

## 关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

孙继红 先生/女士：

根据《国家自然科学基金条例》的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）决定批准资助您的申请项目。项目批准号：

81871403，项目名称：基质金属蛋白酶依赖性MR双向衬度增强多模态纳米探针实现结直肠癌早期及微小肝转移靶向诊断，直接费用：57.00万元，项目起止年月：2019年01月至2022年12月，有关项目的评审意见及修改意见附后。

请尽早登录科学基金网络信息系统（<https://isisn.nsfc.gov.cn>），获取《国家自然科学基金资助项目计划书》（以下简称计划书）并按要求填写。对于有修改意见的项目，请按修改意见及时调整计划书相关内容；如对修改意见有异议，须在计划书电子版报送截止日期前提出。

计划书电子版通过科学基金网络信息系统（<https://isisn.nsfc.gov.cn>）上传，由依托单位审核后提交至自然科学基金委进行审核。审核未通过者，返回修改后再行提交；审核通过者，打印为计划书纸质版（一式两份，双面打印），由依托单位审核并加盖单位公章后报送至自然科学基金委项目材料接收工作组。计划书电子版和纸质版内容应当保证一致。向自然科学基金委提交和报送计划书截止时间节点如下：

- 1、提交计划书电子版截止时间为**2018年9月11日16点**（视为计划书正式提交时间）；
- 2、提交计划书电子修改版截止时间为**2018年9月18日16点**；
- 3、报送计划书纸质版截止时间为**2018年9月26日16点**。

**请按照以上规定及时提交计划书电子版，并报送计划书纸质版，未说明理由且逾期不报计划书者，视为自动放弃接受资助。**

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  
医学科学部  
2018年8月16日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81871403	项目负责人	孙继红	申请代码1	H1808
项目名称	基质金属蛋白酶依赖性MR双向衬度增强多模态纳米探针实现结直肠癌早期及微小肝转移靶向诊断				
资助类别	面上项目		亚类说明		
附注说明					
依托单位	浙江大学				
直接费用	57.00 万元		起止年月	2019年01月 至 2022年12月	
通讯评审意见： <1> 一、简述申请项目的主要研究内容和申请者提出的科学问题或假说 该项目申请者拟构建对MMP响应解体的纳米粒子组装体并负载荧光成像剂Alexa647，制备出MMP依赖性磁共振双向衬度增强多模态纳米探针；然后建立多模态影像学评价方法和量化指标，对该新型纳米探针进行在体评价及诊断机制研究，以确定其小鼠体内分布、转运和代谢途径；另进行结直肠腺瘤、早期癌和微小肝转移瘤多模态成像研究，为早期结直肠癌及微小肝转移瘤精准靶向诊断提供参考价值。  二、具体意见 （一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义 结直肠癌的早期诊断及微小肝转移灶的检出是提高结直肠癌的疗效的关键。该项目的预期结果为构建MMP依赖性磁共振双向衬度增强多模态纳米探针，建立结直肠癌及肝转移瘤的多模态影像学及生物学评价标准，为靶向诊断早期结直肠癌及微小肝转移灶奠定基础。该项目采用多学科交叉，为有效实现早期结直肠癌及微小肝转移灶的靶向诊断提供新的视野，具有十分重要的科学价值及临床意义。  （二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性 该项目的研究目的是研究MMP依赖性MR双向衬度增强多模态纳米探针在早期结直肠癌及微小肝转移灶靶向诊断中的作用，科学问题如下：1）如何制备MMP-2/9响应型MR双向衬度增强多模态纳米探针；2）如何构建理想的原位CRC及微小肝转移模型3）如何实现探针的敏感性评价和指标量化。科学问题明确。 该项目旨在设计并制备具有MMP响应的IONP纳米粒子组装体，实现双向衬度MR增强，从而达到靶向诊断早期结直肠癌及微小肝转移灶的目的，目前关于MMP的纳米探针在早期结直肠癌的诊断中的研究较少，该研究具有良好的创新性。  （三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线 研究基础较扎实，实施方案及路线合理清晰，逻辑性强，作者已经建立了多种磁共振成像分子探针，在磁共振分子成像探针方面有深厚的研究基础。 该研究的内容，方案及技术路线基本能验证所提出的科学问题，逻辑性较强，关键点在于纳米探针的制备能否实现，项目阐述了制备后的探针具有较强的敏感性，但该探针是否具有特异性尚未明确阐述。文中实验步骤中阐述的是常规的结直肠癌肝转移瘤的制备，项目中研究内容重点阐述的肝微小转移瘤，如何控制微小转移瘤模型的制备，文中没有阐述。  （四） 申请人的研究能力和研究条件 申请人在结直肠癌的影像诊断及纳米材料的肿瘤影像研究领域具有较丰富的研究经验，发表了					

