

2016-wjzdx-14

医药卫生科技项目课题合同书（申报书）

项目名称： 2016年省卫生计生委指导性计划课题

课题名称： 慢性疼痛患者维生素D含量测定和发生骨质疏松症
危险因素分析

课题申报单位： 青海省人民医院疼痛科

课题负责人： 段宝霖

起止年限： 2016年8月至2018年8月

青海省卫生和计划生育委员会

二 一六年六月

编写说明

1. 本申报书由课题申报单位组织编写，经单位主管部门审核同意后上报省卫生计生委。

2. 编写要求：

(1) 课题名称要准确反映研究内容，不超过 35 个汉字（包括标点符号）；

(2) 课题任务明确，要充分考虑经济、技术等方面的可行性；

(3) 课题管理与实施符合有关规定；

3. 课题申报书 A4 打印，由省卫生计生委确定上报份数。

课题信息表

项目名称	2016 年省卫生计生委计划指导性课题									
课题名称	慢性疼痛患者维生素 D 含量测定和发生骨质疏松症危险因素分析									
申报形式	<input type="checkbox"/> 投标 <input type="checkbox"/> 有限择优 <input type="checkbox"/> 指定 <input type="checkbox"/> 其它									
课题申报单位	名称	青海省人民医院疼痛科								
	单位所在地	青海省西宁市城东区(市、区)共和路 2 号						代码	44000115-4	
	通讯地址	青海省西宁市共和路 2 号						邮编	810007	
	单位类别	<input type="checkbox"/> 大专院校 <input type="checkbox"/> 科研院所 <input type="checkbox"/> 企业 <input checked="" type="checkbox"/> 其他						代码		
	单位主管部门	青海省卫生和计划生育委员会						代码		
其他主要参加单位	序号	单 位 名 称								
课题负责人	姓名	段宝霖			性别	<input checked="" type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女		出生年	1973 年	
	学历	<input type="checkbox"/> 研究生 <input checked="" type="checkbox"/> 大学 <input type="checkbox"/> 大专 <input type="checkbox"/> 中专 <input type="checkbox"/> 其他								
	职称	<input checked="" type="checkbox"/> 高级 <input type="checkbox"/> 中级 <input type="checkbox"/> 初级 <input type="checkbox"/> 其他								
	联系电话	13997195857			E-mail	13997195857@139.com				
课题组人数	9 人	高级	3 人	中级	1 人	初级	5 人	其他	人	
起始时间	2016 年 08 月				终止时间	2018 年 08 月				
课题活动类型	<input checked="" type="checkbox"/> 应用基础研究 <input type="checkbox"/> 应用开发 <input type="checkbox"/> 产业化开发 <input type="checkbox"/> 其它									
所属技术领域	<input type="checkbox"/> 能源 <input type="checkbox"/> 资源 <input type="checkbox"/> 环境 <input type="checkbox"/> 农业 <input type="checkbox"/> 材料 <input type="checkbox"/> 制造业 <input type="checkbox"/> 交通运输 <input type="checkbox"/> 信息产业与现代服务业 <input checked="" type="checkbox"/> 人口与健康 <input type="checkbox"/> 城镇化与城市发展 <input type="checkbox"/> 公共安全与其他社会事业									
创新类型	<input type="checkbox"/> 原始创新 <input type="checkbox"/> 集成创新 <input checked="" type="checkbox"/> 引进消化吸收再创新									
主要研究内容(100 字以内)	1.采用液相色谱串联质谱法检测慢性疼痛患者血清 25-羟维生素 D 的浓度,为评价慢性疼痛患者维生素 D 营养状况及合理补充维生素 D 提供依据; 2.收集患者资料进行 logistics 回归分析,了解并分析发生骨质疏松症的危险因素。									
预期成果	<input type="checkbox"/> 专利 <input type="checkbox"/> 技术标准 <input type="checkbox"/> 新产品(或农业新品种) <input type="checkbox"/> 新工艺 <input type="checkbox"/> 新装置 <input type="checkbox"/> 新材料 <input type="checkbox"/> 计算机软件 <input checked="" type="checkbox"/> 论文论著 <input checked="" type="checkbox"/> 研究报告 <input type="checkbox"/> 其他									
预期知识产权	获得国外发明专利 0 项,国内发明专利 0 项,其他 0 项。									
预期技术标准制定	<input type="checkbox"/> 国际标准 <input type="checkbox"/> 国家标准 <input type="checkbox"/> 行业标准 <input type="checkbox"/> 企业标准									
产学研联合	<input type="checkbox"/> 是 <input checked="" type="checkbox"/> 否									
经费预算	3 万元,其中国拨 3 万元。									

