

2022 年度山东省自然科学基金 创新发展联合基金项目指南

目 录

第一部分 智慧计算联合基金项目指南	7
一、人工智能	7
1. 分布式 xPU 计算架构关键技术研究	7
2. 鲁棒高效的多模态智能认知理论与关键技术研究 .	8
3. 面向国产 AI 芯片的混合异构分布式计算技术研究	9
4. 多模态传感器系统模型与数据融合算法研究	9
5. 面向复杂交互场景的智能体自主决策方法研究 ..	10
6. 复杂动态超大场景多目标跟踪系统关键技术研究	11
二、信息安全	12
7. 基于全自主芯片的国产整机技术研究	12
8. 面向云服务器管理场景的可信计算技术研究	13
9. 图像视频隐私保护关键技术与技术标准研究	14
10. 基于机密计算的区块链数据隐私技术研究	14
三、云计算	15
11. 面向数据中心基于 FPGA 的网络卸载技术研究 ..	15
12. 服务器无感知计算下服务质量优化及异构资源调度技术	16
第二部分 氟硅材料联合基金项目指南	18
1. 含氟电活性聚合物分子结构设计及性能研究	18
2. 光刻机用超纯氟化钙微量杂质转化、纯化机理及反应性能的研究	18

3. 含氟聚芳醚树脂的分子设计、构效关系与应用体系研究	19
4. 含氟体系中纳米 MFI 分子筛的设计、开发与催化应用研究	20
5. 基于挤出动力学过程聚四氟乙烯纤维结构演变行为研究	20
6. 高纯稀土氟化物制备基础研究	21
第三部分 量子科学联合基金项目指南	23
一、重点支持项目	23
1. 极限距离双场量子密钥分发实验研究	23
2. 基于单光子探测技术的解隐蔽成像研究	23
3. 耦合可调的超导量子比特设计与制备研究	24
4. 基于周期极化铌酸锂薄膜波导的片上量子纠缠源	24
5. 用于双场量子密钥分发的高精度光纤时频传递技术研究	25
二、培育项目	25
1. 面向量子测量的周期极化钽铌酸钾晶体中红外波段差频激光研究	25
2. 基于量子容错系统的高效解码器的研究	26
3. 中红外量子探测激光雷达用 3 μm 波段窄线纳秒激光器	27
4. 甲烷遥测光量子激光雷达系统及其关键器件研制	27
5. 连续变量多模量子纠缠源制备以及相干调控实验研	

究	28
6. 基于国密算法+量子增强加密的混合高保密视频云通信产品研究与落地	28
7. 用于冷原子量子中继的高性能频率转换系统	29
8. 基于超表面的光量子态调控技术研究	30
第四部分 肿瘤防治联合基金项目指南	31
一、主要研究方向	31
1. 常见恶性肿瘤放疗抵抗的生物学基础研究与物理技术研究	31
2. 液体活检标志物在肿瘤早期诊断、转移预警以及疗效评估中的作用以及相关分子机制	32
第五部分 生物医药联合基金项目指南	34
一、重点支持项目	34
（一）肾脏系统疾病	34
1. 靶向缺氧诱导因子 HIF-2 α 的激动剂药物发现与作用机制研究	34
（二）神经退行性疾病	35
1. 基于 PROTAC 策略的 Tau 蛋白降解剂	35
2. NLRX1 在帕金森病中的作用及其机制研究	36
（三）肿瘤相关疾病	36
1. 靶向核受体 LRH-1 的抗前列腺癌药物研发	36
2. 基于消化道肿瘤临床大样本队列研究和生物大分子结构的肿瘤免疫新靶点及机制的研究	37

(四) 其他疾病治疗领域	38
1. 基于核苷(酸)脂材/阳离子脂材的 RNA 递送平台构建及其在假肥大型进行性肌营养不良(DMD)反义核酸制剂中的应用研究	38
2. 新型抗体-核酸偶联药物的合成和创新药物开发 .	39
3. 靶向 PPM1B 调控巨噬细胞的溃疡性结肠炎新药物发现及其作用机制研究	40
二、培育项目	40
(一) 肾脏或肝脏系统疾病	40
1. 维生素 D 活性产物 1,25(OH)2D3 在 DNA 损伤诱导转录因子-4 介导的糖尿病肾病发生中的作用及机制研究	40
2. 袖状胃切除术后肠道结合型胆汁酸通过“肠-肝轴”调节肝脏整合应激反应并最终改善肝脏糖代谢的机制研究	41
(二) 肿瘤相关疾病	42
1. 新型铂类抗肿瘤先导化合物的去耳毒性机制研究	42
2. 基于 PROTAC 技术靶向 SHP2 降解剂的发现与评价	42
3. 基于结直肠癌、非小细胞肺癌等多种恶性肿瘤的药物新靶点、新机制研究	43
4. 免疫检查点抑制剂治疗 EGFR 突变 NSCLC 疗效预测模型构建及免疫逃逸机制研究	43
5. 卵巢癌患者保留生育功能评估体系和相关技术研发	44
(三) 其他疾病治疗领域	45

1. 基于肠道菌群和代谢组学探讨中药复方制剂通过调节肠道免疫浸润治疗慢性功能性便秘的机制	45
2. 基于近红外 PAT 技术的负载不同药物双层微球制剂精准释药调控机制的研究	46
3. 多靶点协同逆转眼新生血管疾病非侵入性递送研究	46
4. 创新性疾病预测模型或体外细胞模型的研究、开发和应用	47
5. 临床药物的安全性及有效性再评价及临床给药方案优化	48
第六部分 中医药联合基金项目指南	49
一、中医药干预重大疾病的应用基础研究	49
(一) 重点支持项目	49
1. 中医药抗肿瘤活性物质筛选	49
2. 中医药防治心脑血管疾病的应用基础研究	50
3. 中医药治疗新型冠状病毒肺炎的作用研究	51
(二) 培育项目	51
1. 中药复方或医疗机构制剂抗肿瘤作用研究	51
2. 心脑血管疾病的中医治法和中药药理研究	52
二、中医药防治优势病种的作用机制研究	53
(一) 重点支持项目	53
1. 中医药防治代谢性疾病的作用研究	53
2. 中医药免疫调节治疗慢病的作用机制研究	54
3. 基于中医学学术思想的中医药抗炎作用研究	55

(二) 培育项目	56
1. 伤寒论经方干预糖尿病的机制研究	56
2. 中医药不同治疗方式干预骨关节性疾病的作用研究	56
3. 中医药调经助孕改善生殖健康的研究	58
三、传统中药制剂创新研究	59
(一) 重点支持项目	59
1. 中药单体及复方干预缺血性脑卒中的作用靶点鉴定 和药理学机制研究	59
2. 中医经典名方及制剂治疗鼻鼾的物质基础及作用机 制	59
3. 三叶青治疗肺癌的活性成分筛选	60
四、中医药现代化	60
(一) 重点支持项目	60
1. 骨伤整复技术与人工智能 (AI) 衔接的技术理论与 方法	61
2. 基于衰老相关的中医经络的物质基础与功能效应	61
3. 海洋中药寒热药性物质基础及评价	62
(二) 培育项目	62
1. 针刺穴位的效应启动机制研究	62

第一部分 智慧计算联合基金项目指南

面向智慧计算领域，围绕人工智能、信息安全、云计算等方向的科学前沿和“卡脖子”问题开展基础、应用基础研究，共设立 12 个研究方向，拟通过“重点支持项目”予以支持。项目资助期限为 3 年，每个方向一般支持 1 个项目，最多不超过 2 项，经费总额为 2605 万元。面向全国发布指南，支持联合申报，鼓励与高效能服务器和存储技术国家重点实验室开展合作交流。

联合资助方：济南市科技局、浪潮集团有限公司

一、人工智能

1. 分布式 xPU 计算架构关键技术研究

研究内容：针对当前 AI/高性能服务器 CPU 和 xPU 绑定的加速模式给计算架构和服务器部署模式带来的制约问题。研究先进分布式计算架构理论模型，拓展原有 xPU 通过 PCIE 或局部 Fabric 互联而形成的以 CPU 为中心计算模型。研究基于 10/100G 以太网的国产自主 RDMA 和 xPU over Ethernet 核心技术，设计下一代分布式 xPU 芯片的全栈架构和研制具备业界领先的高密度 xPU 池化服务器，并与传统的数据中心无缝兼容。

考核指标：提出自主知识产权的 xPU over Ethernet 的全栈计算架构和理论模型，满足基于普通 10/100G 以太网的 xPU 池化拓扑验证；提出具有自主知识产权 RDMA 网络模型，

基于 FPGA 完成不依赖 PFC 和 10/100G 接口的网络环境 IP 验证；实现分布式 xPU 的 FPGA 原型验证系统，支持不低于国际标准 OpenCL1.2，形成硬件板卡、FPGA 逻辑、内核驱动等全栈知识产权成果；单台 xPU 池化服务器最多可支持单宽 32(双宽 16)块加速卡；完成两种典型场景的分布式 AI/HPC 加速计算任务的验证。

资助额度：不超过 170 万。

2.鲁棒高效的多模态智能认知理论与关键技术研究

研究内容：针对多模态数据模态关系复杂、联想交互等高级认知行为建模难度高，大模型训练微调耗时大、成本高等的问题，研究复杂模态关系下智能认知理论，构建数据驱动的复杂模态关系建模方法，设计鲁棒高效的智能认知模型学习算法，支持大规模多模态认知模型训练，研究高效的模型训练技术，设计以降低碳排放为目标的多模态认知模型训练微调方案，研制鲁棒高效的复杂模态智能认知系统。

考核指标：构建基于联想交互问答的多模态智能认知评测数据集，包含不少于 2 万问答对标签及认知推理路径等可解释标注，提供十万级规模支撑事件知识库；设计鲁棒的复杂模态智能认知新方法和新模型，对联想交互等复杂认知行为的问答正确率不低于 75%，支持千亿级参数规模的多模态认知模型训练微调；提出高效的多模态认知模型训练微调技术，在同等算力条件下相同场景中训练效率提升 1000 倍以

上；研制鲁棒高效的复杂模态智能认知系统，支持不少于 3 种多模态认知下游任务。

资助额度：不超过 170 万。

3. 面向国产 AI 芯片的混合异构分布式计算技术研究

研究内容：针对人工智能计算系统异构设备多元化、开源框架多样化问题，研究以国产人工智能芯片为核心的大规模混合异构分布式计算系统结构和接口标准，实现主流开源框架与国产 AI 芯片的兼容适配；研究大规模异构分布式并行流水优化技术，支持多擎计算分布式架构，提高大规模智算系统 AI 算法模型训练效率；研究跨模态人工智能算法模型以及云边端协同场景下的高效部署映射方法，提高算法模型在典型应用场景下的部署效率。

考核指标：完成以国产 AI 芯片为核心的分布式计算平台构建，支持至少 5 种国产 AI 芯片，并完成对 PaddlePaddle、MindSpore、Tensorflow、Pytorch 等主流开源深度学习框架的兼容适配；提出支持多擎计算架构的分布式学习并行算法，16 卡线性加速比达 14 倍以上，训练精度误差损失小于 2%；提出并实现 5 种以上跨模态 AI 算法模型在混合异构分布式计算平台上的部署映射，并构建 1 套跨模态智能应用场景演示系统。

