



广博慈爱 追求卓越

第 493 期

2015 年 3 月 30 日

# 瑞金醫院報

上海交通大学医学院附属瑞金医院主办

RUIJIN HOSPITAL NEWS

http://www.rjh.com.cn

## 转化医学国家重大科技基础设施(上海)项目取得重大进展

2014 年 12 月 15 日至 17 日, 国家发展和改革委员会委托中国国际咨询公司组织国内各个领域的专家对我院承建的转化医学国家重大科技基础设施(上海)项目进行了可研报告评审。上海交通大学、医学院到院都非常重视此次评审工作。瞿介明院长亲自挂帅, 组织协调各方力量全力以赴准备此次可研报告评审。与以往不同, 此次汇报由上海交通大学林忠钦常务副校长, 我院陈赛娟院士、宁光副院长以及陈陆副院长分别就项目总体方案, 科学研究规划, 工程技术平台规划以及基础建设情况做汇报, 充分体现了转化医学国家重大科

技基础设施由立项阶段向可研阶段转变的特点: 工作逐步细化, 内容逐渐充实。从 2013 年 7 月收到国家发展和改革委员会关于立项通过的通知, 整个转化医学项目指挥部就开始高速运转。在开始准备可研报告到正式召开评审会的一年半时间里, 据不完全统计, 共召开学术研讨会 12 次, 专项工作推进会 21 次(包括上海市政府层面的协调会), 可研报告专题编写小组内部会议不下百次。尤其在 2014 年 10 月 3 日至 5 日, 全国人民喜迎建国 65 周年之际, 我院承办了首次转化医学国家重大科技基础设施学术委员会、国际咨询委员

会会议以及转化医学国际论坛。上述会议的举行, 为可研报告的编写创造了良好的环境, 无论是科学内涵、学术水准还是平台建设要求都得到了极大程度的提升。通过这一系列的工作, 我院转化医学实施进展也得到了国际国内生物医学领域的高度关注, *Nature* 杂志对于我院的转化医学项目也进行了专题报道。在基本完成可研报告工作之后, 转化医学国家重大科技基础设施(上海)项目将进入扩大初步设计以及概算调整阶段。同时, 转化医学研究工作设计的三大类疾病的研究(血液肿瘤, 代谢疾病, 心血管疾病)在 2014 年都



取得了很好的进展。相信在上海交通大学、医学院、医院各级党政领导的引领下, 转化医学国家重大科技基础设施(上海)项目一定会按照国家的要求, 在上海乃至全国起到示范作用。(陈康)

### 将科研思路贯穿于日常工作中

#### 心内科科研工作回顾

瑞金医院心内科作为文革后国家教委授予的首批博士、硕士学位点通过数十年的努力, 科研工作有了长足的进步。特别是近些年来在医院和科室各级领导的关心和引领下, 取得了一定的成绩。

首先心内科搭建了较为完善的科研平台, 包括硬件和软件。硬件方面, 心内科有成熟的分子生物学和斑马鱼实验室, 基本可以满足实验需求。软件方面, 有意识地培养了一批年轻、富有活力的科研团队。定期输送中青年医师赴国外交流学习是重要的途径, 目前该科具有海外学习经历的中青年医师占到了该年龄段的 80% 以上。这一举措开拓了中青年医师的视野和思路, 更让他们在无形中成为科研骨干。在他们中间多人获得了省市级人才计划、青年学科带头人, 为科研工作起到了示范和带头作用。

科研项目和 SCI 论文是检验科研成果的最直接证据, 心内科在这方面也下了大功夫。以申请国家自然科学基金为例, 每年的动员会就有好几轮, 包括了一些政策介绍和解读、撰写技巧和注意事项等。在正式提交前, 科内还组织 2~3 次的院内专家标书专题评估会, 专家们建设性的建议往往让申请者获益匪浅。其实, 对科研思路的培养一直贯穿在日常工作中。知道别人在做什么, 明白自己要怎么做是科研创新的基础。因此, 科室会定期邀请国外著名杂志的编审和合作实验室的 PI 不定期的开展讲座和指导工作, 引领着科室的科研工作始终走在国际前沿。在这样的氛围下, 心内科每年可获得国家自然科学基金和省部级课题十余项, 发表 SCI 论文数十篇, 名列医院前茅, 同时还获得多个国家和省市级的科技进步奖。

随着转化医学概念的深入人心, 心内科人又在进一步思考如何实现临床医生和科学家的最佳对接。相信在不久的将来, 心内科也会交出一份令人满意的答卷。



对于超声诊断科的科研工作, 2014 年是不平凡的一年。科室斩获 3 项国家自然科学基金面上项目, 实现了国家自然科学基金零的突破。发表了 30 余篇科研论著, 其中 SCI 论著 8 篇, 1 篇发表在医学影像学领域最富盛名的《放射学》(Radiology)。这一年, 科室荣膺瑞金医院“最佳发展团队”, 这其中显然有多年来



科研与临床工作的积累。

近十年来, 超声科不断加强人才建设, 实现在编医师硕士学位全覆盖, 并有多人攻读了博士学位。科室也从“硕士点”变成了“博士点”, 对于在医疗和科研领域

有发展潜力的青年人才, 科室实施青年人才扶持政策, 给予其重点培养, 并取得良好成效。

与人才梯队建设相同步, 超声诊断科经过反复研讨, 找准了学科发展方向——依托医院内分泌和乳腺疾病诊治中心的品牌优势, 在甲状腺超声、乳腺超声领域做重点突破。从点滴做起, 逐步积累, 目前瑞金的甲状腺超声和乳腺超声在国内超声界已经是名声鹊起。医疗病例积累越多, 也让科研的基础性数据更加“富足”。2014 年所取得的 8 篇 SCI 论著, 都是近十年的甲

