



● 2017 年 5 月 12 日 星期五 第三十五期 浙江大学医学院 主办 ● 主编:许正平 责任编辑:任桑桑 编辑:富祯祯

导语:为促进学科交叉,推动医学科研向一流水平发展,促使优势的工学学科跃升到新层次,学校决策开展医工信结合专项活动。为此,学校、学部和医学院联动,在学校层面首期建设三个临床医学创新中心,工、信息和医药三个学部联手搭建了医工信交流的网络空间,医学院遴选了需要医工信结合的十个临床疑难问题。本期《聚焦浙医》对这三项工作进行简要介绍。

医工信结合,打造临床医学科研新范式 ——浙江大学启动建设临床医学创新中心



随着以大众创新、共同创新、开放创新、全链条创新为特点,以应用和价值实现为核心的创新 3.0 时代的到来,协同创新的科研模式逐渐成为主流,“跨界 + 融合”是未来科学和技术前沿发展的必然趋势。

浙江大学学科齐全,综合优势明显,尤其是工学学科人才和技术力量雄厚。在 2017 年美国新闻周刊的学科排名中,浙大工科高居全球第五。但是,随着工学学科的日趋成熟,其传统的基础研究问题有限,需要开拓复杂系统的研究;其拥有的

技术需要新的应用领域。人体是地球上最为复杂、精巧的生命体系,可以为工学学科提供柔性、动态、非线性、智能化的复杂研究对象;健康是人类发展的终极追求,有一系列问题的攻克需要工学学科的交叉合作,特别是在医学发展到精准医疗的当前,迫切需要大数据、数字化、可视化、导航性、人工智能等工学技术的支撑。因此,以医学问题为导向开展研发活动,将引领浙大医、工、信学科向更高层次和水平发展。

我校医学学科发展迅速,个别研究方向已位居全国前列,但整体优势尚未形成。特别是附属医院与基础医学、工学等学科物理位置上分离,基础与临床融合程度不高,医工信交叉更呈散发状态。为充分发挥学校学科齐全优势,解决制约医学和工、信学科交叉融合的瓶颈问题,促进附属医院科研工作向更高水平发展,按照“六高强校”的战略部署,学校顶层设计,决定直接在附属医院布局新型科研机构,以一方面充分调动医院的积极性,加大对临床科研的投入;另一方面打造、传承“双一流”要求下新型临床科研的文化和支撑条件。

按照先行先试的原则,首先在条件成熟、综合实力强的附属医院建设临床医学创新中心,并设计了创新性的机制,包括引进人才与学校“百人计划”打通;配备专职科研人员;工学学科人才在中心的兼专职结合;围绕临床问题的多学科、全链条的研发设计;研究生的交叉培养;为工学学科的临床适用技术和创新成果进入临床试验建立绿色通道等。

1 月 12 日,我们举行了首批三个临床医学创新中心的

启动仪式,即建在附属一院的浙江大学肝胆胰疾病精准诊治临床医学创新中心、建在附属二院的浙江大学心脏功能重建临床医学创新中心、建在附属邵逸夫医院的浙江大学微创技术与器械创新中心,希望通过建设基础临床融合、医工信交叉的临床医学创新中心,围绕相关领域的临床问题组建大团队、培育大项目、形成大成果,并形成可复制的临床科研新范式,引领医学学科和产业的发展,促进学校的“双一流”建设。



建设网上交流平台,创造医工信交流网络空间



目前,医工信交叉面临的最大问题是物理位置上的分离,导致交流困难、合作不易。为此,工学部、信息学部和医药学部通力合作,搭建了浙江大学医工信结合网络交流平台,以充分利用信息时代的新型交流通道,实现信息共享和资源

共享。基于医工信结合的核心需求,平台设置了资讯中心和技术、需求、项目、成果四个库。技术库是让临床医生和工学专家在平台发布可应用于医学领域的技术,寻找潜在的技术用户;需求库是临床问题和医学需求发布的渠道,可快速寻求到解决问题所需的技术和专家;项目库呈递需医工信结合才能攻

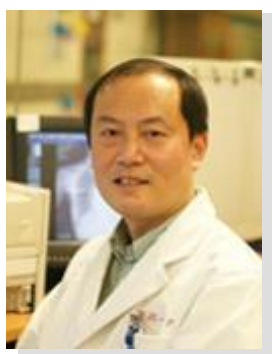
克的项目,让项目设计人可通过平台组建学科交叉的研发团队;成果库展示的是医工信结合取得的成果,为成果的转化和市场化提供信息发布通道。用户可以发布和搜索技术、需求、项目、成果,快速推广自己的优势项目,找到合作方,获得跨学科的技术支持。

医工信网络交流平台已于 2017 年 1 月正式运营。我们希望网络交流平台的建立可以有效破除临床医生和基础医学、工学、信息学等不同学科人才间的物理障碍,促进医工信交叉融合和协同创新。在适当时候,平台将向社会开放,为服务社会、成果转化提供新的途径。

以疑难杂症(罕见病)为抓手,医工信合力提升医学声誉

浙江大学医学学科正在努力向一流进军。在临床疑难杂症诊治能力上的突破是声誉和地位快速提升的有效途径。为此,医学院决定征集具有国内一定优势的疑难杂症(罕见病),借医工信合作进行攻关,希望在若干年后真正形成优势地位。经附属医院征集、专家函评和会审,首批遴选 10 个项目给予资助。

