

年份	2020 年
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	原发性肝癌预后的个体化预测研究
推荐单位	<p>推荐单位：江苏省医学会</p> <p>推荐意见：</p> <p>陈钟教授项目组数年来致力于“原发性肝癌预后的个体化预测研究”，取得了以下创新成果：1、建立早期、巨大、多发、复发性肝癌预后预测模型。提出基于生存预测和高等级证据的复发性肝癌再次肝切除选择标准。项目组还将这种“个体化预测生存-筛选病人”的方法拓展到早期和巨大肝癌，取得优于国际上基于传统方法选择病人的疗效；2、根据肿瘤起源建立多发性肝癌的个体化肝切除指征。根据多发性肝癌的两种不同发生机制和预后预测（肝内转移疗效极差；多中心发生者疗效可能较好）筛选肝切除病人，通过影像和分子病理学研究发现了术前区别两种机制的影像学特征，藉此建立首个就肝癌生物学特征的生存预测评分。3、研究了 P53 信号通路相关的分子表达与肝癌预后的关系。项目组研究发现 PLK1、BCCIP 等分子可通过抑制 P53 信号通路，进而促进肝癌细胞的增殖，抑制其凋亡。PLK1、BCCIP 等因子与肝癌不良预后相关且为独立危险因素。4、研究了 NF-<math>\kappa</math> B 信号通路相关的分子表达与肝癌预后的关系。项目组研究发现 BAG-1、OTUB1 参与 NF-<math>\kappa</math> B 信号通路的调节。且与组织学分期，肝癌的转移和复发相关。BAG-1、OTUB1 可以作为预测肝癌预后的独立危险因素。5、发现 ST3Gal-I 等个体化预后预测分子。项目组研究发现 ST3Gal-I、galectin-1、Nrdp1、SNHG20 等分子与肿瘤大小，TNM 分期，巴塞罗那分期等临床指标相关，并且可以作为独立危险因素预测总生存率和无瘤生存率。6、建立术前预测早期肝癌微血管侵犯（MVI）发生风险的评分系统。项目组首创个体化预测 MVI 风险的列线图并证实其使用价值。</p> <p>本项目的代表性论文均发表在国际主流期刊杂志上，在肝癌研究领域具有一定的国际影响力。经认真审阅，该项目推荐材料真实可靠，具备获奖条件，提交资料齐全，符合要求，不存在知识产权纠纷或项目完成单位、完成人员排序争议。同意推荐申报中华医学科技奖。</p>
项目简介	<p>原发性肝癌（以下简称肝癌）是我国高发的重大恶性疾病。外科手术治疗是最重要的根治性治疗手段。以往国内外长期、大量研究已使肝癌的外科治疗显著进步，但总体疗效仍不理想。其主要原因有肝癌治疗方案的选择和术后复发防治手段缺乏个体化。基于个体化预后预测的精准治疗有望进一步提高疗效。该项目在国家科技重大专项课题、国家自然科学基金面上项目、江苏省科技厅临床医技专项、南通市临床医学研究中心建设等课题的资助下，针对临床疑难问题，开展大样本临床研究和肝癌基因的分子生物学与细胞生物学研究。经过长期探索建立了个体化预后预测技术，显著提高该病的外科治疗水平。</p> <p>创新点一：首次建立早期、巨大、多发、复发性肝癌预后预测模型。提出基于生存预测和高等级证据的复发性肝癌再次肝切除选择标准。通过大样本队列研究首创个体化生存预测列线图，选择预测生存较优的肝癌患者行肝切除手术，5 年生存率优于国际上用传统方法选择的结果。项目组还将这种“个体化预测生存-筛选病人”的方法拓展到早期和巨大肝癌，取得优于国际上基于传统方法选择病人的疗效。</p> <p>创新点二：首次根据肿瘤起源建立多发性肝癌的个体化肝切除指征（NDR 评分）。根据多发性肝癌的两种不同发生机制和预后预测（肝内转移疗效极差；多中心发生者疗效可能较好）筛选肝切除病人，通过影像和分子病理学研究发现了术前区别两种机制的影像学特征，藉此建立首个就肝癌生物学特征的生存预测评分（NDR）。</p>

