

附件：公示内容

1. **推荐奖种：**2021 年中华医学科技奖医学科学技术奖

2. **项目名称：**老年肺癌相关分子发病机制及临床干预研究

3. **推荐单位：**江苏省医学会

4. **推荐意见：**

该项目在科技部国际合作专项、国家重点研发计划、国家自然科学基金、江苏省重点研发计划等十余项国家级及省部级重点项目支撑下，针对老年肺癌研究领域的难点及堵点，从基础研究及临床应用层面，对衰老和肺癌之间的潜在联系及机制，老年肺癌早期预警、诊断、综合管理及预后判断等技术环节进行了系列深入研究，创新性地揭示了重要老年肺癌相关基因的作用机制，开发了具有应用前景的联合基因治疗系统及综合管理策略，构建了老年肺癌预警、早期诊断及预后判断相关指标和模型。主要研究成果目前已授权国家发明专利 8 项，实用新型专利 1 项，软件著作权 1 项；研究论文在 JCR 分区 Q1 等高水平期刊发表，被国内外权威期刊广泛引用；该项目的整体研究或部分研究成果通过国家级学术会议及继教培训班等形式在国内数十家医疗机构进行了广泛交流、推广，相关成果已达到国内外同类研究工作的领先水平。该项目符合提名条件，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 2021 年中华医学科技奖。

5. **项目简介：**

老年肺癌常表现为合并症多，全身衰弱状态，易发生多脏器转移，发展至急危重症，预后极差。目前对于老年肺癌的认识普遍不足，缺乏科学有效的应对手段。因此，迫切需要探索衰老和肺癌之间的潜在联系及机制，开发早期预警、诊断、综合管理及判断预后的技术手段。本项目组在科技部国际合作专项、国家重点研发计划、国家自然科学基金、江苏省重点研发计划等十余项国家级及省部级重点项目等支撑下，从基础研究及临床应用层面，针对以上各难点及堵点等技术环节进行了系列深入研究，主要创新成果如下：

(1) 创新性地揭示了重要老年肺癌相关基因的作用机制。1) Klotho (KL)：项目组首次揭示了新的抗衰老基因 KL 在肺癌中的作用及精确机制，以及在衰老和肺癌之间的交互作用机制；2) CD40L：项目组创新性地将免疫共刺激分子 CD40L 引入肺癌，

并证实了其抗肿瘤有效性。然后，进一步将野生型 CD40L 基因优化为非酶切 CD40L 突变体 (CD40L-M)，既保留 CD40L 分子的抗肿瘤作用，又减少因可溶性 CD40L (sCD40L) 产生所致的副作用。

(2) 开发了老年肺癌及其并发症的联合基因治疗和综合管理策略。1) 构建 CD40L-M 联合 KL 基因治疗系统：本项目以优化的 CD40L-M 和新的抗衰老基因 KL 为目的基因，以新一代腺相关病毒 (AAV) 为理想载体，建立了新一代 AAV 载体介导 CD40L-M 和 KL 联合基因治疗系统，克服了目的基因潜在副作用，以及基因载体效率低下两个关键难题；2) 老年肺癌并发症的综合管理：针对老年肺癌患者易并发功能受损、营养不良、全身衰弱等并发症，项目组开展了多中心前瞻性临床随机对照研究，目前已研发了一项综合评估技术及两款综合防控干预措施。

(3) 构建并临床转化了老年肺癌预警、早期诊断及预后相关指标和模型。1) 基于循证医学探索基因多态性在肺癌易感及预警中的应用价值：采用系统评价、荟萃分析结合机制及功能验证的研究方式，项目组先后系统地探讨了十余种基因多态性在肺癌中发挥的作用，揭示了不同基因型在肺癌预警及易感性判断中的价值；2) 基于数字 PCR 的血浆 ctDNA 优化检测技术在肺癌早期精准诊断中的应用：通过筛选老年人群中高发的肺癌 EGFR 敏感突变及耐药突变位点，对血浆 ctDNA 数字 PCR 检测试剂盒进行优化、改良，优化后的检测点组合及试剂盒的检测灵敏度、特异性均显著提升；3) 构建基于 MiRNAs 的肺癌早期诊断及预后模型：项目组首次发现多个关键 MiRNAs 的单核苷酸多态性 (MiR-SNPs) 作为新型靶标在肺癌早期诊断、判断预后和高危人群筛查等方面的临床实用价值，并构建了预测模型。

