

2023年广东医学科技奖拟推荐项目公示

推荐奖种	广东医学科技奖 医学科学技术奖
项目名称	基于纳米技术的肿瘤耐药逆转剂研究及应用
推荐单位	暨南大学
推荐意见	<p>纳米技术在肿瘤治疗领域已显示出广阔前景。暨南大学蔡宇教授团队二十余年，进行多种天然活性成分纳米制剂抗肿瘤研究，建立纳米技术转移和创新应用研究平台；研究团队综合实力优异，共同开展项目研究，与医院、企业等开展纳米制剂构建等产学研合作。</p> <p>该项目在肿瘤生物学、纳米-生物相互作用、应用转化过程中规模化效应及质量控制具有突破性进展，其研究成果已获得国内外相关行业认可，经实践证明具有先进、成熟和适用性，能取得良好经济、社会或生态环境效益：</p> <p>（1）通过耐药指数筛选并聚类分组可逆转肿瘤耐药的天然活性成分，构建天然活性成分评价与机制研究平台，揭示其逆转耐药科学内涵；</p> <p>（2）进行纳米制备工艺优化、制剂表征、药效评价全研发流程，实现转化生产和良好重现性；</p> <p>（3）应用免疫调节策略，针对不同环节设计对应治疗方案，增强机体全身免疫系统，减轻临床治疗不良反应和增强疗效作用，有效促进免疫调节理论临床应用转化。</p> <p>该项目相关成果在高校、企业及医院中实践应用，发表50余篇SCI文献，获中国发明专利授权7件，培养包括博士、硕士20余名研究生。</p> <p>该项目开发基于肿瘤耐药逆转剂的纳米靶向递药平台，为设计和研制针对肿瘤耐药分子靶点的纳米靶向药物提供科学基础，通过推进免疫疗法与化疗联合途径克服肿瘤耐药，在抗肿瘤药物递送和改善肿瘤治疗效果等方面显示出极大应用价值和开发前景。</p> <p>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，同意推荐其申报第五届广东医学科技奖医学科学技术奖。</p>
项目简介	<p>本项目属于中西医结合领域下阐述基于纳米技术的肿瘤耐药逆转剂研究及应用。</p> <p>药物治疗是肿瘤患者最重要治疗方法之一，临床上，肿瘤药物治疗仍以化疗药物为主，化疗长期使用药物造成的肿瘤耐药是恶性肿瘤患者治疗失败的一大重要因素。肿瘤耐药治疗研究在国内外领域仍存在瓶颈，原因在于肿瘤细胞内部及外部环境在内多种因素都会导致肿瘤细胞产生多药耐药，了解耐药性发展分子机制是既是挑战也是机遇。</p> <p>常规化疗药通过高毒性和非特异性机制引起DNA损伤来杀死药物敏感肿瘤细胞；对于耐药肿瘤细胞，需要开发可递送至特定分子靶标的耐药逆转剂，以提高治疗特异性和精确性。靶向治疗可以为患者带来巨大的生存获益，但耐药性限制其临床应用潜力。纳米技术在肿瘤靶向治疗领域极具应用前景，在纳米颗粒表面修饰特异性靶向配体，是实现靶向治疗常用策略。本项目研究开发纳米靶向递送耐药逆转剂逆转肿瘤耐药，深入探索肿瘤耐药机制，对新药研发、指导临床治疗和提高患者生存率做出贡献。</p> <p>（一）主要科技创新点：</p> <p>创新点一：天然活性成分逆转肿瘤MDR筛选与评价</p> <p>通过耐药指数评价数种天然活性成分逆转肿瘤MDR作用，探索钙离子浓</p>

度、转运蛋白等耐药机制；构建天然活性成分评价与机制研究平台，揭示“天然活性成分-逆转耐药”科学内涵，为本申请选择天然活性成分作为肿瘤耐药逆转剂提供新模式。

第一，天然活性成分逆转肿瘤耐药筛选

第二，天然活性成分逆转肿瘤耐药机制研究

1. 通过钙离子浓度变化探索天然活性成分逆转肿瘤MDR机制

2. 基于聚类分组和集值统计法归类天然活性成分逆转肿瘤MDR机制

创新点二：智能纳米靶向递药系统构建及其抗肿瘤研究

采用不同方法构建补骨脂素、黄芩苷、大黄素、苦参碱、千金藤碱等数种天然活性成分纳米制剂，建立纳米制剂研究平台和评价体系，证实其在肿瘤耐药治疗优势，为天然活性成分纳米制剂研发与构建提供创新技术与经验。

