

	2020 中华医学科技奖
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	恶性肿瘤精准分子诊疗策略的创新研究
推荐单位	<p>推荐单位:江苏省医学会 推荐意见:</p> <p>在国家、省级多项科研基金的资助下,该项目历时十余年,围绕恶性肿瘤精准诊治的三大基本要素(肿瘤发生的分子机制、分子靶标的检测技术、有效靶标的鉴定筛选)开展系列研究。通过基础和临床研究:新发现了恶性肿瘤发生的免疫逃逸机制;创建了新型分子标志物检测技术平台;筛选并确定了一系列有效靶点,形成了包括肿瘤筛查、复发检测、治疗预后、液态活检在内的分子诊疗新策略。</p> <p>本项目发表的 20 篇代表性论文全部被 SCI 收录,总影响因子 IF 合计 184.975,其中 16 篇影响因子 IF&gt;6,最高影响因子 IF=21.522,被 SCI 他引 2195 次。获国家发明专利授权 10 项。出版英文专著 1 部、主编中文专著 3 部、参编 1 部。成果在 10 家医院推广应用;举办国家级继续教育学习班 9 届,累计培训相关专业技术人员 2000 多名;境外国际会议作发言报告 9 次。</p> <p>本项目取得了良好的社会效益和经济效益,成果达到国际同类研究的先进水平。</p> <p>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,同意推荐其申报 2020 年中华医学科技奖。</p>
项目简介	<p>本项目在“973”计划、国家自然科学基金、江苏省临床医学科技专项基金,江苏省医学领军人才与创新团队基金,江苏省医学重点人才基金的资助下,以肿瘤精准诊治的三大基本要素(肿瘤发生的分子机制、分子靶标的检测技术、鉴定筛选有效靶标)为切入点,历时十余年,开展恶性肿瘤精准分子诊疗策略创新研究。主要发现和创新点如下:</p> <p>一、提出受体分子缺失引起免疫逃逸促进癌症发生的新机制 本研究证实 Dectin-3 缺失通过肠道内抗真菌天然免疫反应受损促进肠炎的发展,Dectin-3 的缺失能诱导 NF-<math>\kappa</math> B 的活化和细胞因子的产生,Clec4d 基因缺失的小鼠吞噬细胞和巨噬细胞抗真菌能力的下降,通过热带假丝酵母菌的数量异常升高导致肠炎。首次报道证实: CARD9 蛋白缺失,引起肠道共生真菌尤其是肠道内的热带假丝酵母菌的数量显著上升,激活 MDSCs 细胞的免疫抑制功能,产生免疫逃逸促进肠炎转变成肠癌。</p> <p>二、创建核酸和肿瘤抗原分子分析新技术 创建纳米成像技术检测 miRNA;设计新型锁核酸分子信标探针,构建“液体活检”体系检测游离 UHRF1DNA 含量;创建超支链滚环扩增比色法检测 p16/CDKN2 甲基化;制备纳米粒子构建化学发光自动化实时检测 CEA、CA199、CA125、CA153.创建的技术快速、准确、成本低、灵活实时,能为肿瘤的快速精准诊断提供高效路径。</p> <p>三、筛选验证新型有效分子靶标 项目组针对肿瘤的特异性诊断和治疗的临床需求,从 DNA、miRNA,LncRNA</p>

<p>层面的新型标志物进行筛选验证和临床转化工作。开发研究乳腺癌 UHRF1 DNA 水平检测的预后诊断价值；证实乳腺癌组织中的 miR-145 表达下调，miR-145 可通过靶向结合 MMP11 和 Rab27a 来抑制三阴性乳腺癌的恶性生物学行为，可作为三阴性乳腺癌的诊断标志物和潜在的治疗靶点。率先证实：长非编码 RNA CCHE1 在肝癌组织与细胞系中的表达显著升高；高表达的患者其预后较差；高表达与肿瘤数目、肿瘤大小、TNM 分期呈正向关；ROC 曲线分析 AUC 高达 0.9262，CCHE1 通过激活 ERK/MAPK 通路，促进肝癌发生项目组根据所提出的 CCHE1 在肝癌中的分子机制和诊断依据，收治肝癌患者，取得了良好的治疗效果。</p>
---

