

合同编号：

辽宁省中央引导地方科技发展专项 项目任务合同书 (试 行)

计划类别：地方专业性技术创新平台建设

项目名称：辽宁省传染性疾病临床医学研究中心及协同网络建设

项目编号：

计划归口处室（甲方）：社会发展处

财务管理处室（乙方）：条件财务处

项目承担单位（丙方）：中国医科大学附属盛京医院

合同起止时间： 2016 年 11 月 1 日至 2019 年 10 月 31 日

辽宁省科学技术厅 辽宁省财政厅 印制

一、本项目实施的总体目标

从 HBV 感染的不同阶段入手,以病毒及宿主遗传免疫指标为切入点,从基础研究到临床,从预防预测到治疗,确立 HBV 早筛查、早诊断、早预警、早治疗的管理模式,借助盛京医疗联盟体系,建立辽宁省传染病医院间的联合平台,提高我省对 HBV 感染者整体医疗水平。

依托盛京传染病联盟,对孕妇 HBV 感染进行筛查、抗病毒治疗、新生儿阻断,建立孕产妇 HBV 感染筛查随访平台及规范,并推广到全省。同时建立慢性乙型肝炎治疗患者的大样本、长期队列及网络登记信息平台,将慢性乙型肝炎抗病毒治疗早期疗效预测与长期临床结局相结合,提高患者的依从性及临床疗效。

最终通过阻断 HBV 母婴传播降低 HBV 感染率;通过对慢乙肝发病的早期识别和积极有效地抗病毒治疗,阻止疾病进展为肝硬化和肝癌;通过对肝硬化患者的早期干预降低其合并感染的发生率,联合抗菌肽提高抗感染治疗的有效率,并缩短疗程,降低病死率。

二、主要研究开发内容及考核指标

主要研究内容

- 1.HBV 母婴传播阻断策略实施。
- 2.慢乙肝患者发病早期识别、抗病毒治疗疗效评价及随访。

考核指标:

一.HBV 母婴传播阻断策略实施:

- 1.孕妇筛查 HBsAg:使孕妇 HBsAg 检测率>90%。
- 2.HBsAg 阳性孕妇 HBV DNA 检测:孕妇 HBV DNA 检测率 100%
- 3.高病毒载量孕妇给予抗病毒治疗并对新生儿进行标准、全程、联合免疫:抗病毒率>95%
- 4.新生儿联合免疫阻断:使我省 HBV 阳性母亲新生儿 HBV 感染率<2%
- 5.对新生儿于 7 月龄时进行 HBsAg、HBV DNA 检测:检测率>90%
- 6.HBV 基因变异及免疫源性检测:检测率>90%
- 7.HBIG 中和 HBV 野毒株及变异后 HBV DNA 检测:检测率>90%

二.慢乙肝患者长期抗病毒治疗疗效预测及评价:

- 1.定期随访慢乙肝患者病毒载量、HBsAg 及 HBeAg 定量指标,找出 2-3 个宿主免疫指标,确定患者已进入免疫清除期而及时开始抗病毒治疗
- 2.根据患者应答反应预测长期疗效并及时更改治疗策略,使抗病毒治疗 SVR 率达 85%以上,依从性达 90%以上。
- 3.建立盛京传染病医院联盟诊疗平台,形成慢性乙型肝炎抗病毒治疗队列并进行随访,全部抗病毒治疗患者进入登记和随访平台,根据免疫指标对停药后复发进行预测,并确定再治疗的时机。
- 4.比较干扰素治疗患者应答者与无应答者早期 miRNA 及干扰素相关基因等表达,并用验证队列进行验证,发现 2-3 个在治疗早期可预测疗效的分子标志物。

三、计划进度和阶段目标

2016.11-2017.11 扩大辽宁省传染病医院联盟、妇产科及妇产医院联合门诊,开展孕妇 HBV 筛查;慢乙肝抗病毒治疗队列及随访数据平台建设,确定统一治疗及监测方案;建立标准检测的实验室规范和方法。

