

陕西省自然科学奖公示信息

(2025年度)

一、项目基本情况

项目名称	蛋白及 microRNA 标志物精准分析新方法研究
主要完成人	刘成辉，李正平，任伟，刘晓玲，范文娇
主要完成单位	陕西师范大学，北京科技大学

二、提名意见（适用于提各单位）

提 名 者	陕西省教育厅
<p>提名意见（不超过 600 字）：</p> <p>该项目在国家自然科学基金优青、重点等项目的持续支持下，聚焦分子识别及探针设计、信号传导模式等方面的综合创新，致力于解决体液样本中低丰度 miRNA 及蛋白标志物精准检测在灵敏度、特异性、多靶标检测能力等方面存在的挑战和瓶颈问题。创新发展了超高效/低背景环介导恒温核酸扩增、微珠界面微小区域为信号扩增及检测基元的流式微珠检测技术、单微球“超富集”光学信号放大机制等从均相信号传导到单颗粒界面信号调控的全新生物传感架构体系，为 miRNA 及蛋白标志物的高灵敏度、高特异性、多靶标同时检测提供了系统解决方案。该项成果对于推动重大疾病的精准液体活检进程方面具有重要的科学意义和应用前景。</p> <p>5 篇代表性论文均发表在分析化学相关领域权威期刊 Nano Lett.、Chem. Sci.、Biosens. Bioelectron.、Anal. Chem. 期刊，得到国内外同行专家的广泛引用和高度评价。相关研究成果获 2025 年度陕西高等学校科学技术研究优秀成果一等奖。成果材料齐全、规范，无知识产权纠纷，人员排序无争议，符合陕西省自然科学奖提名条件。</p> <p>提名该项目为陕西省自然科学奖 二 等奖。</p>	
<p>说明：省科学技术奖一、二等奖项目，实行按等级标准提名、独立评审表决的机制。提名单者应严格依据省科学技术奖的标准条件，说明提名项目的贡献程度及等级建议。“提名一等奖”评审落选项目不再降格参评二等奖。项目组与提各单位沟通后，做出提名等级意见；提名项目提交后，提名等级建议不得变更。</p>	

三、项目简介

本项目属于分析化学、生命科学、分子诊断等多学科交叉领域的基础研究类成果。蛋白标志物的准确测定一直是临床诊断最为倚重的手段，microRNA (miRNA) 作为一类新兴生物标志物，在多种疾病早期诊断和预后评估等方面展现出了巨大的应用前景。这两类关键标志物的液体活检给重大疾病的无创早期筛查带来了全新契机，但在临床体液样本中，很多与疾病密切相关的 miRNA 及蛋白标志物含量非常低，且处于海量的复杂基质甚至是大量结构高度相似的干扰物质背景中，如何实现这些低丰度 miRNA、蛋白标志物的精准定量分析乃至多靶标同时检测，仍是该领域面临的核心挑战。

本项目聚焦分子识别及探针设计、信号传导模式等方面的综合创新，致力于系统解决低丰度 miRNA 及蛋白标志物精准检测在灵敏度、特异性、多靶标检测能力等方面存在的挑战和瓶颈问题。创新发展了超高效/低背景环介导恒温核酸扩增、微珠界面微小区域为信号扩增及检测基元的流式微珠检测技术、单微球“超富集”光学信号放大机制等从均相信号传导到单颗粒界面信号调控的全新生物传感架构体系，为 miRNA 及蛋白标志物的高灵敏度、高特异性、多靶标同时检测提供了系统解决方案。在如下几方面取得了创新性研究成果：

主要发现和创新点 1（代表性论文 1~2）：通过创新探针结构及分子识别机制，摆脱了传统环介导核酸扩增技术在信号放大效率和特异性等方面的自身桎梏，发展了 RCA-LAMP、Cas12a-SCR 等系列高特异性、高灵敏度的 miRNA 检测方法。

