

附：公示内容

一、推荐中华医学科技奖医学科学技术奖候选项目：

1. 推荐奖种：医学科学技术奖（非基础医学类）
2. 项目名称：胃癌转移示踪的基础创新与临床应用
3. 推荐单位或推荐科学家：江苏省医学会
4. 推荐意见：

该项目在国家重点研发计划、国家自然科学基金等支持下，针对胃癌示踪手术、胃癌进展转移的机制、胃癌诊疗新手段进行了系统性攻关研究，取得了一系列创新性成果，合作开发了新一代荧光导航手术平台，独立验证了其临床应用优势，开展了国产荧光导航设备的临床应用示范，进而创新性提出了胃癌双示踪手术策略，推动了胃癌导航示踪外科的临床应用；揭示了ILC2、MDSC等免疫细胞调控胃癌微环境的具体机制，发现了胃癌耐失巢凋亡的关键介质，报道了多种miRNA介导的胃癌进展表观遗传学新机制；基于机制研究的新发现，充分发挥交叉学科优势，针对性设计合成了多种具备胃癌多模诊疗一体化的纳米新材料，丰富了胃癌临床诊疗手段，有力推动了胃癌诊疗水平，产生了重大的社会与经济效益。经审查，相关材料真实有效，符合中华医学科技奖申报要求，对照授奖标准，推荐该项目参加中华医学科技奖。

5.项目简介：

胃癌是我国发病率与致死率最高的恶性肿瘤之一，胃癌转移是临床治疗失败的最主要原因。胃癌转移的具体机制仍未明确，针对性治疗手段非常有限。本项目在国家重点研发计划、国家自然科学基金、江苏省重点研发计划等支持下，历时近10年，针对胃癌导航示踪手术、胃癌进展转移机制、胃癌靶向性诊疗手段进行了系统性攻关研究，取得了如下创新性成果：

1. 开发验证了新型示踪手术平台，率先建立了胃癌示踪手术策略，显著提高了胃癌手术效果

本项目在国家重点研发计划的支持下，合作开发了第一、二、三代荧光导航手术平台，具备自主知识产权，独立承担并验证了其临床应用优势，开展了国产新型荧光导航设备的临床应用示范，显著提高了胃癌导航手术的可视性与。在国内率先提出并应用胃癌双示踪手术策略，进一步健全了胃癌单示踪手术方案，使胃癌淋巴结平均清扫数目从16枚增加至55枚，手术时间从220分钟降低至150分钟，术后住院天数从9天降低至6天，显著提高了胃癌精准诊断率，改进了胃癌手术的安全性与根治性切除效果

2. 系统性揭示了胃癌转移新机制，健全完善了胃癌发生发展的理论体系

本项目从免疫学、分子生物学、表观遗传学等角度系统性探索了胃癌进展转移机制。率先报道了ILC2受CBFβ激活，介导内皮细胞高反应性；MDSC调控iNOS及糖皮质激素受体，参与重塑胃癌肿瘤微环境。发现了胃癌转移患者存在“耐失巢凋亡”现象，观察并报道胃癌细胞“伪足”形成，机制研究揭示伪足由NOX4调控，介导胃癌EMT转换与肿瘤进展。发现了胃癌存在多种表观遗传学异常，研究报道了miR-338-3p、miR-181a-5p、miR-27b-3p等介导胃癌进展转移的具体通路，为临床干预胃癌转移提供了新靶点。

3. 创新开辟了胃癌转移示踪的新途径，极大丰富了胃癌临床诊疗手段

本项目聚焦胃癌缺氧微环境致放疗失败之问题，从“降低氧耗”与“增加氧供”两方面入手，设计合成了以Mn₃O₄@MSNs@IR780、PEG-PCL-IR780-Met为代表的新型纳米颗粒，证实具备良好的肿瘤靶向性及缺氧改善功能。进一步搭载荧光诊断试剂与胃癌治疗药物，开发了mPEG-peptide-PCL-USPIO-ICG、RGD-TRAIL-ELP-Cy5.5、¹⁸F-AI-NOTA-Mal-Cys-GGGRDN-ZHER2:342等多种纳米新材料，证明其具备荧光、光声、光热、光动力等多模诊疗一体化效果，达到国际领先水平，为胃癌的临床诊疗提供了新思路。

本项目核心技术获得国家授权发明专利1项、实用新型专利7项、软件著作权2项，在Mol Cancer、Biomaterials、J Allergy Clin Immunol、J Exp Clin Cancer Res等发表SCI论文40余篇，IF > 20分1篇、IF > 10分6篇，总被引超600次、单篇被引 > 50次3篇，获得国家重点研发计划等国家省部级项目10项，研究成果获得南京市医学新技术奖一等奖，主编（译）专著3部，举办省内外学习班22

次。本项目围绕核心技术建立完善了系统性知识产权体系，取得了一系列原创性研究成果，具有重要的科学价值与社会效益，相关成果已推广到省内外十余家医院，有力推动了胃癌理论研究及临床诊疗的进步。

