

2026年度陕西省科学技术奖提名项目公示材料

一、项目名称

消化系恶性肿瘤治疗抵抗机制解析与精准干预关键技术及应用

二、提名者及提名意见

提名者：陕西省卫生健康委员会

提名意见：

拟提名该项目为陕西省科学技术进步奖。

三、项目简介

肝癌、胃癌及胰腺癌等消化系恶性肿瘤兼具高发病率与高致死率特征，在我国西北地区流行态势尤为严峻，构成了沉重的临床疾病负担。化疗耐药、靶向失效及免疫逃逸等治疗抵抗现象是制约患者长生存的核心临床瓶颈。在国家自然科学基金等项目资助下，本项目组围绕“智能算法预测—耐药靶点解析—联合方案优化—指南规范推广”全链条开展联合攻关，取得如下关键技术创新与应用成果：

1. 研发多模态智能预测技术，攻克耐药复发早期预警难题：自主开发了基于蛋白质三维特征预测未知表位 TCR 序列的深度学习算法，建立了融合免疫表型分层与 m6A/lncRNA 特征的复发风险评估体系，实现了耐药高危人群的前瞻性筛查与精准分层。

2. 阐明微环境重塑调控网络，发现逆转耐药潜在干预靶标：系统解析了胰腺癌间质微环境异质性及胃癌铜死亡介导的免疫逃逸机制；阐明了 METTL8 驱动肝癌仑伐替尼耐药的分子通路，确立了冬凌草次素（Rabdosiin）等靶向逆转耐药的新策略。

3. 创立联合干预耐药新方案，主导制定国家级指南并推广应用：确立了 TACE 联合 PD-1 抑制剂一线逆转晚期肝癌耐药的临床新策略；主编/副主编制定了《CACA 肿瘤整体评估》《CACA 多原发和不明原发肿瘤》等国家级诊疗指南，并在多家大型医疗机构推广应用，显著改善了患者预后。

项目获授权国家发明专利 1 项，核心成果发表于 *Briefings in Bioinformatics*、*Molecular Therapy - Nucleic Acids* 等权威期刊，形成了集“智能预警—靶向增敏—规范诊疗”为一体的消化系肿瘤精准防治技术体系，取得了显著的社会效益。

四、客观评价

该项目紧扣我国及西北地区消化系恶性肿瘤高发、治疗抵抗严重的重大临床瓶颈，历经多年攻关，建立了涵盖“智能算法预警—耐药靶点挖掘—联合干预增敏—国家指南推广”的消化系恶性肿瘤精准防治技术体系。项目成果在学术界与临床实践中获得了高度公认与广泛正面评价：

1. 社会效益与区域推广评价

项目成果聚焦西北地区消化系肿瘤患者耐药复发率高的核心痛点，所构建的耐药风险智能预警模型与联合干预策略在多家大型三级甲等医院推广应用。通过提高治疗敏感性、优化一线用药选择，有效降低了患者耐药复发风险并延长了生存期，显著减少了无效治疗带来的医疗资源消耗与医保基金支出，取得了突出的社会效益与临床价值。

2. 国家级指南、规范采纳与行业引领评价

项目核心诊疗技术与评估策略被转化为多部国家级权威诊疗规范与行业标准，有力推动了我国肿瘤规范化与整合诊治进程：项目负责人作为主编主持编写中国抗癌协会《中国肿瘤整合诊治指南（CACA）肿瘤整体评估（2023 版）》，为临床耐药与预后评估确立了全国性标准规范；作为副主编编写《中国抗癌协会多原发和不明原发肿瘤诊治指南（2022 版）》，规范了疑难复杂肿瘤的诊疗路径；核心成果作为重要依据被《中国临床肿瘤学会（CSCO）胰腺癌诊疗指南》等多部国家级诊疗规范采纳收录。

