

提名国家科技进步奖项目公示

项目名称	系统性风湿病机制及诊治方法的创新和应用
提名单位	中国医疗保健国际交流促进会
提名单位意见： <p>我单位认真审阅了该项目提名书及附件材料，认定全部材料真实有效，符合填写要求，按要求进行公示。</p> <p>系统性风湿病是常见的全身性自身免疫病，缺乏早期诊断及特异性治疗方法。该项目围绕类风湿关节炎(RA)、系统性红斑狼疮(SLE)及干燥综合征(SS)的发病机制、早期诊断、靶向治疗和诊治策略，取得了一系列原创性成果：1、发现了重要的易感基因、特异性分子和新致病性免疫细胞的关键作用机制，并进一步建立分子和细胞诊断体系，形成新的诊断方法和试剂盒，用于临床，被专家共识及专著引用和推荐。2、首次证明低剂量 IL-2 调控免疫细胞的重要机制及在 SLE 自身免疫异常中的作用，将其用于 SLE 治疗获成功，成为中国人牵头研究，并用于临床治疗的 IL-2R 靶向药，牵头制定了 IL-2 治疗 SLE 的专家共识；发现 CII 是启动 RA 自身免疫反应的关键分子，原创性设计小分子变构肽用于 RA 治疗，获得专利，并已作为 1.1 类新药进入 I 期临床。3、牵头多中心前瞻性临床研究，建立了首个早期 RA 分类标准，研究和提出 RA 三联治疗策略，被国际指南推荐，显著提高了 RA 早诊和缓解率。该项目发表论文 676 篇，包括 Nat Med、Science 等在内的 SCI 论文 242 篇；获国家专利 11 项，国际 PCT1 项；成果写入国内外教科书和专著，被国内国际专家建议，在国内外临床应用。</p> <p>该项目资料完整，数据可靠，达到该领域国际前沿水平。</p> <p>提名该项目为国家科学技术进步奖二等奖。</p>	

项目简介:

系统性风湿病包括类风湿关节炎(RA)、系统性红斑狼疮(SLE)和干燥综合征(SS)等常见的致残性疑难病, 诊治中的关键问题是致病性分子和细胞机制不清, 缺乏早期诊断和预警靶标。同时, 缓解率低, 致残致死率高, 缺乏靶向治疗方法。项目组围绕上述临床需求和关键问题, 在 973 和国家自然科学基金重点项目等支持下, 对致病机制、临床转化和应用进行了长期的深入研究, 取得了一系列创新性成果:

1. 研究关键分子和细胞的致病机制, 建立早期诊断体系。发现了 DCIR 等 7 种重要的易感和特异的基因位点, 以及膜 DNA 抗体等 17 种特异性分子标志物; 发现和证明了新 T 细胞亚群 pTfh 和 Th17 样 Treg 的关键致病机制, 成果发表于 *Immunity*、*Science*、*Cell* H&M 等; 在此基础上, 进一步成功转化、建立了新的免疫分子和细胞诊断体系, 研发了 胞衬蛋白抗体等诊断试剂和方法, 并常规用于临床诊断; 被专家共识及专著引用和推荐。

2. 发现自身免疫调控的关键靶点, 开拓免疫治疗新领域。发现 SLE 患者存在 IL-2 通路缺陷, 并系统阐明其对免疫细胞 pTfh 和 Treg 功能异常的重要作用机制, 进一步在此基础上, 应用低剂量 IL-2 治疗 SLE, 使临床有效率从 37% 提高到 89%, 成为首个中国人完成并用于 SLE 治疗的靶向药物, 已用于临床, 成果发表于 *Nat Med*, 牵头制定首个 IL-2 治疗 SLE 的专家共识; 通过系列研究证明 CII 抗原肽是启动 RA 自身免疫反应的关键分子, 原创性设计小分子变构肽, 并进一步阐明其特异性治疗 RA 的分子机制, 在本专业顶级杂志 *ARD* 和 *AR* 连续发表系列论文, 获国家发明专利及国际 PCT, 作为 1.1 类新药, 获 SFDA 批准进入 I 期临床。