多篇高水平学术论文，在多模态纳米探针制备上有丰富的经验；申请人所在的课题组有专业的研究团队，有多个研究平台，有良好的研究设备，能够获取需要的材料及样本。

#### （五） 其它意见或修改建议

- 1) 标题有歧义，“结直肠癌早期及微小肝转移”早期的指向不明确（早期结直肠癌？早期肝转移？），建议修改。
- 2) P9（包括封面）：倒数第8行，“：”改为“-”更合适。
- 3) 文中结直肠癌原位与早期结直肠癌的区别是什么，是相同的还是不同的，为什么有些地方用原位，有些地方用早期。
- 4) 样本数量有待加大。

#### <2>

##### 一、简述申请项目的主要研究内容和申请者提出的科学问题或假说

本项目围绕结直肠和微小肝转移瘤早期诊断的临床问题，通过在瘤鼠模型开展基于MMP-2/9靶向特异性MRI双向衬度检查，建立多模态影像学评价方法和量化指标。基于该模型，实现对结直肠和微小肝转移瘤早期鉴别诊断。项目要解决的科学问题是基于MRI与荧光双模态肿瘤靶向性纳米对比剂，构建并确定显像标准，实现对结直肠癌精准早期诊断及其肝转移灶早期诊断。

##### 二、具体意见

###### （一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

结直肠癌是全球高发且易肝转移的恶性肿瘤，检测微小病灶肝转移是目前医学难题。申请者通过构建动物模型和MRI影像技术，期望建立多模态影像学评价方法和量化指标，实现对结直肠和微小肝转移瘤早期鉴别诊断。这个对改善结直肠癌的临床早期诊断，有非常重要的意义。

###### （二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

目前临床工作中常用的影像学方法都是建立在原发灶肿瘤细胞转移到淋巴结并破坏其正常结构之后，申请者在该研究中拟通过MRI结合特异性靶点探针，以及双向衬度增强新MRI，就可以鉴别，科学问题明确。如果实验成功，有可能在临床实现无创性超早期的预测结直肠癌。

###### （三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

项目研究内容比较完整，研究方案、技术路线可行，如果对肝微小转移灶的动物实验与临床情况是否符合做进一步论述会更完善。

###### （四） 申请人的研究能力和研究条件

该研究依托浙江大学医学院附属邵逸夫医院，科研实力雄厚。申请者具备有很强的研究能力和研究条件。

###### （五） 其它意见或修改建议

目前在研项目和本课题关系之间相互关联性应该做进一步说明。

#### <3>

##### 一、简述申请项目的主要研究内容和申请者提出的科学问题或假说

本项目利用基质金属蛋白酶MMP-2/9在CRC的特异性表达和特异性剪切肽链的特点，以前期研究的氧化铁纳米粒子为基础，通过可被MMPs剪切的多肽进行功能化交联，构建一种组装型大颗粒，实现对结直肠癌中MMPs响应性分解，达到在病灶处良好的成像效果。

##### 二、具体意见

###### （一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

本项目基于基质金属蛋白酶MMP-2/9在CRC的特异性表达和特异性剪切肽链的特点，以前期研究的氧化铁纳米粒子为基础，通过可被MMPs剪切的多肽进行功能化交联，构建一种组装型大颗粒（粒径：100~200 nm），实现对结直肠癌中MMPs响应性分解，达到在病灶处良好的成像效果。项目的立项依据充分，设计的材料体系和方法有新颖性，针对目前在该体系存在的问题申请者提出了有效解决问题的方法，制备方法切实可行，项目的研究目标明确，立项依据的论述简洁，关键科学问题比较凝练。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

