

2021 年度天津市科学技术奖提名成果公示材料

一、项目名称：大肠癌及其癌前病变发生机制和早期干预的基础创新和临床应用研究

Clinical application and basic innovation research on the pathogenesis and early intervention of colorectal cancer and precancerous lesions

二、提名奖项和等级：

科技进步奖，公益类一等

三、主要完成单位：

天津医科大学总医院

四、主要完成人：

王邦茂，曹海龙，仲威龙，姜葵，刘天宇，王斯南，董文道，刘文天，张洁，李姝，郑忠青，王涛

五、提名单位：

天津医科大学

六、项目简介：

1. **技术领域：**我国大肠癌发病率不断增高并呈年轻化趋势，与饮食西化密切相关，机制未明。该项目探讨肠癌发生的创新机制及防治策略，属于医学卫生领域，涉及临床医学和基础医学。

2. **主要内容与特点：**

主要内容：

(1) 对高脂饮食(HFD)促进肠道肿瘤进展进行临床调查，并探讨早期精准筛查及微创切除对肠道肿瘤的防治价值；

(2) 证实 HFD 及其代谢产物所致的肠道菌群失调在癌变中的关键作用；

(3) 揭示肠腺瘤恶性进展及肠癌转移的创新机制；

(4) 多中心试验及体外实验全方位探索多种干预方式对大肠癌的防治作用及机制。

特点：

(1) 在国内率先进行早期大肠癌临床流行病学调查、早期筛查及微创切除，

发现：HFD 增加肠道进展期肿瘤发生；锯齿状病变的临床特点与西方存在差异；大锯齿状息肉与伴发同时性进展性肿瘤的风险增加有关；小锯齿状腺瘤和非进展期腺瘤肠镜下切除后 5 年内复发率较低。开展内镜下微创切除巨大癌前病变，显著降低肠癌发生和外科手术。

(2) 在国际上首次运用具有基因突变肠癌模型发现：HFD、胆汁酸以及移植 HFD 诱导的失调菌群均可促进肠腺瘤恶变，大肠癌患者粪菌液同样可诱导肠癌发生。

(3) 探索肠癌发生发展的独特机制：HFD 诱导的失调菌群可活化 MCP-1/CCR2 通路促进肿瘤相关巨噬细胞极化；脱氧胆酸激活 Wnt/ β -catenin 通路促进肠道肿瘤发生；COMP 与 TAGLN 互作通过调节上皮间质化促进大肠癌演进；层粘连蛋白-5 γ 2 和整合素 β 1 互作调控肿瘤出芽促进大肠癌转移。

(4) 在肠癌化学预防领域取得开创性成果：小檗碱可抑制小鼠肠道腺瘤进展，并可显著降低肠腺瘤患者切除后复发风险；蔓越莓降低肠道炎性因子的表达，抑制肠道腺瘤进展；姜黄素降低 COX-2 及 PGE₂ 的表达抑制人结肠癌细胞的增殖；白杨素调节上皮间质化抑制大肠癌恶性演进；水飞蓟宾下调 IL-6/STAT3 通路抑制结肠炎相关肠癌；丁酸梭菌抑制 Wnt/ β -catenin 通路抑制肠癌进展。

3. 应用情况：

①发表文章 68 篇，其中 SCI 35 篇，累积影响因子约 140 分，获批发明专利 4 项，实用新型专利 3 项，牵头联合国内同行制定共识指南两份。

②国际会议交流 22 次，获奖 12 次；全国顶级会议交流百余次，获奖 22 次；连续 8 年举办大型会议推广研究成果；

③研究成果被 26 家单位广泛应用，取得良好社会效益。

④建立一支大肠癌基础研究和临床应用国内领先的创新团队，培养博硕士生 70 名。

七、发现点/发明点/创新点：

(1) 在国内率先开展临床调查发现 HFD 可促进肠道进展期肿瘤发生；我国锯齿状腺瘤的临床特点与西方显著不同；对小锯齿状腺瘤和非进展期腺瘤切除后的肠镜复查间隔可延长至 5 年，优化医疗资源，为亚太指南制定提供依据。对早期大肠癌精准筛查及内镜下微创切除，显著降低肠癌发生率。

(2) 首次运用基因突变模型评价 HFD 促进肠癌发生的作用，通过粪菌移植实验揭示肠道菌群失调是 HFD 及其代谢产物（胆汁酸）促进肠癌发生的关键环节。

(3) 独辟蹊径在国际上首次发现：HFD 诱导的肠道菌群失调可调节肿瘤免疫、破坏肠屏障和活化 Wnt/ β -catenin 通路促进癌变；COMP 与 TAGLN 互作调节上皮间质化、层粘连蛋白-5 γ 2 和整合素 β 1 互作调控肿瘤出芽等机制促进大肠癌演进。

(4) 运用多中心随机对照试验及体外实验，开创性发现黄连素、蔓越莓、姜黄素及白杨素等多种干预方式对大肠癌及癌前病变的防治作用及机制，为后续大规模临床研究奠定基础。

八、主要技术支撑材料：

(1) 代表性论文 Zhong W, Hou H, Liu T, Su S, Xi X, Liao Y, Xie R, Jin G, Liu X, Zhu L, Zhang H, Song X, Yang C, Sun T, Cao H, Wang B. Cartilage Oligomeric Matrix Protein promotes epithelial-mesenchymal transition by interacting with Transgelin in Colorectal Cancer. *Theranostics*. 2020,10(19):8790-8806.