3. 围绕早期诊断和提高缓解率的关键问题, 提出早期诊疗新策略。牵头全国多中心前瞻性研究, 建立了首个早期 RA 分类诊断标准, 使 RA 早期诊断率从 58% 提高到 84%, 在国内和国际上应用; 牵头完成首个 RA 治疗策略的多中心前瞻性随机对照研究, 提出“RA 三联治疗方案 (PRINT)”, 将治疗有效率从 23.8% 提高到 81.8%, 已常规用于临床治疗, 被多个国际 RA 治疗指南推荐。

该项目发表论文 676 篇, 其中包括 *Nat Med*、*Science*、*Immunity* 和 *Cell* H&M 等 SCI 论文 242 篇。成果被 *Nature* 及 *Science* 等权威杂志评述和引用逾百次, 受 *Nat Rev Rheum*、*CR* 及 *Rheumatol* 主编特邀撰写专论和述评, 被《*Sjogren Syndrome*》及《*Dubois' Lupus*》等 14 部国内外教科书及专著引用, 被 8 个国际及国内诊治指南推荐。获 11 项国家发明专利和 1 项国际 PCT。基于上述成果, 先后获批国家临床重点专科、教育部创新团队和国内首家亚太风湿病中心。发起并主办了连续 10 届 RA 国际会议 (IFRA); 主办全国研修班和新技术培训班 42 期, 参训医生 5000 余人次, 成果推广覆盖全国 30 多个省市。

客观评价：

（一）成果被国内外高度评价

1. 国际同行权威专家评价

（1）该项目发现了新的免疫细胞亚型 pTfh 细胞及其致病机制，成果发表在国际顶级免疫学杂志 *Immunity*。已被引用 229 次，包括被 *Nature*、*Science* 和 *Cell* 及其子刊引用 32 次，是 ESI 数据库的全球高被引论文之一。国际著名免疫学家 Hideki Ueno 在题为《血液 Tfh 细胞的色彩灿烂》的专论中评价“He 等人的工作开创性地发现了 Tfh 细胞，开拓了 Tfh 研究的新领域，是自身免疫病发病机制的重要进展”，该成果已被写入《T Helper Cells》等多部免疫学国际专著。目前，pTfh 细胞已成为临床常规检测项目，用于疾病活动性监测（见附件）。

（2）主要完成人在全球首次完成了低剂量 IL-2 治疗 SLE 的研究，论文在 *Nature Medicine* 发表后迅速受到国内外同行的关注，是该杂志当年点击次数最多的论文之一。已被包括 *Nature Review* 系列杂志等引用 82 次。低剂量 IL-2 是首个由中国人完成的 SLE 靶向生物制剂，并被国际同行评价为“IL-2 治疗 SLE 的基石，带动了 IL-2 治疗的临床应用研究”。在此之后，国内外共计注册了多项 IL-2 治疗风湿病的临床注册研究，并已有多篇相关论文发表（见附件）。

（3）该项目首次从分子水平证实巨细胞病毒-pP150 抗原与自身免疫病的关系。成果发表于 *Cell Host & Microbe*，被一流杂志引用；且该杂志同期就该研究结果专门配发述评，高度评价为“开启了病毒导致自身免疫异常研究的新领域。”

（4）首次揭示了免疫球蛋白 IgG1 变异诱导 SLE 发病的新机制，为 SLE 诊断提供了新的特异性标志物，成果发表于 *Science*，并作为“亮点研究 (Research Highlight)”由 *Nat Rev Rheum* 重点介绍，被健康报评为 2018 年度中国十大医学科技新闻之一，并被科技日报等多家媒体报道（见附件）。

2. 受邀在国际学术会议进行大会发言

以下为近 3 年国际大会发言情况：（1）亚太风湿病年会（20th APLAR）主旨 (keynote) 报告：Deep remission in rheumatoid arthritis。（2）国际自身免疫大会（11th IAI）主旨报告：Low dose IL-2 and homeostasis in SLE。（3）欧洲抗风湿联盟年会（EULAR 2017）大会报告：Novel T cell subtypes in RA。（4）美国风湿病学会年会（ACR 2016）报告：Clinical research of rheumatic diseases in China。

