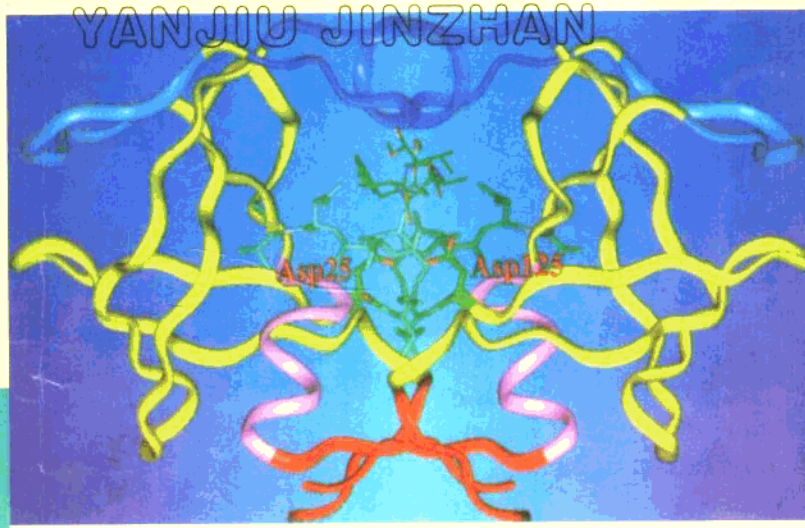


全军生物化学与分子生物学研究进展

QUANJUN
SHENGWUHUAXUE
YU
FENZISHENGWUXUE
YANJIU JINZHAN



主 编 孙志贤
副主编 王国晨 胡向军 孟祥兵

军事医学科学出版社

前 言

21 世纪生命科学的大潮,汹涌着、咆哮着席卷过来。那,万马蹄欢的奔腾之势;那,世纪交响曲的恢宏旋律,正激励着有幸与生命科学为伍的中国军人的澎湃热情,锐意进取、顽强拼搏,为中华屹立于世界民族之林,而努力,更努力地工作!

全军第五届生物化学与分子生物学黄山学术会议의 170 篇论文,体现了军人的勤奋与智慧,尤其是青年科学家和医学工作者的劳动,更是令人崇敬与欣慰!

这些论文能在短时间内汇编成书,得益于军事医学科学院孟祥兵、罗瑛、毛建平、董燕和刘斌等诸同志的日夜劳作。在此,谨向他们表示最为由衷的感谢!限期内编辑会议论文成书,并非易事,错误与疏漏在所难免,敬希各位同志批评指正与谅解。

全军生物化学专业委员会

主任委员 孙志贤

1998 年 10 月于黄山

目 录

·综 述·

细胞凋亡分子调控的研究进展	孙志贤	童 新(1)
面临新世纪挑战的中国检验医学	沈文梅	田亚平(6)
抓好优秀课程建设 提高教研室整体水平	赖炳森 孙树秦 赵子民	王映强(8)
细胞信号转导研究进展及其在疾病治疗中的应用前景		
.....	药立波 刘新平 王吉村	苏成芝(13)
DNA 损伤应激反应的信号转导		夏寿萱(15)
肝癌发生与细胞主动死亡研究	徐 铮 蔡在龙 冯伟华 毛积芳	胡惠民(17)
分子伴侣与疾病	刘慧萍 柴玉波	陈苏民(20)
高血压相关基因研究进展		邱长春(23)
端粒酶——一种逆转录酶	阮承迈 张玉静 陈守义	马鹤雯(28)
化学免疫与抗体酶		荣康泰(30)
神经酰胺在细胞内信号转导中的作用		丁振华(33)
细胞凋亡在脑缺血损伤中的作用	叶建锋	舒斯云(36)
细胞凋亡的线粒体调控机制	钱令嘉	孙志贤(39)
细胞因子与中性粒细胞的凋亡		颜光涛(42)
神经系统的细胞凋亡	李贤慧 赵国发	宴贺荣(46)
染色质结构与真核基因表达调控	卢柏松	黄培堂(48)
芽殖酵母细胞 DNA 复制调控的分子机制	胡亚芳	陆长德(54)
辐射诱导损伤反应相关基因研究的策略及技术		
.....	罗 瑛 王升启 周平坤	孙志贤(58)
辐射对细胞周期关卡的分子调控	孟祥兵	孙志贤(60)
RET 基因突变导致多种癌症发生	毛建平	孙志贤(61)
蛋白质的折叠及其相关疾病		陈惠鹏(63)
噬菌体技术与基因工程抗体	高 宁 叶建锋	朱锡华(67)
抗体库的构建与特异性抗体的筛选	王字玲	荣康泰(70)
微阵列差异显示 PCR 技术的应用		阎小君(73)
反义核酸显像肿瘤诊断技术研究进展	王振军 韩 玲 陈 纪	游冬青(75)
HDL-C 测定方法进展	赵桂兰	王凤林(77)
蛋白质组学研究进展	张津辉 蒋中华 陈惠鹏	马立人(79)

