

中国医学科学院 中国协和医科大学

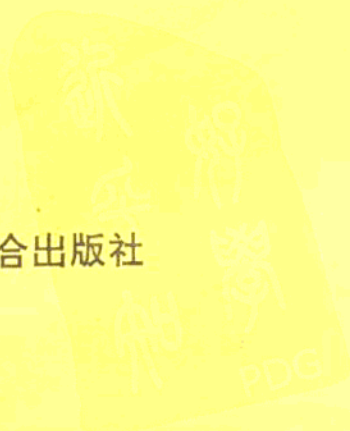
博士科研成果 简介

(1992 ~ 1995 届)

主 编 巴德年

北京医科大学
中国协和医科大学

联合出版社



前 言

中国协和医科大学是一所以培养医学博士为主的高层次大学。十七年来尤其是成立研究生院以来，研究生教育迅速发展，博士研究生规模逐年扩大，研究生教育的重点已转向以博士生教育为主。截至1996年1月，共招收博士研究生921人，已授予博士学位522人，博士学位获得者已成为科研、医疗、教学岗位上的骨干力量，他们中有6人获得1991年国家教委授予的“做出突出贡献的中国博士学位获得者”荣誉称号；5人获1993年全国首届“中青年医学科技之星”称号；1人被评选为1994年度国家级“有突出贡献的中青年专家”；3人分别评选为1994、1995年度“国家杰出青年科学家”；1人入选1994年国家教委“跨世纪优秀人才计划”，31人增列为研究生指导教师。刘德培博士、刘进博士是年轻一代科学家中的杰出代表。

为了检阅协和医科大学的博士生教育，展示博士学位获得者所获得的科研成果，达到相互交流、不断提高博士研究生培养质量目的，我们续编了《中国协和医科大学、中国医学科学院博士科研成果简介》（1992届——1995届）。《成果简介》介绍了医学博士（科研型）和医学博士（临床医学）两种不同规格，基础医学、临床医学、公共卫生与预防医学、中西医结合、药学五个一级学科的246名博士研究生的研究成果。这些成果不仅是研究生刻苦钻研、奋力拼搏的结果，也是广大指导教师呕心沥血、精心培育的结晶。我们祝贺博士们在成才道路上取得的新成就，感谢老师们在科学研究和人才培养方面作出的新奉献。

本书所介绍的研究成果涉及肿瘤、高血压、心血管病、遗传疾病、计划生育、新药研究以及分子生物学研究等诸多领域和重大课题，内容较新且有一定深度，可供广大的医药学和生物学科学工作者参考。如果《成果简介》能对您有所帮助，则甚感荣幸。

中国医学科学院院长 巴德年
中国协和医科大学校长

一九九六年元月

目 录

基础医学

1992 届

- 人胰腺癌基因的研究 李德春 (1)
- SV₄₀T 介导的人类胚肝上皮细胞的体外永生化及其机制探讨 吴根生 (2)
- 化学致癌物诱导人气管支气管上皮细胞体外转化研究 徐丽华 (3)
- 亚硝胺对人食管上皮癌基因的作用 郭永军 (4)
- 人肺癌启动研究 李中葵 (5)
- 红细胞抗高血压因子的研究 吴光玉 (6)
- 带红系增强子的人 β E-珠蛋白基因在转基因小鼠中的表达 刘庆辉 (7)
- 人染色体 3p14~24 区域的显微切割及其 DNA 的分离和鉴定 朱特贵 (9)
- 肿瘤坏死因子 (TNF- α) 表达及突变体的筛选 张连峰 (9)
- 正常红系细胞分化与小鼠红白血病 (MEL) 细胞诱导分化过程中中间纤维—核纤层—核骨架体系的变化及其与癌基因 c-myc 表达关系的研究 董茂庆 (10)
- LA795 细胞不同转移率克隆株的建立及其转移相关特性的研究 万海粟 (12)

1993 届

- IL-2R α 基因体外转录体系的构建及调控机制的研究 侯志诚 (13)
- 人食管癌组织中多种抑癌基因的变化和亚硝胺对其作用的研究 李华川 (15)
- T-依赖性 B 淋巴细胞激活机制的探讨 张晓红 (17)
- 不同程度慢性缺氧影响左右心室功能和结构及心肌收缩蛋白的比较研究 蔡青 (18)
- 低氧所致肺血管收缩的机制及体、肺血管低氧反应的比较 袁小剑 (19)
- 两种与生育功能有关蛋白的基因 BSD-84 及 BED-20 在人染色体上的定位及其在杆状病毒-昆虫体系中的表达 储文明 (21)
- 人精子特异性膜蛋白 (BS-17) 的分离纯化及基因克隆表达 魏曙光 (21)
- c-myc 基因表达的急剧抑制导致人食管癌细胞系的终末分化和凋亡 赵晓航 (23)
- 红细胞质因子对 K₅₆₂ 细胞分化及其核基质——中间纤维体系影响的研究 马文丽 (24)

1994 届

- c-fos 基因在中枢神经功能网络系统及离体神经元的表达与机理研究 刘智平 (25)
- 黄曲霉毒素 B₁ 致肝细胞癌发生的分子机制研究 袁宝珠 (27)
- PMA、PGE₂ 对小鼠 TNF-2 基因转录调控的影响 袁维华 (28)
- 结肠癌多阶段发生过程中癌基因研究 王志永 (29)
- 载脂蛋白 A-IV 在高脂血症发病中的作用 王中燕 (30)

