



华北理工大学
NORTH CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY

专业学位研究生校内指导教师资格申请表

申请人姓名： 赵庆超

专业学位类别： 临床医学

专业学位领域： 外科学

工作单位： 保定市第二医院



填表日期： 2025 年 5 月

姓名	赵庆超	性别	男	出生年月	1985.01	
政治面貌	共产党员	身份证号				
专业技术职务(职称)	副主任医师		定职时间	2022.12		
最高学位或最后学历 (时间、院校、专业、学位)	2014年06月毕业于承德医学院肿瘤学专业, 获医学硕士学位。					
所在工作单位 (至具体部门、科室)	保定市第二医院内镜诊疗科					
通讯地址						
邮政编码	071000	电子邮箱	631329076@qq.com			
联系电话 (含办公电话和手机)	17733227356			3083326		
主要经历						
自何年月	至何年月	工作部门			任职	
2006.09	2009.06	承德医学院临床医学专业			学生	
2011.09	2014.06	承德医学院研究生学院			学生	
2014.09	2016.06	保定市第二医院			肝胆外科	
2016.06-	今	保定市第二医院			内镜诊疗科	

近三年与申请专业学位类别相关的科研情况				
科研 汇总	在国内外重要刊物上发表论文共 1 篇，其中：本学科核心期刊共 0 篇，SCI 收录共 1 篇；EI 收录共 0 篇；ISTP 收录共 0 篇；出版著作(译著等)共 0 部。			
	获奖成果共 0 项，其中：国家级 0 项，省(部)级 0 项，			
	目前承担的项目共 1 项，其中：国家级 0 项，省(部)级 0 项，厅局级 1 项，其他 0 项。			
	近三年科研经费共 0 万元，年均 0 万元。			
近三年与申请专业学位类别相关的最有代表性的论文、著作等（限填 10 项）				
序号	论文、著作、教材名称	作者 (署)	发表时间	发表刊物、会议名称或 ISSN、检索号
1	Acute Gastritis Inhibition in Mice by Ginkgolide-A Dimethyl Derivative through Targeting the Oxidative Pathways and Regulation of Gastrointestinal Hormones Secretion	(赵庆超) 1/3	2023.04	刊物: Latin American Journal of Pharmacy

近三年来本人负责或参加的与申请专业学位类别相关的有代表性的科研成果（限填 5 项）					
序号	成果名称 (获奖、发明专利等)	获奖人 (署名)	获奖名称、等级及证书号	时间	
1	近端和远端胃癌生物学行为差异的分子机制研究	赵庆超(1/5)	河北省医学会二等奖, 编号: 222657-1	2023.05	
2					
3					
4					
5					
目前本人负责或参加的与申请专业学位类别相关的有代表性的科研项目（限填 10 项）					
序号	项目、课题名称 (下达文件编号或项目编号)	项目来源	起讫时间	承担人 (署名)	经费 (万元)
1	近端和远端胃癌生物学行为差异的分子机制研究	保定市科技局	2020.05-2022.05	赵庆超(1/5)	0
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
协助指导已毕业研究生情况（限填 3 项）					
年级	研究生姓名	论文题目	毕业时间	备注	



华北理工大学
NORTH CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY

申请专业学位研究生校内指导教师佐证材料

申请人姓名： 赵庆超

专业学位类别： 临床医学

专业学位领域： 外科学

工作单位： 保定市第二医院

2025 年 5 月



目 录

身份证复印件

学历、资历

- 一、毕业证书复印件.....1
- 二、学位证书复印件.....2
- 三、现专业技术职务任职资格书复印件.....3

科研课题

一、科研立项、科研成果鉴定复印件，效益证明原件

- 1、科研立项批件复印件.....4-5
- 2、科研立项申请书复印件.....6-23
- 3、科研立项任务书.....24-31
- 4、科研立项验收证书.....32-42
- 5、成果证书复印件.....43
- 6、科研立项获奖证书.....44
- 7、科研立项应用证明..... 45

论文、著作

一、论文复印件及论文收录检索报告

- 1、论文检索报告.....46-48
- 2、Acute Gastritis Inhibition in Mice by Ginkgolide-A Dimethyl Derivative through Targeting the Oxidative Pathways and Regulation of Gastrointestinal Hormones Secretion, 《Latin American Journal of Pharmacy》, 2023年42期, 排名第一(对核心期刊、三大检索标注)49-64

①

硕士研究生 毕业证书



研究生 赵庆超 性别 男，一九八五年 一月二十三日生，于
二〇一一年 九月至二〇一四年 六月在 肿瘤学
专业学习，学制 三年，修完硕士研究生培养计划规定的全部课程，成绩合格，

毕业论文答辩通过，准予毕业。

培养单位：



校(院、所)长：

张树峰

证书编号：100931201402000084

二〇一四年 六 月 三十 日



硕士学位证书

赵庆超，男，1985年01月23日生。在承德医学院

肿瘤学

学科(专业)已通过硕士学位的课程

考试和论文答辩，成绩合格。根据《中华人民共和国学位条例》的规定，授予医学硕士学位。



承德医学院

院长

张树军

学位评定委员会主席

证书编号:1009332014000074

二〇一四年六月二十四日

河北省专业技术职务任职资格证书

姓名: 赵庆超
 性别: 男性
 证件类型: 居民身份证(户口簿)
 证件号码: 130627198501232618
 系列: 卫生系列-外科
 专业: 普通外科
 资格名称: 副主任医师(省市级)
 批文号: 冀职改办字(2022)126号
 授予时间: 2022年12月28日
 工作单位: 保定市第二医院
 管理号: 2022B008134



颁证机关:



证书可通过“河北省专业技术职称申报评审信息系统”
网址: <http://111.63.208.196:8080> 查询核验

保定市科学技术局文件

保科发〔2020〕16号

签发人：刘铁英

保定市科学技术局 关于下达2020年保定市科技计划自筹 经费项目（第一批）的通知

有关县（市、区）科技局，有关单位：

现将2020年保定市科技计划自筹经费项目（第一批）下达给你们，请于8月15日前组织项目承担单位与市科技局签订项目任务书，尽快落实研究任务，并按照《保定市科技计划自筹经费项目管理办法》（保科发〔2020〕15号）的有关规定，加强对项目的组织与管理，确保计划项目的顺利实施。

附件：2020年保定市科技计划自筹经费项目表（第一批）

保定市科学技术局
2020年7月29日

④



13	2041ZF005	外周血评估PD-1阻断治疗黑色素瘤患者临床疗效价值	安国市医院		2020.06-2021.07	安国市
14	2041ZF006	葛根素促进骨关节炎软骨细胞增殖和减轻氧化应激与炎症反应的机制研究	安国市中医院		2020.02-2021.12	安国市
15	2041ZF007	医学3DV(三维可视化)技术在肝脏外科精准手术中的应用研究	保定市第二医院		2020.04-2022.04	保定市第二医院
16	2041ZF008	加速康复外科(ERAS)联合品管圈(QCC)在肝胆外科围手术期的应用研究	保定市第二医院		2020.04-2022.12	保定市第二医院
17	2041ZF009	冠心病合并2型糖尿病患者血浆纤维蛋白原、脂蛋白a、D-二聚体危险因素研究	保定市第二医院		2020.05-2022.03	保定市第二医院
18	2041ZF010	超声联合血清相关因子CRP、TNF- α 检测在急性阑尾炎诊断中的应用价值	保定市第二医院		2020.02-2021.06	保定市第二医院
19	2041ZF011	STAT3在宫颈上皮内病变和宫颈癌中的表达及其与高危型HPV感染的关系	保定市第二医院		2020.05-2022.12	保定市第二医院
20	2041ZF012	联合心率变异分析和超声心动图对高龄孕妇的临床研究	保定市第二医院		2020.05-2022.05	保定市第二医院
21	2041ZF013	荞麦多糖对STZ诱导的糖尿病大鼠早期肾损伤的保护作用及降压活性研究	保定市第二医院	首都医科大学三博脑科医院	2020.05-2021.06	保定市第二医院
22	2041ZF014	Lgr5、USP22、Ki67及RASGRF1基因与结肠癌临床病理特征及预后相关性研究	保定市第二医院		2020.05-2022.05	保定市第二医院
23	2041ZF015	近端和远端胃癌生物学行为差异的分子机制研究	保定市第二医院		2020.05-2022.05	保定市第二医院
24	2041ZF016	不弃血式开放性有创动脉导管采集动脉血气标本的方法研究	保定市第二医院		2020.01-2023.01	保定市第二医院
25	2041ZF017	miR-16通过抑制ERK/MAPK信号通路并影响胶质瘤细胞EMT和侵袭的实验研究	保定市第二医院	首医大三博脑科医院	2020.06-2022.06	保定市第二医院
26	2041ZF018	达格列净联合二甲双胍治疗肥胖/超重2型糖尿病的疗效观察	保定市第二医院		2020.06-2021.12	保定市第二医院
27	2041ZF019	辅助用药在骨科合理应用的研究分析	保定市第二医院		2020.05-2023.05	保定市第二医院
28	2041ZF020	丹参注射液联合复合乳酸菌胶囊治疗溃疡性结肠炎的疗效评估	保定市第二医院		2020.06-2022.06	保定市第二医院
29	2041ZF021	ARID1A、PIK3CA和Ki-67在膀胱尿路上皮癌中的表达及临床病理意义	保定市第二医院		2020.05-2023.05	保定市第二医院
30	2041ZF022	影响突发性耳聋临床疗效相关因素分析	保定市第二医院	保定市儿童医院	2020.01-2022.05	保定市第二医院
31	2041ZF023	不同联合用药方案治疗椎体骨质疏松性骨折的有效性及其安全性评价	保定市第二中心医院		2020.06-2022.12	保定市第二中心医院
32	2041ZF024	半枝莲总黄酮调控MIF对胃癌细胞AGS增殖、凋亡和放疗敏感性影响的研究	保定市第二中心医院		2020.02-2022.02	保定市第二中心医院
33	2041ZF025	脑小血管病变与认知功能障碍及血清炎症因子的相关性研究	保定市第二中心医院		2020.07-2022.07	保定市第二中心医院



Q

保定市社发类项目申请书

(医疗卫生)

社发类别：普通外科

项目名称：近端和远端胃癌生物学行为差异的分子机制研究

项目依托单位：保定市第二医院

参加单位：保定市第二医院

项目组长：赵庆超

申请资助方式：完全自筹式

申报项目类别：应用

项目主管单位：保定市第二医院

申请计划年度：2020年

项目起止年月：2020.05-2022.05

申报日期：2020-05-25



术

保定市科学技术局制

6

项目 依托 单位 概况	名称	近端和远端胃癌生物学行为差异的分子机制研究				
	地址	保定市东风西路338号				
	法人代码	40188830-3	E-mail			
	法人代表	葛长青	电话		邮编	071051
	开户名称	保定市第二医院		开户银行	保定银行向阳支行	
	开户行行号	313134000038		银行账号	86007020105011074	
	员工总数	1400人	技术人员数	人	中高级技术人员数	人
		性质	规模		其他特征	
	医院	三	其他			
	项目 内容 摘要	<p>目的：肿瘤的形成过程中，不同解剖亚区往往具有特定的生物学特征。我们前期基于SEER数据库分析发现近端胃癌（proximal gastric cancer PGC）的预后显著劣于远端胃癌（distal gastric cancer, DGC），进一步TCGA数据分析表明激肽释放酶（Kallikreins, KLKs）相关蛋白可能是PGC预后不良的原因。而乙醇、视黄醇、和脂蛋白代谢是DGC恶性的特征。胃贲门区主要负责黏蛋白（Mucin）的分泌，而免疫组化研究显示PGC和DGC黏蛋白表型存在差异。方法：本研究利用RT-PCR、WB、和免疫组化技术检测并分析临床标本中KLKs和Mucin表达相关性，明确PGC表型特征。预期结果及意义：推测KLKs作用于特异表型的Mucin从而在PGC的进展过程中发挥作用。通过本研究，可以揭示不同解剖学区域胃癌发生发展过程中关键信号分子的调控机制，为未来个体化胃癌管理提供理论依据。创新点：本研究率先利用SEER和TCGA数据联合分析推测KLKs是和近端胃癌生物学功能相关的肿瘤调控分子，据此进一步探索KLKs的调控机制，也是本研究主要的创新点和亮点。</p>				

