

# 山东省科技进步奖申报材料公示

一、项目名称：特异 miRNAs 信号链系统在肺结核精准诊断与靶向干预中的应用

## 二、提名单位意见：

我单位审阅了提名书及附件材料，真实有效，符合要求。经公示及完成人确认排序无异议。

项目受国家自然科学基金、省教育厅科技计划、卫生部医药卫生科技发展研究中心专项等资助，已完成肺结核“差异性分子标志物”筛选、“特异性 IgG”诊断应用、“特异 miRNAs 信号链系统”鉴定及靶向干预等研究目标。

肺结核早期精准诊断是临床一大难题。项目率先将“miRNA、比较蛋白质组”等分子检验技术引入临床诊断，探索了差异miRNAs、差异蛋白质等分子Marker应用于肺结核精准诊断的临床价值，筛选、研究和授权了“一种结核杆菌IgG抗体酶联免疫检测试剂盒及其制备和使用方法”等发明专利；首次建立起“特异miRNAs信号链系统”概念，阐释了其在肺结核“脂代谢紊乱”中的网络通路和传导机制；发现该“circRNA/lncRNA-miRNA-mRNA(蛋白质)”信号链除用于诊断外，还与细胞内结核菌存活和播散有关，对其关键靶点进行主动干预可影响细胞中结核菌载量，首次从调控患者微观天然免疫角度（与是否耐药株无关），而非针对细菌本身提出了潜在治疗思路，实现了理论创新。

项目发表论文 51 篇，其中 SCI 收录 14 篇，中科院二区 5 篇，总影响因子 50.602，引用 260 次；授权发明专利 4 项，相关技术在潍坊市第二人民医院、潍坊市康华生物技术有限公司转化应用，近 3 年销售额 1860 万元，利润 561 万元，税收 187 万元。取得了良好的经济和社会效益。

提名该项目为山东省科学技术进步奖二等奖。

## 三、项目简介

结核是单一病原感染致人死亡数最高的传染病，社会危害严重。临床以肺结核最为常见，其早期精准诊断是一大难题；此外除针对细菌的化学药物治疗外，在针对患者自身的天然免疫调控和基因干预治疗领域多年来未有明显的理论和实践突破，探索和创新其精准诊断和治疗的新靶点、新思路迫在眉睫。

本项目立意致力于解决临床实际问题，受到了国家自然科学基金（81470001）、省教育厅科技计划（J09LF20、J07WZ29）、卫生部医药卫生科技发展研究中心专项课题（No.28-10-5）子课题、省自然科学基金（ZR2016HM09）等5项基金资助，取得创新成果如下：

**差异性分子 Marker 应用于肺结核精准诊断的临床价值研究及结核菌特异性 IgG 检测技术的转化应用：**

率先将“miRNA、比较蛋白质组”等分子检验技术引入肺结核临床研究，筛选差异性分子标志物，并与健康人、肺癌等进行多数据库比对。发现 miR-29a（AUC=0.831）、circRNA\_103017（AUC=0.870）、circRNA\_103571（AUC=0.838）等有很高的诊断效能；其中针对某些差异蛋白的特异性 IgG 在肺结核早期诊断及与肺癌精准鉴别中应用价值较高，并对其 ELISA 包被物成分、洗涤液、酶结合物溶解液等关键点进行了技术创新，授权了“一种

结核杆菌 IgG 抗体酶联免疫检测试剂盒及其制备和使用方法”等 4 项国家发明专利。

首次建立起以肺结核差异 miRNAs 为调控中心的“circRNA/lncRNA-miRNA-mRNA(蛋白质)”即“特异 miRNAs 信号链系统”概念，阐释了其在肺结核“脂代谢紊乱”中的网络通路和传导机制：

系统地对多类样本如痰液、血清、外泌体、CD4<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T、B 淋巴、巨噬细胞等免疫细胞内差异分子进行了鉴定，在对多样本组学大数据进行聚类分析基础上，构建了肺结核“特异 miRNAs 信号链系统”，解析了关键靶点分子 miR-29a 等发生差异变化的调控机理，探索了其在肺结核“脂代谢紊乱”中的网络通路和传导机制。

