

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	基于功能性辅料纳米制剂用于肿瘤化疗和靶向治疗的研究及应用
推荐单位	推荐单位：中国医学科学院 推荐意见： 面对癌症这一世界性难题，化疗作为临床常用的肿瘤治疗手段，在肿瘤治疗中有着举足轻重的地位。但如何让抗癌药最大程度地发挥作用是肿瘤治疗的关键之处。抗肿瘤靶向治疗的研究已经有几十年的历史，但相应成果却难尽人意。药用辅料是药物制剂的基础材料和重要组成部分，是保证药物制剂生产和发展的物质基础。针对我国药用辅料存在的科学与技术问题，本项目组历时 10 余年取得了以下研究成果： 基于可降解聚合物和介孔硅等材料构建新型纳米载药系统，解决其在临床肿瘤治疗中存在的瓶颈问题，如纳米粒体内半衰期短、靶向效率低和肿瘤耐药等，研究并发现了纳米药物胞内转运和体内递送的过程与规律，揭示了纳米载药系统对肿瘤细胞自噬的影响和分子机理，发现了自噬在纳米载体胞内转运过程中的作用，并以自噬为靶点设计和开发新型纳米载药系统进行了有益的探索。首次对药用辅料聚己内酯埋植剂材料的体内降解、分布、代谢和排泄的研究；首次发现了传统药用辅料如 TPGS 和泊洛沙姆的新用途；首次完成了纳米制剂对肿瘤细胞自噬的影响和机制的研究；首次揭示了一种新的载药纳米颗粒细胞内转运机制即细胞自噬途径。根据临床需要，设计合成了不同的药用辅料来用于肿瘤化疗和肿瘤的靶向治疗，并攻克了其中最主要的多项核心技术，具有自主知识产权；在此基础上，研制出新型纳米载药系统用于肿瘤化疗和肿瘤靶向治疗的研究。 本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，同意推荐其申报 2021 年中华医学科技奖。
项目简介	面对癌症这一世界性难题，人们总是“谈癌色变”。化疗作为临床常用的肿瘤治疗手段，在肿瘤治疗中有着举足轻重的地位。但如何让抗癌药最大程度地发挥作用是肿瘤治疗的关键之处。抗肿瘤靶向治疗的研究已经有几十年的历史，但相应成果却难尽人意。药用辅料是药物制剂的基础材料和重要组成部分，是保证药物制剂生产和发展的物质基础。只有全面提高我国药用辅料的质量，才能促进我国药物制剂的整体水平达到国际水平，也才能促进我国医药行业的转型升级。针对我国药用辅料存在的科学与技术问题，本成果历时 15 年研究，取得了以下创新成果： 本项目针对纳米载药系统肿瘤治疗的体内过程和胞内过程中存在的关键科学问题，综合运用化学、材料学、生物学和药学的原理和技术，基于可降解聚合物和介孔硅等材料构建新型纳米载药系统，试图解决其在临床肿瘤治疗中存在的瓶颈问题，如纳米粒体内半衰期短、靶向效率低和肿瘤耐药等，研究并发现了纳米药物胞内转运和体内递送的过程与规律，揭示了纳米载药系统对肿瘤细胞自噬的影响和分子机理，发现了自噬在纳米载体胞内转运过程中的作用，并以自噬为靶点设计和开发新型纳米载药系统进行了有益的探索。已经完成了多种功能性药用辅料（药物载体材料）的应用基础研究，并攻克了其中最主要的多项核心技术：（1）完成了一系列基

