

年份	2019
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	慢性乙型肝炎个体化抗病毒治疗策略与临床应用综合研究
推荐单位	推荐单位：中华医学会北京分会 推荐意见： 慢性乙型肝炎（CHB）是导致肝硬化和肝癌的主要病因。目前 HBsAg 清除被誉为最高治疗目标，但罕见获得。课题组十余年来致力于乙肝治愈研究，首次提出“慢性乙型肝炎个体化抗病毒治疗新策略”。应用“新策略”治疗 CHB，HBeAg 转换及 HBsAg 清除率分别提高约 2.5 倍及 10 倍。另外，对于指南未涉及但临床有治疗需求的特殊人群，课题组也采用“新策略”进行治疗，并取得了卓越效果。非活动性 HBsAg 携带者 HBsAg 清除率高达 44.7%。这是国内外第一次为此人群抗病毒治疗提供有效性的数据，引起了国内外广泛关注和赞誉。首次针对慢性 HBV 携带孕产妇运用“新策略”，近 1/3 人群获得临床治愈。“新策略”使半数 NA 耐药患者获得 HBeAg 转换，甚至 HBsAg 清除，彻底解决耐药问题。另外，课题组从宿主、病毒、免疫等方面进行了系列机制研究。总之，本课题组在多种临床类型慢性 HBV 感染者中应用“新策略”，使更多患者彻底摘除“乙肝帽子”，开创了慢乙肝临床治愈新时代。发表代表性 20 篇论文累计影响因子 68.682，单篇最高影响因子 14.047，他引总次数 220 次。研究成果得到国内外同仁高度认可，大力推动了我国慢乙肝的整体治疗水平，增进国民身心健康。课题组报送文件及资料内容真实可靠。 综上，同意推荐该项目申报 2019 年度中华医学科技奖。
项目简介	慢性乙型肝炎（CHB）是我国导致肝硬化和肝癌的主要病因。目前 HBsAg 清除被誉为最高治疗目标，但罕见获得。本团队十余年来致力于乙肝临床治愈的研究，提出了较完善的个体化治疗策略，开创了 CHB 的临床治愈之路。 1. 首次提出“定目标、不定疗程，以 HBsAg 清除为导向的个体化治疗策略” 核苷酸类似物（NA）或干扰素（IFN，包括 PEG IFN）单药治疗 48 周 HBsAg 清除率仅 1%-3%。我们采用“IFN 联合 NA+延长疗程”，HBsAg 清除率高达 29.5%。研究结果在 2010 年美国肝病年会（AASLD）、亚太肝病年会（APASL）、2011 年欧洲肝病年会（EASL）报告。继而提出“定目标、不定疗程、安全、有效的个体化治疗策略”（“新策略”）。临床治愈的提出早于 2012 年 EASL 及 2015 年中国乙肝防治指南。 2. 开辟特殊人群的临床治愈之路 目前国内外指南治疗推荐意见均是针对 CHB，而对于一些临床有治疗需求的特殊人群并未涉及。我们采用新策略推广及特殊人群，亦取得良好效果。 IHC 未被推荐治疗，但存在肝炎复发或肝硬化及肝癌的风险。我们采用“新策略”，在前瞻性队列中取得良好效果，HBsAg 清除率高达 44.7%，发表在《Hepatology》（IF:14.079）。我们首次证实 IHC 可治疗、能治愈、高预测。中国科技网、中国医学论坛报、首都医科大学新闻网纷纷转载报道，这是中国科学家在肝病领域内取得的重要成果。 HBV 携带者妊娠后给予 NA 可提高母婴阻断成功率，但产后母体肝功异常、是否需要治疗，怎么治疗，疗效如何尚无报道。我们分析产后高酶低病毒状态是母体进入了免疫清除期。采用“新策略”有望获得成功，HBeAg 转换率达 55.6%、HBsAg 清除率 26.7%。该成果填补了国内外空白，使母婴阻断策略更加完善， NA 耐药再治疗是临床治疗难题。目前指南均推荐加用或换用 NA 进行挽救治疗，评估指标仅限于 HBV DNA 抑制。我们应用 IFN 联合 NA，并延长治疗，不仅可解决耐药，而且半数可达 HBeAg 转换，甚至 17.8% 获 HBsAg 清除。“新策略”从而彻底解决耐药问题。 3. 从病毒、免疫、宿主等方面探讨乙肝临床治愈相关机制 系列标本库为探索机制提供了珍贵资源，我们从宿主、病毒、免疫等方面及硬终点事件肝硬化、肝癌等方面进行研究。发现 OAS 基因 SNP、M2BPGi 是预测 IFN 疗效的新指标。S 区、前 C/BCP 区变异是导致复发的因素。ITGBL1 是肝纤维化发生的