第一，脂质纳米粒构建及其逆转MDR研究

聚焦于脂质体纳米粒在制药工业广泛应用现状，完善其工艺优化、制剂表征、药效评价全研发流程，提高生物相容性、生物降解性和结构灵活性，促进其在医药、化妆品和食品等多领域深入开发利用。

1. 补骨脂素聚合物脂质纳米粒构建及其抗乳腺癌作用与机制研究

2. 补骨脂素固体脂质纳米粒制备及其逆转肝癌耐药研究

3. 苦参碱固体脂质纳米粒构建及其逆转肝癌MDR作用研究

4. 千金藤碱脂质纳米粒构建及其逆转肝癌MDR作用研究

第二，基于肿瘤微环境构建智能响应纳米靶向制剂

肿瘤微环境刺激响应性纳米药物通过特异性积累、可控药物释放和整合多种治疗方案联合疗法，在提高肿瘤治疗效率和减少副作用方面具有巨大潜力。结合微环境响应修饰策略，用于包括脂质体在内的多种纳米颗粒表面功能化修饰及肿瘤靶向递送与治疗，揭示其功能化异质性并阐明功能化与纳米药物靶向结合能力，降低临床转化难度，创新抗肿瘤主动靶向递送理念和技术。

1. 白蛋白二氧化锰纳米粒构建及其抗乳腺癌与改善缺氧作用研究

2. 甘露糖化壳聚糖聚合物纳米粒构建及其抗乳腺癌研究

3. 黄芩苷叶酸白蛋白纳米粒制备及其抗乳腺癌作用及机制研究

4. 黄芩苷pH敏感纳米粒制备及其抗乳腺癌研究

创新点三：纳米药物逆转肿瘤耐药机制研究及应对策略

致力于探索和筛选终点生物标志物，逐步探索异常基因的分子机制、相关信号通路、阐述与肿瘤耐药发生发现联系，预测患者反应、确定治疗方案、优化个性化组合方法，从而探寻新靶点、新药物、新的治疗手段，并将创新智能靶向纳米药物应用于患者个性化治疗，为新型纳米制剂构建及逆转肿瘤多药耐药机制研究提供科学基础。

第一，补骨脂素聚合物脂质纳米粒构建及其逆转MDR研究

1. 补骨脂素聚合物脂质纳米粒逆转肝癌和乳腺癌耐药作用与机制研究

2. 基于代谢组学研究补骨脂素聚合物脂质纳米粒逆转肝癌耐药机制

3. 共载补骨脂素和阿霉素固体脂质纳米粒制备及其逆转白血病耐药研究

第二，基于免疫调节逆转肿瘤多药耐药分子机制研究

调节免疫引起抗肿瘤免疫反应可以促进全身免疫监测，从而消除远处转移和逆转耐药，是肿瘤治疗的重要发展方向。纳米药物具有给药可控、模块化灵活等优点，为免疫治疗安全有效地促进临床转化提供了契机。基于网络药理学预测和部分验证免疫微环境调控TNBC机制，根据微环境特征构建负载补骨脂素的白蛋白二氧化锰、甘露糖化壳聚糖聚合物纳米粒，证实其可调节肿瘤相关巨噬细胞表型，为本申请探索免疫微环境介导TNBC耐药机制及选择二氧化锰纳米载体奠定基础。