中国妇女宫颈癌人乳头瘤病毒 DNA 检测、p53 突变分析以及抑癌

基因 p53 和 Rb 对子宫颈癌细胞系的作用研究	涂伯林 (31)
气管上皮细胞转化及转化生长因子和 p53 基因在转化中的作用	王虹 (31)
肿瘤细胞耐药机理及其逆转的研究	周中军 (32)
内毒素休克狗肝脏蛋白激酶 C, 蛋白激酶 A 和钙、钙调素依赖 性蛋白激酶的酶动力学改变	陶永平 (33)
高血压时阻力血管平滑肌钙激活钾通道的特性及调节	王国勇 (34)
肺微循环液体交换屏障	乔人立 (35)
肺动脉平滑肌细胞的结构变化在缺氧性肺动脉高压发生、发展中 的作用及其机制的初探	宋为 (38)
Wilson 病基因区新 DNA 标志的分离研究	谢久永 (39)
溶酶体保护蛋白的基因突变及其结构与功能关系的研究	周小燕 (40)
热休克蛋白 90 基因的诱导表达及其 α 基因上游片段转录活性的探讨	黄煌 (41)
人热休克蛋白 90 基因 cDNA 克隆, 表达及其调控功能的研究	莫显明 (41)
人维生素 D3 受体 cDNA 的克隆、缺失突变体的构建以及它们在 T 细胞中转录调控机制的研究	穆修前 (42)
反转录病毒载体介导的含不同长度红系增强子的 β -珠蛋白基因 在 MEL 细胞中的表达调控	韦启泽 (46)
人集落刺激因子在变铅链霉菌中的表达及分泌机制的探讨	刘岱岚 (46)
心钠素及其衍生物的基因工程研究	林嫒 (47)
人精子膜蛋白 BS-84 的分离纯化物化性质及 N-末端顺序分析和 兔附睾蛋白 BE-20 的分离纯化及基因克隆与基因分析	徐卫东 (47)
人乳头瘤病毒 16 型亚基因与突变型 p53 或化学促癌剂在人正常 宫颈上皮细胞体外转化中的协同作用	闫伦叔 (48)
食管癌遗传易感性及癌变分子基础的探索	朱丹 (49)
维甲类化合物对小鼠前胃癌细胞系转移能力的影响及其相关免 疫学、分子生物学机制探讨	于晓忱 (49)
维胺酸对人鼻咽癌及其亚系细胞生物学特性的影响和相关分子生 物学机制的研究	韩立群 (53)
人类红细胞终末分化相关因子的鉴别及其 cDNA 克隆	王鑫 (53)

1995 届

强啡肽脊髓瘤调制及致瘫作用机制的研究	李富春 (55)
干燥综合征唇腺中细胞因子表达研究	丁大成 (56)
肿瘤的 MHC、B7 和 IL-2 及其联合的免疫基因治疗的研究及肝 癌特异性基因治疗系统的初步建立	马强中 (56)
人 IgE 抗体生成和调节机理的细胞和分子生物学研究	张克 (58)
人肥大细胞和嗜碱细胞的临床、细胞及分子水平研究	郭潮波 (58)
人补体 C1 抑制物基因在真核细胞中表达的研究	杨红玉 (59)
人反义 EGF 和反义 EGFR 逆转录病毒表达载体对人胰腺癌细胞	

系细胞生长的影响.....	曹春甸 (60)
用IL-2 转基因 B ₁₈ 黑色素瘤疫苗与特异性 CTL 进行小鼠肿瘤免疫治疗的研究.....	牛桂莲 (61)
优化主动脉内气囊反搏的血液动力学效应.....	包玉生 (62)
人支气管上皮细胞癌变早期的分子细胞遗传学异常变化的研究.....	吕永杰 (63)
肾上腺素受体亚型基因表达变化在缺氧性肺动脉高压右心室肥厚发病中的作用.....	袁沛雄 (64)
缺氧性肺动脉高压发病机理的细胞、分子机制探讨.....	姚香兰 (65)
GST- π 基因表达及其调控的研究	朱明 (66)
血管紧张素 II 的生长调节作用.....	陈力 (67)
不同程度减压低氧对心功能的影响及其机制探讨.....	孙希武 (68)
高血压时血管内皮释放因子的变化及其胞内钙、cGMP 机制.....	张翠华 (70)
人乳头瘤病毒、原癌、抑癌基因在宫颈癌发生中相关性的细胞及分子生物学研究.....	赵富玺 (71)
中国人苯丙氨酸羟化酶基因突变的研究.....	王涛 (71)
生物瓣钙化机制与羟基化学改性作用的研究.....	金磊 (72)
蛋白质糖基化工程—IL-2 与 EPO 基因在不同体系中的表达与糖化研究	张旭 (73)
ODC 反义 RNA 真核表达质粒的构建及人肺鳞癌细胞恶性表型的逆转	关钧 (74)
食管癌遗传易感性分子基础的探讨.....	王亮 (74)
两个维甲酸特异激活表达的促分化基因的结构和功能鉴定.....	雷薇 (75)
维甲酸与 RATS1 基因对人食管癌细胞生物学作用及其分子机制比较的研究.....	闫水忠 (76)
红细胞分化去核因子的分离纯化及其 cDNA 克隆	刘丕旭 (78)

临床 医 学

1992 届

心肌缺血再灌注损伤及药物保护的实验研究.....	吴成 (79)
人粒细胞集落刺激因子 (hG-CSF) cDNA 的克隆和表达	秦树林 (80)
米索前列醇对豚鼠胃放射损伤的保护作用.....	钱家鸣 (80)
硫甲丙脯酸停跳液对低温缺血再灌注离体兔心的保护作用.....	刘凤鸣 (81)
胰岛素抗性与高血压及心血管病危险因子关系的动物实验研究.....	张卫国 (82)
硫甲丙脯酸治疗急性心肌缺血和梗塞中血浆肾素血管紧张素系统及前列腺素的变化.....	李洪生 (83)
核素位相分析在心动过速定位诊断中的应用.....	王中干 (84)
综合超声诊断技术评价人工心脏瓣膜功能.....	樊朝美 (85)
表皮下大疱性皮肤病鉴别诊断方法的应用研究.....	林麟 (86)
极谱法测定人体微量元素的方法学研究.....	刘祥 (86)
甲状旁腺移植——裸鼠过渡的免疫学机制及临床应用.....	高祖华 (88)

浓缩鱼油对大鼠异体移植心脏存活期的影响——其免疫学机制

以及降低环孢素 A 毒性作用的实验研究	卞晓明 (90)
骨骼肌心室辅助或代替右心室功能的动物实验研究	吕 锋 (90)
组织扩张术的研究	范金财 (91)
国产硅胶假体的临床应用及所致组织学反应的实验研究	滕 利 (92)
应用硅胶乳房假体的乳房整形手术及基础研究	刘立刚 (93)
先心病法乐四联症综合超声诊断及评价的系列研究	李宇平 (93)
子宫内膜癌腔内后装放疗的研究	包如迪 (94)
KW-2228rhG-CSF) 对大剂量丝裂霉素所致小鼠骨髓抑制恢复的 促进作用	石远凯 (95)