资助额度：不超过 170 万。

4. 多模态传感器系统模型与数据融合算法研究

研究内容：针对高阶自动驾驶车端系统传感器数据量大、计算任务复杂度高和新能源汽车电池容量受限的问题，研究高算力、低功耗的车载硬件平台系统架构，研究基于深度学习的高效三维数据特征表达方法；针对自动驾驶领域单一类型传感器的场景局限性问题，研究多传感器融合技术和多通道数据传输链路拓扑。

考核指标：实现一套高算力、低功耗的车载硬件系统架构设计并完成平台验证，核心运算单元算力不少于 1000TOPS，平均功耗不高于 300W；实现一套多传感器融合的车端平台设计并完成验证，支持至少 16 路摄像头、3 路激光雷达、2 路毫米波雷达的多传感器接入；实现一套三维检测算法框架设计，支持至少 2 种类型的数据输入，在不少于 3 种目标的检测任务中验证算法的特征表达能力；形成一系列自主知识产权成果。

资助额度：不超过 170 万。

5. 面向复杂交互场景的智能体自主决策方法研究

研究内容：针对复杂交互场景下智能体自主决策样本效率低、泛化性能弱等问题，构建基于强化学习的通用策略学习框架、范式和理论算法，提升智能自主决策水平；研究面向强化学习的信息高效编码与表征方式，提高决策质量降低决策成本；研究高泛化性强化学习决策框架，提炼智能体-任务-策略间不同层级的知识复用和共享范式，促进动态决策任务中最优策略的快速生成和跨场景下的快速响应；研究深

度强化学习高效并行系统架构及其在 FPGA 集群的部署优化方案，研究智能决策模型在自动驾驶、交通控制等任务中的应用。

考核指标：实现智能体自主决策效率、泛化性的理论研究和算法突破，提出不少于 2 类高泛化性强化学学习决策框架；实现智能决策样本效率提升 1 个量级，决策策略可迁移至 1-2 个新场景；构建深度强化学习通用计算架构及其 FPGA 系统一套，支持至少 2 类强化学学习决策模型，支持多节点并行加速；在不少于 3 类典型场景中实现智能决策应用，形成一系列自主知识产权成果。

资助额度：不超过 170 万。

6. 复杂动态超大场景多目标跟踪系统关键技术研究

研究内容：研究复杂动态超大场景下多目标检测跟踪系统关键技术，包括基于最优传输理论的数据关联优化算法、基于双层优化理论的可微分优化算法；研究基于混合异构计算平台的超高分辨率大场景目标检测与跟踪并行加速技术；研制面向复杂动态超大场景的多目标跟踪示范应用系统。

考核指标：通过对多目标跟踪深度学习理论的研究，提出一套基于最优传输理论的端到端学习多目标跟踪数学模型，在十亿像素级视频图像 PANDA 数据集中，算法 MOTA 精度不低于 65%、MOTP 精度不低于 86%、IDF1 精度不低于 66%；研制基于混合异构计算平台（GPU+FPGA）加速的多目标跟踪原型系统一套，支持 8K/16K/32K 分辨率图像实时采集，针

对目标识别系统输出图像，处理速度达到 1200 帧/秒，支持多路视频实时处理。在智慧安防领域形成不少于 3 个示范应用，实现不少于 2 类安全风险隐患智能发现、预警准确率不低于 95%。

资助额度：不超过 170 万。

二、信息安全

7. 基于全自主芯片的国产整机技术研究

研究内容：研究基于全自主芯片的计算机系统架构；针对国产芯片自身缺陷问题，研究软硬一体的故障预警自修复技术；针对国产电源芯片输出电压稳定性差的问题，研究基于国产电源芯片的链路匹配优化技术；针对内存休眠唤醒时数据丢失导致的唤醒失败问题，研究内存瞬态切换时的数据保护技术；针对国产芯片电磁辐射大的问题，研究时钟展频技术和电磁兼容测试技术；研制感存算控一体的能源管理技术，基于数据分析进行动态的精确能源管理；研究 BIOS 与 OS 内核协同的数据安全技术，摆脱第三方管理软件束缚，保证数据安全。

考核指标：提出一种基于全自主芯片的计算机系统架构，研制基于全自主芯片国产 PC 整机，实现标准 USB 接口键盘开机功能；实现国产整机平均无故障时间不低于 20 万小时；实现基于国产电源芯片的电源输出纹波 $< \pm 2\%$ ；实现 1000 次睡眠唤醒；实现整机电磁辐射比国标低 4dB ($\mu\text{V}/\text{m}$)；实现实时监控和动态调节处理器温度、风扇转速及关键电压功

能；摆脱第三方管理软件束缚，实现对 USB 接口的 9 级管控，实现 BIOS 下的一键系统还原功能，实现 BIOS 下的 NVME 硬盘加密和密码管理功能，项目考核指标需在省内企业进行验证。

资助额度：不超过 500 万。

8.面向云服务器管理场景的可信计算技术研究

研究内容：针对目前云计算场景下敏感数据涉及的隐私及系统运行安全问题，研究数据加密和传输技术；研究具备抗量子特性的格密码加解密技术、全同态加密数据处理/传输流程；研究 RISC-V 开放架构下实现多核并行计算与专用指令集扩展技术；研究格加密算法硬件加速技术，通过扩展向量化加解密计算，大幅提高平台的计算能力；研究面向云服务器监控管理信息、远程数据等的格加密和传输技术，保障云计算关键数据安全。

考核指标：要求具有良好研发基础和平台设施，提出一种格密码硬件加解密计算加速技术方案，实现算法性能提升 100 倍以上，加解密单元吞吐率 $\geq 40\text{Gbps}$ ；提出一套格密码向量计算指令集，支持 3 种以上 NIST 格密码算法完全硬件加速，支持 NTT 计算位宽不低于 4096 位，支持 HASH 计算 (SHA2, SHA3)，支持全同态加密，具备抗量子攻击能力；构建一套基于 RISC-V 的紧耦合扩展指令密码处理器 FPGA 验证系统，支持处理器核数 ≥ 2 ；基于 FPGA 验证系统构建云服务器管理控制器和可信计算平台，支持服务器 IPMI 管理协议信息、

SOL 管理界面、远程 KVM 数据等的格加密传输；形成一系列自主知识产权成果。

资助额度：不超过 500 万。

9. 图像视频隐私保护关键技术与技术标准研究

研究内容：针对海量社交媒体图像视频数据的隐私泄露问题，研究视觉效果和模型推理对抗两个层次人脸身份信息的隐私保护方法；研究消除机器识别和推理带来的新型隐私泄露风险的新方法和新技术，发展深度神经网络对抗攻击理论和自动防御理论；研究面向社交媒体图像视频数据隐私保护的系统构建方法和研究方法，从隐私保护方法的隐藏性、通用性、保密性等方面，提升隐私保护质量；研究标准评测数据集，建立定量评价体系（标准保护流程和技术规范）。

考核指标：实现图像视频隐私保护技术的理论研究和算法突破，提出不少于 10 个基于深度学习的对抗信号生成模型，支持自动防御 100 种以上人脸识别系统的推理分析，提供 95% 以上的身份保护成功率；面向大规模图像搜索的隐私保护系统 1 套，保护率 90% 以上；人像隐私保护评测标准数据集和保护性能评价标准 1 套；形成一系列自主知识产权。

资助额度：不超过 170 万。

10. 基于机密计算的区块链数据隐私技术研究

研究内容：基于机密计算技术，研究区块链系统的隐私安全技术，实现数据保护。研究机密计算的服务器硬件抽象层机制；研究机密计算的虚拟机迁移技术；研究基于机密计

算的区块链共识算法、智能合约、数据存储等技术的防护机制；研究机密计算的去中心化可信远程证明技术。

考核指标：研制 1 套基于机密计算的区块链数据隐私的架构模型，实现整体性能损失在 30%以内；研制至少 1 款支持机密计算技术的服务器；实现支持至少 3 种服务器硬件架构的抽象层机制（X86、ARM、RISC-V）；实现虚拟机的冷热迁移技术；研制高效的分布式的链上、链下数据密封算法，国密软件加解密速度达到 100Mbps；研制可信智能合约的部署、升级、执行等算法；共识算法的吞吐量实现至少 10000TPS；实现数据机密性、完整性、可用性；研制高效的去中心化的可信远程证明算法；形成一系列自主知识产权成果。

资助额度：不超过 170 万。

三、云计算

11.面向数据中心基于 FPGA 的网络卸载技术研究

研究内容：针对云计算发展带来的数据中心网络带宽加大、CPU 网络处理负载过大、网卡运算处理能力不足等问题，研究异构计算架构对数据中心网络性能优化，研究高性能 FPGA 对网络处理任务和协议栈的卸载；研究支持 SIOV（Scalable I/O Virtualization）技术并兼容 Virtio-net 协议的实现方法；研究面向云原生的 FPGA 计算资源容器化技术、资源调度的粒度和效率提升技术。

考核指标：基于 FPGA 加速器实现 Virtio-net 协议，支持 SIOV，实现整体吞吐量满足 100GE 以太网的性能，单卡支

持 1000 以上的虚拟机网口；提出虚拟机之间数据环回时延比软件实现提升 100%的实现方法，支持虚拟机与物理网口之间的直达路径，支持流表映射；支持在云原生系统容器间共享 FPGA 计算单元，实现 FPGA 计算资源动态分配，实现 FPGA 资源效率提升 100%；实现一套基于 FPGA 的网络卸载通用框架系统，支持在 2 款自研 FPGA 加速器上的验证；形成一系列自主知识产权成果。

资助额度：不超过 170 万。

12.服务器无感知计算下服务质量优化及异构资源调度技术

研究内容：针对服务器无感知（Serverless）计算的无状态、小体积、短周期等特性导致的应用性能下降、资源分配效率低下问题，研究高效率的异构资源利用方法。在从通用硬件（如 CPU）到智能专用硬件（如 GPU、智能网卡等）覆盖的大规模异构计算基础设施上，设计异构资源管理系统。研究瞬时工作负载变化下的缓存资源快速调配方法，在面对快速无序变化或突发流量的复杂工作负载到达模式下实现快速调度决策和低概率冷启动。研究高效的批量处理和函数实例多路复用技术，通过权衡函数实例间进线程并行控制能力，提高整体系统资源使用效率和系统吞吐。

考核指标：增强基于 Kubernetes 的 Serverless 资源管理框架，建立多类型异构硬件抽象，实现多类异构计算资源的协同分配能力；优化 Serverless 场景下的应用响应时间，

建立面向 Serverless 集群的缓存式热启动机制，降低缓存资源开销 30%；优化函数工作流的端到端编排效率，实现多种函数隔离机制的混合利用，响应时间不超过传统云环境下 50%以上；提升 Serverless 的扩展性调度能力，实现万级并发规模下的调度时延在 1s 内；形成原型系统，兼容 X86、ARM 等处理器架构，发表 5 篇高水平期刊会议论文。

资助额度：不超过 170 万。

联系方式：

济南市科技局基础研究处

联系电话：0531-66608810

高效能服务器和存储技术国家重点实验室

联系电话：0531-86133376

第二部分 氟硅材料联合基金项目指南

围绕含氟功能材料与智能材料等领域开展基础、应用基础研究，共设置 6 个研究方向，拟通过“重点支持项目”予以支持，项目资助期限为 3 年，申报项目须覆盖相应指南方向的全部研究内容和考核指标。重点支持项目资助经费不超过 170 万/项，经费总额为 1000 万元。指南面向全国发布，支持联合申报，鼓励与山东华夏神舟新材料有限公司开展合作交流。