本项目主要研究成果目前已申请国家发明专利 12 项，实用新型专利 4 项，已授权国家发明专利 8 项，实用新型专利 1 项，软件著作权 1 项；研究论文发表在《EbioMedicine》、《Eur J Cancer》、《Cell Death Dis》、《Lung Cancer》、《Virology》、《中华肿瘤杂志》、《中华老年医学杂志》JCR 分区 Q1 等高水平期刊，被国内外权威期刊广泛引用；项目的整体研究或部分研究成果通过国家级学术会议及继教培训班等形式在国内数十家医疗机构进行了广泛交流、推广，取得了较好的社会效益和经济效益。该项目成果已达到国内外同类研究工作的领先水平。

6. 知识产权证明目录：

类别	国别	授权号	授权时间	知识产权具体名称	全部发明人
----	----	-----	------	----------	-------

专利发明	中国	201210516116.1	2014.10.08	介导膜稳定 CD40L 基因的衣壳蛋白突变的双链重组腺相关病毒的制备方法与应用	吴剑卿; 赵卫红; 许伟
专利发明	中国	201611019350.8	2019.08.27	用于单层细胞平铺的人工基质	唐玉国; 尹焕才; 董文飞; 刘广兴; 田晶晶; 黎海文; 付威威
专利发明	中国	201210071913.3	2015.04.08	一种体外诊断试剂的批间质控方法	尹焕才; 唐玉国; 王心醉; 韩坤; 孙海旋
专利发明	中国	201410682234.9	2016.05.25	一种液滴式样品荧光检测系统和方法	刘聪; 黎海文
专利发明	中国	201510051179.8	2017.07.25	一种基于微滴实验的微流控检测芯片	黎海文; 贾朋飞; 刘聪; 周武平; 张涛; 蒋克明; 张志强
专利发明	中国	201510919408.3	2017.07.18	用于微流控芯片进样的负压快速对接装置	周武平; 黎海文; 蒋克明; 张涛; 刘聪
专利发明	中国	201611149908.4	2019.08.27	基于微滴和纳米荧光探针的胞内蛋白检测方法	张涛; 黎海文; 蒋克明; 周武平; 刘聪
专利发明	中国	201611176179.1	2019.06.28	用于荧光液滴检测中荧光强度数据的处理方法	刘聪; 董文飞; 黎海文; 张涛; 蒋克明; 周武平
专利新型	中国	202021094087.0	2021.01.29	用于老年营养不良防控干预的多功能测量仪	吴剑卿; 陈波; 赵卫红; 刘文
软件著作	中国	2021SR0437260	2021.03.23	智能老年综合评估信息化软件	吴剑卿, 陈波

7. 代表性论文目录:

- 1) Xu W, Li Y, Yuan WW, Yin Y, Song WW, Wang Y, Huang QQ, Zhao WH, Wu JQ. Membrane-Bound CD40L Promotes Senescence and Initiates Senescence-Associated Secretory Phenotype via NF-kappa B Activation in Lung Adenocarcinoma. *Cell Physiol Biochem*. 2018;48(4):1793-1803.
- 2) Chen B, Liang Y, Chen L, Wei Y, Li Y, Zhao W, Wu J. Overexpression of Klotho Inhibits HELF Fibroblasts SASP-related Protumoral Effects on Non-small Cell Lung Cancer Cells. *J Cancer*. 2018 Mar 14;9(7):1248-1258.
- 3) Chen B, Liang Y, He Z, An Y, Zhao W, Wu J. Autocrine activity of BDNF induced by the STAT3 signaling pathway causes prolonged TrkB activation and promotes human non-small-cell lung cancer proliferation. *Sci Rep*. 2016 Jul 26;6:30404.
- 4) Xu W, Li Y, Yuan WW, Yin Y, Song WW, Wang Y, Huang QQ, Zhao WH, Wu JQ. DNA damage induced by human CD40 ligand mutant promotes senescence and induces demethylation of GATA4 in lung cancer. *Cell Physiol Biochem*. 2018;48(4):1793-1803.
- 5) Xu W, Xu Y, Wei Y, Tan Y, Zhao H, Zhao W, Wu J. Self-complementary adeno-associated virus 5-mediated gene transduction of a novel CD40L mutant

