

863 计划青年科学家项目



项目名称: 纳米靶向调控肝癌组织内肿瘤相关巨噬细胞表型的技术研发及应用价值研究

项目负责人: 陈伟, 浙江大学医学院附属第二医院肝胆胰外科医师。发表 SCI 论文约 30 篇, 其中以第一作者发表 7 篇。主持国家和省级自然科学基金各 1 项, 以第四完成人获教育部科技进步一等奖 1 项, 获国家发明专利 2 项。

项目简介: 原发性肝癌严重危害国人的健康。免疫治疗和靶向治疗作

为近年肿瘤领域研究热点, 在肝癌新药开发中占据越来越重要的位置。巨噬细胞(M ϕ)作为肿瘤间质成分的重要组成部分, 在肝癌的进展中扮演了重要角色。研究组在“长江学者”特聘教授、国家杰出青年科学基金获得者梁廷波教授的指导下, 一直在进行肝癌耐药和肿瘤免疫方面相关研究, 并在前期研究中发现: 人单核细胞与不同的肝

癌细胞系共培养后, 均生成抑制表型的 M ϕ (M2 型 M ϕ), 即 TAMs; TAMs 促进肝癌进展, 有效抑制 TAMs 生成或促进其向 M1 表型 M ϕ 分化, 并抑制肝癌血管新生和肿瘤生长。该项目结合前期研究, 拟结合临床标本和体内外模型, 利用组学技术检测肝癌微环境中巨噬细胞(M ϕ)表型改变中的内在分子信号通路改变, 筛

选 2-3 条主要信号通路可证实其在肝癌 M ϕ 表型转换中的关键作用。在此基础上, 结合多肽和纳米技术开发靶向干预肿瘤相关巨噬细胞 (TAMs) 内关键信号通路的产品, 在细胞和动物实验中验证其对肝癌血管新生和肿瘤生长的抑制作用。通过这些研究, 期望为临床开发新型的针对血管的肝癌治疗提供技术支持和临床前研究证据。

简讯·最新研究论文

●郑树森研究组最新研究成果为拓展 HBsAg 阳性供肝提供了科学依据

以往 HBsAg 阳性供肝作为一种边缘性供肝, 其相关临床经验的研究报道极度缺乏。郑树森院士研究组科学分析了该中心 42 例接受 HBsAg 阳性供肝的肝移植患者的临床资料, 结果表明: 无论是移植术后并发症还是生存率, 与 HBsAg 阴性供肝并无差异, 从而为 HBsAg 阳性供肝的安全性提供了科学依据。同时该研究组首次提出: 移植术后抗病毒治疗单用口服抗病毒药物足矣, 传统的乙肝免疫球蛋白应用对这部分患者并无价值。该研究成果发表在 *Journal of Hepatology* 上。

●王晓健研究组发现新的乳腺癌转移促进因子

该研究证明了新的乳腺癌转移促进因子 hPEBP 的表达水平跟乳腺癌的转移正相关。hPEBP4 作为支架蛋白增强了 Akt 跟 Src 之间的结合进而促进 Akt 的酪氨酸磷酸化, 最终导致 Akt 的活化, 促进了乳腺癌细胞的转移。该研究成果发表于肿瘤学权威杂志 *Oncogene* 上。

●陈芝清研究组的研究成果为视网膜分支静脉阻塞患者的动脉硬化研究提供新视角

陈芝清研究组采用 Brachial-ankle pulse wave velocity 臂踝脉搏传导速度 (baPWV) 作为动脉容积弹性的指标, 发现视网膜分支静脉阻塞患者的 baPWV 比正常组明显增加 2.3 m/s ($P < 0.01$), 动脉弹性比正常组明显下降 0.015 % per mmHg ($P < 0.01$)。视网膜分支静脉阻塞患者的外周动脉弹性与正常组相比明显下降, 收缩压、舒张压和年龄明显相关性提示高血压和年龄的相互作用在视网膜分支静脉阻塞患者发病机制中的作用。该研究成果发表在 *Scientific Reports* 上。

