

2023 年度山东省自然科学奖提名公示信息

项目名称	单细胞分析智能无标记二维光散射技术								
提名者	顾瑛	工作单位	中国人民解放军总医院	职称职务	中国科学院院士	学科专业	激光医学	提名等级	二等奖
提名意见	该项目面向单细胞分析光学技术与仪器国际前沿，面向癌症重大疾病诊疗和衰老重大健康问题，面向重大科研仪器和高性能医疗器械，开展了人工智能技术与二维光散射技术在无标记单细胞分析方面的前沿探索，实现了单细胞分析智能无标记二维光散射技术在泛癌细胞和衰老细胞的应用，创新了无标记二维光散射单颗粒高分辨率尺寸识别方法，研发了一种新型的光片照明鞘流系统。项目具有良好的国际前沿创新属性，以及潜在的医学应用及医疗器械产业化前景。 项目获得国家自然科学基金以及山东省重大科技创新工程等支持，相关研究成果发表于领域内国际知名期刊《Biomedical optics express》等，项目执行期间共发表 SCI 论文 70 余篇，单篇最高 SCI 他引 77 次。2015 年，苏绚涛在国际上报道了模式识别细胞仪及其无标记宫颈癌细胞分析研究，2020 年作为客座编辑出版 Cytometry Part A 特刊（Prevalent cancers in Asia），以第一完成人获山东生物医学工程学会科学技术奖一等奖“智能白血病细胞分析无标记二维光散射技术研究”；二维光散射技术用于无标记单颗粒高分辨率尺寸识别相关成果被选为 Cytometry Part A 的封面文章，并被作为主题文章报道。苏绚涛任 Cytometry Part A 副主编，国际细胞术学会学术交流委员会委员。该项目具有良好的国际影响力。 项目相关核心技术获授权发明专利 4 件，实现了单细胞分析模式识别细胞术及光片照明鞘流技术等自主知识产权，在齐鲁医院等开展了临床应用探索。通过承担山东省重大科技创新工程项目等，实现了模式识别细胞仪实验室原型机，被选为山东生物医学工程学会 40 周年年会医工融合服务区域发展代表性成果。该项目在癌症诊断、衰老与老龄化等重大健康问题，以及细胞分析重大科研仪器和高性能医疗器械等领域具有重要转化应用潜力。 参照山东省自然科学奖授奖条件，提名该项目申报 2023 年度山东省自然科学奖二等奖。								

项目简介	该项目属于“生物医学工程”学科中“医学成像技术与仪器”领域。 单细胞技术涵盖光学、电子学、生物学等多个学科，属于重要国际前沿交叉科学领域，被国际权威期刊 Nature Methods 多次列为年度方法或年度展望技术。光散射是最常见的自然现象之一，激光单细胞光散射技术有望克服常用荧光标记技术局限性，实现无标记单细胞分析。近年来，人工智能技术已融入人类生活，其技术变革将深刻影响人类社会的未来。开展单细胞技术、光散射技术、人工智能技术的交叉创新，有望实现单细胞分析新技术，具有重要的科学研究意义。 癌症死亡率具全球疾病死亡率前列，衰老及老龄化是目前全球关注的健康问题。在单细胞层次研发癌症重大疾病以及衰老重大健康问题的分析技术，具有重要的社会意义。目前，我国单细胞分析高端科研仪器以及高性能医疗器械主要依赖进口，开展相关技术创新研发，具备相关技术的国际竞争力，具有重大文化和经济价值。项目符合《“健康中国 2030”规划纲要》等国家和社会重大需求。 项目开展了单细胞分析技术前沿探索，面向单细胞分析智能无标记技术需求，面向癌症重大疾病和衰老重大健康问题，面向高端科研仪器和高性能医疗器械创新，实现了单细胞智能无标记二维光散射技术创新研发，具体如下： 1. 项目实现了单细胞分析智能无标记二维光散射技术创新研发，具有较强的原创性。二维光散射包含了无标记单细胞的丰富信息，人工智能技术可用于二维光散射图样信息挖掘。项目团队在国际上创新提出了模式识别细胞仪技术用于无标记宫颈癌单细胞分析，获得了单细胞模式识别细胞术自主知识产权，项目第一完成人作为客座编辑出版 Cytometry Part A 特刊 (Prevalent cancers in Asia)，项目团队进一步开展了白血病细胞以及衰老细胞的智能无标记二维光散射识别研究，并研发了一种新型深度学习二维光散射技术，可实现更加自动化的高通量单细胞智能无标记分析，分类准确率可达 99%。 2. 项目实现了无标记二维光散射高分辨率单颗粒粒径分析方法创新。微米结构近似均匀球形颗粒具有条纹状二维光散射图样，项目利用傅立叶变换分析技术或基于欧氏距离相似度匹配技术，实现了微米级单颗粒的高分辨率无标记二维光散射尺寸识别，分辨率达 88 nm，突破了可见光光学衍射极限。项目相关成果被选为 Cytometry Part A 封面文章，并被作为主题文章报道。 3. 项目实现了光片照明鞘流系统创新。鞘流系统是细胞仪技术核心部件，项目实现水动力聚焦样本液直径 19-150 微米可调，以及激发尺寸 3-50 微米可控的光片照明技术，获得了光片照明鞘流系统自主知识产权。光片照明鞘流系统与二维光散射技术和模式识别技术融合，可实现智能无标记单细胞快速分析。 项目得到了国家自然科学基金重大研究计划、山东省重大科技创新工程、山东省自然科学基金等支持，项目执行期间，发表论文 90 篇，其中 SCI 论文 70 篇，单篇最高他引 77 次，苏绪涛担任领域内国际知名期刊 Cytometry Part A 副主编、国际细胞术学会学术交流委员会委员。通过与山东大学齐鲁医院血液科、妇产科和山东省立医院影像科等合作，项目开展了单细胞分析智能无标记二维光散射技术在白血病、宫颈癌等多种临床癌症检测方面的应用探索。该项目实现了无标记模式识别流式细胞仪实验室原型机模型，具有相关自主知识产权，项目具有良好的产业化前景。围绕该项目，苏绪涛作为第一完成人的“智能白血病细胞分析无标记二维光散射技术研究”项目获山东生物医学工程学会科学技术奖一等奖，团队成员获教育部自然科学奖二等奖（第二位）等。
-------------	--

