

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	乙型和戊型肝炎发病新机制和诊疗新指标新技术的研究及应用
推荐单位	推荐单位：北京大学 推荐意见： 乙型病毒性肝炎和戊型病毒性肝炎是我国流行广泛且危害严重的重要肝病。但对慢乙肝和戊型肝炎发生与发展的机制认识不够充分，对慢乙肝患者的临床诊疗策略也有待完善。该项目经过近十年探索攻关，在致病机制、新标志物和新诊疗技术的转化方面，取得了一系列重要成果：首次确定血清 HBV RNA 的来源，完善 HBV 的生命周期，建立了血清 HBV RNA 的检测方法，并明确了其临床意义；发现了 HBV 隐匿性感染（OBI）发生的新机制，更新了 OBI 的定义。阐明 GP73 和 LSM 等指标在慢性肝脏疾病中的临床应用价值，建立了新型乙肝试剂检测平台，促进了慢乙肝的精准诊疗；实现了慢乙肝一线抗病毒药物国产化，建立了基于 CRISPR/Cas9 系统的抗病毒治疗新手段；揭示我国主要流行的 4 型 HEV 感染的临床特点且首次证实其与神经系统疾病发生相关，建立了首个可模拟多种临床疾病表现的 HEV 感染兔模型，推动了 HEV 的致病机制及防治策略研究的进展。 该项目获 10 项代表性发明专利、2 项医疗器械注册证书，国产化药物 2 项，9 项专利已成功转化，近 3 年新增销售收入超 8.6 亿元，新增利润超 1.3 亿元。20 篇代表论文发表于 Gut、J Hepatol 和《中华肝病杂志》等专业杂志，他引总次数 564 次；相关成果被纳入中国和欧美等多部具重要影响力的肝病防治指南或专家共识，并被美国食品药品监督管理局推荐。HEV 感染兔模型被世界卫生组织推荐。该项目的成果推动了全球乙肝和戊肝领域的科学发展和诊断的产业进步，为全球的乙、戊肝防控提供了重要的科技支撑。 我单位认真审核项目填报各项内容，确保材料真实有效，经公示无异议，推荐其申报 2021 年中华医学科技奖。
项目简介	病毒性肝炎严重危害国人健康。其中乙型肝炎病毒（HBV）感染是我国慢性病毒性肝炎的主要病因，感染者约 8000 万；而急性病毒性肝炎则主要由戊型肝炎病毒（HEV）感染引起，曾在我国新疆发生大规模流行，HEV 感染慢性化也越来越受到关注。一方面，慢乙肝和戊型肝炎发生与发展的重要机制尚未完全阐明，基于无创诊断标志和技术支撑的临床诊疗策略有待完善；另一方面，慢乙肝患者的抗病毒治疗主要以核苷（酸）类药物（NAs）为主，昂贵的进口 NAs 药物给患者家庭和社会带来巨大的经济负担。 本项目历时近十年，在国家“十二五”科技重大专项、北京市科委重大项目和国家自然科学基金等基金课题支持下，研究了两种重要肝病发生与进展的新机制，系统研究了血清 HBV RNA 的生物学来源和临床意义，研发了多个可用于指导临床诊疗的无创新型标志物和新技术，实现了恩替卡韦和富马酸替诺福韦二吡呋酯两种慢乙肝一线抗病毒药物国产化。上述成果的广泛推广应用，为我国慢乙肝和戊型肝炎的防控提供了关键技术手段和重要理论支撑，社会及经济效益十分显著。主要科技创新点如下：

