

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	视网膜母细胞瘤综合治疗策略的构建
推荐单位	<p>推荐单位：北京大学</p> <p>推荐意见：</p> <p>视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)是婴幼儿最常见的眼内恶性肿瘤，梁建宏教授领导的团队历经 20 年，对 RB 的干预策略、应用基础研究、行业规范等进行系统探索，构建了完整的 RB 防治技术体系并获得良好推广，重要进展如下：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 推动诊疗技术的更新及行业规范制定及推广：建立完善的视网膜母细胞瘤综合治疗体系，创建了先进、实用、可推广的诊治规范，成功向国内其他医疗单位推广，患者的生存率以及保眼率大幅度提高，研发了国内首部 810nm 波长大光斑间接眼底镜激光仪，并率先将抗血管内皮生长因子药物联合抗肿瘤化疗药物应用于视网膜母细胞瘤的治疗，提高了难治型视网膜母细胞瘤的治疗效果。 2. 基于 RB 治疗策略的应用基础研究：发现 RB 房水中与疾病发生发展相关的多种细胞因子和蛋白，有助于更好地理解肿瘤的分子途径和固体分子靶点，为 RB 的治疗和早期诊断提供新的策略。并发现相关药物治疗的机制，为眼内注射药物治疗 RB 提供理论依据。 3. 代表性论著情况：包括牵头制定国内指南 1 部，实用新型专利 2 项，发表中英文相关论文 11 篇，其中 SCI 论文 3 篇。 4. 应用推广情况：以 RB 治疗策略参编眼科学研究生教材 1 部。参加全国各种学术会议做 RB 治疗主题演讲 100 余次，组织国家级继续教育学习班进行 RB 治疗策略授课 20 余次，培训眼科专业医师 500 余人等。 <p>项目公示未收到异议，同意推荐中华医学科技奖。</p>
项目简介	<p>视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)是婴幼儿最常见的眼内恶性肿瘤，严重危害患儿的生命及视功能，全球发病率约为 1:15000-1:18000。在我国，每年新发病例超过 1100 人。在本世纪初，由于各地医疗水平发展差异，对视网膜母细胞瘤的认识和诊疗技术不足，与国外发达国家相比,我国患者的初诊时间和病程普遍偏晚，治疗效果较差。而彼时多数医疗单位仍把眼球摘除作为视网膜母细胞瘤的主要治疗手段。</p> <p>为了控制肿瘤发展，降低我国患者眼球摘除率以及因肿瘤转移造成的致死率，本项目从临床需求出发，探索疾病干预机制，深入思考 RB 治疗的核心目标与关键技术，创新性构建 RB 治疗策略，力求探索视网膜母细胞瘤的有效治疗方案，并于全国范围内推广，以提高国内视网膜母细胞瘤的诊疗技术。新的治疗策略实施以后，本研究显示，建立完善的视网膜母细胞瘤综合治疗体系，提高患者的总体存活率和保眼率，使得患者总体存活率达 97%，早期(I - II 期)、中期(III-IV 期)和晚期(V 期)肿瘤眼球保存率分别达 100%、76%和 14.3%。迄今为止，在我院接受有效救治的患者已超过 500 余人。</p> <p>本项目历时 20 年，对 RB 的干预策略、应用基础研究、行业规范等进行系统探索，构建了完整的 RB 防治技术体系并获得良好推广。研究成果借助多种形式进行推广，</p>

