

中国中医科学院科技创新工程“中药克服抗生素耐药机理研究”授旗攻关项目申报指南

一、实施目标

面向耐药菌感染防治重大临床需求，发挥中医药整体调节、多靶点协同和辨证干预优势，围绕临床评价、机制阐释和新药创制开展有组织攻关，形成高级别临床证据、关键机制与靶点、标准化联合用药方案和可注册转化成果，构建中药克服耐药菌感染的理论、技术和评价体系。

二、研究方向

- (一) 中药克服抗生素耐药感染临床评价和理论创新研究
- (二) 中药联合抗菌药物防控耐药菌感染的机制研究
- (三) 中医理论指导的抗耐药中药成分筛选与新药创制

三、研究内容

(一) 中药克服抗生素耐药感染临床评价和理论创新研究

研究内容: 针对抗菌药物使用后肠道微生态失衡、定植(殖)抗力受损及感染易复发，以及重症监护、侵袭性诊疗或严重基础疾病背景下高风险耐药菌感染临床治愈率低、病原清除困难和死亡风险高等问题，聚焦高复发风险、反复或迁延性感染患者和重症难治性耐药菌感染患者，遴选具有明确中医理论基础、辨证依据、临床应用基础且质量稳定可控的中药制剂或复方，开展大样本、多中心的中医证候规律、病原谱、耐药谱及流行病学特征研

究和中药干预临床评价。对复发性或迁延性感染，重点评价持续临床应答、一定时期内复发率、微生态稳态与定植（殖）抗力恢复水平、抗菌药物累积暴露及安全性等指标；对重症难治性耐药菌感染，重点评价 28 日全因死亡、临床治愈、微生物学应答、抗菌药物累积暴露、再感染、继发耐药及安全性等指标。

研究目标：系统辨识不同临床表型和感染阶段的核心病机、证候演变和中药优势人群，形成适用人群、介入时机、证候边界、疗程及联合用药程序明确的中药干预方案和创新理论体系。

考核指标：遴选并验证对耐药菌感染有效的中药复方 2 个，明确其适用人群、证候特征、核心病机及联合抗菌药物方案；完成多中心临床研究 2 项，形成高级别临床证据和标准化中药干预方案 2 套；构建中药防治耐药菌感染的创新理论体系 1 套。

说明：本方向设 2 个课题，分别开展抗菌药物相关复发性或迁延性感染，以及高风险耐药菌重症难治性感染的中药临床评价与理论创新研究。

（二）中药联合抗菌药物防控耐药菌感染的机制研究

研究内容：针对中药联合抗菌药物干预复发、迁延及重症难治性感染的协同机制、配伍依据和关键靶点不清等问题，以方向一确定并获得临床疗效证据的中药复方及联合用药方案为研究对象，建立与抗菌药物扰动后微生态失衡、定植（殖）抗力受损和感染复发，以及重症监护、侵袭性诊疗背景下高风险耐药菌持续感染相匹配的体内外及人源化模型。重点研究中药对肠道微生态结构与功能、定植（殖）抗力、关键微生物代谢、黏膜及组织屏障、病原体持留与毒力表达，以及免疫炎症微环境、生物膜形

成和耐药基因传播的调控作用,解析中药调控耐药菌感染的抗病通路,阐明其协同标准抗菌治疗恢复宿主防御稳态、降低感染复发和迁延风险,促进病原清除、阻断定植(殖)向感染转化及抑制耐药菌群扩增和耐药基因水平传播的机制。

研究目标:结合抗菌药物作用特点及患者证候演变,揭示“病种-证候-复方-抗菌药物-介入时机”相对应的用药规律、抗菌药中药药性及中药调控“宿主-菌群-病原体-感染微环境”的关键机制。

考核指标:阐明中药干预耐药菌感染及降低耐药风险的关键机制 2-3 项,发现并验证关键靶点 3-5 个。建立耐药菌定植(殖)、定植(殖)向感染转化及传播的体内外和人源化模型 2-3 种,形成联合用药系统评价方法 1 套。

说明:本方向设 2 个课题,分别开展感染微环境调控、去定植(殖)与传播阻断机制研究,以及中药联合抗菌药物的配伍规律与关键靶点研究。

(三) 中医理论指导的抗耐药中药成分筛选与新药创制

研究内容:针对临床有效中药复方物质基础不清、组分配伍关系不明及临床缺乏有效中药新药等问题,基于方向一获得的有效复方,运用全成分分离、提取、结构鉴定和生物活性筛选;利用人工智能开展核心成分群、关键配伍单元和质量标志物的筛选,优化处方组成、配伍比例、给药剂量及联合用药方案,构建人工智能新药筛选评价模型;开展制备工艺、质量控制、药效动力学、药代动力学、安全性、药物相互作用及耐药诱导风险评价。

研究目标:在中医理论和配伍理论指导下,开发成分相对清

楚、关键作用环节明确、质量稳定可控、临床疗效确切且具有较低耐药选择压力 and 良好应用安全性的 1 类创新中药。

考核指标: 建立抗耐药中医药活性成分化合物数据库及人工智能辅助优化平台 1 套, 优化临床有效中药复方 1-2 个, 明确核心成分群、关键配伍单元、质量标志物及主要作用靶点或关键作用通路。完成制备工艺、质量控制、药效、药代动力学、安全性、药物相互作用及耐药诱导风险评价, 获得临床批件 1 个。