	主要科技创新 1：首次确定血清 HBV RNA 的来源并提出 HBV RNA 病毒样颗粒的概念，完善 HBV 的生命周期，建立了血清 HBV RNA 的检测方法，为慢乙肝抗病毒治疗的疗效评估和预后判定提供了新指标。 主要科技创新 2：发现了 HBV 隐匿性感染（OBI）发生的新机制，提出 rcDNA 和/或 cccDNA 全复制潜能的概念并据此更新了 OBI 的定义。 主要科技创新 3：阐明血清高尔基体蛋白 73（GP73）和肝脏硬度值测定（LSM）在慢乙肝相关疾病诊疗中的新的临床应用价值，研发了全自动化学发光分析系统，满足了慢性乙肝抗病毒治疗对实验室诊断提出的新需求，促进了慢乙肝的精准诊疗。 主要科技创新 4：开发生产新工艺，实现了慢乙肝一线抗病毒药物国产化；建立了基于 CRISPR/Cas9 系统的抗病毒治疗新手段，为慢乙肝治愈提供了新手段和新思路。 主要科技创新 5：揭示我国主要流行的 4 型 HEV 感染的临床特点且首次证实其与神经系统疾病发生相关，建立了首个可模拟多种临床疾病表现的 HEV 感染兔模型，推动了 HEV 的致病机制及防治策略研究的进展。 综上所述，本项目获 10 项代表性发明专利，其中 9 个已成功转化，国产化 2 个药物，获 2 项医疗器械注册证书。近 3 年新增销售收入逾 8.6 亿元，新增利润 1.3 亿元。在 Gut、J Hepatol 和《中华肝脏病杂志》等国内外期刊发表 20 篇代表论文，他引总次数 564 次；HBV RNA、血清 GP73 等发现被纳入中国、美国和欧洲等多部国内外具重要影响力的肝病防治指南或专家共识，HBV RNA 指标被美国食品药品监督管理局推荐，兔模型被 WHO 推荐应用与戊肝疫苗评价。本项目的研究发现提高了对慢乙肝、戊型肝炎发病机制的认识，有效改善了我国慢乙肝抗病毒治疗一线药物的可及性，推动了乙肝和戊肝领域的科学发展和与诊疗相关的产业进步，为我国的病毒性肝炎防控提供了重要的科技支撑和手段。
--	---

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	ZL201710213191.3	2020-04-14	一种高度灵敏和特异的血液 HBV pgRNA 荧光定量 PCR 检测体系和检测方法	鲁凤民；王杰；陈然
2	中国发明专利	中国	ZL201710316858.2	2020-04-24	核苷酸组合物、试剂盒及其用途	鲁凤民；王杰；孙晓峰
3	中国发明专利	中国	ZL201811239651.0	2020-11-13	检测乙肝病毒 rcDNA 和/或 cccDNA 的寡核苷酸组合物、试剂盒和方法及用途	鲁凤民；刘永振；邹军
4	中国发明专利	中国	ZL201810055556.9	2020-	组织炎症活动度检测装置	鲁凤民；姚明解；王雷

				10-02		婕；邵金华；孙锦；段后利
5	中国发明专利	中国	ZL201810055510.7	2020-10-30	组织纤维化检测装置	鲁凤民；姚明解；王雷婕；邵金华；孙锦；段后利
6	中国发明专利	中国	ZL201710289636.6	2020-03-27	GP73 的新用途及一种基于其的肝组织炎症活动度检测试剂盒	鲁凤民；姚明解
7	中国发明专利	中国	ZL201610798291.2	2019-01-08	一种新的肝硬化或肝纤维化标志物	鲁凤民；姚明解；赵景民
8	中国发明专利	中国	200710009952.X	2010-10-06	一种恩替卡韦的固体分散体、其药物组合物及其制备方法和药物应用	杨喜鸿
9	中国发明专利	中国	ZL201310505327.X	2015-05-13	富马酸替诺福韦二吡呋酯胶囊剂及其制备方法	陈国华；杨喜鸿；林心镇；苏葳；张燕华；陈仕魁
10	中国发明专利	中国	ZL201811396317.6	2020-07-31	具有基因编辑功能的膜性囊泡及其制备方法、药物组合物和用途	鲁凤民；王杰；陈然

