

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	胶质瘤发病机制研究和药物疗效提升的技术创新与推广应用
推荐单位	<p>推荐单位：广东省医学会</p> <p>推荐意见：</p> <p>胶质瘤是最常见的颅内脑原发肿瘤，临床预后极差，平均生存期仅为 15-18 月。由于其浸润性生长的特性，无法手术完整切除，如何提高药物治疗的效果是胶质瘤研究的重要方向。中山大学孙逸仙纪念医院彭英教授团队联合中山大学肿瘤防治中心陈忠平教授团队在多项国家级基金的资助下，围绕提高胶质瘤药物治疗效果的难题，从化疗耐药和研发新的靶向药两个主要方向进行长期深入的基础研究和临床实践，取得以下成绩：①组织标本中 microRNA 交互作用可以作为胶质瘤预后的标志物。②针对抗肿瘤药物不容易透过血脑屏障的临床难题，成功构建了几种新型胶质瘤靶向给药系统，均显示出良好的跨血脑屏障作用及肿瘤靶向效应。③创新性地提出并通过临床研究验证后整理出系列提高胶质瘤化疗疗效的个体化方案。相关研究成果先后在国内外杂志上发表了代表性论文 20 篇，获得发明专利两项，举办了“脑肿瘤化疗及分子靶向治疗学习班”、“神经病学前沿研究进展”等国家级继续教育学习班，编辑出版了《神经系统肿瘤化疗手册》，创建了复合的神经外科/神经肿瘤（化疗）综合治疗学科，培养了神经肿瘤化疗医生上百人，及数十名有发展前景的中青年科学研究人才。本项目先后在省内外多家三甲医院进行推广应用，收到了良好的社会效益和间接经济效益。我单位认真审核项目填报各项内容，确保材料真实有效，经公示无异议，同意推荐其申报 2021 年中华医学科技奖。</p>
项目简介	<p>胶质瘤是最常见的颅内脑原发肿瘤，临床预后极差，平均生存期仅为 15-18 月。由于其浸润性生长的特性，无法手术完整切除，如何提高药物治疗的效果是胶质瘤研究的重要方向。目前困扰临床医生的难题有几个方面：①大部分传统的肿瘤化疗药物因为血脑屏障的存在，限制了其进入脑实质。②目前胶质瘤一线化疗药物替莫唑胺虽然可跨血脑屏障，但由于患者个体差异导致化疗药物耐药。③新的基因治疗方法处于研发阶段，需要寻求有效的基因干预的靶点。</p> <p>中山大学孙逸仙纪念医院彭英教授团队联合中山大学肿瘤防治中心陈忠平教授团队在多项国家级基金的资助下，在胶质瘤药物治疗方面进行创新攻坚，从化疗耐药和研发新的靶向药两个主要方向进行长期深入的基础研究和临床实践，取得以下成绩：①组织标本中 microRNA 交互作用可以作为胶质瘤预后的标志物。我们发现 miR138、miR340 具有抑制肿瘤生长的作用，而 miR181b 跟胶质瘤的耐药相关。②针对抗肿瘤药物不容易透过血脑屏障的临床难题，成功构建了几种新型胶质瘤靶向给药系统：包括乳铁蛋白（Lf）和透明质酸（HA）双重修饰的大分子前药，OX26/CTX-PL/pC27 脂质体复合物，以及叶酸聚乙二醇接枝支化聚乙烯亚胺(FA-PEG-PEI)靶向向纳米材料，均显示出良好的跨血脑屏障作用及肿瘤靶向效应。③创新性地提出并通过临床研究验证后整理出系列提高胶质瘤化疗疗效的个体化方案，包括：1) 依据胶质瘤体外药敏结果、MGMT 表达指导胶质瘤病人的化疗，对于 MGMT 高表达的，抑制/耗尽 MGMT 活性等措施进行化疗，使得 MGMT 阳性胶质瘤患者也</p>

达到良好的化疗结果；2) 根据肿瘤分子特征，采用常规的 5 天方案、小剂量密集方案、联合化疗方案，特别是联合干扰素等，进一步提高了 TMZ 的临床效果；3) 对于复发胶质瘤采用包括 TMZ 联合 DDP、CPT-11、Avastin 的挽救性化疗。

相关研究成果先后在国内外杂志上发表了代表性论文 20 篇，其中影响因子大于 5 分 的文章 9 篇，10 分以上 3 篇，最高期刊影响因子 (2019) 为 15.302。所发表 20 篇代表性文章共被引用 970 次，其中他引 906 次，单片最高引用 127 次。获得发明专利两项 (授权号 ZL201310335451.6, ZL201610087173.0)，举办了“脑肿瘤化疗及分子靶向治疗学习班”、“神经病学前沿研究进展”等国家级继续教育学习班，编辑出版了神经肿瘤化疗红皮书《神经系统肿瘤化疗手册》，创建了复合的神经外科/神经肿瘤 (化疗) 综合治疗学科，培养了神经肿瘤化疗医生上百人，及数十名有发展前景的中青年科学研究人才。本项目先后在南京鼓楼医院、华中科技大学同济医学院附属同济医院、湖南省肿瘤医院等省内外多家三甲医院进行推广应用。相关成果有助于我们加深对胶质瘤发病机制及化疗耐药机制的认识，为胶质瘤的新型靶向药物研发提供了临床前证据，为胶质瘤的个体化化疗提供了临床证据，收到了良好的社会效益和间接经济效益。

