

拟推荐 2022 年中华医学科技奖候选项目/候选人 公示内容

推荐奖种	医学科学技术奖（非基础医学类）
项目名称	晚期前列腺癌内分泌治疗相关疾病演化机制与治疗策略
推荐单位/科学家	天津医科大学
推荐意见	<p>该项目利用自行构建的国际上首例前列腺上皮特异性 AR 敲除前列腺癌小鼠模型（pes-TRAMP-ARKO），以及首创的混合细胞前列腺癌原位模型和转移模型，提出了雄激素及其受体在前列腺癌基质-上皮作用模式中的新假说，和前列腺癌内分泌治疗失败的原因，并得到国际上的公认，由此提出了前列腺癌治疗的新模式。进一步的研究从表观遗传学角度阐明了晚期前列腺癌对新型内分泌治疗产生耐受的原因。</p> <p>项目组开展的全麻下经会阴分层饱和穿刺和局麻下经会阴 MRI-TURS 融合引导下前列腺精准靶向穿刺技术均填补了天津市空白。该项目设计的前列腺穿刺活检标本盒获得了 2 项国家实用新型专利，并已成功转化进入临床应用。该项目编撰了国内第一本系统讲解前列腺活检穿刺的专著《前列腺穿刺活检术》，已由科学技术出版社成功发行。该项目在国际上首次提出了“4W1H”二次穿刺原则，为 CRPC 病因学分子分型、个体化精准治疗奠定了技术基础。</p> <p>该项目针对晚期初诊 HSPC 患者对内分泌治疗的异质性特点，创新性地提出晚期 HSPC 分子分型标记物和治疗分层的方案，并开展了临床研究，为适应我国初诊晚期前列腺癌患者比例高的现状提出了切实可行的诊疗指南。</p> <p>根据 CRPC 的演化机理成功地将其分成了四个亚型，提出了晚期 CRPC 新的诊疗模式，并在全国率先开展了相应的临床试验。目前已在上海交通大学医学院附属仁济医院、西安交通大学第一附属医院、青岛大学附属医院等多家全国顶级医疗诊疗中心得到了应用推广。研究结果显示，与传统诊疗模式相比，分子分型后的治疗方案分层显著提高了晚期 CRPC 的疾病缓解率和无进展生存率，为我国乃至国际前列腺癌疾病的诊疗提供新的“中国模式”。</p> <p>同意推荐其申报中华医学科技奖。</p>
项目简介	<p>前列腺癌（prostate cancer, PCa）是男性泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤。我国新确诊 PCa 的晚期比例高、诊治难度大。晚期 PCa 患者可采取内分泌、化疗、放疗以及免疫等治疗，但疗效欠佳。究其原因缺乏针对晚期 PCa 制定统一的、系统的、科学的诊疗模式。项目组历时 13 年，阐释了晚期 PCa 内分泌治疗后疾病的演化机制，全面揭示了该疾病根本规律，实现了精准化及标准化诊疗，取得系列创新成果：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 阐释了晚期 PCa 内分泌治疗失败的原因。项目组首创混合细胞 PCa 原位模型和转移模型，提出雄激素及其受体在 PCa 基质-上皮作用模式中的新假说，揭示了晚期 PCa 内分泌治疗失败的根本原因是干细胞系统的激活；从表观遗传学角度，揭示了 CHPT1、lncRNA KDM4A-AS1、lncRNA CYTOR 赋予晚期 PCa 新型内分泌治疗耐药性的作用。 2. 明确了去势抵抗性 PCa（CRPC）形成的三种主要机制。筛选并鉴定出了 FKBP51、Yap1 和 NTS 等关键因子作为晚期 CRPC 分子分型的标记物，揭示了 CRPC 形成的三种主要机制：雄激素受体通路型（FKBP51）、肿瘤干细胞型（Yap1）以及神经内分泌转化型（NTS）。 3. 晚期 PCa 临床穿刺技术和分子影像诊断技术的创新与应用。提出了“4W1H”原则指导晚期 PCa 患者二次诊断活检。合成兼具肿瘤主动靶向能力的全新钆类磁共振分子探针，实现了应用基因技术增强纳米探针对 PCa 的精准诊断。 4. 晚期 PCa 分子分型标志物的提出和治疗方案分层的临床应用。提出晚期激素敏感性 PCa 分子分型标记物和治疗分层的方案；创立了 CRPC 病因学分子分型的标准和方法，完成了 CRPC 治疗

