

# 2025 年度国家自然科学基金民营企业创新发展

## 联合基金项目指南

国家自然科学基金委员会与民营企业共同出资设立民营企业创新发展联合基金，旨在发挥国家自然科学基金的导向作用，引导和鼓励科技创新型民营企业加大基础研究投入，吸引和集聚全国优势科研力量，紧扣国家经济社会发展的紧迫需求，聚焦关键技术领域中的核心科学问题开展基础研究和应用基础研究，促进科技创新和产业创新的深度融合，激发民营企业创新活力，为国家科技创新战略实施注入新动能。

2025 年度民营企业创新发展联合基金以重点支持项目的形式予以资助，资助期限均为 4 年，直接费用平均资助强度约为 220 万元/项。

### 一、领域和主要研究方向

#### 生命健康领域

##### 重点支持项目

江苏恒瑞医药股份有限公司

#### 1.ANGPTL 家族调控网络在动脉粥样硬化性心血管疾病中的作用机制与干预策略研究（申请代码 1 选择 H02 的下属代码）

针对 ANGPTL 家族在动脉粥样硬化性疾病中作用机制未明的问题，开发高灵敏血浆游离蛋白检测技术，结合临床队列评估其在基因和蛋白层面与心血管风险的关联；通过细胞与动物模型解析其调控脂质代谢与动脉粥样硬化的机制，系统比较基因沉默与蛋白阻断等干预效应，结合临床队列明确潜在获益人群，构建精准降脂干预策略。

## **2.基于临床队列组学联合分析探索子宫瘢痕分子调控网络 and 智能递送治疗 (申请代码 1 选择 H04 的下属代码)**

针对剖宫产等造成的术后子宫瘢痕潜在危害严重、发生机制复杂、干预困难和再次妊娠容易发生胎盘植入异常等瓶颈问题，通过基础和临床研究，阐明免疫细胞、内膜细胞与成纤维细胞网络串扰导致子宫瘢痕的分子机制；挖掘关键干预靶点和时间窗，筛选最优药物；基于脂质体与生物粘附性载药系统研发基础，探索新型智能递送系统治疗子宫瘢痕的应用前景。

## **3.基于脑肠轴代谢调控新机制的中药单体鉴定及减重临床转化研究 (申请代码 1 选择 H07 或 H32 的下属代码)**

基于脑肠轴调控肠道营养吸收的理论，借助空间转录组、结构生物学、功能磁共振等前沿技术，开展葛根素等中药单体的机制与功能研究，对其进行改造优化，完成临床前及临床探索性研究，推动中药单体精准干预治疗肥胖的临床转化。

## **4.自身免疫介导再生障碍性贫血发生的关键分子机制及靶向干预策略的研究 (申请代码 1 选择 H08 的下属代码)**

针对再生障碍性贫血患者缺乏特异性、高效性免疫抑制治疗靶点的问题，通过多组学技术筛选并挖掘免疫细胞导致骨髓衰竭的关键靶点分子，阐明自身反应性免疫细胞、造血干祖细胞及骨髓微环境相互作用的关键信号通路机制，确定潜在的治疗靶点，并通过动物实验及探索性临床研究验证靶向干预治疗新策略。

## **5.基于全麻深度精准监测的神经网络机制研究 (申请代码 1 选择 H09 的下属代码)**

针对全麻深度精准监测的重大临床问题，整合运用脑电监测、功能影像、神经调控及人工智能等技术，结合基础和临床研究，探究介导麻醉效应的神经网络图谱、关键神经环路及分子靶点，揭示全麻过程中意识消失和恢复的神经活动规律，为全麻深度精准监测提供理论依据。

#### **6.基于数字孪生脑技术的物质成瘾个体化精准干预研究（申请代码 1 选择 H10 的下属代码）**

利用数字孪生脑技术，整合物质成瘾的多模态神经影像数据、多组学数据及行为学特征，构建个体化数字孪生脑模型。重点解析物质成瘾相关神经环路的动态调控机制，量化渴求等行为表型的神经活动特征；通过神经调控技术，筛选个体化最优干预方案，为提升戒断率、降低复吸风险和个体化诊疗提供创新理论依据和临床范式。

#### **7.重症感染后免疫衰老及调节失衡的机制与重塑策略研究（申请代码 1 选择 H11 的下属代码）**

针对重症感染导致免疫衰老及免疫功能失调等关键科学问题，基于临床队列及动物模型，应用多组学技术，阐明重症感染后免疫衰老、功能失调的表观遗传改变及免疫时空动态重塑的机制，构建感染后免疫衰老的诊断分型及预后预测模型，筛选研发靶向感染后免疫衰老的治疗新策略，促进临床转化。

