

科技进步奖提名号：2024-115-4050

项目名称	乙型肝炎及相关肝癌发病新机制和诊疗体系的创新与关键技术应用
提名单位	河北省卫生健康委员会
项目简介	<p>1. 乙肝病毒感染新机制与临床治愈新靶标探索：①应用 ddPCR、原位杂交技术检测慢乙肝患者血清和配对肝组织内 HBV-RNA、病毒复制中间体、cccDNA 的关系，并描述病毒原位复制的可视化特点，揭示慢乙肝发病进程的新机制，及血清 HBV-RNA 用于监测抗病毒治疗应答的重要价值，并可作为预测乙肝临床治愈的新靶标。②通过原位杂交和深度测序技术发现核苷类治疗成功慢乙肝患者体内仍存在 HBV 持续残留复制，揭示未来抗病毒药物设计需瞄准感染肝细胞清除和 cccDNA 丢失。③收集我省 HBV 相关 HCC 临床数据，大样本多因素分析证实尽早启动抗病毒治疗可延缓慢性 HBV 感染后肝脏炎症及相关 HCC 发生发展。</p> <p>2. 肝癌发病新机制与临床诊治要点：①通过血清代谢组学和粪便 16sRNA 测序发现 SIRT2 缺乏通过调节肠道微生物群和代谢产物加速了肝脏炎症及相关肝病进展，或可成为 HBV 合并非酒精性脂肪性肝病及相关 HCC 治疗新靶点。②分析肝癌样本高通量 mRNA 测序数据，筛选并富集差异基因所在通路，发现 FAM57A/PIGG 在肝癌组织显著高表达，并且是调控肝癌免疫微环境的关键分子，可作为预警肝癌预后的新型生物标志物。</p> <p>3. 肝癌诊断标志物及预警新模型：①基于肝癌差异表达 miRNAs 及 mRNA 筛选预警分子标志物及相关靶点，建立并验证诊断预测模型，提高肝癌早期诊断效能。②探索肝癌预警新模型，阐明新型肿瘤标志物相关风险评分（GALAD 模型、C mi、cd-score 等）或者影像学相关风险评分（Volume Score 等）在 HCC 风险评估中的应用价值，可显著提高早期 HCC 的诊断率。</p> <p>4. 肝癌系统治疗耐药机制与诊疗策略优化：①基于临床奥沙利铂耐药队列建立基础研究模型，通过高通量转录测序和荧光原位杂交等技术筛选确定 LSD1/LIN01134/SP1/P62 轴在肝癌奥沙利铂治疗耐药中的关键调控作用，阐明线粒体稳态在肝癌化疗药物中的关键机制，发现 LINC01134 水平可作为预测肝癌奥沙利铂耐药的关键分子，而以 LINC01134/SP1/P62 轴为靶点的新药可作为克服奥沙利铂耐药的新策略。②基于临床仑伐替尼耐药队列开展</p>

相关基础研究，探索发现 FGD5-AS1/MIR-5590-3P/PINK1 通过维持线粒体结构和功能，增强肝癌细胞抗氧化应激能力，导致仑伐替尼治疗抵抗的新机制。确定 MIR-5590-3P 是预警仑伐替尼耐药的新分子，PINK1 是改善仑伐替尼治疗效果的关键靶点。探索肝癌治疗耐药的关键机制，可最大程度优化抗肿瘤策略，提高临床治疗水平，延缓疾病进展。

5. 中药控制肝癌的靶点及分子机制研究：基于网络药理学及生物信息学探索中药复方斑蝥胶囊控制肝癌的靶点及分子机制。利用中药系统药理学数据库和分析平台探索发现 CCNB1 和 CDK1 是复方斑蝥胶囊控制 HCC 的主要作用靶点，机制上可抑制细胞存活、减弱细胞增殖发挥抗肿瘤作用。这也是近年来探索中药多组分、多靶点、多通路作用的重要研究思路。

本项目历时 8 年，投入科研经费 100 余万元，发表学术论文 24 篇，其中 SCI 论文 12 篇，获发明专利 1 项，参加国内外会议交流 20 余次，培养博硕士研究生 20 余人。研究成果在华北地区及省内 7 家医院推广，有效提升对 HBV 感染后疾病进展、尤其是肝癌的早期预警、预后评估、规范诊疗能力，降低 HBV 相关 HCC 的发病率和病死率，同时减轻患者医疗负担，创造了良好社会效益。

