高等学校科技进步奖提名项目公示

一、项目名称及提名单位

|  |  |
| --- | --- |
| **项目名称** | 原发性肝癌介入治疗的基础探索及临床应用研究 |
| **提名单位** | 四川大学 |

二、主要完成人

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **排名** | **姓名** | **技术职称** | **工作单位** | **完成单位** | **对本项目主要科技创新的贡献** |
| 1 | 贺庆 | 副主任医师 | 四川大学 | 四川大学 | 全面参与本项目的实施和推广，对全部创新点（1,2,3,4,5,6）均作出重要贡献 |
| 2 | 刘源 | 副教授 | 成都中医药大学附属医院 | 成都中医药大学附属医院 | 对本项目第 2、6 项创新点做了突出贡献，具体如下：创新性地将 p53 基因用于中晚期原发性肝癌的治疗，建立了临床单独/联合应用的具体技术路线。对射频、微波、冷冻等肝癌热消融手段全面评价，论证并提出了一种新的穿刺  消融途径，用于解决膈下肝癌病灶的热消融困难的问题。对门静脉栓塞的理论基础、技术、应用范围做了明确评价。获得了 1 项实用新型专利，简单有效地解决了股动脉穿刺点压迫止血问题。发表论文 10 篇。 |
| 3 | 郑小华 | 主任医师 | 成都市第六人民医院 | 四川大学 | 对本成果创新点 5 的实施和推广做出重大贡献。 发表论文 3 篇，2 篇为SCI。在多层螺旋 CT 评价碘化油栓塞后肝癌区域血液供应领域的研究达到国内领先水平，其重要结论：与 LPTACE 术前相比,门静脉对肿瘤存活区的供血有增加多排螺旋 CT、碘油CT 和 DSA 在肝细胞肝癌术前检查中有同等重要的作用，被国内外同行多次参考以及引用。 |
| 4 | 孙龙 | 副教授 | 厦门大学附属第一医院 | 厦门大学附属第一医院 | 对本项目创新点 2,4,5 的实施与推广做出重大贡献，培养研究生以及进修医生数十名，发表 SCI 论文 7 篇，多次在国内大会上发言。特别是在应用 PET-CT 对肝癌进行围手术期以及疗效评估领域的研究达到国内领先水平。 |
| 5 | 杨林 | 教授 | 川北医学院附属医院 | 川北医学院附属医院 | 对本项目第 1、2、5 创新点做了突出贡献，相关研究成果发表论文 25 篇，其中 SCI收录 3 篇，均以杨林主任医师为第 1 作者或通讯作者，并促进本项目研究成果的推广应用。主要科技创新点：原发性肝癌在 TACE 治疗后病灶血流灌注显著改变；CT 灌注参数，MRI 弥散成像参数（ADC，D，f 值等），肿瘤血管生成相关因子 VEGF 及 HIF-1α 水平改变，并可以作为观察肝癌 TACE 治疗反应指标，用于临床治疗疗效的检测和治疗方案的选择。 |
| 6 | 李肖 | 教授 | 中国医学科学院肿瘤医院 | 四川大学 | 对创新点 1,2,5 作出重要贡献，申报自然科学基金一项，发表论文 9 篇，其中 SCI6 篇，积极推广本研究成果，并培养研究生数名。文献  “N-nitrosodiethylamine-induced pig liver hepatocellular carcinoma model: Radiological and histopathological studies.”，在猪肝癌模型的建立领域达到国际先进水平。 |
| 7 | 官泳松 | 主任医师 | 四川大学 | 四川大学 | 全面指导和参与本项目的实施和推广，对全部创新点（1,2,3,4,5,6）均  作出重要贡献，发表相关论文 50 篇，其中 SCI38 篇。研究成果收到国内外同行认可，  在国内外大会上发言，培养研究生、进修医生数十名。 |

三、主要科技创新

创新点 1：腹腔内注射二乙基亚硝胺诱发建立猪的肝癌动物模型。

肝癌建模通常在小鼠、兔进行，但由于动物体型较小，用于外科手术和介入治疗手段的科学研究较为困难。传统方法采用喂养二乙基亚硝胺的方法建立猪的肝癌模型，但该方法具有不少的缺点，包括建模周期长（5 年）、动物死亡率高、诱发肿瘤细胞类型不纯（除肝癌外还有 Kupffer-cell 肉瘤、胆管细胞癌等）、瘤株生长部位多（比如淋巴结、肺）的缺点。本方法建模所需时间短（13-15 个月），无动物死亡，诱发的肿瘤更符合人肝细胞癌的病理、影像及临床特点，包括形成肝硬化并在此基础上形成多中心起源的肝细胞肝癌、组织学和影像学特点与人的肝细胞肝癌类似，能模拟诱发形成早期或中期肝癌、诱发的肝细胞癌主要以肝动脉供血、同时具有动脉期明显强化的特点，没有诱发出其它组织学类型的肿瘤、没有在其它部位诱发出肿瘤，为肝癌的外科、介入治疗的实验动物研究提供了更好的肝癌动物模型，具有国际领先水平。

创新点 2：重组人腺病毒 p53 基因联合 TACE 治疗中晚期肝癌。

中晚期原发性肝癌缺乏有效的治疗手段，单用 TACE 治疗 1 年生存率 20-30%左右。重组人腺病毒 p53 基因（Gendicine）是全世界首个批准上市的肿瘤基因治疗药物，批准适应症为头颈部肿瘤。项目团队将该药在首先应用在治疗原发性肝癌上，通在肝动脉内注射 p53 基因联合 TACE 治疗，总有效率（完全缓解+部分缓解）由单独应用 TACE 治疗的 26.5%提高到 58.3%，1 年生存率由 24.2%提高到 43.3%，提高了患者总体生存时间和治疗效果。用 ELISA 法定量测定肝癌患者首诊时血清 p53 抗体的水平，发现肝癌患者血清 p53 抗体阳性率 29.4%(20／68)。单因素分析显示，血清 p53 抗体阳性与肿瘤分化程度低、肝外转移、肿瘤分期晚、血管侵犯有关。多因素分析则提示肝外转移与 p53 抗体阳性有关。

