

**1.申报奖种:** 中华医学科技奖医学科学技术奖

**2.项目名称:** 中药抗肿瘤活性组分新型给药系统的创建

**3.推荐单位或推荐科学家:** 江苏省医学会

**4.推荐意见:**

该项目针对中药抗肿瘤新型给药系统面临的中医药特色不明显,靶向递送不精准,药效提升不显著等瓶颈问题,历经十余年的系统研究,将传统中药制剂学与新型给药系统的优势进行系统集成创新,构建了以口服、注射、吸入、透皮等不同给药途径的中药新型纳/微米递药系统,涵盖了以“促体内吸收”、“药辅合一”、智能“靶向-释药-渗透”及“仿生趋化”为特征的四代新型给药系统,实现了中药多组分协同递送和肿瘤精准靶向释药,提升了抗肿瘤中药“减毒增效”的作用,对中药高端制剂的发展及抗肿瘤疗效的提高具有重大的科学意义及应用价值。

该项目在实施过程中取得了多项创新性成果:申请发明专利36项,其中已获专利授权29项。发表相关论文115篇,其中SCI收录44篇。研究成果受到国内外药理学领域的广泛关注,处于国内同类研究工作的领先水平。所获得的科研成果也在企业中得到推广应用,并培养了高层次的科研团队,产生了良好的经济效益和社会效益。

项目负责人陈彦研究员系江苏省有突出贡献的中青年专家,国家卫生计生突出贡献中青年专家,江苏省中医药领军人才,江苏省“333高层次人才培养工程”中青年科技领军人才,其领导的科研团队在中药多组分新型给药系统研究方面积累了丰富的经验,做出了突出的贡献。因此,建议并推荐该项目申报2019年度中华医学科技奖医学科学技术奖。

**5.项目简介**

本项目属于中药药剂学领域,应用基础研究。

本项目针对中药抗肿瘤新型给药系统面临的中医药特色不明显,靶向递送不精准,药效提升不显著等瓶颈问题,历经十余年的系统研究,将传统中药制剂学与新型给药系统的优势进行系统集成创新,构建了以口服、注射、吸入、透皮等不同给药途径的新型给药系统,涵盖了以“促体内吸收”、“药辅合一”、智能“靶向-释药-渗透”及“仿生趋化”为特征的四代新型给药系统,实现了中药多组分协同

递送和肿瘤精准靶向释药，提升了抗肿瘤中药“减毒增效”的作用，对中药高端制剂的研发及抗肿瘤疗效的提高具有重大的科学意义及应用价值。主要技术创新如下：

### 1. 口服 抗肿瘤中药新型给药系统的创新

① 构建了以穿膜肽修饰的雷公藤红素纳米结构脂质载体等为代表的第一代中药纳米给药系统，旨在主动增强难溶性药物的口服吸收及口服肝靶向性。② 首次提出基于“功能组分”的“药辅合一”理念，成功构建了以“灵慧方”多组分微乳等为代表的第二代多组分纳米给药系统，进一步解决现有纳米制剂载药成分单一、载药量低等问题。最终实现了口服中药多组分纳米给药系统“高载药量、高吸收、低辅料”的设计初衷，更好地体现了中医药特色，为中药复方多组分给药系统的构建提供了新思路与新方法。

### 2. 注射 抗肿瘤中药新型给药系统的创新

① 根据“肿瘤微环境特异性”设计可控释中药组分递药系统，构建了以酸敏藤黄酸自组装胶束为代表的一类控释纳米制剂，提高药物在肿瘤部位的聚集，实现增效减毒。② 构建了以丹参酮IIA-雷公藤红素脂质复合物系统为代表的可智能“靶向-释药”的第三代中药多组分给药系统，从纳米粒子尺寸自调控和肿瘤微环境正常化的角度解决药物在肿瘤部位同时聚集与深层渗透的难题，显著提高了中药多组分协同抗肿瘤疗效。③ 设计构建了以大蒜素含药外泌体为代表的第四代“仿生趋化”新型给药系统，具备精准“靶向-干预”肿瘤转移的功能。上述系统的设计与构建为中药精准靶向制剂的研发提供了全新的模式。

### 3. 肺部吸入 抗肿瘤中药新型给药系统的创新

基于肺部肿瘤的生理和病理学特性，采用“药物-载体乳糖-微粉化乳糖”三元混合技术，首次将干粉吸入剂应用于蟾皮-蟾酥系列活性成分/组分的抗肺部肿瘤治疗中，以实现药物在肺部的定点聚集和增效减毒，为肺癌的治疗提供了新的给药途径。