项目名称:心脏肿瘤



倪一鸣 教授 浙江大学医学院附属第一医院

项目简介:心脏肿瘤临床罕见,早期诊断困难,原发恶性肿瘤手术死亡率和复发率高,继发肿瘤手术涉及多学科,难度大。项目主要攻关方向:(1)寻找心脏肿瘤相关的分子标志物,提高早期诊断率和术前鉴别心脏良恶性肿瘤的可能;(2)对心脏肿瘤进行 3D 建模,精确评估肿瘤与周围组织的结构关系,实现精准化手术切除;(3)研究具有良好生物相容性的可替代心脏组织材料,更好修复切除肿瘤后的缺损组织;(4)研究与心脏恶性肿瘤复发及预后相关因子,为今后开发药物提供思路。

项目名称:病理性超高度近视



韩伟 主任医师 浙江大学医学院附属第一医院

项目简介:病理性超高度近视通常指近视度数超过 1000 度以上,成年后仍进行性加深,常并发眼底出血、后巩膜葡萄肿、黄斑萎缩、视网膜裂孔等其他眼病,严重损害视力甚至导致失明。病症早期精准诊断和表型界定存在一定困难,病因复杂且不明确,并发症众多,预后不良,有致盲的威胁,临床病情预测、预防、控制、诊疗决策均较困难。项目具体开展:(1)基于前期丰富的样本积累工作,搜索全基因组编码区致病基因位点,为临床精准诊断、疾病预测、诊疗决策提供客观基因预测指标;(2)组建该病多学科协作的遗传研究中心和专业诊疗团队。该项目的顺利实施将有望实现寻找病理性超高度近视的致病易感基因,为临床精准诊断、疾病预测、诊疗决策提供客观基因预测指标。

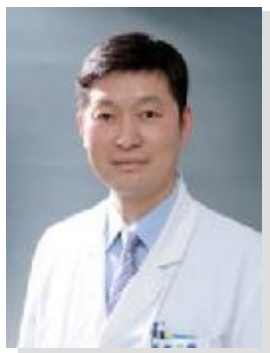
项目名称:肝豆状核变性的精准诊治



吴志英 教授 浙江大学医学院附属第二医院

项目简介:肝豆状核变性 (Wilson disease, WD) 是一种常染色体隐性遗传性铜代谢病,ATP7B 基因突变可导致患者出现肝硬化、神经精神症状、骨关节病及角膜色素环等临床表现,此病症临床表型复杂,常易漏诊或误诊,延误治疗,致残和致死率均很高。本项目将依托浙医二院成熟的临床和科研平台,建设我国 WD 诊治中心;与生物信息学专家合作,进一步完善 WD 患者突变数据库,开发精准诊断试剂盒;进一步分析基因型-表型-预后三者关联性,优化患者个体化治疗方案;与金属代谢及影像学领域专家合作,开发铜敏感探针,改进铜检测验方法,进一步明确铜在体内的代谢途径,阐明 WD 致病机制。

项目名称:大肠癌早防早诊早治



丁克峰 教授 浙江大学医学院附属第二医院

项目简介:浙江大学结直肠癌规范化精准诊治创新中心由郑树教授牵头,目标为建设覆盖结直肠癌防、诊、治全程的国内一流创新诊治中心。项目主要围绕以下内容进行:(1)优化肠癌早期筛查方案,研发高效、敏感、便捷的筛查方案,提高肠癌早期筛查敏感性和特异性;(2)构建基于个体信息的多因素精准预后预测系统,进一步提升结直肠癌高危人群预后预测能力,形成个体化临床治疗策略;(3)拓展影像技术在肠癌外科手术中的作用,准确识别肿瘤病灶及周围解剖关系,实现术中精准导航;(4)建立动物药敏筛选体系,结合新型材料技术,创新用药策略与给药模式;(5)开展多中心临床研究,基于多学科综合治疗模式(MDT),进一步探索疑难病例的规范化治疗策略。

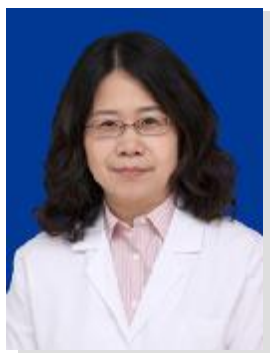
项目名称:超级耐药细菌感染的诊治方案研究——碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌(CRKP)的诊治方案研究



俞云松 教授 浙江大学医学院附属邵逸夫医院

项目简介:碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌(CRKP)已在世界范围内广泛流行,其感染的病死率极高,并缺乏有效的治疗方案。据不完全统计,中国的 CRKP 血流感染的病死率高达 75%以上。项目将关注于快速诊断,评估新的抗生素治疗方案以及采用抗毒素或者治疗性疫苗的治疗方案进行一系列的研究:(1)快速诊断——利用测序技术,缩短对病原菌的鉴定,利用转录组测序技术,对细菌药敏结果的快速报告;(2)临床研究——根据已经设计好的 1-2 个 CRKP 感染治疗新方案,进行多中心的前瞻性的临床研究,完成对新的治疗方案的评估;(3)治疗性疫苗与抗毒素的探索——寻找肺炎克雷伯菌的重要毒力因子,通过动物实验进行毒力因子的功能验证,并以此为基础,对治疗性疫苗或抗毒素进行相关研究。

