

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	脂肪性肝病“肠肝轴”关键分子机制创新与临床转化
推荐单位	<p>推荐单位：浙江省医学会</p> <p>推荐意见：</p> <p>该项目在国家科技重大专项、国自然、省重大等十余项课题支持下，经 10 余年探索，实现以“肠肝轴”为基础的脂肪肝模型及机制创新，精准诊断、靶向干预、有效评估等关键技术突破，使早期诊断准确率达 82%-86%，纤维化评估灵敏度升至 92.4%，推动脂肪肝防治技术跨越式发展：1、模型：首创精准模拟“肠肝轴”紊乱的肠上皮 HIF-1α 特敲模型，被耶鲁大学肝病学家 Wajahat 教授评价为脂肪肝“肠肝轴”研究的重要模型。2、机制：发现棕榈油诱导 SIRT3 抑制自噬介导脂毒性新机制，获密歇根大学生物学家 Cho 教授高度评价。3、诊断：独家研发 CHI3L1 诊断试剂盒并编入《肝硬化指南（2018）》，获 OMICS 期刊和消化专家郑树教授高度评价；创建高精度脂肪肝风险评估与诊断模型，为脂肪肝防治提供重要依据。4、干预：创建益生菌干预新模式精准调控“肠肝轴”，研发黄酮类改构体 L6H21、C66 等加强抗炎抗纤维化并临床转化。5、并发症：发现 Thonningianin A 显著改善酒精性心肌病小鼠心脏重构；首创脂肪肝心肌损害模型，为新药开发奠定基础。</p> <p>代表性论文 20 篇，他引共 467 次，TOP 期刊 6 篇，最高 IF 20.582；授权发明专利 10 项，转化 5 项；主编 4 部国家规划教材；在国内 30 余家医疗单位应用 70 万例，产值达 1.8 亿。</p> <p>我单位认真审核项目填报各项内容，确保材料真实有效，经公示无异议，推荐申报 2021 年中华医学科技奖。</p>
项目简介	<p>脂肪性肝病是全球最高发的进展性肝病，约 5%-20%演变为肝硬化甚至肝癌，严重威胁人类健康。为解决这一重大难题，项目经 10 余年攻关，实现以“肠肝轴”为基础的脂肪肝模型及机制创新，精准诊断、靶向干预、有效评估等关键技术突破及转化，使早期诊断准确率达 82.5%-86.1%，纤维化评估灵敏度升至 92.4%，推动脂肪肝防治技术跨越式发展。</p> <p>1.首创肠上皮特敲 HIF-1α 模型：脂肪肝“肠肝轴”调控机制不清、疗效不佳的根本原因在于缺乏精准模型。团队利用 cre-loxP 技术构建模拟脂肪肝“肠肝轴”紊乱的 HIF-1α 特敲模型，肠道病理损伤较以往模型更典型，重复性高、死亡率低（J Hepatol IF:20.582），被耶鲁大学知名教授 Wajahat 高度评价为脂肪肝“肠肝轴”研究的重要模型。</p> <p>2.率先发现棕榈油诱导 SIRT3 抑制自噬机制:脂毒性是脂肪肝进展的重要环节。团队利用富含饱和脂肪酸的棕榈油模型，发现 SIRT3 抑制自噬加重脂毒性的新机制，颠覆 SIRT3 仅起保护作用的传统认知（Hepatology IF：14.679）。获密歇根大学著名分子生物学家 Cho 教授高度评价“赋予 SIRT3 介导脂毒性新内涵，创新了脂肪肝重要分子机制”。</p> <p>3.研发无创诊断试剂盒并产业化：独家研发 CHI3L1 试剂盒评估脂肪肝纤维化，灵敏度 92.4%，特异性 89.3%，克服了肝活检有创、取样误差及肝弹性成像精度低等缺</p>

