附：公示材料

**项目名称：**基于微流控芯片技术的肺癌循环肿瘤细胞检测及单细胞分析

**申报奖项类别：**科学技术奖

**主要完成单位（含排序）**：大连医科大学附属第二医院，北京大学，北京理工大学，江苏师范大学

**主要完成人（含排序）**：王琪，王玮，李晓琼，盖宏伟，刘志宇，刘姚萍，李恩成，葛宇松，吕德胜，刘雯雯，徐明鑫，樊云龙，袁媛，李默

**项目简介：**

肺癌是我国发病率和死亡率都居各种恶性肿瘤之首的重大疾病，早期诊断及精准治疗已经成为肺癌防治领域亟待解决的重大问题。传统的诊疗手段包括CT、支气管镜、组织活检等存在辐射、创伤、取材不便等限制，临床应用面临巨大挑战。循环肿瘤细胞（CTC）是从肿瘤组织上脱落至外周血中的肿瘤细胞，不仅能够准确反应肿瘤特征，也能够预测转移风险和判断预后，在早期诊断和个体化治疗方面具有重要价值。但目前的CTC检测手段，包括第一个被FDA批准的Cell Search系统，难以对外周血中痕量CTC进行高通量和特异性分选，亦不能进行后续单细胞分析，技术局限日益突出。**项目组在国家科技部863计划项目、国家自然科学基金重点项目等重大课题支持下，利用微流控芯片技术**，**依托自主构建的CTC捕获和单细胞分析平台**，围绕肺癌早诊及转移开展了大量基础和临床研究，并应用于肺癌临床诊疗，取得了一系列具有创新价值的科技成果：

**1、开发了高效率、高通量、高纯度CTC捕获微流控芯片系统**

首次利用**微电子机械技术**构建了基于2.5维超大面积柔性微孔阵列滤膜的**高通量**CTC分选装置；通过集成白细胞负性分选，实现**高纯度**分选；其分选效率Cell Search系统接近，但费用减低90%、时间缩短近一半。

2、**建立了CTC单细胞分离与单细胞分析体系**

首次**利用亚微米尺度液滴技术**，构建准确反映CTC异质性的液滴操控系统，实现单细胞精确操控及分析；与同类技术比较，分离速度及效率均明显提高。

3、**开展了CTC相关的肺癌转移机制研究**，首次发现CD47、AKR1B10及GPX4等**肺癌转移新型诊断标志物**，为肺癌的诊断和个体化治疗提供新思路。

**4、提出了CTC指导下的肺癌诊疗新模式**

为实现肺癌精准治疗，我们将CTC捕获分析应用于肺癌手术及放疗临床实践，通过MDT及RCT研究等，建立了新型诊疗模式；并在国内率先对2000余例肺结节患者开展CTC检测与随访工作，为制订中国人群肺结节诊疗策略奠定了基础。

以上创新性研究成果对肺癌早期诊断及个体化治疗有重要作用和应用价值，经大连医科大学附属第一、第二医院、北京大学人民医院、四川大学附属华西医院以及广州呼吸疾病研究院等省内外20余家单位近5000例患者的推广应用，节约费用上千万元。项目第一完成人参与制定2018年《肺结节诊治中国专家共识》等诊疗指南3项；受邀在美国胸科年会、中华呼吸年会等国内外大型学术会议上推广交流100余次；主办“第三届国际生物医学工程与肿瘤转化/精准医学论坛”等继续教育学习班6次，获得国内外同行的一致好评。该项目获授权专利12项；获大连市科技进步一等奖1项；项目第一完成人获国家卫生健康委员会突出贡献中青年专家、辽宁省名医、辽宁省教学名师、辽宁省优秀专家等国家级和省部级荣誉称号7项；培养博士、硕士研究生63名，其中1名博士生论文被评为“辽宁省优秀博士论文”。该研究成果在科技部网站及今日头条等多家媒体报道,均认为这是一项利国利民的重要大健康工作。

**代表性论文（专著）列表：**

1. Liu, Wenwen; Zhou, Yang; Duan, Wenzhe; Song, Jing; Wei, Song; Xia, Shengkai; Wang, Yingyan; Du, Xiaohui; Li, Encheng; Ren, Caixia; Wang, Wei; Zhan, Qimin; Wang, Qi . Glutathione peroxidase 4-dependent glutathione high-consumption drives acquired platinum chemoresistance in lung cancer-derived brain metastasis. CLINICAL AND TRANSLATIONAL MEDICINE. 2021, SEP ; 11 ( 9 ): e517

2. Gu, Yuan; Zhou, Yang; Wu, Yanxian; Ma, Jie; Wang, Yangyun; Wang, Qi; Wang, Yong. Apoferritin-Engineered Nanoprobe for Tumor-Targeted Triple-NIR Imaging and Phototherapy. ANALYTICAL CHEMISTRY , 2021, JUN 29 ; 93 ( 25 ): 8835 - 8845.

