

·“我与科学基金”征文选登·

科学基金的“酶促”作用

陈赛娟*

(上海交通大学医学院附属瑞金医院,上海 200025)

经过 20 年的发展,国家自然科学基金委员会已成为我国基础科学研究的主要资助机构,为我国的科技发展做出了重大贡献。回首上海交通大学医学院附属瑞金医院上海血液学研究所的发展历程,我们深深体会到,科学基金对于她的成长所发挥的“酶促”作用。

1989 年,我爱人陈竺和我在法国获得博士学位后,怀着报效祖国的拳拳赤子之心,立即回国投入到创建上海血液学研究所的事业中。可当时只有 5 万元创建费,条件十分艰苦,一切都得从零开始。由于经费短缺,只能因陋就简,依靠一些收集到的老旧设备或借用其他单位的仪器设备开展探索和钻研。

面对这样的条件,我们并没有畏缩,而是在努力开展实验的同时,不断思考今后的发展战略和科研思路。我们认为要提出富有生命力的课题,必须在科研思路有所创新。考虑到白血病在青少年癌症发生率中占据首位,其病程发展十分凶猛,对患者的生命威胁非常大;同时白血病取材方便,治疗效果易于评估,且为多学科的集中交叉点,是研究癌症这一复杂性疾病的一个很好的模型。因此,我们坚持将白血病作为肿瘤研究的一个突破口,并坚信只要通过顽强的拼搏,使科研设想变为经得起考验和对学科发展有所贡献的结果,就能最终赢得领导和科学界同行们的理解和支持。但白血病在肿瘤发病率中占第六七位,远不如肝癌、肺癌等显得突出,故当时申请白血病的研究经费非常困难。

科学基金适时支持了我们。我至今仍清楚地记得,上世纪 90 年代初,我们分别得到了科学基金面上项目的资助,一个是 3.5 万元,另一个是 3 万元。这是我们回国后获得的第一笔资助。现在看来,这点经费虽然微不足道,但确是弥足珍贵的“种子”钱。正是因为这笔经费,我们才得以按照设定的思路开展研究工作。可以不夸张地说,15 年来我们取得的

科研成果都是建立在这一基础之上的。

当时上海血液学研究所是在王振义教授的指导下,成功地应用全反式维甲酸治疗急性早幼粒细胞白血病(APL),但如何在分子水平阐明其作用机理,引起了国际上多个研究组的激烈竞争。在极端困难的科研条件下,我们毫不畏惧,适时抓住血液分子生物学这门新兴学科发展的机遇,利用我们在法国学到的分子生物学技术,依托科学基金资助项目,经过艰苦努力,终于在维甲酸诱导分化机制的基础研究方面走在国际的前列,在 *Leukemia*、*Blood*、*Oncogene*、*JCI* 等多个杂志发表了论文。

当我们在 APL 研究中获得重大突破后,自然科学基金委又适时启动了白血病分化凋亡研究的重点项目,给予了大力支持。自 90 年代中后期,我们在科学基金重点项目和自然科学基金委首批创新研究群体基金的支持下,完成了急性早幼粒细胞白血病诱导分化、凋亡靶向治疗研究,在该领域掀起了国际研究的若干新热点。1996 年当我们对三氧化二砷(As_2O_3)治疗 APL 的研究结果在 *Blood* 上发表并上了当期封面时,美国 *Science* 杂志主动以“古药新用”为题发表了专题评论,称“这是以全反式维甲酸……令人震惊的研究小组的又一个令世人震惊的成果”。

正是在自然科学基金委的“酶促”作用下,我们的研究工作也赢得了“863”、“973”等国家重大项目的支持。通过全反式维甲酸治疗 APL 的机制的研究以及白血病细胞分子遗传机制的研究,在过去的 10 多年里,上海血液学研究所人类疾病相关基因的研究方面取得了一批创新性成果。在白血病相关的基因组研究方面,以 APL 为模型,系统深入地阐明了染色体易位所致融合基因及其蛋白产物在 APL 发病中的关键作用;成功地应用全反式维甲酸和 As_2O_3 进行 APL 的诱导分化、凋亡靶向治疗,被国际同行认为有可能使急性早幼粒细胞白血病成为人类

* 中国工程院院士。

本文于 2006 年 1 月 6 日收到。

历史上第一个可治愈的急性髓细胞性白血病；率先定位了中国人原发高血压和Ⅱ型糖尿病在基因组中的相关位点，并在国际上首次对造血前体细胞、下丘脑-垂体-肾上腺轴这两个具有重要医学意义的系统进行了大规模基因表达谱分析。

