

	2021
推荐奖种	青年科技奖
项目名称	调节性 T 细胞的免疫特性及其在肝移植免疫耐受中的临床应用
推荐单位	推荐单位：江苏省医学会 推荐意见： 肝脏是人体最大的实质性器官，独特的生理功能和组织结构形成了其特异的区域免疫特性。肝移植作为治疗终末期肝病的唯一有效手段，移植免疫一直是临床研究的热点和难点。移植后的肝脏区域免疫更加复杂，认识移植肝免疫特性将有利于通过免疫调节最大程度的保护移植肝功能。 该项目组历时 18 年，在肝脏区域免疫尤其是调节性 T 细胞（Treg）方向取得了一系列创新性发现，已经取得多项创新成果，具有较高科学性和临床应用价值。此项目丰富了对肝内 Treg 亚群的作用与调控机制的认识，建立临床 Treg 诱导和扩增的体系，国际率先开展肝移植耐受的临床转化研究。 目前该项目组在肝脏移植术后免疫耐受诱导领域处于国际领先，本项目发表高质量论文 14 篇，总引用 226 次，获得国内发明专利 1 项，国际发明专利 1 项，同时申请国内发明专利 2 项。相关成果向国内 10 家三甲医院与技术公司进行推广。现推荐此项目申报中华医学科技奖青年科技奖。
项目简介	肝移植已成为治疗终末期肝病的唯一有效手段，而移植免疫是决定其预后的关键因素。肝脏独特的功能结构形成了其特异的免疫特性，而损伤或移植使得肝脏免疫更加复杂。因此，深入了解移植肝免疫特性才能最大程度保护移植肝功能。调节性 T 细胞（Treg）是一群具有免疫调节功能的 T 细胞亚群，该群细胞数量极少，却在维持机体免疫平衡中扮演重要的角色，多项基础和临床研究已显示其在调控机体免疫微环境稳态中的核心作用和显著效果。 目前 Treg 应用于肝脏免疫调控的主要瓶颈是：Treg 肝脏疾病下的变化规律和调控机制尚不明确；Treg 在炎性环境下易转化为促炎细胞，临床回输功能不稳定的细胞可适得其反，加重排斥。项目组历时 18 年，针对 Treg 的免疫特性开展研究，取得了一系列创新发现并应用于临床。 （1）丰富了对肝内 Treg 亚群的作用与调控机制的认识。 明确 Treg 在肝损伤和肝移植后免疫稳态调控中的核心作用，证实其功能异常与多种疾病发病直接相关；报道肝脏疾病中 Treg 分化与扩增异常现象，并探究其机制；系统阐述肝脏损伤中该亚群激活的具体机制；发现肝脏疾病下多种导致细胞功能异常的新机制，进一步建立肝脏免疫失衡与疾病发生发展的联系。 （2）建立临床 Treg 诱导和扩增的体系，国际率先开展肝移植耐受的临床转化研究。 项目组围绕如何制备数量和功能符合要求的 Treg 开展了多项研究，报道雷帕霉素，全反式维甲酸能提高细胞稳定性并获 F1000 评价；报道 Yap 提高 TGF-β 信号促进 Treg 分化；建立细胞回输前细胞稳定性检测方案；建立抗原特异性 Treg 和基于造血干细胞的 Treg 分化和制备方案，并申请国内和国际发明专利；开展了自体调节性 T 细胞输注诱导肝移植术后免疫耐受的临床研究，至今共实施 Treg 临床试验

	17 例。 本项目发表高质量论文 14 篇，总引用 226 次，获得国内发明专利 1 项，国际发明专利 1 项，同时申请国内发明专利 2 项。多次受邀参加国际会议并发言，累计在“欧洲器官移植年会（ESOT）”，“国际器官移植年会(ILTS)”等国际论坛发言 9 次。相关成果向国内 10 家三甲医院与技术公司进行推广。
--	---

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	中国发明专利	中国	ZL 2009 1 0031777.3	2011-05-25	一种体外扩增调节性 T 细胞的方法	吕凌、张峰、王学浩

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	YAP Is Essential for Treg-Mediated Suppression of Antitumor Immunity	Cancer Discov	2018, 8(8),1026-1043	29.497	潘帆, Du o j i a P a n , 吕凌	50	52	是
2	miR-146b antagomir-treated human Tregs acquire increased GVHD inhibitory potency	Blood	2016, 128(10), 1424-35	17.543	吕凌, Bruc e R . Bl a z a r	20	23	是
3	Human CD39hi regulatory T cells present stronger stability and function under inflammatory conditions	Cell Mol Immunol	2017, 14(6), 521-528	8.484	吕凌, 王学浩	59	59	否
4	Age-dependent loss of induced regulatory T cell function exacerbates liver ischemia-	Mol Immunol	2018, 103,251-256	3.641	吕凌, 古鉴	4	4	否

