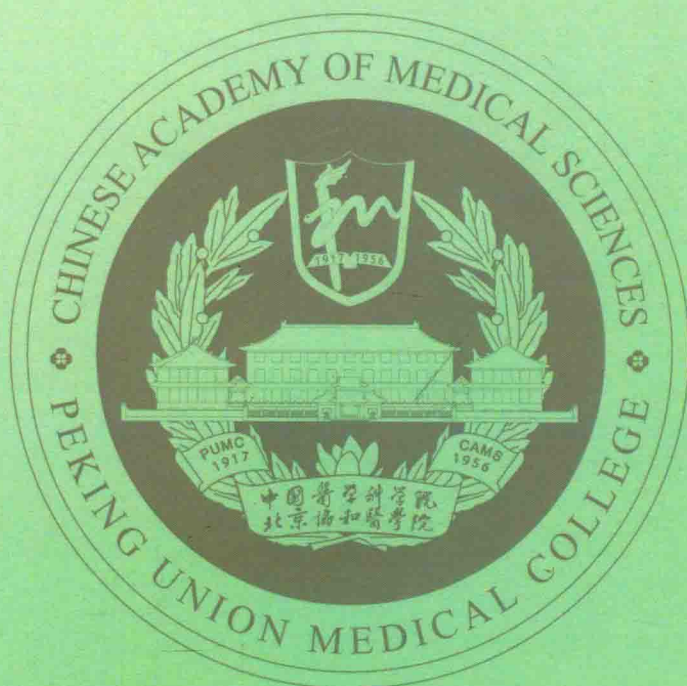


中国医学科技 发展报告

2016

中国医学科学院



科学出版社

中国医学科技发展报告2016

The 2016 Annual Report of Medical Science and
Technology Development in China

中国医学科学院

科学出版社

北 京

内 容 简 介

《中国医学科技发展报告 2016》是该系列报告的第七本。全面回顾了 2015 年我国医学科技的进展,介绍 2015 年我国科学家在医学科技领域所做的具有代表性的部分工作,以反映 2015 年我国医学科技领域取得的主要成果;选取医学科技的若干热点和前沿、专家和公众关注的问题等进行分析评述;从国家临床研究网络架构和运行机制方面阐述我国医学科技发展战略;从学术论文、申请及授权的专利、批准上市药物以及临床试验项目方面定量分析评价我国医学科技发展水平,并与世界典型国家进行对比,以了解我国医学科技在世界上所处的地位。

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与参考。

图书在版编目(CIP)数据

中国医学科技发展报告 2016/中国医学科学院编著. —北京:科学出版社, 2016

ISBN 978-7-03-047307-3

I. ①中... II. ①中... III. ①医学-技术发展-研究报告-中国-2016
IV. ①R-12

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 026722 号

责任编辑: 李 悦 / 责任校对: 刘亚琦
责任印制: 张 伟 / 封面设计: 陈 敬

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>

北京京华虎彩印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2016 年 4 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2016 年 4 月第一次印刷 印张: 25 1/4

字数: 550 000

定价: 168.00 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 2016》编委会

主 编 曹雪涛 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	陈志南	崔丽英	杜冠华	杜江峰	方福德
管坤良	郭新彪	赫 捷	侯凡凡	胡盛寿	胡志民
黄 波	黄璐琦	贾晓峰	蒋立新	孔德领	李恩中
李 浩	李 鲲	李琦涵	李太生	李 勇	刘 民
刘晓曦	彭小忠	邱贵兴	邱五七	邵荣光	王任直
吴尊友	夏宁邵	徐彦辉	徐英春	杨功焕	张世琨
张 烜	张 华	张抒扬	赵春华	郑 哲	朱晓新
朱朝晖	庄 辉				

前 言

健康是人全面发展的基础，也是国家发展的重要保障。而医学科技对实现健康战略目标具有十分重要的意义，医学科技的发展是保障医学进步，促进人类健康的重要基础。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的发展趋势、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，并形成了系列研究报告。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。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 2016》是该系列报告的第七本。全面回顾了 2015 年我国医学科技的进展，介绍 2015 年我国科学家在医学科技领域所做的具有代表性的部分工作，以反映 2015 年我国医学科技领域取得的主要成果；选取医学科技的若干热点和前沿、专家和公众关注的问题等进行分析评述；从国家临床研究网络架构和运行机制方面阐述我国医学科技发展战略；从学术论文、申请及授权的专利、批准上市药物，以及临床试验项目方面定量分析评价我国医学科技发展水平，并与世界典型国家进行对比，以了解我国医学科技在世界上所处的地位。

本研究报告共分为五章。第一章主要介绍 2015 年我国基础医学、临床医学、预防医学、药学、中医药学、医学生物技术和生物医学工程学科领域科技取得的主要进展、主要成就及未来发展趋势。第二章选取若干热点、前沿科学问题，包括肿瘤免疫治疗技术、新型成像技术、体外诊断技术、肿瘤疫苗技术、干细胞与再生医学等领域，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。第三章介绍 2015 年我国科学家在医学科技领域发表的重要论文，以反映 2015 年我国医学科技领域取得的具有代表性的部分成果。第四章针对科学家、公众关注的医学科技领域的重大问题，包括精准医学、健康医疗大数据、全球健康评估、我国乙肝防控、诺贝尔生理学或医学奖点评、科技成果转化与科技创新发展以及仿制药质量一致性评价的科技问题等方面，邀请专家进行分析评述。第五章医学