1993 届

雷公藤单一有效成份 T₄ 治疗类风湿关节炎免疫药理作用的

初步探讨 (I)——对周围血单个核细胞及滑膜细胞产生免 疫球蛋白、肿瘤坏死因子及白介素 I 的影响	曾学军 (96)
------------------------------------------------------------	----------

雷公藤单一有效成份 T₄ 在治疗类风湿性关节炎免疫药理作用

初步探讨 (I)	要庆平 (97)
肥厚心肌缺血再灌注损伤与心脏肾素——血管紧张素系统的实验研究	章友华 (98)
无创性 24 小时动态血压的研究	简 明 (99)
大剂量维生素 C 对缺血一再灌注心肌保护作用的实验研究	乔树宾 (100)
冠心病患者脂蛋白 (a) 变化系列研究	项志敏 (100)
经冠状动脉化学消融术的实验研究及初步临床应用	齐向前 (102)
国产氟嗟酸抗麻风菌活性的实验研究	吴铁强 (103)
致病酵母核型的脉冲电泳分析及在分类鉴定和临床诊断中的应用	刘维达 (103)
SPECT 图像分析方法的研究	赵周社 (104)
小分子 (DIGOXIN) 酶免疫测定的研究	李金明 (105)
经外周动脉逆行左室插管转流对正常及缺血心脏辅助效应的实验研究	张怀军 (106)
气动带瓣导管泵左心辅助循环装置的实验研究	孙寒松 (107)
静脉蒂营养的静脉皮瓣——实验研究及临床应用规律的探讨	修志夫 (108)
带蒂皮瓣微循环监测及早期断蒂的实验研究及临床应用	杨 欣 (109)
单侧唇裂及其继发畸形的应用解剖学和手术学研究	马海欢 (110)
乳房深部动脉供应的巨、微解剖及乳腺蒂乳房缩小整形术的临床研究	栾 杰 (110)
子宫内膜异位症发病高危因素的病例对照研究	潘凌亚 (111)
子宫内膜和卵巢原发性双癌的临床和病理研究	沈 铿 (112)
急性中度等容性血液稀释下潘侃朗宁的药效及药代动力学的研究	张利平 (112)
食管鳞癌切除患者预后因素的实验研究	赫 杰 (113)
人卵巢癌细胞株 COC ₁ COC ₂ 的建立及自分泌 TGF-β 促生长和 对肿瘤免疫的影响	熊世钢 (114)

1994 届

硫酸甘糖酯的抗栓作用及其作用机制的研究	陈献明 (114)
---------------------------	-----------

缺血患者中性粒细胞 (PMN) 呼吸爆发及有关因素的研究	王景文 (116)
两种与生育有关的人精子膜蛋白基因的研究	刘孟元 (117)
第二信使系统在垂体生长激素分泌瘤发病机理中作用的研究	尹娟娟 (119)
c-ets-2, c-myc, N-ras 联合反义-RNA 对肝癌细胞的逆转及抗 人肝癌单克隆抗体的研制	黄贤明 (120)
雷公藤单体 T ₄ 抗大鼠腹腔内异位心脏移植排异反应及作用 机制的实验研究	杨 军 (123)
进行性系统性硬化症上胃肠道动力特点和胃肠激素研究	王景平 (124)
超声心动图评价右心功能的系列研究	刘 醒 (125)
超声多普勒肺动脉血流频谱法估测肺动脉压力系列研究	王国干 (126)
764-3 对缺氧及野百合碱性肺动脉高压胶原沉积的影响	柳志红 (127)
内皮素与冠心病临床和实验研究	吴永健 (127)
冠心病患者冠状循环中血小板功能及前列腺素等的研究	刘海波 (128)
药物和化学试剂对致病酵母的细胞表面疏水性及粘附性的影响	侯幼红 (128)
含 [TcN], [TcO] 核的放射性药物研究	张国丰 (129)
川芎嗪的代谢转化和结构改造研究	叶云鹏 (130)
^{99m} Tc-甲氧异丁异腈 (MIBI) 在心机存活评价中的应用	李胜亭 (132)
雷公藤多甙在垂体移植中的免疫抑制作用及垂体经培养后移植的观察	徐 林 (133)
肿瘤放射免疫显像在滋养细胞疾病中的应用	万希润 (134)
卵巢癌大剂量顺铂的腹腔化疗	邓成艳 (134)
进行性肌营养不良症的产前基因诊断	吴元清 (135)
恶性淋巴瘤患者多药耐药的研究	刘立新 (136)
高剂量化疗合并自体骨髓移植治疗小细胞肺癌	罗克桓 (136)
B 淋巴细胞恶性肿瘤克隆性免疫球蛋白重链基因重排检测 及临床意义研究	于 力 (137)
仙灵多糖的药效学及毒理学研究	张群喜 (137)
癌基因和 MDR ₁ 基因在头颈恶性肿瘤中的表达及临床意义	贾超英 (138)
鼻咽癌抑癌基因 p53 的突变和表达	陈仁武 (138)
抑癌基因 p53 蛋白表达与肺癌预后的关系	阎天生 (139)
出生人口性别比失衡原因研究	韩晓华 (140)
一种不明原因乳腺疾病的流行病学研究	张永红 (141)

1995 届

定量化多巴酚丁胺超声心动图负荷试验的临床研究	倪 超 (141)
血管紧张素转换酶抑制剂对糖尿病肾脏影响	黄超联 (142)
结节病的病因学研究	徐作军 (143)
外周血管紧张素转换酶 (ACE)、P 物质 (SP) 与结节病 发病机理的关系	王京岚 (143)
内皮细胞的损伤和急性心肌梗塞	郑豪义 (144)
应用生物电阻率测定血透病人干体重的研究	姜 枫 (145)

