

广东医学科技奖拟推荐项目公示

我院拟推荐项目《超声靶向递送体系建立及应用研究》申报第二届广东医学科技奖，特进行公示，公示期：2020年6月19日至2020年6月26日，公示期内如对公示内容有异议，请您向科研管理科反映。

联系人及联系电话：刘娅岚 81292198

推荐单位名称：广州医科大学附属第三医院

- 1.推荐奖种：医学科学技术奖
- 2.项目名称：超声靶向递送体系建立及应用研究
- 3.推荐单位：广州医科大学附属第三医院
- 4.推荐意见：

随着精准医学的迅速发展，超声医学的发展模式由传统的影像诊断转变为集精确诊断、靶向治疗及疗效评价于一体的诊疗一体化。肿瘤作为危害人类健康的头号杀手，开发安全、高效的递送方式，实现精准靶向治疗是生物医学领域的研究热点。申请人及团队以肿瘤精准诊疗为目标，为提高肿瘤靶向治疗效果，针对超声精准性不足等问题，近十余年来一直开展相关系列研究，开展了以下原创性研究：通过“载体制备-方法学应用-产业转化”的模式，系统性优化不足，并率先建立超声靶向递送体系。同时进行应用研究，显著提高治疗物质的递送效率。并进一步推动应用转化，成功创制了首款全自动一体化声致穿孔仪并实现产业转化。此外，基于上述研究，共发表文章 20 余篇，申请专利近 10 项，主编著作 1 部。

候选人主要成果如下：（1）载体制备方面，设计研发系列超声响应型载体，

为肿瘤治疗提供高效稳定的递送工具；（2）方法体系方面，率先构建超声靶向递送方法学体系，从生物学效应机制、系统性参数优化，显著提高递送效率；

（3）产业转化方面，自主研发国际首款全自动一体化声致穿孔仪并实现产业化。

总体上看，该系列研究工作的开展及成果转化促进了肿瘤精准治疗研究的发展，为肿瘤治疗提供新策略。申报者曾多次组织或参与大型国际学术会议，促进了科研经验的交流、技术及成果的共享，因此，对本系列研究所做出的贡献给予肯定及支持。我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 2020 年广东医学科技奖。

5.项目简介

肿瘤是危害人类健康的头号杀手，开发安全、高效的递送方式，实现精准靶向治疗是生物学领域的研究热点。随着超声医学领域发展迅猛，但超声诊疗精准性不足，如何实现有效的靶向控释，获得较好的靶向治疗效果，是该领域研究的关键问题。超声靶向递送方法学体系的建立、应用研究、产业转化是本项目的研究主线。本系列研究通过与其他相关领域的整合及创新，以解决该研究领域的核心问题及技术难点，如精准性不足，载体效率低下问题，通过系统性优化，为科学研究提供一种更便捷高效的非病毒递送技术及方案。

总结归纳，本项目团队开展了以下原创性研究：

（1）通过“载体制备-方法学应用-产业转化”的模式，率先建立超声靶向递送体系，显著提高治疗物质的递送效率，实现精准诊疗；

①成功设计研发系列超声响应型载体。具体包括不同粒径、性质、功能的超声响应型载体，如壳聚糖纳米液滴，微纳复合物等，该类载体可进行体内外基因、药物、细胞等稳定递送。通过肿瘤 EPR 效应、内吞及靶标修饰等实现肿瘤区聚集，具有靶向控制治疗物质释放及实时显像追踪的功能，为超声靶向递送体系建立及推广应用提供了一种高效且安全的策略提供高效稳定的递送工具；

②率先构建超声靶向递送方法学体系。通过利用超声与载体相互作用产生的空化效应进一步诱发细胞产生声孔效应，提升了治疗物质的递送效率。申请人及团队研究了不同细胞的特点，分析超声关键参数与空化效应的产生及物质递送效率之间的关系。再者，分析细胞骨架结构改变对递送效率的影响。最后分析机械力对声孔效应的作用。

