



广博慈爱 追求卓越

第442期

2013年2月15日

瑞金醫院報

上海交通大学医学院附属瑞金医院主

RUIJIN HOSPITAL NEWS

http://www.rjh.com.cn

陈赛娟领衔的『重编程造血细胞的基础与临床应用研究』

国家重大科学研究计划启动会召开



□ 通讯员 徐懿萍

本报讯 由我院陈赛娟院士担任项目首席科学家,联合中国人民解放军军事医学科学院、中国科学院上海生命科学研究院、上海交通大学、上海师范大学、中国医科大学组成的研究团队,共同申请并获得科技部资助的2013年度国家重大科学研究计划“重编程造血细胞的基础与临床应用研究”,于2月18日召开项目启动会。科技部重大项目处处长傅晓峰、上海市科委秘书长马兴发、上海市科委基础处处长傅国庆、重大研究计划咨询专家组周琪、王小宁教授均出席会议。陈赛娟院士携课题组对项目实施方案进行详细的汇报并讨论,与会专家对研究方案给予充分肯定,同时对项目实施计划及可能存在的问题提出了行之有效的建议。

该项目针对临床对血制品和造血干细胞(HSC)的巨大需求,将运用细胞生物学、分子生物学、遗传学、表观遗传学以及模式生物学等实验方法,结合细胞重编程技术与基因治疗的方法,着力建立完备的体细胞转分化为HSC的高效系统和诱导多能干细胞(iPSC)定向诱导分化为HSC的实用体系;并以正常及诱导的HSC为研究对象,系统全面地分析造血干细胞的遗传和表观遗传调控机制在体细胞重编程过程中的作用;尝试在iPSC定向诱导分化为HSC的研究基础上,探讨重编程HSC进行白血病HSC移植临床应用的可能性,结合基因治疗的方法进行以血友病甲为模型的遗传性疾病的再生医学研究;解决临床治疗中对血液制品和HSC的大量需求以及HSC移植过程中免疫排斥反应等重大问题。

创新,学科发展的不竭动力

□ 宁光

新年伊始,盘点科研,又是一个丰收年:纵向科研经费总额1.6亿;国家自然科学基金100项;又获一项国家科技进步奖二等奖;SCI论文266篇,表现不俗75篇,全国医疗机构第四名;国际论文被引用篇数第三名;血液研究所顾晓菁获得“全国优秀博士学位论文”,这是时隔6年后瑞金医院培养的研究生再获此殊荣。学科建设,成绩亦是斐然:复旦版医院排行榜全国第四,上海第一,有13个学科进入全国前十;18个学科成为卫生部临床重点专科,上海最多;上海市重中之重计划瑞金获得两个临床医学中心和两个临床重点专科。当然,更可喜的是上海转化医学中心临床部已进入实际启动阶段,此项目的实施将为瑞金科研创新和成果的临床转化带来新的契机。

非常令人惊喜的是,职代会中各位代表和医院职工讨论最多和最关心的还是学科发展,大家建言献策,又多集中在如何让各自的学科持续发展,保持国内领先,甚或达到国际先进水平。学科发展的动力是什么?春节前后,我曾走访过几个学科,力图寻找答案,本以为会有各色各样的答案,但让我惊奇的是,答案竟然是相同的:创新!

我们很多同事几年前因为参加中美21世纪医学论坛访问过美国的约翰霍普金斯大学医学院和医院,那是一个在巴尔的摩市的医院,没有围墙,不大,大概占2个街区,总的规模只有一千张床位,这与国内动辄几千张床位的医院相比,真的是一家小医院!但这家医院在美国却是响当当:自美国News&World Reports有美国最佳医院排行榜23年中,它21次位居榜首!为何有如此骄人的成就?打开约翰霍普金斯医

院的网站首先映入眼帘的是:Innovations in Patient Care,又是创新!原来,好医院,好学科,其实道理是相通的:创新。

什么是创新?在医院内,创新就是将我们的临床实践不断完善,从而获得更完美的诊治手段,解患者之病痛,而创新的过程就是科研,就是研究。因此,创新并不是遥不可及,创新就在我们身边,一个小的手术方式的改进,一个小的服药方法的优化,都会闪烁着创新的火花。积若干小创新在一起,或许就会有大的变革,就会形成学科的特色和强项,就会奠定学科在学术界的地位,学科就会发展。发源于临床实践的创新是最有生命力的科研,因为可以解决临床的问题和困惑,使得临床诊治手段更加完善。当然,如果你想将研究成果与别人分享,将你的诊治经验介绍给他人时,最好的办法就是论文,你想让更多的人知道你的结果分享你的经验,所以就会选择影响力大的杂志,而衡量的尺度就是Impact Factor!如果你想将你的创新用知识产权的形式保护起来,这就是专利,而最终还是希望自己的研究成果转化成可临床应用的技术,所以就有了转让,让专门的工厂去生产,这就是成果的转化。因此,科研决不是为了科研而科研,更不会把发表论文作为科研的最终目的,科研尤其是医院内进行的科研,其最终的目的还是为临床服务,为提高临床诊治水平服务。

