

苏州市卫生健康委员会文件

苏卫健科教〔2021〕30号

关于公布苏州市临床医学中心名单的通知

苏大各附属医院、各直属单位：

为推进苏州市卫生健康事业的高质量发展，构建科技创新和人才培养的优势平台，全面提升医疗卫生单位的服务能力和核心竞争力，更好地为全市人民健康服务，根据《苏州市科教强卫工程“十四五”实施方案》《苏州市临床医学中心建设管理办法（试行）》的要求，经各单位申报、申报材料形式审查、专家评审、综合评定，现确认“苏州市消化病临床医学中心”等9个项目为苏州市临床医学中心项目，“苏州市神经系统疾病临床医学中心”等8个项目为苏州市临床医学中心建设项目，现予以公布，并就

有关事项通知如下：

一、临床医学中心（含建设项目）的建设计划必须经同行专家专题论证，由依托单位与我委签订合同后实施。我委将分别与有关单位组织市内外同行专家进行论证，商定中心主要建设目标及年度考核指标，并正式签订合同。

二、“苏州市临床医学中心建设项目”列入“苏州市临床医学中心”管理序列，建设经费由依托单位支持。临床医学中心（含建设项目）依托单位要拟定经费资助计划，每年资助经费每中心不低于 100 万元。

三、我委按照《合同书》年度建设计划和考核指标，实行全过程动态管理和目标考核，定期评估，滚动支持。严格实行淘汰制，对连续二年未完成考核指标的中心，将退出管理序列。

四、各依托单位要加强对中心的督促和检查，及时帮助解决出现的困难和问题，确保建设计划顺利实施。对在建设周期内做出突出成绩的中心，我委将给予表彰。

五、请各项目负责人于 10 月 22 日前登录苏州市卫生健康委科教管理平台，填写《苏州市临床医学中心建设合同书》。我委将组织专家对项目合同进行论证后，由依托单位与我委正式签订合同，纸质合同书一式四份在合同内容审核确认后于 2021 年 11 月 19 日之前送至我委科教处。联系电话：69291981、65223969。

- 附件：1.苏州市临床医学中心名单
- 2.苏州市临床医学中心建设项目名单
- 3.苏州市临床医学中心建设合同书

苏州市卫生健康委员会

2021年9月30日

(信息公开形式：依申请公开)

附件 1

苏州市临床医学中心名单

序号	项目编号	申报单位	中心名称	中心带头人	学科
1	Szlcyxzx202101	苏州大学附属第一医院	苏州市消化病临床医学中心	陈卫昌	胃肠病学
2	Szlcyxzx202102	苏州大学附属第一医院	苏州市耳鼻咽喉头颈外科临床医学中心	刘济生	耳鼻咽喉科学
3	Szlcyxzx202103	苏州大学附属第二医院	苏州市放射治疗学临床医学中心	田野	放射治疗学
4	Szlcyxzx202104	苏州大学附属儿童医院	苏州市小儿普通外科临床医学中心	汪健	普外科学
5	Szlcyxzx202105	苏州市立医院	苏州市烧伤临床医学中心	孙炳伟	烧伤外科学
6	Szlcyxzx202106	苏州市立医院	苏州市泌尿系疾病临床医学中心	沈华	泌尿外科学
7	Szlcyxzx202107	苏州市中医医院	苏州市中医生殖临床医学中心	许小凤	中医妇科学
8	Szlcyxzx202108	苏州市第五人民医院	苏州市呼吸系统传染性疾病预防临床医学中心	吴妹英	结核病学
9	Szlcyxzx202109	苏州市广济医院	苏州市心境障碍临床医学中心	张晓斌	精神病学

国家自然科学基金资助项目批准通知

(预算制项目)

张力元 先生/女士:

根据《国家自然科学基金条例》、相关项目管理办法规定和专家评审意见,国家自然科学基金委员会(以下简称自然科学基金委)决定资助您申请的项目。项目批准号: **82171828**, 项目名称: 放射治疗联合GM-CSF提高PD-1抑制剂疗效的机制研究, 直接费用: 54.00万元, 项目起止年月: 2022年01月至 2025年12月, 有关项目的评审意见及修改意见附后。

请您尽快登录科学基金网络信息系统(<https://isisn.nsf.gov.cn>), **认真阅读《国家自然科学基金资助项目计划书填报说明》并按要求填写《国家自然科学基金资助项目计划书》(以下简称计划书)**。对于有修改意见的项目,请您按修改意见及时调整计划书相关内容;如您对修改意见有异议,须在电子版计划书报送截止日期前向相关科学处提出。

请您将电子版计划书通过科学基金网络信息系统(<https://isisn.nsf.gov.cn>)提交,由依托单位审核后提交至自然科学基金委。自然科学基金委审核未通过者,将退回的电子版计划书修改后再行提交;审核通过者,打印纸质版计划书(一式两份,双面打印)并在项目负责人承诺栏签字,由依托单位科研、财务管理等部门审核、签章并在承诺栏加盖依托单位公章,且将申请书纸质签字盖章页订在其中一份计划书之后,一并报送至自然科学基金委项目材料接收工作组。纸质版计划书应当保证与审核通过的电子版计划书内容一致。**自然科学基金委将对申请书纸质签字盖章页进行审核,对存在问题的,允许依托单位进行一次修改或补齐。**

向自然科学基金委提交电子版计划书、报送纸质版计划书并补交申请书纸质签字盖章页截止时间节点如下:

1. **2021年10月22日16点:** 提交电子版计划书的截止时间(视为计划书正式提交时间);
2. **2021年10月29日16点:** 提交修改后电子版计划书的截止时间;
3. **2021年11月5日16点:** 报送纸质版计划书(其中一份包含申请书纸质签字盖章页)的截止时间。

4. 2021年11月25日16点：报送修改后的申请书纸质签字盖章页的截止时间。

请按照以上规定及时提交电子版计划书，并报送纸质版计划书和申请书纸质签字盖章页，未说明理由且逾期不报计划书或申请书纸质签字盖章页者，视为自动放弃接受资助；未按要求修改或逾期提交申请书纸质签字盖章页者，将视情况给予暂缓拨付经费等处理。

附件：项目评审意见及修改意见表

国家自然科学基金委员会

2021年10月12日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	82171828	项目负责人	张力元	申请代码1	H1112
项目名称	放射治疗联合GM-CSF提高PD-1抑制剂疗效的机制研究				
资助类别	面上项目		亚类说明		
附注说明					
依托单位	苏州大学				
直接费用	54.00 万元		起止年月	2022年01月 至 2025年12月	
通讯评审意见： <1>具体评价意见： 一、该申请项目是否面向国家需求并试图解决技术瓶颈背后的基础问题？请结合应用需求详细阐述判断理由。 本项目拟研究放射治疗联合GM-CSF提高PD-1抑制剂疗效的机制研究，鉴于目前临床PD-1有效性不理想的现状，寻找联合治疗新策略是当前迫切需要解决的科学问题。 二、请评述申请项目所提出的科学问题与预期成果的科学价值。 采用放射治疗联合GM-CSF提高PD-1抑制剂疗效的新策略具有较好的临床应用前景，机制的深入探讨具有重要的科学意义。 三、请评述申请人的研究基础及研究方案的创新性和可行性。 申请人的研究基础较好，本项目的研究方案具有创新性和可行性。 四、其他建议 <2>具体评价意见： 一、该申请项目是否面向国家需求并试图解决技术瓶颈背后的基础问题？请结合应用需求详细阐述判断理由。 免疫治疗是目前肿瘤治疗的临床前沿，中国的肿瘤系统治疗从2018年起进入了免疫治疗时代，但是PD-1抑制剂目前仍有很多不足，单独使用应答率及长期缓解率比较低。这些都是肿瘤免疫治疗的技术瓶颈。该项目申请人于2019年3月启动了“前瞻性单臂大分割放疗联合PD-1/PD-L1抑制剂及GM-CSF免疫治疗晚期多发性转移实体瘤的I/II期临床研究”这一项注册临床试验，研究结果发现此种三联治疗模式具有较高的肿瘤免疫应答率和较长的缓解期。机制研究发现三联疗法显著增加结肠癌组织中树突状细胞及CD8+T细胞的浸润和活化，并形成了免疫记忆；胆碱代谢产物二甲甘氨酸(DMG)可能参与了树突状细胞的调控。本项目对不同组合方案进行深入机制研究，主要是分析不同治疗方式对免疫微环境重建的作用，从而解决技术瓶颈背后的基础问题。 二、请评述申请项目所提出的科学问题与预期成果的科学价值。 本项目拟通过比较不同组合方案，分析三联治疗（单臂大分割放疗联合PD-1/PD-L1抑制剂及GM-CSF免疫治疗）对免疫微环境重建的作用（重点关注CD103+树突状细胞变化对CD8+效应和记忆T细胞的影响），并探讨各组间疗效的差异性。分别通过敲除CD103+树突细胞的GM-CSF受体小鼠和DMG限速酶 缺失小鼠的模型，研究GM-CSF及DMG代谢通路对CD103+树突状细胞的功能以及对肿瘤退缩和缓解时间的影响，明确其分子机制。开展临床研究，分析患者外周血中免疫及代谢指标与疗效之间的相关性，探索可靠的生物标记物，实现高效的PD-1抑制剂治疗。如能实现研究目标，具有较好的科学价值。 三、请评述申请人的研究基础及研究方案的创新性和可行性。 该项目在前期临床研究的结果上提出科学问题，并在小鼠模型中明确了表型及初步机制，具有较好的研究基础。研究方案详实可行。申请人具有丰富的项目主持经验。 四、其他建议					

无

<3>具体评价意见:

一、该申请项目是否面向国家需求并试图解决技术瓶颈背后的基础问题？请结合应用需求详细阐述判断理由。

本项目基于目前单纯使用PD-1抑制剂的肿瘤免疫应答率及长期缓解率比较低的现状，着眼完善PD-1抑制剂应用入手，通过基础与临床研究探索出可能提高PD-1抑制剂疗效的方法，拓宽了PD-1抑制剂的抗癌谱，将有利于实现免疫治疗下的“泛肿瘤治疗”，提高PD-1抑制剂的疗效成为了临床迫切需要解决的问题，一系列的转化研究符合国家重大需求，有助于解决目前免疫治疗应答较低的状况。

二、请评述申请项目所提出的科学问题与预期成果的科学价值。

本课题从免疫代谢角度阐释“布拉格治疗”重塑的机体免疫微环境可以增强DMG代谢，激活DC中mTOR信号通路，促进免疫反应。从分子水平初步揭示“布拉格治疗”的机制，并可为寻找生物标记物提供重要参考。采用“临床-基础-临床”的转化医学研究模式，从体外细胞实验，体内小鼠模型和临床标本明确三联治疗对免疫微环境重建的作用，有助于完善PD-1抑制剂的临床应用，实现肿瘤的精准免疫治疗，具有明显的临床应用价值。

三、请评述申请人的研究基础及研究方案的创新性和可行性。

本项目通过体外细胞实验，体内小鼠模型和临床标本分析布拉格治疗提高肿瘤免疫应答能力的机制，具有一定的创新性，课题立项依据较为充分，聚焦国内外最新研究进展，科学假说的提出较为合理，研究内容较为完善，技术路线清晰，逻辑性明显，课题前期研究基础和预实验相对较好，申请者具有一定的科研背景，对PD-1抑制剂的相关研究较为系统，在该领域发表了多篇优质文章，所在单位设备支撑可行，人员配备合理。

四、其他建议

修改意见:

医学科学部

2021年10月12日

江苏省科技项目合同

计划类别 社会发展--重点项目-临床前沿技术

项目编号 BE2021652

项目名称 晚期难治性结肠癌的精准布拉格治疗策略建立及临床应用

项目类别 1208 精准医疗

起止年限 2021 年 9 月 至 2024 年 6 月

项目负责人 张力元 电话及手机 13862127695 0512-68282030

项目联系人 杨传来 电话及手机 18862247655 0512-67784829

承担单位 苏州大学附属第二医院

单位地址 苏州市三香路 1055 号 邮政编码 215004

项目主管部门 苏州市科学技术局

江苏省科学技术厅

二〇二一年

说明：

1、本合同适用于省基础研究、重点研发、国际科技合作/港澳台科技合作、软科学研究等计划。

2、合同条款中所有空项都需如实填写，确无此项的，请在该栏中打“/”或在空白处写“无”。

3、乙方盖章必须是单位公章，部门章无效。

委托单位（甲方）： 江苏省科学技术厅

法定代表人： 王秦

地址： 南京市北京东路 39 号

邮政编码： 210008

承担单位（乙方）：

承担单位： 苏州大学附属第二医院

统一社会信用代码： 1210000046695632XL

法定代表人： 徐博

地址： 苏州市三香路 1055 号 邮政编码： 215004

项目负责人： 张力元

电话： 13862127695 传真： 0512-68284303

电子邮件： chuanlaiyang@163.com

保证单位（丙方、项目主管部门）： 苏州市科学技术局

法定代表人（科技局局长）： 张东驰

地址： 中国江苏省苏州市人民路 979 号 邮政编码： 215002

甲方批准由乙方承担省科技计划《晚期难治性结肠癌的精准布拉格治疗策略建立及临床应用》项目的研究开发或建设任务。依据《中华人民共和国民法典》的规定，为明确甲、乙、丙三方的权利和责任，保证项目的顺利实施和科研经费的合理使用，签订本合同。

第一部分 项目条款

一、项目的目标和主要研究内容

要解决的主要技术难题和问题，项目研究的创新点和内容等。

- 1、通过多中心临床试验确定“布拉格治疗”对晚期难治性结肠癌患者的临床疗效
- 2、通过多组学研究制定“布拉格治疗”的个体化治疗方案，提高精准治疗水平
- 3、“布拉格”肿瘤治疗模式的免疫学机制研究
- 4、筛选出能够预测“布拉格治疗”疗效的生物标志物

二、项目验收内容和考核指标

项目验收和考核突出高质量成果和创新绩效，具体包括 1、主要技术指标：如形成的专利、新技术、新产品、新品种、新装置、论文代表作、专著等数量、指标及其水平等；2、主要经济指标：如技术及产品所形成的市场规模、效益等；3、项目实施中形成的示范基地、中试线、生产线及其规模等；4、其他应考核的指标。

通过多中心临床试验确定“布拉格治疗”对晚期难治性结肠癌患者的临床疗效
通过多组学研究制定“布拉格治疗”的个体化治疗方案，提高精准治疗水平 “布拉格”肿瘤治疗模式的免疫学机制研究筛选出能够预测“布拉格治疗”疗效的生物标志物。

1、建立信息完整、数据可靠的“布拉格治疗”资料信息库和生物标本库，通过多组学数据筛选相关免疫及代谢指标，并验证特异性与敏感性。建立“布拉格治疗”的精准科学决策体系，探索生物标记物。

2、建立晚期难治性结肠癌的精准布拉格治疗策略，在 SCI 收录期刊上发表代表性论文 3 篇，申请国家发明专利 1 项。

3、形成江苏省在肿瘤免疫治疗领域的技术特色和人才优势，建立起本领域“布拉格”治疗研究平台和专业人员培训基地。

三、项目进度及考核指标

时间	考核指标
2021 年 9 月 至 2021 年 12 月	完成 MC38-OVA 结肠癌稳转细胞株的构建；完成 CT26-Luc 结肠癌腹膜转移模型和 MC38 结肠癌双侧皮下瘤模型下，PD-1 抗体单药、PD-1 单抗联合局部放疗以及布拉格方案的疗效评估；按照布拉格临床试验入组标准收治结肠癌患者，并开展布拉格方案治疗，每疗程起始时留取患者的外周血样本。
2022 年 1 月 至 2022 年 3 月	针对接受布拉格方案治疗的结肠癌患者，建立患者信息资料库，统一记录患者的放疗靶区、照射剂量、药物剂量，提取肿瘤病灶的影像信息。
2022 年 4 月 至 2022 年 6 月	分析小鼠肿瘤组织样本及淋巴结中免疫微环境的变化；分析小鼠肿瘤组织和血清中代谢组学变化，筛选差异代谢物。
2022 年 7 月 至 2022 年 9 月	完成 MC38-OVA 双侧皮下瘤小鼠模型构建，探索布拉格治疗方案对机体肿瘤和肿瘤引流淋巴结免疫微环境的影响机制。
2022 年 10 月 至 2022 年 12 月	继续收治晚期复发转移结肠癌患者，并开展布拉格方案治疗，分析患者疗效与放疗计划、药物使用相关性。初步进行影像组学分析，以及免疫细胞流式分析。

2023 年 1 月 至 2023 年 3 月	完成关键代谢差异物对肿瘤免疫治疗的影响,确定布拉格治疗调控的关键代谢酶。
2023 年 4 月 至 2023 年 6 月	完成对上一年收治病人的疗效与其免疫指标和代谢产物进行逻辑回归分析。
2023 年 7 月 至 2023 年 9 月	不断调整和缩小筛选的指标;有价值的指标将进一步在小鼠模型中验证。
2023 年 10 月 至 2023 年 12 月	构建 MC-38 小鼠模型并进行用抗体清除布拉格方案激活的免疫细胞,阐明布拉格方案中免疫微环境的变化对代谢通路的影响。
2024 年 1 月 至 2024 年 3 月	完成关键代谢物对树突状细胞和不同记忆 T 细胞亚群、表型和功能的影响;参加国内外交流会议。

2024 年 4 月 至 2024 年 6 月	重复和完善实验结果;临床资料扩大样本量进一步验证已取得的结果;整理实验结果,撰写论文和投稿;参加国内外交流会议。
-------------------------------	--

四、项目承担单位、参加单位及主要研究开发人员

（一）项目承担单位、参加单位

项目承担单位	苏州大学附属第二医院		
项目合作 单位	单位名称		国家或地区
	单位一	江苏省肿瘤医院	中国
	单位二	徐州医科大学附属医院	中国
	单位三		
	单位四		
	单位五		
境外合作 单位	单位一		
	单位二		
	单位三		
	单位四		
	单位五		

(二) 项目主要研究开发人员

姓名	性别	出生年份	职称	学位	从事专业	本项目 工作 时间(%)	工作单位	项目 分工	国别	身份证件号码
项目负责人										
张力元	男	1978	正高	博士	肿瘤放射治疗	90	苏州大学附属第二医院	项目负责人	中国	532501197801310334
项目骨干（不超过 5 人，不含项目负责人）										
陈光强	男	1974	正高	硕士	影像诊断	80	苏州大学附属第二医院	影像组学信息 分析	中国	51302719740925591X
孔月虹	女	1988	中级	硕士	肿瘤放射治疗	80	苏州大学附属第二医院	临床试验	中国	320586198806128045
刑鹏飞	男	1986	副高	硕士	肿瘤放射治疗	80	苏州大学附属第二医院	临床试验	中国	320586198607313619
苏存锦	男	1987	中级	硕士	临床药理	80	苏州大学附属第二医院	项目指导，及 细胞、动物、分子生物学实验	中国	320925198709067454
张军军	男	1989	初级	博士	肿瘤放射治疗	80	苏州大学附属第二医院	临床试验	中国	321281198910177472
参加人员（不超过 10 人）										
尹丽	女	1977	副高	博士	肿瘤内科	80	江苏省肿瘤医院	临床试验	中国	340603197707080262
王建设	男	1976	副高	硕士	肿瘤内科	80	徐州医科大学附属医院	临床试验	中国	320322197605036817
钱建军	男	1976	正高	硕士	放射物理	80	苏州大学附属第二医院	临床试验	中国	32061119760628211X

于广秋	女	1980	中级	硕士	消化内科	80	苏州大学附属第二医院	临床试验	中国	23108319800929182
徐美玲	女	1990	初级	硕士	肿瘤放射治疗	80	苏州大学附属第二医院	细胞、动物、分子生物学实验	中国	320902199011158020
施文玉	女	1994	其他	硕士	肿瘤放射治疗学	90	苏州大学附属第二医院	细胞、动物、分子生物学实验	中国	320483199405174227
马一夫	男	1995	其他	学士	肿瘤学	90	苏州大学附属第二医院	细胞、动物、分子生物学实验	中国	130203199508081535
周成良	男	1992	其他	学士	肿瘤学	90	苏州大学附属第二医院	细胞、动物、分子生物学实验	中国	320583199210030413
彭勇	男	1996	其他	学士	肿瘤学	90	苏州大学附属第二医院	细胞、动物、分子生物学实验	中国	320586199604272414
赵向荣	女	1995	其他	学士	肿瘤学	90	苏州大学附属第二医院	细胞、动物、分子生物学实验	中国	140829199502220029

注：项目负责人及项目骨干按申报书带入且不可修改。

五、项目经费预算

（一）项目经费来源预算

经费单位：万元

	预算数	2021 年	2022 年	2023 年	2024 年	备注
合计	400	200	100	100		
1、省拨款	200	200	0			
2、部门、地方配套	0					
3、承担单位自筹	200		100	100		
4、其他来源	0					

（二）项目经费支出预算

经费单位：万元

	预算数	其中：省拨款	备注
（一）直接费用	310	155	
1、设备费	10	5	购置移液器、电泳仪、电脑等小型设备
2、材料费/测试化验加工费/燃料动力费	160	105	购置实验需材料、药品、耗材等
3、差旅费/会议费/国际合作交流费	50	25	课题组成员参加学术会议费用及举办学术研讨会费用
4、劳务费/专家咨询费	80	15	项目组研究生劳务费及咨询专家费用
5、其他费用	10	5	文件检索、查新、文印以及论文发表版面费用
（二）间接费用	90	45	
6、管理费	20	10	现有仪器设备及房屋，水、电、气、暖消耗，有关管理费用的补助支出
7、绩效支出	70	35	用于提高科研工作绩效的安排
合计	400	200	

注：1.项目经费支出决算的时间跨度，从项目受理次月开始至项目合同到期为止。

2.对省科技计划项目产生的代表作和“三类高质量论文”的发表支出可在省拨款中按规定据实列支，其他论文发表支出均不允许列支。

第二部分 一般条款

一、项目实施中的廉政风险防控

为保证项目实施的质量和效果，省、市、县、园区的科技管理部门及有关单位应严格执行廉洁自律准则等党规党纪，共同做好项目实施全过程的廉政风险防控和反腐败工作，接受社会监督；项目承担单位法定代表人和项目负责人对项目财政资金使用管理负主体责任。

