

第二十一届湖南医学科技奖推荐项目公示

1. 项目名称

局部区域晚期鼻咽癌个体化治疗策略的优化研究

2. 推荐单位

湖南省肿瘤医院

3. 推荐意见

局部区域晚期鼻咽癌（nasopharyngeal carcinoma, NPC）患者治疗疗效和毒性反应具有显著的异质性，精准的预后判断和毒性反应的预测是临床实现个体化治疗的关键。该项目首次发现放化疗作用通路、基质金属蛋白酶家族和 lncRNA-p53 调控网络基因多态性与 NPC 患者放化疗近期和远期疗效相关，并构建疗效预测模型；揭示了 NPC 放化疗相关急性损伤的易感人群，发现放射性口腔黏膜炎的新机制；通过特殊人群 NPC 预后分析，提出个体化治疗新策略。此项目的研究成果具有显著的科学价值，10 篇代表性论文的引证论文发表在

《Theranostics》、《Genome Med》、《Oncogene》、《Radiotherapy and Oncology》等高水平期刊。研究成果被国际知名 NPC 学者、香港大学李永梅教授撰写的综述引用并推广应用。同时该项目还具有重要的社会效益，此项目顺利实施为局部区域晚期 NPC 的个体化治疗提供依据，有助于进一步提高患者生存率和生活质量。项目研究成果已在国内、省内多家单位应用，并开展省内基层规范化巡讲数十次，推动我省 NPC 诊疗水平的提升。该项目的研究成果对局部区域晚期 NPC 患者的个体化治疗策略的优化具有重要的指导意义，故推荐其申报湖南省医学科技奖。

4. 项目简介

放化综合治疗是局部区域晚期 NPC 患者的标准治疗方案，然而即便相同临床分期的患者其治疗疗效和毒性反应都可能具有显著的异质性，精准的预后判断和毒性反应的预测是临床实现个体化治疗的关键。本项目在国家自然科学基金和湖南省自然科学基金等课题的支持下，围绕“局部区域晚期 NPC 如何实现个体化治疗”的关键临床问题，一方面通过对关键通路基因的多态性分析，构建预测模型，实现预后的精准判断和急性放射性损伤的预测；另一方面通过探索肿瘤放射抗拒和正常组织放射损伤的分子机制，寻找潜在干预靶点；最后针对老年和妊娠期特殊人群 NPC 开展预后分析，探索最佳治疗方案；研究结果有利于指导局

部区域晚期 NPC 个体化治疗。主要科学发现如下：

1. 首次发现放化疗作用通路（MPO、ERCC1、MDM2、MPO）、基质金属蛋白酶家族（MMP-9）和 lncRNA-p53 调控网络（LINC-ROR、MEG3）基因多态性与接受放化疗的局部区域晚期 NPC 患者近期和远期疗效显著相关，并构建基于基因多态性和临床参数的预后模型，有助于临床指导个体化综合治疗。

2. 首次发现 LncRNA GAS5、MEG3 和 VEGFA 多态性与患者骨髓抑制、放射性口腔黏膜炎等放化疗急性损伤明确相关，提出 VEGFA 多态性可能通过调控 VEGFA 表达进而介导 NPC 患者严重放射性口腔黏膜炎的发生；构建 NPC 放射抗拒细胞系，进一步探索放射抗拒的分子机制。

3. 证实老年 NPC 预后更差，发现合并症的严重程度是老年 NPC 患者的独立预后因素，应用合并症状态评分有助指导老年 NPC 患者是否需要在放疗的基础上联合化疗；提出 NPC 在妊娠期发病与疾病的临床分期和预后无显著相关性；研究结果为特殊人群 NPC 提供治疗方案选择的依据。

本项目的研究发现为 NPC 患者精准预后判断、毒性反应的早期预测及潜在干预靶点提供重要依据，为特殊人群 NPC 提供分层治疗方案，有助于局部区域晚期 NPC 治疗策略的优化，实现个体化综合治疗，最终提高治疗疗效及生活质量。本项目 10 篇代表性论文，单篇最高影响因子 5.168。总他引次数 98 次，单篇最大他引次数 23 次，引证论文发表在《Theranostics》、《Genome Med》、《Oncogene》、《Radiotherapy and Oncology》等高水平期刊。研究成果被国际知名鼻咽癌学者、香港大学李咏梅教授（Anne W M Lee）撰写 NPC 专题综述中引用，并推广应用。项目开展期间已获得授权专利包括发明专利 1 项、实用新型专利 2 项。2021 年出版专著《现代肿瘤放射治疗临床实践指导》。

