

# “早期胃癌筛查和诊断及小分子抗癌药物研发与应用”

## 项目公示

一、中华医学科技奖医学科学技术奖、卫生管理奖、医学科学技术普及奖、青年科技奖推荐项目：

1. 推荐奖种：中华医学科技奖医学科学技术奖
2. 项目名称：早期胃癌筛查和诊断及小分子抗癌药物研发与应用
3. 推荐单位或推荐科学家：广东省医学会
4. 推荐意见：

我单位认真审阅了该项目推荐书及附件材料，确认全部材料真实有效，相关成果均符合中华医学科技奖励的要求。项目组工作自 2001 年开始，围绕早期胃癌的筛查、诊断及小分子抗癌药物的开发等环节展开研究，取得了一系列创新成果。

4.1 提出了阶梯式早期胃癌模式，结合互联网医疗、移动医疗，建立了早期胃癌筛查平台，对人群进行风险评估后分层管理，避免了不必要的医疗资源浪费。项目组同时推行精查胃镜与定位活检，减少了早期胃癌的漏诊，提高了早期的诊断率。和国内外相比，该平台的创建理念及运作模式不仅创新性强，而且实用性强。

4.2 通过分析正常胃黏膜、慢性胃炎、胃癌前病变到胃癌的连贯发展过程，揭示了 MIF 表达及端粒长度变化规律，明确了 CISD2 分子与胃癌病变的关系，确定了上述分子可以作为胃癌诊断的分子标志物。

4.3 国内率先合成铈(III)金属配合物、钇(II)多吡啶配合物等小分子化合物，并研究其体内、体外抗肿瘤效应，阐明其发挥抗肿瘤效应的机制与细胞周期有关，为国内抗癌药物的研发提供了基础数据。

以上成果共获得 5 项发明专利授权和 1 项软件著作权专利，相关内容进入《中国早期胃癌筛查流程专家共识意见》，2014 年获得广东省科学技术奖励二等奖，被广东省卫生和计划生育委员会确定为“广东省互联网+医疗创新平台项目建设单位，生物医学大数据建设单位”[基于生物医疗大数据的胃癌智能精准防治创新平台]，同时确定为广东省卫生计生适宜技术[阶梯式早期胃癌筛查]。

经专家评审及公示后无异议，现推荐该项目申报 2018 年中华医学科技奖。

### 5. 项目简介：

#### 【研究目的】

5.1.1 本项目针对我国重大疾病胃癌的发病率高、发现晚、晚期预后差等问题，

创建了适宜向基层单位推广的早期胃癌筛查体系，致力于寻找特异性的早期胃癌标志物及试剂盒研发。采用联合检测可提高早期胃癌的诊断水平，而小分子抗癌药物的研发将有助于晚期患者延长生存时间。围绕胃癌早筛、早诊、综合治疗及转化应用研究，研究团队创建了一体化的胃癌综合防治体系，在关键技术方面取得了一系列突破性成果，极大地推动了胃癌防治的进步。

#### 【创新点】

5.2.1 创建了阶梯式早期胃癌筛查体系。第一阶，用早期胃癌风险问卷进行筛查，若为低风险则问卷随访；若提示高风险，则再进行胃功能四项（PG I、PG II、G-17 和 Hp 抗体）检查。第二阶，联合问卷与胃功能四项结果再次评估，若提示低风险则问卷与胃功能四项检查随访；若提示高风险则行精查胃镜检查。第三阶，通过特殊内镜检查技术更清晰确定病变黏膜，实行精准活检，明确病变性质并确定随访方式。该方法是国内首个阶梯式早期胃癌筛查模型，做到了“不浪费、不漏诊”，其准确率达 70.4%，已申请国内专利。

5.2.2 为便于阶梯式早癌筛查模式的大范围应用，课题组开发了网络版软件，通过数据的录入，可直观的获得个体风险评估结果，建立了国内外首个智能化早期胃癌筛查平台。同时，面向偏远及基层社区医院，规范了早期胃癌筛查流程，提高了早期胃癌诊断率。