·基础生化·

用芽殖酵母筛选体系筛选人类新基因		
.....	胡亚芳 毛小红 庄 敏 王 垒	陆长德(84)
利用噬菌体表面展示文库筛选纤维素结合结构基元	韩照中 苏国富	黄翠芬(85)

运用双杂交系统探寻与内皮素 A 型受体相互作用的蛋白质	文立民 张兆山 叶棋浓 曹 勇 李淑琴 黄翠芬(85)
γ -氨基丁酸受体 α 亚基的克隆及表达	钟雄林 Peggy Lin 榭 虹(86)
乙肝表面抗原及恶性疟疾杂合多肽抗原基因的重组克隆	于欣欣 钟雄林 王昌才 陈仕荣(86)
乙肝表面抗原及恶性疟疾杂合多肽抗原基因的重组克隆及其在大肠杆菌中的 初步表达	王昌才 钟雄林 于欣欣(87)
血管内皮细胞生长因子基因治疗在缺血动物模型中的应用	顾 洪 蔡在龙 邹鲁峰 宋春桥 毛积芳(87)
抗人血管内皮生长因子单链抗体的构建、表达及活性鉴定	杨西川 王大章 郑光勇 袁清安 俞炜源(88)
人 IL-16 C 端 cDNA 的分子克隆及序列测定	甘立霞 曹廷兵(89)
人 IL-15 在大肠杆菌中的表达、纯化和活性鉴定	路 凡 纪宗玲 高 磊 高 辉 陈南春 陈苏民(90)
信号分子 PLC γ -2 PH 结构域基因的克隆与表达	季少平 药立波 白玉杰 范金水 苏成芝(91)
Groucho - related genes are activated by E2A-HLF chimeric oncoprotein in FL 5.12 Pro-B Cells	Jinjun Dang Takeshi Inukai Hidemitsu Kurosawa A. Thomas Look(91)
两种不同结构 TPO 的表达及生物学活性和半衰期比较	刘 丽 田生礼 王 颖 芦兴武 孟 岩 谢宝树 刘立忠 冷爱军(92)
人 EPO 在毕赤酵母系统中的分泌表达	林 泉 陈一鸣 郭树华 哈小琴 任前升 邢振兰 齐子荣 吴祖泽(93)
EphB2 配体结合域在大肠杆菌中的表达	张晓光 刘新平 李福洋 茹晓荣 季少平 药立波 苏成芝(93)
肝癌特异性鼠源抗体可变区的结构模建及人源化	袁清安 王国力 俞炜源 黄翠芬(94)
蓖麻毒素及其修饰物对肝癌细胞蛋白酪氨酸磷酸化及胞外信号调节激酶的影响	董巨莹 栗宽源 王吉村 药立波 苏成芝(94)
肝癌特异性单克隆抗体 Hab18 可变区基因的克隆和序列测定及单域抗体的表达	牛利国 陈志南 苏成芝 药立波(95)
抑瘤素-M(OSM)在 GST 融合表达系统中的表达、纯化和活性测定	曹 勇 张兆山 文立民 李淑琴(96)
哺乳动物肌动蛋白基因 5' 调控区顺式转录因子组织模式的分析	刘 涛 吴加金(97)
CS3 菌毛可以作为异源抗原决定簇的嵌合表达载体	董自正 李淑琴 张兆山 张蓓宁 黄翠芬(98)
恶性疟原虫 DNA 疫苗的初步研究	钟 辉 曹 诚 李 平 李杰之 马清钧(98)

