

## 附件 6

# “病原学与防疫技术体系研究”重点专项 2022 年度项目申报指南

(仅国家科技管理信息系统注册用户登录可见)

为落实“十四五”期间国家科技创新有关部署安排，国家重点研发计划启动实施“病原学与防疫技术体系研究”重点专项。根据本重点专项实施方案的部署，现发布 2022 年度项目申报指南。

2022 年度重点专项总体目标是：通过专项实施，加强病原学、免疫学与临床科学之间的联系，开发急慢性传染病免疫治疗、生物治疗、广谱药物和通用疫苗等新一代救治与防控产品。形成贯穿溯源预警、致病传播机制到临床救治和预防的科技储备与联动体系，大幅提升对未知和突发病原的发现与抵御能力。打通研究成果从实验台到临床救治和预防之间的导向通路，有效支撑新发突发和慢性传染病防控与诊治需求。

2022 年度指南部署坚持根据任务紧迫度，持续关注新冠疫情不同阶段暴露出来的临床与科学问题，按照架通路、重应用、补缺失原则/要求，围绕重大传染病传播致病机制与靶点发现，重大传染病病原体的发现、溯源及预警预测，新型疫苗设计及平台体系研究，重大传染病临床防治，重大新发突发传染病防控一体化体系建立等 5 个任务，按照基础前沿技术、共性关键技术、示范

应用，拟启动 26 个方向，拟安排国拨资金 5.75 亿元。其中，围绕重大传染病传播致病机制与靶点发现 1.9、1.10 和新型疫苗设计及平台体系研究 3.1、3.2、3.3 等 5 个技术方向拟各平行部署 1 个青年科学家项目，每个项目 300 万元，拟安排国拨经费概算 0.15 亿元。

项目统一按指南二级标题（如 1.1）的研究方向申报。申报项目的研究内容必须涵盖二级标题下指南所列的全部研究内容和考核指标。青年科学家项目（项目名称后有标注）申报不须覆盖本指南全部研究内容和考核指标，但须符合研究内容和考核指标。

除特殊要求外，基础研究类项目，每个项目下设课题数不超过 4 个，参与单位总数不超过 6 家；其他类项目下设课题数不超过 5 个，参与单位总数不超过 10 家；项目设 1 名负责人，每个课题设 1 名负责人。项目实施周期不超过 3 年。青年科学家项目（项目名称后有标注）不下设课题，项目参与单位总数不超过 3 家，青年科学家项目负责人，要求男性 38 周岁以下，女性 40 周岁以下。原则上团队其他参与人员年龄要求同上。

指南各方向拟支持项目数原则为 1 项（有特殊说明的除外），在同一研究方向下，当出现申报项目评审结果前两位评价相近、技术路线明显不同的情况时，可同时支持这 2 个项目。2 个项目将采取分两个阶段支持的方式。第一阶段完成后将对 2 个项目执行情况进行评估，根据评估结果确定后续支持方式。

本专项 2022 年度项目申报指南如下。

## 1. 重大传染病传播致病机制与靶点发现

### 1.1 结核分枝杆菌与宿主互作新机制及结核病防治新靶点(基础研究类)

研究内容：聚焦结核病这一重大慢性传染病的病原菌结核分枝杆菌，鉴定与感染和致病密切相关的病原因子和宿主因子，研究病原与宿主蛋白间互作的结构基础和生化机制；探寻关键病原因子在感染过程中对宿主信号通路及细胞功能的调控作用及机制；阐明关键宿主因子及人体微生物组对病原感染和致病过程的调控作用及机制；阐明关键宿主因子对病原感染和致病过程的调控作用及机制，重点关注病原感染过程中的宿主黏膜固有免疫调控机制；提供针对结核病的防治新靶点、新策略和新手段。

考核指标：聚焦结核病的病原菌结核分枝杆菌，揭示病原—宿主互作的新机制，鉴定 5~10 种调控病原感染和致病过程的关键因子并阐明其调控功能，挖掘 2~3 种病原与宿主互作的新网络，鉴定 2~3 种结核病特异性免疫细胞亚群；解析 2~3 种参与病原感染过程的关键蛋白复合物三维结构并阐明其分子机制；确认 3~5 个病原感染防治新靶点，发现 10~20 种新型抑制剂，发展 2~3 种结核病防治新策略和新手段，并纳入结核病防治临床诊疗指南。

### 1.2 环境病原真菌环境适应机制及新型防治干预靶点揭示(基础研究类)

研究内容：大多数人类病原真菌来源于环境。针对环境来源

的临床高发与新发病原真菌，深入研究真菌环境感应和适应策略对其感染生活史、耐药性形成和基因组进化的重要影响。鉴定诱导环境真菌感染相关形态形成和基因组进化的环境诱发因素及调控机理；利用反向病原学策略，鉴定具有引发深部感染能力的环境真菌，解析决定环境真菌致病及耐药性状产生的基因组进化途径；阐明宿主抵抗环境真菌感染的耐药因子产生的免疫应答基础；揭示影响宿主体内药物滞留和致病性形成的新型真菌环境感应或适应机制，发掘并应用真菌通用干预靶点。

