

课题编号：2020YFA0710802

密 级：公开

国家重点研发计划 课题任务书

课题名称：	器官纤维化发生发展及工程化细胞逆转机制研究
所属项目：	工程化细胞逆转重要器官纤维化的分子机制和临床转化研究
所属专项：	变革性技术关键科学问题
项目牵头承担单位：	南京大学
课题承担单位：	南开大学
课题负责人：	杨军
执行期限：	2020 年 12 月 至 2025 年 11 月

中华人民共和国科学技术部制

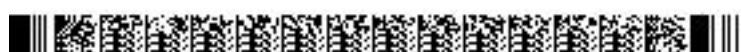
2020 年 12 月 04 日

0003YF 2020YFA0710802 2020-12-04 16:57:09



填写说明

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

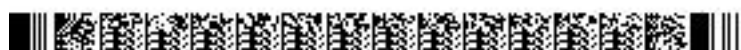


课题基本信息表

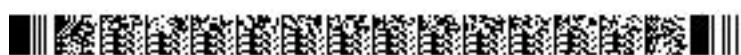
课题名称		器官纤维化发生发展及工程化细胞逆转机制研究				
课题编号		2020YFA0710802				
所属项目		工程化细胞逆转重要器官纤维化的分子机制和临床转化研究				
所属专项		变革性技术关键科学问题				
密级		☒ 公开 ☐ 秘密 ☐ 机密		单位总数	3	
课题类型		☐ 基础前沿 ☒ 重大共性关键技术 ☐ 应用示范研究 ☐ 其他				
课题活动类型		☒ 基础前沿 ☐ 应用研究 ☐ 试验发展				
课题研究 所属学科		生物学 细胞生物学				
课题成果应 用的主要国 民经济行业		卫生和社会工作 卫生 医院 综合医院				
课题的社会 经济目标		卫生事业发展 诊断与治疗				
经费预算		总需求 453.00 万元，其中中央财政专项资金需求 453.00 万元				
课题周期节点		起始时间	2020 年 12 月	结束时间	2025 年 11 月	
		实施周期	共 60 个月	预计中期时间点	2022 年 08 月	
课题 承担 单位	单位名称	南开大学			单位性质	大专院校
	单位所在地	天津市 天津市 津南区			组织机构代码	121000004013593721
	通信地址	天津市津南区海河教育园同砚路38 号			邮政编码	300350
	银行账号	120066032010149600156			法定代表人 姓名	曹雪涛
	单位开户 名称	南开大学				
	开户银行 (全称)	301110000166 交通银行天津南开大学支行				



课题负责人	姓 名	杨军	性 别	☐ 男 ☒ 女	出生日期	1968-06-21
	证件类型	身份证	证件号码			
	所在单位	南开大学				
	最高学位	☒ 博士 ☐ 硕士 ☐ 学士 ☐ 其他				
	职 称	☒ 正高级 ☐ 副高级 ☐ 中级 ☐ 初级 ☐ 其他			职务	无
	电子邮箱	yangjun106@nankai.edu.cn		移动电话	13802008496	
课题联系人	姓 名	刘雅婷	电子邮箱	liuyating@nankai.edu.cn		
	固定电话	022-85358126	移动电话			
	证件类型	身份证	证件号码			
课题财务负责人	姓 名	张红星	电子邮箱	zhanghx@nankai.edu.cn		
	固定电话	022-23500073	移动电话			
	证件类型	身份证	证件号码			
其他参与单位	序号	单位名称		单位性质	组织机构代码	
	1	中国科学院深圳先进技术研究院		事业型研究单位	121000007178261921	
	2	上海科技大学		大专院校	123100000550588599	
课题参加人数	<u>30</u> 人。其中：		高级职称 <u>6</u> 人，中级职称 <u>6</u> 人，初级职称 <u>4</u> 人，其他 <u>14</u> 人；			
			博士学位 <u>10</u> 人，硕士学位 <u>10</u> 人，学士学位 <u>10</u> 人，其他 <u>0</u> 人。			
课题简介 (限 500 字以内)	当前对重要器官纤维化发生发展及逆转器官纤维化分子机制的认知不足,严重限制了器官纤维化变革性治疗技术的研发。基于我们前期在组织医学免疫学、组织工程学及细胞生物学领域的研究基础,本课题拟紧密围绕“重要器官纤维化演变特征和探索工程化细胞发挥逆转器官纤维化作用”这一重要科学问题,首先构建小动物纤维化模型和人纤维化组织模型,通过单细胞测序等组学手段,解析器官纤维化发生前及发生后不同阶段的组织微环境特性,揭示肝、肾、肺纤维化发生发展的关键细胞亚群及调控因素的相互作用及变化规律;进一步综合利用基因编辑和生物活性材料等现代生物工程技术,研发人 MSC/HSC/iPSC 衍生的肝、肾、肺纤维化类器官芯片系统,综合采用基因组学、蛋白组学、代谢组学、组织化学、分子生物学、生物信息学等多组学联合分析方法,阐明工程化细胞与肝、肾、肺					



	纤维化组织/细胞间的相互作用，及其对肝、肾、肺纤维化组织的免疫应答及转分化等系列分子和细胞级联事件的影响要素与规律，揭示工程化细胞逆转肝、肾、肺纤维化的共性及其组织特异性关键调控因素与分子机制，为工程化细胞逆转肝、肾、肺纤维化的医学转化提供重要的理论和实践依据。
--	---



一、目标及考核指标、评测方式/方法

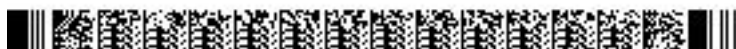
请填写下表。

课题目标、成果与考核指标表

课题目标 ¹	成果名称	成果类型	考核指标 ²				考核方式 (方法)及 评价手段 ⁴
			指标名称	立项时已有 指标值/状态	中期指标值/ 状态 ³	完成时指标值/状态	
当前对重要器官纤维化发生发展及逆转器官纤维化分子机制的认知不足，严重限制了器官纤维化变革性治疗技术的研发。本课题拟紧密围绕“重要器官纤维化演变特征和探索工程化细胞发挥逆转器官纤维化作用”这一重要科学问题，构建小动物纤维化模型和人纤维化组织模型，通过单细胞测序等组学手段，解析器官纤	1：阐明纤维化的发生发展机制	■新理论 ■新原理 □新产品 □新技术 □新方法 □关键部件 ■数据库 □软件 □应用解决方案 □实验装置/系统 □临床指南/规范 □工程工艺 □标准 ■论文 ■发明专利 □其他	指标 1.1： 获得组织纤维化进程的 细胞信息	已获得 8-10 例测序结果	肝、肾、肺纤维化组的单 细胞测序及验证（不同进 程各 2 例，共 18 例）	肝、肾、肺纤维化 组的单细胞测序及 验证（不同进程各 3-5 例，共 27-35 例）	发表SCI高 水平论文 3-5 篇
			指标 1.2： 获得组织纤维化进程的 微环境信息	已获得 8-10 例组学分析 结果	肝、肾、肺纤维化组的多 组学分析，包 括蛋白质组 学、分泌体组 学、代谢组学等（不同进程 各 2 例，共 18 例）	肝、肾、肺纤维化 组的多组学分析， 包括蛋白质组学、 分泌体组学、代谢 组学等（不同进程 各 3-5 例，共 27-35 例）	发表SCI高 水平论文 3-5 篇；申 请中国发 明专利 1 项。



维化发生前及发生后不同阶段的组织微环境特性，揭示肝、肾、肺纤维化发生发展的关键细胞亚群及调控因素的相互作用及变化规律；综合利用基因编辑和生物活性材料等现代生物工程技术，研发人干细胞衍生的肝、肾、肺纤维化类器官芯片系统；综合采用基因组学、蛋白质组学、代谢组学、组织化学、分子生物学、生物信息学等多组学联合分析方法，阐明工程化细胞与肝、肾、肺纤维	2：建立纤维化类器官模型	☒新理论 ☒新原理 ☐新产品 ☒新技术 ☒新方法 ☐关键部件 ☐数据库 ☐软件 ☐应用解决方案 ☒实验装置/系统 ☐临床指南/规范 ☐工程工艺 ☐标准 ☒论文 ☒发明专利 ☐其他	指标 2.1： 建立肝、肾、肺的纤维化类器官模型	已建立由多能干细胞分化成的肝类器官模型	由多能干细胞分化成的肝、肾、肺类器官纤维化模型的建立及鉴定	建立人肝、肾、肺纤维化类器官，其组织结构与功能表达与在体组织相似度不低于 40%；明确类器官仿生构建技术及分子调控机制	发表SCI高水平论文 3-4 篇；申报中国发明专利 3 项，PCT 日本专利 1 项。
			指标 2.2： 建立类器官芯片 3D 灌注培养在线监测系统	具有成功建立可视化心肌类器官芯片系统的基础	优化类器官芯片灌注培养系统的多组件参数，明确系统功能调控要素	建立工程化细胞与纤维化类器官共培养芯片灌注培养-在线高通量检测系统；以现有金标准检测技术对照，可用于工程化细胞安全性、有效性的体外评价	发表SCI高水平论文 2-3 篇；申报中国发明专利 1 项，

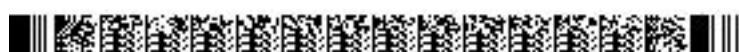


化组织/细胞间的相互作用，及其对肝、肾、肺纤维化组织的免疫应答及转分化等系列分子和细胞级联事件的影响要素与规律，揭示工程化细胞逆转肝、肾、肺纤维化的共性及其组织特异性关键调控因素与分子机制。为工程化细胞逆转肝、肾、肺纤维化的医学转化提供重要的理论和实践依据。	3：工程化细胞逆转器官纤维化的机制	■新理论 ■新原理 □新产品 ■新技术 ■新方法 □关键部件 □数据库 □软件 □应用解决方案 □实验装置/系统 □临床指南/规范 □工程工艺 □标准 ■论文 ■发明专利 □其他	指标 3.1：揭示工程化细胞对微环境、微环境组织/细胞、工程化细胞和免疫细胞表型和逆转纤维化功能的影响及调控机制	已初步建立肝、肺纤维化的小鼠及细胞共培养模型	揭示工程化细胞、纤维化器官及免疫细胞群体及单细胞水平的变化特征	解析工程化细胞与纤维化免疫及细胞微环境的相互作用及逆转纤维化的分子机制	发表SCI高水平论文3-4篇；申报中国发明专利2项。
科技报告考核指标	序号	报告类型 ⁵	数量	提交时间		公开类别及时限 ⁶	
	1	2021 年度总结报告	1	2021 年 11 月		延期公开	
	2	中期总结报告	1	2022 年 08 月		延期公开	
	3	2021-2022 年度总结报告	1	2022 年 11 月		延期公开	
	4	2022-2023 年度总结报告	1	2023 年 11 月		延期公开	
	5	2023-2024 年度总结报告	1	2024 年 11 月		延期公开	
	6	结题验收报告	1	2025 年 11 月		延期公开	
其他目标与考核指标							



备注：

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



二、课题研究内容、研究方法及技术路线

（一）课题的主要研究内容

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

1. 关键科学问题：

（1）肝、肾、肺纤维化发生发展的机制

通过单细胞测序及多组学手段，解析器官纤维化发生发展不同阶段的组织微环境特性，揭示肝、肾、肺纤维化发生发展的关键调控细胞亚群及其分子调控机制，为工程化细胞逆转肝、肾、肺纤维化的医学转化提供理论基础。

（2）工程化细胞逆转肝、肾、肺纤维化的关键调控因素和分子机制

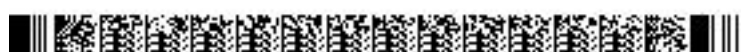
阐明工程化细胞与肝、肾、肺纤维化组织/细胞间的相互作用，及其对纤维化组织的免疫应答及转分化等分子和细胞级联事件的影响要素与规律，揭示工程化细胞逆转肝、肾、肺纤维化的共性以及组织特异性的关键调控因素和分子机制，为工程化细胞逆转肝、肾、肺纤维化的医学转化提供重要的理论和实践依据。

2. 关键技术问题：器官纤维化微环境及工程化细胞与纤维化类器官互作评价技术

- （1）构建小动物模型，结合对人纤维化组织的研究，确立基于高通量组学技术，筛选/鉴定纤维化发生发展进程中组织结构、组成、差异细胞群体及基因/蛋白表达等，并建立评价系统；
- （2）开发以干细胞及现代生物工程技术为基础的人纤维化类器官模型构建技术；
- （3）优化工程化细胞与人纤维化类器官共培养工艺，研发可视化类器官芯片动态培养及实时在线检测平台技术。

3. 主要研究内容：

- （1）结合纤维化动物模型和人纤维化肝、肾、肺组织，筛选、鉴定纤维化发生发展进程中组织结构与细胞组成的变化特性与发挥关键调控作用的细胞亚群/分子及其变化特征，揭示纤维化发生发展机制；
- （2）构建人源化小鼠的肝、肾、肺纤维化动物模型、人干细胞衍生的肝、肾、肺纤维化类器官，研发可体外稳定培养的纤维化组织/类器官细胞模型；
- （3）基于微流控等在线高通量检测技术，发展肝、肾、肺纤维化类器官组织芯片系统；
- （4）构建工程化细胞与纤维化组织/类器官组织芯片动态循环共培养系统，研究工程化细



胞与纤维化组织/类器官的相互作用及其对纤维化关键调控细胞和免疫分子的影响，阐明工程化细胞对纤维化器官的免疫调控、再生修复的共性及特异性核心通路与分子机制。

（二）课题采取的研究方法

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

1. 研究肝、肾、肺纤维化发生发展机制

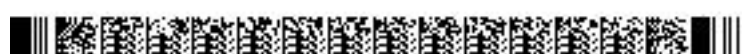
用纤维化小鼠模型、人纤维化组织，综合 CRISPR/Cas9 文库筛选技术、单细胞测序、代谢组学及免疫组化等技术，高通量筛选纤维化进程中组织特异性结构、组成、差异细胞群体与分子；用基因敲除、敲入、突变等基因修饰小鼠构建免疫系统人源化小鼠纤维化模型和细胞共培养模型，通过基因组学、蛋白组学、代谢组学等技术，研究纤维化进程中相关基因、蛋白、细胞亚群、组织结构等的改变，阐明肝、肾、肺纤维化发生发展机制，为纤维化类器官构建提供组织特异性微环境物理、化学、生物分子网络时空信息。

2. 构建人源肝、肾、肺纤维化类器官

研制仿生肝、肾、肺纤维化组织细胞外基质理化特性的支架材料，结合基因测序、代谢组及蛋白组学等技术，研究生物材料所承载的生物、化学、物理信号对人干细胞增殖与分化的影响，优选类器官支架材料；采用悬滴/微流控技术，结合基因编辑、细胞因子/小分子化合物及力学信号诱导技术，制备人干细胞、生物材料复合的多细胞聚集体，研究聚集体内微环境的调控要素，探索仿生调控干细胞定向分化、自组装构建肝、肾、肺正常/纤维化组织类器官；采用生化、细胞、组织学及联合多组学检测技术，对比人组织相应参数，确证所构建纤维化类器官具有仿生纤维化器官的组织结构及病理指标，确立正常/纤维化类器官规模化构建技术。

3. 构建人类器官芯片及实时在线检测系统

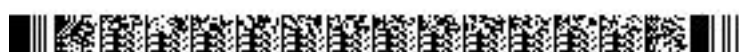
结合柔性结构色基底和微流控组装系列类器官及其与工程化细胞共培养芯片；进一步优化芯片结构、灌流液组成及流速等工艺参数，建立类器官芯片灌注培养系统；分析类器官的合成及代谢等指标的多元检测特性，结合核酸/蛋白原位杂交、光/电/磁等传感器检测系统，研发类器官灌注培养-实时在线高通量检测平台；调控灌流液中的药物、细胞因子等，经时采集芯片系统内的细胞及灌流液，结合 ELISA、qRT-PCR、Western Blot、



蛋白、基因、代谢组学等高通量组学技术，系统评价纤维化类器官芯片系统的病/生理功能及药效评价功能。

4. 研究工程化细胞逆转纤维化的机制

利用工程化细胞治疗免疫系统人源化小鼠及纤维化类器官芯片-在线检测系统，综合单细胞测序、蛋白及代谢组学等多组学协同关联分析，经时鉴定工程化细胞逆转纤维化的关键细胞及分子，系统研究工程化细胞逆转纤维化过程中抗炎、免疫调控、组织修复、逆转纤维化等系列分子与细胞级联事件的影响因素及其变化规律，绘制工程化细胞在体内与纤维化组织的相互作用时空图谱，揭示工程化细胞逆转肝、肾、肺纤维化的分子机制。



三、主要创新点

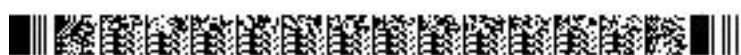
围绕基础前沿、共性关键技术或应用示范等层面，简述课题的主要创新点。具体内容应包括该项创新的基本形态及其前沿性、时效性等，并说明是否具备方法、理论和知识产权特征。每项创新点的描述限 500 字以内。

1、创新点 1：建立可视纤维化类器官芯片及其高通量实时监测平台

目前工程化细胞体内移植疗效评价多采用鼠等小动物，其临床转化意义有限。利用猪、猴等大动物进行体内功能验证的研究较少，且受技术等条件限制未能开展大规模研究。为了有效地推动工程化细胞的临床应用转化，研发人源组织模型替代动物实验，建立实现体外在人组织及分子水平研究工程化细胞的安全性、有效性等平台技术，已成为当前生物工程技术领域的前沿性研究热点。本课题拟基于课题组的前期工作基础，综合利用生物活性材料、干细胞诱导分化、小分子药物诱导等新技术，结合微流控、微制造等先进技术，仿生构建人源化小鼠、精准切割组织切片及人干细胞源肝、肾、肺纤维化类器官；结合柔性结构色基底和微流控系统组装细胞聚集体及类器官，以构建可视类器官芯片，发展实时在线高通量类器官组织芯片检测技术平台，并用于解析工程化细胞逆转器官纤维化的安全性及有效性的体外研究，为促进工程化细胞逆转肝、肾、肺纤维化的临床转化提供创新性技术。

2、创新点 2：利用类器官芯片及多组学功能协同关联分析，揭示工程化细胞与肝、肾、肺纤维化组织的相互作用及逆转纤维化的分子机制

当前，MSC、HSC 等细胞在逆转器官纤维化方面展现出一定疗效，但发挥作用的机理不明，个体性差异显著，疗效有待提高。因而，阐明工程化细胞发挥器官纤维化逆转作用的机制，并制定临床精准治疗方案，以进一步提高器官纤维化逆转的疗效，是该领域亟待开展的工作。目前工程化细胞移植疗效评估多采用基因组测序、质谱等方法检测移植后移植物或宿主基因、蛋白等变化情况，本课题组在此基础上创新性地提出：仿生构建并利用体外人源细胞的类器官组织芯片系统，结合生物信息学将基因组学、蛋白组学、代谢组学、组织化学等多组学进行功能协同关联分析，研究并阐明肝、肾、肺纤维化发生发展的规律、纤维化类器官的构建规律及工程化细胞与纤维化类器官组织的相互作用规律；揭示工程化细胞逆转肝、肾、肺纤维化的免疫调控、促组织修复的分子机制，为工程化细胞逆转肝、肾、肺纤维化临床转化提供理论依据与大数据支撑。具有技术和理论创新。

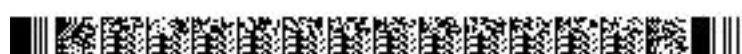


四、预期经济社会效益

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

通过本课题研究将阐明肝、肾、肺纤维化发生发展进程中组织微环境特征及其变化规律、构建人源细胞的肝、肾、肺正常/纤维化类器官及其可视类器官芯片、建立类器官芯片在线高通量监测技术平台、揭示工程化细胞逆转肝、肾、肺纤维化的分子机制，为工程化细胞逆转纤维化临床转化提供体外精准评价技术和理论基础，对有效提高工程化细胞逆转纤维化医学转化研究效率、推进研究成果的临床应用，具有显著的社会和经济效益。

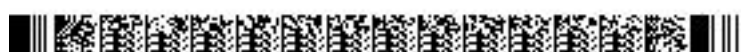
本课题创新性地构建基于人源细胞的纤维化类器官芯片系统，并与多组学功能协同关联分析，揭示肝、肾、肺纤维化及工程化细胞逆转纤维化的免疫调控、促组织修复等分子机制，在国际上处于领先水平。研究过程中将发表一系列高影响因子 SCI 论文(15 篇)，申请相关发明专利（中国发明专利 7 件，PCT 专利 1 件），培养学科带头人（1-2 人），培养硕博研究生（10 名以上），将极大地提升我国在国际组织工程和工程化细胞转化医学基础研究领域的学术地位。



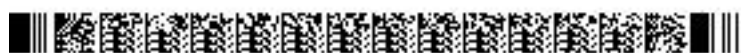
五、课题年度计划

按每 6 个月制定形成课题的计划进度，应将课题的考核指标分解落实到年度计划中。

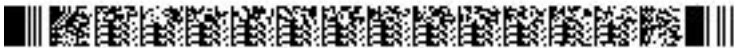
年度	任务	考核指标	成果形式
2020 年 12 月 2021 年 5 月	1. 设计、制备纤维化组织特异性类器官支架，研究其与细胞的相互作用； 2. 基于干细胞基因编辑技术，构建肝、肾、肺类器官模型； 3. 构建器官纤维化小鼠模型。	1. 明确纤维化组织特异性类器官支架材料学理化特性、生物活性及其调控要素； 2. 类器官细胞亚型的免疫染色及多组学分析，确证其再现对应组织/器官的主要细胞类型，建立标准构建技术及流程； 3. 建立器官纤维化小鼠模型构架技术。	发表 SCI 论文 1 篇。
2021 年 6 月 2021 年 11 月	1. 系统表征并优化纤维化组织特异性类器官支架性能及其对干细胞粘附、增殖、分化及组织化等细胞命运的影响； 2. 基于干细胞基因编辑、生物材料技术，构建肝、肾、肺类器官血管化复合模型； 3. 完善小鼠纤维化模型构建技术。	1. 建立纤维化组织特异性类器官支架材料的制备工艺，阐明其对纤维化类器官构建的影响及调控规律； 2. 类器官细胞类型及血管细胞的免疫染色、单细胞测序、免疫染色及表达谱验证，确立血管化复合类器官的构建技术； 3. 建立器官纤维化小鼠模型。	血管化复合类器官；器官纤维化小鼠模型；发表 SCI 论文 1 篇；申报专利 1 项。
2021 年 12 月 2022 年 5 月	1. 构建肝、肾、肺纤维化类器官模型； 2. 在类器官及小鼠模型中，初步解析器官纤维化发生发展进程中起关键调控作用的细胞亚群/分子及其变化特征； 3. 在类器官及小鼠模型中，初步解析器官纤维化发生发展得微环境特征； 4. 探索纤维化类器官与工程化细胞（源自课题 1）的共培养：研究静态共培养条件对类器官、工程化细胞的影响。	1. 建立基于纤维化组织特异性类器官支架的纤维化类器官构建技术； 2. 建立基于药物及小分子的纤维化类器官的培养技术； 3. 建立基于基因编辑干细胞的纤维化类器官的培养技术； 4. 以单细胞测序等方式，初步明确器官纤维化过程中起关键作用的细胞亚群/分子及其变化特征（反馈课题 1、3 和 4）； 5. 以蛋白组学分析小动物纤维化模型，初步描绘器官纤维化的微环境特征（反馈课题 1，3 和 4）； 6. 明确类器官与工程化细胞共培养基本（细胞比例、培养基组成等）对类器官、工程化细胞的活性、结构、功能的影响（反馈课题 1）。	纤维化类器官；发表 SCI 论文 1 篇；申报专利 1 项。
2022 年 6 月 	1. 完善肝、肾、肺类器官纤维化模型；	1. 进一步综合利用单细胞测序和免疫组化、scRNA-seq 技术，在单细胞基因、蛋白表达水平明确纤维化类器	发表 SCI 论文 1-2 篇；



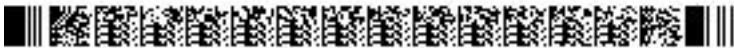
2022 年 11 月	- 在类器官及小鼠模型中，进一步解析器官纤维化发生发展进程中起关键调控作用的细胞亚群/分子及其变化特征。 - 在类器官及小鼠模型中，进一步解析器官纤维化发生发展进程中的微环境特性。 - 研究静态共培养条件对类器官、工程化细胞（源自课题 1）及其相互作用的影响。	官中细胞亚型及表达谱，阐明类器官纤维化过程中细胞层面的变化； - 进一步结合分泌组学、外泌体组学等多组学分析，明确器官纤维化发生发展过程中的微环境特性，阐明纤维化发生发展机制（反馈课题 1, 3 和 4）； - 明确类器官与工程化细胞共培养条件对类器官和工程化细胞功能表达、迁移生物学行为的影响规律（反馈课题 1）。	申报专利 1 项。
2022 年 12 月 2023 年 5 月	- 设计基于微流控技术的类器官芯片结构及系统组成； - 在类器官模型中，验证器官纤维化发生发展进程中起关键调控作用的因子及细胞亚群，明确其与纤维化发生发展的因果关系； - 使用小鼠模型，探讨工程化细胞（源自课题 1）在纤维化进程中可发挥作用的關鍵节点和作用机理。	- 阐明芯片结构及灌流培养系统物理化学微环境要素调控规律； - 以基因编辑、敲低、过表达等方式探究器官纤维化过程中起关键作用的因子及其机制（反馈课题 1, 3 和 4）； - 初步明确工程化细胞在小鼠模型中逆转纤维化效应的关键作用节点及机理（反馈课题 1, 3 和 4）。	发表 SCI 论文 2 篇，申报专利 2 项。
2023 年 6 月 2023 年 11 月	- 优化微流控芯片系统，研究芯片结构、微流控系统参数对类器官结构与功能表达的影响； - 构建纤维化类器官与工程化细胞（源自课题 1）的非接触式动态共培养模型，探索工程化细胞逆转纤维化的关键因子及作用机制。 - 在小鼠模型中，研究工程化细胞（源自课题 1）与纤维化组织的相互作用及其对介导器官纤维化的关键调控细胞和免疫分子的影响。	- 明确可控系统组件参数对类器官生物学特性的影响规律，建立微流控类器官组织芯片 3D 灌流培养系统； - 建立系列工程化细胞与肝、肾、肺纤维化类器官非接触式动态共培养组织芯片系统； - 基于工程化细胞与类器官非接触式共培养系统，以多组学分析（分泌组学、外泌体组学等），初步解析工程化细胞逆转肝、肾、肺类器官纤维化的关键液性因子（反馈课题 1, 3 和 4）； - 以基因编辑、敲低、过表达等方式，明确工程化细胞逆转纤维化的关键液性因子的调控机制（反馈课题 1, 3 和 4）。 - 结合单细胞测序及多组学研究，初步揭示小鼠模型中工程化细胞通过与纤维化组织相互作用以及逆转纤维	类器官芯片灌注培养系统；发表 SCI 论文 2 篇，申报专利 2 项，PCT 专利 1 件。