#### **8.基于临床队列的遗传性卵巢癌的演进分子机制及治疗响应研究（申请代码 1 选择 H18 的下属代码）**

基于多中心遗传性卵巢癌家系队列，采用空间组学、活体蛋白标记技术等多维度研究方法，解析胚系突变携带者发生卵巢癌的关键分子事件与

演进特征，探索其发病机制和潜在治疗靶点；筛选适用于不同突变类型的抗肿瘤靶向药物，为遗传性卵巢癌防治提供原创性新策略。

### **9.基于前瞻性临床队列的 HER2 低表达晚期乳腺癌对 ADC 联合疗法的多组学预测模型构建（申请代码 1 选择 H18 的下属代码）**

针对 HER2 低表达晚期乳腺癌目前缺乏标准治疗的问题，探索新型 ADC 药物联合血管生成抑制剂和/或免疫治疗的响应，通过对治疗前后肿瘤组织及血液样本等进行多组学多模态研究，揭示其作用机制并构建预测疗效的多维度分子模型和标本库，为该亚型患者精准治疗提供依据。

### **10.胃癌双特异性抗体新辅助免疫治疗的关键技术研究（申请代码 1 选择 H18 的下属代码）**

针对胃癌免疫治疗疗效不佳的临床问题，开展前瞻性新辅助临床试验，探索双特异性抗体的新型免疫治疗关键技术；基于影像、病理及分子影像等多组学研究探索免疫治疗前后肿瘤治疗特征和微环境动态演变规律及耐药机制，建立人工智能多组学预测疗效模型。

### **11.脂蛋白代谢异常重塑肿瘤微环境促进肝癌免疫治疗抵抗的机制和治疗干预研究（申请代码 1 选择 H18 的下属代码）**

针对肝癌免疫治疗耐药问题，基于临床队列，采用多组学的研究方法，阐明肿瘤代谢重编程与免疫微环境动态互作的分子网络，鉴定关键脂蛋白代谢调控靶点并揭示其影响免疫微环境的作用机制，构建代谢-免疫新型联合治疗策略。

### **12.基于代谢异质性驱动的表现遗传演进促进甲状腺癌失分化与耐药的机制研究及精准干预策略探索（申请代码 1 选择 H18 的下属代码）**

针对甲状腺癌失分化及治疗抵抗的难题，通过整合多组学数据开展甲状腺癌代谢异质性驱动的表现遗传研究，阐明甲状腺癌失分化及耐药性的关键作用机制，揭示“代谢产物-表观遗传-肿瘤演进”的调控规律，基于鉴定的靶点开发甲状腺癌靶向治疗新方法，构建晚期甲状腺癌治疗新模式。

### **13. 滞育样肝癌细胞空间分布特征介导免疫治疗耐药的机制及干预策略研究（申请代码 1 选择 H18 的下属代码）**

针对肝癌靶向联合免疫治疗应答率低的关键难题，通过整合临床队列与多组学技术，揭示滞育样肝癌细胞的空间分布特征；解析滞育样细胞与免疫微环境的互作网络，及驱动免疫逃逸的分子调控机制，建立靶向滞育样肿瘤调控靶点的干预策略，构建肝癌靶向免疫联合治疗新方案。

### **14. 基于分子功能可视化的食管癌新辅助治疗疗效评估及机制研究（申请代码 1 选择 H18 的下属代码）**

针对食管癌新辅助治疗后难以精准评估疗效的问题，研发针对肿瘤微环境的分子功能可视化等新方法，依托食管癌新辅助治疗临床队列研究，结合多组学分析方法，构建基于分子功能可视化的疗效评估新体系，剖析肿瘤微环境演化规律，揭示治疗应答机制，为食管癌治疗决策提供依据。

### **15. 乳腺癌 HER2 靶向治疗时空调控与精准诊疗研究（申请代码 1 选择 H18 的下属代码）**

针对肿瘤异质性影响乳腺癌 HER2 靶向治疗效果的临床难题，系统研究不同新型 HER2 靶向药物耐药机制，通过多组学及关键分子可视化手段，解析 HER2 靶向治疗关键分子时空调控网络，研发新型协同增效方案，建立乳腺癌精准 HER2 靶向治疗策略。

## **16.基于组织因子棕榈酰化调控的胰腺癌新型联合治疗策略探究（申请代码 1 选择 H18 的下属代码）**

面向组织因子（Tissue Factor, TF）靶向抗体偶联药物（ADC）疗效优化及联合治疗策略开发的问题场景，通过解析 TF 棕榈酰化修饰的分子机制开展胰腺癌治疗干预研究：探究棕榈酰化对 TF 膜分布的调控作用，设计棕榈酰转移酶抑制剂与 ADC 的协同治疗方案；阐明 TF 棕榈酰化动态变化与肿瘤免疫逃逸的关系，揭示棕榈酰化修饰调控 TF-ADC 药物有效性的分子规律。

