1.项目名称：提高肝移植患者长期生存的关键技术创新及应用

2.提名奖种：福建省科技进步奖

3.提名单位：厦门市科学技术局

4.项目简介：

提高肝移植患者长期生存的最主要因素是精准抗排斥、抗感染和预测肿瘤复发。在国家自然科学基金委重点项目、国家科技重大专项等项目资助下，致力于影响肝移植患者长期生存的关键问题的技术创新及应用，取得了系列成果。

1、在国际上首先提出供、受体遗传因素，受体体重及肝功能是影响他克莫司代谢的最主要因素，深度解析肝移植术后“四分期”免疫调控网络。

他克莫司是肝移植术后最常用的抗排斥药物，目前仅根据受体体重给药，极易造成个体间用药量巨大偏差。课题组通过药物基因组学等分析构建他克莫司精准用药预测模型（eClinicalMedicine; Clin Transl Med），牵头完成了多中心随机对照临床研究，显著提高了肝移植术后他克莫司血药浓度达标率，并减少了调药次数及术后新发糖尿病的发生，改写了目前仅根据受体体重的国际用药指南。据此研发精准用药智能化一体机，已在临床广泛推广应用。课题组首次提出肝移植术后低免疫状态下外周血的“四分期”免疫调控网络；并筛选出炎性 NK 细胞、RNASE2 等多项评估肝移植术后免疫状态的可靠标志物，更好地指导临床精准抗排斥治疗。

2、首次提出供肝 PANX1 蛋白调控受体免疫是决定多重耐药感染的关键，自主研发全自动病原菌快速检测分析系统，实现了肝移植术后感染的精准防治。

多重耐药菌感染是肝移植术后死亡的首要原因 （60%-90%），既往研究忽略了遗传因素在肝移植术后感染中的重要作用。课题组首次阐明供肝 PANX1 调控免疫决定多重耐药感染（Sci Transl Med）；原创性设计合成并优化了能特异性靶向抑制 PANX1 通道开放的多肽，在体内、外均显示

出明显抗脓毒症效果。进一步研发覆盖 60 种细菌类型和 100 个耐药基因的全自动病原菌快速检测分析系统，该体系从全血加样到输出检测结果全程小于 5 小时，将检测提升到 1-10 CFU/mL 的极限水平，在分析性能和临床性能上均达到国际先进水平，已在临床广泛应用。

3、创新性开发肝癌循环肿瘤细胞快速检测仪，有效预测肝移植术后肿瘤复发并指导精准治疗。

循环肿瘤细胞（CTCs）是肝移植术后肿瘤复发的主要因素，现有的检测技术不能满足 CTCs 用于肝移植术后伴随诊断的应用需求。本项目 CTCs 检测技术不同于 cellsearch 产品，为改善推注泵进样过程中试剂交叉污染的不足，将压力进样用于微流控 CTCs 捕获，降低了管路存留及细胞机械损伤。并创新性开发振荡混匀技术，提高 CTCs 免疫鉴定效率（ACS Appl Mater Interfaces），与传统孵育技术相比试剂用量降低 90%，全程检测不足 1.5 小时，直接成本低于 500 元/样。已在临床广泛应用，并为肝癌 CTCs 检测提供技术保障和硬件支持。

本项目多项成果已在数十家肝移植中心推广应用，并在国际顶级期刊上发表 SCI 论文 32 篇，授权专利 11 项。本项目能够促进多学科综合发展，提高疾病的诊治水平，丰富了肝移植术后长期管理诸多难题和重要实践。

5.主要完成单位：

厦门大学附属翔安医院，厦门大学，上海市第一人民医院，厦门致善生物科技股份有限公司

6.主要完成人及其贡献：

（1）彭志海（主任医师，厦门大学附属翔安医院）：项目第 1 完成人，在该项工作中投入工作量占本人工作总量的 60%。提出适合中国人的他克莫司个体化用药方案和感染精准防控策略，自主研发他克莫司精准用药智能化一体机、 全自动病原菌含量及耐药基因检测系统和肝癌 CTCs 快速检测仪，已在多家移植中心推广应用。对本项目全面负责运营、管理、

监督，对创新点（一 ）、（二）、 （三）做出创造性贡献 ，在本项目中发表学术论文24篇，授权发明专利2项。

（2）李浩（副主任医师，厦门大学附属翔安医院）：项目第2完成人，载该项技术研发工作中投入工作量占本人工作总量的60%。长期围绕供受体免疫交互抵抗病原菌的机制，提出了肝移植术后多重耐药菌感染防控新策略，首次提出供肝PANX1通道蛋白调控受体免疫系统抵抗病原菌感染。在Sci Transl Med、eClinic、alMedidne等杂志上发表系列工作30余篇，申请发明专利2项，授权发明专利1项。对本项目创新点（一）、（二）做出创造性贡献。

（3）彭骁（医师，厦门大学附属翔安医院）：项目第3完成人，载该项技术研发中投入工作量占本人工作总量的55%，本人致力于肝移植术后感染等防治，提出肝移植术后多重耐药菌感染防控新策略，对肝移植术后感染等机制研究的创新点（一）做出贡献，载本项目中参与发表了SCI论文2篇。

（4）王杰（主治医师，厦门大学附属翔安医院）：项目第4完成人，载该项技术工作中投入工作量占本人工作总量的40%。本人致力于肝癌肝移植术后复发预警及精准治疗，建立高效率、低成本、操作简便的肝癌CTCs捕获与免疫坚定技术体系，在此基础上研发了肝CTCs检测设备原型机，对本项目创新点（三）做出创造性贡献，在本项目中以第一作者发表SCI论文1篇，参与发表SCI论文1篇，取得授权实用新型专利3项。

