

四川大学华西医院临床研究孵化项目 计划任务书

项目名称： 基于影像组学的肝硬化门脉高压无创评估研究

项目批准号： 2019HXFH055

资助经费： 25 万元

执行年限： 2019年12月1日至2022年11月30日

负责人： 罗薛峰

项目类别： ☐重大 ☒重点 ☐一般

所在科室： 消化内科

联系电话： 

电子邮件： 

填表日期： 2019 年 10 月 15 日

编写说明

一、研究内容

研究内容要紧密围绕项目目标，分层次、有条理地叙述，突出说明该项研究的特点、创新点和所解决的关键问题。

二、预期目标

预期目标与申请书预期目标一致，并详细描述。

三、研究方案与技术路线

研究方案与技术路线应详细说明实现课题预期目标的总体研究思路、工作安排以及技术路线的创新性、可行性。

四、年度计划

年度计划分研究内容和预期目标分别阐述，研究内容要具体说明当年需完成的研究任务；预期目标要说明当年所能解决的问题或课题研究的进展程度，对预期目标要有较为具体的描述。

五、经费预算表

按照四川大学华西医院临床研究孵化项目对经费开支范围和预算管理的规定，结合自身项目执行要求，参照申请书上预算金额，认真制定相应科目的预算经费，并说明经费用途；若单项科目经费与申请书上相应科目额度相差达 30%以上，须说明变动原因。

六、计划任务书一式三份，A4 纸双面打印，左侧装订。

一、 研究内容(研究内容要紧密围绕项目目标,分层次、有条理地叙述,突出说明该项研究的特点、创新点和所解决的关键问题)

项目研究内容:

针对目前肝硬化门静脉高压无创评估的临床和科学研究需求,我们拟采用影像组学的方法构建门静脉压力评估模型。本研究拟开展基于影像组学评估门静脉压力的多中心临床研究。采集 500 例肝硬化门静脉高压患者的临床生化、HVPg、肝脏超声弹性成像、CT 增强图像等信息,通过创新性地应用影像组学的方法,在 CT 增强图像基础上,分割门静脉系统、肝脏、脾脏的三维门脉期图像和横轴位第一肝门层面肝脏平扫期图像,提取其纹理特征、灰度特征、形状特征、小波特征和血管曲率和扭曲度等特征,这是首次将门静脉血管特征用于门脉高压的危险分级。将以上特征与对应的肝静脉压力梯度值组成特征矩阵,应用最小绝对值收敛分析方法筛选与门静脉压力密切相关的组学特征,构建门静脉压力无创评估模型,与现有的门静脉高压评估模型比较,评估其准确性,为肝硬化病人临床诊疗管理、治疗方案的选择、疗效评估和生存预测提供无创辅助决策手段。

(1)分割肝硬化门脉期门静脉系统、肝脏、脾脏的三维图像和平扫 CT 横轴位第一肝门层面肝脏图像,提取其纹理特征、灰度特征、形状特征和小波特征等影像组学特征,随机抽取 320 例肝硬化患者的影像组学特征组成训练集,通过 LASSO 回归分析稀疏采样,筛选与门静脉压力密切相关的特征,构建门静脉压力评估模型。

(2)在训练集中评价模型评估门静脉压力的准确性,将未参加训练集的病例组成 180 例患者做为验证集,评估模型在验证集的准确性,并与现有的门静脉高压评估模型比较准确性(肝脏弹性成像值、APRI、FIB-4、Child-pugh 评分、MELD 分级),应用于临床肝硬化门脉高压患者的诊疗管理。

拟解决的关键临床和科学问题

(1) 哪些影像组学特征与肝硬化门静脉高压程度相关?

本研究基于 CT 增强图像,分割门脉期门静脉系统、肝脏和脾脏的三维图像,平扫 CT 横轴位第一肝门层面肝脏图像,获得海量的形状、纹理、灰度、小波特

征和门脉血管特征如扭曲度、曲率等特征；同时，提取肝硬化患者的超声成像特征如血流量、血流速度，临床生化结果和 HVPG 组成特征矩阵，通过最小绝对值收敛分析方法（least absolute shrinkage and selection operator, LASSO）筛选出与门静脉压力密切相关的影像组学特征。

（2）如何筛选最佳的门静脉压力评估模型？

通过计算不同组学特征组成的线形模型的受试者工作特征（receiver operating characteristic, ROC）曲线的曲线下面积（the area under the curve, AUC），选择 AUC 最高的对应的最优线形模型。

（3）如何评价模型的准确性

本研究将分为训练集和验证集，将获得的最优线形模型在训练组和验证集中分析获得模型评估门静脉压力的 AUC 值、敏感性和特异性。同时，比较模型与超声弹性成像、APRI、FIB-4、Child-pugh 评分、MELD 分级在评估肝硬化门脉高压的 AUC 值、敏感性和特异性。

（4）如何保障模型的可靠性和临床应用推广价值？

本研究将采集华西医院、西南医科大学附属医院、重庆中医院和凉山彝族自治州第一人民医院等多个医院的肝硬化门静脉高压患者临床影像图像数据、标准化数据采集步骤，构建训练集，训练得到稳定、可靠的门静脉压力评估模型。

本项目以采用影像组学方法构建精准评估门静脉压力的模型为研究目标，期为门静脉高压的临床无创评估和个体化治疗提供无创的辅助决策手段。

二、预期目标

1、成功构建一个基于影像组学的肝硬化门脉高压无创评估模型，为门静脉高压的无创评估和个体化治疗供无创的辅助决策手段。通过获得肝脏、脾脏、门静脉系统三维图像和横轴位第一肝门层面肝脏影像组学特征，构建基于 LASSO 分析方法的门静脉压力评估模型，并评价模型的准确性和稳定性。

2、预期发表学术论文 2-4 篇（3 篇 SCI 收录），申请国家专利 2 项。2 次及以上壁报交流。培养硕士或博士研究生 2-3 名。

三、研究方案及技术路线(研究方案与技术路线应详细说明实现课题预期目标的总体研究思路、工作安排以及技术路线的创新性、可行性)

(1) 临床数据收集

本研究属于多中心横断面研究，包括回顾性分析和前瞻性收集肝硬化门静脉高压患者横断面的数据。项目参与医院均严格执行数据采集标准，本项目拟纳入不同程度肝硬化门静脉高压的 500 例病人。

入组标准：18-75 岁；肝硬化（经影像学、实验室检查、临床症状或肝活检诊断）；愿意参加本临床研究，依从研究要求并签署知情同意书。

排除标准：既往有脾切除和脾动脉栓塞手术史；既往曾接受 TIPS 或外科门腔分流；合并肝癌或其他恶性肿瘤肝转移；既往曾接受 BRT0；妊娠期或哺乳期女性。

1) 临床相关检查信息收集：收集患者的基本信息（性别、身高、体重、肝硬化病因）、收集患者进行 HVPg 测量相差 6 个月以内的生化检查结果（谷丙氨酸转氨酶（Alanine aminotransferase, ALT）、天门冬氨酸转氨酶（AST）、白蛋白、胆红素、凝血酶原时间（Prothrombin time, PT）、国际标准化比值（international normalized ratio, INR）、肌酐、尿素、钠、血小板、白细胞、血红蛋白、肝脏超声弹性成像（项目参与医院入组肝硬化患者的肝脏弹性成像均由具有 2 年以上使用超声弹性成像设备的人进行测量包括肝脏弹性值、门静脉、肠系膜上和脾静脉的血流速度和血流量）、上腹 CT 血管增强三维成像图层序列。

2) 上腹 CT 血管增强三维成像图层数据采集：所有项目参与医院均采用 128 层螺旋 CT 机；扫描参数设置：机架转速 0.5 s/周，准直器宽度 0.625 mm×128 层，管电压 100~120 kV，管电流 165 mA，矩阵 512×512，常规重建层厚 5 mm，薄层重建层厚 0.75 mm/0.5 mm，螺距 0.8。增强扫描采用高压注射器，造影剂采用欧苏碘海醇注射液 300 mg/mL，剂量 1.5 mL/kg，注射速率为 3.5~5 mL/s，造影剂注射完毕后以同样速率注射 0.9%氯化钠溶液 25~40 mL。扫描包括常规腹部平扫及动脉期、门静脉期、静脉期的三期动态增强（采集时间分别为注射药物后 25s、60s、80s），动脉期采用造影剂团注跟踪主动脉触发技术启动扫描，扫描范围自膈顶至脐水平（脾脏肿大明显时，适当扩大扫描范围）。所有扫描数据常规重建 5 mm、0.75 mm 轴位图像。所有项目参与医院的 CT 图像均按照以上标准进行扫描，标准