霍乱毒素操纵子翻译弱化与翻译偶联调控的初步研究	曹 诚 石成华 李 平 马清钧(99)
生长激素释放因子在大鼠体内的表达	张永亮 张玉静 孙国光 欧阳红生 赵风云 刘松财(100)
人雄激素受体激素结合区的克隆表达与活性研究	邹鲁峰 毛积芳 蔡在龙 王官将 窦 鸿(100)
抗人 C1 - 抑制物 McAb 可变区基因的序列结构分析	高 宁 叶建锋 朱锡华(101)
抗人 C ₁ - INH scFv 抗体在 DH ₅ α 中的表达研究	高 宁 叶建锋 朱锡华(102)
鼠抗人 TNF- α 单域抗体基因在大肠杆菌中的融合表达	陈 萍 邓健蓓 药立波 韩 骅 苏成芝(103)
t-PA 缺失突变体 K2P t-PA 的基因工程研究	崔立斌 马清钧 孙 光 周平坤 孙玉龙(104)
重组人降钙素在大肠杆菌中的表达和纯化	王官将 毛积芳 窦 鸿 郭兴中 蔡在龙 邹鲁峰(104)
利用 Ni - NTA 树脂一步纯化重组蛋白的表达纯化系统	孟 莉 韩保光 陈 坤 宋晓国 张贺秋 凌世淦 马贤凯(105)
胃癌特异性转移因子可诱导淋巴细胞表面的 IL - 2 受体表达	杨 敏 王国华 曹云新 药立波 刘新平 苏成芝 刘智广(106)
人脑乙酰胆碱酯酶的抗原表位	张兴梅 刘 刚 孙曼霁(106)
抗 SK 单克隆抗体杂交瘤细胞系的建立及初步鉴定	王利红 王嘉玺 周俐梅 赵春文 段聚宝 邹民吉(107)
特异性抗鼠 IgD 抗体可变区基因的克隆及单链抗体基因的构建	葛 乐 韩 骅 药立波 苏成芝(107)
HBsAg 阴性乙型肝炎与乙型肝炎病毒基因变异——部分城市 HBsAg 阴性和阳性乙型肝炎的临床和流行病学特点、HBV 血清型和基因型及 S 基因片段序列比较	范金水 庄 辉 朱晓洁 朱永红 朱万孚(108)
肝再生刺激因子及其生物活性研究	姜桂荣 马 磊 彭兴华 吴 丹 卢淑华 吕小晶 付晓阳(109)
Immunogenicity of viral B - cell epitopes inserted into two surface loops of the <i>Escherichia coli</i> K12 Lam B protein and expressed in an attenuated aroA strain of <i>Salmonella typhimurium</i>	Jiang Wang Valerie Miche Claude Leclerc Maurice Hofnung Alain Charbit(110)
大肠杆菌表达重组人 IL - 9 的纯化及部分性质	张津辉 蒋中华 陈惠鹏 魏汉东 邢桂春 柳晓兰 贺福初(110)
重组人肝再生增强因子的纯化、鉴定和生物学功能研究	王清明 杨晓明 陈吉中 范国才 魏汉东 陈惠鹏 贺福初(111)
免疫增强剂胸腺素 α_1 合成与生物活性评价	潘和平 王良友 陈正英 柳 川(112)

