附件1-1

2024年重庆市自然科学基金（重庆市科技发展基金会）项目申报指南

一、指南领域和主要研究方向

围绕人口与健康领域，针对肿瘤、消化系统、泌尿生殖、神经系统、心血管、肌肉骨骼系统、药物研发等的关键科学问题和技术难题，开展基础和应用基础研究。

1. 项目指南

（一）面上项目（资助强度10万元/项）

1. 针对疾病的多模态诊疗一体化研究

利用仿生纳米医学手段，多模态纳米材料对肿瘤等疾病提供多模态探针，探针具有高敏感、高特异性的诊疗一体化功能，为疾病提供精准靶向多模态诊断与治疗新策略。

1. 超声微泡技术在肿瘤或神经性疾病中的治疗应用及相关分子机制探索

关注超声微泡技术在肿瘤性疾病或神经性疾病中的应用研究。尤其是超声微泡联合靶向药物提送如抗体类，以及超声微泡联合其他治疗方式如放化疗类。同时，探索超声微泡对肿瘤微环境内相关相应细胞的影响机制。

1. 微生物感染的病原学行为与逃逸机制、标志物检测、药敏测试研究

初步阐明其病原学行为改变的机制，验证逃逸通路机制，为临床防治鲍曼不动杆菌感染的药物治疗决策提供实验室参考，构建基于代谢的药敏测定方法，补充现有药敏试验的不足以更好、更快地实现抗感染用药的精准决策。

1. 三阴性乳腺癌多模态靶向精准治疗研究

针对三阴性乳腺癌靶点缺失、化疗疗效不佳等临床困境，利用生物降解型金属有机框架材料或仿生细胞膜，搭载关键通路抑制剂、化学药物、铁死亡诱导剂、胞膜靶向配体等组合，实现药物精准递送、释放及相关通路抑制，为三阴性乳腺癌提供精准靶向多模态治疗新策略。

1. 传统方剂的关键活性成分在结直肠癌逆转肿瘤免疫逃逸的机制研究

针对免疫检查点抑制剂在MSS型结直肠癌治疗中疗效不佳的问题。寻找《中国药典》中所记录的可能改善MSS型结肠癌对免疫治疗敏感性的中药，并通过提炼萃取其中的活性成分，探究其诱导结直肠癌MSS型向MSI型转化的通路或机制，提高MSS型结直肠癌对PD-1等免疫治疗药物的敏感性。

1. 基于循环细胞外囊泡标志物的直肠癌新辅助治疗评估技术研究

针对直肠癌新辅助治疗疗效评估和预测困难等关键问题，依托国家人类遗传资源保藏资质的生物样本队列，选用可靠的循环细胞外囊泡生物标志物，建立便捷、精准细胞外囊泡分析技术，用于直肠癌新辅助治疗效果评估，指导直肠癌患者新辅助治疗精准实施。

1. 基于支气管镜的等离子体治疗中央型肺癌的作用及机制研究

针对中央型肺癌因毗邻大血管及/或主支气管而丧失手术机会，且由于位置特殊亦无法采取射频消融等物理治疗的临床难题，开展基于支气管镜的等离子体非热无创精准介入治疗中央型肺癌的基础研究，揭示其杀伤肺肿瘤的生物电学机理及分子生物学机制，旨在为中央型肺癌患者提供个性化治疗新策略。

1. 宫颈癌精准诊断和治疗的探索研究

针对宫颈癌免疫治疗效果不佳和难预测等亟需解决的基础与临床问题，利用类器官模型，蛋白质组学，代谢组学，基因组学及影像组学等至少一种研究手段，探索宫颈癌免疫治疗效果预测标志物及免疫逃逸的相关分子机制，为宫颈癌治疗提供新靶点和新策略。

1. 多发性骨髓瘤患者在CAR-T治疗前后的淋巴细胞免疫功能的变化机制研究

通过检测多发性骨髓瘤治疗前后的B细胞和T细胞精细亚群以及白细胞，中性粒细胞的细胞亚群数量变化，探究CAR-T治疗对MM患者的免疫功能影响，同时通过免疫组库测序方法揭示CAR-T治疗影响的精细免疫细胞亚群和及其免疫应答通路，为评估CAR-T治疗效果提供较为明确的生物标志物。

1. 三阴性乳腺癌治疗新靶点的发现与药物干预

立足三阴性乳腺癌缺乏有效治疗靶点及药物的困境，利用组学方法发现可能的治疗新靶点；基于新发现的治疗靶点开展药物设计，构建靶点蛋白-药物分子相互作用关系，揭示药物活性机制；优化靶向药物分子结构，为三阴性乳腺癌的靶向治疗提供新策略。

1. 可吸入纳米制剂或基因编辑器在肺癌治疗及逆转耐药中的应用研究

针对肺癌治疗预后差、药物靶向递送效率低、靶向药物易耐药等问题，通过设计可吸入粒径的可变药物载体或基因编辑器，以提高抗癌药物肺部递送或靶向基因编辑效率（如T790M突变），为肺癌治疗或逆转耐药提供新策略。

1. 白血病干细胞线粒体代谢特异性调控机制的探究与精准靶向纳米工具的开发

基于单细胞测序和CRISPR文库等高通量技术识别白血病干细胞线粒体代谢特异性调控基因，并通过构建转基因小鼠模型、PDX模型，利用分子生物学手段探究靶基因在白血病干细胞中的生物学功能及上下游调控机制，并通过纳米材料等技术构建精准靶向上述靶基因的工具，为白血病治疗提供新的精准靶向手段。

