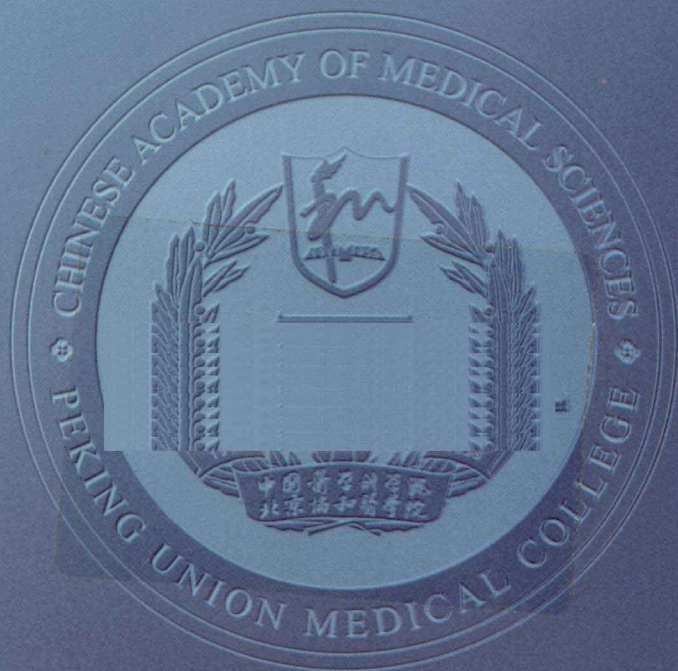


中国医学科技 发展报告

2012

中国医学科学院



科学出版社

中国医学科技发展报告 2012

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年度系列报告《中国医学科技发展报告》的第三本,全面回顾了2011年我国医学科技的进展,介绍了2011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 2012/中国医学科学院编著. —北京:科学出版社, 2012

ISBN 978-7-03-033585-2

I. ①中… II. ①中… III. ①医学-技术发展-研究报告-中国-2012
IV. ①R-12

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 024895 号

责任编辑: 罗 静 / 责任校对: 彭立军
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>

中国科学院印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2012 年 2 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2012 年 2 月第一次印刷 印张: 20 1/2 插页: 1

字数: 473 000

定价: 88.00 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 2012》编委会

主 编 刘德培 李立明

副主编 曹雪涛 曾益新 詹启敏 代 涛

编 委 (按姓氏汉语拼音排序)

安新颖	程和平	池 慧	杜冠华	段 勇
方福德	龚启勇	顾忠伟	郭 军	韩济生
赫 捷	胡盛寿	胡永华	金 奇	孔德领
李 鲲	梁晓峰	刘保延	吕有勇	彭小忠
邱五七	邵 康	邵荣光	施小明	孙 伟
唐东生	田 玲	王 辰	王红阳	王汝宽
王 宇	鄢盛恺	杨功焕	杨 力	杨月欣
张 华	张抒扬	张学军	赵春华	赵世民
甄永苏	郑 捷	郑晓瑛	周晓农	

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。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 2012》是该系列报告的第三本。全面回顾了 2011 年我国医学科技的进展，介绍了 2011 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 2011 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、发展战略与政策、专家关注的问题等进行分析评述；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，以了解我国医学科技水平及在世界上所处的地位，以及与其他国家相比较的差距和优势。

第一章“2011 年我国医学科技进展回顾”，综述 2011 年我国医学科技取得的主要进展、主要成就及未来发展趋势等。

第二章“2011 年中国科学家具有代表性的部分工作”，介绍 2011 年我国科学家在医学科技领域发表的重要论文，以反映 2011 年我国医学科技领域取得的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。2011 年选择的重点包括蛋白质组学、干细胞与再生医学技术、生物医学工程前沿领域及技术、抗肿瘤抗体药物。

第四章“医学科技发展战略与政策”，对 2011 年医学科技领域的重大战略和政策进行总结、分析和评论，主要包括重大传染病防治战略、医药卫生人才规划解读。

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，邀请专家进行分析评述。2011 年选择的重点包括转化医学、慢性病控制、烟草控制以及中医国际化等。

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。2011 年选择的重点包括诺贝尔奖评述、药物成瘾与戒毒、临床资源库。

第七章“医学科技部分产出分析”，选择 Essential Science Indicators、Thomson Innovation、Thomson Reuters Pharma 以及 Clinical Trials 等数据库，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，以了解我国医学科技水平及在世界上所处的地位，以及与其他国家的差距和优势。