3. Wang Y, Lan W, Xu M, Song J, Mao J, Li C, Du X, Jiang Y, Li E, Zhang R, Wang Q. Cancer-associated fibroblast-derived SDF-1 induces epithelial-mesenchymal transition of lung adenocarcinoma via CXCR4/β-catenin/PPARδ signalling. Cell Death Dis. 2021;12(2):214.

4. Jing Song, Wenwen Liu, Jianzhen Wang, Junxia Hao, Yingyan Wang, Xin You, Xiaohui Du, Yang Zhou, Jing Ben, Xinri Zhang, Mingliang Ye, Qi Wang. GALNT6 promotes invasion and metastasis of human lung adenocarcinoma cells through O-glycosylating chaperone protein GRP78. Cell Death Dis. 2020 May 11; 11(5):352.

5. Yanbin Kuan, Qi Wang\*. Iron and lung cancer. Cancer Letters 2019; 464: 56-61.

6. Wenwen Liu, Jing Song, Xiaohui Du, Yang Zhou, Yang Li, Rui Li, Li Ly, Yeting He, Junxia Hao, Jing Ben, Wei Wang, Haibin Shi, Qi Wang\*. AKR1B10 (Aldo-keto reductase family 1 B10) promotes brain metastasis of lung cancer cells in a multi-organ microfluidic chip model. Acta Biomaterialia 2019; 91: 195–208.

7. Yaoping Liu, Tingyu Li, Mingxin Xu, Wei Zhang, Yan Xiong, Ligong Nie，Qi Wang\*, Haichao Li\*, Wei Wang. A High-throughput Liquid Biopsy for Rapid Rare Cell Separation from Large-volume Samples. Lab Chip. 2019, 19, 68 68–78

8. Xu Z, Li E, Guo Z, Yu R, Hao H, Xu Y, Sun Z, Li X, Lyu J, Wang Q. Design and construction of a multi-organ microfluidic chip mimicking the in vivo microenvironment of lung cancer metastasis. ACS Appl. Mater. Interfaces 2016 8:25840–25847.

9. Li E, Xu Z, Zhao H, Sun Z, Wang L, Guo Z, Zhao Y, Gao Z, Wang Q. Macrophages promote benzopyrene-induced tumor transformation of human bronchial epithelial cells by activation of NF-κB and STAT3 signaling in a bionic airway chip culture and in animal models. Oncotarget 2015 6 (11):8900-13.

10. Zhiyun Xu , Yanghui Gao, Yuanyuan Hao , Encheng Li , Yan Wang , Jianing Zhang , Wenxin Wang , Zhancheng Gao , Qi Wang. Application of a microfluidic chip-based 3D co-culture to test drug sensitivity for individualized treatment of lung cancer. Biomaterials. 2013 May; 34(16):4109-4117.

11. Xiaojun Liu, Conghui Huang, Xiuling Dong, Aiye Liang, Yusu Zhang, Qingquan Zhang, Qi Wang\*,Hongwei Gai. Asynchrony of spectral blue-shift of quantum dots based digital homogeneous immunoassay. Chem Commun. 2018, 54, 13103—13106

12. [Liu Yaoping](http://apps.webofknowledge.com/OneClickSearch.do?product=UA&search_mode=OneClickSearch&excludeEventConfig=ExcludeIfFromFullRecPage&SID=8B5jK1Bjmx7SQXCyr4l&field=AU&value=Liu+Yaoping&cacheurlFromRightClick=no); [Xu Han](http://apps.webofknowledge.com/OneClickSearch.do?product=UA&search_mode=OneClickSearch&excludeEventConfig=ExcludeIfFromFullRecPage&SID=8B5jK1Bjmx7SQXCyr4l&field=AU&value=Xu+Han); [Dai Wangzhi](http://apps.webofknowledge.com/OneClickSearch.do?product=UA&search_mode=OneClickSearch&excludeEventConfig=ExcludeIfFromFullRecPage&SID=8B5jK1Bjmx7SQXCyr4l&field=AU&value=Dai+Wangzhi); [Li Haichao](http://apps.webofknowledge.com/OneClickSearch.do?product=UA&search_mode=OneClickSearch&excludeEventConfig=ExcludeIfFromFullRecPage&SID=8B5jK1Bjmx7SQXCyr4l&field=AU&value=Li+Haichao); [Wang Wei](http://apps.webofknowledge.com/OneClickSearch.do?product=UA&search_mode=OneClickSearch&excludeEventConfig=ExcludeIfFromFullRecPage&SID=8B5jK1Bjmx7SQXCyr4l&field=AU&value=Wang+Wei). 2.5-Dimensional Parylene C micropore array with a large area and a high porosity for high-throughput particle and cell separation. [Microsyst Nanoeng.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2.5-Dimensional+Parylene+C+micropore+array+with+a+large+area+and+a+high+porosity+for+high-throughput+particle+and+cell+separation) 2018 Jun 18;4:13. eCollection 2018.

