



ZHEJIANG UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

新闻 |



高级搜索

[首页](#) | [关于我们](#) | [综合服务](#) | [师资队伍](#) | [教育教学](#) | [科学研究](#) | [医疗服务](#) | [招生招聘](#) | [合作交流](#) | [学生工作](#) | [校友汇](#)

[当前位置](#) : [首页](#) >> [科学研究](#) >> [科研成果](#) >> [浙江省科学技术奖](#)

## 2010年度获奖科技成果——省部级

发布日期：2011年07月11日 00:00:00 来源：

[【打印 | 关闭】](#)

阅读次数：1162

### 2010年省部级获奖情况

#### 浙江省科学技术奖一等奖

角膜移植眼表重建新技术及角膜病诊断新方法的开发研究  
 支气管哮喘发病的免疫学机制研究  
 阻断出生缺陷、促进子代健康关键技术体系的创建与推广应用  
 慢性粒细胞白血病靶向治疗及异基因造血干细胞移植最新策略的建立

#### 浙江省科学技术奖二等奖

子宫内膜癌的基础与临床系列研究  
 下腰椎椎间融合的相关研究  
 内皮祖细胞的功能及其对受损肺血管内皮细胞的修复作用  
 颌骨复杂病变畸形CAD/CAM相关新型个性化治疗的临床研究  
 新型再生活性微米改性人工种植体的开发研究  
 生物芯片技术在消化系统疾病中的应用基础和临床研究  
 树突状细胞等在艾滋病感染中的作用及抗病毒治疗免疫重建研究  
 表面处理与牙齿硬组织/羟基磷灰石粘结的研究  
 中药药效物质资源数字化辨析及发掘方法研究  
 中药代谢分析技术平台建立与应用  
 靶向抗肿瘤药物的设计和发现  
 5-脂氧酶/半胱氨酰白三烯受体在脑损伤中的调节作用

#### 浙江省科学技术奖三等奖

皮肤光老化过程中mtDNA突变及氧化应激改变研究  
 提高婴幼儿重症复杂先心病手术疗效研究  
 脑表面结构磁共振三维重建、仿真显示技术及其应用的研究  
 表皮生长因子受体及变异体在喉癌发病机制中的相关问题  
 脑血管病外科治疗的基础与临床研究  
 感觉神经TRPV1受体在心肌缺血和血压调节中的作用及其机理探讨  
 曲安奈德对脉络膜新生血管的防治作用及机制研究  
 子宫肿瘤差异蛋白质组的研究  
 类风湿关节炎发病机制及抗炎治疗的研究  
 改良的无呼吸试验在脑死亡判定中的可行性研究  
 多中心重症监护网络平台的试验和临床应用  
 胃癌增殖转移相关基因与靶向免疫毒素联合化疗作用的研究

### 角膜移植眼表重建新技术及角膜病诊断新方法的开发研究

姚玉峰 裴文亚 张 蓓 张永明 周 萍

角膜病是眼科常见的致盲性疾病。深板层角膜移植不但达到与穿透性角膜移植同样效果的角膜透明性，且不发生排斥反应，但手术难度较大。本项目重点开发了一种新的深板层角膜移植技术，并针对真菌性角膜炎、复发性胬肉及遗传性角膜变性的诊治，开发了系列新的手术治疗和诊断技术。1、创立了全植床深板层角膜移植术。这一新型的角膜移植术后不发生排斥反应外，技术步骤简化、难度降低、手术时间缩短、并发症减少，能暴露全植床的后弹力膜。采用该技术已成功治疗230多例患者，并多次在美、日和欧洲等地学术会议上做邀请讲演。为配合该手术开发的组合器械和为拓展供体来源建立的异种角膜基质脱细胞技术。2、建立玻片培养法用于角膜炎分离菌株的鉴定，该方法较已报道的培养法更加简便、对真菌的形态观察更加清晰、菌种的鉴定准确性更高。在此基础上，建立了Etest药敏试验测定菌株对抗真菌药物的敏感性。至今已鉴定了600余株临床分离的真菌及获得药物敏感性数据以指导临床药物治疗。3、开发了针对复发

性骨肉或烧伤导致的重度眼球粘连、眼球活动受限、眼表异常疾病的新手术-三联眼表重建手术,包括术中应用丝裂霉素C,联合羊膜移植和自体角膜缘-结膜移植。该手术可同时达到恢复眼表面平整、重建结膜穹隆结构、恢复正常眼球运动以及正常眼表细胞表型。目前已成功治疗25例多次复发性骨肉病例4、开展遗传性角膜基质变性的诊断和治疗方面的研究,建立了胶滴状角膜变性的基因诊断方法,发现了两个新的TACSTD2致病基因位点;发现了导致格子样角膜变性复发的异常蛋白来源的新的依据,修正了上皮来源学说的错误所在;首次发现了遗传性角膜病后弹力膜前基质变性在细胞水平的特征性表现。研究成果直接使850余例患者受益,通过举办国家级学习班,在国内12家大医院推广应用,应用总病例近1000例。发表9篇学术论文,其中SCI收录论文6篇,获2项国家发明专利。项目获2010年浙江省科学技术一等奖。

### 支气管哮喘发病的免疫学机制研究 沈华浩 王 凯 李 雯 王莘莉 黄华琼

哮喘是最常见的慢性疾病之一,发病机制错综复杂,至今尚未完全阐明。本研究对哮喘发病机制中嗜酸粒细胞与哮喘发病之间的关系,骨髓祖细胞在哮喘发病中的作用,激素的骨髓作用机制等方面进行了深入研究。

1、采用荧光跟踪、转基因和基因敲除、细胞运输等技术研究了嗜酸粒细胞在哮喘发病中的作用,发现体外过继嗜酸粒细胞可直接导致哮喘的病理生理改变,首次证实并阐明了嗜酸粒细胞与哮喘发病之间存在直接因果关系。这是自1879年发现哮喘患者存在嗜酸粒细胞增高现象以来,国际上第一次关于嗜酸粒细胞可以直接引起哮喘发病的实验研究报道,开辟了哮喘靶向治疗研究新领域。

2、在国内外首先阐述了哮喘发病的祖细胞-Eotaxin-CCR3调控新机制,证明哮喘小鼠通过上调CD34+祖细胞上CCR3的表达来促进外周血和气道局部的Eos的募集,CCR3/eotaxin参与了CD34+祖细胞的趋化以及Eos局部炎症浸润的病理过程。发现CCR3抗体可抑制哮喘小鼠气道炎症及骨髓CD34+祖细胞的迁移和分化。制备了鼠抗人CCR3单抗,可能会成为一种有前景的治疗哮喘气道炎症的新策略。

3、在国内外首次阐明了ROS在气道黏蛋白MUC5AC表达中的关键作用,证实PKC-Nox-ROS-TGF- $\alpha$ 信号途径介导MUC5AC表达的上调;首次阐明多重感染依赖TAK1-MKK3/6-p38MAPK-AP-1和TLR2/4-MyD88-ERK-AP-1信号通路协同上调气道MUC5AC的表达,为进一步阐明哮喘气道黏液高分泌的分子机制提供新的思路,为筛选新的气道黏液高分泌的治疗靶点提供重要依据。

4、发现激素可以通过抑制CD34+祖细胞的迁移和分化、而不是通过传统认为的抑制IL-5途径而减轻气道炎症和气道高反应性的新机制。

5、建立了包括稳定的哮喘急/慢性炎症模型和气道重构模型,以及与人各生命阶段相对应的哮喘动物模型。

发表SCI论文19篇,总影响因子44.772。截止2009年3月11日,10篇代表性论文共被引用123次,其中他引103次,单篇文章最高引用75次。中文核心期刊发表论文45篇,被引用220次,其中被他人引用201次。项目获2010年浙江省科学技术一等奖。

### 阻断出生缺陷、促进子代健康关键技术体系的创建与推广应用

黄荷凤 吕时铭 徐晨明 高惠娟 金 帆

我国是出生缺陷率最高的国家之一。尽管“三级”预防起了一定的作用,但在阻断出生缺陷的关键技术创新,尤其针对特殊人群出生缺陷的防控体系建立和推行积极性优生方面一直无重大突破。针对普通、高危和目标人群,本项目开发、推广并优化阻断出生缺陷、促进子代健康的关键技术体系,建立了国内规模最大、技术全面的出生缺陷阻断技术平台和临床基地,对重大出生缺陷进行了更有效、更早期、更快捷的诊断和干预。

