

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	肝癌肿瘤微环境与代谢重编程的基础研究与应用
推荐单位	推荐单位：中国医科大学 推荐意见:1.项目背景：李航宇团队在 2 项国家自然科学基金面上项目及 1 项省级项目的资助下，围绕肝癌肿瘤微环境与代谢开展了系列研究。现有共有研究人员 11 人，其中正高级职称 4 人，副高级职称 3 人，博士后 1 人，博士研究生 2 人，海归优秀科研人才 5 名。 2.项目成果：该项目研究成果涉及完成人主持国家自然科学基金面上项目 2 项，省级自然科学基金项 1 项，发表论文被 SCI 收录 12 篇，被引用 410 余次，影响因子合计 52.262。成果及创新点如下：(1)国内外首次提出肿瘤微环境中 HSP70 与肝癌细胞 JNK 信号的相互作用机制，为肝癌治疗的临床转化提供高效方案;(2)国内外首次详细阐述囊泡运动，质膜融合，外泌体释放机制为探索肝癌细胞稳态机制和提高其综合治疗效果提供新思路；(3)发现肝癌代谢重编程新机制，优化肝癌的治疗策略。这些对于进一步明确肝癌发生发展的机制，提高肝癌患者的生存率有着重要的意义。3.项目意义：取得肿瘤微环境稳态机制突破的同时，制定了一套肝癌合理、高效的以手术为主的规范化综合治疗方案为工作重点，以提高患者术后 5 年生存率为最终目标，开展了一系列具有重要临床价值和应用前景的研究，承担辽宁省医学会外科分会学术会议等多次大型继续教育项目，极大的推动肝癌综合治疗水平和效果，也为肝癌早诊早治提供了科学依据。4.我单位认真审核项目填报各项内容，确保材料真实有效，经公示无异议，推荐其申报 2021 年中华医学科技奖。
项目简介	肝细胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)是世界第六大常见的癌症，也是我国癌症致死的第三大原因。肝细胞癌诊断时往往分期晚、预后差。因此，寻找与肝癌发生的相关标志物并为肝癌的早期诊断和靶向治疗提供策略是肝癌领域亟待解决的问题。在国家自然科学基金以及省自然科学基金的支持下，项目组以合理高效的临床规范化治疗为工作基础，以靶向治疗为优化方案，以提高术后 5 年生存率为最终目标，开展了一系列具有重要临床价值和应用前景的研究： 1.国内外首次提出肿瘤微环境中 HSP70 与肝癌细胞 JNK 信号的相互作用，为肝癌治疗的临床转化提供方案:(1)对 HSP70/JNK 家族信号进行深入探索，发现致使微环境 HSP70 变化的多种因素并充分探究其相关作用与功能；(2)发现微环境中 HSP70 与 JNK 相关蛋白可作为评估肝癌患者预后的指标;(3)验证 HSP70 与 JNK 信号通路对肝癌细胞增殖、侵袭、转移、上皮样间质化等生物学行为的影响，相关研究成果在多家医疗机构进行前临床并取得了良好成效。 2.国内外首次详细阐述囊泡运动及质膜融合机制，囊括外泌体释放过程，为探索肝癌细胞稳态机制和提高其综合治疗效果提供新思路。探索肝癌细胞外泌体的产生及释放的分子机制，为提高肝癌细胞综合治疗效果提供新思路:团队成员对肿瘤微环境来源的外泌体形成、转运及释放等多个环节进行了系统论述，并对外泌体中非编码 RNA 的作用进行了深入的探讨，相关结果发表于 <i>Cancer Lett.</i>，被评为热点、高被引论著。 3.发现肝癌代谢重编程新机制，优化肝癌的治疗策略:(1)解析肿瘤细胞代

