



2010-2011

*Report on Advances in
Physiology*

中国科学技术协会 主编
中国生理学会 编著

生理学
学科发展报告

中国科学技术出版社



生理學

學科發展報告

——

2010-2011



2010-2011

生 理 学

学科发展报告

REPORT ON ADVANCES IN PHYSIOLOGY

中国科学技术协会 主编

中国生理学会 编著

中国科学技术出版社

· 北 京 ·

图书在版编目(CIP)数据

2010—2011 生理学学科发展报告/中国科学技术协会主编;
中国生理学会编著. —北京:中国科学技术出版社,2011.4
(中国科协学科发展研究系列报告)
ISBN 978-7-5046-5833-3

I. ①2… II. ①中… ②中… III. ①生理学-学科发展-
研究报告-中国-2010—2011 IV. ①Q4-12

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 037890 号

本社图书贴有防伪标志,未贴为盗版

中国科学技术出版社出版

北京市海淀区中关村南大街 16 号 邮政编码:100081

电话:010-62173865 传真:010-62179148

<http://www.kjpbooks.com.cn>

科学普及出版社发行部发行

北京凯鑫彩色印刷有限公司印刷

*

开本:787 毫米×1092 毫米 1/16 印张:12.25 字数:294 千字

2011 年 4 月第 1 版 2011 年 4 月第 1 次印刷

印数:1—2000 册 定价:37.00 元

ISBN 978-7-5046-5833-3/Q·157

(凡购买本社的图书,如有缺页、倒页、
脱页者,本社发行部负责调换)

2010—2011
生理学学科发展报告
REPORT ON ADVANCES IN PHYSIOLOGY

首席科学家 范 明

编写组成员 (按姓氏笔画排序)

孔 炜	毛衫衫	牛 欣	王 宪	王 韵
王世强	王旭东	王建军	王晓民	王海滨
王雁玲	王瑞元	王德山	石丽君	刘以训
刘先国	刘国庆	刘国艺	刘景昌	孙青原
庄祥昌	戎伟芳	朱 毅	朱庆文	朱进霞
朱玲玲	江 涛	许文燮	许寿生	吴丽颖
张 婷	张立藩	张志雄	张健福	李俊平
李海燕	杜军保	杜继增	杨增明	汪 军
汪南平	沈 伟	沈霖霖	肖 玲	肖中举
苏定冯	陈应城	陈学群	陈家琦	陈晓萍
周 越	岳利民	林 丽	罗自强	范 明
郑 煜	姜玉武	胡清华	赵 丽	赵永岐
倪 江	倪 鑫	夏 强	徐 晨	秦晓群
袁文俊	景在新	曾晓荣	蒋春雷	谢俊霞
管又飞	裴建明			

学术秘书 王 韵 肖 玲 朱玲玲

序

当前,诸多学科发展迅速,学科分化、交叉和融合愈加明显,新的学科不断涌现。开展学科发展研究,探索和总结学科发展规律,明确学科发展方向,有利于促进学科内部、学科之间的交叉和融合,汇聚优势学术资源,推动学科交叉创新平台的建立。

开拓和持续推进学科发展研究,促进学术发展,是中国科协作为科学共同体的优势所在。中国科协自2006年开始启动学科发展研究及发布活动,至今已经编辑出版“学科发展研究系列报告”108卷,并且每年定期发布。从初创到形成规模和特色,“学科发展研究系列报告”逐渐显现出重要的社会影响力,越来越受到科技界、学术团体和政府部门的重视以及国外主要学术机构和团体的关注。

2010年,中国科协继续组织了中国化学会等22个全国学会分别对化学、心理学、机械工程、农业工程、制冷及低温工程、控制科学与工程、航空科学技术、兵器科学技术、纺织科学与技术、制浆造纸科学技术、食品科学技术、粮油科学与技术、照明科学与技术、动力机械工程、农业科学、土壤学、植物保护、药学、生理学、药理学、麻风病学、毒理学22个学科进行学科发展研究,完成了近800万字、22卷学科发展研究系列报告以及《2010—2011学科发展报告综合卷》。