基于肺结核“特异 miRNAs 信号链系统”视角，首次探索了通过主动干预信号链关键靶点介导自噬等方式杀灭结核菌的分子机制和潜在应用价值：

靶向干预信号链 miR-20b-MCL-1、miR-18a-ATM-AMPK 可通过促进细胞凋亡或细胞自噬显著抑制胞内结核菌的存活和播散。该策略绕开了当前临床治疗的瓶颈问题即“结核耐药株”，为抗结核新药研发、靶向干预治疗提供了创新性思路。

项目发表论文 51 篇，其中 SCI 收录 14 篇，中科院二区 5 篇，JCR Q1 区 4 篇，总影响因子 50.602，引用 260 次；授权发明专利 4 项，相关技术在潍坊市第二人民医院、潍坊市康华生物技术有限公司等转化应用，近 3 年销售额 1860 万元，利润 561 万元，税收 187 万元；后续与企业联合申请了省重点研发计划等研究项目 2 项，将进一步跟进开展协同创新与成果转化，取得了良好的经济和社会效益。

#### 四、客观评价

##### 1. 项目相关课题验收意见及鉴定结论

**1.1 课题 J09LF20:** 潍坊医学院承担的山东省教育厅科技计划资助项目“应用比较蛋白质组筛选活动性肺结核患者痰分子标志物 (J09LF20)”于 2012 年 12 月由山东省教育厅组织进行了函审，通过审查完成单位的工作报告、技术研究报告等相关技术资料，七位评审专家认为：

结核病是常见病，严重威胁人类健康，探讨结核病早期诊断具有重要临床价值。该课题利用蛋白质组学和生物芯片技术对结核病患者的痰液进行系统研究，结果发现上调比例最大的是蛋白 Uqhc，下调比例最大的是 II 型角蛋白亚单位，这些差异蛋白主要参与急性时相反应、信号转导、细胞骨架结构和免疫反应等。对结核病患者痰液和血清进行生物芯片检测，分别有 95 个 miRNA 和 92 个 miRNA 差异表达。痰液和血清皆出现明显变化的有 miR-29a 和 miR-618。差异蛋白质降钙素原判断活动性肺结核治疗有效的 ROC 曲线下面积为 0.880，降钙素原可以作为活动性肺结核疗效判断的指标。课题立意新颖，设计合理，技术指标先进，结果详实，有较高的创新性。结合文献检索以及 7 位专家的函审意见，一致认为该课题达到同类研究的国际先进水平。

建议：对筛选出的差异 miRNA 进行功能研究，优化检测方法进一步推广应用。

**1.2 课题 J07WZ29:** 山东省教育厅科技计划资助项目“比较蛋白质组与比较转录组捕获小细胞肺癌信号转导靶标蛋白 (J07WZ29)”于 2009 年 12 月由省教育厅组织进行了函审，通过审查相关技术资料，七位评审专家认为：

课题立意新颖，设计合理，技术路线清晰，资料齐全，结论明确。所获得的研究成果不

仅有助于阐明肺癌的发病机制，对于肺癌的早期诊断、靶向治疗、判断预后等具有重要的理论指导作用。进一步推广应用将产生较好的社会和经济效益。7位同行专家中，2位函审意见为国际领先，4位函审意见为国际先进，1位为国内领先。结合文献查新结论，认为项目总体达到同类研究的国际先进水平。

建议：①进一步分析差异基因或蛋白的具体调控机制，尤其是上游或下游信号调控的关键环节或重要分子，为靶向治疗提供更多有效的分子。②深入探讨上述已发现的阳性分子的临床意义，揭示其机制和靶向个体化治疗中的作用。③探讨转录因子 v-rel50-55K，ALF1B 的功能与表达调控机制。

**1.3 课题 No.28-10-5:** 卫生部医药卫生科技发展研究中心专项课题（子课题）“洗涤液及洗涤方式对高通量 ELISA 检测系统检测结核抗体的影响（No.28-10-5）”已经在 2015 年顺利结题，发表相关技术改良文章 2 篇。