- confers direct antitumor effects in lung carcinoma. *Mol Med Rep.* 2015 Jan;11(1):482-8.
- 6) Wang Y, Chen L, Huang G, He D, He J, Xu W, Zou C, Zong F, Li Y, Chen B, Wu S, Zhao W, Wu J. Klotho Sensitizes Human Lung Cancer Cell Line to Cisplatin via PI3k/Akt Pathway. *PLoS One.* 2013;8(2):e57391.
 - 7) Xu W, Li Y, Wang X, Chen B, Liu S, Wang Y, Zhao W, Wu J. PPAR gamma polymorphisms and cancer risk: A meta-analysis involving 32,138 subjects. *Oncol Rep.* 2010 Aug;24(2):579-85.
 - 8) Chen B, Ma X, Liu S, Zhao W, Wu J. Inhibition of lung cancer cells growth, motility and induction of apoptosis by Klotho, a novel secreted Wnt antagonist, in a dose-dependent manner. *Cancer Biol Ther.* 2012 Oct;13(12):1221-8.
 - 9) Liu S, Wang D, Chen B, Wang Y, Zhao W, Wu J. The safety and efficacy of EGFR TKIs monotherapy versus single-agent chemotherapy using third-generation cytotoxics as the first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and poor performance status. *Lung Cancer.* 2011 Aug;73(2):203-10.
 - 10) Xu W, Xu J, Liu S, Chen B, Wang X, Li Y, Qian Y, Zhao W, Wu J. Effects of Common Polymorphisms rs11614913 in miR-196a2 and rs2910164 in miR-146a on Cancer Susceptibility: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2011;6(5):e20471.
 - 11) Wang X, Chen B, Xu W, Liu S, Zhao W, Wu J. Combined effects of klotho and soluble CD40 ligand on A549 lung cancer cells. *Oncol Rep.* 2011 May;25(5):1465-72.
 - 12) Xu W, Li Y, Wang X, Chen B, Wang Y, Liu S, Xu J, Zhao W, Wu J. FGFR4 transmembrane domain polymorphism and cancer risk: A meta-analysis including 8555 subjects. *Eur J Cancer.* 2010 Dec;46(18):3332-8.
 - 13) Xu W, Wei Y, Li Y, Yin Y, Yuan W, Yang Y, Zhao W, Wu J. TAZ inhibition restores sensitivity of cisplatin via AKT/mTOR signaling in lung adenocarcinoma. *Oncol Rep.* 2017 Sep;38(3):1815-1821.
 - 14) Xu W, Wei Y, Li Y, Yin Y, Yuan W, Yang Y, Zhao W, Wu J. TAZ inhibition restores sensitivity of cisplatin via AKT/mTOR signaling in lung adenocarcinoma. *Oncol Rep.* 2017 Sep;38(3):1815-1821.
 - 15) Xu W, Li Y, Wang X, Wang C, Zhao W, Wu J. Anti-tumor activity of gene transfer of the membrane-stable CD40L mutant into lung cancer cells. *Int J Oncol.* 2010 Oct;37(4):935-41.
 - 16) Chen B, Wang X, Zhao W, Wu J. Klotho inhibits growth and promotes apoptosis in human lung cancer cell line A549. *J Exp Clin Cancer Res.* 2010 Jul 19;29(1):99.
 - 17) Chen B, Liu S, Wang XL, Xu W, Li Y, Zhao WH, Wu JQ. TRAIL-R1 polymorphisms and cancer susceptibility: An evidence-based meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2009 Sep;45(14):2598-605.
 - 18) Chen B, Liu S, Xu W, Wang X, Zhao W, Wu J. IGF-I and IGFBP-3 and the risk of lung cancer: A meta-analysis based on nested case-control studies. *J Exp Clin Cancer Res.* 2009 Jun 24;28(1):89.

- 19) Wu JQ, Zhao WH, Li Y, Zhu B, Yin KS. Adeno-associated virus mediated gene transfer into lung cancer cells promoting CD40 ligand-based immunotherapy. *Virology*. 2007 Nov 25;368(2):309-16.
- 20) Chen B, Tan Y, Liang Y, Li Y, Chen L, Wu S, Xu W, Wang Y, Zhao W, Wu J. Per2 participates in AKT-mediated drug resistance in A549/DDP lung adenocarcinoma cells. *Oncol Lett*. 2017 Jan;13(1):423-428.

