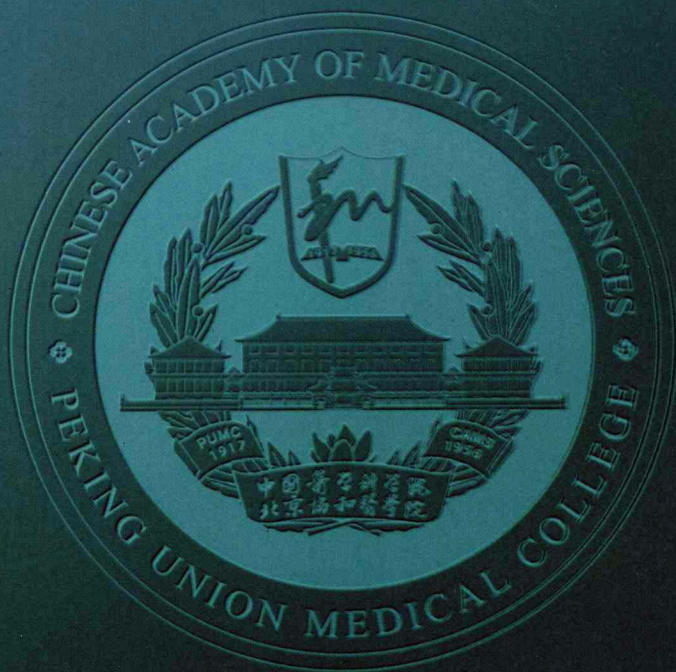


中国医学科技 发展报告

2011

中国医学科学院



科学出版社

中国医学科技 发展报告

2011

中国医学科学院



中国医学科技发展报告 2011

中国医学科学院

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书是中国医学科学院的年度系列报告《中国医学科技发展报告》的第二本,全面回顾了2010年我国医学科技的进展,介绍了2010年我国科学家在医学科技领域取得的具有代表性的部分成果,并对医学科技发展的若干热点、前沿科学问题,医学科技领域的重大战略和政策问题,公众、科学家关注的医学科技问题等进行分析评述。

本书可供医学科技相关领域、生命科学相关领域的管理人员、研究开发人员和高校师生阅读和参考。

图书在版编目(CIP)数据

中国医学科技发展报告 2011/中国医学科学院编著. —北京:科学出版社, 2011

ISBN 978-7-03-030351-6

I. ①中… II. ②中… III. ①医药学-技术发展-研究报告-中国-2011. ①R-12

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 026941 号

责任编辑:莫结胜/ 责任校对:李 影

责任印制:钱玉芬/ 封面设计:王 浩

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>

双 青 印 刷 厂 印 刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2011年3月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2011年3月第一次印刷 印张:15 3/4

印数:1—2 500 字数:373 000

定价:65.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《中国医学科技发展报告 2011》编委会

主 编 刘德培 李立明

副主编 詹启敏 代 涛

编 委 (按姓氏汉语拼音排序)

安新颖	贝锦新	毕开顺	曹雪涛	曹艳林
陈 畅	陈赛娟	程书钧	池 慧	崔 蒙
崔胜男	杜冠华	方福德	冯 林	郭应禄
郝红伟	贺福初	赫 捷	胡盛寿	胡世平
胡志民	黄璐琦	康 敏	孔令义	李焕荣
李 鲲	李 霞	李 扬	李 哲	李灵辉
李路明	李玉洁	梁晓峰	林锦炎	刘 娟
刘 睿	刘保延	刘广兴	刘理想	刘文勇
刘晓曦	娄红祥	吕 扬	马凌飞	欧阳昭连
钱 庆	乔 杰	乔善义	邱贵兴	邱五七
单连慧	邵 康	沈 岩	苏文君	宿 斌
孙 婧	孙晓北	唐旭东	唐玉国	田 玲
田志刚	童元元	汪 楠	王 冲	王 俊
王 宇	王 豫	王宝玺	王国华	王汝宽
温 文	吴 疆	吴春福	武晓东	夏宁邵
咸阳红	徐宁志	许 侠	杨 威	杨洪军
杨焕明	杨立猛	杨文英	姚 楠	殷大鹏
曾益新	曾筑天	张 华	张 学	张 勇
张红星	张宏梁	张华敏	张小伟	张学军
章静波	赵 晖	赵英凯	郑 哲	郑莉莉
郑青山	钟 毅	周钢桥	朱晶晶	

前 言

中国医学科学院作为我国唯一的国家级医学科学学术中心和综合性医学科学研究机构，长期以来对医学科技发展趋势、发展方向、发展战略以及一些重大问题进行了综合性、战略性、前瞻性的系统研究，并形成系列研究报告；这些报告是充分发挥中国医学科学院战略决策咨询作用，影响国家有关决策，引领医学科技进步，支撑医疗卫生事业发展的重要文献。根据这些报告，从2009年开始，中国医学科学院组织专家编写《中国医学科技发展报告》，由所属医学信息研究所具体落实，并长期跟踪开展相关研究。

