



项目批准号	81802337
申请代码	H1617
归口管理部门	
依托单位代码	20024008A0824-1540



818023371005411

国家自然科学基金委员会 资助项目计划书

资助类别：青年科学基金项目

亚类说明：

附注说明：

项目名称：LncRNA ENST00000607314在胆囊癌化疗耐药中的作用及机制研究

直接费用：21万元 执行年限：2019.01-2021.12

负责人：马飞

通讯地址：上海市杨浦区控江路1665号新华医院肿瘤科

邮政编码：200092 电话：021-25076041

电子邮件：mafei@xinhua.med.com.cn

依托单位：上海交通大学

联系人：章俊梅 电话：021-34206809-188

填表日期：2018年09月03日

国家自然科学基金委员会制

上海交通大学

“科技创新专项资金”经费使用计划

所属基金： 多学科交叉项目培育（医工）

项目名称： 叶酸受体靶向的近红外荧光共轭聚合物纳米探针精确诊断原发性和转移性肝癌侵犯 Glisson 系统的实验研究

项目编号： YG2017MS74

承担医院： 上海交通大学医学院附属新华医院

负责人（签字）： 周迪 

合作院系： 上海交通大学生物医学工程学院

合作者（签字）： 熊丽琴 

联系电话： 13918070485 

填报日期： 2017 年 11 月 21 日

起止日期： 2018 年 1 月 至 2020 年 12 月

“科技创新专项资金”经费使用计划

(单位: 万元)

科目名称	总经费	主持单位 经费	合作单位 经费	计算依据及理由
1、设备费	0	0	0	(1) 不得购置大型仪器设备, 设备单价不超过20万元, 且设备费总额不超过项目总经费的50%
2、材料费	5.5	1.5	4.0	(1) 血清及实验耗材购买 1.2 万元/年 \times 3 年=3.6 万元; (2) 小鼠: 70 元/只 \times 100 只=0.7 万元; (3) 大鼠: 100 元/只 \times 80 只=0.8 万元; (4) 动物饲养费 4 元/天/笼, 按动物数量合计 \times 1000 天=0.4 万元。
3、测试化验加工费	9.0	1.0	8.0	(1) 纳米材料结构表征等分析测试费: 2.5 万元/年 \times 3 年=7.5 万元; (2) 小动物 IVIS 荧光成像图像数据分析 50 元/次 \times 300 次=1.5 万元。
4、差旅费	1.0	0.8	0.2	样品运输、信息交流等外埠差旅费和市内交通费
5、会议费	0.6	0.4	0.2	国内学术交流会议费: 0.6 万元。
6、国际合作与交流费	1.4	1.0	0.4	项目组成员出国交流的学习与会务费, 2 人次 \times 0.7 万元/人次=1.4 万元。
7、出版/文献/信息传播/知识产权事务费	0.9	0.45	0.45	国际化学及分子影像期刊上发表论文 2 篇 \times 0.45 万元/篇=0.9 万元。

8、劳务费	2.5	1.8	0.7	实验博士生 500 元/月/人 ×2人×总计25个月=2.5 万元。
9、专家咨询费	0.1	0.05	0.05	实验与专家交流：500 元 ×2 次=0.1 万元
合 计	21	7	14	/
承担医院意见		合作院系意见		
 医院负责人签章 年 月 日		 院系负责人签章 年 月 日		
专项基金负责人意见				
签 名  公 章  年 月 日				
科研院负责人意见				
签 名  公 章  年 月 日				

(注：本表要求正反打印，一式三份)

上海交通大学 “医工交叉研究基金”

项目任务书

(2017 版)

