

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- α 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- α 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生科技发展研究中心

2017 年 12 月 28 日



受理编号: c192019102400000195

项目编号: 2019A1515110060

文件编号: 粤基金字〔2020〕6号

广东省基础与应用基础研究基金项目

合同书

项目名称: HBcAg/Anti-HBc激活Clq/C3/MAC轴在CHB患者肝脏严重免疫损伤发生中的作用及机制研究

项目类别: 区域联合基金-青年基金项目

项目起止时间: 2020-01-01 至 2022-12-31

管理单位(甲方): 广东省基础与应用基础研究基金委员会

依托单位(乙方): 广州医科大学

通讯地址: 广东省广州市番禺区新造镇广州医科大学校区

邮政编码: 511436

单位电话: 020-37103519

项目负责人: 周继远

联系电话: 020-34152701



(广东科技微信公众号)

广东省基础与应用基础研究
基金委员会
二〇二〇年制



(受理纸质材料二维码)

一、主要研究内容和要达到的目标

乙肝核心抗体 (anti-HBc) 定量水平在慢乙肝 (CHB) 患者临床诊疗中的潜在价值日益受到重视。我们的前期工作证实了CHB患者的血清anti-HBc水平与肝脏病理损伤程度呈显著正相关, 可作为准确评价肝脏炎症损伤的生物标志物, 并发现肝脏严重炎症损伤患者过表达的乙肝核心抗原 (HBcAg) 定位在肝细胞胞膜并与anti-HBc发生特异性结合。由此提出“HBcAg过表达及其胞外释放导致循环血中anti-HBc水平升高并与其在肝细胞膜上发生特异性结合, 从而激活C1q/C3/MAC补体信号通路, 导致肝脏发生严重的免疫炎症损伤”的科学假说。

基于上述假说, 基于该科学假说, 本课题拟从以下几个方面进一步深入论证HBcAg/anti-HBc在CHB肝脏严重免疫炎症损伤进程中的作用及分子机制。(1) 临床水平: 基于前期已建立的CHB患者标本库, 确证HBV基因C区突变与HBcAg表达的相关性; 分析HBcAg/anti-HBc与肝脏炎症损伤程度之间的关系, 以及与C1q、C3、MAC表达水平; 同时在78周抗病毒治疗的CHB队列中, 纵向评价和确证HBcAg/anti-HBc表达特征对患者预后的影响。(2) 体外细胞水平: 论证HBcAg/anti-HBc及C1q在肝细胞胞膜的定位及表达; 通过补体介导的细胞裂解实验进一步确证C1q/C3/MAC信号通路与肝细胞免疫损伤坏死的关系。(3) 在体动物实验水平: C1q基因敲除鼠/C3基因敲除鼠/C57BL/6野生型鼠尾静脉分别注射rAAV8-1.3HBV及rAAV8-Core重组腺相关病毒建立慢性HBV感染小鼠模型, 进而通过腹腔注射对乙酰氨基酚 (APAP) 诱导为肝脏炎症损伤模型; 评价肝组织及血清HBcAg/anti-HBc的水平、动态变化与肝组织病理损伤之间的关系; 补体经典通路中关键因子C1q、C3、C5b-C9的表达水平。同时利用C1靶向补体阻断实验确证HBcAg/anti-HBc通过激活C1q/C3/MAC通路对肝脏免疫损伤的作用。由于anti-HBc在CHB患者肝脏炎症评判中的临床应用价值是我们前期基于全国多中心临床样本分析率先提出, 有关其在CHB患者肝脏免疫损伤进程中的作用及具体分子机制尚未报道; 因此, 本项目有望提出并确证慢乙肝相关免疫损伤发生的新机制, 同时为肝脏病理损伤的精准评价及免疫治疗提供新的理论依据。

二、研究成果及形式

论文及专著情况	国家统计局刊物以上刊物 发表论文（篇）		2		科技报告（篇）		1	
	被SCI/EI/ISTP收录论文 数（篇）		2		培养人才（人）		0	
	专著（册）		0		引进人才（人）		0	
专利情况(项)	发明专利		实用新型专利		外观设计专利		国外专利	
	申请	授权	申请	授权	申请	授权	申请	授权
	1	0	0	0	0	0	0	0
其他								