	<p>创新点三：研究了 P53 信号通路和 NF-κ B 信号通路相关的分子表达与肝癌预后的关系。为临床提供了新的肝癌预测和治疗的标志物。P53 和 NF-κ B 信号通路是肝癌发生发展机制研究中的两个重要信号通路。与其相关的分子表达在肝癌预后判断中的价值，是目前肝癌研究中的热点之一。</p> <p>(1) 项目组首次发现 PLK1、BCCIP 等分子可通过抑制 P53 信号通路，进而促进肝癌细胞的增殖，抑制其凋亡。PLK1、BCCIP 等因子与肝癌不良预后相关且为独立危险因素。相关研究未见文献报告。</p> <p>(2) 项目组首次发现 BAG-1、OTUB1 参与 NF-κ B 信号通路的调节。且与组织学分期，肝癌的转移和复发相关。BAG-1、OTUB1 可以作为预测肝癌预后的独立危险因素。相关研究未见文献报告。</p> <p>创新点四：发现 ST3Gal-I 等分子与肝癌预后相关，为肝癌的预后个体化预测提供依据，未见相关文献报告。项目组首次发现 ST3Gal-I、galectin-1、Nrdp1、SNHG20 等分子与肿瘤大小，TNM 分期，巴塞罗那分期等临床指标相关，并且可以作为独立危险因素预测总生存率和无瘤生存率。</p> <p>创新点五：首次建立术前预测早期肝癌微血管侵犯（MVI）发生风险的评分系统。MVI 是肝癌术后早期复发的高危因素，但它只有通过术后病理检查才能发现。项目组首创个体化预测 MVI 风险的列线图并证实其使用价值。</p> <p>本项目的研究成果在 J Hepatol、Hepatology、Gut 等权威期刊发表 SCI 论文 70 余篇。国际文献认为 NDR 评分的准确性位居国际 6 种肝癌分期的首位；欧洲学者认为根据 MVI 列线图预测可制定最佳外科治疗策略；外科首刊 JAMA Surg 以“术前评估迈向新的一步”为标题发表述评，认为 MVI 预测研究“对术前决策这一挑战性问题作出令人感兴趣的贡献”。相关研究纳入国家卫健委《原发性肝癌诊疗规范（2019）》。项目组成员参加国内外会议交流近百次，研究的部分成果被多家医院临床引用，在国内、外同行中产生显著影响，成果具有很好的临床应用价值，具有重要的经济效益和社会效益。</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**知识产权证明：**

序号	类别	国别	授权号	授权时间	知识产权具体名称	发明人
1-1	发明专利	中国	ZL201510339477.7	2016-08-24	检测 SCML2 的即用型快速酶免疫组织化学试剂盒	肖明兵、倪润洲、江枫、黄华、陆翠华、倪温慨
1-2	实用新型	中国	ZL201920627384.8	2020-02-18	一种用于免疫印迹检测的新型检测装置	王林华、邵伯军、钱坤艳、李华镭、江枫、陈晓君、徐晓耘、潘玲玲、肖明兵
1-3	实用新型	中国	ZL201720876	2018-03-06	一种粪便隐	钱天洋、肖明兵、袁晓宇、李忠铭、江枫、

			322.1		血检测装置	薛万江、刘金霞、瞿利帅
1-4	发明专利	国际	PCT/CN2015/098604	2017-04-20	超净台用磁力底座试管架	彭聿平、邱一华、陈钟、曹蓓蓓、刘展
1-5	发明专利	国际	PCT/CN2017/081802	2018-11-01	超净台用磁力底座收纳盘	刘展、彭聿平、陈钟、邱一华、曹蓓蓓
1-6	发明专利	国际	PCT/CN2015/09803	2017-04-20	超净台用磁力底座漏斗架	彭聿平、邱一华、陈钟、曹蓓蓓、刘展
1-7	发明专利	国际	PCT/CN2015/098599	2017-04-27	超净台用磁力底座吸管架	彭聿平、邱一华、陈钟、曹蓓蓓、刘展
1-8	发明专利	国际	PCT/CN2017/081803	2018-11-01	超净台用磁力底座试管架、收纳盘	刘展、彭聿平、陈钟、邱一华、曹蓓蓓

