华夏医学科学技术奖申报推荐书

**（2023年度）**

**一、项目基本情况**

项目类别：□基础研究类 □技术发明类 □科技进步类 项目编号：

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 项目名称 | 中文 | **肺结核病关键防治技术的精准研发与推广应用** | | | | |
| 英文 | **Precise research, development and application of the key technologies for tuberculosis control** | | | | |
| 推荐单位（专家） | |  | | | | |
| 参与推荐机构 | |  | | | | |
| 主要完成人 | | **侯代伦、孙照刚、杜建、王倪、戈启萍、马艳、林明贵、高微微、黄学锐、姚嘉、夏涵** | | | | |
| 主要完成单位 | | **首都医科大学附属北京胸科医院**  **北京市结核病胸部肿瘤研究所**  **中国疾病预防控制中心**  **中国中医科学院中医临床基础医学研究所**  **北京清华长庚医院**  **北京思诺动力科技有限公司**  **予果生物科技有限公司** | | | | |
| 学科分类（不超过2个） | | 1 | 智慧医学 | | 代码 | **CXU03000** |
| 2 | 结核病学 | | 代码 | **CXC110100** |
| 3 |  | | 代码 |  |
| 评审学组 | |  | | | | |
| 任务来源 | | A.国家级科研项目 B.省部级科研项目 C.市厅级科研项目 D.企业委托研发类项目 E.国际合作 F.自选 G.其他（不超过3项） | | | | |
| 具体计划、基金的名称及编号 | | 国家科技重大专项项目（课题）、复治肺结核化学治疗新方案的研究、2013ZX10003009  国家科技重大专项项目（课题）、复治肺结核病治疗新方案中远期随访和推广应用的多中心临床研究、2018ZX10722302  国家自然科学基金、结核分枝杆菌耐喹诺酮类药物的泵机制研究、30901283  企业委托研发类项目、结核病影像学人工智能辅助诊断、1200140 | | | | |
| 项目起止时间 | | 起始：2008年 1 月 1 日 | | 完成： 2020 年 12 月 31 日 | | |

华夏医学科技奖办公室制

**二、项目简介**

结核病是一种对全人类生命健康造成重大威胁的慢性传染病。我国仍是结核病高负担国家，结核病年发病数居全球第三位，2015年世界卫生组织提出“终止结核病流行”的目标。目前我国结核病防控形势依然严峻，若继续沿用以往被动就诊等技术方法难以实现“终止结核病流行”的目标，因此迫切需要多方面诊疗技术的创新和突破。本项目聚焦结核病防治关键环节，以早期发现、精准诊疗和精细化管理结核病患者为目标，通过开发人工智能（AI）影像辅助诊断技术、探究结核分枝杆菌耐药性产生机制、筛选敏感复治肺结核治疗新方案以及创新智能化患者管理新模式，最终形成了适应我国国情的肺结核防、诊、治、管的精准干预体系并进行推广应用。

**1.率先在国内建立了高质量大样本的肺结核CT影像标准数据库、数据共享平台和辅助诊断AI模型，实现了肺结核CT影像的AI辅助诊断。**基于AI的肺结核影像筛查新技术可极大提高诊断效率和符合率，也便于偏远地区和基层医院使用。本项目在成功研发远程标注系统的基础上率先在国内建立了5016例患者的高质量CT影像标注数据库，构建了基于深度学习的肺结核CT影像AI辅助诊断模型，申报发明专利1项，服务于全国20余家单位的远程会诊平台，超过2万例患者受益。

**2.发现了结核分枝杆菌（MTB）耐药新机制和突变特点，提高了药敏检测产品的精准度。**阐明结核分枝杆菌耐药机制对于促进耐药结核病精准发现和有效治疗具有重要意义。本项目组在国际上首次报道了我国存在广泛耐药结核菌（XDR-TB）；通过比较XDR-TB与其它耐药类型之间的耐药基因突变系统发现了9个耐药相关基因的33个突变位点和58种突变形式；提出了菌株耐药谱和耐药程度同步性提高的耐药规律；明确了XDR-TB耐药菌株因持续治疗而累积的新耐药基因突变和片段缺失。获批了4项发明专利，在申中的两项，用于耐药基因突变的下一代基因测序（tNGS）的耐药性检测产品TB-Pro。

**3.创新了基于国产药物的敏感复治肺结核治疗方案，提高了肺结核治疗效果**。敏感肺结核患者可分为初治和复治两类，基于敏感复治肺结核治疗成功率偏低的现状，本项目组制定并验证了基于国产药物的敏感复治肺结核治疗新方案，与国家标准方案相比，在不改变总疗程的前提下延长了强化期，适当提高了异烟肼（INH）和利福喷丁剂量。该方案所用药物立足国产、成本较低，提高了治疗成功率，降低了失败率和复发率，预防和减少了耐药肺结核发生，避免了耐药患者的灾难性支出。新方案已写入《复治肺结核诊断和治疗专家共识》，为我国结核病防治工作技术指南的制定提供了科学依据。

**4.创新了结核病患者远程管理新模式，提升了患者的依从性。**当前直接督导下（DOTs）的患者管理模式面临人员和资金投入等方面的挑战，需要进一步提升患者管理质量，以减少耐药结核病的发生。本项目组研发了拥有我国自主知识产权的数字健康新技术产品——“易督导”患者健康管理系统（易督导医生版患者管理系统和结核病患者管理随访系统、电子药盒），经在全国23个省/市/自治区69000患者中推广应用，提高了服药依从性。获得10项计算机软件著作权和2项行业标准。

上报的15篇论文的他引次数达到152次；有三项技术在企业得到进一步产品研发和推广应用；敏感复治肺结核化疗新方案在全国众多医院得到应用。培养硕博士研究生30名，举办全国性的培训班36次，接受培训合格的人员约13800人次。出版专著3部，总字数110万字，发行7000余册。