《中国医学科技发展报告 2012》编委会

2012 年 2 月 20 日

目 录

前言

第一章 2011 年我国医学科技进展回顾.....	1
一、基础医学.....	1
二、临床医学.....	12
三、预防医学.....	47
四、药学.....	60
五、中医药.....	76
六、医药生物技术.....	86
七、生物医学工程.....	97
第二章 2011 年中国科学家具有代表性的部分工作.....	119
一、鼻咽癌的分子分型和个体化治疗研究.....	119
二、炎症促进细胞癌变的分子调控机制研究.....	124
三、黑色素瘤治疗研究.....	128
四、代谢失调与重大人类疾病的分子机制研究.....	132
五、一个新致病细胞的发现——银屑病研究进展.....	134
六、多模磁共振影像对精神疾病的研究与临床转化.....	143
七、叶酸预防神经管畸形机理及叶酸不敏感神经管畸形的病因研究.....	147
八、特应性皮炎和麻风病易感基因研究.....	152
九、线粒体超氧炫解码细胞能量代谢研究.....	157
十、重要寄生虫病检测和监测技术研究进展.....	160
第三章 医学科技前沿评述与展望.....	167
一、蛋白质组学研究.....	167
二、干细胞与再生医学技术.....	171
三、抗肿瘤抗体药物.....	177
四、生物医学工程前沿领域及技术.....	183
第四章 医学科技发展战略与政策.....	202
一、“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项.....	202
二、我国公共卫生发展趋势和策略.....	208

三、烟草控制策略研究	213
四、卫生人才规划解读	223
第五章 特别关注	233
一、转化医学进展	233
二、中国慢性病预防控制进展	241
三、关于吸烟对人体危害的科学认识	251
四、中药现代化	264
第六章 专家观点与建议	271
一、2011 年诺贝尔奖启示：关注学派级科学家的引领作用	271
二、解决毒品成瘾与戒毒问题的一点建议	273
三、中医临床评价的学科体系建设建议	276
四、生物银行及临床数据库	278
第七章 医学科技部分产出分析	283
一、基于 SCI 数据库的中国医学科技文献分析	283
二、医学专利计量分析	300
三、药品及临床研究项目统计分析	305
附录	316
附录一 <i>Nature</i> 2011 年度科学事件（医学部分）	316
附录二 <i>Science</i> 2011 年度 10 大科学突破（医学部分）	317

第一章 2011 年我国医学科技进展回顾

一、基础医学

方福德 彭小忠 张 靖

中国医学科学院北京协和医学院基础医学研究所

基础医学研究旨在探索疾病发生、发展、转归及诊断、治疗学机理，最终深化对疾病的认识，提高诊断治疗水平，并为临床实践服务。2011 年，在国家和地方政府的大力支持下，依靠国家自然科学基金、国家重大科学研究计划等多种形式和层面的经费支持，我国基础医学领域的研究水平得到了一定程度的提高。回顾 2011 年国内基础医学的重大研究成果可以发现：① 研究领域涉及层面广泛。主要包括医学基因组学、干细胞与再生医学、医学免疫学、肿瘤学、生殖健康、神经精神疾病、人类医学遗传学、老年疾病及衰老、心脑血管疾病、代谢疾病等诸多方面。② 研究深度进一步提高。随着国内生物医学领域科研机构硬件、软件整体能力的提升，一批有重要科学意义的基础医学研究成果在具有重要国际影响力的科学期刊上发表。③ 学科合理布局需进一步加强。本文选取 27 种国际重要医学相关科学期刊进行检索和不完全统计，初步观察到，2011 年国内基础医学研究虽然涉及几乎所有现有研究领域，但是产生重大科技成果的学科领域相对过分集中，且主要集中在肿瘤学研究和资源依赖型的人类医学遗传学研究方面。其他领域的研究，我国基础医学科研人员虽也有一定重要成果的产出，但与国际上先进科研大国同领域的产出能力相比，仍需加强。④ 转化医学研究能力是下一步发展的重点。纵观 2011 年我国基础医学研究领域中具有国际影响力的科研成果，我们有信心在今后几年获得更为丰硕的成果。

本文数据、资料主要来源于以下三个方面：① 选取 27 种国际重要医学相关科学期刊进行检索，检索原则为以中国内地及香港等地区的本土科研工作者为主的科研成果，共获得近 100 篇重要科研文献；② 国家支持的重大、专项、重点医学相关研究项目的年度进展；③ 国家重大基础研究计划（973 计划）人口与健康领域项目的结题总结等。

以下选取 2011 年我国科研工作者取得的部分重要研究成果进行介绍。

（一）肿瘤发病机制及诊断靶标研究取得重要进展

1. 肿瘤早期诊断标志物的发现

鼻咽癌（NPC）是一种发生于鼻咽黏膜的恶性肿瘤，其恶性程度较高，且具有极高的癌细胞转移率。中山大学及其他合作单位的研究人员发现了一个可用于预测鼻咽癌转移扩散的关键蛋白 *serglycin*，这一研究发现将推动科学家们开发出抑制鼻咽癌转移扩

