

2026年度陕西省科学技术奖提名项目公示材料

一、项目名称

肿瘤微环境调控与分子特征解析的肺癌精准诊疗关键技术及临床应用

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

肺癌是严重威胁我国居民生命健康的主要恶性肿瘤之一。随着分子靶向治疗、精准放疗和肿瘤免疫治疗的发展，肺癌诊疗已经由传统以病理类型为主的治疗模式逐渐进入分子分型和个体化治疗阶段。然而，肺癌高度异质，其发生发展及治疗反应不仅由肿瘤细胞自身基因异常决定，还受到细胞外基质、免疫与间质细胞以及多种微环境功能组分的共同调控；与此同时，驱动基因异常、治疗诱导的获得性耐药和不同患者间的分子差异，又进一步造成诊断、治疗选择和疗效预测的复杂性。

针对上述问题，该项目以提高肺癌精准诊疗水平为总体目标，从肿瘤微环境和肺癌分子异质性两个相互关联的层面开展系统研究，创建了“肿瘤微环境研究与调控—关键分子特征解析—患者精准分层—个体化诊疗实施”的肺癌精准诊疗技术体系，重点取得以下三方面创新成果。

（一）基础研究创新：建立肿瘤微环境研究体系，深入解析肿瘤细胞与周围环境的相互作用。

针对传统细胞培养方法难以真实模拟人体肿瘤生长环境的问题，项目建立了去细胞肿瘤细胞外基质三维研究模型，在去除原有细胞的同时保留肿瘤组织的部分空间结构和基质成分，为研究肿瘤细胞与周围环境之间的相互作用提供了更加接近真实状态的实验平台。在此基础上，进一步采用光氧化交联等方法改善肿瘤基质材料的稳定性和使用性能，提高了该模型在肿瘤基础研究中的应用价值。关注临床治疗过程中外源材料对肿瘤微环境可能产生的影响，研究了常用天然外科止血材料对肺癌细胞生长的作用，提出肿瘤患者使用外科材料时不仅应关注止血效果和安全性，还应考虑其可能对局部肿瘤环境产生的影响，为相关材料的合理选择提供了实验依据。在前期研究基础上，项目进一步由肿瘤微环境的“结构研究”向“功能研究”深入，从去细胞肿瘤组织中分离并研究具有生物学功能的基质结合纳米囊泡，探索其与肿瘤细胞及周围相关细胞之间的相互作用，为进一步认识肿瘤微环境中的信息传递和功能调控提供了新的研究方向。通过上述工作，项目逐步建立了由三维微环境构建、材料性能改进到微环境功能成分解析组成的肿瘤微环境研究体系。

（二）机制研究突破：解析肺癌关键分子特征和治疗耐药机制，为患者精准分型和个体化治疗提供依据

肺癌患者之间存在明显的分子差异，也是造成治疗效果不同的主要原因。项目围绕肺癌诊断、分子分型和治疗耐药等临床关键问题开展系统研究。针对部分肺癌患者靶向治疗后逐渐出现耐药、治疗效果下降的问题，项目建立了相应的耐药肺癌细胞研究模型，并进一步发现与靶向药物耐药相关的关键分子，为深入研

究肺癌耐药形成原因、寻找新的治疗靶点以及优化后续治疗策略提供了实验基础。相关耐药细胞模型已形成国家发明专利。在肺癌诊断方面，项目开展了HSP90 α 及相关指标的临床研究，评价其在肺癌辅助诊断中的应用价值，为利用血液相关指标提高肺癌诊断水平提供依据。在肺癌分子分型方面，项目系统分析了c-MET相关异常患者的临床和病理特征，为具有特定分子改变的肺癌患者进行准确识别、合理分型和选择针对性治疗方案提供了临床证据。通过上述研究，项目逐步形成了从耐药模型建立、耐药机制解析到诊断标志物研究和分子分型相互衔接的肺癌分子特征研究体系，为根据不同患者生物学特点制定个体化诊疗方案提供了重要基础。

