

科研项目简介

863项目名称: 积极性优生途径——植入前胚胎基因诊断技术的临床应用与推广

负责人: 黄荷凤, 浙江大学求是特聘教授, 浙江大学医学院副院长, 浙江省生殖中心主任, 浙江大学计划生育研究所所长。全国中西医结合妇产科专业学会副主任委员, 中华医学会生殖医学分会常委兼秘书长, 中华医学会儿科学分会专业学会常委, 全国药审专家委员会委员, 省中西医结合妇产科专业学会主任委员, 浙江省计划生育专业学会主任委员, 浙江省妇产科专业学会副主任委员。

项目速览: 出生人口缺陷率居高不下已成为我国近年来面临的主要人口问题。每年约有80~120万缺陷婴儿出生; 每年因出生缺陷和残疾儿所造成的经济损失约10亿元人民币。对于出生缺陷防治, 传统的三级预防策略中一级和二级预防缺乏针对性手段。二级预防多为有创性操作, 一旦确诊则需采用非意愿性流产终止妊娠, 干预手段消极。近年来发展的植入前胚胎遗传学诊断

(PGD), 将先天性和遗传性疾病的诊断提前到妊娠之前, 并特异性针对某种疾病进行, 从理论上可根除某种遗传病的发生。本项目拟通过改进现有的荧光原位杂交(FISH)-PGD, 创建结合间期核转化和基因微阵列技术的PGD新方法, 提高诊断敏感性和特异性; 利用目前已掌握的多个遗传病家系包括进行性肌营养不良、血友病、无丙种球蛋白血症、亨廷顿舞蹈症、遗传性多囊肾病、表皮

松懈性掌跖角化症等扩大PGD诊断病种; 在全国范围内建立PGD临床应用平台, 对高风险夫妇(高龄、已经出生染色体病儿家庭、平衡染色体结构畸变携带者和高危不良环境接触史)进行PGD筛选。通过本项目的实施, 使从源头上控制出生人口缺陷, 阻断某些家族性遗传病的发生成为可能, 并避免非意愿性流产带来的身心创伤, 同时为计划生育二胎政策提供技术保障。



黄荷凤及其科研团队

863项目名称: 克服肿瘤耐药性的 necroptosis 靶向小分子的筛选技术

负责人: 胡汛, 教育部李嘉诚基金会长江特聘教授, 浙江大学求是特聘教授, 浙江大学医学院肿瘤研究所副所长, 浙江省分子生物学重点实验室主任。长期从事肿瘤抗药性的研究。发表SCI收录论文40余篇。

项目速览: 肿瘤化疗往往因肿瘤的抗药性而失败。临床肿瘤抗药性的主要机理为凋亡耐受和P-糖蛋白(P-gp)等“药泵”的表达, 而临床化疗药多为凋亡耐受的诱导剂, 以及P-gp等药泵的底物和诱导剂。因此, 常规临床化疗药不可避免也无法克服肿瘤的耐药性。严峻的事实是, 肿瘤耐药性直接或间接地导致90%的肿瘤病人的死亡, 而临床上没有解决肿瘤抗药性的办法, 也缺乏治疗耐药肿瘤

的药物。这是当前肿瘤化疗最急需解决的关键难题。因此, 任何能克服肿瘤耐药性的药物、技术方法都是当前肿瘤化疗最急需的。我们尝试诱导肿瘤细胞 necroptosis 的程序性死亡来治疗耐药肿瘤, 既绕开了肿瘤的凋亡耐受, 又避开了P-gp等药泵造成的多药耐药性, 用体内外的实验证明了 necroptosis 诱导剂的药效不受肿瘤耐药因子(P-gp, MRP1, BCRP1, Bcl-2, Bcl-xL)的影响, 而临床一线药如蒽环类药、长春碱类药、紫三醇类药、甚至新的靶点药如格列威(Imatinib/Gleevec/STI571)等的药效可显著受这些耐药因子的制约(药效可降低数倍至上千倍)。我们在已发表的研究论文中明确指出: 这是用小分子诱导 necroptosis 来