（二）技术达国际领先水平

1. 技术水平评价（见附件）

（1）2009 年教育部科学技术成果鉴定：项目名称“风湿免疫病早期诊断方法的研究及临床应用”。鉴定意见：“该项研究多为国内首创，部分达国际领先水平。”

（2）2014 年对作为首席单位的 973 计划项目“类风湿关节炎发病的免疫学机制及其干预策略的研究”结题验收，专家组意见：“该项目解决了 RA 早期诊断和免疫干预方法中的关键问题，提升了我国自身免疫病领域的研究水平。”

（3）2015 年教育部创新团队总结验收意见：“该团队在国际免疫学和风湿病学领域做出了重要的理论创新，主要成果达到了国际前沿水平。”

2. 知识产权评价

共获得 11 项国家发明专利，1 项国际 PCT；其中 2 项成果已转化，已进入临床实验或已被临床广泛使用（见附件）。

3. 指南制定

主持制定了 2010 年《类风湿关节炎诊治指南》、2014 年《自身抗体检测的临床应用专家建议》、2015 年《亚太抗风湿联盟类风湿关节炎诊治指南》、2018 年《低剂量 IL-2 治疗系统性红斑狼疮的推荐意见》和《自身抗体检测方法的专家共识》。

（三）成果被广泛应用，取得了显著的社会效益

（1）该项目创新性地将 IL-2 用于 SLE 的治疗，有效率从 37% 提高到 89%，为 SLE 患者提供了安全有效的治疗选择。目前已在国内普遍应用，并带动了国内外多项临床注册研究的开展和相继的成果发表。以该成果为基础制定了“低剂量 IL-2 治疗 SLE 的专家推荐意见”，为规范使用 IL-2 提供了指导性意见。

（2）RA“三联缓解方案”的研究成果被欧洲抗风湿病联盟（EULAR）RA 指南专家组称赞为行之有效的“中国方案”，并被纳入 2016 年 EULAR 和 2018 年德国关于 RA 治疗的推荐意见（见附件），目前已在临床常规应用。

（3）抗 α -胞衬蛋白和抗 M3R 抗体等自身抗体检测用于干燥综合征（SS）的早期诊断，研究成果已成为 SS 领域的经典文献，被国内的教科书及论文引用，并被国际著名干燥综合征专家 R. Fox 教授主编的《Sjogren Syndrome》介绍（见附件）。目前，商品试剂盒已在国内临床常规使用（见附件）。

（4）项目组成果被写入《风湿免疫学高级教程》、《类风湿关节炎》等 10 余种国内教材及 3 本国际性专著；发起并连续主办了 10 届 RA 国际会议（IFRA），开展了包括 IL-2 临床应用学习班在内的全国性研修班和学习班 42 次。

推广应用情况：

1、应用情况

项目组研究和建立了：（1）系统性风湿病的新型诊疗技术及方案，已常规用于临床。（2）早期 RA 分类标准，与现有的国际分类标准比较，使早期 RA 的诊断水平显著提高，目前在临床上广泛使用。（3）RA 三联治疗方案及低剂量 IL-2 治疗 SLE 方案已在全国应用。全国 300 余家医院开展了该项目中的新型诊断技术和治疗方案，有效提高了系统性风湿病的诊治水平，具有临床应用价值。列出其中 15 家主要应用单位如下：

