

拟推荐 2022 年甘肃省医学科技奖候选项目一公示

项 目 名 称	以自噬为靶点的新型重离子放疗增敏方法建立与应用
主要完成单位	中国科学院近代物理研究所、甘肃省第三人民医院
主 要 完 成 人	金晓东、谢漪、李强、陈卫强、郑小刚、叶飞、狄翠霞、戴中颖、何玉芳
项目简介（1200 字）	
（研究背景、研究方法、技术路线、发明点、创新点、主要贡献、应用推广情况、社会及经济效益） 研究背景 随着上海质子重离子医院和武威肿瘤医院重离子示范装置的建成，重离子束成为肿瘤放疗的一个重要选项。目前精准医学研究成为医学领域精准治疗必不可少的环节。将两者相结合，发展生物精准为基础的重离子放射治疗技术和方法以解决国民重大健康问题刻不容缓。 自噬（autophagy）是Clark 在五十年代发现的一种真核细胞内成分自我降解的过程，它通过将待降解物转运至溶酶体或液泡使其被水解酶降解。自噬在真核生物进化过程中是一个相对保守的过程，是维持细胞内稳态的重要途径，在细胞增殖、分化和衰老中发挥重要作用。辐射能够诱导自噬的发生，但是自噬在肿瘤放疗中的作用却存在争议。 本项目以自噬为重离子生物精准放疗的突破点，系统地研究了重离子束诱导的肿瘤自噬效应发生的分子机制，以及对辐射敏感性的影响。在此基础上，利用组学手段筛选了区分重离子和X射线辐射敏感性的标志物并探讨了作用机制。这些研究为临床上肿瘤放疗疗效的提高提供了理论基础和技术方法。 研究方法和技术路线 首先通过免疫印迹，流式细胞术，克隆存活等方法，系统性的研究了重离子诱导自噬的分子机理及对辐射敏感性的影响并进行动物实验。其次，进行转录组测序，利用生物信息学技术构建了与病人预后相关的RNA网络，并对其中的分子利用AGO2，双荧光素酶，RNA pulldown等方法进行研究。 发明点、创新点、主要贡献 本项目密切结合“面向人民生命健康”这一国家科技发展战略，以加速科学技术转化与应用为目标，深入探索了自噬作为辐射敏感性分子靶标在重离子精准放疗的潜在应用价值。其主要技术创新点为： 1. 从现象、规律、敏感性、机理和应用等五个方面深入探索了自噬在重离子放疗中的作用，开创性的开展了以自噬为靶点，提高重离子放疗疗效的基础与应用研究。 代表性论文：Li F. et al., Radiat Res; Jin X. et al., Cancer Sci 2. 重点研究了一种特殊自噬现象——线粒体自噬，发现不同剂量重离子照射诱导了不同线粒体动力学改变，触发了线粒体自噬和凋亡的转换开关，进而影响辐射敏感性，提出了线粒体对重离子辐射的损伤应答模型。 代表性论文：Jin X. et al. Radiother Oncol Jin X. et al. Biochem Biophys Res Commun	