1. 乳腺癌转移的细胞分子机制、预警标志物及干预方法研究

针对乳腺癌易转移、易复发、难预警的临床困境，综合运用生物信息学分析、多组学测序、分子生物学、细胞学实验、体内实验等技术和方法，探索介导乳腺癌远处转移发生的信号传导机制，揭示乳腺癌细胞对远处转移靶器官微环境重塑的作用及其机制，探索乳腺癌防治的新靶标。

1. 酸性应激上调RBM3致自噬活化促进NSCLC细胞增殖的机制研究

研究RBM3参与酸应激下NSCLC细胞的自噬活化及对NSCLC细胞增殖的影响，并进一步阐明RBM3参与NSCLC细胞自噬活化及增殖的作用机制。

1. 激素受体阳性乳腺癌内分泌治疗耐药机制与耐药克服新方法

激素受体（ER、PR）阳性患者是乳腺癌患者的主要群体。围绕内分泌治疗抵抗的危害与挑战，解析导致其耐药的细胞与分子机制，利用组学方法探索表观遗传调控等耐药干预新角度，发展更有有效的克服内分泌治疗新方法。

1. 结直肠癌细胞侵袭转移新机制研究

利用临床样本及动物模型，从微环境演进，代谢及分子调控方面探究结直肠癌细胞恶变及侵袭转移中的关键机制，为进一步深入理解该疾病进展/开发新的治疗策略提供理论依据。

1. 卵巢癌发生发展、转移及治疗耐药机制研究

针对卵巢癌治疗，以肿瘤异质性作为切入点，通过多组学技术，揭示卵巢癌时序性演化过程，描绘卵巢癌演进及转移的多组学图谱及代谢特征，构建相关表达调控网络，系统性阐释卵巢癌发生发展相关机制，为阐明卵巢癌临床治疗开辟新视野

1. 肝癌细胞增殖和转移的机制探索研究

针对肝癌细胞发生发展和转移的机制不清、诊疗措施缺乏等关键问题，利用单细胞测序、基因组学、蛋白质组学、代谢组学等多组学数据，揭示肝癌细胞增殖或转移的关键分子机制和途径，探索肝细胞癌治疗的新靶点和新策略。

1. DNA甲基化调控肿瘤转移的分子机制研究

在胰腺癌、前列腺癌等病种中，基于表观遗传学分析DNA甲基化在肿瘤自身调控中的作用机制及与激素抵抗表型的关系，进一步分析其与肿瘤临床分期、疾病进展及预后的相关性，为肿瘤的诊断、预后及免疫治疗提供新的思路。

1. 肺癌转移和治疗抵抗的作用和机制研究

构建肺癌体内外模型，明确在肺癌转移、放疗抵抗和免疫治疗不响应中的关键细胞、分子事件，探索肺癌放疗和免疫治疗增敏新靶点。

1. 急性白血病恶性进展和耐药的新机制研究

针对急性白血病恶性治疗，构建体内外模型，阐明AML中细胞增殖、恶性进展和耐药的关键信号通路和分子机制，筛选协同抗肿瘤天然产物，为AML治疗提供新靶点和新策略。

1. 三阴性乳腺癌抗瘤免疫及免疫治疗应答调控机制

针对三阴性乳腺癌临床预后差、缺少有效治疗手段的治疗困境，研究抗瘤免疫应答与免疫治疗反应的影响因素，明确肿瘤免疫微环境、肿瘤微生物组及相关代谢产物等与三阴性患者免疫抑制及免疫治疗耐药的关系；探索三阴性乳腺癌免疫抑制及免疫治疗疗效不佳的发生机制。

1. 肾癌细胞抑制途径的分子机制研究

聚焦肾癌新的治疗途径，综合代谢组学、蛋白质组学等手段，通过肾细胞癌代谢异常机制研究，或通过构建对肾癌细胞具有智能协同抑制作用的新的药物递送系统，探寻肾癌治疗的分子机制或代谢机制，为肾癌治疗药物开发奠定基础。

1. 肝细胞癌新疗法的机制探索研究

针对肝癌化疗耐药发生率高、机制不清、疗效不佳等亟需解决的基础与临床问题，以切断肿瘤细胞营养供给理论为基础，探索肝细胞癌治疗的新靶点和新策略。

1. 免疫功能状态影响HIV相关淋巴瘤侵袭性的分子机制研究

通过分析免疫细胞功能状态，探索处于免疫功能缺陷状态的免疫细胞和免疫功能正常的免疫细胞之间的差异；筛选出免疫功能缺陷相关靶分子及信号通路，揭示免疫缺陷不同类型免疫细胞之间的潜在联系；分析免疫缺陷与免疫正常的肿瘤微环境中的肿瘤细胞，揭示不同肿瘤微环境中肿瘤细胞之间存在的基因差异与信号通路差异；探索免疫缺陷肿瘤微环境中的肿瘤细胞发生强侵袭能力的内在驱动机制。

1. 糖脂代谢紊乱疾病的发病机制与干预策略研究

机体糖脂代谢紊乱导致糖尿病并发症及心血管疾病发生率升高，探索针对缓解免疫炎症、氧化应激等发病机制的新靶点，并且据此设计相应的新型药物，干预代谢性疾病靶器官损伤。

1. 肺动脉高压的分子机制研究与药物治疗策略

肺动脉高压（PAH）严重威胁人类生存，探索原发肺动脉内皮细胞和肺动脉平滑肌细胞功能障碍形成和发展的分子机制，筛选新的候选药物或改善现有药物递送方式，为PAH提供新的药物治疗方案。