		化的作用机制（反馈课题 1, 3 和 4）。	
2023 年 12 月 2024 年 5 月	1. 研发基于材料结构色的可视化类器官芯片，筛选高通量检测组件优化实时在线检测组件、构建可视化在线高通量检测系统； 2. 设机构化组织芯片结构，研发纤维化类器官与工程化细胞（源自课题 1）的接触式动态共培养模型； 3. 探索工程化细胞（源自课题 1）逆转纤维化的细胞间相互作用及关键调控要素。 4. 建立免疫系统人源化小鼠纤维化模型，进行工程化细胞（源自课题 1）植入研究。	1. 建立可视化类器官芯片实时在线检测系统； 2. 建立系列工程化细胞与纤维化类器官接触式共培养组织芯片系统； 3. 基于接触式动态共培养模型，以多组学分析结合基因编辑、敲低、过表达等手段，明确工程化细胞逆转肝、肾、肺类器官纤维化的细胞间相互作用的调控机制（反馈课题 1, 3 和 4）； 4. 初步建立免疫系统人源化小鼠纤维化模型，及建立工程化细胞植入治疗的方法。	可视化类器官芯片在线检测系统； 发表 SCI 论文 2 篇
2024 年 6 月 2024 年 11 月	1. 评价并完善纤维化类器官/工程化细胞（源自课题 1）共培养的可视化芯片-在线高通量检测系统； 2. 在小鼠模型、免疫系统人源化的小鼠模型中，探索工程化细胞（源自课题 1）在不同纤维化微环境中与免疫细胞相互作用机制； 3. 以小动物模型及人纤维化组织为对照，开展利用可视化纤维化类器官与工程细胞共培养在线高通量检测平台，研究工程化细胞（源自课题 1）逆转纤维化进程中相关级联关键细胞、蛋白及基因变化。	1. 建立系列纤维化类器官/工程化细胞共培养的可视化芯片-在线高通量检测系统 2. 在小鼠模型、免疫系统人源化的小鼠模型中，以单细胞测序等方式，明确工程化细胞通过与微环境中免疫细胞相互作用逆转纤维化的作用机制（反馈课题 1, 3 和 4）； 3. 建立可视化类器官芯片在线高通量检测平台用于评价工程化细胞逆转纤维化功能的评价体系。	工程化细胞与类器官共培养芯片在线检测系统； 发表 SCI 论文 2 篇
2024 年 12 月 2025 年 5 月	1. 利用类器官芯片在线高通量检测系统、小鼠模型、免疫系统人源化的小鼠模型及多组学解析，全面研究工程化细胞（源自课题 1）对纤维化器官进行免疫调控、再生修复的共性核心通路及组织、纤维化分期特异性调控的分子机制。	1. 综合基于类器官芯片、小鼠模型、免疫系统人源化的小鼠模型的系统研究，阐明工程化细胞发挥逆转纤维化效应的共性通路，并揭示其时空特异性调控的分子机制（反馈课题 1, 3 和 4）。	发表 SCI 论文 2 篇



2025 年 6 月 — 2025 年 11 月	系统性分析纤维化类器官构建、类器官芯片及实时在线检测系统、工程化细胞逆转纤维化研究结果，完善并总结研究成果，撰写技术报告	完成课题总结报告	课题结题报告； 发表 SCI 论文 2 篇
--------------------------------------	--	----------	--------------------------



六、课题组织实施机制及保障措施

1、课题的内部组织管理方式、协调机制等，限 500 字以内。

本课题由南开大学牵头，中国科学院深圳先进技术研究院和上海科技大学共同承担。严格执行国家和科技部的相关政策和法规，做到专款专用。课题实施严格执行承担单位法人责任制。责任单位与合作单位签署合作协议，实行子课题负责人负责制。课题负责人负责课题总体研究方案的设计、研究任务分配、实施进展推进及总体协调，子课题负责人负责各合作单位所承担子课题研究内容的组织实施与进展总结，并及时互通信息及研究进展，实现技术联合和资料、成果共享。

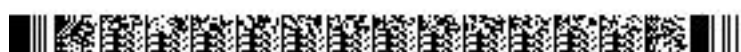
为确保课题的顺利实施，课题组设专职秘书 1 人，协助课题负责人进行课题的总体统筹协调与日常管理，并负责与合作单位的联系、课题实施及总结相关材料的汇总整理、归档等，定期召开课题秘书组视频会议，及时总结通报各课题任务完成、成果产出情况及实施过程中出现的各类问题，定期组织课题研究进展推进会。

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

本课题承担单位均为高等院校、研究所，拥有承担国家重点研发专项、863、973 等国家重大科研任务的丰富经验。课题实施严格遵守“国家重点研发计划管理办法”、“国家重点研发计划资金管理办法”等相关管理规定。

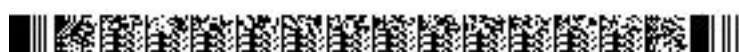
本课题依托药物化学生物学国家重点实验室、生物活性材料教育部重点实验室、中科院国家蛋白质科学中心、中国科学院定量工程生物学重点实验室，在医学免疫学、生物活性材料、干细胞生物学领域取得了系列国际一流的原创性成果，已具备拟开展工作相关的实验经验、实验空间及设备，为本课题的开展提供技术保障和大型仪器设备等支撑。

课题骨干已取得系列创新性理论与技术基础：具备肝脏及肺脏疾病（损伤、修复、纤维化、肿瘤）等小鼠模型的建立经验，并在相关疾病的发病机制研究、靶向治疗等领域取得了一系列进展；具有多组分组织诱导性组织工程支架的研发基础，并在生物材料调控血管化肝类器官构建领域取得了系列成果；制备了外周血生成的人诱导多能干细胞，并熟练掌握各种基因敲低、敲除、过表达等操作。相关研究成果已发表在 Nature、Science、Nature Cell Biology、J Immunol、Biomaterials 等相关领域著名杂志上。研究过程中形成了一支多学科交叉的转化医学研究团队。



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

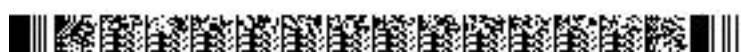
课题 2 的主要任务是构建免疫系统人源化小鼠纤维化模型和基于人干细胞的肝、肾、肺纤维化类器官模型，创建纤维化相关器官芯片-实时在线检测系统，阐明器官纤维化发生发展及细胞逆转纤维化的分子机制。课题 2 是本项目的理论支撑。课题 2 不仅为课题 1 的工程化细胞设计与功能提高提供理论依据与指导，而且实现体外工程化细胞初筛，为课题 3 临床前研究与课题 4 临床研究提供优选的工程化细胞，并为课题 3、4 的实验设计提供理论基础。同时，课题 3、4 的工程化细胞安全性及有效性研究也将为完善课题 2 的机制研究提供相关信息及实验指导。



七、知识产权对策、成果管理及合作权益分配

限 500 字以内。

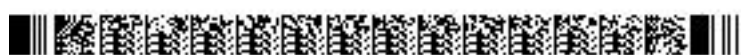
课题研究成果管理严格按照《关于加强国家科技计划成果管理的暂行规定》、《关于加强国家科技计划知识产权管理工作的规定》、《教育部、国家知识产权局关于进一步加强高等学校知识产权工作的若干意见》等相关规定执行。课题实施过程中产生的专著、论文等成果均标注专项经费资助字样和项目编号。课题秘书将定期总结项目研究成果，并按《科学技术研究课题档案管理规范》和有关国家科技计划项目科学数据管理规定要求将项目实施所取得的实验报告、数据手稿、图纸、声像及其他形式的科学数据进行收集整理，建立档案，所有科学数据无条件、按期递交到科技部指定的平台。合作单位间均签署合作协议，保障各方的责任和权益。实施过程中各合作单位间资源共享、协同创新，各课题研究成果归课题承担单位所有，课题组合作完成的研究成果归课题组共同所有，各单位需为知识产权成果或商业信息承担保密义务。成果发布后根据国家规定向所有科技工作者和公众开放共享。



八、需要约定的其他内容

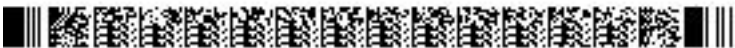
限 500 字以内。

无

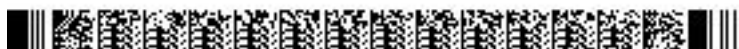


九、课题参加人员基本情况表

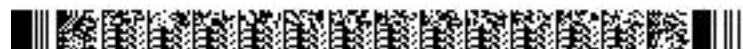
填表说明： 1. 专业技术职称：A、正高级 B、副高级 C、中级 D、初级 E、其他； 2. 投入本课题的全时工作时间（人月）是指在课题实施期间该人总共为课题工作的满月度工作量；累计是指课题组所有人员投入人月之和； 3. 课题固定研究人员需填写人员明细； 4. 是否有工资性收入：Y、是 N、否； 5. 人员分类代码：B、课题负责人 C、项目/课题骨干 D、其他研究人员； 6. 工作单位：填写单位全称，其中高校要具体填写到所在院系。														
序号	姓名	性别	出生日期	证件类型	证件号码	专业技术职称	职务	最高学位	专业	投入本课题的全时工作时间（人月）	人员分类代码	在课题中分担的任务	是否有工资性收入	工作单位
1	杨军	女	1968-06-21	身份证		正高级	无	博士	生物技术	30	课题负责人	肝肾正常/纤维化类器官芯片系统构建及工程化细胞逆转纤维化的机制	是	南开大学生命科学学院
2	毕嘉成	男	1985-09-06	身份证		副高级	无	博士	免疫学	30	课题骨干	器官纤维化发生发展的机制及工程化细胞逆转纤维化的机制	是	中国科学院深圳先进技术研究院合成生物学研究所
3	林照博	男	1976-04-25	台湾居民来往大陆通行证		副高级	无	博士	干细胞生物学	30	课题骨干	肺、肝纤维化类器官构建及工程化	是	上海科技大学生命科学与技术学院



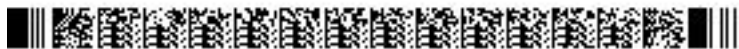
												细胞逆转纤维化的机制		
4	郑虹	男	1965-09-12	身份证		正高级	副院长	博士	外科学	30	课题骨干	肝肾纤维化患者样品组织病理切片分析及相关病理学评价	是	南开大学南开大学附属天津市第一中心医院
5	陈亮	男	1984-01-28	身份证		副高级	无	博士	细胞生物学	30	课题骨干	调控 MSC 的相关分子机制研究	是	中国科学院深圳先进技术研究院
6	王政禄	男	1976-11-11	身份证		正高级	生物样本资源共享中心主任	硕士	病理学	30	课题骨干	肝肾纤维化及逆转相关病理学评价	是	南开大学南开大学附属天津市第一中心医院
7	张妍	女	1988-10-20	身份证		中级	无	博士	生物化学与分子生物学	30	课题骨干	基于人源干细胞诱导分化构建肾、肝正常/纤维化类器官	是	南开大学药物化学生物学国家重点实验室
8	曹磊	男	1988-03-02	身份证		中级	无	博士	生物化学与分子生物学	30	课题骨干	正常类器官功能及纤维化逆转效果的评价	是	南开大学南开大学附属天津市第一中心医院
9	印志琪	女	1980-05-31	身份证		中级	无	学士	检验学	30	其他研究人员	基于人源干细胞诱导分化构建肾、肝纤维化类器官病理学	是	南开大学南开大学附属天津市第一中心医院



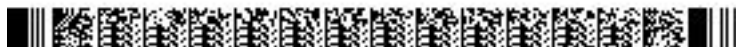
												评价		
10	马婷婷	女	1989-12-24	身份证		初级	无	硕士	病原微生物学	30	其他研究人员	基于间充质干细胞治疗肾、肝类器官纤维化的体内评价	是	南开大学南开大学附属天津市第一中心医院
11	梅霜	女	1992-03-17	身份证		中级	无	博士	遗传学	24	其他研究人员	工程化间充质干细胞蛋白组学分析	是	中国科学院深圳先进技术研究院
12	黄盈盈	女	1988-11-20	身份证		中级	无	博士	免疫学	24	其他研究人员	免疫系统人源化动物模型构建	是	中国科学院深圳先进技术研究院
13	程晨	女	1986-02-07	身份证		初级	无	硕士	兽医微生物与免疫学	24	其他研究人员	工程化间充质干细胞的制备及其免疫功能评价	是	中国科学院深圳先进技术研究院
14	黄琛	女	1995-05-29	身份证		初级	无	硕士	生物化学与分子生物学	24	其他研究人员	间充质干细胞额组织修复功能分析评价	是	中国科学院深圳先进技术研究院
15	郑超越	女	1995-11-08	身份证		初级	无	学士	免疫学	24	其他研究人员	工程化间充质干细胞单细胞转录组学分析	是	中国科学院深圳先进技术研究院
16	谢敬辉	男	1992-01-13	身份证		其他	无	硕士	生物化学与分子生物学	30	其他研究人员	利用工程化间充质干细胞治疗纤维化肾脏类器	否	南开大学生命科学学院



												官的效果评价及机制研究		
17	王雪萍	女	1994-02-19	身份证		其他	无	硕士	生物化学与分子生物学	33	其他研究人员	利用工程化间充质干细胞治疗纤维化肝脏类器官效果评价及机制研究	否	南开大学生命科学学院
18	陈国强	男	1995-03-02	身份证		其他	无	硕士	生物化学与分子生物学	40	其他研究人员	工程化间充质干细胞制备及其功能评价	否	南开大学生命科学学院
19	葛敏	女	1990-02-03	身份证		其他	无	硕士	生物化学与分子生物学	18	其他研究人员	工程化间充质干细胞制备条件的优化	否	南开大学生命科学学院
20	秦政	男	1999-10-25	身份证		其他	无	学士	生物化学与分子生物学	30	其他研究人员	基于人源干细胞诱导构建肝脏类器官及纤维化模型构建	否	南开大学生命科学学院
21	张雪	女	1996-11-13	身份证		其他	无	学士	生物化学与分子生物学	30	其他研究人员	基于人源干细胞诱导构建肾脏类器官及纤维化模型构建	否	南开大学生命科学学院
22	曲展源	男	1997-05-18	身份证		其他	无	学士	生物化学	30	其他研究	基于人源干	否	南开大学生命科学学院



									与分子生物学		人员	细胞诱导构建肝脏类器官及纤维化模型构建		
23	许莹莹	女	1990-03-20	身份证		其他	无	硕士	细胞生物学	40	其他研究人员	免疫细胞表型分析	否	中国科学院深圳先进技术研究院
24	王宇航	女	1990-04-21	身份证		其他	无	硕士	分子免疫学	40	其他研究人员	免疫细胞功能分析	否	中国科学院深圳先进技术研究院
25	张力天	男	1994-08-25	身份证		其他	无	学士	基础医学	30	其他研究人员	工程化间充质干细胞体内分布分析	否	中国科学院深圳先进技术研究院
26	朱燕	女	1998-02-19	身份证		其他	无	学士	分子生物学	30	其他研究人员	肝脏及肾脏纤维化动物模型病理分析	否	中国科学院深圳先进技术研究院
27	叶沁颖	女	1995-12-07	身份证		其他	无	学士	生命科学专业	38	其他研究人员	生物信息分析及间充质干细胞逆转肝肺纤维化类器官机制探索	否	上海科技大学生命科学与技术学院
28	王腾飞	男	1994-12-17	身份证		其他	无	学士	生命科学专业	38	其他研究人员	肝类器官及肝类器官纤维化模型构建及纤维化机制探索	否	上海科技大学生命科学与技术学院
29	毛倩	男	1996-01-05	身份证		其他	无	学士	生命科学专业	38	其他研究人员	肺类器官及肺类器官纤	否	上海科技大学生命科学与技术学院



												维化模型构建及纤维化机制探索		
30	翟丽丽	女	1984-05-05	身份证		中级	无	博士	肿瘤学	30	其他研究人员	基于人源干细胞诱导分化构建肾、肝正常/纤维化类器官的体内评价	是	南开大学南开大学附属天津市第一中心医院
		固定研究人员合计								915	/	/	/	/
		流动人员或临时聘用人员合计								0	/	/	/	/
		累计								915	/	/	/	/

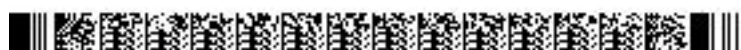


十、经费预算

课题（2020YFA0710802）承担单位基本情况表

表B1

填表说明：1. 组织机构代码指企事业单位国家标准代码，单位若已三证合一请填写单位统一社会信用代码，无组织机构代码的单位填写“000000000”； 2. 单位公章名称必须与单位名称一致。					
课题编号	2020YFA0710802		执行周期（月）	60	
课题名称	器官纤维化发生发展及工程化细胞逆转机制研究				
课题承担单位	单位名称	南开大学			
	单位性质	大专院校			
	单位主管部门	教育部	隶属关系	中央	
	单位组织机构代码	121000004013593721			
	单位法定代表人姓名	曹雪涛			
	单位所属地区	天津市	天津市	津南区	
	电子邮箱	xb@nankai.edu.cn			
	通信地址	天津市津南区海河教育园同砚路38号			
	邮政编码	300350			
相关责任人	课题负责人	姓名	杨军		
		身份证号码			
		工作单位	南开大学		
		电话号码	022-23498038	手机号码	
		电子邮箱	yangjun106@nankai.edu.cn	邮政编码	300071
		通信地址	天津市南开区卫津路94号 南开大学分子生物学研究所109室		
	课题财务负责人	姓名	张红星		
		电话号码	022-23500073	手机号码	13174897824
		传真号码	022-23501532		
		电子邮箱	zhanghx@nankai.edu.cn		



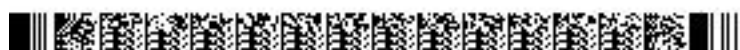
课题预算表

表B2 课题编号： 2020YFA0710802

课题名称： 器官纤维化发生发展及工程化细胞逆转机制研究

金额单位： 万元

序号	预算科目名称	合计	中央财政专项资金	其他来源资金
	(1)	(2)	(3)	(4)
1	一、经费支出	453.00	453.00	
2	(一) 直接费用	378.50	378.50	
3	1、设备费	4.00	4.00	
4	(1) 购置设备费	4.00	4.00	
5	(2) 试制设备费			
6	(3) 设备改造费			
7	(4) 设备租赁费			
8	2、劳务费、专家咨询费、会议/差旅/国际合作交流费、其他支出	101.71	101.71	
9	(1) 劳务费	63.70	63.70	
10	(2) 专家咨询费	8.20	8.20	
11	(3) 会议/差旅/国际合作交流费	29.81	29.81	
12	(4) 其他支出			
13	3、材料费、测试化验加工费、燃料动力费、出版/文献/信息传播/知识产权事务费	272.79	272.79	
14	(1) 材料费	185.69	185.69	
15	(2) 测试化验加工费	73.44	73.44	
16	(3) 燃料动力费			
17	(4) 出版/文献/信息传播/知识产权事务费	13.66	13.66	
18	(二) 间接费用	74.50	74.50	
19	二、资金来源	453.00	453.00	
20	(一) 中央财政专项资金	453.00	453.00	/
21	(二) 其他来源资金		/	
22	1、地方财政资金		/	
23	2、单位自筹资金		/	
24	3、其他渠道获得资金		/	



设备费——购置/试制设备预算明细表

表B3 课题编号: 2020YFA0710802

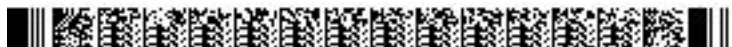
课题名称: 器官纤维化发生发展及工程化细胞逆转机制研究

金额单位：万元

填表说明：

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

序号	设备名称	设备分类	功能和技术指标	单价	数量	金额	资金来源	购置或试制单位	安置单位	购置设备类型	主要生产厂家及国别	规格型号	拟开放共享范围
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)
无记录													
单价10万元以上购置设备合计							/	/	/	/	/	/	/
单价10万元以上试制设备合计							/	/	/	/	/	/	/
单价10万元以下购置设备合计					2	4.00	/	/	/	/	/	/	/
单价10万元以下试制设备合计							/	/	/	/	/	/	/
累计					2	4.00	/	/	/	/	/	/	/



单位研究经费支出预算明细表

表B4 课题编号: 2020YFA0710802 课题名称: 器官纤维化发生发展及工程化细胞逆转机制研究 金额单位: 万元

填表说明: 1.单位类型分课题承担单位、课题参与单位; 2.组织机构代码指企事业单位国家标准代码, 单位若已三证合一请填写单位统一社会信用代码, 无组织机构代码的单位填写“000000000”。										
序号	单位名称	组织机构代码-统一社会信用代码		单位类型	任务分工	研究任务负责人	合计	中央财政专项资金		其他来源资金
								小计	其中: 间接费用	
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)
1	南开大学	统一社会信用代码	121000004013593721	课题承担单位	承担基于生物材料技术调控干细胞仿生构建肝、肾正常/纤维化类器官及类器官芯片-在线检测系统; 结合患者组织切片、小鼠模型及类器官芯片研究平台, 研究工程化细胞逆转肝肾纤维化机制	杨军	179.00	179.00	29.40	
2	中国科学院深圳先进技术研究院	统一社会信用代码	121000007178261921	课题参与单位	承担基于小鼠模型研究肝肾肺纤维化发生发展机制及工程化细胞逆转纤维化机制, 构建人源化小鼠模型用于工程化细胞逆转肝纤维化的研究。	毕嘉成	152.00	152.00	25.00	
3	上海科技大学	统一社会信用代码	123100000550588599	课题参与单位	承担肝、肺纤维化类器官体系的构建, 并开发基于类器官与工程化细胞共培养的系统, 于体外研究肝肺纤维化发生发展机制及工程化细胞逆转肝肺纤维化的分子机制。	林照博	122.00	122.00	20.10	



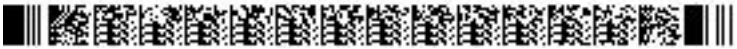
单位研究经费支出预算明细表

表B4 课题编号: 2020YFA0710802

课题名称: 器官纤维化发生发展及工程化细胞逆转机制研究

金额单位: 万元

填表说明: 1.单位类型分课题承担单位、课题参与单位; 2.组织机构代码指企事业单位国家标准代码, 单位若已三证合一请填写单位统一社会信用代码, 无组织机构代码的单位填写“000000000”。										
序号	单位名称	组织机构代码-统一社会信用代码		单位类型	任务分工	研究任务负责人	合计	中央财政专项资金		其他来源资金
								小计	其中: 间接费用	
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)
累计							453.00	453.00	74.50	



预算说明

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

牵头单位：

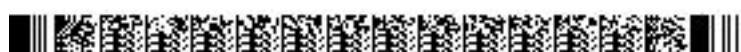
南开大学生命科学学院生物活性材料教育部重点实验室致力于材料学与生物医学交叉领域的再生医学前沿性研究，多年来形成了高质量研究生教育教学体系，并生物医学工程研究领域涵盖了多个学科研究方向，包括纳米医学、生物材料与再生医学、血液净化、生物传感与医学诊断等。杨军教授带领的“生物材料与再生医学实验室”，近十余年里通过承担国家自然科学基金、科技部 973、863、十三五重点研发计划、天津市自然科学基金等项目，在生物医用材料、组织工程、工程化细胞方面取得了重要的研究进展，为进一步承担重要国家项目奠定了工作基础。杨军教授课题组已取得的主要相关研究基础包括：设计制备了系列水凝胶、纳米纤维及孔海绵状高分子材料组织工程支架，并已成功用于三维细胞培养；通过研究细胞支架材料的相互作用，解析并发现了支架材料理化特性对细胞粘附、增殖及分化能表达的影响，提出了基于生物材料调控细胞外微环境仿生构建的基本理论和技进一步利用基因工程技术生物合成了钙粘素融合蛋白材料，成功实现了生物材料生细胞间相互作用促进细胞粘附、调控细胞命运；成功构建了钙粘素改性生物材介导的间充质干细胞聚集体，显著改善 hMSCs 的功能表达及定向分化潜能，为一步研制工程化细胞及肝肾肺正常/纤维化类器官奠定了基础。杨军带领的“生物材料和再生医学实验室”形成了生物材料、生物医学、组织工程学交叉的学科背景，掌握了材料合成、微加工、细胞生物学、分子生物学、工程化组织构建等系列实技术。本研究依托的

南开大学同时拥有理科、工科、医学为基础的各类大中型实验仪器开放研究平台，在分析、检测等费用上给予校内最大优惠，为课题实施提供完备的支撑条件。

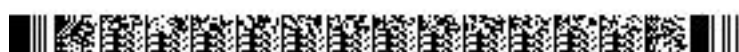
参与单位：

中国科学院深圳先进技术研究院（以下简称“先进院”）由中国科学院、深圳市人民政府及香港中文大学于 2006 年 2 月共同建立。先进院于 2017 年成立了合成生物研究所，获批了“中国科学院定量工程生物学重点实验室”、“广东省合成基因组学重点实验室”、“深圳市人工诊疗微生物自动化合成工程实验室”、“深圳合成基因组学重点实验室”等科研载体平台项目，并于 2018 年获批“深圳合成生物研究重大科技基础设施”和“深圳市合成生物研究院”。项目具体研究工作将在先进院合成生物研究所合成免疫学研究中心展开。合成生物研究所建设有设施完善的生化实验室、细胞间与 SPF 级实验动物房，具备本项目开展所需的小动物成像仪、流式细胞仪（分析型）、流式细胞分选仪、化学发光成像仪、大中型低温离心机等各种仪器设备，将为本项目的开展提供充足的硬件条件支撑。因此，本项目受资助经费将用于研究消耗的直接支出，不需用于购置仪器设备。

上海科技大学为上海市政府与中国科学院共同建设，在建设六年内规模已经迅速成长。近年更在诸多顶级期刊如 Nature、Science、Cell 上发表许多优秀研



究成果（仅是 2020 年上半就已发表十余篇），成为发展水平的有力证明。在硬件方面，除了标准规格的实验室（含必需仪器、充分的空间以及足够的人力资源）及完整的后勤系统（如高效的管理及行政系统）外，亦拥有完整的、先进的共同核心平台，如共聚焦荧光显微镜、流式分析仪、高分辨率质谱仪、细胞电转仪、荧光定量 PCR 仪等等。除此之外，核心平台更在近期添购超高分辨率显微镜、CyTOF 质谱分选仪、Covaris 匀浆器（染色质免疫沉淀用）等，完全符合本项目实验的特殊需要。林照博研究员课题组的专攻方向为多能干细胞及体细胞重编程。已取得的主要相关研究基础包括：阐明干细胞由全能性转化为多能性的关键机制、发现体细胞转化为诱导多能干细胞过程中的重要调控因子、建立将人类多能干细胞转化为间充质干细胞的成熟平台、构建将体细胞分化为肝实质细胞的操作流程、建立多种人体类器官的培养体系并开发出了一种小鼠胎盘绒毛类器官的培养条件。除此之外，实验室娴熟于人类外周血转化为诱导多能干细胞的流程以及对干细胞的各种基因编辑操作，如敲降、敲除、敲入、CRISPR/Cas9 筛选等，为本课题的顺利进行提供充分的支撑条件。



预算说明

二、根据《国家重点研发计划资金管理办法》要求，参照课题预算申报书内容，对本课题直接费用进行说明，间接费用无需说明；说明按照课题进行，不需要按照参与单位分别说明，课题承担单位与课题参与单位应协商确定本课题各科目预算的分解情况；如同一科目同时编列中央财政专项资金和其他来源资金的，请分别说明。

