

### 推荐国家科技进步奖项目公示

项目名称	晚期胰腺癌及并发症的介入新技术及临床应用
推荐单位	教育部
推荐单位意见： <p>我单位认真审阅了该项目推荐书及附件材料，确认全部材料真实有效，相关栏目均符合国家科学技术奖励工作办公室的填写要求。</p> <p>该项目实现晚期胰腺癌介入治疗的多项临床技术突破与创新，发现胰腺癌及转移灶相关新的信号通路、蛋白、miRNAs，制定了 APC 及并发症的介入治疗新策略。领衔制定了中国晚期胰腺癌介入治疗临床操作指南（试行）。该策略在国内 30 多家三级甲等医院推广应用，累计治疗病人 8000 余例，有关介入治疗新方法入选美国 2013 版肝癌临床指南。</p> <p>该项目同时采用新型纳米材料技术，实现了肿瘤细胞的单细胞成像和单分子检测，研制了纳米金-ROBO3 检测诊断试剂盒，对胰腺癌及转移灶的检测阳性率达到了 95%以上，；并开发药物靶向递送技术，合成了可降解聚乳酸栓塞微球。形成不同部位栓塞血管的栓塞微球体系，降解周期和肿瘤细胞有丝分裂时间窗吻合，为晚期胰腺癌及致命性并发症的介入治疗提供了佐证。</p> <p>项目获得 973、支撑计划、NSFC 等 9 个项目支持。发表 SCI 117 篇，累积 IF 516.133 分，重大他引次数 24 次，他引次数 1545 次。获得国家发明专利 6 项、实用型专利 2 项。培养博士生 30 名，硕士生 57 名，获得上海市人才计划 15 名。</p> <p>对照国家科学技术进步奖授奖条件，推荐该项目申报 2017 年度国家科学技术进步奖二等奖。</p>	

## 项目简介：

晚期胰腺癌(APC)临床治疗进展缓慢，预后极差，根本原因是其极易发生转移和扩散，并产生严重致命性并发症，且现有治疗多缺乏科学规范与标准。项目组针对 APC 的发病特征，以提高患者生存质量和生存期为核心，探索了动脉内持续化疗灌注(TAI)联合物理疗法的长期预后，取得满意的临床和社会效益；同时阐明了该疗法潜在的基因、蛋白水平的调控机制；另外，开发研制了相应的纳米试剂盒与栓塞微球，用于 APC 转移的预警与个体化临床治疗。具体创新点如下：

**1. 实现多项临床技术突破与创新，发现胰腺癌及转移灶相关新的信号通路、蛋白、miRNAs，制定了 APC 及并发症的介入治疗新策略。领衔制定了中国晚期胰腺癌介入治疗临床操作指南（试行）。**

在治疗技术上，第一，突破传统胰腺侵袭性操作禁区，建立了围手术期临床处置规范；第二，建立 APC 及转移病灶精准定位、穿刺技术标准；第三，采用物理方法消除肿瘤瘤体，建立了相应诊治流程；第四，提出 TAI 新方法，显著提高了化疗药物疗效。与国内外最新治疗比较，该治疗体系将有效率提高 125%，最长生存期达 6 年余。

在基础理论上，针对 APC 转移与扩散难题，创新性地发现多条信号通路(JNK、Wnt、Hippo)和相关蛋白(Rho1、JNK、ROBO3)以及多个 mRNAs(miR-520b、miR-200c、miRNA-26a 等)的异常调控与胰腺癌细胞的增殖分化、侵袭转移及凋亡密切相关。

在治疗策略上，创新性地提出了对 APC 放化疗不敏感和致命性转移并发症两种不同的精准化治疗方案及介入治疗策略：应尽早对原发及转移灶同时进行 TAI 联合物理治疗的新方法。该策略在国内 30 多家三级甲等医院推广应用，累计治疗病人 8000 余例，有关治疗方法入选美国 2013 版肝癌临床指南【附件】。