本项目具有很好的创新性：第一，通过可被MMP剪切的多肽对3nm的氧化铁纳米粒子进行功能化交联，从而构建对MMP响应解体的纳米粒子组装体；第二，负载Alexa647作为生物荧光成像标记，制备MMP依赖性MR双向衬度增强多模态纳米探针。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

在可行性方面，申请者从技术路线、实验方案、前期实验与理论研究基础等多个方面说明了本项目是科学合理的，建议优先资助。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请者有一定的前期研究工作基础和研究积累，并有进行此项目的工作条件，建议给予优先资助。

（五） 其它意见或修改建议

<4>

一、简述申请项目的主要研究内容和申请者提出的科学问题或假说

利用MMP-2/9特异性剪切肽与纳米铁相连，构建mmp依赖核磁双向衬度增强多模态纳米探针。评价在体的代谢以及结直肠癌和微小肝转移的检出。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

利用外源性的纳米材料构建靶向结直肠癌微环境的靶向纳米探针，有两个关键问题，一、结肠癌原发灶和高灌注的肝脏转移微环境是否是相同的，这种基于原发灶和转移灶的微环境探针，是否可以在原发灶和转移灶达到相同的靶向效果，值得考虑。二、检出肝脏的微小转移灶需要提供优秀的肝脏微小病灶和肝脏背景的信号差异，这类纳米材料怎么减少肝脏内网状内皮细胞系统的非特异摄取。故该项目的科学性有待商榷。同时，纳米材料的靶向性诊断对比剂，目前无法解决肝脏内的非特异摄取而造成的肝脏慢性纤维化的问题。故也不具备临床转化的价值。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

基于原发灶和转移灶的微环境探针，是否可以在原发灶和转移灶达到相同的靶向效果，值得考虑。多模态核磁荧光成像的研究开展已久，创新性一般。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

基于原发灶和转移灶的微环境探针，是否可以在原发灶和转移灶达到相同的靶向效果，值得考虑。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

研究阅历丰富，合作单位实力雄厚，团队设计合理。设备完善可支撑项目顺利进行。

（五） 其它意见或修改建议

针对肝脏微小转移灶，是否是纳米级探针的研究范畴值得考量。

结直肠原发灶和肝转移灶的分子分型、蛋白基因水平的表达特点是否一致，值得商榷。

<5>

一、简述申请项目的主要研究内容和申请者提出的科学问题或假说

申请者的主要研究内容包括构建肿瘤为环境金属基质蛋白酶MMP-2/9特异性剪切肽链响应型磁共振双向衬度增强多模态纳米探针，对该新型纳米探针进行在体评价及诊断机制研究，确定其体内分布、转运和代谢，令进行结直肠癌、早期癌和微小肝转移瘤多模态成像研究，为实现早期结直肠癌及微小肝转移灶的靶向精准诊断提供理论依据。。

申请者发现结直肠癌和微小肝转移瘤的早期诊断是临床的难题，金属基质金属蛋白酶MMP-2/9在腺瘤到腺癌的发展过程中稳定持续升高并与预后相关，是理想的分子靶点，因此申请者提出设计MMP响应的纳米探针，对结直肠癌早癌和微小肝转移瘤多模态进行成像研究的科学问题，为实现早期结直肠癌及微小肝转移灶的靶向诊断提供新的实验依据和研究思路。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

申请者的预期研究结果包括通过MMP-2/9剪切多肽对3nm氧化铁纳米颗粒的修饰，合成MMP响应的纳米粒子组装体，负载荧光成像剂Alexa647，得到MMP依赖性磁共振双向衬度增强多模态纳米探针。同时建立早期结直肠癌及微小肝转移瘤精准靶向诊断的多模态影像学及生物学评价标准，实现早期结直肠癌及微小肝转移灶的精准诊断。

其科学价值在于肿瘤微环境（MMP）响应的多模态（磁共振/荧光）成像，期望实现早期结肠癌及微小肝转移的精准靶向诊断。

申请者设计的探针使用被动靶向（EPR效应）进入肿瘤组织，被动靶向的效率并没有得到验证，如何保证纳米载体在肿瘤部位的高的结合效率需要进一步验证。同时647nm处的荧光与生物体本身的荧光光谱可能有部分重合，一般选用近红外荧光，可以更好地与生物体自身荧光区分。

