

### 推荐国家自然科学基金项目公示

项目名称	基于仿生分子识别与原位生物合成探针的肿瘤检测与多模态成像研究
推荐单位	教育部
推荐单位意见： <p>我单位认真审阅了该项目推荐书及附件材料，确认全部材料真实有效，相关栏目均符合国家科学技术奖励工作办公室的填写要求。</p> <p>该项目属纳米技术与生物医学工程等学科交叉的前沿领域。项目团队发现了某些金属纳米簇在肿瘤等病变细胞/组织中与相关自由基及特异性生物活性物质的作用，原创性地提出并建立了通过活体原位生物合成荧光和磁性纳米簇实现肿瘤等病变部位的准确靶向与精确标记的生物自成像新方法及其实时动态多模式诊断的全新策略；同时，基于 ZnO、TiO<sub>2</sub> 等生物相容性优良的纳米材料及其多功能复合材料构造可控自组装体系，结合分子探针与先进靶分子、靶细胞研究技术，发展了超灵敏生物医学传感分析和高分辨、多模态生物成像新技术。进一步地，基于四硫富瓦烯衍生物、金属碳硼烷衍生物等新颖分子探针和纳米传感界面，采用生物超分子识别与自组装技术，系统建立了恶性肿瘤等病变细胞/组织及相关致病微生物的特异性识别检测与实时动态高灵敏示踪分析新方法。</p> <p>相关成果在 Angew. Chem. Int. Ed., Biomaterials, Chem. Mater., Sci. Rep. 等重要 SCI 期刊上发表学术论文 149 篇；8 篇代表性论文影响因子之和为 68，被包括 Chem. Rev. 等权威期刊在内的 SCI 期刊他引 424 次，单篇最高他引 107 次。获国家发明专利授权 12 项。除了基础研究方面的创新性贡献，项目所发展的关键技术具有可观的产业化前景，将有利于个体化医疗的开展，对保障人民健康、提高人民生活品质具有积极的推动意义。团队人员结构合理、合作密切，培养了数十名博士和硕士研究生，包括 1 位江苏省优秀博士论文获得者和 7 位江苏省优秀硕士论文获得者。</p> <p>对照国家自然科学基金授奖条件，推荐该项目申报 2017 年度国家自然科学基金二等奖。</p>	

## 项目简介:

恶性肿瘤等重大疾病相关生物物质的高灵敏检测与高分辨成像一直是医药卫生相关领域关注的重点。探求特异性高、敏感性强、成本低、受试者依从性好的新型筛查方法，用于恶性肿瘤等重大疾病的预警与早期诊断，已成为一个亟待解决的科学和技术难题。

针对该科学难点，该团队在科技部 973 计划和国家自然科学基金的资助下历经十年探索，不断积累研究经验，将仿生分子识别与组装技术与原位生物合成探针技术成功应用到肿瘤相关生物物质的高灵敏快速检测与高分辨成像分析等领域，取得了突破性的进展。为癌症早期诊断与治疗提供了新思路与新方法。其主要发现点如下：

**(1) 原创性地发现和提出通过活体原位生物合成荧光纳米簇实现肿瘤等病变部位的准确靶向与精确标记的生物自成像诊断的全新策略：**该项目团队原创性地发现和运用了纳米簇在肿瘤等病变细胞/组织中与相关自由基及特异性生物活性物质的作用，提出并建立了通过活体原位生物合成贵金属荧光纳米簇实现肿瘤等病变部位的准确靶向与精确标记的生物自成像诊断的全新策略；由此建立多模式细胞/活体瞬态分析与成像新技术和可视化监测新方法，实现多维成像、化疗以及生物治疗一体化，能够实时监测并快速发现细胞及活体内生物物质的动态变化。

**(2) 设计合成了新型药物载体和光敏剂实现肿瘤多模态成像与治疗：**基于ZnO、TiO<sub>2</sub>等纳米生物材料及其多功能复合纳米结构材料构造可控自组装体系，结合分子探针与先进靶分子、靶细胞研究技术，发展了超灵敏生物医学传感分析和高分辨、多模态生物成像新方法。

**(3) 基于复合纳米功能界面上分子探针的非标记光学/电学检测技术建立了肿瘤细胞及相关分子高灵敏快速检测与靶向治疗新方法：**基于四硫富瓦烯衍生物、金属碳硼烷衍生物等新颖分子探针和纳米传感界面，采用生物超分子识别与自组装技术，系统建立了恶性肿瘤等病变细胞/组织及相关致病微生物的特异性识别检测与实时动态分析新方法。

