

年份	2019
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	肿瘤早期诊断及靶向治疗系统的系列研究及应用
推荐单位	推荐单位：中国医学科学院 推荐意见： 本项目从肿瘤靶向多肽的筛选开始，从源头上筛选新的肿瘤靶向分子，并系统地研究了所筛选到的靶向多肽的肿瘤靶向机理。该多肽不仅可以与筛选的非小细胞肺癌具有很高的结合力，同时还对肝癌及宫颈癌等多种肿瘤具有靶向性。到目前为止国内外还未见相同序列多肽在肿瘤靶向领域的报道。同时本项目将靶向多肽与药物载体结合，通过靶向、长循环、药物定点释放及同位素标记等策略，用于肿瘤早期诊断的同时也可以增强治疗效果。本项目采用已广泛应用于临床的 I-125 作为诊断探针，以成本低、质量可控的多肽为载体，既实现了高灵敏度的检测，又达到了可以快速临床应用和转化的目的。该成果一旦进入临床试验，必将大大提高癌症患者的治愈率，减轻药物对患者的毒副作用。该项目已在天津医科大学总医院、山东省肿瘤医院以及哈药集团生物工程有限公司等多家单位推广应用，在肿瘤的早期诊断和治疗中发挥了重要作用，表现出广阔的应用前景和巨大的经济、社会效益。 该项目申报表所填内容真实，符合中华医学科技奖的申报范围和条件；提供的资料及附件齐全且合格；按照要求，该项目已经过公示，公示期间无异议，同意推荐该项目申报 2019 年中华医学科技奖。
项目简介	该成果侧重于肿瘤早期诊断探针和靶向治疗用药物载体系统的研究，属于生物医学工程学其他学科（4166099）。近年来，恶性肿瘤已经成为导致人类死亡的主要疾病之一，我国癌症死亡率高于全球平均水平 17%，其中主要原因是早诊率低。随着个体化医疗和精准医疗概念的提出，肿瘤的早期诊断被认为是提高肿瘤治愈率的最为有效的手段之一。据 2019 年国家癌症中心最新年报数据显示，肺癌仍是我国 2015 年发病率和死亡率第一的癌症。肺癌的早期诊断具有重要的临床价值和社会意义。 目前，常规的肿瘤靶点的筛选是在体外进行，但临床研究发现很多体外筛选获得的靶向剂，体外效果非常好，但体内应用效果不够理想。针对这一问题我们采用了体内筛选技术，最大限度地模仿体内肿瘤微环境及肿瘤细胞的特性，最终获得了一组非小细胞肺癌的靶向多肽，并以该肽为靶向剂制备了系列肿瘤靶向诊疗系统，在多种肿瘤的早期诊断和治疗中得到了应用。具体科学创新点体现在以下四个方面： 1. 本成果首次成功筛选出了一组新的肿瘤靶向肽 LCTP。采用人源非小细胞肺癌裸鼠模型，通过体内噬菌体展示技术进行四轮筛选，最终获得了一组非小细胞肺癌靶向肽，命名为 LCTP 肽。到目前为止国内外还未见相同序列多肽在肿瘤靶向领域的报道。 2. 本成果首次发现了纳米胶束表面达到最佳亲疏水比例时具有最长的体内血液循环时间和最高的肿瘤蓄积。我们设计了具有不同表面亲疏水分布而其他性质如粒径、电位等都相近的聚合物胶束，利用同位素标记技术，我们证明了胶束表面的亲疏水性达到一定比例时载体体内血液循环时间最长，而且肿瘤组织内浓度最高。在此基础上构建了系列肿瘤靶向诊疗系统提高了药物的疗效。 3. 本成果首次阐明了 D 构型自组装多肽区别于 L 构型自组装多肽的体内稳定性和分布。在国内首次将不同构型氨基酸应用于药物载体系统的制备，并首次在国际上系统地比较了 L 构型和 D 构型氨基酸所组成的药物载体系统的体内稳定性及分布差异，为基于 D-肽的智能药物载体的开发提供了有益参考。 4. 采用 I-125 作为诊断探针的肿瘤诊疗系统具有高灵敏度和快速临床转化的优势。本成果中以 LCTP 肽作为靶向剂，采用已广泛应用于临床的放射性同位素 I-125 作为诊断探针，构建了系列肿瘤早期诊断系统。该诊断系统既实现了高灵敏度的检测，又达到了可以快速临床应用和转化的目的。 该成果在国际一流期刊发表了代表性研究论文 20 篇，累计影响因子 87.07，他引总次数超过 410 次。系列靶向诊疗系统的构建以及放射性同位素的应用更是对于肿瘤靶向诊疗载体领域的研究起到了引领作用，推动了肿瘤靶向诊疗载体的临床转