**1.4 课题 81470001:** 国家自然科学基金“活动性肺结核血中特异外泌体 microRNAs 在相关细胞间的穿梭通讯功能及调控机制研究（81470001）”已在 2017.01.30 审核通过结题。

**1.5 课题 ZR2016HM09:** 山东省自然科学基金“胆固醇-25-羟化酶影响巨噬细胞内结核杆菌存活的机制研究（ZR2016HM09）”已经于今年 6 月顺利结题。

结题评审专家共 3 位，其中 2 人评价为“优秀”，1 人评价为“良好”。

## 2. 科技查新与国家产品注册

2019 年 12 月 10 日经威海市科学技术情报研究所对成果“特异 miRNAs 信号链系统在肺结核精准诊断与靶向干预中的应用”进行报奖查新，检索出密切相关文献 10 篇，相关文献 12 篇。经分析比对，结论如下：

文献 1 至文献 10 为该课题组自身研究成果。除该课题组自身研究成果外，在检索的国内外中未见有与该项目查新点一致的文献报道。

经检索国内外未见有与该项目研究内容相同的文献报道。

## 3. 应用单位评价

本项目经潍坊市康华生物技术有限公司、潍坊市第二人民医院等单位研究应用后，潍坊市康华生物技术有限公司评价本成果中研究的“洗涤液及洗涤方式对高通量 ELISA 检测系统检测结核抗体的影响”对该单位相关产品改良、创新、注册和临床应用起到了良好的促进作用，2017-2019 年销售总额达 1860 万元，利润总额 561 万元，税收 187 万元，取得了良好的经济效益和社会效益；

miRNA“临床诊断和干预靶点”研究是前沿和热点领域，后续研究获得的多个肺结核差异性“特异 miRNAs 信号链系统”分子靶点预期在临床推广后将具有重要的实践应用价值。该公司积极跟进合作，共同申请了省重点研发计划等科研项目 2 项。

潍坊市第二人民医院认为该创新成果的多项相关研究技术都具有较好的临床推广应用价值。本研究中所涉及的 ELISA、ELISPOT、定量 PCR 等技术自应用以来，对该院的科研、教学及临床治疗起到了很好的促进作用，该院培养的在职研究生对本项目进行了相应的临床研究和评价，发表相关文章多篇，取得了良好的社会效益；其后续研究获得的多个肺结核差异性“特异 miRNAs”分子靶点在临床陆续推广后将具有重要的临床应用价值。

## 4. 文章发表与引用情况

成果共发表相关论文 50 篇，其中 SCI 收录 14 篇，中科院二区 5 篇，JCR Q1 区 4 篇，总影响因子 50.602，引用 260 次；授权发明专利 4 项，具有较好的理论意义、应用开发价值和科学性公认评价，产生了良好的社会效益。

## 五、推广应用情况

### 1. 应用情况

#### 1.1 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	单位联系人/电话
1	潍坊市康华生物技术有限公司	改良 ELISA 结核诊断试剂	多家医院，近 3 年销售达 1860 万元	2017.01- 至今	葛玮 /13606365995
2	潍坊市第二人民医院	ELISA 结核检测等技术	临床诊断与研究生培养	2017.01- 至今	秦晓青 /13053667799

#### 1.2 潍坊市康华生物技术有限公司应用情况

该单位是国家高新技术企业，拥有酶联免疫、POCT、化学发光、生化检测、分子检测五大技术研发平台。拥有先进的生物研发实验室、近 5 万平方 GMP 生产车间，通过了 CFDA、ISO13485、欧盟 CE 等多项行业认证，其销售网络遍及全球 90 多个国家和地区，是潍坊医学院检验系教学和见习基地。

该单位与潍坊医学院长期开展产学研合作，特别是为 ELISA 诊断试剂的创新和改良、产品转化等方面提供了重要支持，完成了多项产品的报批注册，为成果的推广应用做出了贡献。

该企业认为“临床肺结核病的精准诊断及与肺癌的鉴别诊断、肺结核与肺癌分子标志物与靶向干预”等具有较高的研究价值并长期跟进。本项目课题中的多项相关研究技术改进都具有较好的临床转化应用价值。特别是本研究所涉及的“洗涤液及洗涤方式对高通量 ELISA 检测系统检测结核抗体的影响”等技术采纳应用以来，对该企业相关产品的改良、创新、注册和临床应用起到了良好的促进作用，2017-2019 年销售总额达 1860 万元，利润总额 561 万元，税收 187 万元，**销售应用到多个地区多家单位和医学实验室，取得了良好的经济效益和社会效益。**