状腺和乳腺超声临床医疗工作积累、发现和总结, 也正是凭借这点滴积累, 2014 年全科室终于获得 3 项国家自然科学基金资助。

对于未来的发展, 超声诊断科更是信心满满, 除了要加强人才队伍的建设, 巩固现阶段取得的科研成果之外, 还将涉足超声分子影像、靶向治疗等研究领域, 并希望借此在未来的科研工作中取得更好的成绩。

本版责任编辑 丁燕敏

### 十年磨一剑 砺得梅花香

#### ——超声诊断科科研工作回顾

### 紧抓前进的动力 忘却退步的理由

□宁光

2015 年既是十二五收官之年, 也是十三五开局铺垫之年。今年年初, 上海市委正式将“大力实施创新驱动发展战略, 加快建设具有全球影响力的科技创新中心”作为今年唯一的重点调研课题。科技、创新, 是萦绕耳边多年的主题, 现在又将成为上海发展的源动力。回到医院工作, 2014 年科研工作在原有基础上稳步推进, 在计划项目、奖项申报、研究生培养以及科研基地方面都取得了一定的成绩。我想瑞金科研工作数十年如一日的平稳发展离不开每一位瑞金人默默的奉献。

每到夜晚, 与内外科大楼灯火通明的场景交相辉映的是科教楼 5 层以上几乎所有的实验室都亮着灯。

我曾想当然地认为那是努力工作的研究生们。不过事实必须亲眼所见。除了研究生, 我在科教楼晚上 9 点也曾遇见过沈卫峰教授、朱正纲教授, 还有许多曾到内分泌科会诊过的各个科室的医生。当在走廊偶遇时, 彼此会心地微微点点头, 脚步匆匆, 心中有的是对于医学科学钻研的一团熊熊之火。瑞金的科研工作绝不是平地突然出现的, 是无数医务人员忠于职业, 矢志不渝的结果。

此次科教专刊聚焦了两个学科——超声科和心脏科, 一个是新兴的平台学科, 一个是老牌的重点学科。但他们都具有一个共同性: 全科上下, 人人努力, 个个是兵。每个人都为学科的发展做贡献, 因此才会有近

两年研究工作的明显进步。虽然他们也有自己的困难, 但学科的发展不需要退步的理由, 逆水行舟不进则退, 当学科带头人习惯性地寻找着理由时, 竞争对手已经飘然远去。

近两年, 医院加大了对于科研发展支持的力度, 从宏观层面上已经做出了令人鼓舞的新规划。高峰、高原、成长型学科呼之欲出, 而转化医学国家重大科技基础设施的落户更将为瑞金迎来了更好的契机。成功者有着相同的动力, 失败者总有不同的理由。在瑞金最好的时机, 紧抓前进的动力, 忘却退步的理由, 搭上医院快速发展的列车, 瑞金的辉煌令人期待!



## 2014年度获国家自然科学基金95项

连续十年蝉联上海第一

重点项目	陈生弟、王铸钢、诸江
重大研究计划(培育项目)	沈伟利、郑捷
国际地区合作与交流项目	陈赛娟
超声科	陈曼、詹维伟、周建桥
儿内科	王歆琼、夏振炜、周同
放射科	李卫侠、解学乾、陈克敏
感染科	蔡伟
功能神经外科	孙伯民、潘斯俭
核医学科	黄瑞敏、李彪、张一帆
呼吸科	汤葳、顾晨鹤、时国朝
急诊科	叶静
检验科/系	梁茜、夏燕、童建华
康复科	方娟
麻醉科	宋小星
泌尿外科	沈周俊
皮肤科	许人超、潘萌
消化内科	夏璐、涂水平
神经外科	卞留贯、吴哲褒
心内科	王晓群、陈秋静、凌天佑、沈迎、闫小响、张奇、金奇、吴立群、丁风华、杨克
肾脏科	陈永熙、张文
内分泌科(所)	蔡洁、周薇薇、石国军、方微园、姜秀丽、周晓艺、周丽斌、毕宇芳、洪洁、马勤耘、徐敏、张翼飞、杨颖
血液科(所)	许捷、樊星、张琳、陈冰、孙晓健
外科(所)	孙晶、陈皓、彭承宏、谢经武、沈坤炜
神经内科(所)	李彬寅、孙苏亚、杨国源、曾雨莉、刘军、沈帆霞
高血压(所)	杨龔、陈静、黄琦芳、盛长生、黄俊、李燕
烧伤科(所)	周增丁、郇京宁
伤研所	刘犁
微生物科	倪语星
眼科	沈玺
药剂科	陈冰
中法中心	朱军
中医科	应海峰
北院	贾慧英
其他	张宇超、王立顺

## 973计划项目介绍

宁光课题组——

## 中国人代谢综合征的分子营养机制及干预研究

随着我国经济发展、生活方式改变及人口老龄化,以肥胖、高血糖、高血压、血脂异常等为特征的代谢综合征发病率已高达29%,成为严重威胁国人健康的疾患。营养失衡及所致的代谢稳态失衡成为代谢综合征发生发展的主因。因此探索营养及代谢失衡致特定器官细胞应激并由此而致的机体慢性炎症和胰岛素抵抗并最终导致代谢综合征的机制和防治综合策略成为迫切需要。