项目名称 叶酸受体靶向的近红外荧光共轭聚合物纳米探针精诊

断原发性和转移性肝癌侵犯 Glisson 系统的实验研究

项目类别 ☐ 重点项目 ☒ 面上项目 ☐ 青年项目

资助方向 纳米和生物材料

申请者 周迪 

所在医院 (盖章) 上海交通大学医学院附属新华医院

合作者 熊丽琴 

合作院系 (盖章) 上海交通大学生物医学工程学院

起止年限 2018 年 1 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日

上海交通大学科研院

2017 年 11 月 10 日

简 表

项目 负责人	姓名	周迪	性别	男	出生年月	1983/02	所在单位	上海交通大学 医学院附属 新华医院
	职称	主治医师	学历	博士	手机	13918070 485	Email 地址	xwpwgc@163.c om
	研究方向		肝胆恶性肿瘤的早期诊断和精准治疗					
项目 合作者	姓名	熊丽琴	性别	女	出生年月	1982/02	所在院系	上海交通大学 生物医学工程 学院
	职称	特别 研究员	学历	博士	手机	13621810 027	Email 地址	xiongliqin@sjtu .edu.cn
	研究方向							
预期培育 目标		<input type="checkbox"/> 上海市科委项目 <input checked="" type="checkbox"/> 国家自然科学基金项目（面上、重点、重大、杰青、群体） <input type="checkbox"/> 国家 863 计划项目（主题、重点、重大） <input type="checkbox"/> 国家 973 计划项目、重大科学研究计划 <input type="checkbox"/> 国家科技支撑计划项目 <input type="checkbox"/> 其他_____						

双方前期合作
情况

原发性和转移性肝癌可经Glisson系统发生侵袭和扩散，对于微小侵袭、转移灶的早期诊断十分困难，是导致术后复发的主要原因。近年来，荧光纳米探针的研发使微小癌灶的早期、精确诊断成为可能。申请人完成了裸鼠微小转移性肝癌模型的建立。合作方合成了叶酸受体（FR）靶向的近红外荧光聚合物（NIRFCP）纳米探针，初步探讨粒径大小、表面电荷、耦合试剂、以及FR含量对NIRFCP纳米探针的体内非特异性摄取的影响并在靶细胞中进行了摄取水平的检测，结果显示了满意的摄取率。此外，双方还成功验证了NIRFCP纳米探针对于大鼠肝脏组织以及微小肝转移灶的显影作用。上述研究成果为后续进一步检测探针的细胞和组织学毒性，并结合小动物CT、超声、探针造影、组织和细胞病理等其它技术手段，观察微小肝转移灶的荧光显像特点及其与Glisson系统的解剖关系，由此最终明确NIRFCP探针的精确诊断效能等研究打下了坚实的基础。

项目摘要

原发性和转移性肝癌的侵袭和扩散主要经 Glisson 系统发生，早期发现微小的侵袭、转移灶十分困难，是导致术后复发的主要原因。近年来，荧光纳米探针的研发使微小肿瘤的早期、精确诊断成为可能。前期研究表明，叶酸受体（FR）靶向的近红外荧光聚合物（NIRFCP）纳米探针与目前唯一用于临床的吲哚菁绿（ICG）荧光染料相比，具有更强的组织穿透力和病灶探测能力，但其安全性、优化条件和可靠性尚不明确。本课题拟在建立原发性和转移性肝癌的动物模型的基础上，合成 FR 靶向的 NIRFCP 纳米探针并完成下列实验研究：（1）探讨粒径大小、表面电荷、耦合试剂、以及 FR 含量对 NIRFCP 纳米探针的体内非特异性摄取的影响，提高 Glisson 系统受侵部位和微小肝转移灶的靶向摄取水平；（2）检测探针的细胞和组织学毒性；（3）结合小动物 CT、超声等影像学手段以及组织和细胞病理学检查，观察微小肝转移灶与 Glisson 系统中血管和胆管的组织解剖学关系，模拟探针的临床应用效果。希望通过本项目的实施，为精确诊断原发性和转移性肝癌侵犯 Glisson 系统和微小灶提供新的研究技术和思路，加速 NIRFCP 纳米探针在肿瘤分子成像领域中的应用转化。

一、立项依据

肝癌分为原发性肝癌 (primary carcinoma of liver, PCL) 和转移性肝癌 (metastatic hepatic carcinoma, mHCC)。其中前者包括肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)、胆管细胞癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC) 以及混合细胞癌 (combined hepatocellular and cholangiocarcinoma, cHCC-CC)。后者主要包括胆道以及胃肠道等原发癌症的肝转移。仅以原发性肝癌为例, 我国的发病率和病死率均占亚洲各国的近 70%^[1]。在我国, 即使是接受了根治性手术的原发性肝癌患者, HCC、ICC、cHCC-CC 的总体 5 年生存率分别仅为 41.4%、22.3% 以及 36.4%, 预后较差, 其主要原因便是术后复发和转移^[2]。

