

医学科技进步奖申报书

一、项目基本情况

专业评审组： 妇儿及眼耳鼻咽喉学组

项目编号： 2025-A-0161

项目名称	中文	妇科恶性肿瘤相关基因调控、代谢调节及靶向免疫治疗的转化研究		
	英文	Research on gene regulation, metabolic regulation, and targeted immunotherapy related to gynecological malignant tumors		
医学研究备案编号	MR-37-25-004663			
是否服从调剂	是			
主要完成人	孙丽、宋海平、林秋菊、陈存海、栾朝辉、姜源远			
主要完成单位 (单位等级)	康复大学青岛中心医院（三级甲等） 济南市妇幼保健院（三级甲等）			
关键词	宫颈癌；基因调控；靶向免疫治疗			
项目名称可否公布	可以	密级及保密期限	无	
申报学科	临床医学 // 妇产科学	课题经费（万元）	4	
任务来源	E.市地计划			
项目起止时间	起始： 2007年5月1日		完成： 2024年12月31日	
第一完成人 所在单位意见	负责人签名：  单位（公章）： 		推荐单位意见	负责人签名：  单位（公章）： 
	是否同意申报中华医学科技奖		第一完成人签字：  单位（公章）： 	

二、推荐单位意见

推荐单位	青岛市医学会		
推荐等级	三等奖		
联系人	张韬	联系电话	18661898669
通讯地址	山东省青岛市市南区东海中路11号甲	电子邮箱	18661898669@wo.cn
推荐意见 (限600字) 我单位认真审阅了该项目推荐书及附件材料, 确认提供的所有支撑材料真实可信, 相关栏目均符合山东省医学会科技进步奖申报填写要求。该项目依托山东省自然科学基金研究项目、山东省重点研发计划、青岛市科技惠民专项等取得了一系列技术创新成果, 得到了业内同行的认可。本项目为妇科恶性及相关肿瘤的基因调控、代谢调节联合靶免治疗的转化研究。通过对恶性肿瘤的基因靶向及免疫治疗的相关转化及临床关键技术难点深入的研究与探索, 提供了一定深度的实验基础, 理论依据及临床研究数据。我单位按要求对推荐书材料进行了认真审阅, 认为填报材料真实有效、完成人、完成单位排序无异议、相关栏目符合填写要求。并按要求对推荐项目的推荐意见、科技创新、技术经济指标、促进行业科技进步作用、应用情况、完成人情况、知识产权目录等, 在完成单位和推荐单位都已对该项目进行了公示, 公示期间均无异议。推荐申报山东省医学科技进步奖。 声明: 本单位严格按照《山东医学科技奖管理办法》及山东省医学会对推荐工作各项要求, 如实提供项目申报书及相关资料, 承诺遵守推荐工作纪律, 保证所提供材料真实、完整、准确、有效, 且不包含涉及国防和国家安全的内容, 不存在侵犯他人知识产权等情形。提交的代表性论文中不包含已经被撤稿的论文, 不存在图片误用等其他影响论文质量的情况。如有材料虚假或违纪行为, 愿意承担相应责任。如产生争议, 同意配合调查处理工作。 单位 (公章) 年 月 日			

三、主要完成人情况表

姓名	孙丽	性别	女	排名	1
出生年月	1972-01-11	出生地	河北省吴桥市	民族	汉族
身份证号	372401197201112224	党派	群众	国籍	中国
行政职务	科主任	归国人员	是	归国时间	2012-12-31
会员证号 (专科会员)	S200702000324	办公电话	18953109686	移动电话	18953109686
学会兼职	无				
工作单位	康复大学青岛中心医院	所在地	山东青岛		
通讯地址	山东省青岛市市北区四流南路127号			电子邮箱	sunli766@163.com
毕业学校	山东大学	毕业时间	2007-06-30	文化程度	博士研究生
技术职称	主任医师	专业、专长	妇科肿瘤	最高学位	博士
曾获奖励及荣誉称号情况	无				
参与本项目时间	自 2010年1月1日 至 2024年12月31日				
对本项目的主要学术、技术贡献 (限300字) 发起并负责项目, 形成主题思路, 整理资料并总结汇总, 协助其他成员完成课题各项研究任务, 主持科研成果推广应用。对主要科技创新内容中均做出了创造性贡献, 支持本人贡献成立证明材料为附件。					
声明: 本人遵守《山东医学科技奖管理办法》及山东省医学会对申报工作的相关要求, 保证所提交材料真实有效且不存在任何违反《中华人民共和国保守国家秘密法》和《科学技术保密规定》等相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。如有虚假, 自愿承担相应责任并接受处理。如产生争议, 保证配合调查处理工作。 本人签名: 孙丽 2025 年 11 月 3 日			声明: 本单位确认该完成人情况表真实有效, 且不存在任何违反《中华人民共和国保守国家秘密法》《科学技术保密规定》等相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。如产生争议, 同意配合调查处理工作。 单位 (公章) 年 月 日		