建立了中国人群重大出生缺陷筛查标准,提高了筛查的种族针对性和效率;创建了双胎妊娠筛查标准,拓宽了筛查人群;建立了中国人群酌情三联筛查方案,提出了高龄孕妇的筛查策略,优化了筛查方案并节省了成本;发明了实时定量PCR检测21号染色体数目的快速诊断技术,提高了诊断效率;发明了复杂染色体异常诊断技术和淋巴细胞预处理优化技术,优化了产前诊断技术,提高诊断准确性和效率;通过对表皮松解性掌跖角化症、肝豆状核变性和进行性肌营养不良等的致病基因确立,成功实现了对常染色体显性、隐性和X连锁遗传病的产前基因诊断,并诞生了健康新生儿;创建了间期核转化技术,开发了一系列单细胞染色体和基因诊断技术,将出生缺陷阻断提前到胚胎着床前,为出生缺陷源头控制提供强有力的技术支撑。为保障助孕子代健康,开发了卵巢年龄综合评估技术;实施卵巢刺激方案个体化和微量化;优化体外受精和胚胎培养条件,发明了自身成熟卵泡液条件培养基;开发了配子、胚胎优选、保存和拯救技术;减少胚胎移植数,实施选择性减胎,减少严重助孕并发症;综合评估子宫内异位症、多囊卵巢综合征等生殖相关疾病的相关基因多态性、关键信号通路和遗传背景与卵巢反应性和生殖力的关系,建立生殖相关疾病预警和诊治体系,获得良好的临床效果。

依据创建并优化的技术体系,实施了产前筛查200,000余例,完成10,000余高危孕妇的产前诊断和150个遗传病家系的孕前和产前基因诊断,阻断了350个严重缺陷儿的出生;着床前诊断成功率和健康新生儿出生符合率达100%;每年诊治118,000名生殖障碍患者,实施优化的助孕技术,临床妊娠率稳定在44%以上,健康新生儿出生率达99.5%,研究成果在25个省市236家医院推广应用。获发明专利4项、软件著作权1项,发表论文200余篇,其中SCI源刊32篇,SCI他引68次。项目获2010年浙江省科学技术一等奖。

### 慢性粒细胞白血病靶向治疗及异基因造血干细胞移植最新策略的建立

黄河罗 依 赵妍敏 施继敏 谭亚敏

慢性粒细胞白血病(CML)占成人白血病的15%,中位生存期为39-47个月,5年生存率仅为25-30%。酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)开创了CML的分子靶向治疗时代,但异基因造血干细胞移植仍是CML唯一的治愈方法。我国CML治疗面临TKIs治疗费用昂贵,患者需终身服药,停药后出现复发;TKIs耐药比例不断增加;CML病人年轻,治疗周期长。因此,急需建立一套符合中国国情的CML患者的治疗策略。

针对中国CML的发病特点和治疗现状,自主开展CML分子靶向治疗和异基因造血干细胞移植的研究,创新性地提出了CML分层治疗策略,既利用靶向治疗的高效性,又通过移植实现了疾病治愈的可能,避免终身用药,节省了医疗费用,实现了CML治疗中关键技术的革新。(1)首次在国际上报道了中国CML的流行病学特征和治疗现状;(2)首次报道中国CML患者经伊马替尼治疗的5年总生存率为74.8%,提出了经济因素为中国CML患者疾病进展的独立危险因素;(3)对CML慢性期患者,创新性地提出了减剂量预处理移植联合伊马替尼的治疗方案,有效降低了移植后并发症的发生率和死亡率,I-II度和III-IV度aGVHD发生率分别26.9%和0,应用伊马替尼可有效预防和治疗移植后的分子学复发和细胞生物学复发,患者3年总生存率达到81%;(4)对CML进展期患者,证实清髓性移植联合酪氨酸激酶抑制剂为最优方案,患者4年无病生存率为63.5%,较以往疗效有显著提高;(5)首次分析了CML患者KIR的基因学特征,研究发现中国CML患者接受无关供者移植后复发风险降低与KIR配体缺失密切相关。该成果已在本院广泛应用,并在上海长海医院、长征医院等共9家三甲医院成功推广应用。发表论文19篇,其中SCI收录7篇,总影响因子25分,中文一类期刊12篇,被引用41次;在亚太CML专家会议、欧洲骨髓移植年会、美国血液学年会上作大会报告。项目获2010年浙江省科学技术一等奖。

### 子宫内腺癌的基础与临床系列研究

万小云 王新宇 毛愉燕 吕卫国 谢 幸

子宫内腺癌是妇科常见的恶性肿瘤,但病因及发病机理尚不明确。虽然早期患者的手术治疗有较好的疗效,但仍有相当一部分病例在治疗后复发,且手术的范围如是否行腹膜后淋巴结切除等尚有争议,年轻患者也因手术切除而失去生育功能。本课题组针对子宫内腺癌诊治上存在的实际问题,开展了一系列相关的基础与临床研究。在发病机制方面,研究并证实了子宫内腺癌的发生和发展过程中,细胞的自噬活性改变发挥了重要的作用,并证明AKT和ERK基因参与了自噬活性的调节,AKT/mTOR与MEK/ERK两条信号通路之间相互作用。还首次报道了外源性PTEN基因能成功地导入由于PTEN基因缺失性突变而不表达内源性PTEN蛋白的子宫内腺癌细胞系Ishikawa细

胞,并能有效地抑制Ishikawa细胞生长,同时还明显地增强了癌细胞对staurosporine、阿霉素等化疗药物的化学敏感性。这些研究有非常重要的临床意义,特别是为进一步探索新的治疗方法如基因治疗联合化疗及新的药物提供了新的方向和基础。在临床方面探索了阴道三维超声判断子宫内膜癌肌层浸润的敏感性等客观量化指标,PTEN基因表达与子宫内膜癌分化、肌层浸润深度以及淋巴结转移等术前高危因素的关系。研究提出子宫内膜癌术前评估中诊断性刮宫标本的肿瘤分级并不能正确的预测最终的组织学结果,对临床I期子宫内膜癌患者应进行全面的分期手术。研究还发现对有经验的妇科肿瘤医师术中剖检子宫内膜癌标本并进行肉眼观察对评估子宫内膜癌肌层浸润是一种非常有效且简单的方法。此外,对年轻渴望保留生育功能的早期子宫内膜癌患者,本研究提出孕激素联合辅助生育技术的治疗方案似乎是安全有效的。发表论文27篇,在SCI科学引文数据库中收录6篇,共被引42次。被上海仁济医院、丽水市中心医院等多家医院应用于临床,取得了良好的社会效益。项目获2010年浙江省科学技术二等奖。

### 下腰椎椎间融合的相关研究

范顺武 方向前 赵凤东 赵兴 顾传龙

椎间融合是治疗下腰痛最常见和有效的外科方法之一,但手术相关的诸多问题仍然不清,如手术适应症的选择及其依据、手术的微创化处理、骨性融合的评估方法、邻近节段退变、手术对软组织损伤的评估、术后假关节形成、融合器沉降、“融合病”等。本项目紧紧围绕当前椎间融合出现的相关问题展开,以下腰痛相关的解剖学和生物力学研究为基础,创新性地应用符合解剖特征和微创理念的手术方式,并在骨性融合评估、软组织损伤评估、邻近节段退变等方面获得较大的研究成果。1、首次研究不同区域骨性终板的生物力学特征;2、首次提出“先撑开后复位”的手术技术,用于治疗中重度腰椎滑脱,极大改善了手术疗效;3、首次应用螺旋CT三维重建观察融合术后骨性融合情况,摸索出最佳的扫描和重建参数;4、最早应用MRI、生化指标和肌电图等方法综合评估融合术后软组织损伤。研究成果在全国近20家医院得到了推广应用。应用“先撑开后复位”技术治疗腰椎滑脱,极大改善了手术效果,降低了手术并发症,并降低了相关的治疗费用。通过对椎旁软组织损伤的研究,培养了临床医生对软组织保护的意识,从而极大降低了术后腰痛的发生率和相关的治疗费用。通过螺旋CT三维重建,客观正确地评估了融合术后骨性融合情况,为临床诊疗提供客观依据。相关研究成果已发表文章82篇,其中SCI期刊13篇,共被引用20次;国内期刊30篇,共被引用27次;国内二级期刊文章39篇。此外,申请发明和实用新型专利各一项(授权)。编写和翻译专著各一本。项目获2010年浙江省科学技术二等奖。

