

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	肿瘤新型标志物发现与检测关键技术创新及应用
推荐单位	推荐单位：山东省医学会 推荐意见： 该项目针对我国恶性肿瘤发病率和死亡率居高不下，缺乏有效临床诊断手段的现状，深入解析肿瘤发生、转移和耐药的分子机制，发现系列新型生物标志物；构建5个肿瘤诊断及预测模型，通过多层次临床样本初步验证，明确其具有较好的临床应用价值；建立稳定高效的标志物检测关键技术，推动转化并实现临床应用。项目20篇代表性论文发表在Nat Cell Biol (IF 20.042)、Gut (IF 19.819)、Mol Cancer (IF 15.302)等杂志，其中一区18篇，IF>10共9篇，累计IF 192.9，被Nat Rev Clin Oncol (IF 53.276)等引用1103次；授权国家发明专利10项；制定行业标准及专家共识3项；获批CFDA医疗器械注册证6项，欧盟CE认证5项；获教育部技术发明一等奖1项，山东省科技进步一等奖1项。成果在全国多省市推广应用，推动恶性肿瘤诊疗水平提升和行业进步。 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年中华医学科技奖一等奖。
项目简介	肿瘤标志物在肿瘤筛查、诊断、病情监测和预后判断中发挥重要作用。目前能够指导临床的有效标志物较少，极大限制恶性肿瘤总体疗效提升。如何探寻肿瘤发生进展的关键靶点，发现新的生物标志物并进行临床应用，是国际肿瘤学界密切关注焦点，也是检验医学亟待解决的行业难题。项目组在国家及省部级课题资助下，深入探讨肿瘤发生、耐药和转移的调控机制，发现系列新型生物标志物，研发检测关键技术，推动转化及应用。主要创新成果如下： 1. 揭示肿瘤发生、耐药和转移的分子机制，发现关键分子靶点，为新型标志物确立奠定理论基础。①阐明关键分子靶点miR-484在肿瘤癌前病变中的重要驱动作用；提出CUL4A增强EGFR启动子组蛋白甲基化促进肿瘤发生的新机制（Gut, IF 19.819; Mol Cancer, IF 15.302）。②揭示HOTAIR、miR-770调控肿瘤5-氟尿嘧啶和阿霉素化疗药物敏感性的分子机理，成果在Mol Ther Nucleic Acids (IF 7.032)等杂志发表。③明确DLC1-RHO信号通路调控肿瘤破骨性转移的关键作用；发现DKK1在肿瘤转移中“双刃剑”的新理论，解析其在肿瘤细胞转移过程中，由于微环境差异而产生相反作用的机制。成果发表在J Clin Invest (IF 11.864)、Nat Cell Biol (IF 20.042)，被评为“2017中国肿瘤领域十大原创研究”。 2. 明确肿瘤诊断预后新型标志物，评估其临床应用价值。①构建标志物联合诊断模型，其中2-lncRNAs肺癌诊断模型，对非小细胞肺癌诊断效能较传统标志物Cyfra211的62.2%提高至88.3%；3-lncRNAs膀胱癌诊断模型，较细胞学敏感性25.0%提高至62.5%。②明确肿瘤转移及耐药预测新型标志物，其中4-miRNAs模型对中晚期结直肠癌淋巴结转移预测效能为87.0%，远高于CT扫描的67.5%。成果发表在Gut (IF 19.819)、Mol Cancer (IF 15.302)等杂志，其中1篇入选ESI Top 1%高被引论文，授权国家发明专利3项，应邀在美国AACCC、WASPaLM等国际学术

