

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	多模态影像联合生物标志物指导的胸部肿瘤精准放疗策略应用
推荐单位	推荐单位：山东省医学会 推荐意见： 1.研究背景：放射治疗是包括肺癌、食管癌在内的胸部肿瘤重要的治疗手段，然而部分患者对放疗不敏感，而且放射治疗也可能造成一些不良反应如放射性肺损伤、放射性免疫损伤等影响生活质量甚至生存。如何更好的预测疗效、减毒增效、实施个体化治疗一直是临床难点，在国家和省重点项目等资助下，针对上述亟待解决的两个大方面问题展开研究。 2. 项目成果： 疗效预测：该项目从肿瘤细胞、肿瘤组织微环境和机体的免疫状态三方面分析判断、预测疗效。利用 FGD PET 功能成像、CT 灌注成像等技术，通过对非小细胞肺癌和食管癌的原发灶影像组学信息的分析，获得肿瘤的糖代谢、微循环、增殖等信息，结合肿瘤大小、部位等因素判断其对放射治疗的敏感性和预后。而且还对放射抵抗的相关分子机制进行了探讨，发现 Nrf2/ Keap1 途径在食管鳞癌、miR-208a/p21 通路在非小细胞肺癌都与放射抵抗有关。 减毒增效：从靶区设计到放疗实施，在精准影像学诊断前提下开展肺癌和食管癌的累及野放射治疗，其次我们再进行进一步研究观察淋巴结转移的规律，将锁骨上淋巴结区进一步划分为亚区，观察不同亚区的转移概率，进而确定亚靶区，第三我们通过多种影像学精确确定食管癌的原发灶靶区范围，总之做到小而不漏。还基于联合代谢功能和解剖结构成像的四维 PET/CT 技术的呼吸运动分析、动态靶区勾画和放疗分次内累积剂量计算策略。 3.项目意义：通过多模态影像组学开发、生物标志物的创新应用、纳米材料放射增敏技术研发等，确立了一系列切实可行、可显著提高放疗精度、精准减毒增效、指导个体化治疗的关键技术和治疗策略，取得了多项有重要影响力的学术成果，应用于临床可指导个体化治疗、提高生活质量。 4.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	放射治疗是包括肺癌、食管癌在内的胸部肿瘤重要的治疗手段，然而部分患者对放疗不敏感并不能从放疗中生存获益，而且放射治疗也可能造成一些不良反应如放射性肺损伤、放射性免疫损伤等影响生活质量甚至生存。如何更好的预测疗效、减毒增效、实施个体化治疗一直是临床难点。 该成果在国家和省重点项目等资助下，针对上述亟待解决的两个大方面问题展开研究： 第一为疗效预测：我们认识到，肿瘤患者对放射治疗的敏感性和预后，不但与肿瘤细胞、肿瘤组织微环境有关，还与机体的免疫状态有关。于是我们从这三方面分析判断、预测疗效。我们利用 FGD PET 功能成像、CT 灌注成像等技术，通过对非小细胞肺癌和食管癌的原发灶影像组学信息的分析，获得肿瘤的糖代谢、微循环、增殖