分子诊断技术特别是 miRNA 应用于“临床诊断和干预靶点”研究是当前研究的前沿和热点领域，其后续研究获得的多个肺结核差异性“特异 miRNAs 信号链系统”分子靶点预期在临床转化后将具有重要的实践应用价值。该公司积极跟进合作，延续共同申请省重点研发计划等科研项目 2 项。

#### 1.3 潍坊市第二人民医院应用情况

该院是中国肺癌防治联盟潍坊肺结节诊治中心和省科协批准设立的呼吸病院士专家工作站定点医院，在呼吸系统疾病，特别是肺结核的集中诊疗中具有地区核心地位。作为项目的主要完成单位（第二位）之一，该医院与潍坊医学院密切合作，提供临床结核病相关信息和科研材料，建立了分子微生物学等学科协作的技术平台；多年来联合培养研究生，促进了其临床结核病诊疗水平的不断创新和提高。

该院认为本创新成果的多项相关研究技术都具有较好的临床推广应用价值。本成果中所涉及的 ELISA、ELISPOT、定量 PCR 等技术对该院的科研、教学及临床治疗起到了很好的

促进作用，该院培养的在职研究生对本项目进行了相应的临床研究和评价，发表相关文章多篇，取得了良好的社会效益；其后续研究获得的多个差异性肺结核“特异 miRNAs 信号链系统”分子靶点在临床陆续推广后将具有重要的临床应用价值。

#### 1.4 培养医学科研人才情况

结核病是一种常见的呼吸道传染病。随着环境变迁、耐药性突变的积累等因素，其感染率和发病率持续高居不下，很多耐药结核病人业已无药可治，其致病机制、精准诊断和治疗新措施的研究已经迫在眉睫。然而最近几十年来在此领域的临床研究进展甚微。致力于长期投身结核病临床研究领域的研究者亦难能可贵。

本项目研究直接从临床结核病人采集痰液、血清、支气管灌洗液、手术病理组织等样本，从差异蛋白质和差异 miRNAs 等分子层面，深入探究了导致其差异变化的上下游“特异 miRNAs 信号链系统”靶点分子。

项目通过关联分析初步阐明了结核病人“脂代谢紊乱”的有关的 miRNAs 信号链传递机制，并锁定了其关键调控点，在细胞层面对其进行主动的“上调”和“下调”干预，评价了其对于结核杆菌感染的细胞病理进程的抑制作用。项目研究具有较高的创新性和启发性，共发表论文 51 篇，其中 SCI 收录 14 篇，中科院二区 5 篇，JCR Q1 区 4 篇，总影响因子 50.602，引用 260 次；授权发明专利 4 项，培养研究生 20 余名，其中连续多年，每年都有研究生获得国家奖学金，为山东省结核病研究领域培养了大量储备人才，产生了良好的社会效益。

#### 六、主要知识产权目录

知识产权类别	知识产权具体名称	国家	授权号	授权日期	证书编号	权利人	发明人	发明专利有效状态
国家发明专利	一种结核杆菌 IgG 抗体酶联免疫检测试剂盒及其制备和使用方法	中国	ZL201310264724.2	2015.12.23	1884225	潍坊市康华生物技术有限公司	杨致亭、王好玉、邓旭、刘树生、刘兆军、杨爱香	有效
国家发明专利	用于检测肺炎支原体抗体的方法、检测用的试剂盒及其制备方法	中国	ZL201210568379.7	2015.02.11	1583418	青岛汉唐生物科技有限公司	杨致亭、杨金红、邓旭、李香、武国威、石中强、丁兆明、尚永明	有效
国家发明专利	一种流行性出血热病毒 IgM 抗体酶联免疫检测试剂盒及其制备和使用方法	中国	ZL201210572128.6	2014.12.10	1541294	潍坊市康华生物技术有限公司	杨致亭、杨爱香、王春光、沈孝功、刘发新、刘海波、邱香廷、宋玉翠	有效
国家发明专利	微量全血加样法检测肺炎支原体胶体金试剂盒	中国	ZL201310317648.7	2015.8.19	1757391	潍坊市康华生物技术有限公司	杨致亭、王秀利、王春光、孟凡杰、杨勤德、杨明霞	有效
实用新型专利	物体表面细菌红外显像装置	中国	CN207051186 U	2018.2.27	7019702	潍坊医学院	张益源、付玉荣、伊正君、陈冉冉、罗嘉靖	有效

