

2024 年度华夏医学科技奖公示表

项目名称	脑胶质瘤微循环及瘤周水肿创新性研究
申报奖项类别	华夏医学科学技术进步奖
主要完成单位 (含排序)	中山大学肿瘤防治中心、福建医科大学附属第一医院、首都医科大学三博脑科医院
主要完成人 (含排序)	陈忠平，林志雄，陈银生，梅鑫，陈金桃，蔡海平，奚少彦，张清平，郑宗清，付军，柯超，倪向荣，王静，陈芙蓉
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，辅以放疗/化疗，患者的预后仍然不佳，最高级别的胶质母细胞瘤 5 年生存率在 10% 以下。高度血管化、血管构筑异质性及瘤周水肿构成恶性脑胶质瘤三大特征性的组织病理学表现，然而临床上基于高度血管化而进行的抗血管治疗疗效不佳，常常表现为假性缓解，甚至出现瘤周水肿控制而组织上却更广泛的肿瘤侵袭，这些相互矛盾的现象困扰着神经肿瘤学者。项目组从临床问题出发，进行了一系列创新性研究，在脑胶质瘤发现了有别于传统认识的肿瘤微循环模式和瘤周水肿新机制。 项目组于 2005 年在国际上首次报道了胶质瘤存在血管拟态现象（Vasculogenic mimicry, VM），一种不依赖内皮细胞的微循环管道。系列的研究发现：1. 血管拟态在胶质瘤发生发展的各个阶段中持续存在，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。2. 剖析胶质瘤的微循环供给系统，我们发现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）。3. 把胶质瘤微血管生长模式（microvascular patterns，MVP）分为芽生型（microvascular sprouting, MS）、簇状型（vascular cluster, VC）、花环型（vascular garland, VG）、肾小球样（glomeruloid vascular proliferation, GVP）和拟态血管（vasculogenic mimicry, VM）；通过聚类分析，我们可以把脑胶质瘤微血管模式分为 2 型，I 型主要由 MS 和 VC 组成，II 型主要由 VG、GVP 和 VM 组成；II 型的预后明显较 I 型差，这一分型是独立的预后影响因子。同时深入分析也发现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。4. 探索胶质瘤微循环结构形成机制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。我们研究还发现不同的微血管形态存在不同的微血管 niche，不同微血管模式周 niche 组织结构及细胞分布存在明显的差异，利用质谱分析发现不同微血管 niche 存在明显不同的蛋白组学特征。5. 分子机制研究发现细胞外基质蛋白 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。 为剖析胶质瘤复杂微循环模式与肿瘤营养的关系，我们在瘤周水肿方面做了探索，国际上首次发现胶质瘤瘤周的水肿是通过串珠葡萄样（vesiculo-vacuolar organelles, VVO）的类细胞器样结构主动完成，瘤周水肿是胶质瘤以重构营养联系为核心的组织学重构的结果，瘤周水肿是一个主动过程，而不是瘤周组织破坏导致渗出的被动过程。瘤周水肿实际上是为侵袭的肿瘤细胞在新的微循环建立前提供营养，瘤周水肿严重程度可以作为胶质瘤预后的判断指标。在此基础上，我们在国际

	上率先系统总结了瘤周水肿的影像特征对脑胶质瘤化疗疗效及脑胶质瘤全切后复发模式的影响，并提出了基于瘤周水肿影像特征的手术方案和放疗靶区制定策略。 本研究从发现胶质瘤中存在血管拟态现象，探索脑胶质瘤的微循环结构，提出了创新的分类。分析了各种微循环模式特别是血管拟态存在的临床意义，深入探讨复杂微循环形成机制，发现肿瘤干细胞存在转分化为血管内皮细胞能力，使拟态血管变成经典肿瘤血管，而血管拟态形成由 TNC 结合细胞 EGFR 受体活化下游信号轴一步步地揭开血管拟态对胶质瘤发生发展的作用。同时，发现胶质瘤瘤周水肿是依赖类细胞器样结构主动完成过程，系肿瘤重构营养联系的结果。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及肿瘤重构营养联系的组织学特征，在临床上解释了目前抗血管内皮的治疗疗效不佳甚至更广泛侵袭的深层原因，旨在为将来靶向胶质瘤干细胞抑制血管拟态形成及控制瘤周水肿提供坚实的理论基础。该项系列研究共发表相关论文 57 篇，多次受邀在国际及国内学术会议上做主旨演讲，相关论文在国内获奖，取得了显著的学术及社会影响。
代表性论文(专著)列表(至少包含论文名称、刊名、年卷页码和作者)	论文 1: Does vasculogenic mimicry exist in astrocytoma? 期刊: JOURNAL OF HISTOCHEMISTRY & CYTOCHEMISTRY, 年卷页: 2005, 53(8):997-1002. 第一作者: 岳伟英; 通讯作者: 陈忠平
	论文 2: Clinical significance of vasculogenic mimicry in human gliomas. 期刊: JOURNAL OF NEURO-ONCOLOGY. 年卷页: 2011,(105):173-179. , 第一作者: 刘晓梅; 通讯作者: 陈忠平
	论文 3: TGM2 inhibition attenuates ID1 expression in CD44-high glioma-initiating cells. 期刊: Neuro-oncology. 年卷页: 2013,15 (10) : 1353-1365, 第一作者: 付军; 通讯作者: 陈忠平
	论文 4: Glioblastoma stem cell differentiation into endothelial cells evidenced through live cell imaging Running title: Live cell imaging of GSCs CD34 expression. 期刊: Neuro Oncol 年卷页: 2017 Aug 1;19(8):1109-1118 (IF,13.02). 第一作者: 梅鑫; 通讯作者: 陈忠平
	论文 5: Tenascin-c-mediated vasculogenic mimicry formation via regulation of MMP2/MMP9 in glioma. 期刊: Cell Death & Disease. 年卷页: 2019 Dec; 10(12): 879.IF5.959 第一作者: 蔡海平, 通讯作者: 陈忠平
	论文 6: Association between glioblastoma cell-derived vessels and poor prognosis of the patients. 期刊: Cancer Communications. 年卷页: 2020;40:211-221. 第一作者: 梅鑫; 通讯作者: 陈忠平
	论文 7: Nestin+/CD31+ cells in the hypoxic perivascular niche regulate glioblastoma chemoresistance by upregulating JAG1 and DLL4. 期刊: Neuro Oncol. 年卷页: 2021, 23(6):905-919. 第一作者: 郑宗清, 通讯作者: 林金明, 林志雄。
	论文 8: Inhibition of tumor-induced edema by antisense VEGF is mediated by suppressive vesiculo-vacuolar organelles (VVO) formation. 期刊: Cancer Sci. 年卷页: 2008, 99(12):2540-6. 第一作者: 林志雄, 通讯作者: 傅瑾, 林志雄

	论文9：Correlation of high delta-like ligand 4 expression with peritumoral brain edema and its prediction of poor prognosis in patients with primary high-grade gliomas. J Neurosurg. 2015, 123(6):1578-85.第一作者：丘献新，通讯作者：林志雄
	论文10：Classification of microvascular patterns via cluster analysis reveals their prognostic significance in glioblastoma. Hum Pathol. 2015, 46(1):120-8.第一作者：陈龙，通讯作者：郑宗清
主要知识产权 证明目录	无