## （二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

申请者科学问题和假说明确，但纳米探针（被动靶向）设计可能缺少主动靶向的靶标，无法达到预定效果。申请者对纳米复合探针的尺寸没有进行说明，如果在pH7.4的情况下，纳米探针是具有T2效应的聚集态，那么它有可能被肝部的kuffer细胞吞噬，显示出T2成像效果，而肿瘤部位因未吞噬聚集体凸显出与肝组织不同的信号。因此，即使肿瘤部位没有摄取T1响应的纳米探针，仍然可以具备良好的分辨效果，申请者如何解决这个矛盾？

申请者的研究出发点具有创新性，探针设计和制备可能需要进一步优化，被动靶向的效果有待验证。

## （三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

申请者的研究内容明确，研究方案细节叙事较为充足，技术路线比较简单。方法逻辑性尚可。

申请者提出其项目研究理论依据比较充分，前期基础较多，但其双向衬度解释不够清晰。

在前期试验中，申请者所展示的肝部的肿瘤以及皮下瘤的尺寸不知是否符合临床的对于早期肿瘤和微小转移灶的定义。

## （四） 申请人的研究能力和研究条件

申请者具有影像医学与核医学的博士学位，发表多篇论文，主持并参加多项科研项目，在科研方面应当具有一定的水平。

据申请者所述，其所依托的恶性肿瘤预警与干预教育部重点实验室，拥有浙江省医学分子重点实验室、国家分子影像学重点实验室等，科研设备齐全，同时，课题组在浙江大学转化医学研究院拥有独立的实验室和细胞培养间，拥有完备的生物医学研究设备和表征监测工具，具备完成该项目的研究条件。

## （五） 其它意见或修改建议

修改意见：

医学科学部

2018年8月16日

# 浙江省科技计划项目

## 合 同 书

项 目 编 号：2019C03014

项 目 名 称：高发恶性肿瘤诊治新技术研究-影像介导  
的耐药结直肠癌及肝转移瘤精准靶向诊疗  
新技术

计 划 类 别：省级重点研发计划

项目委托单位(甲方)：浙江省科学技术厅

项目承担单位(乙方)：浙江大学

起 止 年 月：2019-01-01 至 2022-12-31

浙 江 省 科 学 技 术 厅

2 0 1 9 年 制



# 填写说明

1. 本合同文本适用于财政科技经费以“分期补助”方式资助的省级科技计划项目。

2. 本合同所列内容应实事求是填写，表达要明确、严谨。

3. 合同中的“项目主要研发内容”，包括拟解决的主要技术问题、难点、主要创新点等。

4. 合同中的“项目主要技术、经济指标（含产业化目标及成果提供形式）”。主要技术指标及成果提供形式，包括项目完成时，技术或产品的规格、水平，形成的专利、论文、专著，人才培养等量化指标，样机、样品、研究报告、技术规范、标准等成果提供形式。主要经济指标，包括项目完成时，技术或成果应用形成的市场规模、产能、示范基地等，完成的产值、销售收入、利润、税收等。

5. 合同中的“项目经费支出预算”应与预算评审报告一致，按《浙江省省级科技研发和成果转化项目经费管理办法》（浙财教〔2012〕357号）规定的开支范围填写。

6. 合同中的“备注”，包括重要的必须补充的内容。

7. 合同中丙方是指项目归口管理部门，包括省有关部门和市、县科技局（委）。市、县科技局（委）安排项目配套资金的应作为合作丙方。





## 一、项目基本情况

项目名称	高发恶性肿瘤诊治新技术研究-影像介导的耐药结直肠癌及肝转移瘤精准靶向诊疗新技术		
项目主管处室	社会发展科技处	项目主管	叶琳
项目计划类别	省级重点研发计划	项目管理领域	综合医学
项目开始日期	2019-01-01	项目完成日期	2022-12-31
项目承担单位	单位名称	浙江大学	
	单位类型	高等学校	统一社会信用代码 [REDACTED]
	法人代表	吴朝晖	所属行业 其他
	通信地址	杭州市西湖区余杭塘路 866 号	
	联系人	陈曦	手机 [REDACTED]





