医学科技进步奖申报书

一、项目基本情况

专业评审组： 外科学组 **项目编号：2026-A-0184**

<table>
<tr><td rowspan="2">项目名称</td><td>中文</td><td colspan="3">超短肽在非小细胞肺癌诊疗中关键技术研发与应用</td></tr>
<tr><td>英文</td><td colspan="3">Development and Application of Key Ultrashort Peptide Technologies for Non-Small Cell Lung Cancer Diagnosis and Therapy</td></tr>
<tr><td colspan="2">医学研究备案编号</td><td colspan="3">无</td></tr>
<tr><td colspan="2">是否服从调剂</td><td colspan="3">是</td></tr>
<tr><td colspan="2">主要完成人</td><td colspan="3">范兴龙、陈翠霞</td></tr>
<tr><td colspan="2">主要完成单位（单位等级）</td><td colspan="3">山东大学齐鲁医院（青岛）（三级甲等）中国石油大学（华东）（部委直属）</td></tr>
<tr><td colspan="2">关键词</td><td colspan="3">超短肽、非小细胞肺癌、诊疗关键技术</td></tr>
<tr><td colspan="2">项目名称可否公布</td><td>是</td><td>密级及保密期限</td><td>无</td></tr>
<tr><td colspan="2">申报学科</td><td>临床医学//外科学//胸外科学</td><td>课题经费（万元）</td><td>10</td></tr>
<tr><td colspan="2">任务来源</td><td colspan="3">省级计划</td></tr>
<tr><td colspan="2">项目起止时间</td><td>起始： 2021年1月1日</td><td colspan="2">完成： 2023年12月31日</td></tr>
<tr><td>第一完成人所在单位意见</td><td colspan="2">负责人签名：
单位（公章）：
年 月 日</td><td>推荐单位意见</td><td>负责人签名：
单位（公章）：
年 月 日</td><td>是否同意申报中华医学科技奖
第一完成人签字：
单位（公章）：
年 月 日</td></tr>
</table>

二、推荐单位意见

推荐单位	青岛市医学会		
推荐等级	二等奖		
联 系 人	张韬	**联系电话**	18661898669
通讯地址	山东省青岛市市南区东海中路11号	**电子邮箱**	18661898669@wo.cn

推荐意见（限600字）

该项目针对非小细胞肺癌EGFR-TKI靶向治疗中普遍存在的获得性耐药难题，基于天然α-螺旋抗菌肽的结构特征与蛋白质折叠理论，设计合成了系列具有高效抗肿瘤活性的α-螺旋两亲性阳离子超短肽。项目创新性地提出“物理性破膜+信号通路调控”双机制协同的抗肿瘤新策略，从细胞膜完整性、酪氨酸激酶（c-Abl、Zap70）活性调控及耐药蛋白表达调控等多层面系统阐明抗肿瘤机制；首次系统探索α-螺旋肽与吉非替尼联用逆转TKI耐药的分子机理，从分子、细胞及动物整体水平开展系统性研究，填补了该领域的重要空白。项目建立了“实验室机制研究—临床原代细胞验证—动物模型评估”三位一体的研究体系，依托山东大学齐鲁医院丰富的临床资源，采用临床分离的吉非替尼抗性肿瘤细胞及裸鼠移植瘤模型开展验证，研究成果具有较强的临床转化价值。 该项目研究成果对推动多肽类抗肿瘤药物佐剂的研发、延长吉非替尼临床有效使用周期、减轻患者经济负担具有重要的科学意义和应用前景。研究成果应用于本市三家医疗机构，取得良好效果。经审查，提名书及附件材料真实有效，符合山东医学科技进步奖提名条件。 对照山东医学科技进步奖授奖条件，该项目技术创新性突出，研究思路新颖，技术方案先进，应用前景广阔，在推动肿瘤治疗领域科技进步方面具有重要贡献，建议提名山东医学科技进步二等奖。

声明： 本单位严格按照《山东医学科技奖管理办法》及山东省医学会对推荐工作各项要求，如实提供项目申报书及相关材料，承诺遵守推荐工作纪律，保证所提供材料真实、完整、准确、有效，且不包含涉及国防和国家安全的保密内容，不存在侵犯他人知识产权等情形。提交的代表性论文中不包含已经被撤稿的论文，不存在图片误用等其他影响论文质量的情况。如有材料虚假或违纪行为，愿意承担相应责任。如产生争议，同意配合调查处理工作。

单位（公章）：

年　　月　　日

三、主要完成人情况表

姓名	范兴龙	**性别**	男	**排名**	1
出生年月	1971-10-28	**出生地**	山东临沂	**民族**	汉族
身份证号	370204197110280851	**党派**	中共党员	**国籍**	中国
行政职务	科主任	**归国人员**	是	**归国时间**	2012-07-01
会员证号(专科会员)	S2108022000683	**办公电话**	0532-668552713	**移动电话**	18561810867
学会兼职	欧洲胸外科学会(ESTS) 会员 中国胸部创伤临床研究协作组（CCIRS）学术委员会委员 山东研究型医院胸壁外科分会主任委员 山东省医学会胸外科分会委员 山东省医师协会胸外科分会委员				
工作单位	山东大学齐鲁医院（青岛）	**所在地**	山东青岛		
通讯地址	山东省青岛市市北区合肥路758号			**电子邮箱**	fanxinglongqilu@sdu.edu.cn
毕业学校	山东大学	**毕业时间**	2012-12-01	**文化程度**	研究生
技术职称	教授/主任医师	**专业、专长**	胸外科	**最高学位**	博士
曾获奖励及荣誉称号情况	CATP全国第三届胸外科讲师团卓越贡献奖 2020年度中国胸壁联盟资深专家 2020年度中国胸壁联盟风云人物				
参与本项目时间	自 2021年1月1日 至 2023年12月31日				

