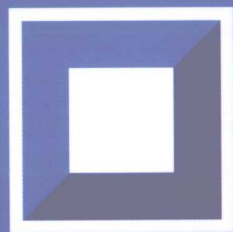


基础医学发展现状 及前沿发展方向

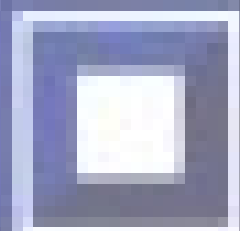
程书钧 方福德 主编



科学出版社
www.sciencep.com

基础医学发展现状 及前沿发展方向

陈书胜 卢佩珊 主编



中国医学出版社
China Medical University Press

基础医学发展现状 及前沿发展方向

程书钧 方福德 主编

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书是中国工程院医药卫生学部“医药学科发展现状及前沿发展方向”咨询项目的研究成果之一,详细分析了国内外基础医学学科发展现状与差距,分析、预测了基础医学学科发展趋势与需求,评述了我国基础医学学科面临的挑战与机遇,提出了我国基础医学学科前沿发展方向,以促进我国基础医学的可持续发展。

全书展示了 20 多位院士、专家关于转化医学、免疫学、肿瘤防治等 9 个方面的研究成果和观点,可作为政府部门、科研机构、大学、企业进行基础医学科研布局决策或开展具体研究工作的重要参考资料,可供国内外专家、学者研究和参考。

图书在版编目(CIP)数据

基础医学发展现状及前沿发展方向/程书钧,方福德主编. —北京:科学出版社,2010

ISBN 978-7-03-027401-4

I. ①基… II. ①程…②方… III. ①基础医学—研究 IV. ①R3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 079230 号

责任编辑:李 晓 李 锋/责任校对:陈玉凤

责任印制:钱玉芬/封面设计:耕者设计

科 学 出 版 社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

陈海印刷有限责任公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2010 年 5 月第 一 版 开本:A5(890×1240)

2010 年 5 月第一次印刷 印张:6 1/4

印数:1—4 000 字数:187 000

定价:29.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

编辑委员会

主编

程书钧 中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所

方福德 中国医学科学院基础医学研究所

编委(按姓氏拼音排序)

曹雪涛 中国人民解放军第二军医大学

冯 林 中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所

黄培堂 中国人民解放军军事医学科学院

李冬梅 中国工程院

李瑞强 深圳华大基因研究院

李 伟 中国科学院动物研究所

陆 兵 中国人民解放军军事医学科学院

孙 伟 中国医学科学院基础医学研究所

田 玲 中国医学科学院医学信息研究所

汪 建 深圳华大基因研究院

王 俊 深圳华大基因研究院

吴观陵 南京医科大学

杨焕明 深圳华大基因研究院

张宏梁 中国医学科学院医学信息研究所

张黎黎 中国医学科学院医学信息研究所

赵春华 中国医学科学院基础医学研究所

郑 斌 中国医学科学院基础医学研究所

郑 涛 中国人民解放军军事医学科学院

郑 直 中国医学科学院基础医学研究所

周 琪 中国科学院动物研究所

周晓魏 中国人民解放军军事医学科学院

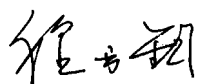
前 言

基础医学是人类认识自身科学实践过程的重要学科之一，主要研究人体的结构、功能、遗传、发育和免疫以及病理过程等，着力探究疾病的发生原因、发病机理以及药物作用机理，寻求有效诊断治疗的方法。

基础医学近年来取得了飞跃发展，分子生物学、生物化学和细胞生物学等为解析生命活动的本质作出了不可替代的贡献。同时，随着新技术和新学科的兴起，基础医学研究变得更为量化、更为系统，形成了以功能基因组学和蛋白组学研究为方向，以多学科交叉为基础，分析与综合并重，微观与宏观相结合研究体系。基础医学理论和技术方法不断发展，带动了整个医学的全面发展和阔步前进，成为推动医学研究和保障人类健康的重要力量。