**三、项目内容**

1. **主要科技创新**

我国是结核病大国，继续沿用以往被动就诊等技术方法则无法实现WHO提出2035年消灭结核病的目标。为此，本项目以有效发现、治疗和管理结核病患者为目标，从基础研究、临床研究、管理创新以及成果转化等不同角度开展多学科协作。通过研发CT影像的AI辅助诊断系统和远程会诊平台，以提高肺结核的诊断符合率；探究MTB耐药性产生机制，以促进耐药检测的全面性和准确性；开展更符合成本效益的敏感复治肺结核治疗新方案的研究，以改善敏感肺结核的治疗效果；建立智能化患者管理新模式，以提升患者的依从性和治疗成功率；最终形成一整套精准防治肺结核的关键技术体系并进行推广应用，为进一步提升结核病防治水平提供了科技支撑。

**1.1主要的创新工作**

**（1）本创新点属于智慧医学（文献1-3）建立起了目前国内最大的高质量的肺结核CT影像标准标注数据库，成功构建了基于深度学习和CT影像的肺结核AI诊断模型，形成了面向全国的影像科研和诊断远程服务平台**

**研发背景：**胸部CT可清晰发现肺内微小病灶、病灶细节以及与支气管血管束或胸膜的解剖关系，目前已成为肺结核的诊断和随访的重要影像学检查方法，但CT影像诊断存在判读不及时、标准因人而异以及不能精准全面发现病灶等缺点。随着AI技术的快速发展，基于AI的影像辅助诊断成为结核病早期发现的关键突破点。为此，我们做了以下创新工作：

**1）建立了高质量大样本的肺结核CT影像标准标注数据库和数据共享平台。**由本单位牵头，带领全国20家胸部疾病为主的医院共同搭建了目前国内最大的高质量结核病肺部影像标准化标注数据库。目前已完成5016例胸部疾病CT影像数据的收集、标准化和人工标注。定义了17类肺结核患者的胸部高分辨率CT影像特征，其中数量最多的前5种类型分别为：树芽征、空洞、胸膜增厚、实变和胸腔积液，共占总数的88.1%（文献1）。目前已有全国20多家医院利用此数据库开展了会诊、教学和培训。形成发明专利1项(202211636800.3)。

**2）构建了基于深度学习卷积神经网络的肺结核CT影像的AI诊断模型。**基于标准标注数据建立肺结核CT影像的AI诊断模型。建模过程包括：通过随机旋转、水平镜像和高斯噪声等方法进行CT影像的预处理；进一步进行影像数据的卷积化处理和图像区域特征提取而得到损失函数各相关参数；最后通过大量图像的训练以及对照标注进行参数调整，形成肺结核CT影像的AI诊断模型。该模型对浸润型肺结核、空洞型肺结核、胸膜增厚、干酪性肺炎和胸腔积液的诊断准确率分别为：95.33%、73.68%、73.07%、83.33%和94.11%。(文献2)，同时还进一步构建了基于空洞的耐多药肺结核诊断模型，诊断准确率最高可达0.881（文献3）。

**3)搭建起AI辅助诊断模型的远程会诊平台并推广应用。**通过与北京安德医智科技有限公司、河北大学电子信息工程学院、南京信息工程大学进行课题合作，研发并搭建远程标注系统以实现数据保密传输，以结核病CT影像的AI辅助诊断模型为技术核心搭建起远程会诊平台。平台服务于全国结核病医院联盟和边远地区的全国20多家单位，超过2万患者受益。

**（2）本创新点属于结核病学（文献4-8）发现了MTB耐药的新机制和耐药性新特点，提高了结核病耐药检测产品的精准度**

**研发背景：**结核病的治疗主要根据药敏结果而分别采用耐药结核病和敏感结核病治疗方案。MTB新的耐药机制的创新发现可以促进耐药检测产品的精准研发，从而指导制定精准合理的结核病治疗方案。为此，我们做了一下创新工作：

**1）率先筛选并报道了我国XDR-TB的耐药特点，提出了MTB耐药谱和耐药程度具有同步性提高的规律。**本项目组从所有1926株MTB临床分离株中筛选出13株XDR-TB，占耐多药结核的（MDR-TB）的6.28%。接近半数XDR-TB菌株基本都存在已知的耐药基因突变，对至少6种抗结核药物耐受，并且耐药程度超过阈值的10倍以上。（文献4）进一步测定66株MDR-TB和63株INH/RFP单耐药菌株对8种抗结核药物的最低抑菌浓度（MIC），比较分析发现耐药菌株对某种药物的耐药程度与其所耐药种类的多少存在相关性。XDR-TB菌株几乎对所有测定药物都具有最高的MIC值。对于INH、RFP、OFX和EMB而言，耐药程度为XDTR-TB>MDR-TB>INH/RFP-TB。（文献5）

**2）全面比较了MDR、pre-XDR和XDR-TB之间的耐药基因突变特点，创新性发现了耐药突变形式与耐药程度以及在三者之间的出现频率的差异。**通过对2007-2016年间北京结核病临床数据和样本资源库中的超过5万例临床分离菌株中，筛选到同时耐不同药物的？株MDR-TB和46株pre-XDR/XDR-TB。进一步进行MIC测定和耐药靶基因突变测序，除了系统的发现9个耐药相关基因的33个突变位点和58突变形式外，还发现链霉素相关的rpsL在MDR和XDR-TB之间存在显著差别，并且rpoB531、katG315、rpsL43和rpsL88位点的突变容易产生高度耐药性。根据这些耐药基因突变数据，建立了基于tNGS测序技术的精准耐药检测方法TB -Pro。（文献6，文献7）