	关键因子。WFA+M2BP、RPART 模型可有效预测肝纤维化。IL28B rs12989760 非 CC 基因型是肝癌的预测因素。 4. “新策略”对国内乙肝临床治愈的学术引领作用及推广应用 近 10 年乙肝治愈的专家述评共计 10 篇，8 篇来自本团队。2008 年即提出联合治疗必要性，2015 年《干扰素与核苷（酸）类似物联合治疗开创了 HBsAg 转阴之路》体现了“新策略”的核心思想。举办全国 CME 及 IFN 研修班 20 余次。“新策略”先后在 50 余家医院推广运用，培养医疗骨干 1300 余名，使万名患者受益。
--	--

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
无						

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	A potent hepatitis B surface antigen response in subjects with inactive hepatitis B surface antigen carrier treated with pegylated-interferon alpha	Hepatology	2017, 66(4): 1058-1066	14.079	陈新月, 沈成利	5	8	是
2	A comparative study on the characterization of hepatitis B virus quasispecies by clone-based sequencing and third-generation sequencing	Emerging Microbes & Infections	2017, 6, e100	6.032	张欣欣, 刘峰	1	1	否
3	Clinical features and viral quasispecies characteristics associated with infection by the hepatitis B virus G145R immune escape mutant	Emerging Microbes & Infections	2017, 6(3), e15	6.032	张欣欣	4	8	否
4	Effect of Peg-interferon α-2a Combined with Adefovir in HBV	Liver Int	2015, 35:1692-1699	4.85	陈新月, 沈成利	4	8	是

	Postpartum Women with Normal Levels of ALT and High Levels of HBV DNA							
5	Serum WFA + -M2BP levels for evaluation of early stages of liver fibrosis in	Liver Int	2017, 37: 35 - 44	4.5	张欣欣, 张延	20	27	否
6	Recognition of Core- and Polymerase-derived immunogenic peptides included in novel therapeutic vaccine by T cells from Chinese chronic hepatitis B patients	J Viral Hepat	2017, 24: 66 - 74	4.23 7	张欣欣, 朱韧	0	2	否
7	A novel noninvasive algorithm for the assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection	J Viral Hepat	2017, 24: 589 - 598	4.23 7	张欣欣, 陈培战	7	9	否
8	Characterization of gene expression profiles in HBV-related liverfibrosis patients and identification of ITGBL1 as a key regulator of fibrogenesis	Scientific Reports	2017, 7: 43446	4.12 2	张欣欣, 袁正宏, 黄金艳	5	7	否
9	Genetic variation in IL28B is associated with the development of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma	Cancer Immunol Immunother	2012, 61 (9): 1433-1439	4.22 5	陈新月, 魏来	31	49	否
10	Polymorphisms of Interferon-inducib	Antiviral Research	2011, 89,	4.30 7	陈新月, 魏来, 吴	17	17	否

	le Genes OAS Associated with Interferon- α Treatment Response in Chronic HBV Infection		232-237		昊			
11	Study on Post-Treatment Relapse in HBeAg Positive CHB Patients	PLoS One	2015, 2;10(11):e0141072	2.766	陈新月	0	1	否
12	Potent hepatitis B surface antigen response to treatment of hepatitis-B-e-anti-gen-positive chronic hepatitis B with α -interferon plus a nucleos(t)ide analog	Journal of Gastroenterology and Hepatology	2012, 27: 481-486	3.483	陈新月, 昊	5	16	否
13	Serum M2BPGi level is a novel predictive biomarker for the responses to pegylated interferon- α treatment in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients	J Med Virol	2018, 90: 721-729	1.988	张欣欣	2	2	否
14	Extended treatment with peginterferon α -2a in combination with lamivudine or adefovir for 96 weeks yields high rates of HBeAg and HBsAg seroconversion	Journal of digestive diseases	2013, 14: 446-450	1.623	陈新月	13	24	否
15	Bone marrow suppression or active proliferation? An analysis of	Scandinavian Journal of Infectious	2013, 45(12): 939-943	2.201	陈新月	2	7	是

