**2023年山东省医学奖奖励公示**

一、推荐奖种

医学科技奖

项目名称

中文：新型“负向选择-FISH”循环肿瘤细胞检测方法的建立及其临床应用研究

英文： Establishment and clinical application of a novel ＇negative selection-FISH＇ method for detecting circulating tumor cells

推荐意见

按照要求，我单位及完成人所在单位均进行了公示，确认完成人、完成单位排序无异议。该项目针对目前循环肿瘤细胞检测方法的不足，建立了结合负向选择、免疫化学CD45染色和荧光原位杂交（FISH）技术来富集、鉴定循环肿瘤细胞（CTCs）的方法。在此方法学基础上开展了一系列的CTCs 研究发现：CTCs 检测和血浆代谢谱分析可能是诊断早期肺癌并确定患者复发风险的有效方法、将CTCs 和血清肿瘤标志物联合检测可以显著提高肺癌的检出率并可用于辅助肺小结节的良恶性判断、CTCs 是评估乳腺癌和胃癌化疗疗效的新指标。同时该技术与新型智能水凝胶微流体界面化学结合，实现了对捕获的循环肿瘤细胞的实时监测和培养。本项目的实施为CTCs 的临床转化以及恶性肿瘤的个体化治疗提供了理论基础和临床应用依据。目前，该项目已发表论文10篇，其中SCI 收录6 篇，国家核心期刊2 篇，会议论文2篇，申请专利2项。参照山东省医学科技奖申报和推荐条件，同意推荐该项目申报2023年山东省医学科技创新成果奖。

项目简介

本项目属于临床医学领域实验诊断学

目前越来越多的研究证明由肿瘤原发灶或转移灶脱落，浸润进入血管后形成的外周血循环肿瘤细胞（circulating tumor cells, CTCs），在肿瘤转移和复发过程中扮演着极为重要的角色。基于血液中CTCs检测是“液体活检”（liquid biopsies）的重要组成部分，具有实时监测功能。作为一种非侵入性的新型诊断工具，有助于发现外周血循环系统中的肿瘤细胞，其精确计数以及分子标记对于肿瘤患者的早期诊断、预后判断、疗效评价以及个体化治疗均有重要的指导作用。但CTCs 在外周血中含量很低，血液中肿瘤细胞的密度一般只有1/106，对检测技术要求极高，这大大限制了CTCs 的基础研究和临床应用。CTCs检测方法近年来发展很快，但是仍有很多问题亟待解决。因此，建立一系列规范的检测流程和评价标准，提高特异性及灵敏性，仍是其临床应用的关键。

本项目在中国博士后科学基金（2015M580595）、山东省自然科学基金（ZR2017LH050）、山东省博士后创新专项资金（140222）的资助下，建立了一种新型“负向选择”并结合免疫化学CD45 染色和荧光原位杂交（FISH）技术来富集、鉴定CTCs 的方法。将此方法在多种恶性肿瘤的早期诊断、分子分型、化疗评估以及预后预测进行临床评估，同时本项目结合自主构建“图灵图案”与纳米颗粒协同作用智能水凝胶界面成功实现了外周血中CTC的高特异性、高效捕获，并提高了“活”CTC培养成功率，这些结果为CTCs 的临床转化以及恶性肿瘤的个体化治疗提供了理论基础和临床应用依据。

项目的核心创新点如下：

（1）建立了结合负向选择、免疫化学CD45 染色和荧光原位杂交（FISH）技术来富集、鉴定CTCs的方法。并使用全自动智能分析系统对CTCs 进行自动判读，提高了检测效率和准确性。通过多种肿瘤细胞验证和592 名肺癌、胃癌、乳腺癌和食管癌患者的临床验证，发现此方法提高了CTCs 检测的灵敏度和特异性，具有临床应用价值。

（2）创新性的将循环肿瘤细胞和血清肿瘤标志物联合应用于肺癌的临床诊断，联合诊断灵敏度为82.93％，对早期（I-II）肺癌患者的诊断灵敏度由63.93％提高到78.69％。同时发现CTCs 检测可以帮助鉴定良恶性肺结节。

（3）发现了CTCs 的变化与肺癌患者手术后的临床效果相关，同时通过靶向代谢组学鉴定出了6个代谢物可能为预测肺癌患者预后的标志物，创新性的提出循环肿瘤细胞检测和血浆代谢谱是诊断早期肺癌并确定疾病复发风险的有效方法。

（4）发现CTCs 是评估乳腺癌新辅助化疗疗效的潜在新方法，CTCs 可用于评估进展期胃癌化疗的疗效和预后，通过动态监测CTCs 数目变化，能够更加准确评估肿瘤治疗的效果。

（5）揭示应用该技术检测CTCs可用来诊断食管癌，7号染色体多倍体CTCs所占的比例与远端转移和TNM分期相关，且CTCs≥3的患者具有较短的总生存期（OS），而远端转移是食管癌患者不良预后的独立因素。

（6）设计了一种快速高效广适性的自组装环状DNA(CMD)，辅以滚环扩增(RCA)技术，实现了PD-L1阳性CTCs的高灵敏检测。通过收集临床血液样本（乳腺癌、食道癌、肺癌）进一步验证了该检测方法的可行性。由于该检测方法成本低，耗时短，有望于被开发成临床检测试剂盒，实现PD-L1阳性CTCs的动态监测。

（7）开发了一种新型的高效“活”循环肿瘤细胞捕获、培养和实时荧光检测技术。该技术采用自组装适配体多层结构以及RCA指数级信号放大的方法，提高了CTCs标记的检测质量和信号放大程度。此外，该技术还利用智能水凝胶微流体界面化学结合的方法，实现了对捕获的CTCs的实时监测和培养。

围绕上述创新点，共发表论文10篇，其中 SCI 收录6篇，国家核心期刊2篇，会议论文2篇，申请发明专利2项， web of science 核心合集被引用75次。成果多次在中国检验医学大会、中国肿瘤标志物大会、全国临床肿瘤学大会等国内重要学术会议上进行展示，在中华医学会第十四次全国检验医学学术会议上获优秀论文奖。本项目在聊城市人民医院、聊城市肿瘤防治院、聊城市第三人民医院等多个单位推广应用，取得了良好的诊疗效果与社会效益。项目研究成果在 Researchgate 网站推广并提供了项目成果科普性介绍。项目成果展示网址为：https://www.researchgate.net/profile/Dawei-Yang-5，在Researchgate 上被引用88次，下载467次。

客观评价

（1）结题评价

在山东省自然科学基金“循环肿瘤细胞在三阴性乳腺癌中的临床应用及其代谢特征研究”（ZR2017LH050）支持下，项目共发表8篇SCI论文，研究内容得到了专家的一致认可，具体专家意见如下：①本研究建立了一种新的检测乳腺癌循环肿瘤细胞的方法，同时能用于乳腺癌新辅助化疗的疗效评估，具有重要的临床转化价值，对乳腺癌患者的个体化治疗具有重要的临床指导意义。②该课题正常完成各项研究计划，课题取得一定进展，学术研究有一定创新，发表多篇SCI文章，实现了相关学术论著的发表。③该课题揭示循环肿瘤细胞检测有望成为一种新的评估新辅助化疗疗效的方法。本课题建立了乳腺癌中循环肿瘤细胞的检测方法，研究内容比较充实，内容可信性高，同意结题。