### 内皮祖细胞的功能及其对受损肺血管内皮细胞的修复作用

陈君柱 王兴祥 张荣芳 尚云鹏 朱军慧

特发性肺动脉高压(Idiopathic pulmonary artery hypertension,原名原发性肺动脉高压)是一种恶性肺血管疾病,其基本病理特点是远端肺小动脉内膜增生、丛样病变、中膜肥厚、肌化和血栓形成,管腔逐渐闭塞,肺动脉压进行性升高,最终导致右心衰竭。内皮功能障碍在特发性肺动脉高压的启动以及后续的发展过程中扮演关键角色,而前者的本质是内皮损伤与修复之间的失衡。研究表明内皮祖细胞(endothelial progenitor cell, EPC)在内皮损伤后的修复中发挥重要作用。EPC是一类能增殖并分化为血管内皮细胞,但尚未表达成熟血管内皮细胞表型,也未形成血管的前体细胞。研究发现,EPC不仅参与人胚胎血管生成,同时也参与出生后血管新生和内皮损伤后的修复过程。我们的前期工作中证实了EPC与肺动脉高压的发生发展确有一定联系。特发性肺动脉高压患者EPC数量减少,黏附和增殖功能低下。在野百合碱诱导的肺动脉高压beagle犬中,同样观察到EPC数量减少、功能受损。最近,Marsboom等报道低氧诱导的肺动脉高压小鼠EPC功能也持续低下。肺动脉高压发生发展过程中EPC数量减少和功能受损,提示EPC可能是治疗这类疾病的一个潜在靶点。基于以上理论,我们观察EPC移植对肺动脉高压的影响,并进一步研究EPC移植的作用机制。研究结果发表论文10篇,其中SCI收录9篇,总影响因子达到30。相关论文被引用376次,且在J Am Coll Cardiol发表的论文被评为杂志年度亮点文章。项目获2010年浙江省科学技术二等奖。

### 颌骨复杂病变畸形CAD/CAM相关新型个体化治疗的临床研究

平飞云 严奉国 徐昕 何虹 刘雁鸣

课题组通过CAD/CAM技术对颌面部骨骼的病变、缺损和畸形的诊断和治疗作出了创新性的设计和改进:(1)采用CT扫描三维重建结合CAD/CAM技术制作三维仿真头颅模型,在三维仿真头颅模型上进行模拟手术,对各种原因导致的颌骨缺损进行修复。不仅对传统的血管化腓骨移植术进行了针对患者局部解剖条件的个体化改进,同时也创造性地提出了定向两次牵引成骨术修复颌骨大范围缺损的术式,使得累及下颌骨体部和升支的大范围缺损也可通过非植骨的方法获得令人满意的修复,在下颌骨大范围缺损修复上较血管化腓骨移植术有无可比拟的优点,达到真正意义的形态和功能整复,取得了较好的社会效益。(2)对腭裂上颌骨腭板骨缺损进行了人工骨板修复,并利用鼻咽纤维镜对腭板骨缺损人工骨板修复与腭咽闭合功能的关系进行了研究。采用颌骨CT扫描,三维重建和快速成型技术通过软件制作精确的三维仿真头颅模型,在仿真头颅模型上直观定点、测量,与牙颌模型测量相结合,分析腭裂修补术和腭板腭板植骨术对上颌骨生长发育的影响。为腭裂手术与颌骨生长发育的相关研究提供了一种新的测量研究手段。并通过对颌骨生长发育的三维分析,测量指标的确定,为这一研究领域提供参考标准。进行颌骨生长发育评价的软件开发,实行产业化,为临床唇腭裂正颌及正畸治疗提供指导。(3)双侧颞下颌关节强直伴小颌畸形同期牵引成骨治疗。三维头颅模型为模拟颞下颌关节强直牵引成骨术同期小颌畸形牵引成骨提供了精细的操作平台。可以确定双侧颞下颌关节强直的范围、确定截骨线;在下颌升支残端后缘设计骨传导盘,预制升支的个性化牵引器;确定双侧颌体部牵引的精确长度为后期正畸和正颌外科奠定基础;在双侧下颌体部确定截骨线,预制下颌体部的个性化牵引器;确定牵引器的长度、方向、固定部位,预先根据下颌骨表面形状对牵引器的固位臂弯制塑形,以达到固位臂与下颌骨表面贴合的效果,增强固位效应,防止牵引器松脱,完全仿真的模型外科大大缩短了真实手术时间、减少了手术损伤、降低了手术风险、有利于术后的恢复。治愈率高,效果稳定。在国内外属首临临床应用。发表相关论著13篇,其中7篇被SCI收录。在多次国际学术会议上主题发言。项目获2010年浙江省科学技术二等奖。

### 新型再生活性微纳米改性人工种植体的开发研究

严伟祺 王祥华 严世贵 张加理 冯刚

当前生物医用材料在临床治疗中越来越显出其重要作用,随着我国人口的老龄化和人们对口腔保健的日益重视,人工种植牙和人工关节正在得到推广应用,人种植体应用年增长率在我国已达约30%(远高于美国4%)。而我国目前尚缺乏知识产权的高新产品。鉴于进口产品羟基磷灰石(HA)涂层产品的昂贵和远期生物效应不确定性;鉴于我省高技术生物材料产业体系急需发展,立足生物医用材料的产业前沿,引导产业的技术更新和产品换代,将是培育我国和我省经济新增长点的最佳选择。本项目开发了一种适用亚洲人的新型再生活性仿生纳米涂层人工关节和种植牙产品材料,使种植体材料具有通过化学键和周围骨组织紧密结合的能力,并具有独特的纳米结构和高生物活性及骨引导性。该项目重要的技术环节和临床前的生物功能和安全性评价已完成,并设计制备出应用样品。这种新型材料具有纳米尺寸的生物效应及骨再生性能,且与国内外当今材料表面HA物理喷涂产品相比,工艺大大简化,表面生物活性层更有效稳定,解决了现有的等离子喷涂种植体面临着难以克服的二种材料的界面技术问题,其物理性能和生物指标均达到和超过国外同类产品,并明显节约成本。

项目首次提出了人工种植体表面微纳米涂层结构概念和改性方法,通过新型仿生及微纳米涂层技术,制备了再生活性的微纳米涂层改性种植体材料,并将植入体的消毒和表面活性稳定二者结合,有效地防止假体松动,解决了传统人工种植体材料的生物活性及持久性薄弱等功能性问题。使其材料更为实用而具有创新性。已开发临床试验样品,经获得三证的协作企业的制备,在多中心临床应用于自愿病人29例,跟踪随访比较国外同类产品的疗效,取得了满意的初步临床结果。因该种植体经济有效,具有与骨结合的功能特性,展现出可观

的应用前景。该项目成果的积极推广,不仅有助于种植牙和人工关节产品的国产化,改善其疗效并延长使用寿命,可望成为新一代生物材料广泛用于人体硬组织的修复治疗,推动我国传统人工骨牙材料的发展。发表27篇论文(其中SCI论文20篇,EI论文7篇),获得专利2项,主参编了英文专著2部。项目获2010年浙江省科学技术二等奖。

### 生物芯片技术在消化系统疾病中的应用基础和临床研究

厉有名 陈韶华 虞朝辉 李 岚 郦圣捷

生物芯片技术是近20年在生命科学领域中迅速发展起来的一项高新技术。本课题组自2000年开始进行了生物芯片技术在消化系统疾病中的应用基础和临床研究,包括表达谱芯片、寡核苷酸多态性芯片、组织芯片、蛋白芯片和miRNA芯片技术在消化系统各疾病的预测、诊断和发病机制等领域研究中的开发和应用。(1)通过寡核苷酸芯片技术,制备了幽门螺杆菌克拉霉素耐药基因多态性检测芯片、瘦素及瘦素受体基因、PPAR- $\alpha$ 和PPAR- $\gamma$ 基因多态性检测芯片和乙醇代谢相关酶基因多态性检测芯片,为临床个体化用药、预测酒精性肝病及肥胖等相关疾病的易感性提供新的检测方法。(2)应用蛋白和组织芯片技术对消化系统的肿瘤研究有了突破性的发现:p53、p16、COX-2的独立或联合表达可作为预测消化系统肿瘤发生的参考指标;发现DEAD box polypeptide 3、eEF2、AIF、hnRNP A2、prostatic binding protein和TIM抗原联合检测对肝癌具有较好的特异性和敏感性;还发现胃癌、结肠癌的发生发展可能与Argonaute蛋白过表达有关,为消化系统的肿瘤标志物的探索和发病机制提供了新的线索。(3)运用高通量的基因表达谱芯片和miRNA芯片技术,获得了一系列与脂肪性肝病以及肝脏能量代谢相关的靶基因和miRNA,并对其功能进行深入研究,初步探索了茶多酚治疗酒精性肝病的疗效和分子机制;进一步阐明了脂肪性肝病的发病机制及肝脏缺血再灌注损伤、缺血预处理保护作用的具体机制,该研究成果还为脂肪肝是否适合作为肝移植供肝这一难题提供了理论基础。已在国内外学术期刊上发表论文27篇,其中SCI收录10篇(累计影响因子27.049),国际会议交流论文9篇,其中SCI收录3篇(累计影响因子32.238),论文共被国内外作者引用67次,其中他引165次,授权国家发明专利4项,获得计算机软件著作权1项,研究成果已在北京大学人民医院、上海交通大学附属仁济医院、第二军医大学附属长海医院等21家三甲综合性医院推广应用。项目获2010年浙江省科学技术二等奖。

