

附件 6

“病原学与防疫技术体系研究”重点专项 2023 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 2023 年度项目申报指南。

2023 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。

2023 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设等 5 个技术方向，按照基础研究、共性关键技术和应用示范，拟启动

28 项指南任务，拟安排国拨经费 4.34 亿元。其中，拟平行部署 3 个青年科学家项目，拟安排国拨经费 1200 万元，每个项目 400 万元。

项目统一按指南二级标题（如 1.1）的研究方向申报。每个项目拟支持数为 1 项，实施周期不超过 3 年。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。

基础研究类项目下设课题不超过 4 个，项目参与单位总数不超过 6 家；共性关键技术类和应用示范类项目下设课题不超过 5 个，项目参与单位不超过 10 家。项目设 1 名项目负责人，项目中每个课题设 1 名课题负责人。

青年科学家项目不要求对指南内容全覆盖，不再下设课题，项目参与单位总数不超过 3 家。项目设 1 名项目负责人，青年科学家项目负责人年龄要求，男性应为 1985 年 1 月 1 日以后出生，女性应为 1983 年 1 月 1 日以后出生。原则上团队其他参与人员年龄要求同上。

每个指南任务原则上支持 1 项，特殊情况下，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，可考虑支持 2 个项目。2 个项目将采取赛马制方式分两个阶段支持。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。

1. 重大传染病传播致病机制与靶点发现

1.1 潜在虫媒新病毒的传播和致病机制研究（基础研究类）

研究内容：针对我国流行的重要虫媒，利用多组学手段发现

潜在虫媒新病原，解析重要虫媒携带病毒的组织嗜性，揭示媒介生物不同组织携带和传播病毒的特征与生理学作用机制；利用多种蚊、蜚实验室品系及细胞模型等，鉴定媒介来源的促进重要虫媒病毒增殖和跨种传播的关键因子，解析其共性作用机制；利用动物感染模型解析重要虫媒病毒跨种感染宿主的互作调控网络，挖掘重要虫媒病毒感染导致宿主免疫抑制和致病的关键宿主因子，为临床诊疗和药物靶点的研发提供新思路；针对上述筛选到的关键宿主因子，研究其成药靶性，获得靶向候选药物分子，制备新型药物，并探究病毒跨种感染防御措施。

考核指标：解析至少 5 种我国流行的虫媒优势种群的不同组织携带病毒谱多样性、载量与种类的差异性，发现至少 3 种潜在虫媒新病毒，揭示虫媒携带和传播不同病毒病原的生理学特性；针对 3~5 种重要虫媒病毒，鉴定媒介组织/细胞中促进病毒跨种感染作用的关键因子 5 种，解析其作用机制；揭示 3 种以上重要虫媒病毒感染后病毒宿主互作网络，精细解析相关 10 个关键调控因子的作用机制；确定至少 3 个防治干预靶标并获得相应抑制剂，提出 1~2 种重要虫媒病毒疾病防治新策略（如跨种感染防御、药物等）。

关键词：虫媒新病毒、跨种传播机制、关键调控因子、抑制剂

1.2 重要病毒变异规律及预测预警研究（基础研究类）

研究内容：以新冠病毒等大流行风险病毒为研究对象，开展病毒遗传学研究，研究病毒突变对病毒在宿主间（同物种以及跨

物种)复制和传播能力、潜伏期、致病力的影响;结合人工智能、大数据和统计模型等技术,通过分析人群中流行病毒的基因组序列,开展病毒变异进化规律研究,揭示病毒变异趋势,建立精准、快速、可推广的病毒变异监测体系,建立病毒变异预警模型;评价现有疫苗及组合对变异病毒的保护效果,阐明影响疫苗效果的关键突变位点及其分子机制,揭示病毒变异与宿主免疫之间的关系;综合病毒自身特性、媒介物和宿主、人体免疫系统和群体免疫屏障、防控策略、当地气候和生态环境等因素,对未来病毒变异演化方向和流行规律作出精准预测。通过动态监测人群在短时间集中感染同一毒株后的中和抗体变化规律,评价是否建立有效的免疫屏障和对二次感染风险进行评估和预测预警。

考核指标:绘制至少2种病毒的基因组变异全景图,揭示病毒遗传学特征;鉴定5~10种导致病毒复制、致病和传播能力改变的关键突变位点,并阐明其分子机制;总结2种以上的病毒变异进化规律;评价至少5种疫苗或疫苗组合对变异病毒的保护能力,其中至少包含2种不同技术路径疫苗的接种组合,阐明发生免疫逃逸的关键突变位点和分子机制;明确新冠感染康复者体内中和抗体变化规律,评价所产生的中和抗体是否抵御不同新冠病毒变异株二次感染的发生;建立一套精准、快速、可推广的病毒变异监测体系以及一套基于人工智能和综合因素的病毒变异演化和大流行预测系统。

关键词:大流行风险病毒、变异进化规律、免疫逃逸、监测

体系

1.3 抗病毒固有免疫反应与干预靶点研究（设置青年科学家项目）（基础研究类）

研究内容：寻找新冠病毒感染的固有免疫模式识别新途径，探明抗病毒固有免疫新的调控网络与机制，鉴定新的限制病毒感染复制的宿主因子并阐述其作用机制；揭示病毒与宿主固有免疫之间的互作机制，阐明病毒对宿主抗感染和免疫稳态的影响；评估以相关病毒和宿主分子为靶标研发广谱抗病毒或抗炎症药物的可能性。

考核指标：发现 1~2 种新的抗病毒固有免疫途径及 2 个以上新调控分子并确定其作用机制，鉴定 2 个以上抗病毒宿主限制因子；揭示 2~5 种病毒干预免疫新机制；验证 2~4 种病毒或宿主因子激活剂或抑制剂在细胞和动物模型中抗病毒或抗炎症中的作用。

