

陕西省科学技术奖公示材料

一、项目名称

基于肿瘤微环境响应机制的肺癌精准诊疗关键技术与临床应用

二、提各单位及提名意见

提各单位：陕西省卫生健康委员会

提名意见：该项目“基于肿瘤微环境响应机制的肺癌精准诊疗关键技术与临床应用”，直面肺癌防治重大需求，创新性地将肿瘤微环境研究与肺癌临床精准诊疗相关技术包括精准诊断、放疗、靶向治疗和免疫治疗进行有机结合，形成了从机制探索、关键技术突破到临床应用推广的完整研究体系。项目成果在肿瘤细胞外基质构建、放疗误差建模与质控、免疫微环境调控等方面取得了一系列原创性成果，系统地解决了非小细胞肺癌精准放疗中误差对剂量学的影响、质控标准本地化适配、外泌体 miRNA 在脑转移免疫微环境中的作用、去细胞肺癌细胞外基质对肿瘤生长及分化调控等关键科学与临床问题。相关成果对于肺癌精准治疗中放疗方式选择、质控优化及免疫联合策略制定具有重要指导意义。项目相关研究先后获得国家自然科学基金 1 项、陕西省科技厅自然科学基金 2 项、陕西省科技厅重点研发计划 2 项、陕西省卫生健康科研基金 1 项等多项基金支持。项目团队已获授权国家实用新型专利 4 项，整体技术达到国内领先、部分国际先进

水平。项目组深度参与了《非小细胞肺癌放疗联合免疫治疗中国专家共识》、《陕西省恶性浆膜腔积液诊治专家共识》等行业规范和临床指南的制定工作，为行业标准建设做出了重要贡献。核心技术自 2020 年起在陕西省肿瘤医院率先应用，并于 2021 年起在陕西省内外 10 余家医疗机构推广应用，显著提升了肺癌诊疗的精准化水平和肺癌综合治疗的临床价值，取得了良好的社会和经济效益，推广前景好，同意推荐。

三、项目简介

肺癌是我国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤，严重威胁国民健康。传统诊疗手段存在疗效瓶颈，其核心原因在于肿瘤的高度异质性和复杂的肿瘤微环境（TME）。TME 不仅是肿瘤生长的“温床”，更是导致治疗抵抗和免疫逃逸的关键。本项目围绕肺癌 TME 响应机制，从基础机制研究、关键技术研发到临床诊疗应用进行了全链条创新，旨在突破肺癌精准诊疗的困境。

本项目的主要研究内容及创新性成果如下：

一、基础研究创新：深度解析肿瘤微环境调控机制，发现治疗新靶点。（1）构建高度仿真的肺癌 TME 研究模型。采用光氧化交联等关键技术，成功制备出保留生物活性成分和空间结构的去细胞肿瘤细胞外基质（ECM）三维支架。该模型高度模拟体内肺癌微环境特征，为深入研究肺癌细胞与微环境间相互作用提供了可靠、创新的实验平台。（2）揭示微

环境主动调控肿瘤行为的关键机制。研究发现，去细胞化的干细胞源性基质材料可显著抑制 Lewis 肺癌细胞的体内外增殖活性，证实 ECM 成分具备主动调控肿瘤生物学行为的功能。进一步探索发现，外泌体 miR-155 可能通过抑制自噬途径参与调节非小细胞肺癌免疫微环境，并促进脑转移进程，为干预肺癌转移提供了新的分子靶点。（3）发现肿瘤细胞增殖与周期调控新机制。研究团队揭示 MicroRNA-638 通过靶向 CDK2 抑制肿瘤细胞增殖，阐明了其在细胞周期调控中的关键作用，为肿瘤基因治疗提供了新的候选分子和理论依据。

二、技术研发突破：创立基于 TME 响应的肺癌精准诊疗关键技术体系。（1）研发 TME 响应型治疗材料评估与选择策略。比较三类常用天然止血材料在体内外的差异：明胶海绵在动物体内促进肿瘤生长并伴随 M2d 亚型巨噬细胞浸润；而氧化再生纤维素诱导抗肿瘤反应，生物纸快速降解并引发急性 Th1 反应，均表现为抑瘤效应。由此提出材料选择规范，降低术后风险，并已用于临床实践。（2）针对肺癌立体定向体部放疗精度要求高的难题，系统研究多叶准直器位置误差对剂量分布的影响，证实旋转调强比常规调强更敏感。结合国际指南，利用智能放疗流程综合管理 SunCHECK 平台与三维剂量验证设备 Delta4 平台，在不同解剖部位和放疗技术上提出机构化阈值，形成标准化质控流程与修正方案，显著提升治疗安全性。（3）探索“内照射+药物”协同策略。在