	<p>包括牵头制定国内指南 1 部，实用新型专利 2 项，发表中英文相关论文 11 篇，其中 SCI 论文 3 篇。以 RB 治疗策略参编眼科学研究生教材 1 部。参加全国各种学术会议做 RB 治疗主题演讲 100 余次，组织国家级继续教育学习班进行 RB 治疗策略授课 20 余次，培训眼科专业医师 500 余人等。</p> <p>除了构建 RB 临床治疗策略，本项目还针对 RB 治疗策略进行了应用基础研究：</p> <p>(1) 通过同位素标记相对和绝对定量技术分析 RB 患者房水蛋白，发现 PEDF 与 RB 发病存在关联，为寻找 RB 治疗的新靶点提供了理论依据。(2) 对 RB 患者眼房水进行多因子分析，发现 RB 患者 IP-10、IL-6、IL-7、IL-8、IFN-γ、PIGF-1、VEGF-A、β-NGF、HGF、EGF、FGF-2 水平升高可能与 RB 有关，有助于更好地理解肿瘤分子途径和固体分子靶点，为 RB 的治疗和早期诊断提供新的策略。(3) 卡铂和贝伐单抗联合应用通过抑制 PI3K/Akt 和 MAPK/ERK 途径，在体内外对晚期人视网膜母细胞瘤具有更大的抗肿瘤作用，为眼内注射药物治疗 RB 提供理论依据。(4) 应用基因捕获技术联合 Sanger 测序可有效筛选 RB 患者 RB1 基因突变,发现了 2 例 RB 患者新的 RB1 生殖细胞突变,补充了 RB1 基因突变谱。</p>
--	--

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	中国实用新型专利	中国	ZL201020185535.8	2011-01-05	热疗用巩膜敷贴装置	梁建宏, 黎晓新, 饶光辉
2	中国实用新型专利	中国	ZL201020185530.5	2011-01-05	头戴式眼内肿瘤激光治疗装置	梁建宏, 黎晓新, 张振边

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	基因捕获技术在视网膜母细胞瘤患者 RB1 基因突变筛选的应用	中华眼科杂志	2017 ; 53(06) : 455-459	0	梁建宏		1	否
2	大光斑间接眼底镜激光单独或联合全身化疗药物治疗视网膜母细胞瘤	中华眼科杂志	2016; 52(10) : 745-	0	黎晓新		0	否

			748					
3	玻璃体腔注射卡铂联合贝伐单抗治疗难治型视网膜母细胞瘤的疗效观察	中华眼科杂志	2015; 51(2): 126-129	0	梁建宏		5	否
4	眼外期视网膜母细胞瘤临床特点和生存率分析	中华眼底病杂志	2015; 31(5): 419-422	0	梁建宏		3	否
5	视网膜母细胞瘤的治疗方案选择	眼科	2008, 17(6): 368-370	0	梁建宏		1	否
6	视网膜母细胞瘤患者全身化学药物治疗联合眼部治疗的临床疗效观察	中华眼底病杂志	2007年23卷5期 P332-335	0	梁建宏		5	否
7	局部治疗加化疗治疗眼内视网膜母细胞瘤	中国斜视与小儿眼科杂志	2004, 12(2), 49-51	0	张乐萍		4	否
8	视网膜母细胞瘤化疗进展	中国斜视与小儿眼科杂志	2004, 12(3), 142-144	0	张乐萍		0	否
9	Inhibitory effect of carboplatin in combination with bevacizumab on human retinoblastoma in an in vitro and in vivo model	Oncol Lett.	2017 Nov;14(5):5326-5332	2.311	Jianhong Liang/Xiaoxin Li	6		否
10	iTRAQ-Based Quantitative Proteomic Analysis and Bioinformatics Study of Proteins in Retinoblastoma	Oncol Lett.	2017 Dec;14(6):8084-8091	2.311	Jianhong Liang	5		否

