

附：公示内容（需包括如下方面）

项目名称：非酒精性脂肪性肝炎的血清新型标记物 ELISA 检测及临床应用

申报奖种：华夏医学科学技术奖

完成单位：天津医科大学第二医院

完成人（含排序）：江勇、季英兰、张颖、翟浩宇、齐凤祥、李熯、张志广、闻淑军、卢向东、赵建秋

项目简介（600—1200 字，与申报推荐书“项目简介”一致）：

非酒精性脂肪性肝病（nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD）包括非酒精性单纯性脂肪肝（nonalcoholic simple fatty liver, NAFL）、非酒精性脂肪性肝炎（nonalcoholic steatohepatitis, NASH）及其相关肝硬化和肝细胞癌。近年来随着生活水平的提高和饮食结构的改变，NAFLD 的发病率越来越高，逐渐引起人们的重视，已成为我国愈来愈重要的慢性肝病。世界范围内 NAFLD 的平均患病率为 20%–33%，其中 NASH 的患病率占 10%–20%，25%–35%的 NASH 患者会进展为肝纤维化，其中 9%–20%患者发展成肝硬化，最终 40%–60%的肝硬化患者在 5–7 年后可出现肝衰竭或进展为原发性肝癌。因此，积极诊断、防治 NAFLD，尤其是 NASH，对预防疾病进展和改善预后有着十分重要的意义。但目前为止，早期诊断、早期治疗 NASH 尚缺乏有效的手段。如何能延缓 NASH 的进展甚至逆转这一过程一直是人们关注的热门话题。胸腺素 β 4 (Thymosin β 4, T β 4) 是由胸腺产生的一种淋巴生长因子，它是由 43 个氨基酸残基组成的多肽，在哺乳动物中高度保守，T β 4 普遍存在于各种真核细胞中，在人脾脏、胸腺、肺和腹膜巨噬细胞中其含量最高，其次是脑、肝、肾脏、

睾丸和心脏，Tβ4 是人体内主要的肌动蛋白调节分子之一，具有多重生物学功能，在组织再生、重塑、创伤愈合、维持肌动蛋白平衡、肿瘤发生与转移、细胞凋亡、炎症、血管生成和毛囊发育等生理与病理过程中扮演着极为重要的角色。本团队自 2015 年起，开始关注 Tβ4 在 NASH 的诊断与治疗中的作用，发现血清中的 Tβ4 可 NASH 诊断的生物标志物，动物模型也初步发现，Tβ4 可改善 NASH 模型小鼠的肝功能，降低肝脏 NAS 评分，具体包括：

1) **发现血清中的 Tβ4 可作为 NASH 诊断的生物标志物。**发现血清 Tβ4 在 NASH 患者中的表达较单纯脂肪肝明显减少，二者比较有统计学意义 ($P < 0.001$)，当 cut-off 值为 4.19mg/L 时，ROC 曲线图显示曲线下面积 (AUC) 为 0.828，灵敏度为 85.7%，特异度为 62.5%；Tβ4 的减少与体内氧化应激状态 (8-羟基脱氧鸟苷酸，8-OHdG) 关系密切。

2) **发现在血清中的 Tβ4 可能对 NAFLD 中起保护作用。**对比 NAFLD 患者与健康人群中 Tβ4 的表达情况，发现血清中 Tβ4 的表达与脂联素、IGF-1 的表达成正相关性，与 HOMA-IR、IL-6、TNF-α 呈负相关性。

3) **发现 Tβ4 可改善 NASH 模型小鼠的肝功能，降低肝脏 NAS 评分。**本研究构建了 NAFLD 动物模型进一步验证，发现经 Tβ4 (0.05mg/Kg. d、0.20mg/Kg. d，腹腔注射) 治疗 8 周后的 NAFLD 小鼠，其病理组织学 (HE 染色) 及 NAS 评分均明显好转，高剂量 Tβ4 组 γ -GGT 等肝功能指标较模型组明显降低 ($P < 0.05$)，其治疗作用确切。为研究 Tβ4 的作用机制，我们通过建立 NAFLD 动物模型发现肝脏组织中高剂量 Tβ4 组 Tβ4、TNF-α、IL-1β、GSDMD 蛋白的相对表达量均低于 NAFLD 组，且差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)，证明 Tβ4 对肝细胞的焦亡确实存在抑制作用。根据 NAFLD 动物模型，还发现高剂量 Tβ4 组 NF-κB p65 相对表达水平

低于 NAFLD 组，而 I κ Ba 相对表达水平高于 NAFLD 组，推测 T β 4 对 NAFLD 的治疗作用可能是通过抑制 NF- κ B 通路发挥作用。

研究成果已发表文章 10 篇（SCI 4 篇，中华系列文章 5 篇，中文核心期刊文章 1 篇），并在天津、重庆、广州、西藏的 4 所三甲医院做临床推广，取得了良好的效果；同时，并受邀在天津市肝脏病学年会（2016 年、2017 年）、2017 年肝病免疫学高峰论坛（上海交通大学主办）做口头发言。

主要知识产权证明目录：（与申报推荐书“主要知识产权证明情况表”一致）

知识产权类别	知识产权具体名称	国家（地区）	授权号	授权日期	证书编号	权利人	发明人
成果登记	胸腺素 β 4 在非酒精性脂肪性肝炎诊断中意义	中国		2017.11.17	20171121		