20世纪末，国际生命科学发展瞬息万变，尽管我们在白血病研究方面已取得可喜的突破，但如何保持快速发展的态势，确保在相关领域的国际领先优势，成为摆在我们面前的重大课题。为此，我们花了很大的力气对国内外医学基因组学研究现状和发展趋势进行了研讨，确定了具有特色的发展战略。作为揭示生命奥秘进而了解健康和疾病规律及本质的生命科学研究将进入大科学形态，以整体破译人类遗传信息密码为核心内容的人类基因组研究必将从当时的萌芽状态走向现实。因此，应该在现有血液学及人类基因组研究基础上，尽快完善功能基因组、蛋白质组、细胞分子遗传学等医学基因组学相关技术平台，同时充分利用我国的人群资源优势，直接切入疾病基因及功能基因的定位、克隆、结构和功能研究，以及生物多样性研究等人类基因组研究的重要内容。这一事半功倍的正确思路和发展战略很快在实践中取得了显著成效，也得到了生物医学界同行的充分肯定。

有了正确的学科发展战略，确定了具有国际先进水平的科研课题，如果没有一支高素质的队伍，仍将一事无成。高层次创新人才无论对学科发展还是国家的各项事业，都是诸多要素中的决定因素。人才不是天生的，除了本身要有较好的素质，受过严格的基础教育，有多学科的熏陶，具备相当的发展潜能外，还需要培养，这就要有一流的导师和一流的环境。上海血液学研究所一直将人才培养作为学科发展的一个重要任务和措施。我们深刻认识到，经济和科技全球化已成为当今世界发展的趋势，创新人才的培养就必须从国际合作和竞争的大环境中去考虑。只有在竞争中确立的学术地位才是牢固的。因此，采取积极的措施，让青年人出国“镀金”的渴望与我们的学科建设目标尽可能地结合到一起。在青年人通过实干崭露头角时，就支持他们参加国际会议、做短期合作研究或技术培训，让他们在国际科技舞台上认识到自己肩负的使命和责任，增强立足国内创业的信心。对于一些确实优秀的青年人，有条件时也帮助他们联系出国攻读博士，更多的则是送他们进行博士后训练。由于我们为年轻人联系的国外学术机构都是一些学术水平很高又与我们有着一定

合作关系的实验室，或者是学科交叉需要的一些实验室，青年人出去做的工作和学的东西与他们在国内已经奠定的基础是相衔接的，利用出国机会拓展新的知识和技能，回来后就可以在新的台阶上继续从事同一个大学科领域的研究，使得我们研究所的学术积累不断深厚，能够形成一些被称为“体系”的东西。多年来，我们这一想法和措施能得以实施，在很大程度上得益于国家自然科学基金国际合作项目的支持，在实践中也取得了显著的成效。宋怀东是我们自己培养的博士生，在国家自然科学基金委国际合作基金的资助下，曾两次到美国哈佛医学院短期进修，目前已成为医学基因组学国家重点实验室大规模基因测序技术平台的主要负责人，并参与建立斑马鱼模式生物技术平台，近年来在下丘脑-垂体-肾上腺轴大规模基因表达谱分析、SARS病毒的分子生物学研究和甲亢易感基因的研究方面取得了一系列重要成果，论文发表在 *Science*、*PNAS* 等国际一流刊物。

近年来，不断有学成回国的青年科学家加入我们的队伍，如何让他们安心在国内工作、创业，已成为一个亟待解决的重大课题。在这方面，国家自然科学基金同样发挥了关键作用。我所2005年回国工作的朱军研究员先后在美国、英国、法国相关实验室进修和开展合作研究，并在法国获得博士学位，与法方合作完成的有关白血病融合蛋白的泛素化研究成果发表在2005年初的 *Cancer Cell* 上。医院和研究所对他回国工作都非常重视，尽可能为他创造条件，国家杰出青年科学基金也适时给予了资助，这对他在国内的发展将起到十分积极的作用。诸江、刘廷析、赵维莅等青年科学家也都在国外进修、学习期间做出了一流的科研工作，目前都已回国，成为上海血液学研究所的一支生力军，他们都先后获得或参与了国家自然科学基金项目，这为他们的研究生涯提供了很好的开端。此外，早几年学成回国的陈国强、王铸钢教授均为国家杰出青年科学基金的获得者，更已成为各自领域的领军人物，分别担任“973”项目的首席科学家和国家“863”南方模式生物研究基地、上海市模式生物研究中心的主任。

从自己的切身体会和上海血液学研究所现有青年科学家的成长历程，我们清楚地看到了国家自然科学基金所起到的重要作用。衷心祝愿国家自然科学基金委员会在新世纪中进一步发展壮大，为提高我国基础科学研究水平、促进青年科学家的培养和成长做出新的贡献！