用 Streamline SP 扩张柱床大规模纯化制备细胞工程尿激酶原	
..... 张正光 孙彦洵 王 菲 郭志霞 胥照平 胡显文 高丽华 肖成祖(112)	
限制性显示(RD-PCR):一种新的差异显示技术	
..... 马文丽 郑文岭 James F. Battey 李宝健(113)	
多聚腺苷酸聚合酶在肿瘤细胞中差异表达的显示	
..... 郑文岭 马文丽 Cater Van Waes James F. Battey(114)	
mRNA 差异显示法筛选和克隆胎肝中差异表达基因	
..... 张俊杰 陈南春 陈苏民(114)	
时间分辨荧光 PCR 技术检测 BCR/ABL 融合基因的实验研究	
韩 玲 陈 杞 沈先荣 贾福星 贺广彩 陈克明 张丽民 游冬青 李 雨(115)	
RT-PCR 对 PAI-1 基因 cDNA 序列的测定	赵亚力 谷志远 谈代明(116)
转移核糖核酸(tRNA)结构与疾病	杨雨善 王学敏 郑惠民 谢惠君(117)
人体细胞突变检测 GPA 分析法的建立	毛建平 董 燕 刘 斌 孙志贤(118)
陕西人群 Rb1:20 位点的 VNTR 多态性与食管癌遗传易感性研究	
..... 秦鸿雁 舒 青 刘素英 马群凤(119)	
陕西汉族人群 Rb(内含子 20)VNTR 多态分布与食管癌易感性相关分析	
..... 刘素英 舒 青 马群凤 王小平 周永安(120)	
反向点杂交法快速检测尖锐湿疣病人人乳头瘤病毒的基因型	
..... 齐凤菊 徐 铃 黄杨中(120)	
重组 IL-2 纯化的工艺改进	罗丽华 于公义 徐桂清 贾向红 龙应国(121)
Northern 印迹的改进	郭兴中(122)
蛋白质组(proteome)分析中双向电泳技术的初步建立与优化	
..... 万晶宏 钱小红 郭尧君 邢桂春 胡志远 邱宗荫 贺福初(123)	
蛋白质组研究中 2-D PAGE 图谱的计算机分析	
..... 胡志远 万晶宏 钱小红 贺福初(124)	
一种尿素梯度电泳的简便方法	张津辉 陈惠鹏 蒋中华(124)
Polysaccharide krestin enhances lipopolysaccharide-induced nitric oxide release and antioxidant enzyme activities in mouse peritoneal macrophages	
..... Zhan Jun Pang Mei Zhou Yuan Chen Jennifer Wan(125)	
ATM 等 PI3K 激酶家族在辐射细胞学反应中作用的研究	
..... 孟祥兵 董 燕 孙志贤(126)	
MnSOD 过表达 CHO 细胞的抗辐射作用	陈 媛 周 玫 孙 娟(126)
螺旋藻多糖对 ^{60}Co γ 射线照射小鼠的免疫学作用	
..... 徐 惠 于志洁 苏富强 蒋定文 沈先荣 贾福星(127)	
鲨鱼软骨抗肿瘤制剂对大剂量照射小鼠血浆前列腺素的影响	
..... 王振军 韩 玲 沈先荣 贾福星(128)	
用 DNA、微管蛋白分化技术研究偏二甲基胍对纺锤体的损伤	
..... 高沛永 王 琼(128)	

不同年龄大鼠大脑神经细胞核染色质 10nm 和 30nm 纤维核小体排布特征分析	茆象千 彭家和 董 覃 邱 平(129)
大鼠肝再生过程中线粒体氧化磷酸化的调控	缪明永 蔡在龙 宋春桥 王学敏 毛积芳 陈克明(129)
微机分析系统在测定线粒体氧耗中的应用	吴志谷 耿 森 黎君友 吕 艺 陈圣清 李 明 易江涛(130)
参与 DNA 损伤修复蛋白在细胞凋亡中降解的研究	童 新 孙志贤(131)
神经酰胺介导粒细胞凋亡机理初探	辛 宏 颜光涛 郝秀华 王录焕 李英丽(132)
硫芥引起细胞凋亡的分子机理	孙 俊 王玉霞 孙曼霁(133)
磷脂酶 A ₂ 活性对中性粒细胞凋亡的影响	颜光涛 郝秀华 辛 宏 王录焕 李英丽(133)
bcl-2 核酶真核表达载体的构建及对紫杉醇诱导细胞凋亡的促进作用	彭玮丹 张 杰 惠宏襄 王成济(134)
bcl-2 和 TGF- β 1 mRNA 在大鼠脑缺血诱发细胞凋亡中的作用	叶建锋 高 宁 舒斯云(135)
大鼠局灶性脑缺血再灌注后细胞凋亡发生的研究	叶建锋 高 宁 舒斯云(136)
聚腺苷二磷酸核糖基聚合酶在细胞凋亡中的作用研究	孙 蕾 王 芳 赵 明 袁淑兰 王会信 周廷冲(137)
缺血再灌注损伤诱导细胞凋亡和磷脂酶 A ₂ mRNA 表达下降	颜光涛 郝秀华 辛 宏 王录焕 李英丽(138)
大鼠大脑中动脉缺血再灌注损伤后 TNF- α 的变化	叶建锋 高 宁 舒斯云(138)
肠缺血再灌注对组织细胞间粘附分子-1 和 PMN 上 CD11b、CD18 表达的影响及意义	吕 艺 盛志勇 黎君友 孙世荣 严 鸣 晋 桦 耿 森 姜小国(139)
大鼠肠道缺血再灌注损伤所致肝脏 TGF β 和 bFGF 基因表达变化	杨银辉 付小兵 孙同柱 蒋礼先 王亚平 周宝桐(140)
失血再灌注流加内毒素攻击大鼠小肠功能变化	黎君友 孙晓庆 严 鸣 晋 桦 姜小国 胡 森(140)
肠道缺血再灌注致肺、肾组织 FGF 受体表达改变的实验研究	蒋礼先 付小兵 孙同柱 杨银辉(141)
去唾液酸糖蛋白受体和脂质体协同介导的原代大鼠肝细胞基因转移	李崇辉 温守明 翟海峰 孙曼霁(141)
半乳糖受体的人工配体——半乳糖化多聚赖氨酸的制备和分析	温守明 李 颖 金 涛 李崇辉 龚雄麒 孙曼霁(142)
抗 HBV 反义寡核苷酸的导向载体——半乳糖化白蛋白-多聚赖氨酸的制备分析	温守明 钟 森(143)
硫代反义寡核苷酸抗甲型流感病毒活性体外研究	陈忠斌 王升启 朱宝珍 孙志贤(143)