1. 脑卒中及相关神经损伤的精准干预研究探索

针对脑卒中及相关神经损伤治疗效果差、靶向效率低、甚至会出现严重脑损伤等问题，通过构建新技术、寻找新靶标，增强靶向治疗能力、提高生物利用度、减轻副反应，为临床治疗脑卒中提供新策略。

1. 神经退行性疾病的预警与药物评估模型构建

针对神经退行性疾病病程长、难治愈、难诊断和机制不清等问题，解析其分子水平、时空层面的动态变化，研究早期标志物与疾病发病和病程进展的关联性、时序性和相互作用机制，构建疾病早期预警和药物评估模型。

1. 急性缺血性卒中临床诊疗模型构建及干预策略研究

针对急性缺血性脑卒中溶栓及抗栓时机选择的相关临床实际问题，构建前瞻性临床队列并进行系统式研究，为临床诊断及治疗提供决策依据。

1. 脑卒中共病特征及相关危险因素探索与研究

针对脑卒中前期评估和预警问题，建立结合影像学资料及临床协变量的多模态数据分析模型，分析脑卒中患者危险因素及预后转归，进而分析脑卒中共病特征及相关危险因素，建立疾病发展的评估和预警模型，为临床诊治提供新策略。

1. 用微纳尺度制剂治疗青光眼的临床应用

手术干预、激光疗法治疗青光眼费用高昂、操作复杂，滴眼液使用频率较高且剂量不易控制。新型制剂的应用在青光眼的治疗领域极具潜力，使用微纳米制剂负载化学药物，通过结膜下注射进行治疗，可以为青光眼患者提供更具经济效益和生活质量保障的治疗选择。

1. 视网膜病变的作用机制研究

针对视网膜病变的防治问题，通过揭示TGF-β对增殖性玻璃体视网膜病变（PVR）作用机制，探索增殖性玻璃体视网膜病变的干预靶点；分析Müller细胞在视网膜变性炎症启动中的关键作用，揭示对视网膜变性疾病的抗炎及免疫调节治疗的作用靶点。

1. 消化系统疾病的发病机制与治疗策略

基于药源性肠毒性、肠缺血再灌注损伤、萎缩性胃炎患者肠上皮化、急性肝损伤等消化系统疾病药物治疗的临床困境，揭示疾病的关键分子机制，探索已有药物如贝凡洛尔及其类似物、或天然药物青蒿素、或中药复方对消化系统疾病预防与治疗的保护作用。

1. 巨噬细胞M1极化在慢性非细菌性前列腺炎中的作用机制研究

研究巨噬细胞M1极化及炎性分泌，在慢性非细菌性前列腺炎中发挥致病作用。阐明巨噬细胞M1极化的分子机制，为慢性非细菌性前列腺炎的治疗提供新的靶点。

1. 肾脏急慢性损伤和治疗机制

聚焦肾脏损伤的分子机制和治疗方法，采用多组学方法阐明腹膜纤维化的分子机制，为延缓腹膜透析相关腹膜纤维化的探索治疗新靶点，验证靶向纳米金荧光探针诊断慢性纤维化的有效性、安全性；从心脏体外循环术后内质网-线粒体交互作用作为切入点，剖析受损肾脏损伤的发生机制，为临床体外循环术后肾脏损伤的防治提供有效靶点和理论依据。

1. 慢性肌腱病关键发病机制与相关生物治疗策略研究

针对慢性肌腱病的治疗中修复细胞成分异质性、线粒体功能调节、应力相关信号转导通路调控等重要问题，探索其在慢性肌腱病发生和发展中的机制与作用，为慢性肌腱病的生物治疗提供新的治疗靶点和策略。

1. 精准靶向仿生药物和干细胞递送体系治疗慢性骨病的机制研究

针对多类慢性骨病的发病原因、骨破坏机制、局部微环境改变等特征，设计靶向干细胞递送系统、仿生纳米递药体系，实现药物和细胞的精准递送。增强局部治疗效果、逆转局部骨流失，为临床治疗慢性骨病提供新的治疗策略。

1. 椎间盘退行性疾病的发病关键机制及相关干预机制研究

针对椎间盘退变进程中祖细胞异质性，微环境改变、异常线粒体自噬等关键问题，探索影响椎间盘髓核退变的细胞基础、微环境调控、转录因子调节机制，为椎间盘退变的生物治疗提供新的治疗靶点和策略。

1. 肌肉骨骼系统慢性劳损类疾患的预警与干预策略研究

针对肌肉骨骼系统慢性劳损性疾病的诊断和治疗问题，研发慢性肌骨系统疾病的筛查、预警与智能防控技术，利用影像组学、步态分析、智能视觉分析、可穿戴设备等技术，为肌肉骨骼劳损性疾患的健康监护、辅助诊断、手术治疗提供科学依据。

1. 急性肝脾肺创伤早期诊断及预后评价研究

基于急诊肝脾肺创伤对于快速救治的严格要求，通过建立包含临床、影像、实验室信息的肝脾肺创伤大数据库，开发人工智能技术，实现肝脾肺创伤的快速影像自动分割和自动诊断，促进早期救治率的提升。开发转归预测技术，对于转化为ARDS、肝破裂、脾破裂进行早期预测，将干预窗口前移。