（2）查新报告评价

本项目经“山东省科技厅关于科技查新咨询单位”查新，依照用户的委托及国家科技部、山东省科技厅关于科技查新咨询工作的相关文件规定，在现有的检索领域内共检索出密切相关文献 1 篇，相关文献 3篇，经分析对比，结论为“国内未发现相同或类似报道。所涉及到的密切相关文献系项目委托人发表”。

（3）学术评价

山东大学图书馆检索证明本项目发表SCI文章被Web of Science 核心合集引用次数达75次，在Researchgate 上被引用88次，下载467次。其中建立方法学的文章“Improvement of sensitive and specific detection of circulating tumor cells using negative enrichment and immunostaining-FISH”发表在检验医学代表性期刊ClinicaChimica Acta上，单篇共被引用26次，得到了国内外广泛认可。CTC和血清肿瘤标志物联合诊断肺癌文章：“Clinical significance of circulating tumor cells and tumor markers in the diagnosis of lung cancer”单篇共被引用45次。

（4）应用评价

本项目的研究技术在聊城市人民医院应用多年，开展了四千余名肺癌、胃癌、乳腺癌、食管癌患者多项临床应用验证，并在聊城市肿瘤防治院、聊城市第三人民医院进行推广试用，提示该技术能够实现CTCs的灵敏、快速、低成本、准确、特异检测，可应用于多癌种的早期诊断、疗效评价、预后评估、复发监测。

推广应用情况

| 序号 | 应用单位名称 | 应用技术 | 应用起止时间 | 应用单位联系人/电话 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 聊城市肿瘤防治院 | 新型“负向选择-FISH”循环肿瘤细胞检测方法的建立及其临床应用研究 | 2017-08-01至2023-07-06 | 董林/15306350282 |
| 2 | 聊城市人民医院 | 新型“负向选择-FISH”循环肿瘤细胞检测方法的建立及其临床应用研究 | 2017-08-01至2023-07-06 | 李雪/0635-8271635 |
| 3 | 聊城市第三人民医院 | 新型“负向选择-FISH”循环肿瘤细胞检测方法的建立及其临床应用研究 | 2017-08-01至2023-07-06 | 李学福/13869597129 |

知识产权证明目录

 [1]一种特异性识别阳性PD-L1的适配体及其制备方法与应用. 发明专利. 杨大伟，陈东亮，任天莹，武振，王爽. 聊城市人民医院. 202210757359.8.2022-09-02.中国.

[2]一种用于PD-L1阳性细胞检测的DNA适配体及其应用. 发明专利. 任天莹，杨大伟，陈东亮，王爽，张婷婷，李娟. 聊城市人民医院.202211276277.8.2022-10-19.中国.

代表性论文目录（参考文献格式，不要表格格式）

[1] Li Yang, Wang Zhenxing, Fu Rao, Wang Shuang, Zhang Tingting, Tian Xudong, Yang Dawei. Clinical Utility of Circulating Tumor Cells in Patients With Esophageal Cancer. [J].  *Front Oncol*. 2022; 12:828368.

[2]Ma Guojun,Yang Dawei,Li Yang,Li Meng,Li Jingtao,Fu Jianhua,Peng Zhongmin. Combined measurement of circulating tumor cell counts and serum tumor marker levels enhances the screening efficiency for malignant versus benign pulmonary nodules.[J]. *Thorac Cancer*. 2022;13(23):3393-3401.

[3]Li Yang,Ma Guojun,Zhao Peige,Fu Rao,Gao Lei,Jiang Xiaohong,Hu Ping,Ren Tianying,Wu Yaping,Wang Zhongye,Cui Zhaoqing,Yang Dawei. Improvement of sensitive and specific detection of circulating tumor cells using negative enrichment and immunostaining-FISH.[J].  *Clin Chim Acta*. 2018; 485:95-102.

[4]Yang Dawei,Yang Xiaofang,Li Yang,Zhao Peige,Fu Rao,Ren Tianying,Hu Ping,Wu Yaping,Yang Hongjun,Guo Na. Clinical significance of circulating tumor cells and metabolic signatures in lung cancer after surgical removal.[J].  *J Transl Med*. 2020;18(1):243.

[5]Li Yang,Tian Xudong,Gao Lei,Jiang Xiaohong,Fu Rao,Zhang Tingting,Ren Tianying,Hu Ping,Wu Yaping,Zhao Peige,Yang Dawei. Clinical significance of circulating tumor cells and tumor markers in the diagnosis of lung cancer.[J].  *Cancer Med*. 2019; 8(8):3782-3792.

[6] Cui Zhaoqing, SuFengbo, Li Yang, Yang Dawei. Circulating tumour cellsas prognosis predictive markers of neoadjuvant chemotherapy-treated breast cancer patients.*J Chemother*. 2020; 32(6):304-309.

[7]江秋晨,杨大伟,解磐磐,张伟,杨永瑞,崔兆清. 循环肿瘤细胞检测在晚期乳腺癌化疗疗效评价中的价值探讨[J]. 中华普通外科学文献(电子版),2020,01:19-22.

[8]冯倩,赵景润,张爱霞,李森林. 洛铂联合替吉奥治疗进展期胃癌的疗效及循环肿瘤细胞在预测化疗疗效中的作用[J]. 中华肿瘤杂志,2018,09:696-702.

[9]陈东亮. 构建“图灵图案”和纳米颗粒组成的智能水凝胶用于循环肿瘤细胞的捕获、培养和分析鉴定[A]. 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会、中国抗癌协会整合肿瘤学分会.2022CCTB中国肿瘤标志物学术大会暨中国整合肿瘤学大会暨第十六届肿瘤标志物青年科学家论坛暨中国肿瘤标志物产业创新大会论文集[C].中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会、中国抗癌协会整合肿瘤学分会:,2023:2.

[10] Li Yang, Ma Guojun, Zhao Peige, Fu Rao, Gao Lei, Jiang Xiaohong, Hu Ping, Ren Tianying, Wu Yaping, Wang Zhongye, Cui Zhaoqing, Yang Dawei. Improvement of sensitive and specific detection of circulating tumor cells using negative enrichment and immunostaining-FISH. [J]. Clinicachimica acta;2018.

