

本报讯 在国家“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项、国际科技合作与交流专项以及上海科委有关项目支持下,韩泽广和黄健研究员领导的瑞金医院和国家人类基因组南方研究中心肿瘤基因组课题组,利用大规模功能基因组方法筛选与肝癌相关的肿瘤抑制和转移抑制基因,近期获得突破性进展,鉴定出一个新型肝癌抑制和转移抑制基因 SCARA5。

研究发现,该基因在正常肝脏表达量高,其编码蛋白定位于细胞膜上,控制着与肿瘤发病和转移密切相关的癌基因 FAK 活化以及正常组织生长。在癌变过程中,该基因所在的第8号染色体短臂发生损伤,其两条等位基因中一条缺失,另外一条由于其启动子 DNA 甲基化而不能正常表达,导致其

新型肝癌转移基因 我院科研人员发现

在大多数肝癌样本中不能表达。实验证实,当该基因表达下降时,细胞生长则明显加快,细胞侵袭性明显增强;同时该细胞在裸鼠体内的成瘤能力大幅增加;更为明显的是,肿瘤细胞不仅能近处转移而且能远处转移,尤其在肺中形成大量转移灶;相反,让肿瘤细胞过表达 SCARA5 基因,肿瘤生长和转移则会明显降低,甚至不能形成肿瘤。该研究为肝癌提供了潜在新型诊断和治疗方法。

相关研究成果于12月14日在国际一流学术杂志《临床调查杂志》(Journal of Clinical Investigation)网上发表,该研究引起国际同行重视,认为是一项激动人心的发现,该杂志亦将本项研究列为“亮点”予以推荐。

·科技发展处供稿·

国家重大基础性研究计划(973项目)一项

基于系统生物医学基础的白血病转化研究 负责人:韩泽广

科技部新药创制重大专项(GCP平台)一项

血液恶性肿瘤新药临床评价研究技术平台和体系建设 负责人:陈赛娟

发表论著总数超过10篇的专业

内分泌(29篇)、普外科(23篇)、神经内科(17篇)、心脏内科(13篇)、血液(12篇)

2009年度国家自然科学基金项目

项目分类	项目名称	负责人	科室	经费(万)	
重大研究计划	应用 ChIP-Seq 技术进行白血病细胞异常转录因子及表观遗传学研究	张 济	血液	190	
面上项目	DJ-1 基因调控 SOD1 表达发挥抗氧化作用的分子机制研究	陈生弟	神经内科	35	
	哺乳动物雷帕霉素靶蛋白调控胸主动脉瘤形成作用机制研究	陈 颖	心内科	32	
	锌指蛋白 MPS-1 在胃癌发生发展中生物学作用的分子机制研究	顾琴龙	普外	32	
	HYPB 低剂量剂量不足在造血干细胞老化中的作用机制	黄秋花	血液	30	
	转录因子 Pitx3 调节 BDNF 和 GDNF 表达的机制及其对帕金森病的实验性治疗	乐卫东	神经内科	33	
	子宫球蛋白相关蛋白 1(UGRP1)在自身免疫性甲状腺炎(AITD)中的作用和地位研究	李荣英	内分泌	31	
	双向 适度——胰岛素对炎症反应的调节在创面愈合中的作用	刘 琰	烧伤	30	
	异常刺激通过 P16INK4a/Rb 途径诱导小胶质细胞老化及与帕金森病发病关系的探讨	罗晓光	神经内科	34	
	穿心莲内酯通过抑制脂肪组织的炎症状态改善胰岛素抵抗的研究	宁 光	内分泌	35	
	弥漫性甲状腺肿伴甲亢(GD)易感基因识别和鉴定的策略探讨	宋怀东	内分泌	35	
	RIG-G 在 CRL-E3 泛素连接酶活性调控中的作用研究	童建华	血液	31	
	BRCA2 静默对 Kras 突变小鼠胰腺癌前病变 PanIN 细胞的转化作用及机制研究	王立夫	消化内科	31	
	阈值下预照射的半导体激光治疗 CNV 的基础和临床研究	王 玲	眼科	35	
	Nectin-1 促进缺血后血管生成的分子机制研究	杨国源	神经内科	34	
	上调 IRX1 基因表达抑制胃癌侵袭转移的新功能发现与鉴定	于颖彦	普外	30	
	ANP32B 蛋白调控凋亡诱导因子表达的分子机制及其意义	余 韵	血液	31	
	应用 ChIP-Seq 技术进行白血病细胞异常转录因子和表观遗传学研究	张 济	血液	32	
	Gib2-SOS1-Ras 介导的细胞信号通路在 eEF1A2 促胰腺癌中的作用	诸 琦	消化内科	31	
	G 蛋白偶联受体 48 基因对附睾上皮功能影响及机制研究	杨 军	内分泌	31	
	青年基金	MEN1 基因与 Wnt/β-catenin 信号通路共同调控胰岛细胞发育和增殖的机制研究	曹亚南	内分泌	19
		胚胎干细胞向心肌细胞分化中内皮细胞及 EphB4/ephrinB2 信号通路作用机制研究	陈 康	心脏内科	20
		斑马鱼模型的 HCM 相关 MYL 基因突变型-表型的发生机制研究和药物干预	陈桢玥	心脏内科	20
		ATP6v1c1 在破骨细胞相关疾病中的作用及分子机制	丰盛梅	伤研所	20
Ghrelin 调节 Rip2/NF-κB 途径介导的脓毒症全身炎症反应及机理研究		封小美	麻醉科	21	
代谢组学分析结合模式判别技术研究大肠癌尿代谢标志物		冯 波	普外	20	
MicroRNA 146a 在冠脉粥样斑块发生中的作用及其分子机制研究		何裕嵩	心脏内科	20	
利用模式生物进行锌指蛋白 Makorin-2 在造血调控中的功能研究		乐黄莺	血液	20	
前扣带皮层星形胶质细胞在神经病理性疼痛发生中的作用		刘 健	麻醉科	22	
基于血清糖蛋白 N-糖链差异谱建立胃癌诊断模型的初步研究		刘文韬	普外	20	
MaB 在胰岛 β 细胞增殖调控中的作用及其机制研究		陆洁莉	内分泌	20	
吸入性麻醉药对发育期中枢神经系统不同细胞源性 NR2B 受体的影响		罗 艳	麻醉科	20	
MLL-EEN 融合蛋白致白血病的机制研究		马立恒	血液	20	
Apolin/AIP 通路基因多态性与汉族原发性高血压的大样本关联研究与功能分析		牛文全	高血压	20	
治疗性肽在抑制 ASK1/JNK3 信号通路及保护黑质多巴胺能神经元中的作用研究		潘 静	神经内科	20	
构建 NOG 鼠模型研究 CTCL 肿瘤细胞的侵袭性		沈小雁	皮肤科	20	
基于 MLCK 小鼠模型探讨肠上皮屏障和炎症在 IBD 发病中的作用		苏丽萍	外研所	20	
靶向性阻断 NF-κB 经典通路治疗 MS/EAE 的策略性研究		杨 欣	神经内科	20	
上皮细胞间质细胞转变在甲状腺肿瘤转移中的作用研究		叶 蕾	内分泌	19	
分子显微无创监测 MLC-2v 为启动子的双基因重组腺病毒靶向治疗心肌缺血的实验研究		张 淼	核医学科	19	
脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白在糖尿病猪冠脉药物支架术后再狭窄过程中的机制研究		张 奇	心脏内科	21	
表皮生长因子受体在醛固酮受体介导舒张功能不全中的作用机制研究		章安迪	心脏内科	20	
小额		解耦联蛋白 3 基因敲除改善胰岛素敏感性的机制探索	洪 洁	内分泌	8
	腺病毒介导上调肝脂 chemerin 表达预防非酒精性脂肪性肝炎的实验研究	杨 颖	内分泌	8	