	<p>1. 网络药理学分析补骨脂素逆转TNBC多药耐药分子机制</p> <p>2. 白蛋白二氧化锰纳米粒改善缺氧作用研究</p> <p>3. 甘露糖化壳聚糖聚合物纳米粒免疫调节作用研究</p> <p>创新点四：纳米制剂与免疫调节耐药逆转剂的应用与推广</p> <p>基于纳米耐药逆转剂构建与研究平台，研究药物纳米制剂生产工艺技术和工艺规程，丰富制剂品种；应用免疫调节联合策略，促进逆转肿瘤耐药防治新思路，聚焦精准化防治方案的临床转化。</p> <p>第一，纳米制剂与免疫调节疗法的临床研究</p> <p>1. 创新药物剂型研制与临床转化研究进展</p> <p>①应用纳米靶向、缓控释及智能释药等成熟技术，构建质量可靠制剂，增加制剂适用人群，为企业带来经济和社会效益；②进行纳米制剂表征、药物释放及药代动力学等评价，建立制剂生产过程质量标准；③在证明免疫调控逆转肿瘤耐药作用基础上，应用纳米制剂改善药物疗效、提高患者用药顺应性，在诱导抗原特异性免疫耐受、重塑免疫稳态方面获得良好疗效。</p> <p>2. 基于免疫调节的治疗模式在临床中应用转化</p> <p>①应用免疫调节类等药物，增强机体全身免疫系统，减轻临床治疗不良反应和增强疗效作用，加强防治结合，创新医防协同、医防融合机制；②在手术治疗、放化疗或内分泌治疗同时进行免疫调节干预肿瘤治疗，针对不同环节设计对应治疗方案。在治疗同时提高宿主免疫力、有效改善免疫微环境、抑制肿瘤复发与转移、逆转肿瘤耐药、提高患者生存质量、延长生存期，有利于肿瘤等相关疾病治疗提供新思路。</p> <p>第二，新型精准治疗纳米药物制剂技术及产业化平台研究</p> <p>①将纳米技术应用于创新制剂研发，根据药物性质、制备剂型，从配方设计、工艺路线和工艺参数选择等各方面进行深入研究，开展纳米靶向制剂、缓控释制剂、以及智能释药等高端制剂的制备；②灵活定制工艺研发方案，实现纳米制剂产业化、标准化、现代化，降低生产成本，进行质量控制和规模化放大等共性关键技术的攻关研究，建立可量化质量管理指标体系；③致力于新型新型制剂研究，进行原辅料相容性试验，根据关键指标进行细化分类，并建立质量控制指标，保证产品质量稳定均一。</p>
客观评价	<p>(一) 成果创新性评价</p> <p>1. 教育部科技查新工作站 (Z15) 对该项目“研究治疗乳腺癌的靶向纳米粒合成及应用”的成果新颖性进行查新。经检索并对相关文献分析对比结果表明：除该课题组成员发表的文献外，国内外未见与该查新项目以上技术特点均相符的文献报道。(创新点1-4)</p> <p>2. 该项目科技创新成果丰硕，多指标技术领先，获中国发明专利授权19件；其中发明专利“一种包封率高的补骨脂素聚合物纳米粒制剂及其制备方法”为项目运用纳米载体技术研究开发创新纳米药物制剂，有丰富创新成果转化经验，包括试验、开发、应用至形成新产品、新工艺、新材料等全过程。(创新点2-3)</p> <p>(二) 国内外期刊、行业研究报告评价</p> <p>该项目已发表相关SCI论文50篇，包括发表在Nature Communication (IF:17.694)、Journal of Advanced Research (IF: 12.822)、International Journal of Nanomedicine (IF: 7.033)、Drug delivery (IF: 6.819)等世界著名学术期刊。(创新点1-4)</p> <p>1. 国际著名学术期刊Progress in Materials Science (IF: 48.165)对项目组“聚合物脂质纳米粒：一种增强补骨脂素抗乳腺癌活性的新型药物递送系统 (International Journal of Pharmaceutics. 2019, 561:274-282)”</p>

进行引用：Polymer-lipid hybrid NPs of psoralen accumulate passively in the tumor via the enhanced permeability and retention effect due to the leaky tumor blood vessels, leading to increased exposure of PSO within the tumor as compared to free drug treatment（与游离药物治疗相比，补骨脂素聚合物脂质纳米颗粒在肿瘤中积聚增加），对项目组构建的纳米颗粒递送系统在TNBC靶向治疗应用给予认可。（创新点2）