2014年,由我院宁光教授牵头,联合国内7家在营养及代谢病研究领域卓有成效的研究机构及医院共同申报科技部973项目,并获得资助。该项目围绕以肥胖、高血糖、高血压、血脂异常等为特征的、发病率较高的代谢综合征,探讨营养失衡及其所致的代谢稳态失衡如何导致代谢综合征的发生发展,探索营养及代谢失衡导致特定器官细胞应激,造成机体慢性炎症和

胰岛素抵抗,并最终导致代谢综合征发生的机制和防治综合策略。

该项目为我国首项从营养平衡再建为切入点,探讨代谢综合征综合防治新策略的973项目。项目的实施将有助于了解并阐明我国国人营养及代谢稳态失衡的现状及其与代谢综合征发生、发展的关联,并进一步探究其机制,如肠道、胰岛和脂肪组织如何感应营养失衡,并导致代谢稳态失衡和代谢综合征发生;线粒体如何感应营养失衡,破坏氧化还原原态并继而导致细胞应激等一系列损伤,从而促进代谢综合征的发生及恶化;营养失衡时脂肪-血管内皮细胞如何参与代谢综合征血管并发症的发生等。

该项目的实施将为解析国人膳食结构的改变,遗传易感性与代谢综合征蔓延的关系,为有效预防和治疗代谢综合征提供重要的理论基础和有借鉴意义的综合干预新策略。

## 2014年度获各类人才基金9项

上海市科委	学科带头人计划	丁健青、沈柏用
	浦江计划	韩卫青
	扬帆计划	吴志俊、孙晶
上海市教委	曙光计划	刘晗、张翼飞
上海市	领军人才	陆树良、王侃侃

## 国家自然科学基金重点项目介绍

陈生弟课题组——

## 散发性帕金森病中DJ-1表达异常的机制及在早期诊断中的应用

帕金森病(PD)是常见的严重危害人类健康的脑重大疾病,目前存在突出问题是发病机制未明,临床缺乏有效的早期预警、诊断及治疗手段。陈生弟教授课题组聚焦上述重要的科学问题,历经30余年系统深入研究,发现了若干可有效用于帕金森病早期预警、早期诊断及病程监测的新标志,制定并推广了具有我国特色的帕金森病诊疗指南,构建了规范化“全程管理”治疗新体系。同时探索并发现了一些颇具前景的治疗新药物。曾先后获国家科技进步三等奖、教育部自然科学一等奖,并创办主编了Translational Neurodegeneration国际期刊。

在上述研究工作基础上,该课题

组进一步开展“散发性帕金森病中DJ-1表达异常的机制及在早期诊断中的应用”研究课题。目前已知氧化应激与帕金森病的发生密切相关,DJ-1是细胞内一重要的抗氧化应激蛋白。家族性帕金森病中DJ-1基因的突变可引起蛋白结构的缺失或增加蛋白的不稳定性而使其易被降解,导致DJ-1蛋白水平下降、抗氧化应激功能丧失和帕金森病的发生。散发性帕金森病中也存在着DJ-1蛋白水平的降低,但由于不存在DJ-1基因的异常,因此,散发性帕金森病中DJ-1水平下降的主要原因可能是其表达

调控的异常。蛋白表达的调控主要有转录水平、转录后水平及翻译水平的调控,其中转录水平、转录后水平的调控是蛋白表达调控的重要环节,基因启动子活性的调节、表观遗传学修饰、microRNA对表达的调控在上述环节中发挥关键性作用。因此,该项目从上述三方面探讨DJ-1的表达调控机制及其异常在散发性帕金森病发病中的作用,并探讨这些调控因素的改变作为帕金森病早期诊断生物标记物的可能性。为阐明散发性帕金森病中DJ-1蛋白水平异常的机制,并成功筛选1~3种生物标记物,在临床上用于帕金森病早期诊断的新指标提供依据。

王铸钢课题组——

## 三种睾丸特异性丝氨酸蛋白酶家族成员的生理功能、在男性不育症发病中的作用及其分子机制研究

男性不育症迄今仍有37~58%的患者病因不明,其病因学及新型诊断方法的研究仍面临艰巨挑战。课题组在前期工作中率先发现的三种在成熟睾丸组织中特异性表达的基因Prss37、Prss54和Prss55,剔除上述基因的小鼠均表现出雄性不育或生育能力显著下降。但令人颇感意外的是这三种基因的缺失突变雄鼠在性行为、睾丸发育、精子数量和精子活力等方面与正常对照小鼠相比均无显著差异。进一步研究发现Prss37缺失精子中Adam3前体剪切成熟障碍,基因突变的精子从子宫到输卵管的迁移受阻。尤为重要的是Prss37的缺失造成精子与透明带的识别与结合障

碍。由此揭示出Prss37在小鼠精卵识别结合以及精子从子宫向输卵管迁移过程中不可或缺的重要作用。随即,课题组对98例临床诊断为不明原因或特发性男性不育患者和30例正常供精者的精液样本进行Prss37蛋白表达水平的检测,结果显示,患者精液样本中Prss37蛋白水平较正常显著降低,其中有7例甚至检测不到该蛋白的表达,提示Prss37蛋白水平低下或功能缺失可能是导致不明原因男性不育的原因之一。对Prss54和Prss55基因剔除雄鼠的初步研究结果提示,Prss54的缺失造成精子不能穿过卵透明带,而Prss55的缺失则表现为精子从子