3. 通过转录组测序和生物信息学分析构建了与患者预后相关的 circRNA-miRNA-mRNA 网络，初步解析了 RNA 网络对重离子辐射敏感性的影响。 代表性论文：Jin X. et al., Ann Transl Med; Li H. et al., BMC cancer																																			
4. 在国际上首先筛选到了表征不同品质射线辐射敏感性的生物标志物—环状 RNA circZNF208，构建了一个基于双分子（circZNF208 和 lncRNA H19）的非小细胞肺癌重离子治疗适应症预测模型。 代表性论文：Jin X. et al., FASEB J; Liu B. et al., Cell Signal																																			
应用推广情况 在国内外重要学术刊物发表论文 18 篇，其中 SCI 收录 15 篇，他引次数 147 次，EI 收录 1 篇，CSCD 收录期刊 2 篇，获得发明专利 1 项。研究结果已引起国际同行关注。福建莆田兰海核医学中心已将部分成果进行了推广应用。																																			
社会及经济效益 重离子治疗是目前最先进有效的肿瘤放射治疗技术。本项目为核科学技术与生物医学领域的交叉研究，探究了以自噬为靶点，提高重离子放疗疗效的基础与应用研究。并利用组学手段筛选了一系列区分重离子和 X 射线辐射敏感性的标志物。为精准放疗提供了新的思路 and 重要科学依据，不仅具有重要的科学意义，而且会在今后的应用当中创造巨大的社会 and 经济效益。																																			
主要完成单位对项目主要贡献																																			
<table><tr><td>单位</td><td>排名</td><td>主要贡献</td></tr><tr><td>中国科学院近代物理研究所</td><td>1</td><td>主持研究的制订及组织实施，并提供技术、设备等的支持，对该项成果的研究起到重要的推动作用。</td></tr><tr><td>甘肃省第三人民医院</td><td>2</td><td>协助完成了部分细胞和动物实验</td></tr></table>	单位	排名	主要贡献	中国科学院近代物理研究所	1	主持研究的制订及组织实施，并提供技术、设备等的支持，对该项成果的研究起到重要的推动作用。	甘肃省第三人民医院	2	协助完成了部分细胞和动物实验																										
单位	排名	主要贡献																																	
中国科学院近代物理研究所	1	主持研究的制订及组织实施，并提供技术、设备等的支持，对该项成果的研究起到重要的推动作用。																																	
甘肃省第三人民医院	2	协助完成了部分细胞和动物实验																																	
主要完成人对项目主要贡献																																			
<table><tr><td>姓名</td><td>排名</td><td>职称/职务</td><td>单位</td><td>主要贡献</td></tr><tr><td>金晓东</td><td>1</td><td>副研究员</td><td>中国科学院近代物理研究所</td><td>对创新点 1, 2, 3, 4 做出了创造性贡献</td></tr><tr><td>谢漪</td><td>2</td><td>副研究员</td><td>中国科学院近代物理研究所</td><td>对创新点 1, 2 做出了创造性贡献</td></tr><tr><td>李强</td><td>3</td><td>研究员</td><td>中国科学院近代物理研究所</td><td>对创新点 1, 2, 3, 4 做出了创造性贡献</td></tr><tr><td>陈卫强</td><td>4</td><td>研究员</td><td>中国科学院近代物理研究所</td><td>对创新点 3, 4 做出了创造性贡献</td></tr><tr><td>郑小刚</td><td>5</td><td>副研究员</td><td>中国科学院近代物理研究所</td><td>对创新点 1, 2 做出了创造性贡献</td></tr><tr><td>叶飞</td><td>6</td><td>副研究员</td><td>中国科学院近代物理研究所</td><td>对创新点 1, 2 做出了创造性贡献</td></tr></table>	姓名	排名	职称/职务	单位	主要贡献	金晓东	1	副研究员	中国科学院近代物理研究所	对创新点 1, 2, 3, 4 做出了创造性贡献	谢漪	2	副研究员	中国科学院近代物理研究所	对创新点 1, 2 做出了创造性贡献	李强	3	研究员	中国科学院近代物理研究所	对创新点 1, 2, 3, 4 做出了创造性贡献	陈卫强	4	研究员	中国科学院近代物理研究所	对创新点 3, 4 做出了创造性贡献	郑小刚	5	副研究员	中国科学院近代物理研究所	对创新点 1, 2 做出了创造性贡献	叶飞	6	副研究员	中国科学院近代物理研究所	对创新点 1, 2 做出了创造性贡献
姓名	排名	职称/职务	单位	主要贡献																															
金晓东	1	副研究员	中国科学院近代物理研究所	对创新点 1, 2, 3, 4 做出了创造性贡献																															
谢漪	2	副研究员	中国科学院近代物理研究所	对创新点 1, 2 做出了创造性贡献																															
李强	3	研究员	中国科学院近代物理研究所	对创新点 1, 2, 3, 4 做出了创造性贡献																															
陈卫强	4	研究员	中国科学院近代物理研究所	对创新点 3, 4 做出了创造性贡献																															
郑小刚	5	副研究员	中国科学院近代物理研究所	对创新点 1, 2 做出了创造性贡献																															
叶飞	6	副研究员	中国科学院近代物理研究所	对创新点 1, 2 做出了创造性贡献																															

狄翠霞	7	研究员	中国科学院近代物理研究所	对创新点 4 做出了创造性贡献
戴中颖	8	副研究员	中国科学院近代物理研究所	对创新点 1, 2 做出了创造性贡献
何玉芳	9	主管检验师	甘肃省第三人民医院	对创新点 3, 4 做出了创造性贡献