●梁廷波研究组阐明 MEF2C 在肝癌发生发展中的双向作用机制

梁廷波研究组在既往发现肌细胞增强因子 2C (MEF2C) 在肝癌中高表达的基础上, 进一步阐明了其调控肝癌发展的双向作用: 一方面 MEF2C 作为转录因子促进 VEGF 表达和释放, 促进血管生成和肿瘤转移; 另一方面 MEF2C 通过结合 β -catenin 抑制肿瘤生长。该研究成果发表在 *Oncogene* 上。

●王建安研究组发现瘦素在缺氧预处理提高骨髓间充质干细胞心肌修复疗效中的重要作用

王建安研究组首次发现瘦素 (Leptin) 在缺氧预处理提高骨髓间充质干细胞 (MSC) 迁移、存活、促血管新生、抗心肌细胞凋亡等方面的重要作用, 揭示缺氧预处理提高 MSC 心肌修复疗效的分子机制, 为开发以瘦素为靶标的新型心肌修复疗法提供了依据。该研究成果发表在 *Stem Cells* 上。

●严世贵研究组复合半水硫酸钙/牡蛎壳制备全新海洋型骨生物工程支架材料

严世贵研究组通过复合半水硫酸钙和牡蛎壳粉 CS/OS, 制备出自固化能力的复合工程支架, 具备更佳力学、生物友好、更良好的骨传导性和骨诱导性。并通过兔骨缺损体内模

型, 证实了 CS/OS 更佳的成骨能力, 能被机体完全降解。该研究通过 Rubiks Cube Model 解释了 CS/OS 的构型。该研究成果发表在 *ACS Applied Materials & Interfaces* 上。

●陈江华研究组发现远程缺血预处理可以预防心血管术后急性肾损伤

远程缺血预处理 (RIPC) 是指一个器官或组织短暂的缺血再灌注可以通过再循环中释放生化信使或激活神经通路而对远隔器官产生保护作用。陈江华研究组通过对 13 个 RCT 研究进行荟萃分析, 发现在心血管干预的病人中, RIPC 可以起到预防急性肾损伤 (AKI) 的作用, 但这种作用为达到推荐级别, 需要未来有更多的证据支持。该研究成果发表在 *American Journal of Kidney Diseases* 上。

●柯越海研究组发现肺泡巨噬细胞调控肺纤维化的新机制

柯越海研究组阐述了磷酸酶 Shp2 介导肺泡巨噬细胞参与肺纤维化新机制。肺泡 Shp2 失活增强了 IL-4 介导巨噬细胞极性偏转促使非经典 II 型活化, 进而加重博来霉素诱导肺纤维化。Shp2 与 IL-4 受体结合, 参与抑制下游 JAK1/STAT6 信号通路负反馈调控, 可能在肺泡损伤及异常纤维化重构发挥重要作用。该研究成果发表在 *Journal of Immunology* 上。

●王凯研究组首次发现浙江省肺癌患者存在新驱动基因 KIF5B-RET 及其致病的分子机制

王凯研究组在对肺癌病人进行驱动基因筛查中, 首次发现了浙江省肺癌病人存在 KIF5B-RET 基因融合, 阳性率为 1.0%, 融合位点为 (K15;R12), 并发现该融合基因通过多种途径激活 STAT3 Tyr705 和 Ser727 位点从而导致肺癌的发生。该转化研究结果为肺癌治疗提供了新的靶点, 为针对 KIF5B-RET 阳性肺癌患者的靶向治疗提供了依据。该研究成果发表在 *Molecular Cancer* 上。

●沈颖研究组发现 GSK3 β 是少突胶质细胞前体细胞分化的重要调控因子

少突胶质细胞前体细胞 (OPC) 不能正常分化是许多脱髓鞘疾病的主要原因。沈颖研究组的博士后周亮和博士生邵翀羽等发现: 糖原合成酶激酶 3 β (GSK3 β) 是调节少突胶质细胞前体细胞 (OPC) 分化的重要正向调节因子, 其机制可能是通过增加 β -catenin 在核内的聚集, 影响了核内转录因子的表达。研究提示了未来需考虑 GSK3 β 在少突胶质细胞再生和脱髓鞘疾病髓鞘修复中的作用。该研究成果发表在 *Molecular Neurobiology* 上。