二、缔约各方的权利、义务

1. 缔约各方要按照国家、省有关科技计划与经费管理的规定，认真履行本合同的各项条款，保证任务目标按时完成。

2. 甲方应按合同约定的金额提供项目研究开发经费，有权监督、检查合同履行情况。合同履行期间，甲方有权直接组织或委托丙方检查、监督乙方对本合同的履行情况。乙方完成项目研究开发任务后，由甲方负责或委托进行验收。

3. 乙方应严格履行合同义务，为项目实施提供承诺的技术与条件保障，包括财务管理、成果管理、科技档案管理服务保障等合同约定的义务。项目申请验收前乙方应提交科技报告，未提交科技报告的项目不予验收。乙方应加强项目实施成果的转化，自项目验收后一年内未实施转化的项目，甲方有权责成乙方将成果在省技术产权交易市场挂牌转让。

4. 丙方应按合同约定的金额提供项目配套经费，并进行相关的协调和监督，完成甲方委托的相关任务。

5. 甲方有权根据乙方项目计划进度完成情况进行检查，并决定是否拨付或调整后续经费。

6. 项目实施期间，乙方项目负责人结合项目实施进展情况可对科研团队进行调整，在不降低研究目标的前提下可自主调整研究方案和技术路线，由乙方自主进行备案。在省级科研项目总预算不变的情况下，乙方项目负责人可根据科研活动实际需要自主调整直接费用全部科目的经费支出，不受比例限制，由乙方办理调剂手续。严禁弄虚作假、截留和挪用项目经费等违反财经纪律的行为。

7. 在项目实施过程中，实行重大事项报告制度。发生如下事项的，乙方应在 5 个工作日内，以书面的形式经丙方告知甲方，因乙方未及时报告造成的一切后果，由乙方负责：

- (1) 项目执行过程中实现重大突破的；
- (2) 乙方或其他参加单位发生重大变故、出现财务状况危机；
- (3) 乙方或其他参加单位的研究进度严重滞后的；
- (4) 主要研究人员不能正常履行职责，严重影响课题研究工作的；
- (5) 乙方或其他参加单位发生分立、合并、企业重组、并购等情况的；
- (6) 其他应该告知甲方的与本合同项目实施、管理有关的事项。

8. 乙方是科学数据管理责任主体，应根据《江苏省科学数据管理实施细则》要求，建立健全本单位科学数据相关管理制度，确保数据质量。

9. 乙方应切实加强作风和学风建设，赋予科研人员更大自主权，营造风清气正的科研环境，激发科研人员创新创造活力。

10. 乙方应落实《关于改进科技评价破除“唯论文”不良导向的若干措施（试行）》相关要求，加强对在省科技计划项目省拨经费中列支论文发表情况的核验。

11. 甲、乙、丙各方对项目合同及其他技术资料负有保密责任，乙方应建立、完善并严格落实内部保密管理制度和技术安全防范措施，甲方有权因非商业目的使用乙方及其项目的信息（涉及乙方商业秘密的除外）。

三、科研诚信管理

1. 甲方及丙方严格按照科研诚信要求，加强对乙方及相关科研人员科研诚信管理，对项目实施过程中的违背科研诚信要求的行为进行严肃查处。

2. 乙方应切实履行科研诚信建设的主体责任，建立健全本单位学术论文发表诚信承诺制度、科研过程可追溯制度、科研成果检查和报告制度等成果管理制度；对本项目形成的重要论文等科研成果的署名、研究数据真实性、实验可重复性、科研伦理合规性等进行诚信审核和学术把关。

3. 乙方应督促项目参加人员坚守底线、严格自律、恪守科学道德准则，遵守科研活动规范，践行科研诚信要求。乙方应加强对项目参加人员的科研诚信教育，对在科研诚信方面存在的倾向性、苗头性问题的，应当及时开展

科研诚信诫勉谈话，加强教育；情节较严重的，应按程序及时调整出项目团队。

4. 在项目实施过程中，对乙方及其相关科研人员有严重违背科研诚信要求的行为，甲方和相关部门应采取约谈、停拨或核减经费、记入科研诚信严重失信行为数据库、移送至有管理权限的纪检监察部门处理等措施。

四、违约责任

1. 甲方未能按合同约定的经费数提供经费，导致乙方研究开发工作延误的，应允许合同规定的研究开发工作完成期限相应顺延。

2. 乙方无正当理由未履行合同时，甲方有权停拨、追缴部分或全部省拨经费，由此造成的经济损失由乙方承担。因乙方原因，导致研究开发工作未能达到合同约定指标的，乙方应采取措施尽快使项目达到合同预定要求，并承担由此而增加的费用。因不可抗力导致资助项目无法完成的，乙方应当根据经费审计结果退回应当予以退回的财政性资金。如乙方不退回，则由丙方负责通过催收、诉讼等方式追回应当予以退回的财政性资金。

3. 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合同约定的，甲方有权减拨或停拨后续经费；情节严重的，或因乙方主观原因导致项目无法正常实施的，甲方有权解除本合同，乙方应返还甲方已拨付的全部经费。

4. 在履行本合同过程中，确因在现有水平和条件下难以克服的技术困难，导致研究开发部分或全部失败造成损失的，经甲方确认风险责任后，甲方在其拨款额度范围内承担损失。

5. 乙方已勤勉尽责、但因技术路线选择失误或其他不可预见原因不能履行合同义务时，应及时通知甲、丙方，并提供相关证明。经甲方审核同意，可以免除乙方违约责任。

五、合同的变更、解除和争议解决

1. 发生下列情况之一，缔约方应当协商变更或解除合同：

(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的；

(2) 由于项目目标已被他人先行实现，有关成果已被申请专利或公开，继续履行合同已无必要的；

(3) 由于乙方未按合同要求履行合同，或是由于其他原因，导致项目在检查或评估中被淘汰的。

2. 合同一方发生合并、分立或更名的，由变更后的单位继受或分别继受变更一方在合同中的权利义务。本合同缔约各方可以根据前述主体变更情况签署本合同的变更协议。

3. 乙方完成任务目标并通过验收（结题）后，结余资金不再收回，留归项目组用于后续科研活动直接支出或由项目承担单位统筹用于科研活动直接支出。

4. 当省科技计划的相关管理办法发生变化与调整时，三方按照新的要求执行。

5. 合同在履行过程中发生争议的，缔约各方应通过友好协商的方式解决。如协商不成时，缔约各方有权向南京仲裁委员会申请仲裁裁决。

六、附则

1. 乙方在项目申报时签署的《科研诚信承诺书》作为合同附件。项目如涉及多家（包含两家）单位参加，乙方应在签订本合同前与有关单位就合作任务和知识产权分配等问题签订有关合同或协议（仅委托其他单位进行常规试验、检测，提供社会化科技服务和少量辅助科研工作的情况除外），同时作为本合同的附件。项目实施过程中，甲方有关同意项目合同调整的批复一并作为本合同附件。

2. 有关合同的未尽事宜，按照国家、省有关科技计划与经费管理的规定执行。

3. 本合同正本一式六份（甲、乙、丙方各执2份），自缔约各方签章后生效。

4. 本合同有关词语、条款的含义，如无特别说明的，按照科技项目管理的通常认识和理解予以解释。

第三部分 附加条款

签订合同各方

甲方：

法定代表人或委托代理人（签字）



项目主管处室负责人（签字）



项目主管处室经办人（签字）

刘芸惠



乙方：

承担单位法定代表人或委托代理人（签字）

王培

项目负责人（签字）

张允

开户银行、账号
苏州大学附属第二医院
1102021109002050039
工行苏州新区支行



丙方：

法定代表人或委托代理人（签字）

胡捷



项目类别：

编号：XKTJ-HRC20210011

☐ A ☒ B

苏大附二院学科建设托举工程
(核技术医学应用重点人才项目)
合 同 书

人才姓名：孔月虹

依托课题：精准放射治疗联合PD-1 抑制剂及GM-CSF治疗结
肠癌腹膜转移的转化研究

科 室：放射治疗科

联系电话：13375183257 邮箱：215104

起止年限：2021 年 07 月 至 2024 年 06 月

苏州大学附属第二医院
二〇二一年制

编写说明

第一条 苏州大学附属第二医院（以下简称甲方）与核技术医学应用重点人才项目负责人（以下简称乙方），根据《学科建设托举工程核技术医学应用项目实施方案》，为顺利完成核技术医学应用重点人才项目建设任务，特订立本合同，作为甲乙双方在合同执行中共同遵守的依据。

第二条 任何一方均应严格遵守合同各项条款。甲方要严格按合同规定进行经费核拨，工作协调、监督、检查合同的执行情况，及时处理应由甲方解决的问题；乙方要严格按本合同履行承担的核技术医学应用重点人才项目培养任务，并照甲方要求按时完成项目考核。

第三条 乙方应按合同规定的开支范围对建设经费严格管理，实行专款专用，不得挪用。如果乙方违反上述规定或经甲方检查确认计划进度不符合合同规定，甲方可决定减拨或停拨后续经费，情节严重者可终止合同，并追究责任。

第四条 乙方必须根据自身特点和《学科建设托举工程核技术医学应用项目实施方案》，制定出切实可行的建设计划和考核与验收指标。甲方应加强对核技术医学应用重点人才的培育工作，在项目实施期内，重点人才如果触犯国家法律法规、违反职业道德，弄虚作假，甲方有权取消其核技术医学应用重点人才资格。

第五条 项目执行期间所发表的论文等研究成果须标注“学科建设托举工程核技术医学应用项目资助”字样和项目编号。

第六条 合同中各项内容，应逐条认真填写。表达要明确、严谨，字迹要清楚。表内填写不下时，请自行加页。

第七条 任何一方凡因不可抗力不能履行合同义务时，应及时通知另一方，协商解决问题。

第八条 本合同一式二份，甲方、乙方各存一份，各方签字、盖章后即生效，作为项目执行、检查和验收的依据。

一、依托课题

包括研究目的、研究内容、预期达到的结果、主要技术指标、研究进度等。

1.1 研究目的

放疗联合PD-1抑制剂及GM-CSF能够相互增敏，可以产生具有强大联合抗肿瘤作用，成为治疗结直肠癌腹膜转移的潜在新手段。本课题拟通过动物实验，阐明放疗联合免疫治疗对结直肠癌腹膜转移病灶的控制作用及下游机制；随后开展前瞻性、单臂临床试验，初步验证放疗联合免疫治疗方案治疗结直肠癌腹膜转移患者的有效性和安全性。研究成果预期将为临床治疗结直肠癌腹膜转移提供新思路。

1.2 研究内容

（1）动物实验：验证放疗联合免疫治疗控制结肠癌腹膜转移的有效性

使用本课题组已建立的 Balb/c 小鼠结肠癌腹膜转移模型，分为对照组、单纯放疗组（仅腹部照射）、单纯免疫治疗组（GM-CSF 联合 PD-1 抑制剂）、放疗联合免疫治疗组（腹部照射联合 GM-CSF 及 PD-1 抑制剂组），照射剂量及药物剂量本课题组前期均已摸索并确认，处理后记录各组小鼠的体重、腹围及腹泻情况，并获取小鼠腹腔癌结节，对其进行称重，并收集腹腔腹水，测量其体积。

（2）动物实验：阐明放疗联合免疫治疗控制结肠癌腹膜转移的机制

使用本课题组已建立的 Balb/c 小鼠结肠癌腹膜转移模型，分为对照组、单纯放疗组（仅腹部照射）、单纯免疫治疗组（GM-CSF 联合 PD-1 抑制剂）、放疗联合免疫治疗组（腹部照射联合 GM-CSF 及 PD-1 抑制剂组），照射剂量及药物剂量本课题组前期均已摸索并确认。收集小鼠腹腔瘤体进行免疫组化分析肿瘤局部微环境的免疫变化，同时收集小鼠脾脏，研磨成单个细胞悬液之后运用流式细胞仪分析小鼠全身免疫状况变化趋势。

（3）前瞻性、单臂临床试验：初步验证放疗联合免疫治疗方案治疗结直肠癌腹膜转移患者的有效性和安全性

本课题组拟通过开展前瞻性 II 期临床试验，入组结肠癌腹膜转移患者，给予患者放疗联合免疫治疗，初步验证放疗联合免疫治疗方案治疗结直肠癌腹膜转移患者的有效性和安全性。

1.3 预期成果

(1) 验证放疗联合免疫治疗控制结肠癌腹膜转移的有效性，验证放射免疫远隔效应是改善结直肠癌腹膜转移患者预后的潜在手段。

(2) 阐明放疗联合免疫治疗控制结肠癌腹膜转移的机制。

(3) 开展前瞻性 II 期临床试验，进一步验证放疗联合免疫治疗治疗结肠癌腹膜转移的安全性和有效性，提高患者生存率，改善患者预后。

1.4 主要技术指标

(1) 通过基础实验验证放疗联合免疫治疗控制结肠癌腹膜转移的有效性和相应的机制。

(2) 通过临床试验进一步验证放疗联合免疫治疗治疗结肠癌腹膜转移的安全性和有效性。

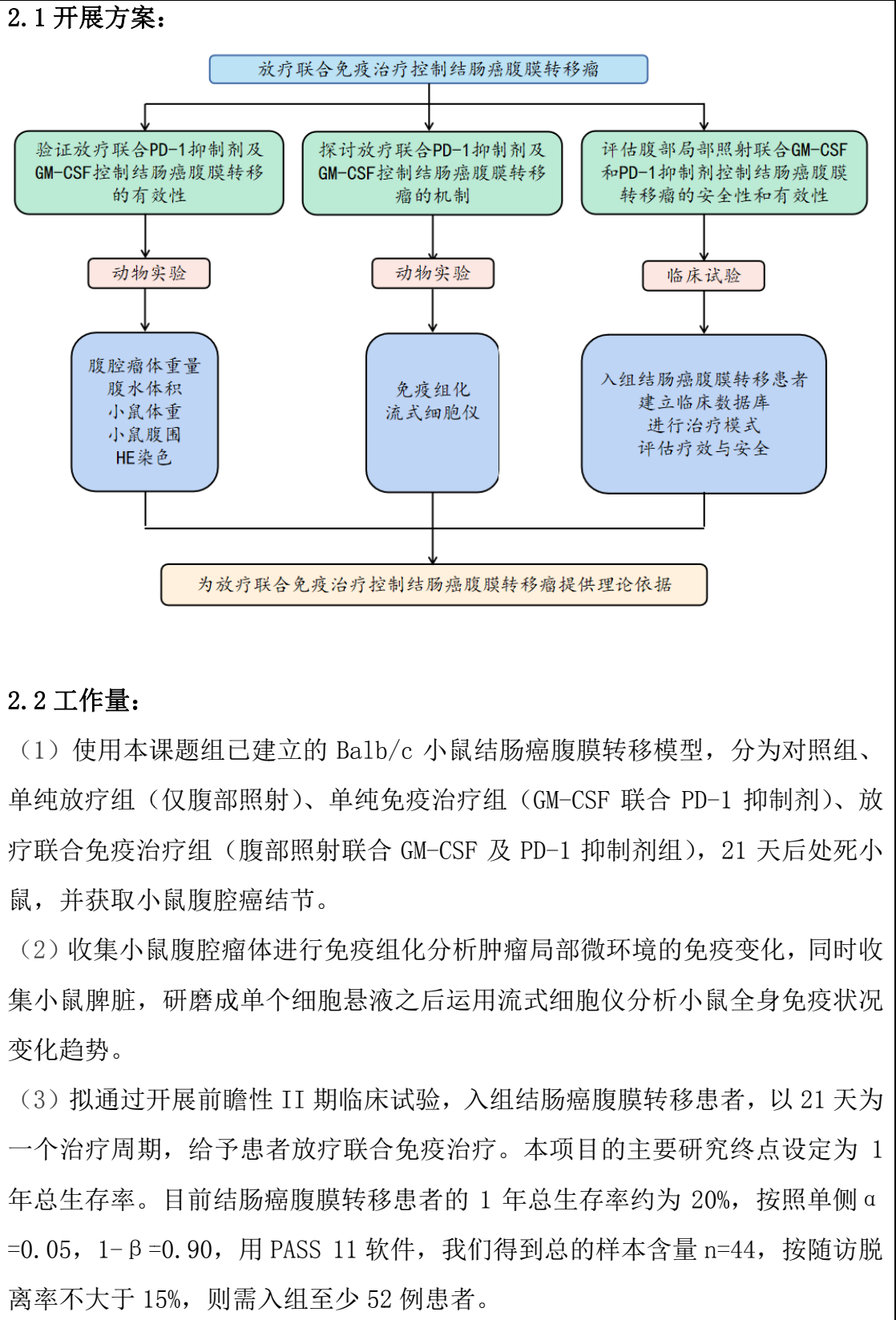
1.5 研究进度

工作进度	主要工作内容
第一年	开展动物实验，验证放疗联合 PD-1 抑制剂及 GM-CSF 能够有效控制结肠癌腹膜转移瘤
第一年	开展动物实验，验证放疗联合 PD-1 抑制剂及 GM-CSF 能够有效控制结肠癌腹膜转移瘤
第二年	开展动物实验，探讨放疗联合 PD-1 抑制剂及 GM-CSF 控制结肠癌腹膜转移瘤的机制
第二年	开展临床试验，初步评估腹部局部照射联合 GM-CSF 和 PD-1 抑制剂控制结肠癌腹膜转移瘤的安全性和有效性
第三年	开展临床试验，初步评估腹部局部照射联合 GM-CSF 和 PD-1 抑制剂控制结肠癌腹膜转移瘤的安全性和有效性
第三年	整理试验数据，参加国内国际会议进行交流，撰写文章进行投稿

二、优势、特色技术发展规划

开展和掌握 1-2 项本学科关于核技术医学应用领域的国内领先技术，并提出具体的开展方案、工作量、考核标准。

2.1 开展方案：



2.2 工作量：

(1) 使用本课题组已建立的 Balb/c 小鼠结肠癌腹膜转移模型，分为对照组、单纯放疗组（仅腹部照射）、单纯免疫治疗组（GM-CSF 联合 PD-1 抑制剂）、放疗联合免疫治疗组（腹部照射联合 GM-CSF 及 PD-1 抑制剂组），21 天后处死小鼠，并获取小鼠腹腔癌结节。

(2) 收集小鼠腹腔瘤体进行免疫组化分析肿瘤局部微环境的免疫变化，同时收集小鼠脾脏，研磨成单个细胞悬液之后运用流式细胞仪分析小鼠全身免疫状况变化趋势。

(3) 拟通过开展前瞻性 II 期临床试验，入组结肠癌腹膜转移患者，以 21 天为一个治疗周期，给予患者放疗联合免疫治疗。本项目的主要研究终点设定为 1 年总生存率。目前结肠癌腹膜转移患者的 1 年总生存率约为 20%，按照单侧 $\alpha=0.05$ ， $1-\beta=0.90$ ，用 PASS 11 软件，我们得到总的样本含量 $n=44$ ，按随访脱离率不大于 15%，则需入组至少 52 例患者。

2.3 考核标准：

- （1）理论成果：验证放疗联合免疫治疗控制结肠癌腹膜转移的有效性及安全性，并进行临床转化研究；
- （2）论文成果：以第一作者或通讯作者在SCI收录期刊或中华核心期刊发表论文至少2篇；
- （3）专利成果：申请专利1项以上，且有较好的转化应用价值；
- （4）学会任职：新获市级及以上学会任职1项；

三、个人学术地位发展目标

经过三年培养，个人省内综合学术地位水平，省级学会任职、杂志编委，入选省部级人才工程等具体指标。

省内综合学术地位水平：无

省级学会任职、杂志编委：新获省市级及以上学会任职1项；

省部级人才工程：无

四、考核指标

围绕主攻方向，提出可以量化和考核的年度和最终考核指标。分应用基础研究和临床研究两个部分。包括成果、课题、论文、专利、新药证书、特色和优势技术开展、四级手术量等。

4.1 应用基础研究：

年度指标：第一年：开展动物实验，验证放疗联合 PD-1 抑制剂及 GM-CSF 能有效够控制结肠癌腹膜转移瘤；第二年：开展动物实验，探讨放疗联合 PD-1 抑制剂及 GM-CSF 控制结肠癌腹膜转移瘤的机制。

4.2 临床研究：

年度指标：第二年：开展临床试验，初步评估腹部局部照射联合 GM-CSF 和 PD-1 抑制剂控制结肠癌腹膜转移瘤的安全性和有效性；第三年：开展临床试验，初步评估腹部局部照射联合 GM-CSF 和 PD-1 抑制剂控制结肠癌腹膜转移瘤的安全性和有效性；第三年：整理试验数据，撰写文章，进行投稿。

4.3 最终考核指标：

（1）理论成果：验证放疗联合免疫治疗控制结肠癌腹膜转移的有效应；并进行临床转化研究。

（2）论文成果：以第一作者或通讯作者在SCI收录期刊或中华核心期刊发表论文至少2篇；

（3）专利成果：申请专利1项以上，且有较好的转化应用价值；

（4）学会任职：新获市级及以上学会任职1项；

五、经费预算

甲方资助金额	9（万元）		
其他来源经费	0（万元）		
合 计	9（万元）		
经费预算支出科目	第一年	第二年	第三年
一、直接经费	2.8	2.7	2.7
（一）国内外进修费用	0.0	0.0	0.0
（二）学术交流费用	0.5	0.4	0.4
（三）研究项目费用	2.0	2.0	2.0
1、仪器设备费	0.0	0.0	0.0
2、实验材料费	1.0	1.0	1.0
3、测试化验加工费	0.5	0.0	0.0
4、出版/文献/知识产权事务费	0.5	1.0	1.0
5、其他研究费用	0.0	0.0	0.0
（四）劳务费	0.3	0.3	0.3
（五）其他费用	0.0	0.0	0.0
二、间接经费（绩效支出）	0.2	0.3	0.3
合 计	3	3	3

填表说明：

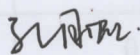
- 1、仪器设备费：指项目专用仪器的购置费和运杂、包装、安装费、自制仪器设备的材料、配件和外协加工费。
- 2、大型仪器设备应充分利用苏大、本院、本科室现有条件。
- 3、交通运输设备一般不得列入，如特殊需要应说明理由，经批准后方可购买。
- 4、单台件在二千元以上的仪器设备须逐项填写名称、规格、型号、单价、数量。
- 5、实验材料费：指科研用消耗性材料、试剂、药品等购置等，标本、样品采集加工和运杂包装费。
- 6、间接经费中的绩效支出不得超过直接经费扣除设备费后的 20%。