### 树突状细胞等在艾滋病感染中的作用及抗病毒治疗免疫重建研究

吴南屏 靳昌忠 朱 彪 姚航平 郑 伟

我国艾滋病人数量直线上升,尤其是性传播感染占总感染人数的60%,但性传播的许多机制至今不明。研究发现树突状细胞(DC)是HIV性传播的关键,DC表面的DC-SIGN可携带HIV逃避粘膜免疫,进入淋巴结造成感染。DC-SIGN颈区多态性与HIV易感性有关,但中国人DC-SIGN颈区多态性与HIV易感性尚未见报道。此外,DC-SIGN启动子在性传播相关组织/细胞上的表达还不明确,病毒感染对DC功能的影响也不清楚。研究树突状细胞与HIV性传播的关系对预防性启动,降低HIV感染率意义重大。在艾滋病的治疗方面,我国实行免费抗病毒治疗以来,有效地降低了艾滋病的死亡率。恢复机体免疫功能是抗病毒治疗的目的,也是延长病人寿命的关键。由于我国抗病毒治疗起步晚,艾滋病人免疫重建的许多指标和免疫学特点还不清楚,免疫重建的效果也有待于进一步评价,并需要与国外治疗病人进行比较研究,以便对今后长期治疗可能面临的问题制定对策。

本项目研究了DC-SIGN的表达机制及其与HIV性传播的关系,在国内外首次发现DC-SIGN高表达于性相关细胞和组织,并发现DC颈区杂合基因与HIV感染有关,为了解HIV性传播机制、阻断HIV性感染提供科学依据。首次构建了HIV-gp120和IFN- $\gamma$ 的融合蛋白,并免疫小鼠,发现IFN- $\gamma$ 能明显增强gp20特异性抗体的表达和CTL杀伤活性,对增强HIV感染者特异性免疫反应有重要作用。在临床方面,对比研究了儿童艾滋病患者与成人患者的免疫状态,发现儿童艾滋病患者免疫活化明显高于成人患者,该研究填补了国内空白。国内首次发现,Th1/Th2免疫因子和趋化因子等细胞因子以及Fas和CD95、CD45RA、CD45RO、CD44等重要标志免疫分子的表达水平与HIV感染的发生、发展关系密切,HAART在重建艾滋病人免疫功能的同时也改善了这些细胞因子及免疫分子标志的表达,这些因子可以作为病程进展的辅助检查指标。我们还提出了CD4细胞在200~350/uL是进行抗病毒治疗的最佳时期的观点,为2009年国家抗病毒治疗指南改版提供了实验依据。国内外首次系统研究了我国HIV感染者/AIDS患者卡波西肉瘤相关疱疹病毒(KSHV)感染状态和HAART对其复制的影响,发现HAART治疗能够明显降低KSHV的复制,降低艾滋病人机会性感染的发病。通过对HAART免疫重建效果的评价,为临床治疗艾滋病、延长患者寿命提供实验依据和借鉴。本项目共发表文章36篇,其中SCI 9篇,被国内外文献引用33次(他人引用24次)。申请国家发明专利4项。项目获2010年浙江省科学技术二等奖。

### 表面处理与牙齿硬组织/羟基磷灰石粘附的研究

傅柏平 张 玲 王慧明 孙雪梅 沈晴映

随着牙体粘接技术的快速发展,牙体粘接修复在口腔临床上应用越来越广泛,为口腔临床修复开创了一系列新疗法。牙体粘接的关键性问题之一是牙体表面处理和牙齿硬组织的粘附问题。关于空气喷磨是否需要结合酸蚀以前一直存在争议。Yoshida等人(2000年)提出粘接/脱钙假说:羧酸对羟基磷灰石HA是脱钙或还是粘接,主要取决于羧酸钙盐在相应酸溶液中的溶解速度,而与羧酸的浓度及pH值无关。关于唾液污染对托槽粘附的影响的报道较多,但,唾液污染对自酸蚀粘附剂的牙釉质粘附强度的影响的报道很少。不同牙本质粘附剂对牙本质的封闭性能还不清楚。系列研究发现:1)喷磨后酸蚀能显著地减少复合树脂的微渗漏。50um比27um Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>微粒喷磨能更有效地减少微渗漏的产生。2)羧酸、含羧酸或磷酸酯的自酸蚀粘附剂对牙体硬组织/HA兼具脱钙和化学吸附作用。我们首先在国际上提出磷酸酯(PEAs)可与HA反应,形成一种可溶性PEAs-HA复合物使HA溶解,同时形成另一种难溶性PEAs-HA复合物吸附在HA上。3)唾液污染能显著地降低自酸蚀粘附剂的牙釉质微拉粘附强度,TEM发现牙釉质表面经抛光后也存在玷污层。4)现代牙本质粘附剂和脱敏剂均能显著地降低牙本质的渗透性。磷酸酯与羟基磷灰石的化学吸附研究为开发新型粘附剂提供理论基础。已发表相关论文近20余篇,其中在国内外权威杂志发表论著10篇。5篇论文被《SCI-Expanded》收录,共被引用29次,其中被他人引用27次。2005年,申请者在Biomaterials杂志上首先提出磷酸酯可与HAP形成一种可溶性的和另一种难溶性的磷酸酯-HAP复合物,并已被国际权威杂志引用十余次。且具重大的理论价值和潜在的经济价值。项目获2010年浙江省科学技术二等奖。

### 中药药效物质资源数字化辨析及发掘方法研究

程翼宇 张玉峰 王书芳 李云飞 瞿海斌

揭示中药复杂物质体系、辨识中药活性组分、发掘药效物质资源是创制现代中药及保障中药质量的科学基础,也是进行中药大品种技术改造或二次开发的关键。为加快研发我国自主创新药物,提升中药制药技术水平,急需建立中药药效物质辨析理论及资源发掘方法学,加紧储备中药药效物质等战略资源,并保护中药知识产权。本项目取得如下创新成果:(1)创建分离分析、不分离解析与推断解析相结合的计算机辅助中药分析方法学,分析了苦参等300余种中药材、一清胶囊等10余种中成药及温脾汤等古方化学物质,并应用于中药质量检测,代表性论文发表在权威期刊《Electrophoresis》、《Journal of Chromatography A》等。(2)创新采用二维色谱分离模式,建立适于高通量筛选的中药组分高效制备方法,解决了某些复杂中药组分标准化高效制备难题。(3)将筛选技术与仪器分析及信息处理等技术结合,创建了中药药效物质规模化筛选及自动辨识平台,包括:药效成分筛选在线LC/MSn辨识、细胞成像自动筛选等,已建31种抗肿瘤和心血管病筛选模型。(4)创建基于数据挖掘的中药药效物质群辨析及发现方法,相关论文被国际新药发现顶级期刊《Drug Discovery Today》引用。(5)创新提出多源信息智能管理、药效物质资源与信息资源整合方法等。已从300余种中成药或药材中制备出13000余个组分,采集了化学和生物信息,创建成功数字化中药组分库,为我国新药创制储备了一批中药药效物质资源;已新发现中药药效物质400余种。本项目获发明专利授权7项;共发表论文66篇,SCI收录54篇,被SCI他引174次,显著提升了中药研究的国际学术影响力;所涉基础研究紧密结合应用,已用于国家“重大新药创制”科技专项,并在中药质量分析、中成药二次开发及技术改造等方面得到应

用, 增强了中药新药创制核心竞争力。本成果对于保护和发掘利用我国中药药效物质战略资源、提高中药质量标准 and 制药技术水平具有重要价值。项目获2010年浙江省科学技术二等奖。