关键词：病毒感染、固有免疫、干预靶点、抗感染药物

1.4 重要病原介导的黏膜免疫和动态调控机制研究（基础研究类）

研究内容：整合多组学技术，描绘“肠—肺”等重要黏膜感染疾病在感染急性期和转归期的黏膜免疫细胞共性特征，研究新冠病毒等病原体调节黏膜免疫细胞的分子机制和信号网络；揭示主要黏膜免疫器官中主要功能细胞群体在病原感染过程中的相互迁移调控机制，筛选并验证介导黏膜免疫系统各细胞群体之间相互作用调节分子和信号通路；明确病原体影响黏膜免疫细胞群体

互作的机制,筛选可用于调节黏膜免疫细胞相互作用的关键靶点,设计和开发潜在的黏膜靶向药物及免疫干预手段。

考核指标:揭示黏膜感染的急性期和转归期 5~8 种黏膜免疫细胞特征;揭示 2~3 种黏膜免疫系统各细胞群体之间的相互迁移调控机制,筛选 3~5 种介导黏膜免疫系统相互作用的分子和信号通路,开发 2~4 种基于黏膜免疫特征的黏膜靶向药物及干预策略。

关键词:黏膜免疫、免疫细胞、调控机制、干预策略

1.5 介导病原体捕捉与清除的免疫效应机制研究(基础研究类)

研究内容:系统发现感染过程中介导新冠病毒等病原微生物特异性捕捉与清除的免疫效应分子,解析其参与病原体清除的作用机制;建立模拟人体抗感染系统的动物模型,构建体内实时反映病原体捕捉与清除的定量检测系统;针对病原微生物与宿主免疫分子相互作用的关键靶点,研发新型抗感染药物。

考核指标:鉴定 5~8 种介导病原体捕捉与清除的关键免疫效应分子;阐明 3~5 种捕捉与清除病原体的新型作用机制;建立 2~4 种能够模拟人体免疫系统捕捉与清除病原体的动物模型;建立 3~5 个实时检测免疫系统捕捉与清除病原体的定量研究体系;针对免疫效应分子识别病原微生物表面结构的关键分子结构,筛选 5~7 种病原特异性的抗感染分子,验证其在病原感染过程中的抑制效果,并对其分子结构进行优化,提高其有效性和安全性。

关键词:免疫效应分子、动物模型、定量研究体系、抗感染分子

1.6 重要病毒感染的细胞免疫及其调控机制研究（基础研究类）

研究内容：解析新型冠状病毒等重要病毒感染后抗原特异性组织贮存细胞免疫反应特征，包括病毒特异性 T 细胞抗原优势表位鉴定、病毒抗原特异性 TCR 鉴定、细胞免疫功能亚群等；揭示抗病毒适应性免疫反应过程中 CD4⁺和 CD8⁺ T 细胞等重要免疫细胞的激活、亚群分化、代谢特征、细胞命运演化与决定，以及免疫记忆形成与维持的机制；发现一批抗病毒细胞免疫有关的重要抗原、抗原受体和关键调控分子，进一步利用细胞与动物模型，研究这些重要细胞亚群和效应分子的免疫激活和调控作用；在明确机制的基础上发现一批有效的细胞免疫干预靶点，为重大病毒感染性疾病提供治疗和干预新策略和新手段。

考核指标：阐明 2~3 种病毒病原感染后组织中特异性抗原、受体和细胞亚群的细胞免疫反应特征；在每种病原感染中明确 10~20 个优势抗原表位（抗原肽）和 10~20 种特异性抗病毒 TCR 受体；鉴定 3~6 种具有不同细胞表型的抗病毒 T 细胞亚群，并明确其功能；建立 2~3 个抗病毒细胞免疫功能测定和评价方法；鉴定 5~10 种抗病毒细胞免疫的重要调控分子靶点；明确 2~3 种增强抗病毒细胞免疫的干预手段或治疗方案。

关键词：细胞免疫、抗原表位、T 细胞、治疗方案

1.7 病原感染对中枢神经系统损伤的作用机制研究（基础研究类）

研究内容：基于感染人群队列，系统性研究病原微生物在中

枢神经系统累积的病理特征与机制，包括神经损伤与修复、中枢免疫炎症特征、感染相关的神经核团调控、长期认知功能障碍等；筛选体液标记物用于中枢神经系统感染的进展及长期预后评估；进一步筛选中枢神经系统感染的潜在干预靶点，并进行靶向新药物开发，用于治疗病原微生物感染相关神经系统损伤。

考核指标：建立不少于 2000 人的病原微生物感染临床队列与数据平台，揭示病原微生物感染参与并加速神经系统损伤的新机制 1~2 种；开发具有自主知识产权的、评估神经系统感染不良预后的预测技术，并授权发明专利 1~2 项；发现作用明确、可干预的新靶点 2~3 个，开发 1~2 个靶向新药物，并完成临床前评价。

关键词：病原感染、中枢神经系统、损伤、干预靶点

1.8 病毒持续性感染和再激活机制及干预靶点解析（设置青年科学家项目）（基础研究类）

研究内容：针对能在人体建立终生潜伏感染并致病的人类疱疹病毒、人类免疫缺陷病毒等，从分子、细胞及动物水平研究病毒建立和维持潜伏感染、病毒再激活、病毒与宿主相互作用及致病的分子机制；通过生物合成、病毒的遗传改造等新技术，进一步完善用于研究病毒生命周期调控机制的遗传操作体系和可视化感染模型；鉴定在病毒潜伏感染、再激活及裂解复制过程中的关键病毒和宿主分子，在此基础上发现新靶点和研发新型抗病毒手段。