对本项目的主要学术、技术贡献（限300字）

负责本项目的设计、组织、实施，是该项目支撑课题的申请人和负责人，全面调控项目进程，对于关键技术体系的构建与突破发挥主导和支持作用。

声明： 本人遵守《山东医学科技奖管理办法》及山东省医学会对申报工作的相关要求，保证所提交材料真实有效且不存在任何违反《中华人民共和国保守国家秘密法》和《科学技术保密规定》等相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。如有虚假，自愿承担相应责任并接受处理。如产生争议，保证配合调查处理工作。 本人签名： 年　　月　　日	**声明：** 本单位确认该完成人情况表真实有效，且不存在任何违反《中华人民共和国保守国家秘密法》《科学技术保密规定》等相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。如产生争议，同意配合调查处理工作。 单位（公章）： 年　　月　　日

三、主要完成人情况表

姓名	陈翠霞	**性别**	女	**排名**	2
出生年月	1979-09-28	**出生地**	山东兖州	**民族**	汉族
身份证号	370882197909285524	**党派**	中共党员	**国籍**	中国
行政职务	无	**归国人员**	是	**归国时间**	2015-09-01
会员证号(专科会员)	S2609002118654	**办公电话**	0532-86981561	**移动电话**	13969863316
学会兼职	无				
工作单位	中国石油大学（华东）	**所在地**	山东青岛		
通讯地址	山东省青岛市黄岛区长江西路66号			**电子邮箱**	chencx@upc.edu.cn
毕业学校	东北师范大学	**毕业时间**	2007-07-01	**文化程度**	研究生
技术职称	教授/研究员	**专业、专长**	生物化学	**最高学位**	博士
曾获奖励及荣誉称号情况	吉林省科学技术进步奖，省级二等奖				
参与本项目时间	自 2021年1月1日 至 2023年12月31日				

对本项目的主要学术、技术贡献（限300字）

负责本项目的设计、组织、实施，是该项目的合作人，协助调控项目进程，并负责关键技术体系的探索与构建。

声明： 本人遵守《山东医学科技奖管理办法》及山东省医学会对申报工作的相关要求，保证所提交材料真实有效且不存在任何违反《中华人民共和国保守国家秘密法》和《科学技术保密规定》等相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。如有虚假，自愿承担相应责任并接受处理。如产生争议，保证配合调查处理工作。 本人签名： 年　　月　　日	**声明：** 本单位确认该完成人情况表真实有效，且不存在任何违反《中华人民共和国保守国家秘密法》《科学技术保密规定》等相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。如产生争议，同意配合调查处理工作。 单位（公章）： 年　　月　　日

四、主要完成单位情况表

<table>
<tr><td>单位名称</td><td colspan="3">山东大学齐鲁医院（青岛）</td><td>单位等级</td><td>三级甲等</td></tr>
<tr><td>统一社会信用代码</td><td colspan="5">12370200077375118F</td></tr>
<tr><td>排 名</td><td>1</td><td>单位性质</td><td colspan="3">事业单位/医疗机构</td></tr>
<tr><td>联系人</td><td>孔悦佳</td><td>联系电话</td><td>0532-66852903</td><td>移动电话</td><td>18561816105</td></tr>
<tr><td>电子邮箱</td><td>qlyyqdky@126.com</td><td>通讯地址</td><td colspan="3">青岛市市北区合肥路758号</td></tr>
<tr><td>银行户名</td><td>山东大学齐鲁医院（青岛）</td><td>银行账号</td><td>38050101040035110</td><td>开户银行</td><td>中国农业银行青岛市北第一支行</td></tr>
<tr><td colspan="6">主要贡献（限600字）
山东大学齐鲁医院（青岛）作为本项目的第一完成单位，在项目的组织实施、基础条件保障、临床应用资源支撑及成果推广等方面发挥了核心主导作用，具体贡献如下： 一、项目组织与统筹管理 本单位全面负责项目的总体设计、研究方案制定与组织实施。本单位统筹协调项目各阶段的研究任务，确保研究按计划有序推进，为项目顺利实施提供了坚强的组织保障。 二、临床资源与实验平台支撑 单位依托山东大学齐鲁医院（青岛）庞大的患者资源，全面负责非小细胞肺癌肿瘤标本的收集、肿瘤细胞的分离与原代细胞培养工作。同时，本单位负责临床基因检测结果的搜集整理，以及吉非替尼药物使用后的临床疗效跟踪，为项目提供了宝贵的临床数据支撑。 三、关键科学问题的实验攻关 本单位承担了项目中的核心实验研究工作，包括：耐TKI（吉非替尼）及耐多肽细胞株的构建、耐药机制的深入探究、多抗性肿瘤细胞裸鼠模型的构建等。本单位利用临床分离的吉非替尼抗性非小细胞肺癌细胞，通过免疫荧光及流式细胞仪测定MDR蛋白在细胞表面的表达情况，获得遗传性质较好的稳定细胞株，从临床角度为项目提供了关键的实验数据和验证结果。 四、产学研合作与成果转化推动 本单位积极推动与中国石油大学（华东）的跨学科合作，形成了“临床发现问题—基础研究阐明机制—临床验证反馈”的良性科研闭环。</td></tr>
<tr><td colspan="6">声明： 本单位严格遵守《山东医学科技奖管理办法》及山东省医学会对推荐工作的相关要求，同意完成单位排名，保证所提供材料真实、完整、准确、有效，不包含涉及国防和国家安全的保密内容，不存在侵犯他人知识产权等情形。所提交代表性论文中不包含已被撤稿的论文，不存在图片误用等其他影响论文质量的情况。如有材料虚假或违纪行为，愿意承担相应责任。如产生争议，同意配合调查处理工作。

完成单位（公章）：

年 月 日</td></tr>
</table>

四、主要完成单位情况表

单位名称	中国石油大学（华东）			单位等级	部委直属
统一社会信用代码	12100000493400001F				
排 名	2	单位性质	事业单位/教育机构		
联系人	陈翠霞	联系电话	0532-86981561	移动电话	13969863316
电子邮箱	chencx@upc.edu.cn	通讯地址	山东省青岛市黄岛区长江西路66号		
银行户名	中国石油大学（华东）	银行账号	215604391524	开户银行	中国银行股份有限公司青岛西海岸新区分行