	于新型药用辅料纳米制剂的设计、合成和开发；（2）基于功能性辅料纳米制剂体内代谢动力学及其功能性的研究；（3）纳米制剂用于肿瘤化疗及肿瘤耐药的应用基础研究；（4）纳米制剂用于肿瘤靶向治疗的应用基础研究；并具有自主知识产权；同时提出了药用辅料纳米制剂即具有活性，还具有多功能性，为我国药用辅料行业提升产品研发的水平，追赶国际先进水平起到关键的指导作用。 本成果首次对药用辅料聚己内酯埋植剂材料的体内降解、分布、代谢和排泄的研究，首次发现了传统药用辅料如TPGS和泊洛沙姆的新用途；首次完成了纳米制剂对肿瘤细胞自噬的影响和机制的研究；首次揭示了一种新的载药纳米颗粒细胞内转运机制即细胞自噬途径。根据临床需要，设计合成了不同的药用辅料来用于肿瘤化疗和肿瘤的靶向治疗。在此基础上，研制出新型纳米载药系统用于肿瘤化疗和肿瘤靶向治疗的研究。 上述研究成果在Advanced Functional Materials、Biomaterials和Small等期刊共发表SCI论文20篇，平均影响因子7.17，ESI高被引论文3篇，SCI他引次数2270次，获国家发明专利4项。此外，项目第一完成人还荣获深圳市青年科技奖、深圳市自然奖二等奖、中国产学研合作创新奖和华夏医学科技奖三等奖，获得国家优秀青年科学基金和广东省杰出青年科学基金资助，入选教育部新世纪优秀人才和广东特支计划百千万工程青年拔尖人才，受到国内外同行的高度重视。
--	---

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	ZL201310073217.0	2015-09-02	一种M-PLGA-TPGS星型两亲性共聚物及其制备方法与应用	梅林、陶伟、曾小伟、黄来强
2	中国发明专利	中国	ZL201110277609.X	2014-04-02	PCL-Tween 80共聚物及其制备方法与应用	梅林、黄来强、郑义
3	中国发明专利	中国	ZL201210292220.7	2014-04-16	一种CA-PLGA-TPGS星型共聚物及其制备方法与应用	梅林、曾小伟、黄来强、郑义、陈红波
4	中国发明专利	中国	ZL201210578931.0	2015-07-22	CA-(PLA-ran-PCL)-b-PEG嵌段共聚物及其制备方法与应用	曾小伟、梅林、陶伟、郑义、陈红波

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	The in vivo degradation, absorption and excretion of PCL-based implant	Biomaterials	2006, 27(9): 1735-1740	10.317	宋存先	534		否
2	A novel mifepristone-loaded implant for long-term treatment of endometriosis: In vitro and in vivo studies	European Journal of Pharmaceutical Science	2010, 39(5): 421-427	3.616	孙洪范, 宋存先	23		否
3	A novel paclitaxel-loaded poly(epsilon-caprolactone)/Pluronic F68 blend nanoparticle overcoming multidrug resistance for cancer treatment	Acta Biomaterialia	2010, 6(6): 2045-2052	7.242	梅林, 孙洪范	94		否
4	Local delivery of modified paclitaxel-loaded poly(epsilon-caprolactone)/pluronic F68 nanoparticles for long-term inhibition of hyperplasia	Journal of Pharmaceutical Sciences	2009, 98(6): 2040-2050	2.997	孙洪范, 宋存先	15		否
5	Modified paclitaxel-loaded nanoparticles for inhibition of hyperplasia in a rabbit arterial balloon injury model	Pharmaceutical Research	2007, 24(5): 955-962	3.242	孙洪范, 宋存先	22		否
6	A pH-sensitive methenamine mandelate-loaded nanoparticle induces	Acta Biomaterialia	2017, 62: 246-256	7.242	梅林, 张旭东, 陈红波	9		否

	DNA damage and apoptosis of cancer cells							
7	A multifunctional nanoplatform for cancer chemo-photothermal synergistic therapy and overcoming multidrug resistance	Biomaterials Science	2018, 6(5):1084-1098	6.183	曾小伟 , 黄来强	56		否
8	Docetaxel (DTX)-loaded polydopamine-modified TPGS-PLA nanoparticles as a targeted drug delivery system for the treatment of liver cancer	Acta Biomaterialia	2016, 30: 144-154	7.242	梅林 , 曾小伟	142		否
9	A pH-sensitive delivery vehicle based on folic acid-conjugated polydopamine-modified mesoporous silica nanoparticles for targeted cancer therapy	ACS Applied Materials & Interfaces	2017, 9(22): 18462 - 18473	8.758	曾小伟 , 黄来强	182		否
10	A drug-self-gated mesoporous antitumor nanoplatform based on pH-sensitive dynamic covalent bond	Advanced Functional Materials	2017, 27(11) : 16059-16085	16.836	潘国庆 , 梅林 , 潘建明	144		否
11	TPGS-functionalized polydopamine-modified mesoporous silica	Small	2017, 13(29) : 17006	11.459	梅林 , 曾小伟	129		否