	化，为企业创造了可观的经济效益。我们构建的肿瘤靶向诊疗系统获得了“一种肿瘤特异性靶向多肽及其应用”等 3 项中国发明专利，在天津医科大学总医院、山东省肿瘤医院等国内多家单位得到了推广应用，在肿瘤的早期诊断和治疗中发挥了重要作用，表现出广阔的应用前景和社会价值。
--	--

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	中国发明专利	中国	ZL 2009 1 0228159.8	2013-01-02	一种肿瘤特异性靶向多肽及其应用	刘鉴峰;褚丽萍;刘金剑;王彦;王月英;吴红英;李德冠;冯丽娜
2	中国发明专利	中国	ZL 2015 1 0223833.9	2017-03-29	一种具有多重刺激响应性的水溶性聚合物及其制备方法	张珍坤;张川;刘帅宇;郑春雄;史林启
3	中国发明专利	中国	ZL 2016 1 0061463.8	2018-05-01	一种具有 G-四链体结构的糖响应超分子凝胶及其制备方法	马如江;李圆凤;刘勇;史林启

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	Novel peptide-dendrimer conjugates as drug carrier for targeting nonsmall cell lung cancer.	International Journal of Nanomedicine	2011, 6:59-69	4.370	刘鉴峰, 孔德领	32	32	否
2	The impact of PEGylation patterns on the in vivo biodistribution of mixed shell micelles.	International Journal of Nanomedicine	2013, 8: 4229-4246	4.370	刘鉴峰, 史林启	18	19	否
3	Co-delivery of doxorubicin and curcumin by pH-sensitive prodrug nanoparticle for combination therapy of cancer.	Scientific Reports	2016, 6: 21225	4.122	刘谦, 刘鉴峰	68	68	否
4	多肽类肺癌显像剂的制备及其初步鉴定	国际放射医学核医学杂志	2010, 34(3):	0	刘鉴峰		0	否

		志	135-138					
5	In vivo biodistribution of mixed shell micelles with tunable hydrophilic/hydrophobic surface.	Biomacromolecules	2013 Feb 11;14(2):460-7	5.738	史林启, 刘鉴峰	37	39	否
6	Synthesis, biodistribution, and imaging of PEGylated-acetylated polyamidoamine dendrimers.	Journal of Nanoscience and Nanotechnology	2014, 14(5):3305-3312	1.354	刘鉴峰, 李宗金	11	14	否
7	新型多肽聚酰胺-胺型靶向药物载体的载药性能及细胞吸收和毒性.	中国组织工程研究与临床康复	2011, 15(8):1385-1388	0	刘鉴峰		12	否
8	Novel tumor-targeting, self-assembling peptide nanofiber as a carrier for effective curcumin delivery.	International Journal of Nanomedicine	2014, 9:197-207	4.370	杨翠红	39	41	否
9	Self-assembling peptide of D-amino acids boosts selectivity and antitumor efficacy of 10-Hydroxycamptothecin.	ACS Applied Materials & Interfaces	2014, 6(8):5558-65	8.097	杨翠红, 丁丹	22	22	否
10	Dynamic biostability, biodistribution, and toxicity of L/D-peptide-based supramolecular nanofibers.	ACS Applied Materials & Interfaces	2015, 7(4):2735-44	8.097	孔德领, 刘鉴峰	12	13	否
11	Targeted chemo-photodynamic combination platform based on the DOX prodrug nanoparticles for enhanced cancer	ACS Applied Materials & Interfaces	2017, 9(15):13016-13028	8.097	褚丽萍, 刘金剑	32	33	否