考核指标：聚焦新生隐球菌、热带念珠菌等环境来源的临床高发病原真菌以及新发病原真菌，揭示不少于 5 种激发真菌感染相关形态形成和有性生殖过程的环境诱发因素并阐明其诱发机理；利用反向病原学手段，鉴定至少 3 种具有引起深部感染能力的新环境病原真菌；针对至少 2 种临床高发病原真菌以及不少于 3 种新发病原真菌，解析其毒力或耐药性状产生与变迁的基因组进化规律；揭示 3~5 种影响宿主体内药物滞留和致病性形成的真菌新型环境感应或适应机制，发现不少于 3 种宿主免疫应答新机理；发展动物模型及反向病原学手段，鉴定至少 3 种尚未报道的、具有引起深部感染能力的新环境病原真菌，明确致病耐药特性并获得可行治疗方案；确定 5 个以上防治干预通用靶点，获得 3~5 种包括新型抑制剂或免疫调节手段（如疫苗、免疫调节剂等）在内的真菌防控新策略或干预新手段，形成 1~2 项真菌防控标准或指南。

### 1.3 新发、突发和耐药病原体的新型微生物药物创制（基础研究类）

研究内容：针对新发、突发和耐药病原微生物，建立自主知识产权的高内涵、多尺度微生物活性产物筛选技术体系；面向特殊生境微生物资源，基于人工智能和合成生物学等技术建立新结构抗感染化合物的发现平台，实现新型先导化合物的高效发掘；运用组合生物合成等手段对先导化合物进行结构优化，并开展针对病毒和耐药细菌及真菌的活性评价与作用机制研究，从而获得新型抗感染药物；利用多源途径重构等技术改造生产菌并优化药物分子的生物合成途径，实现药物中间体的高效获取与制造。

研究目标：建立微生物来源的抗新发、突发和耐药病原微生物的先导化合物高效发掘平台和自主知识产权的抗感染新型药物创制体系；建立不少于 1000 个分子的抗感染微生物活性代谢产物库；获得不少于 40 种具有抗病毒、抗耐药细菌和真菌的先导化合物；通过开发和改造获得 2 种以上新型抗病毒候选药物，及 2 种以上新型抗耐药菌候选药物，至少 1 种完成临床前研究，并成功进入临床研究阶段；建立 5 种以上微生物抗感染药物或药物中间体的高效获取体系，并对至少 1 种完成量产示范。

### 1.4 感染免疫中的病原—共生微生物互作机制和干预（基础研究类）

研究内容：研究代表性病原感染过程中，影响其感染过程的

消化道、呼吸道和循环系统中共生微生物组的组成和功能。研究共生病毒、细菌、支原体或真菌参与宿主代谢和免疫调控的关键机制；建立病原、共生微生物和宿主互作网络，从中发现新的干预和治疗靶点；阐述宿主在感染过程中的代谢和免疫变化，对共生微生物影响，最终发现抵抗感染的宿主和共生微生物作用分子，提供治疗新策略。

考核指标：聚焦代表性病原感染中的共生微生物功能变化与宿主免疫应答，揭示 3~5 种共生微生物影响病原感染互作的新机制，鉴定 5~10 种对感染有指示作用的新微生物种类或相互作用分子并阐明作用机制，利用其中 3~6 种开展潜在干预手段研究，获得 3~6 种包括新型抑制剂或者免疫调节手段在内的干预新手段；鉴定 1~2 种新型的固有免疫信号通路和炎症信号通路小分子激动剂，纳入临床诊疗指南。

### **1.5 高致病性出血热病毒致病机制和干预策略（基础研究类）**

研究内容：针对如拉沙、新疆出血热、埃博拉等高致病性出血热病毒，挖掘调控病毒感染和致病的关键因子并解析调控机制；从转录因子、非编码 RNA、代谢免疫、单细胞组学、结构生物学等多角度，解析与出血热及器官损伤发生相关的病毒与宿主交互网络；研究导致出血热的致病机制，发展广谱性干预措施，建立靶向病毒性出血热的临床诊疗策略，为应对未来可能的高致病性出血热病毒流行提供技术储备。

考核指标：以拉沙病毒、新疆出血热病毒、埃博拉等高致病

性出血热病毒为研究对象，建立 3~4 种小动物或非人灵长类动物感染模型，发现 5~10 种与感染和致病相关的病原体或宿主编码的关键因子，解析其调控机制，挖掘与病毒性出血热症状形成相关的 3~5 种病原体与宿主互作网络，阐明其在疾病发生发展中的调控机制，发展 2~3 种能在体内水平具有抗感染或抗出血热效果的干预手段，纳入临床诊疗指南。

