

## 公示材料（科技进步奖）

### 一、项目名称

提高肝移植患者长期生存的关键技术创新及应用

### 二、提名单位（专家）

韩家准（厦门大学中科院院士）、郑树森（浙江大学工程院院士）

### 三、项目简介

肝移植是终末期肝硬化和肝癌最有效的治疗方法，目前影响肝移植患者长期生存的最主要因素是精准抗排斥、抗感染和预测肿瘤复发。在国家自然科学基金委重点项目、国家科技重大专项等项目资助下，致力于影响肝移植患者长期生存的关键问题的技术创新及应用，取得了系列成果。

1、首先在国际上提出了供、受体遗传因素，受体体重及肝功能影响他克莫司代谢新理论，补充了目前仅根据受体体重单一变量的国际用药指南；解析肝移植术后“四分期”免疫调控网络。

他克莫司是肝移植术后最常用的抗排斥药物，目前主要根据受体体重给药，极易造成用药偏差。课题组通过药物基因组学、药物代谢动力学等分析构建他克莫司精准用药预测模型，能够指导受体他克莫司精准用药（eClinicalMedicine; Clin Transl Med），并牵头完成了高水平的多中心随机对照临床试验，基于该模型指导用药能够显著提高肝移植术后他克莫司血液浓度达标率（63% vs 43%， $P=0.002$ ），并能减少调药次数及术后新发糖尿病的发生。

他克莫司浓度不能直接反映受者的免疫状态。课题组利用单细胞测序、质谱流式等多组学手段首次提出肝移植术后“四阶段”新型免疫应答分期理论，更能全面阐释肝移植术后排斥、肾毒性等并发症发病的关键节点及精微机制（Innovation）。在此基础上提出肝移植术后四分期临床管理框架并筛选出多项用于评估肝移植术后免疫状态和预测术后急性排斥的标志物。据此研发精准用药智能化一体机。

2、首次提出供肝 PANX1 蛋白调控受体免疫状态是决定多重耐药感染的关键，自主研发全自动病原菌快速检测分析系统，实现了肝移植术后感染的精准防治。

多重耐药菌感染是肝移植术后死亡的首要原因（60%-90%），既往的研究关注临床高危因素，忽略了遗传因素在肝移植术后感染中的重要作用。课题组利用 eQTL 数据发现供肝 PANX1 基因多态性预测移植术后感染发生，实现以治疗为主的临床模式向预防干预的模式转变，显著降低肝移植术后感染病死率。首次阐明供肝 PANX1 通道蛋白调控受体免疫状态决定多重耐药感染的关键（Sci Transl Med; Clin Transl Med）；并据此原创性设计合成并优化了能够特异性结合 PANX1 蛋白的多肽，在体内、外均显示出抗脓毒症效果。进一步借助数字 PCR 平台，开发全自动化快速检测病原菌含量及耐药基因分析系统。

3、创新性开发肝癌循环肿瘤细胞快速检测仪，有效预测肝移植术后肿瘤复发及提供精准治疗策略。

循环肿瘤细胞（CTCs）再定植与移植术后免疫微环境的重塑之间的相互作用是肝移植术后肿瘤复发的关键因素。本项目进行 CTCs 检

测技术革新，率先将基于封闭气泡可压缩性的振荡混匀技术用于微流控芯片中免疫荧光分析，缩短细胞抗体孵育时间和节省 90%试剂成本（ACS Appl Mater Interfaces）。在此基础上制作了肝癌 CTCs 检测设备原型机，目前已在多家医院推广应用并进入产业化阶段。本项目成果显著，在国际顶级期刊上发表 SCI 论文 32 篇，授权专利 9 项，目前多项成果已在数十家肝移植中心推广应用。

#### 四、主要完成单位

厦门大学附属翔安医院

厦门大学

上海市第一人民医院

厦门致善生物科技股份有限公司

#### 五、主要完成人及其贡献

（1）彭志海（主任医师，厦门大学附属翔安医院），贡献：在该项技术研发工作中投入工作量占本人工作总量的百分比 50%。本人提出适合中国人的他克莫司个体化用药方案和感染精准防控策略，自主研发他克莫司精准用药智能化一体机、全自动病原菌含量及耐药基因检测系统和肝癌 CTCs 快速检测仪，已在多家移植中心推广应用。对本项目全面负责运营、管理、监督，对创新点（一）、（二）、（三）做出创造性贡献，在本项目中发表学术论文 24 篇，授权专利 2 项。

（2）李浩（副主任医师，厦门大学附属翔安医院），贡献：在该项技术研发工作中投入工作量占本人工作总量的百分比 45%。本人

长期围绕供、受体免疫交互抵抗病原菌的机制，提出了肝移植术后多重耐药菌感染防控新策略，首次提出供肝 PANX1 通道蛋白调控受体免疫系统抵抗病原菌感染。在 Sci Transl Med、eClinicalMedicine 等杂志上发表系列工作 30 余篇，申请国内、国际专利 3 项。对本项目创新点（一）、（二）做出创造性贡献。

