



广博慈爱 追求卓越

第 514 期

2016 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)项目取得实质性进展

### 可行性研究报告获批,项目正式进入基础建设阶段

转化医学国家重大科技基础设施(上海)项目取得重大突破,国家发展和改革委员会于2015年8月19日正式下文(发改高技[2015]1891号),批复同意转化医学国家重大科技基础设施(上海)项目的可行性研究报告,标志着我院承担的转化医学项目正式进入基础建设阶段。转化医学项目是国家重大科技基础设施建设中长期规划(2016-2030)生命领域的最重

要项目,也是该规划中第一个真正启动的项目,同时也是上海第一次负责建设生命科学/临床医学领域的国家大科学设施。我院承担转化医学综合体系建设,也是国家发改委批复全国唯一拥有转化医学临床药房的单位。

针对我国重大疾病诊疗中的重大关键技术,我院将聚焦在肿瘤领域(主要为白血病等造血系统肿瘤、胃肠肿瘤),同时针对

代谢性疾病领域(主要为内分泌代谢疾病)和心脑血管疾病领域(主要为高血压)等重大疾病,研究相关发病机理和规律,建立相关疾病预测、预防、早期诊断和个体化治疗的理论、模型和方法,解决重大疾病的发生、发展与转归中的重大科学问题。

可行性研究报告的获批,标志着转化医学项目取得实质性进展,该项目预计将于2019年正式完工。(陈康)



2015年度我院申报国家自然科学基金340项,共获得资助100项,其中重点项目4项、优秀青年基金3项、重大研究计划4项、重大国际合作项目1项、中澳合作项目1项、联合基金1项、面上项目47项、青年项目39项,总经费达7474.26万元。

## 国家自然科学基金优秀青年科学基金项目介绍

项目名称:肥胖症发病机制 项目负责人:王计秋



列二代测序,原创性发现LGR4激活变异显著增加肥胖发生风险,借助动物模型揭示LGR4通过调节白色脂肪棕色化参与肥胖发生的机制。发现新肥胖候选致病基因TUT1和NPC1,揭示其低频变异导致肥胖发生的机制。并开展肥胖相关代谢紊乱研究,揭示LGR4通过调控醛固酮受体途径调节水盐代谢和血压的分子机制,发现LGR4调控脂代谢节律等。以第一或通讯作者在Nat Cell Biol, JASN, JME等期刊发表成果。本项目拟延续前期工作,结合临床队列与动物模型深入探讨LGR4配体RSP01在米色脂肪分化与体重调节中的作用,阐明RSP01/LGR4通过经典Wnt通路调控肥胖发生的机制,为减重药物开发提供新靶点,促进临床转化。

研究内容摘要:项目负责人长期致力于肥胖症发病机制研究。组建肥胖课题组,建立完善的高质量肥胖研究平台,包括中国早发性肥胖研究队列(GOCY)、能量代谢基础研究系列平台以及多种基因修饰小鼠模型。基于队

项目名称:端粒,细胞衰老和组织退行性病变 项目负责人:叶静



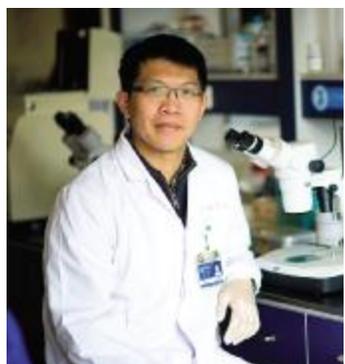
研究内容摘要:本项目试图以端粒体系结合目前不断升温的新概念,即长距离染色质互动的概念,探索一个关键而基础的衰老生物学问题:ITS如何介导端粒体系在染色体末端和基因组间的长距离互动影响染色质的整体空间构象,并通过染色体重排来修饰细胞的转录重编程、影响干细胞功能和组织动态平衡的,揭示端粒体系调控细胞衰老的奥秘。本研究将证明“复制衰老和端粒信号模型”假说,ITS是染色质的脆性位点,它的稳定需要TRF2等端粒组件在基因组的定位和盖帽保护。端粒关键组分在染色体内部重定位维护ITS稳

定的同时,介导了端粒和非端粒间的长距离染色质相互作用,影响与衰老相关的重要基因网络的表达,并由此对端粒失功能的概念重新定义,引出更深入的研究假说:即端粒失功能不仅通过DDR途径,还能通过激发长距离染色质修饰和染色质转录重编程的整体变化,影响基因转录和细胞功能,最终影响细胞结局。该研究内容将是继经典的端粒复制损伤概念后的端粒调控细胞衰老的一个全新机制。

本版责任编辑 丁芸

项目名称:内分泌系统肿瘤 项目负责人:曹亚南

研究内容摘要:本课题通过对内分泌肿瘤基因组学、精确机制和靶向治疗的系统性研究,建立内分泌肿瘤基因组数据库,整合基因组大数据、临床信息和方法流程,建立内分泌肿瘤基因组数据库及分析查询系统。建立内分泌肿瘤的精准分子分型和基因诊断方法,进行精准的基因诊断、分子分型和药靶分析。系统性解析和完善内分泌肿瘤基因组数据及整合,阐明关键基因和信号功能和机制,对内分泌肿瘤进行分子分型和重分类,通过对内分泌肿瘤基因组学、精确机制和靶向治疗的系统性研究,推动临床诊治方法发展的基础和关键性工



作,并促进激素合成与分泌,内分泌稳态调控精确机制的理解,建立新的精准基因诊断方法,开发新的靶向药物治疗方法。

## 瑞金科研,人在上

□宁光

2015年,瑞金的科研以连续十一年蝉联上海第一的骄人成绩为“十二五”画上了圆满的句号。2016年,踏进“十三五”开局之年,也是国家科技管理机构改革的头一年,我们又将以怎样的姿态、怎样的决心、怎样的发展策略,应对机遇与挑战,开启新的征程?

在今年年初的职代会上,瞿介明院长的工作报告中明确提出学科与人才是瑞金十三五工作的重中之重。人才的集聚、学科的发展是瑞金得以稳步前行的根本,以解决临床问题为导向的科研项目、高质量的科研论文是学科得以良性发展的基本要

素。然而,这一切没有“人”是不可能实现的。瑞金科研的发展,每一个人都是那么重要。我们需要学科带头人引领学科的方向,我们需要学科骨干支撑起学科的建设,我们需要青年医生为学科注入新的生命力。我们需要每一位研究生导师的倾力指导与带教,我们需要每一位研究生的不懈努力与智慧,甚而,我们需要每一位技勤工人的认真负责与勤俭。当我们每一个瑞金人,都能感受到被需要、被重视时,则更没有理由因懈怠而停滞不前。

我时常想,当下我们与兄弟院校交流的时候,会很引以为豪的说,我们是瑞金人,那是因为

瑞金的科研排名够靠前,那是因为我们的前人历经几十年的努力和积累才有了瑞金的今天。那我们的后人呢,他们将来是不是也有机会因我们的努力与积累,为自己是瑞金人而骄傲?我们又该为瑞金的明天做些什么?