六、科研诚信承诺

本人在医院学科建设托举工程项目实施、考核、验收等过程中，将严格遵守医院相关规定和要求，并作出如下承诺：

1. 如实填写项目合同、项目中期报告、验收材料、科学数据等，对上述材料的真实性、完整性、有效性和合法性负直接责任。
2. 恪守科研诚信，无抄袭或剽窃他人科研成果、捏造或篡改科研数据、侵犯他人知识产权、违反科学伦理，以及其他科研不端行为。
3. 按照项目合同约定组织、协调、推进项目实施，按期完成项目目标任务；依法依规使用项目经费，保证不发生套取、转移、挪用、贪污科研经费等行为。
4. 加强项目实施过程中的科研诚信管理，若发现科研不端行为，及时报告并积极配合相关部门调查处理。

项目负责人（签字）：



2021 年 5 月 31 日

七、签约各方

项目组织单位（甲方）意见： 同意

主管部门签章

年

月

日



单位公章

年

月

日



项目负责人（乙方）意见：

项目负责人（签字）： 孔月红

2021年5月31日

临床研究课题协议书

一、 课题双方

甲方：吴阶平医学基金会

地址：北京建国门外乙 24 号燕华苑 2 单元 601

邮编：100022

电话：(010) 65159711

传真：(010) 65155291

乙方：

课题研究单位名称： 苏州大学附属第二医院

课题研究者姓名（用正楷字填写）： 张力元

课题研究者地址： 江苏省苏州市姑苏区三香路1055号

课题研究者电话： 13862127695

课题研究者身份证/军官证号： 532501197801310334

课题研究单位账户全称： 核工业总医院(苏州大学附属第二医院)

课题研究单位开户银行全称： 工商银行苏州新区支行

课题研究单位银行帐号： 1102021109002050039

二、 研究内容

题 目：放射治疗联合 PD-1 抑制剂和 GM-CSF 治疗对晚期食管癌的转化研究

课题编号： 320.6750.2021-01-12

课题协调员：

合同签署日期：2021 年 3 月 30 日



三、 双方的责任

（一）甲方的责任

1. 负责课题单位的课题研究费用。

1.1 该研究费用总计伍万元。

1.2 如果研究涉及对人体的操作，则必须获得研究中心的伦理委员会批准方可立项。

1.3 本协议签署后经费支付 100%。

2. 负责优秀课题研究总结文章向专业杂志或报纸做推荐工作。

（二）乙方的责任

1. 作为申办者负责课题研究的组织管理工作，执行或监督该课题研究是否按课题研究方案及国家法规要求进行该研究，包括购买受试者保险。

2. 同意所阅读及签署的课题研究方案已包含所有课题研究得以开展的必要信息。任何有关课题研究方案的改动需事先通知甲方，在甲方会同有关专家商议同意后方可进行。

3. 在课题研究开始前必须取得伦理委员会的书面同意，并需取得所有受试者或其监护人书面签署的知情同意书。

4. 在发生严重不良反应（如致命、危及生命、残废、致住院或住院时间延长）时应尽力抢救，以保证患者的生命和健康，并承担因此产生的损失。同时立即通知甲方并与甲方协商采取适当措施保证患者安全；并按照国家法规要求向药物监管部门报告。

5. 确保所有课题研究数据的客观性、准确性、完整性，撰写临床实验文章并签字。允许甲方确认、审计、核查所有原始数据和记录；乙方发表、引用、向第三者提供课题研究结果必须与甲方进行协商，并得到甲方的同意。

6. 乙方在收到甲方支付的课题研究费用后，需在 1 个月内向甲方提供有关课题研究人员所在医院、单位的正式发票。

7. 乙方应在签署本协议后 2 年内完成该研究项目。如届时不能结题，须书面陈述理由，得到研究者所在医院的盖章认可，并交由基金会专家组审评，以决定是否允许延期结题。在课题结题前须每年向基金会出具进度报告。如无法出具合理的进度报告，或无适当理由延期结题，基金会保留收回研究资助经费的权利。

本合同一式肆份，双方各执两份，经双方代表签字后正式生效。

甲方：

吴阶平医学基金会

(盖章)

负责人签字

2021 年 3 月 30 日

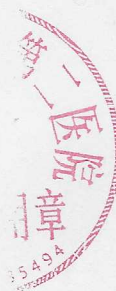
乙方：

课题研究单位：

(盖章)

课题研究者签字

2021 年 4 月 19 日



附件 1

项目级别	项目编号

科研项目任务合同书

项目名称：晚期结直肠癌布拉格治疗的智慧平台构建

项目类型：团队项目

项目领域：放射诊疗技术的临床应用和评价

起止时间：2022.01.01-2024.12.31

总经费：50 万元

项目负责人：张力元

联系电话：13862127695

(主)承研单位：核工业总医院



填报日期：2021 年 12 月 21 日

中核医疗产业管理有限公司 制

填报说明

一、本项目任务合同书只供已通过立项审批程序的项目填写。

二、填写时请不要改动表格格式及栏目，内容较多的可附纸。

三、项目级别说明：中核医疗级。

四、项目任务合同书订立双方，须同意承担各方职责。项目任务合同书订立双方各执一份，自签定日生效。

五、建议书标题格式：一级标题（一、二、三）、黑体，二级标题（（一）、（二）、（三））、楷体、加粗，三级标题（1.、2.、3.）、宋体、加粗，四级标题（（1）、（2）、（3））宋体，五级标题（1.1、1.2、1.3）宋体。

六、本建议书填写要字迹工整，语言简练，内容准确；正文格式中文采用小4号宋体，英文采用 Times New Roman，1.5 倍行距；幅面采用 A4 规格纸张，双面打印，一式三份。

一、研究背景及目标

1. 根据已经确定的总体目标，细化提出各专题（或课题）研究目标；
2. 市场、规划情况等立项依据（非必填）。

晚期难治性实体瘤患者，尤其是多线治疗失败多发转移的患者预后极差，对个人、家庭及社会都是沉重的打击与负担。免疫治疗是肿瘤治疗领域的重大突破，国内应用的主要为免疫检查点抑制剂 PD-1/L1 单抗药物，但其临床总体有效率仅 20-30%。寻找能精准提高 PD-1/L1 单抗疗效的策略在肿瘤治疗中具有重大意义。

本研究的目标：

- （一）证实布拉格治疗晚期结直肠癌的疗效。
- （二）通过多组学研究寻找布拉格治疗的生物标志物，辅助制定药物剂量及疗程选定的科学决策体系，构建布拉格治疗的智慧平台。
- （三）基础研究探索布拉格治疗对肿瘤组织和引流淋巴结免疫微环境、免疫记忆的影响。

二、研究内容

按项目、专题、课题、子课题或项目、课题的层次进行阐述，要求内容详实、指标明确。

（一）通过临床试验确定布拉格治疗对晚期难治性结直肠癌患者的临床疗效

目前布拉格系列临床试验有 3 项，即布拉格 1.0 研究、布拉格 2.0 研究、布拉格 3.0 研究，分别是：“前瞻性、单臂大分割放疗联合免疫治疗晚期多发性转移实体瘤临床研究”（ChiCTR1900026175）、“大分割放疗联合 PD-1 抑制剂序贯 GM-CSF 及 IL-2 治疗晚期难治性实体瘤的前瞻性多中心临床研究（布拉格 2.0 研究）”（NCT04892498）、“布拉格靶向治疗挽救 HER-2 阳性晚期难治性实体瘤的临床多中心研究（布拉格 3.0 研究）”（NCT05115500）。我课题组将按实体瘤疗效评价标准（Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST）评估患者治疗前后肿瘤情况，统计分析患者客观缓解率（Objective Response Rate, ORR）、疾病控制率（Disease Control Rate, DCR）、中位无进展生存期（Progression Free Survival, PFS）、总生存率（overall survival, OS）、不良事件发生率数据，客观评价布拉格治疗模式的临床疗效。

（二）通过多组学研究制定个体化布拉格治疗方案，提高精准治疗水平

通过 RECIST 标准评分后将患者分为治疗有效组（PR+CR+SD 患者）和治疗无效组（PD 患者），进一步进行下述研究。

1. 应用代谢组学研究寻找疗效预测标志物

利用代谢组学技术回顾性分析两组患者治疗前和治疗中的血清样本，寻找自身治疗前后以及有效与无效两组间发生显著差异的代谢通路及主要代谢物，明确对布拉格疗效有预测价值的候选代谢物。

2. 应用免疫细胞分析寻找与疗效相关免疫细胞亚群

患者在治疗前和每疗程初进行血液免疫细胞分析，主要包括总 T 淋巴细胞、辅助 T 淋巴细胞、细胞毒 T 淋巴细胞、肿瘤相关细胞毒 T 细胞、活化细胞毒 T 细胞、效应记忆辅助 T 细胞、中央记忆辅助 T 细胞、效应记忆细胞毒 T 细胞、中央记忆细胞毒 T 细胞、活化效应记忆辅助 T 细胞、活化效应记忆细胞毒 T 细胞、活化中央记忆细胞毒 T 细胞、调节性 T 细胞、单核细胞、活化的单核细胞、树突细胞，将不同免疫细胞数量及占比与布拉格治疗疗效进行回归分析，寻找在治疗中发挥关键作用的免疫细胞亚群。

（三）结直肠癌患者布拉格治疗的免疫学机制研究

由于临床试验受限因素较多，在临床研究中不能有效开展对照研究，我们拟进一步在基础研究层面完善组别设置，深入研究布拉格治疗的免疫学机制。

1. 研究布拉格治疗在肿瘤转移小鼠中的疗效及其诱导的免疫记忆效应

构建肿瘤多种转移小鼠模型（结肠癌远端/腹膜转移模型），利用 Luciferase 活体成像技术评价 PD-1 单抗、PD-1 单抗+放疗以及布拉格治疗对小鼠转移灶的疗效，明确布拉格治疗的有效性与优越性。布拉格治愈后的小鼠，再次接种同种/异种肿瘤细胞，观察其免疫记忆效应以及免疫反应的特异性。

2. 研究布拉格治疗后小鼠肿瘤及免疫器官中免疫细胞亚群的变化

利用表达 OVA 抗原的小鼠结肠癌细胞构建双侧皮下瘤模型。通过流式细胞术检测照射侧肿瘤引流淋巴结以及脾脏中树突状细胞、Ly6C+单核来源树突状细胞、新生的活化 CD8+T 细胞、CD8+效应记忆 T 细胞及 CD8+中央记忆 T 细胞的比例。分析 OVA 抗原特异性的树突状细胞的占比以及表面正性共刺激分子的表达。检测小鼠非照射处肿瘤组织中 CD103+树突状细胞、CD8+效应 T 细胞、M1/M2 巨噬细胞、髓源抑制性细胞(Myeloid-derived suppressor cells, MDSC)和调节性 T 细胞(Treg)的比例。分析活化的肿瘤特异性 CD8+T 细胞、CD8+驻留型记忆

T 细胞的占比以及 CD8⁺T 细胞和抑制性细胞的比值。

通过上述研究验证布拉格治疗对转移结直肠癌的疗效，评价对肿瘤和引流淋巴结组织中免疫微环境和记忆 T 细胞的影响。

（四）构建布拉格治疗的智慧平台

将临床研究及基础研究结果进行整合，研发能有效预测布拉格治疗效果的免疫细胞检测和代谢物检测试剂盒。接受布拉格治疗的肿瘤患者首先通过影像检查确定肿瘤的放疗靶区，再通过免疫细胞及代谢状态检测确定放疗剂量分割模式、PD-1 单抗和 GM-CSF 的药物剂量与疗程，构建结直肠癌布拉格治疗的智慧平台。

三、关键技术及解决途径

对本项目目标实现具有决定性作用的技术、工艺的概述；关键技术及实现途径。要求论述充分，不受篇幅限制。

（一）临床试验开展资质：我院拥有药物临床试验机构，目前课题中涉及的布拉格 1.0/2.0/3.0 的项目均已通过伦理审查，且参加试验患者积极性高，可保证试验按序开展。

（二）代谢组学分析：质谱平台是进行代谢组学实验的关键技术平台，本课题依托的药学实验室自主拥有高分辨率 Orbitrap 液质联用仪（Q-Exactive, Thermo），该型号质谱是目前进行非靶向代谢组学研究最常用平台之一。质谱数据的后期分析与苏州帕诺米克生物公司合作，能协助完成代谢物的鉴定与差异分析。本课题组前期已进行了部分代谢组学的实验项目，熟练掌握样本处理和仪器操作的方法，熟悉后续的数据分析。因此本课题组在硬件和软件方面均能保障代谢组学研究项目的开展。

（三）流式细胞检测分析：本院目前拥有 BD 十色荧光通道流式细胞仪（FACSCanto），且具有专业技术人员和分析人员，保障课题能有效推进。

四、项目达到的预期成果

总体技术指标；项目设计、试验、工艺、设备、生产能力等方面的技术性能指标；项目里程碑、重要节点的设置及相应的技术状态描述，明确须审定的技术状态（技术状态描述、审查方式、组织形式等）。

（一）建立数据完整可靠的布拉格治疗肿瘤患者的资料信息库和生物标本库。

（二）在临床、动物、细胞及分子多层面的研究，通过多组学研究确定肿瘤放疗靶区，鉴定出与布拉格治疗密切相关的免疫及代谢指标。

（三）建立晚期结直肠癌布拉格治疗的智慧平台，建立精准提高 PD-1/PD-L1 单抗药物疗效的科学决策体系，并将其推广应用。

（四）建立区域性标准化肿瘤布拉格治疗中心，带动地区肿瘤治疗水平的发展，形成我院在核特色医疗领域的技术特色和人才优势，建立本领域的研究平台和专业人员培训基地。

（五）在 SCI 及北大核心期刊发表高影响力论文 5 篇。

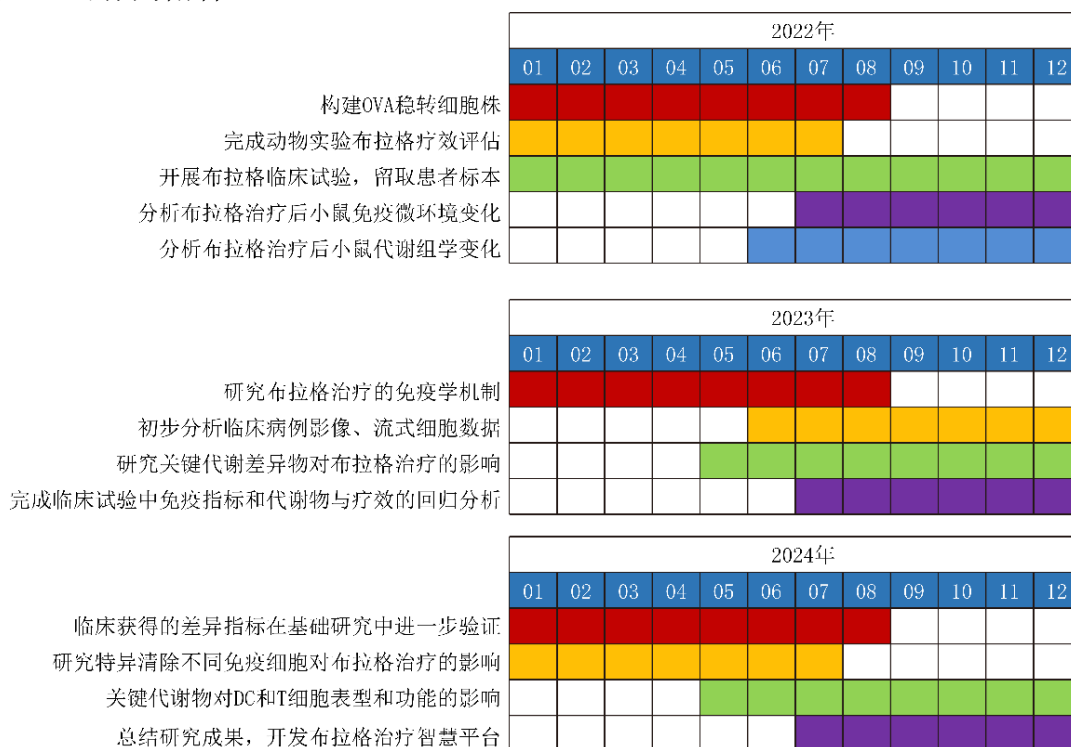
（六）申请国家发明专利 1 项。

（七）培养博士硕士研究生 5 名。

五、研究计划（以甘特图的形式，又称横道图、条形图）

深度至少相当于二级网络进度，任务应至少分解至子课题深度，应涵盖全部里程碑、关键节点和关键路径，并明确各任务之间的起承关系，进度细化至月份。

注：网络进度图可不受本表格格式限制，可在项目任务合同书中设置独立页面，也可作为附件。



六、组织实施方案

应包括项目各承担单位之间的任务分工、组织接口关系等内容。
本项目由核工业总医院独立实施。

七、知识产权策划

至少应包括：与项目相关的国内外知识产权现状，已掌握的自主知识产权情况，规避他人知识产权的技术措施，主要创新点及预期达到的知识产权目标，拟采取的知识产权布拉格治疗是本课题组首创的晚期实体瘤治疗策略，能够进一步推动放射医学的发展，具有重大的应用前景和广阔的应用市场。

本项目主要创新点：

（一）紧跟肿瘤治疗发展前沿，原创性地将放射治疗与免疫治疗结合，推动了放射生物学的发展，扩大了放射治疗的获益人群。

（二）利用多组学研究，进一步细化布拉格治疗方案，建设智慧平台，使本治疗策略进一步精细化规则化。

我们将在研究期间及时整理研究成果，并及时申报专利，研究成果与中核医疗共享。

八、主要负责人

项目负责人

姓名：张力元	性别：男	出生年月：1978-01
工作单位：核工业总医院	联系电话：13862127695	
通讯地址：苏州市姑苏区三香路 1055 号放疗科		
专业、专长：肿瘤放射免疫治疗	职务、职称：院长助理、主任医师	
工作经历		
(1) 2019-07至现在，苏州大学，附属第二医院，放疗科，教授		
(2) 2016-12至现在，苏州大学，附属第二医院，放疗科，主任医师		
(3) 2013-6至2019-6，苏州大学，附属第二医院，放疗科，副教授		
(4) 2011-12至2016-11，苏州大学，附属第二医院，放疗科，副主任医师		
(5) 2007-6至2013-5，苏州大学，附属第二医院，放疗科，讲师		
(6) 2006-9至2011-11，苏州大学，附属第二医院，放疗科，主治医师		
(7) 2015-8 至 2016-8，美国哈佛大学附属麻省总院，博士后，导师: Xinhui Wang		
近五年科研工作及发表论文情况		
项目申请人张力元教授团队多年来一直致力于肿瘤放疗与免疫治疗研究，共获国家自然科学基金面上项目 4 项，以第一或通讯作者发表 SCI 论文 27 篇，获省部级科技进步奖 2 项。2020 年牵头成立了江苏省免疫学会放射与免疫学专委会，		

建立了苏州市肿瘤放射免疫治疗重点实验室。针对放射与免疫的联合治疗，进行了深入的基础研究，并申请了相应的国家发明专利—基于放射远隔效应联合旁效应控制腹膜转移的方法及应用（专利申请号：201910541451.9）。注册开展的“布拉格”临床试验中期结果分别在 2019 年中国放射肿瘤治疗医师大会以及 2019 年华医学会全国放射肿瘤治疗学学术会议进行了口头报告，并分别在 2020 年美国临床肿瘤学会年会（ASCO 2020）和 2020 年美国放射肿瘤学会年会（ASTRO 2020）进行了会议交流，并在 2021 年欧洲放射治疗与肿瘤学学会年会（ESTRO 2021）进一步做大会口头报告。

目前项目组主要科技成果如下：

论文：

1. 孔月虹，马一夫，赵向荣，**张力元**（通讯作者）. 放疗增敏 PD-1/PD-L1 抑制剂疗效的研究进展，中华放射肿瘤学杂志，2021;30(9):984-988
2. Kong YH, Ma YF, Zhao XR, Pan J, Xu Z and **Zhang LY***. Optimizing the Treatment Schedule of Radiotherapy Combined With Anti-PD-1/PD-L1 Immunotherapy in Metastatic Cancers. *Frontiers In Oncology*. 2021; 11: 638873.
3. Kong YH, Zhao XR, Zou L, Xing PF, Ma YF, Tian Y, and **Zhang LY***. PD-1 inhibitor combined with radiotherapy and GM-CSF as salvage therapy in patients with chemotherapy-refractory metastatic solid tumors. *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:15_suppl, e15173-e15173
4. Wu S#, **Zhang LY** #, Deng J, Guo B, Li F, Wang Y, Wu R, Zhang S, Lu J, Zhou Y. A Novel Micropeptide Encoded by Y-Linked LINC00278 Links Cigarette Smoking and AR Signaling in Male Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Res*. 2020 Mar 13. pii: canres.3440.2019. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-3440.
5. Shi W#, Liu W#, Ma J#, Lu J, Yang X, Wang J, Cao J, Tian Y, Yang HY*, **Zhang LY***. The role of Atg7-mediated autophagy in ionizing radiation-induced neural stem cell damage. *Gene*. 2020 ;738:144485.
6. Guo B#, Wu S#, Zhu X#, **Zhang LY**#, Deng J, Li F, Wang Y, Zhang S, Wu R, Lu J, Zhou Y*. Micropeptide CIP2A-BP encoded by LINC00665 inhibits triple-negative breast cancer progression. *EMBO J*. 2020; 39(1):e102190. (IF:11.227) Q1

7. Wang Y#, Wu S#, Zhu X#, **Zhang LY**#, Deng J, Li F, Guo B, Zhang S, Wu R, Zhang Z, Wang K, Lu J, Zhou Y*. LncRNA-encoded polypeptide ASRPS inhibits triple-negative breast cancer angiogenesis. J Exp Med. 2020; 217(3). (IF:10.892) Q1
8. Tan W, Zhang Y, Li M, Zhu X, Yang X, Wang J, Zhang S, Zhu W, Cao J, Yang HY*, **Zhang LY***. miR-27a-containing Exosomes Secreted by Irradiated Skin Keratinocytes Delayed the Migration of Unirradiated Skin Fibroblasts. Int J Biol Sci. 2019;15(10):2240-55.