应用行业	医院	创新类型	知识创新
技术领域	医疗卫生技术		
学科分类	普通外科学		
科技活动类型	应用研究		
仿	<p>胃癌是全球第五大常见癌症，是导致癌症死亡的第三大原因。正确预测患者生存预后结局的差异，识别其中高危人群，从而选择个体化的治疗方案，是提高胃癌总体治疗效果的重要途径。</p> <p>解剖学上胃分为近端区，包括贲门、胃底、小弯和大弯和远端区，由胃角、胃窦和幽门组成。一项胃粘膜蛋白质组学分析表明，近端胃主要负责胃酸物质分泌，远端胃主要负责黏液分泌和消化功能。而肿瘤形成过程中，解剖亚区往往具有特定生物学特征。流行病学研究表明，贲门癌和非贲门胃癌的诱发因素不同，近端胃癌（proximal gastric cancer, PGC）和远端胃癌（distal gastric cancer, DGC）生存结局不同。我们前期基于SEER数据库的胃癌预后分析发现PGC的预后显著劣于DGC（17 vs 20月），具体机制可能和不同解剖学定位的肿瘤发挥的病理生理学功能差异有关。</p> <p>一、项目的立项背景和意义</p> <p>对解剖亚区特异性基因组的研究有助于个体化管理的有效性。为此，我们进一步利用TCGA数据库进行分析发现激肽释放酶（KLKs）相关蛋白酶活性、离子通道活性、细胞骨架成分可能是PGC预后不良的原因。而乙醇、视黄醇、和脂蛋白代谢是DGC恶性的特征。</p> <p>KLKs是由15个同源蛋白组成的丝氨酸蛋白酶家族，由消化系统和乳腺等多个器官上皮细胞分泌。KLKs异常激活，活化底物后可以促进肿瘤发生发展。有研究证实，KLKs还与胃癌不良预后显著相关，但具体机制不清楚。故本研究拟通过体外细胞模型，探索KLKs在胃癌中作用价值。众所周知，胃贲门区主要负责黏蛋白（Mucin）分泌，而免疫组化显示PGC和DGC黏蛋白表型存在差异。因此，我们推测KLKs作用于特异表型Mucin从而在PGC进展中发挥作用。通过本研究，可以揭示不同解剖学区域胃癌发生过程中信号分子的调控机制，为个体化胃癌管理提供理论依据。</p>		

二、国内外现状及发展趋势

全球范围内胃癌发病率在下降,中国发病约占全球40%,数量庞大。早期经手术治疗可获治愈,但多数患者诊断时属晚期,外科、化疗和放疗多学科治疗才能改善预后。无论在可切除胃癌术后或术前还是在复发晚期胃癌治疗中,内科治疗作用明显并提高生存期,对胃癌有效的药物包括5-FU及其口服衍生物、顺铂与奥沙利铂、伊立替康、蒽环类药物和紫杉类药物,但疗效差异大,不应忽视经历了化疗毒性而没有生存获益的患者,要关注费用效益比。近年来,分子生物学和发病机制的研究揭示了胃癌是一种异质性肿瘤,鉴别出各种潜在预后和预测指标的分子标志,是为预后分层和最适治疗的选择策略提出了研究假设。尤其是特定抗肿瘤治疗药物具有疗效或毒性的相关因子,使得基于单个胃癌患者分子特征的个体化治疗成为可能。最新统计数据表明,全球范围内胃癌发病率在恶性肿瘤中居第五位,其死亡率居第三位。男性发病率是女性的2倍以上,东亚地区是全球胃癌的“重灾区”,其中尤以我国发病率最高。2019年我国国家癌症中心的数据表明,胃癌发病率和死亡率分别位于所有恶性肿瘤的第二位和第三位,远高于世界平均水平。研究胃癌的发病机制,针对不同部位的胃癌进行个体化治疗意义重大。

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians* 2018; 68: 394-424
2. Ni X, Tan Z, Ding C et al. A region-resolved mucosa proteome of the human stomach. *Nature communications* 2019; 10: 39
3. Camargo MC, Anderson WF, King JB et al. Divergent trends for gastric cancer incidence by anatomical subsite in US adults. *Gut* 2011; 60: 1644-1649
4. Gupta S, Tao L, Murphy JD et al. Race/Ethnicity-, Socioeconomic Status-, and Anatomic Subsite-Specific Risks for Gastric Cancer. *Gastroenterology* 2019; 156: 59-62 e54
5. Wang X, Liu F, Li Y et al. Comparison on Clinicopathological Features, Treatments and Prognosis between Proximal Gastric Cancer and Distal Gastric Cancer: A National Cancer Data Base Analysis. *Journal of Cancer* 2019; 10: 3145-3153
6. Zhao L, Huang H, Zhao D et al. Clinicopathological Characteristics and Prognosis of Proximal and Distal Gastric Cancer during 1997-2017 in China National Cancer Center. *Journal of oncology* 2019; 2019: 9784039
7. Yu X, Hu F, Li C et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of proximal and distal gastric cancer. *OncoTargets and therapy* 2018; 11: 1037-1044
8. Lundwall A, Brattsand M. Kallikrein-related peptidases. *Cellular and molecular life sciences : CMLS* 2008; 65: 2019-2038
9. Avgeris M, Mavridis K, Scorilas A. Kallikrein-related peptidases in prostate, breast, and ovarian cancers: from pathobiology to clinical relevance. *Biological chemistry* 2012; 393: 301-317
10. Kontos CK, Mavridis K, Talieri M et al. Kallikrein-related peptidases (KLKs) in gastrointestinal cancer: mechanistic and clinical aspects. *Thrombosis and haemostasis* 2013; 110: 450-457
11. Xue J, Zhang X, Li Y et al. Differences of immunophenotypic markers and signaling molecules between adenocarcinomas of gastric cardia and distal stomach. *Human pathology* 2011; 42: 594-601

三、项目依托单位、参加单位现有工作基础、特色及优势

我院是一所集教学、临床、科研为一体的三级甲等医院。医疗服务范围涵盖本市各县区及周边地区大部分人群。医院积极鼓励并支持科学研究，尤其是临床研究的开展。我院消化内科作为临床一线科室，技术力量雄厚，设备先进，医护人员专业梯队建设成熟稳定，具备较高的医学素质及医疗技术水平，临床经验丰富，科研能力强。并有多名享有盛誉，具有丰富临床经验的教授专家。近年来，我科医护人员已完成多项科研项目，并在国内核心期刊发表数篇具有一定影响力的科研文章。我院内镜中心拥有多台世界上较为先进胃肠道内镜检查系统，拥有国内最先进的超声内镜主机，用于消化道肿瘤分期等检查，每年完成消化道疾病的内镜下诊治近7000余例。其中，每年完成胃镜检查5000余例，筛选出胃癌患者约80余例，每年完成内镜下结直肠息肉的诊治近500例。对于本地区结消化道肿瘤的早诊早治工作，做出了积极的努力。我院病理科目前在本市区内已成为设施一流、技术先进的专业科室。病理科拥有大量病理检查资源及先进的技术设备。目前科室内所有设备仪器运转良好。科室医技人员技术精良，经验丰富，具备较高的科研能力。

术

四、项目主要实施内容（包括实施方案、工艺技术路线、创新点及技术关键）

1、主要实施内容

(1) 胃癌中KLKs家族分子表达水平的检测：收集PGC和DGC患者肿瘤活检标本，利用RT-PCR、WB、和免疫组化技术检测KLKs家族分子表达。

(2) 胃癌中Mucin表达水平的检测：收集PGC和DGC患者肿瘤活检标本，利用RT-PCR、WB、和免疫组化技术检测Mucin家族分子表达。

(3) 临床标本中分析KLKs和Mucin表达相关性，明确PGC表型特征。

(4) 胃癌细胞株中，利用siRNA干扰KLK表达，检测肿瘤细胞增殖、凋亡、和迁移能力变化，检测Mucin表达水平。

2、工艺技术路线（将后页工艺路线图用文字描述出来，可以用→进行表示）

胃癌组织标本→RT-PCR检测分子RNA水平表达→WB检测分子蛋白质水平→免疫组化观察分子蛋白水平和定位→细胞株敲减模型建立→细胞肿瘤生物学行为检测→Mucin分子RNA和蛋白质水平检测。

本项研究的创新点及技术关键：

1、创新点

目前关于胃癌的研究很少充分考虑到不同解剖学亚区的病理生理学功能差异。而本研究率先利用SEER和TCGA数据联合分析推测KLKs是和近端胃癌生物学功能相关的肿瘤调控分子。据此进一步探索KLKs的调控机制，是本研究主要的创新点和亮点。

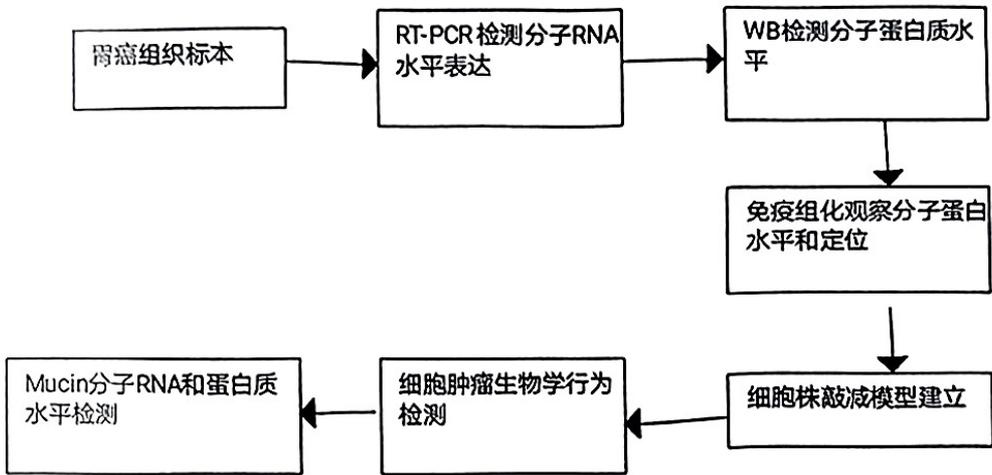
2技术关键

KLKs家族和Mucin家族分子在胃癌标本中定位定性表达，如何从中锁定具有相关性的KLK-Mucin分子组合，并据此开展后续机制探索



知识产权情况	项目技术来源	自有技术	是否形成标准	行业标准	是否运用现有专利技术进一步开发研究	否		
	项目完成后技术所有权是否自主知识产权	是	项目完成后,是否申请国家专利	否				
预计成果水平及效益	预期成果形式	论文论著		预计技术成果水平		国内领先		
	经济效益	工业	年产量单位:	年产值(万元)	年销售额收入(万元)	年利润(万元)	年税金(万元)	年创汇(万美元)
				0	0	0	0	0
	农业	试验(或推广应用)面积(公顷)	年产值(万元)	年人均产值(万元)	年亩产(Kg)	年纯收入(万元)	年人均纯收入(万元)	
		0	0	0	0	0	0	
社会效益(包括环保节能、降耗、医疗保健、就业等)	胃癌个体化治疗的进程显得缓慢,以驱动基因为基础的胃癌分子靶向治疗研究成功的较少。研究提示胃癌是一种异质性较大的肿瘤,不同类型胃癌的遗传学背景不同,癌胚和肿瘤基因图谱分子分型利用基因组学方法研究胃癌的综合分子特征,建立不同独立队列的分子分型体系,为将来的临床和转化研究提供依据和框架。胃癌治疗模式正在向精准、个体化改变,其主要内涵是根据患者的异常特征,为患者选择有效的治疗方案。							
项目实施进度安排	<p>本项目起止时间为:2020.05-2022.05</p> <p>项目实施进度具体安排如下:</p> <p>2020年5月-2020年12月:完成标本收集和分子表达水平检测。</p> <p>2020年12月-2021年5月:完成分子表达水平检测。</p> <p>2021年5月-2021年12月:完成细胞株构建和功能试验。</p> <p>2021年12月-2022年6月:撰写论文并发表,课题总结,汇报。</p>							

技术路线图



五、项目经费来源与支出预算

单位：万元（保留两位小数）

序号	预算科目名称	合计	专项经费	自筹经费	配套经费
1	一、经费来源	4	0	4	0
2	二、经费支出	4	0	4	0
3	（一）直接经费	4	0	4	0
4	1、设备费	0	0	0	0
5	（1）购置设备费	0	0	0	0
6	（2）试制设备费	0	0	0	0
7	（3）设备改造与租赁费	0	0	0	0
8	2、材料费	2	0	2	0
9	3、测试化验加工费	2	0	2	0
10	4、燃料动力费	0	0	0	0
11	5、差旅费	0	0	0	0
12	6、会议费	0	0	0	0
13	7、国际合作与交流费	0	0	0	0
14	8、出版/文献/信息传播 /知识产权事务费	0	0	0	0
15	9、劳务费	0	0	0	0
16	10、专家咨询费	0	0	0	0
17	11、其他支出	0	0	0	0
18	（二）间接经费	0	0	0	0
19	其中：绩效支出	0	0	0	0



六、承担单位、合作单位经费预算明细表

序号	单位名称	单位类型	任务分工	研究任务负责人	合计	专项经费		自筹经费	配套经费
						小计	其中间接费用		
1	保定市第二医院	承担单位	主研单位	赵庆超	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0

