

# 北京市卫生和计划生育委员会

---

## 首都卫生发展科研专项 批准项目通知书



吴疆 同志：

您申报 2018 年度首都卫生发展科研专项项目：40 岁以上人群急性乙肝危险因素及干预措施研究 已获得批准，项目编号：首发 2018-1-3011，资助经费 100 万元，完成期限 2018 年 1 月 到 2020 年 1 月。

项目实施中请您严格按照该项目计划任务执行，项目经费的使用及项目的管理请参照《首都卫生发展科研专项管理办法》、《首都卫生发展科研专项资金管理办法》执行，并接受本单位科研管理部门及上级主管部门的监督和检查。

特此通知！

北京市卫生和计划生育委员会科技教育处

2018 年 4 月 23 日



扫描全能王 创建

所属学科组	所属亚学科组
医药科学	基础医学与临床

资助编号
7192085

## 北京市自然科学基金资助项目 任务书（面上项目）

项目名称: Lon 蛋白酶 1 参与 mTOR 信号途径调控慢加急性肝衰竭糖异生的作用机制研究

负责人: 孟庆华

依托单位: 首都医科大学附属北京佑安医院

资助金额: 20 万元

起止年月: 2019.1 至 2021.12




填写日期: 2019-02-22

北京市自然科学基金委员会办公室

2019 年



## 七、任务书各方签字

甲 方	单位名称	北京市自然科学基金委员会办公室			 北京市自然科学基金 委员会办公室 年 月 日	
	单位负责人	(签字)				
	部门负责人	(签字)				
	项目主管	(签字)				
	地 址	北京市海淀区四季青路7号院2号楼3层311室				
	邮政编码	100195				
	电 话		传 真			
	电子信箱					
乙 方	单位名称	首都医科大学附属北京佑安医院			 单位公章 2019年3月7日  (预留银行印鉴)	
	统一社会信用代码	111000000883				
	地 址	北京市丰台区右安门外西头条八号				
	邮政编码	100069				
	联系人	孟莎	电 话	83997022		
	手 机	13811195377	传 真	63054847		
	电子信箱	yakych@163.com				
	帐户名称	首都医科大学附属北京佑安医院				
	开户银行	北京银行滨河路支行				
	帐 号	01090505600120109003793				
	单位负责人	(签字)				
	项目负责人	(签字)				
	财务负责人	(签字)				
丙 方	合作单位 1		合作单位 2		合作单位 3	
	单位负责人		单位负责人		单位负责人	
	单位公章: 年 月 日		单位公章: 年 月 日		单位公章: 年 月 日	



## 关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

首都医科大学 孟庆华 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:

81470877, 项目名称: Mfn2通过PI3K-AKT-mTOR信号通路引起线粒体自噬参与慢加急性肝衰竭保护机制研究, 资助金额: 73.00万元, 项目起止年月: 2015年01月至2018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://isis.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://isis.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(建议双面打印)为计划书纸质版(一式两份), 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**2014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**2014年9月18日16点**;
- 3、报送计划书纸质版截止时间为**2014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

国家自然科学基金委员会

医学科学部

2014年8月15日



扫描全能王 创建

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81470877	项目负责人	孟庆华	申请代码1	H0318
项目名称	Mfn2通过PI3K-AKT-mTOR信号通路引起线粒体自噬参与慢加急性肝衰竭保护机制研究				
资助类别	面上项目	亚类说明	常规面上项目		
附注说明					
依托单位	首都医科大学				
资助金额	73.00 万元	起止年月	2015年01月 至 2018年12月		
<p>通讯评审意见：</p> <p>&lt;1&gt;</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</p> <p>Mfn2可以通过Ras-PI3K-AKT通路影响自噬，从而影响肝肝损伤</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</p> <p>根据申请者自身的前期研究，慢加急性肝衰竭线粒体自噬水平降低，促进自噬可以减轻肝损伤。以及前期研究Mfn2可以通过Ras-PI3K-AKT通路参与凋亡，而且，凋亡与自噬有共同的信号通路。结合申请者预实验等结果提示，可望结果提出肝衰竭的新机制。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>科学问题明确清晰，Mfn2可以通过PI3K-AKT-mTOR线粒体自噬信号通路参与慢加急性肝衰竭肝衰竭的保护，从而减轻肝损伤。创新性明显。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>前期预实验体现该申请完成的可能性，选择的模型恰当，从患者标本、动物模型、细胞模型等分别观察。整个研究内容和技术路线流畅，逻辑性强，可行。</p> <p>（四） 申请者的研究能力和研究条件</p> <p>申请者在肝衰竭研究方面具有较长历史，有成果发表。研究团队在肝衰竭研究方面有很好的基础，支持该研究完成。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</p> <p>&lt;2&gt;</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</p> <p>作者发现ACLF线粒体自噬可能有利于减轻肝损伤，具有保护机制，拟通过动物模型及临床标本明确线粒体融合蛋白（Mfn2）对线粒体自噬及细胞存活的影响，揭示其发病机制，寻找新的ACLF治疗靶点。</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</p> <p>预期的结果是明确线粒体融合蛋白（Mfn2）对线粒体自噬及细胞存活的影响，揭示其发病机制，寻找新的ACLF治疗靶点，该课题研究意义有限，研究范围较窄。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>科学问题或假说较明确，创新性不足，线粒体自噬的信号通路已研究的较为透彻，该课题研究内容尚未超越目前的认识。</p>					



