

2020 年高等学校科学研究优秀成果奖（科学技术）

自然科学奖公示内容

项目名称：基于功能分子的肿瘤疗效实时评估体系的建立及基础研究

提名单位：中国药科大学

项目简介：

传统抗肿瘤疗效的评价标准，主要是以肿瘤形态学为标准的评估方法，但形态学的改变是肿瘤治疗后分子水平、细胞水平等一系列复杂级联反应的综合结果，往往需要数个疗程后才能观察到，存在严重的滞后性。针对上述瓶颈问题，在抗肿瘤治疗干预的同时，实时监测肿瘤内部的生物学状态变化，尤其是肿瘤相关的功能分子的代谢状态或活性改变，可即时评估肿瘤干预的有效性，克服常规疗效评估的滞后性，及时终止无效的治疗，调整治疗方案，对个性化精准治疗具有重要的临床指导意义。项目完成人团队将分子影像技术与中国药科大学药物研究优势相融合，在国家自然科学基金、科技部重点专项等支持下，针对即时疗效评价这一重要临床需求，开发了系列肿瘤相关功能分子探针及在体实时监测技术，建立了在体、即时、分子水平的疗效评价体系，实现了抗肿瘤疗效评估从“表观形态判断”到“精准分子分析”的跃迁，为指导临床决策、推动精准临床用药提供科学依据。

该即时疗效评价体系是在国家自然科学基金重点、重大项目以及国家重点基础研究发展计划等国家、省部级项目资助下完成的，发表论文 85 篇，五篇代表性论文总被引 330 余次，被多篇国际顶级期刊引用(Nature Protocols, Nature Review, Nature Material, Chem.Rev., Chem.Soc.Rev., Advanced Drug Delivery Reviews, Biotechnology Advances 等)并大篇幅报道，对我们的研究成果给予高度认可。获得知识产权 14 项，本成果多次在权威性国际会议上做特邀报告，并被邀请作为分会主席。

主要科学发现如下：

- 1、针对肿瘤特异性功能分子，发现了基于靶点结构的探针分子设计规律，首次开发了基于二级结构、结合能/解离能等的分子探针设计软件系统；建立了多层次（分子、细胞、组织及动物）的探针亲和力生物测试体系；筛选并确证了

系列肿瘤特异性功能分子探针，为肿瘤疗效即时评估、药物敏感基因筛查、肿瘤分子分型等提供技术支持。

2、揭示在肿瘤治疗干预下功能分子（如表皮生长因子受体 1/2、金属蛋白酶 2、谷胱甘肽、半胱氨酸、活性氧、端粒酶等）的响应规律；率先发现特异性分子的动态响应与疗效的相关性，首次提出了基于功能分子水平的疗效即时评估新方法新体系，为指导临床方案的调整提供科学依据。

3、阐明了基于上转化纳米系统的深层肿瘤光动力治疗的物质基础，结合实时动态监测，首次揭示了组织深度、上转换效率、活性氧等光动力学治疗的量效关系；发现低密度光动力治疗可打开肿瘤血管屏障，促进药物的高渗透长滞留效应，率先提出低密度深层光动力治疗与化疗的序贯治疗新策略，为深层肿瘤光动力治疗临床转化提供理论依据。

肿瘤功能分子识别新技术及疗效评估新体系得到了国内外专家的广泛认可，中国科学院郭子建院士充分肯定技术成果“适合作为药物干预反应的内源性检测器”（Chemical Reviews）。国际光动力疗法权威专家、哈佛医学院麻省总医院皮肤科 Michael R. Hamblin 教授指出“基于上转化材料的深层光动力学治疗疗法具有应用前景”（Biotechnology Advances）

主要完成人情况：

排名 1，顾月清，工作单位：中国药科大学；完成单位：中国药科大学；贡献：主要发现点 1、2、3 的主要完成人，所有代表性论文的通讯作者。

排名 2，马 祎，工作单位：中国药科大学；完成单位：中国药科大学；贡献：代表性论文 1 的第一作者，代表性论文 4 的共同作者；

排名 3，钱志余，工作单位：南京航空航天大学；完成单位：南京航空航天大学；贡献：代表性论文 1 的共同通讯作者，代表性论文 2 的共同作者；

排名 4，马宇翔，工作单位：中国药科大学；完成单位：中国药科大学；贡献：代表性论文 5 的共同作者；

排名 5，韩智豪，工作单位：中国药科大学；完成单位：中国药科大学；贡献：代表性论文 1、4 的共同作者；

排名 6，崔思思，工作单位：东北师范大学；完成单位：中国药科大学；贡

献：代表性论文 2 的第一作者；

排名 7，丁 笠，工作单位：扬州大学；完成单位：中国药科大学；贡献：
代表性论文 5 的第一作者；

主要完成单位：中国药科大学，南京航空航天大学

代表性论文（专著）目录：

- 1、 A Telomerase-Specific Doxorubicin-Releasing Molecular Beacon for Cancer
Theranostics/*ANGEWANDTE CHEMIE-INTERNATIONAL EDITION* 2016, 55,3304-3308/Ma,
Yi; Wang, Zhaohui; Zhang, Min; Han, Zhihao; Chen, Dan; Zhu, Qiuyun; Gao, Weidong; Qian,
Zhiyu*; Gu, Yueqing*
- 2、 Amphiphilic chitosan modified upconversion nanoparticles for in vivo photodynamic therapy
induced by near-infrared light/*JOURNAL OF MATERIALS CHEMISTRY* 2012, 22,
4861-4873/*Cui*, Sisi; Chen, Haiyan; Zhu, Hongyan; Tian, Junmei; Chi, Xuemei; Qian, Zhiyu;
Achilefu, Samuel; Gu, Yueqing*
- 3、 Quantum dots based molecular beacons for in vitro and in vivo detection of MMP-2 on
tumor/*BIOSENSORS & BIOELECTRONICS* 2014, 15, 512-518/Li, Xin; Deng, Dawei; Xue,
Jianpeng; Qu, Lingzhi; Achilefu, Samuel; Gu, Yueqing*
- 4、 Photodynamic Therapy Induced Enhancement of Tumor Vasculature Permeability Using an
Upconversion Nanoconstruct for Improved Intratumoral Nanoparticle Delivery in Deep Tissues/
THERANOSTICS 2016, 6, 1131-1144/Weidong Gao, Zhaohui Wang, Liwei Lv, Deyan Yin, Dan
Chen, Zhihao Han, Yi Ma, Min Zhang, Man Yang, Yueqing Gu*
- 5、 Small Sized EGFR1 and HER2 Specific Bifunctional Antibody for Targeted Cancer
Therapy/*THERANOSTICS* 2015, 5, 378-398/Ding, Li; Tian, Caiping; Feng, Song; Fida, Guissi;
Zhang, Congying; Ma, Yuxiang; Ai, Guanhua; Achilefu, Samuel; Gu, Yueqing*