《中国医学科技发展报告2011》是该系列报告的第二本。全面回顾了2010年我国医学科技的进展，介绍了2010年我国科学家在医学科技领域取得的具有代表性的部分工作，以反映2010年我国医学科技领域取得的主要成果；选取医学科技发展的若干热点、前沿科学问题，医学科技领域的重大战略和政策问题，公众、科学家关注的医学科技问题等，邀请相关专家进行分析评述；以SCI数据库为基础，分析我国医学科技论文发表总体情况、各领域情况，并比较分析我国和主要发达国家及印度、巴西、俄罗斯等国家的差距和优势。

第一章“2010年我国医学科技进展回顾”，综述2010年我国医学科技取得的主要进展、主要成就、未来发展趋势等，简要分析2010年我国医学科技奖励获奖情况，以反映2010年我国医学科技主要进展。

第二章“2010年中国科学家具有代表性的部分工作”，介绍2010年我国科学家在医学科技领域发表的重要论文，以反映2010年我国医学科技领域具有代表性的部分成果。

第三章“医学科技前沿评述与展望”，选取若干热点、前沿科学问题，邀请相关专家进行分析评述，在分析该领域研究背景、近年国内外进展的基础上，发表评论，并对研究和应用前景进行展望。2010年选择的重点包括：肿瘤——分子网络病、合成生物学、免疫与肿瘤、细胞治疗、冠状动脉旁路移植手术风险评估模型、生物信息学、宏基因组学等。

第四章“医学科技发展战略与政策”，对2010年医学科技领域的重大战略和政策进行总结、分析和评论。2010年主要包括医药卫生人才发展战略和中医药人才发展战略。

第五章“特别关注”，针对科学家、公众关注的医学科技领域的重大问

题，邀请专家评述。2010 年选择的重点包括：试管婴儿、麻疹疫苗强化免疫、医学教育等。

第六章“专家观点与建议”，邀请院士、领域内知名专家对医学科技领域影响重大的问题发表个人观点，对我国医学科技整体发展或某些领域的发展提出意见和建议。2010 年选择的重点包括：专科医师培训、退行性关节炎防治、医学基础研究等。

第七章“附录”，以 SCI 数据库为基础，统计分析近十年我国医学科技论文发表总体情况、医学科技各领域论文发表情况、中医学科技文献发表情况，并比较分析我国和美国、日本、英国、德国、法国等主要发达国家及印度、巴西、俄罗斯等国家的差距和优势。

《中国医学科技发展报告 2011》编委会

2011 年 2 月 10 日

目 录

前言

第一章 2010 年我国医学科技进步回顾	1
一、基础医学研究进展	1
二、免疫学研究进展	10
三、肿瘤临床与基础研究进展	14
四、心脏外科最新进展	21
五、心脏移植现状与进展	23
六、重点传染病防控研究进展	27
七、药理学学科进展	32
八、中医药研究进展	44
九、中医临床及基础研究进展	51
十、中药研究进展	60
十一、医药生物技术及产业发展	68
十二、生物医学工程科技进步	81
十三、2010 年我国医学科技获奖情况	90
第二章 2010 年中国科学家具有代表性的部分工作	98
一、我国肝癌易感基因研究取得重要突破	98
二、鼻咽癌发病风险预测研究	102
三、我国复杂疾病易感基因研究取得重大突破	106
四、家族性反常性痤疮的致病基因	111
五、千人基因组研究	113
六、遗忘机制的发现	117
七、攻克肿瘤的典范——砷剂成功治愈白血病的机制研究	119
八、戊型肝炎防控产品研究取得重大突破	122
九、中国甲型 H1N1 流行性感冒疫苗的安全性和免疫原性	127
十、甲型 H1N1 流感疫苗安全性和有效性研究最新进展	130
十一、中国糖尿病患病现状和特点	133
第三章 医学科技前沿评述与展望	136
一、肿瘤——分子网络病	136
二、2010 年的合成生物学	139
三、免疫与肿瘤：新概念，新契机	143
四、细胞治疗的研究进展	150
五、中国冠状动脉旁路移植手术风险评估模型（SinoSCORE）	155

六、生物信息学	159
七、宏基因组学	162
第四章 医学科技发展战略与政策	169
一、医药卫生人才发展战略	169
二、中医药人才发展战略研究	178
第五章 特别关注	185
一、试管婴儿的研究进展	185
二、麻疹疫苗强化免疫中的主要科学问题	192
三、我国医学教育发展状况	198
第六章 专家观点与建议	205
一、我国应全面启动专科医师培训制	205
二、以健康老龄化为目标, 加强退行性关节炎的防治	206
三、我国医学基础研究存在的问题及建议	213
第七章 附录	215
一、医学科技文献计量分析	215
二、基于 SCI 数据库的近十年 (2000—2009) 中医学科技文献计量分析	232