**2. 采用新型纳米材料技术，实现了单细胞成像和单分子检测，研制了纳米金-ROBO3 检测试剂盒；开发药物靶向递送技术，合成了可降解聚乳酸栓塞微球。**

在检测诊断上，应用 DNA 折纸和滚环扩增技术，实现了生物标志物高灵敏、单分子检测及成像。开发的纳米金-ROBO3 检测试剂盒，对胰腺癌及转移灶的检测阳性率达到了 95%以上，与传统的 CA19-9 检测(80.8%)及 CT 检测(85%)相比，诊断率明显提高。

在产品开发上，开发了聚乳酸可降解栓塞微球，分子量为 24-35 kDa，粒径范围覆盖 0.1mm-1.0mm，能适应不同部位栓塞血管需求的栓塞微球体系，实现体内最佳的时间段 45-60 天完全降解，周期和肿瘤细胞有丝分裂时间窗吻合；探索微球精确定量载药(5-fu)达到 33%，为 APC 及致命性并发症的介入治疗提供了佐证。

成果获得 973、支撑计划、NSFC 等 9 个项目支持。发表 SCI 117 篇，累积 IF 516.133 分，他引次数累计 1545 次。获得国家授权发明专利 7 项、实用型专利 2 项。共培养博士生 30 名，硕士生 57 名，获得上海市人才计划 15 名。

客观评价:

### 1、介入新方法临床验证与国际相关研究结果比较

#### (1) TAI 与常规静脉化疗比较

本项目 TAI 组采用持续动脉内化疗灌注的 OS 时间为  $10.52 \pm 8.17$  月, 较常规静脉化疗 OS 延长 4 个月左右, 整体提高了 53.8%。将 TAI 临床疗效与本组静脉化疗、文献报道的化疗疗效 (J Clin Oncol. 2010, 28: 3605-3610; J Clin Oncol. 2010, 28:3617-3622; J Clin Oncol. 2007, 25:1960-1966) 进行统计学处理 ( $\chi^2$  检验), 结果显示存在显著性差异 ( $P < 0.01$ ), 说明 TAI 能有效地明显延长 APC 患者的生存期, 其主要原因在于: a. 不同部位 APC 的 TAI 方法选择; b. TAI 本身优势, 即: 局部 APC 组织区域的动脉直接靶向灌注和化疗药物的高浓度。

#### (2) TAI 联合物理治疗与单纯物理治疗比较

本项目 TAI 联合组采用持续动脉内化疗灌注联合物理治疗的 OS 为 13.80 月, 美国东部合作肿瘤小组 (J Clin Oncol. 2009, 27:5506-5512) 近期的一项回顾性临床试验研究提示, APC 采用单纯物理治疗 (包括粒子、射频、微波) 的 OS 时间为 7.10 月, 将本项目 TAI 联合组的 OS 等与之进行统计比较 ( $\chi^2$  检验), 显示项目组采用 TAI 联合物理治疗临床疗效明显优于文献报导的临床疗效 ( $P < 0.01$ ), 其主要原因在于: 单纯物理治疗不能快速、有效地解决 APC 患者的多病灶和肿瘤负荷太大。

#### (3) TAI 联合物理治疗与常规化疗联合物理治疗比较

本项目 TAI 联合组 OS 为 13.80 月, 而美国东部合作肿瘤小组 (J Clin Oncol. 2009, 27:5506-5512) 采用常规化疗 联合物理治疗得出的 OS 时间为 9.2 月, 较 APC 采用单纯物理治疗的 7.10 月, 有所提升但无统计学意义。将本项目 TAI 联合组的 OS 等与之进行统计比较 ( $\chi^2$  检验), TAI 联合组明显优于文献报导常规化疗联合物理治疗的临床疗效 ( $P < 0.05$ )。为进一步证实本项目的临床疗效, 与 Philip 等的 10 项 APC 疗效的研究进行比较, 显示本研究的 OS 显著高于文献报道的结果。

