

---

合同编号：2017012121-301

# 辽宁省科学技术计划 项目任务合同书 ( 试 行 )

计划类别：辽宁省自然科学基金计划重点项目

项目名称：**HBV/HCV 感染所致肝硬化、肝衰竭并发急性肾功能损伤及肠屏障功能障碍发生机制与早期诊治平台建设的研究**

项目编号：20170540826

计划下达单位（甲方）：发展计划处

项目承担单位（乙方）：沈阳市第六人民医院

初审推荐单位（丙方）：沈阳市科技局

合同起止时间：2017 年 05 月至 2019 年 04 月

辽宁省科学技术厅 印制



8BQUMPI9P2-0

## 填 写 说 明

一、本合同书专门用于省自然科学基金指导计划项目全过程管理，是合同各方实施项目、监督检查、结题验收必须共同遵循的重要依据。

二、合同甲方为项目审定推荐单位；乙方为项目承担单位。

三、合同编号、计划类别、项目编号由省科技厅统一给定。

四、乙方按要求在线填报合同书；并按甲方审核修改意见进行网上修改。合同内容表述应真实、简明；涉及到外文名称，请写清全称和缩写字母。

五、成约后，乙方负责打印生成纸质合同文本（A4 大小，一式 4 份）；双方签字并加盖公章即生效。

六、凡不填内容的栏目，均用“—”表示。

### 一、本项目实施的总体目标（限 600 字以内）

- 1、为肝硬化/肝衰竭并发急性肾损伤/肠屏障功能障碍发生发展机制的基础研究提供理论依据：TNF $\alpha$  通过 IP3R 信号转导通路影响肾血流量，通过 ZO-1 基因影响肠粘膜上皮细胞屏障功能。
- 2、建立相关实验室检测技术的规范化操作流程：D-GalN 联合 LPS 攻击 SD 大鼠构建肝衰竭模型、Western-blot 和 Real-time PCR 方法测定大鼠肾脏 IP3-IP3R 使用 Western-blot 和 Real-time PCR 的实验室条件、微渗透泵技术测定大鼠 GFR、检测离体肾小球滤过分数、测定实验动物肾血流量、大鼠肠粘膜屏障通透性及肠道细菌移位的检测、基因芯片检测大肠杆菌毒力和致病相关基因。
- 3、为临床提供确实可行的早期诊断肝硬化/肝衰竭并发急性肾损伤/肠屏障功能障碍的筛查指标。急性肾损伤指标：核素肾血流灌注显像、Ccr、尿微量白蛋白、肾小管功能（尿低分子蛋白、NAG 及 AAP 等尿酶、莫氏浓缩—稀释试验）；肠黏膜通透性障碍指标：尿乳果糖/甘露醇比率、血中 D 乳酸和二胺氧化酶水平、血清内毒素水平、肠内大肠杆菌致病力检测。
- 4、建立可及性强的早期防治肝硬化/肝衰竭并发急性肾损伤/肠屏障功能障碍的干预措施，提高重症肝病抢救成功率。如：特利加压素联合白蛋白、大剂量甘草酸制剂、综合治疗。
- 5、评估中医中药在肝硬化、肝衰竭中的治疗作用，以及在合并肾损伤、肠屏障功能障碍时中医中药对肾脏及肠道功能的改善作用。

## 二、主要研究开发内容及考核指标（限 1000 字以内）

一、基础研究平台建设：阐明 TNF $\alpha$  引起肝衰竭合并急性肾损伤和肠粘膜屏障功能障碍的发生机制。

- 1、动物实验证明 TNF $\alpha$  通过降低紧密连接蛋白引起肠屏障破坏；
- 2、动物实验证明 TNF $\alpha$  通过引起 IP3R 过表达导致肾小球滤过率下降；

二、早期诊断平台建设：筛选肾脏、肠道功能障碍早期诊断指标。

按照肝衰竭和慢性乙型/丙型肝炎防治指南入选病例，分为肝病组、肝病合并急性肾损伤组、肝病合并肠屏障功能异常组。

（一）急性肾损伤早期临床检测：

1. 肾小球滤过率（GFR）检测：①核素肾血流灌注显像 ②内生肌酐清除率（CCr）③尿微量白蛋白（mAlb）。
2. 肾小管功能检测：① 尿低分子蛋白 ② 尿酶 ③莫氏浓缩—稀释试验。

（二）肠黏膜通透性检测

1. 尿乳果糖/甘露醇(L/M)比率。
2. 血中 D 乳酸和二胺氧化酶（DAO）水平。
3. 血内毒素（LPS）水平。
4. 肠内大肠杆菌致病力检测。

三、早期干预平台建设：分别采取不同干预措施并评价其疗效。

1. 将入组病例随机分为综合治疗组、综合治疗联合中医中药组/大剂量甘草酸制剂组/特利加压素组。
2. 比较各组上述早期评价指标的改善情况、生存时间、死亡率。

### 三、计划进度和阶段目标（限 1000 字以内）

#### 1. 2017-5-1 至 2017-10-31：基础研究

①D-氨基半乳糖联合脂多糖攻击 D 大鼠，构建肝衰竭合并急性肾损伤动物模型，应用免疫荧光技术测定大鼠 GFR，开展 TNFa 对肾血流量和肾小球率过滤的研究与早期指标筛选；