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	Serum hepatitis B virus RNA is encapsidated pregenome RNA that may be associated with persistence of	Journal of Hepatology	2016, 65(4): 700-710	20.582	高志良，任红，夏宁邵，鲁凤民	135	163	否

	viral infection and rebound							
2	HBV RNA virion-like particles produced under nucleos(t)ide analogues treatment are mainly replication-deficient	Journal of Hepatology	2018, 68(4): 847-849	20.582	鲁凤民, 窦晓光	10	10	否
3	Serum HBV DNA plus RNA shows superiority in reflecting the activity of intrahepatic cccDNA in treatment-naïve HBV-infected individuals	Journal of Clinical Virology	2018, 99-100:71-78	2.777	张凤民, 徐东平, 鲁凤民	21	29	否
4	Reply to: Serum HBV pgRNA as a clinical marker for cccDNA activity: Consistent loss of serum HBV RNA might predict the para-functional cure of chronic hepatitis B	Journal of Hepatology	2017, 66(2): 462-463	20.582	鲁凤民, 江建宁	19	22	否
5	Monitoring of serum HBV RNA, HBcrAg, HBsAg and anti-HBc levels in patients during long-term nucleoside/nucleotide analogue therapy	Antiviral Therapy	2019, 24(2): 105-115, 2018年线上发表	2.043	徐东平, 鲁凤民	7	10	否
6	乙型肝炎病毒 RNA 病毒样颗粒的发现及其对抗病毒治疗临床实践的潜在影响	中华肝脏病杂志	2017, 25(2): 105-110	0	鲁凤民	0	10	否
7	Effects of amino acid substitutions in hepatitis B virus	Journal of Hepatology	2017; 66(2): 288-	20.582	李彤, 庄辉	32	38	否

	surface protein on virion secretion, antigenicity, HBsAg and viral DNA		296					
8	Over-gap PCR amplification to identify presence of replication-competent HBV DNA from integrated HBV DNA: An updated occult HBV infection definition	Journal of Hepatology	2019, 70(3): 557-559 , 2018 年线上发表	20.582	鲁凤民	3	3	否
9	The Clinical Significance of GP73 in Immunologically Mediated Chronic Liver Diseases: Experimental Data and Literature Review	Clinical Reviews in Allergy and Immunology	2018, 54(2): 282-294	6.437	Leung Patrick S C, 马雄, 赵景民, 鲁凤民	9	13	是
10	血清高尔基体蛋白73 在辅助诊断慢性乙型肝炎患者中度以上肝损伤中的应用	临床肝胆病杂志	2018, 34(04):755-759	0	鲁凤民, 贾继东, 赵景民	0	2	否
11	Failure recovery of circulating NKG2D+CD56dimNK cells in HBV-associated hepatocellular carcinoma after hepatectomy predicts early recurrence	Oncoimmunology	2015; 5(1):e1048061	5.869	鲁凤民, 沈弢	9	10	否
12	Dual gRNAs guided CRISPR/Cas9 system inhibits hepatitis B virus	World Journal of Gastroenterology	2015, 21(32): 9554-	3.665	鲁凤民	56	72	否

	replication		9565					
13	The gRNA-miRNA-gRNA Ternary Cassette Combining CRISPR/Cas9 with RNAi Approach Strongly Inhibits Hepatitis B Virus Replication	Theranostics	2017, 7(12): 3090-3105	8.579	鲁凤民 , Xu Zhongwei, 夏宁邵	15	19	是
14	Clinical and virological profiling of sporadic hepatitis E virus infection in China	Journal of Infection	2016, 73(3): 271-279	4.842	王玲	12	17	否
15	Association of hepatitis E virus infection and myasthenia gravis: A pilot study	Journal of Hepatology	2018, 68(6): 1318-1320	20.582	王玲 , 郝洪军	6	6	否
16	Hepatitis E Virus in 3 Types of Laboratory Animals, China, 2012-2015	Emerging Infectious Diseases	2016, 22(12): 2157-2159	6.259	王玲	10	11	否
17	Transmission of hepatitis E virus from rabbits to cynomolgus macaques	Emerging Infectious Diseases	2013, 19(4): 559-565	6.259	王玲	73	74	否
18	Experimental infection of rabbits with genotype 3 hepatitis E virus produced both chronicity and kidney injury	Gut	2017, 66(3): 561-562	19.819	王玲 , 王佑春	14	15	否
19	Experimental infection of pregnant rabbits with hepatitis E virus demonstrating high	Journal of Viral Hepatitis	2015, 22(10): 850-857	3.561	王玲 , 庄辉	27	29	否

