

| | |
|------|---|
| | 2021 |
| 推荐奖种 | 医学科学技术奖 |
| 项目名称 | 胶质瘤干细胞筑瘤新机制及干预策略研究 |
| 推荐单位 | <p>推荐单位：江苏省医学会</p> <p>推荐意见：</p> <p>项目针对脑胶质瘤高异质、强侵袭、易复发、耐放化等治疗难点形成的根源-胶质瘤干细胞（GSC）展开系列研究。建立双荧光示踪 GSC 微环境体外共培养及体内双色示踪原位模型，报告 GSC 筑瘤新机制：拟态内皮细胞构筑肿瘤微血管；诱导胶质细胞、间充质干细胞、成纤维细胞恶性转化，成为胶质瘤高度异质性的新细胞学基础；诱导巨噬细胞及树突状细胞恶性转化，是胶质瘤免疫治疗抵抗的新机制。将胶质瘤一线口服化疗药替莫唑胺改构为注射剂应用于临床，应用尼卡地平靶向封闭 GSC 标志物 ABCG2，这一胶质瘤新辅助化疗方案已应用于高耐药性复发胶质瘤患者，并在多家三甲医院应用；利用高压氧治疗逆转 GSC 重塑的乏氧微环境来提高胶质瘤化疗敏感性，并应用于临床。</p> <p>在 7 项国家自然科学基金项目资助下发表 135 篇 SCI 论文，他引 1035 次，其中 17 篇 SCI 代表作他引 300 次。参编专著 5 部，授权实用新型专利 7 项。靶向 GSC 新辅助化疗临床实践多次在国际及国内大会报告，举办国家级继续教育学习班推广，收录于中国临床肿瘤学进展，研发的注射型替莫唑胺已上市临床应用。参编胶质瘤诊疗国际及国内指南、专家共识 3 部。查新显示上述成果国内外未见相同报道，居国际领先水平。</p> <p>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，推荐其申报 2021 年中华医学科技奖。</p> |
| 项目简介 | <p>脑胶质瘤是目前致死率最高、预后最差的颅内恶性原发肿瘤，其中胶质母细胞瘤（GBM）占全部脑胶质瘤的一半，具有高度异质性和极强侵袭力导致极难根治且易复发，综合治疗及抗血管、免疫靶向治疗、电场治疗等均不能明显延长生存期。胶质瘤干细胞（GSC）是肿瘤构筑的核心细胞，深入探索 GSC 在 GBM 启动及恶性进展的新机制，可为探寻新的高效靶向治疗策略提供依据。项目组在 7 项国家自然科学基金项目（30672164，81301905、81401500、81472739、81602183、81602187、81702457）和 3 项江苏省自然科学基金（BK2007507、BK2010227、BK20151214）资助下完成如下工作：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 率先建立双荧光示踪 GSC 微环境体外模型及原位移植瘤模型，并申报国家发明专利（实审）。 2. 新发现 GSC 构筑肿瘤血管的新机制：① GSC 体外低氧 3D 培养中转分化为血管内皮的效率高于 2D 培养模型，体内能构筑肿瘤微血管。② GSC 与间充质干细胞融合拟态肿瘤血管。 3. 新发现 GSC 体内诱导胶质细胞、间充质干细胞、成纤维细胞恶性转化-胶质瘤高度异质性的细胞学新机制。 4. 首次报告 GSC 重塑免疫微环境的新机制-诱导巨噬细胞、树突状细胞等免疫 |

细胞恶性转化-胶质瘤免疫治疗抵抗的新机制，恶变免疫细胞可作为胶质瘤免疫靶向治疗的新靶标，并提出胶质瘤微环境免疫细胞失能-恶变新学说。

5. 首先报告降压药尼卡地平能阻断 GSC 标志物 ABCG2 膜蛋白的跨膜转运功能，由此抑制 GSC 对化疗药物的外排。将此成果进一步临床转化-制定靶向 GSC 标志物 ABCG2 的新辅助化疗方案应用于复发高耐药性胶质瘤临床治疗，并多次国际及国内大会报告，该方案收录于中国临床肿瘤学会主编的《中国临床肿瘤学进展》（人民卫生出版社，ISBN 978-7-117-30574-7）中，在多家三甲医院推广应用。