无法早期诊断经 Glisson 系统发生微小侵袭和转移的肿瘤是术后复发的重要原因

无论是原发性肝癌还是转移性肝癌, 手术切除是迄今为止最有效的治疗手段。然而, 手术的“彻底性”常常面临以下两大挑战: (1) 微小转移灶和卫星灶的漏诊; (2) 肝脏切除范围与残余肝脏体积、功能储备是否足够之间的矛盾。

首先, 由于原发性和转移性肝癌均有侵袭“Glisson 系统”进而发生转移、播散的生物学特性, 因而经常发生虽然“根治性切除”了主要癌灶, 但却因无法早期诊断出微小的肿瘤子灶、卫星灶而导致术后复发的情况。

所谓 Glisson 系统, 是指肝内门静脉、肝动脉以及肝内胆管三者的分支走行

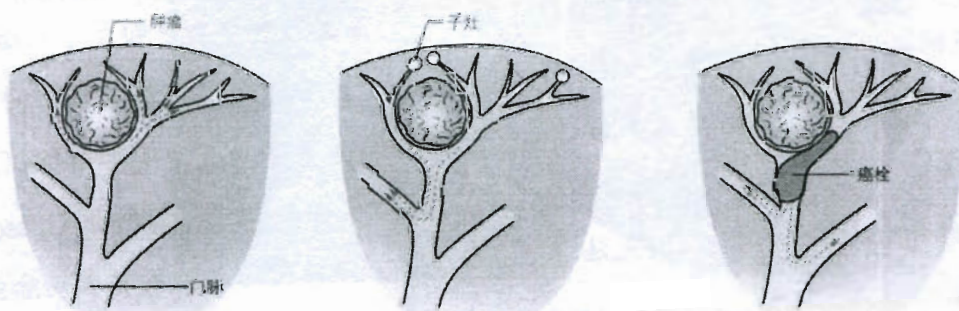


图 1 肝细胞癌的经门静脉进展模式^[3]

和分布基本一致, 外有 Glisson 纤维囊包裹的组织结构, 是肝脏分叶和分段的解剖学依据。对于 HCC, 癌细胞有三种侵袭方式 (图 1): (1) 侵入门静脉后向末梢播散; (2) 通过动静脉短路向门静脉中枢逆流; (3) 门静脉被癌栓堵塞后, 向中枢逆流^[3]。对于 ICC, 按组织病理学可分为肿块型、管周浸润型和管内生长型, 主要沿肝内 Glisson 鞘中胆管系统浸润, 导致胆道狭窄^[4]。而 mHCC 则是肝外的

原发肿瘤通过门静脉主干侵入肝内“Glisson 系统”并且进一步播散。由此，从组织病理学和外科解剖学的角度看，提高手术根治率、减少术后复发的关键在于早期、精确诊断并切除经“Glisson 系统”发生微小播散的癌灶。

其次，随着影像学技术的发展，虽然许多 5mm 左右的转移灶在术前就可以被诊断，但如果对其实施常规的肝叶、肝段切除，会因残存的肝脏体积和肝功能储备不足而发生肝衰竭。同时，如果仅对该转移灶进行剜除，又往往达不到根治效果，极有再次复发的风险。那么，如何精确处理这些小的转移灶呢？

精确诊断肝癌侵犯 Glisson 系统和转移灶的临床研究历史和现状

原发性和转移性肝癌的“精准治疗”已经成为外科界的主流思想。最早提出“精确判定肝内癌灶所属 Glisson 系统区域并予以解剖性切除”理论且进行大量临床实践的是时任日本东京大学肝胆胰外科·肝脏移植外科教授的幕内雅敏。幕内教授提出首先通过术前多排螺旋 CT 进行三维重建评估原发灶和转移灶的解剖位置，然后通过术中超声、术中胆道造影以及选择性阻断入肝血流、通过肿瘤供养门静脉注射靛卡红染色等技术的运用实现 Glisson 系统所属肝脏组织范围的受侵情况以及区域内较小的转移灶、卫星灶的术中精确诊断，并对术前评估的结果进行修正，从而实施“解剖性特殊肝段切除”^[5-8]。幕内教授由此将 HCC 的术后 5 年总体生存率由 35% 提升至 66%，5 年无瘤生存率由 16% 提升至 34%^[9]。对于结肠癌多发肝转移患者，在结肠癌切除后 3 月内早期实施“解剖性肝切除”也能显著提高 5 年生存率^[10]。虽然显著改善了预后，但是必须看到患者的 5 年无瘤生存率仍然较低，可能的原因是：（1）超声探测肿瘤大小的能力仍然受限，对于 5mm 以下的微小肿瘤诊断效果不佳；（2）深在肝脏实质深面的微小肿瘤往往无法被探测到，容易漏诊；（3）对于靛卡红染色技术，如果遇到癌灶所属 Glisson 系统门静脉不能分离的情况，因无法注入染色剂，解剖性特殊肝段的精确切除就无法实施。