第一章 2010 年我国医学科技发展回顾

一、基础医学研究进展

方福德

中国医学科学院北京协和医学院基础医学研究所

在国家和地方的大力支持下,我国基础医学研究项目遍及国家自然科学基金、国家重大科学研究计划(“973”计划)、“863”计划、国家重大专项、国家重大科学计划、国家支撑计划和地方科学基金,重点开展了涉及恶性肿瘤、心脑血管病、心脏病、代谢性疾病、精神神经性疾病、免疫性疾病、老年性疾病、环境因素所致疾病等重大疾病发生发展机制研究,部署了基因治疗、器官移植、组织器官创伤、修复、再生与组织工程、干细胞、疾病基因组学、蛋白质组学、脑与认知、免疫学、表观遗传学、生殖健康、出生缺陷和环境医学等前沿热点研究。取得了重要进展,获得了一批具有国际影响力的成果。兹摘取 2010 年取得的部分重要研究成果介绍如下。

(一) 动脉粥样硬化发病机制研究取得重要进展

心脑血管病包括动脉粥样硬化(AS)、高血压、脑卒中、血栓形成、心肌肥厚、心肌梗死、心功能衰竭等多种疾病,由 AS 引起的心肌梗死、脑栓塞等心脑血管病变危害最大,致残率和致死率最高,特别是颅内 AS,是导致脑卒中的重要原因之一,在我国有 30%~60%的中风是由 AS 引起的。因此,研究 AS 的发生机制对于制订早期诊治与干预方案具有重要意义。我国研究人员与临床医生围绕中国人的遗传分子基础、内外环境影响因素、脂代谢紊乱、炎症与免疫调节、血管重塑和 AS 斑块稳定性等方面探讨了 AS 的发生机制,取得了以下重要进展:

① 证明了内皮细胞组蛋白去乙酰化酶 1(sirtuin 1, SIRT1)是能量限制因子,具有改善内皮细胞功能、抑制 AS 发生的作用。SIRT1 能下调巨噬细胞 COX-2 表达和抑制 COX-2 活性而增强其吞噬能力与杀伤肿瘤细胞的能力。因此,提高 SIRT1 表达和活性可以作为一个调节炎症及免疫反应,保护机体的新手段。

② 发现脂肪组织具有丰富的辣椒素受体(TRPV1),辣椒素能激活 TRPV1 而抑制脂质聚集,长期的辣椒素干预可预防肥胖。发现长期食用辣椒素能显著增强内皮依赖性的血管舒张反应,其机制与激活血管内皮的 TRPV1,增加内皮细胞钙信号,促进蛋白酶 A 磷酸化从而上调一氧化氮合酶和增加一氧化氮生成有关。

③ 动脉粥样硬化斑块发生发展是一个长期的、复杂的病理过程。涉及脂蛋白沉积、巨噬细胞聚集、泡沫细胞形成、免疫反应及相应并发症的出现等。氧化型低密度脂蛋白(oxLDL)作为触发系列炎症并发症病变的关键因子,可诱导内皮细胞表达黏附分子、

趋化因子和细胞因子,促使单核细胞进入动脉壁内皮下成为巨噬细胞并在吞噬过量脂质后进一步转化为泡沫细胞,导致 AS 形成并逐步加重和增加斑块的不稳定性。对氧磷酶基因簇(PON 基因簇,PC)可抑制载脂蛋白 E 基因敲除小鼠 AS 的形成并可增加动脉粥样硬化斑块的稳定性。目前对于预防动脉粥样硬化斑块破裂尚无有效手段,PON 基因簇有可能成为一个潜在的有效靶点。

④ 金属蛋白酶在心血管病的发生发展中发挥重要作用。ADAMTS 是新近发现的一类新金属蛋白酶。发现 ADAMTS-7 可明显促进平滑肌细胞的迁移和内膜增厚,因此可能作为抑制 AS 和血管再狭窄的潜在靶点,ADAMTS-7 还可通过降解血管基质蛋白而影响血管重塑的过程。

⑤ 高脂血症分为高胆固醇型、高甘油三酯(HTG)型和混合型。中国人 HTG 型的发生率是高胆固醇型的 4 倍。严重高甘油三酯症是否可直接导致 AS 发生是医学界长期争论的问题。我国研究人员建立了严重 HTG 动物模型并证明了严重 HTG 可造成氧化应激反应和导致组织损伤,直接导致 AS 发生。

