

(一) 項目名稱

非酒精性脂肪性肝病及相關肝癌自然史、發病機制、診斷和防治研究

(二) 提名者及提名意見

提名者：香港特別行政區政府教育局

提名意見（限 600 字）：

于君團隊十八年來從事“非酒精性脂肪性肝病及相關肝癌自然史、發病機制、診斷和防治研究”。在國際上首次系統地闡明了非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 向非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) / 肝纖維化發展的啓動基因、分子通路以及治療靶點，揭示了此發展過程中的重要分子事件，為 NASH / 肝纖維化的無創診斷以及靶向藥物治療提供了基礎理論依據；率先系統地闡明並揭示 NASH 向 NAFLD 相關肝癌發展的分子機制及治療靶點；首次發現了 NASH / 肝纖維化的無創性診斷與監測標誌物，首創了診斷評分模型與評價體系，建立 NASH / 肝纖維化無創診斷新平臺並廣泛應用於臨床；首次明確了 NAFLD 人群的自然史以及疾病自然進展過程，揭示了 NAFLD 的高危因素，主持制定了亞太地區 NAFLD 防治指南。該項目完善了 NAFLD 及相關肝癌領域的基礎和轉化醫學研究體系。

于君團隊的工作為提升 NAFLD 及相關肝癌整體防治技術水準作出了突出貢獻。該項目研究團隊在世界著名學術期刊發表 SCI 論文 432 篇。成果被納入 14 部國內外最具影響力 NAFLD 防治指南，並主持制定了《亞太地區 NAFLD 的診斷、篩查、評估以及治療指南》。獲國家和國際發明專利 11 項。

### (三)項目簡介 (限 1 頁)

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是目前世界上最常見的慢性肝臟疾病，影響 15%~40% 的人群。NAFLD 最終發展為肝纖維化甚至肝癌 (HCC)。本項目歷時 18 年，對其發生發展的關鍵分子機制、治療靶點、無創性診斷與監測手段以及疾病自然進展特徵進行了深入系統研究並取得一系列重要突破，歸納如下：

#### 1. 在國際上首次系統闡明單純性脂肪肝向 NASH/肝纖維化發展的關鍵分子機制及治療靶點

(1) 在國際上首次發現血紅素氧合酶 HO-1、細胞因子 CXCL10/受體 CXCR3、類血管生成素 ANGPTL4 等 7 個關鍵因子在 NASH/肝纖維化的作用並闡明其相關分子通路和機制；(2) 率先闡明了 HO-1 激動劑 Hemin、CXCR3 拮抗劑 AMG487 等有效治療 NASH；發現脂聯素、葉下珠等通過抑制脂質合成和炎症阻止肝脂肪變向 NASH 轉化。制備了有效治療 NASH 的脂聯素生物制劑，獲得美國發明專利。

#### 2. 在國際上首次揭示 NASH 向 NAFLD 相關 HCC 發展分子機制及治療靶點

(1) 通過基因組測序首次發現 NAFLD-HCC 重要突變基因 (膽固醇酯合成酶 CEL)，進而發現膳食高膽固醇可通過誘發肝細胞基因異常表達和基因突變導致 NAFLD-HCC。膽固醇合成關鍵限速酶 SQLE 通過 PTEN 沉默誘發 NAFLD-HCC；(2) 首次闡明糖基化調節酶 OGT 通過合成棕櫚酸促進 NAFLD-HCC；(3) 首次研發 SQLE 抑制劑特比萘芬是 NAFLD-HCC 的有效分子靶向阻斷劑及治療藥物。

#### 3. 首次發現了 NASH/肝纖維化的無創性診斷與監測標誌物，首創了診斷評分模型與評價體系，建立 NASH/肝纖維化無創診斷新平臺並廣泛應用於臨床

因 NAFLD 的高發病率及 NASH 可進展為肝纖維化進而 HCC，對 NASH 的早期無創診斷極為重要。(1) 在國際上率先闡明 CK-18、FGF21 等高敏感特異的 NASH 血清診斷標誌物；(2) 在國際上首次明確瞬時彈性成像和磷磁共振波譜 <sup>31</sup>P-MRS 是無創診斷 NASH 及其相關纖維化的高度敏感特異的新技術；(3) 創建了 NAFLD 人群進展期肝纖維化的預測評分模型和體系；(4) 首次發現與 NAFLD 相關代謝綜合徵疾病進展有關的早期預警分子標誌 (A-FABP、LCN2、FGF21)，獲得 4 項美國發明專利。成果納入多個國際指南。以上無創診斷方法已廣泛應用於臨床。