## **17.构建肺癌抗体偶联药物多组学联合疗效预测体系（申请代码 1 选择 H18 的下属代码）**

针对抗体偶联药物（ADC）肺癌精准诊疗问题，通过单细胞空间转录组学整合外周血基因组及代谢组学研究，利用类器官等探索其内在机制，构建多维度生物标志物联合预测体系。

## **18.代谢微环境重塑促进肝癌复发机制和靶向干预策略研究（申请代码 1 选择 H18 的下属代码）**

针对肝癌术后复发率高的临床难点，基于前瞻性队列和复发前后肝癌标本，利用空间蛋白组等多组学技术，阐明癌灶复发过程中代谢微环境重塑的时空动态特征。揭示 YAP 等核转录因子，以及乳酸化、谷氨酰化等代谢相关蛋白翻译后修饰调控肝癌复发的潜在机制，并构建靶向递送体系进行干预和验证。

## **19.胃癌免疫耐药新靶点发现与机制研究（申请代码 1 选择 H18 的下属代码）**

针对胃癌免疫治疗效果不佳的关键问题，鉴定其微环境中的关键性免疫抑制靶点，阐明其介导抗肿瘤免疫应答抵抗的调控机制，探索针对特异性靶点的免疫治疗新策略。

## **20.肝细胞癌新辅助免疫治疗临床与基础研究（申请代码 1 选择 H18 的下属代码）**

针对肝细胞癌新辅助免疫治疗的难题，解析肝细胞癌新辅助免疫治疗分子调控网络并揭示耐药形成的关键信号通路；基于多组学技术筛选预测新辅助疗效的生物标志物，构建个体化治疗响应模型；开发靶向-免疫-局部治疗协同增效的联合治疗新策略。

## **21.YTH 家族调控慢性肝病进展和耐药的机制及干预研究（申请代码 1 选择 H34 的下属代码）**

针对慢性肝病发病机制复杂、靶标鉴定困难问题，运用人工智能、单细胞测序等多组学、化学生物学前沿技术，探索表观遗传 m6A 修饰及识别蛋白 YTH 家族与慢性肝病进展及治疗耐药的的关系，揭示其调控免疫微环境及代谢紊乱的机制；并发现具有转化前景的小分子抑制剂，开展 PK-PD 研究，为慢性肝病治疗提供新靶点、新干预策略和候选药物小分子。

## **22.葡萄糖响应型长效智能胰岛素递释系统的研究（申请代码 1 选择 C10 的下属代码）**

针对现有胰岛素制剂低血糖风险高、需频繁给药的难题，构建葡萄糖响应胰岛素或其类似物的递释系统，研究其体内外葡萄糖响应机制及释放动力学、体内半衰期及控糖疗效，阐明递释系统结构-释放特性-降糖疗效间的关系，最终获得单针皮下注射控糖超一周的新型胰岛素递释系统，为

解决现有葡萄糖响应胰岛素递释系统响应滞后、作用时间短的难题提供思路。

深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司

### **1.影像-能量设备协同减轻儿童活体肝移植术中损伤及相关机制研究 (申请代码 1 选择 H03 的下属代码)**

聚焦儿童活体肝移植术中高精细化操作环节，围绕肝组织能量设备热损伤应答、术中血管胆道识别与保护、术后肝再生微环境调控等关键科学问题，阐明术中肝细胞与肝脏微循环对能量设备所造成损伤的应答机制，解析肝组织损伤-修复的时空动态特征，建立影像引导与能量设备协同应用的活体肝移植术中干预新策略。

### **2.多模态新生儿疾病数据标准化采集与共享机制研究（申请代码 1 选择 H04 的下属代码）**

面向危重新生儿精准诊疗临床需求，针对新生儿病情演变迅速、生理动态性强、多源数据异构耦合等关键问题，以新生儿疑难重症为研究对象，采集新生儿标准化表型-基因型多模态数据，通过自适应联邦学习框架，驱动个性化诊疗的数字孪生与共享机制研究，支撑新生儿疑难重症预警、早期筛查等人工智能模型的全流程训练与部署，构建新生儿精准诊疗新范式。

### **3.超宽谱域智能融合可视化系统早期识别尿路上皮癌及其浸润转移的分子成像特征和机制研究（申请代码 1 选择 H18 的下属代码）**

围绕尿路上皮癌的微创、精准诊疗需求，采用超宽谱域智能融合成像解析增强技术，探索肿瘤早期浸润转移的生物成像特征，解析肿瘤微环境与

早期转移的关联机制，构建肿瘤-免疫互作的分子成像模型，为早期可视化识别高危肿瘤及精准治疗提供依据。

#### **4.基于器官芯片的假体表面骨整合/抗感染协同机制解析和数字化精准研究（申请代码 1 选择 H06 的下属代码）**

针对假体表面感染及骨整合障碍，建立器官芯片和细胞微环境数字模型融合的创新技术和研究范式，解析界面动态调控骨组织再生与抑制病原微生物的协同机制，研发假体表面缓释材料多尺度、多维度数字化精准设计方法，实现术中感染源的快速诊断，研发兼具骨整合与抗感染性能的假体表面涂层。