联合资助方：淄博市科技局、山东华夏神舟材料有限公司

1.含氟电活性聚合物分子结构设计及性能研究

研究内容：研究含氟单体、含氟电活性聚合物结构与性能的关系；研究含氟单体的合成、纯化及放大制备工艺；研究含氟聚合物的端基稳定化技术；建立从含氟单体、聚合反应到产品成膜全技术体系。

考核指标：含氟电活性聚合物熔点 $>120^{\circ}\text{C}$ ，居里点 $>100^{\circ}\text{C}$ ，分子量 $>400\times 10^3\text{g/mol}$ ，成膜工艺：流延；膜规格：10-100 μm ；相对介电常数 $\epsilon_r(1\text{kHz})>10$ ，透光率 $>95\%$ ；压电常数 d_{33} ：-20 to -40 pc/N 。申请发明专利 2 项。

2.光刻机用超纯氟化钙微量杂质转化、纯化机理及反应性能的研究

研究内容：研究各种杂质在氟化钙制备纯化过程中的迁

移转化机理，控制及去除机制，探明钙源与杂质间分离的基本规律，原料的纯化及氟化钙湿法制备，优化超纯氟化钙制备工艺；研制耐高温、防腐蚀、密闭性好的超纯氟化钙实验装备；研究氟化氢与含氧化合物等在高温下的反应性能，以及氟化试剂、氟化熔盐的腐蚀行为等，形成实验室规模制备技术，制备出满足光刻系统需要的氟化钙。

考核指标：开发高纯氟化钙制备工艺，纯度 $\geq 99.99\%$ ；关键敏感杂质 Fe、Co、Ni 和 Cu 等 4 种金属杂质 $\leq 5\text{ppm}$ ；开发氟化钙高温氟化除氧新方法，总氧含量 $\leq 100\text{ppm}$ ；采用溶剂萃取、真空蒸馏等净化方法，17 种稀土元素中不少于 10 种稀土杂质分别 $< 10\text{ppb}$ 。申请发明专利 3 项。

3.含氟聚芳醚树脂的分子设计、构效关系与应用体系研究

研究内容：设计并合成高性能含氟聚芳醚树脂，考察树脂的结构与性能的关系。通过氟原子的引入，降低聚合物的 π - π 相互作用，解决非氟聚芳醚树脂的颜色深、透光性差、吸水率高、介电常数大和热稳定性不足等问题；在含氟聚芳醚树脂中引入磺酸、羧酸等极性侧基基团，考察极性侧基的结构、分布和调控规律，实现膜材料聚集态结构和界面的微调。

考核指标：新型含氟单体 3~4 种，纯度 $> 98\%$ ，开发新型含氟热塑性聚芳醚树脂不少于 5 种；含氟热塑性聚芳醚树脂的比浓粘度 $\geq 0.4 \text{ dL/g}$ ，玻璃化转变温度 $180\sim 280^\circ\text{C}$ 可调，

拉伸强度 $\geq 80\text{MPa}$ ，缺口冲击强度 $\geq 8.0\text{kJ/m}^2$ ，线膨胀系数 $\leq 60\mu\text{m}/(\text{m}^\circ\text{C})$ ；开发含氟聚芳醚薄膜制备工艺，厚度 $\leq 50\mu\text{m}$ ，拉伸强度 $\geq 75\text{MPa}$ ，线膨胀系数 $\leq 70\mu\text{m}/(\text{m}^\circ\text{C})$ ，介电常数 ≤ 3.0 （10GHz）。申请发明专利3项。

4.含氟体系中纳米 MFI 分子筛的设计、开发与催化应用研究

研究内容：以 F 为矿化剂设计合成体系，研究各因素对分子筛晶粒尺寸、硅铝比、铝落位及骨架缺陷的影响规律，明确影响分子筛硅铝比及缺陷分布的关键因素；研究氟处理对分子筛羟基窝及孔道结构的调控作用机理，制备具有高水热稳定性、低缺陷含量的特种纳米多级孔分子筛；研究纳米多级孔 MFI 分子筛在反应中的催化性能，揭示对产物选择性的影响机理；以 MFI 分子筛为载体，开发金属负载新方法，研究其在 CO_2 转化制化学品中的活性和选择性，并揭示其催化作用机理。

考核指标：获得硅铝比及孔道结构灵活可调的特种纳米多级孔 MFI 分子筛，骨架硅铝比（Si/Al）为 $20\sim\infty$ ，晶粒尺寸为 $200\sim 500\text{nm}$ ，微孔体积 $\geq 0.15\text{ mL/g}$ ，介孔体积 $\geq 0.35\text{ mL/g}$ ，比表面积 $\geq 400\text{ m}^2/\text{g}$ ，缺陷羟基浓度小于 1.5mmol/g ，形成特种分子筛合成技术工艺包。申请发明专利2项。

5.基于挤出动力学过程聚四氟乙烯纤维结构演变行为研究

研究内容：开展挤出动力学模拟研究，建立不同参数与

挤出 PTFE 纤维的取向、结晶、微纤化及相迁移等结构的定量关系，优化挤出工艺；研究聚四氟乙烯纤维烧结过程成型机理及结构性能，探索其相态变化的特征，确定纤维的最佳成形工艺条件，建立工艺条件对结构及性能的定量权重关系式影响；研究增强相的种类、含量及相应的热力学参数，为制备高物理性能的聚四氟乙烯纤维的开辟新途径。

考核指标：PTFE 纤维线密度 $100 \pm 10\text{dtex}$ 和 $75 \pm 5\text{dtex}$ 、断裂强力 $> 300\text{cN}$ 、断裂强度 $> 3.0\text{cN/dtex}$ 、断裂伸长率 7~20%、初始模量 6~18N/tex、纱线耐磨 ≥ 500 次。开发 PTFE 纤维成形装置与技术，形成自主知识产权体系。申请发明专利 2 项。

6.高纯稀土氟化物制备基础研究

研究内容：面向光学镀膜材料、晶体材料、光纤材料等高端应用领域对高纯稀土氟化物的迫切需求，开展稀土氟化物（如 YF_3 、 LaF_3 、 NdF_3 、 YbF_3 等）中杂质深度去除过程与机理研究；开发高纯稀土氟化物的制备及深度脱水除氧新方法；建立高纯稀土氟化物的分析方法。

考核指标：构建主元稀土与稀土杂质、碱土/过渡族等非稀土杂质分离的技术体系，建立高纯稀土氟化物制备及分析新方法；获得 ≥ 2 种高于 5N 纯度稀土氟化物，形成实验室规模制备技术。申请发明专利 3 项。

联系方式:

淄博市科技局规划与资源配置科

联系电话: 0533-3184674

山东华夏神舟新材料有限公司

联系电话: 0533-8520486

第三部分 量子科学联合基金项目指南

围绕实用化量子通信技术、量子关键核心器件等领域开展研究，力争实现若干关键技术突破，加快量子领域高层次人才集聚。项目指南共设置 13 方向，拟通过“重点支持项目”和“培育项目”予以支持，项目资助期限为 3 年。其中重点支持项目研究方向 5 个，资助经费不超过 100 万/项，培育项目研究方向 8 个，资助经费不超过 15 万/项，经费总额为 600 万元。项目申报统一按指南研究方向进行，支持联合申报。

联合资助方：济南市科技局、济南市高新区管委会

一、重点支持项目

1. 极限距离双场量子密钥分发实验研究

研究内容:开展双场量子密钥分发协议的极限距离传输研究。研究控制远距离独立激光器相对相位漂移速率方法，研究降低链路及探测器引起系统噪声的方案，提高远距离光纤条件下单光子干涉性能，探索双场量子密钥分发协议的极限。

考核指标: 实现波长锁定的独立激光器，光源相对频率漂移优于 2Hz/s ；实现低噪声相位校准，相位错误率 $<8\%$ ，系统总噪声 $<1\text{Hz}$ ；探索双场量子密钥分发实验极限距离，实现不低于850公里光纤距离的双场量子密钥分发。

2. 基于单光子探测技术的解隐蔽成像研究

研究内容: 研究单光子极限灵敏度探测技术、目标物信

号提取技术、单光子成像算法，搭建近红外波段解隐蔽成像实验系统并进行原理验证；结合丛林、迷彩网等特种场景，对伪装后的目标物进行解隐蔽成像实验。

考核指标：研制解隐蔽成像实验系统，实现单光子智能解隐蔽成像算法，可利用平均功率 $<2\text{W}$ ，脉冲宽度 $<2\text{ns}$ 的 1550nm 波段激光，对距离 $>500\text{m}$ 外伪装网后的目标进行三维成像，成像目标面积 $>1\text{m}\times 1\text{m}$ ，分辨精度 $>10\text{cm}$ ，成像时间 $<30\text{s}$ 。

3.耦合可调的超导量子比特设计与制备研究

研究内容：开展基于超导量子比特的可调耦合器原理研究；研究比特间耦合强度、比特退相干性能等关键性能与耦合器设计参数的关系；研究耦合器设计的高性能多比特超导量子比特芯片的制备工艺；研究基于可调耦合器实现高精度单比特门、双比特量子门的量子调控方法。

考核指标：制备出20比特可调耦合器设计的超导量子比特芯片，可调耦合器可以实现相邻量子比特间 $+5\text{MHz}$ 到 -30MHz 的耦合强度调节范围，比特的纵向退相干时间平均 $>20\mu\text{s}$ ，实现20比特并行单比特门精度 $\geq 99.80\%$ ，并行双比特门精度 $\geq 98.50\%$ 。

4.基于周期极化铌酸锂薄膜波导的片上量子纠缠源

研究内容：研制高性能周期极化铌酸锂单晶薄膜（PPLNOI）脊型波导，实现将 780nm 波段光信号自发参量下转换至 1560nm 通信波段；针对片上量子纠缠源需求，在LNOI

平台上制备光功率分束器或偏振分束器等无源器件；将PPLNOI波导及光无源器件集成到单一芯片，实现通信波段片上高亮度、高稳定性纠缠光子对的产生。

考核指标：用于参量下转换的周期极化铌酸锂脊型波导归一化倍频转换效率 $\geq 2600\%/(\text{Wcm}^2)$ ，基于参量下转换的1560nm波段高亮度纠缠光子对亮度 $\geq 3 \times 10^{11}$ pairs/s/mW，对应的光谱带宽 $\geq 100\text{nm}$ ，偏振对比度 $\geq 20:1@2\text{MHz}$ 。

5.用于双场量子密钥分发的高精度光纤时频传递技术研究

研究内容：研究采用高精度光纤时频传递技术来保证两地的超稳激光相位及时钟系统严格同步；研究光纤链路双向传输时延不对称性及链路噪声抑制技术；研究长距离光纤时频传递中的再生放大技术；研究高精度高可靠的相位补偿技术；搭建实验室千公里高精度光纤时频传递演示系统；研究高精度光学频率传输技术，精确控制双场光源的频率，用于同步双场量子密钥分发系统的发送及接收端设备，进行极限距离双场量子密钥分发的探索。

