

受理编号: 201711410819926

项目编号: A2018550

文件编号: 粤卫函(2018)292号

# 广东省医学科学技术研究基金项目 合 同 书

项目名称: 肥胖儿童脂质代谢相关基因多态性与非酒精性脂肪肝易感性分析

资助类别: 立项资助

项目起止时间: 2018年07月01日至 2020年06月30日

管理单位(甲方): 广东省卫生和计划生育委员会

承担单位(乙方): 深圳市儿童医院

通讯地址: 深圳市福田区益田路7019号

邮政编码: 518038 单位电话: 0755-83009871

项目负责人: 代东伶 联系电话: 18938690736

电子邮箱: daidong3529@sina.com 手机: 18938690736

项目联系人: 丁明 联系电话: 0755-83009872

乙方主管部门(丙方): 深圳市卫生和计划生育委员会

广东省卫生和计划生育委员会  
二〇一五年制

一、项目实施内容（包括研究方案和技术路线，须与项目申报书“可行性报告”相一致，限 600 字）

1.研究内容包括以下三个方面：

- 1) 本项目在过去已有的动物研究的基础上，采用 <sup>1</sup>H-MRI 或超声定量分析技术对儿童非酒精性脂肪肝患儿进行脂质定量分析，并将肝脏脂质含量与临床数据和血脂、血糖、胰岛素及载脂蛋白等生化指标进行关联分析，找出肝脏脂质含量与这些指标之间的关联；
- 2) 将肥胖儿童分 NAFLD 和 non-NAFLD 两组，比较两组患儿临床检查指标如体重、BMI、腰围，以及血脂、血糖、胆红素、肝功能、胰岛素、载脂蛋白等生化指标，分析其差异性。
- 3) 从肝脏脂质代谢通路入手，选取脂质代谢通路上的 9 个重要基因（编码区和 UTR 区），包括：乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)、二酰甘油酰基转移酶 (DGAT)、影响 LDL 生成的载脂蛋白 ApoB100、肉碱脂酰转移酶 I (CPT-1)、激素敏感脂肪酶 (hormone sensitive lipase, HSL) 和脂肪组织甘油三酯脂肪酶 (Adipose triglyceride lipase, ATGL)、PNPLA3 基因、微粒体甘油三酯转运蛋白 (MTTP)、跨膜转运蛋白 (TM6SF2)，设计成 gene panel，通过对目标基因的扩增和深度测序分析，检测其单核苷酸变异位点，验证相关基因变异位点功能变化，并检测基因产物蛋白水平，探索脂质代谢相关基因 SNVs 与儿童非酒精性脂肪肝发生之间的关系。

2.研究方法、技术路线及实验方案

(1) 研究对象与分组

本研究随机挑选我市 3 所小学及中学学生，年龄 6-18 岁，进行常规体检及肝脏超声检查，检出肥胖儿童及 NAFLD 儿童，由不知道研究对象资料的人员在肥胖儿童中由电脑编码随机挑选出 NAFLD 和 non-NAFLD 儿童，分为 NAFLD 组和 non-NAFLD 组，每组 100 例。2 组比较年龄、性别差异无统计学意义。

(2) 常规测量

测量患儿血压、身高、体重、腰围，计算体重指数 BMI，根据年龄、体重指数表确定确定肥胖诊断

(3) 生化指标检测

采用速率法检测血转氨酶水平，GPO-POD 法检测血甘油三酯含量，胆固醇氧化酶法检测血总胆固醇含量，直接一步法检测血 HDL 及 LDL 含量，干化学法检测生化、血氨，酶电极发测血糖水平，速率散射比浊法测血铜蓝蛋白；化学发光法测血胰岛素、糖化血红蛋白 (HbA1C) 水平并进行胰岛素 C 肽释放实验及口服糖耐量测试。

