

## 拟推荐 2026 年度甘肃医学科技奖候选项目公示

<b>项目名称</b>	多模态放疗协同免疫或靶向治疗的机制及精准治疗策略
<b>主要完成单位</b>	中国科学院近代物理研究所、兰州大学第一医院、甘肃省肿瘤医院
<b>主要完成人</b>	刘锐锋；张秋宁；罗宏涛；王丽娜；魏世鸿；刘志强；杨震；孙世龙；冯双午；耿一超；赵雪山
<b>项目简介（1200 字）</b>	
<p>（研究背景，研究方法、技术路线，发明点、创新点、主要贡献，应用推广情况、社会及经济效益）</p> <p>1. 研究背景</p> <p>尽管肿瘤综合治疗不断进步，但肺癌、脑胶质瘤、胰腺癌、软组织肉瘤等难治性肿瘤，其死亡率居高不下，严重制约肿瘤患者整体生存率的提升。放疗治疗是肿瘤局部控制的核心手段。针对上述难治性肿瘤的放疗抵抗问题，发展多模态精准放疗已成为关键方向。重离子放疗兼具物理优势与更高的相对生物学效应，对顽固性、乏氧肿瘤具有更强杀伤力。随着装置小型化、成本优化及人工智能技术的融合应用，多模态放疗正从高端走向普及，是攻克放疗抵抗、提升疗效并降低毒副作用的战略路径。</p> <p>与此同时，系统治疗的发展为联合治疗奠定了基础。肿瘤免疫治疗（如 PD-1 抑制剂）通过激活机体免疫系统对抗肿瘤，而放疗不仅能直接杀伤肿瘤，与免疫治疗具有显著的协同潜能。靶向治疗方面，EGFR-TKI 类药物与放疗联用在肺癌等领域显示出增效作用；PARP 抑制剂则通过抑制 DNA 损伤修复，为 BRCA 突变等特定人群提供了新策略。因此，深度融合精准多模态放疗与免疫/靶向治疗，是优化疗效、降低毒性的前沿方向。</p> <p>2. 研究方法、技术路线</p> <p>（1）采用体外细胞学和动物实验研究方法，研究重离子束与 X 射线对小细胞肺癌、恶性黑色素瘤、乳腺癌等细胞系的辐射生物学效应，探究产生相应生物学效应的分子机制，进而发现调节放疗敏感性及增强肿瘤治疗疗效的潜在靶点。</p> <p>（2）在细胞学研究的基础上，利用小鼠移植瘤动物实验，探索重离子和 X 射线诱导 NSCLC 抗肿瘤免疫的最佳剂量模式，研究联合 PD1/PD-L1 抑制剂对 Lewis 移植瘤的肿瘤控制作用及其机制，探究放疗联合免疫治疗的肺损伤发生机制。</p> <p>（3）采用临床病例对照研究方法，从临床角度探讨 NSCLC 原发病灶和区域淋巴结放疗联合一线 TKI 全身系统治疗对晚期 EGFR 敏感突变的晚期 NSCLC</p>	

的疗效；然后采用体外细胞学实验研究，研究不同剂量碳离子束和 X 射线对 EGFR 突变耐药细胞的辐射生物学效应的差异，探索 PARP 抑制剂奥拉帕利联合 X 射线或碳离子对骨肉瘤细胞（U2OS 和 K7M2）的辐射生物学差异。

### 3. 发现点及创新点

发现点：（1）系统阐明了多模态射线（重离子/质子/光子）对常见难治性肿瘤的差异化辐射效应及其关键分子通路，构建了不同射线技术的“生物学效应谱”。碳离子在诱导不可逆 DNA 双链断裂、导致 G2/M 期阻滞、抑制肿瘤细胞迁移侵袭、克服肿瘤干细胞放疗抵抗等方面均显著优于质子与光子。机制上，揭示了碳离子通过抑制 Akt/mTOR/p70S6K 通路、靶向 CXCL10 抑制血管生成、通过 lncRNA H19/miR-130a-3p/WNK3 轴调控凋亡等多条独特通路发挥更强杀伤作用。（2）在辐射免疫联合方面，发现重离子/光子联合 PD-1 抑制剂存在明确的辐射“剂量阈值”，过高剂量会通过上调免疫负调控分子 TREX1 抑制 I 型干扰素通路，削弱协同疗效。同时，原创性发现排斥导向分子 B（RGMb）是介导该联合疗法所致放射性肺损伤的核心分子，其通过激活 Erk1/2 和 p38 MAPK 通路驱动组织驻留记忆 T 细胞（TRM）克隆扩增，加剧肺损伤。在靶向联合方面，发现碳离子能通过下调 VEGF 逆转 EGFR-TKI 耐药，且 PARP 抑制剂与碳离子联用可通过抑制 Rad51 显著增强“合成致死”效应。（3）基于大规模循证证据及相关临床研究，明确了多模态放疗及其联合方案在多种难治性肿瘤中的确切疗效与安全性，并整合形成临床指南和精准治疗决策：粒子治疗（质子/重离子）在局部晚期非小细胞肺癌、脊索瘤、高级别胶质瘤中具有良好疗效和较低毒性；PD-1/PD-L1 抑制剂或 EGFR-TKI 联合放疗能显著改善非小细胞肺癌患者的生存，且未显著增加严重不良事件。进一步，项目集成机制发现与高级别证据，构建了一套涵盖“技术选择（依据肿瘤类型与生物学特性）-联合模式（联免疫或靶向）-剂量优化-毒性管理-生物标志物指导”的精准治疗策略框架，完成了从基础研究到临床决策的转化闭环。

