

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

王艳 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：

81870417，项目名称：Keratin

23通过PPAR α /c-Myc轴的调控促进肝纤维化进展的机制研究，直接费用：53.00万元，项目起止年月：2019年01月至2022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。

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**2018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**2018年9月18日16点**；
- 3、报送计划书纸质版截止时间为**2018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表

国家自然科学基金委员会
医学科学部
2018年8月16日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81870417	项目负责人	王艳	申请代码1	H0317
项目名称	Keratin 23通过PPAR α /c-Myc轴的调控促进肝纤维化进展的机制研究				
资助类别	面上项目	亚类说明			
附注说明					
依托单位	北京大学				
直接费用	53.00 万元	起止年月	2019年01月 至 2022年12月		
<p>通讯评审意见：</p> <p><1></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 研究酸性角蛋白Krt23/k23在纤维化 / 肝硬化发生中的表达、功能和调节机制，是否促进肝纤维化并受到PPAR-α/Myc轴调控</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 验证Krt23能否成为临床肝纤维化无创诊断标志，其促纤维化功能，其表达部位和调控机制</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性 科学目的明确并有创新性</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线 前期工作图6，keratin23在肝脏的分布主要在肝细胞，并且健康对照有较均匀的染色，纤维化组织中胆管细胞阳性，与其表达水平与肝纤维化程度正相关的描述不符。没有设计胆管上皮细胞水平的研究和基于keratin23基因敲除动物 / 细胞的研究。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件 有NIH访问和国家十二五重大项目研究经历</p> <p>（五） 其它意见或修改建议 设计胆管上皮细胞水平的研究和基于keratin23基因敲除动物 / 细胞的研究</p> <p><2></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 项目在前期工作发现角蛋白Keratin23表达水平与患者肝纤维化病理分期相关的基础上，以及基础实验提示Myc是K23上游基因和PPAR α 激动剂可上调K23的基础上，提出PPAR α /Myc轴可调控K23的表达在肝纤维化中扮演重要角色。项目将利用肝纤维化患者血清 / 肝组织内等，并结合PPAR α 和Myc细胞特异敲除小鼠，胆管结扎以及DDC喂养建立肝纤维化模型等，经体内外实验阐明K23在促进肝纤维化中的关键作用。</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 项目将明确K23作为PPAR α /Myc轴调控的小分子的可能性及机制，奠定K23肝纤维化中的重要基础，为最重为Krt23作为干预靶标和临床肝纤维化无创诊断标志等奠定理论基础。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性 项目的科学问题有较好的前期工作基础与理论背景支持，研究假说合理，有较好的创新性。是Keratin系列蛋白在肝脏疾病中应用的重要全新尝试。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线 研究内容涉及人体标本和动物实验，方案较成熟，研究结论能反应研究假说，所选方法正确。</p>					

（四） 申请人的研究能力和研究条件
申请人有良好的基础科研经历，以及肝病领域的工作经历，所在单位有较好的材料与样本等支持。

（五） 其它意见或修改建议

<3>

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

本项目利用验证血清及肝内K23表达水平与肝硬化患者纤维化程度相关；利用PPAR α 和Myc细胞特异敲除小鼠，胆管结扎以及DDC喂养建立肝纤维化模型，经体内外实验阐明K23可促进肝纤维化，PPAR α /Myc轴调控K23表达的分子机制。本项目的科学假说是PPAR α /c-Myc轴调控角蛋白23（Keratin 23）的表达进而促进肝纤维化。即胆汁淤积、炎症等因素通过PPAR α /c-Myc轴，上调肝内Krt23表达，促进胆管反应，进而促进肝纤维化进展。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

本项目的预期结果是血清 Krt23 表达水平与肝纤维化程度呈正相关，Krt23 表达上调可促进肝纤维化进展，且PPAR α 为c-Myc上游基因，PPAR α /c-Myc轴调控肝脏Krt23的表达进而促进肝纤维化。