主要发现和创新点 2（代表性论文 3）：针对均相体系信号分子扩散稀释导致的灵敏度受限等问题，创新发展了以微珠表面微小区域为分子识别、信号扩增及独立信号检测基元的流式微珠分析技术，有效消除了复杂基质干扰，显著提高了检测结果的灵敏度和准确性。

主要发现和创新点 3（代表性论文 4~5）：发展了单微球信号“超富集”传感体系，低丰度蛋白及 miRNA 靶标引起的微弱信号高度集中于单一微球表面，以简便操作即可实现多种标志物的超高灵敏度检测，形成了单微球相关完整检测体系。

该成果先后得到国家自然科学基金重点项目（21335005）、优秀青年科学基金项

目(21622507)、面上项目(21472120; 21575086; 22074088)以及青年项目(21904083)等经费的持续支持, 5篇代表性论文均发表在分析化学、传感相关领域权威期刊。该成果论文发表后得到国内外同行的高度评价, 截至2025年8月, 经 Web of Science 核心数据库检索, 本成果5篇代表性论文被他人引用次数为290次, 引用本成果论文的有 Chem. Soc. Rev., Angew. Chem. Int. Ed., Adv. Mater., Trends Anal. Chem., Nucleic Acid Res., Nat. Biomed. Eng.等化学相关领域知名期刊。

在该成果完成过程中, 培养2名博士后, 5名博士生和20名硕士研究生。成果第一完成人刘成辉教授2019年入选陕西省百名优秀科技新星, 2020获评陕西青年科技奖, 2025年获陕西高等学校科学技术研究优秀成果一等奖(第一完成人)。

四、客观评价

该成果得到国内外同行的高度评价和广泛关注，多项工作被 ACS 官微等学术媒体进行了亮点报道。截至 2025 年 8 月，经 Web of Science 数据库检索，5 篇代表性论文被 Nat. Biomed. Eng.、Sci. Adv.、Chem. Soc. Rev.、Angew. Chem. Int. Ed.、Adv. Mater.、Anal. Chem. 等化学及分析化学顶级期刊他引 290 次。部分成果获 2025 年度陕西高等学校科学研究优秀成果一等奖。

本项目发展的 miRNA 和蛋白标志物的流式微珠和单颗粒“超富集”检测新方法，在国内外学术界均获得了广泛影响。鉴于项目组在相关领域的前瞻性工作，受邀先后在 Trends Anal. Chem.、Anal. Bioanal. Chem.、中国科学化学等期刊撰写了单微球生化分析与流式微珠分析领域的评述文章（Trends Anal. Chem., 2023, 162, 117035; Anal. Bioanal. Chem., 2023, 415, 97; 中国科学：化学, 2024, 54, 1800）。项目组发展的 miRNA 和蛋白标志物的超高效/低背景均相核酸扩增体系、流式微珠和单颗粒“超富集”检测新方法和新理念，已被国内外同行借鉴扩展到了多种生物分子的灵敏检测。

生化分析和生物传感领域许多国内外著名专家学者均在其研究论文或综述文章中对项目组的工作给予了高度评价。部分同行评价情况如下：

针对项目组发展的均相高灵敏度 RCA-LAMP 分析方法，中山大学药学院王红胜教授在其研究文章（Nucleic Acids Res., 2023, 51, 9）中指出，通过将环介导恒温扩增（LAMP）和滚环扩增（RCA）的独特优势相结合，项目组的方案实现了在全 RNA 样本中目标 miRNA 的精准检测，为高灵敏 RNA 检测提供了新的技术方案，并借鉴项目组的 RCA-LAMP 设计思路实现了 RNA 中特定 m6A 位点的灵敏检测。重庆大学侯长军教授（Chem. Commun., 2023, 59, 11987）、陕西科技大学李国梁教授（Small Methods, 2022, 6, 2200794）分别在其研究文章中特别指出，传统的 CRISPR/Cas12a 传感体系只能用于检测含有特定 PAM 序列的靶标核酸。项目组创造性提出了一种靶标 miRNA 经滚环转录扩增（RCT）诱导产生 crRNA 的全新 Cas12a 激活机制，避免了背景干扰的同时，突破了对 PAM 位点依赖性的限制。此外，加拿大皇家科学院院士乐晓春教授（Chem. Soc. Rev., 2021, 50, 11844）、东南大学张春阳教授（Chem.-Eur. J., 2023, 29, e202203412）分别在其综述文章中对项目组研发的基于 Cas12a 和 RCT 技术的高灵敏度 miRNA 检测工作进行了大篇幅详细评述，特别强调了我们的方法在复杂