中国科技信息研究所发布

我院 2008 年度影响因子大于 5 分的论著

科室	第一作者	通讯作者	题目	刊名	I.F.
神经内科	王 刚	陈生弟	Economic impact of dementia in developing countries: An evaluation of Alzheimer-type dementia in Shanghai, China	JOURNAL OF ALZHEIMERS DISEASE	5.101
麻醉科	任 瑜	于布为	Bilateral Inhibition of gamma-Aminobutyric Acid Type A Receptor Function within the Basolateral Amygdala Blocked Propofol-induced Amnesia and Activity-regulated Cytoskeletal Protein Expression Inhibit	ANESTHESIOLOGY	5.124
高血压	李利华	王继光	Anthropometric and metabolic phenotypes in relation to the ADRA2B deletion/insertion polymorphism in Chinese population	JOURNAL OF HYPERTENSION	5.132
内分泌	姜晓华 陆洁莉	宁 光 李小英	MEN1 mutation analysis in Chinese patients with multiple endocrine neoplasia type 1	ENDOCRINE-RELATED CANCER	5.236
内分泌	袁文祺 王卫庆 崔 斌	宁 光	Overexpression of ERBB-2 was more frequently detected in malignant than benign pheochromocytomas by multiplex ligation-dependent probe amplification and immunohistochemistry	ENDOCRINE-RELATED CANCER	5.236
病理科	袁 平	谢克平	Therapeutic inhibition of Sp1 expression in growing tumors by mithramycin a correlates directly with potent antiangiogenic effects on human pancreatic cancer	CANCER	5.238
内分泌	张志国	宁 光	Ginsenoside re reduces insulin resistance through inhibition of c-jun NH2-terminal kinase and nuclear factor-kappa B	MOLECULAR ENDOCRINOLOGY	5.389
普外	郝 元 王立顺	于颖彦 朱正纲	IPO-38 is identified as a novel serum biomarker of gastric cancer based on clinical proteomics technology	JOURNAL OF PROTEOME RESEARCH	5.684
神经内科	刘 军 洪 桢	陈生弟	Predominant release of lysosomal enzymes by newborn rat microglia after LPS treatment revealed by proteomic studies	JOURNAL OF PROTEOME RESEARCH	5.684
儿内科	须丽清 钟文伟	夏振炜	Heme oxygenase-1 attenuates ovalbumin-induced airway inflammation by up-regulation of foxp3 T-regulatory cells, interleukin-10, and membrane-bound transforming growth factor-beta 1	AMERICAN JOURNAL OF PATHOLOGY	5.697
心脏内科	陈桢玥	徐晓磊	Depletion of zebrafish essential and regulatory myosin light chains reduces cardiac function through distinct mechanisms	CARDIOVASCULAR RESEARCH	5.947
血液	张 勇	刘廷析 陈赛娟	In vivo interstitial migration of primitive macrophages mediated by JNK-matrix metalloproteinase 13 signaling in response to acute injury	JOURNAL OF IMMUNOLOGY	6
内分泌	陶 蓓	宁 光	Differences between measurements of bone mineral densities by quantitative ultrasound and dual-energy X-ray absorptiometry in type 2 diabetic postmenopausal women	JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM	6.325
内分泌	张翼飞 李小英	宁 光	Treatment of type 2 diabetes and dyslipidemia with the natural plant alkaloid berberine	JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM	6.325
内分泌	项 洁 李英敏 徐 敏	宁 光	Zinc transporter-8 gene (SLC30A8) is associated with type 2 diabetes in Chinese	JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM	6.325
眼科	谢 冰	Peter A. Campochiaro	An Adam15 amp lification loop promotes vascular endothelial growth factor-induced ocular neovascularization	FASEB JOURNAL	7.049
感染科	孔晓飞	张欣欣	Identification of a ferrochelatase mutation in a Chinese family with erythropoietic protoporphyria	JOURNAL OF HEPATOLOGY	7.056
血液	潘 勤 顾柏炜 蔡 循	陈赛娟	New fusion gene NUP98-1QCG identified in an acute T-lymphoid/myeloid leukemia with a t(3;11)(q29q13;p15)del(3)(q29) translocation	ONCOGENE	7.216
血液	傅建非 施静之 赵维位 李 国	陈赛娟	MassARRAY assay: a more accurate method for JAK2V617F mutation detection in Chinese patients with myeloproliferative disorders	LEUKEMIA	8.634
血液	王 兰	陈 竺 陈赛娟	Dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula Realgar-Indigo naturalis as an effective treatment for promyelocytic leukemia	PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA	9.38
血液	张苏江 马立元 黄秋花 李 国	陈赛娟	Gain-of-function mutation of GATA-2 in acute myeloid transformation of chronic myeloid leukemia	PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA	9.38
血液	张楠楠 沈树红	陈 竺 王铸钢	RIG-1 plays a critical role in negatively regulating granulocytic proliferation	PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA	9.38
血液	王振义	王振义 陈 竺	Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable	BLOOD	10.432
血液	赵维位 刘艳艳 张群岭 王 黎	陈赛娟	PRDM1 is involved in chemoresistance of T-cell lymphoma and down-regulated by the proteasome inhibitor	BLOOD	10.432
血液	苏晓瑜 糜坚青	奚晓东	RGT, a synthetic peptide corresponding to the integrin beta 3 cytoplasmic C-terminal sequence, selectively inhibits outside-in signaling in human platelets by disrupting the interaction of integrin al	BLOOD	10.432