2016年,依托转化医学国家重大科学基础设施平台建设,我们将开展更具创新性的临床研究,探索更为前沿的精准医学,我们需要每一位瑞金人的参与,需要每一位瑞金人的努力。瑞金科研,人在上。

瑞金论坛



## 国家自然科学基金重点项目介绍

## 项目名称: YY1 介导营养感应调节机体糖脂代谢稳态的机制研究

项目负责人: 李小英

**研究内容摘要:** 营养感应机制的异常是糖脂代谢紊乱发生发展的重要原因。我们在前期工作中发现, 饥饿-再进食、高脂饮食等营养状态改变时, 肝脏中阴阳因子 1 (YY1) 的表达呈动态变化; 进而发现, 肝脏过表达和沉默 YY1 后, 通过调节糖皮质激素受体 (GR) 和胆汁酸受体 (FXR) 的表达, 调控糖异生和甘油三酯合成等重要糖脂代谢途径 (Gut2014, JCI2014)。由此, 我们设想: YY1 可能是机体营养状态的关键分子感应器, 并积极调节糖脂代谢的稳态平衡。然

而, YY1 如何感应营养素的变化, 以及其在机体糖脂代谢稳态中的作用和机制, 尚不清楚。为此, 本课题拟开展以下研究: (1) 探讨肝脏组织中, 营养素如何调节 YY1 的表达、活性; (2) 利用肝脏特异性 YY1 基因敲除小鼠, 揭示 YY1 调节糖脂代谢稳态的作用和机制。这些问题的阐释, 将有助于全面揭示 YY1 在营养感应中的作用, 并为阐明代谢性疾病的发生机制, 和药物靶点的筛选奠定基础。

## 项目名称: Menin 在非酒精性脂肪肝所致肝脏纤维化进程中的作用机制及干预研究

项目负责人: 宁光

**研究内容摘要:** 本研究旨在通过人体与小鼠脂肪肝和肝脏纤维化的组织与模型中观察 menin 蛋白的动态变化, 建立肝细胞和肝星状细胞特异性敲除 menin 小鼠模型; 利用条件性转基因动物模型、HepG2 和 LX2 等细胞系和多种研究技术平台, 研究肝脏纤维化过程中 menin 蛋白在肝脏各细胞组分中发挥的不同作用; 阐述 menin 蛋白及其复合体成员在此过程中对特异靶基因和信号通路的调控机制; 研究激素、炎

症因子与 microRNA 等上游因素对 menin 蛋白的影响, 揭示内外界因素作用下 menin 蛋白及复合体通过靶基因调控与信号通路组成的调控网络在肝脏纤维化过程中的关键作用; 并进一步利用特色的小檗碱药物在已有的脂肪肝和肝脏纤维化人群中进行临床研究, 寻找防治肝脏纤维化的新靶点和新技术, 最终为制定肝脏纤维化的早期干预策略提供科学依据。

## 项目名称: IRF4/8 在造血系统发育调控及白血病发生中的作用及机制

项目负责人: 任瑞宝

**研究内容摘要:** 近年来, 获得性抗肿瘤免疫治疗在临床上取得了成功, 为肿瘤的治疗提供了新途径。天然免疫在肿瘤免疫中也起重要作用, 但其抗肿瘤治疗效果有待提升。部分天然免疫是天然免疫受体介导的, 包括干扰素受体、Toll 样受体、RIG-I 等。这些抗微生物天然免疫系统也是肿瘤发生发展的天然屏障。干扰素调控因子 (IRF) 是所有天然免疫受体通路的重要调控因子, 深入研究 IRF 的作用及机制有助于研发增强天然抗肿瘤免疫的药物。造血系统特异表达的、结构相近的干扰素调节因子 IRF4 和 IRF8 在造血系统发育、白血病发生等方面具有重要功能。我们的前期研究揭示 IRF4 和 IRF8

在髓细胞及早期 B 淋巴细胞发育中具有抑制白血病发生的功能, 同时发现 IRF8 是造血干细胞周期的重要调控因子。我们的科学假说是 IRF4 和 IRF8 抑癌蛋白是介导天然抗肿瘤免疫治疗的重要调控因子; IRF4、IRF8 表达下调, 是白血病发生及逃逸天然抗肿瘤免疫治疗的机制之一; 激活 IRF4、IRF8 抑癌通路可有效治疗白血病。为验证这一假说, 我们将研究 IRF4/8 的抗肿瘤免疫作用及下游抑癌机制、IRF4/8 上游调控机制及干预方法, 以及 IRF8 调控干细胞的作用及机制。该项目的研究将为 IRF4/8 介导的抑癌及天然抗肿瘤免疫治疗提供理论依据及候选药物, 为造血干细胞相关治疗奠定理论基础。

## 项目名称: 整合多层次高通量技术研究长链非编码 RNA 介导的转录调控在急性髓细胞白血病发生中的功能和机制

项目负责人: 王侃侃

**研究内容摘要:** 造血发育中髓细胞转录调控的异常是造成髓系分化阻滞而导致急性髓细胞白血病 (AML) 发生的关键因素。近年来长链非编码 RNA (lncRNA) 在转录调控中承担的角色备受瞩目。本课题组前期应用高通量技术研究发现, AML 的 M3 亚型的发生和治疗受到数个亚型特异性 lncRNA 的调控, 提示 lncRNA 这一全新的转录调控元件可能活跃地参与 AML 各亚型的发生和治疗。本课题拟整合多层

次高通量技术, 结合生物信息学方法筛选与鉴定造血分化阻滞不同阶段 AML 各亚型特征性 lncRNA, 进一步通过分子生物学和动物模型深入研究这些 lncRNA 的转录调控模式和解析下游的转录调控网络, 明确其在造血分化受阻中所发挥的作用。这一研究不仅有助于诠释 lncRNA 在造血系统髓系发育调控的功能, 并对揭示白血病发生发展的分子机制及设计个体化治疗方案具有积极的理论价值。

## 国家自然科学基金重大研究计划

## 项目名称: 炎症诱导的管周脂肪功能紊乱参与高血压血管损伤的作用机制

项目负责人: 高平进

**研究内容摘要:** 主要研究目标是以血管外周脂肪组织为研究对象, 以高血压血管损伤为研究切入点研究高血压诱导的血管外周脂肪组织免疫炎症细胞的激活与血管外周脂肪细胞分化的相互作用机制, 阐明模式识别受体蛋白 NLRP3 介导的炎症小体激活诱导的管周脂肪功能紊乱的分子机制, 并证实  $\beta_3$  肾上腺素能受体

(ADRB3) 对维持管周脂肪正常功能的重要作用, 进一步探讨管周脂肪对高血压血管收缩舒张功能异常的调控作用, 开拓性地将管周免疫细胞与脂肪细胞作为一个有机的整体相互联系起来, 力争通过上述研究建立从基础到临床的桥梁, 继续深化血管生物学的内涵, 发掘以管周脂肪为潜在靶点的高血压血管损伤防治新策略。