### **1.6 潜在新病原风险识别与干预手段储备（基础研究类）**

研究内容：聚焦引发重大疫病病毒入侵过程，利用分子生物学、细胞生物学、结构生物学等手段解析该病毒表面蛋白结合人源受体的入侵过程；分析该病毒表面蛋白的演变与进化规律，明确不同突变株中该病毒表面蛋白免疫原性的变化特点，阐释其可作为广谱抗体靶点的原理；利用此靶点评测现有疫苗、抗体等药物的交叉保护、治疗效果，进一步开发可用于临床救治的广谱保护抗体药物，用于对已知或潜在疫病的储备与防控。

考核指标：针对至少 3 种引发重大疫病的病毒，分析病毒进化特点，评估、检测其结合不同宿主受体的能力，每种病毒解析至少 3 种不同受体结合的关键机制；解析至少 3 个具有结合人受体能力病毒的保守免疫原精细三维结构并确定其作为干预靶点机制；发现 5~10 种调控重要威胁人类病毒入侵过程的关键病毒因子或宿主因子并确定其作为干预靶点机制；针对上述保守的干预靶点，新设计具有预防或治疗能力的广谱抗病毒抗体等 3~5 种，完成至少 1 种广谱抗病毒抗体的临床前实验。

### 1.7 慢性细菌感染所致固有免疫应答特性（基础研究类）

研究内容：布鲁氏病、慢性 Q 热、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌感染等慢性细菌感染疾病，采用单细胞转录组学、空间转录组学、单细胞蛋白组学等技术，构建感染所致固有免疫细胞应答图谱，解析各类固有免疫细胞或相关关键因子在不同慢性细菌感染疾病中的作用特性及其调节机制，鉴定疾病特异性固有免疫细胞亚群，研发基于细胞因子拮抗剂、免疫调节剂、免疫细胞等的慢性细菌感染免疫治疗新策略。

考核指标：针对至少 5 种代表性慢性细菌感染疾病，构建感染所致固有免疫细胞应答图谱，并解析其与疾病转归的关系；明确至少 6 种固有免疫细胞或相关关键因子在慢性细菌感染疾病中作用特性及其调节机制，鉴定疾病特异性固有免疫细胞亚群至少 3 种；建立慢性细菌感染疾病免疫治疗新策略至少 4 种，获得候选药物分子至少 2 种。

### 1.8 重要高致病性病原体动态致病过程及其机制研究（基础研究类）

研究内容：针对重要自然疫源性 or 人畜共患的高致病性病原体（细菌、病毒和真菌），通过病原体示踪技术研究不同感染途径下病原体与机体互作的动态致病过程，揭示细胞、器官和动物水平上的病原-宿主互作时空动态变化规律，鉴定病原体致病过程的关键事件和关键因子，解析其发生的分子机制，阐明病原相关小分子物质或特异性代谢相关产物与宿主互作及其调节免疫系统



重塑的分子机制，鉴定新的潜在干预靶点，提出针对高致病性病原体的预防和治疗的新策略。

考核指标：针对高致病性病毒、细菌和真菌等至少 5 种，建立微型化双光子、病原体多组分复合标记、彩色病原体构建、单细胞表面蛋白全局性可视化表征、活细胞超分辨率显微镜监测等病原体感染示踪关键技术至少 6 种，实现活体动物感染过程的实时动态观察，深入揭示感染后器官和细胞水平的精细结构和动态变化规律；鉴定感染致病过程中器官、细胞群、单细胞等层面关键事件至少 5 种，鉴定 3~5 种病原相关小分子物质或代谢产物，并阐明其在细胞内的相互作用网络及作用机制；鉴定病原-宿主互作关键因子至少 5 个，揭示感染致病新机制至少 5 种。

### **1.9 抗感染和免疫调控效应分子的系统发现（平行设立青年科学家项目、基础研究类）**

研究内容：利用临床队列和动物感染模型，系统、精准绘制病毒感染临床转归发挥重要调控作用的宿主免疫相关细胞或关键因子的图谱，解析重大感染性疾病（如：艾滋病毒、乙肝病毒等）持续性感染和再激活的分子机制，并有针对性地设计药物及免疫干预手段。

考核指标：针对病毒感染发掘 5~10 种对感染过程以及临床转归有影响的免疫细胞和作用分子，明确其作用机理和深入的调控网络；发现 3~6 个调控免疫和促进抗感染治疗的先导分子，获得 2 种以上抗病毒治疗策略，并完成临床前研究；明确 2~3 种感

染相关防治策略，纳入临床诊疗指南。

### **1.10 呼吸道 RNA（冠状）病毒广谱性干预靶点研究（平行设立青年科学家项目、基础研究类）**

研究内容：围绕存在大流行风险的呼吸道 RNA 病毒，从分子、细胞和动物水平，研究病毒入侵后复制、包装、出芽的分子机制；揭示病毒基因组的调控功能和变异规律；鉴定新型共性功能元件和广谱抗病毒靶点；基于新靶点发现广谱抗病毒干预手段。

