

公示材料

一、项目名称：吴茱萸碱研究体系构建及潜在抗肺癌新药发现

二、项目主要完成人：郭惠、王育伟、刘靖丽、靳如意、高彬、周静

三、完成单位：陕西中医药大学、空军军医大学第二附属医院

四、提名单位及提名意见：

提名单位：陕西省中医药管理局

提名意见：

该成果聚焦中药活性成分吴茱萸碱（Evodiamine, EVO）的抗肿瘤潜力，围绕其结构优化、活性检测模型构建、给药载体研发、靶向抑制剂设计及多靶点拼合五大核心方向，开展了系统性、创新性研究，发现苯磺酰氯修饰的吴茱萸碱衍生对 PGAM1 有较强的抑制活性，该苗头化合物具有开发为抗肺癌新药的潜力。该项目先后得到国家自然科学基金、省部级重点项目、中国博士后基金等课题的资助，项目总投资 173 万。该成果发表相关论文 60 余篇，其中 SCI 论文 28 篇，授权发明专利 6 项，研究成果达到国际领先水平。

提名该项目为 陕西省自然科学奖 二等奖。

五、项目简介：

恶性肿瘤作为全球范围内威胁人类健康的重大疾病，其治疗一直是医学领域的难题。目前临床使用的抗肿瘤药物普遍存在诸多局限性，如多数药物水溶性差，导致生物利用度低，难以充分发挥药效；部分药物靶向性不足，在杀伤肿瘤细胞的同时对正常细胞造成较大损伤，引发严重的毒副作用；单一靶点药物易使肿瘤细胞产生耐药性，导致治疗效果逐渐下降甚至失败。这些问题严重影响了肿瘤治疗的整体效果和患者的生活质量，亟需研发新型高效、低毒、靶向性强的抗肿瘤药物及递送系统。

吴茱萸碱作为中药吴茱萸的关键活性成分，已被证实对肺癌、乳腺癌、结肠癌、卵巢癌等多种恶性肿瘤细胞具有增殖抑制作用，其作用机制涉及细胞凋亡促进、周期阻滞诱导、自噬调控及氧化应激调节等，且与 Wnt、mTOR、NF- κ B、TGF- β 、p53/p21/Rb 等多条重要信号通路密切相关。但其自身存在水溶性差、生物利用度低、毒性较强等缺陷，极大地限制了其在临床中的应用。

本成果针对吴茱萸碱现有研究中存在的结构修饰位点局限、活性不足、水溶性差、生物利用度低，以及靶向性不明等问题，课题组通过化学合成、细胞生物学、分子生物学、理论计算及体内外实验相结合的方法，取得了 6 项突破性科学发现。研究成果涵盖新型衍生物开发、三维细胞检测模型构建、无毒给药载体制备、高活性靶点抑制剂发现及多靶点协同拼合物合成，累计授权发明专利 6 项，相关成果发表于 *Letters in Drug Design & Discovery*、*Arabian Journal of Chemistry*、*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*、*Frontiers in Pharmacology*、*International Journal of Molecular Sciences*、*Molecules* 等国际高影响因子期刊，为抗肿瘤药物研发提供了新策略、新模型、新载体及新

候选药物，填补了多项国内空白，部分研究达到国际领先水平。

六、客观评价：

1. 项目研究框架与技术路径

项目围绕吴茱萸碱的“结构优化-活性评价-载体研发-功能拓展”四大维度构建研究体系，通过精准设计与实验验证，实现技术突破：

在结构优化层面，团队突破传统修饰位点局限，针对吴茱萸碱 2 位、3 位等未充分开发的位点，引入甲氧基、氨基、羟基、硝基及苯磺酰氯等功能基团，设计合成系列衍生物。采用 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、质谱等技术完成结构表征，结合密度泛函理论（DFT）计算与分子对接，揭示修饰基团与靶蛋白（如 EGFR、PGAM1）的结合机制及构效关系，确保衍生物兼具高活性与高选择性。