5. 代表性论文目录

序号	论文名称	刊名	年卷（期）页码 (xx 年 xx 卷 xx 页)	全部作者	第一作者 (含共同)	通讯作者 (含共同)	影响因子	他引次数
1	Feasibility and efficacy of chemoradiotherapy for elderly patients with locoregionally	Radiation Oncology	2013; 8: 70	刘怀、陈秋燕、郭灵、唐林泉、莫浩元、钟宗良、黄培钰、罗东	刘怀、陈秋燕	麦海强	2.36 (2013)	21

	advanced nasopharyngeal carcinoma: results from a matched cohort analysis			华、孙蕊、郭翔、曹卡加、洪明晃、麦海强				
2	Genetic polymorphisms of lncRNA-p53 regulatory network genes are associated with concurrent chemoradiotherapy toxicities and efficacy in nasopharyngeal carcinoma patients	Scientific Reports	2017;7(1):16389	王幼鸿、郭臻、赵宇、金一、安亮、伍彬、刘昭前、陈小平、陈翔、周宏灏、王晖、张伟	王幼鸿	王晖,张伟	4.122 (2017)	22
3	Genetic polymorphisms of long non-coding RNA GAS5 predict platinum-based concurrent chemoradiotherapy response in nasopharyngeal carcinoma patients	Oncotarget	2017; 8, (37): 62286-62297	郭臻、王幼鸿、赵宇、金一、安亮、伍彬、刘昭前、陈小平、周宏灏、王晖、张伟	郭臻	王晖、张伟	5.168 (2016)	23
4	Genetic variations in radiation and chemotherapy drug action pathways and survival in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with chemoradiotherapy	PLoS One	2013; 8 (12): e82750	刘怀、齐斌、郭翔、唐林泉、陈秋燕、张路、郭灵、罗东华、黄培钰、莫浩元、向燕群、邱枋、孙蕊、张颖、陈明远、华贻军、吕星、王琳、赵充、曹卡加、钱朝南、洪明晃、麦海强	刘怀、齐斌	麦海强	3.534 (2013)	10
5	Functional polymorphisms of matrix	Medical Oncology	2013; 30 (4) : 685	刘怀、黄培钰、唐林泉、陈秋燕、张	刘怀、黄培钰、唐	麦海强	2.058 (2013)	7

	metalloproteinase-9 and survival in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with chemoradiotherapy			颖、张路、郭灵、罗东华、莫浩元、向燕群、邱枋、孙蕊、陈明远、华贻军、吕星、王琳、赵充、郭翔、曹卡加、钱朝南、洪明晃、麦海强	林泉			
6	Prognostic effect of pregnancy on young female patients with nasopharyngeal carcinoma: results from a matched cohort analysis	Oncotarget	2016 ;7(16):21913-21	张路、刘怀、唐林泉、陈秋燕、郭姗姗、刘丽婷、郭灵、莫浩元、赵充、郭翔、曹卡加、钱朝南、曾木圣、邵建永、孙颖、马骏、洪明晃、麦海强	张路、刘怀	洪明晃、麦海强	5.168 (2016)	3
7	放射抗拒人鼻咽癌细胞系的建立及其抗拒机制的初步探讨。	《中国肿瘤》	2013 ; 22 (5) :390-396.	李燕娴,曾木圣,麦海强,罗东华,杨婧,曹卡加,郭翔,莫浩元	李燕娴	莫浩元	0	3
8	MMP-9 基因多态性与局部区域晚期鼻咽癌无远处转移生存的相关性研究。	湖南师范大学学报(医学版)	2022, 19 (2): 241-244	罗凌嵘,李燕娴,胡英,郭戈杨,罗英,刘怀	罗凌嵘	刘怀	0	0
9	同时期化疗联合放疗治疗老年鼻咽癌患者的安全性和疗效分析。	《肿瘤药理学》	2020, 10(2): 196-201.	李燕娴,李宇,郭戈杨,王勇,罗凌嵘,李煜,罗英,刘怀	李燕娴	刘怀	0	7
10	老年初治非转移鼻咽癌的预后分析。	《肿瘤药理学》	2021; 11 (1) :91-96	盛偲,罗凌嵘,罗英,刘怀,李燕娴,王晖	盛偲	李燕娴	0	2

			合计	22.41	98
--	--	--	----	-------	----

6. 知识产权证明目录

序号	知识产权类别	知识产权具体名称	国家（地区）	专利号	授权公告日	专利权人	全部发明人
1	中国发明专利	新型放疗治疗计划系统	中国	ZL201710618443.0	2019年12月31日	湖南省肿瘤医院	鲁旭尉;刘怀;刘峰;尹可;罗英;郭戈杨;胡英;尹宏;李宇瞿琮;王勇;李煜
2	中国实用新型专利	与放疗联合使用的磁疗机	中国	ZL201720277073.4	2018年05月15日	湖南省肿瘤医院	鲁旭尉;尹可;罗英;刘怀
3	中国实用新型专利	放疗头枕调整机构、放疗头枕总成及放疗设备	中国	ZL 2022 2 1579374.X	2023年04月11日	湖南省肿瘤医院	鲁旭尉;李燕娴;刘怀;李忠伟