考核指标：发现 5~10 种呼吸道 RNA 病毒入侵后复制、变异、包装或出芽过程中，可作为广谱抗病毒小分子药物靶点的共性关键病毒或宿主因子，并阐明其中 5 种共性机制；鉴定 5~10 种病毒基因组共性功能元件和新型广谱抗病毒靶点；基于靶点发现 2~3 种广谱抗病毒干预手段，纳入临床诊疗指南。

## **2. 重大传染病病原体的发现、溯源及预警预测**

### **2.1 新型流感病毒暴发流行的风险评估和时空预测预警**

研究内容：针对新型流感病毒暴发流行甚至大流行的风险问题，根据大流行流感病毒的基因组构成模式、遗传变异特征、流行和大流行影响因素，建设新型流感病毒的高通量、自动检测和识别、及遗传变异分析的一体化综合技术平台；主动监测流感病毒的变异动态，量化识别高风险宿主携带病毒的型别；探寻在自然感染和实验室感染状态下新型病毒形成的动态演变过程；开展病毒的宏观和微观生态环境研究，分析新型病毒感染致病和传播能力及时空传播模式；研发病毒及其生态环境的多尺度时空数据

的融合技术，建立病毒及其感染生态环境时空信息数据库，识别病毒变异与传播的时空影响因素；构建国家级流感病毒的多生态位时空预警平台，预警病毒暴发流行的风险。

考核指标：建立新型流感病毒高通量、自动检测和量化识别及遗传变异与预警分析的一体化综合技术平台 1 个；完成不少于 3000 份流感病毒基因组的深度测序、量化识别、变异和生物风险综合分析，并与近 5~8 年连续时间段不少于 3000 份流感病毒基因组深度测序的基础数据比较分析，结合实验室研究，揭示 3 种以上新型变异病毒的动态演变进程及致病传播的能力；建立环境—生物协同调查技术指标，对鉴定的 5~10 种变异及新型流感病毒开展生境调查，构建病毒生境地理信息数据库 1 套；阐释 3 种以上高风险新型流感病毒的流行传播与变异、宿主/媒介时空演化的地理环境驱动机制；开发 1 种以上流感病毒生物风险预警技术；构建国家级多生态位病毒时空预测预警平台 1 套，包括自主研发病原体变异与传播风险模型，并预警新型流感病毒风险 5~6 次。

## 2.2 多重耐药食源性病原菌溯源及其耐药基因传播预警

以重要食源性病原菌（沙门菌，致病性埃希菌，弯曲杆菌，金黄色葡萄球菌，肠球菌等）为研究对象，阐明我国近 20 年食源性病原菌的时空分布特征和耐药特征。开展“动物—食品—人”多重耐药食源性病原菌基因组溯源，阐明防控关键点；筛选验证多重耐药食源性病原菌新型交叉耐药基因，阐明交叉耐药新机制；获得可移动遗传元件、噬菌体、胞外囊泡等介导耐药基因传播的

关键证据;在监测对临床治疗具有重要威胁的耐药基因的基础上,开展食源性病原菌及耐药基因传播风险预警和源头防控研究,为切断食源性病原菌和耐药基因传播链,保障食品安全和人类公共卫生健康提供支撑。

考核指标:分离鉴定多重耐药食源性病原菌 8000~10000 株,建立国家重要食源性病原菌菌种库和耐药数据库 1 个(包含数据大于 10000 条);阐明多重耐药食源性病原菌基因组溯源及防控关键点 3~4 个;发现并功能验证新型交叉耐药基因 3~4 种,重要威胁耐药基因变型体 2~3 个,阐明交叉耐药基因传播新机制;建立食源性病原菌及耐药基因传播风险预警预测模型 3~4 个,在 10 个市级及以上地区推广应用,在 3~5 个地区开展多部门、跨行业联合监控预警试点。

### **2.3 重要人畜共患病监测预警与一体化防控技术**

研究内容:针对布鲁氏菌病、包虫病、Q 热、炭疽等重要人畜共患病,开展病原学、流行特征和人畜间传播规律研究,揭示遗传演化和分子流行病学特征;开发快速诊断技术,研制质量评价用国家参考品,并对其质量进行评价,研究建立动物卫生与公共卫生联动的综合监测和追溯平台;整合多源异构数据,建立基于个体和群体的多环节、实时预警技术,构建智能化预警系统;开展多群体协同、多部门干预的预警预测和区域化防控模式研究,并实地示范推广。

考核指标:揭示重要人畜共患病不同感染对象群体中病原的

传播、分布和遗传进化规律 2~3 项；建立可用于多场景不同群体的病原体快速诊断一体化技术 1~2 项，申请发明专利 1 项，并纳入临床诊疗指南；制定并实施 2 种人畜共患病联动综合监测计划 1~2 项，监测样品 4 万份以上，搭建动物卫生与公共卫生双向协同的疫情传播链条追溯平台 1 个，实现 1~2 种人兽共患病可实时追溯；构建智能化实时预警系统 1~2 个，在 10 个市级及以上地区推广应用，研制 2 种以上国家参考品并出具质量评价报告；制定多部门、跨行业联防联控区域化管理技术标准和方案 2~4 项，在 10 个市级及以上地区实地示范推广。

