

一、项目名称

肿瘤标志物发现与应用关键技术创新及推广

二、申报奖种

科技进步奖

三、提名单位

山东大学

四、提名单位意见

该项目聚焦临床诊断治疗重大需求，以恶性肿瘤相关标志物的发现、检测技术创新及推广应用为核心，从不同层面揭示恶性肿瘤发生发展的分子机理，鉴定与恶性肿瘤相关的分子靶标，取得了突破性理论创新。开发诊断用抗体，建立了稳定高效的新型检测技术，在恶性肿瘤临床检测方面取得重大突破。自主研发 CA50 检测试剂盒，并在全国 30 省 500 余家医疗机构推广应用，近三年经济效益超过 3900 万元。制定了首个肿瘤标志物临床应用行业标准，推动了我国肿瘤标志物的规范化应用。该项目共发表论文 53 篇，其中 SCI 论文 37 篇，获国家发明专利 3 项，CFDA 医疗器械注册证 1 项，欧盟 CE 认证 1 项，制定相关行业标准及共识 2 项。应用情况表明该项目研究成果显著提高了我国恶性肿瘤的诊疗水平，符合健康中国的战略需求，产生了巨大的社会效益和经济效益。综上，提名该项目为山东省科学技术进步奖一等奖。

五、项目简介

早期发现和精准治疗是提高肿瘤患者五年生存率的关键。肿瘤标志物在肿瘤筛查、诊断、病情监测和预后判断中起到极其重要的作用。目前能够指导临床的有效标志物较少，远不能满足精准诊疗需求，极大限制恶性肿瘤总体疗效提升。揭示恶性肿瘤发生、转移及耐药的关键调控靶点，并建立适用于临床的新型检测技术，实现重要生物标志物的临床推广应用是国际肿瘤学持续关注的焦点，也是临床检验诊断学面临的难题。团队一直致力于肿瘤生物标志物的基础及转化医学

研究，历经 10 余年，通过协同攻关取得了一系列重要原创性研究成果。主要创新点如下：

1. 揭示恶性肿瘤发生进展的作用机制，发现调控通路的关键分子标志物，在肿瘤耐药转移分子机理方面取得理论创新。①首次阐明 SIRT4 抑制肿瘤发生的新机制，揭示 CUL4A 促进肿瘤发生的关键作用，为肿瘤早期发现提供理论基础(Hepatology, IF 14.971； Mol Cancer, IF 10.679)。②率先揭示 miR-128-3p、circ0025202 在肿瘤耐药中的分子机制，明确其治疗监测及预后判断价值(Mol Cancer, IF 10.679; Mol Ther, IF 8.402)。③揭示 DKK1 在肿瘤转移中“双刃剑”的作用机理，提出由于微环境不同导致同一基因在肿瘤转移中产生相反作用的新理论 (Nat Cell Biol, IF 17.728)。

2. 创建诊断用抗体高效开发技术，突破免疫检测技术瓶颈，推动肿瘤诊断及监测方法创新。①国内率先建立诊断用高亲和力精准表位抗原抗体制备体系，开发高特异性的抗人 CA50、ScFv 等单克隆抗体，彻底打破诊断用抗原抗体的国际垄断。②国际率先创立“磁微粒-辣根过氧化物酶-鲁米诺”检测技术，解决蛋白标志物因分子量跨度大、结构多样而不易检测的技术难题。③创建基于循环核酸的肿瘤诊断及监测新模型，为肿瘤检测开辟新的非侵袭性途径。

3. 研发完全自主知识产权试剂盒，打破国际技术垄断，获批产品注册证并应用于临床。①针对路易斯阴性血型人群缺失 CA19-9 导致漏诊问题，自主研发 CA50 检测试剂盒，获 CFDA 医疗器械注册证及欧盟 CE 认证，降低试剂盒成本的同时提升检测质量，在全国 30 省 500 余家医院推广应用。②主持撰写我国《妇科肿瘤标志物应用专家共识》，更好指导临床将肿瘤标志物检测结果应用于实际诊疗；制定《常用血清肿瘤标志物检测的临床应用和质量管理》(WS/T459-2018)行业标准，规范肿瘤标志物临床应用并明确质量管理要求。