5.2.3 国内外首次揭示了巨噬细胞移动抑制因子（Macrophage Migration Inhibition Factor, MIF）、CISD2（CDGSH iron sulfur domain 2）、端粒长度及胞内 DNA 含量与胃粘膜癌变的规律，发现了诊断早期胃癌的分子标志物。

5.2.4 国内外率先合成铈(III)金属配合物、钆(II)多吡啶配合物，并取得专利，然后通过体外实验证实小分子化合物通过干扰癌细胞周期达到抑制肿瘤生长的作用，为胃癌的治疗提供了新的药物选择。

#### 【成果转化及应用】

5.3.1 阶梯式早期胃癌筛查项目被纳入广东省卫生和计划生育委员会开展的“健康知识进万家”宣传活动中，在广东省 91 个乡镇进行推广应用，直接参与群众超过 5300 名，培训当地医师百余名。在新疆喀什地区开展“喀地消化道早癌组团式筛查援疆基层行”活动，推行精查胃镜与精准活检，提高早期胃癌的诊断率。

5.3.2 阶梯式早期胃癌筛查平台被广东省卫生和计划生育委员会确定为“广东省互联网+医疗创新平台项目建设单位，生物学大数据建设单位”（基于生物医学大数据的胃癌智能精准防治创新平台，粤卫函[2017]1868 号），同时确定为广东省卫生计生适宜技术（阶梯式早期胃癌筛查，粤卫通[2017]8 号）。

5.3.3 阶梯式早期胃癌筛查平台已在广东省内多家医院试点推广，获得各单位的一致好评。广州日报、南方都市报、信息时报等媒体也对该项目做了详尽而客观的报道。

5.3.4 首次揭示了 MIF 在胃黏膜癌变过程中的表达规律，提示 MIF 可以作为胃癌的分子标记物，用于早期胃癌的诊断。该项目于 2014 年被授予广东省人民政府科技奖励二等奖（粤府证：[2014]0398 号，项目编号：B14-0-2-06-D01）。

以上成果共获得 5 项发明专利授权和 1 项软件著作权专利，相关内容进入《中国早期胃癌筛查流程专家共识意见》，为我国胃癌综合防治奠定了重要的资源基础。

## 6. 客观评价

### 6.1 项目获奖情况

阶梯式早期胃癌筛查项目因其便捷性及可推广性强，被广东省卫生和计划生育委员会确定为广东省卫生计生适宜技术(阶梯式早期胃癌筛查,粤卫通[2017]8号)。利用网络平台,收集地区人口的生物学行为数据,为我国早期胃癌防治体系的建设提供数据支持,因此本单位被授予“广东省互联网+医疗创新平台项目建设单位,生物医学大数据建设单位”(基于生物医疗大数据的胃癌智能精准防治创新平台,粤卫函[2017]1868号)。

阶梯式早期胃癌筛查项目被纳入广东省卫生和计划生育委员会开展的“健康知识进万家”宣传活动中,在广东省 91 个乡镇进行推广应用,直接参与群众超过 5300 名,培训当地医师百余名。于 2015 年获得广东省卫生计生“十佳”宣传创新项目(粤卫办函(2015)605号)。

首次揭示了 MIF 在胃黏膜癌变过程中的表达规律,提示 MIF 可以作为胃癌的分子标记物,用于早期胃癌的诊断。该项目于 2014 年被授予广东省人民政府科技奖励二等奖(粤府证:[2014]0398号,项目编号:B14-0-2-06-D01)。

### 6.2 专利获得

项目组致力于自主创新,在小分子金属抗癌药物方面,共获得 4 项发明专利(一种新型钌(II)多吡啶配合物的合成方法、一种钌配合物的合成方法、一种对称性钌金属化合物及其作为制备抗肿瘤药物的应用、芳杂环二苯并咕吨化合物以及制备方法及应用),早期胃癌筛查方面获 1 项发明专利(一种早期胃癌筛查系统及方法)及 1 项计算机软件著作权(早期胃癌筛查系统,V 1.0)。