心外科学科带头人赵强说,学科建设要做到“人无我有、人有我特、人特我专”,强调的就是创新。呼吸科主任时国朝也曾深有感触地说“虽然病



我院首获两项国家优秀青年科学基金项目



毕宇芳 医学博士,副主任医师,博士生导师。现就职于上海交通大学医学院附属瑞金医院,任上海市内分泌代谢病研究所副所长、卫生部内分泌代谢病重点实验室流行病学研究组组长。兼任中华医学会内分泌学分会青年委员会副主任委员、上海市医学会内分泌学分会委员,Journal of Diabetes 编委。

毕宇芳立足临床,深入科研,带领研究团队建立了以“城镇化进程中的代谢性疾病风险研究”、“中

国糖尿病调查”、“中国糖尿病患者肿瘤发生风险的前瞻性随访”三项研究为基础的全国人群研究基地,创建了40余万人份包含临床信息、血液、尿液及DNA样本的自然人群研究资源库,主要致力于II型糖尿病等代谢性疾病的环境与遗传危险因素研究。近年共发表论著60余篇,其中SCI-E收录30余篇,第一作者6篇,通讯作者6篇,第一作者与通讯作者总影响因子47分,文章总引用次数194次,其中他引174次。作为负责人分别承担国家自然科学基金面上项目、上海市人事局留学回国人员资助项目、上海交通大学医学院新百人计划资助项目;作为主要研究人员参加科技部“重大新药创制”科技重大专项、卫生部卫生行业科研基金专项等多项重大科研课题的研究工作。

本科题侧重于双酚A的研究。环境内分泌干扰

物双酚A影响婴幼儿生长发育受到广泛关注,但科学界对于双酚A是否影响成年人代谢功能尚无确切认识,申请者带领研究团队在国际上率先报道双酚A高暴露增加II型糖尿病等代谢性疾病患病风险,研究结果分别发表于Annals of Internal Medicine, JCEM, Kidney International, Epidemiology 等高水平杂志,研究结论为双酚A是否影响代谢的激烈争议提供了依据,并受到国际关注。本项目将在既往研究基础上,通过人群随访研究进一步证实双酚A长期高暴露可致代谢性疾病,并基于动物模型深入研究双酚A影响代谢的作用机制,以探索更合理的、通过改善环境,降低II型糖尿病等代谢性疾病发生风险的防治新模式,为代谢性疾病公共卫生预防政策的制定提供新思路和新证据。

本版责任编辑 丁燕敏



王月英 博士,副研究员。现就职于上海交通大学医学院附属瑞金医院上海血液学研究所,从事白血病发病机制和靶向治疗研究。中国病理生理学会会员。作为第一负责人,共承担国家级课题3项,上海市科委课题2项。其中,已完成“国家自然科学基金-青年科学基金”和“上海市青年科技启明星计划”各一项。目前,作为第一负责人承担“国家自然科学基金-优秀青年科学基金”、“国家科技重大专项课

题-新药创制”及“上海市青年科技启明星计划(跟踪)”各一项;作为研究骨干参与973项目计划课题一项。作为第一作者或并列第一作者发表SCI收录论文5篇,分别发表于PNAS, Blood 和 Leukemia 等杂志,总的影响因子45.52分,他人引证达159次。相关研究成果获得国家发明专利2项。

近五年来主要以M2b型急性髓系白血病(AML-M2b)、慢性粒细胞白血病(CML)急变以及急性淋巴细胞性白血病(ALL)为研究对象,取得了突出成绩。发现了受体酪氨酸激酶C-KIT基因突变/高表达与AML-M2b白血病密切相关,进行了深入的体内外功能研究,建立了共表达C-KIT突变和AML1-ETO的小鼠白血病模型。研究了RUNX1基因突变在CML急变机制中的作用,发现突变型RUNX1不仅失去了转录激活能力,

另外还对野生型RUNX1蛋白具有显性负抑制作用,突变型RUNX1和BCR-ABL共表达能够诱导小鼠发生CML急性期样或加速期样的疾病表型。此外通过对1346例中国儿童和成人ALL患者标本的分析及与西方人群的比较,揭示了其遗传学异常的特点及其与预后的关系。

本项目拟在前期工作的基础上,应用建立的AML-M2b白血病小鼠模型,进行针对致病基因的靶向及联合治疗研究,将有助于揭示AML-M2b联合靶向治疗的作用及其机制,为指导临床试验提供科学依据;针对前期在AML-M5白血病患者中筛查到的重要的表观遗传学修饰蛋白DNMT3A突变,进行体内外的功能研究,不仅有助于阐明AML-M5的发病机制,还能为临床提供新的分子标志和潜在的治疗靶点。

我院 2012 年国家自然科学基金喜获 100 项

重点项目	优秀青年科学基金	重大研究计划	中加合作	海外及港澳学者合作研究基金
血研所 任瑞宝	内分泌科 毕宇芳	外科 刘炳亚	内分泌科 宁光	神经内科 祝雄伟
高血压科 高平进	血研所 王月英			