该项目共发表论文 53 篇，其中在 Nat Cell Biol 等杂志发表 SCI 论文 37 篇，IF>10 共 7 篇，累计 IF 237，申请国家发明专利 6 项，授权 3 项。培养博士后、

博士、硕士研究生 80 余名。成果应邀在国内外学术大会专题报告 90 余次，召开全国及省级继续教育项目 32 余次，培训学员 6000 余人。在全国多家医院推广应用，近三年经济效益近 4000 万元，显著提高恶性肿瘤诊治水平，具有重大社会效益。

六、客观评价

（一）研究成果被国际知名专家关注认可、引用评述

项目组成果共发表论文 53 篇，其中 SCI 论文 37 篇，最高 IF 17.728，IF>10 共 7 篇，在肿瘤研究领域取得了理论的创新，在肿瘤检测方面实现了技术的革新。

1. 英国皇家生物学会 Pollard 教授对项目组发表在 Nat Cell Biol (IF 17.728) 上关于 DKK1 的研究进行同期述评，以原文图表的形式高度评价了项目组在肿瘤转移研究方面取得重大突破。成果入选 2017 中国肿瘤领域“十大原创研究”，被国家自然科学基金委主页要闻高度评价。

2. 课题组关于 lncRNA MALAT1 在肿瘤奥沙利铂耐药中的作用机制研究，被美国 AACR (American Association for Cancer Research) 会议评为 2017 年 Mol Cancer Therapeutics 杂志高被引论文。

3. 意大利佛罗伦萨大学临床胃肠病学 Andrea Galli 教授在 cells 上高度肯定课题组关于 SIRT4 的机制研究(Hepatology, IF 14.971)，指出 SIRT4 通过抑制谷氨酰胺代谢阻断 mTOR 信号通路的作用研究对肿瘤的早期发现具有重要意义。

4. 美国德克萨斯大学 MD 安德森癌症研究中心 Calin GA 教授在 Nat Rev Clin Oncol 上高度认可课题组发表在 Mol Ther Nucleic Acids (IF 5.919) 上关于 lncRNA HOTAIR 导致肿瘤耐药的研究，认为这对肿瘤治疗监测具有重要意义。

5. 加拿大玛格丽特公主癌症中心何厚胜教授在 Trends Genet 上指出项目组创建的膀胱癌 3-lncRNAs 诊断模型使用外泌体中的 lncRNA 作为诊断标志物具有重大临床应用价值。

6. 美国德州大学 MD 安德森癌症中心 George Calin 教授在 Cancers 杂志上指

出项目组创建的非小细胞肺癌诊断 panel 中的 lncRNA 作为肿瘤生物标记物用于非侵入性肿瘤诊断具有至关重要的意义。

(二) 国际学术会议主题发言

- 1. 第三十届世界病理和检验医学联合会年会（WASPaLM 2019）邀请项目完成人王传新作为特邀嘉宾做大会主题报告，引起国际学术界热烈反响。
- 2. 项目关于“膀胱癌尿液标志物诊断模型”的成果应邀在美国 AACC 第 71 次年会做专题报告，荣获 NACB 杰出奖及 travel award。
- 3. 中美检验大师论坛（The Best of AACC China）连续两年特邀项目完成人王传新专题报告项目成果，受到国际同行的高度肯定。

