一、项目名称

消化道肿瘤筛诊治新机制和新策略

二、主要完成人

姓名	排名	行政职务	技术职称	工作单位	完成单位	对本项目贡献
王景杰	第一位	无	主任医师	中国人民解放军空军军医大学	中国人民解放军空军军医大学	项目负责人，文章发表，专利申请
张明鑫	第二位	西安医学院第一附属医院副院长	主任医师	西安医学院第一附属医院	西安医学院第一附属医院	文章发表，项目申报，临床应用推广
李茜	第三位	无	讲师	西安医学院第一附属医院	西安医学院第一附属医院	文章发表，成果汇总，临床应用推广
周苏娜	第四位	无	副主任医师	浙江省台州医院	浙江省台州医院	文章发表，临床应用推广
张灵敏	第五位	无	主治医师	西安交通大学第一附属医院	西安交通大学第一附属医院	文章发表，临床应用推广
崔曼莉	第六位	西安医学院第一附属医院消化内科一病区主任	副主任医师	西安医学院第一附属医院	西安医学院第一附属医院	文章发表，临床应用推广
刘震雄	第七位	中国人民解放军空军军医大学唐都医院消化内科主任	副主任医师	中国人民解放军空军军医大学	中国人民解放军空军军医大学	文章发表，临床应用推广
林强	第八位	无	医师	中国人民解放军空军军医大学	中国人民解放军空军军医大学	文章发表，临床应用推广
路宁	第九位	无	医师	西安医学院第一附属医院	西安医学院第一附属医院	文章发表，临床应用推广

三、主要完成单位及创新推广贡献

完成单位	排名	创新推广贡献
中国人民解放军空军军医大学	第一位	项目立项、文章发表、专利申报，临床应用推广
西安医学院第一附属医院	第二位	项目立项、文章发表、专利申报，临床应用推广
西安交通大学第一附属医院	第三位	项目立项、文章发表，临床应用推广
浙江省台州医院	第四位	项目立项、文章发表，临床应用推广

四、提名者

王景杰，张明鑫，李茜，周苏娜，张灵敏，崔曼莉，刘震雄，林强，路宁

五、提名意见

该项目就食管癌、胃癌、肝癌、结直肠癌的筛、诊、治机制及新策略进行了深入及全面的研究，丰富了消化道恶性肿瘤的基础研究理论，为进一步临床应用奠定了坚实的实验基础。本项目首次证实了 CNRIP1 和 SNCA 基因甲基化状态检测在结直肠癌筛查中的应用价值，发现多个有价值基因及 microRNA（在消化道恶性肿瘤中的表达与诊断分期及预后的关系，并首次证实 EI-SP 在肝癌中通过线粒体信号通路发挥抗肿瘤作用，miR-15a-5p/E2F3 通路是 Vitamin D3 抗肿瘤的靶向路径，以及 miR-144/Nrf2 通路是逆转肝癌化疗耐药的靶点。该项目研究内容真实可靠，发表相关文章 38 篇，总被引 557 次，其中 SCI 文章 14 篇，总影响因子 42，他引 460 次，在近 10 家单位，提高了消化道早癌的早诊率。研究成果创新性高、解决该专业领域共性 难题、在同类研究中处于先进地位，总体水平较高。

……提名该项目为陕西省科技进步奖二等奖。

六、项目简介

本项目属于肿瘤学医学领域。恶性肿瘤已成为危害人类健康的重大问题，其中 消化道肿瘤是高发病率高死亡率的恶性肿瘤之一。消化系统最常见的恶性肿瘤包括 食管癌、胃癌、肝癌、结直肠癌等。2022 年 2 月，国家癌症中心发布的最新一期的 全国癌症统计数据显示食管癌、胃癌、肝癌、结直肠癌发病率居前 6 位，死亡率居前 5 位。提高肿瘤的筛查、早期诊断及精准治疗的准确性是改善预后的重要关注点。 本项目历时 10 年，就食管癌、胃癌、肝癌、结直肠癌

的筛、诊、治机制及新策略进行了深入及全面的研究，丰富了消化道恶性肿瘤的基础研究理论，为进一步临床应用奠定了坚实的实验基础，取得的创新成果如下：

1. 首次确立了 CNRIP1 和 SNCA 基因甲基化检测在结直肠癌筛查中的应用意义

本项目首次提出来 CNRIP1 和 SNCA 基因甲基化状态检测可应用于结直肠癌的筛查，基因单独或联合筛查均具有高敏感性，且显著优于传统的筛查指标，提出了最具效率的甲基化检测 panel 并在临床推广应用。