(4) 脂肪肝诊断及肝细胞脂质含量分析

采取超声定量或 <sup>1</sup>H MRS 技术，对肝细胞脂肪含量定性检查并进行定量分析。

(5) 基因多态性检测

采用目标基因芯片 高通量测序技术对目标基因进行深度测序

将需要检测的基因制作成目标区域基因芯片, 构建目标区域 DNA 文库, 采用 Illumina Hiseq Xten 测序仪; 质量控制后的数据 (以下简称 clean data), 利用 bwa mem 软件比对到人类参考基因组(Feb. 2009 ,hg19, GRCh37, download from UCSC)上, 生成比对的 BAM 文件, 再利用 GATK(Genome Analysis Toolkit)从比对的结果中进行突变筛选, 最后对筛选出来的结果用 ANNOVAR 软件进行注释。

(6) 统计学分析

应用统计学软件 SPSS19.0 对两组各项指标进行统计分析比较。组间均数两两比较采用成组资料 t 检验; 计量资料采用精确法  $\chi^2$  检验; 以  $p < 0.05$  为有显著性差异。



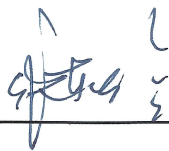
## 二、项目考核指标

(一) 项目完成后提供的研究开发成果及形式 (须明确产品、专利、版权、标准等成果的类型及数量)					
成果形式		成果数量	成果形式		成果数量
发明专利	申请	0	引进人才 (人)		0
	授权	0	培养人才 (人)	访问学者	1
实用新型专利	申请	0		博士生	0
	授权	0		研究生	1
外观设计专利	申请	0			进修生
	授权	0	科技人才奖励 (人)		0
国外专利	PCT 受理	0	技术标准 制定	牵头 (个)	0
	授权	0		参与 (个)	0
项目组成员 晋升情况	初级升中级	0	软件著作权 (项)		0
	中级升副高	1	论文论著 (篇)		1
	副高升正高	1	其中: 被收录 论文数 (篇)	SCI	0
获得国家级科技奖项 (项)	0	IE		0	
获得省级科技奖项 (项)	0	CA		0	
获得市级科技奖项 (项)	0	中文核心期刊		1	
新产品 (或新材料、新设备)	0	其他		0	
新技术 (或新方法、新项目)	0	临床应用例数		0	
其他成果及形式说明:					
无					
(二) 主要技术经济指标及社会效益					
累计新增业务收入 (万元)		0			
累计新增门诊和住院病人数 (人)		0			
其他主要技术经济指标及社会效益说明:					
1. 课题组单位是深圳市消化学组组长单位, 本项目的成果实施, 将举办学术会议至少 1 次, 每次培训至少 200 人次, 因此在学术上至少可以影响学界 200 人次以上, 无疑具有重大学术影响力。					
2. 对 NAFLD 患儿进行生活方式及饮食干预, 预防脂肪肝进展, 减少将来发生心血管疾病及肥胖相关并发症的风险, 估计受益人群至少 1 万人次以上, 可以大幅减少医保支出、降低患者家庭的经济及心					



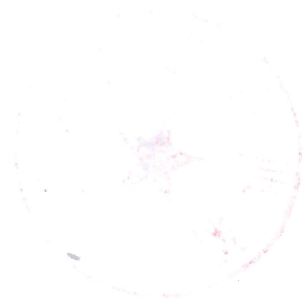
理负担，增加健康劳动力并延长劳动时间，无疑具有重大的长远经济效益。

项目负责人（签章）：



2018年5月8日

A20185550



## 三、项目进度和阶段目标

(一) 项目起止时间: 2018 年 07 月 01 日 — 2020 年 06 月 30 日	
(二) 项目进度、主要工作内容及阶段目标	
2018/07/01 至 2018/12/31	完成项目前期准备工作、订购试剂、准备各项仪器设备等; 病例收集、标本前期处理; 临床数据收集包括常规测量其身高、体重、血压、腰围并计算 BMI。
2019/01/01 至 2019/06/30	检测相关生化指标, 包括肝功能、生化、血糖、血脂、胰岛素水平以及载脂蛋白 A1、载脂蛋白 B 等。
2019/07/01 至 2019/12/31	基因变异功能验证, 检测基因产物蛋白水平; 采用不同的遗传模型对 SNV 变异位点进行遗传学评分。
2020/01/01 至 2020/06/30	数据整理分析, 总结实验结果, 形成结论、撰写论文, 课题结题, 在核心期刊发表相关论著至少 1 篇。
至	
至	
至	