主要完成单位及创新推广贡献

1. 河北医科大学第三医院作为第一完成单位，在河北省临床医学研究中心专项（20577704D）及河北省民生科技专项（20377768D）的资助下，针对当前乙型肝炎及相关肝癌发病新机制和诊疗体系的创新与关键技术应用方面的医学重大难题进行了一系列系统研究，以 HBV 感染为切入点，深入探索慢性乙型病毒性肝炎及相关肝癌的新发病机制、诊断标志物、预警预后模型及诊疗策略优化等关键科学问题，并进行临床转化与推广应用。单位各相关部门对于本项目的课题申报、实验实施、论文发表及成果鉴定等给予充分支持，同时提供相关实验动物、设施及配套资金，保证了项目的顺利完成。该研究成果在国内 7 家单位推广应用，不仅提高乙型肝炎及相关肝癌的基础与临床研究国际竞争力，更显著降低患者病死率，推动了医学相关学科发展，为临床以 HBV 感染及相关 HCC 代表的终末期肝病救治做出创新性贡献。

2. 复旦大学作为河北医科大学第三医院长期友好合作单位，现已协助该单位完成本项目内容中部分研究，尤其

	<p>在慢性乙型病毒性肝炎发病机制、诊断标志物筛选及临床应用等方面做出突出贡献，并共同发表相关学术论文。本单位对本课题实施、论文发表、科技奖励申报等均予以充分支持，并提供相应人员、技术以配合课题顺利完成。研究成果的推广应用创造了很好地社会效益和间接经济效益，并推动了乙型肝炎病毒感染及相关肝病医学领域的发展。</p>
<p>推广应用及经济社会效益情况</p>	<p>该项目自 2016 年以来共发表研究论文 24 篇，其中 SCI 收录论文 12 篇，获发明专利 1 项，参加国内外学术会议交流数 20 余次，举办各种培训班、巡讲 20 余场，培养博硕士研究生 20 余人。通过对乙型肝炎病毒感染发病新机制、新分子诊断标志物，肝癌发病新机制、诊断标志物、预警新模型及系统治疗耐药分子机制与临床诊疗策略优化等内容在河北各地市 7 家医院推广应用，有效提升了乙型肝炎及相关肝癌早期预警、精准治疗与预后评估能力，有效降低了慢性乙型病毒感染及相关肝癌患者病死率，创造了良好的社会效益。</p>
<p>代表性论文专著目录</p>	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Ma L, Xu A, Kang L, Cong R, Fan Z, Zhu X, Huo N, Liu W, Xue C, Ji Q, Li W, Chu Z, Kang X, Wang Y, Sun Z, Han Y, Liu H, Gao X, Han J, You H, Zhao C, Xu X. LSD1-Demethylated LINC01134 Confers Oxaliplatin Resistance Through SP1-Induced p62 Transcription in HCC. <i>Hepatology</i>. 2021 Dec;74(6):3213-3234. 2. Wang J, Yu Y, Li G, Shen C, Meng Z, Zheng J, Jia Y, Chen S, Zhang X, Zhu M, Zheng J, Song Z, Wu J, Shao L, Qian P, Mao X, Wang X, Huang Y, Zhao C, Zhang J, Qiu C, Zhang W. Relationship between serum HBV-RNA levels and intrahepatic viral as well as histologic activity markers in entecavir-treated patients. <i>J Hepatol</i>. 2017 Sep 21:S0168-8278(17)32261-4. 3. Yu T, Zhang M, Zhang H, Zheng J, Shen C, Jiang N, Zou L, Wang J, Yu Y, Zhang Q, Yu S, Huang Y, Huang Y, Zhang J, Qiu C, Zhang W, Meng Z. Evidence of Residual Ongoing Viral Replication in Chronic Hepatitis B Patients Successfully Treated With Nucleos(t)ide Analogues. <i>J Infect Dis</i>. 2023 Mar 1;227(5):675-685. 4. Li X, Du Y, Xue C, Kang X, Sun C, Peng H, Fang L, Han Y, Xu X, Zhao C. SIRT2 Deficiency Aggravates Diet-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease through Modulating Gut Microbiota and Metabolites. <i>Int J Mol Sci</i>. 2023 May 18;24(10):8970. 	

5. Zhang H, Zhang M, Zhang Q, Yu Y, Zhang F, Wang J, Zhou M, Yu T, Shen C, Yu S, Huang Y, Huang Y, Zhang J, Jin J, Qiu C, Guojun L, Zhang W. Visualizing in situ viral replication across the natural history of chronic HBV infection. *Hepatol Commun.* 2023 Mar 30;7(4):e0111.