面上项目一览表	
科室	面上项目
内分泌科	洪洁、王曙
内研所	曹亚南、马勤耘、田景琰、徐敏、张宏利、周丽斌
血液科	李军民、沈树红
血研所	陈冰、李克勤、施静艺、王侃侃、奚晓东、诸江
外科	赵任、林谋斌
外研所	蒋兆彦、苏丽萍
高研所	李燕、吴胜男
神经内科	曹立、殷卫海
儿内科	夏振炜、周同
放射科	陈克敏、潘自来
骨科	徐向阳
呼吸科	李庆云、时国朝
急诊科	叶静
泌尿外科	沈周俊、邵远、祝宇
灼伤整形科	郇京宁、姜育智、刘琰、牛轶雯、乔亮
神经外科	孙伯民、孙青芳、王启弘
肾脏科	王伟铭
核医学科	李彪
消化内科	涂水平、王立夫
心内科	吴立群、沈卫峰、陈康
卢中心	王忠敏

国家自然科学基金重点项目

补体调节的血管外周免疫微环境在血管损伤中的机制研究

众所周知，血管损伤是一种慢性低度的免疫炎症反应过程，但补体参与血管外膜炎症反应尚未见报道。课题组前期研究发现血管损伤时大量巨噬细胞在血管外周组织浸润，并伴有补体 C3 表达增加。该项目在此基础上，以免疫炎症反应调节的血管外周微环境为切入点，围绕补体途径激活与抑制这一核心问题，主要研究：1) 血管损伤诱导血管外周免疫微环境改变的生物学效应与调节机制；2) 补体系统参与血管外周巨噬细胞与血管微环境的相互作用机制；3) 补体系统介导的血管外周组织炎症反应参与血管功能调节的机制；4) 通过整体干预巨噬细胞及补体活性因子研究其介导的血管外周免疫微环境的改变在血管损伤中的作用机制；5) 利用骨髓重建技术条件性抑制巨噬细胞补体途径激活，研究巨噬细胞介导的补体途径对血管外周免疫微环境的调控机制。从而通过上



述研究证实血管外周免疫细胞介导的补体活化是致血管炎症病变的重要因素之一，并为防治血管病变提供新靶点和途径，为制定血管损伤的早期干预策略提供科学依据。

项目负责人：高平进 研究员，博士生导师

现任上海交通大学医学院附属瑞金医院高血压科主任，上海市高血压研究所副所长，上海市血管生物学重点实验室主任。主要社会兼职：中华医学会全国心血管委员，中国医师协会高血压专业委员会副主任委员，中华医学会上海心血管委员会高血压学组组长，中国高血压联盟常务理事，中国病理生理学会第七届心血管专业委员会委员等。在以血管外膜为重点的高血压血管重塑的机制研究方面有

一定的经验积累和良好的实验基础。近年来作为国家项目负责人，已完成二项国家“863”计划（分别于2003年、2009年结题），二项国家“973”子项目《心血管细胞分化、表型转化在心脑血管重塑中的作用》（2005年9月结题）及多项国家自然科学基金面上项目。近年来发表国内外论文100篇（其中SCI论文36篇），获2004年中华医学一等奖（第二完成人）2008年上海自然基金三等奖（第二完成人）。

RAS 相关肿瘤靶点鉴定及其化学干预

课题组长期研究发现，RAS 蛋白是具有分子开关作用的小分子 GTP 酶，在调控细胞的生长、分化、凋亡等重要生命活动中起信号传导作用。



RAS 异常激活与恶性肿瘤的发生发展密切相关，课题组同时发现 RAS 棕榈酰化对于其诱导白血病发生是必需的，揭示针对 RAS 棕榈酰化修饰的靶向干预在相关肿瘤治疗方面可能有效。

该课题应用条件性基因敲除及 RNA 干扰技术研究 RAS 棕榈酰转移酶 (PATs) 的正常生理功能及其在肿瘤发生过程中的作用，揭示 RAS-PATs 作为疾病治疗靶点的潜能，预测靶向蛋白质棕榈酰化修饰治疗对机体的作用；系统性鉴定 PATs 底物，为靶向药物研发和个体化治疗策略提供依据；筛选靶向小分子化合物探针，为深入认识 RAS 棕榈酰化的生物学过程提供重要的研究工具，为重大疾病的诊断和防治提供新的标记物、新的药物作用靶点和先导结构，从而为创新药物的发展奠定基础。

项目负责人：任瑞宝 研究员，博士生导师

现任上海交通大学医学院附属瑞金医院上海血液研究所常务副所长，研究员。他长期从事分子生物学，疾病学及治疗学研究。在 Cell、Nature、Science、Genes&Development、PNAS、Blood、MBC、Cancer Research 等重要学术期刊上发表 50 多篇论文，引用率达 6000 次。发表在 Science 杂志上的一篇文章在 1993 年全世界论文引用次数最多的十篇论文中排名第三。获美国国立卫生院，美国国防部及美国肿瘤协会等多项研究基金。已培养了超过 20 名

的博士研究生，博士后和访问学者。先后获美国肿瘤协会，美国 March of Dimes, Basil O' Connor 和白血病及淋巴瘤协会学者奖。历任 Brandeis 大学终身教授，生物系联席系主任，Brandeis 大学生物安全委员会主席，美国国家卫生研究院血液学项目评审委员会委员，白血病及淋巴瘤协会评审委员会委员及美国国防部 CML 项目评审委员会主席。现任 JHQ (美国血液与肿瘤学杂志) 常务副主编和 JBC (美国生物化学杂志) 编委。2011 年入选中组部千人计划。