本次出版的学科发展研究系列报告,汇集了有关学科最新的重要研究成果、发展动态,包括基础理论方面的新观点、新学说,应用技术方面的新创造、新突破,科技成果产业化转移的新实践、新推进等。一些学科发展报告还提出了学科建设的对策和建议。从这些学科发展报告中可以看出,近年来,学科研究课题更加重视服务国家战略,更加重视与民生关系密切的社会需求,更加重视成果的产业化转移;学科间的交叉融合更加明显,理论创新与技术突破的联系结合更加紧密。

参与本次学科发展研究和报告编写的专家学者有 1000 余人。他们认真探索,深入研究,披沙拣金,凝练文字,在较短的时间里完成了研究课题。这些工作亦是对学科建设不可忽略的贡献。

在本次“学科发展研究系列报告”付梓之际,我由衷地希望中国科协及其所属全国学会不断创新思路,坚持不懈地推进学科建设和学术交流,以学科发展研究以及相应的发布活动带动各个学科整体水平的提升,在增强国家自主创新能力中发挥强有力的作用,以推进我国经济持续增长和加快转变经济发展方式。

A stylized, handwritten signature in black ink, likely belonging to Han Ming, positioned above the date.

2011 年 3 月

前言

生理学作为一门经典的学科有着悠久的历史,在现代医学与现代生物学的发展中起到了不可磨灭的作用。正如前诺贝尔生理学或医学奖评审委员会主席 Gustaffen 评述的:“生理学是医学之母”。

在 2011 年元旦写这篇序言有着特别的意义。回首当年,1999 年岁尾迎接新世纪的钟声还不绝于耳,转瞬间十年光阴已经过去。我们迎来了新的一年,迎来了新的十年。站在生理学的角度回首 21 世纪的前十年,可以发现一个既有趣又重要的事实:

20 世纪末,生命科学领域在还原论的主流思想指导下,研究的层次不断向微观深入,分子生物学(特别是基因组等多种组学)、细胞生物学(特别是信号转导和干细胞等新的领域)有了突飞猛进的发展。大家都寄希望于这些新兴的领域,期盼“基因天书”的完成给医学带来一场根本性的革命。生理学等以功能和调控研究为主的传统学科一时“门前冷落车马稀”。但是十年过去了,基因组等组学与医学总是牛郎织女,隔河相望。基因组学之父曾在 SCIENCE 上撰文,承认基因组的工作目前对个人医疗保健没有什么贡献。干细胞等细胞研究与医学的结合到目前为止,也是“只闻楼梯响,不见人下来”。由于国际上该领域某些学者的急功近利,还经常出点奇闻、丑闻。

痛定思痛,生物医学界认识到在今后的发展中应该注重功能研究和转化医学研究。生理学可以通过功能研究,在基因组等组学和医学之间搭起鹊桥。可以通过多层次网络调控研究,从根本上阐释细胞命运的转归。生理学的发展又迎回来了新的春天!

由于中国的经济保持了增长的势头,国家对科研投入大大增加。随着国内外交流的不断深入,整合生理学、系统生物学等新的理念深入人心,突出了生理学一直强调的整体性、调控性、功能性等特点。特别是一大批学有所成就的海外学子回归祖国,一大批新生代力量茁壮成长。中国生理学领域在人才队

伍上、科研条件上大大改善,学术水平飞快发展,已经可以在不少领域与国际同行并驾齐驱,很多工作业绩发表在国际高水平的刊物上。生理学工作者在医学生物学教育、医疗保健知识科普、国防与经济建设方面,也做出了卓越的贡献。

但是,事物的发展是螺旋形的,生理学的回归,不是回到曾经的辉煌,不是沿用曾经的理念、曾经的技术、曾经的发展模式。生理学需要与兄弟学科合作共赢的发展机遇,需要“摸着石头过河”的探索方向,需要经历“化蛹为蝶”痛苦的努力奋斗。

在这个重要的历史阶段,中国生理学会承担了中国科协“2010—2011 生理学学科发展报告”的项目。这对于我们系统地总结近些年的工作并对今后的发展方向进行认真的梳理是非常重要的。这个报告是目前国内生理学界的同仁集体心血的结晶,整体上反映了我国生理学科的现状。感谢中国科协的支持指导,也感谢所有参加这一工作并付出劳动的同仁们。

2011 年是“十二五”的启动年。这开启的不仅仅是新的一年,而且是新的五年,新的十年。中国有句老话:开门红。祝愿中国生理学:在新的开端,有新的收获;携新的希望,迈向新的辉煌!