第一阶段目标:

- 1.孕妇筛查 HBsAg: 使孕妇 HBsAg 检测率>90%。
- 2.HBsAg 阳性孕妇 HBV DNA 检测: 孕妇 HBV DNA 检测率 100%
- 3.形成慢性乙型肝炎抗病毒治疗队列并进行随访,全部抗病毒治疗患者进入登记和随访平台,定期随访慢乙肝患者病毒载量、HBsAg 及 HBeAg 定量指标: 随访率>95%

2017.11-2018.11 HBV 阳性孕妇母婴阻断及新生儿 HBV 感染阻断率确定;抗病毒治疗疗效预测的实验研究;

第二阶段目标:

- 1.高病毒载量妊娠抗病毒治疗: 抗病毒率>95%
- 2.通过对慢乙肝患者随访,找出 2-3 个宿主免疫指标以明确患者是否进入免疫清除期

2018.11-2019.6 孕妇 HBV 感染筛查和母婴阻断标准规范的推广应用及效果评价;标准抗病毒治疗方案、疗效预测及耐药监测方案的推广应用。

第三阶段目标

- 1.慢乙肝患者疗效评价及规范治疗: 100%
- 2.比较干扰素治疗患者应答者与无应答者早期 miRNA 及干扰素相关基因等表达,并用验证队列进行验证,发现 2-3 个在治疗早期可预测疗效的分子标志物
- 3.根据对抗病毒治疗患者随访,根据免疫指标对停药后复发进行预测,并确定再治疗的时机。
- 4.新生儿联合免疫阻断: 使我省 HBV 阳性母亲新生儿 HBV 感染率<2%

2019.6-2019.11 总结、撰写论文

第四阶段目标: 发表国内及国际期刊 15 篇,SCI 影响因子>15 分。

四、项目预期目标与效果前景分析简况(包括经济、社会、环境效益及产品、技术预期在国际、全国区域、全省的水平)

一.HBV 母婴传播阻断策略项目的研究目标

- 1.建立辽宁省范围内孕妇筛查 HBsAg 的临床规范,推广应用,是 90%以上的孕产妇检测 HBsAg。
- 2.对 HBsAg 阳性孕妇实施 HBV DNA 中心实验室标准检测。
- 3.采用口服抗病毒药物对高病毒载量孕妇进行抗病毒治疗,并评价疗效。
- 4.母亲 HBV 阳性所生新生儿联合免疫阻断,并对母婴阻断效果进行评价。

二.慢乙肝患者长期抗病毒治疗疗效预测及评价项目的研究目标

- 1.建立慢乙肝患者抗病毒治疗队列定期随访。
- 2.耐药及复发监测,及时改变治疗策略。
- 3.免疫指标对疗效预测。

五、项目预期成果转化情况（包括项目支持期内，新承担科研任务、获得科研学术奖励、获得授权专利、重要国际学术会议报告、发表论文等情况）

1.建设重点病种协同研究网络，开展重点病种规范化诊疗方案：以 HBV 感染孕妇、慢乙肝患者和乙肝肝硬化合并 SBP 患者为对象，建立 HBV 孕妇感染的标准筛查时机和方法；建立高病毒载量孕妇妊娠期抗病毒治疗方案和评价体系；建立规范的新生儿 HBV 阻断方案；开展全省范围内的规范慢乙肝抗病毒治疗，并建立网络登记平台，系统评价疗效、监测耐药并及时调整治疗方案，提高我省慢乙肝治疗的整体水平。在科学评价的基础上形成规范化诊疗技术方案，并在全省进行推广推广应用。