小鼠模型中证实，放射性碘-125 粒子植入可增强三氧化二砷的促凋亡与抗血管生成作用，协同抑制肿瘤生长，明显优于单一治疗，形成“近距离放疗+药物”的局部强化新模式。

三、临床诊疗应用：实现从分子分型到个体化治疗的精准落地。（1）建立多标志物驱动的免疫疗效预测实践。肺癌患者即使程序性死亡配体 1（PD-L1）阴性，在肿瘤突变负荷（TMB）高、肿瘤浸润淋巴细胞阳性的综合评估下，采用帕博利珠单抗单药亦可获得临床完全缓解；提示临床应超越单一 PD-L1，以多生物标志物联合判读优化人群选择，避免优势患者遗漏。（2）明确罕见靶点人群的临床特征。在 c-MET 外显子 14 跳跃突变及 MET 过表达/扩增人群中，揭示其分子特征与预后特点，为靶向治疗提供分型证据。（3）提出新型免疫治疗预测标志物。局部晚期肺癌患者新辅助免疫治疗中，研究显示免疫联合化疗显著提高病理缓解率，且 M1 型巨噬细胞比例的动态变化与疗效相关，提示肿瘤相关巨噬细胞 TAMs 表型动态可作为新辅助免疫联合化疗疗效预测的潜在标志物，为免疫治疗人群优化与随访评估提供依据。

本项目相关研究获得国家自然科学基金 1 项、陕西省科技厅自然科学基金 2 项、陕西省科技厅重点研发计划 2 项、陕西省卫生健康科研基金 1 项等多项基金支持。研究成果自 2020 年起由陕西省肿瘤医院牵头组织应用，并于 2021 年起在西安市及全省多家医疗机构推广，累计覆盖 10 余家单位，

显著提升了肺癌放疗及免疫治疗的精准化水平。项目团队已发表 SCI 论文 10 余篇，其代表性成果发表于《Acta Biomaterialia》、《Materials Today Bio》、《Journal of Applied Clinical Medical Physics》、《PloS One》、《Clinical and Translational Oncology》、《BMC Pulmonary Medicine》等国际一流期刊；中文核心论文 20 余篇。在授权专利方面，项目获授权国家实用新型专利 4 项，包括"一种引流管中瓣膜结构"（ZL202323500193.0）、"一种改进型骨髓穿刺针"（ZL202120654630.6）、"癌细胞培养均基质平行对比三维支架"（ZL201320657148.3）和"一种医疗用药物药量调节装置"（ZL202121485660.5），这些专利为肺癌精准诊疗相关技术操作与治疗安全提供了重要设备支撑。出版专著 4 部，深度参与制定了《非小细胞肺癌放疗联合免疫治疗中国专家共识》、《陕西省恶性浆膜腔积液诊治专家共识》等行业规范和临床指南，为行业标准制定做出了贡献。研究团队多次在国内外重要学术会议上作大会报告和专题发言，研究成果得到国内外同行的广泛认可和高度评价。

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基础研究、放疗误差建模与质控、免疫微环境调控到临床应用推广的完整体系，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，并纳入本院临床路径。项目还建立了“PD-L1+TMB+TILs”多维度免疫疗效预测模型，优化了免疫治疗人群筛选策略，避免了单一标志物的局限。

（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（31100686）、陕西省科技厅重点研发计划（2022SF-282）和陕西省自然科学基金（2015JM8435, 2018JM7024）等多项目支持，在外泌体 miR-155 调控 NSCLC 脑转移免疫微环境机制、去细胞拟胚体抑瘤作用、外科材料影响癌细胞增殖机制等方面取得系列原创发现，成果发表于《PloS One》、《Clinical and Translational Oncology》、《BMC Pulmonary Medicine》等期刊，深化了对 TME 调控机制的理解。