青年科学基金项目一览表

科室	青年科学基金项目
内分泌科	赵琳、周瑜琳
内研所	顾燕云、李文毅、陆炎
血液科	程澍、许彭鹏
血研所	刘元昉
外科	乐飞、马君俊、杨中印
高血压科	唐晓峰
高研所	李群
神经内科	曾丽莉、陈晟、衡鑫、栾兴华、马建芳、任汝静、王志全、吴逸雯
儿内科	苏雯
放射科	管永靖、林晓珠
呼吸科	冯耘、周敏
肾脏科	冯晓蓓、靳远萌、马骏
同位素	黄秋
消化内科	夏璐
心内科	方跃华、杨克
ICU	刘一云
分子中心	潘春明
检验系	刘湘帆
皮肤科	朱海琴
乳腺中心	陈小松、黄欧
伤科	罗仕华
伤研所	林柳兰
心脏外科	李海清



2012年度获各类科技奖一览表

获奖项目	获奖名称	科室	获奖人员	授奖单位
类固醇激素与肾上腺疾病发病机制新发现与诊治关键技术建立和应用	国家科技进步二等奖	内分泌科	宁光、王卫庆、王继光、李小英、崔斌、苏頌为、叶蕾、袁文祺、毕宇芳、马勤耘	国务院
严重烧伤一体化救治新技术的研究与应用	国家科技进步二等奖 第二位:瑞金医院	烧伤所	陆树良(第四完成人)	国务院
分子标志物在胃癌发病机制及转化医学研究中的应用	上海市科技进步一等奖	外研所	朱正纲、傅国辉、刘炳亚、于颖彦、瞿颖、吴云林、顾琴龙、李建芳、李琛、严超、张俊、刘文韬、燕敏、沈炜炜、程时丹	市政府
帕金森病发病新机制、诊断新标志、治疗新方法及其临床应用	上海市科技进步一等奖	神经内科	陈生弟、周嘉伟、刘军、丁健青、王刚、尹延青、潘静、汪锡金、叶民、朱孝东、桂雅星、刘卫国	市政府
胰腺癌基因的鉴定与临床应用	上海市科技进步二等奖	消化内科	袁耀宗、王立夫、叶静、何相宜、姚玮艳、周琳、李雷、贲其稳、诸琦、黄佳	市政府
胰腺癌基因的鉴定与临床应用	高等学校科学研究优秀成果奖(科学进步)二等奖	消化内科	袁耀宗、王立夫、叶静、何相宜、姚玮艳、周琳、李雷、贲其稳、诸琦、黄佳、刘军、李为光、曹海霞	教育部
以分子标志物为基础的胃癌发病分子机制研究	高等学校科学研究优秀成果奖(自然科学)二等奖	外研所	刘炳亚、傅国辉、于颖彦、瞿颖、李建芳、朱正纲、顾琴龙、吴云林、沈炜炜、张俊、刘文韬、燕敏、俞培素	教育部
微创超低位直肠癌保肛手术关键技术的建立与临床应用	中华医学科技二等奖	外科	郑民华、陆爱国、冯波、马君俊、王明亮、胡伟国、毛志海、臧璐、董峰、李健文	中华医学会
急性心肌梗死直接冠状动脉介入治疗基础研究及临床应用	中华医学科技二等奖	心内科	沈卫峰、杨跃进、张奇、赵京林、张瑞岩、窦克非、胡健、张海涛、陆林、程裕彤	中华医学会
恶性淋巴瘤靶向治疗的基础和临床	华夏医学科技一等奖	血液内科	赵维莅、周剑峰、王黎、李军民、曹阳、沈志祥、洪振亚、陈赛娟、沈杨、朱勇梅	中国医促会
胆石病发病机制及高危人群的预测	华夏医学科技三等奖	外科	张圣道、韩天权、黄薇、蒋兆彦、费健、牛振民、陈胜、朱坚	中国医促会
肝炎病毒感染相关肝病疾病进展的基础和临床	上海医学科技一等奖	感染科	谢青、韩泽广、王晖、项晓刚、蔡伟、桂红莲、林兰意、石翠翠、赵钢德、周惠娟	上海医学会
微创超低位直肠癌保肛手术关键技术的建立与临床应用	上海医学科技二等奖	外科	郑民华、陆爱国、冯波、马君俊、王明亮、胡伟国、毛志海	上海医学会
嗜铬细胞瘤早期诊断与治疗的推广应用	上海医学科技推广奖	内分泌科	王卫庆、宁光、崔斌、祝宇、苏頌为、孙福康、袁文祺	上海医学会
《享受健康人生-糖尿病细说与图解》	上海医学科技三等奖	内分泌科	许曼音、赵列宾、陈名道、罗邦尧、宁光	上海医学会
病原菌感染的结构生物学基础	上海医学科技三等奖	血研所	蒙国宇、蔡循、梁文学、肖润、王鹏然	上海医学会
特大型公立医院抗菌药物的管控与创新实践	中国药学会科技三等奖	药剂科 信息科 院感科	袁克俭、杨婉花、索仲良、倪语星、袁俊毅、方洁、糜琛蓉、陈冰等	中国药学会
上海医学科技管理先进集体		科教处		上海医学会