课题:

1. 2021.7.1-2024.6.30, 晚期难治性结肠癌的精准布拉格治疗策略建立及临床应用 (BE2021652), 江苏省重点研发计划项目 (400 万), 江苏省科学技术厅
2. 2022.1.1-2025.12.31, 放射治疗联合 GM-CSF 提高 PD-1 抑制剂疗效的机制研究 (82171828), 国家自然科学基金科学基金 (54 万)
3. 2021.8.1-2024.12.31, 晚期难治性结肠癌的布拉格治疗机制探讨及临床转化研究 (Y-XD202002/zb-0015), 希思科基金 (20 万)
4. 2021-2023, 放疗联合 PD-1 抑制剂和 GM-CSF 治疗对晚期食管癌的转化研究 (320.6750.2021-01-12), 吴阶平医学基金 (5 万)
5. 2020.9.1-2023.8.31, “基于放射免疫远隔效应治疗结直肠癌腹膜转移的临床转化研究” (KTJ-RC202001), 2020 年苏州大学附属第二医院学科建设托举工程 (30 万)
6. 2020.7.1 至 2023.6.30“苏州市肿瘤放射免疫治疗重点实验室” (SZS2020309), 苏州市科技创新载体计划, 苏州市科技局, 苏州市 (30 万)
7. 2020.6.1-2021.12, “放疗、PD1 抗体和 GM CSF 联合治疗对食管鳞癌疗效的临床前研究” (GZK1202014), 2020 年度省部共建放射医学与辐射防护国家重点实验室开放课题 (先进放射诊断和治疗研究) (3 万)
8. 2020 年“运用电离辐射旁效应和远隔治疗胃癌腹膜转移的转化研究” (KJS1961), 苏州大学, 苏州大学高校省级重点实验室开放课题 (2 万)

科研获奖:

1. 2021 国防科学技术进步三等奖;
2. 2020 中核集团科学技术奖二等奖;

3. 2019 江苏省科技进步三等奖；

4. 2018 江苏省医学新技术引进二等奖

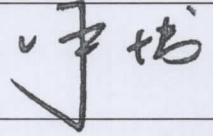
专利：

2021 授权专利：特拉唑嗪在治疗放射性认知功能障碍药物中的应用，专利号：201811234721.3

九、项目人员列表

序号	姓名	年龄	职称	工作单位	研究专长	分工	工作量 (人月数)
1	孔月虹	33	主治医师	核工业总医院	放射治疗学	临床试验	10
2	苏存锦	34	主管药师	核工业总医院	基础研究	基础实验	10
3	徐美玲	31	主治医师	核工业总医院	放射治疗学	临床试验	10
4	邢鹏飞	35	副主任医师	核工业总医院	放射治疗学	临床试验	10
5	陈光强	45	主任医师	核工业总医院	放射影像学	医学影像分析	8
6	彭勇	25	研究生	核工业总医院	放射医学	基础实验	10
7	周成良	28	研究生	核工业总医院	放射医学	基础实验	10
8	施文玉	27	研究生	核工业总医院	放射医学	基础实验	10
9	杨家宝	24	研究生	核工业总医院	放射医学	临床试验	10
10	赵向荣	25	研究生	核工业总医院	放射医学	临床试验	10
11	何雅萍	25	研究生	核工业总医院	放射医学	基础实验	10
12	陈心怡	24	研究生	核工业总医院	放射医学	基础实验	10

十、项目承担单位及法定代表人签字盖章

主要承担单位	单位名称	核工业总医院	 (单位盖章) 2024年12月23日
	法定代表人 (签章)		
	项目联系人	肖莉	
	地址	江苏省苏州市姑苏区三香路 1055 号	
	邮编	215004	
	电话	0512-67783692	
	传真	0512-68624313	
参与单位	单位名称		(单位盖章) 年 月 日
	法定代表人 (签章)		
	项目联系人		
	地址		
	邮编		
	电话		
	传真		

苏州市卫生健康委员会 苏州市科学技术局文件

苏卫健科教〔2021〕33号

关于下达 2021 年度苏州市“科教兴卫” 青年科技项目的通知

各市、区卫生健康委（社会事业局），姑苏区民政和卫生健康局，苏大各附属医院、市属各有关单位：

根据市科技局、市卫生局《关于印发<苏州市“科教兴卫”青年科技项目评审管理办法>的通知》精神，经各单位申报、资格审核、专家评审，确定“si-Wnt5b 调控 BMSC 治疗心梗疗效的机制研究”等 90 个项目为 2021 年度苏州市“科教兴卫”青年科技项目（见附件）。

按照市卫健委、市财政局《关于印发《苏州市级“科教强卫”经费管理办法》的通知》（苏卫健科教〔2020〕20号）有关规定，市财政对苏大各附属医院、市属各有关单位的项目给予每项2万元的启动资金资助，各市、区财政对辖区内所辖医疗卫生单位的项目给予每项2万元的启动资金资助，各承担单位按照有关规定给予不少于2万元经费资助。

2021年苏州市“科教兴卫”青年科技立项项目，均需签订“苏州市科教兴卫青年科技项目合同书”。请各单位通知项目负责人于12月21日前登录苏州市卫生健康委科教管理平台，填写项目合同书。我委将组织专家对项目合同进行专题论证后，由依托单位（乙方）、各市、区卫健委（丙方）与我委正式签订合同，纸质合同书一式4份在网上审核通过后于2021年12月28日之前送至我处。

附件：2021年度苏州市“科教兴卫”青年科技项目

苏州市卫生健康委员会



苏州市科学技术局
2021年12月2日



（信息公开形式：依申请公开）

附件

2021 年度苏州市“科教兴卫”青年科技项目

序号	项目编号	申报单位	项目名称	项目负责人	学科
1	KJXW2021001	苏州大学附属第一医院	si-Wnt5b 调控 BMSC 治疗心肌梗死的机制研究	沈晗	心血管外科学
2	KJXW2021002	苏州大学附属第一医院	YAP 调控 XBP1/NLRP3 通路促进结肠癌发生发展的机制研究	蒋林华	肿瘤学
3	KJXW2021003	苏州大学附属第一医院	利用腭裂模型研究 miR-181a-5p 对硬腭成骨能力的作用机制研究	尉超	口腔医学
4	KJXW2021004	苏州大学附属第一医院	基于计算机辅助药物设计的放射性 PD-L1 小分子药物的发现、优化及诊疗一体化研究	葛书山	核医学
5	KJXW2021005	苏州大学附属第一医院	少突胶质前体细胞 (OPCs) 注射对脑白质损伤介导的血管性认知功能障碍影响的研究	张全全	神经病学
6	KJXW2021006	苏州大学附属第一医院	烟酰胺磷酸核糖转移酶调控细胞代谢对椎间盘退变的影响及机制研究	吴娜星	骨外科学
7	KJXW2021007	苏州大学附属第一医院	变异型急性早幼粒细胞白血病的致病机制及靶向治疗研究	文丽君	血液病学
8	KJXW2021008	苏州大学附属第一医院	miR-34a-5p DNA 甲基化调控 SYVN1/GPX5 通路对心肌缺血再灌注损伤的分子机制研究	杨宇帆	麻醉学
9	KJXW2021009	苏州大学附属第一医院	乳腺癌微环境中 B7-H3+CCR5+ 肿瘤相关巨噬细胞促进乳腺癌转移的作用机制研究	谢金晶	基础医学
10	KJXW2021010	苏州大学附属第一医院	肝脏免疫微环境对肥胖人群代谢相关脂肪性肝病发生发展的影响	邹晟怡	内分泌学

11	KJXW2021011	苏州大学附属第二医院	adipsin 与妊娠期糖尿病的相关性及临床预测价值分析	蔡梅芝	营养学
12	KJXW2021012	苏州大学附属第二医院	基于双参数磁共振 (bp-MRI) 的列线图模型在 PSA “灰区” 前列腺癌早期筛查中的临床应用研究	陈彤	医学影像学
13	KJXW2021013	苏州大学附属第二医院	基于 CTCs 检测规范 I 期 STAS(+) 肺癌患者肺叶切除手术操作及病理机制研究	丁启峰	胸外科学
14	KJXW2021014	苏州大学附属第二医院	探讨构建适合体检人群的结直肠癌风险筛查预测模型及其在结直肠癌筛查人群中的验证效果和应用价值	杜俏俏	预防医学
15	KJXW2021015	苏州大学附属第二医院	滤泡淋巴瘤转化中外泌体 miR-7e-5p 通过 FasL 对肿瘤周围巨噬细胞的调控机制研究	娄晓莉	肿瘤学
16	KJXW2021016	苏州大学附属第二医院	联合运用多模态磁共振成像技术精准评估中青年 OSA 患者认知功能障碍	王婧	呼吸病学
17	KJXW2021017	苏州大学附属第二医院	IL34 通过 MMP7/MMP20 调控三阴性乳腺癌免疫关键基因的机制研究	魏金荣	普通外科学
18	KJXW2021018	苏州大学附属第二医院	大分割放射治疗联合 GM-CSF 提高 PD-1 抑制剂疗效在晚期难治性结肠癌中的转化研究	徐美玲	放射医学
19	KJXW2021019	苏州大学附属第二医院	黄葵素对 DKD 肾小管炎症与纤维化的改善作用及对 HDGF/SE 靶基因的影响	王师佳	肾脏病学
20	KJXW2021020	苏州大学附属儿童医院	IgG 免疫复合物激活单核细胞 Fc γ RIIa 信号通路促进呼吸道合胞病毒感染的作用机制研究	花盛浩	实验诊断学
21	KJXW2021021	苏州大学附属儿童医院	婴幼儿毛细支气管炎后反复喘息的随访研究及危险因素分析	陈赛男	儿科学
22	KJXW2021022	苏州大学附属儿童医院	白噪声在新生儿重症监护室早产儿发育支持护理中的应用效果研究	张清	护理学
23	KJXW2021023	苏州大学附属儿童医院	circ_0021 在缺氧缺血性脑损伤松果体节律紊乱中的作用及机制研究	唐晓娟	儿科学
24	KJXW2021024	苏州大学附属儿童医院	纤毛调节药物在促进拔牙窝愈合中的应用前景及机制研究	周爽	口腔医学

25	KJXW2021025	苏州大学附属儿童医院	miR-142-3p 调控自身反应性 B 细胞功能在儿童慢性 ITP 中的作用研究	贾茜	儿科学
26	KJXW2021026	苏州大学附属儿童医院	儿童难治/复发神经母细胞瘤 CAR-T 细胞治疗相关 CRS 及 CRES 预警体系的建立和应用	杨帆	儿科学
27	KJXW2021027	苏州大学附属儿童医院	基于神经影像遗传学对孤独症谱系障碍早期诊断及应用行为分析疗法干预的机制研究	张何威	儿科学
28	KJXW2021028	苏州市立医院	基于深度卷积神经网络的小肠胶囊内镜智能辅助系统在不明原因的消化道出血中的应用研究	曹健	消化病学
29	KJXW2021029	苏州市立医院	IL-35 通过调控 SATA1 信号通路在甲状腺乳头状癌中的作用机制研究	从相国	内分泌学
30	KJXW2021030	苏州市立医院	蜕膜来源 PAEP 通过 Siglec-6/HSPA-6 抑制滋养细胞增殖、侵袭功能在早期不明原因反复妊娠丢失中的作用研究	高靓	妇科学
31	KJXW2021031	苏州市立医院	二甲双胍抑制腹主动脉瘤的分子机制研究	霍桂军	血管外科学
32	KJXW2021032	苏州市立医院	基于人工智能下早孕期胎儿颜面轮廓指标的超声研究与临床应用	季春亚	超声医学
33	KJXW2021033	苏州市立医院	基于 Genetron Uro V1 对高危非肌层浸润膀胱癌患者二次电切必要性评估的研究	刘超	泌尿外科
34	KJXW2021034	苏州市立医院	计算机辅助导航技术在全膝关节置换术中的应用及疗效分析	刘宇博	骨外科学
35	KJXW2021035	苏州市立医院	计算机辅助认知康复训练早期干预血管性认知损害的疗效机制研究	王媚瑕	神经病学
36	KJXW2021036	苏州市立医院	基于移动医疗平台的信息支持对围产期孕产妇配偶感知压力及育儿胜任感的效果研究	张彦	护理学
37	KJXW2021037	苏州市立医院	临床研究公共服务平台建设的探索性研究	周蓓	卫生管理
38	KJXW2021038	苏州市立医院	Bacteroides fragilis 菌通过诱导丁酸盐分泌抑制结肠炎相关肠癌的作用和机制研究	邵欣宇	消化病学

39	KJXW2021039	苏州市立医院	LncRNA uc003pxg.1 通过 miR-339-5p/TGF- β 轴调控血管新生及内皮细胞增殖迁移在冠心病中的作用机制研究	李平	心血管病学
40	KJXW2021040	苏州市立医院	右美托咪定通过滑膜 CB2 受体发挥抗炎镇痛作用的机制研究	钱晓波	麻醉学
41	KJXW2021041	苏州市立医院	INTS7 通过抑制免疫浸润及上调 P38/AKT/JNK 通路促进肺腺癌发生发展的机制研究	李湘	呼吸病学
42	KJXW2021042	苏州市立医院	CMR 对不同程度 PH 室间隔形变规律及其病理生理学机制的研究	任雯	医学影像学
43	KJXW2021043	苏州市立医院	糖代谢在 TRL8 抑制肿瘤细胞诱导 T 细胞衰老中的作用机制研究	黄蓝	基础医学
44	KJXW2021044	苏州市立医院	CN2097 介导 PI3K-AKT 通路促进脑缺血保护及机制研究	方丽君	神经病学
45	KJXW2021045	苏州市中医医院	探讨健脾合剂调控 miRNA-219a-5p、miRNA-338-3p 干预 IBS-D 大鼠的作用机制	丁姮月	中医脾胃病学
46	KJXW2021046	苏州市中医医院	基于 MAPK 介导 NF- κ B/炎症因子级联反应探讨薏苡仁通络口服液改善糖尿病周围神经病变炎症的作用机制	刘伟	中医内分泌学
47	KJXW2021047	苏州市中医医院	基于 HIF-1 α 及细胞自噬的益气活血方促进破裂型椎间盘突出重吸收机制研究	朱宇	中医骨伤科学
48	KJXW2021048	苏州市中医医院	无创正压通气联合何氏加味定喘汤治疗慢性阻塞性肺疾病合并 II 型呼吸衰竭的疗效及对患者气道重塑指标影响的临床研究	余松	中医肺病学
49	KJXW2021049	苏州市中医医院	基于 AMPK 信号通路分析黄连-干姜对白色脂肪褐变靶点 PGC-1 α 及 UCP1 的调控作用机制研究	史敏	中药学
50	KJXW2021050	苏州市中医医院	绝经后骨质疏松症中 Ferroportin1 (FPN1) 基因对成骨细胞功能调控机理的研究	刘功稳	中医骨伤科学
51	KJXW2021051	苏州市第五人民医院	外异蛋白 A 通过细胞焦亡促进 NASH 发生发展的作用及分子机制	王月	内科学
52	KJXW2021052	苏州市第五人民医院	ROS 介导 ALA-PDT 逆转皮肤鳞癌相关纤维细胞功能机制研究	李姗姗	皮肤病学

53	KJXW2021053	苏州市广济医院	强光辅助治疗对青少年抑郁障碍患者抑郁症状、睡眠的影响以及与生物节律的关系	韩露	精神病学
54	KJXW2021054	苏州市广济医院	精神分裂症患者事件相关电位关联性负变与注意维持功能的相关性研究	蒋凯	精神病学
55	KJXW2021055	苏州市疾病预防控制中心	基于膳食质量评价构建苏州市老年人群肌肉减少症风险评估模型研究	郑艳敏	预防医学
56	KJXW2021056	苏州市疾病预防控制中心	基于核酸质谱的腹泻症候群病毒高通量检测方法的建立与应用	王笛	卫生检验学
57	KJXW2021057	苏州市疾病预防控制中心	吡螺脲在杀灭水网型钉螺中的成本-效果和毒性研究	施倩雯	预防医学
58	KJXW2021058	苏州市疾病预防控制中心	视觉环境提升工程对儿童青少年近视发生发展的追踪研究	韩迪	预防医学
59	KJXW2021059	苏州市华夏口腔医院	一种新型复合纳米凝胶负载 RANKL 促进正畸牙移动及其应用研究	白冰冰	口腔医学
60	KJXW2021060	张家港市第一人民医院	磷酸镁/聚多巴胺涂层 3D 打印多孔钛支架负载色素上皮衍生因子促进大段骨缺损修复的研究	王进	骨外科学
61	KJXW2021061	张家港市第一人民医院	NU9056 通过作用于 Kat5/miR-202 信号通路抑制未分化甲状腺癌侵袭与转移及机制研究	黎思苑	肿瘤学
62	KJXW2021062	张家港市第一人民医院	二甲双胍通过 AMPK 信号通路在糖尿病大鼠后肢痛敏的作用机制研究	曹小俊	内分泌学
63	KJXW2021063	张家港市中医医院	基于 TMEM2 介导的炎症通路探讨电针对脑出血后血脑屏障的保护作用及分子机制	龚雅婷	基础医学
64	KJXW2021064	张家港市中医医院	三七总皂苷通过抑制 HIF-1 α 调控 HDAC2/miRNA-204-5p 通路减轻突发性听力损伤耳蜗毛细胞凋亡的机制研究	陈晓锐	中西医结合医学
65	KJXW2021065	张家港市中医医院	基于 AMPK/PINK1/Parkin 通路探讨凉血解毒汤调控线粒体自噬在银屑病中的作用机制及其临床应用研究	沈辉	中医外科学
66	KJXW2021066	张家港市中医医院	基于 TRAF6/NF- κ B 信号通路探讨补肾活血方通过抑制巨噬细胞向 M1 极化和 RANKL 诱导的破骨细胞生成缓解炎症性骨丢失	沈小璇	中医骨伤科学

67	KJXW2021067	常熟市第一人民医院	LTF 调控铁死亡参与乳腺癌化疗耐药的作用及机制研究	钱达	普通外科学
68	KJXW2021068	常熟市第二人民医院	LncRNA BDNF-AS 作为 ceRNA 调节 miR-9-5p/BACE1 通路影响阿尔茨海默病神经毒性的机制研究	丁宇霆	康复医学
69	KJXW2021069	常熟市第二人民医院	胰腺癌外泌体高表达蛋白 ANAX11 在肿瘤侵袭转移中的机制研究	焦钰洁	肿瘤学
70	KJXW2021070	常熟市中医院(常熟市新区医院)	大黄酚通过 Trx-1/JNK/Cx43 通路治疗慢性肾衰竭的机制研究	顾鸣佳	中医肾内科学
71	KJXW2021071	太仓市第一人民医院	METTL14/m6A/miRNA let7e-5p 通路调控 IL-10 水平对放射性皮肤损伤的防治作用及机制研究	易可	放射医学
72	KJXW2021072	太仓市第一人民医院	基于呼吸力学及机械功率的目标导向治疗对急性呼吸窘迫综合征患者预后影响的研究	殷辰俞	急诊医学
73	KJXW2021073	太仓市中医医院	帕立骨化醇对维持性血液透析 SHPT 患者动静脉内瘘钙化及血清 α -Klotho、FGF-23 表达的影响	杨晶晶	肾脏病学
74	KJXW2021074	昆山市第一人民医院	FoxP3+Treg 及 FoxP3-CXCR5+Tfh 对脓毒症患者预后判断的临床应用研究	陶涛	重症医学
75	KJXW2021075	昆山市中医医院	肿瘤教育的血小板 mRNA 在 NSCLC 中的应用研究	刘乐乐	实验诊断学
76	KJXW2021076	昆山市中医医院	下咽癌患者血清外泌体调控 CD8+T 细胞 PD-1 异常表达机制的研究	高骞	耳鼻咽喉科学
77	KJXW2021077	昆山市第三人民医院	基于大数据的昆山地区低剂量肺 CT 早期肺癌筛查标准的建立	陈琦	医学影像学
78	KJXW2021078	苏州市第九人民医院	CLEC14A 在妊娠早期绒毛血管生成及稽留流产过程中的作用及机制研究	王嘉宁	围产医学
79	KJXW2021079	苏州市第九人民医院	miR-145-5p 及 miR-338-3p 在 COPD 合并肺癌患者中表达及其诊断价值研究	周晓婷	呼吸病学
80	KJXW2021080	苏州市中西医结合医院	膝痹通络方治疗老年肝肾亏虚型膝关节炎临床疗效观察及对软骨退变相关指标的影响	朱寅	中医骨伤科学

81	KJXW2021081	苏州瑞华骨科医院	血供重建治疗猪股骨颈头下型骨折的基础研究	邓伟	骨外科学
82	KJXW2021082	苏州市相城人民医院	老年衰弱综合征的影响因素分析及预测模型建立	王嘉琪	老年医学
83	KJXW2021083	苏州市姑苏区吴门桥街道润达社区卫生服务中心	苏州市社区三高人群的中医药及运动营养综合干预模式的探索与示范	张蕴乐	全科医学
84	KJXW2021084	苏州市独墅湖医院(苏州大学附属独墅湖医院)	脑电生理监测技术在脑小血管病相关认知障碍、情感障碍中的应用价值	王瑞	神经病学
85	KJXW2021085	苏州市独墅湖医院(苏州大学附属独墅湖医院)	孕烷 X 受体对骨髓移植患者他克莫司代谢的作用研究	马晶晶	药学
86	KJXW2021086	苏州市独墅湖医院(苏州大学附属独墅湖医院)	circCSPP1 通过吸附 miR-431 调节 ROCK1 和 ZEB1 的表达在促进结肠癌恶性进展中的作用研究	王进	普通外科学
87	KJXW2021087	苏州市独墅湖医院(苏州大学附属独墅湖医院)	富血小板血浆调控 IL1 β -ASIC3 介导的感觉神经元敏化缓解炎性痛的分 子机制研究	魏祥	麻醉学
88	KJXW2021088	苏州科技城医院	Rspo1 表达介导食管癌化疗耐药的应用研究	程肖霞	肿瘤学
89	KJXW2021089	苏州科技城医院	UQCRRFS1 调控线粒体 RISP 引起 ROS 增加激活 HIF-1 α 在缺氧肺血管增殖中的作用机制	王曦	呼吸病学
90	KJXW2021090	苏州高新区(虎丘区)疾病预防控制中心	China-PAR 模型在苏州人群中预测动脉粥样硬化性心血管疾病发病风险的 应用研究	张茹	预防医学

北京市希思科临床肿瘤学研究基金会

资助临床研究协议书

甲方：（资助方）：北京市希思科临床肿瘤学研究基金会

乙方：（受助方）：苏州大学附属第二医院(核工业总医院)

