

中华医学科技奖（候选项目）推荐书

（2020 年）

一、项目基本情况

推荐奖种：医学科学技术奖

序号：

编号：

项目名称	中文	脑胶质瘤化疗基础与临床研究		
	英文	The basic research and clinical study of glioma chemotherapy		
推荐单位 或推荐科学家	中山大学肿瘤防治中心			
主要完成人	陈忠平, 杨群英, 郭琤琤, 张俊平, 陈华云, 赛克, 王静, 牟永告, 张湘衡, 陈芙蓉, 沈冬, 张泽瞬, 崔磊, 冯海滨, 孙衍昶			
主要完成单位	中山大学肿瘤防治中心			
学科分类 1	神经外科学	评审 学组	A. 基础医学组 B. 临床内科组 <input checked="" type="checkbox"/> C. 临床外科组 D. 预防医学与卫生学组 E. 药学与生物医学工程组 F. 中医、中药学组 G. 卫生管理组 H. 医学科普组 I. 青年奖组	
学科分类 2	肿瘤治疗学			
学科分类 3				
任务来源	<input checked="" type="checkbox"/> A. 国家级科研项目 <input checked="" type="checkbox"/> B. 省部级科研项目 C. 市厅级科研项目 D. 企业委托研发类项目 E. 自选科研项目 F. 非职务项目 G. 其他			
项目起止时间	起始： 2000 年 01 月 01 日	完成： 2018 年 12 月 31 日		

二、科学家推荐意见

姓 名		身份证号	
院士类别		从事研究领域	
从事专业学科代码			
工作单位		办公电话	
通讯地址		邮政编码	
电子信箱		移动电话	
责任专家	<input type="checkbox"/> 是（排序第一的推荐科学家） <input type="checkbox"/> 否		
<p>推荐意见：</p> <p>参考体例：1. 项目背景 2. 项目成果 3. 项目意义 4. 我已认真审核项目填报各项内容，确保材料真实有效，经项目完成人所在单位公示无异议，同意推荐其申报 2020 年中华医学科技奖。</p>			
<p>声明：本人遵守《中华医学科技奖管理办法》等有关规定，承诺遵守评审工作纪律，且对推荐书内容及全部附件材料进行了严格审查，确认所提供材料真实、完整、准确、有效。如有材料虚假或违纪行为，愿意承担相应责任。如产生争议，保证积极调查处理。</p> <p>推荐科学家签名：_____</p> <p style="text-align: right;">_____ 年 月 日</p>			

三、项目简介

(限 1 页, 限 800~1200 字)

胶质瘤是最常见的神经系统原发性肿瘤, 预后极差。化疗是胶质瘤综合治疗的重要一环, 但效果欠佳, 患者的个体差异特别是化疗药物耐药是疗效不佳的重要原因。因此, 找出导致个体化差异的关键因子, 有针对性的制定化疗方案以提高治疗效果具有重要临床意义。陈忠平教授, 在加拿大 McGill 大学做博士后研究期间致力于胶质瘤化疗耐药研究, 2000 年回国后带领课题组继续系统的探讨胶质瘤化疗耐药的分子机制, 并应用于指导胶质瘤的个体化化疗。研究获得资助的项目主要来源于: 国家自然科学基金(No. 30271329, No. 30772551); 广东省自然科学基金(No. 5300799); 高等学校博士学科点专项科研基金(No. 20110171110076); 广东省科技计划项目(No. 2011B031800178); 2002 年 CMB 基金(Correlation between Response of Antitumor Drug and Molecular Markers in the Tumor of Patients with Gliomas); 华南肿瘤学国家重点实验室建设基金(人脑胶质瘤耐药分子机制与临床个体化化疗研究)。经过长期深入的基础研究和临床实践, 获得以下主要结果:

一, 基础研究

1、六氧甲基鸟嘌呤 DNA 甲基转移酶 (MGMT) 高表达, 明显降低肿瘤对甲基化类药物化疗的敏感性; 抑制 MGMT 基因表达能起到增敏作用, 可作为胶质瘤化疗增敏的靶点 2、 在国内外首先报道核苷酸切除修复系统 (NER) 主要因子 ERCC1 和 ERCC2 的异常表达与胶质瘤化疗耐药相关。3、 DNA 依赖性蛋白激酶 (DNA-PK) 活性与胶质瘤对某些化疗药的敏感性呈显著性负相关。4、 miRNA (miR-181b), IL-7 等的异常表达与胶质瘤细胞耐药也有关。5、 胶质瘤一线化疗药物替莫唑胺 (temozolomide, TMZ) 耐药的出现与肿瘤的自噬抑制有关。6、 非肿瘤化疗药物 (如干扰素、丙戊酸、雷公藤甲素、青蒿素) 可以通过抑制 MGMT 表达、增强自噬等途径增加胶质瘤细胞对 TMZ 的敏感性。

二, 临床研究

1、原代细胞培养体外药敏指导胶质瘤化疗: 我们依据胶质瘤体外药敏结果指导胶质瘤病人的化疗, 体外药敏试验结果与临床治疗效果的总符合率超过 80%, 明显提高了疗效。

2、根据 MGMT 表达指导胶质瘤化疗: 由于半数以上胶质瘤有 MGMT 表达, 我们在临床上采用避免使用甲基化类药物化疗及抑制/耗尽 MGMT 活性等措施进行化疗, 使得 MGMT 阳性胶质瘤患者也达到良好的化疗结果。我们一组采用 VM-26+DDP 联合化疗方案的恶性胶质瘤患者, 客观有效率为 20%, 疾病控制率达到 80%。经我们化疗的恶性胶质瘤 MGMT 高表达患者与低表达患者的中位 OS 相当。

3、胶质瘤的替莫唑胺化疗: 我们早在 2005 年就尝试 TMZ 治疗复发胶质瘤; 我们根据肿瘤分子特征, 个体化的采用常规的 5 天方案、探讨小剂量密集方案、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。

4、对复发胶质瘤的挽救性化疗: 我们采用包括 TMZ 联合 DDP、 CPT-11、 Avastin 的挽救性化疗可进一步延长患者生存。

5、在胶质瘤化疗临床试验研究方面主持/参与了十多个项目, 积累了丰富经验。参与完成胶质瘤一线化疗药物替莫唑胺上市临床试验, 主持完成国内自主

研发的“卡莫司汀缓释植入剂治疗复发性恶性胶质瘤”的 I 期临床试验，结果显示毒副作用小，入组患者中位生存期延长。

三、神经肿瘤化疗培训

中国胶质瘤化疗主要在神经外科和放疗医生兼做，神经肿瘤专职化疗医生极少，项目负责人陈忠平教授创建了复合的神经外科/神经肿瘤（化疗）综合治疗学科。为了培训神经肿瘤专职化疗医生，编辑出版了神经肿瘤化疗红皮书《神经系统肿瘤化疗手册》。并在 2007 年开始，每年举办一期全国性“脑肿瘤化疗及分子靶向治疗学习班”，被誉为神经肿瘤化疗的“黄埔军校”，至今，已培训神经肿瘤化疗医生上百人。

该系列研究共发表相关学术论文 60 篇，其中 SCI 收录杂志发表 37 篇，先后在国家级继续教育学习班和全国性学术会议上做专题讲座，成果已在国内上百家医院推广应用，取得了显著的社会效益。

四、主要科学发现、技术发明或科技创新

1. 主要科学发现、技术发明或科技创新（限 5 页）

1. 立项背景

根据世界卫生组织 1992 年的统计，原发性脑肿瘤的年发病率为 2-19 / 10 万人，约 60% 为胶质细胞瘤 (Wingo PA, et al. CA Cancer J Clin 1995, 45: 8-301)。恶性脑肿瘤是导致死亡的主要癌症之一。因此，如何提高对恶性脑肿瘤特别是胶质瘤的治疗效果，是摆在我们面前的艰巨任务，也是神经肿瘤学的研究方向。