3. 国内外同行与权威期刊学术评价

项目发表的系列代表性论著获得国内外肿瘤学、生物信息学及临床转化医学领域权威期刊与顶尖学者团队（涵盖多位中外院士、会士及国家级领军人才）的广泛正面引用、专题报道与高度评价：① 国际生物信息学与免疫学权威期刊《Immunological Reviews》与《Briefings in Bioinformatics》专栏收录智能预测算法：针对创新成果一，瑞士洛桑大学/瑞士生物信息研究所 David Gfeller 教授团队在免疫学顶级期刊《Immunological Reviews》（2026）发表的系统综述中，将 CATCR 算法（代表作 1）作为国际上利用三维结构预测融合多模态深度学习算法(3D-TRMs)的标志性代表工具进行专栏收录与评测；美国莱斯大学 Lydia E. Kavraki 教授（ACM/IEEE/AAAI Fellow、美国国家发明家科学院院士）团队在《Comput Struct Biotechnol J》(2025) 及哈尔滨工业大学王宽全教授与沙特阿卜杜拉国王科技大学高欣教授（AAAS/AIMBE Fellow）团队在《Brief Bioinform》（2025）中，

将代表作 1 评述为克服“未知表位”泛化缺陷、实现 TCR 序列从头设计的突破性基准工作（Breakthrough works）。② 国际顶级肿瘤学综述期刊《Nature Reviews Cancer》与《BBA - Reviews on Cancer》高度肯定微环境调控机制：针对创新成果二，《Nature Reviews Cancer》（2026）在系统论述代谢性细胞死亡与肿瘤免疫的综述中，将代表作 4 作为证实铜死亡重塑微环境的标志性成果进行正面评述，高度肯定了高铜死亡活性富集 CD8⁺ T 细胞浸润并指示良好预后的开创性发现；《BBA - Reviews on Cancer》（2024）深入引述代表作 4，证实了铜死亡状态调控免疫细胞浸润极性的病理机制；浙江大学郑树森院士、周琳教授团队在《Hepatobiliary Pancreat Dis Int》（2025）及长庚大学林蔚然教授团队在《World J Gastroenterol》（2023）中，均将代表作 2 的 9-IR-lncRNA 签名与特征降维模型作为肝癌复发预测的方法学基准进行系统收录与引证。③ 临床肿瘤学与转化医学权威期刊《Cancers》与《Livers》积极引评联合干预策略：针对创新成果三，四川大学华西医院吴泓教授、吕英浩副教授团队在《Cancers》（2026）发表的肝癌免疫耐药综述中，重点引述代表作 3 并明确指出：该研究证实 TACE 联合 PD-1 抑制剂客观缓解率（ORR）达 42.9%、疾病控制率（DCR）达 90.5%，较传统单药治疗具有显著提升；德国美因茨大学 Thomas Efferth 教授团队在《Livers》（2026）及华中科技大学协和医院郑传胜教授团队在《Sci Rep》（2025）中，均深入引述代表作 3，高度肯定了局部栓塞诱导免疫原性细胞死亡（ICD）协同全身免疫阻断一线逆转晚期肝癌耐药的临床突破与循证价值。

4. 知识产权与科研支撑评价

项目核心技术获授权国家发明专利《基于 m6A 特征基因的肝癌预后风险模型及其应用》（ZL 2021 1 1666961.2 / CN114292917B），形成了自主知识产权保护群。相关研究先后依托国家自然科学基金重点专项、国家卫生健康委重大项目等课题顺利实施，技术路线严谨成熟，支撑依据真实可靠。

五、应用情况

1. 技术应用范围与临床推广成效

该项目成果聚焦西北及全国消化系恶性肿瘤（肝、胃、胰腺癌）治疗抵抗高发、复发率高、长生存受限的重大临床瓶颈。历经多年转化应用，构建的智能预警与精准综合干预技术已广泛落地：覆盖中国人民解放军空军军医大学第一附属医院、西安市人民医院、延安市人民医院、渭南市中心医院、宝鸡中医医院、宝鸡中心医院、榆林市第一医院、商洛市中心医院、澄城县医院等医疗中心，技术成效显著：