## 知识产权证明目录

- 1、高灵敏可抛式多组分化学发光成像免疫传感器，  
ZL 201210249219.6, 2015 年 9 月 23 日授权, 严枫, 宗晨, 吴洁, 鞠焜先
- 2、自动化进样分辨的化学发光多组分免疫检测系统及分析方法，  
ZL 2008 1 0024426.5, 2014 年 1 月 8 日授权, 严枫, 刘宏, 鞠焜先
- 3、硅烷交联壳聚糖膜基的流动注射化学发光免疫检测池及制备方法，  
ZL 2004 1 0041176.8, 2007 年 6 月 27 日授权, 严枫, 林洁华, 鞠焜先
- 4、一种无试剂安培免疫传感器的制备及其应用，  
ZL 03 1 13053.4, 2005 年 4 月 13 日授权, 严枫, 戴宗, 鞠焜先
- 5、基于邻位触击效应的均相化学发光免疫分析方法, ZL 201410190726.6; 2018 年 8 月 7 日授权; 鞠焜先, 严枫, 宗晨, 吴洁
- 6、快速的化学发光免疫检测系统及分析方法，  
ZL 200910029449.X, 2014 年 5 月 14 日授权, 刘宏, 严枫, 鞠焜先
- 7、一种对细胞内端粒酶活性原位成像的纳米探针及其制备方法, ZL 201410193997.7, 2016 年 11 月 9 日授权, 鞠焜先, 丁霖, 钱若灿
- 8、采用裂缝进样的便携式高效毛细管电泳芯片的设计和制作, ZL 200710134527.3, 2012 年 1 月 4 日授权, 鞠焜先, 翟春
- 9、恶性肿瘤电化学筛查与早期诊断仪, ZL 2006 1 0040051.2, 2012 年 3 月 28 日授权, 鞠焜先
- 10、自动化通道分辨化学发光多组分免疫检测系统及分析方法, ZL 2007 1 0021074.3, 2011 年 8 月 31 日授权, 鞠焜先, 付志锋

## 20 篇代表性论文目录

- [1] Tingting Wang\*, Chaogang Fan, Anran Yao, Xingwei Xu, Guoxing Zheng, Yun You, Changying Jiang, Xueqiang Zhao, Yayi Hou, Mien-Chie Hung, Xin Lin\*, The Adaptor Protein CARD9 Protects against Colon Cancer by Restricting Mycobiota-Mediated Expansion of Myeloid-Derived Suppressor Cells, **Immunity**. 2018,49(3): 504–514
- [2] Guosong Lai, Jie Wu, Huangxian Ju\*, Feng Yan\*, Streptavidin-functionalized silver nanoparticles enriched carbon nanotube tag for ultrasensitive multiplexed detection of tumor markers, **Adv. Funct. Mater.** 2011,21:2938-2943
- [3] Zhanjun Yang, Zhuoying Xie, Hong Liu, Feng Yan\*, Hangxian Ju\*, Streptavidin-functionalized three-dimensional ordered nanoporous silica film for highly

efficient chemiluminescent immunosensing, **Adv. Funct. Mater.** 2008,18:3991-3998

- [4] Haifeng Dong, Jianping Lei, Huangxian Ju\*, Feng Zhi, Hua Wang, Wenjie Guo, Zhu Zhu, Feng Yan\*, Target-cell-specific delivery, imaging and detection of intracellular microRNA with functionalized SnO<sub>2</sub> nanoprobe, **Angew. Chem. Int. Ed.** 2012,51:4607–4612
- [5] Haifeng Dong, Lin Ding, Feng Yan\*, Hanxu Ji, Huangxian Ju\*, The use of polyethylenimine-grafted graphene nanoribbon for cellular delivery of locked nucleic acid modified molecular beacon for recognition of microRNA, **Biomaterials.** 2011,32:3875-3882
- [6] Yao Geng#, Jie Wu#, Lijia Shao, Feng Yan\*, Huangxian Ju\*. Sensitive colorimetric biosensing for methylation analysis of p16/CDKN2 promoter with hyperbranched rolling circle amplification, **Biosens. Bioelectron.** 2014,61:593-597
- [7] Chen Zong, Jie Wu, Jie Xu, Huangxian Ju\*, Feng Yan\*, Multilayer hemin/ G-quadruplex wrapped gold nanoparticles as tag for ultrasensitive multiplex immunoassay by chemiluminescence imaging, **Biosens. Bioelectron.** 2013,43: 372-378
- [8] Dajie Lin, Jie Wu, Huangxian Ju\*, Feng Yan\*, Signal amplification for electrochemical immunosensing by in situ assembly of host-guest linked gold nanorod superstructure on immunocomplex, **Biosens. Bioelectron.** 2013, 45: 195-200
- [9] Haifeng Dong, Zhu Zhu, Huangxian Ju\*, Feng Yan\*, Triplex signal amplification for electrochemical DNA biosensing by coupling probe-gold nanoparticles-graphene modified electrode with enzyme functionalized carbon sphere as tracer, **Biosens. Bioelectron.** 2012, 33:228-232
- [10] Chuan Leng, Jie Wu, Qiunan Xu, Guosong Lai, Huangxian Ju\*, Feng Yan\*, A highly sensitive disposable immunosensor through direct electro-reduction of oxygen catalyzed by palladium nanoparticle decorated carbon nanotube label, **Biosens. Bioelectron.** 2011,27:71-76
- [11] Guosong Lai, Jie Wu, Chuan Leng, Huangxian Ju\*, Feng Yan\*, Disposable immunosensor array for ultrasensitive detection of tumor markers using glucose oxidase-functionalized silica nanosphere tags, **Biosens. Bioelectron.** 2011, 26:3782-3787
- [12] Jie Wu, Zhifeng Fu, Feng Yan\*, Huangxian Ju\*, Biomedical and clinical applications of immunoassays and immunosensors for tumor markers, **Trends Analyt Chem** 2007,26(7):679-688
- [13] Jie Wu, Feng Yan\*, Xiaoqing Zhang, Yuetian Yan, Jinhai, Tang, Huangxian Ju\*, Disposable reagentless electrochemical immunosensor array based on a biopolymer/sol-gel membrane for simultaneous measurement of several tumor markers, **Clin. Chem.** 2008,54(9):1481-1488
- [14] Tingting Wang, Deng Pan, Zhicheng Zhou, Yun You, Changying Jiang, Xueqiang Zhao, Xin Lin\*, Dectin-3 Deficiency Promotes Colitis Development due to Impaired Antifungal Innate Immune Responses in the Gut, **PLoS Pathog.** 2016,12(6): e1005662. doi:10.1371
- [15] Haifeng Dong, Wenchao Gao, Feng Yan\*, Hanxu Ji, Huangxian Ju\*, Fluorescence resonance energy transfer between quantum dots and graphene for sensing biomolecules, **Anal. Chem.** 2010,82(13):5511-5517
- [16] Jie Wu, Yuetian Yan, Feng Yan\*, Huangxian Ju\*, Electric field-driven strategy for fast multiplexed detection of protein biomarkers using a disposable reagentless electrochemical immunosensor array, **Anal. Chem.** 2008,80(15):6072-6077
- [17] Zhen Gui, Quanbo Wang, Jinchang Li, Mingchen Zhu, Lili Yu, Tang Xun, Feng

