

密级： 公开

国家科技重大专项课题任务合同书

专项名称： 艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治

主题： 病毒性肝炎

课题编号： 2017ZX10203202

课题名称： 精准诊断和逆转乙肝肝纤维化/肝硬化的研究

课题责任单位： 北京大学第一医院

课题组长： 王贵强

起止年限： 2017 年 1 月至 2020 年 12 月

中华人民共和国科学技术部制

二〇 年 月



国家重大科技专项课题信息表

课题编号		2017ZX10203202					
课题名称		精准诊断和逆转乙肝肝纤维化/肝硬化的研究					
专项牵头组织单位		中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会					
		中央军委后勤保障部卫生局					
密 级		公开			参加单位总数		20 个
课题责任单位	名 称	北京大学第一医院			单位代码		40001055-8
	单位所在地	北京市西城区			代码		110102
	通讯地址	北京市西城区西什库大街 8 号			邮编		100034
	开户银行	中国工商银行北京西四支行					
	银行帐号	0200002809089001294					
	单位性质	其他事业型单位			代码		13
	上级行政主管部门	教育部			代码		360
	国务院国资委企业	否	“211 工程” 大学		是		
课题负责人	姓 名	王贵强		性 别		男	
	学 位	硕士		出生日期		1963 年 04 月 20 日	
	职 称	正高级		专 业		基础医学类	
	为本课题 工作时间 (人月)	24					
	学 术 荣 誉						
	所在单位	北京大学第一医院					
	身份证件	身份证	身份证件号码		230103196304201376		
	联系电话	13911405123		E-mail		john131212@163.com	
课题联系人	姓 名	杨艺		职 务		科研秘书	
	所在单位	北京大学第一医院					
	联系电话	18600868316		E-mail		18600868316@163.com	
子课题负责人	序号	子课题负责人姓名		所在单位名称			
	1	赵鸿		北京大学第一医院			

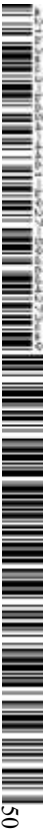


及其所在单位	2	王贵强	北京大学第一医院	
	3	欧晓娟	首都医科大学附属北京友谊医院	
	4	丁惠国	首都医科大学附属北京佑安医院	
参加课题人数		188 人。 其中：	正高级 33 人，副高级 41 人，中级 43 人，初级 27 人，其他 44 人； 博士 83 人，硕士 60 人，学士 38 人，其他 7 人。	
投入人月总数		4025 人月		
起始时间		2017 年 1 月	终止时间	2020 年 12 月
课题活动类型		应用基础研究		
创新类型		集成创新		
主要研究内容及目标(1000 字以内)		<p>乙肝肝纤维化是肝硬化和肝癌发生发展的关键环节，准确评估并阻断、逆转肝纤维化进程是降低乙肝相关病死率的关键。肝脏穿刺活检术是评估肝纤维化的公认方法但因其存在有创、标本误差、判读误差、无法反复动态评估等缺陷，亟需适用于我国国情的精准、无创评估 乙肝肝纤维化/肝硬化技术。比较现有研究发现：乙肝相关肝硬化、肝癌的年发生率及乙肝相关病死率在不同国家的研究结果差异较大。即使同在亚洲的香港和日本，研究报告的乙肝相关肝癌的年发生率也相差 6 倍（每年 0.9-5.4%之间）。而不同种族人群携带不同的乙肝肝纤维化/肝硬化发生发展易感基因，可能是造成这种差异的机制之一。明确我国乙肝相关肝硬化、肝癌的年发生率及乙肝相关病死率，并探索发现其易感基因和预警预测指标，将有助于为不同的治疗人群制定恰当的治疗措施从而达到各异的治疗目标，切实降低乙肝肝硬化和肝癌的发生率、降低乙肝相关病死率。</p> <p>抗纤维化治疗药物研发是当前国际热点，但尚无公认有效的抗乙肝肝纤维化治疗方案。抗乙肝病毒治疗基础上联合中药对阻逆肝纤维化进程的疗效和安全性有待进一步研究确认。本课题组在十二五期间，通过建立进 2000 例慢性 HBV 感染者人口学资料、血液常规/生化指标、影像学资料和肝脏穿刺病理结果，给予明显肝纤维化/肝硬化患者恩替卡韦单独或联合中药（安络化纤丸）/胸腺素-α1/利福昔明等治疗，建立了适用于不同级别医疗机构的乙肝肝纤维化无创诊断评估模型，发现联合治疗可明显提高肝纤维化/肝硬化的逆转率。因此，扩大样本量、延长研究时间对已有研究成果做进一步完善、修正并推广应用，将建立适合我国国情的乙肝肝纤维化/肝硬化的精准评估技术、提供疾病进展的预警预测指标、为不同的治疗人群制定恰当的治疗措施从而达到各异的治疗目标，降低乙肝肝硬化、失代偿肝硬化、肝癌的发生率，降低乙肝相关病死率。</p> <p>1. 通过已经建立的完整数据库和标本库等，进一步完善和确</p>		