	等信息，结合肿瘤大小、部位等因素判断其对放射治疗的敏感性和预后。我们还以外周血淋巴细胞作为反应机体免疫状态的生物标志物，结合其他血液学参数，发现淋巴细胞绝对值、NLR、LMR 等参数都可在一定程度上预测食管癌和肺癌患者的放射敏感性并与预后有关。而且我们还对放射抵抗的相关分子机制进行了探讨，发现 Nrf2/ Keap1 途径在食管鳞癌、miR-208a/p21 通路在非小细胞肺癌都与放射抵抗有关。 第二是减毒增效问题：靶区设计是放射治疗的重要一环，靶区的大小、范围关系到肿瘤患者的局控、生存和生活质量。首先，我们从靶区设计的理念出发，在精准影像学诊断前提下开展肺癌和食管癌的累及野放射治疗，其次我们再进行进一步研究观察淋巴结转移的规律，将锁骨上和上纵隔淋巴结区进一步划分为亚区，观察不同亚区的转移概率，进而确定亚靶区，第三我们通过多种影像学精确确定食管癌的原发灶靶区范围，总之做到小而不漏。我们还从放疗计划和实施角度，基于联合代谢功能和解剖结构成像的四维 PET/CT 技术的呼吸运动分析、动态靶区勾画和放疗分次内累积剂量计算策略，在现有治疗计划系统基础上开发具有自主知识产权的“肺动态靶区放疗剂量计算”功能模块，并进一步搭建基于三维剂量验证系统 COMPASS 与 PET/CT 系统的“动态靶区剂量时空分布的验证平台”。从而优化计划、防止脱靶，减少照射范围。总之从放疗的各个环节减少治疗损伤，使得有效的患者能够更好的获益，提高生活质量。 总之，通过多模态影像组学开发、生物标志物的创新应用、纳米材料放射增敏技术研发等，确立了一系列切实可行、可显著提高放疗精度、精准减毒增效、指导个体化治疗的关键技术和治疗策略，取得了多项有重要影响力的学术成果，应用于临床可改善生存、提高生活质量。已经授权国家发明专利 8 项；20 篇代表性英文论文被 SCI-E 数据库收录，IF=97.839,SCI 他引次数合计 496 次和他引总次数合计 538 次。被国内外会议收录 19 次，其中美国 AAPM、ASTRO、欧洲 ESTRO 等国际大会报告 3 次，国内大会报告 1 次。相关研究成果已在国内多家大型三甲医院推广应用，具有良好的社会效益。本课题研究培养博士生 4 名，硕士生 20 名。
--	--

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	ZL 2019 0543518.2	2020-11-17	一种基于 SUV 值的调强放疗检测系统及方法	马长升；梁月强；马长东；郭锦娜；于霜
2	中国发明专利	中国	ZL 2015 10611754.5	2018-01-09	放疗中基于 MVCBCT 和 KVCT 的金属伪影去除方法	倪昕晔；高留刚
3	中国发明专利	中国	ZL 2018 11420914.8	2018-12-	CT 成像中基于非共面扫描的金属伪影校正方法	高留刚；倪昕晔；孙鸿飞；林涛；

				22		谢凯；睦建峰
4	中国发明专利	中国	ZL 2016 10597028.7	2018-02-06	一种新型的患者移动承载装置	尚东平；霍志军
5	中国发明专利	中国	ZL 2017 10318133.7	2019-04-05	双亲性石墨烯-金热放疗纳米药物及其制备方法和应用	罗居东；徐英；蒋华；倪昕晔；朱文宇；孙志强；焦旻；张琦
6	中国发明专利	中国	ZL 2016 10598554.5	2018-09-25	一种神经电极	罗居东；张琦；张舒羽；宋琴；周希法；曹建平
7	中国发明专利	中国	ZL 2014 10282013.2	2014-06-23	有关 CyclinD 蛋白抑制剂多肽及其应用	罗居东；周希法；陆忠华；唐益庭；汤华；卢绪菁
8	中国发明专利	中国	ZL 201210330 180.0	2012-09-07	一种用于放疗精确划线的记号笔	韩大力，于金明，于甬华，侯庆珍，卢洁，张桂芳

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	Orientational Binding of DNA Guided by the C2N Template	ACS NANO	2017, 11 (3): 3198–3206	14.858	李伟峰，罗居东，周如鸿	28	29	否
2	Stereotactic ablative radiotherapy in treatment of early-stage non-small cell lung cancer:	CANCER LETTERS	2017, 401 : 46–52	7.36	李明焕，于金明	0	0	否

	Unsolved questions and frontiers ahead							
3	Radiation-induced miR-208a increases the proliferation and radioresistance by targeting p21 in human lung cancer cells	JOURNAL OF EXPERIMENTAL & CLINICAL CANCER RESEARCH	2016, 35: 7	7.068	罗居东 , 张舒羽	85	95	否
4	The lymphocyte-monocyte ratio predicts tumor response and survival in patients with locally advanced esophageal cancer who received definitive chemoradiotherapy	ONCOTARGETS AND THERAPY	2017, 10:871-877	3.337	于金明	13	16	否
5	Proteomic profiling of radiation-induced skin fibrosis in rats: targeting the ubiquitin-proteasome system	INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION ONCOLOGY BIOLOGY PHYSICS	2016, 95 (2): 751–760	5.859	张舒羽	11	13	否
6	Prognostic significance of the lymphocyte-to-monocyte ratio and the tumor-infiltrating lymphocyte to tumor-associated macrophage ratio in patients with stage T3N0M0 esophageal squamous cell	IMMUNOLOGY IMMUNOTHERAPY	2017, 66 (3): 343–354	5.442	李明焕 , 于金明	26	28	否