散的新治疗策略,相关研究论文在线发表在 2011 年 2 月份的 *Cancer Research* 杂志上。2011 年 10 月,中山大学肿瘤中心对鼻咽癌重新进行了分型,并发现通过八种信号分子可对鼻咽癌患者的预后进行预期。该项研究成果发表在《临床肿瘤学》(*Journal of Clinical Oncology*) 杂志上。

复旦大学附属中山医院肝癌研究所的研究人员从肝癌患者血浆中筛选到了由 7 个 microRNA 组成的早期肝癌诊断分子标记物并建立了诊断模型。这一研究成果于 2011 年 11 月发表在《临床肿瘤学》(*Journal of Clinical Oncology*) 上。另一项研究成果来自于上海第二军医大学的研究团队,他们通过对 miRNA 的组学研究,发现了 miR-199a/b-3p 可以作为肝癌的一个靶标。该项研究成果发表在国际著名癌症研究杂志——《癌细胞》(*Cancer Cell*) 上。

2. 肿瘤疾病的多种分子遗传学机制

细胞自噬 (autophagy) 是继细胞凋亡 (apoptosis) 后,生物医学研究领域的又一热点。在细胞自噬研究中,与肿瘤的关系是一大重点。中国科学院上海有机化学研究所的研究人员通过国际合作研究,揭示了自噬相关蛋白 Beclin 1 对 p53 蛋白水平的表观调控作用和相关分子机制。研究成果发表在 2011 年 9 月的《细胞》(*Cell*) 杂志上。该项研究不仅提供了一个开发抗癌药物的有潜力的先导化合物,同时揭示了联系肿瘤抑制因子 p53 和自噬相关基因 Beclin1 的一条重要的分子信号通路,为进一步深入了解自噬与肿瘤发生之间的关系提供了重要信息。

染色质重塑是表观遗传修饰模式中的一种重要机制,其中的任何一个环节发生异常都会影响基因的正常表达,从而引起很多复杂疾病。2011 年 8 月,由北京大学深圳医院和深圳华大基因主导完成的研究成果发表在《自然——遗传学》(*Nature Genetics*) 上。通过研究发现了 8 个与染色质重塑相关的突变基因,除了 *UTX* 基因外,其他 7 个突变基因在原发性膀胱移行细胞癌中首次被发现,这为目前难以医治的肿瘤提供了新的分子靶点。

由多种良性基质细胞组成的肿瘤微环境在肿瘤的进展与转移中发挥着关键性的作用。肿瘤相关性巨噬细胞 (TAM) 是其中最重要的一类迁移相关细胞。大量数据表明 TAMs 的密度与包括乳腺癌在内的几种癌症不良预后密切相关,但对于 TAM 分泌的细胞因子表达谱以及在肿瘤进展中的关键作用还不是很清楚。中山大学、广州医学院等单位的研究证实,肿瘤相关性巨噬细胞 (TAM) 分泌的趋化因子 CCL18 在乳腺癌细胞的侵袭与转移中起着重要的促进作用,CCL18 高水平表达与乳腺癌患者的不良预后密切相关。这一研究成果于 2011 年 4 月 12 日发表于《癌细胞》(*Cancer cell*)。

急性早幼粒细胞白血病 (APL) 是以危及生命的血栓和出血以及早幼粒细胞的积聚为特征的疾病,尽管这种疾病存在成功治疗的范例,且在临床和实验层面上对该病的研究皆有明显进展,但 APL 细胞的移除过程仍有待研究。特别是化疗后,已损伤肿瘤细胞的命运和这些细胞在哪里及如何被清除还不清楚,而延迟排除这些细胞将直接导致弥漫性血管内凝血及随后的出血,故治疗早期死亡率高。哈尔滨医科大学附属第一医院等单位的研究人员证明吞噬作用抑制了急性早幼粒细胞白血病 (APL) 细胞的促凝和纤溶

活性,解答了多年来有关白血病细胞宿命的相关问题,这一成果公布在 2011 年 12 月的《血液》(*Blood*)杂志上。

3. 肿瘤新药的研发及新的治疗技术

7 年前美国学者首次发现 EGFR 基因突变患者使用靶向治疗药物 EGFR-TKIs 治疗疗效好。但是,该靶向治疗药物到底对哪些特定肺癌群体有较好疗效,对哪些肺癌群体疗效较差的问题仍不清楚。同济大学医学院、哈尔滨医科大学等单位的研究人员发表了首个对比靶向药物单药与化疗治疗 EGFR 突变肺癌患者的研究 OPTIMAL,为分子靶向治疗癌症提供了新证据。这一研究成果公布在国际权威肿瘤杂志《柳叶刀——肿瘤学》(*Lancet Oncology*)上。

铁是人体必需的微量元素之一,同时铁的过量蓄积是肝癌发生发展的重要危险因素之一,这提示铁可以作为一种新的癌症治疗靶点。来自中科院上海生科院营养所、药物研究所等单位的研究人员发现了抗癌小分子药物——新型铁螯合剂 TSC24 (thiosemicarbazone-24)的作用新机制,这将为肝癌的预防和治疗提供新思路。这一研究成果公布在 2011 年 11 月的《临床癌症研究》(*Clinical Cancer Research*)杂志上。