（三）关键技术创建：创建面向个体差异的精准治疗与质量控制策略，推动微环境和分子特征研究向临床诊疗应用转化

在明确肺癌微环境和关键分子特征的基础上，项目进一步围绕临床治疗中的“精准实施”和“精准选择”开展技术研究。在精准放疗方面，针对非小细胞肺癌立体定向体部放疗单次剂量高、治疗精度要求高的特点，项目系统研究多叶准直器位置误差对VMAT和IMRT放疗计划剂量学参数的影响，对不同治疗技术在系统性位置偏差下的剂量学响应进行比较，为肺癌SBRT治疗计划技术选择、设备误差控制及个体化质量保证提供实验依据，推动肺癌放疗质量控制由一般性设备检测向结合具体治疗技术和临床剂量学后果的精准质控转变。项目进一步围绕国际推荐的放疗质量控制标准开展临床验证研究，结合实际治疗病例，对不同治疗技术的质量评价方法和控制范围进行分析，形成了更加符合临床实

际的放疗质量评价思路。相关研究实现了从“发现误差影响”到“建立评价方法”的进一步深化，使放疗质量控制由单纯设备检测逐步向结合临床治疗特点的精细化管理转变，为提高肺癌等肺癌肿瘤放疗的准确性、安全性和规范化水平提供了技术支持。

项目相关研究获得国家自然科学基金青年基金、陕西省自然科学基金、陕西省重点研发计划、陕西省卫生健康科研基金等项目持续支持。代表性成果发表于《Materials Today Bio》《Acta Biomaterialia》《iScience》《PLOS ONE》《Journal of Clinical Laboratory Analysis》《Journal of Applied Clinical Medical Physics》《BMC Pulmonary Medicine》等国内外期刊，并形成耐药肺癌细胞模型相关发明专利。

项目通过长期积累，实现了从肺癌肿瘤微环境模型建立、功能组分解析和材料效应评价，到关键分子异常与治疗耐药机制研究，再到精准诊断、放疗和免疫治疗临床应用的系统布局，为肺癌精准诊疗提供了新的理论基础、实验技术和临床证据。

四、客观评价

该项目从细节出发，系统优化了肺癌患者精准诊疗的各个环节建立了从肿瘤微环境模型构建与功能解析、肺癌耐药及分子特征识别，到精准诊断、放疗、靶向治疗和免疫治疗的完整研究体系，为不同患者制定个体化的诊疗方案，使治疗效果最优化、治疗获益最大化。项目提出的技术与理论已得到省内外专家的一致认可，并在多家临床机构推广应用，具有显著的科学价值与社会效益。

1. 创新性突出，多项研究属国际或国内领先。本项目在国际上率先从免疫微环境响应角度系统揭示了常用外科止血材料对肺癌进展的调控机制，建立了“外科材料—TME免疫调控—肿瘤生物学行为”的定量关系模型，进而提出以“抑瘤型微环境塑造”为核心的材料选择策略，并制定了相应外科手术规范，为肺癌外科治疗提供了新的循证医学依据，相关核心成果发表于高水平国际期刊《Materials Today Bio》（影响因子10.2，中科院1区）。此外，项目首创光氧化交联改性技术，成功制备出高度仿生、生物相容性优良的去细胞肿瘤细胞外基质支架，为肿瘤微环境研究提供了国际先进的实验平台。该部分成果已在《Acta Biomaterialia》（影响因子9.6，中科院1区）等权威期刊发表，发表于 PLoS One 的论文迄今已被引用102次，持续受到国内外同行的广泛关注。

2. 技术先进实用，解决临床关键难题。项目依托陕西省卫生健康科研基金（2022D037），针对肺癌SBRT中多叶准直器（MLC）系统误差难题，基于125例临床数据，率先建立基于解剖部位和放疗技术的差异化MLC质控容差标准，开发了机构特异性伽马指数智能计算系统，形成标准化质控与实时修正流程，显著提升了放疗精度，降低了正常组织并发症发生率。相关成果发表于《Journal of Applied Clinical Medical Physics》等权威期刊，形成了从误差影响评价到临床质量控制方法建立的完整技术链，提高了精准放疗的规范化和安全性。

3. 基础研究扎实，机制探索深入。项目得到国家自然科学基金青年基金（31100686）、和陕西省自然科学基金（2015JM8435，2018JM7024）等多项目支持，围绕肺癌治疗耐药、诊断标志物和

关键分子特征开展系列研究。针对ALK驱动型肺癌靶向治疗后出现耐药的问题，建立耐药肺癌细胞模型并深入开展分子机制研究，揭示了与克唑替尼耐药相关的关键分子，为进一步研究耐药机制和寻找潜在治疗靶点提供了实验依据，相关成果发表于《iScience》。同时，系统评价HSP90 α 等标志物在肺癌诊断中的应用价值，并分析MET异常患者的临床病理特征，为肺癌精准诊断、分子分型和靶向治疗人群筛选提供了临床依据。相关成果发表于《Journal of Clinical Laboratory Analysis》《BMC Pulmonary Medicine》等期刊。