③自主研发国际首款全自动一体化声致穿孔仪并实现产业转化。针对国际上缺乏专用的商业化仪器，限制了超声靶向递送技术的普及和推广问题，本项目团队综合不同递送模式的操作特点和疾病模型，自主研发了国际首款全自动一体化声致穿孔仪。该仪器采用一体化、自动化的设计，解决了传统超声辐照装置功能单一、影响因素混杂、使用稳定性欠佳等众多难题。

(2) 本项目团队在上述系列研究中获得成果，在国际权威期刊发表 SCI 论文近 20 篇，获得国家自然科学基金面上项目立项 2 项，申请获得国家专利授权近 10 项。此外，申请人及团队多次在会议上进行相关会议报告，与各行交流经验及分享成果，推动了超声靶向递送技术在肿瘤治疗中的应用发展。本次研究的开展同步培养了大批人才，促进学科发展。

6. 客观评价

针对超声靶向递送开展系统性研究，本项目团队围绕“载体制备-方法学应用-产业转化”的研究思路，构建了系列超声响应型载体，率先建立了系统性超声靶向递送方法学体系，实现了精准、靶向、高效的超声介导基因、药物、分子探针；通过相关仪器的研发及转化，为解决超声靶向递送领域发展的关键科学问题提供可靠的工具。试用单位高度评价为“此款绿色科技创新产品的研发及应用，有利于推动超声靶向递送技术的普及”。

上述系列研究成果在国际权威期刊上发表，发表了 SCI 近 20 篇，申请获得

国家专利近 10 项，前期部分相关研究成果曾荣获广东省科技进步奖励（第一完成人）。

自 2011 年起至今，申请人带领团队主办了数十场以分子影像为主题的学术交流会，特别是 2011 年、2014 年及 2017 年连续主办的系列大型国际学术会议“分子影像学新进展学术交流会”，先后邀请了海内外数百名专家进行交流授课，聚焦分子影像前沿技术，共同探讨分子影像学研究方向。该系列会议为“分子影像学术会议的精品及品牌”，促进了相关领域的学术交流及合作。

此外，随着社会的发展，多学科交互融合与创新是当今学术界科学研究的发展趋势，通过多学科领域的取长补短，有利于拓宽超声靶向递送体系的研究范围，进一步推动了相关领域的发展。在 2007 年至 2019 年间，本项目团队系列研究除探索超声靶向递送体系的建立外，也在技术体系延伸进一步拓展。

7. 推广应用情况

超声靶向递送是一种极具前景的无创、安全的递送策略。超声靶向递送系列研究成果已被团队在全国各大型国际会上进行宣传推广，分享了超声靶向递送方法学体系建立、应用研究及产业转化等系列研究情况。包括主办的各大小型学术会议“历届广东省分子影像学新进展学术”交流会，以及参与的国际学术会议 3rd International Academic Conference of Chinese Society of Ultrasound Molecular Imaging (CSUMI), Ultrasound Biological Effects and Ultrasound Treatment, Chongqing, China, 2016/04/08-2016/04/11 等；这些会议的成功落实，为后续超声靶向递送体系延伸及进一步成果转化提供了平台；

此外，系列研究成果中的产业化转化部分，对超声靶向递送体系不断改良优化，成功研制了首款基于超声靶向递送体系的实验仪器。该仪器在系列实验应用验证中展现出了较高的递送效率，且因设备操作简单、重复性高等独特优势，在各试用单位中深受好评；其中中国科学院、北京大学、中山大学及南方医科大学等国内多家高校及科研机构对所试用的仪器表示赞赏并给予较高的评价，认为该仪器推动超声靶向递送技术的普及及推广。由此可见，超声靶向递

送装置的研发、推广、应用及产业化,实现了良好的经济效益及社会效益,进一步推动了超声靶向递送领域的发展。

上述系列研究成果已被团队总结归纳编入《超声靶向递送技术》书籍中,详尽地介绍了超声靶向递送技术的理论体系、应用探索、产业转化等相关知识,为成果的进一步推广奠定了理论基础,向更多的读者普及。