课题经费预算有直接费用和间接费用组成，各科目具体情况如下：

1. 设备费

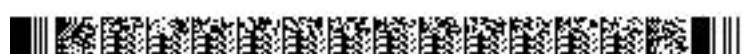
设备费预算 4.00 万元，占课题直接经费的 1.06%，全部来源于专项经费。其中，南开大学预算 4.00 万元，具体预算如下：

序号	设备名称	设备生产商	申购数量	单价 (万元)	用途
1	正负压恒压泵	苏州汶颢微流控技术股份有限公司等具有相关资质的公司	1	3.85	构建工程化细胞与肝、肾纤维化类器官灌流培养-在线检测微流控芯片系统
2	涡旋混合器 VORTEX-6	其林贝尔等具有相关资质的公司	1	0.15	用于实验所需试剂的混合
总计				4.00	

2. 劳务费、专家咨询费、会议/差旅/国际合作交流费、其他支出(分类简要说明)

(1) 劳务费

劳务费预算 63.70 万元，占课题直接经费的 16.83%，全部来源于专项经费。其中，南开大学预算 26.78 万元、中国科学院深圳先进技术研究院预算 17.90 万元、上海科技大学预算 19.02 万元。主要用于支付 3 个任务单位 5 年课题实施期间参与课题工作的研究生助研津贴，具体如下：



序号	人员	月劳务费标准（元）	人数	月数/人（5年合计）	金额（万元）
1	博士研究生	1800	7	35	44.10
2	硕士研究生	817	8	30	19.60
总计					63.70

（2）专家咨询费

专家咨询费预算 8.20 万元，占课题直接经费的 2.17%，全部来源于专项经费。其中，南开大学预算 2.40 万元、中国科学院深圳先进技术研究院预算 4.00 万元、上海科技大学预算 1.80 万元。主要用于支付以会议形式给予课题组指导的专家劳务费，具体如下：

序号	人员类别	咨询方式	人数	人均标准	次数	天数 /次	金额 (万元)
1	高级职称人员	会议	4	2000	4	2	6.40
2	在校或研究单位科研人员	到校访问交流	2	900	5	2	1.80
总计							8.20

（3）会议/差旅/国际合作交流费

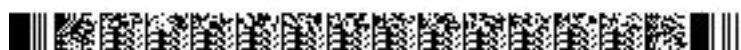
会议/差旅/国际合作交流费预算 29.81 万元，占课题直接经费 7.88%，全部来源于专项经费。其中，南开大学预算 16.60 万元、中国科学院深圳先进技术研究院预算 9.37 万元、上海科技大学预算 3.84 万元。

1）会议费：3.45 万元，南开大学承办

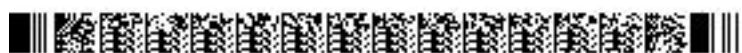
鉴于当前类器官芯片领域的飞速发展，课题执行期内承办“器官纤维化类器官芯片学术研讨会”1 次，邀请国内干细胞、生物材料、芯片在线检测等相关领域的学者共同研讨，会议 2 天，参会人员 40 人。按照《南开大学会议费管理办法》，具体内容如下：

会议伙食费 150 元/人天，合计 1.2 万元（150*2*40）；其他费用（包括会议室和会议器材设备租赁、交通费、资料印刷费、医药费等），100 元/人天，合计 0.8 万元（100*2*40）；邀请国内相关领域知名专家 5 人，专家往返交通费 2400 元/人，住宿 500 元/人，合计 1.45 万元（2900*5）；会议费总合计 3.45 万元。

2）参加国内外会议，合计 26.36 万元。南开大学预算 13.15 万元；中科院深圳先进技术研究院预算 9.37 万元，上海科技大学预算 3.84 万元。



序号	会议名称	次数	人数	天数	往返交通费 (元/人)	住宿费 (元/人/天)	伙食及市内交通 (元/人/天)	注册费 (元/人)	金额 (万元)
1	2021 年项目年度会（上海，天津-上海）	1	3	2	1100	500	180	0	0.74
	2021 年项目年度会（上海，深圳-上海）	1	2	2	2400	500	180	0	0.75
2	2022 年项目年度会（天津，上海-天津）	1	4	2	1100	380	180	0	0.89
	2022 年项目年度会（天津，深圳-天津）	1	2	2	2600	380	180	0	0.74
3	2024 年项目年度会（西安，天津-西安）	1	4	2	1600	350	180	0	1.06
	2024 年项目年度会（西安，深圳-西安）	1	2	2	2000	380	180	0	0.62
	2024 年项目年度会（西安，上海-西安）	1	4	2	1600	380	180	0	1.09
4	2023，2025 年项目总结会议（天津-南京）	2	4	2	800	380	180	0	1.54
	2023，2025 年项目总结会议（深圳-南京）	2	2	2	2400	380	180	0	1.41



	2023, 2025 年项目总结会议（上海-南京）	2	4	2	280	380	180	0	1.12
5	细胞治疗国际研讨会	2	2	3	1100	500	180	2000	2.06
6	国际再生医学与干细胞研讨会	2	2	3	1200	400	180	2600	2.22
7	2021/2023 年全国生物材料大会	2	3	3	1200	400	180	2000	2.96
8	中国细胞生物学年会	2	3	3	1100	380	180	1500	2.57
9	中华医学会肝纤维化、肝硬化学术会议	1	3	1	1000	500	180	800	0.74
10	中国免疫学年会	5	3	2	2000	500	180	540	5.85
总计									26.36

3) 国际合作交流费

无。

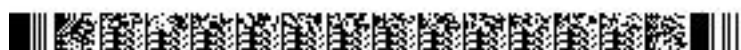
(4) 其他支出

无

3. 材料费、测试化验加工费、燃料动力费、出版/文献/信息传播/知识产权事务费（预算 10 万元以上的单一品种的材料费、单次或单批测试化验加工、单项燃料动力费以及单价 10 万元以上的资料、专用软件以及定制软件等进行重点说明，包括测算方法、测算依据等。其他简要说明。）

(1) 材料费

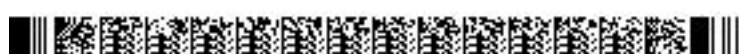
材料费预算 185.69 万元，占课题直接经费的 49.06%，全部来源于专项经费。其中，南开大学预算 65.16 万元、中国科学院深圳先进研究院预算



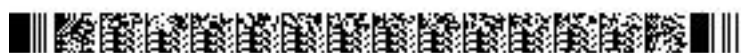
66.69 万元、上海科技大学预算 53.84 万元。

本课题拟开展肝肾肺纤维化发生发展以及工程化细胞逆转机制的研究，需购买研究所需实验动物、培养基/血清等细胞培养所需试剂、流式/免疫组化抗体、PCR 等分子生物学实验所需试剂、耗材和肝肾肺正常/纤维化类器官及灌流培养芯片系统构建中生物材料及细胞与分子生物学实验所需试剂、耗材等，具体如下：

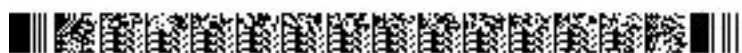
序号	材料名称	供应商	单价 (元)	数量	单位	金额 (万元)
1	E-Cadherin-Fc 融合蛋白	南京金斯瑞	5600	6	1 mg/管	3.36
2	VE-Cadherin-Fc 融合蛋白	南京金斯瑞	5600	6	1 mg/管	3.36
3	N-Cadherin-Fc 融合蛋白	南京金斯瑞	5600	6	1 mg/管	3.36
4	VEGF-Fc 融合蛋白	南京金斯瑞	5600	6	1 mg/管	3.36
5	Collagen	CORNING	650	2	100 mg/管	0.13
6	微流控玻璃芯片	大连微拓	3600	3	4 个/组	1.08
7	PLGA(50:50)	Sigma	3745	2	5 g/管	0.75
8	聚乙烯醇	Aladdin	129	1	500 g/瓶	0.01
9	壳聚糖	Sigma	5000	2	2 g/管	1
10	肝素	Sigma	5237	2	500 KU/管	1.05
11	Aggrewell TM	Stem cells	2500	8	5 块/盒	2
12	Human Angiogenesis Array C1	Raybiotech	5500	3	Kit	1.65
13	Human Inflammation Array C1	Raybiotech	5500	3	Kit	1.65
14	Human Cytokine Array C5	Raybiotech	5500	3	Kit	1.65
15	PSCeasy®人多潜能干细胞复苏培养基	CELLAPY	660	5	100 ml/瓶	0.33



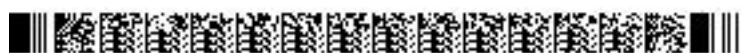
16	PSCeasy®人多潜能干细胞铺底工作液	CELLAPY	400	20	100 ml/瓶	0.8
17	PSCeasy®人多潜能干细胞消化液	CELLAPY	200	4	500 ml/瓶	0.08
18	PSCeasy®人多潜能干细胞培养基	CELLAPY	1200	20	500 ml/瓶	2.4
19	DMEM/F12 (1:1) 培养基	Gibco	85	136	500 ml/瓶	1.16
20	DMEM	Life Technologies	60	250	500 ml/瓶	1.5
21	Advanced DMEM/F12	Life Technologies	450	80	500 ml/瓶	3.6
22	Stemflex kit	Life Technologies	3400	15	500 ml/瓶	5.1
23	Neurobasal	Life Technologies	500	5	500 ml/瓶	0.25
24	N2 supplement	Life Technologies	600	10	5 ml/瓶	0.6
25	B27 supplement	Life Technologies	700	10	5 ml/瓶	0.7
26	6/12/24/96 孔细胞培养板	BIOFIL	1000	9	200 个/箱	0.9
27	15 ml 离心管	CORNING	600	31	500 个/箱	1.86
28	50 ml 离心管	CORNING	662.4	31	500 个/箱	2.05
29	10 ml 移液管	CORNING	241	22	200 个/包	0.53
30	细胞滤网	BD	525	20	100 个/箱	1.05
31	T75 滤膜培养瓶	CORNING	1200	27	100 个/箱	3.24
32	胎牛血清 (标准级)	Excell Bio	2300	20	500 ml/瓶	4.6
33	胎牛血清 (干细胞级)	Life Technologies	5000	10	500 ml/瓶	5
34	Lipofectamine 2000	Life Technologies	2000	5	0.3 ml/管	1
35	Lipofectamine STEM	Life Technologies	1000	5	0.1 ml/管	0.5
36	Nucleofector Kits	Lonza	4500	2	Kit	0.9
37	Human TGF-beta3 (Forsk)	PeproTech	1542	5	10 µg/管	0.77



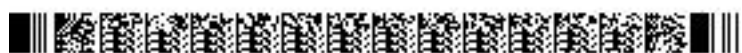
38	Human HGF	PeproTech	5544	1	100 µg/ 管	0.55
39	Human FGF-4	PeproTech	1542	1	25 µg/管	0.15
40	Human BMP-2	PeproTech	1542	5	10 µg/管	0.77
41	Human IL-1beta	PeproTech	1542	10	10 µg/管	1.54
42	Human TNF-alpha	PeproTech	1542	2	50 µg/管	0.31
43	Human EGF L7	PeproTech	1050	20	2 µg/管	2.1
44	Human IL-2	PeproTech	1625	16	10 µg/管	2.6
45	Murine IL-2	PeproTech	1625	20	10 µg/管	3.25
46	LIF	Millipore	2000	5	10 µg/管	1
47	Noggin	PeproTech	1200	5	20 µg/管	0.6
48	R-spondin1	PeproTech	1200	5	20 µg/管	0.6
49	FGF10	PeproTech	1200	5	25 µg/管	0.6
50	XAV-939	SELLECK	1000	5	10 mg/ 管	0.5
51	Y27632	Stemcell	1000	5	5 mg/管	0.5
52	CHIR99021	Tocris	2300	5	10 mg/ 管	1.15
53	PD0325901	Stemgent	3000	5	2 mg/管	1.5
54	SparkZol Reagent	SparkJade	425	5	100 ml/ 瓶	0.21
55	荧光定量 PCR 试剂 盒	Invitrogen	1031	40	包	4.12
56	逆转录试剂盒	QIAGEN	1642	10	盒	1.64



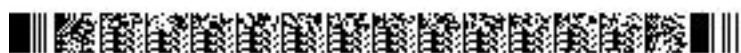
57	ChemQ SYBR qPCR Master Mix	Vazyme	3200	12	2500 rxn	3.84
58	HiScript RT SuperMix	Vazyme	2000	12	200 rxn	2.4
59	脱脂奶粉	BD	650	2	500 g/瓶	0.13
60	Tween-20	Sigma	427	1	500 ml/瓶	0.04
61	TMB 显色液	Solarbio	180	1	100 ml/瓶	0.02
62	PAGE 凝胶快速制备试剂盒 (10%)	雅酶	318	4	盒	0.13
63	5*蛋白质上样缓冲液 (DTT)	Beyotime	125	5	10 ml/瓶	0.06
64	BSA	Amresco	670	1	100 g/瓶	0.07
65	山羊血清封闭液工作液	中杉金桥	80	20	10 ml/瓶	0.16
66	细胞周期与细胞凋亡检测试剂盒	Beyotime	326	5	50 次/盒	0.16
67	细胞衰老 β -干乳糖苷酶试剂盒	Solarbio	658	1	100 次/瓶	0.07
68	CCK-8 试剂盒	Beyotime	400	5	5 ml/盒	0.2
69	活/死细胞试剂盒	Sciencell	3465	1	1000 次/盒	0.35
70	ALT 检测试剂盒	广州东林	450	5	盒	0.23
71	AST 检测试剂盒	广州东林	450	5	盒	0.23
72	ALB 检测试剂盒	Abcam	700	5	盒	0.35
73	ALP 检测试剂盒	北京百奥莱博	320	5	盒	0.16
74	GGT 检测试剂盒	北京百奥莱博	750	5	盒	0.38
75	TBil 检测试剂盒	广州东慧	330	5	盒	0.17
76	PEG-IT 慢病毒浓缩试剂盒	SYSTEMBIO	3334	6	盒	2
77	DNA loading buffer	Solarbio	270	1	100 ml/瓶	0.03
78	Super Page GelRed®, 10,000× in water	EVERBRIGHT	450	40	0.5 ml/管	1.8



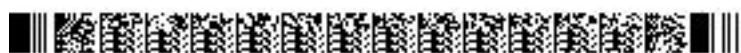
79	50*TAE	Solarbio	120	7	500 ml/ 瓶	0.08
80	1kb DNA Ladder	EVERBRIG HT	38	61	0.5 ml/ 管	0.23
81	琼脂糖	Biowest	210	6	100 g/盒	0.13
82	T4 ligase	Promega	1000	6	100 µl/ 管	0.6
83	Phusion Taq	NEB	3000	5	盒	1.5
84	常用限制性内切酶	NEB	2200	20	盒	4.4
85	苏木素	Solarbio	430	5	500 ml/ 瓶	0.22
86	伊红	Solarbio	330	5	500 ml/ 瓶	0.17
87	FITC 标记鬼笔环肽	Solarbio	1280	1	300T	0.13
88	改良 masson 试剂盒	Solarbio	290	2	盒	0.06
89	糖原染色试剂盒	Solarbio	320	2	盒	0.06
90	核蛋白提取试剂盒	上海生工	220	2	盒	0.04
91	ripa 裂解液（强）	Beyotime	180	4	100 ml/ 瓶	0.07
92	BCA 定量试剂盒	Thermo	210	5	500 次/ 盒	0.11
93	DAPI 封片剂	Southern Biotech	400	5	20 ml/瓶	0.2
94	4%多聚甲醛	Solarbio	60	8	500 ml/ 瓶	0.05
95	Matrigel, growth factor reduced	BioCoat	3000	20	10 ml/管	6
96	Matrigel, hESC qualified	BioCoat	3000	20	10 ml/管	6
97	手术剪等手术器械	国产	2000	4	套	0.8
98	SPF 级 C57BL/6 小 鼠	斯贝福（北 京）生物技 术有限公司	25	280 0	只	7
99	NOD-SCID- γ c-/-小鼠	百奥赛图	240	300	只	7.2
100	Anti-CD3	Biolegend	1041.	5	100 µg/	0.52



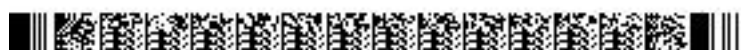
	fluorescent antibody		6		管	
101	Anti-CD8 fluorescent antibody	Biolegend	1909. 6	5	100 µg/ 管	0.95
102	Anti-CD19 fluorescent antibody	Biolegend	911.4	5	100 µg/ 管	0.46
103	Anti-CD69 fluorescent antibody	Biolegend	2170	3	100 µg/ 管	0.65
104	Anti-IFN γ fluorescent antibody	Biolegend	868	3	100 µg/ 管	0.26
105	Anti-T-bet fluorescent antibody	Biolegend	2790	2	100 µg/ 管	0.56
106	Anti-IL-4 fluorescent antibody	Biolegend	1996. 4	2	100 µg/ 管	0.4
107	Anti-GATA3 fluorescent antibody	Biolegend	2734. 2	2	100 µg/ 管	0.55
108	Anti-IL-17A fluorescent antibody	Biolegend	2170	2	100 µg/ 管	0.43
109	Anti-ROR γ t fluorescent antibody	ThermoFishe r	2714. 8	2	100 µg/ 管	0.54
110	Anti-F4/80 fluorescent antibody	Biolegend	1128. 4	4	100 µg/ 管	0.45
111	Anti-CD206 fluorescent antibody	Biolegend	2170	3	100 µg/ 管	0.65
112	Anti-CD263 fluorescent antibody	ThermoFishe r	2810	3	100 µg/ 管	0.84
113	Anti-CD4 fluorescent antibody	Biolegend	2387	5	100 µg/ 管	1.19
114	Anti-CD25 fluorescent antibody	Biolegend	1649. 2	3	100 µg/ 管	0.49
115	Anti-Foxp3 fluorescent antibody	Biolegend	2734. 2	2	100 µg/ 管	0.55
116	Anti-Gr-1 fluorescent antibody	Biolegend	998.2	4	100 µg/ 管	0.4
117	Anti-CD11b fluorescent antibody	Biolegend	1258. 6	4	100 µg/ 管	0.5
118	True-Nuclear Transcription Factor Buffer Set	Biolegend	1215. 2	2	120 次/ 管	0.24
119	Anti- Asialoglycoprotein Receptor 1/HL-1 antibody	Abcam	3500	2	100 µl/ 管	0.7
120	Anti-eNOS antibody	Abcam	4795	2	100 µl/ 管	0.96



121	Anti-Integrin beta 1 antibody	Abcam	4387	2	100 µl/ 管	0.88
122	Anti-Albumin antibody	Abcam	4947	2	100 µl/ 管	0.99
123	Anti-VEGF antibody	Abcam	5643	3	100 µl/ 管	1.69
124	Anti-E Cadherin antibody	Abcam	4479	2	100 µl/ 管	0.9
125	Anti-Integrin alpha 2 antibody	Abcam	4290	2	100 µl/ 管	0.86
126	Anti-SOX17 antibody	Abcam	4631	2	100 µl/ 管	0.93
127	Anti-YAP1 antibody	Abcam	5325	3	100 µl/ 管	1.6
128	Anti-Von Willebrand Factor antibody	Abcam	4392	2	100 µl/ 管	0.88
129	Anti-FOXA1 antibody	Abcam	4527	2	100 µl/ 管	0.91
130	Anti-Ku80 antibody	Abcam	4262	2	100 µl/ 管	0.85
131	Anti-Oct4 antibody	Abcam	4201	3	100 µl/ 管	1.26
132	Anti-MMP2 antibody	Abcam	5293	3	100 µl/ 管	1.59
133	Anti-PI 3 Kinase p85 alpha antibody	Abcam	4446	3	100 µl/ 管	1.33
134	Anti-FAK antibody	Abcam	5087	3	100 µl/ 管	1.53
135	Anti-N Cadherin antibody	Abcam	5249	3	100 µl/ 管	1.57
136	Anti-Cytokeratin 18 antibody	Abcam	4963	3	100 µl/ 管	1.49
137	Anti-alpha smooth muscle Actin antibody	Abcam	4927	3	100 µl/ 管	1.48
138	Anti-GGT1 antibody	Abcam	4478	2	100 µl/ 管	0.9
139	Anti-YAP1 (phospho S127) antibody	Abcam	4741	2	100 µl/ 管	0.95
140	Anti-Collagen I antibody	Abcam	4241	2	100 µl/ 管	0.85
141	Anti-Collagen II antibody	Abcam	3185	2	100 µl/ 管	0.64
142	TIMP1 (D10E6)	Cell	3300	2	100 µl/ 管	0.66



	Rabbit mAb	Signaling Technology			管	
143	Ki-67 (8D5) Mouse mAb	Cell Signaling Technology	3700	3	100 µl/管	1.11
144	BrdU (Bu20a) Mouse mAb	Cell Signaling Technology	3200	3	100 µl/管	0.96
145	VE-Cadherin (D87F2) XP® Rabbit mAb	Cell Signaling Technology	3600	2	100 µl/管	0.72
146	Phospho-p44/42 MAPK (Erk1/2) (Thr202/Tyr204) (D13.14.4E) XP® Rabbit mAb	Cell Signaling Technology	5694	2	100 µl/管	1.14
147	p44/42 MAPK (Erk1/2) (137F5) Rabbit mAb	Cell Signaling Technology	4140	2	100 µl/管	0.83
148	Phospho-Akt (Ser473) (D9E) XP® Rabbit mAb	Cell Signaling Technology	4380	2	100 µl/管	0.88
149	Akt (pan) (C67E7) Rabbit mAb	Cell Signaling Technology	3600	2	100 µl/管	0.72
150	EGF Receptor (D38B1) XP® Rabbit mAb	Cell Signaling Technology	3600	2	100 µl/管	0.72
151	Phospho-EGF Receptor (Tyr1068) (D7A5) XP® Rabbit mAb	Cell Signaling Technology	4380	2	100 µl/管	0.88
152	VEGF Receptor 2 (D5B1) Rabbit mAb	Cell Signaling Technology	3600	2	100 µl/管	0.72
153	Phospho-VEGF Receptor 2 (Tyr1175) (19A10) Rabbit mAb	Cell Signaling Technology	4160	2	100 µl/管	0.83
154	β-Actin (13E5) Rabbit mAb	Cell Signaling Technology	3400	3	100 µl/管	1.02
155	Goat anti-Rabbit Alexa Fluor 488	Invitrogen	3024	2	1 mg/管	0.6
156	Goat anti-Rabbit Alexa Fluor 546	Invitrogen	3488	2	1 mg/管	0.7



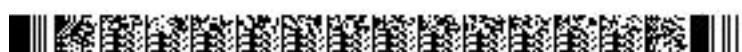
157	Goat anti-Mouse Alexa Fluor 546	Invitrogen	3488	2	1 mg/管	0.7
158	Goat anti-Mouse Alexa Fluor 488	Invitrogen	3024	2	1 mg/管	0.6
159	Goat anti-Rabbit-HRp	优抗	80	30	100 μ l/ 管	0.24
160	Goat anti-Mouse-HRp	优抗	80	30	100 μ l/ 管	0.24
总计						185.69

（2）测试化验加工费

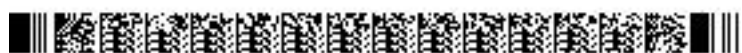
测试化验加工费预算 73.44 万元，占全部直接经费的 19.40%，全部来源于专项经费。其中，南开大学预算 24 万元、中国科学院深圳先进技术研究院预算 27.54 万元、上海科技大学预算 21.9 万元。

主要用于肝肾肺正常/纤维化类器官及其灌流培养芯片系统构建中生物材料理化特性检测、类器官芯片加工及细胞与分子生物学检测等；另一方面用于基于小鼠模型、患者组织切片和类器官模型解析肝肾肺发生发展及工程化细胞逆转机制中基因、蛋白、代谢等水平检测及动物饲养管理费用，在综合考虑了相关资质、技术水平、成本效益等因素后，初选了部分测试加工单位，但并不排除实际实施中因不可预见因素更换的可能性。相关测试单位均为科研协议价（低于市场价）。具体内容见下表：

序号	测试化验加工的内容	测试化验加工单位	计量单位	单价 (元/单位数量)	数量	金额 (万元)
1	透射电镜测试	南开大学大型仪器平台	个	200/样品	70	1.4
2	扫描电镜测试	南开大学大型仪器平台	个	30/样品	50	0.15
3	激光共聚焦显微镜测试	南开大学、中国科学院深圳先进技术研究院和上海科技大学校内大型仪器平台	小时	200/小时	150	3
4	原子力显微镜测试	南开大学大型仪器平台	小时	200/小时	70	1.4



5	正置荧光显微镜	南开大学大型仪器平台	小时	20 元/小时	170	0.34
6	实时荧光定量 PCR 仪	南开大学、中国科学院深圳先进技术研究院内大型仪器平台	小时	100/小时	460	4.60
7	酶标仪、凝胶成像仪，western 曝光仪等	南开大学、生命科学学院内大型仪器平台	小时	20/小时	200	0.4
8	流式细胞仪	南开大学、中国科学院深圳先进技术研究院等具有检测资质的公司或单位	小时	120 /小时	500	6.0
9	RNA-seq 分析	华大基因等具有相关资质的公司	个	800/样品	60*	4.8
10	蛋白质谱检测	华大基因等具有相关资质的公司	个	2000/样品	32*	6.4
11	串联质谱分析	中国科学院深圳先进技术研究院仪器平台	个	400/样品	240*	9.6
12	代谢组学分析	华大基因等具有相关资质的公司	个	1000/样品	90*	9
13	PDMS 类器官灌流培养芯片模具设计与制备	苏州汶颢微流控科技股份有限公司等具有相关资质的公司	套	18000/套	3（肝肾肺各1套）	5.4
14	实验动物饲养费	南开大学、中国科学院深圳先进技术研究院内实验动物	天	1.2/天/只	1000 只. 60 天	7.2

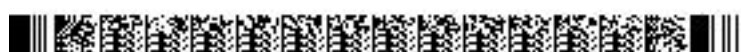


		中心等具有相关资质的部门				
15	10 × Genomics 单细胞测序	贝瑞和康等具有相关资质的公司	组	24500/组	3*	7.35
16	精准切割患者组织切片病理学	南开大学附属第一中心医院病理科、中国科学院深圳先进技术研究院和上海科技大学内的评测中心或具有相关检测资质的公司	例	800/例 (包括切片、H&E,SS, IHC 和 ISH)	80* (肝肾纤维化患者各 40 例)	6.4
总计						73.44

