项目名称：泌尿系统肿瘤疾病演化机制及诊疗策略研究

提名奖项和等级：科学技术进步奖 一等奖

主要完成单位：天津医科大学第二医院

主要完成人：牛远杰、王勇、赵阳、胡海龙、刘冉录、尚志群、温思萌、于建鹏、岳丹、刘子豪、蔡启亮、王准

提名者：天津医科大学

**项目简介：**本项目属于医疗卫生-外科学领域。我国泌尿系统肿瘤的发病率和病死率呈现逐年增长趋势，严重威胁患者生命。解析泌尿系统肿瘤相关疾病演化机制，探索最佳治疗策略是该领域的重点和难点。主要研究内容及科学发现包括：

1. 分子生物学基础研究成果揭示泌尿系肿瘤发生发展机制及精准治疗靶点。

前列腺癌细胞表观遗传学改变促进去势抵抗性前列腺癌耐药。我们通过高通量测序发现，在前列腺癌的进展过程中，染色体发生重塑，有些超级增强子异常激活，造成肿瘤细胞的关键调节基因（master regulator）转录活性增加，进而诱发肿瘤的耐药。而在超子增强子的形成过程中，增强子RNA（eRNA）在其中起着桥梁作用，把各种转录调控蛋白（BRD4,P300等）连接在一起并聚集在基因的调控元件附件。异常激活的超级增强子促进前列腺癌细胞中脂质代谢相关酶如CHPT1（胆碱磷酸转移酶）的表达显著上升，进而增加了前列腺癌的进展和耐药的发生。C1QBP及YBX1在肾癌的进展中起重要作用，C1QBP通过调控YBX1来调节肾癌的增殖及转移。以此研究为基础，发现C1QBP通过调节XDH水平调控肾癌细胞的次黄嘌呤分解代谢；C1QBP通过调节XDH水平调节肾癌细胞ROS生成、促凋亡蛋白bax/bcl2和活化的caspase-3表达及细胞凋亡，阐明了C1QBP促进肾癌嘌呤分解代谢以及抑制肾癌进展的机理，为探讨肾癌治疗的药物抵抗，探索肾癌预后标志物及靶向抗肿瘤药物靶点提供实验理论依据。

2. 泌尿系肿瘤的分子影像诊断技术的开发与应用。

基于MRI、分子影像及影像组学对前列腺癌病理分型及分期预测的临床研究，建立了前列腺多参数影像分子诊断数据库和早期前列腺癌病灶诊断、病理分型和分期的多参数影像组学精准预测、诊断模型，并建立了规范化的磁共振引导下前列腺癌局部治疗平台。以人源蛋白为载体， 联合临床药物及磁共振对比剂等治疗、成像元件，成功构建出一体化纳米诊疗剂。通过肿瘤靶向释放前药技术，可实时诊断并释放相关药物治疗肿瘤。同时可以在磁共振下监控疗效，根据病情进展随时调整给药的策略，达到最佳治疗效果，减少毒副作用。课题组现基于不同人源蛋白及其衍生的多肽类生物兼容纳米载体的特殊性质，实现了针对不同泌尿系肿瘤的精准靶向及对部分晚期肿瘤的一体化诊疗的临床转化。

3. 前列腺癌穿刺活检技术的研发与应用

目前本项目组局麻下经会阴MRI-TURS融合引导下自由臂精准前列腺靶向穿刺前列腺技术临床体系已经建立，由专人负责常规开展。依靠超声引导下皮肤局部浸润麻醉技术，建立了日间手术管理模式。依托医院的日间手术管理中心及泌尿外科日间病房等平台，患者可实现：入院前完成多参数MRI、心电图、胸片、血、尿常规检查；术前无需预防性应用抗生素，不停用抗凝药；入院当天无痛麻醉经会阴前列腺穿刺，当日完成穿刺并离院；住院总时间0.5-1天。在该临床路径下患者接受度高，体验感好。随后我们对于转移去势抵抗性前列腺癌的二次活检进行了深入研究，获得初步成果并发表。首次在国际上提出“4W1H-When、Who、Why、Where、How”二次穿刺活检原则，并确定转移性去势抵抗前列腺癌二次活检的可行性， 并分析影响肿瘤检出的因素。其应用将进一步指导患者进行个体化精准治疗。

4. 早期前列腺癌手术技术及术后康复技术创新。

在根治性前列腺切除术术式的优化中，我们逆行松解神经血管束，紧贴前列腺包膜，更易寻找层面，层次清晰，最大限度保留NVB。一根缝线即可完成前列腺根治手术，无需使用hem-o-lok，减少相关并发症。不仅可以对低危局限前列腺癌患者实现完全筋膜内切除，还可以对局部高危患者实现个体化的NVB保留，甚至对于前列腺体积大于133ml、体重大于130kg的患者实现精准的层面解剖前列腺根治性切除术。这一改良的后入路RARP术式是我中心2021年10月首次提出，术式视频文章于2022年3月被《current urology》接收。尿失禁及性功能障碍是前列腺癌根治术后最常见的并发症。本项目发明了一种智能尿 量监测尿垫，能够精准智能识别漏尿量，已授权实用新型专利(专利号:202022202701.7)， 用于评估尿失禁的严重程度以及治疗前后的症状改善。本项目针对尿失禁的及时治疗手段 发明了一种用于男性尿失禁的止尿器，缓解日常尿失禁尴尬，已授权实用新型专利(专利 号:201921151167.2)。2019 年本项目完成了天津市首例骶神经刺激电极植入术，针对骶神 经孔的穿刺在 3D 辅助定位方面做了创新，于全国率先创新性地应用全息影像技术辅助骶 神经调控电极植入，使得骶神经穿刺过程可视化，穿刺更精准，节省手术时间，提高手术 疗效，受益患者，已授权两项实用新型发明专利(一种可调节位置的骶神经刺激电极，专 利号:202022385890.6;一种用于骶神经调控术的穿刺架，专利号:202022202670.5)。