1. 肝病外科手术后不良预后发生机制研究

围绕肝病外科手术后微血栓形成机制、肝移植患者术后肝纤维化、肝移植术后发生免疫排斥反应、肝脏缺血再灌注损伤的发生机制开展研究，从免疫微环境、细胞代谢等角度进行探讨，并针对发病机制中的关键分子开展转化医学研究。

1. 肝源性肺损伤的诊断标志物研究

基于肝源性肺损伤围术期队列，探索不同血管内皮生长因子及其受体可变剪切体等与肝源性肺损伤不同分期及围术期转归的关联，建立肝源性肺损伤的诊断标志物，并在验证队列中进行验证，为肝源性肺损伤早期诊断及分型提供依据。

1. 毛发再生的发生机制及治疗新方法研究

针对毛发再生问题，基于脱发模型、多组学等技术，从毛囊干细胞生态位动态变化、适应性免疫系统与毛囊发育激活之间的联系等方向，揭示毛发再生的发生机制，在此基础上，联合可植入微针递送系统等方法，针对发病机制中的关键分子，开展转化医学研究，为脱发治疗提供新策略。

1. 多组学方法探索心血管疾病的精准治疗靶点

针对心血管疾病的精准治疗，运用转录组学、蛋白组学等多组学方法，挖掘心脏移植及心辅助循环术后免疫排斥的新靶点，探究免疫排斥的发生机制，为心脏移植及心辅助循环术后免疫耐受的诱导提供新思路；探索穿支动脉粥样硬化病（BAD）早期神经功能恶化中相关分子机制，为预防BAD提供新的治疗靶点和临床治疗策略。

1. 新生儿重大疾病致病机制解析及防治策略研究

针对新生儿重大疾病(如缺氧缺血性脑损伤、新生儿急性呼吸窘迫综合征和新生儿坏死性小肠结肠炎等)发生机制尚未完全阐明及防治困难现状，建立的疾病队列，明确患儿临床改变特征；利用动物和细胞模型，结合组学分析手段，探究疾病发生机制，研发新的治疗手段，为疾病防诊治提供新策略。

1. 儿童哮喘机制解析及防治策略研究

基于儿童哮喘机制尚不完全清楚及其防治严峻现状，利用动物和细胞模型，结合组学分析手段，探究疾病发生机制，研发新的治疗手段，为为临床预测哮喘治疗反应和发现新的治疗靶点和药物提供依据。

1. 放射性损伤机制解析及防治手段探究

针对放射性治疗导致的器官损伤问题，通过构建动物和细胞模型，对损伤器官及其微环境中相关基因或/和蛋白进表达进行检测，并对致损伤关键基因进行表达调控，结合组学分析手段，解析放射性损伤病理生理分子机制，发掘致损伤靶标，借助新型纳米粒递送体系，探究防治手段，以期为放射性损伤防治提供新的策略和理论依据。

1. 化疗致心脏毒性发生机制和干预策略研究

针对化疗导致心功能损伤的机制尚未完全阐明及防治困难现状，利用影像学手段多参数、多模态监测和分析损伤进展，评估肠道菌群失调致心功能损伤机制，并发掘心肌损伤的无创性影像学评价指标和干预靶标，探索心功能损伤的早筛、早诊和个性化处理策略，为临床防治化疗相关心脏毒性提供新思路。

1. 中医治疗方法的临床疗效与机制研究

针对突发性耳聋、乳腺炎疾病，应用运动临床队列与动物模型资源，结合临床资料与影响学分析，探讨电疗、针灸、药捻等中/西医康复治疗措施对常见疾病的治疗作用与机制，为相关疾病的治疗提供新的策略。

1. 早期龋诊断及其活跃性评价研究

针对早期龋齿问题，通过建立体外龋损模型，探索早期龋坏牙体组织的太赫兹波谱特征及其对不同含菌量的龋损分区辨识能力，实时检测龋损的脱矿/再矿化动力学，为龋病的早期精确诊断与龋活跃性评价提供新策略。

1. 重要组织创伤伤情评估及促愈措施研究

建立皮肤、肺等重要组织创伤后伤情的简易、智能评估策略，形成ARDS等疾病的伤情预警方案，从组织微环境、细胞代谢等角度探讨相关组织的损伤机制，探讨防止组织损伤，促进愈合新措施。

1. 重点项目
* 序号1-6研究方向资助强度50万元/项
1. 基于国人MDCT大数据的人工智能战创伤器官损伤预测模型构建

建立基于MDCT的大规模创伤患者的解剖学数据库；利用患者创伤器官损伤的严重程度以及各系统、脏器等专科损伤评分系统，构建全面详尽的战创伤诊疗大数据库和人工智能战创伤器官损伤预测模型，对战创伤伤员的早期创伤性器官损伤程度做出快速、精确的评估和预测，为战场救治工作提供有力的技术支撑。

1. 高唾液酸化修饰促进骨髓增生异常综合征干细胞免疫逃逸的分子机制（资助强度50万元）

利用Crispr/Cas9 技术、 scRNA-seq、CyTOF以及蛋白质芯片等基因编辑及多组学研究方法，探索MDS疾病进展及免疫微环境的影响及作用；研究通过调节MDS干细胞高唾液酸化修饰从而导致MDS免疫逃逸的机制；分析特异性干预MDS干细胞免疫逃逸的有效靶点，为临床靶向药物的开发与治疗提供科学理论与临床依据。