“中国生命伦理委员会框架与构建”高层论坛隆重举行

专家呼吁组建区域性药物临床研究协作网及区域性临床研究伦理委员会

本报讯(通讯员徐懿)近日,依托于东方科技论坛的“中国生命伦理委员会框架与构建”高层论坛在我院隆重举行。会议由联合国教科文组织国际生命伦理委员会、卫生部医学伦理学专家委员会委员、瑞金医院伦理委员会主任委员、终生教授胡庆澧教授任大会主席,近 50 位来自 WHO、NIH、UNISCO 和中国大陆的伦理学专家参加了会议。中华医学会祁国明会长、卫生部科教司王锦倩处长、郭苗云处长,国家自然科学基金委吴耀处长等相关政府部门的领导也出席了本次会议并作了讲话。

本次高层论坛围绕我国“机构伦理委员会的建设与评估”及“临床医疗工作中的伦理问题”两个议题,由复旦大学附属华山医院的伍蓉处长、北京阜外医院李一石教授及上海交通大学医学院附属仁济医院陈佩书记作了专题报告,与会专家就我国目前伦理委员会运行现状、伦理委员会如何按照国际标准进行操作流程的规范化建设、辅助生殖技术中涉及的伦理问题进行了广泛而深入的交流、研讨,并对如何更好的开展伦理委员会的工作达成了共识。专家们一致认为:我国伦理

委员会的起步虽然较西方国家晚,但迄今也有 20 年,伦理委员会的建设也初见成效,但不同区域不同单位的机构伦理委员会的建设水平参差不齐,不能适应我国新药开发的要求。在国家层面,关于伦理委员会建设和评估的法规和细则有待进一步完善,现有的三级伦理审查机构监管职能尚未明确。针对上述问题,与会专家倡议,在加强我国机构伦理委员会的能力建设方面,我们要不断借鉴国外的经验,并结合中国的社会、文化和法律背景,把伦理审查工作规范化,同时要建立我国自己的伦理委员会注册和评估体系。专家们还呼吁组建区域性药物临床研究协作网及区域性临床研究伦理委员会,以整合我国的研发力量,有利于统一伦理规范进一步理顺伦理委员会的体系,更有利于政府部门的监管。

专家最后提出,目前我们的临床研究中还存在着诸多的伦理问题,建议我们的政府及相关部门、伦理专家要不断研究新问题,在调查研究的基础上建立、健全我们的体制建设和评估体系,希望大家的共同努力下,使我国的机构伦理委员会建设得到稳步健康的发展。

2009 年度获得各类科技奖一览表

获奖项目	获奖名称	科室	获奖人员	授奖单位
部分肝移植的基础研究与临床应用	上海市科技进步一等奖	外科	李宏为 彭承宏 沈柏用 陈拥军 詹茜 陈皓 邓伙兴 周光文 张瑞 邱伟华 韩宝三 杨卫平 祝哲诚 严信祺 谢俊杰	上海市政府
白血病细胞分化相关信号转导途径及关键基因生物学功能的研究	上海市自然科学一等奖	血研所	童建华 陈赛娟 朱琦 肖谢 赵倩	上海市政府
II型糖尿病的双重缺陷及天然药物干预	上海市科技进步二等奖	内分泌	宁光 陈名道 洪浩 周丽斌 张翼飞 杨颖 张志国 顾卫琼 李小英 王卫庆	上海市政府
胆石病发病机制及高危人群的预测	上海市科技进步三等奖	外科	张圣道 韩天权 黄薇 蒋兆彦 费健 牛振民 陈胜	上海市政府
胆石病发病机制及高危人群的预测	中华医学科技三等奖	外科	张圣道 韩天权 黄薇 蒋兆彦 费健 牛振民 陈胜	中华医学会
慢性肾小管间质损伤和纤维化机制及防治靶点	上海医学科技一等奖	肾脏内科	陈楠 王伟铭 陈晓农 谢静远 周同 俞海瑾 史浩 任红 张文 冯晓蓓	上海医学会
白血病细胞分化相关信号转导途径及关键基因生物学功能的研究	上海医学科技一等奖	血研所	童建华 贾培敏 陈竺 陈赛娟 朱琦 赵倩 肖谢 李冬 潘晓蓉 楼叶江	上海医学会
帕金森病的发病机制与治疗的基础与临床	上海医学科技二等奖	神经内科	陈生弟 王刚 汪锡金 刘卫国 叶民 范国华 潘静	上海医学会
颅神经疾病的病因诊断与微创手术治疗	上海医学科技三等奖	神经外科	赵卫国 濮春华 李宁 沈建康 尚寒冰	上海医学会
胆石病发病机制及高危人群的预测	上海医学科技三等奖	外科	张圣道 韩天权 黄薇 蒋兆彦 费健	上海医学会



