

推荐国家科技进步奖项目公示内容 (2015 年度)

一、项目名称：胃黏膜癌变早期诊治新技术研究

二、推荐单位：中华医学会

三、项目简介：

胃癌严重威胁人类健康，发病机制不清、缺乏有效的早期防治方法，5 年生存率低于 30%。本项目在国家、军队课题资助下持续 16 年，针对胃黏膜癌变早期诊治关键技术进行系统研究，取得以下主要创新：

1、发现幽门螺杆菌（Hp）可引起胃黏膜上皮细胞线粒体微卫星 DNA 不稳和核基因组整合，引起核基因组不稳；提出 Hp 致胃黏膜上皮细胞癌变涉及染色体不稳和微卫星不稳途径，从全新的角度阐明胃黏膜癌变的分子机制，为胃癌分子分型奠定基础；发现 Hp 可导致粘蛋白和端粒酶表达异常，首次发现分泌型粘蛋白 3（MUC3）具有膜蛋白性质，并阐明了其膜型衍生机制，改变了 MUC3 属性的传统认识，为胃黏膜癌变的早期预警及预后判断提供了新靶标。研究成果为 Cancer Cell、J Clinical Oncology 和 Gastroenterology 他引和述评，被国际权威专著 Cancer Medicine（第 6 版）收载。

2. 发现和克隆 JWA 基因，以调控胃癌细胞 DNA 修复能力为切入点，阐明了 JWA 在胃癌发生、发展和耐药中的作用及分子调节机制，首次提出 JWA 作为预测胃癌患者术后生存、铂类化疗效果、铂类耐药的重要生物学标志物；首次发现 miRNA 181b, miR-497 在内的多条 miRNA 可以通过靶向肿瘤凋亡通路的相关蛋白抑制肿瘤细胞的凋亡，参与胃癌的发生、发展及多药耐药机制的调节；研制出 JWA 靶向性生物多肽，为实施胃癌的个体化治疗开辟新的方向。为 Nature communications 和 Nature Reviews 做为亮点评述。

3、设计构建了基于 hTERT 启动子的胃癌靶向性优化型分子探针，建立靶向端粒酶的分子影像诊断系统和疗效可视化评估系统，为胃癌定性诊断和无创实时监测系统的建立提供了新手段；首次提出肝素酶是胃癌的一种肿瘤相关抗原，构建了基于肝素酶抗原表位的多抗原肽疫苗，拓展了胃癌生物治疗新领域，为胃癌的早期分子影像诊断及新药研发奠定了基础。研究结果为肝素酶发现者 Voldasky 多次引用及述评，并为 Drug Discov Today 杂志撰写特约综述。

4、创建了胃黏膜癌前病变的系列动物模型，证实维甲酸、亚硒酸钠和丁酸钠对胃黏膜癌变有逆转作用，塞来昔布能有效抑制 Hp 诱导胃黏膜上皮细胞的增殖，减少胃癌及癌前病变的发生率。参与制定我国“胃黏膜癌前疾病诊治共识”。率先开展早期胃癌及癌前病变内镜下黏膜剥离术(ESD)多中心研究，已完成 3668 例 ESD 手术，病变切除率达 99%，术后复发率低于 1%，取得与外科手术同样的疗效。对我国早期胃癌内镜治疗的普及和发展起到了促进作用。

本项目发表论文 366 篇，他引 2441 次，Gut, Cancer Res 等 SCI 期刊收录 101 篇，总 IF335.899, 被 Nature Reviews、Cancer Cell 等 SCI 期刊他引和述评 732 次。主编专著 10 部。获省部级一等奖 2 项、二等奖 10 项。培养研究生 149 名，全国优博论文 1 篇，省部级优博论文 13 篇、优硕论文 6 篇。培养国内外进修生 752 名。举办国家级继续教育学习班 12 期、国际学术会议 4 次、全国学术会议 12 次，研究成果在全国 100 余家单位推广应用。显著提升了我国胃癌研究诊治水平和国际影响力，社会经济效益显著。

