

# 中华医学会推荐 2017 年度国家奖项目公示

## 一、项目名称：

肝移植新技术——脾窝异位辅助性肝移植的建立与应用

## 二、推荐单位意见：

辅助性部分肝移植具有缓解供肝短缺的优势，是先天性代谢性肝病及暴发性肝功能衰竭的有效治疗手段。但辅助性肝移植原有术式存在移植空间小、门脉血流竞争、移植肝萎缩、术后死亡率高等问题。该项目在国家“863”计划等课题资助下，针对辅助性肝移植原有术式的缺陷，首创脾窝异位辅助性肝移植新术式并完成系列应用，取得以下创新成果：

1. 国际首创脾窝异位辅助性肝移植新术式，为治疗先天性代谢性肝病提供新手段，实现代谢功能辅助。
2. 国际首创脾窝异位辅助性肝移植联合肾移植术，解决了高致敏性尿毒症患者肾移植绝对禁忌，实现免疫功能辅助。
3. 国际首创猪—猴异种异位辅助性肝移植大动物模型，有效控制异种免疫排斥反应和凝血功能障碍，实现异种桥接辅助。
4. 发现肝损伤修复再生中以 Notch 信号和肝干/祖细胞为核心的新调控机制，为促进移植肝功能早期恢复提供新策略和重要干预靶点。

该项目获中华医学科技一等奖和陕西科技一等奖。发表论文 255 篇，其中 SCI 论文 51 篇，被 *Nature Reviews Immunology* 等杂志引用 1077 次。主编、参编专著 12 部，其中英文专著 2 部。国内外学术大会报告 27 次，在 17 家三甲医院推广应用，疗效显著，有力推动我国器官移植发展。

经审查，推荐材料符合国家科技进步奖要求，相关内容经项目完成单位公示无异议。中华医学会同意推荐该项目申报2017年国家科技进步二等奖。

### 三、项目简介：

供体短缺严重制约器官移植发展，我国仅有 1% 的患者有机会接受器官移植。辅助性肝移植具有一肝多用、免疫调节等优势，但传统原位辅助性肝移植需切除患者部分肝脏，存在手术创伤大、移植肝萎缩等问题，术后 2 年死亡率高达 23%。项目组变“传统原位”为“脾窝异位”辅助性肝移植新术式，进行了代谢支持、免疫调节和功能桥接等创新应用研究。

**1. 国际首创脾窝异位辅助性肝移植新术式，为先天代谢性肝病治疗提供新思路，实现代谢功能辅助。**根据肝硬化患者脾大、脾亢的病理特点，项目组设计保留自身肝脏、切除受体肿大脾脏、将移植肝植入脾窝，解决了“移植空间小”、“血管数量不匹配”、“血管口径不匹配”、“血管不够长”、及“胆汁流向”等难题，成功用于 Wilson's 病患者，临床疗效显著，首例患者已健康存活 9 年。在此基础上，又开展国际首例劈裂式“两人异位”肝移植：将一个供肝劈为两部分，给两位患者分别行原位部分肝移植、脾窝异位辅助性肝移植，实现“一肝两用”，提高供肝利用率。为解决受体自身肝和移植肝功能难以区分的难题，首次建立辅助性肝移植的“一体两肝”评价体系，为评估辅助性肝移植临床疗效、指导治疗提供客观依据。结果发表于 *Annals of Hepatology*，并被写入 2009 年中国外科新进展。

**2. 国际首创脾窝异位辅助性肝移植联合肾移植术，解决了高致敏性尿毒症患者肾移植绝对禁忌，实现免疫功能辅助。**高致敏性尿毒症患者的群体反应性抗体(PRA)>30%，极易发生超急性排斥反应，是肾移植绝对禁忌症。而肝脏具有免疫吸附、诱导免疫耐受的作用。因此，项目组设计并实施国际首例脾窝异位辅助性肝移植联合肾移植术：完成脾窝异位辅助性肝移植后再行肾移植。术后患者 PRA 滴度迅速降至正常，移植肝肾功能良好，首例患者已健康存活 3 年。该术式为其他高致敏性患者器官移植提供了新思路。国际移植协会创始人 Cooper 教授评述：该创新术式设计巧妙，符合临床医学逻辑和要求。