*注：各类样品检测数量测算依据请参照申请书中研究内容及检测技术部分；第

9、10、11、12、15 和 16 项具体样品预算依据如下：

- 9) RNA-seq 分析：肝肾肺 3 种器官正常组织、肝肾肺 3 种器官纤维化建模早、晚期、工程化细胞对肝肾肺 3 种器官纤维化的早、晚期的逆转效果的转录组分析。各包含每个组织两个重复样本及 2 组生物学重复， $(3+6+6) \times 2 \times 2 = 60$ ，共计 60 个样品。
- 10) 蛋白质谱检测：工程化细胞、肝肾肺 3 种器官正常组织、肝肾肺 3 种器官纤维化建模早、晚期、工程化细胞对肝肾肺 3 种器官纤维化的早、晚期的逆转效果的蛋白质谱分析。各包含 2 组生物学重复， $(1+3+6+6) \times 2 = 32$ ，共计 32 个样品。
- 11) 串联质谱分析：细胞工程化前后、肝肾肺 3 种器官正常组织、肝肾肺 3 种器官纤维化建模早、晚期、工程化细胞对肝肾肺 3 种器官纤维化的早、中、晚期的逆转效果的全扫描蛋白质分子量测定、二级质谱分析。各包含每个组织两个重复样本及 3 组生物学重复， $(2+3+6+9) \times 2 \times 2 \times 3 = 240$ ，共计 240 个样品。
- 12) 代谢组学分析：肝肾肺 3 种器官正常组织、肝肾肺 3 种器官纤维化建模早、晚期、工程化细胞对肝肾肺 3 种器官纤维化的早、晚期的逆转效果的代谢组学分析。各包含每个组织两个重复样本及 3 组生物学重复， $(3+6+6) \times 2 \times 3 = 90$ ，共计 90 个样品。
- 15) 10 × Genomics 单细胞测序：肝肺 2 种类器官的纤维化模型组、工程化细胞对肝肺 2 种类器官的纤维化模型的治疗组，共 3 组。
- 16) 南开大学附属天津市第一中心医院是中国人类遗传资源管理办公室审批通过、具有进行人类遗传资源收集（保藏）活动资质的单位。本课题将严格遵守患者知情同意及人类遗传资源管理条例，采集不同分期的肝肾纤维化患者组织，肝肾各 40 例，进行组织病理学检测，研究并验证基于小鼠模型及类器官芯片研究揭示的器官纤维化



发生发展机制及工程化细胞逆转机制。纤维化组织切片病理检测包括：H&E 染色、特殊染色（SS）、免疫组织化学（IHC）和原位杂交（ISH）等。

（3）燃料动力费

无

（4）出版/文献/信息传播/知识产权事务费

出版/文献/信息传播/知识产权事物费预算 13.66 万元，占全部直接经费的 3.61%，全部来源于专项经费。其中，南开大学预算 10.66 万元（其中包含 PCT 日本发明专利 1 项）、中国科学院深圳先进技术研究院预算 1.50 万元、上海科技大学预算 1.50 万元。

主要用于支付课题研究成果发表相关资料检索、购买、论文发表、专利申请等费用，具体如下：

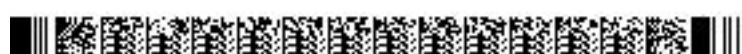
序号	内容	数量	单价 (元)	金额 (万元)
1	PCT/日本专利	1	80000/件	8.00
2	中国发明专利	9	5000/件	4.50
3	文献全文检索	30	120/篇	0.36
4	国内外相关标准、专利全文资料查阅购买	20	250/件	0.50
5	标书及相关报告制作费			0.30
总计				13.66

最新政策说明：

（1）论文发表支出。对于国家科技计划项目产生的代表作和“三类高质量论文”，发表支出可在国家科技计划项目专项资金按规定据实列支，其他论文发布支出均不允许列支。对于单篇论文发表支出超过 2 万元人民币的，需经该论文通讯作者或第一作者所在单位学术委员会对论文发表的必要性审核通过后，方可在国家科技计划项目专项资金中列支。

对于发表在“黑名单”和预警名单学术期刊上的论文，相关的论文发表支出不得在国家科技计划项目专项资金中列支。不允许使用国家科技计划项目专项资金奖励论文发表，对于违反规定的，追回奖励资金和相关项目结余资金。

相关高校、科研院所等要对论文发表的必要性以及与项目研究的相关性等进行审核；对于可能涉及国家安全和秘密等的论文，要从严审核、加强管理。在项目综合绩效评价过程中，相关管理专业机构将加强对在国家科技计划项目



专项资金中列支论文发表情况的核验。

（2）间接费用。改革间接经费预算编制和支付方式，不再由项目负责人编制预算，由项目管理部门（单位）直接核定并办理资金支付手续，资金直接支付给承担单位。

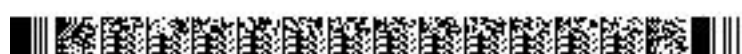
（3）预算绩效负责制。实行科研项目责任人预算绩效负责制，重大项目责任人实行绩效终身责任追究制。

（4）差旅费。允许项目承担单位对国内差旅费中的伙食补助费、市内交通费和难以取得发票的住宿费实行包干制。

（5）鼓励承担重大科研项目的单位聘用优秀高校毕业生。为促进科研项目单位吸纳和稳定高校毕业生就业，结合当前科技计划项目和经费管理要求，对鼓励承担重大科研项目的单位聘用优秀高校毕业生的有关政策说明如下：

一是聘用范围和形式。在承担国家重点研发计划项目中，鼓励聘用高校毕业生（本、硕、博）作为研究助理或辅助人员参与研究工作，并根据国家有关规定签订服务协议。鼓励用人单位根据自身实际情况，设置博士后岗位，并根据国家有关规定进行聘用、管理。

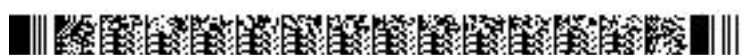
二是支出渠道及相关标准。科研项目经费的“劳务费”科目可以列支项目聘用的高校毕业生、博士后相关工资和社会保险费用，其标准参照当地科学研究和技术服务业从业人员平均工资水平确定；科研项目结余经费可用于单位聘用的高校毕业生、博士后开展相关研究的支出，开支标准仍根据当地相关标准执行。



预算说明

三、其他来源资金来源说明（需说明资金的来源、用途）

无。



国家重点研发计划 课题合作实施协议书

专项名称: 变革性技术关键科学问题

项目名称: 工程化细胞逆转重要器官纤维化的分子机制和临
床转化研究

课 题 名 称: 器官纤维化发生发展及工程化细胞逆转
机制研究

课 题 编 号: 2020YFA0710802

课题牵头单位(甲方): 南开大学

课 题 负 责 人: 杨军

课题参与单位(乙方): 中国科学院深圳先进技术研究院

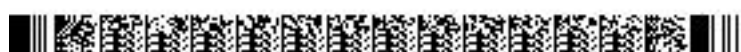
参与单位课题负责人: 毕嘉成

起止年限: 2020 年 12 月至 2025 年 11 月

签订日期: 2020 年 11 月 20 日

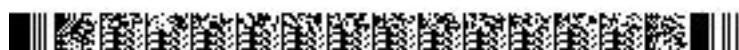
南开大学科学技术处

二〇一六年制



填 写 说 明

- 一、 本合同适用于甲方为课题牵头单位,乙方为课题参与单位的国家重点研发计划项目,由于研究需要有分解给外单位的科研任务时参照使用。
- 二、 本合同涉及的乙方单位须为项目任务书中已载明的合作单位。原则上不允许向任务书中未载明的单位转拨经费。
- 三、 本合同中的课题依托单位和协作单位名称,请按单位公章的详细名称填写。填写内容涉及到外文名称,首次出现时要写全称。当事人约定无需填写的条款应注明“无”等字样。
- 四、 对于合同有关条款,签约方需约定更多内容,可另行附页。
- 五、 原项目已定密级的,签订本协议时从其规定;需定密级的,经双方协商后报保密部门核定,以最后核定的为准。
- 六、 本合同一式 4 份,甲乙双方各执两份,经双方单位签字盖章后生效。



依据国家相关法律，本协议签约各方就本协议中所描述的协作内容、经费支付、保密要求、知识产权等问题经过平等协商，在真实、充分地表达各自意愿的基础上，达成如下协议，由签约双方共同遵守。

第一条 合作内容

1.1 研究内容（包括拟解决的科学、技术问题和具体研究内容）：

纤维化是多种组织损伤刺激引发的急慢性炎症、结缔组织过度沉积与纤维化组织重构，进而导致器官结构病变及实质细胞功能障碍的动态过程，其微环境特征尚未被充分认识；同时，工程化细胞具有微环境响应性功能表达特性，且其对工程化细胞能否有效逆转器官纤维化具有决定性作用。因此，本课题拟解决的关键科学问题及关键技术如下：

1. 关键科学问题：

（1）肝、肾、肺纤维化发生发展的机制

通过单细胞测序及多组学手段，解析器官纤维化发生发展不同阶段的组织微环境特性，揭示肝、肾、肺纤维化发生发展的关键调控细胞亚群及其分子调控机制，为工程化细胞逆转肝、肾、肺纤维化的医学转化提供理论基础。

（2）工程化细胞逆转肝、肾、肺纤维化的关键调控因素和分子机制

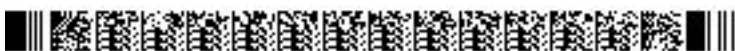
阐明工程化细胞与肝、肾、肺纤维化组织/细胞间的相互作用，及其对纤维化组织的免疫应答及转分化等分子和细胞级联事件的影响要素与规律，揭示工程化细胞逆转肝、肾、肺纤维化的共性以及组织特异性的关键调控因素和分子机制，为工程化细胞逆转肝、肾、肺纤维化的医学转化提供重要的理论和实践依据。

2. 关键技术问题：器官纤维化微环境及工程化细胞与纤维化类器官互作评价技术

- （1）构建小动物模型，结合对人纤维化组织的研究，确立基于高通量组学技术，筛选/鉴定纤维化发生发展进程中组织结构、组成、差异细胞群体及基因/蛋白表达等，并建立评价系统；
- （2）开发以干细胞及现代生物工程技术为基础的人纤维化类器官模型构建技术；
- （3）优化工程化细胞与人纤维化类器官共培养工艺，研发可视化类器官芯片动态培养及实时在线检测平台技术。

3. 主要研究内容：

- （1）结合纤维化动物模型和人纤维化肝、肾、肺组织，筛选、鉴定纤维化发生发展进程中组织结构与细胞组成的变化特性与发挥关键调控作用



的细胞亚群/分子及其变化特征，揭示纤维化发生发展机制；

- (2) 构建人源化小鼠的肝、肾、肺纤维化动物模型、人干细胞衍生的肝、肾、肺纤维化类器官，研发可体外稳定培养的纤维化组织/类器官细胞模型；
- (3) 基于微流控等在线高通量检测技术，发展肝、肾、肺纤维化类器官组织芯片系统；
- (4) 构建工程化细胞与纤维化组织/类器官组织芯片动态循环共培养系统，研究工程化细胞与纤维化组织/类器官的相互作用及其对纤维化关键调控细胞和免疫分子的影响，阐明工程化细胞对纤维化器官的免疫调控、再生修复的共性及特异性核心通路及分子机制。

1.2 预期目标和考核指标（包括应达到的主要目标和水平，应发表的论文、获得的发明专利等知识产权，以及其他应考核的指标）：

研究目标：

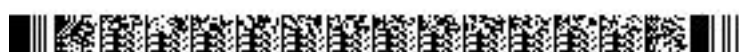
本课题拟紧密围绕“重要器官纤维化演变特征和探索工程化细胞发挥逆转器官纤维化作用”这一重要科学问题，构建小动物纤维化模型和人纤维化组织模型，通过单细胞测序等组学手段，解析器官纤维化发生前及发生后不同阶段的组织微环境特性，揭示肝、肾、肺纤维化发生发展的关键细胞亚群及调控因素的相互作用及变化规律；综合利用基因编辑和生物活性材料等现代生物工程技术，研发人干细胞衍生的肝、肾、肺纤维化类器官芯片系统；综合采用基因组学、蛋白质组学、代谢组学、组织化学、分子生物学、生物信息学等多组学联合分析方法，阐明工程化细胞与肝、肾、肺纤维化组织/细胞间的相互作用，及其对肝、肾、肺纤维化组织的免疫应答及转分化等系列分子和细胞级联事件的影响要素与规律，揭示工程化细胞逆转肝、肾、肺纤维化的共性及组织特异性关键调控因素与分子机制。为工程化细胞逆转肝、肾、肺纤维化的医学转化提供重要的理论和实践依据。

考核指标：

肝、肾、肺纤维化组的单细胞测序及验证（不同进程各 3-5 例，共 27-35 例）；肝、肾、肺纤维化组的多组学分析，包括蛋白质组学、分泌体组学、代谢组学等（不同进程各 3-5 例，共 27-35 例）；建立人肝、肾、肺纤维化类器官，其组织结构与功能表达与在体组织相似度不低于 40%；明确类器官仿生构建技术及分子调控机制；建立工程化细胞与纤维化类器官共培养芯片灌注培养-在线高通量检测系统；以现有金标准检测技术对照，可用于工程化细胞安全性、有效性的体外评价；解析工程化细胞与纤维化免疫及细胞微环境的相互作用及逆转纤维化的分子机制。发表 SCI 高水平论文 15-18 篇；申请中国发明专利 7 项，PCT 日本专利 1 项。

课题承担单位南开大学负责基于生物材料技术调控干细胞仿生构建肝、肾正常/纤维化类器官及类器官芯片-在线检测系统；结合患者组织切片、小鼠模型及类器官芯片研究平台，研究工程化细胞逆转肝肾纤维化机制。

1. 构建肾、肝纤维化类器官；



2. 建立类器官芯片系统一套;
3. 阐明肾纤维化发生发展机制及工程化细胞逆转机制;
4. SCI 文章 5-6 篇 (课题 2 项目号为第一标注), 其中影响因子大于 8 的 2-3 篇;
5. 申请中国发明专利 3 项, PCT 专利 1 项;
6. 培养硕博研究生 5-6 名;
7. 举办学术会议 1 次。

课题参与单位中国科学院深圳先进技术研究院, 承担基于小鼠模型研究肝肾肺纤维化发生发展机制及工程化细胞逆转纤维化机制, 构建人源化小鼠模型用于工程化细胞逆转肝纤维化的研究。

1. 基于小鼠模型, 阐明肝、肺纤维化发生发展机制 (以肝脏为主);
2. 构建人源化小鼠肝纤维化模型;
3. 在小鼠模型中揭示工程化细胞逆转肝纤维化的分子机制, 并用人源化小鼠模型进行验证;
4. SCI 文章 5-6 篇 (课题 2 项目号为第一标注), 其中影响因子大于 8 的 2-3 篇;
5. 申请中国发明专利 2-3 项;
6. 培养硕博研究生 3 名。

第二条 计划安排

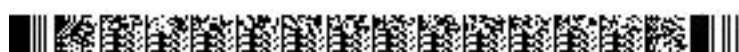
- 2.1 乙方执行合同任务的期限: 2020 年 12 月 至 2025 年 11 月
- 2.2 乙方执行合同任务的进度: 执行国家重点研发计划本课题任务书中规定的课题年度计划。

第三条 经费及支付方式

- 3.1 本合同经费总额为 152 万元, 其中直接经费 127 万元, 间接经费 25 万元。详细预算见附件一。
- 3.2 本合同经费属于项目经费的组成部分, 按以下方式支付:
按国家年度批复预算按比例分期支付。

第四条 乙方责任

- 4.1 保证乙方课题组人员及投入, 完成课题任务书中规定的研究任务内容并达到既定指标。不得擅自更改原定研究计划及内容; 如因故确需更改, 应按相关规定报送项目有关主管部门审批。



4.2 乙方需按相关经费管理规定及批复的经费预算（详见附件一）对科研经费进行使用并严格管理各项支出。

4.3 乙方积极配合甲方，根据要求及时上报课题各种统计材料。

4.4 接受有关部门对课题的管理、监督、协调，并予以配合。

第五条 知识产权归属及分享

5.1 本课题研究形成的论文、专著、软件、数据库、专利以及鉴定、获奖、成果报道等，须注明国家重点研发计划资助和项目批准号。

5.2 甲乙双方在本课题申请之前各自获得、拥有的知识产权及相应权益均归各自所有。根据课题任务分工，在各自研究范围内独立完成的科技成果及知识产权归完成方独立所有。

5.3 在课题执行过程中由甲乙双方共同获得的科技成果（包括但不限于论文、申请奖励、鉴定）、取得的荣誉称号及知识产权等归双方共有。在合作研究基础上，一方发表论文、申请专利、申报奖励等，须经另一方同意，署名顺序按贡献大小双方商定。

5.4 双方还可就知识产权问题在本协议附加条款中另行约定。

第六条 违约责任

6.1 课题实施过程中，乙方每年须撰写课题年度进展报告。课题结束后，乙方须认真总结，撰写结题报告，编制经费决算。以上报告需按照第三方管理机构规定的时间内提前交给甲方。

6.2 甲方未能按任务书约定的经费数提供经费，导致乙方研究工作延误的，由甲方承担责任。

6.3 因乙方的原因导致研究工作未能按期完成，或者研究成果未能达到任务书约定考核指标的，乙方应当采取措施尽快完成研究工作或者使研究成果达到任务书要求，并承担由此而增加的费用。

6.4 乙方无正当理由未履行任务书时，甲方有权停拨、追缴部分或者全部经费，由此造成的经济损失由乙方承担。

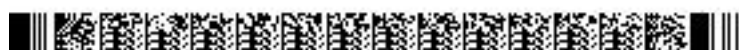
6.5 乙方违反经费使用规定或经甲方检查确认计划进度不符合任务书约定的，甲方有权减拨或停拨后续经费，由此产生的损失由乙方负担；情节严重的，甲方有权终止任务书，乙方应当返还甲方已拨付的经费。

6.6 任何一方因不可抗力不能履行任务书义务时，应及时通知另一方，并在合理期间内出具因不可抗力导致任务不能履行的证明上报第三方管理机构。在出现不可抗力的情况下，双方均采取适当措施减轻损失。任何一方因未采取措施或采取措施不当导致损失扩大的，应当对扩大的损失承担责任。

第七条 争议的解决办法：

7.1 在本协议履行过程中发生争议，双方应当协商解决，也可以请求主管部门进行调解。

7.2 双方不愿协商、调解解决或者协商、调解不成的，双方商定申请北



京仲裁委员会仲裁。

第八条 补充约定

本协议自 2020 年 12 月 01 日至 2025 年 11 月 30 日有效。

第九条 合同签署

甲方：南开大学

乙方：中国科学院深圳先进技术研究院

(公章或科技合同专用章)

(公章或科技合同专用章)

法人或委托代理人：

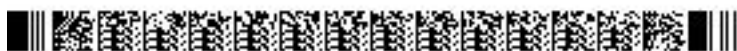
法人或委托代理人：

课题负责人(签字)：

课题参与人(签字)：

2020年 12月 3 日

2020年 11 月 30 日

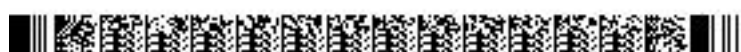


附件一：

合作双方预算明细表

金额单位：万元

科目名称	课题总预算	南开大学 预算	中国科学院深圳先 进技术研究院预算
预算合计	453	179	152
(一) 直接费用	378.50	149.60	127
1、设备费	4	4	0
(1) 购置设备费	4	0	0
(2) 试制设备费	0	0	0
(3) 设备改造与租赁费	0	0	0
2、材料费	185.69	65.16	66.69
3、测试化验加工费	73.44	24	27.54
4、燃料动力费	0	0	0
5、出版/文献/信息传播/知 识产权事务费	13.66	10.66	1.5
6、会议/差旅/国际合作交流 费	29.81	16.6	9.37
7、劳务费	63.7	26.78	17.9
8、专家咨询费	8.2	2.4	4
9、其他支出	0	0	0
(二) 间接费用	74.5	29.4	25



附件二：

收款单位基本信息表

乙方 单位	单位名称	中国科学院深圳先进技术研究院	单位性质	事业型研究单位
	单位所在地	广东省深圳市	组织机构代码	121000007178261921
	通信地址	广东省深圳市南山区西丽深圳大学城学苑大道 1068 号	邮政编码	518055
	银行账号	741957931239	法定代表人 姓名	樊建平
	单位开户 名称	中国科学院深圳先进技术研究院		
	开户银行 (全称)	104584001119 银行名称: 中国银行股份有限公司前海蛇口分行		



国家重点研发计划

课题合作实施协议书

专项名称: 变革性技术关键科学问题

项目名称: 工程化细胞逆转重要器官纤维化的分子机制
和临床转化研究

课 题 名 称: 器官纤维化发生发展及工程化细胞逆转
机制研究

课 题 编 号: 2020YFA0710802

课题牵头单位（甲方）: 南开大学

课 题 负 责 人: 杨军

课题参与单位（乙方）: 上海科技大学

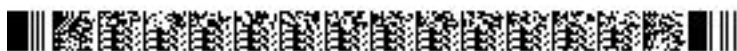
参与单位课题负责人: 林照博

起止年限: 2020 年 12 月至 2025 年 11 月

签订日期: 2020 年 11 月 28 日

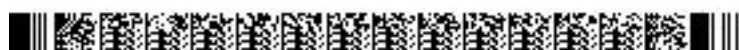
南开大学科学技术处

二〇一六年制



填 写 说 明

- 一、 本合同适用于甲方为课题牵头单位,乙方为课题参与单位的国家重点研发计划项目,由于研究需要有分解给外单位的科研任务时参照使用。
- 二、 本合同涉及的乙方单位须为项目任务书中已载明的合作单位。原则上不允许向任务书中未载明的单位转拨经费。
- 三、 本合同中的课题依托单位和协作单位名称,请按单位公章的详细名称填写。填写内容涉及到外文名称,首次出现时要写全称。当事人约定无需填写的条款应注明“无”等字样。
- 四、 对于合同有关条款,签约方需约定更多内容,可另行附页。
- 五、 原项目已定密级的,签订本协议时从其规定;需定密级的,经双方协商后报保密部门核定,以最后核定的为准。
- 六、 本合同一式 4 份,甲乙双方各执两份,经双方单位签字盖章后生效。



依据国家相关法律，本协议签约各方就本协议中所描述的协作内容、经费支付、保密要求、知识产权等问题经过平等协商，在真实、充分地表达各自意愿的基础上，达成如下协议，由签约双方共同遵守。

第一条 合作内容

1.1 研究内容（包括拟解决的科学、技术问题和具体研究内容）：

纤维化是多种组织损伤刺激引发的急慢性炎症、结缔组织过度沉积与纤维化组织重构，进而导致器官结构病变及实质细胞功能障碍的动态过程，其微环境特征尚未被充分认识；同时，工程化细胞具有微环境响应性功能表达特性，且其对工程化细胞能否有效逆转器官纤维化具有决定性作用。因此，本课题拟解决的关键科学问题及关键技术如下：

1. 关键科学问题：

（1）肝、肾、肺纤维化发生发展的机制

通过单细胞测序及多组学手段，解析器官纤维化发生发展不同阶段的组织微环境特性，揭示肝、肾、肺纤维化发生发展的关键调控细胞亚群及其分子调控机制，为工程化细胞逆转肝、肾、肺纤维化的医学转化提供理论基础。

（2）工程化细胞逆转肝、肾、肺纤维化的关键调控因素和分子机制

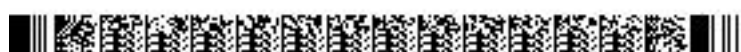
阐明工程化细胞与肝、肾、肺纤维化组织/细胞间的相互作用，及其对纤维化组织的免疫应答及转分化等分子和细胞级联事件的影响要素与规律，揭示工程化细胞逆转肝、肾、肺纤维化的共性以及组织特异性的关键调控因素和分子机制，为工程化细胞逆转肝、肾、肺纤维化的医学转化提供重要的理论和实践依据。

2. 关键技术问题：器官纤维化微环境及工程化细胞与纤维化类器官互作评价技术

- （1）构建小动物模型，结合对人纤维化组织的研究，确立基于高通量组学技术，筛选/鉴定纤维化发生发展进程中组织结构、组成、差异细胞群体及基因/蛋白表达等，并建立评价系统；
- （2）开发以干细胞及现代生物工程技术为基础的人纤维化类器官模型构建技术；
- （3）优化工程化细胞与人纤维化类器官共培养工艺，研发可视化类器官芯片动态培养及实时在线检测平台技术。

3. 主要研究内容：

- （1）结合纤维化动物模型和人纤维化肝、肾、肺组织，筛选、鉴定纤维化发生发展进程中组织结构与细胞组成的变化特性与发挥关键调控作用的细胞亚群/分子及其变化特征，揭示纤维化发生发展机制；



- (2) 构建人源化小鼠的肝、肾、肺纤维化动物模型、人干细胞衍生的肝、肾、肺纤维化类器官，研发可体外稳定培养的纤维化组织/类器官细胞模型；
- (3) 基于微流控等在线高通量检测技术，发展肝、肾、肺纤维化类器官组织芯片系统；
- (4) 构建工程化细胞与纤维化组织/类器官组织芯片动态循环共培养系统，研究工程化细胞与纤维化组织/类器官的相互作用及其对纤维化关键调控细胞和免疫分子的影响，阐明工程化细胞对纤维化器官的免疫调控、再生修复的共性及特异性核心通路及分子机制。

1.2 预期目标和考核指标（包括应达到的主要目标和水平，应发表的论文、获得的发明专利等知识产权，以及其他应考核的指标）：

研究目标：

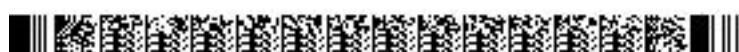
本课题拟紧密围绕“重要器官纤维化演变特征和探索工程化细胞发挥逆转器官纤维化作用”这一重要科学问题，构建小动物纤维化模型和人纤维化组织模型，通过单细胞测序等组学手段，解析器官纤维化发生前及发生后不同阶段的组织微环境特性，揭示肝、肾、肺纤维化发生发展的关键细胞亚群及调控因素的相互作用及变化规律；综合利用基因编辑和生物活性材料等现代生物工程技术，研发人干细胞衍生的肝、肾、肺纤维化类器官芯片系统；综合采用基因组学、蛋白组学、代谢组学、组织化学、分子生物学、生物信息学等多组学联合分析方法，阐明工程化细胞与肝、肾、肺纤维化组织/细胞间的相互作用，及其对肝、肾、肺纤维化组织的免疫应答及转分化等系列分子和细胞级联事件的影响要素与规律，揭示工程化细胞逆转肝、肾、肺纤维化的共性及组织特异性关键调控因素与分子机制。为工程化细胞逆转肝、肾、肺纤维化的医学转化提供重要的理论和实践依据。

考核指标：

肝、肾、肺纤维化组的单细胞测序及验证（不同进程各 3-5 例，共 27-35 例）；肝、肾、肺纤维化组的多组学分析，包括蛋白质组学、分泌体组学、代谢组学等（不同进程各 3-5 例，共 27-35 例）；建立人肝、肾、肺纤维化类器官，其组织结构与功能表达与在体组织相似度不低于 40%；明确类器官仿生构建技术及分子调控机制；建立工程化细胞与纤维化类器官共培养芯片灌注培养-在线高通量检测系统；以现有金标准检测技术对照，可用于工程化细胞安全性、有效性的体外评价；解析工程化细胞与纤维化免疫及细胞微环境的相互作用及逆转纤维化的分子机制。发表 SCI 高水平论文 15-18 篇；申请中国发明专利 7 项，PCT 日本专利 1 项。

课题承担单位南开大学负责基于生物材料技术调控干细胞仿生构建肝、肾正常/纤维化类器官及类器官芯片-在线检测系统；结合患者组织切片、小鼠模型及类器官芯片研究平台，研究工程化细胞逆转肝肾纤维化机制。