②建立肝衰竭合并肠屏障功能异常动物模型，开展 TNFa 对肠屏障影响机制研究与早期指标筛选；

#### 2. 2017-11-1 至 2018-10-31：临床研究

收集失代偿期肝硬化、肝衰竭前期、肝衰竭早期病例 120 例；

①特利加压素联合白蛋白早期干预急性肾损伤 30 例；

②大剂量甘草酸制剂早期干预肠黏膜屏障功能障碍 30 例；

③中医中药早期干预肠黏膜屏障功能障碍 30 例；

④非干预组（综合治疗组）30 例；

#### 3. 2018-11-1 至 2019-4-30：评估疗效与撰写论文

①失代偿期肝硬化、肝衰竭前期与早期干预治疗研究,确定新疗法的改善率和抢救成功率；

②综合治疗组 30 例，对综合治疗进行再评价，摸清其改善率，作为研究对照；

③特利加压素联合白蛋白干预治疗组 30 例，观察肾小球滤过率改善情况；

④甘草酸制剂干预治疗组 30 例，观察甘草酸制剂组肠通透性改善率；

⑤中医中药早期干预治疗组 30 例，观察中医中药组肠屏障功能障碍改善率；

⑥整理数据、统计分析、论文撰写。

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）：

预期目标：

- 1、阐述 TNFa 引起肝衰竭急性肾损伤、肠屏障功能障碍的发病机制。
- 2、确定肝硬化、肝衰竭肾损伤、肠道功能损伤的早期判定指标；
- 3、肝硬化/肝衰竭合并急性肾损伤，使用特例加压素联合白蛋白进行早期干预及评估疗效；
- 4、肝硬化/肝衰竭合并肠屏障功能障碍，使用大剂量甘草酸制剂、中医中药分别进行早期干预及评估疗效；

效果前景分析：

- 1、研究肝硬化/肝衰竭合并急性肾损伤、肠屏障功能障碍的发生机制，为寻找有针对性的干预措施提供理论依据；
- 2、构建肝硬化/肝衰竭及其并发症发病机制与临床诊治的研究平台，完善实验室检测方法和观察指标；
- 3、针对肝硬化/肝衰竭合并急性肾损伤、肠屏障功能障碍，确定早期预测指标，为选择早期干预节点提供依据；
- 4、针对肝硬化/肝衰竭合并急性肾损伤、肠屏障功能障碍，分别使用不同的早期干预措施，并进行疗效评价，将疗效最好的治疗方案作为新方法推荐临床；
- 5、针对肝硬化/肝衰竭合并急性肾损伤、肠屏障功能障碍，本课题精

选的入选标准可以推荐应用于临床，判定实施早期干预的参考指标；  
6、早期干预措施疗效判定指标可以作为肝硬化/肝衰竭合并急性肾损伤、肠屏障功能障碍病人预后判定指标。

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）：

一、建立肝硬化/肝衰竭并发急性肾损伤/肠粘膜屏障功能障碍早期诊断平台：筛选临床实用性强、重复性好的血液与体液标本检测项目，帮助临床医师早期诊断急性肾损伤与肠粘膜屏障功能障碍。例如：

（一）急性肾损伤早期临床检测：

1、肾小球滤过率（GFR）检测：①核素肾血流灌注显像 ②肌酐清除率（CCr）③尿微量白蛋白（mAlb）。

2、肾小管功能检测：①尿低分子蛋白 ②尿酶 ③莫氏浓缩—稀释试验。

（二）肠黏膜通透性检测：

1、尿乳果糖/甘露醇(L/M)比率。

2、血中D-乳酸和二胺氧化酶（DAO）水平。

3、血内毒素（LPS）水平。

4、肠内大肠杆菌致病力检测。

二、建立肝硬化/肝衰竭并发急性肾损伤/肠粘膜屏障功能障碍早期干预平台：早期采取干预措施，延缓甚至避免发生肾功能衰竭、胃肠衰竭，从而减少MSOF发生。干预措施包括：综合治疗联合中医中药、

大剂量甘草酸制剂、特利加压素。

#### 六、承担单位的项目实施条件（限 600 字以内）

（包括场地、仪器设备、人员经费等）

我院临床检验科拥有多台先进仪器设备，如二代测序仪、全自动免疫分析仪、实时荧光 PCR 仪、流式细胞分析仪、全自动蛋白电泳分析仪、基因扩增仪、酶标仪、核酸电泳仪、内毒素检测仪、尿液有形成分分析仪等，开展多项生化检查、免疫学检查、细菌学检查，可以准确完成本项目相关临床检验项目。肝病重点实验室拥有二氧化碳培养箱、IFA 全自动操作仪及 ELISA 前处理系统、高速冷却离心机、赛科希德全自动血流变、上转发光免疫分析仪、自动血沉压积测试仪等仪器设备，完成相关基础研究相关实验。医院拥有血液透析机、电子胃镜、煎药机、监护仪、核共振成像装置、CT 机等设备，保证患者得到及时规范救治。

