

拟推荐 2024 年中华医学科技奖候选项目/候选人
公示内容

推荐奖种	医学科学技术奖（非基础医学类）
项目名称	细胞因子调控免疫耐受预防和治疗移植物抗宿主病
推荐单位 /科学家	福建省医学会
推荐意见	<p>该项目研究细胞因子在调控免疫耐受并预防和治疗移植物抗宿主病（GVHD）中的影响及其机制，发现了抗 CD3 单抗预处理方案、MHC-不匹配的混合嵌合诱导方案、由 IFN-γ 和 B7H1 以及 B7.1 组成的新的免疫调节环路、PD-L1/CD80 和 PD-L1/PD-1 等在调节 GVHD 中的作用，提示了细胞因子（如 IFN-γ 激动剂）及其单抗（抗 CD3/CD4、抗 IL-2、抗 IL-22 等）在分离 GVL 和 GVHD 中的转化应用价值，为临床分离 GVHD 与移植物抗白血病效应提供了理论依据和转化医学的新策略。该项目研究成果先后在国内外权威期刊发表，多次获得全国优秀博士学位论文提名、省优秀博士学位论文一等奖、省自然科学优秀学术论文一等奖。该项目成果在省内三家长期从事造血干细胞移植的兄弟单位进行推广应用，取得了良好的社会效益。</p> <p>同意申报 2024 年中华医学科技奖。</p>
项目简介	<p>异基因造血干细胞移植（allo-HSCT）可治愈恶性血液病，移植物抗宿主病（GVHD）是主要并发症。本项目研究细胞因子在调控免疫耐受并预防和治疗 GVHD 中的影响及其机制，为临床防治 GVHD、分离 GVHD 与移植物抗白血病（GVL）效应提供新策略。</p> <p>本项目基于移植前抗 CD3 单抗预处理建立的同种 allo-HSCT 动物模型可预防 GVHD 且保留 GVL；并建立了基于化疗的半相合骨髓移植 GVHD 动物模型，拟合性良好。在 MHC 不匹配 allo-HSCT 模型中，在趋化因子调节下，抗 CD3 单抗先于 TBI 方案预处理调节宿主树突状细胞的方案能防止 GVHD 发生保留 GVL。利用由环磷酰胺、喷司他丁和抗胸腺细胞球蛋白组成的临床适用的方案，可诱导 MHC 不匹配下的混合嵌合，进而可恢复自体反应性 CD4+T 细胞胸腺阴性选择，增加 Foxp3+Treg 的产生，不导致 GVHD，可预防 EAE 复发。通过 TCR Vβ 亚家族分析法可用于亚临床 MHC 缺失相关的 GVHD 的识别。实质细胞表达 PD-L1 抑制活化记忆性 T 细胞在 GVHD 靶组织中扩增，是防止 GVHD 持续的必要条件；基于抗 CD3 单抗保持宿主组织持续表达 PD-L1，是预防 GVHD 的新方法；国际上首先发现由 IFN-γ、PD-L1 及 Treg 细胞所表达的 B7.1 组成的新的免疫调节环路。同时清除供者 CD4+T 可通过调控细胞因子水平影响 PD-L1 表达，可通过调节 PD-L1/CD80 和 PD-L1/PD-1 减弱 GVHD 加强 GVL。</p> <p>基于转化医学角度，抗 CD3 单抗预处理方案和 HDACs 联用可以减弱细胞因子风暴，增强植入，在小鼠模型上逆转狼疮并避免发生 GVHD。肠道 GVHD 的发病机制与 IFN-γ+Th/Tc1 细胞的减少和 IL-17-IL-22+Th/Tc22 细胞的扩增有关。移植早期给予 IL-2 单抗后，能够有效预防小鼠 GVHD 并保留 GVL，IL-2 单抗可扩增供者 PD-1 + TCF-1 + Ly108 + CD8 + T 记忆祖细胞并介导更强的 GVL。基于细胞因子及其单抗在分离 GVL 和 GVHD 中的转化应用价值以及单倍体移植具有植入率高、复发率低和非血缘脐带血干细胞移植具有增强 GVL 效应、GVHD 和复发风险低等优点，我们创新性开发并报道小剂量 ATG 联合 PTCY 的单倍体+脐带血干细胞融合移植新策略，经前瞻性临床研究证实该方案可提高难治复发恶性血液病（RR-MH）患者的 RFS，达到既降低 GVHD 和感染又增强 GVL，针对 RR-MH 的 2 年 OS 达到 62.5%。</p> <p>本研究历时 10 年，先后在 Blood、PNAS、JCI 及 NC、《中华血液学杂志》等国内外权威期刊发表文章 22 篇，培养全国优博提名博士生 1 名，获省优博论文一等奖 2 次，项目内容多次获省自然科学优秀学术论文一等奖。课题组开展了多种移植技术，取得满意疗效，并将该技术推广到省内长期从事 HSCT 的兄弟单位，取得了良好的社会效益。</p>