宫向输卵管的迁移及精卵识别结合的障碍。据此,我们认为Prss37、Prss54和Prss55这三个基因均与小鼠精子的受精能力密切相关。本项目将系统研究这三种基因所表达的丝氨酸蛋白酶在雄性生殖,尤其是精卵识别结合过程中的作用及其机制,预期结果不仅有助于解析这三种功能未知蛋白的生理功能、阐明其在精子受精过程中的作用及其机制,且对认识哺乳动物精卵识别/结合及精子穿过透明带的生理过程及其分子基础、探寻不明原因男性不育症病因、开发新型诊断、治疗及男性节育技术手段都具有重要的理论和应用价值。

诸江课题组——

## 白血病细胞干性维持的调控及干预

上海血液学研究所暨医学基因组学国家重点实验室“造血细胞信号转导及干细胞”研究组2014年度申报的“白血病细胞干性维持的调控及干预”获得国家自然科学基金重点项目资助,五年共计340万元。

白血病是一类严重影响人类健康的恶性血液肿瘤性疾病,目前大多亚型的白血病对治疗有明显的反应,甚至可达到完全临床缓解,但是部分患者持续1~2年无病生存期后会复发,大量研究提示复发的根源在于现行治疗不能及时有效的清除具有白血病细胞干性的所谓的白血病起始细胞。近期研究提示:白血病细胞干性不仅仅存在于处于白血病分化阶段顶端的经典白血病干细胞,课题组对2个小鼠白血病模型(M2b和M3)的分析证实白血病细胞干性分布于多个不同分化阶段的细胞亚群,并且自我更新和去分化均可维持白血病细胞干性。在本项目中,以系统性分析白血病细胞干性如何自发分化而衰减为着手点,首先明确M3和M2b白血病小鼠模型中随分化白血病细胞干性阶段性衰减的过程,绘制白血病细胞体内自发分化等级图;并通过全基因表达谱比较分析和功能学方法筛选和确认控制白血病细胞干性维持及分化过程的关键因子;然后对关键转录调控因子对于干性维持或分化促进靶基因的转录调控进行研究;进而构建白血病细胞干性维持和衰减的分子调节网络图;最终筛选和试用具有潜在药用价值的靶向小分子化合物。

“造血细胞信号转导及干细胞研究组”由1名研究员(课题组长,诸江),1名研究助理及6~8名研究生组成,已在Molecular Cell,PNAS,Blood等杂志发表多篇相关论文。研究人员相信通过研究白血病干性维持或促进分化的机制以及这两种机制如何相互博弈以决定各分化阶段白血病细胞的命运,将有助于理解白血病细胞干性维持机制的复杂性和研发“促进自发分化以清除白血病细胞干性”的一般性治疗策略。

## 2014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
髓系白血病发病机制和靶向治疗研究	上海市自然科学特等奖	血研所	陈赛娟、陈竺、王月英、沈杨、诸江、胡炯、毛建华、许捷、颜晓菁、张小伟	上海市政府
肥胖与2型糖尿病的危险因素、发病机制及防治	上海市科技进步一等奖	内分泌科	宁光、王卫庆、毕宇芳、洪洁、王计秋、顾卫琼、徐瑜、徐敏、刘瑞欣、陆洁莉、张翼飞、王天歌、崔斌、张志国、马勤耘	上海市政府
膀胱肿瘤发生发展机制研究及诊断治疗方法创建和临床推广	上海市科技进步二等奖	泌尿外科	沈周俊、薄隽杰、金晓东、黄翼然、朱照伟、杨国良、钟山、刘定益、张敏光、陈海戈	上海市政府
动态血压监测的临床应用	上海市科技进步二等奖	高血压科	王继光、李燕、朱鼎良、黄绮芳、盛长生、李利华、魏方菲、刘鸣、邹军、范红旗	上海市政府
膀胱肿瘤发生发展机制研究及诊断治疗方法创建和临床推广	高等学校科学研究优秀成果奖(科技进步奖)一等奖	泌尿外科	沈周俊、薄隽杰、金晓东、黄翼然、朱照伟、杨国良、钟山、刘定益、张敏光、陈海戈、何竝超、何威、张小华、许天源、张连华	教育部
肝炎病毒感染相关肝病疾病进展的基础和临床	中华医学科技三等奖	感染科	谢青、韩泽广、项晓刚、黄健、王晖、邓庆、蔡伟、桂红莲	中华医学会
地参祛风合剂治疗变应性鼻炎和寻麻疹的临床和实验研究	中华中医药科技三等奖	中医内科	沈小珩、朱伟嵘、郑岚、夏翔、郭元彪	中华医学会
胃腺癌的重要功能基因及分子干预研究	华夏医学科技二等奖	外研所	于颖彦、张俊、计骏、朱正纲、张佳年、郭晓波、蒋金玲、支巧明、陈雪华	中国医促会
小肠疾病规范化诊治流程的临床研究和推广应用	华夏医学科技三等奖	消化内科	钟捷、缪飞、胡伟国、王正廷、程时丹、尹路、许春娣	中国医促会
以分子标志物为基础的胃癌发病机制及转化医学研究	中国抗癌协会科技二等奖	外研所	刘炳亚、于颖彦、李琛、燕敏、朱正刚、张俊、李建芳	中国抗癌协会
肥胖与2型糖尿病的危险因素、发病机制及防治研究	上海医学科技一等奖	内分泌科	宁光、王卫庆、毕宇芳、洪洁、王计秋、顾卫琼、张翼飞、徐瑜、徐敏、陆洁莉	上海医学会
精确麻醉管理在术后认知功能障碍防治中的应用及机制研究	上海医学科技二等奖	麻醉科	于布为、罗艳、薛庆生、陶国荣、张富军、董榕、金善亮	上海医学会
小肠疾病规范化诊治流程的临床研究的推广应用	上海医学科技(成果推广)	消化内科	钟捷、缪飞、胡伟国、王正廷、程时丹、尹路、许春娣	上海医学会
胃腺癌的重要功能基因及分子干预研究	上海医学科技三等奖	外研所	于颖彦、张俊、计骏、陈雪华、张佳年	上海医学会
原代弥漫大B细胞淋巴瘤小鼠移植模型的建立和靶向治疗研究	上海医学科技三等奖	血液内科	李军民、赵维莅、沈杨、王黎、李啸扬	上海医学会
慢性肾病心血管损害的基础和临床研究	上海医学科技三等奖	心内科	张瑞岩、张奇、陈晓农、朱政斌、沈迎	上海医学会
吴阶平医药创新奖	吴阶平医药创新奖	内分泌科	宁光	吴阶平基金会
明治生命科学奖	杰出奖	内分泌科	张翼飞	明治生命科学奖励委员会
明治生命科学奖	优秀奖	血研所	王月英	明治生命科学奖励委员会