6. 将胶质瘤一线化疗药替莫唑胺口服胶囊改构为注射剂并应用于临床，将替莫唑胺改构为缓释微球及纳米靶向药，为临床进一步评估疗效奠定基础。利用高压氧治疗逆转 GSC 重塑的乏氧微环境来提高胶质瘤化疗敏感性，已初步应用于临床。

科技查新显示，上述成果国内外未见相同报道，居国际领先水平。

项目组共发表 SCI 论文 135 篇，他引 1035 次，其中 17 篇 SCI 代表作他引 300 次。获实用新型专利 7 项。项目负责人获得苏州魅力科技人物称号，参加制定胶质瘤分子诊疗全国及国际指南各 1 部，胶质瘤免疫治疗全国共识 1 部，举办胶质瘤精准诊疗国家级继续教育班 2 次，培训学员 200 余人，通过项目实施培养博士研究生 21 名。上述成果转化为服务胶质瘤患者的新诊疗实践后明显延长生存率期，取得了显著社会及经济效益。

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 | 中国实用新型专利 | 中国 | ZL 2017 2 0289516 .1 | 2018-06-29 | 一种用于颅内病变检测用定位装置 | 刘国栋 |
| 2 | 中国实用新型专利 | 中国 | ZL 2017 2 0086948.2 | 2018-06-22 | 颅内病灶辅助定位装置 | 董军，杨麟 |
| 3 | 中国实用新型专利 | 中国 | ZL 2017 2 0226428.7 | 2018-05-25 | 一种软硬管结合的吸引器管 | 席宇君，董军，马加威 |
| 4 | 中国实用新型专利 | 中国 | ZL 2017 2 0086947.8 | 2018-05-18 | 多功能双极电凝镊 | 董军，席宇君，薛彦平 |
| 5 | 中国实用新型专利 | 中国 | ZL 2017 2 0259238.5 | 2018-05-01 | 神经内镜用枪式双极电凝镊 | 席宇君，董军，薛彦平 |

| | | | | | | |
|---|----------|----|---------------------|------------|---------|--------------------------|
| 6 | 中国实用新型专利 | 中国 | ZL 2017 2 0215954.3 | 2018-04-27 | 一种头皮夹 | 董军, 席宇君 |
| 7 | 中国实用新型专利 | 中国 | ZL 2017 2 0965098.3 | 2019-03-01 | 一种血管吻合器 | 刘国栋, 陈刚, 盛敏峰, 孙超, 董军, 兰青 |

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 | Glioma stem cells involved in tumor tissue remodeling in a xenograft model. | J Neurosurg | 2010, 113: 249-260 | 3.968 | 黄强 | 11 | 16 | 否 |
| 2 | Hyperbaric oxygen therapy sensitizes nimustine treatment for glioma in mice | Cancer Med | 2016, 5(11): 3147-3155 | 3.491 | 董军 | 20 | 21 | 否 |
| 3 | Transferrin-modified doxorubicin-loaded biodegradable nanoparticles exhibit enhanced efficacy in treating brain glioma-bearing rats | Cancer Biother Radio | 2013, 28(9): 691-696 | 2.314 | 兰青 | 20 | 22 | 否 |
| 4 | Prognostic value of NUSAP1 in progression and expansion of glioblastoma multiforme. | J Neuro-Oncol | 2018, 140: 199-208. | 3.267 | 董军 | 8 | 10 | 否 |
| 5 | Glioma stem cells reconstruct similar immunoinflammatory microenvironment in different | J Cancer Res Clin Oncol | 2019, 145(2): 321-328 | 3.656 | 陆朝晖, 董军 | 4 | 4 | 否 |

