

瑞金醫院報

RUIJIN HOSPITAL NEWS

2010年1月30日

第369期

http://www.rjh.com.cn

2009年,对于科研工作者而言是最具挑战的一年。在全球金融危机、国家调整研发投入、科研资助倾向于产业化的大环境下,医院如何审时度势、如何调整战略战术以避免科研经费的大幅下滑困扰着科研和管理人员。然而,在广大科研人员的共同努力下,我院获得国家自然科学基金面上(青年)项目44项,科研总经费再达1个亿,与2008年基本持平。在此,我们要感谢所有科研人员,及给予我们帮助的各位领导、专家和兄弟科室,没有你们的无私贡献和倾情协助,也就没有瑞金科研的今天。值此新春之际,我们全体科研管理人员,给大家拜个早年,祝新春吉祥、心想事成、万事顺意、虎虎生威。·科技发展处·

2010年1月30日

第369期

http://www.rjh.com.cn

2009年度科研人物 韩泽广

基于白血病系统生物医学理论的靶点鉴定、药理作用机制阐释、新型治疗药物发现和临床转化研究;系统生物医学和转化医学相关新技术、新模型和新理论研究等方面。相信科研人员进行系统生物医学理论和方法,将取得更大的突破,终将为更多的病患造福。

以学科评估促进医院发展

□ 宁光

学科建设、人才梯队培养日益成为医院发展的最重要命题。目前我院各学科总体发展很快,但在增量和加速发展的过程中,如何定期开展评估显得尤为重要,其原因是从科研管理角度了解各学科(包括研究所、实验室)实时发展状况和建设目标完成情况,从行政管理角度对各学科、研究所、实验室的自我建设进程进行督促、提出合理性建议,有利于学科建设和发展。虽然国内目前尚无权威的受到一致认可的医院排名评价系统和权威机构,但是在医院内部对学科进行评估是必要的;同时为了客观而全面的获得各类数据,由党委办公室、人力资源部、科技处、医政处、财务处、临床医学院、市场部等人员组成的学科评估及国际合作项目促进小组(简称评估小组),参照了美国的医院排名和学科专业排名体系尝试建立客观、全面的学科评估系统对医院的学科建设进行评估。

在美国,US News每年从美国医师协会注册医生中随机选取200名来自12个学科的医师对全美范围的医院进行排名。首先候选医院的资质被清晰的界定,一些主要指标如:必须是教学医院、拥有200张以上的床位、亚专业相对齐全、各亚专业的核心技术得到使用和开展。对各个医院的16个主要学科进行排名,然后由学科排名决定医院的最终排名。既然是评选全美前十的医院,所以常规诊疗并不是考察重点,评选看中的是这些医院和学科对于疑难和重症患者的诊疗能力。评分标准主要包括临床诊疗、学科质量以及科研成果三个方面。列入评分标准的指标包括社会声誉、重症/死亡率、患者安全(包括护理、患者服务、隐私保护、治疗相关信息)、前沿/创新技术应用、医护人员教育和培训、预防和患者教育、分子和基因水平的治疗技术、模式化的全程治疗、学科亚专业排名、国际合作和多种研究项目等。其中前沿技术尤其是分子基因水平的治疗所占的权重逐年提升。经过对很多相关指标所获得数据的处理和分析最终得出医院的排名,但是总体上是学科排名/亚专业排名决定医院排名。

评估小组开展评估工作并不局限于各学科建设的一些量化指标的考核,同时采集上海市、国内、国际上同类学科的发展现状和各种数据和指标,进行比较分析,通过科室自评、学科带头人自评、院内以学科群(胃肠道肿瘤学科群、血液学科群、内分泌代谢学科群、神经病学学科群、心血管病学科群、移植、微创、危重医学、肝病学学科群等)为单位进行科室

间互评、请同行业其他机构的专家以及国际知名专家帮助评估并提出发展建议;再结合我们自身的总结,从而寻找出我们每个学科群、每一个学科的改进点和增长点。

评估小组拟在对学科进行评估的同时进一步推进学科群如内分泌代谢、胃肠肿瘤等的建设,促进心脏内外科、危重医学等新建学科群和重点建设学科如神经内外科的建设和发展,并由此带动医院技术平台建设及其他特色专科发展;同时强化临床研究及统计学分析,加大推进临床研究中心等建设力度。