2.开展新技术、新产品的的评价研究：对 HBV 感染者免疫分子进行研究，发现与发病相关的免疫分子用于指导临床找出患者发病的时机，及时进行抗病毒治疗；研究并确定干扰素治疗患者应答者与无应答者早期 miRNA 及干扰素相关基因，并用验证队列进行验证，发现 2-3 个在治疗早期可预测疗效的分子标志物。将这些新临床诊疗、技术方法用于临床并推广应用，促进基础与临床的紧密结合。

3.搭建专业化的临床研究公共服务平台情况：针对我省重大疾病研究资源（信息、组织、网络）低水平、小规模、碎片化、不共享的现实，以慢性乙型肝炎为对象，建立规范诊疗规，在辽宁省传染病医院范围内范化整合、共建共享、协同发展，建设规模和质量具有国内影响的信息和组织网络资源库，逐步实现全省临床专科诊治信息的集成、共享和分析，为我省临床科研和转化医学研究提供高水平资源保障。

4.对高发病、常见病开展卫生适宜技术推广示范工程：我们建立的孕妇 HBV 感染筛查和抗病毒治疗可操作性强，适合在基层推广，可以满足基层诊疗需求，建立一套完整的慢乙肝筛查及治疗技术规范。开展基层卫生人员的技术培训，优化服务模式，通过继续教育及临床讲座、短期定向进修、病例讨论等多种形式有效的推广，指导和提升基层卫生人员诊疗服务能力情况，带动基层医院的预防及诊疗水平。

5.培育临床研究的领军人才、学科带头人和技术骨干情况：通过人才培养和人才引进相结合的方式，促进全省医学研究队伍水平的整体提高，并尽可能为青年人才脱颖而出创造条件。通过该项目的实施培养硕士和博士研究生，并使年轻的副教授进入国内领先行列。

六、预计培养人才

科技创新领军人才	重点领域创新团队	科技创业领军人才	海外引进人才	博士生	硕士生
				3	10

七、申请经费用途及解决主要问题

(一) 研发设备费: 648200 元, 来自专项经费。用于购买基因测序仪。

(二) 材料费: 合计 200000 元, 来自专项经费。用于购买 HBV 母婴传播阻断策略实施、慢乙肝患者长期抗病毒治疗疗效预测及评价、乙肝肝硬化患者合并 SBP 乙肝基因的筛查相关试剂、耗材等。

(三) 差旅费: 合计 14800 元, 来自专项经费。在项目研究期间, 预期参加国际、国内学术会议及省内联盟成员协作会, 交流并发表研究成果。

(四) 会议费: 合计 57000 元, 来自专项经费。用于召开学术会议并聘请全国知名专家及高级专业人员做大会报告。

(五) 出版/文献/信息传播/知识产权事务费: 合计 30000 元, 来自专项经费。包括信息传播、文献检索及查新、发表论文润色及翻译费及发表论文费。

(七) 劳务费: 合计 50000 元, 来自专项经费。用于支付硕士研究生和博士研究生对课题工作中酬金, 其负责 HBV DNA 及耐药基因检测。

八、承担单位的项目实施条件 (包括场地、仪器设备、人员经费等)

盛京医院感染科于 2013 年获卫生部感染科临床重点专科建设项目。目前是辽宁省肝病诊治中心, 辽宁省重症传染病救治中心, 辽宁省科技厅重大传染性疾病临床转化医学中心, 辽宁省传染病重点学科, 辽宁省传染病精品课程, 卫生部临床专科医师培训基地, 国家新药临床试验基地。同时还有盛京医院-辽宁省传染病院医疗联盟, 项目负责人目前是中华医学会肝病学会副主任委员, 目前感染科有医生 29 人, 其中正高 6 人, 副高 6 人, 博士生导师 3 人, 硕士生导师 5 人。医生队伍结构合理, 技术力量雄厚, 专科发展方向明确, 形成了良好的梯队建设。感染科为独立门急诊病房大楼, 建筑面积 14000 m²。包括门急诊、3 个独立的病房、1 个专科 ICU 病房和传染病研究室及感染科实验室。传染病研究室为中国医科大学传染病研究室 (1500m²), 研究室包括病毒性肝炎室、呼吸道病毒室、血清室、PCR 实验室和仪器室等。拥有从事病毒血清学诊断、分子病毒学诊断的设施设备及开展研究所需的各种分子生物学、细胞生物学和免疫学实验设备, 对全院开放, 仪器设备总价值近 1000 万元, 并承担临床肝炎病毒及呼吸道病毒等病毒载量、病毒变异及基因分型等临床常规检测。