	会议做专题报告 4 次。 3. 创新标志物检测关键技术，推动转化应用。①针对蛋白类标志物因分子量跨度大、结构多样、含量范围宽而难以检测的技术难题，创建高效抗体偶联-超敏信号示踪技术，实现标志物由 0.001ng/mL 到 1000ng/mL 的定量检测。②研发新型核酸分离液，建立循环核酸直接定量技术，解决了其检测不稳定的技术难题。成果发表在 Clin Cancer Res (IF 10.107)，授权国家发明专利 7 项。③研发的相关肿瘤诊断预测模型以及 CA50 等 6 项检测试剂盒实现临床转化，并入选国家重点研发计划专项进行推广应用。 项目 20 篇代表性论文发表在 Nat Cell Biol、Gut、Mol Cancer 等杂志，其中一区 18 篇，IF > 10 共 9 篇，累计 IF 192.9，被 Nat Rev Clin Oncol (IF 53.276) 等引用 1103 次；授权国家发明专利 10 项；制定行业标准及专家共识 3 项；获批 CFDA 注册证 6 项，欧盟 CE 认证 5 项；获省部级一等奖 2 项。成果在全国 14 省 200 余家医疗机构应用，近 3 年销售收入 2.93 亿元，推动恶性肿瘤诊疗水平提升和行业进步。
--	---

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	ZL201410007417.0	2014-12-10	早期结直肠腺癌 miRNAs 检测试剂盒或生物芯片	王传新；郑桂喜；张欣
2	中国发明专利	中国	ZL201310012196.1	2013-12-11	检测结直肠癌血清 miRNA-128 的专用引物、试剂盒及方法	王传新；张欣；王海燕
3	中国发明专利	中国	ZL201810444780.7	2020-07-28	基于血清 exosomal lncRNAs 的食管癌诊断特异性表达图谱及检测分析系统	王传新；杜鲁涛；闫素真；蒋秀梅；李娟
4	中国发明专利	中国	ZL201110272789.2	2012-10-17	一种丙型肝炎病毒核心抗原及其抗体以及分泌该抗体的杂交瘤细胞株	王传新；王丽丽；王顺
5	中国发明专利	中国	ZL201410245237.6	2015-01-28	早期膀胱癌血清 miRNAs 特异表达谱及诊断模型	王传新；杜鲁涛；蒋秀梅；张欣；杨咏梅
6	中国发明专利	中国	ZL201110167829.7	2012-05-23	一种检测宫颈癌血浆 Bmi-1 mRNA 的专用试剂盒及方法	王传新；张欣

7	中国发明专利	中国	ZL201310624442.9	2014-11-05	一种用于膀胱癌血清 miRNA 检测的内参及其检测引物与应用	王传新；杜鲁涛；刘益民；张欣；杨咏梅
8	中国发明专利	中国	ZL201310012169.4	2013-12-11	检测膀胱癌尿液 miRNA-155 的专用引物、试剂盒及方法	王传新；张欣；刘益民
9	中国发明专利	中国	ZL201210224728.3	2014-11-26	用于医疗分析仪的试剂瓶架系统	王超；渠海；赵鹏；姜伟刚；侯剑平；李东；刘珂
10	中国发明专利	中国	ZL201310685892.9	2014-11-05	激光定位型移液枪	王传新、曲爱林、曲爱喜、杨咏梅、杜鲁涛

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	Expression signatures of exosomal long non-coding RNAs in urine serve as novel non-invasive biomarkers for diagnosis and recurrence prediction of bladder cancer.	Mol Cancer	2018 Sep 29;17(1):142	15.302	王传新	52	53	否
2	Direct serum assay for cell-free bmi-1 mRNA and its potential diagnostic and prognostic value for colorectal cancer.	Clin Cancer Res	2015 Mar 1;21(5):1225-33	10.107	王传新	14	21	否
3	MiR-429 is an independent	Cancer Lett	2013 Feb	7.36	王传新	89	92	否

