

## 2022年拟推荐项目公示材料（一）

1. **推荐奖种：** 山东医学科技奖(医学奖)科技创新成果奖
2. **项目名称：** 我国卫生总费用预警体系的创建与应用
3. **推荐意见：** 我单位认真审阅了该项目推荐书材料，确定推荐材料真实有效、确认完成人、完成单位排序无异议，相关栏目符合填写要求。按照要求，我单位对该项目的拟推荐情况进行了公示，公示期间无异议。该项目在我国卫生总费用预警体系构建和应用领域取得了系列原创性成果：一是发现了我国卫生总费用发展的阶段性规律，并将我国卫生总费用发展阶段分为渐增期、快增期和缓增期三个阶段；研判出我国卫生总费用在 2022 年左右进入快速增长期，到 2045 年进入缓慢增长期。这个规律的发现和三个阶段的划分，在国内外首创。二是构建了我国卫生总费用风险预警指标体系。通过分析卫生总费用风险来源，构建了筹资风险、分配分风险和应用风险三个维度的指标体系，形成敏感性、稳定性和可操作性较高的卫生总费用风险预警指标体系。该风险预警指标体系，在国内外领先。三是创建了卫生总费用预警指标的阈值区间，将卫生总费用占 GDP 比例、政府卫生支出占财政支出比例等 8 个关键指标，根据风险程度分别设置为正常和轻、中、重度风险四级阈值区间，现了卫生总费用占 GDP 比重在 4.0%到 8.1%区间，居民健康水平最优。这个预警阈值区间的划分在国内外首创。本成果得到国家卫生健康部门的充分肯定，为国家制定卫生健康政策提供了科学依据，成果也在山东省、潍坊市进行了推广应用，促进了卫生费用有效控制，取得了

良好的社会效益。

**4. 项目简介：**卫生总费用过快增长不但给个人家庭带来沉重经济负担，也将成为影响我国经济发展和稳定的重大社会风险。本研究历时 10 年，在国家自然科学基金项目、山东省自然科学基金项目等 4 项课题资助下，取得了一系列成果。发现了我国卫生总费用变化的阶段性规律，构建了我国卫生总费用风险预警体系，创建了我国卫生总费用风险预警指标的阈值区间，为政府科学决策提供可靠的理论依据。项目主要创新点如下：1. 发现了我国卫生总费用发展阶段性规律。基于 Logistic 函数模型，将我国卫生总费用发展阶段分为渐增期、快增期和缓增期三个阶段。率先阐明我国卫生总费用在 2022 年左右进入快速增长期，到 2045 年进入缓慢增长期，将会有 23 年左右的快速增长期的重大发现。围绕该创新研究环节，培养硕士研究生 4 名，博士研究生 1 名。成果相关研究方法被诸多学者借鉴和引用。2. 构建了我国卫生总费用风险预警指标体系。聚焦我国卫生总费用增长趋势研究，做出了卫生总费用过快增长将带来重大社会风险的理性判断。基于卫生总费用筹资、分配、应用各维度风险来源，构建了卫生总费用风险预警的三维指标体系，显著提升了卫生总费用风险预警的敏感性、可靠性和可操作性。围绕该创新环节，培养博士 5 人，硕士 10 人，研究成果得到研究同行的高度评价。3. 创建了我国卫生总费用风险预警指标的阈值区间。通过对我国卫生总费用科学测算和专家研讨，构建了包括卫生总费用占 GDP 比例、政府卫生支出占财政支出比例等 8 个关键指标的四级阈

值区间，分别为正常、轻度、中度和重度。通过对国外卫生总费用研究，进一步阐明了 OECD 国家卫生总费用占 GDP 比重的门槛值。当比值在 4.0%到 8.1%区间时风险最低，居民健康水平最优。围绕该研究成果，培养博士研究生 3 名，2 篇博士学位论文被评为山东省优秀博士学位论文。本成果先后被山东省卫生健康委员会医疗管理服务中心、潍坊市卫生健康委员会和潍坊市人民医院等单位推广应用。培养青年教师 5 人，培养博士研究生 4 人，培养硕士研究生 15 人。获得“健康山东”重大社会风险预测与治理协同创新中心资助、指导国家特殊需求博士培养项目立项。研究成果支持发表学术论文 60 余篇；30 余人次参加学术会议交流，系列研究成果获得广泛推广应用及认可。

**5. 客观评价：**(1) **成果奖励** 1) 项目成果《公共风险视角下 OECD 国家卫生投入与健康产出的关系研究》，发现了卫生投入与健康产出的非线性关系，找到了卫生投入与健康产出的“两拐点”、“三阶段”的阶段特征，发现医疗卫生领域不能过度的“市场化”、“产业化”，研究结果对我国现阶段医改政策制定具有较强的实践借鉴意义，2020 年被评为山东省优秀博士学位论文。2) 项目成果《我国政府卫生支出风险研究》从规模风险、结构风险和效率风险三个层面对政府卫生支出风险进行系统分析、评价和实证研究，提出了有效规避风险的政策建议，2021 年被评为山东省优秀博士学位论文。