**3. 国际首创猪—猴异种异位辅助性肝移植大动物模型，有效控制异种免疫排斥反应和凝血功能障碍，实现异种桥接辅助。**以猪为供体的异种移植是解决器官短缺的主要途径，但免疫排斥反应和凝血功能障碍是影响受体长期存活的关键

难题。项目组在国内率先培育出自主知识产权的  $\alpha$ -1, 3-半乳糖苷转移酶基因敲除 (GTKO) 猪, 解决了超急性排斥反应; 并将脾窝异位辅助性肝移植术应用于 GTKO 猪—藏酋猴异种肝移植, 保留猴自身肝脏稳定凝血功能, 切除脾脏减轻急性排斥反应。利用该模型进一步发现猪 TFPI 与人 TF 的不相容性是导致凝血功能障碍的主要原因, 并应用间充干细胞有效纠正凝血功能障碍, 创造当时国际上以猪为供体的异种肝移植存活时间新记录。受邀在莫斯科国际外科医师协会年会及国际器官移植协会年会做专题报告。麻省总医院应用该技术完成美国首例异种异位辅助性肝移植术, 取得良好效果。该研究获“973”计划(首席科学家)、“863”计划资助, 并主编国内首部《异种移植学》。

**4. 发现肝损伤修复再生中以 Notch 信号和肝干/祖细胞为核心的新调控机制。**辅助性肝移植术后移植肝缺血-再灌注损伤及损伤后修复再生的机制不清。项目组构建 Notch 基因敲除小鼠, 发现 Notch 信号对于稳定肝脏超微结构、促进肝干/祖细胞分泌肝细胞生长因子、调节肝修复再生具有重要作用。进一步发现 Notch-Hes5-STAT3-MnSOD 分子调控轴在肝修复再生中发挥关键调节作用, 其表达缺失导致肝修复再生障碍。该研究为促进移植肝功能早期恢复提供新策略和重要干预靶点, 结果 2 次发表于权威期刊 *Hepatology* (IF=11.7)。

该项目获中华医学科技一等奖和陕西科技一等奖。发表论文 255 篇, 其中 SCI 论文 50 篇, 被 *Nature Reviews Immunology* 等杂志引用 1077 次。主编、参编专著 12 部, 其中英文专著 2 部。国内外学术大会报告 27 次, 在 17 家三甲医院推广应用, 疗效显著, 有力推动我国器官移植发展。

## 四、客观评价：

### 1. 国家教育部科技查新工作站的科技查新证明

国内外未见与本课题查新点内容相同的文献报道。

### 2. 行业协会评价

中华外科杂志在 2009 年我国外科学术研究进展中评论：“脾窝异位辅助性肝移植手术是终末期肝病新的治疗方法”。

受国际肝移植协会（ILTS）邀请，在第 19 届国际肝移植年会上，就脾窝异位辅助性肝移植研究做会议报告（悉尼，2013.06）。

受国际外科、胃肠科及肿瘤科医师协会（IASGO）邀请，在 2014 年年会上就脾窝异位辅助性肝移植和异种肝移植研究做大会报告（莫斯科，2014.06）。

受国际移植协会（TTS）邀请，在第 26 届国际肝移植年会上，就异种肝移植研究做会议报告（香港，2016.08）。

在 2012 年上海国际肝胆外科学术会议（2012.08）、第 17 届全国外科学学术会议（西安，2013.09）、2013 年中国器官移植大会（杭州，2013.11）、2014 年、2016 年全国器官移植学术会议（天津，2016.08）等就脾窝异位辅助性肝移植研究做大会专题报告。

### 3. 著名专家公开发表的学术性评价：

异种器官移植研究领军人、国际异种移植协会前任主席 David K.C. Cooper 教授在其撰写的述评中对异种脾窝异位辅助性肝移植术式做出了高度评价：“The Xi'an technique has the advantage that none of the native liver needs to be excised as the graft fits comfortably into the splenic fossa”；对异位辅助性肝移植术式在临床中的应用进行了详细的介绍并肯定了其治疗效果：“The surgical technique introduced by the Xi'an group was first used successfully in clinical liver allotransplantation in 2007 in a patient with Wilson's disease”、“In a patient with >90% panel-reactive antibodies (PRA) in need of kidney transplantation, the donor liver graft was inserted heterotopically before the donor kidney with the intention of preventing antibody-mediated hyperacute rejection of the kidney, which it did successfully”。

Cooper 教授还邀请项目首席科学家窦科峰教授共同撰写题为《Pig liver

xenotransplantation: a review of progress towards the clinic》的专家述评，详细介绍了近年来异种移植领域的研究动态，探讨异种移植向临床应用转化的关键问题与解决途径。该文章发表于移植领域权威期刊 *Transplantation*。

研究团队在肝干细胞分离、培养体系方面的研究受到美国国立癌症研究所 Shree Ram Singh 教授和匹兹堡大学医学中心 Stanley Shostak 教授的高度好评，认为我们所创建的干细胞“三步分离法”具有很强的创新性和较高的应用价值。因此，两位教授邀请我们参与干细胞专著《Somatic Stem Cells: Methods and Protocol》和《Cancer Stem Cells: The Cutting Edge》的编写工作，并将我们的研究成果写入其中。