胶质瘤的治疗需要以外科手术切除为基础的放射治疗和化学治疗为核心的综合治疗。遗憾的是，治疗效果至今仍然不令人满意。化疗是综合治疗胶质瘤的重要步骤之一 (Levin VA. Neuro-onology 1999, 1: 69-802)。然而，目前化疗的临床有效率很低，主要原因除血脑屏障 (BBB) 限制药物进入神经系统外，肿瘤细胞本身对抗癌药物耐药是影响化疗效果的重要原因。根据近年来肿瘤分子生物学研究，已经发现许多基因与肿瘤对化疗耐药密切相关，所以，抑制耐药基因表达/或基因产物活性将是化疗增敏的有效措施，可望是提高治疗效果的切入点。

1、胶质瘤化疗耐药分子机制研究。

(1) 核苷酸切除修复与胶质瘤化疗耐药。许多化疗药物如氮芥、DDP 等通过损伤 DNA，如使 DNA 链间交联，达到杀伤肿瘤目的。当肿瘤细胞修复 DNA 损伤的能力增强，则使肿瘤对化疗药物产生抗性。NER 的修复过程十分复杂，有近 30 个基因的产物参与其全过程 (Sugasawa K, et al. Molecular cell 1998, 2(2): 223-232)。陈忠平教授早先在加拿大的研究发现，核苷酸切除修复系统 (nucleotide excision repair, NER) 的重要因子 ERCC2 表达与肿瘤对 BCNU 耐药相关 [(Chen ZP, et al. Cancer research 1996, 56(11): 2475-2478; Molecular pharmacology 1997, 52(5): 815-820; Clinical cancer research. 1999, 5(12): 4186-4190)。NER 过程非常复杂，此过程任一关键基因缺陷均可导致 DNA 修复能力的下降，参与 NER 过程的所有基因的平衡表达或许比任一单一基因的过表达对肿瘤发生，肿瘤耐药所起的作用更为重要。

(2) DNA 修复蛋白 MGMT 与胶质瘤化疗耐药。六氧甲基鸟嘌呤 DNA 甲基转移酶基因 (O6-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT) 可使 DNA 烷基化损伤得

到修复，因此在肿瘤化疗耐药中起着重要的作用。由于 MGMT 可以修复烷化剂导致的细胞损伤，因此组织中 MGMT 水平的高低可以反映出不同个体和组织对烷化剂抗肿瘤药的敏感性，体内和体外试验均已证明具有 MGMT 表达的肿瘤细胞明显比 MGMT 阴性的细胞对烷化剂的耐受性高(Fink D, et al. Cancer research 1997, 57(10):1841-1845)。临床研究提示，脑胶质瘤细胞中 MGMT 的表达与病人对亚硝脲类抗肿瘤药 BCNU 的耐药相关。但临床上部分胶质瘤的 MGMT 表达为阴性仍可表现出明显的耐药，这就提示，肿瘤耐药还有其它机制的参与。

(3) DNA-PK 与胶质瘤化疗耐药。DNA 依赖性蛋白激酶(DNA-dependent protein kinase, DNA-PK)哺乳类细胞蛋白质丝 E 苏氨酸激酶位于细胞核，是重组修复中的重要组成部分，主要修复电离辐射所引起的 DNA 双链断裂，并且可以通过磷酸化多种蛋白质底物，广泛参与转录及细胞凋亡过程。人胶质瘤 M059K 细胞内 DNA-PKcs 高表达，M059J 细胞内 DNA-PK 低表达，分别转染 Ku86 反义寡核苷酸 ASO，再用放射线或者药物处理，发现细胞 M059K 死亡数量增多。而 M059J 细胞几乎没有变化(Belenkov AI, et al. Cancer research 2002, 62(20):5888-5896)。这些研究结果提示 DNA-PK 可能是导致肿瘤耐药的又一重要因素。

2、化疗增敏研究

胶质瘤的传统化疗药物亚硝脲类(BCNU, ACNU, CCNU, MeCCNU 等)，毒副作用大，临床效果有限，近些年在许多方案中被新药替莫唑胺(TMZ)替代。然而，TMZ 的临床效果也并不令人满意，特别是 MGMT 启动子没有甲基化(MGMT 酶表达阳性)的胶质瘤，临床获益更小。所以，如何提高 TMZ 临床效果(化疗增敏)，也是一个备受关注的方面。

(1) 干扰素与 TMZ 化疗增敏。干扰素(interferon, IFN)为细胞因子，最早被发现具有抗病毒的作用。随后的研究表明，IFN 还具有免疫调节及抗肿瘤等多种作用。Hoffmann 等研究发现，IFN 能够通过下调耐药蛋白 P-糖蛋白、MRP1 及 MRP3 的表达，增加胰腺癌细胞株对 5-Fu 及顺铂等的敏感性(Anticancer research 2008, 28(3A):1499-1507)。有研究表明，IFN 能够下调 MGMT 而增加胶质瘤细胞对 TMZ 的敏感性(Natsume A, Cancer research 2005, 65(17):7573-7579)。临床研究表明，IFN 联合 TMZ 能够延长胶质瘤患者，尤其是 MGMT 启动子区域非甲基化患者的生存期(Motomura K, et al. Cancer 2011, 117(8):1721-1730)。

(2) 丙戊酸钠与 TMZ 化疗增敏。丙戊酸(Valproic acid, VPA)为经典的广谱口服抗癫痫药，其不良反应小，半衰期较长，是脑肿瘤手术后预防癫痫的常用药物。新近一个大样本回顾性临床研究表明，通过服用 VPA、预服用 VPA 来预防癫痫的 GBM 患者接受标准 TMZ 治疗方案(TMZ 同期放化疗及辅助化疗)，预后较服用其他预防癫痫药物(苯妥英钠及卡马西平等)的患者好(Weller M, et al. Neurology 2011, 77(12):1156-1164)。基础研究表明，VPA 属于组蛋白脱乙酰基酶(Histone Deacetylases, HDAC)抑制剂，对大肠癌、乳腺癌和前列腺癌等肿瘤细胞均具有抑制增殖、诱导分化、诱导凋亡的作用(Duenas-Gonzalez A, et al. Cancer treatment reviews 2008, 34(3):206-222)。我们在胶质瘤中发现，VPA 能够显著增强 TMZ 在胶质瘤细胞株中诱导凋亡的能力(Shao CJ, et al. Chinese medical journal 2012, 125(24):4338-4343)。

综上所述，胶质瘤患者对化疗耐药涉及到多种分子机制，包括 MGMT, DNA 修复系统等肿瘤细胞自我保护工具均被报道与化疗耐药相关。如何针对胶质瘤患者个体化化疗，逆转化疗耐药及增敏化疗作用仍然是胶质瘤患者治疗中需要解决的重要

问题,自然就进入了我们基础研究的探索方向。

2、胶质瘤化疗临床研究

由于中国的特殊性,几乎没有专业的神经肿瘤化疗医生 (Neuro-oncologist),胶质瘤的化疗主要有神经外科医生在实施,所以在专业性上明显迟后于欧美发达地区。然而,中国又具有庞大的病人群体,所以在中国推进神经肿瘤特别是胶质瘤的临床规范化疗是一个十分迫切的需求。我们中山大学肿瘤防治中心,2000年创建神经外科的同时,就把神经肿瘤化疗融入一体,建制上除了神经外科医生外,还有专职神经肿瘤(内科)化疗医生,并致力于为社会培养神经肿瘤化疗医生,这就成了我们这个项目的临床研究重要部分。

2. 主要科学技术内容

重要科学发现

一、胶质瘤化疗耐药分子机制研究

1, 揭示核苷酸切除修复基因 (ERCC1, ERCC2) 与胶质瘤耐药密切相关

(相关论文: *J Neuro-oncology*, 2007, 82: 257-262; *Int J Cancer*, 2010, 126(8): 1255-1259)。