(2) **课题资助** 1) 本成果依托的国家自然科学基金资助项目《我国卫生总费用风险预警系统研究》(71673202) 被国家自然科学基金

委员会管理科学部审核准予结题。2) 依托本成果后续被资助的课题：国家自然科学基金青年科学基金项目（72004165、72104186），教育部人文社会科学研究青年基金项目（20YJCZH002），山东省社会科学规划研究项目青年项目（16DGLJ12）。（3）**科技查新** 依照查新用户的委托及国家科技部、山东省科技厅关于科技查新咨询工作的有关文件规定，在现有的检索领域内，以从检索结果选出的密切相关文献 3 篇、相关文献 15 篇为例，经分析对比，均系委托方和合作单位发表论文。经检索，除委托方论文外，目前国内外未见有与本项目查新点相同的文献报道。（4）**论文被引** 1) 马桂峰、盛红旗等发表的《基于 logistic 函数模型的我国卫生总费用发展阶段分析》（《中国卫生统计》2017 年 06 期）被北京中医药大学的蒋艳等借鉴发表《基于 Logistic 回归模型的北京市卫生总费用预测与发展阶段研究》（《中国社会医学杂志》，2021 年 05 期）。2) 沈郁淇、盛红旗等发表的《OECD 国家卫生投入对健康产出的效应分析》（《中国卫生经济》2019 年 07 期），被西南财经大学的王泽荣、张红历等学者《医疗资源储备与新冠疫情防控》（CSSCI，《财经科学》2021 年第二期）引用。3) 马桂峰、仇蕾洁等发表的《我国医疗机构卫生总费用增长预测与发展阶段分析》（《中国公共卫生》2019 年 11 期），被复旦大学郝模、华中科技大学冯占春组建的科研团队借鉴。4) 高润国、马安宁等发表的《基于灰色马尔可夫模型的山东省城镇职工基本医疗保险基金收支失衡风险预测研究》（《中国卫生经济》2018 年第 3 期），被天津医科大学杜沟、王延赏在《基于灰色马尔可夫

模型的我国卫生总费用预测及影响因素研究》(《中国社会医学杂志》2020 年第 1 期) 中引用。(5) 人才培养 1) 青年教师培养: 项目研究期间, 共培养青年教师 5 名。其中 2 名博士后出站, 1 名获得山东大学管理学博士学位, 2 名教师晋升副教授。2) 发表学术论文和专著: 项目共发表中文核心期刊论文 60 余篇, 出版学术专著 1 部。3) 博士研究生参会获奖: 沈郁淇, 2016.05, 第二届亚太卫生应急战略及能力研究国际大会优秀论文二等奖; 仇蕾洁, 2017.03, 健康中国-第三届亚太卫生应急体系建设及医改策略国际大会优秀论文奖; 高润国, 2019.12, 健康中国建设中的卫生发展问题、行动及筹资博士论坛优秀论文奖。

## 6. 推广应用情况:

序号	应用单位名称	应用技术	应用起止时间	联系人
1	山东省卫生健康委员会 医疗管理服务中心	医疗控费技术	2019.01.01-2021.12.31	孙经杰
2	潍坊市卫生健康委员会	卫生总费用预警技术	2019.01.01-2021.12.31	万志刚
3	潍坊市人民医院	卫生总费风险预警 技术	2019.01.01-2021.12.31	任桂芳

## 7. 知识产权证明目录: 无

## 8. 代表性论文目录:

序号	论文名称	发表刊物	发表时间	作者(按刊物发表顺序)	影响因子	他引总次数	SCI 他引次数	证明材料	第一完成人是否参与
1	医改谨防“美国病”	中国卫生资源	2014.5.20	马桂峰;盛红旗;马安宁;王培承;郑文贵;安洪庆;井淇;高倩倩;杨蕾;张惠卿	2.100	1	0	附件 1	是
2	基于 logistic 函数模型的我国卫生总费用发展阶段分析	中国卫生统计	2017.12.25	马桂峰;盛红旗;马安宁;王培承;郑文贵;安洪庆;井淇;高倩倩;杨蕾;张惠卿	1.884	9	0	附件 2	是
3	我国医疗机构卫生总费用增长预测与发展阶段分析	中国公共卫生	2018.0709	马桂峰,李旭,仇蕾洁,李秀云,盛红旗,马安宁,张惠卿,韩晓伟,张振楠,姜鑫洋	2.318	8	0	附件 3	是
4	社会医疗保险基金收支平衡与风险评估研	中国卫生经济	2017.07.05	马桂峰;盛红旗;马安宁;王培承;郑文贵;安洪庆;井淇;高倩倩	2.057	27	0		是

	究			倩;杨蕾 ;张惠卿					
5	1998—2010年山东省卫生总费用筹资状况分析	中国卫生经济	2013.07.05	高倩倩;卞卫英;于风华;李士雪;曹艳民	2.057	9	0		是
6	基于时间序列马尔可夫模型的...疗保险基金收支平衡预测研究	中国卫生经济	2018.01.05	高润国,马安宁,盛红旗,井淇,高倩倩,王培承,郑文贵,周梅,马桂峰	2.057	17	0		是
7	基于灰色马尔可夫模型的山东省城镇职工基本医疗保险基金收支失衡风险预测研究	中国卫生经济	2018.03.05	高润国,马安宁,盛红旗,高倩倩,井淇,王培承,郑文贵,周梅,马桂峰	2.057	12			是
8	OECD国家卫生投入对健康产生的效应分析	中国卫生经济	2019.07.05	沈郁淇,盛红旗,马桂峰,马安宁	2.057	3			是
9	OECD国家卫生投入与健康产出面板系统GMM模型的计量分析	中国卫生经济	2019.07.05	沈郁淇,盛红旗,马桂峰,马安宁	2.057	3			是
10	城镇职工基本医疗保险基金收支失衡风险预测研究	中国卫生统计	2018.06.25	马桂峰,朱忠池,仇蕾洁,盛红旗,安洪庆,高倩倩,井淇,张惠卿,杨蕾.	1.884	15			是