相关创新性成果现已在Angew. Chem. Int. Ed.、Biomaterials、Chem. Mater.、Scientific Reports等重要SCI期刊发表论文149篇；8篇代表性论文影响因子之和为68，被包括Chem. Rev.等权威期刊在内的SCI期刊他引424次，单篇最高他引107次。授权国家发明专利12项，申请国际专利2项。研究成果获得了验收专家和国际同行的高度评价。项目团队培养了包括1位江苏省优秀博士论文获得者和7位江苏省优秀硕士论文获得者在内的数十名博士和硕士。除了基础研究方面的创新性贡献，该项目团队所发展的具有自主知识产权的关键技术具有可观的产业化前景，将有利于个体化医疗的开展，对保障人民健康、提高人民生活品质具有积极的推动意义。

客观评价：

### 1. 项目验收结题

国家“973”计划项目子课题“基于仿生分子识别的传感与成像方法研究及其系统设计”(2010CB732404)成果得到验收专家一致好评。圆满完成国家自然科学基金“基于纳米界面超分子体系的生物单分子检测的研究”(20205001)、“基于纳米生物技术的新型抗癌药物及其靶向控释作用机制的高灵敏在线分析研究”(20675014)、“新型金属碳硼烷小分子探针在肿瘤耐药信号转导过程及药物靶点的研究”(90713023)，实现了各项科学目标。

### 2. 项目引用检索报告

发表SCI 期刊论文149篇。其中8篇代表性论文被他引431次，SCI他引424次。

### 3. 国内外同行在学术刊物上或公开场合发表的该项目主体核心内容的评价意见

研究成果被发表于*Nat. Mater.*, *Chem. Rev.*, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, *Biomaterials*, *Chem. Soc. Rev.*等核心期刊论文多次正面引述，引起广泛学术关注。遴选代表性引用及评论，归纳如下：

1) 美国Busch 生物医学奖获得者、Rutgers 新泽西州立大学生物医学工程系Ki - Bum Lee 教授在*Chem. Rev.* 2015, 115, 2483 (代表性引文**1**，附件**9**)中大段评论了代表性论文**1**(附件**1**)的研究成果，详细叙述了该研究的实验步骤和实验结果，对该团队利用复合物载体来增加膜渗透性的重要性给予高度评价。

2) 韩国科学院院士(Fellow of Korean Academy of Science and Technology)、浦项工科大学KwangS. Kim 教授在*Nature Communications* 2013, 4, 2221 (代表性引文**2**，附件**10**)中引用代表性论文**1**(附件**1**)，肯定了这类石墨烯纳米簇复合物在生物传感器、载药和癌细胞成像上有着广阔的应用前景。

3) 中国科学院院士汪尔康先生在*Nano Today* 2014, 9, 132 (代表性引文**3**，附件**11**)中以半页篇幅和图示方式评论了代表性论文**8**(附件**8**)，凸显该工作对实现肿瘤快速有效定位的重要意义。

4) 中科院上海硅酸盐研究所施剑林研究员的*Angewandte Chemie - International Edition* 2015,54, 1770 (代表性引文**4**，附件**12**)借助代表性论文**3**(附件**3**)的结果来说明ZnO产生电子 - 空穴对的机制及其在光动力学治疗上的应用。

5) 美国阿贡国家实验室TijanaRajh教授在*Chemical Reviews* 2014, 114, 10177 (代表性引文**5**，附件**13**)中以半段的篇幅详细叙述了代表性论文**5**(附件**5**)的研究发现，称“利用二氧化钛晶须能够更高效地促递送药物进入癌细胞”，充分展示了该项目团队的巧妙设计思路。

6) 德国马尔堡大学教授，ACS Nano副主编W. J. Parak等人在Chem. Rev. 2015, 115, 2109 (代表性引文**6**，附件**14**)借鉴了代表性论文**3**(附件**3**)的研究发现，指出我们发现的ZnO纳米颗粒在光照下可以通过产生超氧自由基来用于癌症治疗。