### 2、国际同行对相关技术的评价

本项目发表 SCI 论文 117 篇, 累积 IF 525.412 分, 10 篇被重大他引 23 次, 引用杂志包括 Nature 系列杂志 3 本: Nature Chemistry、Nature Reviews Cancer、Nature Reviews Drug Discovery, 美国化学学会核心期刊 2 本: Chemical Reviews、Chemical Society Reviews, 以及其他相关专业顶级杂志, 具体如下: Nanotechnology、Accounts of Chemical Research、Advanced Drug Delivery Reviews、Advanced Materials、Progress in Polymer Science; 累计他引次数 1545 次。其中涉及结构合成、化学改性、药物释放、纳米材料的包埋技术、以及聚乳酸酸材料、试剂盒基因信号的放大与检测等, 得到国外专家的高度肯定。

2015 年 Zhao Y. 课题组在 Chemical Reviews (IF 46.568) 上发表“Isothermal Amplification of Nucleic Acids” (2015, 115 (22):12491) 论文, 该论文引用本项目组论文“Novel Rolling Circle Amplification and DNA Origami-Based DNA Belt-Involved Signal Amplification Assay for Highly Sensitive Detection of Prostate-Specific Antigen (PSA), ACS Applied materials & interface, 2014, 6 (22), 20372”。引文内容为: “A total of 75 cytokines were tested simultaneously on glass arrays by RCA. Immuno-RCA has been subsequently improved and widely applied for the analysis of various proteins.” RCA (滚环扩增技术) 是本项目组基础研究部分的内容, 项目组采用的滚环扩增和折纸技术获得了 DNA 带子, 并与 ELISA 检测技术相结合, 将生物标志物信号放大, 实现生物标志物的高灵敏、单分子检测, 检测限达到了  $50 \times 10^{-9}$  mol/L, 在国际上处于领先水平。

### 3、上海市医学科技查新委员会的评价结论

查新结论（引述）：该课题组在国内外率先进行了晚期胰腺癌介入综合治疗的相关策略、机制及应用产品研发的系列研究。其临床研究结果改善了胰腺癌患者的生存质量与生存期，基础研究发现了新的胰腺癌转移与调控机制，并采用新型纳米材料与颗粒，进一步验证了临床与实验结果，为晚期胰腺癌治疗提供了新方法、技术、理论。

推广应用情况：

(1) 成果应用

应用单位遍及四川省肿瘤医院、哈尔滨医科大学第四医院、山东省肿瘤医院等全国 13 家医院，产生了显著的社会效益（附件 26-35）。

应用单位名称	应用技术	应用起止时间	应用单位联系人/电话	经济效益
山东省肿瘤医院	动脉内持续灌注联合物理治疗技术	2013.2-2015.12	韩建军/13011706372	
威海市立医院	动脉内持续灌注联合物理治疗技术	2013.2-2015.12	李胜勇/15606307177	
丽水市人民医院	动脉内持续灌注联合物理治疗技术	2009.9-2015.12	邹建勋/18957090650	
金华市人民医院	动脉内持续灌注联合物理治疗技术	2013.10-2016.10	陈明高/13566782129	
青岛大学附属医院	动脉内持续灌注联合物理治疗技术	2013.2-2015.12	胡效坤/18661801166	
哈尔滨医科大学第四临床医院	动脉内持续灌注联合物理治疗技术	2011.1-2015.12	杨坡/13704810561	
四川省肿瘤医院	动脉内持续灌注联合物理治疗技术	2009.6-2016.10	许国辉/13708010123	
珠海市人民医院	动脉内持续灌注联合物理治疗技术	2010.3-2016.10	陆骊工/13802511398	
苏州大学附属第一医院	动脉内持续灌注联合物理治疗技术	2009.7-2016.11	倪才方/13706200115	
徐州医科大学附属医院	动脉内持续灌注联合物理治疗技术	2012.10-2016.9	徐浩/13196809661	