序号	单位名称	应用的技术	应用对象及规模	应用起止时间	单位联系人/电话
1	浙江大学医学院附属第二医院	早期 RA 分类标准	风湿病患者 2000 例/年	2012 年 至今	吴华香 13757118395
2	内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院	风湿病诊疗新技术和方案	风湿病患者 5000 例/年	2012 年 至今	王永福 13039553333
3	河北省人民医院	早期 RA 分类标准	风湿病患者 300 例/年	2012 年 至今	张凤肖 13722879168
4	哈尔滨医科大学附属第二医院	α 胞衬蛋白抗体检测方法	风湿病患者 8415 例/年	2012 年 至今	李洋 15946001973
5	新疆维吾尔自治区人民医院	早期 RA 分类标准	风湿病患者 2000 例/年	2012 年 至今	武丽君 13999265917
6	湖北民族学院附属民大医院	风湿病诊疗新技术和方案	风湿病患者 10000 例/年	2012 年 至今	向阳 13607249969
7	江西省人民医院	早期 RA 分类标准	风湿病患者 500 例/年	2012 年 至今	王友莲 13970891592
8	中南大学湘雅医院	早期 RA 分类标准和 α 胞衬蛋白抗体检测方法	风湿病患者 1000 例/年	2012 年 至今	左晓霞 18874838442
9	河南科技大学第一附属医院	早期 RA 分类标准	风湿病患者 3500 例/年	2012 年 至今	史晓飞 13663884080
10	西藏自治区人民医院	风湿病诊疗新技术和方案	风湿病患者 800 例/年	2015 年 至今	白玛央金 13518986955
11	福建省立医院	早期 RA 分类标准	风湿病患者 500 例/年	2012 年 至今	林禾 13905906076
12	上海光华中西医结合医院	α 胞衬蛋白抗体检测方法	风湿病患者 5800 例/年	2012 年 至今	何东仪 13361875526
13	山西省人民医院	α 胞衬蛋白抗体检测方法	风湿病患者 500 例/年	2012 年 至今	房丽华 13514960159

14	呼伦贝尔市人民医院	α 胞衬蛋白抗体检测方法	风湿病患者 825 例/年	2012 年 至今	庞丽霞 18804707778
15	贵阳医学院附属医院	早期 RA 分类标准	风湿病患者 500 例/年	2012 年 至今	李龙 13985447655

2、社会效益

项目组在类风湿关节炎(RA)、系统性红斑狼疮(SLE)及干燥综合征(SS)等系统性风湿病的免疫机制及干预研究中取得一系列原创性成果，实现了诊疗技术创新及临床应用，具有重要的临床价值及社会效益。

(1) 建立了一系列系统性风湿病的早期诊断及治疗方法并应用于临床

项目组建立的抗 α 胞衬蛋白抗体检测方法已形成诊断试剂盒用于临床，pTfh 新型细胞亚群已获批医疗新增检测项目，应用于临床检验，为国内风湿病患者的疾病评估提供了方法；首次提出了早期 RA 的分类标准，其敏感性和特异性综合评价优于国际标准，使 RA 早期诊断率从 58% 提高到 84%。“三联治疗方案 (PRINT)”成为 RA 的个体化治疗方案；首次应用低剂量 IL-2 治疗 SLE 取得良好疗效，解决了长期免疫抑制治疗合并感染的 SLE 患者治疗上的困境，突破了难治性 SLE 患者治疗的瓶颈。

(2) 促进了国内风湿病的新型诊断方法和治疗方案的推广应用

项目组建立的创新性诊疗技术已获得 11 项国家发明专利及 1 项国际 PCT，并已在全国 300 余家三级甲等医院开展；牵头制定了国内首个自身免疫病抗体测定专家共识和首个 IL-2 治疗 SLE 专家共识，使全国该领域诊治进入规范化。迄今举办新技术培训班 42 期，参训医生超过 5000 人次。由此提高了国内系统性风湿病的早期诊断率，减少致残，改善了患者预后。

(3) 推动我国系统性风湿病研究进入国际前列，提高了国际影响力

项目组进行了一系列原创性研究，并在等顶级学术期刊发表研究成果或被列入国际诊疗指南：首次发现 RA 患者外周血存在一种新型免疫细胞—pTfh 细胞，并证明该细胞介导 RA 发病，论文发表于《Immunity》；首次证实免疫分子 (IgG1) 变异可导致致病性自身抗体产生，引起 SLE 发病，论文发表于《Science》，被《Nat Rev Rheum》杂志高度评价，并受到国内外媒体关注；发现巨细胞病毒-pP150 蛋白影响自身免疫的成果发表于《Cell Host & Microbe》，国际同行专家在杂志同期专门配发述评，对其高度评价。首次应用低剂量 IL-2 治疗 SLE 获得成功，论文发表于《Nature Medicine》，是发表以来该杂志点击次数最多的论文之一，被一流杂志引用 82 次，带动了国内外 IL-2 治疗的临床应用研究；RA 治疗的“三联治疗方案 (PRINT)”被国际 RA 治疗指南 (EULAR) 和多国 RA 治疗指南推荐。项目组发起并连续主办了 10 届 RA 国际会议 (IFRA)，提高了我国风湿病研究的国际影响力。