### 3. 新型疫苗设计及平台体系研究

#### 3.1 大流行风险病原体多肽疫苗的研制（平行设立青年科学家项目）

研究内容：为适应我国人群基因型的多肽疫苗研发提供新靶点。建立针对流感或新冠的广谱免疫原性多肽疫苗的筛选平台与制备的新技术，设计 2~3 种通用型细胞免疫多肽疫苗。建立高效的细胞免疫表位、递送系统、佐剂和免疫策略，构建安全便捷的给药途径，开展安全性、免疫活性评估。验证疫苗对我国监测到的主要变异株的保护力，对流感病毒变异株应包括 A 型（如 H1N1、H3N2）和 B 型流感近 10 年的主要流行株；对新冠病毒应包括所有的关切变异株（VOC）和关注变异株（VOI），并应适时关注变异株的流行情况，评价疫苗对主要变异株的预防效果。阐明多肽疫苗、递送系统及佐剂免疫激活和记忆特征。解析多肽呈递、T 细胞识别和抗

体识别的分子结构，建立优势多肽优化策略；优化疫苗免疫方案，建立大规模生产方法，降低疫苗制备成本。

考核指标：制备 2~3 种重要流感或新冠等大流行风险病原体的通用型细胞免疫多肽疫苗，并筛选 1~2 种递送系统和佐剂，明确疫苗和递送系统及佐剂的作用机制，阐明 3~5 种细胞免疫多肽的呈递、T 细胞和抗体免疫识别分子机制，建立优化的免疫方案。与疫苗生产企业进行合作，至少 2 种多肽疫苗获批进入临床试验，至少 1 个进入 III 期临床试验阶段。建立 2~3 种通用型细胞免疫多肽疫苗大规模生产的方法，建立质控标准 1 套。

### **3.2 新型纳米佐剂筛选与评价的先进技术体系（平行设立青年科学家项目）**

研究内容：以新冠和流感等呼吸道病毒疫苗为切入点，利用机器学习辅助佐剂理化特性的理性构筑，通过反向疫苗佐剂设计建立纳米佐剂数据库，结合多组分反应系统实现最佳纳米佐剂—抗原配伍的精准构筑。精确调控疫苗表面蛋白冠成份，缓解因微环境蛋白分子置换造成的抗原免疫效力降低以及潜在的副作用。建立抗原—佐剂的互作机制和跨生物屏障过程的原位、可视化新技术，建立佐剂理性设计、免疫筛选、效应评价技术体系，筛选适用于吸入和注射途径的可控构筑和免疫增效的新型佐剂疫苗。利用不同疾病模型，阐明新型纳米佐剂的设计、免疫应答增效、记忆长期维持和生物安全可控的构效关系，实现疫苗佐剂的构效调控与纳米结构优化新策略。

考核指标：建立纳米佐剂数据库 1 个（包括不同拓扑结构、尺寸、形状、表面配体、表面靶分子修饰和软硬度等物化性质），构建纳米佐剂理性设计和筛选技术体系。建立 3~4 种抗原—佐剂的多模态检测方法与评价技术，实现亚毫米级的活体组织成像、飞克级的单细胞三维成像和免疫应答分子机制研究。研发 2 种以上具有自主知识产权的新型纳米佐剂，应用于至少 2 种新型疫苗的免疫保护增效。完成至少 1 种新型佐剂疫苗的工艺优化和批量生产，完成 3~5 种新型佐剂疫苗的临床前试验。

### 3.3 传染病疫苗的靶向递送技术（平行设立青年科学家项目）

研究内容：针对引起呼吸道感染的代表性细菌、立克次体和病毒，综合运用纳米、仿生、吸入剂制备等技术，开发吸入、口服等非注射疫苗剂型；建立制剂结构与功能精确调控、免疫刺激原位高灵敏示踪、疫苗靶向递送等技术，实现在器官（上呼吸道、肺部、肠道）、细胞（DC 细胞、巨噬细胞）、亚细胞（溶酶体、胞质）层面上疫苗精确靶向递送，确保“载体—保护性抗原—佐剂”协同增效，明确有效性和安全性，减少免疫剂量和次数，提高适用性和依从性。

考核指标：鉴定至少 3 种保护性抗原、免疫佐剂分子，研制“载体—保护性抗原—佐剂”复合物，开发吸入、口服等非注射疫苗剂型至少 2 种，明确其在细胞和动物水平的有效性和安全性；建立制剂结构与功能精确调控、免疫刺激原位高灵敏示踪、器官/细胞/细胞器层面疫苗靶向递送等技术至少 3 类；完成 1~2 种疫苗