三、主要完成人情况表

姓名	宋海平	性别	女	排名	3
出生年月	1974-03-06	出生地	山东青岛	民族	汉族
身份证号	370203197403060020	党派	九三学社社员	国籍	中国
行政职务	无	归国人员	否	归国时间	无
会员证号 (专科会员)	S201102000896	办公电话	18561856653	移动电话	18561856653
学会兼职	无				
工作单位	康复大学青岛中心医院	所在地	山东青岛		
通讯地址	山东省青岛市市北区四流南路127号			电子邮箱	ningxiaoningbei@163.com
毕业学校	青岛大学	毕业时间	2016-06-26	文化程度	硕士研究生
技术职称	主任医师	专业、专长	肿瘤学	最高学位	硕士
曾获奖励及荣誉称号情况	获奖情况 1、2024年获 山东省医学科学奖 三等奖 2、2023年获 青岛市科技进步奖一等奖 3、2022年获 山东省健康促进教育学会科技奖 三等奖 4、2022 年主持青岛市肿瘤专家工作站，获“青岛市优秀专家工作站” 5、2019年 获“青岛市优秀青年医学专家”荣誉称号 6、2019年获 第十届肿瘤分子靶向治疗大会 优秀奖。				
参与本项目时间	自 2010年1月1日 至 2024年12月31日				
对本项目的主要学术、技术贡献（限300字） 参与项目研究人员，根据分工分别负责子项目的研究，完成课题设计，实验实施，论文撰写修改，论文投稿。对主要科技创新内容中的做出了创造性贡献，支持本人贡献成立证明材料为附件。					
声明： 本人遵守《山东医学科技奖管理办法》及山东省医学会对申报工作的相关要求，保证所提交材料真实有效且不存在任何违反《中华人民共和国保守国家秘密法》和《科学技术保密规定》等相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。如有虚假，自愿承担相应责任并接受处理。如产生争议，保证配合调查处理工作。			声明： 本单位确认该完成人情况表真实有效，且不存在任何违反《中华人民共和国保守国家秘密法》《科学技术保密规定》等相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。如产生争议，同意配合调查处理工作。		
本人签名:  2025年 11 月 3 日			单位（公章）  2025 年 11 月 3 日		

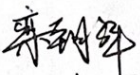
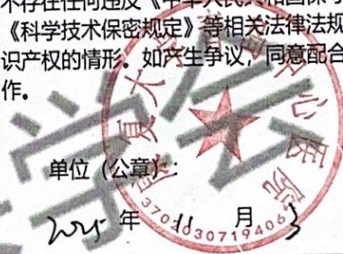
三、主要完成人情况表

姓名	林秋菊	性别	女	排名	4
出生年月	1969-04-20	出生地	山东省莱州市	民族	汉族
身份证号	370625196904200621	党派	农工党党员	国籍	中国
行政职务	无	归国人员	否	归国时间	无
会员证号 (专科会员)	S201102000894	办公电话	0532— 84962320	移动电话	18561857803
学会兼职	山东省医学会精准治疗委员会肺癌学组委员				
工作单位	康复大学青岛中心医院	所在地	山东青岛		
通讯地址	山东省青岛市市北区四流南路127号			电子邮箱	linqiuju0420@126.com
毕业学校	青岛医学院	毕业时间	1993-07-01	文化程度	本科
技术职称	主任医师	专业、专长	肿瘤内科	最高学位	学士
曾获奖励及荣誉称号情况	无。				
参与本项目时间	自 2010年1月1日 至 2024年12月31日				
对本项目的主要学术、技术贡献 (限300字) 项目研究人员,负责子项目的研究,完成课题设计,论文撰写修改,论文投稿。在主要科技创新内容中的项做出了创造性贡献,支持本人贡献成立证明材料为附件。					
声明: 本人遵守《山东医学科技奖管理办法》及山东省医学会对申报工作的相关要求,保证所提交材料真实有效且不存在任何违反《中华人民共和国保守国家秘密法》和《科学技术保密规定》等相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。如有虚假,自愿承担相应责任并接受处理。如产生争议,保证配合调查处理工作。 本人签名: 林秋菊 2025 年 11 月 3 日			声明: 本单位确认该完成人情况表真实有效,且不存在任何违反《中华人民共和国保守国家秘密法》《科学技术保密规定》等相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。如产生争议,同意配合调查处理工作。 单位(公章): 2025 年 11 月 3 日		

三、主要完成人情况表

姓名	陈存海	性别	男	排名	5
出生年月	1990-08-19	出生地	泰安	民族	汉族
身份证号	370923199008194515	党派	中共党员	国籍	中国
行政职务	技师长	归国人员	否	归国时间	无
会员证号 (专科会员)	S2408002077571	办公电话	18561856091	移动电话	18561856091
学会兼职	青岛市医学会放射与防护分会副主任委员				
工作单位	康复大学青岛中心医院	所在地	山东青岛		
通讯地址	山东省青岛市市北区四流南路127号			电子邮箱	570872586@qq.com
毕业学校	山东大学	毕业时间	2016-07-01	文化程度	大学本科
技术职称	主管技师	专业、专长	临床医学	最高学位	学士学位
曾获奖励及荣誉称号情况	无。				
参与本项目时间	自 2010年1月1日 至 2024年12月31日				
对本项目的主要学术、技术贡献（限300字） 项目研究人员，负责子项目的研究，完成课题设计。在主要科技创新内容中的做出了创造性贡献，支持本人贡献成立证明材料为附件。					
声明： 本人遵守《山东医学科技奖管理办法》及山东省医学会对申报工作的相关要求，保证所提交材料真实有效且不存在任何违反《中华人民共和国保守国家秘密法》和《科学技术保密规定》等相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。如有虚假，自愿承担相应责任并接受处理。如产生争议，保证配合调查处理工作。 本人签名：陈存海 2025 年 11 月 3 日			声明： 本单位确认该完成人情况表真实有效，且不存在任何违反《中华人民共和国保守国家秘密法》《科学技术保密规定》等相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。如产生争议，同意配合调查处理工作。 单位（公章）： 年 月 日		