#### **5.基于多模态人工智能解析难治性下肢缺血神经-血管镇痛与保肢机制研究（申请代码 1 选择 H09 的下属代码）**

针对难治性下肢缺血(CLI)神经-血管互作机制不清与镇痛保肢的治疗瓶颈，利用人工智能，整合脑电、组织氧代谢、血管影像及蛋白质组学、生物标志物等多维度数据，构建 CLI 神经-血管互作多模态数据库，解析中枢-交感-血管网络图谱，结合血流动力学与疼痛感知特征，揭示神经-血管耦联机制，为靶向神经调控的 CLI 镇痛保肢策略提供理论依据。

#### **6.急性呼吸窘迫综合征肺微循环调控与循环保护通气策略研究（申请代码 1 选择 H16 的下属代码）**

围绕急性呼吸窘迫综合征相关机械通气导致肺微循环血流动力学紊乱机制，在动物模型中，通过可视化肺通气、灌注成像、肺内局部 V/Q 匹配及肺泡微循环监测，结合多组学等技术，研究机械通气时微血流周期性

开关和 V/Q 失调对肺微血管、肺泡等细胞损伤机制，明确相应潜在干预靶点，建立肺微循环导向的循环保护通气策略。

### **7.基于多组学融合重症大模型技术的重症肺炎临床辅助决策体系研究 (申请代码 1 选择 H16 的下属代码)**

针对重症肺炎精准诊疗的临床难题，依托多中心、前瞻性重症肺炎队列，基于连续时程的支气管肺泡灌洗液等生物样本库，搭建涵盖疾病动态演进特征的多组学融合数据库。基于机器学习-大模型混合架构的重症大模型，揭示重症肺炎病理生理学机制，构建疾病风险预警、诊断分型及治疗决策的临床辅助体系。

### **8.肾癌表观遗传检查点决定 CAR-T 敏感性的分子机制与应用研究(申请代码 1 选择 H18 的下属代码)**

聚焦肾癌在 CAR-T 治疗中产生的原发或继发性表观遗传重塑现象，阐明肾癌通过表观重编程介导 CAR-T 耐受的机制，鉴定关键表观免疫分子，刻画肾癌“表观分子-微环境-CAR-T”之间的对话反馈网络，评估表观检查点在肾癌 CAR-T 治疗中的价值。

### **9.基于老年患者加速术后心脏康复构建全麻下多模态、多脏器循环预警与智控体系（申请代码 1 选择 H19 的下属代码）**

针对老年患者术后多脏器并发症高发、影响术后康复、缺乏预警体系的困境，聚焦以心脏为中心的多器官交互损伤，基于应激控制、全麻下多模态循环监测和多重预警技术及敏感生物标记物研究，揭示心脏与多器官及内环境之间的功能适配或失配的内生机制，验证加速术后心脏康复

(Heart Enhanced Recovery After Surgery, HeartERAS) 策略的临床价值, 并构建 AI 大模型支撑的精准多模态循环监测智控体系。

### **10.基于纤毛蛋白复合物功能解析的视网膜纤毛病的分子机制及标志物研究 (申请代码 1 选择 H26 的下属代码)**

聚焦致盲性眼病—遗传性视网膜纤毛病的致病机制, 绘制中国人群已知致病基因的突变频谱, 系统解析纤毛相关蛋白复合体构成及在纤毛形成和维持、蛋白筛选和转运等关键过程的功能, 鉴定新的视网膜纤毛病致病基因、研发新的分子标志物检测方法, 建立视网膜纤毛病分子诊断新策略。

### **11.基于肺癌脑(膜)转移机制解析的早期诊断标志物研究 (申请代码 1 选择 H26 的下属代码)**

针对肺癌易发脑(膜)转移且预后极差的难题, 挖掘基因-转录-蛋白-代谢等多维度信息, 开发新型人工智能算法, 动态追踪肺癌原发灶至脑(膜)转移的演进过程, 解析转移机制及核心关联标志物特征, 鉴定肺癌脑(膜)转移早期诊断标志物, 为临床诊疗提供新策略。

### **12.基于新型代谢指纹图谱技术的肝癌免疫治疗耐药机制解析及精准预测模型研究 (申请代码 1 选择 H26 的下属代码)**

针对肝癌免疫治疗耐药机制不明及预警体系缺乏等难题, 基于临床生物样本库, 研发新型固相质谱代谢指纹技术, 对血浆、循环肿瘤细胞及免疫细胞等外周组分, 开展同一样本多组学联检, 在单细胞尺度绘制耐药特征性全景循环生态图谱, 开展功能实验鉴定驱动耐药的关键细胞与分子, 揭示其作用机制, 构建耐药预警模型。

### **13.基于 DNA 编码技术的胃癌细胞外囊泡液体活检新技术研究 (申请代码 1 选择 H26 的下属代码)**

针对胃癌细胞外囊泡 (EV) 多靶标、超痕量检测难题与肿瘤进展动态监测需求, 研究基于可编程 DNA 纳米结构的 EV 表面标志物精准多重识别与信号高效放大机制, 发展单颗粒 EV 多参数高灵敏分析方法, 构建反映胃癌进展时空演化规律的动态 EV 图谱, 研发 EV 液体活检新技术, 系统评估其用于早期诊断及疗效监测的临床价值。