考核指标：鉴定 5~10 种在病毒潜伏感染、再激活及裂解复

制过程中发挥关键作用的病毒及宿主分子；建立 3~5 种可示踪病毒潜伏感染和再激活全生命周期的遗传操作系统；阐明 5~7 种病毒感染和致病的关键机制；提出 3~5 项抗病毒新策略；开发 3~5 种病毒复制抑制剂。

关键词：病毒持续性感染、再激活、调控机制、干预靶点

1.9 病毒合并感染免疫代谢特征谱及调控分子的系统发现(基础研究类)

研究内容：围绕病毒合并感染加剧病毒性疾病重症化这一重大临床问题，基于免疫代谢途径在病毒感染和疾病转归中的重要作用，利用重大慢性病毒性疾病合并感染的临床队列和相应动物感染模型，采用多组学手段系统发现合并感染的差异化免疫代谢特征及影响疾病转归的关键分子，解析其导致病毒再激活和疾病重症化的免疫及代谢机制，并有针对性地设计免疫代谢相关药物，建立相应干预技术。

考核指标：建立病毒合并感染队列 500 例以上，动物模型 2 种以上；绘制病毒合并感染特征性免疫代谢图谱 2~4 个，发现 5 种以上塑造差异化免疫代谢特征的关键分子，并阐明其免疫、病理调控机制；解析 3 种以上关键分子的蛋白高分辨结构，并设计筛选获得 3 种以上候选药物，完成其中 1~2 个药物的临床前评价；研发 2 种以上针对关键分子的治疗新技术；明确 2~3 种病毒合并感染防治策略，纳入临床诊疗指南。

关键词：病毒合并感染、免疫代谢、调控分子、防治策略

1.10 重要病毒性肝炎的病原特征与肝炎病毒复制机理（基础研究类）

研究内容：在网络单位中监测、预警、筛查原因不明肝炎，鉴定引起新发突发肝炎的病原，并阐明其基因及基因分子特征；基于全国范围内各级医疗机构的真实世界大数据，探索发现乙型肝炎病毒基因整合、基因变异、耐药的分子特征；围绕乙型肝炎和新发突发肝炎病毒的复制机制，展开以病毒聚合酶为核心的复制蛋白机器研究，从分子水平上阐明病原基因组的复制机制，为新型抗肝炎药物的研发提供新的思路和靶点。

考核指标：建立重要病毒性肝炎的筛查和快速诊断技术体系；阐明乙型肝炎病毒基因整合、基因变异、耐药的分子特征，构建可代表中国不同地区（至少 10 个省份 30 家医院）、不同人群的乙型肝炎病毒病原学特征信息库；解析 2~3 种肝炎病毒复制蛋白机器的高分辨率三维结构，阐明其基因组的复制机制，并设计筛选获得 3 种以上候选药物分子，至少 1 种完成临床前研究。

关键词：新发突发肝炎、快速诊断、分子特征、复制机制

1.11 临床常见慢性细菌感染所致固有免疫应答特性研究（基础研究类）

研究内容：以幽门螺旋杆菌、非结核分枝杆菌、溶血性链球菌、具核梭杆菌等临床常见的条件致病菌为研究对象，阐释慢性感染诱导的固有免疫特征及其与消化道、肺部、心脏瓣膜等重要脏器炎症的关系。运用单细胞转录组学、空间转录组学、单细胞

蛋白组学及新型磁控采样、胶囊内镜等技术，绘制感染所致固有免疫应答的细胞图谱，鉴定疾病特异性固有免疫细胞亚群，发现调控慢性细菌感染的重要通路和关键因子，准确获取肠道菌群及代谢产物相关的生物信息，进而研发靶向调控特定免疫细胞亚群功能失调的免疫治疗或宿主导向治疗新策略。

考核指标：针对幽门螺旋杆菌、非结核分枝杆菌、溶血性链球菌、具核梭杆菌等上述至少 4 种代表性慢性细菌感染性疾病，建立临床研究队列，绘制感染所致固有免疫细胞应答图谱，解析其与疾病发生及转归的关系；明确至少 4 种固有免疫细胞或相关关键因子在慢性细菌感染性疾病中作用机制；鉴定至少 3 种疾病特异性固有免疫细胞亚群；建立至少 3 种胃肠道、肺部、心脏瓣膜等慢性细菌感染疾病免疫治疗或宿主导向治疗策略；基于创新策略获得至少 2 种具有治疗效果的先导化合物分子或者抗体，并进行临床前研究；新型磁控采样胶囊内镜的应用突破慢性细菌感染相关疾病的诊治模式，服务于常见慢性疾病的早期预防、诊断和治疗。

关键词：慢性细菌感染、固有免疫、细胞图谱、免疫治疗

2. 重大传染病病原体的发现、溯源及预警预测

2.1 重要临床泛耐药病原菌定植、演化与传播预警研究（应用示范类）

研究内容：以临床重要泛耐药病原菌为研究对象，建立覆盖医院、社区和养殖的水源、空气等环境和临床的病原菌及耐药基

因转移全链条的大数据监测；开展体内试验，揭示不同抗性压力下重要组织中耐药病原菌的定植和演化机制；开展临床重要泛耐药病原细菌携带质粒的进化研究，揭示重要耐药基因的院内外相互传递机制；研究耐药相关蛋白的结构和功能，深层次揭示耐药蛋白和抗菌药物互作的分子机制，为新药研发提供靶点；基于重要耐药基因全突变文库，构建耐药基因演化的前瞻性预测模型；建立耐药基因全链条分布的多源异构数据库和基于人工智能的耐药基因传递预警模型；实现耐药基因在各链条中的传播规律和风险识别、评估和预警，提出超级耐药菌和耐药基因传播风险应对及关键风险点的临床防控指南。