### 9. 完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、完成单位，对本项目的贡献

姓名	排名	职称	行政职务	工作单位	完成单位	对本项目的贡献
马安宁	1	教授	党委书记	潍坊医学院	潍坊医学院	项目的整体设计、组织、实施。
马桂峰	2	副教授	教研室主任	潍坊医学院	潍坊医学院	课题设计、研究方案的细化与项目实施
高倩倩	3	副教授	无	潍坊医学院	潍坊医学院	研究方案设计,分析数据、撰写论文
蔡伟芹	4	副教授	无	潍坊医学院	潍坊医学院	研究方案设计,分析数据、撰写论文
高润国	5	讲师	科长	潍坊医学院	潍坊医学院	项目调研、分析数据、撰写论文
沈郁淇	6	讲师	无	山东中医药大学	潍坊医学院	项目调研、分析数据、撰写论
仇蕾洁	7	博后在读	无	中国科学院地理科学与资源研究所	潍坊医学院	项目调研、分析数据、撰写论文

### 10. 完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献

完成单位：潍坊医学院。对本项目的贡献：负责提出项目的总体研究目标、技术方案和实施方案，以及项目实施的整体设计、调研协调、

现场实施、报告撰写和论文发表。

## 2022年拟推荐项目公示材料（二）

1. **推荐奖种：** 2022 年山东省医学会青年科技奖二等奖
2. **项目名称：** APJ 同源二聚体对血管性痴呆的神经保护作用及其机制研究
3. **推荐意见：**

本单位认真审阅了该项目推荐书材料，确定推荐材料真实有效、确认完成人、完成单位排序无异议，相关栏目符合填写要求。按照要求，我单位对该项目的拟推荐情况进行了公示，公示期间无异议。该项目紧密结合临床，研究思路新颖，有很好的独特性和创新性，为临床上治疗多种神经系统疾病提供新的治疗靶点和开发新型药物，改善患者预后，减轻社会负担。参照授奖条件，推荐该项目申报 2022 年山东省医学会青年科技奖二等奖。

### 4. 项目简介

血管性痴呆（Vascular dementia, VD）是由脑血管疾病引起的智能障碍综合征，是继阿尔茨海默病之后第二大最常见的痴呆亚型。随着人口老龄化程度的不断加剧，其发病率也逐年升高。VD 患者表现为注意力不集中，认知功能和学习记忆能力下降，对日常工作生活产生严重影响。临床中对 VD 的发生进行早期诊断和干预治疗是提高患者生存质量，减轻家庭和社会负担的重要措施。G 蛋白偶联受体（G protein-coupled receptors, GPCRs）是人体内最受瞩目的跨膜受体超家族，是重要的药物靶点。研究证实 GPCRs 之间可以形成同源或异源二聚体，是实现多种生理功能的基础，也是药物设计的新型重要靶点。

Apelin 受体(Apelin receptor, APJ)属于 GPCRs A 类家族的成员之一，对中枢神经系统有重要的调节作用，在许多神经变性疾病中具有重要的神经保护作用。越来越多的证据表明 APJ 能够与 GPCR 的其他家族成员形成异源二聚体，该二聚体具有与单体不同的功能，能够影响配体结合、脱敏和转运等，在疾病的发展中起着重要作用。受体形成二聚体的观点日益备受关注，这是因为二聚体成为新一代的药物靶点，并能提高药物疗效。

本课题组利用 VD 大鼠模型和氧糖剥夺/复氧（Oxygen Glucose

Deprivation/Reoxygenation, OGD/R) SH-SY5Y 细胞模型, 通过 MALDI-TOF/TOF 质谱法检测 APJ 同源二聚体在 VD 大鼠海马的表达变化; 通过 Morris 水迷宫实验和 HE 染色等检测 APJ 同源二聚体对血管性痴呆的作用; 利用 BiFC-BRET 和激光共聚焦显微镜等检测 APJ 同源二聚体的 G 蛋白信号通路, 从凋亡和自噬水平探究 APJ 同源二聚体对血管性痴呆的神经保护作用机制; 利用流式细胞仪和人工基底膜 (Matrigel) 等检测 APJ 同源二聚体对 SH-SY5Y 细胞生物学功能 (增殖、凋亡和迁移) 的影响。本课题从动物、细胞和分子水平研究 APJ 同源二聚体对血管性痴呆的神经保护作用及其机制。

本项目研究发现 APJ 能形成同源二聚体, 具有与单体不同的信号通路, 且能显著促进 SH-SY5Y 的增殖。在 VD 大鼠模型中, APJ 同源二聚体表达比例升高, 能通过 G $\alpha$ 3 和 G $\alpha$ q 信号通路降低 caspase-3、caspase-9、LC3 和 Beclin-1 水平, 增加神经元数量并抑制凋亡和自噬, 从而起到神经保护作用, 改善 VD 大鼠的认知功能。该项目有助于为 APJ 参与的多种神经系统疾病, 如阿尔茨海默病、缺血性中风等提供细胞内分子机制的实验依据, 为临床上治疗血管性痴呆提供新的治疗靶点和开发新型药物, 改善患者预后, 减轻社会负担, 具有重要的理论意义和应用价值。

## 5. 客观评价

该项目有助于为 APJ 参与的多种神经系统疾病, 如阿尔茨海默病、缺血性中风等提供细胞内分子机制的实验依据, 为临床上治疗血管性痴呆提供新的治疗靶点和开发新型药物, 改善患者预后, 减轻社会负担, 具有重要的理论意义和应用价值。APJ 二聚体日益备受关注, 是因为除了具有生理病理相关性外, 还具有非常大的药物潜力, 有望成为新一代的药物靶点, 并能提高药物疗效。