Yan\* ,Huangxian Ju\*, Direct detection of circulating free DNA extracted from serum samples of breast cancer using locked nucleic acid molecular beacon,**Talanta**.2016,154:520-525

[18] Yao Geng, Yanfang Gao, Huangxian Ju\*, Feng Yan\*, Diagnostic and prognostic value of plasma and tissue ubiquitin-like, containing PHD and RING finger domains 1 in breast cancer patients, **Cancer Sci**. 2013,104:194-199

[19] L Tang, D Wei and F Yan\*, MicroRNA-145 functions as a tumor suppressor by targeting matrix metalloproteinase 11 and Rab GTPase family 27a in triple-negative breast cancer, **Cancer Gene Therapy**. 2016, 23: 258-265

[20] Peng W\*, Hong Fan, Long noncoding RNA CCHE1 indicates a poor prognosis of hepatocellular carcinoma and promotes carcinogenesis via activation of the ERK/MAPK pathway. **Biomedicine & pharmacotherapy**. 2016;83:450-455., **Biomedicine & pharmacotherapy**. 2016, 83:450-455.

### 主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	<p>姓名：严枫 排名：1 职称：研究员 行政职务：江苏省肿瘤医院检验科副主任 工作单位：江苏省肿瘤医院 对本项目的贡献：是该项目的主要发起者和总设计者，所有创新点的主要完成人之一，是 17 篇代表性论文的通讯作者，在三个主要创新点中均有重大贡献。推动了肿瘤免疫发病机制、肿瘤早诊仪器、“液态活检”检测技术和新型肿瘤标志物研发平台的开展和建立，从肿瘤的发病机制到肿瘤早诊早治和精准治疗领域提供了一系列诊治策略。</p> <p>姓名：王婷婷 排名：2 职称：教授 行政职务：南京大学医学院副院长 工作单位：南京大学 对本项目的贡献：项目创新点一的主要完成人之一，是代表性论著 1 和 14 的通讯作者。参与受体分子缺失引起免疫逃逸促进癌症发生的机制研究，首次证实 CARD9 蛋白缺失，引起肠道共生真菌尤其是肠道内的热带假丝酵母菌的数量显著上升，激活 MDSCs 细胞的免疫抑制功能，产生免疫逃逸促进肠炎转变成肠癌。并参与指导本项目“液态活检”技术平台的建立和应用。</p> <p>姓名：鞠焜先 排名：3 职称：教授 行政职务：生命分析化学国家重点实验室主任 工作单位：南京大学 对本项目的贡献：项目创新点二的主要完成人之一。研制高灵敏金纳米粒子，建立的新型流动注射化学发光自动化和目标驱动电化学免疫传感器，浓度和图像直观显示、快速完成多种肿瘤标志物准确检测，成本低，检测灵敏，易于普及推广。</p> <p>姓名：于韶荣</p>
---------	---