5. 晚期前列腺癌精准治疗方案的创新。

本项目组提出的去势抵抗性前列腺癌（CRPC）分型精准治疗研究首先通过8个分子标志物（FKBP5、AKR1C3、Yap1、CD44、NTS、CgA、NSE、Syn）对CRPC患者进行病因学分型，将会是未来CRPC精准治疗的深入方向。创新性地提出晚期HSPC 分子分型标记物和治疗分层的方案，并开展临床研究。本项目利用全蛋白质组学（4D Label-free Quantitative Proteomics，4D-LFQ蛋白质组学）、靶向蛋白质组分析以及基因组测序技术，通过生物信息学方法、多个数据库识别和验证以及PRM（ParallelReaction Monitoring，平行反应监测），创新性地将初发晚期激素敏感性前列腺癌（Hormone sensitive prostate cancer，HSPC）患者分为三型，并提出相应的分子分型标志物：ADT 治疗敏感型（Sensitive group，S 组）、ADT 治疗常规型（Immediate group，I 组）及ADT 治疗抵抗型（Resistant group，R 组），能够做到HSPC 分子分型的精准诊断和精准治疗，临床试验正在顺利进行中。

6. 前列腺癌患者一体化诊疗及全程管理新理念。

实践中规范前列腺癌诊疗一体化策略，推动亚专业建设及我院泌尿外科的发展，国内外交流实践经验，建立规范，发表高水平的科研成果，合作推动转化，通过对疾病的全程管理，多学科协作和综合诊治，改善前列腺癌患者预后。

本项目共发表高水平学术论文160余篇，其中SCI收录100余篇，出版专著1部，登记科技成果2项，授权专利8项， 培养30多名博士和50多名硕士。本项目研究成果多次在CUA、AUA、CAIU等国内外大型会议进行报道。参编《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》12人次。

**发现点/发明点/创新点：**

1. 通过分子生物学基础研究，揭示了泌尿系肿瘤发生发展关键机制及精准治疗靶点。

2．建立了泌尿系肿瘤的分子影像诊断技术体系并应用。

3．建立了前列腺癌穿刺活检技术规范化体系及平台。

4. 实现了早期前列腺癌手术技术及术后康复技术创新，建立了晚期前列腺癌精准治疗体系。

5. 提出前列腺癌患者一体化诊疗及全程管理新理念。

**主要技术支撑材料：**

代表性论文8篇

1. Wen S, He Y, Wang L, Zhang J, Quan C\*, **Niu Y**\*, Huang H\*. Aberrant activation of super enhancer and choline metabolism drive antiandrogen therapy resistance in prostate cancer. Oncogene. 2020 Oct;39(42):6556-6571

2. Wen S#, Wei Y#, Zen C, Xiong W, **Niu Y**\*, Zhao Y\*. Long non-coding RNA NEAT1 promotes bone metastasis of prostate cancer through N6-methyladenosine. Mol Cancer. 2020 Dec 12;19(1):171

3. Pan CW#, Wen S#, Chen L, Wei Y, **Niu Y**, Zhao Y\*. Functional roles of antisense enhancer RNA for promoting prostate cancer progression. Theranostics. 2021 Jan 1;11(4):1780-1794

4. Wen S, **Niu Y**\*, Huang H\*. Posttranslational regulation of androgen dependent and independent androgen receptor activities in prostate cancer. Asian J Urol. 2020 Jul;7(3):203-218

5. Zhang B, Zhang M, Yang Y, Li Q, Yu J, Zhu S, **Niu Y**\*, Shang Z\*. Targeting KDM4A-AS1 represses AR/AR-Vs deubiquitination and enhances enzalutamide response in CRPC. Oncogene 2022; 41: 387-399.

6. Zhao Y, Peng J, Yang J, Zhang E, Huang L, Yang H, Kakadiaris E, Li J, Yan B, Shang Z, Jiang N, Zhang X, Han G, **Niu Y**. Enhancing Prostate-Cancer-Specific MRI by Genetic Amplified Nanoparticle Tumor Homing. Adv Mater 2019; 31: e1900928.

7. Shang Z, Yu J, Sun L, Tian J, Zhu S, Zhang B, Dong Q, Jiang N, Flores-Morales A, Chang C, **Niu Y**. LncRNA PCAT1 activates AKT and NF-κB signaling in castration-resistant prostate cancer by regulating the PHLPP/FKBP51/IKKα complex. Nucleic Acids Res 2019; 47: 4211-4225.

8. Li X, Wu M, Wang J, Dou Y, Gong X, Liu Y, Guo Q, Zhang X, Chang J, **Niu Y**. Ultrasmall bimodal nanomolecules enhanced tumor angiogenesis contrast with endothelial cell targeting and molecular pharmacokinetics. Nanomedicine 2019; 15: 252-263.

发明专利2项

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 类别 | 国别 | 授权号 | 授权时间 | 知识产权具体名称 | 发明人 |
| 1-1 | 发明专利 | 中国 | ZL201410522712.X | 2016-02-10 | 神经降压素在诊断去势抵抗性前列腺癌神经内分泌化亚型和判断预后中的应用 | 牛远杰;尚芝群;朱识淼;蒋宁; 田昊;孙李斌;李星 |
| 1-2 | 发明专利 | 中国 | ZL201910136671.3 | 2019-10-18 | CYTOR及其抑制剂在抗去势抵抗性肿瘤中的应用 | 牛远杰;尚芝群;于健鹏;冯睿 |