最新研究发现靶向 GPCR 二聚体的一个重要方法是使用二价配体, 用二价配体靶向 GPCR 二聚体具有更有效、特异性和少副作用的效果。例如, AT1R 的偏向性配体 TRV120027 能竞争性地抑制 G 蛋白信号通路, 激活  $\beta$ -arrestin1, 从而抑制血管紧张素 II 介导的血管收缩, 同时增加心肌细胞的收缩力, 目前 TRV120027 已进入二期临床阶段。 $\mu$ 阿片受体 (MOR) 的偏向性配体 TRV130 能竞争性地抑制  $\beta$ -arrestin2 信号通路, 促进 Gai 偶联, 从而抑制  $\beta$ -arrestin2 介导的



镇痛信号，与目前处方的阿片类药物相比，具有更好的安全性和耐受性。

目前课题组正致力于研究 APJ 同源二聚体的二价配体，该项目为下一步药物的开发打下了坚实的基础。另外，该项目分别得到潍坊市第二人民医院和寿光市人民医院的应用支持，为下一步的深入研究提供保障。

## 6. 推广应用情况

血管性痴呆（VD）是由脑血管疾病引起的智能障碍综合征，是继阿尔茨海默病之后第二大最常见的痴呆亚型。Apelin 受体(APJ)是 GPCRs A 类家族的成员之一，参与中枢神经系统的调节作用，是一类重要的药物靶点。研究发现 APJ 能形成同源二聚体，具有与单体不同的信号通路，且能显著促进 SH-SY5Y 的增殖。在血管性痴呆大鼠模型中，APJ 同源二聚体表达比例升高，能通过 Gai3 和 Gαq 信号通路降低 caspase-3、caspase-9、LC3 和 Beclin-1 水平，增加神经元数量并抑制凋亡和自噬，从而起到神经保护的作用，改善 VD 大鼠的认知功能。

该项目有助于为 APJ 参与的多种神经系统疾病，如阿尔茨海默病、缺血性中风等提供细胞内分子机制的实验依据，为临床上治疗血管性痴呆提供新的治疗靶点和开发新型药物，改善患者预后，减轻社会负担，具有重要的理论意义和应用价值。该项目分别得到潍坊市第二人民医院和寿光市人民医院的应用支持，为下一步的深入研究提供保障。

7. 知识产权证明目录：无

## 8. 代表性论文目录

(1) Dexiu Wang, Yuliang Wang, Meiyang Shan, Jing Chen, Huannan Wang, Baoqi Sun, Chengwen Jin, Xin Li, Yue Yin, Chao Song, Changhao Xiao, Jianshe Li, Taiqian Wang, **Xin Cai**. Apelin receptor homodimer inhibits apoptosis in vascular dementia. *Exp Cell Res*, 2021, 407(1):112739.

(2) Xin Cai, Bo Bai, Rumin Zhang, Chunmei Wang, Jing Chen. Apelin receptor homodimer-oligomers revealed by single-molecule imaging and novel G protein-dependent signaling. *Sci Rep.*, 2017, 7:40335.

- (3) 王德秀, 魏若彤, 张瑞霞, 殷月, 戚法贞, 肖长昊, 蔡欣. 缺血再灌注对大鼠海马血管紧张素 II 受体样蛋白 1 表达的影响. 神经解剖学杂志, 2021, 37(4): 425-430.
- (4) Jing Chen#, Xin Cai#, Maocai Yan, Zhengwen Wang, Zhitong Lv, Chunmei Wang. A method for identifying G protein-coupled receptor dimers and their interfaces. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.*, 2021, 1868(1):118887.
- (5) Bo Bai# , Xin Cai# , Yunlu Jiang, Emmanouil Karteris, Jing Chen. Heterodimerization of apelin receptor and neurotensin receptor 1 induces phosphorylation of ERK1/2 and cell proliferation via G $\alpha$ q-mediated mechanism. , *J Cell Mol Med.*, 2014, 18(10):2071-2081.
- (6) 蔡欣, 王春勇, 王德秀, 苏文霞, 鲁洪, 王凤斌. 单分子技术在 G 蛋白偶联受体二聚体中的应用. 中国药理学通报, 2019,35(9): 1206-1211.
- (7) Xin Cai, Huannan Wang, Maochang Wang, Dexiu Wang, Zhen Zhang, Ruotong Wei, Xiang Gao, Rumin Zhang, Chunmei Wang, Jing Chen. A novel phosphorylation site on orexin receptor 1 regulating orexinA-induced GRK2-biased signaling. *Cell Signal.*, 2020, 75:109743.

## 9. 完成人情况, 包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、完成单位, 对本项目的贡献

- (1) 蔡欣, 排名第 1, 副教授, 工作单位: 潍坊医学院, 完成单位: 潍坊医学院

作为项目的第一完成人, 主要负责项目的设计和 implementation, 研究发现 APJ 能形成同源二聚体, 在受体密度小于 0.3 particle/ $\mu\text{m}^2$  的情况下, APJ 同源二聚体占 ~36%, 具有非常大的药物潜力。在 VD 大鼠模型中, APJ 同源二聚体表达比例升高, 侧脑室注射 Apelin-13 后, VD 大鼠的认知功能改善, APJ 同源二聚体在 VD 中发挥重要神经保护作用。本项目有助于为 APJ 参与的多种神经系统疾病提供细胞内分子机制的实验依据, 为临床上治疗血管性痴呆提供新的治疗靶点和开发新型药物, 具有重要的理论意义和应用价值。附件材料中的主要代表性论文 1-6 和专利可以证明该项贡献是由本完成人所做出的。