化学修饰对反义寡核苷酸稳定性及抗流感病毒活性的影响	陈忠斌 王升启 朱宝珍 孙志贤(144)
分子信标核酸检测技术研究进展	陈忠斌 王升启 孙志贤(145)
端粒酶抑制剂筛选模型研究	郑晓飞 王升启 孙志贤(145)
抗 HPV16E7-核酶基因体外转化 NIH3T3 细胞	宋芝娟 徐 铃 黄扬中 梁念慈(146)
过高热兔肺泡动脉氧压差及肺细胞膜结构与功能的改变	李继红 朱国标 王 静(146)
氧化胆固醇是 Ox-LDL 抑制巨噬细胞 NO 基因表达的主要成分	刘尚喜 周 玫 陈 瑗(147)
大鼠硒性和糖性白内障晶体谷胱甘肽、水溶性蛋白和水不溶性蛋白的变化	沈伽弟 叶洪金 韩 铁 李培忠(148)
动脉粥样硬化和高血压血管平滑肌细胞中两类细胞生长因子 mRNA 的 表达水平增加	周建新(149)
动脉粥样硬化与高血压血管平滑肌细胞结构和基因表达差异的实验研究	张放鸣(149)
川芎对麻纺噪声致小鼠血清胆固醇水平的影响	黄世领 王允杰 郑全清 姜艳华 林 英(150)
早期肠道喂养对严重烫伤大鼠骨骼肌蛋白质分解代谢的影响及其机制研究	周建嫦 董燕麟(150)
芥子气中毒后细胞 DNA 聚合酶 β 的活性及其 mRNA 含量的改变	吴歆华 冯伟华 胡惠民 刘军华 朱明学(151)
大鼠肝再生细胞某些酶活性变化和超微结构的改变	冯伟华 刘军华 胡惠民 缪明永 蔡在龙(151)
严重烫伤大鼠骨骼肌 20S 蛋白酶含量及活性变化的研究	倪 兵 周建新 董燕麟(152)
猪肌抑制素基因组 DNA 的 PCR 扩增	欧阳红生 孙 燕 张永亮 张玉静 赵建军 赵风云 阮承迈(152)
一种简便、快速的真菌油脂提取方法	张 玲 李植峰 谭亚芳 赖炳森(153)
生物样品油脂脂肪酸的定性定量研究	赖炳森 王映强 路 萍 孙树泰 谭亚芳(154)
亚麻子与紫苏子脂肪酸组成分析和 α -亚麻酸含量测定	王映强 赖炳森 颜晓林 路 萍 郑成贵 谭亚芳(155)
不同培养条件对真菌发酵生产多不饱和脂肪酸的影响	李植峰 张 玲 赖炳森(156)
大鼠睾丸小分子镉结合蛋白的分离纯化	周 雍 胡惠民 冯伟华 印木泉(157)
二种酪氨酸蛋白激酶抑制剂对猪血小板胞浆钙离子浓度的影响	宋芝娟 刘 文 梁念慈(157)
MHC 的分子结构和生物活性	韩福刚 丁广治(158)

bcl-2反义核酸抑制 HL-60细胞增殖及诱导细胞凋亡的研究	王丹红 艾辉胜 孙志贤 林汝仙 骈潍媛(159)
---------------------------------------	--------------------------