在此基础上，幕内教授将一种近红外荧光染料-吲哚菁绿（Indocyanine green, ICG）用于胆道系统和肝细胞癌患者的术中成像，这是改进解剖性肝切除技术领域的另一重大贡献。利用 ICG 在血液内稳定结合血浆蛋白质和在正常肝脏组织中快速清除而肿瘤细胞中排泄障碍的病理生理学特性以及近红外光的光学特性，分别可用于评估肝脏储备功能以及术中肝组织和肿瘤的荧光显影，在提高肿瘤诊

断的灵敏度、防止因切除肝组织体积过多导致术后肝衰竭、实现术中实时导航以及降低肿瘤切缘阳性率等方面均有重大意义^[11]。

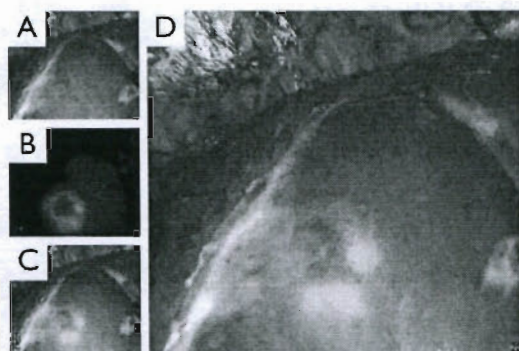


图2 术中 ICG 荧光显示肝癌组织^[11]

(A:肉眼观察下的癌灶; B~D: ICG 荧光染色显示癌灶)

但是, ICG 的下列理化特性使其在实际应用时仍有诸多缺点: (1) ICG 仅能穿透 5-10mm 厚度的组织, 因此仅能用于浅表肝组织中癌灶的探测; (2) 对于 5mm 以下微小癌灶的检出能力较弱; (3) 在对于 HCC 等基于肝硬化基础上的癌变, 由于肝硬化组织细胞的 ICG 排泄率也会降低, 因此增加了癌灶诊断的假阳性率; (4) ICG 尚无法结合 CT、MRI 等传统的影像学技术进行肿瘤的术前评估。在实际应用层面, ICG 的上述缺点会延长手术和麻醉时间, 增加术中癌灶鉴别诊断的难度, 一定程度上削弱了其理论优势和实用价值。

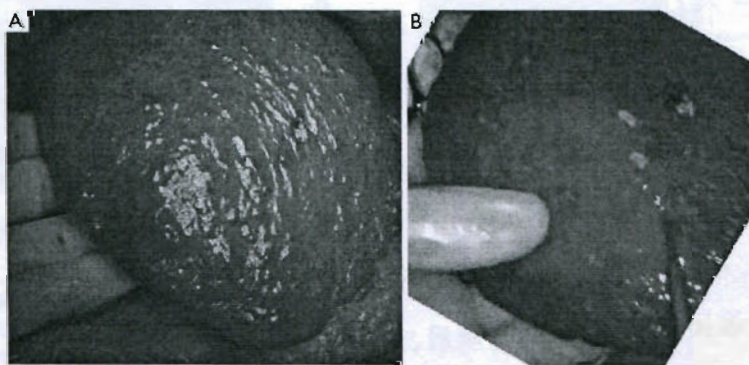


图3 术中 ICG 荧光显示肝硬化肝脏第 VI 段^[11]

(A: 肉眼视野下; B: ICG 荧光染色)

