

拟推荐 2023 年中华医学科技奖候选项目/候选人 公示内容

推荐奖种	医学科学技术奖（非基础医学类）
项目名称	肾脏肿瘤异质性生物学行为的关键机制研究及临床转化
推荐单位/科学家	江苏省医学会
推荐意见	<p>肾癌是泌尿系统常见的恶性肿瘤之一，发病率逐年升高。近年来，虽然其诊疗技术取得了长足进步，但早期肾癌术后仍有 30% 患者出现进展转移，晚期肾癌患者的五年生存率仍低于 15%，主要原因在于：① 肾癌病理诊断的分型不完善；② 疾病进展的风险预测不准确；③ 靶向耐药的防治策略不明晰，导致肾癌精准诊疗的发展受到严重制约，当前临床现状与肾脏肿瘤的异质性生物学行为密切相关。</p> <p>为此，该项目组以肾癌的肿瘤异质性为切入点，以肾癌“精准诊断定性、精准风险定位、精准治疗定策”为方向，聚焦临床转化，历时 13 年，构建了贯穿肾癌诊断分型、预后判断、耐药防治的全程精准诊疗体系。具体体现在：① 项目组利用精准诊断体系服务于本单位 281 例患者，大大降低了肾癌疑难病例的误诊率，准确性达 96.8%；② 利用该风险模型结合临床指标，构建了分层预警防控策略，对本单位的 507 名局限性肾癌患者进行前瞻性预后评估，使 94 名高危患者得到了更加积极密切的随访，准确性达 83%；③ 利用耐药预判和防治体系，应用于本单位 187 例患者，筛选出靶向治疗耐药患者 22 人，准确性达 89%，并及时采取靶向药物联合的治疗方案纠正耐药，促使本单位晚期肾癌患者 5 年生存率从 13.5% 提高 20.7%。</p> <p>该项目组共发表中文论文 104 篇（中华医学会系列杂志 27 篇），SCI 论文 56 篇（JCR 一区期刊 18 篇）。6 篇研究成果被国际指南引用，并牵头制定肾癌中国专家共识 3 部。获国家发明专利 18 项，获江苏省医学新技术引进奖一等奖、军队医疗成果二等奖等奖项 6 项。培养出教育部青年长江学者、江苏省杰青等高层次人才 13 名。连续多年举办国家级医学继续教育学习班，交流和推广学术成果，在全国范围内包括中国医学科学院北京协和医院等诸多医院进行推广运用，受到医生和患者的一致好评。</p> <p>综上，该项目有力推动了肾癌精准诊治平台的建设和发展，因此推荐该项目申报 2023 年中华医学科技奖。</p>
项目简介	<p>《国家中长期科学和技术发展规划纲要》将恶性肿瘤的精准诊疗作为落实“健康中国”战略的重要举措。目前肾癌的病理诊断分型不完善，疾病进展的风险预测不准确，靶向耐药的防治策略不明晰，导致肾癌精准诊疗发展受到严重制约。为此，本项目以肾癌的肿瘤异质性为切入点，以“精准诊断定性、精准风险定位、精准治疗定策”为方向，取得以下成果：</p> <p>(1) 基于原创设计的高稳定性分子探针，构建“三位一体”精准诊断体系，发现多种新的肾癌病理亚型。</p> <p>准确的亚型分类是实现精准治疗的前提，但肾癌病理亚型种类繁多、形态多样且驱动事件复杂。本项目自主设计高稳定性分子探针，获国家发明专利 14 项，基于组织形态特征、特异性蛋白表达和驱动基因，构建“三位一体”诊断体系，用于肾癌疑难病例诊断，准确性达 96.8%。本项目在国际上率先鉴定出 6 种新的肾癌病理亚型，在病理领域顶级杂志发表论文 8 篇，被 WHO 肾癌病理分类指南推荐并引用，牵头制定 2 部肾癌中国专家共识，受邀参编第五版 WHO 肾癌病理分类指南等 3 部国际指南。</p> <p>(2) 基于对肾癌进展机制的创新性研究，率先构建预测疾病进展的风险模型，提出精准预警和防控策略。</p> <p>局限性肾癌术后预后差异显著，但缺乏准确的预后评估方法及防治策略。本项目在国际上首</p>

