

2026 年安徽医学科技奖候选项目/候选人
公示内容

推荐奖种	安徽医学科技奖（基础类）
项目名称	新型维甲酸衍生物 ATPR 诱导肿瘤细胞分化的作用及机制研究
推荐单位/专科分会	安徽医科大学第二附属医院
推荐意见	同意
项目简介	细胞毒性抗肿瘤药物普遍伴有骨髓抑制、心脏毒性及肝肾损伤等严重不良反应，限制了其临床应用。诱导分化疗法以分化诱导剂促使肿瘤细胞向成熟方向分化，对正常细胞损伤较小，是抗肿瘤治疗的在研方向之一。全反式维甲酸（ATRA）在急性早幼粒细胞白血病（APL）治疗中疗效确切，但其临床应用受限于体内代谢迅速、给药频次高及部分患者不耐受等局限性。针对上述不足，本项目立足药物化学、药理学与肿瘤生物学交叉领域，取得了以下重要科学发现： （1）设计合成了具有中国自主知识产权的全新诱导分化类抗肿瘤化合物 ATPR。项目以 ATRA 为母核，在苯环引入氨基和三氟甲基以增强受体亲和力与代谢稳定性，对碳链末端酯化修饰以减缓体内代谢速率，获得全新化合物实体 4-氨基-2-三氟甲基苯基维甲酸酯（ATPR）。ATPR 是 RXR-α 高选择性配体（EC50=0.04 nM，亲和力约为 RAR-α 的 500 倍以上），对肝药酶 CYP26A1 的诱导作用较弱、体内半衰期较长；溶解性良好，在高温高湿条件下稳定。ATPR 已获中国专利 2 项（见附件 1 和 2）、美国专利 1 项（见附件 3）、欧洲专利 1 项（见附件 4），拥有中国自主知识产权，具备向临床转化的化合物基础。 （2）系统揭示了 ATPR 诱导 AML 细胞分化的多维药理机制。①发现 ATPR 通过激活维甲酸受体 RAR α 和 RAR β 启动分化相关基因转录，阻滞急性髓系白血病（AML）细胞于 G0/G1 期；诱导细胞内活性氧（ROS）积累，通过 ROS 调控 PTEN/PI3K/AKT 信号通路实现分化诱导与增殖抑制。②发现 ATPR 通过 ROS-自噬-溶酶体通路诱导 AML 细胞铁死亡，铁死亡与分化是 ATPR 诱导 AML 的竞争性细胞命运，抑制铁死亡可增强分化疗效；同时揭示 ATPR 可双向调控 AML 细胞自噬稳态，即在 PML-RAR α 驱动的 AML 细胞中诱导保护