	as drug nanocarriers for enhanced lung cancer chemotherapy against multidrug resistance		23					
12	A multifunctional nanoplatform against multidrug resistant cancer: merging the best of targeted chemo/gene/photothermal therapy	Advanced Functional Materials	2017, 27(45): 17041-35	16.836	梅林, 曾小伟, 刘赣	124		否
13	Cholic acid-functionalized nanoparticles of star-shaped PLGA-vitamin E TPGS copolymer for docetaxel delivery to cervical cancer	Biomaterials	2013, 34(25): 6058-6067	10.317	梅林, 冯思慎	154		是
14	Co-delivery of chemotherapeutic drugs with vitamin E TPGS by porous PLGA nanoparticles for enhanced chemotherapy against multi-drug resistance	Biomaterials	2014, 35(7): 2391-2400	10.317	梅林, 冯思慎	144		是
15	Polydopamine-based surface modification of novel nanoparticle-aptamer bioconjugates for in vivo breast cancer targeting and enhanced	Theranostics	2016, 6(4): 470-484	8.579	梅林	88		否

	therapeutic effects							
16	Porphine functionalized nanoparticles of star-shaped poly(epsilon-caprolactone)-b-D-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate biodegradable copolymer for chemophotodynamic therapy on cervical cancer	Acta Biomaterialia	2015, 26: 145-158	7.242	梅林	19		否
17	Polydopamine-based surface modification of mesoporous silica nanoparticles as pH-sensitive drug delivery vehicles for cancer therapy	Journal of Colloid and Interface Science	2016, 463: 279-287	7.489	曾小伟, 黄来强	105		否
18	The effect of poloxamer 188 on nanoparticle morphology, size, cancer cell uptake, and cytotoxicity	Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine	2010, 6(1): 170-178	5.182	梅林, 黄来强	129		否
19	The effect of autophagy inhibitors on drug delivery using biodegradable polymer nanoparticles in cancer treatment	Biomaterials	2014, 35(6): 1932-1943	10.317	梅林, 冯思慎	83		是
20	The chemotherapeutic potential of PEG-b-PLGA copolymer	Biomaterials	2014, 35(33): 9144-	10.317	梅林, 冯思慎	74		是

	micelles that combine chloroquine as autophagy inhibitor and docetaxel as an anti-cancer drug		9154					
--	---	--	------	--	--	--	--	--

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	姓名：梅林 排名：1 职称：研究员 行政职务：无 工作单位：中国医学科学院生物医学工程研究所 对本项目的贡献：项目总负责人，完成了多种功能性辅料纳米制剂的设计、合成和开发，完成了基于功能性辅料纳米制剂的体内代谢动力学及多功能性研究，发现了纳米制剂对肿瘤细胞自噬的影响和机制，发现了纳米制剂新的细胞内转运途径，开展了纳米制剂用于肿瘤化疗、肿瘤耐药和靶向治疗的研究，见证明文件 1-1、1-2、1-3、1-4、4-1、4-2、4-3、4-4、4-5、4-6、4-7、4-8、4-9、4-10、4-11、4-12、4-13、4-14、4-15、4-16、4-17、4-18、4-19、4-20、8-1、8-2、8-3、9-1、9-2、9-3、9-4、10-1、10-4 和 10-5。 姓名：曾小伟 排名：2 职称：副教授 行政职务：无 工作单位：清华大学深圳国际研究生院 对本项目的贡献：完成了 CA-PLGA-TPGS 和 H40-PLA-b-TPGS 等功能性辅料纳米制剂的设计、合成和开发，完成了基于功能性辅料纳米制剂的多功能性研究，开展了纳米制剂用于肿瘤化疗、肿瘤耐药和靶向治疗的研究，见证明文件 1-1、1-3、1-4、4-7、4-8、4-9、4-10、4-11、4-12、4-13、4-14、4-15、4-16、4-17、4-19、4-20、9-3、10-1 和 10-5。 姓名：朱敦皖 排名：3 职称：研究员 行政职务：副所长 工作单位：中国医学科学院生物医学工程研究所 对本项目的贡献：主要完成生物材料与纳米技术应用于肿瘤化疗、免疫治疗及联合治疗，代表性论文 5、6、7 和 8 的完成人，见证明文件 4-5、4-6、4-7 和 4-8。 姓名：刘赣 排名：4 职称：副教授 行政职务：无
---------	---