实用新型专利	三维坐标定点标记显微镜	中国	CN207051577 U	2018.2.27	7019703	潍坊医学院	魏彦昌、 <u>付玉荣</u> <u>伊正君</u>	有效
实用新型专利	一种油镜擦拭装置	中国	CN207271662 U	2018.4.27	7263949	潍坊医学院	康巍、 <u>付玉荣</u> 、 <u>伊正君</u>	有效
实用新型专利	一种培养皿	中国	CN207276612 U	2018.4.27	7261245	潍坊医学院	王昊、 <u>付玉荣</u> 、 <u>伊正君</u>	有效
实用新型专利	一种纳米环境的内衣消毒装置	中国	CN204521679U	2015.8.5	4505929	潍坊医学院	孙亚朋、孙旭彤 <u>付玉荣</u> 、 <u>伊正君</u>	有效
实用新型专利	一种纳米灯罩鞋子杀菌烘干机	中国	CN204521678U	2015.8.5	4502071	潍坊医学院	孙亚朋、孙旭彤 <u>付玉荣</u> 、 <u>伊正君</u>	有效

## 七、主要完成人情况

### 1.伊正君

排序：1/8，职称：教授；行政职务：系主任；工作单位：潍坊医学院

对本项目技术创造性贡献：

1 主要研究人员。

1. 直接主持（第一位）3项和主研（第二位）2项本申请相关的科研课题，负责本项目的组织协调、督导实施、申请书撰写等工作。
2. 作为第一或通讯作者发表课题相关文章40余篇，培养硕士研究生20名。
3. 支持本人科技创新的旁证材料：①课题立项书：见附件10、13、15；②论文：见附件8、20；③其他证明材料：见附件6、18。

曾获省级以上科技奖励情况：无

### 2.付玉荣

排序：2/8，职称：教授，行政职务：无；工作单位：潍坊医学院

对本项目技术创造性贡献：

2 主要研究人员。

1. 直接主持（第一位）2项和主研（第二位）3项本申请相关的科研课题，负责本项目的直接实施、技术指导、实验结果统计分析等工作。
2. 作为第一或通讯作者发表课题相关文章30余篇，培养硕士研究生2名。
3. 支持本人科技创新的旁证材料：①课题立项书：见附件14、16；②论文：见附件8、20；③其他证明材料：见附件6、18。

曾获省级以上科技奖励情况：无

### 3.杨致亭

排序：3/8，职称：工程师，行政职务：总经理；工作单位：潍坊市康华生物技术有限公司  
对本项目技术创造性贡献：

### 3 主要研究人员。

1.主要负责项目研究所涉及和衍生的创新性技术的改良、讨论、评价和临床转化。  
2.负责本项目中 ELISA 相关技术的改良应用，将改良后的配方冲洗液及方法在临床诊断试剂盒中推广应用，完成了多项 ELISA 试剂盒的临床实验设计和报批注册、督导实施、产品生产和临床推广等工作，产生了良好的经济效益和社会效益，为成果推广应用做出了重要贡献。

3.支持本人科技创新的旁证材料：①改良 ELISA 诊断试剂相关专利授权书、注册书：见附件 1-3、5；②近 3 年相关技术改良产品销售应用证明：见附件 4、11；③其他证明材料：见附件 18（延续合作申请企业科技创新项目 2 项课题立项证明）。

曾获省级以上科技奖励情况：无

## 4.张波

排序：4/8，职称：主管检验师，行政职务：无；工作单位：潍坊市第二人民医院

对本项目技术创造性贡献：

### 4 主要研究人员。

1. 直接参研本申请相关的多项科研课题，负责本项目中相关的临床病例信息收集、样本采集、初步临床检验、临床应用验证等工作。见附件 6。  
2. 作为第一作者在中文核心期刊（CSCD 收录）发表课题相关文章 2 篇。  
3. 支持本人科技创新的旁证材料：课题相关论文：见附件 20。