(二) 心血管疾病基础研究实现某些突破

我国学者发明了超氧阴离子荧光蛋白指示剂即 CP^{YFP} ,可以特异定位于线粒体,实时监测线粒体的超氧信号;制备了全球第一个全身表达超氧荧光蛋白指示剂的转基因小鼠,创造了活体动物成像技术,实现在活体动物多个器官、组织中实时观测超氧生成事件;发现了一种新的细胞超氧生成事件——超氧炫 (superoxide flashes),大大提高了亚细胞 ROS 信号检测的时空准确性。超氧炫代表线粒体 ROS 产生和信号转导的一个基本单位,还可以作为生理性 ROS 信号和 mPTP 生物活性的生物标志物。超氧炫不仅可作为生理性 ROS 爆发事件,还可作为氧化应激相关疾病的生物标志物。该成果发表于 2011 年 5 月的《细胞研究》(*Cell Research*)。

在心衰心肌离子通道的研究中,解析了 KChIP 辅助亚基调节 Kv4 钾通道功能的结构基础,提出了细胞膜 PIP2 门控 Kir 钾通道的结构基础和机制的新观点;发现了一批新的钾通道开放剂,为重大心脏病相关离子通道药物靶点的发掘奠定了基础;发现新的心脏保护分子 MG53,揭示膜修复的主要作用机制。MG53 可望成为心肌保护的新靶点。在心力衰竭的研究中,系统阐明了 miR-328、miR-499、miR-23a、miR-9、miR-133、miR-590 在心律失常、心肌损伤、心肌肥大和心力衰竭等疾病表型中的细胞分子作用机理,以及内源性分子 H_2S ,新基因 *Mip1*、*Mip2* 和 ARC 蛋白在心肌损伤与重构中的作用机制。

(三) 干细胞与再生医学研究显示强劲实力

干细胞尤其是诱导多能干细胞 (induced pluripotent stem cells, iPSC) 研究是近年来生物领域的研究热点之一。中国科学院广州生物医药与健康研究院裴端卿等人曾发现,维生素 C 可以大大提高体细胞转化为诱导多能干细胞的效率。该团队进一步的研究揭示

了制约体细胞“变身”的一种分子障碍。维生素 C 是通过一种特殊酶降低这种分子障碍的影响,从而提高“变身”效率。这一研究结果阐明了这个蛋白质与维生素 C 协同作用,能够打开完成重编程所必需的“沉睡基因”从而推动重编程,是人们试图从分子水平上理解细胞重编程机理的一个里程碑式的发现,对于细胞和再生医学研究具有广泛和深远的意义。研究成果于 2011 年 12 月发表于《细胞——干细胞》(*Cell Stem Cell*)。

iPSC 分化的心肌细胞对于药物筛选、心肌再生医学及心脏发育生物学的研究均具有重要意义,并为研究人类心脏疾病提供了独特的体外模型。然而 iPSC 的自发心肌细胞分化效率极低且分化的心肌细胞功能也相对不成熟,各系之间的分化潜能差异大。中科院健康科学研究所干细胞生物学重点实验室的研究工作报告了诱导多能干细胞 iPS 细胞在临床上转化应用的最新成果,建立了简单经济的高效诱导 iPSC 向心肌细胞分化的体系,并发现胞外微环境在多能干细胞分化过程中的重要作用。相关成果公布在 2011 年 12 月《细胞研究》(*Cell Research*)杂志上。

胚胎干细胞具有体外培养无限增殖、自我更新和多向分化的特性,是细胞移植治疗中重要的细胞来源。但是,干细胞治疗存在一个非常大的问题,即成瘤风险。因此,除去移植细胞中存在的未分化的胚胎干细胞是国内外胚胎干细胞治疗研究中要解决的首要问题。中科院上海生命科学研究院健康科学研究所的研究人员通过建立小鼠胚胎干细胞的基因开关系统,发现可控的诱导表达 caspase-1 不影响胚胎干细胞的分化潜能,并且能特异杀死移植细胞中存在的未分化的胚胎干细胞,而已经分化为神经前体的细胞不受影响。将分化的和未分化的细胞移植到小鼠的脑内,通过诱导过量表达 caspase-1,可以完全去除成脑内的成瘤问题。该研究在国际上首次通过过量表达自杀基因 caspase-1 杀死未分化的胚胎干细胞解决了移植中的成瘤风险的问题。本研究为临床胚胎干细胞治疗疾病、减少成瘤风险提供了非常重要的理论基础,对帕金森病等神经退行性疾病的细胞治疗以及其他以胚胎干细胞为基础的细胞治疗提供了重要的实验基础,具有非常重要的应用价值和前景。他们的研究成果发表于 2011 年 11 月的《干细胞》(*Stem Cells*)杂志。