因此, 如能进一步增强荧光的组织穿透力、能结合传统影像学技术进行显像并且降低荧光显影的假阳性率将大大增强手术的精确性和便利性。

靶向分子成像是早期诊断肝癌侵犯 Glisson 系统和微小转移灶的发展方向

ICG 的应用使人们看到利用肿瘤细胞的某些生物学特性可以实现术中癌灶

的可视化。靶向分子成像是通过将目的分子特异性抗体或配体连接到显影标记物表面构筑靶向显影载体,使之主动结合到细胞的相应靶区,进行特异性分子成像的技术,由此使影像学从传统的大体形态学向微观形态学、生物代谢、基因成像等方面发展,是化学与生物医学交叉的新兴研究方向之一。已有的研究表明,靶向分子成像在肿瘤的早期诊断和治疗领域具有广阔的应用前景^[12]。

要实现肿瘤的靶向分子成像,最重要的环节是化学探针的设计合成,其技术难点主要包括:(1) 如何使肿瘤细胞“发出荧光”,即靶向分子的可视化标记方法;(2) 探针载体的“可塑性”,即探针的体积调节、结构修饰的实现是否方便;(3) 探针的“安全性”,即探针对组织、器官的短期和长期生物学毒性如何;(4) 探针的“灵敏度”,即如何提高探针在活体成像时的可见度。

关于第一个技术难点,即靶向分子的可视化标记方法,目前的主流是运用荧光成像技术,因为荧光具有灵敏、非侵入性、费用低廉、分辨率高达百纳米级等特点,可实现从细胞、组织和动物各个水平的活体成像,这些特点尤其适合运用于肿瘤的早期诊断和生物学行为研究。近十余年来,荧光共轭聚合物(**Fluorescent Conjugated Polymers, FCP**)被证实具有更好的稳定性、更强的灵敏度、灵活的可修饰性以及低生物学毒性等特点而逐渐取代原有的荧光有机染料和荧光蛋白等材料,成为备受瞩目的研究领域^[13,14]。

关于第二个和第三个技术难点,即如何兼顾探针载体的大小、安全性和可修饰性,国内外学者尝试利用物理化学方法将 FCP 合成多种纳米材料,合成了多种化学探针并报道了其应用研究成果。例如:中科院化学所王树教授合成了粒径大小约为 50nm 的 FCP 纳米探针,动物实验表明其具有较高的光稳定性,对心、肺、肝、胰、肾,脑等重要脏器均无明显毒性,并可通过内吞方式进入细胞浆。在此基础上,该团队还通过静电作用、配位作用对探针加以修饰,合成了阿霉素、顺铂耦联的 FCP 纳米探针并用于活细胞成像。C Wu 等^[15]报道了一个两亲性的 FCP 纳米探针,通过共价偶联氯毒素,离体靶向成像成神经管细胞瘤。由此可见,FCP 纳米材料不仅完全满足大小和安全性的要求,而且便于对其化学结构进行改变和修饰,偶联不同的靶分子,最终达到靶向显影肿瘤的目的。

第四个技术难点,即如何提高探针在活体成像时的可见度是临床实际运用靶向分子成像技术最重要的环节。既往已报道的各种发射光波长在可见光范围内的

FCP 纳米材料由于穿透力低，对躯体深层脏器和肿瘤的显影能力较差。对此，本课题的合作方上海交通大学生物医学工程学院的熊丽琴教授团队提出发展近红外光（Near Infrared, NIR）发射的 FCP 纳米探针（NIRFCP）的创新思路。与可见光相比，NIR 可穿透更深层的组织，例如：最大可穿透 12cm 的乳腺或肺组织，6 cm 的肌肉组织，5cm 的成人脑组织。此外，NIR 的光子量探测域值低，故检测灵敏度高，还可结合既有的 CT、MRI 以及 PET 等影像学技术进行显影（可见前期研究基础）；每一探针均为针对某个具体的分子靶点而设计，故特异性强。熊丽琴教授设计合成了粒径大小约 30nm、发射波长在 778nm，NIR 量子产率为 0.09 的 NIRFCP 纳米材料，其体内半衰期长达 8 小时，无明显细胞及组织毒性，可检测到裸鼠全身多达 12 个淋巴结（图 4）。NIRFCP 纳米材料耦联 RGD 肽后，可靶向显影高表达整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体的脑胶质瘤 U87MG^[16]。此外，该团队还制备叶酸受体靶向的 NIRFCP 纳米探针，用于探测直径小于 2mm 的肿瘤，上述成果证明 NIRFCP 可用于活体肿瘤靶向分子成像。

