	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	肿瘤精准放射治疗的生物/免疫学策略及应用研究
推荐单位	<p>推荐单位：四川省医学会</p> <p>推荐意见：</p> <p>恶性肿瘤发病率和死亡率逐年攀升，严重威胁我国社会公众生命健康安全。放射治疗是恶性肿瘤核心治疗手段之一。该项目针对如何提高肿瘤放疗生物精准度，改善局控率和治疗增益比这一亟需解决的重大临床难题，在多项国家及省部级课题资助下，历时 12 年，围绕“实现肿瘤放疗精准修饰”这一主线开展基础和临床系统研究，发现了系列放射治疗精准修饰的新靶点，研发了肿瘤特异性增敏和防护新技术，形成了基于中国国情的肿瘤放疗修饰精准化解决方案，推动肿瘤放疗进入生物精准的 3.0 时代，具有极高的临床价值和重要的科学价值。19 篇代表性论文发表在 Cancer Research, Oncogene 等国际著名 SCI 期刊，累积他引 904 次，最高单篇引述 316 次。申请中国专利 14 项，授权 10 项。项目产出了头颈部鳞癌、脑胶质瘤、鼻咽癌、放射性口腔黏膜炎等 4 项中国肿瘤诊疗规范及专家共识。建成了中国西部恶性肿瘤大数据平台等。通过招收国内外进修生、举办培训班；举办、参加国际会议；巡讲以及通过中华医学会放射肿瘤学分会等学术组织进行国内外推广应用。研究成果经国内外近百家各级别医疗单位推广应用，将鼻咽癌等肿瘤放疗局控率提高了 15%，总生存率提高 10%，治疗增益比提高 20%，惠及百万余名肿瘤放疗患者。该项目研究方法先进、技术成熟、数据详实、结果可靠和结论新颖，具有创新型、实用性。并且在国际和国内发表多篇高质量的学术论文，该项目的技术在国内大中型和基层各级医院应用后，取得良好效果，经济和社会效益显著，总体上达到了国际领先水平，我单位认真审核项目填报各项内容，确保材料真实有效，经过公示无异议，同意推荐其申报 2021 年中华医学科技奖评审。</p>
项目简介	<p>放射治疗是肿瘤核心治疗手段之一，一直以来被两大问题所困扰：一是不能杀死所有肿瘤细胞，二是损伤正常组织。解决办法除了提高物理技术精度外，实现放疗的生物/免疫精准化修饰十分关键。历经 12 年在多项国家和省部级课题资助下，本项目发现了系列指导生物/免疫精准决策的新靶点，创建了放疗生物精准修饰的新技术，形成了肿瘤放疗生物/免疫精准化解决方案，广泛用于肿瘤个体化临床决策和治疗。</p> <p>1. 创新了肿瘤放疗精准决策的生物/免疫学机制：①发现了缺氧微环境刺激肿瘤细胞产生富含 miR-21 外泌体、以及非编码 RNAs (lncRNAs) HAS2-AS1 表达增加，参与肿瘤免疫微环境调控，为克服放疗乏氧抵抗和免疫学修饰提供了新靶点。②发现非编码 RNA NEAT1、MicroRNA-9 参与了肿瘤放疗抵抗和免疫调控，为放疗增敏探索了新的生物/免疫学路径。③发现 DNA-PKcs T2609 簇参与了 DNA 链断裂和基因组不稳定调控。④发现 Sirt7 在肿瘤组织表达增强，调控肿瘤细胞氧化应激和细胞凋亡，为放疗精准修饰提供了新的生物学靶点。</p> <p>2. 创建了靶向肿瘤的放疗精准修饰新技术：①构建放射敏感性启动子（C9BC），诱导 SOD2 定向肿瘤表达，同步实现了对肿瘤细胞的增敏和正常细胞的防护，取得</p>

了增敏 / 防护双重效应。②利用 P53 反应元件和放射敏感性调控元件构建了“AND”逻辑门基因环路，实现了靶基因定向肿瘤表达，从而获得肿瘤靶向性增敏和免疫调控。③利用放射敏感性元件调控 microRNA-155(miR-155)，靶向性敲除 LGMN 基因，获得了放疗生物/免疫精准修饰效应。④利用 PEG 化的二氧化铈纳米粒子，通过抑制 DNA 的放射性损伤而实现了正常组织的特异性保护。