| | | | | | | | | |
|----|---|-------------------------|-----------------------|-------|--------|----|----|---|
| | transplant sites and induce malignant transformation of tumor microenvironment cells. | | | | | | | |
| 6 | Local delivery of slow-releasing temozolomide microspheres inhibits intracranial xenograft glioma growth. | J Cancer Res Clin Oncol | 2012, 138: 2079-2084 | 3.656 | 董军 | 10 | 10 | 否 |
| 7 | The temozolomide derivative 2T-P400 inhibits glioma growth via administration route of intravenous injection. | J Neuro-oncol | 2014, 116: 25-30 | 3.267 | 董军 | 8 | 8 | 否 |
| 8 | Ultrastructural studies of glioma stem cells/progenitor cells. | Ultrastruct Pathol | 2008, 32(6): 241-245 | 0.989 | 黄强 | 8 | 8 | 否 |
| 9 | Alteration of DNA damage signaling pathway profile in radiation-treated glioblastoma stem-like cells. | Oncol Lett | 2015, 10: 1769-1774. | 2.311 | 董军, 兰青 | 3 | 3 | 否 |
| 10 | GATA2 promotes glioma progression through EGFR/ERK/EIk-1 pathway. | Med Oncol | 2015, 32(4): 87 | 2.834 | 董军, 兰青 | 9 | 9 | 否 |
| 11 | miR-543 functions as a tumor suppressor in glioma in vitro and | Oncol Rep | 2017, 38(2): 725-734. | 3.417 | 兰青 | 27 | 27 | 否 |

| | | | | | | | | |
|----|---|----------------------------|-----------------------------|-------|---------|-----|-----|---|
| | in vivo. | | | | | | | |
| 12 | Actein inhibits glioma growth via a mitochondria-mediated pathway. | Cancer Biomark | 2017, 18(4): 329-338 | 3.436 | 兰青 | 2 | 2 | 否 |
| 13 | Transferrin modified graphene oxide for glioma-targeted drug delivery: in vitro and in vivo evaluations. | ACS Appl Mater Inter | 2013, 5(15): 6909-6914. | 8.758 | 兰青, 张志军 | 110 | 111 | 否 |
| 14 | MiR-30a-5p is induced by Wnt/ β -catenin pathway and promotes glioma cell invasion by repressing NACM. | Biochem Biophys Res Commun | 2015, 465(3): 374-380. | 2.985 | 兰青 | 29 | 32 | 否 |
| 15 | Human glioma stem-like cells induce malignant transformation of bone marrow mesenchymal stem cells by activating TERT expression. | Oncotarget | 2017, 8(61): 104418-104429. | 5.168 | 董军 | 3 | 6 | 否 |
| 16 | Guanylate binding protein-1 mediates EGFRvIII and promotes glioblastoma growth in vivo but not in vitro. | Oncotarget | 2016, 7(9): 9680-9691 | 5.168 | 李明 | 11 | 11 | 否 |
| 17 | STAT3 signaling pathway regulates glioma stem cells induced host macrophage malignance. | Transl Cancer Res | 2016, 5(6): 805-816. | 0.986 | 王爱东 | 0 | 0 | 否 |
| 18 | 胶质瘤干细胞微环境间质细胞恶性转化及 | 中华医学杂志 | 2018, 8(41): | 0 | 董军 | 2 | 3 | 否 |