⑥ 硫化氢(H_2S)是心血管调节的新型气体信号分子。心肌细胞存在 H_2S 特异性生成酶(CSE)的特异性表达,具有重要的心血管生理学意义。在这一研究领域,我国学者证明了以下一系列重要问题: H_2S 具有抗炎作用及相应机制; H_2S 通过提高抗氧化能力,调控内质网应激反应,拮抗心血管损伤效应;巯基基团为 H_2S 对心肌 L 型钙通道作用的分子靶点;血管周围脂肪组织和红细胞是内源性 H_2S 产生的重要场所,并且在血压调节、血管舒张和血管结构调节等生理和病理生理过程中发挥重要的调节作用。以上研究成果大大推动了生物活性小分子调控理论和心血管病理理论的发展。

(二) 肿瘤和神经系统疾病的表观遗传机制研究取得突破性进展

近年来,表观遗传调节机制在疾病发生发展中的作用受到了高度关注,我国在很多重大疾病研究中也开展了相应的研究,特别是在肿瘤和神经系统疾病的表观遗传机制研究中取得了突破性进展。我国科学家发现,组蛋白去甲基化酶 LSD1 作为 NuRD 复合物的亚基,参与调控上皮-间质细胞转换过程中的关键基因 TGF-1 表达。这显示 LSD1 能够抑制乳腺癌的转移,为乳腺癌的干预提供了可能的分子靶点。同时揭示了肿瘤发生不同阶段组蛋白的修饰和染色质重塑的异常调节过程。

发现并鉴定了白血病高甲基化基因(ZO-1 和 Id4)在诊断、预后评估以及微小残留病灶监测中的作用。运用去甲基化和特异性免疫治疗相结合的办法,克服部分血液系统肿瘤的免疫逃逸问题,大大提高了对肿瘤细胞的杀伤疗效,为该技术向临床的转化奠定了理论基础。

在神经系统疾病方面,从染色质水平研究发现了 G 蛋白偶联受体信号调节基因转录和神经细胞增殖、分化与凋亡等功能的表观遗传调控新机制,揭示了神经系统疾病多发性硬化症(MS)发生的表观遗传新机制,GPCR 调控老年痴呆症(AD)发生的重要机制和靶点,揭示了鸦片等精神活性物质获药动机的表观遗传机制。其中关于 G 蛋白偶联受体的研究首次阐述了阿片类药物对细胞增殖等功能产生长期调节作用的分子机制, β -拘留蛋白(β -arrestin)在细胞核内调节表观遗传修饰的新功能,也揭示了受体信

息由细胞膜到细胞核的传递和药物作用的一条新途径。

(三) 严重创伤救治与损伤组织修复的基础理论与转化研究成果丰硕

创伤已成为医学中最严峻的难题之一。我国科学家在严重创伤救治与组织损伤修复再生的基础理论与转化性研究中取得了丰硕的成果。主要有：

创建了利用骨髓间充质干细胞再生汗腺细胞/组织的关键技术，并在国际上首次应用于烧伤患者取得了明显疗效；

发现在创面微环境作用下表皮细胞可发生去分化，并证实去分化细胞具有表皮干细胞特征和功能，提出了表皮细胞去分化的调控机制，以及将细胞去分化应用于创面愈合的新思路；

建立成体干细胞安全扩增，增强成体干细胞向伤部迁移定植，向功能细胞分化以及通过修饰成体干细胞以降低其免疫排斥反应和增强抗感染能力的技术体系；

创新性地提出以神经内分泌反应紊乱为启动环节，树突状细胞调节性 T 细胞功能异常为作用途径，免疫抑制因子（HMGB1）增多为促进因素，引发创伤后免疫功能紊乱的网络调控机制；

发现创伤早期细胞内不同内源性保护分子具有不同的生物学作用，证实 Rho 激酶、HIF-1 α 、肌内皮缝隙连接蛋白（cx37、cx40、cx43）、PKC（ α 、 ϵ ）与休克血管反应性、1-磷酸鞘氨醇、肌球蛋白轻链以及血管通透性有关，创新性提出钙失敏致创伤后血管低反应性，细胞微管损害启动心肌细胞缺血缺氧性损害的新观点；

创建了从遗传背景、关键效应分子和免疫细胞表型改变早期预警创伤并发症的系列生物学指标。

在有关细胞去分化和转分化调控机制研究中，确证了表皮细胞存在去分化这一重要生物学现象，并在国际上首次报道了去分化源性表皮干细胞的形态、表型和功能特性，同时阐明了表皮细胞去分化过程的调控机制。进一步研究发现了有关成体干细胞存在可塑性和转分化的重要证据，如表皮干细胞多潜能分化特征方面和向 iPS 诱导的可能性以及间充质干细胞（MSC）转分化为创伤修复细胞参与创面修复的过程及机制等。这些现象的发现不仅是观察到一种新的重要生物学现象，丰富了有关细胞生物学的理论，而且对提出一种新的创面愈合的治疗方法具有十分重要的意义，即原位诱导创伤部位残存表皮细胞的去分化或移植自体来源的去分化或转分化细胞到创伤部位再生的皮肤及皮肤附属器，相关工作得到国际高度评价。