的工艺优化和批量生产，建立疫苗的质量控制标准，至少 2 种疫苗完成临床前研究，并进入临床试验阶段。

#### **4. 重大传染病临床防治**

##### **4.1 基于干细胞技术的重大传染病临床救治方案研究**

研究内容：建立与人类重大传染病临床特征及疾病进程相似的动物模型和类器官模型；开展干细胞治疗的机制研究以及临床前评价，为干细胞治疗重大传染病的临床救治方案提供支撑；在此基础上，以建立完备的临床救治方案为目标，利用干细胞产品或干细胞治疗技术，开展合规的临床研究，并进行安全性和疗效评价研究；建立靶向重大传染病临床救治的新型干细胞治疗策略。

考核指标：针对 2~3 种重大传染病，建立干细胞治疗临床前评价研究的动物模型和疾病类器官模型 4~6 种；检测干细胞移植后在体内分布、动态变化等功能性指标 10~15 个；实现疾病表型的功能逆转或重塑，发现可能的新机制和新方法，并建立干细胞治疗临床前评价体系 2 个；完成 2~3 种干细胞治疗产品或者干细胞疗法的 II 期临床试验，评价有效性和安全性，为后续进行 III 期临床试验创造条件，形成未来基于干细胞技术的重大传染病临床救治标准化方案和评价体系。

有关说明：由建有国家临床医学研究中心的医疗机构牵头申报。

##### **4.2 重大传染病的微生态与免疫协同干预策略研究**

研究内容：描绘重大传染病病原感染（新冠肺炎、病毒性肝炎、艾滋病等）不同阶段中微生态与免疫协同变化的精细网络图



谱，发掘诊治新靶标；阐明重大传染病的病原、微生态和宿主免疫的互作模式，揭示微生态与免疫互作对病原清除或疾病恶化的作用和机制；系统解析免疫干预影响重大传染病微生态的通路，以及微生态调控免疫干预应答的机理；挖掘重大传染病协同治疗的免疫要素、微生物或活性分子，并研发相关产品；创建免疫调节协同微生态干预的重大传染病防治新技术和新策略。

考核指标：建立包含 1000 例以上合并微生态与免疫失衡的重大传染病患者研究队列，描绘 2~3 种重大传染病发生、发展和转归阶段的微生态与免疫要素的表征谱及其与疾病进展的关联，获得 6~8 个微生态与免疫协同预警预测或诊治传染病的靶标，并建立 1~2 套临床应用方案；阐明微生态与免疫失衡影响病原清除或疾病恶化的 3~5 种新机制，找出失衡发生发展的关键原因及潜在应对策略；揭示 2~3 种重大传染病免疫治疗效果与微生态结构功能的关系，获得 5~8 个对疗效有重要影响的微生态因子并阐明其机理；完成 1~2 种改善微生态与免疫失衡、防治重大传染病的新产品、新技术或新策略的临床研究，并获批上市或纳入临床诊疗指南。

有关说明：由建有国家临床医学研究中心的医疗机构牵头申报。

#### **4.3 重症感染相关凝血病研究**

研究内容：利用新冠病毒肺炎等重症感染相关凝血病临床病例，揭示重症感染相关凝血病的调控网络以及内皮细胞损伤的机制，研究调控“炎症凝血交互作用”的细胞及分子机制，发现与

重症感染凝血病相关的特异性关键致病因子，探索临床相应干预手段；比较不同凝血表型的炎症、免疫及内皮细胞损伤机制，探索重症感染相关凝血病的精准治疗策略；结合多组学分析技术，筛选与新冠病毒蛋白相互作用的免疫调控细胞/分子及宿主限制性因子，解析其在重症感染相关凝血病中的作用及机制；通过上述研究发现对新冠病毒肺炎等重症感染相关凝血病临床转归具有重要影响的标志物及干预靶点。

考核指标：建立至少 20000 例，包括生命体征、实验室检测和生物学信息重症感染患者的大型临床数据库与生物样本库；针对重症感染相关凝血病及疾病的不同临床转归，阐明 3~5 个参与炎症与凝血交互作用的关键细胞或分子；发现 2~4 个有重要临床价值的生物标志物，纳入临床诊疗指南；探索 3~5 种抗凝药物及内皮细胞保护的干预措施；发现 3~5 个与新冠病毒蛋白相互作用的免疫调控细胞/分子及宿主限制性因子；发布重症感染相关凝血病治疗指南至少 1 个并在全国不少于 10 个地区示范应用。

#### 4.4 特殊人群继发感染机制及临床救治体系

研究内容：以继发感染高发的肝、心脏、肾、肺和骨髓等移植患者为对象，建立前瞻性临床研究队列，揭示感染全周期变化规律，挖掘预警预测标记物；揭示继发感染重要菌株影响疾病重症化及预后的机制；解析肠杆菌/艰难梭菌等继发感染重要菌株起源、遗传学特征和入侵机制；明确微生物组在继发感染中的作用和机制；开展诊治新技术、新产品的临床试验。

