

一、项目名称

低剂量 X 射线激发的肿瘤多模态治疗与评估关键技术

二、主要完成人

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
卢虹冰	1	系主任	教授	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	项目负责人，提出了项目的总体研究思路和技术方案，发明了 X 射线激发的高效发光纳米体系和融合图像理解和肿瘤诊断的成像方法，主持设计研制了 X 射线激发的多模联合肿瘤治疗体系及诊疗平台，在成果应用推广上作出了主要贡献，对技术发明点 1、2、3 作出突出贡献。
刘洋	2	科室主任	副教授	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	项目技术骨干，发明了图像理解方法，参与设计研制肿瘤诊疗平台，在成果应用推广上作出了重要贡献，对发明点 2、3 作出突出贡献。
戎军艳	3	科室副主任	副教授	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	项目技术骨干，发明了肿瘤早期检测技术，参与设计研制 X 射线激发的多模联合肿瘤治疗体系及诊疗平台，推动了核心技术的应用推广进程，对发明点 2、3 作出突出贡献。
徐肖攀	4		副教授	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	项目技术骨干，发明了基于影像的肿瘤智能诊断框架，在成果应用推广上作出了重要贡献，对发明点 3 作出突出贡献。
张文立	5		副教授	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	项目技术骨干，发明 X 射线激发的高效发光纳米体系，参与设计研制 X 射线激发的多模联合肿瘤治疗体系，对发明点 1、2 作出突出贡献。
高鹏	6		讲师	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	项目技术骨干，发明 X 射线激发的多模态成像方法技术，参与设计研制诊疗平台，对发明点 2、3 作出重要贡献。

三、主要完成单位

完成单位	排名	创新推广贡献
空军军医大学	1	空军军医大学高度重卢虹冰教授团队“低剂量 X 射线激发的肿瘤多模态治疗与评估关键技术”项目的技术创新和应用工作，牵头申报国家重点研发计划等项目，组织实施项目开展，跟踪项目进展，组织成果凝练与汇总等。学校在科研项目管理、人力资源配置、实验室建设、后勤条件支撑等方面为本项目的实施提供了完善的保障条件。学校作为该项目的完成单位，为项目的提出和实施作出了创造性贡献，拥有本项目全部的知识产权。学校科技管理部门为该项目的技术应用搭建了宽广的沟通交流服务平台，有效加快了项目的推广与应用。

四、提名者

陕西省卫生健康委员会

五、提名意见

该成果面向“健康中国 2030”迫切需求，开展了低剂量 X 射线激发的肿瘤多模治疗与评估研究，具有“探针发光效能高、多模治疗疗效好、影像动态评估准”的特点，内容真实可靠，成果创新性强、社会效益显著，推广前景好，总体水平高。

提名该项目为陕西省技术发明奖二等奖。

六、项目简介

根据国家癌症中心发布的《2024 年中国癌症报告》：在过去 10 余年里，我国癌症发病、死亡数持续上升，每年医疗花费超过 2200 亿元，患者术后 5 年平均生存率仅为 40.5 %。《“健康中国 2030”规划纲

要》明确强调，应“针对高发地区重点癌症开展早诊早治工作”，到2030年实现“癌症5年平均生存率提高15%”的总目标。放射治疗作为癌症的主要治疗手段之一，可覆盖近95%的癌症类型，对肿瘤治愈的贡献与手术相当。由于40Gy的辐照剂量可杀死90%以上的肿瘤细胞，常见癌症放疗的总剂量均超过45Gy。高剂量辐照在杀伤肿瘤细胞的同时，会带来副作用强、疗效差异大、精准评估难等问题，迫切需要创新技术解决剂量与疗效间的突出矛盾。

高效发光纳米探针及低剂量X射线诊疗技术的发展，为XMT开展及安全应用提供了契机。本项目在国家科技部重点研发计划项目、国家自然科学基金重点、军队后勤科研重点等资助下，发明了低剂量X射线激发的肿瘤多模态治疗与评估关键技术，突破了强发光、多光谱、安全性好的诊疗探针、低剂量X射线激发肿瘤多模联合治疗方案、低剂量X射线多模断层成像等关键技术，实现安全、高效的X射线多模肿瘤治疗与监测，在此基础之上率先发明了新型低剂量X射线激发多模肿瘤诊疗一体化平台，对于研究新型肿瘤治疗及诊疗技术、肿瘤发展机制、肿瘤药物等具有重大意义。技术创新发明点包括：

