

广东医学科技奖拟推荐项目公示表

推荐奖种	医学科学技术奖一等奖
项目名称	脑胶质瘤血管拟态研究
推荐单位	中山大学肿瘤防治中心
推荐意见	该团队项目“脑胶质瘤血管拟态系列研究”为原创性课题，创新性和先进性非常突出，胶质瘤多样性微循环构筑理论从内涵上完善了经典的肿瘤血管生成理论；从临床上解释了目前抗血管内皮的治疗疗效不佳的原因。该项目课题受邀在多个国际、国内学术大会上做专题报告；课题组成员先后获得“世界神经外科联盟青年医师奖”、“亚洲神经肿瘤大会优秀论文奖”和“中华医学会神经外科年会优秀论文奖”等国内外荣誉，取得了较好的学术影响。脑胶质瘤是成人最常见的原发性颅内肿瘤，临床采取以手术合并放疗、化疗以及其他辅助治疗的综合治疗模式，但疗效仍不理想。恶性胶质瘤是一种以微血管肾小球样增生为特征的高度血管化的异生组织，但临床基于经典肿瘤血管生成理论的抗血管生成疗效不佳。胶质瘤的富血管特性与抗血管生成疗效欠佳之间存在巨大矛盾。陈忠平团队发现胶质瘤中存在一种受TNC调控并主要由肿瘤干细胞转分化而来的内皮样肿瘤细胞直接构成的微循环管道，这种管道被命名为血管拟态，血管拟态也是胶质瘤预后不良的独立因素。综合系列研究结果，陈忠平课题组首先提出了胶质瘤微组织存在包括经典的肿瘤血管、血管拟态和马赛克血管等多样性养分供给管道的理论，很好地解释了临床胶质瘤抗血管生成疗效欠佳的根本原因，被国际同行认为是经典肿瘤血管生成理论的重要补充。我单位认真审核了该项目各项内容，确认了相关材料真实有效，经公示无异议，同意推荐其申报广东医学科技奖。
项目简介	胶质瘤是成人中枢神经系统最常见的原发性肿瘤，虽经积极的手术治疗，患者的预后仍然不佳。因此，抗血管治疗，靶向治疗，电场治疗等新颖治疗手段已经逐步应用在胶质瘤患者的治疗方案中。然而，临床研究结果显示，胶质瘤的抗血管治疗只能提高肿瘤患者的无进展生存期，不能提高总生存期。究其原因，应用抗血管治疗后会诱导胶质瘤患者出现耐药现象，最终导致抗血管治疗失败的结果。项目组负责人陈忠平教授在加拿大留学期间就开始了胶质瘤抗血管治疗耐药的研究工作。从2000年开始项目组在陈教授的领导下，着眼于脑胶质瘤抗血管治疗耐药这一临床热点展开了一系列的研究，发现血管拟态现象可能是导致胶质瘤抗血管治疗耐药的主要原因。项目组于2005年在国际上首次报道了胶质瘤也存在血管拟态现象（VM, Vasculogenic mimicry）。此后，项目组以胶质瘤的血管拟态现象为切入点，深入探究血管拟态对胶质瘤抗血管治疗抵抗的作用及其重要意义，并取得了一系列的研究结果：1. 胶质瘤的血管拟态现象可作为肿瘤患者临床预后的独立预测因子，肿瘤中血管拟态结构多的患者预后比肿瘤中血管拟态结构少的患者更差。2. 血管拟态在肿瘤发生发展的各个阶段中持续存在的，血管拟态是独立于内皮依赖血管的一种肿瘤营养供给管道，是肿瘤生长所需的重要结构。3. 剖析胶质瘤的微循环供给系统，提出肿瘤内存在四种微循环结构：（1）血管内皮细胞依赖性管道；（2）肿瘤细胞依赖性管道（血管拟态）；（3）细胞外基质依赖性管道；（4）马赛克管道（血管内皮细胞和肿瘤细胞共同存在）。4. 发现胶质瘤干细胞能够在VEGF的刺激下形成血管拟态并转分化为血管内皮细胞。提示血管拟态是能够转变成经典肿瘤血管。5. 细胞外基质蛋白Tenascin-C可以促进胶质瘤血管拟态形成，Tenascin-C通过EGF样结构域结合胶质瘤细胞膜表面EGFR激活下游Akt/raf/MMP2/MMP9信号通路轴促进胶质瘤血管拟态形成。本研究从发现胶质瘤中存在血管拟态形成现象，血管拟态存在的临床意义，到血管拟态是由肿瘤干细胞形成并且在转分化为血管内皮细胞后变成经典肿瘤血管，血管拟态形成由TNC结合细胞EGFR受体活化下游

