

附件 2

实验室代码	2001DA680084
批准日期	2001 年 11 月
验收日期	2003 年 8 月
上次评估日期	2011 年 3 月
上次评估成绩	优秀

国家重点实验室五年工作总结报告

实验室名称： 医学基因组学国家重点实验室

实验室主任： 陈赛娟

学术委员会主任： 陈竺

主管部门： 教育部

依托单位名称： 上海交通大学

依托单位通讯地址： 上海市闵行区东川路 800 号

邮政编码： 201100

依托单位联系电话： 021-34187207

传真： 021-64743206

E-mail 地址： sjchen@stn.sh.cn

2016 年 5 月 20 日填报

2016 年 5 月制表

一、简 表

实验室	名 称		医学基因组学国家重点实验室																							
	经费构成		开放运行费 (万元)					基本科研业务费 (万元)					仪器设备更新费 (万元)													
	国 家		2429					2950					1750													
	部 门		0					0					0													
	依托单位		0					0					0													
实验室主任	姓 名		陈赛娟		出生日期			1951.5			民 族			汉												
	职 称		研究员		学科专长			血液细胞和分子遗传学			最后学位			A.博士 B.硕士 C.学士												
学术委员会主任	姓 名		陈竺		出生日期			1953.8			民 族			汉												
	职 称		研究员		学科专长			血液分子生物学																		
代表性研究成果	序 号		成果名称										研究方向				成果类型									
	第 1 项		髓系白血病发病机制和靶向治疗研究的新发现										急性髓系白血病精准分型和靶向治疗				应用基础研究									
	第 2 项		淋巴系血液恶性肿瘤的全景式基因组学及精准医学研究										淋系血液恶性肿瘤精准医学研究				应用基础研究									
	第 3 项		白血病信号转导通路和转录调控机制研究新进展										白血病信号转导通路和转录调控研究				应用基础研究									
	第 4 项		糖尿病及高血压等慢性疾病发病和分子流行病学研究										慢病发病和分子流行病学研究				应用基础研究									
	第 5 项		自身免疫性甲状腺疾病 (Graves' Disease, GD) 基因组学新发现及其机制研究										免疫性疾病发病机制研究				应用基础研究									
承担任务研究经费					获奖情况 国家级 (项)			队伍建设和人才培养								对外开放合作					依托单位					
五年 实到 总经费	国 家 级 任 务	50 项 任 务	人 均 承 担 科 研 任 务	自 然 科 学 奖	技 术 发 明 奖	科 技 进 步 奖	国 际 机 构 任 职	院 士	973 和 重 大 科 学 研 究 计 划 首 席 科 学 家	国 家 高 层 特 聘 专 家 才	千 人 计 划 / 国 家 特 聘 专 家	重 点 领 域 创 新 团 队	创 新 研 究 群 体	国 家 杰 出 青 年 基 金	青 年 千 人 计 划	开 放 课 题	承 办 学 术 会 议	国 际 合 作 计 划	实 验 室 面 积	经 费 投 入						
				一 等 奖	一 等 奖	一 等 奖	人 数	人 数	人 数	人 数	人 数	人 数	个 数	个 数	人 数	人 数	课 题 数	经 费 数	国 际 性	地 区 、 双 边	全 国 性	项 目 数	经 费			
万 元	万 元	占 总 经 费 %	万 元	占 总 经 费 %	万 元	国 家 级 任 务			3 2	4	6	1	2		2	12	4	个	万 元	次 数	次 数	次 数	个	万 元	平 方 米	万 元
2 5 1 9 9 .	2 0 5 1 7 .	8 1 4 2 %	1 8 8 5 6 .	7 2 5 3 6 %	5 1 4 .	4 .			二 等 奖	二 等 奖	二 等 奖	新 增	新 增	新 增	新 增	新 增	新 增	新 增	9 4 8 2 0	4 8 3	8 3	1 7	7 5 2	1 72 5 00 2	10 12 9	

简表填写说明

1. 代表性研究成果按基础研究、应用基础研究和基础性工作分类。代表性研究成果是指评估期内在实验室主要研究方向上，以实验室为基地、实验室固定人员为主产生的系统性重大科研成果，以及通过国内外合作研究取得的重大科研成果。代表性研究成果应是面向科学前沿和国家重大需求所开展的、为促进科学发展或解决关键科技问题以及为国家发展决策等方面所取得的重要科研系列进展，名称表述应明确、具体，而不是某研究方向上关联度不高的成果的汇总和拼盘。

2. 国家级任务是指 973 计划、863 计划、国家科技重大专项、国家科技支撑计划、国家自然科学基金、科技基础性工作专项、国际科技合作专项、国家重大工程任务（包括与大型企业的合作）、公益性行业科研专项等。

3. 队伍建设和人才培养栏中“国际机构任职”人数指实验室固定人员在国际学术组织和学术刊物任职的人数（不得重复填报）。“国家高层次人才”指实验室入选的国家高层次人才特殊支持计划，简称“国家特支计划”，亦称“万人计划”的固定人员。“千人计划”指实验室入选由中央组织部、人力资源和社会保障部牵头的“海外高层次人才引进计划”的固定人员；“国家特聘专家”指实验室入选国家“千人计划”全职回国（来华）工作的固定人员。“青年千人计划”指实验室入选中央“青年海外高层次人才引进计划工作”的固定人员。“重点领域创新团队”指由科技部批准纳入创新人才推进计划的重点领域创新团队。“创新研究群体”指由国家自然科学基金委员会批准的创新研究群体。

4. 对外开放合作栏中“国际合作计划”是指实验室参与国际重大科学研究计划（指双方单位之间正式签订协议书的国际合作科研项目）的项目数。

5. 数据收集时间：2011 年 1 月 1 日—2015 年 12 月 31 日。

二、研究水平与贡献

1. 总体定位和研究方向

简要介绍实验室定位、主要研究方向与目标；客观评价实验室在国内外相关学科领域中的地位和影响，在国家科技发展、社会经济发展、国家安全中的作用等。（建议字数不超过 5000 字）

一、总体定位

面向国际医学科学前沿，瞄准国家健康领域重大需求，建立新一代基因组、转录组、蛋白质组等多层次“组学”平台，发展表观遗传学、肿瘤干细胞、模式生物、结构生物学、生物信息学等相关研究体系，认识人体与复杂环境在人类疾病发生、发展过程中相互作用的规律。

充分发挥国家重点实验室（以下简称“重点实验室”）建在医院的优势和我国人口资源优势以及在中、西医学知识积累方面的优势，建立白血病、实体瘤和重要慢性非传染性疾病（以下简称慢病）流行病学研究队列和生物样品库体系，整合患者、人群队列研究的大数据资源，全景式阐明白血病、代谢性疾病、心脑血管疾病等多基因复杂性疾病的系统发病原理、核心信号通路和关键调控节点。

利用转化医学国家重大科技基础设施（上海）建设的契机，形成临床与实验研究双向互动的顺畅通道，着力将疾病发病原理系统研究的成果有效转化为预防、诊断、治疗、预后的新产品；创新研究型医疗服务机制和先进监管科学体制，夯实相关产业发展的转化型研究基础；推进精准医学的理论和实践创新，设计基于遗传、环境、生活方式特征的个体化疾病精准分型方案和组合式精准靶向治疗方案，显著提高对肿瘤和重要慢病的治疗、预防水平，不断适应群众多样化健康服务需求。

二、主要研究方向与目标

重点实验室针对转型期自然环境、生活方式的剧变和疾病谱变化，以白血病等恶性肿瘤、2 型糖尿病、原发性高血压、自身免疫性甲状腺病和遗传性疾病等人类重要疾病为研究对象，发展新一代基因组、转录组、蛋白质组、表型组分析技术平台和生物信息大数据发掘手段，持续推进重点实验室率先倡导的

“白血病基因组解剖学计划(LGAP)/白血病整合化学基因组学计划(LICG)”，展开中国人 2 型糖尿病队列分子流行病学大规模筛查，共同推进亚洲人原发性高血压相关位点研究联盟 (AGEN-BP)，开创甲状腺功能亢进症 (Graves’ 病) 相关新基因的识别，以进一步揭示白血病和重大慢病的发生、发展和转归规律，发现与上述疾病相关的一批新的分子分型标志物和药物靶标，发现一批新型靶向治疗药物或药物组合，探索白血病和重大慢病精准医学的理论和实践体系，建立若干重大慢病预防、诊断和治疗的新指南、新路径。经过 5 年的努力，总体学术水平达到国际先进，并提出符合我国国情、体现时代精神的重大人类疾病预防、诊断、治疗和控制的对策系统。

三、客观评价实验室在国内外相关学科领域中的地位和影响

医学基因组学研究是当代生物医学领域内最具前沿性和挑战性的课题之一。近年来，随着二代 DNA 测序技术的快速发展和普及，人类基因组研究已逐步发展到对重大疾病的基因组全景式分析，其代表性成果即是美国 NIH 支持的癌症基因组图册 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 计划。同时，在癌症、心血管疾病和代谢性疾病领域内，以环境基因组学和大样本队列研究为引领，以多层次“组学”和系统生物学为平台，已经产生了一批可供疾病发病原理认识和有效预防、诊治使用的生物标志物和治疗靶点；另一方面，全球范围内组合化学、抗体生物学、免疫学、基因组修饰、干细胞等领域的投资和研发，已催生了一大批靶向药物、新型疫苗、免疫生物制剂、干细胞制剂等，使得针对个体水平特定靶点的精准治疗成为可能，极大地改变了某些类型癌症患者的临床预后和生存质量，为提升糖尿病等慢病的控制水平做出了贡献。

重点实验室顺应这一时代大趋势，前瞻性布局了若干重要领域的系统生物学和转化医学研究：(1) 在原有的候选基因结构-功能研究、基于 cDNA 阵列的表达谱测定、第一代基因组关联分析 (GWAS)、经典转基因模式生物等平台基础上，发展二代全基因组/全外显子组测序技术、高分辨率 GWAS 体系、RNA 测序 (RNA-seq) 转录组分析、适于大数据的生物信息学分析等新技术、新方法；引进高通量斑马鱼表型-基因型筛选、先进蛋白结构生物学和染色质免疫沉淀测序 (CHIPseq) 等平台技术，以适应白血病和慢病等全景式基因组分析和

表观遗传学研究的需求；(2) 针对急性髓系白血病 (AML)、急性淋巴细胞白血病 (ALL)、亚洲人多发的 NK 细胞淋巴瘤 (NKTCL) 等人类血液系统恶性肿瘤开展多层次、多维度组学分析，对致病基因结构-功能进行系统表征，阐释肿瘤细胞分子异质性及克隆演进的分子机制，为这些疾病的精准分型、精准治疗奠定基础；(3) 巩固、发展我国独创的急性早幼粒细胞白血病 (APL) 协同靶向治疗，围绕 APL 发病和治疗机理构建系统理论，形成有全球影响力的精准医学模式，打造我国血液肿瘤多中心临床试验的枢纽体系。(4) 利用白血病这一人类癌症的代表性模型，在信号转导、转录调节、表观遗传等层面阐明重要蛋白-蛋白及蛋白-核酸互作调控网络，识别其中的关键节点，寻找新的诊断标志和药物靶标。(5) 进一步摸清我国 2 型糖尿病、原发性高血压等主要慢病的患病率，对人群队列的遗传背景、环境因素、生活方式等致病因子大数据进行系统整合和全面解析，在组学水平精准阐明个体慢性疾病发生、发展的遗传基础和发病原理，与临床医学及疾病预防控制等公共卫生措施乃至国民健康政策紧密对接，双向转化。(6) 启动 Graves' 病的高分辨率 GWAS 专项，全面搜寻其相关致病基因并描绘这些基因交互作用网络，在自身免疫性甲状腺疾病研究的全球竞争中赢得主动。

经过十二五期间的艰苦努力，重点实验室在上述主要前沿领域取得全面突破：巩固和发展了我国独创的协同靶向治愈急性早幼粒细胞白血病 (APL) 的成果，围绕 APL 发病和治疗机理构建系统理论，形成有全球影响力的精准医学模式；发现了一批新的以前从未报道的恶性血液病的重要致病基因，在国际上提出了新的分子分型和预后预测标志物和药物作用靶点；发现了数个白血病干/祖细胞中的核心调节分子或调节网络；获得了中国人 2 型糖尿病及原发性高血压的分子流行病学有价值的资料和分子标志；找到了 Graves' 病的一批新位点、新基因。上述成果总体居于国际领先地位，受到国内外同行的大量引证，首创的 As₂O₃ 联合全反式维甲酸 (ATRA) 协同靶向治疗方案被国际同行誉为“上海方案”，已广泛应用于世界多个血液/肿瘤学中心，并已进入美国国家综合癌症网络 (NCCN) 的治疗指南；显著提高了我国医学科技界自主创新的信心。这些成果有助于深入揭示白血病和肿瘤的发病原理，精准认识遗传易感性对慢病及其并发症发生、发展的贡献，深刻阐明环境致病因素及不良生活方式的健康危害作

用，从而构建起人类肿瘤和慢病的精准预防、精准诊断和精准治疗模式。这些成果也有利于增强社会公众对健康与疾病的科学认知，主动参与健康行动。

四、在国家科技发展、社会经济发展、国家安全中的作用

随着经济、社会的发展和进步，我国疾病谱也发生了巨大的变化，多数传染性疾病得到了有效控制，而癌症已成为威胁人们生命健康的头号杀手。世界卫生组织（World Health Organization, WHO）的数据显示，2012年全球癌症的发病率和死亡率分别为182/10万和100/10万。我国新增癌症病例占全球新发癌症患者总数的21.8%。白血病是十大高发的肿瘤之一，死亡率在儿童、青少年恶性肿瘤中占据首位。此外，据不完全统计，2012年，我国患有高血压的患者已达2.3亿人，而心脑血管病（高血压、冠心病、脑卒中）患者更是高达2.7亿人，糖尿病人也达到了9700万。还有一些统计数据也很令人忧虑：全国超重人群已有3亿，肥胖人群则超过了1亿，慢性病已成为重要的公共卫生问题，也是当今社会主要的疾病负担来源，严重阻碍了社会经济和国家的发展。

重点实验室围绕国家医学问题的重大需求，以恶性肿瘤、糖尿病、高血压和心脑血管疾病等主要慢病，发展了人群、队列等标本库的建设，还进行了重大慢病的流行病学调查，研究了发病危险因素及其作用机制，探讨疾病的发生发展规律，最终从根本上提出有效预防和控制慢病的策略，从而大大降低慢病的致死率和致残率，保障人民的健康水平，这不仅具有重要的科学价值和社会意义，还创造了潜在的经济效益。

白血病是肿瘤研究的代表性模式，本重点实验室获得的一系列原创性研究成果为白血病分子分型和个体化治疗提供了新的分子标志和靶标以及具靶向治疗潜能的新药，创建了白血病协同靶向治疗的理论和技术体系，首创的As₂O₃联合ATRA协同靶向治疗的“上海方案”已广泛应用于世界多个血液/肿瘤学中心，挽救了国内外成千上万白血病患者生命，成为肿瘤治疗学成功的典范，具重大的理论和社会意义。以新型靶点为基础的治疗AML-M2b药物冬凌草甲素和协同靶向为思路组建的新型治疗慢粒的方案为APL协同靶向疗法拓展至其他类型白血病或肿瘤奠定了重要的理论和实践基础。

以重点实验室为核心的研究基地已被国家发改委正式批准建设第一个转

化医学国家重大科技基础设施，将坚持以临床重大需求为出发点的基础和应用研究，创建恶性肿瘤、重大慢病等分子分型和协同靶向治疗的理论和技术体系，为人类重大慢病的预防、诊断、治疗和控制将具有积极的推动作用。

2. 承担的主要任务

全面概述实验室评估期内承担科研任务总体情况，重点阐述承担国家重要科研任务的情况和投入、产出情况。

2011 年到 2015 年期间，重点实验室在白血病（含髓系和淋系）及若干实体肿瘤的精准分型和靶向治疗、正常和白血病造血干/祖细胞的分子调控网络识别、慢病发病原理和分子流行病学、自身免疫性甲状腺疾病发病机制研究等重点领域，承担国家级课题共 222 项，经费共计 3.31 亿元，其中：973 计划 13 项（包括新增项目首席 3 项）；863 计划 4 项；国家科技支撑计划 2 项；国家科技重大专项 3 项；国家公益性行业科研专项 2 项；国家自然科学基金 198 项（包括新增重点国际合作/国际合作 5 项，优秀国家重点实验室 1 项，杰青 1 项，优青 5 项，重大 2 项，重点 11 项，创新群体 1 项）。省部级课题 53 项，经费共计 0.23 亿元。学科基地建设经费 1.28 亿元。

五年内，重点实验室取得了一系列在国内外有重大影响的研究成果。APL 协同靶向治疗取得了 90% 以上的治愈率，本评估期内全国多中心临床试验进一步得到了验证。还发现少部分患者耐药和复发的分子机制与表观遗传学等附加其他基因突变相关，确立了我国医学界在白血病和癌症研究领域的国际地位。重点实验室主要方向研究成果“髓系白血病发病机制和靶向治疗研究”和“类固醇激素相关疾病的临床及基础研究”分别获得 2015 年度国家自然科学二等奖和 2012 年度国家科技进步二等奖；重点实验室长期以来坚持国际合作，与法国科学院院士 Hugues de Thé 教授的密切合作，在 ATRA/ATO 协同靶向治疗 APL 的基础理论研究中取得重大成就，获得 2012 年度国务院国际科技合作奖。此外还获得上海市自然科学特等奖、上海市科技进步一等奖等省部级奖励 11 项。“急性单核细胞白血病和甲状腺功能亢进医学基因组学研究获突破”入选 2011 年度中国高等学校十大科技进展，“揭示两种天然产物靶向特异蛋白治疗白血病的机制”入选 2012 年度中国科学十大进展。

五年内，实验室共发表 SCI 论文 245 篇，IF 共计 1550.204 分，总的引证率 3246 次，其中包括国际高水平杂志《Nature Genetics》7 篇，《Nat Rev Mol Cell Biol》1 篇，《JAMA》1 篇，《Cancer Cell》1 篇，《Journal of the American College of Cardiology》1 篇，《Lancet Diabetes Endocrinol》1 篇，《Science Translational

Medicine》1 篇，《Molecular Cell》1 篇，《Nat Commun》3 篇，《Blood》9 篇，《Leukemia》8 篇，《Proc Natl Acad Sci》12 篇等。同时还受邀为《Nature Genetics》和《NEJM》撰写 News & Views 和 Editorials 等。此外，实验室还主编/主审《医学遗传学》、《实验诊断学》、《内分泌内科学》等专著 6 部，参与编写专著 7 部。申请国际专利 2 项，授权国际专利“Use of fenretinide or bioactive derivatives thereof and pharmaceutical compositions comprising the same”1 项；申请国内发明专利 6 项，授权国内发明专利 14 项。新获得国家食药监总局（CFDA）冬凌草甲素 I/II 期临床试验批件和复方黄黛片 CFDA III 期临床试验批件 2 项，“二羟基戊二酸或其检测试剂的用途”、“白血病相关融合基因检测试剂盒”等临床新技术 4 项；“中国高血压防治指南”等临床指南 30 项，“糖尿病的诊断和治疗”等临床标准规范和临床路径及共识 4 项；开发“2 型糖尿病预警软件 V1.0”新软件 1 项。“砷剂和维甲酸协同靶向”治疗方案已进入美国国家综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）编撰的 2015 年版急性髓细胞白血病临床实践指南（NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology—Acute Myeloid Leukemia, Version 1. 2015）。首创 ATRA 与砷剂协同靶向治疗 APL 的“上海方案”已广泛应用于世界多个血液学中心，成为国际转化医学研究的成功典范，产生了重大的社会效益，为我国血液肿瘤学界赢得了重要国际学术地位。

按照国家任务的定义选择不超过 50 项填写下表：

序号	课题名称	编号	负责人	起止时间	类别	经费(万元)	经费来源
1	重编程造血细胞的基础与临床应用研究	2013CB966800	陈赛娟(首席)	2013-2017	国家重大科学研究计划	2470(到位经费 1217万)	科技部
2	中国人代谢综合征的分子营养机制及干预研究	2015CB553600	宁光(首席)	2015-2019	973	3500(到位经费 414万)	科技部
3	表观遗传变异在肺癌发生发展中的作用和机制	2011CB510100	孔祥银(首席)	2011-2015	973	3126(到位经费 400万)	科技部
4	营养感应机制的分子调控网络与脂代谢平衡研究	2012CB524902	李小英	2012-2016	973	478	科技部
5	肾小球损伤的遗传学研究	2012CB517604	朱于非	2012-2015	973	50	科技部
6	重大心血管疾病相关 GPCR 新药物靶点的基础研究	2012CB518001	奚晓东	2013-2017	973	70	科技部
7	重大血管性疾病发病机制和防治的基础研究	2011CB503905	高平进	2011-2015	973	120	科技部
8	异种,异源细胞和器官的灵长类动物移植探索及其免疫学基础	2012CB A01303	胡兰毓	2012-2015	973	180	科技部
9	循环 miRNA 生物学功能及临床应用	2014CB542300	钟久昌	2014-2018	973	70	科技部
10	急性粒细胞白血病的分子分型和个体化诊疗技术	2012A A02A5 05	陈赛娟(首席)、陈冰	2012-2015	863	990(到位经费 990万)	科技部
11	糖尿病干细胞治疗关键技术研究与应用	2011AA020107	宁光	2011-2012	863	185	科技部
12	高血压分子分型和个体化诊疗技术	2012A A02A5 16	高平进	2012-2015	863	470	科技部
13	白血病的“组学”研究	2012A A02A21 1	王侃侃	2012-2015	863	235	科技部
14	开发白血病分子分型新标志探索个体	201202003	陈赛娟、李	2012-2015	公益性行业科研专	2722	国家卫计委

	化治疗新路径		军民		项		
15	2型糖尿病危险因素 的动态监测与社区 综合防治	201502 007	宁光	2015- 2018	公益性行 业科研专 项	1268	国家卫 计委
16	2型糖尿病危险因 素与肿瘤发生风险 的临床研究	2013BA I09B13	宁光	2013- 2015	国家科技 支撑	800	科技部
17	中国成人糖尿病的 发病危险因素、动态 监测及综合防治	2015BA I12B14	洪洁	2015- 2017	国家科技 支撑	939	科技部
18	血液恶性肿瘤新药 临床评价研究技术 平台和体系建设	2013ZX 093033 02	陈赛 娟、胡 炯	2013- 2015	重大专项	468.35	科技部
19	二萜类化合物冬凌 草甲素靶向治疗白 血病的临床前研究	2013ZX 091020 01	王月英	2013- 2015	重大专项	313.35	科技部
20	糖尿病新药临床评 价研究技术平台建 设	2012ZX 093030 06	宁光	2012- 2015	重大专项	334.85	科技部
21	发育相关造血转录 因子在急性髓细胞 中作用的研究-小鼠 模型和人类白血病	814611 48023	陈赛娟	2014- 2017	国自然 (国际合 作)	200	国家自然 基金委
22	微小RNA/Ras信号 通路在肿瘤血管介 导淋巴瘤细胞免疫 逃逸中的作用	815201 08003	赵维莅	2016- 2020	国自然 (重点国 际合作)	235	国家自然 基金委
23	二甲双胍和小檗碱 抗糖尿病作用的代 谢减速机制	812611 20564	宁光	2013- 2015	国自然 (国际合 作)	100	国家自然 基金委
24	中性粒细胞胞外捕 获异常诱导脂肪组 织炎症和胰岛素抵 抗的机制研究	8131111 05	李小英	2014- 2016	国自然 (国际合 作)	100	国家自然 基金委
25	运动干预在中澳糖 尿病前期和新发糖 尿病中对代谢表型 组的影响	815611 28019	毕宇芳	2016- 2020	国自然 (国际合 作)	291	国家自然 基金委
26	2型糖尿病双重缺 陷的机制及干预研 究	813210 01	宁光	2014- 2016	国自然 (创新群 体)	600	国家自然 基金委
27	开发白血病分子分 型新标志,探索个体 化治疗新路径	811230 05	陈赛娟	2012- 2015	国自然 (优秀国 家重点实	300	国家自然 基金委

					验室)		
28	淋巴细胞疾病	81325003	赵维莅	2014-2017	国自然(杰青)	200	国家自然科学基金委
29	急性髓系白血病发病机制和靶向治疗研究	81222004	王月英	2013-2015	国自然(优青)	100	国家自然科学基金委
30	内分泌代谢性疾病	81222008	毕宇芳	2013-2015	国自然(优青)	100	国家自然科学基金委
31	内分泌系统肿瘤	81522032	曹亚南	2016-2018	国自然(优青)	130	国家自然科学基金委
32	肥胖症发病机制	81522011	王计秋	2016-2018	国自然(优青)	130	国家自然科学基金委
33	端粒, 细胞衰老和组织退行性病变	81522017	叶静	2016-2018	国自然(优青)	130	国家自然科学基金委
34	胰岛β细胞量、胰岛素信号转导调节机制与胰岛素抵抗	81390350	宁光	2014-2018	国自然(重大)	320	国家自然科学基金委
35	白血病状态下造血微环境的改变及机制研究	81090412	诸江	2011-2014	国自然(重大)	185	国家自然科学基金委
36	G 蛋白偶联受体家族成员 GPR48 在能量平衡与肥胖发生中的作用研究	81030011	宁光	2011-2014	国自然(重点)	240	国家自然科学基金委
37	Menin 在非酒精性脂肪肝所致肝脏纤维化进程中的作用机制及干预研究	81530020	宁光	2016-2020	国自然(重点)	274	国家自然科学基金委
38	MicroRNA 及相关信号通路调控胰岛β细胞增殖和功能的机制研究	81130016	王卫庆	2012-2016	国自然(重点)	260	国家自然科学基金委
39	RAS 相关肿瘤靶点鉴定及其化学干预	81230055	任瑞宝	2013-2017	国自然(重点)	290	国家自然科学基金委
40	急性髓系白血病细胞干性维持及分化促进干预机制研究	81430002	诸江	2015-2019	国自然(重点)	340	国家自然科学基金委
41	三种睾丸特异性丝	814300	王铸钢	2015-	国自然	320	国家自

	氨酸蛋白酶家族成员的生理功能、在男性不育症发病中的作用及其分子机制研究	28		2019	(重点)		然基金委
42	补体调节的血管外周免疫微环境在血管损伤中的机制研究	81230071	高平进	2013-2017	国自然(重点)	280	国家自然基金委
43	整合多层次高通量技术研究长链非编码RNA介导的转录调控在急性髓细胞白血病发生中的功能和机制	81530003	王侃侃	2016-2020	国自然(重点)	274	国家自然基金委
44	IRF4/8 在造血系统发育调控及白血病发生中的作用及机制	81530006	任瑞宝	2016-2020	国自然(重点)	274	国家自然基金委
45	炎症诱导的管周脂肪功能紊乱参与高血压血管损伤的作用机制	91539202	高平进	2016-2019	国自然(重点)	230	国家自然基金委
46	YY1 介导营养感应调节机体糖脂代谢稳态的机制研究	31530033	李小英	2016-2020	国自然(重点)	291	国家自然基金委
47	在自身免疫性疾病易感位点内识别鉴定 Graves 病新的致病易感基因	81370888	宋怀东	2014-2017	国自然	120	国家自然基金委
48	RGT 肽及相关分子调控血小板功能的分子机制研究	81270594	奚晓东	2013-2016	国自然	85	国家自然基金委
49	白血病细胞的去分化和分化现象及相关调控机制研究	81270628	诸江	2013-2016	国自然	80	国家自然基金委
50	SUMO 介导的泛素连接酶 RNF4 在斑马鱼胚胎造血发育中的生物学意义研究	31471375	朱军	2015-2018	国自然	80	国家自然基金委

注：实验室承担的国家任务指 973 计划、863 计划、国家科技重大专项、国家科技支撑计划、国家自然科学基金、科技基础性工作专项、国际科技合作专项、国家重大工程任务（包括与大型企业的合作）、公益性行业科研专项等。

3. 研究成果总体概述

全面总结实验室在评估期内取得的系统性和原创性成果，围绕重点实验室总体定位和主攻方向的论文、专著、授权发明专利转让和应用情况、实验技术方法创立、专用设备研制和专业领域特色成果等，并简要概述每个研究方向取得的研究成果与进展。（建议不超过 3000 字）

在 2011 年到 2015 年间，重点实验室在医学基因组学的核心研究领域，开创系统整合生物医学理念，加强基础生命科学与前沿医学各学科交叉，完善科技创新平台建设，努力探索有我国特色的转化医学路径，形成了基础和临床双向对接的研究特色，在血液肿瘤、代谢性疾病、心脑血管疾病、自身免疫性疾病等领域取得了一系列突破性进展。

在急性白血病研究方面，应用全反式维甲酸（ATRA）、三氧化二砷（ATO）协同精准靶向治疗 APL 获得 90%以上治愈率，此疗效在我国大组多中心研究中得到拓展，并为国际同行广泛证实。发现了 AML 相关的 *DNMT3A* 基因突变、NK/T 细胞淋巴瘤相关的 *DDX3X* 基因突变、ALL 相关的新融合基因等，为恶性血液肿瘤的基因组学发病原理做出了独特贡献。

在糖尿病、原发性高血压等多基因慢病研究方面，系统阐明了 2 型糖尿病的患病风险因子，发现夜间高血压有更高的心血管病风险。对东亚人群的高血压全基因组关联研究结果发现了 5 个亚洲人群特有的与血压相关的位点。

在内分泌肿瘤研究领域，于国际上首次发现 *PRKACA* 基因 L205R 热点突变与肾上腺皮质腺瘤发生密切相关；在国际上率先报道 *KCNJ5* 基因突变是中国原发性醛固酮增多症患者最常见的体细胞突变类型。