三、主要完成人情况表

姓名	栾朝辉	性别	女	排名	6
出生年月	1978-03-15	出生地	山东青岛	民族	汉族
身份证号	370212197803153580	党派	群众	国籍	中国
行政职务	无	归国人员	否	归国时间	无
会员证号 (专科会员)	S2504002102934	办公电话	0532-84962212	移动电话	18561857161
学会兼职	无				
工作单位	康复大学青岛中心医院	所在地	山东青岛		
通讯地址	山东省青岛市市北区四流南路127号			电子邮箱	luanzhaohui@126.com
毕业学校	青岛大学医学院	毕业时间	2002-07-01	文化程度	硕士研究生
技术职称	副主任医师	专业、专长	妇科肿瘤	最高学位	硕士
曾获奖励及荣誉称号情况	无。				
参与本项目时间	自 2010年1月1日 至 2024年12月31日				
对本项目的主要学术、技术贡献（限300字） 参与根据分工分别负责子项目的研究，完成课题设计，实验实施，论文撰写修改，论文投稿。对主要科技创新内容做出了创造性贡献，本人贡献成立证明材料为附件。					
声明： 本人遵守《山东医学科技奖管理办法》及山东省医学会对申报工作的相关要求，保证所提交材料真实有效且不存在任何违反《中华人民共和国保守国家秘密法》和《科学技术保密规定》等相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。如有虚假，自愿承担相应责任并接受处理。如产生争议，保证配合调查处理工作。			声明： 本单位确认该完成人情况表真实有效，且不存在任何违反《中华人民共和国保守国家秘密法》《科学技术保密规定》等相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。如产生争议，同意配合调查处理工作。		
本人签名：  2025 年 11 月 3 日			单位（公章）：  2025 年 11 月 3 日		

三、主要完成人情况表

姓名	姜源远	性别	女	排名	7
出生年月	1989-01-04	出生地	山东省临沂市	民族	汉族
身份证号	371328198901040020	党派	中共党员	国籍	中国
行政职务	无	归国人员	否	归国时间	无
会员证号 (专科会员)	S2504002102899	办公电话	0532-84962590	移动电话	15588641776
学会兼职	无				
工作单位	康复大学青岛中心医院	所在地	山东青岛		
通讯地址	山东省青岛市市北区四流南路127号			电子邮箱	jiango1989@163.com
毕业学校	石河子大学	毕业时间	2015-07-01	文化程度	硕士研究生
技术职称	主治医师	专业、专长	妇产科学	最高学位	硕士学位
曾获奖励及荣誉称号情况	无。				
参与本项目时间	自 2010年1月1日 至 2024年12月31日				
对本项目的主要学术、技术贡献 (限300字) 参与根据分工分别负责子项目的研究, 完成实验实施, 论文撰写修改, 论文投稿。对主要科技创新内容做出了创造性贡献, 本人贡献成立证明材料为附件。					
声明: 本人遵守《山东医学科技奖管理办法》及山东省医学会对申报工作的相关要求, 保证所提交材料真实有效且不存在任何违反《中华人民共和国保守国家秘密法》和《科学技术保密规定》等相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。如有虚假, 自愿承担相应责任并接受处理。如产生争议, 保证配合调查处理工作。 本人签名: 姜源远 2025年 11 月 3 日			声明: 本单位确认该完成人情况表真实有效, 且不存在任何违反《中华人民共和国保守国家秘密法》《科学技术保密规定》等相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。如产生争议, 同意配合调查处理工作。 单位 (公章): 2025 年 11 月 3 日		

四、主要完成单位情况表

单位名称	康复大学青岛中心医院			单位等级	三级甲等
排名	1	单位性质	公立医院		
联系人	孙丽	联系电话	18953109686	移动电话	18953109686
电子邮箱	sunli766@163.com	通讯地址	山东省青岛市市北区四流南路127号		
银行户名	康复大学青岛中心医院	银行账号	37101985010051001773	开户银行	建行青岛四流南路支行
主要贡献 (限600字) 本项目的第一完成单位为康复大学青岛中心医院,项目主要完成人为康复大学青岛中心医院工作人员,康复大学青岛中心医院对该项目科技创新和推广应用具体贡献如下:1.依托以肿瘤综合诊治为核心特色学科群的基础,康复大学青岛中心医院负责本项目的整体方案涉及,组织开展了妇科恶性肿瘤基因靶向综合治疗的相关转化及临床研究2.依托中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会、青岛市抗癌协会妇科肿瘤专委会、山东省医学会妇科肿瘤学会,牵头学习妇科恶性肿瘤基因靶向综合治疗的前沿知识,开展新技术新项目,充分利用继续教育培训班、国内外学术会议、三下乡等形式,在国内广泛推广,实现妇科恶性肿瘤基因靶向综合临床诊疗与国际先进水平的同步。3.康复大学青岛中心医院作为肿瘤特色医院,充分发挥多学科优势和人才优势,组成团队、联合攻关、协同创新,为妇科恶性肿瘤基因靶向综合治疗的相关转化与临床研究提供了重要支撑条件和人财物保障。					
声明: 本单位严格遵守《山东医学科技奖管理办法》及山东省医学会对推荐工作的相关要求,同意完成单位排名,保证所提供材料真实、完整、准确、有效,不包含涉及国防和国家安全的内容,不存在侵犯他人知识产权等情形。所提交代表性论文中不包含已被撤稿的论文,不存在图片误用等其他影响论文质量的情况。如有材料虚假或违纪行为,愿意承担相应责任。如产生争议,同意配合调查处理工作。					
完成单位(公章): 2025年10月07日					

四、主要完成单位情况表

单位名称	济南市妇幼保健院			单位等级	三级甲等
排名	2	单位性质	公立医院		
联系人	白晶	联系电话	0531-89029207	移动电话	18053153176
电子邮箱	15666963176@163.com	通讯地址	山东省济南市市中区建国小经三路22029号		
银行户名	济南市妇幼保健院	银行账号	7372910183100003061	开户银行	中信银行济南花园路支行
主要贡献 (限600字) 本项目的第二完成单位为山东第一医科大学附属济南妇幼保健院，项目第二完成人为山东第一医科大学附属济南妇幼保健院工作人员，山东第一医科大学附属济南妇幼保健院对该项目科技创新和推广应用具体贡献如下：1.山东第一医科大学附属济南妇幼保健院负责组织开展了妇科恶性肿瘤基因靶向综合治疗的相关转化及临床研究 2.依托山东省医学会妇科肿瘤学会，牵头学习妇科恶性肿瘤基因靶向综合治疗的前沿知识，开展新技术新项目，充分利用继续教育培训班、国内外学术会议、三下乡等形式，在国内广泛推广，实现妇科恶性肿瘤基因靶向综合临床诊疗与国际先进水平的同步。3.山东第一医科大学附属济南妇幼保健院充分发挥多学科优势和人才优势，组成团队、联合攻关、协同创新，为妇科恶性肿瘤基因靶向综合治疗的相关转化与临床研究提供了重要支撑条件和人财物保障。					
声明： 本单位严格遵守《山东医学科技奖管理办法》及山东省医学会对推荐工作的相关要求，同意完成单位排名，保证所提供材料真实、完整、准确、有效，不包含涉及国防和国家安全的内容，不存在侵犯他人知识产权等情形。所提交代表性论文中不包含已被撤稿的论文，不存在图片误用等其他影响论文质量的情况。如有材料虚假或违纪行为，愿意承担相应责任。如产生争议，同意配合调查处理工作。					
完成单位 (公章)： 年 月 日					