	neutropenia after pegylated interferon treatment of patients with chronic hepatitis C	Diseases						
16	干扰素与核苷(酸)类似物联合治疗开创 HBsAg 转阴之路	传染病信息	2015, 28(5): 262-265	0	陈新月	1	3	否
17	聚乙二醇干扰素 α-2a 联合阿德福韦酯治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎的临床研究	中华肝脏病杂志	2013, (21) 7: 498-501	0	陈新月	1	16	否
18	替比夫定单药或联合干扰素治疗慢性乙型肝炎并发周围神经炎临床分析	中华传染病杂志	2009, 27(1): 53-55	0	陈德喜	1	10	否
19	干扰素治疗慢性肝炎罕见不良反应临床观察	中国病毒病杂志	2012, 2(2): 157-160	0	陈新月	1	2	否
20	联合治疗策略在应答不佳/耐药 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者中的临床研究	传染病信息	2015, 28(5): 273-278	0	陈新月	1	3	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	1. 姓名: 陈新月 排名: 1 职称: 教授, 主任医师 行政职务: 学科带头人 工作单位: 首都医科大学附属北京佑安医院 对本项目的贡献: 本人主要研究方向为慢性肝炎发病机制及临床治疗研究。在探索乙肝优化治疗的过程中, 率先提出“以治疗目标为导向, 定目标不定疗程的个体化治疗策略”。运用该方法治疗各类慢性 HBV 感染者, 已使 300 余例患者获得 HBsAg 转阴——取得临床治愈。在本专业具有影响力的核心期刊多次发表专家述评, 具有引领学术方向的作用, 如《干扰素联合核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎的评价与探索》;《干扰素与核苷(酸)类似物联合治疗开创了 HBsAg 转阴之路》等。5 年来以第一作者或通讯作者发表论文核心期刊 80 余篇, SCI 收录 13 篇。10 年来培养硕士研究生 32 人、博士生 9 人。 2. 姓名: 张欣欣 排名: 2 职称: 教授, 主任医师 行政职务: 研究所所长, 副院长 工作单位: 上海交通大学医学院附属瑞金医院嘉定北院 对本项目的贡献: 提出本研究团队的总体研究思想, 设计研究方案, 组织协调实施具体的研究内容; 总结分析结果, 撰写论文, 指导和培养研究生, 全面负责本项目的研究工作。
---------	---

	3. 姓名：曹振环 排名：3 职称：副教授, 副主任医师 行政职务：无 工作单位：首都医科大学附属北京佑安医院 对本项目的贡献：第一，应用“干扰素联合核苷酸类似物、延长疗程”治疗 HBeAg 阳性慢乙肝，HBeAg 转换率达 74.5%，HBsAg 清除率 21.3%，较既往明显提高，结果发表在《Journal of digestol diseases》。第二，首次对非活动性 HBsAg 携带者使用干扰素治疗，HBsAg 清除率高达 44.7%，发表在《Hepatology》，影响因子 14.079 分。第三，在免疫学方面探明 B 细胞、NK 细胞介导的 ADCC 作用可能参与 HBsAg 清除。第四，积极投身于宣传和推广乙肝防治新方法。以授课形式在“全国肝病精品课程提高班”等介绍优化治疗经验。多次赴远郊区县进行实地指导，造福更多的乙肝患者。 4. 姓名：于德敏 排名：4 职称：副研究员 行政职务：无 工作单位：上海交通大学医学院附属瑞金医院 对本项目的贡献：主要从事 HBV 的分子病毒学研究，进行了国内最大样本量的 HBV 免疫逃避株突变的研究，首次发现了 HBsAg 的 N-糖基化突变是我国 HBV 免疫逃避的主要原因，并证实这种新型的糖基化突变改变了病毒适应性。创建 HBV 突变表型研究平台，并获得发明专利 1 项：ZL 200910056451.6 5. 姓名：柳雅立 排名：5 职称：主任医师 行政职务：副主任 工作单位：首都医科大学附属北京佑安医院 对本项目的贡献：协助主要完成人开展临床研究工作，包括招募符合条件的患者，在 PI 的指导下进行临床干预治疗以及随访，参与治疗过程当中方案的调整及监测，及时上报各类 AE 或 SAE，管理临床数据等。做为主要协调人，参与多中心课题统筹与协调工作。参与撰写课题相关标书，结题等工作。完成课题最终成果汇报、文章发表等工作。协助完成课题成果推广等工作。 6. 姓名：韩悦 排名：6 职称：助理研究员 行政职务：无 工作单位：上海交通大学医学院附属瑞金医院 对本项目的贡献：主要从事感染及肝病遗传相关临床研究工作。对全国无药物压力下慢性乙型肝炎患者逆转录酶区序列特征分析，为进一步研究病毒在患者体内演变及其与重症化的关系奠定了基础；通过与传统克隆测序对比，观察两种方法计算出的病毒准种复杂度和病毒分子进化特征的相关性和差异，进一步分析乙肝病毒准种与核苷类药物疗效之间的关系，发现治疗基线 HBV 准种状态对抗病毒治疗存在预测作用，深度测序较传统分子克隆方法，对疗效预测方面具有更高的敏感性及其特异性。国际上首次发现宿主 Toll 受体通路和急性肝衰竭的相关性。 7. 姓名：鲁俊锋 排名：7 职称：副主任医师 行政职务：主治医师 工作单位：首都医科大学附属北京佑安医院 对本项目的贡献：① HBV 携带孕妇产后抗病毒治疗方面：对 HBV 携带孕妇产后抗病
--	--

