症行为。四、益生菌干预：（1）把患者中显著缺乏的菌种在培养后，制备成活菌剂，并喂饲自闭症模型小鼠，测试活菌制剂的效果；（2）从益生菌菌种库筛选已知的各种益生菌，进行组合，并喂饲自闭症模型小鼠，测试益生菌组合的效果；（3）评估分离自体内的菌种和益生菌的安全性；（4）把安全有效的菌种制备菌剂，提供给患者，进行干预测试。五、抗生素筛选：（1）从患者体内分离的显著升高的有害菌，纯培养后，</p> | | |
| 立项依据： | <p>中心于1998年经上海市编委（沪编[1998]57号）批准成立，确定为自收自支的事业单位、人员编制40名，服务范围：基因组学技术、疾病相关基因定位、克隆及基因组多样性研究。</p> | | |
| 项目设立的必要性： | <p>自闭症的病因尚无定论，目前医学界认为，除了进行干预训练外没有任何切实有效的办法来治愈这种疾病。由于自闭症患者普遍出现炎症性肠病和其它胃肠道疾病，因此研究者发现肠道菌群失衡与自闭症有着直接的关系，自闭症患者的肠道菌群结构和代谢物都发生显著变化，并且反过来可以通过脑肠轴影响大脑功能。而目前对自闭症患者的干预方法主要是饮食管理；虽然有些文献报导了补充益生菌、进行粪菌移植可以改善自闭症的症状，但不同文献的结果差异很大，缺乏共识。因此，我们希望通过对中国自闭症患者的肠道菌群检测，并与正常人的肠道菌群做对比，鉴定在患者中显著增加和缺失的菌；随后通过动物模型，确定与特定细菌与自闭症的关系；最后，分别进行抗生素筛选、益生菌补充、以及粪菌移植，对自闭症模型和自闭症患者进行干预，寻找可以缓解甚至治疗自闭症的方法，为了解肠道微生物在自闭症发病中的角色和相应对策展开深层次的认识。</p> | | |
| | <p>上海人类基因组研究中心于1998年成立，是落户上海浦东张江高科技园区的首批国家级研究中心，中心目前隶属上海科学院领导，是作为国家实行人类基因组研究和应用开发的大科学计划而设置的新型科研机构。承担本项目的研究团队在基因组学、转录组学、蛋白质组学和人类遗传性疾病等方面都取得了优异的成绩，先后承担过人类基因组计划中国部分、黑猩猩基因组计划、水稻基因组计划等国际合作项目和日本血吸虫基因组计划、表观遗传学研究等国家863、973项目。曾于2011年获评“上海市基因测序及分析专业技术服务平台”，是上海市在基因测序领域唯一的专业技术服务团队。经过近20年的发展，该团队已为国内1000多家科研院所和企业提供包括基因组、转录组、微生物、宏基因组以及靶向测序等领域的服务。一些重要科研成果和发现，已发表在包括Nature（钩端螺旋体基因组、日本血吸虫基因组）、Nature Genetics（日本血吸虫转录组、包虫基因组、肝癌、Graves病）、Nature Medicine（白血病）及Science（SARS病毒测序）等顶级学术杂志上；而在微生物基因组研究领域，已有一百余篇论文发表在专业学术期刊上，如Cell Res, Molecular M</p> | | |