	谢重编程中 YAP/TAZ 发挥的多重作用，发现缺氧条件下 YAP 调控肝癌细胞糖酵解过程的分子机制；(2)证实非编码 RNA 对肝癌细胞糖酵解的作用机制；(3)发现肝癌细胞高度自噬依赖的特点，并通过干扰相关靶点在前临床阶段取得良好成效。项目组运用肝癌类器官进行前瞻性研究实验；同时利用多个数据库对自噬过程中的重要协助因子进行靶点预测及结构评估，从实验水平探究多个潜在应用靶点干扰自噬影响肿瘤细胞的转移及糖酵解等生物学行为，为肝癌的靶向治疗提供新思路。相关成果多次发表于 <i>Cancer lett.</i>、<i>J Exp Clin Cancer Res.</i>等杂志，其中一篇被列为当年高被引论著。 该项目研究成果涉及完成人主持国家自然科学基金面上项目 2 项，省级自然科学基金项 1 项，发表论文被 SCI 收录 12 篇，被引用 410 次，影响因子合计 52.262。现有共有研究人员 11 人，其中正高级职称 4 人，副高级职称 3 人，博士后 1 人，博士研究生 2 人，海归优秀科研人才 5 名，承担辽宁省医学会外科分会学术会议等多次大型继续教育项目，极大的推动肝癌综合治疗水平和效果，也为肝癌早诊早治提供了科学依据。
--	--

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	通讯作者（含共同）（国内作者须填写中文姓名）	SCI 他引次数	他引总次数	通讯作者单位是否含国外单位
4-1	The role of YAP/TAZ activity in cancer metabolic reprogramming	MOLECULAR AR CANCER	2018;17(1):134	10.679	李航宇	29	29	否

4 - 2	Autophagy promotes metastasis and glycolysis by upregulating MCT1 expression and Wnt/beta-catenin signaling pathway activation in hepatocellular carcinoma cells	JOURNAL OF EXPERIMENTAL & CLINICAL CANCER RESEARCH	2018;37(1):9	5.646	李航宇、刘金钢	46	46	否
4 - 3	Yes-associated protein (YAP) binds to HIF-1alpha and sustains HIF-1alpha protein stability to promote hepatocellular carcinoma cell glycolysis under hypoxic stress	JOURNAL OF EXPERIMENTAL & CLINICAL CANCER RESEARCH	2018;37(1):216	5.646	李航宇	43	43	否
4 - 4	The emerging role of exosome-derived non-coding RNAs in cancer biology	CANCER LETTERS	2018;414:107-115	6.508	李航宇	97	97	否

4 - 5	Anterior transversalis fascia approach versus preperitoneal space approach for inguinal hernia repair in residents in northern China: study protocol for a prospective, multicentre, randomised, controlled trial.	BMJ OPEN	2017;7(8):e016481	2.370	李航宇	2	2	否
4 - 6	Promotion of glycolysis by HOTAIR through GLUT1 upregulation via mTOR signaling.	ONCOLOGY REPORTS	2017 38(3):1902-1908	2.660	李航宇、刘臻	38	38	否
4 - 7	Extracellular HSP70/HSP70-P Cs regulate hepatocarcinoma cell migration and invasion via RhoA	ONCOLOGY LETTERS	2017;13(3):1095-1100	1.482	李航宇	4	4	否

4 - 8	Extracellular HSP70-peptide complexes promote the proliferation of hepatocellular carcinoma cells via TLR2/4/JNK1/2 MAPK pathway	TUMOR BIOLOGY	2016;37(10):13951- 13959	3.650	李航宇	21	21	否
4 - 9	CD105 promotes hepatocarcinoma cell invasion and metastasis through VEGF	TUMOR BIOLOGY	2015;36(2):737-45	2.926	李航宇	40	40	否
4 - 1 0	LPS promotes epithelial-mesenc hymal transition and activation of TLR4/JNK signaling	TUMOR BIOLOGY	2015;36(2):737-45	3.611	刘金钢	32	32	否

4-11	miR-224 is critical for celastrol-induced inhibition of migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells	CELLULAR PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY	2013;32(2):448-58	3.550	刘金钢	46	46	否
4-12	Extracellular HSP70/HSP70-Ps promote epithelial-mesenchymal transition of hepatocarcinoma cells	PLOS ONE	2013 27;8(12):e84759	3.534	刘金钢	11	11	否
4-13	自噬相关基因 5 在肝癌组织中的表达及临床意义	中国癌症杂志	2018;28(05)		李航宇			否