鉴于：

1.北京市希思科临床肿瘤学研究基金会（甲方）是经过国家民政部门批准成立的公益基金会，主要致力于开展临床肿瘤学的继续教育，促进学术交流和协作研究，推动我国临床肿瘤学事业的蓬勃发展。

2.乙方是苏州大学附属第二医院(核工业总医院)

现甲乙双方经友好协商，签订本协议如下：

第一条 为推动我国肿瘤学事业的迅速发展，不断提高临床肿瘤学研究水平，鼓励支持肿瘤学者积极开展肿瘤学领域的研究，根据《北京市希思科临床肿瘤学研究基金会章程》的宗旨，特订立本协议。

第二条 经甲方评审和批准，乙方的研究课题《**长春瑞滨节拍化疗联合布拉格治疗挽救晚期难治性非小细胞肺癌的临床研究**》（以下简称研究课题），获得 2021 年度希思科-皮尔法伯肿瘤研究基金项目项目的资助，课题负责人为**张力元**，课题编号为

Y-pierrefabre202102-0113，资助金额为人民币 **30 万元**（大写：叁拾万元整）。

第三条 资金的拨付

1.甲方应于协议签署后 30 个工作日内拨付启动资金**首笔 12 万元**（大写：**壹拾贰万元整**）；

2.付款方式：汇款；

3.乙方确认收款账户信息如下：



开户名称： 苏州大学附属第二医院(核工业总医院)

开户银行： 工行苏州新区支行

开户行地址： 苏州市狮山路 51 号

帐 号： 1102021109002050039

财务科/处负责人联系电话： 0512-67783714

4. 甲方在评审确认乙方的课题中期报告合格后，再拨付剩余资金**第二笔 18 万元**（大写： 壹拾捌万元整）。

第四条 甲方的权利义务

1. 甲方有权对上述资助课题进行跟踪管理、定期检查，以便及时纠正和解决出现的问题，确保课题顺利实施和经费的合理使用；
2. 如甲方对乙方研究课题中期报告评审后认定其不合格的，则甲方有权拒绝拨付剩余资金；
3. 课题完成（或依约定阶段性研究完成）后，由基金会学术委员会进行审查，并报甲方核准结题；
4. 甲方应乙方要求对其临床研究课题负保密义务。

第五条 乙方的权利义务

1. 甲方向乙方提供的资金，应当且仅限作为该课题科学研究经费；乙方应当严格按照双方约定的用途使用此科研经费，不得以任何名义变更用途。乙方对资助经费应尽合理使用之义务，做到专款专用。
2. 乙方应按要求按时提交中期、结项报告和经费使用明细；不按时提交者，甲方有权拒绝接受乙方今后五年内向基金会提交的任一基金课题申请。
3. 乙方因客观原因需对资助课题的目标、进度和经费等进行重大变更时，应向甲方提出书面申请，经基金会学术委员会审批。

4. 乙方与获得资助课题有关的科研成果在成文、发表、公开时，应注明或说明“本论文/研究/成果得到北京市希思科临床肿瘤学研究基金会 (Supported by Beijing Xisike Clinical Oncology Research Foundation)”，并向甲方提交复印件。
5. 乙方应在中标公告公示后 12-18 个月内向基金会提交该研究课题的中期报告，乙方应在中标公告公示后 24-36 个月内提交该研究课题的结项报告。
6. 如因特殊原因而出现课题无法继续执行的情况，乙方课题负责人及其所在单位应及时向甲方报告。甲方可认为乙方无法完成该课题的研究，甲方有权解除对该课题的资助，并收回尚未使用的经费。
7. 乙方的研究课题如为临床研究，乙方应于提交中期报告前应完成伦理批件的提交，同时有关研究人员应遵守相关法律法规。乙方应承担实验环境卫生、安全、的责任，做好安全防护措施，如因执行本课题而导致人员生命、健康、财产等受到侵害或使环境受到损害，乙方应负完全责任，与甲方无关。

第六条 责任承担

1. 资助期间因不可抗力导致课题难以继续进行，甲方有权缓拨经费或者撤销资助；
2. 乙方所在单位应于收到款项后 10 个工作日内为甲方开具税务局或财政局监制的正式结算票据，如未尽开具税务局或财政局监制的正式结算票据之义务，应退还所资助的全部经费。
3. 乙方未尽专款专用之义务或有其他违规情况执行不力，应全额偿还甲方所资助的经费；
4. 甲方不能按期支付经费时，乙方有权终止进一步实验。

第七条 甲方负责本基金的实施和监查工作。对本协议未尽之事宜，按《北京市希思科临床肿瘤学研究基金会科研基金项目管理制制度》中相关规定执行。

第八条 本协议引起纠纷原则上由双方友好协商解决，协商不成应向北京市朝阳区人民法院提起诉讼。

第九条 本协议一式肆份，甲方执贰份、乙方执贰份。本协议自双方签订之日起生效。

第十条 协议期限：本协议有效期自签订之日起至课题结束之日止，但最迟止于**2026年01月**。

（以下无正文）

甲方：北京市希思科临床肿瘤学

研究基金会

代表人：



乙方（签章）：

课题负责人签字：（签字）

代表人：



日期：2022年8月25日

日期：2022年8月15日

“白求恩·精医求精-晚期实体瘤科研项目” 课题资助合同书

课题名称：“布拉格治疗”再挑战 PD-1/PD-L1 治疗失败（耐药）后
的晚期难治性实体恶性肿瘤的前瞻性多中心临床研究

课题编号：STLKY0016

课题期限：2022 年 10 月 1 日 至 2023 年 12 月 31 日

课题资助单位（甲方）：北京白求恩公益基金会

课题申请人：张力元

电话：0512-68282030 手机：13862127695

电子邮箱：zhangliyuan126@126.com

课题依托单位（乙方）：苏州大学附属第二医院（核工业总医院）

通信地址：江苏省苏州市姑苏区三香路 1055 号 3 号楼 12 楼放疗科

北京白求恩公益基金会

2022 年制

说 明

一、请认真阅读本填报说明和北京白求恩公益基金会相关规定，依照《“白求恩·精医求精-晚期实体瘤科研”课题申请书》认真填写本《“白求恩·精医求精-晚期实体瘤科研项目”课题资助合同书》。

二、本《“白求恩·精医求精-晚期实体瘤科研项目”课题资助合同书》与《“白求恩·精医求精-晚期实体瘤科研项目”研究课题申请书》一起，作为项目经费拨款、研究计划执行、检查和验收的依据。

三、本《“白求恩·精医求精-晚期实体瘤科研项目”课题资助合同书》经费预算与《“白求恩·精医求精-晚期实体瘤科研项目”研究课题申请书》中的经费预算应当一致。

四、《“白求恩·精医求精-晚期实体瘤科研项目”研究课题申请书》各项承诺与《“白求恩·精医求精-晚期实体瘤科研项目”课题资助合同书》的各项条款同时有效。

五、请将本《“白求恩·精医求精-晚期实体瘤科研项目”课题资助合同书》打印一式四份并签章，在规定时间内寄送至“白求恩·精医求精-晚期实体瘤科研”项目办公室。

课题信息简表

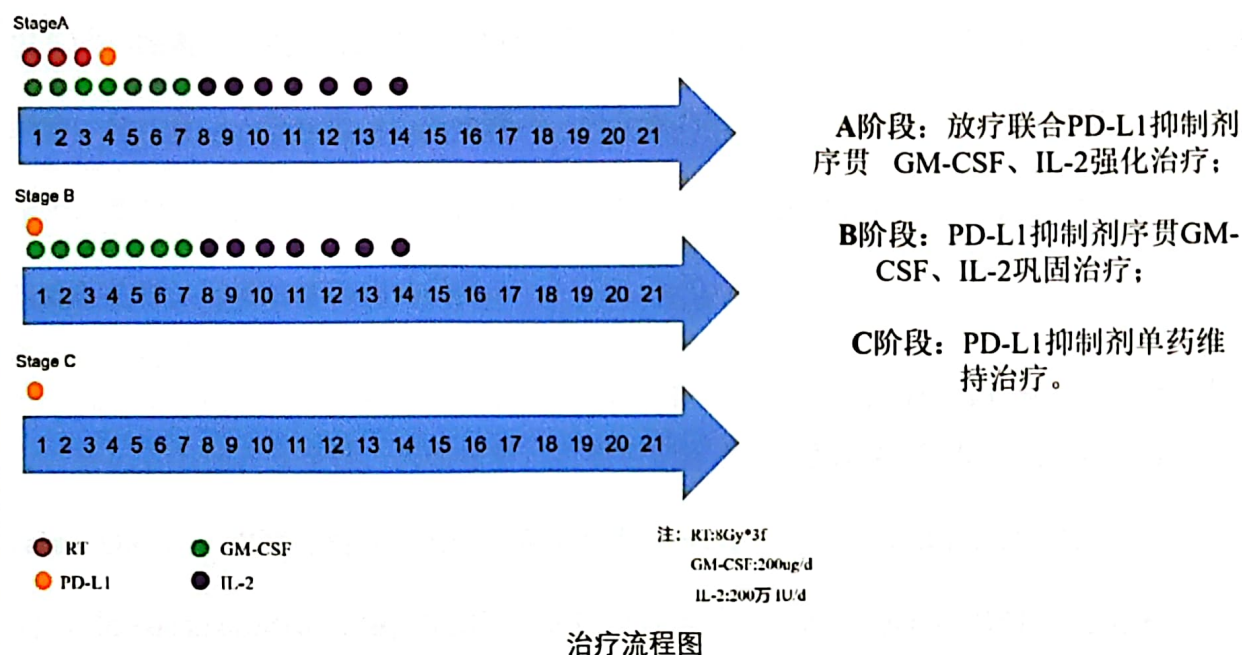
课题 申请人 信息	姓 名	张力元	性别	男	出生日期	1978.01.31	民 族	哈尼族
	学 位	博士	职称	主任医师		身份证号码	532501197801310334	
	电 话	13862127695			手机	13862127695		
	电子邮箱	zhangliyuan126@126.com						
	工作单位	苏州大学附属第二医院						
	所在部门	放射治疗科						
依托 单位 信息	名 称	苏州大学附属第二医院						
	联 系 人	杨传来		电子邮件	sdfeykjc@126.com			
	电 话	18862247655		网站地址	www.sdfey.com			
	伦理委员会名称	苏州大学附属第二医院伦理委员会			接受经费后所开具的票据	☐ 捐票 ☒ 普票		
	科研药品管理机构	苏大附二院肿瘤放射免疫实验室			是否支持冷藏(2-8C°)	☒ 是 ☐ 否		
	科研药品管理员	徐美玲			联系电话	15106203097		
	科研药品接收地址	江苏省苏州市姑苏区三香路 1055 号苏州大学附属第二医院 3 号楼 12 楼放疗科						
课题摘要(500 字以内)： PD-1/PD-L1 抑制剂使用后出现疾病进展——即耐药是其治疗失败的常见原因之一，如何解决耐药问题日益获得关注，其中免疫治疗再挑战是一个富有吸引力和挑战性的选择策略。本课题组依据肿瘤免疫应答的规律，自主设计了一项注册临床试验（注册号：ChiCTR1900026175），通过使用 PD-1 抑制剂、放射治疗和 GM-CSF 的三联治疗方案（PRaG/布拉格方案）来挽救一线化疗失败的晚期实体瘤患者。我们前期回顾性研究结果发现 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗失败的患者可能从布拉格治疗方案中受益，预示着 PRaG 方案有望成为晚期难治性实体瘤患者在 PD-1/PD-L1 抑制剂耐药后免疫治疗再挑战的新手段。 拟开展前瞻性、多中心临床研究——即采用布拉格治疗再挑战 PD-1/PD-L1 治疗失败（耐药）后的晚期难治性实体恶性肿瘤，拟入组 56 例 PD-1/PD-L1 抑制剂耐药患者，采用布拉格模式（大分割放疗联合 GM-CSF 序贯 IL-2 及恩沃利单抗）再挑战治疗，评估该模式对于 PD-1/PD-L1 治疗耐药后的晚期难治性实体恶性肿瘤的有效性与安全性。 关键词(不超过 5 个，用分号分开): 免疫治疗耐药；晚期实体肿瘤；布拉格（PRaG）治疗；再挑战								

一、研究主要内容和目标(600 字左右)：

研究内容

前瞻性、单臂多中心临床试验：探索“布拉格治疗”再挑战 PD-1/PD-L1 治疗失败/耐药后的晚期难治性实体恶性肿瘤的有效性。

本课题组拟通过开展前瞻性 II 期临床试验，入组 PD-1/PD-L1 耐药的晚期实体肿瘤患者，以 21 天为一个治疗周期，给予患者“布拉格治疗”（见治疗流程图），“布拉格治疗”再挑战 PD-1/PD-L1 治疗失败/耐药后的晚期难治性实体恶性肿瘤的有效性和安全性。



研究目标

主要研究终点

总体客观缓解率 (overall response rate, ORR)：根据 RECIST1.1 标准评估病灶，经过治疗后最佳治疗反应为 CR 及 PR 病人总数占总的可评价病例数的比例。

次要研究终点

无进展生存期 (progression free survival, PFS)：从接受治疗开始，到观察到疾病进展或者发生因为任何原因的死亡之间的时间。在分析时仍存活的患者将以其最后一次联系的日期作为截止日期。

疾病控制率 (disease control rate, DCR)：根据 RECIST1.1 标准评估病灶，经过治疗后最佳治疗反应为 CR、PR 及 SD 病人总数占总的可评价病例数的比例。

总生存时间 (overall survival, OS) : 从入组第一日起至出现任何原因所致死亡的时间。在分析时仍存活的患者将以其最后一次联系的日期作为截止日期。

治疗相关毒性反应的发生率 :根据 CTCAE 5.0 标准评估治疗相关的毒性反应例数占总的可评价病例数的比例。

其他探索性研究终点 :本研究探索性的转化性研究指标主要包括 T 淋巴细胞亚群、肿瘤相关的细胞毒 T 细胞、活化的细胞毒 T 淋巴细胞、活化的记忆 T 细胞、单核细胞、树突状细胞、白介素-2、白介素-4、白介素-6、白介素-10、白介素-17A、肿瘤坏死因子、 γ -干扰素等。要求尽可能在研究规定的时间点留取外周血和/或组织标本, 并对这些标本进行方案规定的处理, 已备后续转化性研究。

拟解决的关键问题

临床试验验证“布拉格治疗”再挑战 PD-1/PD-L1 治疗失败/耐药后的晚期难治性实体恶性肿瘤的有效性和安全性。入组患者, 主要观察终点为**总体客观缓解率 (overall response rate, ORR)**; 次要观察终点为**无进展生存期 (progression free survival, PFS)**、**疾病控制率 (disease control rate, DCR)**、**总生存时间 (overall survival, OS)**、**治疗相关毒性反应的发生率**、**其他探索性研究终点**(本研究探索性的转化性研究指标主要包括 T 淋巴细胞亚群、肿瘤相关的细胞毒 T 细胞、活化的细胞毒 T 淋巴细胞、活化的记忆 T 细胞、单核细胞、树突状细胞、白介素-2、白介素-4、白介素-6、白介素-10、白介素-17A、肿瘤坏死因子、 γ -干扰素等)。要求尽可能在研究规定的时间点留取外周血和/或组织标本, 并对这些标本进行方案规定的处理, 已备后续转化性研究。

二、承诺在研究结束时将提供的成果及形式 :

- (1) 理论成果: 探索“布拉格治疗”再挑战 PD-1/PD-L1 治疗失败/耐药后的晚期难治性实体恶性肿瘤的有效性, 并进行 后续转化性研究;
- (2) 论文成果: 发表 SCI 及中华系列学术论文 1-2 篇。
- (3) 协助培养硕士 1-2 名。

三、进度和阶段目标：

2022 年 10 月 ~ 2023 年 2 月	患者入组
2023 年 2 月 ~ 2023 年 6 月	患者入组，收集数据，部分随访
2023 年 6 月 ~ 2023 年 10 月	完成全部随访，数据整理并分析
2023 年 10 月 ~ 2023 年 12 月	研究总结，发表论文

四、课题负责人承诺：

本人接受北京白求恩公益基金会“白求恩·精医求精-晚期实体瘤科研”项目的资助，将按照《“白求恩·精医求精-晚期实体瘤科研项目”研究课题申请书》和本《“白求恩·精医求精-晚期实体瘤科研项目”资助合同书》内容及条款，负责研究课题的实施，严格遵守北京白求恩公益基金会相关规定，切实保证研究工作时间，认真开展研究工作，按时报送有关材料，保证收到每笔资助经费的 15 个工作日内办理好并寄交符合北京白求恩公益基金会财务要求的发票，及时报告重大情况变动，对资助课题发表的论著和取得的研究成果按规定进行标注。

课题负责人（签字）：张纪

年 月 日

五、经费开支预算

(单位：元人民币)

科 目	经费	备 注 (计算依据与说明)
一、直接费用 (1-10 总和)		
1、设备费		
(1) 设备购置费	15000	用于购置细胞计数器等损耗性小型设备
(2) 设备租赁费		
2、材料费	38000	流式细胞术检测抗体： 检测费自筹，耗材购买从本项目支出
3、测试化验加工费		
4、燃料动力费		
5、差旅费	6000	参加全国肿瘤学术年会 1000 元/次/ 人*6 人=0.6 万元
6、会议费		
7、国际合作与交流费		
8、档案/出版/文献/信息传播/知识产权事务费	10000	论文发表版面费。
9、劳务费	27000	支付给参与项目的研究生、研究人员的劳务费：研究生 3 人*500 元/人/月*18 月=2.7 万
10、咨询费	4000	邀请 1 位高级职称专家，2000 元/人/天*2 天
二、间接费用 (11+12)		
11 绩效支出		
12 其它间接费用 (医院管理费、税费等)		
经费总计 (元) 直接费用+间接费用	100000	
总 计	¥：100,000.00 (人民币大写：壹拾万元整)	

六、合同条款

第一条 本合同书旨在保证“白求恩·精医求精-晚期实体瘤科研”项目的顺利实施完成，经甲乙双方自愿平等协商一致签订，与《“白求恩·精医求精-晚期实体瘤科研项目”研究课题申请书》一起，作为课题实施过程监督检查和课题完成后验收的基本依据，双方均应严格履行。

第二条

(一) 本合同书约定甲方对乙方的科研课题资助经费总数额为¥ 100,000.00 (人民币大写: 壹拾万 元整)。

(二) 甲方向乙方捐赠资助用于科研产品 恩沃利单抗注射液 (规格: 200mg/1.0ml/瓶), 总数量为 200 瓶, 甲方承诺用于科研资助产品来源合法且不存在任何权属争议, 资助乙方进行课题研究使用。资助计划详见附件 1: 《资助科研产品清单》。

第三条 乙方同意接受上述资助, 并作为合同书课题的依托单位, 保证完全满足我国《医疗卫生机构开展临床研究项目管理办法》、《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》等国家相关法律法规规定, 保证课题负责人及其研究队伍的稳定和研究课题实施所需的条件, 并督促实施。

第四条 资助用于科研产品用途

(一)、乙方应将捐赠物资用于 “布拉格治疗”再挑战 PD-1/PD-L1 治疗失败 (耐药) 后的晚期难治性实体恶性肿瘤的前瞻性多中心临床研究 课题自愿入组患者 (签署知情同意书)

(二)、乙方应按照乙方相关规章制度及本合同对资助科研产品的使用进行监督管理, 并按照本合同约定的用途合理使用资助科研产品。

(三) 资助科研产品的登记和监督

1、甲方应将资助科研产品运至乙方指定地点, 乙方按实际接收到的资助科研产品数量, 与甲方核对确认质量和数量后, 由指定的科研药品管理员在产品随货同行第三方物流单据上签收确认。

2、甲方有权向乙方查询资助科研产品的使用、管理情况, 并提出意见和建议。

3、甲方向乙方资助科研产品为甲方自愿行为, 不与乙方日后日常采购物品 (服务) 挂钩, 甲方不得向乙方提出经济利益的主张。

第五条 甲方按照下列方法, 将合同书规定的资助经费支付至乙方单位银行账户。

(一) 资助经费分 三 期支付:

1、本合同签订之日起 20 日内, 且通过医院伦理审批、正式启动研究后, 甲方向乙方支付资助经费的 40 %, 即¥ 40000 (人民币大写: 肆万 元整)。

2、乙方完成项目任务的 40 %, 并提交乙方盖章的中期报告给甲方, 甲方在 20 日内向

乙方支付资助经费的 30 %，即 ¥ 30000（人民币大写：叁万元整）。

3、乙方完成项目任务的 100 %后，按照甲方要求提交结题报告及实际费用结算明细表等结算文件，甲方组织专家评审及合规审核无误后，向乙方据实支付项目尾款不超过资助经费 30%，支付金额不超过 ¥ 30000（人民币大写：叁万元整）。

（二）乙方接受资助经费的银行账户信息如下：

户 名：苏州大学附属第二医院

开户行：工商银行苏州新区支行

账 号：1102021109002050039

（三）乙方收到上述各期资助经费之日起 10 个工作日内，开具财政部门或者税务部门监制的合法票据，并交付甲方。如果乙方未在上述期限内向甲方寄交上述合法票据，甲方有权单方面书面通知乙方解除本合同书，乙方应当在接到解除通知之日起 20 个工作日内将甲方已付资助经费全部退还甲方。

甲方发票抬头：北京白求恩公益基金会

纳税人识别号：53110000344377151X

第六条 资助经费应当按课题申请书规定进行使用，在课题经费预算总额不变的情况下，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、其他支出预算调整，由课题负责人根据科研活动的实际需要提出申请，报甲方审批；会议费、差旅费、国际合作与交流费在不突破三项支出预算总额的前提下可调剂使用。设备费、专家咨询费、劳务费预算一般不予调增，如需调减的，由课题负责人提出申请，报甲方审批后，可用于课题其他方面支出。

第七条 项目资助资金要按照项目批准的用途专款专用。甲方将对资助资金及药品的使用与管理情况进行经常性的监督检查。对弄虚作假、截留、挪用和挤占资金等违反财务制度和财经纪律的行为，甲方有权收回全部资助资金及药品，并保留对乙方和课题责任人追究法律责任。

第八条 乙方应确保课题负责人在课题研究过程中严格根据本合同附件 2 药物警戒条款的规定，履行药物警戒及产品质量投诉相关义务。本合同项下药物警戒及产品质量投诉适用于涉及甲方资助用于科研产品的药物警戒及产品质量。若乙方课题负责人在项目课题研究过程中发现涉及非甲方资助用于科研产品的药物警戒及产品质量，应根据法律法规的规定履行报告义务。甲方不对任何涉及非甲方资助用于科研产品的药物警戒及产品质量承