项目名称:自发性颅内低压



王谨 教授 浙江大学医学院附属邵逸夫医院

项目简介:自发性颅内低压(Spontaneous Intracranial Hypotension, SIH)是由于自发性脊柱脑脊液漏而导致颅内压力过低,出现直立位头痛、硬脑膜、颅神经牵拉症状的一种疾病。SIH 的发病率为 5/10 万,是导致成人新发每日头痛的重要原因之一,严重影响了患者的正常工作生活。尽管硬脑膜外血贴治疗术及漏点修补术对大部分 SIH 患者疗效较好,但仍有少数患者脑脊液漏点广泛或较大,同时并发颅内硬膜下血肿、脑疝等严重并发症而预后不佳。项目目标:(1)建立 SIH 的疾病资料数据库,完成首个中国大陆地区 SIH 的流行病学调查;(2)进行与 SIH 发病相关的结缔组织疾病如 Mafan 综合征、Ehlers-Danlos 综合征等的基因筛查及家系的遗传病学研究;(3)改良漏点定位的影像技术,利用 MR 技术监测脑脊液流速,实现有效的无创项压监测。

项目名称:胎盘部位滋养细胞肿瘤(PSTT)预后评估体系的建立与应用



谢幸 教授 浙江大学医学院附属妇产科医院



吕卫国 教授 浙江大学医学院附属妇产科医院

项目简介:胎盘部位滋养细胞肿瘤(placental site trophoblastic tumor, PSTT)是一类胎盘部位中间型滋养细胞构成的罕见肿瘤。多数 PSTT 预后好,复发、转移病例仅 25-30%。现有预后高危评估体系(核分裂 >5/10HPF、距先前妊娠时间 >2 年、子宫外转移)不够精确,难以准确区分。创建预后评估新体系,建立低风险肿瘤病人保留生育(子宫)功能的诊治方法是当前 PSTT 精准治疗的难题。本项目拟以全基因组测序、RNA-seq 等技术获得 PSTT 复发、转移相关的遗传学标记,结合临床、病理和影像学资料,建立可靠的 PSTT 预后评估新体系。

项目名称:完全性大血管转位



张泽伟 教授 浙江大学医学院附属儿童医院

项目简介:浙江大学附属儿童医院心胸外科自 2001 年 4 月以来完成完全性大动脉转位手术治疗 360 余例,包括 TGA/IVS、TAB/VSD、Taussing-Bing 畸形合并 IAA 等各种类型,成功率 95.5%,手术死亡率降到 4.5%及以下,总体已达到国内先进水平。本项目围绕提高完全性大血管转位手术治疗率及疗效的策略展开:(1)提高高危孕妇产前 IGA 筛查和诊断准确率;(2)建立 TGA 术前会诊、危重新生儿转运机制,提高术前诊断率和手术治疗率;(3)IGA 患儿病因调查及生长发育问题的治疗和随访;(4)以 SD 打印技巧和手术方式预设计,建立术前模型;(5)产科、新生儿监护、小儿心脏外科医师无缝对接,院间新生儿转运。

项目名称:颅神经功能性疾病诊治



陈毅力 主任医师 浙江大学医学院附属第四医院

项目简介:项目研究的颅神经功能性疾病包括:三叉神经痛、面肌痉挛、舌咽神经痛和中间神经痛。将运用磁共振、CT 及神经电生理技术,研究受累颅神经的特异性表现和指标,术前以影像学三维融合图像构建详实评估血管压迫神经现象。项目拟开展的研究内容:(1)建立颅神经功能性疾病的客观诊断标准,实现疾病的精准治疗;(2)建立颅神经疾病诊断、治疗的标准化流程;(3)建成浙江省颅神经功能性疾病诊治中心。

项目名称:颞下颌关节结构紊乱病的咬合诊断与多学科联合治疗



施洁瑜 主任医师 浙江大学医学院附属口腔医院

项目简介:颞下颌关节紊乱病(temporomandibular disorder, TMD)是仅次于龋齿、牙周病和错牙合畸形的口腔颌系统第四位临床常见病,以关节弹响、开口型异常、咀嚼肌痛等为主要症状。研究显示 TMD 的症状和体征在人群中非常普遍,约 5-7%的人有就诊需求,其中由咬合干扰引起的关节结构紊乱占了绝大部分。由于其发病机制尚不完全明确,该病的早期诊断和治疗是临床中的一大难点。项目研究内容:(1)研究咬合干扰引起 TMD 的生物力学机制,从合学的角度探讨咬合在 TMD 发病中的作用;(2)建立颞下颌关节正常生物力学参数数据库,研究开发颞下颌关节动态诊断模型,筛选 TMD 的高发人群,从源头上进行预防及早期诊断;(3)形成多学科诊疗流程,综合参照先进理念,建立有浙大特色的标准化诊疗流程;(4)成立多学科治疗中心,打造形成国内有影响力的该病防治中心。

医学院多项成果获 2016 年度浙江省科学技术奖

2017 年 4 月 19 日,2016 年浙江省科学技术奖励大会在省人民大会堂举行。浙江大学医学院获得多项大奖,作为第一单位牵头或独立完成的科研成果共 19 项,其中一等奖 5 项,二等奖 4 项,三等奖 10 项。医学院附属第二医院沈华浩教授领衔的项目荣获浙江省自然科学一等奖,附属第一医院金浩教授、附属第二医院严敏教授、附属邵逸夫医院范顺武教授、附属儿童医院舒强教授领衔的项目分别荣获浙江省科技进步一等奖。

项目名称:慢性气道疾病分子机制研究



项目负责人:沈华浩,长江学者特聘教授、国家杰出青年基金获得者。任中华医学会呼吸分会副主委、哮喘学组组长、中国医师协会呼吸分会副会长、海峡两岸医药卫生交流协会呼吸专业委员会主委、美国胸科学会/欧洲呼吸学会重症哮喘国际指南委员会委员。在国际上首次命名了“胸闷变异性哮喘”,是迄今为止为数不多的由我国学者命名的疾病之一。长期致力于哮喘发病机制及防治策略等领域并取得原创成果,在 Nature 等各大杂志上发表论文 300 余篇,主编国内第一本《哮喘手册》,牵头制定了国家自然科学基金委十三五呼吸领域发展战略规划。以第一完成人获国家科技进步二等奖 1 项、省部级自然科学或科技进步一等奖 3 项。主持国家自然科学基金委重点项目、重大专项、重点国际合作项目以及国家科技支撑计划、973 课题等。

