

## 拟推荐 2024 年度山东省医学会青年科技奖项目公示

推荐奖种	山东省医学会青年科技奖二等奖
项目名称	基于肿瘤微环境的胆管癌新型标志物鉴定与靶向药物耐药研究
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，符合山东省医学会科技奖评审办公室的填报要求。该团队充分把握肿瘤微环境这一研究前沿，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，并取得如下成果：（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，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基因表达谱并初步进行分子分型；（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，同时筛选鉴定新的药物靶点，探索了其靶向干预策略；（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，揭示了肿瘤微环境在诱导胆管癌靶向药物耐药过程中的重要作用。以期通过该系列研究成果的推广，建立和完善符合我国胆管癌特点的精准防、诊、治标准，进一步提升我市胆管癌诊治水平，改善患者预后。该项目创新性好，具备很好的社会效益和临床转化价值，其成果得到了 1 项山东省自然科学基金及 2 项院内基金项目的支持。历经 4 年的研究，截止 2024 年 1 月，团队围绕肝胆肿瘤累计发表第一/通讯 SCI 论文 8 篇（中科院一区：5 篇，中科院二区：2 篇），代表性成果发表在 <i>Oncogene</i>、<i>EbioMedicine</i>、<i>Cellular and Molecular Life Sciences</i> 等国际知名杂志。累计五年平均影响因子 &gt;50，累计被引 &gt;200 次，并申请国家发明专利各 1 项。以此为基础，团队获批国家自然科学基金 1 项，累计新增科研经费 60 余万元。</p>

	<p>根据山东省医学会科技奖的申报条件，推荐该项目申报 2024 年度山东省医学会青年科技奖二等奖。</p>
<p>项目简介</p>	<p>胆管癌是高度恶性的消化道肿瘤，具有手术难度大、易复发、放化疗欠敏感、可选靶向药物少等特点，一直是临床治疗的难点。我国是胆管癌全球发病率最高的国家之一，然而数年来针对胆管癌的治疗方案却鲜有突破，我国广大胆管癌患者的整体预后仍然令人沮丧。本项目累计投入经费 25 余万元，历经 4 年的研究，在新型标志物鉴定及靶向药物耐药等多个方面均获得重要成果，相应研究结果发表在 Oncogene、Cancer Letters、EbioMedicine、Cellular and Molecular Life Sciences 等高水平杂志，以此为基础，团队新获批国家自然科学基金 1 项，申请国家发明专利 1 项，累计新增科研经费 60 余万元。本项目创新点包括：</p> <p>创新点 1：在胆管癌多组学数据、临床数据、预后数据基础上，明确中国人群胆管癌的基因表达谱，初步进行分子分型。团队建立了包含 1000 余例胆管癌标本的生物样本库，形成了一套完善的随访体系。同时，团队对胆管癌样本开展了多组学的交叉研究，对中国人群胆管癌的分子表达特征、预后标志物、药物靶点等进行了深入研究。值得注意的是，外源性高通量组学数据能够迅速在此队列上得到预后意义的验证，加速了从组学筛查和基础研究到转化医学的过程。</p> <p>创新点 2：明确了胆管癌一系列预后标志物并探究了其影响其进展的分子机制，同时筛选鉴定新的药物靶点，探索了其靶向干预策略。团队先后筛选验证了包括 TCF7、Annexin10、Sprouty4、SOX9、BMI1 等多项肿瘤标志物：</p> <p>(1) TCF7 是肝门部胆管癌的独立预后因子，其通过促进 c-Myc 和 FOSL1 表达，影响肝门部胆管癌增殖 (Ebiomedicine, 2019 Sep;47)。(2) Annexin10 高表达预示肝门部胆管癌的不良预后，其通过促进 PGE2 表达进而使 Stat3 磷酸化，促进肝门部胆管癌的转移 (Ebiomedicine, 2019 Jul;45)。(3) Sprouty4 与肝门部胆管癌的</p>