	<p>点，被 OMICS 期刊主编誉为“评估肝纤维化的可信指标”，著名消化专家郑树评价为“最前沿的肝纤维化诊断方法”。授权 1 项日本发明专利，获 CE、ISO13845 认证和浙江省物价局、人社厅批准，被编入 2018 年《肝硬化肝性脑病诊疗指南》，三年产值 1.6 亿。</p> <p>4.构建“肠肝轴”干预新模式：首创“诱导菌体法”直接测定益生菌中黑芥子酶活性，克服了传统检测方法耗时久、精度低等弊端，显著提升益生菌疗效。LGGs 联合中药灌肠使 LSM 下降 23.96%、脂肪衰减度下降 18.6%。共授权 7 项发明专利，精准调节肠肝轴失衡并转化，三年产值 2208 万。</p> <p>5.自主研发黄酮类改构体及转化：在查尔酮骨架苯环处插入甲氧基改构成 L6H21，姜黄素插入单羰基改构成 C66，克服了本体结构不稳定、生物利用率低的难题，抗肝脏炎症纤维化作用更强，获著名生理学家 Nipon 教授高度评价，已对接转化。</p> <p>6.脂肪肝心肌损害模型构建及干预：首创酒精性脂肪肝并发心肌病模型，病理损害典型，死亡率低，为研究脂肪肝心肌损伤提供重要支撑；发现 Thonningianin A 显著降低酒精性脂肪肝小鼠血浆 CK-MB 含量，EF 提升 14%，授权 2 项发明专利，为新药开发奠定重要基础。</p> <p>代表论文 20 篇，他引共计 467 次，单篇最高 IF 20.582；授权发明专利 10 项；主编国家规划教材 4 部；成果在国内 30 余家知名医疗单位应用近 70 万例，产值达 1.8 亿，经济社会效益显著。</p>
--	--

知识产权证明目录

序号	类别	国别	授权号	授权时间	知识产权具体名称	发明人
1	中国发明专利	中国	ZL 2011 1 0155457.6	2012-07-04	治疗非酒精性脂肪性肝病的中药	陈永平；郑明华；施可庆；程媛
2	中国发明专利	中国	ZL 2017 1 1228911.X	2020-06-26	预防和治疗酒精性肝病的药剂	陈永平；陈达之；萧云蕾；许烂漫；李骥；卢明芹；金晓芝
3	中国发明专利	中国	ZL 2012 1 0079512.2	2014-03-12	治疗肝硬化内毒血症的中药灌肠液	郑明华；施可庆；陈永平
4	中国发明专利	中国	ZL 2017 1 1164610.5	2021-03-25	预防或治疗肝纤维化肝硬化的中药组合物、制剂及制剂的制备方法	陈永平；陈达之；肖茜茜；许烂漫；李骥；卢明芹；金晓芝
5	中国发明专利	中国	ZL 2018 1	202	白术内酯 I 在制备预防或	李松涛；丁

			1392475.4	1-01-05	治疗肝损伤药物中的应用	秦超；蒋福升；王照磊；宋庆
6	中国发明专利	中国	ZL 2014 1 0530104.3	2016-06-15	益生菌中黑芥子酶活性检测方法	单毓娟；张兰威；李宝龙；任明华；宋微；雷鹏；何灿霞；田思聪
7	中国发明专利	中国	ZL 2013 1 0033386.1	2014-12-17	大豆异黄酮-壳聚糖缓释微囊的制备方法	窦晓兵；胡林峰；高佳；陈宣光
8	中国发明专利	中国	ZL 2017 1 0524561.5	2020-10-30	一种建立酒精性心肌病 C57BL/6 小鼠模型的方法	窦晓兵；来建飞；宋振远
9	中国发明专利	中国	ZL 2018 1 0699346.3	2020-02-21	Thonningianin A 在制备预防或治疗酒精性心肌病药物中的应用	李松涛；丁滨；丁秦超；柴惠；窦晓兵
10	国外专利	日本	特许第 5250809 号	2013-04-26	一种提高样本分类准确性的方法及试剂盒	林标扬

代表性论文目录

序号	论文名称	刊名	年,卷(期)及页码	影响因子	通讯作者(含共同)	SCI 他引次数	他引总次数	通讯作者单位是否含国外单位
1	Intestinal HIF-1 α deletion exacerbates alcoholic liver disease by inducing intestinal dysbiosis and barrier dysfunction	J Hepatol	2018; 69(4): 886-95	20.582	冯文科、McClain CJ、陈永平	27	44	是
2	鼠李唐乳杆菌对酒精性肝损伤的免疫调节	中华传染病杂志	2015; 33(11)	0	陈永平		4	否

