

编号：2012XLC05

第三军医大学校级科研 课题任务书

课题名称： 乙型肝炎队列临床生物样本库的标准化和信息化建设

资助类别： 学校临床重大项目

承担单位： 西南医院全军感染病研究所

课题负责人： 邓国宏

联系电话： 13452068628 电子邮件： gh_deng@hotmail.com

通讯地址： 第三军医大学第一附属医院西南医院感染科

起止时间： 2012 年 12 月—2015 年 12 月

第三军医大学科研部

二〇一二年制



项目批准号	81371849
申请代码	H1908
归口管理部门	
依托单位代码	40003808A1425-2591



813718491005930

国家自然科学基金委员会 资助项目计划书

资助类别：面上项目

亚类说明：

附注说明：

项目名称：HCV核心蛋白变异致干扰素应答抵抗的位点定位及机制研究

资助经费：70万元 执行年限：2014.01-2017.12

负责人：毛青

通讯地址：重庆市沙坪坝区高滩岩正街29号

邮政编码：400038 电 话：023-68754141

电子邮件：qingmao@yahoo.com

依托单位：中国人民解放军第三军医大学

联系人：张宁 电 话：023-68752517

填表日期：2013年09月02日

国家自然科学基金委员会制



国家自然科学基金委员会资助项目计划书填报说明

- 一、项目负责人收到《关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知》（以下简称《批准通知》）后，请认真阅读本填报说明和自然科学基金相关项目及财务管理办法（查阅<http://www.nsfc.gov.cn/>），按《批准通知》的要求认真填写《国家自然科学基金委员会资助项目计划书》（以下简称《计划书》）。
- 二、填写《计划书》时要求科学严谨、实事求是、表述清晰、准确。《计划书》经主管科学部审核批准后，将作为项目研究计划执行和检查、验收的依据。
- 三、《计划书》简表部分自动生成，其他部分按以下要求填写：
 - （一）各类获资助项目都必须填写中、英文摘要及主题词，按批准经费填报经费预算表。
 - （二）正文撰写：
 1. 对于面上项目、青年科学基金项目、地区科学基金项目，如果《批准通知》中没有修改要求的，只需选择“研究内容和研究目标按照申请书执行”即可；如果《批准通知》中明确要求调整研究内容的，须选择“根据研究方案修改意见更改”并填报相关修改内容。
 2. 对于重点项目、重大项目、科学仪器基础研究专款项目及国家重大科研仪器设备研制专项（自由申请）项目，须选择“根据研究方案修改意见更改”，根据《批准通知》的要求填报研究内容，不得自行降低、更改研究目标（或仪器研制指标）或缩减关键的研究内容。此外，还要突出以下几点：
 - 1) 研究的难点和在实施过程中可能碰到的问题（或仪器研制风险），拟采用的研究方案和技术路线；
 - 2) 项目主要参与者分工，并请说明课题及合作单位之间的关系与分工。
 3. 对于国家杰出青年科学基金、优秀青年科学基金和海外及港澳学者合作研究基金项目，须选择“根据研究方案修改意见更改”，按下列提纲撰写：
 - 1) 研究方向；
 - 2) 结合国内外研究现状，说明研究工作的学术思想和科学意义（限两个页面）；
 - 3) 研究内容、研究方案及预期目标（限两个页面）；
 - 4) 分年度进度安排；
 - 5) 研究队伍的组成情况。
 4. 对于其他类型项目，参照面上项目填报。



简表

申请者信息	姓 名	毛青	性 别	男	出生年月	1964年5月	民 族	汉族
	学 位	博士			职称	教授		
	电 话	023-68754141		电子邮件	qingmao@yahoo.com			
	传 真			个人网页				
	工 作 单 位	中国人民解放军第三军医大学						
	所 在 院 系 所	第一附属医院全军感染病研究所						
依托单位信息	名 称	中国人民解放军第三军医大学					代码	63003801
	联 系 人	张宁		电子邮件	ningzhang@tmmu.edu.cn			
	电 话	023-68752517		网站地址	www.tmmu.com.cn			
合作单位信息	单 位 名 称							代 码
项目基本信息	项 目 名 称	HCV核心蛋白变异致干扰素应答抵抗的位点定位及机制研究						
	资 助 类 别	面上项目			亚 类 说 明			
	附 注 说 明							
	申 请 代 码	H1908			H1912			
	基 地 类 别							
	执 行 年 限	2014.01-2017.12						
	资 助 经 费	70.0000万元						