主要知识产权证明目录:

知识产权类别	知识产权具体名称	国家(地区)	授权号	授权日期	证书编号	权利人	发明人	发明专利有效状态
发明专利	化学放射性粒子和植入设备	中国	ZL201410072347.7	2016.09.14	2234704	李玉亮	李玉亮, 李征, 刘斌, 王武杰, 王维, 王永正, 常海洋, 王莉莉	有效
发明专利	一种5-氟尿嘧啶碘化油衍生物及其制备方法和用途	中国	ZL2011010326400.8	2015.01.07	15601568	同济大学附属第十人民医院	李茂全, 吴秋业, 蔡国君, 蔡庆杰, 曹传武, 黄生军, 廖俊, 邹燕, 胡宏岗, 俞世充, 柴晓云	有效
发明专利	一种聚乳酸-聚乙二醇-肿瘤穿透肽复合物及制备和应用	中国	ZL201310437613.7	2013.09.24	1704057	上海市纳米技术及应用国家工程研究中心有限公司	闫志强, 杨一纬, 魏岱旭, 钟建, 刘璐, 金彩虹, 何丹农	有效
发明专利	一种纳米金-多肽生物探针及制备和应用方法	中国	ZL201210538692.6	2015.06.24	1703312	上海市纳米技术及应用国家工程研究中心有限公司	颜娟, 宋世平, 樊春海, 何丹农	有效



主要完成人情况:

1. 李茂全, 排名 1, 主任, 教授, 工作单位: 同济大学, 完成单位: 同济大学, 是该项目主要负责人, 对创新点 1、2 均有重要贡献, 具体首次提出了晚期胰腺癌的介入综合治疗新技术, 实现了多项临床技术突破, 领衔国内多家医院制定了中国晚期胰腺癌介入治疗临床操作指南(试行); 并联合山东瑞安泰医疗技术有限公司开发了聚乳酸栓塞微球。发表的论文入选美国肝癌临床指南、欧洲心血管大会杰出贡献奖(Certificate of Merit), 分别以第一完成人荣获 2014 年和 2016 年上海市科技进步二等奖和一等奖, 其中专利 ZL2011101643 2 .8 荣获 2010 年上海市发明大奖赛二等奖。
2. 何丹农, 排名 2, 主任, 教授, 工作单位: 上海纳米技术及应用国家工程研究中心有限公司, 完成单位: 上海纳米技术及应用国家工程研究中心有限公司, 是该项目的主要负责人之一, 对创新点 2 有重要贡献, 具体是规划、设计新型纳米材料和检测方法, 指导完成诊断试剂盒的开发及规模化。技术上, 实现了肿瘤的单细胞成像和单分子检测; 产品上, 研制了纳米金-ROBO3 检测试剂盒并实施转化。
3. 张海军, 排名 3, 董事长, 研究员, 工作单位: 山东瑞安泰医疗技术有限公司, 完成单位: 山东瑞安泰医疗技术有限公司, 是该项目的主要负责人之一, 对创新点 2 有重要贡献, 具体是为项目提供在受控条件下生产的、质量稳定的实验器械; 对项目涉及专利技术的产业化生产技术进行研究, 建立起符合国家 GMP 要求的生产质量管理体系。
4. 李玉亮, 排名 4, 主任, 教授, 工作单位: 山东大学第二医院, 完成单位: 山东大学第二医院, 是该项目的主要参与者, 对创新点 1 有贡献, 具体是在国内较早开展碘 125 放射性粒子治疗局部进展期胰腺癌, 制定了规范的术前准备、术中操作、术后验证及管理流程, 完成了国内最大数量的影像引导下碘 125 放射性粒子治疗胰腺癌病例, 并负责开发了专利 ZL201410072347.7。
5. 纪建松, 排名 5, 副院长, 教授, 工作单位: 浙江大学丽水医院, 完成单位: 浙江大学丽水医院, 是该项目的主要参与者, 对创新点 1 有贡献, 具体是完成晚期胰腺癌的临床诊疗及数据的整理分析, 并负责开发了专利 ZL201410102702.0。
6. 张小平, 排名 6, 所长助理, 副研究员, 工作单位: 同济大学, 完成单位: 同济大学, 是该项目的主要参与者, 对创新点 1、2 做出贡献, 具体是主要负责胰腺癌及其并发症的生物学机制, 以及胰腺癌诊断试剂盒的开发。
7. 朱君, 排名 7, 主任助理, 副研究员, 工作单位: 上海纳米技术及应用国家工程研究中心有限公司, 完成单位: 上海纳米技术及应用国家工程研究中心有限公司, 是该项目参与者, 对创新点 2 做出贡献, 主要是制备新型纳米材料, 开发基于纳米材料的检测方法和试剂, 研制肿瘤诊断试剂盒并实现转化。
8. 薛雷, 排名 8, 教授, 工作单位: 同济大学, 完成单位: 同济大学, 是该项目的主要参与者, 对创新点 1 做出贡献, 具体是利用模式动物建立了肿瘤发生与侵袭的动物模型, 据此开展大规模的遗传筛选, 结合高通量基因测序和表达谱分析, 揭示了 JNK 信号通路在肿瘤侵袭中起重要的调控作用, 并发现了一批 JNK 信号通路的新成员, 包括 Rho1、Wnd、Nopo、Ben 和 dUev1 等。此外, 证明 Hippo、Wnt、Toll 信号通路通过与