	carcinoma							
7	Fluorescent microspheres for one-photon and two-photon imaging of mesenchymal stem cells	JOURNAL OF MATERIALS CHEMISTRY B	2017, 5 (38): 7809–7818	5.344	李晓然 , 罗居东	5	5	否
8	Identification of risk factors and the pattern of lower cervical lymph node metastasis in esophageal cancer: Implications for radiotherapy target delineation	ONCOTARGET	2017, 8 (26): 43389 – 43396	5.168	李明焕	3	4	否
9	CD8+/FOXP3+ratio and PD-L1 expression associated with survival in pT3N0M0 stage esophageal squamous cell cancer	ONCOTARGET	2016, 7 (44): 71455 – 71465	5.168	李明焕 , 于金明	30	30	否
10	Upregulation of Ying Yang 1 (YY1) suppresses esophageal squamous cell carcinoma development through heme oxygenase-1	CANCER SCIENCE	2013, 104 (11): 1544–1551	4.966	凌扬 , 张舒羽	21	22	否
11	Robust Denaturation of Villin Headpiece by MoS2 Nanosheet: Potential Molecular Origin of the Nanotoxicity	SCIENTIFIC REPORTS	2016, 6:28252	3.998	罗居东 , 周如鸿	17	17	否

12	Graphene-Induced Pore Formation on Cell Membranes	SCIENTIFIC REPORTS	2017, 7: 42767	3.998	罗居东 , 周如鸿	48	50	否
13	OTUD5 Regulates p53 Stability by Deubiquitinating p53	PLOS ONE	2013, 8 (10): e77682	2.74	凌扬 , 周希法	37	37	否
14	miR-107 and miR-25 simultaneously target LATS2 and regulate proliferation and invasion of gastric adenocarcinoma (GAC) cells	BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS	2015, 46 (3): 806–812	2.985	崔永春	35	40	否
15	Involved-field irradiation in definitive chemoradiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma	RADIATION ONCOLOGY	2014, 9 : 64	2.817	孔莉 , 于金明	21	27	否
16	Upregulation of the miR-212/132 cluster suppresses proliferation of human lung cancer cells	ONCOLOGY REPORTS	2015, 33 (2): 705–712	3.417	罗居东 , 周希法	27	29	否
17	Artemisinin derivative artesunate induces radiosensitivity in cervical cancer cells in vitro and in vivo	RADIATION ONCOLOGY	2014, 9:84	2.817	曹建平	28	34	否
18	Structural Damage of a beta-Sheet Protein upon Adsorption onto Molybdenum	JOURNAL OF PHYSICAL CHEMISTRY C	2016, 120 (12): 6796–6803	4.189	罗居东 , 周如鸿	26	26	否

	Disulfide Nanotubes							
19	The effects of aberrant expression of LncRNA DGCR5/miR-873-5p/TUSC3 in lung cancer cell progression	CANCER MEDICINE	2018, 7(7): 3331-3341	3.491	倪昕晔, 马长升	22	22	否
20	Involved-field radiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma: theory and practice	RADIATION ONCOLOGY	2016, 11: 18	2.817	李明焕, 于金明	13	14	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	姓名：李明焕 排名：1 职称：主任医师 行政职务：科主任 工作单位：山东省肿瘤防治研究院 对本项目的贡献：负责本项目的整体设计、实施、总结和推广，是创新点 1、2、3 的主要完成人，对所有创新均做出重要贡献，第 1 或通讯发表 SCI 论文 5 篇。 姓名：马长升 排名：2 职称：副研究员 行政职务：无 工作单位：山东省肿瘤防治研究院 对本项目的贡献：负责本项目的整体设计、实施、总结和推广，是创新点 1、2、3 的主要完成人，对所有创新均做出重要贡献，发明专利 1 项，第 1 或通讯发表 SCI 论文 3 篇。 姓名：罗居东 排名：3 职称：副主任医师 行政职务：副主任 工作单位：常州市第二人民医院 对本项目的贡献：负责数据整理，论文撰写及推广应用，对创新点 4，5 做出贡献。发明专利 3 项，第 1 或通讯作者发表 SCI 论文 5 篇。 姓名：尚东平 排名：4 职称：副主任医师
---------	---