心肌梗塞与自主神经关系的研究	范中杰 (146)
肠易激综合征相关性结肠运动变化及胃肠激素的可能作用	桂先勇 (147)
人肝母细胞瘤细胞系所合成的 2', 5' 低聚腺苷酸合成酶的 生物学特点及在临床上的应用	鲁重美 (147)
骨钙素放射免疫分析法的建立及初步临床应用	孔彦平 (148)
叶酸受体在巨幼细胞贫血、骨髓增生异常综合征及白血病中作用 机制探讨	陈嘉林 (149)
硫酸乙酰肝素蛋白聚糖对人血管平滑肌细胞及内皮细胞生长的 调节作用及其与 AS 的关系	杨国君 (150)
高血压的遗传易感性及其分子基础的临床与实验研究	董艳彬 (151)
携带人肾素基因及血管紧张素原基因的转基因小鼠的初步建立	苏雪峰 (152)
急性髓细胞白血病 M2b 型分子生物学特征的研究	肖志坚 (152)
IFN-2 联合 IL-2 激活的骨髓对白血病细胞的净化作用及机制研究	李成文 (153)
急性白血病多药耐药相关蛋白基因介导的多药耐药研究	杨仁池 (154)
肿瘤抑制基因 p53 及其指数基因 mdm-2 在急性白血病发病机制中 作用的研究	晁恒军 (155)
烷化剂马法兰的耐药机制及递转途径的研究	钱其军 (156)
逆转录病毒介导的人类多药耐药基因 (MDR ₁) cDNA 转染和表达 的实验研究	卓家才 (157)
应用聚合酶链反应单链构象多肽性分析技术对微量残留 AML 检测研究 ..	张立冬 (158)
环孢菌素 A 逆转多药耐药的临床和实验研究	赵春亭 (159)
中国北方格林——巴利综合征的磁刺激运动诱发电位的动态研究	张晓君 (159)
局灶性脑缺血实验病理研究	马中弘 (160)
重症肌无力免疫学发病机理的研究	黄煜敏 (161)
治疗寻常痤疮的几种外用制剂的临床及实验室研究	周展超 (161)
致病真菌的分子生物学研究	殷正男 (162)
肺肿瘤放射免疫显像的应用和核素放射治疗的实验研究	杨子义 (163)
核技术在新药研究中的应用-川芎嗪的代谢及其类似物的药理作用	美国辉 (163)
99mTc 标记人免疫球蛋白炎症显像: 实验研究与临床应用	张裕民 (164)
放射性核素显像评价先天性心脏病肺动脉高压的研究	李思进 (165)
TNF 与 HBV 感染的关系和中药抑制 TNF 的研究	任 园 (166)
甲状旁腺移植	张太平 (167)
RB ₁ 抑癌基因对人膀胱癌细胞抑癌作用的体外研究	毛全宗 (167)
谷氨酰胺双肽对创伤后肠粘膜形态和肠粘膜屏障功能及分子生物学 机制的系列研究	白满喜 (168)
膀胱癌癌基因与抑癌基因检测及临床意义	夏 溟 (169)
在血管缝线转基因法可行性探讨及尿激酶原基因在血管吻合中 应用的实验研究	陈良万 (170)
骨骼肌耐疲劳训练、力学性能及动力性心肌成形术实验研究	王水云 (171)

应用阴茎岛状皮瓣再造尿道一期治疗尿道下裂的研究	张金明 (172)
男-女易性癖病整形外科治疗的研究	陈焕然 (172)
以额部血管解剖为基础的鼻缺损修复原则	范 飞 (173)
骨延长术矫治第一二鳃弓综合征患者发育不良的下颌骨的动物 实验和临床研究	缪嘉宏 (174)
单侧唇裂术后继发鼻畸形应用解剖学和修复的手术学研究	李文志 (175)
电化学对晚期食管癌的疗效和作用机理的研究	刘德若 (175)
妊娠高血压综合征发病机制的探讨	王清德 (176)
自由基、活性氧在视网膜光损伤中的作用及机理研究	赵明威 (177)
Canthaxanthin 视网膜病变——小鼠模型的建立及实验研究	陈 彭 (178)
氧化损伤与白内障	程秋芳 (178)
实验性大鼠白内障的发病机理及其预防	徐国彤 (179)
P 物质在听力正常、耳聋豚鼠听觉中枢定位、定量和基因表达及 与听觉生理功能关系	梁兴群 (180)
逆转录病毒介导的野生型 p53 基因在人喉癌等细胞中的表达及对 肿瘤细胞的抑制作用	陈晓巍 (181)
胸主动脉病变综合超声系列研究	袁定华 (181)
主动脉病变 MR 诊断系列研究	王照谦 (182)
HLA 在喉癌中的表达及调节	李进让 (183)
转移相关基因 CD44V 在大肠癌中的表达及其临床意义	吴健雄 (184)
c-erbB-2 癌基因在卵巢肿瘤中的表达及其反义核酸对 卵巢癌细胞系生物行为及药物敏感性的影响	吴令英 (184)

公共卫生与预防医学

1995 届

凉山彝族血压的流行病学研究	何 江 (186)
---------------------	-----------

中西医结合

1994 届

金属微量元素铜、铁在中西医结合防治实验性肿瘤中的作用	高 锦 (187)
----------------------------------	-----------

1995 届

软坚散结抗肝癌作用机理的研究	张宏印 (188)
----------------------	-----------

药 学

1992 届

单克隆抗体及 Fab 片段与抗癌抗生素 C1027 偶联物抗肝癌的实验研究	李军智 (190)
---------------------------------------------	-----------

- 第三代维甲类化合物 R8923 的癌化学预防作用及其作用机理的研究 郭昌月 (191)
- 全反式维甲酸诱导 HL-60 细胞分化的作用机理研究——分化敏感及
抗分化 HL-60 细胞对维甲酸反应性差异的药理学分析 李 林 (192)