(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

研究内容、研究方案及所采用的技术路线可部分验证提出的科学问题及假说，其方法的逻辑性尚需理顺，有一定的可行性。

(四) 申请人的研究能力和研究条件

研究能力尚可，具备完成项目的条件，但是该研究需要的临床样本肝脏组织标本获取较困难，且如果是活检标本，进行全部项目检测存在困难。

(五) 其它意见或修改建议

1. 线粒体自噬的信号通路已研究的较为透彻，证实该通路后能否就可以把Mfn2作为新的治疗靶点仍需商榷？
2. 该研究目标重点在于动物模型及信号转导通路，而临床标本缺乏深入研究。
3. 尾静脉注射Ad-109是否可以达到预期的治疗效果？
4. 如何保证正常肝组织和慢性肝炎患者肝组织获得，如果是穿刺活检，其样本量是否足够做该实验研究项目。
5. 经费预算部分报价偏高。

<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

该申请主要通过临床及大鼠模型研究慢加急性肝衰竭线粒体融合蛋白2可能通过Ras-P13K-AKT通路引起线粒体自噬，从而发挥保护作用机制。

二、具体意见

(一) 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

该申请拟从分子、细胞、组织水平探讨Mfn2与P13K-AKT-mTOR通路的关系及机制，明确Mfn2对线粒体自噬及细胞存活的影响。其意义为可能为ACLF治疗靶点提供新思路。

(二) 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

该申请提出慢加急性肝衰竭线粒体融合蛋白2可能通过Ras-P13K-AKT通路引起线粒体自噬，从而发挥保护作用，该方面的研究较少，创新性较好。

(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

研究内容详尽，研究方案比较合理，可行性较好。

(四) 申请人的研究能力和研究条件

该申请者发表两篇SCI文章，具有一定的研究能力，其所在单位的具有较大的样本来源，但实验条件及设备没有详细介绍。

(五) 其它意见或修改建议

对研究方案的修改意见：

医学科学部

2014年8月15日



扫描全能王 创建

# 国家卫生计生委医药卫生科技发展研究中心

---

卫科专项函〔2018〕743号

## 关于传染病防治重大专项 2018 年度“我国周边地区重要传染病防控及处置能力提升研究”等 5 项课题立项的通知

有关课题责任单位：

根据《关于下达“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项 2018 年度实施计划第一批立项项目（课题）的通知》（国卫科教函〔2018〕204 号），你单位申请的传染病防治重大专项课题被列入专项 2018 年度实施计划第一批立项项目，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）、《国家科技重大专项（民口）资金管理办法》（财科教〔2017〕74 号）、《国家科技重大专项（民口）档案管理规定》（国科发专〔2017〕348 号）和《关于印发国家卫生健康委员会科技重大专项实施管理细则的通知》（国卫办科教发〔2018〕15 号）等文件要求，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，做好课题组织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，保证专项资金专款专用，提高资金使用效益，课题经费预算按照审批执行。课题执行过程中发生任务或经费预算调整，应按照相关规定履行变更手续。

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 2018 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

2018 年 12 月 29 日

（信息公开形式：依申请公开）

抄送：“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项实施管理办公室



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2018年度立项课题批复

一、课题名称：重症乙肝精准诊疗的新技术和新方案研究

二、课题编号：2018ZX10302206

三、课题责任单位：浙江大学

四、课题主要参加单位：重庆医科大学附属第二医院、华中科技大学同济医学院附属同济医院、山东大学、北京大学第一医院、中国人民解放军空军军医大学第二附属医院、复旦大学附属华山医院、首都医科大学附属北京佑安医院、首都医科大学附属北京地坛医院、徐州医科大学附属医院、安徽医科大学第一附属医院、嘉善县疾病预防控制中心、浙江同创医疗科技有限公司、杭州浙大迪迅生物基因工程有限公司、上海之江生物科技股份有限公司、华中科技大学同济医学院附属协和医院、南方医科大学南方医院、上海交通大学、中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院、四川大学华西医院、中南大学湘雅医院、中山大学、吉林大学、西安交通大学第一附属医院、新疆医科大学第一附属医院、上海市公共卫生临床中心、湖北医药学院、上海中科新生命生物科技有限公司、上海甘翼生物科技有限公司。