曾获省级以上科技奖励情况：无

## 5.李猛

排序：5/8，职称：副教授，行政职务：系副主任；工作单位：潍坊医学院

对本项目技术创造性贡献：

### 5 主要研究人员。

1.直接参研本申请相关的多项科研课题，负责本项目中相关的分子微生物学操作、基因克隆、质粒构建、研究生指导等工作。见附件 6。  
2.作为课题参与人发表课题相关文章 3 篇。  
3.支持本人科技创新的旁证材料：课题相关论文：见附件 20。

曾获省级以上科技奖励情况：无

## 6.赵荣兰

排序：6/8，职称：副教授，行政职务：无；工作单位：潍坊医学院

对本项目技术创造性贡献：

### 6 主要研究人员。

1.直接参研本申请相关的多项科研课题，负责本项目中相关的细胞培养、生物因子检测、信号受体鉴定、研究生指导等工作。**见附件 6。**

2.作为课题参与人以第一作者发表相关文章 1 篇。

3.支持本人科技创新的旁证材料：课题相关论文：**见附件 20。**

曾获省级以上科技奖励情况：无

## 7.李倩

排序：7/8，职称：副教授，行政职务：无；工作单位：潍坊医学院

对本项目技术创造性贡献：

7 主要研究人员。

1.直接参研本申请相关的多项科研课题，负责本项目中相关的实验器材准备、实时荧光定量分析、荧光显微拍照、研究生指导等工作。**见附件 6。**

2.作为项目参与人以第一位申请国家自然科学基金课题（青年基金）1 项：PK34 修饰间充质干细胞在结核病治疗中的作用及分子机制研究，2019.01.01-2021.12.31，81802054，21 万元。

3.支持本人科技创新的旁证材料：课题立项证明：**见附件 19。**

曾获省级以上科技奖励情况：无

## 8.李恒

排序：8/8，职称：讲师，行政职务：无；工作单位：潍坊医学院

对本项目技术创造性贡献：

8 主要研究人员。

1.直接参研本申请相关的多项科研课题，负责本项目中相关的实验器材准备、实验室生物安全管理、穿梭载体和表达载体构建、研究生指导等工作。**见附件 6。**

2.作为项目参与人以第一位申请国家自然科学基金课题（青年基金）1 项：基于 CRISPR/Cas 系统的快速检测结核分枝杆菌及其耐药性新方法的研究，2020.01-2022.12，81902170，20 万元。

3.支持本人科技创新的旁证材料：课题立项证明：**见附件 19。**

曾获省级以上科技奖励情况：无

## 八、主要完成单位及创新推广贡献

### 1. 潍坊医学院

主持项目全过程实施，负责项目总体设计和组织管理，帮助项目组积极协调各附属医院临床样本收集、临床验证实验的组织实施、产学研合作单位的联络等，并在项目获得立项资助后积极匹配相应经费，为课题顺利实施提供了必要保障。

潍坊医学院主要对第 1、2、3 项科技创新点做出了贡献，主要包括：(1) 组织课题组率先将 miRNA 作为分子诊断 Marker 引入肺结核临床诊断研究，并对其未来应用于肺结核与肺癌的诊断、鉴别诊断的可能性和诊断价值进行了探索；(2) 组织团队研究，首次建立起了肺结核患者发生差异性变化的“特异 miRNAs 信号链系统”相关概念，通过一系列研究初步阐释了其导致临床上肺结核“脂代谢紊乱”的相关通路和分子机制；(3) 在项目前期考

核基础上，组织建立了医学院“病原体基因诊断和治疗”创新团队，率先研究和阐明了肺结核差异性“特异 miRNAs 信号链系统”除了可应用于诊断标志物外，还与巨噬细胞内结核杆菌的存活和播散有关，对其特定靶点进行“上调”和“下调”的主动干预，可以影响感染细胞中结核杆菌的载量，从而为临床抗结核新药研发、靶向干预治疗提供了新思路 and 依据。

## 2. 潍坊市第二人民医院

该院是中国肺癌防治联盟潍坊肺结节诊治中心和省科协批准设立的呼吸病院士专家工作站设点医院，作为项目《特异 miRNAs 信号链系统在肺结核精准诊断与靶向干预中的应用》的主要完成单位（第二位）之一，我们在人力、物力和技术等方面给予了大力支持，为课题的实施提供了必要的实验室等硬件保障，保证了课题的顺利进行；与潍坊医学院密切合作，提供临床结核病相关信息和科研材料，建立了分子微生物学等学科协作的技术平台；多年来联合培养研究生，促进了临床结核病诊疗水平的不断创新和提高。