1993 届

- 番荔枝酰胺的全合成研究 C-酰化反应的研究 季小慎 (193)
- 溴甲基季铵盐的反应研究 黄国锋 (194)
- 五加科长刺楸木和异叶梁王茶皂甙的化学研究及雷酚内酯的结构问题 庾石山 (195)
- 新核苷转运抑制剂增强抗癌药物疗效的研究 栗 俭 (195)
- 大鼠海马对呼吸的调控及 Ca^{2+} 对阿片类物质呼吸抑制作用的影响 朱国运 (197)
- 三种化学结构完全不同的血管活性激素对血管的作用 单 捷 (198)
- 丹酚酸 A 在抗氧化、细胞内钙调节、信使传递、记忆、c-fos 基因表达
及艾滋病感染中的作用 刘 雨 (199)

1994 届

- 酪氨酸蛋白激酶抑制剂的设计与合成 正丁苯酞类似物的合成及重
排反应 庞素华 (201)
- 中药升麻的化学成份及其化学分类意义 李从军 (201)
- 浙贝母生长发育机理的研究 高文远 (203)
- 分子导向药物 $CD_4V_1V_2$ -PE40 和 IL-2 (60)-PE40 的基因克隆及表达 张 萌 (203)
- 抗肝炎新药 Sy-801 的抗癌作用及其机理研究 刘志毅 (204)
- 一氧化氮和肿瘤坏死因子在肝损伤中的作用及抗肝炎新药 Sy-801,
Sy-640 的保肝机理研究 王根生 (204)
- 白三烯合成抑制剂及受体拮抗剂的药理研究 侯艳宁 (205)
- 黄皮酰胺的促智作用机制研究 蒋学英 (206)
- 第三代新维甲类化合物 R9158 的癌分化诱导作用及其作用机理研究 何小庆 (206)

1995 届

- 新型兴奋性氨基酸受体拮抗剂——设计、合成及构效关系研究 房云峰 (207)
- 环戊二烯钠的酰化反应 肖 虎 (207)
- 紫杉烷类化合物 Sinenxan A 的化学及结构修饰 要芬梅 (208)
- AV 类多环胺化合物的合成及其抗溃疡活性研究和紫杉烷类
化合物的化学研究 刘瑞武 (208)
- 茜草科耳草属三种中草药化学成分的研究 彭江南 (209)
- 西藏红豆杉、白豆杉和红豆杉植物细胞培养物及培养液的化学成分研究 张君增 (210)
- 买麻藤甲素的合成研究 王智民 (211)
- 新疆藁本有效成分及其类似物的合成研究 丁平羽 (212)
- 升血汤与 IL-2 协同促进骨髓移植小鼠造血与免疫功能重建的实验研究 罗崇念 (212)
- 朝鲜淫羊藿和万山淫羊藿化学成分的研究 李文魁 (213)
- 鬼臼类植物化学系统学和资源利用研究 廖矛川 (214)
- 蜜环菌和猪苓的发育学及其二者相互作用机理 郭顺星 (214)
- 丹皮酚抗炎免疫调节作用及其机制 章灵华 (215)

丁苯酞及其类似物的生物转化研究	彭仕华 (215)
AzIdUrd 和 AzBdUrd 细胞培养内代谢及其抗 AIDS 病毒选择性 作用的研究	钱荷英 (216)
GM-CSF 诱导 T 细胞激活的新途径	钱荷英 (217)
新抗癌抗生素 C1027 诱导肿瘤细胞凋亡以及对癌基因表达的影响	姜兵 (218)
以肿瘤血管生成为靶标的抗转移实验研究	刘建国 (219)
含烯二炔发色团新抗癌抗生素 C1027 的分子构成与抗肿瘤活性 · 关系及其新型导向药物研究	邵荣光 (220)
衰老小鼠 T 淋巴细胞功能变化的研究及延缓免疫衰老药物的初步筛选	冉启涛 (221)
以 RAPD 技术克隆大分子抗肿瘤抗生素 C1027 生物合成基因	毛晓华 (222)
硫霉素环化酶基因克隆的研究	李成锋 (223)
几种新的阿片受体不可逆激动剂的药理特性及分子机制	李建国 (224)
丹酚酸药理作用及作用机制	杜冠华 (225)
ABP 对缺血性脑损伤的保护作用及其机制的探讨	彭新琦 (225)
人参皂甙 Rg1 抗衰老、促智作用及其机制研究	刘杰 (226)
SY-801 的抗肝炎病毒、抗肝癌作用及其机理研究	李鹏飞 (226)
五倍子有效成分 9201 的癌化学预防作用及其机理研究	陈晓光 (227)

基础医学

1992 届

人胰腺癌基因的研究

研究生：李德春 导师：刘彤华

北京协和医院 临床医学院

为了研究癌基因在胰腺癌中的作用，我们应用 Northern 吸印杂交及核酸原位杂交，观察了 5 种癌基因 (c-myc, c-fos, c-Ki-ras, c-H-ras, c-N-ras)，在人胰腺组织和 4 株人胰腺癌细胞系 (PC-1, PC-2, PC-3 和 PC-4) 中的表达。结果发现：人胰腺组织中均未见 5 种癌基因的表达，而 4 株人胰腺癌细胞系中均有 c-myc 与 c-Ki-ras 癌基因的异常表达，其转录产物长度分别为 2.7kb 与 6.0kb。其它三种癌基因 (c-fos, c-Ha-ras, c-N-ras) 未见表达。核酸原位杂交进一步证实，这四株人胰腺癌细胞中有 c-myc 与 c-Ki-ras 癌基因的表达。这些有癌基因表达的细胞占细胞总数的 40%~60%，每系细胞之间没有明显的差异，但各单个细胞之间表达强度则有所不同。细胞体积大、核大染色深、胞浆丰富的肿瘤细胞，这两种癌基因的表达强度高于胞体较小的肿瘤细胞。因此推测 c-myc 与 c-Ki-ras 癌基因，在胰腺癌的发生中起协同作用，以维持胰腺癌的恶性表型。