有关成体干细胞诱导分化参与损伤汗腺修复再生研究中，观察到在体外特定共培养环境条件下，MSC 能被定向诱导分化为汗腺细胞或汗腺样细胞，并发现共培养过程中 MSC 转分化的机制与 EDA/EDAR 通路的激活有关。将诱导后的汗腺样细胞移植到裸鼠脚掌创面，发现在皮肤创面微环境条件下，MSC 可进一步分化为具有发汗功能的汗腺细胞，其中 MSC 在体诱导汗腺再生为该领域的首次发现。与此同时，开展了国际上第一例利用自体 MSC 再生汗腺的临床研究，并证明这些再生汗腺具有正常的发汗功能。以上研究为构建具有生物学活性（排汗功能）的新型组织工程皮肤和在体进一步改进和提高创伤愈合质量提供了可能，为临床提供了促进创伤皮肤由解剖修复到功能性修

复（再生汗腺等皮肤附件）的实用技术和方法。

（四）高原低氧等环境因素损伤适应机制与干预研究特点突出，成绩显著

高原低氧等恶劣环境因素对人体的损伤作用和人体对其适应机制研究关系到人们在各种环境条件下的生存和工作状况，以及西部大开发的顺利实施，具有现实意义。我国学者首次发现，促肾上腺皮质激素释放因子受体 1（CRFR1）是导致低氧网络损伤失衡的核心和主导机制，CRFR1 受体参与急性与慢性低氧激活 HPA 轴应激反应，抑制机体生长发育，抑制胰岛素分泌降低糖代谢，促进新生小鼠空间记忆，母体妊娠低氧诱发子代大鼠类焦虑行为。发现高原动物完全不同于平原动物的 CRFR1 和 HPA 轴低反应性和细胞保护“多模式”化。

创立了低氧内分泌网络作用理论新观点。提出了促肾上腺皮质激素释放因子（CRF）/促肾上腺皮质激素释放因子受体 1（CRFR1）型受体超常表达作为低氧生命危险信号预警和干预靶位，为解决高原低氧损伤预防和治疗提出了新思路。创造了无创伤快速检测唾液 CRF 水平新方法，为建立急性高原低氧反应预警模型奠定了基础，将在未来的紧急状况、高原救援和军事活动中发挥重要作用。

（五）2 型糖尿病发生发展研究呈现某些突破口

2 型糖尿病（2TD）占有糖尿病病例的 95%，近年来在我国该病发病率节节攀升，接近 10%，形势严峻。2 型糖尿病发病机制十分复杂，找到突破口并不容易。我国学者从遗传、营养、生活方式等角度入手，试图找出某些参与发病的关键代谢途径及其调控网络，取得了瞩目的成绩。

在中国人中鉴定了 10 个易感基因。首次发现 G6PC2 和 NOS1AP 基因与中国人 2TD 形成相关。

人群流行病学研究发现了多个中国人群代谢相关疾病的重要致病性/保护性因子。采用我国西部地区特有食物资源——亚麻子提取的植物木酚素对 2TD 开展临床营养干预，取得了显著效果，为食物预防、控制 2TD 提供了全新思路。

在 2TD 不同干预的随机对照多中心临床研究中，首次提供了胰岛素强化治疗获得长期血糖升高缓解的循证医学 B 级证据，是第一个关于早期胰岛素治疗疗效优于口服药物的科学发现和循证证据，可用于直接指导临床实践，已在全国多省三甲医院推广应用。

AMPK（AMP 激酶）可改善糖尿病患者的糖化代谢和脂代谢，但 AMP 如何调控 AMPK 活力尚不清楚。我国科学家首次揭示了 AMPK α 亚基上的自抑制片段影响其激酶结构域活力的作用机制，提出了 AMPK 活力调控机制模型。可为激活 AMPK 活力的小分子药物的设计提供理论基础。

2TD 发生发展机制中，相关组织互相影响，互相作用，共同促进了疾病发展，但其机制不清楚。我国学者发现可分泌 microRNA（miRNA），即所谓分泌性 miRNA。这一发现大大拓展了人们对 miRNA 功能的理解和 2TD 发病机制新理解，体现在以下方面。①与细胞因子等其他信号分子相比，分泌性 miRNA 代表了一类全新的、具有重

