

一、项目名称

基于功能磁共振成像探针的高分辨可视化成像技术创新与推广应用

二、提名者及意见

提名者：山东省教育厅

提名意见：我单位认真审阅了该项目推荐书及其附件材料，确认全部材料真实有效，相关栏目均符合要求。本成果面向健康中国重大战略需求，聚焦我国重大疾病磁共振成像精准诊断缺乏高特异性、高灵敏磁共振成像造影试剂的需求，难以对重大疾病组织获得高分辨可视化成像技术，导致微小肿瘤无法个性化精准诊疗、微小血管无法实现无创实时动态成像，以及肝脏损伤缺少可视化诊断工具等问题。项目组丰富完善了增强磁共振成像纳米探针性能的关键机制，以理论为指导研发出系列安全、高效的功能磁共振成像探针，实现肿瘤精准靶向成像、微小血管的高分辨成像与血管阻塞高效检测，并首次实现肝损伤的无创可视化影像学精准诊断手段实现肝损伤的活体深组织可视化。构建磁共振成像探针技术研发平台，推动功能磁共振成像探针的高效筛选和临床转化，引领医学技术创新发展，为推动影像纳米探针的应用和推广成果落地实施作出重要示范。成果授权国家发明专利 3 项，实用新型专利 18 项，在 *Adv. Funct. Mater.*, *ACS Nano*, *Nano Lett.*, *Small*, *Mater. Horiz.* 等国际权威期刊发表 SCI 论文 31 篇，其中中科院一区或影响因子 IF 大于 10 分的论文 16 篇，累计影响因子 316，被 *Coordin. Chem. Rev.*, *Adv. Mater.*, *Nano Today* 等权威杂志亮点点评，单篇最高引用 111 次。项目主要完成人一直从事功能磁共振成像探针和抗肿瘤生物诊疗材料的相关基础与转化医学研究，近 5 年主持国家重点研发计划子课题，国家自然科学基金，山东泰山人才工程计划等课题 8 项；荣获山东省研究生优秀指导教师、山东省优秀硕士学位论文指导教师、中国科学院院长优秀奖、烟台市十大杰出青年提名奖等奖励。申报专利 10 余项，授权 4 项，直接参与成果转化 2 项，转化经费近 1000 万元，推动我国磁共振成像精准诊断水平的提升，产生了良好的经济和社会效益。

三、提名等级

提名该项目为 2024 年度山东省科学技术进步奖二等奖。

四、项目简介

磁共振成像（MRI）技术是目前临床上不可或缺的无创性诊断手段，但是仍然面临着造影成像机制不清、诊断准确性不佳、无靶向性等诸多问题，亟待开发创新型的高效功能磁共振成像（fMRI）造影剂。针对这些问题，课题组在国家自然科学基金重大研究计划等 10 余项国家和省部级课题的资助下，通过协同攻关，最终形成围绕“增强磁共振造影关键机制-研发功能纳米磁共振成像探针-创建功能磁共振成像技术研发平台”的创新关键研发技术体系，并取得以下突破：

1. 探明光致超亲水表面、氧空位缺陷等增强 fMRI 探针成像的关键机制。

①提出光致超亲水辅助顺磁弛豫增强效应（PISA-PRE effect）可以有效提高磁共振成像纳米探针的 T_1 弛豫性能，为新型高性能 T_1 型磁共振成像纳米探针的开发

提供理论指导；②提出金属离子掺杂介导的氧空位缺陷增强磁性纳米晶簇 T_1 造影性能的机制，为开发高性能的 fMRI 探针提供理论依据。成果授权专利 7 项；在 ACS Nano, Biomaterials 等杂志发表高水平论文 8 篇，单篇最高引用 77 次。

2. 建立以辐照诱导突变菌株为基础的合成生物学技术联合蛋白组学靶点筛选，研发出靶向且微环境响应型的多种 fMRI 探针，率先实现活体肝损伤的深组织可视化精准检测。①建立以辐照诱导突变的大肠杆菌为 fMRI 探针的合成工厂，联合蛋白组学新靶点筛选技术，研发出 PDGFB-FMS、iHMNCpt-O₂ 等 10 余种肿瘤靶向 fMRI 探针，突破了传统小分子 MRI 造影剂无靶向、易代谢的临床应用局限，实现肿瘤组织的低剂量、高清的磁共振成像。②研发出高效 GdTi-SC 探针，实现在 1/4 的临床剂量（0.025 mmol Gd/Kg *b.w.*）即可对微血管（650 μ m 直径）高清的成像。③构建氧化还原响应型 fMRI 探针率先实现肝损伤的活体无创影像学检测。成果授权专利 7 项，在 Adv. Funct. Mater., Nano Lett. 等期刊发表文章 12 篇，单篇最高引用 63 次。

