

## 拟推荐 2022 年中华医学科技奖候选项目/候选人 公示内容

<b>推荐奖种</b>	医学科学技术奖（非基础医学类）
<b>项目名称</b>	提高结直肠癌精准诊疗关键技术的研究与转化应用
<b>推荐单位/科学家</b>	上海市医学会
<b>推荐意见</b>	<p>中国正以全球 17%的人口占据着全球 31%的结直肠癌患者，近年来该病的发病率和死亡率仍呈上升趋势，这给结直肠癌诊疗提出了挑战。《提高结直肠癌精准诊疗关键技术的研究与转化应用》项目针对结直肠癌领域“精准手术”与“精准医学”两个方面，进行了一系列的基础研究并进行了临床转化应用。一是紧密围绕基于膜解剖的微创手术技术创新，实现精准手术，在手术的根治性和功能性上达到更好的治疗结局。二是通过对 Hippo 通路调控结直肠癌发生发展的机制进行系列研究，提出结直肠癌新的诊疗策略。本项目在十余家三级医院推广应用，取得了良好的经济效益和社会效益。本项目出版了国内第一本膜解剖专著，发表 SCI 收录论文 17 篇，中文核心期刊论文 9 篇，其代表性论文分别发表在 Cancer Cell、Nature Immunology、Nature Communication、Journal of Experimental Medicine、Cell Discovery 等国际知名杂志上。经论文引用检索，被 Cell、Cancer Cell、Nature Cell Biology、Nature Immunology、Trends in Cell Biology 等国际著名杂志发表论文引用，单篇最高他引 364 次。我单位认真审阅了该项目提名书及附件材料，确认全部材料真实有效，并按照要求，我单位和其它项目完成单位都已对该项目的基本情况进行了公示且无异议，推荐该项目申报 2022 年度中华医学科技奖。</p>
<b>项目简介</b>	<p>结直肠癌已经成为威胁人类健康并导致死亡的主要疾病之一。近 20 年来，结直肠癌诊疗出现了两大标志性的进展，首先是结直肠癌的手术已进入了微创时代，膜解剖理论指导下的微创技术帮助外科医生实现精准操作，进一步降低了肿瘤复发率和改善了术后的功能。其次，精准医学的理念贯穿于结直肠癌预防、诊断和治疗环节。但在这两个领域存在着亟需解决的核心问题。首先，膜解剖目前还是处于“百家争鸣”的时代，迫切需要能建立统一的理论体系。其次，精准医学虽然在结直肠癌领域发展迅速，但可应用的临床诊疗靶点缺乏，仅有限的药物被批准用于特定基因突变的患者。因此迫切需要通过研究结直肠癌发生、发展的关键通路，以开发新型的有效分子标志物和治疗靶点。</p> <p>针对以上两个结直肠癌研究核心领域，项目组进行了一系列的基础研究及临床转化应用：</p> <p>（1）膜解剖核心理论的建立和结直肠癌精准微创手术的临床应用。通过膜解剖系统、膜解剖要素以及膜解剖机制三方面的研究，建立了膜解剖的核心理论，并以该理论为指导，在临床上创新性地提出了基于膜解剖的直肠癌侧方淋巴结清扫术，即以“三筋膜”（泌尿生殖筋膜、膀胱腹下筋膜、壁筋膜）为导向“两间隙”（Latzko 间隙、膀胱旁间隙）清扫术。同时对传统手术优化，开展了保留泌尿生殖筋膜的直肠全系膜切除术。通过临床实践证实，依据膜解剖标记进行手术，层面容易辨识，血管、神经定位明确，提高了手术的精准性，增加了手术的安全性，改善了术后患者的泌尿生殖功能。基于该系列研究成果，团队出版了国内第一本膜解剖专著《膜解剖的求源与思辨》。（2）靶向 Hippo 信号通路的结直肠癌精准诊疗。通过对 Hippo 通路调控结直肠癌机制的系列研究，在信号转导、靶向干预及与其他信号通路交互调控方面均取得重大进展，为靶向该信号通路的结直肠癌诊疗、药物研发提供理论依据及候选策略。对 Hippo 通路核内调控部分的研究，发现了 YAP 拮抗蛋白 VGLL4 以及激活蛋白 IRF3 等调控肿瘤发生发展的功能与机制，并设计了一系列多肽及小分子化合物靶向抗癌先导药物；对 Hippo 通路上游调控部分的研究，发现了炎症对 Hippo 信号通路的调控机制，证实靶向 p97-Npl4 复合物组装的小分子化合物以及靶向</p>