	<p>良好预后相关，通过阻断 FGFR-ERK 信号通路抑制细胞周期 (Ebiomedicine, 2019 Dec;50)。(4) SOX9 能够促进胆管癌中 FGFR2 及 FGF7 的转录和表达，两者的共表达导致患者预后不良 (Oncogene, 2022 May; 41)。(5) BMI1 以外泌体形式参与胆管癌细胞增殖和转移的通讯过程，可作为胆管癌独立的预后标志物 (Cellular and Molecular Life Sciences, 2022 Aug; 79)。这些新型标志物的发现为后续胆管癌靶向药物的研究奠定了理论基础。团队进一步在动物实验中筛选了分子靶标的特异性抑制剂或中和抗体，部分抑制剂已进入临床实验或应用阶段。</p> <p>创新点 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，揭示了肿瘤微环境在诱导胆管癌靶向药物耐药过程中的重要作用。肿瘤微环境已被证实在肿瘤进展和耐药中起着核心作用。团队研究发现，BMI1 通过抑制胆管癌细胞中趋化因子 CCL5 及 CXCL9 的转录与胞外分泌，进而抑制先天性抗肿瘤免疫，抗 PD-1 联合 BMI1 抑制剂有望成为新的胆管癌联合治疗策略 (Cellular and Molecular Life Sciences, 2022 Aug; 79)。培米替尼作为目前胆管癌主要的靶向药物，但针对其耐药的机制研究较少。团队研究发现，胆管癌中 FGF7 通过自分泌途径促进 FGFR2 磷酸化，促进胆管癌进展并诱导培米替尼耐药的产生 (Oncogene, 2022 May; 41)。</p> <p>本项目以肿瘤微环境为中心，形成了一整套胆管癌发生、发展的创新理论，是基础研究、转化医学和临床研究的有机结合，有利于指导胆管癌患者的精准、个体化诊疗，改善患者预后，其社会效益和临床转化价值显著。</p>
<p><b>客观评价</b></p>	<p>科技成果及创新性评价</p> <p>本项目是在 1 项山东省自然科学基金及 2 项院内基金的支持下完成的，投入研究经费 25 万元。团队累计发表 SCI 论文 8 篇 (中科院一区 5 篇)，代表性成果发表在 Oncogene、Ebiomedicine、Cellular and Molecular Life Sciences 等国际知名杂志，累计五年平均影响因子 58。累计被引 &gt;190 次，最高引用论文影响因子 82.9；累计他</p>

引 169 次，其中单篇最高他引达 69 次。

## 1. 研究成果被国际知名期刊、专家引用与评价

1.1 国际知名病理学家、英国爱丁堡大学的 Jonathan A. Fallowfield 于 2023 年在其发表的论文 Nature Medicine (IF:82.9) 中引用了该项目中 FGF7 蛋白分泌的相关研究成果，评述“分泌型 FGF7 蛋白可被确定为胆管癌的预后标志物”。

1.2 国际著名肿瘤学专家、西班牙纳瓦拉大学的 Silve Vicent 于 2021 年在肝胆学顶级期刊 JOURNAL OF HEPATOLOGY (IF:25.7) 上正面引用该项目的研究成果并给予充分肯定，评述“WNT 通路通过转录因子 TCF7 调控 FOSL1 表达，进而在胆管癌进展中发挥重要作用”。

1.3 中国医科大学第一医院张曙光、齐瑞群教授于 2020 年在知名国际学术期刊 Journal of Experimental & Clinical Cancer Research (IF:11.3) 上引用并确证了该项目中 PLA2G4A/PGE2/STAT3 通路促进胆管癌生长、EMT 和转移等相关成果。

1.4 日本九州大学医学科学院肿瘤学专家 Masafumi Nakamura 和 Kenoki Ohuchida 教授于 2021 年在知名国际学术期刊 CANCER LETTERS (IF:9.7) 上引用了该项目中关于 Annexin10 促进肿瘤细胞 EMT 过程的相关研究，评述“在分化不良的肿瘤细胞中基底膜被撕裂并减弱，基底膜的性质与分化程度存在相关性”。

1.5 伊朗内沙布尔医科大学知名教授 Saeed Samarghandian 等于 2022 年在国际学术期刊 PHARMACOLOGICAL RESEARCH (IF:9.3) 点评了 STAT3 的相关研究成果，肯定了 STAT3 作为肿瘤预后和诊断工具的价值。