获奖名称:上海市科技进步一等奖
主要完成人:李宏为、彭承宏、沈柏用、陈拥军、詹茜、陈皓、邓伙兴、周光文、张瑞、邱伟华、韩宝三、杨卫平、祝哲诚、严信祺、谢俊杰

自1963年Starzl完成了世界首例肝移植之后,肝移植技术逐步成熟,已成为治疗终末期肝病的最有效方法,术后生存率也不断提高,然而目前全世界肝移植的最大瓶颈是供肝匮乏,作为乙肝大国,我国的供肝匮乏矛盾尤为突出。在供肝匮乏的情况下,实施部分肝移植是缓解供体短缺的重要途径。部分肝移植的模式很多,包括劈离式肝移植、原位辅助肝移植、活体肝移植等,活体肝移植又包括很多手术方式,取左肝还是右肝,切取右肝的可以含或者不含肝中静脉等等,甚至可以双供体活体肝移植。然而,上述每一种术式至今仍未普遍推广,其安全性以及关键技术依然是业内关注的焦点和应用中亟待解决的突出问题。为此,课题组在充分考虑国内器官移植现状并十分强调安全性与有效性的前提下,针对多模式部分肝移植诸方面关键技术进行了较为全面深入的研究。

课题组于2002年7月在国内首先开展了劈离式肝移植,攻克了相关技术难点,建立了体外供肝劈离技术。并于2006年起积极开展活体肝移植,在国内率先提出了根据肝中静脉的分支类型,制定全取肝中静脉的个体化标准,推动了活体肝移植的开展应用。与此同时,课题组在此基础上进行深入的基础研究,在国内首先开展活体肝移植受体MPA药代动力学监测,比较了活体肝移植和全肝移植药代动力学的差异,提出了完全MPA-AUC0-12h简化计算公式,为临床科学合理、安全有效地用药提供了良好的借鉴。

该课题组目前已经实施了包含8例劈离式肝移植、2例原位辅助肝移植、42例活体肝移植(采用包括左半肝、右半肝和含肝中静脉的扩大右半肝移植),以及1例双供体活体肝移植在内的各种部分肝移植,均获成功,并且对部分肝移植的不同模式做出了科学的横向比较,建立了符合国情的部分肝移植策略,取得了一系列的原创性成果,一定程度缓解了供肝匮乏。

近年来,该课题组共发表学术论文94篇,其中SCI收录15篇,总影响因子89.5分,他引89次。多次应邀参加国际器官移植学术会议并作专题学术报告,得到学术界充分肯定。本项成果已在国内9省市18个医疗机构推广应用,取得良好的治疗效果。该研究对于我国临床开展多模式部分肝移植具有重要指导意义。

部分肝移植的基础研究和临床应用

II型糖尿病的双重缺陷及天然药物干预



获奖名称:上海市科技进步二等奖
主要完成人:宁光、陈名道、洪浩、周丽斌、张翼飞、杨颖、张志国、顾卫琼、李小英、王卫庆

我国目前糖尿病患者超过4000万人,居世界第二,针对II型糖尿病的合理化、针对性综合治疗非常关键。但目前我国自主研发的创新药物,糖尿病药物市场80%被外资企业占有,我国的制药产业与研发成果均面临着严重威胁。因此,通过科技创新具有悠久历史的传统中药与II型糖尿病的现代治疗相结合,不仅将推动我国自主医药产业深入发展,在很大程度上也将促进II型糖尿病的整体化、合理化治疗,减轻国家医疗费用的增长,改善人民群众的经济负担,并将为祖国医学在国际舞台发挥更大作用和展现更强竞争力提供新的契机。

该研究经过近10年创新研究,建立系统完善的胰岛β细胞功能及胰岛素敏感性的评价体系,探讨糖尿病发生机制,完善胰岛β细胞功能缺陷及胰岛素抵抗双重致病学说,并创新性研究天然药物干预,为中药治疗糖尿病开辟了新契机。

该研究在国内率先建立高胰岛素正葡萄糖钳夹技术与扩展长期钳夹技术,形成系统完善的胰岛β细胞功能及胰岛素敏感性的评价体系,并运用该体系深入开展II型糖尿病发病机制及药物作用靶点研究;创新性开展II型糖尿病新靶点研究,首先临床报道小檗碱具有改善II型糖尿病的胰岛素抵抗状态并降低血糖和血脂;创新性开展在胰岛素抵抗大鼠模型中的天然药物人参皂苷的作用机制研究,证实

人参皂苷Re能明显改善大鼠的胰岛素抵抗,为使天然药物有效成分成为国际认可的降糖中药单体奠定了基础;在上海城区及郊区建立II型糖尿病研究基地,并有患者及高危人群约3万余人进入研究,其信息资料库包括临床资料、血液及尿液标本、DNA标本等,成为资料完善及内容翔实的II型糖尿病资料库。