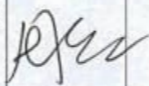
三、项目进度和阶段目标

(一) 项目起止时间: 2020-01-01 至 2022-12-31		
(二) 项目实施进度及阶段主要目标:		
开始日期	结束日期	主要工作内容
2020-01-01	2020-12-31	1、完成100例CHB患者(35例SHB、35例MHB及30例NHB患者)HBV C基因突变鉴定; 肝组织HBcAg表达特征及水平分析; 完成补体经典通路关键因子C1q、C3、C5b-C9表达水平的测定; 2、完成纵向评价及分析以上患者HBcAg/anti-HBc的表达特征对患者预后的影响; 3、完成HBcAg抗原抗体复合物在胞膜定位分析及与补体结合实验;
2021-01-01	2021-12-31	1、完成HBcAg/anti-HBc复合物的细胞裂解实验及HepG2细胞坏死/凋亡评价, 细胞水平研究HBcAg/anti-HBc激活C1q/C3/MAC通路参与肝脏免疫炎症损伤的分子机制; 进行阶段性工作总结; 2、完成重组腺相关病毒rAAV8-1.3HBV、rAAV8-Core感染C1q基因敲除和WT鼠的动物预实验及正式实验; 3、完成重组腺相关病毒rAAV8-1.3HBV、rAAV8-Core感染C3基因敲除和WT鼠的动物预实验及正式实验, 动物水平研究HBcAg/anti-HBc激活C1q/C3/MAC通路参与肝脏免疫炎症损伤的分子机制; 进行阶段性总结并撰写SCI论文;
2022-01-01	2022-12-31	1、通过靶向补体阻断抑制实验的正式实验, 确证HBcAg/anti-HBc激活C1q/C3/MAC通路参与肝脏免疫炎症损伤的分子机制; 2、总结实验数据, 撰写发表相关论文, 准备项目结题; 3、申请国家发明专利, 参加肝病学年会。

四、项目总经费及省基金委经费预算

(一) 省基金委经费下达总额: (大写) 壹拾万圆整; (小写) 10万元;					
(二) 省基金委经费年度下达计划:					
年度	2019 年	年	年	年	年
经费(万元)	10.00				
(三) 总经费及省基金委经费开支预算计划:					
经费筹集情况:					(单位: 万元)
省基金委经费	自筹资金				合计
	自有资金	贷款	地方政府投入	其它	
10.00	0	0	0	0	10.00
政府部门、境外 资金及其他资金 投入情况说明:					

五、人员信息

项目负责人								
姓名	证件号码	年龄	性别	职称	学历	在项目中承担的任务	所在单位	签名
周继远	340621198703212835	33	男	医师	博士研究生	项目负责人	广州医科大学	

六、依托单位与合作单位的合作协议

承担/参与单位名称 (盖章)	工作分工	总经费分摊 (万元)	省基金委经费分配 (万元)
广州医科大学		10.00	10.00
	合计		

七、合同条款

第一条 甲方与乙方根据《中华人民共和国合同法》及国家有关法规和规定，为顺利完成（2019）年 HBcAg/Anti-HBc激活C1q/C3/MAC轴在CHB患者肝脏严重免疫损伤发生中的作用及机制研究 专项项目（文件编号：粤基金字〔2020〕6号）经协商一致，特订立本合同，作为甲乙双方在项目实施管理过程中共同遵守的依据。

第二条 甲方的权利义务：

1. 按合同书规定进行经费核拨的有关工作协调。
2. 根据甲方需要，在不影响乙方工作的前提下，定期或不定期对乙方项目的实施情况和经费使用情况进行检查或抽查。
3. 根据《广东省科技计划项目信用管理办法(试行)》对乙方进行科技计划信用管理。

