

拟推荐 2023 年度青岛市科学技术奖励项目公示表

| | |
|--------------------|---|
| 项目名称 | 基于多功能纳米超声造影剂的肿瘤诊疗一体化新技术研发与应用 |
| 推荐单位 意见 | <p>我单位认真审阅了该项目推荐书，确认全部材料真实有效，符合青岛市科学技术奖励委员会办公室的填报要求。该项目聚焦肿瘤性疾病诊疗一体化体系的重大需求，对纳米级超声造影剂的药物递送和可视化治疗、低机械指数下肿瘤的二维及四维超声造影增强特点及定量分析等进行了深入研究；项目研究方法及科研成果在国内多家大型医院、科研院所推广应用到基础研究、临床实践和研究生教学活动中，提升了学科影响力，减轻了患者经济负担，提高了疾病尤其是恶性肿瘤的诊断效率，取得了良好的效果和较好的社会效益。</p> <p>根据青岛市科学技术奖的申报条件，推荐该项目申报 2023 年青岛市科学技术进步奖。</p> |
| 项目简介 | <p>为了明确超声造影剂在肿瘤诊疗一体化方面的价值，项目组历时 15 年，在国家自然科学基金、山东省重点研发计划等项目支持下，聚焦超声造影与声学定量的临床研究和推广应用，对造影剂的纳米化和精准化开展了全面深入的研究，在超声造影剂诊疗一体化体系构建方面取得重大成果，主要内容如下：</p> <p>将分子影像技术与药物载体相结合，研发高生物相容性的靶向纳米级超声造影剂，能够深入肿瘤组织发挥给药、成像功能，增强肿瘤化疗、放疗和基因治疗效果。构建具有肿瘤微环境响应性的纳米药物递送系统，对肿瘤微环境进行重塑，显著提升了抗肿瘤治疗效果。综合考量细胞通透性和生物安全性，通过对 UTMD 不同参数在不同水平下的组合优化，建立了适用于不同细胞系的 UTMD 最佳参数标准，同时阐明了 UTMD 对肿瘤生物学行为的影响及机制。开展了低机械指数二维及四维超声造影研究，评估了其在肿瘤血流灌注与滋养血管等方面的应用潜力并进行了推广应用，显著提高了超声造影在肿瘤诊断、介入治疗及随访的应用价值。</p> |

| | |
|----------------------|---|
| | <p>通过该研究，共发表论文 59 篇，授权国家发明专利 8 项，其中 2 项完成转化，牵头制定专家共识 2 部，主编国家卫健委“十三五”研究生规划教材 1 部，培养 40 余名博硕研究生，获批国家自然科学基金项目 3 项、省部级课题 6 项。该项目研究成果在国内多家大型医院推广应用，获得显著的社会效益，对学科发展及科学研究起到了重要的促进作用。</p> |
| <p>客观评价</p> | <p>项目研究成果多次被国际权威杂志引用评述，其中高度生物相容性壳聚糖纳米级超声造影剂的研发及功能验证相关研究(<i>Drug Deliv.</i> 2020; 27(1): 469–481)被 <i>Ultrasonics Sonochemistry</i>、<i>Int J Nanomedicine</i> 等杂志引用 30 次。双叶酸靶向纳米超声造影剂的制备及促进肿瘤细胞靶向性研究 (<i>Ultrason Sonochem.</i> 2017 Jul;37:235-243)被 <i>Theranostics</i>、<i>Cancer Letters</i> 等杂志引用 28 次。靶向微泡破坏技术的相关参数对超声造影声孔效应的影响与机制研究(<i>Ultrason Sonochem.</i> 2017 Sep;38:598-603)被 <i>Theranostics</i>、<i>Sensors and Actuators B-Chemical</i> 等杂志引用 22 次。</p> <p>山东省科技厅对项目组承担的山东省重点研发项目《多功能壳聚糖超声纳米泡的研制及可视化精准治疗耐药 CRPC 肿瘤的实验研究》进行了结题验收，认为项目组成员按照计划开展了研究工作，应用彩色多普勒成像技术，从三方面对该课题进行了具体研究，分别是:1 新型纳米级壳聚糖超声造影剂的制备、物理表征及体外寻靶能力;2 新型纳米级壳聚糖超声造影剂联合 UTMD 对前列腺癌细胞的抑制作用和机制研究;3 新型纳米级壳聚糖超声造影剂联合 UTMD 对小鼠前列腺癌移植瘤的抑制作用和机制研究，同时探索了其可视化精准诊疗前列腺癌的潜在应用价值。</p> |
| <p>推广应用情况</p> | <p>项目成果已在多家医院推广，应用到基础研究、研究生教育和临床实践中，该项目获得各推广应用单位的一致较好反馈。较早的在山东省各大医院普及了超声造影研究，减轻了患者负担，显著提高了超声诊断及鉴别诊断肿瘤未分化微血管的能力，为个体化早期诊断、指导治疗及预后评估具有重要意义。低机械指数灰阶超声造影参数分析、纳米级超声造影剂的研发、靶向分子探针的修饰、造影剂的体外及体内增强显像与药物递送等成果对各级医疗单位进行学</p> |

科建设和相关的研究具有重要的启迪和参考作用。

多次举办国家级继续医学教育项目，并在省内多家地市进行巡讲，对研究成果进行了很好的学术宣传及推广交流，取得了良好的效果和显著的社会效益。项目组将研究成果通过学术汇报、壁报交流等多种形式成功展示在中华医学会超声医学分会学术年会、中国医师协会超声专业学术年会、亚洲超声造影大会、西湖国际超声分子影像年会等本领域顶级国内外学会会议中，取得了世界同行业的认同与好评。

主要知识产权和标准规范目录

| 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 |
|------------|---|--------|------------------|------------|----------------|--------------|---------------------------------|--------------|
| 发明专利权 | 一种靶向肿瘤细胞的壳聚糖衍生物纳米级超声造影剂及其制备方法与应用。国家发明专利 | 中国 | ZL202011464439.1 | 2021-12-31 | 国家知识产权局 | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 李杰，赵雅丁，时丹丹，郭鲁，商蒙蒙，孙霄，孟冬 | 有效 |
| 发明专利权 | 一种高度生物相容性纳米级超声造影剂及其制备方法与应用 | 中国 | ZL201910963548.9 | 2021-01-29 | 国家知识产权局 | 山东大学齐鲁医院 | 李杰，周晓莹，时丹丹，郭鲁，商蒙蒙，孙霄，孟冬，刘欣欣，赵雅丁 | 有效 |

| | | | | | | | | |
|----|---|----|-------------------------------|------------|-------------------------------|----------|---|------------|
| 论文 | FGF19-Induced Inflammatory CAF Promoted Neutrophil Extracellular Trap Formation in the Liver Metastasis of Colorectal Cancer | 美国 | 10.1002/advs.202302613 | 2023-08-01 | Advanced science | 山东大学齐鲁医院 | 李晨, 陈田力, 刘家良, 王悦, 张春焕, 郭鲁, 时丹丹, 张廷国, 王锡山, 李杰 | 有效 15.1 |
| 论文 | Dual-responsive nanodroplets combined with ultrasound- targeted microbubble destruction suppress tumor growth and metastasis via autophagy blockade | 荷兰 | 10.1016/j.jconrel.2022.01.009 | 2022-03-01 | Journal of Controlled Release | 山东大学齐鲁医院 | 王潇璇, 商蒙蒙, 孙霄, 郭鲁, 肖珊, 时丹丹, 孟冬, 赵雅丁, 杨粒芝, 江超, 李杰 | 有效 10.8 |
| 论文 | Ultrasound targeted microbubble destruction-triggered nitric oxide release via nanoscale ultrasound contrast agent for sensitizing chemoimmunotherapy | 英国 | 10.1186/s12951-023-01776-8 | 2023-01-30 | Journal of nanobiotechnology | 山东大学齐鲁医院 | 赵雅丁, 时丹丹, 郭鲁, 商蒙蒙, 孙霄, 孟冬, 肖珊, 王潇璇, 李杰 | 有效 10.2 |

| | | | | | | | | |
|----|--|----|----------------------------------|-------------|------------------------------------|----------|--|------------|
| 论文 | CAFs targeted ultrasound-responsive nanodroplets loaded V9302 and GLULsiRNA to inhibit melanoma growth via glutamine metabolic reprogramming and tumor microenvironment remodeling | 英国 | 10.1186/s12951-023-01979-z | 2023-07-08 | Journal of nanobiotechnology | 山东大学齐鲁医院 | 艾晨, 孙霄, 肖珊, 郭鲁, 商蒙蒙, 时丹丹, 孟冬, 赵雅丁, 王潇旋, 李杰 | 有效 10.2 |
| 论文 | pH-/Redox-Responsive Nanodroplet Combined with Ultrasound-Targeted Microbubble Destruction for the Targeted Treatment of Drug-Resistant Triple Negative Breast Cancer | 美国 | 10.1021/acsami.2c20478 | 2023.-02-09 | ACS applied materials & interfaces | 山东大学齐鲁医院 | 肖珊, 郭鲁, 艾晨, 商蒙蒙, 时丹丹, 孟冬, 孙霄, 王潇旋, 刘蕊, 赵雅丁, 李杰 | 有效 9.5 |
| 论文 | Influence of tumor cell lines derived from different tissue on sonoporation efficiency under ultrasound microbubble treatment | 英国 | 10.1016/j.ultrasonch.2016.08.022 | 2017-09-01 | Ultrasonics sonochemistry | 山东大学齐鲁医院 | 时丹丹, 郭鲁, 段素娟, 商蒙蒙, 孟冬, 程琳, 李杰 | 有效 8.4 |
| 论文 | Development of a novel folate-modified nanobubbles with improved targeting ability to tumor cells | 英国 | 10.1016/j.ultrasonch.2017.01.013 | 2017-07-01 | Ultrasonics sonochemistry | 山东大学齐鲁医院 | 段素娟, 郭鲁, 时丹丹, 商蒙蒙, 孟冬, 李 | 有效 8.4 |