毒治疗进行前瞻性研究,结果显示 HBV 携带孕妇分娩后选择合适的人群和治疗时机,可获得较高的 HBeAg/HBsAg 血清学清除。研究于 2013 年美国肝病年会进行交流并发表在 $\leq$ Liver International $\geq$ 。② 在 CHB 停药后复发研究方面。对 HBeAg 阳性 CHB 停药后复发进行相关研究,结果显示基线 HBeAg 水平越低、HBV DNA 水平越高,停药后复发率越高。首次提出对 HBeAg 阳性 CHB 也应根据基线不同的 HBeAg 水平进行分层管理。研究结果于 2015 年美国肝病年会交流并发表于《PLOS One》。

8. 姓名: 陈立

排名: 8

职称: 副主任医师

行政职务: 无

工作单位: 上海交通大学医学院附属瑞金医院

对本项目的贡献: 从事慢性乙型肝炎停药复发的基础和临床研究。对接受核苷类似物抗病毒治疗且达到停药标准的 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者在停药时进行肝活检,应用生物信息学技术研究肝内 HBV 准种分布特征与 NAs 停药复发的关系。结果提示病毒准种异质性的升高意味着更强的宿主免疫压力,而增强的免疫应答可维持停药后的持久应答;该研究成果发表于 2016 年《Clinical Microbiology and Infection》杂志上

9. 姓名: 任 姗

排名: 9

职称: 主治医师

行政职务: 无

工作单位: 首都医科大学附属北京佑安医院

对本项目的贡献: 主要进行“宿主干扰素通道上核苷酸多态性与 HBsAg 清除的相关性”研究: CHB 患者 IFN- α 疗效差异在 SNP 上的体现,主要取决于宿主 IFN- α 信号通路上各位点及其单体型在分子水平调控抗病毒蛋白的转录活性及表达水平,进而影响患者对 IFN- α 的治疗反应。任姗医师探讨慢性 HBV 感染者 IFN- α 通路基因多态性与干扰素疗效的相关性,并找到预测 IFN- α 治疗慢性 HBV 感染者疗效的宿主遗传标记 SNPs,研究结果发表在“Cancer Immunol Immunother”(IF 4.225)以及“Antiviral Research”(IF 4.307)上。

10. 姓名: 马丽娜

排名: 10

职称: 主任医师

行政职务: 副主任

工作单位: 首都医科大学附属北京佑安医院

对本项目的贡献: 负责入组患者,治疗患者,患者随访等

11. 姓名: 金怡

排名: 11

职称: 副主任医师

行政职务: 主治医师

工作单位: 首都医科大学附属北京佑安医院

对本项目的贡献: 主要进行“NA 耐药 CHB 采用 IFN 联合 NA 治疗的有效性研究”。我们采用 PEG IFN+NA 治疗耐药患者,96 周 HBeAg 转换率达到 46.67%,甚至清除率高达 17.78%。使得抗病毒治疗中最难治的这部分患者也能有获得 HBeAg、HBsAg 清除的机会,实现平稳停药,从而真正解决耐药问题。研究结果发表在《传染病信息》上。此后,我们联合全国多家医院,开展了首都医科大学传染病学系重大传染病协同创新中心建设项目——《核苷(酸)类似物耐药的慢性乙型肝炎患者再治疗疗效的临床观察》。通过学术交流和推广,在全国各地多家医院进行了上述治疗方案的推广实践。