在自身免疫性甲状腺病研究中，完成了迄今世界上唯一的 Graves'病全基因组关联分析研究，识别了一批新的自身免疫性甲状腺病易感位点。

五年内，重点实验室取得了一系列在国内外有重大影响的研究成果。APL 协同靶向治疗取得了 90%以上的治愈率，本评估期内全国多中心临床试验进一步得到了验证。还发现少部分患者耐药和复发的分子机制与表观遗传学等附加其他基因突变相关，确立了我国医学界在白血病和癌症研究领域的国际地位。重点实验室主要方向研究成果“髓系白血病发病机制和靶向治疗研究”和“类固醇激素相关疾病的临床及基础研究”分别获得 2015 年度国家自然科学二等奖

和 2012 年度国家科技进步二等奖；重点实验室长期以来坚持国际合作，与法国科学院院士 Hugues de Thé 教授的密切合作，在 ATRA/ATO 协同靶向治疗 APL 的基础理论研究中取得重大成就，获得 2012 年度国务院国际科技合作奖。此外还获得上海市自然科学特等奖、上海市科技进步一等奖等省部级奖励 11 项。“急性单核细胞白血病和甲状腺功能亢进医学基因组学研究获突破”入选 2011 年度中国高等学校十大科技进展，“揭示两种天然产物靶向特异蛋白治疗白血病的机制”入选 2012 年度中国科学十大进展。

五年内，实验室共发表 SCI 论文 245 篇，IF 共计 1550.204 分，总的引证率 3246 次，其中包括国际高水平杂志《Nature Genetics》7 篇，《Nat Rev Mol Cell Biol》1 篇，《JAMA》1 篇，《Cancer Cell》1 篇，《Journal of the American College of Cardiology》1 篇，《Lancet Diabetes Endocrinol》1 篇，《Science Translational Medicine》1 篇，《Molecular Cell》1 篇，《Nat Commun》3 篇，《Blood》9 篇，《Leukemia》8 篇，《Proc Natl Acad Sci》12 篇等。同时还受邀为《Nature Genetics》和《NEJM》撰写 News & Views 和 Editorials 等。此外，实验室还主编/主审《医学遗传学》、《实验诊断学》、《内分泌内科学》等专著 6 部，参与编写专著 7 部。申请国际专利 2 项，授权国际专利“Use of fenretinide or bioactive derivatives thereof and pharmaceutical compositions comprising the same” 1 项；申请国内发明专利 6 项，授权国内发明专利 14 项。新获得国家食药监总局（CFDA）冬凌草甲素 I/II 期临床试验批件和复方黄黛片 CFDA III 期临床试验批件 2 项，“二羟基戊二酸或其检测试剂的用途”、“白血病相关融合基因检测试剂盒”等临床新技术 4 项；“中国高血压防治指南”等临床指南 30 项，“糖尿病的诊断和治疗”等临床标准规范和临床路径及共识 4 项；开发“2 型糖尿病预警软件 V1.0”新软件 1 项。“砷剂和维甲酸协同靶向”治疗方案已进入美国国家综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）编撰的 2015 年版急性髓细胞白血病临床实践指南（NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology—Acute Myeloid Leukemia. Version 1. 2015）。首创 ATRA 与砷剂协同靶向治疗 APL 的“上海方案”已广泛应用于世界多个血液学中心，成为国际转化医学研究的成功典范，产生了重大的社会效益，为我国血液肿瘤学界赢得了重要国际学术地位。

主要研究方向取得的研究成果与进展

主要方向一、急性髓系白血病精准分型和靶向治疗：以急性髓系白血病（AML）为研究对象，通过外显子组测序、核型分析和基因定位克隆等技术，发现了一批新的白血病生物分子标志和药物靶标；进一步阐释了 ATRA/ATO 协同靶向治疗成功治愈 APL 的机理，为在全球范围内推广这一疗法奠定了重要理论基础，并有力推动了其他类型白血病的协同靶向治疗研究。主要进展为：

在国际上率先发现急性单核细胞白血病（AML-M5）中存在 DNA 甲基转移酶（DNMT3A）基因高频突变：证明该基因突变与不良预后相关；对我国大样本 AML 的筛查和验证，建立了对预后判断有重要价值的 AML 新型分子诊断及分型体系；率先提出表观遗传学相关基因异常是除细胞信号分子和转录因子这两类基因之外，导致急性白血病发病的第三类致病基因的观点；在进一步扩大中心临床研究验证维甲酸（ATRA）/三氧化二砷（ATO）可基本治愈 APL 过程中，发现 APL 有表观遗传基因突变者易于复发。

AML 多步骤分子发病原理研究：DNMT3A 突变在体内外均有致白血病作用，是发病初始事件；C-KIT 基因突变与 AML1-ETO 融合基因协同作用诱导 AML-M2b 型的白血病动物模型；GATA2 或 RUNX1 基因突变可使慢性粒细胞白血病（CML）发生急性髓系白血病样的急变。以上发现丰富了对人类白血病多步骤发病原理的认识。此外，率先识别了一组新的染色体易位并克隆了其所致的 NUP98 和 MLL 相关融合基因，揭示了急性白血病发病的不均一性和复杂度。

APL 协同靶向治疗研究拓展至其他类型白血病：针对急性白血病 AML-M2b 亚型的分子靶点，发现中药提取物冬凌草甲素能选择性剪切致病基因编码的 AML1-ETO 融合蛋白，是一个潜在的分子靶向药物；揭示了砷剂可降解 CML 致病癌蛋白 BCR-ABL，与伊马替尼联合应用有望产生协同作用，为 CML 的协同靶向治疗提供了分子药理学证据。

主要方向二、淋巴系血液恶性疾病的精准医学研究：应用系统生物学新思维、新技术，从全基因组、全外显子、全转录组、全基因组拷贝数变异、表观遗传学、代谢组学等多角度多层面对于淋巴系血液恶性疾病进行全景式组学研究，阐

明恶性淋巴细胞疾病发生、发展和转归的分子机制，寻找与耐药、复发密切相关的分子或通路。同时，阐明上述分子机制在淋巴细胞正常发育中的生物学作用，发现调控淋巴干/祖细胞分化、增殖、凋亡或老化的关键细胞信号途径。在此基础上，进一步研发淋巴系白血病和淋巴瘤的分子分型标志，建立基于临床-生物学标志的疾病预后评估体系。

中国急性淋巴细胞白血病（ALL）大样本代表性数据：完成了迄今为止中国人 ALL 病例样本最多（1, 346 例）、经典分子遗传学标志最全面的综合分析，阐明了中国人 ALL 不同于西方国家人群 ALL 的临床特征与遗传学改变概貌与特点。揭示儿童与成人 ALL 的发病机制有所不同，结合新型分子标志优化了儿童 B-ALL 预后危险分层体系。此成果为国际上 ALL 遗传学异常及发病机制的比较研究，贡献了重要的中国人群大样本代表性数据。

B 系 ALL 全景式分子研究：在国际上第一次全面、系统地应用全外显子组/全基因组/全转录组测序和全基因组拷贝数变异分析，并与经典的分子及细胞遗传学方法相结合，对大组儿童和成人 B 系 ALL（B-ALL）进行了比较性研究。该项工作发现了此前未报道的 105 个重现性基因序列突变，29 个新的融合基因，包括 *MEF2D*、*ZNF384* 和合并 *ERG* 基因缺失的 *DUX4* 等三类高重现性融合基因。证明 *MEF2D* 和 *ZNF384* 融合基因可阻断早期 B 细胞分化，且 *ZNF384* 基因可诱导小鼠发生急性白血病。基于表达谱的精细分析，鉴定出 B-ALL 的 8 类亚型，分别与独特的细胞遗传学、分子遗传学异常特征相关，而且新发现的 *MEF2D*、*ZNF384* 和 *ERG/DUX4* 三个亚型的临床预后分别为差、中、好，从而为 B-ALL 的精准分子分型奠定了基础，也为开发覆盖全部 B-ALL 患者的快速分子分型、分层方法，优化治疗策略，发现新的药物靶点提供了直接的应用转化前景。

NK/T 细胞淋巴瘤（NKTCL）存在 RNA 解旋酶 *DDX3X* 基因的高频突变：应用全外显子组测序技术，筛选发现亚洲地区高发、疾病进程凶险、总体预后较差的 NK/T 细胞淋巴瘤(NKTCL)存在 RNA 解旋酶 *DDX3X* 基因的高频突变，证实 *DDX3X* 基因具有抑癌基因的特征，其编码蛋白可显著抑制 NK 细胞进入细胞周期，而该基因突变则导致 NK 细胞异常增殖。临床验证提示：*DDX3X* 基因突变与患者预后不良显著相关，这些突变与 *P53* 基因突变等相结合，为

NKTCL 的临床预后判断提供了新的分子标志物，并为后续开展靶向治疗的探索提供了坚实的理论基础。

综合应用基因组、表观遗传组、代谢组学分析技术，对弥漫大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）、T 细胞淋巴瘤（TCL）和外周 T 细胞淋巴瘤（PTCL）等不同亚型淋巴瘤分子机制进行深入研究，发现了若干个预后相关新型分子标志，阐明了丙戊酸作为淋巴瘤化疗增敏药物的分子机制，为淋巴瘤表观遗传学靶向治疗提供了新依据。

主要方向三，白血病信号转导通路和转录调控研究：

ATRA 诱导基因-I (RIG-I) 的功能研究：在国际上首次阐明在无外源病毒核酸入侵的情况下，“无活性状态的 (dormant) Rig-I”对恶性及正常造血干/祖细胞的增殖、分化过程起着关键性的调节作用，提示 Rig-I 是偶联先天性免疫和造血细胞增殖分化调节这两个基本细胞生物学过程的一个重要节点，进一步丰富了维甲酸诱导 APL 细胞分化治疗的理论。阐明了 *RIG-I* 与内源性 Nf- κ B mRNA 直接结合并募集核糖体相关组分调控 Nf- κ B 蛋白质翻译的具体作用机制，对阐明该基因调控机体免疫系统的作用机制具有重要意义。

APL 致病融合蛋白 PML-RAR α 转录调控异常和砷剂的调变作用：通过深入解析 APL 致病融合蛋白 PML-RAR α 在基因组转录表达和表观遗传调节水平的致病作用，首次揭示 PML-RAR α 与组蛋白乙酰化酶复合物结合导致重要下游基因高表达的机制。另一方面，继续完善砷剂调变 PML-RAR α 作用机制的理论阐述，通过对 PML 和 PML-RAR α 的结构-功能解析，明晰了砷剂“以毒攻毒”作用的靶点和作用方式，奠定了砷剂治疗 APL 的生物学基础。这些成果夯实了 ATRA/ATO 协同靶向治疗 APL 的细胞分子机制，对促进该疗法进一步走向世界发挥了作用。

AML-M2b 白血病特异融合蛋白 AML1-ETO 转录调控异常：利用染色质免疫沉淀测序 (ChIP-seq) 技术，全面直观地解析了 AML-M2b 亚型白血病特异融合蛋白 AML1-ETO 在全基因组水平的结合分布规律，诠释了该融合蛋白协同野生型 AML1 共同参与基因转录调控的机制。

主要方向四、慢病发病的分子流行病学研究：

糖尿病及肥胖的流行病学研究：中国糖尿病及其危险因素监测研究中国慢病监测历史上首次完成了全国范围的口服葡萄糖耐量试验结合糖化血红蛋白明确诊断 2 型糖尿病的调查，展示了具有全国代表性的中国成人 2 型糖尿病流行与控制严峻现状；基于中国慢性病及其危险因素监测的常住人口调查，进一步分析中国 20 岁及以上成人心血管健康状况，揭示中国成人心血管健康严峻现状。为深入了解我国流动人口健康状况，团队再次与中国疾病预防控制中心慢病中心合作开展了中国慢病及危险因素监测流动人口专题调查，填补了流动人口代谢数据空白。

糖尿病及肥胖的发病机制研究：在国际上首次发现 *LGR4* 基因敲除小鼠通过促进白色脂肪棕色化，继而增加能量消耗、减轻体重，调节白色脂肪前体细胞的分化命运，使其定向分化为米色脂肪，这一系列研究结果揭示了新的肥胖发生机制及治疗靶点。

内分泌肿瘤新的分子标志物的发现：在国际上首次发现 *PRKACA* 基因 L205R 热点突变与肾上腺皮质腺瘤发生密切相关；在国际上率先报道 *KCNJ5* 基因突变是中国人原发性醛固酮增多症患者最常见的体细胞突变类型。

高血压相关位点研究：与其他七家亚洲国家研究机构组成的 AGEN-BP 研究组，对东亚人群的高血压全基因组关联研究结果进行荟萃分析，除验证了七个洲人群中已发现的与血压相关位点外，还发现了 5 个亚洲人群特有的与血压相关的位点。

心血管病风险研究：利用 24 小时动态血压检测，在国际上首先报道夜间高血压作为一种新的高血压亚型，有更高的心血管病风险。

主要方向五、自身免疫性甲状腺疾病发病机制研究：在甲状腺功能亢进症（Graves' 病）的基因组学研究中获得一系列新发现。

Graves' 病易感基因的识别：在国际上完成了迄今为止唯一关于 Graves' 病的高分辨率全基因组关联分析（GWAS）研究，识别鉴定了该病 8 个新的易感基因，占认可的 Graves' 病易感基因的 36.4%；其中 4 个新的易感基因被至少两个独立的研究证实，成为国际甲状腺遗传学界高度认可的 Graves' 病易感

基因。首次提出 Graves' 病有不同分子亚型，以及临床治疗方案的选择和预后评估；发现 *FOXE1* 是外周血 TSH 浓度的易感基因，TSH 浓度降低可促进甲状腺癌的发生。

Graves' 突眼是甲亢中的一种，本研究根据循证医学还提出了标准化药物治疗方案为欧洲甲状腺协会在制定临床指南时引用。

4. 代表性研究成果简介（3-5 项）（每项成果分开单独填写，表格可复制）

代表性研究成果按基础研究、应用基础研究和基础性工作分类。

代表性成果是指评估期内在实验室主要研究方向上，以实验室为基地、实验室固定人员为主产生的系统性重大科研成果，以及通过国内外合作研究取得的重大科研成果。代表性成果应是面向科学前沿和国家重大需求所开展的、为促进科学发展或解决关键科技问题以及为国家发展决策等方面所取得的重要科研系列进展，名称表述应明确、具体，而不是某研究方向上关联度不高的成果的汇总和拼盘。

代表性研究成果 1 名称	类别	成果为第一完成单位	本室固定人员参加名单	所属研究方向
急性髓系白血病发病机制和靶向治疗研究的新发现	应用基础研究	是	陈赛娟 陈竺 任瑞宝 王月英 陈冰 朱勇梅 焦波 王侃侃 沈杨 徐岚	急性髓系白血病精准分型和靶向治疗
<p>简要介绍代表性研究成果的主要内容、主要的科技创新贡献（包括理论的创新、技术的突破、重要应用或应用前景）、国内外影响的主要证据。建议每项成果介绍不超过 3500 字。</p> <p>另：将每项代表性研究成果列出不超过 15 项的成果佐证清单。佐证清单可包括论文、发明专利、专著、新药（新农药）、新品种、特邀报告等；获奖成果不作为单项成果填写。</p> <p>一、内容简介</p> <p>白血病是严重威胁人类健康的造血系统恶性疾病。目前治疗仍以传统化疗为主，副作用大，疗效亟待提高。阐明白血病的发病机制，以关键致病分子为靶点进行高效低毒的靶向治疗，对提高白血病疗效、改善预后具有重要意义。本成果以髓系白血病为研究对象，通过外显子组测序、核型分析和基因定位克隆等技术，发现了一批新的白血病生物分子标志和药物靶标，为应用联合靶向治疗方法成功治愈急</p>				

性早幼粒细胞白血病（APL）奠定了重要的理论基础。并进一步拓展至其他类型白血病。

（一）应用外显子组测序、全基因组学、基因突变谱分析和代谢组学等研究方法发现了一系列急性髓细胞白血病（AML）临床诊断、预后判断和靶向治疗的新的生物标志物和药物靶标

1. DNMT3A 在单核细胞系列受累的 AML 中高频突变，具有重要的预后价值，动物模型证实该基因突变是白血病的始动基因

应用外显子测序技术对 14 例急性单核细胞白血病（AML-M5）患者进行筛查，发现 *DNMT3A* 基因存在突变，在大组 AML-M5 验证分析中其突变率高达 21.4%，在大组急性粒单细胞白血病（AML-M4）患者为 13.6%，证实 *DNMT3A* 高频突变与 AML 中单核细胞系列受累密切相关。共检测到 6 种 *DNMT3A* 突变，其中位于活性催化区域中的第 882 位精氨酸（R882）之编码碱基发生突变频率最高（18.8%），为突变热点。蛋白质三维结构模拟和功能研究都证实这些突变均会影响 DNA 甲基转移酶的功能。结合临床资料分析，*DNMT3A* 突变可以作为独立的预后判断指标。将 *DNMT3A-R882H* 突变体转导入小鼠造血干/祖细胞或者细胞系，在早期能引起骨髓内 LSK（Lin-Sca-1+C-kit⁺）细胞群以及长程造血干细胞群的比例增加，晚期可引起单核细胞和巨核细胞的异常增多，诱发类似人类慢性粒单细胞白血病样的疾病表型，近来应用 *DNMT3A-R882H* 敲入动物模型可导致急性单核细胞白血病，提示该基因突变可能是白血病始动因素。相关研究成果以全文方式发表于 2011 年《Nature Genetics》杂志（IF: 32.197），2014 年发表于《PNAS》杂志（IF: 10.825）。

2. 通过对我国大样本 AML 的筛查和验证，建立了 AML 新型诊断与预后判断的分子分型体系，提出 *DNMT3A* 等表观遗传相关基因异常是 AML 发病的第三类致病基因的观点

在 1, 185 例 AML 中检测了一系列分子标志，建立了基因突变分布的格局。而后主要对 605 例核型正常的患者进行了细致的临床评估。多因素分析显示 *DNMT3A* 和 *MLL* 突变是独立的预后不良标志，而 *CEBPA* 双等位基因和 *NPM1* 突变但无 *DNMT3A* 突变提示预后较好。并进一步提出了白血病发病原理的新理论，除传统的第一（信号转导分子）和第二（转录因子）类突变致病基因外，表

观遗传相关基因异常是髓系白血病发病的第三类致病基因，为 AML 临床诊治和预后判断提供了有价值的参考依据。相关研究成果 2011 年发表于《Blood》杂志 (IF: 10.233)。

3. 骨髓增生异常综合征 (MDS) 全基因组测序和基因突变谱预后分析

应用高通量二代测序技术，对 8 例难治性贫血伴原始细胞增多型 (Refractory anemia with excess blasts, RAEB) 患者的 CD34+造血干/祖细胞进行了全基因组测序。致病克隆演进研究发现，MDS 造血干/祖细胞增殖和分化具异质性。在 196 例各种类型 MDS 患者的扩大样本的研究中，分析了 39 个与 MDS 相关分子标志基因，结合分子标志和临床指标，建立了新的 IPSS-R-M 预后预测体系，为临床诊断和分层治疗提供了新的依据。相关研究成果 2014 年发表于《PNAS》杂志 (IF: 10.825)。

4. 表观遗传学相关基因突变是全反式维甲酸 (ATRA) 和三氧化二砷 (ATO) 协同靶向治疗急性早幼粒白血病 (APL) 的不良预后因素

重点实验室首创的应用 ATRA 和 ATO 协同靶向治疗方案，极大地改善了 APL 患者的预后，本评估周期全国多中心临床验证了 535 例 APL 患者 5 年无病生存率 (DFS) 达 92.9%，5 年总生存率 (OS) 为 89.9%，证实 APL 已成为第一个可被药物基本治愈的 AML。但目前仍有 10% 左右的患者早期死亡或者复发。基因突变检测研究发现，与中低危患者相比，高危患者除 *PML-RAR α* 外有更多的同时携带有附加基因突变，特别是表观修饰相关基因的突变。因此，在 ATRA/ATO 协同治疗 APL 的时代，以表观修饰相关基因为代表的分子标志与基于临床指标的预后分型系统联合应用于 APL 的预后判断，从而实现更精准有效的分层和个性化治疗，克服耐药和复发。相关研究成果 2015 年发表于《EBioMedicine》杂志。

(二) 白血病发病机理及靶向治疗研究

1. 揭示了在 M2b 型 AML (AML-M2b) 的多步骤发病机制，发现 *C-KIT* 基因突变与 *AML1-ETO* 融合基因协同作用诱发白血病，为靶向治疗提供理论依据

成功建立了共表达 *AML1-ETO* 和 *C-KIT* 突变的白血病小鼠模型，显示 *AML1-ETO* 与 *C-KIT* N822K 突变的协同作用可使小鼠产生致死性的 AML。因此，进一步丰富了 AML 发病的“二次打击”学说，为药物筛选提供了理想的小鼠

白血病模型，进一步治疗研究发现蛋白酪氨酸激酶抑制剂“达沙替尼”（Dasatinib），可延长上述白血病小鼠的生存期，与化疗药 Ara-C 合用时还具有协同作用。相关研究成果 2011 年发表于《PNAS》杂志（IF: 10.825）。

针对 M2b 型 AML 中 AML1-ETO 药物作用靶点，发现冬凌草甲素具有潜在的治疗 AML-M2b 白血病的作用，并且以冬凌草甲素为基础的联合用药有望成为此类白血病临床治疗的优化方案。相关研究成果发表于 2012 年《Science Translational Medicine》（IF: 15.051）。入选 2012 年中国科学十大进展。

2. 发现导致 CML 转变成急性白血病的新的遗传学机制

对 85 例 CML 急变患者的研究中，12.9% 的 CML 急变患者存在转录因子 *RUNX1* 基因突变，大部分突变都发生在 Runt 同源盒结构域（RHD）。细胞、小鼠模型实验结果均提示 *RUNX1* 基因突变与 CML 急变的发病机制密切相关，可能是部分 CML 急变患者病程进展的主要原因。相关研究成果 2012 年发表于《Blood》杂志（IF:10.233）。

4. *NUP98-IQCG* 融合基因及 *IQCG* 基因在白血病发病机制和造血调控中作用的研究

NUP98-IQCG 在一例急性髓/T 双表型白血病病例中发现并克隆的新的融合基因。体内外的系统研究结果表明：*NUP98-IQCG* 可以诱导小鼠发生可移植的急性单核细胞白血病，而 *Hox/Pbx3* 通路可能是其致白血病的重要机制。由于 *IQCG* 是被首次发现与 NUP98 融合的受累基因，*IQCG* 蛋白的结构和功能发现：在无钙离子条件下，*IQCG* 可以储存于钙调素蛋白；而在钙离子浓度升高时，*IQCG* 则将钙-钙调素递交给与钙-钙调素结合力更强的 CaMKIV，通过这样的模式来调控钙信号，进而影响了斑马鱼造血发育。相关研究成果 2014 年发表于《Nature Communication》杂志（IF: 12.001）。

二、主要的科技创新贡献

（一）在国际上率先发现 DNA 甲基转移酶 3A（*DNMT3A*）基因在单核细胞受累的 AML 中发生高频率突变，并与单核细胞白血病类型密切相关。*DNMT3A* 突变者预后不良，为 AML 的分子诊断、预后判断提供了新的分子标志物及潜在的药物靶标。

（二）完成了迄今为止中国人 AML 病例样本规模最大的分子遗传学标志筛查和

分析，建立了 AML 新型诊断与预后判断的分子分型体系，率先提出 *DNMT3A* 等表观遗传相关基因异常是 AML 发病的第三类致病基因的观点。

(三) 通过骨髓增生异常综合征 (MDS) RAEB 患者 CD34+造血干/祖细胞的全基因组测序分析，显示出 MDS 造血干/祖细胞增殖和分化的异质性，为 RAEB 是“白血病前期”这一理论提供了直接客观的依据，并建立了依据分子标志 (M-based) 和 IPSS-R-M (结合临床预后指标) 的两个预后分层体系，为临床诊断和分层治疗提供了新的依据。

(四) ATRA/ATO 协同靶向治疗 APL 方案进行了全国多中心临床分析，五年无病生存率 (90%) 进一步得到了验证。还发现少部分患者耐药和复发的原因是有表观遗传学的基因突变。

(五) 首次揭示在 M2b 型 AML 中 *C-KIT* 基因突变与 *AML1-ETO* 融合基因协同作用导致发生白血病; *GATA2* 和 *RUNX1* 基因突变可使慢性粒细胞白血病 (CML) 发生急性白血病变，丰富了白血病多步骤发病原理。

(六) 新发现 NUP98 相关白血病的新的染色体易位 t(3;11)(q29q13;p15)，并克隆受累的新的白血病发病相关基因 IQCG，其结构和功能的研究进一步丰富了白血病发病机制研究的理论内涵。

(七) 将协同靶向疗法从 APL 拓展至其他类型白血病，如 AML-M2b 和慢粒。提出了新的联合用药的优化治疗方案。

三、国内外影响的主要证据

(一) “砷剂和维甲酸协同靶向”治疗方案已进入美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 编撰的 2015 年版急性髓细胞白血病临床实践指南 (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology—Acute Myeloid Leukemia, Version 1. 2015)。应邀为《The New England Journal of Medicine》撰写题为“Targeting Agents Alone Cure Acute Promyelocytic Leukemia” Editorial。

(二) 在国际上率先发现表观遗传相关基因 *DNMT3A* 在急性单核细胞白血病中高频突变并提示预后不良; 最早提出表观遗传相关基因异常是急性髓系白血病发病的第三类致病基因的观点。成果发表于 2011 年《Nature Genetics》 (IF: 32.197)，被引用 341 次，并入选 2011 年中国高等学校十大科技进展。美国 Northwestern University 的 Jonathan D Licht 教授在同期《Nature Genetics》发表

comment, 领域专家予以赞同 (Now, on page 309 of this issue, Zhu Chen, Sai-Juan Chen and colleagues identify recurrent somatic mutations in DNMT3A in AML)。本项目研究人员还受邀为《Nature Genetics》(2013) 撰写了“News & Views”, 题为“A panoramic view of acute myeloid leukemia”。

(三) 大样本 AML 突变谱的创新性工作也得到了国际同行的高度认可, 论文在 2011 年《Blood》发表后, 同期杂志刊登了法国著名血液中心圣路易医院的 Hervé Dombret 教授的评论文章, 高度认可了本项目提出的“表观遗传学基因是髓系白血病发病的第三类突变基因”的观点。

(四) 发现中药提取物冬凌草甲素对 AML-M2b 具有靶向治疗, 揭示了其作用分子机制, 发表于 2012 年《Science Translational Medicine》。同期杂志发表了编者按, 认为“从中草药分离的冬凌草甲素选择性地杀死表达特征性癌蛋白的白血病细胞的机制研究具备牢固的科学基础”。获题为“天然产物靶向特异蛋白治疗白血病的转化医学研究” 2012 年中国科学十大进展。还与江苏恒瑞医药股份有限公司联合开发抗白血病新药冬凌草甲素临床应用制剂 (获合作转让费 1800 万元), 获得国家食品药品监督管理局 (CFDA) I / II 期临床试验批件。

四、获奖情况和申请专利

(一) 获奖

1. “髓系白血病发病机制和靶向治疗研究”获 2015 年国家自然科学二等奖
(完成人: 陈赛娟、陈竺、王月英、胡炯、沈杨)。
2. “髓系白血病发病机制和新型靶向治疗研究”获 2014 年上海市自然科学特等奖
(完成人: 陈赛娟、陈竺、王月英、沈杨、诸江、胡炯、毛建华、许捷、颜晓菁、张小伟)。
3. 本实验室与法国圣路易医院 Hugues de Thé 教授长期紧密合作, 在三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病的基础研究中取得显著成就获得 2011 年度国家国际合作奖。
4. 王振义、陈竺教授由于在治疗急性早幼粒细胞白血病上取得的原创性研究成果以及显著的治疗效果获得 2012 年度全美癌症研究基金会第 7 届圣·乔奇癌症研究创新成就奖。
5. 王振义、陈竺教授由于在癌症治疗领域取得的卓越成绩获得 2012 年度影响世界

华人大奖。

6. 陈竺教授由于在癌症治疗领域取得的卓越成绩获得 2014 年度 AACR“癌症研究与生物医学杰出贡献和全球影响力奖”。
7. 全美血液学会关于 APL 基础和临床转化研究获第 58 届阿尼斯特·伯特勒大奖，陈竺受邀在全美血液学会年会上做大会报告。
8. 陈竺教授获得美国哥伦比亚大学授予的荣誉科学博士学位。
9. 陈赛娟教授由于在血液病学研究方面做出的突出贡献获得 2014 年度法国医学科学院“塞维雅奖”。
10. 陈竺教授由于在砷剂治疗白血病的临床和基础研究中的杰出贡献和张亭栋教授共同获得第六届唐氏中医药发展奖。
11. “急性单核细胞白血病和甲状腺功能亢进医学基因组学研究获突破”获得 2011 年度中国高校十大科技进展。
12. “揭示两种天然产物靶向特异蛋白治疗白血病的机制”获得 2012 年度中国科学十大进展。

(二) 专利

1. 中药复方制剂砷酸参及其制备方法和在制备抗肿瘤药物中的应用
专利号：ZL200910051409.5
专利人：陈竺；陈赛娟；王兰；周光飏；刘舒畅；刘萍
2. 青蒿素衍生物及其药用盐用于制备治疗急性髓细胞性白血病的药物
专利号：ZL201210012204.8
专利人：糜坚青；李英；彭宇；张瑜；王月英；蔡循；王振义
3. 二羟基戊二酸或其检测试剂的用途
专利号：201310455927.X
专利人：陈赛娟；陈竺；王敬瀚；陈文连；贾伟