项目合作单位中国医科大学附属第一医院，属于国内大型综合性三级甲等医院，传染科开放床位 80 张，年均住院病人 1000 余人数，肝硬化病人 200 例次/年、肝衰竭病人 50 例次/年。重症肝病是科室主要研究方向之一，并且在该领域发表国内外科研论文数十篇。学校的中心实验室、实验动物中心均是卫生部重点实验室，能够在无菌条件下进行动物实验，拥有能够完成本研究的主要仪器设备，与我院临床检验科及沈阳市肝病重点实验室互补，从而保证本项目顺利进行。





姓 名	性别	出生年月	文化程度	职 称	所在单位	分 工
王海涛	男	1975年 07月	大学本科	主治医师	沈阳医学院附属第二医院	微渗透泵大鼠腹腔植入术
谷野	男	1963年 11月	博士研究生	主任中医师	沈阳市第六人民医院	主要负责文献检索与论文撰写
张明香	女	1965年 11月	硕士研究生	主任医师	沈阳市第六人民医院	主要负责文献检索与论文撰写
张志宇	男	1971年 12月	硕士研究生	主任医师	沈阳市第六人民医院	主要负责细胞培养、信号转导与器官功能实验
赵益彤	女	1983年 09月	硕士研究生	住院医师	沈阳市第六人民医院	主要负责细胞培养、信号转导与器官功能实验
李佰君	女	1963年 12月	大学本科	主任医师	沈阳市第六人民医院	主要负责收集病例与临床管理
王岩	女	1974年 03月	硕士研究生	主任医师	沈阳市第六人民医院	主要负责收集病例与临床管理
李鲁平	男	1963年 05月	博士研究生	主任技师	沈阳市第六人民医院	主要负责早期检测指标筛查
王微	女	1981年 09月	大学本科	住院医师	沈阳市第六人民医院	主要负责早期检测指标筛查
刘劲阳	女	1975年 08月	硕士研究生	主治医师	沈阳市第六人民医院	主要负责收集病例与临床管理
王亮	男	1986年 07月	硕士研究生	住院医师	沈阳市第六人民医院	主要负责收集病例与临床管理
于雪	女	1986年 02月	大学本科	住院医师	沈阳市第六人民医院	主要负责收集病例与临床管理
王卫	男	1978年 06月	硕士研究生	主治医师	沈阳市第六人民医院	主要负责动物模型建立
颜迎春	女	1967年 12月	大学本科	主任医师	沈阳市第六人民医院	主要负责动物模型建立

李希然	男	1987 年 12 月	大学本 科	无	沈阳市第六 人民医院	主要负责收集病例 与临床管理
张绍晨	男	1989 年 06 月	硕士研 究生	住院医 师	沈阳市第六 人民医院	主要负责收集病例 与临床管理

## 八、经费支出预算

单位：万元

相关经费来源			省本级科技经费			自筹出资经费		
科目	经费	备注	支出科目	省本级科技经费	省本级科技经费备注	支出科目	自筹出资经费	自筹出资经费备注
合计	10.000		合计	10.000		合计		
1. 国家科技拨款			1. 人员费	2.000	劳务费	1. 人员费		
2. 省级科技拨款	10.000		2. 设备费	0.000		2. 设备费		
3. 部门拨款			① 购置费	0.000		① 购置费		
4. 地方拨款			② 试制费	0.000		② 试制费		
5. 单位自筹			3. 相关业务费	5.000		3. 相关业务费		
6. 其它来源经费			① 材料费	0.000		① 材料费		



## 九、合同条款

签订合同各方须遵守《辽宁省科技计划项目管理暂行办法》和《辽宁省自然科学基金指导计划项目管理办法(试行)》。

1. 项目实施过程中,乙方如须调整项目合同中相关内容,应根据有关规定,向甲方和省科技厅提出变更内容及理由的申请报告,经甲方审核后报省科技厅审定批复后实施。

2. 乙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,经甲方审核并签署意见后,报省科技厅审批。如乙方未提出中止项目合同的申请,甲方有权提出中止项目合同的处理建议,报省科技厅批准后执行。

