

成果名称:	情志应激抑制巨噬细胞清除铁死亡乳腺癌细胞及中药的干预作用研究
登记日期:	2024-03-25
完成单位:	暨南大学
完成人员:	李怡芳,梁磊,罗雪花,盛良翻,龚海标,吴燕萍,罗祥,张琼瑛
研究起止日期:	2021-04-01至2023-03-31
主要应用行业:	卫生和社会工作
高新技术领域:	生物医药与医疗器械
评价单位:	广州市科学技术局
评价日期:	2023-05-30
成果简介:	<p>一、 课题来源与背景 课题来源: 科技计划项目 课题来源单位: 广州市科学技术局 二、 技术原理及性能指标 1. 技术原理 目前, 乳腺癌已成为我国女性发病率最高的恶性肿瘤, 发病年龄也呈逐渐年轻化趋势, 严重威胁患者的生命安全。中医理论显示乳腺癌的发病机理为正气内虚、脏腑阴阳失调, 其中七情内伤是该病的重要致病因素。与中国传统医学相呼应, 现代医学也逐渐证实了情志因素和乳腺癌的相关性, 心理应激能通过神经-内分泌-免疫网络影响机体功能, 诱发乳腺癌的发生或者加快病情发展。然而, 以往大部分研究只关注情志因素对乳腺癌发病的影响, 却忽视了患者确诊后的情志变化对乳腺癌治疗和预后的影响。乳腺癌患者在确诊后的悲观、失望等情绪以及术后的心理冲击, 均会对乳腺癌治疗产生十分不利的影 响, 促进病情的发展。值得一提的是, “情志疗法”及“疏肝解郁”等中医药治疗策略在乳腺癌的治疗上得到了越来越多人的关注和认可, 临床研究显示它们在联合乳腺癌西医治疗方面展示出显著效果, 间接反映情志因素对乳腺癌疗效的影响。但是, 情志因素干扰乳腺癌疗效的生物学基础并不清楚, 解析这一关键问题将有助于提升中医药在乳腺癌治疗方面的应用。巨噬细胞是参与机体非特异性免疫和特异性免疫的主要吞噬细胞, 在清除死亡的肿瘤细胞中起着关键作用。已有研究表明, 在肿瘤的治疗过程中, 如果死亡的肿瘤细胞得不到有效清除, 堆积的细胞残骸则会影 响免疫环境, 抑制治疗效果。ferroptosis (铁死亡) 这一新型的细胞死亡模式为肿瘤治疗提供创新视角和新策略, 但临床研究提示铁死亡药物的抗癌疗效并不稳定, 而情志因素是重要影响因素之一。本课题组前期研究发现情志应激能通过影响经典吞噬信号抑制巨噬细胞的吞噬功能。本项目基于前期研究基础, 筛选能靶向铁死亡肿瘤细胞吞噬信号的中药复方及活性成分, 并对其药效和作用机制进行研究。本项目的研究将有助于阐明情志应激影响乳腺癌治疗的生物学基础, 对开拓乳腺癌的中西医结合治疗策略有重要指导意义。 2. 性能指标 (1) 建立了乳腺癌和卵巢癌荷瘤小鼠模型并进行“慢性拘束应激+铁死亡诱导剂RSL3/Sorafenib治疗”双因素干预处理, 证明了情志应激对肿瘤铁死亡治疗抵抗作用。(2) 证明了铁死亡细胞能够被巨噬细胞识别并吞噬, SAPE-OOH/TLR2被鉴定为巨噬细胞清除铁死亡肿瘤细胞的关键吞噬信号。(3) 利用激素组学技术鉴定出应激激素皮质酮是情志应激影响巨噬细胞吞噬肿瘤细胞的关键效应分子, 并证明了情志应激对巨噬细胞中TLR2吞噬信号的调控作用。(4) 评价了中药复方丹 栀逍遥散和柴胡疏肝散对应激荷瘤小鼠肿瘤生长的影响以及对巨噬细胞吞噬铁死亡肿瘤细胞的影响, 筛选出单体化合物Baicalin可干预SAPE-OOH/TLR2吞噬信号。 三、 技术的创造性与先进性 (1) 以往大部分研究只关注情志因素对乳腺癌发病的影响, 却忽视了患者确诊后的情志变化对乳腺癌治疗和预后的影响。本项目突破这一局限, 将研究方向聚焦于情志因素对乳腺癌治疗的影响上, 探明“情志应激”对西医肿瘤治疗的影响及发生机理, 在此基础上评价“疏肝解郁”类中药的干预药效及作用机制。从研究目的和研究内容上来看, 该项目是“情志致病”理论的进一步拓展应用, 是基于长期研究基础上形成的中西医相结合的特色项目。(2) 通过该项目的实施, 首先确定了情志应激可影响 ferroptosis 抗癌作用该作用与抑制巨噬细胞清除 ferroptotic-tumor cell 有关; 其次, SAPE-OOH/TLR2被鉴定为巨噬细胞清除 ferroptotic-tumor cell 的新型吞噬信号, 情志应激抑制ferroptosis 抗乳腺癌的作用与阻断这一吞噬信号有关; 最后, 阐明了中药复方及其活性单体化合物可通过靶向 SAPE-OOH/TLR2 吞噬信号干预情志应激对肿瘤疗效的影响。本项目研究内容涉及中医药肿瘤治疗、西医肿瘤治疗、分析化学等不同学科, 具有多学科交叉的国内国际合作特色。(3) 该项目通过采用氧化脂质组学鉴定巨噬细胞吞噬信号; 采用代谢-内分泌组学技术系统分析情志应激对神经内分泌因子的变化, 鉴定出影响巨噬细胞吞噬信号的关键应激效应分子; 采用 CPSD 策略筛选调节巨噬细胞吞噬功能的中药复方及活性成分, 在研究手段上具有很好的创新性。 四、 技术的成熟程度, 适用范围和安全性 该研究以巨噬细胞清除 ferroptotic-tumor cell 的吞噬信号为突破口, 解析了情志应激影响肿瘤治疗 (以 ferroptosis 为抗癌机制) 的生物学机制, 并阐明了情志应激影响乳腺癌治疗的生物学机制, 为中医药在肿瘤的联合治疗中提供依据。 五、 应用情况及存在的问题 该项目利用现代医学技术手段和方法阐明了情志因素与乳腺癌易感性的关联性, 揭示了情志应激影响乳腺癌治疗的生物学机制, 丰富了中医情志致病理论的科学内涵, 同时也对研究和开发临床防治肿瘤的 药物提供新靶标和思路。 六、 历年获奖情况 在该项目的培育下, 项目负责人李怡芳获得广东省卓越青年团队项目; 培养青年教师1人 (孙万阳研究员) 获得广东省杰出青年人才项目; 培养/协助培养毕业生6名, 其中1人获得国家奖学金 (2018级罗卓), 1人获得“广东省优秀毕业生”荣誉称号 (2018级罗卓)。该项目研究成果作为关键支撑, 入选了中华中医药学会2021年度中医药十大学术进展。</p>