

中国肝炎防治基金会（通知）

肝基字（2020）第 04 号

2020 年度天晴肝病研究基金科研课题立项通知

浙江省人民医院：

你单位郑伟申请的《血清壳多糖酶 3 样蛋白 1 在长期抗病毒治疗过程中预测 CHB 患者肝纤维化进展价值的研究》科研课题，编号为 TQGB20200168，经中国肝炎防治基金会天晴肝病研究基金学术委员会评审，经管理委员会批准立项，确定为 2020 年度天晴肝病研究基金资助课题，资助金额 5 万元。望你们按照我会《天晴肝病研究基金管理办法》和《天晴肝病研究基金课题管理实施细则》的规定，认真组织此项课题的研究工作，加强课题研究的自我管理，保证课题研究科学、规范、有序地开展，取得预期成果。凡得到基金资助的课题所取得的成果或发表的文章，均要注明“中国肝炎防治基金会—天晴肝病研究基金资助课题”。



报：全国政协副主席刘晓峰理事长，副理事长、秘书长。
基金学术委员会主任

共印（7 份）

发：各有关单位，各委员会成员



扫描全能王 创建

国家科技重大专项“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”专项“乙肝相关肝癌精准诊疗标志物的研发与转化”课题（课题编号 **2018ZX10302205**）

“阻断及减缓乙肝到肝癌发展进程和提高肝癌治疗效果
效果的精准医学技术”子课题（编号

2018ZX10302205-002）

子课题实施协议

课题牵头单位：中山大学

课题负责人：郑利民

联系方式：zhenglm@mail.sysu.edu.cn

子课题承担单位：浙江大学

子课题负责人：林标扬

联系方式：biaoylin@gmail.com

参与单位：浙江省人民医院

参与单位负责人：潘红英

联系方式：hypanhz@139.com

2018 年 10 月

甲方（课题牵头单位）：中山大学

通讯地址：广东省广州市新港西路 135 号

课题负责人：郑利民

乙方（子课题承担单位）：浙江大学

通讯地址：浙江省杭州市西湖区余杭塘路 866 号

子课题负责人：林标扬

丙方（参与单位）：浙江省人民医院

通讯地址：浙江省杭州市上塘路 158 号

参与单位负责人：潘红英

本协议各方就共同合作参与研究国家科技重大专项“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”专项“乙肝相关肝癌精准诊疗标志物的研发与转化”课题（课题编号 2018ZX10302205）相关事宜，经平等协商，在真实、充分表达各自意愿的基础上，根据有关法律、法规和课题管理部门的相关规定，达成如下协议，并由合作各方共同恪守。

一、关于课题牵头单位和子课题承担单位的约定

根据课题申报书和任务书约定，各方同意继续由中山大学作为该课题的牵头单位，浙江大学作为子课题承担单位，浙江省人民医院作为子课题参与单位，共同就国家科技重大专项“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”专项“乙肝相关肝癌精准诊疗标志物的研发与转化”课题（课题编号 2018ZX10302205），“阻断及减缓乙肝到肝癌发展进程和提高肝癌治疗效果的精准医学技术”子课题（子课题编号 2018ZX10302205-002）开展合作。

二、课题研究各参与单位任务分工

各方合作共同申请的“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”专项“乙肝相关肝癌精准诊疗标志物的研发与转化”课题已收到专业机构批复资助通知。根据课题申报书约定，课题划分为五个子课题，其中浙江大学(子课题承担单位)负责子课题 2，任务分工如下：