我们发现核苷酸切除修复系统 (nucleotide excision repair, NER) 的重要因子 ERCC2 在蛋白和 mRNA 都低表达的 SKMG4 胶质瘤细胞株中, 转染构建的 ERCC2 质粒后对顺铂和麻法林的耐药性明显增加。在 ERCC2 诱导表达在胶质瘤细胞耐药研究方面, 我们研究发现 BCNU 能够诱导对其耐药的细胞株 T98G 蛋白表达水平上升 6 倍, 而对其敏感的细胞株 SKMG4 蛋白水平没有变化。我们对胶质瘤临床样本体外药物敏感性和 NER 系统关键基因 ERCC1、ERCC2 的表达研究发现, ERCC1 mRNA 表达水平与顺铂和 BCNU 敏感性负相关, 而 ERCC2 mRNA 表达水平与 BCNU 敏感性负相关。我们进一步研究了 ERCC1, ERCC2 启动子区的 CpG 岛的甲基化状态, 结果 5 株对 BCNU 全部耐药的胶质瘤细胞 ERCC2 启动子区 CpG 岛全部去甲基化, 而对顺铂敏感的 2 株胶质瘤细胞 ERCC1 启动子区 CpG 岛呈甲基化状态, mRNA 表达水平下调, 对顺铂耐药的 3 株胶质瘤细胞 ERCC1 启动子区 CpG 岛呈去甲基化状态。我们的结果提示, NER 中的重要因子至少是 ERCC1 和 ERCC2 与人脑胶质瘤化疗药物耐药 (如 BCNU, DDP) 相关。以上一系列由浅入深的研究为克服胶质瘤耐药提示了一个新的切入点, 为国内外首创。

2, 证明抑制 DNA 修复蛋白 MGMT 表达可以提高胶质瘤化疗敏感性

(相关论文: *Chinese Journal of Cancer Research*, 2000, 12(1): 1-4; *中国临床神经外科杂志*, 2007, 12(5): 263-265; *中山大学学报*, 2012, 33(3): 368-372; *Oncology Reports* 2015, 34: 2715-2721)

六氧甲基鸟嘌呤 DNA 甲基转移酶基因 (O6-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT) 可使 DNA 烷基化损伤得到修复, 因此在肿瘤化疗耐药中起着重要的作用。我们课题组进一步发现 MGMT 高表达肿瘤对甲基化类药物不敏感。抑制 MGMT 能使肿瘤对 BCNU 的敏感性增加, 可作为人脑胶质瘤化疗增敏的靶点。我们应用人脑胶质瘤细胞 SF767 小鼠模型进行分析, 由于 SF767 细胞有高表达的 MGMT 水平, BCNU 单独治疗效果不好 ($P > 0.05$), 但是在应用 MGMT 活性抑制剂六氧苯甲基鸟嘌呤 (O6-benzylguanine, O6-BG) 阻断 MGMT 的作用后, BCNU 的抗癌效率显著增高 ($P < 0.001$)。我们对 MGMT 表达阳性的胶质瘤干细胞样细胞 (U251G、SKMG-4G), 采用 TMZ 联合 IFN- α 或 IFN- β 处理, 在体外细胞生长抑制实验结果显示, 显著高于 TMZ 单药组 ($P < 0.05$)。在荷瘤裸鼠药物

治疗后 5 周时, 与 TMZ 单药组相比较, IFN- α 或 IFN- β 联合 TMZ 组对移植瘤生长的抑制作用更加明显。机制上, 我们发现经 IFN- α 或 IFN- β 干预后, MGMT 阳性 GSCs 表达 NF- κ B、MGMT 在 mRNA 及蛋白水平均较用药前显著降低。提示 IFN- α 或 IFN- β 联合 TMZ, 能够显著增强对 MGMT 表达阳性的 U251G、SKMG-4G 的杀伤效应, 其机制可能是 IFN- α 或 IFN- β 处理后, 下调 NF- κ B 表达, 继而减少 MGMT 的转录表达, 逆转 TMZ 化疗耐药。为后续临床应用提供了实验基础。

3, 发现了胶质瘤耐药其它一些分子

(相关论文: 中华肿瘤杂志, 2006, 28(5):342-344; J Neurooncol, 2008, 89(1):27-35. Cancer Biology & Therapy, 2012, 13: 7, 496-503; Cancer Chemother Pharmacol. 2013 Jul; 72(1):147-158; BMC Cancer. 2014 Aug 25; 14:611)

对 DNA 依赖性蛋白激酶 (DNA-PK) 活性和脑胶质瘤化疗耐药的的关系方面, 我们发现对 DDP 和 VCR 敏感的胶质瘤样本比起对 DDP 和 VCR 耐药的样本 DNA-PK 活性更低; 高 DNA-PK 活性的胶质瘤样本比低活性的样本有更低的化疗药物对肿瘤的抑制率, 提示胶质瘤中高的 DNA-PK 活性至少与 DDP 耐药相关。我们通过药物浓度梯度递增法建立胶质瘤 U251 细胞的耐药细胞株 U251/CP2, 微阵列比较基因组杂交技术筛选敏感株和耐药株之间差异基因, 发现 C8orf70 和 IL-7 基因在 U251/CP2 细胞中表达高于 U251, 进一步采用外源性的 IL-7 或 IL-7 siRNA 干扰分别增加或减少了胶质瘤细胞的增殖, 并分别减少或增加了顺铂引起胶质瘤细胞的凋亡, 而且 IL-7 mRNA 的表达含量与细胞系和临床标本的顺铂 IC50 成正相关。在广泛探索时, 我们还发现 miR-181b 在胶质瘤中的表达与病理级别呈负相关, 与对 TMZ 的敏感性呈正相关, 并证实 miR-181b 是通过下调 MEK1 基因的表达, 从而增强胶质瘤细胞对替莫唑胺诱导凋亡的敏感性。而且, miR-181b 的表达与 VM-26 的敏感性也呈正相关 ($r=-0.691, p < 0.01$), 其作用靶点在 MDM2。这些与胶质瘤耐药相关的分子是潜在的化疗增敏靶点。

4, 探索了胶质瘤耐药的细胞生物学

(相关论文: chinese medical journal, 2009, 122(11):1255-1259; Neuro-oncology, 2010, 12(4):328-340; 中华神经外科杂志, 2009, 25(10):945-949; Neuro-oncology, 2013, 15(10): 1353-1365; Chin J Cancer; 2014; Vol. 33 Issue 2:115-122; STEM CELLS TRANSLATIONAL MEDICINE, 2017; 6:830 - 839)

本课题组研究发现, 胶质瘤对 TMZ 耐药, 与其自噬抑制有关。我们的研究证实胶质瘤细胞能够通过自噬作用保护细胞免受化疗药物顺铂的杀伤; 通过诱导自噬来增加替莫唑胺的疗效, 抑制胶质瘤细胞的增殖。胶质瘤干细胞在胶质瘤发展及治疗抗拒中发挥重要作用。新型 STAT3 信号转导通路抑制剂 STI 剂量依赖性的抑制胶质瘤干细胞的增殖。STI 处理后, GSC 中出现自噬小体, 且出现自噬小体细胞的比例增加, 证明 STI 能够在胶质瘤干细胞中诱导自噬现象的产生。我们还发现组织转谷氨酰胺酶 2 (tissue transglutaminase 2, TGM2) 在 CD44 胶质瘤干细胞中高度表达, 通过抑制 DNA 连接蛋白 1 抑制剂 (ID1) 的表达, 抑制干细胞的增殖, 诱导其凋亡。我们的研究还发现, β -榄香烯可抑制干胶质瘤细胞的生长, 对 TMZ 有增敏作用。 β -榄香烯可降低 Notch1 的表达, 由此可发现后者有可能是前者的下游通道。这是在国内首次发现 β -榄香烯对脑胶质瘤干细胞的作用, 并阐明其作用机制。

二、胶质瘤化疗增敏研究

1, 丙戊酸钠与胶质瘤化疗增敏

(相关论文: 中华神经外科杂志, 2009,25(2):136-139.; Neuro-oncology, 2010,12(4):328-340; Chin Med J, 2012;125(24):4338-4343;)