五、课题负责人：郑敏

六、课题执行年限：2018年1月 - 2020年12月



七、课题经费：总经费 5038.16 万元，其中中央财政经费 4288.16 万元。2018 年度中央财政经费 1461.67 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. 在医院和社区人群扩大应用“十二五”期间凝练的重症乙肝精准诊断方案，对重症乙肝发生、发展和转归进行早期诊断，优化临床路径，及时进行个体化干预和治疗；联合企业使研究成果产业化，最终达到降低重症乙肝患者发病率和病死率的目标。

2. 开展新的多中心队列研究用以外部验证以 90 天死亡率为评价指标、器官损伤/衰竭界定的“稳定肝硬化-肝硬化重症化-快速恶化型 ESLD”三期诊断体系；筛选并完善可特异诊断的多因子蛋白抗体组合并验证；开展高通量研究，筛选新的预警乙肝终末期患者发病及转归的关键生物标志物，并优化现有标记物诊断效能；针对上述生物标志物判断、对具早期治疗窗口期的慢加急肝衰竭患者，开展异体脐带间充质干细胞的干预研究。

### （二）主要考核指标：

1. 维护原有的研究队列；新增重症乙肝精准诊断的研究队列 3000 人。

2. 研发 3-5 个精准诊断标志物试剂盒，在多中心临床和社区进行扩大应用，准确度达到 90%。

3. 针对重症乙肝发生、发展精准诊断和转归评估的新方案在多中心临床（13 个临床中心 2200 例）和社区重点人群



（覆盖 30 万人口的社区人群中的 2500 例慢性乙肝患者，筛选出其中有高危因素的 800 例慢乙肝患者）进行重点监控。提供两种以上新的评估技术和方案，敏感性不低于 90%，特异性不低于 80%。

4. 申请具有诊断“黄金干预窗口”进展型 ESLD 患者标记物组合。

5. 探索脐带间充质干细胞降低快速进展型 ESLD 高死亡率的疗效。

6. 获得医疗器械注册证书 1-2 项、生产批文 1-2 项和临床批件 1-2 项。

7. 研究成果获得国际同行认可，在高水平杂志上发表论文 20 篇。

8. 申请国内发明专利 12 项，申请国外发明专利 14 项。

9. 参与制订相关临床诊疗指南 1 项。参与制定国内外乙肝终末期肝病共识；建设基于证据支持的器官损伤/衰竭界定慢性乙肝-乙肝重症化-快速进展型终末期肝病的三期诊断体系。

### （三）主要研究内容：

1. 重症乙肝精准诊断标志物的扩大应用：维护原“十一五”和“十二五”已有的临床研究队列，在此基础上新纳入临床和社区的 HBV 携带者、慢乙肝患者 2000 例和重型乙肝患者 1000 例，建立重症乙肝精准诊断的研究队列，并定期随访，建立完善的数据库。对已有指标与乙型肝炎重症化临床转归相关性进一步凝练并扩大应用，并在多中心临床和社



区重点人群扩大应用。

2. 慢加急肝衰竭“黄金窗口”多组学诊断标志物组合的验证：筛选并完善可特异诊断具“黄金干预窗口”快速恶化型 ESLD 患者的多因子蛋白抗体组合，并确定其诊断效能。继续完成已入组队列及新入组队列合计 2000 例患者的血浆代谢组学非靶标检测，获得预测“黄金窗口干预期”的代谢物诊断标记物，并申报专利。开展肝脏组织联合外周血多组学联合研究，筛选关键的诊断与干预靶点。

3. 重症乙肝精准诊断方案的优化与扩大应用：结合精准诊断标志物的应用，建立和优化综合评估患者病毒变异、炎症、肝纤维化和肠道微生态等多方面的精准诊断新方案。将精准诊断方案在多中心临床和社区病例中进行扩大应用，从而优化临床路径，以显著降低重症乙肝的发病率和病死率。

4. “肝硬化稳定期—重症化—慢加急肝衰竭”精准诊断体系的验证和扩大应用：建立肝硬化稳定期—肝硬化重症化—慢加急肝衰竭患者大型临床队列。在原有中国（慢加急性）肝衰竭联盟已建队列的基础上，完成多中心 3000-3100 例患者的入组工作。完成上述患者基因分型，精准验证多脏器损伤/衰竭界定的肝硬化三期临床诊断体系。