主要知识产权和标准规范等目录:

知识产权类别	知识产权具体名称	国家(地区)	授权号	授权日期	证书编号	权利人	发明人	发明专利有效状态
发明专利	滤泡辅助性 T 淋巴细胞 (Tfh) 在自身免疫性疾病病情预警中的作用	中国	ZL201310464588.1	2017-03-29	第 2427958 号	北京大学人民医院	栗占国 余迪 何菁	有效专利
发明专利	抗 M3 型受体变构肽抗体测定在干燥综合征诊断中的应用	中国	ZL201010175154.6	2013-04-24	第 1184693 号	北京大学人民医院	栗占国 李英妮 何菁	有效专利
发明专利	非 T 细胞结合肽及其用途	中国	ZL021234124	2004-10-06	第 174972 号	北京大学人民医院	栗占国	有效专利
发明专利	DKK-1 特异性 siRNA 及其在类风湿关节炎治疗中的作用	中国	ZL200910089634.8	2012-01-04	第 888985 号	北京大学人民医院	栗占国 王世瑶 刘燕鹰	有效专利
发明专利	抗 CiP 抗体在早期类风湿关节炎诊断中的应用	中国	ZL201210595164.4	2015-05-20	第 1671205 号	北京大学人民医院	栗占国 李桂叶 孙晓麟	有效专利
发明专利	脂多糖结合蛋白在制备类风湿关节炎相关药物中的应用	中国	ZL201510508038.4	2018-08-28	第 3052017 号	北京大学人民医院	孙晓麟 温雯 栗占国	有效专利
发明专利	SR-A 作为类风湿关节炎诊断标志物及干预靶点的应用	中国	ZL201610878204.4	2018-08-10	第 3028624 号	北京大学人民医院	栗占国 胡凡磊 王向阳 李英妮 蒋向 石连杰 刘洪江 徐丽玲	有效专利
发明专利	一种系统性红斑狼疮的抗原表位及其应用	中国	ZL201210216981.4	2014-11-05	第 1516523 号	中国人民解放军军事医学科学院基础医学研究所;北京大学人民医院	杨光 栗占国 高亚萍 柳川 穆荣 董洁 刘玉	有效专利

发明专利	一种继发性干燥综合征抗原表位及其应用	中国	ZL201210320969.8	2015-06-10	第 1693514 号	中国人民解放军军事医学科学院基础医学研究所;北京大学人民医院	杨光 栗占国 高亚萍 李玉慧 柳川 穆荣 董洁 刘玉	有效专利
其他	NON-T CELL BINDING PEPTIDES AND THEIR USES	美国	US7291600B2	2007-11-06	US007291600B2	Zhanguo Li	Zhanguo Li	其他有效的知识产权