丙戊酸 (Valproic acid, VPA) 为经典的广谱口服抗癫痫药, 是脑肿瘤手术后预防癫痫的常用药物。我们的研究表明, VPA 对体外培养胶质瘤细胞株只有微弱的抑制生长作用。然而, VPA 联合 DDP 对胶质瘤细胞(SF295、SKMG-1、UW28、SF767) 的杀伤作用明显较单用 DDP 的杀伤作用强; VPA 合用 TMZ 的杀伤作用在这 4 种胶质瘤细胞株中也明显较单用 TMZ 杀伤作用强。不仅如此, VPA 还增加胶质瘤细胞株 T98-G、SF295、U87 的放射敏感性。VPA 能够抑制照射后细胞周期调控蛋白磷酸化 chk1、chk2、cdc25C、cdc2 水平, 促进照射后 DNA 双链断裂增加。深入的研究发现, VPA 可增加胶质瘤细胞对 TMZ 的敏感性, 其机制与 VPA 诱导胶质瘤细胞产生氧化应激有关。

2, 其它对 TMZ 增敏的药物

(相关文章: 中华神经外科杂志. 2011, (6) 727-729, ONCOLOGY LETTERS 2015, 10: 379-383; Am J Chin Med 2014; 42(2):485-503)

青蒿素 (DHA) 是抗疟原虫的传统药物。实验研究发现青蒿素还可抑制多种肿瘤细胞的生长, 相比传统的肿瘤化疗药物, 它毒副作用少, 不发生交叉耐药。我们的研究发现, DHA 抑制胶质瘤细胞生长 IC₅₀ 为 1.17±0.078 μg/ml 到 23.568±0.796 μg/ml, 难以达到临床治疗作用。在 SKMG-4 细胞系中, DHA 实验组与空白对照相比, 可见明显的自噬泡染色; Beclin-1 及 LC3-B 表达随 DHA 浓度增加而增加, 而 Caspase-3 表达无明显变化。因而, 我们尝试 DHA 联合 TMZ, 结果发现 TMZ 抑制 SKMG-4 生长的 IC₅₀ 值明显下降(p<0.01)。进一步研究发现, DHA 联合 TMZ, 主要诱导细胞自噬, 自噬相关蛋白 Beclin-1 及 LC3-B 表达增加, 而凋亡相关蛋白 caspase-3 变化不明显, 证实, 青蒿素多通道作用机制中自噬信号通路为其抗肿瘤作用机制之一。

雷公藤甲素 (triptolide, TPL) 能通过多种机制抑制包括胶质瘤的多种肿瘤的增殖并诱导凋亡, 我们的研究发现 TPL 在体外能够协同增加 TMZ 杀伤胶质瘤细胞的效应, 其机制可能通过抑制 NF-κB 信号转导通路的活化, 进一步诱导胶质瘤细胞凋亡所致。

3, 抗癌新药 SarCNU 对 MGMT 阳性胶质瘤具有作用

(相关论文: Chinese Journal of Cancer Research, 2000, 12(1):1-4; J Neuro-Oncology, 2001, 51:19-24; J Pharmacol Exp Ther, 2001, 296(3):712-715)

在抗癌新药 SarCNU 研究方面, 发现 SarCNU 是经过神经元外单胺递质载体 (EMT) 进入细胞并产生细胞毒作用。在人胶质瘤细胞 SHG44 的小鼠动物模型中, 该细胞株已证实 EMT 表达阳性, 结果发现相对于 BCNU, SarCNU 在阳性表达的小鼠模型中有更高的抗肿瘤效率, 进一步在移植人胶质瘤细胞 SF767 的小鼠模型中发现, SarCNU 也对 MGMT 阳性且表达 EMT 的肿瘤有效。在对 9 种人肿瘤动物模型的研究中, 同时检测 EMT, MGMT 和 NER 相关基因 ERCC1-6 的表达活性, 结果发现 SarCNU 抑制肿瘤生长作用明显, 我们的结果为 SarCNU 新药的深入研究, 特别对 MGMT 阳性胶质瘤的应用提供了参考。

二, 胶质瘤临床化疗研究

1, 胶质瘤的个体化化疗

目前, 脑胶质瘤的临床化疗效果还不理想, 由于肿瘤存在很大的异质性, 不同个体对同一化疗方案反应不一, 因此, 为每个个体找出适合他/她的最佳方案, 才

能避免盲目无效化疗，提高临床效果。为此，我们在胶质瘤的个体化化疗方面做了系统研究和实践，并取得了显著成效，临床化疗效果明显高于文献报道的传统化疗。

(1) 胶质瘤体外药敏试验参考的预见性化疗

(相关论文: 广东医学, 2003, 24(7): 715-717; 广东医学, 2005, 26(9): 1183-1185; 癌症, 2006, 25(12): 1533-1537; 中国临床神经外科杂志, 2007, 12(5): 263-265; 中国神经精神疾病杂志, 2009, 35(8): 476-480)

我们对手术中获得的胶质瘤标本常规行体外药敏试验, 其结果用于指导临床化疗方案制定。体外药敏试验有助于排除无效药物、筛选敏感药物, 避免盲目/无效化疗。我们采用敏感药物组合化疗方案的客观有效率为 (CR+PR) 28.6%, 疾病控制率为 (CR+PR+SD) 为 71.4%。体外药敏试验结果与临床治疗效果的总符合率为 82.8%, 阳性符合率为 71.4%, 阴性符合率为 93.3%。这说明虽然体外药敏敏感体内不一定有效, 但体外药敏不敏感体内有效的可能性不大, 所以体外药敏试验至少可以为临床用药起到筛选作用, 避免无效化疗。

(2) 根据耐药基因表达为参考的化疗

(相关论文: 癌症, 2006, 25(12): 1533-1537; 中华神经外科杂志, 2007, 23(2): 96-98; 中国神经精神疾病杂志, 2009, 35(8): 476-480; 中华神经外科杂志, 2011, (2) 112-115; 中国肿瘤临床, 2011, 38(13): 781-783;)

由于体外药敏试验需要具备细胞培养的实验室条件, 且受试验方法限制成功率不能百分百, 也即不是每个病人均能得到试验结果。根据胶质瘤耐药分子机制的研究 (包括我们的结果), MGMT 是经研究证实比较肯定的与恶性脑胶质瘤对亚硝胺类和 TMZ 耐药的指标。所以, 我们在制定化疗方案前, 对肿瘤的 MGMT 表达进行检测。根据 MGMT 表达结果选择化疗方案, 即对 MGMT 表达阳性者采用不含亚硝胺类和替莫唑胺的方案进行化疗, MGMT 表达阴性者用药不受限制。结果取得了较好的近期疗效, 客观有效率达 35%, 疾病控制率为 73%。

(3) MGMT 阳性胶质瘤的化疗

(相关论文: 中华神经外科杂志, 2007, 23(2): 96-98; 中华神经外科杂志, 2007, 23(9): 672-674; 中华神经外科杂志, 2011, (2) 112-115; 中国肿瘤临床, 2011, 38(13): 781-783)

然而, 脑胶质瘤有半数以上为 MGMT 表达阳性, 这些患者如何化疗? 我们比较了含亚硝胺类方案、含替莫唑胺方案及不含亚硝胺和替莫唑胺三个化疗方案法, 对 MGMT 阳性表达的恶性胶质瘤病人化疗的近期疗效进行了评价, 以期对 MGMT 阳性胶质瘤病人的化疗选择提供临床依据。结果三组的客观有效率及疾病控制率分别为: 0%和 18.2%、16.7%和 61.1%、31.8%和 77.3%, 不含亚硝胺和 TMZ 化疗组的客观有效率和疾病控制率均较含亚硝胺化疗组高 ($P < 0.05$)。MGMT 阳性表达的恶性胶质瘤病人不加选择地用药, 化疗有效率较低; 不含亚硝胺和替莫唑胺化疗组有较高的有效率, 是 MGMT 阳性表达的恶性胶质瘤病人的首选方案; 但含替莫唑胺化疗组有效率也较好, 而且 TMZ 耐受性好, 所以也是可以选择的方案。

(4) TMZ 联合干扰素的化疗

(相关论文: 中国神经肿瘤杂志, 2012, 10(4): 234-239; 中山大学博士毕业论文, 2017年/杨群英)