7) 希腊国家研究基金会N. Karousis教授在Chem. Rev., 2010, 110, 5366 (代表性引文**7**，附件**15**) 综述中积极评述了代表性论文**2**(附件**2**)的工作，肯定了该纳米结构传感界面的简便制备方法和由此获得的高分辨性能。

8) 美国布鲁克海文国家实验室著名教授S. S. Wong在Chem. Soc. Rev., 2009, 38, 1076(代表性引文**8**，附件**16**)综述中评述了代表性论文**2**(附件**2**)的工作，介绍了我们“通过柠檬酸剂量来控制金纳米颗粒尺寸”的思想，及其对传感性能的改进。

代表性论文专著目录:

1. Gold Nanoclusters and Graphene Nanocomposites for Drug Delivery and Imaging of Cancer Cells/ ANGEWANDTE CHEMIE- INTERNATIONAL EDITION / Wang, Chensu; Li, Jingyuan; Amatore, Christian; Chen, Yu; Jiang, Hui; Wang, Xuemei, 影响因子 11.261, 2011 年 50 卷 11644-11648 页, 发表时间 2011 年 12 月 2 日, 通讯作者王雪梅, 第一作者王晨苏、李景源, 国内作者王晨苏、李景源、陈彧、姜晖、王雪梅, SCI 他引 107 次, 他引总数 109 次, 国内完成;
2. One step synthesis of multiwalled carbon nanotube/gold nanocomposites for enhancing electrochemical response/ CHEMISTRY OF MATERIALS / Zhang, Renyun; Wang, Xuemei, 影响因子 8.354, 2007 年 19 卷 976-978 页, 发表时间 2007 年 3 月 6 日, 通讯作者王雪梅, 第一作者张仁云, 国内作者张仁云、王雪梅, SCI 他引 86 次, 他引总数 89 次, 国内完成;
3. A strategy for ZnO nanorod mediated multi-mode cancer treatment /BIOMATERIALS / Zhang, Haijun; Chen, Baoan; Jiang, Hui; Wang, Cailian; Wang, Huangping; Wang, Xuemei, 影响因子 8.557, 2011 年 32 卷 1906-1914 页, 发表时间 2011 年 3 月 15 日, 通讯作者王雪梅、陈宝安, 第一作者张海军, 国内作者张海军、陈宝安、姜晖、王彩莲、王荒平、王雪梅, SCI 他引 88 次, 他引总数 89 次, 国内完成;
4. The in vitro inhibition of multidrug resistance by combined nanoparticulate titanium dioxide and UV irradiation /BIOMATERIALS / Song, Min;Zhang, Renyun; Dai, Yongyuan; Gao, Feng; Chi, Huimei; Lv, Gang; Chen, Baoan; Wang, Xuemei, 影响因子 8.557, 2006 年 27 卷 4230-4238 页, 发表时间 2006 年 8 月 1 日, 通讯作者王雪梅, 第一作者宋敏, 国内作者宋敏、张仁云、戴永援、高峰、迟慧梅、吕刚、陈宝安、王雪梅, SCI 他引 39 次, 他引总数 40 次, 国内完成;
5. The incorporation of daunorubicin in cancer cells through the use of titanium dioxide whiskers /BIOMATERIALS / Li, Qingning; Wang, Xuemei; Lu, Xiaohua; Tian, Honger; Jiang, Hui; Lv, Gang; Guo, Dadong; Wu, Chunhui; Chen, Baoan, 影响因子 8.557, 2009 年 30 卷 4708 -4715 页, 发表时间 2009 年 9 月 15 日, 通讯作者王雪梅, 第一作者李庆宁, 国内作者李庆宁、王雪梅、陆小华、田宏迳、姜晖、吕刚、郭大东、吴春惠、陈宝安, SCI 他引 40 次, 他引总数 40 次, 国内完成;
6. Imaging and inhibition of multi-drug resistance in cancer cells via specific association with negatively charged CdTe quantum dots/BIOMATERIALS / Zhou, Yanyan; Shi, Lixin; Li, Qingning; Jiang, Hui; Lv, Gang; Zhao, Juan; Wu, Chunhui; Selke, Matthias; Wang, Xuemei, 影响因子 8.557, 2010 年 31 卷 4958-4963 页, 发表时间 2010 年 6 月 28 日, 通讯作者王雪梅, 第一作者周研研, 国内作者周研研、史立新、李庆宁、姜晖、吕刚、赵娟、吴春惠、王雪梅, SCI 他引 17 次, 他引总数 17 次, 国内完成;
7. Antimicrobial activity of a ferrocene-substituted carborane derivative targeting multidrug-resistant infection /BIOMATERIALS /Li, Shuihong; Wang, Zhaojin; Wei, Yuanfeng; Wu, Changyu; Gao, Shengping; Jiang, Hui; Zhao, Xinqing; Yan, Hong; Wang, Xuemei, 影响因子 8.557, 2013 年 34 卷 902-911 页, 发表时间 2013 年 1 月 28 日, 通讯作者王雪梅, 第一作者李水红, 国内作者李水红、王兆进、魏元锋、吴长宇、高生平、姜晖、赵心清、燕红、王雪梅, SCI 他引 15 次, 他引总数 15 次, 国内完成;
8. In vivo self-bio-imaging of tumors through in situ biosynthesized fluorescent gold nanoclusters / SCIENTIFIC REPORTS / Wang, Jianling; Zhang, Gen; Li, Qiwei; Jiang, Hui; Liu, Chongyang; Amatore, Christian; Wang, Xuemei, 影响因子 5.578, 2013 年 3 卷文章号 1157, 发表时间 2013 年 1 月 29 日, 通讯作者王雪梅, 第一作者王建玲, 国内作者王建玲、张根、李奇维、姜晖、刘重阳、王雪梅, SCI 他引 32 次, 他引总数 32 次, 国内完成;