化 CT 图像采集。

3) 测量 HVPG: 项目参与医院均有独立操作和完成 HVPG 测量能力和设施。各医院严格按照以下 HVPG 测量步骤执行: 患者取仰卧位, 常规消毒铺巾, 局麻下穿刺右侧颈内静脉, 在 X 线透视下, 导丝引导将 5F 球囊导管经右心房和下腔静脉插入肝右静脉, 使导管的头端游离于肝静脉(距下腔静脉开口处约 2-4cm), 注入 2ml 造影剂证实其位置后, 连接压力传感器, 待压力稳定后读取压力数据, 此时测得的压力为肝静脉自由压(free hepatic venous pressure, FHVP); 充盈球囊后注入少量造影剂证实球囊封堵肝右静脉, 连接压力传感器, 并于压力稳定后读取压力数据, 此时测得的压力为肝静脉楔入压(wedged hepatic venous pressure, WHVP)。最后, 由 WHVP 减去 FHVP 即为 HVPG。基础 WHVP 和 FHVP 均测量 3 次, 取 3 次读数的平均值。

(2) 图像分割

1). 各项目参与医院将入组肝硬化患者 CT 血管增强三维成像图像以 dicom 格式导出门静脉期和平扫图层序列。

2). 所有参与医院的 CT 血管增强三维图像均由 2 位熟悉掌握图像分割软件的项目组成员完成图像分割。首先, 将所获取的图层序列导入医学影像控制软件 MIMICS, 打开门脉期图层序列, 自动生成门脉期 CT 血管增强三维成像的冠状位、矢状位和横轴位图像。

3). 以门静脉血管为目标, 利用 MIMICS 的阈值工具, 以尽量包含门静脉血管目标的 CT 值且排除临近目标的周围肝脏等软组织的 CT 值为目标设置阈值范围, 初步勾选门脉血管; 利用 MIMICS 软件的区域增长工具选择门静脉系统, 提取与门静脉血管目标在空间结构上有连接的结构; 利用 MASK 工具将目标未选中的地方进行填充, 擦除多余的非门静脉系统组织; 利用 Calculate 3D mask 工具建立门静脉系统三维模型; 利用 MIMICS 软件的 Smoothing 工具对门静脉系统三维模型进行表面光滑处理, 将获得的门静脉系统三维图像以 NiFTI 格式(.nii) 导出另存用于下一步分析。

4). 以肝脏为目标, 利用 MIMICS 的阈值工具, 以尽量包含肝脏为目标, 排除肝脏附近的门静脉系统、脾脏、胃、肠等组织的 CT 值为目标设置阈值范围, 初步勾选肝脏。利用 Calculate 3D mask 工具在 CT 血管增强三维成像的冠状位、矢状

位和横轴位以包含肝脏，排除其他组织为目标，重新定义编辑 ROI。利用 MASK 工具将目标未选中的地方进行填充，擦除多余的非肝脏组织。利用 Calculate 3D mask 工具获得肝脏三维图像。将获得的肝脏三维图像以 NiFTI 格式 (.nii) 导出。另存用于下一步分析。

5). 以脾脏为目标，利用 MIMICS 的阈值工具，以尽量包含脾脏为目标，排除脾脏附近的血管、肝脏、胃、肠等组织的 CT 值为目标设置阈值范围，初步勾选脾脏。利用 Calculate 3D mask 工具在 CT 血管增强三维成像门脉期图像的冠状位、矢状位和横轴位以包含脾脏，排除其他组织为目标，重新定义编辑感兴趣区 (region of interesting, ROI)。利用 MASK 工具将目标未选中的地方进行填充，擦除多余的非脾脏组织。利用 Calculate 3D mask 工具获得脾脏三维图像，将获得的脾脏三维图像以 NiFTI 格式 (.nii) 导出另存用于下一步分析。

6). 将平扫期 CT 图像导入 MIMICS 软件，在横轴位图像，以第一肝门层面的肝脏为目标，利用 MIMICS 软件中工具，分割获得第一肝门层面肝脏图像数据，将分割的肝脏图像以 NiFTI 格式 (.nii) 导出另存用于下一步分析。

(3) 影像组学特征提取

1). 平扫横轴位第一肝门层面肝脏影像组学数据提取。本课题充分考虑了影像的空间分布、像素灰度，局部结构、形状等信息。提取包括纹理特征、灰度特征、形状特征和小波特征四类特征。在 MATLAB 软件中，加载一阶统计 (first-order statistics) 代码包，获取图像的 19 个灰度特征。加载纹理特征代码包，包括灰度共生矩阵 (gray-level co-occurrence matrix, GLCM) 特征、灰度游程矩阵 (gray-level run-length matrix GLRLM) 特征、灰度差分矩阵 (gray level difference matrix, GLDM) 特征、灰度区大小矩阵 (gray-level size zone matrix, GLSZM) 特征、邻近灰度差别矩阵 (neighborhood gray tone difference matrix, NGTDM) 特征，依次分析横轴位第一肝门层面肝脏，获取纹理特征数据。加载小波变换滤波器，对图像进行去噪处理，对图像进行高频和低频分量，通过提取图像特征量的均值和方差，获得小波特征数据集。加载形状特征代码包，分析获得 16 个形状特征。

2). 三维门静脉系统的形态特征提取：在 MATLAB 中打开分割好的三维门静脉系统，选择 ROI 包含门脉主干、门脉左右分支及其分支、脾静脉、肠系膜上静脉、

冠状静脉、胃短静脉和胃后静脉。提取各支血管直径；获取三维门静脉系统的中心线，提取特征：包括以下三类 i) 曲率，ii) 扭曲度，iii) 分支统计和脉管体积，分别是扭曲度的平均值、标准差和最大值；各分支静脉的曲率的平均值、标准差和最大值；各分支静脉最大曲率的平均值、标准差和最大值；各分支静脉曲率的标准差的平均值、标准差和最大值；肝左右支分支的数量；各分支血管的体积和门脉血管系统的总体积。

3). 肝脏和脾脏三维图像影像组学特征提取：在 MATLAB 软件中，加载 3D 图像纹理特征计算代码包，分别获取肝脏和脾脏三维的纹理特征，加载一阶统计代码包，分析肝脏、脾脏三维图像的灰度特征。加载树复小波变换滤波器，对图像进行去噪处理，对图像进行高频和低频分量，通过提取肝脏和脾脏三维图像特征的均值和方差，获得小波特征数据集。加载三维形状特征代码包，分别获取肝脏和脾脏三维图像的形态特征集。

4). 提取肝硬化患者的生化检查结果、超声门静脉、肠系膜上和脾静脉的血流速度和血流量，将上述获得组学特征集合为一个病人的特征集，以 HVPg 值作为输出（HVPg < 10 mmHg 记为 0；HVPg: 10~20 mmHg 记为 1；HVPg: 20~30 mmHg 记为 2；> 30 mmHg 记为 3），组成影像组学特征集*病人个数的特征矩阵。