五、代表性论文

1. Yan XJ, Xu J, Gu ZH, Pan CM, Lu G, Shen Y, Shi JY, Zhu YM, Tang L, Zhang XW, Liang WX, Mi JQ, Song HD, Li KQ, Chen Z, Chen SJ. Exome sequencing identifies somatic mutations of DNA methyltransferase gene DNMT3A in acute

- monocytic leukemia. *Nature Genetics* 2011; 43:309-315.
2. Chen SJ, Zhou GB, Zhang XW, Mao JH, de Thé H, Chen Z. From an old remedy to a magic bullet: molecular mechanisms underlying the therapeutic effects of arsenic in fighting leukemia. *Blood* 2011;117:6425-6437.
 3. Shen Y, Zhu YM, Fan X, Shi JY, Wang QR, Yan XJ, Gu ZH, Wang YY, Chen B, Jiang CL, Yan H, Chen FF, Chen HM, Chen Z, Jin J, Chen SJ. Gene mutation patterns and their prognostic impact in a cohort of 1,185 patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2011; 118:5593-5603.
 4. Wang YY, Zhao LJ, Wu CF, Liu P, Shi L, Liang Y, Xiong SM, Mi JQ, Chen Z, Ren RB, Chen SJ. C-KIT mutation cooperates with full-length AML1-ETO to induce acute myeloid leukemia in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108: 2450-2455.
 5. Shi JY, Ren ZH, Jiao B, Xiao R, Yun HY, Chen B, Zhao WL, Zhu Q, Chen Z, Chen SJ. Genetic variations of DNA repair genes and their prognostic significance in patients with acute myeloid leukemia. *Int J Cancer* 2011; 128:233-238.
 6. Fang HT, Zhang B, Pan XF, Gao L, Zhen T, Zhao HX, Ma L, Xie J, Liu Z, Yu XJ, Cheng X, Feng TT, Zhang FX, Yang Y, Hu ZG, Sheng GQ, Chen YL, Chen SJ, Chen Z, Zhou GB. Bortezomib interferes with C-KIT processing and transforms the t(8;21)-generated fusion proteins into tumor-suppressing fragments in leukemia cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:2521-2526.
 7. Mi JQ, Li JM, Shen ZX, Chen SJ, Chen Z. How to manage acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 2012; 26:1743-1751.
 8. Zhao LJ, Wang YY, Li G, Ma LY, Xiong SM, Weng XQ, Zhang WN, Wu B, Chen Z, Chen SJ. Functional features of RUNX1 mutants in acute transformation of chronic myeloid leukemia and their contribution to inducing murine full-blown leukemia. *Blood* 2012; 119:2873-2882.
 9. Zhen T, Wu CF, Liu P, Wu HY, Zhou GB, Lu Y, Liu JX, Liang Y, Li KQ, Wang YY, Xie YY, He MM, Cao HM, Zhang WN, Chen LM, Petrie K, Chen SJ, Chen Z. Targeting of AML1-ETO in t(8;21) leukemia by oridonin generates a tumor

- suppressor-like protein. *Science Translational Medicine* 2012; 4:127ra38.
10. Chen SJ. Mutation associations in RA-defiant APL. *Blood* 2012; 120:1969-1970.
 11. Chen SJ, Zhou GB. Targeted therapy: The new lease on life for acute promyelocytic leukemia, and beyond. *IUBMB Life*. 2012; 64:671-675.
 12. Jiao B, Ren ZH, Liu P, Chen LJ, Shi JY, Dong Y, Ablain J, Shi L, Gao L, Hu JP, Ren RB, de Thé H, Chen Z, Chen SJ. 8-CPT-cAMP/all-trans retinoic acid targets t(11;17) acute promyelocytic leukemia through enhanced cell differentiation and PLZF/RAR α degradation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 3495-3500.
 13. Girard N, Tremblay M, Humbert M, Grondin B, Haman A, Labrecque J, Chen B, Chen Z, Chen SJ, Hoang T. RAR α -PLZF oncogene inhibits C/EBP α function in myeloid cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:13522-13527.
 14. Chen SJ, Shen Y, Chen Z. A panoramic view of acute myeloid leukemia. *Nature Genetics* 2013; 45: 586-587. (News & Views)
 15. Chen SJ, Chen Z. Targeting agents alone to cure acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013; 369:186-187.(Editorials)
 16. Wang JH, Chen WL, Li JM, Wu SF, Chen TL, Zhu YM, Zhang WN, Li Y, Qiu YP, Zhao AH, Mi JQ, Jin J, Wang YG, Ma QL, Huang H, Wu DP, Wang QR, Li Y, Yan XJ, Yan JS, Li JY, Wang S, Huang XJ, Wang BS, Jia W, Shen Y, Chen Z, Chen SJ. Prognostic significance of 2-hydroxyglutarate levels in acute myeloid leukemia in China. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110:17017-17022.
 17. Shen Y, Wang JH, Chen WL, Jia W, Chen SJ, Chen Z. Reply to Struys: Role of biomarker of 2-hydroxyglutarate in acute myeloid leukemia. *PNAS* 2013; 110:E4940.
 18. Chen LT, Liang WX, Chen S, Li RK, Tan JL, Xu PF, Luo LF, Wang L, Yu SH, Meng G, Li KK, Liu TX, Chen Z, Chen SJ. Functional and molecular features of the calmodulin-interacting protein IQCG required for haematopoiesis in zebrafish. *Nat Commun* 2014;5:3811.
 19. Xu J, Wang YY, Dai YJ, Zhang W, Zhang WN, Xiong SM, Gu ZH, Wang KK, Zeng R, Chen Z, Chen SJ. DNMT3A Arg882 mutation drives chronic myelomonocytic

- leukemia through disturbing gene expression/DNA methylation in hematopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111: 2620-2625.
20. Xu L, Gu ZH, Li Y, Zhang JL, Chang CK, Pan CM, Shi JY, Shen Y, Chen B, Wang YY, Jiang L, Lu J, Xu X, Tan JL, Chen Y, Wang SY, Li X, Chen Z, Chen SJ. Genomic landscape of CD34+ hematopoietic cells in myelodysplastic syndrome and gene mutation profiles as prognostic markers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111:8589-8594.
 21. Chen WL, Wang JH, Zhao AH, Xu X, Wang YH, Chen TL, Li JM, Mi JQ, Zhu YM, Liu YF, Wang YY, Jin J, Huang H, Wu DP, Li Y, Yan XJ, Yan JS, Li JY, Wang S, Huang XJ, Wang BS, Chen Z, Chen SJ, Jia W. A distinct glucose metabolism signature of acute myeloid leukemia with prognostic value. *Blood* 2014; 124:1645-1654.
 22. Shen Y, Fu YK, Zhu YM, Lou YJ, Gu ZH, Shi JY, Chen B, Chen C, Zhu HH, Hu J, Zhao WL, Mi JQ, Chen L, Zhu HM, Shen ZX, Jin J, Wang ZY, Li JM, Chen Z, Chen SJ. Mutations of epigenetic modifier genes as a poor prognostic factor in acute promyelocytic leukemia under treatment with all-trans retinoic acid and arsenic trioxide. *EBioMedicine* 2015;2(6):563-71
 23. Mi JQ, Chen SJ, Zhou GB, Yan XJ, Chen Z. Synergistic targeted therapy for acute promyelocytic leukaemia: a model of translational research in human cancer. *J Intern Med* 2015;29:2355-65.
 24. Pan MM, Zhang QY, Wang YY, Liu P, Ren RB, Huang JY, Chen LT, Xi XD, Chen Z, Chen SJ. Human NUP98-IQCG fusion protein induces acute myelomonocytic leukemia in mice by dysregulating the Hox/Pbx3 pathway. *Leukemia* 2015 doi: 10.1038.
 25. Peng XL, Dong M, Ma L, Jia XE, Mao JH, Jin CB, Chen Y, Gao L, Liu XH, Ma K, Lei W, Du TT, Jin Y, Huang QH, Li KQ, Zou LI, Liu TX, Deng M, Zhou Y, Xi XD, Zhou Y, Chen SJ. A point mutation of zebrafish c-cbl gene in the ring finger domain produces a phenotype mimicking human myeloproliferative disease. *Leukemia* 2015;29 :2355-65.

成果佐证清单					
序号	成果类型	成果名称	完成人	刊物、出版社或授权单位名称	年、卷、期、页或专利号
1	论文	Exome sequencing identifies somatic mutations of DNA methyltransferase gene DNMT3A in acute monocytic leukemia	Yan XJ, Xu J, Gu ZH, Pan CM, Lu G, Shen Y, Shi JY, Zhu YM, Tang L, Zhang XW, Liang WX, Mi JQ, Song HD, Li KQ, Chen Z, Chen SJ.	Nature Genetics	2011;43:309-315
2	论文	Gene mutation patterns and their prognostic impact in a cohort of 1185 patients with acute myeloid leukemia.	Shen Y, Zhu YM, Fan X, Shi JY, Wang QR, Yan XJ, Gu ZH, Wang YY, Chen B, Jiang CL, Yan H, Chen FF, Chen HM, Chen Z, Jin J, Chen SJ.	Blood	2011;118:5593-5603.
3	论文	C-KIT mutation cooperates with full-length AML1-ETO to induce acute myeloid leukemia in mice.	Wang YY, Zhao LJ, Wu CF, Liu P, Shi L, Liang Y, Xiong SM, Mi JQ, Chen Z, Ren R, Chen SJ.	Proc Natl Acad Sci U S A	2011;108:2450-2455.
4	论文	Targeting of AML1-ETO in t(8;21) leukemia by oridonin generates a tumor suppressor-like protein	Zhen T, Wu CF, Liu P, Wu HY, Zhou GB, Lu Y, Liu JX, Liang Y, Li KK, Wang YY, Xie YY, He MM, Cao HM, Zhang WN, Chen LM, Petrie K, Chen SJ, Chen Z.	Science Translational Medicine	2012;4:127-138
5	论文	Functional features of RUNX1 mutants in acute transformation of chronic myeloid leukemia and their contribution to inducing murine full-blown leukemia.	Zhao LJ, Wang YY, Li G, Ma LY, Xiong SM, Weng XQ, Zhang WN, Wu B, Chen Z, Chen SJ.	Blood	2012;119:2873-2882.
6	论文	Prognostic significance of 2-hydroxyglutarate levels in acute myeloid leukemia in China.	Wang JH, Chen WL, Li JM, Wu SF, Chen TL, Zhu YM, Zhang WN, Li Y, Qiu YP, Zhao AH, Mi JQ, Jin J, Wang YG, Ma	Proc Natl Acad Sci USA	2013;110:17017-17022.

			QL, Huang H, Wu DP, Wang QR, Li Y, Yan XJ, Yan JS, Li JY, Wang S, Huang XJ, Wang BS, Jia W, Shen Y, Chen Z, Chen SJ.		
7	论文	8-CPT-cAMP/all-trans retinoic acid targets t(11;17)acute promyelocytic leukemia through enhanced cell differentiation and PLZF/RAR α degradation	Jiao B, Ren ZH, Liu P, Chen LJ, Shi JY, Dong Y, Ablain J, Shi L, Gao L, Hu JP, Ren RB, de Thé H, Chen Z, Chen SJ.	Proc Natl Acad Sci USA	2013; 110:3495-3500
8	论文	Functional and molecular features of the calmodulin-interacting protein IQCG required for haematopoiesis in zebrafish.	Chen LT, Liang WX, Chen S, Li RK, Tan JL, Xu PF, Luo LF, Wang L, Yu SH, Meng G, Li KK, Liu TX, Chen Z, Chen SJ.	Nature Communications	2014;5:3811
9	论文	Genomic landscape of CD34+ hematopoietic cells in myelodysplastic syndrome and gene mutation profiles as prognostic markers.	Xu L, Gu ZH, Li Y, Zhang JL, Chang CK, Pan CM, Shi JY, Shen Y, Chen B, Wang YY, Jiang L, Lu J, Xu X, Tan JL, Chen Y, Wang SY, Li X, Chen Z, Chen SJ.	Proc Natl Acad Sci USA	2014; 111:8589-8594.
10	论文	Mutations of epigenetic modifier genes as a poor prognostic factor in acute promyelocytic leukemia under treatment with all-trans retinoic acid and arsenic trioxide.	Shen Y, Fu YK, Zhu YM, Lou YJ, Gu ZH, Shi JY, Chen B, Chen C, Zhu HH, Hu J, Zhao WL, Mi JQ, Chen L, Zhu HM, Shen ZX, Jin J, Wang ZY, Li JM, Chen Z, Chen SJ.	EBioMedicine	2015;2(6):563-71.
11	News & Views	A panoramic view of acute myeloid leukemia.	Chen SJ, Shen Y, Chen Z.	Nature Genetics	2013;6 :586-587.
12	Editorial	Targeting Agents Alone Cure Acute Promyelocytic	Chen SJ, Chen Z	The New England Journal of	2013;369:186-187

		Leukemia		Medicine	
13	临床指南	Clinical Practice Guidelines in Oncology Acute Myeloid Leukemia	Shen ZX, Shi ZZ, Fang J, Gu BW, Li JM, Zhu YM, Shi JY, Zheng PZ, Yan H, Chen Y, Shen Y, Wu W, Tang W, Waxman S, de Thé H, Wang ZY, Chen SJ, Chen Z.	National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	2015 Version 1
14	获奖	国家国际科学技术合作奖	Hugues de Thé	国务院	2012 年
15	获奖	国家自然科学基金二等奖	陈赛娟、陈竺、王月英、胡炯、沈杨	国务院	2015 年

注：专著、论文、软件、数据库等研究成果均应标注国家重点实验室名称，授权发明专利、新药、新品种等按国家有关规定办理。

代表性研究成果 2 名称	类别	成果为第一完成单位	本室固定人员参加名单	所属研究方向
淋巴系血液恶性疾病的全景式基因组学及精准医学研究	应用基础研究	是	陈赛娟 陈竺 赵维莅 陈冰 糜坚青 刘元昉 黄金艳	淋巴系血液恶性疾病的精准医学研究

简要介绍代表性研究成果的主要内容、主要的科技创新贡献（包括理论的创新、技术的突破、重要应用或应用前景）、国内外影响的主要证据。建议每项成果介绍不超过 3500 字。

另：将每项代表性研究成果列出不超过 15 项的成果佐证清单。佐证清单可包括论文、发明专利、专著、新药（新农药）、新品种、特邀报告等；获奖成果不作为单项成果填写。

一、主要内容

淋巴系血液恶性疾病是恶性血液疾病的重要类型，其中急性淋巴细胞白血病（ALL）是青少年致死率最高的血液肿瘤，而淋巴瘤则是发病率最高的血液肿瘤。重点实验室应用系统生物学新技术，从基因组、外显子、转录组、全基因组拷贝数变异、表观遗传学、代谢组等多角度多层次对淋巴血液恶性疾病进行全景式组学研究，阐明恶性淋巴细胞疾病发生、发展和转归的分子机制，寻找与耐药、复发密切相关的分子或通路。同时，阐明上述分子机制在淋巴细胞正常发育中的生物学作用，发现调控淋巴干/祖细胞分化、增殖、凋亡或老化的关键细胞信号途径。在此基础上，进一步研发淋巴系白血病和淋巴瘤的分子分型标志，建立基于临床生物学标志的疾病预后评估体系。

（一）中国人群 ALL 细胞分子遗传学特征及其预后意义

ALL 是起源于 B 细胞（B-ALL）或 T 细胞（T-ALL）系列干/祖细胞的恶性克隆增殖性疾病。建立 ALL 细胞和分子遗传学异常图谱不仅有助于阐明疾病发病的分子机制，同时对于疗效、预后评估和药物新靶点的探索具有重要意义。我们在 1,346 例 ALL 中完成了迄今为止中国人 ALL 病例样本数最大、经典分子遗传学标志最全面的综合分析。结果表明中国人 ALL 与西方国家 ALL 在临床特征和遗传学改变概貌上存在明显差异：无论在儿童还是成人，中国 ALL 病例中不良预后因子

的发生率比西方国家高。结合临床资料和生存分析，我们发现 *CRLF2* 基因高表达和 *IKZF1* 基因 *Ik6* 剪切转录本在 Ph 阴性 B-ALL 病例中具有重要的预后提示作用，从而有可能成为新的治疗靶点；在此基础上发展了儿童 B-ALL 新的危险分层体系，将 *CRLF2* 高表达列为中危标志，*Ik6* 转录本表达列为高危因素。该研究为国际上 ALL 遗传学异常及发病机制比较研究贡献了重要的中国人群大样本代表性数据，相关研究成果 2012 年以姊妹篇形式发表于《Leukemia》杂志（IF: 9.85），所报道的关于中国 B-ALL 人群中 *IKZF1* 的 *Ik6* 转录本发生率研究数据被美国国立综合癌症网络（NCCN）2015 年版急性淋巴细胞白血病临床实践指南引用。

（二）急性 B 淋巴细胞白血病精准医学研究获重大进展

B-ALL 是一类常见的急性白血病，多见于儿童，也占成人急性白血病的 20%。经过多年治疗学努力，我国儿童 B-ALL 的长期生存率达到 70-80% 左右，但仍有 20-30% 治疗失败；而成人 B-ALL 预后更为凶险，长期生存率仅为约 20%。为进一步理解该类疾病的分子发病机理，寻找成人和儿童患者预后差异的分子机制，重点实验室在国际上第一次全面、系统地应用全外显子组、全基因组和全转录组测序方法，结合全基因组拷贝数变异和分子及细胞遗传学方法，对 92 例成人和 111 例儿童 B-ALL 进行了基因组的全景式分析。该研究不仅证实了已知的 B-ALL 主要遗传学异常，而且发现了此前未报道的 105 个重现性基因序列突变，29 个融合基因。对基因表达谱的生物信息学发掘将所有 B-ALL 患者分成八组，每一组均对应于特异的致病融合基因或其他遗传学异常，并与免疫表型有较好的相关性。通过细致的功能研究，证明 *MEF2D* 和 *ZNF384* 相关的融合基因可以阻断早期 B 淋巴细胞的分化，*ZNF384* 融合基因还可在小鼠模型诱导急性白血病。首次揭示 *DUX4* 高表达与 *ERG* 基因缺失有共存现象。对上述三种新发现的 B-ALL 组别的临床研究证实：*MEF2D*、*ZNF384* 融合基因和合并 *ERG* 异常的 *DUX4* 融合基因，分别对应于差、中、好的临床表型。此外，该研究还发现成人较之儿童 B-ALL 不仅预后不佳的融合基因阳性比例更高而预后良好的分子标志明显为少，且基因序列突变数显著为多，尤以表观遗传修饰基因和 B 细胞分化相关基因的突变为显，可能是导致成人和儿童 B-ALL 临床预后差异的重要机制。这一研究成果全面揭示了 B-ALL 的发病机理，完善了现有的 B-ALL 分子诊断分型和预后体系，并提示了针对 B-ALL 各个组别特异调节通路异常的干预策略。相关研究结果发表于

《EBioMedicine》杂志。同期杂志发表了评论员文章。

(三) 恶性淋巴瘤组学系列研究

1、NK/T 细胞淋巴瘤基因组学研究和临床生物学评估新体系建立

NK/T 细胞淋巴瘤 (NKTCL) 是一种 CD56+/cytoCD3+ 淋巴细胞恶性增殖的特殊类型淋巴瘤, 与 EB 病毒感染密切相关, 亚洲地区高发, 疾病进程凶险, 进展期患者五年生存率仅 20%。NKTCL 的发病机制尚不清楚。我们针对这一具有独特地域性的淋巴瘤进行了基因组学研究, 发现 RNA 调控的重要基因-RNA 解旋酶 *DDX3X* 基因在 NKTCL 中存在高频突变, 其他高频突变基因还包括抑癌基因(*TP53* 和 *MGA*) 等。存在 *DDX3X* 基因突变的患者治疗效果很差, 中位生存期只有 10 个月。结合 *TP53* 突变以及淋巴瘤国际预后指数 (IPI) 情况, 可进一步将 NKTCL 患者分为三组: 低危组 (IPI 指数 0-1 且 *DDX3X* 及 *TP53* 为野生型)、中危组 (IPI 指数 0-1 且 *DDX3X* 或 *TP53* 为突变型; IPI 指数 2-5 且 *DDX3X* 及 *TP53* 为野生型) 及高危组 (IPI 指数 2-5 且 *DDX3X* 或 *TP53* 为突变型), 提示在今后的治疗中对高危组患者需要采取更为积极的治疗方案。*DDX3X* 突变导致淋巴细胞的关键细胞信号通路 NF- κ B 和 MAPK 通路的异常激活, 两者在 NKTCL 的发病机理中发挥重要作用。这是迄今为止 NKTCL 最全面系统的基因组学图谱。为 NKTCL 的预后预测提供了新的分子标志和药物靶点, 为后续探索 NKTCL 的联合靶向治疗提供了坚实的理论基础。相关研究结果 2015 年发表于《Nature Genetics》杂志 (IF: 32.197)。

2、弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 和 T 细胞淋巴瘤 (TCL) 基因组学研究

运用高通量 Illumina CNV 610K 芯片对 25 例弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL)、20 例 T 细胞淋巴瘤 (TCL) 和 10 例反应性增生患者淋巴结样本进行检测。与反应性增生相比, 弥漫大 B 细胞淋巴瘤具有 2, 875 个 CNV 变异, T 细胞淋巴瘤具有 1, 643 个 CNV 变异。基因表达谱证实 TCL 和 DLBCL 中钙信号通路调控异常。组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (HDACI) 丙戊酸 (VPA) 通过降低内肌醇三磷酸水平, 引起线粒体钙通道瞬时钙转运减少, 进而激活 AMPK 通路, 抑制下游 mTOR 通路, 与化疗药物相互作用, 协同诱导淋巴瘤细胞自噬。更重要的是, VPA 能够下调 Jurkat 和 SU-DHL-4 细胞线粒体钙信号基因 *SLC25A31* 的表达。在 Jurkat 和 SU-DHL-4 细胞构建的小鼠移植瘤模型中, VPA 和阿霉素联合治疗促进 IP3 介导的细胞钙缺失和 AMPK 激活, 诱导细胞自噬, 减缓淋巴瘤生长。相关研究结果 2015 年发表于

《AUTOPHAGY》杂志 (IF: 11.958)。

3、外周 T 细胞淋巴瘤的表观遗传学、代谢组学研究和预后标志物的发现

外周 T 细胞淋巴瘤 (PTCL) 是另一类亚洲地区常见的高度侵袭性淋巴瘤类型, 患者对化疗不敏感, 五年生存率一般在 30%左右, 国际上对其分子机制的研究较少。微小 RNAs (miRs) 可调控抑癌基因和/或癌基因。我们发现, PTCL 中 miR187 显著高表达, 并与高肿瘤 Ki67 指数、高血清 LDH 水平、高临床 IPI 分期和患者不良预后相关。MiR187 高表达细胞对多种化疗药物耐药, 包括阿霉素、环磷酰胺、顺铂和吉西他滨, 但对蛋白酶体抑制剂硼替唑米敏感。硼替唑米可通过下调 miR187、去磷酸化 ERK 和 AKT, 而抑制 T 淋巴瘤细胞增殖。在 Jurkat 细胞构建的小鼠移植瘤模型中, 硼替唑米对 miR187 高表达肿瘤的抑制作用更强, 并伴有 miR187 的显著下调。上述结果提示, miR187 通过调控 Ras 介导的 ERK/AKT 通路, 与 PTCL 的肿瘤进展密切相关。因此, 联合靶向 ERK 和 AKT 也是临床治疗 TCL 极具潜力的治疗策略。相关研究结果 2014 年发表于《Leukemia》杂志 (IF: 9.85)。

二、主要的科技创新贡献

(一) 完成了迄今为止中国人 ALL 病例样本规模最大、分子遗传学标志最全面的综合分析, 阐明了中国人 ALL 不同于西方国家的临床特征与遗传学改变概貌与特点, 揭示儿童与成人 ALL 的发病机制不同, 结合新型分子标志优化了儿童 B-ALL 预后危险分层体系, 为国际上 ALL 遗传学异常及发病机制比较研究贡献了重要的中国人群大样本代表性数据。

(二) 在国际上第一次全面、系统地应用全外显子组、全基因组和全转录组测序方法, 结合全基因组拷贝数变异和分子及细胞遗传学方法, 在 B-ALL 中发现了此前未报道的 105 个重现性基因序列突变, 29 个融合基因, 包括 *MEF2D*、*ZNF384* 和合并 *ERG* 异常的 *DUX4* 融合基因, 鉴定出 B-ALL 中具有独特细胞分子遗传学异常相关性特征表达谱的 8 类亚型, 奠定了 B-ALL 精准分子分型的基础, 为开发覆盖全部 B-ALL 患者的快速分子分型、分层方法, 优化治疗策略, 发现新的药物靶点, 促进精准医学的发展提供了直接的应用转化前景。

(三) 首次发现 NK/T 细胞淋巴瘤 (NKTCL) 存在高频的 RNA 解旋酶 *DDX3X* 基因突变, 临床验证提示该突变与 NK 细胞异常增殖和患者预后不良显著相关。为

NKTCL 的临床预后判断提供了新的分子标志,并为后续开展靶向治疗的探索提供了切实的理论基础。

(四) 综合应用基因组、表观遗传组、代谢组学分析技术,对弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 和外周 T 细胞淋巴瘤 (PTCL) 等不同亚型淋巴瘤分子机制进行深入研究,发现了若干个预后相关新型分子标志,阐明了丙戊酸作为淋巴瘤化疗致敏药物的分子机制,为淋巴瘤表观遗传学靶向治疗指出新的方向。

三、国内外影响的主要证据

(一) NK/T 细胞淋巴瘤基因图谱研究发表在《Nature Genetics》(IF: 32.197), 期刊以封面 Highlights 报道该项研究结果,国内学术界认为是迄今为止“NKTCL 最全面系统的基因组学图谱研究”,具有重要的临床应用潜质。Cancer Discovery 编委 Lilian L. Siu 教授专门撰写述评正面评价该项研究结果。

(二) 《2015 年中国临床肿瘤年度研究进展》评价 NK/T 细胞淋巴瘤工作:“该研究是国际上首次对 NK/T 细胞淋巴瘤这一具有独特地域性和临床特征的血液肿瘤进行基因组学、分子病理学和临床预后相关性研究,取得了精准医学领域的突破性成果。表明中国科学家在淋巴瘤研究领域已经跻身于世界一流行列,并为推动淋巴瘤转化医学的发展做出重要贡献。”

(三) 急性 B 淋巴细胞白血病精准医学研究在 EbioMedicine 发表后,同期杂志发表了评论文章,文章指出来自于中国和日本的这两项全面的基因组研究大大加深了我们对 ALL 的理解,并发现了 3 种新型的 ALL 亚型,它们分别具有独特的基因型、免疫表型和预后意义,并为潜在的治疗指出了研究方向。

(四) 中国人群急性淋巴细胞白血病细胞分子遗传学特征及其预后意义研究中 B-ALL 新型分子标志 *IKZF1* 的 *Ik6* 转录本发生率研究数据及发表论文被美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 2015 年版急性淋巴细胞白血病临床实践指南 (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology—Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2. 2015) 引用。

四、获奖情况和申请专利

(一) 获奖

1. “恶性淋巴瘤靶向治疗的基础和临床”获 2011 年教育部自然科学奖一等奖

(完成人: 赵维莅、周剑峰、王黎、陈赛娟、李军民、曹阳、沈志祥、洪振亚、

沈杨、施静艺)。

2. “恶性淋巴瘤靶向治疗的基础和临床”获 2012 年华夏医学科技奖一等奖

(完成人: 赵维莅、周剑峰、王黎、李军民、曹阳、沈志祥、洪振亚、陈赛娟、沈杨、朱勇梅)。

(二) 专利

1. 二甲双胍在制备治疗淋巴瘤疾病药物中的应用

专利号: ZL 2011 1 0282718.0

专利人: 赵维莅; 施文瑜; 肖丹; 王黎

2. 一组能有效下调 PRDM1 β 表达的 siRNA 分子及其应用

专利号: ZL 2010 1 0127886.8

专利人: 赵维莅; 陈赛娟; 张群岭; 杨帆

成果佐证清单

序号	成果类型	成果名称	完成人	刊物、出版社或授权单位名称	年、卷、期、页或专利号
1	论文	Exome sequencing identifies somatic mutations of DDX3X in natural killer/T-cell lymphoma.	Jiang L, Gu ZH, Yan ZX, Zhao X, Xie YY, Zhang ZG, Pan CM, Hu Y, Cai CP, Dong Y, Huang JY, Wang L, Shen Y, Meng G, Zhou JF, Hu JD, Wang JF, Liu YH, Yang LH, Zhang F, Wang JM, Wang Z, Peng ZG, Chen FY, Sun ZM, Ding H, Shi JM, Hou J, Yan JS, Shi JY, Xu L, Li Y, Lu J, Zheng Z, Xue W, Zhao WL, Chen Z, Chen SJ.	Nat Genet.	2015;47(9):1061-6.
2	论文	Newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia in China (I): abnormal genetic patterns in 1346	Chen B, Wang YY, Shen Y, Zhang WN, He HY, Zhu YM, Chen HM, Gu CH, Fan X, Chen JM, Cao	Leukemia.	2012;26(7):1608-16.

		childhood and adult cases and their comparison with the reports from Western countries.	Q, Yang G, Jiang CL, Weng XQ, Zhang XX, Xiong SM, Shen ZX, Jiang H, Gu LJ, Chen Z, Mi JQ, Chen SJ.		
3	论文	Newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia in China (II): prognosis related to genetic abnormalities in a series of 1091 cases.	Mi JQ, Wang X, Yao Y, Lu HJ, Jiang XX, Zhou JF, Wang JH, Jiao B, Shen SH, Tang JY, Gu LJ, Jiang H, Ma LY, Hao SG, Chen FY, Xiong SM, Shen ZX, Chen Z, Chen B, Chen SJ.	Leukemia.	2012;26(7):1507-16.
4	论文	Induction of autophagy by valproic acid enhanced lymphoma cell chemo-sensitivity through an HDAC-independent IP3-mediated PRKAA/AMPK activation.	Ji MM, Wang L, Zhan Q, Xue W, Zhao Y, Zhao X, Xu PP, Shen Y, Liu H, Janin A, Cheng S, Zhao WL.	Autophagy.	2015;11(12):2160-71.
5	论文	MicroRNA187 overexpression is related to tumor progression and determines sensitivity to bortezomib in peripheral T-cell lymphoma.	Yan ZX, Wu LL, Xue K, Zhang QL, Guo Y, Romero M, Leboeuf C, Janin A, Chen SJ, Wang L, Zhao WL.	Leukemia.	2014;28(4):880-7.
6	论文	Bevacizumab potentiates chemotherapeutic effect on T-leukemia/lymphoma cells by direct action on tumor endothelial cells.	Wang L, Shi WY, Yang F, Tang W, Gapihan G, Varna M, Shen ZX, Chen SJ, Leboeuf C, Janin A, Zhao WL.	Haematologica.	2011;96(6):927-31.
7	论文	Therapeutic metformin/AMPK activation blocked lymphoma cell growth	Shi WY, Xiao D, Wang L, Dong LH, Yan ZX, Shen ZX, Chen SJ, Chen Y,	Cell Death Dis.	2012;3:e275

		via inhibition of mTOR pathway and induction of autophagy.	Zhao WL.		
8	论文	Histone deacetylase inhibitor potentiated the ability of MTOR inhibitor to induce autophagic cell death in Burkitt leukemia/lymphoma.	Dong LH, Cheng S, Zheng Z, Wang L, Shen Y, Shen ZX, Chen SJ, Zhao WL.	J Hematol Oncol.	2013;6:53.
9	论文	c-FLIP is involved in tumor progression of peripheral T-cell lymphoma and targeted by histone deacetylase inhibitors.	Zheng Z, Cheng S, Wu W, Wang L, Zhao Y, Shen Y, Janin A, Zhao WL.	J Hematol Oncol.	2014;7(1):88.
10	论文	Catechins induced acute promyelocytic leukemia cell apoptosis and triggered PML-RAR α oncoprotein degradation.	Zhang L, Chen QS, Xu PP, Qian Y, Wang AH, Xiao D, Zhao Y, Sheng Y, Wen XQ, Zhao WL.	J Hematol Oncol.	2014;7:75.
11	论文	Dysregulated choline metabolism in T-cell lymphoma: role of choline kinase- α and therapeutic targeting.	Xiong J, Bian J, Wang L, Zhou JY, Wang Y, Zhao Y, Wu LL, Hu JJ, Li B, Chen SJ, Yan C, Zhao WL.	Blood Cancer J.	2015;5:287.
12	评价文章	NK/T 细胞淋巴瘤	吴一龙、马军、秦叔逵等	《2015 年中国临床肿瘤年度研究进展》	2015
13	会议摘要	Genome-Wide Abnormality Patterns of B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults in Comparison with Pediatric Cases.	Wang BY, Liu YF, Tang JY, Gu ZH, Zhang WN, Zhang ZG, Wang Q, Chen B, Wang SY, Zhu YM, Li JM, Wang J, Bai Y, Lu G, Yang MJ, Zhang JL, Shi JY, Wang KK, Pan CM, Lu J, Jiang L, Li Y, Zhao CJ, Chen J,	Blood	2014; 124:3786.