2011 年我国研究人员在干细胞相关研究领域取得的一系列新成果也受到了国际同行的瞩目和认可。例如,中科院上海生物化学及细胞生物学研究所的科研人员使用明确的细胞因子诱导小鼠纤维细胞直接转化为肝脏样细胞;中科院上海生命科学研究院/上海交通大学医学院健康科学研究所的研究人员证实 Calcineurin-NFAT 信号通路的激活对于促进胚胎干细胞和早期胚胎进行胚层分化是充分而且必需的;中科院上海生科院生化与细胞所、扬州大学等单位的研究人员确证了克隆胚胎发育失败的关键原因,进而通过修复其中缺陷,使克隆动物出生率提高了 6 倍。这对生命科学的核移植研究领域具有启示意义,也为提高动物克隆效率以及核移植技术用于人口健康领域提供了理论依据。

(四) 医学免疫学研究成绩突出

Toll 样受体 (TLR) 作为一种重要的模式识别受体,能够识别病原微生物的结构组分和代谢产物,TLR 信号转导对天然免疫及获得性免疫均具有重要的调节作用,揭示 TLR 信号转导机制对于阐明机体免疫反应产生的机理、寻找免疫调节治疗的新途径具有

重要意义。2011 年 5 月,《自然——免疫学》(*Nature Immunology*)报道了第二军医大学免疫学研究所等单位的研究人员曹雪涛等首次探讨了主要组织相容性复合物(MHC) II 类分子参与 TLR 信号传导通路的作用方式,证实 MHC II 类分子可通过维持激酶 Btk 持续激活的方式,参与调控 TLR 触发的巨噬细胞天然免疫应答反应。该项研究第一次揭示了 MHC II 类分子在抗原呈递功能之外,通过调控 TLR 信号通路参与天然免疫反应的分子机制,新研究发现将帮助科学家们更深入地了解机体免疫反应发生的机理,并为寻找免疫调节治疗新途径指明了新方向。2011 年 7 月,同样来自于该研究团队在 *Nature Immunology* 发表的工作证实,miR-29 通过靶标干扰素 γ 分开控制细菌引起的天然免疫与获得免疫。该项研究揭示了一个在细菌感染的免疫反应中起重要调控作用的 miRNA 分子及相关机制,从而为研究人员开发出新型的免疫调节药物提供了一个新的有潜力的治疗靶点。

2011 年 7 月, *Nature Immunology* 报道了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孙兵研究组的最新研究成果。Th2 细胞是一种重要的辅助性 T 细胞亚群,其在抗寄生虫感染,诱导系统性红斑狼疮、过敏性疾病及哮喘等疾病中发挥关键性作用。他们从 Th2 细胞中寻找一种新的功能性细胞外基质蛋白 ECM1,可以调控 Th2 细胞表面趋化因子受体 S1P1 的表达,进而选择性地控制 Th2 细胞从淋巴结向外周炎症灶迁移。这一发现为我们深入了解 Th2 细胞的迁移调控和过敏性疾病的发生进程奠定了基础。

2011 年 8 月,《免疫》(*Immunity*)报道了中国科学院上海生命科学研究院等单位的研究人员在新研究中深入探讨了胚胎干细胞来源的神经前体细胞(NPC)在人类多发性硬化症(multiple sclerosis)的小鼠模型——实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)中的治疗效果及作用机制。该项成果为进一步研究神经干细胞在治疗人类多发性硬化症中的重要作用提供了重要的实验资料。

北京大学生命科学学院教授蒋争凡团队的人体免疫系统最新研究成果表明,STAT6 蛋白可以同时参与启动两类完全不同的免疫途径,揭示了一条天然免疫与获得性免疫相联系的新通路。STAT6 在胞外趋化因子转导引起的获得性免疫中有着显著的作用,该项研究发现在机体对抗病毒的天然免疫过程中,也存在一条依赖于 STAT6 的信号途径。该项成果发表在 2011 年 10 月的《细胞》(*Cell*)上。

2011 年 10 月,中国科学院上海生命科学研究院/上海交大医学院健康所钱友存研究组在 *Nature Immunology* 报道了关于白介素 17 家族新成员白介素 17C(IL-17C)及其受体白介素 17 受体 E(IL-17RE)在抗肠道细菌感染过程中的作用。该研究阐明了 IL-17C 及其受体 IL-17RE 在宿主黏膜免疫过程中的功能与作用机制,为感染性疾病的预防与治疗提供了重要的理论基础。

2011 年 10 月,《免疫》(*Immunity*)杂志报道了上海交通大学医学院附属瑞金医院与美国路易斯维尔大学医学院的研究人员在银屑病新研究中证实真皮 $\gamma\delta$ T 细胞是炎症性皮肤病 IL-17 的主要产生细胞,从而揭示了银屑病的致病原因,即真皮内 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞。