项目简介:慢性气道疾病主要包括哮喘和慢性阻塞性肺疾病,全球发病率非常高,然而这些疾病分子发病机制不明确,临床也缺少有效的治疗方法。项目组针对慢性气道疾病分子机制的研究,取得了以下几个方面的创新成果:(1)首次发现哮喘气道上皮细胞 SHP2 表达增加,而 SHP2 通过调节气道上皮细胞损伤与 TGF- β 的产生而有效调控哮喘气道重构;(2)证实生命早期多次小剂量接种卡介苗(BCG)能预防哮喘气道重构并从免疫学机制阐明了 BCG 诱导产生的 Th1 型细胞在抑制哮喘的作用与机制;(3)首次发现吸烟诱导气道上皮细胞自噬的发生,并进一步阐明细胞自噬介导吸烟诱导的气道上皮细胞凋亡和慢阻肺的发生发展机制。项目研究成果的意义:为慢性气道疾病的分子机制研究开辟了新的方向,为临床防治提供新靶点和新思路,有力推动了本领域的进步和发展,产生了重大的学术效益。

项目名称:急性髓细胞白血病分子靶标及新疗法的基础和临床应用研究



项目负责人:金洁,教授,主任医师,博士生导师,浙江省突出贡献中青年专家,全国卫生系统先进工作者。浙江大学医学院附属第一医院血液科主任,学科带头人,浙江省血液肿瘤(诊治)重点实验室主任,浙江大学医学院血液学教研室主任。中国女医师协会血液肿瘤专委会候任主任委员,浙江省医师协会血液学分会会长,中华医学会血液学分会委员。发表学术论文共400余篇,其中SCI论文160余篇。作为第一完成人与主要参与者获得国家科技进步二等奖2项、浙江省科技进步一等奖3项、二等7项。

项目简介:该项目主要创新点有:(1)建立了以基因突变模式为基础的AML危险分层系统,发现IDH1基因mRNA表达水平、MLL基因mRNA表达水平、代谢组学异常与AML预后明显相关,提出这些基因表达水平高低可作为AML的预后分层指标,并可作为AML的精准治疗的新靶点;(2)在前期单中心的研究结果基础上开展了国内规模最大、最为规范的AML多中心前瞻性临床对照研究,比较了自主设计的HAA化疗方案与国际标准方案-DA方案治疗AML的疗效,结果显示HAA完全缓解率(CR)与无进展生存率明显高于DA方案。研究结果发表在国际顶级杂志Lancet oncology上,该文章被列为2013年国内肿瘤领域十大最强音;(3)应用HAA方案治疗复发难治性AML,取得了73%的高CR率,为复发难治性AML提供了新的治疗方案;(4)采用药物化学方法确定了高三尖杉酯碱作用白血病细胞的直接靶蛋白为NMHC-IIA,揭示了高三尖杉酯碱治疗AML的新机制。课题组共发表学术论文43篇,其中SCI收录论文26篇,总影响因子147分,平均影响因子5.7分。

项目名称:腰椎退变性疾患微创化治疗的技术和应用



项目负责人:范顺武,教授,主任医师,博士生导师。浙江大学医学院附属邵逸夫医院骨科主任,浙江大学求是特聘医师,中华医学会骨科分会委员、中国医教协会腰椎分会副主任委员、浙江省医学会骨科学分会主任委员、浙江省卫生高层次创新人才、《中华骨科杂志》、《中国骨伤》编委。获浙江省优秀医师奖、中国医师奖、第一届浙大好医生。主持国家自然科学基金项目2项,发表SCI论文60余篇。以第一发明人获授权发明专利4项,获浙江省科技进步一等奖、二等奖各1项。

项目简介:围绕腰椎后路术后脊旁肌损伤源性腰痛,进行系列研究,取得了以下技术创新成果:(1)国际上首先发明了腰椎后路小切口入路技术,该技术所发表的论文国际他引率达127次,国内他引率达136次;(2)国内首先研发了腰椎前路小切口技术,并作为骨科教程在国内权威骨科学杂志《中华骨科杂志》发表,相关推广视频在国内专业网站上长期排名第一;(3)国内首先报道腰椎后路肌间隙入路技术,该技术所发表的论文国内他引率达116次,并入选中华骨科杂志高下载论文第9名。通过临床对照研究,发现相比传统术式,以上三个技术具有术中出血少,术后软组织损伤小、恢复快、腰痛发生率低等优点。该研究成果的推广应用和社会价值:(1)所研发的技术在省内外23家医院推广应用,疗效显著;(2)发表SCI论文41篇,累计影响因子96分,他引近300次;(3)获授权专利4项;(4)培养硕士、博士生50名,中国青少年科技创新奖2人,全国挑战杯特等奖2人。

项目名称:出生缺陷干预资源创新整合研究及推广应用



项目负责人:舒强,教授,主任医师,博士生导师。国家卫计委有突出贡献中青年专家、浙江省有突出贡献中青年专家、浙江省卫生领军人才、浙江省新世纪151人才、浙江大学求是特聘医师。现任浙江大学医学院附属儿童医院党委书记兼副院长、浙江大学儿科学研究所副所长,中华医学会小儿外科学分会常委、中国医师协会小儿外科医师分会常委。长期致力于研究小儿先天性心脏病外科治疗和小儿外科围手术期处理。承担和完成国家“十二五”科技支撑项目、国家自然科学基金、省部级项目近20项。先后以第一完成人或主要成员获国家科技进步二等奖、中华医学科技一等奖、宋庆龄儿科医学奖、浙江省科技进步一、二、三等奖和中国出生缺陷干预救助基金会科学技术奖等近20次。