考核指标：绘制我国临床重要泛耐药病原菌的时空分布图谱 1~2 份；揭示不同抗性压力下体内重要组织中泛耐药病原菌的定植和演化机制 2~3 种；建立含有多来源的重要临床耐药菌相关质粒的数据库；揭示主要病原细菌每种不少于 10 种质粒分型的序列特征，构建不少于 5 种质粒进化模型；揭示 5~10 个重要耐药相关蛋白的三维结构；构建重要耐药基因全突变文库 2~3 个；阐明多重耐药菌基因组溯源及防控关键因素 4~5 个；建立临床重要多重耐药菌及耐药基因传播风险预警预测模型 4~5 个；建立 1 套全面覆盖社区、临床环境中多重耐药菌及耐药基因的传播预警系统；建立针对耐药细菌的治疗新方案 2 个，形成专家共识 1 项。

关键词：泛耐药病原菌、定植和演化、耐药机制、临床防控

2.2 结核病生物标志物和精准预警诊断技术研究（共性关键技术类）

研究内容：建立覆盖全国的结核分枝杆菌与非结核分枝杆菌生物样本库和不同临床表型及治疗结局样本队列，并分析病原菌的耐药特征；应用转录组、蛋白质组、代谢组等多维组学技术对敏感和耐药结核病不同临床表型及治疗结局的结核分枝杆菌与非结核分枝杆菌进行分析，形成多组学数据库，在以病原学检测结果为金标准的前提下，进一步优化病原学检测技术和方法，发现并验证新的生物标志物，为临床治疗效果评价提供更为及时、准确的参考指标；应用空间单细胞技术对分枝杆菌和宿主互作展开研究，绘制不同临床表型与治疗结局相关的分枝杆菌与宿主精准动态互作图谱；挖掘与鉴定敏感与耐药结核病不同临床表型与治疗结局相关的关键宿主遗传因子，确定结核病不同临床表型及治疗结局的多组学结核分枝杆菌与非结核分枝杆菌联合生物标志物，形成结核病临床分型及差异疗效多组学联合分子标志物精准预警诊断技术平台体系；开展痰液药物敏感性试验结果指导下的结核病患者治疗周期的分子标识时空分析，获得从快速分子检测筛选到精准治疗全链条的时空预警和诊断标识（组）；开发灵敏、适宜的耐药诊断及疗效评定新产品、新技术。

考核指标：获得不少于 2000 人的临床样本队列，不少于 2000 株的临床生物样本，绘制我国结核分枝杆菌和非结核分枝杆菌耐药谱，纳入国家相关生物样本库或菌毒种库；建立多组学联合分

析技术平台体系 1 套，分枝杆菌多组学数据库 1 个；绘制至少 5 套不同临床表型与治疗结局相关的分枝杆菌和宿主精准动态互作图谱；鉴定至少 10 个敏感和耐药结核病及非结核分枝杆菌不同临床表型与治疗结局相关的关键宿主遗传因子；确定 5~8 种敏感和耐药结核病以及非结核分枝杆菌不同临床表型及治疗结局的多组学联合生物标志物，建立 2 套我国结核病精准预警诊断和分枝杆菌病原学控制技术体系，形成耐药性结核防治专家共识 1 项，新诊断产品申报国家专利。

关键词：结核病、多组学数据库、生物标志物、精准预警诊断

2.3 入境人群重大传染病快速排查关键技术研究及应用（应用示范类）

研究内容：针对口岸关注传染病，在入境人群中开展输入风险分析，研制口岸现场自动化通关分流装置；建立多靶标现场快速检测方法，实现对 10 种以上病原体和宿主生物标志物一次性筛查，满足快速通关的需要；研制基于呼吸气体或唾液的无创非侵入式病原现场快速检测方法及装备，实现分钟级快速甄别；开发高通量高准确度的未知病原体快速识别鉴定设备，实现 8 小时内对样本中病原体的鉴定及分型；研制传染病快速排查和鉴定相关技术标准及规范，研究不同口岸应用场景，在陆路、海港和空港不同类别代表性口岸进行示范应用。

考核指标：研制自动化通关分流装置 1 套，通关效率提升不低于 30%；建立病原体和宿主生物标志物多重筛查检测技术方法

不少于 1 项，在 30 分钟内实现对 10 种以上病原体和宿主生物标志物一次性筛查；建立基于呼吸气体现场或唾液的无创非侵入式病原体样本采集方法 1 种，研制现场快速检测装备不少于 1 套；研究“样本进、结果出”全流程时长“5~10 分钟”核酸快速检测方法及其装备 1 套，检测限不低于 200 拷贝/mL；建立疑似新病原快速发现技术装备 1 套，单次完成至少 96 个样本的检测，识别准确度达到 99%；制定非侵入式病原体采集和口岸传染病快速排查等相关技术标准及规范，并在不少于 10 个口岸开展示范应用；申请专利不少于 5 项，检测试剂盒不少于 5 个，装置不少于 3 个，制定相关技术规范或标准 5~10 项。

关键词：口岸、病原体、快速排查、技术标准规范

2.4 气候变化、城镇化、全球化等因素与大流行风险病毒暴发和流行的相关性研究（应用示范类）

研究内容：跨学科深入研究气象因素、城市化进程、动物迁徙及人口流动对具有大流行风险病毒的暴发及其在宿主中传播与流行时空态势变化的影响；构建病毒的空间传播模型，开展大流行风险病毒传播风险的动态预警研究，识别病毒传播的易感人群、动物群体和高风险地区，预测未来传染病疫情发生的潜在风险；深入分析区域与城市（群）网络中城市建设多维度特征，研究不同场景下病毒传播规律，厘清高度城市化地区多时空尺度下疾病传播与流行的格局、过程及其驱动机制，进而基于全国疫情监测数据及国家级病原微生物数据库，结合气候预测、国家/地区/城

市间关系网络等数据和技术，建立多维度、多场景、多时空尺度的国家级传染病早期预警平台；建立基于实验仿真的病毒传播模型，综合病毒传播的流行病学特征和参数，研究并评估病毒传播的综合防控策略。