#### 4. 首次明確了 NAFLD 人群的自然史以及疾病自然進展過程，揭示了 NAFLD 的高危因素，制定國際 NAFLD 防治指南

(1) 通過大樣本臨床研究首次闡明 NAFLD 人群的自然史、疾病進展過程，以及患 NAFLD-HCC 風險率；(2) 首次揭示了糖尿病是 NAFLD 的高危因素，NAFLD 是冠心病獨立危險因素。相關研究成果納入 4 部國內外 NAFLD 防治指南。

成果共發表 SCI 論文 432 篇(影響因子>10 論文 102 篇)，通訊作者或第一作者發表論文 175 篇，獲本領域國際著名專家述評、編者按 50 篇。8 篇代表性論文總影響因子 125，被 Lancet、JAMA、Nat Genet 等期刊他引 622 次/SCI 期刊他引 568 次；獲國際和國家發明專利 11 項。成果被納入 14 部 NAFLD 防治指南，牽頭制定了《亞太地區 NAFLD 的診斷、篩查、評估以及治療指南》。

#### 4. 代表性論文專著

序號	論文專著名稱/刊名/作者	年卷頁碼 (xx 年 xx 卷 Xx 頁)	發表時間 (年月日)	通訊作者 (含共同)	第一作者 (含共同)	國內作者	SCI 他引次數	他引總次數	論文署名單位是否包含國外單位
1	Heme oxygenase-1 protects against steatohepatitis in both cultured hepatocytes and mice / Gastroenterology / Yu J, Chu ES, Wang R, Wang S, Wu CW, Wong VW, Chan HL, Farrell GC, Sung JJ	2010 年 138 卷 694-704 頁	2009 年 10 月 8 日	于君	于君	于君、朱少康、王睿智、王世研、吳宗華、黃煒榮、陳力元、沈祖堯	33	37	是
2	CXCL10 plays a key role as an inflammatory mediator and a non-invasive biomarker of non-alcoholic steatohepatitis / Journal of hepatology / Zhang X, Shen J, Man K, Chu ES, Yau TO, Sung JC, Go MY, Deng J, Lu L, Wong VW, Sung JJ, Yu J	2014 年 61 卷 1365-1375 頁	2014 年 7 月 15 日	于君	張翔	張翔、沈加昀、萬鈞、朱少康、丘棟安、沈頌恩、吳燕燕、鄧軍、呂力為、黃煒榮、沈祖堯、于君	50	53	是
3	Angiotensin-like protein 4 decreases blood glucose and improves glucose tolerance but induces hyperlipidemia and hepatic steatosis in mice/ Proceedings of the National Academy of Sciences / Xu	2005 年 102 卷 6086-6091 頁	2005 年 4 月 26 日	徐愛民	徐愛民	徐愛民、林志豪、陳覺穎、汪玉、	180	193	否

	A, Lam MC, Chan KW, Wang Y, Zhang J, Hoo RL, Xu JY, Chen B, Chow WS, Tso AW, Lam KS					张嘉良、何麗莊、許建瑜、陳寶瑩、周永新、曹慧崐、林小玲			
4	CXC chemokine receptor 3 promotes steatohepatitis in mice through mediating inflammatory cytokines, macrophages and autophagy / Journal of hepatology / Zhang X, Han J, Man K, Li X, Du J, Chu ES, Go MY, Sung JJ, Yu J	2016 年 64 卷 160-170 頁	2015 年 9 月 21 日	于君	張翔	張翔、韓聚強、萬鈞、李曉星、杜靜華、朱少康、吳燕燕、沈祖堯、于君	33	34	否
5	Phyllanthus urinaria ameliorates the severity of nutritional steatohepatitis both in vitro and in vivo / Hepatology / Shen B, Yu J, Wang S, Chu ES, Wong VW, Zhou X, Lin G, Sung JJ, Chan HL	2008 年 47 卷 473-483 頁	2008 年 1 月 26 日	于君、 陳力元	沈波	沈波、于君、王世研、朱少康、黃煒樂、周鑫、林鵠、沈祖堯、陳力元	22	26	否
6	Oncogenic mutations and dysregulated pathways in obesity-associated hepatocellular carcinoma / Oncogene / Shen J, Tsoi H, Liang Q, Chu ES, Liu D, Yu ACS, Chan TF, Li X, Sung JJY, Wong VW, Yu J	2016 年 35 卷 6271-6280 頁	2016 年 5 月 2 日	于君、 黃煒樂	沈加昀 蔡浩 梁巧儀	沈加昀、蔡浩、梁巧儀、朱少康、劉大斌、余志承、陳廷峰、	12	12	否