为了进一步探讨胰腺癌 c-Ki-ras 癌基因异常表达的机制，我们应用聚合酶链反应 (PCR) 技术对 34 例外科手术切除，福尔马林固定、石蜡包埋之胰腺癌组织中 c-Ki-ras 癌基因第一外显子片段进行体外扩增，并辅以斑点杂交筛选技术，检测其第 12 密码子点突变。结果发现：34 例胰腺癌中共有 28 例有 c-Ki-ras 癌基因第 12 密码子点突变 (82.4%)，其中 GGT-CGT 突变 4 例，GGT-GAT 突变 24 例，GGT-GTT 突变 1 例 (其中一例即有 GAT 突变又有 CGT 突变)。结合文献报道 133 例人胰腺癌中有 114 例 (85.7%) 及本组研究中 28/34 (82.4%) 例的点突变都发生于 c-Ki-ras 癌基因第 12 密码子上，说明胰腺细胞中此密码子对一系列不同致癌物有异常的敏感性易于突变，而这种突变可能是胰腺癌发生发展的关键步骤。同时，这种高频率的 c-Ki-ras 癌基因第 12 密码子点突变可成为胰腺癌临床诊断与鉴别诊断的可靠的分子生物学依据，并为将来胰腺癌的基因治疗打下了基础。

SV₄₀T 介导的人类胚肝上皮细胞的体外 永生化及其机制探讨

研究生：吴根生 导师：孙宗棠
肿瘤医院 肿瘤研究所

原发性肝细胞癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一，呈地区性分布。流行病学资料显示，肝癌的发生与乙型肝炎病毒的持续感染、黄曲霉毒素的摄入等因素密切相关。然而，对于各种致癌因素引起肝细胞的癌变过程及其分子生物学机制了解甚少，因此，迫切需要建立人类肝细胞体外长期培养系统，验证各种因素在肝细胞癌变中的地位及其作用机制。研究者们在小鼠实验中观察到，经 SV₄₀T 等肿瘤病毒的癌基因引入后，肝细胞能在体外长期培养成为永生化的细胞系；然而作为国际上的研究热点，人们对人类肝细胞的体外永生化进行了尝试性研究，却仍未解决。基于此原因，我们利用无血清培养技术将体外培养的人胚肝细胞，经含 SV₄₀T 基因的逆转录病毒感染后，肝细胞能在体外长期培养成为永生化的细胞系，对此永生化细胞的特征进行了鉴定，并就其生长表型变化的分子机制进行了探讨。兹将实验简介如下：

1. 建立了含高浓度氢化可的松的无血清培养系统，此系统适合于人胚肝上皮细胞的培养，能有效地抑制成纤维细胞的生长。

2. 用含 SV₄₀T 的逆转录病毒载体一次导入 PA317 细胞中，阳性克隆的培养上清之病毒滴度高者可达 4×10^6 CFU/ml。

3. 用含 SV₄₀T 的逆转录病毒在体外首次转化了人胚肝细胞。当细胞传至 23 代 6 个半月后，进入危机阶段，此阶段持续了 3 个月。有 3 个克隆度过这一阶段而继续生长，现已培养一年传 40 代以上，细胞仍生长良好。此转化细胞不能在软琼脂中形成集落，4 个月内未见在裸鼠体内形成肿瘤。

4. 此转化细胞具有肝上皮细胞的形态特征，能表达丰富的 cytokeratin 18，并可形成肝假小叶样排列，但用免疫组化法未测到 AFP 基因的表达产物。

5. 经 DNA、RNA 和蛋白质水平证实，转化细胞基因组中整合了 SV₄₀T 基因，并将其转录及翻译成蛋白质，同时在细胞内检测到 p53 和 TGF- α 。结果推测，此转化细胞的增殖动力可能一方面由于 SV₄₀T 与野生型抗癌基因 p53 结合，导致肝细胞一个重要的抑制基因功能失活；另一方面 SV₄₀T 可能直接或间接激活了肝细胞中的重要癌基因 TGF- α ，两者共同作用的结果，使肝细胞获得持续增殖的动力。

我们的研究表明，SV₄₀T 能转化人胚肝上皮细胞，转化的机制涉及抗癌基因（如 p53）功能失活和癌基因（TGF- α 类）激活。由于该细胞很可能为非恶性的肝上皮细胞，因此，本系统为深入研究人类肝癌发生的分子机制提供了很有意义的实验模型。

化学致癌物诱导人气管支气管上皮细胞 体外转化研究

研究生：徐丽华 导师：李铭新 程书钧
肿瘤医院 肿瘤研究所

探讨人类肿瘤发病机制的一条重要途径是研究正常细胞的体外恶性转化。本研究首次建立了一个用于胎儿气管支气管上皮组织 (FHBE) 体外转化的模型, 此模型集中了已有的器官培养和细胞培养二者的优点。FHBE 在含有胰岛素、氢化可的松、微量元素的 CMRL1066 培养基中, 加或不加胎牛血清, 置入充气的密闭器中进行摇摆培养; 并不断暴露于致癌物。在致癌物作用一定时间后, 将上皮组织长出的外生上皮细胞进行细胞培养并检测细胞转化特性, 外生上皮细胞在补充了多种生长因子、牛垂体提取物、微量元素、钙离子及 2% 胎牛血清的 MCDB151 培养基中, 置于 36.5°C、4%CO₂ 温箱培养, 在需要的时候, 取出器官培养的上皮组织, 进行组织形态学检查。

我们利用此模型, 对 7 例 FHBE 进行了体外化学致癌的研究, FHBE 在器官培养条件下长期不断地暴露致癌物 [不需代谢活化的 MNNG (N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. 甲基硝基亚硝基胍) 和需代谢活化的 NNK [(4-methylnitrosamino-1-(3-pyridyl)-1-butanone. 甲基亚硝胺基吡啶基丁酮), BaP (benzo (a) pyrene. 苯并比) 等], 检测暴露致癌物不同时期的上皮组织其组织形态学及其细胞生物学特性的改变。

结果表明, MNNG 和 NNK 作用 4 个月可使 FHBE 出现轻度不典型增生, 一年左右出现重度不典型增生, 对照组无不典型增生。我们还观察到 MNNG 和 NNK 作用 7 个月时, 外生上皮细胞出现了早期转化特征, 表现为对照组细胞只能体外传 5~6 代, 而 MNNG 和 NNK 处理的细胞分别可传 10 代和 13 代; 集落形成率实验显示 MNNG 和 NNK 处理的细胞抗 TPA 诱导分化的能力增强; 实验结果还初步表明化学致癌物诱导的细胞生物学特性改变可能在不典型增生改变之前表现出来。尽管如此, 到目前为止, 致癌物处理 1 年的上皮组织尚未见有癌变, 其细胞也未见有永生性。