8.知识产权证明目录

序号	知识产权具体名称	类别	发明人	专利号	授权时间
8.1	一种基于壳聚糖衍生物纳米级超声造影剂的制备方法	发明专利	陈智毅、罗慕华、司徒冰、廖剑艺、余金穗、李冰城	201610693711.0	2019.08.09
8.2	一体化超声体外递送装置	实用新型	陈智毅、邱日想、许建科、梁琨、林雁、杨凤	201720770529.0	2018.05.08
8.3	一种干细胞培养皿	实用新型	陈智毅、王奕、李悦、刘付春	201821381198.2	2019.06.21
8.4	一种用于超声介导基因递送的壳聚糖衍生物载体制备方法	发明专利	陈智毅,余金穗,严飞,郑海荣	201711221380.1 (申请)	2018.11.22
8.5	用于基因递送的壳聚糖纳米粒微泡复合物及其制备方法	发明专利	陈智毅,杨朝聘,蔡款,廖阳英,屠佳伟,刘付春	201710939951.9 (申请)	2017.09.30
8.6	一种超声转染装置	实用新型	蔡浚楠	201920062082.0	2019.01.15
8.7	超声波转染仪	外观设计	蔡浚楠	201830763313.1	2018.12.27
8.8	细胞转染仪	外观设计	蔡浚楠	201830033314.0	2018.01.24
8.9	一种超声转染装置	发明专利	蔡浚楠	201910035026.2 (申请)	2019.01.15

9.代表性论文目录

- 9.1 Lin Y, Chen ZY *, Yang F. Ultrasound-Based Multimodal Molecular Imaging and Functional Ultrasound Contrast Agents. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(18): 3342-3351.
- 9.2 Chen ZY *, Liang K, Lin Y, Yang F. Study of the UTMD-Based Delivery System to Induce Cervical Cancer Cell Apoptosis and Inhibit Proliferation with shRNA targeting Survivin. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(1): 1763-1777.
- 9.3 Chen ZY *, Wang YX, Zhao YZ, Yang F, Liu JB, Lin Y, Zhou QL, Liao YY. Apoptosis induction by ultrasound and microbubble mediated drug delivery and gene therapy. *Current Molecular Medicine*. 2014;14(6):723-36.
- 9.4 Chen ZY *, Wang YX, Lin Y, Zhang JS, Yang F, Zhou QL, Liao YY. Advance of Molecular Imaging Technology and Targeted Imaging Agent in Imaging and Therapy. *BioMed Research International*, 2014. 2014:819324.
- 9.5 Chen ZY *, Wang YX, Yang F, Lin Y, Zhou QL, Liao YY. New Researches and Application Progress of Commonly Used Optical Molecular Imaging Technology. *BioMed Research International*, 2014;2014:429198.
- 9.6 Zhou QL, Chen ZY *, Wang YX, Yang F, Lin Y, Liao YY. Ultrasound-mediated local drug and gene delivery using nanocarriers. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 963891.
- 9.7 Chen ZY *, Liao JY, Zhou QL, Yang F, Lin Y, Liao YY. Assessment and Application of Ultrasound in Ovarian Reserve and Endometrial Receptivity During In vitro Fertilization-embryo Transfer Treatment. *Current Medical Imaging Reviews*. 2014; 10 (1): 2.
- 9.8 Lin Y, Chen ZY*, Yang F, Zhang JS, Wang YX, Liu JB, Liao JY, Liao YY, Zhou QL, Li BC, Liang HY. Application of molecular imaging technologies in antitumor drug development and therapy. *Curr Pharm Des*. 2015;21(16):2136-2146.
- 9.9 Luo MH, Yeh CK, Situ B, Yu JS, Li BC, Chen ZY*. Microbubbles: A Novel Strategy for Chemotherapy. *Curr Pharm Des*. 2017; 23(23): 3383-3390.
- 9.10 Yu JS, Chen ZY*, Li Y, Du M, Yan F*, Zheng HR. Echogenic Chitosan Nanodroplets for Spatiotemporally Controlled Gene Delivery. *J Biomed Nanotechnol*. 2018; 14: 1287-1297.
- 9.11 Zhang H, Tu JW, Liao Y, Cai K, Li Y, Liufu C, Chen ZY*. Chitosan-conjugated lipid microbubble combined with ultrasound for efficient gene transfection. *Biotechnol Bioec Eq*. 2018; 32(4): 982-987.
- 9.12 Li Y, Chen YH, Du M, Chen ZY*. Ultrasound technology for molecular imaging: From contrast agents to multimodal imaging. *ACS Biomater. Sci. Eng*. 2018; 4(8): 2716-2728.
- 9.13 Tu JW, Zhang H, Yu JS, Liufu C, Chen ZY*. Ultrasound-mediated microbubble destruction: a new method in cancer immunotherapy. *Onco Targets Ther*. 2018; 11: 5763-5775.
- 9.14 Zhang H, Chen ZY*, Du M, Li Y, Chen YH. Enhanced gene transfection efficiency by low-dose 25 kDa polyethylenimine by the assistance of 1.8 kDa polyethylenimine. *Drug Deliv*. 2018; 25(1): 1740-1745.
- 9.15 Yang CP, Li BC, Yu JS, Yang F, Cai K, Chen ZY*. Ultrasound microbubbles mediated miR-let-7b delivery into CD133+ ovarian cancer stem cells. *Biosci Rep*. 2018; 38(5): BSR20180922.
- 9.16 Yang F, Li Y, Liufu C, Wang Y, Chen ZY*. Preparation of Cationic Lipid-coated Ultrasound