	mortality and vertical transmission							
20	Hepatitis E vaccine immunization for rabbits to prevent animal HEV infection and zoonotic transmission	Vaccine	2015, 33(38) : 4922-4928	3.14 3	王玲, 庄辉	10	11	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	姓名：鲁凤民 排名：1 职称：教授 行政职务：学系主任 工作单位：北京大学 对本项目的贡献：为本项目负责人，全面负责项目指导、设计与实施，对所有创新点均做出实质性贡献（附件 1-1~1-7，1-10，4-1~4-6，4-8~4-13，4-17）：首次确定血清 HBV RNA 的来源并提出 HBV RNA 病毒样颗粒概念，完善 HBV 生命周期，建立血清 HBV RNA 的检测方法；发现 HBV 隐匿性感染（OBI）发生的新机制，提出 rcDNA 和/或 cccDNA 全复制潜能的概念并据此更新了 OBI 的定义；阐明血清高尔基体蛋白 73 和肝脏硬度值测定在慢乙肝相关疾病诊疗中的新的临床应用价值；建立了基于 CRISPR/Cas9 系统的抗病毒治疗新手段；参与研究兔 HEV 跨种传播能力及建立 HEV 感染兔模型。 姓名：陈香梅 排名：2 职称：副教授 行政职务：无 工作单位：北京大学 对本项目的贡献：为本项目主要完成人，对创新点 1、2、3、4 做出实质性贡献（附件：4-1~4-3，4-5~4-6，4-8~4-10，4-12，4-13）：首次确定血清 HBV RNA 的来源并提出 HBV RNA 病毒样颗粒的概念，完善 HBV 的生命周期；提出 rcDNA 和/或 cccDNA 全复制潜能的概念，并据此更新了 OBI 的定义；阐明血清高尔基体蛋白 73（GP73）在慢乙肝相关疾病诊疗中的新的临床应用价值；建立了基于 CRISPR/Cas9 系统的抗病毒治疗新手段。 姓名：王杰 排名：3 职称：副研究员 行政职务：无 工作单位：北京大学 对本项目的贡献：为本项目的主要完成人，对创新点 1、2、4 做出实质性贡献（附件 1-1，1-2，1-10，4-1~4-6，4-12，4-13）：实验证实血清 HBV RNA 的来源并
---------	--

	提出 HBV RNA 病毒样颗粒的概念，并建立血清 HBV RNA 的检测方法；提出了基于血清 HBV RNA 的“准临床治愈”（para-functional cure）概念和慢乙肝临床治疗新路径的建议，并建议对原有“病毒学应答”概念进行修改；通过 gRNA-(miR-HBV)-gRNA 三联表达框架实现了 CRISPR/Cas9 基因编辑技术和 RNA 干扰技术的有机整合，具有更加高效的 HBV cccDNA 破坏能力。 姓名：姚明解 排名：4 职称：主管技师 行政职务：无 工作单位：北京大学 对本项目的贡献：为项目的主要完成人，对创新点 3 做出实质性贡献（附件 1-4~1-7，4-9 和 4-10）：明确了血清高尔基蛋白 73（GP73）水平与肝纤维化/肝硬化肝组织中的 GP73 蛋白水平密切相关，并提出 GP73 是诊断代偿期肝硬化的可靠指标，提出血清 GP73 可与 ALT 联用准确鉴别适宜抗病毒治疗的慢性乙型肝炎患者，并联合企业开发了相关检测试剂；完成基于前白蛋白改良肝功能评分系统；通过多中心、大队列临床研究，发现肝脏硬度值（Liver stiffness measurement，LSM）能够反映慢乙肝所致肝脏炎症及应用方法，进一步拓展了 LSM 在慢性肝脏炎症评估中的应用。 姓名：向宽辉 排名：5 职称：讲师 行政职务：无 工作单位：北京大学 对本项目的贡献：为项目的主要完成人，对创新点 2 做出实质性贡献（附件 4-7）：发现 HBV S 蛋白在 a 抗原决定簇的突变及其之外的突变可以影响病毒的复制、分泌及感染，阐明其在 HBV 隐匿性感染者的意义。 姓名：王麟 排名：6 职称：助理研究员 行政职务：无 工作单位：北京大学 对本项目的贡献：为本项目主要完成人，对创新点 5 做出实质性贡献（附件 4-14~4-16，4-18~4-20）：揭示 4 型 HEV 感染的临床特点且与神经系统疾病发生相关，建立了首个可模拟多种临床疾病表现的 HEV 感染兔模型，推动了 HEV 的致病机制及防治策略研究的进展。 姓名：于舟 排名：7 职称：工程师 行政职务：副总经理 工作单位：福建广生堂药业股份有限公司
--	--