## 二、项目负责人及项目组成员

项目负责人	姓名	孙继红	证件号码		
	学历	研究生	学位	博士	
	职称	正高	现从事专业	影像医学	
	手机	13857176538	/	/	
	工作单位	浙江大学（医学院）附属邵逸夫医院			

项目组成员	姓名	证件号码	工作单位	职称	年参加项目工作时间(月)
	凌君		浙江大学高分子科学与工程学系	正高	6
	梁静静		浙江大学（医学院）附属邵逸夫医院	中级	6
	牛忠峰		浙江大学（医学院）附属邵逸夫医院	中级	6
	周飞		浙江大学（医学院）附属邵逸夫医院	初级	8
	张双玲		浙江大学（医学院）附属邵逸夫医院	其他	8
	岑佳宇		浙江大学高分子科学与工程学系	其他	8
	姜少杰		浙江大学（医学院）附属邵逸夫医院	其他	8
	董雪		浙江大学（医学院）附属邵逸夫医院	其他	8



### 三、主要研发内容和关键技术

1、研发内容：采用单细胞测序技术解析 CRC 异质性、分析 CSCs 亚群和耐药性、确定可用于靶向的 CSCs 特异性表面标志分子，筛选 CSCs 和耐药 CRC 细胞克隆敏感的化疗药物和特异性抑制剂，然后研发 MR 介导的 CRC 耐药及肝转移瘤精准高效靶向性诊疗一体化纳米探针，通过 CRC 靶向磁共振成像诊断、药物靶向递送和“鸡尾酒疗法”、实时影像监控疗效，最终实现 CRC 耐药及肝转移瘤的精准靶向诊疗并为其临床应用奠定基础。

#### 2、技术关键

2.1 通过单细胞测序技术，分析 CRC 肿瘤的异质性，获得转移性 CRC 中特异的 CSCs 以及潜在耐药细胞克隆，体外进行耐药性测试，获得 CSCs 和耐药细胞克隆敏感的多种化疗药物或者特异性抑制剂，并筛选最佳的“鸡尾酒疗法”；分析 CSCs 及耐药细胞克隆特异性表面标记分子，并设计特异性靶向性多肽。

2.2 合成一种聚氨基酸螯合  $Fe^{3+}$  的两亲性聚合物磁共振纳米胶束。在该纳米胶束表面修饰 CRC 靶向多肽，并负载 CSCs 和耐药细胞克隆敏感的单一化疗药物，或者“鸡尾酒疗法”中的几种化疗药物和抑制剂，建立 CRC 靶向的磁共振多功能纳米探针。确保纳米探针良好的生物相容性，并且粒径均一、理化性质稳定性，以实现体内的安全、有效、控制释放。

2.3 自主培养人原代 CRC 细胞系及 CRC 耐药细胞系，并构建 CRC 的 PDX 模型，评估 CRC 靶向多功能纳米探针的磁共振成像及治疗效果。

2.4 构建为实现诊疗一体化的磁共振影像评价方法、量化指标以及肿瘤模型体内诊疗评价方案。

#### 3、主要创新点

3.1 本研究采用单细胞测序技术研究 CRC 肿瘤异质性，挖掘参与肝转移的新型 CSCs 以及耐药细胞克隆，筛选并确立耐药和肝转移 CRC 敏感的单一化疗药物或抑制剂，或者“鸡尾酒疗法”，实现肿瘤精准靶向及个性化治疗，以解决 CRC 临床耐药和肝转移难题。

3.2 本研究制备的新型多功能磁共振诊疗一体化纳米探针，通过 MR 等影像手段活体实时动态无创检测，以真正实现肿瘤的靶向与精准可视化治疗，为恶性肿瘤的诊疗一体化发展提供全新的视野。采用患者原代细胞株及 PDX 模型完成临床前研究，有望实现临床转化。

3.3 本研究构建的影像介导的耐药结直肠癌及肝转移瘤精准靶向诊疗新技术，可以实现影像动态监测下恶性肿瘤个性化靶向治疗，为患者选择最佳治疗药物及治疗方案，减少用药量，降低毒副作用，提高患者生存率，节约开支，并对于其它恶性肿瘤的诊疗具有参考价值及示范作用。