方案的分层，治疗方案显著优于传统方式。

本项目共发表论文 160 篇（SCI 收录 100 篇）；授权专利 8 项；出版专著 1 部；参编《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》12 人/次；培养博士 30 名、硕士 50 名。项目成果在 CUA、AUA、CAIU 等国内外大型会议专题交流 50 余次；成果已在天津医科大学肿瘤医院、上海交通大学医学院附属仁济医院、西安交通大学第一附属医院等 30 余家三甲医院进行推广应用，治疗患者 500 余例，显著提高我国晚期 PCa 的诊疗水平。

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	Androgen receptor is a tumor suppressor and proliferator in prostate cancer	Proc Natl Acad Sci U S A	2008;105(34):12	11.205	牛远杰; Saleh Altuwaijri; Kuo-Pao Lai; Chun-Te Wu; William A Ricke; Edward M Messing; Jorge Yao; 叶淑媛; 张传祥	叶淑媛; 张传祥	WOS	140	是
2	Targeting the stromal androgen receptor in primary prostate tumors at earlier stages	Proc Natl Acad Sci U S A	2008;105(34):12188-93	11.205	牛远杰; Saleh Altuwaijri, 叶淑媛; Kuo-Pao Lai, 于胜强; Kuang-Hsiang Chuang, Shu-Pin Huang, Henry Lardy, 张传祥	Henry Lardy, 张传祥	WOS	73	是
3	去势抵抗性前列腺癌的病因学分型研究和临床精准医疗实践探索	临床外科杂志	2017,25(07):551-555	0	王准; 温思萌; 朱识森; 蔡启亮; 蒋宁; 尚芝群; 王海涛; 牛远杰	牛远杰	中国知网	10	否
4	LncRNA PCAT1 activates AKT and NF-κB signaling in castration-resistant prostate cancer by regulating the PHLPP/FKBP51	Nucleic Acids Res	2019;47(8):4211-4225	16.971	尚芝群; 于健鹏; 孙李斌; 田晶; 朱识森; 张博雅; 董茜; 蒋宁; Amilcar Flores-Morales; 牛远杰	牛远杰	WOS	47	否

	/IKKα complex								
5	Tissue prostate specific antigen (PSA) facilitates refractory prostate tumor progression via enhancing ARA70-regulated androgen receptor transactivation	Cancer Res	2008;68(17):7110-9	12.701	牛远杰;叶淑媛; Hiroshi Miyamoto, 李恭会, Saleh Altuwaijri, Jianqun Yuan, 韩瑞发, 马腾骧; Hann-Chorng Kuo, 张传祥	张传祥	WOS	15	否
6	ASC-J9(?), and not Casodex or Enzalutamide, suppresses prostate cancer stem/progenitor cell invasion via altering the EZH2-STAT3 signals	Cancer Lett	2016 Jul 1;376(2):377-86	8.679	温思萌;田晶;牛远杰;李磊;叶淑媛;张传祥	牛远杰;张传祥	WOS	13	否
7	Sox5 contributes to prostate cancer metastasis and is a master regulator of TGF-beta-induced epithelial mesenchymal transition through controlling Twist1 expression	Br J Cancer	2018;118(1):88-97	7.64	尚芝群;牛远杰	尚芝群;牛远杰	WOS	28	否
8	Neurotensin and its receptors mediate neuroendocrine transdiffere	Oncogene	2019;38(24):48	9.867	朱识淼;田昊;牛晓丹;王江;李星;蒋宁;温思萌;陈宣蓉;任善成;许传亮;张传祥;Flores-	牛远杰;尚芝群	WOS	18	否