本课题的实施将阐明Krt23在乙肝肝纤维化发展过程中的作用及表达调控机制，为将Krt23作为临床无创肝纤维化诊断指标以及肝硬化早期预警标志奠定理论基础。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

该科学假说较明确，具有很好的创新性。目前关于PPAR α /c-Myc轴调控角蛋白23的报道尚少。但是Krt23不仅在肝纤维化中升高，同时也在某些肿瘤、肝脏的其他疾病也出现上调，其特异性问题尚待解决。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

该项目研究内容合理，研究方案详实。同时研究方法逻辑性较强，有很好的操作性。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请人长期从事肝脏疾病的研究，有较强的研究能力。申请人所在的实验室具备完成该项目的研究条件。

（五） 其它意见或修改建议

前期工作基础中的选择病例太少，建议在较大样本基础上明确Krt23与肝硬化分级的关系后再进行申请。在国内外研究现状中关于Krt23的研究总结不够全面。

修改意见：

医学科学部

2018年8月16日

国家卫生计生委医药卫生科技发展研究中心

卫科专项函〔2017〕182号

关于“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项 2017 年度 立项课题的通知

有关单位：

根据《国家卫生计生委关于将“急性呼吸道传染病病原谱和流行规律及重要病原变异变迁特征研究”等 39 个课题列入“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项 2017 年度实施计划的通知》（国卫科教函〔2017〕449 号），你单位申请的专项课题被列入专项 2017 年度实施计划，具体批复内容详见附件。

请根据《国家科技重大专项（民口）管理规定》（国科发专〔2017〕145 号）和《国家科技重大专项（民口）资金管理办法》（财科教〔2017〕74 号）的文件精神，结合课题实施期间出台的国家重大专项管理有关规章制度的要求，认真落实课题承担单位法人责任，强化内部控制与风险管理，做好课题实施和资金管理使用。课题责任单位和课题负责人要做好课题内部的统筹和协调工作，切实加强各课题参与单位的沟通和衔接工作；按照立项批复内容完成课题相关研究，确保课题研究任务和考核指标如期完成；严格按照中央财政科研经费管理的有关规定，资金专款专用，提高资金使用效益，课题经费预算按照财政部预算审核结果及批

复执行。

为保障专项组织实施顺利进行，确保课题研究目标的实现，我中心将依据有关规定，对课题进行定期监督检查。

特此通知。

附件：“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项 2017 年度立项课题批复内容（分列）

国家卫生计生委医药卫生科技发展研究中心

2017 年 12 月 28 日

（信息公开形式：依申请公开）



抄送：科技部重大专项办公室，专项实施管理办公室，有关组织推荐单位。

国家卫生计生委医药卫生科技发展研究中心 2017 年 12 月 28 日印发

附件

“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治” 科技重大专项2017年度立项课题批复内容

一、课题名称：精准诊断和逆转乙肝肝纤维化/肝硬化的研究

二、课题编号：2017ZX10203202

三、课题责任单位：北京大学第一医院

四、课题主要参加单位：首都医科大学附属北京友谊医院、首都医科大学附属北京佑安医院、南方医科大学南方医院、北京大学人民医院、复旦大学附属中山医院、中日友好医院、上海交通大学附属第一人民医院、上海市公共卫生临床中心、延边大学附属医院、重庆医科大学附属第二医院、上海交通大学医学院附属瑞金医院、四川大学、南京医科大学第一附属医院、广西壮族自治区人民医院、中国人民解放军总医院、中国医学科学院肿瘤医院、浙江大学、河南省人民医院、无锡市第五人民医院。

五、课题负责人：王贵强

六、课题执行年限：2017年1月-2020年12月

七、课题经费：总经费 2129.58 万元，其中中央财政经费 2129.58 万元。

八、课题主要研究目标、考核指标和研究内容

（一）主要研究目标：

1. 通过已经建立的完整数据库和标本库等,进一步完善和确认诊断模型对乙肝肝纤维化/肝硬化无创诊断的敏感性和特异性,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。

4. 抗病毒联合胸腺肽- α 1 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. 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。