科技发展战略部分从国家临床研究网络架构和运行机制方面探索阐述国家临床研究网络的主体、层次机构、功能定位及保障机制。医学科技产出部分利用文献计量方法对国内外医药卫生领域发表的学术论文、申请及授权的专利、各国批准上市的药物以及开展的临床试验项目进行定量分析，并与美国、英国等主要发达国家进行比较分析。

本报告是在有关领导和部门的关心支持下，经过多方人员的共同努力完成的。研究成果对政府部门制定医学科技发展政策和战略，企业、高校和研发机构制定优先发展的重点等具有一定的参考价值。

《中国医学科技发展报告 2016》编委会

2016年2月18日

目 录

前言

第一章 我国年度医学科技发展回顾.....	1
一、基础医学	1
二、临床医学	11
肿瘤临床与基础研究进展.....	11
神经系统疾病研究进展.....	17
神经科学——胶质瘤相关研究进展	23
2015 年中国大陆地区心血管领域研究进展	29
感染性疾病研究进展.....	44
2015 年度中国代谢性疾病科技发展回顾	51
影像学研究进展.....	58
罕见病研究进展.....	64
三、预防医学	67
肿瘤分子流行病学进展.....	67
慢性病流行病学研究进展.....	74
环境卫生研究进展.....	81
我国营养与食品卫生研究年度进展回顾.....	88
我国艾滋病流行病学与防治研究年度进展回顾.....	98
四、药学	104
五、中医药学	127
六、医药生物技术.....	133
医药生物技术研究进展.....	133
我国抗感染疫苗体系年度进展回顾.....	163
七、生物医学工程.....	170
第二章 医学科技前沿评述.....	182
一、肿瘤免疫发展战略报告	182
二、新型成像技术研究进展.....	192
三、体外诊断技术研究进展.....	197
四、抗体药物研究进展.....	204
五、肿瘤疫苗技术进展.....	213

六、干细胞与再生医学学科发展前沿评述	221
第三章 我国年度医学科技发展代表性工作	233
一、以高质量诊疗服务和学习型卫生体系改善中国心血管疾病患者的预后	233
二、我国学者发现先天性脊柱侧凸重要致病基因	247
三、微生物在炎性关节病及人类风湿性疾病中的研究	251
四、端粒酶和细胞衰老的关系研究获得重大进展	257
五、G 蛋白 β 亚基调控 GRK2 泛素化的新功能研究	260
六、 β 受体阻滞剂显著改善冠状动脉旁路移植术后远期临床结果	262
七、慢性肾脏病进展的新机制：中枢-肾脏肾素血管紧张素系统轴活化的作用	270
八、晶体结构揭示 DNA 甲基化建立的分子机制	281
九、单蛋白磁共振谱学和成像新技术的发展和应用	283
十、中国农村 21~49 岁男性乙肝病毒感染的血清流行病学研究	288
第四章 特别关注	293
一、精准医学领域展望与国家战略规划	293
二、健康医疗大数据发展与应用	304
三、全球健康测量和健康评估	310
四、我国乙型肝炎防控进展、挑战及建议	321
五、中国药学家屠呦呦等人获诺贝尔生理学或医学奖点评	328
六、科技成果转化与医药科技创新发展	329
七、仿制药质量一致性评价的科技问题	336
第五章 我国医学科技发展战略与年度产出	343
一、国家临床研究网络架构与运行机制研究	343
二、我国医学科技年度产出分析	363
基于 InCites 数据库的医学科技文献分析	363
医学专利分析	371
药品及临床试验项目统计分析	379
附录	390
附录一 <i>Nature</i> 2015 年度科学事件（生物医学部分）	390
附录二 <i>Science</i> 2015 年度十大科学突破（生物医学部分）	392
附录三 2015 年度我国学者发表代表性论文目录（部分）	394

第一章 我国年度医学科技发展回顾

一、基础医学

刘晓军 彭小忠 方福德

中国医学科学院基础医学研究所

“科学技术是第一生产力”，已为实践所证明。近年来，中国研发投入与 GDP 的比例稳步上升，在科研领域的投入持续增长，中国科研成果的产出量保持高位，“论文发表量”稳居全球第二。特别是，中国科学家发现的青蒿素应用在治疗中，使疟疾患者的死亡率显著降低，其研发的关键人物屠呦呦因此而获得 2015 年诺贝尔生理学或医学奖。这是中国科学家因为在中国本土进行的科学研究而首次获得诺贝尔科学奖，是中国科技繁荣进步的一个缩影。随着中国不断重视基础科学前沿领域的研究，相信在不久的将来，会有更多的原始创新成果从中国本土“诞生”。同样，在过去的 2015 年，中国基础医学在各个方面也获得了一些突破性的进展，受到了科学界的关注。