考核指标：建立病毒基因组、流行分布及气象因素和社会因素的综合数据平台 1 个；建立基于多因素的变异病毒流行风险的人工智能预警模型 1 个；建立实验仿真的病毒传播模型 1 个，评估 2 种以上变异病毒的传播能力；建立病毒暴发流行和传播方向的可视化推演平台 1 个；综合建立多维度、多场景、多时空尺度的国家级传染病早期预警系统 1 套，并在国家传染病监测网络中应用示范。

关键词：大流行风险病毒、气候变化、城镇化、全球化、早期预警

3. 新型疫苗设计及平台体系研究

3.1 重大传染性疾病预防的精准医学研究（设置青年科学家项目）（基础研究类）

研究内容：以新冠病毒疫苗为代表性的重大传染性疾病预防为切入点，结合临床队列、动物模型等研究对象，运用免疫学、遗传学、单细胞多组学技术结合的学科交叉研究方法，开展疫苗应用的精准医学研究。解析疫苗免疫应答水平在人群中的异质性与遗传变异、基因调控差异之间的关系，探索疫苗免疫效果在人群中差异的分子机制；比较不同技术路线疫苗诱导的免疫保护水

平差异，阐明这些差异背后的宿主免疫应答机制差异；明确新冠病毒疫苗防感染、防重症、防死亡的评价阈值和指标体系；通过上述研究探索疫苗精准免疫应用策略并发现疫苗优化策略和干预靶点。

考核指标：建立至少 1000 人的疫苗应用临床队列并绘制其遗传背景、基因调控、免疫应答表型等多维度组学数据，描绘 2~3 种疫苗免疫应答表型与分子表型的关联，发现 3~5 个具有临床价值的疫苗免疫应答调控生物标志物或干预靶点；建立疫苗不同保护效果的评价阈值和指标体系；揭示 1~2 种影响疫苗保护效果的机制，并完成细胞或动物模型验证实验。

关键词：疫苗、免疫应答、精准医学、免疫评价

3.2 新型颗粒及其复合佐剂的构建、评价技术与规模化制备（共性关键技术类）

研究内容：面向增强细胞免疫、长效免疫、黏膜免疫和提升老年群体免疫效果的迫切需求，基于可转化的、安全性好的材料（聚乳酸类、铝颗粒类、蛋白/多肽组装体等）构建粒径均一的颗粒佐剂及颗粒和分子佐剂的复合佐剂；构建颗粒佐剂库和复合佐剂库，研究复配结构和增效机理/蛋白抗原和分子佐剂的时空递送次序和策略、体内转运过程及增效机制，反馈指导颗粒佐剂和复合佐剂的合理设计；建立颗粒佐剂和复合佐剂的评价标准和先进评价技术；遴选具备自主知识产权的颗粒佐剂和复合佐剂进行规模化制备和临床前研究，推动颗粒佐剂及其复合佐剂的临床应用。

考核指标：发展 4~6 种具有自主知识产权的粒径均一的颗粒新佐剂或颗粒和分子佐剂的复配佐剂；提出 2~3 种颗粒佐剂免疫增效的新机制，阐明复配佐剂的增效机理；与现有疫苗相比，颗粒佐剂实现高效的细胞免疫和黏膜免疫，抗体的维持时间延长 1 倍，老年动物模型抗体水平提升 3 倍；复合佐剂至少同时增效上述两个方面；和企业签订合作或转让协议 2 项以上，建立粒径均一的颗粒新佐剂的 GMP 规模化制备工艺及相关质控标准，1 个颗粒新佐剂应用于疫苗完成临床前研究。

关键词：颗粒佐剂、复合佐剂、增效机理、评价技术

3.3 新冠和流感广谱疫苗研制和评价（共性关键技术类）

研究内容：围绕广谱疫苗研制中“如何实现跨亚型、跨谱系的广谱保护效果”进行关键技术与策略创新。针对流感病毒和冠状病毒这两类亚型众多、变异快的病原，建立关键抗原可模块化替换的多价疫苗构建技术；利用计算生物学和结构生物学等技术开展基于共有特征突变和抗原保守表位的共性抗原设计策略研究；通过抗原表达优化、自组装技术以及免疫增强技术获得强免疫原性抗原和疫苗“全链式免疫增强”；研制可覆盖流感病毒所有不同亚型的广谱疫苗，以及针对整个 β 冠状病毒属跨谱系的广谱疫苗和针对所有可感染人的冠状病毒的广谱疫苗，并建立广谱疫苗的评价、制备、规模化生产的技术平台。

考核指标：提出不少于 3 种多价和共性抗原设计新策略、新技术，建立多价与通用疫苗的设计平台，完成不少于 3 种针对新

冠和流感的广谱候选疫苗设计，广泛诱导针对 3 种以上不同亚型流感病毒以及 3 种以上不同谱系 β 冠状病毒的保护效果，在单感染和共感染系统中完成保护性评价验证工作；建立规模化的广谱疫苗生产平台，并完成临床试验用疫苗的生产；不少于 1 种疫苗完成临床前研究，获批进行临床研究。

关键词：新冠、流感、共性抗原、广谱疫苗

3.4 新型病毒载体与减毒疫苗研究和应用（共性关键技术类）

研究内容：筛选、鉴定、构建、评估新型病毒载体，构建、评估新型减毒活疫苗，将相关技术建成先进的疫苗研究平台体系，拓展并提升疫苗研发中可选择的技术平台；全面评估新型病毒载体疫苗与减毒活疫苗诱导抗原特异性 T 细胞、B 细胞以及中和抗体的能力；与现有公认的免疫原性及安全性优良的病毒载体如常用的人 5 型腺病毒（Ad5）等或减毒活疫苗如现有的流感减毒活疫苗（LAIV）等相比，进一步提高新型病毒载体与减毒活疫苗的免疫原性、免疫广谱性、持久性及安全性；研究如何解决新型病毒载体在人群中应用时的预存免疫问题以及多次重复免疫后产生的预存免疫问题，深入探究新型病毒载体与减毒活疫苗的免疫反应机制；采用体内实验模型探究新型病毒载体疫苗增强记忆性免疫的分子机制并筛选关键免疫调节分子；研究新型病毒载体与减毒活疫苗产业化技术的创新与发展，应用重大传染病的疫苗研发实践，推动我国新型病毒载体疫苗和减毒疫苗开发。