市

学

术



七、参加人员及分工

序号	姓名	性别	年龄	证件号码	职称	学历	学位	现从事专业	所学专业	所在单位	承担任务(分工)	工作时间
1	赵庆超	男	35	130627198501232618	主治医师	研究生	硕士	普通外科学	普通外科学	保定市第二医院	项目负责人	6
2	贾江涛	男	38	130627198205234811	主治医师	本科	学士	胃肠病学	胃肠病学	保定市第二医院	具体实验	6
3	陈瑛	女	30	130604198911120024	主治医师	研究生	硕士	医学影像学(包括放射诊断学、同位素诊断学、超声诊断学等)	医学影像学(包括放射诊断学、同位素诊断学、超声诊断学等)	保定市第二医院	收集病例	6
4	杨君娜	女	37	130602198207301523	其他中级	本科	无	专科护理学	专科护理学	保定市第二医院	收集病例	6
5	曹兴巍	女	38	130627198108210025	其他中级	本科	无	专科护理学	专科护理学	保定市第二医院	收集病例	6
6	赵东强	男	50	130102197004011559	主任医师	研究生	博士	胃肠病学	胃肠病学	河北医科大学附属第二医院	全面指导	6
7	杨静	女	38	133001198108150225	副主任医师	研究生	硕士	中医内科学	中医内科学	河北省中医院	论文指导	6
8	张涛	男	42	132401197712110314	副主任医师	本科	学士	普通外科学	普通外科学	保定市第二医院	收集病例	6
9	赵青学	男	56	232700196401220013	主任医师	本科	学士	胃肠病学	胃肠病学	保定市第二医院	论文指导	6

八、保定市市级预算项目绩效说明书

序号	绩效目标	绩效指标	指标描述	绩效标准			
				优	良	中	差
1	发表论文	被国内核心期刊收录论文3篇	发表论文被国内核心期刊检索系统收录的数量	3	2	1	0

①

保

市

学

术

上年度 (2019)年 项目承 担单 位整 体 效益	年销售收入 (万元)		年创汇 (万美元)	年上缴税金 (万元)		年利润 (万元)
	60000		0	0		0
	研究开发 (或推广应 用)规模	年农业总产 值(万元)	年人均产值 (万元)	年亩产 (kg)	年农业纯收 入(万元)	年人均纯收 入(万元)
	0	0	0	0	0	0
项目承担单位基本情况简介	(成立时间、资质、注册资金、主导产品、技术力量、承担项目情况、业绩及其他情况)					
	<p>保定市第二医院始建于1920年，是一所集医疗、教学、科研、预防、保健和康复功能为一体的综合性医院。目前医院有总院、妇产儿科学院区两个院区，总占地面积33373平方米，建筑面积96321平方米，职工1800人，其中专业技术人员1632人，副高级职称以上380人，博士、硕士研究生150人，床位1500张，年门诊量50万人次。医院另设有天威分院、农大分院及包括朝阳社区、韩南社区等5家卫生服务中心(站)。</p> <p>医院设临床、医技科室60个，肝胆外科为省级医学重点发展学科，口腔科、普外科、医学影像科、心血管内科、神经内科、肿瘤内科、血管外科、耳鼻咽喉科为市级医学重点学科；泌尿外科、骨科、急诊、耳鼻咽喉科、普外科、口腔科、心血管内科为市级重点专科。中西医结合科老年病科为市级医学重点发展学科；耳鼻咽喉科、皮肤科、康复医学科门诊为市级重点中医专科。医院选拔学有成就、卓有建树的专业技术尖子担任学科带头人。每年选派数十名治学严谨、德才兼备的技术骨干到国外研修或到国内上级医院进修学习，培养出一批高尖人才。部分学科带头人在自己所从事的专业领域成绩显著，分别被授予“中国青年科技奖”“全国出成果、做贡献先进个人”“河北省有突出贡献的中青年专家”“河北省青年科技标兵”“河北省优秀护士”“河北省优秀护理管理者”“保定市市长特别奖”“保定市拔尖人才”“保定市新世纪学科带头人”等科技荣誉称号近百项。医院拥有当今世界上先进的德国西门子3.0T超导磁共振成像系统、德国西门子VB30EC臂造影系统、64排128层螺旋CT、口腔CT等大型医疗设备200余台，医院先后被评为“全国文明单位”“全国创新服务示范医院”“全国诚信文明示范品牌医院”“国家级节约型医院示范单位”“河北省文明单位”“河北省先进集体”。</p>					

姓名	性别	出生年月	学历	职务、职称	所学专业	现从事专业
赵庆超	男	1985.01	研究生	主治医师	普通外科学	普通外科学
所在单位	保定市第二医院					
联系电话	0312-3099658	手机	15028216003	E-Mail	631329076@qq.com	
通讯地址	保定市第二医院内镜诊疗科			邮政编码	070000	
项目组长简介	<p>个人资历与业绩</p> <p>赵庆超 主治医师，硕士研究生。</p> <p>进修经历 2015.4-2015.10 河北医科大学附属第二医院进修胆道微创外科</p> <p>2016.10-2017.5 河北医科大学附属第二医院内镜中心进修学习</p> <p>2019.7-2019.10 上海复旦大学附属肿瘤医院进修超声内镜</p> <p>目前担任河北省中西医结合学会消化内镜分会常务委员 兼超声内镜学组副组长</p> <p>河北省老年病医学会 胆胰内镜分会常务委员</p> <p>河北省肿瘤微创精准治疗学会常务委员</p> <p>保定市医学会消化内镜分会委员</p> <p>在保定市率先开展内镜下粘膜下层剥离技术ESD 经十二指肠镜逆行胰胆管造影术ERCP 纵轴超声内镜技术EUS 经内镜阑尾粪石取出术ERAT等。</p>					

保定市市级科技计划项目申报诚信承诺书

(申报单位部分)

本单位依据市级科技计划项目指南的任务需求,严格履行法人负责制,自愿提交申报书,在此郑重承诺:本单位已就所申报材料内容的真实性和完整性进行审核,不存在违背《关于加强科研诚信建设的实施意见》(冀办字(2019)1号)和其它科研诚信要求的行为,申报材料符合《中华人民共和国保守国家秘密法》和《科学技术保密规定》等相关法律法规,在参与项目申报和评审活动全过程中,遵守有关评审规则和工作纪律,杜绝以下行为:

(一)组织或协助、包庇、纵容项目团队以不正当方式影响项目评审公正,获取市级科技计划项目承担资格;

(二)在申报书中以高指标通过评审,在任务书签订时故意篡改降低任务书中相应指标;

(三)其它违反财经纪律和相关管理规定的行为。

如有违反,本单位愿接受项目管理机构和相关部门做出的各项处理决定,包括但不限于停拨或核减经费,追回项目经费,取消一定期限市级科技计划项目申报资格,记入科研诚信严重失信行为数据库以及主要负责人接受相应党纪政纪处理等。

申报单位签章:

日期:



保定市市级科技计划项目申报诚信承诺书

(申请人部分)

本人根据市级科技计划项目申报指南的要求自愿提交项目申报书，在此郑重承诺：严格落实《关于加强科研诚信建设的实施意见》(冀办字〔2019〕1号)有关要求，所申报材料和相关内容真实有效，不存在违背科研诚信要求的行为；申报材料符合《中华人民共和国保守国家秘密法》和《科学技术保密规定》等相关法律法规；在参与市级科技计划项目申报、评审和实施全过程中，恪守职业规范和科学道德，遵守评审规则和工作纪律，杜绝以下行为：

(一) 采取贿赂或变相贿赂、造假、故意重复申报等不正当手段获取科技计划项目承担资格；

(二) 抄袭、剽窃他人科研成果或者伪造、篡改研究数据、研究结论；

(三) 购买、代写、代投论文，虚构同行评议专家及评议意见；

(四) 违反论文署名规范，擅自标注或虚假标注获得科技计划等资助；

(五) 在申报书中以高指标通过评审，在任务书签订时故意篡改降低任务书中相应指标；

(六) 违反市级科技计划项目管理要求，不按规定提交项目过程管理和验收资料、办理项目结题验收手续；遇不可抗力导致项目无法执行时，不按要求履行项目变更、中止和撤销手续等。

(七) 其它违反财经纪律和相关管理规定的行为。

如有违反，本人愿接受项目管理机构和相关部门做出的各项处理决定，包括但不限于取消项目承担资格，追回项目经费，在一定范围内通报违规情况，取消一定期限市级科技计划项目申报资格，记入科研诚信严重失信行为数据库以及接受相应的党纪政纪处理等。

签字： 

日期： 2020.5.25

九、项目依托单位意见

同意



年 月 日 (公章)

保

十、项目主管单位意见

同意

学
术



年 月 日 (计划专用章)

十一、市科技局意见



年 月 日 (计划专用章)

备
注

附件目录:

序号	附件名称	附件说明

保

市

学

术

保定市科技计划项目任务书

保项目 名称：近端和远端胃癌生物学行为差异的分子机制研究

项目 编号：2041ZF015

签订 年度：2020 年

项目 起止年月：2020.05-2022.05

承担 单位（乙方）：保定市第二医院

合作 单位：保定市第二医院

项目 负责人：赵庆超 联系电话：15028216003

开户 名称：保定市第二医院

开户 银行：保定银行向阳支行

开户 银行行号：313134000038

账 号：86007020105011074

归口管理部门（丙方）：保定市第二医院



术

保定市科学技术局制

填报说明

一、本项目任务书是市科技局对保定市科技计划项目全程管理的基本文件之一。要求承担单位登录保定市科技计划项目管理平台在线填写、提交，逐级审核并经科技局同意后在线打印书面任务书一式四份，报归口管理部门审查盖章，并将书面文件报市科技局分管业务处室审查确认。本项目任务书的电子数据文件不要求盖章。

二、本任务书的甲方是指市科技计划项目任务下达单位，即市科技局；乙方是指项目第一承担单位；丙方（归口管理部门）指市直有关部门、各县（市）、区科技局及市科技局授权或委托的其他机构。

三、“项目名称”、“项目编号”、“项目起止年月”等必须与市科学技术研究与发展计划下达的内容一致。

四、开户名称与承担单位一致（采用集中支付方式的单位除外）。

五、本任务书要求打印。涉及到外文名称，要写清全称和缩写字母，第一次出现时要注意中文。

六、本任务书一式四份，分存甲方两份，乙方一份，丙方一份。本项目任务书打印书面文件要求盖章，其中乙方盖所在单位公章，丙方盖科技计划管理章。

一、主要研究开发内容、技术路线及创新点（推广类包括规模、地点等）

1、主要实施内容

(1) 胃癌中KLKs家族分子表达水平的检测：收集PGC和DGC患者肿瘤活检标本，利用RT-PCR、WB、和免疫组化技术检测KLKs家族分子表达。

(2) 胃癌中Mucin表达水平的检测：收集PGC和DGC患者肿瘤活检标本，利用RT-PCR、WB、和免疫组化技术检测Mucin家族分子表达。

(3) 临床标本中分析KLKs和Mucin表达相关性，明确PGC表型特征。

(4) 胃癌细胞株中，利用siRNA干扰KLK表达，检测肿瘤细胞增殖、凋亡、和迁移能力变化，检测Mucin表达水平。

2、工艺技术路线（将后页工艺路线图用文字描述出来，可以用→进行表示）

胃癌组织标本→RT-PCR检测分子RNA水平表达→WB检测分子蛋白质水平→免疫组化观察分子蛋白水平和定位→细胞株敲减模型建立→细胞肿瘤生物学行为检测→Mucin分子RNA和蛋白质水平检测。

本项研究的创新点及技术关键：

1、创新点

目前关于胃癌的研究很少充分考虑到不同解剖学亚区的病理生理学功能差异。而本研究率先利用SEER和TCGA数据联合分析推测KLKs是和近端胃癌生物学功能相关的肿瘤调控分子。据此进一步探索KLKs的调控机制，是本研究主要的创新点和亮点。

2技术关键

KLKs家族和Mucin家族分子在胃癌标本中定位定性表达，如何从中锁定具有相关性的KLK-Mucin分子组合，并据此开展后续机制探索

二、项目验收的考核指标（技术指标、经济指标、技术创新能力及社会效益）

1. 技术指标：本研究KLKs家族和Mucin家族分子在胃癌标本中定位定性表达，如何从中锁定具有相关性的KLK-Mucin分子组合，并据此开展后续机制探索。
2. 经济指标：我国胃癌发病率和死亡率分别位于所有恶性肿瘤的第二位和第三位，远高于世界平均水平。研究胃癌的发病机制，针对不同部位的胃癌进行个体化治疗意义重大。
3. 技术创新能力：目前关于胃癌的研究很少充分考虑到不同解剖学亚区的病理生理学功能差异。而本研究率先利用SEER和TCGA数据联合分析推测KLKs是和近端胃癌生物学功能相关的肿瘤调控分子。据此进一步探索KLKs的调控机制，是本研究主要的创新点和亮点。
4. 社会效益：胃癌个体化治疗的进程显得缓慢，以驱动基因为基础的胃癌分子靶向治疗研究成功的较少。研究提示胃癌是一种异质性较大的肿瘤，不同类型胃癌的遗传学背景不同，癌症和肿瘤基因图谱分子分型利用基因组学方法研究胃癌的综合分子特征，建立不同独立队列的分子分型体系，为将来的临床和转化研究提供依据和框架。胃癌治疗模式正在向精准、个体化改变，其主要内涵是根据患者的异常特征，为患者选择有效的治疗方案。
5. 论文发表：发表1-3篇。