克服肿瘤多药耐药性的第一个报道。这项研究的发现提出了用 necroptotic 靶向小分子作为治疗耐药肿瘤的一种可选择的方法, 后者是肿瘤化疗的主要障碍并且没有解决方法。论文发表后, 应美国 Autophagy 杂志主编 Dr. Klionsky 和欧洲 Cancer Letters 主编 Dr. Schwab 的邀请, 分别撰写了评述性和综述性论文, 系统提出了用诱导 necroptosis 的方法来治疗肿瘤尤其是耐药肿瘤的新概念, 提出诱导 necroptosis 的靶向小分子可以发展成治疗肿瘤, 尤其是耐药肿瘤的新型药物。这些前期的研究基础说明了该项研究具有明显的原创性, 而进一步系统的研究将为这一类分子发展成为新型的抗癌药奠定基础。

863项目名称: 特异生物标记 SPIO 示踪功能胰岛 MRI 技术建立及其在糖尿病诊断治疗研究中的价值

负责人: 吴育连, 浙江大学医学院附属第二医院大外科主任, 外科学教研室主任。浙江医学会外科分会常委; 浙江医学会移植分会副主任委员; 浙江抗癌学会胃癌专业委员会副主任委员。卫生部突出贡献中青年专家。从事临床医疗、教学、科研工作20余年, 擅长普外、肝胆胰胃及消化外科各种常见病和疑难病诊断及手术治疗, 在胰腺癌诊断、治疗, 胰岛移植治疗糖尿病研究领域具有较深造诣。先后获得专利1项, 国家级、省部级奖项7项, 发表SCI收录论文20余篇, 先后主持国家自然科学基金5项, 省部级重点项目3项, 其他省级项目8项, 参与加拿大高校健康基金2项。

项目速览: 随着生活水平的提高, 糖尿病已成为威胁全人类健康和生命的重大社会问题, 给政府造成巨大的经济负担。胰腺中存活β细胞数量(BCM)决定了个体胰岛素分泌及储备能力, 是维持机体血糖平衡的关键。然而由于缺乏敏感、有效的BCM检测手段, 临床上一旦患者血糖出现变化, 功能胰岛丧失数量已超过临界值, 疾病将由于高血糖-残存BCM损

伤-更高血糖的恶性循环进入加速进展期而不可逆转, 糖尿病早期诊断及预防不能实现。而胰岛移植被认为是目前治疗胰岛素依赖型糖尿病的最有效手段, 但缺乏BCM监测技术, 无法早期干预预防PINF及免疫排斥反应发生, 导致目前移植效率及疗效不太理想。本项目在近3年分子影像学无创监测体内胰岛功能最新动态及学科近7年胰岛移植功能维护研究基础上, 通过体外鉴定筛选最佳胰岛β细胞特异标志系统(X-XI), 与本校材料系合作, 构建FITC-SPIO-XI胰岛特异分子标志探针, 利用MRI精确定位及空间分辨率建立胰岛MRI影像学示踪技术。在1,2型糖尿病鼠模型中应用该技术动态监测糖尿病发病过程及胰岛移植后不同阶段胰岛功能活力维持与凋亡发生、发展, 确定1,2型糖尿病的早期干预治疗时机, 研究2型糖接受功能胰岛移植的适应症和时机, 探讨早期小剂量胰岛移植逆转疾病及预测胰岛移植功能的有效性, 评价胰岛移植成功率及处理措施的有效性, 最终减少移植供受体比例和移植成本。



吴育连及其科研团队

按照巴院长“招收最好的学生, 把他们培养成最好的医生”的办学思想, 2005年“八年一贯, 两段完整”的“巴德年班”开始招生, 至今已有三届。2006年医学院又申请得到中华医学基金会(CMB)“整合医学教育”的项目支持, 对长学制医学教育模式的新探索在浙大医学院深入展开。

为什么要长学制? 也许我们可以从美国医学教育成功的经验中得到启发。在19世纪、20世纪初美国的医学教育还是很落后的, 上百所大大小小的医学院校没有严格的入学标准, 没有专职的师资队伍, 没有完整的课程和教学计划。当时的《纽约时报》在一篇社论中不无讥讽地评论: 在我们这个国家中每年成批量地生产能力低下的庸医(Incompetent physicians are manufactured by wholesale in this country)。