	prognostic factor in colorectal cancer and exerts its anti-apoptotic function by targeting SOX2		1;329(1):84-90					
4	lncRNA HOTAIR Contributes to 5FU Resistance through Suppressing miR-218 and Activating NF-κB/TS Signaling in Colorectal Cancer	Mol Ther Nucleic Acids	2017 Sep 15;8:356-369	7.032	王传新	60	62	否
5	Circulating long non-coding RNAs act as potential novel biomarkers for diagnosis and prognosis of non-small cell lung cancer.	Mol Oncol.	2018 May;12(5):648-658	6.574	王传新	60	61	否
6	Development of a preoperative prediction nomogram for lymph node metastasis in colorectal cancer based on a novel serum miRNA signature and CT scans.	EBioMedicine	2018 Nov;37:125-133	5.736	王传新	16	20	否
7	Serum microRNA panel as biomarkers for early diagnosis of colorectal adenocarcinoma.	Br J Cancer	2014 Nov 11;111(10):1985-92	5.791	王传新	76	77	否
8	MALAT1 Is Associated with Poor Response to Oxaliplatin-Based	Mol Cancer Ther	2017 Apr;16(4):739-751	5.615	王传新	129	133	否

	Chemotherapy in Colorectal Cancer Patients and Promotes Chemoresistance through EZH2.							
9	Serum microRNA expression signatures identified from genome-wide microRNA profiling serve as novel noninvasive biomarkers for diagnosis and recurrence of bladder cancer.	Int J Cancer	2015 Feb 15;136(4):854-62	5.145	王传新	84	86	否
10	Detection of circulating Bmi-1 mRNA in plasma and its potential diagnostic and prognostic value for uterine cervical cancer	Int J Cancer	2012 Jul 1;131(1):165-72.	5.145	王传新	18	21	否
11	Epigenetic modification of MiR-429 promotes liver tumour-initiating cell properties by targeting Rb binding protein 4	Gut	2015 Jan;64(1):156-67	19.819	陈磊 ; 王红阳	64	81	否
12	Interferon-microRNA signalling drives liver precancerous lesion formation and hepatocarcinogenesis	Gut	2016 Jul;65(7):1186-201	19.819	陈磊 ; 王红阳	20	26	否
13	Differential effects on lung and bone	Nat Cell Biol	2017 Oct;19	20.042	杨其峰 ; 胡国宏	88	92	否

	metastasis of breast cancer by Wnt signalling inhibitor DKK1		(10):1 274- 1285					
14	DLC1-dependent parathyroid hormone-like hormone inhibition suppresses breast cancer bone metastasis	J Clin Invest	2014 Apr;124(4):1646-59	11.8 64	杨其峰 ; 胡国宏	37	41	否
15	CUL4A overexpression enhances lung tumor growth and sensitizes lung cancer cells to erlotinib via transcriptional regulation of EGFR.	Mol Cancer	2014 Nov 21;13:252	15.3 02	魏光伟	43	46	否
16	Estrogen promotes stemness and invasiveness of ER-positive breast cancer cells through Gli1 activation.	Mol Cancer	2014 Jun 3;13:137	15.3 02	王秀问 ; 魏光伟 ; 魏军民	93	95	否
17	SREBP1, targeted by miR-18a-5p, modulates epithelial-mesenchymal transition in breast cancer via forming a co-repressor complex with Snail and HDAC1/2.	Cell Death Differ	2019 May;26(5):843-859 (Online : 9 July 2018)	10.7 17	杨其峰	38	41	否
18	MiR-770 suppresses the chemo-resistance and metastasis of	Cell Death Dis	2018 Jan 11;9(1):14	6.30 4	杨其峰 ; 江立玉	52	55	否