### 6.3 媒体报道

2015 年 9 月 26 日南方日报 A07 版;2015 年 9 月 28 日广州日报 B8 版;2015 年 9 月 29 日新快报 B5 版;2015 年 9 月 29 日南方都市报 Aii22 版;2015 年 9 月 29 日广东科技报 A1 版;2015 年 9 月 30 日信息时报 D05 版;2015 年 10 月 12 日老人报 A7 版;2015 年 10 月 15 日羊城晚报 A20 版,均对阶梯式早期胃癌筛查做了相关报道,并表示,该项目便利百姓、惠及大众。

### 6.4 专家共识

主要完成人(何兴祥)参与了 2017 年《中国早期胃癌筛查流程专家共识意见》的编写。意见中根据流行病学资料确定了胃癌筛查目标人群,推荐的筛查方法包括血清学指标及内镜检查,但意见中并未推荐筛查方法进行的顺序,及各种因素

联合评估风险。阶梯式早期胃癌筛查体系的建立则可弥补筛查方法的检查顺序及多因素联合评估，更好的为早期胃癌筛查、诊断、随访服务。

## 6.5. 查新结果

经国内外项目查新，未发现相同研究。

## 7. 推广应用情况

7.1 项目成果已在广东省多家医院进行应用推广，已授权 16 家基层单位计算机软件使用权，覆盖地区人口近 10 万，同时提供基层医务人员来我院专科学习机会。通过培训及推广平台，规范了早期胃癌的筛查方式，减少医疗资源的浪费，提高筛查的准确率。

7.2 “阶梯式早期胃癌筛查”项目已落户南雄市中医院、连南瑶族自治县人民医院、化州市人民医院、云浮市中医院、清远市清城区横荷社区卫生服务中心。

7.3 在新疆喀什地区以喀什地区第一人民医院为平台开展“喀地消化道早癌组团式筛查援疆基层行”活动，其中在胃镜检查前使用本单位“阶梯式早癌筛查体系”进行初筛，推行精查胃镜与精准活检，提高胃镜检查的效率及早癌的诊断率。

7.4 项目完成人参与修订《2017 中国早期胃癌筛查流程专家共识意见》，通过专家共识意见，促进了全国胃癌诊治理念统一和技术的标准化。

7.5 研发新型金属小分子化合物用于晚期肿瘤的辅助化疗，增加对肿瘤细胞的杀伤性，同时减少对正常组织的损伤，现已获得四项专利，并已有国内实验室申请使用钆多吡啶配合物进行实验。

## 8. 知识产权证明目录

8-1 计算机软件著作权 中国 2018SR010245 早期胃癌筛查系统

8-2 专利 中国 ZL 2012 1 0201281.8 一种新型钆（II）多吡啶配合物的合成方法

8-3 专利 中国 ZL 2012 1 0201202.3 一种新型钆（II）多吡啶配合物的合成方法

8-4 专利 中国 ZL201410621001.8 一种对称性钆金属化合物及其作为制备抗肿瘤药物的应用

8-5 专利 中国 ZL201410527535.4 芳杂环二苯并咕吨化合物以及制备

## 方法及应用

### 9. 代表性论文目录

9-1 Increased epithelial and serum expression of Macrophage Migration Inhibitory Factor in gastric cancer: potential role of MIF in gastric carcinogenesis.

9-2 Overexpressed CISD2 has prognostic value in human gastric cancer and promotes gastric cancer cell proliferation and tumorigenesis via AKT signaling pathway

9-3 The induction of apoptosis in SGC-7901 cells through the ROS-mediated mitochondrial dysfunction pathway by a Ir(III) complex

9-4 Anticancer activity studies of ruthenium(II) polypyridyl complexes against human gastric carcinoma SGC-7901 cell

9-5 The effect of Helicobacter pylori infection on expression of macrophage migration inhibitory factor by T cells and macrophages in gastric mucosa

