

| 分类号 | 年度   | 案卷号 | 件号  | 页数  |
|-----|------|-----|-----|-----|
| 025 | 2019 | 469 | 025 | 013 |

# 浙江省科技计划项目

## 合 同 书

项 目 编 号： 2019C03022

项 目 名 称： 心血管疾病诊治新技术研究-肥厚性心肌病“精准医疗”体系建立及临床应用

计 划 类 别： 省级重点研发计划

项目委托单位（甲方）： 浙江省科学技术厅

项目承担单位（乙方）： 浙江大学

起 止 年 月： 2019-01-01 至 2022-12-31

浙 江 省 科 学 技 术 厅

2 0 1 9 年 制

## 一、项目基本情况

|        |      |                                    |          |                    |
|--------|------|------------------------------------|----------|--------------------|
| 项目名称   |      | 心血管疾病诊治新技术研究-肥厚性心肌病“精准医疗”体系建立及临床应用 |          |                    |
| 项目主管处室 |      | 社会发展科技处                            | 项目主管     | 叶琳                 |
| 项目计划类别 |      | 省级重点研发计划                           | 项目管理领域   | 内科                 |
| 项目开始日期 |      | 2019-01-01                         | 项目完成日期   | 2022-12-31         |
| 项目承担单位 | 单位名称 | 浙江大学                               |          |                    |
|        | 单位类型 | 高等学校                               | 统一社会信用代码 | 12100000470095016Q |
|        | 法人代表 | 吴朝晖                                | 所属行业     | 其他                 |
|        | 通信地址 | 杭州市西湖区余杭塘路 866 号                   |          |                    |
|        | 联系人  | 陈曦                                 | 手机       | 13735836286        |

## 二、项目负责人及项目组成员

|       |      |                  |       |       |  |
|-------|------|------------------|-------|-------|--|
| 项目负责人 | 姓名   | 蒋晨阳              | 证件号码  |       |  |
|       | 学历   | 研究生              | 学位    | 博士    |  |
|       | 职称   | 正高               | 现从事专业 | 心血管内科 |  |
|       | 手机   |                  | /     | /     |  |
|       | 工作单位 | 浙江大学（医学院）附属邵逸夫医院 |       |       |  |

|       |     |      |                |    |              |
|-------|-----|------|----------------|----|--------------|
| 项目组成员 | 姓名  | 证件号码 | 工作单位           | 职称 | 年参加项目工作时间(月) |
|       | 孙雅逊 |      | 浙江大学医学院附属邵逸夫医院 | 副高 | 4            |
|       | 朱俊  |      | 浙江大学医学院附属邵逸夫医院 | 中级 | 4            |
|       | 王云鹤 |      | 浙江大学医学院附属邵逸夫医院 | 初级 | 6            |
|       | 张菊红 |      | 浙江大学医学院附属邵逸夫医院 | 中级 | 4            |
|       | 姜冬梅 |      | 浙江大学医学院附属邵逸夫医院 | 副高 | 4            |

### 三、主要研发内容和关键技术

#### 主要研发内容：

本项目拟在已有的前期研究工作基础上，结合临床特征、高质量影像以及基因检测结果，建立基于非模型化数据分析方法的肥厚性心肌病（HCM）患者的精准医疗体系，用于更合理及准确的风险评估及个体化治疗。

1. 建立中国 HCM 患者的统一数据管理及长期随访体系；
2. 研究 HCM 患者临床心律失常事件的影响因素及风险模型；
3. 通过基因型-表型-预后关联及非模型化数据分析建立 HCM 快速诊断及临床事件风险评估体系，研发临床上易于推广易于操作的终端（如网页及移动端 APP），并进行持续性改进；
4. 基于全外显子测序结果、多个权威公共数据库及前期研究中已发表和未发表数据，明确中国 HCM 患者的致病突变谱，建立包括中国人群常见热点突变在内的基因诊断流程，并在必要时应用多能诱导干细胞模型进行功能学鉴定，明确突变的致病性及相应的药理学特性，同时将功能学结果与患者的临床表型相结合，综合进行精准的个体化治疗。