获奖名称:上海市自然科学特等奖

主要完成人:陈赛娟、陈竺、王月英、沈杨、诸江、胡炯、毛建华、许捷、颜晓菁、张小伟

项目简介:白血病是一组高度异质性的恶性血液系统肿瘤,严重危害人类健康,死亡率在我国高发恶性肿瘤中占第八位。目前治疗以传统化疗为主,副作用大,疗效亟待提高。该研究以髓系白血病为研究对象,率先提出并实施了白血病基因组解剖学计划。在国际上率先发现 DNMT3A 基因在急性单核细胞白血病中高频突变并提示不良预后;证明 M2b 型 AML 中 C-KIT 基因突变与 AML1-ETO 融合基因具协同作用;揭示了 GATA2 和 RUNX1 基因突变可导致慢性粒细胞白血病(CML)急性变的新遗传学机制;建立了急性髓性白血病(AML)诊断与预后的分子分型体系。此外,首次揭示抑制剂直接靶向急性早幼粒细胞白血病(APL)癌蛋白中 PML 的 RBCC 结构域,奠定了协同靶向治疗的分子基础;首次阐明中药复方黄黛片治疗 APL 的分子机制,为推动我国中药学的国际化、现代化起示范作用;揭示 RIG-I 基因调节 AML 细胞增殖和分化的分子机制;发现中药提取物冬凌草甲素是一个靶向致癌蛋白 AML1-ETO 的潜在药物;揭示抑制剂联合伊马替尼协同治疗 CML 的分子机制,拓展了抑制剂治疗的适应症。该研究实现了转化医学理念,在国际上率先发现了一批新的白血病发病相关的突变基因与融合基因,揭示了白血病发病的新机制为临床诊断、预后判断和靶向治疗提供了新的生物分子标志和药物靶标,成功实现了 APL 协同靶向治疗的新突破并拓展至其他类型白血病,具重大的社会意义和独特的国际学术地位。

## 髓系白血病发病机制和新型靶向治疗研究

## 肥胖与2型糖尿病的危险因素、发病机制及防治

获奖名称:上海市科技进步一等奖

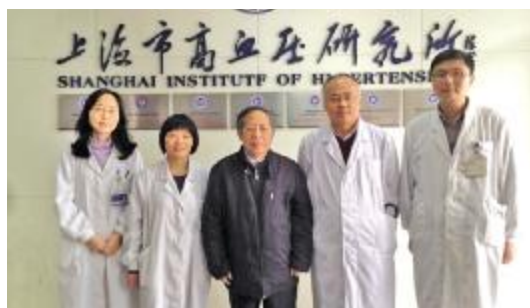
主要完成人:宁光、王卫庆、毕宇芳、洪洁、王计秋、顾卫琼、徐瑜、徐敏、刘瑞欣、陆洁莉、张翼飞、王天歌、崔斌、张志国、马勤耘

项目简介:肥胖与糖尿病是心脑血管疾病的高危因素,根据研究团队2010年完成的全国调查结果,中国成人中超重与肥胖人群超过30%,2型糖尿病患病率已增长至11.6%,糖尿病高风险人群超过50%,肥胖与2型糖尿病的危险因素研究与早期防治迫在眉睫。

该研究以肥胖与2型糖尿病为重点研究方向,深入探讨肥胖与2型糖尿病发生的环境及遗传危险因素,阐述肥胖发生的分子机制,提供早期筛查与治疗2型糖尿病及其血管并发症的新方法和新思路,为预防和控制肥胖与2型糖尿病、阐明发病新机制、提高临床诊疗水平奠定了理论基础。研究首次完成全国范围的口服葡萄糖耐量试验结合糖化血红蛋白明确诊断2型糖尿病的调查,明确展示了中国成人2型糖尿病最新流行与控制现状,揭示糖尿病已经成为中国公共卫生的重大问题之一,必须尽早采取措施早期防治;首次发现 LGR4 基因敲除促进白色脂肪棕色化,增加能量消耗、减轻体重,揭示了新的肥胖发生机制及治疗靶点;首次证实二甲双胍较格列吡嗪具有更佳的糖尿病治疗心血管获益,研究结果对2型糖尿病早期控制及预防心血管并发症具有重要临床价值。研究成果对于推动肥胖与2型糖尿病及相关代谢异常的基础和临床研究具有重要的理论创新意义,对进一步阐明肥胖发病机制、寻找新型有效的糖尿病早期筛查与治疗方案具有重要的理论意义,对有效提升肥胖与糖尿病的早期筛查与防治产生一定的社会和经济效益。



