

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	膀胱尿路上皮癌精准治疗基础研究和临床诊疗技术创新
推荐单位	<p>推荐单位：江苏省医学会</p> <p>推荐意见：</p> <p>由徐州医科大学徐州临床学院（徐州市中心医院）、海军军医大学第一附属医院共同完成的科技成果《膀胱尿路上皮癌精准治疗基础研究和临床诊疗技术创新》，在膀胱尿路上皮癌发病机制和药物靶向治疗、外科手术干预等方面进行创新研究，在国际上报道了与 BUC 密切的相关的 NRP-1 和 ERH、OV6 基因及 miR-100，并阐明和 BUC 迁移、侵袭及血管新生关系；研发膀胱灌注药物-超抗原 SEA，进入临床前研究阶段；先后对中药苦瓜 MAP30、龙葵、藤黄酸治疗膀胱内尿路上皮癌进行抗瘤实验研究，筛选治疗膀胱癌创新中药；将荧光技术与经尿道内镜下膀胱尿路上皮癌切除手术结合起来，在荧光引导下对膀胱癌行经尿道整体切除术，达到精准治疗的效果，并开发具有早期分子活检功能的共聚焦膀胱内镜；项目先后获得 9 项国家自然科学基金、1 项国家国际合作专项以及江苏省医学创新团队等近 30 项科技项目资助，目前已发表国内外论文 66 篇，SCI 收录 19 篇，累积影响因子 60.442 分，中文论文 47 篇（含中华系列期刊 19 篇），文章总他引数为 204 次。申请专利 15 项，目前已获授权国际发明专利 2 项、国家发明专利 5 项、软件著作权 2 项、其他专利 5 项；在欧洲泌尿外科杂志、国际泌尿外科年会、亚洲泌尿外科年会等国内外高水平会议交流 20 余次。</p> <p>以上研究成果具有较强的原始创新性，经检索查新确认处于国内外先进水平。</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，推荐其申报 2021 年中华医学科技奖。</p>
项目简介	<p>膀胱尿路上皮癌（BUC）术后复发率高达 60%~92%，本项目针对目前 BUC 诊疗不足，积极在与 BUC 发病机制和化疗相关敏感基因筛查、药物靶向治疗、微创外科手术等方面进行创新研究：1、BUC 相关敏感基因筛查、精确预测预后风险以及化疗效果：我们团队在国际上报道了 5 种与 BUC 密切相关的 NRP-1、ERH、P3H4、OV6 及 miRNA-100 基因，并阐明与 BUC 迁移、侵袭及血管新生能力相关；通过全基因组 CRISPR 筛选，发现了十余种与顺铂化疗耐药性相关的基因，并从中筛选出特异性基因 HNRNPU 和 CCDC146，该基因的敲除可促进 BUC 细胞凋亡和 S 期阻滞，从而抑制 BUC 细胞增殖和迁移。《Method for analyzing of P3H4 genes in bladder cancer cells and effect thereof on apoptosis of bladder cancer》、《ERH 基因在制备膀胱癌诊疗产品中的应用》分获澳洲、中国发明专利，并在第 26 届欧洲、第 17 届亚洲泌尿外科年会交流；成果被《STEM CELL REVIEWS AND REPORTS》等高水平论文引用；2、研发 BUC 灌注创新治疗药物：①针对 BUC 膀胱局部的淋巴细胞不能被有效活化是术后高复发率的原因，我们研发了一种既能激活局部 T 淋巴细胞、又能促进局部细胞因子分泌的膀胱灌注药物超抗原 SEA，并通过病毒和单抗载体进行靶向实验研究；《抗膀胱癌靶向超抗原及其制备方法》获得国家发明专利，并由国伽健康科技有限公司进行产学研转化；②我们先后对中药苦瓜 MAP30、龙葵、藤黄酸</p>