五、项目简介

(限 1200 字)

本课题对妇科恶性肿瘤及相关的代谢调节及基因靶向免疫治疗进行了相关转化及临床系列：(1)通过二甲双胍激活 AMPK/mTOR 信号通路，调节糖代谢及蛋白转化，观察对卵巢癌增殖代谢、信号转导、细胞周期、细胞凋亡及对端粒酶活性的影响。为二甲双胍作为一个新的安全的抗卵巢癌药物提供实验基础。

(2) 构建一种能够将自杀基因有效、靶向导入紫杉醇耐药卵巢癌组织的载体系统，对其有选择性抑瘤作用，为耐药卵巢癌分子化疗提供实验基础。(3) 应用RNA干扰技术高效特异性沉默癌基因，联合放化疗三重作用杀伤宫颈癌，增强宫颈癌放化疗敏感性，为基因靶向分子放化疗作为宫颈癌新的治疗模式提供实验依据。(3) 对早期子宫内膜癌，宫颈癌放化疗后及宫外低度恶性子宫内膜间质肉瘤并多发转移的手术治疗也进行相关临床研究。

本研究成果对济南复大肿瘤医院妇瘤科宫颈癌早期筛查及中晚期宫颈癌精确放疗的实施，规范手术治疗给予技术指导；对济南市妇幼保健院妇瘤科宫颈癌早期筛查及子宫内膜癌，恶性子宫内膜间质肉瘤手术治疗实施，免疫综合治疗给予规范技术指导，明显增加了早期妇科肿瘤病人的检出率，提高了中晚期妇科肿瘤的治疗疗效，取得良好社会效益。通过系列研究，对妇科恶性肿瘤的代谢调节，基因靶向及免疫治疗的相关转化及临床关键技术难点进行了深入的研究与探索。相关研究以通信或第一作者或参与者发表系列文章20余篇，国际肿瘤领域权威杂志《Oncotarget》(SI 5.168)等SCI收录文章10余篇。

六、项目详细内容

1. 立项背景 (相关领域内的科技状况及问题, 限 800 字)

70%~80%的妇科恶性及相关肿瘤患者就诊时已属晚期, 传统的手术、放化疗常难以治愈。高脂饮食、过度营养致肥胖引起糖代谢异常、高血糖及高胰岛素血症是诱发卵巢癌的高危及预后不良因素之一。腺苷活化蛋白激酶(AMPK)是一种丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶, 主要作用是协调细胞的代谢和能量平衡, 通过抑制细胞生长和生物合成过程来应对细胞的能量应激, 有望成为抗妇科恶性及相关肿瘤治疗的药物靶点。在基因水平上研究预测和提高肿瘤放化疗敏感性, 基因靶向治疗肿瘤联合放化疗, 作为宫颈癌新的治疗思路受到关注。研究发现 Rsf-1/HBXAP 基因与宫颈癌分期、疗效、预后、放化疗敏感性密切相关, 是影响宫颈癌化疗耐药、放疗不敏感及放疗抵抗的主要作用因子。

项目立项的核心必要性在于: 打破传统单一的研究模式, 整合性地研究基因-代谢-免疫三大轴心在妇科恶性肿瘤中的相互作用网络。通过基础研究揭示其内在联系与分子机制, 并以此为指导, 开发将靶向治疗、代谢干预与免疫治疗相结合的创新性联合策略, 最终目标是克服耐药、提高疗效, 实现从基础发现到临床转化的突破, 为妇科恶性肿瘤患者带来新的希望。

2. 详细科学技术内容

通过本课题, 对妇科恶性肿瘤的代谢调节及基因靶向免疫治疗进行了相关转化及临床系列:

(1) 本课题通过二甲双胍激活 AMPK/mTOR 信号通路调节糖代谢转化治疗妇科恶性及相关肿瘤的研究, 明确葡萄糖对妇科恶性及相关肿瘤细胞增殖和存活的影响及在正常和非生理情况下, 葡萄糖作为妇科恶性及相关肿瘤细胞能量代谢的主要途径和次要途径。为 AMPK/mTOR 信号通路转导途径为肿瘤的分子靶向治疗的靶点提供理论依据; 构建腺病毒 T121-pAd-p53glyBrcal 质粒, 利用腺病毒原位注射诱发小鼠卵巢原位妇科恶性及相关肿瘤动物模型(TpB)。为进一步研究妇科恶性及相关肿瘤的发生、发展的动物学模型提供实验室基础; 观察高脂致肥胖、高糖、糖代谢紊乱对体外妇科恶性及相关肿瘤细胞的生物学影响。对肥胖与卵巢癌发生、发展机制提供理论基础。通过二甲双胍激活 AMPK/mTOR 信号通路抑制糖代谢转化治疗卵巢癌, 为二甲双胍作为一个新的安全、低毒的抗妇科恶性及相关肿瘤药物提供理论依据。课题研究内容已顺利完成, 取得教满意的预期结果。