主要完成人情况：

**1、王雪梅**，排名1，教授

工作单位：东南大学完成单位：东南大学

项目负责人，对项目发现点1、2、3作出了创新性贡献。负责整个项目的设计与规划、研究方向与研究内容的确定、研究方案的指导与实施，组建研究队伍和培养人才。设计构建了新型特异性生物分子探针和复合功能纳米界面，在探索高灵敏成像与超分子识别检测新技术方面做出了一系列创新性的研究工作。投入工作量占本人总工作量的70%。

**2、陈宝安**，排名2，党委副书记，教授，主任医师

工作单位：东南大学完成单位：东南大学

该项目的主要参与者，主要从事纳米药物载体的多模态成像与治疗的研究和临床试验验证工作，对项目发现点2、3作出了贡献。投入工作量占本人总工作量的70%。

**3、姜晖**，排名3，副研究员

工作单位：东南大学完成单位：东南大学

该项目的主要参与者，主要从事新型纳米生物传感平台的构建、高灵敏成像与超分子识别检测新技术方面的探索研究，对项目发现点1、2、3作出了贡献，投入工作量占本人总工作量的70%。

**4、张海军**，排名4，副研究员，医师

工作单位：东南大学完成单位：东南大学

该项目的主要参与者，主要负责构建了新型特异性生物分子探针和复合功能纳米界面，纳米药物载体制备及其多模态成像与治疗的研究做出了一系列创新性的研究工作。对项目发现点2、3作出了贡献，投入工作量占本人总工作量的70%。

**5、宋敏**，排名5，副研究员

工作单位：东南大学完成单位：东南大学

该项目的主要参与者，主要从事TiO<sub>2</sub>纳米光学材料的载药、细胞递送、肿瘤成像与有效化疗、光疗和逆转耐药等治疗方面作了探索性研究，对项目发现点2、3作出了重要贡献，投入工作量占本人总工作量的70%。

完成人合作关系说明：

项目第一完成人王雪梅教授是整个项目研究思路的提出者和制定者，是代表性论文1-8的通讯作者，项目成果由其多位合作者及指导的多届研究生完成。完成人陈宝安教授、姜晖副研究员（王雪梅教授课题组成员）作为合作者先后加入该项目研究，张海军为陈宝安教授的博士生，宋敏为王雪梅教授的博士生，均前后参与项目研究。他们对整个项目做出了重要贡献，取得多项创新性成果。在该项目研究过程中：

完成人陈宝安自2005年1月1日参加了项目的研究，和王雪梅教授共同署名发表论文53篇，该项目代表性论文中有2篇有二人共同署名，和王雪梅教授在已授权发明专利列表中有共同署名2项；

完成人姜晖自2007年9月1日参加了项目的研究，和王雪梅教授共同署名发表论文54篇，该项目所列代表性论文中有6篇有二人共同署名，和王雪梅教授在已授权发明专利列表中有共同署名2项；