2. 国际著名学术期刊Journal of Controlled Release (IF: 11.467) 对项目组“基于聚合物的微针阵列作为药物输送系统开发平台 (Journal of Advanced Research. 2020, 26:137-147)”进行引用：These include, biodegradability, high biocompatibility, creation of vital hydrogels, optimal mechanical strength combined with high flexibility as compared to ceramics or glass, and controlled drug release based on programmed degradability（聚合物材料可导致生物降解性、高生物相容性、最佳机械强度、高柔韧性，以及基于程序可降解性的受控药物释放），对项目组使用生物相容性或可生物降解化合物作为药物输送系统给予充分肯定。（创新点2）

3. 国际著名学术期刊Drug Discovery Today (IF: 8.369) 对项目组“负载补骨脂素的脂质聚合物纳米粒增强多柔比星在耐药 HepG2 细胞中疗效 (International Journal of Nanomedicine. 2019, 14:2207-2218)”进行引用：Lipid-polymer hybrid NPs enhances antitumor activity of DOX by 17 fold; partial impact of P-gp（阿霉素与补骨脂素脂质聚合物纳米粒提高DOX 抗肿瘤作用和P-gp部分活性），提出项目组应用纳米载体联合递送 DOX 与补骨脂素以逆转 P-gp 表达和活性是改善抗肿瘤治疗和克服MDR有效方法。（创新点3）

4. 国际著名学术期刊Biomedicine & Pharmacotherapy (IF: 7.419) 对项目组“递送聚合物脂质纳米粒制备及其逆转MCF-7/ADR细胞多药耐药性 (Drug Delivery. 2018, 25(1):1056-1066)”进行引用：A study focused on developing a nanosystem to be used against multidrug resistance, which is considered the main cause of failure in chemotherapy treatments（多药耐药性被认为是化疗失败的主要原因，研究开发一种用于对抗化疗耐药的纳米系统），充分肯定项目组应用聚合物脂质纳米粒递送补骨脂素在治疗乳腺癌耐药性的显著作用。（创新点3）

（三）项目组骨干的学术地位及影响力

1. 主持项目

在项目研究阶段，共主持参与项目23项，包括广州经济开发区国际合作项目“螺旋藻纳米乳制备及逆转肿瘤多药耐药研究”（2017GH16, 280万）、广州市科技局产学研协同创新重大专项“补骨脂素聚合物脂质纳米粒制备及逆转乳腺癌MDR作用机制研究”（201704030141, 100万）等项目，累计科研经费1000余万。

2. 编委及学术评审

项目第一完成人蔡宇教授担任国际SCI期刊Current Oncology (Associate Editor)，国际SCI期刊Drug delivery等十余期刊同行审稿人。中文核心期刊《中国实验方剂学》、《中国肿瘤临床》、《中成药》、《中国肿瘤生物学杂志》、《中华中医药杂志》、《中国实验方剂学杂志》、《中国医院药学杂志》等杂志编委；担任国家自然科学基金重点、面上项目、教育部学位、科技成果等同行评议，及国内多省市基础、科技应用和产业开发立项评审。