	triple negative breast cancer via direct targeting of STMN1							
19	血清循环 Bmi-1 mRNA 检测方法的建立及其在结直肠癌诊断中的应用	中华检验医学杂志	2014 年 09 期 第 678-682 页	0	王传新			否
20	CA50 靶向抗体文库的构建筛选及应用评价	山东大学学报 (医学版)	2018 年 10 期 第 51-57 页	0	李桂林 ; 王传新			否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	姓名：王传新 排名：1 职称：教授 行政职务：院长 工作单位：山东大学 对本项目的贡献：对项目创新点 1、2、3 有创造性贡献。负责项目总体设计、组织实施及资料总结，从基因及蛋白水平系统验证多种分子标志物在常见恶性肿瘤诊断及预后中的价值，揭示结直肠癌发生、耐药新机制，首次发现并鉴定膀胱癌尿液外泌体 lncRNA 诊断模型，创新标志物检测关键技术，为研发标志物检测试剂盒提供基础；制定专家共识及行业标准 3 项，并协助组织项目研究成果的推广应用。见附件 1-1 至 1-8、1-10、4-1 至 4-10、4-19、4-20。 姓名：王红阳 排名：2 职称：主任医师,教授 行政职务：主任 工作单位：中国人民解放军海军军医大学第三附属医院 对本项目的贡献：对项目创新点 1、2、3 有创造性贡献。在 miRNA 调控机制及其作为标志物的临床应用方面开展系列研究，阐明了关键分子靶点 miR-484、miR-429 参与肿瘤发生进展的作用机制，明确其可作为肿瘤预后判断新型标志物，同时为肿瘤标志物推广应用做出重要贡献。见附件 4-11、4-12。 姓名：杨其峰 排名：3 职称：主任医师,教授 行政职务：主任 工作单位：山东大学
---------	--

	对本项目的贡献：对项目创新点 1、2、3 有创造性贡献。参与标志物研发基础研究，阐明了 DKK1 等基因及 DLC1-RHO 等信号通路在肿瘤转移进展过程中的重要作用及分子机制，在肿瘤标志物的发现及验证方面做了大量工作，同时为肿瘤标志物推广应用做出重要贡献。见附件 4-13、4-14、4-17、4-18。 姓名：陈磊 排名：4 职称：研究员 行政职务：无 工作单位：中国人民解放军海军军医大学第三附属医院 对本项目的贡献：对项目创新点 1、2 有创造性贡献。主要在肿瘤机制研究和标志物发现方面开展研究，明确系列 miRNAs 调控肿瘤发生进展的分子机制，参与其作为新型肿瘤标志物的临床验证，为肿瘤标志物的开发和应用提供了科学的理论依据。见附件 4-11、4-12。 姓名：杜鲁涛 排名：5 职称：研究员 行政职务：检验医学中心副主任 工作单位：山东大学 对本项目的贡献：对项目创新点 1、2、3 有创造性贡献。参与肿瘤发生作用机制研究、基于尿液外泌体 lncRNA 的肿瘤诊断模型构建及产品转化研究，在新型肿瘤标志物发现和检测技术建立方面做出重要贡献，为研发生物标志物检测试剂盒提供基础。见附件 1-3、1-5、1-7、1-10、4-1 至 4-10、4-19、4-20。 姓名：王允山 排名：6 职称：研究员 行政职务：无 工作单位：山东大学 对本项目的贡献：对项目创新点 1、2 有创造性贡献。参与了肿瘤发生、转移及耐药的分子机制研究。揭示关键调控基因在肿瘤发生进展中的作用和分子机理，参与循环非编码 RNA 作为新型肿瘤标志物的临床验证，为肿瘤标志物的发现和临床应用提供了科学的理论依据。见附件 4-1、4-15、4-16。 姓名：李娟 排名：7 职称：主管技师 行政职务：无 工作单位：山东大学 对本项目的贡献：对项目创新点 1、2 有创造性贡献。主要开展循环核酸作为肿瘤标志物的研究，参与 miRNA 调控机制、基于尿液外泌体 lncRNA 的肿瘤诊断模型的构建及临床评价相关工作，为新型分子标志物在肿瘤临床诊断中的应用提供新的思路。见附件 1-3、4-1、4-3、4-5、4-7、4-9、4-19。
--	---