子课题 2. 阻断及减缓乙肝到肝癌发展进程和提高肝癌治疗效果精准医学技术（编号 2018ZX10302205-002）

课题牵头单位中山大学主要负责乙肝相关肝癌精准诊疗标志物的研发与转化研究，主要考核指标同任务书一致。

子课题承担单位浙江大学主要负责阻断及减缓乙肝到肝癌发展进程和提高肝癌治疗效果的精准医学技术研究，主要考核指标同任务书一致。

参与单位浙江省人民医院主要负责基于 LC/MS 技术的预警乙肝肝癌发生风险的无创血清代谢标志物筛选及临床研究。

任务研究内容：

对申请团队肝病研究队列中的慢性肝炎不同肝纤维化阶段为起始点，根据既往 5 年以上随访得到的是否发展成肝癌的结果，比较 200 例在此期间发生肝癌和相应的（年龄性别等其他因素匹配）200 例在同样时间段内没有发生肝癌的病人群，收集血清进行 LC/MS 血清代谢组研究，获得代谢指纹图谱；采用模式识别方法筛选并建立可靠的诊断模型，并应用验证组对所得模型的预测能力进行评估，验证此诊断模型的可靠性，稳定性与可重复性；采用分类特征变量分析方法寻找到潜在的生物标志物，通过多级质谱和精确分子量等质谱解析法对其进行鉴定；应用靶代谢物定量测定的方法对已获得的潜在生物指标物进行定量检测，并进行靶向性验证与确认，在新的 200-300 例病

人群（分为：5 年以上年随访跟踪有肝癌发生和无肝癌发生组）进行验证。进一步对入选的血清代谢物诊断价值进行临床验证和动物体内实验验证，并通过体外实验对目标代谢物的进行功能机制研究，利用关键酶抑制剂、RNAi 技术对携带 HBV 的人源性肝癌细胞株抑制关键酶和沉默关键酶基因，观察病毒学指标、目标代谢物水平及其诱发免疫反应能力的变化。

主要考核指标：

1. 发现并鉴定出预警乙肝肝癌发生风险的无创血清代谢标志物；进行临床验证，建立无创性预警乙肝肝癌发生风险的无创血清代谢标志物。2. 体外实验对目标代谢物的进行功能机制研究。

三、中央财政经费分配及自筹配套落实

根据任务分工和子课题任务书约定，各方就该课题的国拨专项经费分配及自筹配套资金落实约定如下：

根据任务书约定本课题中央财政经费的数额为 4433.99 万元，该子课题中央财政经费的数额 1048.91 万元，子课题各单位经费分配方案见后页《子课题承担单位与参与单位经费预算明细表（中央财政经费）》。

按照课题申请书和任务书约定，经各方商定，由参与单位杭州普望生物技术有限公司提供 300 万元，作为本子课题的配套自筹经费，并负责落实到位。自筹经费分配方案见后页《子课题承担单位与参与单位经费预算明细表（自筹经费）》。

子课题承担单位与参与单位经费预算明细表（中央财政经费）

子课题名称：阻断及减缓乙肝到肝癌发展进程和提高肝癌治疗效果的精准医学技术

子课题编号：2018ZX10302205-002

金额单位：万元

序号	预算科目名称	浙江大学 (林标扬)	浙江大学 (楼燕)	中国人民解放军 第四军医大学	上海市肿 瘤研究院	中国医学 科学院肿 瘤医院	浙江省人 民医院	南京大 学医学院 附属鼓 楼医院	中山 大学	福建医 科大学 孟超肝 胆医院	云 南 省第二 人民医 院	中国科 学大附 属盛京 医院	西安交 通大学	杭州普 望生物 技术有 限公司	总计
1	一、经费支出	234.91	23	125	35	23	60	100	35	125	45	103	35	105	1048.91
2	（一）直接费用	206.87	20.25	109.75	30.81	23	53.62	87.22	30.52	109.14	39.43	89.6	30.81	105	936.02
3	1、设备费	0	0	0	0	0	6.8	0	0	0	0	0	0	0	6.8
4	（1）购置设备费	0	0	0	0	0	6.8	0	0	0	0	0	0	0	6.8
5	（2）试制设备费	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	（3）设备改造与 租赁费	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	2、材料费	126.85	12.42	45.05	16.67	12.72	9.61	38.56	13.49	61.29	29.08	61.26	15.07	105	547.07
8	3、测试化验加工 费	22.32	2.18	34.3	3	0	11.80	20.74	7.26	15.00	0	17.80	0	0	134.40

9	4、燃料动力费	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	5、差旅费/会议/ 国际合作与交流 费	18.21	1.78	8.2	3.38	3.7	4.49	10.9	3.81	10.51	5.52	4.2	6.2	0	80.90
11	8、出版/文献/信 息传播/知识产权 事务费	6.69	0.66	2.2	3.6	2.5	3.4	3.04	1.06	1.7	1.55	2.5	4.1	0	33
12	9、劳务费	31.34	3.07	19.04	4.16	3.6	6.72	13.51	4.73	19.04	2.88	3.84	3.84	0	115.77
13	10、专家咨询费	1.46	0.14	0.96	0	0.48	0.8	0.47	0.17	1.6	0.4	0	1.6	0	8.08
14	11、其他支出	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	10
15	(二) 间接费用	28.04	2.75	15.25	4.19	0	6.38	12.78	4.48	15.86	5.57	13.4	4.19	0	112.89