	<p>认诊断模型，获得具有自主知识产权的肝纤维化/肝硬化无创诊断方法；2. 制定恩替卡韦联合安络化纤丸逆转显著肝纤维化/肝硬化的治疗方案，为慢乙肝肝纤维化/肝硬化规范化治疗提供循证医学证据；3. 与未抗病毒治疗相比，长期抗病毒治疗使肝硬化失代偿、肝癌发生率及肝病相关病死率降低 60%以上；4. 抗病毒联合胸腺肽-α 1/利福昔明治疗可使失代偿肝硬化患者年病死率降低 20%、年肝癌发生率降低 5%；5. 与单独抗病毒治疗相比，联合降低门脉高压治疗进一步降低肝硬化并发症或病死率 15%以上。</p>
预期成果	专利 论文论著
预期知识产权	获得国外发明专利 <u>1</u> 项，国内发明专利 <u>6</u> 项，其他 <u>0</u> 项。
预期技术标准制定	无
经费预算	2129.58 万元，其中专项经费 2129.58 万元。

子课题表 3

子课题编号	2017ZX10203202003			子课题名称	降低乙肝肝纤维化/肝硬化并发症及病死率的临床研究		
子课题的任务数量	8			参与单位数量	0		
子课题负责人姓名	欧晓娟	性别	女	出生年月	1961 年 11 月	业务专业	肝病学
子课题负责人所在单位名称	首都医科大学附属北京友谊医院			单位代码	40068860-9		
身份证件类型	身份证	证件号码	510202196111060921			技术职称	正高级
学术荣誉				为本课题工作时间（人月）	24		
总经费（万元）	747.14	中央财政经费(万元)	747.14	地方财政经费(万元)	0	单位自筹经费（万元）	0
						其他渠道经费（万元）	0
本子课题研究目标	在“十二五”期间所建立的 800 例乙肝纤维化/肝硬化研究队列及新建的 240 例轻中度食管静脉曲张去曲张患者，通过长期抗病毒治疗及联合降门脉压治疗后，进一步降低肝硬化失代偿、肝癌发生率及病死率，进一步提高肝纤维化/肝硬化逆转率						
研究内容	1. 在既往“十二五”课题研究队列列的基础上，再进行 5 年的抗病毒治疗，并定期随访观察。 2. 肝穿患者在抗病毒持续治疗 5 年时进行第三次肝穿评价肝纤维化/肝硬化的长期逆转率。 3. 完成轻中度食管静脉曲张患者的入组并继续随访肝硬化患者队列随机分组接受降门脉压治疗，长期随访分析肝硬化患者失代偿发生率、肝癌发生率及病死率。						
预期成果及考核指标	1. 与未抗病毒治疗相比，长期抗病毒治疗使肝硬化失代偿、肝癌发生率及肝病相关病死率降低 60%以上； 2. 与单独抗病毒治疗相比，联合降低门脉高压治疗进一步降低肝硬化并发症或病死率 15%以上； 3. 发表 SCI 论文 12 篇； 4. 并将有关研究成果形成共识； 5. 继续完善高水平的研究团队。						
子课题核心成果的时间节点	1. 2017.4-2017.12，完成项目启动。 2. 2018.12 完成 70%患者入组，年度报告分析。 3. 2019 年 12 月，完成全部病例入组，期中分析。 4. 2020 年 12 月，完成研究内容，提交任务总结报告。						