① 多模态智能预警技术：将 TCR 序列智能解析与 m6A/lncRNA 预后模型应用于临床筛查，实现了免疫应答与复发风险的高精度前瞻性预警，辅助临床精准分层。

② 耐药靶向干预技术：基于 METTL8 等新靶点的发现，指导临床优化靶向药物（如仑伐替尼）应用时机，联合特异性活性分子显著降低了耐药发生风险。

③ TACE 联合 PD-1 创新临床策略：在不可切除晚期肝癌（uHCC）一线治疗中，将客观缓解率（ORR）大幅提升至 42.9%，疾病控制率（DCR）达 90.5%，

中位无进展生存期（PFS）显著延长，突破了传统单药治疗疗效低下的困境。

2. 成果转化与规范化创新落地

构建了“智能评估—靶点挖掘—临床验证—指南推广”闭环转化体系：在本项目中，研发的基于蛋白质大模型的 TCR 预测算法与多组学复发模型，实现了从底层机制到智能评估工具的转化（获国家发明专利授权 1 项：CN114292917B）；系统阐明的胰腺癌/胃癌免疫-代谢微环境重塑机制，为临床克服免疫耗竭提供了靶向转化依据；确立的“局部介入联合全身免疫”新策略，实现了复杂难治性肝癌救治从“单点防御”向“协同增效”的升级。核心策略全面融入临床实践，主导/参编《中国肿瘤整合诊治指南（CACA）肿瘤整体评估》（2023 主编）、《CACA 多原发和不明原发肿瘤》（2022 副主编）及《CSCO 胰腺癌诊疗指南》等，推动了国家级行业规范的落地。

3. 社会效益与行业价值

① 患者获益：项目相关技术应用使高危耐药人群得到早期预警，TACE 联合免疫新方案显著提高了晚期肝癌患者的局部控制率与整体生存期，改善了患者生活质量。② 资源优化：通过高精度预测与靶向联合增敏策略，有效避免了无效靶向/免疫治疗导致的医保资源浪费，降低了因耐药复发产生的高昂二次治疗成本，经济效益显著。③ 行业提升：依托国家重点实验室及国家临床研究中心平台，带动了西北地区及下级推广单位在消化系肿瘤疑难复杂病例及多学科综合诊疗（MDT）水平上的全面提升。

4. 人才培养与学术影响

项目实施过程中，培养了一批肿瘤学、交叉学科高层次人才，包括培养博士/硕士研究生 30 余人。发表高水平学术论文 40 余篇（代表作发表于 *Briefings in Bioinformatics*, *Molecular Therapy Nucleic Acids*, *iMeta* 等顶级期刊），被 *Nature Reviews Cancer* 等国际顶刊广泛引用并高度评价。举办推广会及培训班，引领了肿瘤微环境与精准诊疗的学术发展方向。

六、主要知识产权和标准规范等目录

序号	知识产权类别	知识产权具体名称	国家（地区）	授权号	授权日期	证书编号	权利人	发明人
1	论文	Predicting TCR sequences for unseen antigen epitopes using structural and sequence features	中国	2024,25(3):bbae210	2024.05.06	Briefings In Bioinformatics	中国人民解放军空军军医大学(原第四军医大学)	纪洪辰, 王祥旭, 张琼, 张陈凯, 张红梅
2	论文	Construction of an HCC recurrence model based on the investigation of immune-related lncRNAs and related mechanisms	中国	2021, 26:1387-1400	2021.12.03	Molecular Therapy Nucleic Acids	中国人民解放军空军军医大学(原第四军医大学)	王祥旭, 武李红, 艾丽萍, 潘伟, 任静祎, 张琼, 张红梅
3	论文	The efficacy and safety of	中国	2024;41(5):91	2024.03.25	Medical	中国人民解放军	刘青青, 王祥旭, 纪红

		PD-1 inhibitor combined with TACE in the first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma				Onco logy	军空军 军医大 学(原第 四军医 大学)	辰,豆琼一, 张红梅
4	论文	Cuproptosis-Mediated Patterns Characterized by Distinct Tumor Microenvironment and Predicted the Immunotherapy Response for Gastric Cancer	中国	2023;8(12):10851-10862	2023.03.16	ACS Ome ga	中国人民 解放军 空军 军医大 学(原第 四军医 大学)	王祥旭, 邓世洲, 武李红, 刘青青, 郑高赞, 杜坤林, 豆琼一, 郑健勇, 张红梅
5	论文	Identification of stromal microenvironment characteristics and key molecular mining in pancreatic cancer	中国	2022;13(1):83	2022.08.25	Disco ver Onco logy	中国人民 解放军 空军 军医大 学(原第 四军医 大学)	纪洪辰, 张琼, 王祥旭, 李俊杰, 王晓雯, 潘伟, 张卓超, 马奔, 张红梅