知识产权证明目录

序号	知识产权（发明专利）名称	授权号	证书编号	发明人
1	基于水等效系数的离子束放射治疗剂量验证方法	CN 104888364 B	第 2991636 号	戴中颖, 李强, 马圆圆, 申国盛, 刘新国, 贺鹏博, 黄齐艳, 闫渊林

代表性论文目录

序号	论文名称	期刊名	年卷页码	作者
1	Role of Autophagy in high linear energy transfer Radiation-induced Cytotoxicity to Tumor Cells	Cancer Science	2014, 105: 770-778	Xiaodong Jin, Yan Liu, Fei Ye, Xiongxiang Liu, Yoshiya Furusawa, Qingfeng Wu, Feifei Li ¹ , Xiaogang Zheng, Zhongying Dai, Qiang Li
2	Fragmentation level determines mitochondrial damage response and subsequently the fate of cancer cells exposed to carbon ions	Radiotherapy and Oncology	2018, 129: 75-83	Xiaodong Jin, Xiaogang Zheng, Feifei Li, Bingtao Liu, Hongbin, Ryoichi Hirayama, Ping Li, Xiongxiang Liu, Guosheng Shen, Qiang Li
3	Different roles of CHOP and JNK in mediating radiation-induced autophagy and apoptosis in Breast Cancer Cells	Radiation Research	2016, 185: 539-548	Feifei Li, Xiaogang Zheng, Yan Liu, Ping Li, Xiongxiang Liu, Fei Ye, Ting Zhao, Qingfeng Wu, Xiaodong Jin, Qiang Li
4	Different mitochondrial	Biochemical and	2018, 500: 958-965	Xiaodong Jin, Feifei Li, Bingtao Liu,

	fragmentation after irradiation with X-rays and carbon ions in HeLa cells and its influence on cellular apoptosis	Biophysical Research Communications		Xiaogang Zheng, Hongbin Li, Fei Ye, Weiqiang Chen, Qiang Li
5	Integrated analysis of circRNA-miRNA-mRNA network reveals potential prognostic biomarkers for radiotherapies with X-rays and carbon ions in non-small cell lung cancer	Annals of Translational Medicine	2020, 8(21): 1373	Xiaodong Jin, Lingyan Yuan, Bingtao Liu, Yanbei Kuang, Hongbin Li, Linying Li, Xueshan Zhao, Feifei Li, Weiqiang Chen, Lei Yang, Qiang Li
6	A positive feedback circuit comprising p21 and HIF-1 α aggravates hypoxia-induced radioresistance of glioblastoma by promoting Glut1/LDHA-mediated glycolysis	FASEB J	2022, 36: e22229	Xiaodong Jin, Yanbei Kuang, Linying Li, Hongbin Li, Ting Zhao, Yufang He, Cuixia Di, Jian Kang, Lingyan Yuan, Boyi Yu, Qiang Li
7	CircZNF208 enhances the sensitivity to X-rays instead of carbon-ions through the miR-7-5p /SNCA signal axis in non-small-cell lung cancer cells	Cellular Signalling	2021. 84: 84110012	Bingtao Liu, Hongbin Li, Xiongxiang Liu, Feifei Li, Weiqiang Chen, Yanbei Kuang, Xueshan Zhao, Linying Li, Boyi Yu, Xiaodong Jin, Qiang Li
8	LncRNA H19	BioMed	2021, 2021:	Yanbei

