

2015 年度济南市临床医学创新计划项目（第一批）

课题编号	项目名称	研究时间	项目负责人	项目类别	经费 (万元)
201503025	新腹围切面应用于产前胎儿超声体重估计的临床价值	2015 年 1 月-2016 年 12 月	吴梅	济南市医学科技创新计划项目	10
201503019	光动力治疗中重度痤疮的优化方案研究	2015 年 1 月-2018 年 12 月	张春敏	济南市医学科技创新计划项目	10
201503015	冲击载荷对骨质疏松患者脊柱生物力学性质的作用研究	2015 年 1 月-2018 年 12 月	孙强三	济南市医学科技创新计划项目	10
201503005	慢性肾脏疾病血压昼夜节律异常的临床研究	2015 年 1 月-2016 年 12 月	刘珊珊	济南市医学科技创新计划项目	10



山东省重点研发计划 项目任务书

项目编号： 2015GSF118003

项目名称： 点阵激光联合光动力对鼠皮肤鳞癌移植瘤治疗作用的优化方案研究

项目主管部门（甲方）： 山东大学

项目承担单位（乙方）： 山东大学第二医院

项目协作单位：

项目负责人： 张春敏

联系电话： 0531-85875027

起止时间： 20 15 年 3 月至 20 17 年 3 月

山东省科学技术厅

二〇一〇年制

填 写 说 明

1. 本任务书系省科技厅为组织山东省重点研发计划项目研究而设计，任务书甲方为科技发展计划项目主管部门，乙方为项目承担单位。

2. 本任务书部分内容由山东省科技计划管理信息系统自动生成，承担单位可根据项目实际情况进行补充修改。

3. 本任务书需用 A4 纸打印，一式四份，项目主管部门一份，项目承担单位一份；省科技厅两份。

一、项目基本信息表

单位名称	山东大学第二医院			主管部门	山东大学	
单位类型	[01]	01.高等院校 02.科研院所 03.国有企业 04.集体企业 05.私营企业 06.有限责任公司 07.股份有限公司 08.股份合作企业 09.联营企业 10.其它				
通讯地址	山东省济南市北园大街 247 号			邮政编码	250033	
项目负责人	姓名	性别	出生年月	身份证号码		联系电话
	张春敏	女	1963-07			
	传真		手机	E-mail		
	0531-88962544			cmzhang1878@163.com		
职工总数	2583 人		大专以上人员	2309 人	研究开发人员	1852 人
项目起始时间	2015/3/1			计划完成时间	2017/3/1	
技术领域	[17]	电子信息 02.新材料 03. 先进制造 04. 新能源与高效节能 05. 交通运输 06. 现代服务业 07. 化工及建材 08. 轻工纺织 09.农业高技术 10. 农业生产 11. 农业设施装备 12. 农业现代产业 13. 新农村建设 14. 海洋科技 15. 资源与节约 16. 环境与可持续发展 17. 人口与健康 18. 中医药现代化 19. 公共安全 20. 生物技术 21.城镇发展与其他社会事业				
项目类别	[1] 1.科研 2.中试 3.新产品开发					
研究方式	[1] 1.本单位独立完成 2.产学研结合 3.引进消化再创新					
主要优势	[2][3][5](按优势大小选择三项) 1.重大理论突破 2.技术工艺创新突出 3.市场前景广阔 4.经济效益显著 5.社会效益显著 6.形成自主知识产权 9.其它					
项目完成时 预期成果走向	知识产权 情况	专利	其中发明专利	技术标准	著作权	动植物新品种
		0	0	0	2	
	科技报告情 况	立项报告	年度技术报告	中期技术报告	专题报告	最终（技术）报 告（必填项）
	技术水平	[1] 1.国际领先 2.国际先进 3.国内领先 4.国内先进 5.省 内领先 6.省内先进				
	市场前景	[3] 1.出口创汇 2.替代进口 3.填补国内空白 4.填补省内空白				
	产业化后 经济效益	年增销售 收入(万元)	年增税收(万元)	年增利润(万元)	创汇(万美元)	
		0	0	0	0	

二、主要研究内容

皮肤肿瘤模型建立 课题组成员先前已从紫外线诱导的皮肤鳞状细胞癌中成功分离到细胞株，注射于小鼠背部2周左右可形成肉眼所见的肿瘤。为比较不同部位皮肤肿瘤对PDT的疗效，设计将肿瘤模型建立在两个部位，一是小鼠耳背部皮下，该处皮肤较薄，药物易于进入瘤体深部，且更接近于人体皮肤肿瘤的好发部位；二是接种于皮肤背部，该处皮肤相对较厚，预计相对于耳部肿瘤，药物进入瘤体略差。两个部位的肿瘤可形成相互比较。通过调整注射细胞数量可控制肿瘤的大小及形成可见肿瘤的时间。