美国加州大学微生物与免疫学系 Chow 教授在其近期发表的论文中 2 次引用我们的论文，并认同我们对肝干细胞差异分化的研究观点。该文发表于 *Hepatology* (IF<sub>2012</sub>: 12.003)。

米兰大学生命科学学系的 Raffaella Chiamonte 教授在其近期发表的论文中 4 次引用我们的论文，认为他们的研究结果与我们所报道的 Notch 信号与内皮祖细胞间的调控关系是一致的。该文发表于 *Leukemia* (IF<sub>2012</sub>: 10.164)。

*Leukemia* 的一篇综述 4 次引用我们关于“Notch 信号通过 CXCR4 调节肝损伤后内皮祖细胞的动员和活化”的研究，并且作者将其实验结果与我们的研究进行相互印证和联系。

墨尔本大学的 Peter J. Cowan 教授介绍了本课题组在凝血功能研究中的进展：“Recombinant pig TFPI binds and neutralizes human factor Xa but is a less efficient inhibitor of human TF/factor VIIa than human TFPI”。

**4. 获 2013 年中华医学科技一等奖和陕西省科学技术一等奖。**

**5. 获 2013 年陕西省优秀博士学位论文和 2010 年全军优秀硕士学位论文**

研究期间，指导硕士研究生刘卫辉进行肝干细胞的分离、培养研究，被评为 2010 年全军优秀硕士学位论文，学位论文名称《大鼠胎肝干/祖细胞的离心富集和绿色荧光蛋白转染》(附件)。指导博士研究生于恒超进行 Notch 信号参与肝缺血-再灌注损伤及损伤修复机制的研究，被评为 2013 年陕西省优秀博士学位论文，学位论文名称《Notch 信号通路在肝脏缺血再灌注损伤中的作用及作用机制的研究》

## 五、推广应用情况：

本项目共发表论文 255 篇，SCI 论文 50 篇，其中 IF>10 分 2 篇，受邀在 *Transplantation* 杂志撰写述评 1 篇，被 *Nature Reviews Immunology* 等杂志引用 1077 次。主编、参编专著 12 部，其中英文专著 2 部。获中华医学科技一等奖和陕西科技一等奖。培养研究生 56 人，国内外学术大会报告 27 次。研究团队开发和改进的离体劈肝技术、脾窝处放置供肝的血管吻合技术、多器官联合移植的手术操作规范、围手术期管理规范、肝干细胞三步分离法、干细胞双层软琼脂半悬浮培养技术和诱导分化技术等被 17 所三级甲等医院借鉴和应用，在临床工作和基础研究中效果良好，有力推动我国器官移植发展。

应用单位及应用情况

应用单位名称	应用技术	应用起止时间	应用单位联系人/电话	经济与社会效益
北京大学人民医院	异位辅助性肝移植技术	2008.03-2013.12	朱继业 13901128327	
上海复旦大学中山医院	移植肝血流重建技术和移植肝功能评价方法	2008.05-2013.12	樊嘉 13601669720	
广州中山大学附属第一医院	移植肝血流重建技术和移植肝功能评价方法	2008.01-2013.12	何晓顺 13802510799	
广州中山大学附属第三医院	术后移植肝功能监测及小肝综合症防治	2008.01-2013.12	陈规划 13902289855	
西安交通大学医学院第一附属医院	血管吻合技术和移植肝功能评价	2007.06-2013.12	吕毅 13991200581	
上海交通大学医学院附属仁济医院	异位辅助性肝移植技术	2007.01-2013.12	夏强 13661889035	
中国人民解放军第二军医大学上海长征医院	肝移植围手术期管理	2007.06-2013.12	傅志仁 13901634770	
首都医科大学附属北京佑安医院	血管吻合技术、供肝保护技术	2007.05-2013.12	卢实春 13381210573	
中国医科大学附属第一医院	移植肝功能监测及小肝综合症防治	2008.01-2013.12	刘永锋 13904021331	
中国人民解放军第 302 医院	离体劈肝切除技术和供肝保护技术	2009.02-2013.12	刘振文 13911395948	
中国人民解放军第三军医大学第一附属医院	移植肝血流重建技术	2007.12-2013.12	杨占宇 13983839009	
四川大学华西医院	辅助性肝移植手术技术	2008.01-2013.12	严律南 13308207713	