	作用		:682-87					
3	SIRT3 Acts As a Negative Regulator of Autophagy Dictating Hepatocyte Susceptibility to Lipotoxicity	Hepatology	2017; 66(3): 936-52	14.679	宋振远	44	67	是
4	姜黄素衍生物 C66 对转化生长因子-β 刺激的大鼠肝星状细胞增殖和活化的研究	中华传染病杂志	2017; 35 (8) :49 2-97	0	陈永平		1	否
5	Glutathione disulfide sensitizes hepatocytes to TNFα-mediated cytotoxicity via IKK-βS-glutathionylation: a potential mechanism underlying non-alcoholic fatty liver disease	Exp Mol Med	2018; 50(4): 1-16	5.418	宋振远	7	16	是
6	The TLR4-IRE1α pathway activation contributes to palmitate-elicited lipotoxicity in hepatocytes	J Cell Mol Med	2018; 22(7): 3572-81	4.486	宋振远	15	17	是
7	Cysteine aggravates palmitate-induced cell death in hepatocytes	Life Sci	2011; 89(23-24):87 8-85	3.647	宋振远	5	6	是
8	Rectification of impaired adipose tissue methylation status and lipolytic response contributes to hepatoprotective	Br J Pharmacol	2014; 171(17):407 3-86	7.730	宋振远	18	22	是

	effect of betaine in a mouse model of alcoholic liver disease							
9	Inhibition of MD2-dependent inflammation attenuates the progression of non-alcoholic fatty liver disease	J Cell Mol Med	2018; 22(2): 936-47	4.486	梁广、单小鸥	9	13	否
10	Sulforaphane Improves Abnormal Lipid Metabolism via Both ERS-Dependent XBP1/ACC & SCD1 and ERS-Independent SREBP/FAS Pathways	Mol Nutr Food Res	2018; 62(6): e1700737	5.309	张晓宏、暴永平、单毓娟	7	21	是
11	Sulforaphane Attenuates Homocysteine-Induced Endoplasmic Reticulum Stress through Nrf-2-Driven Enzymes in Immortalized Human Hepatocytes	J Agric Food Chem	2014; 62(30):7477-85	4.192	王舒然、单毓娟	14	24	否
12	Rutin exhibits hepatoprotective effects in a mouse model of non-alcoholic fatty liver disease by reducing hepatic lipid levels and mitigating lipid-induced oxidative	Int Immunopharmacol	2017; 49:132-41	3.943	窦晓兵、夏永良	36	42	否

	injuries							
13	Preparation, drug releasing property and pharmacodynamics of soy isoflavone-loaded chitosan microspheres	PloS one	2013; 8(11): e79698	2.74	窦晓兵	2	4	否
14	Antidiabetic (type 2) effects of Lactobacillus G15 and Q14 in rats through regulation of intestinal permeability and microbiota	Food Funct	2016; 7(9): 3789-97	4.171	单毓娟	29	45	否
15	Targeting gut microbiota: Lactobacillus alleviated type 2 diabetes via inhibiting LPS secretion and activating GPR43 pathway	J Funct Foods	2017; 38:561-70	3.701	单毓娟、李宝龙	12	25	否
16	The NAFL Risk Score: A simple scoring model to predict 4-y risk for non-alcoholic fatty liver	Clin Chim Acta	2017; 468:17-24	2.615	郑明华	2	4	否
17	NAFL screening score: A basic score identifying ultrasound-diagnosed non-alcoholic fatty liver	Clin Chim Acta	2017; 475:44-50	2.615	郑明华	4	9	否
18	Synergistic increase in cardiovascular risk in diabetes	Eur J Gastroenterol Hepatol	2018; 30(6): 631-	2.251	郑明华	14	15	否