	Upregulation Participates in the Response of Glioma Cells to Radiation	Research Int	1728352	Kuang , Zhitong Bing , Xiaodong Jin , Qiang Li
9	CircRNA CBL.11 suppresses cell proliferation by sponging miR-6778-5p in colorectal cancer	BMC Cancer	2019, 19 (1): 826	Hongbin Li, Xiaodong Jin, Bingtao Liu, Pengcheng Zhang, Weiqiang Chen, Qiang Li
10	Multiple functions of p21 in cancer radiotherapy	J Cancer Res Clin Oncol	2021, 147: 987–1006	Yanbei Kuang , Jian Kang, Hongbin Li , Bingtao Liu , Xueshan Zhao , Linying Li , Xiaodong Jin , Qiang Li
11	Quantitative proteomics reveals mitochondrial respiratory chain as a dominant target for carbon ion radiation: Delayed reactive oxygen species generation caused DNA damage	Free Radical Biology and Medicine	2019, 130: 436–445	Peng-Cheng Fan, Yao Zhang, Yu Wang, Wei Wei, Yan-Xia Zhou, Yi Xie, Xin Wang, Ying-Zi Qi, Lei Chang, Zheng-Ping Jia, Zhe Zhou, Hua Guan, Hong Zhang, Ping Xu, Ping-Kun Zhou
12	Radiosensitization by Inhibiting Survivin in Human Hepatoma HepG2 Cells to High-LET Radiation	Journal of Radiation Research	2011, 52 (3): 335–341	Xiaodong Jin , Qiang Li, Qingfeng Wu, Ping Li, Yoshitaka Matsumoto, Yoshiya Furusawa, Li Gong, Jifang Hao, Zhongying Dai
13	Survivin expressions in human	Radiation and Environmental	2008, 47: 399–404	Xiao-Dong Jin , Li Gong, Chuan-Ling

	hepatoma HepG2 cells exposed to ionizing radiation of different LET	Biophysics		Guo, Ji-Fang Hao, Wei Wei, Zhong-Ying Dai, Qiang Li
14	Inhibiting autophagy with chloroquine enhances the anti-tumor effect of high-LET carbon ions via ER stress-related apoptosis	Medical Oncology	2017, 34 (2): 25	Xiaogang Zheng, Xiaodong Jin, Feifei Li, Xiongxiang Liu, Yan Liu, Fei Ye, Ping Li, Ting Zhao, Qiang Li
15	抑制 survivin 表达增强人肝癌 HepG2 细胞对高 LET 射线的辐射敏感性	生物化学与生物物理进展	2010, 37: 79-84	金晓东, 李强, 李萍, 吴庆丰, 陶家军, 郝冀方, 戴中颖, 刘新国
16	氧化钆纳米粒子对 A549 肺癌细胞的辐射增敏效应研究	原子核物理评论	2019, 36: 373-378	李翡翠, 李子厚, 金晓东, 吴爱国, 陈卫强*, 李强
17	基于关联网络的空间辐射防护分子靶标的辨识与预测	科学通报	2020, 65: 392-400	谢达菲, 关华, 樊婵, 胡赛, 刘晓丹, 谢漪, 王豫, 张红, 周平坤
18	印记基因在肿瘤治疗中的研究进展	湖北医学院学报	2021, 40(4): 427-432	胡佳兵, 谢漪, 刘阳, 张红