1. 基于多模态分子影像和人工智能技术的胰腺癌免疫微环境演变预测及其机制研究

探究多模态分子影像技术在胰腺癌免疫微环境中的先进性和准确性；探索人工智能算法在胰腺癌免疫微环境分析中的准确性和鲁棒性；探究胰腺癌免疫微环境中不同免疫细胞互作的机制；阐明多模态分子影像特征与胰腺癌免疫微环境状态的关联关系；构建胰腺癌免疫微环境演变预测模型，为胰腺癌个体化治疗提供辅助依据。

1. 乳腺癌靶向治疗耐药机制及其应用研究

利用单细胞测序联合基因组、蛋白质组、代谢组学等方法，筛选乳腺癌靶向治疗耐药的关键分子，揭示耐药相关的关键分子机制和途径，探索潜在的克服耐药策略，为开发新的治疗策略提供科学依据。

1. 基于高维类器官的肿瘤免疫治疗新靶点发现及靶向策略

围绕实体肿瘤免疫治疗耐药的临床瓶颈，结合高维类器官培养等肿瘤免疫治疗研究新体系，解析实体肿瘤发生发展全程中免疫微环境时空特征；利用单细胞测序、空间转录组等新技术发展克服免疫治疗耐药的新靶点并发展干预策略。

1. 国产创新药DPP4抑制剂改善糖尿病溃疡的机制与应用研究

研究国产创新降糖药物DPP4抑制剂促进糖尿病溃疡愈合的作用及机制。从DPP4抑制剂诱导创缘领头细胞带领群集化表皮细胞迁移等角度阐明DPP4抑制剂促进糖尿病溃疡愈合的关键机制。同时开展多中心临床应用研究，通过综合临床资料、基因组学及代谢组学等多维度数据，明确国产创新药降糖同时，额外促进糖尿病溃疡愈合的作用及分子信号机制。构建精准个体治疗策略，以期指导糖尿病足临床实践和改善患者预后。

* 序号7-51研究方向资助强度20万元/项
1. 囊泡介导的菌种间耐药质粒传递的机制研究

针对囊泡可介导耐药质粒在菌种间水平传递，加快耐药基因传播速度，增加临床治疗负担等问题，以不少于两种菌种为研究对象，整合生物学特征、基因组学、蛋白组学等组学技术，阐明囊泡介导耐药质粒水平传递的关键调控机制，探讨临床预防耐药质粒的传播理论基础，为临床降低耐药菌发生率提供新靶点和新策略。

1. 化疗耐药持续状态在乳腺癌远端转移中的作用与机制研究针对

乳腺癌化疗耐药导致乳腺癌远端转移发生率高、机制不清、疗效不佳等基础与临床问题，综合运用生物信息学分析、多组学测序等技术方法，阐明乳腺癌化疗耐药持续状态导致细胞重塑转移前微环境、诱导转移发生的关键分子机制，探索预防与干预新靶点、新策略。

1. 肠型胃癌免疫逃逸的氨基酸竞争机制及其干预策略

肠型胃癌作为高致死率的恶性癌种之一，对ICB疗法响应率偏低，大部分患者无法获益。肠型胃癌为代表的肿瘤微环境存在明显的氨基酸匮乏。在此背景下，肿瘤细胞摄取特定氨基酸的能力明显强于浸润的免疫细胞，导致免疫细胞因关键氨基酸摄取受限进而凋亡或丧失功能，使得抗肿瘤免疫应答受损。鉴于氨基酸竞争是导致肿瘤细胞免疫逃逸的重要原因，相关研究尚处于起步阶段，本指南关注肠型胃癌微环境演进过程中氨基酸竞争的调控机理，寻找逆转氨基酸竞争的干预新靶点，提出增敏肠型胃癌ICB治疗的新策略。

1. 肿瘤物理微环境促进肿瘤侵袭转移的机制研究

为提高肿瘤治疗和预后效果，通过监测肿瘤物理微环境中基质硬度的变化，开展细胞、动物及临床等多层次的相关性基础研究，探索肿瘤物理微环境在肿瘤侵袭转移中的作用及调控机制。

1. 早期肺腺癌发生的关键调控分子及信号通路研究

基于临床样本库，开展分子生物学、细胞生物学、模式动物等多组学多层次研究，探索早期肺腺癌发生过程中的关键性调控分子及信号通路，寻找肺腺癌发病的潜在可调控事件，为提高肺癌防控能力提供新思路。

1. 宫颈癌侵袭转移的分子机制研究

探索宫颈癌侵袭转移过程中的关键性调控分子及信号通路，进一步阐明宫颈癌侵袭转移的分子机制，为治疗宫颈癌和防止宫颈癌复发转移提供新的思路。

1. 靶向恶性血液肿瘤营养物质吸收途径治疗策略的机制研究

针对血液恶性肿瘤靶向干预策略缺乏，肿瘤微环境对肿瘤发生发展的促进作用，以及微环境导致治疗效果差，耐药及复发的重大临床难题。聚焦恶性血液细胞对外界营养物质吸收的调控通路，以恶性血液病为研究对象，综合运用多组学筛选，基于临床样本，揭示恶性血液病通过吸收微环境中代谢物质，促进恶性血液肿瘤进展、耐药的重要机制，并探索新的靶向方法。

