

2． 項目簡介

(項目所屬科學技術領域、主要研究內容、發現點、科學價值、同行引用及評價等內容。)

作用靶點不清、作用機制不明、傳輸轉運困難是制約中藥發展的主要瓶頸。本項目以複雜難治性疾病——腫瘤為研究疾病，圍繞腫瘤發生發展的病理過程和中藥抗腫瘤之特點，有機整合分子靶點闡明、有效性檢定和藥物傳遞增強藥效三大策略，研究了中藥抗腫瘤作用靶部位、作用原理及其傳輸系統，開闢了中藥質量有效性研究的新思路，對創新中藥的研發具重要示範性意義和技術轉化價值。本項目為中藥藥理學和中藥藥劑學科學技術領域。

本項目以鑒定中藥分子靶點鑒定為上游，採用計算機輔助篩選與生物效應評價相結合的綜合評價方法，對天然產物及類天然產物數據庫進行了基於抗腫瘤新靶點 NF- κ B、c-myc、NEDD8-活化酶的有效成分篩選。發現了天然產物苯甲酸衍生物、奎寧環和喹啉作為一種新型的 NF- κ B 抑制劑，對抗腫瘤具有重要作用；天然產物黃酮衍生物和類天然產物尿素作為 c-myc 的啟動子抑制劑的抗腫瘤作用；天然產物去氧鴨嘴花酮城衍生物作為 NEDD8-活化酶抑制劑作為抗腫瘤藥物；發現了呋喃二烯具有下調 c-myc，上調 p27 的抗腫瘤作用。同時，本項目以闡明中藥作用機制為中游，以細胞毒性、細胞週期阻滯、細胞凋亡、侵襲和轉移、協同增效等方面對中藥有效成分進行了抗腫瘤機制研究。發現了莪術中的呋喃二烯抗腫瘤效果優於臨床使用的 β -欖香烯，且在肺癌細胞中可協同紫杉醇的抗腫瘤作用；靈芝中的多種萜類成分具有抗乳腺癌作用，並首次發現 FAK-SRC-Paxillin 通路參與到靈芝三萜抗腫瘤轉移的作用；黃花蒿中萜類青蒿素類成分的主要活性代謝體之一二氫青蒿素具有協同阿黴素抗乳腺癌之作用；中藥瓜蒂中的有效成分葫蘆素干擾腫瘤細胞週期進行的作用。此外，本項目以藥物傳遞增強藥效為下游，針對中藥有效成分水溶性差、生物利用度低和穩定性差等缺陷，採用聚合物納米粒、固體脂質納米粒、非離子表面活性劑囊泡、聚合物膠束等新型藥物傳輸技術，開展了提升中藥抗腫瘤成分藥效的研究。發現了聚合物納米粒提高了穿心蓮內酯抑制乳腺癌細胞的增殖作用，促進了其凋亡作用；固體脂質納米粒增強腫瘤細胞對黃連中的鹽酸小檗鹼、大黃中的芦荟大黃素和冬凌草中的冬凌草甲素的攝取，增強其抗乳腺癌作用；非離子表面活性劑囊泡增強斑蝥中斑蝥素的體內外抗腫瘤活性，且降低急性毒性和肝毒性；聚合物膠束增強腫瘤細胞對虎杖中白藜蘆醇的攝取，增強其抑制乳腺癌的作用。

本項目以複雜性疾病腫瘤為示範，以中藥質量研究中的關鍵問題“中藥有效性檢定”為目標，以抗腫瘤作用與機制為研究重點，整合了創新中藥研發的主要關鍵環節，鑒定了若干中藥作用的分子靶點，闡明了部份中藥成分的作用機制，提升了若干中藥成分的藥效傳遞，對闡釋中藥這一複雜體系的科學性這一重大難題提供了範例和參考。本項目鑒定的小分子靶點抑制劑、製備的新劑型具備潛在的技術轉移價值和經濟社會效益。

本項目在兩年內完成學術論文 79 篇，其中 SCI 62 篇，高影響力 SCI (IF>9.0) 7 篇；撰寫英文學術專著 3 章；編著中文學術專著 1 部；培養博士 9 名，碩士 17 名；獲得海內外各類獎勵 9 項。