中国生理学会

2011 年 1 月

目 录

序	韩启德
前言	中国生理学会

综合报告

生理学发展研究.....	(3)
一、引言	(3)
二、本学科近年的最新研究进展	(3)
三、本学科国内外研究进展比较.....	(34)
四、本学科发展趋势及展望.....	(37)
附录	(38)

专题报告

神经系统生理学发展研究	(43)
循环生理学发展研究	(68)
生殖生理学发展研究	(84)
内分泌生理学发展研究.....	(104)
呼吸生理学发展研究.....	(107)
消化生理学发展研究.....	(114)
运动生理学发展研究.....	(118)
中西医结合基础(生理) 发展研究	(127)
应用生理学与比较生理学发展研究.....	(137)

ABSTRACTS IN ENGLISH

Comprehensive Report

Report on Advances in Physiology	(169)
--	-------

Reports on Special Topics

Report on Advances in Neurophysiology	(171)
Report on Advances in Circulatory Physiology	(172)
Report on Advances in Reproductive Physiology	(174)

Report on Advances in Endocrine Physiology (175)

Report on Advances in Respiratory Physiology (175)

Report on Advances in Digestive Physiology (177)

Report on Advances in Exercise Physiology (178)

Report on Advances in the Physiology for Traditional Chinese Medicine (179)

Report on Advances in Applied and Comparative Physiology (180)

综合报告

生理学发展研究

一、引言

“十一五”期间,中国生理学有了历史上从未经历的飞速发展,形成了多专业领域百花齐放的局面。主要原因有以下几个方面。

(一)国家科技投入的增加和科技政策的保障

“十一五”期间,国家科技投入的增加有目共睹,这对传统学科的发展起到了至关重要的作用。生理学科已经走出求生存的阶段,步入求发展的境界。特别要提到的是在科技政策的保障方面,国家自然科学基金在保证学科的均衡发展方面做出了卓越的贡献,在生理学科方面给予了政策性支持。项目获准率高于大部分生命科学的其他学科。

(二)国内年轻人才的成长和国际高水平人才的回归

随着我国科研教育事业的发展,国内一批年轻人才已经成长为生理学科的学术骨干和学科内新生领域的带头人。每两年一次的张锡钧基金评审获奖者的水平不断提高,从过去的发表系列国际文章,到现在的在国际顶尖刊物上发表文章。同时,国际留学的高水平人才的回归为生理学科各个领域的发展提供了优秀的学科带头人及其后备人选。

(三)国家重大需求和人民健康要求

随着国力的增强,我国在这5年期间举办了奥林匹克运动会,在高原、热带、寒带等地区开展了诸如青藏铁路等大型工程建设,实现了载人航天等壮举,也面对了诸多的重大自然灾害。需求直接拉动了运动生理、比较与应用生理等相关生理学研究领域的发展。

随着人民生活水平的提高和预期寿命的延长,糖尿病、高血压、心脑血管疾病、肿瘤等慢性疾病发病率不断攀升。亚健康、心理应激、不良食品添加剂、环境污染、男性生殖能力下降等现代病的问题日益严重。神经退行性疾病、代谢综合征等神经生理、循环生理、内分泌生理、生殖生理相关研究随之飞速发展。