我们评价了 TMZ 治疗国人恶性脑胶质瘤的近期疗效和不良反应, 结果证明含新药 TMZ 方案化疗对中国人恶性脑胶质瘤有较好的近期疗效, 和国外文献报道疗效

相似，没有明显人种差异，不良反应大多为轻到中度，耐受性好。由于 MGMT 阳性表达的胶质瘤患者对 TMZ 的获益有限，我们参考了实验研究提示的干扰素可以增加 TMZ 对 MGMT 阳性肿瘤敏感性，分别对胶质瘤复发和初治患者进行临床探索。我们首先使用 IFN- β 联合 TMZ 对复发胶质瘤进行 II 期临床研究，结果显示使用替莫唑胺联合干扰素- β 治疗复发恶性脑胶质瘤具有延长患者生存时间的效果，不良反应可耐受。随后，我们在 2012 年针对初治胶质瘤患者启动了 III 期临床研究：“新诊断的高级别胶质瘤术后替莫唑胺标准方案对比标准方案联合干扰素- α 治疗的多中心随机对照临床研究”。来自全国 15 家医院参与，共 200 例患者入组。91 例 III 级胶质瘤患者中，替莫唑胺标准方案组（单纯组）和标准方案联合干扰素- α 组（联合组）的中位 OS 分别是 28 个月和 37 个月（P 值=0.09），PFS 分别是 16 个月和 25 个月（P 值 =0.23）。109 例 GBM 患者中，两组的中位 OS 分别是 15 个月和 24 个月（P 值=0.02），PFS 分别是 11 个月和 11 个月（P 值 =0.95）。200 例患者中有 90 例检测了 MGMT 基因启动子甲基化状况，在 58 例 GBM 患者中，甲基化和非甲基化组的中位 OS 分别是 26 个月和 16 个月（P 值=0.006），在 36 例非甲基化 GBM 患者中，联合组和单纯组的中位 OS 分别是 22 个月和 15 个月（P 值=0.048）。结果提示，在 MGMT 启动子非甲基化（也即 MGMT 表达阳性）GBM，IFN- α 联合 TMZ 化疗能够明显提高 OS。这是国内首个探讨干扰素联合 TMZ 提高 GBM 治疗效果的大型 III 期临床随机对照研究，对改变胶质瘤的治疗策略有重大意义。

（5）胶质瘤的经验化疗

（相关论文：中国神经肿瘤杂志,2005,3(1):17-20；中国新药与临床杂志,2007,26(6):485-489；广东医学,2017年1月第38卷第1期:38-41）

如果既没有行体外药敏试验，又没有检测耐药相关基因(MGMT)的病人如何化疗？我们从前期对恶性胶质瘤体外化疗药物敏感性试验研究发现，替尼泊甙（teniposide, VM-26）和顺铂（cisplatin, DDP）是对胶质瘤敏感性相对较高的药物。所以，我们探讨了采用 VM-26+DDP 联合化疗方案治疗恶性胶质瘤患者。结果客观有效率为 20%，疾病控制率达到 80%。全组 1 年生存率为 58%。该方案客观有效率一般，但疾病稳定率比较高，不失为较好的胶质瘤经验化疗方案。此外，我们在复发胶质瘤的挽救性治疗，采用贝伐珠单抗也得到了一定帮助。

2、临床试验研究

（相关论文：J Neurol Sci. 2014 Aug 15;343(1-2):60-65）

（部分临床试验注册号（ClinicalTrials.gov Identifier）：NCT03050736；NCT02629757；NCT01765088；NCT01649830；NCT01637753）

课题组致力于临床研究的实践，目前已主持胶质瘤化疗临床试验研究项目 12 个，如注册 I 期临床试验“卡莫司汀缓释植入剂治疗复发恶性脑胶质瘤单臂、剂量递增的安全性和疗效评价的探索性临床试验”；中山大学 5010 临床研究项目（批件号：2012012）“放疗联合化疗治疗成年人低级别胶质瘤疗效的前瞻性随机对照研究”；泰道标准治疗方案对比标准方案加早期术后泰道化疗治疗新诊断的多形性胶质母细胞瘤的临床研究；尼妥珠单抗（Nimotuzumab）联合替莫唑胺治疗复发恶性胶质瘤的多中心 II 期临床研究；替莫唑胺联合放疗和左乙拉西坦治疗新诊断的儿童青少年恶性脑胶质瘤的前瞻性、多中心临床 II 期研究。积累了丰富临床试验经验。研究涉及从初治到复发、从成人到儿童的多方位临床试验，部分阳性结果已被引用到国内胶质瘤规范化治疗的指南中，推进了国内神经肿瘤的快速高

效发展。

2. 局限性（限 1 页）

本项目研究探索了胶质瘤化疗耐药的许多相关基因/分子，但临床应用/病人获益的还只是少数几个方面，有待以后继续深入。特别是临床试验研究需要更长的时间周期。

五、客观评价

（限 2 页）

本项目在胶质瘤化疗耐药的分子机制、探讨化疗增敏以及胶质瘤的个体化化疗临床实践的经验，对中国胶质瘤化疗的发展起到了十分积极的推进作用。

1、基础研究向临床应用转化：

a) 研究发现六氧甲基鸟嘌呤 DNA 甲基转移酶 (MGMT) 表达，与胶质瘤对甲基化类药物耐药有关。(1) 陈忠平教授在国内推广胶质瘤化疗前检测 MGMT 表达，已在中国胶质瘤诊断和治疗指南中体现，并已在全国普及。(2) 根据 MGMT 表达情况进行胶质瘤的个体化化疗，联合化疗已在许多医院实践，对提高化疗效果起到了积极作用。

b) 课题组发现非肿瘤化疗药物（如干扰素、丙戊酸、雷公藤甲素、青蒿素）可以增加胶质瘤细胞对 TMZ 的敏感性。干扰素已在临床实践，并取得了提高胶质瘤病人疗效的结果。

c) 体外药敏试验指导的胶质瘤化疗，已在国内数十家单位推广应用，对提高胶质瘤化疗相关起到了十分积极的作用。

2、胶质瘤耐药分子探索发现：课题组发现的其他一些与胶质瘤化疗耐药相关的分子，为后续探索胶质瘤化疗增敏研究提供了基础。

3、临床试验研究走在全国神经肿瘤领域的前沿。

课题组在胶质瘤化疗临床试验研究方面主持/参与了十多个项目，积累了丰富经验。在实施这些临床试验研究过程中，带动了一批其他单位共同参与临床试验，对中国在胶质瘤领域的临床试验工作起到了引领作用。（见其他证明材料：部分注册临床试验项目）

4、神经肿瘤化疗专业领域中的“红皮书”：

为把中山大学肿瘤防治中心神经系统肿瘤化疗经验分享，陈忠平教授协同专职化疗医师杨群英教授，于 2011 年撰写了《神经系统肿瘤化疗手册》，为神经肿瘤化疗医生提供专业参考。该书一经出版，反响热烈，已再版 3 次，目前这本化疗手册已被视为中国神经肿瘤化疗的“红皮书”。

5、神经肿瘤化疗医生培训

化疗在神经系统肿瘤治疗中的地位和作用以前大家没有足够的重视，在中国缺乏专业的神经肿瘤化疗医生。特别是胶质瘤的化疗大部分有神经外科医生或放疗科医生在施行。为了培训神经肿瘤专职化疗医生，已成功举办 12 期全国性“脑肿瘤化疗及分子靶向治疗学习班”。堪称国内神经肿瘤化疗领域的“黄埔军校”，至今已有 187 名来自全国各地神经外科、放疗科、肿瘤内科的学员参加学习，培养了一批神经肿瘤化疗医生。（见其他证明材料：化疗学习班学员名单）

6、查新评价：经查新，除本研究团队外，国内未见相同文献报道或早于课题组

的文献报道。

7、推广应用评价

- 1) 研究结果先后在多次国家级继续教育学习班和全国性学术会议上做专题讲座，也在国际学术会议上交流。（见其他证明材料：参加学术交流情况）
- 2) 成果已在全国几十家单位进行推广应用，得到同行们的一致认可，取得了显著的社会效益和经济效益。详见代表性应用证明附件。