## 项目名称: 气道上皮-嗜碱性粒细胞轴调控气道炎症的区域免疫特性研究

项目负责人: 夏振炜

**研究内容摘要:** 免疫调节异常是哮喘发病的重要机制。肺脏系非传统免疫器官, 具有并形成独特免疫细胞及区域免疫特性。气道黏膜上皮为执行区域免疫主要场所, 通过分泌胸腺基质淋巴生成素 (TSLP) 参与启动气道炎症。近年关注的嗜碱性粒细胞 (Basophils) 具有专职免疫细胞作用, 在过敏原激发后嗜碱性粒细胞明显上调 TSLP 受体表达并受之调节。我们发现剔除嗜碱性粒细胞后 OVA 诱导的 Th2 免疫反应及气道炎症显著减轻, 肺脏 Th2 型细胞因子水平降低; 近期我们又

发现哮喘期嗜碱性粒细胞能高表达 OX40L 和 CD40。由此假设气道上皮细胞和嗜碱性粒细胞交互作用并通过 OX40L 和 CD40 启动气道炎症。基于此, 本项目聚焦气道上皮细胞-嗜碱性粒细胞轴, 进一步探讨 OVA 刺激上皮细胞表达 TLR2 等模式受体、分泌 TSLP 等细胞因子招募嗜碱性粒细胞入肺脏, 诱导后者经 OX40/OX40L 和 CD40/CD40L 信号通路, 调节 Th 细胞分化并启动气道炎症的区域免疫特性, 以此进一步阐释哮喘发生机制, 为临床提供新的治疗靶点。

## 项目名称: 慢性胃炎恶性转化的基因调控网络及其关键节点的研究

项目负责人: 刘炳亚

**研究内容摘要:** 非可治愈性慢性炎症是导致胃癌发生的重要因素之一。因此, 了解慢性炎症致癌的机制, 从中筛选调控关键基因是临床控制或者干预炎症致癌的实验基础。本项目从临床标本、动物模型和细胞模型三个层面出发, 获得慢性胃炎恶性转化各个阶段样本, 以激光显微切割获得高纯度细胞样品, 以深度测序获得 DNA 变异、DNA 甲基化、mRNA 和 miRNA 表达谱数据, 通过数据整合构建动态复合基因

调控网络, 从而识别参与炎症转化相关的甲基化调控因子、转录因子、原因性变异及其信号转导通路等, 以前期研究结果为先验知识对网络进行验证, 并以这些关键因子对网络进行干预, 观察网络的转归, 同时以这些关键因子对细胞模型进行干预, 观察细胞表型转变; 然后, 再以临床标本进行检验其临床病理学意义, 以期揭示胃炎致胃癌发生发展的分子机制, 为胃癌的防治提供新策略和新靶标。

## 国家自然科学基金国际合作重大项目

## 项目名称: 微小 RNA/Ras 信号通路在肿瘤血管介导淋巴瘤细胞免疫逃逸中的作用

项目负责人: 赵维莅

**研究内容摘要:** 由上海交通大学医学院附属瑞金医院牵头, 联合法国巴黎圣路易医院组成研究团队。主要研究目标是全球十大高发肿瘤之一的淋巴瘤。肿瘤血管增生是淋巴瘤的特征性表现, 肿瘤血管介导免疫逃逸是影响淋巴瘤增殖和耐药的关键因素。微小 RNA (miR) 作用于细胞信号通路, 促进肿瘤血管增生, 抑制肿瘤免疫, 加速疾病进展。本课题旨在明确上述 miRNA 与 Ras、ERK/AKT 通路、肿瘤浸润、免疫逃逸和化疗耐药的内在联系, 研究相关通路抑制剂和免疫调节剂等非化疗药物的治疗潜力, 进一步探讨肿瘤血管介导淋巴瘤免疫逃逸诱导化疗耐药的作用机制, 发现淋巴瘤监测新标志, 探索疾病靶向治疗新策略。

## 国家自然科学基金国际合作中澳项目

## 项目名称: 运动干预在中澳糖尿病前期和新发糖尿病中对代谢表型组的影响

项目负责人: 毕宇芳

**研究内容摘要:** 糖尿病, 尤其是 2 型糖尿病, 在世界范围内广泛流行, 其影响人数以超过 50% 的增长速率急剧增加。全球范围内, 包括澳大利亚和中国, 关于糖尿病前期和新发 2 型糖尿病患者其代谢及不同并发症表型的相互作用目前并没有得到很好的研究, 同时制定短期和长期的强化运动方案对不同并发症表型的作用效果也尚不明确。本研究中, 我们选取了中澳两国代表性人群, 旨在针对 2 型糖尿病的特异性并发症的相关风险和探究新型生物标志物展开

深入的人群研究, 进一步制定系统化的运动监督方案进行干预, 从而记录受试者代谢和并发症的改善情况。这项研究计划包括两个方面: 首先, 系统地研究 2 型糖尿病的并发症及代谢表型; 其次, 观察研究通过强化运动方案改变生活方式对 2 型糖尿病及其并发症的影响。研究终点为传统和新发糖尿病并发症, 以及与糖尿病并发症相关的生物标志物。本研究将为中澳双方针对糖尿病前期和新发 2 型糖尿病治疗策略的队列研究提供详细的参考证据。

# 关于重要薄弱学科和第四轮公共卫生三年行动计划重点学科的介绍

## 重要薄弱学科申报背景

为进一步加强重要薄弱学科扶持力度,培育具有竞争力的学科优势,以点带面培养紧缺专业人才,市卫生计生委将开展重要薄弱学科建设计划。重点资助康复医学、老年医学、病理及检验学、全科医学、麻醉学、护理学6个领域。这也是上海市卫生计生委第一次启动相关学科的重点建设。经过院领导的多次讨论及院内答辩,我院最终申报了临床麻醉、老年医学以及肿瘤护理三个学科,全部入选资助计划。尤其是老年医学和肿瘤护理学科是我院相关学科第一次得到资助,标志着在相关领域我院学科建设取得了长足的进步。我院也是上海市所有具有申报资格的医疗机构中唯一一家三个学科全部入围的医院。

## 上海市卫生计生系统重要薄弱学科建设项目

**学科名称:**肿瘤护理学

**学科负责人:**吴蓓雯

**内容摘要:**癌症已成为现阶段威胁人类生命健康的主要疾病之一,伴随着癌症诊疗技术的发展,目前对肿瘤患者护理规范建立、症状管理、心理支持、临终关怀、健康教育、随访和筛查等尚处起步阶段;且肿瘤护理团队的综合素质有待提高。本项目将依托我院医疗资源,结合我国国情和癌谱特点,以消化道肿瘤、血液肿瘤、乳腺

肿瘤为核心,通过照护模式的探索、最佳护理实践标准的制定与实践、多元化健康教育途径的尝试、多元化护士培训体系的设计、护理管理信息化平台的建设等举措,建立基于舒缓疗护理念为指导的全人全程肿瘤照护模式和基于亚专业特色为导向的肿瘤护理团队,旨在为肿瘤患者提供优质照护,并促进肿瘤护理专业的建设和护理人才的储备,也为兄弟医院相关专业的发展提供可借鉴经验。