			Gu LJ, Mi JQ, Li BS, Chen Z, Chen SJ		
--	--	--	-----------------------------------------	--	--

注：专著、论文、软件、数据库等研究成果均应标注国家重点实验室名称，授权发明专利、新药、新品种等按国家有关规定办理。

代表性研究成果 3 名称	类别	成果为第一完成单位	本室固定人员参加名单	所属研究方向
白血病信号转导通路和转录调控机制研究新进展	应用基础研究	医学基因组学国家重点实验室	陈赛娟 陈竺 诸江 王侃侃 张武 王铸钢 刘晗 金雯	白血病信号转导通路和转录调控研究
<p>简要介绍代表性研究成果的主要内容、主要的科技创新贡献（包括理论的创新、技术的突破、重要应用或应用前景）、国内外影响的主要证据。建议每项成果介绍不超过 3500 字。</p> <p>另：将每项代表性研究成果列出不超过 15 项的成果佐证清单。佐证清单可包括论文、发明专利、专著、新药（新农药）、新品种、特邀报告等；获奖成果不作为单项成果填写。</p> <p>一、主要内容</p> <p>信号转导通路和转录调控机制研究是认识白血病发病机理、发展白血病靶向治疗的关键所在。过去五年，我们利用多种策略和方法对 ATRA 和 ATO 诱导 APL 细胞分化、凋亡过程中信号转导和转录调控的机制进行深入发掘，并从基因组学、表观遗传学等多个维度对 AML-M2b 白血病主要致病因子 AML1-ETO 的异常转录调控进行了细致分析。</p> <p>（一）全面解析 ATRA 和 ATO 诱导 APL 细胞分化、凋亡相关基因的结构功能</p> <p>在前期的工作中我们分离和克隆了 APL 细胞受 ATRA 诱导分化的一系列基因，并将其命名为 RA 诱导基因（Retinoic Acid-Induced Gene, RIG），包括 RIG-G、RIG-E、RIG-I 和 RIG-K 等，并对其进行了结构和功能的初探，发现这些基因均为参与造血干/祖细胞分化调控的关键基因。近年来获得了对 Rig-I 功能和调控模式的新认识。同时，继续深化对 PML-RARα 融合蛋白异常转录调控机制的研究，不仅发现了 APL 细胞分化与免疫蛋白酶体调变间的联系，还揭示了融合蛋白对下游基因调控的新机制。此外，对砷剂治疗 APL 精细作用机理的解析亦取得新进展。</p> <p>1. Rig-I 信号途径对正常及 APL 造血干细胞干性的调控机制研究</p> <p>Rig-I 是髓系前体细胞调节的重要分子之一。研究发现在无病毒感染的情况下，</p>				

Rig-I以一种不依赖IPS-1活化的方式促进髓系细胞Stat1活化，后者通过促进干扰素调节因子8 (Irf8) 表达增加从而负性调控髓系前体细胞的增殖和粒系分化，该研究成果2011年发表于《PNAS》杂志 (IF: 9.681)。另外，这项工作也提示先天性免疫的效应阶段存在对Rig-I反应的调控位点，此机制与Rig-I 识别病毒RNA以促发先天性免疫的机制不同。随后又发现：Rig-I以一种不依赖于Stat1活化的方式，特异性地结合活化型致癌蛋白Src，并竞争性地抑制Src对AKT的结合和活化，从而在体内发挥抑制白血病细胞干性的效应。还发现Rig-I水平与AKT活化负相关，提出了“Rig-I诱导”是改善AML治疗的一个可能途径。最近，课题组又发现Rig-I在正常造血干祖细胞中高度表达。Rig-I缺失导致造血干/祖细胞老化加快，表现为细胞内代谢紊乱、细胞周期静息状态破坏和DNA损伤增加，提示在无病毒感染的条件下，Rig-I是内源性调节正常造血干/祖细胞自稳态的关键分子。以往认为的所谓“无活性状态的 (dormant) Rig-I”对恶性及正常造血干/祖细胞的增殖和分化过程起着关键性的调节作用，提示Rig-I 是偶联先天性免疫和造血细胞增殖分化调节这两个基本细胞生物学过程的一个重要节点。该项研究成果2014年发表于《Mol Cell》杂志 (IF: 14.708)。

我们还首次发现 Rig-I 可与 200 多种内源性 mRNA 结合,其中以 Nf- κ b1 mRNA 最为显著。证实 Rig-I 通过其 RNA 解旋酶结构域和 RD 结构域与 Nfkb1 mRNA 结合,结合的结构基础为存在于 3'-UTR mRNA 的 3 段分别以串联形式存在的基序所形成的相对保守的空间结构。Rig-I 缺失导致 Nf- κ b1/p105/p50 蛋白表达水平的显著下降,其 mRNA 水平则不受影响。后续实验表明 Rig-I 蛋白可以募集核糖体相关成分 RPL13、RPL8、18S 及 28S RNA 等,从而促进 Nf- κ b1 蛋白质翻译。首次证实了 Rig-I 对内源性 mRNA 所发挥的转录后调控作用,为进一步深入了解 Rig-I 在抗病毒之外的生物学功能提供了新的思路和研究基础。研究成果 2013 年发表于《PNAS》杂志 (IF: 10.285)。

2. 免疫蛋白酶体家族成员PSMBs在APL细胞抗原呈递过程中的调控和功能研究

在诠释PML-RAR α 通过选择性抑制PU.1及其靶基因导致细胞分化受阻促进APL发生,而ATRA从基因组水平逆转白血病细胞恶性表型分子机制的基础上,我们进一步研究了与上述机制相关的免疫调节通路参与APL细胞分化治疗效应的精细原理。我们发现PML-RAR α 均在PSMB8、PSMB9以及PSMB10的启动子区有显著

富集。并证实PU.1可以激活PSMBs启动子的活性，而PML-RAR α 可以抑制PSMBs的表达，并且这种抑制是通过两个途径实现的：1) 抑制PU.1依赖性的PSMBs的转录激活功能；2) 抑制PU.1的表达水平。在APL细胞系NB4中加入ATRA可上调PSMBs的表达。在APL病人样本中也得到了进一步证实。因此认为，PML-RAR α 通过对PSMBs的抑制使APL逃避T细胞的识别和攻击。ATRA可通过上调PSMBs表达恢复T淋巴细胞对APL细胞的识别。这一工作2014年发表于《Oncogene》杂志 (IF: 7.401)。

近来，我们对PML-RAR α 异常调节APL细胞基因表达的模式进行了“回头看”，发现原有模式只能解释APL细胞中靶基因表达受抑状况，即融合蛋白在结合到靶基因DNA基序后募集组蛋白去乙酰化酶复合物，导致局部染色质处于关闭状态。最近应用CHIP-seq等技术，我们发现PML-RAR α 还可以结合组蛋白去乙酰化酶与组蛋白乙酰转移酶共同结合的区域，从而激活相应基因的表达。

3. 砷剂靶向修饰 PML-RAR α 治疗 APL 模式的完善与深化

我们原已证明砷与 PML-RAR α 中 PML 的 RBCC 结构域、尤 RING 结构域和 Box2 中的半胱氨酸结合，导致融合蛋白的空间构型发生变化，从而被 SUMO 连接酶 UBC9 识别发生 SUMO 化，继而募集泛素连接酶体系，最终使融合蛋白发生泛素化降解。近年来，我们对这个模式进行了深入研究，产生了一系列重要成果。首先，我们获得了 RING 的三维空间结构，证明其介导 PML/PML α 的二聚体化或四聚体化，在 PML 形成生理性核体结构并发挥正常功能中是不可或缺的步骤，且此种聚合物形成也是 PML/PML-RAR α 与 UBC9 相互作用而被 SUMO 化所必须，故而对砷剂治疗 APL 的效果亦至关重要。其次，我们与法国 De The 教授的合作研究表明，砷剂除直接与 PML/PML-RAR α 蛋白结合，还可诱导活性氧分子 (ROS) 产生，PML 作为细胞氧化-还原反应的重要感受器分子，其分子在 ROS 作用下发生氧化应激修饰后，也发生多聚化反应，从而导致 PML/PML-RAR α 的降解。其三，我们与国内外数个研究组都发现，少数长期使用砷剂并最后复发的 APL 患者，其 PML-RAR α 融合基因在 PML 的 Box2 区域发生基因突变，为我们率先提出的砷剂直接靶向与这一区域提供了重要的佐证。

(二) t(8; 21)以及 11q23 染色体易位所致异常转录因子的转录调控机制研究。

1. 解析 t(8; 21)所致 AML1-ETO 融合蛋白的全基因组水平结合谱，揭示其致白血

病发生的转录调控机制

通过 ChIP-seq 高通量测序研究，发现伴 t (8; 21) 的 AML-M2b 型白血病中 AML1-ETO 融合蛋白与野生型 AML1 在全基因组上结合在同一染色质区段上，但分别识别相邻却不同的基序。还发现 AML1/ETO 与野生型 AML1 通过两者的 RHD domain 在染色质 DNA 上相互作用。一旦两者的相互作用被破坏，其在 DNA 上的共同结合特征也会被破坏。最后，结合 RNA-seq 数据中 AML1-ETO 调变基因的信息与 ChIP-seq 数据中 AML1-ETO 与 AML1 结合的信息，我们发现 AML1-ETO 抑制的基因与较高的 AML1/ETO 结合信号有关，而 AML1-ETO 激活的基因与较高的 AML1 结合信号有关。进一步实验证实了 AP-1 与 AML1-ETO 可以在染色体上相互作用，且 AP-1 的抑制剂可以抑制 AML1-ETO 激活基因的表达。相关研究成果 2015 年在线发表于《Blood》杂志 (IF: 10.233)，同期《Blood》杂志为该论文做了专题报道，认为这一研究更新了 AML1-ETO 融合蛋白的调控模式。

2. 伴t(8; 21)的AML中丝氨酸蛋白酶CTSG调控机制及其功能研究

Cathepsin G (CTSG) 作为造血特异性中性丝氨酸蛋白酶家族成员之一，在细胞防御过程中发挥重要作用，但其在白血病发生中的作用仍不清晰。研究发现在 t (8; 21) AML 中，AML1-ETO 通过特异性抑制 CTSG 的表达，使得融合蛋白不被 CTSG 降解而发挥致病作用。该研究提出了一种白血病细胞逃避细胞内防御而促成白血病发生的机制。这一工作发表于 2013 年《Oncogene》杂志 (IF: 7.401)。

3. MLL 融合蛋白的机制研究及临床转化

11q23 染色体易位累及 MLL 是一组常见的急性白血病，见于 ALL 和 AML，约占全部急性白血病的 10%。MLL 型白血病极为凶险，造血干细胞移植也不能显著改善其预后。我们发现：蛋白酶体抑制剂能特异地抑制 pro-B ALL 的 MLL 白血病细胞。这项成果不仅为 MLL 白血病这一难治疾病提供了新的有效治疗方案，而且证明了通过调控癌基因本身来治疗肿瘤的可行性，为其它肿瘤的治疗提供了新的思路。相关研究成果 2014 年发表于《Cancer Cell》杂志 (IF: 26.343)。

二、主要科技创新贡献

(一) ATRA 诱导分化基因 (RIG) 系列研究进一步丰富了 APL 维甲酸诱导分化治疗的理论。

阐明 Rig-I 是偶联先天性免疫和造血细胞增殖分化调节这两个基本细胞生物

学过程的一个重要节点。对深入了解 RIG-I 基因的生物学功能，阐明其对机体免疫的调控机制具有重要的意义，并为认识和治疗相关疾病提供了理论依据和实验基础。

(二) 进一步完善了砷剂特异治疗 APL 的作用模式。获得了 RING 的三维空间结构，证明其介导 PML/PML α 的二聚体化或四聚体化，对于 PML 发挥正常功能以及介导砷剂治疗 APL 效应均至关重要。发现砷剂除直接与 PML/PML-RAR α 蛋白结合，还可诱导其发生氧化应激修饰，从而增强 PML/PML-RAR α 的降解。发现少数长期使用砷剂并最后复发的 APL 患者，其 PML-RAR α 融合蛋白在 PML 的 Box2 区域发生基因突变，为砷剂直接靶向于这一区域提供了重要佐证。

(三) 全面直观地解析了融合蛋白 AML1-ETO 在全基因组水平的结合分布规律，诠释了该融合蛋白协同野生型 AML1 共同参与的对靶基因的双向调控模式。

(四) 首次应用蛋白酶体抑制剂成功靶向治疗 pro-B MLL 白血病。

三、国内外影响的主要证据

(一) Nature 系列出版刊物--SciBX(the Science Business eXchange)对 RIG-I 基因可以明显增强干扰素信号通路中 STAT1 分子的激活这一工作进行了跟踪报道。2014 年 1 月 23 日，著名肿瘤研究杂志 Cancer Discovery 的专栏对 RIG-I 通过与 Src 竞争抑制作用，在体内外实验模型中发挥重要的抗白血病效应的研究进行了报道。2014 年 2 月 18 日，Science 子刊 Science Signaling 的 Editor Choice 专栏也对该工作进行了报道。

(二) 《Blood》发表了在 M2b 白血病关于 AML1/ETO 调控靶基因的模式后，同期《Blood》发表了由欧洲 European institute of oncology 的学者 Saverio Minucci 对这项研究意义的评述，认为该文揭示了一种新的融合蛋白的调控模式。

(三) 丝氨酸蛋白酶CTSG在t(8; 21)型AML中的调控机制及其功能研究发表在《Oncogene》，这一研究刚被《Oncogene》杂志收录，即刻被美国 MD Anderson Cancer Center 临床癌症学者Gheath Alatrash等在临床癌症研究权威期刊《Clinical Cancer Research》上发表的文章引用,认为这一研究发现了一种白血病细胞逃避细胞内防御而促成白血病发生的新机制。近期他再次在《OncoImmunology》上发表综述，提出靶向CTSG在治疗AML中的重要性。

(四) MLL 融合蛋白的机制研究及临床转化工作于 2014 年发表在《Cancer Cell》

杂志上，同期《Cancer Cell》杂志邀请了 University of Pennsylvania 的肿瘤专家 Xianxin Hua 为该论文配发了专评，《Cancer Discovery》杂志也对这项成果进行了推荐。

四、获奖情况和申请专利

(一) 获奖

1.“髓系白血病发病机制和新型靶向治疗研究”获上海市自然科学特等奖（完成人：陈赛娟、陈竺、王月英、沈杨、诸江、胡炯、毛建华、许捷、颜晓菁、张小伟）

2.“白血病发病和治疗的转录调控机制研究”获上海市医学科技一等奖（完成人：王侃侃、陈竺、陈赛娟、奚晓东、糜坚青、方海、金雯、张辉、闫金松、罗若愚）

成果佐证清单

序号	成果类型	成果名称	完成人	刊物、出版社或授权单位名称	年、卷、期、页或专利号
1	论文	Proteasome Inhibitors Evoke Latent Tumor Suppression Programs in Pro-B MLL Leukemias Through MLL-AF4	Liu H, Westergard TD, Cashen A, Piwnica-Worms DR, Kunkle L, Vij R, Pham CG, DiPersio J, Cheng EH, Hsieh JJ	Cancer Cell	2014; 25: 530-542.
2	论文	RIG-I Modulates Src-Mediated AKT Activation to Restrain Leukemic Stemness	Li XY, Jiang LJ, Chen L, Ding ML, Guo HZ, Zhang W, Zhang HX, Ma XD, Liu XZ, Xi XD, Chen SJ, Chen Z, Zhu J.	Molecular Cell	2014; 53: 407-419.
3	论文	Genome-wide studies identify a novel interplay between AML1 and AML1/ETO in t(8;21) acute myeloid leukemia.	Li Y, Wang H, Wang X, Jin W, Tan Y, Fang H, Chen S, Chen Z, Wang K.	Blood	Epub 2015 Nov 6.
4	论文	RA-inducible gene-I induction augments	Jiang LJ, Zhang NN, Ding F, Li XY, Chen	PNAS	2011; 108: 1897-1902.

		STAT1 activation to inhibit leukemia cell proliferation	L, Zhang HX, Zhang W, Chen SJ, Wang ZG, Li JM, Chen Z, Zhu J.		
5	论文	Rig-I regulates NF- κ B activity through binding to Nf-kb1 3'-UTR mRNA	Zhang HX, Liu ZX, Sun YP, Zhu J, Lu SY, Liu XS, Huang QH, Xie YY, Zhu HB, Dang SY, Chen HF, Zheng GY, Li YX, Kuang Y, Fei J, Chen SJ, Chen Z, Wang ZG.	PNAS	2013; 10: 6459-6464.
6	论文	Intact JAK-STAT signaling pathway is a prerequisite for STAT1 to reinforce the expression of RIG-G gene.	Lou YJ, Zhang ZL, Pan XR, Xu GP, Jia PM, Li D, Tong JH.	Experimental Cell Research	2011; 317: 513-520.
7	论文	The significance of low PU.1 expression in patients with acute promyelocytic leukemia	Zhu X, Zhang H, Qian M, Zhao X, Yang W, Wang P, Zhang J, Wang K	Journal of Hematology & Oncology	2012; 5: 22.
8	论文	Regulation of the hematopoietic cell kinase gene by PML/RAR α and PU.1 in acute promyelocytic leukemia	Zou D, Yang X, Wang P, Zhu X, Yang W, Jia X, Zhang J, Wang K	Leukemia Res.	2012; 36: 219-223.
9	论文	Rig-G negatively regulates SCF-E3 ligase activities by disrupting the assembly of COP9 signalosome complex	Xu GP, Zhang ZL, Xiao S, Zhuang LK, Xia D, Zou QP, Jia PM, Tong JH	Biochem Biophys Res Commun	2013; 432: 425-430.
10	论文	Structurally differentiated cis-elements that interact with PU.1 are functionally distinguishable in acute promyelocytic leukemia.	Qian M, Jin W, Zhu X, Jia X, Yang X, Du Y, Wang K, Zhang J	Journal of Hematology & Oncology	2013; 6: 25.
11	论文	AML1-ETO targets and suppresses	Jin W, Wu K, Li Y, Yang W, Zou B, Zhang	Oncogene	2013; 32: 1978-1987.

		cathepsin G, a serine protease, which is able to degrade AML1-ETO in t(8;21) acute myeloid leukemia.	F, Zhang J and Wang K.		
12	论文	Coordinated regulation of the immunoproteasome subunits by PML/RAR α and PU.1 in acute promyelocytic leukemia.	Yang X, Wang P, Liu J, Zhang H, Xi W, Jia X, Wang K	Oncogene	2014; 33: 2700-2708.
13	论文	Transcriptional repression of CDKN2D by PML/RAR α contributes to the altered proliferation and differentiation block of acute promyelocytic leukemia cells	Wang Y, Jin W, Jia X, Luo R, Tan Y, Zhu X, Yang X, Wang X, Wang K	Cell Death Disease	2014; 5: e1431.
14	论著	Chapter of Promyelocytic Leukemia–Retinoic Acid Receptor (PML–RAR α) and Arsenic for Encyclopedia of Metalloproteins	Chen SJ, Yan XJ, Chen Z	Springer	2013
15	论著	Chapter of Differentiation Therapy for Cancer Medicine	Chen SJ, Yan XJ, Zhou GB, Chen Z	Wiley	2015

注：专著、论文、软件、数据库等研究成果均应标注国家重点实验室名称，授权发明专利、新药、新品种等按国家有关规定办理。

代表性研究成果 4 名称	类别	成果为第一完成单位	本室固定人员参加名单	所属研究方向
糖尿病及高血压等慢性疾病发病和分子流行病学研究	应用基础研究	是	宁光 王卫庆 王继光 毕宇芳 高平进	慢病发病和分子流行病学研究
<p>简要介绍代表性研究成果的主要内容、主要的科技创新贡献（包括理论的创新、技术的突破、重要应用或应用前景）、国内外影响的主要证据。建议每项成果介绍不超过 3500 字。</p> <p>另：将每项代表性研究成果列出不超过 15 项的成果佐证清单。佐证清单可包括论文、发明专利、专著、新药（新农药）、新品种、特邀报告等；获奖成果不作为单项成果填写。</p> <p>一、主要内容</p> <p>随着中国城镇化进程的不断深入，社会经济水平及人们生活方式发生重大改变。随之而来，以肥胖、糖尿病、高血压、心脑血管疾病、恶性肿瘤等疾病为主的慢性非传染性疾病已成为影响我国居民健康和经济社会发展所面临的严重挑战。慢病监测在我国起步较晚，缺少全面动态反映城镇化过程中人群慢病患者情况、流行趋势，以及发病危险因素的数据，因而缺乏早期、有效的预防和干预措施。因此，开展慢性疾病的流行病学调查及发病因素研究，建立全国范围的慢病数据库，动态掌握主要慢病流行现状和变化趋势、发病危险因素，科学制定和评价慢病预防控制策略和措施已经成为当务之急。建立大规模自然人群的队列研究将为制定适合中国国情、适用于不同级别医疗机构的慢性非传染性疾病早期干预方案提供充分的循证依据。</p> <p>（一）糖尿病及肥胖的流行病学研究</p> <p>1、中国糖尿病及其危险因素监测研究</p> <p>（1）中国慢病监测历史上首次完成了全国范围的口服葡萄糖耐量试验结合糖化血红蛋白明确诊断 2 型糖尿病的调查，展示了具有全国代表性的中国成人 2 型糖尿病流行与控制严峻现状。</p> <p>2 型糖尿病的调查结果显示，2010 年中国 18 岁及以上成人糖尿病患病率为 11.6%，糖尿病高风险人群为 50.1%。在所有糖尿病患者中，接受降糖药物治疗的</p>				

糖尿病治疗率仅为 25.8%，而接受降糖药物治疗的患者中仅 39.7% 血糖控制良好。研究成果 2013 年发表于《美国医学会杂志》(The Journal of the American Medical Association, JAMA, IF: 33.569)。

(2) 基于中国慢性病及其危险因素监测的常住人口调查，进一步分析中国 20 岁及以上成人心血管健康状况，揭示中国成人心血管健康严峻现状。

研究表明，中国 20 岁及以上成人理想心血管健康的比例为 0.2% (男性 0.1%，女性 0.4%)。4 个健康行为组分均为理想水平的比例为 0.7% (男性 0.4%，女性 1.0%)；4 个健康因素组分均为理想水平的比例为 13.5% (男性 5.0%，女性 22.3%)。中国成年男性多具备 3-4 个理想组分，而成年女性多具备 4-5 个理想组分。研究结果显示中国成人心血管健康达标的比例较低，需采取积极措施进行早期预防。研究成果 2015 年发表于《美国心脏病学会杂志》(Journal of the American College of Cardiology, IF: 15.776)。

(3) 为深入了解我国流动人口健康状况，团队再次与中国疾病预防控制中心慢病中心合作开展了中国慢病及危险因素监测流动人口专题调查，填补了流动人口代谢数据空白。

研究采用中国疾病预防控制中心全国疾病监测系统的 170 个监测点，调查人数为 48,704 人，调查结果显示，与中国 18-69 岁自然人口进行人口标化后比较发现，流动人口肥胖和中心性肥胖患病率高于自然人口，而糖尿病前期、糖尿病和代谢综合症的患病率低于自然人口。研究结果填补了中国慢病监测历史上关于流动人口代谢数据的空白，提出对于中国成人重要组成部分的流动人口心血管健康，也需要采取积极措施进行早期预防。研究成果 2015 年发表于 Lancet 糖尿病子刊 (Lancet Diabetes and Endocrinology, IF: 16.33)。

(二) 糖尿病及肥胖的发病机制研究

1、创建“中国青少年肥胖队列 (GOCY)”，阐明 LGR4 通过 Rb 基因表达调控脂肪前体细胞的分化方向影响机体基础代谢率及体脂含量的机制。

448 例全外显子测序，并在 900 例中完成二期验证，发现 LGR4 A750T 这个低频变异位点，增加肥胖发生风险 2.3 倍；为进一步探讨 LGR4 与肥胖发生的关系，借助基因敲除模型与体外分子功能试验，最终阐明 LGR4 通过 Rb 基因表达调控脂肪前体细胞的分化方向 (LGR4 缺失促进向米色脂肪分化)，继而影响机体基础代

谢率及体脂含量的机制。研究成果发表于2013年“自然细胞生物”《Nat Cell Biol》杂志 (IF=20.1)。

2、深入挖掘祖国传统中药作用新机制，创新性发现中药黄连素可以通过促进白色脂肪棕色化降低体重，进而有效降脂降糖。

发现黄连素可以通过促进白色脂肪棕色化降低体重，进而有效降脂降糖。该研究成果发表在2014年“自然通讯”《Nat Commun》杂志 (IF= 12.001)。

3、深入探索1型糖尿病全新的治疗方式，开展多中心、前瞻性临床干预研究开展自体造血干细胞移植治疗1型糖尿病，令人振奋的研究成果。

采用多中心、前瞻性临床干预研究开展自体造血干细胞移植治疗1型糖尿病，干预19.3月后53.6%患者术后停用胰岛素，达到完全缓解。本研究发表在2012年“糖尿病护理”《Diabetes Care》杂志 (IF=9.015)。

(三) 内分泌肿瘤发病机制新发现与临床诊治技术的建立和应用

以内分泌肿瘤为研究对象，在建立有效且特异的实验室检测方法的基础上，借助相关激发或抑制试验，以提高内分泌肿瘤的早期诊断率；其次通过寻找内分泌肿瘤新的生物标志物不仅对肿瘤早期诊断有重要的临床价值，更能为药物治疗提供新的靶点；对有基因突变导致肿瘤发生易感性的患者及早开展相关基因筛查，降低内分泌肿瘤所带来的危害；建立近1000例的内分泌肿瘤库。

1、库欣综合征的诊治取得突破性成果，研究成果发表于Science杂志，为肾上腺皮质肿瘤及库欣综合征的诊断、治疗提供了新思路。

通过对49例肾上腺库欣综合征患者样本进行全外显子和转录组测序，发现了PRKACAL205R热点突变与分泌皮质醇的肾上腺皮质腺瘤发生密切相关。PRKACAL205R突变在69.2%的皮质醇分泌腺瘤中存在，并在总计65.5%的患者(87例)中得到证实。此外，研究还发现了DOT1L和CLASP2等基因在其它亚类肿瘤中有较高突变，描绘了肾上腺皮质肿瘤的整体突变图谱。研究成果在Science杂志发表。