三、进度、安排和阶段目标

本项目起止时间为:2020.05-2022.05

项目实施进度具体安排如下:

2020年5月-2020年12月: 完成标本收集和分子表达水平检测。

2020年12月-2021年5月: 完成分子表达水平检测。

2021年5月-2021年12月: 完成细胞株构建和功能试验。

2021年12月-2022年6月: 撰写论文并发表, 课题总结, 汇报

市

学

术

六、经费概算					
单位：万元（保留两位小数）					
序号	预算科目名称	合计	专项经费	自筹经费	配套经费
1	一、经费来源	4	0	4	0
2	二、经费支出	4	0	4	0
3	（一）直接经费	4	0	4	0
4	1、设备费	0	0	0	0
5	（1）购置设备费	0	0	0	0
6	（2）试制设备费	0	0	0	0
7	（3）设备改造与租赁费	0	0	0	0
8	2、材料费	4	0	4	0
9	3、测试化验加工费	0	0	0	0
10	4、燃料动力费	0	0	0	0
11	5、会议/差旅/国际合作与交流费	0	0	0	0
12	6、出版/文献/信息传播/知识产权事务费	0	0	0	0
13	7、劳务费	0	0	0	0
14	8、专家咨询费	0	0	0	0
15	9、其他支出	0	0	0	0
16	（二）间接经费	0	0	0	0
17	其中：绩效支出	0	0	0	0

四、项目承担单位、合作单位任务分工、知识产权归属

保定市第二医院

保
市
学
术

五、参加人员及分工

序号	姓名	性别	年龄	证件号码	职称	学历	学位	现从事专业	单位名称	分工
1	赵庆超	男	35	130627198501232618	主治医师	研究生	硕士	普通外科学	保定市第二医院	项目负责人
2	贾江涛	男	38	130627198205234811	主治医师	本科	学士	胃肠病学	保定市第二医院	具体实验
3	陈璐	女	30	130604198911120024	主治医师	研究生	硕士	医学影像学(包括放射诊断学、同位素诊断学、超声诊断学等)	保定市第二医院	收集病例
4	杨君婷	女	37	130602198207301523	其他中级	本科	无	专科护理学	保定市第二医院	收集病例
5	曹兴巍	女	38	130627198108210025	其他中级	本科	无	专科护理学	保定市第二医院	收集病例
6	赵东强	男	50	130102197004011559	主任医师	研究生	博士	胃肠病学	河北医科大学附属第二医院	全面指导
7	杨静	女	38	133001198108150225	副主任医师	研究生	硕士	中医内科学	河北省中医院	论文指导
8	张涛	男	42	132401197712110314	副主任医师	本科	学士	普通外科学	保定市第二医院	收集病例
9	赵青学	男	56	232700196401220013	主任医师	本科	学士	胃肠病学	保定市第二医院	论文指导

保定市科技计划项目验收证书

保定市科学技术局

保科验字（2022）03-037 号

项目编号：20417F015

项目名称：近端和远端胃癌生物学行为差异的分子机制研究

承担单位：保定市第二医院

合作单位：保定市第二医院

验收主持部门：市科技局

验收方式：函审验收

验收日期：2022-04-08

保定市科学技术局制

填写说明

1. 《保定市科技计划项目验收证书》：本表格规格为标准 A4 纸，竖装，必须打印。本证书为保定市科技局制定的标准格式，任何部门、单位、个人均不得擅自改变内容、增减证书中栏目。

2. 证书编号：指市科技局按年度组织验收的生成的顺序编号，必须与申请表中一致。

3. 项目编号：指项目计划编号，必须与计划下达时一致。

4. 项目名称：与计划下达文件中项目名称一致。

5. 承担单位：与计划下达文件中单位名称一致。

6. 验收方式：指该项目验收所采用的验收方式，即会议验收、函审验收或书面验收。

7. 验收日期：指该项目通过专家验收的日期。

8. 项目基本信息表：由项目单位如实填写，对不实填写引起的后果，由项目单位负全部责任。

9. 技术资料目录：指按照规定应由项目单位提供的主要文件和技术资料。

10. 主要研究人员名单：由项目单位填写，应与任务合同书的内容一致。

11. 验收专家名单：采用会议验收时，由参加验收会的专家亲自填写；采用函审验收时，由项目承担单位填写，同时附验收专家验收函审表；采用书面审核验收时，此页不用填写。

12. 验收意见：会议验收是验收专家组形成的验收意见；函审验收是函审专家组组长根据函审专家验收意见表汇总形成的意见；采用书面审核验收时，此页不用填写。

13. 验收单位意见：由项目单位填写，经领导签字后，加盖单位公章。

14. 项目归口管理部门意见：由项目归口管理部门填写，经负责人签字后，加盖科研管理章。

15. 市科技局意见：由项目主管处室负责人签字，加盖保定市科技计划项目验收专用章。

一、项目基本信息

项目名称	近端和远端胃癌生物学行为差异的分子机制研究								
第一承担单位名称	保定市第二医院			单位性质	医院				
	姓名	赵庆超	联系电话	15028216003	电子邮箱	631329076@qq.com			
项目负责人	学历	研究生	学位	硕士	职称	主治医师			
	按专业技术职务分布				按学位分布				
参研人员情况	总人数(人)	高级职称	中级职称	初级职称	其它人员	博士	硕士	学士	其它
	8	3	5	0	0	1	3	2	2
	累计投入项目研究的工作量(人月)				6	吸引省外人才(人)			0
所属领域	医疗卫生技术								
产学研联合	主要合作单位名称	保定市第二医院			合作单位性质				
	合作形式								
累计经费筹集情况(万元)	总投入	省科技厅拨款	市科技局拨款	市县匹配资金	单位自筹	银行贷款	其他		
	4	0	0	0	4	0	0		
累计实现的直接经济效益	新增产值(万元)		0	出口创汇(万美元)			0		
	上缴税金(万元)		0	净利润额(万元)			0		

累计实现的直接社会效益	成果转让数(项)	0	成果转让获得收入(万元)	0	获省部级以上奖励(项)	0		
	新产品、新材料(种)	0	新工艺、新装置(项)	0	出版科技著作(万字)	0		
	科技论文、报告(篇)	5	其中:发表科技论文(篇)	3	其中:被EI、SCI、ISTP、ISR收录(篇)	1		
	动植物新品种开发个数(个)	0		动植物新品种推广面积或扩繁数量(亩或头)		0		
	累计建立试验示范区(基地)数(个)	0		累计建立试验示范区规模(亩或头)		0		
	专利申请数(项)	发明	实用新型	外观设计	专利授权数(项)	发明	实用新型	外观设计
	制定技术标准(项)	企业标准	地方标准	行业标准	国家标准	国际标准		
	0	0	0	0	0	0		
	培养人才数(人)	获博士学位人数		获硕士学位人数		培训专业技术人员(人次)		
0		0	0		0			
累计环保节能效益	节煤(万吨)	0	节电(万度)	0	节水(万吨)	0		
	减排废气(万立方米)	0	减排废水(万吨)	0	减排废物(万吨)	0		

注: 1、本表由完成单位如实填写, 无填报内容可空缺;

2、累计情况请填写自项目开始实施至结题的合计数;

3、本表数据做为项目绩效评价的参考依据。

三、主要技术文件目录及来源

1. 《Gastric cancer in proximal site exerts poorer survival outcome with divergent genetic features than distal site》
Qingchao Zhaoa, Ke Chenb, Weiwei Tong, Changqing Ge, Dongqiang Zhao, Computational Biology and Chemistry, 2020, 88: 107360.
2. 《lncRNA PlncRNA-1对胃癌 SGC-7901细胞生物学行为及PI3K/AKT信号通路的影响》作者贾江涛、赵庆超、杨君娜、曹兴巍、樊庆胜—《中华保健医学杂志》2021, 23(4): 355-358
3. 《lncRNA GCMA 在近远端胃癌组织中表达及对癌细胞的凋亡作用》作者曹兴巍、赵庆超、杨君娜、杜姗姗—《生物技术》2021, 31(6): 594-600
4. 《早期胃癌经内镜治疗的近期疗效观察》作者赵庆超、赵青学、陈瑛、杨静—《益寿宝典》
5. 《胃肠减压在根治性近端胃癌切除术后的应用》作者贾江涛—《健康管理》

⑤

四、主要研制人员名单

序号	姓名	性别	年龄	职称	学历	学位	现从事专业	单位名称	分工	本人签名
1	赵庆超	男	35	主治医师	研究生	硕士	普通外科学	保定市第一医院	项目负责人	赵庆超
2	贾江涛	男	38	主治医师	本科	学士	胃肠病学	保定市第二医院	具体实验	贾江涛
3	陈瑛	女	30	主治医师	研究生	硕士	医学影像学(包括放射诊断学、同位素诊断学、超声诊断学等)	保定市第二医院	收集病例	陈瑛
4	杨君娜	女	37	其他中级	本科	无	专科护理学	保定市第二医院	收集病例	杨君娜
5	曹兴巍	女	38	其他中级	本科	无	专科护理学	保定市第二医院	收集病例	曹兴巍
6	赵东强	男	50	主任医师	研究生	博士	胃肠病学	河北医科大学附属第二医院	全面指导	赵东强
7	杨静	女	38	副主任医师	研究生	硕士	中医内科学	河北省中医院	论文指导	杨静
8	赵青学	男	56	主任医师	本科	学士	胃肠病学	保定市第二医院	论文指导	赵青学

五、验收专家名单							
序号	姓名	工作单位	所学专业	现从事专业	职务	职称	本人签名
1	张建生	河北省人民医院	普通外科学	普通外科学	科主任	主任医师	张建生
2	刘改芳	河北省人民医院	胃肠病学	胃肠病学	科主任	主任医师	刘改芳
3	孟杰	河北大学附属医院	胃肠病学	胃肠病学	科主任	主任医师	孟杰
4	刘进忠	保定市第一医院	普通外科学	普通外科学	科主任	主任医师	刘进忠
5	张彦	保定市第一中心医院	胃肠病学	胃肠病学	科主任	主任医师	张彦

保定市科学技术局

六、验收意见

由保定市第二医院研究的课题：近端和远端胃癌生物学行为差异的分子机制研究（2041ZF015），已经按保定市科技局要求完成各项工作。

胃癌是常见恶性肿瘤，发病率和死亡率高，目前关于胃癌不同解剖学亚区的病理生理学功能差异的研究很少，该课题利用SEER和TCGA数据联合分析推测KLKs是胃癌生物学功能相关的调控分子，通过临床实验和统计学分析得出相应结论。

本课题从分子生物学角度论证了近端胃癌与远端胃癌的预后不同的原因，选题实用性强，并且具有创新性，研究设计合理，同意验收。

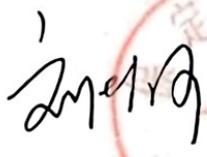
建议：延长观察时间，扩大研究数量，为临床研究提供更多的依据。

七、项目管理部门意见

项目承担单位意见

同意

保定市科学技术局

负责人签字:  (公章)

年 月 日



项目归口管理部门意见

同意

保定市第一小学

负责人签字:  (科研管理章)

年 月 日



市科技局意见

项目主管处室负责人签字: 

(科技项目验收专用章)

年 月 日



验收文件和资料目录

序号	附件名称	附件说明
1	组长验收意见	张建生教授
2	验收函审表	张建生教授
3	验收函审表	孟杰教授
4	验收函审表	刘进忠教授
5	验收函审表	张彦教授
6	验收函审表	刘改芳教授
7	研究人员名单	研究人员名单
8	函审专家签字	函审专家签字

市科学技术局

五、验收意见

由保定市第二医院研究的课题：近端和远端胃癌生物学行为差异的分子机制研究（2041ZF015），已经按保定市科技局要求完成各项工作。

胃癌是常见恶性肿瘤，发病率和死亡率高，目前关于胃癌不同解剖学亚区的病理生理学功能差异的研究很少，该课题利用 SEER 和 TCGA 数据联合分析推测 KLKs 是胃癌生物学功能相关的调控分子，通过临床实验和统计学分析得出相应结论。

本课题从分子生物学角度论证了近端胃癌与远端胃癌的预后不同的原因，选题实用性强，并且具有创新性，研究设计合理，同意验收。

建议：延长观察时间，扩大研究数量，为临床研究提供更多的依据。

验收委员会主任：



2022 年 4 月 27 日



河北省科学技术成果

证书

河北省科学技术厅

成果名称: 近端和远端胃癌生物学行为差异的分子机制研究

完成人: 赵庆超 (第壹完成人)