一、课题概述(500 字以内)

维生素 D 是一类胆固醇衍生物的总称,是调节钙、磷代谢的最重要的激素前体,广泛参与骨代谢和机体的细胞代谢,是调节细胞的生长,发育,分化与增殖的重要的内分泌激素,也是调节神经系统功能和免疫功能的最重要的旁分泌激素之一。目前多采用测定血清 25(OH)D 作为评价体内维生素水平的指标。影响维生素 D 水平的因素有许多,其中包括年龄、皮肤颜色、皮肤温度、胃肠道情况、肝肾健康状况等。

关于健康人群维生素 D 状况调查的结果在全世界各国均不容乐观,国外如欧洲、北美,甚至阳光充裕的新西兰和澳大利亚等健康人群都普遍存在维生素 D 不足。流行病学调查显示,全球近 10 亿人维生素 D 缺乏或不足,维生素 D 不足的发生率为 30%~50%。大量临床流行病学研究证实,维生素 D 不足广泛存在于骨科或疼痛科就医人群和中老年人,骨质疏松症患者也普遍存在维生素 D 不足的现象。

随着人类平均寿命增加,骨质疏松症的患病率也呈逐年增加趋势。有研究报道,我国 40 岁以上人群目前骨质疏松患病率为 16.1%,随着年龄增加,骨质疏松发生递增,60 岁以上人群患病率为 22.6%,超过 80 岁的人群有一半患有骨质疏松,并且此病患病率在不同地区、城乡之间均明显不一样。早期诊治对于骨质疏松症的患病者来说至关重要。有研究认为维生素 D 不足和缺乏是发生骨质疏松和骨质疏松性骨折的重要风险因素。维生素 D 作为骨骼健康的基本要素,应该保持在一个适宜水平,理想的维生素 D 水平可以保证骨代谢、增加肌力、防止跌倒、降低骨骼损伤,同时可改善患者的生活质量。

关于慢性疼痛就诊的患者维生素 D 的水平目前鲜有报道。本研究旨在采用酶联免疫法对我院就诊的慢性疼痛患者进行血清 25 羟维生素 D 浓度的检测,为评价慢性疼痛人群维生素 D 营养状况及合理补充维生素 D 提供依据。同时对该类就诊发生骨质疏松症的患者进行危险因素分析,对骨质疏松症的发生有一定预防意义。

二、课题的目标与任务

1.项目确定的课题目标与任务需求分析

研究的目标:

- 1) 了解慢性疼痛患者血清 25-羟维生素 D 浓度;
- 2) 了解慢性疼痛患者发生骨质疏松症的危险因素。

拟解决的问题:

- 1) 为评价患者慢性疼痛患者维生素 D 营养状况及合理补充维生素 D 提供依据;
- 2) 为预防骨质疏松症的发生提供一定的理论依据。

2.课题目标与任务解决的主要技术难点和问题分析

技术难点: 本课题组已经熟练本课题涉及的实验方法及对慢性疼痛患者一般资料整理后的数据分析及处理, 但因数据资料较多, 可能耗时比较多。

问题分析: 因正常对照组及试验组均为 100 例, 在标本收集时可能存在一定问题, 若例数偏少, 将影响分析结果。提前做好解释及宣传工作, 以便试验顺利进行。

三、现有工作基础与优势 (国内外现有技术、知识产权和技术标准现状及预期分析)

我院疼痛科工作人员多年来积累了诊断和治疗的丰富经验, 参与本研究的成员均有多年临床经验, 全部参与人员具有本科以上学历, 有较高的理论知识水平、熟悉本研究所涉及的步骤和方法, 能保证研究的顺利进行, 项目负责人具有多年临床经验, 能全面负责该项目研究过程。

四、任务分解与考核指标

1.课题研究内容、技术路线和创新点

研究的内容:

- 1) 采用液相色谱串联质谱法 (liquid chromatography-tandem mass spectrometry LC-MS-MS) 检测慢性疼痛患者血清 25-羟维生素 D 浓度变化。
- 2) 收集患者一般资料及相关既往病史及其他资料以有无骨质疏松症进行分组, 进行 logistics 回归分析, 分析发生骨质疏松症的危险因素。

研究方案

- 1) 研究对象: 选取来自于 2016 年 8 月至 2018 年 1 月我院就诊的慢性疼痛患者 100 例, 为实验组。同时选取在我院体检中心的健康人 100 例, 为正常对照组。