在人才培养及引进方面,评估小组通过与学科带头人访谈,与学科第一线的临床、科研、教学人员交流,获得实时的第一手资料,统计分析后再反馈给该学科,同时向医院的高层管理者提供正确的信息资料,同时向医院的高层管理者提供正确的问题包括:①该学科要做什么?②该学科要解决什么问题?③该学科要做什么?④该学科要投入什么?⑤投入方法和力度如何?⑥帮助高层管理者做出正确的判断和决定;为各学科提出评估结果以及可以切实推进的改进方案和内容,形成我院2010年的各学科个性化的工作目标。

我院学科建设的总体原则是“扶强、扶特、扶需”,科学而量化地对学科进行评估决定了医院对该学科的投入和扶持力度。所以组建学科评估小组的目的旨在建立长效评估机制,在评估的同时对学科群、重点学科、所需学科、新兴学科培育和发展提出科学建议。对医院的学科按照学科群建设的概念主要以强强联合型、以强带弱型、临床和实验结合型进行分类。通过调研和评估,每年选出优先发展的2-3个重点学科群向医院管理高层提出建议给予一定的支持。进一步明确学科带头人的责任、权力和利益,尤其对学科群的首席科学家给予各种条件的倾斜,比如调配人员、引进人才、学科群建设经费的支配权、仪器设备的优先购买权;在给予权利的同时和硬指标评估之外还要求对学科、学科群是否具有集成技术的发展和提高,形成独一无二的临床或研究技术、高引用率的研究文章发表等作为首席科学家的职责来进行评估。而学科群到位的结果必然是学科本身获得利益即学科群、学科学术地位的发展。学科评估过程大致分为三个阶段:学科评估小组按照考核指标获得和分析各种相关数据并与各学科人才骨干访谈;院内外专家对学科进行评估考核;院领导到各科室对学科评估结果作反馈并与该学科人员进行学科建设指导和交流。学科评估体系主要包括临床指标

国家973项目:基于系统生物医学基础的白血病转化研究 韩泽广出任首席科学家 将系统生物医学研究引向深入

在现代中国人群的肿瘤疾病发生谱中,白血病发病率为4-5/10万,死亡率在恶性肿瘤占第六位(男)和第八位(女),在儿童及35岁以下成人居第一位,是威胁中国人群健康的一类重大复杂性疾病,防治这类疾病是政府和广大人民群众共同的迫切愿望。过去20年间,对于髓性白血病发病机制和治疗等方面取得了重要进展,其中就包括中国科学家的重大贡献。我院上海血液学研究所一直致力于基于对发病原理认识基础上的白血病新型治疗的转化研究,并且在急性髓系白血病(AML)亚型急性早幼粒细胞性白血病(APL)靶向诱导分化治疗方面取得了显著成就,全反式维甲酸与三氧化二砷联合用药使APL这种曾经最凶险的白血病成为有可能治愈的白血病;近年来又在AML另一个重要亚型AML-M2b型研究中获得重要进展,发现两种天然产物冬凌草甲素和毛萼乙素具有潜在治疗价值;在CML研究中发现其在急性变时伴有基因突变,形成“二次打击”,并且基于系统生物医学理解提出新型治疗方案,初步显示其可行性。

“系统生物医学”是陈竺院士在前两项973项目资助时,首先提出并应用于基础和临床研究,在前期研究已取得重大进展基础上,我院韩泽广教授经过近半年的组织、筹备及多次答辩角逐,终于以白血病系统生物学及转化研究为主题,获得了2010年度的973项目资助并出任该项目的首席科学家。与前两项973不同的是,该项目更侧重于白血病APL和

AML-M2b亚型以及CML发生、发展和转归过程的系统生物医学分析;基于白血病系统生物医学理论的靶点鉴定、药理作用机制阐释、新型治疗药物发现和临床转化研究;系统生物医学和转化医学相关新技术、新模型和新理论研究等。该项目共设6个子课题,包括:1.白血病发生、发展及转归过程的系统生物医学研究。2.基于系统生物医学的白血病治疗新靶标及有效药物作用机制研究。3.基于系统生物医学的白血病临床转化研究。4.系统生物医学组学平台完善和应用。5.系统生物医学相关新技术的研发。6.系统生物医学相关理论探索研究。

参与该研究的团队成员来自不同的专业领域,具有医学和生物学研究背景和具有物理学专业、计算机专业等相关交叉学科背景的人员相互协作、紧密配合,相互支持,在促进多学科交叉和整合的同时,也为海量“组学”数据分析过程中新理论和新技术的产生奠定了人才基础。该研究是我国的科学家首次在白血病领域应用系统生物医学的思维模式和工作方法进行疾病发生、发展和转归的系统研究,并强调基于系统生物医学理论、技术和成果应用于药物靶标发现、验证以及新型药物、新型治疗方案的制订。尤为重要的是,本项目的研究基础和研究对象,具有中国特色和独特性,如治疗APL