| | |
|---------------|--|
| 保证项目实施的制度、措施： | <p>icrobiology , BMC Genomics , J Biotechnol, J Bacteriol等。目前以肠道微生物为靶点干预自闭症正在成为研究热点，主要方式包括饮食干预、药物干预、粪菌移植和益生菌干预。其中益生菌以其有效性和安全性得到较多认可。研究已经证明，通过服用益生菌调节“脑-肠”轴可能是ASD的有效疗法。K aluzna-Czaplinska给ASD儿童服用嗜酸乳杆菌每日两次，持续两个月，发现ASD儿童有显著的代谢改变、执行能力和注意力的显著提高。此外，益生菌也有影响“脑-肠”轴内循环神经递质、神经免疫反应和内分泌系统的能力。粪菌移植（FMT）是将液体滤液粪便从健康供体输注或植入受体肠道以治愈特定疾病的方法。Kang等人研究了FMT对ASD儿童胃肠道和行为症状的安全性、耐受性和疗效，发现8周的FMT治疗显著改善了18名ASD儿童中16名的胃肠道和ASD相关症状。然而，FMT也存在即刻不良反应，包括腹部不适、腹胀、胀气、腹泻、便秘、呕吐和短暂发热。因此，有必要开展大样本的队列研究，进一步阐明ASD患者中FMT治疗的长期安全性和耐受性。此外，由于研究中使用的标准化人肠道菌群的组成在很大程度上取决于供体条件和受体身体情况，所以在未来的研究中还需要重点确定哪些细菌物种能够改善胃肠道和ASD相关症状。因此，本项目研发团队已经建立了自闭症患者的肠道菌群检测方法，鉴定在患者中显著增加和/或缺失的菌群及其分布特征，并与正常人的肠道菌群进行对比；通过动物模型，确定特定细菌与自闭症的关系，了解肠道微生物在自闭症发病中的角色和相应对策，为进一步开展自闭症的发病机制研究和干预方法研发与转化应用奠定了基础。</p> |
| 项目实施计划： | <p>第一季度计划进度1). 肠道菌群检测：对中国自闭症患者的肠道菌群进行检测，并与正常人的肠道菌群做对比，鉴定在患者中显著增加和缺失的菌。第一季度完成200例自闭症儿童和200例正常儿童对照的肠道菌群检测；第二季度完成300例自闭症儿童及对照样本的肠道菌群检测；第三季度完成全部约1000例自闭症儿童及对照样本的肠道菌群检测。2). 肠道菌群培养：（1）对于患者中显著缺乏的菌种（包括益生菌和其它有益菌），进行体外培养，获得纯培养的细菌；（2）进行安全性评价，制备成活菌剂；（3）对于患者中显著升高的菌种，认定为有害菌，进行体外培养，获得纯培养的细菌。3). 自闭症小鼠动物模型构建：给正常小鼠喂食ASD患者中分离培养的有害菌，观察是否出现自闭症行为。第二季度计划进度4). 益生菌干预：（1）把患者中显著缺乏的菌种在培养后，制备成活菌剂，并喂食自闭症模型小鼠，测试活菌制剂的效果；（2）从益生菌菌种库筛选已知的各种益生菌，进行组合，并喂食自闭症模型小鼠，测试益生菌组合的效果；（3）评估分离自体内的菌种和益生菌的安全性；（4）把安全有效的菌种制备菌剂，提供给患者，进行干预测试。第三季度计划进度5). 抗生素筛选：（1）从患者体内分离的显著升高的有害菌，纯培养后，与不同的拟无枝酸菌进行共培养，寻找可抑制有害菌的拟无枝酸菌；（2）进行拟无枝酸菌的培养以及其次生代谢产物的分离，筛选新的窄谱抗生素；（3）利用已有的化合物库，筛选可抑制患者体内分离的有害菌的化合物，制备窄谱抗生素。第四季度计划进度6). 粪菌移植：对于有明显胃肠道病症的部分患者，进行粪菌移植；并在粪菌移植前后，收集肠道菌群进行检测，以判断粪菌移植效果，并将菌群变化与症状改变进行关联分析，为通过肠道菌群改善自闭症症状提供理论依据。</p> |
| 总目标及阶段性目标： | <p>a.建立中国自闭症儿童肠道微生物数据库，通过与健康儿童的肠道菌群对比，分析自闭症儿童肠道微生物的构成，发现与自闭症显著相关的肠道微生物；建立调整和改变肠道微生物组干预自闭症的新方法。b.开展肠道微生物培养工作，把与自闭症显著相关的菌进行体外培养，获得体外干预的靶点，研发新型治疗自闭症的药物和新型治疗方法。c.构建自闭症小鼠模型，通过自闭症模型进行深入研究，阐明特定肠道微生物在自闭症发病机制中的作用和治疗价值。d.研究不同益生菌及组合对于自闭症干预的有效性及其作用机理，开发适用于自闭症患者的食物替代品和新型食疗等治疗方法。e.利用拟无枝酸菌属菌株的共培养，筛选针对自闭症相关细菌的窄谱抗生素，形成基于肠道菌群的精准、有效的自闭症治疗方法。f.分析粪菌移植前后患者肠道菌群变化，评估病程变化，确定特定肠道微生物在自闭症发病中的作用，为粪菌移植奠定理论基础，优化疗效。</p> |

| 本项目上年度市级财政资金使用情况 | | | |
|------------------|-----------|-----------------|-----------|
| 项目总预算（元）： | 6,000,000 | 项目当年预算（元）： | 6,000,000 |
| 同名项目上年预算额（元）： | 6,000,000 | 同名项目上年预算执行数（元）： | 6,000,000 |

2020年绩效目标

| 一级目标 | 二级目标 | 三级目标 | 指标目标值 |
|-------|-------------------|---------------|-------|
| 投入与管理 | 财务管理 | 预算执行率 | =100% |
| 产出目标 | 数量 | 申请专利 | 2-3项 |
| | | 发表SCI论文 | 1-2篇 |
| | | 获得发病相关菌种 | 3-5种 |
| | | 得到缓解病症益生菌 | 1-2种 |
| | | 获得抑制病症抗生素 | 1-2种 |
| | 质量 | 建立肠道微生物专业研发团队 | 100% |
| 时效 | 构建中国自闭症患者的肠道菌群数据库 | 100% | |
| 效果目标 | 社会效益 | 形成精准、有效的干预方案 | 有效 |
| | | 有效推广 | 有效 |
| | 满意度 | 项目申请人满意度 | 100% |
| 影响力目标 | 其它 | 社会满意度 | 100% |