拟推荐 2022 年甘肃省医学科技奖候选项目二公示

项 目 名 称	利用线粒体移植克服肿瘤细胞辐射抗性的新技术研发
主 要 完 成 单 位	中国科学院近代物理研究所
主 要 完 成 人	孙超, 刘雄雄, 李萍, 张红, 李强, 赵婷, 徐丹
项目简介 (1200 字)	
(研究背景、研究方法、技术路线、发明点、创新点、主要贡献、应用推广情况、社会效益及经济效益) 线粒体是人体正常细胞内的“能量工厂”，维持机体正常生理功能。然而，大量临床样本表明：多种肿瘤细胞内线粒体缺陷使得能量代谢表型发生转变，启动步骤更为简单的、不需要氧气的糖酵解方式快速供能，这种供能途径的转变更适应肿瘤细胞的恶性增殖以及乏氧微环境；其次，糖酵解的产物乳酸能够为肿瘤细胞生存提供酸性环境；此外，线粒体缺陷还使得肿瘤细胞缺失重要的死亡途径：线粒体凋亡通路，使得肿瘤细胞相比正常细胞更难发生死亡。综上，线粒体缺陷是肿瘤产生辐射抗性的一个重要原因。 线粒体起源的经典假说认为，线粒体起源于内共生，古线粒体作为一种需氧α-变形菌的形式被原始真核细胞摄入，在长期互利共生中演化形成了现在的线粒体细胞器。如果这个假说成立，那么线粒体至今则有可能还保持着与细胞融合、跨细胞转移的能力。如果将这一潜能应用到肿瘤治疗中，将正常线粒体植入到肿瘤细胞内，那么极有可能会逆转肿瘤细胞能量代谢表型，提高辐射敏感性。 在本项目研究发现，人神经胶质瘤细胞经饥饿处理后，大量 NAD⁺穿过细胞膜释放到细胞外，并与细胞膜外侧的 CD38 结合；在 CD38 催化作用下，NAD⁺被转化成信使因子 cADPR，再次进入胞内。随后，cADPR 作用到内质网 Ryanodine 受体，启动钙库释放钙离子；释放的钙离子快速聚集到细胞膜内侧，促进细胞骨架蛋白 F-actin 重新聚合；细胞骨架重塑最终导致细胞膜内陷、引发胞吞作用将外源性线粒体从胞外移植入细胞内。移植进入肿瘤细胞的正常功能性线粒体，能够有效地分裂、增殖，稳定存活下来，并逐渐引起肿瘤细胞内与三羧酸循环有关的基因高效表达、抑制瓦博格效用，驱使肿瘤细胞的能量代谢表型由有氧糖酵解向氧化磷酸化方向转变。功能性线粒体移植还能够增强辐射诱导的线粒体凋亡通路活化、加剧肿瘤细胞死亡、抑制裸鼠体内实体瘤的恶性增长，克服人神经胶质瘤辐射抗性。体内外实验均发现线粒体移植对人神经胶质瘤具有较好的辐射增敏作用。 此项研究首次在真核细胞内对外源性线粒体跨细胞转移、植入的全过程进行了捕捉，并采用 3D 成像技术对内吞囊泡形成进行了全息、立体解析，对困扰学术界已久的“内共生学说”提供了较为详实的数据支持。这一研究成果将移植技术由现有的器官组织层面推进到亚细胞、细胞器层面，具有一定的国际领先水平。此外，本研究首次将线粒体移植方案引入到肿瘤放射治疗领域，主张利用患者自身的线粒体治疗自身疾病，安全系数高，增敏效果显著，符合当今精准医学治疗理念。未来有望发展成为一种治疗肿瘤的线粒体生物制剂，每一位肿瘤患者都将拥有专属于自己的线粒体生物制剂，具有较好的应用前景。	

本项目相关研究成果共发表学术论文 10 篇，其中在生物类一区 SCI 期刊 Autophagy（影响因子 16.016）、医学类一区 SCI 期刊 Theranostics（影响因子 11.556）、生物类二区 SCI 期刊 Cell Death and Disease（影响因子 8.469）各发表论文一篇。研究成果被中国科学院选为亮点工作进行报道，引起国际同行关注，部分成果已成为有关科研人员设计新试验的重要参考依据。该成果为放射生物学研究提供了新的思路和依据。

主要完成单位对项目主要贡献

单位	排名	主要贡献
中国科学院近代物理研究所	1	项目依托单位，为项目完成提供科研平台以及成果推广工作

主要完成人对项目主要贡献

姓名	排名	职称/职务	单位	主要贡献
孙超	1	副研究员	中国科学院近代物理研究所	实验总体设计及实施； 论文撰写及发表；结题 报告填写及科技成果 登记
刘雄雄	2	副研究员	中国科学院近代物理研究所	线粒体移植途径鉴定
李萍	3	副研究员	中国科学院近代物理研究所	线粒体游离纯化
张红	4	研究员	中国科学院近代物理研究所	病理学鉴定
李强	5	研究员	中国科学院近代物理研究所	辐照剂量以及靶区画 定
赵婷	6	助理研究员	中国科学院近代物理研究所	动物体内实验
徐丹	7	助理研究员	中国科学院近代物理研究所	细胞辐照实验