	对本项目的贡献：为项目的主要完成人，对创新点 1 做出突出贡献（附件 1-1）：首次确定血清 HBV RNA 的来源并提出 HBV RNA 病毒样颗粒的概念，完善 HBV 的生命周期，建立了血清 HBV RNA 的检测方法，为本项目 HBV RNA 相关实验提供了药物。 姓名：袁锦云 排名：8 职称：工程师 行政职务：研发总监 工作单位：深圳市新产业生物医学工程股份有限公司 对本项目的贡献：为项目的主要完成人，对创新点 3 做出突出贡献（附件 2-2）：主持完成了全自动化学发光免疫分析仪 MAGLUMI 4000 Plus 的设计开发、性能验证及临床应用研究。主持研发了仪器配套的全自动化学发光免疫分析试剂盒 58 项，取得医疗器械注册证，并实现产业化，产生了较好的社会效益。 姓名：张婷 排名：9 职称：主管技师 行政职务：无 工作单位：北京大学 对本项目的贡献：为项目的主要完成人，对创新点 4 做出实质性贡献（附件 4-13）：参与建立了基于 CRISPR/Cas9 系统的抗病毒治疗新手段。 姓名：沈弢 排名：10 职称：副教授 行政职务：无 工作单位：北京大学 对本项目的贡献：为项目的主要完成人，对创新点 1 做出突出贡献（附件 4-1 和 4-11）：首次确定血清 HBV RNA 的来源并提出 HBV RNA 病毒样颗粒的概念，完善 HBV 的生命周期；发现 HBV 感染相关肝癌患者外周血 NK 细胞表面 NKG2D 的表达水平对监测患者术后疾病的进展有预测价值。 姓名：李彤 排名：11 职称：副教授,副教授 行政职务：无 工作单位：北京大学 对本项目的贡献：为项目的主要完成人，对创新点 1 和 2 做出实质性贡献（附件 4-1 和 4-7）：首次确定血清 HBV RNA 的来源并提出 HBV RNA 病毒样颗粒的概念，完善 HBV 的生命周期；发现了 HBsAg 抗原决定簇内外的一系列影响病毒复制的新突变，可以影响病毒的复制、分泌及感染，并提出这些突变降低了病毒复制效率以逃避宿主的免疫清除作用，可能是免疫选择压力下的病毒生存和隐匿性感染发生的新机制。
--	--