子课题的任务信息汇总

注：完成本子课题所有任务表后，自动生成，请核对。

任务编号	任务名称	任务负责人姓名	任务负责人所在单位代码	任务负责人所在单位名称	总经费（万元）	中央财政经费（万元）
2017ZX10203202003001	降低乙型肝炎纤维化/肝硬化并发症及病死率的临床研究	欧晓娟	40068860-9	首都医科大学附属北京友谊医院	317.24	317.24
2017ZX10203202003002	降低乙型肝炎纤维化/肝硬化并发症及病死率的临床研究	蒋炜	42500506-9	复旦大学附属中山医院	75.13	75.13
2017ZX10203202003003	降低乙型肝炎纤维化/肝硬化并发症及病死率的临床研究	封波	40000088-6	北京大学人民医院	82.19	82.19
2017ZX10203202003004	降低乙型肝炎纤维化/肝硬化并发症及病死率的临床研究	陈永鹏	73579012-1	南方医科大学南方医院	66.14	66.14
2017ZX10203202003005	降低乙型肝炎纤维化/肝硬化并发症及病死率的临床研究	徐铭益	42501272-8	上海交通大学附属第一人民医院	68.16	68.16
2017ZX10203202003006	降低乙型肝炎纤维化/肝硬化并发症及病死率的临床研究	朴红心	41275558-1	延边大学附属医院	68.16	68.16
2017ZX10203202003007	降低乙型肝炎纤维化/肝硬化并发症及病死率的临床研究	程计林	42500982-8	上海市公共卫生临床中心	34.6	34.6
2017ZX10203202003008	降低乙型肝炎纤维化/肝硬化并发症及病死率的临床研究	李磊	40068648-6	首都医科大学附属北京佑安医院	34.9	34.9

子课题其他参与单位信息汇总

注：仅指本子课题除任务负责人所在单位以外，其他填报中央财政预算的单位。

单位代码	单位名称	负责人姓名	协作内容	总经费（万元）	中央财政经费（万元）	地方财政经费（万元）	单位自筹经费（万元）	其他渠道经费（万元）



任务表 3-2

任务编号	2017ZX10203202003002				任务名称	降低乙型肝炎肝硬化/肝硬化并发症及病死率的临床研究		
参与单位数量	1							
任务负责人姓名	蒋栢	性别	男		出生年月	1972 年 09 月	业务专业	消化内科
任务负责人 所在单位名称	复旦大学附属中山医院				单位代码	42500506-9		
身份证件类型	身份证	证件号码	320602197209262514			技术职称	正高级	
学术荣誉						为本课题工作时间 (人月)	24	
总经费 (万元)	75.13	中央财政经费 (万元)	75.13	地方财政经费 (万元)	0	单位自筹经费 (万元)	0	
						其他渠道经费 (万元)	0	
研究目标	完成 140 例临床病例收集和观察及标本收集；							
研究内容	1、继续 5 年的抗病毒治疗，入组胃镜证实的轻中度食管静脉曲张患者随机入组并进行治疗后观察；2、每年评价肝硬化失代偿、肝癌、肝移植或死亡等 终点事件发生率；肝纤维化肝硬化逆转率；							
预期成果及考核 指标	1. 与未抗病毒治疗相比，长期抗病毒治疗使肝硬化失代偿、肝癌发生率及 肝病相关病死率降低 60%以上； 2. 与单独抗病毒治疗相比，联合降低门脉高压治疗进一步降低肝硬化并发症或病死率 15%以上 3. 发表 SCI 论文 1-2 篇； 4、继续完善高水平 的人才队伍。							
任务核心成果的 时间节点	在 2017 年 12 月底前完成 2/3 患者入组， 2018 年 6 月前完成所有患者入组，							