考核指标：建立 1~2 种显著改良的新型病毒载体，其免疫原

性与安全性都显著优于现有病毒载体如 Ad5 等，获得 1~2 种解决现有病毒载体预存免疫问题的确切方法，并研发 1~2 种基于新型病毒载体的新型疫苗；成功研发 1~2 种显著改良的新型减毒活疫苗，其免疫原性与安全性都显著优于现有的减毒活疫苗如 LAIV 等；发现新型病毒载体或减毒活疫苗激发免疫反应的新机制；鉴定新型病毒载体疫苗增强记忆性免疫的关键免疫调节分子；建立新型病毒载体或减毒活疫苗产业化的创新性工艺技术；1~2 种新型疫苗完成临床前研究，具体包括 GMP 制备、临床前安评等，并提交新药临床试验申请。

关键词：病毒载体、减毒疫苗、预存免疫、产业化技术

3.5 重大感染性疾病糖疫苗设计和应用（共性关键技术类）

研究内容：针对重大感染性疾病病原体，发现适合糖疫苗研发的糖抗原，进行功能与结构表征，开发用于病原体感染预防的新型糖疫苗或组合疫苗；阐明糖抗原呈递、免疫细胞和抗体识别、免疫激活和形成免疫记忆的分子机制，在细胞和动物水平进行验证；发展提高糖疫苗效价的新方法和新策略，开发糖疫苗均一性规模化制备关键技术；开发适用于糖疫苗的新型载体和免疫佐剂系统，在动物模型上进行验证。

考核指标：针对链球菌、脑膜炎奈瑟菌、结核分枝杆菌等重大感染性疾病发现 3~4 种糖疫苗先导物；阐明 2 种糖抗原呈递、细胞和抗体免疫识别的分子机制；发展提高糖疫苗效价的新方法或策略 3~5 项，开发糖疫苗规模化制备技术 1~2 项；开发适用于

糖疫苗的载体和佐剂 3~4 种；与疫苗生产企业进行合作，1~2 种糖疫苗完成临床前试验。

关键词：糖抗原、糖疫苗、载体、佐剂、规模化制备

4. 重大传染病临床防治

4.1 基于抗病毒及新型免疫治疗技术的乙肝功能性治愈方案及机制研究（应用示范类）

研究内容：重点围绕慢性乙肝临床治愈的难题开展国际和国内协作攻关，尤其是创建不同年龄组、大样本、多中心、前瞻性、随机对照的儿童和成人慢性乙型肝炎临床队列；开展优化抗病毒治疗方案的研究，并比较各组之间的临床治愈率，同时全面研究临床治愈的病毒学与免疫学特点和关键影响因素；深入研究儿童慢性乙肝免疫耐受期和免疫活化期肝组织中免疫学特点、临床治愈的病毒学和免疫学应答特征；创建儿童慢性乙肝免疫耐受期和免疫清除期的抗病毒治疗方案；阐明不同临床转归人群的细胞和体液免疫应答特征及调控机制，以及病毒库、病毒整合与临床治愈的关系；通过上述免疫学和病毒学研究中发现的新靶点，设计新型免疫治疗和细胞治疗技术，并开展儿童和成人慢性乙肝治疗的临床前研究，评价其安全性和有效性。

考核指标：分别建立成人和不同年龄组儿童慢性乙型肝炎抗病毒治疗的多中心 RCT 研究队列 3~4 个，其中国际多中心慢乙肝儿童队列不少于 1 个。入组临床慢乙肝病例总数不少于 1100 例，包括（1）入组未经抗病毒治疗的 1~12 岁慢乙肝儿童前瞻性

研究队列不少于 800 例（其中 1~6 岁慢乙肝儿童不少于 400 例）；
（2）成人慢乙肝队列不少于 300 例（包括与患儿对应的慢乙肝母亲队列不少于 200 例）。完成慢乙肝儿童抗病毒治愈方案 2~3 个；形成儿童慢性乙肝临床治愈在内的 1~2 个专家共识，并写入儿童慢性乙肝诊疗指南。系统深入研究儿童慢性乙肝特异性免疫应答特征、抗病毒应答机制及其与临床治愈的关系；发现 3~4 个儿童慢性乙肝治愈的关键影响因素和指标；创建针对慢性乙肝治愈的 1~2 种新型免疫治疗新技术，并完成 I 期临床研究。

关键词：慢性乙型肝炎、抗病毒、免疫治疗、功能性治愈

4.2 感染性疾病中医药筛选与物质基础研究（基础研究类）

研究内容：开展病毒感染引起发热、咳嗽、肺炎及其更广泛的并发症中医药作用机制研究，完善和建立流感、冠状病毒等主要流行病毒（超过 10 种）的体外细胞筛选技术体系，对 30 种以上具有较好临床疗效的复方中药及 30 种以上中药与民族药验方进行抗病毒筛选与鉴定；对具有较好抗病毒活性复方，进行化学指纹图谱分析并发现新结构化合物，建立化合物全成分库，基于活性靶标结构分子对接的抗病毒活性先导结构的发现及结构优化；利用所建立的病毒感染或疾病动物模型，对复方或活性化合物进行深入研究，确定疗效并评价其安全性。