(2) 基因免疫治疗是有望改善卵巢癌患者预后的治疗方法。Rsf-1/HBXAP 基因是目前国际上关于妇科恶性及相关肿瘤基因研究的热点。但国内外在妇科恶性及相关肿瘤基因治疗方面尚无有关 Rsf-1/HBXAP 基因启动子调控下的自杀基因即分子化疗及与树突状细胞/肿瘤融合疫苗的研究。本课题以卵巢癌特异性表达基因为靶点, 将自杀基因治疗与 DC 疫苗免疫治疗相结合, 为卵巢癌的治疗提供了新的思路; 肿瘤自杀基因治疗被认为是肿瘤基因治疗中最有前景的策略之一, 其本质是一种分子化疗, 较之传统化疗有巨大优势。CD 联合 TK 产生的融合自杀基因较单独自杀基因对肿瘤细胞具更强大的杀伤作用; DC/肿瘤的融合细胞疫苗能同时发挥 DC 免疫学功能和持续产生肿瘤抗原, 起到了抗肿瘤和保护机体的作用。DC/肿瘤疫苗还可以有效地选择靶细胞-肿瘤细胞, 增强靶向性, 提高自杀基因系统疗效, 为卵巢癌的治疗提供了新的思路。

本课题构建腺病毒介导的 Rsf-1/HBXAP 启动子调控下双自杀基因 CdglyTK 表达载体, 应用自杀基因转染的卵巢癌细胞与树突状细胞的融合疫苗, 可提高基因免疫治疗的安全性和特异性, 增强紫杉醇化疗敏感性。

(3) 逆转宫颈癌患者的放疗抵抗及化疗耐药而导致的治疗失败, 增强放疗敏感性对宫颈癌治疗有重要作用。本研究前期结果发现 Rsf-1/HBXAP 基因与宫颈癌临床病理分期、预后, 放疗抵抗及化疗耐药密切相关。特异的抑制 Rsf-1/HBXAP 基因的表达能明显增加其放化疗敏感性。根据 Rsf-1/HBXAP 基因的序列设计小片段干扰 RNA 高效特异性降解基因转录, 沉默 Rsf-1/HBXAP 基因。构建 Rsf-1/HBXAP 基因高表达的顺铂耐药及放疗抵抗的宫颈癌细胞株; 建立顺铂耐药、放疗抵抗的宫颈癌裸鼠移植瘤模型。本研究应用 RNA 干扰技术高效特异性降解 Rsf-1/HBXAP 基因, 使其转录后沉默, 联合放化疗三重作用杀伤宫颈肿瘤, 以增强宫颈癌放化疗敏感性, 为宫颈癌的基因分子靶向放化疗作为宫颈癌新的治疗模式提供实验依据。

早期子宫内膜癌的手术治疗范围目前还存在争议, 本研究对 I 期子宫内膜癌的手术治疗

范围进行了相关研究与探讨, 研究结果提示对于 I 期子宫内膜癌, 筋膜外全子宫切除或次

广泛子宫切除及腹盆腔淋巴结选择性切除可代替广泛子宫切除及淋巴清扫, 减轻手术创伤

与并发症, 病人能达到同样预后的疗效。对 IIB 期以后的中晚期宫颈癌, 根据 NCCN 指南推荐, 同步放化疗是一线治疗方案, 但对于治疗后宫颈局部肿瘤消退不满意的患者, 是否可以行手术治疗以减少中心性复发的几率, 本研究也做了相关研究, 结果显示对于同步放化疗后的中晚期宫颈癌患者, 宫颈局部消退不满意或有肿瘤残余病人, 治疗后 4-8 周行筋膜外子宫能减少中心性复发的几率, 提高无瘤生存率与总生存期。本研究还对合并宫内与宫外的子宫内膜间质肉瘤 (LGESS) 的手术及术后治疗做了研究报道, 目前治疗早期 LGESS 仍以手术为主要方法, LGESS 术后应用孕激素治疗, 可显著延长患者的生存期限, 10 年生存率 >90%。

(4) 本课题通过寻找可靠的生物靶点, 发现 P2X7 Rc 末端破坏后, 前列腺癌与妇科恶性肿瘤在生殖起源有同源性, 骨转移作用与亲骨性有关, 而不是直接促进肿瘤本身的生长。与前列腺癌的进展及骨转移相关。

综上所述, 通过本系列研究, 对妇科恶性肿瘤的代谢调节, 基因靶向及免疫治疗的相关转化及临床关键技术难点进行了深入的研究与探索, 提供了一定深度的实验基础, 理论依据及临床研究数据。尽管我们的系列研究历时 10 年多, 而且在此过程中我们始终动态追踪该领域研究的国际前沿, 针对亟待解决的问题动态调整我们的研究内容, 保持了我们的研究在该领域的前沿性, 但我们的研究属于快速发展的领域, 为妇科肿瘤基础转化医学及临床研究热点, 难点问题, 时至今日, 基因靶向治疗, 放疗抵抗, 化疗耐药, 放疗敏感, 化疗耐药基因筛选, 肿瘤疫苗, 免疫治疗仍然是全世界妇科肿瘤领域研究难点与热点。随着技术的进展和研究的深入, 今后的研究需要在我们已有研究的基础上, 进一步探讨基础医学研究基础转化为临床研究服务, 解决临床治疗的难题与瓶颈。

3.发现、发明及创新点 (限 500 字)

通过本系列研究,对妇科恶性及相关肿瘤的基因调控、代谢调节联合靶免治疗的转化研究的相关转化及临床关键技术难点进行了深入的研究与探索,提供了一定深度的实验基础,理论依据及临床研究数据。尽管我们的系列研究历时10多年,而且在此过程中我们始终动态追踪该领域研究的国际前沿,针对亟待解决的问题动态调整我们的研究内容,保持了我们的研究在该领域的前沿性,但我们的研究属于快速发展领域,为妇科恶性及相关肿瘤的基因调控、代谢调节联合靶免治疗的转化热点、难点问题。时至今日,基因靶向治疗,放疗抵抗,化疗耐药,放疗敏感,化疗耐药基因筛选,肿瘤疫苗,免疫治疗仍然是全世界妇科恶性及相关肿瘤领域研究难点与热点。随着技术的进展和研究的深入,本课题基于临床实际需要,并着眼于基础转化医学与临床应用的关键环节,起点高,方法先进,资料齐全,结论可信,具有较高的科学性、先进性和实用性,研究成果推广应用成绩突出,社会效益显著,达到了国际领先水平。