完成人情况

**姓名：杨大伟 排名：1职称：研究员行政职务：科室副主任（主持工作）**

**工作单位：聊城市人民医院 完成单位：聊城市人民医院**

对本项目的贡献：项目负责人对科技创新发现发明1、2、3、4、5 及创新点1、2 、3作出了创造性贡献，负责课题设计实施、检测方法的建立及应用研究、数据分析、论文修改、学术报告交流及研究生培养等方面的工作。在该项目的研究过程中投入大量精力，约占本人工作量的90%。本专业发表论文9 篇，其中SCI 收录6 篇，中文论文1 篇，会议论文2篇。旁证材料见附件1~7、9~10。

**姓名：崔兆清排名： 2 职称：主任医师行政职务：科室副主任**

**工作单位：聊城市人民医院完成单位：聊城市人民医院**

对本项目的贡献：本人对科技创新发现发明1、2、3 及创新点1、2 作出了创造性贡献，负责检测方法在乳腺癌辅助诊断、化疗评估、应用推广、数据收集及研究生培养等方面的工作。在该项目的研究过程中投入大量精力，约占本人工作量的80%。在本专业发表论文4 篇，其中SCI 收录2 篇，中文论文1 篇，会议论文1 篇。旁证材料见附件3、6、7、10。

**姓名：田旭东排名：3 职称：副主任医师行政职务：科室副主任**

**工作单位：聊城市人民医院 完成单位：聊城市人民医院**

对本项目的贡献：对科技创新发现发明2、3 及创新点2 作出了创造性贡献，负责检测方法在肺癌辅助诊断、应用推广及数据收集等方面的工作。在该项目的研究过程中投入较多精力，约占本人工作量的60%。在本专业发表论文3 篇，其中SCI 收录2 篇，会议论文1 篇。旁证材料见附件1、5、10。

姓名：胡萍排名： 4职称：助理研究员行政职务：无

工作单位：聊城市人民医院完成单位：聊城市人民医院

对本项目的贡献：对科技创新发现发明2、3 及创新点2 作出了创造性贡献，负责检测方法在乳腺癌辅助诊断、化疗评估及论文撰写等方面的工作。在该项目的研究过程中投入较多精力，约占本人工作量的50%。在本专业发表论文3 篇，其中SCI 收录3 篇。旁证材料见附件3、4、5。

姓名：冯倩排名：5 职称：副主任医师行政职务：无

工作单位：聊城市人民医院完成单位：聊城市人民医院

对本项目的贡献：对科技创新发现发明2、3 及创新点2 作出了创造性贡献，负责检测方法在胃癌辅助诊断、化疗评估、学术推广及数据收集等方面的工作。在该项目的研究过程中投入较多精力，约占本人工作量的50%。在本专业发表中文论文1 篇。旁证材料见附件8。

**姓名：任天莹排名： 6 职称：主管技师行政职务：无**

**工作单位：聊城市人民医院完成单位：聊城市人民医院**

对本项目的贡献：对科技创新发现发明2、3 及创新点2 作出了创造性贡献，负责检测方法在食管癌辅助诊断、肺癌代谢组学及数据分析等方面的工作。在该项目的研究过程中投入较多精力，约占本人工作量的40%。在本专业发表论文4篇，其中SCI 收录3 篇，会议论文1 篇。旁证材料见附件3、4、5、9。

**姓名：陈东亮排名：7 职称：助理研究员行政职务：无**

**工作单位：聊城市人民医院完成单位：聊城市人民医院**

对本项目的贡献：对科技创新发现发明4、5 及创新点3 作出了创造性贡献，负责开发新型的高效“活”循环肿瘤细胞捕获、培养和实时荧光检测技术等方面的工作。在该项目的研究过程中投入较多精力，约占本人工作量的60%。在本专业发表会议论文1 篇。旁证材料见附件9。

完成单位情况

单位名称：聊城市人民医院排名：1

对本项目贡献：聊城市人民医院为本项目的唯一完成单位，为本项目的实施提供实验平台和相关设施设备，同时此项目为多学科协作项目，聊城市人民医院协调各个参与的科室包括多个临床科室提供项目所需的标本和病例资料，对项目进行必要的检查和监督。医院对该项目在研究队伍的组织、人才培养和国内外学术交流等方面提供了大力支持，为项目成员提供了更多对外交流机会，并积极组织该项目研究成果的推广应用工作，确保了该项目的顺利完成。该项目资料真实可信，不存在知识产权及完成人员争议。

二、推荐奖种

科技创新成果奖

项目名称

ZNF750调控E2F2抑制口腔鳞癌恶性进展的分子机制及靶点确认

推荐意见

该项目推荐材料及附件真实可靠。主要研究了抑癌基因锌指蛋白750（ZNF750）调控E2F2对口腔鳞癌体内外抗肿瘤的作用及机制。率先报道了ZNF750对OSCC的抗肿瘤作用及机制。明确了OSCC组织中ZNF750表达变化规律及临床意义。首次揭示了ZNF750抑制E2F2及Ezh2-p21-G1/s通路发挥体内外抗肿瘤的作用及分子机制；证实了ZNF750对E2F2系列截短体的调控作用，发现ZNF750对E2F2截短体（-154bp→+100bp）具有显著负调控作用，明确了ZNF750通过E2F2调控G1/S转换中的核心作用和抑癌机制，揭示了ZNF750负调控E2F2的保守模序（C2H2及PLNLS），突变ZNF750模序结构C2H2及PLNLS则丧失其对E2F2的负调控及恶性生物学行为的抑制作用。明确了ZNF750促肿瘤血管正常化及其对CSC-like cell细胞的抑制作用，并首次揭示了ZNF750可降低角鲨烯合酶FDFT1的表达抑制CSC-like cell的增殖与EMT。目前，该项目发表中英文及会议论文10篇，培养本科生3名（1名获优秀毕业论文）。

该项目及课题完成人员经公示均无异议，特推荐申报山东省医学科技奖。

项目简介

该项目为口腔肿瘤研究领域，是国家自然科学基金（81773759）及山东省自然科学基金（ZR2015HL093）资助项目，有助于口腔鳞癌分子靶向疗法、分子靶向药物的开发。

该项目研究了抑癌基因锌指蛋白750（ZNF750）调控E2F2对口腔鳞癌（OSCC）体内外抗肿瘤的作用及机制。主要取得以下成果：（1）明确了OSCC组织中ZNF750表达变化规律及临床意义，发现ZNF750蛋白在高分化口腔鳞癌组织中表达明显降低，并且在中、低分化的口腔鳞癌组织中表达缺失，ZNF750的表达变化与肿瘤细胞的分化程度、淋巴结的转移、及生存时间相关，ZNF750的表达降低或缺失的OSCC组织其分化程度降低，出现淋巴结的远处转移，并且5年的生存率也降低。（2）证明了ZNF750促分化抑增殖及对细胞周期的调控。ZNF750可抑制始祖基因KRT8、MMP28但促进分化基因LCE3A、SPRR1a的表达；敲减ZNF750促进KRT8、MAK2L1表达及细胞增殖而抑制KLF4表达。RNA-seq显示差异表达基因主要涉及细胞增殖及细胞周期信号通路，尤其是DNA复制通路中的所有基因均被ZNF750抑制。此外，ZNF750可抑制与增殖、转移、粘附相关的FGFBP1、VCAN、MELK、TNC、VTCN1及S100A9的表达。然而，敲减ZNF750则促进上述基因的表达。（3）体内外揭示了ZNF750抑制E2F2及Ezh2-p21-G1/s通路发挥抗肿瘤作用的机制。证明了过表达或敲减ZNF750可分别抑制或促进CAL-27细胞和异种移植瘤中与表观遗传调控相关的基因（PHF19、EZH2、EED、SUZ12），UBE2C及E2F2的表达。ZNF750可使裸鼠肿瘤重量、肿瘤体积、Ki67、PCNA、MMPs蛋白或基因表达降低，而MMPs抑制剂TIMP1表达升高。然而，敲减ZNF750引起相反结果；活体生物荧光成像技术显示ZNF750组裸鼠体内肺转移瘤生长较sh-ZNF750组明显降低。(4)双荧光素酶报告分析ZNF750对E2F2系列截短体的调控，发现ZNF750对E2F2截短体8（-154bp→+100）具有显著负调控作用，其调控E2F2转录活性区位于-154bp→+100bp。通过预先过表达或敲减E2F2，明确了ZNF750通过E2F2调控G1/S转换中的核心作用和抑癌机制，揭示了ZNF750负调控E2F2的保守模序（C2H2及PLNLS），突变ZNF750模序结构C2H2及PLNLS则丧失其对E2F2的负调控及恶性生物学行为的抑制。（5）在肿瘤微环境及肿瘤干细胞方面的研究明确了ZNF750促肿瘤血管正常化及其对CSC-like cell细胞的抑制作用，首次揭示了ZNF750可降低角鲨烯合酶FDFT1的表达抑制CSC-like cell的增殖与迁移。