(4) 门静脉压力评估模型构建

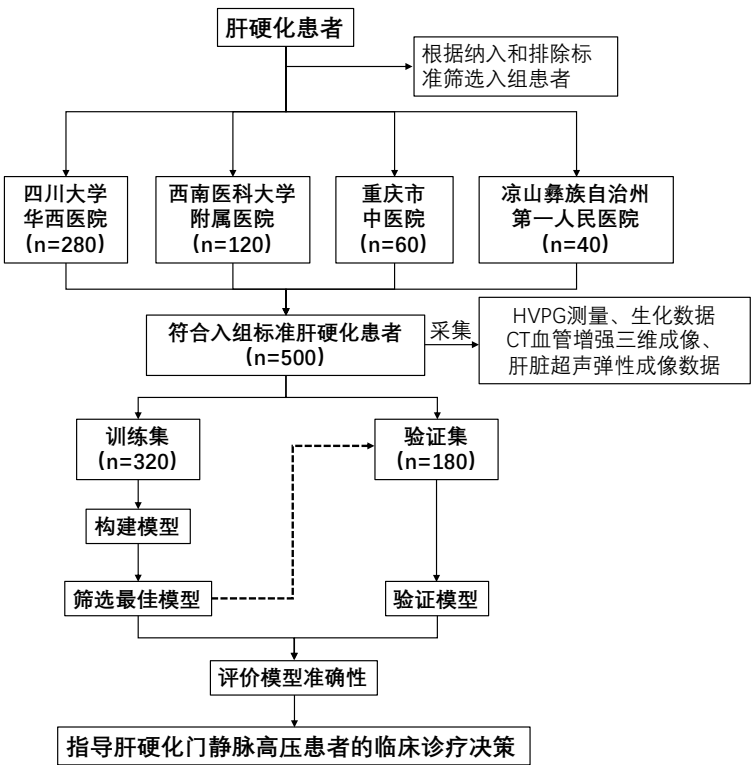
如何在大量的影像组学特征中筛选出与门静脉压力密切相关的特征，我们利用高维数据回归分析的 LASSO 回归模型筛选用于门静脉压力评估的最佳特征。随机选择 320 例患者的影像组学特征组成训练集，利用 R 软件中 glmnet 工具包中 LASSO 降维方法对提取出的纹理、灰度、形状和小波特征以降维的方法筛选。通过对训练集进行 nfold 折叠验证、建立线性的二项分布模型，显示每个线性模型的性能曲线。选择最高曲线下面积（AUC）对应的最优线性模型，将获得非零系数及其对应的特征提取出来，并计算该模型在训练集的 AUC。

(5) 门静脉压力评估模型准确性评估

1) 将未进行特征分析的人群（180 例）制作验证集，分割 CT 增强图像，获取纹理特征、灰度特征、形状特征和小波特征构建特征矩阵，利用 glmnet 中预测工具来计算测试集的门静脉压力值，测试结果与 HVPg 进行比较，并计算出模型在测试集的 AUC。

2) 将获得超声弹性值, AST 与 PLT 比值 (APRI)、FIB-4、Child-pugh 评分、MELD 分级评估 HVP 的 AUC, 同本项目模型进行比较, 验证基于影像组学构建门静脉压力评估模型的可靠性。

技术路线



数据集

特征提取

模型构建

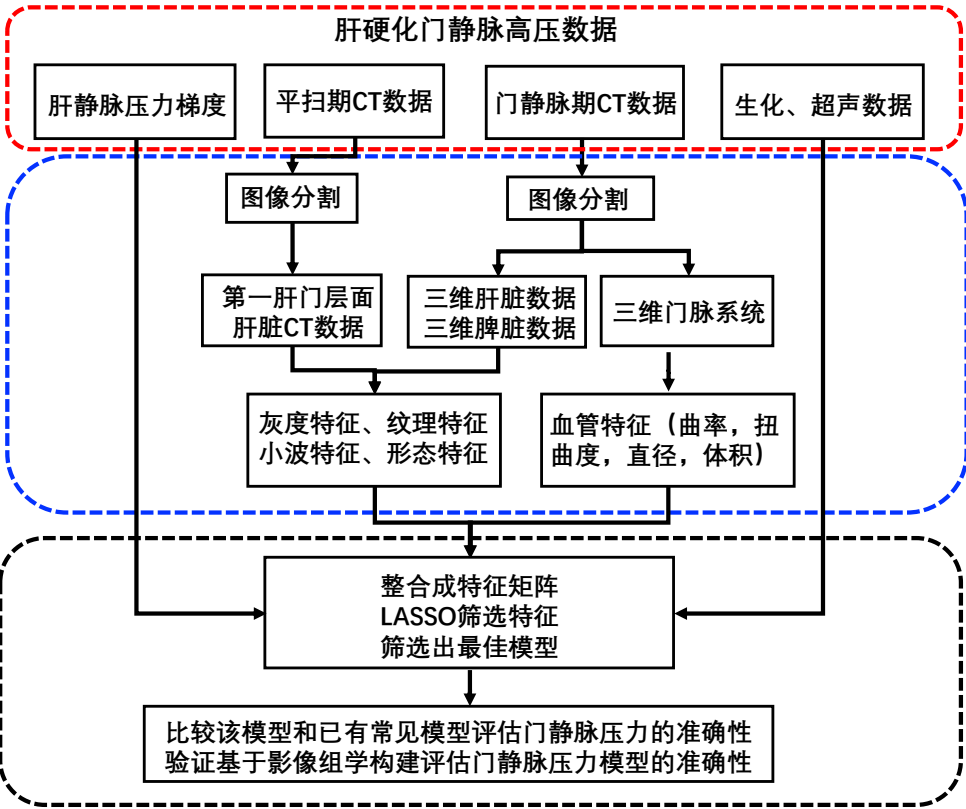


图 2| 门静脉压力模型构建和评价步骤示意图

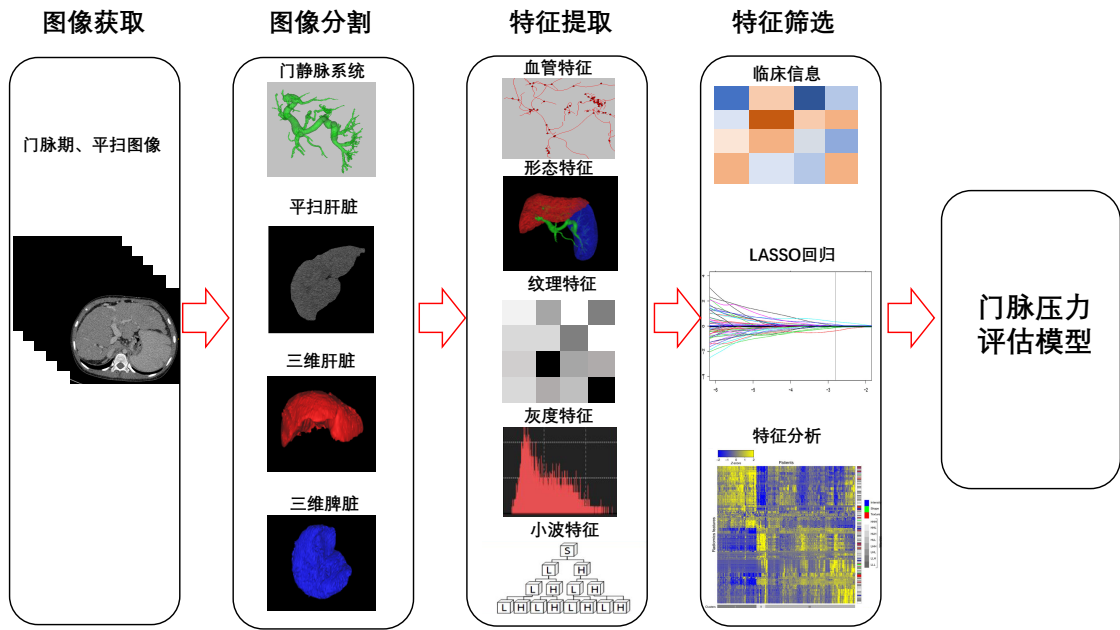


图 3| 提取影像组学特征，应用 LASSO 分析方法构建门静脉压力评估模型步骤示意图。

可行性分析

(1) 理论依据的可行性

影像组学是精准诊断领域一项突破性进展。在以肿瘤为代表的领域中取得了巨大的成绩，在肝硬化研究领域，应用影像组学方法也取得了较好成绩。且基于 CT 影像的定量特征与门静脉压力的相关性也得到了印证。综上，基于影像组学的方法分析肝硬化 CT 增强图像特征具有构建门静脉压力精准评估模型的可行性。

(2) 研究技术的可行性

1). 本课题所采用的影像组学的分析方法 LASSO 为影像组学方面较为成熟的分析方法，申请人熟练使用图像处理软件 3D Slicer、MIMICS，熟悉 Matlab、R 等分析软件，掌握影像组学特征的提取和筛选方法。同时申请人所在的课题组有擅长计算机相关编程和算法的研究人员。

2). 我院科研技术力量雄厚，鼓励和支持学科交叉研究，为科研提供良好的实验环

境和政策支持。消化内科是国家临床重点建设学科，一直把科研作为科室建设的重点工作。科室拥有从事图像人工智能分析的专业科研人才，并在图像人工智能诊断领域取得了阶段性的成果，为本项目的开展提供了技术支持。并且，项目核心成员掌握影像图像处理、分析等方面技术。