3. 形成了基于中国国情的肿瘤放疗生物/免疫精准化解决方案：①对中国大陆地区肿瘤放疗设备、技术及应用情况，进行了全方位的调查和统计，掌握了我国放疗的基本情况。②系统地阐明了基于多模态影像的生物靶区精准勾画、放疗计划优化的生物/免疫学修饰策略，确立了放疗精准修饰的生物/免疫学原则。③基于中国放疗国情，提出了一系列放疗精准修饰方案，在国内 25 个省（市、区）推广应用。

19 篇代表性论文发表在 Cancer Research, Oncogene 等国际著名 SCI 期刊，累积他引 904 次，最高单篇引述 316 次。申请中国专利 14 项，授权 10 项。项目产出了头颈部鳞癌、脑胶质瘤、鼻咽癌、放射性口腔黏膜炎等 4 项中国肿瘤诊疗规范及专家共识；组建了中法放射治疗国际协会、中国泛珠江放疗临床协作组和中国西部放疗协会、西南地区肿瘤专科联盟，建成了中国西部恶性肿瘤大数据平台等。上述研究成果经国内近百家各级别医疗机构推广应用，将多种肿瘤放疗局控率提高了 15%，总生存率提高 10%，治疗增益比提高 20%，惠及百万余名肿瘤放疗患者。

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	ZL2016106633859	2018-02-19	一种蛋白介导合成修饰铈纳米材料的方法	李蓉；阳章友；龙爽；曾一平；史春梦；王卫东
2	中国发明专利	中国	ZL201910360026.X	2020-11-27	一种验证放射治疗剂量的方法及系统	王卫东；闫梦梦
3	中国发明专利	中国	ZL201710254635.8	2020-03-06	一种肿瘤位置实时监测系统及其监测方法	李林涛；郎锦义；秦远；王培；黎杰；康盛伟；唐斌；吴凡；黄娜
4	中国发明专利	中国	ZL200910164335.6	2018-06-27	热释光剂量计剂量比对照射支架	郎锦义；钟海洛；吴大可；万斌；李建；王培；祁国海

5	中国计算机软件著作权	中国	2018SR775412	2018-09-25	后装治疗计划系统 V2.0	郎锦义；王培；康盛伟；唐斌；王先良；黎杰
6	中国发明专利	中国	ZL201810591778.2	2018-06-11	一种快速后装放疗剂量的计算、验证方法	王先良；王培；候氢；黎杰；康胜伟；李厨荣
7	中国实用新型专利	中国	ZL201822219869.1	2019-12-10	一种采用液压或气压进行传动的解锁装置及体架板	郎锦义；李林涛；张甜；冯梅；兰美；路顺；谭庭强；王首龙；吴柯
8	中国实用新型专利	中国	ZL201120295407.3	2012-05-06	放射治疗用物理补偿器及其专用安装板	郎锦义；王培；范永霖；王立新；王继成；郑建成
9	中国实用新型专利	中国	ZL200922108730.4	2020-07-28	一种用于女性肿瘤患者的演示系统	郎锦义；李林涛；王培；黎杰；谭燕；康胜伟；王先良；唐斌；秦远
10	中国实用新型专利	中国	ZL201821801943.4	2018-11-02	一种解锁部，具有解锁功能的体架板以及解锁装置	郎锦义；李林涛；冯梅；兰美；路顺；谭庭强；王首龙；张德康

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	Exosomes Derived from Hypoxic Oral Squamous Cell Carcinoma Cells	CANCER RESEARCH	2016 Apr 1 76(7): 1770-	9.727	李灵；朱桂全	223	316	否