	<p>治疗 BUC 进行抗癌实验研究，筛选治疗 BUC 创新中药，并发现 MAP30 可以下调 ERH 等基因，提出中西医结合靶向治疗膀胱癌的理念；《苦瓜 I 型核糖体失活蛋白抑制膀胱癌研究》获得国家国际科技合作专项资助；成果获得中国医药教育协会科学技术一等奖、中国中西医结合学会科学技术三等奖及第六、十一届江苏省中医药科技进步二等奖，并在第 17 届亚洲、第 26 届欧洲、第 29 届国际泌尿外科年会交流。</p> <p>3、BUC 临床精准微创治疗创新：①针对目前经尿道 BUC 微创切除时不能完全识别肿瘤边界等缺陷，我们将荧光技术与经尿道微创肿瘤切除有效结合，在荧光引导下对 BUC 行经尿道整体切除术，并及时发现残留荧光阳性的微小病灶，达到精准治疗的效果，是继德国柏林洪堡大学、丹麦哥本哈根大学之后在国际上较早报道该技术临床应用，该技术在意大利那不勒斯 Cardarelli 医院、坦桑尼亚纳兹莫加医院及国内 20 多家三甲医院推广应用；②将分子诊断和内镜技术有效结合，开发了具有早期显微诊断功能的共聚焦膀胱内镜，可以对局部组织放大 40-500 倍，达到早期显微活检目的，并由南京图格医疗科技有限公司进行开发生产。</p> <p>项目先后获得 9 项国家自然科学基金、1 项国家国际合作专项以及江苏省医学创新团队等近 30 项科技基金资助，已发表国内外相关论文 66 篇，SCI 收录 19 篇，累积影响因子 60.442 分，中文论文 47 篇（含中华系列期刊 19 篇），文章总他引数为 204 次；论文引用者包括加州大学、牛津大学、中国工程院院士、国家杰出青年基金获得者等知名学者。申请专利 15 项，已获授权国际发明专利 2 项、国家发明专利 5 项、软件著作权 2 项、其他专利 5 项；在国际泌尿外科年会等高水平会议交流 20 余次。</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	中国发明专利	中国	200810156 263.6	201 2- 05- 23	抗膀胱癌靶向超抗原及其制备方法	韩从辉，贡震，郝林
2	中国发明专利	中国	201710076 979.4	201 8- 06- 29	ERH 基因在制备膀胱癌诊疗产品中的应用	韩从辉，吕茜，庞昆，郝林，刘颖
3	国外专利	德国	10153380.0	201 0- 02- 11	Preparation Method of Prostate Tumor-targeted Double-regulated Oncolytic Adenovirus Expressing Superantigen Gene. European Patent Application	韩从辉，郝林，王晓亮
4	中国发明专利	中国	ZL	202	膀胱息肉微创手术器械	韩从辉、史

			202011109 934.0	1- 04- 27		振铎、汪彦 刚
5	国外专利	澳大利 亚	202110028 9	202 1- 03- 31	Method for analyzing of P3H4 genes in bladder cancer cells and effect thereof on apoptosis of baladder cancer	郝林，史振 铎，董洋， 韩从辉
6	中国计算机软 件著作 权	中国	2021SR052 4400	202 0- 12- 26	徐州市中心医院泌尿外 科患者健康管理平台	韩从辉，臧 光辉，郝林， 董洋
7	中国计算机软 件著作 权	中国	2020SR079 1426	202 0- 07- 17	泌尿疾病风险分析预测 软件 V1.0	郝林

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	Mechanism of Monoclonal Antibody-Coupled Staphylococcus Superantigen-A Induced Apoptosis in Human Bladder Cancer.	Cell Biochemist ry and Biophysics	2011 , 61 (3) : 679- 684.	3.74 3	贡震	4	8	否
2	Preparation and in- vitro bioactivity of a novel superantigen conjugate targeting bladder carcinoma.	Journal of Pharmacy and Pharmacol ogy	2009 , 61: 869- 875	1.74 2	韩从辉	1	2	否
3	Re-transurethral Resection Treatment for Non-invasive Bladder Tumor.	Cell Biochemist ry and Biophysics.	2014, 69(3): 589- 92.	1.68	刘东	1	2	否
4	Transurethral fluorescence	BiolRegulH omeost	2018, 32(3):	1.55 8	韩从辉	0	0	否