**学科名称:**老年医学

**学科负责人:**陈生弟

**内容摘要:**综合发展老年慢性病的防治,集健康教育、健康促进、健康和疾病管理为一体,突出心、脑血管病和神经变性病的防治是我院老年病科的特色。科室主要围绕一系列的研究工作:着力完善老年冠心病的治疗策略,完善冠心病患者基因水平指标的筛选,对多支慢性闭塞性血管病变的冠心病患者,以及合并慢性心功能

不全、慢性肾功能不全及糖尿病患者制定个体化治疗策略。早期识别老年轻度认知障碍患者,推进老年人认知功能障碍的流行病学调查,开展老年轻度认知障碍的认知训练干预,建立早期诊断阿尔茨海默病的最佳影像学多模态组合。建立老年人帕金森病临床资源库,开展帕金森病早期生物标记物的筛选,建立临床早期诊断体系,与相关各学科合作,建立多学科综合治疗模式。

**学科名称:**临床麻醉学

**学科负责人:**于布为

**内容摘要:**建设成为国内领先,国际知名的麻醉与围术期医学科,建成保证并促进医院和兄弟学科发展的重要平台。发展成为舒适医学的主导学科,保证医疗安全的关键学科,提高临床效率的枢纽学科,协调各学科关系的重要学科,为社会所熟知和认可的重点学科。引领中国麻醉学科的整体发展。在临床医疗方面发展“精确麻醉”和“舒适化医疗”的特色,建成术前评估中心,围术期医

学中心,疼痛诊疗医疗中心。在科研发展方面开展“麻醉与意识”的基础和临床研究,开展围术期容量治疗和快速康复外科的研究,建成围术期认知功能评价和术后认知功能障碍防治的临床规范和操作指南。在教育教学方面建成国家级的麻醉科住院医师、专科医师培训基地,形成基层医院麻醉学科主任和高级人才的培养基地。在学科建设方面发展形成麻醉与围术期医学科,建成具有中国特色的围术期患者之家。引领中国麻醉学科的整体发展,达到国际先进水平。

## 第四轮公共卫生三年行动计划重点学科申报背景

为进一步加强上海市公共卫生体系建设,提升保障城市安全的能力,加强公共卫生各领域内涵建设,落实《上海市加强公共卫生体系建设三年行动计划(2015年-2017年)》,上海市卫生计生委启动第四轮公共卫生三年行动计划重点学科建设计划,重点资助妇幼卫生与儿童保健学、传染病与卫生微生物学及慢病流行病学等10大领域。我院根据申报要求,结合现有学科特点,召开相关学科多次进行讨论,并进行优化组合,最终申报了传染病与卫生微生物学及慢病流行病学两个领域,并全部入选资助计划。

## 上海市第四轮公共卫生三年行动计划重点学科建设项目

**学科名称:**慢性病流行病学

**学科负责人:**王卫庆、王继光

**内容摘要:**我院内分泌代谢病学科联合高血压学科承担了“慢性流行病学”学科建设项目。本项目将以临床医学机构为基地,建立一支经过严格培训的临床医生为主体的慢性非传染性疾病流行病学研究队伍,根据糖尿病与高血压的预测预防、早期干预和健康管理需求,瞄准国际前沿,整合流行病学、生物信息学、临床医学和转化医学等方法与学科,加强建设公共卫生重点学科与防治研究体系。通过该学科建设,将建立糖尿病与高血压防控工作的全国

范围学科网络,完善系统化的疾病队列与生物样本资源库,积累疾病临床发生发展与公共卫生防控领域共同数据,创建具有早期预警效力的预警指标与疾病预警模型,探索并推广适合社区疾病综合管理策略的适宜防控技术;学科建设将重点研究危害国民健康水平的慢性重大疾病的分子、遗传及临床流行病学特点,探索这些疾病早期诊断、早期预防及早期干预,提高疾病诊断率、治疗率与控制率,最终实现降低疾病新发病率、致残率和致死率,努力建设成为国际水平的慢性重大疾病流行病学研究中心。

**学科名称:**传染病与卫生微生物学

**学科负责人:**谢青

**内容摘要:**围绕重大传染病的预警预测、早期干预、临床治疗和预后评估体系的建立;传染病病原微生物快速检测和高通量测序平台的建立和完善;提升应对突发、新发和再发传染病的临床综合救治水平和能力;整合资源,优势互补,建立新形势下传染病学及流行病学的学科群;加强多层次全方位的合作网络建设,实现传染病防控关口前移;利用互联网医疗的新资源,推广和辐射学术规范;推动各类

重大传染病的免疫发病机制、早期预警预测标志物和新的免疫治疗方案的研究;形成若干个重要疾病的临床诊疗指南和规范性临床路径方案以及重要病原体检测新技术和新方法;对传染性疾病的预防、诊断、治疗和控制提出符合我国国情、体现最新医疗成果的新概念、新理论、新方向和新技术,促进和推动我国公共卫生事业的跨越式发展,使感染病学学科团队在转化型医学研究实践中不断保持创新动力和活力。体现我院在公共卫生领域内多学科临床和科研综合实力的优势。

## 髓系白血病发病机制和新型靶向治疗研究



**获奖名称:**国家自然科学奖二等奖

**主要完成人:**陈赛娟、陈竺、王月英、胡炯、沈杨

**项目简介:**白血病是严重威胁人类健康的血液系统恶性疾病,治疗以传统化疗为主,副作用大,疗效亟待提高。本项目通过白血病基因组解剖学计划的实施,揭示了髓系白血病新的发病机制,发现了一批新的白血病生物分子标志和药物靶标。创建了全反式维甲酸与砷剂协同靶向治疗急性早幼粒细胞白血病(APL)的理论和体系,使APL成为第一个可治愈的髓系白血病,并将该思路进一步拓展至其他类型白血病。

系列研究成果发表于Nature Genetics、Science、Cancer Cell等杂志,2次入选中国科学十大进展,获13项授权专利和2个CFDA临床试验批文。本项目首创的APL协同靶向疗法,被国际学术界誉为“上海方案”,现已为全球广泛应用,成为转化医学研究的成功典范。

## 阿尔茨海默病及相关认知障碍的高危因素和治疗的基础与临床

**获奖名称:**中华医学科技奖二等奖

**主要完成人:**陈生弟、裴钢、陈红专、王刚、赵简、王昊、马建芳、丁健青、汤荟冬、邓钰蕾

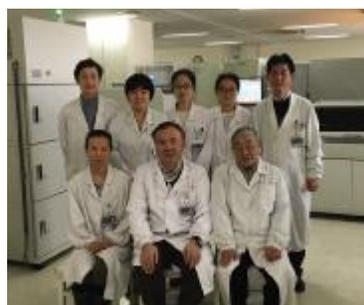
**项目简介:**阿尔茨海默病(AD)是一种最常见的神经变性病,目前发病机制尚未明了,更缺乏有效的治疗措施。本项目历经十余年的深入研究,通过流行病学调查寻求出致病线索(高危因素),进而发现了发病新机制和治疗新靶点,研发出新型治疗药物,并在临床前研究中进行