	reperfusion injury							
5	Spermine Alleviates Acute Liver Injury by Inhibiting Liver-Resident Macrophage Pro-Inflammatory Response Through ATG5-Dependent Autophagy	Front Immunol	2018, 9,948	5.085	张峰 , 吕凌 , 周浩明	16	18	否
6	miR-142-3p regulates autophagy by targeting ATG16L1 in thymic-derived regulatory T cell(tTreg)	Cell Death Dis	2018, 9(3), 290	6.304	吕凌 , 王学浩	15	15	否
7	Anti-IL-22 Antibody Attenuates Acute Graft-versus-Host Disease via Increasing Foxp3(+) T Cell through Modulation of CD11b(+) Cell Function	J Immunol Res	2018, 2018, 1605341	3.327	吕凌 , 王学浩	3	3	否
8	CD25 signaling regulates the function and stability of peripheral Foxp3+ regulatory T cells derived from the spleen and lymph nodes of mice	Mol Immunol	2016, 76, 35-40	3.641	吕凌	5	6	否
9	iTreg induced from CD39(+) naive T cells demonstrate enhanced proliferate and suppressive ability	Int Immunopharmacol	2015, 28(2), 925-30	3.943	吕凌	8	9	否
10	All-trans retinoic	Int	201	3.94	吕凌 ,	1	1	否

	acid favors the development and function of regulatory T cells from liver transplant patients	Immunopharmacol	5, 28 (2), 906-10	3	王学浩			
11	Rapamycin regulates iTreg function through CD39 and Runx1 pathways	J Immunol Res	2014, 2014, 989434	3.327	张峰, 吕凌	7	8	否
12	Chitinase3-like-1 deficient donor splenocytes accentuated the pathogenesis of acute graft-versus-host diseases through regulating T cell expansion and type 1 inflammation	Int Immunopharmacol	2017, 46, 201-209	3.943	吕凌, 王学浩	1	1	否
13	Protection of acute GVHD by all-trans retinoic acid through suppression of T cell expansion and induction of regulatory T cells through IL-2 signaling	Int Immunopharmacol	2015, 28 (2), 911-6	3.943	吕凌	4	4	否
14	Expression of receptor activator of uncLEAR factor-kB ligand is related to sex differences in collagen-induced arthritis	Int Immunopharmacol	2015, 28 (2), 892-6	3.943	陆云杰, 古鉴	2	2	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情	姓名：古鉴 排名：1
--------	---------------

况	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：作为项目的总负责人，全面主持研究课题的立项、设计、实施和总结工作，对项目的 2 个主要创新点均作出创造性贡献： 1、揭示了 Treg 细胞在肝损伤中的重要作用，证实了 Treg 调节肝损伤的核心作用并明确其机制； 2、设计并完成了 Treg 诱导器官移植术后免疫耐受的临床试验工作； 3、主持撰写 SCI 论文，多次在国际学术会议上做学术报告。每年用于本项目的工作量占总业务量的 80%。 姓名：陆云杰 排名：2 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：作为项目完成人之一，参与肝脏损伤中 Treg 激活的具体机制以及 Treg 治疗相关疾病的基础与临床研究以及相关课题申报，参与项目研究设计、规划和实施，参与项目成果的总结和分析。参与创新点 1、 2。每年本项目工作量占总业务量的 70%。 姓名：吕凌 排名：3 职称：教授,副主任医师 行政职务：南京医科大学 第四临床医学院院长 工作单位：南京医科大学第一附属医院 对本项目的贡献：作为项目完成人之一，重点参与了肝内 Treg 细胞亚群调控肝损伤的相关研究和相关课题申报，参与项目研究设计、规划和实施，参与项目成果的总结和分析。参与创新点 1，每年本项目工作量占总业务量的 60%。 姓名：周锦仁 排名：4 职称：其他 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：1、揭示了 Treg 细胞在肝损伤中的重要作用； 2、发现 atRA 提高 Treg 稳定性的方法，建立和完善 Treg 诱导方案； 3、撰写 SCI 论文，并为项目组提供学术指导。每年用于本项目的工作量占总业务量的 40%。 姓名：倪绪皓 排名：5 职称：其他 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：参与了 Treg 的转化研究和相关课题申报，参与项目研究设计、
---	--

	规划和实施，参与项目成果的总结和分析。参与创新点一和二。每年本项目工作量占总业务量的 40%。
主要完成单位情况	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：南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)是江苏省规模最大的三级甲等综合性医院，担负着医疗、教学和科研三项中心任务。医院科技水平和创新能力已跻身于国内先进前列。在医院的大力支持下率先在国内成立肝脏外科，该学科一直在国际著名的肝脏外科专家王学浩院士引领下发展，目前已发展成为江苏省十大临床中心、国家卫计委临床重点专科、国家卫计委重点实验室。肝移植后的免疫排斥相关问题是困扰全球肝脏外科的难题，也一直是我院肝脏外科研究主要方向。该项目组历时 18 年，在多项国家级、部级和省级课题资助下，针对肝脏缺血灌注以及肝脏移植中的肝损伤机制进行了一系列研究，已经取得多项创新成果，具有较高科学性和临床应用价值。在肝内 T 细胞的免疫功能与肝脏损伤的关系方面进行了较为深入的研究，同时在国际上较早将 Treg 应用于肝移植术后免疫耐受诱导的临床转化研究并获得重要突破性成果，对肝脏损伤的防治具有重要的理论意义和临床应用、推广价值。本单位全力支持了该项目的顺利开展，包括课题申报、立项，配套科研启动资金，安排实施场地，并联系购买完成项目所需要的各种大型设备，同时在该项目的推广应用过程中积极配合课题组做好组织、协调和服务工作，为课题组各项科研、临床研究以及应用推广工作的顺利完成提供了重要保障。