5. 新技术在慢加急肝衰竭治疗中的应用及疗效评估：入组 300 例具 28 天治疗窗的慢加急性肝衰竭患者，随机、双盲分为治疗组与安慰剂对照组各 150 例，开展间充质干细胞干预的临床研究，明确间充质干细胞精准治疗慢加急性肝衰竭的效果，获得脐带 Ia 级循证医学证据。



6. 重症乙肝精准诊断新技术新方案的转化：联合企业研发重症乙肝精准诊断标志物试剂盒，使研究成果产品化，参与制订相关临床诊疗指南，提高临床乙肝重症化的精准诊断能力。

国家卫生计生委医药卫生科技发展研究中心  
2018年12月29日



“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项 2019 年度增补任务  
血清 Anti-HBc 定量水平在评估乙型肝炎病毒所致肝脏病变中的临床价值研究

(2017ZX10203202-005)

合作协议

课题名称：血清 Anti-HBc 定量水平在评估乙型肝炎病毒所致肝脏病变中的临床价值研究

课题编号：2017ZX10203202-005

课题责任单位（甲方）：北京大学第一医院

委托研究单位（乙方）：首都医科大学附属北京佑安医院

甲乙双方经过认真讨论和友好协商，决定共同合作完成“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项 2019 年度增补任务“血清 Anti-HBc 定量水平在评估乙型肝炎病毒所致肝脏病变中的临床价值研究”的课题。甲乙双方本着团结、友好的合作精神，在真实、充分表达各自意愿的基础上，为避免争议特制定签署本协议，由签约双方共同遵守。

第一条 甲方委托乙方的 孟庆华 为研究中心的负责人。

第二条 甲方负责课题的协调和实施方案的制定以及课题的具体任务实施。乙方课题负责人须就所承担的任务，根据研究方案的要求开展研究，并按时向甲方提供研究数据结果，对研究结果的真实性、科学性和可靠性负责。涉及研究目标、研究内容、计划期限、预算以及终止研究工作等重要变动时，乙方负责人经其单位提出报告，并经甲方书面同意。

第三条 经双方友好协商，乙方承诺按研究方案约定完成入组患者 30 例，并按方案进行定期随访，及时提供研究所需数据和样品。甲方按照完成的合格病例数拨付经费（合格病例指：符合入排标准完成肝脏穿刺术、中心收到血标本和肝穿刺标本），每例患者 4500 元。预计乙方的总经费为 13.52 万元。经费分两年拨付，2019 年、2020 年分别拨付总费用的 60%、40%。

第四条 双方有责任和义务为完成课题提供必要的研究条件，为项目承担人员提供充分时间和条件保障。

第五条 进入与约束机制：甲方将定期通报研究进展和质量。如果乙方在启动后 2 个月内未入组、或试验中连续 2 个月未入组、或每月完成量低于 50%、或故意造假，将对乙方提出警告通知；2 月后复核仍无改善者，甲方将视情况可终止与乙方的协作关系，但乙方仍需继续完成已入组受试者的随访。

第六条 知识产权归属：本课题产权归属课题承担单位和合作单位。课题研究单位在牵头单位同意并不影响专利新颖性等的情况下，可就自己研究内容发表专业论文或进行学术交流，论文署名名



次由各研究小组提前约定；课题所产生的科技成果按照科技部颁发的发计字[2000]542) 进行登记；发生技术转移时，按照科技部、财政部和国家税务总局共同颁发的

《技术合同认定登记管理办法》(国科发政字[2000]063 号)办理技术合同认定登记手续。

第七条 保密要求：本项目属国家科技部科技计划重大项目，课题中涉及国家秘密的科技成果，按照《中华人民共和国保守国家秘密法》、《科学技术保密规定》(2015 年科学技术部、国家保密局令第 16 号)等法律法规的有关规定执行。

第八条 协议的变更：签约双方确认，在履行协议过程中对于具体内容需要变更的，由签约双方另行协调并书面约定，作为本协议的补充文本。

第九条 争议解决方式：签约各方就协议未尽事宜，应友好协商解决，协商不成，交由北京市西城区人民法院以诉讼解决。

第十条 协议生效：本协议一式十份，甲乙双方各两份，国家卫生健康委员医药卫生科技发展研究中心存原件六份，经双方签字盖章后生效，协议有效期到该项目结题为止。但有关论文发表、成果申报和研究生毕业论文、保密和知识产权的约定继续有效。

甲方：北京大学第一医院 (盖章)

单位负责人：

课题负责人：

2019年8月20日

乙方：首都医科大学附属北京佑安医院 (盖章)

单位负责人：

课题负责人：

开户行名称：北京银行滨河路支行

开户行账号：01090505600120109003793

