

## 浙江省科学技术奖公示信息表（单位提名）

提名奖项：自然科学奖

成果名称	胰腺癌中药防治的创新机制
提名等级	二等奖
提名书 相关内容	<p>本团队针对导致胰腺癌死亡的主要原因（肿瘤复发、转移及吉西他滨化疗耐药），在2个国家自然科学基金及省杰出青年自然科学基金的资助下，开展中药单体（大黄素、苦参碱、人参皂苷 Rg3、吴茱萸碱及冬凌草甲素）对胰腺癌转移微环境（新生血管及血管生成拟态）的调控机制、及对胰腺癌吉西他滨化疗增敏与逆转耐药机制的系列研究，取得若干重要成果。</p> <p><b>主要研究内容及相关成果：</b></p> <p>1、中药（大黄素、苦参碱、人参皂甙 Rg3）对胰腺癌转移微环境（新生血管及血管生成拟态）的调控作用及机制；</p> <p style="padding-left: 2em;">（1）在微环境水平、细胞水平及 RNA 水平等层面揭示大黄素对胰腺癌微环境中新生血管的调控机制；</p> <p style="padding-left: 2em;">（2）应用苦参碱对胰腺癌新生血管相关的靶向基因及胰腺癌裸鼠移植瘤的作用等多层面的影响进行研究，揭示苦参碱通过调控 NF-κ B 介导的 VEGF 信号通路的表达抗胰腺癌新生血管生成的作用机制；</p> <p style="padding-left: 2em;">（3）应用人参皂苷 Rg3 对胰腺癌裸鼠瘤及相关的胰腺癌细胞株进行干预，揭示人参皂甙 Rg3 抑制胰腺癌血管生成拟态的分子机制。</p> <p>2、中药（大黄素、吴茱萸碱、冬凌草甲素）对胰腺癌吉西他滨化疗增敏及逆转耐药的作用机制</p> <p style="padding-left: 2em;">（1）从细胞水平、蛋白水平及基因水平等多层面揭露大黄素对胰腺癌吉西他滨化疗的增敏作用及其机制；应用基因芯片研究胰腺癌细胞基因谱的差异表达，通过细胞培养获得 Bxpc-3/Gem、SW1990/Gem 细胞株，揭示大黄素逆转胰腺癌吉西他滨化疗耐药性的分子机制；</p> <p style="padding-left: 2em;">（2）应用中药冬凌草甲素及吴茱萸碱对胰腺癌裸鼠瘤及相关的胰腺癌细胞株进行体内外干预，揭示冬凌草甲素及吴茱萸碱在胰腺癌吉西他滨化疗增敏中的作用及机制。</p> <p><b>创新点：</b></p>

(1) 揭示大黄素抑制胰腺癌新生血管生成的三条机制通路及氧化苦参碱通过调节 NF- $\kappa$ B 介导的 VEGF 信号通路抑制胰腺癌新生血管的生成;

(2) 揭示人参皂甙 Rg3 通过调控 VE-cadherin/EphA2/MMPs 信号通路抑制胰腺癌血管生成拟态;

(3) 揭示中药单体 (大黄素、吴茱萸碱及冬凌草甲素) 对胰腺癌吉西他滨化疗增敏作用的关键通路及逆转耐药机制。

#### 代表性论著:

代表作 1: Wei WT, Chen H, Ni ZL, Liu HB, Tong HF, Fan L, Liu A, Qiu MX, Liu DL, Guo HC, Wang ZH, Lin SZ. Antitumor and apoptosis-promoting properties of emodin, an anthraquinone derivative from *Rheum officinale* Baill, against pancreatic cancer in mice via inhibition of Akt activation. *Int J Oncol.* 2011 Dec;39(6):1381-90. doi: 10.3892/ijo.2011.1147. Epub 2011 Jul 29. PMID: 21805032.

代表作 2: Lin SZ, Wei WT, Chen H, Chen KJ, Tong HF, Wang ZH, Ni ZL, Liu HB, Guo HC, Liu DL. Antitumor activity of emodin against pancreatic cancer depends on its dual role: promotion of apoptosis and suppression of angiogenesis. *PLoS One.* 2012;7(8):e42146. doi: 10.1371/journal.pone.0042146. Epub 2012 Aug 2. PMID: 22876305; PMCID: PMC3410916.

代表作 3: Chen H, Zhang J, Luo J, Lai F, Wang Z, Tong H, Lu D, Bu H, Zhang R, Lin S. Antiangiogenic effects of oxymatrine on pancreatic cancer by inhibition of the NF- $\kappa$ B-mediated VEGF signaling pathway. *Oncol Rep.* 2013 Aug;30(2):589-95. doi: 10.3892/or.2013.2529. Epub 2013 Jun 7. PMID: 23754270.

代表作 4: Guo JQ, Zheng QH, Chen H, Chen L, Xu JB, Chen MY, Lu D, Wang ZH, Tong HF, Lin S. Ginsenoside Rg3 inhibition of vasculogenic mimicry in pancreatic cancer through downregulation of VE-cadherin/EphA2/MMP9/MMP2 expression. *Int J Oncol.* 2014 Sep;45(3):1065-72. doi: 10.3892/ijo.2014.2500. Epub 2014 Jun 16. PMID: 24938458.