3. 学术团体

	<p>项目第一完成人蔡宇教授担任中华中医药学会中成药专业常委委员；中华中医药学会中药制剂专业委员会委员；世界中医药联合会中药制剂委员会理事；广东省中西医结合学会常务理事、中青年工作委员会主任委员；广东省中医药学会血液病专业委员会副主任委员。</p> <p>5. 国内外会议</p> <p>项目组成员参加本领域重要国内外学术会议20余次，撰写会议论文和发表会议汇报；依托各级国际合作类科研项目，开展国内外合作研究并联合发表相关成果论文；与数十个国家肿瘤领域的药剂、药分、药理、生物医学等方面同行开展交流合作，联合举办国际学术研讨会，并搭建省教育厅国际合作创新平台和市科技局对外科技合作平台，在此合作平台下充分开展科研课题、学术和人才交流。</p>
推广应用情况	<p>第一，纳米技术在药学领域的技术创新及产业化发展</p> <p>搭建智能纳米药物递送平台，研制新型纳米制剂材料，改善递送效率，提高药物生物利用度，研制十余种新型纳米制剂，获中国授权发明专利2件（如ZL201710547947.8、ZL201410421132.1等）；与企业建立产学研合作关系，推动纳米科技和制药学科建设发展，加速科技成果转化。项目组开展纳米技术转让、科技推广，与企业建立稳定组织、利益共享机制，促进企业发展方式转变，带动科技型企业创新发展，项目组在纳米药学领域的技术创新与产业链条结合紧密、针对性强、转化应用成效明显，建立促进科技产业化发展的校-企联合推广模式，建立培养创新人才重要实践基地。</p> <p>第二，肿瘤耐药干预策略探索和诊疗推广应用</p> <p>项目筛选并探索逆转肿瘤耐药活性成分，通过新颖的生物医学技术来克服肿瘤耐药，包括联合治疗、构建纳米制剂以选择性药物输送提高逆转耐药能力等，获中国授权发明专利5件（如ZL201210375202.5、ZL201110377167.6等）。探索耐药产生机制和治疗靶点是提高临床治疗有效手段。基于蛋白质组学、代谢组学等多组学分析，研究肿瘤耐药产生过程动态分子变化和潜在耐药生物标志物，将分子机制研究成果转化为临床治疗。在此基础上，深圳市中医院及广州中医药大学深圳医院（福田）正在大力推广和应用多层次逆转耐药策略，探索和开发高效治疗方式，发挥不同学科优势为患者制定最佳治疗方案。</p> <p>第三，结合精准医疗，推动个性化免疫疗法应用</p> <p>本项目探索免疫微环境介导疾病发生发展机制，并选择免疫调节活性成分构建多功能纳米制剂进行验证。基于精准医疗研究平台，建立标本采集、实验操作程序、质控、结果分析，诊断指标等系列质量标准。通过疾病潜在分子诱因，评估患者标本中组学信息，建立数据网络，获取个性化信息，促进生物医学研究及其与临床研究相整合，促进提升全民医疗福利、疾病早期诊断、合理配置医疗资源。</p> <p>第四，国内外学术交流与合作，实现引进来走出去</p> <p>研究团队与国内外相关领域重点实验室实现深入交流合作，就纳米载药系统、肿瘤免疫等研究内容共同分工实施科研课题，其中高校联合6项，校企联合9项，国际合作类7项，曾与韩国、日本、加拿大、俄罗斯、澳大利亚、印度等多个国家纳米制剂、肿瘤研究领域专家开展科研合作，举办研讨会10余场，共同发表20余篇期刊论文（如Drug delivery, 2018, 25(1):1056-1066; Journal of Controlled Release, 2016, 243:11-20等）。项目组搭建双方的技术梯队和技术平台，统筹各级科技资源，开展协同创新，把自主研发开发与引进、消化吸收国外先进技术相结合，促进多学科交叉融合，实现高水平技术跨越，形成更多的自主知识产权。</p> <p>第五，建设高水平人才培养体系，深化产教融合协同育人</p>