3. 乙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,按有关经费使用要求,专款专用。

4. 甲方可根据科技经费使用的有关规定,监督项目经费使用情况。凡不符合规定的开支,甲方可提出调整意见。必要时,省科技厅可直接提出调整或撤销意见。

5. 乙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，甲方有权中止项目。

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，原则上属乙方所有。

7. 各方如发生争议，应协商解决。如协商不成，任何一方可向仲裁委员会提起仲裁。仲裁是终局的，对各方均有约束力。

8. 本合同未尽事宜，参照省科技计划相关规定执行。

9. 本合同一式4份，甲方2份；乙方2份。甲、乙双方对项目合同及其他技术资料负有保密责任。

十、合同各方签约（包括签署意见，签字，盖公章）

甲 方	单位名称	发展计划处	 （单位公章） 年 月 日
	代 表 人 （签章）		
	计划归口处 联 系 人		
	联系电话 及传真		
乙 方	单位名称	沈阳市第六人民 医院	 （单位公章） 2017 年 11 月 23 日
	法人代表 （签章）	谷野 	
	项目负责人 （签章）	王静波 	
	管理部门 联 系 人	王岩	
	联系电话 及传真	024-23260028 024-31893501	
丙 方	单位名称	沈阳市科技局	 （单位公章）  年 月 日
	法人代表 （签章）	赵日刚	
	管理部门 联 系 人	胡忠君	
	联系电话 及传真	024-22724501 024-22724501	



计划文号：沈科发〔2018〕16号

项目编号：18-014-4-49

# 沈阳市科技计划项目 任务合同书

计划类别：科技人才应用技术研究计划

专项类别：人口与健康应用技术研究

创新类别：人口与健康应用技术研究

技术领域：人口与健康

项目名称：HBV、HCV感染所致肝硬化、肝衰竭并发急性肾功能损伤发生机制、早期诊断平台建设与中药干预疗效评价的研究

项目负责人：王静波 电话（手机）：13889197139

项目起止时间：2018-01-01——2019-12-31

甲方：沈阳市科学技术局

乙方（公章）：沈阳市第六人民医院

乙方法人代表（签章）：谷野 电话（手机）：18502460001

乙方财务负责人（签章）：汪顺庆 电话（手机）：18002450036

沈阳市科学技术局 制

# 填写说明

- 一、本合同书为沈阳市科技计划项目专用格式文本，适用于沈阳市科学技术局管理的各类科技计划项目实施所订立的合同。
- 二、本合同文本为通用格式，不同类别项目可根据相关计划的要求和具体项目的情况，在“研究目标和主要研究开发内容”和“主要考核指标”中的说明或在二级栏目作适当调整，研究目标、研究内容和考核指标应明确、具体、量化，具备可考核性，具体内容应与项目管理部门协商确定。
- 三、计划进度以计划下达的项目实施周期为准。
- 四、本合同书未尽事项，签订双方可附页另行约定，并作为本合同的组成部分，与本合同具有同等法律效力。
- 五、乙方信息如有变更，应于3个工作日内书面通知甲方，否则引起的相应法律后果由乙方自行承担。
- 六、本合同中，签订双方约定无需填写的条款，或根据计划类别无需填写的条款，应在该条款处注明“无”字样。
- 七、本合同一律采用A4纸打印，左侧装订。

## 一、项目基本信息表

项目名称		HBV、HCV感染所致肝硬化、肝衰竭并发急性肾功能损伤发生机制、早期诊断平台建设与中药干预疗效评价的研究					
承担单位	全称	沈阳市第六人民医院					
	单位性质	其他事业单位	法定代表人	谷野	所在地区	沈阳市和平区和平南大街85号	
	通讯地址	沈阳市和平区和平南大街85号			邮 编	110006	
	联 系 人	王岩	联系人电话	024-23260013	传 真	024-23260013	
	E-mail	sylykjk@163.com					
	帐户名	沈阳市第六人民医院					
	开户银行	盛京银行沈阳市北市支行		账号	0330610102000017456		
	下达经费(万元)	无偿：5.0万元    贴息：0.0万元    投资：0.0万元					
协作单位	序号	名称			工作分工及工作内容		
项目负责人	姓 名	王静波			出生年月	1972年12 月	
	学历学位	博士		联系电话	13889197139		
	所学专业	临床医学		从事领域	人口与健康		
	技术职称	正高		职务	科主任		
	获奖励或荣誉	传染科医学博士，工商管理硕士，沈阳医学院硕士研究生导师，沈阳市肝病临床重点专科学科带头人，沈阳市肝病研究所所长，沈阳市科技局科技评审专家，沈阳市劳动能力鉴定委员会鉴定专家.获得沈阳市科技进步一等奖及三等奖各一项，沈阳市自然科学学术成果二等奖和三等奖各一项，2016年沈阳市医疗机构临床科主任业务查房大赛三等奖，全国免疫达人大赛二等奖。承担辽宁省自然科学基金项目1项，承担沈阳市科学技术计划项目1项，参与国家级、省级、市级课题15项，获得科研资金567万元。发表SCI论文2篇，影响因子分别为3.8和2.4。					
主要	姓名	工作单位	年龄	职务	职称	学历	年投入时间
	王海涛	沈阳医学院附属第二医院	42	主治医师	副高	大学本科	12
	张志宇	沈阳市第六人民医院	45	感染门诊主任	正高	大学本科	12
	李鲁平	沈阳市第六人民医院	54	副院长	正高	博士	8
	邓宝成	中国医科大学附属第一医院	39	主治医师	副高	博士	12
	杨舜	辽宁省肿瘤医院	43	副主任	正高	博士	10
	谷野	沈阳市第六人民医院	54	院长	正高	博士	6
	张明香	沈阳市第六人民医院	52	医院党委书记	正高	硕士	6
				医务科科			

