

推荐国家科技进步奖项目公示

项目名称	艾滋病抗病毒治疗及免疫重建“中国方案”的建立和推广
推荐单位	中国科学院上海巴斯德研究所
推荐单位意见： <p>我单位认真审阅了该项目推荐书及附件材料，确认全部材料真实有效，相关栏目均符合国家科学技术奖励工作办公室的填写要求。</p> <p>申请人是中科院“百人计划”和“上海市启明星计划（A类）”获得者，中科院上海巴斯德研究所引进的杰出青年学术带头人。多年一直从事 HIV 感染机制和致病机制研究，以期回答当前 HIV/AIDS 防控的关键性、基础性科学问题，并试图通过阐明 HIV-1 急性感染及潜伏库维持调控的分子机制，鉴定新的抗病毒靶点，发展抗病毒新策略。对照国家科学技术进步奖授奖条件，推荐该项目申报 2018 年度国家科学技术进步奖二等奖。</p>	

项目简介:

自 1985 年本项目组报道我国首例艾滋病以来，艾滋病在我国流行态势日趋严峻。针对艾滋病防控的重大需求，本项目组在国家“十五”、“十一五”和“十二五”重大专项计划的支持下，围绕艾滋病诊断治疗的关键技术问题，历经近三十年的探索、攻关，开创了适宜中国国情的艾滋病抗病毒治疗模式，取得了系列创新成果，从根本上改变了我国临床治疗水平低下的落后局面。

项目组针对我国临床缺乏效优、价廉、毒副作用低的艾滋病治疗方案的首要需求，在国际上首次提出艾滋病患者 CD4 T 淋巴细胞功能恢复及免疫重建理论的基础上，验证了国产药物组成方案的免疫重建作用，为制定适合国人的治疗方案提供了必须的理论依据，并率先筛选出以低价国产药为主的方案，解决了艾滋病高发区因缺乏国产化抗病毒方案而难以迅速推进治疗的瓶颈难题；继而优化推出效优、毒副作用低的长期方案，显著改善了治疗依从性和安全性，成为我国现行的临床标准治疗方案。在此基础上主持制定了我国第一部《艾滋病诊疗指南》，有效规范艾滋病诊治、提升临床治疗水平，推动了我国艾滋病患者病死率由 2003 年 22.6/百人年降至 2007 年 5.8/百人年（降低 75%）；成功扭转了民众“谈艾色变”的局面。

艾滋病治疗在全国稳步推进后，本项目组着力于精准定位，进一步降低艾滋病死亡率并改善长期存活者的生存质量。①针对 HIV 感染者的非艾滋相关疾病，在国内首先关注并阐明多系统非艾滋相关疾病的发病规律和危险因素，倡导早期关注、二级预防；率先提出艾滋病综合诊治的理念并首建国内艾滋病综合诊治体系，为降低重要脏器并发症起引领示范作用。②针对抗病毒后免疫重建不佳者，阐明了免疫重建障碍主要在于胸腺功能衰竭与持续异常免疫激活，进一步丰富和完善了免疫重建理论，并提出以调控免疫激活为靶点改善免疫重建路径的新策略。③针对国内艾滋病合并丙肝及乙肝等特殊感染人群数量大的特点，科学评估了其流行病学、治疗时机及抗病毒方案选择，为共感染人群的规范诊治提供了理论和技术支撑。④为探索艾滋病的清除和功能性治愈，在国内率先建立了 HIV 潜伏病毒储存库检测平台，并探索潜伏感染形成和重活化的机制；在国际上首次报道病毒控制良好的患者泪液中发现 HIV-RNA，为潜伏病毒储存库的彻底/全面清除和功能性治愈奠定理论和技术支撑。上述临床研究成果在全国数百家医院推广后，进一步推动我国艾滋病病死率由 2007 年 5.8/百人年降至 2014 年 3.1/百人年，治疗效果达到国际领先水平。

近三十年来，本项目组立足国情，探索并确立了一整套艾滋病的临床诊疗模式和流程，形成了艾滋病抗病毒治疗和免疫重建的“中国方案”，并向全国推广；为我国利用有限种类的抗病毒药物实现艾滋病病死率十年内下降 86%提供了不可或缺的技术支撑，有力地遏制了我国艾滋病疫情的流行和蔓延，基本满足了我国艾滋病的防控需求。研究成果在 Science、Lancet、Clinical Infectious Diseases 及 AIDS 等国际高水平期刊上为中国发声，共发表论文 330 篇，其中 SCI 收录 136 篇，IF>5 22 篇，总 IF 574.509；共计他引 4691 次，SCI 他引 2972 次。先后获教育部科技进步一等奖、华夏医学科技一等奖等。