子课题承担单位与参与单位经费预算明细表（自筹经费）

子课题名称：阻断及减缓乙肝到肝癌发展进程和提高肝癌治疗效果的精准医学技术

子课题编号：2018ZX10302205-002

金额单位：万元

序号	预算科目名称	浙江大学	中国人民解放军第四军医大学	上海市肿瘤医院	中国医学科学院肿瘤医院	浙江省人民医院	南京大学医学院附属鼓楼医院	中山大学	福建医科大学孟超肝胆医院	云南省第二人民医院	中国医科大学附属盛京医院	西安交通大学	杭州普望生物技术有限公司	总计
1	一、经费支出	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	300	300
2	（一）直接费用	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	273.40	273.40
3	1、设备费	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	（1）购置设备费	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	（2）试制设备费	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	（3）设备改造与租赁费	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	2、材料费	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	107.12	107.12
8	3、测试化验加工费	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	20
9	4、燃料动力费	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

10	5、差旅费/会议/国际合作与交流费	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11.86	11.86
11	8、出版/文献/信息传播/知识产权事务费	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5.8	5.8
12	9、劳务费	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	26.82	26.82
13	10、专家咨询费	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.8	1.8
14	11、其他支出	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	100
15	(二) 间接费用	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	26.60	26.60

四、关于科研成果、知识产权和奖励的相关约定

在课题执行过程中涉及到的信息公开与分享、科研成果处理、知识产权申请与转让、奖励申报和收益分享等事宜按照以下约定执行，本协议未尽之处，应采取“一事一议”的方式签订补充协议：

1、课题执行期间，各方承诺尽最大可能互为提供资料数据，共享研究成果，但相关资料和数据仅限于各方的研究目的，任何一方都不得将其他方未公开的材料和资料向其他方转移和泄露。

2、牵头单位与各参与单位在课题执行日之前各自所获得的知识产权及相应权益均归各自所有，不因共同合作本课题而改变。

3、在课题(子课题)执行过程中，各方应对科技成果及时采取知识产权保护措施，并按照国家科技计划知识产权管理相关规定决定归属。独自完成的科技成果及获得的知识产权归各方独自所有，相关成果被授予的奖励归各方独自所有。各方共同完成的科技成果及其形成的知识产权归各方共有，共同享有知识产权使用权，相关成果获得的荣誉和奖励归完成各方共有。

4、共有知识产权所有权申请及转让需要各方共同同意，并另行起草签署书面约定明确归属和收益共享方式。无论是独有还是共有的知识产权转让，课题各参与方有以同等条件优先受让的权利。

5、各方承诺本课题的各领域子课题产生的所有科学数据无条件、按期递交到科技部指定的平台。在专项约定的条件下对专项各承担单位，乃至今后面向所有的科技工作者和公众开放共享。双方签署数据递交协议后而不在商定的期限内履行数据递交责任的，则将由专项责令整改；拒绝整改者，则将由专项追回课题资金，并予以通报。

6、各方承诺涉及实验动物和动物实验，要遵守国家实验动物管理的法律、法规、技术标准及有关规定，使用合格实验动物，在合格

设施内进行动物实验，保证实验过程合法，实验结果真实、有效，并通过实验动物福利和伦理审查。

7、各方承诺涉及人类遗传资源样本与信息数据的研究课题，其采集、收集、买卖、出口、出境等需按照《人类遗传资源管理暂行办法》相关规定执行。按《人类遗传资源管理暂行办法》和科学技术部“人类遗传资源采集、收集、买卖、出境审批”行政许可服务指南，向科学技术部申报审批。

8、各方承诺课题执行过程中，按照《国家科技重大专项（民口）档案管理规定》（国科发专〔2017〕348号）要求，对课题各实施阶段产生的应归档的文件进行系统整理，并及时归档保存。子课题承担单位和其他参与单位同意在课题结题前，按照《重大专项档案归档范围表》，向课题承担单位送交本单位课题相关的档案清单和档案材料。