6. 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
2-1	中国发明专利	中国	ZL201810306403.7	2018-12-04	一种CLTC-TFEB融合基因及其检测引物和应用	刘颂, 夏秋媛, 饶秋, 管文贤
2-2	中国实用新型专利	中国	ZL202020093890.6	2020-09-18	标本保存盒	刘颂, 王萌, 陆晓峰, 郑黎明, 管文贤
2-3	中国实用新型专利	中国	ZL201822263890.1	2020-05-05	腹腔镜磁性取物袋	缪骥, 杜尚策, 陆晓峰, 夏雪峰, 刘颂, 王萌, 管文贤
2-4	中国实用新型专利	中国	ZL201521120672.2	2016-07-27	一种引流管磁性固定装置	缪骥, 李强, 夏雪峰, 单晓东
2-5	中国实用新型专利	中国	ZL201420464722.8	2014-12-24	一种可调节式盆腔支撑装置	管文贤, 傅双, 王萌
2-6	中国实用新型专利	中国	ZL201521120671.8	2016-08-17	一种用于结肠造口的磁性吻合装置	缪骥, 管文贤, 陆晓峰, 夏雪峰, 单晓东
2-7	中国实用新型专利	中国	ZL201521120673.7	2016-08-17	一种造瘘袋磁性固定装置	缪骥, 夏雪峰, 单晓东
2-8	中国计算机软件著作权	中国	2013SR011060	2013-02-01	胃癌病例统计分析软件	王萌, 汪灏, 管文贤
2-9	中国计算机软件著作权	中国	2022SRE011185	2022-02-22	胃癌示踪病例数据库APP软件	刘颂, 艾世超, 陆晓峰, 王萌, 宋鹏, 胡琼源, 管文贤

7. 代表性论文目录:

- (1) Liu Z, Sun F, Hong Y, Liu Y, Fen M, Yin K, Ge X, Wang F, Chen X, Guan W. MEG2 is regulated by miR-181a-5p and functions as a tumour suppressor gene to suppress the proliferation and migration of gastric cancer cells. *Mol Cancer*. 2017 Jul 26;16(1):133. doi: 10.1186/s12943-017-0695-7.
- (2) Yang Z, Wang J, Liu S, Li X, Miao L, Yang B, Zhang C, He J, Ai S, Guan W. Defeating relapsed and refractory malignancies through a nano-enabled mitochondria-mediated respiratory inhibition and damage pathway. *Biomaterials*. 2020 Jan;229:119580. doi:10.1016/j.biomaterials.2019.119580.
- (3) Yang Z, Wang J, Ai S, Sun J, Mai X, Guan W. Self-generating oxygen enhanced mitochondrion-targeted photodynamic therapy for tumor treatment with hypoxia scavenging. *Theranostics*. 2019 Sep 20;9(23):6809-6823. doi: 10.7150/thno.36988.
- (4) Feng Q, Wu X, Li F, Ning B, Lu X, Zhang Y, Pan Y, Guan W. miR-27b inhibits gastric cancer metastasis by targeting NR2F2. *Protein Cell*. 2017 Feb;8(2):114-122. doi: 10.1007/s13238-016-0340-Z.
- (5) Tao J, Zhi X, Zhang X, Fu M, Huang H, Fan Y, Guan W, Zou C. miR-27b-3p suppresses cell proliferation through targeting receptor tyrosine kinase like orphan receptor 1 in gastric cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2015 Nov 14;34:139. doi: 10.1186/s13046-015-0253-3.
- (6) Shen X, Pasha MA, Hidde K, Khan A, Liang M, Guan W, Ding Y, Haczku A, Yang Q. Group 2 innate lymphoid cells promote airway hyperresponsiveness through production of VEGFA. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 May;141(5):1929-1931.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.005.
- (7) Zhao Y, Shen XF, Cao K, Ding J, Kang X, Guan WX, Ding YT, Liu BR, Du JF. Dexamethasone-Induced Myeloid-Derived Suppressor Cells Prolong Allo Cardiac Graft Survival through iNOS- and Glucocorticoid Receptor-Dependent Mechanism. *Front Immunol*. 2018 Feb 15;9:282. doi: 10.3389/fimmu.2018.00282.
- (8) Du S, Miao J, Zhu Z, Xu E, Shi L, Ai S, Wang F, Kang X, Chen H, Lu X, Guan W, Xia X. NADPH oxidase 4 regulates anoikis resistance of gastric cancer cells through the generation of reactive oxygen species and the induction of EGFR. *Cell Death Dis*. 2018 Sep 20;9(10):948. doi:

10.1038/s41419-018-0953-7.

(9) Sun F, Yu M, Yu J, Liu Z, Zhou X, Liu Y, Ge X, Gao H, Li M, Jiang X, Liu S, Chen X, Guan W. miR-338-3p functions as a tumor suppressor in gastric cancer by targeting PTP1B. Cell Death Dis. 2018 May 1;9(5):522. doi: 10.1038/s41419-018-0611-0.

(10) 丁杰, 王峰, 沈晓菲, 等. RGD序列修饰的PEG化脂质体对肿瘤细胞靶向作用的初步研究[J]. 中华普外科手术学杂志(电子版), 2015, 9(5):54-56.

