

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/PD-Ls 分子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研究

2、推荐单位（专家）

上海市教委

3、项目简介

本项目属于中药药理学研究领域。PD-1 是 Tasuku Honjo 于 1992 年发现的免疫共抑制分子，2018 年与 James P Allison 以此共同获得诺贝尔生理奖或医学奖。近年来，免疫调控在自身免疫性疾病及肿瘤等领域得到了突飞猛进的发展，是目前自身免疫性疾病及肿瘤领域的研发热点，是肿瘤治疗模式中最有前景的手段之一，具有较高的社会及经济价值。本项目依据中医药学理论，历经几代人 20 多年的努力与探索，以 PD-1 信号为靶点，运用中药药理学、分子生物学、免疫学等多学科手段，研究黄芪及其有效成分黄芪多糖的双向免疫调控作用。围绕这一方向取得以下 3 大创新点：

1) 在中枢神经系统自身免疫疾病的研究中发现，PD-1/PD-Ls 信号分子表达明显降低，黄芪及黄芪多糖可以通过上调 PD-1/PD-Ls 信号分子抑制 T 细胞、神经小胶质细胞活化，从而减轻中枢神经系统的炎性反应，减少髓鞘脱失，改善神经缺损症状。

2) 在肿瘤疾病中，PD-1/PD-Ls 信号分子显著高表达，本项目发现，黄芪及黄芪多糖通过抑制 PD-1/PD-Ls 信号分子表达，促进 T 细胞活化，杀伤肿瘤细胞，从而抑制了肿瘤增长。可见，PD-1 信号通路分子介导了黄芪及黄芪多糖双向调控自身免疫和肿瘤免疫。

3) 临床研究发现，以黄芪为君药的复方益气养阴扶正方可以有效治疗晚期原发性非小细胞肺癌，其治疗作用的机制与调节患者机体免疫功能密切相关。

本项目致力于中医药与免疫调控的深度对接，以“中药免疫-转化-临床免疫”为理念，揭示了 PD-1 信号介导了黄芪及其有效成分对自身免疫性疾病状态及肿瘤疾病状态的免疫双

向调节作用。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，从而显示，PD-1 信号介导了黄芪及黄芪多糖双向调控免疫反应具有重要的临床应用前景。

本项目先后获得国家授权发明专利 3 项。共获得 4 项国家自然科学基金，10 项省部级等项目资助，先后培养了硕博士研究生 13 名。围绕中药及其有效成分双向调控免疫反应发表高水平论文数 70 篇，受邀作国际会议特邀报告 30 余次，专著 6 部。本项目具有鲜明的创新性，属跨学科研究的前沿课题，对于肿瘤和自身免疫疾病的治疗和新药研发、促进中医药学的现代化发展，具有重要的科学意义。

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
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。
2	钱若兰	教授	中国科学院分子细胞科学卓越创新中心	中国科学院分子细胞科学卓越创新中心	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 β -珠蛋白基因的表达，促进肿瘤细胞趋向于终末分化。
3	张树冰	教授	中南大学	中国科学院分子细胞科学卓越创新中心	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	马金昀	助理研究员	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	开展体内外实验，发现：黄芪多糖能够有效抑制神经小胶质细胞的活化，降低炎性细胞因子IFN- γ 、TNF- α 的分泌，对神经小胶质细胞有抗炎保护作用。
5	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。

6	李国陵	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	开展体内实验，黄芪能够有效抑制中枢神经系统的自身免疫反应，这种作用与其抑制MOG35-55特异性T 细胞增殖，减少Th1、Th17 型细胞因子分泌，促进Th2 型细胞因子分泌相关。
7	彭小燕	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：黄芪多糖上调 EAE 小鼠神经小胶质细胞中 PD-1 及其配体 PD-L1、PD-L2 表达，从而抑制小胶质细胞活化。
8	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。
9	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。

5、主要完成单位

上海中医药大学、中国科学院分子细胞科学卓越创新中心

6、代表性论文专著目录

序号	论文名称	刊名	作者
1	The PD-1/PD-Ls pathway is up-regulated during the suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis treated by Astragalus polysaccharides.	J Neuroimmunology	Yu Sun, Yuanya Jing, Mengwen Huang, Jinyun Ma, Xiaoyan Peng, Jinying Wang, Guoling Li, Xiaodong Cheng.
2	黄芪多糖抑制小鼠 EAE 及调控 BV-2 神经小胶质细胞活化的实验研究	中国免疫学杂志	马金昀, 王金英, 孙宇, 李国陵, 程晓东
3	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	王洁茹, 王水英, 张婷婷, 程晓东
4	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	孙宇, 王水英, 黄梦汶, 景园雅, 谢昆, 程晓东
5	Effect of Huangqi (Hex) on inducing cell differentiation and cell death in K562 and HEL cells	Acta Biochimica et Biophysica Sinica	Xiaodong Cheng, Chunhui Hou, Xuejun Zhang, Hengyue Xie, Weiyang Zhou, Lei Yang, Shubing Zhang, Ruolan Qian