创新点：（1）系统阐明了多模态放疗（重离子/质子/光子）对不同难治性肿瘤的差异化辐射生物学效应与关键机制，为精准选择放疗技术提供了全新理论依据。（2）揭示了重离子放疗联合免疫检查点抑制剂的协同抗肿瘤效应存在“剂量阈值”及关键调控开关，并创新性发现其肺损伤新机制与干预靶点。（3）解析了多模态放疗与不同分子靶向药物（EGFR-TKI、PARP 抑制剂）协同的“合成致死”与增敏机制，拓展了联合治疗的新范式。（4）构建了“基础机制-循证评价-临床策略”一体化研究体系，形成了基于高级别证据的多模态放疗联合治疗精准决策路径。

### 4. 应用推广情况

项目实施以来，培养博士研究生 8 名，验收成果 1 项，发表论文 19 篇，其中 14 篇被 SCI 收录，1 篇被 MEDLINE 收录，3 篇被 CSCD 收录，1 篇其他数据库收录；实用新型专利 1 项。论文引用情况方面，其中 SCI 收录文章他引 192 次，中文收录文章他引 53 次。项目成果在全国粒子放疗专业领域进行了广泛的应用，省内外多家医院（贵州医科大学附属肿瘤医院、云南省肿瘤医院、兰州大学第一医院、甘肃省武威肿瘤医院、甘肃省肿瘤医院、福建医科大学附属协和医院、武汉经济技术开发区人民医院、山东省肿瘤医院、甘肃省中医院）及企业（兰州泰基离子技术有限公司）应用本项目研究成果，推动了全国粒子放疗技术的规范开展。

#### 5. 社会及经济效益

该项目针对难治性肿瘤局部控制率低、易转移复发、传统治疗疗效瓶颈等关键临床问题，立足于国产重离子加速器的研发与应用优势，通过系统探究多模态放疗（重离子、质子、光子）与免疫/靶向治疗协同作用的辐射生物学效应与分子机制，并基于高级别临床证据，最终形成个体化精准治疗策略，产生系列研究成果，为提升难治性肿瘤疗效提供理论依据与实践方案。

研究成果具有重要的科研和临床应用价值，可广泛应用于多模态放疗（质子、重离子、光子）临床实践中，取得良好的临床疗效和社会效益，并产生潜在的经济效益，值得进一步推广使用。

#### 主要完成单位对项目主要贡献

单位	排名	主要贡献
中国科学院近代物理研究所	第一	牵头设计并完成课题，全面主持课题选题、立项、实施、结题鉴定。基于兰州重离子研究装置和国产重离子治疗系统提供的中高能重离子束，为项目研究提供设备和经费保证，辐射医学研究室所有成员参与完成本项目基础研究工作，并获得了一大批重要数据，在国内外重要期刊上发表高质量的研究论文，为多模态放疗协同靶向或免疫治疗肿瘤提供了理论依据。
兰州大学第一医院	第二	项目第 2 完成单位，与第 1 完成单位联合培养多名重离子放疗研究方向博士研究生，辅助完善课题设计；相关课题

		主要由多名在读博士负责具体实施,对研究结果进行总结、撰写和发表研究论文;提供各级数据库,完成课题所需文献的检索,资料统计分析及循证评价;并将循证研究结果反馈予临床,提高肿瘤放射治疗规范化水平。
甘肃省肿瘤医院	第三	项目第3完成单位,联合中科院近物所完成放疗联合靶向药物治疗肺癌的临床及基础研究;联合兰州大学循证医学研究中心对多模态放疗的临床证据进行循证医学研究和循证实践;为多模态放疗联合免疫或靶向治疗的精准治疗策略提供临床实践场景和病例资料;推广研究结果的成果转化和临床应用。