考核指标：建立至少 3 个继发感染高发人群研究队列（至少 3 类器官移植患者，总例数>1500）；创建 3 个继发感染风险预测模型；发现 3~5 个参与病原-宿主互作的关键分子；阐明 3~4 种继发感染重要菌株引起的宿主免疫应答机理；分离表征继发感染病原菌 3~4 千株，建立病原菌基因组特征数据库 1 个；发现 3~5 个早期诊治靶标，完成 3~4 种新型干预和治疗策略，制定 3~4 条防范与诊治技术规范，实现多中心应用，纳入临床诊疗指南。

有关说明：由建有国家临床医学研究中心的医疗机构牵头申报。

#### **4.5 重大传染性疾病重症患者的全病程智能管理**

研究内容：围绕病毒性肝炎、艾滋病、结核病和新突发传染病，结合人工智能和大数据技术，整合临床救治、流行病学等数据，开发基层医院可及的重大传染性疾病重症化风险筛查智能系统，有效早期识别具有重症化高风险的患者，实现及时向上转诊；开发重大传染性疾病重症化和死亡风险评估以及早期干预阻断策略的临床决策智能辅助系统，做好重症、危重症的预警预测，实现临床早期干预；开发重大传染性疾病重症复健患者长期随访系统，可识别具有远期并发症风险的人群，实现对其的强化随访管理；以“一站式”APP 为载体，搭建重大传染性疾病全病程智能化管理平台，经多中心验证有效后在全国范围内示范和推广。

考核指标：鉴定可精准预测重大传染性疾病重症化进展的新型标志物 4~6 个；形成 1 套重症化早期干预新策略，纳入临床诊疗指南；构建 1 套具有自主知识产权的重大传染性疾病重症化风

险筛查、死亡风险评估、长期随访的全病程智能管理体系，并开发 1 个相应的“一站式”APP，并在 1500 例以上的多中心新建患者队列中完成验证；申请发明专利 4~6 项。

有关说明：由建有国家临床医学研究中心的医疗机构牵头申报。

#### 4.6 基于“检测筛查即干预”的艾滋病防控新技术和新策略研究

研究内容：应用大数据分析现有艾滋病检测筛查策略对发现传染源的贡献，建立感染风险预测模型指导定向检测；建立联合筛查抗体和核酸的即时 HIV 检测技术，建立即时检测+在线诊断+个案干预的一体化智能系统识别管理社区重点人群；建立实时发现 HIV 新感染聚集的检测、时空分析、社会和 HIV 分子传播网络融合分析技术，指导追踪传染源和精准定向诊防；研究高感染风险人群检测策略和成本效益，建立检测筛查技术和策略的流行病学评估体系，形成“检测筛查即干预”的艾滋病诊防新模式。

考核指标：获得 2~3 类重点人群（男男同性恋人群、青年学生、商业性行为工作者等）的艾滋病感染风险预测模型，建立 1~2 种应用于基层和社区的 HIV 快速抗体和核酸即时检测技术，申请/获得不少于 2 项相关技术发明专利；建立 1 套针对社区重点人群的 HIV 检测干预一体化智能管理系统，获得软件著作权；获得 2 种指导定向检测并精准干预的艾滋病早发现早干预技术方案，纳入国家级艾滋病检测和防控指南；获得 HIV 检测筛查技术和策略的流行病学评估体系，建立“检测筛查即干预”的艾滋病诊防新

模式和实施方案，纳入国家级艾滋病检测和防控指南，并在至少 1000 个社区或 10000 人以上的现场进行应用。

#### **4.7 我国边境热点地区传染病发病特点及综合防治技术研究**

研究内容：针对我国东海、南海及西部高原等热点地区的重点及潜在传染病疫情，综合利用多种生物医学、组学技术和临床救治与防控技术，形成对我国边境热点地区主要传染病或潜在新突发传染病的防控策略。对比不同气候条件下传染病发生、发展及预后的影响及疫苗预防效果，对可能影响我国边境生物安全的主要及潜在传染病进行诊治防系统研究，形成具有我国自主知识产权的诊断、治疗和防控新技术、新策略。

考核指标：对 4~5 种当地主要传染病提出基于现场研究的临床救治方案和防控策略；发现 4~6 个对临床诊治有指导意义的免疫标志物；完成 3~4 种对当地传染病病因有确切治疗作用药物的疗效与安全性验证，完成Ⅲ期临床实验；申请治疗或防护专利 2~3 项；编写我国边境热点地区主要传染病的诊治及预防方案 4~5 套，纳入临床诊疗指南。

有关说明：由建有国家临床医学研究中心的医疗机构牵头申报。

### **5. 重大新发突发传染病防控一体化体系建立**

#### **5.1 新发突发传染病多点触发预警关键技术**

研究内容：基于现有国家病原监测网络、医院哨点等数据来源，整合病原微生物监测、检测、试验、分析等相关数据信息，拓展纳入病原微生物多组学分析、感染检测、动物疫情、检验检