本项目的特色与创新之处

(1)研究思路创新：本项目针对现有门静脉高压的无创评估不能满足临床需求的现状，从肝硬化 CT 增强图像入手，利用影像组学方法，提取肝硬化门静脉高压定量特征，构建门静脉压力评估模型，有望精准评估门静脉压力，指导临床门静脉高压患者的诊疗管理；同时，项目采用训练和验证组相结合的方式，对模型的准确性和稳定性进行验证，将有助于门静脉压力评估模型的优化和筛选，为无创评估门静脉压力领域注入新的内涵。

(2)研究方法创新：本项目从 CT 增强图像获取肝脏、脾脏、门静脉系统三维图像、横轴位第一肝门层面肝脏数据，获取多维度特征，通过 LASSO 方法筛选与门静脉压力相关的特征，构建评估模型。结合不同层面信息的优势，采用不同分析方法，可提高门静脉压力评估模型的准确性。

四、年度计划（表格不够可添加）

| 年度 | 研究内容 | 预期目标 |
|-----|---|--|
| 第一年 | 收集整理肝硬化门静脉高压患者数据，提取入组患者 CT 血管增强三维图像并分割图像提取影像组学特征。 | 病例数采集、图像分割、特征提取 申请 1 篇国家发明专利； |
| 第二年 | 基于 LASSO 分析方法筛选影像组学特征，构建门静脉压力评估模型。并验证预测模型的准确性。整理研究结果，发表论文，申请专利，参加专题学术会。 | 完成门脉高压评估模型的构建； 1 篇 SCI 文章； |
| 第三年 | 在验证组中验证模型的准确性，比较基于影像组学门静脉压力预测模型和常规门静脉压力预测模型的准确性。发表论文，完成结题报告，申请专利，参加专题学术会。 | 验证门脉高压评估模型 申请 1 篇国家发明专利 2 篇 SCI 文章 |

五. 经费预算表

| 科目 | 金额（万元） | 具体明细说明 |
|-----------------------|--------|---|
| 1. 设备费 | | |
| (1) 设备购置费 | | |
| (2) 设备试制费 | | |
| (3) 设备改造与租赁费 | | |
| 2. 材料费 | 3.0 | 采集肝硬化患者临床化验数据，数据储存所需的耗材 |
| 3. 测试化验加工费 | 9.0 | CTA 图像数据采集: 800元 × 100 人次=8.0万元; CTA图像后处理: 100元 × 100 人次=1.0万; 共计9.0 万元 |
| 4. 差旅/会议/国际合作与交流费 | 4.0 | 项目分中心的质控、参加国内学术交流: 1.0万; 项目研究人员参加国际会议: 1.5万 × 1人 × 2=3.0万 |
| 5. 出版/文献/信息传播/知识产权事务费 | 5.0 | 专利: 5000元 × 2篇=1.0万元; SCI文章发表: 1.0 × 3篇=3.0万元; SCI文章润色、资料查询 1.0万元, 共计5.0万元 |
| 6. 劳务费 | 4.0 | 学生劳务费: 0.1万/月 × 2人 × 10月 × 2=4.0万元 |
| 7. 专家咨询费 | 0 | |
| 8. 其他支出 | 0 | |
| 合计 | 25.0 | |

项目名称：基于影像组学的肝硬化门脉高压无创评估研究

项目编号：2019HXFH055

负责人：罗薛峰

联系电话：[REDACTED]

*若项目为多中心临床试验，涉及外拨经费，请填写以下“合作单位说明”，
行数不够可添加。

合作单位 1

单位名称：西南医科大学附属医院

在本项目中分工：收集病例 120 例

预计拨款详细说明：外拨经费为 0 元

合作单位 2：

单位名称：重庆市中医院

在本项目中分工：收集病例 60 例

预计拨款详细说明：外拨经费为 0 元

合作单位 3

单位名称：重庆市中医院

在本项目中分工：收集病例 40 例

预计拨款详细说明：外拨经费为 0 元

项目负责人签字：

日期：

财务部审核意见：

日期：

归口部门审核意见：

日期：

分管院长意见：

日期：

院长意见：

日期：

六、签字盖章及意见

项目负责人签字：

我将按照计划书实施本项目，严格遵守四川大学华西医院临床研究孵化项目关于资助项目管理和财务等各项规定，切实保证工作时间，认真开展研究工作，按时提交有关材料，及时报告重大情况变动。

附项目名称和执行期：

项目名称：基于影像组学的肝硬化门脉高压无创评估研究

执行期限：2019 年 12 月 1 日至 2022 年 11 月 30 日

负责人（签字）：

年 月 日

临床研究管理部意见：

我部门严格遵守临床研究孵化项目和经费管理的各项规定，对项目研究提供保障和支持，对项目经费使用进行监督，督促负责人按计划完成预期目标。

部门负责人（签字）：

年 月 日

医院审核意见：

附项目批准号和资助金额等：

批准号： 2019HXFH055

资助额： 25 万元

执行期限：2019 年 12 月 1 日至 2022 年 11 月 30 日

负责人（签章）：

年 月 日

四川大学华西医院学科卓越发展 1·3·5 工程项目 科研诚信承诺书

为加强 1·3·5 工程项目科研诚信体系建设，构筑诚实守信的科技创新环境氛围，保证科研经费合法合规的使用，有效规范推进 1·3·5 工程项目的实施。依据《国家科技计划（专项、基金等）严重失信行为记录暂行规定》（国科发政〔2016〕97 号）、《关于进一步加强科研诚信建设的若干意见》（厅字〔2018〕23 号），结合《四川大学华西医院学科卓越发展 1·3·5 工程项目管理办法》（2019 修订版），在 1·3·5 工程项目申报及实施过程中，项目负责人及项目组应当加强自律，按照相关管理规定履职尽责，同时**承诺杜绝以下科研失信和违规违纪行为**：

（一）采取贿赂或变相贿赂、造假、故意重复申报等不正当手段获取项目承担资格。

（二）项目申报或实施中抄袭他人科研成果，故意侵犯他人知识产权，捏造或篡改科研数据和图表等学术不端行为。

（三）研究未按要求通过伦理审批，违反科研伦理规范，未按规定进行临床研究注册或未获准人类遗传资源的行政许可。

（四）项目研究数据违反保密协议而外泄。

（五）违反项目管理规定，无正当理由不按项目任务书（合同、协议书等）约定执行；擅自超权限调整项目任务或预算安排。

（六）违反科研经费管理规定，套取、转移、挪用、贪污科研经费，谋取私利。私自将报销项目拆分规避招标；假冒项目负责人签批报销。

（七）项目中期及结题报告、情况说明、集体决策报告等弄虚作假。

（八）不配合监督检查和评估工作，提供虚假材料，对相关处理意见拒不整改或虚假整改。

（九）其他违法、违反财经纪律、违反项目任务书（合同、协议书等）约定和科研不端行为等情况。

特此承诺。

承诺人（项目负责人）签字：

年 月 日

申报编号：20GJHZ0214

立项编号：2020YFH0089

四川省国际科技创新合作/港澳台科技创新合作项目任务合同书

肠道菌群细胞外囊泡参与肝硬化门静脉血栓的机制

项目名称：研究

研究领域：3.1.3消化内科

承担单位：四川大学（盖章）

项目负责人：（签字）

推荐单位：四川省科学技术厅

立项经费：20（万元）

合作国别/地区英国

国（境）外合作单位牛津大学

项目起止年限：2020-01-01 至 2022-12-31

四川省科学技术厅制

填 报 说 明

1. 填写任务合同书各项内容应实事求是，认真填写，表述明确。外来语要同时用原文和中文表达，第一次出现的缩略词，须注明全称。
2. 任务合同书的各个部分都必须填写，原则上不能有空白；确实无法填写的内容，请填“无”或“0”。
3. 任务合同书是项目经费拨付、中期检查、绩效评价（验收）的依据。任务合同书的内容应参照项目申报书填写，各项指标不能调减，可以调增。
4. 任务合同书必须通过四川省科技信息管理系统在线填写、上报，并经承担单位、推荐单位和四川省科技厅审核通过后签订，必须确保网上的四川省科技信息管理系统电子文档与最终打印稿一致。
5. 项目负责人将任务合同书打印一式四份纸质文档，A4纸，左侧装订，不得加用塑料等额外装订材料。由承担单位和推荐单位审核签署意见并加盖公章后，报送四川省科技厅相关处室进行纸质文档和网上的审核签署。纸质文档盖“四川省科学技术厅科研项目合同专用章”后，四川省科技厅存档一份，另三份返项目单位归档（推荐单位一份、承担单位一份、项目负责人一份）。
6. 任务合同书是四川省科技厅与项目承担各方的约束性文本，具有合同效力，其中四川省科技厅为甲方，项目承担单位为乙方，推荐单位为丙方。任务合同书受《中华人民共和国合同法》、《四川省科技计划项目管理办法》等相关法律法规和管理制度保护，由四川省科技厅负责解释。