1. 为实现低剂量X射线激发的肿瘤多模态治疗与评估，发明了系列基于稀土金属掺杂纳米颗粒的强发光、多光谱、安全性好的诊疗探针，为新技术奠定材料基础。（1）阐明低剂量X射线辐照材料发光机理，适宜的带宽、超低的非辐射跃迁性能，是其强发光的关键。基于此，筛选制备出系列发光强的优质基质材料，发光较传统纳米闪烁体提升20余倍以上；（2）发明多发光中心复合掺杂技术，实现纳米探针在X射线激发下多谱强发光。通过能级结构匹配的稀土离子如

铽和铒进行复合掺杂，将治疗用可见光与成像用近红外光分别提升 2.4 和 11.5 倍。(3) 发明肿瘤靶向性好、活性氧产生率高、生物安全性好、易代谢的多功能诊疗一体化探针，通过小分子超致密水溶性修饰技术和小分子插入技术将纳米颗粒与临床 II 代光敏剂玫瑰红高效稳定结合，细胞内的活性氧产率较常规耦联技术提升 17 倍，为多模态联合治疗与评估奠定纳米探针基础。

2. 为突破传统放疗存在的剂量与疗效间的突出矛盾，发明了低剂量放射光动力治疗方法，阐明了该方法的放射生物学机制，结合长效分次治疗策略，实现低剂量高效治疗。(1) 提出低剂量放射光动力治疗(X-PDT)，通过 X 射线激发纳米药物高效产生活性氧并增大 X 射线在肿瘤部位能量沉积，实现肿瘤的放疗+放疗增敏+深部光动力学多模联合高效治疗，通过揭示 X 射线剂量率、能量、分割策略等辐照参数对疗效的影响规律，构建了耗氧率、再氧合与疗效关系模型。(2) 率先实现低剂量高效肿瘤治疗，以 0.19Gy 超低剂量，实现 80%抑瘤率，尤其是对放疗抵抗肿瘤，其疗效较放疗提升 20-30 倍。(3) 发明基于“长余辉”探针的长效治疗，将长余辉纳米探针与分次辐照方案相结合，“长效”发光量提升 80%。在大幅增加活性氧产率同等辐射剂量疗效提升 2 倍，为乏氧肿瘤治疗提供新思路。

3. 为实现个体化生物效应及疗效的实时监测评估，发明了基于高效发光诊疗一体纳米探针的低剂量 X 射线多模断层成像新技术。稀土纳米探针在 X 射线激发下发出的近红外光和 X 射线荧光，可分别用于实现光学和荧光两种功能成像，与 CT 成像一道形成结构与功

能多模成像；结合多模态智能评估框架，为精准治疗提供实时监测评估手段。（1）发明低剂量 CT 清晰成像技术。针对低剂量 CT 透射光子数少，成像噪声大、伪影严重、细节缺失等问题，建立了低剂量 CT 投影噪声模型、加权重建算法、以及系列边缘与内部细节重建算法，在 14mAs 超低剂量下，实现结构的清晰成像。（2）针对 X 射线光学断层 XLCT 成像存在的目标定位差、难分辨、速度慢等问题，通过构建更准确的 X 射线剂量前向模型和系列成像算法，实现了目前最高时空分辨率的 XLCT 功能成像。（3）发明 X 射线荧光断层 XFCT 高灵敏成像技术。利用探针内稀土元素在 X 线激发下产生的特定能量 X 射线荧光，结合精准散射估计与荧光校正技术，国际上率先达到亚 mg/ml 的检测灵敏度。实现了高灵敏荧光 XFCT 成像。（4）提出多模影像智能评估新框架。融合低剂量 CT 的结构、XLCT 的高时空分辨、XFCT 的高灵敏特性，在有效监测放疗靶区变化的同时对疗效进行评估，靶区勾勒与疗效评估精度均达到 90%以上，显著优于单模态结果。

基于上述研究，项目组研发了全球首台 X 射线激发多模诊疗一体化系统，实现治疗过程可见、效应实时可测的肿瘤低剂量放疗新技术。在陕西省肿瘤医院等 13 家省内外三甲医院开展临床验证超 500 例，在结直肠癌，乳腺癌，膀胱癌等多种肿瘤治疗方面验证了技术有效性，为临床提供全新的肿瘤筛查、诊断与预后评估手段。基研发了高分辨 CT 与荧光断层成像软件，被用于高新技术公司多台检测设备；开发了新型虚拟结肠镜、虚拟膀胱镜系统，并与国内获 FDA 批准的医学影像公司合作，实现产品转化，累计销售超 4700 万元。