12. 姓名: 郑燕红

排名: 12

	职称：副主任护师 行政职务：无 工作单位：首都医科大学附属北京佑安医院 对本项目的贡献：负责所有项目入组患者的随访、登记及标本的采集、管理；药品的发放、管理等。 13. 姓名：杜晓菲 排名：13 职称：副主任医师 行政职务：无 工作单位：首都医科大学附属北京佑安医院 对本项目的贡献：主要进行“乙肝病毒标志物在成人急性乙型肝炎中的转换特点”研究：乙肝病毒标志物在成人急性乙型肝炎患者中存在不同转换模式，除了既往大家认识的先 HBV DNA 消失继而 e 抗原转换最终 S 抗原转换模式外，尚存在 S 抗原先消失 HBVDNA 后消失等多种模式。另外，观察到急性乙型肝炎病例痊愈时间超过 6 个月。研究结果发表在“Medicine”(IF3.195) 上。 14. 姓名：黄雁翔 排名：14 职称：研究员 行政职务：无 工作单位：首都医科大学附属北京佑安医院 对本项目的贡献：从事乙肝病毒核酸定量检测和研究工作，参与慢性 HBV 感染者 IFN-α 通路基因多态性与干扰素疗效及 HBsAg 清除的相关性研究，研究结果发表在《Cancer Immunol Immunother》和《Antiviral Reseach》。 15. 姓名：闫一杰 排名：15 职称：医师 行政职务：无 工作单位：首都医科大学附属北京佑安医院 对本项目的贡献：主要进行“HBeAg 阴性慢性乙型肝炎的抗病毒治疗”的相关研究：HBeAg 阴性 CHB 患者的抗病毒治疗难以安全停药。只有持久的 HBsAg 清除或转换才是可靠的停药终点，但这个目标在现有治疗方案下极难获得。闫一杰医师探讨了 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎的优化抗病毒治疗方案，并找到预测 HBsAg 清除的相关因素，研究结果发表在《中华肝脏病杂志》和《中国病毒病杂志》。
主要完成单位情况	1. 单位名称：首都医科大学附属北京佑安医院 排名：1 对本项目的贡献：1. 全面管理本项目的设计、组织实施。 2. 负责该项目病例入组、优化方案制定、预后评估。 3. 负责本项目的研究经费、人员组成。 4. 协调实验设备、仪器以及实验场所。 5. 协调标本收集等。 6. 负责数据分析、撰写报告和临床研究结果的总结。 2. 单位名称：上海交通大学医学院附属瑞金医院 排名：2 对本项目的贡献：我院张欣欣教授为我院肝炎研究所所长，在乙肝基础及临床方面均做了很多深入研究。其研究一直得到本院及科研处大力支持和帮助，包括与院外多位专家教授的合作课题（包括陈新月教授在内），本院也予以大力支持。在本次申请项目中，他们所开展的工作如下所示，真实可靠，本院同意与陈新月教授团队合作申报。 1. 开展 HBV 准种特征研究，首先基于单分子实时测序的 3 代测序技术（TGS）在各种基因研究中逐步开展应用的情况，探讨了 TGS 对 HBV 准种研究的可行性和效力

为 TGS 在 HBV 准种研究的应用和推广打下了基础。利用高通量测序方法, 对 HBV 免疫逃逸株 G145R 感染患者在恩替卡韦抗病毒治疗过程中的准种动态演变进行了分析, 增加了在宿主免疫压力下 HBV 突变株的进化特点和对患者临床结局的了解。

2. 开展了慢乙肝疗效预测新指标的研究。对血清中具有肝脏特异性的 Mac-2 结合蛋白糖基化异构体 (M2BPGi), 与慢乙肝干扰素抗病毒疗效的关系进行了研究, 证实基线 M2BPGi 水平对预测治疗 48 周病毒学应答及 HBeAg 转换的准确度优于 HBsAg 及 HBV DNA 载量。

3. 新型慢乙肝治疗性疫苗在中国人群中应用的初步评估, TG1050 是一种新型的 HBV 特异性的腺病毒治疗疫苗, 我们评估了 TG1050 编码 HBV 核心蛋白或聚合酶蛋白在中国 HBV 感染后不同结局人群中的 T 细胞应答情况。