项目简介:出生缺陷是我国面临的严重公共卫生问题和社会问题,该项目在省科技计划等资助下取得了以下创新成果:(1)率先研发出生缺陷三级干预资源综合利用关键技术,对阳性指标进行无缝对接与全程干预,对20余项技术整合利用进行了实效研究;(2)率先发布《出生缺陷综合预防规范》浙江省地方标准,是我国出生缺陷领域的第一个省地方标准,是目前出生缺陷防治领域的重大突破;(3)率先研发先心病等高发出生缺陷“互联网+”防治技术,创建新生儿复杂先心“一体化救治”模式,提高了先心病诊治率及生存率,与国际接轨;(4)创新实验室技术在遗传代谢病等重要出生缺陷防治中的应用,率先组建国内第一个遗传出生缺陷国际联合实验室、出生缺陷诊治浙江省国际科技合作基地及中国出生缺陷干预救助基地,筛查率全国第一。发表论文36篇;专著3套;软件著作权4项;决策循证5件;获省妇幼发展论坛优秀奖及特等奖各1项;获中国出生缺陷干预救助基金会科技成果奖、省医卫科技奖一等奖各1项,间接经济效益41亿人民币,对落实二孩政策、提高出生人口素质、降低孕产妇、新生儿、5岁以下儿童死亡率、促进家庭幸福、经济社会发展具有重要价值。

项目名称:七氟烷后处理对正常和病理性心肌的作用及其分子机制的研究



项目负责人:严敏,教授,主任医师,博士生导师,浙江大学求是特聘医师,浙江大学医学院附属第二医院麻醉手术部主任。现任中华医学会麻醉学分会委员、中华医学会疼痛学分会委员、中国女医师协会疼痛专家委员会副主任委员兼秘书长、浙江省疼痛学分会主任委员、浙江省临床麻醉质控中心常务副主任、浙江省麻醉学分会副主任委员、浙江省中西医结合学会理事会副会长,入选浙江省卫生创新高层次人才。主持各类课题项目20余项,发表论文140余篇,SCI收录50余篇,主编专著3项。

项目简介:研究组从2004年开始研究七氟烷的心肌保护机制,从多个角度验证了七氟烷后处理的心肌保护,获得了以下研究成果:(1)提出七氟烷的心肌保护作用及“MG53-PTEN-RISK”的分子机制,为围术期心肌保护提供新靶点;(2)创建七氟烷挥发罐与心脏体外循环设备连接安装标准,弥补了体外循环间的监测空白,实现了真正的全时程监测;(3)建立心脏手术七氟烷精准靶控输注的流程,开发新型实时七氟烷监测系统;(4)本项目历时10余年,发表七氟烷心肌保护的SCI论文11篇,圆满完成了七氟烷后处理心肌保护相关的3项国家自然科学基金、1项省自然杰青项目以及其他3个省级课题;(5)本项目成果多次受邀在美国、日本和台湾等进行学术交流,举办了8届“吸入麻醉药临床应用”培训班,并参与七氟烷临床应用的指南推广。本项目的推广应用使患者得到更加个性化的围术期麻醉管理方案和个体化治疗,为提高心脏病患者围术期安全性和长期预后发挥了重大作用,保守估算可减少心血管不良事件处理相关的医疗费用超10亿。

新起点新征程 | 临床医学博士后培养项目稳步前行

2015年3月13日经全国博士后管理委员会批准,浙江大学成为临床医学博士后培养的全国首家试点实施单位,按照《国家中长期教育改革和发展规划纲要(2010-2020年)》和国家六部委联合下发的《关于医教协同深化临床医学成人培养改革的意见》要求,正式启动浙江大学临床医学博士后项目。作为全国首创、中国特色、具有国际竞争力的拔尖创新人才继续培养体系,浙江大学临床医学博士后项目以“高标准、严要求、强保障”为特征,在启动后的两年里迈出了积极而稳健的步伐,实现了良好开局。

“好雨知时节,当春乃发生”。一体化的院校教育和住院医师培训是世界发达国家医学精英人才培养最重要的环节,然而长期以来,该环节是我国医学教育体系中的短板。浙江大学临床医学博士后培养项目正是针对临床医学博士学位获得者的毕业后培养进行量体裁衣的设计,可谓正当其时,正应所需。

2015年8月29日,浙江大学召开“浙江大学临床医学博士后培养专家委员会成立暨第一次全体会议”,专家委员会由全国知名医学教育专家组成,为试点工作朝着更加规范、专业、科学化的道路发展奠定基础。

2015年9月11日,国家人力资源和社会保障部专技司司长孙建立一行赴浙江大学医学院听取“浙江大学临床医学博士

后培养项目”试点工作汇报,充分肯定临床博士后项目的工作成效,强调人社部非常重视临床博士后项目的实施,希望我校以试点为契机,努力推进临床博士后项目的顺利开展。

2015年11月我校第一批26名临床博士后进站,分布在我校各附属医院6个二级学科下的13个专业。培训周期为3年,主要在临床医学二级学科范围内,覆盖现有国家住院医师规范化培训方案,并严格控制导师遴选环节保证相配套师资水平,通过导师组负责制及在线监管考核制的有效实施,加强全程监管,建立分流机制,同时建立信息化管理系统,与国家博士后管理系统接轨,利用互联网手段强化过程管理。