- (2) 王德秀, 排名第 2, 实验师, 工作单位: 潍坊医学院, 完成单位: 潍坊医学

院

作为项目的主要参与者，主要负责该项目的动物实验和分子生物学实验，包括动物实验设计，血管性痴呆大鼠模型的制备，大鼠行为学实验，组织学实验、信号通路检测等，研究发现 APJ 同源二聚体具有与单体不同的信号通路，能通过 Gai3 和 Gαq 信号通路降低凋亡相关蛋白 caspase-3 和 caspase-9、自噬相关蛋白 LC3 和 beclin-1 水平，探究 APJ 同源二聚体的神经保护机制和对神经细胞行为的影响，为阿尔茨海默病、缺血性中风和帕金森病等多种神经系统疾病提供细胞内分子机制的实验依据。附件材料中的主要代表性论文 1 可以证明该项贡献是由本完成人所做出的。

(3) 鲁洪，排名第 3，讲师，工作单位：潍坊医学院，完成单位：潍坊医学院

作为项目的主要参与者，主要负责该项目理论基础和细胞实验部分，包括细胞缺氧复氧模型制备，细胞行为学检测等。利用全内反射荧光显微镜从单分子水平观察 APJ 同源二聚体在细胞膜上的动态过程，发现单个 APJ 之间存在瞬时相互作用，不断形成和分解新的受体复合物。附件材料中的主要代表性论文 5 可以证明该项贡献是由本完成人所做出的。

## 10. 完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献

单位名称：潍坊医学院，排名第 1

潍坊医学院具有多个高层次科研平台，包括了可供本研究使用的全部仪器设备，有用于细胞培养的各种设备，如 CO<sub>2</sub> 培养箱、全自动倒置显微镜（LEICA DMIRE2）等；用于细胞生物学检测仪器设备，如流式细胞仪（FACSCALIBUR、FACSAriaIII）、激光共聚焦显微镜（Leica TCS SP5）、全自动多功能荧光酶标仪（FLUOstar OPTIMA）和自动化活细胞成像系统（Celloger Mini）等；用于蛋白质和核酸等分离/分析的各种电泳设备，如大型水平/垂直电泳仪、全波长紫外分光光度计（UV-2501PC）等；用于分子生物学研究的仪器设备，如实时荧光 PCR 仪（BIO-RADiQ5）、数码多功能凝胶成像系统（Biospectrum AC）等。

潍坊医学院附属医院是大型综合性三级甲等医院，是潍坊医学院直属附属医院，为项目的推广应用提供了保障。目前课题组正致力于研究 APJ 同源二聚体的二价配体，为下一步药物的应用提供了有力的后盾。

## 2022年拟推荐项目公示材料（三）

1. **推荐奖种：**2022年山东省医学会急危重病例诊治奖
2. **项目名称：**窒息患者重度吞咽功能障碍康复治疗一例
3. **推荐意见**

脑干卒中（延髓背外侧综合征）患者发生吞咽障碍的发生率较其他部位梗死病人的发病率更高，主要损伤吞咽中枢而造成严重的咽期吞咽功能障碍，表现为环咽肌失迟缓。本病的特点首先为患者进食导致窒息，经消化内科、神经内科、耳鼻咽喉科会诊，治疗效果不佳。康复医学科介入后，这种情况要高度怀疑吞咽功能障碍，结合患者的脑梗部位以及吞咽功能障碍检查确诊，给予正确的治疗，经一周的康复治疗，患者痊愈出院。

### 4. 项目简介

**治疗措施：**入院后给予鼻饲饮食、促脑代谢、抗感染、祛痰、维持水电解质平衡等治疗。病情相对稳定，各项生命体征平稳。因患者的各项生命体征平稳，于2017-01-12 11:59（入院1天后）拔出气管切开套管，但患者不能经口进食。经口进食出现恶心、呕吐伴剧烈呛咳。请消化内科、神经内科、耳鼻咽喉科会诊，治疗效果不佳。在此期间，患者体重下降20多斤。2017-01-16（4天后）请康复科会诊，由患者的脑部MRI检查诊断为“延髓背外侧综合征”，行吞咽造影检查：进食5ml流食时咽腔底部有大量食物聚集；反复多次吞咽后，少量食物通过食管上段进入食管中，食物流线变细，食物经过喉前庭进入气管和肺中；咽腔底部食物溢入喉前庭，会厌谷、梨状窝有食物滞留和残留。确诊为“环咽肌失迟缓症”。因康复治疗于2017-01-17转入康复科行吞咽功能障碍训练。结合患者的病史、颅脑MRI检查以及吞咽功能检查结果，患者的吞咽功能障碍诊断明确，为环咽肌失迟缓症，嘱给予患者环咽肌失迟缓球囊扩张术以及吞咽功能障碍训练。同时给予改善微循环等药物治疗，改善大脑功能，并嘱平时避免此患者再次出现窒息等严重的并发症的出现。

在给予患者“球囊扩张术”治疗一周后，患者于2017-01-25痊愈出院。

### 5. 客观评价

脑干卒中（延髓背外侧综合征）患者发生吞咽障碍的发生率较其他部位梗死病人的发病率更高，主要损伤吞咽中枢而造成严重的咽期吞咽功能障碍，表现为环咽肌失迟缓。其临床症状主要是吞咽时反复出现呛咳、进食困难、吞咽后呕吐、