JNK 信号通路的交互作用，共同调节细胞凋亡和肿瘤发生。

9. 曹传武，排名 9，副主任医师，工作单位：同济大学，完成单位：同济大学，是该项目的主要参与者，对创新点 1 做出贡献，具体是穿刺标本采集，动脉灌注化疗，<sup>125</sup>I 粒子植入等具体临床治疗，并参与制定了中国晚期胰腺癌介入治疗临床操作指南（试行）。

10. 杨飞，排名 10，副研究员，教授，工作单位：中科院化学所，完成单位：山东瑞安泰医疗技术有限公司，是该项目的主要参与者，对创新点 2 做出贡献，具体是参与聚乳酸栓塞微球的表面改性工作，开发出分子量 24-35 kDa，粒径范围覆盖 0.1mm-1.0mm 的能适应不同部位栓塞血管需求的可降解栓塞微球体系。

主要完成单位及创新推广贡献:

1、同济大学，排名第一，是晚期胰腺癌介入综合治疗策略的主要实施单位，对创新点一的提出具有显著作用。首先根据临床治疗结果，提出晚期胰腺癌介入治疗策略，制定指南，并推广应用；在基础研究方面，针对 APC 转移与扩散难题，创新性地发现多条信号通路(JNK、Wnt、Hippo)和相关蛋白(Rho1、JNK、ROBO3)以及多个 mRNAs(miR-520b、miR-200c、miRNA-26a 等)的异常调控与胰腺癌细胞的增殖分化、侵袭转移及凋亡密切相关。本单位发表 SCI 论文 35 篇，发明专利 2 项，以第一完成单位分别获得 2014 年和 2016 年上海市科技进步二等奖和一等奖。

2、上海纳米技术及应用国家工程研究中心有限公司，排名第二，负责制备了纳米材料标记的临床检测和手术示踪探针，使得检测灵敏度达到单细胞和单分子水平，解决了肿瘤手术中边界和微转移灶的确认问题；制备了肿瘤靶向递送系统，满足了功能分子的高效负载和运输，达到了细胞吞噬效果的增强和肿瘤细胞的高效识别；开发了基于功能纳米材料的检测试剂盒，实现了技术与成果的转化。