该项目发表中英文及会议论文10篇。在口腔鳞癌抗肿瘤靶点的研究方面取得了特色鲜明的研究成果，并对分子靶向药物研究具有重要意义。

客观评价

**A. 学术评价：**

（1）本项目经“山东省医药卫生科技信息研究所”查新，依照用户的委托及国家科技部、卫生部、山东省科技厅关于科技查新咨询工作的有关文件规定，在现有的检索领域内，检出**该课题研究者**发表的相关文献多篇（略），除此之外，提供相关文献 13篇（中文6篇，外文7篇)。详见附件17。

经分析对比，国内外查见 OSCC中ZNF750 的表达及其功能的研究，白藜芦醇通过诱导ZNF750/RACI 信号通路抑制 OSCC 细胞的恶性进展的文献，国内查见 miR-125a 靶向 E2F2 抑制 OSCC 千细胞干性的初步研究的文献，国外查见 E2F2 基因在 OSCC 中的表达谱及临床意义研究，以及IncRNA NR2F2-AS1抑制 miR-494 甲基化调节 OSCC细胞增殖的文献报道，**但国内外未查见与该课题相同的探讨 ZNF750 调控 E2F2 抑制口腔鳞癌恶性进展的分子机制的研究文献报道**。

国内外查见喉鳞状细胞癌或食管鳞癌中 ZNF750 的表达及与不良预后的关系的文献，国外亦查见述及 ZNF750 在人鳞状细胞癌中完全缺失、突变和低表达，ZNF750 低表达与生存率低有关的文献，**但国内外未见与述及该课题相同的 ZNF750在中、低分化的 OSCC 组织中表达缺失，分化程度降低的 OSCC 患者出现淋巴结的远处转移，并且 5年生存率降低的研究文献报道。**

国内查见miR-125a 靶向 E2F2 抑制OSCC 干细胞干性，以及 ZNF32 对CSC 生物学特性的影响的初步研究的文献，**但国内外未查见与该课题相同的探讨 ZNF750促肿瘤血管正常化及其对口腔肿瘤干细胞样细胞（CSC-like cell）的抑制作用，且揭示了 ZNF750 抑制 CSC-like cell 增殖的潜在靶蛋白-角鲨烯合酶 FDFT1 的研究文献报道。**

（2）2017年12月15日，本项目在“山东省口腔医学会口腔生物医学分会第三次学术年会”的首次报道中，大会主席及专家评委一致评价：“该项目整个研究过程设计严谨，发现的新靶标资源ZNF750对口腔鳞癌（OSCC）的抗肿瘤作用效果明显，可为相关药物研发提供新思路，具有较好的科学性与创新性，成绩优异”，授予青年优秀论文比赛三等奖。附件19

（3）本项目被《Cancer Research》、《Cancer Commun 》、《Cell Death & Disease》、《J Genet Genomics》及《Therapeutic Advances in Medical Oncology》多篇杂志引用，被引频数58次。评价有关ZNF750的研究逐渐引起重视，ZNF750对改善鳞癌患者预后具有重要意义，ZNF750下游靶点的发现可能提供抗肿瘤的其它靶向策略等。（附件16）。

**B. 应用评价：**

经山东大学齐鲁医院德州医院、青岛大学营养与健康研究院、聊城市肿瘤防治院等应用单位应用本项目技术及科研思路，在转录子对靶基因启动子的调控、转录因子所调控的靶基因区域与顺式作用元件结构分析、自肿瘤细胞中富集具有更高干细胞特征和高自我更新能力的肿瘤干细胞技术、以及分子机制研究等，给予本单位研究人员于方法学上的指导，在ZNF750对口腔肿瘤的抑制作用方面给予了新的理念，使本单位与其类似的相关研究理论在实践中得以确切证实，并取得预期的实验成果，也为相关领域的课题研究奠定基础，该项目为未来新药研发及口腔肿瘤靶向新疗法提供了新的治疗靶点，未来具有较好的经济效益和社会效益。详见附件12-14

推广应用情况

该研究属于理论基础研究，应用推广形式为论文发表、会议报道及学生培养。截止2023/1/1日之前，发表中英文及会议论文共10篇，大会报道2人次。通过该项目的研究，培养青年人才4人，使其熟练掌握了各种实验技能，在实验技术及专业知识方面得到进一步提升，并由初级或中级技术专业提升为中级或副高级技术专业并成为课题组骨干力量，其中一名在山东省口腔医学会口腔生物学分会学术年会的青年优秀论文比赛中荣获三等奖（见附件19）。帮助带教培养的在读硕士及博士研究生均依托该课题掌握了常规实验技能及实验知识。培养的医学实验技术专业本科生3人，依托该课题完成了本科毕业论文，其中一名获得优秀毕业论文（见附件22，23）。

该项目明确了OSCC组织中ZNF750表达变化规律及临床意义，发现ZNF750表达降低或缺失的OSCC组织其分化程度降低、淋巴结的远处转移、5年生存率降低，可为临床口腔癌患者的诊治及预后判断奠定基础。揭示了ZNF750对E2F2截短体（-154bp→+100bp）具有显著负调控作用，ZNF750负调控E2F2通过其保守模序（C2H2及PLNLS）实现，并且其主要通过负调控E2F2及Ezh2-p21-G1/s通路抑制DNA复制发挥体内外抗肿瘤作用，该作用靶点及调控的靶基因元件的确立，可为药物靶向设计及治疗口腔鳞癌提供理论依据。此外，该研究证明ZNF750对口腔肿瘤干细胞自我更新和转移的显著抑制作用，并且可能主要调控脂代谢抑制肿瘤干细胞的自我更新等恶性生物学行为，为清除肿瘤干细胞奠定理论基础。该研究发现的OSCC新靶标资源可为靶向ZNF750的药物研发提供新的思路，并可促进口腔鳞癌分子靶向新疗法的发展。鉴于口腔鳞癌较其它头颈部鳞癌生存率差，晚期患者的5年生存率仅约20%，并且癌症术后的面部损伤也将严重危害患者身心健康，增加社会医疗负担，新靶标发现及针对靶标的新药设计为及时发现、诊治及预防口腔鳞癌具有重要意义，未来具有较大的市场需求。

本项目经山东大学齐鲁医院德州医院、青岛大学营养与健康研究院、聊城市肿瘤防治院等应用单位进行了相关应用，受到同行的高度评价，均认为该项目在口腔鳞癌抗肿瘤靶点的研究方面取得了特色鲜明的研究成果，并对分子靶向药物研究具有重要意义，具有较高的研究应用价值。

本项目组根据研究结果在ResearchGate网站提供了项目成果科普性介绍，项目成果展示网址为：[https://www.researchgate.net/profile/](https://www.researchgate.net/profile/Lexin_Wang) Hai\_Chen 。论文阅读数量及他引情况均在该网址展示。RG Score为168.4，文章引用次数：321；h-index 为10



知识产权证明目录

无

8.代表性论文目录（参考文献格式，不要表格格式）

[1] Hong-Li Yang CX, Yi-Kun Yang, Wen-Qiang Tang, Min Hong, Li Pan, Hai-Ying Chen; ZNF750 exerted its antitumor action in oral squamous cell carcinoma by regulating E2F2, *Journal of Cancer*, 2021, 12(24): 7266-7276.