### 中药代谢分析技术平台建立与应用

曾 苏 蒋惠娣 余露山 姚彤炜 刘 瑶

我国新药研究开发的重要途径之一就是发掘我国的中药宝库。但是, 现代中药发展也面临种种困难。特别是对中药的代谢过程所知甚少, 妨碍了中药的更迅速发展 and 走向世界。随着中药及天然药物将大量涌现, 需在较高水平上筛选与评价这些化合物是否具有好的吸收、分布、代谢和排泄 (ADME) 特性的体外模型。这些模型将不仅能节约大量人力、物力和财力, 减少实验动物的使用, 加快新药研究速度和提高研究效率, 而且还能指导新药的结构改造与研制。主要研究成果如下: (1) 建立与表征MDCK细胞、人肠道Caco-2细胞和P-gp转基因细胞 (MDCK/MDR1细胞和Bcap37/MDR1细胞)、人肝脏PXR、CYPs和UGTs转基因细胞系。(2) 建立肠道微生物培养液、细胞培养液中同时测定黄酮类有效成分及其转化物的色谱分析方法、结构确证方法。在人肠道微生物、肠道Caco-2细胞、P-gp转基因细胞培养体系中鉴定转化物的结构, 研究中药有效成分的被动吸收和主动转运机制、透过性 (透过系数) 测定与细胞转运动力学。

(3) 应用人重组PXR、CYPs和UGTs研究对中药有效成分的亲和力与催化活性、对药物代谢酶的诱导与抑制作用。(4) 生物体内实验: 动物或健康志愿者服用杭白菊、四方蒿、三七、淫羊藿和银杏叶提取物后, 收集不同时间的尿样和血样, 测定经上述体外实验验证的有效成分及其转化物。(5) 选择杭白菊、四方蒿、三七、淫羊藿、天麻、银杏叶和土茯苓等的提取物及其所含的有效成分作为模型药物, 进行中药代谢研究, 研发中药新药。本项目应用中药代谢和细胞分子生物学技术, 研究临床前中药和天然药物代谢的共性和关键技术, 建立了肠道微生物培养系统, 肠道Caco-2细胞、MDCK细胞及MDCK/MDR1细胞和Bcap37/MDR1细胞, 肝PXR、CYPs、UGTs转基因细胞系, 表征快速、微量、高效的中药吸收和代谢的研究模型; 从体外到体内, 综合研究中药在细胞和基因水平的吸收和转化机理。本项目应用所建立的中药代谢分析技术平台为新药研发机构开展临床前中药和天然药物的吸收与代谢的技术服务。已发表了相关论文60多篇, 其中SCI收录40篇、编写著作1部, 共被引用325次, 获得新药临床批件2项, 获授权国家发明专利3项, 培养博士生6名, 硕士生16名。项目获2010年浙江省科学技术二等奖。

### 靶向抗肿瘤药物的设计和发现

刘 滔 董晓武 罗沛华 杨晓春 胡永洲

恶性肿瘤是严重危害人类健康和生存的重大疾病, 但国内尚无自主创新的靶向抗肿瘤新药。针对我国抗肿瘤药物研发的原创力不强的现状, 当前临床应用的细胞毒类抗肿瘤药物疗效差、毒副作用大、易耐药等问题, 从2003年开始, 以研究自主创新性的靶向抗肿瘤药物为目标, 围绕肿瘤发生发展过程中的关键靶点--肿瘤低氧、细胞周期蛋白依赖性激酶、微管蛋白等, 整合集成了先进的计算机辅助药物设计、合理药物设计, 并结合药物合成、分子药理学等新技术新方法, 开展了靶向新型抗肿瘤药物的设计、合成及活性评价研究, 主要包括新型低氧选择性抗肿瘤化合物、TopII抑制剂、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂、Combrestatin A-4及咪唑类微管蛋白的抑制剂等的设计及发现研究。①构建了多种神经实验结果证明有效的模型, 用于指导设计结构新颖的靶向抗肿瘤化合物; ②合成了1100多个具有自主知识产权的结构新颖的化合物, 建立了结构多样的化合物库; ③经药理活性评价, 获得了20多个高效低毒、具成药前景的先导化合物, 其中, 二个化合物已列入国家“十一五”《重大新药创制专项》候选药物, 其他化合物均已进入临床前研究。发表相关的研究论文 (SCI) 30篇, 其中10篇论文共被引用60次, 其中被他人引用36次; 申请中国发明专利 14项, 其中授权4项。项目获2010年浙江省科学技术二等奖。

### 5-脂氧酶/半胱氨酰白三烯受体在脑损伤中的调节作用

魏尔清 陈 忠 张泽萍 方三华 卢韵碧

脑缺血、脑外伤等脑损伤是临床常见致死、致残性疾病, 缺乏有效治疗药物, 研究其病理机制, 寻找新的治疗靶点和药物极为重要。炎症是脑损伤后的主要变化之一, 参与早期的脑水肿、神经元损伤、胶质细胞激活以及后期的脑重构, 已成为抗脑损伤、促进神经功能恢复治疗药物研究的新方向。白三烯 (leukotrienes) 是一类外周炎症最重要的炎症介质, 由细胞膜花生四烯酸经5-脂氧酶 (5-lipoxygenase, 5-LOX) 催化生成, 分半胱氨酰白三烯 (cysteinyl leukotrienes, CysLTs, 包括LTC4、LTD4、LTE4) 和LTB4两大类。其中, CysLTs在炎症中的作用更加重要, 其作用由CysLT1和CysLT2受体介导。已报道, 在脑损伤后白三烯释放增加, 但5-LOX和CysLT受体在脑损伤中的作用尚无系统研究, 这些分子能否成为脑损伤的治疗靶点, 受到国内外同行关注。自1999年起进行了长期和系统的研究: (1) 建立和完善了脑损伤研究平台, 包括分子、细胞、脑片、整体的脑缺血、脑外伤模型及客观、定量的评价指标, 已为企业评价了辅酶Q9和脑立神等多个脑损伤保护药物。(2) 明确了5-LOX/CysLT受体作为脑损伤新治疗靶点的可行性。在国际上首次发现CysLT1和CysLT2受体在脑内的表达和分布, 及其对脑损伤的调节作用和机制。首次发现并证明脑缺血后5-LOX激活的两条途径: NMDA-Ca<sup>2+</sup>和活性氧-p38 MAPK介导的激活途径。(3) 新型抗脑缺血药物的研究基础。首次发现并明确CysLT1受体拮抗剂对脑损伤的治疗作用; 还发现咖啡酸及米诺环素等通过抑制5-LOX激活而治疗脑缺血、脑外伤的作用; 在明确靶点的基础上, 建立了CysLT1和CysLT2受体拮抗剂的筛选模型, 并筛选获得有拮抗活性的系列化合物, 为脑损伤治疗新药研究提供了重要的基础。共发表论文62篇, 其中SCI收录31篇, 近5年被SCI收录论文他引165次, 单篇最高达27次; 申报发明专利1项。项目获2010年浙江省科学技术二等奖。

### 皮肤光老化过程中mtDNA突变及氧化应激改变研究

方 红 王懿娜 吴 炜 彭国平 王小勇

随着全球臭氧层的破坏和紫外线辐射的增加, 光老化出现泛发趋势, 皮肤肿瘤的发病率也逐年上升。流行病学调查显示, 皮肤肿瘤的高增长率与光老化的全球性流行存在着密切联系。因而切断光老化的发生和发展, 针对日光相关性皮肤恶性肿瘤的初始发生环节加以防治, 成为相关领域的研究热点之一。为进一步阐明mtDNA突变及其继发的氧化应激事件在中国人皮肤光老化过程中所起的作用, 本项目首先采用流行病学调查表方式在848例杭州健康人群中进行了光老化相关影响因素的流行病学调查, 在知情同意的前提下, 收集71个不同曝晒部位皮肤标本, 以实时荧光定量PCR检测mtDNA大片段缺失突变水平, 探讨其与紫外线照射之间的关系; 然后在体外培养的皮肤细胞中以UVB反复亚毒剂量辐射诱导应激性提早衰老 (SIPS) 状态, 并在这种UVB诱导的SIPS皮肤细胞中观察mtDNA缺失突变的累积; 并在此基础上, 观察异黄酮对SIPS皮肤细胞的保护效应及其作用机制。1. 完成了杭州地区人群光老化的流行病学调查和相关皮肤标本库的建立, 发现mtDNA大片段缺失的突变水平与年龄增长呈正相关, 其突变的累积可随UV照射而增加; 2. 构建了亚毒剂量UVB反复辐射诱导皮肤细胞进入SIPS状态的稳定模型; 3. 分析了UVB诱导的SIPS皮肤细胞中mtDNA的突变情况, 观察到两种重要的mtDNA大片段缺失突变 (4,977bp缺失和3,895bp缺失) 在SIPS细胞内的高频率和高拷贝突变; 4. 明确了异黄酮拮抗皮肤细胞SIPS的作用及其通过下调Redox蛋白p66Shc信号通路的作用机制。发表系列论文6篇 (1级杂志3篇, IM收录1篇, SCI收录2篇)。项目获2010年浙江省科学技术三等奖。