| | | | | | | | 杰 | |
|----------------------|--|------------------------|-------------------------|--------------|---------------------------------------|--|--|-----------|
| 论文 | Ultrasound-Targeted Microbubble Disruption with Key Nanodroplets for Effective Ferroptosis in Triple-Negative Breast Cancer Using Animal Model | 新西兰 | 10.2147/IJN.S 400495 | 2023-04-01 | International Journal of Nanomedicine | 山东大学齐鲁医院 | 刘蕊, 时丹丹, 郭鲁, 肖珊, 商蒙蒙, 孙霄, 孟冬, 赵雅丁, 王潇璇, 李杰 | 有效 8.1 |
| 主要完成单位及创新推广贡献 | | | | | | | | |
| 姓名 | 排名 | 行政职务 | 技术职称 | 完成单位 | 工作单位 | 对该项目技术创造性贡献 | | |
| 李杰 | 1 | 党委书记、 纪委书记、 科室主任 | 主任医师 | 山东大学齐鲁医院(青岛) | 山东大学齐鲁医院(青岛) | 负责项目总体设计、学术交流与临床应用, 是本项目创新性研究思维的提出者、推广应用的推广者, 对本项目创新点均做出创造性贡献, 为本项目有关国家发明专利的第一发明人, 本成果相关论文的通讯作者; 在各大医院大力推广普及项目成果, 对各级医院超声医学的发展壮大做出了重要贡献。 | | |

| | | | | | | |
|-----|---|------|-------|----------|----------|---|
| 郭鲁 | 2 | 无 | 主治医师 | 山东大学齐鲁医院 | 山东大学齐鲁医院 | 具体承担了靶向肿瘤微环境间质细胞的纳米超声造影剂分子探针修饰以及功能验证等相关实验工作；完成了基因纳米技术应用于纳米超声造影剂携带与递送 siRNA 相关工作；作为主要参与者承担了纳米超声造影剂、声孔效应的部分实验设计、成果总结工作。 |
| 时丹丹 | 3 | 主任助理 | 副主任医师 | 山东大学齐鲁医院 | 山东大学齐鲁医院 | 阐明了不同组织来源、不同病理类型肿瘤细胞的超声造影相关参数标准的制定以及低机械指数灰阶超声对肝肿瘤的诊断价值研究；完成了超声靶向造影剂爆破（UTMD）抑制肿瘤上皮间质转化的分子机制分析。 |
| 商蒙蒙 | 4 | 无 | 主治医师 | 山东大学齐鲁医院 | 山东大学齐鲁医院 | 完成了纳米超声造影剂增强肿瘤放疗增敏的相关工作以及高分子材料 PLA 壳膜纳米超声造影剂诊疗系统的研发、物理表征、超声显影、生物安全性等一系列验证工作。 |
| 孙霄 | 5 | 无 | 主治医师 | 山东大学齐鲁医院 | 山东大学齐鲁医院 | 制备了微环境肿瘤相关巨噬细胞靶向性的纳米超声造影剂，并验证了纳米超声造影剂对免疫治疗的协同促进作用；作为主要参与者合作完成了壳聚糖壳膜纳米超声造影剂构建与验证工作。 |
| 孟冬 | 6 | 无 | 主治医师 | 山东大学齐鲁医院 | 山东大学齐鲁医院 | 构建了 pH 响应等多功能纳米级超声造影剂的研制，并通过功能实验证实了该造影剂在不同酸碱环境下的稳定性、生物 |

| | | | | | | |
|----------------------|----|---|-----------|--|--------------|---|
| | | | | | | 安全性、超声显像及靶向药物递送功能。 |
| 肖珊 | 7 | 无 | 主治医师 | 山东大学齐鲁医院 | 山东大学齐鲁医院 | 构建了具有 pH/还原/超声多重响应和透明质酸靶向功能的纳米载体，实现可控和可视化的精准药物递送。 |
| 李晨 | 8 | 无 | 主治医师 | 山东大学齐鲁医院 | 山东大学齐鲁医院 | 揭示了结直肠癌细胞分泌 FGF19 调节肝脏转移支持性微环境的机制，为纳米超声造影剂应用于结直肠癌肝转移的个体化精准诊疗提供了新线索。 |
| 王潇璇 | 9 | 无 | 博士研究生 | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 制备了携载自噬抑制剂羟氯喹的纳米级超声造影剂，并通过体内外实验验证了造影剂通过自噬阻断抑制肿瘤生长及转移的作用与机制。 |
| 赵雅丁 | 10 | 无 | 博士研究生 | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 完成了一种壳聚糖衍生物壳膜纳米级超声造影剂的研制及验证工作，通过 GRP78 分子探针修饰，实现了对耐药抵抗性前列腺肿瘤的有效诊疗。 |
| 主要完成单位及创新推广贡献 | | | | | | |
| 主要完成单位名称 | | | 排名 | 主要完成单位创新推广贡献 | | |
| 山东大学齐鲁医院（青岛） | | | 1 | 在项目申报、计划实施、经费管理、科研成果推广等均起到统筹领导作用，对于课题总体设计和主要科技创新做出重要贡献，为项目实施提供设备、技术力量和资金等各方面的支持，保障本课题的圆满顺利完成。作为项目成果应用单位，山东大学齐鲁医院（青岛）完成了项目研发中关键技术的应用，在项目的推广应用中起到了积极的推进作用。 | | |

| | | |
|---|--|--|
| | | |
| 完成人合作关系说明 | | |
| <p>本项目成果由第一完成人李杰教授组建的一支科研团队协力攻关完成。李杰教授为超声科主任，也是本项目负责人，负责本项目的设计及总体规划，指导实验的进行和论文的书写，对本项目的创新点均有创造性贡献。完成人郭鲁、时丹丹、商蒙蒙、孙霄、孟冬、肖珊、李晨、王潇璇、赵雅丁分别在项目论文的设计、实施、撰写等方面做出贡献，并在论文中署名。郭鲁参与了本项目的设计及申请书撰写，具体承担了靶向肿瘤微环境间质细胞的纳米超声造影剂的分子探针修饰与功能验证；时丹丹参与了本项目的设计，具体承担了超声造影相关参数的优化与肝脏灰阶超声造影的部分研究；商蒙蒙具体承担了纳米超声造影剂增敏放疗、高分子材料 PLA 壳膜纳米超声造影剂的研究工作；孙霄具体承担靶向纳米超声造影剂联合免疫治疗的相关工作；孟冬承担了 pH 响应、液气相变等特性的羧甲基壳聚糖纳米超声造影剂的制备及功能验证；肖珊参与了申请书撰写，具体承担 pH/还原/超声多重响应和透明质酸靶向功能纳米载体的构建；李晨揭示了结直肠癌细胞分泌 FGF19 调节肝脏转移支持性微环境的机制；王潇璇具体承担纳米超声造影剂联合自噬应用于肿瘤的相关研究；赵雅丁具体承担了 GRP78 靶向壳聚糖纳米级超声造影剂的研制及功能验证。上述完成人在项目实施过程中，统筹规划、密切合作，共同为项目的实施和成果的推广做出了重要贡献。</p> | | |

拟推荐 2023 年度青岛市科学技术奖励项目公示表

| | |
|--------------------|---|
| 项目名称 | 超声心动图参数生理性变异的校正方法学 |
| 推荐单位 意见 | <p>我单位认真审阅了该项目推荐书，确认全部材料真实有效，符合青岛市科学技术奖励委员会办公室的填报要求。该团队围绕超声心动图参数正常值缺乏具有广泛代表性的中国人群数据、参数生理性变异的影响因素分析、参数生理性变异校正的方法学等困扰国际超声心动图领域的研究热点与关键问题，开展了系统性的深入研究，在前期全国多中心“中国超声心动图正常测量值研究”（EMINCA 研究）基础上，（1）建立了包括 1394 例中国汉族健康成人超声心动图参数数据库；（2）建立了 34 个二维参数和 37 个多普勒参数正常值的“中国标准”；（3）以指南形式制定发布了中国超声心动图参数的正常参考值范围；（4）探讨了生物学特征变量包括性别、年龄、体型等对超声心动图参数的影响；（5）开创性地建立了针对超声心动图参数生理性变异进行校正的新的数学模型，即优化的多变量非等距模型(OMAM)，并确定了各参数 OMAM 校正的校正参考值范围；（6）设计了在线判断受检者个体的超声心动图参数 OMAM 校正值正常与否的计算机分析软件系统；（7）建立了中国汉族健康成人体表面积（BSA）的二元回归方程，其准确性显著优于目前国际上通用的 DuBois 计算公式。</p> <p>根据青岛市科学技术奖的申报条件，推荐该项目申报 2023 年青岛市科学技术进步奖。</p> |
| 项目简介 | <p>超声心动图在各种心血管疾病的早期识别、严重程度定量、治疗决策和预后评估等方面获得了广泛的临床应用。然而，在该项目研究成果分布之前，国内一直采用国际指南所推荐的基于欧美人群数据的超声心动图参数正常参考值，缺乏基于中国人群的“中国标准”。近年来发表的几项大样本、前瞻性和多中心的研究如我们的 EMINCA 研究、欧洲的 NORRE 研究、日本的 JAMP 研究等发现，大多数超声心动图参数测值随年龄和性别显著变化，不同种族间亦存在差异，而传统的基于心脏大小与体型变量呈线性相关假设的采用 BSA 的线性校正方法，并不能消除生物学特征变量对超声心动图参数的影响，导致校正不足或校正过度的现象。这提示我们：基于欧美人群的超声心动图国际正常参考值并不适用于中国人群，不同性别、年龄、种族人群应采用不同的参考值标准，传统的采用 BSA 的线性校正方法存在明显缺陷。因此，临床上亟需建立中国人群超声心动图参数正常参考值范围，探索出一种可消除性别、年龄和体型等生物学特征</p> |