性自噬，在 FLT3-ITD 驱动的 AML 细胞中则抑制过度自噬。③构建了 ATPR 诱导的 AML 细胞全转录组图谱，发现转录因子 E2F1 是 ATPR 调控 LncRNA 的中心节点。LncSIK1 通过 E2F1 调控自噬相关基因表达，Lnc-NR_104098 通过 E2F1 抑制 EZH2 转录，FLT3-ITD 突变则通过 E2F1 驱动嘌呤代谢重编程。④ 利用 Ribo-seq 与 RNA-seq 联合分析构建翻译图谱，发现 ATPR 以 eIF4E 为核心重编程 AML 细胞翻译组，据此提出“ATPR 先行诱导分化、PI3K/AKT 抑制剂后续清除残留”的序贯给药策略，为分化疗法的优化提供了新方案。 （3）将 ATPR 的抗肿瘤活性从 AML 成功拓展至多种实体肿瘤。发现 ATPR 在胃癌细胞中通过 RXR-α 高选择性结合诱导 G0/G1 期阻滞和凋亡；在乳腺癌 MCF-7 细胞中通过上调 RRIG1 介导增殖抑制和周期阻滞；在肝癌、肺癌、下咽癌、卵巢癌等实体肿瘤中亦表现出广谱抗肿瘤活性，提示 ATPR 的适应症具有从血液肿瘤拓展至实体肿瘤的潜力。 本项目先后获药物基地建设、科技重大专项和转化医学项目等 4 项课题资助，发表论文 73 篇（SCI 收录 33 篇），成果被 Leukemia、Autophagy、Bioactive Materials、Journal of Hematology & Oncology 等多本高影响力期刊引用，8 篇代表性论文他引总次数 138 次、单篇最高 53 次，研究内容在国内外学术会议中多次作特邀报告。项目为诱导分化疗法一线药物 ATRA 耐药或不耐受等临床瓶颈提供了实验依据，为肿瘤诱导分化疗法从血液肿瘤向实体肿瘤的拓展提供了基础医学支撑。课题组成员涵盖临床药理研究人员及药物临床试验专业人员，后续可依托已获中美欧三地专利保护的 ATPR 化合物实体，推进临床前药效评价与 I 期临床试验设计，为分化诱导剂从基础研究向临床应用转化奠定了团队基础和知识产权保障。									
代表性论文目录									
序号	论文名称	刊名	年, 卷(期)及页码	影响因子	全部作者（国内作者须填写中文姓名）	通讯作者（含共同，国内作者须填写中文姓名）	检索数据库	他引总次数	通讯作者单位是否含国外单位
1	ROS play an important role in ATPR inducing differentiation and inhibiting proliferation	Biological Research	2019, 52(1): 26	5.4	冯钰斌, 华肖肖, 牛若雯, 杜妍, 施丛	陈飞虎	Web of science	35	否

	of leukemia cells by regulating the PTEN/PI3K/AKT signaling pathway				健, 周仁鹏, 陈飞虎				
2	LncSIK1 enhanced the sensitivity of AML cells to retinoic acid by the E2F1/autophagy pathway	Cell Proliferation	2022, 55(3), e13185	7.6	王珂, 刘骏达, 邓格, 欧子瑶, 李舒芳, 徐小玲, 张梅菊, 彭晓清, 陈飞虎	陈飞虎	Web of science	10	否
3	Oncogenic FLT3 internal tandem duplication activates E2F1 to regulate purine metabolism in acute myeloid leukaemia	Biochemical Pharmacology	2023 Apr;210:1154-58	6.5	欧子瑶, 王珂, 沈文文, 邓格, 徐亚运, 王龙飞, 宰卓妍, 凌毅安, 张涛, 彭晓清, 陈飞虎	陈飞虎, 彭晓清	Web of science	6	否
4	Targeting ferroptosis contributes to ATPR-induced AML differentiation via ROS-autophagy-lysosomal pathway	Gene	2020 Sep 10;755:14488-9	2.7	杜妍, 鲍静, 张梅菊, 李兰兰, 徐小玲, 陈浩, 冯钰斌, 彭晓清, 陈飞虎	陈飞虎	Web of science	53	否
5	The Translational Landscape Revealed the Sequential Treatment Containing ATRA plus PI3K/AKT Inhibitors as an Efficient Strategy for AML Therapy	Pharmaceutics	2022 Oct 28;14(11):2329	6.9	王珂, 欧子瑶, 邓格, 李舒芳, 苏婧婧, 徐亚运, 周仁鹏, 胡伟, 陈飞虎	陈飞虎, 胡伟	Web of science	9	否
6	LncRNA NR-104098 Inhibits AML Proliferation and Induces Differentiation Through	Frontiers in cell and developmental	2020 Mar 26;8:142	5.3	冯钰斌, 胡爽, 李兰兰, 章圣鹏 刘纪	陈飞虎	Web of science	23	否