	cystoscopy guidance for total resection of bladder tumor.	Agents.	669-672.					
5	Optimization Studies on Prokaryotic Cell Expression of the Human Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand (TRAIL).	Cell BiochemBiophys.	2015, 73(2): 275-279.	1.627	韩从辉	0	0	否
6	超抗原诱导杀伤性 T 细胞体内外对膀胱肿瘤的杀伤作用研究.	中华肿瘤杂志	2000, 23(5): 392.	0	韩从辉	0	12	否
7	膀胱癌无创性早期诊断标志物的研究进展	上海医学	2015, 38(04):347-350.	0	许传亮	0	9	是
8	超抗原 SEA 联合树突状细胞诱导特异性抗膀胱肿瘤研究.	中华实验外科杂志	2008, 25(12):1568-1570.	0	韩从辉	0	4	是
9	双调控溶瘤腺病毒介导超抗原 SEA 基因靶向膀胱肿瘤表达.	中华实验外科杂志	2010, 27(8): 1131-1133.	0	韩从辉	0	2	是
10	表达金黄色葡萄球菌肠毒素 A 基因的高靶向、双调控溶瘤腺病毒载体的构建、鉴定及其抗膀胱肿瘤作用.	中华实验外科杂志	2009, 26(8): 1052-1054.	0	韩从辉	0	2	是
11	浅表性膀胱癌的灌注治疗.	中华泌尿外科杂志	2009, 30(10):717-719.	0	韩从辉	0	3	是
12	单抗偶联靶向超抗原 SEA 对人膀胱癌细胞株 BIU-87 的抑制作用及机制.	中华医学杂志	2010, 90(18):	0	韩从辉	0	3	是

			1234-1238.					
13	人肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体胞外区基因原核系统的表达与纯化.	中华实验外科杂志	2011, 28 (7) : 1047.	0	韩从辉	0	1	是
14	抗人膀胱癌单克隆抗体 Fab 段与超抗原偶联蛋白的制备及 T 淋巴细胞刺激活性鉴定.	中华实验外科杂志	2009, 26(1): 89-91.	0	韩从辉	0	2	是
15	携带超抗原 SEA 基因的特异性溶瘤腺病毒载体的构建和鉴定.	中华实验外科杂志	2009, 26(4): 507-508.	0	李怀富	0	1	是
16	表达葡萄球菌肠毒素 A 基因的溶瘤腺病毒激活 T 淋巴细胞靶向治疗鼠膀胱癌.	中华实验外科杂志	2013, 30 (12) : 2524.	0	吴永平	0	0	是
17	藤黄酸对膀胱癌细胞株 BIU-87 生长的抑制作用.	中华实验外科杂志	2009, 26(12) :1676-1677.	0	韩从辉	0	0	是

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	<p>姓名：韩从辉  排名：1  职称：主任医师  行政职务：副院长  工作单位：徐州医科大学徐州临床学院（徐州市中心医院）  对本项目的贡献：本人对科技创新点一、二、三做出贡献。本人在该项技术研发工作中投入的工作量占本人工作总量的 70%。负责项目具体研究方案的制定和实施，主持国家自然科学基金（30973443，81450060），指导国家自然科学基金（81202007、81450060），主持江苏省自然科学基金（BK2009085），实际完成人参与国家国际科技合作专项（2014DFA31480）；申请专利（200810156263.6，201710076979.4，10153380.0，201920174541.4）；本项目中作为通讯作者和第一作者发表论文 60 余篇。</p> <p>姓名：史振铎  排名：2  职称：副主任医师  行政职务：无  工作单位：徐州医科大学徐州临床学院（徐州市中心医院）</p>
---------	---

对本项目的贡献：负责创新点一，二的基础实验研究、MAP30 的制备与体内实验、膀胱共聚焦显微内镜的研发等。本人在该项技术研发工作中投入的工作量占本人工作总量的 50%。发表相关论文 6 篇，申请专利 2 项。参与国家国际科技合作专项（2014DFA31480）。主持江苏省科技计划重点项目（编号 BE2019637）：基于 NYZL1-FITC 靶向荧光分子探针在激光共聚焦显微内镜下的膀胱肿瘤分子影像可视化研究。并在意大利 Cardarelli 医院进行荧光膀胱镜下经尿道膀胱肿瘤切除术手术交流。