获奖名称:国家科技进步二等奖

主要完成人:宁光、王卫庆、王继光、李小英、崔斌、苏頌为、叶蕾、袁文祺、毕宇芳、马勤耘

项目简介:类固醇激素作用广泛,研究其作用机制至关重要。肾上腺疾病诊治困难,致死致死率高,亟需建立临床诊治新技术。本研究紧扣临床需求,在深入探讨类固醇激素作用机制基础上,建立了一系列提高肾上腺疾病诊治水平的新技术,取得重要进展。首次发现并阐明三类固醇激素相关因子新的功能及分子机制。在此基础上,建立系统完整的激素测定技术方法,获得美国病理家协会认证,并建立与规范肾上腺疾病诊治新技术,使得肾上腺疾病的诊断率与治愈率大幅提高。同时,建立了拥有三大类54个病种37余万例样本的生物资源库,为深入研究提供了宝贵的资源。

本研究在国内外学界引起高度关注,称“此发现及时的填充了相应领域的空白,极有科学价值”。发表论文252篇,SCI-E收录98篇,被引用484篇,总IF为332分。获发明专利1项。通过指南及临床路径制定,采用短期培训、人才培养和学术交流、合作等多种形式向全国推广;通过在国外权威杂志发表论文、学术交流等多种方式显著提升并扩大了国际影响力,从而有力推动了国内外类固醇激素与肾上腺疾病的基础及临床研究水平。

类固醇激素与肾上腺疾病发病机制新发现与诊治关键技术建立和应用

分子标志物在胃癌发病机制及转化医学研究中的应用



获奖名称:上海市科技进步一等奖

主要完成人:朱正纲、傅国辉、刘炳亚、于颖彦、瞿颖、吴云林、顾琴龙、李建芳、李琛、严超、张俊、刘文韬、燕敏、沈炜炜、程时丹

项目简介:胃癌仍居我国高发恶性肿瘤之列,总体疗效迄今仍未臻满意。主要表现为早期诊断率低,对胃癌发生发展的分子机制缺乏认识,因此也缺乏针对胃癌发病机制的治疗方法。为此,该项目以分子标志物为切入点,以高通量组学技术为基础,筛选出胃癌相关的分子标志物,然后对胃癌候选分子标志物进行生物学功能研究,为筛选出的胃癌候选标志物,开发诊断、分子靶点、预后判断等临床转化研究奠定良好基础。

该系列研究获得如下发现:(1)PO-38、Gastrin、IL-33以及循环血中FAM5C和MYLK高甲基化等胃癌血清诊断学标志物,可作为胃癌诊断和早期诊断的标志物。(2)国际上首先发现胃癌细胞中AE1高表达可以将p16扣压在包浆,阻止其入核而起原癌基因作用,siAE1使药物诱发的小鼠胃癌发生率由62-70%下降到15.8%。有望开发胃癌特异性靶向药物;(3)发现TXNL2在人肿瘤细胞内高表达,其表达与p65在细胞核内定位呈现相关性,TXNL2具有促进肿瘤细胞发生EMT,增强肿瘤细胞体内外的增殖能力和侵袭能力,NF-κB是介导TXNL2调控细胞的增殖、凋亡和侵袭能力的关键下游途径。(4)发现IRX1在胃癌中起抑癌基因作用,在胃癌中IRX1低表达是由于其启动子高甲基化引起的。(5)发现PHF10在胃癌表达上调,并与胃癌的分化相关,PHF10在胃癌细胞周期中呈周期性的表达,尤其在G1期完成细胞分化事件中与GSK-3β共同发挥至关重要的调节作用,阻断PHF10作用可导致胃癌细胞增殖减慢及分化成熟,PHF10过表达对caspase-3的转录抑制调节而参与凋亡抑制。(6)发现MPS-1在正常胃粘膜中呈低表达或不表达,而在胃癌组织中高表达,在胃癌中起到类似原癌基因作用,作用机制与NK-kb、Gadd45β有关。(7)发现miR-126在胃癌组织中处于低表达状态,在胃癌中的作用类似于抑癌基因,是通过对其靶基因Crk的调控而发挥生物学效应。

该研究阐明的胃癌相关分子标志物,一方面用于胃癌的早期诊断为提高胃癌早期诊断服务,另一方面,弄清胃癌相关标志物在胃癌发生发展中的分子机制,为胃癌分子靶向药物开发提供分子靶标,与胃癌疾病进展或肿瘤负荷相关的肿瘤标志物为疗效检测及患者预后提供判断依据。

