

P1—A 终末期肝病综合诊治创新团队
荣获国家科技进步(创新团队)奖
P1—B 黄河教授团队荣获国家科技进步二等奖
P1—C 中外学者合作研究肿瘤基因组稳定性
机制获突破性进展

P2—A 胡海岚教授荣获第十二届“中国女科学家奖”
P2—B 亮点论文

P3—A 医学院“杏林论坛”系列学术报告简讯
P3—B 2015 年度浙江大学好医生好护士评选结果揭晓

P4 附属妇产科医院医疗特色介绍



●2016 年 1 月 14 日 星期四 第三十一期 ●浙江大学医学院 主办 ●主编:许正平 责任编辑:任桑桑 编辑:骆笑

1 月 8 日上午,2015 年国家科学技术奖励大会在北京人民大会堂举行。习近平、李克强、刘云山、张高丽等和国家领导人出席大会,并向获奖者颁奖。浙江大学医学院附属第一医院郑树森院士和李兰娟院士共同领衔的“终末期肝病综合诊治创新团队”项目荣获 2015 年国家科技进步(创新团队)奖;医学院附属第一医院黄河教授主持的“异基因造血干细胞移植关键技术创新与推广应用”项目荣获 2015 年国家科技进步二等奖。

终末期肝病综合诊治创新团队荣获国家科技进步(创新团队)奖



终末期肝病综合诊治创新团队获奖代表合影

浙江大学医学院附属第一医院终末期肝病综合诊治创新团队以郑树森和李兰娟院士为学术带头人,以提高终末期肝病诊治水平,降低重症肝病患者死亡率为目标。经历 30 余年攻坚克难,团队已拥有 2 位工程院院士、2 位国家“千人计划”专家、4 位“长江学者”特聘教授、2 位国家杰出青年基金获得者及一批中青年专家;拥有 2 个国家重点学科、4 个国家临床重点专科;荣获国家自然科学基金

创新研究群体,先后主持国家科技重大专项、国家 973 计划(首席科学家 3 人次)、国家 863 计划、国家科技支撑项目、国家自然科学基金重点项目等共 191 项,获总经费 5.7 亿元。

通过协同攻关,团队取得了终末期肝病诊治的理论创新与技术突破:(1)在国际上首次提出包含肝癌生物学特性和病理学特征的肝癌肝移植“杭州标准”,引领了国际肝癌肝移植标准的变革。2014 年

“杭州标准”被正式纳入《中国肝癌肝移植临床实践指南 2014 版》。(2)创建了活体肝移植技术新体系和肝移植术后并发症预警及防治创新体系,提高移植病人的长期生存率和生活质量,引领中国肝移植技术走向世界。(3)首先提出并使用小剂量乙肝免疫球蛋白联合拉米夫定预防乙肝复发新策略,显著降低肝移植后乙肝复发率和移植后治疗费,促进了我国器官移植基础研究成果的临床转化。(4)创建了独特有效的人工肝个体化治疗新理论、新方案和新技术,人工肝联合肝移植治疗终末期肝病获重大突破,并广泛推广应用,显著降低病死率。(5)率先全面揭示了终末期肝病肠道微生态变化规律,引领国际肝病微生物生态学发展,极大丰富了终末期肝病的发病机制理论,一批原创性研究成果水平位居国际领先行列。

团队发表 SCI 论文 631 篇,他引总次数 5125 次,技术成果辐射海内外,先后荣获国家科技进步一等奖 1 项、二等奖 4 项,省部级科技进步一等奖 15 项,极大提高了我国终末期肝病诊治的水平和国际影响力,引领国际终末期肝病诊治的发展。

黄河教授团队荣获国家科技进步二等奖

异基因造血干细胞移植是恶性血液病等 70 余种疾病的唯一根治手段,但全球最新数据显示移植患者 3 年生存率仍徘徊在 40-50%。移植后复发、移植后抗宿主病和干细胞供体来源匮乏是目前全球移植领域最具有挑战和急需解决的难题。针对上述关键问题,黄河教授主持的“异基因造血干细胞移植关键技术创新与推广应用”项目历经十年系列研究,取得下列创新性成果:

(1)阐明移植后复发新机制并建立防治新策略。首次提出并证明在移植后复发中存在关键功能基因突变和白血病细胞克隆演变,揭示了免疫逃逸关键靶点;建立了移植后复发的术前风险分层,针对中、高危患者创立了预防与抢先治疗免疫干预技术;创建符合国情的慢性粒细胞白血病移植分层治疗新方案,有效减少移植后复发,74%患者实现治愈,避免终身服药。

