

浙江省科学技术奖公示信息表（单位提名）

提名奖项：（科学技术进步奖）

成果名称	基于“肠肝轴”调控的自身免疫性肝炎分子机制创新与干预技术突破
提名等级	一等奖
提名书 相关内容	<p>一、主要知识产权和标准规范目录</p> <p>1.发明专利：用 YKL-40 与 MASP2 浓度比进行肝病分类，美国，授权号：US 11,193,934 B2，授权日期：2021.12.07，证书编号：US 11,193,934 B2，权利人：杭州普望生物有限公司，发明人：林标杨</p> <p>二、代表性论文专著目录</p> <p>1. Huang Z, Pan T, Xu L, Shi L, Ma X, Zhou L, Wang L, Wang J, Zhu G, Chen D, Song L, Pan X, Wang X, Li X, Luo Y, Chen Y. FGF4 protects the liver from immune-mediated injury by activating CaMKKβ-PINK1 signal pathway to inhibit hepatocellular apoptosis. <i>Acta Pharm Sin B</i>. 2024 Apr;14(4):1605-1623.</p> <p>2. Li T, Pan T, Zheng N, Ma X, Wang X, Fang Y, Jiang H, Wang Y, Lin H, Lin J, Huang A, Kong L, Liu Q, Huang J, Zhang H, Chen Y, Chen D. STAT3-dependent effects of polymeric immunoglobulin receptor in regulating interleukin-17 signaling and preventing autoimmune hepatitis. <i>Engineering</i>. 2024 Jan;36:209-222.</p> <p>3. Lin H, Lin J, Pan T, Li T, Jiang H, Fang Y, Wang Y, Wu F, Huang J, Zhang H, Chen D, Chen Y. Polymeric immunoglobulin receptor deficiency exacerbates autoimmune hepatitis by inducing intestinal dysbiosis and barrier dysfunction. <i>Cell Death Dis</i>. 2023 Jan 28;14(1):68.</p> <p>4. Wei Y, Li Y, Yan L, Sun C, Miao Q, Wang Q, Xiao X, Lian M, Li B, Chen Y, Zhang J, Li Y, Huang B, Li Y, Cao Q, Fan Z, Chen X, Fang JY, Gershwin ME, Tang R, Ma X. Alterations of gut microbiome in autoimmune hepatitis. <i>Gut</i>. 2020 Mar;69(3):569-577.</p> <p>5. Li Y, Sun Y, Liu Y, Wang B, Li J, Wang H, Zhang H, Wang X, Han X, Lin Q, Zhou Y, Hu L, Song Y, Bao J, Gong L, Sun M, Yuan X, Zhang X, Lian M, Xiao X, Miao Q, Wang Q, Li KK, Du S, Ma A, Li Y, Xu J, Tang S, Shi J, Xu Y, Yang L, Zhang J, Huang Z, Zhou L, Cui Y, Seldin MF, Gershwin ME, Yan H, Zou Z, Zuo X, Tang R, Ma X; Chinese AIH Consortium. Genome-wide meta-analysis identifies susceptibility loci for autoimmune hepatitis type 1. <i>Hepatology</i>. 2022 Sep;76(3):564-575.</p>