主要贡献（限600字）

中国石油大学（华东）作为本项目的第二完成单位，在抗肿瘤肽的分子设计、合成、表征及作用机制研究方面发挥了关键性作用，具体贡献如下： 一、抗肿瘤肽的分子设计与合成 本单位依托生物工程与技术中心在多肽自组装及功能化领域的研究优势，负责本项目核心创新材料——α-螺旋抗肿瘤肽的从头设计与合成工作。 二、多肽物理化学性质表征与机制研究 本单位全面承担了多肽二级结构（圆二色光谱、衰减全反射-傅里叶红外光谱）、聚集体形貌（原子力显微镜、透射电子显微镜）、分子尺寸（动态光散射）、表面活性（LB膜仪）等物理化学性质的系统表征工作。本单位利用人工模拟膜模型，系统研究了螺旋肽与不同磷脂膜的作用机理，从分子层面阐明了多肽的选择性抗肿瘤机制。 三、逆转吉非替尼耐药的分子机理研究 本单位从分子水平系统研究了螺旋肽与临床药物吉非替尼之间的相互作用。 四、跨学科合作与平台支撑 本单位生物工程与技术中心是学校重点建设的科技创新平台，设有生物界面与材料、蛋白质分子工程等多个研究组，形成了生物技术与新材料、新能源相结合的优势和特色。 综上所述，中国石油大学（华东）作为第二完成单位，在抗肿瘤肽的分子设计、合成表征、作用机制研究及耐药逆转机理探索等方面作出了不可替代的贡献，为本项目科技创新成果的取得提供了核心的基础研究支撑。

声明： 本单位严格遵守《山东医学科技奖管理办法》及山东省医学会对推荐工作的相关要求，同意完成单位排名，保证所提供材料真实、完整、准确、有效，不包含涉及国防和国家安全的保密内容，不存在侵犯他人知识产权等情形。所提交代表性论文中不包含已被撤稿的论文，不存在图片误用等其他影响论文质量的情况。如有材料虚假或违纪行为，愿意承担相应责任。如产生争议，同意配合调查处理工作。

完成单位（公章）：

年　　月　　日

五、项目简介

(限 1200 字)

近年来，非小细胞肺癌的靶向药物治疗有效的提高了肺癌患者的生存期，改善患者预后。但肺癌细胞对抗肿瘤药物的抗性却使靶向药物疗效下降。因此研制一种不使细胞产生抗性、高效、低毒的靶向药物辅助制剂迫在眉睫。本项目依据天然α-螺旋抗菌肽序列特征及蛋白质折叠理论，结合前期的研究基础，设计高效抗肿瘤活性的a-螺旋肽，研究超短肽（抗肿瘤肽）对非小细胞肺癌细胞的细胞膜及其细胞内的信号事件的改变两方面研究多肽的抗肿瘤机制；在此基础上，通过与临床药物吉非替尼的联合作用，探讨其对吉非替尼药物抗性的肿瘤实体组织细胞的逆转效果，并搭建裸鼠肺癌肿瘤模型，体内探讨其作为临床治疗药物辅剂的可能性，为下一步多肽类抗肿瘤药物佐剂的研发提供实验基础和理论依据。

六、项目详细内容

1. 立项背景（相关领域内的科技状况及问题，限 800 字）

肺癌在人类恶性肿瘤中拥有最高的发病率（11.6%），死亡率也居高不下（18.4%）。其中非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）占全部类型肺癌的85%，且56%的患者确诊时已发生不同程度的转移，尽管对于非小细胞肺癌的治疗多采用精准化靶向治疗，但肿瘤细胞对治疗药物的抗性，使得非小细胞肺癌的治疗预后较差。如何在保证抗肿瘤药物疗效的同时，降低或去除肿瘤细胞对药物的抗性已成为非小细胞肺癌治疗的难题。近年来发现一些抗肿瘤肽展现出良好的抗肿瘤活性，且可以逆转肿瘤细胞对某些抗肿瘤药物的抗性，有望成为较好靶向性的抗肿瘤药物或抗肿瘤药物佐剂。但抗肿瘤肽对肺癌细胞的特异性以及与临床靶向药物间的联合作用还未见报道。本项目依据天然α-螺旋抗菌肽序列特征及蛋白质折叠理论，结合前期的研究进展，设计高抗肿瘤活性的α-螺旋肽，并分别从肿瘤细胞的膜完整性、酪氨酸激酶如c-Abl 激酶，Zap70 激酶参与的细胞凋亡信号调节及耐药蛋白表达调控等方面考察该系列肽的抗肿瘤机制；在此基础上，采用临床肿瘤实体组织分离的抗性细胞及裸鼠肺癌肿瘤模型研究多肽对酪氨酸激酶抑制剂（TKI）吉非替尼的逆转能力及其相关的分子机理，探讨其作为临床治疗药物辅剂的可能性，为下一步多肽类抗肿瘤药物的研发提供实验基础和理论依据。

近年来NSCLC治疗进展主要采用以下两种手段：一是对于无明确驱动基因患者，免疫检查点抑制剂的免疫治疗，对有明确驱动基因患者，多采用驱动基因突变/融合相应靶点的精准化治疗。EGFR、ALK、ROS-1、C-MET等驱动基因突变/融合相应靶点的小分子抑制剂已成为这类患者的首选一线治疗。如EGFR-TKI治疗可通过AKT、MAPK途径，阻断EGFR分子内酪氨酸自身磷化及活化，改变EGFR激酶结构域活性，抑制RAS/RAF/MAPK、PI3K-Akt等下游信号通路，从而使肿瘤细胞凋亡。因此，对于EGFR敏感突变的晚期NSCLC患者，首选吉非替尼，厄洛替尼，阿法替尼等药物抑制EGFR在肿瘤部位的活性。尽管一代EGFR-TKI疗效显著，但是患者的获得性耐药却是难以避免。最常见的耐药机制是EGFR20外显子中的次级单碱基被取代，从而导致T790M突变。为克服T790M突变引起的耐药，研究人员开发了一种与EGFR中C797共价结合的不可逆抑制剂。能够有效地、不可逆地抑制EGFR19Del/T790M和L858R/T790M，且对野生型EGFR表现出低亲和力，该新型药物疗效显著，但患者多在用药1年左右发生耐药。主要发生在ALK 酪氨酸激酶结构域获得性突变（约占20%）和ALK扩增（8%左右），除此之外，还包括EGFR和Src等旁路的激活，上皮-间质转化，小细胞肺癌转化等耐药机制。针对细胞内的这些信号传递过程，与细胞凋亡有关的蛋白如BCL-2，p21及转录因子STAT3均可作为逆转肿瘤细胞耐药的靶点。针对药物在细胞内的输送过程，控制细胞的内吞及自噬过程也可有效逆转肿瘤细胞耐药。然而，无论是降低mdr基因的表达水平还是破坏MDR蛋白的结构导致的MDR功能丧失都会对宿主机体造成不可弥补的伤害，因为一些MDR蛋白也负责机体生长发育必需的物质如磷脂和类固醇物质的转运，mdr基因敲除鼠虽不表现为发育缺陷，但不具有排毒功能。其他一些耐药逆转剂虽然具有较高的逆转活性，但与之相伴的是体内毒性过大，同时在机体耐受剂量下活性不高，联合用药时存在与其他药物的相互影响，扰乱药物在靶位点的分布等缺点，亟待开发一种新型的耐药逆转剂，其自身安全、对正常组织毒性小，同时能高效地逆转化疗药物导致的肿瘤细胞耐药或交叉耐药。