2. 首次确认了 microRNA 及相关基因在消化道恶性肿瘤筛查诊断及治疗中的指导意义及机制

本项目首次提出来 Nrf2、NF-κB 单核苷酸多态性、IRF2、HIF-1α、ERBB4、Spz1、 Rap1b 、HuR 等基因等表达以及多个新的 microRNA（miR-302b、miR-520a、miR-381、miR-206、miR-145 等）在消化道恶性肿瘤（肝癌、胃癌、结直肠癌及食管癌）中表达情况、与诊断分期及预后的关系，以及潜在的调控机制。此外，还证实了 EI-SP 在肝癌中通过线粒体信号通路发挥抗肿瘤作用，miR-15a-5p/E2F3 通路是 Vitamin D3 抗肿瘤的靶向路径，以及 miR-144/Nrf2 通路是 逆转肝癌化疗耐药的靶点。 本项目研究成果大部分为国内外率先报道，一方面阐述了包括 microRNA 在内的特异性基因在消化道恶性肿瘤的筛查、诊断及治疗方面的全方位指导意义以及相关的机制探索，为后期开发临床诊断检测试剂盒及新的靶向治疗策略奠定了坚实的理论基础。

3. 建立了消化道恶性肿瘤治疗相关的多种预后模型

本项目在海量生物信息学数据和数据库的基础上，筛选了胃癌、食管鳞癌、结直肠癌、胰腺癌等消化道恶性肿瘤的大量预后患者进行相关的预后风险模型构建，并分析与临床样本资料的相关性，取得了一些可靠的研究结论，进一步验证了预测模型的准确性，从而可为消化道恶性肿瘤的临床治疗决策和临床研究方案设计提供一定参考。

本研究先后获得 6 项国家及省部级基金支持包括国科金 2 项，国际合作子课 题 1 项，省级重大项目 2 项，院级重大项目 1 项，发表学术论文 38 篇，累计被引用 **341 次，其中他引 323 次，其中 SCI 收录论文 14 篇，影响因子最高为 5.16，共被引 282 次，他引 275** 次，多次参加国内外学术会议交流并获奖。

七、客观评价

1） 第三方（教育部科技查新工作站（Z08））重要文献引用概述：

（1）论文共被引 570 次，他引 547 次，其中包括 CELL （IF:64.5）、MOL CANCER（IF:37.3）、Seminars in Cancer Biology（IF:14.5）、IMMUNITY（IF:32.4）等知名高水平杂志文章重要引用。

（2）关于 NF-κB 单核苷酸多态性的成果被 Lorraine A O'Reilly 等（Immunity .2018 Mar 20;48(3):570-583.e8.）引用并认为与胃癌免疫检查点相关；

（3）关于 miR-302b 调控肿瘤相关性炎症被 Bhat AA 等（Mol Cancer. 2021 Jan 4;20(1):2.）引用，并据此提出细胞因子-趋化因子的炎症网络信号与食管鳞癌转移关系密切；

（4）关于 miR-144/Nrf2 通路是逆转肝癌化疗耐药的靶点被 Schmidlin CJ（Semin Cancer Biol. 2021 Nov;76:110-119.）引用，并提出 Nrf2 信号网络在肿瘤中发挥重要的作用。

（5）关于 Nrf2 在肝癌中发挥癌基因的成果被 Lignitto L 等（Cell. 2019 Jul 11;178(2):316-329.e18）引用佐证他们在肺癌中 Nrf2 癌基因功能的报道。

（6）关于 Nrf2 在放疗耐受的成果被 Viraj R Sanghvi 等（Cell . 2019 Aug 8;178(4):807-819.e21）引用并进一步明确了 Nrf2 在肿瘤的癌基因功能。

2） 陕西省科技惠民计划验收委员会验收意见：

项目探讨了不同基因组合 DNA 甲基化阳性检出率之间差异，并筛选出了具有高特意度、高敏感性及较低检测成本的基因组合，三基因 SNCA/SERP2/ Vimentin 联合检测为结直肠癌早癌筛查提供了可靠的数据。