4.保密要点 (限 100 字)

不涉及保密信息。

5.与当前国内外同类研究、同类技术的综合比较(限 800 字)

腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 作为关键的丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶, 在协调细胞代谢与能量平衡中发挥核心作用, 可抑制生长与生物合成以应对能量应激, 是抗妇科肿瘤治疗的潜力靶点。二甲双胍除降糖外, 还具有抗肿瘤活性, 可抑制增殖、促进凋亡、增强化疗敏感性及抑制血管生成, 其机制与激活 AMPK/mTOR 信号通路、负向调控 mTOR 及其下游靶基因密切相关, 为肿瘤治疗提供新方向。

在卵巢癌中, 紫杉醇耐药与 Rsf-1/HBXAP 基因密切相关, 且自杀基因/DC 融合疫苗可通过抗原递呈增强治疗效果。宫颈癌方面, 放化疗虽为中晚期标准方案, 但耐药和放疗抵抗仍导致部分患者疗效不佳。研究表明, Rsf-1/HBXAP 基因与宫颈癌分期、疗效及放化疗敏感性显著相关, 是影响治疗反应的关键因子。通过基因水平筛选预测敏感性和开发靶向联合策略, 成为提高疗效的新途径。

此外, 前列腺癌骨转移常引发脊髓压迫、病理性骨折等骨相关事件 (SREs), 严重影响生活质量和生存预后。肿瘤微环境中 ATP 通过 P2 嘌呤能受体调控肿瘤-宿主相互作用, 其中 P2X7 受体 (P2X7R) 的 C 末端长度决定其功能多样性: 全长 P2X7RA 可介导细胞凋亡和膜孔形成, 而截短变体 P2X7RB 虽保留通道活性, 却丧失促凋亡能力, 与上皮癌细胞营养活性和骨转移进展相关。目前 P2X7R 在前列腺癌骨转移中的作用尚不明确, 深入研究其变体表达与功能, 有望为骨转移预测和高风险患者筛选提供关键分子标记, 从而改善预后。

6.客观评价 (限 1200 字)

(1) 论文收录

本课题相关研究以通信或第一作者或参与作者发表系列文章20余篇，其中SCI收录文章10篇，核心期刊文章10余篇。

(2) 应用证明

通过本系列研究，对妇科恶性及相关肿瘤的相关转化及临床关键技术难点进行了深入的研究与探索，提供了一定深度的实验基础，理论依据及临床研究数据。所得成果在济南复大肿瘤医院进行技术应用推广，对济南复大肿瘤医院妇科宫颈癌早期筛查及中晚期宫颈癌精确放疗的实施，规范手术治疗给予技术指导；在济南市妇幼保健院、进行技术应用推广，对宫颈癌早期筛查及子宫内膜癌，恶性子宫内膜间质肉瘤手术治疗实施，卵巢癌术后化疗耐药病人的化疗，免疫综合治疗给予规范技术指导，明显增加了早期妇科肿瘤病人的检出率。提高了中晚期妇科肿瘤的治疗疗效，取得良好社会效益及经济效益。

山东省医学会

山东省医学会

单位：万元

7.推广应用情况 (限 5 项)

序号	应用单位名称	应用技术	应用起止时间	应用单位联系人/电话	经济效益
1	康复大学青岛中心医院	妇科恶性肿瘤相关基因调控、代谢调节及靶向免疫治疗的转化研究	2010-01-01至2024-12-01	孙丽/18953109686	0
2	济南妇幼保健院	妇科恶性及相关肿瘤的基因调控、代谢调节联合靶免治疗的转化研究	2010-01-01至2024-12-01	白晶/18053153176	0

应用概述 (限 1 页)

本课题为妇科恶性及相关肿瘤的基因调控、代谢调节联合靶免治疗进行了相关转化及临床研究:

(1) 为二甲双胍作为一个新的安全的抗卵巢癌药物提供实验基础及理论依据。

(2) 本研究构建具有靶向性Rsf-1/HBXAP基因启动子调控下双自杀基因CdglyTK表达载体, 建立一种能够将自杀基因有效、靶向导入紫杉醇耐药卵巢癌组织的载体系统, 对其有选择性抑瘤作用, 为耐药卵巢癌分子化疗提供实验基础。

(3) 该项目应用RNA干扰技术高效特异性沉默Rsf-1/HBXAP基因, 联合放化疗三重作用杀伤宫颈癌, 逆转宫颈癌患者的放疗抵抗及化疗耐药而导致的治疗失败, 以增强宫颈癌放化疗敏感性, 为基因靶向分子放化疗作为宫颈癌新的治疗模式提供实验依据。

(4) 本研究前期结果发现Rsf-1/HBXAP基因与宫颈癌临床病理分期、预后, 放疗抵抗及化疗耐药密切相关。特异性的抑制Rsf-1/HBXAP基因的表达能明显增加其放化疗敏感性。根据Rsf-1/HBXAP基因的序列设计小片段干扰RNA高效特异性降解基因转录, 沉默Rsf-1/HBXAP基因, 构建Rsf-1/HBXAP基因高表达的顺铂耐药及放疗抵抗的宫颈癌细胞株; 建立顺铂耐药、放疗抵抗的宫颈癌裸鼠移植瘤模型。