国家科技重大专项项目（课题）验收结论书

重大专项名称	“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项		
项目（课题）名称	逆转乙肝纤维化/肝硬化及阻断疾病进展的优化治疗		
项目（课题）编号	2013ZX10002004		
项目（课题）责任单位	首都医科大学附属北京友谊医院		
项目（课题）负责人	尤红		
项目（课题）起止时间	2013 年 1 月至 2015 年 12 月	验收日期	2016 年 4 月 13 日

验收专家组意见

任务验收专家组意见： 1、 完成和部分超额完成任务考核指标，实现预期目标。

2、 研究成果有助于肝纤维化逆转，使代偿性肝硬化发生率下降，预测逆转等，可降低病死率。

3、 组织管理规范，培养 9 名优秀中青年骨干，研究生 40 名。技术资料齐全。

4、 同意通过验收，建议滚动资助。

财务验收专家组意见： 经专家评审，通过财务验收。建议进一步加强资金管理，提高资金使用效益。

财务验收意见：

☒ 通过验收 ☐ 不通过验收

任务验收意见：

☒ 通过验收 ☐ 结题 ☐ 不通过验收

重大专项实施管理办公室验收结论：

通过验收

传染病重大专项实施管理办公室（签章）

2017 年 1 月 5 日



关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

蒋炜 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：

81670541，项目名称：肝脏III型固有淋巴细胞编程对肝纤维化进程的免疫调控及机制研究，直接费用：58.00万元，项目起止年月：2017年01月至2020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。**注意：请严格按照《国家自然科学基金资助项目资金管理办法》填写计划书的资金预算表，其中，劳务费、专家咨询费科目所列金额与申请书相比不得调增。**

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**2016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**2016年9月18日16点**；
- 3、报送计划书纸质版截止时间为**2016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

国家自然科学基金委员会
医学科学部
2016年8月17日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81670541	项目负责人	蒋炜	申请代码1	H0317
项目名称	肝脏III型固有淋巴细胞编程对肝纤维化进程的免疫调控及机制研究				
资助类别	面上项目	亚类说明			
附注说明	常规面上项目				
依托单位	复旦大学				
直接费用	58.00 万元	起止年月	2017年01月 至 2020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 本研究以ILC3s为主要研究对象，探索肝脏ILC3s及亚群在肝纤维化过程中的作用及其对HSC 功能的影响，并论证CD4+T细胞对其调控机制，深入解释肝脏局部固有免疫应答与适应性免疫应答的相互作用及其对肝纤维化的调控。					
二、具体意见					
（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义 本研究将进一步解释肝纤维化过程中肝脏固有免疫应答的作用机制，为肝纤维化的免疫治疗提供理论基础					
（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性 从细胞编程的角度出发探索肝脏ILC3s及亚群在肝纤维化过程中的作用，科学问题明确，创新性较强，					
（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线 所设计的研究内容及研究路线能够验证其假说，逻辑性强，前期工作扎实，可行性好					
（四） 申请人的研究能力和研究条件 申请人具有良好的前期工作基础，研究团队结构合理，并具备完成该项工作的硬件设施					
（五） 其它意见或修改建议					
<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 探讨肝纤维化肝内固有淋巴细胞的适应性调节，及其与T细胞相互作用对肝脏局部稳态的维持；肝内固有淋巴细胞对肝纤维化进程及对HSCs功能的影响；阐述肝纤维化肝脏固有免疫与适应性免疫应答网络调控，为免疫治疗肝纤维化提供理论依据。					
二、具体意见					
（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义 项目的科学意义明确，以全新视角探讨肝纤维化时肝局部固有淋巴细胞的适应性调节，及其与T细胞相互作用对肝稳态的维持，为免疫治疗肝纤维化提供理论支持。					
（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性 科学问题阐述尚明确，有一定创新性，旨在阐明肝内固有淋巴细胞参与肝纤维化进程及免疫调控。					
（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线 研究方案基本合理，但仍需完善，如肝纤维化小鼠分离Kupffer细胞存在一定难度，申请人所提供仅采取流式细胞术分离CD14+, CD16+单个核细胞，而目前小鼠kupffer细胞通用标记为F4/80。Kupffer细胞通过趋化因子途径对肝内固有淋巴细胞的募集是本研究拟解决的关键问题和创新之处之一，因此，该部分方案需进一步完善。					