参与该研究的团队成员来自不同的专业领域,具有医学和生物学研究背景和具有物理学专业、计算机专业等相关交叉学科背景的人员相互协作、紧密配合,相互支持,在促进多学科交叉和整合的同时,也为海量“组学”数据分析过程中新理论和新技术的产生奠定了人才基础。该研究是我国的科学家首次在白血病领域应用系统生物医学的思维模式和工作方法进行疾病发生、发展和转归的系统研究,并强调基于系统生物医学理论、技术和成果应用于药物靶标发现、验证以及新型药物、新型治疗方案的制订。尤为重要的是,本项目的研究基础和研究对象,具有中国特色和独特性,如治疗APL的全反式维甲酸和三氧化二砷都是中国科学家自己发现和应用于临床治疗的。

国家自然科学基金重大研究计划:应用 ChIP-Seq 技术进行白血病异常转录因子及表观遗传学 为后续表观遗传学海量数据分析提供坚实基础

在白血病研究中发现不仅基因缺失、突变和重组等遗传学改变在白血病的发生发展中发挥着重要作用,而且DNA甲基化、组蛋白修饰和microRNA等表观遗传学机制也不可或缺。染色质免疫共沉淀技术(ChIP)的成熟及下一代测序技术(sequ)的飞速发展为大范围的表观遗传学的研究提供了坚实的基础平台。已有的工作表明,表观遗传学的修饰的确在干细胞的增值和分化中起到至关重要的作用,而目前还没有大规模研究的报道。另一方面,如何从海量数据中挖掘出相关的生物学意义仍然是个巨大的挑战。该课题组开发了独特了基因表达谱数据聚类展示算法

CPP-SOM,并在此基础上开发了重要的信息挖掘平台,开发了一系列的de novo和已知motif的分析方法,及基于序列的整合分析方法。这些分析方法和分析策略的积累,为后续表观遗传学海量数据的分析提供了坚实的基础。该项目将目标锁定在急性白血病M2亚型和M3亚型的组蛋白密码(Histone code)解析,及与关键转录因子或致病融合蛋白(PML-RARα, AML-ETO)的相互作用关系的研究,以期以遗传学和表观遗传学方面相对全面地解析白血病的发生发展过程中细胞编程和重编程的机制,并为临床诊断、预后发现新型的组蛋白修饰标识,同时将为通过表观干预等手段来有效治疗

白血病提供强有力的支持。

张济,我院医学基因组学国家重点实验室副主任,博士生导师。长期从事分子生物学及基因组学等多个领域内从事研究。先后在Blood, PNAS, Cancer Research, Oncogene等主流性杂志发表文章30余篇,引证率达2200余次。连续多年在NIH获NHGRI年度奖。主要在技术手段创新、癌基因与抑癌基因的发现以及功能基因组学等多个方面作出了一系列具有影响力的工作和成绩。扎实的基础训练和广泛的研究兴趣使其在系统性研究肿瘤发病及有效治疗的机制、肿瘤标识分子的识别等方面具有明显的优势。

有一种勇气叫突破

有一种勇气叫突破

□ 杨伟国

最近看电视上的澳门比赛,“破发”这个词在澳门博彩圈里,高,有时让我高兴,有时也让我揪心。要破掉对手的发球局确实不容易,真的需要一种勇气,一种既战胜自己又战胜别人的勇气,突破的勇气。这是在任何一个竞争和事业发展中都不可或缺的。

过去的一年,我院科研工作依旧延续着以往的热度,取得了令人瞩目的成绩。回首这一年,我们看到了我院的科研工作者们,在科研道路上所付出的执着、所倾注的心血和所取得的成就。在科研的道路上,我们看到了许多年轻的同志,他们看到了许多前辈的足迹,也看到了许多前辈的成就。在科研的道路上,我们看到了许多前辈的足迹,也看到了许多前辈的成就。

当然,突破最主要的还是需要那股创新的坚持、战胜一切的勇气,如果没有那股创新的坚持,我们期待的只是运气而已。也许有的人以为凭着他的事业心、执着、坚持、努力就能实现突破,其实并非如此。只有我们摒弃了浮躁、守旧和安于现状的心态,去克服一切并坚持所有的事情,这时我们的执着就会成为前进的动力,我们的执着就会成为前进的动力,我们的执着就会成为前进的动力。