一、项目信息表

| | | | |
|------------------------|--|------|------------|
| 项目名称 | 肠道菌群细胞外囊泡参与肝硬化门静脉血栓的机制研究 | | |
| 起始时间 | 2020-01-01 | 终止时间 | 2022-12-31 |
| 项目类别 | <input checked="" type="checkbox"/> 国际合作 <input type="checkbox"/> 内地与香港 <input type="checkbox"/> 内地与澳门 <input type="checkbox"/> 两岸合作 | | |
| 合作国别 | 英国 | | |
| 合作地区 | <input type="checkbox"/> 中国香港 <input type="checkbox"/> 中国澳门 <input type="checkbox"/> 中国台湾 | | |
| 合作起止日期 | 2020.1-2022.12 | | |
| 合作协议名称 | 四川大学-牛津大学医学合作备忘录 | | |
| 协议起止日期 | | | |
| 知识产权归属情况 | 共享 | | |
| 项目是否为国家/省级国际科技合作基地申报项目 | 否 | | |

第一承担单位

| | | | |
|-------|--------------|--------|--------------------|
| 单位名称 | 四川大学 | 社会信用代码 | 121000004000091949 |
| 单位地址 | 成都市一环路南一段24号 | 邮编 | 610065 |
| 职工人数 | 9000 人 | 单位性质 | |
| 单位负责人 | 李言荣 | 推荐部门 | 四川省科学技术厅 |
| 联系人 | 刘力玮 | 联系部门 | |
| 联系人手机 | | 联系人电话 | |

合作单位

| 社会信用代码 | 单位名称 | 在本项目中分工 |
|--------|------|---------|
| | | |

国（境）外合作机构信息

| | |
|--------|---------|
| 名称（中文） | 牛津大学 |
| 地址 | OX1 2JD |



| | |
|-------------|----------------------|
| 国（境）外合作方负责人 | Denis Murphy |
| 联系电话 | 01865 (6 [REDACTED]) |
| E-mail | de [REDACTED] |

项目负责人

| | | | | | |
|-------|---------|----|-----|------|---------------------|
| 姓名 | 罗薛峰 | 性别 | 男 | 出生年月 | 198 [REDACTED] |
| 学历/学位 | 博士 / 博士 | 职称 | 副教授 | 手机 | [REDACTED] 80098212 |
| 从事专业 | 职业医师 | | | | |

项目组人数

| | |
|-------|---|
| 项目组人数 | 总计__7__人，其中：高级职称__1__人， 中级职称__6__人，初级职称__0__人，其他__0__人。 |
|-------|---|

项目概述

| |
|------|
| 项目概述 |
|------|



合作研究主要目标

探索肠道菌群来源细胞外囊泡（**Extracellular vesicles, EVs**）介导肝硬化门静脉高压系统性炎症反应、血小板活化、门静脉血栓形成的分子机制，从而为临床干预提供新的策略和靶点。

合作研究主要内容

1. 标本收集及患者信息数据库建立

（1）纳入标准：①诊断肝硬化（经病史、实验室检查、影像学检查或肝脏组织病理活检确定）；②接受 **TIPS** 治疗并技术成功；③愿意参与本研究并给予知情同意。排除标准：①非肝硬化患者；②活动性感染；③合并肿瘤；④既往曾接受 **TIPS** 或外科门腔分流；⑤基线数据或标本收集不全。

（2）收集入组患者门静脉、肝静脉、外周血液标本，预处理保存于生物样本库。

（3）患者信息统计及科研数据库建立：统计以上患者的基本信息、**TIPS** 术中资料及随访数据。基本信息包括年龄、性别、肝硬化病因、**TIPS** 指征、血红蛋白、白细胞、血小板、胆红素、白蛋白、转氨酶、碱性磷酸酶、谷氨酰转肽酶、尿素氮、肌酐、血钠、**CRP**、**PCT**、腹水分级、肝性脑病分级、**Child-pugh** 评分、**MELD** 评分等。**TIPS** 术中信息包括手术前后门体压力梯度（**Portosystemic pressure gradient, PSG**），支架类型等。随访数据包括患者生存时间，**TIPS** 术后肝功改变、有无肝性脑病、感染、消化道再出血和死亡等。所有数据整理完成后保存并上传至特定的科研数据库，采取患者信息保密原则对原始数据进行加密。

2. 肠道菌群移位

采用 **ELISA** 方法检测门静脉、肝静脉和外周血液标本 **LPS**、**LBP**、**sNOX2-dp** 和 **Zonulin** 浓度。

3. 炎症因子

采用多功能液相芯片检测系统 **Magpix**（**Merck**，德国）及其配套检测试剂盒，检测门静脉、肝静脉和外周血中 **IL-6**、**IL-10**、**IL-17A**、**IL-1ra**、**IL-8**（**CXCL-8**）和 **CXCL-10** 浓度。



4. 凝血系统

采用 ELISA 方法检测门静脉、肝静脉和外周血液标本凝血因子Ⅱ、凝血因子Ⅴ、凝血因子Ⅷ、抗凝血酶Ⅲ、蛋白 C、蛋白 S 和 vWF 浓度。

5. 血小板活化

血小板活化采用流式细胞仪分析，分别加入胶原、ADP、TLR4 抑制剂或对照。利用荧光标记单克隆抗体检测血小板-单核细胞聚合物、TLR 表达水平。采用 ELISA 方法检测血清标本 sGPVI、sCD40L、sP selection。

6. 肠道菌群来源 EVs 分离纯化

采用排阻色谱法联合密度梯度离心法分离血浆中的细菌 EVs。

7. 体外实验

(1) EVs 诱导人脐静脉内皮细胞 (Human Umbilical Vein Endothelial Cells, HUVEC) 分泌凝血因子Ⅷ和 vWF

将 HUVEC 和 EVs 共培养 15 分钟、30 分钟、60 分钟和 120 分钟；将 HUVEC、EVs 和 TLR4 抑制剂共培养 120 分钟；将 HUVEC、EVs 和对照共培养 120 分钟。分别收集细胞培养上清液并检测凝血因子Ⅷ和 vWF 浓度。HUVEC 细胞裂解后采用 Western Blot 定量检测 AP1, Rab3B 和 Rab27A 浓度。

(2) EVs 血小板活化实验

准备好富含血小板的血浆，加入 TLR4 抑制剂或对照，采用细菌 EVs 预处理或空白，等待 5 分钟后加入胶原诱导血小板活化。采用光学比浊法检测血小板聚集率，流式细胞术检测血小板、单核细胞聚合物和 TLR4 表达水平。采用 ELISA 方法检测血清标本 sGPVI、sCD40L、sP selection、

8. 统计分析

(1) 肠道菌群来源 EVs 在肝硬化门静脉血栓 (portal vein thrombosis, PVT) 组和非 PVT 组，不同部位血液标本 (门静脉、肝静脉和外周血) 中的浓度差异。

(2) 门静脉、肝静脉和外周血中 EVs 浓度与患者基线信息 (血红蛋白、白细胞、血小板、胆红素、白蛋白、转氨酶、碱性磷酸酶、谷氨酰转氨酶、尿素氮、肌酐、血钠、CRP、PCT、腹水分级、肝性脑病分级、Child-pugh 评分、MELD



