

广东医学科技奖拟推荐项目公示

附：公示内容

1. **推荐奖种：**广东医学科技奖医学科学技术奖一等奖
2. **项目名称：**脑胶质瘤的血管拟态研究
3. **推荐单位：**中山大学肿瘤防治中心
4. **推荐意见：**

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中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。

该团队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。课题组受邀在多个国际、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，取得了显著的学术影响。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，同意推荐其申报第三届广东医学科技奖一等奖。

5. 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,免疫治疗等新颖治疗手段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,目前以血管内皮细胞为靶点的胶质瘤抗血管治疗只能提高肿瘤患者的无进展生存期,没能提高总生存期。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从 2004 年开始,着眼于脑胶质瘤抗血管治疗耐药这一临床热点,带领项目组成员,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,深入探究血管拟态在胶质瘤中的意义,形成的分子机制,以及可能的治疗靶点,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素,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,发现胶质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的。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。本研究工作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，为胶质瘤抗血管治疗探索出了一条新路，代表了该领域研究的最高水平。本研究在理论上完善经典肿瘤血管生成理论，在临床上解释了目前胶质瘤抗血管内皮的治疗疗效不佳的深层原因，为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 33 篇，（其中 SCI 收录 16 篇）、先后在国际国内学术会议上做专题报告和交流，在领域内起到了很大的推进作用，取得了显著的学术影响。

6. 客观评价：

本项目在探讨胶质瘤抗血管治疗耐药的深层原因及其分子机理方面做了大量的基础研究，为克服胶质瘤抗血管治疗耐药方案的临床探索提供了坚实的理论基础，对胶质瘤临床治疗发展起到了十分积极的推进作用。

1、胶质瘤抗血管治疗耐药原因的发现：

（1）胶质瘤中存在血管拟态现象的并导致抗血管治疗耐药是陈忠平教授项目组在国际上首次报道的，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）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。

2、肿瘤血管生成理论的补充：

（1）本项目在国际上首次提出肿瘤内存在四种微循环供给管道，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，该研究结果是经典肿瘤血管生成理论的重要补充和完善。

(2)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。

3、克服胶质瘤抗血管治疗耐药的基础探索：

(1)、基础研究发现细胞外蛋白 Tenascin-C 促进胶质瘤血管拟态形成，提示 Tenascin-C 有望成为抑制肿瘤血管拟态形成的新靶标。研究成果在国际上具有创新性，并且深入发掘了肿瘤血管拟态形成的分子机理，将为后续临床靶向血管拟态形成从而克服胶质瘤抗血管治疗耐药奠定了坚实的理论基础。

项目负责人 30 多年来一直从事胶质瘤的综合治疗事业。1999 年创建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，在国内外会议广泛推广和科普并得到了广大同行的认同，取得了明显的学术影响。

7. 推广应用情况

本研究为基础研究，主要为理论和疾病机理的创新。目前通过在国内和国际的会议上广泛推广，相关研究结果已得到国际公认，被逐渐接纳为经典肿瘤血管生成理论的重要补充。在理论和机制突破后，目前已在尝试转化研究，以期带来相应的社会经济效益。

8. 知识产权证明目录

无。

9. 代表性论文目录

7.4.1、Does vasculogenic mimicry exist in astrocytoma?. Journal of Histochemistry & Cytochemistry, 2005, 53.8: 997-1002. 陈忠平. Sun Yat Sen University Sun Yat Sen Univ, Ctr Canc. SCI 他引次数: 112, 总引用次数: 139.

7.4.2、Glioblastoma stem cell differentiation into endothelial cells evidenced through live-cell imaging. Neuro-oncology, 2017, 19.8: 1109-1118. 陈忠平. Sun Yat Sen University Sun Yat Sen Univ, Ctr Canc. SCI 他引次数: 34, 总引用次数: 35.

7.4.3、Clinical significance of vasculogenic mimicry in human gliomas. Journal of neuro-oncology, 2011, 105.2: 173-179. 陈忠平. Sun Yat Sen University Sun Yat Sen Univ, Ctr Canc. SCI 他引次数: 86, 总引用次数: 97.

7.4.4、TGM2 inhibition attenuates ID1 expression in CD44-high glioma-initiating cells. Neuro-oncology, 2013, 15.10: 1353-1365. 陈忠平. Sun Yat Sen University Sun Yat Sen Univ, Ctr Canc. SCI 他引次数: 36, 总引用次数: 36.