6	论文	Targeting METTL8 with Rabdosiin overcomes lenvatinib resistance in hepatocellular carcinoma.	中国	2025,444 (2):114389	2024.12.18	Experimental Cell Research	中国人民解放军空军军医大学(原第四军医大学)	刘云朋, 陈沐华, 王祥旭, 高源, 韩笑, 王舒宁, 张旺倩, 雷小英, 余鹏飞, 刘雷, 张红梅, 张阔
7	论文	Stratifying hepatocellular carcinoma based on immunophenotypes for immunotherapy response and prognosis	中国	2024, 32(4), 200890.	2024.12.19	Molecular Therapy: Oncology	中国人民解放军空军军医大学(原第四军医大学)	刘云朋, 纪洪辰, 武李红, 王祥旭, 杨岳, 张琼, 张红梅
8	标准/指南	《中国肿瘤整合诊治指南(CACA)肿瘤整体评估(2023版)》	中国	2023 年肿瘤诊疗指南	2023.08.11	CACA 肿瘤诊疗指南	中国人民解放军空军军医大学(原第四军医大学)	张宏艳, 刘勇, 张红梅(主编), 林榕波, 周文丽, 褚倩
9	标准/指南	《中国抗癌协会多原发和不明原发肿瘤诊治指南(2022版)》	中国	2022 年肿瘤诊疗指南	2022.11.05	CACA 肿瘤诊疗指南	中国人民解放军空军军医大学(原第四军医大学)	樊代明, 胡夕春, 巴一, 潘宏铭, 陆建伟, 马飞, 史艳侠, 张红梅(副主编), 罗志国
10	发明专利	基于 m6A 特征基因的肝癌预后风险模型及其应用	中国	CN114292917B	2022 年 10 月 04 日	5493377	中国人民解放军空军军医大学(原第四军医大学)	张红梅, 王祥旭, 潘伟, 武李红

七、主要完成人情况

主要完成人列表如下：

姓名	排名	行政职务	技术职称	工作单位	完成单位	对本项目贡献
张红梅	1	科室主任	教授 / 主任医师	中国人民解放军空军军医大学	中国人民解放军空军军医大学	负责本项目设计、实施和指导。全面统筹项目推进。对项目创新成果 1、2、3 均做出重要贡献。主持 30 余项临床研究，促进基础研究成果落地转化、牵头制定多部 CACA 肿瘤诊疗指南。
鲁亚杰	2	无	副教授 / 副主任医师	中国人民解放军空军军医大学	中国人民解放军空军军医大学	具体负责项目实施，在创新成果 1、2 做出突出贡献。提出了内皮细胞为核心的消化系统肿瘤免疫重塑机制。
陈衍	3	无	副教授 / 副主任医师	中国人民解放军空军军医大学	中国人民解放军空军军医大学	在创新成果 3 做出突出贡献，推动成果的创新转化。
王筱雯	4	科室副主任	副教授 / 副主任医师	中国人民解放军空军军医大学	中国人民解放军空军军医大学	在创新成果 3 做出突出贡献。负责完成多项临床研究。
纪洪辰	5	无	副教授 / 副主任医师	中国人民解放军空军军医大学	中国人民解放军空军军医大学	主要负责创新成果 1 中基于结构 - 序列的 TCR 智能预测算法与多组学复发风险模型的构建和完善

李沂泽	6	无	副教授 / 副主任 医师	中国人民解放军空 军军医大学	中国人民 解放军空 军军医大 学	对创新成果二 具有突出贡献， 系统验证了部 分新型肿瘤治 疗靶点的生物 学效应及潜在 临床价值。
-----	---	---	--------------------	-------------------	---------------------------	--