2、通过对胰腺神经内分泌肿瘤的深入机制研究，发现了新的关键驱动基因YY1，揭示30%胰岛细胞瘤存在YY1T372R热点突变。

通过对胰岛细胞瘤的基因组学研究，研究组发现了新的关键驱动基因YY1，揭示了30%的胰岛细胞瘤 (113例)中存在YY1T372R热点突变。我们的功能研究表

明T372R突变激活YY1及其下游基因表达，显著促进胰岛细胞瘤细胞系增殖。研究成果在Nature Communications 杂志 (IF: 12.001)上发表。

3、嗜铬细胞瘤的诊治水平取得巨大进展，率先建立血尿间羟肾上腺素的实验室方法，使嗜铬细胞瘤确诊率从48%提高到92%，国际上首次提出ERBB-2是鉴别良恶性嗜铬细胞瘤的重要指标。

国内率先建立血尿间羟肾上腺素的实验室方法，使嗜铬细胞瘤确诊率从48%提高到92%；首次证实国人遗传性嗜铬细胞瘤发病率为15.3%；国内首先建立并提出“围手术期嗜铬细胞瘤全程管理”模式，大大缩短围手术期时间；国际上首次提出ERBB-2是鉴别良恶性嗜铬细胞瘤的重要指标，阐明ERBB-2蛋白检测可作为嗜铬细胞瘤转移风险重要指标，并证实ERBB2在嗜铬细胞瘤中的发病机制。相关研究成果编写专著两部——《内分泌学高级教程》(ISBN 978-7-5091-4532-6, 2011年, 人民军医出版社)、《临床内分泌学》(ISBN 978-7-5478-9993-9, 2011年, 上海科学技术出版社)。

4、创新原发性醛固酮增多症临床诊治方法，首次报道中国难治性高血压人群中醛固酮患病率，首次提出利用ACTH兴奋试验进行原醛症分型诊断。

首次报道中国难治性高血压人群中醛固酮患病率为 7.1%；国内首次提出利用ACTH 兴奋试验进行原醛症分型诊断；国际上首次发现 mir-375 通过下调靶基因MTDH 抑制醛固酮瘤形成。相关研究成果 2015 年发表于《J Clin EndocrinolMetab》杂志 (IF:6.21)。

(四) 环境内分泌干扰物双酚 A 与代谢疾病相关性的横断面与随访研究

环境内分泌干扰物双酚 A (*Bisphenol A*, *BPA*) 因导致婴幼儿生长发育异常而受到广泛关注，并被禁用于婴幼儿奶瓶等容器。

1、双酚 A 与 2 型糖尿病相关性横断面研究结果

总人群中尿 BPA 水平位于上四分位组 (BPA>1.43 ng/mL) 较位于下四分位组 (BPA≤0.47 ng/mL) 2 型糖尿病的患病风险增加 37%，尿 BPA 水平每增加 1-SD(0.96 ng/mL)，2 型糖尿病的患病风险增加 11%。研究成果 2011 年发表于《国际内科学年鉴》杂志 (Annals of Internal Medicine, IF=16.71)。

2、双酚 A 与 2 型糖尿病相关性随访研究结果

研究结果提示，在人群水平双酚 A 高暴露未发现与 2 型糖尿病发生风险有显

著相关，但是携带 2 型糖尿病易感基因的个体，双酚 A 的高暴露可能是糖代谢状态恶化的危险因素之一。相关研究成果 2015 年发表于《Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism》杂志 (IF=5.531)。

3、双酚 A 与甲状腺功能相关性研究

双酚 A 暴露水平与血浆游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3) 水平显著正相关，与血浆促甲状腺激素 (TSH) 水平显著负相关，与双酚 A 水平位于下四分位者相比，双酚 A 水平位于上四分位者高甲状腺功能的患病风险显著增高 71% (OR 1.71, 95%CI, 1.26-2.32)。结果提示，双酚 A 高暴露与甲状腺功能异常密切相关。相关研究成果 2013 年发表于《Epidemiology》杂志 (IF:6.178)。

(五) 高血压的遗传和发病机制研究

高血压是遗传因素与环境因素相互作用而发生的一种复杂性状疾病，是导致我国心脑血管疾病死亡的第一危险因素。本课题组综合利用全基因组基因关联分析 (GWAS) 和重要候选基因单核苷酸多态性 (SNP) 方法的检测结果，寻找与我国高血压发病危险显著关联基因，结合高血压发生、发展过程中的临床与生化表型，分析基因—基因和基因—环境交互作用。近年来，我们与 Biobank Japan、Genetic Epidemiology Network of Salt-Sensitivity Study 等其他七家单位组成的 The Asian Genetic Epidemiology Network BP (AGEN-BP) 研究组，对东亚人群的高血压全基因组关联研究结果进行荟萃分析，结果发现了 5 个亚洲人群特有的与血压相关的位点，验证了七个洲人群中发现与血压相关的位点。相关研究成果 2011 年发表于《Nature Genetics》杂志 (IF: 32.197)，8 个成员组为共同第一作者和共同通讯作者。

此外，本课题组在已建立的高血压遗传资源库的基础上，在 1124 例高血压患者和 1084 例对照中，进行病例对照研究，结果发现犬尿氨酸酶 (KYNU) 基因 Arg188Gln 突变与中国汉族高血压相关，随后在 213 个高血压家系的 924 例样本中进行基因型不一致同胞对研究，也发现 A 等位基因携带者的血压水平显著高于 GG 基因型。我们通过体内、外试验分别验证该位参与 KYNU 酶活性改变。进一步制备 KYNU 转基因小鼠，延髓 KYNU 酶活性与血压呈正相关，提示 KYNU 基因对高血压发生产生影响，相关研究成果 2011 年发表于《Circulation : Cardiovascular Genet》杂志 (IF: 4.638)。进一步应用高效液相色谱法检测 145 例无脑卒中及 TIA 史患者的外周血同型半胱氨酸、及其色氨酸-KYNU 通路中重要代谢酶和代谢产物

途径中的相关因子。颅内动脉狭窄组的血清同型半胱氨酸、犬尿喹啉酸 (KYNA) 浓度显著高于非狭窄组, 相关研究成果 2014 年发表于《Hypertension》杂志 (IF: 6.835)。同时我们也在高血压人群中发现体细胞 KCNJ5 突变导致电压依赖的钾通道异常, 诱导醛固酮合成增加而产生高血压, 相关研究成果 2015 年发表于《Hypertension》杂志 (IF: 6.835)。

之后, 我们针对高血压的相关基因展开了功能研究, 利用 C3 敲除小鼠, 在盐敏感性高血压动物模型中, 证实 C3 介导的补系统激活调控血管外周巨噬细胞极化, 介导促炎因子表达参与高血压血管损伤过程, 相关研究成果 2015 年发表于《ATVB》杂志 (IF: 6.225)。通过合成特异性的 Flt-1 多肽抑制剂处理颈动脉球囊模型发现改善新生内膜形成, 伴随血管 VEGF 和 OPN 表达减少, 同时浸润的巨噬细胞数目也明显减少, 相关研究成果 2012 年发表于《ATVB》杂志 (IF: 6.225)。我们还发现 Drp1 缺失通过改变线粒体活性氧的产生, 增强自噬活性, 参与内皮细胞衰老过程, 相关研究成果 2015 年发表于《ATVB》杂志 (IF: 6.225)。

(六) 24 小时动态血压监测的临床应用研究

24 小时动态血压监测研究结果提示: 血压负荷虽与靶器官损伤及心血管风险增加有关, 但并不能提供额外于血压水平以外更多的诊断预测价值; 家庭血压监测与动态血压监测相比, 会漏掉四分之一的隐匿性高血压, 诊断高血压的敏感性较低; 单纯舒张期高血压在青中年男性中常见, 可导致微量蛋白尿等肾脏损伤, 及卒中、心梗等心血管疾病发生风险增加, 应予积极干预治疗。研究结果对临床高血压的诊断和治疗有应用指导价值。相关研究成果发表在 2014 年的《Circulation》杂志 (IF: 14.948) 及 2013、2015 年的《Hypertension》杂志 (IF: 6.835)。

二、主要的科技创新贡献

(一) 糖尿病及肥胖的流行病学研究取得令人振奋的研究成果。

在国际上首次应用口服葡萄糖耐量试验结合糖化血红蛋白明确诊断 2 型糖尿病的全国调查, 研究展示了具有全国代表性的中国成人常住人口与流动人口 2 型糖尿病流行与控制严峻现状, 揭示糖尿病已经成为中国公共卫生重大问题之一, 必须尽早采取措施进行早期综合防治。

(二) 肥胖的发病机制研究取得突破性成果。

国际上首次发现 LGR4 基因敲除小鼠通过促进白色脂肪棕色化, 增加能量消

耗、减轻体重，调节白色脂肪前体细胞的分化命运，使其定向分化为米色脂肪。这一系列研究结果揭示了新的肥胖发生机制及治疗靶点。

（三）内分泌肿瘤发病机制研究成果取得国际领先学术成果。

国际上首次证实 PRKACA 基因 L205R 热点突变致 65.5%肾上腺库欣综合征，且携带突变者瘤体小但分泌能力强。

（四）利用 24 小时动态血压检测，在国际上首先报道夜间高血压作为一种新的高血压亚型，有更高的心血管风险。

24 小时动态血压提供了无损伤简便的监测方法，为制定“2015 年动态血压监测临床应用中国专家共识”，及“家庭血压监测中国专家共识”提供了可靠的基础。

三、国内外影响的主要证据

（一）国际上首次完成大样本口服葡萄糖耐量试验结合糖化血红蛋白明确诊断 2 型糖尿病的全国调查，为中国及全球慢病防控综合策略的制定做出积极贡献。

JAMA 文章发表后，世界糖尿病联盟教育主席 Juliana Chan 教授的同期述评，评价“研究结果对重大慢病公共卫生防治具重要警示作用”；基于本研究结果，JAMA Call for Papers Theme Issue on DM 将中国糖尿病综合防控作为重要研究方向；美国科学院院士 William Hiao 教授在 Lancet 发表综述大量引用本研究结果并高度评价“为中国慢病防控由基于个体患者向基于全人群转型的必要性提供科学依据”；中国 2014 年度心血管报告引用本研究中糖尿病、血脂异常、肥胖、不良生活方式等多项数据展示中国心血管疾病危险因素；受邀 WHO 国际慢病危险因素协作组（WHO NCD-RisC）展示最新循证数据，为中国及全球慢病防控综合策略的制定做出积极贡献。研究成果获评“2013 中国医学研究十大进展”、“2012 中国糖尿病研究十大进展”。

（二）国际上首先证实 LGR4 基因敲除致白色脂肪明显棕色化即出现“浅棕色脂肪”，极大丰富白色脂肪棕色化理论，为减肥减重提供研究新视角。

研究结果发表于《Nature Cell Biology》，并被《Nature》等杂志引用；Nature China 评论“LGR4 基因可通过促进脂肪细胞耗能从而成为肥胖治疗靶点”，并被 Faculty 1000 推荐。

（三）国际上首次发现 PRKACA 基因 L205R 热点突变与肾上腺皮质腺瘤发生密切相关，显著提升内分泌肿瘤基础研究与临床诊治整体水平。

研究结果发表于 Science 杂志, 同期 Perspective 专文评价为库欣综合征“研究突破”, Nature Reviews Endocrinology 在先以“News and Views”(Nat Rev Endocrinol 2014,10:311)的形式跟踪报道后又在“Highlight”(Nat Rev Endocrinol 2014,10: 447-8)栏目专文评价。

(四) 国际上率先深入研究环境内分泌干扰物双酚 A 高暴露与糖代谢相关性, 为双酚 A 是否影响代谢的激烈争议提供了可靠科学依据, 成为国际上发表双酚 A 与代谢健康相关性成果论文最多的研究团队之一。

杂志同期发表社论, 美国 NHANES 研究组专家 Tamara Galloway 教授评价“研究者用新颖独特的方法诠释了研究结果, 值得向更广泛的科学领域推荐”; 美国路透社、美国环境健康新闻网、自然科学网、Endocrine News 等相继报道该研究成果, 并给予高度评价“研究结果为环境内分泌干扰物双酚 A 是否影响人类健康的热烈争议提供了人群研究的证据”。研究成果分别获获 2012 年国家科技进步二等奖与 2014 年上海市科技进步一等奖。

四、获奖情况和申请专利

(一) 获奖

1. “类固醇激素相关疾病的临床及基础研究”获 2012 年国家科学技术进步奖二等奖
(完成人: 宁光, 王卫庆, 王继光, 李小英, 崔斌, 苏頔为, 叶蕾, 袁文祺, 毕宇芳, 马勤耘)。
2. “肥胖与 2 型糖尿病的危险因素、发病机制及防治”获 2014 年上海市科学技术进步奖一等奖
(完成人: 宁光、王卫庆、毕宇芳、洪洁、王计秋、顾卫琼、徐瑜、徐敏、刘瑞欣、陆洁莉、张翼飞、王天歌、崔斌、张志国、马勤耘)。
3. “动态血压监测的临床应用”获 2014 年上海市科学技术进步奖二等奖
(主要完成单位: 上海交通大学医学院附属瑞金医院)
(完成人: 王继光、李燕、朱鼎良、黄绮芳、盛长生、李利华、魏方菲、刘鸣、邹军、范红旗)。
4. 宁光教授于 2014 年 5 月获得美国临床内分泌医师协会颁发的国际内分泌学奖。

(二) 专利

- 1、线粒体琥珀酸脱氢酶基因突变检测方法和试剂盒, 发明专利, 授权号

ZL200810200341.8, 2011 年 11 月 9 日授权。

2、一种脂联素浓度的测定方法及其应用, 发明专利, 授权号 ZL201210588023.X, 2015 年 02 月 25 日授权。

3、MEN1 基因及其编码蛋白的应用, 发明专利, 授权号 ZL201310024176.6, 2015 年 01 月 14 日授权。

4、miR-148 用于制备控制胰岛 β 细胞的增殖的药物, 发明专利, 授权号 ZL201310303423.6, 2015 年 01 月 14 日授权。

5、利拉鲁肽在骨质疏松治疗药物中的应用, 发明专利, 授权号 ZL201310304186.5, 2013 年 7 月 18 日授权。

五、代表性论文

1. Xu Y, Wang LM, He J, Bi YF, Li M, Wang TG, Wang LH, Jiang Y, Dai M, Lu JL, Xu M, Li YC, Hu N, Li JH, Mi SQ, Chen CS, Li GW, Mu YM, Zhao JJ, Kong LZ, Chen JL, Lai SH, Wang WQ, Zhao WH, Ning G. Prevalence and Control of Diabetes in Chinese Adults. *JAMA*. 2013; 310 (9): 948-958.
2. Kato N, Takeuchi F, Tabara Y, Kelly TN, Go MJ, Sim X, Tay WT, Chen CH, Zhang Y, Yamamoto K, Katsuya T, Yokota M, Kim YJ, Ong RT, Nabika T, Gu D, Chang LC, Kokubo Y, Huang W, Ohnaka K, Yamori Y, Nakashima E, Jaquish CE, Lee JY, Seielstad M, Isono M, Hixson JE, Chen YT, Miki T, Zhou X, Sugiyama T, Jeon JP, Liu JJ, Takayanagi R, Kim SS, Aung T, Sung YJ, Zhang X, Wong TY, Han BG, Kobayashi S, Ogiwara T, Zhu D, Iwai N, Wu JY, Teo YY, Tai ES, Cho YS, He J. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies common variants associated with blood pressure variation in east Asians. *Nat Genet*. 2011;43(6):531-8.
3. Zhang Z, Zhang H, Li B, Meng X, Wang J, Zhang Y, Yao S, Ma Q, Jin L, Yang J, Wang W, Ning G. Berberine activates thermogenesis in white and brown adipose tissue. *Nat Commun* 2014; 5: 5493.
4. Bi Y, Jiang Y, He J, Xu Y, Wang L, Xu M, Zhang M, Li Y, Wang T, Dai M, Lu J, Li M, Chen CS, Lai S, Wang W, Wang L, Ning G. Status of cardiovascular health in Chinese adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65 (10):

- 1013-1025.
5. Bi Y, Wang L, Xu Y, Jiang Y, He J, Zhang M, Zhou M, Li Y, Xu M, Lu J, Wang T, Ding L, Dai M, Zhang D, Chen CS, Lai S, Wang W, Wang L, Ning G; 2012 China Noncommunicable Disease and Risk Factor Surveillance in Migrant Workers Study Group. Diabetes-related metabolic risk factors in internal migrant workers in China: a national surveillance study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Epub 2015 Nov 20.
 6. Xu Y, Xu M, Bi Y, Song A, Huang Y, Liu Y, Wu Y, Chen Y, Wang W, Li X, Ning G. Serum fetuin-A is correlated with metabolic syndrome in middle-aged and elderly Chinese. *Atherosclerosis*. 2011, 216: 180-186.
 7. Song A, Xu M, Bi Y, Xu Y, Huang Y, Li M, Wang T, Wu Y, Liu Y, Li X, Chen Y, Wang W, Ning G. Serum Fetuin-A Associates with Type 2 Diabetes and Insulin Resistance in Chinese Adults. *Plos ONE*. 2011, 6 (4): e19228.
 8. Cui B, Zhu X, Xu M, Guo T, Zhu D, Chen G, Li X, Xu L, Bi Y, Chen Y, Xu Y, Li X, Wang W, Wang H, Huang W, Ning G. A Genome-Wide Association Study Confirms Previously Reported Loci for Type 2 Diabetes in Han Chinese. *Plos ONE*. 2011, 6 (7): e22353
 9. Xu Y, Bi YF, Xu M, Huang Y, Lu WY, Gu YF, Ning G, Li XY. Cross-sectional and longitudinal association of serum alanine aminotransaminase and γ -glutamyltransferase with metabolic syndrome in middle-aged and elderly Chinese people. *J Diabetes*. 2011; 3(1):38-47.
 10. Hou JN, Bi YF, Xu M, Huang Y, Li XY, Wang WQ, Chen YH, Ning G. The change points of HbA(1C) for detection of retinopathy in Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 91: 401-405.
 11. Jin L, Huang Y, Bi Y, Zhao L, Xu M, Xu Y, Chen Y, Gu L, Dai M, Wu Y, Hou J, Li X, Ning G. Association between alcohol consumption and metabolic syndrome in 19,215 middle-aged and elderly Chinese. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 92: 386-392.
 12. Xu Y, Zhao Z, Li X, Bi Y, Xu M, Ning G. Relationships between C-reactive protein, white blood cell count, and insulin resistance in a Chinese population. *Endocrine*.

- 2011, 39: 175-181.
13. Wang T, Bi Y, Xu M, Huang Y, Xu Y, Li X, Wang W, Ning G. Serum uric acid associates with the incidence of type 2 diabetes in a prospective cohort of middle-aged and elderly Chinese. *Endocrine*. 2011, 40: 109-116.
 14. Xu Y, Xu M, Huang Y, Wang T, Li M, Wu Y, Song A, Li X, Bi Y, Ning G. Elevated serum gamma-glutamyltransferase predicts the development of impaired glucose metabolism in middle-aged and elderly Chinese. *Endocrine*. 2011, 40: 265-272.
 15. Zhang Y, Shen J, He X, Zhang K, Wu S, Xiao B, Zhou X, Phillips RS, Gao P, Jeunemaitre X, Zhu D. A rare variant at the KYNU gene is associated with kynureninase activity and essential hypertension in the Han Chinese population. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011 Dec; 4(6):687-94.
 16. Chen CT, Li Y, Zhang , Wang Y, Ling HW, Chen KM, Gao PJ, Zhu DL. Association between ambulatory systolic blood pressure during the day and asymptomatic intracranial arterial stenosis. *Hypertension*. 2014 Jan;63(1):61-7
 17. Zhou M, Astell-Burt T, Bi Y, Feng X, Jiang Y, Li Y, Page A, Wang L, Xu Y, Wang L, Zhao W, Ning G. Geographical variation in diabetes prevalence and detection in china: multilevel spatial analysis of 98,058 adults. *Diabetes Care*. 2015; 38: 72-81.
 18. Xu M, Lv X, Xie L, Huang X, Huang Y, Chen Y, Peng K, Wang P, Wang W, Qi L, Bi Y, Sun Y, Ning G. Discrete associations of the GCKR variant with metabolic risk in a Chinese population: longitudinal change analysis. *Diabetologia* 2015. DOI 10.1007/s00125-015-3788-0
 19. He M, Xu M, Zhang B, Liang J, Chen P, Lee JY, Johnson TA, Li H, Yang X, Dai J, Liang L, Gui L, Qi Q, Huang J, Li Y, Adair LS, Aung T, Cai Q, Cheng CY, Cho MC, Cho YS, Chu M, Cui B, Gao YT, Go MJ, Gu D, Gu W, Guo H, Hao Y, Hong J, Hu Z, Hu Y, Huang J, Hwang JY, Ikram MK, Jin G, Kang DH, Khor CC, Kim BJ, Kim HT, Kubo M, Lee J, Lee J, Lee NR, Li R, Li J, Liu J, Longe J, Lu W, Lu X, Miao X, Okada Y, Ong RT, Qiu G, Seielstad M, Sim X, Song H, Takeuchi F, Tanaka T, Taylor PR, Wang L, Wang W, Wang Y, Wu C, Wu Y, Xiang YB, Yamamoto K, Yang H, Liao M, Yokota M, Young T, Zhang X, Kato N, Wang QK, Zheng W, Hu FB, Lin D,

- Shen H, Teo YY, Mo Z, Wong TY, Lin X, Mohlke KL, Ning G, Tsunoda T, Han BG, Shu XO, Tai ES, Wu T, Qi L. Meta-analysis of genome-wide association studies of adult height in East Asians identifies 17 novel loci. *Hum Mol Genet.* 2015 15; 24: 1791-1800.
20. Bi Y, Wang W, Xu M, Wang T, Lu J, Xu Y, Dai M, Chen Y, Zhang D, Sun W, Ding L, Chen Y, Huang X, Lin L, Qi L, Lai S, Ning G. Diabetes genetic risk score modifies effect of bisphenol A exposure on deterioration in glucose metabolism. *JCEM.* 2015. doi: 10.1210/jc.2015-3039
21. Huang X, Xu M, Chen Y, Peng K, Huang Y, Wang P, Ding L, Lin L, Xu Y, Chen Y, Lu J, Wang W, Bi Y, Ning G. Validation of the Fatty Liver Index for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Middle-Aged and Elderly Chinese. *Medicine.* 2015; 94(40): e1682.
22. Wang T, Xu M, Xu Y, Lu J, Li M, Chen Y, Wang W, Lai S, Bi Y, Ning G. Association of Bisphenol A Exposure with Hypertension and Early Macrovascular Diseases in Chinese Adults. *Medicine.* 2015; 94(43): e1814.
23. Ding L, Song A, Dai M, Xu M, Sun W, Xu B, Sun J, Wang T, Xu Y, Lu J, Wang W, Bi Y, Ning G. Serum lipoprotein (a) concentrations are inversely associated with T2D, prediabetes, and insulin resistance in a middle-aged and elderly Chinese population. *J Lipid Res.* 2015; 56: 920-926.
24. Wang T, Xu Y, Xu M, Wang W, Bi Y, Lu J, Dai M, Zhang D, Ding L, Xu B, Sun J, Zhao W, Jiang Y, Wang L, Li Y, Zhang M, Lai S, Wang L, Ning G. Awareness, treatment and control of cardiometabolic disorders in Chinese adults with diabetes: a national representative population study. *Cardiovasc Diabetol.* 2015; 14: 28.
25. Chen Y, Xu M, Wang T, Sun J, Sun W, Xu B, Huang X, Xu Y, Lu J, Li X, Wang W, Bi Y, Ning G. Advanced fibrosis associates with atherosclerosis in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis.* 2015; 241: 145-150.
26. Wang T, Lu J, Wang W, Mu Y, Zhao J, Liu C, Chen L, Shi L, Li Q, Yang T, Yan L, Wan Q, Wu S, Liu Y, Wang G, Luo Z, Tang X, Chen G, Huo Y, Gao Z, Su Q, Ye Z, Wang Y, Qin G, Deng H, Yu X, Shen F, Chen L, Zhao L, Xu M, Sun J, Bi Y, Lai S,

Bloomgarden ZT, Li D, Ning G. Sleep duration and snoring associate with hypertension and glycaemic control in patients with diabetes. *Diabet Med.* 2015; 32 (8): 1001-1007.

27. Xu M, Zhou Y, Xu B, Sun J, Wang T, Lu J, Lai S, Bi Y, Wang W, Ning G. Associations of smoking and alcohol consumption with impaired β -cell function in Chinese men. *J Diabetes.* 2015 May 19. doi: 10.1111/1753-0407.12314.

28. Xu Y, Zhao W, Wang W, Bi Y, Li J, Mi S(2,), Xu M, Lu J, Wang T, Li M, Wang Z, Jiang Y, Wang L, Wang L, Dai M, Zhang D, Lai S, Ning G. 2010 China Noncommunicable Disease Surveillance Group. Plasma glucose and hemoglobin A1c for the detection of diabetes in Chinese adults. *J Diabetes.* 2015 May 5. doi: 10.1111/1753-0407.12305.

29. Zheng FF, Zhu LM, Nie AF, Li XY, Lin JR, Zhang K, Chen J, Zhou WL, Shen ZJ, Zhu YC, Wang JG, Zhu DL, Gao PJ. Clinical characteristics of somatic mutations in Chinese patients with aldosterone-producing adenoma. *Hypertension.* 2015;65(3):622-8.

30. Ruan CC, Ge Q, Li Y, Li XD, Chen DR, Ji KD, Wu YJ, Sheng LJ, Yan C, Zhu DL, Gao PJ. Complement-mediated macrophage polarization in perivascular adipose tissue contributes to vascular injury in deoxycorticosterone acetate-salt mice. *Arterioscler Thrombvasc Biol* 2015;35(3):598-606.

成果佐证清单

序号	成果类型	成果名称	完成人	刊物、出版社或授权单位名称	年、卷、期、页或专利号
1	论文	Prevalence and Control of Diabetes in Chinese Adults.	Xu Y, Wang LM, He J, Bi YF, Li M, Wang TG, Wang LH, Jiang Y, Dai M, Lu JL, Xu M, Li YC, Hu N, Li JH, Mi SQ, Chen CS, Li GW, Mu YM, Zhao JJ, Kong LZ, Chen JL, Lai SH, Wang WQ, Zhao WH, Ning G.	JAMA.	2013; 310 (9): 948-958.

2	论文	Meta-analysis of genome-wide association studies identifies common variants associated with blood pressure variation in east Asians.	Kato N, Takeuchi F, Tabara Y, Kelly TN, Go MJ, Sim X, Tay WT, Chen CH, Zhang Y, Yamamoto K, Katsuya T, Yokota M, Kim YJ, Ong RT, Nabika T, Gu D, Chang LC, Kokubo Y, Huang W, Ohnaka K, Yamori Y, Nakashima E, Jaquish CE, Lee JY, Seielstad M, Isonom M, Hixson JE, Chen YT, Miki T, Zhou X, Sugiyama T, Jeon JP, Liu JJ, Takayanagi R, Kim SS, Aung T, Sung YJ, Zhang X, Wong TY, Han BG, Kobayashi S, Ogiwara T, Zhu D, Iwai N, Wu JY, Teo YY, Tai ES, Cho YS, He J.	Nat Genet.	2011 Jun;43(6):531-8.
3	论文	Berberine activates thermogenesis in white and brown adipose tissue	Zhang Z, Zhang H, Li B, Meng X, Wang J, Zhang Y, Yao S, Ma Q, Jin L, Yang J, Wang W, Ning G.	Nat Commun	2014; 5: 5493.
4	论文	Status of cardiovascular health in Chinese adults.	Bi Y, Jiang Y, He J, Xu Y, Wang L, Xu M, Zhang M, Li Y, Wang T, Dai M, Lu J, Li M, Chen CS, Lai S, Wang W, Wang L, Ning G.	Journal of the American College of Cardiology.	2015, 65 (10): 1013-1025.
5	论文	Diabetes-related metabolic risk factors in internal migrant workers in China: a national surveillance study.	Bi Y, Wang L, Xu Y, Jiang Y, He J, Zhang M, Zhou M, Li Y, Xu M, Lu J, Wang T, Ding L, Dai M, Zhang D, Chen CS,	Lancet Diabetes Endocrinol.	Epub 2015 Nov 20.