抗菌肽，广泛存在于生物体内具有抗菌活性的短肽分子，一般为两亲性阳离子肽，因一些抗菌肽具有较好的抗肿瘤活性，被称之为抗肿瘤肽（anticancerpeptide，ACPs）。ACPs通过与肿瘤细胞特异表达的负电性的磷脂酰丝氨酸(PS)、岩藻糖基化膜蛋白或硫酸肝素结合，选择性作用于肿瘤细胞，物理性破坏肿瘤细胞膜，使肿瘤细胞难以在短时间内修复细胞膜从而不易产生抗性。一些多肽(如polybia-MPI、PTP7及ALLN等)杀伤肿瘤细胞的同时，也能快速杀死耐药性肿瘤细胞(K562/ADR或MCF-7/DOX)，是理想的抗肿瘤药物。同时，ALLN等一些小分子破膜肽也能与耐药性肿瘤细胞膜表面的MDR蛋白结合，抑制其ATP酶活性，使阿霉素、长春仙碱等抗肿瘤药物在细胞内的积累增多，是有效的肿瘤药物耐药逆转剂。还有一些短肽通过共价键或非共价键与抗肿瘤药物结合，如EGFR-lytic杂合肽、一种十肽与阿霉素的共价化合物(18-4a-Dox)及TAT-DBM与阿霉素非共价交联，均能提高抗肿瘤药物在细胞内的含量，逆转肿瘤细胞对药物的耐药。上述研究结果提示我们，可采用一些短肽分子和抗肿瘤药物联合使用，降低临床药物产生的抗性，达到最好的临床治疗效果。在前期研究中，我们证实螺旋肽G(IIKK)3I-NH2通过破坏肿瘤细胞膜和诱导肿瘤细胞凋亡来杀伤

肿瘤细胞，且不引起ESBL-E.coli（产β-内酰胺酶大肠杆菌）产生抗性(Fig.1)。更为重要的是将螺旋肽(G(IIKK)3I-NH2)多次处理肿瘤细胞，肿瘤细胞不对其产生抗性。在上述实验结果的基础上，本项目拟考察多肽与吉非替尼混合后二者在结构和抗肿瘤活性上的改变，并分别从抗性非小细胞肺癌细胞的膜通透性、凋亡信号通路调控及耐药相关基因的表达调控等方面研究该多肽逆转吉非替尼耐药的分子机理，通过搭建裸鼠肿瘤移植模型验证多肽对吉非替尼耐药的逆转效果。

本项目的特色与创新之处在于充分利用肽分子的无毒、高效且不易引起细胞产生抗性的性质，将结构简单的小分子抗肿瘤肽与临床靶向药物吉非替尼联用，从分子水平考察多肽分子对吉非替尼引起肿瘤细胞抗性的影响，为新型多肽类抗肿瘤药物及耐药逆转剂的开发提供理论基础和数据支持。

2.详细科学技术内容

主要内容：

本项目依据天然α-螺旋抗菌肽序列特征及α-螺旋蛋白质折叠理论（i氨基酸上的C=O与i+4氨基酸的-NH_2之间形成氢键，螺距为3.6Å，螺旋角度为100°），设计亲疏水氨基酸交替排列的XXYY型两亲性阳离子多肽模板（X为疏水氨基酸：Ala、Leu、Ile、Phe、Val、Nle；Y为亲水带正电荷氨基酸：Lys、Orn、Dap、Dab）。为维持多肽在生物体内的稳定性，采取C端酰胺化、N端增加抗酶解甘氨酸（Gly）的修饰策略。

采用Fmoc固相合成法合成系列多肽，经制备型高效液相色谱纯化后，利用圆二色光谱、衰减全反射-傅里叶红外光谱表征二级结构，原子力显微镜和透射电子显微镜观察聚集体形貌，动态光散射分析分子尺寸，LB膜仪测定表面活性，系统建立了多肽物理化学性质的表征方法体系。以非小细胞肺癌A549细胞为模型，通过MTT法筛选高效杀伤肿瘤细胞的多肽，流式细胞术检测细胞周期和凋亡率，比较不同系列多肽对肿瘤细胞与正常细胞的毒性差异，明确了影响多肽抗肿瘤活性的关键结构因素，筛选出高效低毒的抗肿瘤肽分子。

本项目首次系统阐明了α-螺旋肽通过“物理性破膜+信号通路调控”双机制协同发挥抗肿瘤作用并规避耐药的分子机理。

（1）物理性破膜机制：通过乳酸脱氢酶（LDH）释放测定、细胞内钙离子浓度变化（Fura-3-AM荧光探针）、荧光分子（FITC/PI）跨膜能力检测，证实螺旋肽可显著提高肿瘤细胞膜通透性；通过线粒体膜电位（JC-1染色）及细胞色素C释放检测，明确螺旋肽对线粒体膜完整性的破坏作用；以人工模拟膜为模型，揭示了两亲性阳离子螺旋肽通过静电相互作用选择性结合肿瘤细胞表面负电性磷脂酰丝氨酸、硫酸肝素等标志物，实现对肿瘤细胞的选择性杀伤而对正常细胞毒性较低的分子基础。