（一）生物化学与分子生物学研究

G 蛋白偶联受体（GPCR）是一个庞大的跨膜蛋白家族，通过识别并与配体结合，将信号传递到细胞内部，然后 G 蛋白将信号放大并通过一系列生化反应激活细胞应答，广泛参与机体的生理病理过程。2012 年的诺贝尔化学奖就颁给了在 GPCR 研究领域作出杰出贡献的三位科学家。然而，GPCR 信号转导领域还有一个重大问题悬而未决，即 GPCR 如何激活另一条信号通路——阻遏蛋白信号通路。中国科学院上海药物研究所研究员徐华强研究团队创新性地利用比传统同步辐射光源强万亿倍的最亮的 X 射线——自由电子激光（XFEL）技术，用较小的晶体获得了高分辨率的视紫红质—阻遏蛋白复合物晶体结构，为深入理解 GPCR 下游信号转导通路奠定了重要基础。该研究成果发表于 *Nature* 上，并荣登 2015 年度“中国十大科技进展”。在 GPCR 经典信号中，异三聚体 G 蛋白（包括三个亚基： $G\alpha$ 、 $G\beta$ 和 $G\gamma$ ）通过与上游偶联蛋白 GPCR 以及下游效应器蛋白作用把细胞外信号转导到细胞内，进而感知和响应外界环境变化。复旦大学的熊跃、雷群英和管坤良团队在新研究中证实， $G\beta$ 可作为泛素连接酶组件发挥的一种非经典功能，参与 GPCR 信号途径的反馈调节。这一重要研究发现发表在 2015 年 5 月 *Molecular Cell* 杂志上。

我们知道，中心法则是指遗传信息从 DNA 转录成 RNA，RNA 再被翻译成蛋白质的过程，这是所有有细胞结构的生物所遵循的法则。其中，绝大多数的 RNA 被翻译成蛋白质时都需要“剪接体”剪接，因此，“剪接体”是人类细胞中必不可少的“分子机器”之一，涉及人体内诸多的生命活动。自 20 世纪 70 年代后期 RNA 剪接被发现以来，

科学家们一直期待能揭示这个复杂过程的分子机理。2015年8月21日, *Science* 杂志连续在线发表两篇清华大学生命科学学院施一公院士研究小组关于“剪接体”的论文, 并首次报道了分辨率高达 $3.6 \text{ \AA}$ 的“剪接体”分子结构。(注: $1 \text{ \AA}$ 等于 $1/10^{-10} \text{ m}$, 等于 0.1 nm , 用于表征原子的半径。) 该研究工作对剪接体近原子分辨率结构的解析, 不仅初步解答了这一基础生命科学领域长期以来备受关注的核心问题, 也为进一步揭示与剪接体相关疾病的发病机理提供了结构基础和理论指导。该研究成果入选了 2015 年度“中国十大科技进展”、“中国十大生命科学进展”和“中国高等学校十大科技进展”。

胆固醇广泛地存在于高等动物的各类组织、细胞中, 调控细胞膜的流动性, 参与重要的细胞信号转导, 其对于细胞维持正常功能是必需的。然而, 细胞内胆固醇运输的机制并不十分清楚。2015年4月9日, 武汉大学生命科学院宋保亮研究组与合作者在 *Cell* 上发表论文, 阐明了低密度脂蛋白—胆固醇可强化过氧化物酶体与溶酶体之间的动态接触, 该接触过程由溶酶体上的突触结合蛋白 VII 结合到过氧化物酶体上的脂质分子 PI (4, 5) P₂ 来介导。胆固醇正是通过这一接触, 由溶酶体输运至过氧化物酶体, 而关键过氧化物酶体基因的损伤可导致胆固醇在溶酶体中累积。这一研究成果不仅发现了细胞内胆固醇运输的新机制, 更为今后治疗高胆固醇疾病提供了新的线索和思路, 该研究成果入选“中国十大生命科学进展”。另外, 2015年7月10日, 清华大学生命科学学院颜宁研究组在 *Science* 发表研究论文, 报道了一类分支杆菌中 Insig 同源蛋白 MvINS 的高分辨率晶体结构, 并通过大量生物化学分析揭示了人源 Insig 蛋白感受调控细胞内固醇类分子水平的生物化学机制。2015年12月18日, *Science* 杂志又在线发表了该研究小组的另一篇论文, 首次报道了真核生物电压门控钙离子通道的 $4.2 \text{ \AA}$ 分辨率的冷冻电镜结构, 为理解其功能提供了重要的线索。钙离子 (Ca^{2+}) 是生物体内重要的第二信使, 在肌肉收缩、神经信号传递、腺体分泌、基因转录调控, 以及细胞凋亡等众多生命过程中扮演重要角色。颜宁团队首次展示了 Cav1.1 各个亚基的相互作用界面和亚基内部结构域的分布情况, 揭示了各个辅助亚基 (a2d, b, g) 调控离子通道亚基 (a1) 的分子机理, 为理解真核 Cav 和 Nav 的功能以及它们与疾病相关的机制提供了重要的结构基础。

先天免疫是人类免疫系统的重要组成部分, 炎症复合体在触发先天免疫响应的过程中起到了关键信号转导的效应器作用, 从而启动细胞凋亡等免疫应答和炎症反应。炎症复合体的结构对于认识先天免疫的信号转导过程、免疫调控和病原诱导活化等免疫响应机理具有关键的核心价值, 因而成为国内外一流结构生物学和免疫学实验室追捧的研究对象。2015年10月8日, *Science* 在线发表北京大学物理学院毛有东研究员、北京大学物理学院/定量生物学中心欧阳颀院士与哈佛医学院吴皓教授合作利用冷冻电子显微镜技术解析近原子分辨率的炎症复合体的三维结构, 首次阐释了其复合物在免疫信号转导过程中的单向多聚活化的分子结构机理。

基因组 DNA 甲基化作为一种重要的表观遗传修饰方式, 是调控细胞分化过程中基因表达的主要机制之一。它虽然不改变基因序列但可以遗传给后代。而且, 易受外界环境的影响而发生改变, 在胚胎发育、干细胞分化、癌症的发生等方面发挥着重要作用。继 2014 年北京大学第三医院乔杰和北京大学生命科学学院汤富酬研究团队在 *Nature* 杂