九、项目承担单位、合作单位，项目负责人及项目组主要成员

承担单位	单位全称	中国医科大学附属盛京医院			地址及邮编	辽宁省沈阳市和平区三好街 36 号 110004	
	法人姓名	郭启勇	性别	男	电话及手机	18904007016	
	管理部门联系人	李慧		职务	科长	电话及手机	024-96615-10168 18940256519

合作单位

序号	单位全称	地址	邮编

项目负责人	姓 名	窦晓光	性别	女	出生年月	1961-7-4	职称	教授
	所在单位	中国医科大学	专 业	感染病学	电话及手机	18940251121 024-96615-62211		

项目组主要成员

姓 名	性别	出生年月	文化程度	职 称	所在单位	分 工
丁洋	女	1976-9-3	研究生	副教授	中国医科大学	HBV 母婴传播阻断策略的研究
夏婷婷	女	1981-1-11	研究生	主治医师	中国医科大学	HBV 相关感染发病的早期识别、抗病毒治疗疗效预测及治疗随访
张翀	女	1983-02-28	研究生	主治医师	中国医科大学	HBV 肝硬化合并感染的研究
盛秋菊	女	1984-08-26	研究生	主治医师	中国医科大学	HBV 母婴传播阻断策略的研究
张琳	女	1967-06-12	研究生	教授	中国医科大学	病例收集及管理，HBV 相关感染发病的早期识别、抗病毒治疗疗效预测及治疗随访

白菡	女	1972-09-10	研究生	副教授	中国医科大学	乙肝相关性肝癌的易患因素、早期诊断指标、内科综合治疗及预后评估
安子英	男	1986-06-28	研究生	住院医师	中国医科大学	HBV 相关感染发病的早期识别、抗病毒治疗疗效预测及治疗随访
李艳伟	女	1990-1-2	研究生	研究生	中国医科大学	流行病学调查、数据统计
钟雪	女	1991-5-23	研究生	研究生	中国医科大学	病毒的检测
王岁晶	女	1989-10-21	研究生	研究生	中国医科大学	病毒及相关生化指标的检测
郑银城	男	1993-1-9	研究生	研究生	中国医科大学	HBV 相关感染发病的早期识别、抗病毒治疗疗效预测及
孔贝贝	女	1992-1-12	研究生	研究生	中国医科大学	乙肝相关性肝癌的易患因素、早期诊断指标、内科综合治疗及预后评估

十、经费汇总表(金额单位: 元)

立项金额:

科目	财政经费	自筹经费	合计
(1)	(2)	(3)	(4)
一、经费支出	1000000	0	1000000
1. 设备费	648200	0	648200
2. 材料费	200000	0	200000
3. 测试化验加工费	0	0	0
4. 燃料动力费	0	0	0
5. 差旅费、会议费、国际合作与交流费	71800	0	71800
6. 出版/文献/信息传播/知识产权事务费	30000	0	30000
7. 专家咨询费	0	0	0
8. 其他	50000	0	50000
二、经费来源			
1. 申请从财政经费获得的资助	1000000	0	1000000
2. 自筹经费来源			
(1) 其他财政拨款	0	0	0
(2) 单位自有货币资金	0	0	0
(3) 其他资金	0	0	0