	<p>充分利用高校教学优势，加强师资队伍建设，强化科教协同，把科研成果转化为教学内容，提升人才培养和科技攻关能力，建设培养高层次专业人才。项目组主要成员参与药学领域人才培养相关教改项目8项，获教学成果奖3项；深化产教融合，推动师资交流、资源共享、建设产教联盟，推进产教深度协同育人。研究团队综合实力优异；推进国际交流与合作，拓展人才培养合作路径和方式，重点提升国际视野，强化国际交流能力，推动相关专业学生积极参与相关国际组织实习。</p> <p>第六，完善协同创新研究平台运行机制，发挥示范引领作用</p> <p>建立中药纳米制剂研究平台，筛选多种具有抗肿瘤和逆转肿瘤MDR作用天然活性成分，构建多种纳米制剂，通过纳米粒结构与材料修饰实现缓控、靶向及智能响应释放，受广东省教育厅和广州市科技局资助搭建“基于中药活性成分的肿瘤耐药逆转剂研制平台（2015KGJHZ012）”国际合作创新平台及“基于中药活性成分的抗肿瘤MDR纳米制剂研制平台（2014J4500005）”对外科技合作平台。项目组肿瘤生物学研究技术积累提供机制探索和分子生物学研究技术保障，拓展专业的深度和广度，推进技术进步和产业升级。针对关键重大领域，重点攻关纳米制剂和肿瘤耐药机制研究等关键技术，加快先进适用技术研发和推广应用，提升人才培养质量，推动科技成果快速转化。</p>
<p>知识产权证明目录</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 蔡宇，袁月玲，李倩文，张荣华，杨丽，黄青青，王冰月，一种包封率高的补骨脂素聚合物纳米粒制剂及其制备方法，2020.6.26，中国，ZL201710547947.8 2. 蔡天革，蔡宇，唐凤德，包载补骨脂素-阿霉素复合纳米结构脂质载体制剂及其制备方法，2017.09.12，中国，ZL201410421132.1 3. 蔡宇，张荣华，一种逆转肿瘤多药耐药的中药组合物及其制备方法，2014.12.31，中国，ZL201210375202.5 4. 蔡宇，张荣华，一种逆转肿瘤多药耐药的中药组合物及其制备方法和应用，2014.07.02，中国，ZL201110377167.6 5. 蔡宇，一种抗肿瘤转移的中药组合物及其制备方法，2013.04.10，中国，ZL201110223422.1 6. 蔡宇，余绍蕾，补骨脂逆转肿瘤多药耐药活性成分及其制备方法和应用，2011.08.31，中国，ZL200710031276.6 7. 蔡宇，余绍蕾，一种抗胃癌转移的中药复方制剂及其制备方法，2010.01.27，中国，ZL200710031277.0
<p>代表性论文目录</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fansu Meng, Anwarul Hasan, Mohammad Mahdi Nejadi Babadaei, Pegah Hashemi Kani, Amir Jouya Talaei, Majid Sharifi, Tiange Cai, Mojtaba Falahati, Yu Cai. Polymeric-based microneedle arrays as potential platforms in the development of drugs delivery systems. <i>Journal of Advanced Research</i>, 2020, 26:137-147. 2. Manling Du, Zhenjiang Yang, Wenping Lu, Bingyue Wang, Qi Wang, Zhen Chen, Lianyu Chen, Shuyan Han, Tiange Cai, Yu Cai. Design and development of spirulina polysaccharide-loaded nanoemulsions with improved the antitumor effects of paclitaxel. <i>Journal of Microencapsulation</i>, 2020, 37(6):403-412. 3. Mujuan Pang, Yinghong Huang, Fansu Meng, Yong Zhuang, Hui Liu, Manling Du, Qianqian Ma, Qi Wang, Zhen Chen, Lianyu Chen, Tiange Cai, Yu Cai, Application of bacterial cellulose in skin and bone tissue engineering. <i>European Polymer Journal</i>, 2020, 122:109365.

4. Lihong Li, Rui Yu, Tiange Cai, Zhen Chen, Meng Lan, Teng Teng Zou, Bingyue Wang, Qi Wang, Yiye Zhao, Yu Cai. Effects of immune cells and cytokines on inflammation and immunosuppression in the tumor microenvironment. *International Immunopharmacology*, 2020, 88:106939

5. Hui Liu, Zhenjiang Yang, Wenping Lu, Zhen Chen, Lianyu Chen, Shuyan Han, Xiaoyu Wu, Tiange Cai, Yu Cai. Chemokines and chemokine receptors: A new strategy for breast cancer therapy. *Cancer Medicine*, 2020, 9(11):3786 - 3799.

6. Panpan Wang, Dan Song, Danhong Wan, Lingyu Li, Wenhui Mei, Xiaoyun Li, Li Han, Xiaofeng Zhu, Li Yang, Yu Cai, Ronghua Zhang. Ginsenoside panaxatriol reverses TNBC paclitaxel resistance by inhibiting the IRAK1/NF- κ B and ERK pathways. *Peer Journal of Life and Environmental Sciences*, 2020, 8:e9281.