4 - 1 4	lncRNA-ATB 在人肝癌组织中的表达及意义	现代肿瘤医学	2017;25(14)		李航宇			否
4 - 1 5	lncRNA 调控肿瘤能量代谢机制的研究进展	中国普外基础与临床杂志	2017;24(03)		李航宇			否
4 - 1 6	PKM2 和 YAP 在人肝癌组织中的表达及其相关性分析	中国普外基础与临床杂志	2016;23(12)		李航宇			否

4 - 1 7	自噬对肿瘤细胞 能量代谢调控的 研究进展	中国普外基 础与临床杂 志	2015;22(12)		李航宇			否
4 - 1 8	肿瘤细胞中不同 信号通路调控 YAP 作用机理的 研究进展	中国普外基 础与临床杂 志	2015;22(10)		李航宇			否
4 - 1 9	长链非编码 RNA 在常见消 化系统肿瘤中的 研究进展	中国普外基 础与临床杂 志	2015;22(8)		李航宇			否

4 - 2 0	单羧酸转运蛋白 在恶性肿瘤中的 研究进展	中国普外基 础与临床杂 志	2015; 22(6)		李航宇			否
------------------	----------------------------	---------------------	-------------	--	-----	--	--	---

主要完成人及主要完成单位情况

主要完成人情况	姓名：李航宇 排名：1 职称：教授/主任医师 行政职务：院长 工作单位：中国医科大学附属第四医院 对本项目的贡献：确立了该项目的思路以及实验方案设计,并完成项目申报所需的所有基础实验以及项目申请书的撰写。项目实施过程中,指导项目实施人员进行实验相关工作,定期举行文献阅读及实验进展汇报会议,以了解实验进度并指导下一步工作进行。 姓名：范庆 排名：2 职称：副教授/副主任医师 行政职务：无 工作单位：中国医科大学附属第四医院 对本项目的贡献：致力于肿瘤微环境与肝癌发生发展机制与临床的研究,围绕肝癌微环境的改变对肝癌细胞代谢,肝癌细胞自噬等方向进行了深入探索。于2017年在 Rutgers,the State University of New Jersey 进行交流访问,学习了新的技术以及理念,积累了丰富的研究经验,并取得了阶段性研究成果。参与辽宁省科技厅科研课题2项,发表医学科研论文3篇。 姓名：杨良 排名：3 职称：讲师 行政职务：无 工作单位：中国医科大学附属第四医院 对本项目的贡献：设计构建细胞外 HSP70/HSP70-PCs 诱导的小鼠动物模型,评价细胞外 HSP70/HSP70-PCs 在动物体内对肝癌细胞的作用。证实肝癌细胞外泌体的产生及释放的分子机制,为提高肝癌细胞综合治疗效果提供新思路。发表了相关外泌体
---------	---

	释放机制以及类器官研究论文等。 姓名：彭雪强 排名：4 职称：住院医师 行政职务：无 工作单位：中国医科大学附属第四医院 对本项目的贡献：分离提取与鉴定细胞外微环境中外泌体，构建稳定肿瘤细胞应激模型。证实肿瘤微环境应激诱导自噬小体与多囊泡小体串扰维持细胞稳态与存活的机制，为肿瘤细胞应急稳态机制提供新的发现。发表外泌体释放机制以及多囊泡小体命运调控等研究论文。 姓名：吴瑶强 排名：5 职称：教授/主任医师 行政职务：副院长 工作单位：丹东市第一医院 对本项目的贡献：为肝癌治疗的临床转化提供高效方案，完善诊疗体系，以制定一套肝癌合理、高效的以手术为主的规范化综合治疗方案为工作重点，以提高患者术后 5 年生存率为最终目标，开展了一系列具有重要临床价值的应用推广。 姓名：魏士博 排名：6 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：中国医科大学附属第四医院 对本项目的贡献：主要负责实验动物的饲养及实验室设备的维护，为本项目研究工作的顺利进行提供了有力保障。 姓名：吴春丽 排名：7 职称：副教授/副主任医师 行政职务：科研科主任 工作单位：中国医科大学附属第四医院 对本项目的贡献：在基础研究方面，验证出自噬通过 wnt 信号转导促进 MCT1 表达进而促进肝癌细胞糖酵解机制，在临床应用的研究中得到证实，为肝癌的靶向治疗提供提供新思路。 姓名：刘金钢 排名：8 职称：教授/主任医师 行政职务：无 工作单位：中国医科大学附属第四医院 对本项目的贡献：解析肿瘤微环境中 HSP70 与肝癌细胞 JNK 信号的相互作用机制，为肝癌治疗的临床转化提供高效方案，探索肝癌代谢重编程新机制，为优化肝癌的治疗提供新策略。 姓名：赵海鹰
--	---