9-6 中国序贯疗法与三联疗法治疗幽门螺杆菌感染荟萃分析

9-7 CYP2C19 基因多态性对雷贝拉唑三联疗法根除幽门螺杆菌疗效的影响

9-8 炎症与肿瘤的关系研究进展

9-9 巨噬细胞移动抑制因子在幽门螺杆菌相关胃粘膜炎症中的表达

9-10 人端粒酶 RNA 的 cDNA 探针制备及其对胃粘膜细胞端粒酶 RNA 表达的检测

9-11 “消化性溃疡”专题学习网站的建设与应用

9-12 巨噬细胞移动抑制因子与消化管肿瘤的相关性研究进展

9-13 胃粘膜癌变过程中端粒长度变化及其与细胞内 DNA 含量的关系

9-14 左氧氟沙星四联疗法根除幽门螺杆菌疗效观察

9-15 预测胃癌的非侵入性指标的研究进展

10. 完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、完成单位，对本项目的贡献

姓名	排名	职称	行政职务	工作单位	完成单位	对本项目的贡献

何兴祥	1	教授	广东药科大学附属第一医院副院长	广东药科大学附属第一医院	广东药科大学附属第一医院	项目的总体设计及研究实施。
刘云军	2	教授	无	广东药科大学	广东药科大学附属第一医院	负责小分子化合物的研发及应用部分
蔡永铭	3	教授	广东药科大学医药信息工程学院副院长	广东药科大学	广东药科大学附属第一医院	负责计算机软件开发及数字智能化平台的建设
汪兰	4	副教授	无	广东药科大学	广东药科大学附属第一医院	负责早期胃癌分子标志物的研究
李兰	5	讲师	无	广东药科大学附属第一医院	广东药科大学附属第一医院	参与阶梯式早期胃癌项目的推广工作,负责计划书的书写
刘永佳	6	医师	无	广东药科大学附属第一医院	广东药科大学附属第一医院	负责早期胃癌筛查调查问卷设计及实施
吴礼浩	7	副主任 医师	广东药科大学附属第一医院消化内科主任	广东药科大学附属第一医院	广东药科大学附属第一医院	负责早期胃癌筛查项目的推广工作
谢文瑞	8	副主任 医师	无	广东药科大学附属第一	广东药科大学附属	负责临床数据的收集及

				医院	第一医院	数字智能平台的建设
蔡洁毅	9	副主任 医师	无	广东药科大学附属第一医院	广东药科大学附属第一医院	负责早期胃癌筛查的胃镜检查工作
袁瑜	10	副主任 医师	无	广东药科大学附属第一医院	广东药科大学附属第一医院	负责早期胃癌筛查的胃镜检查工作
陈羽	11	副主任 医师	广东药科大学附属第一医院消化内科副主任	广东药科大学附属第一医院	广东药科大学附属第一医院	负责新疆地区的早期胃癌筛查工作的推广应用
邓芝禾	12	主管护 师	无	广东药科大学附属第一医院	广东药科大学附属第一医院	负责内镜部的协调工作，支持早期胃癌筛查的推广应用
张儿花	13	副主任 护师	广东药科大学附属第一医院消化内科护士长	广东药科大学附属第一医院	广东药科大学附属第一医院	负责科室人员的调配，配合早期胃癌筛查工作进入基层医院
罗丹萍	14	主治医 师	无	广东药科大学附属第一医院	广东药科大学附属第一医院	参与早期胃癌筛查的推广应用工作
梁芬芬	15	主治医 师	无	广东药科大学附属第一医院	广东药科大学附属第一医院	参与早期胃癌筛查的推广应用工作

11. 完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献

单位名称	广东药科大学附属第一医院	排名	1
<p>对本项目的贡献： 广东药科大学附属第一医院是该项目研究内容设计、组织实施和应用推广的主要完成单位。国内外首次揭示了巨噬细胞移动抑制因子、CISD2、端粒长度及胞内 DNA 含量与胃粘膜癌变的规律，发现了诊断早期胃癌的分子标志物。国内外率先报道合成铈(III)金属配合物、钇(II)多吡啶配合物，并取得专利，然后通过体外实验证实小分子化合物通过干扰癌细胞周期达到抑制肿瘤生长的作用，为胃癌的治疗提供了新的药物选择。尤其在消化道肿瘤防治方面，支持本单位工作人员创建早期胃癌筛查平台，推行阶梯式筛查模式，精查胃镜与定位活检，减少了早期胃癌的漏诊，提高了早期的诊断率。全力支持该平台的应用推广工作，积极联系基层单位，为我方下基层工作人员提供必要的经济和生活保障。</p>			