从建设创新型国家和开展中国工程科技中长期发展战略研究的需要出发，2008年，中国工程院医药卫生学部确立了“医药学科发展现状及前沿发展方向”咨询项目，从学科的视角系统分析了医药学科发展现状、趋势和需求，并提出了前沿发展方向。作为咨询项目的重要组成部分，本报告详细分析了国内外基础医学学科发展现状与差距，分析、预测了基础医学学科发展的趋势与需求，评述了我国基础医学学科所面临的挑战与机遇，提出了我国基础医学学科前沿发展方向，以促进我国基础医学的可持续发展。

本报告是基础医学课题组的重要成果，展示了 20 多位院士、专家关于转化医学、免疫学、肿瘤防治等 9 个方面的研究结果和观点，可作为政府部门、科研机构、大学、企业进行基础医学科研布局决策或开展具体研究工作的重要参考资料，可供国内外专家、学者研究和参考。

Handwritten signature in black ink, appearing to read '陈勇' (Chen Yong).

2010 年春于北京

目 录

前言

一、肿瘤防治研究路在何方	1
(一) 肿瘤流行病学趋势	1
(二) 临床研究治疗进展——个体化治疗	3
(三) 肿瘤基因组计划进展	5
(四) 分子网络病	8
(五) 未来战略方向	11
主要参考文献	12
二、免疫学发展现状、趋势及前沿展望	15
(一) 免疫学的重要研究方向与前沿热点	16
(二) 我国免疫学研究的历史、现状与未来发展方向	54
主要参考文献	85
三、转化医学的历史使命	95
(一) 问题的提出	95
(二) 国内外研究概况	96
(三) 发展趋势	98
(四) 我国的发展目标	101
(五) 我国的战略重点	102
(六) 建议的行动计划	104
(七) 政策建议	107

(八) 致谢	108
主要参考文献	108
四、生物安全学科发展现状及前沿发展方向	110
(一) 生物安全现状分析	110
(二) 国外应对生物安全问题的措施	115
(三) 国内生物安全现状及需求	118
(四) 前沿发展方向	121
主要参考文献	122
五、寄生虫学学科发展现状及前沿发展方向	125
(一) 背景——关于寄生虫学学科	125
(二) 国内外寄生虫学研究现状及面临的挑战与机遇	130
(三) 我国寄生虫学学科发展需求、发展战略及布局	134
(四) 我国寄生虫学学科前沿发展方向及优先领域	139
主要参考文献	144
六、医学生物学新技术发展现状及前沿发展方向	145
(一) 医学生物技术发展现状分析	145
(二) 国内医学生物技术发展现状	148
(三) 我国医学生物学新技术发展策略	150
主要参考文献	150
七、从人类基因组计划到个人基因组时代——医学基因组 学发展展望	153
(一) HGP 及其系列研究工作的启示	155
(二) 国际千人基因组计划及炎黄计划的重要意义 ...	160

(三) 基因组科学的本质与研究特点	162
(四) 未来医学基因组研究与个体化医学时代	166
主要参考文献	170
八、干细胞技术研究与应用发展现状及前沿发展方向	171
(一) 我国干细胞技术研究与应用发展现状、存在问题	171
(二) 国内外干细胞技术发展对比分析	172
(三) 干细胞技术发展趋势与需求预测	174
(四) 我国干细胞技术研究与应用面临挑战与机遇	177
(五) 我国干细胞技术发展的关键技术与战略对策	178
(六) 我国干细胞技术前沿发展方向	179
九、发育生物学研究现状及前瞻	181
(一) 发育生物学发展现状	181
(二) 我国发育生物学发展优势	183
(三) 我国发育生物学发展的制约因素	185
(四) 我国发育生物学未来发展方向	186
主要参考文献	188