所在单位: 保定市第二医院

第一完成单位: 保定市第二医院

省级登记号: 20221086



99

证书

编号: 222657-1

为表彰荣获河北
医学科技奖的优秀医
学科技工作者，特发
此证，以资鼓励。

成果名称: 近端和远端胃癌生物学行为差异的分
子机制研究

完成单位: 保定市第二医院

完成人: 赵庆超 贾江涛 陈 琦 杨君娜 曹兴巍

奖励等级: 贰等奖



附表 1

应用证明

项目名称	近端和远端胃癌生物学行为差异的分子机制研究	
应用单位	保定市第二医院	
单位注册地址	保定市东风西路 338 号	
应用起止时间	2020.5-2022.5	
经济效益 (万元)		
自然年	新增销售额	新增利润
2018 年		
2019 年		
2020 年		
累 计		
所列经济效益的有关说明及计算依据:		
<p>应用单位财务章</p> <p>年 月 日</p>		
具体应用情况:		
应用单位法定代表人签名:	 <p>年 月 日</p>	 <p>应用单位公章</p> <p>年 月 日</p>

注: 无经济效益的项目, 可不填经济效益相关栏目、不加盖应用单位财务章



报告编号：2023a07225

收录检索报告

委托内容：赵庆超发表的论文

委托机构：保定市第二医院

委托日期：2023年7月17日

检索机构（盖章）：河北省科学技术情报研究院

（国家一级科技查新咨询单位）

检索完成日期：2023年7月17日



一、检索要求：

- 1、被检作者：赵庆超
- 2、委托机构：保定市第二医院

二、检索范围：

Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED)2009-present

三、检索结果：

提供的待检论文中有 1 篇被 SCI 收录：

Accession Number: WOS:000955313900028

Acute Gastritis Inhibition in Mice by Ginkgolide-A Dimethyl Derivative through Targeting the Oxidative Pathways and Regulation of Gastrointestinal Hormones Secretion

By: 赵庆超 (Zhao, Qingchao; 第一作者)

LATIN AMERICAN JOURNAL OF PHARMACY Volume: 42 Issue: 3

Published: 2023

影响因子: 0.2 (2022)

检索人: 王雷冯



SCI 收录:

Acute Gastritis Inhibition in Mice by Ginkgolide-A Dimethyl Derivative through Targeting the Oxidative Pathways and Regulation of Gastrointestinal Hormones Secretion

By: Zhao, Qingchao; Jing, Pengfei; Chen, Yan

LATIN AMERICAN JOURNAL OF PHARMACY

Volume: 42 Issue: 3 Pages: 662-668

Published: 2023

Abstract: In the present study the effect of dimethyl derivative of ginkgolide-A was investigated on chronic gastritis in the mice model and underlying mechanism was also explored. In the mice model of gastritis, di-methyl derivative of ginkgolide-A treatment led to a significant ($p < 0.05$) alleviation in motilin (MTL) level in plasma samples in a dose-based manner. Treatment with dimethyl derivative of ginkgolide-A significantly ($p < 0.05$) elevated the gastrin (GAS) and somatostatin (SS) levels in plasma samples of gastritis mice model. Moreover, the production of interleukin (IL)-1 beta and IL-6 was effectively lowered in serum samples of gastritis mice on treatment with dimethyl derivative of ginkgolide-A. Treatment of the mice with dimethyl derivative of ginkgolide-A also alleviated the gastritis induced upregulation of prostaglandin (PG)E2, nitric oxide synthase (NOS) and endothelin (ET) significantly ($p < 0.05$). The dimethyl derivative of ginkgolide-A treatment prevented the gastritis mediated suppression of secretory IgA (sIgA) and glutathione (GSH) levels significantly ($p < 0.05$) in mice. Molecular docking showed that dimethyl derivative of ginkgolide-A interacts with glutamine and glycine amino acids residues of prostaglandin E2 protein (3WFH) through conventional H-bonding with binding affinity of -8.6 kcal/mol at zero rmsd. Thus, dimethyl derivative of ginkgolide-A prevents chronic gastritis in mice by targeting the oxidative pathways, regulation of gastrointestinal hormones and inhibition of mucosa destruction factors. Therefore, dimethyl derivative of ginkgolide-A may be developed as therapeutic agent for treatment of chronic gastritis.

Keywords

Author Keywords: acute gastritis; dimethyl derivative of ginkgolide-A; lead optimization; modification

KeyWords Plus: CHRONIC ATROPHIC GASTRITIS; CANCER

Author Information

Reprint Address: Chen, Y (通讯作者), Hebei Univ, Dept Gastroenterol, Affiliated Hosp, Baoding 071000, Peoples R China.

Addresses:

[Zhao, Qingchao] Baoding Second Hosp, Dept Endoscopy, Baoding 071000, Peoples R China; [Jing, Pengfei]

Lixian Hosp Tradit Chinese Med, Dept Endocrinol, Baoding 071400, Hebei, Peoples R China; [Chen, Yan] Hebei

Univ, Dept Gastroenterol, Affiliated Hosp, Baoding 071000, Peoples R China

E-mail Addresses: toaco85@126.com

Publisher

COLEGIO FARMACEUTICOS PROVINCIA DE BUENOS AIRES, LA PLATA, DEPT CIENTIFICO, CALLE 5 NO 966, LA PLATA, 00000, ARGENTINA

Categories / Classification

Research Areas: Pharmacology & Pharmacy

Web of Science Categories: Pharmacology & Pharmacy

Document Information

Document Type: Article

Language: English

Accession Number: WOS:000955313900028

ISSN: 0326-2383

Acute Gastritis Inhibition in Mice by Ginkgolide-A Dimethyl Derivative through Targeting the Oxidative Pathways and Regulation of Gastrointestinal Hormones Secretion

Qingchao ZHAO¹, Pengfei JING² & Yan CHEN³ *

¹ Department of Endoscopy, Baoding Second Hospital,
Baoding 071000, China

² Department of Endocrinology, Lixian Hospital of Traditional Chinese Medicine,
Baoding, Hebei 071400, China

³ Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Hebei University,
Baoding 071000, China

SUMMARY. In the present study the effect of dimethyl derivative of ginkgolide-A was investigated on chronic gastritis in the mice model and underlying mechanism was also explored. In the mice model of gastritis, dimethyl derivative of ginkgolide-A treatment led to a significant ($p < 0.05$) alleviation in motilin (MTL) level in plasma samples in a dose-based manner. Treatment with dimethyl derivative of ginkgolide-A significantly ($p < 0.05$) elevated the gastrin (GAS) and somatostatin (SS) levels in plasma samples of gastritis mice model. Moreover, the production of interleukin (IL)-1 β and IL-6 was effectively lowered in serum samples of gastritis mice on treatment with dimethyl derivative of ginkgolide-A. Treatment of the mice with dimethyl derivative of ginkgolide-A also alleviated the gastritis induced upregulation of prostaglandin (PG)E₂, nitric oxide synthase (NOS) and endothelin (ET) significantly ($p < 0.05$). The dimethyl derivative of ginkgolide-A treatment prevented the gastritis mediated suppression of secretory IgA (sIgA) and glutathione (GSH) levels significantly ($p < 0.05$) in mice. Molecular docking showed that dimethyl derivative of ginkgolide-A interacts with glutamine and glycine amino acids residues of prostaglandin E₂ protein (3WFH) through conventional H-bonding with binding affinity of -8.6 kcal/mol at zero rmsd. Thus, dimethyl derivative of ginkgolide-A prevents chronic gastritis in mice by targeting the oxidative pathways, regulation of gastrointestinal hormones and inhibition of mucosa destruction factors. Therefore, dimethyl derivative of ginkgolide-A may be developed as therapeutic agent for treatment of chronic gastritis.

RESUMEN. En el presente estudio, se investigó el efecto del derivado dimetilado de ginkgolide-A sobre la gastritis crónica en el modelo de ratones y también se exploró el mecanismo subyacente. En el modelo de gastritis en ratones, el tratamiento con dimetilderivado de ginkgólido-A condujo a un alivio significativo ($p < 0,05$) en el nivel de motilina (MTL) en muestras de plasma en función de la dosis. El tratamiento con dimetilderivado de ginkgolida-A elevó significativamente ($p < 0,05$) los niveles de gastrina (GAS) y somatostatina (SS) en muestras de plasma de modelos de ratones con gastritis. Además, la producción de interleucina (IL)-1 β e IL-6 se redujo efectivamente en muestras de suero de ratones con gastritis en tratamiento con derivado dimetilado de ginkgólido-A. El tratamiento de los ratones con dimetilderivado de ginkgolida-A también alivió significativamente ($p < 0,05$) la regulación positiva inducida por gastritis de prostaglandina (PG)E₂, óxido nítrico sintasa (NOS) y endotelina (ET). El derivado dimetilado del tratamiento con ginkgolida-A evitó la supresión mediada por la gastritis de los niveles secretores de IgA (sIgA) y glutatión (GSH) de forma significativa ($p < 0,05$) en ratones. El acoplamiento molecular mostró que el derivado de dimetilo de la ginkgolida-A interactúa con los residuos de aminoácidos de glutamina y glicina de la proteína prostaglandina E₂ (3WFH) a través del enlace H convencional con una afinidad de unión de -8,6 kcal/mol a cero rmsd. Por lo tanto, el derivado dimetilado de ginkgolide-A previene la gastritis crónica en ratones al actuar sobre las vías oxidativas, la regulación de las hormonas gastrointestinales y la inhibición de los factores de destrucción de la mucosa. Por lo tanto, el derivado dimetilado de ginkgólido-A puede desarrollarse como agente terapéutico para el tratamiento de la gastritis crónica.

KEY WORDS: acute gastritis, dimethyl derivative of ginkgolide-A, lead optimization, modification, therapeutic agent-

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: toaco85@126.com

Acute gastritis inhibition in mice by ginkgolide-Adimethyl derivative through targeting the oxidative pathways and regulation of gastrointestinal hormones secretion

Qingchao Zhao¹, Pengfei Jing², Yan Chen^{3*}

¹Department of Endoscopy, Baoding Second Hospital, Baoding 071000, China

²Department of Endocrinology, Lixian Hospital of Traditional Chinese Medicine, Baoding, Hebei 071400, China

³Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071000, China

Correspondence to: Yan Chen, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071000, China;.

Summary

In the present study the effect of dimethyl derivative of ginkgolide-A was investigated on chronic gastritis in the mice model and underlying mechanism was also explored. In the mice model of gastritis, dimethyl derivative of ginkgolide-A treatment led to a significant ($P < 0.05$) alleviation in motilin (MTL) level in plasma samples in a dose-based manner. Treatment with dimethyl derivative of ginkgolide-A significantly ($P < 0.05$) elevated the gastrin (GAS) and somatostatin (SS) levels in plasma samples of gastritis mice model. Moreover, the production of interleukin (IL)-1 β and IL-6 was effectively lowered in serum samples of gastritis mice on treatment with dimethyl derivative of ginkgolide-A. Treatment of the mice with dimethyl derivative of ginkgolide-A also alleviated the gastritis induced upregulation of prostaglandin (PG)E₂, nitric oxide synthase (NOS) and endothelin (ET) significantly ($P < 0.05$). The dimethyl derivative of ginkgolide-A treatment prevented the gastritis mediated suppression of secretory IgA (sIgA) and glutathione (GSH) levels significantly ($P < 0.05$) in mice. Molecular docking showed that dimethyl derivative of ginkgolide-A interacts with glutamine and glycine amino acids residues of prostaglandin E₂ protein (3WFH) through conventional H-bonding with binding affinity of -8.6 kcal/mol at zero rmsd. Thus, dimethyl derivative of ginkgolide-A prevents chronic gastritis in mice by targeting the oxidative pathways, regulation of gastrointestinal

hormones and inhibition of mucosa destruction factors. Therefore, dimethyl derivative of ginkgolide-A may be developed as therapeutic agent for treatment of chronic gastritis.

Keywords: Dimethyl derivative of ginkgolide-A, Modification, Lead optimization, Acute gastritis, Therapeutic agent

Running title: Ginkgolide-A prevents acute gastritis in mice

Background

Chronic gastritis is a disease of gastrointestinal tract diagnosed most commonly throughout the world and its characteristics include atrophy of stomach mucosal glands and epithelial lining¹. In gastritis patients, number of mucosal glands is reduced, gastric mucosa becomes thin, base layer gets thick, development of intestinal metaplasia and dysplasia takes place¹. Clinical symptoms of gastritis include, fullness, pain in abdomen, and decrease in body weight, appetite loss and belching. Chronic atrophic gastritis is considered to be a sign of precancerous lesions in the stomach which ranks second highest cause of deaths worldwide related with cancer^{2,3}. Thus, it is believed that inhibition of chronic atrophic gastritis is indirectly equivalent to preventing the gastric cancer. During last decade, the incidence of chronic atrophic gastritis has shown a prominent increase every year throughout the world⁴. Moreover, the average age of patient's diagnosed with gastritis has shifting from elders to the younger people during the past one decade⁴. Although pathogenesis of chronic atrophic gastritis is not fully known yet but it is reported that various endogenous and exogenous stimuli including, microbial infection, improper production of physicochemical factors and emotional stress contribute towards its development⁵. The gastric mucosa is damaged in gastritis patients by repeated exposure to these endogenous and exogenous stimuli⁵. Several studies have been conducted to understand the pathogenesis of chronic atrophic gastritis so as to develop the effective treatment for the disease^{2,6-8}. Unfortunately, drugs have been developed only for inhibition of *H. pylori* growth, suppression of acidity and treatment of inflammation^{2,6-8}. Thus, development of effective treatment for chronic atrophic gastritis is urgently required to prevent gastric cancer and improve life quality of the patients.