代表性论文专著目录							
序号	论文（专著）名称	刊名（出版社）	Doi/ISBN	发表时间	作者（按刊物发表顺序）	通讯作者（含共同）	第一作者（含共同）
1	Pattern recognition cytometry for label-free cell classification by 2D light scattering measurements	Optics Express	10.1364/OE.23.027558	October 2015	Xuantao Su, Shanshan Liu, Xu Qiao, Yan Yang, Kun Song, and Beihua Kong	Xuantao Su	Xuantao Su
2	2D Light Scattering Static Cytometry for Label-Free Single Cell Analysis with Submicron Resolution	Cytometry Part A	10.1002/cyto.a.22713	November 2015	Linyan Xie, Yan Yang, Xuming Sun, Xu Qiao, Qiao Liu, Kun Song, Beihua Kong, Xuantao Su	Xuantao Su	Linyan Xie
3	Label-free light-sheet microfluidic cytometry for the automatic identification of senescent cells	Biomedical Optics Express	10.1364/BOE.9.001692	April 2018	MEIAI LIN, QIAO LIU, CHAO LIU, XU QIAO, CHANGSHUN SHAO, AND XUANTAO SU	XUANTAO SU	MEIAI LIN
4	Deep learning-based light scattering microfluidic cytometry for label-free acute lymphocytic leukemia classification	Biomedical Optics Express	10.1364/BOE.405557	November 2020	JING SUN, LAN WANG, QIAO LIU, ATTILA TÁRNOK, AND XUANTAO SU	XUANTAO SU	JING SUN
5	Berberine Induces Senescence of Human Glioblastoma Cells by Downregulating the EGFR - MEK - ERK Signaling Pathway	Molecular Cancer Therapeutics	10.1158/1535-7163.MCT-14-0634	February 2015	Qiao Liu, Xiuhua Xu, Minnan Zhao, Zhao Wei, Xi Li, Xiyu Zhang, Zhaojian Liu, Yaoqin Gong, and Changshun Shao	Changshun Shao	Qiao Liu, Xiuhua Xu
主要完成人情况							
位次	姓名	工作单位	完成单位	对本项目贡献			
1	苏绪涛	山东大学	山东大学	项目负责人，项目原创性技术提出者。苏绪涛提出了智能单细胞无标记二维光散射分析概念，实现了光片照明、二维光散射、新型鞘流和模式识别技术的融合创新研发，获得了单细胞鞘流技术、单细胞模式识别细胞仪技术等自主知识产权，是项目代表性论文 1-4 的唯一通讯作者（含第一作者），对项目做出了突出贡献。围绕本项目，苏绪涛以第一作者或通讯作者发表领域内知名期刊论文 12 篇，以第一发明人获授权发明专利 4 件，实现了相关仪器实验室原型机，开展了临床应用探索，以第一完成人获山东生物医学工程学会科学技术奖一等奖，担任领域内知名期刊 Cytometry Part A 副主编、国际细胞术学会学术交流委员会委员等。			

2	刘巧	山东大学	山东大学	项目骨干成员，与第一完成人合作发表代表性论文 2，3，4 和获授权发明专利“一种基于光片照明的免标记细胞检测装置及方法”，以共同第一作者身份完成代表性论文 5，在智能二维光散射技术用于无标记癌单细胞及衰老细胞分析，以及新型光片鞘流技术用于单细胞高通量分析的项目成果主要科学发现中做出了重要细胞学贡献。
3	邵常顺	苏州大学	山东大学	项目骨干成员，与项目第一完成人合作发表代表性论文 3，以通讯作者身份发表代表性论文 5，在项目智能无标记二维光散射分析技术在衰老细胞检测研究中做出了重要细胞学贡献。
4	譙旭	山东大学	山东大学	项目骨干成员，与第一完成人合作发表代表性论文 1，2，3 和获授权发明专利“一种基于光片照明的免标记细胞检测装置及方法”、“一种二维光散射静态细胞仪方法及装置”，在智能二维光散射技术用于无标记泛癌单细胞及衰老细胞分析研究中做出了重要人工智能方法应用贡献。
5	林梅爱	汕头大学	山东大学	项目主要成员，代表性论文 3 第一作者，与第一完成人合作获授权发明专利“一种基于光片照明的免标记细胞检测装置及方法”、“基于光片照明与鞘流技术的免标记微流控细胞仪及方法”，是项目成果主要科学发现智能二维光散射无标记衰老细胞分析技术、二维光散射单颗粒高分辨率粒径识别方法和新型光片鞘流单细胞高通量分析技术的主要实验和数据分析完成人。
6	解琳艳	新乡医学院	山东大学	项目主要成员，代表性论文 2 第一作者，与第一完成人合作获授权发明专利“一种二维光散射静态细胞仪方法及装置”，是项目成果主要科学发现智能二维光散射无标记白血病单细胞分析技术和二维光散射单颗粒高分辨率粒径识别方法的主要实验和数据分析完成人。
主要完成单位情况				
完成单位：山东大学 山东大学是该项目的独立完成单位，为该项目实施提供了必要的研究条件。				