| | |
|--------------------|---|
| | <p>变量影响的、对超声心动图参数的生理性变异进行科学校正的全新数学模型。</p> <p>本项目针对于上述问题进行了一系列的创新性研究，进一步在前期 EMINCA 研究基础上，（1）建立了包括 1394 例年龄 18-79 岁的来自全国 43 个研究中心的中国汉族健康成人超声心动图参数数据库，为后续一系列超声心动图临床研究奠定了基础；（2）建立了 34 个二维参数和 37 个多普勒参数测量值的“中国标准”；（3）以指南形式制定发布了中国超声心动图参数的正常参考值范围，在全国推广应用；（4）探讨了生物学特征变量包括性别、年龄、体型等对超声心动图参数的影响规律，建立了基于性别和年龄的参数值范围；（5）开创性地建立了针对二维和多普勒超声心动图参数生理性变异进行校正的新的数学模型，即优化的多变量非等距模型（OMAM），建立了各参数的 OMAM 校正方程及其校正参考值范围；（6）设计了在线判断受检者个体的超声心动图参数 OMAM 校正值正常与否的计算机分析软件系统，包括安卓版和 Windows 两个版本，为临床提供了简便快捷的超声心动图在线判定工具；（7）在 210 例健康成人中采用体表涂层医用藻酸钠方法实测了 BSA，采用多元非线性回归分析方法，建立了计算中国汉族健康成人 BSA 的二元回归方程，与并多个国际上发表的 BSA 计算公式进行比较，验证了本项目建立的 BSA 计算公式的准确性显著优于目前国际上通用的包括 DuBois 在内的多个计算公式。</p> <p>该项目的第一完成人共发表第一作者 SCI 收录论文 5 篇（IF max 五年平均 13.6），国家级标准规范 4 项，计算机软件著作权登记证书 2 个，获批并结题国家自然科学基金面上项目 1 项、山东省自然科学基金 1 项、青岛市科技惠民重点项目 1 项（因限项，部分未罗列）。</p> |
| <p>客观评价</p> | <p>（1）制定了超声心动图的国家级标准与规范：基于该项目撰写的《中国成年人超声心动图检查测量指南》、《抗肿瘤治疗心血管损害超声心动图检查专家共识》，发表于中华超声影像学杂志，在全国进行推广应用于临床，对全国超声心动图的临床诊疗工作起到了重要的规范、指导和引领作用；</p> <p>（2）制定了超声心动图的国家级规范化培训标准：基于该项目研究成果，第一完成人参与撰写制定了《心内科医师心脏超声诊断技术初级培训规范》和《心内科医师心脏超声诊断技术高级培训规范》，为即将在全国范围内推广施行的培训工作奠定了基础；</p> <p>（3）设计了超声心动图参数生理性变异的校正软件系统（安卓版和 Windows 版），获批了具有自主知识产权的计</p> |

| | |
|--------|--|
| | <p>计算机软件著作权登记证书；</p> <p>(4) 项目的第一完成人以第一作者共发表高质量的 SCI 收录论文 5 篇，被他引 65 次，编辑评论 1 次，在国内和国家超声心动图领域具有较高的影响力。</p> |
| 推广应用情况 | <p>(1) 由中华医学会超声医学分会超声心动图学组、基于该项目研究成果撰写的《中国成年人超声心动图检查测量指南》，在全国多家医院进行推广应用，不再受限于基于欧美人群的、并不适用于中国人群的国际标准。</p> <p>(2) 项目第一完成人作为特邀专家，直接参与撰写制定了由国家卫健委人才交流服务中心主导的《心内科医师心脏超声诊断技术初级培训规范》和《心内科医师心脏超声诊断技术高级培训规范》，为即将在全国范围内推广施行的心内科医师心脏超声诊断技术的培训工作奠定了基础；</p> <p>(3) 本项目组发表的多篇高质量 SCI 论文，被国内外同行引用，在国内外超声心动图领域产生了一定影响。</p> |

主要知识产权和标准规范目录

| 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 |
|------------|------------------|--------|----------------------------------|------------|----------------|-------------|------------|--------------|
| 标准与规范 | 中国成年人超声心动图检查测量指南 | 中国 | 中华超声影像学杂志 2016 年 8 月 第 25 卷第 8 期 | 2016-8-1 | 中华超声影像学杂志 | 山东大学齐鲁医院 | 张运、姚桂华等 | 有效 |

| | | | | | | | | |
|--------------|---|----|--------------------------------|-----------|--------------------------------|--------------|--|----|
| 计算机软件著作权登记证书 | 超声心动图参数生理性变异校正软件（安卓版） | 中国 | 软著登字第7186787号 | 2021-3-29 | 中华人民共和国国家版权局 | 山东大学 | 孙丰荣、陈宇翔、姚桂华、邢跃林、范成名 | 有效 |
| 规范 | 心内科医师心脏超声诊断技术初级培训规范 | 中国 | T/GSFCF 0001--2022 | 2022-7-20 | 国家卫生健康委人才交流服务中心 | 广州市益路同行慈善基金会 | 朱天刚、胡丹、王廉一、陈未、姚桂华、高翔 | 有效 |
| 论文 | Echocardiographic Measurements in Normal Chinese Adults Focusing on Cardiac Chambers and Great Arteries: A Prospective, Nationwide, and Multicenter Study | 中国 | J Am Soc Echocardiogr | 2015-5-1 | Doi:10.1016/j.echo.2015.01.022 | 山东大学齐鲁医院 | Yao GH,Deng Y,Liu Y,Xu MJ,Zhang C,Deng YB, Ren WD,Li ZA,Tang H, Zhang QB,Mu YM, Fang LG,Zhang M, Yin LX,Zhang Y | 有效 |
| 论文 | Doppler Echocardiographic Measurements in Normal Chinese Adults (EMINCA): a prospective, nationwide, and multicentre study | 中国 | Eur Heart J Cardiovasc Imaging | 2016-5-1 | Doi:10.1093/ehjci/jev330 | 山东大学齐鲁医院(青岛) | Gui-Hua Yao, Mei Zhang,Li-Xue Yin,Cheng Zhang,Ming-Jun Xu,Yan Deng,Yan Liu,You-Bin Deng,Wei-Dong Ren,Zhi-An Li,Hong Tang,Quan-Bin Zhang,Yu-Ming Mu,Li-Gang | 有效 |

| | | | | | | | | |
|----|--|----|-----------------------|----------|---------------------------------|--------------|---|----|
| | | | | | | | Fang, Yun Zhang | |
| 论文 | A Novel Mathematical Model for Correcting the Physiologic Variance of Two-Dimensional Echocardiographic Measurements in Healthy Chinese Adults | 中国 | J Am Soc Echocardiogr | 2019-7-1 | Doi:10.1016/j.echo.2019.02.010. | 山东大学齐鲁医院(青岛) | Gui-Hua Yao, Xiang-Yun Chen, Qing Zhang, Xue-Ying Zeng, Xuan-Long Li, Sen Zhang, Pei-Qing Jiang, Xuan Feng, Feng-Rong Sun, Jin-Feng Xu, Meng Zhang, Cheng Zhang, Li-Xue Yin, Mei Zhang, Yun Zhang | 有效 |
| 论文 | Correction of Left Ventricular Doppler Echocardiographic Measurements for Physiological Variances Using a Novel Optimized Multivariable Allometric Model in Healthy Chinese Han Adults | 中国 | Engineering | 2022-9-1 | Doi:10.1016/j.eng.2021.05.007 | 山东大学齐鲁医院(青岛) | Guihua Yao, Xiangyun Chen, Wenjing Yang, Qing Zhang, Jing Liu, Huan Liang, Hui Sun, Yao Xu, Li Wang, Jinfeng Xu, Cheng Zhang, Fengrong Sun, Mei Zhang, Xueying Zeng, Yun Zhang | 有效 |

| 标准与规范 | 抗肿瘤治疗心血管损害超声心动图检查专家共识 | 中国 | 2020年4月第29卷第4期 | 2020-4-1 | 中华超声影像学杂志 | 山东大学齐鲁医院 | 张运...姚桂华... | 有效 |
|----------------------|----------------------------|---------------|--------------------|--------------|-----------------|--|----------------------|----|
| 规范 | 心内科医师心脏超声诊断技术高级培训规范 | 中国 | T/GSFCF 0002--2022 | 2022-7-20 | 国家卫生健康委人才交流服务中心 | 广州市益路同行慈善基金会 | 朱天刚、胡丹、王廉一、陈未、姚桂华、高翔 | 有效 |
| 计算机软件著作权登记证书 | 超声心动图参数生理性变异校正软件（Windows版） | 中国 | 软著登字第7186787号 | 2021-3-29 | 中华人民共和国国家版权局 | 山东大学 | 孙丰荣、范成名、姚桂华、邢跃林、陈宇翔 | 有效 |
| 主要完成单位及创新推广贡献 | | | | | | | | |
| 姓名 | 排名 | 行政职务 | 技术职称 | 完成单位 | 工作单位 | 对该项目技术创造性贡献 | | |
| 姚桂华 | 1 | 心内科副主任/大内科副主任 | 主任医师 | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 实验设计、数据库建立、论文撰写与发表、参与计算机软件设计与验证、项目经费支持 | | |
| 孙慧 | 2 | 无 | 主治医师 | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 数据汇总及部分统计学分析 | | |
| 陈湘云 | 3 | 无 | 主治医师 | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 超声心动图数据采集工作 | | |
| 曾雪迎 | 4 | 系主任 | 副教授 | 中国海洋大学数学科学学院 | 中国海洋大学数学科学学院 | 优化多元非线性回归方程（OMAM）与BSA回归方程的建立与验证 | | |
| 张运 | 5 | 教育部和卫生部心 | 教授、院士 | 山东大学齐鲁医院 | 山东大学齐鲁医院 | 课题总体设计与决策性指导 | | |