志上首先报道了人类植入前胚胎的 DNA 甲基化特征后,2015 年 6 月 4 日,该研究团队在 *Cell* 以封面文章的形式发表合作研究成果——人类原始生殖细胞中基因表达的表观遗传调控相关研究。研究发现,在哺乳动物胚胎发育过程中,有两次大规模的 DNA 甲基化组重编程,分别是在受精后植入前的胚胎和植入后胚胎的生殖细胞中。而既往通过小鼠作为模式动物进行的研究发现,复杂基因表达调控网络以及大规模的 DNA 甲基化重编程对于早期胚胎以及原始生殖细胞的发育非常重要。在此前的植入前胚胎研究基础上,该团队又系统、深入地研究了人类多个发育阶段原始生殖细胞(PGC)的转录组和 DNA 甲基化组,发现人类原始生殖细胞不同于小鼠原始生殖细胞的关键独特特征。同日,*Cell* 还刊发了美国与中国台湾的合作研究团队、英国剑桥大学团队关于人类原始生殖细胞发育过程的基因表达及 DNA 甲基化表观遗传特征的研究结果。这三个研究,内容与结果略有不同,但又相互验证,共同为人类认识自身配子发生的特征作出了突出贡献。这些研究首次为人类提供了一个原始生殖细胞发育过程中基因表达的表观遗传调控坐标,加深了人们对人类早期胚胎发育特征及表观遗传重编程过程的认识。为人类生殖细胞的表观遗传重编程、早期胚胎全能性的建立、干细胞向精、卵定向分化,以及 DNA 甲基化的隔代遗传等问题的探究提供了理论基础。该研究成果也入选了 2015 年度“中国十大生命科学进展”和“中国高等学校十大科技进展”。

2015 年初,复旦大学生物医学研究院徐彦辉教授课题组首次解析了人源 DNA 甲基转移酶 DNMT3A 抑制状态和激活状态的晶体结构,揭示了基因组 DNA 甲基化修饰建立的分子机制。该研究成果发表在 *Nature* 杂志。2015 年 10 月 29 日,该研究团队在 *Nature* 首次报道了 TET 蛋白对三种 DNA 甲基化衍生物不同催化活性的分子机制,为基因组中 5-羟甲基胞嘧啶相对稳定存在提供了分子水平的解释,对研究多种疾病的发病机制,尤其对血液肿瘤(如髓系白血病)治疗性药物开发有重大意义。

(二) 遗传学研究

自然杀伤/T 细胞淋巴瘤(NKTCL)是一种恶性增殖的特殊类型淋巴瘤,该病在亚洲地区人群中相对高发,发病凶险,预后很差。上海交通大学系统生物医学协同创新中心的上海血液学研究所陈赛娟院士、陈竺院士和赵维莅教授联合我国血液/肿瘤临床多中心研究机构的 17 家医院,利用第二代测序技术对 25 例 NKTCL 进行了全外显子组测序,并在 80 例 NKTCL 患者样本中进行了全面验证。研究发现,细胞中调控 RNA 结构和功能的一个重要基因在 NKTCL 中存在高频突变,抑癌基因 *TP53* 突变频率次之,两种基因突变率相加占全部基因突变的 32.4%,且两者的致病机理有高度相关性。蛋白和细胞功能研究显示,一种基因突变是患者预后不良的分子标志,同时,结合 *TP53* 突变及淋巴瘤国际预后指数情况,可进一步将 NKTCL 患者分为低危组、中危组及高危组三组。这是迄今为止 NKTCL 最全面系统的基因组学图谱,也是对相关突变基因致病原理及其临床意义进行的深入系统阐述。该研究结果使 NKTCL 临床预后判断分层更为清晰和严谨,并为该病的分层精准治疗提供潜在的靶点。相关研究在 2015 年 7 月 20 日在 *Nature Genetics* 杂志上发表。

重度抑郁症是一种最常见的精神疾病形式,是全球范围内造成精神残疾的主要原

因。尽管迄今已经完成 9000 多例研究分析,科学家们还在寻找相关的遗传变异。2015 年 7 月 16 日,由华大基因、牛津大学、美国弗吉尼亚联邦大学和中国 50 多家医院组成的国际联盟(CONVERGE)对 5303 位女性重度抑郁症患者和 5337 位健康对照组进行低覆盖全基因组测序。他们在第十号染色体上发现两个与重度抑郁症相关的遗传变异,一个接近 *SIRT1* 基因,另一个则位于 *LHPP* 基因的内含子上。*SIRT1* 基因与线粒体的生物合成有关,或许暗示了线粒体可能与重度抑郁症相关。该研究提高了人们对抑郁症这一复杂疾病的致病机制的认识,将为此疾病的诊断和治疗提供重要的依据,相关成果发表在 *Nature* 杂志上。

垂体是人体最重要的神经内分泌腺体,它在维持内分泌代谢稳态中发挥主导作用。垂体瘤则是人体最常见的神经内分泌性肿瘤,临床上可引起严重内分泌代谢紊乱症状和视神经功能障碍。2015 年 6 月 1 日, *Nature Genetics* 在线发表了复旦大学附属华山医院神经外科和上海交通大学 Bio-X 研究院共同完成的一项研究成果:通过对大样本垂体瘤病例的全基因组关联分析,研究团队在国际上首次揭示了 10p12.31、10q21.1 和 13q12.13 三个基因位点与中国人垂体瘤发病密切相关。这一最新研究成果为深入了解易感基因在垂体瘤发生过程中的作用提供了重要启示。