(二) 主要考核指标:

1. 应用 2500 例慢乙肝患者的研究队列,确认十二五重大专项建立的乙肝肝纤维化/肝硬化无创诊断模型。

2. 建立 450 例显著乙肝肝纤维化/肝硬化患者研究队列,制定逆转显著乙肝肝纤维化/肝硬化的治疗方案,为相关指南的制定提供循证医学证据。

3. 抗病毒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。

4. 抗病毒联合胸腺肽- α 1 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。

6. 发表 SCI 论文 ≥ 15 篇，申请国家发明专利 ≥ 6 项。

7. 培养研究生 ≥ 30 名。

（三）主要研究内容：

1. 应用 2500 例慢乙肝患者的研究队列，借助于人工智能和机器学习等技术对已有和新建病例做交叉验证，获得具有自主知识产权的乙肝肝纤维化/肝硬化无创诊断技术。

2. 依靠大样本量的标本库，应用 PCR、免疫组化、免疫印迹等技术，确立 ANGPTL2 在乙肝肝纤维化/肝硬化无创诊断中的界值。

3. 完成 450 例 $F \geq 3$ 慢乙肝患者随机（1:2 随机比例）接受抗病毒单单独或联合安络化纤丸治疗研究，确定抗病毒联合安络化纤丸治疗可使 50%以上的 $F \geq 3$ 慢乙肝患者的肝纤维化逆转。

4. 继续随访“十二五”专项期间已有的肝硬化队列，对其中肝纤维化进展或者胃镜提示高门脉压力的患者，随机（1:1）给予抗病毒单独或者联合降门脉高压（卡维地洛）治疗 2 年，将肝硬化患者的年病死率降低 15%以上。

5. 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。

6. 建立前瞻、随机（1:1）、对照（抗病毒单独或者联合胸腺肽- $\alpha 1$ 治疗失代偿期乙肝肝硬化患者（480 例）的研究队列，

确立失代偿肝硬化接受抗病毒联合胸腺肽- α 1 治疗可将患者的年病死率降低 20%、年肝癌发生率降低 5%。

国家卫生计生委医药卫生科技发展研究中心

2017 年 12 月 28 日



国家卫生计生委医药卫生科技发展研究中心

卫科专项函〔2017〕182号

关于“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项 2017 年度 立项课题的通知

有关单位：

根据《国家卫生计生委关于将“急性呼吸道传染病病原谱和流行规律及重要病原变异变迁特征研究”等 39 个课题列入“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项 2017 年度实施计划的通知》（国卫科教函〔2017〕449 号），你单位申请的专项课题被列入专项 2017 年度实施计划，具体批复内容详见附件。

请根据《国家科技重大专项（民口）管理规定》（国科发专〔2017〕145 号）和《国家科技重大专项（民口）资金管理办法》（财科教〔2017〕74 号）的文件精神，结合课题实施期间出台的国家重大专项管理有关规章制度的要求，认真落实课题承担单位法人责任，强化内部控制与风险管理，做好课题实施和资金管理使用。课题责任单位和课题负责人要做好课题内部的统筹和协调工作，切实加强各课题参与单位的沟通和衔接工作；按照立项批复内容完成课题相关研究，确保课题研究任务和考核指标如期完成；严格按照中央财政科研经费管理的有关规定，资金专款专用，提高资金使用效益，课题经费预算按照财政部预算审核结果及批