## 动态血压监测的临床应用



获奖名称:上海市科技进步二等奖

主要完成人:王继光、李燕、朱鼎良、黄绮芳、盛长生、李利华、魏方菲、刘鸣、邹军、范红旗

项目简介:高血压是我国心血管疾病发生和死亡最主要的危险因素。24小时动态血压监测是高血压诊断和管理的重要工具。本项目对动态血压监测

的各个参数进行了研究,并首次提出了一种用于诊断动脉硬化的新的动态血压参数,并进行了系统全面的研究和阐明,对临床实践具有重要指导意义。

该项目对动态血压各参数进入了深入研究,首次全面探讨了夜间血压的预测价值,国际上首次提出一种新的高血压临床亚型——“单纯夜间高血压”,首次利用24小时动态血压诊断单纯舒张期高血压,首次阐明动态血压负荷并不能提供额外于动态血压水平更好的心血管预测价值。同时,该项目在国际上首先提出了一种利用24小时动态血压监测数据反映动脉硬化程度的新指数——“动态的动脉硬化指数”。该指数被广泛研究,证实与靶器官损伤有关,可预测心血管危险,对中风有较强的预测能力,对于中风高发的我国人群,具有临床应用前景。该项目拓展到全国范围内的近40家二、三级医院,进行24小时动态血压登记研究,将24小时动态血压研究的最新成果应用到这些医院,并辐射到全国,提高了中国高血压的防治水平。

## 膀胱癌发生发展机制研究及诊断治疗新创建和临床推广

获奖名称:高等学校科学研究优秀成果奖(科学技术进步奖)一等奖

主要完成人:沈周俊、薄隽杰、金晓东、黄翼然、朱照伟、杨国良、钟山、刘定益、张敏光、陈海戈、何竝超、何威、张小华、许天源、张连华

项目简介:膀胱癌是我国泌尿系统最常见的恶性肿瘤,严重威胁国民健康。课题组对膀胱癌发生发展及浸润转移机理、尿液肿瘤标志物发现及诊断试纸研制推广、尿流改道新术式创建及临床应用、肿瘤化疗抵抗信号网络发现及提高卡介苗抗膀胱癌疗效新方法建立、膀胱癌预后判断等进行深入研究,取得一系列创新性成果:首先研究并提出尿液纤维连接蛋白(FN)对膀胱癌术前诊断、术后监测的重要价值,建立标准化检测流程并推广应用;发明膀胱癌尿液诊断试纸。首先创建原位双U回肠新膀胱、Roux-en-Y乙结肠膀胱尿流



改道术;率先开展机器人全膀胱切除+原位尿流改道术;发现影响尿流改道术后远期肾功能的危险因素;提出肌层浸润性膀胱癌保留膀胱的综合治疗策略。首先建立提高卡介苗抗膀胱癌疗效新方法,得到Boehle教授、Boorjian教授等国际权威认同,是卡介苗治疗领域的重要突破之一;率先发现尿液中FN能降低膀胱癌对化疗药的敏感性,发现了膀胱癌化疗抵抗信号网络。