(2)创建移植抗宿主病(GVHD)的预警与诊治新体系。率先在最大样本的中国移植患者中,系统性研究关键非 HLA 基因多态性与 GVHD 的关系,首次揭示高风险基因型,创建了适合中国人的

GVHD 移植前风险分层体系;创建急性 GVHD 早期、无创性诊断新模式;创立适合中国人群的 GVHD 预防新方案,针对致死率极高的糖皮质激素耐药的重度急性 GVHD,创建细胞因子联合阻断治疗新方案,有效率由 45%提高至 80%。

(3)建立造血干细胞来源及干细胞应用新技术。创立亲缘 HLA 半相合造血干细胞移植优化新方案,患者 5 年生存率达 60.8%;建立骨髓间充质干细胞(MSC)临床应用技术平台,制备具有自主知识产权的人骨髓 MSC 特异性单克隆抗体,从而创立了快速、高效富集的 MSC 技术体系,在此基础上建立了骨髓 MSC 治疗慢性广泛型 GVHD 的细胞治疗方案。

该项目在技术创新基础上,创建了具有中国特色的异基因造血干细胞移植一体化技术体系,使亲缘全相合移植组的 5 年生存率达 77.2%,无血缘供者移植组和 HLA 半相合移植组分别达 63.5%和 60.8%,处于国际领先水平。该成果获世界骨髓移植组织、欧洲血液与移植组织、亚太血液与骨髓移植组织的一致高度评价,并在全国 55 家三甲医院推广应用。研究



团队获省部级科学技术奖 7 项(其中一等奖 4 项),授权发明专利 21 项,发表论文 341 篇,其中 SCI 论文 98 篇,论文获 F1000 推荐,被 Nature Reviews 等引用。研究团队在美国血液学年会等国际会议作专题报告、口头报告 48 次,先后两次(2005、2014 年)在杭州主办亚太骨髓移植年会。

2015 年 12 月 2 日,浙江大学医学院附属二院—浙江大学呼吸疾病研究所与丹麦哥本哈根大学合作的研究成果“Replication stress activates DNA repair synthesis in mitosis”在 Nature 在线发表。

基因组稳定性在炎症和肿瘤发病过程中起关键的病理调控作用。众所周知,癌基因在肿瘤细胞中诱导的 DNA 复制损伤是癌变的重要驱动因素,这些 DNA 复制损伤一方面导致肿瘤细胞的基因组不稳定性,另一方面需要被修复以维持肿瘤细胞的存活和快速繁殖。该项目在前期工作的基础上,发现在有丝分裂前期,肿瘤细胞会启动 MUS81、POLD3 依赖的 DNA 复制,由此在细胞周期的最后阶段完成 DNA 损伤的修复工作并维持染色体的稳定性。

在该成果中,研究组证实细胞进入到有丝分裂前期触动了 MUS81 招募至 CFSs(普通型脆性位点)处。MUS81 的核酸酶活性可促进 CFSs 位点 POLD3 依赖性的 DNA 合成,由此抑制了染色体错误分离和不分离。研究组认为有丝分裂早期不完全复制位点试图凝缩触动了人类细胞 CFS 位点结束 DNA 复制。鉴于在显示高水平染色体不稳定(CIN+)和复制压力的非整倍体癌细胞中,这种 POLD3 依赖性有丝分裂 DNA 合成增强,这一 POLD3 依赖性信号通路被利用来对抗高水平的复制压力。由此,研究人员提出靶向这一信号通路有可能是一种新的潜在的抗癌治疗策略。

该研究突破性地发现肿瘤细胞在有丝分裂期存在 DNA 复制的发生,而且有丝分裂期的 DNA 复制是肿瘤细胞赖以维持基因组稳定性的修复机制,对许多领域的研究,包括核酸修复、复制和癌症将产生重要影响。

据悉,在该研究成果的基础上,浙江大学呼吸疾病研究所目前正在多个研究项目,进一步深入研究 DNA 损伤修复的分子机制以及其对慢性气道炎症和肺癌的病理调控作用。该研究受到了国家“青年千人计划”项目、国家优秀青年科学基金、浙江省杰出青年科学基金及国家临床研究中心项目的支持。浙江大学医学院的应颂敏研究员为论文共同第一作者,沈华浩教授为共同通讯作者。



沈华浩和 Hickson 教授团队合影

中外学者合作研究肿瘤基因组稳定性机制获突破性进展