七、应用情况

项目组实现诊断用抗体的完全自主研发，开发高亲和力、高特异性的 CA50 单克隆抗体，突破肿瘤生物标志物免疫检测技术瓶颈，建立“磁微粒-辣根过氧化物酶-鲁米诺”检测技术，进一步与郑州安图生物工程股份有限公司共同开展关键技术的产业化和推广应用，研制糖类抗原 CA50 检测试剂盒，实现实验室成果到产品的转化和落地，产品获批 CFDA 医疗器械产品注册证及欧盟 CE 认证，进入市场，服务临床。检测性能达到国际领先水平，打破外资企业对技术和市场的垄断，价格低至进口产品的 1/2，表现出强劲的市场竞争力，在全国 30 省 500 余家医疗机构进行了广泛应用，近三年经济效益近 4000 万元，惠及千万余名肿瘤患者，推动了恶性肿瘤诊疗水平的提升。

八、主要知识产权和标准规范等目录

知识产权 (标准)类别	知识产权(标准) 具体名称	国家 (地区)	授权号 (标准 编号)	授权(标 准发布) 日期	权利人 (标准起 草单位)	发明人(标准起 草人)
论文	Exosome-transmitted miR-128-3p increase chemosensitivity of oxaliplatin-resistant colorectal	中国	Mol Cancer . 2019 Mar 19;18(1):43.	2019 年 3 月 19 日	山东大学第二医院	刘童、张欣、杜鲁涛、王允山、刘晓明、田辉、王丽丽、李培龙、赵颖慧、段伟丽、谢玉姣、

	cancer					孙兆伟、王传新
论文	Expression signatures of exosomal long non-coding RNAs in urine serve as novel non-invasive biomarkers for diagnosis and recurrence prediction of bladder cancer.	中国	Mol Cancer . 2018 Sep 29;17(1):142.	2018 年 9 月 29 日	山东大学第二医院	展焱、杜鲁涛、王立水、蒋秀梅、张淑君、李娟、颜克强、段伟丽、赵颖慧、王丽丽、王允山、王传新
论文	Development of a preoperative prediction nomogram for lymph node metastasis in colorectal cancer based on a novel serum miRNA signature and CT scans.	中国	EBioMedicine . 2018 Nov;37:125-133.	2018 年 11 月 1 日	山东大学第二医院	曲爱林、杨咏梅、张欣、王文斐、刘英杰、郑桂喜、杜鲁涛、王传新
论文	lncRNA HOTAIR Contributes to 5FU Resistance through Suppressing miR-218 and Activating NF-κB/TS Signaling in Colorectal Cancer	中国	Mol Ther Nucleic Acids. 2017 Sep 15;8:356-369 .	2017 年 9 月 15 日	山东大学第二医院	李培龙、张欣、王丽丽、杜鲁涛、杨咏梅、刘童、李晨、王传新
论文	Sirtuin 4 Depletion Promotes Hepatocellular Carcinoma Tumorigenesis Through Regulating Adenosine-Monophosphate-Activated Protein	中国	Hepatology. 2019 Apr;69(4):1614-1631 .	2018 年 4 月 1 日	山东大学第二医院、上海交通大学	王允山、杜鲁涛、梁兴思、孟鹏、毕蕾、王玉丽、王传新、唐博

	Kinase Alpha/Mammalian Target of Rapamycin Axis in Mice.					
论文	Differential effects on lung and bone metastasis of breast cancer by Wnt signalling inhibitor DKK1.	中国	Nat Cell Biol. 2017 Oct;19(10):1274-1285.	2017 年 10 月 1 日	山东大学齐鲁医院、中国科学院上海生命科学研究院	壮雪倩、张昊、李小燕、李晓逊、丛敏、彭方理、余静宜、张雪、杨其峰、胡国宏
论文	Epigenetic regulation of NAMPT by NAMPT-AS drives metastatic progression in triple-negative breast cancer.	中国	Cancer Res. 2019 Jul 1;79(13):3347-3359.	2019 年 7 月 1 日	山东大学齐鲁医院	张瀚文、张宁、刘颖、苏鹏、梁怡然、李亚明、王晓龙、陈彤、宋肖瑾、桑雨廷、段艺、张家澍、王丽娟、陈冰、赵文静、郭海洋、刘招舰、胡国宏、杨其峰
发明专利	曲杆滑移式定位移液器	中国	ZL201310686085.9	2014 年 07 月 23 日	山东大学齐鲁医院	王传新、曲爱林、杨咏梅、杜鲁涛、王洪春、曲爱喜
行业标准	常用血清肿瘤标志物检测的临床应用和质量管理	中国	WS/T459-2018	2018 年 12 月 11 日	华中科技大学同济医学院、山东大学第二医院、第四军医大学附属西京医院、浙江大学医学院附属妇产科医院、上海中医药大学附属龙华医院、北京医院	吴健民、王传新、郝晓柯、吕时铭、胡晓波、杨振华