（3）彭骁（医师，厦门大学附属翔安医院），贡献：在该项技术研发工作中投入工作量占本人工作总量的百分比 30%。本人致力于肝移植术后感染的防治，提出了肝移植术后多重耐药菌感染防控新策略，对肝移植术后感染的机制研究对创新点（二）做出贡献，在本项目中参与发表了 SCI 论文 1 篇。

（4）李庆阁（教授，厦门大学生命科学院），贡献：在该项技术研发工作中投入工作量占本人工作总量的百分比 40%。本人建立起覆盖广泛的脓毒血症病原体及其耐药基因全血快速直接检测方法。此外，本人自主研发全自动医用 PCR 分析系统，一键启动进行全自动加样、核酸提取、反应体系配制、PCR 扩增检测以及结果分析，2 小时内即可检测出供、受体基因型，对创新点（一）、（二）做出创造性贡献，在本项目中发表学术论文 2 篇，授权专利 2 项。

（5）王杰（副主任医师，厦门大学附属翔安医院），贡献：在该项技术研发工作中投入工作量占本人工作总量的百分比 40%。本人致力于肝癌肝移植术后复发预警及精准治疗，建立高效率、低成本、操作简便的肝癌 CTCs 捕获与免疫鉴定技术体系，在此基础上研发了肝 CTCs 检测设备原型机，对本项目创新点（三）做出创造性贡献，

在本项目中以第一作者发表 SCI 论文 1 篇，参与发表 SCI 论文 1 篇，取得授权实用新型专利 1 项。

(6) 杨朝勇（教授，厦门大学化学化工学院），贡献：在该项技术研发工作中投入工作量占本人工作总量的百分比 40%。本人围绕循环肿瘤细胞活检新方法开发了基于微流控芯片的高效的靶标捕获技术及温和可控的靶标释放新策略，构筑了自动化及高通量单细胞测序新平台。对创新点（三）做出创造性贡献，在本项目中发表学术论文 3 篇，其中通讯作者论文 3 篇，授权专利 1 项。

(7) 张金彦（副主任医师，上海市第一人民医院），贡献：在该项技术研发工作中投入工作量占本人工作总量的百分比 20%。本人参与研制他克莫司的精准用药，对创新点（一）做出创造性贡献，在本项目中授权专利 1 项。

(8) 占伟（工程师，厦门致善生物科技股份有限公司），贡献：在该项技术研发工作中投入工作量占本人工作总量的百分比 30%。本人与厦门大学联合研发全自动医用 PCR 分析系统，一键启动进行全自动加样、核酸提取、反应体系配制、PCR 扩增检测以及结果分析，2 小时内即可检测出供、受体基因型，对创新点（一）做出创造性贡献，在本项目中授权专利 4 项。

## 六、主要知识产权证明目录

(1) 发明专利：一种肝移植术后他克莫司初始剂量的预测模型及其个体化应用，专利号：ZL 2021 1 1211804.2，权利人：上海市

第一人民医院，发明人：彭志海；刘园；张金彦；张坤；苏昭杰；史宝洁；王杰；肖毅

(2) 发明专利：基于纳米均相时间分辨荧光免疫与液滴微流控技术的检测生物大分子的方法，专利号：ZL 2015 1 0366837.2，权利人：上海市第一人民医院，发明人：彭志海；于洋；陈翔；周崇治；韩超；程丹彤

(3) 实用新型专利：一种微流控芯片加样装置，专利号：ZL 2020 2 0467042.7，权利人：厦门大学附属翔安医院，发明人：彭志海；王杰；唐华美；陈翔；韩超；李洋

(4) 实用新型专利：一种防止污染环境的流体加工装置，专利号：ZL 2023 2 0298421.1，权利人：厦门大学附属翔安医院，发明人：王杰；林静；史宝洁；李浩；彭志海；朱强；袁以欣；王瑞；苏昭杰；安稳斌

(5) 实用新型专利：一种用于检测平台的液体试剂瓶的供液结构，专利号：ZL 2022 2 1202672.7，权利人：厦门大学附属翔安医院，发明人：王杰；彭志海

(6) 实用新型专利：一种肝移植供肝快速置管低温灌注装置，专利号：ZL 2023 2 0293566.2，权利人：厦门大学附属翔安医院，发明人：王杰；史宝洁；林静；李浩；彭志海；朱强；袁以欣；王瑞；苏昭杰；安稳斌

(7) 实用新型专利：一种试剂容器及试剂处理系统，专利号：ZL 2020 2 0462779.X，权利人：厦门致善生物科技股份有限公司，发明人：占伟；胡陈超；杨毅；吴德忠；王柳艺

(8) 计算机软件著作权登记证书：分子诊断一体机软件 V1.0，登记号：2019SR0994055，著作权人：厦门致善生物科技股份有限公司

(9) 实用新型专利：一种用于提取核酸的装置，专利号：ZL 2020 2 0357372.0，权利人：厦门致善生物科技股份有限公司，发明人：占伟；胡陈超；郭玉浙；杨毅；曹甜甜