3. 建立基于类器官技术的 fMRI 探针筛选平台，加速 fMRI 探针的临床基础研究和临床样本诊断，推动临床基础科研的高效发展，为 fMRI 临床转化奠定基础。①研发 PCMF、PDGFB-CGO 等多种肿瘤靶向 MRI 诊疗试剂，广泛应用于国家重点实验室、上海交通大学医学院等高校科研院所团队，推动肿瘤诊疗一体化的临床基础科研发展。②建立乳腺癌、肠胃癌等肿瘤类器官和器官芯片平台用于靶向 MRI 探针和诊疗试剂筛选，使 MRI 诊疗一体化试剂研发周期缩短 80% 以上，完成临床肿瘤样本诊疗检测服务 1000 余例，服务年产值近 1000 万元。研究成果在 Biotechnol. Adv., Acta. Biomater. 等期刊发表 SCI 论文 16 篇，授权专利 7 项，企业标准 3 项。

项目组授权专利 12 项，在 Adv. Funct. Mater. (IF: 19)、ACS Nano (IF: 17.1) 等发表 SCI 论文 31 篇，中科院 1 区或 IF>10 的文章 16 篇，工作被 Coordin. Chem. Rev., Adv. Mater. 等顶级杂志引用 780 余次。项目主要完成人主持国家重点研发计划子课题，国家自然科学基金等课题 8 项。荣获山东省科技进步奖二等奖、中国科学院院长优秀奖、烟台市十大杰出青年提名奖、山东省研究生优秀指导教师、山东省优秀硕士论文指导教师等多个奖项；授权 11 项，参与成果转化 2 项，转化经费近 1000 万元。

五、主要知识产权和标准规范目录

1. 专利：一种发光强度可调的正交荧光发射稀土核壳纳米晶及其制备方法、中国、ZL202210333614.6、2023-7-21、滨州医学院、张桂龙，刘璐，李文玲，田梗，魏鹏飞，杨春华，姜文国
2. 专利：一种钒掺杂铁基磁共振造影剂及其制备方法、中国、ZL202210349174.3、2023-11-3、滨州医学院、魏鹏飞，肖建敏，张桂龙，田梗，杨春华，姜文国
3. 专利：肿瘤细胞芯片透气保藏皿、中国、ZL202020113232.9、2020-12-1、安徽骆华生物科技有限公司、苗春光，骆天治，丁卫平，武丹

4. 论文: Gadolinium-Doped Iron Oxide Nanoprobe as Multifunctional Bioimaging Agent and Drug Delivery System、中国、Advanced Functional Materials、2015-10-14、中国科学院合肥物质科学研究院、张桂龙, 杜若鸿, 张乐乐, 蔡冬清, 孙晓, 周咏, 周健, 钱俊超, 钟凯, 郑康, Darnell Kaigler, 刘文清, 张欣, 邹多宏, 吴正岩

5. 论文: Biodegradable nanoplatform upregulates tumor microenvironment acidity for enhanced cancer therapy via synergistic induction of apoptosis, ferroptosis, and anti-angiogenesis、中国、Journal of Nanobiotechnology、2023-2-22、滨州医学院、张彩云, 王鹏, 张亚男, 鹿鹏鹏, 黄晓丹, 王银凤, 冉浪, 辛欢, 徐晓童, 高文娟, 孙宇, 张力, 张桂龙

6. 论文: PDGFB-targeted functional MRI nanoswitch for activatable T1-T2 dual-modal ultra-sensitive diagnosis of cancer、中国、Journal of Nanobiotechnology、2023-1-6、滨州医学院、张亚男, 刘璐, 李文玲, 张彩云, 宋天玮, 王鹏, 孙大系, 黄晓丹, 秦霞, 冉浪, 田梗, 钱俊超, 张桂龙

7. 论文: Copper-based inorganic nanozymes enhance the electrical conductivity of tumors to synergistically induce the pyroptosis, ferroptosis, and apoptosis of tumors、中国、Inorganic Chemistry Frontiers、2023-12-5、滨州医学院、秦霞, 肖建敏, 李慧敏, 黄海, 静宏远, 张宇, 田梗, 王刚, 张桂龙

8. 论文: Tumor Microenvironment-Activated Nanostructure to Enhance MRI Capability and Nanozyme Activity for Highly Tumor-Specific Multimodal Theranostics、中国、Small、2023-12-29、中国科学院合肥物质科学研究院、解文滕, 干月皓, 王璐璐, 司元纯, 李庆东, 宋天玮, 魏鹏飞, 吴正岩, 张桂龙

9. 论文: Redox-Activated Contrast-Enhanced T1-Weighted Imaging Visualizes Glutathione-Mediated Biotransformation Dynamics in the Liver、中国、ACS Nano、2021-11-23、厦门大学、刘坤, 康弼伦, 罗祥杰, 杨肇轩, 孙乘杰, 李奥, 樊一凡, 陈小元, 高锦豪, 林泓域

10. 论文: A Biodegradable High-Efficiency Magnetic Nanoliposome Promotes Tumor Microenvironment Responsive Multimodal Tumor Therapy Along with Switchable T2 Magnetic Resonance Imaging、中国、ACS Applied Materials & Interfaces、2022-6-1、滨州医学院、李庆东; 高文娟; 张彩云; 王鹏; 王鑫; 闫淼; 姜文国; 吴正岩; 魏鹏飞; 田梗; 张桂龙