6. Song M, Ma L, Shen C, Liu W, Zhang P, Bi R, Zhao C. FGD5-AS1/miR-5590-3p/PINK1 induces Lenvatinib resistance in hepatocellular carcinoma. *Cell Signal.* 2023 Nov;111:110828.

7. Wei J, Liu Y, Zhao C. Integrated Analysis of FAM57A Expression and Its Potential Roles in Hepatocellular Carcinoma. *Front Oncol.* 2021 Nov 1;11:719973. doi: 10.3389/fonc.2021.719973.

8. Zhao Q, Shen C, Wei J, Zhao C. Phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis, class C is a prognostic biomarker and correlates with immune infiltrates in hepatocellular carcinoma. *Front Genet.* 2022 Aug 19;13:899407.

9. 魏梦平, 马路园, 苏佩华, 赵彩彦.核苷(酸)类似物抗病毒治疗对乙型肝炎病毒相关肝细胞癌患者临床特征及预后的影响[J]. 中华传染病杂志,2023,41(2):144-151.

主要知识产权证明目录

赵彩彦; 徐小洁; 马路园; 刘文鹏; 赵倩; 范义泽; 王亚东; 申川; 霍楠; 李星宇; 宋枚芳; 丛瑞, 肝癌药物仑伐替尼耐药机制的研究方法, 2023-8-4, 中国, CN202111641999.4 (发明专利)

主要完成人情况表 (排名、姓名、技术职称、工作单位、对本项目技术创造性贡献、曾获奖励情况)

排名	姓名	技术职称	工作单位	完成单位	贡献	曾获奖励情况
1	赵彩彦	教授	河北医科大学第三医院	河北医科大学第三医院	负责主持项目支撑课题设计申报、指导研究实施及监督、数据审核分析等全过程; 负责论文审校、课题结题验收、学术会议交流、成果推广应用及科研奖励申报等工作。对创新点 2、3、4、5、6、7 做出重要贡献, 参与本项目工作量占本人工作量的 80%。	① 2010 年度河北省科技进步二等奖 (1/7) ② 2014 年度河北省科技进步一等奖 (1/10) ③ 2020 年度河北省科技进步二等奖 (1/7)
2	张文宏	教授	复旦大学	复旦大学	参与本项目支撑课题设计、实验开展; 重点负责乙型肝炎病毒感染新机制及临床治愈新靶标部分相关内容; 参与论文撰写、学术会议交流。对创新点 1、2 做出重要贡献, 参与本项目工作量占本人工作量的	① 2020 年全国创新争先奖 ② 2020 年上海市科技进步奖一等奖 (1/15)

					80%。	③ 2022 年上海市科学技术普及特等奖 (1/30)
3	马路园	主治医师	河北医科大学第三医院	河北医科大学第三医院	参与本项目支撑课题设计、实验开展及项目结题工作；重点负责肝癌相关研究部分的分子生物学及细胞生物学相关内容；参与论文撰写、研究成果推广应用等。对创新点 3、5、6、7 做出重要贡献，参与本项目工作量占本人工作量的 80%。	无
4	申川	副教授	河北医科大学第三医院	河北医科大学第三医院	本项目第三完成人，参与本项目支撑课题的研究设计，实验研究及结题验收，重点负责乙型肝炎病毒感染新机制方面的研究，参与数据收集、整理、结果分析、撰写论文等工作，参与研究成果推广。对创新点 1、2、5、6 做出重要贡献，参与本项目工作量占本人工作量的 80%。	① 2014 年度河北省科技进步一等奖 (6/10) ② 2020 年度河北省科技进步二等奖 (3/7)
5	赵倩	主治医师	河北医科大学第三医院	河北医科大学第三医院	主要参与肝癌发生、转移等分子机制相关研究，负责支撑课题细胞培养、Real-time PCR、Western 方面基础实验，参与实验数据收集、整理、结果分析、论文撰写等工作。主要对创新点 5 做出重要贡献，参与本项目工作量占本人工作量的 60%	无
6	仇超	副研究员	复旦大学	复旦大学	参与本项目支撑课题的实验设计、实验开展等部分内容，重点负责乙型病毒性肝炎发发病新机制相关研究，参与课题研究中免疫学指标检测及部分细胞生物学方面实验，指导临床数据分析及撰写论文工作。对创新点 1、2 做出重要贡献，参与本项目工作量占本人工作量的 60%。	2013 年上海市科技进步三等奖 (7/7)
7	魏俊伟	主治医师	河北工程大学	河北医科大学第三医院	参与本项目支撑课题的实验研究、结题验收，重点负责肝癌发病新机制相关研究，参与组织病理、分子生物学等方面部分实验，收集临床病例、数据，参与结果分析及论文撰写等工作。对创新点 5、7 做出重要贡献，参与本项目工作量占本人工作量的 60%。	无
8	孟哲峰	副研究员	复旦大学	复旦大学	参与本项目支撑课题的实验设计及开展，重点负责乙型肝炎病毒感染后临床治疗部分的基础实验，参与数据收集、整理、结果分析、论文撰写等工作，并参与研究	2012 年浙江省科学技术奖三等奖 (2/6)