经过两年的探索,临床博士后项目逐步形成临床、教学和科研三个方面有机结合的高标准培训体系。建立“线上线下一体化、理论与实践相结合”的培养模式,通过开展Dxr课程、虚拟仿真演练、每周临床病例网络讨论等方式,促进临床知识更新,强化临床思维训练,加强职业精神的培养与传承;通过临床科研讲座、优秀医师经验交流会、博士后俱乐部等平台,掌握临床研究

全国博士后管委会办公室文件

全国博士后管委会办公室关于同意浙江大学试点实施临床医学博士后培养项目的函

浙江大学:

你校《浙江大学关于实施临床医学博士后培养项目的报

临床医学博士后项目

以临床能力培养为主,兼顾教学、科研,短期海外交流,全程导师组制度,导师人文熏陶,医院文化传承

第一年	第二年	第三年
在住院医师规范化培训基础上提高要求		临床重点学科
每年对教学、科学有细化要求 学术活动(临床、教学、科研)		

方法,开阔临床研究思路;通过组织临床博士后参加浙江大学医学院教师发展中心教学能力研修班系列课程,提高临床教学能力,促进临床教学改革创新。2016年我校临床博士后获“中国博士后科学基金第60批面上资助”一等1项、“2016年度浙江省博士后科研项目择优资助”3项;2017年至今已获“中国博士后科学基金第61批面上资助”一等资助1项,二等资助8项。

两年来,临床博士后项目逐步获得医院、导师与学员的认可,并引起国内多家兄弟院校的广泛关注,可谓领风气之先。相信通过持续的探索努力,浙大临床博士后培养模式会日臻成熟完善,培养出一批高层次临床医学人才。

邵逸夫医院俞云松教授团队临床大样本研究填补 MCR-1 数据

抗生素耐药基因(MCR-1)的发现,使黏菌素作为对抗“超级细菌”的最后一道防线收到威胁。俞云松教授团队开展了我国首个针对 MCR-1 基因临床价值的纵向多中心临床病例研究,填补了临床重要感染(血流感染)致病菌株中 MCR-1 基因的分布和传播机制等数据空白。研究成果以《中国血流感染分离的大肠埃希菌与肺炎克雷伯菌 MCR-1 流行情况:多中心纵向研究》发表在《柳叶刀·感染病学》(Lancet Infect Dis)。

俞云松教授团队与其领导建立的全国临床和微生物协作网同道一起,从 2066 株血流感染分离的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌中筛选多黏菌素耐药株和 MCR-1 基因阳性菌株,共获得 21 株 MCR-1 阳性菌株。这 2066 株菌株来自全国 22 个省市 28 家医院,可能覆盖到 10 亿人口区域。研究结果显示,目前我国血流感染患者

中分离的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌多黏菌素耐药率和 MCR-1 携带率都较低,且呈散发态势,传播能力有限,无需过度恐慌。此外,携带 MCR-1 的菌株对很多药物仍然保持敏感,目前没有对感染病人的预后造成影响。

俞云松教授表示,目前多黏菌素耐药率和 MCR-1 在我国血流患者当中检出率较低,可能与多黏菌素还未被应用于临床有关。但是,一旦多黏菌素被批准用于临床,由于药物筛选作用,出现 MCR-1 基因广泛播散而导致临床革兰阴性菌对多黏菌素耐药率上升的可能性是存在的,其耐药问题必将在不久的将来成为另一棘手的问题。因此,我们要严格探寻多黏菌素的临床使用指征,合理规范使用多黏菌素同时加强多黏菌素耐药情况的监测,最大程度遏制多黏菌素耐药菌株及其 MCR-1 基因传播。

段树民课题组发现胶质递质 ATP 对海马神经环路有差异性调控作用

段树民课题组发现胶质细胞来源的 ATP 对海马神经环路中不同类型神经元的兴奋性具有精细的差异性调控作用。相关成果以“Gli-a-derived ATP inversely regulates excitability of pyramidal and CCK-positive neurons”在 Nature 系列子刊《Nature Communication》在线发表。

研究人员通过在海马 CA1 区的胶质细胞中特异性表达一种光敏感通道(Channel-rodopsin-2)来操控胶质细胞的兴奋性,进而直接观察到了伴随蓝光刺激下的胶质细胞胞内钙离子浓度和胞外 ATP 浓度的升高,与之对应的是兴奋性神经元动作电位发放频率的降低,但 CCK 阳性抑制性神经元动作电位发放频率却升高,而其它类型的抑制性神经元的活动则不受影响。进一步研究造成这种差异性调控的机制时,他们发现 ATP 及其代谢

产物腺苷通过激活兴奋性神经元上的腺苷 A1 受体使得一种 G 蛋白偶联的内向整流型钾通道(GIRK)开放,进而使其膜电位超极化,神经元兴奋性降低。对于 CCK 阳性抑制性神经元,ATP 则通过激活其上的 P2Y1 受体使得一种在静息状态下开放的双孔钾通道(K2P)关闭,进而使其膜电位去极化,神经元兴奋性升高。ATP 通过降低兴奋性神经元的兴奋性和增加抑制性神经元的兴奋性,使得整个环路的兴奋性降低。该研究工作表明,胶质细胞来源的 ATP 对各种病理生理情况下海马环路兴奋性升高具有平衡稳定作用,提示 ATP 具有潜在的神经保护作用及药用价值。