	Akt/Raf/MMP2/MMP9 信号轴一步步地揭开血管拟态对胶质瘤发生发展的作用,代表我国该领域基础最高水平。本研究创新性和先进性非常突出,在理论上填补和完善经典肿瘤血管生成理论,在临床上解释了目前抗血管内皮的治疗疗效不佳的深层原因,旨在为将来靶向胶质瘤干细胞抑制血管拟态形成提供坚实的理论基础。该项系列研究共发表论文 20 篇,多次受邀在国际及国内学术会议上做主旨演讲,取得了显著的学术及社会影响。
客观评价	(1) 关于胶质瘤中存在血管拟态现象的相关研究成果,是陈忠平教授项目组在国际上首次报道的,当时在国内尚无相关研究,因此创新性较大。报道内容得到了国内外学者的公认,并且该研究为开展胶质瘤血管拟态研究提供了坚定的理论基础。 (2) 有关胶质瘤血管拟态作为胶质瘤患者临床预后的独立预测因子的相关研究成果在国内甚至国际尚属领先,该研究结合胶质瘤患者的组织学和临床学指标,提出了胶质瘤血管拟态是胶质瘤患者临床预后的独立预测因子,并且创新型地证实了血管拟态与肿瘤内微血管密度成反比。 (3) 有关血管拟态持续存在于胶质瘤发生发展的各个阶段的相关研究在国内甚至国际均是首次报道,该研究充分地证实了血管拟态在肿瘤的发生发展各个阶段都是持续存在的,并且血管拟态与血管内皮管道成负相关,相辅相成共同促进胶质瘤的形成。 (4) 有关肿瘤内存在四种微循环供给管道的相关研究也是在国际上首次报道,项目组成员通过基础实验创新性地提出胶质瘤内存在四种微循环结构,并且四种结构都具有营养供给作用,提示不仅是肿瘤细胞具有异质性,肿瘤内微血管也具有异质性。因此单一减少血管内皮管道并不能完全遏制肿瘤的养分供给。 (5) 有关胶质瘤干细胞在 VEGF 刺激下形成血管拟态并转分化为血管内皮细胞的研究是国际上首次报道,既往研究提示,胶质瘤干细胞是可以转分化为内皮细胞,但是项目组研究发现胶质瘤干细胞是先形成血管拟态再转分化为血管内皮细胞。并且创新性地利用活细胞成像仪实时观察到了胶质瘤干细胞转分化为血管内皮细胞的整个过程。 (6)、细胞外蛋白 Tenascin-C 促进胶质瘤血管拟态形成研究在国际上也是具有创新性,在国际上是首次报道。研究发现 Tenascin-C 能通过 EGF 结构域促进胶质瘤细胞血管拟态形成的功能。项目负责人 30 多年来一直从事胶质瘤的综合治疗事业。1999 年创办国内首个神经肿瘤专科以来,中山大学肿瘤防治中心神经肿瘤科一直作为胶质瘤的黄埔军校,引领国内胶质瘤学科的进步与发展。项目组从 2005 年在国内首次报道胶质瘤中存在 VM 现象开始到至今一直从事探索胶质瘤 VM 形成机制及其临床意义的研究,取得了丰硕成果。该研究成果创新性和先进性非常突出,在国内外会议室广泛推广和科普并得到了广大同行的认同,取得了明显的社会效益。
推广应用情况	该项目课题受邀在多个国际、国内学术大会上做专题报告;课题组成员先后获得“世界神经外科联盟青年医师奖”、“亚洲神经肿瘤大会优秀论文奖”和“中华医学会神经外科年会优秀论文奖”等国内外荣誉,取得了较好的学术影响。
知识产权证明目录	代表性论文: 1. Mei X, Chen YS, Chen FR, Xi SY, Chen ZP. Glioblastoma stem cell differentiation into endothelial cells evidenced through live cell imaging Running title: Live cell imaging of GSCs CD34 expression. Neuro Oncol. 2017 Mar 8. doi: 10.1093/neuonc/nox016. [Epub ahead of print] 2. Yue WY,Chen ZP.Does vasculogenic mimicry exist in astrocytoma.J Histochem Cytochem.2005, 53(8):997-1002. 3. Cai HP, Wang J,Xi SY, Ni XR, Chen YS, Yu YJ, Cen ZW, Yu ZH, Chen FR, Guo CC, Zhang J, Ke C, Wang J, Chen ZP.Tenascin-cmediated vasculogenic mimicry formation via regulation of MMP2/MMP9 in glioma. Cell Death Dis. 2019 Nov 21;10(12):879. IF:5.959

	4. Liu XM,Zhang QP,Mu YG,Zhang XH,Sai K,Pang JC,Ng HK,Chen ZP.Clinical significance of vasculogenic mimicry in human gliomas.J Neurooncol,2011,(105):73-179. 5. Chen YS,Chen ZP. Vasculogenic mimicry:a novel target for glioma therapy. Chin J Cancer.2014 Feb;33(2):74-79.
完成人情况(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)	陈忠平(第一完成人,主任医师,科主任导师,中山大学肿瘤防治中心,作为本项目的负责人,提出本项目的科学问题,设计本项目的研究思路,指导具体的执行和操作等) 陈银生(第二完成人,副主任医师,科秘书,中山大学肿瘤防治中心,参与本项目的的设计、统筹和具体执行。建立了胶质瘤干细胞操作平台、血管拟态三位培养模型和裸鼠原位模型,首次提出胶质瘤4种微循环构筑等。) 梅鑫(第三完成人,副主任医师,工作单位:中山大学孙逸仙纪念医院,完成单位:中山大学肿瘤防治中心,博士在读期间,参与本项目的设计及负责主要课题实验实施,并将该项目作为博士研究课题重要部分。) 陈芙蓉(第四完成人,技师,中山大学肿瘤防治中心,参与部分项目课题实验,收集标本,整理项目资料及组织申报课题和项目报奖相关等)
完成单位情况(单位名称、排名,对本项目的贡献)	中山大学肿瘤防治中心,唯一完成单位,陈教授教授作为项目完成人提出关于本项目的科学问题,并设计本项目的研究思路,在他的指导其团队成员在验证过程中不断完善,并将该项目成果通过发表论文,培养人才,参加会议并作报告等形式进行项目推广。