1. 构建肾、肝纤维化类器官；



2. 建立类器官芯片系统一套；
3. 阐明肾纤维化发生发展机制及工程化细胞逆转机制；
4. SCI 文章 5-6 篇（课题 2 项目号为第一标注），其中影响因子大于 8 的 2-3 篇；
5. 申请中国发明专利 3 项，PCT 专利 1 项；
6. 培养硕博硕士研究生 5-6 名；
7. 举办学术会议 1 次。

课题参与单位上海科技大学负责承担肝、肺纤维化类器官体系的构建，并开发基于类器官与工程化细胞共培养的系统，于体外研究肝肺纤维化发生发展机制及工程化细胞逆转肝肺纤维化的分子机制。

1. 建立肝、肺纤维化类器官；
2. 阐明肝、肺类器官纤维化发生发展的分子机制；
3. 建立肝、肺类器官与工程化细胞的共培养模型，探索工程化细胞逆转肺纤维化的机制；
4. SCI 文章 5-6 篇（课题 2 项目号为第一标注），其中影响因子大于 8 的 2-3 篇；
5. 申请中国发明专利 2-3 项；
6. 培养硕博硕士研究生 3 名。

第二条 计划安排

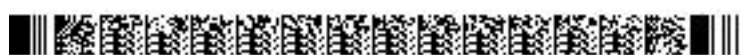
- 2.1 乙方执行合同任务的期限：2020 年 12 月 至 2025 年 11 月
- 2.2 乙方执行合同任务的进度：执行国家重点研发计划本课题任务书中规定的课题年度计划。

第三条 经费及支付方式

- 3.1 本合同经费总额为 122 万元，其中直接经费 101.9 万元，间接经费 20.1 万元。详细预算见附件一。
- 3.2 本合同经费属于项目经费的组成部分，按以下方式支付：
按国家年度批复预算按比例分期支付。

第四条 乙方责任

- 4.1 保证乙方课题组人员及投入，完成课题任务书中规定的研究任务内容并达到既定指标。不得擅自更改原定研究计划及内容；如因故确需更改，



应按相关规定报送项目有关主管部门审批。

4.2 乙方需按相关经费管理规定及批复的经费预算（详见附件一）对科研经费进行使用并严格管理各项支出。

4.3 乙方积极配合甲方，根据要求及时上报课题各种统计材料。

4.4 接受有关部门对课题的管理、监督、协调，并予以配合。

第五条 知识产权归属及分享

5.1 本课题研究形成的论文、专著、软件、数据库、专利以及鉴定、获奖、成果报道等，须注明国家重点研发计划资助和项目批准号。

5.2 甲乙双方在本课题申请之前各自获得、拥有的知识产权及相应权益均归各自所有。根据课题任务分工，在各自研究范围内独立完成的科技成果及知识产权归完成方独立所有。

5.3 在课题执行过程中由甲乙双方共同获得的科技成果（包括但不限于论文、申请奖励、鉴定）、取得的荣誉称号及知识产权等归双方共有。在合作研究基础上，一方发表论文、申请专利、申报奖励等，须经另一方同意，署名顺序按贡献大小双方商定。

5.4 双方还可就知识产权问题在本协议附加条款中另行约定。

第六条 违约责任

6.1 课题实施过程中，乙方每年须撰写课题年度进展报告。课题结束后，乙方须认真总结，撰写结题报告，编制经费决算。以上报告需按照第三方管理机构规定的时间内提前交给甲方。

6.2 甲方未能按任务书约定的经费数提供经费，导致乙方研究工作延误的，由甲方承担责任。

6.3 因乙方的原因导致研究工作未能按期完成，或者研究成果未能达到任务书约定考核指标的，乙方应当采取措施尽快完成研究工作或者使研究成果达到任务书要求，并承担由此而增加的费用。

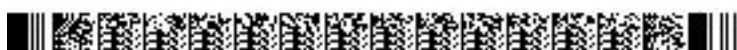
6.4 乙方无正当理由未履行任务书时，甲方有权停拨、追缴部分或者全部经费，由此造成的经济损失由乙方承担。

6.5 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任务书约定的，甲方有权减拨或停拨后续经费，由此产生的损失由乙方负担；情节严重的，甲方有权终止任务书，乙方应当返还甲方已拨付的经费。

6.6 任何一方因不可抗力不能履行任务书义务时，应及时通知另一方，并在合理期间内出具因不可抗力导致任务不能履行的证明上报第三方管理机构。在出现不可抗力的情况下，双方均采取适当措施减轻损失。任何一方因未采取措施或采取措施不当导致损失扩大的，应当对扩大的损失承担责任。

第七条 争议的解决办法：

7.1 在本协议履行过程中发生争议，双方应当协商解决，也可以请求主管部门进行调解。



7.2 双方不愿协商、调解解决或者协商、调解不成的，双方商定申请北京仲裁委员会仲裁。

第八条 补充约定

本协议自 2020 年 12 月 01 日至 2025 年 11 月 30 日有效。

第九条 合同签署

甲方：南开大学

(公章或科技合同专用章)

法人或委托代理人：

课题负责人(签字)：

2020 年 12 月 3 日

杨年

乙方：上海科技大学

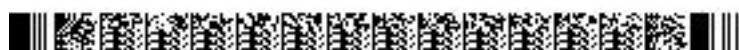
(公章或科技合同专用章)

法人或委托代理人：

课题参与人(签字)：

2020 年 12 月 1 日

林明博

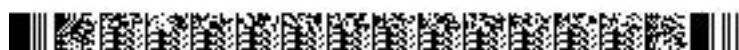


附件一：

合作双方预算明细表

金额单位：万元

科目名称	课题总预算	南开大学 预算	上海科技大学 预算
预算合计	453	179	122
(一) 直接费用	378.50	149.60	101.9
1、设备费	4	4	0
(1) 购置设备费	4	0	0
(2) 试制设备费	0	0	0
(3) 设备改造与租赁费	0	0	0
2、材料费	185.69	65.16	53.84
3、测试化验加工费	73.44	24	21.9
4、燃料动力费	0	0	0
5、出版/文献/信息传播/知 识产权事务费	13.66	10.66	1.5
6、会议/差旅/国际合作交 流费	29.81	16.6	3.84
7、劳务费	63.7	26.78	19.02
8、专家咨询费	8.2	2.4	1.8
9、其他支出	0	0	0
(二) 间接费用	74.5	29.4	20.1



附件二：

收款单位基本信息表

乙方 单位	单位名称	上海科技大学	单位性质	大专院校
	单位所在地	上海	组织机构代码	123100000550588599
	通信地址	上海市浦东新区华夏中路393号	邮政编码	201210
	银行账号	316858-03001953531	法定代表人姓名	印杰
	单位开户名称	上海科技大学		
	开户银行（全称）	325290001970 上海银行上海科技大学支行		



任务书签署

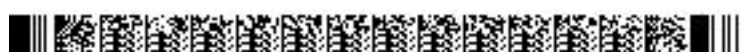
甲乙双方根据《国务院关于改进加强中央财政科研项目和资金管理的若干意见》（国发〔2014〕11号）、《国务院印发关于深化中央财政科技计划（专项、基金）管理改革方案的通知》（国发〔2014〕64号）、《国务院关于优化科研管理提升科研绩效若干措施的通知》（国发〔2018〕25号）、《科技部 财政部关于印发〈国家重点研发计划管理暂行办法〉的通知》（国科发资〔2017〕152号）、《财政部 科技部关于印发〈国家重点研发计划资金管理办法〉的通知》（财科教〔2016〕113号）、《科技部财政部关于印发〈中央财政科技计划（专项、基金等）监督工作暂行规定〉的通知》（国科发政〔2015〕471号）等有关文件规定，以及有关法律、政策和管理要求，依据项目立项通知，签署本任务书。

项目牵头承担单位（甲方）：

法定代表人签字（签章）：

（公章）

年 月 日



项目负责人签字（签章）：

年 月 日

课题承担单位（乙方）：

法定代表人签字（签章）：

（公章）

年 月 日

课题负责人签字（签章）：

年 月 日



合 同
密级：公开

编 号 :

20JCQNJC01370

1229 常磊

天津市科技计划项目 任 务 合 同 书

项目名称：融合蛋白介导肝纤维化类器官的体外构建研究

项目委托单位：天津市科学技术局
(甲方)

项目第一承担单位：南开大学附属第一中心医院
(乙方)

项目组织单位：南开大学
(丙方)

签订地点：天津市和平区成都道 116 号

天津市科学技术局印制
二〇一九年一月

填写说明

1. 本任务合同书依据《天津市科技计划管理办法》(津科计〔2017〕27号)、《天津市财政科研项目资金管理办法》(津财教〔2017〕72号)等有关文件编制。

2. 本任务合同书由第一承担单位通过“天津市科技计划项目管理信息系统”填报的申报书自动生成,经市科技局审核后,由项目负责人从系统中下载并打印。任务合同书每一页左下角应有防伪码,否则无效。经批准立项的项目,签订任务合同书时不得降低原申报书中的考核指标,并应按照任务合同书要求,按时报送年度执行报告、科技报告,按期完成结项验收。

3. 本任务合同书甲方为天津市科学技术局;乙方为项目第一承担单位;丙方为项目组织单位即项目第一承担单位的上级主管部门或注册地所在区科技局(或功能区科技局),若项目第一承担单位行政级别为局级或以上,可直接作为项目组织单位。

4. 对于多个单位联合申报并获甲方批准立项的项目,第一承担单位与其它承担单位之间签订的合作协议书,作为本任务合同书的附件。合作协议书格式内容自行商定,但应具有法律效力。

5. 《天津市科技计划项目任务合同书》统一用A4纸双面打印或复印,左侧装订成册。申请书及附件必须在一册内装订完成。请直接使用任务合同书首页作为封面,不得采用胶圈、文件夹等带有突出棱边的装订方式。本任务合同书一式五份,其中:市科技局两份;项目第一承担单位、项目负责人、项目组织单位各一份。项目如有其他承担单位,每增加一个单位可增加一份。

6. 本任务合同书签订流程:项目第一承担单位签字盖章,项目组织单位签字盖章,市科技局项目主管处室签字盖章,市科技局法定代表人或委托代理人签字盖章并加盖合同专用章。

7. 本任务合同书只适用于非保密项目。

根据《中华人民共和国合同法》等相关法律法规的规定，合同各方就天津市科技计划项目的实施在天津市和平区签订本任务合同书。

一、基本信息

研 究 项 目	项目名称	融合蛋白介导肝纤维化类器官的体外构建研究				
	英文名称	Research on construction of liver fibrosis organoids mediated by the fusion protein in vitro				
	项目类型	青年项目	项目性质		应用基础研究	
	起止年月	2020.4 至 2022.3	技术来源		自有	
	项目主要优势	社会效益显著	是否国际、港、澳、台合作项目		否	
	技术领域	生物	产品或技术是否出口		否	
	应用产业领域	生物与医药	项目现处阶段		应用基础研究	
	前期资助情况	无				
	指南代码	名称	人工器官和组织工程			
		代码	R02			
所属学科	名称	组织工程肝、胆、胰	相关学科	名称	细胞外基质	
	代码	C100306		代码	C0708	
申 请 者	姓名	曹磊	性别	男	证件号码	
	民族	汉族	学位	博士	职称	无
	出生日期	1988-03-02	行政职务		最后学历	研究生
	研究领域	肝组织工程			出国日期	
	留学国别				回国日期	
	出国事由				手机号码	
	电子邮箱	caolei@nankai.edu.cn			单位电话	87457570
所 在 单 位	全 称	南开大学附属第一中心医院			单位邮编	
	单位地址	天津市南开区卫津路 94 号				
	注册地点	天津市南开区卫津路 94 号			法定代表人	曹雪涛
	所属系统	教育系统			单位联系人	陈贻斌
	联系人电子邮箱				联系人电话	
	单位性质	高等学校			开户行行号	
	银行账号	120066032010149600156			企业类型	
	主管部门名称	天津市和平区科学技术委员会			企业规模	
	注册资金(万元)	总资产(万元)	资产负债率	上年营业收入(万元)	上年净利润(万元)	
			%			
	内设研发机构名称				研发支出占营业收入比重	0%

	是否有独立 研发机构	否	是否中央驻津单位	否
合 作 单 位	全称		性质	
	单位地址		邮编	
	联系人		电话	
	电子邮箱		主管部门	
	主要承担任务			
	关键字	类器官;肝纤维化;融合蛋白;控制释放; 细胞外基质;		

TSTC

项目简介	
主要内容	为了解决肝纤维化类器官不易构建且难以长期存活的问题，基于肝脏的基本生理结构与功能，仿生肝脏在体内的发育过程，本项目拟设计并制备细胞特异性钙粘素修饰的并具有因子可控递送能力的“同心球”型微球系统，构建由微球系统介导的干细胞聚集体。通过融合蛋白及分化因子的释放，构建正常血管化肝类器官；进一步通过启动促纤维化因子 TGF β 的定点、定时、定量释放，经时仿生构建肝纤维化三维动态微环境，通过协同调控细胞外微环境的相关要素，诱导肝纤维化类器官的形成。
预期成果及完成形式	通过本项目的实施，建立负载有细胞粘附因子和细胞生长因子的功能性微球介导的类器官构建技术；揭示功能性微球的组成和结构对干细胞粘附、增殖、迁移以及诱导干细胞定向分化的影响及类器官构建的规律；揭示功能性微球的降解与细胞粘附因子、细胞生长因子对细胞行为调控的协同作用及其调控机制。同时，发表 2 篇高水平 SCI 学术论文，培养青年科研骨干 1 名。
立项目的和意义	肝纤维化是肝脏在受到长期损伤或慢性炎症刺激下，非实质细胞分泌大量促纤维化因子促使肝星状细胞转变为肌成纤维细胞，其进一步合成大量 ECM 蓄积于肝细胞间液中形成瘢痕，从而最终导致肝纤维化的形成。由肝纤维化引发的许多重症肝病不仅影响患者生活质量，也给患者及其家庭带来较大的经济负担。因此，通过构建工程化的肝纤维化模型对明确肝纤维化的发病机制，进行针对性地预防及治疗有着重要的临床意义。本研究旨在揭示仿生构建细胞外微环境对肝纤维化类器官构建的影响，创新工程化肝纤维化类器官的可控构建理论与技术。该研究对肝纤维化的新药研发、生物人工肝和肝移植诊疗具有极其重要的科学意义和应用价值。
工作基础及已具备条件	在前期研究中，我们利用微流控技术成功制备了负载有 HGF/FGF 的 PLGA 复合微球，并基于此构建了由功能化微球介导的干细胞聚集体。聚集体在特定的微环境作用中可定向分化并自组装成具有一定结构与功能的肝类器官，为本研究的顺利开展提供了重要的技术支持。申请人所在南开大学附属天津市第一中心医院生物样本资源共享中心是国内首家以器官移植为特色的综合性生物样本库，具有细胞生物学、免疫学及分子生物学研究的先进仪器与设备。项目组成员各具专业特色，且长期合作、分工合理、互补性强，可保障项目的顺利开展。
总体目标	通过本项目的实施，建立负载有细胞粘附因子和细胞生长因子的功能性微球介导的类器官构建技术；揭示功能性微球的组成和结构对干细胞粘附、增殖、迁移以及诱导干细胞定向分化的影响及类器官构建的规律；揭示功能性微球的降解与细胞粘附因子、细胞生长因子对细胞行为调控的协同作用及其调控机制。同时，发表 2 篇高水平 SCI 学术论文，培养青年科研骨干 1 名。

成果应用后可取得的成效展望	本研究阐明功能化聚合物微球系统对聚集体中细胞分泌的内源性信息分子和材料导入的外源信息分子的时空协同调控作用，进一步揭示其仿生构建细胞外微环境对肝纤维化类器官构建的影响，创新工程化肝纤维化类器官的可控构建理论与技术。该研究对肝纤维化的新药研发、生物人工肝和肝移植诊疗具有极其重要的科学意义和应用价值。
其他需要说明的情况	无
可获得的成果及技术指标	可获得的成果：通过本项目的实施，建立负载有细胞粘附因子和细胞生长因子的功能性微球介导的类器官构建技术；揭示功能性微球的组成和结构对干细胞粘附、增殖、迁移以及诱导干细胞定向分化的影响及类器官构建的规律；揭示功能性微球的降解与细胞粘附因子、细胞生长因子对细胞行为调控的协同作用及其调控机制。同时，发表 2 篇高水平 SCI 学术论文，培养青年科研骨干 1 名。 技术指标：（1）选用可降解聚乳酸-羟基乙酸共聚物（PLGA）为基体材料，通过与壳聚糖/肝素共混后利用微流控技术制备具有不同粒径的“同心球”型复合聚合物微球（P-C/h） （2）制备负载有钙黏素融合蛋白和特定细胞因子的功能化复合物微球（Cad/Cyto-MBs） （3）制备有复合物微球介导的干细胞聚集体，并诱导分化形成具有一定结构与功能的肝类器官；通过精准释放促纤维化因子构建纤维化微环境，进一步诱导形成肝纤维化类器官
研究工作的进度安排	2020 年 04 月 - 2020 年 09 月：“同心球”型复合物微球的制备与优化 2020 年 10 月 - 2021 年 03 月：功能化微球的表征，肝类器官的构建 2021 年 04 月 - 2021 年 09 月：纤维化类器官的构建及功能表征 2021 年 10 月 - 2022 年 03 月：数据整理，发表文章，撰写结题报告

二、项目组主要成员（按项目实际排序填写所有成员，不包括项目负责人）

姓名	证件号码	性别	职称	学位	从事专业	工作单位	手机号码	电子邮箱	项目分工	每年工作时间(月)
杨军		女	正高级	博士	生物材料与组织工程	南开大学		yangjun106@nankai.edu.cn	材料的设计及制备	6
陈国强		男	无	博士生	生物化学与分子生物学	南开大学		1318811504@qq.com	分子生物学实验	10
张雪		女	无	硕士生	生物化学与分子生物学	南开大学		18854891727@163.com	稳转细胞系构建	10
曲展源		男	无	硕士生	生物化学与分子生物学	南开大学		zhanyuan518@163.com	细胞生物学实验	10

三、项目预算表

预算编制说明

1.填写本表前,请认真阅读《天津市财政科研项目资金管理办法》(津财教〔2017〕72号)。

2.本着简化预算编制的原则,材料费、燃料动力费、档案/出版/文献/信息传播/知识产权事务费、专家咨询费、间接费用无需填写明细表。

3.科目解释

(1)设备费。在项目实施过程中购置或试制专用仪器设备,对现有仪器设备进行升级改造,以及租赁外单位仪器设备而发生的费用。

(2)材料费。在项目实施过程中需要消耗的各种原材料、辅助材料、低值易耗品、元器件、试剂、实验动物、部件、外购件、包装物的采购、运输、装卸、整理等费用。

(3)测试化验加工费。在项目实施过程中由于承担单位自身的技术、工艺和设备等条件的限制,通过委托或与外单位合作等方式,必须支付给外单位(包括项目承担单位内部独立经济核算单位)的检验、测试、设计、化验及加工等费用。

(4)燃料动力费。在项目实施过程中相关大型仪器设备、专用科学装置等运行发生的可以单独计量的水、电、气、燃料消耗费用等。

(5)差旅/会议/国际合作与交流费。在项目实施过程中发生的差旅/会议/国际合作与交流支出,由科研人员结合科研活动实际需要编制预算并按规定统筹安排使用,其中不超过直接费用10%的,不需要提供预算测算依据。

(6)档案/出版/文献/信息传播/知识产权事务费。在项目实施过程中,需要支付的出版费、资料及印刷费、专用软件购买费、文献检索费、通信费、专利申请及其他知识产权事务等费用。

(7)劳务费。在项目实施过程中支付给项目组成员、因科研项目需要引进的人才以及临时聘用人员的劳务性费用。主要指参与研究的研究生、博士后、访问学者以及项目聘用的研究、科研辅助等非项目承担单位在职人员的劳务费支出。

(8)专家咨询费。在项目实施过程中支付给临时聘请的咨询专家的费用。专家咨询费不得支付给参与项目研究及其管理相关的工作人员。专家咨询费的开支标准应当按照国家及我市有关规定执行。

(9)其他费用。在项目实施过程中发生的除上述费用之外的其它支出,应当在申请预算时单独列示,单独核定。

(10)间接费用是指项目承担单位在组织实施项目过程中发生的无法在直接费用中列支的相关费用。主要包括项目研究发生的现有仪器设备及房屋摊消费,水、电、气、暖消耗费,有关管理费用的补助支出以及项目承担单位在职人员的相关绩效支出等。

项目资金预算总表

单位: 万元

资金来源部分	资金来源预算	资金来源 预算总额	其中				
			2020 年	2021 年	2022 年	2023 年	2024 年
资金来源部分	市财政资金	6	1	5	0		
	其他财政性资金	0					
	自筹资金	6	1	5	0		
	来源合计	12	2	10	0	0	0
	资金支出预算	资金支出 预算总额	市财政资金 支出预算	非市财政资金 支出预算	备注		
资金支出部分	设备费	0	0	0			
	其中: 设备购置费	0	0	0			
	材料费	8	3.75	4.25	实验所用试剂耗材		
	测试化验加工费	2	1	1	大型仪器测试费		
	燃料动力费	0	0	0			
	差旅/会议/国际合作与交流 费	1.1	0.55	0.55	参加 2021 年于重庆召开的细胞生物学年会		
	档案/出版/文献/信息传播/知 识产权事务费	0.4	0.2	0.2	文章发表		
	劳务费	0.25	0.25	0	研究生劳务费		
	直接费用支出预算						

	专家咨询费	0	0	0	
	其他费用	0	0	0	
	间接费用支出预算	0.25	0.25	0	用于项目管理
	支出合计:	12.00	6.00	6.00	/

说明: 1.资金来源部分“市财政性资金”总额应等于资金支出部分“市财政资金支出预算”总额。
2.资金来源部分“其他财政性资金”+“自筹资金”总额应等于资金支出部分“非市财政资金支出预算”总额。

四、合同附件

1. 承担单位间合作协议

2. 特殊（补充）条款

3. 其他

五、共同条款

(一) 缔约各方的权利、义务

第一条 共同义务

缔约各方均应共同遵守《中华人民共和国合同法》、《中华人民共和国著作权法》、《中华人民共和国专利法》及《天津市科技计划管理办法》(津科计〔2017〕27号)、《天津市财政科研项目资金管理办法》(津财教〔2017〕72号)等法律、法规及规定,严格遵守并认真履行本合同的各项条款,以及科研诚信的有关规定。

第二条 甲方的权利、义务

1. 甲方应按合同约定,提供项目经费,经费由市财政局按照有关规定拨付。
2. 合同履行期间,甲方、市财政局、市审计局等相关部门有权对项目进行监督检查。甲方根据需要有权委托项目管理服务机构,对乙方履行本合同的情况进行监督与评估。
3. 甲方有权根据乙方项目执行情况决定是否拨付后续经费。
4. 甲方享有对项目的“其他财政性资金”和“自筹资金”检查的权利。
5. 乙方完成项目合同约定任务后,由乙方提出验收申请,甲方委托项目管理服务机构组织项目验收。

第三条 乙方的权利、义务

1. 乙方应严格按合同要求完成项目任务。在科研活动过程中,严格遵守科研诚信有关规定,不弄虚作假。如有违反,承担相应的责任。
2. 乙方应建立并完善内部科研项目相关管理制度。对项目立项、主要研究人员、资金使用、大型仪器设备购置以及项目研究成果等情况实行内部公开,接受内部监督。
3. 乙方使用经费应严格按照项目经费预算和合同约定的支出范围执行,保证专款专用,不得弄虚作假、挪用、挤占项目经费或违反相关法律法规。项目完成后,乙方应向甲方提交项目经费使用情况报告和使用项目经费购置仪器、设备、器材、固定资产等明细帐目,并加盖财务印章,在项目验收时一并验收。
4. 乙方与其他承担单位签订的与本项目相关的协议或合同必须符合有关法律、法规、规定和本合同条款的规定。乙方应确保项目其他承担单位具有从事相关任务的相应资质。

5. 乙方应按照国家法律法规和相关部门的要求, 办理实施项目的必要手续。乙方及其他承担单位开展的一切与项目有关的活动如涉及伦理问题、法律问题 (包括但不限于临床试验、人体实验、采集人体组织标本、基因重组实验、危害性微生物或病毒实验、动物实验等), 应确保有关研究人员严格遵守相关法律法规。乙方及其他承担单位应承担维护实验环境卫生、安全的责任, 做好安全防护措施, 如因执行本项目而导致人员生命、健康、财产等受到侵害或使公共安全、环境受到损害, 乙方应负完全责任。

6. 乙方应在项目实施过程中采取措施避免产生可能危及国际关系、造成恶劣政治影响、妨害经济运行等损害国家利益的活动。当出现危及社会利益、影响项目完成和其它可能违反合同条款的事件时, 乙方应以书面形式告知甲方。

7. 项目执行过程中, 乙方如需调整合同内容, 应向甲方提出书面申请, 经甲方同意后双方签订《天津市科技计划项目调整协议》。每个项目原则上调整不超过两次。

8. 乙方应每年按要求向甲方提交《天津市科技计划项目年度执行情况报告》。乙方应在本项目合同到期时, 按照相关要求组织验收总结材料, 提交至项目服务管理机构, 申请验收。

9. 乙方应配合或参加由甲方召集的有关本项目的监督、管理和评估等活动。

第四条 丙方的权利、义务

1. 丙方具有配合甲方为保证本项目的顺利实施, 进行相关的监督与评估工作的义务。

2. 如丙方承诺为本项目提供配套经费, 则必须确保按照本项目合同书提供该经费。

(二) 知识产权与成果管理

第五条 项目所产生的成果及其形成的知识产权, 除涉及国家安全和重大社会公共利益以及有特殊约定的以外, 均属于乙方所有。

第六条 在涉及国家安全、国家利益和重大社会公共利益的情况下, 甲方有权决定项目成果在指定的单位实施, 并有权在技术使用费不能达成一致时确定技术使用费。

(三) 文档资料管理

第七条 甲、乙、丙三方均应完整管理、保存《天津市科技计划项目任务合同书》、《天津市科技计划项目调整协议》、《天津市科技计划项目年度执行报告》等相关文件资料。

第八条 甲方及其所属单位可以视需要自行或指定其他第三方不限地域、时间或次数，以各种方式无偿使用乙方提交的可供公开发表的研究报告。

(四) 违约责任

第九条 因乙方的原因未按合同条款履行或违反经费使用规定，甲方有权减拨或停拨后续经费，由此产生的损失由乙方承担；情节严重的，甲方有权单方终止合同并向乙方追缴已拨付的经费。

第十条 乙方未完成合同规定内容，单位确需撤销或注销的，应提前一个月向甲方提出终止合同的申请，甲方有权向乙方追缴已拨付的经费。

(五) 合同的终止和争议解决

第十一条 在履行本合同的过程中，存在以下情况之一，经甲方组织专家评估确认后，可终止合同。

- 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时；
- ②由于项目研究目标已被他人先行实现，有关成果已被申请专利或公开，没有继续履行合同义务必要时；
- ③确因在现有水平和条件下难以克服的技术困难，导致研究开发活动部分或全部失败。