## 七、主要完成人情况：

排名	姓名	技术职称	行政职务	工作单位	贡献
1	窦科峰	教授、主任医师	所长	第四军医大学第一附属医院 全军器官移植研究所	负责设计、制定研究项目的总体方案、技术路线和实施计划。主持完成全部器官移植病例的手术和临床管理工作，指导基础实验研究，并推广应用于临床。
2	陶开山	教授、主任医师	主任	第四军医大学第一附属医院 肝胆外科	是脾窝异位辅助性肝移植技术的主要设计和实施者之一，并参与创建“一体两肝”评价标准和基础实验研究。
3	岳树强	教授、主任医师	副主任	第四军医大学第一附属医院 肝胆外科	是脾窝异位辅助性肝移植术和多器官联合移植术的设计和实施者之一，并参与建立“一体两肝”评价标准。
4	袁建林	教授、主任医师	主任	第四军医大学第一附属医院 泌尿外科	是脾窝异位辅助性肝移植联合肾移植术中肾脏移植手术的主要实施者。
5	韩骅	教授	主任	第四军医大学基础部生物化学教研室	发现肝缺血-再灌注损伤及损伤后修复再生中，Notch信号途径发挥重要调控作用，明确了以Notch信号为核心的肝再生调控新机制。
6	王德盛	教授、主任医师	副主任	第四军医大学第一附属医院 肝胆外科	是脾窝异位辅助性肝移植术和多器官联合移植术的设计和实施者之一，并参与建立“一体两肝”评价标准。
7	杨诏旭	副主任医师	副主任	第四军医大学第一附属医院 肝胆外科	是脾窝异位辅助性肝移植术和多器官联合移植术的设计和实施者之一，并参与建立“一体两肝”评价标准。
8	潘登科	副研究员	无	中国农业科学院北京畜牧兽医研究所	制备具有自主知识产权的GTKO小型猪，并参与完成GTKO猪-藏酋猴异种异位辅助性肝移植模型的建立。
9	曾代文	主任医师	所长	四川省医学科学院 四川省 人民医院实验动物研究所	参与完成GTKO猪-藏酋猴异种异位辅助性肝移植模型的建立，并指导藏酋猴围手术期管理工作。
10	李霄	主治医师	无	第四军医大学第一附属医院 肝胆外科	参与完成GTKO猪-藏酋猴异种异位辅助性肝移植模型的建立，以及脾窝异位辅助性肝移植和劈裂式“两人异位”辅助性肝移植围手术期管理和“一体两肝”手术评价标准的建立。

## 八、主要完成单位及创新推广贡献：

### 第1完成单位：第四军医大学

主要创新贡献：本项目的所有研究工作均依托于第四军医大学进行，课题组成员获得的与本项目有关的基金均以第四军医大学为工作单位和依托管理单位。负责制定研究项目的总体方案、技术路线和具体实施计划，对项目研究的全过程进行管理、汇总并集成研究成果，是本项目核心创新点的主要完成单位。

### 第2完成单位：中国农业科学院北京畜牧兽医研究所

主要创新贡献：中国农业科学院北京畜牧兽医研究所在国内率先培育出自主知识产权的 $\alpha$ -1, 3-半乳糖苷转移酶基因敲除（GTKO）猪，解决了异种移植术后超急性排斥反应，为本项目的异种肝移植研究提供充足的供体来源。

### 第3完成单位：四川省医学科学院·四川省人民医院实验动物研究所

主要创新贡献：四川省人民医院实验动物研究所培育藏酋猴，为异种肝移植研究提供充足的受体来源，并为异种肝移植术后围手术期管理提供技术指导。

## 九、完成人合作关系说明：

本项目第八完成人中国农业科学院北京畜牧兽医研究所潘登科副研究员在国内率先培育出自主知识产权的  $\alpha$ -1, 3-半乳糖苷转移酶基因敲除（GTKO）猪，解决了异种移植术后超急性排斥反应，为本项目的异种肝移植研究提供充足的供体来源，参与完成 GTKO 猪-藏酋猴异种异位辅助性肝移植模型的建立。

本项目第九完成人四川省医学科学院·四川省人民医院实验动物研究所曾代文所长培育适于进行器官移植研究的藏酋猴，为异种肝移植研究提供充足的受体来源，参与完成 GTKO 猪-藏酋猴异种异位辅助性肝移植模型的建立，并为异种肝移植术后围手术期管理提供技术指导。

完成人合作关系情况汇总表

序号	合作方式	合作者/ 项目排名	合作时间	合作成果	证明材料	备注
1	产业合作、 论文合著	潘登科/8	2012.01 至今	培育试验用 GTKO 小型猪，用于移植模型建立； 合作发表 SCI 论文。		
2	产业合作	曾代文/9	2012.01 至今	培育实验用藏酋猴， 用于移植模型建立。		