	ntiation in prostate cancer				Morales A; 尚芝群;孙颖浩;牛远杰				
9	Enhancing Prostate-Cancer-Specific MRI by Genetic Amplified Nanoparticle Tumor Homing	Adv Mater	2019;31(30):e1900928	30.849	赵阳;彭景;杨瑾宜;张恩龙;黄灵;杨红;Eugenia Kakadiaris;李京津;晏斌;尚芝群;蒋宁;张雪宁;韩刚;牛远杰	韩刚;牛远杰	WOS	8	是
10	Tumor-Targeted and Clearable Human Protein-Based MRI	Nano Lett	2017;17(7):4096-4100	11.189	赵阳;彭景;李京津;黄灵;杨瑾宜;黄凯;励贺文;蒋宁;郑绍宽;张雪宁;牛远杰;韩刚	张雪宁;牛远杰;韩刚	WOS	41	是

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	ZL201910136671.3	2019-10-18	CYTOR 及其抑制剂在抗去势抵抗性肿瘤中的应用	牛远杰;尚芝群;于健鹏;冯睿
2	中国发明专利	中国	ZL201410522712.X	2016-02-10	神经降压素在诊断去势抵抗性前列腺癌神经内分泌化亚型和判断预后中的应用	牛远杰;尚芝群;朱识森;蒋宁;田昊;孙李斌;李星
3	中国实用新型专利	中国	ZL201520051466.4	2015-07-22	前列腺系统穿刺活检标本盒	刘冉录;徐勇;张志宏;李丽;张昌文;齐士勇
4	中国实用新型专利	中国	ZL201520605273.9	2016-02-03	经会阴模板定位前列腺饱和穿刺活检标本盒	刘冉录;李丽;徐勇;张志宏;张昌文;齐士勇
5	中国实用新型专利	中国	ZL202022202701.7	2021-06-22	一种智能尿量检测尿垫	李伟;汤洋;方平;王晓彤;李紫菲
6	中国实用新型专利	中国	ZL201921151167.2	2020-06-09	一种用于男性尿失禁的止尿器	李伟;王晓彤;汤洋;方平
7	中国实用新型专利	中国	ZL202022385890.6	2021-07-03	一种可调节位置的骶神经刺激电极	李伟;汤洋;方平;王晓彤;李紫菲
8	中国实用新型专利	中国	ZL202022202670.5	2021-07-06	一种用于骶神经调控术的穿刺架	李伟;汤洋;方平;王晓彤;李紫菲

完成人情况表

姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
牛远杰	1	天津医科大学第二医院	天津医科大学第二医院	教授,主任医师	院长, 所长
对本项目的贡献	作为本项目负责人, 在项目立项、设计及完成过程中发挥核心作用。在项目实施过程中, 负责制定人才培养计划、项目成果会议宣传与推广应用, 领导本团队成员顺利完成该项目。 在第 1, 2, 3, 4 创新点中做出贡献, 是附件 1-1,1-2,1-5 主要技术支撑材料的第 1 作者; 是附件 1-3 主要技术				