13. Du, Qiang; Yan, Cunling; Wu, San-Gang; Zhang, Wei; Huang, Chun; Yao, Yiyong; Wang, Liyu; Zhang, Qunji; Liu, Qinghao; Guan, Jie; Hou, Yanfeng; Li, Zhiyan; Soh, Andrew; Beshiri, Agim; Wang, Qi; Li, Xun; Zheng, Yijie; Wang, Huiling. [Development and validation of a novel diagnostic nomogram model based on tumor markers for assessing cancer risk of pulmonary lesions: A multicenter study in Chinese population](http://gateway.webofknowledge.com/gateway/Gateway.cgi?GW&SrcAuth=Alerting&SrcApp=Alerting&DestApp=WOS&DestLinkType=FullRecord&KeyUT=WOS:000428098200024). [CANCER LETTERS](http://www.lib.dmu.edu.cn:8080/was5/web/search?channelid=44449&searchword=ISSN=%270304-3835%27), 2018, 420: 236 - 241.

14. [Ouyang W](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ouyang%20W%5bAuthor%5d&cauthor=true&cauthor_uid=28983543), [Han J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Han%20J%5bAuthor%5d&cauthor=true&cauthor_uid=28983543), [Wang W](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wang%20W%5bAuthor%5d&cauthor=true&cauthor_uid=28983543).Enabling electrical biomolecular detection in high ionic concentrations and enhancement of the detection limit thereof by coupling a nanofluidic crystal with reconfigurable ion concentration polarization[Lab Chip.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Enabling+electrical+biomolecular+detection+in+high+ionic+concentrations+and+enhancement+of+the+detection+limit+thereof+by+coupling+a+nanofluidic+crystal+with+reconfigurable+ion+concentration+polarization) 2017 Nov 7;17(22):3772-3784.

15. 徐明鑫，王琪。 肺癌干细胞的研究进展。中华结核和呼吸杂志 ，2018，41（0 8）：647-650

**主要知识产权证明目录：**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 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 | 仿生肺癌脑转移模型构建的微流控芯片及模型构建方法 | 中国 | ZL 201910353739.3 | 20201124 | 4114257 | 大连医科大学附属第二医院 | 王琪，刘雯雯，宋晶，杜小慧，周洋，李扬，李恩成，徐明鑫，郝俊霞 |
| 2 | 发明专利 | 一种筛选人类EGFR基因多态性的引物组、试剂盒及其检测方法 | 中国 | ZL201610053672.8 | 20181127 | 3163387 | 大连医科大学附属第二医院 | 王琪；吕建新；杜小慧；刘元斌；李恩成；郭哲；赵辉；于若飞；邝言斌 |
| 3 | 发明  专利 | 循环血肿瘤细胞的联合分选纯化装置及分选检测方法 | 中国 | ZL 2016 1 1052433.7 | 20171228 | 2716446 | 大连医科大学附属第二医院 | 王琪；姜佳宁；赵辉；宋永欣；陈艳；田静；杜小慧；舒伟良 |
| 4 | 发明  专利 | 一种即时检测 EGFR 突变的微流控芯片 | 中国 | ZL 2015 1 0064959.6 | 20170222 | 2392147 | 大连医科大学附属第二医院 | 王琪；吕建新；杜小慧；赵阳；刘元斌；郭哲 |
| 5 | 发明  专利 | 一种用于模拟体内肿瘤细胞及其转移微环境的仿生微流控芯片 | 中国 | ZL 2015 1 0221851.3 | 20170630 | 2538205 | 大连医科大学附属第二医院 | 王琪；高占成；许志赞；郭哲；郝华龙；徐一彤 |
| 6 | 发明  专利 | 一种在微流控芯片上实现全自动分选肿瘤细胞的装置及其方法 | 中国 | ZL 2014 1 0336948.4 | 20140715 | 2022004 | 大连医科大学附属第二医院 | 王琪；宋永欣；李梦琪 |
| 7 | 发明  专利 | 一种细胞电融合芯片 | 中国 | ZL 2011 1 0076327.3 | 20140319 | 1365893 | 北京大学 | 樊瑜波；孙艳；崔绍艳；王玮；刘姚萍 |
| 8 | 发明  专利 | 实现高温高压的连续流动型微流控芯片及其制备方法 | 中国 | ZL 2012 1 0186933.5 | 20140416 | 1387739 | 北京大学 | 谢飞；王宝军；王玮 |
| 9 | 实用新型专利 | 一种集核酸提取、扩增、检测为一体的微流控芯片 | 中国 | ZL 2015 2 0088334.9 | 20150715 | 4451724 | 大连医科大学附属第二医院 | 王琪；吕建新；杜小慧；赵阳；刘元斌；郭哲 |