	排名：9 职称：副教授/主任医师 行政职务：主任 工作单位：中国医科大学附属第四医院 对本项目的贡献：从事该项目的推广应用，于中国医科大学附属第四医院开展优化肝癌的治疗策略，应用利于患者的生存时间和生存质量的提升。 姓名：华向东 排名：10 职称：教授/主任医师 行政职务：主任 工作单位：辽宁省肿瘤医院 对本项目的贡献：构建自噬模型并从实验水平证实多个潜在应用靶点干扰自噬可以影响肿瘤细胞的转移及糖酵解等生物学行为，并在前临床应用的研究中得到证实，为肝癌的靶向治疗提供提供新思路。发表了外泌体释放以及自噬对糖酵解影响的研究论文。 姓名：张德巍 排名：11 职称：教授/主任医师 行政职务：主任 工作单位：中国医科大学附属第四医院 对本项目的贡献：在动物试验、行为学评价及统计学方法上做了大量工作。通过检索国内外相关文献及临床研究，分析肝癌高危因素，为临床患者制定个体化治疗方案做出突出贡献，并对团队成员论文写作等进行指导。 姓名：李宏武 排名：12 职称：副教授/副主任医师 行政职务：副主任 工作单位：中国医科大学附属第四医院 对本项目的贡献：在临床研究方面，建立了探索肝癌代谢新机制，优化肝癌的治疗策略，利用多个数据库对自噬过程中的重要协助因子进行靶点预测及结构评估，应用于中国医科大学附属第四医院，取得良好的成果。
主要完成单位情况	单位名称：中国医科大学附属第四医院 排名：1 对本项目的贡献：中国医科大学附属第四医院作为项目依托的主体单位，承担项目具体实施的任务。本项目在具体实施过程中得到了中国医科大学附属第四医院的大力支持，主要体现在如下几个方面：1.在平台建设方面，为课题组提供了卫生部重点实验室的支持,实验室内配备技术先进的检测仪器、专业的技术人员、设施完备的动物试验部等；2.在团队建设方面，为课题组负责人研究生招生方面，根据课题需要给予倾斜，保障了课题的顺利进行；

	3.在科研资金配备及监管方面，科研科、人力资源部和财务处等相关职能科室，在整个课题执行、资金支配等方面给予大力支持，并起到良好的监管作用，为课题的顺利进行保驾护航。4.在人才培养方面，负责人定期与研究生进行课题相关进展交流，采纳有助于课题进行的良好建议，培养研究生拥有科学严谨的科研思维，为课题的顺利进行奠定了人才基础。此外，医大四院一直以来非常重视和支持成果的转化与推广，为此项目成果得以快速推广与应用提供良好平台。 单位名称：辽宁省肿瘤医院 排名：2 对本项目的贡献：辽宁省肿瘤医院作为项目依托单位之一，承担该项目许多重要部分。本项目在具体实施过程中得到了辽宁省肿瘤医院的大力支持，主要体现在如下的几个方面：1.辽宁省肿瘤医院在该项目开展执行上，科研科、人力资源部等相关职能科室给予大力支持，为课题组提供部分研究场所、研究设备等，配合该项目顺利进行；2.辽宁省肿瘤医院也一直支持成果转化与推广，为本研究成果的推广给予大力支持。 单位名称：丹东市第一人民医院 排名：3 对本项目的贡献：作为本项目的第三完成单位，丹东市第一人民医院参与完成了项目实施工作。本项目在具体实施过程中得到了丹东市第一人民医院的全力支持，包括以下几点：1.首先，为课题组提供研究场所、研究设备支持；2.其次，为课题组负责人研究生招生方面给予大力支持，输送人才，保障课题顺利进行；3.最后，丹东市第一人民医院一直以来非常重视和支持成果的转化与推广，为本研究成果的推广给予大力支持。
--	--