### **14.代谢相关脂肪性肝病无创精准检测影像学新方法研究 (申请代码 1 选择 H27 的下属代码)**

针对我国代谢相关脂肪性肝病高发且难以早期、无创、精准、便携评估的重大难题, 研发高功率超短电磁脉冲技术与超声结合的一体化新方法, 揭示肝脂肪变程度与介电、声学多模态参数的映射关系, 构建融合电磁-声学超宽波谱的脂肪肝组分识别与量化模型, 实现无创精准便携的影像学检测。

### **15.子宫内膜微循环超声可视化动态评估与分子机制研究 (申请代码 1 选择 H27 的下属代码)**

针对子宫内膜容受性难以精准评估的困境, 发展超高频超声在亚毫米微血流全息频谱定量和微米级显微造影技术, 设计特异性靶向子宫内膜微循环的生物纳泡探针及其超声分子成像方法, 定量解析血管生成相关关键分子与子宫内膜生长潜能在其容受性中的作用, 并通过多组学技术系统解析分子调控网络, 为跨尺度动态评估子宫内膜容受性奠定方法学基础。

## **16.淋巴瘤动态演进的多模态超声智能化预测与评估方法研究（申请代码 1 选择 H27 的下属代码）**

针对淋巴瘤高异质性导致的精准诊疗难题，面向有限的时序多模态超声数据，研究文本引导的大小模型协同优化、量子计算等技术，解析肿瘤动态演进过程中微循环-弹性-黏度等表型变化，构建基于临床文本、超分辨造影、黏弹性等多模态的超声智能评估系统，为实现肿瘤无创精准分型、疗效预测与预后评估提供理论依据及技术支撑。

杭州协合医疗用品有限公司

## **1.急性肺损伤特络细胞-间充质干细胞内在机制研究（申请代码 1 选择 H01 的下属代码）**

针对急性肺损伤单一细胞治疗效果有限的问题，聚焦特络细胞调控间充质干细胞功能增强的机制及其介导的免疫重编程的作用，解析特络细胞-间充质干细胞-免疫细胞互作网络，明确多细胞协作网络在肺损伤修复中的时空调控规律。

## **2.糖尿病足动脉闭塞相关的血管神经共因子的功能和机制研究（申请代码 1 选择 H02 的下属代码）**

针对糖尿病足动脉闭塞与神经损伤治疗策略难以协调的问题，明确在动脉闭塞与神经损伤过程中起关键作用的血管神经共同因子，阐明其在血管内皮细胞、巨噬细胞、神经元等细胞的调节机制及协同作用，挖掘治疗靶点。

### **3.儿童肺动脉高压的免疫动态图谱构建和免疫靶向治疗创新研究（申请代码 1 选择 H02 的下属代码）**

针对儿童肺动脉高压免疫网络紊乱问题，运用测序和组学方法，系统解析儿童肺动脉高压肺血管病变区免疫微环境的动态演变规律，绘制免疫-血管细胞的互作网络图谱，鉴定参与儿童肺动脉高压血管重构的关键免疫细胞亚型及核心调控网络，筛选治疗靶点。

### **4.细菌细胞外囊泡（BEVs）在动脉粥样硬化性疾病发生发展中的作用机制研究（申请代码 1 选择 H02 的下属代码）**

BEVs 在动脉粥样硬化中作用机制欠清。基于临床样本和组学技术，构建 BEVs 动态特征谱，分析其在动脉粥样硬化进程中变化规律；解析 BEVs 介导的炎症-脂代谢紊乱，阐明 BEVs 驱动动脉粥样硬化发生发展的分子机制，并筛选治疗靶点。

### **5.基于神经代谢调控作用探索脑-肠-菌轴互作在肠易激综合征发病中的机制研究（申请代码 1 选择 H03 的下属代码）**

针对肠易激综合征治疗困难的问题，聚焦大脑神经代谢变化，通过临床样本、动物及细胞实验等，研究神经功能代谢变化对肠道菌群组成与功能、黏膜屏障、免疫应答的影响，揭示神经系统通过脑-肠-菌轴影响肠易激综合征发生发展的机制与干预靶点。

### **6.精准靶向胰腺的生物功能材料用于慢性胰腺炎治疗机制研究（申请代码 1 选择 H03 的下属代码）**

针对慢性胰腺炎基因治疗递送效率低下问题，设计适应慢性胰腺炎特殊病理环境的生物功能材料，实现目标基因的高效递送，阐明生物功能材

料-基因复合体从基因表达、细胞功能与代谢等多维度对慢性胰腺炎进行干预的机制。

## **7.基于神经-免疫调控解析急性胰腺炎发病机制与干预策略(申请代码 1 选择 H03 的下属代码)**

针对急性胰腺炎神经免疫调控机制不明的问题,以施旺细胞-交感轴突互作关系为研究对象,利用胰腺类器官-轴突-施旺细胞共培养体系和动物模型,结合临床样本,解析施旺细胞介导的神经免疫网络特征,揭示神经-免疫微环境重塑参与急性胰腺炎的机制及干预靶点。

