



陈锦飞 南京医科大学附属南京医院

探索是一种美德

▲本报记者 李玉梅

“路漫漫而修远兮，吾将上下而求索”，从古至今，探索一直被视为一种精神，一种态度，一种美德。

诚然，探索可点燃智慧的火花、成功的喜悦。正是对胃癌诊断、预后及疗效预测起重要作用的特异性生物学标志物的探索，从胃癌发生、发展相关的单个候选基因，到信号通路上的多个基因，进行多层次分析研究，南京医科大学附属南京医院陈锦飞教授课题组在2014年收获了多项科研成果：DNA修复基因 APE1 T1349G TG/GG 研究、长链非编码 RNA ANRIL 研究等，其结果在《Oncotarget》等著名杂志发表，并在美国临床肿瘤学会年会、美国癌症研究学会年会上展示，获得国际认可和关注。



陈锦飞教授(右二)访问加拿大多伦多大学 Sunnybrook 肿瘤中心

“胃癌是复杂的疾病，需要人们不断探索其发生、发展的机理，并不断寻求新的个性化诊疗方案。”陈锦飞说：“我们课题组通过单核苷酸多态性检测，发现 DNA 修复基因 APE1 T1349G TG/GG 基因型与国人的胃癌发病相关，TG/GG 基因型患者更易患弥漫型、平坦型胃癌，并更易发生淋巴结转移；ROS 代谢相关基因 SOD2 rs4880 CT+CC 基因型与高淋巴结转移率相关，而 GSTP1 rs1695 GA +GG 基因型与肿瘤的体积大小相关；DNA 修复相关蛋白基因 ERCC2 rs13181TG/GG 基因型较 TT 基因型死亡率明显降低，在肿瘤直径 ≤ 5 cm、非贲门处肿瘤及无淋巴结转移的患者更为显著。”

陈锦飞介绍，课题组发现在中国人群中，髓鞘转录因子 MYT1L 基因 rs17039396 GG 基因型的贲门癌患者较 GA 基因型生存期更短，凋亡相关调节因子 CASP8 26526N ins/ins 基因型患者死亡率增加，而 rs10505477 GG 基因型预后较好；弥漫型胃癌患者 MAP3K1 基因 rs889312 AC 基因型死亡率更高，而 TOX3 基因 rs3803662 CT/TT 基因型则具有更好预后；孤儿核受体基因 NR5A2 rs3790843 和 rs3790844 基因多态性与肿瘤直径 >5 cm 的女性患者的生存期相关，而 E-cadherin (CDH1) 基因的 -160C>A 多态性与亚洲人

群的胃癌易感性相关，与欧美人群无关。

通过对胃癌肿瘤组织及癌旁组织抑癌基因 HINT1 表达水平的检测，课题组发现，胃癌组织 HINT1 基因的蛋白表达较癌旁组织降低，与 HINT1 基因启动子序列过甲基化相关。进一步的细胞学试验显示，HINT1 基因表达的下调与肿瘤细胞低分化及幽门螺杆菌/EB 病毒感染有关，提示 HINT1 基因表达下调的肿瘤具有更差的生物学行为及预后。他们继而检测 DNA 甲基转移酶的表达水平，发现胃癌组织甲基转移酶 DNMT1、DNMT3A、DNMT3B 的表达水平上调，DNMT1 与 DNMT3A 的共同表达更与淋巴结转移相关。

通过研究长链非编码 RNA 及其信号通路，课题组亦发现一些影响胃癌预后的因子。H19 影响肿瘤细胞增殖，其表达量与预后呈负相关；ANRIL 通过表观遗传改变沉默 miR-99a/miR-449a，继而促进肿瘤生长。这些长链非编码 RNA，既可作为临床提示预后的指标，又可为胃癌的分子生物治疗提供新潜在靶点。

踏上 2015 新征程，陈锦飞定位课题组的科研方向：继续在胃癌发生发展的分子机制、个性化诊疗标志物筛选及胃癌基因组学等领域进行更广泛和深入的探索，为揭示胃癌发生发展和治疗策略寻求更多思路。