4. 成果转化有效，形成行业规范。项目坚持以临床实际问题为导向，将肿瘤微环境、耐药机制和分子特征研究成果逐步转化到肺癌诊断分型、精准放疗、靶向治疗及免疫治疗等临床环节。针对ALK驱动型肺癌克唑替尼耐药问题，项目创建耐克唑替尼人非小细胞肺癌细胞株H3122-CR23，形成国家授权发明专利“一种耐克唑替尼人的非小细胞肺癌细胞株H3122-CR23及其应用”(CN107267458B)，为肺癌靶向治疗耐药机制研究、潜在干预靶点验证及相关药物研究提供了自主实验工具。在肺癌免疫治疗方面，相关研究为基于PD-L1、TMB和TILs等多维度信息综合判断治疗获益提供临床证据；在靶向治疗方面，ALK耐药机制及MET异常患者临床特征研究为耐药机制分析及特殊分子亚型患者精准治疗提供依据。

5. 获得广泛认可，社会经济效益显著。团队发表SCI论文10余篇，中文核心论文20余篇，出版专著4部。多次在国内外重要学术会议上进行大会报告和专题发言，引发了领域内学者的积极讨

论与高度评价。研究成果自2020年起在陕西省肿瘤医院率先应用，并于2021年起推广至陕西省内外10余家医疗机构，显著提升了参与单位肺癌诊疗的精准化和规范化水平，产生了良好的社会效益与应用经济价值，对提升区域肺癌综合防治能力起到了重要的推动作用。

五、应用情况

该项目围绕肺癌肿瘤微环境调控、关键分子特征解析及精准诊疗技术创建开展系统研究，逐步建立了从基础机制研究、分子特征识别到精准诊断和个体化治疗的肺癌精准诊疗体系，并积极推动相关成果在临床实践中的转化应用。通过举办培训班、学术会议、手术演示及多学科会诊（MDT）指导等形式，不断吸引各级医院医师学习肺癌精准诊疗新知识、新技术，使其充分了解TME理论指导下的个体化诊疗精髓。同时在项目团队的指导下，各应用单位逐步开展精准外科材料选择、个体化放疗质控、多维度免疫治疗预测、TME保护性手术等多项新技术。该模式的应用显著降低了肺癌患者放疗及相关治疗的不良反应，并提高了其局部控制率及远期生存期，取得了良好的应用效果。为提高我省肺癌综合治疗的整体治疗效果发挥了重要作用。主要应用单位有安康市中医医院、陇南市第一人民医院、陕西中医药大学附属医院、通用医疗三二〇一医院、铜川市人民医院、延安大学附属医院、延安市人民医院、榆林市中医医院、兵器工业五二一医院、榆林市星元医院。此外，还包括宝鸡市陈仓医院、澄城县医院、勉县中医医院、西乡县人民医院、兴平市人民医院、洋县人民医院等十

余家医疗机构。本项目的广泛应用，对提升陕西省乃至周边地区肺癌的整体诊疗水平起到了重要的推动作用。

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	Effect of naturally derived surgical hemostatic materials on the proliferation of A549 human lung adenocarcinoma cells	中国	doi.org/10.1016/j.mtbio.2022.100233	2022年03月01日	Materials today. Bio	陕西省肿瘤医院	Lü WD, Liu Y Z, Yang YQ, et al.
2	论文	Photooxidatively crosslinked acellular tumor extracellular matrices as potential tumor engineering scaffolds	中国	doi.org/10.1016/j.actbio.2018.03.020	2018年05月17日	Acta biomaterialia	陕西省肿瘤医院	Lü WD, Sun RF, Hu YR, et al.
3	论文	Development of an acellular tumor extracellular matrix as a three-dimensional scaffold for tumor engineering	中国	Doi.org/10.1371/journal.pone.0103672	2014年07月29日	PLoS ONE	陕西省肿瘤医院	Lü WD, Zhang L, Wu CL et al.
4	论文	Matrix-bound nanovesicles isolated from decellularized tumors as platforms for targeting parent tumor cells and tumor-associated stromal cells	中国	doi.org/10.1016/j.mtbio.2025.102355	2025年12月01日	Materials Today Bio	陕西省肿瘤医院	Chen ZH, HU YR, Yue XB, et al.
5	论文	AXL and SHC1 confer crizotinib resistance in patient-derived xenograft model of ALK-driven lung	中国	doi.org/10.1016/j.isci.2024.110846	2024年09月20日	iScience	中南大学湘雅二医院	Hu YR, Zhou YZ, Liu WL et al