论文	CA50 靶向抗体文库的构建筛选及应用评价	中国	山东大学学报（医学版）2018, (10): 51-57	2018 年 9 月 21 日	山东大学第二医院	杜鲁涛、赵巧辉、田晓平、吴学炜、付光宇、渠海、苗拥军、王丽丽、郑桂喜、郭海洋、李桂林、王传新
----	-----------------------	----	------------------------------	-----------------	----------	--

九、主要完成人情况

1、姓名：王传新 排名：1

行政职务：山东大学第二医院院长 技术职称：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

对本项目贡献：对项目创新点 1、2、3 有创造性贡献。负责项目总体设计组织实施及资料总结，从基因及蛋白水平系统验证多种生物标志物在常见恶性肿瘤诊断及预后中的价值，首次发现并鉴定膀胱癌尿液外泌体 lncRNA 诊断模型，揭示结直肠癌耐药新机制，自主研发 CA50 单克隆抗体，为研发生物标志物检测试剂盒提供基础，制定专家共识及行业标准 2 项。

2、姓名：杨其峰 排名：2

行政职务：山东大学齐鲁医院乳腺外科主任 技术职称：教授

工作单位：山东大学齐鲁医院

完成单位：山东大学齐鲁医院

对本项目贡献：对项目创新点 1、3 有创造性贡献。参与标志物研发基础研究，阐明了 DKK1、circ0025202 等基因在肿瘤转移及耐药方面的作用机制，为肿瘤标志物的发现提供了科学的理论依据，同时为肿瘤标志物推广应用做出重要贡献。

3、姓名：胡国宏 排名：3

行政职务：院长助理 技术职称：研究员

工作单位：中国科学院上海生命科学研究院

完成单位：中国科学院上海生命科学研究院

对本项目贡献：对项目创新点 1 有创造性贡献。阐明肿瘤转移微环境调控作用，揭示肿瘤细胞与骨、肺微环境的适配性调控转移的机制，并发现抑制肿瘤多器官转移的新策略。

4、姓名：杜鲁涛 排名：4

行政职务：山东大学第二医院检验医学中心副主任

技术职称：主管技师

工作单位：山东大学第二医院

完成单位：山东大学第二医院

对本项目贡献：对项目创新点 1、2、3 有创造性贡献。参与了 SIRT4 作用机制研究、基于尿液外泌体 lncRNA 的膀胱癌诊断模型构建及 CA50 单克隆抗体研发，为研发生物标志物检测试剂盒提供基础。

5、姓名：王允山 排名：5

行政职务：无 技术职称：副主任技师

工作单位：山东大学第二医院

完成单位：山东大学第二医院

对本项目贡献：对项目创新点 1 有创造性贡献。参与了肿瘤发生、转移及耐药的分子机制研究。揭示 SIRT4、CUL4A 等在肿瘤进展中的关键调控作用，为肿瘤标志物的发现提供了科学的理论依据。