六、推广应用情况、经济效益和社会效益

（共限 3 页）

6.1 推广应用情况（限 1 页）

胶质瘤是最常见的神经系统原发性肿瘤，预后极差。化疗是胶质瘤综合治疗的重要一环，但效果欠佳，患者的个体差异特别是化疗药物耐药是疗效不佳的重要原因。因此，找出导致个体化差异的关键因子，有针对性的制定化疗方案以提高治疗效果具有重要临床意义。陈忠平教授团队致力于胶质瘤化疗方向，对胶质瘤化疗耐药、如何增敏化疗效果、个体化化疗等进行深入的研究，推动研究成果转化，牵头多项临床试验，切实提高临床治疗效果并且研究成果在国内多家医院推广应用。

（1）该课题通过系列研究探讨了人胶质瘤化疗耐药的分子机制，结果显示：国内外首次报道六氧甲基鸟嘌呤 DNA 甲基转移酶基因（MGMT）、核苷酸切除修复系统（NER）的主要因子 ERCC1 和 ERCC2、DNA 依赖性蛋白激酶（DNA-PK）活性，micRNA（miR-181b），IL-7 与胶质瘤耐药有关对目前胶质瘤一线化疗药物替莫唑胺（temozolomide, TMZ）研究发现，其耐药的出现与肿瘤的自噬抑制有关；一些非肿瘤化疗药物（如干扰素、丙戊酸、雷公藤甲素、青蒿素）可以通过抑制 MGMT 表达、增强自噬等途径增敏。研究成果先后发表在 J Neuro-oncology、中华神经外科杂志等国内外杂志上，得到了业内人士的认可，并且部分实验成果在后续的临床治疗过程中提供了很好的指导作用。

（2）在国内率先提出个体化化疗的指导方案，并应用于指导临床胶质瘤的个体化化疗，临床化疗效果明显高于文献报道的传统化疗。我们早在 2005 年就尝试 TMZ 治疗复发胶质瘤；我们根据肿瘤分子特征，个体化的采用常规的 5 天方案、探讨小剂量密集方案、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；对复发胶质瘤的挽救性化疗：我们采用包括 TMZ 联合 DDP、CPT-11、Avastin 的挽救性化疗可进一步延长患者生存。相关成果在多家医院得到了临床应用，切实延长相关患者的生存期。

（3）主持/参与了十多个临床研究项目，积累了丰富经验。我们开展了全国最大规模的多中心随机 III 期临床试验，结果显示：替莫唑胺标准方案联合干扰素- α 治疗对比替莫唑胺标准方案可以延长初治 GBM 的 OS；参与完成胶质瘤一线化疗药物替莫唑胺上市临床试验，主持完成国内自主研发的“卡莫司汀缓释植入剂治疗复发性恶性胶质瘤”的 I 期临床试验，结果显示毒副作用小，入组患者中位生存期延长。成果得到了多家参与医院的认可和支持，并且一同推进后续临床试验及临床运用。

（4）项目负责人陈忠平教授创建了复合的神经外科/神经肿瘤（化疗）综合治疗学科。为了培训神经肿瘤专职化疗医生，编辑出版了神经肿瘤化疗红皮书《神

经系统肿瘤化疗手册》。并在 2007 年开始，每年举办一期全国性“脑肿瘤化疗及分子靶向治疗学习班”，被誉为神经肿瘤化疗的“黄埔军校”，至今，已培训神经肿瘤化疗医生上百人，为国内胶质瘤的治疗水平的提高作出重要贡献。

(5) 该系列研究共发表相关学术论文 60 篇，其中 SCI 收录杂志发表 37 篇，先后在国家级继续教育学习班和全国性学术会议上做专题讲座，成果已在国内上百家医院推广应用，取得了显著的社会效益，具有重要的实用价值和广阔的临床应用前景。

6.2 经济效益和社会效益（限 2 页）

社会效益：

胶质瘤是中枢神经系统最常见的原发性肿瘤，特别是高级别的恶性胶质瘤，目前治疗效果并不理想。化疗是胶质瘤重要治疗手段之一。课题组近 20 年来，在基础科研到临床实践方面，特别是耐药分子机制和克服耐药/化疗增敏研究取得的成果显著。特别是中肿在胶质瘤个体化化疗的临床实践中，每年收治患者 1000 例次以上，临床效果明显优于传统方式，在中山大学附属肿瘤医院收治的胶质瘤临床效果好，特别是最高级别的胶质母细胞瘤 5 年生存率达到 15.1%，高于美国 CBTRUS 报道的 6.8%。现在国内许多单位，参考我们的个体化化疗指导方案和经验，规范胶质瘤化疗，临床效果明显提升。该研究成果创新性和先进性明显，并且具有重要的实用价值和广阔的临床应用前景。并已产生了巨大社会效益。

七、主要证明目录

7.1 知识产权证明目录（限 10 个）

序号	类别	国别	授权号	授权时间	知识产权具体名称	全部发明人
1-1						
1-2						
1-3						

7.2 国家法律法规要求审批的批准文件目录（限 10 个）

序号	审批文件名称	产品名称	审批单位	审批时间	批准有效期	申请单位
2-1						
2-2						
2-3						

7.3 主要应用证明目录（限 15 个）

序号	应用单位名称	应用成果名称	应用起止时间	应用单位联系人/电话	备注
3-1	首都医科大学附属北京天坛医院	胶质瘤个体化化疗基础与临床	2016 年 3 月至今	林松 13801127691	
3-2	武汉大学人民医院	胶质瘤个体化化疗基础与临床	2016 年 3 月至今	陈谦学 027-88041911-82237	
3-3	哈尔滨医科大学附属第一医院	胶质瘤个体化化疗基础与临床	2016 年 3 月至今	赵世光 13936269818	
3-4	天津医科大学总医院	胶质瘤个体化化疗基础与临床	2016 年 3 月至今	杨学军 022-60814469	
3-5	四川大学华西医院	胶质瘤个体化化疗基础与临床	2016 年 3 月至今	刘艳辉 18980601509	

7.4 代表性论文目录 (限 20 篇)

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) (国内者填写中文姓名)	SCI他引次数	他引总次数	通讯作者单位是否含国外单位
4-1	Single nucleotide polymorphisms and expression of ERCC1 and ERCC2 vis-à-vis chemotherapy drug cytotoxicity in human gliomas	J Neuro oncology	2007, 82:257-262	3.129	陈忠平	12	10	否
4-2	Activities of DNA-PK and Ku86, but not Ku70, may predictsensitivity to cisplatin in human gliomas	J Neurooncol	2008, 89(1):27-35	3.129	陈忠平	14	14	否
4-3	Role of ERCC1 Promoter Hypermethylation in drug resistance to cisplatin in human gliomas	Int J Cancer	2010, 126(8):1255-1259	4.982	陈忠平	42	42	否
4-4	Glioblastoma stem cells resistant to temozolomide induce autophagy	chinese medical journal	2009, 122(11):1255-1259	1.555	陈忠平	41	41	否
4-5	Autophagy Induced by Valproic Acid is Associated with Oxidative Stress in Glioma Cell Lines	Neuro oncology	2010, 12(4):328-340	10.091	陈忠平	94	96	否
4-6	Overexpression of IL-7 enhances cisplatin resistance in glioma	Cancer Biology & Therapy	2012, 13 :7, 496-503	2.879	陈忠平	13	13	否
4-7	Histone deacetylase inhibitor, 2-propylpentanoic acid, increases the chemosensitivity and radiosensitivity of human glioma cell lines in vitro	Chin Med J	2012;125(24):4338-4343	1.555	陈忠平	8	8	否

