

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	提高结直肠癌精准诊疗关键技术的研究与转化应用
推荐单位	推荐单位：上海市医学会 推荐意见： 中国以全球 17% 的人口占据着全球 31% 的结直肠癌患者，发病率和死亡率仍呈上升趋势，这给结直肠癌诊疗提出了挑战。《提高结直肠癌精准诊疗关键技术的研究与转化应用》项目针对结直肠癌领域“精准手术”与“精准医学”两个方面，进行了一系列的基础研究并进行了临床转化应用。一是紧密围绕基于膜解剖的微创手术技术创新，实现精准手术，在手术的根治性和功能性上达到更好的治疗结局。二是通过对 Hippo 通路调控结直肠癌发生发展的机制进行系列研究，提出结直肠癌新的诊疗策略。本项目在十余家三级医院推广应用，取得了良好的经济效益和社会效益。本项目出版了国内第一本膜解剖专著，发表 SCI 收录论文 13 篇，代表性论文分别发表于 Cancer Cell、Nature Immunology、Nature Communication、Journal of Experimental Medicine 等杂志。经论文引用检索，被 Cell、Cancer Cell、Nature Cell Biology、Nature Immunology、Trends in Cell Biology 等国际著名杂志发表论文他引 652 次。本课题选题先进，科技成果真实可靠，具有很强的科学性、创新性、实用性，在治疗结直肠癌方面作用突出。同意推荐申报 2021 年中华医学科技奖。
项目简介	结直肠癌目前已经成为威胁人类健康并导致死亡的主要疾病之一。近 20 年来，结直肠癌诊疗出现了两大标志性的进展，体现在“精准手术”与“精准医学”两个方面。首先是结直肠癌的手术已进入了微创时代，膜解剖理论指导下的微创技术帮助外科医生实现了精准操作，进一步降低了肿瘤复发率和改善了术后的功能。其次，精准医学的理念已贯穿于结直肠癌预防、诊断和治疗的各个环节，结直肠癌已经从传统的基于“群体化”诊治转向了精准的“个体化”医疗。但在这两个领域存在着亟需解决的核心问题。首先，膜解剖目前还是处于“百家争鸣”的时代，迫切需要能建立统一的理论体系。其次，精准医学虽然在结直肠癌领域发展迅速，但可应用的临床诊疗靶点缺乏，仅有限的药物被批准用于特定基因突变的患者。因此迫切需要通过研究结直肠癌发生、发展的关键通路，以开发新型的有效分子标志物和治疗靶点。 针对以上两个结直肠癌研究核心领域，项目组进行了一系列的基础研究及临床转化应用：（1）膜解剖核心理论的建立和结直肠癌精准微创手术的临床应用。通过膜解剖系统、膜解剖要素以及膜解剖机制三方面的研究，建立了膜解剖的核心理论，并以该理论为指导，在临床上创新性地提出了基于膜解剖的直肠癌侧方淋巴结清扫术，即以“三筋膜”（泌尿生殖筋膜、膀胱腹下筋膜、壁筋膜）为导向“两间隙”（Latzko 间隙、膀胱旁间隙）清扫术。同时对传统手术优化，开展了保留泌尿生殖筋膜的直肠全系膜切除术。通过临床实践证实，依据膜解剖标记进行手术，层面容易辨识，血管、神经定位明确，提高了手术的精准性，增加了手术的安全性，改善了术后患者的泌尿生殖功能。基于该系列研究成果，团队出版了国内第一本膜解剖专著《膜解剖的求源与思辨》。（2）靶向 Hippo 信号通路的结直肠癌精准诊疗。通过对 Hippo 通路调控结直肠癌机制的系列研究，在信号转导、靶向干预及与其他信