代表作 5: Zhang W, Chen H, Liu DL, Li H, Luo J, Zhang JH, Li Y, Chen KJ, Tong HF, Lin SZ. Emodin sensitizes the gemcitabine-resistant cell line Bxpc-3/Gem to gemcitabine via downregulation of NF- $\kappa$ B and its regulated targets. *Int J Oncol.* 2013 Apr;42(4):1189-96. doi: 10.3892/ijo.2013.1839. Epub 2013 Feb 22. PMID: 23440366.

代表作 6: Liu DL, Bu H, Li H, Chen H, Guo HC, Wang ZH, Tong HF, Ni ZL, Liu HB, Lin SZ. Emodin reverses gemcitabine resistance in pancreatic cancer cells via the mitochondrial apoptosis pathway in vitro. *Int J Oncol.* 2012 Apr;40(4):1049-57. doi: 10.3892/ijo.2011.1285. Epub 2011 Dec 7. PMID: 22159556; PMCID: PMC3584653.

	<p>代表作 7: Wei WT, Chen H, Wang ZH, Ni ZL, Liu HB, Tong HF, Guo HC, Liu DL, Lin SZ. Enhanced antitumor efficacy of gemcitabine by evodiamine on pancreatic cancer via regulating PI3K/Akt pathway. Int J Biol Sci. 2012;8(1):1-14. doi: 10.7150/ijbs.8.1. Epub 2011 Nov 5. PMID: 22211100; PMCID: PMC3226028.</p> <p>代表作 8: Bu HQ, Luo J, Chen H, Zhang JH, Li HH, Guo HC, Wang ZH, Lin SZ. Oridonin enhances antitumor activity of gemcitabine in pancreatic cancer through MAPK-p38 signaling pathway. Int J Oncol. 2012 Sep;41(3):949-58. doi: 10.3892/ijo.2012.1519. Epub 2012 Jun 14. PMID: 22710877.</p> <p>该研究成果为肿瘤复发、转移及胰腺癌化疗耐药的中药防治提供重要的理论依据，也为从传统中药中发掘出一些具有独特优势的胰腺癌中药防治药物提供了可资借鉴的新思路与方法，对引领和推广中药防治胰腺癌的现代应用具有重要的理论意义与实用价值。</p> <p>本团队在国际重要学术期刊发表 8 篇代表性论著，在国内外产生一定的学术影响力，得到国内外同行的高度认可，研究成果不仅有助于深入了解胰腺癌的发生发展机制，同时有针对性的肿瘤复发转移及胰腺癌吉西他滨化疗耐药的中药防治的系列成果也可为胰腺癌的干预策略提供重要的理论支撑和科学依据。</p>
<p>主要 完成人</p>	<p>林胜璋，排名 1，主任医师 教授，浙大城市学院 童洪飞，排名 2，副主任医师，温州医科大学附属第二医院 卜贺启，排名 3，副主任医师，浙江省中医药研究院 王兆洪，排名 4，副主任医师，温州医科大学附属第二医院 陈 辉，排名 5，副主任医师，温州医科大学附属第二医院</p>
<p>主要 完成单位</p>	<p>1.浙大城市学院 2.温州医科大学附属第二医院</p>
<p>提名单位</p>	<p>杭州市人民政府</p>

提名意见	<p>胰腺癌是一种侵袭性强、恶性程度高的消化道肿瘤，预后不良，其总体5年生存率仅为10%左右，胰腺癌复发、转移是导致其死亡的主要原因（80%-90%），胰腺癌吉西他滨化疗耐药也给胰腺癌的临床治疗带来了挑战。本项目《胰腺癌中药防治的创新机制》在2个国家自然科学基金项目及浙江省杰出青年自然科学基金资助下，开展了多种中药单体（大黄素、苦参碱、人参皂苷 Rg3、吴茱萸碱、及冬凌草甲素等）对胰腺癌血管生成、胰腺癌吉西他滨化疗增敏及逆转耐药作用机制的系统研究，揭示了大黄素、苦参碱、人参皂苷 Rg3 对胰腺癌肿瘤微环境（新生血管及血管生成拟态）的作用靶点及关键机制，阐明了吴茱萸碱、冬凌草甲素、大黄素对胰腺癌吉西他滨化疗增敏作用及逆转耐药机制，回答了中药抗胰腺癌作用的若干科学问题，并努力探索建立中药抗肿瘤基础研究的示范。</p> <p>鉴于该项目的成果阐明了中药单体抗胰腺癌作用的若干重要机制，为肿瘤复发、转移及胰腺癌化疗耐药的中药防治提供重要的理论依据，也将为从传统中药中发掘出一些具有独特优势的胰腺癌中药防治药物提供了可资借鉴的新思路与方法，对引领和推广中药防治胰腺癌的现代应用具有重要的理论意义与实用价值，同意推荐该成果申报浙江省科学技术奖（自然科学奖）。</p>
------	--