	mellitus with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis		36					
19	Metabolic syndrome contributes to an increased recurrence risk of non-metastatic colorectal cancer	Oncotarget	2015; 6(23): 19880-90	5.186	郑明华、王瓯成	23	32	否
20	Increased risk of colorectal malignant neoplasm in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a large study	Mol Biol Rep	2014; 41(5): 2989-97	1.402	郑明华	34	56	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	<p>姓名：陈永平 排名：1 职称：教授,主任医师 行政职务：浙江省重点实验室主任 工作单位：温州医科大学附属第一医院</p> <p>对本项目的贡献：作为省肝病重点实验室主任，博士/博后导师，全面负责课题设计、项目实施及奖励申报，在主要科技创新点 1-6 有卓越贡献。首创肠上皮 HIF-1α 敲除模型，明确其在脂肪肝肠肝轴调控中重要地位，获肝病专家耶鲁大学墨赫教授高度评价；在鼠李糖杆菌改善肠道微生态方面取得巨大突破；发现姜黄素改构体 C66 抑制脂肪肝纤维化；牵头 CHI3L1 试剂盒、肠道优势菌检测试剂盒、大豆异黄酮微囊等转化和应用；在美、欧等国际及全国性学术会议上做专题报告 256 次，发表代表性论文 8 篇（附件 4-1、4-2、4-4、4-16、4-17、4-18、4-19、4-20），授权专利 4 项（附件 1-1、1-2、1-3、1-4）。</p> <p>姓名：窦晓兵 排名：2 职称：教授 行政职务：院长 工作单位：浙江中医药大学</p> <p>对本项目的贡献：作为浙江中医药大学分子医学研究所所长，国家中医药管理局“脂代谢研究三级实验室”负责人，全程参与项目研究设计、实施和推广应用，并在本项目主要科技创新点 2、5、6 中有重要贡献。率先发现棕榈油诱导 SIRT3 抑制自噬机制（Hepatology IF：14.679），获密歇根大学著名分子生物学家 Cho 教授高度评价</p>
---------	---

甜菜碱改善 ALD 脂肪组织中的低甲基化状态；创建了一种酒精性脂肪肝心肌损害小鼠新模型；研发新型大豆异黄酮微囊，成功转化和推广。发表代表性论文 7 篇（附件 4-3、4-5、4-6、4-7、4-8、4-12、4-13），授权专利 3 项（附件 1-7、1-8、1-9），主编十三五规划教材 2 部（附件 10-1）。

姓名：李松涛

排名：3

职称：教授

行政职务：无

工作单位：浙江中医药大学

对本项目的贡献：作为本项目第三完成人，在主要科技创新点 2、4、5、6 中有重要实质性贡献。发现饱和脂肪酸诱导 SIRT3 抑制自噬介导脂毒性新机制，获得著名病理学家 Cho 教授高度评价；首次提出 Thonningianin A 在预防心肌并发症的应用首次将传统中药白术的有效成分白术内酯 I 应用到肝损伤的防治中，已与公司对接合作转化。授权专利 2 项（附件 1-5、1-9）。

姓名：单毓娟

排名：4

职称：教授

行政职务：教研室主任

工作单位：温州医科大学

对本项目的贡献：作为本项目第四完成人，在本项目主要科技创新 4、5 中有重要贡献。在脂肪性肝病临床防治的关键技术创新与转化研究中取得了突破性进展：率先发现益生菌 G15 和 Q14 能改善高脂饮食动物的肠道微生态；十字花科植物提取物莱菔硫烷改善肝细胞损伤的分子机制。发表代表性论文 4 篇（附件 4-10、4-11、4-14、4-15），授权专利 1 项（附件 1-6），主编全国规划教材 2 本（附件 10-1-3、10-1-4），对学科发展具有重要影响力。

姓名：郑明华

排名：5

职称：副教授,主任医师

行政职务：科副主任

工作单位：温州医科大学附属第一医院

对本项目的贡献：作为浙江省卫生厅高层次人才，在科技创新点 3、4、6 中有重要贡献，主要在高精度脂肪肝风险评估与诊断模型的创建和治疗肝硬化内毒素血症中药灌肠液的研发中做了大量的工作；发现脂肪肝是肠道肿瘤不良预后的高危因素。发表代表性论文 4 篇（附件 4-16、4-17、4-18、4-19、4-20），授权专利 2 项（附件 1-1、1-3）。