要生物学功能的信号分子,能介导细胞间、组织器官和系统间的信号传递。这种分泌性 miRNA 在靶细胞内的作用尚不清楚,但应很复杂,构成了调节多种生理及病理生理状态的新的调控网络。②对 miRNA 来说,所有类型细胞都具有分泌和接收 miRNA 的能力,并且在特定的生理和病理条件下,细胞可一次性分泌多种 miRNA,另外在靶细胞中 miRNA 更能调节多个基因的翻译,所以它的信号传递可以是双向或多向的。因此,发现 miRNA 的这种信号传递方式比之传统信号传递能使人们更好地理解生物学系统的信息传递本质,有助于揭开糖尿病等复杂疾病的发病机制,开创全新的治疗和预防方法。

(六) 生殖健康的基础研究全面深入发展

生殖健康是我国人口与健康战略的核心内容之一,事关人口数量和质量的控制与调节。我国科学家在生殖细胞健康与母胎识别及免疫豁免的分子基础和人类生育调节及重要疾病的基础研究等方面,呈现出全面深入发展趋势,取得了很多有科学价值的成果。我国科学家在国际上首次证实早孕期人滋养细胞通过分泌 TSLP (thymic stromal lymphopoietin) 训导脱膜 DC 细胞,介导母胎界面 Th2 型免疫优势,从而形成有利于正常妊娠的免疫微环境,这一成果对于阐明母胎界面免疫耐受的形成机制有重要意义,对临床治疗不孕不育有潜在的应用价值。围绕改善核质互作环境,提高克隆胚胎发育能力开展理论研究,在化学辅助去核、核质互作机制及受核卵母细胞质量调控等研究上取得明显进展。

鉴定出 LCN6 蛋白与精子运动有关,制成人 LCN6 蛋白的抗体,此抗体可阻断正常人精子结合 LCN6 蛋白,从而使精子运动能力消失。根据这些研究结果,正在发展“阴道避孕药”方法和弱精症病因检查的新指标。

研究发现,睾丸特异性钠氢交换蛋白 tsNHE,具有调控精子细胞内 pH 和间接影响钙离子浓度的生理功能,在精子获能、顶体反应和精子运动能力中发挥重要作用。该蛋白可能成为一个理想的靶分子,成为发展男性避孕药物的靶点。

首次发现 CFTR 在成熟精子上表达,对获能和受精能力有重要作用,CFTR 功能缺陷可导致男性不育,提示其作为男性不育诊断和抗生育靶点的可能性。

ANP 在输卵管中表达而其受体在精子中表达。ANP 对小鼠精子有趋化作用,其机制是通过与其受体作用并激活下游的 cGMP 通路起作用。本研究为部分不孕不育症的发病机制提供了解释,并为避孕药开发提供了依据。

老化卵子的受精和发育是人类自然生殖及辅助生殖技术的一个难题,已明确卵子老化对 F₁ 和 F₂ 代造成很多不利影响,但其表观遗传机制不清楚,我国的研究表明卵子老化和印迹基因异常表达后果相吻合。卵子老化影响子代卵子印迹基因甲基化的获得。这对提高辅助生殖技术的效率 and 安全性,促进优生优育,提高人口质量具有重要意义。

PCOS 发病原因不明确,但其高度家族聚集化提示与遗传因素有关。我国的研究表明,LHR 的去甲基化会导致 LH 受体异常表达,致使 LH 受体介导的信号传导改变,这是 PCOS 可能的发病原因之一。

开发出能显著提高临床 IVF 成功率的中药制剂:中药补肾温宫汤加小剂量尿促性

素(hMG)能提高着床率和妊娠率。

哺乳动物卵泡中的颗粒细胞维持了卵母细胞处于减数分裂阻滞状态,以防止它们过早成熟。颗粒细胞表达C型利钠肽前体(NPPC),而卵母细胞周围的卵丘细胞表达NPPC的受体NPR2。我国学者阐明了上述的NPPC与NPR2协同作用防止减数分裂过早成熟的分子机制,对于成熟和排卵的协调及雌性生殖具有重要意义。

(七) 神经退行性病变的基础研究有新认识、新发现

帕金森病(Parkinson disease, PD)和阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是最常见的神经类型性疾病,常伴随年长者发生。在PD病因学研究方面,我国学者首次发现中国人家族性PD、AD新的致病基因、突变位点,以及基因突变模式,首次发现了多种中国人特有的散发性PD、AD基因多态性位点。初步证明了某些基因位点分型与吸烟、饮茶、农药接触、脑外伤等环境暴露因素对PD发病风险的影响。