主要完成人情况：

姓名	排名	行政职务	技术职称	工作单位	完成单位	对项目技术创造性贡献
栗占国	1	主任	教授/ 主任医师	北京 大学 人民 医院	北京 大学 人民 医院	本项目的总设计者，主持并直接参与了本成果相关课题的创新构思、基础和临床研究的设计、论文撰写、主编专著等工作。发表了本项目的主要论文，主编专著 10 余部，获国家发明专利 11 项，国际 PCT1 项。主要贡献为创新点（一）至（三）：发现了一系列致病性分子和细胞及其关键作用机制，形成诊断试剂盒，制定专家共识，创建了早期诊断体系；发现自身免疫调控的关键靶点并应用低剂量 IL-2 治疗 SLE，提高了临床有效率并制定专家共识，发现并设计的小分子变构肽已进入 I 期临床，开拓了免疫治疗新领域；提出早期 RA 分类诊断标准和“RA 三联治疗方案”，使早期 RA 诊断水平及 RA 治疗有效率大幅提高。
何菁	2	/	教授	北京 大学 人民 医院	北京 大学 人民 医院	本项目的的主要设计者之一，参与了本成果相关课题的基础和临床研究的设计、论文撰写等工作。共同发表论文 60 篇，获得专利 2 项。主要贡献为创新点（一）和（二）：建立了 SS 相关自身抗体检测方法，形成诊断试剂盒；发现了 pTfh 细胞亚型的致病机制；发现了 IL-2 通路缺陷并应用低剂量 IL-2 治疗 SLE 获成功。
李茹	3	/	教授	北京 大学 人民 医院	北京 大学 人民 医院	本项目的的主要设计者之一，参与了本成果相关课题的基础和临床研究的设计、论文撰写等工作。共同发表论文 51 篇。主要贡献为创新点（二）和（三）：证明了小分子抗原肽对 RA 的治疗作用及机制；参与了早期 RA 分类诊断标准的验证，作为主要研究者进行了 RA“三联缓解方案”的临床试验。
郭建萍	4	/	研究员	北京 大学 人民 医院	北京 大学 人民 医院	本项目的的主要设计者之一，参与了本成果相关课题的基础研究的设计、论文撰写等工作。共同发表论文 35 篇。主要贡献为创新点（一）：发现 DCIR 等一系列中国人特有的易感基因，建立了新型免疫诊断方法，显著提高系统性风湿病诊断水平。
苏茵	5	副主任	教授	北京 大学 人民 医院	北京 大学 人民 医院	本项目的的主要设计者之一，参与了本成果相关课题的基础和临床研究的设计、论文撰写等工作。共同发表论文 49 篇。主要贡献为创新点（一）和（三）：证明了抗 mDNA 抗体等血清标志物在 SLE 诊断中的价值，建立了新型免疫诊断方法；参与了 RA“三联缓解方案”的临床试验。
穆荣	6	副主任	教授	北京 大学 人民 医院	北京 大学 人民 医院	本项目的的主要设计者之一，参与了本成果相关课题的基础和临床研究的设计、论文撰写等工作。共同发表论文 56 篇。获得专利 2 项。主要贡献为创新点（一）：揭示了巨细胞病毒蛋白 CMV-pP150 导致系统性风湿

						病发生的机制，同时研究了 CMV 特异性分子在 RA 诊断中的应用，建立了免疫诊断新方法。
孙晓麟	7	/	副研究员	北京大学人民医院	北京大学人民医院	本项目的
刘万里	8	/	研究员	清华大学	清华大学	本项目的
杨光	9	/	研究员	中国人民解放军军事科学院军事医学研究院	中国人民解放军军事科学院军事医学研究院	本项目的
叶华	10	/	教授	北京大学人民医院	北京大学人民医院	本项目的

主要完成单位及创新推广贡献：

1、北京大学人民医院

本项目牵头单位，依托于北京大学获得了多个国家及省部级课题的立项支持。该团队近年来在以下几个方面进行了深入的研究工作，并获得一系列创新性成果。主要贡献为：（一）发现一系列致病性分子和细胞及其关键作用机制，建立了早期诊断体系，并已应用于临床。发现了 24 种基因及血清特异性标志物、2 种新 T 细胞亚群，揭示免疫分子变异导致 SLE 发病、巨细胞病毒蛋白导致系统性风湿病发生的机制，建立其检测方法并临床应用。获得国家发明专利 11 项，国际 PCT 1 项；（二）发现自身免疫调控的关键靶点，开拓免疫治疗新领域，并进一步应用于临床。基于 IL-2 信号通路缺陷，在国际上首次成功应用低剂量 IL-2 治疗 SLE；基于 RA 致病的分子靶点，设计小分子变构肽用于 RA 治疗，并已进入 I 期临床。（三）为解决临床诊治延误和低缓解率的关键问题，牵头全国多中心前瞻性临床研究，在循证证据基础上，提出早期诊疗新策略。建立了首个早期 RA 分类诊断标准和 RA 三联缓解方案，使 RA 早期诊断和 RA 治疗有效率大幅提高，成为临床诊疗常规并被国际治疗指南推荐。上述研究居本领域国际领先水平，一系列创新性诊疗技术已在全国推广应用。

完成单位在研究过程中从人员配备和工作条件等方面给予重点支持，在技术、经费及设备等方面予以充分保障。为本研究提供分子生物学实验室、细胞培养室、SPF 级动物实验室等实验场所，提供流式细胞仪等大型检测设备，协助本课题的校际合作。严格遵守有关资助项目管理、财务等各项规定，并督促实施。