六、主要完成人

序号	姓名	排名	行政职务	技术职称	工作单位	完成单位	项目贡献
1	张桂龙	1	无	教授	滨州医学院	滨州医学院	为创新点一、二和三的贡献者, 作为该项目的负责人, 负责为本项目选定整体的研究内容和方向, 规划技术路线和实验方案。参与并总结了本项目所有科技创新。

2	肖建敏	2	无	教授	滨州医学院	滨州医学院	为创新点一和二的贡献者，作为该项目的关键骨干成员负责生物纳米诊疗试剂的研发，是代表性成果 2、7 主要完成人。
3	刘坤	3	无	教授	滨州医学院	滨州医学院	为创新点一和二的贡献者，作为该项目的关键骨干成员负责功能磁共振成像探针的设计、合成与医学应用，是代表性成果 9 的主要参与者。
4	许兆伟	4	无	副教授	滨州医学院	滨州医学院	为创新点三的贡献者，作为该项目的关键骨干成员负责类器官技术的 fMRI 探针筛选，是成果 38（附件 38）的主要参与者。
5	苗春光	5	无	总经理	安徽骆华生物科技有限公司	安徽骆华生物科技有限公司	为创新点三的贡献者，作为该项目的关键骨干成员负责类器官和器官芯片平台的构建，是代表性成果 3 的主要参与者。
6	闫淼	6	无	实验师	滨州医学院	滨州医学院	为创新点二的贡献者，作为该项目的关键骨干成员负责功能磁共振成像探针的生物安全性评估，是成果 38（附件 38）的主要参与者。
7	钱俊超	7	无	研究员	中国科学院合肥物质科学研究院	中国科学院合肥物质科学研究院	为创新点一和二的贡献者，作为该项目的成员负责高灵敏磁共振成像探针的设计和磁共振成像探针造影增强理论指导，是代表性成果 4、6 的主要参与者。
8	杨春华	8	无	副教授	滨州医学院	滨州医学院	为创新点二的贡献者，作为该项目的关键骨干成员负责功能磁共振成像探针的细胞及动物实验验证，是代表性成果 1、2 的主要参与者。
9	姜文国	10	无	教授	滨州医学院	滨州医学院	为创新点三的贡献者，作为该项目的关键骨干成员负责类器官和器官芯片平台的构建及探针筛选，是代表性成果 1、2 的主要参与者。
10	宏伟	10	无	教授	滨州医学院	滨州医学院	为创新点三的贡献者，作为该项目的关键骨干成员负责肿瘤精准诊疗药物递送系统的开发，是成果 39（附件 39）的主要参与者。

七、主要完成单位

完成单位：滨州医学院

排名：1

对本项目科技创新和应用推广情况的贡献：

滨州医学院对本项目科技创新和应用推广做出了积极的贡献。

本研究的基础研究成果均在滨州医学院山东省分子靶向智能诊疗技术创新中心实验室开展完成，目前承担多项国家自然科学基金和省级重大科研项目。实验室拥有涵盖医学生物研究主要领域的技术平台和仪器设备，实验中心拥有 7.0T 小动物磁共振成像系统、双光子激光共聚焦显微镜、透射电子显微镜、实时荧光定量 PCR 仪、流式细胞仪、SPF 动物实验室等，为该项目的基础研究提供了可靠的保障。

滨州医学院附属医院、烟台附属医院、附属烟台山医院等为项目的临床转化研究提供了重要的支持，为推动功能磁共振成像探针的高分辨可视化成像技术的创新与推广应用起到了重要作用。

完成单位：中国科学院合肥物质科学研究院

排名：2

对本项目科技创新和应用推广情况的贡献：

中国科学院合肥物质科学研究院为本项目的科技创新提供了重要的支持。

中国科学院合肥物质科学研究院是中国科学院所属最大的综合性科研机构之一，也是国家创新人才培养示范基地、国家示范型国际科技合作基地、国家双创示范基地等。中国科学院合肥物质科学研究院对本项目科技创新和应用推广情况的贡献主要包括：在与滨州医学院张桂龙教授团队合作在国际上率先提出金属离子掺杂诱导氧空位缺陷增强磁共振造影成像机制；基于距离依赖的磁共振调谐现象，开发多种高性能的磁共振成像探针，实现肿瘤的早期诊断。

完成单位：安徽骆华生物科技有限公司

排名：3

安徽骆华生物科技有限公司对产品研发和应用推广提供了重要支持。安徽骆华生物科技有限公司致力于器官芯片技术开发，为科学研究、再生医学、细胞工程、个性化治疗方案、医疗技术研发等领域提供具备先进水平的产品和技术服务。本项目在功能磁共振成像探针的安全性和有效性评价，以及磁共振成像诊疗试剂对肿瘤敏感性评价等方面与安徽骆华生物科技有限公司合作，并取得重要进展。建立肿瘤类器官和器官芯片技术平台极大缩短了功能磁共振成像探针的研发周期，有效评价肿瘤患者对诊疗试剂、化疗药物的敏感性，推动了功能磁共振成像探针和靶向磁共振诊疗试剂的科研应用和临床转化。