## 2013 年收录影响因子大于等于 5 分 SCI

第一作者	通讯作者	科室	题名	刊名	影响因子
徐瑜、王黎明*	宁光、赵文华*、王卫庆	内分泌	Prevalence and Control of Diabetes in Chinese Adults	JAMA - JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION	30.387
何江*、毕宇芳	宁光	内分泌	Ablation of LGR4 promotes energy expenditure by driving white-to-brown fat switch	NATURE CELL BIOLOGY	20.058
王计秋、刘瑞欣、王峰*	Joachim J Bugert*	皮肤科	Molluscum contagiosum virus infection	LANCET INFECTIOUS DISEASES	19.446
苏丽萍、Sam C. Nalle*	Jerrold R. Turner*	外研所	TNFR2 Activates MLCK-Dependent Tight Junction Dysregulation to Cause Apoptosis-Mediated Barrier Loss and Experimental Colitis	GASTROENTEROLOGY	13.926
黄丽钰、王玉平	韩泽广	其他	Deficiency of IRTKS as an adaptor of insulin receptor leads to insulin resistance	CELL RESEARCH	11.981
程娜、李砚东*	韩泽广	外研所	Argonaute2 Promotes Tumor Metastasis by Way of Up-regulating Focal Adhesion Kinase Expression in Hepatocellular Carcinoma	HEPATOLOGY	11.19
曹亚南、高志博*、李林*	宁光	内分泌	Whole exome sequencing of insulinoma reveals recurrent T372R mutations in YY1	NATURE COMMUNICATIONS	10.742
曹亚南、薛莹、薛璐、姜秀丽	宁光	内分泌	Hepatic menin recruits SIRT1 to control liver steatosis through histone deacetylation	JOURNAL OF HEPATOLOGY	10.401
张惠杰、张险峰	李小英	内分泌	Irisin is inversely associated with intrahepatic triglyceride contents in obese adults	JOURNAL OF HEPATOLOGY	10.401
焦波、任志宏、刘萍、陈丽娟	陈赛娟、陈竺	血研所	8-CPT-cAMP/all-trans retinoic acid targets t(11;17) acute promyelocytic leukemia through enhanced cell differentiation and PLZF/RAR alpha degradation	PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA	9.809
张辉、糜坚青、方海、王朝	陈竺、张济、王侃侃	血研所	Preferential eradication of acute myelogenous leukemia stem cells by fenretinide	PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA	9.809
王敏瀚、陈文连	陈赛娟、陈竺、沈杨、贾伟	血液科	Prognostic significance of 2-hydroxyglutarate levels in acute myeloid leukemia in China	PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA	9.809
张洪信、Liu Zixing*、Sun Yueping*	王铸钢、陈竺	实验医学研究中心	Rig-I regulates NF-kappa B activity through binding to Nf-kappa b1 3'-UTR mRNA	PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA	9.809
肖润	蒙国宇	血研所	Structural framework of c-Src activation by integrin beta 3	BLOOD	9.775
王天歌、陆洁莉	宁光	内分泌	Circulating Prolactin Associates With Diabetes and Impaired Glucose Regulation A population-based study	DIABETES CARE	8.57
洪洁、张翼飞	宁光	内分泌	Effects of Metformin Versus Glipizide on Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease	DIABETES CARE	8.57
蒲里津、陆林	沈卫峰	心内科	Glycation of Apolipoprotein A-I Is Associated With Coronary Artery Plaque Progression in Type 2 Diabetic Patients	DIABETES CARE	8.57
徐愉、毕宇芳	宁光	内分泌	Significant Coronary Stenosis in Asymptomatic Chinese With Different Glycemic Status	DIABETES CARE	8.57
金雯、吴康、李易真	王侃侃	血研所	AML1-ETO targets and suppresses cathepsin G, a serine protease, which is able to degrade AML1-ETO in t(8;21) acute myeloid leukemia	ONCOGENE	8.559
陆炎、熊雪莲	李小英、宁光	内分泌科	Yin Yang 1 Promotes Hepatic Gluconeogenesis Through Upregulation of Glucocorticoid Receptor	DIABETES	8.474
李倩云、Tang Guanghui*	杨国源、Zhang Chunfu*	神经内科	Silica-coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles targeting of EPCs in ischemic brain injury	BIOMATERIALS	8.312
邹军	王继光	高血压	Blood Pressure in Relation to Interactions Between Sodium Dietary Intake and Renal Handling	HYPERTENSION	7.632
盛长生	王继光	高血压	Four-Limb Blood Pressure as Predictors of Mortality in Elderly Chinese	HYPERTENSION	7.632
李燕	王继光	高血压	Isolated Nocturnal Hypertension A Disease Masked in the Dark	HYPERTENSION	7.632
赵双霞、薛丽琼、刘威、顾朝辉、潘春明、杨邵英、毛艳	宋怀东	分子医学中心	Robust evidence for five new Graves disease risk loci from a staged genome-wide association analysis	HUMAN MOLECULAR GENETICS	6.677
陈宇红、陆洁莉	王建华*、沈坤伟	乳腺中心	Stromal cells in tumor microenvironment and breast cancer	CANCER AND METASTASIS REVIEWS	6.449
赵琳、刘建民	宁光	内分泌	Association of Previous Schistosome Infection With Diabetes and Metabolic Syndrome: A Cross-Sectional Study in Rural China	JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM	6.31
王天歌、陆洁莉	宁光	内分泌	The Changing Clinical Patterns of Primary Hyperparathyroidism in Chinese Patients: Data from 2000 to 2010 in a Single Clinical Center	JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM	6.31
李海清	赵强	心脏外科	Urinary Bisphenol A Concentration and Thyroid Function in Chinese Adults	EPIDEMIOLOGY	6.178
朱鼎良	朱鼎良	高血压	17 beta-Estradiol enhances the recruitment of bone marrow-derived endothelial progenitor cells into infarcted myocardium by inducing CXCR4 expression	INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY	6.175
朱天奇	沈卫峰	心内科	Amlodipine/valsartan 5/160 mg versus valsartan 160 mg in Chinese hypertensives	INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY	6.175
丁风华	沈卫峰	心内科	Beneficial effects of intracoronary tirofiban bolus administration following upstream intravenous treatment in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: The ICT-AMI study	INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY	6.175
杨振坤	沈卫峰	心内科	Impact of elevated serum glycated albumin levels on contrast-induced acute kidney injury in diabetic patients with moderate to severe renal insufficiency undergoing coronary angiography	INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY	6.175
李晓波、齐玥、李玉琼、张珊珊、郭淑杰	牛文全、贾楠	高血压	Impact of Mineralocorticoid Receptor Antagonists on Changes in Cardiac Structure and Function of Left Ventricular Dysfunction A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials	CIRCULATION-HEART FAILURE	5.945
丁秋兰	Alireza R. Rezaie*	检验科	Expression and functional characterisation of natural R147W and K150del variants of protein C in the Chinese population	THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS	5.76
丁秋兰	王学锋	检验科	The missense Thr211Pro mutation in the factor X activation peptide of a bleeding patient causes molecular defect in the clotting cascade	THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS	5.76
沈伟利、田川	沈伟利、刘健康	高血压	Oxidative stress mediates chemerin-induced autophagy in endothelial cells	FREE RADICAL BIOLOGY AND MEDICINE	5.71
褚迅	黄薇	国家重点实验室	An X chromosome-wide association analysis identifies variants in GPR174 as a risk factor for Graves' disease	JOURNAL OF MEDICAL GENETICS	5.636
刘军	陈生弟	神经内科	Analysis of Genome-wide Association Study-linked Loci in Parkinson's Disease of Mainland China	MOVEMENT DISORDERS	5.634
曹春燕、潘宜新	孙伯民	神经外科	Subthalamic Deep Brain Stimulation for Primary Dystonia Patients: A Long-Term Follow-up Study	MOVEMENT DISORDERS	5.634
游国岭	王学锋	检验科	Characterization of large deletions in the F8 gene using multiple competitive amplification and the genome walking technique	JOURNAL OF THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS	5.55
陆林、王亚男	沈卫峰	心内科	Two-Dimensional Fluorescence In-Gel Electrophoresis of Coronary Restenosis Tissues in Minipigs Increased Adipocyte Fatty Acid Binding Protein Induces Reactive Oxygen Species-Mediated Growth and Migration in Smooth Muscle Cells	ARTERIOSCLEROSIS THROMBOSIS AND VASCULAR BIOLOGY	5.533
王歆琼	许春娣	儿科	Inflammatory Bowel Disease in Chinese Children: A Multicenter Analysis Over a Decade from Shanghai	INFLAMMATORY BOWEL DISEASES	5.475
江岑	彭奕冰	检验科	Mechanisms of azole resistance in 52 clinical isolates of Candida tropicalis in China	JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY	5.439
周尘飞、计骏	张俊	外科	MTA2 promotes gastric cancer cells invasion and is transcriptionally regulated by Sp1	MOLECULAR CANCER	5.397
洪洁、石娟	王卫庆	内分泌	Genetic susceptibility, birth weight and obesity risk in young Chinese	INTERNATIONAL JOURNAL OF OBESITY	5.386
郭雷、徐继平	邓廉夫	伤研所	MicroRNA-17-92a upregulation by estrogen leads to Bim targeting and inhibition of osteoblast apoptosis	JOURNAL OF CELL SCIENCE	5.325
杨中印、姜鹤、瞿颖	顾琴龙、吴英理*	外科	Metalloproteinase-1 regulates invasion and migration of gastric cancer cells partially through integrin beta 4	CARCINOGENESIS	5.266
孙晶	Des R. Richardson*、Zaklina Kovacevic*	外科	Metastasis suppressor, NDRG1, mediates its activity through signaling pathways and molecular motors	CARCINOGENESIS	5.266
朱雪梅	L. Zuo*	呼吸科	Characterization of oxygen radical formation mechanism at early cardiac ischemia	CELL DEATH & DISEASE	5.177
王津津、张良梁	王铸钢	实验医学研究中心	Gpr97 is essential for the follicular versus marginal zone B-lymphocyte fate decision	CELL DEATH & DISEASE	5.177
汤荣彪	陈克敏	放射科	CO2-based in-line phase contrast imaging of small intestine in mice	SCIENTIFIC REPORTS	5.078
刘瑞芳	韩泽广	其他	Down-regulation of miR-517a and miR-517c promotes proliferation of hepatocellular carcinoma cells via targeting Pyk2	CANCER LETTERS	5.016
吴熊焰、陈雪华	苏丽萍、刘炳亚	外科	Hepatocyte growth factor activates tumor stromal fibroblasts to promote tumorigenesis in gastric cancer	CANCER LETTERS	5.016
王玉平	韩泽广	外研所	Insulin receptor tyrosine kinase substrate activates EGFR/ERK signalling pathway and promotes cell proliferation of hepatocellular carcinoma	CANCER LETTERS	5.016
慎睿哲、王琪、程时丹	王立夫	消化科	The biological features of PaulN initiated from oncogenic Kras mutation in genetically engineered mouse models	CANCER LETTERS	5.016