该课题组通过发表学术论文、讲学、人员交流及培训等多种方式推广研究成果和相关评价技术,成为国内最重要的II型糖尿病临床和研究单位之一。共发表论文64篇,被引449次,其中他引411次,SCI-E收录28篇,被引97次,《中国科学引文数据库》收录19篇,被引352次,主编卫生部“十一五”规划教材《内分泌学》及专著《内分泌与心血管病》。举办继续教育学习班12次,学员共计1500余人次,已培养博士和硕士生共40余名。申请专利2项,获得软件著作权一项。研究成果在内分泌领域国际著名杂志DIABETES被多次引用,世界内分泌领域顶尖评论性杂志Endocrine News 2008年7月刊对研究结果进行详细报道,并高度评价为“开辟了糖尿病中药开发的崭新方向”,目前研究成果已推广至全国10余个省市的38家医院应用。

白血病细胞分化相关信号转导途径及关键基因生物学功能的研究



获奖名称:上海市自然科学一等奖
主要完成人:童建华、陈赛娟、朱琦、肖谢、赵倩

该项目围绕cAMP/PKA、干扰素、维甲酸和氧化砷等多条与白血病细胞分化密切相关的信号转导途径开展研究,并对这些信号途径所涉及的某些关键基因的生物学功能进行深入挖掘,取得了一系列重要的成果:1.在国际上率先报道cAMP/PKA信号途径具有介导低剂量氧化砷诱导APL细胞分化的能力,为阐明临床上使用氧化砷诱导缓解治疗APL患者的分子机制提供了实验依据。2.深入研究cAMP/PKA途径和维甲酸信号通路之间的协同作用,提出维甲酸类药物诱导白血病细胞分化时除了需要经典的核信号通路外,还必须有cAMP/PKA等膜信号途径的共同参与。3.对白血病细胞耐药的分子机制进行了深入研究,首次提出cAMP/PKA信号途径的异常会直接影响髓系白血病细胞对维甲酸的敏感性,为临床治疗复发耐药的患者开辟了新的思路。4.率先采用差异显示PCR技术和减数文库等分子生

物学手段,对维甲酸作用前后APL细胞中的基因表达谱进行比较,筛选并克隆受维甲酸调控的基因,为进一步阐明维甲酸诱导APL细胞分化过程中的信号转导网络奠定基础。5)对于干扰素诱导基因RIG-G的功能进行了深入研究,发现RIG-G可以通过提高细胞内周期抑制蛋白p27和p21的水平来抑制细胞生长,是干扰素信号途径中的一个重要蛋白,对于揭示干扰素抑制肿瘤细胞生长的分子机制具有重要意义。

该项目的相关研究成果曾多次在国内外学术会议上进行交流。迄今已在国际学术刊物上发表论文19篇,其中有16篇被SCI收录,包括《PNAS》、《Blood》、《Leukemia》、《Oncogene》等,总影响因子大于100,已被引证四百余次。有关cAMP/PKA信号通路能够诱导氧化砷诱导APL细胞分化的报道,目前已被国际同行广泛接受,并已在动物模型和个别难治的白血病患者中得到了证实,为临床上推广新型有效的治疗方案起了积极的推动作用。

慢性肾小管间质损伤和纤维化机制及防治靶点

获奖名称:上海医学科技一等奖
主要完成人:陈楠、王伟铭、陈晓农、谢静远、周同、俞海瑾、史浩、任红、张文、冯晓蓓

慢性肾脏病(CKD)是一组严重威胁人类生命和健康并消耗巨额卫生资源的常见慢性进展性疾病,具有高患病率、高死亡率、高医疗卫生支出及低知晓率等特点。由于其发生呈逐年增长的趋势,目前已成为全球关注的重大公共卫生问题。CKD一旦持续进展将导致肾纤维化,肾纤维化在临床上表现为终末期肾衰(ESRD),在病理上表现为肾小球硬化和肾间质纤维化,而后者在肾脏疾病进展起着重要的作用。目前,临床上尚缺乏有效延缓CKD治疗手段,因此探寻疾病发生发展机制对防治CKD具有重要意义。

该项目组长长期从事CKD的发病机制及其早期防治研究,尤其是在肾

小管间质疾病方面进行深入的临床和基础研究,运用细胞生物学、分子生物学以及蛋白质组学等研究手段,开展了肾小管间质疾病相关研究,进行了大量的有关肾小管间质损伤和肾纤维化机制的基础研究,取得了一系列重要的原创性成果。课题组针对肾小管间质疾病建立了完善的诊疗常规,在国内首先报道肾小管性酸中毒、Liddle家系、Gitelman综合征、Barter综合征等慢性肾小管间质疾病,并对上述疾病建立完善的随访数据库,相关病种数据在国内均为最大组。同时,肾脏实验室目前常规开展血、尿渗透压、尿可滴定酸、尿蛋白电泳、尿微量蛋白、尿电解质、尿酸、氯离子清除试验等一系列肾小管间质损伤临床检测项目,形成了国内最完善的慢性肾小管间质检测指标,为慢性肾小管间质病变防治提供了坚实基础。在基础

研究方面,课题组率先围绕TGF-β1作用的上游因子和下游因子开展纤维化的机制研究,并提出肾小管间质损伤、纤维化的机制中“血小板反应蛋白1-转化生长因子β-1-结缔组织生长因子-纤维化”信号轴的关键作用;在肾脏病理领域率先利用蛋白质组学技术,研究TGF-β1诱导人肾小管上皮细胞损伤过程中差异蛋白,为深入探讨慢性肾小管损伤及肾间质纤维化发病机制奠定了研究基础;针对肾小管间质损伤、肾纤维化的关键靶点进行防治研究。在国内率先开展PPARγ激动剂具有拮抗肾间质纤维化效应,并报道泛素蛋白酶抑制剂MG-132可抑制肾间质成纤维细胞增殖;率先开展了选择素介导的树突状细胞DC迁移聚集与肾脏疾病的关系,在国内首先阐明慢性肾小管损伤及间质纤维化进程中,DC肾内早期迁移聚集与P-选择素介导有关。PsL-EGFmAb对DC表型及功能具有调节作用,此作用与其抑制DC表面CD209的表达有关,并可能是通过影响NF-κB途径起作用,为对DC的抗黏附治疗提供理论基础和实验依据。