[2] Xu C; Yang HL; Yang YK; Pan L, and Chen HY; Zinc-finger protein 750 mitigates malignant biological behavior of oral CSC-like cells enriched from parental CAL-27 cells, *Oncology Letters*, 2022, 23(1): 28.

[3] Liu X; Yang Y; Xu C; Yang H; Chen S, and Chen H; RNA sequencing analysis of the CAL-27 cell response to over-expressed ZNF750 gene revealed an extensive regulation on cell cycle, *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2019, 118: 109377.

[4] Pan L; Yang H; Xu C; Chen S; Meng Z; Li K, and Chen H; ZNF750 inhibited the malignant progression of oral squamous cell carcinoma by regulating tumor vascular microenvironment, *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2018, 105: 566-572.

[5] Pan L; Yang H; Tang W; Xu C; Chen S; Meng Z; Li K, and Chen H; Pathway-focused PCR array profiling of CAL-27 cell with over-expressed ZNF750, *Oncotarget*, 2018, 9(1): 566-575.

[6] 徐聪; 杨红莉; 杨一昆; 潘丽, and 陈海英; 野生型ZNF750负调控E2F2转录活性抑制CAL-27细胞增殖迁移的机制, *中华肿瘤防治杂志*, 2022(13): 966-975.

[7] Yang H; Pan L; Xu C; Zhang Y; Li K; Chen S; Zhang B; Liu Z; Wang LX, and Chen H; Overexpression of tumor suppressor gene ZNF750 inhibits oral squamous cell carcinoma metastasis, *Oncology Letters*, 2017, 14(5): 5591-5596.

[8] 陈海英; 杨红莉; 潘丽; 唐文强; 徐聪; 陈双峰; 张彬, and 李克义. ZNF750促进肿瘤血管正常化遏制口腔鳞癌恶性进展的机制.*第十四次中国中西医结合实验医学学术研讨会*. 2017. 中国山东青岛.

[9] [12] 陈海英; 杨红莉; 徐聪; 潘丽; 张颖新; 李克义, 张彬. ZNF750抑制口腔鳞癌细胞恶性进展的作用. in *2016国际口腔及颅颌前沿研究研讨会暨全国口腔生物医学年会*. 2016. 中国辽宁大连.

[10] 孟震; 李克义; 张彬, and 陈海英. ZNF750抑制口腔鳞癌转移的机制研究. *中华口腔医学会第九次全科口腔医学学术会议*. 2018. 中国上海.

完成人情况

**姓名：陈海英 排名： 1 职称： 主任技师 行政职务 ： 副主任**

**工作单位：聊城市人民医院 完成单位：聊城市人民医院**

**对本项目的贡献：**本人对科技创新发现发明1、2、3、4、5及创新点1、2、3作出了创造性贡献，负责课题设计、实施、研究内容、研究方案及研究计划等的确立。分析ZNF750发挥抗肿瘤作用的模序结构及靶基因调控区域，探索ZNF750的抗肿瘤分子机制、进行数据分析、撰写及修改论文、学术报告交流、青年人才及学生培养等方面工作。在该项目的研究过程中投入了大量精力，约占本人工作总量的 90%。在本专业发表论文10篇，其中英文6篇，中文核心1篇，会议论文3篇；培养学生3人，其中一名（李艳秋）毕业论文被评为优秀毕业论文。培养青年人才3人，其中一名在山东省口腔医学会口腔生物学分会学术年会的青年优秀论文比赛中荣获三等奖。旁证材料见附件1~10、12、13、14、16、17、18、19、21、22、23。

**姓名：杨红莉 排名： 2 职称：主管技师 行政职务 ： 无**

**工作单位：聊城市人民医院 完成单位：聊城市人民医院**

对本项目的贡献：本人对科技创新发现发明1、2、3、4、5 及创新点1、2、3 作出了创造性贡献，主要负责细胞培养、体内外细胞功能学及分子机制的研究。参与各项实验操作、数据处理、结果分析等方面的工作。在该项目的研究过程中投入了大量精力，约占本人工作总量的 80%。参与带教本科生、硕士生的各项体内外实验操作。在本专业发表论文9 篇，其中SCI 收录5 篇，中文核心期刊论文1 篇，会议论文2 篇。旁证材料见附件1-9，12-19，21，22。

**姓名： 徐聪 排名： 3 职称：主管技师 行政职务 ： 无**

**工作单位：聊城市人民医院 完成单位：聊城市人民医院**

对本项目的贡献：本人对科技创新发现发明1、2、3、4、5 及创新点1、2、3 作出了突出性贡献，主要负责体外细胞功能学研究、ZNF750 抑制口腔CSC 样细胞自我更新的研究。参与课题的实施、数据分析、论文撰写等方面的工作。在该项目研究过程中投入了大量的精力时间，约占工作总量的70%左右。参与带教本科生、硕士生的各项体内外实验操作。在本领域发表论文9 篇，其中SCI 收录5 篇，中文核心期刊论文1 篇，以第一作者发表论文3篇。旁证材料见附件1-9，12-18，22。

**姓名：杨一昆 排名： 4 职称：主管技师 行政职务 ： 无**

**工作单位：聊城市人民医院 完成单位：聊城市人民医院**

对本项目的贡献：本人对科技创新发现发明1，2，3，4，5 及创新点1，2，3 作出了突出性贡献，负责体内细胞功能学及分子机制的研究、ZNF750 在口腔癌细胞中的差异表达基因的研究等，以及数据处理、实验结果分析、文章攥写等方面的工作。并且参与带教指导本科生、硕士生的各项体内外实验操作。在该项目的研究过程中投入了大量的精力，约占本人工作总量的 60%。在本专业发表论文4 篇，其中SCI 收录3 篇,中文论文1 篇。旁证材料见附件1-3，6，12-18，22。

**姓名：潘丽 排名： 5 职称：副主任技师 行政职务 ： 无**

**工作单位：聊城市人民医院 完成单位：聊城市人民医院**

对本项目的贡献：本人对科技创新发现发明4 及创新点2，3 作出了突出性贡献，主要负责细胞信号通路的研究、分子生物学相关实验技术操作等方面的工作。在该项目的研究过程中投入了较多的精力，约占本人工作总量的 50%。在本专业发表论文8 篇，其中SCI 收录4 篇,中文核心期刊论文1 篇，会议论文2 篇。旁证材料见附件1，2，4-9，12-18，21。

**姓名：李克义 排名： 6 职称：主任医师 行政职务 ：主任**

**工作单位：聊城市人民医院 完成单位：聊城市人民医院**

对本项目的贡献：本人对科技创新发现发明5 及创新点3 作出了突出性贡献，主要负责ZNF750 对口腔肿瘤血管微环境的研究。在该项目的研究过程中投入了较多的精力，约占本人工作总量的 30%。在本专业发表论文6 篇，其中SCI 收录2 篇，会议论文3 篇。旁证材料见附件4、5、7-10、12-14、16、17。