活性评价体系创新方面，项目摒弃传统二维细胞模型的局限，建立基于悬挂液滴法的肿瘤细胞三维球模型，选用乳腺癌、肝癌等典型肿瘤细胞系，通过相差显微镜、SEM 扫描电子显微镜、激光共聚焦成像及 Live/Dead 活力检测等技术，构建更贴近体内生理状态的活性评价平台，填补国内中药抗肿瘤活性三维评价的技术空白。

给药载体研发环节，针对吴茱萸碱水溶性差、生物利用度低的问题，团队以吴茱萸碱衍生物为核心，与聚乙二醇（mPEG-COOH）通过酰胺化反应合成聚合物偶联物，经自组装制备纳米胶束载体。该载体通过透析法负载化疗药物（如阿霉素），利用透射电镜（TEM）、动态光散射（DLS）优化形貌与粒径，实现 pH 敏感释药与肿瘤组织被动

靶向（EPR 效应），同时降低对正常细胞的毒性。

功能拓展方向，项目针对临床肿瘤治疗中的耐药性问题，采用“拼合药物设计策略”，将吴茱萸碱（或其衍生物）与临床靶向药物（如厄洛替尼）、NQO1 靶向单元（如吡哆醌）通过“点击化学”等技术共价连接，构建多靶点协同作用的拼合物。通过 MTT 法、流式细胞术、Western blot 等技术验证拼合物对耐药肿瘤细胞的抑制效果，明确其依赖 NQO1 介导的生物还原机制及对线粒体凋亡通路、细胞周期调控通路的调控作用。

2. 项目的核心创新

（1）载体设计的突破：首次制备的基于吴茱萸碱衍生物的聚合物胶束，通过精准调控粒径及临界胶束浓度，实现了药物的肿瘤微酸环境靶向释放，且载体本身无毒，可兼容多种疏水性药物，大幅提升了递送系统的通用性与安全性。

（2）活性评价模型革新：国内首次采用悬挂液滴法构建乳腺癌、肝癌三维细胞球模型，细胞活率超 90%，可模拟体内肿瘤微环境。该模型填补中药抗肿瘤三维评价空白，修正传统二维模型对药物活性的误判，提升活性检测准确性。

（3）活性优化的跃升：通过结构修饰获得的 PGAM1 抑制剂，酶活性较母体化合物提升近 1000 倍，其中衍生物 3 和 26 的 IC_{50} 分别低至 $0.062\ \mu M$ 和 $0.059\ \mu M$ ，为肿瘤代谢靶点药物研发提供了新范式。

（4）多靶点策略的创新：设计的厄洛替尼-吴茱萸碱拼合物及吡哆醌-吴茱萸碱拼合物，通过整合天然产物与

靶向药物的优势，实现了对NQO1等通路的协同调控，其中化合物11b对A549细胞的IC₅₀低至2.72 μM，且体内实验显示肿瘤抑制率达39.13%，肝肾毒性显著降低，为克服耐药性、提高治疗特异性提供了新思路。这些创新不仅解决了吴茱萸碱应用的关键技术难题，更推动了天然产物结构优化与肿瘤靶向治疗的理论与技术进步。

七、应用情况：（陕西省自然科学奖不列）

八、代表性论文专著：（目录不超过8条。其中代表性论文不超过5篇，代表性专著不超过3部）（自然科学奖填写）

序号	论文专著名称	刊名	作者	年卷页码 (xx年xx卷xx页)	发表时间 (年月日)	通讯作者 (含共同)	第一作者 (含共同)	国内作者	他引总次数	检索数据库	知识产权是否归国内所有
1	Design, synthesis, and biological evaluation of benzenesulfonyl chloride-substituted evodiamine derivatives as potential PGAM1 inhibitors.	Arabian Journal of Chemistry,	Binbin Wei, Jingjing Ma, Hui Guo*, Yingying Zhang, Weitong Zhang, Wenzhuo Chen, Dongyan Guo, Yuwei Wang*, YupingTang*.	2023, 16, 1052-95.	2023-09-26	Binbin Wei.	Hui Guo, Yuwei Wang, Yuping Tang		2	web of science	是