吞咽后憋闷或有卡住感等，且患者更易因误吸发生吸入性肺炎等并发症，严重者还可能出现窒息等问题，直接威胁到患者的生命安全。因此环咽肌失弛缓症的早期诊断、早期治疗对减少并发症，改善患者愈后都非常重要。本例患者因“肺部感染”入院，住院期间因进食“肉火烧”后出现窒息、憋喘、呼吸困难，血氧饱和度降低，紧急行气管切开术，气管切开后间断咳嗽咳痰，每次咳出大量白色黏痰。6天前患者突然出现呼吸、心跳骤停，立即行心肺复苏术，呼吸、心跳恢复后于当天 16:00 转入我院 EICU。入院后患者神志清楚，可摇头、点头回答问题，回答切题。四肢肌力、肌张力正常，气管切开处无红肿渗出，气管插管固定良好。因患者的各项生命体征平稳，于 2017-01-12 11:59（入院 1 天后）拔出气管切开套管，但患者不能经口进食。经口进食出现恶心、呕吐伴剧烈呛咳。经吞咽造影检查发现患者吞咽 5ml 流质食物时，咽腔底部有大量食物聚集；经反复多次吞咽后，只有少量食物通过食管上段进入食管，食物流线变细，食物可经过喉前庭进入气管和肺中；咽腔底部食物溢入喉前庭，会厌谷、梨状窦有食物滞留和残留。结合患者的病史、颅脑 MRI 检查以及吞咽功能检查结果，患者的吞咽功能障碍诊断明确，为环咽肌失弛缓症。

## 6. 推广应用情况

本病的特点首先为患者进食导致窒息，要高度怀疑吞咽功能障碍，结合患者的脑梗部位以及吞咽功能障碍检查确诊，给予正确的治疗，为本病例的临床诊疗思路。

## 7. 知识产权证明目录：无

## 8. 代表性论文目录

序号	论文名称	发表刊物	发表时间	作者（按刊物发表顺序）	影响因子	他引总次数	SCI 他引次数	证明材料	第一完成人是否参与
1	Diagnostic accuracy of the Eating Assessment Tool-10 (EAT-10) in screening dysphagia: a meta-analysis	Dysphagia	2022 年 7 月	张萍萍（第一作者）、王孝文（通讯）	3.48	0	1	见附件论文	是
2	衰老对吞咽功能的影响及相关康复治疗现状	中华物理医学与康复杂志	2022 年 8 月	张萍萍（第一作者）、王孝	北大核心，CSCD	0	0	见附件论文 2	是

		志		文（通讯）					
3	潍坊市养老院老年人吞咽障碍与误吸调查	中国康复理论与实践	2022年4月	张萍萍（第一作者）、王孝文（通讯）	北大核心，CSCD	0	0	见附件论文3	是
4	吞咽障碍患者环咽肌的精准解剖定位	中国康复理论与实践	2021年3月	葛薇薇（第一作者）、王孝文（通讯）	北大核心，CSCD	4	0	见附件论文4	是
5	球囊扩张术治疗环咽肌失迟缓的临床疗效研究	中国医学创新	2019年1月	田晔（第一作者）、王孝文（通讯）		6	0	见附件论文5	是

9. 完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、完成单位，对本项目的贡献

姓名	排名	职称	行政职务	工作单位	完成单位	对本项目的贡献
王孝文	1	主任医师	潍坊医学院附属医院康复科主任 潍坊医学院听力与言语治疗教研室主任	潍坊医学院	潍坊医学院	第一、对患者行“X线透视下吞咽功能障碍检查”，以此确诊患者吞咽功能障碍的类型和吞咽功能障碍的程度。经吞咽功能障碍检查确诊为“环咽肌失弛缓”，据此确定康复治疗方案为“球囊扩张术”。 第二、在为患者实施“环咽肌失弛缓球囊扩张术”的过程中，指导治疗师正确的操作，保证

						<p>患者的各项生命体征正常，确保医疗安全。</p> <p>第三、经过“环咽肌失弛缓球囊扩张术”治疗后，再行“X线下吞咽功能障碍”检查，观察患者的吞咽功能恢复情况，确保患者经口进食的安全，直至出院可以经口进食。</p>
孙丽娜	2	主管技师	无	潍坊医学院	潍坊医学院	<p>主管康复治疗师</p> <p>第一、对患者行“X线透视下吞咽功能障碍检查”，以此确诊患者吞咽功能障碍的类型和吞咽功能障碍的程度。经吞咽功能障碍检查确诊为“环咽肌失弛缓”，据此确定康复治疗方案为“球囊扩张术”。</p> <p>第二、在医师的指导下为患者实施“环咽肌失弛缓球囊扩张术”，在保证患者的各项生命体征正常，确保医疗安全的前提下实施具体扩张操作，吞咽功能障碍治疗工作。</p> <p>第三、经过“环咽肌失弛缓球囊扩张术”治疗后，再行“X线下吞咽功能障碍”检查，观察患者的吞咽功能恢复情况，确保患者经口进食的安全，直至出院可以经口进食。</p>
沈乃澎	3	副主任医师	无	潍坊医学院	潍坊医学院	<p>影像科副主任</p> <p>影像学诊断</p> <p>对患者行“X线透视下吞咽功能障碍检查”，以此确诊患者吞咽功能障碍的类型和吞咽功能障碍的程度。</p>

## 10. 完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献

潍坊医学院，第1位，本病例的特点首先为患者进食导致窒息，在EICU住院治疗后，各项生命体征稳定，但仍不能经口进食，进食后出现呛咳、呕吐等表现，要高度怀疑吞咽功能障碍。再结合患者的脑梗部位（延髓背外侧综合征）以及吞咽功能障碍（患眼疾失弛缓症）检查确诊，给予正确的治疗（环咽肌失迟缓球囊扩张术），为本病例的临床诊疗思路。

### 2022年拟推荐项目公示材料（四）

1. 推荐奖种：2022年度山东医学科技奖（科技创新成果奖）

2. 项目名称：XPC 调节肺癌干细胞影响肺癌预后机制的研究

3. 推荐意见：

肺癌是我国发病率和死亡率均为首位的恶性肿瘤，肺癌组织中具有自我更新及分化能力的肺癌干细胞是肺癌复发、转移及耐药性产生、导致治疗失败的重要因素，严重影响肺癌患者的预后。人类着色性干皮病C组蛋白（Xeroderma pigmentosum complementation group C, XPC）是DNA损伤修复的重要蛋白。该项目分别从临床样本回顾性研究、细胞分子生物学机制研究入手，探讨了XPC的表达与肺癌患者预后关系，XPC表达通过调节肺癌细胞干性影响肿瘤复发转移的可能机制。