(5) 对早期子宫内膜癌, 宫颈癌放化疗后及宫外低度恶性子宫内膜间质肉瘤并多发转移的手术治疗, 中晚期宫颈癌靶向治疗也进行相关临床研究。

通过本系列研究, 对妇科恶性及相关肿瘤的代谢调节, 基因靶向及免疫治疗的相关转化及临床关键技术难点进行了深入的研究与探索, 提供了一定深度的实验基础, 理论依据及临床研究数据。在济南市妇幼保健院进行技术应用推广, 对宫颈癌早期筛查及子宫内膜癌, 恶性子宫内膜间质肉瘤手术治疗实施, 卵巢癌术后化疗耐药病人的化疗, 免疫综合治疗给予规范技术指导, 明显增加了早期妇科肿瘤病人的检出率。提高了中晚期妇科肿瘤的治疗疗效, 取得良好社会效益。

8.近三年经济效益 (限 1 页)

单位: 万元

自然年	完成单位			其他应用单位		
	新增销售额	新增利润	新增税收	新增销售额	新增利润	新增税收
2022年	0	0	0	0	0	0
2023年	0	0	0	0	0	0
2024年	0	0	0	0	0	0
累 计	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000

主要经济效益指标和其他经济效益指标的有关说明:
通过本系列研究,对妇科恶性及相关肿瘤的代谢调节,基因靶向及免疫治疗的相关转化及临床关键技术难点进行了深入的研究与探索,提供了一定深度的实验基础,理论依据及临床研究数据。在康复大学确定中心医院及济南市妇幼保健院进行技术应用推广,提高了中晚期妇科肿瘤的治疗疗效,取得良好社会效益。

9.社会效益 (限1页)

通过本系列研究,对妇科恶性及相关肿瘤的基因靶向及免疫治疗的相关转化及临床关键技术难点进行了深入的研究与探索,提供了一定深度的实验基础,理论依据及临床研究数据。本研究成果对济南复大肿瘤医院妇科宫颈癌早期筛查及中晚期宫颈癌精确放疗的实施,规范手术治疗给予技术指导;对济南市妇幼保健院妇科宫颈癌早期筛查及子宫内膜癌,恶性子宫内膜间质肉瘤手术治疗实施,免疫综合治疗给予规范技术指导,明显增加了早期妇科肿瘤病人的检出率,提高了中晚期妇科肿瘤的治疗疗效,取得良好社会效益。

山东省医学会

山东省医学会

七、主要论文列表

序号	论文名称	发表刊物	发表时间	全部作者 (按刊物发表顺 序, 国内作者须填 写中文姓名)	通讯 作者 (含 共同 通讯 作者, 国内 作者 须填 写中 文姓 名)	影响 因子	他 引 总 次 数	SCI 他 引 次 数	证 明 材 料	第 一 完 成 人 是 否 参 与
1	linc00958/miR-185-5p/RSF-1 modulates cisplatin resistance and angiogenesis through AKT1/GSK3 β /VEGFA pathway in cervical cancer	Reproductive Biology and Endocrinology	2022-09-01	田菁、成磊、孔恩琪、顾文谨、姜源远、郝权、孔北华、孙丽	孙丽	4.982	0	0		是
2	C-terminal variants of the P2X7 receptor are associated with prostate cancer progression and bone metastasis-evidence from clinical and pre-clinical data	Cancer communications	2023-01-01	宋海平, Hector Manuel Arredondo Carrera, Alexandria Sprules, 纪英, 张同松, 何杰培, Eleanor Lawrence, Alison Gartland, 罗健, 王宁	王宁	16.2	0	0		否
3	Rectosigmoid-Junction Squamous Cell Carcinoma With pMMR/MSS Achieved a Partial Response Following PD-1 Blockade Combined With Chemotherapy: A Case Report	Am J Cancer Res	2021-05-01	贺延新, 王伦青, 李晓, 张同松, 宋婷婷, 张俊玲, 于洋洋, 陈世清, 宋海平	宋海平	6.244	4	4		否
4	RSF-1 siRNA enhances tumor radiosensitivity in cervical cancer via enhanced DNA damage, cell cycle redistribution, an promotion of apoptosis	Onco Targets and Therapy	2020-01-01	田菁、孔恩琪、王翔宇、谢兆光、Cheer Yin-Yi Chang, Jim Jinn-Chyuan Sheu, 郝权、孙丽	孙丽	3.046	0	0		是
5	Downregulation of SOX21-AS1 alleviated cisplatin resistance in cervical cancer through Epithelial-mesenchymal transition (EMT) inhibition	Rejuvenation Research	2022-08-30	田菁、李泽、孔恩琪、顾文谨、姜源远、郝权、孔北华、孙丽	孙丽	3.192	2	2		是
6	Long Noncoding RNAs: New Regulators of Resistance to Systemic Therapies for Gastric Cancer	BioMed Research International	2021-01-01	孙伟红, 姜长青, 纪英, 肖超, 宋海平	宋海平	3.411	3	3		否
7	The traditional Chinese medicine (TCM) sheng-xue-xiao-ban, inhibits the angiogenesis in ovarian cancer in vitro	Tropical Journal Of Pharmaceutical Research	2022-05-01	孔恩琪、张超、李侠、宋海平、孙丽、田菁	孙丽	0.533	0	0		是
8	A CARE-compliant article: A case report of retroperitoneal endometrial stromal sarcoma with multiple pulmonary metastases and literature review	Medicine	2024-07-01	房瑶瑶、周晓丽、白晶、林秋菊、郑迎春、薄思佳、隋磊、朱婷、白诺、孙丽	孙丽	1.3	0	0		是
9	KRT15通过Wnt/ β -catenin信号通路促进乳腺癌细胞增殖与侵袭并抑制铁死亡	内蒙古大学学报(自然科学版)	2023-04-30	金嘉会、赵鹏、代成成、李洁、陈存海、黄子懿、张同松、马学真	马学真	0.6	0	1		否

