

年份	2019
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	肝移植围手术期损伤及术后肿瘤复发的机制
推荐单位	<p>推荐单位：江苏省医学会</p> <p>推荐意见：</p> <p>肝移植是治疗终末期肝病的唯一有效手段，是现代医学发展的里程碑，挽救了无数患者的生命。南京医科大学第一附属医院肝胆中心李相成教授课题组经过多年攻关，针对肝移植围手术期损伤、移植后肿瘤复发以及其内在关系、肿瘤复发后治疗等关键问题，进行了基础、临床等一系列研究，获得了良好的成果。该项目发现了肝移植围手术期损伤的机制以及重要损伤调控因子；揭示了肝移植损伤促进移植术后肿瘤复发的内在机理，并证实相关药物的有效性，减少移植术后肿瘤的复发；并发现了间充质干细胞（MSCs）可作为肝移植排斥损伤及肝癌靶向治疗性措施。该研究成果有助于指导后续临床肝移植工作的进行，缓解了社会供肝的压力，优化了供肝资源的利用，大大促进了肝移植事业的深入发展。</p> <p>本项目内容真实可靠，同意并推荐申报 2019 年中华医学科技奖！</p>
项目简介	<p>（限 1200 字）</p> <p>肝移植是治疗终末期肝病的唯一有效手段，是现代医学发展的里程碑，挽救了无数患者的生命。然而，肝移植围手术期损伤、肝移植后再生障碍、肝癌术后复发是长期困扰肝移植疗效的关键性因素，严重影响肝移植患者长期存活率及生活质量。南京医科大学第一附属医院（江苏省人民医院）肝胆中心李相成课题组经过多年攻关，针对肝移植围手术期损伤、移植后肿瘤复发以及其内在关系、肿瘤复发后治疗等关键问题，进行了基础、临床等一系列研究，获得了良好的成果。</p> <p>主要发现点、科学价值等情况如下：</p> <ol style="list-style-type: none"> 发现促进肝移植损伤的重要调控因子及其作用机理 <p>醛糖还原酶（AR）促进巨噬细胞浸润，炎症因子表达及 NF-κB 信号通路激活，提高缺血肝脏的 NADH/NAD⁺比例，降低缺血时的ATP含量以及细胞内 Na⁺、Ca²⁺等离子的动态平衡，促进肝移植的缺血再灌注损伤（Annals of Surgery, 2014; Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2014; Molecular MedicineReports 2015）。</p> 揭示边缘性供肝移植损伤机理及治疗措施： <p>研究发现小体积移植肝经历缺血过程，严重抑制肝细胞再生（Transplant Immunology, 2007），而远端肢体缺血预处理（RIPC）通过增加血红素加氧酶 1（HO1）表达来调控白介 6（IL-6），缓解肝移植损伤及促进小体积肝移后的肝细胞再生（Journal of Surgical Research, 2013; PLOS ONE, 2014）。脂质运载蛋白 2（Lcn2）被证实调控 CXCL10 信号来影响巨噬细胞的活化和浸润，从而控制脂肪肝移植后损伤（Annals of Surgery, 2014）。</p> 发现移植损伤促进肝移植术后肿瘤复发及肝癌生长的机理 <p>CXCL10/CXCR3 通路动员内皮前体细胞（EPCs）和调节性 T 细胞（Tregs）促进肝移植后肝癌复发和转移（Journal of Hepatology, 2014; Journal of Hepatology, 2016）；新型氧运输体 YQ23 通过降低 CXCL10 信号通路，抑制 EPCs 和 Tregs 的动员，降低术后肿瘤复发（BMC Cancer, 2014）。特邀在移植专业杂志 transplantation 撰写肝移植损伤对术后肝癌复发的综述。组蛋白去甲基化酶 KDM5B 通过抑制细胞周期监控蛋白 p15 和 p27 启动子中组蛋白 H3K4 过程，促进肝癌的生长（Journal of Experimental & Clinical Cancer Research 2016）。</p> 发现了间充质干细胞（MSCs）可作为肝移植排斥损伤及肝癌靶向治疗性措施

MSC 通过携带 TGF- β 抑制 T 效应细胞增殖、诱导抑制性 Treg 细胞产生，减少炎症作用，发挥免疫抑制效应，缓解肝移植术后急性排斥损伤 (STEM CELLS, 2016); 此外细胞因子 CCL15 结合 MSC 上的受体 CCR1, 诱导 MSC 特异性向肝癌组织趋化。利用该特性, MSC 是治疗肝癌理想的基因传递工具 (STEM CELLS, 2016)。

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	中国实用新型专利	中国	ZL201420302876.7	2014-06-09	一种防滑脱防渗漏腹腔引流管	游伟; 陈玉梅; 李相成
2	中国实用新型专利	中国	ZL201420315731.0	2014-06-14	一种新型肝门血流阻断带	游伟; 刘金勇; 李相成

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	CXCL10/CXCR3 signaling mobilized-regulatory T cells promote liver tumor recurrence after transplantation	JOURNAL OF HEPATOLOGY	2016, 65(5):944-952	12.486	万钧	12	14	否
2	The Inhibition of Aldose Reductase Attenuates Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury Through Reducing Inflammatory Response	ANNALS OF SURGERY	2014, 260(2):317-328	8.327	万钧	11	18	否
3	Depletion of histone demethylase KDM5B inhibits cell proliferation of hepatocellular carcinoma by regulation of cell cycle checkpoint proteins p15 and p27	JOURNAL OF EXPERIMENTAL & CLINICAL CANCER RESEARCH	2016, 35:37	5.189	李相成	12	12	否

4	Transforming Growth Factor-beta-Expressing Mesenchymal	STEM CELLS	2016, 3 4(11): 2681-2 692	5.59 9	李相成 俞悦	4	4	否
---	--	------------	------------------------------------	-----------	-----------	---	---	---