姓名：许传亮

排名：3

职称：主任医师

行政职务：全军前列腺疾病研究所所长

工作单位：海军军医大学第一附属医院

对本项目的贡献：负责创新点一，二的基础实验研究。本人在该项技术研发工作中投入的工作量占本人工作总量的 40%。发表相关论文 4 篇。论文分别发表在《Clinical Cancer Research》、《Molecular Cancer Therapy》，单篇最高引用 66 次。

姓名：郝林

排名：4

职称：副主任医师

行政职务：无

工作单位：徐州医科大学徐州临床学院（徐州市中心医院）

对本项目的贡献：本人对科技创新点一、二做出贡献。本人在该项技术研发工作中投入的工作量占本人工作总量的 40%。《The Study of Bitter Melon Type I Ribosomal Inactivating Protein for Bladder Cancer Inhibitory Effect》在 17 届亚洲泌尿外科年会、第 29 届国际泌尿外科年会交流。主持江苏省科技厅重点研发计划项目（BE2017635），江苏省青年医学重点人才项目（QNRC2016386），徐州市科技计划项目（XM12B038）。参与国家自然科学基金（30973443）项目。撰写 22 篇国内外论文。

姓名：董洋

排名：5

职称：主治医师

行政职务：无

工作单位：徐州医科大学徐州临床学院（徐州市中心医院）

对本项目的贡献：本人对科技创新点一做出贡献。本人在该项技术研发工作中投入的工作量占本人工作总量的 30%。相关成果发表在 Int J Clin Exp Med（2017,10(11):15269-15277.）参与国家国际科技合作专项（2014DFA31480）。

姓名：庞昆

排名：6

职称：主治医师



行政职务：无

工作单位：徐州医科大学徐州临床学院（徐州市中心医院）

对本项目的贡献：本人对科技创新点一做出贡献。本人在该项技术研发工作中投入的工作量占本人工作总量的 20%。相关成果发表在 Int J Clin Exp Med (2017,10(11):15269-15277.) 和 BMC Cancer (2019 Mar 12; 19(1):225-237.)，并在亚洲泌尿外科年会和国际泌尿外科会议发言交流 2 次。参与国家国际科技合作专项（2014DFA31480）。参与专利（201710076979.4，201920174541.4）的申报。

姓名：张振声

排名：7

职称：副主任医师

行政职务：无

工作单位：海军军医大学第一附属医院

对本项目的贡献：本人对科技创新点一做出贡献。本人在该项技术研发工作中投入的工作量占本人工作总量的 20%。相关成果发表在 Cancer Med. 2019 Nov;8(16):6904-6914 和 Clin Genitourin Cancer 2017 06;15(3)，并在全国泌尿外科年会发言交流 2 次。

姓名：张俊杰

排名：8

职称：主任医师

行政职务：无

工作单位：徐州医科大学徐州临床学院（徐州市中心医院）

对本项目的贡献：负责创新点一，本人在该项技术研发工作中投入的工作量占本人工作总量的 10%。发表相关论文 2 篇。参与国家国际科技合作专项（2014DFA31480）。并在非洲坦桑尼亚医院进行膀胱肿瘤整体切除术手术交流推广。

姓名：贡震

排名：9

职称：副主任医师

行政职务：无

工作单位：徐州医科大学徐州临床学院（徐州市中心医院）

对本项目的贡献：本人对科技创新点一、二做出贡献。本人在该项技术研发工作中投入的工作量占本人工作总量的 10%。师从韩从辉教授，完成超抗原 SEA 的制备、鉴定与体内外生物学活性的检测。主持国家自然科学基金《BDI-1 单抗导向的超抗原 SEA 靶向灌注治疗膀胱癌实验研究》（81202007）；论文《单抗偶联靶向超抗原 SEA 对人膀胱癌细胞株 BIU-87 的抑制作用及机制》发表在《中华医学杂志》并被解放军总医院张旭教授团队引用，参与申请专利（200810156263.6）申报。