担报告义务和责任。关于本条的联系方式详见附件 2

乙方需确保其所有参与项目的人员具备相关的资质，在参与项目前至少参加了药物警戒培训，以确保其能够履行义务，且所有员工能够按要求提供合格证书。使用的培训材料应在使用之前通过甲方资助用于科研产品药物警戒相关方批准。

第九条 当临床试验药物运输到研究中心的过程中或存储在研究中心期间发生温度偏离时，课题负责人须立即填写《试验用药品温度偏差报告表》（附录 4），并将填写完成的表格及时发送给实体瘤科研项目办邮箱（stlky2022@bjbqe.jjh.org.cn）。报告过程须在温度偏离发现 24 小时内完成。

研究中心须将受温度偏离影响的药物，按药物要求的存储条件进行隔离保存；在未收到甲方的进一步指令之前，不得将受影响药物发放给研究中心或受试者。

第十条 甲乙双方都应努力创造多种有利条件，对项目工作给予大力支持，使该项目能按计划完成。课题因故中止，甲方将根据资助项目进行科研的具体情况收回部分或全部资金及药品。

第十一条 乙方应当督促课题负责人做好课题中期审核及结题工作，及时向甲方提交中期报告、结题报告与费用清单，并在项目课题结束两年内将正式发表的论文及本研究成果的复印件，提供给甲方存档。乙方向甲方提交的全部中期报告、结题报告及费用结算清单等，均需加盖乙方公章。

第十二条 项目技术成果及知识产权的归属、转让和实施技术成果所产生的经济利益的分享，按国家有关法律法规执行。

第十三条 本合同书未尽事宜由双方协商加以规定或者补充，在本合同书执行过程中如果出现争议或者纠纷由双方协商解决，协商不成，任何一方均可向北京仲裁委员会提交仲裁，此仲裁具有终局效力，对双方均具有约束力。

第十四条 本合同自甲乙双方加盖合同章或公章之日起生效。

第十五条 本合同书课题伦理审查及/或乙方立项文件，作为本合同书必须的附件，与本合同书具有同等的法律效力。

第十六条 本合同书一式四份，甲乙双方各两份，具有同等法律效力。

(下无正文)

甲方：北京白求恩公益基金会

(盖章)



2022年12月20日

乙方：

(盖章)



年 月 日

附件：中国宝原投资有限公司科研项目任务合同书

科研项目任务合同书

项目名称：晚期肿瘤“布拉格治疗”标准化流程建立及预测试剂盒的研发

项目类型：应用基础研究类项目

项目领域：核技术应用

起止时间：2021.12.01-2024.11.30

总经费（中国宝原投入经费）：50 万元

项目负责人：张力元

联系电话：13862127695

(主)承研单位：核工业总医院



填报日期：2021 年 11 月 12 日

中国宝原投资有限公司制

填报说明

一、本项目任务合同书只供已通过立项审批程序的项目填写。

二、填写时请不要改动表格格式及栏目，内容较多的可附纸。

三、项目任务合同书订立双方，须同意承担各方职责。项目任务合同书订立双方各执一份，自签定日生效。

四、建议书标题格式：一级标题（一、二、三）黑体，二级标题（（一）（二）（三））楷体、加粗，三级标题（1.、2.、3.）宋体、加粗，四级标题（（1）（2）（3））宋体，五级标题（1.1、1.2、1.3）宋体。

五、本建议书填写要字迹工整，语言简练，内容准确；正文格式中文采用小4号宋体，英文采用 Times New Roman，1.5 倍行距；幅面采用 A4 规格纸张，双面打印，一式三份。

一、研究目标

1、根据已经确定的总体目标，细化提出各专题（或课题）研究目标；

2、市场、规划情况等立项依据。

晚期难治性实体瘤患者，尤其是多线治疗失败多发转移的患者预后极差，对个人、家庭及社会都是沉重的打击与负担。免疫治疗是肿瘤治疗领域的重大突破，国内应用的主要为免疫检查点抑制剂 PD-1/L1 单抗药物，但其临床总体有效率仅 20-30%。寻找能精准提高 PD-1/L1 单抗疗效的策略在肿瘤治疗中具有重大意义。

本研究的目标：

1) 证实“布拉格治疗”治疗晚期难治性实体瘤患者的疗效。

2) 通过多组学研究探索出放疗靶区选择、药物剂量及疗程选定的科学决策体系，构建布拉格治疗的智慧平台。

3) 基础研究探索“布拉格”方案对肿瘤组织和引流淋巴结免疫微环境、免疫记忆以及体内代谢组的影响，初步阐释该方案的治疗机理。

二、技术路线和技术方案

论述为达到研究目标所采取的技术方案，说明其必要性、合理性和可行性。

注：应结合已有技术基础和已获各种渠道支持情况进行说明。

（一）“布拉格”治疗晚期复发转移性结肠癌的前瞻性、多中心 II 期临床研究

本项目目前已通过伦理委员会审查，本研究采取了 Simon 2 阶段优化设计：首要观察终点为治疗后 3 个月时的 ORR，次要研究终点为 DCR、PFS、OS 及毒性反应。阶段 1 入组 23 例患者，阶段 1 中至少有 1 例患者治疗有效则进入第 2 阶段，第 2 阶段入组 33 例患者。若第 1 阶段评估无患者治疗有效，则终止研究。无效假设 H_0 为布拉格治疗有效率 $ORR \leq 0.05$ ，反之“布拉格治疗”有效 H_1 假设为 $ORR \geq 15\%$ ，取 $\alpha=0.05$ ， $\beta=0.2$ ，总共需入组 56 例患者。使用 RECIST v1.1、iRECIST 标准进行评估。剂量限制毒性（dose-limiting toxicity, DLT）定义为任何 3-5 的不良反应，若第一阶段 $\geq 50\%$ 的患者出现 ≥ 3 级不良反应，研究也将终止。次要观察终点为 PFS 和 OS。采用 Kaplan-Meier 法进行生存评估，使用 Fisher 精确测试方法研究基线特性。统计获取患者客观评价“布拉格”治疗模式的临床疗效。

临床试验患者入组标准：患者年龄 18-75 岁；化疗失败后的晚期结肠癌（MSS

型)患者,没有或不能耐受(接受)标准治疗,有明确的病理诊断;患者造血功能及全身情况尚可(白细胞 $>2.5\times 10^9/L$,血小板 $>50\times 10^9/L$;胆红素不超过正常上限的1.5倍;肝功能谷丙转氨酶、谷草转氨酶不超过正常上限的2.5倍;肾功能肌酐不超过正常上限的1.5倍;近6个月内未发生过充血性心力衰竭、不稳定心绞痛、不稳定心律失常。ECOG:0-3分,预期寿命评估 >3 个月;既往无免疫性疾病史;能够遵守研究期间的方案。

“布拉格治疗”方案:患者入组后对靶病灶进行大分割放疗或立体定向放射治疗($8Gy\times 3f$ 或 $5Gy\times 5f$),在放疗后的第二天使用皮下注射 GM-CSF(特尔立) $200\mu g/d$ 共持续14天,放疗后1周内使用 PD-1 抑制剂特瑞普利单抗 $240mg$ (拓益)。每21天为一周期,每周可针对不同的靶病灶进行放疗,该三联治疗至少 ≥ 2 周期。联合治疗后,给予 PD-1 单抗维持治疗直至疾病进展或出现不可接受的毒性反应(特尔立和拓益均免费提供)。每6周评估治疗疗效。

(二) 临床样本分析及生物标志物发现

临床生物样本采集:在患者入组知情同意后治疗前,每次疗程起始时留取患者的外周血样本。全血样本分离血浆及白细胞后置于 $-80^{\circ}C$ 低温保存。需即刻检测的指标(如免疫细胞流式分析)立即按规范流程处理。

外周血免疫细胞流式检测:取 $100\mu l$ EDTA 抗凝外周血,加入 $50\mu l$ 的荧光标记一抗或相应的同型对照,轻轻混匀,室温避光孵育 $15-30min$,再加入 $2ml$ 红细胞裂解液混合均匀,室温避光孵育 $10min$, $400g$ 离心 $5min$ 弃上清,沉淀经 PBS 洗涤后以 2%多聚甲醛固定重悬后上流式仪检测。具体检测免疫细胞类型及分子标记见下表:

影像组学数据提取:1) **CT 图像获取:**患者在布拉格治疗前和治疗后进行增强 CT 扫描,本研究使用的 CT 扫描设备为 64 排增强 CT。2) **影像特征提取:**使用 IBEX 软件包,输入肿瘤最大截面的 CT 影像后,调整合适的窗位,手动勾画肿瘤靶区(ROI),经高斯平滑滤波器(size=3, sigma=0.5)降噪处理后,利用纹理分析计算方法提取特征信息,主要包括:强度方向、强度直方图、灰度游程长矩阵、灰度共生矩阵、相邻强度差和形状。3) **模型建立:**将数据中患者分为有效组和无效组,利用选择性回归的 L1 正规化(LASSO)算法筛选特征变量,进一步整合影像特征参数与临床资料,利用 Nomogram 模型建立逻辑回归分析,筛选与肿瘤免疫治疗疗效密切相关的

影响组学数据。

细胞类型	细胞表型	分母
总 T 细胞	CD45+CD3+	总淋巴细胞
辅助 T 细胞	CD45+CD3+CD4+CD8-	总淋巴细胞
细胞毒 T 细胞	CD45+CD3+CD8+CD4-	总淋巴细胞
肿瘤相关的细胞毒 T 细胞	CD3+CD8+CD39+PD-1+	细胞毒 T 细胞
活化细胞毒 T 细胞	CD3+CD8+OX40+CD40L+	细胞毒 T 细胞
效应记忆辅助 T 细胞	CD3+CD8-CD45RA-CD197-	辅助 T 细胞
中央记忆辅助 T 细胞	CD3+CD8-CD45RA-CD197+	辅助 T 细胞
效应记忆细胞毒 T 细胞	CD3+CD8+CD45RA-CD197-	细胞毒 T 细胞
中央记忆细胞毒 T 细胞	CD3+CD8+CD45RA-CD197+	细胞毒 T 细胞
活化效应记忆辅助 T 细胞	CD3+CD8-CD45RA-CD197-CD38+HLA-DR +	辅助 T 细胞
活化中央记忆辅助 T 细胞	CD3+CD8-CD45RA-CD197+CD38+HLA-DR +	辅助 T 细胞
活化效应记忆细胞毒 T 细胞	CD3+CD8+CD45RA-CD197-CD38+HLA-DR +	细胞毒 T 细胞
活化中央记忆细胞毒 T 细胞	CD3+CD8+CD45RA-CD197+CD38+HLA-DR +	细胞毒 T 细胞
调节性 T 细胞	CD3+CD4+CD25 ^{high} CD127 [±]	辅助 T 细胞
活化的单核细胞	CD3-CD19-CD14+CD16-HLA-DR ^{high} CD40+	CD3-CD19-白细胞
树突状细胞	CD3-CD19-CD14-HLA-DR+CD11c+CD123-	CD3-CD19-白细胞

谢
组
学
分
析：
1)
样
本
前
处
理：
取
100
μl
血
浆
加
入
400
ul
的
甲
醇，
涡
旋
后
120

00rpm 4℃离心 10 分钟，取上清液 400ul 真空浓缩至尽干，准确加入 150ul 80%甲醇溶液复溶样品，复溶后每样本吸取 10μl 混合均匀作为质控样本。上述样本经 0.22μm 有机膜过滤后加入到样品瓶中。2) **液相条件**：仪器采用 Thermo Ultimate 3000，使用 ACQUITY UPLC[®] HSS T3 1.8μm(2.1 × 150mm)色谱柱，自动进样器温度设为 8℃，以 0.25 ml/min 的流速，40℃的柱温，进样 2 μL 进行梯度洗脱，流动相为正离子 0.1%甲酸水 (C) -0.1%甲酸乙腈 (D)；负离子 5mM 甲酸铵水 (A) -乙腈 (B)。梯度洗脱程序为 0~1min, 2% B/D ; 1~9min, 2%~50% B/D ; 9~12min, 50%~98% B/D ; 12~13.5min, 98% B/D ; 13.5~14min, 98%~2% B/D ; 14~20min, 2%D- 正模式 (14~17min, 2%B-负模式)。3) **质谱条件**：仪器使用 Thermo Q Exactive Focus，电喷雾离子源 (ESI)，正负离子电离模式，正离子喷雾电压为 3.50 kV，负离子喷雾电压为 2.50 kV，鞘气：30arb；辅助气：10arb。毛细管温度：325 °C，以分辨率 70000 进行全扫描，扫描范围 81~1000，并采用 HCD 进行二级裂解，碰撞电压为 30eV，同时采用动态排除去除无必要的 MS/MS 信息。4) **数据处理与分析**：数据采集使用仪器自带的 Xcalibur 数据系统。将由上述代谢组学平台分析得到的数据直接导入到 Compound Discoverer 2.0 软件进行峰的识别、匹配及归一化处理，生成包含质荷比、保留时间和峰面积的二维数据矩阵。再将转化获得数据导入 SIMCA-P 软件 (version14.1, Umet-rics) 进行数据的多组分统计分析，利用模式识别方法构建主成分分析 (PCA) 和正交-偏最小二乘判别分析 (OPLS-DA) 模型对血清代谢物信息进行拟合。在 OPLS-DA 模型中，鉴别出对区分疾病代谢轮廓贡献比较大的代谢产物。试验组和对照组代谢产物水平间比较采用 t 检验，以 P<0.05 为差异有显著性。5) **物质鉴定**：应用 Q-Exactive 高分辨率质谱对上述筛选出的差异化合物进行结构鉴定，以初步确定相关代谢物可能结构。6) **通路分析**：利用 Metabo Analyst 4.0 数据库和 KEGG 数据库对鉴定出的差异性代谢物进行代谢通路分析，探索与肿瘤免疫治疗相关的代谢通路。

(三) “布拉格治疗”免疫学机制研究

细胞培养：小鼠源性结肠癌细胞系 CT26.WT、CT26-Luc (表达荧光素酶)、MC38-OVA 细胞用含有 10%胎牛血清及青霉素-链霉素双抗 (100U/ml) 的 RPMI1640 培养基培养，培养箱设置为 37℃、5%CO₂。

小鼠肿瘤模型构建：皮下瘤模型：取对数生长期的 CT26.WT 肿瘤细胞，胰酶消

化离心后，在 PBS 中重悬密度调整至 $6 \times 10^5/\text{ml}$ ，再与基质胶等比例混匀后，在每侧臀部皮下注射 $100\mu\text{l}$ 。腹膜转移模型：取对数生长期的 CT26-Luc 细胞，胰酶消化离心后，在 PBS 中重悬密度调整至 $5 \times 10^5/\text{ml}$ ，每只小鼠腹腔注射 $200\mu\text{l}$ 。

小鼠分组及给药：实验分为对照组 (CON)、PD-1 单抗组 (P)、局部照射组 (Ra)、PD-1 单抗+ rmGM-CSF 组 (PG)，PD-1 单抗+局部照射组 (PRa)、PD-1 单抗+局部照射+ rmGM-CSF 组 (PRaG)。给予小鼠一侧瘤体或者 10% 的腹部面积 $8\text{Gy} \times 3$ 的 160kvp 的 X 射线照射，其余部位予以铅板遮挡。放疗后第 2 天给予 rmGM-CSF，第 3 天给予 rmGM-CSF 和 PD-1 单抗，每 3 天为 1 周期，治疗 3-4 周期。rmGM-CSF 剂量为 $100\text{ng}/\text{只}/\text{次}$ (i.p)；PD-1 单抗给药剂量为 $0.5\text{mg}/\text{kg}/\text{次}$ (i.p)。

皮下瘤体积计算：使用电子游标卡尺分别测量瘤体的长径 (a) 和短径 (b)，按照 $0.5 \times a \times b^2$ 计算体积，每两天测量一次。

小动物活体成像：使用 0.1% 的戊巴比妥腹腔注射麻醉小鼠 ($7\mu\text{l}/\text{g}$)，待小鼠麻醉倒下后，腹腔注射 $200\mu\text{l}$ 荧光素钾盐溶液 ($15\text{mg}/\text{ml}$)，10 分钟后进行成像，曝光 1 分钟获取荧光图像 (仪器：上海勤翔 ChemiScope 6000 Exp)。

脾细胞体内杀伤实验：在 C57BL/6 小鼠皮下接种 MC38-OVA 细胞 4 周后，进行脾细胞体内杀伤检测实验。取正常 C57BL/6 小鼠脾脏组织，制备成单细胞悬液，密度为 $2 \times 10^7/\text{ml}$ (方法同流式样本前处理)，以 CFSE 标记活细胞 (CFSE^{high} 孵育终浓度为 $5\mu\text{M}$ ，CFSE^{low} 孵育终浓度为 $0.5\mu\text{M}$)。CFSE^{low} 细胞作为效应细胞与 $2\mu\text{M}$ OVA 抗原共孵育 2 小时，CFSE^{high} 细胞作为对照靶细胞与对照肽共孵育 2 小时。CFSE^{low} 和 CFSE^{high} 细胞等比例混合后尾静脉注射至荷瘤小鼠体内 (两种细胞注射量均为 2.5×10^6 个)，4 小时后处死小鼠，收获脾细胞至成单细胞悬液，用 AnnexinV 进行染色，流式细胞仪检测并定量分析体内杀伤脾细胞能力。杀伤率 = $(50 - \text{CFSE}^{\text{low}} \text{靶细胞凋亡比例}) / 50 \times 100\%$ 。

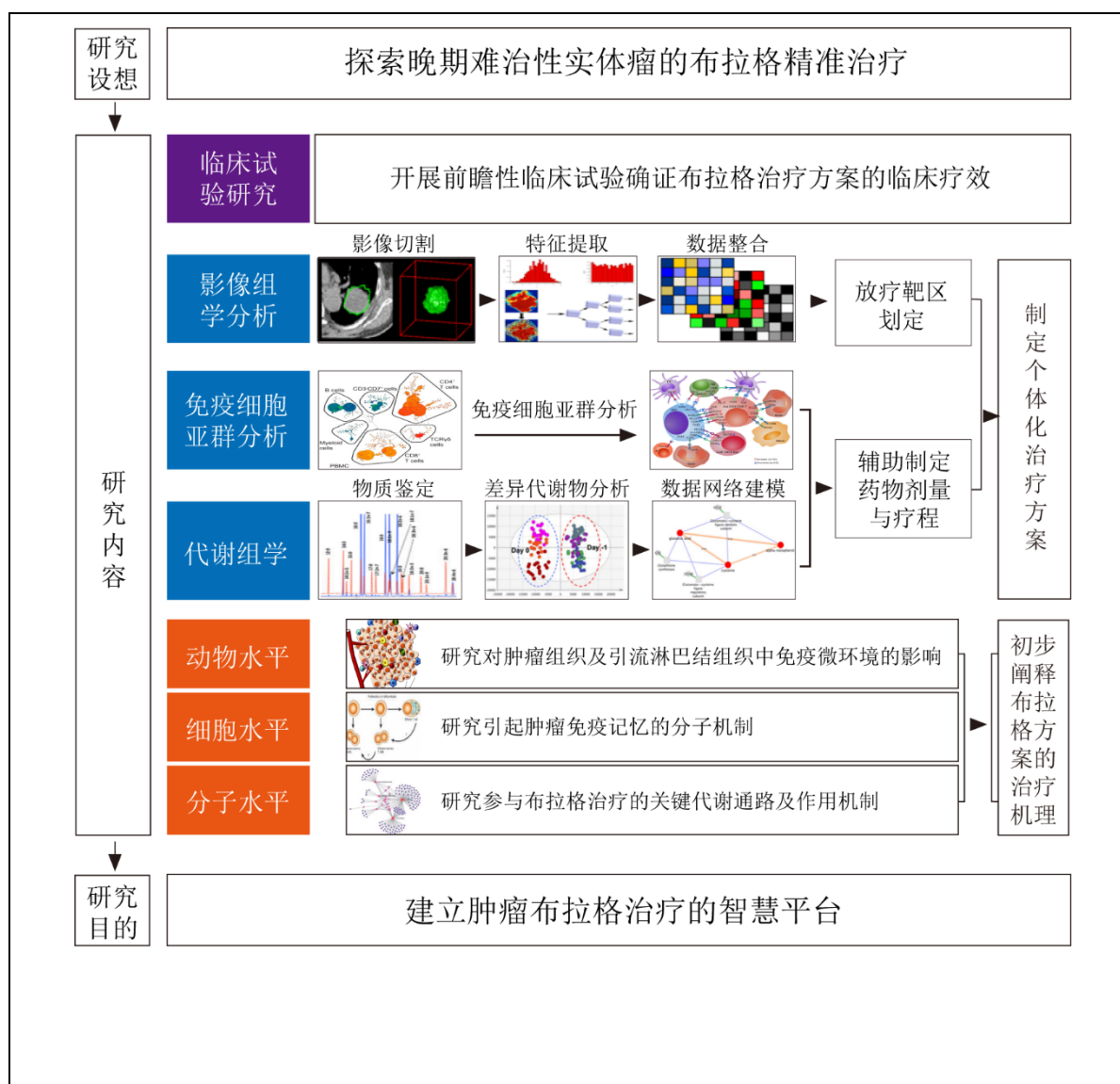
免疫组化：取出瘤体后 4% 多聚甲醛过夜，进行石蜡包埋，将各组石蜡切片置于 60°C 温箱中 30min 进行脱蜡，柠檬酸盐高压法抗原修复，随后，将 3% 双氧水滴加在肿瘤组织上孵育 10 分钟，10% 山羊血清封闭 30 分钟，一抗 CD8 α 、CD4 及 IFN γ 滴加并完全覆盖于肿瘤组织 4°C 孵育过夜。次日取出切片恢复室温后滴加二抗，室温孵育 30 分钟，冲洗后滴加二氨基联苯胺 (DAB) 工作液显色，在光镜下控制显色时间，最后，使用苏木素复染切片，梯度乙醇进行脱水后封片。随机选取 5 张不重复的区域观察，记