清晰定位,定位不是指我们院的排名是前是后,而是要定位我们的核心实力是什么,只有把我们的核心实力潜藏上去,我们才能有实现突破的基础。

- 2008-2009 年全美排名前十的医院
- 1. Johns Hopkins Hospital, Baltimore
 - 2. Mayo Clinic, Rochester, Minn
 - 3. Ronald Reagan UCLA Medical Center, Los Angeles
 - 4. Cleveland Clinic
 - 5. Massachusetts General Hospital, Boston
 - 6. New York - Presbyterian University Hospital of Columbia and Cornell
 - 7. University of California, San Francisco Medical Center
 - 8. Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia
 - 9. Barnes-Jewish Hospital/Washington University, St. Louis
 - 10. Brigham and Women's Hospital, Boston
- 本版责任编辑 丁燕敏



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 SCAR5A5。

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 SCAR5A5 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,该杂志亦将本项目研究列为“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

Table with 5 columns: 项目分类, 项目名称, 负责人, 科室, 经费(万). It lists various research projects and their funding details.

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

Table with 6 columns: 科室, 第一作者, 通讯作者, 题目, 刊名, I.F. It lists high-impact research papers published in 2008.

“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委员、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。

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协作网及区域性临床研究伦理委员会,以整合我国的研究力量,有利于统一伦理规范进一步规范伦理委员会的体系,更有利于政府部门的监管。

本次会议围绕我国“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规范建设、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

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,切除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。本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,通过科技创新将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程钳夹技术,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型糖尿病新靶点治疗研究,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白血病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、肌酐、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,今年又将支部扩展到 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,为做好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 年我们尝试性的随大一到浙大、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向交叉学

科领域,瞄准学科前沿,立足于国家、省部级重大科研项目。通过硕博连读生博士学位考核末位 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检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 篇博士学位论文获奖,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,我院获奖篇数约占 30%。

论文题目	作者	导师	一级学科名称
血小板整合素 β_3 胞浆段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
肢端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	陆晔	王学锋	临床医学

二〇〇九年度优秀青年科研人员

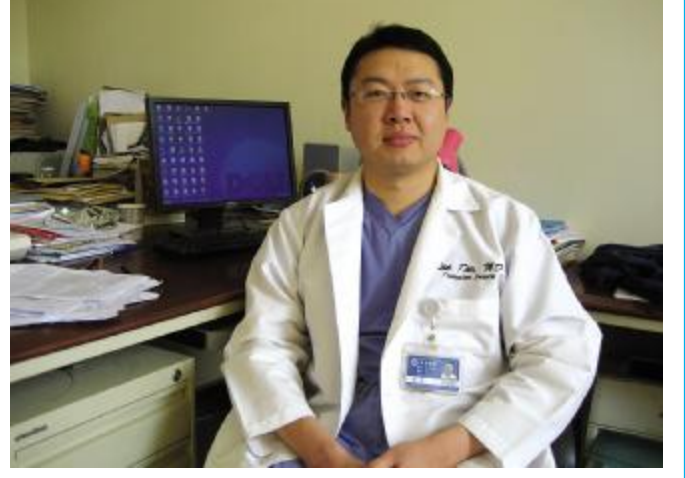


优秀学科带头人 诸江,研究员,博士生导师。1996 年 7 月在原上海第二医科大学获内科血液学专业博士学位,留瑞金医院上海血液学研究所从事临床科研工作。1998 年 12 月赴美国马萨诸塞州大学医学院和美国宾夕法尼亚大学医学院血液与肿瘤专业从事造血干细胞自我更新及分化的调控机制研究。发现 c-Myb 转录因子 NF-Y 和 USF 通过协同调控 HoxB4 等数个同源盒基因转录调控区共有的“Y-Ebox 元件”活化其基因转录,在体内及体外培养条件下促进造血干细胞自我更新并增殖(Blood; PNAS);②成骨细胞的重要生理功能之一是作为主要的基质细胞诱导骨髓造血干细胞向早期 B 细胞的定向分化(Blood)。这二项研究成果丰富了有关造血干细胞内在调控机制,及其龛(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和调节机制。最近,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症及慢性粒细胞白血病的发病,部分结果发表于 PNAS,揭示 Rig-1 生物功能的一个重要侧面。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。



晨光计划获得者 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多种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,脑卒中,高原肺水肿等)的分析中。

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,首先证实疏花毛萼香茶菜提取物毛萼乙素的抗白血病/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二等奖和上海市科技进步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等难题(PILD)、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临床研究员。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”。

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 基因表达调控的分子机制,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 5.0);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)。