## **8.代谢重编程在调控胃癌卵巢转移靶器官微环境中的作用机制研究(申请代码 1 选择 H18 的下属代码)**

针对胃癌卵巢转移机制不明确的问题,以临床数据库和生物样本库为基础,研究胃癌卵巢转移病灶的代谢特征,探索其对器官特异性转移微环境的调控作用;明确胃癌卵巢转移代谢重编程的核心驱动信号通路,发现分子靶点,验证其功能。

## **9.脂肪组织活化策略增敏卵巢癌免疫治疗的研究(申请代码 1 选择 H18 的下属代码)**

针对卵巢癌免疫治疗耐药的问题,以肿瘤-脂肪轴为研究对象,探索促进脂肪组织活化的有效策略,阐明脂肪组织活化对肿瘤代谢重编程、微环境重塑和免疫治疗增敏的作用机制;评估脂肪组织活化联合免疫治疗效果;借助多组学动态监测技术,揭示患者治疗前后肿瘤微环境时空动态演进规律。

## **10.新型纳米材料重塑膀胱癌组织结构并增强免疫治疗研究（申请代码 1 选择 H18 的下属代码）**

针对非肌层浸润性膀胱癌手术后灌注治疗失败率高的问题，研究新型纳米材料等重塑肿瘤结构和肿瘤免疫微环境，以增强对治疗药物的响应性和免疫应答；采用多组学技术建立组织重塑前后细胞图谱；从免疫微环境、病理学、力学等多学科维度评估治疗效果。

## **11.基于 PB 级多模态数据的中国人群结直肠癌（CRC）治疗抵抗机制与干预策略研究（申请代码 1 选择 H18 的下属代码）**

针对 CRC 治疗抵抗的难题，依托 PB 级别中国人群 CRC 临床队列多模态数据，通过人工智能整合全基因组、全基因组表观遗传组、表达谱等多组学数据，探讨治疗抵抗机制，筛选并验证关键靶点与生物标志物，构建预测治疗疗效的大模型。

## **12.EZH2 降解剂在转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）的作用机制和疗效研究（申请代码 1 选择 H18 的下属代码）**

针对 mCRPC 治疗耐药问题，以 EZH2 为核心靶点，深入探讨 EZH2 降解在表观调控、协同抑制雄激素受体信号通路、诱导 DNA 损伤反应及激活抗肿瘤免疫等方面作用机制，研究通过蛋白降解技术清除 EZH2 蛋白的效果，分析 EZH2 降解剂成药性的可行性及联合免疫治疗协同作用的效果。

## **13.基于微循环高分辨成像的肝硬化门静脉高压预警检测体系研究（申请代码 1 选择 H27 的下属代码）**

针对肝硬化门静脉高压无创量化检测手段缺乏的问题，建立高分辨的肝脏微血管及其网络可视化影像技术，融合多模态成像技术和智能影像处理技术，系统挖掘从微观到宏观血管网络的影像组学特征，明确门静脉高压早期识别的新型影像生物指标，构建可早期预警的检测体系。

#### **14.超声调控卵巢癌耐药的机械力学微环境机制研究（申请代码 1 选择 H27 的下属代码）**

针对卵巢癌化疗耐药问题，基于临床样本，整合超声力学、空间多组学及代谢流分析等技术，系统解析卵巢癌机械力学微环境驱动的耐药时空动态特征，阐明通路并筛选靶点。探讨超声力学刺激的调控作用，明确关键超声参数与生物学效应间的对应关系，建立可影响卵巢癌化疗耐药性的调控体系。

齐鲁制药有限公司

#### **1.肺纤维化的病理机制及候选药物研究(申请代码 1 选择 H01 或 H34 的下属代码)**

结合临床数据，探索肺纤维化致病机理，发现并确证相关的药物靶点；结合小分子药物设计或其他药物形式开发靶向药物，并通过体内外模型评价治疗效果和初步安全性，获得至少 1 个有知识产权的候选分子。

#### **2.代谢相关功能障碍脂肪性肝炎（MASH）的病理机制及候选药物研究（申请代码 1 选择 H03 或 H34 的下属代码）**

结合临床数据，探索 **MASH** 致病机理，发现并确证相关药物靶点；结合小分子药物设计或其他药物形式开发靶向药物，并通过体内外模型评价治疗效果和初步安全性，获得至少 1 个有知识产权的候选分子。

### **3.AI 辅助的代谢疾病相关 GPCR 偏向性调节剂的发现（申请代码 1 选择 H07 或 H34 的下属代码）**

针对代谢疾病中 GPCR 偏向性调节剂的筛选难题，开展 AI 辅助的 GPCR 偏向性调节剂的从头设计与虚拟筛选，构建基于 AI 分子生成及多维度成药性评估与分子优化的体系，并通过体内外模型评价治疗效果和初步安全性，获得至少 1 个有知识产权的候选分子。