## 2. 研究成果被国内权威机构、专栏点评与收录

本项目在胆管癌标志物、肿瘤微环境及靶向药物耐药等方面的相关研究被澎湃政务报道。

### 3. 主要完成人及团队成员发展情况

项目第一完成人刘增利主治医师被山东大学齐鲁医院评为“杰出青年人才”，获批国家自然科学基金 1 项，国家发明专利 1 项，新增可支配经费 60 余万元。

郑立杰副主任医师当选山东省抗癌协会肝胆肿瘤专业委员会委员。

张济世副主任医师当选山东省医学会普外科分会胆道组委员、青岛医学会普外分会委员。

邱博副主任医师被山东大学齐鲁医院评为“骨干青年人才”。

鲁志华副主任医师被山东大学齐鲁医院评为“优秀青年人才”。

伊鑫副主任医师被山东大学齐鲁医院评为“优秀青年人才”。

### 国际国内竞争性评价

国外胆管癌的研究水平领先于国内，代表性单位包括西班牙巴塞罗那大学，日本东京女子大学医院及美国德克萨斯州大学 MD Anderson 肿瘤中心。虽然欧美国家病例数不多，但国外已开展基于高通量组学结果对胆管癌进行的试验性治疗，国内相关研究存在不小的差距。国内开展胆管癌相关研究的知名机构有四川大学华西医院，北京协和医院及复旦大学附属中山医院等。但这些单位所纳入的临床病例数显著少于本项目单位，且多集中于机制方面的探索。本项目构建了包含 1000 余例胆管癌标本的生物样本库，参与了山东大学胆道肿瘤研究平台的构建，开展了包括基因组学、转录组学、蛋白组学、代谢组学等多组学的交叉研究。研究技术处于国内先进水平，研究成果位于全省前列，为胆管癌的发病机制研究、靶向药物研发及精准医疗提供了理论基础，推动了本市乃至全省相关领域的发展，

	提升我国同领域的国际地位和影响力。
推广应用 情况	<p>本项目以山东大学齐鲁医院（青岛）为平台，青岛西海岸新区人民医院、青岛内分泌糖尿病医院作为应用单位，依托大样本、多中心的胆管癌队列，逐步形成了以“信息平台-研究队列-临床试验”为模式的应用体系，有望成为全省胆管癌精准诊疗示范基地。具体应用情况如下：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 搭建管癌的会诊、培训、管理、认证平台及远程随访网络平台，并实现集成应用。 胆管癌的会诊、培训、管理、认证平台和远程随访网络平台有助于进行临床研究体系建设、标准数据信息和样本平台建设。平台可以共享精准医学管理软件、开展精准医学远程医疗、移动医疗及配套产业示范，使在偏远、技术少的地区应用平台资源快速提升精准诊疗水平，提升临床研究能力并促进成果转化。</li> <li>2. 建立前瞻性、多中心的胆管癌研究队列，通过多层次的组学方法描绘胆管癌分子谱。 本项目利用多年对胆管癌样本和临床信息的积累，首次结合基因测序、蛋白组学、组织芯片等多层次的高通量方法，在基因突变水平、蛋白修饰水平和蛋白表达水平构建胆管癌分子表达谱和表达后修饰谱，并结合临床病理特征和患者预后，对胆管癌进行分子分型，对胆管癌的精准诊疗起到指导作用。</li> <li>3. 建立中国人群的胆管癌分子分型，在胆管癌高通量组学数据、临床数据、预后数据基础上利用人工智能建立胆管癌的精准预测模型。 使用基因测序、蛋白组学、组织芯片，将高通量数据、临床病理数据和疾病转归等信息上传到云平台的大数据中心，创建胆管癌的大数据库。整合各类分析数据，创建预测胆管癌风险和预后的模型，利用人工智能对患者的疾病复发和预后进行预测，并通过大数据和人工智能对我们的预测模型进行不断修正，增加预测的准确性。能够实现在临床实践中对胆管癌患者术后生存期进行个体化评估，对于肝胆外科和肿瘤科医师临床决策、患者临床管理及家属咨询等具有积极的指导作用。</li> <li>4. 鉴定有效预后标志物和药物靶点，阐明胆管癌发生发展的分子机制，系统筛选可能的药物前体。 通过基因测序、蛋白组学等多层次的高通量方法，结合患者的预后和临床资料，筛选胆管癌的候选预后标志物，</li> </ol>

并通过组织芯片验证其独立预后意义，利用我们基础研究和分子实验平台的优势，明确预后标志物影响肿瘤进展的分子机制，明确这些标志物作为胆管癌潜在药物靶点的治疗意义，指导胆管癌的小分子抑制剂和靶向治疗。同时运用基于靶标-配体相互作用的药效团评价方法和虚拟对接技术进行靶向药物筛选，通过高通量筛选技术缩小药物前体的筛选范围。

5. 揭示肿瘤微环境在诱导胆管癌靶向药物耐药过程中的重要作用，进一步丰富了胆管癌的治疗策略。

发挥大样本量的队列优势，根据高通量测序筛选有靶向药物的基因突变，本项目在胆管癌研究队列基础上，率先开展新药物特别是靶向药物的临床试验，评估个体化治疗对胆管癌病人的有效性和安全性，建立和完善胆管癌的个体化综合治疗，为胆管癌的诊治提供新的线索和方向。