（4）成果转化有效，形成行业规范。建立了“PD - L1 + TMB + TILs”多维度免疫疗效预测模型，优化了免疫治疗优势人群的筛选策略，避免了基于单一生物标志物的决策局限。系统阐述了 c - MET 罕见变异人群的临床病理特征与分子分型策略，为精准靶向治疗提供了关键证据。深度参与制定了《非小细胞肺癌放疗联合免疫治疗中国专家共识（2024 版）》和《陕西省恶性浆膜腔积液诊治专家共识》为全国范围内规范免疫联合放疗的临床实践提供了重要指导。同时，团队研

发的项目，包括"一种引流管中瓣膜结构"、"一种改进型骨髓穿刺针"、"癌细胞培养均基质平行对比三维支架"和"一种医疗用药物药量调节装置"4项国家授权实用新型专利，有效解决了肺癌并发症管理中的临床痛点，提升了诊疗安全性与效率。

(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

本项目组历经数年科研攻关，从肺癌肿瘤微环境（TME）调控机制解析、TME响应型精准诊疗技术研发、到个体化临床诊疗体系建立等方面入手，深入研究基于TME响应机制的肺癌精准诊疗新模式，并在临床实践中大力推广应用。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、主要知识产权目录

序号	论文名称	刊物名称	卷期	作者
1	Effect of naturally derived surgical hemostatic materials on the proliferation of A549 human lung adenocarcinoma cells	Materials today. Bio	2022; 14:100233.	Lü WD, Liu Y Z, Yang YQ, et al.
2	Photooxidatively crosslinked acellular tumor extracellular matrices as potential tumor engineering	Acta biomateria lia	2018;71:460-473	Lü WD, Sun RF, Hu YR, et al.

	scaffolds			
3	Development of an acellular tumor extracellular matrix as a three-dimensional scaffold for tumor engineering	PloS One	2014;9(7):e103672	Lü WD, Zhang L, Wu CL, et al.
4	Evaluating AAPM - TG - 218 recommendations: Gamma index tolerance and action limits in IMRT and VMAT quality assurance using SunCHECK	Journal of Applied Clinical Medical Physics	2024;25(6):e14277	Deng J, Liu SY, Huang Y, et al.
5	Comparison of dosimetric effects of MLC positional errors on VMAT and IMRT plans for SBRT radiotherapy in non-small cell lung cancer	PloS One	2022;17(12):e0278422.	Deng J, Huang Y, Wu X, et al
6	Complete remission after pembrolizumab monotherapy in a non-small cell lung cancer patient with PD-L1 negative, high tumor mutational burden, and positive tumor-infiltrating lymphocytes: A case report	Medicine	2024; 103(49):e40369-49.	Li SN, Ma J, Bai J, et al.
7	Microrna-638 inhibited cell proliferation by targeting cdk2	Acta Medica Mediterranea	2020; 36(5):2839-2844.	Li SN, Ma JQ, Zheng Q,et al.
8	125I seed implantation enhances arsenic trioxide-induced apoptosis and	Clinical and Translational	2023;25(7):2127-2137.	Chen ZH, Zhang YL, Yuan B, et al

	anti-angiogenesis in lung cancer xenograft mice	Oncology		
9	Clinicopathological characteristics of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) patients with c-MET exon 14 skipping mutation, MET overexpression and amplification	BMC Pulmonary Medicine,	2023; 23(1): 240.	Ding CX, Qiu Y, Zhang J, et al.
10	局部晚期非小细胞肺癌患者不同新辅助治疗方案中 TAMs 的水平变化和疗效相关性分析	现代肿瘤医学	2024; 32(19): 3694-3699	李索妮,呼延卓雅,马婕群,等

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	邓佳	2	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
3	李索妮	3	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
4	陈正滋	4	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
5	丁彩霞	5	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
6	郭俊俊	6	科主任	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
7	党莎杰	7	无	副主任医师	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
--	--	--	--	--	--	--	-----

八、主要完成单位及创新推广贡献

主要完成单位：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。

九、完成人合作关系说明

吕卫东：项目负责人，负责项目的整体设计、主持项目实施、推广应用。

邓佳：项目参与人，负责项目实施、推广应用、论文撰写、发表及提名书填写。

李索妮：项目参与人，负责项目实施、专利申报，共识指南撰写。

陈正滋：项目参与人，负责项目具体实施、数据分析、论文撰写。

丁彩霞：项目参与人，复杂数据收集、整理及分析、论文撰写和发表。

郭俊俊：项目参与人，负责项目具体实施、数据分析、论文撰写。

党莎杰：项目参与人，负责项目实施，专利申报，论文撰写和发表。