考核指标：时间传递稳定度优于 $5\text{ps}@1\text{s}$ ；时间传递准确度优于 20ps ；50km 光纤链路，光频传递稳定度优于 $5\text{E}-17@1\text{s}$ ；1000km 光纤链路，光频传递稳定度优于 $5\text{E}-15@1\text{s}$ ， $3\text{E}-18@10000\text{s}$ 。

二、培育项目

1.面向量子测量的周期极化钽铌酸钾晶体中红外波段差

频激光研究

研究内容：开展应用于 3-5 μm 大气传输窗口量子测量领域的周期极化钽铌酸钾晶体中红外激光研究，主要包括高质量钽铌酸钾晶体研制及基本性能测试；钽铌酸钾晶体的铁电畴演变动力学及其周期极化研究；基于周期极化钽铌酸钾晶体大的有效非线性系数开展中红外差频激光研究，并探索其在量子精密测量领域的应用。

考核指标：钽铌酸钾晶体尺寸达到 10 \times 20 \times 20mm³；实现极化周期 \geq 20 μm 的周期极化钽铌酸钾晶体制备，厚度 \geq 2mm，占空比 \geq 40%；5 μm 波段差频激光平均输出功率达到毫瓦量级，脉冲能量达到微焦量级。

2.基于量子容错系统的高效解码器的研究

研究内容：研究大规模量子计算在噪声环境中的信息保护和传输，探索新型量子纠错解码方案；针对量子计算过程中量子比特信息因干扰而丢失的问题，提出基于新手段、新原理的抗噪声量子容错系统；构建恢复效果好、运行速率高的新型量子纠错解码器；实现量子纠错码的高阈值突破。

考核指标：设计出在环境噪声下可扩展的拓扑量子纠错码，并以稳定器传输的形式存在；提出物理量子比特达到 10^7 比特量级但解码速率不低于100bit/s，并且容错解码器的保真度达到98%以上；提出至少3种有效的量子纠错解码器方案，并且最佳解码器的解码率达99%以上；构建解码后量子信息传输的容错阈值达到18%以上。

3.中红外量子探测激光雷达用 $3\mu\text{m}$ 波段窄线纳秒激光器

研究内容：面向中红外波段量子探测器和量子探测激光雷达应用需求，以高可靠性中红外激光器关键技术突破为主线，针对高质量光学超晶格材料制备、高效率光学参量振荡和波长反馈稳定等关键技术展开研究，解决限制中红外激光器性能提升的工程化技术问题，研制国内领先的高质量晶体，开发国际领先水平的高可靠性中红外激光器。

考核指标：实现光学超晶格尺寸： $2\times 10\times 50\text{ mm}^3$ ，损伤阈值 $\sim 80\text{ MW/cm}^2@1.0\mu\text{m}$ ，单程损耗 $<5\%@3.0\mu\text{m}$ ，中红外激光器输出波长 3080nm ，线宽 $\leq 0.2\text{nm}$ ，平均功率 $\geq 2\text{ W}$ ，重复频率 $\sim 10\text{ kHz}$ ，脉冲宽度 $\leq 100\text{ns}$ ，光谱信噪比 $\geq 30\text{dB}$ ，脉冲消光比 $\geq 40\text{dB}$ ，光束直径 $\leq 3\text{mm}$ ，功率稳定性 $5\text{min PV}<1\%$ 。

4.甲烷遥测光量子激光雷达系统及其关键器件研制

研究内容：研制 $1.6\mu\text{m}$ 波段高效望远镜收发光路模块，研制时间同步电路和高速采集模块，研制近红外背景噪声滤除光学方案，完成高时空分辨率的甲烷遥测光量子激光雷达系统搭建，研制甲烷大气浓度反演算法；研制 $1.6\mu\text{m}$ 波段高性能周期极化铌酸锂脊型波导，完成 $1.6\mu\text{m}$ 波段高信噪比、高饱和计数率的上转换单光子探测器。

考核指标：甲烷遥测光量子激光雷达需完成甲烷的高时空分辨率遥感探测，工作在 $1.6\mu\text{m}$ 附近的近红外波段，时间

分辨率1min，空间分辨率60m，最远探测距离 $\geq 2000\text{m}$ ，探测误差 $< 20\%$ ；上转换量子探测器基于1064nm单频激光泵浦，实现1.6 μm 近红外波段频率上转换至可见光波段，量子效率 $> 10\%$ ，暗计数 $< 50\text{kHz}$ ，饱和计数率 $> 15\text{MHz}$ 。甲烷遥测光量子激光雷达系统可无人值守24h连续运行。

5.连续变量多模量子纠缠源制备以及相干调控实验研究

研究内容：研究利用自发参量四波混频过程直接产生连续变量纠缠源，实现纠缠度可控的多模纠缠态；研究不同强度的单注入、双注入以及三注入对于产生的纠缠源纠缠度及压缩本征模式的影响；研究输出的双模明亮光束在轨道角动量和自旋上的压缩以及纠缠特性；开展多模纠缠源在量子密钥分发领域的应用研究，分析纠缠度对量子密钥分发传输距离和成码率等关键参数的影响。

考核指标：双模纠缠源、双光子的制备，及其性质的表征，纠缠源的模式两个以上；纠缠源的压缩度低于量子散粒噪声极限5dB以上，相干时间 $\geq 1\text{ms}$ ，信号增益损耗比 $\geq 2: 1$ ；完成10个以上不同轨道角动量下量子纠缠光束对的测量，通过复用光学轨道角动量的不同模式进一步提高纠缠源的压缩度 $\geq 7\text{dB}$ 。

6.基于国密算法+量子增强加密的混合高保密视频云通信产品研究与落地

研究内容：基于原有WebRTC标准，增加对国密算法+量子增强加密算法的支持和替换，开展针对云视频通信的改

造和验证，包括测试、测量、评估、产品及接口定义的研究，实现对云视频通信的加密方式可配置化，满足不同加密算法尤其是量子加密结合量子密钥分发网络相关技术进行论证实现和落地，包括对标准硬件终端、PC、安卓、IOS等不同终端和平台的预研和验证工作，实现从安全评审到并发性能的可工程化的产品验证，确保在不同应用场景下合适的方案选型。

考核指标：加密方式支持三种：单独国密，支持国密+量子增强加密，支持国际标准TLS/SSL加密，云视频通信平台支持不低于1080p@25fps分辨率，单台服务器并发数不少于100路；音频支持8kHz/16kHz/32kHz/48kHz采样率，支持语音容错、主动降噪、自动均衡及回声消除；支持Windows、Android、IOS等主流操作系统客户端/APP及专属硬件；支持量子密钥加密，支持与量子密钥分发网络对接，支持SM2、SM3、SM4等国密算法加密算法，单次密钥协商速度 ≤ 1 秒。

7.用于冷原子量子中继的高性能频率转换系统

研究内容：研制高性能周期极化铌酸锂波导，用于将795nm波段量子信号频率转换至光纤通信波段；研制高效率、低噪声的滤波系统，滤除波导所产生的非线性噪声；研制波导输出端量子信号从自由空间到单模光纤的高效率耦合技术。

考核指标：冷原子量子中继频率转换系统转换效率 $\geq 70\%$ ，其中用于795nm可见光波段频率转换的周期极化铌酸锂波导

转换效率 $\geq 87\%$ ，滤波系统透过率 $\geq 90\%$ ，波导输出端量子信号的自由空间与单模光纤耦合效率 $\geq 90\%$ 。

8.基于超表面的光量子态调控技术研究

研究内容：设计可调控光场的超表面结构；制作相应器件，反复迭代优化，探索高效光量子调控手段；基于超表面制备高品质、大规模、可调控的光子纠缠源；探索光量子计算方案的演示与验证。

考核指标：设计高性能的人工超表面结构 ≥ 2 种，对光场的相位、偏振、轨道角动量进行调控；基于超表面制备 $n \times n$ （阵列数 $n \geq 6$ ）的高品质、可调控的多比特光子纠缠源，保真度 $\geq 95\%$ ，对比度 $\geq 80\%$ ；光子纠缠对亮度 $\geq 10\text{MHz}$ ；构建可优化的、高效率的光场调控（调控参数 ≥ 2 ）计算平台；至少演示1种光量子态的重要计算算法。

联系方式：

济南市科技局基础研究处

联系电话：0531-66608810

济南高新区管委会

联系电话：0531-66680256

第四部分 肿瘤防治联合基金项目指南

围绕常见恶性肿瘤防治的国内外最新进展，设立 2 个研究方向，拟通过“重点支持项目”予以支持，经费支持额度一般不超过 60 万/项，资助期限为 3 年。资助总经费为 600 万元。项目申报统一按指南研究方向进行，申请人年龄小于 50 岁（1972 年 1 月 1 日后出生），允许联合申报。

联合资助方：山东省肿瘤防治研究院

一、主要研究方向

1. 常见恶性肿瘤放疗抵抗的生物学基础研究与物理技术研究

研究内容：通过多组学技术、免疫学技术、人工智能等，探索恶性肿瘤和正常组织辐射抗性/耐受性的生物学新机制，筛选预测辐射抗性/耐受性的新型分子标志物和多组学模型；探索质子、重离子、中子等粒子射线对提高辐射敏感性和物理精度的新技术（包括但不限于剂量优化、图像引导等）；探索新型肿瘤微环境因素如新型免疫检测点分子对免疫细胞功能及肿瘤放射敏感性的影响及其分子机制；通过构建免疫治疗抵抗模型深度挖掘放疗增敏免疫治疗的机制；建立基于生物和物理优化的放疗临床决策系统，指导临床实践。

考核指标：构建不少于两种常见恶性肿瘤的辐射抗性模型，筛选出不少于两种肿瘤辐射抗性/正常组织耐受性的新型分子标志物；构建至少一种预测辐射抗性/耐受性的多组学模型，

精度大于 80%。发表高水平论文，申请国家发明专利 1-2 项，培养博士、硕士研究生 4-5 名；在国际重要学术会议进行大会发言报告 2 次以上。

2. 液体活检标志物在肿瘤早期诊断、转移预警以及疗效评估中的作用以及相关分子机制

研究内容: 寻找体液中可用于肿瘤诊断及转移预警的新型分子标志物，明确其与临床特征、转移部位、肿瘤分期、疗效及预后的关系，探讨其对肿瘤早期诊断以及转移预警的临床应用价值；研发液体活检新技术，检测并分析不同发展阶段肿瘤的基因变异规律以及肿瘤克隆演化进程，探讨通过基因变异模型诊断肿瘤以及预警转移的可行性，明确基因变异在推动肿瘤发生发展中的作用；探讨常见肿瘤如乳腺癌、食管癌新辅助放、化疗与免疫结合的疗效预测分子标志物，明确免疫联合治疗新机制；通过多组学检测及动态分析，挖掘与肿瘤转移、预后以及新型治疗策略的疗效预测等相关的分子标志物及可能机制。

考核指标: 筛选出不少于两种恶性肿瘤的液体活检标准分子，明确至少一种液体活检标志物预测靶向治疗、免疫治疗等疗效的新机制，研发至少一种液体活检的新技术/新方法。发表高水平论文，申请国家发明专利 2-3 项(至少 1 项实现转化)，培养博士、硕士研究生 4-5 名；在国际重要学术会议进行大会发言报告 2 次以上。

联系方式:

山东省肿瘤防治研究院科研外事部

联系电话: 0531-67626753

第五部分 生物医药联合基金项目指南

围绕生物医药研发过程中药物发现、作用机制等领域开展前沿探索和技术研究，拟通过“重点支持项目”和“培育项目”予以支持，项目资助期限为3年。其中重点支持项目研究方向8个，资助经费分别按照最高不超过60、100万/项（具体详见指南），培育项目研究方向12个，资助经费不超过15万/项，资助经费总额为1000万元。项目申报统一按指南研究方向进行，允许联合申报。

联合资助方：济南市科技局、齐鲁制药集团有限公司

一、重点支持项目

（一）肾脏系统疾病

1. 靶向缺氧诱导因子 HIF-2 α 的激动剂药物发现与作用机制研究

研究内容：缺氧诱导因子 HIF-2 α 是人体内调控红细胞生成的关键转录因子，其小分子激动剂有望发展为治疗贫血的首创药物，同时克服罗沙司他等间接激活 HIF 通路药物对各 HIF- α 亚型选择性差的弱点。利用已有的靶标-小分子共结晶等手段和基于蛋白结构和人工智能的超大规模虚拟筛选和计算机辅助药物设计平台，辅以高通量化合物筛选，发现直接靶向缺氧诱导因子 HIF-2 α 的激动剂；揭示化合物调控蛋白活性的分子机制，为化合物的后续改造和优化提供关键线索；通过临床前研究及转化研究，明确靶标与贫血等疾

病的关联，评估小分子先导化合物的安全性和有效性，提出基于新型靶向药物先导化合物的治疗策略。

考核指标：发现 2-3 类新骨架的缺氧诱导因子 HIF-2 α 靶向小分子先导化合物，获得化合物与蛋白的共晶结构并阐释其作用机制；针对 1-2 个先导化合物完成结构改造和优化，并在动物水平开展成药性评价；申请发明专利 1-2 项。

资助额度：不超过 100 万元，计划支持 1 项。

（二）神经退行性疾病

1. 基于 PROTAC 策略的 Tau 蛋白降解剂

研究内容：在 PROTAC 策略发现可选择性降解 Tau 蛋白的先导结构基础上，阐明 Tau 蛋白可被蛋白降解靶向嵌合体（proteolysis-targeting chimeras, PROTACs）策略降解的关键结构区域，发现可与 Tau 蛋白该区域特异性结合的多肽或者小分子化合物；设计可与 Tau 蛋白特异性结合、并可招募泛素化系统的双功能分子，上调 Tau 蛋白的泛素化水平，增加泛素-蛋白酶体系统对 Tau 蛋白的特异性降解。

考核指标：明确 Tau 蛋白可被 PROTACs 策略降解的关键结构区域信息；基于 PROTAC 策略筛选获得 2-3 个可特异性靶向 Tau 蛋白并招募泛素化系统实现 Tau 蛋白特异性降解的分子（小分子类、多肽类或小分子-多肽杂合类等），并在动物模型体内验证其成药性、安全性；申请国家发明专利 1-2 项，为进一步开发提供候选药物。

资助额度：不超过 100 万元，计划支持 1 项。

2. NLRX1 在帕金森病中的作用及其机制研究

研究内容: 构建小胶质细胞特异性 NLRX1 基因敲除小鼠, 运用多种帕金森病动物及细胞模型, 通过体内和体外实验明确 NLRX1 在帕金森病中的作用; 探究 NLRX1 对小胶质细胞线粒体功能的影响; 阐明 NLRX1 减轻免疫炎症反应参与帕金森病的发生发展的机制, 为研发靶向于小胶质细胞线粒体功能调节的神经保护剂提供新的靶标。

考核指标: 明确 NLRX1 作为帕金森病新型分子靶点及其生物学功能; 阐明 NLRX1 参与帕金森病发生发展的分子机制; 提出帕金森病的新型靶向干预策略; 发表高水平学术论文。

资助额度: 不超过 60 万, 计划支持 1 项。

(三) 肿瘤相关疾病

1. 靶向核受体 LRH-1 的抗前列腺癌药物研发

研究内容: 针对前列腺癌临床耐药这一关键问题, 围绕核受体 LRH-1 开展新靶标确证研究, 揭示其在前列腺癌中的作用机制, 为前列腺癌的治疗提供全新策略。针对核受体 LRH-1, 开展小分子化合物的设计与筛选、构效关系研究、基于结构的优化与合成、体内外活性评价及作用机制研究, 评价 LRH-1 作为抗前列腺癌新靶标的小分子化合物的潜在临床应用价值, 获得原创性治疗前列腺癌的小分子候选药物。

考核指标: 验证 LRH-1 作为前列腺癌的新靶标, 阐明其在前列腺癌进展中的作用机制; 建立基于核受体靶标的蛋白水平和细胞水平筛选和评价平台; 获得 1-2 个靶向 LRH-1 的

体内药效良好、成药性良好的抗前列腺癌小分子候选药物。

资助额度：不超过 60 万，计划支持 1 项。

2. 基于消化道肿瘤临床大样本队列研究和生物大分子结构的肿瘤免疫新靶点及机制的研究

研究内容：借助临床资源优势，在全国多家临床医院广泛收集临床样本，构建消化道肿瘤临床样本队列，实现多中心大队列联合研究。采用生物信息学和 AI 筛选出肿瘤免疫治疗药物的新靶点，基于新发现的肿瘤相关靶点（如 LPCAT1、Siglec-15、SerpinB9、B7-H3 等）筛选得到候选靶点，并阐明新靶点的作用机制。从基因组学研究、蛋白质组学研究、AI 智能药物设计、SPR 亲和力分析、CRIPSR/CAS9 技术靶点基因编辑等多个层次，确证肿瘤免疫治疗药物的作用靶点，发现活性先导物，解决临床中对某些肿瘤和某些病人治疗效果不佳的问题，为下一步新药研发和大规模临床治疗提供依据。

考核指标：构建覆盖 300 例以上消化道肿瘤患者的包含完整的临床信息、病理、影像及随访等多维度信息的病例队列；筛选验证 2-3 个消化道肿瘤潜在药物靶点；明确肿瘤免疫治疗药物与新靶点的亲和能力，发现 1-2 个活性先导物或药物；完成细胞的 CRIPSR/CAS9 基因敲除实验，获得稳定的细胞系，并建立小鼠动物模型；完成临床样本的实验检测，包括药代动力学、代谢物和靶点检测；明确靶点药物的体内作用机制和生物标记物。

资助额度：不超过 60 万，计划支持 1 项。

（四）其他疾病治疗领域

1. 基于核苷（酸）脂材/阳离子脂材的 RNA 递送平台构建及其在假肥大型进行性肌营养不良（DMD）反义核酸制剂中的应用研究

研究内容：构建基于核苷（酸）脂材/阳离子脂材的 RNA 递送平台，考察该 RNA 递送平台针对不同器官、组织、细胞的有效性、靶向性及毒性情况，评估该递送平台技术在用 RNA 治疗各类疾病中的应用潜力；针对目前临床上抗 DMD 药物匮乏的问题，自主设计开发一批具有转化价值的抗 DMD 反义核酸制剂药物，尤其是针对 Dystrophin 基因外显子 4 突变的反义核苷酸药物；通过生物学、化学、药物制剂学等多学科交叉并结合计算模拟技术进行研究，阐明抗 DMD 反义核酸制剂药物在生物体内的吸收、分布和代谢过程，探明载体在细胞中的入胞/核递送能力及制剂发挥药效的机制。

考核指标：构建低毒、高效、高靶向性的基于核苷（酸）脂材/阳离子脂材的 RNA 递送系统研究平台，并全面完成代表性递送材料及其制得制剂的表征工作；以 Dystrophin 基因外显子 4 突变后产生的 pre-mRNA 为靶标设计 10 条以上反义核酸序列，筛选获得至少 2 条药效优异的潜力反义核酸；结合 RNA 递送系统研究平台及计算机模拟技术指导的修饰/缀合手段，对潜力反义核酸进行优化，得到至少 3 个极具转化价值的新型抗 DMD 反义核酸药物制剂；在骨骼肌细胞、心

肌细胞及外显子 4 存在无义突变的 DMD 小鼠等多种模型中验证新型抗 DMD 反义核酸药物制剂的有效性、特异性及安全性，并明确药物制剂在生物体内的作用机制；申请国家发明专利 2~3 项。

资助额度：不超过 100 万元，计划支持 1 项。

2. 新型抗体-核酸偶联药物的合成和创新药物开发

研究内容：围绕多种疾病临床用药需求，利用核酸修饰技术开发融合化学药物的功能核酸。通过化学以及生物偶联技术合成抗体-功能核酸偶联物，实现功能核酸与靶向抗体分子的精确偶联；探究新型抗体-核酸偶联药物的靶向递送能力，制备具有组织特异性靶向递送能力的抗体-核酸偶联药物。紧密结合抗体设计、基因靶点筛选、核酸药物修饰等技术手段，综合化学药物、抗体药物、基因药物的特点和优势，系统深入研究新型抗体-功能核酸偶联物在非肝脏相关疾病中的应用，筛选具有疾病治疗潜力的分子实体。

考核指标：发展不少于 3 种核酸修饰技术构建融合化学药物且具有基因调控功能的新型核酸分子；开发合成抗体-功能核酸偶联物的化学偶联技术和生物偶联技术各 1 种以上；构建具有组织特异性靶向递送能力的精确抗体-功能核酸偶联物 3-5 种，达到化学治疗和基因治疗协同治疗效果；完成新型抗体-功能核酸偶联物针对脑部、胰腺等 2-3 种非肝脏相关疾病的药效评价；获得发明专利不少于 2 项。

资助额度：不超过 60 万元，计划支持 1 项。

3. 靶向 PPM1B 调控巨噬细胞的溃疡性结肠炎新药物发现及其作用机制研究

研究内容: 针对溃疡性结肠炎, 研究金属离子依赖性蛋白磷酸酶 PPM1B 在该类疾病进展中的生物学作用, 构建细胞和巨噬细胞特异性基因敲除小鼠模型, 探讨 PPM1B 作为治疗溃疡性结肠炎新药物靶标的可行性; 探索靶向 PPM1B 调控巨噬细胞 M1 型极化的新溃疡性结肠炎治疗策略; 确证 PPM1B 抑制剂对该类疾病的药效与药理机制。

考核指标: 明确 PPM1B 调控巨噬细胞及其在溃疡性结肠炎中的病理作用; 阐明 PPM1B 抑制剂对溃疡性结肠炎的作用及分子机制; 发现并确证 1-2 个治疗结肠炎的新药物靶标和药物先导; 形成发明专利 1-2 项。

资助额度: 不超过 60 万元, 计划支持 1 项。

二、培育项目

(一) 肾脏或肝脏系统疾病

1. 维生素 D 活性产物 1, 25 (OH) ₂ D₃ 在 DNA 损伤诱导转录因子-4 介导的糖尿病肾病发生中的作用及机制研究

研究内容: 深入探讨 1, 25 (OH) ₂ D₃ 在体内发挥作用的关键靶分子 DNA 损伤诱导转录因子-4 (DDIT4) 在糖尿病肾病发生中的作用; 结合转录组学、蛋白组学、单细胞测序、临床数据分析等, 发掘糖尿病肾病的 DDIT4 发挥作用的具体靶点与详尽机制, 明确 1, 25 (OH) ₂ D₃ 对于糖尿病肾病治疗作用与其发挥作用的具体途径; 应用多学科交叉技术, 集成多维度