样本中对靶标 miRNA 具备优异的单碱基错配检测能力。

项目组构建的流式微珠生物传感策略也得到了业内的广泛认可。伊利诺伊大学厄巴纳-香槟分校 Brian T Cunningham 教授对项目组发展的流式微珠检测技术进行了重点评述。他们指出项目组发展的免疫-TdT 技术是将核酸延伸机制用于免疫分析的代表性工作之一。特别指出颗粒表面无模板延伸策略简化了 DNA 扩增过程，极大提升了流式检测效率 (Lab Chip, 2020, 20, 2816)。

项目组构建的单微球 SERS 成像体系也得到了业内的广泛认可。厦门大学杨朝勇教授 (Trends Anal. Chem., 2023, 158, 116840)、东南大学伍磊教授和葡萄牙米尼奥大学 Lorena Diéguez 教授 (Biosens. Bioelectron., 2022, 204, 114075) 以及青岛大学李珊珊 (Trends Anal. Chem., 2023, 167, 117253) 等课题组均对项目组构建的单微球 SERS 成像体系用于 microRNA 多重分析进行了大篇幅配图介绍和正面评价，特别指出我们所建立的即混即测的简单操作模式在液体活检早期筛查重大疾病领域具有重要的价值。

由于本项目突出的研究成果，刘成辉教授曾先后受邀担任 ChemistrySelect、Chin. Chem. Lett.、Targets 期刊的编委/青年编委，Frontiers in Bioinformatics 期刊副主编。受邀担任中国分析测试协会核酸分析专委会委员，先后在重要国际、国内学术会议上做邀请报告 30 余次，产生了较为广泛的学术影响。

五、代表性论文专著目录

(不超过 8 条。其中代表性论文不超过 5 篇，代表性专著不超过 3 部，应公开发表 2 年以上，即 2023 年 8 月 1 日前)

序号	论文专著名称	刊名	作者	年卷页 码 (xx 年 xx 卷 xx 页)	发表时 间 (年 月 日)	通讯作者 (含 共同)	第一作者 (含共同)	国内作者	他引 总次 数	检索 数据 库	知识 产权 是否 归国 内所 有
1	Rolling circle extension-actuated loop-mediated isothermal amplification (RCA-LAMP) for ultrasensitive detection of microRNAs	BIOSENSORS & BIOELECTRONICS	Weimin Tian, Pengjie Li, Wenli He, Chenghui Liu, Zhengping Li	2019 年 128 卷 17-22 页	2019 年 3 月 1 日	Chenghui Liu (刘成辉), Zhengping Li (李正平)	Weimin Tian (田维敏)	Weimin Tian (田维敏), Pengjie Li (李鹏杰), Wenli He (何文莉), Chenghui Liu (刘成辉), Zhengping Li (李正平)	115	WOS	是
2	New CRISPR-Derived microRNA Sensing Mechanism Based on Cas12a Self-Powered and Rolling Circle Transcription-Unleashed Real-Time crRNA Recruiting	ANALYTICAL CHEMISTRY	Gaoting Wang, Weimin Tian, Xiaoling Liu, Wei Ren, Chenghui Liu	2020 年 92 卷 6702-6708 页	2020 年 4 月 10 日	Xiaoling Liu (刘晓玲), Chenghui Liu (刘成辉)	Gaoting Wang (王高婷)	Gaoting Wang (王高婷), Weimin Tian (田维敏), Xiaoling Liu (刘晓玲), Wei Ren (任伟), Chenghui Liu (刘成辉)	105	WOS	是