2) 资料收集

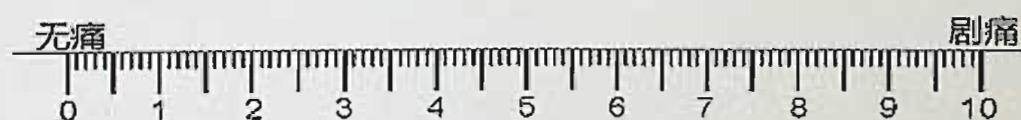
一般资料:对慢性疼痛患者入选者进行基本信息、生活方式,骨质疏松相关情况,疼痛程度的评估,既往史和疾病治疗史,月经生育史和家族史等的一般资料进行收集。主要项目有:

基本信息:年龄、性别、身高、体重、BMI。

生活方式:包括职业、体力劳动、每周参加体育锻炼或娱乐性活动的次数,平均每天户外活动时间,经常进行的体育锻炼或娱乐活动的方式,是否抽烟喝酒及其数量、频率、种类,每天的主食量、每天的肉食量,新鲜蔬菜量(烹调前),每周蛋类数量,每天的奶制品量(牛奶或酸奶),口味轻重。

骨质疏松相关情况:包括骨密度测定,甲状旁腺激素及钙磷的测定,是否有过骨折,骨折次数、年龄、部位和原因,是否曾因跌倒发生骨折、是否经常跌倒及频率,是否服用钙剂及种类和剂量,是否服用维生素D制剂及种类和剂量,是否接受过抗骨质疏松药物治疗及种类和剂量、治疗时间,是否正在接受抗骨质疏松药物治疗及种类和剂量、治疗开始时间。

疼痛程度的评估:疼痛为骨质疏松症的主要症状,也常是患者就医的主诉。采用视觉模拟评分法(Visual Analogus Scale, VAS)对患者疼痛程度进行评分。具体做法:由一位主任医师向患者说明VAS评分,由患者根据疼痛程度自行评分。在纸上面划一条10 cm的横线,横线的一端为0,表示无痛;另一端为10,表示剧痛;中间部分表示不同程度的疼痛。疼痛程度判断标准:轻度疼痛:1~3分,中度疼痛:4~6分,重度疼痛:7~10分。让病人根据自我感觉在横线上划一记号,表示疼痛的程度。



既往史和疾病治疗史:包括是否有慢性肝病,慢性肾病,风湿免疫病,慢性胃肠道系统疾病,恶性肿瘤史,严重心血管疾病,活动不便或认知或记忆障碍,甲状腺功能亢进症的历史及发现时间;是否有1型糖尿病、2型糖尿病及发现时间,血糖控制情况;是否有过泌尿系统结石及发现时间;是否有其它代谢性骨病,疾病

名称及发现时间；是否长期服用糖皮质激素、抗凝药物、利尿剂，名称剂量及服用时间。

3) 血清收集:所有根据纳入标准患者及健康对照组均空腹，早晨 10:00-12:00 采集静脉血 5 mL，1 h 内完成分离血清并转移至 EP 管中-80℃保存后等待统一检测。应用酶联免疫法检测血清 25 羟维生素 D，仪器来自青海省人民医院检验科，具体操作按北京北方生物技术研究公司的 25 羟维生素 D 试剂盒说明书严格进行。

4) 纳入标准

我院慢性疼痛就诊患者，入选者半年内均未使用性激素、类固醇类激素、甲状旁腺激素、降钙素、双磷酸盐药物。已充分了解知情同意书，并签署知情同意书愿意参加研究。

5) 排除标准

甲状旁腺功能减退症或亢进症者，畸形性骨炎者和成骨不全者；患有库欣综合征，甲状腺功能亢进症和糖尿病者；患有慢性肝病，慢性阻塞性肺疾病，血肌酐水平 $>177 \mu\text{mol/L}$ 的慢性肾病者；患有风湿或类风湿关节炎，应用类固醇激素或抗惊厥药物的时间 >6 个月或曾用过其他影响骨代谢的药物者；近 2 年患胃溃疡、大肠克罗恩病、节段性小肠炎和慢性痢疾者；患有非遗传性影响骨密度的神经或肌肉疾病者；患有心脑血管疾病后遗症影响四肢活动者；所有恶性肿瘤患者；皮肤疾病无法接受阳光照射者。

6) 维生素 D 水平判断标准:

国际骨质疏松基金会定义 $25\text{-(OH)D} < 10\text{ng/ml}$ 为维生素 D 严重缺乏， $25\text{-(OH)D} < 20\text{ng/ml}$ 为维生素 D 缺乏， $20\text{--}30\text{ng/ml}$ 为维生素 D 不足。

实验基本流程

本试剂盒采用双抗体夹心法测定标本中人血清 25 羟基维生素 D (25-OH-D) 水平。用纯化的抗-25-OH-D 抗体包被微孔板，制成固相抗体，往包被单抗的微孔中依次加入人 25 羟基维生素 D (25-OH-D)，再与 HRP 标记的羊抗人抗体结合，形成抗体-抗原-酶标抗体复合物，经过彻底洗涤后加底物 TMB 显色。TMB 在 HRP 酶的催化下转变成蓝色，然后在酸的作用下最终转化成黄色。颜色的深浅和样品中的 25 羟基维生素 D (25-OH-D) 的含量呈正相关。用酶标仪在 450nm 波

长下测定吸光度(OD 值),通过标准曲线计算样品中人 25 羟基维生素 D(25-OH-D) 浓度。

技术路线



统计学方法:

采用 SPSS17.0 统计软件分析处理,慢性疼痛患者根据有无骨质疏松症进行 logistics 回归分析,计量资料以均数±标准差表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,并做方差齐性检验; $P<0.05$ 为有统计学差异, $P<0.01$ 为有显著性差异。

创新点:

借助高原地区特点及优势了解慢性疼痛患者血清维生素 D 水平,并针对发生骨质疏松症的患者具体状况制定不同的改善措施,改善人群骨骼健康。

2. 主要技术指标(如形成的知识产权、技术标准、新技术、新业务、新方法、论文专著等数量、指标及其水平,与国内外同类技术的竞争分析)

1) 可通过该研究可以了解我省慢性疼痛患者维生素 D 的营养状况,为指导更加合理的补充维生素 D 及预维生素 D 相关疾病的防治提供理论依据。

- 2) 通过此项研究发表1篇国内核心期刊文章，申报科技成果。
- 3) 参加国内外疼痛学会议，进行学术交流。
- 4) 通过本课题研究，有利于我科提高团队整体科研水平，为打造更加优秀的学科团队奠定基础。

3. 拟达到的科学技术水平、经济、社会效益及推广应用价值

通过本课题研究，有利于我科逐步开展科学研究，加强疼痛专业的建设，同时提高团队整体科研水平，形成合理的人才梯队，为打造更加优秀的学科团队奠定基础。

4. 人才队伍建设

培养1名副高或副高以上、1名中级职称人员，组建一支富有朝气的科研团队。

五、经费预算

1. 课题总投资预算、各项任务经费分配及分年度经费需求

序号	项目	金额（万元）	计算依据及理由
1	人员经费/管理费	0.20	用于项目管理
2	调研、培训费	0.20	用于人员培训和参观学习
3	技术引进、协作费	0.10	根据需要邀请咨询专家
4	试剂盒	1.8	用于检测试验数据
5	资料费、版面费	0.50	用于实验数据采集、统计、材料复印费及版面费
6	查新及验收费	0.20	用于课题论证和评价
7	合计	3.0	

2. 资金筹措方案及配套资金落实措施

年度	投资	合计（万元）	资助	贷款	自筹	其他	备注
2016.08-2017.08		1.5	1.0	0	0.5	0	
2017.09-1018.08		1.5	1.0	0	0.5	0	
合计		3.0	2.0	0	1	0	

六、课题的年度计划及年度目标

1. 课题进度安排

序号	年度安排 任务	2016 年		2017 年		2018 年	
		上半年	下半年	上半年	下半年	上半年	下半年
1.	项目准备阶段		准备阶段: 查阅文献, 争取完成综述 1 篇, 为课题开展做好人员培训, 技术培训等准备工作;				
2	项目实施阶段			实施阶段: 完成血清的提取; 收集并记录好患者一般资料。	实验数据获取阶段: ELISA 法检测血清 25 羟维生素 D 水平。		
3	项目完成阶段					5) 总结阶段: 对资料和数据 据进行整理、统计、撰写 总结报告及论文, 将论文 投稿, 完成课题评价。	