数据，从多个层面开展系统研究，验证 DDIT4 在糖尿病肾病中的作用，评估 1, 25 (OH)₂D₃ 在糖尿病肾病治疗中的临床价值，其对于糖尿病肾病防治的作用与机制。

考核指标：应用多学科交叉融合理论、技术与方法，从多个维度揭示 DDIT4 在糖尿病肾病发生中的作用；筛选并挖掘糖尿病肾病的 DDIT4 发挥作用的具体靶点与详尽机制；从多个层面开展系统研究，验证 DDIT4 在糖尿病肾病中的作用，评估 1, 25 (OH)₂D₃ 在糖尿病肾病治疗中的临床价值。

资助额度：不超过 15 万，计划支持 1 项。

2. 袖状胃切除术后肠道结合型胆汁酸通过“肠-肝轴”调节肝脏整合应激反应并最终改善肝脏糖代谢的机制研究

研究内容：通过动物和细胞实验，以肠道 FXR 及其肝脏相关信号转导通路为切入点，深入研究袖状胃切除术后肠道结合型胆汁酸水平升高对肝脏胆汁酸合成的“经典途径”和“替代途径”的影响，及后续肝脏胆汁酸合成改变对肝脏整合应激反应并最终改善肝脏糖代谢具体分子机制。

考核指标：从袖状胃切除术后胆汁酸代谢改变这一全新视角出发，进一步明确术后肠道胆汁酸谱，特别是结合型胆汁酸的变化；探明其通过肠道 FXR 影响肝脏胆汁酸合成的“经典途径”和“替代途径”的分子机制；阐明肝脏胆汁酸合成改变对肝脏整合应激反应的作用及其最终改善肝脏糖代谢的具体调节机制；寻找并筛选出相关信号传导通路中的 1-2 个关键调节分子，为新型高效 2 型糖尿病治疗药物的研发提

供潜在靶点。

资助额度：不超过 15 万，计划支持 1 项。

（二）肿瘤相关疾病

1. 新型铂类抗肿瘤先导化合物的去耳毒性机制研究

研究内容：针对现有临床上应用的铂类药物的耳毒性问题，通过基于靶标的药物设计，改造和优化传统铂类药物结构，合成一系列抗肿瘤活性优异、耳毒性更低的新型二价或四价铂类抗肿瘤先导化合物。分别从细胞、组织、器官、电生理以及动物水平评价所得新型铂类先导化合物的耳毒性，初步探讨新型铂类先导化合物降低耳毒性的分子机制。结合耳毒性强弱，通过对比传统铂类化合物的结构，预测铂类药物结构与其耳毒性的关系，初步建立铂类药物耳毒性的构效关系。

考核指标：合成至少 2-3 个系列新型铂类抗肿瘤先导化合物并阐述体内外抗肿瘤的作用机制；系统构建铂类先导化合物从细胞、组织、到动物模型的耳毒性评价体系；研究阐释新型铂类先导化合物降低耳毒性的具体分子作用机制和相应的构效关系。

资助额度：不超过 15 万，计划支持 1 项。

2. 基于 PROTAC 技术靶向 SHP2 降解剂的发现与评价

研究内容：本研究以蛋白酪氨酸磷酸酶 SHP2 为靶点，以自主开发的 SHP2 选择性抑制剂作为 PROTAC 分子中靶蛋白配体，以沙利度胺作为 E3 连接酶配体。选择合理的连接子

Linker 将 SHP2 抑制剂与沙利度胺连接起来，基于此设计一系列潜在的 SHP2 候选降解剂。应用平行合成法合成候选 SHP2 降解剂，从分子水平、细胞水平及动物水平分别进行活性评价，并深入探究与癌症相关的分子作用机制。

考核指标：获得 2-3 个有开发潜力的新型结构的靶向 SHP2 降解剂并在动物模型体内进行活性评价；申请 1-2 项国家发明专利。

资助额度：不超过 15 万，计划支持 1 项。

3. 基于结直肠癌、非小细胞肺癌等多种恶性肿瘤的药物新靶点、新机制研究

研究内容：探究 JAML 与结直肠癌、Hippo 信号通路及 PD-L1 表达、外泌体 FRS2 mRNA 与脂肪肉瘤、IMP3 与非小细胞肺癌或 CBS/H2S 信号-脂肪酸代谢轴与急性髓系白血病耐药的相关性；通过基因干预，初步在动物模型或细胞模型中验证其与肿瘤增殖、侵袭、迁移、代谢重编程或耐药的相关性。可从上述研究方向中选择一项进行具体研究。

考核指标：阐明上述靶点在某种或多种肿瘤恶性进展中的作用机制；充分发现及解析新靶点与肿瘤进展的相关性，鼓励通过临床样本阐明靶点的特异性表达情况；筛选发现具有潜在疾病诊断或治疗的新靶点 1-2 个。

资助额度：每个项目不超过 15 万，计划支持 5 项。

4. 免疫检查点抑制剂治疗 EGFR 突变 NSCLC 疗效预测模型构建及免疫逃逸机制研究

研究内容：探索分析 EGFR 突变的晚期 NSCLC 患者 TKI 治疗耐药前及耐药后免疫标志物 PD-L1、TMB 等的表达水平差异及 PD-L1 单域抗体 99mTc-NM-01 的分子影像参数变化，探究其与免疫治疗疗效的相关性，构建新型疗效预测模型；探索 EGFR 突变对 PD-L1、TMB 表达水平及 PD-L1 单域抗体 99mTc-NM-01 参数的影响，阐明其影响机制；通过分子生物学及生物信息学方法研究 EGFR 突变 NSCLC 免疫逃逸机制，分析 PD-L1 转录后修饰状态与免疫治疗疗效的相关性，探索干预途径并鉴定新的联合用药策略，为 EGFR 突变免疫治疗提供新的治疗靶点。

考核指标：在研究实施过程中纳入 200 例以上接受免疫检查点抑制剂治疗的 EGFR 突变 NSCLC 病例；明确 TKI 耐药后 EGFR 突变晚期 NSCLC 最佳免疫治疗模式；筛选出 2 种以上 EGFR 突变 NSCLC 免疫治疗疗效预测指标及实时监测指标，构建新型预后模型并进行验证，用于早期筛选免疫优势人群；阐明 EGFR 突变 NSCLC 免疫逃逸机制，鉴定出 2 种以上干预策略及免疫联合用药方案，明确联合用药方案的潜在标志物。

资助额度：不超过 15 万，计划支持 1 项。

5. 卵巢癌患者保留生育功能评估体系和相关技术研发

研究内容：利用大型卵巢癌专病库、组织标本库和患者随访系统，通过人工智能算法与生命轨迹分析，建立患者保留生育功能治疗风险评估和预后评估模型；使用全外显子测序技术，筛选可用于卵巢癌保留生育功能治疗的细胞剪接因

子家族关键分子，并实施靶向分子的药物干预；构建化疗药物诱导的卵巢早衰模型，利用干细胞移植技术等建立卵巢功能保护和损伤逆转策略；采用孕激素保护下的促排卵方案，验证其作为卵巢癌患者保育后助孕技术的临床效果和安全性。

考核指标：构建 1 种卵巢癌保留生育功能治疗评估体系；阐明 2-3 个影响卵巢癌保留生育功能的关键分子及其机制；建立 2-3 种卵巢癌保留生育功能治疗的新技术；提出卵巢癌保留生育功能治疗新理念和新模式。

资助额度：不超过 15 万，计划支持 1 项。

（三）其他疾病治疗领域

1. 基于肠道菌群和代谢组学探讨中药复方制剂通过调节肠道免疫浸润治疗慢性功能性便秘的机制

研究内容：围绕临床应用五年以上、疗效确切的治疗慢性功能性便秘中药复方制剂，对临床患者的肠道菌群和粪便开展多组学交叉研究，获得其在治疗过程，对慢性功能性便秘患者治疗的关键菌群/代谢物。聚焦关键代谢物，构建功能性便秘动物模型，以关键代谢物进行干预，考察中药复方制剂相关代谢物对模型动物的干预作用；同时利用细胞流式技术、考察此过程中肠道组织的免疫微环境组成及肠道组织 IL-17 对下游趋化因子的调节作用。证实中药复方制剂通过改善肠道免疫微环境及肠粘膜免疫损伤，改善功能性便秘的机制。

考核指标：揭示功能性便秘发病过程中，肠道免疫微环境的特征；阐明中药复方制剂对功能性便秘肠道菌群及肠道代谢物的影响；筛选获得中药复方制剂治疗功能性便秘的关键菌群/代谢物；整合肠道微生态、肠道免疫微环境特征，阐明中药复方制剂对功能性便秘治疗的机制。

资助额度：不超过 15 万，计划支持 1 项。

2. 基于近红外 PAT 技术的负载不同药物双层微球制剂精准释药调控机制的研究

研究内容：面向负载帕瑞昔布和细胞极化因子白介素-4 双层微球制剂中不同药物在载体分布不均匀的难点，基于近红外 PAT 技术平台，研究不同载体材料与两种药物在双层微球制剂释药过程中的特征光谱数据，建立药物和载体材料在微球制剂体外释放过程的动态光谱，探究双层微球制剂中不同药物的精准释药调控机制，进而指导双层微球制剂连续生产过程中关键参数（如载体材料浓度、水相油相比、剪切速度等）的设置及优化。

考核指标：搭建基于微流控技术制备双层微球及以近红外光谱进行实时监测内外层药物释放速率的系统；探究双层微球连续制造过程中影响微球所负载的两种药物的释放速率和特点的工艺参数；形成专利保护池，完成至少一项与企业科技成果转化。

资助额度：不超过 15 万，计划支持 1 项。

3. 多靶点协同逆转眼新生血管疾病非侵入性递送研究

研究内容：构建转运体介导的眼部无创高效递送方式，实现药物的深层次有效治疗，并进一步尝试拓展其适用性；筛选多靶点药物，结合上下游基因表达评估疾病模型中的临床潜在价值；通过多功能载体的设计，实现对眼组织的靶向；建立病变部位药代动力学模型，阐明靶向修饰策略对于诱导多药耐药的药物在眼内代谢的影响；实现药物在疾病模型中的双重递送和协同治疗。

考核指标：明确眼内转运体在药物代谢中的功能；建立目标药物眼内的药代动力学模型；揭示多靶点药物模型在眼新生血管治疗中的潜在临床价值；制备靶向新生血管的联合用药协同递送系统；确定载药纳米系统各结构联动与抗新生血管效果之间的构效关系；阐明载药纳米系统与传统给药形式在抗新生血管方面的效果差异。

资助额度：不超过 15 万，计划支持 1 项。

4. 创新性疾病预测模型或体外细胞模型的研究、开发和应用

研究内容：基于临床病理样本、临床生物指标或多组学技术建立早期识别颈动脉高危斑块预测模型、直肠癌新辅助化疗 pCR 预测模型或胃肠胰神经内分泌肿瘤 Organoid 模型。可从上述研究方向中选择一项进行具体研究。