研究 人 员	赵蕊	沈阳市第六人民医院	41	长	正高	硕士	10
	王岩	沈阳市第六人民医院	43	科教科副 科长	正高	硕士	10
	赵益彤	沈阳市第六人民医院	34	住院医师	初级	硕士	12
	刘劲阳	沈阳市第六人民医院	42	主治医师	正高	硕士	12
	王卫	沈阳市第六人民医院	39	主治医师	中级	硕士	12
	于雪	沈阳市第六人民医院	31	住院医师	初级	大学本科	12
	颜迎春	沈阳市第六人民医院	50	GCP办公 室主任	正高	大学本科	10
	张绍晨	沈阳市第六人民医院	28	住院医师	初级	硕士	12
	刘万庆	沈阳市第六人民医院	38	住院医师	中级	硕士	12
	韩永辉	沈阳市第六人民医院	48	副院长	正高	硕士	6

二、研究目标和主要研究开发内容（拟研究的主要内容、解决的主要技术问题）

主要研究内容

一、建立肝硬化、肝衰竭并发急性肾损伤基础研究平台：1、D-GalN联合LPS攻击SD大鼠构建肝衰竭动物模型；2、完善实验室技术，如微渗透泵技术测定大鼠eGFR、单个肾小球分离与功能测定、大鼠肾血流量测定、肾小球入球动脉平滑肌细胞收缩功能测定、大鼠肾脏IP3RIWestern-blot和Real-timePCR检测条件的优化；3、动物实验证明TNF通过IP3-IP3RI信号通路引起肾脏IP3RI高表达造成肾小球滤过率下降，从而导致肾功能损伤；二、建立肝硬化、肝衰竭并发急性肾损伤早期诊断平台：急性肾损伤早期临床检测：核素肾血流灌注显像、肌酐清除率、血β2-微球蛋白评估肾小球率滤过功能；尿β2-微球蛋白、尿酶、莫氏浓缩—稀释试验评估肾小管功能；24h尿量变化、血清和尿液[Na+]检测。三、建立肝硬化、肝衰竭并发急性肾损伤早期干预平台：将早期诊断病例随机分为3组，综合治疗组、综合治疗+中医中药组、综合治疗+特利加压素联合白蛋白组。比较各组死亡率、生存时间、上述急性肾损伤早期评价指标改善情况。

重点解决问题

1、解决肝硬化、肝衰竭并发急性肾损伤早期诊断问题，为治疗争取最佳时机：肝硬化、肝衰竭并发的急性肾损伤是在严重肝脏疾病基础上发生的功能性肾损伤，如果诊治及时一定程度上可逆。按照目前临床实践指南的诊断标准很难早期诊断，从而错失最佳治疗时机。初步确定急性肾损伤早期筛查指标为：SCr在48小时内升高≥0.3mg/dl（26.5umol/L），或7天内增至≥1.5倍基线值，或尿量<0.5ml/(kg·h)并持续6小时以上，血清[Na+]<135umol/L，尿[Na+]<10umol/L。2、为肝硬化、肝衰竭并发急性肾损伤提供新的治疗策略——中医中药：发生肝硬化、肝衰竭的病因多由于湿邪困脾、肝气郁结、瘀血停着、肝阴不足所致，肝失条达、肝失疏泄、痹阻肋络、拥塞肝胆、络脉失养、胆汁泛溢；并发急性肾损伤多由于瘀浊内停、气滞血结、水湿内停所引起的肝脾肾受损，肺失通调、脾失转输、肾失开阖、三焦气化不利。本项目的中药组方具有疏肝理气、祛邪去湿、清浊利水、调养络脉、健脾护肾之功效。组方中的草药均为常见中药，大幅降低治疗费用，预计节省医疗支出10万元/例，具有良好社会效益和经济效益。

三、项目主要考核指标

技术指标（该项目预计形成的新技术、新工艺、新产品的具体量化指标）

1、肝硬化、肝衰竭并发急性肾损伤早期筛查指标：SCr在48小时内升高≥0.3mg/dl（26.5 umol/L），或7天内增至≥1.5倍基线值，或尿量<0.5ml/(kg·h)并持续6小时以上，血清[Na+]<135 umol/L，尿[Na+]<10 umol/L。；2、中医中药早期干预肝硬化、肝衰竭并发急性肾损伤疗效观察指标：肝脏功能改善指标包括肝功能、凝血功能、血浆氨、内毒素、甲胎蛋白及异质体、腹水减轻情况、其它并发症避免发生及好转情况；急性肾损伤改善指标包括SCr、血清和尿液[Na+]浓度、尿量、尿比重、血尿β2-微球蛋白、胱抑素C、血清离子、外周浮肿消退情况。；3、构建HRS动物模型：D-氨基半乳糖联合脂多糖攻击SD大鼠，尾静脉注射12h后肝肾功能生化学指标和eGFR明显降低、肝细胞大面积坏死、肾小球及肾小管形态结构均正常，提示严重肝病导致的功能性肾损伤，肝衰竭合并急性肾损伤动物模型构建成功。；4、GFR测定指标：选用SPF级别SD大鼠在无菌动物实验室内将充入FITC-Inulin溶液的2个速率为1ul/h的微渗透泵置入大鼠腹腔；使用荧光分光光度