### 4. 透皮 抗肿瘤中药新型给药系统的创新

以姜黄素等为代表，以天然/合成的固液态脂质为载体材料，设计构建可透皮给药的脂质体凝胶与脂质纳米粒，探索与表征难吸收、易代谢等抗肿瘤成分以经皮给药方式在治疗皮肤癌中表现出的“增效减毒”、“可控释放”等优势。

本项目共发表论文 115 篇，其中SCI收录 44 篇，累计被引用 1878 篇次，累计被下载 41230 篇次；申请发明专利 36 项，已获授权 29 项；相关技术被企业推广应用 5 年已累计获得新增产值 1.5 亿元；培养了一支以博硕士为主体的科研团队，产生了良好的经济效益和社会效益。

## 6.知识产权证明目录

序号	知识产权类别	知识产权具体名称	国家(地区)	授权号	授权日期	证书编号	权利人	发明人
1	发明专利	中药组分微乳纳米递送系统及其制备方法与在制备药物制剂中的应用	中国	ZL 201410149584.9	2016.01.20	1891387	江苏省中医药研究院	陈彦, 瞿鼎, 刘聪燕
2	发明专利	具有抗肺癌作用的中药多组分微乳组合物、其制备方法及其在制备口服抗肺癌药物中的应用	中国	ZL 201210552211.7	2015.02.11	1582565	陈彦	陈彦, 贺俊杰
3	发明专利	穿膜肽修饰雷公藤红素纳米结构脂质载体及在制备前列腺癌、肺癌、乳腺癌药中的应用	中国	ZL 201210132494.x	2013.09.18	1272113	江苏省中医药研究院	陈彦, 周蕾, 张振海, 袁菱
4	发明专利	由肿瘤微环境控制粒径大小及药物释放的多组分脂质复合系统、其制备方法与应用	中国	ZL 201610882317.1	2019.02.12	2019012200749550	江苏省中医药研究院	陈彦, 瞿鼎, 黄萌萌, 刘玉萍
5	发明专利	一种蟾皮提取物干粉吸入剂及其制备方法、应用	中国	ZL201110147809.3	2013.04.17	1176087	陈彦	陈彦, 张振海, 贾晓斌, 王晋艳, 贺俊杰
6	发明专利	一种蟾酥脂溶性提取物干粉吸入剂及其制备方法、应用	中国	ZL 201110147767.3	2013.01.23	1128014	陈彦	陈彦, 张振海, 贾晓斌, 吴青青, 周蕾
7	发明专利	一种蟾蜍噻吩干粉吸入剂及其制备方法、应用	中国	ZL 201110147782.8	2013.03.13	1150637	陈彦	陈彦, 张振海, 贾晓斌, 周蕾, 吴青青
8	发明专利	一种脂蟾毒配基干粉吸入剂及其制备方法、应用	中国	ZL 201110147758.4	2013.05.15	1197789	江苏省中医药研究院	陈彦, 贾晓斌, 张振海, 王晋艳, 吴青青

9	发明专利	一种蟾毒它灵干粉吸入剂及其制备方法、应用	中国	ZL 201110147785.1	2013.03.13	1150572	陈彦	陈彦, 张振海, 贾晓斌, 杜萌, 刘璇
10	发明专利	一种雷公藤红素纳米结构脂质载体及其制备方法和用途	中国	ZL 201110163678.8	2013.03.13	1150522	江苏省中医药研究院	陈彦, 张振海, 周蕾, 吴青青