2、清华大学

本项目第二完成单位，主要贡献为创新性成果（一）中的第 2 点：共同揭示 B 淋巴细胞 IgG1 分子基因变异是导致 SLE 患者致病性自身抗体产生的关键分子。上述研究在主要风湿免疫疾病的基础研究和规范化诊疗方面居于国际水平，成果具有原始创新性。

完成单位在研究过程中从人员配备和工作条件等方面给予重点支持，在技术、经费及设备等方面予以充分保障，协助本课题的校际合作的联络。严格遵守有关资助项目管理、财务等各项规定，并督促实施。

3、中国人民解放军军事科学院军事医学研究院

本项目第三完成单位，主要贡献为创新性成果（一）中的第 3 点：共同揭示了巨细胞病毒蛋白（CMV-pP150）导致系统性风湿病发生的机制，同时研究了 CMV 特异性分子在 RA 诊断中的应用，建立了免疫诊断新方法。上述研究在主要风湿免疫疾病的基础研究和规范化诊疗方面居于国际水平，成果具有原始创新性。

完成单位在研究过程中从人员配备和工作条件等方面给予重点支持，在技术、经费及设备等方面予以充分保障，协助本课题的校际合作的联络。严格遵守有关资助项目管理、财务等各项规定，并督促实施。

完成人合作关系说明：

该项目是由北京大学人民医院、清华大学以及中国人民解放军军事科学院军事医学研究院共同完成。主要参与人员北京大学人民医院栗占国(2000 年至今)、何菁(2008 年至今)、李茹(2006 年至今)、郭建萍(2009 年至今)、苏茵(2000 年至今)、穆荣(2005 年至今)、孙晓麟(2009 年至今)、叶华(2005 年至今)共同进行了系统性风湿病致病分子及细胞机制、新型免疫诊断技术、类风湿关节炎早期分类标准及免疫治疗等方面的研究，主要合作方式为论文、专利、指南、专著等；栗占国、清华大学刘万里(2014 年至今)共同进行了系统性红斑狼疮 B 细胞免疫调控靶点等相关方面的研究，合作的主要方式有论文；栗占国和中国人民解放军军事科学院军事医学研究院杨光(2014 年至今)共同进行了巨细胞病毒蛋白诱导类风湿关节炎发病的病毒致病机制研究，合作的主要方式有论文、专利等。

该项目由栗占国总体设计，统一协调，提出项目研究的技术路线和实施方案，负责组织项目的实施、总结和验收等。项目完成人投入了大量的时间和精力进行项目研究。各成员分工明确、配合密切，竭尽所能地做出了自己应有的贡献。

完成人合作关系情况汇总表

序号	合作方式	合作者/ 项目排名	合作时 间	合作成果	证明材料	备注
1	论文合著、 共同知识产 权	栗占国、何 菁/1、2	2008 年 至今	发表论文 60 篇， 获专利 2 项	主要论文目 录，附件 1、 附件 3	
2	论文合著	栗占国、李 茹/1、3	2009 年 至今	发表论文 51 篇	主要论文目 录	
3	论文合著	栗占国、郭 建萍/1、4	2009 年 至今	发表论文 35 篇	主要论文目 录	
4	论文合著	栗占国、苏 茵/1、5	2008 年 至今	发表论文 49 篇	主要论文目 录	
5	论文合著	栗占国、穆 荣/1、6	2005 年 至今	发表论文 56 篇	主要论文目 录	
6	论文合著、 共同知识产 权	栗占国、孙 晓麟/1、7	2009 年 至今	发表论文 41 篇， 获专利 2 项	主要论文目 录，主要知识 产权和标准 规范等目录	
7	论文合著	栗占国、刘 万里、孙晓 麟/1、8、7	2014 年 至今	发表论文 1 篇	主要论文目 录	
8	论文合著、 共同知识产	栗占国、穆 荣、杨光/1、	2014 年 至今	发表论文 1 篇， 获专利 2 项	主要论文目 录，主要知识	

	权	6、9			产权和标准 规范等目录	
9	论文合著	栗占国、叶 华/1、10	2005年 至今	发表论文 25 篇	主要论文目 录	