（2）信号通路调控机制：RT-PCR及免疫荧光标记检测MDR、EGFR、BCL-2、P21等基因的转录及表达水平；FITC标记螺旋肽示踪其在肿瘤细胞内的亚定位；Western-blot系统检测酪氨酸激酶c-Abl、Zap70在螺旋肽处理前后的激酶活性变化、自身磷酸化水平改变及其与G蛋白偶联受体Rac等小分子的结合能力；证实螺旋肽可激活由c-Abl激酶介导的JNK信号通路（RAS/RAF/MAPK、PI3K-Akt等），调控凋亡相关基因表达。

（3）规避耐药特性：前期研究证实螺旋肽G(IIKK)$_3$I-NH_2多次处理肿瘤细胞后不产生抗性，对ESBL-E.coli亦不诱导抗性（Fig.1），其物理性破膜机制使肿瘤细胞难以在短时间内修复细胞膜从而不易产生抗性，显著优于传统小分子药物。

本项目首次系统探索α-螺旋肽与吉非替尼联用逆转TKI耐药的分子机理，填补了该领域的重要空白。

（1）理化性质与协同效应：系统检测螺旋肽与吉非替尼混合前后在二级结构、聚集体尺寸、表面活性及血清稳定性等方面的变化，明确二者相互作用的物理化学基础。

（2）耐药逆转机理：通过pcDNA3.1-MDR质粒转染A549细胞及临床分离吉非替尼抗性肿瘤细胞，建立耐药细胞模型；MTT法测定螺旋肽/吉非替尼联用对耐药肿瘤细胞的半数抑制浓度（IC_{50}），计算逆转倍数；流式细胞术检测Cy3标记螺旋肽作用前后A549细胞内吉非替尼蓄积水平变化；免疫共沉淀提取MDR蛋白，激酶活性实验和GST-pull down验证MDR蛋白活性及其与螺旋肽的相互作用，从基因和蛋白水平阐明螺旋肽逆转吉非替尼耐药的分子机制。

（3）体内验证体系：构建耐吉非替尼裸鼠移植瘤模型，设立PBS对照组、吉非替尼组、螺旋肽组及联合组，系统考察裸鼠生存状态、最大耐受剂量、血常规及主要脏器结构改变；实时追踪螺旋肽及吉非替尼在体内的定位与代谢动力学；通过肿瘤组织免疫组化检测MDR蛋白表达分布，计算平均瘤重及抑瘤率，从动物整体水平验证螺旋肽对吉非替尼耐药的逆转效果。

本项目建立了“实验室机制研究—临床原代细胞验证—动物模型评估”三位一体的研究体系，为多肽类抗肿瘤药物佐剂的临床转化提供了完整的实验基础和理论支撑。

3.发现、发明及创新点（限 500 字）

创新点一：提出“物理性破膜+信号通路调控”双机制协同的抗肿瘤新策略。 与传统小分子药物依赖单一靶点不同，本项目设计的α-螺旋两亲性阳离子肽通过静电相互作用选择性结合肿瘤细胞膜，既可通过物理性破坏细胞膜快速杀伤肿瘤细胞，又可调控酪氨酸激酶（c-Abl、Zap70）介导的凋亡信号通路（JNK、STAT等）及耐药相关基因（MDR、BCL-2等）表达。这一双机制协同模式为克服肿瘤耐药提供了全新思路。

创新点二：首次系统探索α-螺旋肽与吉非替尼联用逆转TKI耐药的作用机制。 已有研究表明，蜂毒肽等抗菌肽与吉非替尼联用可产生协同抗肿瘤效应，但螺旋肽对吉非替尼耐药的逆转机制尚未见系统报道。本项目从分子、细胞及动物整体水平，系统阐明螺旋肽逆转吉非替尼耐药的分子机理，填补了该领域的重要空白。

创新点三：建立了“实验室机制研究—临床原代细胞验证—动物模型评估”三位一体的研究体系。 项目依托山东大学齐鲁医院丰富的临床资源，采用临床分离的吉非替尼抗性肿瘤细胞及裸鼠移植瘤模型，使研究成果更具临床转化价值。

4.保密要点（限 100 字）

无

5.与当前国内外同类研究、同类技术的综合比较（限 800 字）

与国内外同类研究相比，本项目在以下关键指标上具有显著先进性：

1. 抗耐药性优势。 传统耐药逆转剂（如维拉帕米类似物）虽具一定逆转活性，但体内毒性过大、机体耐受剂量下活性不高，且存在干扰药物靶位点分布等缺陷。抗菌肽通过物理性破膜机制杀伤肿瘤细胞，肿瘤细胞难以在短时间内修复细胞膜从而不易产生抗性。本项目前期研究已证实螺旋肽$G(IIKK)_3I\text{-}NH_2$多次处理肿瘤细胞后，细胞不产生抗性，且对ESBL-E.coli亦不诱导抗性，这一“低耐药诱导”特性显著优于传统小分子药物。

2. 细胞选择性优势。 本项目设计的α-螺旋肽为两亲性阳离子肽，可特异性识别肿瘤细胞表面负电性的磷脂酰丝氨酸、硫酸肝素等标志物，实现对肿瘤细胞的选择性杀伤而对正常细胞毒性较低。近期研究表明，α-螺旋阳离子抗肿瘤肽因其灵活可调的结构，可特异性靶向肿瘤细胞同时保护正常细胞。

3. 机制创新性。 与现有单纯靶向EGFR通路的治疗策略不同，本项目从细胞膜完整性、酪氨酸激酶活性调控、耐药蛋白表达调控等多个层面系统阐明抗肿瘤机制，体现了“多靶点、多通路”的系统性研究思路，与国际上抗菌肽研究的前沿方向高度一致。

6.客观评价（限 1200 字）

一、项目概要与创新性

肺癌是全球发病率（11.6%）和死亡率（18.4%）最高的恶性肿瘤，其中非小细胞肺癌（NSCLC）占全部肺癌的85%，且约56%的患者确诊时已发生转移。尽管EGFR-TKI（如吉非替尼）等靶向药物显著改善了NSCLC患者的预后，但获得性耐药（如T790M突变等）成为制约疗效的核心瓶颈。抗菌肽（AMPs）因其对肿瘤细胞的选择性细胞毒性以及规避多药耐药机制的能力，近年来被公认为极具潜力的新一代抗肿瘤药物。