	工作单位：清华大学深圳国际研究生院 对本项目的贡献：主要完成新型纳米制剂的构建及其抗肿瘤治疗评价研究，是代表性论文 8、9、10、11、12、15、16 和 17 的完成人，见证明文件 4-8、4-9、4-10、4-11、4-12、4-15、4-16、4-17、10-1 和 10-5。 姓名：张琳华 排名：5 职称：研究员 行政职务：无 工作单位：中国医学科学院生物医学工程研究所 对本项目的贡献：主要完成纳米药物递送载体及肿瘤联合治疗，为代表性论文 2、6、7 和 8 的完成人，见证明文件 4-2、4-6、4-7、4-8 和 8-4。 姓名：程伟 排名：6 职称：其他 行政职务：无 工作单位：清华大学深圳国际研究生院 对本项目的贡献：主要完成介孔硅材料和纳米制剂的制备和表征，为代表性论文 9、11 和 12 的完成人，见证明文件 4-9、4-11 和 4-12。 姓名：王丽君 排名：7 职称：工程师 行政职务：无 工作单位：清华大学深圳国际研究生院 对本项目的贡献：主要完成纳米制剂的表面改性及其纳米制剂胞内转运机制研究，代表性论文 16 和 17 的完成人，见证明文件 4-16 和 4-17。 姓名：张锦勰 排名：8 职称：助理研究员 行政职务：无 工作单位：中国医学科学院生物医学工程研究所 对本项目的贡献：主要完成纳米制剂的表面改性及其纳米制剂胞内转运机制研究，代表性论文 14 和 15 的完成人，见证明文件 4-14 和 4-15。 姓名：张旭东 排名：9 职称：副教授 行政职务：无 工作单位：清华大学深圳国际研究生院 对本项目的贡献：主要完成纳米制剂的表面改性及其纳米制剂胞内转运机制研究，为代表性论文 10、15、19 和 20 的完成人，见证明文件 4-10、4-15、4-19 和 4-20。
--	---

主要完成单位情况	单位名称：中国医学科学院生物医学工程研究所 排名：1 对本项目的贡献：完成聚己内酯的体内降解、代谢和排泄的研究，设计开发了一系列具有多功能的药用辅料和药物载体材料用于肿瘤治疗。用于开展纳米制剂对肿瘤细胞自噬的影响和机制的研究。见证明文件 4-1、4-2、4-3、4-4、4-5、4-6、4-8、4-18、8-1、8-2、8-3、9-1 和 9-4。 单位名称：清华大学深圳国际研究生院 排名：2 对本项目的贡献：创新性完成了 CA-PLGA-TPGS 和 H40-PLA-b-TPGS 等功能性辅料纳米制剂的设计、合成和开发，完成了基于功能性辅料纳米制剂的体内代谢动力学及多功能性研究，发现了纳米制剂对肿瘤细胞自噬的影响和机制，发现了纳米制剂新的细胞内转运途径，开展了纳米制剂用于肿瘤化疗、肿瘤耐药和靶向治疗的研究，为翰宇药业胸腺五肽原料药、辅料和制剂研究提供了关键技术。获得深圳市自然科学奖二等奖和深圳市青年科技奖。见证明文件 1-1、1-2、1-3、1-4、4-7、4-9、4-10、4-11、4-12、4-13、4-14、4-15、4-16、4-17、4-19、4-20、8-1、8-2、8-3、9-2、9-3、10-4 和 10-5。
----------	---