7. Qianqian Ma, Min Liang, Tiange Cai, Yingjia Yu, Xinjian Liang, Qingzhuang Chen, Manling Du, Yong Ouyang, Chaojun Chen, Yu Cai. Protective Effect of Shenqi Maixintong Capsule against ox-LDL-Induced Injury in RAW264.7 Macrophages. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020.

8. Qianqian Ma, Yong Ouyang, Fansu Meng, Malleshappa N. Noolvi, Stephen Paul Avvaru, Uttam A. More, Tejraj M. Aminabhavi, Manling Du, Hui Liu, Yong Zhuang, Mujuan Pang, Tiange Cai, Yu Cai. A review of pharmacological and clinical studies on the application of Shenling Baizhu San in treatment of Ulcerative colitis. *Journal of Ethnopharmacology*, 2019, 15(244):112105.

9. Qingqing Huang, Tiange Cai, Li Bai, Yinghong Huang, Qianwen Li, Qi Wang, Peter Chiba, Yu Cai. State of the art of overcoming efflux transporter mediated multidrug resistance of breast cancer by natural products. *Translational Cancer Research*, 2019, 8(1):319-329.

10. Manling Du, Yong Ouyang, Fansu Meng, Qianqian Ma, Yong Zhuang, Hui Liu, Mujuan Pang, Tiange Cai, Yu Cai. Nano-targeted agents: an emerging therapeutic strategy for breast cancer. *Nanomedicine*, 2019, 14(13):1771-1786.

11. Manling Du, Yong Ouyang, Fansu Meng, Xingwang Zhang, Qianqian Ma, Yong Zhuang, Hui Liu, Mujuan Pang, Tiange Cai, Yu Cai. Polymer-lipid hybrid nanoparticles: A novel drug delivery system for enhancing the activity of Psoralen against breast cancer. *International journal of pharmaceutics*, 2019, 561:274-282.

12. Yueling Yuan, Tiange Cai, Richard Callaghan, Qianwen Li, Yinghong Huang, Bingyue Wang, Qingqing Huang, Manling Du, Qianqian Ma, Peter Chiba, Yu Cai. Psoralen-loaded lipid-polymer hybrid nanoparticles enhance doxorubicin efficacy in multidrug-resistant HepG2 cells. *International Journal of Nanomedicine*, 2019, 14:2207-2218.

13. Qingqing Huang, Tiange Cai, Qianwen Li, Yinghong Huang, Qian Liu, Bingyue Wang, Xi Xia, Qi Wang, John C. C. Whitney, Susan P. C. Cole, Yu Cai. Preparation of psoralen polymer-lipid hybrid

nanoparticles and their reversal of multidrug resistance in MCF-7/ADR cells. *Drug delivery*, 2018, 25(1):1056-1066.

14. Bingyue Wang, Qian Liu, Yinghong Huang, Yueling Yuan, Qianqian Ma, Manling Du, Tiange Cai, Yu Cai. Extraction of Polysaccharide from *Spirulina* and Evaluation of Its Activities. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018, 2018:1-8.

15. Bingyue Wang, Tiange Cai, Qian Liu, John Cameron Cole Whitney, Manling Du, Qianqian Ma, Ronghua Zhang, Li Yang, Susan P.C. Cole, Yu Cai. Preparation and Evaluation of *Spirulina* Polysaccharide Nanoemulsion. *International Journal of Molecular Medicine*, 2018, 42(3):1273-1282.

16. Fansu Meng, Haibiao Lai, Zekun Luo, Yong Liu, Xiaoxun Huang, Junqian Chen, Bayi Liu, Yingjun Guo, Yu Cai, Qingqing Huang. Effect of XuefuZhuyu decoction pretreatment on myocardium in sepsis rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018, 2018:2939307.

17. Qianwen Li, Tiange Cai, Yinghong Huang, Xi Xia, Susan P. C. Cole, Yu Cai. A Review of the Structure, Preparation and Application of NLCs, PNPs, and PLNs. *Nanomaterials*, 2017, 7(6),122-128.

18. Xi Xia, Susan P. C. Cole, Tiange Cai, Yu Cai, Effect of traditional Chinese medicine components on multidrug resistance in tumors mediated by P-glycoprotein. *Oncology letters*, 2017, 13(6):3989-3996.