7.4.5、Working memory and the identification of facial expression in patients with left frontal glioma. Neuro-oncology, 2012, 14.suppl_4: iv81-iv89. 陈忠平. Sun Yat Sen University Sun Yat Sen Univ, Ctr Canc. SCI 他引次数: 14, 总引用次数: 14.

7.4.6、Vasculogenic mimicry – potential target for glioblastoma therapy: an in vitro and in vivo study. Medical Oncology, 2012, 29.1: 324-331. 陈忠平. Sun Yat Sen University Sun Yat Sen Univ, Ctr Canc. SCI 他引次数: 35, 总引用次数: 36.

7.4.7、Vasculogenic mimicry: a novel target for glioma therapy. Chinese journal of cancer, 2014, 33.2: 74. 陈忠平. Sun Yat Sen University Sun Yat Sen Univ, Ctr Canc. SCI 他引次数: 47, 总引用次数: 59.

7.4.8、Tenascin-c mediated vasculogenic mimicry formation via regulation of MMP2/MMP9 in glioma. Cell death & disease, 2019, 10.12: 1-14. 陈忠平. Sun Yat Sen University Sun Yat

Sen Univ, Ctr Canc. SCI 他引次数：12，总引用次数：12.

7.4.9、Vasculogenic mimicry persists during glioblastoma xenograft growth. Glioma, 2018, 1.1: 16. 陈忠平. Sun Yat Sen University Sun Yat Sen Univ, Ctr Canc. SCI 他引次数：0，总引用次数：4.

7.4.10、Molecular markers relating to malignant progression in Grade II astrocytoma. Journal of neurosurgery, 2009, 110.4: 709-714. 陈忠平. Sun Yat Sen University Sun Yat Sen Univ, Ctr Canc. SCI 他引次数：11，总引用次数：14.

7.4.11、Dual antivascular function of human fibulin - 3 variant, a potential new drug discovery strategy for glioblastoma. Cancer science, 2020, 111.3: 940. 陈忠平. Sun Yat Sen University Sun Yat Sen Univ, Ctr Canc. SCI 他引次数：2，总引用次数：2.

7.4.12、Association between glioblastoma cell - derived vessels and poor prognosis of the patients. Cancer Communications, 2020, 40.5: 211-221. 陈忠平. Sun Yat Sen University Sun Yat Sen Univ, Ctr Canc. SCI 他引次数：0，总引用次数：32.

7.4.13、Transferrin receptor 1 targeted optical imaging for identifying glioma margin in mouse models. Journal of neuro-oncology, 2020, 148: 245-258. 陈忠平. Sun Yat Sen University Sun Yat Sen Univ, Ctr Canc. SCI 他引次数：5，总引用次数：5.

7.4.14、Expression of Twist associated to microcirculation patterns of human glioma correlated with progression and survival of the patient. International Review of Neurobiology, 2020, 151: 201-217. 陈忠平. Sun Yat Sen University Sun Yat Sen Univ, Ctr Canc. SCI 他引次数：0，总引用次数：34.

7.4.15、LncRNA LINC00998 inhibits the malignant glioma phenotype via the CBX3-mediated c-Met/Akt/mTOR axis. Cell death & disease, 2020, 11.12: 1-17. 陈忠平. Sun Yat Sen University Sun Yat Sen Univ, Ctr Canc. SCI 他引次数：0，总引用次数：36.

7.4.16、胶质瘤血管生成拟态的临床意义. 中华神经外科杂

志,2009,25(2):136-139. 陈忠平. Sun Yat Sen University Sun Yat Sen Univ, Ctr Canc. SCI 他引次数: 0, 总引用次数: 9.

7.4.17、人脑胶质母细胞瘤微循环模式观察. 中国神经肿瘤杂志,2012,10(2):76-83. 陈忠平. Sun Yat Sen University Sun Yat Sen Univ, Ctr Canc. SCI 他引次数: 0, 总引用次数: 4.

7.4.18、实时监测胶质瘤干细胞分化过程的实验研究, 中华神经外科杂志,2015,31(9):953-957。陈忠平. Sun Yat Sen University Sun Yat Sen Univ, Ctr Canc. SCI 他引次数: 0, 总引用次数: 2.

7.4.19、四通道荧光成像观察胶质母细胞瘤的血管起源.中华神经外科疾病研究, 2016,15(3): 225-229. 陈忠平. Sun Yat Sen University Sun Yat Sen Univ, Ctr Canc. SCI 他引次数: 0, 总引用次数: 0.