2、二氧化碳点阵激光治疗的参数及药物渗透性实验:为证明点阵激光是否促进光敏剂进入瘤体，我们将应用亚甲蓝(methylene blue)溶液作为指示剂，代替光敏剂涂于激光照射及非照射皮损，然后制成切片，显微镜下观察其亚甲蓝的染色部位。同时探索不同激光参数对亚甲蓝透入皮损的影响。根据亚甲蓝在瘤体内的最佳渗透效率及对局部皮肤的损伤程度，确定合理的点阵激光参数。无点阵激光条件下单独应用亚甲蓝溶液作为对照。

3、比较肿瘤大小对PDT的疗效:肿瘤的大小实际上反映了肿瘤的浸润范围及深度，相应会影响其治疗效果。实验将根据预试验分别注射不同数量瘤细胞，这样在同一治疗时间点可获得不同大小的皮肤肿瘤，根据PDT的治疗效果对其作出评价。

4、探讨最优方案 比较不同封包时间对点阵激光联合PDT治疗皮肤肿瘤的疗效，每个小鼠躯干皮肤在相同部位接受相同数量的瘤细胞注射，预期所产生的瘤体大致相当。根据注射不同数量瘤细胞产生肿瘤大小分为两组，点阵激光(参数根据上述预试验条件)后外涂20%ALA，然后封包。根据封包时间的不同实验将分为2个亚组：封包1小时组、封包2小时组；对照组设为单纯PDT组，封包3小时，非治疗组，不加任何处理因素。每周1次，连续3周。

5、疗效评价:由于接种瘤细胞产生的肿瘤不会自行消退，一旦形成，将会逐渐扩大，直至破溃、甚至发生转移导致小鼠死亡。因此，治疗前及治疗后每周定期测量瘤体的大小并照相记录，比较肿瘤的生长及消退将作为疗效的主要标准。治疗前及治疗后每周(皮损消退前)病理活检可用于PDT治疗机制的研究。与未经治疗肿瘤比较，治疗后3个月内未见肿瘤生长停滞、减缓或消退者视为治疗失败。

6、分析两组之间及不同封包时间亚组之间，肿瘤消退情况，探讨疗效与肿瘤大小的关系，疗效与封包时间的关系，得出最佳封包时间。

6、作用机制研究:实验结束后，对点阵激光联合PDT治疗2组、单纯PDT治疗组及未治疗组小鼠取材，新鲜组织冷冻及10%福尔马林固定石蜡包埋，并结合治疗2周后的组织活检标本进行作用机制的研究。主要研究指标包括：

(1) 肿瘤细胞的凋亡情况：TUNEL检测组织凋亡细胞。

(2) 肿瘤细胞增生情况：小鼠活检或处死前2小时，给予BrdU(125mg/kg体重)腹腔内注射，免疫荧光或免疫组化方法检测标记细胞数量。

(3) 肿瘤组织间质内血管形成检测：CD31是血管内皮细胞的标志，由于点阵激光可促使光敏剂进入真皮及瘤体间质而抑制血管形成或损伤已形成的毛细血管，免疫荧光检测CD31可用于了解肿瘤区血管的生长情况。

(4) 肿瘤组织的炎性细胞浸润：肿瘤区炎症细胞的浸润对肿瘤细胞的发展也具有重要影响，而光敏剂进入肿瘤组织是否影响间质其他细胞尤其是炎性细胞值得关注，检测指标包括CD45、Ly6G、F4/80、CD4染色

三、主要技术指标

1. 实验动物：裸鼠，周龄 8 周，体重 20~25 克，雌雄各半。
2. 肿瘤模型：紫外线诱导的鳞癌细胞株 G1833wt 皮下注射形成肉眼所见的皮肤肿瘤。
3. KL 型二氧化碳点阵激光治疗机最适参数的探索。
4. 组织切片检测亚甲蓝溶液进入肿瘤实体的范围及深度
5. 光敏剂：复旦张江生产的盐酸氨基酮戊酸（ALA），20%溶液。
6. 疗效评价：不同组别及不同封包时间肿瘤生长停滞、缩小或消退的分析。
7. 免疫学检测：不同组别及不同封包时间肿瘤细胞凋亡、增生、血管形成等指标变化规律。

四、主要创新点及先进性

1. PDT 治疗皮肤肿瘤已有不少报道，但联合应用二氧化碳点阵激光鲜有报告。二氧化碳点阵激光联合 PDT 治疗皮肤肿瘤的优化方案研究未见报道，本实验的结果将为临床进一步开展 PDT 治疗皮肤肿瘤提供新的方案。
2. PDT 对恶性皮肤肿瘤如鳞状细胞癌的临床疗效尚不理想，其中很大原因在于光敏剂极难达到瘤细胞深处，因而借助点阵激光的药物传输作用，有可能极大提高对皮肤鳞状细胞癌的疗效，从而改变目前对 PDT 治疗皮肤恶性肿瘤的观念。
3. 二氧化碳点阵激光促进光敏剂 ALA 渗透性的研究，将为 PDT 治疗其他皮肤疾病的推广应用提供实验依据；二氧化碳点阵激光的药物传输作用的研究，文献少有报道，本实验的结果将为点阵激光联合药物治疗其他肥厚性皮肤病提供实验依据，从而扩大点阵激光的应用范围；
4. 本课题的研究结果，将进一步补充 PDT 的作用机制，也将为临床应用 PDT 治疗皮肤肿瘤的规范化提供理论指导