客观评价：

1、项目查新、查引结论

科技查新报告显示：该项目开展了适合中国国情的艾滋病抗病毒治疗和艾滋病免疫重建的临床与基础系列研究，国内外未见相同文献报道。主要创新点有：①2005年主持制定我国第一部《艾滋病诊疗指南》；②2014年首次报道通过多中心研究确定的适宜国情的抗病毒治疗方案；③在国内率先开展艾滋病综合诊治，2009年报道了艾滋病相关的肾脏、脂代谢、骨代谢、心血管等并发症的系列研究。④2011年首先报道中国艾滋病人群合并乙肝及丙肝流行病学、临床特点及个体化治疗方案。⑤1998年首次证明了CD4+T细胞功能的恢复和重建；2006年在我国应用国产药人群中首次证实免疫重建理论。⑥2011年首次提出免疫功能重建障碍的主要原因在于胸腺功能衰竭。⑦2015年首次报道将免疫调节药物雷公藤用于纠正异常炎症激活、促进免疫重建失败者CD4+T细胞重建。⑧2011年国际上首次报道在病毒控制良好的患者泪液中发现HIV-RNA。⑨2014年在国际上首先发现CRF01_AE病毒亚型及其CXCR4嗜性与我国性途径感染HIV的疾病快速进展相关。⑩2014年筛选和鉴定出控HIV复制和潜伏的关键宿主因子，为抗病毒治疗及基因治疗提供潜在新靶点。

本项目共发表论文330余篇，其中SCI收录136篇，IF>5 22篇，总IF 574.509；共计他引4691次，SCI他引2972次。

2、项目评价和鉴定结论

“艾滋病免疫重建及适合中国国情的艾滋病抗病毒治疗研究”于2009年通过鉴定，认为：是我国这一领域最早、也是最为系统的研究，艾滋病的抗病毒治疗研究促进了我国艾滋病临床诊治工作走向规范化的道路，研究成果对提高我国艾滋病诊疗能力和水平发挥了重要作用，对我国艾滋病研究的学科发展起到了重要推动作用，产生了良好的社会及经济效益。

本项目首先筛选出以国产药为主的方案。该成果作为我国十五期间的重大进展，科技部于2006年12月1日第19个“世界艾滋病日”当天在北京举行新闻发布会宣布：国产艾滋病抗病毒治疗药物安全有效，疗效与进口药物一致，不良反应发生率相当；两种国产艾滋病药物配伍方案疗效明显，可确定为中国艾滋病病人抗病毒治疗的优选方案。该成果作为“我国进一步加强对艾滋病的防治和科学研究”的重要体现，入选由卫生部、科技部、总后卫生部、国家食品药品监督管理局、国家中医药管理局等部门联合主办评选的2006年中国医药科技十大新闻。

本项目优化出的效优、价廉、毒副作用低的首选一线治疗方案，经科技部组织监督评估专家组评估认为：研究工作总结了提高抗病毒治疗成功率、降低患者病死率的经验，并在部分示范区得到应用；优化出价廉、效优、毒副作用小的一线治疗方案，严重骨髓毒副作用降低5倍，艾滋病治疗费用下降2.6倍。本成果作为重要亮点入选由科技部、中组部等部门主办的“十一五”国家重大科技成就展。

本项目组探索并确立了一整套艾滋病的临床诊疗模式和流程，形成了艾滋病抗病毒治疗和免疫重建的“中国方案”，作为重要技术支撑在全国数百家医院推广，提高治疗依从性和安全性，进一步实现我国艾滋病患者病死率由2007年的5.8/百人年降至2014年的3.1/百人年，治疗效果达到国际领先水平。本成果作为国家传染病重大专项

的突出亮点入选“十二五”国家科技创新成就展。

在抗病毒治疗有效的病人泪液中发现 HIV-RNA 入选由《中国医学论坛报》组织评选的 2011 年度国内医学十大新闻。

近三十年来的系列工作为我国艾滋病规范临床诊治提供了重要科技支撑，从根本上改变了我国艾滋病治疗水平低下的落后局面。“首例艾滋病发现及艾滋病综合防治体系” 2016 年入选中国医学科学院建院 60 周年“十大科技成就”。

3、学术评价

首次牵头制定国产药物的抗病毒治疗方案，验证其疗效（PLoS One.2008,3(12): e3918.）。世界卫生组织（WHO）引用该成果在 2010 年关于全球艾滋病治疗报告阐述 AZT 和 d4T 的治疗反应、副反应、依从性。WHO2010(Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach-2010 revision. <http://www.who.int/hiv/pub/arv/adult2010/en/>)

发现艾滋病免疫重建障碍的主因之一在于胸腺功能衰竭，进一步丰富了免疫重建理论，为制定治疗策略提供了新的思路。《Clin Infect Dis》杂志配发 Joanna Lewis 等的同行评议文章，探讨本研究从成人扩展应用于儿童的可能性：Joanna Lewis et al. Clin Infect Dis. 2012,55(2): 304-7.