| | | | | | | | | |
|----|--|----------|--------------------------|---|----|---|---|---|
| | 相关分子特征分析 | | 3339-3345. | | | | | |
| 19 | MiR-146b-5p 下调促进巨噬细胞与胶质瘤干细胞融合后恶性转化的分析. | 中华医学杂志 | 2017, 97(5): 380-386. | 0 | 董军 | 2 | 3 | 否 |
| 20 | 靶向胶质瘤干细胞的新化疗策略及初步应用 | 中华神经外科杂志 | 2018, 34(11): 1093-1097. | 0 | 董军 | 0 | 0 | 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：董军</p> <p>排名：1</p> <p>职称：教授,主任医师</p> <p>行政职务：科副主任</p> <p>工作单位：苏州大学附属第二医院</p> <p>对本项目的贡献：在项目实施过程中，提供完成项目所需实验经费基金，负责项目申报、立项及组织研究项目的实施，项目实施过程中难点的分析，解决项目中的疑难问题，项目研究总结、论文发表、专利申请等，同时培养了多名研究生。建立了双色荧光示踪 GSC 组织重构模型，对 GSC 转分化、与 MSC 间的作用进行了研究，并对胶质瘤的临床诊治及胶质瘤干细胞重塑肿瘤机制进行了研究。对本项目中第（1）~（8）项主要科学发现均有实质性贡献，附件 1-2~1-7，4-1，4-2，4-4~4-7，4-9，4-10，4-15，4-18~4-20，10-1~10-4。</p> <p>姓名：钱志远</p> <p>排名：2</p> <p>职称：主任医师</p> <p>行政职务：副院长</p> <p>工作单位：苏州大学附属第二医院</p> <p>对本项目的贡献：参与项目的设计和具体实施，重点进行人脑胶质瘤靶向诊治的临床研究，对分子标志物在多形性胶质母细胞瘤进展中的预后价值进行了探讨。对本项目中第（6）~（8）项主要科学发现有实质性贡献。附件 4-4。</p> <p>姓名：王爱东</p> <p>排名：3</p> <p>职称：主任技师</p> <p>行政职务：科主任</p> <p>工作单位：苏州大学附属第二医院</p> <p>对本项目的贡献：参与项目的实施全过程，主要承担胶质瘤干细胞的克隆、培养，相关干细胞标志物的检测，干细胞基因组的分析，相关基因表状况的检测，及文献调研工作，同时负责实验室管理、实验协调工作。对本项目中第（1）、（2）、</p> |
|---------|--|

(5) 项主要科学发现有实质性贡献。附件 4-16、4-17。

姓名：兰青

排名：4

职称：教授,主任医师

行政职务：科主任

工作单位：苏州大学附属第二医院

对本项目的贡献：长期从事对胶质瘤研究，指导并帮助解决实验过程中疑难问题，论文修改、协助项目申报及项目进展结题工作。对本项目中第（2）、（6）~（8）项主要科学发现有实质性贡献，重点参与胶质瘤动物模型制作、肿瘤血管生成、GSC 与 MSC 作用机制研究、靶向药物研发等。代表作见附件 4-3、4-9~4-14、4-16。

姓名：代兴亮

排名：5

职称：主治医师

行政职务：无

工作单位：苏州大学附属第二医院

对本项目的贡献：参与项目的具体实施，重点参与建立双色荧光示踪人脑胶质瘤干细胞裸小鼠原位移植瘤模型，研究 GSC 诱导肿瘤微环境细胞恶性转化、GSC 分化机制等。对本项目中第（2）~（5）项重要科学发现有实质性贡献。

姓名：刘国栋

排名：6

职称：主任医师

行政职务：无

工作单位：苏州大学附属第二医院

对本项目的贡献：参与实验的设计和具体实施，重点研究胶质瘤纳米靶向药物，对本项目中第（7）项重要科学发现有实质性贡献。0512-67784086 代表作见附件 4-3、4-13。

姓名：徐弢

排名：7

职称：教授

行政职务：无

工作单位：清华大学

对本项目的贡献：参与项目技术指导与支持。进行 颅脑实体模型构建方案设计与打印技术指导，包括血管瘤模型、全脑模型等多种模型构建过程中材料体系选择，打印方式优化等。指导生物打印人脑胶质瘤模型的构建研究，为肿瘤模型构建提供技术支持，保障了所构建模型的有效性。

姓名：陆朝晖

排名：8

职称：主任医师

行政职务：保健处处长

工作单位：苏州大学附属第二医院

对本项目的贡献：参与项目的设计和具体实施，基于双色荧光示踪人脑胶质瘤干细胞裸小鼠原位移植瘤模型，发现胶质瘤干细胞在不同移植部位重建相似的免疫炎性微环境，可诱导肿瘤微环境细胞恶性转化，并发现高压氧治疗逆转 GSC 重塑的乏氧微环境，提高胶质瘤对放化疗的敏感性。对本项目中第（2）、（7）项主要科学发现有实质性贡献。附件 4-2、4-5。

姓名：陈延明

排名：9

职称：主治医师

行政职务：无

工作单位：苏州大学附属第二医院

对本项目的贡献：参与实验的设计和具体实施，重点研究胶质瘤干细胞在移植瘤组织重构过程中的作用，基于双色荧光示踪人脑胶质瘤干细胞裸小鼠原位移植瘤模型发现了肿瘤微环境中宿主少突胶质细胞发生恶性转化，并对机制进行了研究。对本项目中第（2）~（4）项重要科学发现有实质性贡献。代表作见附件 4-20。