## 四、研发目标任务和主要技术经济指标（分别明确约束性指标与预期性指标）

### 研发目标任务

本项目拟研发磁共振介导的耐药 CRC 及肝转移瘤精准靶向诊疗一体化纳米探针，构建耐药 CRC 及肝转移瘤精准靶向诊疗新技术。首先利用人体可吸收利用、安全、低毒的氨基酸合成螯合  $\text{Fe}^{3+}$  的聚氨基酸磁共振纳米探针。筛选耐药 CRC 及肝转移瘤敏感个性化治疗方案：化疗药物、分子靶向药物单用，或者“鸡尾酒疗法”即双药或者三药联合，最后合成包载个性化治疗方案的 CRC 肝转移瘤精准靶向聚氨基酸磁共振纳米探针，并构建诊疗一体化新技术体系。

### 约束性指标

1. 推出 2-3 种耐药 CRC 及肝转移瘤精准靶向纳米探针。开发靶向已有结直肠癌特异性靶点的聚氨基酸磁共振纳米探针，特异性靶点如表皮生长因子受体（EGFR）、叶酸受体（Folate receptor）、整合素（integrin）等。

### 考核指标：

与临床上广泛应用的 Gd-DTPA 相比，靶向纳米探针具备以下几点优势：

- 1) 精准靶向纳米探针可将靶部位相对摄取率从 1.0 提升至 2.0 以上。
- 2) Gd-DTPA 的肿瘤滞留时间约为 30min，精准靶向纳米探针可将肿瘤滞留时间提升到 60min 以上。
- 3) Gd-DTPA 的纵向弛豫率  $r_1 = 4.0 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ，精准靶向纳米探针可将  $r_1$  提升至  $5.0 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$  以上。

2. 完成 5-8 种耐药 CRC 及肝转移瘤精准靶向诊疗一体化纳米探针。首先通过肿瘤细胞及动物模型获得耐药 CRC 及肝转移瘤的个性化治疗方案，如化疗药物（如阿霉素、紫杉醇等）单用，或者“鸡尾酒疗法”即双药或者三药联合等方案，然后利用 2-3 种耐药 CRC 及肝转移瘤精准靶向纳米探针分别包载上述治疗方案，获得 5-8 种诊疗一体化纳米探针。

### 考核指标：

- 1) 在与化疗药保持相同治疗效果的前提下，诊疗一体化纳米探针可降低化疗药物剂量 30% 以上。
- 2) 完成具有转化前景 2-3 种纳米探针的药效动力学研究。
- 3) 完成安全性评价：进行细胞安全性及急性毒性研究。
- 4) 实现 CRC 及肝转移瘤的个性化治疗与可视化治疗，根据不同的个性化治疗方案（单药或者“鸡尾酒疗法”）制备个性化诊疗一体化磁共振纳米探针，通过磁共振影像技术进行实时动态无创监测，获取肿瘤强化程度，肿瘤增强曲线；同时评估纳米探针疗效：于肿瘤体积为  $80 \text{ mm}^3$  的裸鼠用药前第 1 天、治疗后 7 天、14 天、21 天分别行 MRI 检查，使用 Image J 软件计算肿瘤体积，于治疗第 21 天，纳米探针治疗组肿瘤体积增长倍数为对照组的 40% 以下。

### 预期性指标

- 1 申请国家发明专利或国际发明专利共 3 项。
- 2 发表高水平 SCI 论文 6-8 篇。





## 五、计划进度目标

起止年月			计划进度描述
2019-01-01	至	2019-12-31	不同分期 CRC 样本的收集,单细胞测序及 CRC 异质性分析, CRC 原代细胞培养, Fe <sub>3</sub> @PDOPA-b-Psar 的化学合成、纯化及理化性质评价。撰写并申请专利 1 项,撰写论文 1 篇。
2020-01-01	至	2020-12-31	筛选 CSCs 和耐药细胞克隆的敏感化疗药物,或者“鸡尾酒疗法”,新型 CRC 靶向多功能纳米探针的合成、性质评价、体外和体内 MR 成像、抑瘤效果评价。申请专利 1-2 项,撰写 SCI 论文 2 篇。
2021-01-01	至	2021-12-31	完成 MR 介导的新型 CRC 靶向多功能纳米探针的 CRC 精准治疗新技术的评价,考察新型 CRC 靶向多功能纳米探针在 CRC PDX 模型中的治疗效果及治疗效果评价。申请专利 1-2 项,撰写 SCI 论文 2-3 篇。
2022-01-01	至	2022-12-31	整理数据,撰写 SCI 论文 1-2 篇; 对课题进行总结和鉴定。