（5）李庆阁（教授，厦门大学）：项目第5完成人，在该项技术研发工作中投入工作量占本人工作总量的40%。本人自主研发全自动医用

PCR 分析系统，一键启动进行全自动加样、核算提取、反应体系配制、PCR 扩增检测以及结果分析，2 小时内可检测出供受体基因型，对创新点（一）做出创造性贡献，在本项目中发表学术论文 2 篇，授权专利 2 项。

（6）张金彦（副主任医师，上海市第一人民医院）：项目第 6 完成人，在该项技术研发工作中投入工作量占本人工作总量的 40%，本人参与他克莫司首剂精准用药模型的研究，对创新点（一）做出突出贡献，在本项目中授权专利 1 项。

（7）苏昭杰（副主任医师，厦门大学附属翔安医院）：项目第 7 完成人，在该项技术研发工作中投入工作量占本人工作总量的 35%。本人长期围绕肝移植术后感染的防治和他克莫司首剂精准用药模型的研究，参与本项目运营、管理、监督，对创新点(一）做出突出贡献，在本项目中参与发表了 SCI 论文 2 篇。

（8）史宝洁（医师，厦门大学附属翔安医院）：项目第 8 完成人，在该项技术研发工作中投入的工作量占本人工作总量的 35%。本人围绕肝移植术后感染等并发症，提出了供肝基因分型为核心的移植免疫系统在肝移植术后感染中的重要作用，同时提出了肝移植术后患者他克莫司首剂精准用药模型，显著减少了并发症发生。对本项目创新点(一）、（二）做出创造性贡献，在本项目中以第一作者（含共一 ）共发表 SCI 论文 4 篇。

（9）王瑞（医师，厦门大学附属翔安医院）：项目第 9 完成人，在该项技术研发工作中投入的工作量占本人工作总量的 35%。本人围绕肝移植术后免疫进展研究，深度解析提出了肝移植术后“四分期”免疫调控网络。对本项目创新点(一）做出创造性贡献，在本项目中以第一作者（含共一 ）共发表 SCI 论文 3 篇。

（10）占伟（工程师，厦门致善生物科技股份有限公司）：项目第 10 完成人，在该项技术研发工作中投入工作量占本人工作总量的 30%。本

人与厦门大学联合研发全自动医用PCR分析系统，一键启动全自动加样、核酸提取、反应体系配制、PCR扩增检测以及结果分析，2小时即可检测出供受体基因型，对创新点（一）做出创造性贡献，在本项目中授权专利4项。

7.代表性论文专著目录：

（1）EClinicalMedicine，**Genotype-guided model significantly improves accuracy of tacrolimus initial dosing after liver transplantation**，发表时间：2022-11-24，作者：1.Baojie Shi，2.Yuan Liu，3.Dehua Liu，4.Liyun Yuan，5.Wenzhi Guo，6.Peihao Wen，7.Zhaojie Su，8.Jie Wang，9.Shiquan Xu，10.Junjie Xia，11.Wenbin An，12.Rui Wang，13.Peizhen Wen，14.Tonghai Xing，15.Jinyan Zhang，16.Haitao Gu，17.Zhaowen Wang，18.Lin Zhong，19.Junwei Fan，20.Hao Li，21.Weituo Zhang，22.Zhihai Peng

（2）Science Translational **Medicine，Reduced pannexin 1 - IL-33 axis function in donor livers increases risk of MRSA infection in liver transplant recipients**，发表时间：2021-08-11，作者：1.Hao Li，2.Xiaoyu Yu，3.Baojie Shi，4.Kun Zhang，5.Liyun Yuan，6.Xueni Liu，7.Pusen Wang，8.Junwei Lv，9.Guangxun Meng，10.Qiankun Xuan，11.Wenjuan Wu，12.Bin Li，13.Xiao Peng，14.Xuebin Qin，15.Wanqing Liu，16.Lin Zhong，17.Zhihai Peng，

（3）ACS Applied Materials & Interfaces，**A Fully Automated and Integrated Microfluidic System for Efficient CTC Detection and Its Application in Hepatocellular Carcinoma Screening and Prognosis**，发表时间：2021-06-18，作者：1.Jie Wang，2.Yang Li，3.Rui Wang，4.Chao Han，5.Shiquan Xu，6.Tingting You，7.Yuhuan Li，8.Junjie Xia，9.Xing Xu，10.Dongmei Wang，11.Huamei Tang，12.Chaoyong Yang，

13.Xiang Chen, 14.Zhihai Peng

（4）The innovation，**Dynamic immune recovery process after liver transplantation revealed by single-cell multi-omics analysis**，发表时间：2024-05-06，作者：1.Rui Wang, 2.Xiao Peng, 3.Yixin Yuan, 4.Baojie Shi, 5.Yuan Liu, 6.Hengxiao Ni, 7.Wenzhi Guo, 8.Qiwei Yang, 9.Pingguo Liu, 10.Jie Wang, 11.Zhaojie Su, 12.Shengnan Yu, 13.Dehua Liu, 14.Jinyan Zhang, 15.Junjie Xia, 16.Xueni Liu, 17.Hao Li, 18.Zhengfeng Yang, 19.Zhihai Peng

（5）中华消化外科杂志，**肝移植术后肝癌复发**，发表时间：2016-05-01，作者：1.彭志海，2.孙红成