			Lai S, Wang W, Wang L, Ning G.		
6	论文	Serum fetuin-A is correlated with metabolic syndrome in middle-aged and elderly Chinese.	Xu Y, Xu M, Bi Y, Song A, Huang Y, Liu Y, Wu Y, Chen Y, Wang W, Li X, Ning G	Atherosclerosis.	2011, 216: 180-186.
7	论文	A Rare Variant at the KYNU Gene is Associated with Kynureninase Activity and Essential Hypertension in the Han Chinese Population	Zhang Y, Shen J, He X, Zhang K, Wu S, Xiao B, Zhou X, Phillips RS, Gao P, Jeunemaitre X, Zhu D.	Circ Cardiovasc Genet	2011;4(6):687-94.
8	论文	Association Between Ambulatory Systolic Blood Pressure During the Day and Asymptomatic Intracranial Arterial Stenosis	Chen CT, Li Y, Zhang J, Wang Y, Ling HW, Chen KM, Gao PJ, Zhu DL.	Hypertension	2014 ; 63(1):61-67.
9	论文	Geographical variation in diabetes prevalence and detection in china: multilevel spatial analysis of 98,058 adults.	Zhou M, Astell-Burt T, Bi Y, Feng X, Jiang Y, Li Y, Page A, Wang L, Xu Y, Wang L, Zhao W, Ning G.	Diabetes Care.	2015; 38: 72-81.
10	论文	Discrete associations of the GCKR variant with metabolic risk in a Chinese population: longitudinal change analysis.	Xu M, Lv X, Xie L, Huang X, Huang Y, Chen Y, Peng K, Wang P, Wang W, Qi L, Bi Y, Sun Y, Ning G.	Diabetologia	2015. DOI 10.1007/s00125-015-3788-0
11	论文	Diabetes genetic risk score modifies effect of bisphenol A exposure on deterioration in glucose metabolism.	Bi Y, Wang W, Xu M, Wang T, Lu J, Xu Y, Dai M, Chen Y, Zhang D, Sun W, Ding L, Chen Y, Huang X, Lin L, Qi L, Lai S, Ning G.	JCEM.	2015. doi: 10.1210/jc.2015-3039
12	论文	Serum lipoprotein (a) concentrations are inversely associated	Ding L, Song A, Dai M, Xu M, Sun W, Xu B, Sun J, Wang T, Xu	J Lipid Res.	2015; 56: 920-926.

		with T2D, prediabetes, and insulin resistance in a middle-aged and elderly Chinese population.	Y, Lu J, Wang W, Bi Y, Ning G.		
13	论文	Clinical characteristics of somatic mutations in Chinese patients with aldosterone-producing adenoma.	Zheng FF, Zhu LM, Nie AF, Li XY, Lin JR, Zhang K, Chen J, Zhou WL, Shen ZJ, Zhu YC, Wang JG, Zhu DL, Gao PJ.	Hypertension	2015; 65(3):622-628.
14	论文	Complement-mediated macrophage polarization in perivascular adipose tissue contributes to vascular injury in deoxycorticosterone acetate-salt mice.	Ruan CC, Ge Q, Li Y, Li XD, Chen DR, Ji KD, Wu YJ, Sheng LJ, Yan C, Zhu DL, Gao PJ.	Arterioscler Thrombvasc Biol	2015;35(3):598-606.
15	获奖	国家科技进步二等奖	宁光, 王卫庆, 王继光, 李小英, 崔斌, 苏颀为, 叶蕾, 袁文祺, 毕宇芳, 马勤耘	国务院	2012年

注：专著、论文、软件、数据库等研究成果均应标注国家重点实验室名称，授权发明专利、新药、新品种等按国家有关规定办理。

代表性研究成果 5 名称	类别	成果为第一完成单位	本室固定人员参加名单	所属研究方向
自身免疫性甲状腺疾病 (Graves' Disease, GD) 基因组学新发现及其机制研究	应用基础研究	是	宋怀东 宁光 黄薇 陈赛娟 鲁静 潘春明	免疫性疾病发病机制研究
<p>简要介绍代表性研究成果的主要内容、主要的科技创新贡献（包括理论的创新、技术的突破、重要应用或应用前景）、国内外影响的主要证据。建议每项成果介绍不超过 3500 字。</p> <p>另：将每项代表性研究成果列出不超过 15 项的成果佐证清单。佐证清单可包括论文、发明专利、专著、新药（新农药）、新品种、特邀报告等；获奖成果不作为单项成果填写。</p> <p>一、主要内容</p> <p>1.自身免疫性甲状腺疾病（Graves' Disease, GD）新致病易感基因的识别鉴定</p> <p>课题组完成了国际上第一个GD的GWAS研究，通过全基因组关联分析（GWAS）技术，识别鉴定了8个新的，并验证了5个以前报道的GD易感基因，包括两个长期存在争议的GD易感基因<i>FCRL3</i>和<i>TG</i>。还发现在中国汉族人群中存在6个与GD发病密切相关的染色体区段，其中2个新的GD易感位点（6q27区段的<i>RNASET2-FGFR1OP-CC6</i>和4p14的<i>GDCG4p14</i>，后者是我们课题组新克隆识别的全长基因）和4个已报道的GD易感区段（6q21的<i>MHC</i>，14q31的<i>TSHR</i>，2q33的<i>CTLA4</i>和1q21-22的<i>FCRL3</i>区段）。研究成果发表在2011年8月出版的《Nature Genetics》杂志上（IF：32.197）。</p> <p>随后，选择了GWAS研究中发现的、和甲亢相关性的显著性检验水平P值<0.001，且在不同GD亚型中（以性别、年龄和治疗后血中抗甲状腺激素受体抗体的阳性与否分型）和GD的相关性有显著差异的125个SNP位点，在扩大的8,500例GD病人和8,500例对照人群中进行验证，结果识别了6个新的GD的致病易感位点，分别是Xq21.1的<i>GPR174-ITM2A</i>、22q12.3-13.1的<i>CIQTNF6-RAC2</i>、1q23.2的<i>SLAMF6</i>、6q15的<i>BACH2</i>、9q34.2的<i>ABO</i>、和14q32.2包含有两个长链非编码RNA的区域；同时还验证了一个备受争议的GD易感位点，即8q24.22的<i>TG</i>。研究成果发表在国际著名遗传学杂志《Hum Mol Genet》（IF：6.353）、《J Med Genet》（IF：6.335）</p>				

和《Hum Genet》上（IF： 4.315）。

6q15的*BACH2*在我们随后扩大样本的研究中达到GWAS的显著性,并在大样本欧洲人群中获得证实, 研究结果分别发表在2014年《Hum Genet》和2013年的《Hum Mol Genet》上。

2. GD分子亚型假说的提出和验证

通过GWAS技术, 对5,500例甲亢病人和相应地域5,500例健康人进行了研究, 发现虽然甲状腺素刺激激素 (*TSHR*) 是中国人群GD的易感基因, 但*TSHR*只与药物治疗后*TSHR*抗体持续阳性 (TRAb+) 的甲亢病人的发生密切相关, 而不是治疗后TRAb阴性的甲亢病人的易感基因。进一步研究发现, 携带*TSHR*基因上rs12101261上GD易感基因型TT的患者, 在治疗后1年, TRAb转阴性的仅为26%, 而携带非易感基因型CC的患者, 治疗后1年, TRAb转阴性的比例明显增加到42% ($P < 8.33 \times 10^{-8}$)。已经明确, 治疗后TRAb持续阳性的病人, 停抗甲状腺药物后, 容易复发; 而治疗后TRAb转阴性的甲亢病人, 停用抗甲状腺药物治疗后, 病人不易复发, 这两种类型的病人可能有不同的预后和对药物的反应。研究结果发表在《Nat Genet》(IF: 35.532) 上。

甲亢伴周期性麻痹 (thyrotoxic periodic paralysis, TPP) 是一种严重威胁患者生命的甲亢并发症, 对537例TPP患者通过GWAS研究, 识别一个新的TPP易感位点 (4q31.3区段的*DCHS2*), 并验证了17q24.3 的*KCNJ2*易感位点; 并发现这两个新的TPP易感位点均和GD不相关, 为TPP的特异易感位点。有意思的是, 我们研究还发现, TPP患者经抗甲状腺药物或者同位素治疗2年后, TRAb抗体转阴率为9%; 远远低于不伴发TPP的GD患者 (转阴率为28%)。表明TPP是一种发病机制不同于普通GD的一个甲亢的新分子亚型。

Graves'突眼是一种严重影响患者生活质量的GD的并发症, 约20-40%的GD患者合并甲亢突眼, 容易引起眼部炎症感染、复视、眼球活动障碍、甚至致盲。通过随机、双盲对照的前瞻性临床研究, 发现静脉滴注甲基强的松龙治疗甲亢突眼的方案中, 甲基强的松龙总剂量4.5克, 总疗程12周的治疗方案优于甲基强的松龙总剂量4.5克, 整个疗程4周的方案, 且副作用较少。该研究结果在欧洲甲状腺协会制定甲亢眼病临床指南时引用。

人群中女性的GD患病率明显高于男性, 但其原因不清楚。我们研究发现, 逃

逸 X 染色体失活的位于 Xq21.1 上的 *ITM2A* 和 GD 的发生密切相关。这些结果部分解释了女性易发 GD 这一长期困惑临床的难题。

3. GD 发病机制初步探讨

通过对易感区段内易感基因的识别,发现长链非编码 RNA 是甲亢的易感基因;同时,通过生物信息学分析,勾勒出 GD 易感基因参与免疫调控的分子网络。进一步研究还发现,诱发 GD 的环境因素感染,可能通过与 Xq21.1 上的 GD 易感基因 *ITM2A* 的相互作用,促进 GD 的发生,这有可能解释了环境和遗传是如何相互作用,促进 GD 发生的。

4. 发现 *FOXE1* 是外周血 TSH 浓度的易感基因,明确使 TSH 浓度降低的基因型促进甲状腺癌的发生

通过 GWAS 研究,外周血 TSH 浓度降低的 rs2622590 位点的易感基因型可增加甲状腺癌发生的风险。这一发现有可能改变目前甲状腺癌术后,甲状腺激素替代治疗的传统观念。研究结果发表在 2014 年的《Hum Mol Genet》上。

二、主要科技创新贡献

1. 在国际上第一次完成了关于 GD 的真正意义上的全基因组关联分析 (GWAS) 研究,识别鉴定了 8 个新的 GD 易感基因,占认可的 GD 易感基因的 36.4%;其中 4 个新的易感基因被至少两个独立的研究证实,成为国际甲状腺遗传学界高度认可的 GD 易感基因。

2. 首先提出 GD 有不同分子亚型,不同亚型有不同的发病机制的科学假说。

3. 最早明确了治疗后 TRAb 持续阳性和转阴性这两种有不同临床转归的 GD 患者,有不同的分子发病机制。这项研究将对 GD 临床治疗方案的选择和预后的评估产生深远的影响。

4. 发现 Xq21.1 区段内的 *ITM2A* 是一个新的 GD 致病易感基因,该基因逃逸 X 染色体失活,且该位点和女性 GD 的相关性明显高于男性病人,这部分解释了 GD 女性易发这一长期困惑临床的难题。

5. 发现 *FOXE1* 是外周血 TSH 浓度的易感基因,解析了使 TSH 浓度降低的基因型可促进甲状腺癌发生。

三、国内外影响的主要证据

1. 完成了目前世界上唯一一个 GD 的全基因组关联分析 (GWAS) 研究,英国牛津

大学的Matthew Simmond和Stephen Gough 教授在其2013年发表在国际著名的内分泌学综述杂志《Nature Review Endocrinology》中特别关注了我们新识别的两个GD易感位点，且称赞这是“全世界第一个超过50万个SNPs的关于GD的GWAS研究”。美国纽约西奈山医学院的Terry Davies教授在其2012年发表在《Journal of Thyroid Research》的综述中也称是“世界上第一个全面完整的GWAS研究”。研究成果发表在国际顶尖学术杂志《Nature Genetics》(IF: 32.197)上，并被评为2011年度“中国高等学校十大科技进展”之一。

2. 对GWAS数据挖掘，发现长链非编码RNA参与甲亢的发生，发现X染色体上存在可以被广泛验证的GD易感基因。研究结果发表在2013年《Hum Mol Genet》后，2015年荷兰的Medici M教授在国际著名的《Endocr Rev》(IF: 21.059)的综述中指出“到目前为止，有两项关于GD的GWAS研究已经发表。Chu等在中国汉族人群中完成了第一个GD的GWAS研究（指2011年Nature Genetics文章），而Zhao等2013年发表了进一步深入研究的结果（指2013年发表的Hum Mol Genet上文章）。这些研究证实了以前报道的GD的易感基因，如MHC区段、*TSHR*、*CTLA4*和*FCRL3*，同时也发现了一批新的GD易感基因”。阐述了“GPR174-ITM2A 是赵等GWAS研究中最有意义的发现，它们位于Xq21.1上，它们之所以令人感兴趣，是因为GD在女性人群中高发。……*ITM2A*是逃逸X染色体失活的基因，并在诱导胸腺细胞的选择和T细胞的激活中发挥作用。”……“赵等的GWAS研究发现14q32.2是GD的一个易感位点。和GD相关性最强的变异位于基因间，作者在那里发现了两个长片段非编码RNA，他们分别将其命名为C14orf64和GD在14q32.2 区段的候选基因(GDCG14q32.2)。”

四、获奖情况和申请专利

1. “弥漫性甲状腺肿伴甲状腺功能亢进症发病机制及分子分型研究”获2014年教育部自然科学奖二等奖（完成人：宋怀东，黄薇，赵家军，陈赛娟，赵双霞，潘春明，褚迅，宁光，梁军，高冠起，张晓梅，刘威，薛丽琼，杨邵英，沈珉，王海丰，孙伟伟，施锦绣）
2. 专利：甲亢疾病的易感基因及其应用，中国
专利号：201110161696.2
专利人：宋怀东，潘春明，赵双霞

成果佐证清单

序号	成果类型	成果名称	完成人	刊物、出版社或授权单位名称	年、卷、期、页或专利号
1	论文	A genome-wide association study identifies two new risk loci for Graves' disease.	Chu X, Pan CM, Zhao SX, Liang J, Gao GQ, Zhang XM, Yuan GY, Li CG, Xue LQ, Shen M, Liu W, Xie F, Yang SY, Wang HF, Shi JY, Sun WW, Du WH, Zuo CL, Shi JX, Liu BL, Guo CC, Zhan M, Gu ZH, Zhang XN, Sun F, Wang ZQ, Song ZY, Zou CY, Sun WH, Guo T, Cao HM, Ma JH, Han B, Li P, Jiang H, Huang QH, Liang L, Liu LB, Chen G, Su Q, Peng YD, Zhao JJ, Ning G, Chen Z, Chen JL, Chen SJ, Huang W, Song HD; China Consortium for Genetics of Autoimmune Thyroid Disease.	Nat Genet.	2011;43(9):897-901
2	论文	Robust evidence for five new Graves' disease risk loci from a staged genome-wide association analysis.	Zhao SX, Xue LQ, Liu W, Gu ZH, Pan CM, Yang SY, Zhan M, Wang HN, Liang J, Gao GQ, Zhang XM, Yuan GY, Li CG, Du WH, Liu BL, Liu LB, Chen G, Su Q, Peng YD, Zhao JJ, Ning G, Huang W, Liang L, Qi L, Chen SJ, Chen Z, Chen JL, Song HD; China Consortium for the Genetics of Autoimmune Thyroid Disease.	Hum Mol Genet.	2013;22(16):3347-62
3	论文	A refined study of FCRL genes from a genome-wide association study for Graves' disease.	Zhao SX, Liu W, Zhan M, Song ZY, Yang SY, Xue LQ, Pan CM, Gu ZH, Liu BL, Wang HN, Liang L, Liang J, Zhang XM, Yuan GY, Li CG, Chen MD,	PLoS One.	2013;8(3):e57758

			Chen JL, Gao GQ, Song HD; China Consortium for the Genetics of Autoimmune Thyroid Disease.		
4	论文	Dense mapping of IL2RA shows no association with Graves' disease in Chinese Han population.	Song ZY, Liu W, Xue LQ, Pan CM, Wang HN, Gu ZH, Yang SY, Cao HM, Zuo CL, Zhang XN, Jiang H, Liu BL, Bi YX, Zhang XM, Zhao SX, Song HD.	Clin Endocrinol (Oxf).	2013;79(2):267-74
5	论文	Genetic heterogeneity of susceptibility gene in different ethnic populations: refining association study of PTPN22 for Graves' disease in a Chinese Han population.	Xue L, Pan C, Gu Z, Zhao S, Han B, Liu W, Yang S, Yu S, Sun Y, Liang J, Gao G, Zhang X, Yuan G, Li C, Du W, Chen G, Chen J, Song H.	PLoS One.	2013;8(12):e84514
6	论文	Genome-wide association study identifies a novel susceptibility gene for serum TSH levels in Chinese populations.	Zhan M, Chen G, Pan CM, Gu ZH, Zhao SX, Liu W, Wang HN, Ye XP, Xie HJ, Yu SS, Liang J, Gao GQ, Yuan GY, Zhang XM, Zuo CL, Su B, Huang W, Ning G, Chen SJ, Chen JL, Song HD; China Consortium for Genetics of Autoimmune Thyroid Disease.	Hum Mol Genet.	2014;23(20):5505-17.
7	论文	Identification of BACH2 as a susceptibility gene for Graves' disease in the Chinese Han population based on a three-stage genome-wide association study.	Liu W, Wang HN, Gu ZH, Yang SY, Ye XP, Pan CM, Zhao SX, Xue LQ, Xie HJ, Yu SS, Guo CC, Du WH, Liang J, Zhang XM, Yuan GY, Li CG, Su Q, Gao GQ, Song HD; China Consortium for the Genetics of Autoimmune Thyroid Disease.	Hum Genet.	2014;133(5):661-71
8	论文	Refined association of	Liu BL, Yang SY, Liu W, Xue LQ, Chen X, Pan CM,	Eur J Endocrinol	2014;170(1):109-19.

		TSH receptor susceptibility locus to Graves' disease in the Chinese Han population.	Gu ZH, Zhan M, Zhangl. XM, Liang J, Gao GQ, Du WH, Yuan GY, Ying R, Zhao SX, Song HD.		
9	论文	The association of SCGB3A2 polymorphisms with the risk of Graves' disease: a meta-analysis.	Xue L, Han B, Pan C, Song H.	Endocrine.	2014;45(3):365-9.
10	专利	甲亢疾病的易感基因及其应用	宋怀东, 潘春明, 赵双霞	中国	2015.201110161696.2

5. 合作研究的组织情况与实施效果

总结实验室在评估期内开展合作研究的情况和标志性成果，组织和参与国际重大科学研究计划的情况(指正式签订协议书的国际合作科研项目)及成效。

实验室内部合作及标志性成果

标志性成果 1、自身免疫性甲状腺疾病发病机制研究

利用国家重点实验室基因组测序平台，由内分泌宁光和宋怀东课题组，联合血液学科的测序能力以及生物信息学等多个课题组共同攻关完成，最后以共同第一作者和共同通讯作者的形式在《Nature Genetics》(IF: 32.197) 发表论文。

标志性成果 2、I 型糖尿病骨髓移植

利用血液学科成熟的自身造血干细胞移植方法，对 I 型糖尿病患者进行治疗，28 名接受移植者，其中 53.6% 患者获益，术后停用胰岛素，达到完全缓解。研究工作发表在 2012 年《Diabetes Care》(IF: 9.015) 杂志

标志性成果 3、充分发挥平台合作攻关作用

国家重点实验室建立了 10 余个服务平台，各平台充分发挥作用，突出的如模式生物(包括小鼠、斑马鱼)平台为各课题组服务取得了良好的成效，很多发表于国际著名杂志，如《Nature Genetics》、《Science Translational Medicine》、《Nature Communications》、《Leukemia》、《Blood》、《Proc Natl Acad Sci USA》等重要工作中基因功能研究及新药的临床前疗效评估等都体现了平台服务的贡献。

国内合作：

本重点实验室提出和建立了全国血液/肿瘤多中心临床研究协作组(Multicenter Hematology-Oncology Programs Evaluation System, M-HOPES)，牵头组织国内二十多家血液病中心，实施一系列规范化前瞻性全国多中心临床研究，已经成功地完成了 2 个项目，先后在国际知名杂志《Lancet Oncology》和《Journal of Clinical Oncology》发表，这也是我国血液学界首批完成的自主设计的多中心临床研究成果并被国际学术界广泛认可。正在实施的有 3 项，充分显示了国内血液学同道团结协作的精神，并培养了一批全国性白血病临床研究的帅才和人才队伍。此外还协同攻关完成了多项国家级重大项目。

糖尿病、甲亢以及高血压流行病学等调查联合国家疾病预防控制中心(CDC)慢病中心、全国内分泌和心血管专业进行协作调研，并深入社区，提出疾病控制的策略。

标志性成果 1、糖尿病流行病学研究

课题组与国家疾病预防控制中心（CDC）慢病中心合作，设计并实施中国慢性病及其危险因素监测。通过全国慢病监测系统网络，完成覆盖全国 31 个省市自治区 18 岁以上共 15 万例自然人群（包括 10 万常住人口与 5 万流动人口）中进行的 2 型糖尿病等代谢性疾病调查。这是中国慢病监测历史上首次完成了全国范围 2 型糖尿病的调查，展示了具有全国代表性的中国成人 2 型糖尿病流行与控制严峻现状，揭示糖尿病已经成为中国公共卫生重大问题之一。研究成果 2013 年发表于《美国医学会杂志》(The Journal of the American Medical Association, JAMA, IF:30.387)。

标志性成果 2、以传统中药高三尖杉酯碱为基础的治疗急性髓细胞白血病（AML）的多中心临床试验

多中心临床试验共有全国范围 17 家医院参加，揭示了中国传统中药高三尖杉酯碱在 AML 治疗中的显著疗效，提出了优于国际标准方案的具中国特色的优化 AML 治疗策略，提高了我国 AML 的治疗效果，并规范和制定了 AML 的治疗路径。该研究成果论文 2013 年发表于《Lancet Oncology》杂志（IF=24.73）。

标志性成果 3、APL 氧化砷和硫化砷比较研究的多中心临床试验

全国范围 17 家医院参加，共入组初治 APL 患者 242 例。结果显示：口服砷剂（四硫化四砷）和静脉砷剂（三氧化二砷）这两种方案均具有较强的抗白血病作用，疗效无明显差异。而口服砷剂给药方便，病人生活质量高，减少住院时间和节约医疗费用，具有重要的现实意义。该研究成果论文 2013 年发表于《Journal of Clinical Oncology》杂志（IF=18.43）。

标志性成果 4、发现 DDX3X 基因在 NK/T 细胞淋巴瘤中高频突变并提示预后不良

组织全国 10 余个临床血液中心，在 2-3 年中收集到 25 例发病率较低的新发病的 NK/T 细胞淋巴瘤标本，应用全外显子组测序技术进行了高通量测序，

对突变基因进行筛选，并在 80 例 NK/T 细胞淋巴瘤石蜡样本中进行全面验证。首次在 NK/T 细胞淋巴瘤患者中发现高频突变基因—RNA 解旋酶 *DDX3X* 基因，为 NK/T 细胞淋巴瘤临床诊断和预后判断提供了新的分子标志，也为该病的分层精准治疗提供了潜在的靶点。相关研究成果 2015 年发表于《Nature Genetics》杂志。使该领域在国际上占有一席之地。

标志性成果 5、急性 B 淋巴细胞白血病全景式基因组转录组研究

联合全国多家成人与儿童血液中心以及美国 St.Jude 儿童医院，在国际上第一次全面、系统地应用全外显子组、全基因组和全转录组测序方法，结合全基因组拷贝数变异和分子及细胞遗传学方法，在成人及儿童 B-ALL 中发现了此前未报道的 105 个重现性基因序列突变，29 个融合基因，包括 MEF2D、ZNF384 和合并 ERG 异常的 DUX4 融合基因，鉴定出 B-ALL 中具有独特细胞分子遗传学异常相关性特征表达谱的 8 类亚型，奠定了 B-ALL 精准分子分型的基础。相关研究成果通过多年的努力，于 2016 年发表于《EBioMedicine》杂志。

国际合作：

标志性成果 1、急性早幼粒细胞白血病，精准医学和靶向治愈的典范

2002 年 4 月在医学基因组学国家重点实验室基地成立了由中国科技部和法国健康和医学研究院共同组建的“中法生命科学和基因组研究中心”。2015 年又签署了血液病和肿瘤学及中法生命科学和基因组学研究中心国际实验室。双方在急性早幼粒细胞白血病（APL）的分子发病机制与维甲酸联合砷剂临床治疗方面作出了显著成绩。近年来双方的合作进一步扩展到造血的分子调控机制。为此在 2012 年被国务院授予了《中华人民共和国国际科学技术合作奖》。2016 年陈竺教授和 Hugue de The 教授共同获得美国血液协会最高荣誉奖 Ernest Beutler 奖，还将作“Acute Promyelocytic Leukemia, a model for precision medicine and cure by targeted therapies”大会报告。

标志性成果 2、肿瘤诱导分化治疗研究

Samul Waxman 是美国纽约西奈山医院教授，他创建的魏克斯曼癌症研究基金会（SWCRF）与上海交通大学医学院附属瑞金医院上海血液学研究所及国家重点实验室建立了联合实验室，致力于肿瘤诱导分化治疗研究。30 多年来 SWCRF 支持了 250 万以上美金，合作发表高水平论文 60 多篇。魏克斯曼教授

及其癌症研究基金会对 APL 靶向治疗成功这一历史性突破、以及国家重点实验室的发展都起到了极其重要的推动作用。

标志性成果 3、造血转录因子在急性髓细胞白血病中的转录调控研究

实验室自 2012 年起与以色列谢巴医疗中心功能基因组学和儿童白血病研究组合作,展开了有关“发育相关造血转录因子在急性髓细胞白血病中作用的研究—小鼠模型和人类白血病”的研究,主要聚焦研究髓细胞白血病中 ERG 和 GATA2 调控的正常造血干细胞转录发育程序如何发生偏斜,并发现一些可能靶向逆转白血病进程的关键蛋白等问题。合作双方实验室建立了互访制度,双方均加入了 Waxman 基金会在纽约的“无墙研究所”,每年还定期在纽约进行交流。共同申请了国家自然科学基金国际合作项目并批准立项(发育相关造血转录因子在急性髓细胞中的作用-小鼠模型和人类白血病,课题编号:81461148023)。

标志性成果 4、淋巴瘤的分子标志及靶向治疗

在淋巴瘤的分子标志及靶向治疗的研究方面,多年来实验室和法国圣路易医院病理科 Anne Janin 教授的研究团队建立了良好的合作关系,对肿瘤发病机制、肿瘤微环境、肿瘤免疫调控方面具有相同的研究兴趣,多次互访并进行学术交流,还共同在国际著名杂志上发表论文 16 篇。共同申请了国家自然科学基金国际合作项目(微小 RNA/Ras 信号通路在肿瘤血管介导淋巴瘤细胞免疫逃逸中的作用,课题编号:81520108003)。

标志性成果 5、代谢紊乱机制研究

实验室宁光课题组与美国加州大学洛杉矶分校(UCLA)的 Jake Lusis 与 Yibin Wang 教授自 2011 年开始合作,利用其在世界上首次建立的混合近交小鼠多样性群动物模型研究代谢性疾病,开创了代谢病基础研究的新领域,为系统性筛选致病基因提供了一套行之有效的新方法,2015 年立项为科技部国际合作项目(系统遗传对代谢紊乱机制的研究,课题编号 2015DFA30560),之后瑞金团队在 Nature Cell Biology 发表了肥胖相关研究成果,UCLA 团队在 Cell Metabolism 发表了 2 项 HMDP 的肥胖相关研究成果。

标志性成果 6、二甲双胍和小檗碱抗糖尿病作用的代谢减速机制

实验室宁光课题组与加拿大蒙特利尔糖尿病研究中心(MDRC) Marc

Prentki 教授自 2011 年开展合作。合作项目于 2012 年立项为国家自然科学基金中加国际合作课题（代谢减速在二甲双胍和小檗碱抗糖尿病中的作用研究，编号：81261120564），之后通过双方的合作，建立了多层次的胰岛功能研究平台，包括大鼠、小鼠和人的胰岛分离、体外胰岛培养和膜片钳技术等，双方共同合作验证二甲双胍和小檗碱可以通过代谢减速保护胰岛 β 细胞免于耗竭和死亡，降低高胰岛素血症和相关的胰岛素抵抗。

标志性成果 7、糖尿病与代谢

实验室宁光课题组的毕宇芳教授与澳大利亚悉尼大学 Stephen Twigg 教授自 2012 年开展合作，系统地研究 2 型糖尿病的并发症及代谢表型，观察研究通过强化运动方案改变生活方式对 2 型糖尿病及其并发症的影响，关键的终点对象包括传统的和新型糖尿病并发症，以及与糖尿病并发症相关的生物标志物。该项目于 2015 年被立项为国家自然科学基金中澳合作课题（运动干预在中澳糖尿病前期和新发糖尿病中对代谢表型组的影响，编号：8151101069）。通过合作研究，中方团队发现糖尿病前期和糖尿病患者中心血管疾病（CVD）的风险显著增加，而动脉粥样硬化的严重程度和 CVD 的患病风险可以通过颈动脉内中膜厚度（CIMT）加以评估。澳方同时也获得了 JDRF 的赞助项目，称为 REMOVAL，以成人 1 型糖尿病患者作为研究对象，检测项目包括 CIMT，平面压力波测定，尿白蛋白肌酐比值测定以及视网膜病变，外周神经病变的筛查。

标志性成果 8、原发性高血压遗传性状

本课题组与 The Asian Genetic Epidemiology Network BP（AGEN-BP）研究组合作，对东亚人群的高血压全基因组进行关联研究，此外以原发性高血压作为疾病模式，建立一种剖析复杂形状遗传性状疾病的方法(HYPERGENES)，发现多个东亚人群特有的血压相关位点，研究结果共同发表于 Nat Genet. 2011, Hum Mol Genet. 2014 等。获得欧洲联盟第七框架计划支持（HEALTH-2007-201550, 7.8 万欧元, 2007.11-2011.11），并代表中国高血压联盟成功申报国际高血压会议（ISH）2018 年在北京召开。

列举 3-5 篇代表性合作研究发表的论文：

序号	论文题目	实验室完成人	合作单位与合作者	刊物名称	年、卷、期、页	所属研究方向
1	Exome sequencing identifies somatic mutations of DNA methyltransferase gene DNMT3A in acute monocytic leukemia	陈竺、陈赛娟等	魏克斯曼癌症基金会 (SWCRF)	Nature Genetics	2011;43:309-315	髓系白血病精准型和靶向治疗
2	Exome sequencing identifies somatic mutations of DDX3X in natural killer/T-cell lymphoma.	陈竺、陈赛娟、赵维莅等	魏克斯曼癌症基金会 (SWCRF)	Nature Genetics	2015;47:1061-6.	淋巴瘤恶性疾病精准医学研究
3	Meta-analysis of genome-wide association studies identifies common variants associated with blood pressure variation in east Asians.	朱鼎良等	日本国立国际医疗研究中心 Norihiro Kato 教授	Nature Genetics	2011;43:531-8.	慢病发病和分子流行病学研究
4	Induction of autophagy by valproic acid enhanced lymphoma cell chemosensitivity through HDAC-independent and IP3-mediated PRKAA activation.	赵维莅等	法国圣路易医院病理科 Anne Janin 教授	Autophagy	2015;11(12):2160-71.	淋巴瘤恶性疾病精准医学研究
5	Targeting of AML1-ETO in t(8;21) leukemia by oridonin generates a tumor suppressor-like protein	陈竺、陈赛娟等	魏克斯曼癌症基金会 (SWCRF)	Science Translational Medicine	2012;4:127-138	髓系白血病精准型和靶向治疗