#### 知识产权证明目录

序号	类别	国别	授权号	授权时间	知识产权具体名称	发明人
1	中国发明专利	中国	ZL201310335451.6	2015-08-12	OX26/CTX-PL/pC27 复合物及其在治疗神经胶质瘤中的应用	彭英
2	中国发明专利	中国	ZL201610087173.0	2019-06-18	Lf-HA-DOX 大分子前药复合物及其构建方法和在治疗神经胶质瘤中的应用	彭英, 闫亚涛, 傅超萍, 张黎明

#### 代表性论文目录

序号	论文名称	刊名	年,卷(期)及页码	影响因子	通讯作者 (含共同)	SCI 他引次数	他引总次数	通讯作者单位是否含国外单位
1	Suppression of tumorigenicity by MicroRNA-138 through inhibition of EZH2-CDK4/6-pRb-E2F1 signal loop in glioblastoma multiforme	BBA-MOL BASIS DISa	2013, 1832(10):1697-1707	4.352	彭英	75	75	否
2	Interactions of miR-	J Transl	2013,	4.12	彭英	122	122	否

	323/miR-326/miR-329 and miR-130a/miR-155/miR-210 as prognostic indicators for clinical outcome of glioblastoma patients.	Med	11:10	4				
3	miR-340 suppresses glioblastoma multiforme	Oncotarget	2015, 6(11): 9257-70	5.168	彭英	60	60	否
4	PinX1-siRNA/mPEG-PEI-SPION combined with doxorubicin enhances the inhibition of glioma growth	Experimental and Therapeutic Medicine	2014, 7:1170-1176	1.785	彭英	10	10	否
5	VEGF induces angiogenesis in a zebrafish embryo glioma model established by transplantation of human glioma cells.	Oncol Rep	2012, 28(3): 937-42	3.417	彭英	15	15	否
6	Effective antitumor immunity against murine gliomas using dendritic cells transduced with hTERTC27 recombinant adenovirus	Oncol Rep	2012, 27(4): 1163-9	3.417	彭英	2	2	否
7	MiR-181b sensitizes glioma cells to teniposide by targeting MDM2	BMC Cancer	2014, 14:611	3.15	陈忠平	39	39	否
8	EZH2 suppression in	J	2017,	5.79	彭英	17	17	否

	glioblastoma shifts microglia toward M1 phenotype in tumor microenvironment	Neuroinflammation	14(1):220.	3				
9	Long-term toxicity study of rAd5-hTERTC27 in SD rats and Cynomolgus monkeys by intravenous injection	Regul Toxicol Pharmacol	2015, 71(2):285-94	2.652	彭英	0	0	否
10	OX26/CTX-conjugated PEGylated liposome as a dual-targeting gene delivery system for brain glioma	Mol Cancer	2014, 13(1):191	15.302	彭英	34	34	否
11	The use of folate-PEG-grafted-hybranched-PEI nonviral vector for the inhibition of glioma growth in the rat.	Biomaterials	2009, 30(23-24):4014-4020	10.317	彭英, 帅心涛	91	91	否
12	Synthesis and characterization of folate-PEG-grafted-hyperbranched-PEI for tumor-targeted gene delivery	Biochem Biophys Res Commun	2008, 367(4):874-880	2.985	彭英, 帅心涛	111	111	否
13	A pH-sensitive hyaluronic acid prodrug modified with lactoferrin for glioma dual-targeted treatment.	Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.	2016, 67:159-69.	5.88	彭英, 张黎明	22	22	否
14	Glioblastoma stem cells resistant to temozolomide-	chinese medical journal	2009, 122(11):125	1.585	陈忠平	53	53	否

	induceautophagy		5-1259					
15	胶质瘤 DNA-PK 活性与化疗药物敏感性的关系.	中华肿瘤杂志	2006, 28(5): 342-344	0	陈忠平	0	7	否
16	Autophagy Induced by Valproic Acid is Associated with Oxidative Stress in Glioma Cell Lines	Neuro-oncology	2010, 12(4): 328-340	10.247	陈忠平	120	120	否
17	Role of ERCC1 Promoter Hypermethylation in drug resistance to cisplatin in human gliomas.	Int J Cancer	2010, 126(8):1255-1259	5.145	陈忠平	49	49	否
18	干扰素 $\alpha/\beta$ 体外增敏替莫唑胺对 MGMT 阳性胶质瘤干细胞作用	中山大学学报	2012, 33(3): 368-372	0	陈忠平	4	4	否
19	TGM2 inhibition attenuates ID1 expression in CD44-high glioma-initiating cells	Neuro-oncology	2013, 15(10):1353-1365	10.247	陈忠平	29	29	否
20	Enhanced MGMT expression contributes to temozolomide resistance in glioma stem-like cells	Chin J Cancer	2014, 33(2):115-122	5.76	陈忠平	46	46	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	<p>姓名：彭英</p> <p>排名：1</p> <p>职称：教授,主任医师</p> <p>行政职务：无</p> <p>工作单位：中山大学孙逸仙纪念医院</p> <p>对本项目的贡献：为本项目主要负责人，负责总体设计，组织和安排各项实验及解决研究中遇到的问题，参与论文撰写和修改，进行推广应用工作。参与胶质瘤</p>
---------	--

microRNA-340, microRNA-138 相关实验研究以及靶向药物研发的离体及载体实验研究, 参与代表性论文 1-6, 8-13, 专利 1-2.