计测定大鼠血清Inulin浓度；根据公式GFR=R/[Iss]（R为微渗透泵速率，[Iss]为大鼠血清Inulin浓度）计算GFR。
验收社会效益指标
1、为肝硬化、肝衰竭并发急性肾损伤的早期诊断确定筛查指标，为治疗争取最佳时间。为临床防治提供2个新的作用靶点即TNFα和I型IP3R，显著降低死亡率，减轻经济负担，创造良好经济效益。2、为肝硬化、肝衰竭并发急性肾损伤提供新的治疗策略——中医中药，预计节省支出10万元/例。研发本领域新药抗TNFα抗体，由于该类药物已经被FDA批准治疗其它疾病，因此研发周期短、耗资少，经济效益深远。3、为探讨肝硬化、肝衰竭并发急性肾损伤的发病机制提供理论依据：TNFα是中心环节，通过IP3- IP3RI引起GFR降低。先进的GFR测定方法用于肝病（患者1亿）及肾病（患者1.2亿）领域，经济及社会效益深远。
验收成果指标
1.申请或获授权专利 发明专利申请（项）：0, 实用新型申请（项）：0, 2.发表论文（篇）：1-2, 3.开发转化新技术、新成果 新转化应用单位（个）：0, 应用成果转化（个）：0, 4.培养科技人才（个）：0, 5.其他：无

四、项目实施进度

序号	考核时间节点（年/月—年 /月）	阶段目标（1年期项目按季度划分节点，2-3年期项目按半年划分节点，要求明确应实现的阶段目标的主要内容及成果）
1	2018年1月-2018年6月	基础研究：\ nD-氨基半乳糖联合脂多糖攻击SD大鼠，构建肝衰竭合并急性肾损伤动物模型，应用微渗透泵技术测定大鼠GFR，开展TNFα对肾血流量和肾小球率过滤影响的研究与急性肾损伤早期指标筛选；\ n
2	2018年7月-2018年12月	临床研究，明确肝硬化、肝衰竭并发急性肾损伤早期筛选指标:收集失代偿期肝硬化、肝衰竭前期、肝衰竭早期临床病例120例，随机分为3组：\ n①特利加压素联合白蛋白早期干预急性肾损伤40例；\ n②中医中药早期干预急性肾损伤40例；\ n③非干预组（综合治疗组）40例；\ n
3	2019年1月-2019年6月	临床研究，评价肝硬化、肝衰竭并发急性肾损伤中药早期干预疗效:收集失代偿期肝硬化、肝衰竭前期、肝衰竭早期临床病例120例，随机分为3组：\ n①特利加压素联合白蛋白早期干预急性肾损伤40例；\ n②中医中药早期干预急性肾损伤40例；\ n③非干预组（综合治疗组）40例；\ n
4	2019年7月-2019年12月	评估疗效与撰写论文 \ n①失代偿期肝硬化、肝衰竭前期与早期干预治疗研究,确定新疗法对肝肾功能的改善率和抢救成功率；\ n②综合治疗组40例，对综合治疗进行再评价，摸清其改善率，作为研究对照；\ n③特利加压素联合白蛋白干预治疗组40例，观察肾小球滤过率改善情况；\ n④中医中药早期干预治疗组40例，观察中医中药组肝肾功能改善率；\ n⑤整理数据、统计分析、论文撰写。 \ n
本项目完成时间为2019年12月应该在该月底前申请验收		

五、项目经费预算

单位：万元

费用明细	项目总投入	其中：科技	数量	单价	备注

		专项资金			
一、设备费(小计)	0.0	0.0			
二、材料费(小计)	4.7	4.7			
实验材料费(抗TNF-a单克隆抗体)	4.7	4.7	10.0	0.47	抗TNF $\alpha$ 单克隆抗体
三、测试化验加工费(小计)	0.0	0.0			
四、燃料动力费(小计)	0.0	0.0			
本项目不需要燃料动力费	0.0	0.0			
五、出版 / 文献 / 信息传播 / 知识产权事务费(小计)	0.0	0.0			
六、会议 / 差旅 / 国际合作交流费(小计)	0.0	0.0			
七、劳务费(小计)	0.0	0.0			
尚未给予项目组成员劳务费	0.0	0.0			
八、专家咨询费(小计)	0.0	0.0			
本项目未考虑专家咨询费	0.0	0.0			
九、间接费用(小计)	0.0	0.0			
本项目不产生间接费用	0.0	0.0			
十、其他费用(小计)	0.3	0.3			
审计费	0.3	0.3	1.0	0.3	审计费
合计	5.0	5.0			