序号	论文名称	发表刊物	发表时间	全部作者 (按刊物发表顺序, 国内作者须填写中文姓名)	作者 (含共同通讯作者, 国内作者须填写中文姓名)	影响因子	他引总次数	SCI他引次数	证明材料	第一完成人是否参与
10	CircEXOC6B Suppresses the Proliferation and Motility and Sensitizes Ovarian Cancer Cells to Paclitaxel Through miR-376c-3p/FOXO3 Axis	Cancer Biother Radiopharm	2020-10-02	郑迎春、李真、杨石英、王悦、栾朝辉	栾朝辉	2.314	0	0		否
合计他引总次数							9			

(注: 不超过10篇)

承诺:

1. 知识产权归国内所有且无争议, 上述论文未在省级及以上科技奖励获奖项目中使用。
2. 以下情况和规定已向所有未列入项目主要完成人的作者明确告知并征得同意:
 - (1) 上述论文用于申报本年度山东医学科技奖。
 - (2) 山东医学科技奖获奖项目所用论文将不得再次申报其他同级社会力量科技奖励。其中, 未列入项目主要完成人的第一作者、通讯作者(含共同第一作者、共同通讯作者)已出具知情同意书面签字意见, 与其他作者的有关知情证明材料均存档备查。

如因上述情况引起争议且不能提供相应存档备查的证据, 本人愿意承担相应责任并接受处理。

第一完成人签名: 孙和

八、知识产权证明目录

序号	知识产权名称	知识产权类别	发明人(作者)	知识产权人	专利号	取得日期	国(区)别(刊名)	发明专利有效状态	证明材料	第一完成人是否参与	第一完成单位是否参与
-1	无				无						

(注:不超过10项)

承诺: 上述知识产权用于报奖的情况, 已征得未列入项目主要完成人的其他权利人(发明专利指发明人)同意。

第一完成人签名:

孙永

山东省医学学会

九、本项目曾获科技奖励情况

序号	获奖项目名称	获奖时间	奖项名称	奖励等级	授奖部门(单位)
-1	无				

山东省医学会

山东省医学会

十、诚信承诺书

本项目申报山东医学科技奖，项目第一完成人及第一完成单位做出如下承诺：

1. 本项目内容符合法律法规规定，不存在知识产权、完成单位、完成人争议，无学术不端、违反伦理道德或其他依法依规被禁止参与科学技术奖励活动的情形。项目所涉及科学研究行为均符合《医学科研诚信和相关行为规范》（国卫科教发[2021]7号）。

2. 本项目应已全面完成科研合同、计划和任务书等要求，技术内容齐全、合格，资料完整、准确，效益计算真实。

3. 本项目严格按照《山东医学科技奖管理办法》及山东省医学会对申报工作相关要求填写，保证所提交材料真实、完整、准确、有效，且符合《2025年山东医学科技奖申报说明》各项要求，不存在任何违反《中华人民共和国保守国家秘密法》《科学技术保密规定》等相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。

4. 本项目所提交知识产权证明材料均已征得未列入项目完成人的项目相关权利人（含发明专利的发明人）同意；所提交论文著作均已征得未列入项目完成人的相关作者同意。

5. 本项目所提交相关证明材料（专利、论文、著作、应用证明、国家法律法规要求审批的批准文件等）未在历年山东医学科技奖曾获奖项目中使用，未在本年度山东医学科技奖其他申报项目中使用，也未在其他同等级别及以上奖励申报中使用。

第一完成人（签字）：_____

第一完成单位（公章）：_____



十一、主要附件目录

序号	附件名称	附件类别
1	主要代表性论文 (附件名称: 孙丽+linc00958 miR-185-5p RSF-1 modulates.pdf)	pdf文件
2	主要代表性论文 (附件名称: 宋海平+C-terminal variants of the P2X7 receptor are associated with.pdf)	pdf文件
3	主要代表性论文 (附件名称: 宋海平+Rectosigmoid-Junction Squamous.pdf)	pdf文件
4	主要代表性论文 (附件名称: 孙丽+RSF-1 siRNA enhances tumor radiosensitivity in cervical cancer via enhanced DNA damage, cell cycle redistribution.pdf)	pdf文件
5	主要代表性论文 (附件名称: 孙丽+Downregulation of SOX21-AS1 Alleviated Cisplatin Resistance in Cervical Cancer Through Epithelial-Mesenchymal Transition Inhibition.pdf)	pdf文件
6	主要代表性论文 (附件名称: 宋海平+Long Noncoding RNAs.pdf)	pdf文件
7	主要代表性论文 (附件名称: 2022.05+The traditional Chinese medicine Shengxuexiao(2)_1-5.pdf)	Q5+The traditional Chinese medicine Shengxuexiao(2)_1-5文件
8	主要代表性论文 (附件名称: 房瑶瑶+A CARE-compliant article.pdf)	pdf文件
9	主要代表性论文 (附件名称: KRT15通过Wnt_β-catenin信号通路促进乳腺癌细胞增殖与侵袭并抑制铁死亡_金嘉会.pdf)	pdf文件
10	主要代表性论文 (附件名称: 栾朝辉sci论文.pdf)	pdf文件
11	应用证明 (附件名称: 应用证明.pdf)	pdf文件
12	应用证明 (附件名称: 应用证明 (济南).pdf)	pdf文件
13	完成人合作关系说明 (附件名称: 完成人合作关系说明.pdf)	pdf文件
14	代表性论文被收录、引用情况检索报告 (附件名称: 检索证明 (10-27).pdf)	pdf文件
15	《课题结题/验收证书》或《成果评价报告》 (附件名称: 孙丽-自然科学基金项目结题报告 (含成果).pdf)	pdf文件
16	《课题结题/验收证书》或《成果评价报告》 (附件名称: RNA干扰Rsf-1HBXAP基因靶向增强宫颈癌放疗敏感性的研究.pdf)	pdf文件
17	《课题结题/验收证书》或《成果评价报告》 (附件名称: 2011省卫生厅结题报告.pdf)	pdf文件