次发现 lncRNA 通过调控肿瘤细胞干性特征参与肾癌进展(Nat Commun, 2016), 提出的新型调控模式被美国医学科学院院士 Arul Chinnaiyan 教授评价为具有代表性的 lncRNA 调控模式总结在 Cell。在国际上率先构建准确预测肾癌预后的风险模型 RCClnc4, 牵头开展国内首个肾癌预后评估的多中心临床研究(European Urology, 2018), 模型预测准确度达 81%, 显著优于现有临床预后指标。同期述评认为本研究“建立的全新分子预后模型, 可显著提高对肾癌进展的预测效能”。

(3) 基于耐药预判标志物和逆转耐药靶点的发现, 建立靶向耐药的精准预判和防治体系。

靶向治疗是晚期肾癌的一线治疗方案, 但临床上患者频发耐药, 导致治疗总体应答率低, 收效甚微。本项目在国际上最早提出“可传播的耐药性”的全新观点(Cancer Cell, 2016), 利用该疗效预测标志物筛选治疗耐药的患者, 并采用靶向药物联合的治疗方案纠正耐药, 使本单位晚期肾癌患者 5 年生存率从 13.5% 提高到 20.7%。Science 编辑 Leslie Ferrarelli 教授认为该研究“提出了能改变肾癌靶向治疗现状的潜在治疗策略”。

本项目在 Cancer Cell、Eur Urol、Nat Commun 等期刊发表 SCI 论文 56 篇(一区期刊 18 篇), 被 Science、Cell 等引用 1985 次, 6 篇研究成果被国际指南引用, 牵头制定肾癌中国专家共识 3 部。获国家发明专利 18 项, 获“中国科协优秀论文”等诸多奖项。培养出教育部青年长江学者、江苏省杰青等高层次人才 13 名。本项目构建了贯穿肾癌诊断分型、预后判断、耐药防治的全程精准诊疗体系, 掀起了对肾癌研究的革命性探索”(泌尿外科领域顶刊 European Urology 对我们系列工作发表主编述评)。

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	全部作者(国内作者须填写中文姓名)	通讯作者(含共同,国内作者须填写中文姓名)	检索数据库	他引总次数	通讯作者单位是否含国外单位
1	Exosome-Transmitted lncARSR Promotes Sunitinib Resistance in Renal Cancer by Acting as a Competing Endogenous RNA	CANCER CELL	2016, 卷: 29 期: 5 页: 653-668	38.58 5	曲乐, 丁劲, 陈程, 吴震杰, 刘冰, 高轶, 陈伟, 刘峰, 孙文, 李晓峰, 王雪, 王越, 许震宇, 高莉, 杨庆, 徐斌, 李耀明, 方梓宇, 徐志鹏, 鲍一, 吴登爽, 缪雄, 孙海洋, 孙颖浩, 王红阳, 王林辉	王红阳, 王林辉	SCI-E	747	否
2	Prognostic Value of a Long Non-coding RNA Signature in Localized Clear Cell Renal Cell Carcinoma	EUROPEAN UROLOGY	2018, 卷: 74 期: 6 页: 756-763	24.34 4	曲乐, 王泽林, 陈琪, 李耀明, 何昊玮, Hsieh James J, 薛松, 吴震杰, 刘冰, 汤昊, 徐晓峰, 徐峰, 王杰, 鲍一, 王安邦, 王冬, 易晓明, 周中魁, 时昌杰, 钟科, 盛正成, 周昱霖, 江军, 褚晓源, 贺佳, 葛京平, 张征	曲乐, 王林辉, 孙颖浩, 杨建华, 陈程, 周文泉	SCI-E	89	否