研究了蛋白质错误折叠与PD、AD发病关系:在国际上首先建立了人类神经Tau蛋白错误折叠球形中间产物的分子模型。甲醛可使Tau蛋白发生明显聚集,导致神经细胞代谢障碍和死亡。首次提出了“散发性老年痴呆发病过程中内源性甲醛慢性损伤机制”假说。人群血液甲醛含量随年龄增加而增加,AD明显高于正常,这有可能为AD早期诊断提供方法。小鼠模型注射甲醛清除剂白藜芦醇可以明显缓解因甲醛升高诱导的认知损伤。Tau过度磷酸化可引起其在细胞内沉积,引起功能障碍和细胞死亡。

首次报道了铁转运相关蛋白在PD发病中的重要作用。

发现了一些药物单体或中药成分如T10、姜黄素等对PD、AD具有较好效果。

(八) 组织工程重要基础科学问题研究向广度和深度进军

我国组织工程研究在以往几个五年计划中已奠定了比较好的基础。在此基础上,继续向广度和深度进军。在以下四个方面开展了卓有成效的研究。

① 组织工程化组织形成与转归机制:证实了人的表皮干细胞可以被诱导分化形成釉细胞并分泌釉质,为组织工程牙的制备提供了重要线索。

② 组织微环境对干细胞分化、特定组织形成与成熟的影响及作用机制:初步阐明了肝脏微环境诱导干细胞向肝脏细胞分化的关键分子机制。建立了干细胞向肝脏细胞分化高效诱导体系,构建了特定结构和功能的组织工程化肝单元,推动了肝脏组织工程技术向临床应用的转化。阐明了软骨诱导微环境的组成及其诱导干细胞软骨分化和软骨形成的关键机制,通过微环境的调控实现了干细胞的软骨再生。构建出具有精确人耳廓形态的软骨,实现了软骨构建研究的又一重大突破。

③ 生物力学对调节细胞分化和促进组织工程化组织形成的机制:提出了新的假说——狭长细胞形态和单向牵张力是维持肌腱细胞表型和功能的重要的环境因素,并通过实验得到证实。

④ 同种异体干细胞免疫调节机制与通用胚胎干细胞库的建立:胚胎发育早期MSC的起源可能在于人的AGM区,而后经过短暂的迁移到达胎肝,进而定居在胎儿的骨髓。MSC对regDC的发育和功能具有重要调节作用。MSC通过抑制抗原提呈细胞活化

和共刺激分子表达,降低了 CD3⁺T 淋巴细胞活性。MSC 输注后可显著提高抗炎性因子的表达,从而降低了炎性反应,促进炎性环境向抗原性环境转变。在国际上首次建立了一株基因纯合的孤雌胚胎干细胞系,揭示了其与正常胚胎干细胞的特性及其体外定向分化潜能的差异。首次提出了胚胎干细胞残留假说并在实验室中得到证实,可以指导未来干细胞应用并防止其致癌性。

(九) 脑的研究走上引领主流舞台

我国在脑的认知、识别模式、可塑性和大范围捆绑等研究方面,提出了很多新的假说和理论,走上了引领主流研究的舞台。在脑功能动态平衡调控研究中则发现:大脑皮层神经元酸敏感离子通道(ASIC)不仅可以单独介导缺血性细胞损伤,而且还可以作为谷氨酸受体下游信号通路的一部分,被谷氨酸受体激活的钙调素依赖的蛋白激酶 II 所磷酸化。ASIC 亚基 ASIC1 α -478 和 ASIC1 α -479 位点丝氨酸被磷酸化后,可进一步放大酸敏感离子通道的细胞毒效应,这一工作大大拓展了对缺血过程中谷氨酸受体和 ASIC 协作作用的认识。

(十) 利用模式生物研究疾病发生机制渐成气候

出于人体实验的伦理限制,采用模式生物作为替代物,在基础医学研究中具有不可或缺的作用。我国科学家在这一领域中全面地开展了研究工作,采用现代科技手段为转基因、基因敲除和突变等方法建立多种多样的疾病模型,从低等的线虫到果蝇、斑马鱼,再到较高等的小鼠、大鼠和猴子,几乎应有尽有。利用不同的模式生物建立了听力缺陷性遗传病模型、生物钟异常和睡眠异常模型、心脏和血管发育异常模型、糖尿病模型、多种肿瘤模型以及其他众多疾病和出生缺陷模型,为研究疾病发生机制提供了重要的手段。

(十一) 其他

除以上提到者外,我国基础医学研究在其他广泛领域,例如肿瘤、心脏病、呼吸系统疾病、血循系统疾病、衰老与老年病、环境医学、免疫学、炎症、应激、精神神经性疾病、视力听力系统疾病、代谢性疾病、干细胞、再生医学、非编码 RNA 等等,也取得了不俗的成绩。兹将其中一些亮点介绍如下。