特别是在国际生物医学强调“转化医学”的今天,生理学作为基础研究和临床医学的桥梁,必将发挥更大的作用,迎来第二个学科发展的春天。

二、本学科近年的最新研究进展

(一)生理学学科在科学研究方面的进展

“十一五”期间,我国生理学科在各个领域都有长足的进展。这里只能做概述性介绍

有关科学研究的进展。详细材料请见专题报告部分;重大进展和亮点,请见相应材料。

1. 神经系统生理学研究

(1) 感觉神经系统

感觉系统包括视觉、听觉、躯体感觉(包括触压觉、温度觉和痛觉)、嗅觉和味觉。机体通过感觉系统感受外环境的各种变化(刺激),从而适应环境,并对环境变化做出反应。整体上,我国感觉系统的研究与国外差距不大,某些领域处于国际先进水平。尤其以视觉、痛觉和听觉的研究较为突出。

痛觉研究是我国的传统优势项目,在“文革”期间几乎所有的生理学研究都被终止,只有针刺镇痛机制的研究仍在继续。近年来的研究主要集中在病理性疼痛,即炎性痛和神经病理性疼痛方面。如证明阻断 $\text{TNF}-\alpha$ 可显著抑制这些钠通道的上调和病理性疼痛的形成;抑制胶质细胞的过度激活和致炎细胞因子的过表达可同时减轻病理性疼痛和改善海马的记忆功能; Cdk5 介导的 δ 受体磷酸化在吗啡耐受中起重要作用,而 Cdk5 的激活在炎性痛中起重要作用;炎症介质可通过激活 C 类神经元内的 $\text{PKC}\epsilon$ 使 TRPV1 敏感化,导致热痛敏;外周炎症通过上调 ASIC1a 导致中枢敏感化,引起炎性痛。

国内研究视觉的机构众多,在视觉的不同方面做出了卓越的研究。如:在水平细胞所接收的光感受器信号及其相互作用方面有了新发现,首先报道视杆—视锥间电耦合因背景光而增强,先发现了视锥信号在暗中受到压抑的新现象,并对网间细胞及几种神经调质的参与机制进行了系统的分析。发现“外膝体感受野的时空频率调谐特征可以提高神经元分辨自然图像的能力”。发现早在初级视皮层就可以表达物体的实际大小,并且这种表达受到高级视皮层的调节。发现成人弱视患者的视觉系统可塑性高于正常人。这一发现不仅为成人弱视患者提高视力带来了新希望,而且对大脑皮层可塑性的研究提供了新认识。

听觉系统研究一般分为外周部和中枢部。国内外周部研究一直处于主导地位,但近年来在我国听觉系统中枢部研究的发展呈现出迅猛发展势头。如发现使用超声的蛙及其生理功能,先后在 *Nature* 上发表 3 篇文章;发现离皮层作用可导致听丘脑 $c-fos$ 表达及丘脑网状结构的激活可改变听觉对新颖刺激和注意反应性;发现中国听觉系统处理词汇音调的半球优势;发现听觉中枢离心性调节维持或增强听觉分辨能力,而向心性调节维持或加强听觉敏感性;提出主分辨能力的离心性调节与主敏感性的向心性调节在两半球听觉系统间经皮层间胼胝体联合进行推挽放大并维持平衡;揭示了离皮层反馈调节主要是由一种特异性并行双突触神经环路以抑制—抑制反馈方式调节以及证实听觉皮层神经元可塑性是通过对兴奋性突触作用修饰来完成的。

嗅觉的研究在我国相对薄弱,但近年来也有了一定的进展。如:首次证实小鼠可通过一类特殊的嗅觉神经元感受接近于空气中浓度的二氧化碳(*Science*, 2007);发现嗅球中投射神经元的气味选择性主要由其前一级对应的气味受体决定,而嗅球中的中间神经元通过侧向抑制的作用锐化投射神经元的调谐曲线;证明了检测二氧化碳的神经细胞中一种 D 型鸟苷酸环化酶(GC-D)能够直接被二氧化碳的代谢物——碳酸氢根所激活,对于哺乳动物对 CO_2 检测的分子机制提供了重要线索。