第三条 乙方的权利义务：

1. 确保落实自筹经费及有关保障条件。
2. 乙方是项目资金管理的责任主体，应当建立健全科研项目资金管理制度，严格按照省科技经费使用范围和有关规定管好用好财政资金；应当按合同书规定，对甲方核拨的经费实行专款专用，单独列账，并随时配合甲方进行监督检查。
3. 实施“包干制”的面上项目及青年基金项目，依托单位应参照国家杰出青年科学基金试点项目经费使用“包干制”要求，制定经费使用“包干制”内部管理规定。项目经费支出应实际用于研发活动相关支出，使用范围限于设备费、材料费、测试化验加工费、燃料动力费、差旅/会议/国际合作与交流费、出版/文献/信息传播/知识产权事务费、劳务费、专家咨询费、依托单位管理费用、绩效支出以及其他合理支出。依托单位管理费用由依托单位根据实际管理支出情况与项目负责人协商确定。绩效支出由项目负责人根据实际科研需要和相关薪酬标准自主确定，依托单位按照现行工资制度进行管理。其余用途经费无额度限制，由项目负责人根据实际需要自主决定使用。项目验收时应提交经费决算表。
4. 项目负责人是项目资金使用的直接责任人，对资金使用的合规性、合理性、真实性和相关性承担法律责任。
5. 使用财政资金采购设备、原材料等，按照《广东省实施〈中华人民共和国招标投标法〉办法》有关规定，符合招标条件的须进行招标。
6. 项目合同任务完成后，或合同书规定的任务、指标及经费投入等提前完成的，乙方可按照《广东省省级科技计划项目结题管理实施细则（试行）》提出验收结题申请，并按甲方要求做好项目验收结题工作。
7. 若项目发生需要终止结题的情况，乙方须按照《广东省省级科技计划项目结题管理的实施细则（试行）》提出终止结题申请，并按甲方要求做好项目终止结题工作。
8. 在每年规定时间内向甲方如实提交上年度工作情况报告，报告内容包含上年度项目进展情况、经费决算和取得的成果等。
9. 按照国家和省有关规定，提交科技报告及其他材料。
10. 利用甲方的经费获得的研究成果，项目负责人和参与者应当注明获得“广东省基础与应用基础研究基金（英文：Guangdong Basic and Applied Basic Research Foundation）（项目编号）”资助或作有关说明。

11. 乙方要恪守科学道德准则，遵守科研活动规范，践行科研诚信要求，不得抄袭、剽窃他人科研成果或者伪造、篡改研究数据、研究结论；不得购买、代写、代投论文，虚构同行评议专家及评议意见；不得违反论文署名规范，擅自标注或虚假标注获得科技计划（专项、基金等）等资助；不得弄虚作假，骗取科技计划（专项、基金等）项目、科研经费以及奖励、荣誉等；不得有其他违背科研诚信要求的行为。

12. 确保本项目开展的研究工作符合我国科研伦理管理相关规定。

第四条 在履行本合同的过程中，如出现广东省相关政策法规重大改变等不可抗力情况，甲方有权对所核拨经费的数量和时间进行相应调整。

第五条 在履行本合同的过程中，当事人一方发现可能导致项目整体或部分失败的情形时，应及时通知另一方，并采取适当措施减少损失，没有及时通知并采取适当措施，致使损失扩大的，应当就扩大的损失承担责任。

第六条 本项目技术成果的归属、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，按国家和广东省有关法规执行。

第七条 根据项目具体情况，经双方另行协商订立的附加条款，作为本合同正式内容的一部分，与本合同具有同等效力。

第八条 本合同一式三份，各份具有同等效力。甲、乙方及项目负责人各执一份，三方签字、盖章后即生效，有效期至项目结题后一年内。各方均应负合同的法律责任，不应受机构、人事变动的影响。

第九条 乙方必须接受甲方聘请的本项目合同监理单位的监督和管理。监理单位按照甲方赋予的权利对本项目合同的履行进行审核、进度调查，对项目合同变更、经费使用情况进行监督管理及组织项目验收。

说明：1. 本合同书中，凡是当事人约定无需填写的条款，应在该条款的空白处划（/）。

2. 委托代理人签订本合同书的，应出具合法、有效的委托书。

八、本合同签约各方

管理单位（甲方）：	广东省基础与应用基础研究基金委员会（盖章）	
法定代表人（或法人代理）：	 （签章）	
依托单位（乙方）：	广州医科大学（盖章）	年 月 日
法定代表人（或法人代理）：	王新华（签章）	
联系人（项目主管）姓名：	付晓东（签章）	
Email:	445922390@qq.com	
电话:	020-37103519 / 15914376980	
开户单位名称:	广州医科大学	
开户银行名称:	建设银行广州市盘福路支行	
开户银行帐号:	44001420302050145860	
联系人（项目负责人）姓名:	周继远（签名）	2020年5月25日
Email:	1411110194@pku.edu.cn	
电话:	020-34152701	2020年4月26日