					成果推广。对创新点 1、2 部分内容做出重要贡献，参与本项目工作量占本人工作量的 50%。	
9	王亚东	教授	河北医科大学第三医院	河北医科大学第三医院	参与研究课题设计申报、实验开展及结题验收等工作；主要负责课题研究中肝癌发病、系统治疗耐药相关机制研究，组织临床病例入组、随访、临床数据采集等，参与肝组织病理、免疫相关指标检测及部分分子生物学研究内容；参与论文撰写、学术会议交流与成果推广等。对创新点 6、7 均做出重要贡献，参与本项目工作量占本人工作量的 50%。	① 2010 年度河北省科技进步二等奖（4/7） ② 2014 年度河北省科技进步一等奖（3/10） ③ 2020 年度河北省科技进步二等奖（2/7）
完成人合作关系说明						
<p>本项目研究自 2016 年 6 月至 2024 年 6 月，历时近 8 年，研究组成员赵彩彦，张文宏，马路园，申川，赵倩，仇超，魏俊伟，孟哲峰，王亚东就项目研究内容进行了分工合作。发表具有共同知识产权论文 24 余篇。2016 年 6 月，课题组核心成员赵彩彦、张文宏、申川等进行科研设计，制定研究计划。2016 年 6 月至 2024 年 6 月课题组逐步开展研究：赵彩彦作为项目总负责人，全面负责课题研究开展与相关成果推广工作；张文宏负责部分临床研究内容，建立乙型病毒性肝炎队列，参与慢性乙型病毒性肝炎免疫炎症机制相关内容研究；马路园负责肝癌基础研究部分，建立乙型病毒性肝炎相关肝癌临床队列，开展肝癌发病机制、筛选诊断标志物及系统治疗耐药机制相关研究；申川负责乙肝病毒感染及相关肝癌发病新机制与临床治愈新靶标相关研究部分，设计 HBV 及相关肝癌部分流式细胞术、免疫磁珠筛选及临床免疫指标检测等；赵倩负责完成肝癌发病机制，筛选新型调控分子及诊断标志物等方面的研究；仇超负责乙型肝炎致病新机制，发现 HBV RNA 在慢性乙型病毒性肝炎中诊治中的临床价值。魏俊伟负责肝癌诊断标志物、预警新模型及中药控制肝癌进展的靶点及分子机制研究；孟哲峰负责乙型病毒感染临床研究中部分病毒学指标检测部分内容，筛选预警核苷类药物经治患者监测和随访乙肝临床治愈的新指标；王亚东负责完成慢性病毒性肝炎及相关肝病机制研究，参与了标本采集，患者管理等工作。项目组成员团结协作，陆续完成论文撰写并发表，逐步推广研究结果，至 2024 年 6 月河北省临床医学研究中心专项及河北省民生科技专项已全部完成验收。</p>						
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		备注

1	论文合著	马路园 3/9、王亚东 9/9、 赵彩彦 1/9	2022-2023	LSD1-Demethylated LINC01134 Confers Oxaliplatin Resistance Through SP1-Induced p62 Transcription in HCC.	文章 1
2	论文合著	申川 4/9、孟哲峰 8/9、 赵彩彦 1/9、仇超 6/9、 张文宏 2/9	2016-2017	Relationship between serum HBV-RNA levels and intrahepatic viral as well as histologic activity markers in entecavir-treated patients.	文章 2
3	论文合著	申川 4/9、仇超 6/9、张 文宏 2/9、孟哲峰 8/9	2022-2023	Evidence of Residual Ongoing Viral Replication in Chronic Hepatitis B Patients Successfully Treated With Nucleos(t)ide Analogues.	文章 3
7	论文合著	赵倩 5/9、申川 4/9、魏 俊伟 7/9、赵彩彦 1/9	2021-2022	Phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis, class C is a prognostic biomarker and correlates with immune infiltrates in hepatocellular carcinoma.	文章 8