(2) 脑重大疾病

在我国,阿尔茨海默病、帕金森病、脑卒中、癫痫和脑肿瘤是神经系统中的 5 种最常见

的疾病,影响范围广,给患者、家庭和社会造成的负担大。神经系统疾病研究自“八五”期间以来,一直是国家攻关和支撑项目的重点内容之一,科技部、卫生部以及国家自然科学基金均给予了极大重视,在国家总体学科发展布局中占有重要地位。在国家的支持下,我们做了大量工作。“973”项目神经变性病的机制和防治的基础研究,对 AD 和 PD 的病因、发病机理、早期诊断和治疗策略进行了较系统研究。建立了国际领先的 PD 患者临床数据和标本库,新确认和发现两种中国人家族遗传性 PD 基因;发现甲醛可能是 AD 致病因素并建立了甲醛诱导的“Tau 蛋白错误折叠球形中间产物的分子模型”;发现了 Tau 蛋白过度磷酸化是保护细胞免于凋亡的重要因素,提出了“神经细胞退行性变性死亡(neurodegeneration)”的新概念;发现多巴胺和 FGF2 的相互作用是神经元—胶质细胞网络的关键环节;建立了磷酸化 α -SYN 转染的 PD 细胞模型;初步建立较完善的疾病早期预警和早期诊断的综合体系,将有助于提高疾病的早期诊断率;获得了一批具有自主知识产权的先导化合物,为进一步研发神经保护药物奠定了良好的基础。以上工作发表 SCI 收录论文 434 篇,获得授权专利 32 项,培养了多名杰出青年与长江学者特聘教授,为我国神经变性病的深入研究奠定了坚实的基础,在国际上占有了一席之地。

在国家“973”项目(脑血管疾病发生和防治的基础研究)支持下,组建了大规模的中国人脑卒中数据库,分析和确立了国人脑卒中发病的遗传和环境危险因素,并提出了防治的新策略。通过临床和实验研究明确了炎症、感染和免疫因素在动脉粥样硬化发病中的作用。通过生物活性分子功能多样性在心脑血管疾病发病中的意义研究,提出了生物活性多肽功能多样性的“分子内调控”模式。发现了缺血性脑卒中酸中毒发生的部分分子机制,为发展新型神经保护药物提供了新的理论依据和分子基础。发现动脉压力感受性反射(ABR)功能可以作为脑卒中的预测指标,因此可以应用改善 ABR 功能的药物预防脑卒中。

对于癫痫的机制研究也取得一定成果。发现 CACNA1H 基因可能是中国汉族 CAE 的重要易感基因。发现 4 个微卫星 DNA 均是多态性较好的遗传标记, γ -氨基丁酸 A 型受体亚单位基因与 CAE 的发病机制可能相关。发现 NMDA 受体介导细胞内信号通路对脑源性神经营养因子(BDNF)的表达和细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)磷酸化的激活有不同的作用,说明 NMDA 受体亚单位都参与癫痫持续状态引起的神经元细胞死亡。对难治性癫痫研究发现存在突触囊泡释放神经递质及循环回收过程的增强。突触囊泡回收相关蛋白等可能参与了难治性癫痫的形成和维持。发现低频电刺激能够有效地抑制癫痫,为临床利用电刺激预防和治疗癫痫提供了必要的理论依据。

脑胶质瘤是最为常见且恶性度最高的脑肿瘤之一。目前研究的方向主要集中于抑制肿瘤的生长通路和血管生成治疗方面,研究脑胶质瘤中常发生的基因突变和扩增,以及抑制这些靶点产生的生物学效应。对神经胶质瘤的研究发现,柠檬酸脱氢酶 1(IDH1)突变抑制了 IDH1 的催化活性,诱导 HIF-1 α 产生,该转录因子在低氧条件下能促进肿瘤生成。利用分子生物学、细胞生物学以及动物模型研究癌基因和抑癌基因在肿瘤中的作用机理和信号转导中发现,Eph 家族基因在神经胶质瘤发生中具有抑制肿瘤发生的作用,该作用主要通过调节表皮生长因子受体来实现。霍乱毒素可诱导恶性神经胶质瘤细胞分化,提示霍乱毒素可能作为恶性神经胶质瘤的治疗药物。