	Repressing EZH2 Transcription by Interacting With E2F1	biology			康, 徐小玲, 张梅菊, 杜天玺, 杜妍, 彭晓清, 陈飞虎				
7	Anti-tumor effect of 4-Amino-2-Trifluoromethyl-Phenyl Retinate on human breast cancer MCF-7 cells via up-regulation of retinoid receptor-induced gene-1	BIOMEDICINE & PHARMACOTHERAPY	2013 Oct;67(8):687-92	7.5	汪楠, 葛金芳, 潘春晓, 陈慧慧, 唐杰, 胡伟, 陈飞虎	陈飞虎, 胡伟	Web of science	1	否
8	4-氨基-2-三氟甲基苯基维甲酸酯对 K562 细胞分化和细胞周期的影响	中国药理学通报	2009, 25(09):1238-1243	0	阮晶晶, 陈飞虎, 徐佼, 沈娟, 石静波, 吴繁荣, 汪渊	陈飞虎	CSCD 核心库: 3711748	1	否

知识产权证明目录/代表性引文目录

序号	被引代表性论文序号	引文名称/作者	引文刊名	引文发表时间(年月日)
----	-----------	---------	------	-------------

完成人情况表

姓名	排名	职称	行政职务	完成单位	工作单位
周仁鹏	1	副主任药师	科研部负责人	安徽医科大学第二附属医院	安徽医科大学第二附属医院

对本项目的贡献	长期参与项目实验方案制定、临床样本收集、药物临床前研究及临床转化指导, 负责翻译调控、活性氧通路两大核心模块的研究设计与实验指导; 创新性提出 ATRA/ATPR 联合 PI3K/AKT 抑制剂序贯给药方案, 揭示 ROS-PTEN-PI3K/AKT 通路介导 ATPR 促分化、抑增殖的核心机制(对应重要科学发现 2); 同时依托药物临床试验专业背景, 全程指导 ATPR 主要药效学、一般药理学、急慢性毒性、安全药理等全套临床前研究方案设计与实施, 为 ATPR 新药申报及临床转化奠定坚实技术基础; 为代表性论文 1、5 共同作者。				
姓名	排名	职称	行政职务	完成单位	工作单位

王珂	2	药师	无	安徽医科大学第二附属医院	安徽医科大学第二附属医院
对本项目的贡献	在本项目中，主导完成了 E2F1-LncSIK1、翻译图谱与序贯治疗两个课题的主要实验工作，在 FLT3-ITD/E2F1 课题中完成了部分实验工作（对应重要科学发现 2），是代表性论文 2 和 5 的第一作者，代表性论文 3 的共同第一作者。				
姓名	排名	职称	行政职务	完成单位	工作单位
胡伟	3	二级教授	副院长	安徽医科大学第二附属医院	安徽医科大学第二附属医院
对本项目的贡献	在本项目中承担翻译图谱核心课题的研究指导工作，提出了构建 ATPR/ATRA 在 AML 细胞中诱导特异性翻译图谱的研究思路，提出 eIF4E 在 ATPR 诱导 AML 分化中发挥核心调控作用的假说，设计了整体翻译组重编程的系统性研究方案，为发现关键发现奠定了研究框架（对应重要科学发现 2）；是代表性论文[5]和[7]的通讯作者。				
姓名	排名	职称	行政职务	完成单位	工作单位
陈飞虎	4	教授	无	安徽医科大学	安徽医科大学
对本项目的贡献	ATPR 设计与合成的主要研究人，ATPR 已获中国、美国和欧盟专利授权，具有自主知识产权。负责各课题的总体设计指导与实施监督，是代表性论文 1、2、3、4、5、6、7、8 的通讯作者。				
姓名	排名	职称	行政职务	完成单位	工作单位
阮晶晶	5	主治医师	无	安徽医科大学	安徽医科大学第一附属医院
对本项目的贡献	在本项目中承担了 ATPR 早期研究和 K562 细胞分化课题的主要工作，参与了 ATPR 在大鼠体内的代谢和组织分布研究，为 ATPR 的药代动力学特征和肝脏靶向性数据提供了实验支撑（对应重要科学发现 1.2）；是代表性论文[8]的第一作者，是中国、美国专利的共同专利权人。				
姓名	排名	职称	行政职务	完成单位	工作单位
欧子瑶	6	助理实验师	无	安徽医科大学	安徽医科大学