## 7.代表性论文目录

- [1] **Yan Chen**<sup>★</sup>, Ling Yuan; Lei Zhou; Zhen-hai Zhang; Wei Cao; Qingqing Wu. Effect of cell-penetrating peptide-coated nanostructured lipid carriers on the oral absorption of tripterine. *International Journal of Nanomedicine*, 2012, 7: 4581-4591. (2012 IF: 3.463)
- [2] Ling Yuan, Congyan Liu, **Yan Chen**<sup>★</sup>, Zhenhai Zhang, Lei Zhou, Ding Qu. Antitumor activity of tripterine via cell-penetrating peptide-coated nanostructured lipid carriers in a prostate cancer model. *International Journal of Nanomedicine*.2013 ,8 :1-18. (2013 IF: 4.195)
- [3] Ding Qu, Wenjie Sun,**Yan Chen**<sup>★</sup>, Jing Zhou, Congyan Liu.Synthesis and in vitro antineoplastic evaluation of silver nanoparticles mediated by agrimoniaeherba extract. *International Journal of Nanomedicine*. 2014, 9:1871–1882. (2014 IF: 4.383)
- [4] **Zhang Zhenhai**, Wang XiaoPan, Ayman Waddad Y., Munyendo Were L.L., LvHuiXia\*, Zhou JianPing. Studies on lactoferrin nanoparticles of gambogic acid for oral delivery. *Drug Delivery*, 2013, 20(2): 86-93. (2013 IF: 2.202)
- [5] Ding Qu, Yihua Ma, Wenjie Sun, **Yan Chen**<sup>★</sup>, Jing Zhou, Congyan Liu, Mengmeng Huang. Microemulsion-based synergistic dual-drug codelivery system for enhanced apoptosis of tumor cells. *International Journal of Nanomedicine*. 2015, 10: 1173-1187. (2015 IF: 4.320)
- [6] Ding Qu, Junjie He, Congyan Liu, Jing Zhou,**Yan Chen**<sup>★</sup>. Triterpene-loaded microemulsion using *Coixlacryma-jobi* seed extract as oil phase for enhanced antitumor efficacy: preparation and in vivo evaluation. *International Journal of Nanomedicine*. 2014, 9: 109-119. (2014 IF: 4.383)
- [7] Yihua Ma, Congyan Liu, Ding Qu, **Yan Chen**<sup>★</sup>, Mengmeng Huang, Yuping Liu. Antibacterial evaluation of silver nanoparticles synthesized by polysaccharides from *Astragalus membranaceus*, roots. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017, 89: 351-357. (2017 IF: 3.457)
- [8] Wenjie Sun, Ding Qu, YihuaMa,**Yan Chen**<sup>★</sup>, Congyan Liu, Jing Zhou. Enhanced stability and antibacterial efficacy of a traditional Chinese medicine-mediated silver nanoparticle delivery system. *International Journal of Nanomedicine*. 2014, 9: 5491-502. (2014 IF: 4.383)
- [9] Ding Qu, Lixiang Wang, Meng Liu, Shiyang Shen, Teng Li, YupingLiu,,Mengmeng Huang, Congyan Liu, **Yan Chen**<sup>★</sup>, Ran Mo. Oral Nanomedicine Based on Multicomponent Microemulsions for Drug-Resistant Breast Cancer Treatment. *Biomacromolecules*. 2017, 18(4): 1268-1280. (2017 IF: 5.738)

- [10] Ding Qu, Wenjie Sun, Mingjian Liu, Yuping Liu, Jing Zhou, **Yan Chen**<sup>\*</sup>. Bitargeted microemulsions based on coix seed ingredients for enhanced hepatic tumor delivery and synergistic therapy. *International Journal of Pharmaceutics*. 2016, 503: 90-101. (2016 IF: 3.649)
- [11] **Yan Chen**, Yan Hong Zhao, Xiao Bin Jia\*, Ming Hu. Intestinal absorption mechanisms of prenylated flavonoids present in the heat-processed *Epimedium koreanum* Nakai (Yin Yanghuo). *Pharmaceutical Research*, 2008, 25(9): 2190-2199. (2008 IF: 4.024)
- [12] Jing Zhou, **Yan Chen**<sup>\*</sup>, Ying Wang, Xia Gao, Ding Qu, Congyan Liu. A Comparative Study on the Metabolism of *Epimedium koreanum* Nakai-Prenylated Flavonoids in Rats by an Intestinal Enzyme (Lactase Phlorizin Hydrolase) and Intestinal Flora. *Molecules* 2014, 19:177-203. (2014 IF: 2.416)
- [13] Jing Zhou, Yi Hua Ma, Zhong Zhou, **Yan Chen**<sup>\*</sup>, Ying Wang, Xia Gao. Intestinal absorption and metabolism of epimedium flavonoids in osteoporosis rats. *Drug Metabolism and Disposition*. 2015, 43: 1590-1600. (2015 IF: 3.210)
- [14] Liang Feng, Ling Yuan, Meng Du, **Yan Chen**<sup>\*</sup>, Ming-Hua Zhang, Jun-Fei Gu, Jun-Jie He, Ying Wang, Wei Cao. Anti-Lung Cancer Activity through Enhancement of Immunomodulation and Induction of Cell Apoptosis of Total Triterpenes Extracted from *Ganoderma lucidum* (Leyss. ex Fr.) Karst. 2013, 18:9966-9981. (2013 IF: 2.095)
- [15] Ding Qu, Mingjianliu, Mengmeng Huang, Lixiang Wang, **Yan Chen**<sup>\*</sup>, Congyanliu, Yuping Liu. Octanoyl galactose ester-modified microemulsion system self-assembled by coix seed components to enhance tumor targeting and hepatoma therapy. *International Journal of Nanomedicine*. 2017, 12: 2045-2059. (2017 IF: 4.37)
- [16] Liang Feng, **Yan Chen**<sup>\*</sup>, Ling Yuan, Xuan Liu, Jun-Fei Gu, Ming-Hua Zhang and Ying Wang. A Combination of Alkaloids and Triterpenes of *Alstoniascholaris* (Linn.) R. Br. Leaves Enhances Immunomodulatory Activity in C57BL/6 Mice and Induces Apoptosis in the A549 Cell Line. *Molecules*. 2013, 18:13920-13939. (2013 IF: 2.095)
- [17] **Zhenhai Zhang**, Yan Chen, Jin Deng, Xiaobin Jia, Jianping Zhou, HuixiaLv\*. Solid dispersion of berberin-phospholipid complex/TPGS 1000/SiO<sub>2</sub>: preparation, characterization and in vivo studies. *International Journal of pharmaceutics*, 2014, 25;465(1-2):306-316. (2014 IF: 3.650)
- [18] Cheng, Xudong, Yan, Hongmei, Jia Xiaobin\*, **Zhang Zhenhai**<sup>\*</sup>. Preparation and in vivo/in vitro evaluation of formononetin phospholipid/vitamin E TPGS micelles *Journal of Drug Targeting*, 2016, 24(2):161-168. (2016 IF: 3.068)
- [19] Congyan Liu, Wei Cao, **Yan Chen**<sup>\*</sup>, Ding Qu, Jing Zhou. Comparison of toad skins *Bufo bufo* gargarizans Cantor from different regions for their active constituents content and cytotoxic activity on lung carcinoma cell lines. *Pharmacognosy Magazine*. 2014, 10(3):1-7. (2014 IF: 1.256)
- [20] **Yan Chen**<sup>\*</sup>, Lei Zhou, Ling Yuan, Zhenhai Zhang, Qingqing Wu, Formulation,