4-8	miR-181b modulates glioma cell sensitivity to temozolomide by targeting MEK1	Cancer Chemother Pharmacol	2013 Jul;72(1):147-158	2.791	陈忠平	36	40	否
4-9	TGM2 inhibition attenuates ID1 expression in CD44-high glioma-initiating cells	Neuro oncology	2013, 15 (10): 1353-1365	9.053	陈忠平	26	29	否
4-10	Enhanced MGMT expression contributes to temozolomide resistance in glioma stem-like cells	Chin J Cancer	2014; Vol. 33 Issue	3.62	陈忠平	34	37	否
4-11	Triptolide synergistically enhances temozolomide induced apoptosis and potentiates inhibition of NF- κ B signaling in glioma	The American Journal of Chinese Medicine	2014;42(2):485-503	3.51	陈忠平	21	26	否
4-12	Safety evaluation of high-dose BCNU-loaded biodegradable implants in Chinese patients with recurrent malignant gliomas	J Neurol Sci	2014 Aug 15;343(1-2):60-5.	2.651	陈忠平	5	5	否
4-13	MiR-181b sensitizes glioma cells to teniposide by targeting MDM2	BMC Cancer	2014 Aug 25;14:611	3.424	陈忠平	34	39	否
4-14	Dihydroartemisinin increases temozolomide efficacy in glioma cells by inducing autophagy	ONCOLOGY LETTERS	10: 379-383, 2015	1.871	陈忠平	28	31	否
4-15	Interferon- α/β enhances temozolomide activity against MGMT-positive glioma stem-like cells	Oncology Reports	2015, 34:2715-2721	3.041	陈忠平	9	11	否
4-16	β -Elemene Selectively Inhibits the Proliferation of Glioma Stem-Like Cells Through the Downregulation of Notch1	STEM CELLS TRANSLATIONAL MEDICINE	2017;6:830-839	5.962	陈忠平	7	10	否
4-17	体外药敏试验及 MGMT 表达为依据的恶性胶质瘤个体化化疗:42 例近期疗效分析	癌症	2006, 25(12):1533-1537	0	陈忠平	26	30	否
4-18	MGMT 阳性恶性脑胶质瘤病人的化疗 (附 51 例体会)	中华神经外科杂志	2007, 23(9):672-674	0	陈忠平	28	34	否
4-19	MGMT 表达指导恶性胶质瘤的替莫唑胺化疗 (附 40 例报告)	中华神经外科杂志	2011, (2)112-115	0	陈忠平	8	10	否

4-20	贝伐珠单抗治疗复发恶性脑胶质瘤 36 例临床分析	广东医学	2017 年 1 月第 38 卷第 1 期:38-41	0	陈忠 平	12	12	否
------	--------------------------	------	--------------------------------------	---	---------	----	----	---

合计 498 538

7.5 代表性论文收录引用情况检索报告(限 1 个)

序号	检索机构名称
5-1	广东省医学情报研究所

7.6 查新咨询报告(限 1 个)

序号	查新机构名称
6-1	广东省医学情报研究所

7.7 完成人合作关系说明(限 1 个)

序号	完成人合作关系说明文件名	备注
7-1		

7.8 科研基金、计划结题验收报告或证明目录(限 5 个)

序号	基金种类	基金、计划名称	具体项目名称	编号	资助金额 (万元)
8-1	国家自然科学基金	面上项目	核苷酸切除修复基因表达与人脑胶质瘤化疗耐药的研究	30271329	18
8-2	国家自然科学基金	面上项目	胶质瘤干细胞化疗敏感性相关的分子遗传学标记筛选	30772551	28
8-3	广东省自然科学基金	博士启动项目	胶质瘤耐药分子及药敏试验为依据的临床个体化化疗研究	5300799	3

7.9 本项目核心技术内容曾获科技奖励证明目录(限 5 个)

序号	奖励种类	获奖时间	获奖项目名称	获奖等级	授奖部门(单位)
9-1					
9-2					
9-3					

7.10 其他证明目录(限 15 个)

序号	证明所包含内容的简要描述

10-1	化疗手册
10-2	相关临床试验证明材料
10-3	全国神经肿瘤化疗培训班学员名
10-4	主要成员国内外会议交流情况

八、主要完成人情况表

姓名	陈忠平	排名	1	性别	男	国籍	中国大陆
党派	中国农工民主党			民族	汉族	籍贯	江苏省江阴市
身份证号	440102195708244434			出生年月	1957.08	职称	教授
本科毕业学校	苏州医学院			最高学位	博士	最高学历	研究生
最高学位毕业学校	苏州医学院			从事专业学科代码	3202720		
手机号码	13500002457			电子邮箱	chenzhp@sysucc.org.cn		
工作单位	中山大学肿瘤防治中心					行政职务	主任导师
二级单位	无					办公电话	020-87343310
通讯地址	广州市东风东路 651 号					邮政编码	510060
完成单位	中山大学肿瘤防治中心						
参加本项目的起止时间	自 2000 年 01 月 01 日 至 2018 年 12 月 31 日						
<p>对本项目的主要学术(技术)贡献:</p> <p>全面负责课题的设计、基金申请、研究工作指导和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。在国内外首次报道 NER 与胶质瘤化疗耐药有关, 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试验研究。为了把胶质瘤化疗经验推广, 在中国培养神经肿瘤化疗专业医生, 撰写了《神经系统肿瘤化疗手册》, 并作为负责人从 2007 年起每年举办一期全国性“脑肿瘤化疗及分子靶向治疗学习班”, 培养了数百位胶质瘤化疗医生。</p>							
<p>曾获国家科技奖励及各部委、各省、自治区、直辖市政府科技奖励情况:</p> <p>1, Francis McNaughton Memorial Prize, Canadian Congress of Neurological Sciences (1998 年)</p> <p>2, 王忠诚中国神经外科医师年度奖 (2006 年学术奖)</p> <p>3, 2019 年“敬佑生命·荣耀医者”-“专科精英奖 . 神经外科</p>							
<p>声明: 本人同意完成人排名, 遵守《中华医学科技奖管理办法》等有关规定, 承诺遵守评审工作纪律, 保证所提供的有关材料真实、完整、准确、有效, 且不包含涉及国防和国家安全的内容, 不存在侵犯他人知识产权的情形。该项目是本人本年度被推荐的唯一项目。如有材料虚假或违纪行为, 愿意承担相应责任。如产生争议, 保证积极配合调查处理工作。</p> <p style="text-align: center;">本人签名:</p> <p style="text-align: center;">年 月 日</p>				<p>声明: 本单位确认所提供材料真实、完整、准确、有效, 且不包含涉及国防和国家安全的内容, 不存在侵犯他人知识产权的情形。如有材料虚假或违纪行为, 愿意承担相应责任。如产生争议, 保证积极配合调查处理工作。本单位在作为或不作为该项目完成单位的情况下均同意该完成人报奖。</p> <p style="text-align: center;">单位(盖章)</p> <p style="text-align: center;">年 月 日</p>			

姓名	杨群英	排名	2	性别	女	国籍	中国大陆
党派	中国共产党			民族	汉族	籍贯	湖南
身份证号	430404197012311025			出生年月	1970.12	职称	副教授
本科毕业学校	中山大学			最高学位	硕士	最高学历	研究生
最高学位毕业学校	中山大学			从事专业学科代码	3206750		
手机号码	13802971439			电子邮箱	yanggqy@sysucc.org.cn		
工作单位	中山大学肿瘤防治中心					行政职务	无
二级单位	无					办公电话	02087343309
通讯地址	广州市东风东路 651 号					邮政编码	510060
完成单位	中山大学肿瘤防治中心						
参加本项目的起止时间	自 2005 年 5 月 1 日 至 2018 年 12 月 31 日						
对本项目的主要学术(技术)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							
曾获国家科技奖励及各部委、各省、自治区、直辖市政府科技奖励情况:							
无							
<p>声明: 本人同意完成人排名, 遵守《中华医学科技奖管理办法》等有关规定, 承诺遵守评审工作纪律, 保证所提供的有关材料真实、完整、准确、有效, 且不包含涉及国防和国家安全的内容, 不存在侵犯他人知识产权的情形。该项目是本人本年度被推荐的唯一项目。如有材料虚假或违纪行为, 愿意承担相应责任。如产生争议, 保证积极配合调查处理工作。</p> <p style="text-align: right;">本人签名: 年 月 日</p>				<p>声明: 本单位确认所提供材料真实、完整、准确、有效, 且不包含涉及国防和国家安全的内容, 不存在侵犯他人知识产权的情形。如有材料虚假或违纪行为, 愿意承担相应责任。如产生争议, 保证积极配合调查处理工作。本单位在作为或不作为该项目完成单位的情况下均同意该完成人报奖。</p> <p style="text-align: right;">单位(盖章) 年 月 日</p>			