上述成果，共发表（含接收）论文 108 篇，包括在行业权威 IEEE TMI、Biomaterials、ACS Applied Materials & Interfaces、等发表 SCI 论文 64 篇（最高影响因子 12.8，单篇最高引用 312 次），两篇文章分别于 2019 年和 2020 年被 Web of Science 标为高被引文章（Highly cited paper）与热点文章（Hot Paper），相关研究获 Nature Reviews Urology, J Urol 等权威杂志引用评价。出版专著 5 部、获省优秀教材一等奖 1 项。授权国家发明专利 28 项，美国专利 1 项，软件著作权 19 项，项目团队获国家自然科学基金重点、国家重点研发计划专项、军队重点等项目 10 余项，研究成果多次在 SPIE、CARS、ICIG 等国际会议做专题报告。

七、客观评价

1. 国内外医学界著名学者对本项目核心技术的客观评述

➤ 德国弗莱堡弗莱堡大学医学中心医学院泌尿外科 Jakub Dobruc 等人在《European Urology Focus》期刊（影响因子：4.8）发表荟萃分析《Role of Radiomics in the Prediction of Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis》，将本项目提出的影像分析方法作为其中荟萃分析的研究目标，专门进行报道，指出本项目所使用的数据增强技术能抵消样本组别不齐所带来的严重过拟合；

➤ 本发明的第三项知识产权《Quantitative identification of nonmuscle-invasive and muscle-invasive bladder carcinomas: a

multiparametric MRI radiomics analysis》被 Web of Science 标记为高被引（领域引用率前 1%）文章。

2. 医院、科研院所客观评价

该项目成果在中山大学附属第一医院应用，结果显示：“一方面，该技术成果极大缩短了医生对癌症的检查时间，提高工作效率，另一方面，该技术明显提高了癌症的无创诊断效果,以膀胱癌为例，以完成上百例患者的诊断与辅助决策，具有重要临床意义和推广价值。”此外，该项目部分成果在清华大学工程物理学院李亮副教授团队广泛应用，获评“该系列纳米探针在 keV 级别的 X 射线激发下，能够高效产生 X 射线荧光且可作为 CT 造影剂，是一种优异的射线激发光断层多模成像纳米探针”；该项目部分成果在唐都医院甲状腺乳腺外科唐海利主任团队，利用该种纳米药物开展 X 射线激发光动力学联合免疫治疗治疗三阴性乳腺癌的体内疗效评价临床前基础研究，获评“该种纳米药物及 X 射线驱动光动力学联合免疫疗法治疗三阴性乳腺癌的临床潜力”；该项目部分成果在中国科学院先进技术研究院张鹏飞副研究员团队应用，获评“该 X 射线驱动诊疗一体化技术及平台，能够高效激发聚集发光纳米颗粒发光并产生活性氧，充分体现了该平台与技术的基础科研及应用价值”。

3.成果获奖情况

《基于影像组学的腔内肿瘤筛查、诊断及预后研究》获 2020 年度中国体视学学会科学技术奖“技术发明贰等奖”。

4.结题验收评价

项目所构建的高效 X 射线稀土纳米发光材料、多模态联合治疗以及多模影像动态评估技术得到国家重点研发计划项目综合绩效评价专家组好评，被认为“为下一步国内医疗机构使用低剂量射线光动力学诊疗平台治疗深部肿瘤提供了新方案”，“开展了新型治疗技术的系统评价研究”。

八、应用情况和效益

（一）应用情况

本项目组发明的融合低剂量 CT 重建与微小目标自动检测识别技术的无创智能活检系统、膀胱癌影像智能检测、分割、诊断一体化系统、低剂量 X 射线驱动深部肿瘤光动力学联合免疫疗法等技术自 2014 年以来，成功用于全国多家医疗科技企业，反馈显示采用该技术大幅提高肿瘤早期检出率和诊断效能，并实现了深部肿瘤精准诊疗一体化。通过产学研合作锐影检测科技（济南）有限公司研发了高分辨 CT 与荧光断层成像软件，并在公司在多台设备上部署使用。此外，上述技术已广泛应用于空军军医大学第一附属医院、中山大学第一附属医院、陕西省肿瘤医院等国内多家三甲医院，累计完成应用五百余例，在大幅提升临床医生工作效率的同时，减轻了患者的检查和治疗时间及经济成本。