7. 科研基金计划、基金目录

序号	基金、计划类别	编号	项目名称	承担单位	负责人	执行时间
1	国家自然科学基金	81472802	鼻咽癌糖酵解通路关键基因遗传多态对放射敏感性的影响	湖南省肿瘤医院	王晖	2015年1月-2018年12月

2	国家自然科学基金	81502658	VEGFs2010963 多志性与放射性 口腔黏膜炎的关 联机制及应用研 究	湖南省肿瘤 医院	刘怀	2016 年 1 月— 2018 年 12 月
3	湖南省自然科学基金	2016JJ6092	VEGFA 与鼻咽 癌放射性口腔黏 膜炎的 关联机制及应用 研究	湖南省肿瘤 医院	刘怀	2016 年 1 月— 2018 年 12 月

8. 应用单位目录

排序	应用单位名称	应用技术	应用的起止时间	应用单位联系人/电话
1	中山大学孙逸仙 纪念医院	局部区域晚期鼻咽癌个体化治疗策略的优化研究	2022 年 1 月 1 日-至今	覃涛 13570396232
2	中山大学附属第 六医院	局部区域晚期鼻咽癌个体化治疗策略的优化研究	2022 年 1 月 1 日-至今	胡华斌 13580423959
3	株洲市中心医院	局部区域晚期鼻咽癌个体化治疗策略的优化研究	2022 年 1 月 1 日-至今	刘敏 18932136576
4	湘西土家族苗族 自治州肿瘤医院	局部区域晚期鼻咽癌个体化治疗策略的优化研究	2022 年 1 月 1 日-至今	张慧 18674301688
5	石门县人民医院	局部区域晚期鼻咽癌个体化治疗策略的优化研究	2022 年 1 月 1 日-至今	朱超纲 13548856278
6	桃江县人民医院	局部区域晚期鼻咽癌个体化治疗策略的优化研究	2022 年 1 月 1 日-至今	李小林 15173724199
7	中山大学孙逸仙 纪念医院深汕中 心医院	局部区域晚期鼻咽癌个体化治疗策略的优化研究	2022 年 5 月 1 日-至今	赵晓慧 13828491190

9. 科普作品目录

无

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

姓名	排名	职称	行政职务	工作单位
刘怀	1	副主任医师	科室主任	湖南省肿瘤医院
对本项目的贡献	是该项目的第 1 完成人，对科技创新 1、2、3 均有贡献，负责项目总体设计、组织、实施和推广应用。具体贡献：1. 发现放化疗作用通路和基质金属蛋白酶家族基因多态性与鼻咽癌预后相关，并构建疗效预测模型（代表性论文 4、5 共同第一作者，代表性论文 8 通讯作者）；2. 提出 VEGFA 多态性可能通过调控 VEGFA 表达进而介导口腔黏膜炎的发生（主持科研基金 2、3）；3. 通过特殊人群鼻咽癌预后分析，提出个体化治疗新策略（代表性论文 1、6 共同第一作者，代表性论文 9 通讯作者）。			
姓名	排名	职称	行政职务	工作单位
李燕娴	2	主治医师	无	湖南省肿瘤医院
对本项目的贡献	是该项目的第 2 完成人，负责协助项目设计、组织、实施和推广应用，对科技创新 2、3 均有贡献。具体贡献：1. 发现 VEGFA 多态性与放射性口腔黏膜炎相关，提出其可能通过调控 VEGFA 表达进而介导口腔黏膜炎的发生（科研基金 2 重要成员）；2. 构建鼻咽癌放射抗拒细胞系，探索放射抗拒的分子机制（代表性论文 7 第一作者）；3. 通过老年鼻咽癌预后分析，指导个体化治疗（代表性论文 9 第一作者，代表性论文 10 通讯作者）。			
姓名	排名	职称	行政职务	工作单位
王晖	3	主任医师	党委委员、副院长、放疗中心主任	湖南省肿瘤医院
对本项目的贡献	是该项目的第 3 完成人，对科技创新 1、2、3 均有贡献，具体贡献：1. 发现 lncRNA-p53 调控网络（LINC-ROR、MEG3）基因多态性与鼻咽癌放化疗疗效和骨髓抑制相关（代表性论文 2、3 共同通讯作者）；2. 通过对老年鼻咽癌预后分析指导临床治疗（代表性论文 10 共同作者）。			
姓名	排名	职称	行政职务	工作单位
张伟	4	教授	中南大学临床药理研究所常务副所长	中南大学湘雅医院
对本项目的贡献	是该项目的第 4 完成人，对科技创新 1、2 均有贡献，具体贡献：1. 发现 lncRNA-p53 调控网络（LINC-ROR、MEG3）基因多态性与鼻咽癌放化疗近期疗效相关（代表性论文 2 共同通讯作者）；2. 首次发现 LncRNA GAS5、MEG3 多态性与患者			