姓名：陈达之

排名：6

职称：医师

行政职务：无

工作单位：北京大学第一医院

对本项目的贡献：作为香港大学研修学者、浙江大学优秀博士毕业生，在本项目主要科技创新 4、5 中有重要实质性贡献：发现姜黄素改构体 C66 抑制脂肪肝纤维化肝纤维化缓解率达 65%；创新中西医结合治疗脂肪肝的新方法，开发预防和治疗酒精性肝病的药剂，同时在脂肪性肝病早期诊断、纤维化分期评估和治疗等新技术的推广应用做出了很大的贡献。多次参与美肝会、欧肝会等国际顶级肝病学术年会并做学术交流和推广。发表代表性论文 1 篇（附件 4-4），授权专利 2 项（附件 1-2、1-4）。

姓名：张亚利

排名：7

职称：副研究员

行政职务：无

工作单位：温州医科大学

对本项目的贡献：作为本项目第 7 完成人，在本项目主要科技创新 5 中有重要贡献。自主创新查尔酮骨架改构体 L6H21 通过抑制 TLR4/MD2 复合体形成改善脂肪肝炎症及相关并发症，发表代表性论文 1 篇（附件 4-9）。

姓名：许烂漫

排名：8

职称：副教授,主任医师

行政职务：科主任

工作单位：宁波市医疗中心李惠利医院

对本项目的贡献：作为本项目第八完成人，全程参与了本项目的项目实施和推广应用，并在本项目主要科技创新点 3、4、5 中有着重要创新性贡献。负责脂肪性肝病“肠肝轴”调控机制探索和转化，大力推广脂肪肝纤维化无创诊断 CHI3L1 试剂盒、十大优势菌检测试剂盒、大豆异黄酮胶囊等新技术，促进项目成果产业化，发表代表性论文 2 篇（附件 4-2、4-4），授权发明专利 2 项（附件 1-2、1-4）。

姓名：林标扬

排名：9

职称：教授

行政职务：无

工作单位：杭州普望生物技术有限公司

对本项目的贡献：作为国家“千人计划”人才，加拿大 UBC 遗传学博士，在本项目科技创新点 3 中有重要的实质性贡献，与第一完成单位合作开发 CHI3L1 肝纤维化无创诊断试剂盒，授权 1 项日本发明专利（附件 1-10），获国家 CE 和 ISO13845 认证，并在国内各大医疗单位推广应用，实现项目成果产业化。