评分等)的相关性。

(3) EVs 与肠道菌群移位、肠粘膜屏障受损相关标志物 (LPS、LBP、sNOX2-dp 和 Zonulin) 的相关性。

(4) EVs 与炎症因子 (IL-6、IL-10、IL-17A、IL-1ra、IL-8 和 CXCL-10) 的相关性。

(5) EVs 与血小板活化标志物 (sGPVI、sCD40L、sP selection) 的相关性。

本研究的所有统计分析均采用 SPSS 19.0 版 (IBM, Chicago, IL, USA) 完成。统计分析采用双侧检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有显著性。连续变量记为平均数 \pm 标准差的形式 (若服从正态分布) 或者中位数或者四分位数间距 (若为偏态分布), 分类变量记为绝对值和百分比的形式。Student's t 检验用于比较连续变量(正态分布), 非正态分布采用 Wilcoxon 符号秩检验或 Kruskal-Wallis 检验, 方差检验和 Fisher's 确切概率检验用于比较分类变量。Pearson 相关性检验 (正态分布) 或 Spearman 相关性分析 (偏态分布) 用于分析定量变量之间的相关性。累积 TIPS 失效率、肝性脑病发生率、生存率和曲张静脉再出血率的统计分析采用 Kaplan-Meier 生存分析, 单因素分析变量之间的比较用 log-rank 检验。单因素分析中 $P < 0.1$ 的变量均纳入多因素 Cox 回归分析, 计算风险比值 (hazard ratio, HR) 和 95% 置信区间 (confidence interval, CI)。

合作方式

1. 中英合作双方共同讨论确定统一的研究方案、技术方法和技术路线图, 以确保来自两个中心的标本都能得到一致的标准化处理。
2. 鉴于英方在肠道菌群来源 EVs 方面成熟的研究经验, 将主要借鉴牛津大学目前的技术流程, 以制定适合于本研究的技术方案, 并对相关参与研究的人员进行必要的技术培训。
3. 在研究开始实施后, 依托四川大学-牛津大学国际研究中心开展固定的视频会议, 不断检视研究进展, 协商解决项目实施过程中可能出现的问题, 确保研究顺利进行。
4. 获得初步研究数据后, 双方协商讨论论文撰写, 申报专利等, 由本研究



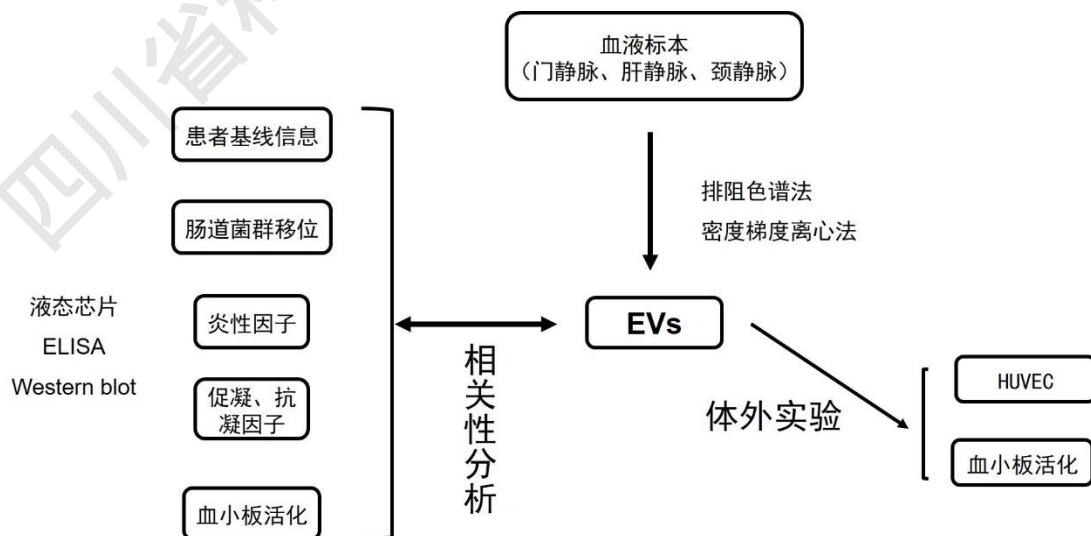
所获得知识产权将由中英双方分享。

项目研究技术关键

EVs 是一类在生物起源、大小及成分上都具有异质性的脂质囊泡，不同形成机理和成分都可能使 EVs 具有不同的生物学功能。现在 EVs 越来越被认为是细胞间通讯、疾病诊断和预后循环生物标志物的重要载体。尽管极具临床应用潜力，但由于对缺乏 EVs 的灵敏的制备和分析技术，所以在临床转化上仍有障碍。此外，EVs 对机体状态改变十分敏感，年龄、性别、吸烟、疾病史、体质指数、服用药物、空腹、采集时间都可能对 EVs 产生影响。各种体液标本的采集、保存是 EVs 临床检测的第一步，严重影响着后续 EVs 的纯化和检测。

经过中英双方的充分沟通交流，借鉴牛津大学成熟的 EVs 研究技术，我们确立了本研究方案中血液标本获取、保存流程。获取知情同意后，血液标本采集后 120 分钟内，于室温下全血离心 15 分（2500 g），获得贫血小板血浆。为获得无血小板血浆，继续在室温下离心 15 分（2500 g）。无血小板血浆-80℃保存与生物样本库以待后续使用。从获得血液标本到储存的总时间不超过 160 分。血液标本中的 EVs 分离纯化将需要采用排阻色谱法和密度梯度离心法。

项目研究技术路线



项目研究应用方案

既往研究显示，肠道菌群来源 EVs 比细菌内毒素致炎作用更强。阐明 EVs 介导肝硬化门静脉高压系统性炎症反应，血小板活化、凝血酶生成、PVT 形成相关分子机制，将有助于我们理解肠道菌群移位如何参与肝硬化系统性炎症和凝血反应过程，及其对患者临床预后的影响。依托于此，我们才能够改进现有的临床管理策略，更好的实现危险度分层和个体化管理，并为肝硬化的治疗提供新的策略和靶点。



补充说明

四川省科技计划项目任务书正式版



三、项目绩效目标和考核目标

技术创新目标

| 产品或技术名称 | 主要技术参数/性能参数 | 现有指标 | 项目完成时的预期达到指标 |
|-------------|--|------|--------------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| 成果形式 | <input type="checkbox"/> 专利 <input type="checkbox"/> 技术标准 <input type="checkbox"/> 认证、许可 <input type="checkbox"/> 新工艺 <input type="checkbox"/> 新装置 <input type="checkbox"/> 新材料 <input checked="" type="checkbox"/> 论文论著 <input type="checkbox"/> 其他 | | |
| 知识产权 | 发明专利授权 ___ 项，发明专利受理 ___ 项，实用新型专利授权 ___ 项，实用新型专利受理 ___ 项。 | | |
| 技术标准制定 | 国际标准 ___ 项，国家、行业标准 ___ 项，地方、企业标准 ___ 项 | | |
| 认证、许可 | 新药证书 ___ 项，新品种审定证书 ___ 项，计算机软件著作权登记证书 ___ 项，计量许可证 ___ 项，计量型式证书 ___ 项，新药临床批件 ___ 件，三类医疗器械注册受理证明 ___ 件，三类医疗器械临床试验许可 ___ 件 | | |
| 论文专著 | 公开发表 ___ 3 ___ 篇，引用 ___ 次，出版专著 ___ 1 ___ 部。 | | |
| 合作双方人员交流与互访 | 累计 ___ 4 ___ 人次 | | |

示范应用目标

| | |
|---------|--|
| 示范基地及规模 | |
| 中试线及规模 | |
| 推广应用目标 | |

经济效益目标

| / | 现有指标 | 项目完成时的预期达到指标 |
|------|--------|--------------|
| 销售收入 | ___ 万元 | ___ 万元 |
| 节约创汇 | ___ 万元 | ___ 万元 |

社会效益目标

| | |
|-------------------|--|
| 形成的公益性贡献、价值和可持续影响 | |
|-------------------|--|

平台建设目标

技术和人才合作目标

| | | | |
|--------|-------|------|--|
| 引进关键技术 | ___ 项 | 技术名称 | |
| 引进关键设备 | ___ 台 | 设备名称 | |
| 引进特有资源 | ___ 种 | 资源名称 | |



| | |
|------------------|--|
| 合作/引进技术及成果知识产权归属 | <input type="checkbox"/> 01 形成自主知识产权; <input checked="" type="checkbox"/> 02 共享知识产权, 其中: 中方占 <u>50</u> %, 外方占 <u>50</u> %, 合计100%。 <input type="checkbox"/> 03 获得在华许可。 |
|------------------|--|