表一 研发设备费——购置（试制）研发设备/软件系统预算调整明细表

金额单位：元

序号	研发设备/软件系统名称	单价	数量	金额	专项经费支持金额	设备分类	购置设备型号	购置设备生产国别与地区	主要技术性能指标	用途（与项目研究任务的关系）
1	基因分析仪	648200	1	648200	648200	购置研发设备	3500DX	日本	1. 产品经CE IVD, SFDA机构认证, 都能够全面支持临床实验室中苛刻的性能要求; 2. 采用Sanger测序技术, 为最准确而权威的基因变异简单方法, 可进行长片段DNA测序、快速重测序、灵活的片段分析或者多种应用的组合; 3. 广泛应用于细菌、病毒基因分型和突变鉴定, 药物敏感基因分析, 肿瘤基因突变分析, 染色体非整倍体分析, 亲缘鉴定分析以及各种遗传疾病的基因分析 (STR, SNP, MLPA, MI, LOH, Methylation等)。 仪器要求: 4. 8通道毛细管系统, 可升级为24通道或更高通量毛细管系统; 5. 可调电泳电压, 最高达到20KV; 电泳温度从18℃~70℃可调; 适应半变性, 全变性等各种片段分离和测序试验; 6. 无线射频识别 (RFID) 技术追踪关键消耗品数据并记录管理信息; 7. 505 nm单波长固态长寿命光源, 采用标准电源供电, 无需散热; 8. 多色荧光分析能力, 可对DNA片段进行多达6种不同荧光染料的多重检测。	病毒DNA序列分析、耐药基因检测、新病毒检测
累计				648200	648200	/	/	/	/	/

表二 材料费预算调整明细表

金额单位：元						
序号	材料名称	单价	数量	金额	专项经费支持金额	计量单位
	1	2	3	4	5	6
1	HBVDNA试剂盒	15000	10	150000	150000	个
2	HBV血清标志物 检测试剂盒	36000	1	36000	36000	个
3	一次性耗材	1000	14	14000	14000	包
用途（与研究任务相关性）						
						7
						检测HBVDNA，用于HBV 母 婴传播阻断策略实施、慢 乙肝患者长期抗病毒治疗 疗效预测及评价。
						于HBV 母婴传播阻断策略 实施、慢乙肝患者长期抗 病毒治疗疗效预测及评 价。
						用于标本处理。
累计				200000	200000	/

表四 燃料动力费预算调整明细表

金额单位：元

序号	项目	单价	数量	金额	专项经费支持金额	计量单位	用途（与研究任务相关性）
	1	2	3	4	5	6	7
累计					/		/

表五 差旅费及会议费预算调整明细表

差旅费预算明细表

金额单位：元

序号	出差类别	人数/次	天数/次	次数	往返交通费 (元/人天)	住宿费 (元/人天)	出差补助(元 /人天)	会议注册 费等	金额	专项经费支持金额	出差地点	用途(与研究任 务相关性)
1	学术交流	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	学术交流	2	2	2	600	300	50	1000	6200	6200	北京	学术交流及研究 成果的推广
2	学术交流	2	2	1	3000	300	100	1000	8600	8600	上海	学术交流及研究 成果的推广
累计									14800	14800	/	/

会议费预算明细表

金额单位：元

序号	会议类别	次数	天数	人数	会议标准	培训讲课费	金额	经费支持金额	会议地点	用途（与研究任务相关性）
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	省级会议	3	1	100	150	12000	57000	57000	沈阳	聘请全国知名专家及高级专业人员做大会报告
累计										/

国际合作与交流费预算调整明细表

金额单位：元

序号	合作交流 类型	天数	人数	交通费(国际旅费及 城市间交通费)	住宿费	伙食费	公杂费	其他费用	金额合计	专项经费支持金 额	国家和地区	机构名 称	用途(与研究任 务相关性)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13