·临床生化·

一氧化氮循环假说:一氧化氮不是 EDRF,而是其脱亚硝基产物	田亚平 Betts WH(161)
对外循环病人手术前后血中一氧化氮和生化指标变化的动态监测	王彩云 汪德清 王成彬 沈文梅 王冬青(166)
慢性肾炎病人血清 NO 水平及意义研究	殷书升 菅 强 王亚平 尹 锴 邹永红 李静清(167)
脑炎病人脑脊液一氧化氮水平变化及意义	徐卫平 董闽田 裴发光 雷思奇 颜彬惠(167)
健康新生儿血清酶活性正常参考值确定	孙月庭 刘斌剑(168)
过敏性疾病病人血清中 CIC 水平的变化	姜素芝 李国君 田亚平(168)
病毒性疾病病人血清中 CIC 水平的变化	李国君 姜素芝 田亚平(169)
血清 GPDA 测定及临床应用探讨	孙晓鹏 杜玲玲(170)
肝癌、胆管癌病人血清微量元素及酶活性水平的研究	龚 群 王庆旭 钱江龙(170)
不同性别年龄血型献血人的山梨醇脱氢酶活性比较	杨光彩 秦清和 魏朝晖 陈锦辉 王东海 黄 玫(171)
新生胶囊对肝病病人血清三种酶活性的影响	韩刚毅 马新生 彭作林 马万仓 张彦华(171)
血清分离胶实验室应用探讨	李国君 王成彬 蒋赐恩(172)
印刷介体葡萄糖氧化酶电极法快速测定血糖与临床应用	晏先开 刘 汛 张治平(173)
高脂血症对血清脂肪酸与血脂水平的影响	沈晓京 赖炳森 吴玉萍 陈镇童 郑成贵 颜小林(174)
红细胞膜 I 型补体受体在高脂血症中的变化	钱江龙 张安平 龚 群 栗群英 胡宗海(175)
长征高密度脂蛋白胆固醇直接测定法液体试剂的应用评价	李 涛 刘为东 邹 东(175)
血清 IV 型胶原测定在肾移植中的意义	杨 沛 蔡宗友 邓光贵(175)
中国儿童铅中毒状况的初步调查	王凤林 洪卫国 冯艳青 杨继珍 刘桂云(176)
色谱法分离对氨基苯砷酸及其氧化物	康 建 马小峰 孟璐露 马东初(176)
尿酶监测重金属和药物肾毒性的研究	韩刚毅 彭作林 王 实 彭清平 阎祥华 乔正福 李 红 靳晓红 刘大星(177)
慢性肾衰病人透析前后血 SOD 和丙二醛的变化	张素霞 施志国(178)
肿瘤标志物	孙连云(178)

鼻咽癌组织端粒酶活性的检测	彭 宏 杨光彩 白庆生 王希军	(180)
DNA 错配修复与大肠癌研究	侯建毅 隋建丽 李进利 周平坤	(180)
肛门生殖器区肿瘤组织中人乳头瘤病毒的快速检测和分型	徐 铃 齐凤菊 黄扬中	(181)
诊断人巨细胞病毒感染的原位免疫 PCR 技术的研究	郝好杰 谷志远 宋海静	(182)
用 PCR-SSCP 方法检测医学重要真菌的实验研究	陈建魁 牟兆钦 尹秀云 张立学 何 竞	(183)
45 株酵母样真菌分离鉴定及药敏试验	石玉玲 习 松 李 萍 霍 铮	(184)
介绍高效快速真菌 DNA 提取方法	石玉玲 习 松 张智翔 李 萍 杨 艺	(185)
PCR 技术检测性病病人 280 例分析	杨永萍 黄志成	(187)
采用生化和受体分析手段观察中性粒细胞凋亡	李英丽 陈泮藻 颜光涛 郝秀华 辛 宏 王录焕 周春喜	(187)
电极法测定葡萄糖、尿素氮的应用	刘红英 王成彬 张 云	(188)
应用淋巴细胞分离液纯化大鼠胰岛	罗 芸 李崇辉 薛毅珑	(190)
用两种不同温度环境保存的试剂测定血糖的初步探讨	贺先奇 宋淑珍 时永辉	(191)
AVL-9130 钾钠氯分析仪试剂的研制及应用	石玉玲 习 松 温广平	(191)
低速离心法去除细胞培养中霉菌污染	扬卫兵 刁庆春 叶庆伦	(192)
自配偶氮酮 III 试剂在 Beckman 生化分析仪上的应用	李雪志	(192)
从外周血中提取 DNA 的两种方法的比较	王会中 戚 豫 赵顺英 潘 虹 陈 光 高德路	(193)