人才培养目标

| | |
|---------|---|
| 高端人才 | 院士 <u> </u> 人, 享受国务院政府特殊津贴专家 <u> </u> 人, 国家杰出青年科学基金 <u> </u> 人, 全国杰出专业技术人才 <u> </u> 人, 长江学者 <u> </u> 人, 新世纪优秀人才 <u> </u> 人, 省有突出贡献的优秀专家 <u> </u> 人, 省学术和技术带头人 <u> </u> 人, 省学术和技术带头人后备人选 <u> </u> 人, 其他国家级高层次人才 <u> </u> 人, 其他省级高层次人才 <u> </u> 人。 |
| 职称晋升 | 高级 <u> 1 </u> 人, 中级 <u> 2 </u> 人。 |
| 学位人才 | 在读博士后 <u> 2 </u> 人, 在读博士研究生 <u> 2 </u> 人, 在读硕士研究生 <u> 4 </u> 人, 毕业博士后 <u> 2 </u> 人, 毕业博士研究生 <u> 2 </u> 人, 毕业硕士研究生 <u> 4 </u> 人, 毕业学士 <u> </u> 人。 |
| 吸纳大学生就业 | 博士后 <u> 2 </u> 人, 博士研究生 <u> </u> 人, 硕士研究生 <u> </u> 人, 本科生 <u> </u> 人, 专科生 <u> 1 </u> 人。 |

科技报告的呈交情况

| | |
|------|------------------------------------|
| 进展报告 | 年度报告 <u> </u> 篇, 中期报告 <u> </u> 篇 |
| 最终报告 | <u> 1 </u> 篇 |

四、计划进度和阶段目标（以半年为单位，叙述项目的进度安排和阶段目标任务。）

| 开始时间 | 结束时间 | 阶段目标 |
|------------|------------|---|
| 2020-01-01 | 2020-06-30 | 完成血液标本收集、分离、保存, 临床科研数据库建立及患者基线信息、手术信息和随访数据收集。完成细菌EVs相关技术路线的验证和确定。 |
| 2020-07-01 | 2020-12-31 | 完成血液标本中肠道菌群移位、炎症因子检测 |
| 2021-01-01 | 2021-06-30 | 完成血液标本中血小板活化、凝血因子等检测 |
| 2021-07-01 | 2021-12-31 | 完成EVs诱导HUVEC分泌vWF和凝血因子VIII相关体外实验。 |
| 2022-01-01 | 2022-06-30 | 完成EVs介导血小板活化体外实验 |
| 2022-07-01 | 2022-12-31 | 整理数据、统计分析及相关撰写 |



五、项目固定研究人员基本情况表

| 姓名 | 职称 | 所在单位 | 投入本项目的 工作时间 (月) |
|--------------|----|----------|-----------------------|
| 罗薛峰 | 副高 | 四川大学 | |
| 刘盈 | 中级 | 四川大学华西医院 | |
| 罗蓉 | 中级 | 四川大学华西医院 | |
| 王紫静 | 中级 | 四川大学 | |
| Garcia Pagan | 正高 | 牛津大学 | 1 |
| 王小泽 | 中级 | 四川大学华西医院 | |
| 晏玉玲 | 中级 | 四川大学华西医院 | |



六、项目经费预算

项目经费预算表（表1）

单位：万元

| 序号 | 预算科目名称 | 财政科技经费 | 自筹经费 | 合计 |
|----|----------------------|--------|------|------|
| 1 | 一、经费支出 | 20 | 0 | 20 |
| 2 | （一）直接费用 | 18 | 0 | 18 |
| 3 | 1、设备费 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | （1）购置设备费 | | | |
| 5 | （2）试制设备费 | | | |
| 6 | （3）设备改造费 | | | |
| 7 | （4）设备租赁费 | | | |
| 8 | 2、材料费 | 6.00 | 0.00 | 6.00 |
| 9 | 3、测试化验加工费 | 6.00 | 0.00 | 6.00 |
| 10 | 4、燃料动力费 | | | |
| 11 | 5、差旅费/会议费/国际合作与交流费 | 2 | 0 | 2 |
| 12 | 6、出版/文献/信息传播/知识产权事务费 | | | |
| 13 | 7、劳务费 | 4.00 | 0.00 | 4.00 |
| 14 | 8、专家咨询费 | | | |
| 15 | 9、其他支出 | | | |
| 16 | （二）间接费用 | 2 | | 2 |
| 17 | 其中：绩效支出 | 1 | | 1 |
| 18 | 二、经费来源 | 20 | 0 | 20 |
| 19 | 1、省级财政科技经费 | 20 | / | 20 |
| 20 | 2、自筹经费 | / | 0 | 0 |

经费拨付进度（单位：万元）

| 科目 | 总经费 | 第一年 | 第二年 | 第三年 | 第四年 | 第五年 |
|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 财政经费 | 20 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 承诺自筹 | 0 | / | / | / | / | / |



项目经费支出预算分解表(表2)

| 序号 | 单位名称 | 组织机构代码 | 单位类型 | 任务分工 | 项目负责人 | 合计 | 专项经费 | | 自筹经费 |
|----|------|--------------------|--------|-----------|-------|-------|-------|---------|------|
| | | | | | | | 小计 | 其中:间接费用 | |
| 1 | 四川大学 | 121000004000091949 | A、承担单位 | 完成项目书实验研究 | 罗薛峰 | 20.00 | 20.00 | 2.00 | 0.00 |
| 累计 | | | | | | 20.00 | 20.00 | 2.00 | 0.00 |

填表说明:单位类型分为: A、承担单位(即第一承担单位),B、合作单位(即合作承担单位);组织机构代码指企事业单位国家标准代码,单位若已三证合一请填写单位社会信用代码,无组织机构代码的单位填写“000000000”;请手动设置为横表打印。



各科目预算说明表（表3）

（一）间接费用

本项目间接费用预算为 2 万元，其中绩效支出核定为 1 万元。

（二）材料费

| 材料类型 | 材料名称 | 与研究任务的相关性 | 预计金额（元） | 资金来源 |
|---|------|------------|---------|------|
| 主要材料 | 试剂 | 研究涉及到的实验耗材 | 60000 | 专项经费 |
| 合计：专项经费 6.00 万元，自筹经费 0.00 万元，总经费 6.00 万元。 | | | | |

（三）测试化验加工费

| 加工或测试内容 | 与研究任务的相关性 | 预计金额（元） | 资金来源 |
|---|---------------|---------|------|
| 血液外泌体检测 | 研究涉及血液标本外泌体检测 | 60000 | 专项经费 |
| 合计：专项经费 6.00 万元，自筹经费 0.00 万元，总经费 6.00 万元。 | | | |

（四）燃料动力费

| 设备名称 | 与研究任务的相关性 | 预计金额（元） | 资金来源 |
|----------------------------|-----------|---------|------|
| 合计：专项经费 万元，自筹经费 万元，总经费 万元。 | | | |

（五）会议费/差旅费/国际合作交流费

| 预计差旅费 | 预计会议费 | 预计国际合作交流费 |
|----------------------------------|------------------------|-----------------|
| 专项经费 万元，自筹经费 万元 | 专项经费 2.00 万元，自筹经费 0 万元 | 专项经费 万元，自筹经费 万元 |
| 总经费 万元 | 总经费 2.00 万元 | 总经费 万元 |
| 合计：专项经费 2 万元，自筹经费 0 万元，总经费 2 万元。 | | |

（六）出版/文献/信息传播/知识产权事务费

| 费用名称 | 与研究任务的相关性 | 预计数量 | 预计金额（元） | 资金来源 |
|----------------------------|-----------|------|---------|------|
| 合计：专项经费 万元，自筹经费 万元，总经费 万元。 | | | | |

