

## 华医科学技术奖-----科技进步奖公示

**项目名称：**基于免疫应答规律的病毒性肝炎个体化诊疗新策略及临床实践

Novel Strategies and Clinical Practice of Individualized Diagnosis and Treatment for Viral Hepatitis Based on Immune Response Patterns

**推荐单位：**华中科技大学

**主要完成单位：**华中科技大学同济医学院附属同济医院，香港大学

**主要完成人：**宁琴，Man-Fung Yuen，罗小平，吴迪，严伟明，陈韬，黄达，陈广，汪鹏，习东

### 项目简介：

据 WHO 报道，全球乙肝病毒（Hepatitis B Virus, HBV）表面抗原（HBsAg）流行率为 3.8%，慢性感染者达 2.96 亿，每年 82 万人死于 HBV 感染所致的终末期肝病。我国 HBsAg 流行率为 6.1%，慢性感染者约 8,600 万例，乙肝疾病负担全球之首。病毒入侵后机体免疫应答的强度和规律，从根本上决定了感染者的临床表现和预后转归。免疫低下致肝炎慢性化和治疗疗效不佳，患者长期服药难以治愈（治愈率 0-3%）；免疫亢进致肝炎重症化和肝脏功能衰竭，患者病情凶险救治困难（死亡率 50-70%）。这一免疫应答的两极失衡构成了病毒性肝炎临床诊疗的“卡脖子”困境，而致病机理不明确、转归预判欠精准、诊治技术待完善，是突破困境亟需解决的关键科技问题和领域前沿热点。项目组在国家科技项目支持和国家级平台保障下，围绕关键科技问题协同攻关 20 余年，斩获系列原创性成果。建立诊治创新方案，显著提高慢乙肝临床治愈率和肝衰竭救治存活率；基于队列解析关键机制靶点，为进一步优化诊治策略奠定坚实基础：

1. 创建 OSST/Endeavor/Anchor 等系列 RCT 新方案，联合核苷（酸）类似物、HBV RNA 反义寡核苷酸等抗病毒和干扰素等免疫调节开展多靶点治疗，将慢乙肝临床治愈率（HBsAg 阴转率）从 0-3%提升至 8.5%并持续优化至 30%，向世界提供乙肝治愈的“中国方案”，纳入国内外主流防治指南。创建基线 BGT、应答指导 RGT 和治疗终点 HBV Cure crAb 疗效预测

模型，预测效能超过 80%，实现全程管理和精准诊治。牵头制定国内、国际首部《慢乙肝临床治愈专家共识》，绘制治愈航线图。

2. 建立预警 HBV 肝衰竭的同济 TPPM 模型，亚太多中心临床验证预测效能优于欧美传统模型，早期预警联合综合干预将肝衰竭救治存活率提升了 20%。针对肝衰竭合并感染死亡率增倍的困境，创建预警肝衰竭合并感染的 GIC 模型和预后判断 ABILI 模型，填补空白。成果获亚太肝衰竭防治共识推荐，牵头制定国际国内首部《终末期肝病合并感染临床诊治专家共识》，主编大型英文专著《Acute Exacerbation of Chronic Hepatitis B》，斯普林格出版社（Springer）全球发行。
3. 依托队列研究，阐明抗病毒免疫应答失能导致肝炎慢性化，明晰了临床疗效密切相关的免疫学因素和互作通路，为多靶点免疫调节治愈慢乙肝提供了基础依据；揭示抗病毒免疫凝血亢进导致肝炎重症化，证实了 FGL2 分子是串联炎症因子风暴和免疫凝血紊乱的核心枢纽，为研发肝衰竭新型治疗手段提供了有效靶点。

项目汇聚全球 30 个国家和地区、170 余家中心协同推进技术研发，成果在 BMJ、N Engl J Med 四大医学期刊和 J Hepatol、Nat Med 等领域顶刊发表 SCI 论文 90 余篇，10 篇代表性论文被 N Engl J Med、Nat Rev Immunol 等正面引用 7830 余次。应邀国内外学术报告数百场，获得湖北省自然科学奖一等奖 2 项（第一完成人）。基于团队原始创新成果和业内同行大范围实践，卫健委实施全国乙肝治愈门诊项目，带动行业整体诊疗水平的显著提升。通过主办亚太肝病学会肝衰竭会议、全国重点实验室学术年会、同济肝病感染专病联盟云课堂等继续教育和远程指导学员 690 余万人次，覆盖中国 34 个省级行政区和全球五洲。推进全国重点实验室国家级研究平台和学科建设的持续高质量发展，传染病专科科技量值（STEM）位居全国第二。

代表性论文目录 (限 10 篇)