7.4.20、Notch1 通路与胶质瘤细胞管道形成能力相关性研究. 中国神经精神疾病杂志, 2017 年 第 43 卷 第 2 期: 116-119. 陈忠平. Sun Yat Sen University Sun Yat Sen Univ, Ctr Canc. SCI 他引次数: 0, 总引用次数: 0.

10. 完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、完成单位，对本项目的贡献

姓 名	陈忠平	排名	1	性别	男	国籍	中国
工作单位	中山大学肿瘤防治中心					行政职务	科主任导师
完成单位	中山大学肿瘤防治中心						
对本项目的主要学术(技术)贡献： 作为项目负责人，全面负责课题的设计、基金的申请、研究工作的指导和协调以及结果总结分析。对本项目的所有科学发现做了首要贡献，所有论文的通讯作者。带领团队近 20 年来，在胶质瘤抗血管治疗耐药基础研究方面进行深入探索，旨在为胶质瘤临床克服抗血管治疗耐药开拓新道路。							

姓 名	陈银生	排名	2	性别	男	国籍	中国
工作单位	中山大学肿瘤防治中心					行政职务	无
二级单位	中山大学肿瘤防治中心					办公电话	020-87343890
完成单位	中山大学肿瘤防治中心						
对本项目的主要学术(技术)贡献： 主要贡献者之一。参与本项目的大部研究设计、课题申报及部分研究实施、资料分析、论文撰写等，是论文 7.4.2；7.4.3；7.4.6；7.4.7；7.4.12；7.4.16；7.4.17；7.4.18；7.4.19 的主要完成人。							

姓 名	梅鑫	排名	3	性别	男	国籍	中国
工作单位	中山大学孙逸仙纪念医院					行政职务	无
完成单位	中山大学肿瘤防治中心						
对本项目的主要学术(技术)贡献： 主要贡献者之一。参与本项目的具体研究实施、资料分析、论文撰写等，是论文 7.4.2，7.4.12；7.4.16；7.4.17；7.4.18；7.4.19 的主要完成人。							

姓 名	刘晓梅	排名	8	性别	女	国籍	中国
工作单位	南方科技大学					行政职务	无
完成单位	中山大学肿瘤防治中心						
对本项目的主要学术(技术)贡献： 主要贡献者之一。参与本项目的部分资料收集和分析、具体实施和论文撰写等， 是论文 7.4.3 的主要完成人。							

姓 名	赛克	排名	9	性别	男	国籍	中国
工作单位	中山大学肿瘤防治中心					行政职务	科秘书
完成单位	中山大学肿瘤防治中心						
对本项目的主要学术(技术)贡献： 主要贡献者之一。参与本项目的部分资料收集等。							

姓 名	奚少彦	排名	10	性别	女	国籍	中国
工作单位	中山大学肿瘤防治中心					行政职务	无
完成单位	中山大学肿瘤防治中心						
参加本项目的起止时间		2004 年 1 月 1 日至 2019-5-31					
对本项目的主要学术(技术)贡献： 主要贡献者之一。参与本项目的部分资料收集和分析、具体实施和论文撰写等。							

姓 名	倪向荣	排名	11	性别	女	国籍	中国
工作单位	中山大学肿瘤防治中心					行政职务	无
完成单位	中山大学肿瘤防治中心						
对本项目的主要学术(技术)贡献: 主要贡献者之一。参与本项目的部分资料收集和分析、具体实施和论文撰写等,是论文 7.4.13 的主要完成人。							

姓 名	王静	排名	12	性别	女	国籍	中国
工作单位	中山大学肿瘤防治中心					行政职务	无
完成单位	中山大学肿瘤防治中心						
对本项目的主要学术(技术)贡献： 主要贡献者之一。参与本项目的部分资料收集和分析 and 论文撰写等。							

姓 名	陈芙蓉	排名	13	性别	女	国籍	中国
工作单位	中山大学肿瘤防治中心					行政职务	无
完成单位	中山大学肿瘤防治中心						
参加本项目的起止时间		2004 年 1 月 1 日至 2019-5-31					
对本项目的主要学术(技术)贡献： 主要贡献者之一。参与本项目的全部实验管控、技术支持和资料收集与存储等。							

11. 完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献

单位名称	中山大学肿瘤防治中心	序号	
对本项目的贡献： 完成单位为本项目提供了良好的实验平台，该项成果所有项目均在中山大学肿瘤防治中心完成。			