

国家卫生计生委医药卫生科技发展研究中心

卫科专项函（2017）182 号

关于“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病 防治”科技重大专项 2017 年度 立项课题的通知

有关单位：

根据《国家卫生计生委关于将“急性呼吸道传染病病原谱和流行规律及重要病原变异变迁特征研究”等 39 个课题列入“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项 2017 年度实施计划的通知》（国卫科教函〔2017〕449 号），你单位申请的专项课题被列入专项 2017 年度实施计划，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）和《国家科技重大专项（民口）资金管理办法》（财科教〔2017〕74 号）的文件精神，结合课题实施期间出台的国家重大专项管理有关规章制度的要求，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，资金专款专用，提高资金使用效益，课题经费预算按照财政部预算审核结果及批

复执行。

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 2017 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

2017 年 12 月 28 日

（信息公开形式：依申请公开）



抄送：科技部重大专项办公室，专项实施管理办公室，有关组织推荐单位。

国家卫生计生委医药卫生科技发展研究中心 2017 年 12 月 28 日印发

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2017年度立项课题批复内容

一、课题名称：精准诊断和逆转乙肝肝纤维化/肝硬化的研究

二、课题编号：2017ZX10203202

三、课题责任单位：北京大学第一医院

四、课题主要参加单位：首都医科大学附属北京友谊医院、首都医科大学附属北京佑安医院、南方医科大学南方医院、北京大学人民医院、复旦大学附属中山医院、中日友好医院、上海交通大学附属第一人民医院、上海市公共卫生临床中心、延边大学附属医院、重庆医科大学附属第二医院、上海交通大学医学院附属瑞金医院、四川大学、南京医科大学第一附属医院、广西壮族自治区人民医院、中国人民解放军总医院、中国医学科学院肿瘤医院、浙江大学、河南省人民医院、无锡市第五人民医院。

五、课题负责人：王贵强

六、课题执行年限：2017年1月-2020年12月

七、课题经费：总经费 2129.58 万元，其中中央财政经费 2129.58 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. 通过已经建立的完整数据库和标本库等,进一步完善和确认诊断模型对乙肝肝纤维化/肝硬化无创诊断的敏感性和特异性,获得具有自主知识产权的肝纤维化/肝硬化无创诊断方法。

2. 制定恩替卡韦联合安络化纤丸逆转显著肝纤维化/肝硬化的治疗方案,为慢乙肝肝纤维化/肝硬化规范化治疗提供循证医学证据。

3. 与单独抗病毒治疗相比,联合降低门脉高压治疗进一步降低肝硬化并发症或病死率 15%以上。

4. 抗病毒联合胸腺肽- $\alpha 1$ 治疗可使失代偿肝硬化患者年病死率降低 20%、年肝癌发生率降低 5%。

5. 长期抗病毒治疗使肝硬化失代偿、肝癌发生率及肝病相关病死率降低 60%以上。

(二) 主要考核指标:

1. 应用 2500 例慢乙肝患者的研究队列,确认十二五重大专项建立的乙肝肝纤维化/肝硬化无创诊断模型。

2. 建立 450 例显著乙肝肝纤维化/肝硬化患者研究队列,制定逆转显著乙肝肝纤维化/肝硬化的治疗方案,为相关指南的制定提供循证医学证据。

3. 抗病毒联合降低门脉高压治疗进一步降低肝硬化并发症或病死率 15%以上。

4. 抗病毒联合胸腺肽- $\alpha 1$ 治疗可使失代偿肝硬化患者年病死率降低 20%、年肝癌发生率降低 5%。

5. 与未抗病毒治疗相比，长期抗病毒治疗使肝硬化失代偿、肝癌发生率及肝病相关病死率降低 60%以上。

6. 发表 SCI 论文 ≥ 15 篇，申请国家发明专利 ≥ 6 项。

7. 培养研究生 ≥ 30 名。

(三) 主要研究内容：

1. 应用 2500 例慢乙肝患者的研究队列，借助于人工智能和机器学习等技术对已有和新建病例做交叉验证，获得具有自主知识产权的乙肝肝纤维化/肝硬化无创诊断技术。

2. 依靠大样本量的标本库，应用 PCR、免疫组化、免疫印迹等技术，确立 ANGPTL2 在乙肝肝纤维化/肝硬化无创诊断中的界值。

3. 完成 450 例 $F \geq 3$ 慢乙肝患者随机 (1:2 随机比例) 接受抗病毒单单独或联合安络化纤丸治疗研究，确定抗病毒联合安络化纤丸治疗可使 50%以上的 $F \geq 3$ 慢乙肝患者的肝纤维化逆转。