（五）人类医学遗传学全面深入发展

麻风病为麻风杆菌感染后,侵犯皮肤和周围神经而导致肢体残疾和畸形的严重复杂疾病。2009年,安徽医科大学与山东省医学科学院的研究人员利用全基因组关联研究(genome wide association studies, GWAS)发现了麻风病7个易感基因,并发现其致病基因作用通路,是世界上首个传染病全基因组关联研究。在此基础上,他们继续加大样本量,2011年再次发现麻风病2个新的易感基因(*IL23R*和*RAB32*),这是目前国际上规模最大的麻风病全基因组关联研究,对麻风病的预防和治疗将具有重大意义,标志着我国麻风易感基因研究继续居于世界领先水平。另外,北京大学精神卫生研究所、国家人类基因组南方研究中心等单位共同开展了对精神分裂症易感基因的研究。通过对近1.2万例患者和正常对照的全基因组关联研究,在11号染色体上发现了一个新的精神分裂症易感基因*TSPAN18*,同时验证了既往国外已有报道的位于6号染色体上的易感基因,标志着我国精神分裂症易感基因研究跻身世界先进行列。2011年10月,《自然——遗传学》(*Nature Genetics*)接连在线发表了此两项重要科研成果。这两项成果的完成,主要依托安徽医科大学教育部皮肤病重点实验室的全基因组关联研究平台和生物信息分析技术。上海交通大学Bio-X研究院通过一项基于8133例患者和11007例对照样本的大规模全基因组关联分析,揭示了染色体8p12区域和1q24.2区域内的基因与精神分裂症的发病机制相关,为中国汉族人群精神分裂症致病机制研究做出了重要贡献。相关论文也已于2011年10月发表于《自然——遗传学》(*Nature Genetics*)杂志。

阵发性运动源性运动障碍(paroxysmal kinesigenic dyskinesia, PKD)是一种运动诱发的以肢体和躯干阵发性舞蹈手足徐动症或肌张力障碍痉挛为特征的不常见的散发性、家族性或继发性疾病,目前对其基因定位及发病机制尚不清楚。复旦大学上海医学院、福建医科大学和中国科学院上海生命科学研究院等机构的研究人员利用先进的外显子组测序(exome sequencing)技术证实*PRRT2*基因突变有可能导致阵发性运动源性运动障碍的发生。相关研究论文在线发表在2011年11月的《自然——遗传学》(*Nature Genetics*)杂志上。

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种类风湿因子阴性、累及脊椎等中轴关键和肌腱韧带骨附着点的慢性炎症性疾病。家系研究发现,AS存在明显的家族聚集倾向,被列入多基因遗传病范畴。2011年12月,《自然——遗传学》(*Nature Genetics*)杂志上刊登了中山大学附属第三医院、中山大学肿瘤防治中心等合作单位的研究成果。他们利用先进的全基因组关联分析技术(GWAS)在中国汉族人群中鉴定出了AS的两个新易感基因位点,一个是位于染色体上5q14.3区域*EDIL3*与*HAPLN1*基因间位点,另一个是12q12区域的*ANO6*基因。此外,他们还验证了从前在欧洲家系中报道的AS与MHC区域和2p15区域的关联性。该研究为更深入地了解汉族人群AS发生的分子机制,探索AS风险预测奠定了基础,并为未来AS的诊断、治疗、新药研发提供了新的靶点。

安徽医科大学、上海交通大学附属新华医院等合作单位采用全基因组关联研究方法(GWAS),发现了特应性皮炎易感基因,这是目前亚洲地区首个、全世界样本量最大的

特应性皮炎全基因组关联易感基因研究,标志着我国在该病的易感基因研究方面跻身世界先进行列。该研究前后历时 3 年多,采用全基因组关联研究方法,对近 2 万例特应性皮炎患者和健康对照者进行易感基因研究,在人类基因组 2 个区域内发现了与该病发病密切相关的 4 个易感基因,同时证实了既往在欧洲和亚洲人群中曾报道的易感基因 *FLG*。该研究实现了亚洲人群、欧美人群的国际性合作,突破了研究人群单一的局限,具有代表性和科学性。相关研究结果发表于 2011 年 6 月的《自然——遗传学》(*Nature Genetics*) 杂志。

2011 年,我国科学家在食管癌、肺癌、胃癌和胰腺癌等实体瘤研究方面取得了一系列重要成果。其中,各类肿瘤相关易感基因的发现促进了临床医学与基础医学两个方面的研究者对肿瘤发病机制的深入认识。

胃癌是全球最主要的死因之一,位居世界癌症死亡最常见原因的第二位,在中国部分地区,胃癌死亡占据所有癌症死亡的 42%。2011 年 10 月,上海交通大学 Bio-X 研究院、南京医科大学、中国医学科学院和北京协和医学院等单位共同合作,通过一项基于 4924 例胃癌患者和 5882 例正常对照样本的大规模全基因组关联分析,揭示了染色体 3q13.31 区域和 5p13.1 区域内的基因与胃癌的发病机制相关,相关论文发表于《自然——遗传学》(*Nature Genetics*) 杂志。