对本项目的贡献	在本项目中承担了 FLT3-ITD/E2F1 课题和翻译图谱课题的实验完成工作，证实 E2F1 在 FLT3-ITD 驱动的 AML 细胞中调控了嘌呤代谢通路，揭示了 FLT3-ITD/E2F1/嘌呤代谢这一新的 AML 代谢调控轴（对应重要科学发现 2）；是代表性论文 3 的第一作者，5 的共同第一作者。				
姓名	排名	职称	行政职务	完成单位	工作单位
冯钰斌	7	副研究员	药学部主任助理	安徽医科大学	中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院）
对本项目的贡献	在本项目中承担了 ROS/PTEN/PI3K/AKT 课题和 Lnc-NR_104098 课题的主要实验完成工作（对应重要科学发现 2）；是代表性论文 1 和 6 的第一作者，4 和 7 的共同作者。				
姓名	排名	职称	行政职务	完成单位	工作单位
徐亚运	8	主管药师	无	安徽医科大学	合肥市第四人民医院
对本项目的贡献	在本项目中前期承担了 ATPR 在大鼠体内的组织分布和在体肠吸收研究，后期对 ATPR 诱导 AML 细胞分化中的自噬活性、翻译调控和长链非编码 RNA 的作用及机制开展了课题研究（对应重要科学发现 1、2），是代表性论文 3 和 5 的共同作者。				
姓名	排名	职称	行政职务	完成单位	工作单位
石静波	9	副教授	无	安徽医科大学	安徽医科大学
对本项目的贡献	在本项目中承担了 ATPR 合成的主要完成工作，完成了 ATPR 的全合成路线开发和工艺优化，合成了 ATPR 及系列维甲酸衍生物供药理学研究使用；完成了 ATPR 产物结构的全部结构确证表征工作，是 ATPR 专利的共同所有权人（对应重要科学发现 1）；是代表性论文 8 的共同作者。				
姓名	排名	职称	行政职务	完成单位	工作单位
杜妍	10	主管药师	无	安徽医科大学	安徽医科大学第一附属医院
对本项目的贡献	在本项目中承担了铁死亡课题的主要完成工作，完成了 ATPR 诱导 AML 细胞铁死亡的全部核心实验（对应重要科学发现 2）；是代表性论文 4 的第一作者，代表性论文 6 的共同作者。				

完成单位情况表			
单位名称	安徽医科大学第二附属医院	排名	1
对本项目的贡献	本单位在项目研究过程中负责课题方案的制订、实验路线的统筹规划和各子课题之间的协调推进，组织研究团队围绕 ATPR 在 AML 中的多维机制开展了系统研究。本单位提供了血液病实验研究平台，配备流式细胞分选仪、高通量测序平台、荧光定量 PCR 仪、激光共聚焦显微镜、超速离心机等关键设备，保障了多维机制研究的顺利开展。本单位研究人员作为多篇代表性论文的第一作者和通讯作者完成了主要论文的撰写与发表，并完成了相关课题的体内外药效学验证。本单位在本项目最具创新性的药理机制发现中发挥了主导作用，为研究的全面实施提供了核心技术平台和人员保障。		
单位名称	安徽医科大学	排名	2
对本项目的贡献	作为本项目的依托单位，参与了项目总体研究的制订与组织实施，承担了 ATPR 化合物设计合成工作。本单位在项目研究过程中负责整体研究框架的制订、各子课题的任务分解与进度统筹，组织协调研究团队协同推进项目实施。本单位作为国家自然科学基金等课题的依托单位，为本项目提供了主要经费保障。本单位提供了药物化学合成实验室及核磁共振谱仪、质谱仪、X-射线衍射仪、差示扫描量热分析仪等大型仪器设备平台，保障了化合物的合成、确证和供应。本单位研究人员作为代表性论文的第一作者和通讯作者，负责各课题的总体设计指导与实施监督。本单位在 ATPR 化合物设计合成、知识产权保护、经费保障和项目统筹管理方面发挥了不可替代的作用。		