#### 主要完成人对项目主要贡献

姓名	排名	职称/职务	单位	主要贡献
刘锐锋	1	副研究员	中国科学院近代物理研究所	课题负责人,完成多模态放疗联合免疫治疗、靶向治疗机制研究及相关临床研究
张秋宁	2	研究员/室主任	中国科学院近代物理研究所	全面负责和统筹项目的开展及经费保证
罗宏涛	3	副研究员	中国科学院近代物理研究所	完成多模态放疗给予证据临床评价工作
王丽娜	4	副主任医师	兰州大学第一医院	完成多模态放疗辐射生物学效应基础研究工作
魏世鸿	5	主任医师/副院长	甘肃省肿瘤医院	完成放疗联合靶向治疗NSCLC临床研究工作
刘志强	6	副研究员	中国科学院近代物理研究所	负责多模态放疗物理质控及治疗计划设计

杨震	7	副教授	甘肃中医药大学	负责完成多模态放疗辐射生物学效应基础研究及实验技术指导工作
孙世龙	8	副研究员	中国科学院近代物理研究所	负责多模态放疗辐射生物学研究的辐射技术工作
冯双午	9	主治医师	甘肃省人民医院	完成多模态放疗联合免疫所致肺损伤相关研究
耿一超	10	副主任医师	贵州医科大学附属医院肿瘤医院	完成放疗联合免疫治疗 NSCLC 的系统评价及实验研究
赵雪山	11	副主任医师	青海大学附属医院	完成长链非编码 RNA H19 调控非小细胞肺癌重离子辐射敏感性的作用机制研究

#### 知识产权证明目录

序号	知识产权(发明专利)名称	授权号	证书编号	发明人
1	一种动物辐照实验装置	ZL202122474318.1	16158848	刘锐锋, 孙世龙, 张秋宁, 罗宏涛, 刘志强, 王小虎, 杨震

#### 代表性论文目录

序号	论文名称	期刊名	年卷页码	作者
1	Does particle radiation have superior radiobiological advantages for prostate cancer cells? A systematic review of in vitro studies	European journal of medical research	2022, 27(1): 306	Du TQ, Liu R, Zhang Q, Luo H, Chen Y, Tan M, Wang Q, Wu X, Liu Z, Sun S, Yang K, Tian J, Wang X.
2	Charged Particle Irradiation for Pancreatic Cancer: A Systematic Review of In Vitro Studies.	Frontiers in oncology	2021, 11:775597.	Wang D, Liu R, Zhang Q, Luo H, Chen J, Dong M, Wang Y, Ou Y, Liu Z, Sun S, Yang K,

				Tian J, Li Z, Wang X.
3	Silencing of the lncRNA H19 enhances sensitivity to X-ray and carbon-ions through the miR-130a-3p /Wnk3 signaling axis in NSCLC cells.	Cancer Cell Int	2021 Dec 4;21(1):644.	Zhao X, Jin X, Zhang Q, Liu R, Luo H, Yang Z, Geng Y, Feng S, Li C, Wang L, Wang X, Li Q.
4	Effect of Carbon Ion Radiation Induces Bystander Effect on Metastasis of A549 Cells and Metabonomic Correlation Analysis.	Front Oncol	2021 Mar 2;10:601620.	Yang Z, Zhang Q, Luo H, Shao L, Liu R, Kong Y, Zhao X, Geng Y, Li C, Wang X.
5	Preliminary study on radiosensitivity to carbon ions in human breast cancer.	J Radiat Res	2020 May 22;61(3):399-409.	Zhang Q, Kong Y, Yang Z, Liu Y, Liu R, Geng Y, Luo H, Zhang H, Li H, Feng S, Wang X.
6	Regulatory role of RGMb in lung injury promoted by the combination of carbon ion irradiation and anti-PD-1 antibody through Erk1/2 and p38 MAPK pathways.	Biochem Biophys Res Commun	2024 Jan 8;691:149334.	Feng S, Luo H, Li C, Geng Y, Yang Z, Zhao X, Wang L, Liu R, Zhang Y, Che T, Zhang Q, Wang X.
7	EZH2 as a Prognostic Factor and Its Immune Implication with Molecular Characterization in Prostate Cancer: An Integrated Multi-Omics in Silico Analysis.	Biomolecules.	2022 Nov 2;12(11):1617.	Du TQ, Liu R, Zhang Q, Luo H, Liu Z, Sun S, Wang X.
8	埃克替尼联合胸部放疗与单独埃克替尼比较治疗 EGFR 突变阳性 III/IV 期 NSCLC 的临床对照研.	中国肿瘤	2020,29(06):463-475.	刘锐锋,魏世鸿,罗宏涛,张学良,宋海侠,董玉梅,李征,张秋宁,王小虎.