1. 髓系细胞在直肠癌新辅助放化疗中的作用与调控机制

着眼新辅助放化疗对直肠癌肿瘤免疫微环境的影响，探索放化疗激活适应性免疫过程中特定巨噬细胞亚群的作用及其分子机制，尤其是放疗对巨噬细胞炎症表型极化作用的分子机制及其与肿瘤相关成纤维细胞的胞间作用对放化疗疗效的影响。

1. “肿瘤-神经”互作在结直肠癌免疫检查点抑制剂治疗抵抗中的作用及干预方法

肠神经系统调控结直肠癌免疫环境的仍不清楚。依托神经科学和免疫学研究的前沿技术方法，解析肠神经系统在结直肠癌进展及治疗抵抗中的作用及“神经-免疫轴”调控机制，探索干预新靶标和治疗新策略。

1. PBRM1招募肿瘤相关巨噬细胞促进膀胱尿路上皮癌免疫治疗抵抗的作用及机制研究。

通过类器官、细胞系原位移植瘤等模型明确染色质重塑复合体亚基PBRM1在膀胱癌免疫治疗抵抗中的改变规律及作用，探索其对M2型肿瘤相关巨噬细胞（TAM）招募及功能的影响、机制、临床相关性及应用。

1. 基于功能性核酸的免疫激活型直肠癌放疗增敏策略研究。

针对直肠癌放疗抵抗的临床难题，依托国家人类遗传资源保藏资质的生物样本队列，确定放疗抵抗直肠癌组织微环境特征，运用功能性核酸技术针对性设计靶向直肠癌微环境并特异敲低关键调控靶点的药物，通过类器官，PDX模型等技术验证其增敏直肠癌放疗效果，探索免疫激活型直肠癌放疗增敏新策略。

1. 肿瘤细胞免疫原性死亡调控在宫颈癌免疫治疗耐药中的作用机制

宫颈癌免疫治疗效果不佳，免疫微环境不同肿瘤细胞死亡方式对免疫微环境特征具有显著影响，拟通过探索肿瘤细胞免疫原性死亡分子信号通路，为克服宫颈癌免疫治疗抵抗寻找新的解决思路。

1. 细胞间连接分子对肿瘤微环境内血管和淋巴管的影响，进而对肿瘤微环境内免疫细胞调控的影响

通过研究肿瘤微环境内微血管、淋巴管、基底膜的物理连接分子功能，包括其物理连接功能如蛋白互作用、内吞、内化、大分子通道、物质渗透性，及其非物理特性如转录调控、离子通道、微环境化学感受器，并探索这类机制与微环境肿瘤免疫细胞的趋化、活化、配体受体的结构修饰以及肿瘤细胞的识别和杀伤的调控关系。

1. HER2阳性乳腺癌靶向治疗耐药机制及对抗耐药的联合治疗新靶点的探索和筛选

针对HER2阳性乳腺癌曲妥珠单抗等抗HER2靶向治疗耐药问题和困境，利用单细胞测序联合基因组、蛋白质组、代谢组学等数据，筛选出耐药关键分子，构建基因-蛋白-代谢物相互作用网络，揭示耐药相关的关键分子机制和途径，探索潜在的克服耐药策略。

1. 基于寄生虫蛋白的新型纳米材料复合体的构建及其靶向抑制肺腺癌的机制研究

针对肺腺癌易出现耐药和转移的问题，以肺腺癌为研究对象，采用寄生虫蛋白组学及新型纳米材料技术，利用学科交叉优势探索寄生虫蛋白-新型纳米材料复合体靶向肺腺癌的潜在作用，阐明寄生虫蛋白在抑制肺腺癌转移和耐药中的关键分子机制，探索抗癌新策略。

1. 利用转基因微生物入侵并抑制肺腺癌干细胞增敏化疗和靶向治疗的机制研究

针对肺腺癌化疗和靶向治疗中易出现治疗耐受的问题，以肺腺癌为研究对象，利用转基因微生物入侵肺腺癌干细胞，并解析其特异性抑制干性维持的关键机制，明确其在增敏肺腺癌化疗和靶向治疗的潜在作用，探索克服耐药的新手段。

1. 瘤内微生物依赖的癌细胞甲基化调控新模式促使肺多发磨玻璃结节发生发展的作用机制研究

针对多发磨玻璃结节肺癌发生率逐年升高的问题，以肺多发磨玻璃结节为研究对象，利用微生物组学和甲基化组学的技术，依托肺磨玻璃结节类器官模型，探索瘤内微生物依赖的癌细胞甲基化调控新模式，及其促进肺多发磨玻璃结节发生发展的关键机制，探索肺多发磨玻璃结节防治的新策略。

1. 食管癌细胞死亡机制的分子研究

通过在分子水平筛选食管癌细胞死亡机制及其调控信号通路，包括放射性损伤、代谢信号的改变、微环境免疫调控的改变、染色体DNA损伤、铁死亡等机制。尝试筛选关键分子，建立分子水平的临床预后指标和特定治疗方式的疗效指标，并筛选相应的治疗靶点。

1. 转录后修饰在食管癌细胞血管新生中的调控机制

在转录后水平如甲基化、乙酰化水平，探索传统血管信号分子如VEGF,FGF,PDGF，以及新型血管调控分子的功能。重点研究这些分子与肿瘤增殖、微环境免疫、化疗耐药、肿瘤进展的关系。建立分子水平的临床预后指标和特定治疗方式的疗效指标，并筛选相应的治疗靶点。