	姓名：李培龙 排名：8 职称：助理研究员 行政职务：无 工作单位：山东大学 对本项目的贡献：对项目创新点 1、2 有创造性贡献。参与开展肿瘤新型标志物的筛选、验证及功能研究，完成非编码 RNA 在肿瘤化疗耐药中的作用和分子机理研究，为肿瘤患者疗效预测和预后判断提供新的分子标记物。见附件 4-4、4-8、4-19。 姓名：张宁 排名：9 职称：副研究员 行政职务：无 工作单位：山东大学 对本项目的贡献：对项目创新点 1 有创造性贡献。参与恶性肿瘤耐药及转移机制的研究，为恶性肿瘤预后判断和治疗监测提供重要的分子标志物及靶点。见附件 4-14、4-17。 姓名：渠海 排名：10 职称：高级工程师 行政职务：免疫总工 工作单位：郑州安图生物工程股份有限公司 对本项目的贡献：对项目创新点 3 有创造性贡献。主要参与研发高特异性高亲和力单克隆抗体、开发高效抗体偶联-超敏信号示踪技术和研制检测试剂盒，在临床转化和推广应用方面做出重要贡献。见附件 1-9、4-20。 姓名：梁怡然 排名：11 职称：助理研究员 行政职务：无 工作单位：山东大学 对本项目的贡献：对项目创新点 1 有创造性贡献。参与完成 miRNA 调控乳腺癌转移的分子机制研究，为乳腺癌的预后判断及治疗提供了重要的分子标记物及靶点，为肿瘤标志物的发现提供了理论基础。见附件 4-18。 姓名：赵文静 排名：12 职称：统计师 行政职务：无 工作单位：山东大学 对本项目的贡献：对项目创新点 1 有创造性贡献。参与 SREBP1 等基因在乳腺癌进展转移中的作用研究，阐明其受非编码 RNA 调控的分子机理，为恶性肿瘤诊疗和预后判断提供新的靶点。见附件 4-17。
--	--

主要完成单位情况	单位名称：山东大学 排名：1 对本项目的贡献：山东大学是教育部直属重点综合性大学，是国家首批重点建设的“211工程”和“985工程”大学。学校高度重视科技创新和人才培养，积极组织项目申报，统筹协调与其他完成单位的合作。该项目针对我国恶性肿瘤精准诊疗的迫切需求，揭示恶性肿瘤发生、耐药及转移的分子机理，发现系列肿瘤关键分子靶点，建立了稳定高效的检测技术，研发体外诊断试剂盒并在临床推广应用。山东大学为该项目的实施提供了配套仪器设备和科研平台，协助专利技术的高质量转化，助力项目成果的推广和产业化应用。 单位名称：中国人民解放军海军军医大学第三附属医院 排名：2 对本项目的贡献：中国人民解放军海军军医大学第三附属医院为一所集医疗、教学和科研为一体的肝胆外科专科医院，深度参与了项目实施的协调和管理工作，推动各完成单位的合作，密切监管项目实施进程，为项目完成提供充分指导和保障；高度重视基础与临床应用科学研究，配备高水平研究平台和团队，为肿瘤机制和标志物开发的研究工作提供了充足的技术、设备、人员及经费支持；同时大力协助项目成果的推广，通过不同层次的学术会议、研讨会等，助力项目成果的临床应用。 单位名称：郑州安图生物工程股份有限公司 排名：3 对本项目的贡献：郑州安图生物工程股份有限公司作为上市的体外诊断企业，多年来持续致力于恶性肿瘤体外诊断产品的研发和生产工作，在山东大学的统筹规划下将恶性肿瘤检测关键技术进行了转化，合作开发磁微粒抗体偶联-超敏信号示踪检测技术，研发标志物检测试剂盒，推动成果在全国多省市推广应用，取得良好的的经济和社会效益。
----------	--