**3）发现了XDR-TB菌株因反复治疗而持续产生新的耐药基因突变和片段缺失，明确了耐药菌株在药物压力下的遗传改变。**通过对14例XDR-TB患者治疗过程中分离菌株的全基因组测序，创新性发现患者体内耐药菌株在药物压力下产生的遗传学改变，产生新突变的耐药基因包括folC、proZ和pyrG等，不稳定突变包括eis基因上的P2L突变，ponA2基因上的C451Y突变等，基因的片段缺失发生在cut1、pkD和wag22。由此，提高了基于tNGS技术的TB -Pro耐药基因精准检测的方法。（文献8）

共获批了4项发明专利，在申发明专利2项（202210351201.0，202211690104）。这些获批专利已经应用于NGS方法测定结核分枝杆菌耐药性并得到一定的推广应用，也已经初步用于“微测序耐药基因芯片”的产品开发中。

**（3）本创新点属于结核病学（文献9-11）建立了符合我国国情的具有成本效益的敏感复治肺结核治疗新方案，提高了治疗成功率，降低了耐药结核病发生风险。**

**研发背景：**虽然国内外治疗敏感结核病的成功率超过90%，但药物敏感的复治肺结核患者因治疗时间的延长细菌菌体会发生耐药等系列变化，治疗失败的风险增加。此类患者目前仍沿用传统的国标方案，治疗成功率偏低。因此，加强敏感复治肺结核的治疗方案的研究成为结核病精准治疗的关键。为此，针对敏感复治肺结核，本项目做了以下创新工作：

**1）首次对敏感复治肺结核患者采用左氧氟沙星替代链霉素的治疗效果进行了临床评估。**疗程结束时，链霉素组和左氧氟沙星组治疗成功率、治疗失败率分别为83.5%和84.8%,、12.4%和10.9%。影像学好转率两组无明显统计学差异。不良反应发生率（20.6%、26.8%）两组无明显统计学差异。此研究成果为临床复治肺结核患者治疗方案中药物的选择提供了循证医学证据，为选择应用更方便，治疗依从性好的、耳毒性及肾毒性风险小的方案提供了证据。(文献9)

2）**建立起了基于国产药物的敏感复治肺结核治疗新方案，显著提高了治疗疗效。**针对药物敏感复治肺结核患者，开展了多中心、随机、开放、平行对照的前瞻性队列研究，筛选出了基于国产药物的具有成本效益的敏感复治肺结核治疗新方案4HL2EZS（Lfx）/4HL2E。选取国内多中心有20余家结核病防治机构共同参与的复治涂阳培阳或涂阴培阳肺结核患者792例，排除单耐药、多耐药及耐多药患者，对药物均敏感的381例为研究对象，采用提高剂量及延长强化期方案（新方案）治疗并与标准化方案进行对照，新方案组244例，标准化方案组137例，结果发现：新方案组治疗成功率84.0%，标准方案组治疗成功率为74.5%，两组比较差异有统计学意义。两组不良反应发生率（25.8%、21.2%）无统计学差异。提示创新方案可提高药物敏感的复治肺结核患者治疗成功率，且不增加药物不良反应的发生。（文献10，文献11，文献12）

**（4）本创新点属于智慧医学（文献13-15）建立了智能化患者数字健康管理新技术体系，提高了患者的依从性**

**研发背景：**WHO所推荐的DOTs策略适用性有限，且需要耗费大量资源。为此，本项目组利用移动网联网技术，将直接督导下的患者服药和管理变为电子提示和移动督导管理从而提高肺结核患者的依从性和治疗成功率。为此，我们做了以下创新工作：

**1）建立起基于互联网平台的移动督导管理系统。**项目组将“结核助手”、“结核医生”以及“互联网医院线上问诊各平台”集成为“易督导”网上患者管理系统，并成功转化为企业产品。2016年统计发现“结核助手”患者App安装率为83.33%，“结核医生”App安装率为100.00%。App应用平均日活跃度为24.94%，规律服药点击率为18.64%，App应用活跃患者率为28.18%。患者提问题917个，医生应答率为100.00%，其中及时应答率为75.03％,患者的满意度提高了5-10%。(文献13).

**2）研发了督导患者服药的电子药盒并推动在全国的应用。**2018年6-12月在30个县（市、区）纳入的2294例结核病患者，其电子药盒适用率为81.3%，适用患者中72.6%的患者使用了电子药盒。与DOTs策略项目，使用电子药盒的患者不良治疗结局发生率（6.3% vs 6.7%）和死亡率（2.5% vs 3.5%）更低。电子药盒推广前后患者治疗成功率有一定提高（93.5% vs 94.9%），电子药盒使用率每增加10%，治疗成功率增加0.2%（P=0.0036）。目前 “电子药盒辅助结核病患者规范服药的管理指南”作为中国防痨协会团体标准（T/CHATA 021-2021）已获得发布。(文献14，文献15)

**1.2主要技术创新点总结**

（1）率先在国内建立了肺结核CT影像的AI数据标准、高质量的5016例患者的标注数据库和8000多例的数据共享平台，构建了基于深度学习的肺结核CT影像AI辅助诊断模型，搭建起服务于全国20家单位的远程会诊平台。平台服务于全国结核病医院联盟和边远地区的全国20多家单位，目前已有2万余患者获益。申报发明专利1项。

（2）在国际上首次报道了我国存在广泛耐药结核菌（XDR-TB），进一步系统发现了包括XDR-TB在内的不同耐药菌株的9个耐药相关基因的33个突变位点和58种突变形式，明确了XDR-TB耐药菌株因持续治疗而进一步累积的新耐药基因突变和片段缺失，提出了菌株耐药谱和耐药程度同步性提高的耐药规律。获批了4项发明专利，审批中专利2项，用于基于耐药基因突变的tNGS耐药性检测产品TB -Pro，提高了耐药检测产品的精准度。