<p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>申请人及团队在肝纤维化免疫调节领域具备良好的研究基础，有已完成和在研国家自然科学基金，此项目为以往项目的进一步深入研究和拓展。前期实验尚充分，具备完成该项目的研究条件。</p>
<p>（五） 其它意见或修改建议</p> <p>无</p>
<p><3></p> <p>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</p> <p>申请者拟通过肝脏III型固有淋巴细胞编程对肝纤维化进程的免疫调控及机制研究，明确ILC3在肝脏纤维化发生过程中的作用、特异性编程，并论证巨噬细胞、CD4 T细胞对ILC3编程的调控及对ILC3在纤维化发展过程中的影响，为免疫治疗肝脏纤维化提供实验室依据。</p> <p>二、具体意见</p> <p>（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义</p> <p>申请者拟通过对肝脏中ILC3细胞的研究，明确ILC3在肝脏纤维化发生过程中的作用、特异性编程，并论证巨噬细胞、CD4 T细胞对ILC3编程的调控及对ILC3在纤维化发展过程中的影响，为免疫治疗肝脏纤维化提供实验室依据，具有很好的科学价值和意义。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>该申请科学问题明确，ILC3在肝脏纤维化中的研究尚未被国内外团体报道，并鉴于IL-17在肝脏纤维化中的作用，具有很好的创新性。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>在肝脏纤维化的发生过程中，固有免疫应答起到了重要的作用。在以往的对肝脏固有免疫应答的研究中，主要集中于肝脏中的NK细胞，NKT细胞，或者巨噬细胞对纤维化的影响。固有淋巴样免疫细胞是近年来新发现的一类固有淋巴细胞亚群。由于IL-17在肝脏纤维化中的作用，对ILC3的研究可能具有重要的科学意义。申请者对肝脏局部ILC3的编程并明确其功能特性，将有助于阐述其对肝脏纤维化的影响，为肝脏纤维化的治疗提供理论基础。另外，对于Kupffer细胞以及CD4 T细胞和ILC3关系的研究，将可能阐明ILC3在纤维化中编程的影响因素，解释其表型和功能分化的原因，实现对肝脏纤维化的免疫调控。申请人对该申请项目做了大量的前期基础工作，包括肝脏纤维化模型中相应细胞亚群的检测、课题所需小鼠的构建以及与申请课题相关的已发表的文章。因此，该项目的实验可行性很好。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>该研究团队组成科学合理，对于项目的完成有帮助。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</p> <p>研究内容整体上详细、充实，但有一些小问题需要申请者予以优化。</p> <p>1.</p> <p>申请者期望通过提取肝门淋巴结ILC3细胞及其ILC17、ILC22亚群过继转输给C57BL/6小鼠，但是，由于ILC3细胞数量很少，而小鼠的过继转输实验需要足量的细胞数目，这个实验设计的可行性需要申请者的考虑。</p> <p>2.</p> <p>申请者所要研究的肝脏纤维化分级分期是否与ILC3细胞的表达有关，但并未显示怎么对肝脏纤维化进行分级分期的划分，是已有文献报道的阶段划分方法还是申请人预实验摸索出来的时相，这些重要的信息没有提供。</p>
<p>对研究方案的修改意见：</p> <p style="text-align: right;">医学科学部</p> <p style="text-align: right;">2016年8月17日</p>