五、项目经费预算

项目计划总投资		万元	其中已完成投资	万元
计划新增投资来源	单位自筹		万元	
	金融贷款		万元	
	财政拨款	15 万元	其中:国家财政拨款	万元
			省科技经费	15 万元
			地方政府配套	万元
	其它		万元	
新增投资中省科技 经费支出预算	仪器设备购置及维修费		1 万元	
	能源及材料消耗费		10 万元	
	场地租赁费		1 万元	
	试验外协费		万元	
	资料印刷费		0.6 万元	
	调研差旅费		0.6 万元	
	鉴定验收费		0.6 万元	
	管理费		0.9 万元	
	其它费用		0.3 万元	

六、项目进度安排

	开始时间	截止时间	完成的主要指标(要可考核)
计划进度	2015.3	2015.8	瘤细胞注射数量与皮肤肿瘤形成时间及大小的确定
	2015.9	2016.2	探索点阵激光促进亚甲蓝药物传输作用的最适参数
	2016.3	2016.9	点阵激光联合 PDT 及单纯 PDT 治疗皮肤肿瘤的优化方案探究
	2016.10	2017.3	作用机制分析、实验总结、论文撰写、鉴定及专利申请

七、项目课题组成员

姓名	性别	出生年月	职称/职务	工作单位	项目中分工	参加月/年
张春敏	女	1963-07-03	主任医师/主任	山东大学第二医院	实验方案总体设计、指导及总结	6
孟丽亚	女	1975-07-06	主治医师	山东大学第二医院	激光治疗、统计分析	6
张春红	女	1976-11-26	副主任医师	山东大学第二医院	激光治疗、统计分析	6
韩钢文	男	1963-04-27	主任医师	北京大学国际医院	实验方案设计、指导	6
张欢欢	女	1986-10-10	住院医师	山东大学第二医院	免疫检测	6
谭希	女	1991-04-04	研究生	山东大学第二医院	细胞培养，动物实验	8
杨帆	男	1990-06-24	研究生	山东大学第二医院	细胞培养，动物实验	8

八、任务书签订各方意见

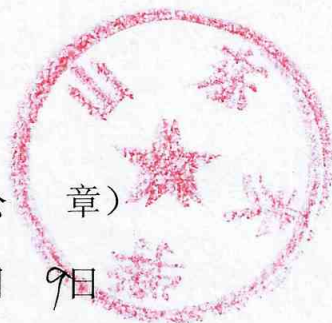
项目主管部门（甲方）

负责人（签字）

张荣

（公章）

2015 年 9 月 9 日



项目承担单位（乙方）

项目负责人（签字）

张春敏

财务负责人（盖章）

刘平印

（公章）

2015 年 9 月 9 日



省科技厅主管处、单位

负责人（签字）

（公章）

年

月

日



九、共同条款

1. 乙方必须按要求编报年度计划执行情况、下一年度经费预算和有关统计报表，交甲方汇总后，及时上报省科技厅。逾期不报，省科技厅有权暂停拨款。

2. 任务书执行过程中，乙方如需调整任务，向甲方提出变更内容及其理由的申请报告，经甲方审核后报省科技厅审定后实施。未接到正式批准书以前，双方须按原任务书履行，否则后果由自行调整的一方负责。

3. 乙方因某种原因（如：与项目申请书内容有出入、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，应视不同情况，部分、全部退还所拨经费；如乙方没有提出中止任务书的要求，甲方可根据调查情况有权提出中止的处理建议，报省科技厅审核批准后执行。

4. 甲方根据应用技术研发资金开支的规定，监督经费的使用情况。凡不符合规定的开支，甲方负责提出调整意见。必要时，省科技厅有权直接提出调整或撤销意见。

5. 乙方应严格按照规定提交相应的科技报告：立项下达后、任务书签署前，应呈交立项报告；项目执行中，年度或中期审核前应呈交进展报告；专题报告[指实验（试验）报告、调研报告、工程报告、测试报告、评估报告等蕴含科研活动细节及基础数据的报告]根据项目执行情况据实呈交；项目完成后三个月内、申请验收前，须呈交最终（技术）报告。对未提交相应科技报告或者科技报告质量达不到合格标准的项目，按不通过验收或不予结题处理。

6. 本任务书签订各方均负有相应的责任。若有争议或纠纷时，按山东省重点研发计划管理办法有关条款处理。