	Deliver miR-21 to Normoxic Cells to Elicit a Prometastatic Phenotype		80.					
2	Spontaneous tumor development in bone marrow-rescued DNA-PKcs (3A 3A) mice due to dysfunction of telomere leading strand deprotection	Oncogene	2016: 3 5(30): 3909-18.	7.97 1	张石川 ; Benjami nPC. Chen	12	13	是
3	Overexpression of sirt7 exhibits oncogenic property and serves as a prognostic factor in colorectal cancer.	Clinical Cancer Research	2014 Jul 1:20(13):3434-45.	10.1 07	潘长穿 ; 黄文林	69	98	否
4	MicroRNA-9 inhibits the proliferation of oral squamous cell carcinoma cells by suppressing	Oncogene	2014: 3 3(42): 5017-27	7.97 1	于涛 ; 王朝晖	83	85	否
5	Microenvironmental oxygen pressure orchestrates an anti- and pro tumoral $\gamma\delta$ T cell equilibrium via tumor-derived exosomes	Oncogene	2019: 38:28 30-2843 (在线发表时间 2018年)	7.97 1	郎锦义 ; 朱桂全	43	48	否
6	Longnoncoding RNA HAS2-AS1 mediates hypoxia-induced invasiveness of oral squamous cell carcinoma	Mol Carcinog	2017: 5 6(10): 2210-2222	3.82 5	郎锦义 ; 李灵	55	56	否

7	PEGylated ceria nanoparticles used for radioprotection on human liver cells under γ -ray irradiation	Free Radical Biology and Medicine	2015: 87:26-35	6.17	王卫东 ; 李蓉	25	31	否
8	Perspectives on Patient Access to Radiation Oncology Facilities and Services in Mainland China	Semin Radiat Oncol.	2017: 2 7(2):164-168	4.07 6	王绿化 ; 郎锦义	4	4	否
9	Long non-coding RNA NEAT1 regulates epithelial membrane protein 2 expression to repress nasopharyngeal carcinoma migration and irradiation-resistance through miR-101-3p as a competing endogenous RNA mechanism	Oncotarget	2017: 8(41): 7 0156-7 0171	5.16 8	张鹏 ; 何谷 ; 李响	19	30	否
10	Clinical outcomes and prognostic factors of 695 nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated radiotherapy	Biomed Res Int.	2014: 81 4948	2.27 6	王卫东 ; 郎锦义	29	81	否
11	Radiation-induced SOD2 overexpression sensitizes colorectal cancer to radiation while protecting	Oncotarget	2017: 8 (5):77 91-7800	5.16 8	王卫东	8	9	否

	normal tissue							
12	Incidence of small lymph node metastases in patients with nasopharyngeal carcinoma : Clinical implications for prognosis and treatment	Head and Neck	2017: 3 9(2):3 05- 310	2.53 8	郎锦义	5	8	否
13	p53 activated by AND gate genetic circuit under radiation and hypoxia for targeted cancer gene therapy	Cancer Science	2015: 1 06:11 63- 1173	4.96 6	丁淼 ; 王卫东	4	6	否
14	MiRNA-Embedded ShRNAsfor Radiation-Inducible LGMN Knockdown and the Antitumor Effects on Breast Cancer	PLoS ONE	2016: 1 1 (9): e0163 4 46	2.74	王卫东 ; 王兴勇	4	6	否
15	Comprehensive treatment of squamous cell cancer of head and neck : Chinese expert consensus 2013	Future Oncology	2014: 10(9): 16 35- 48	2.66	郎锦义	19	42	否
16	The radiation dose-regulated AND gate genetic circuit, a novel targeted and real-time monitoring strategy for cancer gene therapy	Cancer Gene Therapy	2012: 1 9(6):3 82-92	4.53 4	王卫东 ; 丁淼 ; 易岂建	4	7	否
17	A clinical study of lung cancer dose calculation accuracy	Radiation Oncology	2014 Dec 16 9:2	2.81 7	王培	11	15	否