## 四、承担、参与单位工作分工及经费分配情况

承担/参与单位名称 (盖章)	工作分工	总经费分摊 (万元)	基金经费分配 (万元)
深圳市儿童医院	整体负责; 项目执行, 数据分析; 项目执行, 数据分析; 资料收集, 数据整理及分析; 资料收集, 数据整理及分析	3	0.5
		0	0
	合计	3	0.5

## 五、项目总经费及基金经费预算

(一) 基金经费下达总额: (大写) 伍仟元整 ; (小写): 0.5 万元						
(二) 总经费及基金经费开支预算计划:						
经费筹集情况:						(单位: 万元)
总投入经费: 3						
	基金经费	自筹资金				合计
		主管部门配套	单位配套	项目组自筹	其它	
已投入经费	0	0	0	0	0	0
新增经费	0.5	0	0.05	1	1.45	3
政府部门、境外资金及其他资金投入情况说明		无				
新增经费预算:						(单位: 万元)
	新增经费总额			基金经费		
支出经费	经费额	用途说明		经费额	用途说明	
1、直接费用	3	/		0.5	/	
(1) 设备费	0	/		0	/	
(2) 材料费	0	/		0	/	
(3) 测试化验加工外协费	1	生化检测 100 份, 每份 100 元, 共 1 万元		0	/	
(4) 燃料动力费	0	/		0	/	
(5) 差旅费	0	/		0	/	
(6) 会议费	0	/		0	/	
(7) 出版/文献/信息传播/知识产权事务费	1	发表论文 1-2 篇, 5000 元每篇		0.5	文献检索、论文编辑等, 总费用约 5000 元	
(8) 租赁费	0	/		0	/	
(9) 国际合作与交流费	0	/		0	/	
(10) 专家咨询费	0.5	专业咨询 1 个月, 约 5000 元		0	/	
(11) 人员劳务费	0.5	非专职人员劳务费 6 个月, 800 元/月, 共约 5000 元		0	/	
(12) 其他支出	0	/		0	/	
2、间接费用	0	/		0	/	
项目管理费	0	/		0	/	
合计	3			0.5		

注: 间接费不得超过基金经费的 5%。





## 六、人员信息

项目负责人							
姓名	性别	身份证号码	学历	职称	所在单位	项目分工	签名
代东伶	男	51023019751015217X	研究生	副主任医师	深圳市儿童医院	整体负责	
项目组主要成员（不含负责人）							
王慧慧	女	440301198304034826	研究生	主治医师	深圳市儿童医院	项目执行，数据分析	
刘亮	女	421081198712205703	硕士	主治医师	深圳市儿童医院	项目执行，数据分析	
吴春玲	女	440301196501265149	本科	主管护师	深圳市儿童医院	资料收集，数据整理及分析	
杨青华	女	44092119931018652X	本科	其他	深圳市儿童医院	资料收集，数据整理及分析	

## 七、合同条款

第一条 甲方与乙方根据《中华人民共和国合同法》及国家有关法规和规定,为顺利完成 2018 年广东省医学科学技术研究基金 肥胖儿童脂质代谢相关基因多态性与非酒精性脂肪肝易感性分析 项目(文件编号: A2018550) 经协商一致,特订立本合同,作为甲乙双方在项目实施管理过程中共同遵守的依据。

第二条 甲方的权利义务: 1.按合同书规定进行经费核拨的有关工作协调。2.根据甲方需要,在不影响乙方工作的前提下,定期或不定期对乙方项目的实施情况和经费使用情况进行检查或抽查。

第三条 乙方的权利义务: 1.确保落实自筹经费及有关保障条件。2.按合同书规定,对甲方核拨的经费实行专款专用,单独列账,并随时配合甲方进行监督检查。3.使用财政资金采购设备、原材料等,按照《广东省实施〈中华人民共和国招标投标法〉办法》有关规定,符合招标条件的须进行招标。4.项目实施完成或实施到一定程度,须按照有关规定提出验收或终止结题的申请,并按甲方要求做好项目结题工作。5.按照国家和省有关规定,提交科技报告及其他材料。