Ginkgolides are the natural products possessing diterpenoid trilactone structure comprised of C₂₀ lactone cage molecules and are isolated from *Ginkgo biloba* L. ⁹. It is reported that ginkgolides exhibit anti-inflammatory effect and improve vascular inflammation in high-glucose-stimulated human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) *via* targeting STAT-3 ¹⁰. Moreover, ginkgolides also inhibit LPS-induced release of TNF- α and IL-6 in mice by targeting pro-inflammatory mediators like COX-2 and NO ¹¹. Inflammation of liver induced by pregnane X receptor is also inhibited by ginkgolides in mouse model of hepatitis *via* inhibiting NF- κ B activity ¹². Inflammatory response induced by LPS in human coronary artery endothelial cells is inhibited by ginkgolides through targeting toll-like receptor 4 (TLR4)-NF- κ B signaling pathway ¹³. In the present study dimethyl derivative of ginkgolide-A (Figure 1) was synthesized and investigated against chronic gastritis in the mice model and the underlying mechanism was also explored.

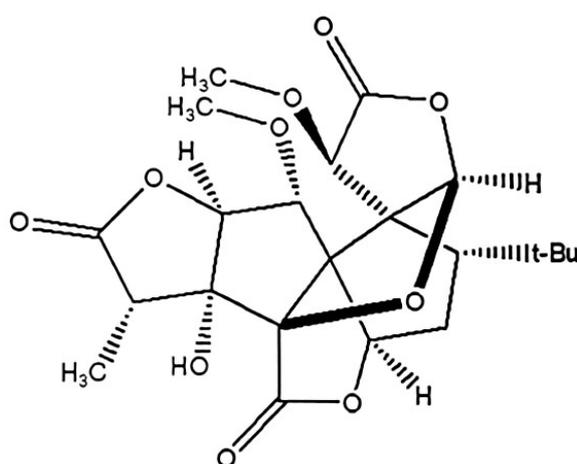
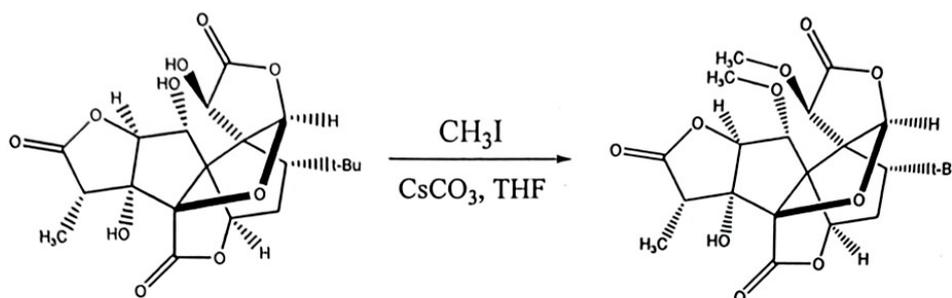


Figure 1: Structure of dimethyl derivative of ginkgolide-A (GL).

Material and Methods

Synthesis of dimethyl derivative of ginkgolide-A

In the present study dimethyl derivative of ginkgolide-A was synthesized by the reaction of ginkgolide-A with methyl iodide in presence of cesium carbonate base in tetrahydrofuran (Scheme 1). The product formed was purified by silica gel chromatography before use for the experimental purpose.



Scheme 1: Synthesis of dimethyl derivative of ginkgolide-A (GL).

Experimental animals

Male BALB/C mice (body weight 18 ± 22 g) fifty in number were supplied by the SPF Animals Biotechnology Co., Ltd. (Beijing, China). All the mice were shifted to the Institutional Laboratory Animal Care center and housed individually in cages. The mice were housed under specific pathogen-free (SPF) conditions under 12 h light/dark cycles and provided free access to tap water and food. The mice were maintained as per guidelines of the National Institute of Health, Scripps, USA. The experimental protocol for the present study were approved by the animal ethics committee for care and use of experimental animals.

Establishment of acute gastritis mice model

The mice after acclimatization in the laboratory were separated randomly into 5 groups of 10- each: control, acute gastritis (model) and three dimethyl derivative of ginkgolide-A-treatment groups (gastritis+0.25 mg/kg, gastritis+0.5 mg/kg and gastritis+1 mg/kg). Gastritis was established in the mice by administration of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine for 3-months according to reported protocol^{14,15}. Dimethyl derivative of ginkgolide-A at 0.25, 0.5 and 1 mg/kg doses was given to the mice in physiological saline by intragastric route for three month alternatively. The mice were weighed after every week during the study to monitor any change in body weight. The mice were sacrificed after completion of the study to collect the blood samples from abdominal aorta for biochemical analysis.

Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

All the mice were anesthetized after completion of the study and blood samples from the abdominal aorta were collected. The blood samples were centrifuged for 15 min at 3000 rpm to separate and collect the serum. In the serum samples gastrin (cat no. D730506, Abcam), somatostatin (cat no. D730406, Sangon Biotechnology), motilin (Shanghai Jun Yu Biotechnology), interleukin-1 β (cat no. 100768, Abcam), interleukin-6 (cat no. 100772, Abcam),

PGE2 (cat no. 133021, Abcam), NOS (cat no. D730315, Sangon Biotechnology), ET (cat no. D730150, Sangon Biotechnology), sIgA (Cat no. D730381, Sangon Biotechnology), GSSG (Cat no. D730505, Sangon Biotechnology) and GSH (cat no. D730507, Sangon Biotechnology) levels were detected using ELISA assay.

Western blot assay

From the gastric tissues of mice total proteins were extracted using the RIPA lysis buffer (Beyotime) mixed with protease/phosphatase inhibitor cocktail. The lysates were centrifuged for 15 min at 4 °C at 12000 xg to collect the supernatant in which concentration of proteins was estimated by bicinchoninic acid assay kit (BCA). Proteins in equal amounts (25 µg/lane) were resolved on 12% SDS-PAGE and subsequently transferred onto the polyvinylidene fluoride (PVDF) membranes (Merck Millipore, Billerica, MA). The membranes were blocked by incubation with 5% non-fat dry milk for overnight at room temperature. Incubation of the membranes was performed with primary antibodies against Bax (cat no. 5023; dilution: 1: 1,000; Cell Signaling Technology, Inc.), Bcl-2 (cat no. 3498; dilution: 1: 1,000; Cell Signaling Technology, Inc.), and β-actin (cat no. 49703; dilution: 1: 1,000; Cell Signaling Technology, Inc.) for overnight at 4°C. Afterwards, the membranes were subjected to incubation with secondary anti-bodies (cat no. 7074; dilution: 1: 1,000; Cell Signaling Technology, Inc.) for 2 h at room temperature. Visualization of the protein bands was achieved using ECL Western blotting detection kits (Millipore) in accordance with the manufacturer's instructions.

Statistical analysis

The data displayed as the mean ±SD of experiments conducted in triplicates. Analysis of the data was carried out using the SPSS 17.0 statistical software (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Differences between the groups was determined using the *t* tests or one-way ANOVA followed by *NSK* tests. The values at $P < 0.05$ were considered to be statistically significant.

Results

Dimethyl derivative of ginkgolide-A alleviates gastritis-mediated loss of body weight in mice
Gastritis induction caused a significant ($P < 0.05$) reduction in body weight of the mice after 4, 8 and 12 weeks compared to the control group (**Figure 2**). However, dimethyl derivative of ginkgolide-A treatment (at 0.25, 0.5 and 1 mg/kg doses) of the mice significantly ($P < 0.05$)

alleviated the gastritis mediated lowering of body weight in dose-based manner. Lowering of body weight by gastritis in mice was completely prevented on treatment with 1 mg/kg dose of dimethyl derivative of ginkgolide-A.

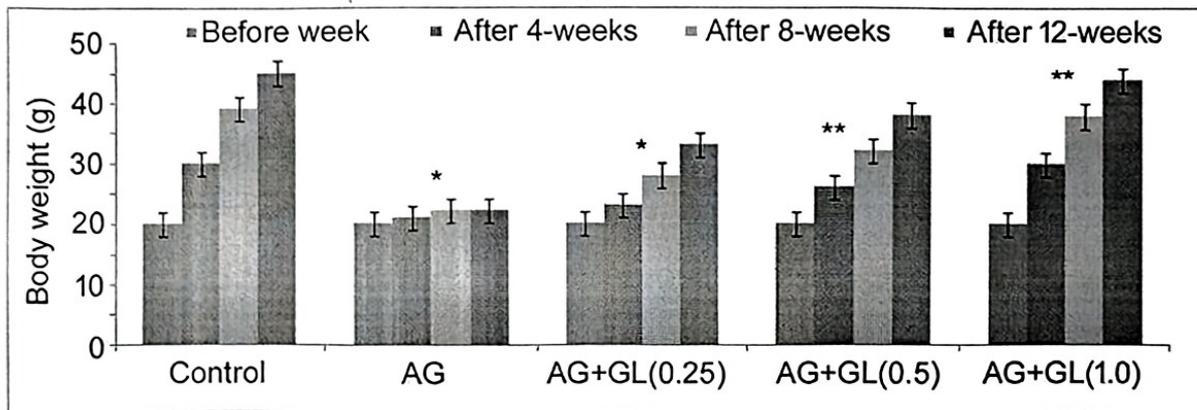


Figure 2:Effect of dimethyl derivative of ginkgolide-A (GL) on body weight in gastritis mice model. Gastritis was established in mice and then dimethyl derivative of ginkgolide-A was administered alternately for 3-months in physiological saline at 0.25, 0.5 and 1 mg/kg doses. Body weight was measured before 1-week, after 4, 8 and 12 weeks of gastritis establishment in mice. * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$ vs. control.

Dimethyl derivative of ginkgolide-A regulates serum GAS, SS and MTL level in mice model of gastritis

Gastritis induction led to a significant lowering of GAS and SS level in serum samples of the mice compared to those in the control group (Figure 3). However, dimethyl derivative of ginkgolide-A treatment at 0.25, 0.5 and 1 mg/kg dose significantly ($P < 0.05$) alleviated the gastritis mediated lowering of GAS and SS level in mice serum in dose-based manner. The GAS and SS level in gastritis mice serum was comparable to the control group on treatment with 1 mg/kg dose dimethyl derivative of ginkgolide-A. Induction of gastritis in mice significantly ($P < 0.05$) raised the level of MTL in serum compared to the control group. Gastritis induced upregulation of serum MTL level in mice was effectively alleviated in dose-based manner on treatment with dimethyl derivative of ginkgolide-A. Again, treatment with 1 mg/kg dimethyl

derivative of ginkgolide-A-reduced serum MTL level in gastritis mice comparable to the control group.

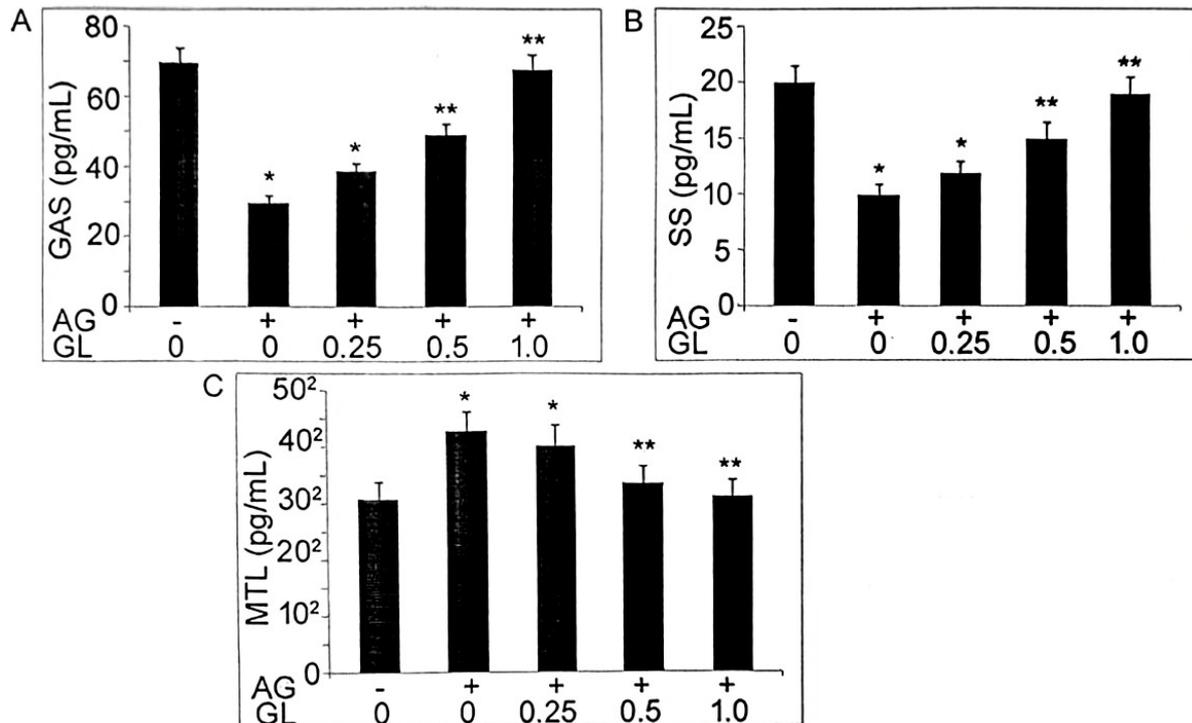


Figure 3: Effect of dimethyl derivative of ginkgolide-A (GL) on GAS, SS and MTL level in gastritis mice model. Gastritis was established in mice and then dimethyl derivative of ginkgolide-A was administered alternately for 3-months in physiological saline at 0.25, 0.5 and 1 mg/kg doses. The GAS, SS, MTL level in mice serum samples was measured using the ELISA assay. * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$ vs. control.