为了应对公众的不满, 卡耐基基金会(Carnegie Foundation)委托教育家 Abraham Flexner 对美国和加拿大155所医学院校作了一个调查, 在1910年发表了著名的 Flexner 报告(Medical Education in the United States and Canada), 报告中强烈抨击了北美医学教育现状, 将 Johns Hopkins 大学作为医学教育改革的典范。成立于1889年的 Johns Hopkins 医学院, 一开始就遵照德国医学教育模式, 强化科学基础教育和实验研究, 形成经典的两年基础医学, 两年临床教学的医学教育模式, 从1910年开始率先从大学毕业生中招生, 延长医学教育的学制, 使医学教育成了第四级的专业教育(professional education)。以 Flexner 报告为里程碑, 1910-1930年是美国医学教育大改革、大动荡、大分化的年代, 大量不合格的医学

八年一贯 两段完整 ——长学制医学教育的新探索

院纷纷关门倒闭, 而依照 Johns Hopkins 大学模式建设、坚持高标准的医学院校得以维持并一直屹立至今。

美国医学教育改革的成功, 不仅为美国的医疗服务培养了大批高质量的临床医生, 更使美国的医学科学迅速走到了世界前列。诺贝尔医学奖(Nobel Prize in Physiology or Medicine)是一个国家医学科学发展水平的象征, 从1901~2007年, 诺贝尔奖颁奖98年, 其中因为战争等原因停了9年, 共有187人获此殊荣, 其中美国92人, 占了近一半。然而, 1933年美国遗传学家摩尔根获得诺贝尔医学奖之前还没有任何一个美国人获过奖, 1933年以后获奖的155人中美国人却占了60%。除了经济实力、科技投入等因素外, 美国医学教育的成功也功不可没。今天中国的经济发展水平已经到了一个新的阶段, 人民的医疗卫生需求和医学科学的发展对医学教育提出了更高的要求, 在浙江大学这样少数有条件的大学中, 开展长学制的医学教育不仅是可行的, 更是必要的。

目前在浙大医学院开展的长学制医学教育改革, 其特点是“八年一贯, 两段完整”, 这既不同于美国大多数医学院校的八年制, 也不同于国内少数院校的八年制。在中国如果照抄美国的八年制医学教育, 学生结束本科学习后, 再申请进入医学院开始医学教育, 两段虽然完

整, 但却不“一贯”。学生在本科阶段, 往往还没有学医的意向和目标, 这不利于专业方向的确立和必要的知识积累; 同时还不能保证最好的学生(高中生)能进入医学院。目前国内多数院校实施的长学制, 八年是一贯的, 但两段并不完整, 缺的是完整的本科教育, 延长的学制用来做强化的临床训练, 要求毕业以后能达到“高年住院医师水平”, 把原来应该放在医学院毕业以后的住院医师训练提前到了医学教育阶段。其结果是舍本求末, 达不到长学制的真正目的。

大学本科教育是一个完整的人(whole person)一生中最重要的教育阶段, 完整的本科教育, 有助于正确的世界观、人生观、价值观的形成, 有助于科学思维、科学方法以及科研能力的训练, 有助于人文精神的培养和对社会、对生活的理解。学生在本科教育阶段, 文理工

专业自由选择, 必然产生学生群体背景多样化, 在通科教育的基础上进行医学教育, 更有利于培养出基础广博、视野宽广、思想活跃、潜能多样的新一代临床医学家和医学科学家。我们的学生就会像是一群“多能干细胞”(totipotent stem cell), 能适应未来社会的需要, 多向发展, 在医学各领域中有建树。

目前浙大医学院正在巴德年院长的统领下, 以前所未有的勇气, 投入前所未有的力量, 实践长学制医学教育的探索。尽管有体制的冲突, 有资源的制约, 有观念的约束, 但是为了中国医学教育的明天, 为了让浙大医学院早日进入世界一流医学院的行列, 我们有信心突围。(余海)



八年制学生风采