	支撑材料的第8作者；是附件1-4主要技术支撑材料的第11作者；是附件1-7主要技术支撑材料的第10作者；是附件1-8主要技术支撑材料的第14作者；是附件1-9主要技术支撑材料的第14作者；是附件1-10主要技术支撑材料的第11作者；是附件2-1, 2-2主要技术支撑材料的第1作者。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
蔡启亮	2	天津医科大学第二医院	天津医科大学第二医院	副教授,副主任医师	无
对本项目的贡献	负责项目的总体规划及晚期前列腺癌病因分型研究。项目组织实施过程中,负责组织管理实施、成果汇总,协助项目的顺利实施。 在第2创新点中做出贡献,是附件1-3的主要技术支撑材料的第4作者。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
尚芝群	3	天津医科大学第二医院	天津医科大学第二医院	教授,教授	无
对本项目的贡献	晚期前列腺癌疾病演变规律与机制研究。 在第1, 2创新点中做出贡献,是附件1-3主要技术支撑材料的第6作者；是附件1-4主要技术支撑材料的第1作者；是附件1-7主要技术支撑材料的第11作者；是附件1-8主要技术支撑材料的第13作者,是附件2-1, 2-2主要技术支撑材料的第2作者。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
刘冉录	4	天津医科大学第二医院	天津医科大学第二医院	副教授,主任医师	无
对本项目的贡献	晚期前列腺癌诊疗实践、成果转化应用及疗效评定。 在第4创新点中做出贡献,是附件2-3, 2-4主要技术支撑材料的第1作者。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
田晶	5	天津医科大学第二医院	天津医科大学第二医院	副教授,副主任医师	无
对本项目的贡献	探讨晚期前列腺癌分层精准治疗基础与临床转化应用。 在第1, 2创新点中做出贡献,是附件1-4主要技术支撑材料的第4作者；是附件1-6主要技术支撑材料的第2作者；是附件1-7主要技术支撑材料的第2作者。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
赵阳	6	天津医科大学第二医院	天津医科大学第二医院	副教授,主任医师	医学影像科副主任
对本项目的贡献	探讨分子纳米探针在晚期前列腺癌精准诊断中的应用。 在第3创新点中做出贡献,是附件1-9,1-10主要技术支撑材料的第1作者。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
王准	7	天津医科大学第二医院	天津医科大学第二医院	讲师,主治医师	无
对本项目的贡献	在晚期前列腺癌一体化诊疗具体实施过程中负责重要工作。 在第2创新点中做出贡献,是附件1-3主要技术支撑材料的第3作者；是附件1-3主要技术支撑材料的第3作者；是附件1-3主要技术支撑材料的第3作者；是附件1-3主要技术支撑材料的第3作者。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
朱识淼	8	天津医科大学第二医院	天津医科大学第二医院	讲师,主治医师	无
对本项目的贡献	在晚期前列腺癌阿比特龙治疗耐药机制研究方面做了大量工作。				

贡献	在第 1, 2 创新点中做出贡献, 是附件 1-3 主要技术支撑材料的第 6 作者; 是附件 1-4 主要技术支撑材料的第 5 作者; 是附件 1-7 主要技术支撑材料的第 3 作者; 是附件 1-8 主要技术支撑材料的第 1 作者。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
温思萌	9	天津医科大学第二医院	天津医科大学第二医院	讲师,副主任医师	无
对本项目的贡献	在晚期前列腺癌的疾病演变机制研究方面做了大量工作。 在第 1, 2 创新点中做出贡献, 是附件 1-3 主要技术支撑材料的第 2 作者; 是附件 1-6 主要技术支撑材料的第 1 作者; 是附件 1-8 主要技术支撑材料的第 7 作者。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
李伟	10	天津医科大学第二医院	天津医科大学第二医院	主治医师	无
对本项目的贡献	在晚期前列腺癌相关疾病诊疗方面进行了深入研究与临床实践。 在第 4 创新点中做出贡献, 是附件 2-5, 2-6, 2-7, 2-8 主要技术支撑材料的第 1 作者。				

完成单位情况表

单位名称	天津医科大学第二医院	排名	1
对本项目的贡献	天津医科大学第二医院泌尿外科为国家重点学科, 教育部国家重点学科、卫生部国家临床重点专科建设学科、天津市重点学科、天津市重点实验室、天津市泌尿系统肿瘤转化医学平台, 拥有丰富的临床资源, 建有前列腺疾病组织标本库, 患者档案建立齐全, 随访信息详细, 前列腺癌数据库和组织库完整, 可为本项目的顺利实施提供必要的硬件条件。申请人所在研究室为国际合作实验室, 与美国罗彻斯特大学、美国霍普金斯大学、丹麦哥本哈根大学有着长期的科研合作。一直以来从事前列腺癌的基础研究和临床转化研究, 近年来承担了“973”、国家国际科技合作专项、国家自然科学基金等多项科研项目, 已发表了高水平 SCI 学术论文 100 余篇。本项目的基础研究全部由天津医科大学第二医院完成。临床研究主要由天津医科大学第二医院泌尿外科牵头, 联合国内多家大型三甲医院完成。		