姓名：王晓东

排名：10

职称：副研究员

行政职务：浙江省重点实验室副主任

工作单位：温州医科大学附属第一医院

对本项目的贡献：作为第 10 完成人，在创新点 4 中有重要贡献，主要负责临床研

	<p>究中病人标本的采集、数据分析和整理工作，发表代表性论文 1 篇（附件 4-2）。</p> <p>姓名：金晓芝</p> <p>排名：11</p> <p>职称：医师</p> <p>行政职务：无</p> <p>工作单位：温州医科大学附属第一医院</p> <p>对本项目的贡献：作为本项目第十一完成人，在创新点 4 中有重要贡献，主要负责临床研究中病人标本的采集、数据分析和整理工作，授权专利 2 项（附件 1-2、1-4）。</p>
<p>主要完成单位情况</p>	<p>单位名称：温州医科大学附属第一医院</p> <p>排名：1</p> <p>对本项目的贡献：本单位是浙江省首批通过三甲医院评审的综合性医院，2018 年医院综合实力位列中国顶级医院百强榜第 66 位、浙江省前三，拥有 5 个省部重点实验室，本课题组为省肝病重点实验室，省肝病重点临床专科，为本项目的完成提供人、财、物强有力保障。作为第一完成单位，整体制定研究目标和实施计划，对科技创新和推广应用情况具体贡献如下：一、本项目科技创新：1.首次构建肠上皮 HIF-1α 基因敲除模型，明确其在脂肪肝肠肝轴调控中的重要地位；2.创建益生菌干预新模式，精准调节肠肝轴失衡；3.合作开发 CHI3L1 肝纤维化诊断试剂盒用于脂肪性肝病诊断，诊断准确度高达 90%以上，可精准判定和动态监测肝纤维化程度推动脂肪性肝病纤维化检测技术跨越式发展；4.研制有效降低肝硬化内毒素血症的中药灌肠液等新型中药，疗效显著。二、推广应用情况：肝纤维化无创诊断 CHI3L1 试剂盒推广并转化，将肝纤维化早期预测准确率提高至 90%以上，社会经济效益显著。</p> <p>单位名称：浙江中医药大学</p> <p>排名：2</p> <p>对本项目的贡献：本项目第二完成单位浙江中医药大学作为浙江省重点建设高校，是浙江省人民政府、国家中医药管理局、教育部共建高校，建有 2 个国家中医临床研究基地以及国家中医药科研重点实验室，在本项目的合作实施中，为项目研究提供基础实验平台、人员、时间等方面的保证，大力支持本项目的科研和转化工作，保障本项目的顺利开展，对科技创新和推广应用情况具体贡献如下：一、本项目科技创新：1.率先证实 SIRT3 是脂肪性肝病线粒体自噬的关键负性调控靶点，成果发表于肝脏病学顶级期刊 Hepatology (IF: 14.679)；2.首次提出 Thonningianin A 在预防心肌并发症的应用，对脂肪性肝病的心脏并发症的研究具有重要意义；3.研发新型大豆异黄酮-壳聚糖缓释微囊，极大地提高了大豆异黄酮的疗效。二、推广应用情况：相关研究成果广泛推广应用于国内多家知名医疗单位，社会经济效益显著。</p> <p>单位名称：哈尔滨工业大学</p> <p>排名：3</p> <p>对本项目的贡献：哈尔滨工业大学是国家首批重点建设高校，国家“211 工程”首批重点建设高校，国家首批“985 工程”重点建设大学。作为项目第 3 完成单位，对项目给予平台、资源等大力支持，对本项目的具体贡献如下：1. 为研发肠道益生菌活</p>

力检测新方法提供所需的实验平台、检测场地和政策支持，保障研发顺利完成；2. 为提纯天然十字花科植物提取物莱菔硫烷抗脂滴合成等工作提供了强有力的平台、人力及财力保障。

单位名称：温州医科大学

排名：4

对本项目的贡献：温州医科大学是浙江省重点建设高校、国家卫健委-教育部-省政府共建 111 大学，拥有 1 个国家重点实验室、1 个国家工程技术研究中心、1 个国家临床医学研究中心、18 个省重点实验室/研究中心。作为项目第 4 完成单位，参与新型药物的研发、申报，并对项目给予政策、平台、资源等大力支持，对科技创新和推广应用情况具体贡献如下：一、本项目科技创新：为研发、提纯、制备更稳定的黄酮类姜黄素衍生物 C66 和查尔酮骨架改构体 L6H21 用于抗炎抗纤维化等工作提供了强有力的平台、人力及财力保障。二、推广应用情况：C66 与 L6H21 作为改善脂肪肝及相关并发症的潜在药物，具有重要开发价值。

单位名称：杭州普望生物技术有限公司

排名：5

对本项目的贡献：杭州普望生物技术有限公司是一家致力于生物医药领域产品研发、生产、销售的高新技术企业，公司拥有符合 ISO13485 国际认证标准的洁净生产实验室 3000 平米及世界一流的研发技术团队。作为第五完成单位，与温州医科大学附属第一医院合作研发新型 CHI3L1 肝纤维化诊断试剂盒用于脂肪性肝病的诊断，提供科研场地和实验设备等支持，为本项目创新点三做出贡献。对本项目科技创新和推广应用情况具体贡献如下：一、本项目科技创新：为研发 CHI3L1 肝纤维化诊断试剂盒提供所需的实验平台和检测场所，保障研发顺利，并在温州医科大学附属第一医院的指导及协助下，顺利完成新技术的临床验证。二、推广应用情况：上述成果成功转化并产业化，本单位为上述研究成果在国内著名医疗机构的临床应用推广提供物力、财力等支持，取得了巨大的经济和社会效益。