项目摘要

中文摘要(500字以内):

鉴于IFN在抗HCV治疗中的核心地位及HCV核心蛋白变异致干扰素应答抵抗的事实, 本项目拟重点探讨核心蛋白位点/结构变异致IFN应答抵抗的机制, 在SVR、无应答、复发的三个CHC患者队列中, 通过克隆测序及软件预测分析CHC患者HCV核心蛋白准种和移码编码现象; 通过基因定向修饰或平行置换的方法制造突变体及嵌合复制子定位核心蛋白致IFN应答抵抗的位点; 通过芯片、质谱和电镜技术探讨核心蛋白变异致IFN应答抵抗的分子机制。验证假设: HCV核心蛋白存在一组影响IFN应答的功能位点, 通过①自发突变产生相互竞争的F蛋白与核心蛋白准种; 或②在脂质微环境中发生可逆的翻译后修饰及③空间结构改变, 共同效应通路是影响其与IFN通路中抗病毒效应分子的相互作用, 使个体之间、同一个体治疗前后出现有差别的应答反应。为开发IFN应答敏感性的预测模型并最终用于CHC患者治疗前的个体化测评、指导再治疗决策提供依据。

关键词(不超过5个, 用分号分开): 丙型肝炎病毒 ; 核心蛋白 ; 变异 ; 干扰素应答 ; 机制

Abstract(limited to 500 words):

In consideration of the critical role of IFN in treatment for chronic hepatitis C (CHC) and the fact that mutations of HCV core protein relate to IFN resistance. The project aims to focus on the mechanisms of HCV core protein site/structure mutation induced IFN resistance in three groups (SVR group, no-response group, relapse group). The analysis of HCV core protein quasispecies and frameshift coding phenomenon in CHC patients will be carried out by clone sequencing and software prediction. The locating suspicious sites in core protein that lead to IFN resistance by generating mutations and chimeric replicon through gene directional modification and Parallel displacement, variant-core-protein transfer into cells, use technologies of expression profile chip, mass spectroscopy and electron microscopy to investigate the molecular mechanism of core protein induced IFN resistance. We hope to identify the hypothesis that functional sites which affect IFN response existing in HCV core protein, and further validate mutation of these sites resist to IFN response by the following three ways: generating quasispecies of F protein and core protein by spontaneous mutation, which two proteins compete with each other; reversible posttranslational modification happened in lipid microenvironment; change of space structure of HCV core protein. The common effect pathways are response reactions that influence the interaction groups (SVR group, no-response group, relapse group), through clone sequencing and software prediction analysis of HCV core protein quasispecies and drift coding phenomenon in CHC patients, and locating suspicious sites in core protein that lead to IFN resistance by generating mutations and chimeric replicon through gene directional modification and parallel displacement, then investigate the molecular mechanism of core protein induced IFN resistance. we hope to test the hypothesis that functional sites that affect IFN response exist in HCV core protein, and further validate these sites affect IFN response by the following three ways: generating quasispecies that producing F protein and core protein (two proteins that compete with each other) by spontaneous mutation; reversible posttranslational modification happened in lipid microenvironment; change of space structure of HCV core protein. Then they influence the interaction between core functional sites and anti-viral effector molecules in IFN response pathway, leading to various response to IFN



between individuals or before and after treatment in one case. Finally, a prediction model for the sensitivity of IFN response will be set up, and it will be applied as an individual assessment before therapy for CHC patients.

Keywords(limited to 5 keywords, seperated by;): HCV ;Core protein ;mutation ;IFN response ;mechanism