人上皮细胞对化学致癌物诱发癌变有很强的抵抗性, 与此相反, 大鼠气管上皮 (RTE) 细胞在 NNK 作用一次后即可发生恶性转化; 免疫组化分析结果表明, NNK 作用后的 RTE 细胞 DNA 加成物 (O⁶-meGua 和 7-meGua) 检测呈阳性反应, 而 FHBE 细胞则呈阴性反应, 人和大鼠 DNA 加成物形成上的明显差异可能部分解释化学致癌物难以使人上皮细胞发生恶性转化的原因。

亚硝酸胺对人食管上皮癌基因的作用

研究生：郭永军 导师：陆士新

肿瘤医院 肿瘤研究所

食管癌在我国恶性肿瘤死亡率中位居第二，特别是河南林县发病率很高，大量研究表明，林县环境中常见的亚硝酸胺类化合物是其主要病因之一。我室曾用甲基苄基亚硝酸胺(NMBzA)成功地诱发胎儿食管上皮癌，但对其发生的分子生物学机制尚未进行系统的研究。本文用Southern blot杂交、免疫组织化学染色、基因转染、PCR等方法，对NMBzA体外诱导的胎儿食管上皮(HFE)组织DNA进行检测，观察各种癌基因和抗癌基因的改变，研究亚硝酸胺诱导的食管癌发生机制。结果如下：

1. NMBzA诱导24小时的HFE中即有EGFr基因的扩增和高表达，表明NMBzA激活了EGFr基因。EGFr基因的激活可能是食管上皮癌变的启动性变化。

2. 在NMBzA诱导1周和3周的HFE中，分别发现c-myc和INT-2基因的扩增，表明这两种基因的激活对食管癌的发生可能是一种促进性改变，其作用可能与启动细胞的增殖有关。在NMBzA诱导1~3周的HFE中发现的局部乳头状增生为这一观点提供了组织学依据。

3. 在NMBzA诱导24小时、1周和3周的HFE中均未发现Rb和p53基因的丢失，但NMBzA诱导的胎儿食管上皮癌中发现Rb基因的完全丢失及p53基因的部分丢失和高表达，表明Rb和p53等抗癌基因的失活在NMBzA诱导的食管癌发生中可能是一种较晚期的变化，推测对食管上皮恶性状态的最后形成可能具有重要作用。

4. 随着NMBzA诱导时间的延长，H-ras基因逐渐丢失，诱导3周时，杂交信号减半，提示等位基因丢失的存在；NMBzA诱发的食管癌中，H-ras基因完全丢失。结合其它有关资料，我们认为H-ras基因可能像p53基因一样，正常情况下表现为抗癌基因的功能，只有当其发生突变或其它形式的激活时，才表现为起“显性的(dominant)”癌基因的作用。

5. NMBzA诱导24小时的HFE DNA能转化正常的Rat-1细胞，转化细胞中有H-ras基因的存在，表明H-ras基因的激活可能也是一种启动性变化。但免疫组织化学染色和PCR分析未发现DNA加成物O6-MedG和H-ras基因第12密码子的点突变，提示H-ras基因的激活可能并不涉及动物试验中常见的12密码子的点突变。

6. 我们将NMBzA体外诱导3周的HFE组织接种至裸鼠体内，继续观察5个月未发现接种处有肿瘤形成，病理切片亦未找到恶性细胞，提示仅有EGFr、c-myc或INT-2等少数几种癌基因的改变尚不足以导致食管完全恶性状态的形成，食管癌的最后形成可能还需p53和Rb等抗癌基因的丢失和失活。

肿瘤的发生是一个涉及癌基因激活和抗癌基因失活的多步骤发展过程。以前的研究资料表明，食管癌组织中既有EGFr、c-myc和INT-2等癌基因的扩增和高表达，又有Rb和p53等抗癌基因的丢失和突变。我们在NMBzA诱导的胎儿食管癌发生中亦发现这些基因的改变，与在原发性食管癌标本中的发现基本吻合，进一步阐明了亚硝酸胺与食管癌的关系，为食管癌病因及其癌变机理的研究提供了科学理论依据，此外，由于我们的结果来自同一诱导组织和

标本,因而,更能说明食管癌的发生是多个癌基因激活和抗癌基因失活共同作用的结果。

人肺癌变启动研究

研究生:李中骞 导师:罗贤懋

肿瘤医院 肿瘤研究所

肿瘤发生是一个十分复杂的多阶段过程,至少可分为启动,促进和进展三个阶段。肿瘤启动在促癌过程乃至肿瘤发生的整个过程中起关键作用。肺癌是一种由环境因素所引起的癌瘤,对人类危害的日趋严重性人所共知。但由于一级预防较难做到,对肺癌的生物学知识所知甚少,致使当今肺癌预防上没有取得有效措施,治疗上进展缓慢。开展由环境因素引起的、与肺癌发病有因果联系的分子基础和分子标记方面的研究,将会揭示肺癌发生机制,为发现尚处于分子改变阶段的肺癌提供手段,也为将肺癌控制在基因改变阶段展示前景,因此立题对人肺癌启动进行研究,所得主要结果及结论如下:

1. CSC (100 μ g/ml) 和 DEN (7 μ l/ml) 体外作用于人胎儿肺组织块 24 小时后继续培养 12 天,则可诱发人胎儿肺终末细支气管上皮不典型增生;同样剂量的 DEN 和 CSC 以及 100 μ g/ml MNU 分别处理人胎儿肺组织 24、6 和 5 小时,则可使其 DNA 能够转化 Rat-1 细胞,使 Rat-1 细胞致瘤,这些结果证明 MNU 能够使人胎儿肺组织 DNA 具有转化特性和致瘤性, CSC 和 DEN 使人胎儿肺 DNA 具有转化特性和致瘤性,并使人胎儿肺终末细支气管上皮细胞获得致瘤潜能,从而启动人肺癌变。CSC 对人肺癌变的启动作用为吸烟启动肺癌提供了直接证据。