排名：4

职称：副主任医师

行政职务：无

工作单位：江苏省肿瘤医院（江苏省肿瘤防治研究所）

对本项目的贡献：本项目的技术骨干，项目创新点二、三的主要完成人，协助第一完成人参与本项目的立项、设计、实施和总结工作。收集大量临床病例标本和资料收集工作，协助相关技术的验证和推广，协助第一完成人主持开展相关学术会议，促进相关技术的推广，协助省内外同行对该项目的技术加以运用。

姓名：吴洁

排名：5

职称：副教授

行政职务：无

工作单位：南京大学

对本项目的贡献：本项目的技术骨干，代表性论著 12、13 和 16 的第一作者。在分子标志物检测新技术的平台创建中发挥了重要作用，建立了可抛式目标驱动电化学免疫检测仪，能快速、准确、成本低、灵活实时检测多种肿瘤标志，能为肿瘤的快速精准诊断提供高效路径。

姓名：彭伟

排名：6

职称：副主任医师

行政职务：无

工作单位：江苏省肿瘤医院（江苏省肿瘤防治研究所）

对本项目的贡献：本项目的技术骨干，协助第一完成人参与部分项目的立项、设计、实施和总结，是代表性论著 20 的第一作者和通讯作者，主持参与非编码 RNA 在恶性肿瘤中的基础及临床研究。率先揭示长非编码 RNA PANDAR 在肝癌中的过表达对于肝癌细胞的恶性表型具有关键意义，揭示其重要的临床应用诊断价值。

姓名：王晓明

排名：7

职称：副主任技师

行政职务：无

工作单位：江苏省肿瘤医院（江苏省肿瘤防治研究所）

对本项目的贡献：提名书资料的收集整理；创新技术的临床转化和举办国家级继续教育学习班推广应用。应邀赴美国波士顿生物技术大会发言进行技术推广。

姓名：陈环球

排名：8

职称：主任医师

行政职务：普外科主任

工作单位：江苏省肿瘤医院（江苏省肿瘤防治研究所）

对本项目的贡献：创新点二、三的主要完成人之一，参与主要研究课题的设计和总结工作，为项目二、三提供了大量的研究标本。协助第一完成人促进相关技术的推广，在本项目的推广应用发挥了重要作用。

姓名：韦达

排名：9

职称：主任医师

	<p>行政职务：无          工作单位：江苏省肿瘤医院（江苏省肿瘤防治研究所）          对本项目的贡献：创新点三的主要完成人之一，代表性论文 19 的作者之一，参与证实 miR-145 作为三阴性乳腺癌的诊断标志物和潜在的治疗靶点的研究。</p> <p>姓名：周斌          排名：10          职称：副主任医师          行政职务：无          工作单位：江苏省肿瘤医院（江苏省肿瘤防治研究所/南京医科大学附属肿瘤医院）          对本项目的贡献：项目创新点一、二、三的主要完成人之一，负责临床标本的收集整理工作。</p> <p>姓名：唐莉          排名：11          职称：副主任技师          行政职务：无          工作单位：江苏省肿瘤医院（江苏省肿瘤防治研究所/南京医科大学附属肿瘤医院）          对本项目的贡献：项目创新点三的主要完成人之一，代表性论文 19 的第一作者。负责新型分子靶标筛选验证工作。</p> <p>姓名：张琰          排名：12          职称：副主任医师          行政职务：无          工作单位：江苏省肿瘤医院（江苏省肿瘤防治研究所/南京医科大学附属肿瘤医院）          对本项目的贡献：项目创新点一、三的主要完成人之一，负责发病机制临床验证工作。</p> <p>姓名：竺明晨          排名：13          职称：副主任技师          行政职务：无          工作单位：江苏省肿瘤医院（江苏省肿瘤防治研究所/南京医科大学附属肿瘤医院）          对本项目的贡献：负责资料整理，临床标本的采集和处理工作。</p>
<p>主要完成单位情况</p>	<p>单位名称：江苏省肿瘤医院（江苏省肿瘤防治研究所/南京医科大学附属肿瘤医院）          排名：1          对本项目的贡献：为本项目组研究工作的开展，提供人员、场地、设备仪器等全方位的大力支持。提供宝贵的临床资源和充足的配套研究经费。支持举办国家级继续教育学习班、参与国内外各类学术交流活动，有力地推动了本项目组研究成果的推广应用。</p> <p>单位名称：南京大学          排名：2          对本项目的贡献：对本项目创新点一、二的部分工作给与大力支持，提供相关实验的仪器设备。</p>