Dimethyl derivative of ginkgolide-A regulates serum IL-1 β and IL-6 level in mice model of gastritis

In mice model of gastritis, the level of IL-1 β and IL-6 after dimethyl derivative of ginkgolide-A treatment or without treatment (model group) was determined by ELISA assay (Figure 4). However, treatment with dimethyl derivative of ginkgolide-A at 0.25, 0.5 and 1 mg/kg dose significantly ($P < 0.05$) alleviated the gastritis induced increase in IL-1 β and IL-6 level in mice serum in dose-based manner. The IL-1 β and IL-6 level in gastritis mice serum was comparable to the control group on treatment with 1 mg/kg dose dimethyl derivative of ginkgolide-A.

(54)

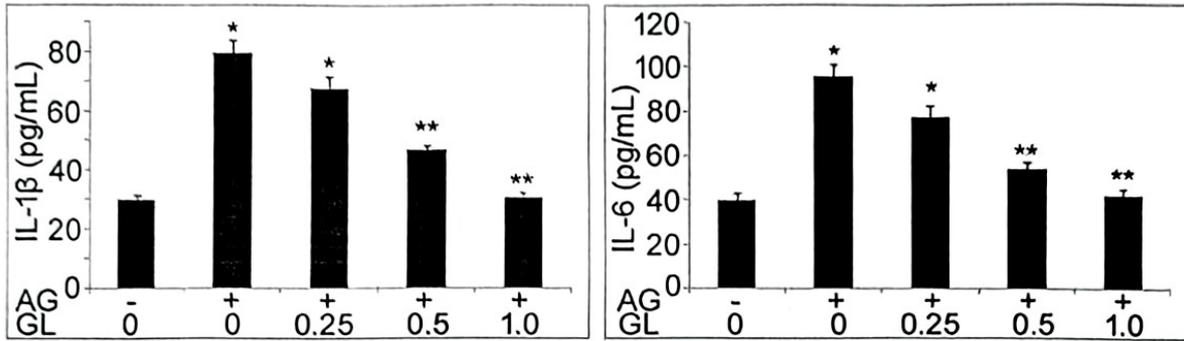


Figure 4: Effect of dimethyl derivative of ginkgolide-A(GL) on IL-1 β and IL-6 level in gastritis mice model. Gastritis was established in mice and then dimethyl derivative of ginkgolide-A was administered alternately for 3-months in physiological saline at 0.25, 0.5 and 1 mg/kg doses. The IL-1 β and IL-6 level in mice serum samples was detected using the ELISA assay. * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$ vs. control.

Dimethyl derivative of ginkgolide-A regulates serum PGE₂, NOS and ET level in mice model of gastritis

The level of PGE₂, NOS and ET in mice serum was significantly ($P < 0.05$) raised by gastritis induction compared to those in the control group (Figure 5). On the other hand, treatment with dimethyl derivative of ginkgolide-A at 0.25, 0.5 and 1 mg/kg dose significantly ($P < 0.05$) alleviated the gastritis induced increase in PGE₂, NOS and ET level in mice serum in dose-based manner. The PGE₂, NOS and ET level in gastritis mice serum was comparable to the control group on treatment with 1 mg/kg dose dimethyl derivative of ginkgolide-A.

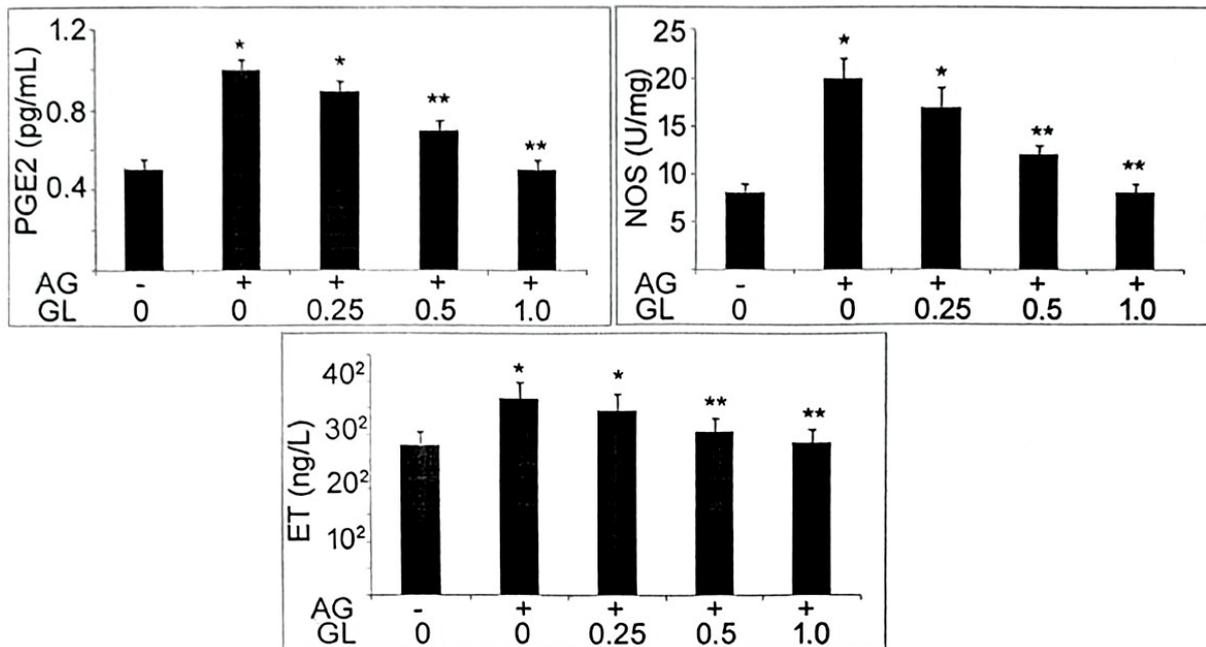


Figure 5: Effect of dimethyl derivative of ginkgolide-A (GL) on PGE2, NOS and ET level in gastritis mice model. Gastritis was established in mice and then dimethyl derivative of ginkgolide-A was administered alternately for 3-months in physiological saline at 0.25, 0.5 and 1 mg/kg doses. The PGE2, NOS and ET level in mice serum samples was detected using the ELISA assay. * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$ vs. control.

Dimethyl derivative of ginkgolide-A alleviates gastritis-mediated reduction in serum sIgA, GSSG, and GSH level in mice

Induction of gastritis in mice led to a significant ($P < 0.05$) decrease in the level of sIgA, GSSG, and GSH in mice serum compared to those in the control group (Figure 6). However, treatment of the mice with dimethyl derivative of ginkgolide-A at 0.25, 0.5 and 1 mg/kg doses significantly ($P < 0.05$) alleviated the gastritis mediated lowering of sIgA, GSSG, and GSH level in serum. Moreover, it was observed that gastritis mediated lowering of sIgA, GSSG, and GSH level in serum of mice was completely reversed on treatment with 1 mg/kg dimethyl derivative of ginkgolide-A.

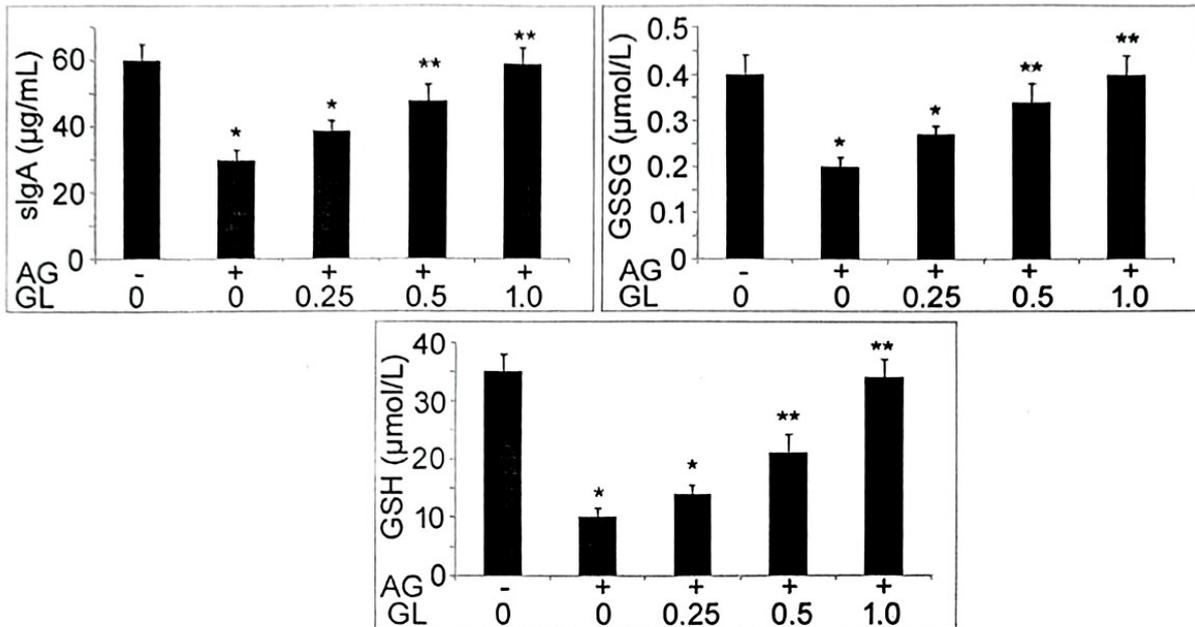


Figure 6: Effect of dimethyl derivative of ginkgolide-A(GL) on sIgA, GSSG, and GSH level in gastritis mice model. Gastritis was established in mice and then dimethyl derivative of ginkgolide-A was administered alternately for 3-months in physiological saline at 0.25, 0.5 and 1 mg/kg doses. The sIgA, GSSG, and GSH level in mice serum samples was detected using the ELISA assay. * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$ vs. control.

Dimethyl derivative of ginkgolide-A regulates Bcl-2 and Bax expression in mice model of gastritis

Gastritis induction caused a prominent increase in anti-apoptotic protein Bcl-2 expression in mice compared to the control group (Figure 7). Moreover, the expression of pro-apoptotic Bax was reduced in gastritis mice than those in the control group. However, dimethyl derivative of ginkgolide-A treatment (at 0.25, 0.5 and 1 mg/kg doses) of the mice significantly ($P < 0.05$) alleviated the gastritis induced increase in Bcl-2 expression in dose-based manner. Increase in Bcl-2 expression by gastritis in mice was completely prevented on treatment with 1 mg/kg dose of dimethyl derivative of ginkgolide-A. Dimethyl derivative of ginkgolide-A treatment (at 0.25, 0.5 and 1 mg/kg doses) of the mice effectively alleviated the gastritis mediated decrease in Bax expression in dose-based manner. Decrease in Bax expression by gastritis in mice was completely prevented on treatment with 1 mg/kg dose of dimethyl derivative of ginkgolide-A.

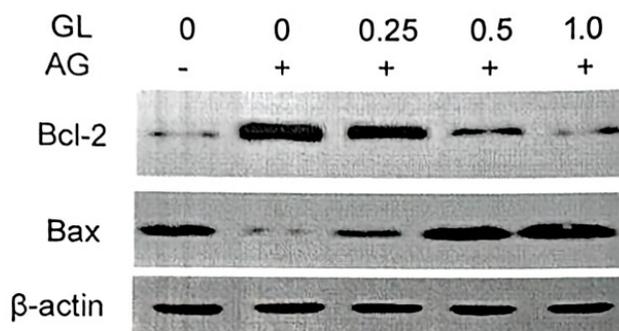


Figure 7: Effect of dimethyl derivative of ginkgolide-A (GL) on Bcl-2 and Bax expression in gastritis mice model. Gastritis was established in mice and then dimethyl derivative of ginkgolide-A was administered alternately for 3-months in physiological saline at 0.25, 0.5 and 1 mg/kg doses. The Bcl-2 and Bax expression in mice gastric tissues was detected using the western blotting assay.

It was observed from the Molecular docking studies that dimethyl derivative of dimethyl derivative of ginkgolide-A interacts with glutamine and glycine amino acids residues of prostaglandin E2 protein (3WFH) through conventional H-bonding with binding affinity of -8.6 kcal/mol at zero rmsd (Figure 8 and 9).