在单基因疾病研究方面,我国确定了反常性痤疮(acne inversa,又称毛囊闭锁三联症,是一种慢性、反复发作的炎症性皮肤病)的致病基因。在所研究的全部 6 个反常性痤疮家系中发现了 γ -分泌酶(γ -secretase)复合体催化亚单位早老素 1(presenilin 1)编码基因 PSEN1 或 PEN2 亚单位编码基因 PSENEN 或呆蛋白(nicastrin)亚单位编码基因 NCSTN 的丧失功能性突变,揭示了反常性痤疮的分子发病机制为 γ -分泌酶-Notch 通路的缺陷,表明早发家族性阿尔茨海默病和家族性反常性痤疮可以是 PSEN1 基因不同类型突变的结果,为反常性痤疮和阿尔茨海默病不同治疗药物靶点的选择提供了理论依据。上述发现以亮点文章在 *Science* 发表,同期杂志配发了展望(perspective)文章。

全基因组关联分析发现了几种与多菌感染的麻风病、白癜风和银屑病相关的遗传易感位点和候选易感基因,为理解这些皮肤病的致病机制及治疗提供了基础。

刚获得的记忆如不进行加强很容易迅速消退,称为记忆衰退,其原因是新获取的记忆不稳定并受后续信息干扰。我国科学家发现,小 G 蛋白 Rac 依赖的遗忘机制是引起记忆衰退的分子基础。

蛋白质赖氨酸乙酰化在细胞代谢中的调控作用得到了阐明。人们发现在真核细胞中赖氨酸乙酰化是催化中间代谢的酶的一种普遍修饰方式,如在人肝脏的糖分解、糖异生、三羧酸循环、尿素循环、脂肪酸代谢和糖原代谢中均存在乙酰化的作用。在原核细胞中,诸如糖代谢等代谢过程也受到赖氨酸乙酰化的调控,代谢酶的可逆乙酰化确保了细胞通过正确感知细胞能量状态调节反应速率和方向来应对环境变化。

三氧化二砷 (As_2O_3) 和全反式维甲酸 (ATRA) 联合治疗急性早幼粒白血病 (APL) 的分子机制研究取得新的突破,发现砷可直接结合在 PML 锌指蛋白和维甲酸受体 α 蛋白 (RAR α) 的 RBCC 结构域内的锌指半胱氨酸残基上,促进其 SUMO 化和降解。PML/RAR α 选择性以 PU.1 模体调节的基因为靶标是 APL 病理发生的关键机制,而 ATRA 相对于 PML/RAR α 具有反向作用,从而抑制 APL 的病理发生。

脂肪质量和肥胖相关基因 FTO 与肥胖风险相关。FTO 是一个 DNA/RNA 去甲基酶,优先选择单链 DNA 中的 3-甲基胞嘧啶 (3-meT) 和单链 RNA 中的 3-甲基尿嘧啶 (3-meU)。我国学者结晶出 FTO 与 3-meT 复合物的晶体,从立体结构上解释了 FTO 的底物特异性结构基础,为有效设计 FTO 抑制药物奠定了基础。

整合素对于炎症反应过程中白细胞的迁移和行使功能至关重要,但在单核细胞和巨噬细胞上高表达的整合素 CD11b 与 Toll 样受体 (TLR) 触发的先天免疫反应间的相互作用机制还不清楚。我国学者发现,在先天免疫反应中,TLR 触发并激活 CD11b,CD11b 通过与 MyD88 和 TRIF 交互作用负反馈抑制 TLR 信号,从而调节先天免疫反应。

在可诱导多功能干细胞 (iPS) 研究方面,存在低诱导效率和不完全的多能性这两个主要问题。我国科学家发现,不具有完全多能性的小鼠 iPS 细胞存在基因组印记区 DLK1-Dio3。这一印记区被激活则会被诱导出完全多能性。因此,DLK1-Dio3 区域可作为判断胚胎干细胞和 iPS 细胞的分子标记,并为 iPS 细胞重编程机制研究和推动 iPS 在再生医学中的应用提供了重要依据。

主要参考文献

- [1] Zhang R, Chen HZ, Liu JJ, et al. SIRT1 suppresses activator protein-1 transcriptional activity and cyclooxygenase-2 expression in macrophages. *J Biol Chem*, 2009, 285 (10): 7097-7110
- [2] Yang D, Luo Z, Ma S, et al. Activation of TRPV1 by dietary capsaicin improves endothelium-dependent vasorelaxation and prevents hypertension. *Cell Metab*, 2010, 12 (2): 130-141
- [3] Zhang L, Zhao J, Su L, et al. D609 inhibits progression of preexisting atheroma and promotes lesion stability in apolipoprotein e $^{-/-}$ mice: a role of phosphatidylcholine-specific phospholipase in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30 (3): 411-418
- [4] Wang Y, Zhang H, Chen Y, et al. LSD1 is a subunit of the NuRD complex and targets the metastasis pro-