帕金森病发病新机制、诊断新标志、治疗新方法及其临床应用

获奖名称:上海市科技进步一等奖

主要完成人:陈生弟、周嘉伟、刘军、丁健青、王刚、尹延青、潘静、汪锡金、叶民、朱孝东、桂雅星、刘卫国

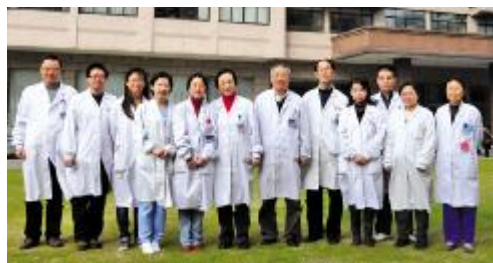
项目简介:帕金森病(PD)是一严重危害人类健康的常见神经变性疾病,目前发病机制未明,临床缺乏理想的早期预警及对因治疗手段。该项目紧密围绕上述科学问题,历经10余年系统深入研究,发现了若干PD发病新机制、早期预警与诊断新标志,找到了具有良好前景的治疗新靶点和新方法,优化了综合治疗方案,形成了具有我国特色的临床治疗指南并在全国推广应用。

具体研究成果如下:①国际首报DJ-1缺失下调超氧化物歧化酶(SOD-1)活性,α-synuclein突变干扰线粒体融合/分裂功能及细胞内转运系统, Parkin突变影响泛素-蛋白酶体功能,均导致多巴胺(DA)能神经元死亡;首报MSC p43通过JNK信号通路调节DA能神经元的轴突发育,并系统研究了ASK1/JNK3/MLK3/PKA等信号通路与DA能神经元活性的关系;首报CD200-CD200R功能紊乱加剧小胶质细胞激活,该细胞激活后可早期释放溶酶体酶,导致DA能神经元损伤。②在建立PD患者生物样品库和资料库基



础上,首报中国PD患者存在LRRK2基因突变、FGF20和Lingo2等基因多态性,外周血淋巴细胞钾通道Kir2mRNA表达水平异常增高,脑脊液中SOD-1水平和唾液中DJ-1含量与PD病程相关;嗅觉功能检测、中国化版非运动症状总体评估和睡眠评估量表均为早期诊断提供了有效手段。③国际首报中药单体及新型化合物K252a等通过调节有关信号通路、抑制小胶质细胞活化等保护治疗PD模型;转染neurturin和白介素-10的干细胞移植均有效改善PD模型的行为症状;结合我国PD患者疾病经济负担研究,制定并推广了第一、二部临床治疗指南。

胰腺癌基因的鉴定与临床应用



获奖名称:高等学校科学研究优秀成果奖(科学进步)二等奖

主要完成人:袁耀宗、王立夫、叶静、何相宜、姚玮艳、周琳、李雷、贲其稳、诸琦、黄佳、刘军、李为光、曹海霞

项目简介:胰腺癌是常见高发恶性肿瘤之一,目前仍缺乏早期诊断方法和中晚期有效治疗手段。该研究针对胰腺癌分子生物学特性,鉴定

出参与胰腺癌增殖、凋亡、迁移、侵袭多个相关基因和信号传导通路,为胰腺癌早期诊断和靶向治疗提供理论依据。在国际上率先报道了TCF2、Apollo、拓扑酶2α在肿瘤保护复制诱发端粒损伤中的作用及机制;鉴定出多个在胰腺癌发生发展中起重要作用的基因;NET、ACE2、XAF1等主要参与胰腺癌增殖凋亡调控,BMP2、DJ-1主要参与胰腺癌侵袭转移,进而发掘出部分治疗胰腺癌潜在靶点,并获得了新的具有应用价值的治疗方法。该研究还关注了胰腺癌与糖尿病的内在联系,筛选出两者相互联系的重要分子(REG1a等),对其机制进行了深入研究。此外,发掘出部分早期诊断胰腺癌(血清DJ-1等)及预测胰腺癌预后指标(XAF1、L1-CAM、DJ-1等)。该项研究实现了转化医学理念,临床和基础研究紧密结合,探索胰腺癌早期诊断新方法、早期治疗新靶点,有助于解决胰腺癌靶向治疗这一临床难题,提高胰腺癌临床诊治水平。

我院颜晓菁获得 2012 年全国优秀博士学位论文

由陈竺院士指导的我院博士研究生颜晓菁的学位论文《神剂靶向 PML 和 PML-RAR α 的分子机制研究》荣获 2012 年“全国优秀博士学位论文”，这是时隔 6 年我院培养的博士研究生再获此殊荣。

全国优秀博士学位论文评选工作是由教育部和国务院学位委员会批准并组织进行的，是提高研究生培养质量，鼓励创新，促进高层次人才脱颖而出的重要举措。从 1999 年起开始评选，每年入选论文不超过 100 篇。全国优秀博士学位论文是衡

量各单位博士生培养质量的重要标志，已成为全国重点学科评选、一级学科评估等各类高等教育评估的重要指标。

《神剂靶向 PML 和 PML-RAR α 的分子机制研究》简介：

急性单核细胞白血病是一种特殊类型的急性髓细胞白血病，患者三年平均无病生存率仅为 25%，且复发率高。因而寻找特异性的生物学标志和治疗手段，改善该型白血病疗效，是目前亟待解决的问题之一。利用第二代测序技术通过全外显子组捕获和第二代测序技术，