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	全部作者(国内作者须填写中文姓名)	通讯作者(含共同,国内作者须填写中文姓名)	检索数据库	他引总次数	通讯作者单位是否含国外单位
1	Tolerogenic anti-IL-2 mAb prevents graft-versus-host disease while preserving strong graft-versus-leukemia activity	BLOOD	2021 Apr 22;137(16):2243-2255	20.3	宋清晓、王晓宁、吴锡伟、秦汉军、李映飞、Arthur D. Riggs、Paul J. Martin、陈元仲、曾德富	陈元仲、曾德富(放弃)	SCI、Medline、CBMdisc、CMCI整合版、同方、维普、万方、CSCD、google学术	12	是
2	IL-22-dependent dysbiosis and mononuclear phagocyte depletion contribute to steroid-resistant gut graft-versus-host disease in mice	Nature Communications	2021 Feb 5;12(1):805	16.6	宋清晓、王晓宁、吴锡伟、Tae Hyuk Kang、秦汉军、赵东长、Robert R. Jenq、Marcel R. M. van den Brink、Arthur D. Riggs、Paul J. Martin、陈元仲、曾德富	陈元仲、曾德富(放弃)	SCI、Medline、CBMdisc、CMCI整合版、同方、维普、万方、CSCD、google学术	15	是
3	PD-L1 interacts with CD80 to regulate graft-versus-leukemia activity of donor CD8+ T cells	JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION	2017 May 1;127(5):1960-1977	15.9	倪雄、宋清晓、Kaniel Cassady、邓睿姝、金华、张明凤、董海东、Stephen Forman、Paul J. Martin、陈元仲、王健民、曾德富	陈元仲、王健民、曾德富(放弃)	SCI、Medline、CBMdisc、CMCI整合版、同方、维普、万方、CSCD、google学术	96	是
4	Anti-CD3 preconditioning separates	BLOOD	2009 Jan 22;113(4):953-62	20.3	李乃农、陈颖、何伟、易唐盛、赵东长、张春	曾德富(放弃)	SCI、Medline	51	是

	GVL from GVHD via modulating host dendritic cell and donor Tcell migration in recipients conditioned with TBI.				燕、Chia-Lei Lin、Ivan Todorov、Fouad Kandeel、Stephen Forman、曾德富		e、C BMdisc、CMCI 整合版、同方、维普、万方、CSCD、google 学术		
5	MHC-mismatched mixed chimerism augments thymic regulatory T-cell production and prevents relapse of EAE in mice.	PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA	2015 Dec 29;112(52):15994-9	11.1	吴丽敏、李乃农、张明凤、薛胜利、Kaniel Cassady、林琴、Arthur D. Riggs、曾德富	Arthur D. Riggs (已故)、曾德富 (放弃)	SCI、Medline、C BMdisc、CMCI 整合版、同方、维普、万方、CSCD、google 学术	24	是
6	HDAC inhibitor reduces cytokine storm and facilitates induction of chimerism that reverses lupus in antiCD3 conditioning regimen	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	2008 Mar 25;105(12):4796-801	11.1	李乃农、赵东长、Mark Kirschbaum、张春燕、Chia-Lei Lin、Ivan Todorov、Fouad Kandeel、Stephen Forman、曾德富	曾德富 (放弃)	SCI、Medline、C BMdisc、CMCI 整合版、同方、维普、万方、CSCD、google 学术	151	是
7	Sequential Transplantation of Haploidentical Stem Cell and Unrelated Cord Blood With Using ATG/PTCY Increases Survival of Relapsed/Refr	Frontiers in Immunology	2021 Nov 4;12:733326	7.3	李华、李晓帆、陈艺玲、李对红、陈显凌、朱志娟、王怡婷、黄家福、陈萍、陈元仲、李乃农	陈元仲、李乃农	SCI、Medline、C BMdisc、CMCI 整合版、同方、维普、万方、	5	否