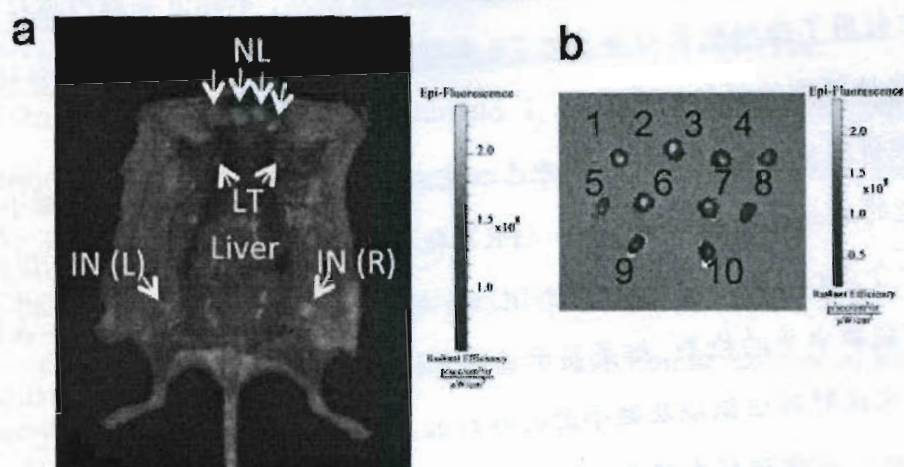


图 4 合作单位的 NIRFCP 纳米荧光探针显示裸鼠体内的淋巴结^[16]

(A: 淋巴结在体标本显像; B: 淋巴结取下后的分别显像)

利用叶酸受体靶向的近红外荧光共轭聚合物纳米探针早期诊断肝癌侵犯 Glisson 系统和微小转移灶的可行性探讨

叶酸在组织细胞的正常发育中具有至关重要的作用，而癌细胞的增殖比正常体细胞更依赖叶酸的作用。叶酸受体（folate receptor, FR）是特异性结合并转录叶酸及其衍生物的细胞表面受体，其特点是：（1）FR 在许多上皮源性和非上皮

源性恶性肿瘤细胞均有显著高表达，而正常细胞的表达极为保守，具有组织特异性；(2) FR 是细胞摄取叶酸的重要途径，其机制为受体介导的内吞效应，亲和力高、特异性强，有良好的物质转运应用潜能^[17-19]。利用 FR 以及 NIRFCP 的上述生物学特性，我们拟将 FR 通过化学合成方法与 NIRFCP 偶联，制备 FR 靶向的 NIRFCP 纳米探针，设想通过癌细胞对探针的内吞作用实现癌灶的荧光显影。

与 ICG 相比，我们预计 FR 靶向的 NIRFCP 纳米探针具有以下优势：(1) 更强的组织穿透力，对肝脏深部癌灶的探测能力更强；(2) 能结合 CT、MRI 等传统影像学技术对微小转移灶及其所属 Glisson 系统区域进行更为精确的术前评估；(3) 对直径小于 5mm 的微小转移灶的探测能力更强；(4) 可通过组织切片和细胞镜检观察荧光显像，不仅能更好地观察微小肿瘤对 Glisson 系统血管和胆管的侵袭关系，而且对于通过常规 HE 染色确诊肿瘤有困难的病例和判断手术切缘有无癌灶残留时具有良好的实用价值，尤其在需要术中快速冰冻病理诊断时该价值更显著；(5) 术中亦可经体循环注射探针显影癌灶，不拘泥于经门静脉注射；(6) 由于利用了癌细胞表面高表达 FR 而非癌细胞表达水平较低这一特性，预计可降低癌灶探测的假阳性率。

在前期研究中，申请人与合作方已经完成了如下工作：(1) 裸鼠微小转移性肝癌模型的建立；(2) 叶酸受体 (FR) 靶向的近红外荧光聚合物 (NIRFCP) 纳米探针的合成；(3) 初步探讨了 NIRFCP 纳米探针的优化条件；(4) 在靶细胞中进行了摄取水平的检测，结果显示了满意的摄取率；(5) 成功验证了 NIRFCP 纳米探针对大鼠肝脏组织以及微小肝转移灶的显影作用（详见研究基础）。