神经系统疾病严重危害人类健康,对患者和社会都带来了巨大的经济负担和精神负担。在今后的5~10年间,神经系统疾病的基础研究应当以转化医学理念为指导,从临床工作中发现和提出问题,由基础研究人员进行深入研究,然后再将基础科研成果快速转向临床应用,打破基础医学与药物研发、临床医学之间固有的屏障,建立起彼此的直接关联,缩短从实验室到病床(bench to bedside)的过程,把基础研究获得的研究成果快速转化为临床上的治疗新方法,从而更快速地推进临床医学的发展。

2. 循环生理学研究

循环生理学是研究血液运行和心脏、血管的功能以及这些功能表现的规律和机制的一门科学。循环生理学的研究对象主要包括心脏和血管的正常功能活动、规律、发生机制和调控因素,以及造血机能、血液运行的规律和机制。今后本领域的主要发展趋势是心血管活动的整合研究和心血管疾病的转化医学研究。

(1) 心血管疾病的转化医学研究

近年的流行病学调查显示,高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)是动脉粥样硬化病发病的一个新的独立危险因素。与国际同类研究相比,我们着重从炎症免疫这个新的切入点,研究动脉粥样硬化的早期发病机制。首先成功建立了 HHcy 的动物模型,在国际上最先报道了 HHcy 可通过血管炎症免疫反应促进动脉粥样硬化的形成,并对其具体机制做了系列详细的深入探讨。发现 Hcy 通过自身氧化直接刺激细胞和体液免疫的 T 和 B 淋巴细胞增殖和激活,同时抑制具有内源性抑制功能的调节性 T 细胞(Treg)数目和功能。高 Hcy 可通过 PKC/活性氧/MAPKs/NF- κ B 途径刺激人外周血单核细胞分泌趋化因子 IL-8、MCP-1 和 RANTES,并引起病人单核细胞对炎症刺激的高反应性,从而加速动脉粥样硬化的发病。激活抗炎代谢性核受体 PPAR- γ ,可抑制 HHcy 诱导的免疫细胞氧化应激和 NF- κ B 激活,进而抑制炎症免疫反应。还在临床 HHcy 患者中证实,HHcy 更为严重的危害是放大单核巨噬细胞、T 细胞和 B 细胞对其他致病危险因素引起的整体炎症免疫反应性,最终加速动脉粥样硬化的发生。根据上述已取得的基础研究进展,我们在临床上对 HHcy 的冠心病患者给予小剂量辅助因子叶酸治疗 6 个月,观察到其具有减缓动脉粥样硬化发生和发展的效果。另外,Hcy 上调脂肪组织中致炎脂肪因子抵抗素的分泌和促进了单核巨噬细胞迁移至脂肪组织均参与脂肪组织胰岛素抵抗的发生。此外,脂肪因子抵抗素介导了 Hcy 诱导的血管平滑肌细胞的迁移,因此可能参与糖尿病血管病变的发生和发展。

降解血管基质的蛋白酶在动脉粥样硬化的发生中起重要作用。明确到底哪一种或几种蛋白酶在其中起关键作用,对于我们认识动脉粥样硬化的进程和制定诊疗策略至关重要。我们首先发现 ADAMTS-7 在增生内膜中明显增加,增高的 ADAMTS-7 可明显促进平滑肌细胞的迁移和内膜增厚。ADAMTS-7 因此可能作为抑制动脉粥样硬化和再狭窄的潜在靶点。进一步的研究发现 ADAMTS-7 是通过降解血管基质糖蛋白 COM 影响血管重塑的过程。

动脉粥样硬化的一个重要特征是局灶性分布。这提示局部血流动力学改变在动脉粥样硬化形成中起着重要作用。我们首先发现层流可以通过调节花生四烯酸代谢,增加代谢性核受体 PPAR γ 的内源性配体,激活 PPAR γ ,进而转录性上调硬脂酰去饱和酶,可以