	with Monte Carlo simulation		87					
18	Tumor volume is an independent prognostic indicator of local control in nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated radiotherapy	Radiation Oncology	2013 8:208.	2.81 7	冯梅; 郎锦义	34	37	否
19	基于生命、影像组学和人工智能的精确放射治疗：思考与展望	中国肿瘤临床	2018, 45(12) :604- 608	0	郎锦义	0	12	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	<p>姓名：郎锦义</p> <p>排名：1</p> <p>职称：主任医师,教授</p> <p>行政职务：党委书记</p> <p>工作单位：四川省肿瘤医院</p> <p>对本项目的贡献：负责项目的总体设计，主导了肿瘤放射治疗精准修饰的新靶点、新技术研究与推广应用；主持撰写了头颈部鳞癌、脑胶质瘤及鼻咽癌等 3 项中国肿瘤诊疗规范及专家共识（附件 10-1、10-2、10-3）；组建了中法放射治疗国际协会、中国泛珠江放疗临床协作组和中国西部放疗协会，建成中国西部恶性肿瘤大数据平台。研发 1 个具有自主知识产权的后装治疗计划系统，授权专利 8 项（附件 1-3、1-4、1-5、1-7、1-8、1-9、1-10）。对本项目的创新点 1、2、3 做出了创造性的贡献。是代表性论文 4-5、4-6、4-8、4-10、4-12、4-15 的通讯作者，投入的研究工作量占本人工作量的 95%。</p> <p>姓名：王卫东</p> <p>排名：2</p> <p>职称：主任医师,教授</p> <p>行政职务：四川肿瘤研究所副所长</p> <p>工作单位：四川省肿瘤医院</p> <p>对本项目的贡献：负责项目的部分课题设计，主持构建 Egr-1 启动子驱动的 Mn-SOD 表达载体及其靶向性辐射防护和放疗增敏效应的研究（附件 8-4），构建放射敏感性启动子诱导 SOD2 过表达，实现增敏、防护双重效应；利用 P53 反应元件和放射敏感性元件构建了“AND”逻辑门基因环路，达到肿瘤靶向性增敏；利用放射敏感性元件调控 microRNA-155，敲除 LGMN 基因，对放疗精准增敏，研发 1 个有自主知识产权的验证放射治疗剂量的方法和系统，获得授权专利 2 项（附件 1-</p>
---------	---

1、1-2)。对创新点 1、2、3 做出了创造性的贡献。论文 4-7、4-10、4-11、4-13 的通讯作者，投入的工作量占本人的 90%。

姓名：李灵

排名：3

职称：副主任医师

行政职务：颌面口腔科负责人

工作单位：四川省肿瘤医院

对本项目的贡献：负责项目的部分课题设计和基础实验的具体实施，明确了缺氧微环境刺激肿瘤细胞产生富含 miR-21 外泌体，以及非编码 RNAs (lncRNAs) HAS2-AS1 表达增加，为精准修饰放疗乏氧抵抗提供了新的靶点。对本项目的创新点 1 做出了创造性的贡献。是代表性论文 4-1、4-5 的第一作者，是代表性论文 4-6 的通讯作者，投入本项目的研究工作量占本人工作量的 80%。

姓名：陈梅华

排名：4

职称：主治医师

行政职务：无

工作单位：四川省肿瘤医院

对本项目的贡献：负责项目的部分课题设计和基础实验的具体实施，是科研基金 8-3 国家自然科学基金项目《表达表达人 FAP α 的全肿瘤细胞疫苗抗肿瘤免疫效应及机制研究》的项目负责人。负责临床研究的具体实施，参与了肿瘤放射治疗精准修饰的新靶点、新技术研究与推广应用等。参与中国西部恶性肿瘤大数据平台等平台的建立，协助本项目成果在其他医疗单位推广应用，对本项目的创新点 1、3 做出了创造性的贡献，投入本项目的研究工作量占本人工作量的 70%。

姓名：王培

排名：5

职称：研究员

行政职务：放疗中心副主任

工作单位：四川省肿瘤医院

对本项目的贡献：负责项目的部分课题设计，主导了放疗物理的质控研究、多模态影像配准以及 Tomo、WAT 技术的研究与应用，利用静态、动态调强、容积调强以及螺旋断层调强等多种调强放疗实现方式和 Monte Carlo 模拟算法，以及同步化疗对放疗剂量的修饰作用，获得了授权专利 5 项（附件 1-3、1-4、1-5、1-6、1-8、1-9）。对本项目的创新点 1、2、3 做出了创造性的贡献。是代表性论文 4-17 的通讯作者，投入本项目的研究工作量占本人工作量的 70%。

姓名：于涛

排名：6

职称：副主任医师

行政职务：无

工作单位：四川省肿瘤医院

对本项目的贡献：负责项目的部分课题设计和基础实验的具体实施，参与了携带

miR-155 的 exosome 在缺氧调控 MDSC Treg 营造口腔鳞癌转移前微环境中的机制研究 (附件 8-5) ;明确了 MicroRNA-9 通过 Wnt b-catenin 信号通路抑制 CXCR4 表达,为放疗增敏探索了新的生物学路径。对本项目的创新点 1 做出了创造性的贡献。是代表性论文 4-4 的通讯作者,投入本项目的研究工作量占本人工作量的 50%。

