

成果报奖公示材料

中国科学院生物物理研究所作为第四完成单位申报 2014 年度北京市科学技术奖、中华医学科技奖、华夏医学科技奖、高等学校科学研究优秀成果奖,特进行公示。公示期: 2014 年 3 月 28 日至 2014 年 4 月 4 日,公示期内如对公示内容有异议,请您向 科技处 反映。

联系人及联系方式: 王天宇, 64888443, kjc@ibp.ac.cn

附:公示内容

题目: 检测外周血循环肿瘤细胞新方法及其在监测消化道肿瘤进展中的应用

成果完成人:

	姓名	性别	出生年月	技术职称	文化程度
第 1 完成人	赵晓航	女	1957.05	正高	博士研究生
第 2 完成人	蔡建强	男	1962.01	正高	本科
第 3 完成人	詹启敏	男	1959.01	正高	硕士研究生
第 4 完成人	许杨	女	1970.01	副高	博士研究生
第 5 完成人	孙玉琳	女	1980.03	中级	博士研究生
第 6 完成人	赵宏	男	1977.11	副高	博士研究生
第 7 完成人	王强斌	男	1973.11	正高	博士研究生
第 8 完成人	阎锡蕴	女	1957.02	正高	博士研究生
第 9 完成人	张建伟	男	1979.11	中级	博士研究生
第 10 完成人	毕新宇	男	1971.05	副高	博士研究生
第 11 完成人	王成锋	男	1962.05	正高	本科
第 12 完成人	乔媛媛	女	1975.07	中级	博士研究生
第 13 完成人	周兰萍	女	1963.05	中级	大专
第 14 完成人	刘芳	女	1978.07	中级	大专
第 15 完成人	黄振	男	1979.08	中级	博士研究生

成果完成单位:

	单位名称
第 1 完成单位	中国医学科学院肿瘤医院
第 2 完成单位	中国人民解放军海军总医院

第 3 完成单位	中国科学院苏州纳米技术与纳米仿生研究所
第 4 完成单位	中国科学院生物物理研究所

项目简介:

针对我国常见的消化道恶性肿瘤如肝癌、胰腺癌和食管癌，术后复发转移率高严重影响治疗效果，而肿瘤细胞进入血液循环系统，是导致肿瘤转移和复发的首要条件，外周血循环存在的循环肿瘤细胞（circulate tumor cell, CTC）形态多样性的难点。因此，本项目采用一系列先进蛋白质组学技术筛选特异标志物、利用免疫磁性纳米材料富集技术和新型荧光纳米材料染色技术，在国内首次开创性地研制成功了基于细胞水平的循环肿瘤细胞负性富集技术和自主研发了 CTC 多策略的鉴定技术。该 CTC 的鉴定策略基于细胞形态学分析、细胞表面标志分析和染色体倍体分析，率先创立了能够从人体外周血样本分离出的有核细胞中简单、快捷、准确地鉴定包括裸核细胞在内的上皮组织来源循环肿瘤细胞的有效方法，高特异性、高灵敏度地从富集的肿瘤患者外周血有核细胞中分辨与鉴定恶性肿瘤细胞。采用该循环肿瘤细胞负性富集和多策略的鉴定技术，在肝癌、胰腺癌、食管癌等实体瘤患者外周血中鉴定不同形态的 CTCs，结合免疫荧光、FISH 和 HE 染色不但能够鉴定具有完整胞浆结构的 CTCs，还能鉴定到胞浆缺失的裸核 CTCs。体外临床样本检测试验证明，1) 在胰腺癌患者外周血中 CTCs 检出率为 63.85% (134/211)，结合血清标志物，能把胰腺癌的诊断率提高到 88.1%，CTCs 的检出率同胰腺癌患者的分期、肿瘤浸润深度、淋巴结转移、远处器官转移等相关。2) 在肝癌患者外周血中利用纳米磁珠负性富集可有效分离和富集肝癌患者外周血循环肿瘤细胞，单纯手术治疗的肝细胞肝癌患者术前外周血经纳米磁珠负性富集后循环肿瘤细胞检出率为 96.0%，7.5 ml 外周血循环肿瘤细胞平均数为 24.0 个，术后 7.5 ml 外周血循环肿瘤细胞平均数为 15.0 个。3) 在食管癌患者外周血中 CTC 检出率为 79.6%，平均检出 7.83 个 (0-72)；健康志愿者外周血没有 CTCs。细胞分化程度越差、TNM 分期越高，外周血 CTCs 检出数量越多。证明其应用具有通用性，并超过了国内外现有循环肿瘤细胞检测的方法。同时，该项目还采用蛋白质组学技术，研制成功了多种肝癌和食管癌相关的标志物，如 TGM2、Annexin A2、GRObeta、Clusterin、Stathmin 等，Annexin A2 水平在 83% 的早期肝癌和 78% 的 AFP 阴性 HCC 患者血清中明显升高，其对于早期肝癌的诊断效果明显优于 AFP。联合检测 annexin A2 和 AFP 能将早期肝癌的诊断灵敏度

和特异度提高到 87.4%和 68.3%，明显提高 HCC 尤其是早期 HCC 的诊断率。与此同时，建立了一种基于新型纳米材料量子点荧光标记的细胞化学染色技术，可以多通道长时间稳定地检测外周血 CTC。对此方法的稳定、重复性及光的淬灭性的进行了进一步研究。与抗体标记后对抗体的生物免疫活性无影响，证明可作为一种特异性探针而用于免疫细胞化学技术中。采用量子点标记肿瘤相关抗原，通过共聚焦激光显微镜观察，在胞浆中可见明亮绿色荧光定位。同时，对量子点的抗荧光的淬灭性进行了初步的研究，其具有显著的抵制荧光淬灭的能力。上述方法预计有较好的应用前景。本项目通过大量肝癌、胰腺癌和食管癌患者的 CTCs 检测数据，不仅为提供了有力的临床证据，而且推进了对肝癌、胰腺癌和食管癌的诊断、治疗、预后判断的研究，为我国肝癌、胰腺癌和食管癌的预防、早期诊断奠定了扎实的理论基础。该项目将此技术对多家医院和科研单位推广。通过相关学术交流培训了 CTCs 检测技术的专业人员，获得了较大的社会经济效益。

授权专利：

专利号	专利名称
ZL200810084602.4	稳定荧光标记细胞核的方法和试剂盒
ZL200710001028.7	一种兼容免疫荧光分析的细胞化学染色方法及其用途
ZL200510075367.0	一种在食管癌病人血清中检测肿瘤相关标志物的方法
ZL200410006292.6	一种检测血清蛋白指纹的方法
ZL201010586429.5	荧光银团簇、其制备方法及应用.