						李曉星、 沈祖堯、 黃煒榮、 于君			
7	Non-invasive diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis by combined serum biomarkers / Journal of Hepatology / Shen J, Chan HL, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Chan HY, Chim AM, Yeung DK, Chan FK, Woo J, Yu J, Chu WC, Wong VW	2012 年 56 卷 1363-1370 頁	2012 年 2 月 4 日	黃煒榮	沈加昀	沈加昀、 陳力元、 黃麗虹、 蔡祥龍、 陳永鴻、 陳凱欣、 詹美玲、 楊家偉、 陳家亮、 胡令芳、 于君、 朱昭穎、 黃煒榮	90	101	否
8	Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography/ Gut / Wong VW, Chu WC, Wong GL, Chan RS, Chim AM, Ong A, Yeung DK, Yiu KK, Chu SH, Woo J, Chan FK, Chan HL	2012 年 61 卷 409-415 頁	2011 年 8 月 16 日	陳力 元、 朱昭穎	黃煒榮	黃煒榮、 朱昭穎、 黃麗虹、 陳淑薇、 詹美玲、 楊家偉、 姚嘉琳、 朱可婷、 胡令芳、 陳家亮、 陳力元	148	166	是
合 計							568	622	

## 5. 主要完成人情況

姓名 : 于君  
排名 : 1  
行政職務 : 實驗室主任  
技術職稱 : 正高級  
工作單位 : 香港中文大學  
完成單位 : 香港中文大學

**對本項目主要學術貢獻** :負責項目總體設計、實施、總結與成果申報。主要貢獻對應重要科學發現一、二、三、四，投入該項目的工作量占本人工作量 80%。主要貢獻：(1)主持研究發現了 HO-1、CXCL10、CXCR3 等單純性脂肪肝向 NASH/纖維化發展的關鍵分子機制及治療靶點，明確了 HO-1 激動劑、CXCR3 拮抗劑及中藥葉下珠對 NASH 的防治作用；(2)主持全面揭示了膽固醇在 NAFLD 相關肝癌中的作用及機制，闡明了 SQLE、OGT 等基因促進 NAFLD 相關肝癌的分子通路和機制，並負責研發了多個針對 NAFLD 相關肝癌的分子靶向阻斷劑及治療藥物；(3)主持發現了 CXCL10、p62/SQSTM1 等在 NASH/肝纖維化中的無創診斷價值；(4)參與研究 NAFLD 人群的疾病自然進展過程。

姓名 : 黃煒榮  
排名 : 2  
行政職務 : 肝病科主任  
技術職稱 : 正高級  
工作單位 : 香港中文大學  
完成單位 : 香港中文大學

**對本項目主要學術貢獻** : 主要貢獻對應重要科學發現三、四。投入該項目的工作量占本人工作量 70%。主要貢獻：(1) 負責研發了一組 NASH/肝纖維化無創性監測與診斷，建立了適合我國 NAFLD 人群疾病進展的無創監測與診斷評價體系；(2)主持研究明確了我國 NAFLD 人群的自然史、干預轉歸，揭示了 NAFLD 的高危因素；(3)主持制定了亞太地區 NAFLD 治療和管理指南。

姓名 : 徐愛民  
排名 : 3  
行政職務 : 無  
技術職稱 : 正高級  
工作單位 : 香港大學  
完成單位 : 香港大學

**對本項目主要學術貢獻** : 主要貢獻對應科技創新一、三。投入該項目的工作量占本人工作量 70%。主要貢獻：(1) 負責闡明了類血管生成素 ANGPTL4 及脂蛋白 LCN2 在 NASH 發生發展中的機制；(2) 主持發現或鑒定了 A-FABP、LCN2、FGF21 等影響 NAFLD 相關代謝綜合征早期診斷和預後判斷的標誌物，研發了檢測試劑，用于其風險評估與動態

監；(3) 闡明了脂聯素、FGF21、APPL1 等在 NAFLD 相關代謝綜合症的關鍵作用。

姓名 : 陳力元  
排名 : 4  
行政職務 : 主任  
技術職稱 : 正高級  
工作單位 : 香港中文大學  
完成單位 : 香港中文大學

**對本項目主要學術貢獻** : 主要貢獻對應科技創新三、四, 完成工作量占本人工作量 70%。主要貢獻: (1) 共同主持研究明確了我國人群 NAFLD 的自然史與預後轉歸特點; (2) 建立了適合我國 NAFLD 人群疾病進展的無創性監測與診斷評價體系; (3) 主持亞太地區 NAFLD 防治指南的制定。

姓名 : 張翔  
排名 : 5  
行政職務 : 無  
技術職稱 : 中級  
工作單位 : 香港中文大學  
完成單位 : 香港中文大學

**對本項目主要學術貢獻** : 主要貢獻對應科技創新一、三, 完成工作量占本人工作量 80%。主要貢獻: (1) 共同主持研究發現 CXCL10, CXCR3, p38 等單純性脂肪肝向 NASH/肝纖維化發展的關鍵分子機制; (2) 闡明了 CXCR3 拮抗劑對 NASH 的防治作用; (3) 發現了 CXCL10 在 NASH 中的診斷價值。