复执行。

为保障专项组织实施顺利进行，确保课题研究目标的实现，我中心将依据有关规定，对课题进行定期监督检查。

特此通知。

附件：“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项 2017 年度立项课题批复内容（分列）

国家卫生计生委医药卫生科技发展研究中心

2017 年 12 月 28 日

（信息公开形式：依申请公开）



抄送：科技部重大专项办公室，专项实施管理办公室，有关组织推荐单位。

国家卫生计生委医药卫生科技发展研究中心 2017 年 12 月 28 日印发

附件

“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治” 科技重大专项2017年度立项课题批复内容

一、课题名称：乙型肝炎临床诊断及监测新型试剂的研发

二、课题编号：2017ZX10302201

三、课题责任单位：北京热景生物技术股份有限公司

四、课题主要参加单位：湖南圣湘生物科技有限公司、北京万泰生物药业股份有限公司、浙江同创医疗科技有限公司、广州市达瑞生物技术股份有限公司、苏州新波生物技术有限公司、北京大学、厦门大学、复旦大学、重庆医科大学、中国食品药品检定研究院、北京大学人民医院、北京大学第一医院、中国人民解放军第三〇二医院、首都医科大学附属北京佑安医院、上海市公共卫生临床中心、上海交通大学医学院附属瑞金医院、郑州大学第一附属医院、南方医科大学南方医院、北京旌准医疗科技有限公司、上海其明信息技术有限公司、中国科学院上海微系统与信息技术研究所、西安市第八医院、吉林大学、首都医科大学附属北京地坛医院、中山大学。

五、课题负责人：鲁凤民

六、课题执行年限：2017年1月-2020年12月

七、课题经费：总经费 10571.29 万元，其中中央财政经费 3570.63 万元。

八、课题主要研究目标、考核指标和研究内容

（一）主要研究目标：

1. 子课题 1-4：针对慢乙肝抗病毒治疗的广泛开展对实验室检测提出的新需求，重点研发在治疗方案选择、疗效评估、有效停药节点判定及疾病进展监测上有指导意义的新指标/新试剂，利用重大专项已建立的临床治疗队列，明确其在指导慢乙肝抗病毒治疗中的作用及临床应用路径，以指导和帮助临床合理用药，实现慢性乙肝的个体化精准治疗和安全停药，进而提高慢乙肝的临床治愈率及进展期肝病的早诊早治，为实现专项“降两率”的总体目标提供重要科技支撑。

2. 子课题 5：开发 HBVpgRNA 定量检测试剂盒、超高灵敏度 HBVDNA 定量检测试剂盒、血清中 HBVcccDNA 定量检测试剂盒、HBV 高通量二代测序试剂盒和微滴式数字 PCR 仪器并获取 CFDA 证书，研制完成基于 RNAScope 技术的组织样本 HBVcccDNA 原位杂交检测试剂盒。

（二）主要考核指标：

子课题 1-4：

1. 获得医疗器械注册证书 8-12 项，国家标准物质证书 1-2 项。

2. 申请/获得发明专利 9-15 项，计算机软件著作权 2 项。

3. 培养博士研究生 10-15 名，硕士研究生 20-25 名。

4. 发表 SCI 论文 20-30 篇。

子课题 5:

1. HBVpgRNA 试剂盒灵敏度 500copies/mL。
2. 超高灵敏度 HBVDNA 试剂盒灵敏度 1IU/mL。
3. 血清中 HBVcccDNA 试剂盒灵敏度 5copies/mL。
4. HBV 二代测序试剂盒包含基因型及亚型、常见耐药突变位点，灵敏度为 1%，可实现准种异质性量化分析。
5. 数字 PCR 仪检测范围 1-250000 个拷贝。
6. 获得 4 个试剂类 CFDA 证书、1 个仪器类 CFDA 证书和 1 个软件类 CFDA 证书。
7. 获得国家专利授权 4-5 个，软件著作权授权 1-2 个。
8. 发表 SCI 文章 6-8 篇。

(三) 主要研究内容:

子课题 1-4:

1. 慢乙肝治疗相关新型核酸检测试剂的研究。研制血清 HBV-RNA 单检以及血清 HBV-RNA/DNA 双检荧光定量 (TaqMan 探针法) 检测试剂，建立经国际多中心确证的 HBVRNA/DNA 定量检测试剂的评价用血清盘；研制肝组织 HBV-DNA/cccDNA 原位杂交试剂；研制肠道微生态检测试剂；研制血清 HBVRNA 等检测试剂的国家参考品；开展相应试剂的工艺研究、中试生产，并进行临床试验和注册申报。