	号通路交互调控方面均取得重大进展，为靶向该信号通路的结直肠癌诊疗、药物研发提供理论依据及候选策略。对 Hippo 通路核内调控部分的研究，发现了 YAP 拮抗蛋白 VGLL4 以及激活蛋白 IRF3 等调控肿瘤发生发展的功能与机制，并设计发展了一系列多肽及小分子化合物靶向抗癌先导药物；对 Hippo 通路上游调控部分的研究，发现了病毒感染、炎症对 Hippo 信号通路的调控机制，证实靶向 p97-Npl4 复合物组装的小分子化合物以及靶向 MST4 激酶药物筛选，可以有效抑制消化道肿瘤细胞生长。 本项目在理论、技术、应用和人才培养等几方面取得了显著成果。本项目共获得 16 项课题支持，出版专著一本，在包括 Cancer Cell、Nature Immunology、Nature Communication 等杂志上发表论文 SCI 论文 13 篇，被 Cell、Cancer Cell、Nature Cell Biology、Nature Immunology、Trends in Cell Biology 等国际著名杂志发表论文他引 652 次，单篇论著最高被引 321 次。获得专利 5 项，其中 2 项专利进行了转化应用。推广应用 15 家单位。培养研究生 24 名、博士后 4 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	ZL201510097019.7	2018-01-09	检测奥沙利铂对于结直肠癌有效性的试剂盒	李华光、林谋斌、汤二将、嵇承栋、尹路、李阿建、江慧红
2	中国发明专利	中国	ZL201510096499.5	2018-05-22	检测 FOLFOX 化疗药物对于结直肠癌有效性的试剂盒	林谋斌、李华光、嵇承栋、汤二将、尹路、李阿建、江慧红
3	中国实用新型专利	中国	ZL201721510212.X	2018-06-22	新型粪便采集处理器	江慧洪、汤二将、林谋斌
4	中国发明专利	中国	ZL201510359075.3	2019-03-22	通佐溴胺在制备能够阻断 p97 与 Npl4 的相互作用的抑制剂中的用途	周兆才、焦石
5	中国发明专利	中国	ZL201510359088.0	2019-03-12	盐酸表柔比星在制备能够阻断 p97 与 Npl4 的相互作用的抑制剂中的用途	周兆才、焦石

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	The anatomic basis of total mesorectal excision	American Journal of Surgery	2011, 201(4): 537-43	2.125	林谋斌	20	20	否
2	The Anatomy of Lateral Ligament of the Rectum and Its Role in Total Mesorectal Excision	World Journal of Surgery	2010, 34(3): 594-598	2.234	尹路	21	21	否
3	直肠系膜全切除的解剖学基础	中华医学杂志	2008, 88(5): 299-301	0	尹路	0	6	否
4	Total laparoscopic sigmoid and rectal surgery in combination with transanal endoscopic microsurgery: a preliminary evaluation in China	Surgical Endoscopy And Other Interventional Techniques	2013: 27(2): 518-24	3.149	尹路	31	31	否
5	从盆腔筋膜的外科解剖来理解直肠全系膜切除术的层次	中华胃肠外科杂志	2008, 11(4): 308-311	0	尹路	0	13	否
6	从直肠系膜的解剖学形态来认识直肠系膜全切除术	中国实用外科杂志	2008(08):629-632	0	尹路	0	14	否
7	低位直肠癌保功能手术的解剖学基础	中华胃肠外科杂志	2013, 16(8): 721-722	0	尹路	0	14	否
8	直肠全系膜切除术的前方切除平面	中国实用外科杂志	2009, 29(01):84-87	0	尹路	0	13	否

9	直肠侧韧带的解剖与临床意义	中华普通外科杂志	2008, 23(9): 686-688	0	尹路	0	5	否
10	全直肠系膜切除术：膜手术还是腔室手术	中华消化外科杂志	2018. 17(2): 133-137	0	林谋斌	0	3	否
11	A peptide mimicking VGLL4 function acts as a YAP antagonist therapy against gastric cancer	Cancer Cell	2014: 10;25(2):166-80	26.602	季红斌， 张雷， 周兆才	321	321	否
12	VGLL4 targets a TCF4-TEAD4 complex to coregulate Wnt and Hippo signalling in colorectal cancer	Nature Communication	2017; 8:14058	12.121	周兆才	59	59	否
13	The kinase MST4 limits inflammatory responses through direct phosphorylation of the adaptor TRAF6	Nature Immunology	2015: 16(3): 246-57	20.479	王琛， 周兆才	57	57	否
14	A non-canonical role of the p97 complex in RIG-I antiviral signaling	The EMBO Journal	2015: 34(23):2903-20	9.889	黄超兰， 周兆才	26	26	否
15	Targeting IRF3 as a YAP agonist therapy against gastric cancer	Journal of Experimental Medicine	2018 : 215 (2) :699-718	11.743	周兆才	23	23	否
16	DNA-binding mechanism of the Hippo pathway transcription factor TEAD4	Oncogene	2017 : 36(30):4362-4369	7.971	周兆才	28	28	否