考核指标：优化建立能早期识别颈动脉高危斑块或直肠癌新辅助放化疗疗效的高效预测模型或胃肠胰神经内分泌肿瘤 Organoid 模型 1-3 个，并开展推广应用。

资助额度：每个项目不超过 15 万，计划支持 3 项。

5. 临床药物的安全性及有效性再评价及临床给药方案优化

研究内容：基于临床患者，研究甲苯磺酸瑞马唑仑、抗血管新生药物和万古霉素的安全性、有效性和药代动力学；确定最佳给药方案。可从上述研究方向中选择一项进行具体研究。

考核指标：阐明药物和对应适应症患者疗效和安全性的潜在关系；为优化改良现有临床方案提出 1-2 种新思路。

资助额度：每个项目不超过 15 万，计划支持 3 项。

联系方式：

济南市科技局基础研究处

联系电话：0531-66608810

齐鲁制药集团有限公司创新药物研究院信息合作部

联系电话：0531-55820709

第六部分 中医药联合基金项目指南

围绕中医药理论传承创新、中医优势病种临床诊疗水平提升、中药产业高质量发展、中医药现代化等4个领域，设置17个研究方向，拟通过“重点支持项目”和“培育项目”予以支持，项目资助期限为3年。其中重点支持项目资助经费不超过60万/项；培育项目资助经费不超过15万/项，第一申请人年龄不超过50周岁（1972年1月1日后出生）。资助总经费为1000万元。

联合资助方：山东省卫生健康委员会（山东省中医药管理局）

一、中医药干预重大疾病的应用基础研究

（一）重点支持项目

1. 中医药抗肿瘤活性物质筛选

研究内容：围绕中医药抗乳腺癌院内制剂转化与活性物质筛选及其作用机制研究，针对乳腺癌的临床特征和关键调控分子，结合中医药临床实际应用，建立乳腺癌临床专病数据库，进行乳腺癌临床验方的院内制剂转化；运用乳腺癌人源肿瘤异种移植（PDX）模型，结合蛋白组学、代谢组学等研究技术和方法，揭示相关作用靶点、生物学基础和药效关联的物质基础，并进行药代动力学研究及安全性评价。

考核指标：获得3-5个明确具有抗乳腺癌活性的中药

单体成分；阐明中医药抗乳腺癌活性物质的作用靶点和相关分子机制；获得 1-2 个医疗机构制剂备案文号或注册文号；授权发明专利 1-2 项；发表影响因子 10 以上的高质量论文 1 篇或国家级课题立项 1 项。

***本方向计划资助 1 个项目。**

2. 中医药防治心脑血管疾病的应用基础研究

研究内容：（1）**基于营卫血脉理论探讨补肾舒络法防治慢性脑缺血的作用机制研究。**基于营卫血脉理论，临床验证全国名老中医药专家补肾舒络经验方的有效性，阐释慢性脑缺血的核心病机及证治；采用多组学技术、生物信息学、计算生物学等手段，研究该方治疗慢性脑缺血的作用机制，筛选其入脑最佳活性成分。（2）**防治慢性心衰易损期衰弱状态的中医药营卫理论创新机制研究。**采用多组学技术，从炎症反应、自主神经失衡、能量代谢失衡角度探究慢性心衰易损期病理学基础；通过证候动物模型，结合传统中医药学病因病机特点，阐释调和营卫治法方药改善慢性心衰易损期虚弱状态的作用及机制。

考核指标：（1）形成中医药辨证论治慢性脑缺血诊疗方案 1 个；发表高质量论文 3-5 篇；申请发明专利 1-3 项；获得厅局级及以上奖励 1 项。（2）筛选 1-2 种中药复方或活性成分；筛选并验证 1-2 种易损期诊断评价指标；发表高质量论文 3-5 篇；申请发明专利 1-2 项。

***本方向计划资助 2 个项目。**

3. 中医药治疗新型冠状病毒肺炎的作用研究

研究内容: 通过开展多地域、多团队合作,系统探讨新型冠状病毒肺炎的证候分布特点和演变规律;以新型冠状病毒肺炎为切入点,筛选具有显著抗病毒作用的中药及中药复方;基于高通量测序、蛋白组学技术,筛选出中药防治新型冠状病毒肺炎的调控基因及作用靶点,明确中药抗病毒的分子机制;采用高效液相色谱-质谱联用技术分析抗病毒中药的单体化学成分,初步阐明其发挥治疗效应的物质基础;开展临床随机对照试验,优化中医药对呼吸系统传染性疾病的治疗作用,进而获取临床证据。

考核指标: 筛选 2-4 种具有抗病毒作用的中药活性成分;明确 1-2 种中药复方治疗新型冠状病毒肺炎的作用靶点;发表高质量论文 2-3 篇;申请发明专利 2-3 项。

***本方向计划资助 1 个项目**

(二) 培育项目

1. 中药复方或医疗机构制剂抗肿瘤作用研究

研究内容: (1) 化痰祛瘀的临床效方治疗肺癌的免疫机制研究。围绕院内制剂化痰祛瘀方,立足于“痰瘀互结”的肺癌核心病机特点,针对肿瘤细胞利用多种机制逃避 T 细胞的免疫监视和免疫应答而发生免疫逃逸的特点,应用多组学方法研究其在肺癌免疫微环境及免疫调控中的功能和机制。(2) 基于端粒保护研究补肾益髓生血类方治疗再生障碍性贫血的机制研究。基于山东省名中医补肾益髓学术思想,

应用临床使用基础扎实、疗效确切的补肾益髓生血类方干预再生障碍性贫血，探讨中医药调控端粒、端粒酶及造血细胞因子改善端粒损耗，激活静息造血干细胞，减轻骨髓衰竭，防治再生障碍性贫血的作用机制。

考核指标：（1）阐明 1-2 种中医药干预治疗肺癌的免疫相关分子信号通路或靶点；发表高质量论文 1-2 篇。（2）验证 1 种治疗再生障碍性贫血的有效方剂；筛选 2-3 种具有改善端粒损耗、减轻骨髓衰竭作用的中药或活性成分；发表高质量论文 1-2 篇；申请发明专利 1-2 项。

***本方向计划资助 2 个项目。**

2. 心脑血管疾病的中医治法和中药药理研究

研究内容：（1）基于六经理论与“异病同治”理论探讨清火调气法治疗偏头痛的作用机制。结合当代临床偏头痛急性期以风火为主的证候特征，选择临床药效明显的中医经方 1-2 个，利用网络药理学、多组学方法等方法，明确清火调气治法对神经源性炎症的影响，研究体现清火调气法的中药复方治疗偏头痛的作用机制。（2）银杏叶单体抗心肌缺血再灌注损伤机制研究。对血脉瘀阻导致的心肌缺血再灌注损伤，应用转基因模式动物、免疫细胞技术、基因转染技术、siRNA 等技术，从 CD40/IKK/NF- κ B 信号通路探索中药银杏叶单体银杏内酯 B 的作用机制。

考核指标：（1）形成清火调气辨治偏头痛的临床诊疗方案 1 项；筛选 1-2 条信号通路、3-5 个相关验证蛋白；发

表高质量论文 3-5 篇；申请发明专利 1-2 项。（2）发现中药银杏叶单体新的作用靶点 1-2 个；发表高质量论文 1-2 篇。

***本方向计划资助 2 个项目。**

二、中医药防治优势病种的作用机制研究

（一）重点支持项目

1. 中医药防治代谢性疾病的作用研究

研究内容：（1）代谢紊乱的“异病同治”机制研究。

以中医药通过促进肾脏排糖治疗糖代谢紊乱同时调节脂代谢紊乱及防治糖尿病肾病等并发症为切入点，采用现代分子生物学技术、网络药理学等方法，通过构建药物-靶点-通路-疾病之间的关联网络，揭示糖尿病与脂代谢异常及其并发症发生、发展的共有信号通路或关键靶点，证实清热类中药复方或有效成分对代谢性疾病的整体治疗作用，完善中医药多靶点、多途径、整体治疗机制研究。（2）**养阴益气法干预 2 型糖尿病胰岛素抵抗的作用机制及临床研究。**基于中医“证候表现-系统病生理-蛋白质组学”的系统表征，建立气阴两虚糖尿病胰岛素抵抗的“病证结合”模型，在养阴益气法对 2 型糖尿病防治经验和该模型的病证及生物学特点基础上，应用蛋白组学、质谱技术发现潜在生物标志物及作用机制，观察养阴益气方剂对气阴两虚型糖尿病大鼠的中医证候、西医病理和血清蛋白组学的影响，探寻方药干预作用及其分子靶标。（3）**基于炎症信号通路探讨中药“清-补”序贯疗法治疗糖尿病合并银屑病机制研究。**基于炎症信号通路网络，

结合临床应用和疾病动物模型，应用清热凉血、益气养阴“清-补”序贯疗法，整合系统药理学、分子生物学等多学科技术手段，考察中药治疗糖尿病合并银屑病的药效和作用机制。

考核指标：（1）发表高质量论文 5-8 篇；申请发明专利 1-3 项；获得省部级及以上奖励 1 项。（2）筛选出治疗糖尿病胰岛素抵抗的有效中药组方 1 个；获得医疗机构制剂文号 1 个；发表高质量论文 2-3 篇；申请发明专利 2 项。（3）构建糖尿病合并银屑病相关炎症信号通路网络，筛选对中医药干预有确切结果的炎症因子及通路；形成 1 套“清-补”序贯疗法治疗糖尿病合并银屑病中药诊疗方案；发表高质量论文 2-3 篇。

***本方向计划资助 3 个项目。**

2. 中医药免疫调节治疗慢病的作用机制研究

研究内容：（1）基于免疫稳态调控的中药复方干预慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 的作用机制及效应物质研究。从 Th17/Treg 信号通路探索中药复方干预 COPD 的作用机制，探寻调控作用通路和作用靶点，筛选中药复方活性成分和微观疗效评价指标；比较 Th17/Treg 通路变化差异，阐明中药复方干预 COPD 的作用机制，构建分子诊断评价体系。（2）基于免疫组测序技术探讨肉芽肿性乳腺炎的中医病因病机和中医药特异性免疫调节作用。基于高通量免疫组库测序技术，筛选肉芽肿性乳腺炎发生发展相关特异性标志物，开展与自身免疫分子水平变化相结合的中医精准辨证分型研究；围绕

齐鲁医派特色诊疗技术，从免疫组学层面深入探讨“温阳法”的作用机制。

考核指标：（1）筛选出干预治疗慢性阻塞性肺疾病的有效中药组方 1 个并获得医疗机构制剂文号 1 个；筛选出中药干预慢性阻塞性肺疾病炎症和气道重塑的指标 1 项；发表高质量论文 2 篇；申请发明专利 2 项。（2）筛选 1 组能反映肉芽肿性乳腺炎病因病机的免疫分子组合；建立基于 3 个中医证型的免疫组学诊断标准；发表高质量论文 3-5 篇；申请专利或发布技术标准 1 项。

***本方向计划资助 2 个项目。**

3. 基于中医学术思想的中医药抗炎作用研究

研究内容：（1）传承国医大师学术思想探讨中医药治疗周围血管疾病的核心理论。阐明深静脉血栓形成发病中血栓形成与炎症的关系，明确深静脉血栓形成的炎症、免疫调节机制关键病理因素间的相互作用；传承国医大师“血瘀证”学术思想和临证经验，筛选临床有效经验方；采用网络药理学等方法筛选核心药物或者药组，明确核心中药的效应靶点；探索活血解毒法对血栓的炎症抑制和免疫调节作用。（2）探索解表扩络法对肺动脉高压病理状态的干预机制研究。立足于肺动脉高压“腠理密塞，玄府不畅”的病机特点，探索中医改善炎症环境和低氧状态的新理法，筛选具有解表舒肌缓腠扩络功效的方药，从分子和基因水平探索其作用靶点与机制，阐明解表扩络法对改善 COPD 并发肺动脉高压的内在