3	An ultrasensitive flow cytometric immunoassay based on bead surface-initiated template-free DNA extension	CHEMICAL SCIENCE	Liping Zhu, Desheng Chen, Xiaohui Lu, Yan Qi, Pan He, Chenghui Liu, Zhengping Li	2018 年 9 卷 6605-6613 页	2018 年 7 月 23 日	Chenghui Liu (刘成辉)	Liping Zhu (朱丽萍)	Liping Zhu (朱丽萍), Desheng Chen (陈德胜), Xiaohui Lu (卢晓慧), Yan Qi (祁艳), Pan He (何攀), Chenghui Liu (刘成辉), Zhengping Li (李正平)	30	WOS	是
4	Amplification-free and mix-and-read analysis of multiplexed microRNAs on a single plasmonic microbead	NANO LETTERS	Xiaohui Lu, Chen Hu, Dailu Jia, Wenjiao Fan, Wei Ren, Chenghui Liu	2021 年 21 卷 6718-6724 页	2021 年 7 月 29 日	Wei Ren (任伟), Chenghui Liu (刘成辉)	Xiaohui Lu (卢晓慧), Chen Hu (胡晨)	Xiaohui Lu (卢晓慧), Chen Hu (胡晨), Dailu Jia (贾黛璐), Wenjiao Fan (范文娇), Wei Ren (任伟), Chenghui Liu (刘成辉)	33	WOS	是
5	All on size-coded single bead set: a modular enrich-amplify-amplify strategy for attomolar level multi-immunoassay	CHEMICAL SCIENCE	Desheng Chen, Xiaobo Zhang, Liping Zhu, Chenghui Liu, Zhengping Li	2022 年 13 卷 3501-3506 页	2022 年 2 月 17 日	Chenghui Liu (刘成辉), Zhengping Li (李正平)	Desheng Chen (陈德胜), Xiaobo Zhang (张晓波)	Desheng Chen (陈德胜), Xiaobo Zhang (张晓波), Liping Zhu (朱丽萍), Chenghui Liu (刘成辉), Zhengping Li (李正平)	7	WOS	是

合 计	290		
补充说明（视情填写）：无			

六、主要完成人情况表

姓 名	刘成辉	排 名	1
行政职务	院长	技术职称	教授
工作单位	陕西师范大学	完成单位	陕西师范大学
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>主持项目总体设计及全面工作，包括项目的选题、技术路线的创新性设计、实验过程的指导。负责创建了从高效均相扩增到单颗粒界面信号调控的整体传感架构体系，是全部创新发现点的主要完成人和贡献者。是 5 篇代表性论文的通讯作者。</p>			

姓 名	李正平	排 名	2
行政职务	院长	技术职称	教授
工作单位	北京科技大学	完成单位	北京科技大学
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>负责项目总体设计和规划指导，包括项目的选题、技术路线的创新设计等。主要负责指导创建了环介导的高效恒温扩增技术，以及基于单微球信号“超富集”的蛋白标志物检测方案。是代表论文 1 和代表性论文 5 的通讯作者，代表性论文 3 的共同作者。</p>			

姓 名	任伟	排 名	3
行政职务	无	技术职称	副教授
工作单位	陕西师范大学	完成单位	陕西师范大学
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>共同构建了基于单颗粒表面 SERS 成像分析方法以及 microRNA 多重检测分析平台。是代表性论文 4 的通讯作者，代表性论文 2 的共同作者。</p>			

姓 名	刘晓玲	排 名	4
行政职务	无	技术职称	教授
工作单位	西北农林科技大学	完成单位	陕西师范大学
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>共同构建了基于 Cas12a 和滚环转录的 microRNA 检测方法。是代表性论文 2 的通讯作者。</p>			