### 主 要 知 识 产 权 证 明 目 录

序号	知识产权类别	知识产权具体名称	权利人	发明人	发明专利有效状态
1	发明专利	用于预测肝门部胆管癌预后的分子标志物及其应用	山东大学齐鲁医院 (青岛)	刘增利、姜远辉、邱博、郑立杰	有效

### 代表性论文目录

**1. Zengli, Liu., Jialiang, Liu., Tianli, Chen., Yue, Wang., Anda, Shi., Kangshuai, Li., Xingyong, Li., Bo, Qiu., Lijie, Zheng., Liming, Zhao., Lizhuang, Shu., Shuo, Lian., Shaohui, Huang., Zongli, Zhang., Yunfei, Xu.(2022). Wnt-TCF7-SOX9 axis promotes cholangiocarcinoma proliferation and pemigatinib resistance in a FGF7-FGFR2 autocrine pathway. Oncogene, 41(20), 0. (五年平均 IF:8.8)**

2. **Zengli, Liu.**, Chunxiao, Hu., **Lijie, Zheng.**, Jialiang, Liu., Kangshuai, Li., Xingyong, Li., Yue, Wang., Wentao, Mu., Tianli, Chen., Anda, Shi., **Bo, Qiu.**, Xin, Zhang., Zongli, Zhang., Yunfei, Xu.(2022). BMI1 promotes cholangiocarcinoma progression and correlates with antitumor immunity in an exosome-dependent manner. *Cell Mol Life Sci*, 79(9), 0. (五年平均 **IF:8.7**)
3. **Zengli, Liu.**, Rongqi, Sun., Xiaoming, Zhang., **Bo, Qiu.**, Tianli, Chen., Zhipeng, Li., Yunfei, Xu., Zongli, Zhang.(2019). Transcription factor 7 promotes the progression of perihilar cholangiocarcinoma by inducing the transcription of c-Myc and FOS-like antigen 1. *EBioMedicine*, 45(0), 0. (五年平均 **IF:6.292**)
4. Rongqi, Sun., **Zengli, Liu.**, **Bo, Qiu.**, Tianli, Chen., Zhipeng, Li., Xiaoming, Zhang., Yunfei, Xu., Zongli, Zhang.(2019). Annexin10 promotes extrahepatic cholangiocarcinoma metastasis by facilitating EMT via PLA2G4A/PGE2/STAT3 pathway. *EBioMedicine*, 47(0), 0. (五年平均 **IF:6.292**)
5. **Qiu.**, Tianli, Chen., Rongqi, Sun., **Zengli, Liu.**, Xiaoming, Zhang., Zhipeng, Li., Yunfei, Xu., Zongli, Zhang.(2019). Sprouty4 correlates with favorable prognosis in perihilar cholangiocarcinoma by blocking the FGFR-ERK signaling pathway and arresting the cell cycle. *EBioMedicine*, 50(0), 0. (五年平均 **IF:6.292**)
6. Jinghua, Kuai., **Lijie, Zheng.**, **Xin, Yi.**, **Zengli, Liu.**, **Bo, Qiu.**, **Zhihua, Lu.**, Yuanhui, Jiang.(2021). ST8SIA6-AS1 promotes the development of hepatocellular carcinoma cells through miR-338-3p/NONO Axis. *Dig Liver Dis*, 53(9), 0. (五年平均 **IF:4.565**)
7. Chang, Liu., **Zhihua, Lu.**, Jun, Yan., Dong, Xue., Xiaoyu, He., Wenbo, Huang., Qi, Sun., Wei, Zhao., Fanni, Li.(2023). Construction of a



prognostic signature associated with liver metastases for prognosis and immune response prediction in colorectal cancer. Front Oncol, 13(0), 0. (五年平均 IF:5.2)

8. **Xin, Yi.**, Conghui, Hu., Chen, Zhang., Kai, Shao., Hui, Sun., Yuanhui, Jiang., Nianfeng, Sun., Xuting, Zhi.(2021). KIAA1522 is a new biomarker of promoting the tumorigenesis and distant metastasis of colorectal carcinoma. Cell Signal, 90(0), 0. (五年平均 IF:4.5)