## 六、共同条款

第一条 甲乙双方（以下简称“双方”）根据《中华人民共和国合同法》和《中华人民共和国科学技术进步法》等有关法律、法规的规定，经乙方自愿申报，甲方进行相关评审，并经双方协商一致，为顺利完成 2018 年市级科技计划中 HBV、HCV 感染所致肝硬化、肝衰竭并发急性肾功能损伤发生机制、早期诊断平台建设与中药干预疗效评价的研究项目（计划项目编号：18-014-4-49），订立本合同。本合同是项目实施过程监督检查和项目完成后验收的基本依据。

第二条 本项目总投资 5.0 万元，其中，财政补助经费 5.0 万元（经费拨付方式为后补助、前补助、投资基金和配套支持），乙方投入经费 0.0 万元（项目拨付方式为后补助、前补助、投资基金和配套支持），项目约定完成时间为 2019 年 12 月底。甲方对财政补助经费使用情况有监管权，对乙方由于不当使用的财政经费有追索权，乙方对其不正确使用财政经费的行为有负责退回的义务。

第三条 甲方义务：

- （一）按合同规定对乙方执行的项目进行执行期管理；
- （二）根据甲方需要，在不影响乙方工作的条件下，定期或不定期检查乙方项目实施情况；
- （三）配合市财政局对市财政补助经费使用情况进行监督检查；
- （四）在收到乙方项目验收申请后，应按照《沈阳市科技计划项目验收实施细则》的规定，及时组织实施项目验收工作；
- （五）甲方发现可能导致项目失败或部分失败的情形时，有权要求乙方提出项目终止或撤销申请，乙方应在收到甲方要求后 5 日内向甲方提出项目终止或撤销申请，并在规定时间内委托具有资质的会计师事务所审计，甲方履行审批程序后，乙方将结余或全部财政补助资金退还给市财政部门。

第四条 乙方义务：

- （一）严格按照《沈阳市科技计划项目管理办法》（沈科发〔2016〕53 号）和合同规定的计划进度组织项目实施，确保项目按期完成，并达到合同约定的技术、经济及社会效益指标；
- （二）严格按照《沈阳市科技创新专项资金管理办法》（沈财企〔2017〕439 号）安排和使用财政补助资金，落实项目配套资金，严格按照规定做到专项资金（含自筹资金）的“单独核算、专款专用”，严禁截留、挤占、挪用。



- (三) 根据项目实施进度合理安排专项资金支出, 严禁出现项目资金滞留时间过长问题。
- (四) 应按照财务管理相关规定进行专项资金核算, 严禁出现“非法票据”和“白条入账”等问题。
- (五) 对核拨的项目经费按预算支出, 严禁出现项目建设期外支出、超预算支出等问题。
- (六) 配合甲方或其委托的项目管理机构对项目实施进行跟踪管理和监督;
- (七) 应定期(6月份及12月份)在网上填报项目实施进展情况。

(八) 项目执行过程中, 如确需对项目的任务实施进度、资金预算等进行调整, 须在项目约定验收时间3个月前提出书面申请, 经甲方按照规定程序审批后调整, 批复意见作为本合同的补充依据。

(九) 项目执行过程中, 乙方因客观原因导致项目不能继续执行的, 应向甲方提出项目终止申请, 并委托具有资质的会计师事务所审计, 经项目管理处室履行相关审批程序后, 按照甲方意见退回结余财政补助资金, 具体包括但不限于如下情况:

- 1. 市场、技术等情况发生重大变化, 造成项目原定目标及技术路线需要调整;
- 2. 自筹资金或其他条件不能落实, 影响项目正常实施; 项目所依托的工程建设或装备开发已不能继续实施;
- 3. 技术引进、国际合作等发生重大变化导致研究工作无法进行;
- 4. 项目的技术骨干发生重大变化导致研究工作无法正常进行;
- 5. 由于其它不可抗拒因素导致研究工作不能正常进行等。

(十) 项目执行过程中或未按期验收, 因乙方原因导致项目不能继续执行的, 应向甲方提出项目撤销申请, 经项目管理处室履行相关审批程序后, 退回全部财政补助资金并列入沈阳市科技计划项目“失信名单”, 包括但不限于如下情况:

- 1. 乙方已停止经营活动或注销;
- 2. 乙方或乙方项目负责人在项目申报、项目执行过程中有违法违规事实;
- 3. 项目执行期检查不合格, 乙方拒不整改或整改不力;
- 4. 存在其他严重失信行为;
- 5. 因其他主观原因造成项目不能继续执行等。

(十一) 本合同签订后, 乙方不得未经甲方同意, 单方中止或终止该申请项目。本合同签订后, 乙方不得未经甲方同意, 单方中止或终止该申请项目。乙方有责任在项目完成后, 应按照《沈阳市科技计划项目验收实施细则》的规定, 及时提出验收申请, 并准备相关材料。