本项目聚焦于α-螺旋抗肿瘤肽在NSCLC治疗中的作用机制研究，具有以下核心创新点：

创新点一：提出“物理性破膜+信号通路调控”双机制协同的抗肿瘤新策略。 与传统小分子药物依赖单一靶点不同，本项目设计的α-螺旋两亲性阳离子肽通过静电相互作用选择性结合肿瘤细胞膜，既可通过物理性破坏细胞膜快速杀伤肿瘤细胞，又可调控酪氨酸激酶（c-Abl、Zap70）介导的凋亡信号通路（JNK、STAT等）及耐药相关基因（MDR、BCL-2等）表达。这一双机制协同模式为克服肿瘤耐药提供了全新思路。

创新点二：首次系统探索α-螺旋肽与吉非替尼联用逆转TKI耐药的作用机制。 已有研究表明，蜂毒肽等抗菌肽与吉非替尼联用可产生协同抗肿瘤效应，但螺旋肽对吉非替尼耐药的逆转机制尚未见系统报道。本项目从分子、细胞及动物整体水平，系统阐明螺旋肽逆转吉非替尼耐药的分子机理，填补了该领域的重要空白。

创新点三：建立了“实验室机制研究—临床原代细胞验证—动物模型评估”三位一体的研究体系。 项目依托山东大学齐鲁医院丰富的临床资源，采用临床分离的吉非替尼抗性肿瘤细胞及裸鼠移植瘤模型，使研究成果更具临床转化价值。

二、先进性与技术对比

与国内外同类研究相比，本项目在以下关键指标上具有显著先进性：

1. 抗耐药性优势。 传统耐药逆转剂（如维拉帕米类似物）虽具一定逆转活性，但体内毒性过大、机体耐受剂量下活性不高，且存在干扰药物靶位点分布等缺陷。抗菌肽通过物理性破膜机制杀伤肿瘤细胞，肿瘤细胞难以在短时间内修复细胞膜从而不易产生抗性。本项目前期研究已证实螺旋肽G(IIKK)$_3$I-NH$_2$多次处理肿瘤细胞后，细胞不产生抗性，且对ESBL-E.coli亦不诱导抗性，这一“低耐药诱导”特性显著优于传统小分子药物。

2. 细胞选择性优势。 本项目设计的α-螺旋肽为两亲性阳离子肽，可特异性识别肿瘤细胞表面负电性的磷脂酰丝氨酸、硫酸肝素等标志物，实现对肿瘤细胞的选择性杀伤而对正常细胞毒性较低。近期研究表明，α-螺旋阳离子抗肿瘤肽因其灵活可调的结构，可特异性靶向肿瘤细胞同时保护正常细胞。

3. 机制创新性。 与现有单纯靶向EGFR通路的治疗策略不同，本项目从细胞膜完整性、酪氨酸激酶活性调控、耐药蛋白表达调控等多个层面系统阐明抗肿瘤机制，体现了“多靶点、多通路”的系统性研究思路，与国际上抗菌肽研究的前沿方向高度一致。

三、应用前景与预期效益

科学价值。 本项目将深化对α-螺旋肽抗肿瘤机制的认识，特别是阐明其不诱导肿瘤细胞产生抗性的分子基础以及逆转吉非替尼耐药的關鍵信号通路，为多肽类抗肿瘤药物佐剂的研发提供理论依据。

临床应用价值。 吉非替尼作为晚期NSCLC一线靶向药物，价格相对亲民，但耐药后更换二、三代靶向药物或选择免疫治疗、放化疗，将显著增加患者经济负担并影响生存预期。若螺旋肽能有效逆转吉非替尼耐药，将延长吉非替尼的有效使用周期，提高抗肿瘤效力，延长患者生存期、改善生存质量，同时减轻患者家庭经济与心理负担，对缓解医保压力亦具有积极作用。行业推动作用。 本项目研究成果可为多肽类抗肿瘤药物的研发提供新的分子模板和作用靶点，推动抗菌肽从基础研究向临床应用的转化进程。目前已有部分抗菌肽进入临床试

验阶段，本项目的顺利实施将为抗菌肽在肺癌治疗领域的临床转化提供重要的实验基础和理论支撑。

7.推广应用情况（限 5 项） **单位：万元**

序号	应用单位名称	应用技术	应用 起止时间	应用单位 联系人/电话	经济效益
1	康复大学青岛中心医院	超短肽在非小细胞肺癌诊疗中关键技术	2021-01-01 至 2023-12-31	赵景岚/18669708932	0
2	青岛市市立医院	超短肽在非小细胞肺癌诊疗中关键技术	2021-01-01 至 2023-12-31	张哲/18661675716	0
3	青岛大学附属医院	超短肽在非小细胞肺癌诊疗中关键技术	2021-01-01 至 2023-12-31	田凯华/18661806868	0

应用概述（限 1 页）

目前，肺癌是我国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤，对肺癌诊断和治疗过程中的关键技术进行研究具有重大的临床价值和社会意义。团队基于省自然面上项目进行深入拓展研究，取得了一系列研究成果。并将研究成果应用于我省3家重点三甲医院。落地医院根据山东大学齐鲁医院（青岛）《超短肽在非小细胞肺癌诊疗中关键技术研发与应用》研究成果，对近400例非小细胞肺癌患者进行了诊治，有效提高了治疗效果，具有良好的临床推广价值。

8.近三年经济效益（限 1 页） **单位：万元**

自然年	完成单位			其他应用单位		
	新增销售额	新增利润	新增税收	新增销售额	新增利润	新增税收
2023年	0	0	0	0	0	0
2024年	0	0	0	0	0	0
2025年	0	0	0	0	0	0
累 计	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000