在国际上率先报告了中国艾滋病/HIV 感染人群中 14.6% 合并乙肝病毒感染，合并感染者 CD4 水平相对较低，但高共感染率并未影响到目前国产一线药物的疗效和肝毒性。发表于 Lancet Infectious Diseases(SCI 影响因子: 19.446)杂志的论文引用该成果介绍亚洲人群 HBV 共感染率以及 HBV 对 cART 治疗反应：Zhang F et al.HIV, hepatitis B virus, and hepatitis C virus co-infection in patients in the China National Free Antiretroviral Treatment Program, 2010–12: a retrospective observational cohort study. Lancet Infect Dis. 2014,14(11):1065-72.

基于本项目对中国艾滋病治疗成果及策略研究，Kathryn Muessig 等在《Clin Infect Dis》杂志(SCI 影响因子: 9.374)引用该成果探讨 HIV 早期治疗的策略：Kathryn Muessig et al. Editorial commentary: China, HIV, and syphilis among men who have sex with men: An urgent call to action. Clin Infect Dis. 2013, 57(2):310-3.

1997 年发表于《Science》杂志的论文阐述了有效 HAART 后 CD4+T 细胞数量的恢复及其动力学，表明抗病毒治疗能够使免疫系统得到显著恢复。《Science》同期配发了题为“Recovering from the ravages of HIV”（从 HIV 的破坏中恢复）的评论，高度评价本研究结果和意义，并引用美国斯克利普斯研究院（The Scripps Research Institute, La Jolla, California）免疫学家 Donald Mosier 的话：这是我见过的关于三药联合治疗后 T 细胞恢复的最好分析。

1998 年发表于《Lancet》杂志的论文讨论了艾滋病病人经有效 HAART 后不仅 CD4+T 细胞数量增加，而且增加的 CD4+T 细胞对特异性抗原的反应能力能够重新恢复。在《Lancet》杂志紧随其后一期刊物上刊发了儿童艾滋病患者免疫重建的论文，结论与李太生等展示的成人免疫重建相符（Lancet, 352:577-578），表明完成人的工作在该领域的引领作用。

推广应用情况：

1) 主持制定的我国第一部《艾滋病诊疗指南》已成为卫生部面向全国推荐应用的艾滋病诊疗规范，由各地相关医政部门发放给艾滋病定点医疗机构的基层医生，作为临床工作的重要指导。在全国多个医疗单位，《艾滋病诊疗指南》为抗病毒治疗和机会性感染的诊治提供了重要指导和参考，有力支持了当地的艾滋病防治工作。

2) 推广应用优化的治疗方案：将研究出的一线治疗方案（D4T+3TC+NVP 治疗 6 月后更换为 AZT+3TC+NVP 长期应用）在广西、河南、云南等艾滋病高流行区推广，在 2.5 万余名初治病人中应用，结果显示严重骨髓抑制发生率降低 80%，治疗成功率显著提高，显著降低了治疗成本，同时治疗成功率的提高也显著减少了艾滋病的传播和新发感染。

3) 国家级艾滋病治疗临床医师培训进修基地：2002 年 11 月课题组所在科室成为全国第一批“艾滋病治疗临床医师培训进修基地”，学员来自国家在安徽、新疆、四川、贵州、吉林、湖北、山西等省设立的艾滋病治疗综合性示范区，进修后现均已成为当地艾滋病规范化诊断、治疗及咨询服务的业务骨干。此外，课题组举办上百次学习班和培训项目，听讲学员上万人。

4) 课题组成员进驻艾滋病高流行区：2005 年课题组成员作为卫生部艾滋病防治医疗队的领队进驻河南的艾滋病高流行区，诊治患者，培训基层医生，在 3 个月的时间里巡诊了 24 个乡卫生院，42 个村卫生室，诊治艾滋病患者近千例，举办各种培训班 18 次，培训人数 1500 余人。

5) 搭建全国多中心临床研究网络：课题组搭建了国内首个多中心的艾滋病临床研究网络，培养了一支包括北京、上海、广州、河南、云南等地的临床一线医生队伍，建立了包括艾滋病防治示范区在内的全国治疗网络、在各高发区示范点医院建立起专业的临床和科研队伍，在项目中取得临床和科研成果，培养基层医疗单位发展，提高了我国艾滋病临床诊治的整体水平。