characterization, and evaluation of in vitro skin permeation and in vivo pharmacodynamics of surface-charged tripterine-loaded nanostructured lipid carriers, Int J Nanomedicine, 2012,7: 3023-3033. (2012 IF: 3.463)

**8.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	排名	职称	行政职务	工作单位	完成单位	对本项目的贡献
陈彦	1	研究员	主任	江苏省中医药研究院	江苏省中医药研究院	项目总负责人，提出总体研究思路，制订技术方案，撰写修改论文
瞿鼎	2	副研究员	无	江苏省中医药研究院	江苏省中医药研究院	主要完成人，负责口服及注射纳米载药系统的构建及评价
刘玉萍	3	助理研究员	无	江苏省中医药研究院	江苏省中医药研究院	主要完成人，负责口服及注射纳米载药系统的抗肿瘤机制研究
刘聪燕	4	助理研究员	无	江苏省中医药研究院	江苏省中医药研究院	主要完成人，负责透皮纳米载药系统的构建与评价
黄萌萌	5	助理研究员	无	江苏省中医药研究院	江苏省中医药研究院	主要完成人，负责中药纳米载药系统的质量评价
张振海	6	副研究员	无	江苏省中医药研究院	江苏省中医药研究院	主要完成人，负责中药肺部干粉吸入制剂及透皮纳米载药系统的构建与评价
李晓琦	7	助理研究员	无	江苏省中医药研究院	江苏省中医药研究院	主要完成人，负责中药纳米载药系统的质量评价

## 9.完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献

<b>第一完成单位名称</b>	江苏省中医药研究院
<p>对本项目的贡献：</p> <p>江苏省中医药研究院为本项目的主体完成单位，作为江苏省唯一的专业从事中医药研究的省级公益类科研机构，本着以中医药科研为主体，以中西医结合临床与医药产业为两翼协同发展的战略格局和建设思想，近年来在科研、临床、管理等方面均有较快发展。拥有研究体系完整、设施设备先进、研究能力较强的中医药科研平台，包括国家中医药管理局中药口服制剂释药系统重点研究室、国家中医药管理局瘰病证治重点研究室、江苏省现代中药制剂工程技术研究中心、江苏省天然药物研究与创制实验室、国家专利产业化江苏中医药试点基地、细胞与分子生物学实验室、动物实验中心等。附属医院临床学科较为齐全，设有 16 个一级学科，32 个二级学科。其中，肿瘤科等 7 个学科为省中医临床重点专科。上述条件为本项目的顺利开展提供了强有力的支撑。</p> <p>本单位科研管理部门建立有完备的管理制度，为科研的正常运行提供了强有力的制度保障。通过《科研机构管理办法》、《科技经费管理办法》、《科技奖励办法》和《优秀人才引进办法》等一系列规章制度，加强对项目的鼎力支持和动态管理；对本项目中各个课题建立单独账户，实行经费专款专用，并部分给予资金配套；同时，还设立一些专项资金，用于项目的硬件建设和急需人才的引进，以及对取得重要科技成果做出突出贡献的人员进行奖励；此外，本单位还不断加强硬件和软件资源整合，加强科研平台建设，为项目组的发展提供了良好的人才与技术支撑、后勤保障和国内外合作与交流的条件，确保项目的建设任务圆满完成。</p>	