2. 人胎儿肺体外短期培养和和人胎儿肺 DNA 转化实验相结合是人肺癌变启动研究的理想模式。

3. CSC 处理人胎儿肺 6 小时,其 DNA 转染的 Rat-1 细胞所形成的瘤组织中 p53 高表达,人特异 c-Ha-ras 基因扩增阳性,而 DMSO 对照处理组的瘤组织中 p53 低表达, c-Ha-ras 基因扩增阴性, CSC 处理人胎儿肺 6 小时,其 DNA 转化的 Rat-1 细胞中 GST- π 高表达, DMSO 对照组转染的 Rat-1 细胞中 GST- π 低表达。说明 p53 高表达, GST- π 高表达和人 c-Ha-ras 基因某种改变参与人肺癌变的启动,可作为人肺癌变启动的标记。

4. Oltipraz 在 CSC 处理前 8 小时作用于肺组织块,对 CSC 处理人胎儿肺 DNA 转染的 Rat-1 细胞的生长速度及转化灶数目有一定抑制作用,表明 Oltipraz 对 CSC 所致人胎儿肺 DNA 的恶性转化特性有一定遏制作用,展示了蔬菜提取物 Oltipraz 用于高危人群肺癌启动预防的前景。

5. 应用特异扩增人特异 Alu 序列的引物 Alu517 从人胎儿肺 DNA 转染的 Rat-1 细胞的基因组 DNA 中扩增出特异 DNA 片段,而在未经转染及加入肺 DNA 转染液后即刻反复冲洗的 Rat-1 细胞的基因组 DNA 中未扩增出特异 DNA 片段,表明本文所进行的转染过程是成功的,也证明单一引物 IRS-PCR 是检验人 DNA 转染异种细胞成功与否的简便、快速和灵敏方法。

红细胞抗高血压因子的研究

研究生：吴光玉 导师：陈孟勤 文允镒

基础医学研究所 基础医学院

抗高血压因子 (antihypertensive factor, AHF) 是 1985 年 Wright 实验室在研究自发性高血压大鼠 (SHR) 红细胞膜中存在的高血压因子 (hypertensive factor, HF) 时发现的。HF 已被证实是一个分子量为 700~800 D 的肽类物质, 其氨基酸组成为 Asp/Asn (1.41)、Ser (1.02)、Glu/Gln (1.00) 和 Gly (2.00)。HF 能显著升高正常动物血压和激活血管平滑肌 Ca^{2+} 内流, 可能是一个内源性的 Ca^{2+} 通道激动剂, 且在高血压动物组织中的含量明显高于正常动物。然而, 对 AHF 迄今国内外尚未作出更进一步的研究。我们认为对 AHF 的研究不仅对于进一步阐明高血压的发病机制有其重要的理论意义, 而且对于高血压的防治有其重要的应用前景。本工作首先从动物和人红细胞中部分纯化了 AHF, 并从整体、器官、组织、细胞和分子水平对 AHF 的理化性质、生理功能及其作用机制作了较为系统的研究。主要结果如下:

1. AHF 的分离提取: 应用多种生物化学技术, 包括加热处理、超滤、Sephadex 凝胶过滤层析等方法, 从红细胞中部分纯化了 AHF。

2. AHF 性质分析: AHF 的分子量小于 1,000D, 易溶于水, 与双缩脲试剂呈阳性反应, 与蒽酮试剂呈阴性反应, 表明 AHF 是不含糖和脂基的肽类物质。AHF 对热稳定, 100℃ 处理 15min 后仍保持其生物学活性。胰蛋白酶水解不影响 AHF 抑制血管平滑肌 Ca^{2+} 内流作用。

3. AHF 的降压作用: ①腹腔给药: 腹腔注射原发性高血压患者 (EHS) 红细胞 AHF 后 10min, 卒中易感型自发性高血压大鼠 (SHRsp) 和 SHR 收缩压 (SBP) 分别平均降低 6.2 和 4.5kPa (46.7 和 34.0mmHg), 至 3h 恢复正常; RHR 给 AHF 后 24h, SBP 平均降低 12.3kPa (92.6mmHg), 至第 19 天才基本恢复正常。注射 SHR 红细胞 AHF 后 12h, SHRsp SBP 平均降低 8.6kPa (65.0mmHg), 第 4 天恢复正常; 肾性高血压大鼠 (RHR) 在注射 SHR AHF 后 3h, SBP 降低 7.3kPa (55.0mmHg), 至 6h 恢复。②静脉给药: 从静脉注射 AHF 后, SHR 血压呈多时相性变化, 首先是快速而短暂的降低和回升, 随后是缓慢持续的降低和回升。给 EHS AHF 后 10~30s, SHR SBP 快速下降, 平均降低 6.4kPa (48.0mmHg), 1min 后很快回升; 3min 时又开始缓慢降低, 至 12min 时平均降低 42.8mmHg, 给药后 24min 已无明显差异。对 RHR 的作用与 SHR 相似, 但作用持续时间较 SHR 长。AHF 对舒张压 (DBP) 的影响比 SBP 更明显。AHF 的降压作用具有剂量依赖性。同法注射 AHF 对 WKY 大鼠 SBP 和 DBP 以及 Wistar 大鼠 SBP 无明显影响, 但能明显降低 Wistar 大鼠 DBP。注射生理盐水对所有实验动物血压均无影响。血压实验表明: 腹腔和静脉注射 AHF 均能降低不同模型的高血压动物血压, 且降压作用与实验动物的血压水平有关。

4. AHF 含量: 本实验结果表明, 无论在高血压或正常动物, 还是在高血压或正常人红细胞中均含有 AHF, 但 AHF 在正常人红细胞中的含量明显高于 EHS 红细胞中的含量, 在正常动物 WKY 和 Wistar 大鼠红细胞中的含量明显高于在 SHR 中含量。本实验还发现在 EHS 血浆中存在升压物质, 而正常人血浆提取物无升压效应, 提示: AHF 的缺损和升压物质含量相