（3）创立了基于国产药物的敏感复治肺结核治疗新方案4HL2EZS（Lfx）/4HL2E。该方案所用药物立足国产、成本较低，同时在精准定位治疗关键人群、保证用药安全性、改善依从性的基础上，显著提高了治疗成功率，降低了复发率，减轻了患者经济负担，避免因产生耐药而造成患者的灾难性支出。新方案已形成《复治肺结核诊断和治疗专家共识》，为我国结核病防治工作技术指南制定提供科学依据。

（4）创新性研发了拥有我国自主知识产权的数字健康新技术产品（易督导医生版患者管理系统、结核病患者管理随访系统、电子药盒），并在23个省/市/自治区近七万名患者中进行了应用和科学评价，提升了患者管理及时性和精准性，减轻基层医务人员负担。电子药盒获得了团体标准；获得计算机软件著作权10项，并由思诺公司开发了高效的“易督导”患者移动管理技术平台（www.yidudao.cn)）并得到推广应用。

1. **科技局限性**

肺结核关键防治技术的创新研究在不同时期侧重点不同，随着科技发展而不断发生变化。不断提高其精准性是当前时代的要求和鲜明特征。本研究中肺结核影像数据库来源于多中心影像数据，数据来源较为庞杂，CT采集机器存在一定差异，下一步应进一步加强数据预处理，完善数据库建设。在精准治疗方案的研究中对药物敏感的复治患者入组例数偏少，需要在应用单位中进一步扩大样本，在真实世界进行进一步验证。随着结核病的化疗方案的不断改进，新的耐药基因突变形式和突变频率也在发生一定的变化，耐药机制的研究尚需进一步跟进；患者管理也需要密切联系实际，进一步开发更加被患者易于接受的移动管理方式和策略。

**四、客观评价**

这次上报的15篇论文的他引次数达到？？次。发表在《BMC Genomics》的论文被Nature Communication、elife和mBio等著名期刊引用。“复治肺结核患者采用不同化疗方案的效果评价”获得2018年度百篇中华医学优秀论文（《中国防痨杂志》第2016, 10(38):850-857）。“移动医疗在结核病患者管理中的作用”荣获F5000中国精品科技期刊顶尖学术论文（《中国防痨杂志》第2016, 38 (7):527-530）。

在肺结核AI影像辅助诊断方面：2019年10月，受中华医学会结核病学分会委托，由首都医科大学附属北京胸科医院（暨北京市结核病胸部肿瘤研究所）牵头全国12家胸部疾病为主的医院率先启动了结核病CT影像数据库人工智能平台建设，目前成员扩展至20家。在此基础上，北京市科委批准了“肺部人工智能辅助检测系统示范应用项目”(bjxkyy.cn/Html/News/Articles/6880.html)，并由中华医学会结核病学分会在今年也正式启动了“胸肺部医学人工智能技术研发中心项目” （[bsia.org.cn/site/content/17750.html](https://www.bsia.org.cn/site/content/17750.html)）。

基于本项目耐药突变机制研究成果而开发的tNGS靶向测序产品TB-Pro经上海肺科医院等三级医院使用，证明在临床样本中检测结核具有优异性能。研究结果发表的论文最高影响因子38.637分（Journal of infection，doi: 10.1016/j.jinf.2023.01.031）。

在新治疗方案的制定方面：含氧氟沙星的复治肺结核化疗方案收录于2015年《中国结核病年鉴》（人民卫生出版社，2016年5月第1版，ISBN978-7-117-22458-1/R.22459）。2017年在福建省厦门市举办的中华医学会结核病学分会成立80周年纪念大会上，有关复治肺结核治疗新方案的研究写入防痨史册（中国结核病临床诊断和治疗80年历程回顾.中华结核和呼吸杂志,2017,40(5):327-333.）。

结核病移动管理管理方面，本项目成果“易督导”患者管理平台已经在2019年3月起天津市全市使用（天津市疾病预防控制中心，原文发表于 2019-01-11 津云app），2021年1月起在北京市全市使用（北京市卫健委网站<http://wjw.beijing.gov.cn/> xwzx/jcdt/201905/t20190528\_269844.htm）。此外，“易督导”患者管理助力上海结核病示范区建设。目前“易督导”患者管理平台已经覆盖全国20多个省上万家单位使用，助力“十四五”结核防控信息化（新闻报道见易督导网站主页）。

在会议交流方面：肺结核AI耐药预测方面相关研究受邀于2022亚洲大洋洲放射学年会和北美放射学大会上做发言；患者移动管理新模式在第47届国际结核病和肺病联盟大会上进行了交流；受结核病专业期刊《中国防痨杂志》邀请于2021年第4期做了关于复治肺结核的相关述评和专家论坛。

本项目培养硕、博士研究生21名，举办全国性的培训班36次，接受培训合格的人员约3800人次。获批发明专利4项，计算机软件著作权6项。出版专著3部，总字数110万字，发行7000余册。