在国际上首次对急性髓细胞白血病 M5 亚型 (AML-M5) ——急性单核细胞白血病进行了全外显子组测序，解读了基因组中基因编码区域的信息。经过有效的生物信息学过滤分析及严格的验证，发现了大量新的突变基因。遗传学顶级杂志《Nature genetics (IF=34.284)》系统报道了这项研究结果，同期刊登了评论文章，国内媒体报道了这一研究成果，得到了国外同行的好评，表明中国科学家在肿瘤基因组学的研究领域已经跻身于世界一流行列。

该研究成果具有重要的生物学意义和临床应用价值：第一，在国际上首次解读了 M5 型白血病的全外显子组序列，为人类肿瘤基因组计划做出了重要贡献；第二，发现了一系列新的基因突变，尤其是在国际上首批发现了 DNMT3A 在急性白血病中存在高频突变，揭示了 DNMT3A 突变在白血病中的潜在致病作用；第三，新突变基因的发现为白血病的预后预测和个体化治疗提供了新的分子标志，同时也为其治疗提供了新的分子靶标；第四，证实了

DNA 甲基化转移酶异常与急性单核细胞白血病发病密切相关，针对表观遗传学调控的相关药物为这类白血病的治疗提供新的治疗手段。第五，在机理上不仅将肿瘤发生中的两种重要机制——基因突变和表观遗传学联系在一起；同时将两种表观遗传学的调节形式联系在一起，两者很可能通过共同的通路在白血病发生中起作用。提示肿瘤的发病机制在本质上是“殊途同归”的，这为白血病分子机制的探索开拓了又一新的道路。

2011 年度影响因子大于 5 分的 SCI 论文

第一作者	通讯作者	科室	论文	杂志	影响因子
褚迅	宋怀东	国家重点实验室	A genome-wide association study identifies two new risk loci for Graves' disease	NATURE GENETICS	35.532
颜晓菁	陈竺、陈赛娟	血研所	Exome sequencing identifies somatic mutations of DNA methyltransferase gene DNMT3A in acute monocytic leukemia	NATURE GENETICS	35.532
蔡怡华	郑捷	皮肤科	Pivotal Role of Dermal IL-17-Producing gamma delta T Cells in Skin Inflammation	IMMUNITY	21.637
宁光	宁光	内分泌	Relationship of Urinary Bisphenol A Concentration to Risk for Prevalent Type 2 Diabetes in Chinese Adults A Cross-sectional Analysis	ANNALS OF INTERNAL MEDICINE	16.733
瞿颖	崔小江	普外科	Thioredoxin-like 2 regulates human cancer cell growth and metastasis via redox homeostasis and NF-kappa B signaling	JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION	13.069
王志全	陈生弟、丁健青	神经内科	DJ-1 Modulates the Expression of Cu/Zn-Superoxide Dismutase-1 through the Erk1/2-Elk1 Pathway in Neuroprotection	ANNALS OF NEUROLOGY	11.089
刘锋	张欣欣	感染科	Evolutionary patterns of hepatitis B virus quaspecies under different selective pressures: correlation with antiviral efficacy	GUT	10.111
陈赛娟	陈赛娟	血研所	From an old remedy to a magic bullet: molecular mechanisms underlying the therapeutic effects of arsenic in fighting leukemia	BLOOD	9.898
沈杨、朱勇梅、樊星、施静艺	陈赛娟	血研所	Gene mutation patterns and their prognostic impact in a cohort of 1185 patients with acute myeloid leukemia	BLOOD	9.898
袁浩、周隽	朱军	中法中心	Sumoylation of CCAAT/enhancer-binding protein alpha promotes the biased primitive hematopoiesis of zebrafish	BLOOD	9.898
蒋琳加	褚江	血研所	RA-inducible gene-1 induction augments STAT1 activation to inhibit leukemia cell proliferation	PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA	9.681
王月英	陈竺、陈赛娟	血研所	C-KIT mutation cooperates with full-length AML1-ETO to induce acute myeloid leukemia in mice	PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA	9.681
马欣然、徐凌燕	宁光	内分泌	Deletion of steroid receptor coactivator-3 gene ameliorates hepatic steatosis	JOURNAL OF HEPATOLOGY	9.264
蒙国宇	蒙国宇	血研所	Crystal structure of the Haemophilus influenzae Hap adhesin reveals an intercellular oligomerization mechanism for bacterial aggregation	EMBO JOURNAL	9.205
王佳谊、顾志东	樊琦诗	检验科	NF-kappaB p50/p65 hetero-dimer mediates differential regulation of CD166/ALCAM expression via interaction with microRNA-9 after serum deprivation, providing evidence for a novel negative auto-regulatory loop	NUCLEIC ACIDS RESEARCH	8.026
彭长庚	乐卫东	神经内科	Pitx3 Is a Critical Mediator of GDNF-Induced BDNF Expression in Nigrostriatal Dopaminergic Neurons	JOURNAL OF NEUROSCIENCE	7.115
王黎	赵维莅	血液科	Bevacizumab potentiates chemotherapeutic effect on T-leukemia/lymphoma cells by direct action on tumor endothelial cells	HAEMATOLOGICA-THE HEMATOLOGY JOURNAL	6.424
蒋金玲	于颖彦、朱正纲	普外科	IRX1 influences peritoneal spreading and metastasis via inhibiting BDKRB2-dependent neovascularization on gastric cancer	ONCOGENE	6.373
张怡	朱鼎良	高血压	A Rare Variant at the KYNLU Gene Is Associated With Kynureninase Activity and Essential Hypertension in the Han Chinese Population	CIRCULATION-CARDIOVASCULAR GENETICS	6.105
黄韵	王卫庆	内分泌	Glycated Hemoglobin A1c, Fasting Plasma Glucose, and Two-Hour Postchallenge Plasma Glucose Levels in Relation to Carotid Intima-Media Thickness in Chinese with Normal Glucose Tolerance	JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM	5.967
徐凌燕、马欣然、王燕燕	王曙	内分泌	The Expression and Pathophysiological Role of Osteopontin in Graves' Disease	JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM	5.967
方晶	程琦	神经内科	Serotonin Transporter Gene Polymorphism in Chinese Patients With Poststroke Depression A Case-Control Study	STROKE	5.729
吕培杰	陈克敏	放射科	Differentiation of Small Hepatic Hemangioma from Small Hepatocellular Carcinoma: Recently Introduced Spectral CT Method	RADIOLOGY	5.726
张波	赵强	心脏外科	Pathologically decreased miR-26a antagonizes apoptosis and facilitates carcinogenesis by targeting MTDH and EZH2 in breast cancer	CARCINOGENESIS	5.702
刘心怡、苏旭波	张建	其他	ODORactor: a web server for deciphering olfactory coding	BIOINFORMATICS	5.468
谢静远	陈楠	肾脏内科	Coiled Versus Straight Peritoneal Dialysis Catheters: A Randomized Controlled Trial and Meta-analysis	AMERICAN JOURNAL OF KIDNEY DISEASES	5.434
汪锡金	汪锡金	神经内科	Impaired CD200-CD200R-mediated microglia silencing enhances midbrain dopaminergic neurodegeneration: Roles of aging, superoxide, NADPH oxidase, and p38 MAPK	FREE RADICAL BIOLOGY AND MEDICINE	5.423
周丽斌	王晓、陈名道	内分泌	Berberine attenuates cAMP-induced lipolysis via reducing the inhibition of phosphodiesterase in 3T3-L1 adipocytes	BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA-MOLECULAR BASIS OF DISEASE	5.387
吴逸雯	陈生弟	神经内科	Lingo2 variants associated with essential tremor and Parkinson's disease	HUMAN GENETICS	5.069