	Stem Cells Induce Local Tolerance in a Rat Liver Transplantation Model of Acute Rejection							
5	Chemokine CCL15 Mediates Migration of Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Toward Hepatocellular Carcinoma	STEM CELLS	2016, 34(4):112-1122	5.599	王学浩	8	8	否
6	Polyol Pathway Exacerbated Ischemia/Reperfusion-Induced Injury in Steatotic Liver	OXIDATIVE MEDICINE AND CELLULAR LONGEVITY	2014:963629	3.516	李相成	2	2	否
7	A novel oxygen carrier	BMC CANCER	2014, 14:293	3.362	万钧	5	10	否
8	Remote ischemic preconditioning promotes early liver cell proliferation in a rat model of small-for-size liver transplantation	JOURNAL OF SURGICAL RESEARCH	2013, 179(1):E245-E253	2.121	李相成	14	14	否
9	Remote Ischemic Preconditioning Protects against Liver Ischemia-Reperfusion Injury via Heme Oxygenase-1-Induced Autophagy	PLOS ONE	2014, 9(6):e98834	3.234	李相成	34	37	否
10	Impaired hepatic regeneration by ischemic preconditioning in a rat model of small-for-size liver transplantation	TRANSPLANT IMMUNOLOGY	2007, 18(1):37-43	2.093	王学浩	18	23	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完	1. 姓名: 李相成
-----	------------

成人情况	<p>排名：1 职称：教授,主任医师 行政职务：科副主任 工作单位：南京医科大学第一附属医院 对本项目的贡献：项目总负责人，主持项目的立项、设计、实施和总结，对整个项目做出创新性贡献；主持开展肝移植相关学术会议，促进肝移植事业的推广；指导本项目中研究成果的撰写和发表，并多次在国内外学术会议上做肝移植及移植后肿瘤复发的学术报告；是多篇代表作的通讯作者；是多项专利的发明者之一。</p> <p>2. 姓名：王学浩 排名：2 职称：教授,主任医师 行政职务：肝胆中心科主任 工作单位：南京医科大学第一附属医院 对本项目的贡献：项目的主要负责人，全面参与研究课题的立项、设计、实施和总结，作出了实质性的贡献；主持推广活体肝移植的推广应用，在国内率先指导开展活体肝移植术后小肝综合征的基础和临床研究；国际上多次进行肝移植相关学术会议；是代表性论文 5、10 的通讯作者。</p> <p>3. 姓名：李长贤 排名：3 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：南京医科大学第一附属医院 对本项目的贡献：本项目的核心技术骨干，在第一完成人的指导下，全程参与本项目的立项、设计、实施和总结，对本项目的多个创新点具有实质性的贡献；参与肝移植急性损伤调控方面以及肝移植术后肿瘤复发的基础及临床研究，相关课题的申报以及研究成果的撰写，是第 1、2、7 代表性论文的第一作者。</p> <p>4. 姓名：俞悦 排名：4 职称：教授,研究员 行政职务：无 工作单位：南京医科大学第一附属医院 对本项目的贡献：本项目的核心技术骨干，协助第一完成人，全程参与本项目的立项、设计、实施和总结，主持参与肝移植急性损伤调控方面的基础及转化研究，相关课题的申报以及研究成果的撰写，是第 4 代表作的通讯作者之一。</p> <p>5. 姓名：王科 排名：5 职称：主任医师 行政职务：无 工作单位：南京医科大学第一附属医院 对本项目的贡献：本项目的技术骨干，协助第一完成人，参与本项目的立项、设计、实施和总结，主持参与边缘性供肝调控方面的基础及临床研究，对本项目具有实质性的贡献。</p> <p>6. 姓名：高云 排名：6 职称：副研究员 行政职务：无 工作单位：南京医科大学第一附属医院 对本项目的贡献：本项目的技术骨干，全程参与本项目的立项、设计、实施和总结，</p>
------	---

	<p>对本项目具有实质性的贡献；参与肝脏炎症与肿瘤发生的基础及转化研究，是代表性论文 5 的第一作者</p> <p>7. 姓名：韩晟 排名：7 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：南京医科大学第一附属医院 对本项目的贡献：本项目的技术骨干，参与本项目的实施和总结，对本项目具有较大的贡献；参与肝移植急性损伤及移植后肿瘤复发的基础及临床研究，是代表性论文 3 的共同第一作者之一</p> <p>8. 姓名：王东 排名：8 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：南京医科大学第一附属医院 对本项目的贡献：本项目的技术骨干，参与本项目的实施和总结，对本项目具有较大的贡献；参与肝移植急性损伤及移植后肿瘤复发的基础及临床研究，是代表性论文 3 的第一作者之一。</p> <p>9. 姓名：游伟 排名：9 职称：副主任医师 行政职务：无 工作单位：南京医科大学第一附属医院 对本项目的贡献：本项目的技术骨干，全程参与本项目的立项、设计、实施和总结，对本项目具有实质性的贡献；是多项专利的发明人之一。</p> <p>10. 姓名：姚爱华 排名：10 职称：副主任医师 行政职务：无 工作单位：南京医科大学第一附属医院 对本项目的贡献：本项目的技术骨干，全程参与本项目的立项、设计、实施和总结，对本项目具有实质性的贡献；参与肝移植急性损伤及移植后肿瘤复发的基础及临床研究，是代表作 10 的第一作者。</p>
主要完成单位情况	<p>1. 单位名称：南京医科大学第一附属医院排名：1 对本项目的贡献：是本项目的立项、设计、实施的主要完成单位；并主持开展肝移植相关学术会议，促进肝移植事业的推广。</p>