2	Recent advances of IDH1 mutant inhibitor in cancer therapy	Letters in Drug Design & Discovery	Wangqi Tian, Weitong Zhang, Yifan Wang, Ruyi Jin, Yuwei Wang, Hui Guo, Yuping Tang, Xiaojun Yao	2022, 17, 9824-24	2022-08-24	Wangqi Tian	Yu wei Wang		56	web of science	是
3	Evodiamine and rutaecarpine as potential anticancer compounds: a combined computational study.	International Journal of Molecular Sciences,	Jingli Liu, Hui Guo*, Jing Zhou, Yuwei Wang, Hao Yan, Ruyi Jin and Yuping Tang*.	2022, 23, 11513-11526.	2022-09-29	Jingli Liu	Hui Guo, Yu Ping Tang.		7	web of science	是
4	3D-QSAR, Molecular Docking, and MD Simulations of Anthraquinone Derivatives as PGAM1 Inhibitors.	Frontiers in Pharmacology,	Yu wei Wang*, Yifan Guo, Shaojia Qiang, Ruyi Jin, Zhi Li, Yuping Tang, Elaine Lai Han Leung, Hui Guo* and Xiaojun Yao*.	2021, 12: 7643-51.	2021-11-25	Yuwei Wang	Yu wei Wang, Hui Guo, Xiaojun Yao		12	web of science	是

5	Antiproliferative activity and cellular uptake of evodiamine and rutaecarpine based on 3D tumour models.	Molecules,	Hui Guo, Dongmei Liu, Bin Gao, Xiaohui Zhang, Minli You, Hui Ren, Hongbo Zhang, Hélder A. Santos and Feng Xu*.	2016, 21, 954(1-13).	2016-07-21	Hui Guo	Feng Xu		15	web of science	是
---	----------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------	------------	---------	---------	--	----	----------------	---

九、主要知识产权和标准规范等目录：（限 10 条）（科学技术进步奖、技术发明奖、创新驱动秦创原奖填写）

序号	知识产权类别	知识产权具体名称	国家(地区)	授权号	授权日期	证书编号	权利人	发明人
1	发明专利	氨基吴茱萸碱衍生物及其制备方法与应用	中国	CN111620871B	2023. 12. 08	6545386	陕西中医药大学	郭惠, 杨若澜, 马晶晶
2	发明专利	载阿霉素聚合物胶束及其制备方法与应用	中国	CN111686076B	2022. 03. 15	5001471	陕西中医药大学	郭惠, 杨若澜, 马晶晶
3	发明专利	氨基吴茱萸碱聚合物胶束及其制备方法与应用	中国	CN111686077B	2022. 08. 02	5351151	陕西中医药大学	郭惠, 杨若澜, 马晶晶
4	发明专利	一种含有吡啶单元的吴茱萸碱前药及其制备方法与应用	中国	CN113563336B	2022. 12. 06	5629600	陕西中医药大学	郭惠, 马晶晶, 王馨怡, 杨政

5	发明专利	一种含有吡啶酮单元的羟基吴茱萸碱与厄洛替尼拼合药物及其制备方法与应用	中国	CN115894490B	2024. 05. 24	7025570	陕西中医药大学	郭惠，马晶晶，杨政，王馨怡，魏彬彬
6	发明专利	一种吴茱萸碱衍生物及其制备方法与作为 PGAM1 抑制剂的应用	中国	CN117143099B	2024. 07. 09	7173322	陕西中医药大学	郭惠，王育伟，唐于平，魏彬彬，张莹莹，马晶晶

十、主要完成人情况：

姓名	排名	行政职务	技术职称	工作单位	完成单位	对本项目（学术性/技术创造性）贡献
郭惠	1	基础化学实验中心主任	教授	陕西中医药大学	陕西中医药大学	主持整个项目的整体规划及实施。围绕“成分筛选、机制阐明、结构修饰、理论支撑、多靶点作用基础验证”五个维度，通过计算生物学与实验相结合的方法，构建吴茱萸碱的“成分筛选-载体优化-结构修饰-多靶点协同”研究体系。
王育伟	2	无	副教授	陕西中医药大学	陕西中医药大学	负责分子生物学实验。在科学发现 1、4、5、6 中有重要贡献，包括细胞水平、动物模型构建及活性评价等工作，为新型候选药物作用机制的阐明和后续开发提供了重要实验依据。
刘靖丽	3	无	副教授	陕西中医药大学	陕西中医药大学	负责分子模拟理论计算实验。在科学发现 1、3 中有重要贡献，负责吴茱萸碱衍生物的理论计算，包括靶点验证、机制探索等工作，协助项目研究成果的转化及推广应用。