姓名：贺厚光

排名：10

职称：主任医师

	<p>行政职务：无          工作单位：徐州医科大学徐州临床学院（徐州市中心医院）          对本项目的贡献：本人对科技创新点三做出贡献。本人在该项技术研发工作中投入的工作量占本人工作总量的 10%。参与江苏省社会发展重点研发项目（BE2019637）。</p> <p>姓名：梁清          排名：11          职称：主任医师          行政职务：科主任          工作单位：徐州医科大学徐州临床学院（徐州市中心医院）          对本项目的贡献：本人对科技创新点三做出贡献。本人在该项技术研发工作中投入的工作量占本人工作总量的 10%。负责荧光膀胱镜下膀胱肿瘤整体切除术推广与应用。</p>
<p>主要完成单位情况</p>	<p>单位名称：徐州医科大学徐州临床学院（徐州市中心医院）          排名：1          对本项目的贡献：徐州医科大学徐州临床学院（徐州市中心医院、东南大学医学院附属徐州医院）是本项目的完成的主要单位，由韩从辉教授团队完成，完成人均均为徐州市中心医院泌尿外科医师；第一完成人韩从辉教授先后获得 3 项有关膀胱癌的国家自然科学基金和 2 项江苏省自然科学基金，作为实际完成人完成国家国际合作专项《苦瓜 I 型核糖体失活蛋白抑制膀胱癌研究》研究工作，作为带头人《膀胱尿路上皮癌靶向免疫治疗基础研究和临床精准诊疗技术创新》2016 年被评为江苏省医学创新团队，并指导团队成员先后获得江苏省高校自然科学基金、江苏省中医药局科技项目、江苏省科技厅社会发展重点项目（临床前沿技术）等 20 余项。同时本项目中涉及的临床技术《荧光膀胱镜下膀胱肿瘤整体切除术》和相关基础研究技术在意大利和国内 20 多家三甲医院、高校和科技公司推广应用，项目主要成员郝林博士在意大利学习期间指导 Cardarelli Hospital, Naples, Italy 开展此项技术。</p> <p>除此之外，所发表的论文中近 70 篇以徐州市中心医院（既徐州医科大学徐州临床学院、东南大学医学院附属徐州医院）署名，以徐州市中心为第一完成单位先后获得与膀胱肿瘤相关的江苏省中医药科学技术二等奖 2 项、淮海科学技术一等奖 1 项、徐州市科技进步一等奖 1 项、江苏省肿瘤科学技术奖 1 项、江苏省新技术引进二等奖 1 项等 10 余项。项目中所涉及专利全部为徐州市中心医护人员完成。</p> <p>单位名称：海军军医大学第一附属医院          排名：2          对本项目的贡献：本单位对科技创新点一做出贡献。项目组团队成员在技术研发工作中投入的工作量占工作总量的 30%，协助支持该项目在意大利那不勒斯 Cardarelli 医院、国内 20 多家三甲医院推广应用。研究成果完全具有自主知识产权。通过基因芯片筛选出膀胱尿路上皮癌中 miRNA 差异表达谱，提供了一个膀胱癌中 miRNA 和编码 RNA 的大规模共表达数据，利用 20 个基因芯片 miRNA 阵列对 10 对膀胱癌组织进行 miRNA 图谱分析，发现 10 条 miRNA 在膀胱癌及其癌旁组织中存在差异表达。验证后发现 miR-100 在肿瘤组织中的表达下调最为显著。上调 miR-100</p>



	<p>在膀胱癌细胞中的表达抑制了细胞的增殖和运动，在体外诱导细胞周期停滞，并抑制了体内皮下和膀胱内的肿瘤形成。随着研究的不断深入，项目的不同阶段已经获得多项奖励。在国际上报道了与 BUC 密切的相关的 OV6 基因,及 miR-100，并阐明和 BUC 迁移、侵袭及血管新生关系；论文 miRNA-100 inhibits human bladder urothelial carcinogenesis by directly targeting mTOR 发表在 Molecular Cancer Therapy 杂志 (2013, 12(2), 207-19)，被他引 66 次。</p>
--	--