疫、症状体征、病例报告、媒介生物、网络舆情等信息，建立融合国家级病原微生物数据资源的传染病多点触发预警的大数据平台；基于机器学习、深度学习、无监督学习等人工智能技术，通过覆盖国家病原微生物资源相关特征数据筛选与传染病多点触发预测预警模型构建，研究建立病原微生物表型变化规律、基因组变异趋势、宿主适应性、环境适应性等传染病多点触发预警机制；建立基于国家病原微生物大数据的新发突发传染病多点触发预警信息系统，为新发突发重大传染病智慧化预警提供源于病原微生物资源相关的信息触点，并应用于新发突发重大传染病疫情防控，发挥病原微生物资源相关数据库在公共卫生应急能力建设中的基础支撑作用。

考核指标：建立 1 套可扩展的基于国家级多源病原微生物相关数据自动化采集与预处理的数据框架引擎，1 套病原微生物相关多源异构数据融合管理引擎；建立 1 套 10 种数据源以上的病原微生物多源融合数据库，数据覆盖我国所有省份，50 家以上的哨点医院，支持百亿级病原微生物异构数据的高效管理；建立 1 套融合不少于 5 种人工智能预测预警模型的重大传染病多点触发预警信息系统，以及 1 套支持实时交互可视化分析组件，并在国家级病原监测网络系统中示范应用，获批软件著作权 20~25 项，发明专利 4~6 个。

## **5.2 基于基因数据/分子监测的艾滋病、结核等慢性传染病智慧化精准防控平台**

研究内容：整合艾滋病、结核等慢性传染病菌毒株基因序列

和国家菌毒种资源数据，建立打通各数据库的综合性慢性传染病智慧化精准防控平台；建立支持多维度数据智能检索的基因数据库；开发支持菌毒株溯源、指导精准防控的分子传播网络分析工具；开发支持耐药监测和耐药检测的基因型耐药分析工具；通过分子监测及时掌握菌毒株的时空动态分布及耐药株二代传播，为防止艾滋病、结核等慢性传染病的蔓延和跨境传播提供实时预警。

考核指标：形成覆盖3种以上的HIV等资源数据的整合标准，建成1个以菌毒株基因数据为核心的智慧化精准防控数据管理和共享系统，数据来源覆盖31个省，超过10万条以上基因数据，获批软件著作权；基于机器学习和人工智能算法，建立聚焦我国HIV、结核等慢性传染病高风险传播人群精准防控的分子网络或多维度关联技术；开发1~2种耐药株进化和耐药程度的识别方法，利用自主知识产权的耐药参考数据库指导精准治疗；建立菌毒株多态性的高分辨率识别技术，准确及时预测预警疾病传播流行趋势；撰写完成结合疾控大数据的智慧化分子监测工作指南，指导全国慢性传染病防控工作；获得发明专利4~6个。

### **5.3 霍乱、鼠疫、炭疽等急性传染病实验室网络化监测预警和溯源技术体系**

研究内容：研究现场适用的多样本宏基因组快速测序和共有病原基因组鉴定及同源性分析技术，构建霍乱、鼠疫、炭疽等急性传染病病原基因组完成图参比数据库，建立适用于层级监测的基因组比对技术体系，开发基因组数据与患者信息、自然和社会

学信息整合的智能化聚集疫情发现、传播链条分析和溯源技术，在传染病实验室监测网络中应用于重大传染病监测预警。

考核指标：构建 1 套现场多样本宏基因组测序和共有病原序列分析流程；开发 1 套疾控、临床和第三方层级网络实验室病原基因组交互程序，获批软件著作权；构建霍乱、鼠疫、炭疽等至少 10 种以上重要急性传染病的病原基因组完成图数据库，各不少于 800 株，覆盖我国至少 20 个省级流行地区和近 70 年中主要流行年份；整合病原基因组、传染病传播相关自然和社会学大数据并实现可视化，建立病原基因组整合自然和社会数据的预警模型 3 项；在全国、省、市、县级层面建立应用示范 10~15 项。



## 申报要求

1. 本专项除有特殊要求外，所有项目均应整体申报，须覆盖全部考核指标。原则上，如无特殊说明，基础研究类项目，每个项目下设课题数不超过4个，参与单位总数不超过6家；其他类项目下设课题数不超过5个，参与单位总数不超过10家；项目设1名负责人，每个课题设1名负责人。

2. 本专项研究涉及人体研究需按照规定通过伦理审查并签署知情同意书。

3. 本专项研究涉及人类遗传资源采集、保藏、利用、对外提供等，须遵照《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》相关规定执行。

4. 本专项研究涉及实验动物和动物实验，要遵守国家实验动物管理的法律、法规、技术标准及有关规定，使用合格实验动物，在合格设施内进行动物实验，保证实验过程合法，实验结果真实、有效，并通过实验动物福利和伦理审查。

5. 开展高等级病原微生物实验活动，必须符合《生物安全法》《病原微生物实验室生物安全管理条例》有关要求，并具备从事相关研究的经验和保障条件。