胰腺癌是恶性度最高、预后最差的一种肿瘤,患者的 5 年生存率一般不到 5%。中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所肿瘤医院林东昕、王成峰教授等人的胰腺癌易感基因研究获重大突破。他们通过全基因组关联研究,鉴定出 5 个与胰腺癌相关的新的遗传区域或易感等位基因。该研究结果推进了对胰腺癌发生发展机制的认识,同时也为胰腺癌的预防和治疗提供了潜在的靶点。相关研究成果发表在 12 月的《自然——遗传学》(*Nature Genetics*) 上。

此外,我国在心律失常易感基因与致病基因以及衰老相关基因研究方面也都取得了不俗的成绩。

(六) 医学基因组学、蛋白质组学研究进步巨大

2011 年 11 月,华大基因和罗氏公司联合宣布已成功研发出全新人类白细胞抗原系统区域基因捕获技术。全新人类白细胞抗原系统区域序列捕获技术,主要集中在探针设计和捕获流程,极大地提高了对人类白细胞抗原系统区域的覆盖度和捕获效率,可覆盖高达 97% 以上的人类白细胞抗原系统区域,并且对信使核糖核酸区域更是实现了几乎 100% 的覆盖。此外,该技术还可实现多样品的有效捕获,极大地节约了研究成本。与新一代高通量测序技术的高效结合,将为人类疾病及医药研发等相关领域带来更多新的发现。

高通量、全局性研究特定生物系统内所有蛋白质的相互作用网络是国内外研究的热点和难点,因此,中国科学家在国际上率先提出“人类肝脏蛋白质组计划”。军事医学科学院杨晓明、贺福初与合作单位的科研人员完成了第一个也是目前世界上最大的人类器官蛋白质相互作用网络框架,标志着我国在人类蛋白质相互作用网络研究领域进入世界先进水平。他们筛选了 5026 种人类肝脏蛋白质相互作用,共获得 2582 种肝脏蛋白质

之间的 3484 种高可信度相互作用, 其中 92% 为人类首次发现。该研究为类似研究提供了可借鉴的研究思路; 在国际上首次采用蛋白质相互作用网络阐释人类器官的功能调控特点; 为认识肝脏疾病发生的分子机制以及预防、诊断标记物和治疗靶点的发现奠定了基础。相关结果发表于 2011 年 10 月《分子系统生物学》(*Molecular Systems Biology*) 杂志。

上海交通大学医学院附属瑞金医院上海血液学研究所等单位的科学家们利用先进的外显子组测序技术对急性髓系白血病 M5 型(又称急性单核细胞性白血病, AML-M5) 患者的血液样品进行了筛查, 发现 112 名患者中有 23 例存在着 DNA 甲基转移酶基因 *DNMT3A* 突变, 比例为 20.5%。*DNMT3A* 突变体功能分析结果显示酶活性减少, 与组蛋白 H3 亲和力下降。因此, *DNMT3A* 突变与急性白血病高发病率及预后不良有着密切的关系, 并为疾病的诊断和预后评价提供了一个有潜力的生物标记。相关成果发表于 2011 年 3 月的《自然——遗传学》(*Nature Genetics*)。

(七) 神经精神疾病研究成果影响力逐渐扩大

癫痫是人群中发病率较高的一种疾病, 影响总人口的大约 1%, 中国约有 1000 万患者。浙江大学医学院神经科学研究所的研究人员的研究表明, 抑制性神经元上的 ErbB4 受体可以影响神经元的活性, 神经调节素 Neuregulin1 通过结合 ErbB4 受体, 增加其活性。该项研究表明 Neuregulin1 和它的受体 ErbB4 可能是癫痫的易感基因, 这不仅为探索癫痫抑制药物的新型有效分子“靶标”提供了研究方向, 而且还为治疗以神经元兴奋性改变为基础的脑疾病的新药筛选提供了研究基础。相关研究发表于 2011 年 12 月的《自然——神经科学》(*Nature Neuroscience*)。

中国科学院生物物理所、山东大学生命科学学院的研究人员获得了与神经退行性疾病相关的重要蛋白 Aprataxin 的同源物 Hnt3, 并公布了 DNA 复合物晶体结构的最新研究成果。遗传性神经变性病 I 型共济失调伴眼动失能症(AOA1) 与一类 DNA 单链损伤修复蛋白 Aprataxin 相关, 编码该蛋白的基因 *APT*X 的突变直接导致 AOA1 的发生。AOA1 是一种神经系统紊乱疾病, 主要病征为小脑萎缩、感觉神经病变, 导致运动协调丧失, 眼动不能等进行性残疾病损。该项研究报道了 Hnt3 蛋白及其与缺口 DNA、反应产物 AMP 复合物的三维结构及其功能作用的结构机理。相关成果发表于 2011 年 12 月的《自然——结构与分子生物学》(*Nature Structural & Molecular Biology*) 杂志。