项目发现①肺癌组织中高表达XPC的患者预后良好，肺癌组织中XPC表达与癌干细胞标志物表达负相关；②通过建立上调表达XPC或shRNA干扰下调XPC表达的肺癌细胞株，研究XPC表达高



低对肺癌细胞的成瘤能力、侵袭转移能力的影响，发现下调 XPC 表达肺癌细胞的成瘤能力、侵袭转移能力均明显升高，而高表达 XPC 的肺癌细胞的成瘤能力、侵袭转移能力均明显降低；③细胞分子生物学研究也发现 XPC 负调控肺癌细胞干性，可能与 STAT 信号通路有关。

该成果得到 1 项国家自然科学基金，1 项省基金和 1 项市级基金资助，发表论文 5 篇，SCI 收录论文 3 篇，引用频次 55 次，其中他引频次 54 次。指导年轻科研人员 2 名，培养硕士研究生 3 名。以本项目为依托，获批潍坊市肺癌精准诊疗特色专科和潍坊市肺癌精准诊疗与转化医学重点实验室。推荐参加山东省医学科技奖评选。

#### 4. 项目简介：

肺癌组织中具有自我更新及分化能力的癌干细胞是肺癌复发、转移及耐药性产生、导致治疗失败的重要因素，严重影响肺癌患者的预后。研究影响肺癌干细胞的分子机制有重要的理论价值和临床应用前景。该项目分别从临床样本回顾性研究、细胞分子生物学机制研究入手，探讨了 XPC 的表达与肺癌患者预后关系，XPC 表达调节肺癌细胞干性影响肿瘤复发转移，研究 XPC 通过 STAT 信号通路影响肿瘤细胞干性的可能机制，得出 XPC 及干细胞标志物与肺癌患者预后的关系，明确 XPC-STAT 信号在肺癌发生中的作用和分子机制，并在细胞模型中得到验证，为靶向肺癌干细胞预防肺癌复发转移等药物研发提供理论依据。

项目基于 3 个不同层次的科研课题，分别为：①国家自然科学基金

基金委员会，面上项目，81871892，XPC/Snail 通路对肺癌干细胞亚群的影响及调控机制研究，2019.01 至 2020.12，课题负责人曲梅花。②山东省自然科学基金，面上项目，ZR2015HL128，XPC 缺失促进卵巢癌干细胞增值作用及分子机制研究，2015.08 至 2018.01，课题负责人曲梅花。③潍坊市科技发展计划，2018YX027，XPC 表达变化对肺癌干细胞数量的影响，2018.07 至 2020.07，课题负责人曲梅花。

项目主要从“XPC 高表达与肺癌患者良好预后正相关”、“XPC 高表达与肺癌干细胞标志物表达负相关、XPC 高表达降低肺癌细胞的增殖侵袭能力”及“XPC 影响肺癌细胞干性可能与 STAT 信号通路有关”三个方面进行研究。项目采取 144 例自潍坊市第二人民医院 2010-2015 年病理明确诊断的肺腺癌肿瘤组织，其中 44 例对应的癌旁组织，做成组织芯片。采用免疫组织化学方法分析 XPC 及癌干细胞标志物表达与肺癌患者预后、肿瘤病理分级等相关指标的关联性；Western blot 验证新鲜肿瘤组织中相关标志物。

在肿瘤组织及癌旁组织中表达的差异进行分析，提出“XPC 下调可能通过激活 STAT 通路提高肺癌细胞的干细胞特性，进而引起肺癌发生和复发转移”的观点。项目发现①肺癌组织中高表达 XPC 的患者预后良好，肺癌组织中 XPC 表达与癌干细胞标志物表达负相关；②通过建立上调表达 XPC 或 shRNA 干扰下调 XPC 表达的肺癌细胞株，研究 XPC 表达高低对肺癌细胞的成瘤能力、侵袭转移能力的影响，发现下调 XPC 表达肺癌细胞的成瘤能力、侵袭转移能力

均明显升高，而高表达 XPC 的肺癌细胞的成瘤能力、

侵袭转移能力均明显降低；③细胞分子生物学研究也发现 XPC 负调控肺癌细胞干性，可能与 STAT 信号通路有关。

在相关基金的资助下，在 XPC 影响肺癌干细胞机制研究方面，取得了以下创新成果：发表论文 5 篇，SCI 收录论文 3 篇。指导年轻科研人员 2 名，培养硕士研究生 3 名。以本项目为依托，获批潍坊市肺癌精准诊疗特色专科和潍坊市肺癌精准诊疗与转化医学重点实验室。

## 5. 客观评价：

### （1）鉴定结题意见

国家自然科学基金面上项目，81871892，XPC/Snail 通路对肺癌干细胞亚群的影响及调控机制研究，于 2021 年 2 月经国家自然科学基金委员会审核，予以结题。

山东省自然科学基金面上项目，ZR2015HL128，XPC 缺失促进卵巢癌干细胞增值作用及分子机制研究，于 2017.12 经山东省自然科学基金委员会审核，予以结题。

潍坊市科技局课题，2018YX027，XPC 表达变化对肺癌干细胞数量的影响，于 2020 年 12 月经潍坊市科技局组织专家进行验收结题，并出具相关验收意见。

（2）项目成果得到了国内外同行的认可。该成果得到 1 项国家自然科学基金，1 项省基金和 1 项市级基金资助，发表论文 5 篇，SCI 收录论文 3 篇。指导年轻科研人员 2 名，培养硕士研究生 3 名。