姓 名	范文娇	排 名	5
行政职务	无	技术职称	副研究员
工作单位	陕西师范大学	完成单位	陕西师范大学
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>共同构建了单微球信号“超富集”方法以及多重 microRNA 检测技术。是代表性论文 4 的共同作者。</p>			

七、主要完成单位情况表

单位名称	陕西师范大学
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>作为本项目的依托单位，陕西师范大学为项目的顺利完成并取得优异成绩做出了重要贡献，主要表现为：（1）组织并完成了项目策划和实施工作；（2）为项目的顺利实施提供了人力资源与优质的工作环境与场所；（3）提供了本项目所需的设备、能源、图书资料和数据库等资源。</p>	

单位名称	北京科技大学
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>北京科技大学为项目的顺利完成提供了部分实验条件和人力资源保障。</p>	

八、完成人合作关系说明

项目完成人刘成辉、李正平、任伟、刘晓玲、范文娇长期致力于该项目合作研究，具有良好的长期合作关系，为项目目标达成均做出了不可或缺贡献。

2013-2022 年本项目执行期间，刘成辉教授（主要完成人一）、李正平教授（主要完成人二）共同组建陕西师范大学“生化分析与分子诊断”研究团队，5 篇代表性论文均是该团队通力合作的结果。任伟（主要完成人三）于 2019 年 3 月加入刘成辉教授研究团队，期间作为共同通讯作者完成代表性论文 4。刘晓玲（主要完成人四）于 2018 年作为博士后加入刘成辉教授团队，以共同作通讯作者的身份完成了代表性论文 2。范文娇（主要完成人五）是刘成辉教授指导的硕博连读研究生，并于 2022 年留校进行博士后研究，共同完成了代表性论文 4。

五位完成人属于同一研究团队，且相互之间长期保持合作关系，相互之间交叉合作，团队成员共同培养研究生和发表文章，取得了丰硕的成果。完成人一、三、五合作共同获得 2025 年陕西高等学校科学技术研究优秀成果奖一等奖，本项目 5 篇代表性论文均是团队长期合作的结果。

完成人合作关系情况汇总表

序号	合作方式	合作者/ 项目排名	合作时间	合作成果	证明材料
1	论文 合著	刘成辉（1） 李正平（2）	2013.08- 2022.02	Rolling Circle Extension-Actuated Loop-Mediated Isothermal Amplification (RCA-LAMP) for Ultrasensitive Detection of MicroRNAs. Biosens. Bioelectron., 2019, 128, 17-22.	代表性论文 1
2	论文 合著	刘成辉（1） 任伟（3） 刘晓玲（4）	2018.10- 2022.02	New CRISPR-derived microRNA sensing mechanism based on Cas12a self-powered and rolling circle transcription (RCT)-unleashed real-time crRNA recruiting. Anal. Chem., 2020, 92, 6702-6708.	代表性论文 2
3	论文 合著	刘成辉（1） 李正平（2）	2013.08- 2022.02	An Ultrasensitive Flow Cytometric Immunoassay Based on Bead Surface-Initiated Template-Free DNA Extension. Chem. Sci., 2018, 9, 6605-6613.	代表性论文 3
4	论文 合著	刘成辉（1） 任伟（3） 范文娇（5）	2016.09- 2022.02	Amplification-free and mix-and-read analysis of multiplexed microRNAs on a single plasmonic microbead. Nano Lett., 2021, 21, 6718-6724.	代表性论文 4

5	论 文 合 著	刘成辉（1） 李正平（2）	2013.08- 2022.02	All on size-coded single bead set: modular enrich-amplify-amplify strategy for attomolar level multi-immunoassay. Chem. Sci., 2022, 13, 3501-3506.	代表性论文 5
（不 限 条 目）	共 同 获 奖	刘成辉（1） 任伟（3） 范文娇（5）	2016.09- 2022.02	2025 年陕西高等学校科 学技术研究优秀成果一 等奖	获奖证书