3） 陕西省重点研发计划项目验收委员会验收意见：

项目通过构建并验证最佳结直肠癌早期诊断的循环及粪便 microRNAs panel，探讨与 CEA 及 Septin9 对比及联合应用价值，并初步探讨多组织来源 miRNAs 在结直肠癌早期诊断中的意义，从而为结直肠癌的大规模筛查和早期诊断提供理论依据。

4） 教育部科技查新结论：

国内外未见与本课题查新点（1、提出 CNRIP1 和 SNCA 基因甲基化状态检测可应用于结直肠癌的筛查；2、提出 Nrf2、NF-κB 单核苷酸多态性、IRF2、

HIF-1α、ERBB4 、Spz1 、Rap1b 基因表达以及多个新的 microRNA（miR-302b 、miR-520a、miR-381、miR-206 等）在消化道恶性肿瘤（肝癌、胃癌、结直肠癌及食管癌）中表达情况、与诊断分期及预后的关系，以及潜在的调控机制；3、证实 EI-SP 在肝癌中通过线粒体信号通路发挥抗肿瘤作用，miR-15a-5p/E2F3 通路是 Vitamin D3 抗肿瘤的靶向路径，以及 miR-144/Nrf2 通路是逆转肝癌化疗耐药的靶点。）内容相同的文献报道。

综上所述，关于“消化道肿瘤筛诊治新机制和新策略”，国内外仅见部分内容相关研究，未见相同研究文献报道。

八、应用情况

恶性肿瘤已成为危害人类健康的重大问题，其中消化道肿瘤是高发病率高死亡率的恶性肿瘤之一。消化系统最常见的恶性肿瘤包括食管癌、胃癌、肝癌、结直肠癌等。2022 年 2 月，国家癌症中心发布的最新一期的全国癌症统计数据显示食管癌、胃癌、肝癌、结直肠癌发病率居前 6 位，死亡率居前 5 位。提高肿瘤的筛查、早期诊断及精准治疗的准确性是改善预后的重要关注点。陕西省胃肠疾病研究临床分中心唐都医院消化科王景杰教授及其科研团队，在国家自然基金及省惠民计划等多项基金支持下，历经近 10 年的探索性研究，就食管癌、胃癌、肝癌、结直肠癌的筛、诊、治机制及新策略进行了深入及全面的研究，确立了基因甲基化联合检测在结直肠癌筛查中的应用意义，并确认了 microRNA 及相关基因在消化道恶性肿瘤筛诊治中的应用及机制，丰富了消化道恶性肿瘤的基础研究理论，为进一步临床应用奠定了坚实的实验基础，探索出了消化道肿瘤筛诊治新机制和新策略。

该项目通过在空军军医大学唐都医院进行研究实施，在西安医学院第一附属医院、西安市第三医院、西安交通大学第二附属医院、陕西省人民医院、宝鸡市人民医院、渭南市第三医院、靖边县医院等医院进行推广应用，效果良好。近三年来，应用单位每年收治胃癌、食管癌、结直肠癌等患者 5000 余例，通过应用筛诊治新策略，不管是大学附属医院、省市级医院、区域级中心医院及县医院等均不同程度提高了各单位消化道早癌的诊断率，降低了患者的费用，改善了预后，取得了良好社会效益，值得进一步推广。

九、主要知识产权和标准规范等目录

序号	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
1	文章	Construction and evaluation of prognostic models for esophageal cancer patients with distant and non-distant metastases: providing a reference process for clinical diagnosis and treatment.	中国香港	Journal of GastrointestinalOncology	2021年08月19日	2021;12(4):1241-1254	西安医学院第一附属医院	Mingxin Zhang, Manli Cui, QianqianZuo, Li Wang, Jia Wang, Lin Zhu, Rong Yan, Ning Lu, Honglin Yan, Lingmin Zhang
2	文章	Vitamin D3 mediates miR-15a-5p inhibition of liver cancer cell proliferation via targeting E2F3	希腊	Oncol Lett.	2020年07月01日	2020 Jul;20(1):292-298.	唐都医院	Yulong Li, Qiang Lin, Su'E Chang, Rong Zhang , Jingjie Wang
3	文章	MicroRNA-145 suppresses gastric cancer progression by targeting Hu-antigen R.	美国	Am J Physiol Cell Physiol	2020年01月15日	2020Jun; 318:C605–C614.	西安交通大学	Qian Li, Dongdong Tong, Chen Guo,Fei Wu,Fang Li, Xiaofei Wang,Qiuyu Jiang, Yameng Wei,Liying Liu,Lei Ni,Bo Guo,Chen Huang
4	文章	miR-302b inhibits cancer-related inflammation by targeting ERBB4, IRF2 and CXCR4 in esophageal cancer	美国	Oncotarget.	2017年07月01日	2017 Jul 25;8(30):49053-49063.	唐都医院	Mingxin Zhang, Lingmin Zhang, Manli Cui, Wenguang Ye, Pengjiang Zhang, Suna Zhou, Jingjie

