

2019 年度广东省科学技术奖公示表 (自然科学奖格式)

项目名称	MicroRNA 在垂体腺瘤发生发展中的作用机制研究
主要完成人 (职称、完成单位、工作单位)	1. 朱永红 (教授、中山大学、中山大学、基础项目的总负责人, 具体实施、实验结果的观察和总结、指导论文撰写及发表, 主要的学术思想和理论的创建和归纳, 是所有十篇文章的参与作者, 第 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 篇文章的通讯作者)
	2. 王海军 (教授、中山大学、中山大学、负责临床项目的立项、具体实施、实验结果的观察和总结、指导论文撰写及发表, 主要的学术思想和理论的创建和归纳, 是所有十篇文章的参与作者, 第 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10 篇文章的通讯作者)
	3. 毛志钢 (副教授、中山大学、中山大学、参与项目的具体实施, 包括临床信息和标本的收集和文章的撰写, 是第 1, 2 篇文章的第一作者, 在第 4, 5, 6, 7, 10 篇文章做出贡献, 探讨了术前用兰瑞肽治疗 4 个月是否能提高新诊断的肢端肥大症的大腺瘤病人的手术治愈率的问题, 同时发现 microRNA 表达的改变参与 GH 分泌垂体腺瘤的转化, 识别和描述改变的 microRNA 基因的目标可能阐明参与垂体腺瘤发病的分子机制)
	4. 王欣 (讲师、广东药科大学、中山大学、参与项目的具体实施, 包括实验部分指标的观察以及部分论文的撰写与发表, 是第 5, 6 篇文章的第一作者, 是 7-8 篇文章的参与者, 发现 SZ-685c 可能是治疗垂体腺瘤的有效替代疗法, 明确了 SZ-685c 可能通过体外抑制 AKT 途径诱导人的 NFPA 细胞凋亡, 为新的治疗药物开发提供理论依据)
	5. 杜邱 (讲师、扬州大学附属医院、中山大学、参与课题的设计、实验的具体实施、实验结果的处理及论文的撰写工作, 是论文 6, 8 的共同第一作者, 发现联合应用青蒿琥酯和溴隐亭有很好的抑制肿瘤生长的作用, 并且验证 miR-524-5p 可抑制垂体腺瘤来源细胞的生物学行为)
	6. 范翔 (副主任医师、中山大学、中山大学、参与项目的具体实施, 包括临床信息收集、实验标本的收集及部分指标的观察, 是第 7 篇文章的第一作者, 是第 3, 4, 6, 9 篇文章的参与者, 证明 miR-185 通过靶向 Sstr2 促进了生长激素腺瘤细胞的增殖, 抑制了细胞凋亡)
	7. 王珍 (无、海南医学院第一附属医院、中山大学、参与课题的具体实施, 实验思路的设计及具体实施, 是第 8 篇文章的第一作者, 第 6 篇文章的参与者, 证实 miR-524-5p 作为垂体腺瘤的抑癌基因, 可显著抑制肿瘤来源细胞的生长)
	8. 冯子泽 (副主任医师、江门市中心医院、中山大学、是第 10 篇文章的第一作者, 研究结果表明 PET/CT 可能有助于检测核磁共振成像结果的不确定的患者的肿瘤。11C-MET PET/CT 在 18F-FDG PET/CT 产生阴性结果时可以提供有价值的诊断信息, 特别是对复发性微腺瘤患者)
	9. 何东升 (主任医师、中山大学、中山大学、参与项目的具体实施, 包括临床标本的收集和课题的申请, 是第 10 篇文章的第一作者, 在第 1, 2, 7, 9 篇文章中做出重要的贡献, 负责部分实验的完成)
	10. 蒋小兵 (副主任医师、中山大学、中山大学、负责项目部分实验与临床研究以及论文撰写工作, 是第 3, 4, 6, 7 的参与者, 发现大多数泌乳素瘤, 特别是不典型的泌乳素瘤, 表现出低水平或无 MGMT 免疫表达)