	行政职务：副主任 工作单位：山东省肿瘤防治研究院 对本项目的贡献：负责数据整理，论文撰写及推广应用，对创新点 1、2 做出贡献。 发明专利 1 项，第 1 作者或通讯作者发表 SCI 论文 1 篇。 姓名：倪昕晔 排名：5 职称：研究员 行政职务：副院长 工作单位：常州市第二人民医院 对本项目的贡献：负责数据整理，论文撰写及推广应用，对创新点 2、3 做出贡献。 发明专利 2 项，第 1 或通讯作者发表 SCI 论文 3 篇。 姓名：韩大力 排名：6 职称：副主任医师 行政职务：无 工作单位：山东省肿瘤防治研究院 对本项目的贡献：作为主要完成人之一，参与了课题的设计和和实施，具体负责的研究内容是 PET/CT 在食管鳞癌的临床靶区确定，亚临床病灶构成及其对预后影响。采用功能影像勾画食管癌临床靶区，可以更为精准的判断病灶范围及预测预后。同时，积极撰写论文及参加学术交流。发明专利 2 项。 姓名：崔永春 排名：7 职称：副研究员 行政职务：科主任 工作单位：山东省肿瘤防治研究院 对本项目的贡献：参与项目设计阶段的统计学方法理论指导与方案审查与修改；项目实施过程中负责数据的收集、整理与分析；参与项目结题报告的撰写工作。发表 SCI 论文 1 篇。 姓名：郭栋 排名：8 职称：医师 行政职务：无 工作单位：山东省肿瘤防治研究院 对本项目的贡献：参与项目设计阶段的统计学方法理论指导与方案审查与修改；项目实施过程中负责数据的收集、整理与分析；参与撰写 SCI 论文，发表 SCI 论文 2 篇。
主要完成单位情况	单位名称：山东省肿瘤防治研究院 排名：1 对本项目的贡献：胸部肿瘤是严重影响我国国民健康的重大疾病，一直受到山东省肿瘤防治研究院临床治疗专家和科研工作者的关注。山东省肿瘤防治研究院作为本

	项目第一完成单位，负责该项目设计、实施、总结、申报和推广，是项目创新点的主要完成单位。在该项目申报过程和实施过程中，研究院在人力、物力、财力等各方面给予了大力支持，尤其是病例的提供、标本收集及随访。本单位对科研高度重视，学术氛围浓厚，科研条件优越，具有先进的科研管理及保障体系，并对科研经费进行了相应的配比，保障本项目顺利完成；拥有“山东省放射肿瘤学重点实验室”，提供完善的技术平台与硬件设施；建立了高水平的肿瘤标本库，能够保证实验研究的顺利进行和多篇高水平研究论文的发表，相关研究结果得到国内外同行专家的高频引用和正面评价。 单位名称：常州市第二人民医院 排名：2 对本项目的贡献：在该项目申报过程和实施过程中，医院在人力、物力、财力等各方面给予了大力支持，尤其是病例的提供、标本收集及随访。本单位对保障本项目顺利完成提供完善的技术平台与硬件设施；能够保证实验研究的顺利进行和多篇高水平研究论文的发表，相关研究结果得到国内外同行专家的高频引用和正面评价。 主要具体贡献如下： (1)常州市第二人民医院进行图像形变配准并应用运动分析技术，为自适应放疗研究提供依据，推广其在图像引导放疗领域的应用； (2)与山东省肿瘤防治研究院研究团队合作完成上述图像分析技术的功能实现，并共同完成在合作应用单位的测试运行； (3)应用呼吸运动分析技术收集胸腹患者运动状态，并应用图像配准技术，指导精确放疗； (4)进一步应用结合图像配准及多模态影像预测胸腹部肿瘤运动模式，指导个体化治疗方案应用。
--	---