| | | | | | | |
|---|---|------------------|-----------|--|--------------|-------------------|
| | | 血管重构与功能研究重点实验室主任 | | | | |
| 杨文静 | 6 | 无 | 主治医师 | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 志愿者招募、BSA 测量 |
| 李宣龙 | 7 | 无 | 主治医师 | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 志愿者招募、BSA 测量与数据分析 |
| 主要完成单位及创新推广贡献 | | | | | | |
| 主要完成单位名称 | | | 排名 | 主要完成单位创新推广贡献 | | |
| 山东大学齐鲁医院（青岛） | | | 1 | 项目设计、志愿者招募、数据库建立、超声心动图参数测量、统计学分析、论证撰写与发表、参与规范与指南撰写、参与计算机软件设计与验证、项目经费支持 | | |
| 山东大学齐鲁医院 | | | 2 | 项目总体设计与决策性指导、规范与指南撰写总策划 | | |
| 中国海洋大学数学科学院 | | | 3 | 优化多元非线性回归方程（OMAM）与 BSA 回归方程的建立与验证 | | |
| 完成人合作关系说明 | | | | | | |
| <p>山东大学齐鲁医院张运院士作为该项目的总体设计与决策指导起到了非常重要的作用，带领中华医学会超声医学分会超声心动图学组撰写了《中国成年人超声心动图检查测量指南》和《抗肿瘤治疗心血管损害超声心动图检查专家共识》，对指南与共识在全国范围内进行推广应用于临床起到了决定性作用。中国海洋大学数学科学院系主任曾雪迎副教授负责对超声心动图参数生理性变异进行 OMAM 校正方程和 BSA 回归方程的建立与验证，保证了该项目的顺利圆满完成。</p> | | | | | | |

拟推荐 2023 年度青岛市科学技术奖励项目公示表

| | |
|--------------------|--|
| 项目名称 | 辅助牵引技术在消化内镜手术中的应用研究 |
| 推荐单位 意见 | <p>我单位认真审阅了该项目推荐书，确认全部材料真实有效，符合青岛市科学技术奖励委员会办公室的填报要求。该团队围绕辅助牵引技术在消化内镜治疗中的应用的开展系统深入的研究，设计出两款具备自主知识产权的牵引装置并投入临床应用，共发表牵引辅助内镜治疗的 SCI 论文 7 篇，其中内镜领域排名第一的杂志 3 篇，中华系列杂志 1 篇，在国际上处于领先地位。</p> <p>根据青岛市科学技术奖的申报条件，推荐该项目申报 2023 年青岛市科学技术进步奖。</p> |
| 项目简介 | <p>内镜黏膜下剥离术（endoscopic submucosal dissection,ESD）在治疗胃肠道肿瘤中的应用已相当广泛。然而，ESD 技术要求较高，操作时间较长，存在诸如出血、穿孔、狭窄和术后感染等并发症，掌握其需较长的学习曲线和严格的准入标准，不利于大规模推广和应用。ESD 手术过程中辅助牵引技术有利于暴露黏膜下层或黏膜下肿瘤瘤体，大大降低 ESD 手术的风险及缩短手术时间。本项目通过自主设计的体外自动牵拉装置及体内牵引环辅助牵引完成内镜下病变切除及缝合手术，临床效果显著，临床应用范围广泛，临床推广价值高。本项目共申报国家专利 3 项，并已将专利产品应用到临床，目前已在青岛市 4 家医院应用。本项目在内镜领域影响因子排名第一的《Endoscopy》发表论文 3 篇，在国际上首先发表了体内牵引领域的论著，在国内率先发表了关于体内牵引的论著，在国际上首先报道了体内牵引环辅助困难隧道内镜手术、辅助溃疡缝合及吻合口瘘缝合等先进内镜治疗技术。共发表 SCI 收录论文 7 篇，中华系列杂志 1 篇。</p> |

| <p>客观评价</p> | <p>牵引辅助技术可大幅度提高内镜治疗技术的安全性，降低手术难度，节约手术时间，应用的牵引装置价格低廉，经济效益及社会效益均较高。</p> | | | | | | | |
|-----------------------------|--|---------------|---------------------|-------------------|-------------------------|--------------------|-------------------|---------------------|
| <p>推广应用情况</p> | <p>内镜牵引装置广泛应用于内镜黏膜下剥离手术、内镜黏膜下肿物切除、隧道内镜手术、消化性溃疡缝合及吻合口瘘缝合等领域，目前内镜辅助牵引技术已在青岛市4家医院推广应用，简单易学，适应内镜治疗领域广，临床推广价值高。</p> | | | | | | | |
| <p>主要知识产权和标准规范目录</p> | | | | | | | | |
| <p>知识产权（标准）类别</p> | <p>知识产权（标准）具体名称</p> | <p>国家（地区）</p> | <p>授权号（标准编号）</p> | <p>授权（标准发布）日期</p> | <p>证书编号（标准批准发布部门）</p> | <p>权利人（标准起草单位）</p> | <p>发明人（标准起草人）</p> | <p>发明专利（标准）有效状态</p> |
| <p>实用新型专利</p> | <p>一种牵引环、组合牵引环及牵引组件</p> | <p>中国</p> | <p>CN211484702U</p> | <p>2020.09.15</p> | <p>ZL202020016729.9</p> | <p>李如源</p> | <p>李如源</p> | <p>有效</p> |

| | | | | | | | | |
|--------|---------------|----|------------------|----------------|----------------------|--------------|-----|----|
| 外观设计专利 | 牵引环及组合牵引环 | 中国 | CN3059228 17S | 2020.07.1 4 | ZL20203000 5742.X | 李如源 | 李如源 | 有效 |
| 实用新型专利 | 一种病变切除用辅助牵引装置 | 中国 | CN2151293 12U | 2021.12.1 4 | ZL20212157 9998.7 | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 李如源 | 有效 |
| | | | | | | | | |

主要完成单位及创新推广贡献

| 姓名 | 排名 | 行政职务 | 技术职称 | 完成单位 | 工作单位 | 对该项目技术创造性贡献 |
|------|----|------|-------|--------------|--------------|-------------------------|
| 李如源 | 1 | 无 | 副主任医师 | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 牵引器械的发明人，牵引辅助内镜手术的主要完成人 |
| 司空银河 | 2 | 无 | 主治医师 | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 牵引辅助内镜治疗手术数据统计分析、文献检索 |
| 宋艳君 | 3 | 无 | 主管护师 | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 牵引辅助内镜治疗手术的数据收集、器械设计 |
| 翟文哲 | 4 | 无 | 住院医师 | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 牵引辅助内镜治疗手术数据统计分析、文献检索 |
| 张帅庆 | 5 | 无 | 主治医师 | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 牵引辅助内镜治疗手术数据统计分析、 |

| | | | | | | |
|----------------------|---|----|-----------|---------------------------|----------|--------------------|
| | | | | | | 文献检索 |
| 左秀丽 | 6 | 主任 | 主任医师 | 山东大学齐鲁医院 | 山东大学齐鲁医院 | 手术指导、器械设计指导、文章撰写指导 |
| 主要完成单位及创新推广贡献 | | | | | | |
| 主要完成单位名称 | | | 排名 | 主要完成单位创新推广贡献 | | |
| 山东大学齐鲁医院（青岛） | | | 1 | 内镜牵引器械完成单位，牵引辅助内镜手术主要完成单位 | | |
| 山东大学齐鲁医院 | | | 2 | 内镜牵引手术指导单位 | | |
| 完成人合作关系说明 | | | | | | |
| 完成人无利益冲突。 | | | | | | |

拟推荐 2023 年度青岛市科学技术奖励项目公示表

| | |
|--------------------|--|
| 项目名称 | 内质网应激和凋亡在高血压致靶器官损伤中的作用及干预新靶点 |
| 推荐单位 意见 | <p>我单位认真审阅了该项目推荐书，确认全部材料真实有效，符合青岛市科学技术奖励委员会办公室的填报要求。该团队围绕内质网应激和凋亡在高血压致心脏、脑血管及眼睛等靶器官损伤中的分子机制及干预靶点等关键问题开展系统深入的研究，创新性地证实了 PKD1 在 SHR 大鼠心肌组织中参与了左室重塑的发生发展过程，阿托伐他汀可通过降低 PKD1 的表达作用，而发挥逆转左室重塑的作用；首次证实 PKD1 参与了 AngII 诱导的心肌细胞肥大，证实 PKD1 参与了心肌成纤维细胞的增殖与胶原合成；首次证实 ERS 的标志性因子 GRP78、CHOP 及 Caspase-12 在高血压大鼠心肌中的表达增高，ERS 的相关凋亡途径被激活，ERS 介导了高血压心肌细胞凋亡的发生发展，AT1 受体拮抗剂发挥抗细胞凋亡作用可能与抑制 ERS 有关；创新性地证实了 PKD 的激活参与了 SHR 大鼠主动脉重塑的发生发展过程，阿托伐他汀可通过降低 PKD 活性表达而发挥改善高血压主动脉重塑的作用；首次证实 AT1/PKC8/PKD/ERK5/MEF2C 信号通路参与 AngII 诱导的 HASMCs 的肥大，为高血压主动脉重塑提供了新的分子靶点；创新性地使用纳米载体进行药物递送可以显著提高药物的生物利用度，减少给药剂量和频率，增加药物在局部组织中的停留时间，减少药物的副作用，克服传统给药诸多缺点，纳米给药系统和给药技术的进步极大地促进了眼科给药的发展，为眼科疾病的治疗提供了广阔的前景；首次证实血压变异性与原发性高血压患者的颈动脉硬化及无症状性脑梗死独立相关。本课题研究成果将对高血压靶器官损伤分子机制的阐明及高血压并发症的防治提供一种新的理论依据和治疗策略，具有显著的社会和经济效益。</p> <p>根据青岛市科学技术奖的申报条件，推荐该项目申报 2023 年青岛市科学技术进步奖。</p> |