综上所述，本课题将在建立原发性和转移性肝癌侵犯肝内 Glisson 系统以及肝内微小转移灶的动物模型的基础上，利用 FR 靶向的 NIRFCP 纳米探针完成下列实验研究：(1) 探索合成探针的最佳实验条件；(2) 探讨粒径大小、表面电荷、耦合试剂、以及 FR 含量对 NIRFCP 纳米探针的体内非特异性摄取的影响，提高 Glisson 系统受侵部位和微小肝转移灶的靶向摄取水平；(3) 检测探针的细胞和组织学毒性；(4) 结合小动物 CT、超声等其它影像学手段以及组织和细胞病理学检查，观察微小肝转移灶的荧光显像特点及其与 Glisson 系统的解剖关系，最终明确 NIRFCP 探针的精确诊断效能。希望通过本项目的实施，为精确诊断 Glisson 系统受侵情况和微小肝转移灶提供新的研究技术和思路，并拓展 NIRFCP

纳米探针在肿瘤分子成像领域中的应用转化。

参考文献

1. Chen W, Zheng R, Zhang S, et al. Cancer incidence and mortality in China in 2013: an analysis based on urbanization level. *Chin J Cancer Res.* 2017; 29(1): 1-10.
2. Yin X, Zhang BH, Qiu SJ, et al. Combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: clinical features, treatment modalities, and prognosis. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19(9):2869-2876.
3. 上西纪夫, 后藤满一, 杉山政则, 等. 消化外科手术图解 (3): 肝脾外科常规手术操作要领和技巧. 2011; 2: 63.
4. Vijgen S, Terris B, Rubbia-Brandt L. Pathology of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2017; 6(1): 22-34.
5. Torzilli G, Donadon M, Belghiti J, et al. Predicting Individual Survival After Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma: a Novel Nomogram from the "HCC East & West Study Group". *J Gastrointest Surg.* 2016; 20(6): 1154-1162.
6. Takamoto T, Sugawara Y, Hashimoto T, et al. Evaluating the current surgical strategies for hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016; 10(3): 341-357.
7. Oba M, Hasegawa K, Shindoh J, et al. Survival benefit of repeat resection of successive recurrences after the initial hepatic resection for colorectal liver metastases. *Surgery.* 2016; 159(2): 632-640.
8. Kawaguchi Y, Hasegawa K, Saiura A, et al. Surgical resection for local recurrence after radiofrequency ablation for colorectal liver metastasis is more extensive than primary resection. *Scand J Gastroenterol.* 2014; 49(5): 569-575.
9. Hasegawa K, Kokudo N, Imamura H, et al. Prognostic impact of anatomic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2005; 242(2): 252-259.
10. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. *Ann Surg.* 2000; 231(4): 487-499.
11. Ishizawa T, Saiura A, Kokudo N. Clinical application of indocyanine green-fluorescence imaging during hepatectomy. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2016; 5(4):

八、项目组主要成员表

序号	姓名	性别	年龄	职称	所在医院/院系	分工	参加月数	签名
1	周迪	男	34	主治医师	上海交通大学医学院附属 新华医院	课题设计及指导	8	周迪
2	马飞	女	39	主治医师	上海交通大学医学院附属 新华医院	纳米探针制备	7	马飞
3	熊丽琴	女	35	特别研究员	上海交通大学医学院生物医学部	课题设计及指导	7	熊丽琴
4	管文斌	男	34	主治医师	上海交通大学医学院附属 新华医院	组织病理学实验	8	管文斌
4	蔡强	男	27	博士生	上海交通大学医学院附属 新华医院	分子生物学实验	8	蔡强
5	王寿华	男	30	住院医师	上海交通大学医学院附属 新华医院	动物模型的建立	8	王寿华
6	靳龙洋	男	27	博士生	上海交通大学医学院附属 新华医院	细胞学实验	8	靳龙洋

九、 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，我将严格遵守上海交通大学医工交叉研究基金的有关规定，认真开展研究工作。如果填报失实和违反规定，将承担全部责任。

申请人签字：周

合作者签字：李

2017年11月21日

十、 申请单位意见：

承担医院负责人签章：



单位公章：



年 月 日

合作院系负责人签章：



单位公章：

2017年11月21日

十一、 项目审核意见

科研院审核意见:

负责人(签名):



(公章):

年 月 日

学校审定意见:

林忠钦



负责人(签名):

(公章):

年 月 日



十二、 相关附件

无