2014 年 3 月一种新识别出的埃博拉病毒已经在西非造成超过 25000 人感染,超过 10000 人死亡。前期的研究结果显示,埃博拉病毒基因组的变化可能对基于基因组测序的病毒检测以及治疗效果产生影响。然而,自 2014 年 7 月病毒暴发进入一个快速发展阶段以来,仅有有限的病毒数据得到利用。来自军事医学科学院病原微生物生物安全国家重点实验室曹务春研究组与中国疾病预防控制中心高福研究组和军事医学科学院蛋白质组学国家重点实验室贺福初实验组等合作,分析了 2014 年 9 月 28 日至 11 月 11 日期间来自于流行最为严重的塞拉利昂的 5 个地区的 175 株病毒的全长基因组数据。研究发现,自 2014 年 7 月至 11 月,埃博拉病毒已经在系统发生和遗传上进一步分化,出现了多个新的病毒系。埃博拉病毒遗传多样性的快速增加可能源于对塞拉利昂、几内亚以及利比里亚等进行了更广泛的监测,使得对病毒爆发后病毒的演化以及传播动力学有了更深入的理解,并有助于国际上对埃博拉病毒疫苗和治疗方案的研发。相关研究论文发表在 2015 年 8 月 6 日 *Nature* 上。

(三) 细胞生物学研究

日本京都大学 Yamanaka 研究小组在 2006 年首次从小鼠细胞产生诱导性多能干细胞(iPSC),并在 2007 年成功应用于人体细胞。iPSC 的发现可以实现不同谱系细胞之间的重编程,为药物发现和再生医学的研究提供了可替代的细胞资源。由于 Yamanaka 在 iPSC 方面做出的开创性研究,他被授予沃尔夫医学奖和诺贝尔生理学或医学奖。将体细胞重编程为 iPSC 有多种方法,除去经典的使用外源转录因子诱导重编程外,一些细胞可渗透的小分子化合物也可以促进终末细胞的重编程。

北京大学邓宏魁研究团队在 2013 年率先证实了化学方法诱导体细胞重编程,他们利用包含 7 个小分子的“鸡尾酒”成功诱导小鼠体细胞生成了多能干细胞。使用单纯的化学分子能将体细胞重新编程为多能干细胞,为研究多能性和细胞命运重编程提供了一

个全新范式。最近,该研究团队使用一个“鸡尾酒”小分子可直接将小鼠成纤维细胞重编程诱导为神经细胞。他们的研究结果再次证明,没有遗传操作,化学诱导也可直接重编程体细胞,通过干扰原始细胞特异性程序并诱导该细胞进入另一种命运途径。相关研究结果发表在2015年8月的*Cell Stem Cell*上。同期*Cell Stem Cell*还刊登了中国科学院上海生命科学院生物化学与细胞生物学研究所裴钢院士的研究团队利用一些小分子化合物诱导正常人和阿尔茨海默症患者的成纤维细胞直接向神经细胞转化的研究成果。由成纤维细胞经化合物诱导转分化获得的神经元表现出典型神经元形态,并且表达一系列神经元标记物。该研究组成功地应用化合物组合将携带突变的家族性阿尔茨海默症(FAD)患者的成纤维细胞诱导成神经细胞。这些患者来源的*hCiNs*表现出相应淀粉样蛋白分泌异常等相关病理特征。表明该化合物诱导策略是生成患者特异性神经元细胞的可行性方法,为神经系统疾病模型的构建,相关机制研究和药物筛选提供一个有用并可行的方法。

化学方法诱导多能干细胞的主要优点在于小分子容易透过细胞,便于操作,且不会整合到染色体中,效应可逆,同时可以微调小分子的浓度、持续时间、结构和组合,为在重编程每个阶段更精细地操控化学方法诱导的多能干细胞(CiPSC)生成提供了机会。然而,用化学小分子诱导的重编程也存在效率低下,诱导时间长等问题。同时,对于在化学诱导重编程过程中发生了哪些有关细胞命运的动态变化和分子事件,人们相对知之甚少。因此,确定关键分子时间和中间细胞状态,使得能够基于每个重编程阶段的标志物来微调小分子及培养条件,将有助于大大提高重编程效率。2015年12月,邓宏魁研究团队在*Cell*杂志发表研究论文证实早期形成XEN样细胞及晚期从XEN样细胞转变为CiPSC是化学重编程的必要条件,这一独特的线路与转录因子诱导重编程的信号通路截然不同。并且,通过XEN状态以分步方式精确操控细胞命运转变,使得研究人员鉴别出了一些小分子促进剂,建立了一个强大的化学重编程系统,相比以往报道的实验方法将产量提高了1000倍。这些研究结果证实了,化学重编程是一种有前景的操控细胞命运的方法。因此,化学方法诱导的多能干细胞在细胞治疗、疾病建模和药物发现中可能具有许多的优点。该研究成果入选2015年度“中国十大生命科学进展”。

乳腺由多种类型的上皮细胞组成,它们或许是由乳腺中的乳腺干细胞分化产生,但是否存在多能性的乳腺干细胞还存在争议。2015年1月1日,中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所细胞生物学国家重点实验室曾艺研究组与合作者发表在*Nature*上的研究发现,蛋白C受体作为乳腺中Wnt的一个新的靶点,可唯一性标记多能性乳腺干细胞。这种蛋白C受体标记的细胞位于乳腺的基底层,展现出上皮-间充质细胞转化特性,且有非常强的再生能力,并可分化为所有类型的乳腺上皮细胞。在三阴性乳腺癌(雌、孕激素受体、生长素受体阴性)中,蛋白C受体高表达,提示这种多能性乳腺干细胞在乳腺癌发生中可能起到重要作用。该研究成果首次发现乳腺中的多能干细胞,为靶向治疗乳腺癌提供了新思路和新靶点。