了验证,获得了一系列成果:1.率先采用回顾性分析及前瞻性研究,对发现高龄、饮食偏咸及不良应激为老年人群认知障碍(AD及MCI)的主要危险因素;率先在汉族人群进行了影响A $\beta$ 代谢的多种关键蛋白(CALHM1、LRP2、CD33)的基因多态性研究,揭示了其作为遗传危险因素参与AD发病的可能机制。2.在国际上首报 $\beta$ 2-肾上腺素能受体( $\beta$ 2-AR)、 $\delta$ -阿片受体(DOR)以及下游信号受体酪氨酸激酶(RTK)激活会加速A $\beta$ 斑块形成,导致AD。3.在国际上首报中药单体及新



型多靶点胆碱酯酶抑制剂等分别通过调节APP代谢、抗A $\beta$ 聚集、抑制胆碱酯酶、抑制炎症反应等机制发挥神经保护和治疗作用。

## 凝血因子缺陷症的基因诊断、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:**王学锋、丁秋兰、戴菁、陆晔玲、吴润晖、梁茜、吴希、王鸿利、蔡晓红、游国岭

**项目简介:**遗传性凝血因子缺陷症致残、致死率高且治疗费用昂贵,给患者及社会带来沉重经济负担。我院检验科经十余年的努力,建立了该类疾病基因诊断规范流程并研发基因诊断新技术,使基因诊断率接近

100%;阐明基因突变的分子遗传致病机制,为遗传咨询及临床防治提供依据;对1千余个血友病家系进行了携带者和产前诊断,诊断率和准确率均为100%,避免患病胎儿出生;以基因突变为依据,制订了适合国情的低剂量制剂预防治疗方案。研究获得的一系列原创性成果对于推动该类疾病的基础和临床研究具有重要的理论创新意义。

## 2015 年博士后科研成果一览表

课题
<b>国家自然科学基金青年项目</b> 代扬(联系导师:沈卫锋)、王勇(联系导师:张瑞岩)、朱后保(联系导师:诸江)
<b>中国博士后科学基金一等奖</b> Aaron Mendez Bermudez(联系导师:叶静)
<b>中国博士后科学基金二等奖</b> 权晟(联系导师:郑捷)

文章				
博士后	联系导师	杂志名称	影响因子	发表情况
李璞	朱正纲	Cell Research	12.413	第一作者
李易真	奚晓东	Blood	10.452	第一作者
黄建松	诸江	Journal of Hematology and Oncology	4.812	第一作者
王璞	陈生弟	Journal of Alzheimers Disease	4.151	第一作者
朱兆金	徐向阳	RSC Advances	3.84	第一作者
王勇	张瑞岩	Lipids in Health and Disease	2.219	第一作者
权晟	郑捷	Molecular Biology Reports	2.024	第一作者
施小凤	李军民	Acta Radiologica	1.603	第一作者

## 我院 6 篇学位论文获 2014 年上海市研究生优秀成果

2015年4月,上海市教育委员会、上海市学位委员会公布“2014年上海市研究生优秀成果(学位论文)”名单,我院共有3篇博士、3篇硕士学位论文入选。据悉,全市高校及科研院所入选优秀博士学位论文168篇,优秀硕士学位论文173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(临床医学)分别为23篇和10篇,入选的优秀硕士学位论文(临床医学)分别为9篇和5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	研究生	导师	论文题目	学位层次
临床医学	许捷	陈竺	DNMT3A 基因突变对造血异常调控的机制研究:从基因组学到功能生物学	博士
	李勉	宁光	脂肪分布的影响因素及其与代谢紊乱的相关性研究	博士
	陆炎	李小英	YY1 和 FXR 调控肝脏糖脂代谢的研究	博士
	魏方菲	李燕	单纯舒张期高血压的临床研究	硕士
	李倩云	杨国源	二氧化硅包被的超顺磁性氧化铁纳米颗粒介导的内皮祖细胞对实验性脑缺血的靶向治疗作用	硕士
	游国岭	王学锋	部分遗传性血友病 A 的分子发病机制研究	硕士

### DNMT3A 基因突变对造血异常调控的机制研究:从基因组学到功能生物学

许捷 导师:陈竺

急性单核细胞白血病(AML-M5)是急性白血病中的一种亚型,它在我国的发病率为0.44/10万,是发病率最高的亚型之一。在治疗上,通过常规化疗的AML-M5,完全缓解率不到一半,且化疗后复发率较高,因此亟需寻找其特异性的致病基因和药物靶点。本研究采用第二代测序技术对9例既有病理标本又有正常对照的AML-M5样本进行全外显子组测序,进而通过扩大样本验证,最终发现DNMT3A基因的突变频率达20.5%,尤其是Arg882位点,其突变率达18.8%。结合临床,与无该突变的AML相比,DNMT3A突变患者主要发生在老年,其预后较差,以上工作发表在自然遗传学杂

志《Nature Genetics》(IF=35.532)。研究进一步利用基因转导的小鼠骨髓移植模型鉴定了DNMT3A突变后对造血系统产生的异常调控表现,结果表明:DNMT3A突变小鼠早期呈现干祖细胞扩增,晚期出现成熟粒单细胞优势增殖,这一现象不仅与一组白血病相关基因(HOXA, IDH1, FLT3等)低甲基化并高表达有联系,也与突变蛋白结合CDK1蛋白的能力增加,加快细胞周期相关,这些成果发表在美国科学院院刊杂志《PNAS》(IF=9.737)。本研究充分证实DNMT3A基因突变是一个新的与急性粒单系白血病发病相关的分子标志物,提示表观遗传学的异常在白血病的发生发展中扮演了重要角色。

### 脂肪分布的影响因素及其与代谢紊乱的相关性研究

李勉 导师:宁光

肥胖已成为日益严重的一种危害人类健康的慢性非传染性疾病。脂肪沉积部位的分布异常是肥胖导致各种代谢紊乱的重要基础,脂肪在腹部及肝脏等特殊部位的沉积具有更重要的病理生理意义。本研究采用腹部计算机断层扫描(CT)精确测定腹部脂肪面积,首次发现,环境内分泌干扰物双酚A高暴露与腹部内脏脂肪沉积有显著的相关性;同时阐明在中国人群中,与腹部皮下脂肪相比,内脏脂肪组织的沉积与心血管相关代谢紊乱及冠状动脉斑块的相关性更为紧密,相关文章发表于美国内分泌学会杂志

《Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism》(2012IF:6.430)。并采用B型超声检查诊断非酒精性脂肪性肝病,发现非酒精性脂肪性肝病与心血管相关代谢紊乱显著相关;并首次发现,男性人群中非酒精性脂肪性肝病与近期骨质疏松性骨折病史显著,相关文章发表于《Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism》。该研究有助于为通过改善肥胖相关因素以降低心血管疾病及其他代谢紊乱的风险提供更可靠的循证依据,有助于进一步深入理解肥胖及脂肪分布的影响因素及其在代谢紊乱中的作用。

### YY1 和 FXR 调控肝脏糖脂代谢的研究

陆炎 导师:李小英

在过去的10-20年期间,肥胖、2型糖尿病(T2DM)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、血脂异常等代谢性疾病已成为严重的公共卫生问题。例如,T2DM的发病率呈井喷态势,而NAFLD也已成为仅次于病毒性肝炎的第二大肝病。这类疾病除了本身所造成的健康和心理问题外,其伴随的多种相关疾病如心脑血管疾病、肝纤维化和肝硬化等,也严重威胁人类身心健康和生活质量。本研究借助基因敲除小鼠、过表达和干扰表达等研究手段,通过一系列分子和细胞生物学方法,在人群、动物、细胞和分子机制