4. 继续随访“十二五”专项期间已有的肝硬化队列，对其中肝纤维化进展或者胃镜提示高门脉压力的患者，随机 (1:1) 给予抗病毒单独或者联合降门脉高压 (卡维地洛) 治疗 2 年，将肝硬化患者的年病死率降低 15%以上。

5. 与未抗病毒治疗相比，长期抗病毒治疗使肝硬化失代偿、肝癌发生率及肝病相关病死率降低 60%以上。

6. 建立前瞻、随机 (1:1)、对照 (抗病毒单独或者联合胸腺肽- $\alpha 1$ 治疗失代偿期乙肝肝硬化患者 (480 例) 的研究队列，

确立失代偿肝硬化接受抗病毒联合胸腺肽- α 1 治疗可将患者的年病死率降低 20%、年肝癌发生率降低 5%。

国家卫生计生委医药卫科技发展研究中心

2017 年 12 月 28 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

北京大学 侯凤琴 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:

81470849, 项目名称: 广泛的药物性肝损伤及何首乌肝损伤致病基因研究, 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

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81470849	项目负责人	侯凤琴	申请代码1	H0315
项目名称	广泛的药物性肝损伤及何首乌肝损伤致病基因研究				
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	北京大学				
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><1></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>课题在前期工作基础上，以从患者（何首乌6例，克拉霉素4例）血标本进行的整个外显子组测序筛选出的广泛存在特有的11个基因为备选基因，采用PCR及测序技术进行大样本验证与药物性肝损伤的相关性。</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>课题的研究价值较强。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>课题的创新性、新颖性较强。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>研究内容、研究方案及所采用的技术路线逻辑性、可行性较强。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>已有较好的工作基础。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</p> <p><2></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>本课题主要研究广泛性药物导致肝损伤的敏感性基因的变化，同时以何首乌为突破点进行专一性的研究。提出关于广泛性药物性肝损伤敏感基因的变化和由何首乌诱导的敏感基因，试图揭示具体的分子机制。</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>预期结果主要以基因型的分析为基准，缺乏功能上的研究实验，很难达到预期的研究成果。由于仅仅局限于少数病例，缺乏对相关药物的筛选度，所以研究结果缺乏推广意义。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>提出科学问题较为明确，但在机制阐述上没有突破点，仍基于固有基因的检测，创新性较差。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>研究内容过于简单，针对广泛性药物的分离依据缺乏，研究方案缺乏功能性实验的支持，实验方法过分简单，逻辑不够充分。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>研究能力一般，具备基本的科研实验条件。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</p>					

<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

申请者在前期研究筛选出疑似与药物性肝损伤相关的11个基因的38个位点的基础上，拟扩大样本，验证这些基因位点的多态性与药物性肝损伤及何首乌肝损伤的相关性。为临床用药前对可能出现的肝损伤副作用预测提供基础。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

药物性肝损伤是临床常见的严重医院性问题之一，筛选、预测高危个体，指导个体化用药是以后的发展方向之一，课题具有较好的科学价值和临床应用价值。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

课题对前期筛选出、未见文献报道的基因多态性位点进行分析，有一定的创新性。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

研究方法成熟，技术简单易行。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

有一些相关的研究经历及前期研究经验，研究能力尚可。

（五） 其它意见或修改建议

课题虽然具有一定的创新性、科学意义和实用价值，但此类课题目前国内外均无法进一步深入研究。

对研究方案的修改意见：

医学科学部

2014年8月15日