**五、代表性论文（专著）目录**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 论文名称/作者 | 刊名 | 年卷页码  （xx年xx月xx页） | 通讯作者和第一作者（含共同） | 他引次数 | 检索数据库 | 通讯作者单位是否包含国外单位 |
| 1 | 基于深度学习卷积神经网络的肺结核CT诊断模型效能初探/吴树才，王新举，纪俊雨，耿广 ，章志华，侯代伦 | 中华结核和呼吸杂志 | 2021,44(5):450-455 | 章志华，侯代伦/吴树才 | 8 | Web of Science | 否 |
| 2 | 成人初治继发性活动性肺结核的计算机断层成像特征分析/朱艳艳，张旭，柳澄，侯代伦 | 中华传染病杂志 | 2020,38(6):359-363 | 侯代伦/朱艳艳 | 16 | Web of Science | 否 |
| 3 | Machine learning and radiomics for the prediction of multidrug resistance in cavitary pulmonary tuberculosis: a multicentre study/ Li Y, Wang B, Wen L, Li H, He F, Wu J, Gao S, Hou D | European Radiology | [published online ahead of print, 2022 Jul 19]. EurRadiol. 2022;10.1007/s00330-022-08997-9. | Dailun Hou / Ye Li | 0 | Web of Science | 否 |
| 4 | Characterization of extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis clinical isolates in China/ Sun Z, Chao Y, Zhang X, Zhang J, Li Y, Qiu Y, Liu Y, Nie L, Guo A, Li C | J Clin Microbiol | 2008，46(12):4075-4077 | Guo A, Li C/ Sun Z |  |  | 否 |
| 5 | Concomitant Resistance to Ethambutol, Isoniazid and Rifampicin in Mycobacterium tuberculosis Isolates from China/ Xu Y, Jia H, Du B, Pan L, Sun Z, Zhang Z | J Biobased Mater Bioenergy | 2017, 11(1):83–87 | Sun Z, Zhang Z/Xu Y, |  |  | 否 |
| 6 | Analysis on drug-resistance-associated mutations among multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates in China/ Jia H, Xu Y, Sun Z | Antibiotics | 2021, 10, 1367 | Sun Z, Zhu B / Jia H |  |  | 否 |
| 7 | Comparison of gyrA gene mutations between laboratory-selected ofloxacin-resistant Mycobacterium tuberculosis strains and clinical isolates/ Sun Z, Zhang J, Zhang X, Wang S, Zhang Y, Li C | Int. J. Antimicrob. Agents． | 2008, 31(2):115-121. | Li C/ Sun Z |  |  | 否 |
| 8 | In vivo evolution of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis in patients during long-term treatment. / Xu Y, Liu F, Chen C, Wu J, Hu Y, Zhu B, Sun Z | BMC Genomics | 2018,19(1):640 | Sun Z, Zhang Z / Xu Y |  |  | 否 |
| 9 | 含链霉素或左氧氟沙星方案治疗复治肺结核患者的近期疗效及安全性/刘宇红，杜建，高微微，钟球，傅衍勇，梁煊，纪滨英，李波，林明贵 | 中国防痨杂志 | 2015,37(5):487-493 | 黄学锐/刘宇红 |  |  | 否 |
| 10 | 优化方案治疗复治药物敏感肺结核的疗效评价/戈启萍 杜建 舒薇 马艳 马丽萍 赵彩燕 陈瑜晖 张立杰 黄学锐 韩喜琴 陈盛玉 王飞 李波 曹文利 刘倩颖 陈东进 石莲 王鑫 黎友伦 杨尚鹏 彭章丽 吴超 欧阳兵 王芙蓉 李钋 吴湘 席秀娥 冷学艳 张海晴 李华 李鹃 杨澄清 张朋 崔洪哲 谢莉 刘宇红 李亮 高微微. | 中国防痨杂志 | 2021, 43(4)：328-334 | 李亮 高微微/戈启萍 |  |  | 否 |
| 11 | Treatment and recurrence on re-treatment tuberculosis patients: a randomized clinical trial and 7-year perspective cohort study in China/ Du J, Zhang L, Ma Y, Chen XY, Ge QP, Tian XZ, Gao W, Jia Z | European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases | vol. 39,1 (2020): 93-101 | Gao W, Jia Z/ Du J, Zhang L, Ma Y |  |  | 否 |
| 12 | Treating tuberculosis with high doses of anti-TB drugs: mechanisms and outcomes/ Xu Y, Wu J, Liao S, Sun Z. | Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials | 2017;16(1):67 | Sun Z/ Xu Y |  |  | 否 |
| 13 | 2016年北京市通州区结核病患者移动督导管理应用程序使用情况初步报告/解艳涛,杜建,罗萍,吴越,张凯,杨超,王斌,崔燕. | 中国防痨杂志 | 2017,39(7):708-712 | 崔燕/解艳涛 |  |  | 否 |
| 14 | Electronic medication monitor for people with tuberculosis: Implementation experience from thirty counties in China/ Wang N, Shewade HD, Thekkur P, Huang F, Yuan Y, Wang X, Wang X, Sun M, Zhang H | PLoS One | 2020 Apr 29;15(4):e0232337. doi: 10.1371/journal.pone.0232337. | Zhang H/ Wang N |  |  | 否 |
| 15 | Effect of using electronic medication monitors on tuberculosis treatment outcomes in China: a longitudinal ecological study/ Wang N, Guo L, Shewade HD, Thekkur P, Zhang H, Yuan YL, Wang XM, Wang XL, Sun MM, Huang F, Zhao YL | Infect Dis Poverty | 2021 Mar 17;10(1):29. doi: 10.1186/s40249-021-00818-3 | Zhao YL/ Wang N |  |  | 否 |

**六、代表性论文（专著）被他人引用的情况**（限15篇）

（适用于基础研究类）

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 被引代表性论文（专著）序号 | 引文名称/作者 | 引文刊名 | 引文发表时间 |
|  |  |  |  |  |

**七、推广应用情况和效益**

（适用于技术发明类、科技进步类）

1. **推广应用情况**

本项目研究成果影像数据库和远程会诊平台已在（3家代表单位等）全国20家三级结核病专科医院得到广泛应用，超过2万名患者受益，其中20%来源于青海、西藏、新疆等西部地区及基层医疗机构，使患者得到了及时诊断，为患者减轻了因反复就诊和检查造成的医疗负担。

本项目构建的全国影像AI数据库平台已经服务于九峰医疗、推想医疗等AI研发机构，同时为南京信息工程学院、杭州师范大学和河北大学信息工程学院等高校的AI研发提供数据支撑。目前，已举办全国胸部影像诊断学习班6期，培训学员达3000余人；参与人社部及国家卫健委西藏阿里地区的特培项目等其他培训授课任务8次，受众人数达1500余人。