17	Structure of the MST4 in complex with MO25 provides insights into its activation mechanism	Structure	2013: 5;21(3):449-61	4.862	赵允、周兆才	31	31	否
18	Inhibition of Girdin enhances chemosensitivity of colorectal cancer cells to oxaliplatin	World Journal of Gastroenterology	2014: 20(25):8229-36	3.665	林谋斌	17	17	否
19	PIK3CA and TP53 mutations predict overall survival of stage II/III colorectal cancer patients	World Journal of Gastroenterology	2018: 7;24(5):631-640	3.665	尹路	9	9	否
20	Prognostic Value of the Combination of Preoperative Hemoglobin, Lymphocyte, Albumin, and Neutrophil in Patients with Locally Advanced Colorectal Cancer	Medical Science Monitor	2016, 22: 4986-4991	1.918	李华光、林谋斌	9	9	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	姓名：林谋斌 排名：1 职称：主任医师,教授 行政职务：普外科主任、副院长 工作单位：上海市杨浦区中心医院（同济大学附属杨浦医院） 对本项目的贡献：1.负责项目的总体设计、流程和策略设计、组织实施、研究结果的总结等；2.推广膜解剖的理论机制学说、膜解剖的体系框架以及规范膜解剖名词；3.推广基于膜解剖腹腔镜直肠癌侧方淋巴结清扫术的手术操作及术式创新；4.推广保留尿生殖筋膜的腹腔镜直肠全系膜切除术；5.通过学术会议，论著和论文发表；手术演示表等多种方式，将研究成果向国内多家单位进行推广；6.参与第一项创新点的研究；7.发表与本项目相关的代表性论文 13 篇（附件：4.1-4.10、4.18-4.20），主编论著 1 本（附件：10.1），申请专利 3 项（附件：1.1-1.3）； 姓名：焦石
---------	---

	排名：2 职称：副研究员 行政职务：无 工作单位：中国科学院分子细胞科学卓越创新中心 对本项目的贡献：1.参与课题的设计、流程和策略设计、组织实施、研究结果的总结等；2.揭示了 Hippo 与 Wnt 信号通路的新交叉互作机制；3.解析了 Hippo 通路下游关键转录因子 TEAD4 特异性识别结合 DNA 的机制；4.揭示了抗病毒信号通路对 Hippo 信号通路的调控作用，特别是 IRF3 增强 YAP 活性的调控机制，并发现 IRF3 可作为 YAP 高表达型肿瘤的治疗靶标，为探索消化道肿瘤的病变机理以及相关药物筛选和诊疗策略研发提供基础；5.参与第二项创新点的研究；6.发表与本项目相关的代表性论文 7 篇（附件：4.11-4.17），申请专利 2 项（附件：1.4-1.5）； 姓名：尹路 排名：3 职称：主任医师 行政职务：副院长 工作单位：上海市杨浦区中心医院（同济大学附属杨浦医院） 对本项目的贡献：1.参与项目的总体设计、组织实施等工作；2.参与膜解剖的理论机制学说、膜解剖的体系框架建立；3.参与第一项创新点的研究；4.发表与本项目相关的代表性论文 10 篇（附件：4.1-4.9、4.18），申请专利 2 项（附件：1.1-1.2）； 姓名：汤二将 排名：4 职称：助理研究员 行政职务：临床研究与转化医学中心副主任 工作单位：上海市杨浦区中心医院（同济大学附属杨浦医院） 对本项目的贡献：1.参与课题的设计、流程和策略设计、组织实施、研究结果的总结等；2.参与结直肠癌疗效预测、早期筛查相关分子标志物的筛查及相关机制探讨实验，通过开展多中心研究，建立多靶点结直肠癌分子筛查方法，并研发出从样品收集、核酸抽提、靶向捕获到高灵敏度检测一体的结直肠癌无创筛查技术；3.参与第二项创新点的研究；4.发表与本项目相关的代表性论文 2 篇（附件：4.19-4.20），申请专利 3 项（附件：1.1-1.3）； 姓名：刘海龙 排名：5 职称：副主任医师 行政职务：普外科副主任 工作单位：上海市杨浦区中心医院（同济大学附属杨浦医院） 对本项目的贡献：1.参与项目临床研究的设计、实施；2.参与建立膜解剖的理论机制学说、膜解剖的体系框架以及规范膜解剖名词；3.推广基于膜解剖腹腔镜直肠癌侧方淋巴结清扫术的手术操作及术式创新；4.参与第一项创新点的研究；5.发表与本项目相关的代表性论文 1 篇（附件：4.10），参编论著 1 本（附件：10.1）；
--	--