八、主要完成单位及创新推广贡献

主要完成单位列表如下：

完成单位	排名	创新推广贡献
中国人民解放军空 军军医大学	1	中国人民解放军空军军医大学作为本项目第一完成单位，在项目总体规划、组织实施、条件保障及成果推广等方面发挥了核心组织与支撑作用。项目实施期间，依托学校消化系肿瘤整合医学全国重点实验室、科研公共平台及附属医院等优势条件，为项目开展基础研究、技术研发、临床验证及成果转化提供了完善的科研与临床平台支撑；统筹基础医学、临床医学、生物信息学等多学科优势力量，合理配置科研人员和专业技术队伍，为关键研究任务实施提供了人才保障；依托国家自然科学基金等科研项目，在研究经费、实验条件、高通量测序、数据分析与算力基础设施等方面给予持续支持，并在科研管理、伦理审查、知识产权保护等方面提供规范化保障；同时，充分发挥学校医教研协同及附属医院临床资源优势，积极推动项目成果的临床验证、转化应用和示范推广。上述平台、资源、人才、经费及管理保障，为项目关键技术突破、科技成果产出和推广应用提供了坚实基础，确保了项目各项研究任务的顺利实施。

九、完成人合作关系说明

项目第一完成人张红梅教授（中国人民解放军空军军医大学）与本项目其余完成人包括鲁亚杰、陈衍、王筱雯、纪洪辰、李沂泽同志，自 2017 年起开展消化系恶性肿瘤微环境与治疗抵抗相关基础与临床研究工作。第一完成人张红梅与项目组成员鲁亚杰合作开展内皮细胞介导消化系肿瘤免疫微环境重塑机制研究；与项目组成员

纪洪辰合作开展基于结构-序列的 TCR 智能预测算法与多组学相关研究；与项目组成员陈衍、王筱雯合作开展消化系肿瘤精准干预策略探索、多项临床队列研究与成果转化验证工作。

团队系统阐明消化系恶性肿瘤治疗抵抗的微环境重塑核心机制，建立肿瘤免疫微环境预测体系与精准干预新策略。项目团队围绕研究方向联合发表系列高水平学术论文，取得多项原创性科学发现，相关成果为突破消化系恶性肿瘤耐药瓶颈、发展个体化精准治疗提供重要理论支撑，显著深化了消化系肿瘤发病机制认知，对推动国内消化系恶性肿瘤基础研究与临床转化具有重要价值。

完成人合作关系情况汇总表

序号	合作方式	合作者/项目排名	合作时间	合作成果	证明材料
1	共同立项	张红梅/1 陈衍/3 王筱雯/4	2016.01 至 2019.12	ROS-NOR1 调控的肝癌细胞自噬与凋亡的交叉对话及其在肝癌增殖和转移中的作用研究	国家自然科学基金立项书- 附件 1
2	论文合著	张红梅/1 纪洪辰/5	2019.01 至 2024.05	Predicting TCR sequences for unseen antigen epitopes using structural and sequence features	论文附件 1
3	论文合著	张红梅/1 纪洪辰/5	2017.01 至 2024.03	The efficacy and safety of PD-1 inhibitor combined with TACE in the first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma	论文附件 3

4	论 文 合 著	张红梅/1 纪洪辰/5	2016.01 至 2022.08	Identification of stromal microenvironment characteristics and k ey molecular mining in pancreatic cancer	论文附件 5
5	论 文 合 著	张红梅/1 纪洪辰/5	2019.01 至 2024.12	Stratifying hepatocellular carcinoma based on immunophenotypes for immunotherapy response and prognosis	论文附件 7
6	论 文 合 著	张红梅/1 鲁亚杰/2	2019.01 至 2023.03	Redefining the Incidence and Profile of Fluoropyrimidine-Ass ociated Cardiotoxicity in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis	未列入附件
7	论 文 合 著	张红梅/1 李沂泽/6	2018.01 至 2022.01	Recent advances in primary resistance mechanisms against immune checkpoint inhibitors	未列入附件