等层面,系统的探讨了核受体FXR在肝脏乃至全身糖脂代谢稳态平衡中的作用,原创性的发现转录因子YY1通过调节FXR的表达,调控NAFLD、T2DM等代谢性疾病的病理生理过程。相关研究分别发表在《JCI》(IF:13.7)、《GUT》(IF:13.3)、《Journal of Hepatology》(IF:10.4)、《Diabetes》(IF:8.4)等杂志上,并获得本领域著名专家的高度评价和推荐。本研究为探索FXR等代谢性核受体作为T2DM、NAFLD干预的理想靶点,以及最终研发能够用于治疗这些慢性代谢性疾病的药物奠定坚实的基础。

### 单纯舒张期高血压的临床研究

魏方菲 导师:李燕

单纯舒张期高血压(IDH)是目前中青年中一种常见的高血压亚型,但国内外对IDH是否会引引起靶器官损害及是否会增加心血管疾病风险还存在争议。本研究利用24小时动态血压监测数据定义IDH及各高血压亚型,在未治疗的高血压门诊患者中调查了IDH的患病率,横断面分析比较了IDH、其他高血压亚型及收缩压、舒张压与靶器官损伤的关系,并利用国际合作动态血压数据库前瞻性研究了IDH与心血管风险的关系。研究发现:在高血压门诊未治疗患者中,IDH

患病率为25.7%。IDH主要见于中青年男性,超重、腹型肥胖、高尿酸血症以及饮酒等是IDH患病的重要影响因素。IDH与靶器官损伤相关,表现为尿微量蛋白肌酐比值和中心动脉反射波增强指数的增高。24小时舒张压和IDH是50岁以下人群冠心病发生风险的重要预测因子,而对于50岁以上人群,24小时收缩压是唯一的风险预测因子。本研究明确了IDH是值得关注、需要干预的一种高血压亚型,研究结果发表于《Hypertension》(IF=6.5)及《Circulation》(IF=14.4)。

### 二氧化硅包被的超顺磁性氧化铁纳米颗粒介导的内皮祖细胞对实验性脑缺血的靶向治疗作用

李倩云 导师:杨国源

脑血管病已成为世界上首位致残性疾病,寻找有效治疗方法刻不容缓。近年来,干细胞移植治疗脑卒中的研究越来越多。内皮祖细胞(EPCs)是研究较为深入的一种干细胞,它能够释放多种促进血管新生的细胞因子,并可作为血管的组分参与受损血管内皮的修复中。研究表明,迁移到缺血区域的内皮细胞的数量与治疗效果密切相关。超顺磁性纳米颗粒(SPIOs)主要为四氧化三铁,近年来被用作细胞靶向运输工具,但也存在诸多缺点。干细胞首先吞噬足量的磁颗粒,然后在磁场的引导作用下迁移至目的区域,促进干细胞的归巢,增强治疗效果。本课题研究首先合成二氧化硅包被的磁性纳米

颗粒(SiO<sub>2</sub>@SPIOs),选择出最佳SiO<sub>2</sub>@SPIOs颗粒浓度孵育内皮祖细胞,验证SiO<sub>2</sub>@SPIOs不影响内皮祖细胞增殖、迁移和成管能力后,在外加磁场的作用下,吸引更多的内皮祖细胞向小鼠脑缺血区域归巢。研究结果表明,这一方法明显减小了脑梗死体积,增加了血管密度,促进了小鼠神经行为的恢复。文章发表在生物学与材料学知名杂志《Biomaterials》(IF8.3)上。本研究的意义在于证明了磁介导的干细胞靶向治疗是一种有效的促进干细胞归巢的方法,可用于脑梗死的治疗中,同时证明了内皮祖细胞在脑梗死治疗领域,是一种非常有应用前景的干细胞类型。

### 部分遗传性血友病 A 的分子发病机制研究

游国岭 导师:王学锋

血友病A是由F8基因缺陷而导致的凝血因子VIII(FVIII)含量不足或功能缺陷,是临床最为常见的遗传性出血性疾病,患者常有自发性关节及肌肉出血,甚至颅内出血,严重威胁患者的生命。该研究从临床实际出发,对部分遗传性血友病A家系进行了基因诊断和分子发病机制的研究。首先阐明了F8基因大片段缺失的重组机制,且使用的AccuCopy技术为F8基因大片段缺失或重复患者及携带者诊断提供了一个更为精确的方法,相关研究发表于《Journal of Thrombosis and Aemostasis》(IF=5.72);同时对新发现的1例F8基

因异常内含子1倒位伴随复杂基因重组的血友病A患者进行研究,发现微小同源介导的复制依赖的重组和非等位基因同源重组为其主要的分子发病机制,进一步揭示了血友病A的分子发病机制,相关研究发表于《Thrombosis and Aemostasis》(IF=4.984)。另外,首次对His99Arg突变血友病A患者FVIII蛋白的稳定性进行了全面的分析,阐明His99Arg突变FVIII不稳定的分子发病机制,并解释部分血友病A患者FVIII活性水平与临床表现不符的现象,为血友病A正确诊断提供了重要理论依据。