第四条 在履行本合同的过程中,如出现广东省相关政策法规重大改变等不可抗力情况,甲方有权对所核拨经费的数量和时间进行相应调整。

第五条 在履行本合同过程中,需要对项目起止时间、项目经费使用(包括自筹经费、经费分配及经费支出预算等)、项目内容(包括研发内容、技术指标、经济指标及成果指标等)、项目名称、项目承担单位(包括承担单位更名、承担单位替换)、参与单位、项目负责人和成员等进行变更的,甲乙双方按照有关规定执行。

第六条 在履行本合同的过程中,当事人一方发现可能导致项目整体或部分失败的情形时,应及时通知另一方,并采取适当措施减少损失,没有及时通知并采取适当措施,致使损失扩大的,应当就扩大的损失承担责任。

第七条 本项目技术成果的归属、转让和实施技术成果所产生的经济利益的分享,除双方另有约定外,按国家和广东省有关法规执行。

第八条 属技术保密的项目,甲乙双方应另行订立技术保密条款,作为本合同正式内容的一部分,与本合同具有同等效力。

第九条 项目申报书所附“项目可行性报告”,作为本合同正式内容的一部分,与本合同具有同等效力。

第十条 根据项目具体情况,经双方另行协商订立的附加条款,作为本合同正式内容的一部分,与本合同具有同等效力。

第十一条 本合同的争议应由双方本着协商一致的原则解决,如双方协商不成的,则应向甲方所在地法院提起诉讼。

第十二条 保密条款:

1. 本合同保密内容范围为: \_\_\_\_/\_\_\_\_。
2. 本合同保密期限为: \_\_\_\_/\_\_\_\_。
3. 乙方应与可能知悉保密内容的人员签订技术秘密保护协议。
4. 各方应建立技术秘密保护制度。
5. 属技术保密的项目必须经省负责技术保密部门审查后, 确定可否发表或用于国际合作和交流。

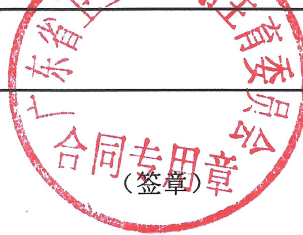
第十三条 甲方可根据具体情况决定乙方是否需要单位担保, 若需要保证单位, 应订立担保条款, 作为本合同正式内容一部分。当乙方不履行或不完全履行本合同, 以及没有或没有完全承担违约责任时, 乙方的保证单位承担连带保证责任。

第十四条 本合同一式四份, 各份具有同等效力。甲方存一份, 乙方存二份, 丙方存一份, 本合同自签字之日起生效, 有效期至项目结题后一年内。各方均应负合同的法律责任, 不应受机构、人事变动的影响。

说明: 本合同书中, 凡是当事人约定无需填写的内容, 应在空白处划 (/)。



## 八、本合同签约各方

管理单位（甲方）：广东省卫生和计划生育委员会		 (签章)
单位地址：广州市先烈南路 17 号		
法定代表人（或授权代表）： <u>彭炜</u>		
联系人（经办人）姓名： <u>张一愚</u> E-mail: 电话：020-83848500		
		2018 年 04 月 25 日
承担单位（乙方）：深圳市儿童医院		(盖章)
单位地址：深圳市福田区益田路 7019 号		 (签章)
法定代表人（或法人代理）： <u>钟山</u>		
科管部门负责人： <u>丁明</u> E-mail: sz83936209@163.com 电话：18938691319		
		2018 年 03 月 29 日
乙方主管部门（丙方）：深圳市卫生和计划生育委员会		(签章)
单位地址：深圳市福田区南园街道深南中路 1025 号新城大厦 10 楼至 14 楼		 (签章)
法定代表人（或法人代理）： <u>罗乐宣</u>		
联系人（项目主管）姓名： <u>周丽萍</u> E-mail: 99356148@qq.com 电话：13688805011		
		2018 年 03 月 29 日