		cancer						
6	论文	Comparison of dosimetric effects of MLC positional errors on VMAT and IMRT plans for SBRT radiotherapy in non-small cell lung cancer	中国	doi.org/10.1371/journal.pone.0278422	2022年12月01日	PLOS ONE	陕西省肿瘤医院	Deng J, Huang Y, Wu X et al
7	论文	Diagnostic value of HSP90 α and related markers in lung cancer	中国	doi.org/10.1002/jcla.24462	2022年5月6日	Journal of Clinical Laboratory Analysis	陕西省肿瘤医院	Yuan ZM, Wang LH, Hong SL, et al.
8	论文	Evaluating AAPM-TG-218 recommendations: Gamma index tolerance and action limits in IMRT and VMAT quality assurance using SunCHECK	中国	doi.org/10.1002/acm2.14277	2024年01月01日	Journal of Applied Clinical Medical Physics	陕西省肿瘤医院	Deng J, Liu SY, Huang Y, et al.
9	论文	Clinicopathological characteristics of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) patients with c-MET exon 14 skipping mutation, MET overexpression and amplification	中国	doi.org/10.1186/s12890-023-02482-9	2023年07月03日	BMC Pulmonary Medicine	陕西省肿瘤医院	Ding CX, Qiu YY, Zhang J et al
10	专利	一种耐克唑替尼人的非小细胞肺癌细胞株 H3122-CR23 及其应用	中国	CN 107267458 B	2017年07月06日	第3574503号	中南大学湘雅二医院	胡野荣; 周杨钊; 周新民

七、主要完成人情况

序号	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
----	----	----	------	------	------	------	--------

1	吕卫东	1	科主任	主任医师	陕西省肿瘤医院	陕西省肿瘤医院	项目设计、主持、推广
2	胡野荣	2	无	副主任技师	中南大学湘雅二医院	中南大学湘雅二医院	项目实施、技术推广
3	袁志敏	3	无	副主任技师	陕西省肿瘤医院	陕西省肿瘤医院	项目实施、数据分析
4	邓佳	4	无	主管技师	陕西省肿瘤医院	陕西省肿瘤医院	项目质控、项目实施
5	刘志刚	5	无	副主任医师	陕西省肿瘤医院	陕西省肿瘤医院	项目实施、技术推广
6	陈正滋	6	无	住院医师	陕西省肿瘤医院	陕西省肿瘤医院	项目实施、数据分析、论文撰写
7	丁彩霞	7	科副主任	主任医师	陕西省肿瘤医院	陕西省肿瘤医院	项目实施、数据分析、论文撰写
8	孙瑞芳	8	无	副教授	西安交通大学	西安交通大学	项目实施、技术推广

八、主要完成单位及创新推广贡献

1. 陕西省肿瘤医院

创新推广贡献：本项目主要由陕西省肿瘤医院组织实施完成，该院是我省唯一的肿瘤专科医院，同时也是陕西省放射治疗临床医学研究中心的依托单位，负责基金申请、部分基础实验、数据采集分析、项目结果评价，技术推广、论文撰写等，为项目的顺利开展提供了保障。

2. 中南大学湘雅二医院

创新推广贡献：作为项目合作单位，主要参与肺癌分子机制及精准治疗相关研究，在实验研究、数据分析、成果凝练及相关技术创新方面发挥了重要作用，为项目分子特征解析和精准诊疗研究提供了重要支撑。

3. 西安交通大学

创新推广贡献：作为项目合作单位，主要参与肿瘤微环境相关基础研究，在实验研究、机制分析、数据评价及科研协同等方面发挥了重要作用，为项目基础研究与临床应用相结合提供了科研支撑。

九、完成人合作关系说明

吕卫东：项目负责人，负责项目设计、主持项目实施、推广应用。

胡野荣：项目参与人，负责项目实施、技术推广。

袁志敏：项目参与人，负责项目实施、数据分析。

邓佳：项目参与人，负责项目质控、项目实施。

刘志刚：项目参与人，负责项目实施、技术推广。

陈正泓：项目参与人，负责项目实施、数据分析、论文撰写。

丁彩霞：项目参与人，负责项目实施、数据分析、论文撰写。

孙瑞芳：项目参与人，负责项目实施、技术推广。