(3) 项目成果带动课题组科研水平及创新能力快速发展。以本项目为依托，建设潍坊市肺癌精准诊疗特色专科、潍坊市肺癌精准诊疗与转化医学重点实验室，研究团队申请科研课题 6 项（山东省卫生健康委员会课题 1 项，其他各级各类课题 5 项）。

#### (4) 查新意见

山东省化工信息中心（山东省化工情报信息协会）查新结论如下：

依照查新用户的委托及国家科技部、山东省科技厅关于科技查新咨询工作的有关文件规定，在现有的检索领域内，以从检索结果选出的密切相关文献 0 篇、相关文献 8 篇为例，经分析对比，结论如下：

相关文献 1 探讨了 XPC 基因在逆转非小细胞肺癌细胞顺铂耐药中的作用；相关文献 2 研究了 DNA 修复基因 XPC 启动区-371 和 -27 位点单核苷酸多态与肺癌易感性的关系；相关文献 3 探讨了核苷酸切除修复系统基因 XPC 和 XPD 遗传多态与晚期非小细胞肺癌对铂类药物化疗敏感性的关系；相关文献 4 探讨了中国人 DNA 修复基因 XPC 单核苷酸多态性与肺癌的关系；均未述及肺癌与肿瘤旁组织中 XPC 表达与肺癌干细胞标志物 CD133 表达呈负相关，XPC 高表达的患者预后良好。相关文献 5 探讨了 DNA 修复基因 XPC 多态性及单体型对非小细胞肺癌长春瑞滨加顺铂方案化疗敏感性的影响；相关文献 6 分析了 DNA 修复基因 XPC 多态性与肺癌易感性关系；相关文献 7 探讨了核苷酸切除修复基因表达水平与肺癌易感性关系；

相关文献 8 分析了 DNA 修复基因 XPA-4G/A、XPC Lys939Gln 和 XRCC1 Arg399Gln 多态性与接受铂类药物化疗非小细胞肺癌患者预后的关系；均未述及 XPC 与 CD133 共表达与肺癌的预后的关系。

6. 推广应用情况:本研究主要研究 XPC 调控肺癌干细胞的分子机制,尚未进行临床推广应用。

7. 知识产权证明目录: 无

8. 代表性论文目录:

(1) Ma S, Qin L, Wang X, Wang W, Li J, Wang H, Li H, Cai X, Yang Y, **Qu M**. The expression of VISTA on CD4+ T cells associate with poor prognosis and immune status in non-small cell lung cancer patients. *Bosn J Basic Med Sci.* 2022 Sep 16;22(5):707-715.

(2) Wang W<sup>#</sup>, Ma S<sup>#</sup>, Ding Z, Yang Y, Wang H, Yang K, Cai X, Li H, Gao Z\*, **Qu M\*** (2021) XPC Protein Improves Lung Adenocarcinoma Prognosis by Inhibiting Lung Cancer Cell Stemness. *Front. Pharmacol.* 2021 November 3, 12:707940.

(3) **Qu MH**, Han CH, Srivastava AK, Cui TT, Zou N, Gao ZQ, Wang QE: miR-93 promotes TGF-beta-induced epithelial-to-mesenchymal transition through downregulation of NEDD4L in lung cancer cells. *Tumor Biology* 2016;37(4):5645-5651.

(4) Wang W, Li J, Ma S, Li H, Gao Z\*, **Qu M\***. EGFR TKIs Combining the inhibition of RAS-ERK signaling in NSCLC Treatment. *J Clin Res Oncol* 2020 Dec 3(2):1-9.

(5) Wang W, Yang Y, Ma S, Wang H, Li H, Yan Q, Yang K, Gao Z, **Qu M.** (2020) Expression and Significance of CD4, CD45 In Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. J Cancer Biol Res,2020 8(1): 1130.

9. 完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、完成单位，对本项目的贡献：

(1) 曲梅花，第一位，教授，潍坊市第二人民医院转化医学研究中心主任，工作单位：潍坊市第二人民医院，完成单位：潍坊市第二人民医院，潍坊医学院；对本项目的贡献：作为项目负责人。

(2) 高志芹，第二位，教授，潍坊医学院生命科学与技术学院院长，工作单位：潍坊医学院，完成单位：潍坊市第二人民医院，潍坊医学院。

(3) 杨国儒，第三位，主任医师/教授，潍坊市第二人民医院呼吸中心主任，潍坊市第二人民医院党委书记，工作单位：潍坊市第二人民医院，完成单位：潍坊市第二人民医院，潍坊医学院。

(4) 潘瑞艳，第四位，讲师，工作单位：潍坊医学院，完成单位：潍坊市第二人民医院，潍坊医学院。

(5) 严庆涛，第五位，主任医师/教授，潍坊市人民医院小儿外科主任，工作单位：潍坊市人民医院，完成单位：潍坊市第二人民医院，潍坊医学院；作为主要研究人员负责项目技术路线制定和方案设计，参与并完成全部研究内容。

(6) 王伟瑜，第六位，初级，工作单位：潍坊市第二人民医院，完成单位：潍坊市第二人民医院，潍坊医学院。

(7) 王怀杰，第七位，初级，工作单位：潍坊市第二人民医院，完成单位：潍坊市第二人民医院，潍坊医学院。

**10. 完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献：**

(1) 潍坊市第二人民医院，第一单位，为本研究提供科研场所。给研究团队提供研究时间，并对项目的临床推广提供帮助。

(2) 潍坊医学院，第二单位，为本课题的完成提供实验场所。给研究人员提供实验研究时间并对临床推广提供帮助。