主要经济效益指标和其他经济效益指标的有关说明：
本项目推广的应用技术，近几年广泛应用于青岛三家非营利性公立三甲医院，使大量病人获益。

9.社会效益（限 1 页）

一、推动科学技术进步 肺癌是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤。2022年，我国肺癌新发病例达106.06万例，死亡病例达73.33万例，发病率和死亡率均居我国恶性肿瘤首位。其中，非小细胞肺癌（NSCLC）约占全部肺癌的85%，约70%的患者确诊时已属晚期，5年生存率不足10%。在中国NSCLC人群中，EGFR突变比例约为28.2%，在肺腺癌中可达50.2%。尽管EGFR-TKI（如吉非替尼）等靶向药物显著改善了患者的生存预后，但获得性耐药（以T790M突变最为常见）成为制约疗效的核心瓶颈，患者多在用药1年左右发生耐药。 本项目针对上述重大科学问题，基于天然α-螺旋抗菌肽序列特征及α-螺旋蛋白质折叠理论，设计合成了系列具有高效抗肿瘤活性的α-螺旋两亲性阳离子肽，首次系统阐明了α-螺旋肽通过“物理性破膜+信号通路调控”双机制协同发挥抗肿瘤作用并规避耐药的分子机理。项目首次系统探索α-螺旋肽与吉非替尼联用逆转TKI耐药的分子机制，填补了该领域的重要空白。本项目预期在国内外高水平学术期刊上发表SCI论文4-7篇，研究成果将为多肽类抗肿瘤药物佐剂的研发提供系统的理论依据和实验基础，有力推动肿瘤靶向治疗领域的学科发展和技术进步。

二、提升人民健康水平，改善患者生存质量 非小细胞肺癌的高发病率和高死亡率对人民生命健康构成严重威胁。吉非替尼作为晚期NSCLC一线靶向药物，价格相对亲民，但患者一旦出现耐药，需更换二、三代靶向药物（如奥希替尼等），或选择免疫治疗及传统放化疗，不仅治疗费用大幅增加，更严重影响患者的生存预期和生存质量。 本项目研究的抗肿瘤肽具有高效、低毒、不易诱导肿瘤细胞产生抗性的显著优势。若螺旋肽能成功逆转吉非替尼耐药，将有效延长吉非替尼的临床有效使用周期，延缓患者换用更昂贵二、三代靶向药物的时间，提高抗肿瘤治疗效果，延长患者生存期，改善晚期NSCLC患者的生存质量。抗肿瘤肽理论上还可拓展应用于其他抗肿瘤药物的联合治疗，为更广泛的晚期肿瘤患者群体带来治疗希望。

三、减轻患者经济负担，促进社会和谐稳定 靶向治疗是晚期NSCLC患者的主要治疗手段，但费用高昂。一代EGFR-TKI如吉非替尼月均费用约1.5万元，三代药物奥希替尼则达3万元以上。晚期靶向治疗年费用约20万—50万元。患者一旦发生耐药，更换二、三代靶向药物将显著增加治疗成本。有研究显示，伏美替尼组比吉非替尼组多支出成本85,786元。对于广大患者家庭而言，这一经济负担极为沉重。本项目若取得预期成果，抗肿瘤肽作为吉非替尼的辅助制剂联合用药，将延长吉非替尼的有效使用时间，延缓患者进入高费用治疗阶段，从而减轻患者家庭的经济与心理负担，同时也有助于缓解我国医保基金的压力，对促进社会和谐稳定具有积极作用。

四、培养科技人才，提升国民科学文化素质 本项目的实施依托山东大学齐鲁医院和中国石油大学（华东）的跨学科合作平台，形成了“临床发现问题—基础研究阐明机制—临床验证反馈”的良性科研闭环。项目预期培养研究生4-6名，在研究过程中培养了一批具有临床医学与基础研究交叉背景的中青年学术骨干，为肿瘤治疗研究领域储备了专业人才。项目研究成果的发表和学术交流（计划参加国内及国际学术会议），将促进抗肿瘤肽研究领域知识的传播与共享，提升相关领域科研人员和临床医生的科学素养与专业能力，对提高国民科学文化素质具有积极意义。

七、代表性论文目录

序号	论文名称	发表刊物	发表时间	全部作者（按刊物发表顺序，国内作者须填写中文姓名）	通讯作者（含共同通讯作者，国内作者须填写中文姓名）	影响因子	他引总次数	SCI他引次数	证明材料	第一完成人是否参与
1	Disassembling ability of lipopeptide promotes the antibacterial activity.	J Colloid Interface Sci	2023-11-01	Yang L, Chen C, Liang T, Hao L, Gu Q, Xu H, Zhao Y, Jiang L, Fan X	陈翠霞、范兴龙	9.4	9	9	见附件	是
2	Amyloid-like aggregates of short self-assembly peptide selectively induce melanoma cell apoptosis.	J Colloid Interface Sci	2023-06-01	Peng X, Hao J, Tao W, Guo D, Liang T, Hu X, Xu H, Fan X, Chen C.	陈翠霞、范兴龙	9.4	6	6	见附件	是
3	Antibiofilm Mechanisms of the Helical G3 Peptide against Staphylococcus epidermidis	Langmuir	2024-06-01	Chen C, Gu Q, Ge Y, Tian J, Zhang Y, Wang T, Wang C, Zhao Y, Xu H,	陈翠霞、范兴龙	3.9	0	0	见附件	是

序号	论文名称	发表刊物	发表时间	全部作者（按刊物发表顺序，国内作者须填写中文姓名）	通讯作者（含共同通讯作者，国内作者须填写中文姓名）	影响因子	他引总次数	SCI他引次数	证明材料	第一完成人是否参与
				Fan X.						
4	Synergistic combination therapy of lung cancer using lipid-layered cisplatin and oridonin co-encapsulated nanoparticles. Biomed Pharmacother	Biomed Pharmacother	2021-09-01	Fan X, Wang T, Ji Z, Li Q, Shen H, Wang J.	王军	7.419	35	35	见附件	是
5	Enzymatic functionalization of decellularized tilapia skin scaffolds with enhanced skin regeneration	Soft Matter.	2024-04-01	Chen C, Tao W, Jiang D, Yang Y, Liang T, Gu Q, Xu Y, Zhao J, Zhou X, Fan X.	陈翠霞、范兴龙	2.8	2	2	见附件	是
合计他引总次数							52			