19. Yueling Yuan, Tiange Cai, Xi Xia, Ronghua Zhang, Peter Chiba, Yu Cai. Nanoparticle Delivery of Anticancer Drugs Overcomes Multidrug Resistance in Breast Cancer. *Drug Delivery*, 2016, 23(9):3350-3357.

20. Yinghong Huang, Jie Ning, Tiantian Zhou, Changli Shao, Xi Xia, Chuling Du, Tiange Cai, Yu Cai. Preparation and Multidrug Resistance Reversal Study of Psoralen-Loaded Solid Lipid Nanoparticles. *Journal of Biomaterials and Tissue Engineering*, 2015, 5(10):180-787(8).

完成人情况	<p>1.蔡宇（排名：第一；职称：教授；行政职务：无；工作单位：暨南大学；完成单位：暨南大学；对本项目的贡献：主持研究工作，负责制定项目方案和计划，对创新点一、二、三、四有贡献，知识产权 1-10，代表性论文1-20）</p> <p>2. 杨振江（排名：第二；职称：主任医师；行政职务：科室主任；工作单位：深圳市中医院；完成单位：深圳市中医院；对本项目的贡献：参与项目研究工作，提供经费支撑，对创新点三、四有贡献，代表性论文 2、5）</p> <p>3. 孙海东（排名：第三；职称：主任医师；行政职务：科室主任；工作单位：广州中医药大学深圳医院（福田）；完成单位：广州中医药大学深圳医院（福田）；对本项目的贡献：参与研究方案制定，对创新点三、四有贡献）</p> <p>4. 古宏晖（排名：第四；职称：副主任医师；行政职务：科室副主任；工作单位：深圳市中医院；完成单位：深圳市中医院；对本项目的贡献：参与项目研究工作，提供经费支撑，对创新点三、四有贡献）</p> <p>5. 黄海福（排名：第五；职称：主任医师；行政职务：科室主任；工作单位：广州中医药大学深圳医院（福田）；完成单位：广州中医药大学深圳医院（福田）；对本项目的贡献：参与研究方案制定，对创新点三、四有贡献）</p> <p>6. 杨丽（排名：第六；职称：副教授；行政职务：无；工作单位：暨南大学；完成单位：暨南大学；对本项目的贡献：参与研究方案实施，对创新点一有贡献，代表性论文6、15，专利1）</p> <p>7. 王攀攀（排名：第七；职称：副教授；行政职务：无；工作单位：暨南大学；完成单位：暨南大学；对本项目的贡献：参与研究方案实施，对创新点三有贡献，代表性论文 6）</p> <p>8. 李小云（排名：第八；职称：助理研究员；行政职务：无；工作单位：暨南大学；完成单位：暨南大学；对本项目的贡献：编写研究报告，对创新点四有贡献）</p> <p>9. 李玲玉（排名：第九；职称：无；行政职务：无；工作单位：暨南大学；完成单位：暨南大学；对本项目的贡献：编写研究报告，对创新点四有贡献）</p> <p>10.蓝萌（排名：第十；职称：无；行政职务：无；工作单位：暨南大学；完成单位：暨南大学；对本项目的贡献：参与研究方案实施，对创新点二、三有贡献，代表性论文4）</p> <p>11.刘凤杰（排名：第十一；职称：无；行政职务：无；工作单位：暨南大学；完成单位：暨南大学；对本项目的贡献：参与研究方案实施，对创新点二、三有贡献）</p>
完成单位情况	<p>1. 暨南大学（排名：第一；对本项目的贡献：项目实施组织单位和牵头单位，制定研究思路和方案，负责协调各方促进项目顺利开展，推进项目完成。</p> <p>2. 深圳市中医院（排名：第二；对本项目的贡献：负责免疫调节的作用及机制研究，推进项目完成及临床转化应用。</p> <p>3. 广州中医药大学深圳医院（福田）（排名：第三；对本项目的贡献：负责肿瘤耐药分子机制及干预策略研究，推进项目完成及临床转化应用。</p>