					宇, 周文泉, 陈程, 杨建华, 孙颖浩, 王林辉				
3	A feed-forward loop between lncARSR and YAP activity promotes expansion of renal tumour-initiating cells	NATURE COMMUNICATIONS	2016, 7 : 12692	17.694	曲乐, 吴震杰, 李耀明, 徐志鹏, 刘冰, 刘峰, 鲍一, 吴登爽, 刘佳毅, 王安邦, 褚晓源, 孙颖浩, 陈程, 张征宇, 王林辉	陈程, 张征宇, 王林辉	SCI-E	80	否
4	DNA methylation-regulated QPCT promotes sunitinib resistance by increasing HRAS stability in renal cell carcinoma	THERANOSTICS	2019, 卷: 9 期: 21 页: 6175-6190	11.6	赵堂亮, 鲍一, 甘欣欣, 王杰, 陈琼, 戴智慧, 刘冰, 王安邦, 孙树汉, 杨富, 王林辉	王林辉, 杨富	SCI-E	25	否
5	Long noncoding RNA EGFR-AS1 promotes cell growth and metastasis via affecting HuR mediated mRNA stability of EGFR in renal cancer	CELL DEATH & DISEASE	2019, 卷: 10	9.696	王安邦, 鲍一, 吴震杰, 赵堂亮, 王冬, 时佳子, 刘冰, 孙树汉, 杨富, 王林辉, 曲乐	曲乐, 王林辉, 杨富	SCI-E	92	否
6	Long noncoding RNA MRCCAT1 promotes metastasis of clear cell renal cell carcinoma via inhibiting NPR3 and activating p38-MAPK	MOLECULAR CANCER	2017, 卷: 16	41.444	李家宽, 陈程, 刘佳毅, 时佳子, 刘淑鹏, 刘冰, 吴登爽, 方梓宇, 鲍一, 蒋明明, 袁继行, 曲乐, 王林辉	曲乐, 王林辉, 袁继行	SCI-E	159	否

	signaling								
7	达芬奇机器人在泌尿外科手术中的应用	医学研究生学报	2011, 卷24, 101-104	0	魏武, 龚隽, 葛京平, 高建平, 张征宇	张征宇	CNKI /万方	35	否
8	肾细胞癌分子病理研究进展及检测专家共识 (2020版)	中华病理学杂志	2020, 卷49 (12): 1232-1241	0	饶秋, 夏秋媛, 王小桐, 贺慧颖, 赵明, 滕晓东	饶秋, 滕晓东	CNKI /万方	4	否
9	Renal Cell Carcinomas With t(6;11)(p21;q12) A Clinicopathologic Study Emphasizing Unusual Morphology, Novel Alpha-TFEB Gene Fusion Point, Immunobiomarkers, and Ultrastructural Features, As Well As Detection of the Gene Fusion by Fluorescence In Situ Hybridization	AMERICAN JOURNAL OF SURGICAL	2012, 卷: 36 期: 9 页: 1327-1338	6.298	饶秋, 刘标, 程亮, 朱芸, 石群立, 吴波, 姜少军, 王焱, 王璇, 余波, 章如松, 马恒辉, 陆珍凤, 涂频, 王建东, 周晓军	周晓军	SCI-E	45	否
10	PSF/SFPQ Is a Very Common Gene Fusion Partner in TFE3 Rearrangement-associated Perivascular Epithelioid Cell Tumors (PEComas) and Melanotic Xp11 Translocation Renal Cancers Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular	AMERICAN JOURNAL OF SURGICAL	2015, 卷: 39 期: 9 页: 1181-1196	6.298	饶秋, 沈勤, 夏秋媛, 王子妤, 刘标, 时姗姗, 石群立, 印洪林, 吴波, 叶胜兵, 李莉, 陈洁宇, 潘敏鸿, 李青, 李锐, 王璇, 章如松, 余波, 马恒辉, 陆珍凤, 周晓军	周晓军	SCI-E	48	否

Characteristics Suggesting Classification as a Distinct Entity									
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

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	全部发明人
1	中国发明专利	中国	ZL201510304372.8	2018-09-21	肾癌舒尼替尼耐药细胞系及其构建方法	曲乐, 王林辉, 刘冰, 陈程, 吴震杰, 张雯
2	中国发明专利	中国	ZL201510703053.4	2019-02-12	一种检测血清中 lncARSR 的试剂盒及其在检测肾癌舒尼替尼耐药中的应用	曲乐, 陈程, 王林辉, 刘冰, 吴震杰, 张雯
3	中国发明专利	中国	ZL201710872332.2	2020-03-31	一种肾癌预后评估生物标志物及其检测试剂和应用	曲乐, 陈程, 何昊玮
4	中国发明专利	中国	ZL201811080688.3	2020-07-14	一种 TFEB 新易位伴侣及其检测引物和应用	夏秋媛, 饶秋, 李锐, 鲍炜, 王小桐, 李芳秋, 周晓军
5	中国发明专利	中国	ZL201810234078.8	2020-09-15	lncRNA 组合在制备预测肾透明细胞癌预后及分子靶向药物治疗敏感性的产品中的应用	曲乐, 陈程, 王林辉, 周文泉, 何昊玮
6	中国发明专利	中国	ZL201710619215.5	2021-07-06	一种用于诊断 PRCC-MITF 易位性肾癌的探针组合及其应用	夏秋媛, 饶秋, 李锐, 王小桐, 李芳秋, 周晓军
7	中国发明专利	中国	ZL201811081488.X	2021-07-23	一种 ACTA2-MITF 融合基因及其检测引物和应用	王小桐, 饶秋, 魏雪, 叶胜兵, 夏秋媛, 李芳秋, 周晓军
8	中国发明专利	中国	ZL201910641043.0	2022-10-11	一种 EWSR1-TFEB 融合基因及其检测引物和应用	饶秋, 夏秋媛, 叶胜兵, 李锐, 王璇, 魏雪