该项目已发表文章85篇,有48篇被331篇文献引用(包括Kidney International, Journal of Molecular Medicine, International Journal of Oncology, Cellular Signalling, Journal of Cellular Biochemistry, Nephrology, Nephrology Dialysis Transplantation等杂志),9篇论文被SCI收录,76篇论文被《中国科学引文数据库》收录,获发明专利1项,另有2项发明专利正在公示中,通过相关的基础研究服务于临床,极大地提高了肾小管间质疾病的诊断和治疗以及基础研究水平。



未雨绸缪 挖掘潜力 提高质量

2009年度研究生工作回顾

2009年是瑞金医院研究生教育快速发展的一年,特别是在研究生培养创新、研究生招生规模和质量、学位制度改革、导师考核、遴选等方面取得了一系列重要的成果,为医院医疗、科研的可持续发展做出了贡献。

政治思想工作有新抓手。2006年成立研究生党总支以来,今年又将下属支部扩展至4个。总支充分考虑到研究生学历高、来源广(全国20多个省市自治区)、分布散(全院30多个临床科室、研究所)、年龄差距大、社会成分和思想观念差别较大等特点,开展了一系列符合研究生特点的思想教育活动,为敏感点和特殊事件的学生思想稳定工作打下了基础。通过党课和重大纪念日教育等活动,以及座谈、讨论和个别谈心等方式,对研究生党员进行全方位教育和培养。

我们还非常重视研究生心理健康教育,借助医院临床心理科的专业优势,帮助学生走出学业、生活、就业的压力。医院一直高度重视经济困难学生的帮扶工作,通过“助研、助教、助管”,医院每月支付750元,导师支付400元,实现了“不让一个学生因为家庭经济困难而辍学”的助困目标。除此之外,还完善了“奖优促学”和“帮困助学”的资助体系,06年成立的“瑞金

医院奖、助学金”。目前为止共奖励、助学达243人次,共计41.4533万元。

研究生生源质量有新提高。研究生招生人数与生源质量关乎于医院科研的可持续发展,目前我院每年招生人数稳定在220人左右,上升空间已不大,所以必须在生源质量上挖掘潜力,提高“推免生”的录取比例是方法之一,这些来自“211工程”和国家重点大学,有良好的教育背景,更有发展潜力。2009年我们尝试性的随交大到浙大、湘雅、复旦、华西等医学院校做招生推介会,另外进一步加强复试和调剂研究生的考核工作,特别是对面试指标、权重的科学性、合理性作进一步的探讨、分析和改良,力图能更好展现考生的知识结构、创新能力和发展潜力,使优秀考生能够在考核过程中脱颖而出。2009年我院共招收硕士研究生156名,博士研究生79名,比2008年增加9.78%,目前瑞金医院共有在校研究生623人,招生人数是3年前的2倍,2009年报考瑞金医院的免试推荐研究生就多达70名,最终录取33名,比去年多招9名。

过程质量管理有新方法。为保证研究生能做出创造性的科研成果,院鼓励研究生论文选题投向交叉学

科领域,瞄向学科发展前沿,立足于国家、省部级重大科研项目。通过硕博连读生博士资格考试末位5%淘汰制度、临床型研究生临床操作技能考、中期考核和研究生科研记录本专家组飞行检查等制度规范研究生培养过程,同时在医学院学位申请规定的规定的基础上,要求瑞金医院所有博士生必须发表SCI文章,累积影响因子超过3分才能毕业。在学位授予过程中,加大送审、盲审、答辩等各个环节的管理和监控力度,全年共有114名硕士研究生、65名博士研究生申请到学位。

导师、论文质量有新提高。将导师遴选与学科建设相结合,保持优势,扶持弱势。建立“导师后备力量”信息库。未雨绸缪,每次遴选导师前做好排查、摸底、督促工作,鼓励年龄、学历、职称、课题、经费、发表文章数量、质量符合要求的积极申报,对于不符合条件的分析原因、创造条件。加强学位论文的质量管理,采取随机的方式对所有的研究生进行盲审和对已授予学位的论文采取质量跟踪的措施。2010年医学院创新性的启动“全国优秀博士学位论文”培育计划,资助有申报潜力的博士生给予人力、物力上支持,鼓励他们在学期间及毕业后的1年时间在科研上取得更大的突破,争取成功申报上海市研究生优秀成果(学位论文)及全国优秀博士学位论文。2008年度被国家统计局收录的169篇SCI文章中近2/3出自于研究生;撰写国家自然科学基金并中标研究生8人,导师为项目负责人。2009年我院新遴选硕士生导师17人,博士生导师13人。

本报讯(通讯员徐勤毅)根据教育部、国务院学位委员会关于批准2009年全国优秀博士学位论文的决定,2009年全国共评出98篇优秀博士学位论文。我院由宁光教授指导的张翼飞博士的学位论文《代谢综合征及其相关疾病的病因探讨及治疗研究》、沈志祥教授指导的刘艳艳博士的学位论文《PRDM1基因在恶性淋巴瘤中的表达及其临床意义》荣获2009年“全国优秀博士学位论文提名奖”。

“全国优秀博士学位论文”是在获得“上海市研究生优秀成果(学位论文)”的基础上推荐到全国参加评比的。在此之前,我院张翼飞等8位博士学位论文获2008年“上海市研究生优秀成果(学位论文)”,整个交大医学院共15篇博士论文获奖,我院获奖篇数占医学院53%、为历年之最。