项目简介

高血压是导致心、脑、肾、眼睛、大血管等器官结构和功能损害的主要危险因素，可诱发严重的并发症，大大降低患者的生活质量和增加医疗负担。高血压靶器官损害可分为功能性和结构性损害、急性或慢性损害、亚临床靶器官损害或临床并发症。高血压防治中应特别注意早期检查亚临床靶器官损害，诊断依靠实验室及影像学检查等，预防和及时治疗早期损害可明显提高患者的生存质量，提高治疗成功率，正确选择抗高血压药物，也是预防和减少高血压靶器官损害的主要方法之一。项目研究的主要内容包括以下六方面：（1）高血压导致左室舒张功能障碍方面，证实凋亡在高血压致心肌功能障碍过程中发挥重要作用，与 SHR 心肌组织 GRP78 的高表达有关，SHR 心肌组织 CHOP、Caspase-12 表达增高，导致左室肥厚致左室舒张功能障碍是通过 ERS 相关的 CHOP 和 Caspase-12 通路介导心肌细胞凋亡实现的，缬沙坦可通过抑制 CHOP 通路的激活来减少心肌细胞的凋亡，从而发挥其逆转左室肥厚、延缓心衰出现和发展的作用，Ang II 能够诱导培养的心肌细胞凋亡增加，且呈时间浓度依，AngII 可通过 ERS 相关的 CHOP 和 Caspase12 途径介导心肌细胞凋亡；（2）高血压在导致左室重塑方面，证实 SHR 大鼠随着喂养时间延长呈增龄性心肌肥厚和心肌纤维化，为高血压左室重塑发病机制的研究提供了可靠动物模型平台，SHR 大鼠心肌组织中磷酸化 PKD1 表达升高，且与心肌肥厚相关指标呈明显正相关，提示磷酸化 PKD1 参与了自发性高血压大鼠心肌肥厚的发生发展过程，自发性高血压大鼠心肌组织纤维化与 p-PKD1 有相关性，阿托伐他汀可以抑制自发性高血压大鼠左室重塑的发展，其作用靶点可能与 PKD1 有关，验证了 Ang II 具有诱导心肌细胞肥大，促成纤维细胞增殖和促胶原合成作用，这些作用均呈剂量和时间依赖性，首次证明 AT1/PKC/PKD1/ERK5/MEF2C 信号通路参与 AngII 诱导的心肌细胞肥大的发生发展过程，Ang II 可增加新生 SD 大鼠心肌成纤维细胞的 p-PKD1 蛋白表达，PKD1siRNA 可显著抑制 AngII 刺激的 CFs 增殖和胶原合成，PKD1 在 AngII 刺激 CFs 增殖和胶原合成中可能发挥重要作用；（3）在高血压导致主动脉重塑方面，证实 SHR 大鼠随

| | |
|--------------------|---|
| | <p>着喂养时间延长呈增龄性主动脉重塑，为高血压主动脉重塑发病机制的研究提供了可靠的动物模型平台，SHR 大鼠主动脉组织中磷酸化 PKD 的表达随着主动脉重塑过程逐渐升高，提示磷酸化 PKD 参与了自发性高血压大鼠主动脉重塑的发生发展过程，阿托伐他汀可以改善自发性高血压大鼠主动脉重塑的发展，这与其抗炎抗氧化特性有关，其作用靶点可能与 PKD 有关；（4）在高血压导致神经系统损伤方面，证实以标准差（Standard deviation, SD）为主的 BPV 指标与高血压颈动脉粥样硬化（Carotid atherosclerosis, CAS）、静息性脑梗死（silent cerebral infarction, SCI）的关系，及其对高血压患者脑卒中发病率和/或复发率的影响，以其从 BPV 角度认识和探讨缺血性脑卒中中的一级和二级预防开辟一条新思路；（6）高血压导致眼睛损伤方面，采用低强度激光照射联合 MPEG-PCL 纳米胶束治疗高血压眼底疾病，有利于视力和血流的恢复，取得理想治疗效果。</p> |
| <p>客观评价</p> | <p>本课题从从基础和临床方面对高血压靶器官损伤的分子机制、早期诊断及干预新靶点进行了深入研究，研究成果将对高血压靶器官损伤分子机制的阐明及高血压并发症的防治提供一种新的理论依据和治疗策略，具有显著的社会和经济效益。</p> <p>1. 针对原发性高血压患者血压变异性与颈动脉硬化、无症状性脑梗死的关系研究，Jiefang Li , Dan Wu 等在他们的研究中指出“如迟相林、王颖翠等所述，原发性高血压可引起一系列的心脑血管疾病，其中颈动脉硬化是最常见的共同的并发症。”（Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume 2022, Article ID 7479416, 8 pages https://doi.org/10.1155/2022/7479416）。Li Zhang, MD, Baoxin Chen 等在高危卒中个体的腰高比、代谢综合征和颈动脉粥样硬化的关系：一项针对 9605 名研究参与者的横断面研究中指出“王颖翠、迟相林等研究证明高血压引起的动脉硬化的机制如下：血流剪切应力增加和动脉壁机械损伤可导致脂质在动脉壁沉积，导致斑块形</p> |

| | |
|----------------------|---|
| | <p>成和不稳定。”（METABOLIC SYNDROME AND RELATED DISORDERS，Mary Ann Liebert，Inc.Pp.1 - 8，DOI:10.1089/met.2020.0003）。</p> <p>2. 内质网应激在高血压左室重塑中及心肌功能障碍的作用及其信号转导机制研究</p> <p>Mu, W; Wang, ZR 等人指出：“葛志明等人研究证明，在2型糖尿病大鼠模型中，厄贝沙坦通过调节蛋白激酶D和内质网应激改善糖尿病心肌病心肌细胞损伤。”（PHARMACOLOGICAL RESEARCH，2018,3,129:462-474,IF4.897）。</p> <p>Sukumaran, V 等人 引用并指出“而在高脂喂养的 STZ 模型大鼠中，厄贝沙坦对 E/A 的改善较小”，同时还指出“一般认为，在糖尿病中，ANG-II 通过介导上调 TGF-1,2 活性，通过激活 CTGF 驱动了 ECM，使其发生许多改变，这导致了胶原和纤维连接蛋白的沉积增加。”（BIOCHEMICAL HARMACOLOGY，2017,12,144:90-99,IF4.235）Yu,Haitao 等引用并指出：“刘祥娟等人证明了，厄贝沙坦通过减轻 ER 应激诱导的心肌细胞凋亡来改善糖尿病心肌损伤”（JOURNAL OF CELLULAR AND MOLECULAR MEDICINE，2016，4，20：623-631，IF4.302）</p> |
| <p>推广应用情况</p> | <p>高血压是导致心、脑、肾、眼睛、大血管等器官结构和功能损害的主要危险因素，可诱发严重的并发症，大大降低患者的生活质量和增加医疗负担。高血压靶器官损害可分为功能性和结构性损害、急性或慢性损害、亚临床靶器官损害或临床并发症。高血压防治中应特别注意早期检查亚临床靶器官损害，诊断依靠实验室及影像学检查等，预防和及时治疗早期损害可明显提高患者的生存质量，提高治疗成功率，正确选择抗高血压药物，也是预防和减少高血压靶器官损害的主要方法之一。</p> <p>本项目《高血压靶器官损伤的分子机制及干预新靶点》证实了高血压导致左室舒张功能障碍、左室重塑、主动脉重塑的分子机制，以及血压变异性对神经系统损伤机制，高血压致眼睛损伤方面，采用低强度激光照射联合 MPEG-PCL</p> |

纳米胶束治疗高血压眼底疾病，有利于视力和血流的恢复，取得理想治疗效果，为高血压靶器官损伤的预防和治疗提供新的靶点，从而降低高血压并发症的发生率和死亡率。研究成果将对高血压靶器官损伤分子机制的阐明及高血压并发症的防治提供一种新的理论依据和治疗策略，具有显著的社会和经济效益。