### 提高婴幼儿重症复杂先心病手术疗效研究

张泽伟 高 展 李建华 林 茹 舒 强

目前虽然大多数先心病可以得到满意的解剖矫治, 取得良好的疗效, 患儿术后能基本恢复正常, 但是复杂、重症先心病的外科治疗效果不佳。3岁以下婴幼儿及新生儿手术死亡率仍很高。提高婴幼儿复杂先心病的手术疗效已成为小儿心脏外科迫切需要解决的重要任务。

通过对重症婴幼儿先心病治疗的研究, 特别是新生儿重症复杂先心的研究, 如完全性大动脉转位、室间隔完整型肺动脉瓣关闭、完全

性肺静脉异位引流等,充分了解及掌握新生儿复杂先心病的病理生理,从而极大的提高了手术成功率。通过对婴幼儿重度肺高压先心病患儿手术适应证选择、术中肺保护、未成熟心肌的保护以及核素肺灌注的研究,能够在围手术期保护心脏及肺脏功能,降低术后呼吸衰竭及心脏衰竭,从而降低患儿死亡率。通过研究,解决重症婴幼儿先心病的治疗过程中的关键问题,扩大重症先心病的手术适应症,提高外科治疗水平,大幅度地增加手术量,提高手术效果及手术存活率,缓解供需矛盾,缩小我省婴幼儿先心病治疗水平与发达省市的差异(主要为北京、上海),使我省心胸外科治疗水平跻身于国际先进行列。完成相关论文42篇,SCI收录12篇。其中3篇SCI收录论文被引用16次,他引15次。已在省内外17余家兄弟医院得到广泛的开展,提高了婴幼儿的手术成功率,取得了良好的经济效益及社会效益。项目获2010年浙江省科学技术三等奖。

### 脑表面结构磁共振三维重建、仿真显示技术及其应用的研究

龚向阳 孙建忠 祝向东 王 谨 赵 嵩

非侵入性地直接观察活体脑表面结构对临床诊断和治疗有着特殊的意义,但是受走行方向迂曲、信号或密度差别小、形态结构变异多及颅盖、头皮软组织覆盖等因素影响,对脑表面脑回、脑沟及表面血管等解剖结构的三维重建、仿真显示目前尚不理想的方法,临床上未得到应用。本项目以脑表面结构三维重建、仿真显示方法和临床应用作为着眼点,开展了宽范围、多角度、系列性的研究:(1)创新性地探讨了使用扩散加权成像图像(DWI)作为原始图像,进行脑表面仿真显示的价值;(2)系统性地比较了不同磁共振扫描和重建方法的仿真显示效果,并对各种方法的优缺点及临床适用范围进行了分析探讨;(3)定量比较了依据二维、三维重建图像定位颅内病灶的结果,发现依据三维图像,不同医师的定位结果比较一致。而且,三维仿真显示图像对年轻医师及临床医师价值更大;(4)脑内的静脉系统对颅脑手术而言是非常重要的,脑表面的静脉还是手术中重要的标志。本项目首创一种配合“颅脑三维容积重建”和“颅骨/头皮信号去除”的技术,得到“仿真开颅术”图像,成功地实现了脑表面解剖结构和脑表面静脉的同时显示。该研究在以往的国内外文献中未见报告;(5)本项目应用“仿真开颅术”,国内首次应用于矢状窦旁脑膜瘤的术前评价,结果显示“仿真手术”与术中所见完全一致。发表文章9篇,其中SCI收录论文3篇。项目获2010年浙江省科学技术三等奖。

### 表皮生长因子受体及变异体在喉癌发病机制中的相关问题

杨蓓蓓 何建国 陈 嘉 曹 江 张 行

EGFR的许多基因重排最早在人类脑胶质母细胞瘤中确定的,其中最常见的是表皮生长因子受体III型变异体(EGFRvIII)。EGFRvIII可以不依赖于配体形成二聚体和自身磷酸化,导致不受调控的激酶结构的激活,刺激细胞增殖。学者们均认为EGFRvIII仅在肿瘤组织表达,而在正常组织不表达,而且这种剪切变异在融合位点新产生一个具有肿瘤特异性甘氨酸,使EGFRvIII成为特异性抗体攻击治疗肿瘤的一个热门靶点。喉癌组织EGFR mRNA水平扩增和表达上调似乎已无争议,但是我们还不知道喉癌组织EGFR mRNA的存在形式,是否存在EGFRvIII型变异体?分析喉癌组织中EGFRvIII型变异体表达及其与EGFR过度表达及受体异常活化的相关性,可能提示着在EGFR对于喉癌产生恶性生物学行为的部分机制,对开辟喉癌基因治疗新的靶点以及喉癌的预后分析有重要意义。1.表皮生长因子受体III型突变体在喉癌中表达的定量研究。本研究在国内外首次运用TaqMan探针逆转录-实时荧光定量PCR技术测定喉癌组织中表皮生长因子受体III型突变体(EGFRvIII)的表达。证实表皮生长因子受体III型突变体(EGFRvIII)在喉癌组织中有表达,虽阳性率不高,但具有良好的喉癌组织特异性,且更多地出现在EGFR高表达的喉癌组织,也似乎更多地出现在组织分化程度较低的喉癌组织中。自行设计的“实时荧光定量PCR检测表皮生长因子受体III型突变体的试剂盒”已申请国家发明创造专利(申请号:200710069872.3)。2.TaqMan探针逆转录-实时荧光定量PCR技术测定喉癌组织中表皮生长因子受体表达的定量研究。成功构建TaqMan探针逆转录-实时荧光定量PCR技术测定EGFR mRNA含量的方法,该方法中相关引物和探针均为自行设计,研究运用已证明其可行性,在客观准确定量EGFR mRNA的方法构建上具有创新性。3.EGFRvIII及活化型EGFR在喉鳞状细胞癌中的表达情况及相关性分析。这在国内外均无明确报道。发表SCI论文7篇,其中4篇论文共被引26次,他人引用26次。项目获2010年浙江省科学技术三等奖。

### 脑血管病外科治疗的基础与临床研究

张建民 陈 高 王 林 孙崇然 吴 群

脑血管病是威胁人类健康的常见病,无论儿童、青年或是中老年均可发病,是目前我国城乡居民第二常见的死因,也是致残率最高的疾病。我国各地年均发病率为219/100万。患脑血管病经抢救存活者中,50%~80%留下不同程度的致残性后遗症。脑血管病可以分为缺血性脑血管病和出血性脑血管病。其中缺血性脑血管病占75%-90%,因此,缺血性脑血管病是最常见的脑血管病。出血性脑血管病中的自发性蛛网膜下腔出血是死亡率最高的脑血管病。本项目是针对缺血性脑血管病和自发性蛛网膜下腔出血这两种分别为最常见和危害最大的脑血管病的预防、治疗以及损伤机制设计和实施的。1.导致缺血性脑血管病的主要原因是颈动脉狭窄,大块斑块和微栓子脱落致使脑组织缺血梗死。颈动脉内膜切除术用于预防缺血性中风的效果已经得到一级证据的支持。研究证实颈动脉内膜切除术在预防中、重度颈内动脉狭窄发展为缺血性中风的作用,并得到初步临床推广。2.大面积脑梗死内科治疗死亡率超过80%,大骨瓣减压术被用于治疗大面积脑梗死,其效果也得一级证据证实。但该术式也不是对任何病人都能取得满意的效果。研究确立了临床大面积脑梗死病人外科减压术的指南,规范外科治疗的适应证,有利于提高病人的生存率,改善病人的预后和生存质量。3.80%以上的自发性蛛网膜下腔出血是颅内动脉瘤破裂引起。该病发病早期容易出现再出血,再出血患者的死亡率为70%左右,因此成功的早期干预可以明显降低死亡率、致残率;发达国家已建立早期诊治的临床规范。既往由于诊疗设备和水平所限,早期病因诊治有一定难度和风险。通过在院内建立该病的早期诊疗流程,运行6个月,明显降低该病的死亡率和致残率;并在省内推广。4.在过去20年中,该病神经损伤的机理研究主要集中在血管痉挛方面,但血肿产物的神经毒性作用研究很少。研究初步阐明血管痉挛之外的神经损伤的重要机制,为蛛网膜下腔出血的基础与临床研究打下基础。通过研究,建立了缺血性和出血性脑血管病外科治疗的理论和实践体系,并在省内通过合作的形式初步推广。发表论文42篇,其中SCI收录的代表性论文10篇,被引49次,他引35次。项目获2010年浙江省科学技术三等奖。