注：论文必须标注国家重点实验室名称。

6. 自主研究课题的组织情况与实施效果

阐述自主课题设置的思路，总结评估期内自主课题和实验室内部联合攻关课题的组织情况和实施效果，包括支持研究的重要科学问题、潜在学科生长点及产生的成效；重点支持的人才队伍特别是青年人才队伍的情况及产生的成效，以及下一步计划。

自主课题设置的思路、组织情况和实施效果：

重点实验室通过工作计划的制定，明确战略目标、长远规划和近期工作重点，促进国家重点实验室产生重大原创成果。具体的做法是重点实验室学术委员会制定总体目标，并进行会议动员，然后根据总体目标，组织各课题组申请自主课题，对其中上报的 16 个自主课题，邀请学术委员会专家和各课题组长组成评审委员会，从五年发展目标的先进性、重要性和近期主攻方向，研究内容和方案的可行性，预期目标可预见性和过去五年工作基础等多方面进行评审，根据评审结果确定 A（联合主攻）、B（重点）、C（一般）支持强度，评审结果发至各课题组长，做到公开、透明予以公布。确定立项自主研究课题后，每年由学术委员会会议进行考核评估，提出评估意见以确定是否继续支持和支持强度。

开放课题每年由学术委员会讨论通过决定，五年共批准 9 项，重点课题 3 个，一般课题 6 个。

对于青年人才，特别是中组部千人 2 人和青年千人计划获得者 4 人，根据中组部相关规定给予重点支持，对人才回国起步和人才成长起到了积极地推动作用。

重点支持的重要科学问题、潜在学科生长点及产生的成效

1、白血病精准分子分型和预后标志研究：成功应用全基因组、全外显子学、全转录组测序，全基因组拷贝数变异、表观遗传学、代谢组学等多角度多层面面对急性髓系白血病、急性淋巴细胞白血病、NK/T淋巴瘤、骨髓增生异常综合征等进行全景式组学研究，阐明恶性血液疾病发生、发展和转归的分子机制，研发疾病分子分型、耐药和复发以及预后预测密切相关的分子标志，建立基于临床-生物学标志的疾病预后评估体系。在国家重点实验室支持的基础上，5年来承担国家级课题11项（其中包括973、863课题、国家科技重大专项、卫生部行业基金专项各一项，国家自然科学基金课题7项）、省部级课题4项，共计申请科研经费7500万元。最近又成功获得白血病精准医学重大专项，为进一步白血病分子分型和精准治疗奠定了基础。五年来，共发表国际高水平论文19篇（其中《Nature Genetics》3篇、《Nature Communication》1篇、《Blood》4篇、《PNAS》5篇、《Leukemia》2篇）；申请国内发明专利4项（其中2项已获得授权），获得2014年上海市自然科学特等奖1项和2015年国家自然科学奖二等奖1

项。

2、白血病药物靶标和靶向药物或方案研究：在APL协同靶向治疗获得很大成功的基础上，积极拓展慢性粒细胞白血病和M2b型急性髓系白血病（AML-M2b）的新型联合靶向治疗方案或靶向治疗药物的研究，成功地组织了全国多中心临床试验。探索冬凌草甲素、酪氨酸激酶抑制剂达沙替尼和硼替佐米靶向治疗机制，此外，还发现维甲酸衍生物Fenretinide特异性杀伤AML白血病干细胞，以及研究RAS相关肿瘤靶点鉴定及其化学干预。全国多中心临床试验证实传统中药高三尖杉联合化疗方案治疗AML优于国际DA方案。口服砷剂与静脉注射砷剂同样有效、安全。在这一研究方向，5年来承担国家级课题12项（其中包括863计划1项、国家科技重大专项1项，国家自然科学基金课题10项）、省部级课题4项，共计申请科研经费1642.35万元。共发表SCI论文15篇，（其中《The New England Journal of Medicine》1篇、《Lancet Oncology》1篇、《JCO》1篇、《Science Translational Medicine》1篇、《Blood》1篇、《PNAS》5篇、《Leukemia》1篇等）。获授权发明专利4项，申请发明专利2项。获得国家国际科学技术合作奖（Hugues de Thé），全美癌症研究基金会第7届圣·乔奇癌症研究创新成就奖。陈竺教授获得第58届美国血液学会最高荣誉奖Ernest Beutler奖，还将在年度作“Acute Promyelocytic Leukemia, a model for precision medicine and cure by targeted therapies”大会报告。

3、造血干细胞调控和重编程研究：这是根据国家医学重大需求，基于本实验室造血干细胞转录调控机制研究成果的累积，重点实验室新开辟的造血干细胞重编程的研究方向，在实验室的支持下，成功地申请到《重编程造血细胞的基础与临床应用研究》国家重大科学研究计划一项。该方向承担了国家级课题14项（包括国家重大科学研究计划1项，国家自然科学基金课题13项），共计申请科研经费3569万元。在国际杂志发表研究论文10篇，包括《Molecular Cell》1篇，《Nat Commun》1篇，《Proc Natl Acad Sci USA》1篇，《Blood》1篇，《Cell Rep》1篇等。

4、2型糖尿病基因-环境交互作用研究：在大规模自然人群研究队列基础上，深入研究中国人群2型糖尿病及相关代谢遗传位点与饮食、生活方式等环境因素的相互作用，从遗传与环境及其相互作用的角度来阐述代谢性状的遗传

基础，为2型糖尿病的发生机制和个体化治疗提供理论基础。5年来新申请到国家级课题12项，其中973项目（首席）1项，973子课题1项，863子课题1项，国家科技支撑1项，新药创制重大专项1项，立项课题经费总计7039.85万元。共发表高水平学术论文16篇。获得国家科技进步二等奖1项、上海市科技进步一等奖1项。引进中组部“千人计划”人才1名、获得国家自然科学基金创新研究群体1项、优青1项、人才奖励4项（年上海市科技精英、国际内分泌学奖、吴阶平医药创新奖、明治生命科学奖杰出奖）。该方向负责人宁光教授2015年增选为中国工程院院士。

青年人才培养、青年千人引进、重点支持及产生的成效

青年人才培养

1、赵维莅：主要从事淋巴细胞恶性疾病的临床和基础研究，在《Nature Genetics》、《Autophagy》、《Blood》、《Leukemia》等国内外血液学权威杂志发表论著60余篇，总影响因子超过300分，近5年引证超过1000次。相关成果获教育部自然科学一等奖和华夏医学科技奖（第一完成人）。获得国家发明专利3项，主持国家863重大项目1项、国家自然科学基金和省部级重点项目多项。先后荣获“教育部新世纪优秀人才”、“上海市卫生系统银蛇奖”、“上海市曙光学者”、“上海市领军人才”、“上海市优秀学术带头人”、“上海市三八红旗手标兵”、“上海市五四青年奖章”、“全国卫生系统先进工作者”等多项荣誉。2013年获得国家自然科学基金杰出青年基金和2015年获教育部长江特聘教授。拟进一步聚焦恶性淋巴瘤免疫靶向治疗。

2、黄金艳：2014年从美国哈佛大学引进，主要从事在基因组、转录组和表观遗传等第二代测序数据的生物信息学分析和医学大数据等交叉学科的研究，包含生物信息分析工具开发和数据分析应用研究两个方面。2014年进入重点实验室后，以第一作者/通讯作者发表在2015年发表了《Nature Communication》、2016年《EbioMedicine》等论文。获上海市科委浦江人才，上海市教委青年东方学者等人才计划。拟进一步建立转化医学大数据整合平台。

青年千人引进

1、刘晗：2013年引进，主要从事MLL白血病的发病机制以及转化研究，首次应用蛋白酶体抑制剂成功靶向治疗pro-B MLL白血病，这项成果不仅为MLL白血病这一难治疾病提供了新的有效治疗方案，而且证明了通过调控癌基因本身具有的肿瘤抑制活性来治疗白血病的可行性，为其它肿瘤的治疗提供了新的思路。在重点实验室支持下，于2014年在《Cancer Cell》(IF: 26.343)发表论文。获得上海市“东方学者”、上海市“曙光学者”等人才计划支持。拟进一步发展急性白血病免疫治疗。

2、卢敏：2015年引进，浙江大学生物化学研究所与哈佛大学哈佛医学院BIDMC医学中心联合培养博士、牛津大学Nuffield医学院Ludwig癌症研究所博士后。主要从事p53抑癌基因在血液系统肿瘤中的生物学功能以及p53功能恢复药物的筛选以及临床转化。引进后已在《Nat Rev MCB》(IF: 37.83)发表论文1篇，并获得上海市“东方学者”人才计划支持，最近又获得了国家基金委“优青”项目。拟发展恶性肿瘤分子靶向治疗。

3、王兰：2015年引进，中科院上海生命科学院/上海交通大学医学院健康科学研究所博士、Memorial Sloan-Kettering癌症研究中心博士后、迈阿密大学医学院生物化学与分子生物学系助理教授。主要研究Id1蛋白在白血病干细胞自我更新中的作用以及该蛋白在白血病细胞起源中的作用，并发现Id1抑制剂在白血病小鼠模型中有较好治疗效果。引进后已在《Blood》(IF: 10.233)发表论文1篇。最近又获得了国家基金委“优青”项目。拟聚焦白血病发病原理研究。

三、队伍建设与人才培养

1. 队伍结构与团队建设

简要介绍实验室队伍的总体情况，包括学术带头人（课题组长）人数，队伍结构，特别是 40 岁以下研究骨干比例及作用。评估期内队伍建设、人才培养（包括青年人才、研究生培养）与引进情况，特别是团队组织和凝聚、吸引、培养国内外优秀中青年人才的措施及取得的成绩。各主要方向 40 岁以下研究骨干承担科研任务情况及取得的研究成果情况等。

医学基因组学国家重点实验室是以上海市暨卫生部人类基因组和教育部功能基因组和人类疾病相关基因研究重点实验室为主体，联合上海市内分泌研究所、上海市高血压研究所和瑞金医院分子医学中心等单位的优势力量进行组建的。实验室于 2001 年 11 月 26 日经科技部正式批准建设，2003 年 8 月 29 日通过国家重点实验室验收，2011 年 3 月在国家重点实验室评估中获得“优秀”，实现了连续三次获得“优秀”的优异成绩。

实验室坚持贯彻大科学理念，强调基础研究与临床实践相结合，广纳科技英才，形成了一支基础与临床相结合、多学科交叉融合、坚持转换型研究的具有高度攻坚能力的中青年创新团队。实验室目前共有科研和技术人员 49 名，其中学术带头人 18 人；平均年龄 45.46 岁，40 岁以下中青年占 34.7%；获博士学位者占 81.63%，硕士学位者占 12.24%，学士学位者占 2.04%。实验室有中国科学院院士 1 名、中国工程院院士 3 名，中组部千人计划 2 名，青年千人 4 名，国家自然科学基金杰出青年基金获得者 12 名，优青 6 名，教育部长江特聘教授 5 名，百千万人才工程 7 名。国家自然科学基金委创新团队两个。

五年来，实验室先后引进国内外优秀中青年人才 9 名，其中中组部千人计划及青年千人 6 名。对于新引进人才，实验室给予工作和生活等条件支持，使得全身性地投入本团队的研究；实验室在配套科研启动经费的同时，积极推荐其申请市局级及国家自然科学基金等科研课题和各类人才计划，优秀人才先后成功地获得了上海市东方学者 3 名、上海市曙光学者 1 名、浦江人才计划 2 名和上海市启明星计划 1 名等。同时，实验室也重视内部优秀人才的培养，五年内新增工程院院士 1 名，教育部长江特聘教授 1 名，国家百千万人才工程 1 名，国家杰青 1 名，国家优青 6 名，省部级各优秀人才计划 18 项。培养毕业博士

110人，硕士113人，博士后出站10人，其中全国优秀博士毕业论文1篇，上海市优秀毕业论文7篇。此外，我们还想其他兄弟学科输送了多名优秀人才，陈国强教授担任上海交通大学副校长、医学院院长，2015年当选中国科学院院士；韩泽广教授任职上海交通大学系统生物医学研究院常务副院长，国家杰出青年基金获得者；黄薇教授担任国家人类基因组南方研究中心常务副主任，新任上海产业技术研究院生物医学转化应用中心主任，国家杰出青年基金获得者，中共十八大代表；另外刘晗、孙晓健、卢敏、王兰、王月英等一批青年新秀获得了正高级职称。上一评估期间毕业的许恒博士已经获得了正高级职称和国家自然科学基金优秀青年项目，本评估期出站的颜晓菁博士后已经获得了副高级职称并成为了独立的PI。

实验室鼓励并培养青年人敢于创新的精神；举办读书会和工作汇报会，广泛阅读文献，创造宽松的学术氛围；以各种形式积极支持青年人材参与国际合作和竞争，包括参加国际会议，进行数月至一年的访问合作或博士后培训，让他们在国际竞争、合作中领悟科学真谛和修身治学之道，探索适合于国情和有利于发挥自身优势的成才之路。

同时实验室十分注意团队素质的培养。多年来，紧紧抓住肿瘤诱导分化和医学基因组学的学科生长点，及时引进国际最新技术平台，不断新增研究方向和研究组，学科带头人和课题组长高水平研究成果不断涌现。实验室先后被授予法国圣安东尼-EBMT成就奖（团队）、全国专业技术人才先进集体、上海市卫生系统劳模创新工作室等荣誉称号。实验室提倡“以人为本”，健全合理的规章制度，成立七个管理委员会，人人参与管理，加强人、财、物的管理制度建设，不断提高综合化管理水平，为科研团队创造良好的工作环境。

2. 实验室主任和学术带头人简介

依次简要介绍实验室主任、学术带头人和优秀青年骨干的情况，在实验室发挥的作用以及在国家科技计划担任咨询专家情况。

陈赛娟（医学基因组学国家重点实验室主任、“白血病发病原理研究”课题组长）

中国工程院院士，发展中国家科学院院士，法国医学科学院外籍院士，英国皇家内科医师学院院士，上海交通大学医学院附属瑞金医院上海血液学研究

所研究员、所长，医学基因组学国家重点实验室主任，十届、十一届全国人大代表，十二届全国政协委员。

主要从事白血病的细胞遗传学和分子遗传学研究。作为主要策划和实施者，她领导的研究小组在国际上首先提出了联合应用全反式维甲酸和三氧化二砷靶向治疗 APL 的新思路，使 APL 五年无病生存率达到 90%以上，成为国际上第一个可治愈的髓系白血病。近年来又致力于发病率较高的伴 t(8;21)M2b 型白血病和慢性粒细胞白血病多步骤发病原理和联合靶向治疗的研究，形成了白血病基础和临床紧密结合的转化型研究的特色和体系。在包括《Nature Genetics》和《Science》在内的国际高水平期刊发表论文 300 多篇，被引证数达 21000 余次。获得包括国家自然科学基金二等奖（2 次）、上海市自然科学特等奖等在内的国家和省部级科技奖 10 余项。

宁光（医学基因组学国家重点实验室副主任、“2 型糖尿病基因-环境交互作用研究”课题组长）

2015 年新增中国工程院院士，国家杰出青年基金获得者、长江特聘教授、973 项目首席科学家和基金委创新群体首席专家，中国医师协会内分泌科医师分会会长和《中华内分泌代谢杂志》总编辑，我国首位担任国际内分泌学会执委会委员（全球 11 位）的内分泌代谢病学专家。他长期从事内分泌代谢病临床与科研工作，尤其在内分泌肿瘤与糖尿病的临床诊治取得丰硕成果。1) 阐明 Menin 缺失导致多发性内分泌腺瘤的机制，发现胰岛细胞瘤和肾上腺 Cushing 综合症的致病基因；构建内分泌肿瘤相关激素临床检测平台并通过美国病理家学会认证，优化与规范诊疗方案，显著提高诊疗水平；2) 建立 45 万人群规范化内分泌代谢病生物样本库，阐述代谢性疾病新危险因素并建立临床诊治新技术。在《Science》、《JAMA》、《Nat Genet》、《Nature Cell Biology》、《Annals of Internal Medicine》、《Journal of American College of Cardiology》、《Nature Communications》、《Diabetes Care》等 SCI 收录杂志发表论文 200 余篇，中英文论文总引证次，他引次，单篇最高引用 411 次；三次获国家科技进步二等奖（2 项排名第一，1 项第二）。

王铸钢 (医学基因组学国家重点实验室副主任、“人类疾病相关基因的模式生物研究”课题组长)

上海交通大学医学院附属瑞金医院实验医学研究中心主任，上海南方模式生物研究中心主任。教育部“长江学者奖励计划”特聘教授，入选国家人事部“百千万人才工程”和中科院“百人计划”，并被列入上海市科技领军人才，享受国务院特殊津贴。获上海市高校优秀青年教师，上海市优秀共产党员，上海市科教系统优秀共产党员，上海市劳动模范等光荣称号。

主要从事遗传工程小鼠模型研发相关技术的应用研究，重点开展具有重要生物学功能或潜在药靶以及人类疾病相关基因的功能研究。建成并运行管理大规模小鼠基因组遗传修饰技术平台，面向国内外科研机构及生物医药研发企业提供专业高效的转基因或基因剔除小鼠模型研发、表型检测及动物实验环境条件的保障支撑服务。先后承担国家杰出青年基金、国家自然科学基金、“973”计划子课题、“863”计划、“十一五”国家科技支撑计划重点项目、中科院知识创新工程项目、上海市科委优秀学科带头人项目等 30 余项。先后在《Science》、《Nature Genetics》、《New England Journal of Medicine》、《Blood》、《American Journal of Human Genetics》《PNAS》等高水平 SCI 杂志上发表近百篇学术论文。出版专著 2 部，申请国内技术发明专利 14 项，其中授权 6 项。

赵维莅 (上海交通大学医学院附属瑞金医院血液内科科副主任，“实验血液学研究”课题组长)

2013 年获国家杰出青年科学基金，2015 年教育部长江学者特聘教授，百千万人才国家级人选。中华医学会血液分会委员，中国实验血液学会副秘书长、常委。《PATHOBIOLOGY》、《BIOMARKER RES》、《中华血液学杂志》、《白血病淋巴瘤》、《临床血液学杂志》编委。

致力于淋巴细胞恶性疾病的临床和基础研究，在《NATURE GENETICS》、《AUTOPHAGY》、《BLOOD》、《LEUKEMIA》等国内外血液学权威杂志发表论著 60 余篇，总影响因子超过 300 分，近 5 年引证超过 1000 次。相关成果获教育部自然科学一等奖和华夏医学科技奖（第一完成人）。获得国家发明专利 3 项，主持国家 863 重大项目 1 项、国家自然科学基金和省部级重点项目多项。先后荣获“教育部新世纪优秀人才”、“上海市卫生系统银蛇奖”、“上海

市曙光学者”、“上海市领军人才”、“上海市优秀学术带头人”、“上海市三八红旗手标兵”、“上海市五四青年奖章”、“全国卫生系统先进工作者”等多项荣誉。

陈竺（医学基因组学国家重点实验室学术委员会主任、“白血病系统生物学和靶向治疗”课题组长）

中国科学院院士，发展中国家科学院院士，美国科学院和美国医学科学院外籍院士，英国皇家会员外籍会员，欧洲艺术、科学和人文学院外籍院士，欧洲科学院外籍院士，法国科学院外籍院士，香港医学专科学院荣誉院士，英国医学科学院荣誉院士，德国马普学会分子遗传研究所外籍会员。现任全国人大常委会副委员长，上海血液学研究所名誉所长，上海交通大学系统生物医学研究院院长，国家人类基因组南方研究中心主任。

陈竺教授在人类白血病的研究中，对阐明全反式维甲酸和三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病的细胞和分子机制做出了重大贡献，他提出的白血病“靶向治疗”观点为肿瘤治疗开辟了全新的道路。在国际著名刊物如《Nature》、《Nature Genetics》、《Science》、《Blood》、《PNAS》和《Leukemia》等发表论文 300 多篇，引证数达 21000 余次。获得国家自然科学二等奖、国家科技进步二等奖、上海市科技进步一等奖、何梁何利基金科学技术奖、长江学者成就奖一等奖和法国全国抗癌联盟卢瓦兹奖、全美癌症研究基金会圣捷尔吉癌症研究创新成就奖、全美血液协会 Enester Beutler 奖等多个国内外重大奖项。

3. 国际学术机构和国际学术期刊任职情况

国际知名机构（如美国科学院，英国皇家学会等）成员或外籍成员（院士）等

陈赛娟	发展中国家科学院院士
陈赛娟	法国医学科学院外籍院士
陈赛娟	英国皇家内科学院院士
王振义	法国科学院外籍院士
陈竺	发展中国家科学院院士
陈竺	美国科学院外籍院士
陈竺	美国医学科学院外籍院士
陈竺	欧洲艺术、科学和人文学院外籍院士
陈竺	欧洲科学院外籍院士

陈竺	法国科学院外籍院士
陈竺	香港医学专科学院荣誉院士
陈竺	英国医学科学院荣誉院士
陈竺	德国马普学会分子遗传研究所外籍会员
陈竺	英国皇家学会外籍会员

国际学术机构任职情况

姓名	学术组织名称	职务
陈赛娟	美国血液学会	国际委员
陈竺	国际科学院组织	共同主席
陈竺	美国癌症研究协会	委员
宁光	国际内分泌学会	执委
王继光	国际高血压学会	执委/理事
王继光	美国心脏病协会	理事
王继光	欧洲高血压学会	委员

国际学术期刊任职情况

姓名	学术期刊名称	职务
陈赛娟	Frontiers of Medicine	主编
陈赛娟	Annals of Hematology	副主编
陈赛娟	Journal of New England of Medicine	特邀评审专家
陈赛娟	The Journal of Biological Chemistry	编委
陈赛娟	Blood	编委
陈赛娟	Cell Death and Disease	编委
陈赛娟	Science Bulletin	编委
陈竺	Leukemia	编委
陈竺	Cancer Research	编委
赵维莅	Pathobiology	编委
赵维莅	Biomarker Res	编委
王侃侃	Stem Cell Investigation	编委
任瑞宝	The Journal of Biological Chemistry	编委
任瑞宝	Journal of Hematology & Oncology	副主编
任瑞宝	Frontiers of Medicine	编委
宁光	Journal of Diabetes	主编
宁光	Journal of Endocrinology	副主编
王卫庆	Journal of Diabetes	副主编
李小英	Journal of Diabetes	副主编
王继光	Hypertension	副主编
王继光	Hypertension Research	副主编
王继光	Journal of Hypertension	编委
李燕	Hypertension	编委
李燕	Hypertension Research	编委
李燕	PLos One	编委

四、开放交流与运行管理

1. 开放课题设置及成效

访问学者制度建设情况，吸引国际同领域实验室人员到本实验室开展访问学者研究工作和国内外优秀博士毕业生到实验室开展博士后研究工作的情况。设置开放课题的情况，以及开放课题所取得的重要成果等。

访问学者制度建设情况：

重点实验室为加强国内外科学前沿的学术交流，创造一流的学术环境和良好的科研氛围，培养和造就一支具有较高学术水平和创新能力的研究队伍，重点实验室制定了一整套国内外访问学者制度，多层次全方位地与国内外一流学者进行互动交流与合作。该制度主要包括“名师讲坛”、“国内外学术交流和访问”，邀请到包括诺贝尔奖获得者在内的国内外顶尖学者专家来访进行学术交流；还组织国际转化医学论坛、国际诱导分化会议、中法血液高峰论坛等高端学术会议和高层次学术交流活动。

(1) 国际大师演讲者：

—诺贝尔奖获得者

Bruce Beutler 教授，免疫学家，演讲的题目是“*How we sense infection* 揭秘炎症”。

Michael Bishop 教授，肿瘤遗传学家，报告的题目是“*The Cancer genome and therapeutics* 癌症的基因治疗”

—国际院士

美国科学院院士 Yuet. W. Kan、Owen Witte、Yuet W.Kan、Robert G. Roeder, Webster Cavenee, Carlo Croce, Tak Wah Mak, Richard A. Lerner 和王晓东教授等 9 位。

法国科学院院士 Hughes de Thé 教授。

美国医学科学院院士 Kenneth Chien 教授。

瑞典皇家科学院院士 Maria Masucci 教授等。

中国科学院和工程院院士：饶子和、王红阳、于金明、曾益新、曹雪涛、詹启敏、陈志南和中国工程院外籍院士 Ching-Hon Pui 等。

(2) 名师讲坛:

主要依托国家重点实验室各学科的学术影响力,邀请国内外各领域顶尖学者专家进行学术报告和学术交流活动,旨在加强与国内外一流科研同行的学术联系,增强医院整体科研学术气氛,进一步提升各学科研究队伍的学术水平和创新能力。2011-2016年间,共组织了26场“名师讲坛”学术报告,其中院士3名。

(3) 高层次学术讲座:

2011年至今,一共组织举办了学术讲座86次。其中包括中国科学院院士饶子和教授,中国工程院院士曾益新教授、曹雪涛教授等5人次,以及国内外知名学者 Tarik Moroy 教授、Shai Izraeli 教授等66人次。

吸引国际同领域实验室人员到本实验室开展访问学者研究工作

(1) 法国著名科学院院士 Hugues de THE 教授与我方建立了中法联合实验室,每年来我室工作3-4次,与课题组共同讨论急性早幼粒细胞白血病发病和砷剂作用的分子机制,共同发表论文约10篇。他还为本科生和研究生进行教学,并积极参与我室组织的国际学术交流活动。Hugues de THE 教授还获得2011年《中华人民共和国国际科学技术合作奖》。

(2) 法国巴黎圣路易医院 Anne Janin 教授与我室赵维莅教授课题组长期合作,2011-2016年期间每年互访研究,指导课题组对淋巴瘤进行发病机制、微环境、免疫调控方面的研究,联合在国际核心杂志上发表论文16篇。并多次参与我室组织的学术交流或会议。

(3) 法国 Institute for Research on Cancer and Aging, Nice (IRCAN) Eric Gilson 教授2014-2016年期间多次来中法中心交流,并申请到上海市“外专千人”计划,他的一个博士生和两个博士后在我室进行合作研究。

国内外优秀博士毕业生到实验室开展博士后研究工作的情况

重点实验室始终把人才培养提高到学科发展前途的高度来认识,充分运用祖国社会主义现代化建设日新月异的大环境和重点实验室所创造的小环境,吸引一批国内外具有较高水平的博士后学者参加重点实验室的工作。2011年至

今，先后近有 30 名博士后进站研究，申请获得国自然青年基金 5 人次，国家博士后基金 8 人次。多位博士后在站发表高水平原创性论文：

(1)上海市“外专千人”计划获得者 Eric Gilson 教授的一个博士生(Yilin YING)和两个博士后(Aaron Mendez-Bermudez 和 Jerome Robin)在我室进行论文的合作研究。

(2)我室五年间培养了 10 名优秀博士后，先后以第一作者在 Nature Genetics、Science Translational Medicine、Nat Cell Biol、PNAS (2 篇)、Blood (2 篇)、Nature Communication、Oncogene 和 Cell Reports 等发表论文。

五年内本实验室通过招标和学术委员会会议评审，共设置了 9 项开放课题，经费达 420 万元。

重点攻关课题：

- (1) 有明确环境诱因的肺癌病人全基因组测序（中国科学院动物研究所）；
- (2) 复杂疾病发生中基因组染色质高级结构的系统生物学机理研究（上海交通大学系统生物医学研究院）；

一般课题：

- (1) 全基因组测序在斑马鱼模式生物“前向”遗传学研究中的应用（中国科学院上海生命科学研究院）；
- (2) 2 型糖尿病患者骨骼肌全基因组甲基化研究（上海交通大学附属第六人民医院上海糖尿病研究所）；
- (3) 非经典 NF- κ B 信号通路抑制剂的结构优化和体内抗肿瘤活性研究（中国科学院上海生命科学研究院）；
- (4) RIPK3 细胞坏死通路在呼吸道合胞病毒感染中的作用及机制研究（北京生命科学研究院）；
- (5) 自身免疫性肝炎靶向生物治疗的转化医学研究（复旦大学药学院）；
- (6) 基于外周血肺内微小结节的精准诊断的探索研究（上海交通大学附属胸科医院）；
- (7) JMJD3，一种新发现的表观遗传因子，在前列腺癌发生发展中的作用机制（上海交通大学医学院附属仁济医院）。

目前开放课题已发表 SCI 论文 5 篇,包括《Cell》1 篇 (IF: 32.242),《PNAS》1 篇 (IF: 10.825),《Sci Rep》1 篇 (IF: 5.525),《Plos Genet》1 篇 (IF: 7.528),《eLife》1 篇 (IF: 9.322),待发表 SCI 论文 4 篇。