	姓名：江慧洪 排名：6 职称：医师 行政职务：无 工作单位：上海市杨浦区中心医院（同济大学附属杨浦医院） 对本项目的贡献：1.参与课题的设计、流程和策略设计、组织实施、研究结果的总结等；2.参与结直肠癌疗效预测、早期筛查相关分子标志物的筛查及相关机制探讨实验；3.参与第一项创新点的研究；4.发表与本项目相关的代表性论文2篇（附件：4.19-4.20），申请专利1项（附件：1.3），参编论著1本（附件：10.1）； 姓名：常毅 排名：7 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：上海市杨浦区中心医院（同济大学附属杨浦医院） 对本项目的贡献：1..参与建立膜解剖的理论机制学说、膜解剖的体系框架以及规范膜解剖名词；2.推广基于膜解剖腹腔镜直肠癌侧方淋巴结清扫术的手术操作及术式创新；3.参与第一项创新点的研究；4.发表与本项目相关的代表性论文1篇（附件：4.10），参编论著1本（附件：10.1）； 姓名：李阿建 排名：8 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：上海市杨浦区中心医院（同济大学附属杨浦医院） 对本项目的贡献：1.参与项目临床研究的设计、实施；2.推广基于膜解剖腹腔镜直肠癌侧方淋巴结清扫术的手术操作及术式创新；3.参与第一项创新点的研究；4.发表与本项目相关的代表性论文2篇（附件：4.19-4.20），参编论著1本（附件：10.1），申请专利2项（附件：1.1-1.2）；
主要完成单位情况	单位名称：上海市杨浦区中心医院（同济大学附属杨浦医院） 排名：1 对本项目的贡献：上海市杨浦区中心医院（同济大学附属杨浦医院）是一所能够提供综合性医疗和保健专业技术、开展多层次教学与人才培养、承担临床科学研究任务的三级综合性医院和大学附属医院。医院为本项目的基础研究及临床应用工作提供了实验场地、制度保障和组织形式保障，保证了项目的顺利开展与应用。在医院的帮助下，本项目研究成果已在本院及其它医疗机构临床实践中进行应用，发表SCI论文多篇，并获得授权专利多项，并支持本项目在国家级继教学习班和学术会议共推广交流超过50场。 单位名称：中国科学院分子细胞科学卓越创新中心 排名：2 对本项目的贡献：中国科学院分子细胞科学卓越创新中心通过开展创新性基础研究，引领分子细胞科学的发展，是生命科学研究领域国际一流的研究中心和创新人才高

	地，为本项目的基础研究提供了实验场地、制度保障和组织形式保障，保证了项目的顺利开展与应用。在中心的支持下项目组首次发现了 Hippo 与 Wnt 通路间的互动新模式，并揭示了 VGLL4 靶向两者核内互作共调 Hippo、Wnt 通路从而抑制结肠癌的作用。解析了 Hippo 通路下游关键转录因子 TEAD4 特异性识别结合 DNA 的机制。阐释了抗病毒信号通路对 Hippo 信号通路的调控作用。该系列研究深入揭示了结直肠癌发生发展的分子细胞信号机制，鉴定了结直肠癌诊疗的新型分子标志物，并提出了新的结直肠癌个性化诊疗策略和途径。
--	---