本项目针对MTB耐药机制的研究促进了针对耐药相关基因的tNGS诊断技术的精准诊断，促进了结核病化疗方案的准确制定，目前已由予果科技有限公司开发为TB-Pro产品并在全国10余家单位得到应用。

本项目研究成果已经在全国15个省市25家较有规模的结核病医疗机构得到较为广泛的应用。这些单位中较早的采用复治肺结核治疗新方案的单位有近300名患者得到有效治疗，多数单位在经过培训后已经将新方案应用于数十位患者，总共惠及了3800多名患者。目前，每年都要举行3-5场全国范围内的肺结核规范化防治培训活动，累计培训人员超过千人。 每年还要为25家项目合作单位开展相应的现场教学，培训达800多人次。 项目组还联合“好医生继续教育网”开展线上网络培训与推广，通过幻灯加音频课程的形式进行肺结核防治知识的讲解，目前已经就相关内容连续做了三年每年一期的课程，全国有数千人进行了学习。这些教学和培训活动大大促进了肺结核治疗新方案在全国的应用，将来会有更多的患者得到受益。

在结核病治疗的智能管理方面，截止2019年底，其中智能管理平台网上注册患者用户达到5万余人，遍布全国26个省市自治区，“易督导医生版”注册6000余人，日常在线医生超过300余人，“易督导患者版”已经为患者服务4000余次，回答各类问题上万条。电子药盒提醒次数高达2万次，提高了患者的依从性和治疗效果。

在科技成果转化方面，软件著作权“结核病患者管理随访系统”已经被北京思诺动力科技有限公司成功转化。发明专利“一种检测来源于结核分枝杆菌的待测DNA分子中SNP位点的试剂盒”正在按照计划准备进入企业转化阶段。

**主要应用单位情况表**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 应用单位 | 应用技术 | 应用起止时间 | 应用对象及规模 | 应用单位联系人 | 联系电话 |
| **1** | **秦皇岛市第三医院** | **复治肺结核优化治疗方案** | **2013年5月至2018年12月** | **冷学艳18503377890** | **268** |
| **2** | **哈尔滨市胸科医院** | **复治肺结核优化治疗方案** | **2013年5月至2018年12月** | **赵彩燕13009849890** | **75** |
| **3** | **沈阳市胸科医院** | **复治肺结核优化治疗方案** | **2013年5月至2018年12月** | **石莲18102486958** | **72** |
| **4** | **黑龙江省疾病预防控制中心** | **复治肺结核优化治疗方案** | **2013年5月至2018年12月** | **王鑫18645092935** | **46** |
| **5** | **天津市结核病控制中心** | **复治肺结核优化治疗方案** | **2013年5月至2018年12月** | **商健13752083878** | **45** |
| **6** | **武汉市肺科医院** | **复治肺结核优化治疗方案** | **2013年5月至2018年12月** | **杨澄清13407174657** | **42** |
| **7** | **浙江省疾病预防控制中心** | **复治肺结核优化治疗方案** | **2013年5月至2018年12月** | **王飞 0571-87115184** | **38** |
| **8** | **荆州胸科医院** | **复治肺结核优化治疗方案** | **2013年5月至2018年12月** | **杨尚鹏07168478000** | **34** |
| **9** | **镇江市第三人民医院** | **复治肺结核优化治疗方案** | **2013年5月至2018年12月** | **陈永忠13196863366** | **32** |
| **10** | **佛山市第四人民医院** | **复治肺结核优化治疗方案** | **2013年5月至2018年12月** | **张锡林13702902363** | **32** |
| **11** | **新乡医学院第一附属医院** | **复治肺结核优化治疗方案** | **2013年5月至2018年12月** | **席秀娥13782555066** | **30** |
| **12** | **遵义医科大学附属医院** | **复治肺结核优化治疗方案** | **2013年5月至2018年12月** | **彭章丽15285215856** | **28** |
| **13** | **临汾市第三人民医院** | **复治肺结核优化治疗方案** | **2013年5月至2018年12月** | **李华15340898036** | **23** |
| **14** | **北京结核病控制研究与防治所** | **复治肺结核优化治疗方案** | **2013年5月至2018年12月** | **李波13693681066** | **22** |
| **15** | **河南省开封市结核病防治所** | **复治肺结核优化治疗方案** | **2013年5月至2018年12月** | **屈亚虹13949425558** | **15** |

**2. 经济效益和社会效益**

本项目聚焦结核病防治关键环节，以早期发现、精准诊疗和精细化管理结核病患者为目标，通过开发AI影像辅助诊断技术、探究MTB耐药性产生机制以促进精准诊断、筛选敏感复治肺结核治疗新方案以及创新智能化患者管理新模式，以促进肺结核防、诊、治、管的关键环节的精准干预，促进我国尽快实现WHO消灭结核病的目标。

本项目研究成果中基于AI的影像辅助诊断技术、耐药相关基因的tNGS诊断技术和优化化疗方案制定能够及早地筛查、诊断和治疗肺结核患者，提升了肺结核的诊治能力，可以降低患者的费用，减轻患者及其家庭负担，提高了患者的满意度，增加了临床医生的成就感和社会获得感，降低结核病的传播风险，给国家医保节省了大量开支。

此外，远程诊疗平台可以助力西部地区及基层医疗机构，使患者得到了及时诊断，为患者减轻了因反复就诊和检查造成的医疗负担。研究成果所包含的优化化疗方案中的药物立足国产、成本低廉、经济有效、可及性强，降低了抗结核药物的被国外卡脖子的风险。研究成果中的智能化患者数字健康管理新技术大大提高了患者管理的效率，也改善了患者的就医体验。