姓名	郭琤琤	排名	3	性别	女	国籍	中国大陆
党派	中国共产党			民族	汉族	籍贯	广东省
身份证号	440102198010203220			出生年月	1980.10	职称	副主任医师
本科毕业学校	中山大学			最高学位	博士	最高学历	研究生
最高学位毕业学校	中山大学			从事专业学科代码	3206750		
手机号码	13500002457			电子邮箱	guochch@sysucc.org.cn		
工作单位	中山大学肿瘤防治中心					行政职务	无
二级单位	无					办公电话	020-87343310
通讯地址	广州市东风东路 651 号中山大学肿瘤防治中心神经外科					邮政编码	510060
完成单位	中山大学肿瘤防治中心						
参加本项目的起止时间	自 2012 年 07 月 01 日 至 2018 年 12 月 31 日						
对本项目的主要学术(技术)贡献:							
负责临床化疗工作及临床试验工作,对第三、四项科学发现做出贡献,第7篇代表性论著的作者							
曾获国家科技奖励及各部委、各省、自治区、直辖市政府科技奖励情况:							
无							
<p>声明: 本人同意完成人排名,遵守《中华医学科技奖管理办法》等有关规定,承诺遵守评审工作纪律,保证所提供的有关材料真实、完整、准确、有效,且不包含涉及国防和国家安全的内容,不存在侵犯他人知识产权的情形。该项目是本人本年度被推荐的唯一项目。如有材料虚假或违纪行为,愿意承担相应责任。如产生争议,保证积极配合调查处理工作。</p>				<p>声明: 本单位确认所提供材料真实、完整、准确、有效,且不包含涉及国防和国家安全的内容,不存在侵犯他人知识产权的情形。如有材料虚假或违纪行为,愿意承担相应责任。如产生争议,保证积极配合调查处理工作。本单位在作为或不作为该项目完成单位的情况下均同意该完成人报奖。</p>			
<p>本人签名: 年 月 日</p>				<p>单位(盖章) 年 月 日</p>			

姓名		排名		性别		国籍	
党 派				民族		籍贯	
身份证号				出生年月		职称	
本科 毕业学校				最高学位		最高学历	
最高学位 毕业学校				从事专业 学科代码			
手机号码				电子邮箱			
工作单位						行政职务	
二级单位						办公电话	
通讯地址						邮政编码	
完成单位							
参加本项目的起止时间							
对本项目的主要学术(技术)贡献:							
曾获国家科技奖励及各部委、各省、自治区、直辖市政府科技奖励情况:							
<p>声明: 本人同意完成人排名, 遵守《中华医学科技奖管理办法》等有关规定, 承诺遵守评审工作纪律, 保证所提供的有关材料真实、完整、准确、有效, 且不包含涉及国防和国家安全的内容, 不存在侵犯他人知识产权的情形。该项目是本人本年度被推荐的唯一项目。如有材料虚假或违纪行为, 愿意承担相应责任。如产生争议, 保证积极配合调查处理工作。</p> <p>本人签名: _____</p> <p style="text-align: right;">年 月 日</p>				<p>声明: 本单位确认所提供材料真实、完整、准确、有效, 且不包含涉及国防和国家安全的内容, 不存在侵犯他人知识产权的情形。如有材料虚假或违纪行为, 愿意承担相应责任。如产生争议, 保证积极配合调查处理工作。本单位在作为或不作为该项目完成单位的情况下均同意该完成人报奖。</p> <p>工作单位(盖章) _____ 完成单位(盖章) _____</p> <p style="text-align: right;">年 月 日</p>			

九、主要完成单位情况表

单位名称	中山大学肿瘤防治中心			排名	1
统一社会信用代码	12100000455417005A			法定代表人	徐瑞华
单位性质	学校			所在地	广州
通讯地址	广东省广州市越秀区东风东路 651 号			邮政编码	510060
联系人	周昕熙	办公电话	020-87343135	手机号码	13503035963
电子邮箱	zhouxx@sysucc.org.cn				
银行账户信息	户名	中山大学肿瘤防治中心			
	账号	661357738136			
	开户行	中国银行先烈南路支行			
对本项目的贡献：					
<p>该项成果所有项目均在中山大学肿瘤防治中心完成。项目依托单位中山大学肿瘤防治中心是国家重点实验室，为本项目提供了卓越的临床及科研平台。本课题组所在的神经外科专用实验室曾承担过 973 计划第五课题和多项国家自然科学基金项目的研究，学科科研实力雄厚，研究设备完善。</p> <p>项目申请人所在的中山大学肿瘤防治中心神经外科，每年胶质瘤手术达到 300-400 例，自 2001 年起开始留取胶质瘤组织建立标本库，本实验室现已培养获得 40 例病人来源的胶质瘤细胞株。我们课题组具有实验所需的原代胶质瘤细胞培养技术和大量的可供原代培养的新鲜手术标本，常用病人来源的移植瘤动物模型（PDX 模型）研究胶质瘤化疗耐药的机制，有能力完成研究中所要进行的实验。</p> <p>依托于中山大学肿瘤防治中心实验研究部的科研平台，课题组成员一直从事胶质瘤耐药分子机制研究，课题组中有从事胶质瘤化疗的临床医生，同时还有从事细胞生物学的专职研究人员，博士和硕士研究生等。参与本项目的成员都接受过严格的科研培训，具有良好的科研背景，丰富的基础研究经验，能保证课题的顺利进行。</p>					
<p>声明： 本单位同意完成单位排名，遵守《中华医学科技奖管理办法》等有关规定，承诺遵守评审工作纪律，保证所提供的有关材料真实、完整、准确、有效，且不包含涉及国防和国家安全的内容，不存在侵犯他人知识产权的情形。如有材料虚假或违纪行为，愿意承担相应责任。如产生争议，保证积极配合调查处理工作。</p>					
法定代表人签名：			完成单位盖章		
			年 月 日		

十、诚信承诺书

本项目自愿参加中华医学科技奖评审，项目第一完成人和项目第一完成单位代表所有项目完成人及完成单位做出如下承诺：

1. 本推荐书严格按照中华医学科技奖有关规定和中华医学会对推荐工作的具体要求填写，保证所提交的材料真实、完整、准确、有效，不存在任何违反《中华人民共和国保守国家秘密法》和《科学技术保密规定》等相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形，所提交的代表性论文没有被撤稿的情况，所涉及的科学研究行为均符合《医学科研诚信和相关行为规范》（国卫科教发[2014]52号），不存在科研不诚信的行为。

2. 所提交的纸版推荐材料和电子版推荐材料内容一致。

3. 本推荐书所提交的知识产权证明材料和论文，均已征得未列入项目完成人的发明人、设计人或作者的知情同意并留存相应证明材料备查。知情同意内容包括（1）知识产权用于推荐 2020 年中华医学科技奖，该发明人、设计人或作者未列入项目主要完成人。（2）中华医学科技奖获奖项目所用知识产权不能再次参评该奖。因未如实告知上述情况而引起争议，且不能提供相应存档备查的证据，愿意承担相应责任。

4. 本推荐书所提交的相关证明材料（包括专利、论文、著作、应用证明、国家法律法规要求审批的批准文件等）均未在国家科学技术奖获奖项目和中华医学科技奖获奖项目中使用过，也未在本年度中华医学科技奖其他推荐项目中使用。

5. 遵守《中华医学科技奖管理办法》、《中华医学科技奖青年科技奖奖励办法（试行）》和《中华医学科技奖评审工作行为准则》等有关规定。项目进入终审程序后，接受评审结果及授奖单位数和授奖人数按照获奖等级自动截取。

项目第一完成人（签字）：

项目第一完成单位（公章）：

十一、附件

附件请按如下顺序排列

1. 知识产权证明
2. 国家法律法规要求审批的批准文件
3. 应用证明
4. 代表性论文
5. 代表性论文收录引用情况检索报告
6. 查新咨询报告
7. 完成人合作关系说明
8. 科研基金、计划结题验收报告或证明
9. 曾获省部级科技奖励证明
10. 其他证明
11. 第 1 完成人近期标准证件照片
12. 科普作品