姓名： 于水 排名： 7 职称：主管技师 行政职务 ： 副主任

工作单位：聊城市人民医院 完成单位：聊城市人民医院

对本项目的贡献：本人对科技创新发现发明4及创新点2作出了突出性贡献，负责实验样本处理及样本处理方面的学生带教工作、动物实验操作、实验样本、实验细胞、实验试剂的管理、部分外地实验操作、相关审批文件的申请等方面的工作。在该项目的研究过程中投入了较多的精力，约占本人工作总量的 30%。旁证材料见附件1、7、11、12、13、14、15、16、17、22。

完成单位情况

单位名称： 聊城市人民医院 排名：1

对本项目贡献：

根据课题组的设计，聊城市人民医院组织国内有关专家经大量文献检索、反复论证、立项，成立了由口腔肿瘤专业、分子生物学专业、细胞生物学、药学专业、病理学专业等相关技术人员组成本课题的研究小组，下拨55万元作为科研配套经费，与本院口腔科合作，确立了实验必备的专业技术人才和实验平台，确保本项目圆满顺利地完成。主办了院内的研讨会。选派课题组人员积极参加口腔肿瘤研究的相关大会，同时为院外其它相关科研人员的来院参观学习提供了人力和财力，为本项目的顺利实施和研究成果推广提供了实验平台和交流平台，利于医学成果的未来转化。

三、推荐奖种

山东省科技创新成果奖二等奖

项目名称

不同病因的颅内大血管闭塞精准评估及取栓再通的预后分析

推荐意见

我单位认真审阅了推荐书及其附件材料，确认真实有效，相关栏目符合填写要求。

按照要求，我单位及完成人所在单位均进行了公示，确认完成人、完成单位排序无异议。

该项目聚焦于我国目前第一位死因脑卒中，针对急性大血管闭塞机械取栓患者展开研究。对机械取栓患者病因学、手术方式、早期神经功能恶化、长期预后等多方面进行了深入研究。

病因学方面，创新性的将代谢组学技术应用于血栓性质研究，发现了 6 种可以鉴别血栓性质的标志物分子，开创了急性卒中和代谢组学这一交叉学科的研究新视角；

在规模化常规取栓手术的基础上，创新了复合手术、颈动脉穿刺、颈动脉切开、桡动脉穿刺、预判性双支架、支架内嵌套支架等多种手术方式，并证实其安全性和有效性；通过对患者临床资料的分析，总结了取栓患者术后早期神经功能恶化的发生率，发现了影响取栓术后早期神经功能恶化的临床因素；

创新性的对取栓患者的血清进行脂质介质检测，分析了取栓前后各项介质浓度的变化趋势，揭示围手术期各项介质在预测术后早期神经功能恶化、长期良好预后方面的价值。

该项目通过术前精准评估，术中术后个体化治疗，筛选出了真正可以从机械取栓中获益的患者，发现并干预影响早期神经功能恶化及长期预后的相关因素，改善了急性大血管闭塞脑梗死患者疗效，减轻了患者家庭及社会的经济负担，提高了区域人民的健康水平，具有显著的经济效益和社会效益。

目前，该项目已发表论文 28 篇，SCI 收录 18 篇，JCR1 区文章 2 篇，JCR2 区文章 4 篇，其中影响因子大于 8 分的论文 3 篇，总影响因子 75.599 分。研究成果在 省内外多家医院推广，并且在连续多年在中国脑血管病论坛、东方脑血管病大会等做专题报告，得到一致好评。

参照山东省医学会科技奖申报和推荐条件，同意推荐该项目申报 2023 年山东省医学会科技创新奖。

项目简介

本项目属于临床医学神经外科脑血管病领域。

脑卒中已经成为我国第一位死因，严重威胁国民健康。根据国内外指南，机械取栓已成为治疗急性大血管闭塞性脑卒中的重要手段，但仍有较多问题尚待解决。病因学方面：

不同病因导致的大血管闭塞患者手术难度和预后不同，目前仅靠病史、影像学资料推测大血管闭塞的原因，缺乏准确的指标；手术方式方面：常规取栓技术的成功开通率偏低；对一些困难入路、困难取栓的患者，需要创新手术方式，提高再通率；部分患者血管再通良好，但由于再灌注损伤等多种原因，在术后早期出现神经功能恶化；目前血管再通成功率已高达 95%以上，但长期良好预后率仅有 50%左右，缺乏有效的早期预测指标。本项目聚焦上述问题，对大血管闭塞性急性脑梗死患者病因、手术方式、早期神经功能恶化、长期预后等多个方面进行了相关研究。

主要创新点如下：

（1）病因学：创新性的将代谢组学技术应用于血栓性质的研究，发现了 6 种可以鉴别血栓性质的标志物分子，更好的指导不同病因患者的临床治疗，开创了代谢组学在急性卒中应用的新视角；见附件 4、21

（2）手术方式：在规模化常规取栓手术的基础上，创新了复合手术、颈动脉穿刺、颈动脉切开、桡动脉穿刺、预判性双支架、支架内嵌套支架等多种手术方式，并证实其安全性和有效性；见附件 10、13、20、21、29、30

（3）术后早期神经功能恶化：通过对患者临床资料的分析，总结了取栓患者术后早期神经功能恶化的发生率，发现了影响取栓术后早期神经功能恶化的临床因素；见附件 6、8、10、20、21、29

（4）长期预后：创新性的对取栓患者的血清进行脂质介质检测，分析了取栓前后各项介质浓度的变化趋势，揭示围手术期各项介质在预测术后早期神经功能恶化、长期良好预后方面的价值；见附件 5、9、20、21

本项目通过术前精准评估，术中术后个体化治疗，筛选出了真正可以从机械取栓中获益的患者，发现并干预影响早期神经功能恶化及长期预后的相关因素，改善了急性大血管闭塞脑梗死患者疗效，减轻了患者家庭及社会的经济负担，提高了区域人民的健康水平，具有显著的经济效益和社会效益。研究成果在省内外 20 余家医院推广，并培养进修医生 80 余人，有效的带动了周边地区急性大血管闭塞的急救水平。见附件 14—18、21

目前，该项目已发表论文 28 篇，SCI 收录 18 篇，JCR 1 区文章 2 篇，JCR 2 区文章4 篇，其中影响因子大于 8 分的论文 3 篇，总影响因子 75.599 分。项目成果曾获山东省医学科技奖二等奖，山东省老年医学会科学技术奖二等奖和三等奖，山东省药学会科学技术奖三等奖，并连续多年在中国脑血管病论坛、东方脑血管病大会等做专题报告，得到一致好评。见附件 4—13,20—26

客观评价

一、鉴定评价

2022 年 12 月省内外权威脑血管病专家对该课题成果进行了鉴定评价。山东大学齐鲁医院刘玉光教授、山东省立医院孙钦建教授、南阳市中心医院温昌明教授、济宁市第一人民医院初建峰教授、临沂市人民医院韩红星教授等 7 位专家组成评价委员会，通过听取课题组的相关报告,审查了相关材料,经质询、答疑和讨论,形成科技成果评价结论如下:

该项目统计根据患者特点，分别采取个体化手术方案，证实了各手术方式的有效性和安全性；将代谢组学技术应用于颅内大血管闭塞病因的鉴别，开创了急性卒中和代谢组学相互交叉学科研究的新视角。首次将血浆脂质介质检测应用于机械取栓患者，探索了取栓前后浓度的变化趋势，分析围手术期各项指标在预测术后早期神经功能恶化、长期良好预后方面的价值；结合患者临床资料，研究早期神经功能恶化的发生率和潜在临床因素，对避免早期神经功能恶化、提高机械取栓的长期预后至关重要。

该课题选题新颖，设计合理，资料齐全，试验方法科学，数据准确，统计学处理正确，论据充分，结论可信。经检索查新，国内外未见密切相关文献报道，具有一定的科学性、实用性和创新性。通过项目推广，带动了多家地市级医院的脑卒中适宜诊疗技术能力的提升，改善了急性脑梗死患者的预后，减轻了患者的家庭负担，取得了良好的经济效益和社会效益。见附件 21

查新结论

本项目涉及了不同病因的颅内大血管闭塞精准评估及取栓再通的预后分析研究，从血栓标本的代谢组学方面进行研究，对比心源性栓塞和大动脉粥样硬化性血栓的代谢物差异，从而可以作为大血管闭塞引起的急性缺血性卒中的潜在预测因子；提出了血浆 LXA4、RvD1、LTB4、Syndecan-1 水平在患者长期预后中的预测能力；应用 DIRECT-MT 试验的数据库进行亚组分析，分析取栓患者术后发生早期神经功能恶化的因素。经评价专家讨论，一致认为该研究成果达到国际领先水平。见附件 20

学术评价

目 前 ， 该 项 目 已 发 表 论 文 28 篇 ， SCI 收 录 18 篇 ， 其 中 包 括 Journal of neurointerventional surgery 、 Frontiers inImmunology 、 CNS Neuroscience &Therapeutics 等脑血管病领域内顶尖杂志，充分证明了该项目的意义。统计论文累计被引用次数达 40 余次，多位学者在 Stroke 等脑血管杂志中发表论文，对本项目的相关研究给予充分肯定。荣获山东医学科技奖二等奖 1 项（《急性脑梗死机械取栓围手术期精准评估及个体化治疗的安全性和有效性分析》。见附件 4-13,20-26

推广应用情况

自 2019 年 5 月到 2020 年 5 月， 本项目研究成果由项目组主要成员在山东大学齐鲁医院德州医院、山东省第一医科大学附属医院、滨州医学院附属医院、济宁市第一人民医院、滨州医学院烟台附属医院、济南市第四人民医院、许昌市中心医院等 15 家医院进行了推广应用。推广应用的主要技术项目包括：单纯 SWIM 技术取栓、单纯抽吸导管吸栓、颈动脉穿刺取栓、颈动脉切开取栓、串联双支架取栓、并联双支架取栓，完成手术 600 余例。技术推广期间，在上述单位的研究得以顺利进行，无明显缺陷。针对本项目的其他技术，拟进行更广范围的推广应用。旁证材料见附件 14-18

我院作为国家卫生健康委高级卒中中心、国家卒中中心培训基地，静脉溶栓及动脉取栓培训基地，自 2016 年至今，每年招收进修医师，并举办长期和短期培训班，进修医师来源范围包括黑龙江、吉林、甘肃、广州、宁夏等全国 26 省地市，根据每一个学员的神经介入基础及进修时长，采用定期定时授课、动物试验模拟操作、1 对 1 带教实操、结业考核等丰富多彩的培训方式，为每一位学员设定培训目标，制定培训计划，保证每位进修学员都接受合理的培训，学有所获。至今共培养合格介入取栓医师 82 人，帮助各家医院顺利开展神经介入相关技术，使本课题得到大范围在推广。旁证材料见附件 37

知识产权证明目录

（1）实用新型专利：医用导管接头，知识产权号：ZL202222534228.1

（2）发明专利：一种自吸补蜡正压式骨蜡笔，知识产权号：ZL202110336164.1

（3）发明专利：脂质作为颈动脉粥样硬化斑块诊断标志物，知识产权号：CN202210628243.4

8.代表性论文目录（参考文献格式，不要表格格式）

[1] Jiheng Hao;Yao Feng;Xin Xu;Long Li;Kun Yang;Gaolei Dai;Weiwei Gao;Meng Zhang;Yaming Fan;Tengkun Yin;Jiyue Wang;Bin Yang;Liqun Jiao;Liyong Zhang.Plasma Lipid Mediators Associate With Clinical Outcome After Successful Endovascular Thrombectomy in Patients With Acute Ischemic Stroke[J].Frontiers in immunology.2022：917974.

[2]Li Wei,Bai Xuesong,Hao Jiheng,Xin Xu,Feng Lin,Qunlong Jiang,Chunguang Ding,Gaolei Dai,Fangda Peng,Meng Zhang,Yao Feng,Jiyue Wang,Xianyang Chen,Teng Xue,Xiaofan Guo,Zhaolin Fu,Wen-Huo Chen,Liyong Zhang,Chaodong Wang,Liqun Jiao.Thrombosis origin identification of cardioembolism and large artery atherosclerosis by distinct metabolites[J].Journal of neurointerventional surgery.2022,Vol.15(No.7)：701-707.

[3] Miaoyi Zhang;Pengfei Xing;Jie Tang;Langfeng Shi;Pengfei Yang;Yongwei Zhang;Lei Zhang;Ya Peng;Sheng Liu;Liyong Zhang;Jianhui Fu;Jianmin Liu;DIRECT-MT Investigators.Predictors and outcome of early neurological deterioration after endovascular thrombectomy: a secondary analysis of the DIRECT-MT trial[J].Journal of neurointerventional surgery.2022

[4] Tengkun Yin,Jiheng Hao,Qunlong Jiang,Xin Xu,Bin Xu,Hang Lv,Weidong Liu,Yilei Xiao,Liqun Jiao,Jiyue Wang,Liyong Zhang.Dynamics of intracranial and peripheral plasma Syndecan-1 after ischemic stroke with large vessel occlusion[J].CNS neuroscience & therapeutics.2022,Vol.28(No.10)：1648-1650.

[5] Lu Wang;Hongyun Li;Jiheng Hao;Chao Liu;Jiyue Wang;Jingjun Feng;Zheng Guo;Yulu Zheng;Yanbo Zhang;Hongxiang Li;Liyong Zhang;Haifeng Hou.Thirty-six months recurrence after acute ischemic stroke among patients with comorbid type 2 diabetes: A nested case-control study[J].Frontiers in aging neuroscience.2022：999568.

[6] Pengcheng Liu;|Jiheng Hao;|Yichun Zhang;|Lu Wang;|Chao Liu;|Jiyue Wang;|Jingjun Feng;|Yanbo Zhang;|Haifeng Hou;|Liyong Zhang.Acute Ischemic Stroke Comorbid with Type 2 Diabetes: Long-Term Prognosis Determinants in a 36-Month Prospective Study for Personalized Medicine[J].Omics : a journal of integrative biology.2022,Vol.26(No.8)：451-460.