1. 组蛋白乳酰化修饰调控效应免疫细胞介导系统性红斑狼疮疾病进展的机制研究

针对系统性红斑狼疮（SLE）免疫损伤机制复杂、缺乏有效治疗靶点的临床困境，研究该疾病进展过程中关键免疫细胞蛋白乳酰化修饰特征及其调控T、B淋巴细胞等免疫细胞过度激活及异常分化的作用及机制，探索SLE干预新靶标和治疗新策略。

1. 靶向边缘区B细胞的类风湿性关节炎治疗新机制

根据边缘区（MZ）B细胞在类风湿性关节炎疾病中的重要作用，综合运用蛋白质组学、代谢组学、单细胞组学等多组学数据，结合转基因动物模型、分子、细胞功能实验等阐明调控MZB细胞变化的分子机制及靶标，为开发新的类风湿性关节炎治疗方案提供理论支撑。

1. MANF对肥胖相关胰岛细胞功能下降的保护及机制探讨

探究体重、MANF水平与胰岛功能的相关性；分析MANF水平改变与胰岛相关基因的变化的相关性；初步阐明MANF影响肥胖相关胰岛功能的机制。

1. 肾上腺源microRNA作为原发性醛固酮增多症诊断标记物及精准治疗的研究

基于AVS获取肾上腺局部静脉血浆的microRNA表达研究，探索不同microRNA表达组合与不同PA表型的关联，为PA早期诊断及精准分型诊断提供新的依据。探索过表达或敲减目标microRNAs对肾上腺皮质细胞醛固酮分泌的影响，为PA精准干预提供有效的microRNAs干预策略。

1. 面向恶性肿瘤临床治疗决策支持的中医古代经典名方辨证机制研究

针对临床常见恶性肿瘤化疗导致的毒副反应，进行中医古代经典名方治疗作用的再开发。探究实验室指标与中医证候特征的相关性，探讨中医学宏观上的“证”在微观上的物质基础。针对恶性肿瘤治疗中化疗毒副反应的临床治疗决策，运用现代科学技术进行中医古代经典名方的辨证机制研究。

1. 靶向视网膜色素上皮细胞衰老在老年性黄斑变性治疗中的作用机制研究

针对老年性眼病普遍存在细胞衰老特征，以老年性黄斑变性为研究对象，采用药物筛选、计算机辅助药物设计、分子对接、靶标垂钓、质谱分析等技术，研究靶向视网膜色素上皮细胞衰老药物在老年性黄斑变性中的治疗作用，及调控细胞衰老的分子机制和药物靶点，探索老年性黄斑变性干预新靶标和治疗新策略。

1. 内源性调控转录因子在脑缺血再灌注损伤中的关键作用与机制研究

针对缺血性脑卒中患者缺乏预后干预策略、神经功能恢复差以及生活质量降低等临床问题。以脑缺血再灌注损伤为研究对象，采用表观基因组学、基因组学、蛋白质组学等分子生物学技术研究方法，探索转录因子在脑缺血再灌注损伤中与炎症因子之间调控机制，研究新的损伤标志物和干预新靶点。

1. 调控血小板活化的糖免疫检查点机制在血栓形成中的作用和干预研究

针对血栓性疾病发生过程中的血小板“静息-活化失衡”新机制，探索血小板表面糖免疫检查点介导的血小板功能调控关键靶点和分子机制，挖掘针对血小板过度活化的干预新靶点，为临床防治血栓性疾病提供新思路。

1. 血管内皮亚细胞器交互在创伤性凝血病中的作用与机制研究

针对创伤性凝血病发病率高、机制不清、缺乏有效治疗靶点等关键问题，系统研究血管内皮细胞Weibel-Palade小体、线粒体及内质网等亚细胞器交互在内皮损伤及创伤性凝血病进中的关键病理生理作用，从代谢重编程与蛋白翻译后修饰等调控细胞器动力学变化的角度探讨关键靶点与分子机制，为创伤性凝血病治疗提供新思路。

1. 基于多组学研究蛋白质翻译后修饰在子痫前期进展中的作用与机制

针对子痫前期的发病机制不清、缺乏有效治疗靶点等临床现状，综合运用蛋白质组学、修饰蛋白质组学、代谢组学等多组学技术揭示滋养细胞等胎盘相关细胞中蛋白质翻译后修饰在子痫前期发生发展中的作用及调控的关键分子途径，为探索干预新靶点和改善治疗策略奠定理论基础。

1. 脊髓损伤亚急性期星性胶质细胞促进轴突再生的机制研究

针对脊髓损伤后，亚急性期与慢性期瘢痕组织对轴突再生的差异性作用，提出亚急性期星性胶质细胞促进轴突再生。项目拟重点研究亚急性期星形胶质细胞的特征性模式分布及及其对轴突再生的调节作用与机制，为从调节胶质瘢痕角度促进脊髓损伤后的神经功能恢复提供理论基础。

1. 新生儿坏死性小肠结肠炎的新型治疗策略研究

针对新生儿坏死性小肠结肠炎传统治疗方法效果不理想，死亡率与并发症高的问题， 从其发生的肠道微生物失调、免疫反应异常和肠黏膜屏障功能损伤等病理机制角度，基于纳米技术、基因修饰等，研发靶向调节肠道细胞功能的治疗新策略，为有效治疗或减轻新生儿坏死性小肠结肠炎提供实验借鉴。