	therapy.							
12	Poly(ethylene glycol) analogs grafted with low molecular weight poly(ethylene imine) as non-viral gene vectors.	Acta Biomaterialia	2010, 6(7):2650-7	6.383	孔德领, 刘鉴峰	22	21	否
13	A surface-adaptive nanocarrier to prolong circulation time and enhance cellular uptake.	Chemical Communications	2015 Sep 29;51(81):14985-8	6.290	史林启	7	7	否
14	I-125 标记聚酰胺-胺及其在小鼠体内的生物分布	国际放射医学核医学杂志	2013, 37(2):65-68	0	刘鉴峰		1	否
15	cRGD modified benzimidazole-based pH-responsive nanoparticles for enhanced tumor targeted doxorubicin delivery.	ACS Applied Materials & Interfaces	2016, 8(17):10726-36	8.097	邓联东, 刘鉴峰	13	13	否
16	Integrin-targeted pH-responsive micelles for enhanced anticancer efficiency in vitro and in vivo.	Nanoscale	2015, 7(10):4451-60	7.233	董岸杰, 刘鉴峰	12	13	否
17	Folic acid-targeted disulfide-based cross-linking micelle for enhanced drug encapsulation stability and site-specific drug delivery against tumors.	International Journal of Nanomedicine	2016, 11:1119-30	4.370	刘金剑, 刘鉴峰	18	20	否
18	Responsive Small Molecular Hydrogels Based on Adamantane-peptides for Cells	J Phys Chem B	2012; 116(1):633-638	3.146	张均, 杨志谋	38	38	否

	Culture.							
19	A novel H2O2 responsive supramolecular hydrogel for controllable drug release.	RSC Advances	2017, 7(3): 1313-7	2.936	樊慧蓉, 杨翠红	2	2	否
20	RGD 功能化多肽纳米纤维的制备及其体内肿瘤靶向性研究	中国生化药物杂志	2014, 34(5): 5-8	0	褚丽萍		2	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	1. 姓名：刘鉴峰 排名：1 职称：研究员 行政职务：科室主任 工作单位：中国医学科学院放射医学研究所 对本项目的贡献：作为项目总负责人，全面领导了多项课题的申请立项、设计、实施和总结工作，在该项技术研究中工作量占本人工作总量的约 80%。对成果主要创新点中的第 1、2、4 和 5 均做出了创新性贡献，并在第 3 创新点做出了重要贡献。是附件 8-1, 8-4 和 8-5 三项科研基金项目的负责人，是代表性论文目录中论文附件 4-1, 4-2, 4-3, 4-4, 4-5, 4-6, 4-7, 4-8, 4-9, 4-10, 4-12, 4-14, 4-15, 4-16 和 4-17 的第一或共同通讯作者，专利（见附件 1-1）的第一发明人。 2. 姓名：杨翠红 排名：2 职称：副研究员 行政职务：无 工作单位：中国医学科学院放射医学研究所 对本项目的贡献：主要从事自组装多肽的生物医学应用方面的研究工作。在本项目中负责多肽药物载体的结构设计以提高多肽药物载体体内外稳定性，并通过多肽靶向修饰增强肿瘤组织富集。是附件 8-2 科研基金项目的负责人，为本项目的第 2、3 和 5 创新点的研究做出了创新性贡献，并在创新点 1 和 4 中做出了突出贡献。是代表性论文目录中论文附件 4-3, 4-8, 4-9, 4-10, 4-12, 4-18, 4-19, 4-20 的第一或共同通讯作者，是论文附件 4-2, 4-15, 4-17 的第二作者。 3. 姓名：刘金剑 排名：3 职称：副研究员 行政职务：无 工作单位：中国医学科学院放射医学研究所 对本项目的贡献：主要从事生物医用材料研究，在本项目中负责纳米载体系统的合成及放射性核素标记的研究工作。是附件 8-3 科研基金项目的负责人，为本项目的第 2, 5 创新点的研究做出了创新性贡献，并在第 4 创新点中做出了突出贡献。是代表性论文目录中论文附件 4-2, 4-11, 4-15, 4-16 的第一或共同通讯作者，是论文附件 4-6, 4-7, 4-8, 4-9, 4-14, 4-17 的第二作者。专利（见附件 1-1）的第三发明人。 4. 姓名：张玉民 排名：4 职称：助理研究员 行政职务：无 工作单位：中国医学科学院放射医学研究所
---------	--