姓名:冯梅

排名:7

职称:主任医师

行政职务:副院长

工作单位:四川省肿瘤医院

对本项目的贡献:负责临床研究的具体实施,参与了肿瘤放射治疗精准修饰的新靶点、新技术研究与推广应用;明确了肿瘤体积是鼻咽癌调强放疗患者局部控制预后的独立指标等。获得了授权专利 3 项 (附件 1-6、1-7、1-10)。参与编写鼻咽癌、脑胶质瘤,以及头颈部鳞癌等临床规范、专家共识 (附件 10-1、10-2、10-3)。

对本项目的创新点 3 做出了创造性的贡献。是代表性论文 4-18 的第一作者,投入本项目的研究工作量占本人工作量的 50%。

姓名:张鹏

排名:8

职称:副主任医师

行政职务:放疗中心病区主任

工作单位:四川省肿瘤医院

对本项目的贡献:负责临床研究和基础研究的具体实施,参与了肿瘤放射治疗精准修饰的新靶点、新技术研究与推广应用;明确了非编码 RNA NEAT1 通过 miR-101-3p 竞争性抑制内源性 RNA,参与了鼻咽癌的放疗增敏机制等。参与编写鼻咽癌、脑胶质瘤,以及头颈部鳞癌等临床规范、专家共识 (附件 10-1、10-2、10-3)。

对本项目的创新点 1、3 做出了创造性的贡献。是代表性论文 4-9 的通讯作者,投入本项目的研究工作量占本人工作量的 45%。

姓名:张石川

排名:9

职称:主任医师

行政职务:放疗中心副主任

工作单位:四川省肿瘤医院

对本项目的贡献:负责临床研究和基础研究的具体实施,参与了肿瘤放射治疗精准修饰的新靶点、新技术研究与推广应用;明确了功能性 DNA-PKcs T2609 簇参与了端粒相关的 DNA 链断裂和基因组不稳定,有望成为放疗增敏的新靶标等。对本项目的创新点 1 做出了创造性的贡献。是代表性论文 4-2 的通讯作者,投入本项目的研究工作量占本人工作量的 40%。

姓名:潘长穿

排名:10

职称:副主任医师

	<p>行政职务：无</p> <p>工作单位：四川省肿瘤医院</p> <p>对本项目的贡献：负责基础实验的具体实施，明确了 Sirt7 在结肠癌等肿瘤组织中表达显著增强，调控肿瘤细胞氧化应激和细胞凋亡，为肿瘤放疗精准修饰提供了新的理论依据。对本项目的创新点 1 做出了创造性的贡献。是代表性论文 4-3 的通讯作者，投入本项目的研究工作量占本人工作量的 15%。</p>
<p>主要完成单位情况</p>	<p>单位名称：四川省肿瘤医院</p> <p>排名：1</p> <p>对本项目的贡献：四川省肿瘤医院是本项目科技创新和推广应用的唯一完成单位。负责总体技术方案的制定，技术内容分析，可行性研究，技术路线确定等。围绕“实现肿瘤放疗精准修饰”这一主线开展基础和临床系统研究，发现了系列放射治疗精准修饰的新靶点，创建了放疗特异性增敏和防护新技术，形成了基于中国国情的肿瘤放疗修饰的精准化解决方案。四川省肿瘤医院领导班子及相关职能部门对“肿瘤放射治疗生物精准化基础和临床研究”项目在人力、物力和财力等各方面给予高度的重视、支持和相关政策倾斜。医院给予本研究项目相当的匹配研究经费，增添先进科研设备和医疗设备。在肿瘤放疗精准修饰的生物学策略的研究工作中，积极建立科研平台，对本项目中放射治疗精准修饰的新靶点的研究提供了有力支持。在靶向肿瘤的放疗特异性增敏和防护技术研究中，医院协调各个科室，融合各个学科的力量，有力保证了各项研究的顺利实施。同时医院积极帮助和推广本项目研究成果转化为临床应用，在国内外相关期刊发表论文、国内外会议发言、印发宣传材料(海报、书籍等)、新闻媒体宣传、举办学习培训、培养进修医师、现场蹲点指导以及网络远程会诊等推广模式将这一新靶点、新技术进行宣传推广和普及应用。</p>