累计													
											/	/	/

表六 出版/文献/信息传播/知识产权事务费预算调整明细表

金额单位：元

序号	类别	单价	数量	金额	专项经费支持金额	明细	计量单位	用途（与研究任务相关性）
1	1	2	3	4	5	6	7	8
1	出版	3000	5	15000	15000	核心期刊出版费	篇	核心期刊出版费
2	出版	10000	1	10000	10000	SCI出版费	篇	SCI出版费
3	文献	1000	2	2000	2000	检索	篇	检索
4	信息传播	500	6	3000	3000	印刷宣传册，向孕妇宣教HBV，指导HBV阳性的孕妇的筛查，在网络、电台、报纸宣传。	次	印刷宣传册，向孕妇宣教HBV，指导HBV阳性的孕妇的筛查，在网络、电台、报纸宣传。
累计				30000	30000	/	/	/

表七 专家咨询费预算明细表
专家咨询费预算调整明细表

金额单位：元

序号	咨询形式	人数	咨询次数	标准（元/人月）	金额	专项经费支持金额	专家领域	职称	咨询内容（与研究任务相关性）
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
累计							/	/	/

表八 劳务费预算明细表

金额单位：元

序号	劳务人员类型	工种	计量单位	人数	标准（元/人月）	劳务月份	金额	专项经费支持金额	承担的任务内容（与研究任务相关性）
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	在校硕士研究生	检验及数据处 理	月	4	900	10	36000	36000	负责标本的收集、整理、HBV DNA及耐药基因检测，对乙肝早期诊断指标检测、对流行病学调查、数据统计研究；易感基因的筛查
2	在校博士研究生	检验	月	1	1000	14	14000	14000	对HBV DNA及HBV-M检测，对HBV相关感染发病的早期识别免疫指标检测
累计							50000	50000	/

十一、合同条款

签订合同各方须遵守《辽宁省中央引导地方科技发展专项资金管理细则》（以下简称“细则”）：

1. 丙方必须按要求报送项目阶段执行情况报告和有关统计报表等材料报甲方、乙方。逾期不报者，甲方、乙方有权暂停拨款。

2. 项目实施过程中，丙方如须调整项目合同中相关内容，应根据“细则”有关规定，向甲方、乙方提出变更内容及理由的申请报告，经甲方、乙方审定批复后实施。

3. 丙方因某种原因使项目无法执行，须中止项目合同，应提出中止项目合同的书面申请，报甲方、乙方审批。经审批同意中止合同的项目，甲方、乙方视情况部分或全部收回省拨经费。如丙方未提出中止项目合同的申请，甲方、乙方有权提出中止项目合同的处理建议并执行。

4. 乙方按“细则”有关要求核拨丙方承担项目的专项经费，丙方应按项目合同落实自筹经费和承诺的项目实施保障条件，并以项目为核算对象进行单独核算，按科技经费的使用要求，专款专用。

5. 甲方、乙方如中途无故撤销或不履行合同，不得追回所拨经费；丙方如无正当理由不履行项目合同，或非不可抗拒因素使项目合同无法执行时，甲方有权收回所拨经费。

6. 项目实施形成的科技成果及知识产权，除涉及国家安全和重大社会公共利益外，原则上属丙方所有。丙方向省外转让成果须报甲方备案。

7. 本合同未尽事宜，参照省科技计划相关规定执行。

8. 本合同一式4份，甲方1份；乙方1份；丙方2份。甲、乙、丙、丁各方对项目合同及其他技术资料负有保密责任。

十二、合同各方签约（包括签署意见，签字，盖公章）

甲 方	单位名称	社会发展处	 （单位公章） 2016年12月6日
	代表人 （签章）		
	计划归口处 联系人		
	联系电话 及传真	024-23983402	
乙 方	单位名称		 （单位公章） 年 月 日
	代表人 （签章）		
	财务归口处 联系人		
	联系电话 及传真		
丙 方	单位名称	中国医科大学附 属盛京医院	 （单位公章） 年 月 日
	法人代表 （签章）	郭启勇 	
	项目负责人 （签章）	窦晓光 	
	管理部门 联系人	李慧	
	联系电话 及传真	024-96615-10168 18940256519	