3、山东瑞安泰医疗技术有限公司，排名第三，为项目提供了在受控条件下生产的、质量稳定的实验器械，支持项目试验的顺利开展；对项目涉及专利技术的产业化生产技术进行研究，建立起符合国家 GMP 要求的生产质量管理体系；是项目衍生创新医疗器械产品产业化的主要承担者。对专利“ZL201210538692.6”和“ZL201410102702.0”技术进行产业化转化研究，为项目制备纳米金-ROBO3 检测试剂盒用于胰腺癌检测、制备肿瘤标记探针用于对标记肿瘤边界和微转移灶的确认；对专利“ZL201310166452.2”进行产业化转化研究，为项目制备“Mn 掺杂介孔 SiO<sub>2</sub> 的纳米颗粒”纳米标记示踪探针。

4、山东大学第二医院，排名第四，主要负责晚期胰腺癌临床技术的突破与完善，开展 CT 引导下碘 125 放射性粒子治疗局部进展期胰腺癌，制定了规范的术前准备、术中操作、术后验证及管理流程，完成了国内最大数量的影像引导下碘 125 放射性粒子治疗胰腺癌病例。开展了胰腺癌供血动脉灌注化疗术、经皮穿肝胆道支架置放+胆道引流术治疗胰腺癌合并梗阻性黄疸的治疗，提高了胰腺癌的综合治疗疗效。

5、浙江大学丽水医院，主要负责项目的实施，完成晚期胰腺癌的临床诊疗及数据的整理分析工作。

完成人合作关系说明：

李茂全博士，二级教授/博士生导师，同济大学医学院介入血管研究所所长/同济大学附属第十人民医院介入血管外科主任；何丹农博士，教授/博士生导师，纳米技术及应用国家工程研究中心主任；张海军博士，研究员/工程技术二级，山东瑞安泰医疗技术有限公司董事长/同济大学医学院介入血管研究所副所长。

自 2009 年开始晚期胰腺癌及并发症的介入新技术及临床应用项目合作，有关分工是：李茂全团队负责晚期胰腺癌及并发症的临床治疗和基础研究，何丹农团队负责纳米材料及转移早期诊断的技术与开发，张海军团队负责研究成果与专利的转化与产业化。有关成果《晚期胰腺癌介入综合治疗的相关策略、机制及应用产品研发》获 2016 年上海市科技进步一等奖（李茂全、何丹农等）。合作开发的聚乳酸栓塞微球（125 国家支撑计划）已获得 CFDA 批件，进入临床试验阶段，其中瑞安泰公司投入 1500 万进行产业化开发，同时项目组其他 7 项发明专利及 2 项实用专利均全权委托瑞安泰进行产业化，正在进行中。

李玉亮，山东大学第二医院介入医学科主任；纪建松，浙江大学丽水医院副院长/介入科主任。2008-09 年间在附属十院进修学习，2010 年 01 月正式开始参与此项目，负责介入穿刺和粒子植入产品改进的临床实验。李玉亮负责开发了 ZL201410072347.7 专利，纪建松负责获得了 ZL201410102702.0 专利，纪建松以第 4 完成人身份获得 2016 年上海市科技进步一等奖，李玉亮参与了《晚期胰腺癌介入治疗临床操作指南（试行）》的制定。

张小平所长助理、薛雷研究员、曹传武副教授均是同济大学介入血管研究所和附属第十人民医院在该项目中的核心成员，全程参与该项目。张小平和薛雷负责胰腺癌的基础研究，包括胰腺癌的蛋白与基因、模式动物与信号通路，曹传武负责晚期胰腺癌患者临床治疗与随访。三位均为 2016 年上海市科技进步一等奖获得者之一。朱君研究员，纳米技术及应用国家工程研究中心教授，2010 年 7 月加入何丹农团队，负责纳米材料研发及 ROBO3-纳米金检测试剂盒开发，以第 7 完成人身份参与了 2016 年上海市科技进步一等奖。

杨飞研究员，山东瑞安泰医疗技术有限公司特聘项目科学家，负责聚乳酸栓塞微球化学结构与功能研发，2010 年参与聚乳酸栓塞微球的表面改性工作。