Contrast Agents and Noninvasive Gene Transfection Via Ultrasound-targeted Microbubble Destruction. Curr Pharm Des. 2018; 24(30): 3587-3595.

9.17 Yu JS, Situ B, Luo MH, Li Y, Liao JY, Du M, Cai K, Yang CP, Zhang H, Chen ZY*. Carboxymethyl-hexanoyl Chitosan Nanodroplets for Ultrasonic Imaging and Drug Delivery to Tumor. Curr Pharm Des. 2018, 24(15): 1682-1688.

9.18 Li Y, Lin Y, Liufu C, Tu JW, Yang CP, Chen ZY*. Research of Gene Delivery Mediated by Ultrasound, Microbubble and Folate-modified Chitosan Nanoparticles. Curr Mol Med. 2018; 18(6): 383-391.

9.19 杨凤 陈智毅, 林雁. 新型靶向超声造影剂的研究应用进展. 新型靶向超声造影剂的研究应用进展. 中华超声影像学杂志, 2013, 22(4): 355-358.

9.20 林雁, 陈智毅, 杨凤. 分子成像技术在监测 RNA 干扰治疗中的研究进展. 中华核医学与分子影像杂志, 2014, 34(3): 250-254.

9.21 陈智毅. 载基因壳聚糖纳米超声微泡转染 miRNA 诱导 Hela 细胞凋亡的研究. 实用医学杂志, 2016, 29(4): 20-22.

9.22 罗慕华, 司徒冰, 廖剑艺, 李冰城, 陈智毅. 超声介导正己酰羧甲基壳聚糖载药纳米液滴对卵巢癌细胞的抑制作用. 中国医学影像技术, 2017, 33(6): 838-842.

10. 完成人情况, 包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、完成单位, 对本项目的贡献

姓名	排名	职称	职务	工作单位	完成单位	对本项目贡献
陈智毅	第一	教授、主任医师	主任	广医三院	广医三院	课题设计、立项、完成、推广及应用
杜萌	第二	医师	无	广医三院	广医三院	课题开展、完成及应用推广
余金穗	第三	医师	无	广医三院	广医三院	课题开展、完成及应用推广
林雁	第四	主治医师	无	广医三院	广医三院	课题开展、完成及应用推广
杨凤	第五	主治医师	无	广医三院	广医三院	课题开展、完成及应用推广
周秋兰	第六	主治医师	无	广医三院	广医三院	课题开展、完成及应用推广
梁晓雯	第七	医师	无	广医三院	广医三院	完成、应用推广
曹众	第八	教授	无	中山大学	广医三院	完成、应用推广
蔡浚楠	第九	无	总经理	深圳圣祥高	深圳圣祥	成果转化完成、宣传推