姓名：赵耀东

排名：10

职称：主任医师

行政职务：无

工作单位：苏州大学附属第二医院

对本项目的贡献：参与实验的设计和具体实施，参与 GSC 转分化为血管内皮、与间充质干细胞（MSC）融合血管拟态以构筑胶质瘤血管机制研究。对本项目中第（1）、（4）项重要科学发现有实质性贡献。代表作见附件 4-8、4-15。

姓名：黄强

排名：11

职称：教授,主任医师

行政职务：无

工作单位：苏州大学附属第二医院

对本项目的贡献：负责项目指导，组织召开课题组课题研讨会，监督项目实施过程帮助解决项目中的疑难问题，针对研究过程中所遇到的问题，提出调整研究计划或研究内容，重点负责双色荧光示踪模型建立及胶质瘤干细胞分化机制研究。对本项目中第（1）~（5）项主要科学发现有实质性贡献。附件 4-1，4-8。

姓名：季晓燕

排名：12

职称：主任医师

行政职务：科副主任

工作单位：苏州大学附属第二医院

对本项目的贡献：参与实验的设计和具体实施，参与 GSC 诱导微环境中间质细胞恶性转化机制研究。本项目中第（4）、（5）项重要科学发现有实质性贡献。代表作见附件 4-18。

| | |
|-----------------|---|
| | <p>姓名：孙超 排名：13 职称：副主任医师 行政职务：无 工作单位：苏州大学附属第二医院 对本项目的贡献：参与实验的设计和具体实施，对胶质瘤干细胞主导的血管生成学说进行相关的细胞及动物实验，证实了 GSC 直接或与宿主间充质细胞融合后向肿瘤血管内皮转分化。对本项目中第（3）项重要科学发现有实质性贡献。代表作见附件 4-9、4-10。</p> <p>姓名：王中勇 排名：14 职称：副主任医师 行政职务：科主任助理 工作单位：苏州大学附属第二医院 对本项目的贡献：参与实验的设计和具体实施，对人脑胶质瘤靶向诊治及胶质瘤干细胞重塑肿瘤机制中进行了研究，证实 GATA2 基因可以通过 EGFR/ERK/EIK-1 途径促进胶质瘤的进展，对本项目中第（3）、（8）项主要科学发现有实质性贡献。代表作：附件 4-10，4-9、4-14。</p> <p>姓名：袁利群 排名：15 职称：副主任医师 行政职务：NICU 主任 工作单位：苏州大学附属第二医院 对本项目的贡献：参与实验的设计和具体实施，参与 GSC 重塑免疫微环境的机制研究并对人脑胶质瘤诊治方法进行了探讨研究。对本项目中第（5）、（8）项主要科学发现有实质性贡献。代表作见附件 4-12。</p> |
| <p>主要完成单位情况</p> | <p>单位名称：苏州大学附属第二医院 排名：1 对本项目的贡献：该项目以苏州大学附属第二医院为主要完成单位、清华大学为合作单位完成了申报项目相关研究工作。苏州大学附属第二医院神经外科在长期开展胶质瘤临床与基础研究基础上，以胶质瘤干细胞（GSC）组织重构机制研究为切入点开展了深入研究，获得了多个原创性成果，对脑胶质瘤临床诊疗具有重要的临床和科学价值。在项目实施过程中，苏州大学附属第二医院全力支持，提供了良好的实验研究平台，为项目提供等额配套研究资金，对项目研究团队成员进行实验指导、培训，全面保障项目的顺利完成，对项目的按计划实施和经费使用进行监督检查，并为项目成果验收和推广提供必要条件。</p> <p>单位名称：清华大学 排名：2 对本项目的贡献：参与支持本项目中胶质瘤模型的构建，为生物打印脑胶质瘤模型提供了必要的技术平台和设备平台支持。在胶质瘤模型的构建方案设计、打印技术</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>改进、生物材料体系优选和打印平台升级优化提供了必不可少的支持，保证了胶质瘤模型构建的顺利开展。</p> |
|--|--|