本研究成果已在聊城市人民医院、威海市中心医院及青岛市市立医院西院区、青岛市老年病医院等医院应用。

主要知识产权和标准规范目录

| 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 |
|------------|-------------------|--------|--------------|------------|------------------|--------------|------------|--------------|
| 发明专利 | 一种急性重症病毒性心肌炎基因标志物 | 中国 | CN112176053B | 2020.5 | ZL202011086357.8 | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 王颖翠 | 有效 |
| 发明专利 | 一种模拟排汗的人工皮肤 | 中国 | CN113105711B | 2022.6 | ZL202110408431 | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 王颖翠 | 有效 |
| 发明专利 | 一种医疗废弃物自动收集装置 | 中国 | CN112678269B | 2020.2 | ZL202110132941.0 | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 柳洋 王颖翠 | 有效 |

| | | | | | | | | |
|------|----------------------------------|----|--------------|-------------|----------------------|----------------|------------|----|
| 发明专利 | 一种 lncRNA 在氧化应激引起的脐血间充质干细胞凋亡中的应用 | 中国 | CN111808861B | 2021. 4 | ZL2020107119 51.5 | 青岛思拓新源细胞医学有限公司 | 杨文静 王颖翠 茹铭 | 有效 |
| 发明专利 | 一种多肽在制备降低血管内皮功能损伤的保护剂中的应用 | 中国 | CN115804827B | 2023. 6. 30 | ZL2022116148 87.4 | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 王颖翠 | 有效 |

主要完成人及创新推广贡献

| 姓名 | 排名 | 行政职务 | 技术职称 | 完成单位 | 工作单位 | 对该项目技术创造性贡献 |
|-----|----|------|------|--------------|--------------|--|
| 王颖翠 | 1 | 副主任 | 主任医师 | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 山东大学齐鲁医院（青岛） | <p>在高血压导致眼睛损伤方面，证实采用低强度激光照射联合 MPEG-PCL 纳米胶束治疗高血压眼底疾病，有利于视力和血流的恢复，取得理想治疗效果；</p> <p>发现血压变异性（dSSD 和 24hDSD）与原发性高血压患者静息型脑梗死独立相关，可以为从 BPV 的角度对静息型脑梗死风险的研究提供新的证据；</p> <p>运动疗法降压效果确切，可减少靶器官</p> |

| | | | | | | |
|----|---|---|------|-------------------------|-------------------------|---|
| | | | | | | <p>损伤，如左心室肥大、舒张功能不全、高血压视网膜病变、动脉壁增厚或粥样硬化斑块等</p> <p>综述了 AngIII在水钠代谢及血压调节中的功效新进展，开辟了高血压发病机制及调节新视野</p> |
| 柳洋 | 2 | 无 | 主治医师 | 青岛市市立医院西院区， 青岛市老年病医院 | 青岛市市立医院西院区， 青岛市老年病医院 | <p>和完成人 1 证实有氧运动、动静结合、兼顾整体与局部、主动运动和被动运动相结合运动疗法降压效果确切，可减少靶器官损伤(如左心室肥大、舒张功能不全、高血压视网膜病变、动脉壁增厚或粥样硬化斑块)、肾功能不全等</p> |
| 茹铭 | 3 | 无 | 住院医师 | 山东大学齐鲁医院(青岛) | 山东大学齐鲁医院(青岛) | <p>和完成人 1 在高血压导致眼睛损伤方面，证实采用低强度激光照射联合 MPEG-PCL 纳米胶束治疗高血压眼底疾病，有利于视力和血流的恢复，取得理想治疗效果；综述了 AngIII在水钠代谢及血压调节中</p> |

| | | | | | | |
|-----|---|-----|-------|---------------|---------------|--|
| | | | | | | 的功效新进展，开辟了高血压发病机制及调节新视野 |
| 葛志明 | 4 | 科主任 | 主任医师 | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 证实凋亡在高血压致心肌功能障碍过程中发挥重要作用，缬沙坦可通过抑制CHOP通路的激活来减少心肌细胞的凋亡，从而发挥其逆转左室肥厚、延缓心衰出现和发展的作用，阿托伐他汀可以抑制自发性高血压大鼠左室重塑的发展，其作用靶点可能与PKD1有关，证实SHR大鼠随着喂养时间延长呈增龄性主动脉重塑，为高血压主动脉重塑发病机制的研究提供了可靠的动物模型平台。 |
| 迟相林 | 5 | 副主任 | 副主任医师 | 青岛大学附属威海市中心医院 | 青岛大学附属威海市中心医院 | 和完成人1和2证实血压变异性（dSSD和24hDSD）与原发性高血压患者静息型脑梗死独立相关。这些发现可以为从BPV的角度对静息型脑梗死风险的研究提供新的证据。 |

| | | | | | | |
|----------------------|---|-----------|---|--------------|--------------|--|
| 许红晓 | 6 | 无 | 主治医师 | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 和完成人 1 证实血压变异性（dSSD 和 24hDSD）与原发性高血压患者静息型脑梗死独立相关。这些发现可以为从 BPV 的角度对静息型脑梗死风险的研究提供新的证据。 |
| 主要完成单位及创新推广贡献 | | | | | | |
| 主要完成单位名称 | | 排名 | 主要完成单位创新推广贡献 | | | |
| 山东大学齐鲁医院（青岛） | | 1 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 创新性地证实了 PKD1 在 SHR 大鼠心肌组织中参与了左室重塑的发生发展过程, 阿托伐他汀可通过降低 PKD1 的表达作用, 而发挥逆转左室重塑的作用; 2. 首次证实 PKD1 参与的 Ang II 诱导的心肌细胞肥大, PKC/PKD1/ERK5/MEF2C 参与 Ang II 诱导的心肌细胞肥大(4)证实 PKD1 参与了心肌成纤维细胞的增殖与胶原合成; 3. 创新性地证实了 PKD 的激活参与了 SHR 大鼠主动脉重塑的发生发展过程, 阿托伐他汀可通过降低 PKD 活性表达而发挥改善高血压主动脉重塑的作用; 4. 首次证实 AT1/PKC8/PKD/ERK5/MEF2C 信号通路参与 AngII 诱导的 HASMCs 的肥大, 为高血压主动脉重塑提供了新的分子靶点; 5. 首次证实了 ERS 的标志性因子 GRP78、CHOP 及 Caspase-12 在高血压大鼠心肌中的表达增高, 证实 ERS 的相关凋亡途径被激活, ERS 介导了高血压心肌细胞凋亡的发生发展, 首次证实了 AT1 受体拮抗剂发挥抗细胞凋亡作用可能与抑制 ERS 有关; 6. 首次证实 Ang II 能够通过激活 ERS 途径介导体外培养的心肌细胞凋亡, 结合前述的第一部分实验的结果, 提示 ERS 介导的心肌细胞凋亡参与了高血压致心肌功能障碍的 | | | |

| | | |
|--|---|--|
| | | 发生发展过程. |
| 青岛市市立医院西院区, 青岛市老年病医院 | 2 | 创新性地证实有氧运动、动静结合、兼顾整体与局部、主动运动和被动运动相结合运动疗法降压效果确切, 可减少靶器官损伤(如左心室肥大、舒张功能不全、高血压视网膜病变、动脉壁增厚或粥样硬化斑块)、肾功能不全等 |
| 完成人合作关系说明 | | |
| <p>项目第一完成人王颖翠从在高血压导致眼睛损伤方面, 证实采用低强度激光照射联合 MPEG-PCL 纳米胶束治疗高血压眼底疾病, 有利于视力和血流的恢复, 取得理想治疗效果; 发现血压变异性 (dSSD 和 24hDSD) 与原发性和高血压患者静息型脑梗死独立相关, 可以从 BPV 的角度对静息型脑梗死风险的研究提供新的证据; 运动疗法降压效果确切, 可减少靶器官损伤, 如左心室肥大、舒张功能不全、高血压视网膜病变、动脉壁增厚或粥样硬化斑块等; 综述了 AngIII 在水钠代谢及血压调节中的功效新进展, 开辟了高血压发病机制及调节新视野。项目第二完成人和第一完成人一起探讨了血压变异性与原发性和高血压患者静息型脑梗死独立相关, 从 BPV 的角度对静息型脑梗死风险的研究提供新的证据。项目第三完成人和第一完成人一起证实运动疗法降压效果确切, 可减少靶器官损伤, 如左心室肥大、舒张功能不全、高血压视网膜病变、动脉壁增厚或粥样硬化斑块等; 项目第四完成人证实了高血压导致心血管损伤的分子机制及干预靶点, 项目第五完成人综述了 AngIII 在水钠代谢及血压调节中的功效新进展, 开辟了高血压发病机制及调节新视野。项目第六完</p> | | |

成人和第一、第二完成人一起探讨了血压变异性与原发性高血压患者静息型脑梗死独立相关，从BPV的角度对静息型脑梗死风险的研究提供新的证据。

拟推荐 2023 年度青岛市科学技术奖励项目公示表

| | |
|--------------------|--|
| 项目名称 | 跟骨内侧定位载距突螺钉导向器的研制与临床应用 |
| 推荐单位 意见 | <p>我单位认真审阅了该项目推荐书，确认全部材料真实有效，符合青岛市科学技术奖励委员会办公室的填报要求。该团队围绕“移位的关节内跟骨骨折（DIACF）复位后，载距突螺钉如何有效地精准置入”关键问题开展系统深入的研究，利用自主研发的“跟骨内侧定位载距突螺钉导向器”在尸体解剖标本模拟手术，验证其可行性并制定成熟的使用流程后，将其应用于临床，与传统徒手置入比较，明显提高载距突螺钉置入的精确率，取得良好临床效果并在周边医院推广应用。</p> <p>根据青岛市科学技术奖的申报条件，推荐该项目申报 2023 年青岛市科学技术进步奖。</p> |
| 项目简介 | <p>目前，对移位的关节内跟骨骨折（DIACF）多数观点认为手术治疗的效果明显优于保守治疗，并常采用外侧入路。由于载距突周围特殊的解剖关系，使通过后关节面精确置入载距突螺钉成为跟骨骨折复位、固定的关键步骤之一。然而，由于手术体位及手术切口暴露的限制，载距突螺钉的准确置入仍存在挑战并产生不良结果。</p> <p>本项目：（1）利用自主研发的“跟骨内侧定位载距突螺钉导向器”，在尸体标本上模拟跟骨骨折中载距突螺钉的置入，术中采用 C 臂透视评估螺钉位置，术后行三维 CT 扫描再次评估螺钉位置，进一步改良“跟骨内侧定位载距突螺钉导向器”使用流程，顺利完成研制。（2）本项目通过医院伦理委员会论证后，在临床实践中设置对照组，进行疗效对比研究，进一步证实本跟骨载距突导向器的有效性与先进性，培养了一批可流畅使用本导向器进行 DIACF 治疗的合格医师，同时总结经验制定了成熟的本导向器使用流程。（3）本项目相关基础及临床实验数据，经整理并统计学分析后，发表专业论文 3 篇及实用新型专利 3 项。（4）本项目在周边兄弟医院推广，取得良好临床效果。</p> |