完成人情况表

姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
曲乐	1	中国人民解放军东部战区总医院	中国人民解放军东部战区总医院	副主任医师	无
对本项目的贡献	一直致力于肾脏肿瘤的基础及转化研究, 负责项目具体的规划和实施。系“主要科学发现、技术发明或科技创新”中核心技术及创新点 2 和 3 的主要贡献者。项目期间获国家发明专利授权 4 项(第一发明人), 江苏省杰出青年基金 1 项, 以及国家自然科学基金面上项目 2 项。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务

饶秋	2	中国人民解放军东部战区总医院	中国人民解放军东部战区总医院	主任医师	主任
对本项目的贡献	长期致力于肾脏肿瘤的诊断策略和关键技术方面的创新研究，在本项目中，主导建立三位一体精准诊断体系，并在省内外推广应用，系“主要科学发现、技术发明或科技创新”中核心技术及创新点 1 的主要贡献者；在项目期间获国家发明专利授权 5 项(第一发明人)，主持江苏省自然科学基金 1 项以及国家自然科学基金 3 项，以第一完成人获 2017 年江苏省医学新技术引进奖一等奖，2018 年江苏省肿瘤医学二等奖，2020 年江苏医学科技奖青年科技奖，2021 年江苏省医学新技术引进奖二等奖等。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
葛京平	3	中国人民解放军东部战区总医院	中国人民解放军东部战区总医院	主任医师	主任
对本项目的贡献	军队临床重点专科、联勤保障部队医学重点专科负责人、学科带头人，现任国家卫生健康委手术机器人临床应用管理专家委员会委员，中华医学会泌尿外科分会机器人学组委员，江苏省医学会泌尿外科学分会委员(兼微创学组组长)，江苏省泌尿外科质控中心副主任，江苏省医师协会机器人专业委员会副主任委员。《中华男科学杂志》及《医学研究生学报》编委。2001 年获军队科技进步三等奖(第一完成人)，2006 年获军队医疗成果奖三等奖(第二完成人)，2009 年获军队医疗成果奖二等奖(第三完成人)，2022 年获军事科学技术进步奖三等奖(第一完成人)。2011 年获南京军区联勤部三等功。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
夏秋媛	4	中国人民解放军东部战区总医院	中国人民解放军东部战区总医院	副主任医师	无
对本项目的贡献	工作后主要从事肾脏肿瘤的分子病理诊断相关研究，在本项目中，具体参与三位一体精准诊断体系的建立，系“主要科学发现、技术发明或科技创新”中核心技术及创新点 1 的主要贡献者。以第一作者或共同第一作者发表 SCI 论文十余篇，包括 Am J Surg Pathology、Modern Pathology、Histopathology 等本学科国际著名杂志。获得国家发明专利授权 4 项(第一发明人)。主持国家自然科学基金青年项目及江苏省自然科学基金青年项目各 1 项，入选第六期“333 高层次人才培养工程”第三层次。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
周昱霖	5	中国人民解放军东部战区总医院	中国人民解放军东部战区总医院	医师	无
对本项目的贡献	硕士、博士期间致力于肾脏肿瘤预后危险因素的筛选和预后相关模型的构建、特殊类型肾癌免疫微环境等研究，参与肾癌“精准风险定位”的具体实施以及推广应用中的技术指导，系“主要科学发现、技术发明或科技创新”中核心技术及创新点 2 的主要贡献者。近年来参与多项国家自然科学基金项目，以第一作者或共同第一作者发表 SCI 论文 7 篇。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
赵堂亮	6	中国人民解放军东部战区总医院	中国人民解放军东部战区总医院	主治医师	无
对本项目的贡献	自博士研究生期间至今一直致力于肾脏肿瘤的靶向耐药机制研究，在本项目中发现 DNA 甲基化调控的 QPCT 通过调控 HRAS 稳定性调控肾癌对靶向治疗的反应性(Theranostics, 2019)，并提供“精准治疗定策”相关成果在推广应用中的技术指导，系“主要科学发现、技术发明或科技创新”中核心技术及创新点 3 的主要贡献者。在项目期间获中国博士后科学基金特别资助 1 项，国家自然科学基金 1 项，中国博士后科学基金面上资助 1 项以及江苏省博士后科研计划资助 1 项。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务

