

# 高等学校科学研究优秀成果奖自然科学奖

## 推荐公示内容

### 1、项目名称

PD-1 信号介导黄芪及黄芪多糖双向调控免疫反应的基础和临床

### 2、推荐单位（专家）

上海中医药大学

### 3、项目简介

本项目属于中药免疫药理学研究领域。PD-1 信号是 Tasuku Honjo 于 1992 年发现的免疫共抑制分子或免疫检查点，2018 年与 James P Allison 以此共同获得诺贝尔医学奖。此后，免疫检查点的调控，在治疗自身免疫性疾病及肿瘤性疾病的基础研究和临床应用中，成为了研究热点。本项目的工作，在 PD-1 信号研究领域已经积累了多年的成果，依据中医药学理论，结合现代免疫学进展，揭示了中药黄芪及其有效成分黄芪多糖对 PD-1 信号的调节作用，并分别在自身免疫性疾病及肿瘤性疾病中，揭示了黄芪及黄芪多糖以 PD-1 信号为靶点，双向调节 PD-1 信号通路，介导其双向调控机体免疫反应，有效治疗免疫紊乱性疾病。

本项目取得了三方面突出的创新性成果：

**创新性成果一：**研究发现，在神经系统自身免疫病中，PD-1/PD-Ls 信号分子显著低表达，黄芪及黄芪多糖激活 PD-1/PD-Ls 信号分子，抑制 T 淋巴细胞、神经小胶质细胞活化，减轻炎症和髓鞘脱失，改善神经缺损症状，抑制机体免疫反应，从而，有效治疗中枢神经系统自身免疫性疾病，如多发性硬化、重症肌无力等。

**创新性成果二：**研究发现，在肿瘤性疾病中，PD-1/PD-Ls 信号分子显著高表达，黄芪及黄芪多糖抑制 PD-1/PD-Ls 信号分子，促进 T 细胞活化，抑制肿瘤免疫逃逸，杀伤肿瘤细胞，抑制肿瘤增长，激活机体免疫反应，从而，有效治疗肿瘤性疾病，如肺癌、黑色素瘤等。

**创新性成果三：**开展临床转化研究，发现，以黄芪为君药的复方益气养阴扶正方应用于临床，可以有效治疗临床晚期原发性非小细胞肺癌患者，提高其生存质量，延长生存时间，患者机体低下的免疫功能得到显著提高。同样，黄芪中药也被广泛应用于治疗神经系统自身免疫病多发性硬化，获得显著疗效，患者机体炎症性免疫反应得到有效抑制。

本项目致力于研究中医药与免疫的“对话（Cross-talking）”，以“中药调控-免疫平衡-临床转化”为理念，针对自身免疫性疾病的免疫异常亢进状态和肿瘤疾病的免疫异常低下状态，揭示了 PD-1 信号分子介导了黄芪及黄芪多糖的双向免疫调节作用。从临床实践到实验研究，从基础研究成果转化到进一步临床应用，取得了创新性重大突破，揭示了以 PD-1 信号为靶点的黄芪及黄芪多糖双向免疫调控作用，具有重大的科学理论意义和临床应用价值。

本项目获得了系列新药发明专利的国家正式授权 3 项，获得国家自然科学基金项目资助 2 项，省部级科研项目资助 6 项，先后培养了博士、硕士研究生 7 名。围绕这一成果共发表高水平论文数十篇，SCI 收录 14 篇，受邀作国际会议特邀报告 30 余次，专著 4 部。本项目所取得的成果，具有鲜明突出的创新性，进入了中西跨学科研究的前沿，对于肿瘤性疾病和自身免疫性疾病的有效治疗和新药研发、促进中医药学的现代化发展，具有重要的科学理论意义和社会应用价值。