录视野中阳性淋巴细胞及肿瘤浸润相关淋巴细胞（TILs）数量。

组织流式细胞检测：1) 样本前处理：取下肿瘤组织置于 5ml EP 管中，加入 3ml PBS，冰上以剪刀剪碎至小米粒大小，转移至 15ml 离心管再加入 3ml 胶原酶（3mg/ml），37℃水浴消化 30min，中间每 10min 震荡一次，经 70μm 筛网过滤后加入等体积红细胞裂解液室温裂解 15min，800g 离心 5min，PBS 调整细胞密度为 2×10^6 /ml；淋巴结和脾脏分别在细胞过滤器上均匀研磨，用预冷 PBS 缓慢冲组织，获取细胞悬液，脾脏细胞悬液中加 1ml 红细胞裂解液，室温裂解 5min，1500rpm 离心 5min，PBS 调整细胞密度为 1×10^6 /ml。2) 在上述细胞悬液中加入相应免疫细胞 CD 分子的荧光标记一抗，室温避光反应 1 小时后，细胞固定液固定后，PBS 清洗一次，进流式细胞检测仪检测。

代谢组学检测：肿瘤组织样本前处理：精确称量组织 100mg ($\pm 2\%$) 于 5mL EP 管中，准确加入 2mL 组织提取液（75% 9:1 甲醇：氯仿，25%ddH₂O）（-20℃），加入 3 颗钢珠；放入高通量组织研磨仪中，50Hz 研磨 60s，重复上述操作 2 次；室温超声 30min，冰上放置 30min；14000rpm 4℃离心 20min，取上清液 1250μL 至 2mL 离心管中，真空浓缩仪浓缩至尽干；准确加入 200μL 50%乙腈溶液（-20℃）复溶样品，经过 0.22μm 膜过滤，过滤液加入到样品瓶中。小鼠血清样本前处理同人血浆处理方法。液相条件与质谱条件及数据分析方法同前。

总体技术路线如下：



三、研究内容

按项目、专题、课题、子课题或项目、课题的层次进行阐述，要求内容详实、指标明确。

1. 通过临床试验确定布拉格治疗对晚期难治性实体瘤患者的临床疗效

我们已注册研究者发起的“前瞻性、单臂大分割放疗联合免疫治疗晚期多发性转移实体瘤临床研究”（ChiCTR1900026175）。按实体瘤疗效评价标准（Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST）评估患者治疗前后肿瘤情况，统计分析患者客观缓解率（Objective Response Rate, ORR）、疾病控制率（Disease Control Rate, DCR）、中位无进展生存期（Progression Free Survival, PFS）、总生存率（overall survival, OS）、不良事件发生率数据，客观评价布拉格治疗模式的临床疗效。

2. 通过多组学研究制定个体化布拉格治疗方案，提高精准治疗水平

通过 RECIST 标准评分后将患者分为治疗有效组（PR+CR+SD 患者）和治疗无效组（PD 患者），进一步进行下述研究。

2.1 应用影像组学研究寻找肿瘤放疗靶区

肿瘤具有高异质性特征，即使同一患者体内不同转移部位的肿瘤也存在异质性，本课题组拟通过影像组学研究将不同转移部位的肿瘤影像学数据进行分析，将不同部位肿瘤进行分类。将肿瘤影像特征数据与临床疗效进行关联分析，指导布拉格治疗方案中肿瘤放疗靶区的选择。

2.2 应用代谢组学研究寻找疗效预测标志物

利用代谢组学技术回顾性分析两组患者治疗前和治疗中的血清样本，寻找自身治疗前后以及有效与无效两组间发生显著差异的代谢通路及主要代谢物，明确对布拉格疗效有预测价值的候选代谢物。

2.3 应用免疫细胞分析寻找与疗效相关免疫细胞亚群

患者在治疗前和每疗程初进行血液免疫细胞分析，主要包括总 T 淋巴细胞、辅助 T 淋巴细胞、细胞毒 T 淋巴细胞、肿瘤相关细胞毒 T 细胞、活化细胞毒 T 细胞、效应记忆辅助 T 细胞、中央记忆辅助 T 细胞、效应记忆细胞毒 T 细胞、中央记忆细胞毒 T 细胞、活化效应记忆辅助 T 细胞、活化效应记忆细胞毒 T 细胞、活化中央记忆细胞毒 T 细胞、调节性 T 细胞、单核细胞、活化的单核细胞、树突细胞，将不同免疫细胞数量及占比与布拉格治疗疗效进行回归分析，寻找在治疗中发挥关键作用的免疫细胞亚群。

3. 肿瘤布拉格治疗的免疫学机制研究

由于临床试验受限因素较多，在临床研究中不能有效开展对照研究，我们拟进一步在基础研究层面完善组别设置，深入研究布拉格治疗的免疫学机制。

3.1 研究布拉格治疗在肿瘤转移小鼠中的疗效及其诱导的免疫记忆效应

构建肿瘤多种转移小鼠模型（结肠癌远端/腹膜转移模型、尾静脉注射的黑色素瘤肺转移模型以及乳腺癌原位接种的肺转移模型），利用 Luciferase 活体成像和核磁共振成像技术评价 PD-1 单抗、PD-1 单抗+放疗以及布拉格治疗对小鼠转移灶的疗效，明确布拉格治疗的有效性与优越性。布拉格治愈后的小鼠，再次接种同种/异种肿瘤细胞，观察其免疫记忆效应以及免疫反应的特异性。

3.2 研究布拉格治疗后小鼠肿瘤及免疫器官中免疫细胞亚群的变化

利用表达 OVA 抗原的小鼠黑色素瘤细胞/结肠癌细胞构建双侧皮下瘤模型。通过流式细胞术检测照射侧肿瘤引流淋巴结以及脾脏中 CD103+/CD11b+ 迁移和 CD8a+/CD11b+ 驻留型树突状细胞、Ly6C+ 单核来源树突状细胞、新生的活化 CD8+T 细胞、CD8+ 效应记忆 T 细胞及 CD8+ 中央记忆 T 细胞的比例。分析 OVA 抗原特异性的树突状细胞的占比以及表面正性共刺激分子的表达。检测小鼠非照射处肿瘤组织中 CD103+ 树突状细胞、CD8+ 效应 T 细胞、M1/M2 巨噬细胞、髓源抑制性细胞 (Myeloid-derived suppressor cells, MDSC) 和调节性 T 细胞 (Treg) 的比例。分析活化的肿瘤特异性 CD8+T 细胞、CD8+ 驻留型记忆 T 细胞的占比以及 CD8+T 细胞和抑制性细胞的比值。

3.3 研究布拉格治疗后免疫细胞对肿瘤细胞的长期杀伤作用

不同治疗方案的小鼠进行 CFSE 标记的活细胞体内杀伤实验。通过流式细胞术分析 OVA 抗原肽负载的 CFSE_{low} 脾细胞和未负载抗原肽的 CFSE_{high} 脾细胞比例，比较不同治疗方案对全身长期的肿瘤特异性免疫诱导能力。

通过上述研究验证布拉格治疗对转移实体瘤的疗效，评价对肿瘤和引流淋巴结组织中免疫微环境和记忆 T 细胞的影响。

4. 构建布拉格治疗的智慧平台

将临床研究及基础研究结果进行整合，研发能有效预测布拉格治疗效果的免疫细胞检测和代谢物检测试剂盒。接受布拉格治疗的肿瘤患者首先通过影像检查确定肿瘤的放疗靶区，再通过免疫细胞及代谢状态检测确定放疗剂量分割模式、PD-1 单抗和 GM-CSF 的药物剂量与疗程，构建肿瘤布拉格治疗的智慧平台。

四、关键技术及解决途径

对本项目目标实现具有决定性作用的技术、工艺的概述；关键技术及实现途径。

要求论述充分，不受篇幅限制。

1. 临床试验开展资质：我院拥有药物临床试验机构，目前课题中涉及的布拉格 1.0/2.0/3.0 的项目均已通过伦理审查，且参加试验患者积极性高，可保证试验按序开展。

2. 代谢组学分析：质谱平台是进行代谢组学实验的关键技术平台，本课题依托的药学实验室自主拥有高分辨率 Orbitrap 液质联用仪 (Q-Exactive, Thermo)，该型号质谱是目前进行非靶向代谢组学研究最常用平台之一。质谱数据的后期分析与苏

州帕诺米克生物公司合作，能协助完成代谢物的鉴定与差异分析。本课题组前期已进行了部分代谢组学的实验项目，熟练掌握样本处理和仪器操作的方法，熟悉后续的数据分析。因此本课题组在硬件和软件方面均能保障代谢组学研究项目的开展。

3. 流式细胞检测分析：本院目前拥有 BD 十色荧光通道流式细胞仪（FACSCanto），且具有专业技术人员和分析人员，保障课题能有效推进。

五、项目达到的技术指标

总体技术指标；项目设计、试验、工艺、设备、生产能力等方面的技术性能指标；项目里程碑、重要节点的设置及相应的技术状态描述，明确须审定的技术状态（技术状态描述、审查方式、组织形式等）。

- 1) 建立信息完整、数据可靠的“布拉格治疗”患者资料信息库和生物标本库。
- 2) 建立“布拉格治疗”的规范化流程
- 3) 开发“布拉格治疗”相关的代谢物及免疫细胞检测试剂盒

六、预期成果

包含研究报告、设计规范、图纸、说明、生产工艺文件、设备工艺检测实验报告、标准及设备样机等。

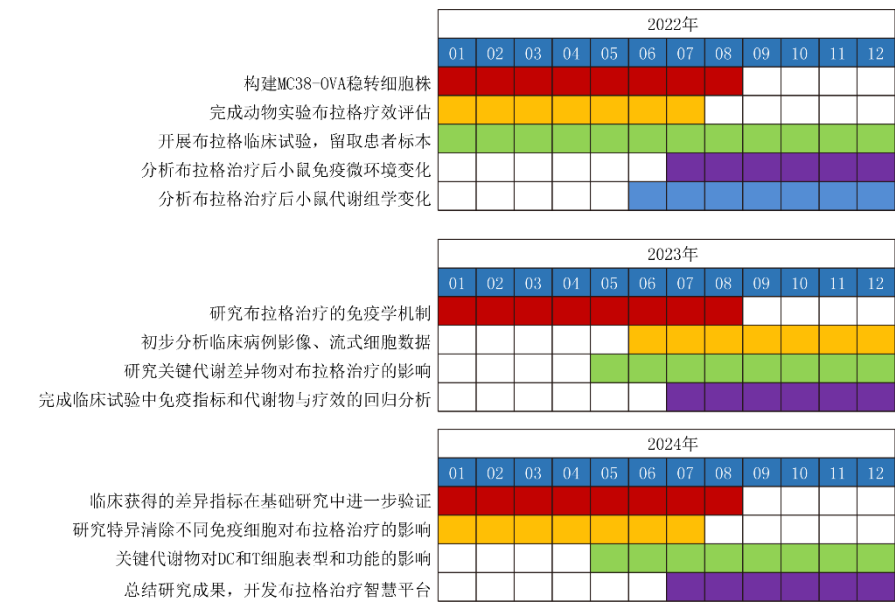
- 1) 在临床、动物、细胞及分子多层面的研究，通过多组学的数据筛选鉴定出与肿瘤免疫治疗密切相关的免疫及代谢指标，并将其开发为检测试剂盒。
- 2) 建立精准提高 PD-1/L1 单抗药物治疗肿瘤的科学决策体系，并将其推广应用。
- 3) 在 SCI 及北大核心期刊发表高影响力论文 5-8 篇。
- 4) 获得省部级科技进步奖 1-2 项。
- 5) 培养博士硕士研究生 6 名。

形成国内相关领域的技术特色和人才优势，建立起本领域的研究平台和专业人员培训基地。

七、研究计划（以甘特图的形式，又称横道图、条形图）

深度至少相当于二级网络进度，任务应至少分解至子课题深度，应涵盖全部里程碑、关键节点和关键路径，并明确各任务之间的起承关系，进度细化至月份。

注：网络进度图可不受本表格格式限制，可在项目任务合同书中设置独立页面，也可作为附件。



八、组织实施方案

应包括项目各承担单位之间的任务分工、组织接口关系等内容。

本项目由核工业总医院独立开展。

九、知识产权策划

至少应包括：与项目相关的国内外知识产权现状，已掌握的自主知识产权情况，规避他人知识产权的技术措施，主要创新点及预期达到的知识产权目标，拟采取的知识产权保护措施等。

1. 紧跟肿瘤治疗发展前沿，原创性地将放射治疗与免疫治疗结合，推动了放射生物学的发展，扩大了放射治疗的获益人群。
2. 利用多组学研究，研发试剂盒，进一步细化布拉格治疗方案，建设智慧平台，使本治疗策略进一步精细化规则化。

我们将在研究期间及时整理研究成果，并及时申报专利，专利权归属为核工业总医院，同时对本项目的研究成果进行知识产权保护。		
十、成果转化或产业化应用方案及其技术经济分析 为实现研究成果的成果转化或产业化应用，项目承担单位和中国宝原所需进一步开展的配套或后续工作。 通过本项目实施预期可开发出用于布拉格治疗或肿瘤免疫治疗的检测试剂盒，填补这里领域的空白，具有重大转化潜力，未来可进行产业化生产。本项目研究有助于扩大放射治疗临床适用人群，推进放射治疗的临床应用。 期望后续通过中国宝原、核工业总医院的共同推进，能够支持布拉格研究的设备及场地投入，进一步加强产学研医合作，打造中国宝原公司的特色核医疗项目。		
十一、项目风险分析及拟采取的措施 布拉格治疗中可能出现相关不良反应，采取措施如下：1) 发生 3/4 级免疫毒性反应时需终止抗 PD-1 抑制剂治疗；2) 发生 2 级以上免疫毒性反应时可口服泼尼松治疗；3) 发生 1-2 级免疫相关皮肤毒性可局部应用类固醇激素、口服抗组胺药，局部润肤剂 4) 甲状腺功能减退可口服优甲乐治疗。甲状腺毒症可用卡比马唑治疗；5) 肝功能异常可用保肝药物：天晴甘美、天晴甘平、易善复、利加隆，非放疗期间可用还原型谷胱甘肽、维生素 C 等；6) 消化道反应可用常规止泻或通便药，止吐药、促胃肠动力药；7) 发生 3/4 度粒缺时可使用 G-CSF；8) 发生发热性粒缺时，在使用 G-CSF 同时应给予抗感染治疗；9) 发生 3/4 度血小板下降时可使用 TPO 或 IL-11；		
十二、主要负责人		
项目负责人		
姓名：张力元	性别：男	出生年月：1978-01
工作单位：核工业总医院	联系电话：13862127695	

通讯地址：苏州市姑苏区三香路 1055 号放疗科	
专业、专长：肿瘤放射免疫治疗	职务、职称：院长助理、主任医师
工作经历 (1) 2019-07至现在, 苏州大学, 附属第二医院, 放疗科, 教授 (2) 2016-12至现在, 苏州大学, 附属第二医院, 放疗科, 主任医师 (3) 2013-6至2019-6, 苏州大学, 附属第二医院, 放疗科, 副教授 (4) 2011-12至2016-11, 苏州大学, 附属第二医院, 放疗科, 副主任医师 (5) 2007-6至2013-5, 苏州大学, 附属第二医院, 放疗科, 讲师 (6) 2006-9至2011-11, 苏州大学, 附属第二医院, 放疗科, 主治医师 (7) 2015-8 至 2016-8, 美国哈佛大学附属麻省总院, 博士后, 导师: Xinhui Wang	
近五年科研工作及发表论文情况 项目申请人张力元教授团队多年来一直致力于肿瘤放疗与免疫治疗研究，共获国家自然科学基金面上项目 4 项，以第一或通讯作者发表 SCI 论文 27 篇，获省部级科技进步奖 2 项。2020 年牵头成立了江苏省免疫学会放射与免疫学专委会，建立了苏州市肿瘤放射免疫治疗重点实验室。针对放射与免疫的联合治疗，进行了深入的基础研究，并申请了相应的国家发明专利——基于放射远隔效应联合旁效应控制腹膜转移的方法及应用（专利申请号：201910541451.9）。注册开展的“布拉格”临床试验中期结果分别在 2019 年中国放射肿瘤治疗医师大会以及 2019 年中华医学会全国放射肿瘤治疗学学术会议进行了口头报告，并分别在 2020 年美国临床肿瘤学会年会（ASCO 2020）和 2020 年美国放射肿瘤学会年会（ASTRO 2020）进行了会议交流，并在 2021 年欧洲放射治疗与肿瘤学学会年会（ESTRO 2021）进一步做大会口头报告。 目前项目组主要科技成果如下： 论文： 1. 孔月虹，马一夫，赵向荣，张力元（通讯作者）. 放疗增敏 PD-1/PD-L1 抑制剂疗效的研究进展，中华放射肿瘤学杂志，2021;30(9):984-988 2. Kong YH, Ma YF, Zhao XR, Pan J, Xu Z and Zhang LY*. Optimizing the Treatment Schedule of Radiotherapy Combined With Anti-PD-1/PD-L1 Immunotherapy in	

Metastatic Cancers. *Frontiers In Oncology*. 2021; 11: 638873.

3. Kong YH, Zhao XR, Zou L, Xing PF, Ma YF, Tian Y, and **Zhang LY***. PD-1 inhibitor combined with radiotherapy and GM-CSF as salvage therapy in patients with chemotherapy-refractory metastatic solid tumors. *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:15_suppl, e15173-e15173
4. Wu S#, **Zhang LY** #, Deng J, Guo B, Li F, Wang Y, Wu R, Zhang S, Lu J, Zhou Y. A Novel Micropeptide Encoded by Y-Linked LINC00278 Links Cigarette Smoking and AR Signaling in Male Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Res*. 2020 Mar 13. pii: canres.3440.2019. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-3440.
5. Shi W#, Liu W#, Ma J#, Lu J, Yang X, Wang J, Cao J, Tian Y, Yang HY*, **Zhang LY***. The role of Atg7-mediated autophagy in ionizing radiation-induced neural stem cell damage. *Gene*. 2020 ;738:144485.
6. Guo B#, Wu S#, Zhu X#, **Zhang LY**#, Deng J, Li F, Wang Y, Zhang S, Wu R, Lu J, Zhou Y*. Micropeptide CIP2A-BP encoded by LINC00665 inhibits triple-negative breast cancer progression. *EMBO J*. 2020; 39(1):e102190. (IF:11.227) Q1
7. Wang Y#, Wu S#, Zhu X#, **Zhang LY**#, Deng J, Li F, Guo B, Zhang S, Wu R, Zhang Z, Wang K, Lu J, Zhou Y*. LncRNA-encoded polypeptide ASRPS inhibits triple-negative breast cancer angiogenesis. *J Exp Med*. 2020; 217(3). (IF:10.892) Q1
8. Tan W, Zhang Y, Li M, Zhu X, Yang X, Wang J, Zhang S, Zhu W, Cao J, Yang HY*, **Zhang LY***. miR-27a-containing Exosomes Secreted by Irradiated Skin Keratinocytes Delayed the Migration of Unirradiated Skin Fibroblasts. *Int J Biol Sci*. 2019;15(10):2240-55.

课题:

1. 2021.7.1-2024.6.30, 晚期难治性结肠癌的精准布拉格治疗策略建立及临床应用 (BE2021652), 江苏省重点研发计划项目 (400 万), 江苏省科学技术厅
2. 2022.1.1-2025.12.31, 放射治疗联合 GM-CSF 提高 PD-1 抑制剂疗效的机制研究 (82171828), 国家自然科学基金 (54 万)
3. 2021.8.1-2024.12.31, 晚期难治性结肠癌的布拉格治疗机制探讨及临床转化研究 (Y-XD202002/zb-0015), 希思科基金 (20 万)

4. 2021-2023, 放疗联合 PD-1 抑制剂和 GM-CSF 治疗对晚期食管癌的转化研究 (320.6750.2021-01-12), 吴阶平医学基金 (5 万) 5. 2020.9.1-2023.8.31, “基于放射免疫远隔效应治疗结直肠癌腹膜转移的临床转化研究” (KTJ-RC202001), 2020 年苏州大学附属第二医院学科建设托举工程 (30 万) 6. 2020.7.1 至 2023.6.30“苏州市肿瘤放射免疫治疗重点实验室” (SZS2020309), 苏州市科技创新载体计划, 苏州市科技局, 苏州市 (30 万) 7. 2020.6.1-2021.12, “放疗、PD1 抗体和 GM CSF 联合治疗对食管鳞癌疗效的临床前研究” (GZK1202014), 2020 年度省部共建放射医学与辐射防护国家重点实验室开放课题 (先进放射诊断和治疗研究) (3 万) 8. 2020 年“运用电离辐射旁效应和远隔治疗胃癌腹膜转移的转化研究” (KJS1961), 苏州大学, 苏州大学高校省级重点实验室开放课题 (2 万) 科研获奖: 1. 2021 国防科学技术进步三等奖; 2. 2020 中核集团科学技术奖二等奖; 3. 2019 江苏省科技进步三等奖; 4. 2018 江苏省医学新技术引进二等奖 专利: 2021 授权专利: 特拉唑嗪在治疗放射性认知功能障碍药物中的应用, 专利号: 201811234721.3		
专题负责人		
姓名: 邢鹏飞	性别: 男	出生年月: 1986-07
工作单位: 核工业总医院		联系电话: 13862069147
通讯地址: 苏州市姑苏区三香路 1055 号放疗科		
专业、专长: 放射治疗学		职务、职称: 副主任医师
课题负责人 (表格式样同上)		
子课题负责人 (表格式样同上)		
十三、项目人员列表		

序号	姓名	年龄	职称	工作单位	研究专长	分工	工作量(人月数)
1	孔月虹	33	主治医师	核工业总医院	放射治疗学	临床试验	10
2	苏存锦	34	副主任药师	核工业总医院	基础研究	基础实验	10
3	徐美玲	31	主治医师	核工业总医院	放射治疗学	临床试验	8
4	陈光强	45	主任医师	核工业总医院	放射影像学	医学影像分析	8
5	彭勇	25	研究生	核工业总医院	放射医学	基础实验	10
6	何雅萍	25	研究生	核工业总医院	放射医学	基础实验	10
7	陈心怡	24	研究生	核工业总医院	放射医学	基础实验	10

十四、经费预算 (共 50 万元，其中，中国宝原自主投入 50 万元)

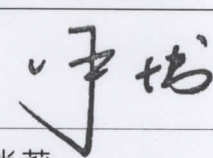
注：(1) 本栏目只填报分年度汇总表和项目预算汇总表。

(2) 详细预算须单独成册，随任务合同书一同报送，应符合科研项目预算编制深度的有关要求，编制格式见 xxx 制定的具体规定，相关规定由 xxx 财务部解释。

分年度预算汇总表			
	2022 年	2023 年	2024 年
	15 万元	20 万元	15 万元
合计	15 万元	20 万元	15 万元
项目预算汇总表 (分专题汇总表)			
成本项目	预算金额 (万元)	计价标准	
1.人员人工费	9	参照集中研发项目经费管理办法	