								Wang
5	文章	miR-144 Reverses Chemoresistance of Hepatocellular Carcinoma Cell Lines by Targeting Nrf2-dependent Antioxidant Pathway	美国	Am J Transl Res.	2016年07月19日	2016 Jul 15;8(7):2992-3002.	唐都医院	Suna Zhou, Wenguang Ye, Yanjun Zhang, Dequan Yu, Qiuju Shao, Jun Liang, Mingxin Zhang
6	文章	Nrf2 is a potential prognostic marker and promotes proliferation and invasion in human hepatocellular carcinoma	英国	BMC Cancer.	2015年07月09日	2015 Jul 21;15:531.	唐都医院	Yulong Li, Qiang Lin, Su'E Chang, Rong Zhang,and Jingjie Wang
7	文章	miR-302b is a potential molecular marker of esophageal squamous cell carcinoma and functions as a tumor suppressor by targeting ErbB4	英国	J Exp Clin Cancer Res.	2014年01月07日	2014 Jan 19;33(1):10.	唐都医院	Mingxin Zhang, Qi Yang, Lingmin Zhang, Suna Zhou, Wenguang Ye, Qinglin Yao, Zongfang Li, Cheng Huang , Qinsheng Wen, Jingjie Wang
8	文章	Antitumor activity of a sulfated polysaccharide from Enteromorpha intestinalis targeted against hepatoma through mitochondrial pathway	荷兰	Tumour Biol.	2014年02月06日	2014 Feb;35(2):1641-7.	唐都医院	Xuxia Wang, Ying Chen, Jingjie Wang, Zhenxiong Liu, Shuguang Zhao
9	文章	Downregulation of microRNA-206 is a potent prognostic marker for patients with gastric cancer.	英国	Eur J Gastroenterol Hepatol.	2013年08月08日	2013 Aug;25(8):953-7.	唐都医院	Qi Yang , Chao Zhang, Bo Huang, Huiyan Li, Rong Zhang,

								Yuxin Huang, Jingjie Wang
10	文章	Prognostic significance of XIAP and NF-kappaB expression in esophageal carcinoma with postoperative radiotherapy	英国	World J Surg Oncol.	2013年11月12日	2013 Nov 5;11:288.	唐都医院	Suna Zhou, Wenguang Ye, Qiuju Shao, Yuhong Qi, Mingxin Zhang, Jun Liang

十、完成人合作关系说明

完成人王景杰、刘震雄、林强系中国人民解放军空军军医大学唐都医院医生，张明鑫、李茜、崔曼莉、路宁系西安医学院第一附属医院医生，周苏娜是浙江省台州医院医生，原为中国人民解放军空军军医大学唐都医院医生，张灵敏是西安交通大学第一附属医院医生，王景杰、张明鑫、周苏娜、刘震雄、崔曼莉、林强是陕西省胃肠疾病临床研究分中心消化道肿瘤防治研究团队的核心成员。王景杰是本项目的负责人，也是陕西省胃肠疾病研究分中心负责人，是本项目多项基金及多篇文章的主持人及主要作者。张明鑫参与了本项目的部分创新点的实验研究及临床应用，参与指导了多名硕士研究生，是多篇文章的第一及通讯作者，并有一项国科金和一项省基金为本项目的重要组成部分。李茜参与了本项目的部分创新点的实验研究及项目材料的汇总，是多篇 SCI 文章的第一作者。周苏娜作为项目骨干，也是多篇中文及 SCI 文章的第一作者。张灵敏、崔曼莉、刘震雄、林强、路宁主要负责了临床应用推广的部分工作，并发表了部分文章。