项目简介	垂体腺瘤是来源于垂体前叶的原发性肿瘤，是颅内常见三大肿瘤之一，其占位效应及功能性腺瘤导致的神经内分泌功能紊乱，严重影响患者的生存质量。垂体腺瘤临床表现不一，病理类型复杂多样，加之治疗过程耐药现象的出现及手术或化疗后后遗症频发，部分患者临床治疗效果不佳，因此探究垂体腺瘤的发生发展机制变得极为重要。MicroRNA 是一组小的非编码 RNA，可通过与下游靶基因的 3'UTR 结合调控细胞增殖、分化、凋亡、信号传导、代谢等多个过程。越来越多研究证实 MicroRNA 在多种肿瘤的发病过程扮演着抑癌或促癌的角色。本课题组长期致力于研究 MicroRNA 在垂体腺瘤的发生发展的调控作用，结合临床现象与病理资料，首次系统分析垂体腺瘤 MicroRNA 的差异表达，为疾病的发生发展提供了扎实的理论研究。 1. 垂体腺瘤 MicroRNA 差异表达谱及其功能网络对于肿瘤发病过程的调控 本项目应用小分子 RNA 芯片技术，系统分析不同病理类型、肿瘤大小、用药前后 MicroRNA 表达差异，成功筛选出调控垂体瘤发病过程的多个差异表达的 MicroRNA。与正常垂体相比，无功能性垂体腺瘤有 38 个 MicroRNA 差异表达，GH 垂体腺瘤有 52 个 MicroRNA 差异表达。另外，miR-200c、miR-185、miR-524-5p 及其下游信号通路（例 PTEN/Akt）参与调控垂体腺瘤细胞的增殖、迁移、侵袭、凋亡等多个病理过程，进一步阐明 MicroRNA 在垂体腺瘤发生发展中的重要调控作用。 2. MicroRNA 在垂体腺瘤新型药物研究中的作用 临床治疗功能性垂体腺瘤过程中的耐药现象的频发亟需新的药物，本课题组从中国南海红树林真菌代谢物中提取 SZ-685C，研究发现 SZ-685C 可抑制垂体瘤细胞增殖、促进其凋亡，可能与下调 miR-200c 和 PTEN/Akt 信号通路激活有关；另外发现青蒿素衍生物青蒿琥酯与溴隐亭联合用药对于垂体瘤细胞生长有抑制作用，其机制与下调 miR-200c 诱导肿瘤细胞凋亡有关。课题组进行了关于垂体腺瘤的大量临床试验，如证实 11C-Methionine 和 18F-FDG PET/CT 的联合使用可以有效提高肿瘤的检出率，可作为新的辅助检查手段；另外证实 IL-17 可以作为判断垂体腺瘤侵袭性或预后的重要参考指标之一。本研究发表论文 22 篇，SCI 收录 17 篇，相关结果已发表 Eur J Endocrinol、Clin Nucl Med、J Clin Endocrinol Metab 等期刊，累计影响因子达 67.9，他引总次数为 280 余次，单篇最高 SCI 他引达 56 次。项目开展期间，团队共获得国家自然科学基金面上项目 3 项，广东省卫生厅十二五规划重点项目一项，广东省医学重点实验室—垂体肿瘤研究实验室 1 项，广东省科技规划项目 1 项，广州市科技计划重点项目 1 项。
代表性论文 专著目录	论文 1: Preoperative lanreotide treatment in acromegalic patients with macroadenomas increases short-term postoperative cure rates: a prospective, randomised trial 论文 2: Differential expression of microRNAs in GH-secreting pituitary adenomas 论文 3: MicroRNA-200c Inhibits Apoptosis in Pituitary Adenoma Cells by Targeting the PTEN/Akt Signaling Pathway 论文 4: A Novel Marine Drug, SZ-685C, Induces Apoptosis of MMQ Pituitary Tumor Cells by Downregulating miR-200c 论文 5: The Marine Metabolite SZ-685C Induces Apoptosis in Primary Human Nonfunctioning Pituitary Adenoma Cells by Inhibition of the Akt Pathway in Vitro 论文 6: Combined treatment with artesunate and bromocriptine has synergistic anticancer effects in pituitary adenoma cell lines 论文 7: Expression of somatostatin receptor subtype 2 in growth hormone-secreting pituitary adenoma and the regulation of miR-185 论文 8: MicroRNA-524-5p Functions as a Tumor Suppressor in a Human Pituitary Tumor-Derived Cell Line 论文 9: The expression of interleukin (IL)-17 and IL-17 receptor and MMP-9

	in human pituitary adenomas
	论文 10: Utility of 11C-Methionine and 18F-FDG PET/CT in Patients With Functioning Pituitary Adenomas
知识产权名称	无
推广应用情况	