### **4.AI 辅助的神经系统疾病相关 GPCR 偏向性调节剂的发现（申请代码 1 选择 H09 或 H34 的下属代码）**

针对神经系统疾病中 GPCR 偏向性调节剂的筛选难题，开展 AI 辅助的 GPCR 偏向性调节剂的从头设计与虚拟筛选，构建基于 AI 分子生成及多维度成药性评估与分子优化的体系，并通过体内外模型评价治疗效果和初步安全性，获得至少 1 个有知识产权的候选分子。

### **5.难治性疼痛的发病机制及候选药物研究（申请代码 1 选择 H09 或 H34 的下属代码）**

针对带状疱疹后神经痛、糖尿病周围神经病、三叉神经痛等难治性疼痛，结合临床数据，发现并确证相关药物靶点；结合小分子药物设计或其他药物形式开发靶向药物，并通过体内外模型评价治疗效果和初步安全性，获得至少 1 个有知识产权的候选分子。

## **6.卒中发病机制及候选药物研究 (申请代码 1 选择 H09 或 H34 的下属代码)**

针对卒中，结合临床数据，发现并确证相关药物靶点；结合小分子药物设计或其他药物形式开发靶向药物，并通过体内外模型评价治疗效果和初步安全性，获得至少 1 个有知识产权的候选分子。

## **7.抑郁症的发病机制及候选药物研究 (申请代码 1 选择 H10 或 H34 的下属代码)**

针对抑郁症药物起效延迟和反复发作难题，结合临床和多组学数据，探索其致病机理，发现新靶点；结合小分子药物设计或其他药物形式，开发快速起效的靶向药物，并通过体内外模型评价治疗效果和初步安全性，获得至少 1 个有知识产权的候选分子。

## **8.基于类器官模型的肝癌耐药机制研究及应用 (申请代码 1 选择 H18 或 H34 的下属代码)**

针对肝癌具有高度异质性和耐药问题，建立不少于 50 个肝癌患者来源的类器官，通过空间组学及分子可视化等技术筛选 20 个以上的膜表达肿瘤相关蛋白，揭示其时空异质性与变化规律，并结合上述已建立的类器官模型解析常见治疗药物及 ADC 毒素的耐药特征及分子机制，确认候选治疗靶点或组合 2-3 个。

## **9.基于难治性肺癌队列空间组学研究的新靶点发现与应用 (申请代码 1 选择 H18 或 H34 的下属代码)**

针对小细胞肺癌耐药后难治的问题，建立不少于 50 例具有空间组学数据的难治性肺癌队列和不少于 20 例的类器官或 PDX 模型，发现至少 3

个肿瘤相关膜蛋白靶点，研究其时空异质性规律和调控机制，设计具有知识产权的抗体或 ADC 候选分子至少 1 个，通过体内外模型评估其抗肿瘤效果和安全性。

**10.基于难治性头颈鳞癌队列空间组学研究的新靶点发现与应用（申请代码 1 选择 H18 或 H34 的下属代码）**

针对头颈鳞癌耐药后难治的问题，建立不少于 50 例具有空间组学数据的难治性头颈鳞癌队列和至少 20 例的类器官或 PDX 模型，发现至少 3 个肿瘤相关膜蛋白靶点，研究其时空异质性变化规律和调控机制，设计具有知识产权的抗体或 ADC 候选分子至少 1 个，通过体内外模型评估其抗肿瘤效果和安全性。

**11.基于难治性三阴乳腺癌队列空间组学研究的新靶点发现与应用（申请代码 1 选择 H18 或 H34 的下属代码）**

针对三阴乳腺癌耐药后难治的问题，建立不少于 50 例具有空间组学数据的三阴乳腺癌队列和至少 20 例的类器官或 PDX 模型，发现至少 3 个肿瘤相关膜蛋白靶点，研究其时空异质性变化规律和调控机制，设计具有知识产权的抗体或 ADC 候选分子至少 1 个，通过体内外模型评估其抗肿瘤效果和安全性。

**12.基于耐药结直肠癌生物样本库的新靶点发现及应用（申请代码 1 选择 H18 或 H34 的下属代码）**

建立不少于 100 例的常规治疗耐药或术后复发的生物样本库和至少 50 个来源于患者的类器官或异种移植模型。利用空间转录组等多组学技术，鉴定至少 3 个肿瘤相关耐药靶点，并解析其在肿瘤内的异质性特征和

时空演进规律。设计小分子或其它药物形式，并获得至少 1 个有知识产权的候选分子。

### **13.抗 PD-1/CTLA-4 双免疫组合抗体在 PD-(L)1 单抗耐药宫颈癌患者中的有效性及机制研究（申请代码 1 选择 H18 的下属代码）**

针对宫颈癌 PD-(L)1 单抗耐药问题，建立不少于 50 例的患者队列，评估抗 PD-1/CTLA-4 双免疫组合抗体在该人群中的疗效，通过构建高质量生物样本库，并采用多组学整合分析与功能验证的研究方法，鉴定双免疫组合抗体在 PD-(L)1 单抗耐药人群中有效应用的核心分子特征及关键调控机制。