MST4 激酶药物筛选，可以有效抑制消化道肿瘤细胞生长。

本项目在理论、技术、应用和人才培养等几方面取得了显著成果，共获得 16 项课题支持，出版专著一本，在包括 Cancer Cell、Nature Immunology、Nature Communication、Cell Discovery 等杂志上发表论文 SCI 论文 17 篇，被 Cell、Cancer Cell、Nature Cell Biology、Nature Immunology、Trends in Cell Biology 等国际著名杂志发表论文引用，单篇论文最高被引 364 次。获得专利 5 项，其中 2 项进行了转化应用。推广应用 15 家单位。培养研究生 24 名、博士后 4 名。基于膜解剖的手术方式在国内 14 家三级医院进行临床推广应用，实施超过 500 台外科手术，改善了结直肠癌患者的治疗结局，取得了良好的社会效益。

### 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	全部作者(国内作者须填写中文姓名)	通讯作者(含共同,国内作者须填写中文姓名)	检索数据库	他引总次数	通讯作者单位是否含国外单位
1	直肠系膜全切除的解剖学基础	中华医学杂志	2008(05):299-301	0	林谋斌,陈伟国,金志明,倪金迪,倪俊声,尹路	尹路	知网、万方	4	否
2	从盆腔筋膜的外科解剖来理解直肠全系膜切除术的层次	中华胃肠外科杂志	2008(04):308-311	0	林谋斌,金志明,尹路,丁文龙,陈伟国,倪俊声,朱正纲	尹路	知网、万方	12	否
3	直肠固有筋膜与脏筋膜的解剖学关系	中华胃肠外科杂志	2019(10):949-954	0	常毅,刘海龙,江慧洪,李阿建,王文超,彭健,吕亮,潘志辉,张勇,肖毅华,林谋斌	林谋斌	知网、万方	6	否
4	从膜手术到腔室手术:求源与辨析	中华胃肠外科杂志	2019(10):920-925	0	林谋斌,刘海龙,常毅	林谋斌	知网、万方	0	否
5	直肠全系膜切除术能完全切除直肠系膜吗?	中华外科杂志	2008(08):627-629	0	林谋斌,金志明,尹路,陈伟国,倪俊声	尹路	知网、万方	1	否
6	The anatomic basis of total mesorectal excision	AMERICAN JOURNAL OF SURGERY	2011(201):537-543	2.776	林谋斌,陈伟国,黄亮,倪金迪,丁文龙,尹路	尹路	Web of Science	20	否
7	A Peptide Mimicking VGLL4 Function Acts as a YAP Antagonist Therapy against Gastric Cancer	CANCER CELL	2014,25(2), 166-180	23.523	焦石,王慧珍,史竹兵,董爱梅,张文静,宋晓明,何峰,汪雯佳,季红斌,张雷,周兆才	焦石、周兆才	Web of Science	364	否
8	VGLL4 targets a TCF4-TEAD4 complex to	NATURE COMMUNICATIONS	2017;8:14058	12.3531	焦石,李川川,郝倩,苗郝菲,张磊,李林,周兆才	周兆才	Web of Science	80	否

	coregulate Wnt and Hippo signalling in colorectal cancer								
9	The kinase MST4 limits inflammatory responses through direct phosphorylation of the adaptor TRAF6	NATURE IMMUNOLOGY	2015;16(3):246-257	19.381	焦石,张振,李川川,黄敏,史竹兵,汪雯佳,赵允,王琛,周兆才	焦石、周兆才	Web of Science	58	否
10	Targeting IRF3 as a YAP agonist therapy against gastric cancer	JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE	2018;215(2):699-718	10.892	焦石,管京敏,陈敏,汪雯佳,李川川,陈云峰,周兆才	周兆才	Web of Science	37	否