该单位有如下主要贡献：(1) 医院为项目的顺利研究提供了必需的检验设备及临床研究人員等，并提供了相关人员的工资；(2) 负责临床结核病人的病案信息、诊断、治疗和科研样本的采集和分析等内容，对创新点“肺结核和肺癌的早期精准诊断与鉴别诊断”、“脂代谢紊乱”靶向干预的分子机制，以及研究成果推广应用的前临床评价做出了贡献；(3) 直接参与课题研究的全过程，培养和听取研究生答辩汇报，对本项目提供了理论指导和实践技术支持。

## 3. 潍坊市康华生物技术有限公司

该单位是国家高新技术企业，拥有酶联免疫、POCT、化学发光、生化检测、分子检测五大技术研发平台。作为项目《特异 miRNAs 信号链系统在肺结核精准诊断与靶向干预中的应用》的主要完成单位（第三位）之一，我们在人力、物力、财力和技术等方面给予了大力支持，为课题的实施提供了必要的保障，保证了课题的顺利进行；我单位与潍坊医学院长期进行产学研合作，特别是为 ELISA 诊断试剂的创新和改良、应用价值评价、临床产品转化和应用等方面提供了重要支持，创新洗液应用于多种 ELISA 试剂的改良，完成了多项产品的临床实验和报批注册，为成果的临床推广应用做出了贡献。

该单位有如下主要贡献：(1) 转化、应用、推广了改良临床结核病 ELISA 检测试剂盒；(2) 完成临床结核病 ELISA 诊断试剂的临床实验验证和专利申请 1 项；(3) 获 ELISA 检测临床注册批文 1 项；(4) 与本项目第一、第二完成人延续合作申请企业科技创新项目 2 项。

## 九、完成人合作关系说明

### ① 完成人合作关系说明

本项目自 2007 年实施以来，获得了国家自然科学基金、山东省教育厅科技计划等多项基金的持续支持。期间衍生出多项医学检测技术的方法学改良、专利申请、试剂注册、临床验证等工作。在此期间，项目第 4 完成人张波在潍坊市第二人民医院检验科（第二完成单位）负责收集临床肺结核患者信息和样本；项目第 3 完成人杨致亭工程师参与和进行实验相关技术和产品的临床转化、专利申请、临床实验、试剂注册等工作，并任潍坊市康华生物技术有限公司（第三完成单位）总经理。

项目第 2 完成人付玉荣教授系潍坊医学院（第一完成单位）病原生物学教研室主任，自项目开始一直参研至今，负责蛋白质组筛选、生物信息学分析等工作。其他完成人李猛副教

授、赵荣兰副教授、李倩副教授、李恒博士等陆续在参加工作后进入团队，在第1完成人伊正君教授指导下进行研究。期间该研究组在2017年被确定为潍坊医学院“病原体基因诊断和治疗”创新团队。在本项目研究基础上，团队中李倩、李恒博士陆续获得了国家自然科学基金青年项目资助（见附件19）。

在此次山东省科技进步奖申报中，项目组全体合作者对完成人排名、完成单位排名和文中提及的专利、文章等的知识产权使用、研发贡献度描述等无异议。

② 完成人合作关系情况汇总表

序号	合作方式	合作者	合作时间	合作成果	证明材料
1	参与完成课题与研究	伊正君，付玉荣，李猛。	2007.01 至今	①发表文章 51 篇； ②获授权专利 6 项； ③参与培养研究生 22 名。	见附件 20、21。
2	参与完成研究	伊正君，赵荣兰。	2010.06-至今		
3	参与完成研究	伊正君，李倩。	2012.06-至今		
4	参与完成研究	伊正君，李恒。	2015.06-至今		
5	结核病诊断试剂的研发、技术改良和转化应用、临床实验验证	伊正君，杨致亭，付玉荣。	2007.01-至今	①应用和改良了临床 ELISA 检测试剂盒；②合作申请科技研究项目 2 项。	见附件 1、5、18。
6	临床患者病历信息收集、病理标本和血清采集、应用	伊正君，付玉荣，张波。	2007.01-至今	①发表文章 3 篇； ②参与培养研究生多名。	见附件 20。