该研究由段树民课题组博士生谭志兵和刘钰合作完成,受到科技部 973 项目、国家自然科学基金以及浙江省自然科学基金的资助。

孙启明、龚渭华课题组鉴定一个新的脊椎生物特有的自噬调控基因

孙启明、龚渭华课题组在 Molecular Cell 在线发表题为“Pacer Mediates the Function of Class III PI3K and HOPS Complexes in Autophagosome Maturation by Engaging Stx17”的文章。该研究鉴定了一个新的脊椎生物特有的自噬调控基因,并将其命名为 Pacer (protein-associated with UVRAG as autophagy enhancer),阐明了 Pacer 在自噬溶酶体成熟过程中的作用机制。这一发现对进一步深入理解多细胞生物自噬调控机制具有重要意义。

程侠卫博士发现 Pacer 定位在自噬膜泡上,能促进自噬小体的成熟。从其作用的分子机制来说,Pacer 能直接与 PI3KC3 复合物亚基之一的 UVRAG 蛋白直接相互作用,从而

解除 Rubicon(PI3KC3 复合物亚基,自噬负调控因子)激活 Vps34 的激酶活性。而后 Pacer 通过与自噬膜泡上 SNARE 蛋白 Stx17 相互作用把 PI3KC3 和 HOPS 复合物亚基招募到自噬膜泡上。另一方面,Pacer 能将 HOPS 复合物亚基特异性招募到自噬膜泡上进而促进自噬膜泡和溶酶体的融合。该研究还初步发现 Pacer 在肝脏脂代谢、细菌感染和错误折叠蛋白清除过程中具有重要作用。简言之,该研究发现 Pacer 是一个重要的多功能的自噬调控蛋白,并阐明了自噬溶酶体成熟尚未解决的几个生物学问题。

该论文的第一作者是程侠卫博士,通讯作者是龚渭华和孙启明,该课题受到国家自然科学基金和浙江省自然科学基金资助。

王青青课题组在 Nature Communications 期刊在线发表最新研究成果

近日,王青青教授课题组在《Nature Communications》期刊在线发表了研究论文:“E3 ligase FBXW7 is critical for RIG-I stabilization during antiviral responses”。该研究发现在 RNA 病毒感染过程中,E3 泛素连接酶 FBXW7 通过保持 RIG-I 的稳定性,正向调控 I 型干扰素的产生,促进抗 RNA 病毒的自然免疫应答。

机体在遭遇病原微生物感染后,天然免疫细胞通过模式识别受体,识别病原微生物中一系列保守的病原分子模式,触发天然免疫应答。RIG-I 作为细胞内重要的受体,识别病毒双链 RNA 后迅速活化下游信号,促使 I 型干扰素的产生。RIG-I 蛋白的稳定性对于抗病毒免疫应答很重要,其调控机制仍有待阐明。前期课题组发现,在感染 RSV 病毒的病人外周血单个核细胞中

FBXW7 表达显著降低,这预示着 FBXW7 在抗病毒感染中可能具有重要的调控作用。随后发现,在髓系细胞中特异性敲除 FBXW7 基因的小鼠对 VSV 病毒和 H1N1 病毒感染更加敏感,病毒复制更加活跃,I 型干扰素的产生显著降低。进一步的机制研究发现,在病毒感染过程中 FBXW7 能够结合并降解 SHP2,从而抑制 SHP2/Cbl 复合物对 RIG-I 的降解。该研究揭示了 FBXW7 在抗病毒天然免疫中发挥重要的调控功能,为深入认识天然免疫的调节机制提供了新的认识,并可能为感染性疾病的诊治提供新的视角。

该课题主要由宋寅敬博士生、来利华博士后、种振路博士生共同完成。王青青教授、刘杨副教授为主要指导教师,项目受到国家自然科学基金项目资助。

蔡志坚、王建莉课题组揭示肠道上皮细胞来源表达 EpCAM 的 EVs 维持肠道免疫平衡

蔡志坚、王建莉课题组研究发现,肠道上皮细胞分泌的胞外囊泡(Extracellular vesicles, EVs)通过 TGF-β1 诱导产生调节性 T 细胞和免疫抑制性的树突状细胞,从而改善了 IBD(炎症性肠病)的病理发展。该成果于 2016 年 10 月在 Nature Communications 上在线发表。

肠道对于外来抗原如何形成免疫耐受是目前免疫学界研究的热点,但其机制尚不清楚。该课题组报道了在生理条件下,肠道上皮细胞能够分泌由 TGF-β1 介导的具有免疫抑制功能的 EVs,并将这些 EVs 回输到 DSS 诱导的炎症性肠病小鼠体内,可以明显减弱其病情的发展。这一作用主要是由于在体内 EVs 诱导了调节性 T 细胞和免疫抑制性的树突状细胞的产生。进一步研究揭示,当抑制肠道上皮细胞内源性 EVs 的产生,小鼠表现出明显加重的 IBD 症状,且随

着 IBD 病情的加重,肠道上皮细胞分泌的 EVs 含有更高水平的 TGF-β1,而这种现象是 ERK 信号依赖的。

此外,由于 EVs 表达肠道上皮粘附分子(EpCAM),使它们更易于积聚于肠道内。当敲低小鼠肠道的 EpCAM 表达水平后,小鼠的 IBD 病情就会加重,且回输肠道上皮细胞分泌的 EVs 就会弥散分布至其他器官,对于小鼠 IBD 的治疗效果也就消失了。该研究揭示了肠道上皮细胞分泌的 EVs 能够参与肠道免疫平衡,提示增加肠道上皮细胞 EVs 的产生或者活化肠道上皮细胞中的 ERK 信号通路都可能作为临床上治疗炎症性肠病的有效手段。