### 感觉神经TRPV1受体在心肌缺血和血压调节中的作用及其机理探讨

郑良荣 王利宏 姚 磊 韩 杰 朱建华

冠心病、高血压是现代社会的常见病、多发病,严重危害人类的健康。本课题针对感觉神经末梢瞬时受体电位香草酸亚型1(TRPV1)在心肌缺血保护、血管舒张调节中的作用及其相关机制进行研究,采用基因敲除、心肌缺血再灌注、糖尿病神经病变等动物模型,应用心脏离体灌流心功能实时监测系统、离体血管直径变化实时监测系统及荧光免疫双重染色等先进的实验技术与方法。1.首次为TRPV1在冠心病心肌缺血保护上所起的作用提供了直接证据,初次发现TRPV1的下游途径CGRP并非完全通过其相应受体发挥心肌缺血保护作用,可能还有其它途径。2.首次报道了糖尿病神经末梢病变会引起心脏感觉神经末梢TRPV1及其神经递质CGRP、SP的表达和功能受损,进而影响心肌缺血保护功能,这可能是糖尿病易合并冠心病的发病机制之一。3.首次为TRPV1在高血压血管舒张功能调节过程中所起的作用提供了直接依据。研究结果将为冠心病及高血压的预防和治疗提供新的思路,作用于TRPV1及其下游途径CGRP、SP的靶向治疗能改善冠心病心肌缺血的自我保护机制,减少糖尿病合并冠心病的发病率,以及改善血管舒张功能调节。将来根据本研究结论研发的新药将极大地减少冠心病及高血压的发病率、致残率、死亡率,具有较好的经济效益和社会效益。在Circulation等发表6篇论文及摘要。并被引用52次。项目获2010年浙江省科学技术三等奖。

### 曲安奈德对脉络膜新生血管的防治作用及机制研究

童剑萍 沈 晔 李静华 卢 红 楼定华

年龄相关性黄斑变性是导致西方发达国家50岁以上人群不可逆致盲的首要原因。在我国,随着社会老龄化,而其他致盲原因又得到控制之际,年龄相关性黄斑变性成为成年人致盲的重要眼病和不容忽视的社会经济问题。该病致盲的原因中90%是由于脉络膜新生血管膜所致。脉络膜新生血管膜的形成是一个非常复杂的病理过程,目前的治疗手段非常有限、疗效不理想、费用极其昂贵,严重影响患者的生存质量,并给社会带来沉重的负担。因此探究脉络膜新生血管膜的病理机制,预防和治疗脉络膜新生血管膜成为实验、临床及社会的研究热点。目前的研究结果表明,新生血管形成与血管生成刺激因子和血管生成抑制因子之间的平衡密切相关。其中血管内皮生长因子(VEGF)是最重要的血管生长刺激因子,而色素上皮衍生因子(PEDF)是目前眼部最有效的内源性血管生成抑制因子。本项目应用于脉络膜新生血管的防治。共包括三部分内容:1.通过研究曲安奈德对人视网膜色素上皮细胞和人脐静脉内皮细胞VEGF、PEDF表达的影响,结果显示曲安奈德能抑制培养的视网膜色素上皮细胞和脐静脉内皮细胞中VEGF的表达,促进其PEDF的表达。提示曲安奈德对VEGF、PEDF的影响可能与其在临床上能抑制脉络膜新生血管的治疗作用有关。首次探讨曲安奈德抑制脉络膜新生血管的作用机理。2.通过对脉络膜新生血管患者房水中VEGF和PEDF的含量测定研究,结果显示其房水中的VEGF、PEDF含量显著高于对照组,提示脉络膜新生血管与VEGF、PEDF密切相关。首次测定脉络膜新生血管患者房水中VEGF、PEDF,为疾病的诊断、检测提供新的手段,并指导临床治疗。3.通过对光动力疗法(PDT)联合玻璃体腔注射曲安奈德治疗年龄相关性黄斑变性中心凹下脉络膜新生血管膜的临床研究,结果显示PDT联合玻璃体腔注射曲安奈德较单纯PDT治疗,能更有效地稳定视力。首次提出脉络膜新生血管的联合治疗方案,为致盲性眼病的治疗提出新的思路。发表论文7篇,其中SCI收录6篇,IM收录1篇,共被引用96次,其中被他人引用83次。项目获2010年浙江省科学技术三等奖。

### 子宫肿瘤差异蛋白质组的研究

朱雪琼 吕杰强 石一复 王繁 董克

子宫肌瘤和宫颈癌是妇科最常见的肿瘤,也是导致子宫切除的最主要的疾病,但发病机制未明。本项目(1)①选取10例子子宫肌瘤和其周围的正常子宫肌层组织,采用本课题组优化的双向电泳技术,获得了分辨率高,重复性好的子宫平滑肌瘤和正常子宫肌层组织的双向电泳图谱;②应用图像分析软件PDQuest比较分析蛋白斑点,发现了子宫平滑肌瘤中37个差异表达的蛋白质;③用电喷雾串联质谱成功鉴定其中10个差异表达的蛋白质;④另外选取25例子子宫肌瘤和其周围正常肌层组织,采用Western blot和免疫组化方法在蛋白水平、采用RT-PCR从mRNA水平进一步验证了差异表达的蛋白质Annexin I和14-3-3gamma,探讨其在子宫肌瘤发病机制中的作用。(2)①选取10例宫颈癌和其周围的正常宫颈组织,采用双向电泳技术,获得了分辨率高,重复性好的宫颈癌和正常宫颈组织双向电泳图谱;②应用图像分析软件Image Master 5.0比较分析蛋白斑点,发现了宫颈癌中55个差异表达的蛋白质;③用基质辅助激光解析及电离飞行时间质谱成功鉴定了其中32个差异表达的蛋白质;④另外选取20例宫颈组织及其周围正常宫颈组织,采用Western blot、免疫组化方法、组织芯片技术进一步验证了宫颈癌中差异表达的蛋白质Tyk2、S100A9和ZNF217并予细胞定位;⑤选取各期宫颈癌、宫颈上皮内瘤变、正常宫颈鳞状上皮组织,用免疫组化方法检测各组织中VEGF-C、MMP-9、PKC $\zeta$ 亚型、S100A9、RAGE的表达,分析其表达强度在各组织中的差异以及和宫颈癌临床病理指标之间的关系,发现:S100A9和其配体RAGE的表达在宫颈癌变中起着重要的作用,其表达与宫颈鳞癌的组织分化密切相关,而VEGF-C、MMP-9、PKC $\zeta$ 亚型与宫颈癌的淋巴结转移相关,在肿瘤细胞的扩散中起着重要的作用。发表论文20篇,包括SCI收录3篇。部分成果编入本课题组主编的人民军医出版社出版的《子宫肌瘤的现代诊疗》。同时,通过举办国家级继续教育项目等推动了我国和我省的子宫肿瘤的蛋白质组学的研究。项目获2010年浙江省科学技术三等奖。