**八、****主要知识产权和标准规范等目录**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 知识产权（标准）类别 | 知识产权（标准）  具体名称 | 国家  （地区） | 授权号（标准编号） | 授权(标准发布)  日期 | 证书编号（标准批准发布部门） | 权利人（标准起草单位） | 发明人（标准起草人） |
| 1 | 发明专利 | 用于扩增嘉禾分枝杆菌耐药相关基因的引物对组合产品 | 中国 | ZL20171066157.0 | 2020.02.28 | 3704450 | 首都医科大学附属北京胸科医院 | 孙照刚 |
| 2 | 发明专利 | 一种检测来源于结核分枝杆菌的待测DNA分子中SNP位点的试剂盒 | 中国 | ZL201510033001.0 | 2016.09.21 | 2243812 | 首都医科大学附属北京胸科医院 | 夏学良 |
| 3 | 发明专利 | 一种鉴别结核分枝杆菌复合群菌种的引物及应用 | 中国 | ZL201510098086.0 | 2017.03.01 | 2402005 | 首都医科大学附属北京胸科医院/中国科学院微生物研究所 | 孙照刚 |
| 4 | 发明专利 | 用于鉴别分枝杆菌的SNP分子标记和方法、引物组合物、试剂盒和应用 | 中国 | ZL201910003861.8 | 2022.05.03 | 5126062 | 首都医科大学附属北京胸科医院 | 孙照刚 |
| 5 | 计算机软件著作权 | 结核病患者管理随访系统1.0 | 中国 | 2021SR1196766 | 2019.03.20 | 08684014 | 首都医科大学附属北京胸科医院/北京市结核病胸部肿瘤研究所 | 杜建 |
| 6 | 计算机软件著作权 | 易督导医生版（安卓版）1.0.10 | 中国 | 2019SRE018259 | 2019.04.04 | 04079342 | 北京思诺动力科技有限公司 |  |
| 7 | 计算机软件著作权 | 结核医生（iOS版）件V4.0.0 | 中国 | 2018SR005872 | 2015.02.25 | 02219612 | 北京思诺动力科技有限公司 |  |
| 8 | 计算机软件著作权 | 结核医生（安卓版）V3.9 | 中国 | 2018SR003442 | 2014.08.25 | 02216882 | 北京思诺动力科技有限公司 |  |
| 9 | 计算机软件著作版权 | 结核助手（iOS版）软件V4.0.0 | 中国 | 2018SR004405 | 2015.03.19 | 02219503 | 北京思诺动力科技有限公司 |  |
| 10 | 计算机软件著作版权 | 结核助手（安卓版）软件V3.8 | 中国 | 2018SR003438 | 2014.07.19 | 02216681 | 北京思诺动力科技有限公司 |  |

**九、本项目内容曾获科技奖励情况表**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 获奖项目名称 | 获奖年度 | 奖励名称及等级 | 主要获奖人 | 授奖部门  （单位） |
| 1 | 复治肺结核优化化疗方案的基础研究与临床应用 | 2017 | 中国防痨协会科学技术奖三等奖 | 孙照刚、杜建、戈启萍 | 中国防痨协会 |
| 2 | CT不同切面小关节面变化与腰椎结核椎体滑脱相关性及治疗价值探讨 | 2019 | 中国防痨协会科学技术奖二等奖 | 侯代伦、秦敬民、汤伟 | 中国防痨协会 |
| 本表所填科技奖励是指：  1. 省、自治区、直辖市、计划单列市人民政府和国务院有关部门设立的科学技术奖；  2. 中国人民解放军有关科学技术奖；  3. 已在科技部备案的社会力量设立科学技术奖（社会科技奖励）。 | | | | | |

**十、主要完成人情况表**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 姓 名 |  | | 排名 |  | 性 别 | |  | | | 国 籍 |  | |
| 出生年月 |  | | | | 民 族 | | |  | | 党 派 |  | |
| 毕业学校 |  | | | | 最高学历 | | |  | | 最高学位 |  | |
| 身份证号 |  | | | | 归国人员 | | |  | | 技术职称 |  | |
| 联系电话 |  | | | | 电子邮箱 | | |  | | | | |
| 通讯地址 |  | | | | | | | | | | | |
| 从事专业及专长 | |  | | | | | | | | | | |
| 工作单位 |  | | | | | | | | 行政职务 | | |  |
| 二级单位 |  | | | | | | | | | | | |
| 完成单位 |  | | | | | | | | | | | |
| 参加本项目的起止时间 | | |  | | | | | | | | | |
| 曾获省、部级及以上科技奖励情况： | | | | | | | | | | | | |
| 对本项目的主要学术(技术)贡献： | | | | | | | | | | | | |
| **声明：**本人同意完成人排名，遵守《华夏医学科技奖管理规定》的有关规定和华夏医学科技奖申报推荐工作的具体要求，保证所提供的有关材料真实有效，且不包含涉及国防和国家安全的保密内容、不存在侵犯他人知识产权的情形。  本人承诺遵守评审工作纪律，如有材料虚假、科研失信、违规违纪等行为，愿意承担责任并接受处理。如产生争议，保证积极配合调查处理工作。  本人签名：  年 月 日 | | | | | | **完成单位声明：**本单位确认该完成人情况表内容真实有效，且不包含涉及国防和国家安全的保密内容、不存在侵犯他人知识产权的情形。如产生争议，保证积极配合调查处理工作。  **工作单位声明：**本单位已知悉该完成人申报推荐情况且无异议。  单位盖章：  年 月 日 | | | | | | |

**十一、主要完成单位情况表**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 单位名称 | |  | | | | |
| 排 名 | |  | 法定代表人 |  | 邮政编码 |  |
| 通讯地址 | |  | | | | |
| 联 系 人 | |  | 单位电话 |  | 移动电话 |  |
| 电子邮箱 | |  | | | | |
| 对  本  项  目  的  贡  献 |  | | | | | |
| 声  明 | 本单位同意完成单位排名，遵守《华夏医学科技奖管理规定》的有关规定和华夏医学科技奖申报推荐工作的具体要求，保证所提供的有关材料真实有效，且不包含涉及国防和国家安全的保密内容、不存在侵犯他人知识产权的情形。  本单位承诺遵守评审工作纪律，如有材料虚假、科研失信、违规违纪等行为，愿意承担相应责任并接受相应处理，如产生争议，将积极调查处理。    法定代表人签名： 单位盖章  年 月 日 | | | | | |