“全国百篇优秀博士学位论文”是衡量全国各研究生培养单位博士培养质量的重要标志,已成为全国重点学科评选、一级学科整体水平评估、相关大学排行评比等各类高等教育评估的重要指标,越来越受到各高校和科研机构的重视。教育部“全国优秀博士学位论文”评选从1999年启动以来,至今已举办11届,每年入选论文不超过100篇。

张翼飞 刘艳艳获全国「优博」论文提名奖

2009年博士后科研成果一览表

课题:
国家自然科学基金:罗晓光、杨欣、何裕嵩、刘健
45期中国博士后基金一等奖:陈平
45期中国博士后基金二等奖:方海、杜志勇、王骏
46期中国博士后基金一等奖:颜晓菁、钟山
46期中国博士后基金二等奖:杨克
上海市科委博士后基金:方海、杜志勇、杨欣

博士后	联系导师	杂志名称	影响因子	发表情况
徐鹏飞	陈赛娟	P NATL ACAD SCI USA	9.38	第一作者
罗晓光	陈生弟	NEUROCHAM RES	2.260	第一作者
陈平	陈国强	DIGEST DIS SCI	1.583	第一作者
刘萍	陈竺	P NATL ACAD SCI USA	9.38	并列第一作者
刘萍	陈竺	P NATL ACAD SCI USA	9.38	并列第一作者
冯峰	沈周俊	BJU INT	2.704	并列第一作者

2009年上海市研究生优秀成果(学位论文)

近日,从上海市教委、上海市学位办获悉,我院共有5篇博士学位论文、1篇硕士学位论文获得2009年上海市研究生优秀成果(学位论文)。每年的评选工作竞争激烈,今年交大医学院共有13篇论文上榜有名,我院获奖篇数约占50%。

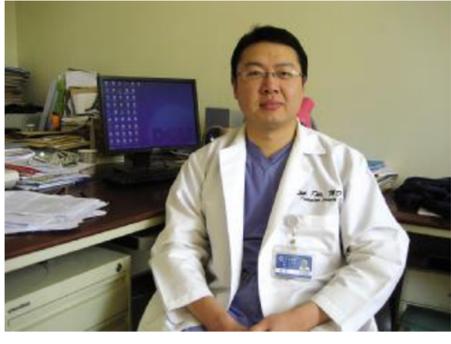
论文题目	作者	导师	一级学科名称
血小板整合素 β_3 胞浆区序列调控信号转导的分子机制	苏晓瑜	陈赛娟	临床医学
NUP98-IQCC的克隆及功能研究	潘勤	陈赛娟	临床医学
斑马鱼模型的心脏病相关致病基因MYL的功能研究	陈植玥	陆国平	临床医学
胶质细胞在帕金森病中的双重作用——蛋白质组学研究	洪植	陈生弟	临床医学
骨髓间充质干细胞移植对骨髓损伤修复的影响及其机制的研究	顾卫东	于布为	临床医学
血友病的基因诊断	陆晓玲	王学锋	临床医学

二〇〇九年度优秀青年科研人员



优秀学科带头人 诸江,研究员,博士生导师。1996年7月在原上海第二医科大学获内科学血液学专业博士学位,留瑞金医院上海血液学研究所从事临床科研工作。1998年12月赴美国马萨诸塞州大学医学院和美国宾夕法尼亚大学医学院血液与肿瘤专业从事造血干细胞自我更新及分化的调控机制研究。发现 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 和USF通过协同调控HoxB4等数个同源盒基因转录调控区共有的“Y-Ebox元件”活化其基因转录,在体内及体外培养条件下促进造血干细胞自我更新并增殖(Blood; PNAS);②成骨细胞的重要生理功能之一是作为主要的基质细胞诱导骨髓中造血干细胞向早期B细胞的定向分化(Blood)。这二项研究成果丰富了有关造血干细胞内在调控机制,及其微(niche)结构和功能的认识。2005年5月被瑞金医院引进,目前任上海血液学研究所及医学基因组学国家重点实验室、造血细胞信号转导和干细胞研究课题组长,兼任上海高校模式生物研究院特聘研究员和上海干细胞研究所研究员。目前主要研究方向包括:1)骨髓造血组织中新型成体干细胞的分离和生物学鉴定;2)白血病/淋巴瘤干细胞诱导分化及分子机制;3)造血干细胞/白血病干细胞微环境调节机制。新近,课题组发现维甲酸诱导基因1(Rig-1)缺失可导致骨髓异常增生综合征及慢性粒细胞白血病的发生,部分结果发表于PNAS,揭示了一个重要侧面。2009年入选上海市优秀学科带头人计划,以负责人身份承担5项国家及省部级课题。

曙光计划获得者 赵维莅,教授,主任医师,博士生导师。2005年4月在法国巴黎第七大学获得血液学博士学位。现任上海血液学研究所副所长,瑞金医院血液科副主任,上海交通大学医学院和法国巴黎第七大学博士生导师,美国血液学会外籍委员,中国实验血液学分会副秘书长,中国遗传学会国际合作委员会副主任委员,《PATHOBIOLOGY》、《白血病淋巴瘤》杂志编委。主要从事血液系统恶性疾病的临床和基础研究,特别是淋巴瘤和白血病的疾病进展分子标志物和靶向治疗的探索。创新性地提出淋巴瘤疾病进展累及凋亡、血管生成和细胞分化等多途径以及分子靶向治疗的可行性。同时,进一步发掘中药提取物在血液系统恶性疾病中的潜在治疗作用,首先证实疏花毛萹香茶菜提取物毛萹乙素的抗白血病/淋巴瘤活性和治疗机制。相关研究成果获得发明专利两项,英国路透社为此两度发表专访新闻。获得包括中华医学科技奖二等奖和上海市科技进步奖一等奖在内的多项研究成果;主持国家高技术研究发展计划重大项目1项,国家自然科学基金1项,以及省部级项目多项,并获得教育部“新世纪优秀人才”、“上海市青年科技启明星计划项目”、“上海市教委曙光学者”、上海卫生系统第12届银蛇奖二等奖。近年来在国际血液学权威杂志(BLOOD)等发表论著40余篇,总影响因子超过100分。