#### 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	全部发明人
1	中国发明专利	中国	ZL201510359075.3	2019-03-22	通佐溴胺在制备能够阻断 p97 与 Np14 的相互作用的抑制剂中的用途	周兆才、焦石
2	中国发明专利	中国	ZL201510359088.0	2019-03-12	盐酸表柔比星在制备能够阻断 p97 与 Np14 的相互作用的抑制剂中的用途	周兆才、焦石
3	中国发明专利	中国	ZL201510096499.5	2018-05-22	检测 FOLFOX 化疗药物对于结直肠癌有效性的试剂盒	林谋斌、李华光、嵇承栋、汤二将、尹路、李阿建、江慧红
4	中国发明专利	中国	ZL201510097019.7	2018-01-09	检测奥沙利铂对于结直肠癌有效性的试剂盒	李华光、林谋斌、汤二将、嵇承栋、尹路、李阿建、江慧红
5	中国实用新型专利	中国	ZL201721510212.X	2018-06-22	新型粪便采集处理器	江慧洪、汤二将、林谋斌

#### 完成人情况表

姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
林谋斌	1	上海市杨浦区中心医院（同济大学附属杨浦医院）	上海市杨浦区中心医院（同济大学附属杨浦医院）	主任医师,教授	普外科主任、副院长

			院)		
对本项目的贡献	1.负责项目的总体设计、流程和策略设计、组织实施、研究结果的总结等；2.推广膜解剖的理论机制学说、膜解剖的体系框架以及规范膜解剖名词；3.推广基于膜解剖腹腔镜直肠侧方淋巴结清扫术的手术操作及术式创新；4.推广保留尿生殖筋膜的腹腔镜直肠全系膜切除术；5.通过学术会议，论著和论文发表；手术演示表等多种方式，将研究成果向国内多家单位进行推广；6.参与第一项创新点的研究；7.发表与本项目相关的代表性论文13篇（代表性论文见附件：1.1-1.6），主编论著1本（附件：7.1），申请专利3项（附件：2.3-2.5）；				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
焦石	2	中国科学院分子细胞科学卓越创新中心	复旦大学	副研究员	无
对本项目的贡献	1.参与课题的设计、流程和策略设计、组织实施、研究结果的总结等；2.揭示了Hippo与Wnt信号通路的新交叉互作机制；3.解析了Hippo通路下游关键转录因子TEAD4特异性识别结合DNA的机制；4.揭示了抗病毒信号通路对Hippo信号通路的调控作用，特别是IRF3增强YAP活性的调控机制，并发现IRF3可作为YAP高表达型肿瘤的治疗靶标，为探索消化道肿瘤的病变机理以及相关药物筛选和诊疗策略研发提供基础；5.参与第二项创新点的研究；6.发表与本项目相关的代表性论文7篇（附件：1.7-1.10），申请专利2项（附件：2.1-2.1）；				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
尹路	3	上海市杨浦区中心医院（同济大学附属杨浦医院）	上海市杨浦区中心医院（同济大学附属杨浦医院）	主任医师	副院长
对本项目的贡献	1.参与项目的总体设计、组织实施等工作；2.参与膜解剖的理论机制学说、膜解剖的体系框架建立；3.参与第一项创新点的研究；4.发表与本项目相关的代表性论文10篇（代表性论文见附件：1.1-1.2、1.5-1.6），申请专利2项（附件：2.3-2.4）；				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
汤二将	4	上海市杨浦区中心医院（同济大学附属杨浦医院）	上海市杨浦区中心医院（同济大学附属杨浦医院）	助理研究员	临床研究与转化医学中心副主任
对本项目的贡献	1.参与课题的设计、流程和策略设计、组织实施、研究结果的总结等；2.参与结直肠癌疗效预测、早期筛查相关分子标志物的筛查及相关机制探讨实验，通过开展多中心研究，建立多靶点结直肠癌分子筛查方法，并研发出从样品收集、核酸抽提、靶向捕获到高灵敏度检测一体的结直肠癌无创筛查技术；3.参与第二项创新点的研究；4.发表与本项目相关的代表性论文4篇，申请专利3项（附件：2.3-2.5）；				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
刘海龙	5	上海市杨浦区中心医院（同济大学附属杨浦医院）	上海市杨浦区中心医院（同济大学附属杨浦医院）	副主任医师	普外科副主任
对本项目的贡献	1.参与项目临床研究的设计、实施；2.参与建立膜解剖的理论机制学说、膜解剖的体系框架以及规范膜解剖名词；3.推广基于膜解剖腹腔镜直肠侧方淋巴结清扫术的手术操作及术式创新；4.参与第一项创新点的研究；5.发表与本项目相关的代表性论文4篇（代表性论文见附件：1.3-1.4），参编论著1本（附件：7.1）；				

姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
江慧洪	6	上海市杨浦区中心医院（同济大学附属杨浦医院）	上海市杨浦区中心医院（同济大学附属杨浦医院）	医师	无
对本项目的贡献	1.参与课题的设计、流程和策略设计、组织实施、研究结果的总结等； 2.参与结直肠癌疗效预测、早期筛查相关分子标志物的筛查及相关机制探讨实验；3.参与第一项创新点的研究；4.发表与本项目相关的代表性论文4篇（代表性论文见附件：1.3），申请专利1项（附件：2.5），参编论著1本（附件：7.1）；				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
常毅	7	上海市杨浦区中心医院（同济大学附属杨浦医院）	上海市杨浦区中心医院（同济大学附属杨浦医院）	主治医师	无
对本项目的贡献	1.参与建立膜解剖的理论机制学说、膜解剖的体系框架以及规范膜解剖名词；2.推广基于膜解剖腹腔镜直肠癌侧方淋巴结清扫术的手术操作及术式创新；3.参与第一项创新点的研究； 4.发表与本项目相关的代表性论文3篇（代表性论文见附件：1.3-1.4），参编论著1本（附件：7.1）；				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
李阿建	8	上海市杨浦区中心医院（同济大学附属杨浦医院）	上海市杨浦区中心医院（同济大学附属杨浦医院）	主治医师	无
对本项目的贡献	1.参与项目临床研究的设计、实施；2.推广基于膜解剖腹腔镜直肠癌侧方淋巴结清扫术的手术操作及术式创新； 3.参与第一项创新点的研究； 4.发表与本项目相关的代表性论文4篇（代表性论文见附件：1.3），参编论著1本（附件：7.1），申请专利2项（附件：2.3-2.4）；				
完成单位情况表					
单位名称	上海市杨浦区中心医院（同济大学附属杨浦医院）			排名	1
对本项目的贡献	上海市杨浦区中心医院（同济大学附属杨浦医院）是一所能提供综合性医疗和保健专业技术、开展多层次教学与人才培养、承担临床科学研究任务的三级综合性医院和大学附属医院。我院林谋斌教授一直在国内从事临床、科研及教学工作，本次申报的《提高结直肠癌精准诊疗关键技术的研究与转化应用》项目，历时十余年且全部在国内完成，上海市杨浦区中心医院（同济大学附属杨浦医院）为本项目的基础研究及临床工作提供了实验场地、制度保障和组织形式保障，保证了项目的顺利开展与应用。实践应用方面：在医院的帮助下，本项目研究成果已在大学附属的多家医疗机构及其他医疗机构的临床实践中进行应用，为结直肠癌临床诊疗提供新思路，具有很强的社会效益。学术影响方面：在医院完善的科研管理体系下，本项目已发表SCI论文及中文核心论文多篇，并获得授权专利多项。学术推广方面：医院支持本项目在国家级继续教育学习班和学术会议中，推广交流超过50余场。				
单位名称	中国科学院分子细胞科学卓越创新中心			排名	2
对本项目的贡献	中国科学院分子细胞科学卓越创新中心通过开展创新性基础研究，引领分子细胞科学的发展，是生命科学研究领域国际一流的研究中心和创新人才高地，为本项目的基础研究提供了实验场地、制度保障和组织形式保障，保证了项目的顺利开展与应用。 在中心的支持下项目组首次发现了Hippo与Wnt通路间的互作新模式，并揭示了VGLL4靶向两者核内互作共调Hippo、Wnt通路从而抑制结肠癌的作用。解析了Hippo通路下游关键转录因子TEAD4特异性识别结合DNA的机制。阐释了抗病毒信号通路对Hippo信号通路的调控作用。该系列研究深入揭示了结直肠癌发生发展的分子细胞信号机制，鉴定了结直肠癌诊疗的新型分子标志物，并提				

出了新的结直肠癌个性化诊疗策略和途径。