	姓名：王玲 排名：12 职称：教授 行政职务：学系副主任 工作单位：北京大学 对本项目的贡献：为项目的主要完成人，对创新点 5 做出实质性贡献（附件 4-14~4-20）：揭示 4 型 HEV 感染的临床特点且与神经系统疾病发生相关，建立了首个可模拟多种临床疾病表现的 HEV 感染兔模型，推动了 HEV 的致病机制及防治策略研究的进展。 姓名：黄鸿鑫 排名：13 职称：助理研究员 行政职务：无 工作单位：北京大学 对本项目的贡献：为项目的主要完成人，对创新点 1 做出实质性贡献（附件 4-3 和 4-4）：发现血清 HBV RNA 可作为反映慢乙肝患者肝组织 cccDNA 状态的新病毒学指标；提出了基于血清 HBV RNA 持续消失作为反映肝组织内 cccDNA 耗竭或处于转录沉默状态的“准临床治愈”（para-functional cure）概念。 姓名：杨喜鸿 排名：14 职称：工程师 行政职务：项目总监 工作单位：福州乾正药业有限公司 对本项目的贡献：为项目的主要完成人，对创新点 4 做出实质性贡献（附件 1-8 和 1-9）：进行了药物的剂型改造，突破了国外技术保护壁垒，研发了全国首家上市的胶囊剂型恩替卡韦。 姓名：许强 排名：15 职称：主管技师 行政职务：无 工作单位：北京大学 对本项目的贡献：为项目的主要完成人，对创新点 1 和 3 做出实质性贡献（附件 8-1）：参与了基于本项目技术发现研发的相关诊断试剂的研究、报批和转化过程。
主要完成单位情况	单位名称：北京大学 排名：1 对本项目的贡献：作为第一完成单位，对本项目各创新点的实现均提供了必要的支持，提供了充足的经费、完备的仪器设备、符合规范的实验设施，为项目人员和实验的开展提供了各种后勤服务保障、人力资源保障、财务制度和科研管理等方面的支持和保障，在产品转化过程中，提供了各种技术和政策的支持。 首次确定血清 HBV RNA 的来源并提出 HBV RNA 病毒样颗粒的概念，发现血清 HBV

	RNA 是反映慢乙肝患者肝组织 cccDNA 状态的新病毒学指标，并据此提出新的“病毒学应答”判断标准和慢乙肝“准临床治愈”的新概念；建立血清 HBV RNA 的检测方法并推动诊断试剂的研发；发现了 HBV 隐匿性感染（OBI）发生的新机制，提出 rcDNA 和/或 cccDNA 全复制潜能的概念并据此更新了 OBI 的定义；阐明血清高尔基体蛋白 73 和肝脏硬度值测定在慢乙肝相关疾病诊疗中的新的临床应用价值；建立了基于 CRISPR/Cas9 系统的抗病毒治疗新手段，为慢乙肝治愈提供了新手段和新思路；揭示 4 型 HEV 感染的临床特点且与神经系统疾病发生相关，建立了首个可模拟多种临床疾病表现的 HEV 感染兔模型，推动了 HEV 的致病机制及防治策略研究的进展。 单位名称：福建广生堂药业股份有限公司 排名：2 对本项目的贡献：作为第 2 完成单位，对本项目创新点 1 和 4 的实现均提供了必要的支持，提供了充足的经费、完备的仪器设备、符合规范的实验设施，为项目人员和实验的开展提供了各种后勤服务保障、人力资源保障、财务制度和科研管理等方面的支持和保障，在产品转化过程中，提供了各种技术和政策的支持。 参与确定血清 HBV RNA 的来源及提出 HBV RNA 病毒样颗粒的概念，完善了 HBV 生命周期，为相关实验提供了药物支持。率先进行了药物的剂型改造，突破了国外技术保护壁垒，研发了全国首家上市的胶囊剂型恩替卡韦（恩甘定）和独家上市的富马酸替诺福韦二吡呋酯胶囊（福甘定），实现了恩替卡韦和富马酸替诺福韦二吡呋酯两种慢乙肝一线抗病毒药物国产化。 单位名称：深圳市新产业生物医学工程股份有限公司 排名：3 对本项目的贡献：作为第 3 完成单位，对本项目创新点 3 的实现均提供了必要的支持，提供了充足的经费、完备的仪器设备、符合规范的实验设施，为项目人员和实验的开展提供了各种后勤服务保障、人力资源保障、财务制度和科研管理等方面的支持和保障，在产品转化过程中，提供了各种技术和政策的支持。 成功建立了单光子计数技术、高速运动组件的精确定位技术和时序控制算法的基础上，研发了单模块单机最高速度的全自动化学发光分析仪 MAGLUMI 4000 Plus，实现了乙肝相关试剂精准定量检测，满足了慢性乙肝抗病毒治疗对实验室诊断提出的新需求。
--	---