王小桐	7	中国人民解放军东部战区总医院	中国人民解放军东部战区总医院	医师	无
对本项目的贡献	从事肿瘤组织学及分子病理学的临床与科研工作，硕博期间一直以肾脏肿瘤为研究对象并开展了多项研究，参与本项目三位一体精准诊断体系的建立，系“主要科学发现、技术发明或科技创新”中核心技术及创新点1的主要贡献者。在项目期间获得国家发明专利授权2项(第一发明人)，发表多篇医学1区SCI论文，获得过多项优秀论文奖励。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
何昊玮	8	中国人民解放军东部战区总医院	中国人民解放军东部战区总医院	副主任医师	无
对本项目的贡献	自博士研究生期间至今一直致力于肾脏肿瘤进展机制及预后预测模型的研究。开设遗传性肾癌专病门诊，担任江苏省抗癌协会肾癌协作组委员，参与本项目肾癌“精准风险定位”的具体实施以及主导了该成果在省外内的推广应用,系“主要科学发现、技术发明或科技创新”中核心技术及创新点2的主要贡献者。在项目期间发表SCI论著8篇，获国家自然科学基金面上项目1项、中国博士后科学基金特别资助1项、中国博士后科学基金面上资助1项以及江苏省博士后科学基金面上资助1项。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
陈程	9	中国人民解放军东部战区总医院	中国人民解放军东部战区总医院	主治医师	无
对本项目的贡献	长期致力于肾脏肿瘤分子生物学机制研究。系“主要科学发现、技术发明或科技创新”中核心技术及创新点2和3的主要贡献者，具体参与本项目肾癌“精准风险定位”和“精准治疗定策”两部分内容中的分子生物学实验部分。在项目期间获得国家发明专利授权5项，获国家自然科学基金2项。				

完成单位情况表

单位名称	中国人民解放军东部战区总医院	排名	1
对本项目的贡献	<p>项目组所在的中国人民解放军东部战区总医院作为唯一完成单位，其泌尿外科是军队临床重点专科、联勤保障部队医学重点专科、原南京军区泌尿男科中心、南京大学泌尿外科研究所、达芬奇手术机器人中国泌尿外科临床手术教学示范中心、国家住院医师规范化培训基地，是南京大学、南京医科大学等院校研究生培养基地，博士后流动工作站，是全军最知名的泌尿外科专科之一。科室现有国家级学会候任主委1人，省主委1人，省级专业协会副主任委员3人，展开床位118张，专业上以微创技术为引领，2001年开展腹腔镜手术，2010年在江苏省最早开展达芬奇机器人辅助泌尿系统微创手术，近5年年均开展肾肿瘤手术近600例，居江苏省第一，在省内最早开设了肾癌随访专病门诊和遗传性肾癌专病门诊，为本项目临床研究提供了保证。</p> <p>项目主持人所在单位拥有完善的研究条件，医院为项目总体完成提供了经费管理和场地设施等相关保障，并制定了相应的鼓励与支持政策，对研究全过程，包括实验动物、实验方法、检测技术、数据准确性以及论文科学性进行监督和评估，从而保证了研究成果具有较高的科学性和创新性。同时医院对人才培养提供了大力支持，项目组共培养出教育部青年长江学者、江苏省杰青各1名，江苏省333高层次人才6名、江苏省六大人才高峰高层次人才4名，博士后20人、硕博研究生170人，为项目的具体实施提供了人力资源支持，保证了本项目的顺利完成。</p>		