| | |
|----------------------|---|
| | |
| <p>客观评价</p> | <p>本项目通过术前 B 超定位明确载距突内侧面中心位置，并通过“定位针”初步定位后，由此中心经自行研制的“跟骨内侧定位载距突螺钉导向器”自内向外穿入“导向针”直至跟骨外侧壁。然后逆着“导向针”的位置自外向内钻孔直达载距突内侧面中心，使载距突螺钉置入的“靶点”及钉道的轨迹、方向更加精确，项目顺利完成了跟骨内侧定位载距突螺钉导向器的研制。主要创新点：（1）究利用跟骨内侧距下中关节能够维持“定位针”的特点，将导向器通过“定位孔”固定到定位针上，防止内侧定位点的滑移；（2）从跟骨内侧载距突中心穿入导向针，再从外侧沿导向针钻孔、拧入螺钉，提高了载距突螺钉的精确性。避免了既往从外侧直接向载距突小目标钻孔、容易导致钻头轨迹偏移的缺点；（3）利用术中 C 臂、术后 CT 扫描评估载距突螺钉置入的精确性，多方位评估置入效果，使试验更具可重复性；（4）导向器在模拟手术过程中不断改良、调整、完善，制定了规范的操作流程，为临床进一步扩大应用提供先决条件；（5）经单位伦理审查通过后，通过疗效对比研究，进一步证实本研究的有效性与先进性，培养了一批可流畅使用本导向器的合格医师；（6）规范的操作流程及良好的临床实用性，促进了该项目在 DIACF 中的推广应用。</p> |
| <p>推广应用情况</p> | <p>本项目成果已在多家医院推广，有效解决了移位的关节内跟骨骨折（DIACF）中载距突螺钉的精确置入难题，为临床中此类患者的治疗带来了进步。统计结果显示，使用“跟骨内侧定位载距突螺钉导向器”辅助较徒手置入载距突螺钉，在不增加手术时间的情况下，明显提高载距突螺钉置入精确率，提高患者术后生活质量。</p> |

主要知识产权和标准规范目录

| 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 |
|------------|--|--------|-----------|------------|---|--------------|---|--------------|
| 论文 | 跟骨内侧定位载距突螺钉导向器的研制与初步评价 | 中国 | 中国临床解剖学杂志 | 2019-12-25 | DOI: 10.13418/j.issn.1001-165x. 2019.06.016 | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 刘金伟，朱朝晖，张增方，刘得恒，杨斌，郑良孝，陈东亮，宋晓峰，刘鹏，赛佳明，丁自海 | 有效 |
| 论文 | 跟骨内侧定位导向器辅助与徒手置入载距突螺钉治疗移位的跟骨关节内骨折的疗效比较 | 中国 | 中华创伤杂志 | 2020-12-15 | DOI: 10.3760/cma.j.cn501098-20200616-00449 | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 刘金伟，杨斌，刘得恒，刘鹏，宋晓峰，郑良孝，陈东亮，赛佳明，朱朝晖，张增方 | 有效 |

| | | | | | | | | |
|--------|-------------------------------|----|----------------------|------------|---|--------------|--|----|
| 论文 | 微创经皮钢板内固定治疗跟骨III、IV型骨折的中期临床疗效 | 中国 | 中国医师杂志 | 2021-6 | DOI: 10.3760/cma.j.cn431274-20200318-00308 | 山东大学齐鲁医院(青岛) | 陈东亮, 刘江俊, 刘金伟, 郑良孝, 刘得恒, 朱朝辉, 张增方 | 有效 |
| 实用新型专利 | 一种跟骨载距突导向器 | 中国 | ZL 2019 2 00006348.X | 2019-08-23 | 9282620 | 山东大学齐鲁医院(青岛) | 杨斌, 刘得恒, 刘金伟, 朱朝晖, 张增方 | 有效 |
| 实用新型专利 | 一种骨折复位加压固定装置 | 中国 | ZL 2021 2 0332223.3 | 2021-11-23 | 14808683 | 山东大学齐鲁医院(青岛) | 刘金伟, 杨斌, 刘得恒, 刘鹏, 宋晓峰, 赛佳明, 郑良孝, 陈东亮, 朱朝晖, 张增方 | 有效 |
| 实用新型专利 | 一种跟骨锁定接骨板 | 中国 | ZL 2021 2 0905692.X | 2021-12-31 | 15357417 | 山东大学齐鲁医院(青岛) | 刘金伟, 王秀兰, 张增方 | 有效 |

| 主要完成单位及创新推广贡献 | | | | | | |
|---|----|---------|-------|--|--------------|-------------------------------|
| 姓名 | 排名 | 行政职务 | 技术职称 | 完成单位 | 工作单位 | 对该项目技术创造性贡献 |
| 刘金伟 | 第一 | 科室副主任 | 副主任医师 | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 技术发明、技术操作、初步验证、临床应用、论文发表、推广应用 |
| 王秀兰 | 第二 | 无 | 护师 | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 专利申请、病例资料收集整理、推广应用 |
| 杨斌 | 第三 | 无 | 主治医师 | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 专利申请、初步验证、临床应用 |
| 陈东亮 | 第四 | 无 | 主治医师 | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 初步验证、临床应用、论文发表 |
| 张增方 | 第五 | 副院长、科主任 | 主任医师 | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 专利思路、临床应用、指导技术开展 |
| | | | | | | |
| 主要完成单位及创新推广贡献 | | | | | | |
| 主要完成单位名称 | | | 排名 | 主要完成单位创新推广贡献 | | |
| 山东大学齐鲁医院（青岛） | | | 1 | 技术发明、专利申请、病历资料收集整理、初步验证、临床应用、论文发表、推广应用 | | |
| 完成人合作关系说明 | | | | | | |
| 刘金伟为本项目的主要完成人，负责项目的设计、实施。王秀兰、杨斌、陈东亮、张增方主要参与项目的专利申请、病例资料收集整理、初步验证、临床应用、论文发表、指导技术开展、推广应用等工作。本项目依托山东大学齐鲁医院（青岛）科研启动基金资助项目：《跟骨内侧定位载距突螺钉导向器的研制与初步评价》（编号：QDKY2018QN01），合作申请专利、发表论文及其他研究成果。 | | | | | | |

拟推荐 2023 年度青岛市科学技术奖励项目公示表

| | |
|--------------------|---|
| 项目名称 | 基于肿瘤免疫微环境的胆管癌新型标志物鉴定与靶向药物耐药机制研究 |
| 推荐单位 意见 | <p>我单位认真审阅了该项目推荐书，确认全部材料真实有效，符合青岛市科学技术奖励委员会办公室的填报要求。该团队围绕胆管癌标志物及靶向药物耐药等关键问题开展系统深入的研究，（1）建立了 1000 余例具有完整组织样本及随访信息的胆管癌队列，并开展了基因组学、转录组学、蛋白组学、代谢组学等多组学的交叉研究，明确中国人群胆管癌的表达谱并进行分子分型；（2）明确了胆管癌一系列预后标志物并探究了其影响肿瘤进展的分子机制，筛选鉴定新的药物靶点，探索了其靶向干预策略并指导个体化治疗；（3）探究了胆道癌肿瘤微环境中非癌细胞在肿瘤进展过程中的作用，探索了靶向肿瘤微环境治疗胆道肿瘤的新途径；（4）建立、完善并推广符合我国胆管癌特点的精准防治标准。该项目创新性好，创新成果得到了国家自然科学基金、山东省自然科学基金的支持，团队近五年来围绕肝胆肿瘤累计发表第一/通讯 SCI 论文 10 篇，其中中科院一区论文 5 篇，中科院二区论文 2 篇，累计影响因子 >60，累计被引 >120 次，获批发明专利 1。该项目具备很好的社会效益和临床转化价值，有望进一步提升我市胆管癌的诊治水平，改善患者预后。</p> <p>根据青岛市科学技术奖的申报条件，推荐该项目申报 2023 年青岛市自然科学奖。推荐等级：二等奖。</p> |
| 项目简介 | <p>胆管癌恶性程度高且预后极差，我国是胆管癌最高发的国家之一，但诊治水平远远落后发达国家水平。与其他常见肿瘤相比，胆管癌手术难度大、对放化疗不敏感、易早期复发、靶向药物极少。我国胆管癌诊疗地区间水平不均衡，缺少大规模队列，循证医学开展较难，这些原因都导致我国的胆管癌基础研究和临床水平全面落后。申请团队前期已经建立了样本量较大的胆管癌队列及完善的随访体系，并在胆道肿瘤基础及临床领域发表数篇高水平学术论文。申请</p> |