一、肿瘤防治研究路在何方

冯 林 程书钧

中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院肿瘤研究所

（一）肿瘤流行病学趋势

近 30 多年来，许多国家都对肿瘤研究给予了极大的关注。科学家们不仅对肿瘤发生、发展的机理有了深入的认识，而且肿瘤研究还带动了多学科的发展。近 20 年来，多项诺贝尔生理学或医学奖与肿瘤基础研究直接或间接相关。尽管肿瘤基础研究取得了重要进展，但在全球范围内，恶性肿瘤仍极大地危害着人类生命健康。据估计，2007 年全球新发肿瘤病例约 1200 万，约有 760 万人死于肿瘤（约 2 万人/天）。随着人口老龄化日益严重，到 2050 年，预计全球肿瘤致死人数将上升到 1750 万/年。自 20 世纪 70 年代以来，我国的恶性肿瘤发病及死亡率一直呈上升趋势；2002 年发病人数约 220 万，死亡约 160 万；未来 20 年，我国恶性肿瘤死亡率会继续上升。

近年来，随着人们对肿瘤病因认识的加深和有效干预手段的实施，一些肿瘤的发病率和死亡率均开始出现下降趋势。例如，在美国，乳腺癌发病率在持续上升 20 多年后，自 1999 年起，开始以每年约 2.2% 的比例稳步下降。乳腺癌患者死亡率自 1990 年开始下降，尤以 50 岁以下年轻患者下降最为明显，

约为每年 3.2%。这些变化很可能是得益于人们认识到绝经后激素替代治疗 (menopausal hormone therapy, MHT) 的危害,从而减少了 MHT 的使用,以及在乳腺癌早期诊断和治疗方法方面的明显进步。又如结直肠癌,近 20 年来其发病率在美国持续下降,并且近年出现加速下降的趋势(结直肠癌发病率男性每年下降 2.8%,女性 2.2%),同时结直肠癌死亡率也加快下降,2002~2005 年每年约下降 4.3%。这些数字在很大程度上反映了结肠镜筛查和预防性切除结肠息肉或腺瘤,对结直肠癌早期诊断和预防的重要价值。随着禁烟教育的深入人心,作为第一大肿瘤死因的肺癌,在美国、加拿大、英国等国家男性中的发病率和死亡率已经开始下降,而由于女性吸烟在全球的流行较男性延后约 25 年,因此许多国家女性肺癌的发病率和死亡率仍处在上升阶段。

相对于欧美等经济发达国家,包括我国在内的发展中国家肿瘤的发病率和死亡率及其变化趋势有其自身特点。例如,尽管我国女性吸烟率较低,但妇女肺癌发病率却为 19.0/10 万,高于欧美等国的 13.0/10 万,这可能与我国妇女烹饪时经常接触油烟有关。另外随着饮食结构的改变和肥胖问题的日益严重,亚洲和东欧许多国家的结直肠癌发病率逐年增加。人们生育观念的改变以及对早期筛查的重视,也导致了在一些国家乳腺癌的发病率大幅上升。在发展中国家的肿瘤病因构成中,感染因素占着很重要的地位(约为 26%)。其中与乙型肝炎病毒 (HBV) 及丙型肝炎病毒 (HCV) 感染密切相关的肝癌,约有 80% 的病例发生在发展中国家,仅我国就占了 55%。近年来,随着我国人民生活水平的提高、乙肝疫苗的普遍接种,我国肝癌发病率已呈现下降趋势。

纵观近年全球肿瘤发病及死亡率的变化趋势,我们应该看到:近30多年来,肿瘤死亡率总体水平下降的主要原因是由于人们针对病因采取了一些有效的预防和干预手段,以及对于早期(未转移)肿瘤的治愈率有所提高,而对于晚期肿瘤的改善并不明显。因此实施肿瘤防治的战略前移和战略下移、重视预防教育、开展有效筛查、抓好早诊早治工作,是未来肿瘤防治工作的重要环节。

(二) 临床研究治疗进展——个体化治疗

目前恶性肿瘤的治疗模式,正朝着规范化、个体化的循证医学方向发展。近几年,随着功能基因组学和蛋白质组学的发展和高通量检测技术的进步,分子生物学已经越来越多地渗透到肿瘤学基础和临床研究中。