### **14.蛋白多肽药物新型口服递送系统的效应及机制研究（申请代码 1 选择 H34 的下属代码）**

针对蛋白多肽药物口服吸收生物利用度低的难题，设计具有显著增强其口服吸收效率的新载体及递送系统，探索载药系统结构组成与消化道跨膜吸收效率的构效关系及其影响因素，获得至少一种具有转化前景的蛋白多肽药物口服递送系统。

### **15.小核酸药物肝外靶向新型递送技术的研究（申请代码 1 选择 H34 的下属代码）**

针对小核酸肝外靶向递送的技术壁垒，研发安全高效的新型肝外递送系统，提升小核酸的治疗效能，重点针对肺、肾等组织进行递送载体的开发和验证，建立具有自主知识产权的递送技术。

### **16.非肿瘤适应症新型 ADC 药物机制研究及应用（申请代码 1 选择 B07 的下属代码）**

针对自身免疫性疾病、神经退行性疾病等重大慢性疾病，设计并探索新型 ADC 药物靶向递送新机制，研究载荷分子设计与筛选，微环境响应型连接技术开发，获得至少 1 个有知识产权的候选 ADC 药物。

## **二、申请要求**

### **(一) 申请人条件。**

申请人应当具备以下条件：

- 1.具有承担基础研究课题或者其他从事基础研究的经历；
- 2.具有高级专业技术职务（职称）。

在站博士后研究人员、正在攻读研究生学位以及无工作单位或者所在单位不是依托单位的人员不得作为申请人进行申请。

### **(二) 限项申请规定。**

执行《2025 年度国家自然科学基金项目指南》“申请规定”中限项申请规定的相关要求。

2025 年度，试点民营企业创新发展联合基金申请时不计入申请和承担项目总数范围，正式接收申请后计入。科研人员申请（包括申请人和主要参与者）和正在承担（包括负责人和主要参与者）民营企业创新发展联合基金的项目数量合计限 1 项。

## **三、申请注意事项**

申请人和依托单位应当认真阅读并执行本项目指南、《2025 年度国家自然科学基金项目指南》和《关于 2025 年度国家自然科学基金项目申请与结题等有关事项的通告》中相关要求。

1.本联合基金项目采取无纸化申请。申请书提交时间为 2025 年 7 月 30 日至 8 月 5 日 16 时。

2.本联合基金面向全国，公平竞争。鼓励申请人与联合资助方下属研发机构开展合作研究。对于合作研究项目，应当在申请书中明确合作各方的合作内容、主要分工等。重点支持项目合作研究单位的数量不得超过 2 个（依托单位+合作单位 1+合作单位 2），资助期限为 4 年。

3.申请人同年只能申请 1 项民营企业创新发展联合基金项目。

4.申请人登录国家自然科学基金网络信息系统（简称信息系统），采用在线方式撰写申请书。没有信息系统账号的申请人请向依托单位基金管理联系人申请开户。

5.申请书中的资助类别选择“联合基金项目”，亚类说明选择“重点支持项目”，“附注说明”选择“民营企业创新发展联合基金”；“申请代码 1”应按照本联合基金项目指南要求选择，“申请代码 2”根据项目研究领域自主选择相应的申请代码；“领域信息”选择“生命健康领域”；“主要研究方向”根据项目研究方向选择相应的方向名称，如“1.ANGPTL 家族调控网络在动脉粥样硬化性心血管疾病中的作用机制与干预策略研究”。

6.申请项目应当符合本项目指南的资助范围与要求。申请人按照项目申请书的撰写提纲撰写申请书。如果申请人已经承担与本联合基金项目相关的国家其他科技计划项目，应当在申请书正文的“研究基础与工作条件”部分论述申请项目与其他相关项目的区别与联系。

7.资助项目取得的研究成果,包括发表论文、专著、研究报告、软件、专利、获奖及成果报道等,应当注明得到国家自然科学基金民营企业创新发展联合基金项目资助和项目批准号或作有关说明。国家自然科学基金委员会与江苏恒瑞医药股份有限公司、深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司、杭州协合医疗用品有限公司、齐鲁制药有限公司共同促进项目数据共享和研究成果的推广和应用。

8.依托单位应当按照要求完成依托单位承诺函、组织申请以及审核申请材料等工作。在 2025 年 8 月 5 日 16 时前通过信息系统逐项确认提交本单位电子申请书及附件材料。

#### **四、联系方式**

国家自然科学基金委员会计划与政策局

联系人:王啸天 李志兰

电 话: 010-62328041, 62329897

江苏恒瑞医药股份有限公司

联系人:姚 伟 陈 号

电 话: 021-61600276

深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司

联系人:干春燕

电 话: 0755-81886249

杭州协合医疗用品有限公司

联系人：邱亚瑛 刘文君

电 话：0571-85333229

齐鲁制药有限公司

联系人：李 欣 苗 菁

电 话：0531-55820709, 55820179