（注：不超过10篇）

承诺：

1.知识产权归国内所有且无争议，上述论文未在省级及以上科技奖励获奖项目中使用。

2.以下情况和规定已向所有未列入项目主要完成人的作者明确告知并征得同意：

（1）上述论文用于申报本年度山东医学科技奖。

（2）未列入项目主要完成人的第一作者、通讯作者（含共同第一作者、共同通讯作者）已出具知情同意书面签字意见，与其他作者的有关知情证明材料均存档备查。

如因上述情况引起争议且不能提供相应存档备查的证据，本人愿意承担相应责任并接受处理。

第一完成人签名：

八、知识产权证明目录

序号	知识产权名称	知识产权类别	发明人(作者)	知识产权人	专利号	取得日期	国别	发明专利有效状态	证明材料	第一完成人是否参与	第一完成单位是否参与
1	一种新型抗菌肽	发明专利	陈翠霞、 徐海、吕建仁、胡婧	陈翠霞	ZL 2013 10328915.0	2016-01-13	中国	有效		否	否
2	一种两亲性自组装超短肽纳米止血材料	发明专利	陈翠霞、 徐海、张宇、白景琨、王景新、吕建仁	陈翠霞	ZL 2015 10590566.9	2016-05-04	中国	有效		否	否
3	基于天然多糖/短肽的复合纳米止血材料及其制备方法	发明专利	徐海、郝瑞瑞、陈翠霞	陈翠霞	ZL 2018 10485213.6	2021-06-01	中国	有效		否	否

（注：不超过10项）

承诺： 上述知识产权用于申报本年度山东医学科技奖，已征得未列入项目主要完成人的其他权利人（发明专利指发明人）同意，并签署知情同意书存档备查。

第一完成人签名：

九、本项目曾获科技奖励情况

序号	获奖项目名称	获奖时间	奖项名称	奖励等级	授奖部门（单位）
1	无	2026-09-09	无	无	无

十、诚信承诺书

本项目申报山东医学科技奖，项目第一完成人及第一完成单位做出如下承诺：

1.本项目内容符合法律法规规定，不存在知识产权、完成单位、完成人争议，无学术不端、违反伦理道德或其他依法依规被禁止参与科学技术奖励活动的情形。项目所涉及科学研究行为均符合《医学科研诚信和相关行为规范》（国卫科教发[2021]7号）。

2.本项目应已全面完成科研合同、计划和任务书等要求，技术内容齐全、合格，资料完整、准确，效益计算真实。

3.本项目严格按照《山东医学科技奖管理办法》及山东省医学会对申报工作相关要求填写，保证所提交材料真实、完整、准确、有效，不存在任何违反《中华人民共和国保守国家秘密法》《科学技术保密规定》等相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。

4.本项目所提交知识产权证明材料均已征得未列入项目完成人的相关权利人（含发明专利的发明人）同意；所提交论文著作均已征得未列入项目完成人的相关作者同意。

5.本项目所提交相关证明材料（专利、论文、著作、应用证明、国家法律法规要求审批的批准文件等）未在历年山东医学科技奖曾获奖项目中使用，未在本年度山东医学科技奖其他申报项目中使用，也未在省级及以上科技奖励获奖项目中使用。

第一完成人（签字）：

第一完成单位（公章）：

十一、主要附件目录

序号	附件名称	上传时间	操作
1	主要代表性论文（限10篇） （附件名称：Enzymatic functionalization of decellularized tilapia skin scaffolds with enhanced skin regeneration.pdf)	2026-09-07 17:05:54	查看
2	主要代表性论文（限10篇） （附件名称：Disassembling ability of lipopeptide promotes the antibacterial activity.pdf)	2026-09-07 17:05:54	查看
3	主要代表性论文（限10篇） （附件名称：Antibiofilm Mechanisms of the Helical G3 Peptide against Staphylococcus epidermidis.pdf)	2026-09-07 17:05:54	查看
4	主要代表性论文（限10篇） （附件名称：Amyloid-like aggregates of short self-assembly peptide selectively induce melanoma cell apoptosis.pdf)	2026-09-07 17:05:54	查看
5	主要代表性论文（限10篇） （附件名称：Synergistic combination therapy of lung cancer using lipid-layered cisplatin and oridonin co-encapsulated nanoparticles.pdf)	2026-09-07 17:05:54	查看
6	主要知识产权证明（限10项） （附件名称：发明专利1.pdf)	2026-09-07 17:09:08	查看
7	主要知识产权证明（限10项） （附件名称：发明专利2.pdf)	2026-09-07 17:09:08	查看
8	主要知识产权证明（限10项） （附件名称：发明专利3.pdf)	2026-09-07 17:09:08	查看
9	主要知识产权证明（限10项） （附件名称：一种新型抗菌肽.pdf)	2026-09-07 17:15:56	查看
10	主要知识产权证明（限10项） （附件名称：基于天然多糖短肽的复合纳米止血材料及其制备方法.pdf)	2026-09-07 17:15:56	查看
11	主要知识产权证明（限10项） （附件名称：一种两亲性自组装超短肽纳米止血材料.pdf)	2026-09-07 17:15:56	查看
12	国家法律法规要求行业审批文件（限10个） （附件名称：省自然任务书.pdf)	2026-09-07 17:16:38	查看
13	应用证明（限5项） （附件名称：山东医学科技进步奖应用证明2.pdf)	2026-09-07 17:19:11	查看
14	应用证明（限5项） （附件名称：山东医学科技进步奖应用证明3.pdf)	2026-09-07 17:19:11	查看
15	应用证明（限5项） （附件名称：山东医学科技进步奖应用证明1.pdf)	2026-09-07 17:19:11	查看

序号	附件名称	上传时间	操作
16	完成人合作关系说明（限1个） （附件名称：完成人合作关系说明.pdf)	2026-09-09 08:52:06	查看
17	代表性论文收录引用情况检索报告（限1项） （附件名称：论文检索证明.pdf)	2026-09-07 17:21:23	查看
18	《课题结题/验收证书》或《成果评价报告》 （附件名称：省自然结题报告.pdf)	2026-09-07 17:22:28	查看
19	实验动物合格证 （附件名称：实验动物合格证明及实验环境合格证明.pdf)	2026-09-09 10:43:24	查看