8. 完成人情况

第1 完成人	姓名	吴剑卿	行政职务	老年医学科主任	
	职称	主任医师/教授	工作单位	江苏省人民医院（南京医科大学第一附属医院）	
			完成单位	江苏省人民医院（南京医科大学第一附属医院）	
对本项目的贡献	作为“老年肺癌相关分子发病机制及临床干预研究”的项目负责人，长期以来一直致力于肺癌的基础发病机制及临床干预方式的探讨等领域，特别是在载体优化、靶点遴选以及肺癌诊疗新方法，肺癌与衰老的潜在联系，以及老年肺癌的综合管理手段等领域有较深造诣，在课题指导、设计、协调等方面做了大量的工作。对本项目所有创新点及研究成果应用推广均做出了突出贡献。				
第2 完成人	姓名	陈波	行政职务	无	
	职称	副主任医师/副教授	工作单位	江苏省人民医院（南京医科大学第一附属医院）	
			完成单位	江苏省人民医院（南京医科大学第一附属医院）	
对本项目的贡献	作为“老年肺癌相关分子发病机制及临床干预研究”的主要完成人及执行者，长期以来一直致力于肺癌的基础发病机制及临床干预方式的探讨等领域，特别是在抗衰老基因 klotho 在肺癌及衰老中的交互作用及机制研究有较为丰富的研究成果，在课题具体执行方面做了大量的工作。对本项目所有创新点均做出了较大贡献。				
第3 完成人	姓名	赵卫红	行政职务	老年肾科主任	
	职称	主任医师/教授	工作单位	江苏省人民医院（南京医科大学第一附属医院）	
			完成单位	江苏省人民医院（南京医科大学第一附属医院）	
对本项目的贡献	作为“老年肺癌相关分子发病机制及临床干预研究”的主要完成人，长期以来一直致力于老年疾病基因治疗方面的研究，特别是在基因 AAV 载体优				

	的贡献	化，以及老年患者的综合管理手段开发等领域有较深造诣，在课题指导、设计、协调等方面做了大量的工作。对本项目创新点 2 及项目整体顺利运行做出了重要贡献。			
第 4 完成人	姓名	尹焕才	行政职务	医学检验技术研究室副主任	
	职称	研究员		工作单位	中国科学院苏州生物医学工程技术研究所
				完成单位	中国科学院苏州生物医学工程技术研究所
对本项目的贡献	作为“老年肺癌相关分子发病机制及临床干预研究”相关研究课题完成人及技术支持，长期以来一直致力于高灵敏度、高特异性数字 PCR 技术开发。进一步将 ctDNA 与数字 PCR 检测技术相结合，建立了专门针对 ctDNA 的检测体系。通过数字化分子诊断试剂中离子强度、添加表面活性剂、BSA 等蛋白核酸保护剂等的调节，开发了适用于肺癌伴随诊断的特异性试剂。对本项目创新点 3 自主试剂开发方面做出了较多贡献，有力地保证了本项目的创新性和前沿性。				
第 5 完成人	姓名	许伟	行政职务	无	
	职称	副主任医师/副教授		工作单位	江苏省人民医院（南京医科大学第一附属医院）
				完成单位	江苏省人民医院（南京医科大学第一附属医院）
对本项目的贡献	作为“老年肺癌相关分子发病机制及临床干预研究”的相关课题完成人及主要贡献者，长期以来一直致力于肺癌的基础发病机制及临床干预方式的探讨等领域，特别是在 CD40L 优化及其在肺癌中的作用机制研究等方面做了较多工作，并取得了较多的研究成果。对本项目创新点 1、2 做出了较多贡献。				
第 6 完成人	姓名	吴双双	行政职务	无	
	职称	副主任医师/讲师		工作单位	江苏省人民医院（南京医科大学第一附属医院）
				完成单位	江苏省人民医院（南京医科大学第一附属医院）
对本项目的贡献	作为“老年肺癌相关分子发病机制及临床干预研究”的相关课题完成人及贡献人，长期以来一直致力于肺癌的基础发病机制及临床干预方式的探讨等领域，特别在 MiRNAs 在肺癌早期诊断、预后判断等方面做了大量工作。对本项目创新点 3 做出了较多贡献。				
第 7 完成人	姓名	黎海文	行政职务	无	
	职称	研究员		工作单位	中国科学院苏州生物医学工程技术研究所
				完成单位	中国科学院苏州生物医学工程技术研究