2. 科学传播

实验室开展科学知识、科学精神和实验室文化的传播情况,向社会公众特别是学生开放的情况,以及取得的成效。

本实验室积极参加科技部和上海市科委组织的“科技活动周”等活动,2011-2015 每年度向中学生、大学生开放“细胞-分子遗传学实验室”、“共聚焦显微镜”、基因组测序等实验室技术平台学习,通过实地参观、体验和相关科技知识讲解,对公众进行科普宣传。同时,重点实验室还接受本科生进实验室实习及毕业论文设计,例如上海交通大学医学院检验系 2014 届本科生范亚玲和上海交通大学医学院检验系 2016 届本科生王偲鉴等共 20 人次。此外,重点实验室每年夏天都举办研究生夏令营,组织国内外优秀研究生进入本实验室参与实验研究工作,平均每年收到约 30 人报名,共接受了 86 人次参加了夏令营。每年度优秀夏令营毕业生将在下一年优先进入国家重点实验室。

重点实验室成员近五年来积极参与科普宣传活动至少 11 次,先后赴石家庄第二十二中学、贵阳护理学院、武汉同济大学、广州中山大学、清华大学、中国科技大学、江苏常州和镇江等地参加科普活动,作有关癌症、白血病和环境等科普报告。另外还为浙江大学和上海 3000 多名在校研究生做科学精神和科学诚信的报告。应上海欧美同学会邀请参加中华学人与 21 世纪上海分子研讨会。

另外,近五年来本实验室牵头承办了国际转化医学论坛、国际诱导分化会议、中法血液高峰论坛、第十四、十五届全国实验血液学学术会议、中国医师协会内分泌代谢科医师分会年会、第七届亚洲动脉会议 The 7th Annual Meeting of Pulse of Asia (POA) 等国际、国内会议,参会人数达到 30810 人次。

3. 国内外学术交流情况

列出国内外学术交流的主要活动，特别是在主持国际重要学术会议，在国际重要学术会议作特邀报告的情况以及国际学生、学者培养。

五年来，实验室接待国内外学者和学术机构来访与交流共 168 次，国内外会议特邀报告、大会报告等共 265 次。主持国际重要学术会议 10 次，包括冷泉港亚洲论坛、第十三届国际肿瘤分化诱导会议、第二届中法血液高峰论坛和国际转化医学论坛等，主持国内重要学术会议 19 次，包括第十四届、十五届全国实验血液学学术会，中国医师协会内分泌代谢科医师年会和相约 2018——暨第三届中国国际高血压高峰论坛等，在国际重要学术会议作特邀报告 33 人次。同时，重点实验室于 2012 年 4 月~2013 年 3 月接受来自巴基斯坦的国际交流学生 Syeda Sadia Najam，在 1 年的课题工作期间参与了课题组代谢性疾病与环境因素的相关性研究，论文于 2014 年发表在《J Diabetes》上。

重点实验室人员还获得多项国际荣誉和奖励，包括全美癌症研究基金会第 7 届圣·乔奇癌症研究创新成就奖（2012 年）、AACR“癌症研究与生物医学杰出贡献和全球影响力奖”（2014 年）、美国血液学会年度 Ernest Beutler 奖（2016 年）、法国医学科学院·塞维雅奖（2014 年）、法国圣安东尼-EBMT 成就奖（2014 年）、TWAS 年度讲演奖（2014 年）和 AACE 国际内分泌学奖（2014 年）等。

另外，美国《The Independent》报纸报道了本实验室和以色列谢巴医疗中心儿科血液肿瘤系儿童白血病研究所合作研究的“发育相关造血转录因子在急性髓细胞中作用的研究-小鼠模型和人类白血病”项目。《Nature》杂志也刊登了本实验室作为核心建设上海转化医学国家重大科技基础设施（上海）——“China opens translational medicine centre in Shanghai”的文章。

国内外重要学术会议特邀报告

会议名称	国际/国内	会议类型	时间、地点	邀请形式	报告人	报告名称
全球 APL 会议	国际	全球性	2015.7 哈尔滨	特邀报告	陈赛娟	From discovery of molecular biomarkers to precision medicine in APL and beyond
全球 APL 会议	国际	全国性	2015.7 哈尔滨	特邀报告	陈竺	从治愈急性早幼粒细胞白血病到精准医学
世界医学峰会	国际	全球性	2015.7	特邀	陈竺	From Cure of Acute

			澳门	报告		Promyelocytic Leukemia to Precision Medicine
Cell Symposia: Hallmarks of Cancer: Asia	国际	全球性	2014.11 北京	特邀报告	陈竺	Synergistic target therapy against human cancer in an era of 'health for all': lesson learnt from acute promyelocytic leukemia and beyond
Nutrition and Physical Activity in Aging, Obesity, and Cancer	国际	全球性	2014.11 西安	特邀报告	沈伟利	Activation of the NLRP3 Inflammasome Induces Vascular Inflammation in Obese OLETF Rats
发展中国家科学院 (TWAS)第 25 届院士大会	国际	全球性	2014.10 阿曼	特邀报告	陈赛娟	Targeted therapy: the new lease on life for leukemia
国际转化医学论坛	国际	全球性	2014.10 上海	特邀报告	陈竺	From cure of leukemia to 'health for all': enhancing translational research in China
美国癌症研究学会“癌症研究新视野大会”	国际	全球性	2014.10 上海	特邀报告	陈竺	Synergistic target therapy against human cancer in an era of 'health for all': lesson learnt from acute promyelocytic leukemia and beyond
世界血液学学会第 35 届世界大会	国际	全球性	2014.9 北京	特邀报告	陈竺	Acute promyelocytic leukemia: achievements, challenges and expectations
第 5 届海西国际心血管病论坛第 6 届武夷高血压高峰论坛	国际	全球性	2014.9 厦门	特邀报告	钟久昌	血管紧张素转换酶 2 基因与血管细胞凋亡及损伤信
第 5 届海西国际心血管病论坛第 6 届武夷高血压高峰论坛	国际	全球性	2014.9 厦门	特邀报告	朱鼎良	社区高血压信息化管理模式:创新与展望
2014 年欧洲高血压学会 (ESH) 和国际高血压学会 (ISH) 联合会议	国际	全球性	2014.6 希腊	特邀报告	李燕	心血管风险与动态血压及高血压亚型
国际泛素化研讨会	国际	全球性	2014.5 上海	特邀报告	陈竺	Induction of Oncoprotein Degradation as a Targeted Therapy for Leukemia and Beyond
马普-中科院个体化治疗研讨会	国际	双边性	2014.5 上海	特邀报告	陈竺	Personalized Medicine and Healthcare Reform in China
World Congress of Cardiology (WCC) 2014	国际	全球性	2014.5 墨尔本	特邀报告	朱鼎良	A rare variant at the KYNU gene associated with hypertension in Chinese population
2014 长安国际心血管病论坛-高血压论	国际	全球性	2014.5 西安	特邀报告	钟久昌	卒中急性期血压管理的要点与误区

坛						
6th International Symposium on Acute Promyelocytic Leukemi	国际	全球性	2013.9 罗马	特邀报告	陈赛娟	Targeted therapy: the new lease of life for conquering leukemia
ISEH 42nd Annual Scientific Meeting	国际	全球性	2013.8 维也纳	特邀报告	陈赛娟	Genetic and epigenetic changes contributing to leukemogenesis and prognostic impact in acute myeloid leukemia
The 11th Transgenic Technology (TT2013) Meeting	国际	全球性	2013.3 广州	特邀报告	王铸钢	Mouse mirrors for human disease
第14届国际高血压及相关疾病学术会议	国际	全球性	2012.12 深圳	特邀报告	钟久昌	ACE2—A Novel Drug Target For Hypertension Therapy
第11届国际心脏研究会中国分会 (ISHRC) 学术会议	国际	全球性	2012.11 广州	特邀报告	钟久昌	高血压肾脏损害机制新认识
The 13th International Conference on Differentiation Therapy	国际	全球性	2012.10 苏州	特邀报告	陈赛娟	Genetic and epigenetic changes contributing to leukemogenesis and prognostic impact in acute myeloid leukemia
第13届国际肿瘤诱导分化会议	国际	全球性	2012.10 苏州	特邀报告	陈竺	Synergistic targeting therapies against oncoproteins for acute myeloid leukemia
第22届国际生物化学与分子生物学联盟大会	国际	全球性	2012.9 西班牙	特邀报告	陈赛娟	Targeted therapy: the new lease on life for leukemia
日本成人白血病研究协作组成立25周年研讨会	国际	全球性	2012.6 日本	特邀报告	陈赛娟	Targeted therapy: the new lease on life for leukemia
Congress on Controversies to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension, CODHy	国际	全球性	2012.3 上海	特邀报告	宁光	“传统中药在2型糖尿病治疗领域的研究进展”、“中国成年人群中内分泌干扰物双酚A与2型糖尿病的相关性”
中美临床和转化医学国际论坛	国际	双边性	2011.7 上海	特邀报告	陈赛娟	Translational Research from Acute Promyelocytic Leukemia to Other Types of Leukemia
第21届欧洲高血压学会 (ESH) 年会	国际	全球性	2011.6 意大利	特邀报告	李燕	中国动态血压登记研究
CSH-Asia Conference Translational Approaches to Cancer	国际	国际区域性	2011.5 苏州	特邀报告	陈竺	Combining Eastern and Western Approaches of Biology into Systems Medicine

CAS International Symposium on Animal Models of Diseases	国际	全球性	2011.5 北京	特邀报告	王铸钢	Rig-I is essential for IgG3 production and NF-kB1 expression via interacting with the 3'UTR of NF-kB1 mRNA
第三届中英癌症生物学前沿研讨会：暨 MRC-中国上海“细胞死亡，干细胞与癌症”国际研讨会	国际	全球性	2011.5 上海	特邀报告	孔祥银	New insights into the functional diversity of mRNA
International T-cell Forum	国际	国际区域性	2011.1 旧金山	特邀报告	赵维莅	Kinase inhibitor in T-cell lymphoma
2016 全国难治性血液肿瘤临床病理研讨会	国内	全国性	2016.4 山西	特邀报告	陈赛娟	基于组学特征谱的白血病和淋巴瘤的分子分型研究
全国实验血液学学术会议	国内	全国性	2015.11 杭州	特邀报告	陈赛娟	细胞异质性和血液恶性疾病
全国实验血液学学术会议	国内	全国性	2015.11 杭州	特邀报告	陈竺	从实验血液学管窥精准医学如何贡献于国民健康政策
中华医学会第十四次全国内分泌学学术会议	国内	全国性	2015.8 南京	特邀报告	宁光	遗传性内分泌疾病的分类和诊断
中华医学峰会	国内	全国性	2015.7 重庆	特邀报告	陈竺	From Cure of Acute Promyelocytic Leukemia to Precision Medicine
中国医师协会内分泌代谢科医师分会 2015 年年会	国内	全国性	2015.7 苏州	特邀报告	宁光	中国垂体瘤多学科诊治中内分泌科的职责
2014 年广东省医师协会心血管内科医师分会年会暨逸仙国际心血管病论坛-高血压论坛	国内	全国性	2014.11 广州	特邀报告	钟久昌	RAAS,炎症与高血压
第九届世界血友病联盟中国血友病研讨会	国内	全国性	2014.10 温州	特邀报告	章国卫	血友病 A 的基因治疗研究进展
2014 年中国高血压年会暨第 16 届国际高血压及相关疾病学术研讨会	国内	全国性	2014.9 上海	特邀报告	钟久昌	高血压的炎症机制
中华医学会第十三次全国内分泌学学术会议	国内	全国性	2014.8 重庆	特邀报告	宁光	“异位”腺体疾病
中国医师协会内分泌代谢科医师分会 2014 年年会	国内	全国性	2014.7 厦门	特邀报告	宁光	内分泌代谢专科医师体系建设的重要性
2014 中国心脏大会	国内	全国性	2014.8 北京	特邀报告	朱鼎良	电子健康档案(HER)在社区高血压人群研究中的应用

2014 中国心脏大会	国内	全国性	2014.8 北京	特邀 报告	朱鼎 良	上海闵行社区血压遥测 和高血压信息化管理
第四届中国西部高 血压及心血管病论 坛	国内	全国性	2014.7 包头	特邀 报告	朱鼎 良	遥测血压的方法和意义
第十届海河会议	国内	全国性	2014.7 天津	特邀 报告	朱鼎 良	色氨酸-犬尿氨酸代谢途 径与高血压
海峡血液论坛	国内	全国性	2013.11 福州	特邀 报告	陈赛 娟	急性髓系白血病发病机 理和靶向治疗
第 14 届全国实验血 液学学术会议	国内	全国性	2013.11 上海	特邀 报告	陈赛 娟	急性髓细胞白血病遗传 学和表观遗传学及其临 床预后意义
第十四届全国实验 血液学学术会议	国内	全国性	2013.11 上海	特邀 报告	陈竺	从攻克白血病到全民医 疗卫生和医保覆盖
第 12 届全国白血病 淋巴瘤会议	国内	全国性	2013.9 成都	特邀 报告	陈赛 娟	白血病转化医学研究
中华医学会第十二 次全国内分泌学学 术会议	国内	全国性	2013.8 西安	特邀 报告	宁光	中国垂体瘤诊治现状及 未来
第三届癌症系统生 物学国际研讨会	国内	全国性	2013.7 中国珠 海	特邀 报告	王侃 侃	Exploring the molecular mechanism of leukemia by a multi-omics approach
科协年会	国内	全国性	2013.5 贵州	特邀 报告	陈赛 娟	遗传、环境与肿瘤
华东六省一市血液 学学术会议的院士 论坛	国内	全国性	2013.5 上海	特邀 报告	陈赛 娟	急性髓细胞白血病的发 病机理及其治疗对策
第 11 届上海市结构 生物学网络会议	国内	其他 (上海 地区)	2013.5 上海	特邀 报告	蒙国 宇	整合素激活 c-Src 的结构 生物学机制
中国南方心血管病 会议	国内	全国性	2013.4 广州	特邀 报告	钟久 昌	血管紧张素转换酶 2 (ACE2) 的心血管保护 作用研究
中华医学会第十一 次全国内分泌学学 术会议	国内	全国性	2012.8 广州	特邀 报告	宁光	多发性内分泌腺瘤病的 诊治
第八届全国难治性 白血病学术研讨会	国内	全国性	2012.5 南京	特邀 报告	陈赛 娟	急性髓细胞白血病遗传 学和表观遗传学异常及 其临床预后意义
中国广州第四届阳 光前沿科学论坛	国内	全国性	2012 广 州	特邀 报告	蒙国 宇	流感嗜血杆菌自转 子 Hia 和 Hap 粘附素 的结构生物学研究现状
第十三届全国实验 血液学学术会议	国内	全国性	2011.11 武汉	特邀 报告	陈竺	让医学科学服务于全 体人民—弘扬医学人文 精神, 促进转化医学发 展
中华医学会第十次 全国内分泌学学术 会议	国内	全国性	2011.8 苏州	特邀 报告	宁光	中国研究: 中国慢病 及其危险因素监测

4. 运行管理

简要介绍实验室内部规章制度建设，日常管理工作，实验室网页的维护，实验室科研氛围，学术风气，有无违反学术道德的事件发生以及激励创新的政策措施等。介绍学术委员会作用。学术委员会的组成及变化情况，对实验室发展、学术方向的把握、评价考核发挥的作用。

根据《国家重点实验室建设与管理暂行办法》的规定，医学基因组学国家重点实验室实行“开放、流动、联合、竞争”的运行机制和依托单位领导下的主任负责制。

一、实验室运行管理

在实验室建设过程中，认真学习科技部有关国家重点实验室的系列文件，并注意借鉴发达国家的实验室管理理念，采取一系列具体措施，加强实验室内部制度管理，取得较好的效果。

1. 充实实验室的行政领导班子，及时吸收优秀的学术带头人，保持领导班子的活力。

2. 重点实验室成立了七个管理委员会，制定了日常管理委员会章程、科学研究管理委员会章程、研究生教育管理委员会章程、财务和仪器试剂管理委员会章程、对外宣传管理委员会章程、对外联络委员会章程。人人参与管理，定期检查工作。

3. 领导班子（包括室主任、副主任和课题组长）经常召开实验室行政会议，不断发现新问题，及时商讨解决办法。

4. 加强课题组长负责制。实行经费分级管理，课题组长拥有对课题经费的使用权。课题组成员订购仪器、设备需填写订购单，课题组长审核。超过万元以上仪器需主任核实，并接受重点实验室领导的监管。每2个月一次检查经费使用情况，充分发挥分子生物学、细胞生物学、细胞遗传学、生物信息学等课题组的积极性，保证各项科研任务的顺利完成。

5. 实验室组织开展每周一次读书报告会和学术交流会，各课题组长每二周一次工作进展报告会，交流信息，群策群力，使科研水平不断提高。

6. 制订各级科研人员岗位责任制。为激励各级科研人员的积极性和创造力，不断获得创新成果，我们对不同层次的科研人员，按医疗、教学和科研等

类别，考核医疗质量、服务态度、教学水平、承担研究课题档次、发表论文的档次和引证情况、完成鉴定项目等，并制订一系列奖惩制度。

7. 国家重点实验室网页由专人负责维护，经常听取相关人员的意见，及时更新内容，使成为学术交流和关注实验室发展的重要媒体。

8. 健全仪器使用、作息、岗位、试剂、图书、档案、安全、卫生等实验室规章制度，特别是贵重仪器及同位素使用等举办多种形式培训班，做到专人负责、使用登记、定期检查等。

9. 重点实验室进一步加大开放的力度，接受客座研究人员，共同培养博士研究生和博士后，并提供各种对外技术服务；同时制订严格的管理制度，实行开放课题申报制度，经学术委员会讨论决定取舍，专人课题指导，定期检查。

10. 在国家重点实验室专门委员会的指导下，每年组织课题组长与研究生们进行面对面座谈，进行学风道德建设教育，每年对优秀职工、优秀技术平台和优秀研究生进行奖励，以资激发和奖励各级研究人员的研究热情和创新成果。

二、学术考核与学术委员会

在运行过程中，实验室高度重视对课题组长的遴选和考核，建立起外部专家评议制度，每年进行一次考核，对各课题组存在的问题提出改进建议，对不符合要求的课题组进行撤并、调整或遴选新的课题负责人，充分体现“流动、开放、竞争”的原则，以保证科研队伍的水平 and 创新能力。

在管理、运行过程中，实验室高度重视并充分发挥学术委员会的作用。学术委员会是国家重点实验室的学术指导机构。医学基因组学国家重点实验室学术委员会在确定实验室发展战略、主攻方向以及学科布局、队伍建设、科研评价方面发挥了重要的咨询和指导作用。

实验室在遴选学术委员会成员时就给予了高度重视，首先要求聘请的委员是国内在医学基因组学领域具有代表性的杰出科学家，同时充分考虑到这些科学家的工作十分繁忙，为了学术委员会运作的现实可行性，主要聘请上海地区的科学家，但兼顾学术委员会成员的学科和区域代表性。此外，还聘请了1名在学术上有相当造诣的华裔科学家作为国际委员。这使得国家重点实验室的

各项工作可以在国家和国际的水平上得到具体的评价和指导，以保证学术质量。

2012年9月，按照《国家重点实验室建设与运行管理办法》，医学基因组学国家重点实验室领导班子及学术委员会进行了换届调整。新一届领导班子主任陈赛娟连任；宁光、张济、王铸钢为副主任。新一届学术委员会主任：陈竺；副主任：陈国强；王小凡、王红阳、王继光、任瑞宝、李亦学、饶子和、贾伟平、徐国良、曹雪涛、强伯勤、詹启敏等13位国内外专家为委员。同时，根据每年度学术委员会专家评估成绩以及新引进人才重组或新建了“基因调控研究”课题组，“肿瘤靶向治疗研究”课题组，“肿瘤细胞分化和凋亡途径研究”课题组，“基因和免疫治疗”以及“造血干细胞发育和重编程研究”课题组。

学术委员会在医学基因组学国家重点实验室的建设和管理过程中发挥了至关重要的作用。白血病研究是本实验室的主攻方向，目前已扩展到心血管、内分泌代谢、实体瘤等重大疾病的研究，并建立了较完整的系统和整合生物医学研究的体系，从基因组学和细胞遗传学到功能基因组学、蛋白质组学和生物信息学的现代生物医学研究体系。这一切都与学术委员会的指导密切相关。我们深深体会到学术委员会绝不是装点门面的摆设，她不仅为实验室的发展战略等重大学术问题提供了不可或缺的指导作用，同时还使实验室与国内外同行建立紧密的学术交流和合作关系发挥了可靠的纽带作用。

5. 公用平台

简要介绍大型仪器设备管理人员水平，使用效率，开放和共享程度，功能开发，研制新设备和改造旧设备等方面的情况。

实验室专设仪器设备和试剂管理委员会，专人负责仪器设备的运转管理、制度监督，服务于全室的科技人员。对于重大公用技术平台，包括新一代全基因组测序、双光子显微镜、生物芯片、蛋白质谱、染色体自动分析仪、细胞流式仪、细胞流式分选仪、斑马鱼模式生物和细胞培养等有专门技术人员操作。每月进行绩效考核，根据考核成绩发放绩效奖金。每年进行技术平台运转使用、开放共享统计分析。实验室鼓励公用技术平台开放服务，目前共有26台仪器

参加了上海大型科学仪器设施共享及专业协作网，包括蛋白质谱仪、MOFLO 流式细胞仪、双光子显微镜等大型仪器，重大公用仪器五年平均使用率 55.71%，开放使用率 51.44%，使重大技术平台在完成本实验室工作的基础上，为兄弟省市及院内外科研人员服务。如流式细胞分选平台除为国家重点实验室 17 个课题组提供优质服务，还为中国科学院上海生命科学研究院、上海市血液中心、中山医院、仁济医院、长海医院等多家医院提供对外服务。细胞流式仪和核型分析仪为全国白血病患者提供检测服务。

6. 依托单位支持情况

简要介绍依托单位在人才、经费、物质条件等方面的支持情况和政策保障。实验室是否是人财物相对独立的科研实体，依托单位是否给予实验室独立的建制、相对集中的实验室空间、充分的人事和财务自主权和经费支持等方面的情况。

医学基因组学国家重点实验室作为国家级重点实验室,上海交通大学、上海交大大学医学院和上海交通大学医学院瑞金医院给予了高度的重视和支持，重点实验室有相对集中的实验基地，共约 7200 平方米。2015 年起，为了配合实验室的发展，重新装修改造了近 900 m²的 GMP 实验室，用于实验室基因和细胞免疫治疗研究，预计今年将投入使用。实验室在人才引进、经费使用方面都得到依托单位的有力支持，并拥有相对独立的自主权。实验室除了作为学校的重点学科建设基地外，还先后得到 211 工程、985 工程、上海市一流学科等重大项目经费的支持。

7. 国家重点实验室专项经费使用和管理情况

本实验室经费使用严格按照科技部新出台的《国家重点实验室经费管理办法》中的原则进行管理，并且依据国家重点实验室工作计划书中所填报的预算，合理规划、严格审核，提高经费使用效益。开放运行费包括实验室日常运行维护费，对外开放费等，依据实际需要，由使用人提交报告，经实验室负责人审批，科教处、财务处等严格把关。科研业务费依据学术委员会对各课题负责人年度工作计划、年度报告、经费使用情况进行评审打分后决定经费下拨额度，

实行滚动资助，确保经费使用效益最大化。设备费依据工作计划任务书执行，所购设备均进行公开招标、专家论证后购买。

8. 上次评估实验室存在的问题和改进情况；目前存在问题、改进计划与措施

上次评估实验室存在的不足和建议：

- 1、建议在今后发展中，针对 AML 集中优势资源，高度凝练，向更高的目标如诺贝尔医学奖等发起冲击。
- 2、依托 APL 工作基础，进一步扩展和深化恶性白血病的机制和转化医学研究，争取获得更多标志性成果。
- 3、实验室的体量小了一点，需要加强。增加一定数量的 PI，凝聚 PI 的强项，进行课题组之间的深入协作，以保持适当的规模。
- 4、从空间、人才队伍等方面更高的要求看，实验室在体量上尚可适度扩展。
- 5、除急性早幼粒白血病外，在其他复杂疾病的发病机制研究和新的诊疗方案创立方面，希望投入更大力量开展工作。
- 6、加速培养和引进中青年具有领军潜质人才尤为重要，是实验室可持续发展和取得新的突破性成果的保障。
- 7、在成功培养青年人才的基础上，加强青年帅才的吸引力度；增加具有国际影响力的中青年人才。
- 8、实验室作为中国血液学方面的领头羊，应该在引领、辐射方面起更大的作用，通过培训、交流、开放，吸引更多的国内同行前来学习，整体带动中国血液学的进步。
- 9、在现有基础上，进一步加强辐射带动作用，以带动国家该领域水平的提高。
- 10、集中力量进一步加强资源库的建设和利用，使其在国内医学基因组学研究中发挥更大作用。
- 11、依托单位应当在 PI 的研究生数额上给予更多的政策支持；实验室应建立一个根据 PI 需求分配研究生名额的鼓励机制。

12、实验室的面积与国家重点实验室的要求还有一定差距。

上次接受科技部评估以后，本实验室根据评估意见做了积极的改进措施：

1、发展标志性成果：

实验室根据评估专家的建议，针对 AML 集中优势资源，对“髓系白血病发病机制和新型靶向治疗研究”工作成果进行了高度凝练和总结，并获得了 2015 年国家自然科学奖二等奖和 2014 年上海市自然科学特等奖。陈竺教授还于 2016 年获美国哥伦比亚大学授予荣誉科学博士学位和第 58 届美国血液学会年度最高荣誉奖 Ernest Beutler 奖。

此外，实验室以内分泌肿瘤为研究对象，发现多个内分泌肿瘤新的生物标志物，提高内分泌肿瘤的早期诊断率。这不仅对肿瘤早期诊断有重要的临床价值，而且为药物治疗提供新的靶点；对有基因突变导致肿瘤发生易感性的患者，及早开展相关基因筛查，降低内分泌肿瘤所带来的危害；建立系统的内分泌肿瘤库，根据肿瘤标本、DNA/RNA 及血清标本，进一步探寻内分泌肿瘤的发病机制。该研究成果获得了 2012 年国家科技进步二等奖。

2、积极引领学科发展：

医学基因组学国家重点实验室是上海转化医学国家重大科技基础设施（上海）项目的中坚力量。转化医学中心的科学内容包括了白血病在内的恶性肿瘤、原发性高血压、糖尿病及遗传性疾病等，重点实验室将充分发挥建在知名综合性医院的优势，建立白血病、实体瘤和高血压、糖尿病等慢病的流行病学研究队列和生物样品库资源库体系，结合临床和组学等数据，建成大数据整合平台，使我国精准医学研究走在世界的前列。

同时，实验室作为核心单位组建和培育了系统生物医学协同创新中心，包括上海交通大学、复旦大学、北京生命科学研究院、中科院上海药物研究所、上海生科院健康研究所、国家人类基因组南方研究中心等多家单位，共有 80 余名 PI 参与协作。

此外，国家重点实验室牵头建立了全国血液/肿瘤多中心临床研究协作组（Multicenter Hematology-Oncology Programs Evaluation System，简称 M-HOPES）和上海瑞金血液病医联体，以临床多中心研究项目为抓手，开展自

主设计，具有自主知识产权的白血病药物临床研究，力争开发具有我国自主知识产权的药物。

3、扩大实验室队伍体量：

实验室在原有课题组基础上，相继组建或重组了“基因调控研究”、“肿瘤靶向治疗研究”、“肿瘤细胞分化和凋亡途径研究”课题组、“基因和免疫治疗”和“造血干细胞发育和重编程研究”课题组。将由中国科技部和法国健康和医学研究院共同组建的“中法生命科学和基因组研究中心”纳入到国家重点实验室范畴中，加强国家重点实验室课题组之间、加强实验室和临床科室之间合作，建立基础和临床 Co-PI 制度，充分发挥国家重点实验室建在医院的独特优势，使得基础研究和临床应用的双向转化的通道更为畅通。

4、扩展实验室面积

依托单位为了配合实验室的发展和学科需求，重新装修改造了近 900 m²的 GMP 实验室，用于实验室基因和细胞免疫治疗研究，预计今年将投入使用。实验室面积从上次评估 4800 平米到目前 7200 平米，增加了中法中心实验室和 GMP 及相关实验室。

5、加强人才队伍建设：

五年来，实验室重视优秀人才的培养，新增工程院院士 1 名，教育部长江特聘教授 1 名，国家百千万人才工程 1 名，国家杰青 1 名，国家优青 6 名，上海市东方学者、上海市学科带头人等省部级各优秀人才计划 18 项。培养了全国优秀博士生 1 名。

还引进了一批优秀国内外中青年人才，包括中组部千人计划 2 名，上海市外专千人 1 名，青年千人计划 4 名，使实验室在研究实践中不断保持创新动力和活力。对于新引进人才，实验室给予工作和生活等条件支持，使得全身性地投入研究；实验室在配套科研启动经费的同时，积极帮助其申请市局级及国家自然科学基金等科研课题和人才计划，优秀人才先后获得了上海市东方学者 3 名、上海市曙光学者 1 名、浦江人才计划 2 名和上海市启明星计划 1 名等。

此外，积极申报高等学校学科创新引智计划，组建近 20 余名国内外领域顶尖的科学家参与的组成医学基因组学系统生物医学研究的团队，将重点实验室成为国内外领域顶尖专家的学术交流高地。

上海交通大学高度重视国家重点实验室的建设和发展，每年从交通大学专拨 7 个名额，在研究生招生数额，特别是学科交叉招生给予了政策倾斜。

五、审核意见

实验室承诺所填内容属实，数据准确可靠。

数据审核人：
实验室主任：
(单位公章)
年 月 日

依托单位审核意见

依托单位负责人签字：
(单位公章)
年 月 日

主管部门审核意见

主管部门负责人签字：
(单位公章)
年 月 日

评估机构形式审查意见

审核人：
年 月 日

附件：

1. 50 项具体任务的佐证材料，如任务通知书复印件。
2. 代表性研究成果的佐证材料，如论文首页、专利证书等复印件。
3. 代表性合作研究发表论文的首页复印件。