该论文由博士生江玲玲、沈颖颖、郭丹凤作为并列第一作者共同完成。该研究受到了国家自然科学基金项目的资助。

董辰方教授课题组发现 AKR1B1 抑制剂可能成为治疗乳腺癌的靶向药物

董辰方课题组在《Journal of Experimental Medicine》在线发表题为“AKR1B1 promotes basal-like breast cancer progression by a positive feedback loop that activates the EMT program”的研究论文。该研究揭示目前已用于临床治疗糖尿病患者的 AKR1B1 抑制剂有可能给乳腺癌病人带来希望。

基底样型乳腺癌与三阴性乳腺癌高度类似,是恶性程度最高的乳腺癌亚型,目前临床尚无有效的靶向性治疗方案。上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)能够促进癌细胞转移,并赋予肿瘤细胞干细胞特性,提高癌细胞致瘤转移能力及抗药性,在基底样型乳腺癌侵袭转移过程中起着重要作用。本研究发现,一种叫做 AKR1B1 的代谢酶在基底样型乳腺癌和三阴性乳腺癌中表达显著升高,其高表达与转移及低生存率成正相关。研

究人员发现 EMT 诱导因子 Twist2 能促进 AKR1B1 的表达,而 AKR1B1 通过产生前列腺素 PGF2a 激活 NF-KB 信号通路,从而提高 Twist2 水平。这种“反馈回路”对于基底样型乳腺癌细胞维持 EMT 表型至关重要,敲除 AKR1B1 表达能显著抑制基底样型乳腺癌细胞迁移和干细胞活性以及在小鼠体内的成瘤和转移能力。一种在日本已批准治疗糖尿病外周神经病变的 AKR1B1 抑制药物 Epalrestat 能类似的阻断基底样型乳腺癌细胞的生长和转移。Epalrestat 已进入市场且没有明显的副作用,因此 Epalrestat 有潜力成为治疗基底样型乳腺癌的靶向药物。

该研究第一作者是 2014 级博士生吴宇标,董辰方教授为唯一通讯作者,项目受国家重点研发计划,国家自然科学基金项目,浙江省自然科学基金重点项目及“国家青年千人计划”的联合资助。

鲁林荣课题组在 Journal of Experimental Medicine 在线发表最新研究成果

近日,国际权威免疫学期刊 JEM 在线发表了浙江大学医学院免疫学研究所鲁林荣课题组最新研究成果“Suppression of Th17 cell differentiation by Misshapen/NIK-related kinase MINK1”,该研究揭示了 T 细胞分化和自身免疫性炎症应答调控的新机制。

以分泌 IL-17A, IL-17F, IL-22 等细胞因子为主的 Th17 细胞,是新近发现不同于 Th1 和 Th2 细胞的一种致炎性 Th 细胞(辅助性 T 细胞)。Th17 细胞在维持肠道稳态和抵抗胞外细菌、真菌感染的宿主防御中起到重要作用。而 Th17 的异常也是导致自身免疫疾病发生的关键性因素之一。本研究利用基因敲除小鼠模型发现 GCK 家族激酶 MINK1 能抑制 Th17 细胞的分化。MINK1 通过直接磷酸化

SMAD2 蛋白 α1 螺旋区域的 T324 位点阻断 TGF-β 诱导的 SMAD2 活化,进而抑制 Th17 细胞的产生。通过进一步构建小鼠实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)模型,本研究明确了 MINK1 在 Th17 细胞介导的自身免疫性炎症中的重要作用。更深入的研究揭示,ROS(活性氧自由基)抑制剂 N-乙酰半胱氨酸(NAC)能以依赖于 MN1K1 的方式促进 Th17 细胞分化,且喂食 NAC 能增加 T 细胞诱发小鼠自身免疫性脑脊髓炎的致病性。该研究提示了抗氧化剂的补充摄入可能有促进自身免疫性疾病发生和发展的风险。

该研究第一作者为博士生付国通,通讯作者是鲁林荣教授。此项研究得到了国家自然科学基金的支持。

包爱民课题组揭示 Meynert 基底核中 microRNA-132 和 Egr-1 在阿尔兹海默病中的变化特征

包爱民课题组近期发现若干调节突触活性和可塑性的分子可能参与了阿尔兹海默病(AD)病程中脑内胆碱能神经元活性早期升高而晚期降低现象的发生机制。相关论文以“MicroRNA-132 and early growth response-1 in Nucleus Basalis of Meynert during the course of Alzheimer's disease”为题发表在 Brain。

包爱民教授与荷兰皇家科学院神经科学研究所 Dick Swaab 教授合作,针对脑内乙酰胆碱产生脑区 Meynert 基底核(NBM),选取既调节突触活性与可塑性又参与胆碱能活性调节及 AD 病理学标记物发生的微小 RNA-132(miR-132)和早期生长因子-1(EGR1)为候选分子,

在囊括涵盖病理学分期 Braak 0-VI 期,同时覆盖临床 Reisberg 分期 1-7 期的人脑 NBM 标本,研究了其表达变化与 AD 病理标记以及胆碱合成酶(ChAT)的关联。研究发现 miR-132 和 EGR1 在 AD 早期保持稳定而在 AD 晚期降低,与 ChAT 表达呈显著正相关而与 AD 病理学改变显著负相关。该研究于人脑组织提供了这两个分子参与 AD 病程中胆碱能活性改变的生物学依据,为之后的分子作用机制研究奠定基础。

论文的第一作者是博士生朱琼彬,通讯作者是包爱民教授。该研究得到了国家自然科学基金和浙江大学“985 工程”创新人才培养项目专项资金的资助。