8. 完成人情况

(1) 管文贤, 主任医师, 教授, 南京大学医学院附属鼓楼医院, 课题组负责人, 主持了全部的研究工作, 提出了该项目的主要原创性学术思想及总体实施方案, 对主要科学发现(一)~(三)做出了贡献, 是专利2-1~2-3、2-5~2-6、2-8~2-9的主要发明人, 是代表性论文1-1~1-5、1-7~1-10的通讯作者, 是基金7-1~7-5的负责人、是科技奖励7-6的第一完成人、是专著7-7~7-9的主编或副主编。

(2) 刘颂, 副主任医师, 副教授, 南京大学医学院附属鼓楼医院, 课题组骨干成员, 是主要科学发现(一)~(三)的主要成员, 是专利2-1、2-2、2-9的第一发明人、2-3的主要发明人, 是代表性论文1-2第一作者、1-9通讯作者, 是科技奖励7-6的第二完成人。

(3) 沈晓菲, 主治医师, 南京大学医学院附属鼓楼医院, 课题组主要成员, 是主要科学发现(二)的主要完成人, 探索发现了免疫微环境对胃癌的调控机制, 是代表性论文1-6、1-7的第一作者。

(4) 艾世超, 医师, 南京大学医学院附属鼓楼医院, 课题组主要成员, 提出胃癌淋巴示踪及分选策略, 是主要科学发现(三)的主要完成人, 是代表性论文1-2通讯作者、1-3第一作者。

(5) 缪骥, 主治医师, 南京大学医学院附属鼓楼医院, 对胃癌转移示踪的临床应用方案进行了优化, 提出并获得了多项专利, 改进了临床技术体系, 对主要科学发现(二)第2点做出了较大贡献, 是专利2-3、2-6、2-7的第一发明人, 是代表性论文1-8的第一作者。

(6) 夏雪峰, 副主任医师, 南京大学医学院附属鼓楼医院, 对胃癌腹膜转移的分子机制进行了深入探索, 发现并提出胃癌抗失巢凋亡现象及意义, 对主要科学发现(二)做出了贡献, 是代表性论文1-8的通讯作者, 是专利2-4、2-6、2-7的发明人。

(7) 王萌, 主任医师, 副教授, 南京大学医学院附属鼓楼医院, 课题组成员, 承担胃癌转移示踪的临床应用与革新, 优化并实施了胃癌双示踪策略, 组织开展相应临床试验, 对主要科学发现(一)做出了贡献, 是专利2-8的第一发明人, 是专利2-2、2-3、2-5、2-9的发明人。

(8) 陆晓峰, 副主任医师, 南京大学医学院附属鼓楼医院, 承担胃癌转移示踪的临床应用及其推广工作, 参与开发了胃癌双示踪策略, 对主要科学发现(一)做出了贡献, 是专利2-2、2-6、2-9的发明人, 是科技奖励7-6的第三完成人。

(9) 刘志坚, 主治医师, 南京大学医学院附属鼓楼医院, 参与了miRNA调控胃癌转移的机制研究, 发现miR-181a-5p、miR-338-3p等介导胃癌进展的机制, 对主要科学发现(二)第3点做出了贡献, 是代表性论文1-1、1-9的第一作者。

(10) 孙锋, 主治医师, 南京大学医学院附属鼓楼医院, 课题组成员, 主要参与miR-338-3p调控胃癌进展转移的机制研究, 对主要科学发现(二)第3点做出了贡献, 是代表性论文1-1、1-9的第一作者。

(11) 杨正阳, 医师, 南京大学医学院附属鼓楼医院, 参与了胃癌诊疗示踪新型纳米材料的构建与开发, 承担具体的实验工作, 对主要科学发现(三)第4点做出了贡献, 是代表性论文1-2、1-3的第一作者。

(12) 王佳峰, 医师, 南京大学医学院附属鼓楼医院, 参与了胃癌示踪诊疗新型纳米材料的开发与构建, 承担具体的实验工作, 对主要科学发现(三)第4点做出了贡献, 是代表性论文1-2、1-3的第一作者。

(13) 王峰, 主治医师, 南京大学医学院附属鼓楼医院, 参与了miRNA调控胃癌转移的机制研究, 对主要科学发现(二)第3点做出了贡献, 是代表性论文1-1的通讯作者, 1-8、1-10的共同作者。

(14) 冯敏, 副主任医师, 南京大学医学院附属鼓楼医院, 参与了miR-181a-5p调控胃癌转移的机制研究, 参与了iRGD相关纳米材料的研究, 对主要科学发现(二)第3点、(三)第2点做出了贡献, 是代表性论文1-1、1-10的共同作者。

(15) 曹科, 主治医师, 南京大学医学院附属鼓楼医院, 参与了MDSCs调控胃癌肿瘤微环境的相关研究, 对主要科学发现(二)第2点做出了贡献, 是代表性论文1-7的第一作者。

9. 完成单位情况

(1) 南京大学医学院附属鼓楼医院, 主持本研究的制定、组织实施及协调管理, 提供政策支持、设

备平台及配套经费，对本项目相关成果的取得具有重要的支撑作用。