2.直接投入费用	23.5	
2.1 材料费	23.5	
2.2 专用费	0	
2.3 维检及租赁费	0	
3.折旧费	0	
4.无形资产摊销费	0	
5. 试验费	2	
6.事务费	9	
7.预备费	6.5	不超过 1-6 项费用合计的 15%计算
8. 专用设备购置费	0	参照集中研发项目经费管理办法
合计	50	1-8 项合计

十五、项目承担单位及法定代表人签字盖章

主要承担单位	单位名称	核工业总医院	 (单位盖章)
	法定代表人 (签章)		
	项目联系人	肖莉	
	地址	苏州市三香路 1055 号	
	邮编	215004	
	电话	0512-67783692	
	传真	0512-68602425	
		年 月 日	

参 与 单 位	单位名称		(单位盖章) 年月日
	法定代表人 (签章)		
	项目联系人		
	地址		
	邮编		
	电话		
	传真		
xxx	法定代表人 (签章)		(单位盖章) 年月日
	项目联系人		
	地址		
	邮编		
	电话		
	传真		

附：中国宝原科研项目经费预算表

中国宝原投资有限公司科研项目 经费预算表

项目名称：晚期肿瘤“布拉格治疗”标准化流程建立及预测试

剂盒的研发

项目承担单位：核工业总医院

项目负责人（签字）：张力元

总会计师或财务负责人（签字）：

制表人（签字）：张力元

编制日期：2021 年 11 月 12 日



附表 1:

预算成本表

单位: 万元

序号	成本项目	经费预算	计算依据及详细说明
1	人员人工费	9	
1.1	其中: 在职人员工资		(上年人均工资 - 上年人均相应财政拨款) × 研制周期
1.2	在职人员费附加		列示计算依据
1.3	聘用人员工资		提供外聘及临用人员工资标准
1.4	聘用人员费附加		列示计算依据
2	直接投入费用	23.5	
2.1	材料费	23.5	按附表 2 列示
2.1.1	其中: 原材料、辅助材料	23.5	按附表 2 列示
2.1.2	燃料动力费	0	按附表 2 列示
2.2	专用费	0	
2.2.1	其中: 模具、工艺装备开发制造费	0	外协按附表 3 列示
2.2.2	不构成固定资产的样品样机及一般测试手段购置费	0	按附表 4 列示
2.2.3	试制产品的检验费	0	
2.3	维检及租赁费	0	按附表 5 列示
2.3.1	其中: 仪器设备运行维护、调整、检验和维修费	0	按附表 5 列示
2.3.2	经营租赁的仪器、设备租赁费	0	按附表 5 列示
2.3.3	零星技改支出	0	按附表 5 列示
3	折旧费	0	按附表 6 列示
3.1	其中: 仪器折旧费	0	按附表 6 列示
3.2	设备折旧费	0	按附表 6 列示
3.3	放射性污染设备一次性计提折旧费	0	按附表 6 列示
4	无形资产摊销费	1	按附表 7 列示
4.1	其中: 软件摊销费用	0	按附表 7 列示
4.2	专利权摊销费用	0	按附表 7 列示
4.3	非专利技术摊销费用	0	按附表 7 列示

5	试验费	2	按附表 8 列示
5.1	其中：材料费	2	按附表 8 列示
5.2	燃料动力费	0	按附表 8 列示
5.3	参试人员补助	0	按附表 8 列示
6	事务费	9	不得超过 1-5 项可加计扣除研发费用总额的 10%。
6.1	其中：技术图书资料购买、翻译费	1	
6.2	成果检索、分析、评议、论证、鉴定、评审、评估、审计、验收费	3	
6.3	专家咨询费	1	列示计算标准
6.4	知识产权申请、注册、代理	2	
6.5	差旅费、会议费等	2	列示差旅地点、次数；会议费标准计算等
7	预备费	6.5	不超过 1-6 项可加计扣除研发费用总额的 15%
8	专用设备购置费	0	购置的因放射性污染无法使用需一次性计提折旧的专业设备和特殊性质的项目购置的专用设备 ,按附表 9 列示。
	合计	50	

附表 2:

材料耗用明细表

材料费名称	耗用量	单价 (元)	总价 (万元)
一、原材料			
细胞培养基	50 瓶	52	0.26
细胞培养板	600 块	7.89	0.47
细胞培养皿	100 包	61.75	0.62
胰酶消化液	10 瓶	66.64	0.06
细胞用双抗	10 瓶	78.4	0.08
细胞用磷酸盐缓冲液	10 瓶	5.19	0.01
细胞用冻存液	5 瓶	480	0.24
细胞用冻存管	10 包	125	0.125
15ml 无菌离心管	50 包	75.05	0.375
50ml 无菌离心管	100 包	41.8	0.418
一次性无菌滤器	2 盒	475	0.095
胎牛血清	5 瓶	2232	1.116
牛血清白蛋白	3 瓶	550	0.165
购买一抗	10 支	2000	2
10ul 无酶吸头	150 包	75.05	1.126
200ul 无酶吸头	100 包	75.05	0.7505
1ml 无酶吸头	100 包	75.05	0.7505
1.5ml 无酶离心管	100 包	71.25	0.7125
5ml 无酶离心管	100 包	50	0.5
组织破碎用玻璃珠	5 瓶	900	0.45
质谱级甲醇	10 瓶	1000	1
质谱级乙腈	10 瓶	1000	1
质谱用甲酸铵	3 瓶	500	0.15
质谱用乙酸铵	3 瓶	500	0.15
一次性玻璃进样瓶	50 盒	250	1.25
一次性玻璃内衬管	50 盒	200	1
一次性 0.22 μ m 滤器 (13mm)	50 盒	250	1.25
普通实验动物	1000 只	50	5

二、外购成品和元器件			
0			
三、燃料动力费			
0			
合计			23.5

附表 3:

外协费明细表

单位：元

协作内容	协作单位	协作方式	协作金额	备注
一、设计外协				
0				
二、工艺外协				
0				
三、工件外协				
0				
合计				0

附件 4:

不构成固定资产的样品样机及一般测试手段购置费

单位：元

名称	规格/型号	计量单位	单价	数量	总价
一、样品样机					
0					
二、一般测试手段					
0					
合计					0

附表 5:

维检及租赁费明细表

单位：元

设备名称	规格/型号	维检、保 养费	租赁费	零星技改	总价
一、仪器设备运行维护、 调整、检验和维修费			——	——	
0			——	——	
二、经营租赁的仪器、设 备租赁费		——		——	
0		——		——	
三、零星技术改造支出		——			
0		——	——		
合计					0

附表 6:

折旧费测量表

单位: 元

资产名称	原值	数量	折旧年限	研发周期	占用工时	使用费
一、仪器折旧						
电脑						
二、设备折旧						
0						
三、放射性污染设备一次性计提的折旧费			——	——	——	
0						
合计						

附表 7:

无形资产摊销测算表

单位: 元

资产名称	原值	数量	摊销年限	研发周期	占用工时	使用费
一、软件摊销费用						
0						
二、专利摊销费用						
专利摊销						
三、非专利技术摊销费用						
0						
合计						

附表 8:

试验费明细表

费用内容	耗用量或人次	单价或标准 (元)	总额 (万元)
一、材料费			
流式试验耗材	800 次	25/次	2
二、燃料动力费			
0			
三、参试人员补助			
0			
四、其他			
0			
合计			2

附表 9:

专用设备购置明细表

单位: 万元

序号	设备名称	规格/型号	计量单位	单价	购置数量	总价	备注
	一、沾污的专用设备						
							
	二、特殊项目的专用设备						
							
合计							

附表 10：

分年度资金计划

单位：万元

序号	预算项目	资金计划	备注
1	2022 年	15	
2	2023 年	20	
3	2024 年	15	
	合计	50	

项目编号: GSWS2022028

苏州市姑苏卫生人才计划 人才科研项目合同书

(项目名称: 布拉格三联治疗方案改善晚期难治性结肠癌疗效的临床研究与机制探讨)

管理部门(甲方): 苏州市卫生健康委员会

项目承担单位(乙方): 苏州大学附属第二医院 (盖章)



项目承担人(丙方): 张力元

合同起止期限: 2023年1月至2025年12月

苏州市卫生健康委员会 制

2023年3月

一、 共同条款

1. 在合同执行过程中,任何一方不得擅自修改合同内容,如确需要修改,应按管理办法规定修改。

2. 甲方或乙方中途无故撤销或不履行合同时,所拨经费、物资不得追回,丙方如无正当理由不履行合同,或非不可抗拒的客观原因,致使合同无法执行时,应全部退回所拨经费物资。

3. 在合同实施过程中,项目承担单位及县市区卫生健康委员会(局)是项目监管责任主体,应监督检查项目实施情况并保证合同条款执行,协助解决合同执行过程中出现的问题。

4. 加强资金管理,项目承担单位及县市区卫生健康委员会(局)是管理和使用项目资助经费的主体,应当严格执行财政资金管理规定,加强会计核算,单独建账,专款专用,严禁将不真实、不合理、不合规的费用报销入账。违反资金管理规定,予以通报批评,并责令整改。弄虚作假或者挪用、挤占专项经费等违反财务管理有关规定的,停拨经费、终止项目,追回已拨财政资金,并依法追究相关责任人的责任;涉嫌犯罪的,依法移送有关部门处理。

5. 实行项目年度绩效评价,不合格的,暂停拨款,直至整改完成。合同期满后,由甲方组织专家进行统一结题。丙方如未按合同要求完成,将被取消日后申报人才工程项目资格,同时甲方有权追回拨款。

6. 验收后的项目如需进行临床试验的要在有关部门批准后方可进行。

7. 签约各方对秘密资料负有保密责任,未经甲方批准,不得在公开发表的论文中引用保密数据,试验结果或其它有关资料,也不得泄露给甲、乙、丙三方之外的单位和个人。

8. 本合同经苏州卫生健康委员会(甲方)、项目承担单位及县市区卫生健康委员会(局)(乙方)、项目承担人(丙方)三方共同盖章(签字)后有效。

9. 本合同甲方一份、乙方二份(省部属、市属单位只需一份)、丙方一份。

二、年度研究计划、预期研究成果

4.1. 年度研究计划 (2023.01-2025.12)

4.1.1. 第一工作年度 (2023.01-2023.12):

完成 CT26-OVA 结肠癌稳转细胞株的构建;完成 CT26-Luc 结肠癌腹膜转移模型和 CT26 结肠癌双侧皮下瘤模型下,PD-1 抗体单药、PD-1 单抗联合局部放疗以及布拉格方案的疗效评估;按照布拉格临床试验入组标准收治结肠癌患者,并开展布拉格方案治疗,每疗程起始时留取患者的外周血样本。针对接受布拉格方案治疗的结肠癌患者,建立患者信息资料库,统一记录患者的放疗靶区、照射剂量、药物剂量,提取肿瘤病灶的影像信息。分析小鼠肿瘤组织样本及淋巴结中免疫微环境的变化;分析小鼠肿瘤组织和血清中代谢组学变化,筛选差异代谢物。

4.1.2. 第二工作年度 (2024.01-2024.12):

完成 CT26-OVA 双侧皮下瘤小鼠模型构建,探索布拉格治疗方案对机体肿瘤和肿瘤引流淋巴结免疫微环境的影响机制;继续收治晚期复发转移结肠癌患者,并开展布拉格方案治疗,分析患者疗效与放疗计划、药物使用相关性。初步进行影像组学分析,以及免疫细胞流式分析。完成关键代谢差异物对肿瘤免疫治疗的影响,确定布拉格治疗调控的关键代谢酶;完成对上一年收治病人的疗效与其免疫指标和代谢产物进行逻辑回归分析。不断调整和缩小筛选的指标;有价值的指标将进一步在小鼠模型中验证;参加国内外交流会议。

4.1.3. 第三工作年度 (2025.01-2025.12):

构建 CT26 小鼠模型并进行用抗体清除布拉格方案激活的免疫细胞,阐明布拉格方案中免疫微环境的变化对代谢通路的影响。完成关键代谢物对树突状细胞和不同记忆 T 细胞亚群、表型和功能的影响。参加国内外交流会议。重复和完善实验结果;临床资料扩大样本量进一步验证已取得的结果;整理实验结果,撰写论文和投稿;参加国内外交流会议。

4.2. 预期研究成果:

4.2.1. 要达到的主要技术指标

- 1) 建立信息完整、数据可靠的“布拉格”治疗患者资料信息库和生物标本库。
- 2) 在临床、动物、细胞及分子多层面的研究,通过多组学的数据筛选鉴定出与晚期难治性结肠癌免疫治疗密切相关的免疫及代谢指标,并验证特异性与敏感性。

3) 建立晚期难治性结肠癌“布拉格治疗”的精准诊疗体系，探索生物标志物。

4.2.2. 经济指标及社会、经济效益

1) 通过本项目建立的“布拉格治疗”科学决策体系，能够增强晚期肿瘤患者疗效，提高生命质量，延长寿命。

2) 在 SCI 期刊发表高影响力论文 5-8 篇。

3) 培养博士硕士研究生 7 名。

形成江苏省相关领域的技术特色和人才优势，建立起本领域的研究平台和专业人员培训基地。

三、 单位扶持措施（单位填写）

（包括业务条件改善、人才梯队建设、资金扶持等）

一、业务条件改善 加快推进医院区域性学科研究中心和相关重点实验室建设，提升医院整体实力，为吸引人才和留住人才创造条件。改善医院整体诊疗、工作、生活环境，打造舒适满意的业务条件。 二、人才梯队建设 加强学科及团队人才梯队建设，注重倾听专家学者的意见建议、合理分析评估，制定培养计划与招聘计划。建立健全人才梯队建设。 三、资金扶持 按照要求发放补贴，配备研究经费并进行统一管理。设立专项基金，对高级别医疗成果、科技进步、技术引进获奖者进行重奖。对工作中成绩突出受到表彰的科室和人员，给予一定的经济、物质奖励。 四、营造先进的文化氛围 创建安全有序的诊疗环境、文明高尚的人文环境以及透明通畅的信息环境，切实提高人才的满意度。努力营造积极进取、团结和谐的人文环境，使医学创新人才始终处于积极进取、争先创优的氛围之中，增强大家争当高素质、高层次人才的紧迫感。

四、 经费预算

申请资助的 预算支出科目	申请财政拨款* (万元)	计算根据及理由
1. 设备费	5	科研试验仪器
2. 材料费	30	科研试剂耗材
3. 测试化验加工费	10	样本外送检测
4. 燃料动力费	0	无
5. 差旅费	5	参加国内、国际学术会议
6. 会议费	10	举办学术会议
7. 国际合作与交流费	0	无
8. 出版/文献/信息传播/知识产权事务费	5	版面费、专利申请费
9. 劳务费	30	专家、研究生、科研助理劳务费
10. 专家咨询费	5	咨询专家项目相关实验内容
11. 其他支出	0	无
合 计 (立项金额)	100.00	

*申请财政拨款：省部属、市属单位由主管部门安排，列入年度部门预算，其他市（县）区参照执行。

预算说明：

1. 项目经费由直接费用和间接费用组成。直接费用是指在项目实施过程中发生的与之直接相关的费用，主要包括：

(1) 设备费：是指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。应当严格控制设备购置，鼓励开放共享、自主研制、租赁专用仪器设备以及对现有仪器设备进行升级改造，避免重复购置。

(2) 材料费：是指在项目实施过程中消耗的各种原材料、辅助材料等低值易耗品的采购及运输、装卸、整理等费用。

(3) 测试化验加工费：是指在项目实施过程中支付给外单位（包括项目承担单位内部独立经济核算单位）的检验、测试、化验及加工等费用。

(4) 燃料动力费：是指在项目实施过程中直接使用的相关仪器设备、科学装置等运行发生的水、电、气、燃料消耗费用等。

(5) 会议费/差旅费/国际合作交流费：是指在项目实施过程中发生的会议费、差旅费、国际合作交流费。在编制预算时，本科目支出预算不超过直接费用预算 10% 的，不需要编制测算依据。承担单位和科研人员应当按照实事求是、精简高效、厉行节约的原则，统筹安排使用。

会议费是指在项目实施过程中为了组织开展或参加学术研讨、咨询以及协调项目开展工作等活动而发生的会议费用。会议费支出应当按照国家、省、市有关规定执行，并严格控制会议规模、会议数量和会期。

差旅费是指在项目实施过程中开展科学实验（试验）、科学考察、业务调研、学术交流等所发生的外埠差旅费、市内交通费用等。差旅费的开支标准应当按照国家、省、市有关规定执行。

国际合作与交流费是指在项目实施过程中项目研究人员出国及赴港澳台、外国专家来华及港澳台专家来内地工作的费用。国际合作与交流费应当严格执行国家、省、市外事资金管理的有关规定。

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

(7) 劳务费：是指在项目实施过程中支付给参与项目的研究生、博士后、访问学者以及项目聘用的研

研究人员、科研辅助人员等的劳务性费用。项目聘用人员的劳务费开支标准，参照当地科学研究和技术服务业从业人员平均工资水平，根据其在项目研究中承担的工作任务确定，其社会保险补助纳入劳务费科目开支。劳务费预算应据实编制，不设比例限制。

(8) 专家咨询费：是指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及所属课题研究和管理的相關工作人员。

(9) 其他支出：是指在项目实施过程中除上述支出范围之外的其他相关支出。其他支出应当在申请预算时详细说明。

间接费用是指项目实施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：项目实施单位为项目研究提供的现有仪器设备及房屋、水、电、气、暖消耗，有关管理费用的补助支出，以及绩效支出等。间接费用实行总额控制，按照不超过直接费用扣除设备购置费后的一定比例核定。100万元及以下部分为20%。间接费用由实施单位统筹安排使用。实施单位应当建立健全间接费用的内部管理办法，公开透明、合规合理使用间接费用，处理好分摊间接成本和对科研人员激励的关系。绩效支出安排应当与科研人员在项目工作中的实际贡献挂钩。绩效支出不设比例限制。

2. 项目经费管理要求

(1) 在项目总预算不变的情况下，直接费用中的多数科目预算（材料费、测试化验加工费、燃料动力费、出版/文献/信息传播/知识产权事务费及其他费用支出预算）调剂权下放给项目实施单位。项目负责人根据实施过程中科研活动的实际需要提出申请，由项目实施单位批准。相关调剂需及时按程序报备。

(2) 设备费、会议费/差旅费/国际合作交流费、劳务费、专家咨询费预算一般不予调增。如需调减，可由项目负责人根据实施过程中的科研活动的实际需要提出申请，经项目实施单位批准后，调剂用于项目其他方面支出。相关调剂需及时按程序报备。

(3) 项目立项后，项目实施单位应对项目经费实行独立建账，专项核算，在单位会计核算系统中单独设置会计科目或设辅助明细账。不能作为“单独核算”的方式主要包括：台账登记、电子表格登记、项目经费本登记、记账凭证加标注。

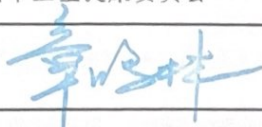
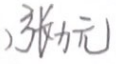
(4) 项目经费不得用于支付各种罚款、捐款、赞助、投资等项支出，不得用于人员工资性支出及各种福利性支出，不得用于国家规定禁止列入的其他支出。

(5) 项目实施单位应主动接受财政、审计等部门的监督检查和财务审计，应建立经费使用监督管理机制，严格执行项目预算，单独核算、专款专用。

(6) 与项目经费使用相关的财务、合同、采购、税务等事项，根据其相应制度执行。项目实施由其他渠道投入的资金按其资金提供方的规定管理使用。没有规定的，可以参照本说明规定执行。

(7) 如后期出台项目经费管理文件，以最新文件规定为准。

五、 合同签订

甲 方	单位名称	苏州市卫生健康委员会	 (公章) 年 月 日
	法人 (签章)		
	部门联系人	袁静、金斌	
	地 址	苏州市姑苏区胥江路 89 号	
	邮 编	215007	
	电话	0512-68830175	
乙 方	单位名称	苏州大学附属第二医院	 (县、区卫生健康行政部 门 公章) 年 月 日
	法人 (签章)		
	部门联系人	祁竹莉	
	单位地址	苏州市三香路 1055 号	
	部门办公电话	0512-67783770	
	开户银行	工行新区支行	
	帐 号	1102021109002050039	
丙 方	姓 名	张力元	(签名)  2023 年 03 月 29 日
	单 位	苏州大学附属第二医院	
	联系电话	13862127695	

苏 州 大 学

苏大科技〔2023〕52号

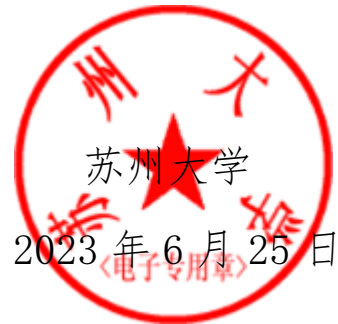
关于公布2023年度省部共建放射医学与辐射防护国家重点实验室内部协作课题的通知

各学院（部）、部门、直属单位：

现将 2023 年度省部共建放射医学与辐射防护国家重点实验室内部协作课题清单予以公布。请各承担单位严格按照《国家重点实验室建设与运行管理办法》和《国家重点实验室专项经费管理办法》的要求加强项目管理，确保经费专款专用，切实发挥课题经费的作用，不断提高实验室的学术水平和科研创新水平。

特此通知。

附件：2023 年省部共建放射医学与辐射防护国家重点实验室
内部协作课题一览表



附件

2023 年度省部共建放射医学与辐射防护国家重点实验室内部协作课题一览表

序号	项目编号	项目名称	负责人	资助金额（万元）	资助年度
1	GZN1202301	用于胰腺癌放疗增敏的氧化钆白蛋白纳米粒及其成药性研究	陈华兵	75	2023.06-2026.05
2	GZN1202302	基于多组学技术构建布拉格精准诊疗策略及临床转化研究	张力元	75	2023.06-2026.05
3	GZN1202303	FLASH 光子照射调控基因组 DNA 时空辐射易感性的机理研究	张昊文	75	2023.06-2026.05

抄送：各党委、党工委，校党委各部门，工会、团委。

苏州大学校长办公室

2023年6月26日印发