	放化疗严重骨髓抑制相关(代表性论文 2、3 共同通讯作者)。			
姓名	排名	职称	行政职务	工作单位
麦海强	5	教授 / 主任医师	院长助理 / 鼻咽科主任 / 鼻咽科党支部书记	中山大学肿瘤防治中心
对本项目的贡献	是该项目的第 5 完成人, 对科学创新 1、3 均有贡献, 具体贡献: 1. 发现放化疗作用通路和基质金属蛋白酶家族基因多态性与鼻咽癌预后相关(代表性论文 4 通讯作者、代表性论文 5 共同通讯作者); 2. 通过老年及妊娠鼻咽癌预后分析, 提出个体化治疗新策略(代表性论文 5 通讯作者、代表性论文 6 共同通讯作者)。			
姓名	排名	职称	行政职务	工作单位
罗凌嵘	6	副主任医师	无	湖南省肿瘤医院
对本项目的贡献	是该项目的第 6 完成人, 协助项目的实施和推广, 对科学创新 1、3 均有贡献, 具体贡献: 1. 发现基质金属蛋白酶家族基因多态性与鼻咽癌无远处转移生存相关(代表性论文 8 第一作者); 2. 通过老年鼻咽癌预后分析指导临床治疗(代表性论文 9、10 共同作者)。			
姓名	排名	职称	行政职务	工作单位
罗英	7	主任医师	无	湖南省肿瘤医院
对本项目的贡献	是该项目的第 7 完成人, 协助项目的实施和推广, 对科学创新 1、3 均有贡献, 具体贡献: 1. 发现基质金属蛋白酶-9 基因多态性与鼻咽癌无远处转移生存相关(代表性论文 8 共同作者); 2. 通过老年鼻咽癌预后分析指导临床治疗(代表性论文 9、10 共同作者)。			

11. 完成单位情况, 包括单位名称、排名, 对本项目的献贡

单位名称	湖南省肿瘤医院	排名	1
对本项目的贡献	湖南省肿瘤医院作为该项目的主要完成单位对于项目的开展给予了全方位支持, 主要体现在: 1) 政策方面: 对本团队的人员参与各种人才计划、申报课题项目, 给予优先支持。2) 经费方面: 对于项目科研课题经费予以 1:1 配套支持。3) 基础条件方面: 中心实验室、动物实验室、数据库等平台予以优先使用。完成单位对科学创新 1、2、3 均有贡献, 是代表性论文 2、3 的共同通讯作者单位, 代表性论文 6 的共同第一作者单位, 代表性论文 8、9、10 的第一作者和通讯作者单位; 是科研基金 9-1、9-2、9-3 的承担单位; 是专利		

	8-1、8-2、8-3 发明人的依托单位。		
单位名称	中南大学湘雅医院	排名	2
对本项目的贡献	中南大学湘雅医院现有国家老年疾病临床医学研究中心、医学代谢组学国际联合研究中心、抗癌药物国家地方联合工程实验室、内镜微创技术装备与标准国际联合研究中心等国家级科研平台 4 个，以及多个省部级重点实验室和研究中心，拥有一流的医学人才队伍、雄厚的临床诊疗和科研能力，为该项目的实施与顺利完成提供了优良的平台和硬件条件。作为主要完成单位，对科学创新 1、2 均有贡献，发现 lncRNA-p53 调控网络（LINC-ROR、MEG3）基因、LncRNA GAS5 多态性与鼻咽癌放化疗急性损伤和疗效显著相关，有助于指导临床个体化治疗方案的制定。该单位是代表性论文 2、3 的共同通讯作者单位。		
单位名称	中山大学肿瘤防治中心	排名	3
对本项目的贡献	中山大学肿瘤防治中心是国家重点学科（肿瘤学）、华南恶性肿瘤防治全国重点实验室、教育部重点实验室、国家新药（抗肿瘤药物）临床试验研究中心、肿瘤医学省部共建协同创新中心。在本项目的临床样本收集，临床数据的整理与分析，技术支持及平台等方面提供了大力支持，为整个项目的圆满完成提供了保障。作为主要完成单位，参与了项目的设计、组织和实施，对科学创新 1、3 均有贡献，首次发现放化疗作用通路和基质金属蛋白酶家族基因多态性与鼻咽癌患者放化疗近期和远期疗效相关，并构建疗效预测模型；通过老年、妊娠人群鼻咽癌预后分析，开展配对研究，提出个体化治疗新策略。该单位是代表性论文 1、4、5、6、7 的第一作者和通讯作者单位。		