(2) 代表性论文 Chen D, Jin D, Huang S, Wu J, Xu M, Liu T, Dong W, Liu X, Wang S, Zhong W, Liu Y, Jiang R, Piao M, Wang B, Cao H. *Clostridium butyricum*, a butyrate-producing probiotic, inhibits intestinal tumor development through modulating Wnt signaling and gut microbiota. *Cancer Lett*. 2020,469:456-467.

(3) 代表性论文 Zhou B, Zong S, Zhong W, Tian Y, Wang L, Zhang Q, Zhang R, Li L, Wang W, Zhao J, Chen X, Feng Y, Zhai B, Sun T, Liu Y. Interaction between laminin-5 γ 2 and integrin β 1 promotes the tumor budding of colorectal cancer via the activation of Yes-associated proteins. *Oncogene*. 2020,39(7):1527-1542.

- (4) 代表性论文 Liu T, Guo Z, Song X, Liu L, Dong W, Wang S, Xu M, Yang C, Wang B, Cao H. High-fat diet-induced dysbiosis mediates MCP-1/CCR2 axis-dependent M2 macrophage polarization and promotes intestinal adenoma-adenocarcinoma sequence. *J Cell Mol Med.* 2020,24(4):2648-2662.
- (5) 代表性论文 Li L, Li X, Zhong W, Yang M, Xu M, Sun Y, Ma J, Liu T, Song X, Dong W, Liu X, Chen Y, Liu Y, Ablu Z, Liu W, Wang B, Jiang K, Cao H. Gut microbiota from colorectal cancer patients enhances the progression of intestinal adenoma in *Apc^{min+}* mice. *EBioMedicine.* 2019,48:301-315.
- (6) 代表性论文 Cao H, Xu M, Dong W, Deng B, Wang S, Zhang Y, Wang S, Luo S, Wang W, Qi Y, Gao J, Cao X, Yan F, Wang B. Secondary bile acid-induced dysbiosis promotes intestinal carcinogenesis. *Int J Cancer.* 2017 Jun 1;140(11):2545-2556.
- (7) 代表性论文 Cao H, Chen X, Du S, Song W, Wang W, Xu M, Wang S, Piao M, Cao X, Wang B. Detection Rate, Distribution, Clinical and Pathological Features of Colorectal Serrated Polyps. *Chin Med J (Engl).* 2016,129(20):2427-2433.
- (8) 代表性论文 Cao H, Song S, Zhang H, Zhang Y, Qu R, Yang B, Jing Y, Hu T, Yan F, Wang B. Chemopreventive effects of berberine on intestinal tumor development in *Apc^{min+}* mice. *BMC Gastroenterol.* 2013,13:163.
- (9) 发明专利 曹海龙 王邦茂 金多晨 王斯南 董文道 刘天宇 王伟强 朴美玉. 天津医科大学总医院. 蔓越莓冻干粉在制备防治家族性腺瘤性息肉病药物中的应用. 中国, ZL 201710089659.2
- (10) 发明专利 刘文天 刘文革 王邦茂 郑忠青 王涛 赵明星 张续乾 荆洋. 天津医科大学总医院. 类弹性蛋白多肽制备的软组织分离制剂及应用. 中国, ZL 201510092358.6

- (11) 发明专利 梁丽 王邦茂 荆洋. 天津医科大学总医院. 脚踏式内镜活检系统及其使用方法. 中国, ZL 201410013108.4
- (12) 发明专利 王邦茂 郑忠青 赵威 张莉莉 么琦. 天津医科大学总医院. 粘膜下植入电极自动感知消化道顺序起搏治疗仪. 中国, ZL 201310053465.9
- (13) 实用新型专利 刘俊玲 王邦茂 赵威 刘天宇. 天津医科大学总医院. 一种安全防划灌肠管. 中国, ZL 201821665030.4
- (14) 实用新型专利 王邦茂 王罡 曹海龙 荆洋. 天津医科大学总医院. 一种肠道微生物采集胶囊. 中国, ZL 201720084525.7
- (15) 实用新型专利 梁丽 王邦茂 荆洋. 天津医科大学总医院. 脚踏式内镜活检系统. 中国, ZL 201420017630.5