知识产权证明目录

序号	知识产权(发 明专利)名称	授权号	证书编号	发明人
无	无	无	无	无

代表性论文目录

序号	论文名称	期刊名	年卷页码	作者
1	Endocytosis-mediated mitochondrial transplantation: Transferring normal human astrocytic mitochondria into glioma cells rescues aerobic respiration and	Theranostics	2019, 9, 3595-3607	Sun Chao; Liu Xiongxiang; Wang Bing; Wang Zhenhua; Liu Yang; Di Cuixia; Si Jing; Li Hongyan; Wu Qingfeng; Xu Dan; Li Ji; Li Gang; Wang Yupei; Wang

	enhances radiosensitivity			Fang; Zhang Hong
2	MitoQ Regulates Autophagy by Inducing a Pseudo-Mitochondrial Membrane Potential (PMMP)	Autophagy	2017, 13, 730-738	Sun Chao; Liu Xiongxiang; Di Cuixia; Wang Zhenhua; Mi Xiangquan; Liu Yang; Zhao Qiuyue; Mao Aihong; Chen Weiqiang; Gan Lu; Zhang Hong
3	Carbon Ion Beams Induce Hepatoma Cell Death by NADPH Oxidase-Mediated Mitochondrial Damage	Journal of Cellular Physiology	2014, 229, 100-107	Sun Chao; Wang Zhenhua; Liu Yang; Liu Yuanyuan; Li Hongyan; Di Cuixia; Wu Zhenhua; Gan Lu; Zhang Hong
4	The crosstalk between HIFs and mitochondrial dysfunctions in cancer development	Cell Death and Disease	2021, 12, 215-228	Xingting Bao; Jinhua Zhang; Guomin Huang; Junfang Yan; Caipeng Xu; Zhihui Dou; Chao Sun; Hong Zhang
5	线粒体移植增强人神经胶 质瘤 U87 细胞 的辐射敏感性	中国生物化学 与分子生物学 报	2018, 12, 1299-1306	杨世锋; 孙超; 李昭 君; 王玉佩; 张红
6	Genistein sensitizes sarcoma cells in vitro and in vivo by enhancing apoptosis and by inhibiting DSB repair pathways	Journal of Radiation Research	2016, 57, 227-237	Liu Xiongxiang; Sun Chao; Jin Xiaodong; Li Ping; Zheng Xiaogang; Zhao Ting; Li Qiang
7	Ground-based platforms for space radiation research at the Institute of Modern Physics	Rendic nti Lincei. Scienze Fisiche e Naturali	2014, 25, S13-S16	Xu Dan X ; Liu Tingting; Li He; Hua Junrui; Zhao Xin; Tian Ning; Wang Jufang; Zhou Guangming

8	Mitotic DNA damages induced by carbon-ion radiation incur additional chromosomal breaks in polyploidy	Toxicology Letters	2014, 230, 36-47	Ping Li, Libin Zhou, Xiongxiang Liu, Xiaodong Jin, Ting Zhao, Fei Ye, Xinguo Liu, Ryoichi Hirayama, Qiang Li
9	辐照诱导人正常肝细胞系 HL-7702 细胞远后的微卫星不稳定性	原子核物理评论	2013, 30, 4 94-502	赵婷, 叶飞, 贺鹏博, 刘雄雄, 李强
10	氧化应激引起的遗传变化和 DNA 甲基化改变在肿瘤发生中的作用	辐 射 研 究 与 辐 射 工 艺 学 报	2013 , 31, 1-8	刘雄雄, 李 强
11	Radiosensitization to X-ray radiation by telomerase inhibitor MST-312 in human hepatoma HepG2 cells	Life Sciences	2015, 123, 43-50	Wang YL, Sun C, Mao AH, Zhang X, Zhou X, Wang ZH, Zhang H
12	Disturbance of Redox Status Enhances Radiosensitivity of Hepatocellular Carcinoma	American Journal of Cancer Research	2015, 5, 1368-1381	Sun C, Wang ZH, Liu XX, Yang LN, Wang YL, Liu Y, Mao AH, Liu YY, Zhou X, Di CX, Gan L, Zhang H
13	端粒酶抑制剂 MST-312 对人肝癌 HepG2 细胞辐射敏感性的影响	中华肿瘤防治杂志	2015, 22, 1-6	王亚丽, 孙超, 张昕, 谢漪, 杨丽娜, 刘圆圆, 赵邱越, 张红
14	Isoliquiritigenin Enhances Radiosensitivity of HepG2 Cells via Disturbance of Redox Status	Cell Biochem Biophys	2013, 65, 433-444	Sun C, Zhang H, Ma XF, Zhou X, Gan L, Liu YY, Wang ZH
15	端粒、端粒酶与辐射敏感性相关研究进展	中国组织工程研究	2013, 17(增刊): 135-137	王亚丽, 张昕, 张红