11	Analysis of aqueous humor concentrations of cytokines in retinoblastoma	PLoS One	2017 May 9;12(5):e017733	2.74	Jianhong Liang/Mingwei Zhao	7		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：梁建宏</p> <p>排名：1</p> <p>职称：主任医师</p> <p>行政职务：科室副主任</p> <p>工作单位：北京大学人民医院</p> <p>对本项目的贡献：本项目的总设计和主要实施完成人，是本单位眼内肿瘤组组长。主要贡献为项目策划、课题主持与开展、数据分析、技术推广、方案实施与总结、手术操作，对本项目主要技术创新点的一、二、三点有重大贡献。建立了视网膜母细胞瘤的综合治疗体系，提高视网膜母细胞瘤患者的生存率及保眼率，开展视网膜母细胞瘤遗传学与基础学研究，并积极推广视网膜母细胞瘤的综合治疗规范；同时拥有两项实用新型专利并将其实用化（见附件 1、2）。以第一作者及通讯作者完成论文 9 篇（见附件 1-6,9-11）。培养硕士研究生 2 名；积极开办全国性学习班并举办全国性会议（附件 14、15），牵头制定了我国第一部视网膜母细胞瘤诊疗指南（附件 17）。</p> <p>姓名：程湧</p> <p>排名：2</p> <p>职称：副教授,副主任医师</p> <p>行政职务：无</p> <p>工作单位：北京大学人民医院</p> <p>对本项目的贡献：是本项目的主要完成人之一，参与本项目实施和完成，主要贡献为项目策划、课题开展、数据分析、技术推广和手术操作，对创新点一（4、5）和二（2）具有重大贡献，完成了玻璃体腔注射抗 VEGF 药物联合卡铂治疗难治型视网膜母细胞瘤的疗效观察并完成了眼外期视网膜母细胞瘤综合治疗后的生存率研究分析,并完成了抗 VEGF 药物和卡铂联合治疗视网膜母细胞瘤的基础研究。参与发表论文 6 篇（见附件 4-2、3、4、9、10、11）。协助梁建宏教授举办相关学习班和培训工作，本人在该项目研发工作中投入的工作量占本人工作总量的 60%。</p> <p>姓名：石璇</p> <p>排名：3</p> <p>职称：主任医师</p> <p>行政职务：无</p> <p>工作单位：北京大学人民医院</p> <p>对本项目的贡献：是项目的完成人之一，为本项目的顺利开展与完成提供指导，本人在儿童眼病研究中经验丰富，积极协助开班全国性学习班并举办全国性大型会议，积极推广视网膜母细胞瘤的综合治疗规范。本人在该项目研发工作中投入的工作量</p>
---------	--

占本人工作总量的 25%。

姓名：邓洵

排名：4

职称：主治医师

行政职务：无

工作单位：北京大学人民医院

对本项目的贡献：1.视网膜母细胞瘤的眼球摘除手术治疗优化：综合借鉴眼整形美容专业及斜视专业手术操作技术，对手术操作步骤进行一定优化并缩短手术操作时间，有效缩短患者术后恢复时间。

2.视网膜母细胞瘤的病理诊断及高危病理因素分析：针对眼球摘除病理标本，在病理诊断基础上将临床高危因素及病理高危因素进行分析，对视网膜母细胞瘤的转移及预后判断提供支持

3.视网膜母细胞瘤的眼底相与转移相关性分析：针对诊断后随访患者中眼底相视神经遮蔽情况变化的患者，与最终病理结果显示视神经筛板后侵犯进行相关性分析，对视网膜母细胞瘤眼球摘除手术时机判断提供支持

4.视网膜母细胞瘤患者随诊信息系统搭建：搭建移动随访系统对视网膜母细胞瘤患者进行

姓名：朱雪梅

排名：5

职称：主治医师

行政职务：无

工作单位：北京大学人民医院

对本项目的贡献：临床上协助随访、管理患者，执行治疗方案，采集相关数据，参与完成《规范开展视网膜母细胞瘤的基因检测》、《晚期视网膜母细胞瘤视盘遮蔽与视神经侵犯程度的相关性研究》等文章。不断探索、创新，在原有专利基础上申请科研课题，促进成果转化，研发更适合临床需求的可商品化推广的可调节光斑头戴式眼内肿瘤激光治疗装置，提高视网膜母细胞瘤的诊疗效率。积极开展视网膜母细胞瘤相关的基础研究。参与每年定期举办的各种学习班、区域或国际性会议，在全国范围内推广本项目技术；援藏期间为藏区的眼科医务工作者普及视网膜母细胞瘤的诊疗知识、进一步推广本项目技术。