靳如意	4	无	副教授	陕西中医药大学	陕西中医药大学	负责药效评价及科技成果转化。在科学发现 1、4、5、6 中有重要贡献，协助项目研究成果的转化及推广应用。
高彬	5	内分泌科主任	副教授	空军军医大学第二附属医院	空军军医大学第二附属医院	负责三维细胞模型构建方案设计。在科学发现 2 中有重要贡献，在细胞模型构建环节，设计了悬挂液滴法，在数据分析环节，精准剖析实验数据，为筛选出活性强的吴茱萸衍生物提供了重要的实验支撑。
周静	6	无	副教授	陕西中医药大学	陕西中医药大学	负责分子设计及合成实验。在科学发现 1、3、5、6 中有重要贡献，负责吴茱萸碱衍生物的设计和结构优化，协助科研项目和科技奖励的申报。

十一、主要完成单位(学术性/创新推广)贡献：

排名	完成单位	单位性质	法定代表人	联系人/电话	通讯地址	邮政编码	对本项目主要贡献
1	陕西中医药大学	公办高校	杨晓航	晏菲 029-38185165	陕西省西咸新区世纪大道中段	712046	陕西中医药大学作为项目牵头支撑方，立足中医药学科优势，为项目落地与推进提供全流程关键保障。在平台支撑上，依托学校中药基础与新药研究重点实验室、陕西省中药饮片技术研究中心以及国家中医药管理局中药药理和中药制剂三级实验室等省局级重点实验室，为项目团队提供办公空间与实验区，助力项目快速链接临床需求与中药产业化技术资源。设备保障方面，针对中药有效成分分析、药理药效评价等研发需求，调配精密仪器设备，包括超高效液相色谱仪、生理信号采集系统、SPF 级动物实验舱等，并提供一定的项目资金支持，为项目突破核心技术、达成阶段性研发目标筑牢根基，充分彰显中医药院校在推动产业创新中的专业担当。

2	空军军医大学第二附属医院	军队医院	王敬博	李洋 029-8477 7347	陕西省西安市灞桥区新寺路 569 号	710038	作为本项目的重要参与单位，空军军医大学第二附属医院依托自身在医学科研领域的技术积淀与平台优势，为项目推进提供了多维度、高质量的关键支撑。在动物模型构建方面，医院凭借丰富的临床经验和专业的实验动物操作团队，为项目成功搭建了多种契合研究需求的肿瘤动物模型。在分子生物学实验方面，空军军医大学第二附属医院提供设备先进、功能齐全的分子生物学实验室，为深入探究药物作用机制提供了关键的平台支撑。同时，定期组织学术交流活动，分享前沿研究成果和最新技术进展，促进了项目团队与国内外同行的沟通交流，为项目研究开拓了思路，注入了创新活力。
---	--------------	------	-----	------------------------	-----------------------	--------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

十二、完成人合作关系说明：

序号	合作方式	合作者/项目排名	合作起始和完成时间	合作成果
1	共同发表文章	郭惠/1	2010. 08. 01-2023. 12. 31	代表性论文 1、2、3、4、5
2	共同发表文章	王育伟/2	2019. 08. 01-2023. 12. 31	代表性论文 1、2、3、4
3	共同发表文章	刘靖丽/3	2015. 07. 01-2023. 12. 31	代表性论文 3
4	共同发表文章	靳如意/4	2017. 09. 01-2023. 12. 31	代表性论文 3、4
5	共同发表文章	高彬/5	2015. 09. 01-2023. 12. 31	代表性论文 5
6	共同发表文章	周静/6	2019. 07. 01-2023. 12. 31	代表性论文 3