2012 年博士后研究生获课题资助

国家自然科学基金(青年基金)	衡鑫 王志全 林柳兰
中国博士后科学基金特别资助	石国军
中国博士后科学基金一等奖	镇涛
中国博士后科学基金二等奖	衡鑫
上海市科委博士后科学基金	衡鑫

2012 年博士后以第一作者发表 SCI 论著

(排名第一)

博士后	联系导师	杂志名称	影响因子	发表情况
焦波	任瑞宝	P NATL ACAD SCI USA	9.681	第一作者(录用)
王计秋	宁光	J AM SOC NEPHROL	9.663	第一作者
金雯	王侃侃	ONCOGENE	6.373	第一作者
衡鑫	陈生弟	MOL NEURODEGENER	4.278	第一作者
金丽娜	宁光	MOL CELL ENDOCRINOL	4.192	第一作者
张敏光	高平进	J SEX MED	3.552	第一作者
蒲里津	沈卫峰	CARDIOVASC DIABETOL	3.346	第一作者
蒲里津	沈卫峰	J ZHEJIANG UNIV-SC B	1.099	第一作者

2011 年上海市研究生优秀成果(学位论文)

瑞金医院共有 8 篇学位论文获得 2011 年上海市研究生优秀成果(学位论文)，其中博士 4 篇、硕士 4 篇。作为评估研究生培养质量的重要指标，各个高校都非常重视研究生学位论文的质量，

也使得每年的评选工作异常激烈。据悉，本次共有 156 篇博士学位论文和 132 篇硕士学位论文入选“2011 年上海市研究生优秀成果(学位论文)”，其中医学院校获奖 23 篇。

瑞金医院近五年获得上海市研究生优秀成果(学位论文)的数量不断递增，反映了瑞金医院研究生培养质量在一定程度上有所提高，医院推行的研究生教育质量推进与保障体系效果显著。

一级学科	作者	导师	论文题目	学位类别
生物学	颜晓菁	陈竺	神剂靶向 PML 和 PML-RAR α 的分子机制研究	博士
	楼叶江	童建华	RIG-G 基因的表达调控与干扰素的信号转导	博士
临床医学	刘瑞欣	宁光	ACTH 分泌性胸腺神经内分泌瘤(类癌)的发生发展机制研究	博士
	姜磊	李培勇	一种基于 AgRP 框架结构的新的肿瘤分子显像探针	博士
	耿亮	何汝敏	大鼠胸主动脉瘤模型建立及血管变构机制研究	硕士
	晏群	洪洁	糖、脂、骨代谢与冠脉病变的相关研究	硕士
	周翔	张一帆	杆状病毒介导 NIS 基因作为报告基因及治疗基因的实验研究	硕士
	张晓琴	于布为	慢性神经病理性痛脊髓水平的机制研究	硕士