（七）劳务费

| 聘用人员 | 参与的研究任务（承担的具体工作） | 预计金额（万元） | 资金来源 |
|------|------------------|----------|------|
|------|------------------|----------|------|



| | | | | | | |
|---|-----------------|-------------------|--------------|--------------|--------------|------|
| 研究生、博士后 | 3位博士后，每人1000元/月 | 4.00 | 专项经费 | | | |
| 合计:专项经费 4.00 万元，自筹经费 0.00 万元，总经费 4.00 万元。 | | | | | | |
| (八) 专家咨询费 | | | | | | |
| 咨询形式 | 与研究任务的相关性 | 预计金额(万元) | 资金来源 | | | |
| 合计:专项经费 万元，自筹经费 万元，总经费 万元。 | | | | | | |
| (九) 其他支出 | | | | | | |
| 费用名称 | 与研究任务的相关性 | 预计金额(元) | 资金来源 | | | |
| 合计:专项经费 万元，自筹经费 万元，总经费 万元。 | | | | | | |
| (十) 设备费 | | | | | | |
| (1)购置设备费 | | | | | | |
| 设备名称 | 与研究任务的相关性 | 预计设备单价 (万元/台件) | 预计数量 (台件) | 预计金额 (万元) | 资金来源 | |
| 合计:专项经费 万元，自筹经费 万元，总经费 万元。 | | | | | | |
| (2)试制设备费/设备改造费/设备租赁费 | | | | | | |
| 设备名称 | 类型 | 与研究任务的相关性 | 预计单价 | 预计数量/ 单位 | 预计金额 (万元) | 资金来源 |
| 合计:专项经费 0 万元，自筹经费 0 万元，总经费 0 万元。 | | | | | | |



七、项目承担单位承诺书

1. 我单位保证在项目实施（包括项目申请、评估评审、检查、项目执行、资源汇交、验收等过程）中所提交的材料真实、准确、有效。

2. 我单位将严格履行《四川省科技计划项目管理办法》、《四川省科技计划项目专项资金管理办法》等项目及经费管理办法文件规定，组织实施管理机构的职责和《项目任务合同书》中的各项约定，承诺项目经费专款专用、单独核算，为项目实施提供必要的条件和进行有效的管理与监督。

3. 我单位已按照《国家科技计划（专项、基金等）严重失信行为记录暂行规定》的规定建立了规范科研行为、调查处理科研不端行为的相关制度。

4. 我单位保证严肃调查处理或配合相关调查机构调查处理在实施项目过程中发现的科研不端行为，并及时向推荐单位和四川省科技厅报告相关调查处理结果。

5. 我单位已对任务合同书的内容和密级进行了审核，项目所属密级符合《中华人民共和国保守国家秘密法》、《科学技术保密规范》及《对外科技交流保密提醒制度》中的密级要求和条件，保证严格遵守国家有关保密规定，在科研活动和对外合作中不泄露国家秘密。

6. 我单位保证在项目执行期间及时做好科技报告的呈交工作，在项目完成后1年内做好项目验收工作，如项目通过验收或通过科技成果鉴定，及时做好项目的科技成果登记工作。

7. 在该项目执行期内，本着“谁邀请谁负责、谁派出谁负责”的原则，我单位负责对与本项目相关的国（境）外人员来访和项目单位人员出国（境）按要求进行备案。

项目承担单位盖章：

年 月 日



八、项目研究人员承诺书

1. 本人承诺在项目实施（包括项目评估评审、检查、项目执行、资源汇交、验收等过程）中，遵守科学道德和诚信要求，严格执行《四川省科技计划项目管理办法》、《四川省科技计划项目专项资金管理办法》等相关科技计划管理及经费管理办法规定和《项目任务合同书》中的约定，不发生下列科研不端行为：

- （1）在职称、简历以及研究基础等方面提供虚假信息；
- （2）抄袭、剽窃他人科研成果；
- （3）捏造或篡改科研数据；
- （4）在涉及人体研究中，违反知情同意、保护隐私等规定；
- （5）违反医学伦理和实验动物管理规范；
- （6）其他科研不端行为。

2. 如本人被举报在项目实施中存在科研不端行为，将积极配合相关调查机构组织开展的调查。

3. 本人承诺严格遵守《中华人民共和国保守国家秘密法》、《科学技术保密规范》及《对外科技交流保密提醒制度》，在科研活动和对外合作中不泄露国家秘密。

项目负责人签字：

项目参与人签字：

年 月 日



九、任务合同书签订各方盖章及意见

| | | | |
|----|---------|----------------------|---|
| 甲方 | 单位名称 | 四川省科学技术厅 | (项目合同章) 年 月 日 (预算合同章) 年 月 日 |
| | 分管厅领导 | (签章) | |
| | 分管处室负责人 | (签章) | |
| | 项目管理人 | 吴宗霖 | |
| | 电话及传真 | (028)86718265 | |
| 乙方 | 承担单位名称 | 四川大学 | (承担单位公章) (合作单位公章) 年 月 日 |
| | 地址及邮编 | 成都市一环路南一段24号, 610065 | |
| | 电话及传真 | (028)85403107 | |
| | 开户银行 | 中国建设银行股份有限公司成都建行川大支行 | |
| | 帐 号 | 51001870469059888666 | |
| | 合作单位名称 | | |
| 丙方 | 推荐单位名称 | 四川省科学技术厅 | (单位公章) 年 月 日 |
| | 电话及传真 | | |



十、附加条款

1. 任务各方共同遵守《四川省科技计划项目管理办法》、《四川省科技计划项目专项资金管理办法》等相关管理办法，以下简称《办法》，并自愿接受其约束。
2. 任务合同书下达后，项目负责人全面负责项目的实施工作，各成员必须严格履行相应职责。
3. 项目实施过程中，项目的研究计划、主要研究人员、研究任务、经费预算等需要调整时，项目负责人应根据《办法》中有关规定，向甲方或乙方提出变更理由及其内容的申请报告，经甲方或乙方审查通过后实施。未经批准，项目负责人必须按原任务合同书履行。
4. 乙方必须接受甲方对项目进度及经费使用的监督和检查，并按甲方要求及时提供相关执行情况报告和相关统计报表，逾期不报，甲方有权暂停资助或终止项目。
5. 乙方因某种原因致使无法按计划执行而主动要求结题时，乙方应在规定时限内提出申请；如乙方未主动提出申请，甲方有权根据调查情况终止任务。
6. 任务执行过程中，若甲方无故终止任务，甲方无权追回拨给乙方的经费和乙方所购置的物资，甲方并承担善后处理所发生的费用。
7. 乙方应遵守任务合同书的约定，及时呈送符合撰写标准的科技报告，并获得科技报告收录证明。乙方可根据项目具体情况提出科技报告的保密和解密期限要求。乙方应在项目验收后按规定进行成果登记。
8. 任务到期完成后，乙方必须在三个月内完成验收准备，主动提交验收材料，并在任务到期后1年内完成项目验收手续。
9. 推荐单位作为任务合同书中的丙方加盖公章，负责协调项目的组织实施、经费使用及监督检查中出现的有关问题。
10. 项目研究成果及其形成的知识产权归项目承担单位所有。在特定情况下，国家根据需要保留无偿使用、开发、使之有效利用和获取收益的权利。乙方申报成果、专利、发表论文时需注明由“四川省科技计划资助”（英文标注：“Supported by Sichuan Science and Technology Program”）。乙方因实施本项目而引起的各种知识产权纠纷由乙方负全部责任。
11. 乙方对项目执行过程中产生的研究成果须及时采取知识产权保护措施，依法取得相关知识产权，并予以有效管理和充分使用。
12. 乙方指定项目组成员_____为本项目档案员，负责本项目档案的收集、积累和保存工作，要做到随时收集、编号登记、入袋保管，归档的重点是项目各个阶段形成的不同载体的文件材料和技术资料，特别是研究实验阶段形成的作为成果依据的原始材料。
13. 乙方在项目实施过程中应建立相应的规章制度，加强安全管理，确保人员及设备安全，并对科研安全负全部责任。
14. 乙方在项目实施过程中，应遵守科研诚信、科技行为廉洁的有关规定，不得向甲方、丙方工作人员行贿或报销应由个人支付的任何费用，被纪检监察机关或司法机关查证属实的，甲方有权终止项目实施并追缴拨付的全部科研经费。
15. 任务合同书是对签订各方都有法定约束力的协议，自各方签字盖章之日起正式生效，若有争议或纠纷，按《办法》有关条款处理。
16. 任务合同书未尽事宜，由甲乙双方协商解决。协商不成的，可向仲裁机构申请仲裁或向人民法院起诉，但在有关司法、仲裁结果生效之前，乙方应按照甲方要求继续履行或终止履行本任务合同书。