	actory Hematologic Malignancies						CSCD 、go ogle 学术		
8	Host APCs augment in vivo expansion of donor natural regulatory T cells via B7H1/B7.1 in allogeneic recipients.	JOURNAL OF IMMUNOLOG Y	2011 Mar 1;186(5) :2739-49	4.4	易唐盛、李晓 帆、姚胜、王 灵、陈育红、 赵东长、 Heather F. Johnston、 James S. Young、刘红 军、Ivan Todorov、S tephen J. Forman、陈 列平、曾德富	曾德富(放 弃)	SCI 、Me dlin e、C BMdi sc、 CMCI 整合 版、 同方、 维普、 万方、 CSCD 、go ogle 学术	56	是
9	Loss of B7-H1 expression by recipient parenchymal cells leads to expansion of infiltrating donor CD8+ T cells and persistence of graft- versus-host disease	JOURNAL OF IMMUNOLOG Y	2012 Jan 15;188(2):724-34	4.4	李晓帆、邓睿 姝、何伟、刘 灿、王森、 James Young、孟志 鹏、Chantal Du、黄文栋、 陈列平、陈元 仲、Paul Martin、St ephen Forman、曾 德富	陈元仲、曾德 富(放弃)	SCI 、Me dlin e、C BMdi sc、 CMCI 整合 版、 同方、 维普、 万方、 CSCD 、go ogle 学术	31	是
10	Vorinostat enhances chemosensitiv ity to arsenic trioxide in K562 cell line	PeerJ	2015 May 28;3:e96 2	2.7	李乃农、关晓 彦、李芳、李 晓帆、陈元仲	陈元仲、李乃 农	SCI 、Me dlin e、C BMdi sc、 CMCI 整合 版、 同方、 维普、 万方、 CSCD 、go ogle 学术	4	否

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	全部发明人
--------	----	----	-----	----------	----------	-------

无

完成人情况表					
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
陈元仲	1	福建医科大学附属协和医院	福建医科大学附属协和医院	主任医师,教授	无
对本项目的贡献	系本项目负责人，提出总体学术思想、研究方案，并指导工作，负责项目的总体设计、实施和组织管理，培养全国优博提名1人，省优博2人次，多次开展学习班、讲座及学术会议，推进本项目的应用推广，取得了良好的社会效益。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
李乃农	2	福建医科大学附属协和医院	福建医科大学附属协和医院	主任医师,教授	造血干细胞移植中心主任
对本项目的贡献	参与本项目研究的主要设计、研究路线、研究方法的制定，系本项目研究结果的主要完成人。主持本项目中两项国家自然科学基金项目和一项福建省青年人才项目，负责课题总结验收。以第一作者或共同第一作者发表SCI源4篇论文，核心期刊1篇，其中一区SCI3篇，培养硕士研究生9人。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
李晓帆	3	福建医科大学附属协和医院	福建医科大学附属协和医院	副主任医师,副教授	血液科科副主任
对本项目的贡献	参与本项目研究的主要设计、研究路线、研究方法的制定，系本项目研究结果的主要完成人。主持本项目中一项国家自然科学基金项目。以第一作者或共同第一作者发表8篇论文，并获全国优秀博士学位论文提名、省优秀博士学位论文一等奖、省自然科学优秀学术论文一等奖。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
宋清晓	4	福建医科大学附属协和医院	福建医科大学附属协和医院	研究员,讲师	无
对本项目的贡献	系本项目的主要完成人，现在陆军军医大学第二附属医院工作。主要完成清除供者CD4+T可通过调节细胞因子及PD-L1的表达进而减弱GVHD部分，研究成果以共同第一作者发表于一区SCI期刊，获省优秀博士学位论文。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
倪雄	5	中国人民解放军海军军医大学第一附属医院	中国人民解放军海军军医大学第一附属医院	副主任医师,副教授	无
对本项目的贡献	系本项目主要完成人。主要完成清除供者CD4+T可通过调节细胞因子及PD-L1的表达进而减弱GVHD部分，研究成果以共同第一作者发表于一区SCI期刊。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
王健民	6	中国人民解放军海军军医大学第一附属医院	中国人民解放军海军军医大学第一附属医院	主任医师,教授	无
对本项目的贡献	系本项目主要完成人。主要完成清除供者CD4+T可通过调节细胞因子及PD-L1的表达进而减弱GVHD部分，研究成果以共同通讯作者发表于一区SCI期刊。				

完成单位情况表			
单位名称	福建医科大学附属协和医院	排名	1
对本项目的贡献	该项目由本单位牵头完成，医院对该项目的设计、规划、人员统筹及项目实施的全过程进行监督、管理，对项目实施所需的人力、物力和工作时间等条件给予了大力支持，切实落实了项目经费到位，及时协调解决了		

	项目执行过程中所出现的问题，保证了项目研究的顺利完成。		
单位名称	中国人民解放军海军军医大学第一附属医院	排名	2
对本项目的贡献	系该项目的合作单位，支持项目主要完成人倪雄、王健民展开相关研究，共同成果“清除供者 CD4+T 可通过调节细胞因子影响 PD-L1 的表达，进一步调节 PD-L1/CD80 和 PD-L1/PD-1 而减弱 GVHD 加强 GVL”是该项目中重要的创新点之一。		