## 七、发表论文、著作情况

(1) *EClinicalMedicine*, Genotype-guided model significantly improves accuracy of tacrolimus initial dosing after liver transplantation, 发表时间：2022-11-24, 作者：1.Baojie Shi, 2.Yuan Liu, 3.Dehua Liu, 4.Liyun Yuan, 5.Wenzhi Guo, 6.Peihao Wen, 7.Zhaojie Su, 8.Jie Wang, 9.Shiquan Xu, 10.Junjie Xia, 11.Wenbin An, 12.Rui Wang, 13.Peizhen Wen, 14.Tonghai Xing, 15.Jinyan Zhang, 16.Haitao Gu, 17.Zhaowen Wang, 18.Lin Zhong, 19.Junwei Fan, 20.Hao Li, 21.Weituo Zhang, 22.Zhihai Peng, 第一单位：厦门大学附属翔安医院

(2) *Science Translational Medicine*, Reduced pannexin 1 - IL-33 axis function in donor livers increases risk of MRSA infection

in liver transplant recipients, 发表时间: 2021-08-11, 作者:  
1. Hao Li, 2. Xiaoyu Yu, 3. Baojie Shi, 4. Kun Zhang, 5. Liyun Yuan,  
6. Xueni Liu, 7. Pusen Wang, 8. Junwei Lv, 9. Guangxun Meng,  
10. Qiankun Xuan, 11. Wenjuan Wu, 12. Bin Li, 13. Xiao Peng,  
14. Xuebin Qin, 15. Wanqing Liu, 16. Lin Zhong, 17. Zhihai Peng,  
第一单位: 上海市第一人民医院

(3) ACS Applied Materials & Interfaces, A Fully Automated and  
Integrated Microfluidic System for Efficient CTC Detection and  
Its Application in Hepatocellular Carcinoma Screening and  
Prognosis, 发表时间: 2021-06-18, 作者: 1. Jie Wang, 2. Yang Li,  
3. Rui Wang, 4. Chao Han, 5. Shiquan Xu, 6. Tingting You, 7. Yuhuan  
Li, 8. Junjie Xia, 9. Xing Xu, 10. Dongmei Wang, 11. Huamei Tang,  
12. Chaoyong Yang, 13. Xiang Chen, 14. Zhihai Peng, 第一单位:  
厦门大学附属翔安医院

(4) Advanced Science, Reversible Immunoaffinity Interface  
Enables Dynamic Manipulation of Trapping Force for Accumulated  
Capture and Efficient Release of Circulating Rare Cells, 发  
表时间: 2021-10-20, 作者: 1. Xiaofeng Chen, 2. Hongming Ding,  
3. Dongdong Zhang, 4. Kaifeng Zhao, 5. Jiafeng Gao, 6. Bingqian  
Lin, 7. Chen Huang, 8. Yanling Song, 9. Gang Zhao, 10. Yuqiang Ma,  
11. Lingling Wu, 12. Chaoyong Yang, 第一单位: 厦门大学



(5)The innovation,Dynamic immune recovery process after liver transplantation revealed by single-cell multi-omics analysis, 发表时间：2024-05-06，作者：1.Rui Wang, 2.Xiao Peng, 3.Yixin Yuan, 4.Baojie Shi, 5.Yuan Liu, 6.Hengxiao Ni, 7.Wenzhi Guo, 8.Qiwei Yang, 9.Pingguo Liu, 10.Jie Wang, 11.Zhaojie Su, 12.Shengnan Yu, 13.Dehua Liu, 14.Jinyan Zhang, 15.Junjie Xia, 16.Xueni Liu, 17.Hao Li, 18.Zhengfeng Yang, 19.Zhihai Peng, 第一单位：厦门大学附属翔安医院

## 八、推广应用情况

本项目临床实用性高，在肝移植术后精准用药、抗感染、肿瘤复发的关键技术应用，已经推广到国内多家医院器官移植科，包括四川大学华西医院、郑州大学第一附属医院、武汉大学中南医院等数十家医院，累计应用于 2000 余例肝移植患者，受到国内同行一致好评，能够精确的指导他克莫司首剂用药，降低免疫抑制剂相关并发症的发生率；全自动病原菌检测系统能够准确快速的检测移植后血液、灌注液等病原菌情况，以利于指导术后抗感染治疗；肝癌循环肿瘤细胞快速检测仪有助于肝癌肝移植术后监测血液中的循环肿瘤细胞。以上临床效果明显，社会效益显著，值得推广应用。在国际顶级期刊上发表 SCI 论文 32 篇，授权专利 9 项。本项目的实施，提高疾病的诊治水平，丰富了肝移植在手术技术问题解决后长期管理诸多难题和重要实践，提高了我国在移植感染防治等诸多方面的国际声誉，为中国器官

移植的发展作出杰出的贡献。