代表作1：

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 论文题目 | Tumour necrosis factor superfamily member 15 (Tnfsf15) facilitates lymphangiogenesis via up-regulation of Vegfr3 gene expression in lymphatic endothelial cells | 影响因子 | 7.4 |
| 期刊名称 | Journal of Pathology | 期刊分区 | 1 |
| 介绍 | 淋巴管新生是胚胎发育过程中一个至关重要的环节，同时在很多病理条件下也可以观察到淋巴管新生，比如淋巴水肿，炎症和肿瘤等。VEGF-C/D和VEGFR3信号通路在调节淋巴管新生中起到重要的作用。肿瘤坏死因子超家族成员15（TNFSF15），已被证实能够引起血管内皮细胞凋亡，其对淋巴内皮细胞的功能未知。本研究首次证明，TNFSF15能够促进淋巴内皮细胞的增殖和迁移能力，促进淋巴管新生，增强淋巴管的吸收能力。TNFSF15可明显上调淋巴内皮细胞VEGFR3的表达。当用siRNA敲降DR3或用中和抗体抑制阻断TNFSF15-DR3受体配体相互结合时，TNFSF15上调VEGFR3的功能丧失。分子机制上，TNFSF15-DR3的结合能够招募DR3下游的TRADD、TRAF2、RIP和cIAP1等一系列蛋白，进而激活淋巴内皮细胞中的NF-κB信号通路，在mRNA和蛋白水平上调VEGFR3的表达。系统性的给高表达TNFSF15的转基因孕鼠注射中和抗体4-3H能够抑制胎鼠的淋巴管新生，从反面证明TNFSF15能促进淋巴管新生；在验证淋巴管重吸收能力的实验中，高表达TNFSF15的转基因小鼠以及TNFSF15重组蛋白刺激后的野生型小鼠均能增强淋巴管重吸收能力。这些发现表明，TNFSF15能够促进淋巴管新生，以及增强淋巴管重吸收能力，暗示TNFSF15有可能成为治疗淋巴水肿的药物。 |

代表作2：

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 论文题目 | TNFSF15 suppresses VEGF production in endothelial cells by stimulating miR-29b expression via activation of JNK-GATA3 signals | 影响因子 | 5.0 |
| 期刊名称 | Oncotarget | 期刊分区 | 1 |
| 介绍 | 血管内皮细胞生长因子（VEGF）是调控血管新生的核心因子，参与多种病程进展。其表达在正常组织中较低，但在肿瘤等病变组织中表达量异常增高。肿瘤坏死因子超家族成员15（TNFSF15）是一个抗血管新生因子，主要由正常血管内皮细胞产生。我们的研究发现VEGF和TNFSF15是一对血管生长正负调控因子，他们的平衡及转换调控血管新生，其对肿瘤的生长和转移至关重要，但其机制未知。本论文首次阐明，血管生长负调控因子TNFSF15下调血管内皮细胞VEGF分泌的分子机制。TNFSF15可以上调miRNA-29b的表达，后者直接靶向VEGF的3’ UTR，抑制小鼠内皮细胞VEGF的表达。用siRNA沉默TNFSF15的受体DR3或者用中和抗体4-3H抑制TNFSF15的活性，可明显抑制内皮细胞miRNA-29b的表达，恢复VEGF的表达。进一步，我们发现TNFSF15能够活化JNK信号，进一步促进GATA3的转录，从而促进miRNA-29b的表达。用JNK的抑制剂SP600125或JNK的siRNA抑制JNK的信号活性，导致删除TNFSF15诱导的GATA3的表达。进而，用siRNA沉默GATA3表达，抑制TNFSF15诱导的miRNA-29b的表达。综上所述，血管生长负调控因子TNFSF15抑制血管生长正调控因子VEGF表达的分子机制是由于TNFSF15/DR3激活了JNK-GATA3信号通路，从而刺激miRNA-29b的表达，后者抑制内皮细胞VEGF的产生。 |

代表作3：

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 论文题目 | Synthesis and antitumor activity of novel substituted uracil-1 ’ ( N )-acetic acid ester derivatives of 20( S )-camptothecins | 影响因子 | 3.9 |
| 期刊名称 | European Journal of Medicinal Chemistry | 期刊分区 | 2 |
| 介绍 | 喜树碱及其衍生物是临床上常用的抗肿瘤药。遗憾的是喜树碱的开环形式产生毒性且抗癌活性变差。为了寻找高效低毒的喜树碱抗肿瘤衍生物，我们设计合成了15个新型的卤代尿嘧啶乙酸酯化的喜树碱衍生物**6**-**20**。用肿瘤细胞系A549、Bel7402、BG C-823 、HCT-8 和A2780对这些喜树碱衍生物进行体外抗肿瘤活性分析，结果表明大部分衍生物超过或者具有与喜树碱和拓扑替康相当的细胞毒性，其中新衍生物**12**和**13**效果最佳。我们进一步对四个化合物**9**、**12**、**13**、和**16**在小鼠体内进行其对移植瘤H22 、BGC-823 和Bel-7402抗肿瘤活性检测，结果显示衍生物**12**和**13**对小鼠肝癌H22移植瘤的抗肿瘤活性与紫杉醇和环磷酰胺的活性接近。进一步的荷瘤小鼠动物模型分析发现，衍生物**12**对人胃癌BGC-823的抗肿瘤活性（95.97%）与伊立替康的活性（94.10%）相似，但对人肝癌Bel-7402的抗肿瘤活性（81.45%）优于拓扑替康（45.48%）。在抗肿瘤机制上，衍生物**12**与拓扑替康的机制相似，能够抑制拓扑异构酶I的活性，导致细胞阻止在G2/M期，造成细胞凋亡，但其活性更高。这些结果表明，喜树碱衍生物**12**具有成为新型高效抗肿瘤药物的前景。 |