目前世界各国均面临着严重的人口老龄化,2050年约1/3的中国人口年龄将超过60岁。衰老是人类疾病最大的危险因子,针对衰老的基础和转化医学研究正成为全人类共同关注且亟待解决的重大科学问题。然而,人类衰老的过程漫长且复杂,小鼠等模式动物的衰老过程与人相差甚远,人类衰老的转化医学研究一直面临着巨大的挑战。成年早

衰症（Werner syndrome）是一种罕见的常染色体隐性遗传病，由 *WRN* 基因（编码一种 DNA 修复/解旋酶）的突变所致。成年早衰症患者自青春期开始提前启动衰老程序，加速呈现出自然衰老的表征并伴发多种老年性疾病。因此，研究成年早衰症对于揭示人类自然衰老的奥秘以及实现防治衰老相关疾病具有重要的科学意义。2015 年 4 月 30 日，*Science* 杂志在线发表了北京大学生命科学学院生物动态光学成像中心汤富酬实验室、中国科学院生物物理研究所刘光慧实验室，以及 Salk 研究所 Juan Carlos Izpisua Belmonte 实验室在干细胞衰老机理方面的一项突破性研究成果。他们首先提出“组织干细胞的加速衰老（耗竭）可能是人类早衰的病因”这一科学假设，并通过基因靶向编辑技术使人间充质干细胞（MSC）中的 *WRN* 基因发生纯合缺失突变，在实验室“制造”出人类早衰症特异的 MSC。此项研究首次利用人类成年早衰症的干细胞模型，揭示了 *WRN* 蛋白在维持异染色质稳定性方面的全新功能，阐明了染色质的高级结构失序在细胞衰老中发挥的驱动性作用，并由此提出人类干细胞衰老可能归因于表观遗传改变和基因组不稳定性相互作用的相互作用，为延缓衰老及研究和防治衰老相关疾病提供了新的潜在靶点和思路。

长链非编码 RNA 是一类长度大于 200nt 且不编码蛋白质的 RNA 转录物。近年来，随着高通量测序的普及越来越多的 lncRNA 被鉴定出来，据估算人和小鼠的基因组中 lncRNA 基因和蛋白编码基因数量基本相当。到目前为止，只有少数 lncRNA 被证明是有功能的。为了探究 lncRNA 的功能，清华大学医学院和生命科学联合中心沈晓骅实验室在 *Cell Stem Cell* 发表文章，以小鼠胚胎干细胞（ESC）为研究对象，利用 CRISPR/Cas9 系统介导的敲除、敲入等策略，系统全面地研究 lncRNA-Haunt 的功能，首次证明一个 lncRNA 的基因组区域和其表达产物同时调控同一基因的表达，并且起着相反的调控作用。

（四）实验医学和病理学

炎症是机体对病原微生物等刺激物产生的免疫应答，受到遗传和非遗传因素（环境或表观遗传）的共同影响，其中表观遗传在炎症的发生发展过程中发挥重要调控作用。树突状细胞与巨噬细胞作为机体天然免疫细胞，能够及时识别外界病原体入侵并激发炎症免疫反应以清除病原体。但是，如果炎症免疫反应过度，会造成机体自身损伤，如何及时终止炎症免疫反应是免疫学领域备受关注的重要科学问题。表观遗传修饰酶 Tet（ten-eleven translocation）蛋白属于酮戊二酸和 Fe^{2+} 依赖的双加氧酶，在 DNA 胞嘧啶的去甲基化、胚胎发育和基因重新编码等过程都存在重要作用，其中 Tet 蛋白参与 DNA 胞嘧啶的去甲基化过程的作用机制一直是研究热点。2015 年 8 月 19 日，*Nature* 杂志在线发表了中国医学科学院医学分子生物学国家重点实验室和第二军医大学医学免疫学国家重点实验室曹雪涛院士的文章。该研究发现 Tet2 能招募 HDAC2 并通过组蛋白去乙酰化来发挥基因特异性转录抑制活性，其在染色质水平上阻止 IL-6 的持续转录激活来消退炎症，这种作用方式是独立于 DNA 甲基化及羟甲基化的。该研究首次揭示了表观遗传修饰酶 Tet2 在抗感染炎症免疫反应及消退过程中起重要的控制作用，为研究如何促进持续性炎症及时消退、抑制炎症反应，从而阻止自身免疫病等发生发展提出了新的分子机制与学术观点，并为免疫学与表观遗传学前沿交叉研究提出了新方向。同样，该研究

成果入选了 2015 年度“中国高等学校十大科技进展”。

细胞炎性坏死（细胞焦亡，pyroptosis）是机体的重要免疫防御反应，在拮抗和清除病原感染和内源危险信号中都发挥重要作用。然而，过度的细胞焦亡会诱发多种自身炎症/免疫性疾病。细胞焦亡由炎性 Caspase（Caspase-1 和 Caspase-4/5/11）所介导，但具体的发生机制完全不清楚。北京生命科学研究所邵峰研究团队和厦门大学韩家淮团队分别独立鉴定出全新的 GSDMD 蛋白，并证明 GSDMD 是所有炎性 Caspase 的共有底物，其切割对于炎性 Caspase 激活细胞焦亡既是必要的也是充分的。该研究首次揭示细胞炎性焦亡的关键分子机制，并重新定义了细胞焦亡的概念，开辟了细胞程序性坏死和天然免疫研究的新领域，为多种自身炎症性疾病和内毒素诱导的败血症提供了全新的药物靶点。邵峰和韩家淮的论文分别在 *Nature* 和 *Cell Research* 上发表，并入选 2015 年度“中国十大生命科学进展”。