## 六、项目经费来源

1、本项目研发总经费 300 万元，其中：甲方补助 150 万元，乙方自筹 150 万元，丙方配套 0 万元。

2、甲方经费拨付计划，参与单位经费由承担单位转拨。

单位：万元

	首期	二期	合计
甲方资金	90	60	150

	甲方补助	承担单位
首期	90	90
二期	60	60
合计	150	150

3、乙方自筹和配套到位计划

单位：万元

	首期	二期	合计
乙方自筹资金	90	60	150
丙方配套资金	0	0	0

	乙方自筹	承担单位
首期	90	90
二期	60	60
合计	150	150

	丙方配套	承担单位
首期	0	0
二期	0	0
合计	0	0



## 七、项目经费支出预算

单位：万元

经费开支科目		预算经费总额	其中省科技厅经费
一	直接费用	270	120
1	设备费	0	0
2	材料费	151.4	51.4
3	测试化验加工费	78.4	28.4
4	燃料动力费	0	0
5	差旅/会议/国际合作与交流费	10.7	10.7
6	出版/文献/信息传播/知识产权事务费	5	5
7	劳务费	22.5	22.5
8	专家咨询费	2	2
9	其他支出	0	0
二	间接费用	30	30
10	间接费用(包含管理费与激励费)	30	30
合计		300	150

注：合计金额，请保留整数



## 八、需增添的仪器设备（单价1万元以上的科研仪器设备）

单位：万元

名称	数量	单价	省科技厅拨款	自筹	用途说明





## 合同其他条款

1. 各方应严格遵守本合同的各项条款。因合同执行过程中出现的客观原因,任何一方认为有必要变更合同条款内容的,需经协商一致。

2. 乙方应按《浙江省省级科技研发和成果转化项目经费管理暂行办法》规定,对项目经费支出单独建账,独立核算。

3. 甲方有权按照合同的要求,监督、检查乙方项目进展和经费使用情况,乙方应予以配合。乙方应按省监察厅、省科技厅等四部门《关于科研经费使用信息公开的实施办法》的规定每半年向甲方公开或报送项目执行和经费使用情况。

4. 乙方有权按照合同的要求组织实施项目、使用项目经费。乙方未按本合同落实自筹经费,或未按规定使用项目经费的,甲方有权暂停拨款直至解除合同,并收回已投入的经费。

5. 丙方应协助甲方监督、检查乙方项目进展和经费使用情况,协调解决合同执行过程中出现的问题。合同履行过程中,如丙方发现乙方存在或可能存在无力或不愿忠实履行合同义务情形时,应及时向甲方提出暂停拨款或解除合等同建议。

6. 乙方由多家单位组成的(如联合招标项目),各方的出资数额、方式、时间以及其他相关权利和义务需单独订立协议,作为本合同的附件,视作本合同的组成部分。

7. 合作、协作研究与交流费是指给合作单位,并承担所应研发任务的经费。相应研发任务、研发成果应在合同书研发目标任务中注明。

8. 根据《浙江省科技计划项目验收管理办法》(浙科发计(2017)146号),乙方完成本项目任务后,应及时提交材料报告,做好验收工作。

9. 成果的权属和保密。本项目研究取得的技术成果,其知识产权归属及成果转化,按国家和本省的有关规定执行。涉及国家机密的,按国家《中华人民共和国保守国家秘密法》和《科学技术保密规定》有关规定执行。

10. 本合同文本一式六份,分存甲方、乙方、丙方及有关单位。



审核通过

甲方(项目委托单位):

单位负责人(签字):



2019年4月5日



乙方(项目承担单位):

项目(课题)负责人(签字):

单位负责人(签字):

王立建

2019年3月8日



丙方(项目归口管理责任部门):

单位负责人(签字):

夏文莉

单位地址:

联系电话

年 月 日

审核通过

审核通过

审核通过