序号	论文名称/作者	刊名	年卷页码 (xx 年 xx 卷 xx 页)	通讯作者 (含共同)	第一作者 (含共同)
1	Switching from entecavir to PegIFN alfa-2a in patients with HBeAg positive chronic hepatitis B: A randomised open label trial (OSST trial) / 宁琴, 韩梅芳, 孙永涛, 江家骥, 谭德明, 侯金林, 唐红, 盛吉芳, 赵勉之	J Hepatol	2014 年 61 卷 777-784 页	宁琴	宁琴
2	Efficacy and Safety of Bepirovirsen in Chronic Hepatitis B Infection/ Man-Fung Yuen, Lim SG, Plesniak R, Tsuji K, Janssen HLA, Pojoga C, Gadano A, Popescu CP, Stepanova T, Asselah T, Diaconescu G, Yim HJ, Heo J, Janczewska E, Wong A, Idriz N, Imamura M, Rizzardini G, Takaguchi K, Andreone P, Arbune M, Hou J, Park SJ, Vata A, Cremer J, Elston R, Lukić T, Quinn G, Maynard L, Kendrick S, Plein H, Campbell F, Paff M, Theodore D; B-Clear Study Group	N Engl J Med	2022 年 387 卷 1957-1968 页	Man-Fung Yuen	Man-Fung Yuen, Lim SG (共同)

3	<p>Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study/陈韬, 吴迪, 陈辉龙, 严伟明, 杨丹蕾, 陈广, 马科, 许东, 余海静, 王洪武, 郭威, 陈佳, 丁晨, 张小平, 黄家权, 韩梅芳, 李树生, 罗小平, 赵建平, 宁琴</p>	BMJ	2020年368卷 m1091页	宁琴	陈韬, 吴迪 (共同), 陈辉龙 (共同), 严伟明 (共同), 杨丹蕾 (共同), 陈广 (共同)
4	<p>End-of-treatment HBcrAg and HBsAb levels identify durable functional cure after Peg-IFN-based therapy in patients with CHB/黄达, 吴迪, 汪鹏, 王永力, 原伟, 胡丹青, 胡军剑, 王亚琦, 陶然, 肖芳, 张小平, 王晓晶, 韩梅芳, 罗小平, 严伟明, 宁琴</p>	J Hepatol	2022年77卷 42-54页	宁琴, 罗小平 (共同), 严伟明 (共同)	黄达, 吴迪 (共同)
5	<p>Safety, tolerability and antiviral activity of the antisense oligonucleotide bepirovirsen in patients with chronic hepatitis B: a phase 2 randomized controlled trial/ Man-Fung Yuen, Heo J, Jang JW, Yoon JH, Kweon YO, Park SJ, Tami Y, You S, Yates P, Tao Y, Cremer J, Campbell F, Elston R, Theodore D, Paff M, Bennett CF, Kwoh TJ</p>	Nat Med	2021年27卷 1725-1734页	Man-Fung Yuen	Man-Fung Yuen

6	<p>Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019/陈广, 吴迪, 郭威, 曹勇, 黄达, 王洪武,汪涛,章晓云, 陈辉龙, 余海静, 张小平, 张闽霞, 吴士及, 宋建新, 陈韬,韩梅芳, 李树生, 罗小平, 赵建平, 宁琴</p>	J Clin Invest	2020 年 130 卷 2620-2629 页	宁琴, 吴迪 (共同)	陈广, 吴迪 (共同), 郭威 (共同), 曹勇 (共同)
7	<p>Efficacy and safety of entecavir, peginterferon alfa-2b and GM-CSF combination therapy: the anchor randomized controlled trial/吴迪, 黄达, 彭仕芳, 陈永平, 杨丰春, 章晓云, 傅蕾, 许烂漫, 江家骥, 郑琦, 陈新月, 柳雅立, 窦晓光, 马科, 习东, 汪鹏, 孙黎,何焱一, 田雨橙, 尹平, 严伟明, 韩梅芳, 宁琴</p>	Hepatol Int	2026 年 20 卷 31-45 页 (2025 年 12 月 9 日在 线发表)	宁琴, 严伟明 (共同), 韩 梅芳 (共同)	吴迪
8	<p>Complications constitute a major risk factor for mortality in hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure patients: a multi-national study from the Asia-Pacific region/陈韬, 杨中原, Choudhury AK, Al Mahtab M, 李君, 陈煜, Tan SS, 韩涛, 胡瑾华, Hamid SS, Huei LG, Ghazinian H, 南月敏, Chawla YK, Man-Fung Yuen, Devarbhavi H, Shukla A, Abbas Z, Sahu M, Dokmeci AK, Lesmana LA, Lesmana CRA, 辛绍杰, 段钟平, 郭威, 马科, 张忠威, 程秋瑜, 贾继东, Sharma BC, Sarin SK, 宁琴</p>	Hepatol Int	2019 年 13 卷 695-705 页	宁琴, Sarin SK (共同)	陈韬