复旦大学医学神经生物学国家重点实验室研究人员经过 3 年多的研究发现, 戒断成瘾药物后所产生的痛苦与激活脑内另一个脑区杏仁核多巴胺系统有关, 提示如果对杏仁核多巴胺系统进行干预, 对减少“药物成瘾者”因环境因素导致的“药物复吸”顽症有重要意义。相关研究成果发表于 2011 年 11 月的《神经科学杂志》(*Journal of Neuroscience*)。另外, 复旦大学脑科学研究院马兰教授研究团队经 3 年多的研究, 发现一种在体内广泛存在的蛋白激酶 GRK5 在神经系统中的功能, 以及调节神经元形态和可塑性的新机制, 这将给神经元发育异常引起的孤独症和唐氏综合征等疾病的治疗和药物研发提供新的思路。该发现于 2011 年 11 月刊登在《细胞生物学期刊》(*The Journal of Cell Biology*) 上。

复旦大学脑科学研究院、复旦大学医学神经生物学国家重点实验室杨振纲教授等研

研究者经过 3 年多的艰辛工作发现成年猕猴和人类的大脑中存有神经干细胞和新生的神经元,并首次详细描述了由神经干细胞生成的新生神经元的特征及迁移路线,该成果为人类脑损伤后神经再生带来新的希望。2011 年,相关系列论文陆续发表在国际主流学术期刊《神经科学杂志》、《细胞研究》和《欧洲神经科学杂志》上,并引起国内外同行的关注。

2011 年 10 月,中国科学院上海生命科学研究院神经科学研究所的研究人员报道了通过基因水平的操作调节小鼠特定脑区的活性,从而实现了对小鼠行为的调控,揭开社会等级的神经环路机制。这一研究成果公布在《科学》(*Science*)杂志上。这项工作首次为研究社会等级建立起了简单而可靠的行为学范式,将引领对社会等级的神经环路机理的进一步研究。此外,由于社会等级对许多生理、心理机能(如焦虑、成瘾、抑郁、生育等)都有重要影响,这项研究也将帮助人们更好地了解这些相关行为或情绪的调节机制。

(八) 老年疾病、衰老研究逐步升温

哈尔滨工业大学生命科学学院的研究人员观察到蛋白聚合体在细胞中形成的稳定纤维结构与肌动蛋白骨架结构位置重合、敲除细胞极化机制导致细胞蛋白聚合体的隔离缺失等现象,进一步证实了蛋白聚合体的隔离是肌动蛋白和极化机制所参与的主动过程。此发现纠正了以往认为该隔离机制是一个完全被动过程的看法。国际同行认为,该成果对衰老和神经细胞退化性疾病的研究有重要意义。相关成果发表于 2011 年 12 月《细胞》(*Cell*)杂志。

长春应用化学研究所曲晓刚研究员领导的生物无机化学/化学生物学研究团队在老年痴呆症药物筛选、作用机制和端粒、端粒酶的功能调控及特殊结构核酸识别等方面取得了系列创新性的研究成果。该研究团队利用化学、分子生物学、生物化学、生物物理和现代波谱学等手段,构建了筛选 AD 病病变蛋白 A β -ECFP 细胞筛选体系,发现一些特殊结构类型聚金属氧酸盐能够调控 A β 的聚集。细胞学、酶学、生物物理等多种实验结果表明,聚金属氧酸盐能够抑制 AD 病病变蛋白 A β 纤维结构的形成。抑制效果与聚金属氧酸盐的结构、所带电荷数及体积密切相关。研究成果作为封面文章发表在 2011 年 5 月的德国《应用化学》(*Angewandte Chemie International Edition*)上,并被美国最近一期《化学与工程新闻期刊》(*C&EN*)亮点报道。

(九) 结语

回顾整个基础医学领域,2011 年我国本土科学家取得了丰硕的成果。我们已经清楚地观察到我国医学科研领域旺盛的生命力以及逐渐成长起来的国际竞争力。同时,我们也可以清楚地看到,我国基础医学研究在已经取得进步的基础上,仍有相当大的上升空间。例如,在整个科研领域的布局上,除了现在已经呈现出较强竞争力的肿瘤研究以及人类医学遗传学领域研究的快速发展之外,我国科研工作者也可以进一步扩大研究视野,在重大疾病的更深层次的机制研究方面加强研究力度,从而为进一步的转化医学发展奠定基础。转化医学这一现代医学理念的新发展,已逐渐成为全球医学、生物交叉科学和研究基金支持的导向性趋势。提倡和推进转化医学研究是我们所共同关心的提高医药