第十二条 合同在履行过程中发生争议的，缔约各方应通过协商的方式解决。如协商不成时，缔约各方有权向甲方所在地人民法院起诉。

(六) 附 则

第十三条 有关项目合同管理的未尽事宜，按照《天津市科技计划管理办法》执行。

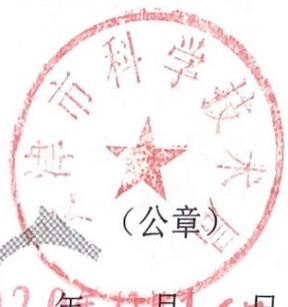
第十四条 本合同自缔约各方签章后生效。

第十五条 本合同的解释权归甲方享有。

第十六条 本任务书所协议的其他条款如下：

1. _____
2. _____

六、签约各方

甲 方	单位名称：天津市科学技术局 授权项目主管处室：基础研究处 授权项目主管处室处长： 经办人：  (公章) 2020年12月16日
乙 方	单位名称：南开大学附属第一医院 甲方已将本合同书共同条款的第三条第5款内容告知乙方，乙方对该条内容已完全知悉，同意签署。 法定代表人签字（盖章）： 项目负责人签字（盖章）：  (公章) 2020年11月13日
丙 方	单位名称：南开大学 法定代表人签字（盖章）： 经办人签字（盖章）：  (公章) 2020年11月30日

附件 1：考核目标

		种类数		总数量		内容	
研制样品							
研制样机							
工艺技术							
学术交流活动							
专利				申请		获得	
		发明专利					
		实用新型					
		外观设计					
专利统计		申请专利总数		国内申请		国外申请	
		篇数		主题 (或主要内容)			
文章	一般期刊						
	核心期刊						
	其中预期收录	SCI	2	EI		ISTP	
文章统计		文章总数		2	国内文章		国外文章
科技报告			篇数		说明		
	最终科技报告		1	项目结项前呈交 (不能少于 1 篇)			
	年度科技报告		2	每年 10 月份随年度执行报告呈交 (不能少于 2 篇)			
	专题科技报告 (可随时提交)		实验/试验报告		分析/研究报告		
			工程/生产/运行报告		其他报告		
科技报告统计		科技报告总数		3			
培养人才数		博士后		博士生		硕士生	
实现销售收入(万元)				利税合计(万元)		出口创汇(万元)	
版权著作权							

90

合同编号: 21JCZDJC00160

密级: 公开

天津市科技计划项目 任务合同书

项目名称: 卡培他滨潜在免疫抑制效应相关机制的实验研究

项目委托单位:
(甲方) 天津市科学技术局

项目第一承担单位:
(乙方) 南开大学附属第一中心医院

项目组织单位:
(丙方) 南开大学

签订地点: 天津市和平区成都道 116 号

天津市科学技术局印制
二〇一九年一月

填写说明

1. 本任务合同书依据《天津市科技计划管理办法》(津科计〔2017〕27号)、《天津市财政科研项目资金管理办法》(津财教〔2017〕72号)等有关文件编制。

2. 本任务合同书由第一承担单位通过“天津市科技计划项目管理信息系统”填报的申报书自动生成,经市科技局审核后,由项目负责人从系统中下载并打印。任务合同书每一页左下角应有防伪码,否则无效。经批准立项的项目,签订任务合同书时不得降低原申报书中的考核指标,并应按照任务合同书要求,按时报送年度执行报告、科技报告,按期完成结项验收。

3. 本任务合同书甲方为天津市科学技术局;乙方为项目第一承担单位;丙方为项目组织单位即项目第一承担单位的上级主管部门或注册地所在区科技局(或功能区科技局),若项目第一承担单位行政级别为局级或以上,可直接作为项目组织单位。

4. 对于多个单位联合申报并获甲方批准立项的项目,第一承担单位与其它承担单位之间签订的合作协议书,作为本任务合同书的附件。合作协议书格式内容自行商定,但应具有法律效力。

5. 《天津市科技计划项目任务合同书》统一用A4纸双面打印或复印,左侧装订成册。申请书及附件必须在一册内装订完成。请直接使用任务合同书首页作为封面,不得采用胶圈、文件夹等带有突出棱边的装订方式。本任务合同书一式五份,其中:市科技局两份;项目第一承担单位、项目负责人、项目组织单位各一份。项目如有其他承担单位,每增加一个单位可增加一份。

6. 本任务合同书签订流程:项目第一承担单位签字盖章,项目组织单位签字盖章,市科技局项目主管处室签字盖章,市科技局法定代表人或委托代理人签字盖章并加盖合同专用章。

7. 本任务合同书只适用于非保密项目。

根据《中华人民共和国合同法》等相关法律法规的规定，合同各方就天津市科技计划项目的实施在天津市和平区签订本任务合同书。

一、基本信息

研究项目	项目名称	卡培他滨潜在免疫抑制效应相关机制的实验研究					
	英文名称	Experimental study on the mechanism of potential immunosuppressive effect of capecitabine					
	项目类型	重点项目	项目性质		应用基础研究		
	起止年月	2021.10 至 2024.9		技术来源		自有	
	项目主要优势	社会效益显著	是否国际、港、澳、台合作项目		否		
	技术领域	医药	产品或技术是否出口		否		
	应用产业领域	生物与医药	项目现处阶段		应用基础研究		
	前期资助情况	无					
	指南代码	名称	重大常见疾病的预防、诊断、治疗与康复的应用基础与技术				
		代码	D3				
所属学科	名称	器官移植与移植免疫	相关学科	名称	免疫调节		
	代码	H1006		代码	C080105		
申请者	姓名	郑虹	性别	男	证件号码		
	民族	汉族	学位	博士	职称	正高级	
	出生日期	1965-09-12	行政职务		最后学历	研究生	
	研究领域	器官移植			出国日期		
	留学国别				回国日期		
	出国事由				手机号码		
	电子邮箱	zhenghongxy@163.com			单位电话	23626600	
所在单位	全 称	南开大学附属第一中心医院			单位邮编		
	单位地址	天津市南开区卫津路 94 号					
	注册地点	天津市南开区卫津路 94 号			法定代表人	曹雪涛	
	所属系统	卫生系统			单位联系人	王政禄	
	联系人电子邮箱	13920474643@163.com			联系人电话	13920474643	
	单位性质	高等学校			开户行行号		
	银行账号	120066032010149600156			企业类型		
	主管部门名称	南开大学			企业规模		
	注册资金(万元)	总资产(万元)	资产负债率		上年营业收入(万元)	上年净利润(万元)	
			%				
	内设研发机构名称				研发支出占营业收入比重	0%	

	是否有独立 研发机构	否	是否中央驻津单位	否
合 作 单 位	全称		性质	
	单位地址		邮编	
	联系人		电话	
	电子邮箱		主管部门	
	主要承担任务			
	关键字	卡培他滨;免疫抑制;免疫细胞亚群;细胞因子;蛋白组学;		

项目简介	
主要研究内容	1、构建小鼠灌胃模型，观察卡培他滨对免疫系统的影响：用不同剂量卡培他滨建立小鼠灌胃模型，采用流式细胞技术检测小鼠外周血及淋巴结中经典免疫细胞亚群比例及数目变化；采用液相芯片技术检测小鼠外周血以及引流淋巴结中免疫细胞亚群相关细胞因子；采用流式细胞技术、免疫组化、WB、定量 PCR 检测小鼠外周血及引流淋巴结经典免疫细胞亚群中卡培他滨代谢相关酶的表达；采用 HE 染色评估骨髓组织病理学改变。 2、基于蛋白定量联合磷酸化修饰蛋白组学技术探讨卡培他滨对小鼠免疫系统影响的潜在机制：利用节拍化疗剂量卡培他滨建立小鼠灌胃模型后利用蛋白定量联合磷酸化修饰蛋白组学技术，探讨其影响免疫系统的蛋白分子网络及深层机制。
预期成果及完成形式	1.构建不同剂量卡培他滨灌胃小鼠模型，进一步证实卡培他滨免疫抑制效应，探讨其深层机制。 1.1 以小鼠为观察对象，观察不同剂量卡培他滨对免疫系统的影响，进一步证实其免疫抑制效应，评估其骨髓抑制程度，明确卡培他滨代谢相关酶在小鼠免疫细胞亚群及骨髓组织中的分布特点。 1.2 利用蛋白定量联合磷酸化修饰蛋白组学技术，系统探讨卡培他滨影响小鼠免疫系统的蛋白分子网络及深层机制。 2.培养硕士研究生 2 名，博士研究生 2 名；发表 SCI 论文 2-3 篇；国际国内会议发言 2 次；申请国家级科研项目 1-2 项及申报省市级科研奖项 1 项。
立项目的和意义	肝移植已成为治疗肝癌的重要手段，但肿瘤复发是影响肝癌肝移植患者长期生存的首要原因。移植受者需长期服用免疫抑制剂以防排斥反应，探讨经典抗肿瘤药物卡培他滨对免疫系统的影响，发现其免疫抑制效应机制，旨在寻找一种兼具抗肿瘤和免疫抑制效应的药物，进而优化肝癌肝移植患者术后用药方案，具有重要的临床价值。器官移植领域尚缺少嘧啶类免疫抑制剂，本研究将探讨卡培他滨作为嘧啶类抗代谢药物对免疫系统的影响，进一步证实其免疫抑制效应，为引领此类免疫抑制剂的研发奠定实验基础。
工作基础及已具备条件	通过构建正常大鼠卡培他滨灌胃模型，观察包括节拍化疗剂量卡培他滨及最大耐受剂量卡培他滨对大鼠外周血 CD3+T 细胞、CD4+T 细胞、CD8+T 细胞数目及 CD4/CD8 比值和 IL-2、IFN-γ 浓度的影响，实验结果证实卡培他滨可显著降低大鼠外周血 T 细胞及其亚群数目，并降低 T 细胞相关炎症因子浓度。进一步构建大鼠肝移植急性排斥模型，观察节拍剂量卡培他滨及最大耐受剂量卡培他滨联合 FK506 对其外周血 CD3+T 细胞、CD4+T 细胞、CD8+T 细胞及 CD4/CD8 和外周血 IL-2、IFN-γ 的影响。移植肝 HE 染色，评估不同剂量卡培他滨联合 FK506 对急性排斥反应的影响。证实卡培他滨联合 FK506 可进一步显著降低大鼠外周血 T 细胞及其亚群数目，并进一步抑制急性排斥反应。南开大学附属第一中心医院具有完善的实验平台和多种先进的实验仪器与设备，可保障项目的顺利开展。

总体目标	本研究以小鼠为观察对象，首次探讨不同剂量下卡培他滨对免疫细胞亚群及相关细胞因子的影响，进一步证实免疫抑制效应；观察其骨髓抑制毒副效应，评估其未来作为兼具免疫抑制和抗肿瘤效应药物长期应用的可行性；探讨卡培他滨代谢相关酶在免疫细胞亚群及骨髓组织中的分布，首次从药理和药效学机制上为探究其对免疫系统的影响提供基础理论支持；首次利用蛋白组学技术探索卡培他滨对免疫系统影响的蛋白分子网络及深层机制。一系列研究为未来卡培他滨作为兼具免疫抑制和抗肿瘤效应药物的临床转化应用奠定实验基础。培养硕士研究生 2 名，博士研究生 2 名；发表 SCI 论文 2-3 篇；申请国家级科研项目 1-2 项及申报省市级科研奖项 1 项。
成果应用后可取得的成效展望	本研究以小鼠为观察对象，首次探讨不同剂量下卡培他滨对免疫细胞亚群及相关细胞因子的影响，进一步证实免疫抑制效应；观察其骨髓抑制毒副效应，评估其未来作为兼具免疫抑制和抗肿瘤效应药物长期应用的可行性；探讨卡培他滨代谢相关酶在免疫细胞亚群及骨髓组织中的分布，首次从药理和药效学机制上为探究其对免疫系统的影响提供基础理论支持；首次利用蛋白组学技术探索卡培他滨对免疫系统影响的蛋白分子网络及深层机制。一系列研究为未来卡培他滨作为兼具免疫抑制和抗肿瘤效应药物的临床转化应用奠定实验基础。
其他需要说明的情况	无
可获得的成果及技术指标	技术指标：1、构建小鼠灌胃模型，观察卡培他滨对免疫系统的影响：用不同剂量卡培他滨建立小鼠灌胃模型，采用流式细胞技术检测小鼠外周血及淋巴结中经典免疫细胞亚群比例及数目变化；采用液相芯片技术检测小鼠外周血以及引流淋巴结中免疫细胞亚群相关细胞因子；采用流式细胞技术、免疫组化、WB、定量 PCR 检测小鼠外周血及引流淋巴结经典免疫细胞亚群中卡培他滨代谢相关酶的表达；采用 HE 染色评估骨髓组织病理学改变。 2、基于蛋白定量联合磷酸化修饰蛋白组学技术探讨卡培他滨对小鼠免疫系统影响的潜在机制：利用节拍化疗剂量卡培他滨建立小鼠灌胃模型后利用蛋白定量联合磷酸化修饰蛋白组学技术，探讨其影响免疫系统的蛋白分子网络及深层机制。 可获得的成果：通过本项目的实施，不同剂量下卡培他滨对免疫细胞亚群及相关细胞因子的影响，进一步证实免疫抑制效应及卡培他滨代谢相关酶在小鼠免疫细胞亚群及骨髓组织中的分布特点，进一步利用蛋白定量联合磷酸化修饰蛋白组学技术，系统探讨卡培他滨影响小鼠免疫系统的蛋白分子网络及深层机制。为未来卡培他滨作为兼具免疫抑制和抗肿瘤效应药物的临床转化应用奠定实验基础。培养硕士研究生 2 名，博士研究生 2 名；发表 SCI 论文 2-3 篇；申请国家级科研项目 1-2 项及申报省市级科研奖项 1 项。

研究 工作 的 进 度 安 排	2021 年 10 月 - 2022 年 03 月：构建不同药物剂量的小鼠灌胃模型
	2022 年 04 月 - 2022 年 09 月：检测小鼠外周血及淋巴结中经典免疫细胞亚群比例及数目变化，评估骨髓组织病理学改变；采用血常规检测小鼠外周血白细胞、中性粒细胞、血小板、血红蛋白数目变化，进而评估卡培他滨产生的骨髓抑制程度
	2022 年 10 月 - 2023 年 03 月：检测小鼠外周血以及引流淋巴结中免疫细胞亚群相关细胞因子浓度变化及培他滨代谢相关酶的表达
	2023 年 04 月 - 2023 年 09 月：利用蛋白定量（TMT）联合磷酸化修饰蛋白组学技术，探讨其影响免疫系统的蛋白分子间的相互作用
	2023 年 10 月 - 2024 年 03 月：利用分子生物学手段明确卡培他滨抑制免疫系统的分子机制
	2024 年 04 月 - 2024 年 09 月：整理数据，发表文章，结题

二、项目组主要成员（按项目实际排序填写所有成员，不包括项目负责人）

姓名	证件号码	性别	职称	学位	从事专业	工作单位	手机号码	电子邮箱	项目分工	每年工作时间(月)
刘敬民		男	副高级	博士	生物化学与分子生物学	南开大学		liujingmin@nankai.edu.cn	实验设计与实验技术	10
王政禄		男	正高级	硕士	移植病理学	南开大学附属第一中心医院		13920474643@163.com	实验设计与病理学技术	10
刘涛		男	副高级	博士	生物化学与分子生物学	南开大学附属第一中心医院		liutao@nankai.edu.cn	分子生物学实验	10
侯文		女	中级	博士	生物化学与分子生物学	南开大学附属第一中心医院		houwen@nankai.edu.cn	蛋白组学技术	10
曹磊		男	初级	博士	生物化学与分子生物学	南开大学附属第一中心医院		caolei@nankai.edu.cn	动物实验与数据整理	10
张赛		男	无	博士生	外科学	南开大学附属第一中心医院		18363445219@163.com	分子生物学实验	10

三、项目预算表

预算编制说明

1.填写本表前,请认真阅读《天津市财政科研项目资金管理办法》(津财教〔2017〕72号)。

2.本着简化预算编制的原则,材料费、燃料动力费、档案/出版/文献/信息传播/知识产权事务费、专家咨询费、间接费用无需填写明细表。

3.科目解释

(1)设备费。在项目实施过程中购置或试制专用仪器设备,对现有仪器设备进行升级改造,以及租赁外单位仪器设备而发生的费用。

(2)材料费。在项目实施过程中需要消耗的各种原材料、辅助材料、低值易耗品、元器件、试剂、实验动物、部件、外购件、包装物的采购、运输、装卸、整理等费用。

(3)测试化验加工费。在项目实施过程中由于承担单位自身的技术、工艺和设备等条件的限制,通过委托或与外单位合作等方式,必须支付给外单位(包括项目承担单位内部独立经济核算单位)的检验、测试、设计、化验及加工等费用。

(4)燃料动力费。在项目实施过程中相关大型仪器设备、专用科学装置等运行发生的可以单独计量的水、电、气、燃料消耗费用等。

(5)差旅/会议/国际合作与交流费。在项目实施过程中发生的差旅/会议/国际合作与交流支出,由科研人员结合科研活动实际需要编制预算并按规定统筹安排使用,其中不超过直接费用10%的,不需要提供预算测算依据。

(6)档案/出版/文献/信息传播/知识产权事务费。在项目实施过程中,需要支付的出版费、资料及印刷费、专用软件购买费、文献检索费、通信费、专利申请及其他知识产权事务等费用。

(7)劳务费。在项目实施过程中支付给项目组成员、因科研项目需要引进的人才以及临时聘用人员的劳务性费用。主要指参与研究的研究生、博士后、访问学者以及项目聘用的研究、科研辅助等非项目承担单位在职人员的劳务费支出。

(8)专家咨询费。在项目实施过程中支付给临时聘请的咨询专家的费用。专家咨询费不得支付给参与项目研究及其管理相关的工作人员。专家咨询费的开支标准应当按照国家及我市有关规定执行。

(9)其他费用。在项目实施过程中发生的除上述费用之外的其它支出,应当在申请预算时单独列示,单独核定。

(10)间接费用是指项目承担单位在组织实施项目过程中发生的无法在直接费用中列支的相关费用。主要包括项目研究发生的现有仪器设备及房屋摊销费,水、电、气、暖消耗费,有关管理费用的补助支出以及项目承担单位在职人员的相关绩效支出等。

项目资金预算汇总表

单位：万元

资金来源部分	资金来源预算	资金来源 预算总额	其中					备注
			2021 年	2022 年	2023 年	2024 年	2025 年	
资金来源部分	市财政资金	0	0	0	0			
	多元投入资金	20	0	20	0			
	自筹资金	0	0	0	0			
	来源合计	20	0	20	0	0	0	
	资金支出预算	资金支出 预算总额	市财政资金 支出预算	非市财政资金 支出预算				
资金支出部分	设备费	0	0	0				
	其中：设备购置费	0	0	0				
	材料费	10	0	10				用于分子生物学实验、细胞生物学实验的试剂及耗材的购
	测试化验加工费	5	0	5				用于测序、分子生物学实验及细胞生物学实验等
	燃料动力费	0	0	0				
	差旅/会议/国际合作与交流费	0.4	0	0.4				参加国内相关会议
	档案/出版/文献/信息传播/知识产权事务费	1	0	1				文章发表的版面费
	劳务费	3.6	0	3.6				研究生劳务费
	直接费用支出预算							

2022030921030319650912003220211222815218.69.114.2

	专家咨询费	0	0	0
	其他费用	0	0	0
	间接费用支出预算	0	0	0
支出合计：		20.0	0	20.0
		/		

说明：1.资金来源部分“市财政性资金”总额应等于资金支出部分“市财政资金支出预算”总额。
2.资金来源部分“其他财政性资金”+“自筹资金”总额应等于资金支出部分“非市财政资金支出预算”总额。

四、合同附件

1. 承担单位间合作协议

2. 特殊（补充）条款

3. 其他

TSTC

五、共同条款

(一) 缔约各方的权利、义务

第一条 共同义务

缔约各方均应共同遵守《中华人民共和国合同法》、《中华人民共和国著作权法》、《中华人民共和国专利法》及《天津市科技计划管理办法》(津科计〔2017〕27号)、《天津市财政科研项目资金管理办法》(津财教〔2017〕72号)等法律、法规及规定,严格遵守并认真履行本合同的各项条款,以及科研诚信的有关规定。

第二条 甲方的权利、义务

1. 甲方应按合同约定,提供项目经费,经费由市财政局按照有关规定拨付。
2. 合同履行期间,甲方、市财政局、市审计局等相关部门有权对项目进行监督检查。甲方根据需要有权委托项目管理服务机构,对乙方履行本合同的情况进行监督与评估。
3. 甲方有权根据乙方项目执行情况决定是否拨付后续经费。
4. 甲方享有对项目的“其他财政性资金”和“自筹资金”检查的权利。
5. 乙方完成项目合同约定任务后,由乙方提出验收申请,甲方委托项目管理服务机构组织项目验收。

第三条 乙方的权利、义务

1. 乙方应严格按合同要求完成项目任务。在科研活动过程中,严格遵守科研诚信有关规定,不弄虚作假。如有违反,承担相应的责任。
2. 乙方应建立并完善内部科研项目相关管理制度。对项目立项、主要研究人员、资金使用、大型仪器设备购置以及项目研究成果等情况实行内部公开,接受内部监督。
3. 乙方使用经费应严格按照项目经费预算和合同约定的支出范围执行,保证专款专用,不得弄虚作假、挪用、挤占项目经费或违反相关法律法规。项目完成后,乙方应向甲方提交项目经费使用情况报告和使用项目经费购置仪器、设备、器材、固定资产等明细帐目,并加盖财务印章,在项目验收时一并验收。
4. 乙方与其他承担单位签订的与本项目相关的协议或合同必须符合有关法律、法规、规定和本合同条款的规定。乙方应确保项目其他承担单位具有从事相关任务的相应资质。

5. 乙方应按照有关法律法规和相关部门的要求, 办理实施项目的必要手续。乙方及其他承担单位开展的一切与项目有关的活动如涉及伦理问题、法律问题(包括但不限于临床试验、人体实验、采集人体组织标本、基因重组实验、危害性微生物或病毒实验、动物实验等), 应确保有关研究人员严格遵守相关法律法规。乙方及其他承担单位应承担维护实验环境卫生、安全的责任, 做好安全防护措施, 如因执行本项目而导致人员生命、健康、财产等受到侵害或使公共安全、环境受到损害, 乙方应负完全责任。

6. 乙方应在项目实施过程中采取措施避免产生可能危及国际关系、造成恶劣政治影响、妨害经济运行等损害国家利益的活动。当出现危及社会利益、影响项目完成和其它可能违反合同条款的事件时, 乙方应以书面形式告知甲方。

7. 项目执行过程中, 乙方如需调整合同内容, 应向甲方提出书面申请, 经甲方同意后双方签订《天津市科技计划项目调整协议》。每个项目原则上调整不超过两次。

8. 乙方应每年按要求向甲方提交《天津市科技计划项目年度执行情况报告》。乙方应在本项目合同到期时, 按照相关要求组织验收总结材料, 提交至项目服务管理机构, 申请验收。

9. 乙方应配合或参加由甲方召集的有关本项目的监督、管理和评估等活动。

第四条 丙方的权利、义务

1. 丙方具有配合甲方为保证本项目的顺利实施, 进行相关的监督与评估工作的义务。

2. 如丙方承诺为本项目提供配套经费, 则必须确保按照本项目合同书提供该经费。

(二) 知识产权与成果管理

第五条 项目所产生的成果及其形成的知识产权, 除涉及国家安全和重大社会公共利益以及有特殊约定的以外, 均属于乙方所有。

第六条 在涉及国家安全、国家利益和重大社会公共利益的情况下, 甲方有权决定项目成果在指定的单位实施, 并有权在技术使用费不能达成一致时确定技术使用费。

(三) 文档资料管理

第七条 甲、乙、丙三方均应完整管理、保存《天津市科技计划项目任务合同书》、《天津市科技计划项目调整协议》、《天津市科技计划项目年度执行报告》等相关文件资料。

第八条 甲方及其所属单位可以视需要自行或指定其他第三方不限地域、时间或次数，以各种方式无偿使用乙方提交的可供公开发表的研究报告。

(四) 违约责任

第九条 因乙方的原因未按合同条款履行或违反经费使用规定，甲方有权减拨或停拨后续经费，由此产生的损失由乙方承担；情节严重的，甲方有权单方终止合同并向乙方追缴已拨付的经费。

第十条 乙方未完成合同规定内容，单位确需撤销或注销的，应提前一个月向甲方提出终止合同的申请，甲方有权向乙方追缴已拨付的经费。

(五) 合同的终止和争议解决

第十一条 在履行本合同的过程中，存在以下情况之一，经甲方组织专家评估确认后，可终止合同。

- 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时；
- ②由于项目研究目标已被他人先行实现，有关成果已被申请专利或公开，没有继续履行合同义务必要时；
- ③确因在现有水平和条件下难以克服的技术困难，导致研究开发活动部分或全部失败。

第十二条 合同在履行过程中发生争议的，缔约各方应通过协商的方式解决。如协商不成时，缔约各方有权向甲方所在地人民法院起诉。

(六) 附 则

第十三条 有关项目合同管理的未尽事宜，按照《天津市科技计划管理办法》执行。

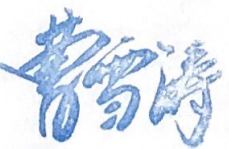
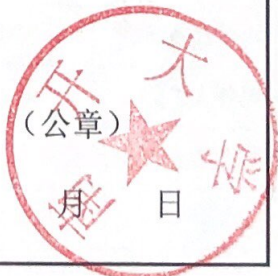
第十四条 本合同自缔约各方签章后生效。

第十五条 本合同的解释权归甲方享有。

第十六条 本任务书所协议的其他条款如下：

1. _____
2. _____

六、签约各方

甲 方	单位名称：天津市科学技术局 授权项目主管处室：基础研究处 授权项目主管处室处长： 经办人：  (公章) 2022年5月12日
乙 方	单位名称：南开大学附属第一医院 甲方已将本合同书共同条款的第三条第5款内容告知乙方，乙方对该条内容已完全知悉，同意签署。 法定代表人签字（盖章）： 项目负责人签字（盖章）： 年 月 日  (公章)
丙 方	单位名称：南开大学 法定代表人签字（盖章）： 经办人签字（盖章）：  (公章) 年 月 日

附件 1：考核目标

		种类数		总数量		内容	
研制样品							
研制样机							
工艺技术							
学术交流活动							
专利				申请		获得	
		发明专利					
		实用新型					
		外观设计					
专利统计		申请专利总数		国内申请		国外申请	
		篇数		主题（或主要内容）			
文章	一般期刊						
	核心期刊						
	其中预期收录	SCI	2	EI		ISTP	
文章统计		文章总数	2	国内文章		国外文章	
科技报告			篇数		说明		
	最终科技报告	1	项目结项前呈交（不能少于1篇）				
	年度科技报告	2	每年10月份随年度执行报告呈交（不能少于2篇）				
	专题科技报告 (可随时提交)		实验/试验报告			分析/研究报告	
			工程/生产/运行报告			其他报告	
科技报告统计		科技报告总数		3			
培养人才数		博士后		博士生	2	硕士生	2
实现销售收入(万元)		利税合计(万元)			出口创汇(万元)		
版权著作权							

申请类别	自筹项目
申请号	X025
项目编号	ZC20065

天津市卫生健康委员会 科技项目申报书

项目名称：采集时限对肝病组织质量影响的系统性观察

项目申请人：王政禄

工作单位：天津市第一中心医院

起止时间：2020-08-31-2023-08-01

申请日期：2020-08-24

天津市卫生健康委员会
2020 年制

一、基本信息

研究项目	名称		采集时限对肝病组织质量影响的系统性观察					
	申请类型		自筹项目					
	学科名称		人工器官与生物医学材料学			代码	310.615	
	申请金额	0	万元	起止年月	2020-08-31~ 2023-08-01			
申请者信息	姓名	王政禄	性别	男	出生年月	1976-11	民族	汉
	职称	主任医师	学历	研究生	主要研究领域		病理学	
					电话		13920474643	
	导师情况		否		身份证号			
					Email		13920474643@163.com	
	申请单位信息	名称		天津市第一中心医院				代码
性质		医疗单位						
电话		022-23626135						
联系人		马婷婷						
联系人手机		13164026749						
研究基地实验室/重点发展学科名称			中国医学科学院移植医学重点实验室					

合作单位

序号	单位名称	代码
1.		