\* 代表外单位

## 我院 6 篇博士学位论文获 2013 年上海市研究生优秀成果

2014年4月,上海市教育委员会、上海市学位委员会公布“2013年上海市研究生优秀成果(学位论文)”名单,瑞金医院共有6篇博士学位论文入选。据悉,全市154篇,其中医学院校、上海交通大学医学院入选的优秀博士学位论文分别为27篇和14篇。

作为评估学科建设和研究生教育、科研工作的重要指标,上海市各高校历来都

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。评选规定研究生取得学位后一年可以申报,论文选题为本学科前沿,有较大的理论意义或现实意义;在科学理论、专门技术或研究方法上有创新,达到国际同类学科先进水平,具有较大的社会经济利益或较好的应用前景;学位论文内容发表在国际一流、高影响因子的学术刊物上,得到公众认可方有可能获得此项殊荣。

一级学科	作者	导师	论文题目
临床医学	王计秋	宁光	G蛋白偶联受体48(GPR48)在水盐代谢与能量平衡中的作用
	谢静远	陈楠	IgA'肾临床危险因素和基因组学研究
	桂雅星	陈生弟	ERK通路通过调节DLP1参与α-突触核蛋白诱导的线粒体融合/分裂动力失衡
	王佳谊	樊绮诗	信号传导异常导致肝癌发生发展机制的研究
	杨中印	顾琴龙	MPS-1在胃癌细胞凋亡和转移中作用及其机制的研究
	庄蕾	于布为	惰性气体对小鼠缺血缺氧模型脑保护的对比研究