

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：免疫调节/抗病毒联合治疗新方案提高慢性乙型肝炎临床治愈率及其对远期转归影响的研究

二、课题编号：2017ZX10202202

三、课题责任单位：浙江大学

四、课题主要参加单位：南方医科大学、复旦大学、上海交通大学医学院附属瑞金医院、四川大学、西安交通大学第一附属医院、中国人民解放军三〇二医院、北京大学第一医院、山东大学、华中科技大学同济医学院附属协和医院、北京大学人民医院、吉林大学、首都医科大学附属北京地坛医院、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、中国医科大学附属盛京医院、中南大学、中山大学、北京大学。

五、课题负责人：杨益大

六、课题执行年限：2017年1月-2020年12月

七、课题经费：总经费 5261.35 万元，其中中央财政经费 5261.35 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：

在“十二五”研究基础上优化、验证提高慢乙肝临床治愈率

(HBsAg 阴转率) 的免疫调节/抗病毒治疗新方案, 进一步提高 HBsAg 清除率, 实现 HBeAg 阳性慢乙肝患者 HBsAg 阴转率达到 10% 以上, HBeAg 阴性慢乙肝患者达到 15% 以上; 完成“十二五”临床随访队列中 HBsAg 明显下降的慢乙肝患者给予新型免疫调节/抗病毒治疗方案强化治疗, 使 HBsAg 阴转率达到 20% 以上。依托已建成的大样本 (11095 例)、长期随访 (平均随访时间 5-15 年) 的乙肝临床研究队列, 提出适合我国国情的成本效益高的原创性治疗方案, 使高危人群 (肝硬化人群) 3 年累积肝癌发生率在现有核苷 (酸) 类药物治疗的基础上, 进一步下降 20%。

(二) 主要考核指标:

1. 完成 300 例 HBeAg 阳性慢乙肝“十三五”免疫调节/抗病毒联合治疗新方案的研究, 使 HBeAg 阳性慢乙肝患者 HBsAg 阴转率达到 10% 以上。

2. 完成 300 例 HBeAg 阴性慢乙肝“十三五”免疫调节/抗病毒联合治疗新方案的研究, 使 HBeAg 阴性慢乙肝患者 HBsAg 阴转率达到 15% 以上。

3. 160 例“十二五”INSCRIPT 临床研究随访队列中疗效确切 (HBsAg 明显下降) 的慢乙肝患者免疫调节/抗病毒联合治疗新方案的强化治疗, 使 HBsAg 阴转率达到 20% 以上。

4. 进一步完善已建成的大样本 (11095 例)、长期随访、数据库及样本库管理规范的大型乙肝临床研究队列。

5. 提出符合我国乙肝患者病情特点的重大专项肝癌评估模

型和重大专项治愈预测模型。

6. 使高危人群（肝硬化人群）3 年累积肝癌发生率在现有核苷（酸）类药物治疗的基础上，进一步下降 20%。

7. 从宿主遗传的角度验证 5-10 个与乙肝抗病毒治疗应答或肝硬化肝癌发生密切相关的 SNP。

8. 从免疫学机理的角度，提出实现临床治愈的新策略新思路。

9. 发表 SCI 收录论文 50~60 篇。

（三）主要研究内容：

1. 提高 HBeAg 阳性慢乙肝临床治愈率新方案的研究：入组 HBeAg 阳性慢乙肝患者 300 例，随机分为 3 组，每组 100 例，分别给予（a）聚乙二醇干扰素- α （PEG-IFN- α ）（b）替诺福韦（TDF）+PEG-IFN- α ；（c）TDF+PEG-IFN- α +GM-CSF+乙肝疫苗治疗 48 周，随访 24 周，统计 HBsAg 阴转率。

2. 提高 HBeAg 阴性慢乙肝临床治愈率新方案的研究：入组 HBeAg 阴性慢乙肝患者 300 例，随机分为 3 组，每组 100 例，分别给予（a）PEG-IFN- α ；（b）TDF+PEG-IFN- α ；（c）TDF+PEG-IFN- α +GM-CSF+乙肝疫苗治疗 48 周，随访 24 周，统计 HBsAg 阴转率。

3. “十二五” INSCRIPT 研究随访队列中疗效确切的慢乙肝患者新型免疫调节/抗病毒强化治疗的研究：入组 INSCRIPT 研究随访队列中 HBsAg \leq 1500IU/ml 的慢乙肝患者 160 例，随机分为 2 组，每组 80 例，分别给予（a）TDF+PEG-IFN- α +GM-CSF+乙肝疫苗、（b）TDF 治疗 48 周，随访 24 周，统计 HBsAg 阴转率。

4. 拟在前期已建立的聚乙二醇干扰素和/或核苷（酸）类似物治疗的临床随访队列中纳入临床治愈和未达到临床治愈标准的患者，临床治愈的标准为 HBVDNA 低于检测下限，HBsAg 消失或血清学转换。此外，对临床实践的长期随访慢性 HBV 感染者，根据 HBV 相关肝癌发生分为肝癌发生组和非肝癌发生组。从宿主基因组学、蛋白组学和细胞水平的角度比较临床治愈和非临床治愈患者的特点，筛选出预测临床治愈患者的生物学指标，建立乙型肝炎临床治愈预测模型；另一方面，寻找出预测 HBV 相关肝癌发生的生物学指标，提出早期肝癌发生的预测模型。

5. 筛选纳入 200 例核苷（酸）类似物治疗的超应答者（筛选时 HBsAg<200IU/mL），按 1: 1: 1 比例随机接受 NUC+乙型肝炎疫苗 20ug、NUC+乙型肝炎疫苗 60ug，或 NUC+乙型肝炎疫苗安慰剂，治疗 24 周，停药随访 24 周，以探索 NUC 联合乙型肝炎疫苗提高治愈率的作用。另一方面，应用风险评估模型，筛选纳入 1500 例相对高风险受试者（肝硬化人群），按 1: 0.5: 1 随机接受 NUC+他汀类药物、NUC+他汀类药物+胰岛素增敏剂，单用 NUC，三组均治疗至少 144 周，以评估基于他汀类/胰岛素增敏剂套式联合的新方案对乙型肝炎相关肝细胞癌发生的影响。

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