				所
	对本项目的贡献	作为“老年肺癌相关分子发病机制及临床干预研究”相关研究课题完成人及技术支持，长期以来致力于高灵敏、高特异性核酸检测核心技术开发，攻克了微滴式数字化芯片的制备工艺，实现批量制备，实现对进口芯片的替代，降低了项目开发中芯片的使用成本。对本项目创新点3肺癌诊断试剂耗材开发方面做出了较多贡献。		
第8 完成人	姓名	刘广兴	行政职务	科技发展部部长
	职称	高级工程师	工作单位	中国科学院苏州生物医学工程技术研究所
			完成单位	中国科学院苏州生物医学工程技术研究所
对本项目的贡献	作为“老年肺癌相关分子发病机制及临床干预研究”相关研究课题完成人及技术支持，长期以来一直致力于分子诊断技术的开发，主要完成了待测靶标的序列分析和引物、探针设计，并构建阳性标准品，为多重检测试剂体系的开发奠定了基础。通过引物探针浓度的摸索等工作，开发适用于肺癌伴随诊断的多重检测体系。对本项目创新点3自主试剂开发方面做出了较多贡献。			
第9 完成人	姓名	黄琦清	行政职务	无
	职称	助理研究员	工作单位	江苏省人民医院（南京医科大学第一附属医院）
			完成单位	江苏省人民医院（南京医科大学第一附属医院）
对本项目的贡献	作为“老年肺癌相关分子发病机制及临床干预研究”的相关课题完成人及贡献人，协助实施本项目中分子生物学发病机制研究及数字PCR在肺癌诊断价值研究，在本项目创新点2、3中做出了一定贡献。			

9. 完成单位情况

主要完成单位	排名	对本项目的贡献
江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)	1	江苏省人民医院（南京医科大学第一附属医院）作为“老年肺癌相关分子发病机制及临床干预研究”项目第一完成人吴剑卿教授的工作单位，持续致力于科研环境及学科建设，营造浓厚学术氛围，在项目实施过程中，医院及科技处等主管职能部门给予了极大的关注与支持，组织项目实施，保证课题人员的科研时间，提供相关设备及科研平台，承办学术会议，有力保证了本项目的顺利实施及应用

		<p>推广。在科技部国际合作专项、国家重点研发计划、国家自然科学基金、江苏省重点研发计划等十余项国家级及省部级重点项目支撑下，本单位组织吴剑卿教授团队针对老年肺癌研究领域的难点及堵点，从基础研究及临床应用层面，对衰老和肺癌之间的潜在联系及机制，老年肺癌早期预警、诊断、综合管理及预后判断等技术环节进行了系列深入研究，创新性地揭示了重要老年肺癌相关基因的作用机制，开发了具有应用前景的联合基因治疗系统及综合管理策略，构建了老年肺癌预警、早期诊断及预后判断相关指标和模型。本单位先后承办了《衰老及衰老相关疾病研究进展》国家级继教班、《老化及其相关疾病的诊治规范和新进展》国家级继教班、《第六届全国老年呼吸和危重病学术大会暨中华医学会第九届全国老年呼吸病学术大会》、《中国医师协会老年医学科医师分会老年呼吸与危重症论坛》等重要学术会议，为本项目研究成果在全国范围内广泛交流及应用推广提供了大力支持。本单位对本项目中所有创新点均有突出贡献。</p>
中国科学院苏州生物医学工程技术研究所	2	<p>中国科学院苏州生物医学工程技术研究所在“老年肺癌相关分子发病机制及临床干预研究”项目研究实施过程中，主要完成基于数字PCR的高灵敏诊断试剂盒1个以及核心耗材微流控芯片1种，实现对进口伯乐耗材的全部替代。为了保证本项目顺利开展，通过中科院修购计划购买价值近百万元的Biorad QX200数字PCR仪，并单独建立分子诊断试剂研发专用实验室2间，保证项目任务的顺利进行。人员方面，研究所通过所属国科医疗集团，为课题组招聘了研究人员，解决了人员短缺的问题。并定期举行课题交流会，督促项目进展，协助课题组解决课题开展过程中遇到的实际问题。本单位对本项目中创新点三做出了较大贡献。</p>