我的二〇一四
我的二〇一五

“为人谦和、治学严谨、敢于探索、执着奋进”，这就是课题组骨干徐智博士眼中的陈锦飞。



张仲景

肿瘤

“临床医生做科研，要从实际临床问题出发，遇事多问几个‘为什么’。针对其中某一个点，深入挖掘，展开一系列相关基础研究，并以此为基石，进一步研究临床问题。做研究，要求脚踏实地，一步一个脚印，切记好高骛远。只要能回答一个临床问题，哪怕再小，也是进步！”



许剑民 复旦大学附属中山医院

研究的细节与大局

▲本报记者 杜远

2015年1月17日，美国临床肿瘤学会胃肠肿瘤研讨会上，复旦大学附属中山医院结直肠外科主任许剑民教授对术前肝动脉和动脉区域动脉灌注化疗对 II / III 期结直肠癌患者术后肝转移的影响进行精彩报告，这一研究结果为预防结直肠癌患者肝转移的异时性提供了行之有效的解决办法，成为结直肠癌治疗领域的一项重要突破。成功青睐有准备的人，研究背后的艰辛与喜悦，许教授分享了关于“细节”和“大局”的故事。



2015年1月17日，许剑民教授在 ASCO-GI 大会上发言

研究前期，许教授与同院的秦新裕教授及其课题组开展了单中心前瞻性随机对照研究，研究结果整理成文章投稿，在审阅期间，审稿专家对许教授的研究给予了充分肯定，同时也提出很多宝贵意见。其中，让许教授颇有感触的是关于随机对照研究的注册问题。由于研究中的首例患者入组的实际时间为2001年，当时并没有在国际公认的网站上注册，而基于科学的严谨性，审稿人要求对其补充注册。在补充注册并仔细修改后，研究成果于2007年刊登在《Ann Surg》，为后续的一系列研究奠定了良好的基础。

“文章顺利发表，但是经过这次审稿，让我们意识到必须要在首位患者入组前就完成研究注册，这样才能保证文章的顺利审阅，也彻底避免了以后的临床研究因类似问题走冤枉路。”许教授如是说。如果说注册的问题关乎细节，那么与细节同样重要的就是‘大局’的问题。由于临床统计一直是临床医生做研究的短板，以往常常在统计分析时才会想到请教统计的专家。然而，任何一项研究的开展，都需要贯穿统计的思维，这样才能保证科学性。

结合之前审稿专家的意见，许教授与秦教授着手准备牵头开展术前联合灌注化疗的多中心研究。这次他充分吸取了前面单中心研究的经验和教训，在准备试验方案阶段，就组织各中心专家和复旦大学统计教研室老师反复讨论，参考临床试验报告的标准，确定临床试验方案，并完成注册。“多中心临床研究最重要

的就是质量控制，我们从制定质量控制规范、试验设计阶段培训、试验过程中定期检查结合抽查、试验后回顾分析等多方面展开工作，力保研究的准确性、真实性。”许教授介绍。根据试验进度，定期总结，召开中期总结讨论会，初步统计结果认可术前联合灌注化疗疗效后，才继续开展研究。同时，在试验期间，课题组安排两位医生独立收集登记数据，进行比较，尽可能减少误差，并在统计教研室老师的协助下进行统计分析。

经过如此缜密的研究设计、精确的后续执行，许教授和他的同伴们才取得了如此世界瞩目的成果。在2015年美国临床肿瘤学会胃肠肿瘤研讨会上多位与会的外国专家对许教授团队的成果表现出浓厚兴趣，展开热烈讨论，并表示将推广该成果，同时，建议在现有的研究基础上进一步开展国际的多中心研究。

“临床医生做科研，要从实际临床问题出发，遇事多问几个‘为什么’。针对其中某一个点，深入挖掘，展开一系列相关基础研究，并以此为基础，进一步研究临床问题。做研究，要求脚踏实地，一步一个脚印，切记好高骛远。只要能回答一个临床问题，哪怕再小，也是进步！”许教授说。