四、主要完成单位及创新推广贡献：

第一完成单位：中国人民解放军第三军医大学第一附属医院

本单位为项目实施提供了必要的人员配备、基础及动物实验平台、仪器设备、临床应用平台及匹配经费；完成了课题总体设计、组织实施、管理运行，以及总结、推广应用等工作；协调合作单位参与本项目部分研究及应用工作。对本项目的具体技术创新和贡献有：发现胃黏膜癌变涉及染色体不稳和微卫星不稳二条分子途径；首次发现 Hp 感染导致线粒体 DNA 核基因组整合，引起染色体基因不稳；发现分泌型粘蛋白 3 具有膜蛋白性质，阐明了其由膜型衍生为分泌型的分子机制；创建了胃黏膜癌前病变的系列动物模型；参与制定我国“胃黏膜癌前疾病诊治共识”；率先建立靶向端粒酶的分子影像诊断系统和疗效可视化评估系统；创新构建了基于肝素酶抗原表位的多抗原肽疫苗。

第二完成单位：南京医科大学

本单位在经费、实验设施、人员配备方面支持周建伟教授领导的课题组，长期聚焦研究DNA修复蛋白JWA及其相关信号分子与恶性肿瘤尤其是胃癌发生发展的关系和分子调控机制，取得一系列原创性发现，在Gut, Clinical Cancer Research, Carcinogenesis, Cell Death & Disease等国际著名学术期刊发表系列研究论文，在国际上率先提出JWA、XRCC1等分子可用于预测胃癌患者术后辅助化疗、预测患者铂类治疗效果及对铂类耐药的个体化治疗生物标志物，JWA和CHIP是调控胃癌血管生成的重要功能蛋白，研究成果受到国际同行关注和好评，为实现胃癌个体化治疗提供了新的学术依据和思路。

第三完成单位：江苏省人民医院

本单位为本项目部分创新点提供了必要的实验条件及人员、经费匹配，创新发现：包括miRNA181b, miR-497在内的多条miRNA可以通过靶向肿瘤凋亡通路的相关蛋白，抑制肿瘤细胞的凋亡，参与胃癌的发生和发展及化疗耐药；发现抗凋亡蛋白的高表达与胃癌的较差分化及淋巴结转移相关，与胃癌的预后有着重要的关系；发现miR-497可以靶向Bcl-2从而提高胃癌细胞对化疗药物的敏感性；为相关基因检测在胃癌早期筛查及个体化治疗中的作用，以及胃癌的早期筛查及个体化治疗提供了新方法。

五、推广应用情况

(1)期刊发表：本项目共发表学术论文 366 篇，他引 2441 余次，其中在 Gut、Cancer Res、Neoplasia、J Pathol、Mol Cancer Ther、J Biol Chem、Cancer、Gastrointest Endosc、Endoscopy 等 SCI 期刊发表 101 篇，总 IF=335.899，被 Cancer Cell 等 SCI 期刊他引和述评 732 次。中华医学系列杂志 61 篇，国内外 53 位学者来函或通过 E-mail 索要论文全文或请教研究方法。

(2)专著：主编专著 10 部，参编专著 6 部。部分研究内容已写入教育部规划教材《内科学》以及卫生部“十一五”重点规划教材《野战内科学》，并为中华消化学会制定幽门螺杆菌共识意见以及慢性胃炎诊治的共识提供了依据。

(3)会议交流：国际学术会议交流 32 篇次，在全国、全军和地区性消化学术会议作专题报告 52 次，分会报告 342 篇次。

(4)技术办班：成功主持召开全国胃黏膜癌前病变与疾病研讨会 12 次，举办国家级“早期胃癌及癌前病变新进展”继续教育学习班 2 次。

(5)人才培养：本项目共培养博士生 63 名、硕士生 86 名、其中全军（省部级）优秀博士学位论文 13 篇、全军或省部级优硕 6 篇。培训国内进修生 180 余名，外籍进修生 20 余人。

(6)推广应用情况：本项目提出的新理论、新方法和新思路在全国 100 余家单位推广应用，包括第四军医大学西京医院、第二军医大学长海医院、南方医科大学南方医院、北京医科大学第一附属医院、山东大学齐鲁医院、上海第二医科大学瑞金医院、浙江医科大学第二附属医院、重庆医科大学第二附属医院等，对我国胃癌的基础及临床诊治研究起到了重要的促进作用。

