**获奖项目介绍：**

**项目名称：**肝损伤再生修复关键机制与治疗新策略

**主要完成单位：**南京医科大学附属逸夫医院，南京大学医学院附属鼓楼医院，南京大学

**主要完成人：**薛斌，仇毓东，方雷，李朝军，朱峰，吴菁，程琪，严笑鹏

**项目简介：**

本项目聚焦系统解析促进肝脏损伤再生修复的关键因子和分子机制、建立降低肝损伤并提高肝脏修复再生能力的新技术和新方法，创建肝脏围术期管理和营养支持的治疗新策略。在肝损伤再生修复机制、功能的监测、药物的研发和肝切除术后治疗模式等方面取得了系列成果，综合为以下两部分创新：

第一部分、基础研究的原创性发现

1. 独辟蹊径，从手术切除诱导肝再生终止期入手精准解析了肝损伤再生终止期分子调控机制。首次发现：调节机体90%去磷酸化作用的关键酶PP2A在肝再生终止期特异性表达，通过AKT/GSK3β通路调节肝细胞增殖调控肝再生终止的机制。明确口服ω-3多不饱和脂肪酸，调控手术切除肝损伤后的修复再生和肝脏功能恢复的具体机制。

2. 从脂毒性的独特视角，揭示了脂毒性介导脂肪肝进展肝癌的新机制。发现：高脂饮食可以通过下调香叶基香叶基二磷酸合酶(GGPPS)的表达来促进糖酵解，加速非酒精性脂肪肝向肝硬化的进展。成功筛选靶向GGPPS的临床治疗药物—唑来膦酸（Zoledronic Acid）能够通过调控脂质合成影响非酒精性脂肪肝进程的新机制。结合肝脏和血清蛋白质组从肥胖但无脂肪肝且无整体代谢异常症状的“代谢健康型肥胖”（MHO）群体中筛选鉴定了一系列的脂肪肝和肝癌发病的分子标识物和保护因子。

3. 建立高精度质谱环境毒素尿液检测原创技术，阐明环境化学毒素诱发肝损伤的新机制，为肝病的病因学研究提供了精准医学研究手段。首创了针对尿液中环境毒素的高分辨率质谱检测技术，可以精准检测到人体尿液样本中极微量的环境污染物；发现GGPPS能够通过调控细胞凋亡调节环境化学性毒素诱导肝损伤的具体机制。

第二部分、临床研究的系统性创新：

1. 围绕肝损伤修复再生关键靶点，药物研发创新。发现了治疗骨转移的特效药物唑来磷酸显著抑制脂肪肝的疗效，获得到美国专利授权一项（授权号：US10391109B2）和中国专利一项（授权号：ZL201510617604.5）；同时发现了新型的治疗治疗急性肝损伤药物PP2A拮抗剂，获得中国专利一项（授权号：201410477948.6）。

2、依据能量代谢和肝再生分子机制，建立了肝脏围术期管理和营养支持的治疗新策略。开发了肝切除围术期肠内营养联合甲基强的松龙的新治疗模式；发现添加富含蛋白质的肠内营养（TP-MCT）可改善原发性肝癌患者肝切除术后的恢复；在2010-2020年间在南京鼓楼医院等6家医院开展的1700余例肝切除手术采用了本项目中的肝切除围术期管理和营养支持的技术。

研究项目已在国际权威SCI收录期刊及中文核心期刊发表代表性论文15篇，包括多篇发表于JCR分区Q1期刊，总影响因子66.958，最高单篇影响因子25.083。本项目成果已取得五项中国专利，一项美国专利，部分成果已在公司得到转化应用，2019年年新增产值395万元，新增利税42万元，并获得社会融资近3000万元，经济效益显著。创新治疗模式也已在南京鼓楼医院、南京医科大学附属逸夫医院、常州市武进人民医院、淮安市第二人民医院、南京鼓楼医院集团宿迁医院、常州市中医院等6家医院推广使用，受到使用单位一致好评，社会效益显著。