9	不同放化疗治疗模式对肺癌患者放射性肺炎发生的影响	肿瘤防治研究	2018,45(06):376-380.	刘锐锋,魏世鸿,张秋宁,罗宏涛,董玉梅,王小虎
10	Radiosensitization of Osteosarcoma Cells Using the PARP Inhibitor Olaparib Combined with X-rays or Carbon Ions.	J Cancer	2024 Jan 1;15(3):699-713.	Dong M, Luo H, Liu R, Zhang J, Yang Z, Wang D, Wang Y, Chen J, Ou Y, Zhang Q, Wang X.
11	Efficacy and safety of particle therapy for inoperable stage II-III non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis.	Radiat Oncol	2023 May 22;18(1):86.	JChen Y, Luo H, Liu R, Tan M, Wang Q, Wu X, Du T, Liu Z, Sun S, Zhang Q, Wang X.
12	Efficacy and safety of carbon ion radiotherapy for chordomas: a systematic review and meta-analysis.	Radiation oncology	2023, 18(1):152.	Dong M, Liu R, Zhang Q, Wang D, Luo H, Wang Y, Chen J, Ou Y, Wang X.
13	Charged particle therapy for high-grade gliomas in adults: a systematic review.	Radiation oncology	2023, 18(1):29.	Wang Y, Liu R, Zhang Q, Dong M, Wang D, Chen J, Ou Y, Luo H, Yang K, Wang X
14	Safety and Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors combined with radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis.	Cancer Med	2021 Feb;10(4):1222-1239.	Geng Y, Zhang Q, Feng S, Li C, Wang L, Zhao X, Yang Z, Li Z, Luo H, Liu R, Lu B, Wang X.
15	Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors combined with thoracic radiotherapy or chemoradiotherapy for advanced or metastatic non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of	Medicine	2019 Jul;98(29):e16427.	Liu R, Wei S, Zhang Q, Zhang X, Luo H, Tian J, Li Y, Ge L, Wang X.

	single-arm trials.			
16	Stereotactic body radiation therapy or surgery for stage I-II non-small cell lung cancer treatment?-outcomes of a meta-analysis.	Transl Cancer Res	2019 Aug;8(4):1381-1394.	Zhang Q, Shao L, Tian J, Liu R, Geng Y, Liao Y, Luo H, Ge L, Feng S, Wang X, Yang Z.
17	重离子治疗在肿瘤治疗中的临床应用及前景展望.	中国肿瘤	2021,30(08):619-626.	刘锐锋,张秋宁,田金徽,罗宏涛,王小虎.
18	Bevacizumab is an effective treatment for symptomatic cerebral necrosis after carbon ion therapy for recurrent intracranial malignant tumours: A case report.	Mol Clin Oncol	2022 May 19;17(1):14.	Liu R, Luo H, Zhang Q, Sun S, Liu Z, Wang X, Geng Y, Zhao X.
19	Chinese ion therapy guideline (Version 2020).	Prec Radiat Oncol.	2021;1-11.	Zhang Q, Kong L, Liu R, Wang X.

### 推荐意见

该项目针对难治性肿瘤局部控制率低、易转移复发、传统治疗疗效瓶颈等关键临床问题，立足于国产重离子加速器的研发与应用优势，系统探究多模态放疗（重离子、质子、光子）与免疫/靶向治疗协同作用的辐射生物学效应与分子机制，并基于高级别临床证据，最终形成个体化精准治疗策略，并产生系列研究成果，包括国际、国内核心期刊发表论文、出版专著、发明专利、开发重离子科研管理系统，为提升难治性肿瘤疗效提供理论依据与实践方案。项目的成功实施，在改善难治性肿瘤治疗疗效，节约卫生资源，提高患者生活质量等方面获得广泛的社会效益。

通过项目实施，培养博士研究生 8 名，验收成果 1 项，发表论文 19 篇，其中 14 篇被 SCI 收录，总影响因子 51.858，1 篇被 MEDLINE 收录，3 篇被 CSCD 收录，1 篇其他数据库收录，实用新型专利 1 项。论文引用情况方面，其中 SCI 收录文章他引 192 次，中文收录文章他引 53 次。取得了较好的研究成果。研究成果在国内多家开展质子重离子的医院推广应用，促进了应用单位肿瘤放疗整体水平的提高。

同意该项目推荐申报 2026 年甘肃省医学科技奖。