启明星计划获得者 陶然,副研究员,主任医师,博士生导师。1997年以第一名的成绩毕业于浙江大学医学院临床医学系;2000年获浙江大学外科学(肝胆胰外科和肝移植)硕士学位;2006年获临床医学博士(MD)学位,取得美国宾夕法尼亚州行医执照。2007年至2009年6月为美国匹兹堡大学医学院中心移植外科医生和美国移植外科医师协会(ASIS)腹部多器官移植临床研究员。现任器官移植中心副主任、上海交通大学研究员、博士生导师。在临床肝胆、肾脏、胰腺和小肠移植外科有较深的造诣,在肝移植术后HCV复发、小肠移植术后淋巴瘤增生症(PTLD)、移植免疫监测等领域做了许多开创性的工作,是目前国内唯一获得ASIS移植外科专科证书的外科医生,也是全美国第一位获得小肠移植专科证书的住院医师。为美国移植学会(ASIT)、移植协会(TIS)和美国移植外科医师协会(ASIS)会员。在世界上首次发现可以通过对调节性T细胞进行表观遗传学调控来实现免疫耐受。近5年来在(Nature Medicine)、(PNAS)、(Annals of Surgery)等一流医学杂志共发表SCI论文16篇,总影响因子为101.3,被引用超过350次。参编《肝胆移植》、《胰腺移植》等专著3部。作为主要参与者共参加5个NIH课题、1项教育部973计划,目前主持上海市科委“启明星”计划1项。先后获得美国移植学会(ATC)“青年科学家奖”、世界移植大会(WTC)论文评比第一名、移植协会(Astellas)“青年科学家奖”、上海市“白玉兰”基金、上海市青年科技“启明星计划项目”等。2006年入选美国“联邦名人录”。



曙光计划获得者 牛文全,助理研究员。2003年本科毕业于北京师范大学数学系(数学与应用数学专业);同年,以优异的成绩被保送到中国协和医科大学基础医学研究所生化系(硕博连读),2005年被评为中国协和医科大学优秀研究生。在研究生期间,提前完成学业并获得提前半年答辩资格,获得理学博士学位。主要从事原发性高血压的遗传机制研究,旨在建立多种遗传因素和环境因素相互作用的数学计算模型。2008年,进入瑞金医院上海市高血压研究所工作,作为课题负责人相继承担国家自然科学基金-青年科学基金,上海市自然科学基金,上海市教委“晨光计划”,上海市2008优秀青年教师基金,上海交通大学医学院科技基金。在国外SCI收录杂志上以第一作者或并列第一作者和通讯作者共发表科研论文19篇,影响因子之和超过45,作为参与人员编写《国家污染物环境健康风险名录(化学第一分册)》,环境保护部(主编),由中国环境科学出版社发行(2009年2月第1版)。自工作以来,一直从事以高血压为主的基因疾病发病机制的遗传学研究,利用多种遗传统计方法在不同人群中验证,有关结果发表在Journal of Hypertension, Hypertension Research等杂志上发表。首次提出“当多个单核苷酸多态性位点(SNPs)存在交互效应时,单倍型分析可以提供更多的信息量”的新观点,并将这种理念运用到各种多基因疾病(包括高血压,脑梗卒中,高原肺水肿等)的分析中。

2009年度研究生、博士后科研之星

研究生科研之星 楼叶江,上海血液学研究所2007级博士研究生,生物化学和分子生物学专业,师从童建华研究员。主要从事白血病细胞分化过程中信号转导途径的研究。先后参加了国家自然科学基金面上项目、国家重点基础研究发展计划(973)子课题、国家高技术研究发展计划(863)项目等重大课题的研究工作。楼叶江等以维甲酸诱导基因RIG-G为切入点,通过研究干扰素和/或维甲酸诱导RIG-G基因表达的分子机制,对干扰素和维甲酸的信号转导途径进行了深入的研究。经过几年的探索,在国际上率先阐明了一条新的干扰素信号转导途径,并发现了干扰素和维甲酸信号途径的一种新的交互作用方式。这对于更好地理解干扰素生物学效应的多样性,更深入地研究白血病细胞分化的分子机制具有重要的意义。相关研究成果已于2009年4月发表在国际著名杂志《Cancer Research》上(该杂志影响因子为7.514)。另外,楼叶江还作为第十完成人于2009年获上海医学科技奖一等奖,项目名称为《白血病细胞分化相关信号转导途径及关键基因生物学功能的研究》。



博士后科研之星 徐鹏飞,博士,2004年考入上海交通大学医学院,师从陈竺教授学习遗传学并于2009年获博士学位。2009年7月作为博士后进入我院上海血液学研究所工作,联系导师为陈赛娟教授。攻读博士学位期间主要从事斑马鱼胚胎早期发育的表观遗传学调控研究,首次克隆了60个编码斑马鱼组蛋白甲基转移酶的基因(SET基因)并对其在胚胎发育早期的表达谱进行了系统的描述和分析,为该重要基因家族的功能研究打下了良好的基础,相关工作以并列第一作者发表在国际著名杂志《PLoS ONE》(影响因子待定);在此基础上对其中一个SET基因—Setdb2利用斑马鱼进行了深入的功能研究和机制探索,并发现该基因通过抑制Fgf信号通路而调控胚胎早期发育中的一个关键结构-背侧组织者的形成和胚胎左右轴(左右不对称)的建立,第一次把胚胎发育中非常关键的两个发育生物学事件与表观遗传学调控联系在一起,此部分工作于2009年发表在“美国科学院院报”(PNAS)(影响因子:9.3)。