姓名: 陈忠平

排名: 2

职称: 教授

行政职务: 主任导师

工作单位: 中山大学肿瘤防治中心

对本项目的贡献: 负责胶质瘤个体化化疗技术创新方面的设计、研究工作指导、协调以及结果总结分析。在胶质瘤化疗基础研究到临床实践方面进行探索。针对 MGMT 在胶质瘤化疗耐药中的重要作用, 不仅从机制以及如何克服耐药方面进行研究探索, 还在临床进行实践。提出并临床实践“以分子病理特征为依据的胶质瘤个体化化疗”, 获得临床疗效显著提升。同时, 还作为 PI 完成多个胶质瘤化疗临床研究。负责胶质瘤化疗经验的推广应用。(创新点 1, 3; 代表性论文 7, 14-20)

姓名: 容小明

排名: 3

职称: 副主任医师

行政职务: 无

工作单位: 中山大学孙逸仙纪念医院

对本项目的贡献: 参与本项目关于靶向给药系统研发的构想、规划, 以及胶质瘤动物模型建立、药物在体效果验证等实验工作, 参与代表性论文 9 的撰写与修改。(创新点 1, 2; 代表性论文 9)

姓名: 杨群英

排名: 4

职称: 副主任医师

行政职务: 无

工作单位: 中山大学肿瘤防治中心

对本项目的贡献: 参与临床化疗工作和部分实验研究工作及参编化疗手册、负责化疗学习班(创新点 3)。

姓名: 王鸿轩

排名: 5

职称: 副主任医师

行政职务: 无

工作单位: 中山大学孙逸仙纪念医院

对本项目的贡献: 参与 microRNA-340-5p 影响肿瘤免疫的作用机制研究以及胶质瘤药物治疗的研究, 参与论文撰写和修改(创新点 1)。

姓名: 郭琤琤

排名: 6

职称: 副主任医师

行政职务: 无

工作单位: 中山大学肿瘤防治中心

	<p>对本项目的贡献：负责临床化疗工作及临床试验工作，参与论文撰写与修改（创新点 3；代表性论文 7，20）。</p> <p>姓名：何蕾  排名：7  职称：副主任医师  行政职务：无  工作单位：中山大学孙逸仙纪念医院</p> <p>对本项目的贡献：主要负责胶质瘤基因治疗的相关实验研究，特别是 hTERTC27 治疗神经胶质瘤的相关实验，参与胶质瘤靶向药物研发的实验，参与论文的撰写与修改（创新点 1，2；代表性论文 3，6，9，10，13）</p> <p>姓名：陈芙蓉  排名：8  职称：医师  行政职务：无  工作单位：中山大学肿瘤防治中心</p> <p>对本项目的贡献：参与胶质瘤化疗耐药相关分子机制的实验工作（创新点 1）。</p> <p>姓名：黎祥喷  排名：9  职称：副主任医师  行政职务：无  工作单位：中山大学孙逸仙纪念医院</p> <p>对本项目的贡献：参与胶质瘤模型建立以及关于胶质瘤血管生成拟态的相关实验研究，参与论文修改（创新点 1，2；代表性论文 5，6，10，11）</p> <p>姓名：王静  排名：10  职称：副主任医师  行政职务：无  工作单位：中山大学肿瘤防治中心</p> <p>对本项目的贡献：参与胶质瘤化疗耐药相关分子机制研究的实验工作（创新点 3）。</p> <p>姓名：李艺  排名：11  职称：主任医师  行政职务：无  工作单位：中山大学孙逸仙纪念医院</p> <p>对本项目的贡献：参与胶质瘤 miRNA 通路机制研究以及胶质瘤靶向给药系统研发的相关实验，参与胶质瘤模型改进相关实验，参与论文撰写与修改（创新点 1，2；代表性论文 3，6，10-12）。</p>
主要完成单位	单位名称：中山大学孙逸仙纪念医院 排名：1

情况	<p>对本项目的贡献：本单位主要负责胶质瘤发病机制的研究、靶向药物材料设计、离体及在体实验验证等临床前实验研究，以及相关理论的推广应用工作。</p> <p>单位名称：中山大学肿瘤防治中心</p> <p>排名：2</p> <p>对本项目的贡献：主要负责胶质瘤化疗耐药的分子机制、化疗增敏的基础及临床研究，特别是个体化化疗的探索、总结和推广应用。</p>
----	---