首先,建立分子标志物联合检测模型,用于区别形态学表现相似而生物学行为各异的肿瘤亚型,从而预测患者预后或估计药物敏感性,为制定个体化的治疗方案提供依据。肿瘤是环境与宿主因素相互作用的、多基因参与的复杂疾病,细胞癌变命运往往不是单一层次上某个简单的细胞功能的改变而决定的。我们也无法想象任何一个单一的肿瘤异常改变标志,可以准确无误地用于指导肿瘤的分子分型、预后评估和临床治疗。从单基因向多基因,从单一层次向集成层次,从细胞向整体的研究模式,已经逐渐成为未来肿瘤研究的主导方向。肿瘤标志物的研究和应用,也会由单一标志向多个标志,以及标志谱的方向发展。目前联合检测较成功的例子是2007年2月由美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市的MammaPrint检测。该检

测基于 Van't Veer 等发现的由 70 个基因组成的 mRNA 表达谱, 用于预测 61 岁以下, 原发肿瘤小于 5cm, 且淋巴结转移为阴性的乳腺癌患者复发风险, 并据此制定个体化治疗方案。随着与癌变相关的 DNA、RNA、蛋白质、染色体以及细胞变化谱等逐渐被人们认识, 这些与癌变相关的变化谱将会成为肿瘤分子分型的理论基础, 用于指导肿瘤预防、预后评估和个体化治疗。在不久的将来, 随着高通量快速测序技术和蛋白质分析新技术的出现, 将会加速研究出与肿瘤发生、发展相关的基因突变谱、基因甲基化谱、基因多态谱、基因表达谱、体液蛋白质 (或其他化学成分) 谱、染色体谱以及细胞和组织器官的分子影像谱图等。其中, 尤以血液为代表的体液蛋白质 (或其他化学成分) 谱, 以及细胞、组织器官分子影像谱图, 将逐渐成为肿瘤标志研究领域中的热点, 在未来肿瘤早期发现、早期治疗中发挥重要作用。这些集成式的肿瘤标志的出现和广泛应用, 将会使肿瘤的早期诊断进一步提高, 逐步改变当前以诊治中晚期肿瘤为主的被动局面, 使肿瘤的早期发现、预防和控制成为可能。

其次, 分子靶向药物的开发和利用, 为肿瘤的个体化治疗提供了有力武器。如格列卫 (Glivec) 在治疗慢性粒细胞白血病 (chronic myelogenous leukemia, CML) 中发挥的巨大作用。格列卫是酪氨酸激酶抑制剂, 可选择性抑制 Bcr-abl 融合蛋白的酪氨酸激酶活性。而几乎所有 CML 均表达异常的融合蛋白 Bcr-abl, 因此针对 CML, 格列卫的抗肿瘤特异性高, 效果好。但不幸的是, 绝大多数实体肿瘤不像 CML 这样能够表达肿瘤特异性蛋白质, 而且如下文所述, 肿瘤作为一种复杂的分子网络病, 其网络特性和高度异质的特点也为靶向药物的开

发增加了难度。可见恶性肿瘤的个体化治疗依然任重而道远。

（三）肿瘤基因组计划进展

有科学家认为，人类基因组计划带来的最伟大的变革并不是对基因组本身序列的测定，而是随之发展起来的新技术，如基因芯片和下一代测序技术等。这些新技术已经给医学基础和临床研究带来了理念上的颠覆性改变。

基于人类基因组单体型图计划（HapMap）和高密度单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphisms, SNP）基因型分型芯片技术，重要疾病与遗传的关联性研究（genomewide association study, GWAS）已在国际上启动多年。这一计划旨在对人类常见的重要疾病或性状特征与遍布全基因组且在人群中较高出现率的遗传标志物 SNP 的关联性进行分析。GWAS 所针对的常见遗传变异（common genetic variants）是指在人群中出现频率大于 5% 的 SNP。经过几年的实践，GWAS 取得了丰硕的研究成果，总共确认了 250 多个含有常见 SNP 并与常见多基因疾病或人类性状存在关联的遗传位点。尽管如此，随着研究的不断深入，人们逐渐意识到，与预先估计的不同，这些常见 SNP 在肿瘤、糖尿病等复杂多基因疾病或人类性状中可能仅发挥着微弱的遗传效应，其临床价值十分有限。例如，Goldstein 基于目前所发现的身高相关 SNP 及其遗传效应建立模型，并据此推断，如果按照现在所知的身高相关 SNP 对遗传度的贡献计算，假设人类身高 80% 取决于遗传因素，那么仅控制身高这一个表型就需要动员基因组中的绝大多数基因。很明显，这不符合生物学规律。特别是在个体化的