自噬作为一种真核细胞中溶酶体依赖的蛋白质降解途径，对于细胞的存活、生长和稳态环境的维持具有重要的作用。研究表明，自噬在肿瘤的发生中发挥着重要的作用。GADD45A 是一个受 TP53 调节和 DNA 损伤诱导的肿瘤抑制蛋白，涉及细胞周期停滞、凋亡、DNA 修复、抑制肿瘤生长和血管生成，然而 GADD45A 在自噬中功能并不清楚。来自中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所的詹启敏院士团队首次证实了 GADD45A 在调节自噬的过程中发挥着重要的作用。因此，GADD45A 蛋白可以通过促进细胞凋亡和自噬两种重要的方式诱导癌细胞死亡，并可能作为临床抗肿瘤治疗的一个重要分子靶标，特别是在放疗与化疗中的应用。相关研究结果发表在 2015 年 12 月的 *Autophagy* 志上。

2015 年 7 月 28 日，北京协和医院张烜教授和华大基因等机构的研究人员共同合作完成了类风湿关节炎（RA）口腔和肠道微生物元基因组研究，揭示口腔和肠道微生物菌群异常是 RA 病理生理和疾控的重要环节，并且为元基因组学辅助的 RA 个性化诊疗方案提供基础，研究成果发表于 *Nature Medicine*。该研究是国际上首次同时进行口腔和肠道微生物菌群元基因组关联分析并揭示其在人类重大慢性非感染性疾病中的机制和临床意义，研究成果或许有助于区分 RA 的不同疾病病程，判断药物治疗疗效，并有利于对 RA 患者进行疾病分层和药物疗效预警。

2015 年 8 月 7 日，*Cell* 期刊在线发表了中国科学院上海生命科学研究院神经科学研究所于翔研究组题的研究论文，发现相邻树突棘之间对 cadherin/catenin 复合物的竞争决定了它们在树突棘修剪过程中的不同命运——胜者更加成熟与强壮、败者则被修剪——从而揭示了发育过程中神经环路精确化的新机制和重要规律。这一研究成果所揭示的基于有限分子资源的竞争机制，拓展了我们对于神经环路精确化机制的理解，并进一步重申了自然感觉刺激对神经环路发育与可塑性的重要作用。另外，由于树突棘修剪的异常被报道与孤独症、精神分裂症等发育性神经系统疾病密切相关，阐明介导树突棘修剪的分子机制对解析上述疾病的致病机理有重要的理论与临床意义。

恐惧行为对于生存至关重要，动物和人类利用他们所有感官输入信号来检测、评估及逃离危及生命的环境。研究人员已经鉴别出了在视觉威胁情况下对正在逼近的物体做出反应的视网膜细胞。然后，中脑中的上丘接收到视网膜神经元的输入信号，促成了躲避和防御行为。然而对于介导这些行为的神经细胞，以及将它们与恐惧反应连接到一

起的神经回路却仍然未知。来自中国科学院生物物理研究所的曹鹏课题组通过小鼠研究揭示出,在眼睛和杏仁核(大脑的情感和决策中心)之间运作的特异的神经元连接,将迫近的威胁的视觉景象转变为了动物僵住或逃离的本能。这项重要的研究发布在6月25日的 *Science* 杂志上。

(五) 医学实验技术

2013年1月份,美国两个实验室在 *Science* 杂志发表了基于 CRISPR/Cas9 技术在细胞系中进行基因敲除的新方法,利用靶点特异性的 RNA 指导 Cas9 核酸酶对靶向基因进行特定 DNA 修饰的技术。该技术迅速被运用到基因敲除小鼠和大鼠动物模型的构建之中,该方法构建的基因突变动物具有显著高于传统方法的生殖系转移能力,是一种可靠、高效、快速地构建敲除动物模型的新方法。*Science* 杂志公布的2015年十大科学突破,CRISPR 基因组编辑技术当选头号突破。众所周知,在有性生殖中,单倍体配子(卵子和精子)通过受精结合成二倍体的受精卵开始一个新生命,并且将自身的遗传物质延续给后代。这样的生命周期中,由减数分裂获得的单倍体配子需要进一步高度特化,形成特定的结构及功能以完成受精过程。然而受目前的研究技术和手段的限制,仍无法实现卵子和精子在体外进行长期的扩增和培养,大大阻碍了科学家们对单倍体配子的基础研究以及体外的遗传操作。2012年,来自中国科学院上海生命科学研究院的李劲松课题组率先采用流式富集的方法获得了 AG-haESCs 获得生殖系嵌入小鼠(半克隆小鼠, SC mice)。然而相对于正常的 ICSI 技术获得健康小鼠的效率而言,AG-haESCs 这种“人造精子”进行 ICAHCI 获得半克隆小鼠的效率极低,限制了该方法的实际应用。该研究的团队最新报告发现,印记基因的错误表达阻碍了 AG-haESCs 生成半克隆小鼠。而采用父源印记基因 *H19* 和 *Gtl2* 控制区域——差异性甲基化区域缺失的 AG-haESCs,则可有效地生成半克隆小鼠。他们利用 CRISPR-Cas9 技术来遗传操控这些 DKO-AG-haESCs,可以高效率地生成多重遗传修饰的半克隆小鼠。并且,通过将组成性表达 sgRNA 文库和 Cas9 转染进 DKO-AG-haESCs 细胞可允许进行功能性诱变筛查。这些 DKO-AG-haESC 为在一代内构建出整个生物体携带突变的小鼠提供了一个有效的工具。该研究成果填补了哺乳动物在个体水平上进行遗传筛选的空白,为遗传发育研究提供新的体系,研究成果发表在2015年7月的 *Cell Stem Cell* 杂志上。2015年4月,中山大学的分子生物学家黄军在 *Protein & Cell* 杂志上发表了全世界第一篇关于编辑人类胚胎基因的研究成果,即利用 CRISPR/Cas9 编辑与 β 地中海贫血造成的血液紊乱相关的基因。该研究引起了全世界科学界对于使用该技术的伦理问题的激烈争论。目前,普遍共识是,基因编辑技术仍不具备用于改变生殖目的的人类胚胎的条件,科学家担心它可能在并不成熟的情况下被应用于临床生育治疗。