创新点3：放射性I 131 治疗中晚期原发性肝癌。

创新性的将放射性 I 131 同肝癌细胞特异性抗体（HAb18F(ab’)2 片段）结合，通过单抗特异性识别肝癌细胞膜特有抗原，抗原抗体结合，I 131 在分子水平，近距离对肝癌细胞进行持续性放射杀伤，在并未显著增加副反应的前提下，将中晚期肝癌的一年生存率提高了接近一倍，由 34.4%提高到 60.49%。并且显著提高了患者的生活质量。掌握了临床应用的具体技术路线，包括适应症、禁忌症、联合治疗策略、随访方案等。该技术是我国具有自主知识产权，全球首个上市的放射免疫制剂。

创新点 4 创新性应用 PET/CT 早期监测评价肝细胞肝癌治疗后的糖代谢变化的分子影像研究。

肝癌治疗后复发转移、局部治疗后残留是主要死亡原因。常规检查方法难以早期诊断评价，以至很多复发转移、残留病灶无法早期诊断或被漏诊，病情延误到晚期。复发转移的早期诊断已成为进一步提高肝癌生存率的一个瓶颈，也是攻克癌症最重要的难关之一。18F-FDGPET/CT 糖代谢分子影像技术是 2000 年后开始在全球范围内进入临床使用的新技术，虽然其在多种恶性肿瘤的应用价值已得到肯定，但对于肝癌复发转移的早期诊断价值一直未能确立，原因在于国内外均缺乏相关的系统性研究。研究应用18F-FDGPET/CT 糖代谢分子影像技术，对 165 例治疗后肝癌进行早期疗效监测，系统评价术后复发转移、局部治疗后肿瘤活性、静脉癌栓的糖代谢分子影像变化特点及其临床意义。本项目团队率先提出：对于肝癌治疗后复发转移灶，常规 CT/MRI 影像的病灶形态学改变不明显，不能做出正确判断，18F-FDGPET/CT 能（1）早期揭示并全身性准确评价复发转移状态；（2）能早期、有效评估局部治疗后肿瘤活性变化，精确引导补救性治疗；（3）能准确诊断静脉栓子性质，明确癌栓累及血管情况，判断有无血栓形成，为治疗决策提供依据。

创新点 5：CT 动态灌注成像等影像检查技术更准确地评价肝癌介入治疗的疗效。

对于没有 PET/CT 检查条件的医疗单位，根据本项目团队对兔肝 VX2 肿瘤动物模型的实验研究和临床研究得出的结果，首次提出（1）可以采用 CT 动态灌注成像的方法评价肝癌治疗疗果，发现原发性肝癌在 TACE 治疗后病灶血流灌注有显著改变，同时 CT灌注参数、MRI 弥散成像参数（ADC，D，f 值等）、肿瘤血管生成相关因子如 VEGF 及HIF-1α水平出现明显变化，这些指标可以敏感评价肝癌 TACE 治疗疗效，并用于后续治疗方案的选择；（2）CT 能有效评价肝癌经 TACE 治疗术后瘤体表现为低密度区域的血供状态，创新性地通过多层螺旋 CT 增强扫描将原发性肝癌 TACE 术后残留肿瘤组织的血供分为四种类型：肝动脉供血为主型、门静脉供血为主型、双重供血型、乏血供型。此前无任何学者采用这一分型模式，这四种分型简单易判断，对原发性肝癌 TACE 术后患者后续治疗措施的选择提供了可靠的依据。

创新点 6：采用足头向穿刺路径对膈顶部肝癌进行热消融治疗。

膈顶部肿瘤由于临近膈肌、肺组织，热消融容易出现出血、膈肌破裂等并发症，一直是肝癌热消融的难点所在。国内目前对于膈顶部肝肿瘤的消融主要集中在常规轴位穿刺路径结合增加消融安全性的措施、采用特殊引导设备方面，且未能满意解决该问题。国内未见有采用足头向穿刺路径对该部位肝癌进行穿刺消融及 CT 测量的报道。本项目组采用该路径在 CT 引导下从足端向头端穿刺，避开了膈肌、肺组织阻挡，在临床应用中证实具有消融区域与瘤体适形性好、不经过膈肌、不需要增加额外设备的投入的优点，很好地解决了膈下肝癌病灶的热消融风险大、肿瘤容易残留的问题，达到了国内创新的标准。

四、主要完成单位

|  |  |
| --- | --- |
| **排名** | **完成单位名称** |
| 1 | 四川大学 |
| 2 | 成都中医药大学附属医院 |
| 3 | 厦门大学附属第一医院 |
| 4 | 川北医学院附属医院 |

五、主要知识产权和标准规范等目录

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **知识产权（标准）类别** | **知识产权（标准）具体名称** | **国家**  **（地区）** | **授权号（标准编号）** | **授权（标准发布）日期** | **证书编号 （标准批准发布部门）** | **权利人（标准起草单位）** | **发明人（标准起草人）** | **发明专利（标准）有效状态** |
| 实用新型  专利 | 一种用于股  动脉穿刺点  压迫止血 的  弹力绷带 | 中国 | ZL  2014 2  040368  7.9 | 2014-12-  10 | 3965749 | 刘源 | 刘源 | 有效 |