[7] Meng Zhang;Ji-Heng Hao;Kai Lin;Qing-Ke Cui;Li-Yong Zhang.Combined surgical and interventional treatment of tandem carotid artery and middle cerebral artery embolus: A case report.[J].World journal of clinical cases.2020,Vol.8(No.3)：630-637.

[8] 张萌,郝继恒,崔庆轲,林凯,刘卫东,王继跃,张利勇.补救性经桡动脉入路治疗急性椎基底动脉闭塞9例报道并文献分析[J].中华神经医学杂志,2022,(第10期)：1034-1037.

[9] 郝继恒,刘卫东,王子栋,王培健,张萌,蒋群龙,刘超,王继跃,张利勇.大脑中动脉远端分支闭塞机械取栓的疗效分析[J].中华医学杂志,2020,(第16期)：1240-1244.

[10] 张萌,崔庆轲,林凯,郝继恒,王子栋,陈文伙,温昌明,代高磊,王继跃,刘卫东,王石雷,张利勇.前循环急性大血管闭塞行机械取栓预后不良的因素分析[J].中华医学杂志,2019,(第25期)：1976-1980.

9.完成人情况

（1）姓名：张利勇排名：1职称：主任医师行政职务 ：副院长工作单位：聊城市人民医院完成单位：聊城市人民医院

对本项目的贡献：2018 年 1 月起参加“不同病因的颅内大血管闭塞精准评估及取栓再通的预后分析”项目的研究：课题设计、方案实施、资料整理：创新了多种手术方式，证实了各手术方式的有效性和安全性。根据患者病史、CTA 血管情况个体化制定手术方案可以提高再通率，缩短再通时间，改善患者预后；带动了多家地市级医院的脑卒中适宜诊疗技术能力的提升，包括脑卒中绿色通道建设，优化急性脑卒中救治流程，完善对围手术期患者的精准评估，术后神经功能康复治疗，同时将各种取栓技术推广到临床，为每一例患者制定个体化治疗方案。改善了急性脑梗死患者的预后，减轻了患者的家庭负担，取得了良好的经济效益和社会效益。

（2）姓名：郝继恒排名：2职称：主任医师行政职务：科室主任工作单位：聊城市人民医院完成单位：聊城市人民医院

对本项目的贡献：2018 年 1 月起参加“不同病因的颅内大血管闭塞精准评估及取栓再通的预后分析”项目的研究，首次将血浆脂质介质检测应用于机械取栓患者，探索了取栓前后浓度的变化趋势，分析围手术期各项标在预测术后早期神经功能恶化、长期良好预后方面的价值，随后对数据进行统计分析，参与论文的撰写和发表。

（3）姓名：张萌排名：3职称：副主任医师行政职务 ：无

工作单位：聊城市人民医院完成单位：聊城市人民医院

对本项目的贡献：2018 年 5 月起参加“不同病因的颅内大血管闭塞精准评估及取栓再通的预后分析”项目的研究，积极开展机械取栓手术，术中应用支架拉栓和中间导管抽吸的 SWIM 技术、双支架取栓、颈动脉穿刺取栓等个体化治疗方案。到 2021 年 8 月共完成机械取栓 80 余台，血管再通成功率达 92.5%以上。随后对数据进行统计分析， 参与论文的撰写和发表。

（4）姓名：李中辰排名：4职称：副主任医师行政职务：无

工作单位：聊城市人民医院完成单位：聊城市人民医院

对本项目的贡献：结合患者临床资料，分析了早期神经功能恶化的发生率和潜在临床因素，对避免早期神经功能恶化、提高机械取栓的长期预后至关重要。精准评估，筛选出了真正可以从机械取栓中获益的患者，避免了医疗资源的不合理分配和浪费。早期干预，避免了早期神经功能恶化的临床因素。参与资料收集，整理和数据分析。

（5）姓名：刘超排名：5职称：副主任医师行政职务：医务科副科长

工作单位：聊城市人民医院完成单位：聊城市人民医院

对本项目的贡献：2018 年 6 月参加“不同病因的颅内大血管闭塞精准评估及取栓再通的预后分析”项目，完成了复杂路径下颈动脉穿刺联合“Y 形”双支架取栓的安全性与有效性的验证；参与设计并完成经微导管传递脐带间充质干细胞及其外泌体对急性大血管闭塞取栓术后神经保护作用及机制研究基础实验部分；参与进行了机械取栓联合脐带血干细胞移植改善急性大血管闭塞患者预后的研究。

（6）姓名：蒋群龙排名：6职称：主治医师行政职务 ：无

工作单位：聊城市人民医院完成单位：聊城市人民医院

对本项目的贡献：参与取栓手术，总结分析患者临床资料，分析了早期神经功能恶化的发生率和潜在临床因素，对避免早期神经功能恶化、提高机械取栓的长期预后至关重要。精准评估，筛选出了真正可以从机械取栓中获益的患者，早期干预，避免了早期神经功能恶化的临床因素。参与资料收集，整理和数据分析。

（7）姓名：王培健排名：7职称：主治医师行政职务 ：无

工作单位：聊城市人民医院完成单位：聊城市人民医院

对本项目的贡献：参与机械取栓手术，根据患者病史、CTA 血管情况个体化制定手术方案可以提高再通率，缩短再通时间，改善患者预后；结合患者临床资料，分析了早期神经功能恶化的发生率和潜在临床因素，对避免早期神经功能恶化、提高机械取栓的长期预后至关重要。精准评估，筛选出了真正可以从机械取栓中获益的患者，避免了医疗资源的不合理分配和浪费。早期干预，避免了早期神经功能恶化的临床因素。参与资料收集，整理和数据分析。

10.完成单位情况

单位名称：聊城市人民医院排名：1

对本项目贡献：聊城市人民医院血管神经外科是山东省临床精品特色专科，国家颈动脉内膜剥脱术培训基地。常规开展颈动脉狭窄、颅内动脉狭窄、烟雾病、动脉瘤、脑动静脉畸形等脑血管病的介入和外科治疗、急性脑梗死的桥接和机械取栓治疗。2008 年率先在省内开展了颈动脉内膜切除术，手术例数累计 800 余例，围手术期的脑卒中、神经损伤等并发症发生率低于 3%，单中心手术例数国内领先。创新了手术方式，将翻转式颈动脉内膜切除术规模化应用，先后在国内多家省级、地市级医院推广手术方式。在此基础上进一步探索开展了颈动脉扭曲的血管重建术，慢性颈动脉闭塞的复合手术再通术、复杂脑血管病的复合手术等多项技术国内领先，研究结果先后在 SCI 收录期刊、《中华神经外科杂志》、《中华外科杂志》等发表，并先后获山东省科技进步二等奖两项、山东省医学科技二等奖两项。2016 年 4 月率先在省内建立了脑卒中绿色通道，所有检查和治疗卒中护士全程陪同，一路绿灯，急性脑梗死的救治效率明显提高。每年完成静脉溶栓 500 余例、介入取栓 200 余例。DNT时间从最初的 100 多分钟，缩短至平均 32 分钟。特别是移动 CT 卒中救治车的启用，将溶栓时间进一步提前，在患者家门口就可以完成 CT 扫描，第一时间进行静脉溶栓。在国家卫健委脑防委公布的全国高级卒中中心技术排名中，脑卒中防治综合技术排名和介入取栓单项排名均位居前列。