人拟利用前期的样本积累和技术优势，建立覆盖胶东半岛的胆管癌临床研究中心。通过基因组测序等高通量组学方法明确中国人群胆管癌的表达谱并进行分子分型，通过人工智能方法建立预测患者预后的数据模型。同时，筛选鉴定新的药物靶点，研究药物靶点的成药及耐药机制。依托胆管癌多中心队列鉴定新的胆管癌药靶、开展创新药物实验，评估有效性和安全性，建立和完善胆管癌的综合治疗的指南。通过该项目的实施，能够加强胆管癌术前诊断、手术操作、术后规范化治疗的同质化和标准化管理，全面提高我省胆管癌患者的诊治水平，建立、完善并推广符合我国胆管癌特点的精准防诊治标准。

该项目是基于肿瘤微环境的胆管癌分子分型、风险预测、精准治疗、新药物筛选、临床药物试验的全方位整合，是基础研究、转化医学和临床研究的有机结合，具有很好的社会效益和临床转化应用价值。

客观评价

- 1.科技查新结果：经分析对比，国内外未查到与该项目查新点相似的研究及报道。在检索范围内，除该课题组成员的研究成果外，国内外未见与该课题研究内容相同的文献报道。已委托山东大学图书馆开具 SCI 学术论文检索证明。
- 2.发表论文情况：该项目累计发表 SCI 论文 10 篇，总影响因子 >60，总引用 >120 次，其中单篇文章最高引用 60 次。
- 3.科技成果评价：该项目成果技术成熟度为 9 级，技术创新度为 3 级，技术先进性为 5 级，具有一定的经济和社会效益，成果整体水平达到国际先进水平。各指标的评价维度和赋值如表 1 所示。

表 1 综合评价表

| 评价维度 | 评价赋值 |
|--------------|------|
| 技术成熟度 (1-13) | 9 |

| | | | | | | | | |
|----------------------|---|--------|---------------------|------------|----------------|--------------|----------------|--------------|
| | | | 技术创新度 (1-4) | | 3 | | | |
| | | | 技术先进性 (1-7) | | 5 | | | |
| 推广应用情况 | <p>1.本项目前期通过高通量组学方法筛选并明确了数个中国人群胆管癌肿瘤标志物,如 TCF7、ANXA10、Sprouty4、SOX9、BMI1 等,相关研究成果均已发表,在判断胆管癌恶性程度和估计患者预后等方面有较高的实用价值。</p> <p>2.目前已建立了包含 1000 余例胆管癌生物标本(组织、胆汁及血清)的生物标本库,初步建立论文胆管癌的会诊、培训、管理、认证平台以及疾病注册、随访平台。</p> <p>3.已获批发明专利 1 项,另一项“一种预测肝外胆管癌预后的生物标志物及其应用”正在申请当中。</p> <p>通过本项目的开展,有望做进一步的诊断性研发,指导胆管癌综合治疗方案的选择和制定,进而产生经济效益和社会效益。</p> | | | | | | | |
| 主要知识产权和标准规范目录 | | | | | | | | |
| 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 |
| 发明专利 | 一种用于预测肝门部胆管癌预后的分子标志物及其应用 | 中国 | ZL 2023 1 0233174.1 | 2023.09 | 国家知识产权局 | 山东大学齐鲁医院(青岛) | 刘增利、姜远辉、邱博、郑立杰 | 有效 |

| | | | | | | | | |
|----|--|----|--------------------------------------|---------|----------------------------|--------------|--|----|
| 其他 | Wnt-TCF7-SOX9 axis promotes cholangiocarcinoma proliferation and pemigatinib resistance in a FGF7-FGFR2 autocrine pathway. | 英国 | Oncogene | 2022.05 | 10.1038/s41388-022-02313-x | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 刘增利、刘家良、陈田力、王悦、史安达、李康帅、李兴永、邱博、郑立杰、赵黎明、束立莊、连硕、黄少辉、张宗利、徐云飞 | 有效 |
| 其他 | BMI1 promotes cholangiocarcinoma progression and correlates with antitumor immunity in an exosome-dependent manner. | 瑞士 | Cellular and Molecular Life Sciences | 2022.08 | 10.1007/s00018-022-04500-1 | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 刘增利、胡春晓、郑立杰、刘家良、李康帅、李兴永、王悦、穆文韬、陈田力、史安达、邱博、张欣、张宗 | 有效 |

| | | | | | | | | |
|----|--|----|--------------|---------|-----------------------------|--------------|--------------------------------|----|
| | | | | | | | 利、徐云飞 | |
| 其他 | Transcription factor 7 promotes the progression of perihilar cholangiocarcinoma by inducing the transcription of c-Myc and FOS-like antigen 1. | 英国 | EbioMedicine | 2019.07 | 10.1016/j.ebiom.2019.06.023 | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 刘增利、孙荣棋、张晓明、邱博、陈田力、李志鹏、徐云飞、张宗利 | 有效 |
| 其他 | Annexin10 promotes extrahepatic cholangiocarcinoma metastasis by facilitating EMT via PLA2G4A/PGE2/STAT3 pathway. | 英国 | EbioMedicine | 2019.09 | 10.1016/j.ebiom.2019.08.062 | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 孙荣棋、刘增利、邱博、陈田力、李志鹏、张晓明、徐云飞、张宗利 | 有效 |
| 其他 | Sprouty4 correlates with favorable prognosis in | 英国 | EbioMedicine | 2019.12 | 10.1016/j.ebiom.2019.11.0 | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 邱博、陈田力、孙荣棋、 | 有效 |

| | | | | | | | | |
|---------------|--|------|---------------------------|---------|--------------------------------|--------------|-------------------------------|----|
| | | | | | 21 | | 刘增利、张晓明、李志鹏、徐云飞、张宗利 | |
| 其他 | | | | | | | | |
| | perihilar cholangiocarcinoma by blocking the FGFR-ERK signaling pathway and arresting the cell cycle. | | | | | | | |
| 其他 | KIAA1522 is a new biomarker of promoting the tumorigenesis and distant metastasis of colorectal carcinoma. | 美国 | Cellular Signalling | 2022.02 | 10.1016/j.cell sig.2021.110202 | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 伊鑫，胡聪慧，张琛，邵凯，孙慧，姜远辉，孙念峰，智绪亭 | 有效 |
| 其他 | MicroRNA-199b-5p attenuates TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma | 英国 | British Journal of Cancer | 2017.07 | 10.1038/bjc.2017.164 | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 周少军、刘福耀、张安红、梁慧芳、王焯、马蓉、姜远辉、孙念峰 | 有效 |
| 主要完成单位及创新推广贡献 | | | | | | | | |
| 姓名 | 排名 | 行政职务 | 技术职称 | 完成单位 | 工作单位 | 对该项目技术创造性贡献 | | |

| | | | | | | |
|-----|---|-------|-------|--------------|--------------|---|
| 刘增利 | 1 | 无 | 主治医师 | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 作为项目负责人现承担国家自然科学基金项目 1 项（编号：82303324）、山东省自然科学基金项目 1 项（编号：ZR2021QH153），齐鲁医院“杰出青年人才”。以第一作者先后发表 SCI 论文 4 篇。参与课题设计、质量控制、队列构建、成果转化等工作。 |
| 郑立杰 | 2 | 科室副主任 | 副主任医师 | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 项目组成员之一，以第一作者发表 SCI 论文 1 篇。参与样本收集、标本库建立、成果转化、新技术推广等工作。 |
| 姜远辉 | 3 | 科室副主任 | 主任医师 | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 项目组成员之一，以第一作者发表 SCI 论文 3 篇。参与样本收集、标本库建立、成果转化、新技术推广等工作。 |
| 邱博 | 4 | 无 | 主治医师 | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 项目组成员之一，齐鲁医院“骨干青年人才”。以第一作者发表 SCI 论文 1 篇。参与信息平台建设与维护、高通量测序、分子生物学实验、动物模型构建、论文 |

| | | | | | | |
|----------------------|---|---|-----------|---|--------------|--|
| | | | | | | 撰写等工作。 |
| 鲁志华 | 5 | 无 | 主治医师 | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 项目组成员之一，齐鲁医院“优秀青年人才”。承担院内科项目 1 项，作为第一作者发表 SCI 论文 1 篇。参与药物临床实验、预后随访、新技术推广等工作。 |
| 伊鑫 | 6 | 无 | 主治医师 | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 山东大学齐鲁医院（青岛） | 项目组成员之一，齐鲁医院“优秀青年人才”。承担院内科项目 1 项，作为第一作者发表 SCI 论文 1 篇。参与药物临床实验、预后随访、新技术推广等工作。 |
| 主要完成单位及创新推广贡献 | | | | | | |
| 主要完成单位名称 | | | 排名 | 主要完成单位创新推广贡献 | | |
| 山东大学齐鲁医院（青岛） | | | 1 | 山东大学齐鲁医院（青岛）是一所集医疗、教学、科研和康复为一体的综合性医疗机构，拥有一大批高水平的诊疗团队。目前该院实验室配备较先进的仪器设备及 SPF 级实验动物中心，在过去的几年内完成了数项国家级以及省市级课题的研究。山东大学齐鲁医院（青岛）为项目实施提供研究场所、设备以及人员保障，为后续胆道肿瘤平台建设保驾护航。 | | |
| 完成人合作关系说明 | | | | | | |

刘增利为本项目的主要完成人，负责项目的设计、实施。郑立杰、姜远辉、邱博、鲁志华、伊鑫主要参与课题实施、预后随访、信息平台建设与维护、数据分析及整理、论文撰写等工作。本项目依托国家自然科学基金“CAFs 中 GPBAR1 促进肝外胆管癌 FGFR2 磷酸化和培米替尼耐药的分子机制”（编号：82303324）及山东省自然科学基金“Wnt/ β -catenin 信号通路激活 SOX9 调控胆管癌干性及衰老的分子机制”（编号：ZR2021QH153），合作发表 SCI 论文及其他研究成果。