项目组主要成员

编号	姓名	出生年月	性别	职称	学位	单位名称	电话	电子邮件	项目分工	每年工作时间 (月)				
1	毛青	1964. 5	男	教授	博士	中国人民解放军第三军医大学	023-68754141	qingmao@yahoo. com	项目负责人	7				
2	蒋黎	1974. 6	女	主治医师	博士	中国人民解放军第三军医大学	023-68754475-8007	jl618cq@yahoo. com. cn	准种及生物信息学分析	7				
3	白家驷	1964. 6	男	副主任技师	硕士	中国人民解放军第三军医大学	023-68754289	13983000360@126. c om	突变嵌合复制子构建	9				
4	马巧玉	1963. 9	女	副教授	博士	中国人民解放军第三军医大学	023-68754475-8008	13330280987@189. c n	研究队列构建	7				
5	何长龙	1986. 5	男	技师	学士	中国人民解放军第三军医大学	023-68754289	hcl2007@163. com	细胞转染	9				
6	郭艳	1983. 7	女	医师	硕士	中国人民解放军第三军医大学	023-68754289	guoyancq@163. com	表达谱分析	8				
7	刘明	1986. 4	女	医师	硕士	中国人民解放军第三军医大学	023-68754289	opliuming@126. com	预测模型构建	7				
总人数			高级		中级		初级		博士后		博士生		硕士生	
7			3		1		3		0		0		0	



经费预算表

(金额单位:万元)

预算编制说明:

1. 在填报本表之前, 请根据项目资助类别认真阅读相关的资助经费管理办法; 经费预算的编制以申请书中的《经费申请表》为基础, 以《国家自然科学基金项目资助批准通知书》中的资助金额为依据;
2. 编制经费预算时, 不考虑不可预见因素和前期投入;
3. 购置与试制仪器设备在5万元以上(包括5万元)时, 须在报告正文中逐项说明用途和必要性。

科目	预算经费	备注(计算依据与说明)
一. 研究经费	57.5000	
1. 科研业务费	27.0940	
(1) 测试/计算/分析费	19.5600	DNA测序、表达谱芯片分析、电镜成像
(2) 能源/动力费	0	
(3) 会议费/差旅费	1.4400	国内、国际会议1次
(4) 出版物/文献/信息传播事务费	2.5940	发表文章版面费、论文审稿费
(5) 其他	3.5000	公共科研平台使用与维护
2. 实验室材料费	30.4060	
(1) 原材料/试剂/药品购置费	29.4060	RT-PCR、TA克隆、通路PCR芯片
(2) 其他	1.0000	常用生化试剂
3. 仪器设备费	0	
(1) 购置	0	
(2) 试制	0	
4. 实验室改装费	0	
5. 协作费	0	
二. 国际合作与交流费	0	
1. 出境国际旅费	0	
2. 境外合作人员来华生活费	0	
3. 来华举办学术会议费	0	
4. 其他	0	
三. 劳务费	9.0000	直接参加项目研究的研究生、博士后人员的劳务费用
四. 管理费	3.5000	按国家自然科学基金财务管理办法执行
合 计	70.0000	按国家自然科学基金财务管理办法执行
与本项目相关的其他经费来源	国家其他计划资助经费	
	其他经费资助(含部门匹配)	
	其他经费来源合计	



报告正文

研究内容和研究目标按照申请书执行。



国家自然科学基金资助项目签批审核表

	<p>我接受国家自然科学基金的资助，将按照申请书、项目批准意见和计划书负责实施本项目（批准号：81371849），严格遵守国家自然科学基金委员会关于资助项目管理、财务等各项规定，切实保证研究工作时间，认真开展研究工作，按时报送有关材料，及时报告重大情况变动，对资助项目发表的论著和取得的研究成果按规定进行标注。</p> <p>项目负责人（签章）： 年 月 日</p>	<p>我单位同意承担上述国家自然科学基金项目，将保证项目负责人及其研究队伍的稳定和研究项目实施所需的条件，严格遵守国家自然科学基金委员会有关资助项目管理、财务等各项规定，并督促实施。</p> <p>依托单位（公章） 年 月 日</p>					
本栏目由基金委填写	<p>科学处审查意见：</p>						
	<p>建议年度拨款计划（本栏目为自动生成，单位：万元）：</p>						
	年度	总额	第一年	第二年	第三年	第四年	第五年
	金额						
	<p>科学部审查意见：</p> <p>负责人（签章）： 年 月 日</p>						
本栏目主要用于重大项目等	<p>相关局室审核意见：</p> <p>负责人（签章）： 年 月 日</p>						
	<p>委领导审批意见：</p> <p>委领导（签章）： 年 月 日</p>						

中国人民解放军第三军医大学第一附属医院

(通知)

院医〔2013〕40号

关于资助 2012 年度校院科研课题的通知

各科室及有关人员:

根据学校和医院年度科研工作计划, 2012 年度校院科研课题招标工作共收到 26 个科室申报的 35 项课题, 其中学校临床医学重大科研项目 18 项、医院临床创新基金课题 13 项、校级青年人才基金 4 项。经过学校和医院多次论证和答辩评审, 按照“优中选优、宁缺勿滥”的原则, 结合学校下发《公布 2012 年度校级临床医学重大科研项目》(校科[2012]689 号)和《公布 2012 年度校级科研课题》(校科[2012]585 号)等文件通知, 决定对 21 项课题进行资助, 其中“乙型肝炎队列临床生物样本库的标准化和信息化建设”等学校临床医学重大科研项目 5 项, “重症烧伤患者代谢指纹图谱绘制及新型营养治疗模式的建立与推广”等学校临床医学重大科研项目预研基金 5 项, “自体骨髓间充质

干细胞移植治疗糖尿病视网膜病变的临床研究”等医院临床创新基金课题 9 项,“全新骨架 EGFR 抑制剂靶向治疗晚期前列腺癌的研究”等学校青年人才基金 2 项。根据医院科研工作实际,对学校临床医学重大科研项目按 40%、30%、30%的比例,实行分年度拨付经费的方式予以资助、其余类别项目一次性拨付到位,本年度共计资助校院课题经费 718 万元(具体内容见附件)。

请获资助项目负责人抓紧填报相应校院课题研究任务书(电子版于医院内网科研之窗下载),并于 2 月 22 日 18:00 之前将任务书纸质版一式 3 份连同电子文档报送医教部科研科,逾期不报者,视作自动放弃资助处理。

校院临床科研课题是医院提升临床医疗技术水平、全面深化研究型医院建设的重要手段。各科室要强化对本科室所承担研究任务的支持和监管力度,以确保各项目按时高质完成课题研究。各项目组在发表相关论文时,须标注相应课题类型资助,作为后期项目检查成果产出支撑材料。

附件: 2012 年度拟资助校院科研课题一览表

第三军医大学第一附属医院

二〇一三年二月十七日

2012 年度拟资助校院科研课题一览表

序号	课题名称	项目起止时间	科室	负责人	申报类别	经费 (万元)	课题编号
1	后路动态固定技术治疗腰椎退行性疾病的临床前瞻性随机对照研究	2012.12-2015.12	骨科	周强	学校临床 重大项目	200	2012XLC01
2	基于分子标记的 GC 方案治疗局部进展性、复发及转移性膀胱癌的 三期化疗敏感性前瞻性临床对照研究	2012.12-2015.12	泌尿外科	陈志文	学校临床 重大项目	150	2012XLC02
3	白血病染色体畸变的分子细胞生物学筛查	2012.12-2015.12	血液科	陈洁平	学校临床 重大项目	150	2012XLC03
4	肿瘤免疫细胞治疗的临床研究	2012.12-2015.12	病理科	钱程	学校临床 重大项目	300	2012XLC04
5	乙型肝炎队列临床生物样本库的标准化和信息化建设	2012.12-2015.12	感染科	邓国宏	学校临床 重大项目	400	2012XLC05
6	重症烧伤患者代谢指纹图谱绘制及新型营养治疗模式的建立与推广	2012.12-2015.12	烧伤所	彭曦	学校临床 重大项目 预研基金	20	SWH2012LC01
7	短期强化内科治疗对轻度颈动脉狭窄患者卒中二级预防疗效多中心 随机、双盲、对照临床研究	2012.12-2015.12	神内科	陈康宁	学校临床 重大项目 预研基金	20	SWH2012LC02
8	血液成分分离法检测乳腺癌循环肿瘤细胞的临床研究	2012.12-2015.12	乳腺外科	姜军	学校临床 重大项目 预研基金	20	SWH2012LC03
9	重要自身免疫性疾病标本库的建立	2012.12-2015.12	皮肤科	郝飞	学校临床 重大项目 预研基金	20	SWH2012LC04
10	腹腔镜治疗宫颈癌的循证医学评价及标准化治疗方案建立	2012.12-2015.12	妇产科	梁志清	学校临床 重大项目 预研基金	20	SWH2012LC05
11	自体骨髓间充质干细胞移植治疗糖尿病视网膜病变的临床研究	2012.12-2015.12	眼科	王一	医院临床 创新基金	20	SWH2012LC06
12	磁共振多模态技术对甲状腺功能异常伴神经精神障碍的脑部机制研究	2012.12-2015.12	放射科	黎海涛	医院临床 创新基金	15	SWH2012LC07