2.课题各年度目标及考核指标

时间区间	计划进度及完成的主要工作
2016.08-2016.12	准备阶段: 查阅文献, 争取完成综述 1 篇, 为课题开展做好人员培训, 技术培训等准备工作。
2017.01-2017.06	实施阶段: 完成血清的提取; 收集并记录好患者一般资料。
2017.07-2017.12	实验数据获取阶段: ELISA 法检测血清 25 羟基维生素 D 水平。
2018.01-2018.08	5 总结阶段: 对资料和数据进行整理、统计、撰写总结报告及论文, 将论文投稿, 完成课题评价

七、实施机制(课题的组织管理措施)

在青海省卫生和计划生育委员会的同一指导和协调下成立项目实施小组, 由课题负责人全权负责统一安排, 各课题组成员协作完成。

八、课题负责人及参加课题主要人员情况

1.课题负责人工作及科研经历

段宝霖: 副主任医师 本科 疼痛科主任 现任青海省医学会疼痛分会主任委员, 全国疼痛组委。在段宝霖主任医生及全国疼痛组委的带领下科室参与了国内多中心科研项目的临床研究, 如下项目已在科室内部顺利开展:

氢吗啡酮和吗啡鞘内镇痛泵 治疗晚期癌痛效价分析多中心研究	2015 年 9 月 -2017 年 3 月	参与	已在科室内开展。
脊髓电刺激在带状疱疹病人治疗中的 临床研究	2015 年 7 月 -2016 年 12 月	参与	已在科室内开展。

在其任职期间发表的文章有:

[1]段宝霖. 瑞芬太尼复合异丙酚在肠镜检查中的应用[J]《青海医药杂志》2006, 05期(05):7-7

[2] 段宝霖 王云. 芬太尼与瑞芬太尼镇痛在肠镜检查中应用的比较观察 [J]《青海医药杂志》2006. 36 (8) :20-21

[3]白延仓, 俞文军, 张志卿, 段宝霖. 经皮扩张气管造口术在危重病人中的应用

[J]《青海医药杂志》2004. 01期(01):34-34

[4]段宝霖 白延仓. 高海拔地区小儿气管异物取出术麻醉方法的探讨[J]《高原医学杂志》2001. 11 (2):41-42

[5]段宝霖. 套管针在肌间沟神经阻滞中的应用[J]《中华医学写作杂志》2000年第7期

[6] 段宝霖. 经食管引流型喉罩气管插管的临床应用[J]《中国实用医学杂志》2007年8月 第17卷第112期

[7] 段宝霖. 戴芬复合美施康定治疗重度癌痛的疗效评价[J]《中华临床医学月刊》2007年7月 第17卷第111期

[8] 段宝霖. 氟芬合剂预防颈丛神经阻滞後心血管副反应的临床观察[J]《中华临床医学月刊》2006年12月 第16卷第104期

2.课题负责人及主要参加人员

课题负责人						
姓 名	性 别	年 龄	职务/职称	业务专业	为本课题工 作时间(%)	所在单位
段宝霖	男	43	科室主任/副主任 主任医师	疼痛	80%	青海省人民医院疼痛科
主要研究人员						
刘美义	女	34	主治医师	疼痛	40%	青海省人民医院疼痛科
马涛	男	31	住院医师	疼痛	40%	青海省人民医院疼痛科
黎环	男	49	主任医师	疼痛	20%	青海省人民医院疼痛科
孙玉亮	男	40	副主任医师	疼痛	20%	青海省人民医院疼痛科
张亚清	女	33	住院医师	疼痛	20%	青海省人民医院疼痛科
李建勋	男	32	住院医师	疼痛	20%	青海省人民医院疼痛科
毛元蓉	女	28	住院医师	疼痛	20%	青海省人民医院疼痛科
韩娜慧	女	28	住院医师	疼痛	20%	青海省人民医院疼痛科

九、课题风险分析及对策

- 1.因实验组需详实记录患者资料信息，有记录不全或丢失可能，已在科室组织相关人员进行信息的登记及完善工作；
- 2.因正常对照组例数选取较多，已积极协调我院健康体检中心工作人员并获取大力支持与协助，同时派科室工作人员一名严格按照要求留样采集标本以顺利完成该项实验。

十、有关附件

1. 相关科研成果、专利等知识产权证明材料；
2. 课题相关技术领域科技查新报告；
3. 与课题相关的其他证明材料或文件等。

十一、本单位学术委员会意见（盖章）



十二、合同签订各方

主持部门（甲方）：

部门科技主管

技术负责人： 214



承担单位（乙方）：

单位科技主管：

课题或合同负责人：

Handwritten signatures of the representatives of the承担单位（乙方）.



本合同自甲、乙双方签字、盖章之日起生效。