9	Development and Validation of a Clinical Predictive Model for Bacterial Infection in Hepatitis B Virus-Related Acute-on-Chronic Liver Failure/张忠威, 马科, 杨中原, 程秋瑜, 胡雪, 刘美琪, 刘芸辉, 刘婷婷, 张梦, 罗小平, 陈韬, 宁琴	Infect Dis Ther	2021 年 10 卷 1347-1361 页	宁琴, 陈韬 (共同)	张忠威
10	Establishment and validation of a prognostic model for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure patients with bacterial infection/张忠威, 杨中原, 程秋瑜, 胡雪, 刘美琪, 刘芸辉, 刘婷婷, 马科, 张梦, 罗小平, 陈韬, 宁琴	Hepatol Int	2022 年 16 卷 38-47 页	宁琴, 陈韬 (共同)	张忠威

**主要知识产权和标准规范等目录 (限 10 件)**

序号	知识产权(标准)类别	知识产权(标准)具体名称	国家(地区)	授权号(标准编号)	授权(标准发布)日期	证书编号(标准批准发布部门)	权利人(标准起草单位)	发明人(标准起草人)
1	专家共识	Update on the treatment navigation for functional cure of chronic hepatitis B: expert consensus 2.0	国际	2025;31 (Suppl): S134-S164	2025.1 .22	Clin Mol Hepatol	华中科技大学同济医学院附属同济医院	吴迪, Kao JH, Piratvisuth T, 王晓晶, Kennedy PTF, Otsuka M, Ahn SH, Tanaka Y, 王贵强, 袁正宏, 李文辉, Lim YS, 牛俊奇, 鲁凤民, 张文宏, 高志良, Kaewdech A, 韩梅芳, 严伟明, 任红, 胡鹏, 舒赛男, Kwo PY, 王福生, Man-Fung Yuen (共同通讯作者), 宁琴 (通讯作者)
2	专家共识	Expert consensus on the diagnosis and treatment of end-stage liver disease complicated by infections	国际	2024;18 (3):817-832	2024.3 .9	Hepatol Int	华中科技大学同济医学院附属同济医院	陈韬, 陈广, 王贵强, Treeprasertsuk S, Lesmana CRA, Lin HC, Al-Mahtab M, Chawla YK, Tan SS, Kao JH, Man-Fung Yuen, Lee GH, Alcantara-Payawal D, Nakayama N, Abbas Z, Jafri W, Kim DJ, Choudhury A, Mahiwall R, 侯金林, Hamid S, 贾继东, Bajaj JS, 王福生, Sarin SK, 宁琴 (通讯作者)

3	专家共识	慢性乙型肝炎临床治愈（功能性治愈）专家共识	中国	2019,27(8):594-603	2019.8.20	《中华肝脏病杂志》	华中科技大学同济医学院附属同济医院	中华医学会感染病学分会，中华医学会肝病学会.宁琴（通讯作者），吴迪，王贵强，任红，高志良，胡鹏，韩梅芳，王艳，张文宏，鲁凤民，王福生
4	专家共识	Roadmap to functional cure of chronic hepatitis B: An expert consensus	国际	2019 Oct;26(10):1146-1155	2019.10.1	J Viral Hepat	华中科技大学同济医学院附属同济医院	宁琴（通讯作者），吴迪，王贵强，任红，高志良，胡鹏，韩梅芳，王艳，张文宏，鲁凤民，王福生
5	专家共识	终末期肝病合并感染诊治专家共识（2021年版）	中国	2022,30(2):147-158	2022.2.20	《中华肝脏病杂志》	华中科技大学同济医学院附属同济医院	中华医学会感染病学分会.宁琴（通讯作者），王贵强（共同通讯作者）【执笔：陈韬、宁琴】
6	发明专利	建立病毒性肝炎小鼠模型的方法	中国	ZL 02 1 15980.7	2004.12.29	证书号第187473号	华中科技大学同济医学院附属同济医院	宁琴，罗小平，严伟明，郝连杰

7	发明专利	重型肝炎相关基因 hfgl2 microRNA 腺病毒表达质粒的构建方法及其药学用途	中国	ZL 2008 1 013344 5.1	2011.1 .26	证书号第 732021 号	华中科技大学同济医学院附属同济医院	宁琴, 罗小平, 习东, 高随, 朱传龙, 郭健文, 严伟明, 王鸣
8	发明专利	抗纤维介素蛋白的单克隆抗体及应用	中国	ZL 2013 1 021936 5.9	2016.6 .29	证书号第 2127623 号	华中科技大学同济医学院附属同济医院	宁琴, 罗小平, 习东, 王鸣, 孙颖, 王发席, 严伟明
9	发明专利	重型肝炎相关基因 hTNFR1 microRNA 腺病毒表达质粒的构建方法及其药学用途	中国	ZL 2010 1 028588 7.5	2012.5 .23	证书号第 949388 号	华中科技大学同济医学院附属同济医院	宁琴, 罗小平, 习东, 高随, 朱传龙, 郭健文, 严伟明, 王鸣
10	发明专利	重型肝炎相关基因 hFas microRNA 腺病毒表达质粒的构建方法及其药学用途	中国	ZL 2010 1 028590 9.8	2012.7 .4	证书号第 994873 号	华中科技大学同济医学院附属同济医院	宁琴, 罗小平, 习东, 高随, 朱传龙, 郭建文, 严伟明, 王鸣