### 类风湿关节炎发病机制及抗炎治疗的研究

姚航平 冷建杭 邵雪婷 冯永生 钱韵

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种自身免疫性疾病,主要表现为周围对称性的多关节慢性滑膜炎,常可导致关节软骨的破坏和骨的侵蚀,发病率约为0.5% - 3%。发病机制尚不完全清楚,且缺乏有效的治疗措施。本项目研究了IL-18等细胞因子、趋化因子及Th1/Th2失衡在RA发病机理中的作用,以及雷公藤等药物和构建的重组腺病毒AdmIL-18BP/IL-4在类风湿关节炎治疗中的作用。研究表明:①过度表达的IL-18、IL-18受体(IL-18R)、RANTES、MCP-1及SDF-1等多种促炎细胞因子及趋化因子参与RA的发生与发展的病理过程。②淋巴细胞改变,包括Th1/Th2细胞及其分泌的细胞因子失衡(以Th1细胞及细胞因子占优势)、淋巴细胞异常活化及表型改变等在类风湿关节炎发病机理中起重要作用。③他克莫司(FK506)能下调RA患者滑膜液B淋巴细胞的协同刺激分子CD86和T淋巴细胞的协同刺激分子CD154(CD40L)的表达,从而明显抑制RA患者关节滑膜液淋巴细胞的活化,减少细胞因子分泌水平。④雷公藤内酯醇能有效抑制IL-18及其受体的表达及活性,抑制IFN- $\gamma$ 表达,维持RA患者关节滑液中Th1/Th2细胞及其分泌细胞因子的平衡,抑制类风湿关节炎滑膜成纤维细胞(RASF) NF- $\kappa$ B活性,进而显著抑制TNF- $\alpha$ 诱导的RASF COX-2和iNOS的表达,并明显减少PGE2和NO的生成,这种作用能被FK506加强。⑤AdmIL-18BP/IL-4重组腺病毒在体内外具有显著的抗炎的作用,改善RA的关节病变,其机理可能通过调节Th1/Th2细胞的功能,增加IL-4、IL-10的表达,同时下降IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-18等炎症细胞因子的表达水平,同时抑制滑膜细胞NF- $\kappa$ B的活性,下降炎症介质COX-2、iNOS、PGE2和NO的表达水平而发挥抗RA的作用。本项目通过对RA免疫发病机理及抗炎治疗的研究,为阐述RA发病机理及将来RA靶向性抗炎治疗的临床应用提供科学依据。发表论文22篇,其中SCI收录论文6篇,被引用120次,申请国家发明专利1项。项目获2010年浙江省科学技术三等奖。

### 改良的无呼吸试验在脑死亡判定中的可行性研究

裘云庆 方强 张玲菊 罗本燕 陈俭

脑死亡作为临床死亡诊断标准已为一些发达国家和地区所接受。无呼吸试验(AT)是诊断脑死亡的必备条件,但是对于无自主呼吸的病人采取脱离呼吸机的方式存在着安全隐患因此不脱离呼吸机的改良无呼吸试验对脑死亡判定中的可行性研究显得非常有必要。本研究主要是对102例有效病例,在明确不可逆的深昏迷原因和脑干反射均消失,脑电图、经颅多普勒超声等检查初步判定符合脑死亡诊断标准的要求后,再进行无呼吸试验。1.对无自主呼吸的病人采取不脱离呼吸机的方式,进行判定;2.在机械通气下,应用VC-SIMV的模式既保证了呼吸机正常运行,又保证了氧气的供给。3.应用了PEEP为4-8cmH<sub>2</sub>O,进一步改善了氧合;4.通过试验始末的动脉血PaCO<sub>2</sub>数值的变化以及监测患者胸腹部呼吸运动判断患者有无自主呼吸。结果表明,以改良的无呼吸试验来判定脑死亡与传统的无呼吸试验是同样有效。本研究为我国脑死亡判断及脑死亡立法工作提供了科学依据。卫生部根据研究结果对《脑死亡判定管理办法》、《脑死亡判定标准》和《脑死亡判定技术规范》(成人)(征求意见稿)进行了修改、完善。已在省内十多家医院推广应用。发表论文8篇,其中SCI收录1篇,参与编写专著《脑死亡-理论与实践》。项目获2010年浙江省科学技术三等奖。

### 多中心重症监护网络平台的试验和临床应用

方雪玲 方强 陈俭 蔡洪流 邵浙新

危重病抢救水平直接影响了医院的病死率,并间接影响到医院的医疗纠纷数。缺乏有经验的危重病专业医生是基层医院危重病救治水平不高的主要原因。近年来,美国等发达国家利用物联网技术实现危重病远程监护,取得了很好的效果,但成本非常高,无法在中国应用。国内也有单位利用传统远程会诊系统进行危重症病例远程会诊,由于无法提供危重病监护所需关键实时信息等原因,效果不理想。由于缺乏可靠的多中心研究平台,中国在危重病医学领域的多中心大样本临床研究在国际上处于相对落后地位。项目通过多种信息技术、网络技术、物联网技术的综合运用和创新,使病人、设备、信息、专家紧密互动,克服了远程重症监护实现上的技术难点,实现了床边灵活移动、音视频互动交流、临床信息采集传输、生命体征信息实时采集、网络化患者数据收集和连续质控管理等关键功能,建立了覆盖浙江全省三级医疗机构的多中心重症监护新型医疗服务体系,实现了大医院床位的跨地区延伸,使专家突破地域和时间的限制,为更多危重患

者服务，提高了优质医疗资源利用效率，缓解看病难。建立了多中心大样本的临床研究平台，提升了临床科研效率和水平。项目覆盖浙江省5家省级医院、76家市县医院、江西、四川、贵州的3家市县医院。累计远程重症会诊3518例，远程持续监护233例，192次远程查房，126次远程专题教学和学术研讨；8次远程手术直播、远程护理培训和国际合作交流。建立了能够由网络保持同步联系的多中心大样本的固定临床研究平台。目前本中心网络内总监护床位768张，年收治危重病人总数>2.2万人。省级医院危重症会诊量提高了293.17%，远程重症会诊占会诊比例76.82%。专家省内异地会诊所需时间从平均的5小时降低到0.5小时。ICU平均病死率下降11.6%，床位利用率提高6.1%，危重患者转院率下降38.3%，医疗纠纷减少28.57%，平均住院费用下降12.5%。5.12地震发生后，浙江省据此迅速建立了国内首个支援地震灾区的网络医疗服务平台，温家宝总理现场视察并给予高度评价。在甲流爆发期，浙江省迅速建立了全省甲型H1N1流感网络救治平台，通过平台纳入了135例甲型H1N1流感患者进入临床观察研究和治疗，为浙江省甲流防控作出了重大贡献。项目获2010年浙江省科学技术三等奖。

**胃癌增殖转移相关基因与靶向免疫毒素联合化疗作用的研究**  
季峰 章宏 卢佩琳 崔峻辉 虞朝辉

胃癌的发病率和死亡率长期居高不下，在我国乃至世界范围承载着很高的疾病负荷。分子生物学技术的进步已经使整个学界把目光转向胃癌的分子模式上，尤其是基因芯片技术让我们认识到胃癌相关的基因定位。我们有必要进行这样系列研究，分别从胃癌的启动发生、增殖、侵袭转移这些生物学环节入手，锁定一些相关基因研究其在胃癌中的表达同时探讨它们在病人预后中的作用，避免了传统上要根据手术病理分期来判断预后的延迟性从而及早干预。同时结合肿瘤特异性的分子受体探讨免疫毒素联合化疗的作用，为个性化治疗服务。

1、胃癌启动相关基因表达与预后关系研究：对胃癌、癌旁和正常组织或癌前病变组织中FAT10和突变型p53、Survivin基因的表达进行检测，证实其在胃癌启动中的作用及预后相关性。2、胃癌增殖相关因子与预后研究：研究PCNA在胃癌中的表达，结合c-erb- B2的表达来探讨其和胃癌增殖相关性及其与组织类型、转移等临床病理特征及不良预后的关系。3、胃癌侵袭转移促进基因及预后关系研究：深入研究c-erb- B2和进展、组织类型、分化、转移等胃癌临床病理特征的关系，并且通过检测方法的比较评价差别PCR对c-erb- B2的检测的灵敏性优势。同时研究MMP2、uPA和HME蛋白水解酶在胃癌中的表达情况以及与胃癌转移、临床病理特征和预后的联系。率先研究外周血单核细胞CD44V6含量来评价胃癌患者预后，在其检测上提出流式细胞术的应用。研究nm23-H1基因对胃癌转移抑制的作用。4、对5-FU代谢酶基因DPYD的多态性进行研究，分析和毒性相关的突变位点。针对HER2阳性胃癌细胞靶向免疫毒素的相关研究评价其疗效及揭示可能机制。研究中发现了和胃癌侵袭相关的一些独立预后因子以及它们和胃癌患者的临床病理联系，并且提出一些对于基础研究和临床工作较为便捷的检测方法。在我国患者较多而医疗资源相对缺乏的背景下具有很大的理论和技术的推广价值。在胃癌的综合治疗上不仅可以早期筛查预后，及早干预延缓发展，而且筛查指标选择面广，也可以通过多种指标联合筛查来客观全面的反映患者的疾病状态。已发表论文19篇，其中SCI收录4篇，论文共被引用25次，已在省内外21家单位推广应用。项目获2010年浙江省科学技术三等奖。

[【打印 | 关闭】](#)



浙江大学医学院版权所有  
地址：浙江杭州余杭塘路866号 电话：0571-88208020 传真：0571-88208022  
邮箱：zhouzeyong@zju.edu.cn  
技术支持：YONCC