考核指标：建立 5 种以上类器官等新型感染模型，建立 5 种以上病毒感染或致病动物模型；收集并保存不少于 60 个具有临床疗效证据的复方制剂或中药、民族药验方，建立化合物全成分

库，并完成主要成分分离与结构鉴定，阐明其物质基础；建立复方制剂或中药、民族药验方活性筛选与鉴定平台，评估不少于 60 个复方制剂或中药、民族药验方的抗病毒效应和作用特性；按照中药治疗疾病的“整体观”，阐明复方或化合物组合对病毒性疾病的作用以及治疗机制。

关键词：中医药、化合物、抗病毒、物质基础

4.3 重大传染病病原体变异株快速识别技术与诊疗影响智能预测系统（共性关键技术类）

研究内容：开发临床适用的重大传染病病原体变异株的，特别是高毒力、高耐药变异株的快速检测方法，建立临床早期识别变异株的技术能力，研发适合医院发热门诊或床旁诊断的变异株即时检测仪及试剂盒；利用基因型与表型方法研究变异对病原体的致病性、药物敏感性及免疫逃逸的影响，阐明影响病原体表型的关键变异位点及分子机制；并初步验证对变异不敏感的新型治疗方法如噬菌体和多肽药物等的研究应用；整合重大传染病感染者队列的临床数据及临床毒株基因型与表型的多源异构数据，建立毒株库、临床数据库、毒株遗传及机制信息库“三位一体”的综合重大传染病变异株网络，并据此开发基于人工智能技术的智能预测工具，早期预测变异是否影响病原体实验室诊断、药物选择、病情分类及转归，并临床验证预测效果。

考核指标：建立重大传染病病原体快速检测技术 3~5 种，实现 10 分钟内检测，30 分钟内鉴别变异株；明确对重大传染病病

原体致病性、药物敏感性及免疫逃逸产生影响的 5~10 种关键变异位点及分子机制；自主开发 1 套重大传染病病原体变异株对诊疗影响的智能辅助判别软件，准确性达到 95%以上；在 3 家中心至少 1000 人中开展临床评价，明确智能判别软件的准确性；申请发明专利及软件著作权 3~5 项。

关键词：变异株、临床队列、快速检测、智能预测

4.4 合并耐药感染的重大及新突发传染病早期诊断及个体化耐药救治策略（应用示范类）

研究内容：针对肝炎、结核、新冠等重大及新突发传染病合并耐药菌感染，建立前瞻性研究队列，阐释重大传染病合并耐药菌感染发生、发展和转归动态演变规律及临床特征；挖掘耐药菌从定植到感染的演变规律，发现精准预测靶标并建立早诊体系；构建全国重大及新突发传染病耐药菌感染的菌株库，揭示耐药菌时空变迁分子规律；阐明重大传染病病原、多重耐药菌、感染微环境及宿主免疫的互作模式和免疫防御策略，挖掘病原参与宿主代谢和免疫调控的关键机制；研究重症传染病患者抗感染药物体内过程，建立个体化精准治疗、微生态修复等新型救治技术和产品研究；建立智能化临床辅助决策系统的重大传染病合并耐药菌感染的个体化治疗技术，开展临床验证研究，创建综合救治策略并进行推广。

考核指标：建立>3000 例以上合并感染研究队列（每种疾病不少于 1000 例），发现 3~4 种耐药菌从定植到感染的诊断靶标并

建立早期预测模型,明晰 2~3 种耐药菌从定植到感染的演化路径;获得耐药菌>1 万株,建立基因组数据库 1 个,阐明 2~3 类优势克隆的表型及分子生物学特征;解析 3~4 种病原—耐药菌—微环境—宿主免疫的互作机制;建立动物模型及反向病原学手段,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;完成 3~4 种改善微生态与免疫失衡、防治重大传染病耐药菌感染的新产品;建立与评估 3~5 种超级耐药菌感染治疗方案智能化应用,形成平台体系;构建 2~3 套临床应用方案;创制体外诊断试剂产品 3~5 项,获得医疗器械注册证;申请国内外发明专利 3~5 项;制订相关临床诊疗指南 1~2 项;创建综合救治策略并在 30 个市级及以上地区推广应用。

关键词: 重大传染病、耐药菌、合并感染、救治策略

4.5 老年人等特殊群体的新发传染病防治策略研究(应用示范类)

研究内容: 针对新冠等新发传染病老年患者特殊群体,基于全国专病队列,建立病例对照匹配的研究队列,描绘老年患者特殊群体新发传染病发生发展的临床规律,挖掘预警预测诊治的关键靶标和黄金窗口期,开展临床规律、靶标或黄金窗口期应用研究;探索新发传染病病原、衰老低度炎症、免疫功能低下、菌群多样性改变等影响新发传染病在老年特殊群体的易感性、衰老促进及感染靶器官损伤的作用和机制;研究老年人衰老和器官衰退影响新发传染病病原复制、侵袭、传播、毒力的机制及其影响新

发传染病进展的机制；结合抗感染技术，研发结构功能修复、抗衰老和抗器官功能衰退等新发传染病老年患者的精准救治新技术、新产品，构建综合救治新策略和新体系。

考核指标：建立包含至少 3000 例新冠等新发传染病老年人患者的病例对照匹配的研究队列，描绘老年人新发传染病发生发展的临床规律，挖掘 3~5 个预警预测诊治的关键靶标，找出救治黄金窗口期，开展应用研究；揭示影响新发传染病老年患者易感性和疾病恶化的 2~3 种关键机制；阐明新发传染病影响老年人尤其是加速器官衰退的 1~2 种新模式；创建 2~3 个整合抗感染等重大感染病救治技术以及结构功能修复等治疗技术的综合治疗的新技术、新产品或新策略，构建 1 套老年人新发传染病救治体系。验证 2 种以上老年患者救治方案的疗效；参与制定相关临床诊疗指南 1 项。