(十二) 乙方应当保证其在项目履行过程中以及提交的成果均不侵犯任何第三人的合法权益, 否则发生任何纠纷, 由乙方独自承担责任, 如因此给甲方造成损失的, 乙方应赔偿甲方全部损失。

(十三) 乙方或乙方代表不得出现向甲方工作人员赠送财物等违法违规问题。

(十四) 乙方应保证填写的项目基本信息以及向甲方提交的关于本项目的材料全部真实有效, 否则乙方应当承担违约责任。

第五条 本项目技术成果及知识产权的归属、转让和实施技术成果所产生的经济利益的分享, 除双方另有约定外, 按国家和省、市有关法规执行。乙方对外转让本项目形成的技术成果, 须提前10个工作日内书面通知甲方。

第六条 违约责任:

违反本合同相关约定, 违约方应承担违约责任。

(一) 如因乙方违反本合同相关约定, 乙方应承担违约责任, 甲方对失信项目纳入诚信管理档案, 不再拨付后续阶段补助资金, 并从纳入之日起3年内不再受理项目承担单位(高等学校、科研院所为项目所在二级单位)、项目负责人及课题组主要成员申报市级科技计划项目和不再推荐其申报上级科技计划项目。

(二) 其他违约责任: 如乙方或其代表向甲方工作人员赠送财物等严重违法、违纪行为一经发现, 经甲方核实后, 视为乙方违约, 同时乙方需退回已核拨经费, 并由此造成的其他损失由乙方自行承担。

第七条 保密条款:

- (一) 本合同保密内容(包括技术信息和经营信息): 无;
- (二) 本合同保密期限: 无;
- (三) 乙方应与可能知悉保密内容的人员签订技术秘密保护协议;
- (四) 双方应建立技术秘密保护制度;
- (五) 属技术保密的项目必须经市负责技术保密部门审查后, 方可发表或用于国际合作和交流。

第八条 与履行本合同有关的下列技术文件, 经双方确认后, 作为本合同的组成部分。

无;

第九条 经双方约定, 本合同其他相关条款如下

1. 按照沈阳市科技创新“双百工程”支持措施(沈科发〔2017〕29号)要求, “双百工程”项目根据研发周期和转化节点, 研发周期和转化周期为2018年12月以前完成的项目, 2018年财政补助资金拨付到位; 研发周期和转化周期为2019年12月以前完成的项目, 2019年财政补助资金拨付到位。

2. 按照沈阳市科技创新“双百工程”工作方案(沈科办发〔2017〕2号)关于“2到3年的滚动支持”、“在研发或准备启动研发的重大科技研发项目”等要求, 单位自筹经费投入时间为2017年后发生且投入数额为已完成投

入资金+拟投入金额。

3.人口与健康应用技术研究、产业发展应用基础研究计划的指导性计划项目签订科技计划合同，编制执行资金预算，项目资金由承担单位自筹解决。项目结题验收重点考核指标完成情况和自筹资金支出情况，自筹经费支出情况证明需加盖单位财务章，不需提供审计报告。

4.承担项目的企业为非高新技术企业的在项目执行期内积极对标申请高新技术企业。

第十条 发生不可抗力事件，持续时间超过1年，本合同即告终止。本合同所称不可抗力是指不能预见、不能克服、不能避免并对一方当事人造成重大影响的客观事件，包括但不限于自然灾害如洪水、地震、火灾和风暴等以及社会事件如战争、动乱、政府行为等。

第十一条 双方因履行本合同而发生的争议，通过协商解决。协商不成的，依法向甲方所在地的人民法院起诉。


第十二条 本合同一式五份，具有同等法律效力，分别存于甲方三份、乙方一份，并向沈阳市技术市场管理办公室（沈阳市和平区十一纬路82号1615房间，电话：22848085，22877625）进行合同备案登记一份。

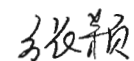
第十三条 本合同经双方签字盖章后生效。







甲方： 沈阳市科学技术局（科技计划专用章）

项目管理处室负责人（签名）： 

项目主管（签名）： 

财务管理处室负责人（签名）： 


财务审核主管（签名）： 


2018 年 3 月 16 日

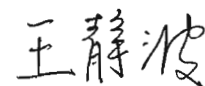


乙方（盖章）

本人承诺：已仔细认真地阅读了本合同的“填写说明”和“共同条款”。同意按本合同约定组织项目实施。

法定代表人/委托代理人（签名）： 

财务部门负责人（签名）： 

项目负责人（签名）： 

2018 年 3 月 16 日



## 2017年中青年科技创新人才支持计划项目表

序号	计划类别	项目流水号	项目名称	申报单位	人才或团队简介 (姓名、年龄、学 历、职称)	支持资金 (万元)
65	中青年计划	RC170051	乙型/丙型肝炎病毒感染 所致肝硬化、肝衰竭并发 肾功能损伤及肠粘膜屏障 功能障碍发病机制与早期 诊治平台建设的研究	沈阳市第六 人民医院	王静波 45 博士研 究生	10