# 我院 2015 年度各类科技奖项一览表

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新型靶向治疗研究	国家自然科学基金二等奖	血研所	陈赛娟,陈 竺,王月英,胡 炯,沈 杨	国务院
中国人体表慢性难愈合创面发生新特征与防治关键措施研究	国家科技进步奖一等奖(合作)	烧伤所	陆树良;第三完成人,瑞金:第三完成单位	国务院
凝血因子缺陷症的基因诊断、发病机制及防治	上海市科技进步奖一等奖	血液科	王学锋,丁秋兰,戴 菁,陆晔玲,吴润晖,梁 茜,吴 希,王鸿利,蔡晓红,游国岭	上海市政府
阿尔茨海默病及相关认知障碍的高危因素和治疗的基础与临床	中华医学科技奖二等奖	神经内科	陈生弟,裴 钢,陈红专,王 刚,赵 简,王 昊,马建芳,丁健青,汤荟冬,邓钰蕾	中华医学会
胃癌分子分型及诊治靶点识别的基础和临床	高等学校科学研究优秀成果奖(科技进步奖)二等奖	外研所	于颖彦,邢 蕊,张 俊,计 骏,吕有勇,朱正纲,张佳年,蒋金玲,刘 雷,王志威	教育部
肝炎病毒及宿主基因特征在肝病发病机制中的作用研究及临床应用	高等学校科学研究优秀成果奖(科技进步奖)二等奖	感染科	张欣欣,于德敏,韩 悦,龚启明,张东华,谷雷雷,杨之涛,陈 立,刘 峰,高德勇,李新华,朱雪娟,龚 玲,黄 道,廖祥伟,凌 云,孔晓飞	教育部
肩袖撕裂优化诊断与治疗的相关研究	上海中西医结合科技一等奖	骨科	王 蕾,蔡 明,奚小冰,庄澄宇,叶庭均,罗 涛,商培洋,徐才祺,虞 佩,赵 晨	上海中西医结合学会
白血病发病和治疗的转录调控机制研究	上海医学科技奖一等奖	血研所	王侃侃,陈 竺,陈赛娟,奚晓东,糜坚青,方 海,金 雯,张 辉,闫金松,罗若愚	上海医学会
帕金森病早期诊断的平台构建和治疗规范的推广应用	上海医学科技奖(成果推广)奖	神经内科	陈生弟,刘 军,王 刚,肖 勤,潘 静,王 瑛,周海燕	上海医学会
结直肠癌的优化诊断治疗相关研究	上海医学科技奖三等奖	外 科	赵 任,林谋斌,朱建伟,张浩波,陆兴生	上海医学会
糖尿病性视网膜病变的基础研究及手术技术创新	上海医学科技奖三等奖	眼 科	沈 玺,钟一声,宋宗明,谢 冰,陆 庆	上海医学会
上海市第十四届科技精英	科技精英	外 科	沈柏用	上海市科协
第九届“药明康德生命化学研究奖”学者奖	药明康德生命化学研究奖学者奖	外研所	于颖彦	药明康德新药开发公司
第九届“药明康德生命化学研究奖”学者奖	药明康德生命化学研究奖学者奖	血液科	李军民	药明康德新药开发公司
第九届宋庆龄儿科医学奖	儿科医学奖	儿 科	许春娣	中国宋庆龄基金会
《魏氏伤科治疗学——治伤手法导引疗法及用药》	第六届上海中医药科技奖著作奖	伤 科	李飞跃	上海市中医药学会

## 2015 年度我院获国家自然科学基金百项

连续十一年蝉联上海榜首

重大、重点、国际合作、优青等	重点项目	李小英、宁光、任瑞宝、王侃侃
	国际合作重大项目	赵维莅
	重大研究计划(重点支持、培育、集成)	高平进、夏振炜、刘炳亚、陆林
	优秀青年科学基金	王计秋、叶静、曹亚南
	国际合作中澳项目	毕宇芳
	联合基金(培育项目)	张欢
面上项目和青年项目	病理科	郭滢
	儿内科	许春娣
	放射科	杨文洁
	感染科	谢青、王晖、于德敏、卢捷
	功能神经外科	曹春燕
	核医学科	张敏、胡佳佳
	呼吸科	周敏、瞿介明、李庆云、侯小霞、过依、刘晶
	急诊科	陈尔真、赵冰
	检验科	丁秋兰、王学锋、彭奕冰
	康复科	牛传欣
	老年病科	曹久妹、崔佩菁、盛虹
	麻醉科	张晓琴
	泌尿外科	孙福康、张小华
	皮肤科	曹华、郑捷、王岚琦
	神经外科	刘伟
	心内科	吕安康、谢玉才、张瑞岩、倪靖炜、代杨、王勇
	心脏外科	叶晓峰
	肾脏科	谢静远
	内分泌科(所)	叶蕾、王曙、王计秋、刘建民、沈力韵、蒋怡然、石娟、王晓、张志国、聂爱芳、刘瑞欣、陆炎、王天歌、赵志云、李博
	血液科(所)	刘晗、蒙国宇、黄金艳、王月英、张元亮、周 励、王瑾、祝洪明、李啸扬
	外科(所)	蒋兆彦、苏丽萍、郑民华、詹茜、朱丽
	神经内科(所)	邓钰蕾、曹立、马建芳、王修哲、康文岩(北院)
	高血压(所)	阮承超、左君丽(北院)
	伤研所	邓廉夫、江敏
	生殖医学中心	徐慧慧、李雁
	眼科	谢冰
药剂科	黄菁菁	
实验动物中心	朱后保	
中法中心	周 隽	
重症医学科	刘召军	
肿瘤科	蒋金玲	