表 1 主要应用单位情况表

序号	单位名称	应用的技术	应用对象及规模	应用起止时间
----	------	-------	---------	--------

1	空军军医大学第一附属医院	低剂量 X 射线激发的肿瘤多模诊疗一体化新技术	门诊及住院患者	2018.04–2022.04
2	杭州百世伽信息科技有限公司	低剂量 X 射线激发的肿瘤多模诊疗一体化新技术	国内多家医院及诊所	2018.04–2022.04
3	锐影检测科技（济南）有限公司	高分辨 CT 与荧光断层成像软件	该公司多台设备	2021.08–2022.05
4	空军军医大学第一附属医院	融合低剂量 CT 重建与微小目标自动检测识别技术的无创智能活检系统	门诊患者	2018.05–2019.04
5	空军军医大学第一附属医院	膀胱癌影像智能检测、分割、诊断一体化系统	门诊患者	2019.01–2021.12
6	中山大学附属第一医院	融合影像智能理解的虚拟膀胱镜系统	门诊患者	2018.04–2022.04
7	清华大学工程物理学院	基于稀土金属氟化物系列纳米颗粒构建的多模 CT 成像纳米探针及其在体成像研究	科研成像平台	2018.03–2022.04
8	空军军医大学第二附属医院	低剂量 X 射线驱动深部肿瘤光动力学联合免疫疗法治疗三阴性乳腺癌的研究	肿瘤模型	2020.03–2021.12
9	中国科学院先进技术研究院	基于聚集发光材料构建的低剂量 X 射线驱动深部肿瘤光动力学纳米药物及其疗效评价研究	肿瘤模型	2018.12–2022.05

（二）经济效益和社会效益

（1）经济效益

本项目产生的虚拟结肠镜系统已纳入海纳医信(北京)软件科技有限责任公司 HINAMISPACS 系统中,自 2019 年 12 月至 2021 年 12 月,已突破 1500 万的销售总额。低剂量 CT 成像技术用于平生医疗科技(昆山)有限公司显微 CT 产品,累计出货 20 台。高分辨 CT 与荧光断层成像软件在锐影检测科技(济南)有限公司的多台上市设备上搭载,相关设备累计销售额已达 1000 万元。项目的应用取得了重大经济效益。

（2）社会效益

项目突破了纹理保持的图像恢复与融合时空分布特征的高分辨影像检测技术、微小目标检测分割与模型-数据双驱动的肿瘤无创诊断、新型基于 X 射线激发的肿瘤精准疗法及个性化预后评估等关键技术,构建了肿瘤新型诊疗一体化技术平台,对于提高患者的生存获益具有重大意义。

（3）知识产权与学术意义

共发表(含接收)论文 108 篇,包括在行业权威 *IEEE TMI*、*Biomaterials*、*ACS Applied Materials & Interfaces*、等发表 SCI 论文 64 篇(最高影响因子 12.8,单篇最高引用 312 次),两篇文章分别于 2019 年和 2020 年被 Web of Science 标为高被引文章(Highly cited paper)与热点文章(Hot Paper),相关研究获 *Nature Reviews Urology*, *J Urol* 等权威杂志引用评价。授权国家发明专利 28 项,美国专利 1 项,软件著作权 19 项,项目团队获国家自然科学基金重点、国家重