### 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	SCI他引次数	通讯作者(含共同)	第一作者(含共同)	他引总次数	通讯作者单位是否含国外单位
1	How to better predict microvascular invasion and recurrence of hepatocellular carcinoma	J Hepatol	2017. 67(5): 1119-1120	18.946	4	杨田	徐新飞, 余炯杰, 邢昊	4	否
2	Hepatocellular carcinoma surveillance: Sometimes just specialists' incidental behavior?	Hepatology	2017;66(2): 672.	14.971	1	杨田	张汉, 李镇利	1	否
3	Highly sensitive electrochemical aptasensor based on a ligase-assisted exonuclease III-catalyzed degradation reaction.	ACS Appl Mater Interface	2014;6(10):7070-5.	8.456	38	陈钟, 李根喜	赵婧	43	否
4	Electrochemical identification of hepatocellular carcinoma	Electrochemistry Communications	2013; (27):38-41.	4.857	16	陈钟, 李根喜	陈德虎	16	否

	based on the assay of human cervical cancer oncoprotein-1 in serum.	tions							
5	Elevated SHOX2 expression is associated with tumor recurrence of hepatocellular carcinoma	Ann Surg Oncol	2013;20 Suppl 3:S644-649	3.6	17	沈锋	杨田, 张汉, 蔡圣芸, 沈艺南, 袁守信	17	否
6	High viral load is associated with poor overall and recurrence-free survival of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after curative resection: a prospective cohort study.	Eur J Surg Oncol	2012;38:683-691	3.379	77	吴孟超, 沈锋	杨田, 卢军华, 翟建, 林川	77	否
7	Abnormal expression of Forkhead Box J2 (FOXJ2) suppresses migration and invasion in extrahepatic cholangiocarcinoma and is associated with prognosis	International journal of oncology	2015, 46(6):2449-2458.	3.571	10	陈钟	强勇, 王斐然	10	否
8	Concomitant lung metastasis in patients with advanced hepatocellular carcinoma.	World J Gastroenterol	2012. 18(20):2533-9	3.411	15	吴孟超	杨田, 卢军华, 林川, 史嵩	15	否
9	Partial hepatectomy for ruptured hepatocellular carcinoma.	Br J Surg	2013. 100(8):1071-9	3.411	50	沈锋	杨田	50	否
10	Overexpression of galectin-1 is associated with poor prognosis in human hepatocellular carcinoma following resection.	J Gastroenterology and Hepatology	2012, 27:1312-1319	3.632	35	邱双健	吴寒, 陈培	35	否
11	Long non-coding RNA SNHG20 predicts a poor prognosis for HCC and promotes cell invasion by regulating the epithelial-to-mesenchymal	Biomed Pharmacother	2017;89:857-63	3.743	43	倪润洲, 瞿利帅	刘金霞	43	否

	transition								
12	Overexpression of ST3Gal-I promotes migration and invasion of HCCLM3 in vitro and poor prognosis in human hepatocellular carcinoma	Onco Targets Ther	2016;9:227-36	3.046	7	陈钟	吴寒, 时雪亮	7	否
13	Overexpressed nuclear BAG-1 in human hepatocellular carcinoma is associated with poor prognosis and resistance to doxorubicin	J Cell Biochem	2013;114(9):2120-30	3.448	18	倪润洲	倪温慨, 陈不尤	18	否
14	Expression pattern of BCCIP in hepatocellular carcinoma is correlated with poor prognosis and enhanced cell proliferation	Tumour Biol	2016;37:16305-15	3.65	0	倪润洲, 肖明兵	林志, 胡英	0	否
15	MicroRNA-7 downregulates the oncogene VDAC1 to influence hepatocellular carcinoma proliferation and metastasis	Tumour Biol	2016;37(8):10235-46	3.65	10	陈钟, 陈佳慧	王斐然, 强勇, 朱李璐	10	否
16	Decreased Expression and Prognostic Role of Mitogen-Activated Protein Kinase Phosphatase 4 in Hepatocellular Carcinoma	Journal of Gastrointestinal Surgery	2013;17(4):756-65	2.686	9	倪润洲	刘金霞	9	否
17	Expression of OTUB1 in hepatocellular carcinoma and its effects on HCC cell migration and invasion	Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)	2017;49(8):680-8	2.502	7	陈钟	倪清干, 陈佳慧	7	否
18	Polo-like Kinase 1-targeting Chitosan Nanoparticles Suppress the Progression of Hepatocellular Carcinoma	Anticancer Agents Med Chem	2017;17(7):948-54	2.18	5	陈钟	王东芝	5	否
19	A new staging system for resectable hepatocellular carcinoma: comparison with six existing staging systems in a large Chinese	J Cancer Res Clin Oncol	2011. 137(5):739-50.	3.332	53	余卫锋	杨田, 章进, 卢军华	53	否