#### 4、主要完成人情况表

排名	姓名	技术职称	工作单位	完成单位	对本项目技术创造性贡献	曾获科技奖励情况
1	程晓东	教授	上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院	上海中医药大学	本项目主持人，负责课题整体设计、组织实施、撰写发表论文，申报获批基金资助，申请专利并获授权，以及成果转化总结。	国家教育部科技进步二等奖；教育部“春晖杯”创新一等奖；国家中管局基础研究二等奖；德国 Max-Planck 基金奖；上海市科技“启明星”奖。
2	钱若兰	教授	中国科学院上海生物化学与细胞生物研究所	中国科学院上海生命科学研究院	开展黄芪多糖调控红白血病细胞中珠蛋白基因表达的研究，发现：黄芪多糖促进成年型 $\beta$ -珠蛋白基因的表达，促进肿瘤细胞趋向于终末分化。	中国科学院自然科学一等奖，国家自然科学三等奖
3	张树冰	教授	中南大学	中国科学院上海生命科学研究院	开展黄芪多糖调控红白血病细胞分化研究，发现：黄芪多糖促进红白血病细胞分化，介导肿瘤细胞凋亡。	
4	孙宇	主治医师	上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院	上海中医药大学	开展黄芪多糖对 EAE 小鼠的药效学观察，对中枢神经系统的炎症反应，髓鞘脱失等实验研究，发现：EAE 小鼠脊髓组织和脾脏中 PD-1, PD-L1, PD-L2 在黄芪多糖调控 EAE 小鼠临床症状中的作用。	

5	王洁茹	主治医师	上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院	上海中医药大学	开展黄芪多糖调控黑色素瘤荷瘤小鼠免疫反应的研究，发现：黄芪多糖调节荷瘤小鼠脾脏 T 淋巴细胞及对抗肿瘤相关的细胞因子水平，并由 PD-1/PD-L1 信号通路所介导。	
6	王水英	主治医师	徐州市中心医院	上海中医药大学	开展体外实验，发现：黄芪多糖调控荷瘤小鼠 T 细胞及肿瘤组织中 PD-1 及其配体 PD-L1、PD-L2 表达，调节荷瘤机体 PD-1/PD-L1 信号通路转导作用。	
7	王金英	医师	上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院	上海中医药大学	开展体外实验，发现黄芪多糖调控多发性硬化动物模型 EAE 小鼠的中枢神经系统炎症反应，调控中枢神经系统免疫反应。	

可自动加行

## 5、代表性论文专著目录

1.不超过 8 篇代表性论文、专著								
序号	论文、专著 名称/刊名/作者	影响 因子	年卷页码 年(卷):页码	发表年月	通讯作者/第一作者 (中文名)	SCI 他引次 数	他引 总次 数	是 否 国 内 完 成
1	黄芪多糖调节黑色素瘤小鼠 PD-1 /PD-Ls 分子表达的研究 / 上海中医药大学学报 / 程晓东等		2014,28,74-79	2014.09	程晓东/王洁茹	2	15	是
2	黄芪对实验性自身免疫性脑脊髓膜炎小鼠的治疗作用及机制研究 / 上海中医药大学学报 / 程晓东等		2013,27,58-62	2013.07	程晓东/孙宇	2	6	是
3	Matrine Activates PTEN to Induce Growth Inhibition and Apoptosis in V600EBRAF Harboring Melanoma Cells / International Journal of Molecular Sciences / 程晓东等	3.687	2013,14, 16040-16057;	2013.06	程晓东/金惠	19	9	是
4	The PD-1/PD-L pathway is up-regulated during IL-12-induced suppression of EAE mediated by IFN-gamma / Journal of Neuroimmunology / 程晓东等	2.655	2007,185,75-86	2007.04	Abdolmohamad Rostami / 程晓东	39	53	否
5	Matrine upregulates the cell cycle protein E2F-1 and triggers apoptosis via the mitochondrial pathway in K562 cells. / European Journal of Pharmacology / 程晓东等	3.040	2007, 559(2-3):98-108.	2007.03	钱若兰/姜华	129	194	是

6	Effect of Huangqi (Hex) on inducing cell differentiation and cell death in K562 and HEL cells / Acta Biochimica et Biophysica Sinica / 程晓东等	2.224	2004,36,211-217	2004.03	钱若兰/程晓东	96	96	是
7	中药扶正方对 Lewis 肺癌小鼠的疗效及其免疫学机理研究 /中国中西医结合杂志 /程晓东等		1997,2,128	1997.02	郭峰 /程晓东	0	178	是
8	益气养阴中药对晚期原发性肺癌患者红细胞免疫功能影响的临床研究 / 中国免疫学杂志 / 程晓东等		1995,11(suppl.),2 18-221	1995.11	郭峰 /程晓东	1	1	是