完成人张海军自2007年9月1日参加了项目的研究，和王雪梅教授共同署名发表论文8篇，该项目代表性论文中有1篇有二人共同署名；

完成人宋敏自2005年9月1日参加了项目的研究，和王雪梅教授共同署名发表论文16篇，该项目所列代表性论文中有1篇有二人共同署名，和王雪梅教授在已授权发明专利列表中有共同署名2项。

完成人合作关系情况汇总表

序号	合作方式	合作者 (项目排名)	合作时间	合作成果	证明材料	备注
1	论文合著、 共同知识 产权	陈宝安(2)	2005-1-1 至 2013-3-15	A strategy for ZnO nanorod mediated multi-mode cancer treatment.等	代表性论文3、4(附件3、4); 专利7、11(附件29, 30)	
2	论文合著、 共同知识 产权	姜暉(3)	2007-9-1 至 2013-3-15	Gold Nanoclusters and Graphene Nanocomposites for Drug Delivery and Imaging of Cancer Cells.等	代表性论文1、3、5、6、7、8(附件1、3、5、6、7、8); 专利1、9(附件28, 30)	
3	论文合著	张海军(4)	2007-9-1 至 2011-6-30	A strategy for ZnO nanorod mediated multi-mode cancer treatment.	代表性论文3(附件3)	
4	论文合著、 共同知识 产权	宋敏(5)	2005-9-1 至 2008-6-30	The in vitro inhibition of multidrug resistance by combined nanoparticulate titanium dioxide and UV irradiation.	代表性论文4(附件4); 专利6、11(附件29, 30)	



## 知情同意证明:

### 八、知情同意证明

本人王晨苏、李景源、张仁云、李庆宁、周研研、李水红、王建玲在下列文章中分别作为第一作者（或共同第一作者）和王雪梅教授等有共同署名，王雪梅教授为下列文章的通讯作者。这些工作是在中华人民共和国国内立项、完成，并受到中华人民共和国相关国家项目的支持。本人是在王雪梅教授的指导下以研究生或本科生身份完成了这些工作。

因中华人民共和国“国家自然科学奖”申报指南中对主要完成人数目有限制，本人现同意王雪梅教授等将下列论文作为代表作申报中华人民共和国“国家自然科学奖”，且同意不以完成人身份参加申报。

签名: 王晨苏 李景源 张仁云 李庆宁  
周研研 李水红 王建玲

### 文章列表:

- [1] Wang, C. S.; Li, J. Y.; Amatore, C.; Chen, Y.; Jiang, H.; Wang, X. M. Gold Nanoclusters and Graphene Nanocomposites for Drug Delivery and Imaging of Cancer Cells. *Angew Chem Int Edit* **2011**, *50*, 11644-11648.
- [2] Zhang, R. Y.; Wang, X. M. One step synthesis of multiwalled carbon nanotube/gold nanocomposites for enhancing electrochemical response. *Chem Mater* **2007**, *19*, 976-978.
- [3] Li, Q. N.; Wang, X. M.; Lu, X. H.; Tian, H. E.; Jiang, H.; Lv, G.; Guo, D. D.; Wu, C. H.; Chen, B. A. The incorporation of daunorubicin in cancer cells through the use of titanium dioxide whiskers. *Biomaterials* **2009**, *30*, 4708-4715.
- [4] Zhou, Y. Y.; Shi, L. X.; Li, Q. N.; Jiang, H.; Lv, G.; Zhao, J.; Wu, C. H.; Selke, M.; Wang, X. M. Imaging and inhibition of multi-drug resistance in cancer cells via specific association with negatively charged CdTe quantum dots. *Biomaterials* **2010**, *31*, 4958-4963.
- [5] Li, S. H.; Wang, Z. J.; Wei, Y. F.; Wu, C. Y.; Gao, S. P.; Jiang, H.; Zhao, X. Q.; Yan, H.; Wang, X. M. Antimicrobial activity of a ferrocene-substituted carborane derivative targeting multidrug-resistant infection. *Biomaterials* **2013**, *34*, 902-911.
- [6] Wang, J. L.; Zhang, G.; Li, Q. W.; Jiang, H.; Liu, C. Y.; Amatore, C.; Wang, X. M. In vivo self-bio-imaging of tumors through in situ biosynthesized fluorescent gold nanoclusters. *Sci Rep* **2013**, *3*, 1157.