说明: 本方向设 2 个课题, 分别开展数据库与人工智能辅助的中药复方配伍及剂量优化研究、多成分中药新药创制与注册转化研究。

四、资助强度和执行年限

(一) 执行年限。 本专项实施周期 36 个月, 自立项文件发布之日起计算。

(二) 资助强度。 本指南暂不设定统一经费额度或建议区间。申报单位应按照“任务决定预算、预算保障任务”的原则, 依据研究任务和实施条件据实编制预算, 按年度逐项说明经费用途、测算依据及对应任务。预算应覆盖完成核心任务所必需的样本量、关键检测、质量控制、安全性评价和注册转化等环节, 不鼓励通过压减必要研究内容降低申报金额, 也不得在无明确任务需求的情况下提高预算。

(三) 预算测算。 临床评价类课题应重点说明研究中心数量、计划样本量、筛查入组与随访、检测项目、数据管理和质量控制等成本; 机制研究类课题应说明体内外及人源化模型构建、关键技术平台、样本检测、靶点筛选与因果验证、数据分析和方法学

评价等成本；新药创制类课题应说明人工智能平台构建、成分分离鉴定、处方优化、制备工艺、质量控制、药效、药代动力学、安全性、药物相互作用、耐药诱导风险评价及注册申报等成本。预算须列明数量、单价、频次、样本量或工作量等测算依据；测试化验加工、合作研究、劳务和设备购置等支出须说明必要性、现有条件不足及价格依据，并与研究进度相衔接。

（四）预算评审。评审将预算合理性与研究方案一并审查，重点判断申请经费与任务量、技术难度、研究深度、实施周期和预期成果的匹配度。申报经费明显偏离任务实际、测算依据不足、关键任务缺乏经费保障、预算集中于非核心环节，或者以压缩必要研究内容降低申报金额的，将作为研究方案可行性、项目管理能力和申报诚信评价的重要依据。

五、其他

（一）任务分解与里程碑。各课题应围绕所申报方向承担的任务，将方向考核指标分解为可核查的课题总目标、年度目标和关键里程碑，逐项明确指标名称、数量、质量标准、完成时间、验证方式和成果载体。申报书须至少设置启动准备、关键任务实施、中期评价、成果集成与验收等阶段，按年度列明负责人、协作单位、交付物、验收标准、预算额度和风险处置方案。经批准的里程碑纳入任务书，作为年度考核、中期评估、结题验收和后续经费安排的重要依据。

（二）分类里程碑。临床评价类课题原则上应包括研究方案、伦理审批与研究注册、研究中心启动、病例入组与随访、数据核查与锁库、统计分析报告，以及临床证据和标准化干预方案形成；

机制研究类课题应包括模型构建、关键机制或靶点筛选、重复性和因果验证、联合用药系统评价方法及中药药性理论形成；新药创制类课题应包括人工智能平台建立、候选处方或核心成分群确定、制备工艺和质量标准、药效与药代动力学、安全性及相关风险评价、注册申报和临床批件。

（三）成果与结题验收。论文、专利、数据库、菌株与样本资源库、模型、平台、标准、共识和批件等成果须与指南核心任务直接相关，并能够提供原始数据、过程记录、质量控制材料和可核验的成果证明。仅完成论文发表而未完成核心技术任务或关键里程碑的，不视为完成课题总体考核。结题以任务书约定的约束性指标和里程碑完成情况为主要依据；方向内课题可合理分工和衔接，但不得以其他课题成果替代本课题应承担的任务。临床评价类课题须提交伦理与注册、中心管理、病例入组与随访、数据核查与锁库、统计分析和安全性资料；机制研究类课题须提交模型、关键原始数据、重复性与因果验证及方法学评价资料；新药创制类课题须提交人工智能平台、处方或成分、工艺、质量控制、药效、药代动力学、安全性、药物相互作用和注册资料。

（四）过程管理与经费拨付。项目实行里程碑式过程管理，原则上实行与里程碑完成情况相衔接的分阶段经费管理。首期经费依据任务启动需求安排，后续经费结合年度考核、中期评估、里程碑完成质量和预算执行情况拨付。里程碑未按期完成或者质量不达标的，先行限期整改；整改后仍未达到要求，或者研究任务、经费执行与批准方案明显不一致的，可按程序暂缓后续经费、调减预算、调整任务或终止课题。里程碑完成良好、形成超出预

期的关键证据或成果且确有新增任务需求的,可在专项总任务边界内按程序优化后续任务和预算安排。因科学问题需要调整技术路线的,应履行审批程序,不得擅自降低核心目标和考核指标。

(五) 责任、合规与知识产权。承担单位和课题负责人须签署具有法律约束力的任务书或协议,对申报材料、研究数据、预算测算、伦理、生物安全和成果真实性负责。联合申报单位应在协议中明确任务分工、经费安排、数据与样本使用、知识产权、成果归属和风险责任。鼓励政策允许范围内的配套投入,但不得替代完成核心任务所必需的申请经费。申报的课题知识产权归属清晰明确,不得侵犯他人知识产权,避免出现产权纠纷;课题负责人统筹协调好参与人员的知识产权分配。若申报课题涉及多个参加单位,签署具有法律效力的协议,明确界定各方的责权利。专利等知识产权标的应按照投入事先约定。为了国家安全、国家利益和重大社会公共利益的需要,中医科学院有权许可他人有偿或无偿实施课题形成的知识产权。

(六) 成果标注。创新工程支持项目取得的研究成果(包括但不限于论文、专著等)应注明获得"中国中医科学院科技创新工程项目资助"及编号(英文:Scientific and technological innovation project of China Academy of Chinese Medical Sciences, 编号:XXX)。未按要求进行标注或不符合标注要求的成果不得用于科技创新工程的考评。以科技创新工程经费为主资助取得的成果,应当将本课题作为第一顺序的标注。单位应双标注:课题负责人所在单位、中国中医科学院(顺序不做要求)。