6) 学术交流和科普：课题组成员应邀在国际和全国多个学术会议上作专题报告和大会发言，有效提升了我国在国际艾滋病研究领域的学术地位。同时借助宣传媒体，在报纸和《健康世界》、《大众医学》等科普杂志发表文章并多次参加媒体的科普宣传活动，宣讲艾滋病的预防和治疗知识，消除大众恐艾心理和对患者的歧视，介绍研究进展，取得了良好的社会效应。

本课题成果应用单位列表

1	广西壮族自治区龙潭医院	6	首都医科大学附属北京地坛医院
2	河南省传染病医院	7	新疆维吾尔自治区第六人民医院
3	武汉大学中南医院	8	上海市公共卫生临床中心
4	哈尔滨医科大学附属第四医院	9	云南省艾滋病关爱中心
5	福州市传染病医院	10	成都市公共卫生临床医疗中心

主要知识产权证明目录:

类型	专利号或申请号	专利名称
已授权 专利	CN103083334B	雷公藤多甙对治疗免疫重建不全的新用途

主要完成人情况：

姓名	排名	职称	工作单位	完成单位	对本项目技术创造性贡献
李太生	1	教授	北京协和医院	北京协和医院	总体规划，项目总体方案设计和 技术路线实施，对各创新点均有突出 贡献
王建华	2	教授	上海巴斯德研究 所	上海巴斯德研究 所	对创新点 1、2 有突出贡献，对我国 成人艾滋病的发病和潜伏机制进行 研究
曹玮	3	主治	北京协和医院	北京协和医院	对创新点 1、2 均有重要贡献，负责 临床诊治及免疫学应答研究；急性 期队列建立及随访
王爱霞	4	教授	北京协和医院	北京协和医院	诊断首例中国艾滋病，最早在国内 探索开展联合抗病毒治疗，对创新 点 1 有突出贡献
吕玮	5	副教授	北京协和医院	北京协和医院	对创新点 1、2 有重要贡献，负责患 者诊治随访，功能性治愈亚组研究。
谢静	6	助理研 究员	北京协和医院	北京协和医院	对创新点 2 有重要贡献，负责免疫 功能分析及共感染亚组队列分析。
邱志峰	7	助理研 究员	北京协和医院	北京协和医院	对创新点 1 有重要贡献，负责患者 免疫学及淋巴细胞亚群测定。
韩扬	8	助理研 究员	北京协和医院	北京协和医院	对创新点 1、2 有重要贡献，负责 HIV 病毒学和耐药检测和分析。
刘正印	9	教授	北京协和医院	北京协和医院	对创新点 1、2 有重要贡献，负责患 者临床诊治工作，参与共感染人群 队列的建立随访。
宋晓璟	10	主管护 师	北京协和医院	北京协和医院	对创新点 1、2 有重要贡献，负责患 者队列的建立、随访、数据总结和 专科护理。

主要完成单位及创新推广贡献:

主要完成单位	对本项目技术创造性贡献
中国医学科学院北京协和医院	北京协和医院多年来一直重视艾滋病相关基础与临床研究工作。自 1985 年收治我国首例艾滋病患者起，对课题组在资金、设备及人才培养方面均给予大力支持。在医院政策支持下，先后成立了专门的艾滋病诊疗中心、P3 实验室，细胞免疫学实验室，用于分离病毒，开展相关科研工作。在协和医院的工作积累中形成早期发现、规范治疗、专科护理及宣教、长期随访的系列诊治规范，也为艾滋病诊治的第一个国家标准和我国第一部《艾滋病诊疗指南》的出台奠定了基础。临床协调眼科、放射科、内分泌科、心内科、药剂科等多个科室协作，有力地发挥了科研和临床平台优势，借助国家科研发展政策和资金支持，积极推动课题的顺利实施和完成。
中国科学院上海巴斯德研究所	中国科学院上海巴斯德研究所在项目实施期间，在经费管理、技术支持、科研平台及人力物力等方面予以大力扶持和帮助，保证了项目的顺利开展。并在项目监督、成果鉴定和转化等方面予以帮助和支持。在国内建立了 HIV 病毒储存库研究的先进技术平台；充分支持艾滋病病毒感染及潜伏机制研究，借助国家科研发展政策和资金支持，积极推动课题的顺利实施和完成。

完成人合作关系说明：

本项目为中国医学科学院北京协和医院与中国科学院上海巴斯德研究所联合申报。其中中国医学科学院北京协和医院作为牵头单位负责本项目的整体设计、研究方案和技术路线的实施。中国科学院上海巴斯德研究所作为项目组分单位参与艾滋病发病机制及潜伏机制的基础医学研究，并作为协议单位参与十三五国家重大专项课题。双方共同完成项目研究及论文成果。

二零一八年一月十二日