●郭晓纲研究组综合阐述 WNK4 基因多态性与高血压病的相关性

该研究综合分析了 WNK4 的 4 个基因位点: C1155547T, G115666A, G1155942T 及 C6749T 基因多态性与高血压病的相关性。研究结果表明 WNK4 G1155942T 及 C6749T 基因多态性与高血压病的相关性具有统计学意义, 同时指出未来需要更多相关的大样本量研究来进一步证实 WNK4 基因多态性与高血压易感性的关联。该研究成果发表在 *Scientific Reports* 上。

●张宏研究组为活体脑功能研究提供多模态代谢-受体核医学分子影像新方法

张宏研究组针对网游成瘾这一全球性精神健康问题, 通过建立新型分子影像方法, 发现了纹状体多巴胺 D2 受体功能降低与眶额皮层葡萄糖代谢降低显著相关的作用机制, 为其防治提供了新的切入点。该成果被作为重要研究同期配发长篇 Editorial。该研究成果发表在 *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 上。

●韩卫东研究组发现抑制自噬可以增加多靶点药物 linifanib 对于肝癌细胞的敏感性

肝癌 II 期临床研究发现多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂 linifanib 具有很好的治疗效果, 但 III 期临床试验证实其不优于索拉非尼。潘宏铭及韩卫东研究组的研究发现 linifanib 在诱导肝癌细胞凋亡的同时, 激活了自噬导致耐药, 抑制自噬可以增敏该靶向药物。该研究成果发表于 *Scientific Reports* 上。

●孙立峰博士发现 CpG 岛高甲基化表型的散发性十二指肠腺瘤具有恶性转化的潜能

消化道肿瘤的癌前病变及癌变阶段都存在 CpG 岛高甲基化表型 (CIMP)。孙立峰博士发现高 CIMP 状态也存在于散发性十二指肠腺瘤中, 并与腺瘤的较大尺寸、环壶腹部位置、含绒毛状组织成分及不典型增生等密切相关, 还与 MLH 甲基化和 KRAS 的突变相关。该研究结果提示具有高 CIMP 状态的十二指肠腺瘤可能具有恶性转化的潜能, 需要积极的处理和密切随访。该研究成果发表在表观遗传学的权威杂志 *Epigenetics* 上。

●姚克研究组和美国华盛顿大学合作的最新研究结果为解决人工角膜支架的构建难题提供新思路

姚克研究组和美国华盛顿大学合作者就上述难题展开研究: 首次将球模多孔支架构建技术 (自主专利技术) 和双网络水凝胶技术结合起来, 制备了具有精确孔径控制和高度穿通性的高强度水凝胶人工角膜支架。这一制备方法为现代人工角膜支架包括组织工程支架的构建提供了新的技术思路。该研究成果发表在 *Biomaterials* 上。

●黄品同研究组研究发现超声空化联合抗血管生成药物能加强裸鼠皮下结肠癌移植瘤的空化治疗效果

黄品同研究组通过制备一种载重组人血管内皮抑制素 (恩度) 的脂质微泡, 经球后静脉注射结合自主研发的低频超声空化系统对裸鼠皮下结肠癌移植瘤定向辐照, 发现该治疗方法在超声空化物理损伤肿瘤血管的基础上进一步释放血管靶向药物, 起到双重抗肿瘤血管生成的效果。该研究成果发表在 *Cancer Letters* 上。

●王凯研究组发现非小细胞肺癌新的干预靶点-CaMKII γ

王凯研究组首次发现 CaMKII γ 在非小细胞肺癌标本中过度活化, 并与恶性程度呈正相关。体内外实验证实 CaMKII γ 促进非小细胞肺癌细胞生长, 依赖于 NF- κ B 信号通路。该研究提示 CaMKII γ 是潜在的新靶点, 该研究成果发表在 *Cancer Letters* 上。