2. 慢乙肝治疗相关新型免疫检测试剂的研究。研制和优化 Anti-HBc 中高值和 HBsAg 中高值定量化学发光免疫检测试剂，

研制 HBV 基因型荧光免疫层析检测试剂，研制 HBcAg 和 HBcrAg 化学发光免疫定量检测试剂；研制 PBMC 经干扰素刺激后 USP18 和 OSA2 水平变化的检测试剂；开展试剂中试生产，并进行临床试验和注册申报。

3. 慢乙肝疾病进展监测相关新型检测试剂的研究。基于国内首个小型全自动磁微粒化学发光平台，研制开发首个用于肝纤维化检测的高尔基体蛋白 73(GP73. 磁微粒化学发光定量检测试剂；研制开发异常凝血酶原（DCP）、甲胎蛋白异质体（AFP-L3.、L-HBsAg 和 Angpt12 等进展期肝病检测试剂。开展试剂中试生产，并进行临床试验和注册申报。

4. 新型乙型肝炎检测指标临床意义验证。对传染病重大专项“十二五”已建立的慢乙肝患者经核苷（酸）类药物规范抗病毒治疗/随访研究队列进行标本和临床信息采集。建立核苷（酸）类药物经治慢乙肝患者的前瞻性随访研究队列。基于上述队列对血清 HBVRNA、HBVRNA/DNA 双检、HBcrAg 等新型检测试剂进行临床意义验证，研究血清 HBVRNA 水平在核苷（酸）类药物安全停药中作用。

子课题 5:

1. 研制血清中 HBVpgRNA 定量检测试剂盒。

2. 研制基于高通量二代测序平台的 HBV 检测试剂盒及配套分析软件，可检测基因型及亚型，覆盖常见耐药突变位点，实现病毒准种异质性的数量评估。

3. 研制基于微流控芯片技术的微滴式数字 PCR 仪及配套软件，实现液滴生成、基因扩增、信号检测和结果分析一体化。

4. 研制基于微滴式数字 PCR 平台超高灵敏度 HBVDNA 检测试剂盒及在 HBV 相关疾病管理中的意义。

5. 研制基于微滴式数字 PCR 平台血清 HBVcccDNA 检测试剂盒及在 HBV 相关疾病管理中的意义。

6. 研制基于 RNAScope 技术的肝组织 HBVcccDNA 原位杂交检测试剂盒，可实现明场显微镜下结果判读，并研究其在 HBV 相关疾病管理中的意义。

国家卫生计生委医药卫生科技发展研究中心

2017 年 12 月 28 日



任务表1-7

任务编号	2018ZX10302-206-001-007			任务名称	肝纤维化相关重症乙肝精准诊断标志物的扩大应用		
参与单位数量	1						
任务负责人姓名	王艳	性别	女	出生年月	1973-11	业务专业	临床医学与医学技术类
任务负责人 所在单位名称	北京大学第一医院			单位代码	400010558		
身份证件类型	身份证	证件号码	340303197311050044			技术职称	高级
学术荣誉	天晴肝病研究基金优秀课题三等奖					为本课题工作时间 (人月)	18
总经费 (万元)	73.78	中央财政 经费(万元)	73.78	地方财政 经费(万元)	0.00	单位自筹经费(万元)	0.00
						其他渠道经费(万元)	0.00
研究目标	精准诊断标志物在多中心临床和社区重点人群扩大应用，降低重症乙肝的发病率和病死率。						
研究内容	扩大应用重症乙肝精准诊断的纤维化标志物						
预期成果及考核指标	1. 临床HBV携带者、慢乙肝患者60例和重症乙肝患者入组60例，获得入组病例每年随访数据；2. 重症乙肝精准诊断标志物扩大应用，准确度达到90%；3. 在本领域国际高水平期刊发表论文2篇。						
任务核心成果的时间节点	1. 每年年底完成对入组病例的当年数据采集；2. 2019年底完成新增队列入组；3. 2020年底完成3-5种重症乙肝精准诊断试剂盒扩大应用。						