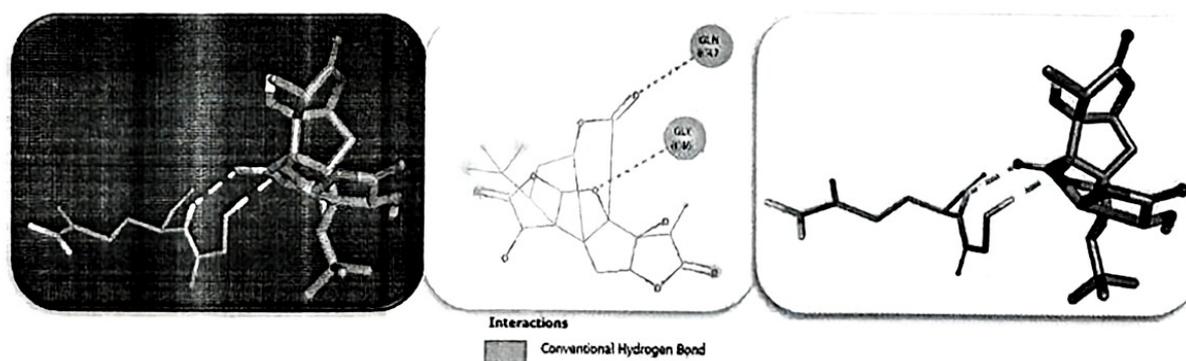


Figure 8: Molecular docking of dimethyl derivative of dimethyl derivative of ginkgolide-A (GL) with prostaglandin E2 protein (3WFH). The docking studies were performed using the AutoDock Vina and Discovery studio soft wares.

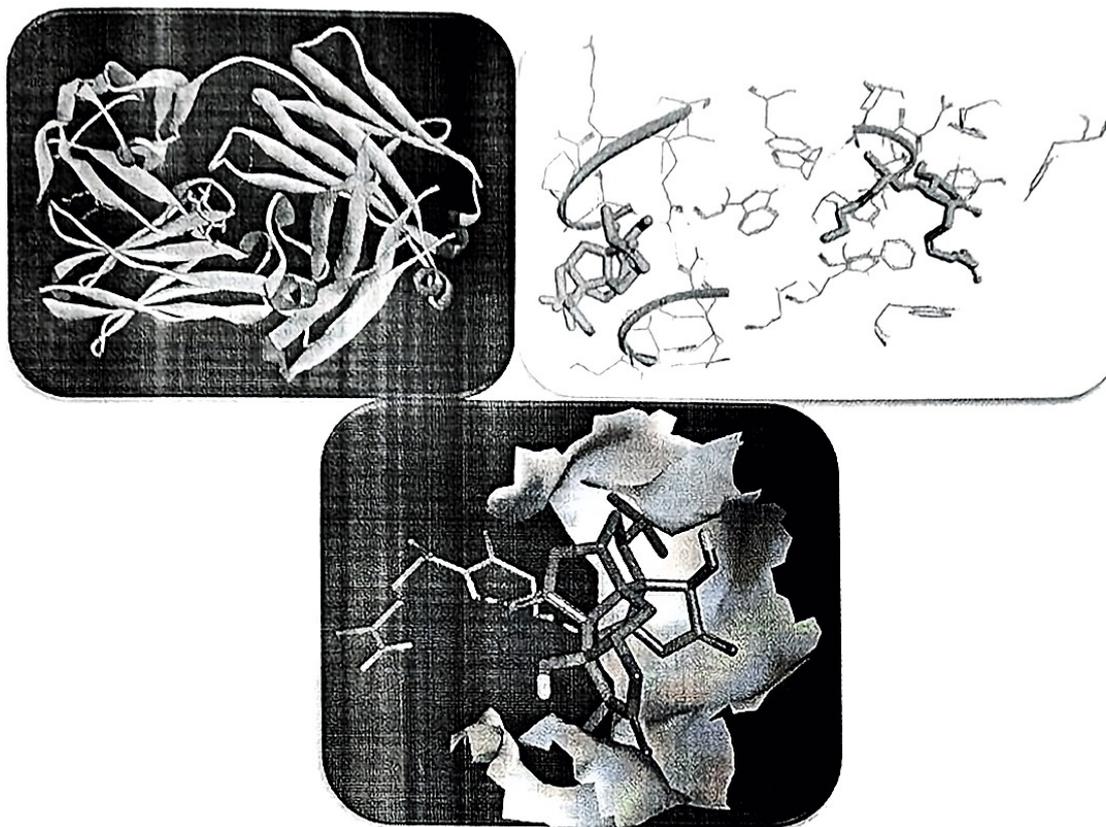


Figure 9: Interaction of lactone moiety of dimethyl derivative of dimethyl derivative of ginkgolide-A (GL) with prostaglandin E2 protein (3WFH). Glutamine and glycine amino acids residues of prostaglandin E2 protein (3WFH) interact through conventional H-bonding with BAE with binding affinity of -8.6 kcal/mol at zero rmsd.

Discussion

Chronic gastritis is worldwide a commonly diagnosed disease of the gastrointestinal tract and its incidence is increasing due to change in food habits ¹. There is not only increase in incidence but also the disease is getting more common in the younger people ⁴. The disease has severe effect on human health and it affects the quality of life very badly ^{16,17}. Presently there is no effective treatment available for chronic gastritis despite increase in scientific knowledge and development of medical facilities. Thus, clinicians and medicinal chemists need to put their efforts to discover effective treatment for chronic gastritis.

Currently gastritis is induced by the administration of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine to establish animal models for various studies¹⁸. Its administration acts on stomach epithelial cells to develop gastritis without influencing the secretion of enzymes¹⁸. Administration of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine leads to nitrate intake by the stomach cells improperly resulting in development of chronic gastritis^{18,13,14}. In the present study gastritis mice model was established to investigate therapeutic effect of dimethyl derivative of ginkgolide-A on various parameters of the disease. The preliminary findings showed that dimethyl derivative of ginkgolide-A treatment of the mice significantly ($P < 0.05$) alleviated the gastritis mediated lowering of body weight in dose-based manner. Moreover, dimethyl derivative of ginkgolide-A treatment significantly ($P < 0.05$) alleviated the gastritis promoted increase in inflammatory and pathological score in mice in dose-based manner. Gastritis induced increase in atrophy score in mice was also significantly ($P < 0.05$) alleviated by dimethyl derivative of ginkgolide-A treatment in dose-based manner. Thus, preliminary findings indicated that dimethyl derivative of ginkgolide-A inhibits gastritis induced pathological damage in mice and therefore needs to be investigated in detail as a protective agent.

Gastric antral-G cells produce gastrin which acts as the main nutrient and therefore plays a prominent role in growth of gastric mucosa¹⁵. It has been found to exhibit protective effect on gastric mucosa and prevent its damage under normal physiological conditions. Endocrine cells (D cells) produce somatostatin which inhibits damage to gastrointestinal tract by neutralizing many factors which have pathogenic effect¹⁶. It has been found that gastritis induction develops tissue atrophy, decreases G-cells and suppresses production of gastrin and somatostatin. Downregulation of gastrin and somatostatin promotes development of atrophic lesions in the mucosal glands of stomach. Motility and electrical activity of the gastrointestinal tract play an important role in digestion of food and emptying of the stomach. Motility and electrical activity of the gastrointestinal tract are mainly regulated by motilin^{15,19}. In the present study gastritis induction led to a significant lowering of gastrin and somatostatin level in serum samples of the mice. Moreover, induction of gastritis in mice significantly ($P < 0.05$) raised the level of motilin in serum. However, dimethyl derivative of ginkgolide-A treatment at 0.25, 0.5 and 1 mg/kg dose significantly ($P < 0.05$) alleviated the gastritis mediated lowering of gastrin and somatostatin level in mice serum in dose-based manner. Additionally, gastritis induced upregulation of serum motilin level in mice was effectively alleviated in dose-based manner on treatment with dimethyl

derivative of ginkgolide-A. Thus, dimethyl derivative of ginkgolide-A treatment regulated the production of gastrin, somatostatin motilin in gastritis mice serum samples.

It is reported that pro-inflammatory cytokines such as IL-1 β and IL-6 play a leading role in the development and progression of gastritis²⁰. Moreover, expression of PGE2, NOS, and ET has been found to be associated with the destruction of mucosal lining of the stomach. On the other hand, sIgA, GSSG, and GSH act as protective factors and inhibit damage to the stomach mucosa. In the present study gastritis induction led to a significant ($P<0.05$) rise in the level of IL-1 β and IL-6 in mice plasma. However, treatment with dimethyl derivative of ginkgolide-A at 0.25, 0.5 and 1 mg/kg dose significantly ($P<0.05$) alleviated the gastritis induced increase in IL-1 β and IL-6 level in mice serum in dose-based manner. Treatment with dimethyl derivative of ginkgolide-A also alleviated the gastritis induced increase in PGE2, NOS and ET level in mice serum in dose-based manner. Moreover, treatment of the mice with dimethyl derivative of ginkgolide-A significantly ($P<0.05$) alleviated the gastritis mediated lowering of sIgA, GSSG, and GSH level in serum. Thus, dimethyl derivative of ginkgolide-A exhibits anti-inflammatory effect in gastritis mice to prevent the oxidative damage of mucosa tissues. Gastritis induction caused a prominent increase in anti-apoptotic protein Bcl-2 expression in mice compared to the control group. Moreover, the expression of pro-apoptotic Bax was reduced in gastritis mice than those in the control group. However, dimethyl derivative of ginkgolide-A treatment (at 0.25, 0.5 and 1 mg/kg doses) of the mice significantly ($P<0.05$) alleviated the gastritis induced increase in Bcl-2 expression in dose-based manner. Increase in Bcl-2 expression by gastritis in mice was completely prevented on treatment with 1 mg/kg dose of dimethyl derivative of ginkgolide-A. Dimethyl derivative of ginkgolide-A treatment (at 0.25, 0.5 and 1 mg/kg doses) of the mice effectively alleviated the gastritis mediated decrease in Bax expression in dose-based manner.

Conclusions

In summary, the present study demonstrates that dimethyl derivative of ginkgolide-A inhibits gastritis induced pathological changes in mice by regulating the secretion of gastrointestinal hormones. Moreover, it targets the production of inflammatory factors, downregulates mucosa destroying molecules and promotes level of various mucosa protecting factors. Therefore, dimethyl derivative of ginkgolide-A has protective role against gastritis in mice model and can be developed as a therapeutic agent.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

References

1. de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, *et al.* (2008) *Gastroenterology* **134**: 945–52.
2. Park YH, Kim N (2015) *J Cancer Prev* **20**: 25–40.
3. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P (2005) *Cancer J Clin* **55**: 74–108.
4. Adamu MA, Weck MN, Rothenbacher D, Brenner H (2011) *Int J Cancer* **128**: 1652–58.
5. Giannakis M, Chen SL, Karam SM, *et al.* (2008) *Proc Natl Acad Sci USA* **105**: 4358–63.
6. Pellicano R, Ribaldone DG, Fagoonee S, *et al.* (2016) *Panminerva Med* **58**: 304–17.
7. Gao X, Yuan J, Li H, Ren S (2007) *J Tradit Chin Med* **27**: 87–91
8. den Hollander WJ, Kuipers EJ (2012) *Expert Opin Pharmacother* **13**: 2625–36
9. Sakabe N, Takada S, Okabe K (1967) *Chemical Communications (London)*. **6**: 259–61.
10. Zhao Q, Gao C, Cui Z (2015) *International Immunopharmacology* **25(2)**: 242–8.
11. Li Y, Wu Y, Yao X, Hao F, Yu C, Bao Y, Wu Y, Song Z, Sun Y, Zheng L, Wang G (2017) *International Journal of Molecular Sciences* **18(4)**: 794.
12. Ye N, Wang H, Hong J, Zhang T, Lin C, Meng C (2016) *Biomolecules & therapeutics* **24(1)**: 40.
13. Zhaocheng J, Jinfeng L, Luchang Y, Yequan S, Feng L, Kai W (2016) *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences* **71(10)**: 588–91.
14. Zhu X, Liu S, Zhou J, *et al.* (2013) *Drug Res (Stuttg)* **63**: 597–602.
15. Zhang J, Huang K, Zhong G, *et al.* (2016) *Evid Based Complement Alternat Med* **2016**: 9404629.
16. Zhang L, Liu Y, You P, Feng G (2018) *Scand J Gastroenterol* **53**: 843–48.
17. Sun Y, Wang S, Qi M, *et al.* (2018) *Psychol Health Med* **23**: 797–803.
18. Luo Y, Liang M, Yao W, *et al.* (2018) *Life Sci* **193**: 93–103.
19. Kubo Y, Matsui H, Ninomiya T, *et al.* (2001) *Int J Mol Med* **7**: 381–84.
20. Chen J, Wang W, Zhang T, *et al.* (2012) *PLoS One* **7**: e47563