六、曾获科技奖励情况

获奖项目名称	获奖时间	奖项名称	奖励等级	主要获奖人	授奖单位
胃粘膜肠上皮化生的模型建立、发生机理及逆转治疗	1996-08-21	军队科技奖	二等奖	李春启、刘为纹、房殿春	中国人民解放军总后勤部
幽门螺杆菌感染在胃癌发生中的作用研究	1997-09-10	军队科技奖	二等奖	梁后杰、刘为纹、房殿春、徐启旺、时超美	中国人民解放军总后勤部
幽门螺杆菌相关性胃炎及溃疡病诊断与治疗研究	1998-05-18	省部级科技奖	一等奖	徐采朴、陈洁平、程绍均、徐辉、胡文华	重庆市人民政府
胃粘膜癌变的分子机制及防治研究	2001-08-14	军队科技奖	二等奖	房殿春、汪荣泉、王东旭、周晓东、杨金亮	中国人民解放军总后勤部
端粒、端粒酶及其亚单位在消化系肿瘤诊断和治疗中作用的研	2004-02-02	重庆市科技进步奖	二等奖	杨仕明、房殿春、杨金亮、罗元辉、鲁荣	重庆市人民政府
胃癌发生过程中基因不稳和粘膜异常表达	2006-03-03	重庆市自然科学奖	二等奖	汪荣泉、房殿春、杨仕明、凌贤龙、王东旭	重庆市人民政府
新的微管相关蛋白 JWA 的结构和功能研究	2006-04-10	江苏省科技进步奖	二等奖	周建伟、李爱萍、夏薇、曹海霞、刘起展	江苏省人民政府
相关基因检测在胃癌早期筛查及个体化治疗中的作用	2011-03-20	江苏省科技进步奖	二等奖	束永前、刘平、郭人花、殷咏梅、曹新民	江苏省人民政府
胃黏膜癌变的新机制及早期防治研究	2014-11-28	中华医学科技奖	一等奖	房殿春、姚礼庆、杨仕明、汪荣泉、周平红	中华医学会

七、主要知识产权证明目录

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	专利有效状态
发明专利	人肝素酶的RNA干扰靶点序列及其应用	中国	CN101255418B	2011年04月27日	769625	中国人民解放军第三军医大学第一附属医院	杨仕明 熊震	有效专利
发明专利	细胞骨架样基因的编码蛋白特异性抗体	中国	CN1065876	2001年05月16日	67491	南京医科大学	周建伟	有效专利
发明专利	具有抗肿瘤活性的多肽及其用途	中国	CN103239710	2014年09月24日	1489310	南京医科大学	周建伟 徐进 李璇 李爱萍	有效专利

八、主要完成人情况表

姓名	排名	技术职称	工作单位	完成单位	对本项目技术创造性贡献	曾获国家科技奖励情况
房殿春	1	教授	第三军医大学第一附属医院	第三军医大学第一附属医院	全面主持本项目研究工作，负责总体设计、组织实施和总结，完成本项目创新点1、3、4	
周建伟	2	教授	南京医科大学	南京医科大学	参与本项目设计及部分实施，参与完成创新点2、4	
束永前	3	教授	江苏省人民医院	江苏省人民医院	参与本项目设计及部分实施，参与完成创新点2、4	
杨仕明	4	教授	第三军医大学第一附属医院	第三军医大学第一附属医院	参与本项目部分研究工作和设计、实施，参与完成本项目创新点1、3	
汪荣泉	5	教授	第三军医大学第一附属医院	第三军医大学第一附属医院	参与本项目部分研究工作和设计、实施，参与完成本项目创新点1	

陈文生	6	教授	第三军医大学第一附属医院	第三军医大学第一附属医院	参与本项目部分研究工作和设计、实施，参与完成本项目创新点 3、4	
彭贵勇	7	教授	第三军医大学第一附属医院	第三军医大学第一附属医院	参与本项目部分研究工作和设计、实施，参与完成本项目创新点 4	
王守宇	8	教授	南京医科大学	南京医科大学	参与本项目设计及部分实施，参与完成创新点 2	
梁后杰	9	教授	第三军医大学第一附属医院	第三军医大学第一附属医院	参与本项目部分研究工作和设计、实施，参与完成本项目创新点 1	
徐采朴	10	教授	第三军医大学第一附属医院	第三军医大学第一附属医院	指导和参与本项目部分研究设计、实施，参与完成本项目创新点 1	