	<p>6. You Z, Li Y, Wang Q, Zhao Z, Li Y, Qian Q, Li B, Zhang J, Huang B, Liang J, Chen R, Lyu Z, Chen Y, Lian M, Xiao X, Miao Q, Fang J, Lian Z, Eric Gershwin M, Tang R, Ma X. The Clinical Significance of Hepatic CD69⁺ CD103⁺ CD8⁺ Resident-Memory T Cells in Autoimmune Hepatitis. <i>Hepatology</i>. 2021 Aug;74(2):847-863.</p> <p>7. Zhang H, Lian M, Zhang J, Bian Z, Tang R, Miao Q, Peng Y, Fang J, You Z, Invernizzi P, Wang Q, Gershwin ME, Ma X. A functional characteristic of cysteine-rich protein 61: Modulation of myeloid-derived suppressor cells in liver inflammation. <i>Hepatology</i>. 2018 Jan;67(1):232-246.</p> <p>8. Li Y, Zhou L, Huang Z, Yang Y, Zhang J, Yang L, Xu Y, Shi J, Tang S, Yuan X, Xu J, Li Y, Han X, Li J, Liu Y, Sun Y, Jin X, Xiao X, Wang B, Lin Q, Zhou Y, Song X, Cui Y, Hu L, Song Y, Bao J, Gong L, Gershwin ME, Zuo X, Yan H, Zou Z, Tang R, Ma X; Chinese AIH Consortium. Fine mapping identifies independent HLA associations in autoimmune hepatitis type 1. <i>JHEP Rep</i>. 2023 Oct 5;6(1):100926.</p> <p>9. Tu Y, Chen D, Pan T, Chen Z, Xu J, Jin L, Sheng L, Jin X, Wang X, Lan X, Ge Y, Sun H, Chen Y. Inhibition of miR-431-5p attenuated liver apoptosis through KLF15/p53 signal pathway in S100 induced autoimmune hepatitis mice. <i>Life Sci</i>. 2021 Sep 1;280:119698.</p>
<p>主要完成人</p>	<p>陈永平，排名 1，教授，温州医科大学附属第一医院； 陈达之，排名 2，副研究员，杭州医学院； 潘彤彤，排名 3，医师，温州医科大学附属第一医院； 马雄，排名 4，教授，上海交通大学医学院附属仁济医院； 王晓东，排名 5，副研究员，温州医科大学附属第一医院； 徐亮，排名 6，副教授，温州医科大学； 林标扬，排名 7，教授，杭州普望生物技术有限公司； 金晓芝，排名 8，主治医师，温州医科大学附属第一医院； 居斌，排名 9，高级工程师，杭州生奥信息技术有限公司； 林宏伟，排名 10，医师，浙江大学医学院附属邵逸夫医院； 李婷，排名 11，医师，浙江大学医学院第一附属医院</p>
<p>主要完成单位</p>	<p>1. 温州医科大学附属第一医院 2. 杭州医学院 3. 上海交通大学医学院附属仁济医院 4. 杭州普望生物技术有限公司</p>
<p>提名单位</p>	<p>温州市人民政府</p>

提名意见	<p>该项目依托全省肝病重点实验室，历经 15 年潜心研究，实现“肠肝轴”调控的自身免疫性肝炎(AIH)模型与机制创新、精准诊断、靶向干预等关键技术突破。</p> <p>1. 突破关键分子机制并构建精准动物模型：首次发现肠源性 pIgR 是调控 AIH“肠肝轴”的关键靶点（Engineering 和 Cell Death Dis, TOP）；率先报道 AIH 肠菌结构与功能改变，并利用 4 种特异性肠菌构建诊断新模型（GUT, TOP, 高被引），获波恩大学 Goeser 教授和李兰娟院士高度评价；发现新型免疫细胞 CD8⁺ TRM 和 MDSC 在 AIH 免疫应答中发挥重要作用（Hepatology 和 J Autoimmun, TOP）；GWAS 测序鉴定多个易感基因位点（Hepatology 和 Jhep Rep, TOP）并开发为 AIH 预测云平台，获剑桥大学 George 教授高度评价；首创 DGKαζ 双基因敲除模型精准模拟 AIH 发病机制与临床演变特点，获国际发明专利。</p> <p>2. 干预新技术突破：利用 AI 研发 FGF4 非促分裂改构体克服其结构不稳定和促增殖能力强等成药瓶颈，纠正 AIH 肝内免疫紊乱（APSB, TOP）；开发多种 AIH“肠肝轴”调控新方法，基于微囊化包埋技术的合生元复合制剂（达 100 亿 CFU/g）已转化；开展基因修饰的干细胞及其外泌体肝内靶向干预 AIH 新技术，疗效显著。</p> <p>3. 诊断试剂盒开发与转化：AP-1、USP4 等靶点开发为诊断试剂盒，获国家及国际发明专利 3 项；研发 CHI3L1 精准诊断试剂盒，获美国发明专利，并编入中国《AIH 专家共识（2021）》。</p> <p>发表论文 28 篇，他引 628 次；获发明专利 11 项，软件著作权 1 项；主编国内外指南 2 部；主编专著 2 部；在国内 15 个省市 20 余家知名医疗单位应用百万例，近三年产值 2.4 亿，达国际领先水平。</p> <p>提名该成果为省科学技术进步奖<u>一</u>等奖。</p>
------	---