#### 关键技术：

1. 应用已有的致病性预测软件方法，以 ACMG 指南指导原则对 HCM 致病位点致病性分析，并与 HCM 患者标准化的临床特征数据相结合，进行持续优化，降低总体医疗成本，缩短基因检测结果回馈临床的周期，提高诊断准确及及时性；
2. 通过多能诱导干细胞及分化技术，解决患者心肌取材困难及心肌细胞难以增殖的难题，以获得患者本人基因背景的心肌细胞用于功能学研究；
3. 利用非模型化数据中的 Random forest 及 SVM 等方法对临床特征及基因数据进行非线性分析，综合二分类数据、多分类数据及连续变量数据进行综合拟合，并应用交叉验证及高效预测输出，建立总体事件率及不同亚组事件率的预测体系；
4. 应用第 3 条中的算法，对前两点的结果及临床随访结果进行分析，个体化应用药物、化学消融、射频消融、室间隔部分切除术及植入性器械等手段对 HCM 患者进行临床治疗，并与传统方法的风险评估结果进行对比，持续优化基于临床特征、影像技术、基因结果及非模型化数据分析的精准评估体系。

#### 四、研发目标任务和主要技术经济指标（分别明确约束性指标与预期性指标）

研发目标任务：

建立 HCM 精准评估体系 1 项； HCM 快速基因诊断试剂盒 1 项； 解决关键共性技术： 0 项（无） ； 专利 1（项）， 其中发明专利 1（项）。

主要技术经济指标：

一、约束性指标：

- 1) 建立数据库，入组 600 名肥厚性心肌病患者，结合基因检测结果，并进行平均 2 年以上的临床随访；
- 2) 根据以上数据库，基于基因型-表型-预后关联及非模型化数据分析，建立肥厚性心肌病临床事件风险评估技术，通过 300 例的验证，对 HCM 恶性心律失常事件的预测准确性（C-index）不低于 75%。
- 3) 制备基于中国人致病突变特点的肥厚性心肌病快速诊断芯片，将基因检测的周期从目前的 40 天缩短至 15 天以内，敏感性 60%，特异性 80%，价格低于同期全外显子测序价格 50%；完成报批进入临床试验阶段的所有准备工作。

二、预期性指标

- 1) 申请发明专利一项，并获得专利授权。
- 2) 发表相关论文 2~4 篇，其中 SCI 论文 1~2 篇，培养博士及硕士共 3~5 名。

## 五、计划进度目标

| 起止年月       |   |            | 计划进度描述                                                                        |
|------------|---|------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 2019-01-01 | 至 | 2019-12-31 | 收集患者，予以规范化治疗及基因检测，资料录入，初步明确中国人群的肥厚性心肌病致病基因的突变分布及临床特征，并分析进一步功能学的主攻方向。          |
| 2020-01-01 | 至 | 2020-12-31 | 对新发现的致病突变位点进行致病性预测。建立快速基因突变报告的流程及体系。建立基于患者皮肤成纤维细胞的 iPSC 心肌细胞模型，研究心肌细胞的功能学特性。  |
| 2021-01-01 | 至 | 2021-12-31 | 非模型化数据分析方法建立风险评估系统并评估准确性。建立中国人群中基因突变谱，建立快速检测基因芯片并初步做成试剂盒，评估试剂盒的稳定性、敏感性、及经济效应。 |
| 2022-01-01 | 至 | 2022-12-31 | 完成基因芯片的研制所需的临床研究，申请发明专利，并将试剂盒申请送检。将上述研究成果形成论文并予发表。                            |

## 六、项目经费来源

1、本项目研发总经费 250 万元，其中：甲方补助 250 万元，乙方自筹 0 万元，丙方配套 0 万元。

2、甲方经费拨付计划，参与单位经费由承担单位转拨。

单位：万元

|      | 首期  | 二期  | 合计  |
|------|-----|-----|-----|
| 甲方资金 | 150 | 100 | 250 |

|    | 甲方补助 | 承担单位 |
|----|------|------|
| 首期 | 150  | 150  |
| 二期 | 100  | 100  |
| 合计 | 250  | 250  |

3、乙方自筹和配套到位计划

单位：万元

|        | 首期 | 合计 |
|--------|----|----|
| 乙方自筹资金 | 0  | 0  |
| 丙方配套资金 | 0  | 0  |

|    | 乙方自筹 | 承担单位 |
|----|------|------|
| 首期 | 0    | 0    |
| 合计 | 0    | 0    |

|    | 丙方配套 | 承担单位 |
|----|------|------|
| 首期 | 0    | 0    |
| 合计 | 0    | 0    |