# 2014 年收录影响因子大于等于 6 分的 SCI 文章 (Article & Review)

第一作者	通讯作者	科室	题名	刊名	影响因子
叶静	E Gilson*	急诊科	Transcriptional outcome of telomere signalling	NATURE REVIEWS GENETICS	36.978
曹亚南、何铭辉*、高志博*	宁光、王俊*、王卫庆	内分泌	Activating hotspot L205R mutation in PRKACA and adrenal Cushing's syndrome	SCIENCE	33.611
贾其稳	袁耀宗	消化内科	Dietary Fiber Intake Reduces Risk for Colorectal Adenoma: A Meta-analysis	GASTROENTEROLOGY	16.716
李燕	Jan A. Staessen*	高研所	Ambulatory Hypertension Subtypes and 24-Hour Systolic and Diastolic Blood Pressure as Distinct Outcome Predictors in 8341 Untreated People Recruited From 12 Populations	CIRCULATION	15.073
陆炎、马志敏	李小英、宁光	内分泌	Yin Yang 1 promotes hepatic steatosis through repression of farnesoid X receptor in obese mice	GUT	14.66
李咸洋、蒋琳加	诸江	血研所	RIG-I Modulates Src-Mediated AKT Activation to Restrain Leukemic Stemness	MOLECULAR CELL	14.018
陆炎、刘醒、焦阳	宁光、李小英	内分泌	Periostin promotes liver steatosis and hypertriglyceridemia through downregulation of PPAR alpha	JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION	13.262
邓玉杰、徐俊、张晓燕	杨颖、沈伟利	内分泌	Berberine attenuates autophagy in adipocytes by targeting BECN1	AUTOPHAGY	11.753
张晓洁、陈晟	乐卫东	神经内科	MTOR-independent, autophagic enhancer trehalose prolongs motor neuron survival and ameliorates the autophagic flux defect in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis	AUTOPHAGY	11.753
姜秀丽、曹亚南、李峰	宁光	内分泌	Targeting beta-catenin signaling for therapeutic intervention in MEN1-deficient pancreatic neuroendocrine tumours	NATURE COMMUNICATIONS	11.47
张志国、张会志、李博	宁光	内分泌	Berberine activates thermogenesis in white and brown adipose tissue	NATURE COMMUNICATIONS	11.47
陈丽婷、梁文学、陈硕	陈赛娟、陈竺	血研所	Functional and molecular features of the calmodulin-interacting protein IQCG required for haematopoiesis in zebrafish	NATURE COMMUNICATIONS	11.47
于德敏、李新华	张欣欣	感染科	N-glycosylation mutations within hepatitis B virus surface major hydrophilic region contribute mostly to immune escape	JOURNAL OF HEPATOLOGY	11.336
熊雪莲、王晓琳、陆炎	李小英	内分泌	Hepatic steatosis exacerbated by endoplasmic reticulum stress-mediated downregulation of FXR in aging mice	JOURNAL OF HEPATOLOGY	11.336
邓庆、李坤雨、陈慧	韩泽广	其他	RNA Interference Against Cancer/Testis Genes Identifies Dual Specificity Phosphatase 21 as a Potential Therapeutic Target in Human Hepatocellular Carcinoma	HEPATOLOGY	11.055
闫小响	Motoaki Sano*	心内科	Lung Natural Killer Cells Play a Major Counter-Regulatory Role in Pulmonary Vascular Hyperpermeability After Myocardial Infarction	CIRCULATION RESEARCH	11.019
闫子勋、吴丽莉	赵维莅、王黎	血液科	MicroRNA187 overexpression is related to tumor progression and determines sensitivity to bortezomib in peripheral T-cell lymphoma	LEUKEMIA	10.431
杨欣	Bruce R. Ransom*	神经内科	Novel Hypoglycemic Injury Mechanism: N-Methyl-D-Aspartate Receptor-Mediated White Matter Damage	ANNALS OF NEUROLOGY	9.977
徐岚、顾朝辉、李阳、张金丽、常春康*	陈赛娟、陈竺、李晓*	血研所	Genomic landscape of CD34(+) hematopoietic cells in myelodysplastic syndrome and gene mutation profiles as prognostic markers	PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA	9.674
许捷、王月英、戴钰俊	陈赛娟、陈竺、王月英	血研所	DNMT3A Arg882 mutation drives chronic myelomonocytic leukemia through disturbing gene expression/DNA methylation in hematopoietic cells	PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA	9.674
陈江枝、徐洪	侯照远、彭承宏	普外科	Snail Recruits Ring1B to Mediate Transcriptional Repression and Cell Migration in Pancreatic Cancer Cells	CANCER RESEARCH	9.329
谢青	谢青	感染科	A Randomized, Open-Label Clinical Study of Combined Pegylated Interferon Alfa-2a (40KD) and Entecavir Treatment for Hepatitis B "e" Antigen-Positive Chronic Hepatitis B	CLINICAL INFECTIOUS DISEASES	8.886
施敏、崔玖洁*、杜佳伟*	谢克平*、高勇*	普外科	A Novel KLF4/LDHA Signaling Pathway Regulates Aerobic Glycolysis in and Progression of Pancreatic Cancer	CLINICAL CANCER RESEARCH	8.722
杨贤雯、王萍、刘静秋	王侃侃	血研所	Coordinated regulation of the immunoproteasome subunits by PML/RAR alpha and PU.1 in acute promyelocytic leukemia	ONCOGENE	8.459
张翼飞、胡春秀*、洪洁	许国旺*、宁光	内分泌	Lipid Profiling Reveals Different Therapeutic Effects of Metformin and Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease	DIABETES CARE	8.42
张元亮、谢树高	陈赛娟、黄秋花	血研所	H3K36 Histone Methyltransferase Setd2 Is Required for Murine Embryonic Stem Cell Differentiation toward Endoderm	CELL REPORTS	8.358
王岚琦	郑捷	皮肤科	Potential Synergy between SNP and CpG-A or IL-1 beta in Regulating Transcriptional Activity of IL-20 Promoter	JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY	7.216
谢静远、吴晓曦*	胡兰懿*、陈楠	肾脏科	COL4A3 mutations cause focal segmental glomerulosclerosis	JOURNAL OF MOLECULAR CELL BIOLOGY	6.87
周建桥	常才*	超声科	Breast Lesions: Evaluation with Shear Wave Elastography, with Special Emphasis on the "Stiff Rim" Sign	RADIOLOGY	6.867
田飞、吴梦瑞*	Wei Chen*	伤研所	Core Binding Factor Beta (Cbf beta) Controls the Balance of Chondrocyte Proliferation and Differentiation by Upregulating Indian hedgehog (Ihh) Expression and Inhibiting Parathyroid Hormone-Related Protein Receptor (PPR) Expression in Postnatal Cartilage	JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH	6.832
朱沂、徐洪	陈皓	普外科	Proteomic Analysis of Solid Pseudopapillary Tumor of the Pancreas Reveals Dysfunction of the Endoplasmic Reticulum Protein Processing Pathway	MOLECULAR & CELLULAR PROTEOMICS	6.564
陈超	杨国源、张志君*	神经内科	Effect of HMGB1 on the Paracrine Action of EPC Promotes Post-Ischemic Neovascularization in Mice	STEM CELLS	6.523
陈朝婷	朱鼎良	高血压科	Association Between Ambulatory Systolic Blood Pressure During the Day and Asymptomatic Intracranial Arterial Stenosis	HYPERTENSION	6.499
李燕	Jan A. Staessen*	高研所	Blood Pressure Load Does Not Add to Ambulatory Blood Pressure Level for Cardiovascular Risk Stratification	HYPERTENSION	6.499
盛长生	王继光	高研所	Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity as a Predictor of Mortality in Elderly Chinese	HYPERTENSION	6.499
魏芳菲	李燕	高研所	Association of Target Organ Damage With 24-Hour Systolic and Diastolic Blood Pressure Levels and Hypertension Subtypes in Untreated Chinese	HYPERTENSION	6.499
魏芳菲	李燕	高研所	Beat-to-Beat, Reading-to-Reading, and Day-to-Day Blood Pressure Variability in Relation to Organ Damage in Untreated Chinese	HYPERTENSION	6.499
占明、陈刚*、潘春明、顾朝辉、赵双霞、刘威	宋怀东	其他	Genome-wide association study identifies a novel susceptibility gene for serum TSH levels in Chinese populations	HUMAN MOLECULAR GENETICS	6.393
陈实、陈江枝	陈燕凌*、彭承宏	普外科	H2AK119Ub1 and H3K27Me3 in molecular staging for survival prediction of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma	ONCOTARGET	6.359
胡磊、段衍涛	刘炳亚、杨秋蒙	普外科	Biglycan enhances gastric cancer invasion by activating FAK signaling pathway. Overexpression of lncRNA H19 enhances carcinogenesis and metastasis of gastric cancer	ONCOTARGET	6.359
黎皓、俞培勤	刘炳亚	普外科	Overexpression of lncRNA H19 enhances carcinogenesis and metastasis of gastric cancer	ONCOTARGET	6.359
张宝贵、杜涛	刘炳亚、燕敏	普外科	Androgen receptor promotes gastric cancer cell migration and invasion via AKT-phosphorylation dependent upregulation of matrix metalloproteinase 9	ONCOTARGET	6.359
何美美、闵德金	陈皓、陈尔真	急诊科	Inhibiting the Toll-Like Receptor 4 Toll/Interleukin-1 Receptor Domain Protects Against Hepatic Warm Ischemia and Reperfusion Injury in Mice	CRITICAL CARE MEDICINE	6.312
牛志宏	冯云	妇产科	Associations Between Insulin Resistance, Free Fatty Acids, and Oocyte Quality in Polycystic Ovary Syndrome During In Vitro Fertilization	JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM	6.209
刘冬梅、陆楠	刘建民、宁光	内分泌	Serum Sema3A Is in a Weak Positive Association With Bone Formation Marker Osteocalcin But Not Related to Bone Mineral Densities in Postmenopausal Women	JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM	6.209
朱巍、叶蕾、沈力韵	宁光	内分泌	A Prospective, Randomized Trial of Intravenous Glucocorticoids Therapy With Different Protocols for Patients With Graves' Ophthalmopathy	JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM	6.209

\*为外单位人员。