姓名：令狐丹丹

排名：6

职称：医师

行政职务：无

工作单位：北京大学人民医院

对本项目的贡献：主要参与了中国视网膜母细胞瘤诊断和治疗指南（2019）的书写、编辑和整理工作，北京大学人民医院视网膜母细胞瘤病例资料的整理工作，积极开展视网膜母细胞瘤相关的基础研究。参与每年定期举办的各种学习班、区域或国际性会议，在全国范围内推广本项目技术；

姓名：程翼飞

	<p>排名：7 职称：主任医师 行政职务：无 工作单位：北京大学人民医院 对本项目的贡献：本人在眼科梁建宏教授、黎晓新教授的带领下，在国内率先开展儿童视网膜母细胞瘤患者化疗的临床工作，配合眼科的局部治疗，救治了一大批视网膜母细胞瘤患儿，保住了患儿的眼睛。在此基础上，总结儿童视网膜母细胞瘤化疗工作，在国内率先发表相关文章 3 篇，是国内视网膜母细胞瘤全身化疗的开拓性文献。</p> <p>姓名：黄旅珍 排名：8 职称：研究员 行政职务：无 工作单位：北京大学人民医院 对本项目的贡献：参与本项目基础研究部分的设计和和实施，为项目的完成提供科研方面的重要指导，对创新点二做出突出贡献，主要完成了抗 VEGF 联合卡铂在体内及体外模型对视网膜母细胞肿瘤的疗效研究，以参与完成了 2 篇 SCI 文章（见附件 4-9、10），本人在该项目研发工作中投入的工作量占本人工作总量的 40%。</p> <p>姓名：孟庆娱 排名：9 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：北京大学人民医院 对本项目的贡献：是项目的完成人之一，对技术创新点二、三具有重要贡献，完成了视网膜母细胞瘤基因突变的筛选，补充了我国 RB1 的基因突变谱，有利于视网膜母细胞瘤患者家庭的分子遗传学诊断和遗传咨询。积极协助开班全国性学习班并举办全国性大型会议，积极推广视网膜母细胞瘤的综合治疗规范，参与本项目研究成果的数据采集，参与数据分析、成果整理和文章书写。以第一作者身份发表 SCI 文章 1 篇和中文核心 1 篇，本人在该项目研发工作中投入的工作量占本人工作总量的 50%。</p>
<p>主要完成单位情况</p>	<p>单位名称：北京大学人民医院 排名：1 对本项目的贡献：北京大学人民医院作为本项目的完成单位，承担了项目的开展和实施，也在项目成果的推广和应用中做出重要贡献。</p> <p>1.北京大学人民医院拥有与国际同步的先进的技术手段和设备，项目完成人并率先在国内利用巩膜放射敷贴器局部放疗、肿瘤切除联合局部放射治疗、全身化疗联合眼局部治疗等方式对脉络膜恶性黑色素瘤、脉络膜转移癌、视网膜母细胞瘤等眼内恶性肿瘤进行保眼治疗，目前眼内恶性肿瘤患者的眼球保存率及生存率处在国内领先水平。</p> <p>2.建立完善的视网膜母细胞瘤综合治疗体系，创建了先进、实用、可推广的诊治规</p>

范，成功向国内其他医疗单位推广，患者的生存率以及保眼率大幅度提高，主要治疗效果指标达到国际同期水平，研发了国内首部 810nm 波长光斑间接眼底镜激光仪，并率先将抗血管内皮生长因子（VEGF）药物联合抗肿瘤化疗药物应用于视网膜母细胞瘤的治疗，提高了难治型视网膜母细胞瘤的治疗效果，对提高我国视网膜母细胞瘤的诊疗技术水平发挥重要作用，取得了巨大的社会效益。

开办多次市级以及国家级学习班、举办多次区域或国际性会议，建立了覆盖北京、河北、河南、山东、东北三省、内蒙、甘肃等地区的视网膜母细胞瘤等儿童眼病防治网络体系，推广视网膜母细胞瘤的综合治疗体系，目前已经在多家单位得到应用，并取得良好效果。