## 七、项目经费支出预算

单位：万元

| 经费开支科目 |                    | 预算经费总额 | 其中省科技厅经费 |
|--------|--------------------|--------|----------|
| 一      | 直接费用               | 204    | 204      |
| 1      | 设备费                | 0      | 0        |
| 2      | 材料费                | 60     | 60       |
| 3      | 测试化验加工费            | 96     | 96       |
| 4      | 燃料动力费              | 0      | 0        |
| 5      | 差旅/会议/国际合作与交流费     | 5      | 5        |
| 6      | 出版/文献/信息传播/知识产权事务费 | 5      | 5        |
| 7      | 劳务费                | 38     | 38       |
| 8      | 专家咨询费              | 0      | 0        |
| 9      | 其他支出               | 0      | 0        |
| 二      | 间接费用               | 46     | 46       |
| 10     | 间接费用(包含管理费与激励费)    | 46     | 46       |
| 合计     |                    | 250    | 250      |

注：合计金额，请保留整数

八、需增添的仪器设备（单价1万元以上的科研仪器设备）

单位：万元

| 名称 | 数量 | 单价 | 省科技厅拨款 | 自筹 | 用途说明 |
|----|----|----|--------|----|------|
|    |    |    |        |    |      |

## 九、备注

一、 临床病例数如何确定问题<br/> 主要根据机器学习的下限要求决定。本课题拟入选 30 个患者特征，病例数为特征数的 10~20 倍，需要 450 名以上患者。HCM 人群携带率为 1/200，我中心年门诊量 16 万，每年接触 300 名以上的 HCM 患者，预计收集过程将于 1.5 年内完成。

二、 基因芯片建立及完成度问题<br/> 1. 目前全外检测 5 千元左右，共 12 G 数据成本 1 千元，成本集中于生信及人力成本。基因数缩减至 30 个可降低数据分析的经济及时间成本，费用减少 50%，时间减少至 15 天。

2. 基因芯片可以在全外难以捕获的地方进行探针优化，提高数据质量。

3. 基因芯片属于体外诊断试剂盒。获得 HCM 突变谱后，将进行 3 百例患者及对照组的临床研究，可在多家医院进行。预计课题结束时进入 IVD 申请阶段。

三、 体系对产前诊断的意义问题<br/> 1. 产前诊断因为伦理学问题，用于 HCM 应慎重。

2. 对于患者及家族携带者的早期诊断及预后明确价值，对非携带者可提高生活质量，减轻心理压力。

四、 基因芯片相关及数据分析相关人员较少的问题<br/> 本团队中有对基因及功能学研究背景充分了解的医生。已与基因公司建立合作关系，共同进行芯片研发。

## 合同其他条款

1. 各方应严格遵守本合同的各项条款。因合同执行过程中出现的客观原因，任何一方认为有必要变更合同条款内容的，需经协商一致。

2. 乙方应按《浙江省省级科技研发和成果转化项目经费管理暂行办法》规定，对项目经费支出单独建账，独立核算。

3. 甲方有权按照合同的要求，监督、检查乙方项目进展和经费使用情况，乙方应予以配合。乙方应按省监察厅、省科技厅等四部门《关于科研经费使用信息公开的实施办法》的规定每半年向甲方公开或报送项目执行和经费使用情况。

4. 乙方有权按照合同的要求组织实施项目、使用项目经费。乙方未按本合同落实自筹经费，或未按规定使用项目经费的，甲方有权暂停拨款直至解除合同，并收回已投入的经费。

5. 丙方应协助甲方监督、检查乙方项目进展和经费使用情况，协调解决合同执行过程中出现的问题。合同履行过程中，如丙方发现乙方存在或可能存在无力或不愿忠实履行合同义务情形时，应及时向甲方提出暂停拨款或解除合同等建议。

6. 乙方由多家单位组成的（如联合招标项目），各方的出资数额、方式、时间以及其他相关权利和义务需单独订立协议，作为本合同的附件，视作本合同的组成部分。

7. 合作、协作研究与交流费是指给合作单位，并承担所应研发任务的经费。相应研发任务、研发成果应在合同书研发目标任务中注明。

8. 根据《浙江省科技计划项目验收管理办法》（浙科发计〔2017〕146号），乙方完成本项目任务后，应及时提交材料报告，做好验收工作。

9. 成果的权属和保密。本项目研究取得的技术成果，其知识产权归属及成果转化，按国家和本省的有关规定执行。涉及国家机密的，按国家《中华人民共和国保守国家秘密法》和《科学技术保密规定》有关规定执行。

10. 本合同文本一式六份，分存甲方、乙方、丙方及有关单位。

甲方(项目委托单位):

单位负责人(签字):



2019年4月15日



乙方(项目承担单位):

项目(课题)负责人(签字): 朱红

单位负责人(签字): 王元忠

2019年4月1日



丙方(项目归口管理责任部门):

单位负责人(签字): 夏文莉

单位地址:

联系电话

年 月 日