	cohort.								
20	Association of tumor-associated fibroblasts with progression of hepatocellular carcinoma	Medical Oncology	2013;30(3):593.	3.252	8	沈锋	杨晓宇, 张栋	8	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：陈钟 排名：1 职称：主任医师，教授 行政职务：南通大学附属医院普外科科主任 工作单位：南通大学附属医院 对本项目贡献：1、作为本项目的负责人，构思、承担、负责并参加该项目的全部研究工作；2、负责课题设计、实验指导等工作；3、参与各关键步骤完成、实验结果整理；4、课题总结，分析其研究结果；5、书写和完成该项研究等；6、参加研究成果推广，撰写与发表研究论文。</p> <p>姓名：杨田 排名：2 职称：副主任医师，副教授 行政职务：无 工作单位：海军军医大学上海东方肝胆外科医院 对本项目贡献：1、为本项目主要完成人，为项目成功完成作出过重要贡献；2、在项目实施过程中，指导参与多中心研究影响肝癌预后的相关因素；3、分析研究结果，统计学处理，撰写与发表研究论文；4、在多家兄弟医院推广本项目研究成果。</p> <p>姓名：肖明兵 排名：3 职称：主任医师 行政职务：科技处处长 工作单位：南通大学附属医院 对本项目贡献：1、为项目主要完成人，对项目成功完成作出过重要贡献；2、在实施过程中，对资料进行分析、总结等科研步骤，认真撰写研究论文，发表；3、负责项目进行推广工作：如学术会议交流，在多家兄弟医院得到推广应用，取得较好的社会效益。</p> <p>姓名：朱李璐 排名：4 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：南通大学附属医院 对本项目贡献：1、参加该项目的部分研究工作；2、完成病理免疫组化、qPCR、免疫印迹等技术；3、参与整理和分析研究结果，数据统计处理，生物信息分析；4、检测方法</p>
---------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

建立，临床应用，撰写与发表研究论文。

姓名：张宇

排名：5

职称：主治医师

行政职务：无

工作单位：南通大学附属医院

对本项目贡献：1、本项目的参与者之一，承担了本项目的部分研究工作； 2、实施分子生物学实验、细胞生物学实验和动物实验； 3、统计学分析，建立检测方法； 4、参与项目临床推广。

姓名：沈锋

排名：6

职称：主任医师，教授

行政职务：科室主任

工作单位：海军军医大学上海东方肝胆外科医院

对本项目贡献：1、项目的参与者之一，参与部分课题的设计及项目研究； 2、参与整理分析研究结果，统计学处理； 3、在多家兄弟医院推广项目研究成果； 4、撰写与发表研究论文。

姓名：吴寒

排名：7

职称：副主任医师，副教授

行政职务：科室副主任

工作单位：南通大学附属医院

对本项目贡献：1、参加该项目的部分研究工作； 2、研究 ST3Gal-I、Galectin-1 的在肝癌中的表达与预后的关系， 3、项目推广，撰写研究论文，发表。

姓名：王斐然

排名：8

职称：住院医师

行政职务：无

工作单位：南通大学附属医院

对本项目贡献：1、项目的参与者之一，参与了本项目的部分研究工作； 2、研究 VDAC1 在肝癌中的表达及与预后的关系； 3、统计学处理，检测方法建立，临床应用等，论文总结发表等； 4、项目推广，撰写研究论文，发表。

姓名：陆谦

排名：9

职称：住院医师

行政职务：无

工作单位：南通大学附属医院

对本项目贡献：1、参与该项目的部分研究工作； 2、研究 Nrdp1、OTUB1 等分子在肝癌

	组织分期与预后的影响；3、参与整理和分析结果，进行统计学处理等；4、项目推广，认真撰写研究论文，发表。
主要完成单位情况	单位名称：南通大学附属医院 排名：1 对本项目的贡献：本单位在该项目的实施过程中参与课题的设计、研究方案的制订，并提供技术保障及经费、设备、人员支持。同时以项目管理模式对该项目实行全程控制，确保科研项目高质量地按进度计划完成。在本项目成果的应用和推广中的积极组织，做好推荐及沟通工作，使该成果得以在兄弟医院及部分媒体平台上顺利推广。