**十二、推荐意见**

（适用于推荐单位）

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 单位名称 | |  | | | | |
| 法定代表人 | |  | | | 邮政编码 |  |
| 通讯地址 | |  | | | | |
| 联 系 人 | |  | 单位电话 |  | 移动电话 |  |
| 电子邮箱 | |  | | | | |
| 推  荐  意  见 |  | | | | | |
| 声  明 | 本单位遵守《华夏医学科技奖管理规定》的有关规定和华夏医学科技奖申报推荐工作的具体要求，对申报推荐书内容及全部附件材料进行了严格审查，确认所提供材料真实有效，且不包含涉及国防和国家安全的保密内容、不存在侵犯他人知识产权的情形。  本单位承诺遵守推荐及评审工作纪律，如有材料虚假、科研失信、违规违纪等行为，愿意承担相应责任并接受相应处理，如产生争议，将积极调查处理。    法定代表人签名： 单位盖章  年 月 日 | | | | | |

**十二、推荐意见**

（适用于推荐专家）

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 姓 名 | |  | 院士类别 |  |
| 工作单位 | |  | | |
| 通讯地址 | |  | | |
| 学科专业 | |  | 研究领域 |  |
| 联系电话 | |  | 电子邮箱 |  |
| 责任专家 | | □是（联合推荐时列第一位的为责任专家） □否 | | |
| 推  荐  意  见 |  | | | |
| 声  明 | 本人遵守《华夏医学科技奖管理规定》的有关规定和华夏医学科技奖申报推荐工作的具体要求，对申报推荐书内容及全部附件材料进行了严格审查，确认所提供材料真实有效，且不包含涉及国防和国家安全的保密内容、不存在侵犯他人知识产权的情形。  本人承诺遵守推荐及评审工作纪律，如有材料虚假、科研失信、违规违纪等行为，愿意承担相应责任并接受相应处理，如产生争议，将积极调查处理。    专家签名：  年 月 日 | | | |

**十三、参与推荐机构意见**

（选填）

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 项目名称 | |  | | |
| 参与推荐  机构名称 | |  | | |
| 学术范围 | |  | | |
| 机构负责人 | |  | 工作单位 |  |
| 联系电话 | |  | 电子邮箱 |  |
| 推  荐  意  见 |  | | | |
| 声  明 | 本机构遵守《华夏医学科技奖管理规定》的有关规定和华夏医学科技奖申报推荐工作的具体要求，对申报推荐书内容及全部附件材料进行了严格审查，确认所提供材料真实有效，且不包含涉及国防和国家安全的保密内容、不存在侵犯他人知识产权的情形。  本机构承诺遵守推荐及评审工作纪律，如有材料虚假、科研失信、违规违纪等行为，愿意承担相应责任并接受相应处理，如产生争议，将积极调查处理。    主任委员签名：  年 月 日 | | | |

**十四、完成人合作关系说明**

**承诺：**本人作为项目第一完成人，对本项目完成人合作关系及上述内容的真实性负责，特此声明。

**第一完成人签名：**

**完成人合作关系情况汇总表**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 合作方式 | 合作者  （完成人排名） | 合作时间 | 合作成果 | 证明材料索引 | 备注 |
|  |  |  |  |  |  |  |

**十五、诚信承诺书**

本项目自愿参加华夏医学科技奖申报，项目第一完成人和项目第一完成单位代表所有项目完成人及完成单位做出如下承诺：

1. 本《申报推荐书》严格按照华夏医学科技奖有关规定和《申报推荐书填写说明》的具体要求填写，保证所提交的材料真实、完整、准确、有效，不存在任何违反《中华人民共和国保守国家秘密法》和《科学技术保密规定》等相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形，所提交的代表性论文没有被撤稿的情况，所涉及的科学研究行为均符合《医学科研诚信和相关行为规范》（国卫科教发[2021]7号），不存在科研失信的行为。

2. 所提交的纸质版材料和电子版材料内容一致。

3. 本项目若涉及实验动物和动物实验，均符合国家实验动物管理的法律、法规、技术标准及有关规定。

4. 本《申报推荐书》所提交的论文及知识产权等材料，均已征得未列入项目主要完成人的作者、权利人（发明人）或设计人的知情同意并留存相应证明材料备查。知情同意内容包括（1）论文、知识产权用于申报推荐2023年华夏医学科技奖，该作者、权利人（发明人）或设计人未列入项目主要完成人；（2）华夏医学科技奖获奖项目所用论文、知识产权不能再次参评该奖；（3）论文、知识产权不得在本年度华夏医学科技奖其他项目中使用，也不得用于申报本年度其他同类社会科技奖励。因未如实告知上述情况而引起争议，且不能提供相应存档备查的证据，愿意承担相应责任。

5. 本《申报推荐书》所提交的相关证明材料（包括论文（专著）、专利、标准规范等）均未在国家科学技术奖获奖项目和华夏医学科技奖获奖项目中使用过，也未用于申报本年度其他同类社会科技奖励。

6. 遵守《华夏医学科技奖管理规定》的有关规定。

项目第一完成人（签字）：

项目第一完成单位（公章）：

**十六、附件**

（适用于**技术发明类、科技进步类**）

1. 代表性论文（专著）

2. 代表性论文（专著）收录和被他人引用情况检索报告

3. 科技查新报告书

4. 应用情况和效益佐证材料

5. 主要知识产权和标准规范等证明

6. 本项目曾获科技奖励证书

7. 国家法律法规要求审批的批准文件

8. 其他附件