主 要 完 成 人 情 况

姓 名	排名	行政职务	技术职称	工作单位	完成单位	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)	该项目的第一完成人，负责项目的立项、设计与实施、质量控制，对本项目所有创新点均做出重要贡献：组织样本收集、队列及样本库建立，主导胆管癌疾病注册、随访及多中心验证平台，负责日常维护；主持构建胆管癌生存预测模型；推动项目研究成果的应用及转化；明确胆管癌预后标志物及分子靶标，探究靶向药物耐药机制；负责论文的撰写、发表，担任代表性

						论文 1、2、3、4 的第一作者，代表性论文 5、6 的共同作者；申请发明专利 1 项；承担国家自然科学基金 1 项，新增计可支配科研经费 60 余万元，为本项目的后续研究积蓄了力量。
郑立杰	2	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)	该项目的完成人之一，参与项目的质量控制，对本项目创新点一和二做出了重要贡献：协助构建胆管癌疾病多中心验证平台，参与日常维护；参与样本收集、队列及样本库建立；协助相关成果的推广应用；探究胆管癌肿瘤微环境在促进肿瘤进展及靶向药物耐药方面的分子机制，参与论文的撰写、发表，担任代表性论文 6 的通讯作者，代表性论文 2 的第一作者，代表性论文 1

						的共同作者；参与发明专利的申请。
张济世	3	科主任	副主任医师	青岛西海岸新区 人民医院	山东大学齐鲁医院 (青岛)	该项目的完成人之一，参与项目的实施，对本项目创新点一做出了重要贡献：作为主要应用单位之一，负责本项目相关成果的推广应用；协助构建胆管癌疾病多中心验证平台，参与日常维护；参与样本收集、队列及样本库建立。
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)	该项目的完成人之一，参与项目的实施，对本项目创新点二和三做出了重要贡献：参与样本库的管理与维护，负责患者的预后随访；协助相关成果的推广应用；明确部分胆管癌的预后标志物，筛选鉴定部分药物靶点，参与论文的撰写、发表，担任代表性论文 5 的第一作

						者，代表性论文 1、2、3、4、6 的共同作者；参与发明 专利的申请。
伊鑫	5	青年部 副部长	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)	该项目的完成人之一，参与项目的质量控制，对本项目创新点一做出了突出贡献：参与样本库的管理与维护，负责患者的预后随访；参与本项目相关成果的推广应用；参与构建胆管癌生存预测模型；参与论文的撰写、发表，担任代表性论文 8 的第一作者，代表性论文 6 的共同作者。
鲁志华	6	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)	该项目的完成人之一，参与项目的质量控制，对本项目创新点一做出了重要贡献：参与胆管癌疾病多中心验证平台的日常维护；参与样本收集、队列及样本库建立；参与构

						建胆管癌生存预测模型；协助相关成果的推广应用；参与论文的撰写、发表，担任代表性论文 7 的第一作者，代表性论文 6 的共同作者。
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	<p>山东大学齐鲁医院（青岛）作为本项目的主要完成单位为项目的顺利推进做出了卓越的贡献。这有赖于医院在医学研究方面的深厚积累，体现了医院在科技创新和成果转化方面的强大能力。</p> <p>1.依托山东大学胆道肿瘤研究平台，搭建疾病注册、随访及多中心验证平台</p> <p>医院拥有设施完备的基础医学研究中心，能够进行基因组学、蛋白质组学、代谢组学等多组学分析。生物样本中心严格按照标准操作流程进行样本的采集、处理、储存和管理，确保了样本质量和研究数据的可靠性。这不仅保障了本项目的顺利开展，也为未来胆管癌相关研究的持续推进奠定了坚实基础。</p> <p>2.明确了胆管癌新的肿瘤标志物，推进肿瘤微环境及耐药机制研究的深入</p> <p>医院通过深入研究胆管癌的肿瘤微环境，结合先进的生物信息学分析和高通量筛选技</p>			

	<p>术，精确识别出与胆管癌发生发展密切相关的分子标志物。这些标志物不仅为早期诊断和预后评估提供了新的依据，还为个性化治疗方案的制定奠定了基础。此外，医院通过深入解析耐药细胞的分子机制，提出了多种应对耐药的新策略。</p> <p>3.充分发挥区域医疗中心的优势，实现科技创新与成果转化</p> <p>医院与青岛西海岸新区人民医院及青岛内分泌糖尿病等多方合作，将基础研究与临床应用紧密结合，迅速将研究成果转化为临床应用。不仅推动了胆管癌研究领域的发展，也为该疾病的临床治疗提供了新的思路和方法，为广大患者带来了福音。未来，医院也将继续加强科技创新和成果转化力度，为社会和医学事业的发展作出更大贡献。</p>
--	--