1. 基于大数据的辅助生殖促排卵方案决策系统研究与探索

基于临床患者数据和临床治疗结果，通过机器学习算法，协助预测妊娠结局、制定个性化的促排卵方案，增加AI功能，整合式参与方案抉择，以提高辅助生殖的成功率。

1. 脑内源性雌激素对中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病的干预作用及机制探讨

立足多发性硬化为代表的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病发病年龄早、致残率高、复发率高、且缺乏有效治疗的现状，尝试从“神经-内分泌-免疫轴”的角度，阐明脑内源性雌激素的潜在调控机制，为临床治疗多发性硬化等一系列中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病提供新靶点和干预策略。

1. 膝骨关节炎滑膜调控软骨退变的相关机制研究

探究分析膝骨关节炎滑膜调控软骨退变的分子机制，阐明骨关节炎持续性慢性滑膜炎症的发生机制，形成“临床问题-机制研究-治疗靶点”的全链条研究路径，寻找膝骨关节炎的治疗新靶点、新策略。

1. 围术期肝源性肺损伤中的关键参与靶标解析和机制研究

基于围术期慢性肝病肺损伤队列及生物样本，寻找并阐明关键参与靶标在肝源性肺损伤加重进程中的作用及机制，为围术期肝源性肺损伤防治提供理论及实践基础。

1. 人皮肤瘢痕增生机制解析及防治策略研究

围绕人皮肤瘢痕机制不明及治疗困难，聚焦皮肤长纤维细胞失稳，探究成纤维细胞分子改变特征，构建动物和细胞模型，结合单细胞等组学分析手段，探索成纤维细胞胶原分泌的细胞异质性及关键分子机制，探究疾病发生机制，研发新的治疗手段，为瘢痕防治寻找新的治疗策略。

1. 颅内动脉瘤破裂风险预警模型构建及机制解析

针对颅内动脉瘤发病率高，破裂后致死高、致残率高的现状，利用高分辨磁共振成像、CT/MR血管成像和血流动力学等技术，探究颅内动脉瘤的不稳定风险及其病理机制。通过多模态影像学特征、影像组学特征以及血流动力学参数的深度学习等人工智能分析，明确颅内动脉瘤破裂的风险因素，阐明风险因素与瘤体的生物力学环境及其微观结构相互作用；探讨动脉瘤壁的生物力学响应与稳定性的相关性，为颅内动脉瘤的临床治疗提供思路。

1. 肥胖人群急性肺损伤时ARDS发生机制解析及防治策略

围绕肥胖患者急性肺损伤时ARDS风险增加机制不明及防治困难现状，明确不同起源急性肺损伤的发病机制的差异；通过蛋白组学或代谢组学等多组学分析技术，分析比较肺组织、肺泡表面活性物质等的差异表达，探寻肥胖人群在急性肺损伤中的关键分子靶点和特异性生物标志物，体内外解析其致病分子机制，研发新的治疗手段，为其防治提供新策略。

1. 诱导多能干细胞治疗急性肾损伤时的体内示踪研究

围绕iPSC治疗急性肾损伤过程中体内分布及分化情况难以可视化示踪及动态评估的临床困境，利用磁共振报告基因等成像系统，构建治疗过程中iPSC在体分布、分化成像策略，动态示踪iPSC改变，监测疗效改变，为其防治提供新策略。

1. IgA肾病肾小球内皮细胞增生的机制研究

利用单细胞组学等技术，研究肾小球内皮细胞的蛋白、RNA表达特征，明确特定信号轴在肾小球内皮细胞增生及其病理过程中的机制，为治疗IgA肾病提供新靶点，为相关药物研制拓展思路。

1. 特应性皮炎生物标志物的鉴定及发病机制研究

利用胶带剥离法等筛选出特应性皮炎（AD）的生物标志物，比较系统药物治疗前后关键生物学标志物的种类和数量变化，建立疗效预测模型，探讨临床表型背后的不同遗传和免疫机制，为建立指导临床对AD患者病情的综合评估、精准治疗提供理论和实践基础。

1. 基因编辑联合干细胞移植治疗致盲性眼病转化研究

探究视网膜色素变性后视网膜免疫微环境的改变；探索移植细胞被排斥的关键靶点；利用基因编辑技术，实现种子细胞在变性视网膜下腔的完全免疫豁免以促进移植后的长期存活；探究在动物模型中靶向改造干细胞治疗视网膜色素变性的有效性及安全性，为解决细胞移植治疗视网膜变性疗效有限且不持久的关键问题找到有效科学方法。

1. 主动脉夹层形成血管内皮损伤炎症分子机制研究

针对主动脉夹层破裂致死率高、治疗难度大的临床困境，研究主动脉夹层形成原因和血管内皮损伤及炎症反应的分子机制，开展细胞、动物及临床等多层次的应用基础研究，探索靶向内皮细胞修复和抗炎治疗的主动脉夹层治疗新策略。

1. 卒中后抑郁的相关生物标志物、发病机制及其潜在干预靶点的转化研究

建设卒中后抑郁前瞻性临床队列，探索抗抑郁药物卒中患者神经功能、情绪及认知改善的影响，运用多组学手段，筛选卒中后抑郁相关生物标志物，开展模式动物和细胞生物学研究，探索卒中后抑郁的病理生理机制及其潜在干预靶点。

1. 神经免疫调控在修复鼻部炎性疾病上皮屏障功能的作用机制

针对呼吸道第一防线-上皮屏障功能障碍及其相关神经免疫调控机制，开展细胞、组织、动物及临床多层次的应用基础研究，探索从神经免疫调控角度修复上皮屏障功能的鼻部炎性疾病防治新策略。