6、姓名：渠海 排名：6

行政职务：免疫总工 技术职称：高级工程师

工作单位：郑州安图生物工程股份有限公司

完成单位：郑州安图生物工程股份有限公司

对本项目贡献：对项目创新点 2、3 有创造性贡献。主要参与磁微粒化学发光技术研发，研制 CA50 检测试剂盒以及临床转化和推广应用等工作。

完成单位：山东大学第二医院

对本项目贡献：对项目创新点 1 有创造性贡献。参与完成 miRNA 在结肠直肠癌化疗耐药中的功能和作用机制，为肿瘤患者疗效预测和预后判断提供新的分子标记物。

11、姓名：王丽丽 排名：11

行政职务：无 技术职称：主管技师

工作单位：山东大学齐鲁医院

完成单位：山东大学齐鲁医院

对本项目贡献：对项目创新点 1、2 有创造性贡献。参与完成 miRNA 调控耐药机制研究及 CA50 抗体研发，为肿瘤分子标志物的发现和试剂盒开发提供基础。

12、姓名：王晓龙 排名：12

行政职务：无 技术职称：医师

工作单位：山东大学齐鲁医院

完成单位：山东大学齐鲁医院

对本项目贡献：对项目创新点 1 有创造性贡献。参与完成 lncRNA 在肿瘤转移中的表观遗传调控机制研究，为 lncRNA 作为分子标志物用于临床提供理论依据。

十、主要完成单位及创新推广贡献

1、 山东大学第二医院 排名：1

对本项目科技创新和应用推广情况的贡献：

山东大学第二医院对该项目的实施给予了大力支持，提供实验所需仪器设备，为本项目取得创新性的成果奠定了基础。该项目以山东大学第二医院为平台，开展肿瘤发生进展机制研究，自主研发肿瘤诊断用抗体，建立了肿瘤检测新技术，研发 CA50 检测试剂盒，在恶性肿瘤临床诊断中有重要价值。部分研究成果在 AACCC 会议等国内外学术会议进行专题讲座，同时在部分地市学术会议进

行交流指导，并联系全国多家医疗机构，促进了本项目的推广与应用。

2、 山东大学齐鲁医院 排名：2

对本项目科技创新和应用推广情况的贡献：

山东大学齐鲁医院对该项目的开展提供了设备、样本及材料支持，对肿瘤标志物在肿瘤转移、耐药中的关键作用及分子机理开展深入研究，明确其作为新型靶点在肿瘤诊疗中的潜在应用价值，并不断推进项目成果的推广引用。

3、 中国科学院上海生命科学研究院 排名：3

对本项目科技创新和应用推广情况的贡献：

中国科学院上海生命科学研究院对该项目的实施提供了人员、场地、科研平台及管理服务，大力开展肿瘤转移机制研究，发现系列重要调控靶点，为肿瘤标志物的开发提供理论基础，成果在该领域顶级期刊发表。

4、 郑州安图生物工程股份有限公司 排名：4

对本项目科技创新和应用推广情况的贡献：

安图生物工程股份有限公司建有国家认定企业技术中心、免疫检测自动化国家地方联合工程实验室、河南省免疫诊断试剂工程技术研究中心等，在该项目肿瘤标志物试剂盒研发方面提供技术支持，在试剂盒生产和销售等推广应用方面做出重要贡献。

十一、完成人合作关系说明

该成果由山东大学第二医院王传新、杜鲁涛、王允山、李娟、李培龙、山东大学齐鲁医院杨其峰、梁怡然、张宁、王晓龙、王丽丽、中国科学院上海生命科学研究院胡国宏、郑州安图生物工程股份有限公司渠海作为项目完成人共同完成。王传新与杨其峰共同开展恶性肿瘤精准诊疗分子标志物研究，合作发表论文，合作申报国家重点研发计划项目 1 项，山东省重点研发计划项目 1 项。王传新与渠海合作完成 CA50 单克隆抗体及检测试剂盒研发，共同发表论文。在恶性肿瘤生物标志物研究、评价过程中，王传新与杜鲁涛、王允山、李娟、李培龙、王丽

丽共同发表论文多篇。杨其峰与胡国宏、梁怡然、张宁、王晓龙合作开展分子标志物在肿瘤发生进展中的机制研究，共同发表论文。