风险评估和诊治方面，SNP 在人群中统计学上的显著性并不能帮助临床医生就特定个体的情况作出判断。

这提示 GWAS 对常见遗传变异的作用也许估计过高。常见遗传变异在多数人类疾病中仅起着轻微的生物学作用，可能是进化过程中自然选择阻止人群中某疾病相关变异增加的必然结果。试想若某种具有强烈致病倾向的 SNP 在人群中分布广泛（如大于 5%），那么这部分人在进化中必然处于劣势，随着时间的推移将逐渐被淘汰，该 SNP 的出现率将被重新控制在一个较低的范围内。也就是说，与人类常见复杂疾病相关的致病性高且分布较广的 SNP，或许已在大浪淘沙的漫长进化过程消失殆尽，而仅在某些罕见的单基因遗传病中尚有存在的可能。目前 GWAS 已发现的多数疾病相关 SNP，可能只是分子标志物，它们或许与某些罕见的具有致病性的基因突变或其他较大片段的 DNA 结构和（或）数目的异常，如拷贝数变异（copy number variation, CNV）等连锁，而与致病原因无直接关系。换言之，这些 SNP 仅和功能连锁，而不直接反映生物功能，因此只可称为“关联”分析和研究。在这种情况下，通过全基因组扫描寻找具有更大致病性的罕见变异或其他种类的 DNA 异常（如 CNV 等），可能在人们认识疾病、寻找新的药物作用靶点，以及制定个体化预防和治疗方案中具有更重要的意义。而在全基因组范围内有效地寻找这些 DNA 罕见异常，不仅需要巧妙的设计来选出最可能携带这类变异的人群，而且需要依靠更迅速准确的新一代测序技术。

目前 GWAS 依赖的主要技术仍为 SNP 基因分型芯片技术。且不论其数据质量，单就检测范围方面，基因分型芯片就存在一些难以克服的缺陷。如人类 SNP 现已发现 14 708 752

个, 据估计, 基因组上每隔 100~300bp 就会出现一个 SNP。而最新的 SNP 芯片产品仅包含已知 SNP 的 7% 左右, 覆盖基因组 DNA 尚不到 1%, 而且还有众多的孤立 SNP (singleton SNP) 无法进入连锁不平衡分析, 不可能依靠有限的标签 SNP (tag SNP) 获得完整的信息。另外, 芯片探针依靠预先设计, 所检测 SNP 均是固定和已知的, 无法获得未知信息。再加上 SNP 的等位基因频率在不同人群中具有不同分布, 而多数 SNP 芯片探针设计是基于 HapMap 和其中的三个主要人群 (CEU, CHB+JPT 和 YRI), 虽然其中含有中国人群 (45 个个体) 的信息, 但难以完全代表民族众多的中国人群。与之相对, 下一代测序技术有着基因分型芯片所不可比拟的优势, 其主要技术特点包括: ①可以直接发现真正全基因组范围的突变或多态碱基; ②随着测序深度的加大和基因组序列从头组装技术的进步, 其他形式的染色体结构异常如倒位、易位、拷贝数变异等, 也将能够被检测; ③测序完全个体化, 不受变异分布及人种的影响; ④除了 DNA 序列信息外, 测序还可获得多层面的信息, 如启动子甲基化、mRNA 选择性剪接、miRNA 表达等; ⑤研究者可以自己设计实验方案, 而不依赖于公司的数据库, 避免了因为数据库不断更新而“走回头路”; ⑥测序结果完全数字化, 不受荧光检测范围的限制, 动态范围大, 且数据不需后期的归一化处理, 精确度高、重复性好; ⑦由于测序产生数字信号, 非常有利于数据的统一管理、实验数据与临床数据的整合、数据间的比较以及实验数据的正确解读和应用, 等等。

用测序技术取代芯片技术已经成为必然趋势, 美国国家癌症研究所 (NCI) 预计在大约两年的时间里, 将逐步从芯片技