	对本项目的贡献：主要从事药理学研究。在本项目中负责药物系统的毒性研究、体内药代动力学等研究工作。为本项目的第 4 创新点做出了贡献，是代表性论文目录中论文附件 4-3, 4-11, 4-17 的第一作者，是论文附件 4-10, 4-13 的主要作者之一。 5. 姓名：刘强 排名：5 职称：研究员 行政职务：科室主任 工作单位：中国医学科学院放射医学研究所 对本项目的贡献：主要从事放射生物学和放射肿瘤基础研究。在本项目中负责纳米载体系统肿瘤靶向性的分子机制研究，参与并指导了课题中分子生物学相关的实验工作。为本项目的第 3、5 创新点的研究做出了贡献，是代表性论文目录中论文附件 4-16 的第二作者，是论文附件 4-3, 4-10, 4-15, 4-17 的完成作者之一。 6. 姓名：褚丽萍 排名：6 职称：副主任技师 行政职务：无 工作单位：中国医学科学院放射医学研究所 对本项目的贡献：主要从事细胞生物学研究工作，在本项目中负责纳米系统在细胞水平的评价工作。为本项目的第 3 创新点的研究做出了贡献，是代表性论文目录中论文附件 4-10, 4-11 的第一或共同通讯作者，是论文附件 4-1, 4-6, 4-7, 4-9, 4-10, 4-14, 4-19 的主要作者之一。专利（见附件 1-1）的第二发明人。 7. 姓名：史林启 排名：7 职称：教授 行政职务：所长 工作单位：南开大学 对本项目的贡献：主要从事复合纳米胶束在生物医学中的应用研究，在本项目中指导了长循环纳米载体的设计工作。为本项目的第 2 创新点的研究做出了重要贡献，是代表性论文目录中论文附件 4-2, 4-5 和 4-13 的共同通讯作者，是论文附件 4-6 的参与者。 8. 姓名：孔德领 排名：8 职称：教授 行政职务：科学技术处处长 工作单位：南开大学 对本项目的贡献：主要从事生物医用高分子材料的研究。在本成果中参与并指导了肿瘤靶向多肽的筛选工作以及连接载体后的肿瘤靶向性能研究。为本成果第 1、4 创新点做出了重要贡献。是代表性论文目录中论文附件 4-1, 4-10 和 4-12 的共同通讯作者，是论文附件 4-3, 4-6, 4-9, 4-17 和 4-18 的参与者。
主要完成单位情况	1. 单位名称：中国医学科学院放射医学研究所 排名：1 对本项目的贡献：本项目由中国医学科学院放射医学研究所承担，主持了附件 8-1 至 8-5 五个科研基金的研究工作。主要完成人员都是我所正式职工。 本单位多年来一直致力于肿瘤的诊断研究工作，曾开展多项肿瘤早期诊断及靶向治疗相关研究，研制的多个肿瘤诊断试剂盒通过天津市协和医药科技集团有限公司转化，年销售额超过一千万，积累了大量的研究经验。本单位负责组织实施了该成果的具体研究工作，提供了该成果研发过程中所需的软件和硬件设施。我单位的相关工作人员筛选获得了一组与肿瘤组织特异结合的多肽，并证明了该多肽肿瘤靶向性的机理。利用该多肽进行了肿瘤早期诊断，取得了很好的诊断效果。 本成果的优势在于可以为临床肿瘤的早期诊断提供新的诊断试剂，有望提高肿

	瘤的治愈率，减轻患者的毒副作用。同时多肽可以通过化学合成的方法来合成，降低了制造成本，提高了质量控制标准，大幅降低诊断试剂的成本。该成果已在十余家单位稳定应用，表现出广阔的应用前景。
2.	单位名称：南开大学 排名：2 对本项目的贡献：南开大学协助第一完成单位完成了附件 8-1 和 8-3 中课题的部分工作，合成了表面具有不同亲疏水性的系列纳米载体系统及 PEG 不同模式修饰的纳米载体系统，为纳米载体系统的体内性能研究提供了材料。同时参与了 LCTP 多肽联合树枝状高分子纳米载体 PAMAM 可以靶向非小细胞肺癌的研究，证明 LCTP 可以携带纳米载体靶向至肿瘤组织。为本成果第 1、2 和 4 创新点做出了重要贡献。