点研发计划专项、军队重点等项目 10 余项，研究成果多次在 SPIE、CARS、ICIG 等国际会议做专题报告。

九、主要知识产权目录

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	发明专利	一种新型 X 射线激发光动力学治疗深部肿瘤的纳米粒-光敏剂耦合系统及其应用	中国	ZL201810698789.0	2021 年 2 月 19 日	4261949	中国人民解放军第四军医大学	卢虹冰,张文立,张晓峰,戎军艳,高鹏,刘天帅,兰斌,刘文磊
2	发明专利	一种 X 射线激发光动力学治疗深部肿瘤的新型纳米粒-光敏剂耦合系统及其制备方法	中国	ZL201711340433.1	2020 年 9 月 11 日	3983927	中国人民解放军第四军医大学	卢虹冰, 张文立, 石峰, 范黎, 沈颖莉, 张晓峰, 戎军艳, 刘天帅, 高鹏
3	SCI 论文	Quantitative Identification of Nonmuscle-Invasive and Muscle-Invasive Bladder Carcinomas: A Multiparametric MRI Radiomics Analysis	中国	2019, 49(5): 1489-1498	2019 年 04 月 03 日	Journal of Magnetic Resonance Imaging	中国人民解放军第四军医大学	徐肖攀, 张曦, 田强, 王焕军, 崔龙彪, 李树荣, 唐兴, 李宝娟, Jose Dolz, Ismail ben Ayed, 梁正荣, 袁景, 杜鹏, 卢虹冰, 刘洋
4	发明专利	一种基于单像素特征的医学图像分割方法	中国	ZL201911331719.2	2024 年 04 月 02 日	6858897	中国人民解放军第四军医大学	刘洋, 徐肖攀, 张曦, 杜鹏, 卢虹冰
5	论文	Low-Dose Lung CT Image Restoration Using Adaptive Prior Features From Full-Dose Training	中国	2017, 36,(12):2510-	2017 年 9 月 27 日	IEEE Transactions on Medical Imaging	中国人民解放军第四军医大学	张元科, 戎军艳, 卢虹冰, 邢宇翔, 孟静

		Database		2523				
6	论文	Principal Component Analysis Based Dynamic Cone Beam X-Ray Luminescence Computed Tomography: A Feasibility Study	中国	2019, 38,(12):2891-2902	2019年5月15日	IEEE Transactions on Medical Imaging	中国人民解放军第四军医大学	濮黄生, 高鹏, 刘洋, 戎军艳, 石峰, 卢虹冰
7	发明专利	小动物 X 射线激发荧光显像和光动力治疗联合装置及方法	中国	ZL201610117958.8	2018年8月21日	3041404	中国人民解放军第四军医大学	卢虹冰, 戎军艳, 高鹏, 刘文磊, 廖琪梅, 焦纯, 常小红
8	发明专利	一种 CT 和 X 射线激发荧光双模同步断层成像方法	中国	ZL201610118084.8	2018年12月28日	3195289	中国人民解放军第四军医大学	戎军艳, 卢虹冰, 高鹏, 廖琪梅, 刘文磊, 刘洋, 见伟平
9	发明专利	一种光动力联合放射治疗的深部肿瘤治疗系统	中国	ZL201610118382.7	2019年7月26日	3468536	中国人民解放军第四军医大学	卢虹冰, 刘文磊, 戎军艳, 高鹏, 廖琪梅, 张国鹏, 常小红
10	发明专利	一种深部组织 X 射线激发多光谱断层成像系统及方法	中国	ZL201610118383.1	2019年5月7日	3365979	中国人民解放军第四军医大学	卢虹冰, 高鹏, 戎军艳, 刘文磊, 廖琪梅, 刘洋, 常小红

十、完成人合作关系说明

项目主要完成人均是同事或师生关系, 合作时间从项目开始到完成。项目中主要的合作方式采用方案设计、算法与技术实现, 合作举办学术会议, 合作完成科研项目, 合作发表学术论文等方式, 有着非常密切的合作关系。

该成果的主要完成人均是国家自然科学基金重点项目“基于影像

定量分析和特征可视化的虚拟内窥镜关键技术研究”、科技部国家重点研发计划项目“基于新型 X 射线激发纳米粒-光敏剂耦合系统的深部肿瘤光动力学治疗技术研究”等多项研究项目的负责人和核心骨干成员。完成人从项目方案制定、到具体实施再到后续应用推广分工明确、共同完成。其中，卢虹冰作为项目的第一完成人，完成了该技术总体设计，在发明点 1、2、3 中均做出了创新性贡献、在应用推广上作出了主要贡献。刘洋作为项目的第二完成人，在核心发明点 2、3 中作出了创造性贡献，并且在应用推广上做出了贡献。戎军艳作为项目的第三完成人，在发明点 2、3 中做出了创造性贡献，负责本项目肿瘤早期检测技术，推动了核心技术的产业化。徐肖攀在发明点 3 中做出了核心贡献，负责影像的肿瘤智能诊断框架，促进了关键项目在肿瘤诊断方面的应用。张文立在发明点 1、2 中做出了核心贡献，负责 X 射线激发的高效发光纳米体系，参与肿瘤多模治疗与评估技术。高鹏在发明点 2、3 中做出了重要贡献，负责本项目 X 射线激发的多模态成像方法技术，推动了核心技术的产业化进程。