协作单位

序号	单位名称	代码
2.		

摘要	项目研究内容和意义简介（限 200 字） 本研究拟对样本采集时限与各类型肝病组织核酸、蛋白、形态学的影响进行系统性分析，确定不同肝病组织的最佳采集时限，结合现有保存技术，制定科学的肝组织采集、保存方式。生物样本作为医学研究的基础，其质量是影响研究结果的重要因素。研究证实，采集时限（样本离体至低温保存的时间）是影响样本质量的关键因素。我国是肝病高发国家，拥有丰富的肝病生物样本资源，但目前，尚无针对肝组织采集时限与质量的系统性研究。	
	关键词（用分号分开，最多 5 个）	肝组织；热缺血时间；核酸；蛋白
研究内容	主要研究内容（限 200 字） 选取肝细胞癌、肝炎肝硬化、胆道闭锁患者各 30 例，采集肝组织后室温放置 0min、15min、30 min、1h、6h、12h 后，检测组织中核酸（DNA 和 RNA）质量，包括 DNA 纯度、浓度及 DIN 值和 RNA 纯度、浓度及 RIN 值；直接免疫荧光方法检测组织内 HepPar1、CK19、CD34、Vimentin 表达及分布特点，石蜡切片 HE 染色观察组织及细胞形态学变化。统计分析室温放置时间与各类型肝病组织核酸、蛋白及形态学的相关性，确定肝组织的最佳保存时限。	
关键问题	重点解决的关键问题（限 200 字） 一、国内外尚无针对采集时限对不同类型肝病组织质量影响的相关性研究，影响肝病组织采集和保存质量。通过本研究，确定不同采集时限对肝细胞癌、肝硬化和胆道闭锁等肝病组织样本中核酸、蛋白及形态学的影响，为制定不同类型肝病组织的规范化采集、保存方法提供重要的科学依据，具有重要的科学和应用价值。 二、揭示了采集时限对不同类型肝病组织中生物大分子的影响趋势，为进一步探讨其对组织质量影响的机制研究提供方向。	
目标成果	研究目标及预期成果（限 200 字） 研究目标 明确不同保存时限对肝细胞癌、肝硬化和胆道闭锁组织样本中核酸质量（DNA 纯度、浓度及 DIN 值和 RNA 纯度、浓度及 RIN 值），蛋白、形态学的影响，寻找肝细胞癌、肝硬化和胆道闭锁患者的组织样本核酸（DNA 和 RNA）和蛋白降解趋势、程度及相关性，为医学研究提供高质量的样品，同时也为肝脏组织样本制定科学采集流程提高科学依据。 预期成果 （1）发表中文核心期刊论文 1-2 篇； （2）研究成果国内专业会议发言 1 次。	
进度安排	研究进度安排（限 200 字） 2020.8-2021.5：收集肝细胞癌组织样本进行核酸、蛋白、形态学的检测。 2021.6-2022.2：收集肝硬化组织样本进行核酸、蛋白、形态学的检测。 2022.3-2022.9：收集胆道闭锁组织样本进行核酸、蛋白、形态学的检测。 2022.10-2023.1：分析不同热缺血时间与不同类型肝组织样本中核酸（DNA 纯度、浓度及 DIN 值和 RNA 纯度、浓度及 RIN 值）、蛋白、形态学的相关性。 2023.2-2023.8：统计分析结果，项目总结，撰写文章。	

项目组主要成员情况（该表第一人必须是申请者；分工要明确；本人亲笔签名）

参加单位数	总人数	高级	中级	初级	辅助人员	其中在读	博士后	博士生	硕士生
1	6	1	2	1	2				
姓 名	性别	出生年月	职称	专业	学位	工作单位	年参加月份	分工	签名
王政禄	男	1976.11	正高级	病理学	硕士	天津市第一中心医院	6	实验设计，病理评估	王政禄
马婷婷	女	1989.12	初级	病原微生物	硕士	天津市第一中心医院	6	实验数据统计分析、论文书写	马婷婷
翟丽丽	女	1984.05	中级	临床病例诊断	博士	天津市第一中心医院	6	蛋白质质量检测	翟丽丽
印志琪	女	1980.05	中级	医学检验	学士	天津市第一中心医院	6	病理切片	印志琪
冯湛	男	1992.09	无	生物技术	学士	天津市第一中心医院	6	核酸提取及质量检测	冯湛
曹磊	男	1988.03	无	生物化学与分子生物学	博士	天津市第一中心医院	6	数据统计分析	曹磊

项目组主要成员承诺：

我保证有关申报内容的真实性。如果获得资助，我将严格遵守天津市卫生健康委科技项目的有关规定，切实保证研究工作时间，加强合作、信息资源共享，认真开展工作，及时向项目负责人报送有关材料。若个人信息失实、执行项目中违反规定或弄虚作假，本人将承担相关责任。

二、报告正文

(一) 本研究立项依据与研究内容 (不超过 2000 字)

1. 目的立项依据

人体组织样本是临床诊断和科学研究中应用最为广泛的生物样本资源之一,生物样本的采集和保存过程中要根据科研应用方向,选择科学的采集和保存方法,已确保组织样本的质量。组织形态学、DNA、RNA 以及蛋白是医学研究、个性化和靶向治疗中的重要研究内容^[1,2]。保存时限(样本离体至低温保存的时间)一直被认为是决定组织 DNA、RNA 和蛋白质量的关键因素^[3]。事实上,延长冷缺血时间导致乳腺癌组织样本中的 DNA、RNA 和蛋白的降解^[4]。反复冻融循环还导致组织破坏, DNA、RNA 及蛋白质量的恶化。研究发现 3 个冻融循环后卵巢肿瘤组织中 RNA 和蛋白质量明显减弱^[5]。因此,探究导致核酸和蛋白降解的因素至关重要,而样本类型和体外热缺血时间对核酸和蛋白质量的影响还不十分明确。

组织采集保存过程中的热缺血时间主要是指组织离体后到储存前的时间,热缺血时间是影响组织样本质量的重要因素,但目前国内外尚未具体明确不同组织的热缺血时间。现有研究表明,乳腺癌组织样本经历 40 min 的热缺血时间后 RNA 的 RIN 值下降有下降的趋势^[6]。然而,在不同热缺血时间点下组织样本 RNA 降解趋势及程度还不清楚,因此,我们选取不同热缺血时间点对组织的 DIN 值和 RIN 值进行检测^[7,8,9],以明确其对核酸质量的影响,为肝组织样本制定科学、合理的采集标准。

以往文献报道不同器官中如结肠、肺、肾脏、卵巢和乳腺等肿瘤组织样本提取 DNA 和 RNA 后的质量均不相同^[10],且核酸质量与纤维、坏死组织具有相关性^[11],然而,不同类型肝脏疾病组织中核酸和蛋白的质量还未曾报道。胆道闭锁患者肝组织是我院保存组织较为常见的类型,由于肝组织存在不同程度的胆汁淤积,且胆汁淤积程度是否会影响核酸和蛋白降解及其程度目前尚无相关报道,为此,本研究选取肝细胞癌、肝硬化和胆道闭锁三种疾病肝组织进行不同热缺血时间下核酸和蛋白质量的系统性探究。

综上所述,本研究通过探究不同保存时限对不同类型肝病组织样本的形态学、核酸和蛋白质量的影响,寻找不同疾病类型肝组织样本间核酸和蛋白降解趋势及程度的相关性,为制定规范的肝样本采集流程和规范提供科学依据,提高肝病组织样本保存质量。

参考文献

- [1] Remakova M, Skoda M, Faustova M, et al. Validation of RNA extraction procedures focused on micro RNA expression analysis[J]. Folia Biol (Praha), 2013, 59(1): 47-50.
- [2] Mewis J L, Sun X, Zuidhof M J, et al. Research note: methodology for high-quality RNA extraction from poultry whole blood for further gene expression analysis[J]. Br Poult Sci, 2014, 55(2): 194-196.
- [3] Van Der Kelen K, Beyaert R, Inze D, et al. Translational control of

- eukaryotic gene expression[J]. Crit Rev Biochem Mol Biol, 2009, 44(4): 143-168.
- [4] Barbas A, Matos R G, Amblar M, et al. New insights into the mechanism of RNA degradation by ribonuclease II: identification of the residue responsible for setting the RNase II end product[J]. J Biol Chem, 2008, 283(19): 13070-13076.
- [5] Caboux E, Paciencia M, Durand G, et al. Impact of delay to cryopreservation on RNA integrity and genome-wide expression profiles in resected tumor samples[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e79826.
- [6] Hatzis C, Sun H, Yao H, et al. Effects of tissue handling on RNA integrity and microarray measurements from resected breast cancers[J]. J Natl Cancer Inst, 2011, 103(24): 1871-1883.
- [7] Gagliardi D, Dziembowski A. 5' and 3' modifications controlling RNA degradation: from safeguards to executioners[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2018, 373(1762).
- [8] Jun E, Oh J, Lee S, et al. Method Optimization for Extracting High-Quality RNA From the Human Pancreas Tissue[J]. Transl Oncol, 2018, 11(3): 800-807.
- [9] Kap M, Sieuwerts A M, Kubista M, et al. The influence of tissue procurement procedures on RNA integrity, gene expression, and morphology in porcine and human liver tissue[J]. Biopreserv Biobank, 2015, 13(3): 200-206.
- [10] Zheng X H, Zhang S D, Zhang P F, et al. Tumor Cell Content and RNA Integrity of Surgical Tissues from Different Types of Tumors and Its Correlation with Ex Vivo and In Vivo Ischemia[J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(12): 3764-3770.
- [11] Kap M, Oomen M, Arshad S, et al. Fit for purpose frozen tissue collections by RNA integrity number-based quality control assurance at the Erasmus MC tissue bank[J]. Biopreserv Biobank, 2014, 12(2): 81-90.

2. 项目的研究内容、研究目标和拟解决的关键问题

研究内容:

选取肝细胞癌 30 例、肝硬化 30 例、胆道闭锁 30 例, 于术后收集患者组织样本, 分别于样本立体后常温放置 0 min、15 min、30 min、1 h、6 h、12 h, 后分别提取组织中 DNA 和 RNA, 应用分光光度计检测 DNA 和 RNA 纯度和浓度, 应用 Agilent 4200 生物分析仪检测 DNA 的 DIN 值、RNA 的 RIN 值, 分析不同保存时限对不同类型肝组织样本中 DNA、RNA 纯度、浓度及 RIN 值的影响; 不同保存时限的组织样本常规脱水、HE 染色后观察细胞和组织结构, 细胞变性程度, 不同保存时限对组织形态学影响; 采用利用直接免疫荧光染色检测不同保存时限对肝组织样本中常见 HepPar1、CK19、CD34、Vimentin 等蛋白表达的影响。

研究目标:

本项目探究不同保存时限对肝细胞癌、肝硬化和胆道闭锁患者肝组织样本中

形态学、核酸、蛋白质量的影响，寻找上述疾病与保存时限间组织的形态学、核酸、蛋白降解趋势及程度的相关性，为肝脏组织样本制定科学采集、保存流程提供科学依据。

拟解决的关键问题：

(1) 明确不同保存时限对不同类型肝组织样本中形态学、核酸、蛋白质量的影响，为医学研究提供高质量的样品，同时也为不同类型组织样本定制科学的样本采集方式提供依据。

(2) 揭示不同类型肝组织在不同保存时限下核酸、蛋白降解趋势及程度，为今后开展生物样本质量影响的多因素研究奠定基础。

3. 本项目的特色和创新之处

特色：

本项目首次系统性观察不同肝病组织样本中热缺血时间对形态学、DNA、RNA 和蛋白质质量影响，有利于科学的制定组织样本采集方式，提高样本保存质量。

创新：

(1) 本研究选取肝细胞肝癌、肝硬化、胆道闭锁三种组织类型进行形态学、核酸、蛋白质量的多病种分析，探讨不同疾病背景是否影响样本质量。

(2) 本研究检测了组织样本经历 6 个时间点的热缺血时间，寻找热缺血时间对组织形态、核酸、蛋白降解的影响，确定最佳保存时限点。

(3) 本项目对肝细胞肝癌、肝硬化、胆道闭锁组织样本核酸、蛋白降解趋势及程度进行综合分析。

(二) 研究方法和技术路线

1. 拟采取的研究实验方法、步骤、技术路线及可行性、可靠性论证

研究方法：

组织样本的选择及体外热缺血时间对肝细胞肝癌、肝硬化、胆道闭锁组织中 RNA 质量的影响

入选本研究的组织样本需满足以下标准：组织样本离体后即刻 RIN 大于 7；临床及病理学资料完整；签署知情同意书者；排除标准：组织污染；组织体积过小（需首先满足病理诊断）；肝细胞肝癌坏死程度大于 30%者；不能签署知情同意书者；RIN 小于 7。

研究步骤：

(1) 组织样本采集

选取本院进行肝脏手术的患者 90 例，其中肝细胞肝癌 30 例、肝硬化 30 例、胆道闭锁 30 例，于术后收集患者组织标本，放入超净台内，用无菌无酶的剪刀将标本平均分开（体积约 0.5m³），分别放入无菌无酶的 EP 管中，经历 0 min、15 min、30 min、1 h、6 h、12 h 的热缺血时间后，利用 DNA 提取试剂盒抽提组织样本中 DNA，利用 RNA 提取试剂盒抽提组织样本中 RNA。

组织样本 DNA 的提取

(1) DNA 纯度、浓度的检测

- ① 用 DEPC 水清洗分光光度计 3 次。
- ② 用无菌的 tip 头吸取 2 微升 DEPC 水, 进行 blank 检测。
- ③ 用无菌的 tip 头吸取 2 微升 DNA 稀释液, 进行 DNA 纯度、浓度检测。
- ④ 记录结果。

(2) DNA DIN 值的检测

- ① 将提取合格的 DNA 采用 Agilent 4200 生物分析仪行 DIN 值检测。
- ② 记录结果。

(3) 统计分析

- ① 不同热缺血时间对不同类型组织样本间 DNA 纯度、浓度及 DIN 值的影响。
- ② 分析不同类型肝组织中 DNA 降解趋势及程度的相关性。

组织样本 RNA 的提取

- ① 将上述处理的组织加入裂解液, 于室温用匀浆器 高速匀浆。
- ② 将匀浆物温育 5 min, 使核蛋白复合物完全解离。

- ③ 在每毫升裂解液中加入 0.2 mL 氯仿, 剧烈振荡以充分混匀样品。
- ④ 将混合物于 4 °C 以 12000 r/min 离心 15 min, 使混合物分为两相,

DNA 和蛋白质被抽提进有机相,

RNA 留在水相。

- ⑤ 将上层水相转移到一个新的离心管中。

- ⑥ 在水相中加入异丙醇和 RNA 沉淀液, 充分混匀后, 室温放置 20min~30 min, 沉淀 RNA。

- ⑦ 于 4°C 以 12 000 r/min 离心 15 min, 去上清, 收集 RNA 沉淀。

- ⑧ 用 75% 的乙醇洗涤沉淀两次, 重复上述离心过程。

- ⑨ 室温放置, 让乙醇挥发殆尽。但不要让 RNA 沉淀完全干透, 因为 RNA 完全干燥后会很难溶解。

- ⑩ 加入 50 μ L~100 μ L 的 DEPC 水, 反复吹打混匀, 充分溶解 RNA。

将 RNA 溶液储存于 -80 °C。

(1) RNA 纯度、浓度的检测

- ① 用 DEPC 水清洗分光光度计 3 次。
- ② 用无菌的 tip 头吸取 2 微升 DEPC 水, 进行 blank 检测。
- ③ 用无菌的 tip 头吸取 2 微升 RNA 稀释液, 进行 RNA 纯度、浓度检测。
- ④ 记录结果。

(2) RNA RIN 值的检测

- ① 将提取合格的 RNA 采用 Agilent 4200 生物分析仪行 RIN 值检测。
- ② 记录结果。

(3) 统计分析

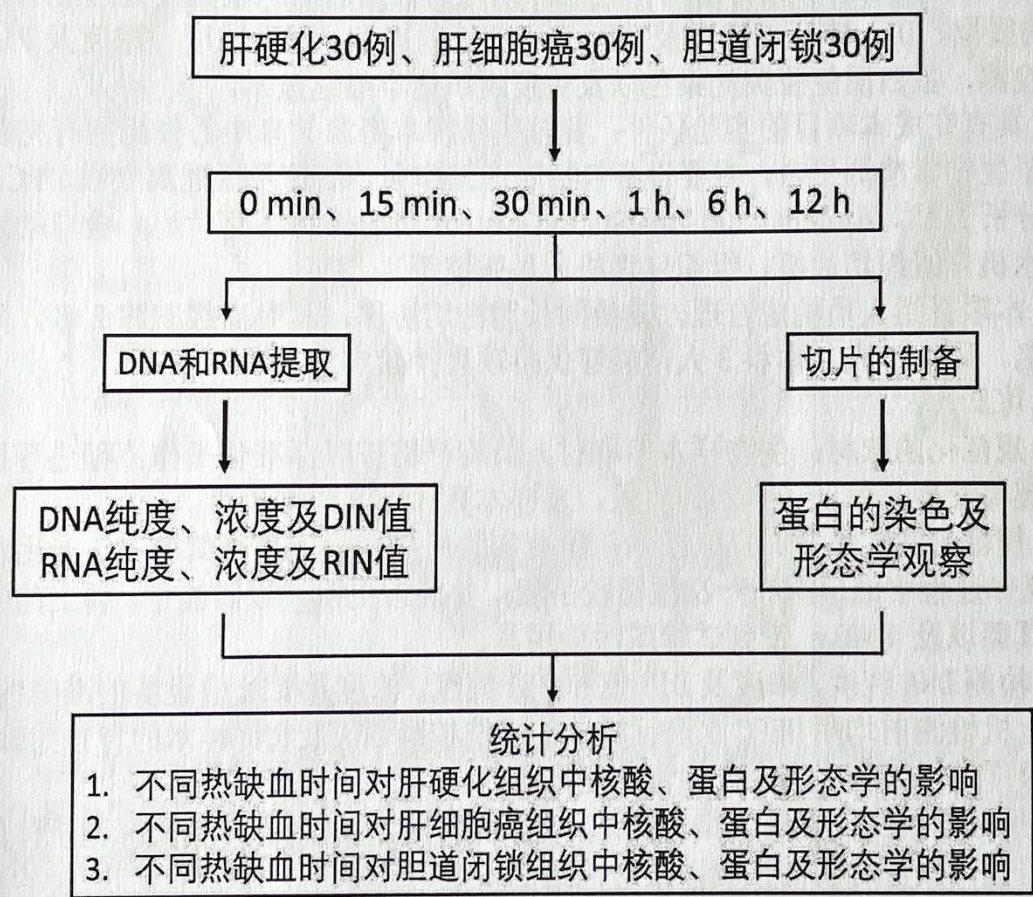
- ① 不同热缺血时间对不同类型组织样本间 RNA 纯度、浓度及 RIN 值的影响。

- ② 分析不同类型肝组织中 RNA 降解趋势及程度的相关性。

组织切片免疫荧光染色:

- ① 石蜡切片经脱蜡、梯度酒精脱水后，进行抗原修复，然后用 0.01M PBST 漂洗 5min×3/次；
- ② 2%BSA 或 10%BSA 37℃湿盒内封闭 30 min.
- ③ 抗体染色：在标本片上滴加适当稀释的荧光标记抗体(1:8 或 1:16 稀释)，放在湿盒中，37℃孵育 30 min.
- ④ 0.01mol/L PBS(pH 7.4)漂洗 5 min×3/次，不时震荡(洗去多余游离的荧光素标记的抗体)。
- ⑤ 缓冲甘油封片：分析纯无荧光的甘油 9 份+ pH 9.2，0.2M 碳酸盐缓冲液 1 份配制。
- ⑥ 镜检：在荧光显微镜下观察。

技术路线图



1. 研究工作的总体安排及进度以及预期研究成果

(1) 总体安排及进度

2020. 8–2021. 5：收集肝细胞癌组织样本进行核酸、蛋白、形态学的检测。
2021. 6–2022. 2：收集肝硬化组织样本进行核酸、蛋白、形态学的检测。
2022. 3–2022. 9：收集胆道闭锁组织样本进行核酸、蛋白、形态学的检测。

2022.10-2023.1: 分析不同热缺血时间与不同类型肝组织样本中核酸(DNA 纯度、浓度及 DIN 值和 RNA 纯度、浓度及 RIN 值)、蛋白、形态学的相关性。
2023.2-2023.8: 统计分析结果, 项目总结, 撰写文章。

(2) 预期研究成果

- ① 发表中文核心期刊论文 1-2 篇;
- ② 研究成果国内专业会议发言 1 次。
- ③ 建立科学分肝细胞癌、肝硬化及胆道闭锁肝组织样本科学采集、保存规范。

(2) 可行性分析:

① 申请团队具备实验所需的关键材料及样本: 我院器官移植中心, 肝脏移植总数超万例, 可提供符合实验要求且遵循伦理标准的样本来源。先后制定的指南、规范、参编, 具有丰富的基础理论和实践经验。

② 本项目采用的实验方法均已建立: 规范且娴熟的组织收集及处理技术、DNA 的提取、DNA 纯度、浓度及 DIN 值和 RNA 的提取、RNA 纯度、浓度及 RIN 值的检测, 蛋白质免疫荧光染色以及免疫组织化学染色技术。

③ 具有完成本项目的实验条件: 我院生物样本资源共享中心作为拥有完善的分子生物学检测平台, 主要设备包括超净工作台、高速及低速离心机、PCR 仪、分析天平、Agilent 4200 TapeStation system、Leica 冰冻切片机、全自动组织脱水机、组织切片机、组织包埋机、显微镜等。

④ 本项目组人员构成合理, 成员间长期密切协作, 其中高级职称 2 名, 博士 1 名, 硕士 1 人, 本科 3 人, 能够保持项目持续实施。

(3) 可靠性:

① 规范化的取材: 生物样本库取材人员均严格按照标准化操作流程进行样本收集与处理, 保证了样本的质量, 及样本离体时间的准确性。

② 规范的 DNA 和 RNA 提取技术: 所有实验用品均为无菌无酶的 RNA 专用耗材, 操作过程中戴口罩和一次性橡胶手套, 并经常更换, 以防止手、臂上的细菌和真菌以及 RNase 带到试管或污染用具。

③ 检测 DNA 纯度、浓度及 DIN 值和 RNA 纯度、浓度及 RIN 值设备的准确性: 样本上机检测前均用 DEPC 水进行机器的清洗校准 DNA 及 RNA 样本的背景扣除, 最大限度的保证 DNA 和 RNA 检测值的准确性。

④ 规范的蛋白免疫荧光染色技术: 规范化的切片的制备, 荧光标记抗体的稀释倍数, 染色时间的控制以及对照组的设定。

(三) 实现本项目预期目标已具备的条件

1. 与本项目有关的研究工作基础

项目组成员多年侧重肝病方面的研究, 每位成员各具专业特色, 且长期合作、分工合理、互补性强。研究基础具体如下:

(1) 天津市第一中心医院是我国最大的器官移植中心, 其肝脏移植总数已超万例, 依托肝脏移植外科, 我院生物样本库具有丰富的肝组织样本及配套的临床病理资料, 且具有完善的分子生物学检测平台, 完成和承担了多项课题。已

完成部分组织 RNA 的成功提取及 RNA 纯度、浓度、RIN 值的检测（表 1，图 1）

No. 序号	Sample No. 样本名称	Sample type 样本类型	Con. 浓度 (ng/μL)	Vol. 体积 (μL)	Total 总量 (μg)	A260 / A280	4200 Result		Result 结果
							RIN	28S/18S	
1	4900010861	组织	1014.3	30	30.43	2.03	9.0	1.3	合格
2	4900010716	组织	588.2	30	17.65	1.89	8.6	1.3	合格
3	4900010131	组织	1190.4	30	35.71	1.98	8.4	1.2	合格
4	4900010529	组织	980.6	30	29.42	1.99	8.9	1.3	合格
5	4900010464	组织	853.9	30	25.62	1.90	8.9	1.3	合格
6	4900010586	组织	889.1	30	26.67	1.97	8.9	1.4	合格
7	4900010557	组织	1415.2	30	42.46	2.00	8.8	1.4	合格
8	4900010660	组织	1119.9	30	33.60	2.05	8.4	1.4	合格
9	4900010648	组织	1574.1	30	47.22	2.05	8.8	1.5	合格
10	4900010616	组织	1513.1	30	45.39	2.02	8.8	1.4	合格

表 1 RNA 样品基本信息

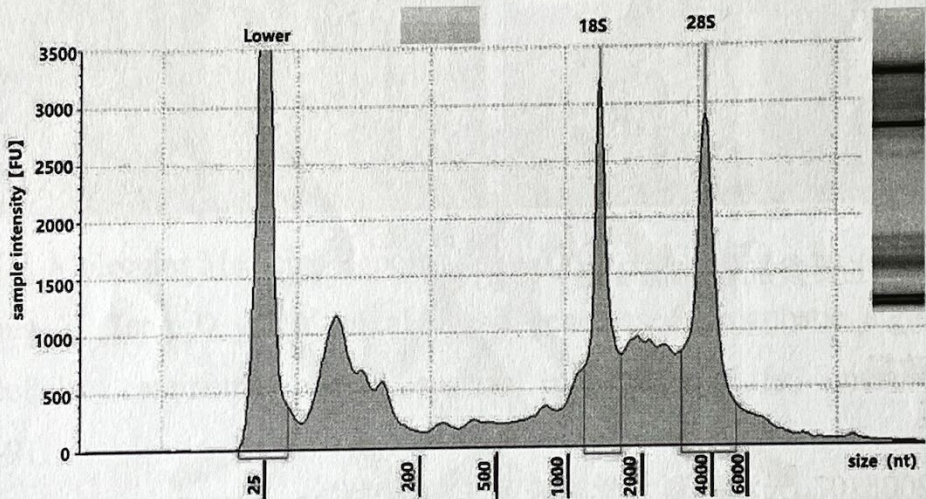


图 1 组织样本 1 电泳图

2. 开展本项目已有的工作条件

天津市第一中心医院于 1998 年开始保存器官移植相关生物样本资源，现保存各类型器官移植样本资源 30 余万份，包括肝脏、肾脏、心脏、肺脏、脾脏及小肠等全器官标本。涵盖肝脏、肾脏、心脏、肺脏、脾脏、小肠等终末期疾病以及相关脏器移植术后的各种珍贵的组织及体液样本，是国内拥有移植相关样本种类最为丰富的生物样本库。生物样本库现有专职技术人员 9 名，制定完善的样本库规范、制度及 SOP 文件。生物样本库现有 Agilent 4200 生物分析仪（图 2）、全自动核酸提取仪、Sigma 低温高速离心机、Leica 冰冻切片机、全自动组织脱水机、组织切片机、组织包埋机、显微镜、Sanyo 深低温冰箱、Hair 冰箱等 70 余台套设备（图 3）。