五、课题（子课题）资产管理和归属约定

本课题（子课题）中央财政经费支持的设备购置与样机试制、资料材料以及数据等资产按国家科技计划管理办法相关要求执行；自筹经费提供方与使用方应另行签订相关协议约定自筹经费投入产生的资产归属问题。

1、中央财政经费投入研制或购置的设备、开发的样机、资料材料及数据等按国家科技计划有关法规决定所有权和归属，并至少在课题参与单位间提供共享。

2、配套自筹经费研制或购置的设备、开发的样机、资料材料及数据等，在不违反国家法律和相关规定的基礎上，按自筹经费提供方与使用方之间的协议处理。

六、课题（子课题）执行违约责任

1、根据任务书约定，课题(子课题)参与方负有按时完成各自负责任务并达到相关考核指标的义务。各参与单位研发进展滞后，课题（或子课题）牵头单位有权督促相关责任方加快进度；出现进展严重滞后并影响子课题甚至整个课题考核指标完成的情况，课题（或子课题）牵头单位报批专业机构后，有权缓拨、停拨、甚至追缴部分或全部子课题经费。

2、各参与单位为完成任务书规定研究任务的支出，超出各自预算的部分由各方自行承担。经费承诺的自筹经费不能按时足额到位，课题（或子课题）牵头单位有权督促，必要时向专业机构进行报告，申请相应调整处罚措施。

3、违反本协议第四条关于科研成果和知识产权申请和权属等约定，违约方应向知识产权所属人支付违约金赔偿相关损失；在课题(子课题)牵头单位或有关部门调节无法达成谅解的情况下，课题(子课题)各方均有权通过法律途径追究违约方责任，但相关纠纷不作为影响课题研发进度的理由。

4、课题(子课题)因难以克服的技术挑战或无法预见的客观条件变化而无法达到预期考核指标的情况，应及时通知课题（子课题）牵头单位，及时报告专业机构申请调整，责任和损失由各方协商共同决定承担方式。因责任方未及时通知课题(子课题)牵头单位造成的额外损失，由相关责任方自行承担。

5、因不可抗力不能履行任务书规定义务时，可以免除违约责任，但应及时通知课题牵头单位和子课题牵头单位，并按相关流程及时报告专业机构。在出现不可抗力的情况下，各方均采取适当措施减轻损失。因责任方未及时采取应对措施或通知课题(子课题)牵头单位造成

的额外损失，由相关责任方自行承担。

七、 课题（子课题）过程管理及验收

课题牵头单位和子课题牵头承担单位应积极配合专业机构对课题和子课题执行的过程管理和验收，并采取召开会议、进展报告等方式协调和促进课题和子课题的执行。

各参与单位应严格按照国家科技重大专项管理的相关规定和办法执行课题预算，保证任务书规定的研究任务按时完成，并达到相应考核指标。

因一方或几方原因导致整个课题或子课题验收不通过，相关参与单位负责承担责任。

八、 补充协议签署和争议解决办法

1、若课题子课题执行过程中，任何重大调整（如任务考核指标调整、经费调整、子课题承担单位变化等）都应及时通知课题牵头单位，报专业机构批准后签署补充协议。补充协议应对调整后的各方责任义务进行约定，与本协议具有同等效力。

2、在课题执行过程中，各参与单位发生争议应当友好协商解决。课题牵头单位出面协调无法达成一致的，可请求专业机构或相关科技主管部门进行调解。协商和调解不成的，申请由广州仲裁委员会仲裁。

本协议自各方盖章（签字）之日起生效（课题牵头单位加盖骑缝章），有效期至课题验收合格之日。协议一式八份，两份用于课题任务书填报，课题牵头单位保留四份，子课题承担单位保留一份，参与单位保留一份，具有同等法律效力。

课题牵头单位（公章）：中山大学

法定代表人或授权代理人（签章）：

课题负责人（签字）：

年 月 日

子课题承担单位（公章）：浙江大学

法定代表人或授权代理人（签章）：

子课题负责人（签字）：

年 月 日

参与单位：浙江省人民医院

法定代表人或授权代理人（签章）：

参与单位负责人（签字）：

年 月 日