关键词：传染病、老年人特殊群体、临床应用、综合治疗

4.6 传染病免疫耗竭期的临床诊治方案研究（应用示范类）

研究内容：描绘传染病免疫耗竭期靶器官的临床表征和功能状态，系统研究免疫耗竭的发病机制和关键通路，探索在免疫功能减弱不同时期免疫细胞亚群及其分子的变化规律，挖掘其免疫、代谢、基因表达谱和感染微环境的特异性标记物，发现具有诊断价值或阻逆新靶标；建立传染病免疫耗竭期的临床诊断和分期分级标准，确定治疗人群和治疗时机；通过动物模型和类器官模型探索胸腺肽、细胞因子、免疫检查点抑制剂、过继免疫、微生态

制剂、干细胞及外泌体等多途径治疗的临床前评价，筛选能实现免疫逆转或重塑的方案或技术；在此基础上开展合规的临床研究，进行安全性和疗效评价；形成传染病免疫耗竭期的临床诊治方案，并进行临床验证和推广。

考核指标：建立每种疾病不少于 1000 例的临床样本队列，诠释 2~3 种传染病免疫耗竭期的临床表征，发病机制和关键通路，获得 6~8 个具有诊断价值和疾病阻逆的靶标；建立 2~3 种传染病免疫耗竭期诊断、分期或分级标准；建立免疫耗竭动物模型和疾病类器官模型，获得 2~4 种能实现免疫功能逆转或重塑的免疫治疗和临床前评价；评价 2~4 种免疫治疗产品技术的临床有效性和安全性，提出传染病免疫耗竭期的临床诊治方案，形成专家共识或指南 1 项。

关键词：传染病、免疫耗竭、发病机制、临床诊治

5. 重大新发突发传染病防控一体化体系建立

5.1 重大传染病社会数据化治理的智能方法（应用示范类）

研究内容：聚焦新冠病毒等新发突发传染病，探索“信息—物理—社会”系统的复杂性机理；构建重大传染病传播风险的感知和疏导智能方法，针对具体复杂社会场景，构建基于多源异构、非平稳强相关复杂动态数据的信息融合方法，提出基于大数据和社会运行机制的传染病风险态势感知和预测预警算法；提出传染病社会数据化治理的智能方法，经过多中心整群随机对照试验评估后建立重大传染病防控新模式。

考核指标：针对特定社会治理目标，探索系统鲁棒性、可预测性等关键属性，提出新冠病毒等新发突发传染病数字化治理机制与调控策略；构建化解、疏导和管控重大传染病传播风险的智能化方法；建立 1 套有效、通用的重大传染病监测预警与防控技术解决方案，完成对 2~3 种重大传染病的防治效果评价。

关键词：传染病、数据化治理、风险态势感知、智能方法

5.2 重大传染病重症患者继发感染多维度监测与预警系统(应用示范类)

研究内容：围绕院内重症肝病（肝硬化、肝衰竭、肝移植受者）、艾滋病等免疫缺陷人群及其他传染病重症，基于各级医疗机构信息系统，利用医疗物联网、人工智能和大数据技术，系统整合院前、院中和院后感染多维度数据，借助新型公共卫生病原体检测平台，建立重大传染病患者社区—医院—随访的全链条病原学监测体系，实现感染环境的病原数字画像；建立融合国家级病原微生物数据资源的智能识别和预警平台，建立前瞻性临床研究队列，筛选预警预测标记物和免疫学指标，发挥病原微生物资源相关数据库在重大传染病患者全周期管理中的基础支撑作用。

考核指标：建立 1 套重大传染病患者感染病原及环境病原数据库，数据覆盖我国所有省份；建立 5~8 个院内感染的预警预测模型，指导临床，降低感染率及死亡率；建立 5000 人以上的肝移植和艾滋病等免疫缺陷人群队列，以及免疫缺陷人群特殊病原菌感染免疫监测体系；形成 1 套重大传染病重症患者病原感染多

维度监测与实时分析系统，覆盖 10 种以上重大传染病；相关成果在 100 家以上医疗机构中推广应用。

关键词：重症患者、继发感染、多维度监测、数据库

浙江大学 kjc9x

申报要求

1. 除特殊说明外，原则上项目须整体申报，覆盖相应指南研究方向的全部考核指标。

2. 申报单位和个人必须签署具有法律约束力的协议，承诺各领域项目产生的所有科学数据无条件、按期递交到科技部指定的平台，在本专项约定的条件下对专项各个承担单位，乃至今后面向所有的科技工作者和公众开放共享。如不签署数据递交协议，则不具备承担本专项项目的资格，签署数据递交协议后而不在商定的期限内履行数据递交责任的，则由专项管理部门责令整改，拒绝整改者，则由专项管理部门追回项目资金，并予以通报。

3. 本专项涉及人的生物医学研究的项目，申请单位需在申请书中提交该项目不违背科技伦理要求的初步审核意见。在项目正式实施前，应按照规定通过伦理审查并签署知情同意书。

4. 本专项研究涉及人类遗传资源采集、保藏、利用、对外提供等的项目，应遵照《生物安全法》《人类遗传资源管理条例》等相关规定执行。

5. 本专项研究涉及实验动物的项目，应通过实验动物福利和伦理审查，遵守国家实验动物管理法律法规、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。

6. 本专项研究涉及科技伦理的项目立项后，项目承担单位应在项目任务书中明确相关科技活动的伦理风险及防控措施。项目承担单位和主要参与者应加强科技伦理知识的学习和培训，严格执行国家有关法律法规和科技伦理要求，尊重国际公认的伦理准则。若在执行期间更改研究方案的，项目承担单位应重新向项目管理专业机构提交更改研究方案后的科技伦理审查意见。

浙江大学 kjcgx