神经干细胞是神经系统中的一类具有自我更新能力,能够分化产生神经组织中不同细胞类型的细胞。神经干细胞的功能失调与许多神经退行性疾病的发生和发展密切相关。由于成体神经干细胞数量稀少,所处环境复杂,使得在体识别、解析成体神经干细胞的分子特征及示踪成体干细胞的分化谱系面临巨大的挑战。2015年5月21日,同济大学附属同济医院干细胞临床医学转化中心、同济大学医学院再生医学系孙毅教授和李

思光教授采用单细胞转录组技术首次揭示了成体中枢神经系统室管膜静息态神经干细胞激活的信号途径,该研究成果发表于 *Cell* 杂志。该项研究采用单细胞转录组分析技术和权重基因共表达网络分析技术(WGCNA)研究成年小鼠前脑神经发生区的神经干细胞,揭示了室管膜区静息态神经干细胞、激活态神经干细胞及不同分化阶段神经细胞的表达谱特征,解析了神经干细胞激活的信号途径,发现 VEGF 信号通路参与了静息态神经干细胞的激活,这些研究成果为阐明哺乳动物成体神经发生的机制奠定了基础,也为基于内源性神经干细胞治疗神经系统退行性疾病及神经损伤提供了新的科学依据。另外,这是该团队继 2013 年在 *Nature* 文章中采用单细胞转录组分析人类早期胚胎发育(约 430pg 总 RNA / 卵母细胞)的基础之上,对单细胞转录组分析的一些关键技术问题做了进一步的革新,挑战了单个体细胞 RNA 总量小(约 10pg 总 RNA)而难于进行有效 RNA 测序的极限。该项成果及技术进步对单细胞 RNA 测序这个新兴技术在未来细胞生物学转化及应用于临床精准医学,包括脑科学研究、干细胞研究及肿瘤生物学等,构建了必要技术体系。

中国科学技术大学教授杜江峰团队最近利用钻石中的一种特殊结构做探针,首次在室内温度空气条件下获得单个蛋白质分子的磁共振谱。该成果使利用基于钻石的高分辨率纳米磁共振成像诊断成为可能。这一发现发表在 2015 年 3 月的 *Science* 杂志上。通用的磁共振技术已被广泛用于基础研究和医学应用等多个领域,但其研究对象通常为数十亿个分子,对于单个分子独特的信息则无法观测。基于钻石的新型磁共振技术在继承传统磁共振优势的同时,将研究对象推进到单个分子,成像分辨率由毫米级提升至纳米级,但其主要难点是源自单分子的信号太弱。为此,研究人员利用碳-12 富集的钻石为载体,注入氮离子使其产生一种名为“氮一空位点缺陷”的结构,并使该结构发挥探针作用,在纳米尺度上靠近被探测的蛋白质。此外,他们利用一种名为“多聚赖氨酸”的物质保护蛋白质,确保其在研究过程中的稳定性。研究人员选取了细胞分裂中的一种重要蛋白质 MAD2 为研究对象,最终成功在室内温度及空气条件下首次获取了单个蛋白质分子的磁共振谱,并通过谱形分析,获取了其动力学性质。该技术最直接的用途是在不影响蛋白质性质的前提下检测其结构和动力学性质,直接在细胞膜上或细胞内研究蛋白质分子,“这对生命科学研究来说有极大吸引力”。

(六) 结束语

“科技是国家强盛之基”,要坚持走中国特色自主创新道路、实施创新驱动发展战略。2015 年 10 月,来自中国科学技术信息研究所发布的《中国科技论文的整体表现》报告显示,2005 年至 2015 年 9 月,我国科技人员共发表国际论文 158.11 万篇,与 2014 年统计时比较,数量增加了 24.2%。中国论文被引用次数增长的速度显著超过其他国家,平均每篇论文被引用 8.14 次,比上年度统计时提高了 7.5%。在世界高引用率文章(即引用量前 10%的文章)中,中国论文所占比例的增长速度是所有调查国家中最高的。但在“域加权引用影响指数”这一通常用以衡量科研质量的指标上,仍未达到国际平均水平。这说明,中国的“论文引用量”明显滞后于“论文发表量”,中国的论文质量尚待提高。另外,在“科研成果市场化”方面,中国的“专利申请量”逐年激增,但相比于