作用机制。

考核指标：（1）验证 1 种治疗深静脉血栓形成（DVT）的有效方剂；筛选 2-4 种具有免疫稳态调控作用的中药或活性成分；筛选 1-2 种分子诊断评价指标；发表高质量论文 3-5 篇；申请发明专利 1-2 项。（2）筛选 3-5 个针对 COPD 并发肺动脉高压的中药复方；发表高质量论文 3-5 篇，申请发明专利 2 项。

***本方向计划资助 2 个项目。**

（二）培育项目

1. 伤寒论经方干预糖尿病的机制研究

研究内容：通过生物信息学技术与方法，在细胞、动物不同层面，深入研究伤寒论经方对糖尿病发病机制的干预作用，包括胰岛素抵抗、细胞死亡方式、蛋白脂酰化、氧化应激、脂肪含量等，阐明经方与 β 细胞数量、胰岛素抵抗的相关性。

考核指标：发表高质量论文 2-4 篇；申请发明专利 1-2 项。

***本方向计划资助 1 个项目。**

2. 中医药不同治疗方式干预骨关节性疾病的作用研究

研究内容：（1）中医药治疗老年性骨关节病的分子机制及有效成分研究。运用分子生物学、生物信息学等技术，重点研究中医药治疗膝骨关节炎的分子机制及有效成分，探索中医药“补益气血、活血化瘀、滋补肝肾”等理论的科学

内涵，阐明具有研究基础的中药复方或黄芪、牛膝等中药的药效物质及其作用机制。（2）**特色针灸疗法治疗膝骨关节炎的作用机制研究**。采用膝骨关节炎动物疾病模型，从行为学、形态学、病理学、分子生物学等方面出发，探索特色针灸疗法治疗膝骨关节炎的科学性，应用空间转录组学技术、Micro-CT、悬液芯片、流式细胞术等现代科学技术，探讨特色针灸疗法调整炎症免疫微环境的作用机制。（3）**推拿抑制膝骨关节炎软骨细胞凋亡的机制**。以传统中医学经络腧穴理论为指导，以推拿手法与穴位定点刺激治疗膝骨关节炎，从炎症与软骨细胞凋亡两个方面研究 Mac-2 结合蛋白机制，通过分子生物学技术，研究 M2BP/JAK2/STAT3 通路在膝骨关节炎发生发展过程中作用。（4）**中医药干预治疗早期类风湿关节炎的调控机制及效应物质研究**。以全国名中医“清热解毒法治疗痹证”学术思想为指导，基于“清热解毒”“调和肝脾”理论，运用蛋白质组学、高分辨质谱系统、生物信息学、动物实验等多种研究方法，重点研究早期类风湿关节炎的发病特点、病理机制，探讨类风湿关节炎的中医药防治策略，阐明中药复方的效应物质基础及作用机制。

考核指标：（1）筛选干预治疗老年性骨关节病的中药复方、单味药或单体活性成分 3-5 个；明确中医药治疗老年性骨关节病作用靶点及路径 1-2 个；发表高质量论文 2-4 篇；申请专利 2-4 项。（2）阐明 1-2 种特色针灸疗法治疗膝骨关节炎量效关系的内在生物学机制；发表高质量论文 1-2 篇，

申请专利 1 项。（3）阐明 1 种与膝骨关节炎软骨细胞凋亡相关的炎症蛋白作用机制；发表高质量论文 1-2 篇。（4）筛选对早期类风湿关节炎有明确治疗作用的中药复方、单味药或单体活性成分 3-5 个；阐明中医药治疗早期类风湿关节炎的机制或调控靶点 1-2 个。

***本方向计划资助 4 个项目。**

3. 中医药调经助孕改善生殖健康的研究

研究内容：（1）探讨益肾调经方介导线粒体自噬改善卵巢储备功能下降的机制。利用高效液相色谱法结合网络药理学预测益肾调经方治疗卵巢储备功能下降的靶点；探讨益肾调经方通过内质网应激 PERK 信号通路介导颗粒细胞线粒体自噬，改善卵巢功能和子宫内膜容受性的作用。（2）基于肾主生殖理论的中医药干预体外受精（IVF）结局的作用机制研究。以体外受精-胚胎移植（IVF-ET）为技术平台，在肾主生殖理论指导下，以颗粒细胞、卵泡液为研究对象，通过系统生物学评价指标，探讨补肾中药改善 IVF 结局的作用机制。

考核指标：（1）验证益肾调经方对临床卵巢储备功能下降患者 3-5 种实验室疗效指标的调节作用；筛选 1-2 条信号通路、3-5 个相关验证蛋白；发表高质量论文 1-2 篇。（2）明确中医药改善 IVF 结局 1-2 个作用靶点及路径；建立 1-2 个中医药改善 IVF 结局的疗效评价指标；规范 1-2 个中医药干预 IVF 治疗路径。

***本方向计划资助 2 个项目。**

三、传统中药制剂创新研究

(一) 重点支持项目

1. 中药单体及复方干预缺血性脑卒中的作用靶点鉴定和药理学机制研究

研究内容：创建基于中药单体及复方复杂活性成分群的靶点“钩钓”技术新方法，开展中药单体及复方防治缺血性脑卒中的直接作用靶点群鉴定，并结合脑缺血疾病动物模型及系统生物学技术方法，从分子、细胞、组织、整体动物等多水平，全景化阐释中药单体及复方复杂活性成分群防治缺血性脑卒中的体内真实分子网络，并诠释其传统功效。

考核指标：创建基于中药单体及复方复杂活性成分群的靶点“钩钓”技术新方法 1-2 种；以实验手段系统揭示 1 种中药单体和 1 种中药复方发挥脑保护功效的直接作用靶点群 2-3 个；构建有明确防治缺血性脑卒中的中药单体和复方发挥脑保护作用的真实分子网络 2-3 个；发表高质量论文 2-3 篇；授权发明专利 3-5 项。

***本方向计划资助 1 个项目。**

2. 中医经典名方及制剂治疗鼻鼾的物质基础及作用机制

研究内容：基于色谱-质谱联用技术，开展中医经典名方及成方制剂治疗鼻鼾的物质基础系统分析研究，并结合体内、体外实验技术筛选发挥关键作用的活性物质，阐述活性

物质发挥药效的药理学靶点及作用机制。

考核指标：完成 1-2 个用于治疗鼻鼾的中医经典名方及成方制剂的物质基础研究；筛选有明确治疗作用的中药活性物质 2-3 个；发表高水平论文 2-3 篇；申请发明专利 1-2 项。

***本方向计划资助 1 个项目。**

3. 三叶青治疗肺癌的活性成分筛选

研究内容：基于“清热解毒，消肿散结”法，以治疗肺癌的复方中高频药三叶青作为核心，建立肿瘤抑制/抗炎双重高分辨生物活性谱，综合高速逆流色谱等技术快速锁定及分离潜在活性成分，探究其对肺癌的作用机制，获得具有抗肿瘤活性的天然产物。综合采用网络药理学、分子动力学、生物信息学等研究方法，尤其关注其活性成分在肿瘤突变负荷、肿瘤微环境、代谢异质性及肿瘤免疫逃逸等方面的机制作用。

考核指标：从三叶青中筛选出与肺癌干预治疗活性密切相关的活性成分 3-5 个；解析干预肺癌的关键分子信号通路和靶点 1-2 种；阐明其对非小细胞肺癌干预肿瘤免疫或肿瘤代谢实现抗癌作用的分子机制；发表高质量论文 3-5 篇（其中至少含影响因子 5 以上的论文 1 篇）；申请发明专利 1-2 项。

***本方向计划资助 1 个项目。**

四、中医药现代化

（一）重点支持项目

1. 骨伤整复技术与人工智能（AI）衔接的技术理论与方法

研究内容：基于病理生理学、生物力学清晰阐明中医骨伤整复技术治疗骨伤的原理，采用现代科学规范的方法，将中医骨伤整复技术基本原理整理形成系统的技术理论体系；探索 AI 辅助中医骨伤整复技术，实现中医骨伤整复技术规范操作的机制，为 AI 直接参与骨伤科治疗探索全新的理论与技术。

考核指标：形成AI辅助治疗骨伤整复技术理论和技术方案1项；形成可搭建的智能辅助器械整体结构设计方案1项；形成智能化临床适用器械的控制算法及个性化操控系统、数据系统1套；发表高质量论文3-5篇；申请发明专利2-3项；授权软件著作权1-2项。

***本方向计划资助 1 个项目。**

2. 基于衰老相关的中医经络的物质基础与功能效应

研究内容：以经络学说为着眼点，围绕衰老相关的内分泌下丘脑-垂体-性腺轴激素水平变化规律与特征，寻找激发经络效应的相关基因和应答蛋白；通过液相色谱-质谱联用、高通量测序技术，逆向追踪激素水平动态变化规律；以功能化纳米材料作为分子示踪技术，研究生物体内、外各种物质或现象的运动规律，进行下丘脑-垂体-性腺轴激素定量及经络定位分析；寻求经络循行、穴位刺激、循经感传定位的科学内涵。

考核指标：筛选 3-5 种经络效应与衰老病生理相关的响应基因和应答蛋白；开发 2-3 种功能化纳米材料分子示踪剂；阐明 1-2 个经络效应相关的内分泌经典靶腺轴及激素反馈规律；发表高质量论文 3-5 篇。

***本方向计划资助 1 个项目。**

3. 海洋中药寒热药性物质基础及评价

研究内容：系统挖掘海洋中药寒热药性的历代文献记载，探究海洋中药药性的发展源流和传承特征；研究海洋中药寒热药性的生物效应、药效靶点、作用通路和药性相关的关键物质成分及其结构特征，明确海洋中药寒热药性的作用机制和物质基础；综合利用海洋中药寒热药性作用机制和物质成分的分布特征，建立海洋中药寒热药性综合评价体系。

考核指标：建立至少 50 种海洋中药文献、成分等多维信息数据库；明确至少 10 种海洋中药寒热药性的物质基础和作用机制；建立海洋中药寒热药性预测评价模型；发表高质量论文 3-5 篇。

***本方向计划资助 1 个项目。**

（二）培育项目

1. 针刺穴位的效应启动机制研究

研究内容：以针刺启动机制为着眼点，聚焦于以细胞的力学响应探究针刺力如何调控微环境并引发穴区细胞的应激反应，挖掘其关键通路和靶点，调控针刺启动的分子机制，并以动物针刺实验佐证；以细胞行为定量探索穴区微环境中

“多细胞、多因子、多途径”的系统网络机制，探讨细胞与细胞、微环境间各种信号直接和间接的作用机制。

考核指标：建立在针刺补、泻手法下启动机制及细胞间应激反应的时空关系；发表高质量论文 3 篇。

***本方向计划资助 1 个项目。**

联系方式：

山东省卫生健康委员会中医药科教处

联系电话：0531-51766325