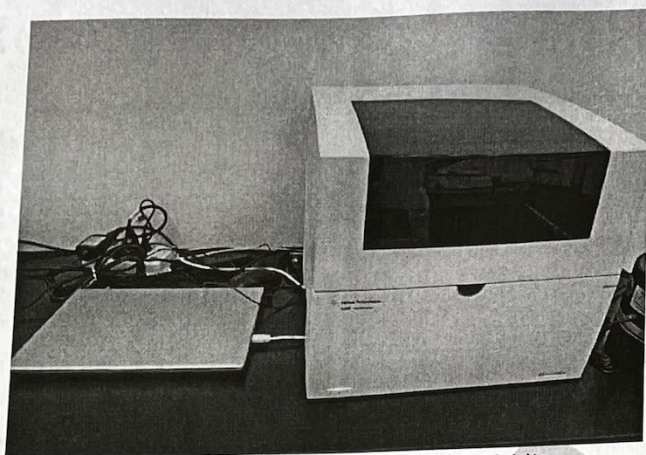


图2 Agilent 4200 生物分析仪

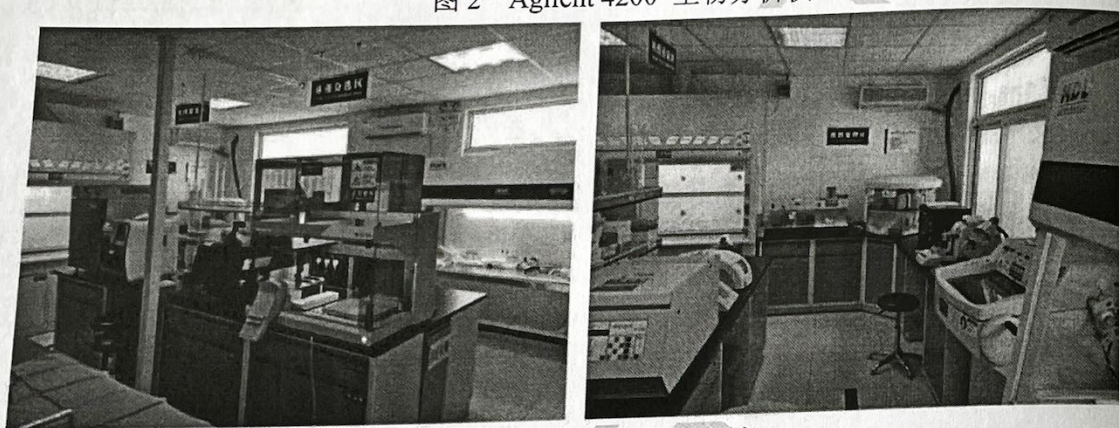


图3 样本库的实验设备

3. 主持人和主要参加者（前4名）简历

主持人

姓名：王政禄

主要学历：

2002/09-2005/07 天津医科大学临床医学学士学位

2005/09-2008/07 中国协和医科大学生物医学工程硕士学位

研究工作简历：

2001. 10-2005. 10 天津市第一中心医院，移植外科，医师

2005. 10-2012. 11 天津市第一中心医院，病理科，主治医师

2012. 11-2018. 12 天津市第一中心医院，病理科，副主任医师

2018. 12 至今 天津市第一中心医院，病理科，主任医师

2012. 11-2018. 12 天津市第一中心医院，生物样本资源共享中心，主任，副主任医师

2018.12 至今 天津市第一中心医院, 生物样本资源共享中心, 主任, 主任医师

主要论著及出处

1. 《器官移植样本库建设与管理》2019.主编
2. 《组织库概要》2019.主译
3. 《肝脏病理学》2013, 秘书、译者
4. 《肝脏病理学图谱和简明指南》2012, 译者
5. 《肝脏移植临床病理学》2011 年, 副主编
6. 《临床肝移植(第2版)》2011 年, 编委
7. 《现代肝脏移植》, 2010 年, 编委
8. 《中国肝脏移植》2008 年, 编委
9. 《肝移植手册》2007 年, 编委
10. Wang Z, Bi B, Song H, et al. Proliferation of human hepatocellular carcinoma cells from surgically resected specimens under conditionally reprogrammed culture[J]. Molecular Medicine Reports, 2019, 19(6):4623-4630.
11. Wang Z, Teng D, Li Y, et al. A six-gene-based prognostic signature for hepatocellular carcinoma overall survival prediction. Life Sciences, 2018, 203:83-91.
12. Wang Z, Zhang Z, Wang Y, et al. Clinical Features and Clonal Origin of Diffuse Hepatocellular Carcinoma. Chinese Medical Journal, 2018, 131(9):1128-1131.
13. Wang Z, Gong W, Shou D, et al. Clonal Origin of Hepatocellular Carcinoma and Recurrence After Liver Transplantation. Annals of transplantation, 2016, 21:484-490.
14. 王政禄, 张鲁洲, 滕大红多结节肝细胞癌克隆起源与肝移植术后肿瘤复发的相关性研究, 中华器官移植杂志, 2016, 37(10): 592-600.
15. 王政禄, 张鲁洲, 郑虹肝移植术后乙型肝炎病毒感染的病理及临床特点分析, 实用器官移植电子杂志, 2015, 3(4) 222-227.

16. 王政禄, 郑虹, 干细胞及其应用的研究进展实用器官移植电子杂志, 2015, 3 (1) 54-58.
17. 王政禄, 肝移植术后常见并发症的病理学特点, 中华器官移植杂志, 2008, 29(7): 417-420.
18. W.Zhenglu*, L.Hui, Zh.Shuying, et at. A Clinical-Pathological Analysis of Drug-Induced Hepatic Injury After Liver Transplantation Transplantation Proceedings, 2007, 39 : 3287-3291.
19. 王政禄, 肝移植术后胆道并发症的临床及病理分析. 中华肝脏病杂, 2006, 14 (4) : 247-249.
20. 王政禄, 张淑英, 朱丛中等, 906 例次移植肝穿刺活检病理组织学分析, 中华器官移植杂志, 2006, 27 (1) : 18-21.
21. 王政禄, 印志琪, 李卉等, 外周血白细胞 HCMV (pp65) 抗原血症检测—肝、肾移后巨细胞病毒感染的监测, 世界感染杂志, 2006, 6 (1) : 34-36.
22. 王政禄, 张淑英, 李卉等, 肝移植慢性排异反应早期病理组织学分析, 肝脏, 2006, 11 (1) : 4-6.
23. 王政禄, 肝移植术后丙型肝炎病毒感染的病理与病理分析, 中华肝脏病杂志, 2007, 15 (8) : 593-596.
24. 王政禄, 张淑英, 李卉等, 肝移植术后急性排异应的病理诊断-200 例次肝穿刺活检的病理组织学分析, 肝脏, 2004, 9 (4) : 217-220.

科研成果及获奖情况:

- 1、科技部“国家人类遗传资源共享服务平台上海创新中心建设”(YCZYPT[2017]02), 2016.04~2019.12“器官移植生物样本库建设”项目负责人,
- 2、天津市科委(重大专项)“天津市器官移植临床医学研究中心”, 2016.04~2019.03, “构建生物样本库所需实体器官肿瘤的分选技术”项目负责人
- 3、国家自然科学基金(面上项目), 81270528, “HO-1 修饰的 MSCs 对小体积移植肝保护作用及其分子机制研究”, 2013.12-2016.12 50 万在研第七承担人

4、天津市科委,12JCZDJC25200,“免疫抑制状态下 HBsAg 阳性表达对小鼠肝癌复发的影响”, 2013.03-2015.12,30 万已取得成果鉴定(津 20160768) 第六承担人

5、天津市科委(重点项目),12JCZDJC25200,“HO-1 修饰的 MSCs 对小体积移植肝保护作用的实验研究”, 2012.03-2015.03,30 万已取得成果鉴定(津 20152230) 第六承担人

6、天津市卫生局(攻关项目).13KG103“多结节肝癌克隆起源对肝移植术后肿瘤复发的预测, 2013.11-2016.10, 10 万结题第二承担人

7、天津市卫生局(面上项目), 09KY12, “超声造影定量分析检测原发性肝癌安全边界与 MVD、VEGF 表达的相关性研究” 2009.3-2014. 3 万已取得成果鉴定(津 20141590) 第二完成人

8、天津市卫生局(面上项目), 2010KY05, “双能量 CT 碘图评价原发性肝癌发生及演变过程中血管生成状态的临床研究” 2010.03-2014.03; 20 万已取得成果鉴定(津 20141560) 第三完成人

9、天津市卫生局(面上项目), , “双能量 CT 和 MR 功能成像在肝癌成瘤及治疗后疗效评估中的研究” 2011.03-2015.03; 10 万已取得成果鉴定(津 20150934) 第三完成人

10、天津市科委(重点项目), 11CZDJC27800 “自体间充质干细胞移植减轻移植肝排斥反应机制的研究”, 2011.09-2014.09, 20 万已结题第六完成人。

11、天津市卫生局(攻关项目) 03KY01“肝癌肝移植术后肿瘤复发的诊断和防治”, 2003.03-2007.03 4 万第三完成人

12、天津市卫生局(自筹项目) 05KYZ24, “免疫抑制剂对人肝癌细胞增殖及 HBV 复制作用机制的研究”, 2005.10-2009.10, 第六完成人。

13、天津市卫生局(自筹项目), 05KYZ22, “ABO 血型不符的肝移植临床及基础研究”, 2005.10-2009.10 第六完成人

主要参与者

二、马婷婷

教育经历:

2008.9-2012.6 天津医科大学临床医学院 学士学位

2015.9-2018.6 中南大学 病原生物学 医学硕士

工作经历:

2018.8-至今 天津市第一中心医院 生物样本资源共享中心实习研究员

三、翟丽丽

教育经历:

2003.9-2008.7 张家口医学院 护理学

2009.8-2014.7 天津医科大学 肿瘤学

工作经历:

2014-至今 天津一中心医院 病理科 主治医师

主要论著及出处:

1. Lili Zhai, Shuai Li, Huilan Li, et al. Polymorphisms in poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) promoter and 3' untranslated region and their association with PARP1 expression in breast cancer patients. [J]. International Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2015, 8(6):7059-7071.
2. Lili Zhai, Shuai Li, Xiaoyan Li, et al. The nuclear expression of poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) in invasive primary breast tumors is associated with chemotherapy sensitivity[J]. Pathology-Research and Practice, 2015, 211(2): 130-137.
3. 翟丽丽, 章明放, 李艳, 印志祺. 孤立性髓系肉瘤合并甲状腺乳头状癌 1 例. 临床与实验病理学杂志, 2019, 35(10): 1257-1258.
4. Yan Gu, Yanfang liu, Li Fu, Lili Zhai, et al. Tumor-educated B cells selectively promote breast cancer lymph node metastasis by HSPA4-targeting IgG.[J]. Nature Medicine, 2019 Jan;25:312-322. 毕博文, 冯玉庆, 梁昭, 王政禄, 器官移植生物样本库的建立与意义, 实用器官移植电子杂志, 2017, 5(6): 440-443.

四、印志琪

教育经历:

1999.9-2003.6 天津医科大学 医学检验 学士学位

工作经历:

无

主要论著及出处:

无

4. 承担科研项目情况

1、科技部“国家人类遗传资源共享服务平台上海创新中心建设”(YCZYPT[2017]02), 2016.04~2019.12“器官移植生物样本库建设”项目负责人,

2、天津市科委(重大专项)“天津市器官移植临床医学研究中心”, 2016.04~2019.03, “构建生物样本库所需实体器官肿瘤的分选技术”项目负责人

3、国家自然科学基金(面上项目),81270528,“HO-1 修饰的 MSCs 对小体积移植肝保护作用及其分子机制研究”, 2013.12-2016.12 50 万在研第七承担人

4、天津市科委,12JCZDJC25200,“免疫抑制状态下 HBsAg 阳性表达对小鼠肝癌复发的影响”, 2013.03-2015.12,30 万已取得成果鉴定(津 20160768) 第六承担人

5、天津市科委(重点项目),12JCZDJC25200,“HO-1 修饰的 MSCs 对小体积移植肝保护作用的实验研究”, 2012.03-2015.03,30 万已取得成果鉴定(津 20152230) 第六承担人

6、天津市卫生局(攻关项目).13KG103“多结节肝癌克隆起源对肝移植术后肿瘤复发的预测”, 2013.11-2016.10, 10 万结题第二承担人

7、天津市卫生局(面上项目), 09KY12, “超声造影定量分析检测原发性肝癌安全边界与 MVD、VEGF 表达的相关性研究” 2009.3-2014. 3 万已取得成果鉴定(津 20141590) 第二完成人

- 8、天津市卫生局(面上项目), 2010KY05, “双能量 CT 碘图评价原发性肝癌发生及演变过程中血管生成状态的临床研究” 2010.03-2014.03; 20 万已取得成果鉴定(津 20141560) 第三完成人
- 9、天津市卫生局(面上项目), , “双能量 CT 和 MR 功能成像在肝癌成瘤及治疗后疗效评估中的研究” 2011.03-2015.03; 10 万已取得成果鉴定(津 20150934) 第三完成人
- 10、天津市科委(重点项目), 11CZDJC27800 “自体间充质干细胞移植减轻移植肝排斥反应机制的研究”, 2011.09-2014.09, 20 万已结题第六完成人。
- 11、天津市卫生局(攻关项目) 03KY01“肝癌肝移植术后肿瘤复发的诊断和防治”, 2003.03-2007.03 4 万第三完成人
- 12、天津市卫生局(自筹项目) 05KYZ24, “免疫抑制剂对人肝癌细胞增殖及 HBV 复制作用机制的研究”, 2005.10-2009.10, 第六完成人。
- 13、天津市卫生局(自筹项目), 05KYZ22, “ABO 血型不符的肝移植临床及基础研究”, 2005.10-2009.10 第六完成人

三、项目经费预算

(单位: 万元)

经费使用计划			
预算支出科目	财政拨款	自筹	用 途
1、科研业务费		1	文章发表, 参加学术会议
2、实验材料费		3	核酸提取, 组织制片, 蛋白染色
3、仪器设备费			
4、协作费			
5、管理费			
合 计		4	

四、申请者承诺

我保证申请书内容的真实性。如果获得基金资助，我将履行项目负责人职责，严格遵守天津市卫生健康委科技项目的有关规定，切实保证研究工作按进度实施完成，加强成员间合作、信息资源共享，严肃认真开展工作，自觉遵守科学原则和伦理道德准则；按时报送有关材料。若填报失实或违反规定、研究中失实，本人将承担全部责任。

签字：王学东

2020年12月4日

五、合作、协作情况和承诺：

已按填报说明对申请人及主要成员的资格和申请书的内容、合作内容、成员的权利与义务、经费等情况进行了审核。申请项目如获资助，我单位保证对研究计划实施所需要的人力、物力和工作时间等条件以及需要自筹和匹配的资金给与保障。严格遵守天津市卫生健康委科技项目有关规定，督促项目负责人和项目组成员以及本单位项目管理部门按照天津市卫生健康委科技项目的规定及时报送有关材料。

申请单位公章 合作单位 1 公章 合作单位 2 公章 合作单位 3 公章

日期：

日期：

日期：

日期：

六、申请单位学术委员会意见

申请书采集时限对肝病组织样本质量影响的系统性观察，申请者有很强的事业心，表现出良好的素质和发展潜力。该课题立意新颖、研究目标明确、研究方案切实可行、经费预算合理，本单位可满足本项目生物医学实验的需要。

单位负责人（签章）



公章

2020年12月4日



七、项目承担单位上级主管部门审批意见

负责人（签章）

公章
年 月 日

八、市卫生健康委审批意见

负责人（签章）

公章
2020 年 12 月 31 日



编号：

Z	C	2	0	0	8	9		
---	---	---	---	---	---	---	--	--

天津市卫生健康科技项目 任务合同书

项目名称：节拍剂量卡培他滨抑制大鼠肝移植急性排斥的实验研究

项目类别：自筹项目

起止年限：2020年8月至2023年7月

承担单位：（加盖公章）天津市第一中心医院

项目负责人：李姗姗 电话：13752007899 传真：022-23626212

通讯地址：天津市南开区复康路 24 号天津市第一中心医院

邮编：300192 电子邮箱：13752007899@163.com

合（协）作单位：（加盖公章）

项目委托单位：（加盖公章）天津市卫生健康委员会

主管部门：（加盖公章）天津市卫生健康委员会

天津市卫生健康委员会

二〇二〇年制

说 明

1. 本合同书适用于列入天津市卫生健康科技项目填写。
2. 任务合同书中文字须用宋体小四号字填写。凡不填写内容的栏目,请用“无”表示。对于选择栏目,采用将所选项空格涂黑的方式确定。
3. 项目编号由天津市卫生健康委统一规定,应将项目编号填入任务合同书封面。
4. 合同书正本必须用电子文档录入和打印(A4纸),左侧装订,一式4份,天津市卫生健康委2份,返项目承担单位2份。
5. 《项目申报书》是本任务合同书填报的重要依据,任务合同书填报不得降低考核指标,不得自行对主要研究内容作大的调整。《项目申报书》和本任务合同书将共同作为项目过程管理、验收和监督评估的重要依据。

依据《天津市卫生健康科技项目管理暂行方案》，天津市卫生健康委员会委托天津市第一中心医院李姗霓承担天津市卫生健康科技项目中的自筹项目节拍剂量卡培他滨抑制大鼠肝移植急性排斥的实验研究项目的科研任务。市卫生健康委对项目的实施进行跟踪管理；项目承担单位按合同约定的研究内容和目标实施研究工作；协助方积极配合市卫生健康委对项目进行管理。各方就本项目的实施与管理中的权利和义务签订如下合同书。

一、项目的目标和主要研究内容

项目研究内容、目标、技术难点、创新点：

研究内容：为了研究 CAP 对免疫细胞的影响，本研究首先采用改良 Kamada 的二袖套法建立 Lewis-BN 大鼠肝移植急性排斥模型，通过肝脏组织病理 Banff 评分评价模型构建的有效性；随后利用不同的药物组合（节拍剂量 CAP、FK 和节拍剂量 CAP+FK）对大鼠肝移植模型进行灌胃饲养，观察不同给药方式下大鼠基本生理条件的变化；最后经时采集大鼠外周血，检测总淋巴细胞数、T 淋巴细胞数、CD4⁺和 CD8⁺T 的表达以及 IL-2 和 IFN- γ 的分泌，对肝组织进行 Banff 评价，明确 CAP 对免疫细胞的影响。

研究目标：

- 一、分析外周血排斥相关淋巴细胞、细胞因子以及病理评分变化证实 CAP 免疫抑制效应；
- 二、证实节拍剂量 CAP 术前诱导方案有效抑制排斥反应；
- 三、分析对比节拍剂量 CAP 与 FK 免疫抑制功效，为寻找最佳用药方案提供实验依据。

技术难点：无

创新点：首次从科学实验角度，观察证实节拍剂量 CAP 对大鼠肝移植急性排斥反应的抑制效用，对比与一线免疫抑制剂 FK 的影响及相互作用。

二、项目完成后成果提供形式及考核指标

主要技术指标（如：形成的知识产权、技术标准、新技术、新产品、新装置、论文专著、发明专利等数量、指标等）：

发表 SCI 论文 1-2 篇，中文核心论文 2 篇。

预计经济指标（如：研究项目通过产业化和实际应用后取得的直接经济效益）：

节拍剂量卡培他滨用于优化肝癌肝移植后治疗方案，可以大幅减少免疫抑制剂服药剂量，极大地减少患者经济负担。

预计项目实施后可形成的社会效益（如：项目通过实际应用后，对提高学科建设水平的贡献，在提高人民生活质量和健康水平，防病、治病等方面取得的综合效益）：

探讨节拍剂量 CAP 术前诱导方案抑制大鼠肝移植急性排斥反应的有效性，为优化肝癌肝移植治疗方案提供实验理论依据，具有极大地临床转化价值和指导意义。

学科梯队建设（如：培养学科梯队骨干及博士、硕士等）：

培养博士和硕士研究生各一名

其它应考核的指标：

无

三、实施机制

课题参与单位的任务分工：

天津市第一中心医院：负责课题设计、数据分析、实验病理、流式检测、免疫检测及论文撰写；

课题组培养的南开大学博士研究生负责动物模型建立；

课题组培养的天津医科大学硕士研究生负责动物饲养及数据整理；

合作模式、知识产权与成果分配约定：

无

四、项目的计划进度及目标

时间进度	项目计划完成的内容及目标
2020 年 8 月~2020 年 11 月	查阅资料、熟悉实验方法摸清实验条件，定制试剂
2020 年 12 月~2021 年 10 月	建立稳定大鼠急性排斥反应模型，确定排斥反应最佳取材时间节点及灌药方法
2021 年 11 月~2022 年 10 月	随机分组对照建立大鼠肝移植急性排斥反应模型，留取标本数据及并检测外周血淋巴细胞数及细胞因子含量
2022 年 11 月~2023 年 6 月	统计分析变化趋势及相关性，撰写论文及结题报告

六、项目主要研究人员

	姓名	性别	年龄	所在单位及部门	技术职称、行政职务	现从事专业	在本项目中承担的主要工作	备注
负责人	李姗霓	女	43	天津市第一中心医院器官移植中心	副主任医师	移植内科	课题设计、数据分析、论文撰写	
主要参加人	郑虹	男	55	天津市第一中心医院院领导、器官移植中心	主任医师	移植外科	课题指导	
	王 政 禄	男	44	天津市第一中心医院生物样本库、病理科	主任医师	移植病理	实验病理	
参 加 人	王 辉	男	48	天津市第一中心医院器官移植中心	主治医师	移植外科	动物实验指导	
	曹 磊	男	32	天津市第一中心医院生物样本库	助理研究员	生物化学与分子生物学	流式检测、免疫检测	
	张 赛	男	29	南开大学研究生院	无	博士研究生	动物模型建立	
	周 云 辉	男	25	天津医科大学研究生院	无	硕士研究生	动物饲养、数据整理	

七、合同书签订各方签章

任务下达单位：

负责人（签字）

市卫生健康委审定意见：

（公 章）

年 月 日

项目承担单位：

项目负责人（签字）

财务负责人（盖章）

帐 户 名：天津市第一中心医院

帐 号： 12120000401354205H

（公 章）

开户银行：建行天津南开支行

年 月 日

项目承担单位主管部门：

负责人（签字）

主管部门审定意见：

（公 章）

年 月 日

八、共同条款

任务各方需共同遵守天津市卫生健康委科技项目及经费相关管理规定。

1. 项目承担单位必须按要求编报年度计划执行情况、经费预、决算和有关统计报表，及时上报市卫生健康委，逾期不报，市卫生健康委有权做出处理。

2. 任务执行过程中，项目承担单位如需调整任务、人员，应根据有关规定，向市卫生健康委提出变更内容及其理由的正式申请报告，经市卫生健康委审核同意后备案。未经正式批准以前，双方须按原合同书履行，否则后果由自行调整的一方负责。

3. 项目承担单位因某种原因（如：与可行性研究内容有出入、挪用经费、技术措施或某些条件不落实）致使计划无法执行，而要求中止任务，如项目承担单位没有提出中止任务的要求，市卫生健康委有权根据调查情况作出中止任务的处理。

4. 项目承担单位完成项目研究内容，并达到项目验收考核指标后，应及时向市卫生健康委提出结题验收申请。市卫生健康委应按有关规定组织验收。项目承担单位在项目验收前应向市卫生健康委提交验收申请、经费决算单及相关材料。

5. 该项目所完成的技术成果归市卫生健康委和项目承担单位共有。项目承担单位享有该成果的使用权、专利申请权、著作权和有限转让权。项目承担单位在转让该成果时须征得市卫生健康委的同意。

6. 项目承担单位在该项目研究中发表的有关论文、出版的著作及成果转让文件材料等须注明“天津市卫生健康科技项目”。

7. 市卫生健康委根据相关规定，监督经费的使用情况。凡不符合规定的开支，市卫生健康委有权提出调整意见。必要时，有权直接

提出调整或撤销。

8. 本合同书所协议的其它条款如下：

①

②

附件 1：项目基础信息表

项目名称	节拍剂量卡培他滨抑制大鼠肝移植急性排斥的实验研究						起止年限	2020.8-2023.7
项目类别	自筹项目							
承担单位	名称	天津市第一中心医院				法人	沈中阳	
	地址	天津市南开区复康路 24 号				邮编	300192	
	单位类别	☐ 科研院所 ☐ 大专院校 ☒ 事业单位 ☐ 其它				隶属	☒ 直属单位 ☐ 其它	
参加单位 1	名称	无				所在地		
	参与方式	☐ 合作 ☐ 协作 ☐ 技术承接方 ☐ 技术依托方						
参加单位 2	名称	无				所在地		
	参与方式	☐ 合作 ☐ 协作 ☐ 技术承接方 ☐ 技术依托方						
项目负责人及主要参加人	项目负责人	姓名	李姍霓	性别	女	出生	1976 年 12 月	
		学历/学位	博士/博士	职务	无	职称	副主任医师	
		电话	13752007899	E-mail	13752007899@163.com			
		工作单位	天津市第一中心医院					
	第一参加人	姓名	郑虹	性别	男	出生	1965 年 9 月	
		学历/学位	博士/博士	职务	副院长	职称	主任医师	
		工作单位	天津市第一中心医院					
	第二参加人	姓名	王政禄	性别	男	出生	1976 年 11 月	
		学历/学位	硕士/硕士	职务	生物样本库主任	职称	主任医师	
		工作单位	天津市第一中心医院					
项目简介 (包括项目目标、创新点、预期成果等, 100 字以内)	首次用科学实验分析外周血淋巴细胞、细胞因子以及组织病理评分证实 CAP 免疫抑制效应; 证实节拍剂量 CAP 术前诱导方案有效抑制排斥反应; 对比与 FK 免疫抑制功效, 为寻找最佳用药方案提供实验依据, 发表 SCI 及核心论文 2 篇。							
预期成果和效益	专利____件, 其中发明专利____件; 著作权____件; 论文论著 2 篇; 技术标准或生产规范____项; 新产品____个; 应用推广____项; 新工艺____项; 新装置新设备____项; 新材料____项; 人才引进____人; 人才培养 2 人; 其他____; 预期经济效益: 减少肝癌肝移植术后免疫抑制的使用剂量, 极大减少患者经济负担。 预期社会效益: 为改善肝癌肝移植患者预后及新型治疗方案的确定打下坚实的理论基础。							