·教学研究·

突出重点 扎实工作 全面加强生化课程建设	罗 侃 崔有宏 支东学 王绪明 吴育凌 王 琦 夏 茹	(195)
生化课堂教学中直观形象教学法的探讨	孙树秦 赖炳森 洪元桂 袁晓青	(198)
十六年生化实验教学改革小结	杨光彩 方振伟 徐 铃 王铁丹 彭朝晖	(202)
医学硕士研究生生化实验课改革初探	齐凤菊 徐 铃 杨光彩	(203)
试谈生化实验课教学的进一步改进	齐凤菊 杨光彩 方振伟	(205)
生化教学中的编码记忆点滴	杨光彩	(206)
生化实验教学改革的一点体会	邹鲁峰 王学敏 冯伟华 杨雨善	(207)
生化第二课堂教学探索	蔡在龙 刘军华 宋春桥 王官将 冯伟华	(208)
生化教学三要素	杨慧征	(208)
运用辩证思维方法 加强学生素质培养	王映强 赖炳森 李植峰	(209)
实施素质教育 改革考试设计	李 林	(210)

细胞凋亡分子调控的研究进展

孙志贤 童新

(军事医学科学院放射医学研究所, 北京 100850)

很少有哪个论题能像细胞凋亡(apoptosis)或细胞程序性死亡(programmed cell death)这样,引起科学家们如此广泛而浓厚的研究兴趣!然而,这不足为怪,自然科学的方法论总是鼓动科学家们通过异常去认识正常,通过对死亡的研究来揭示生命的永恒与精华!本文仅就细胞凋亡分子调控中的几个问题从结构与功能的角度予以讨论。

一、细胞凋亡蛋白酶解机制与调控

细胞凋亡是细胞维持其自稳平衡(homeostasis)机制对内外环境因素或死亡信号触发(trigger)做出的由基因控制的细胞自主性的有序死亡。

遗传学研究揭示,细胞凋亡生成的分子过程,在其进化中存在高度保守性。不同的细胞类型,不同的信号诱导却有着近乎相同的细胞学与生化学改变,存在着共同的凋亡调控执行通路。

线虫凋亡的15个相关基因中,ced-3,ced-4是指令死亡的基因,而ced-9是抑制ced-3/ced-4的活存基因。在哺乳动物细胞,已克隆获得ced-3的同源基因白介素1 β 转换酶(interleukin-1 β -converting enzyme, ICE);ced-4的同源基因Apaf-1及ced-9的同源基因bcl-2。ICE与Ced-3具有广泛的结构同源性,它是一种蛋白剪切酶。分子中含有最长的保守序列肽段QACRG基元(motif),Cys为催化活性所必需,ICE能在Asp-X后的肽键处切割31kD的无活性的ICE前体(proICE)生成17.5kD大小的活性细胞因子IL-1 β 。Miura M等证明Rat-1成纤维细胞过表达ICE能诱发细胞凋亡,但是无活性的ICE突变体转染细胞,凋亡便不能发生。其后,研究表明,过表达bcl-2,以及针对ICE酶的酶切位点设计的Ac-YVAD-CMK等四肽衍生物,均可以抑制ICE介导的细胞凋亡。据此,英国细胞死亡学家Raff提出:“ICE的发现不仅进一步证实细胞凋亡是一个高度保守的过程,而且也提供了一个线索,即蛋白酶可能参与了细胞凋亡。”1994年Kaufmann等进行了VP-16毒剂诱发HL-60细胞凋亡的实验,应用Western印迹法和聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)的McAb检测凋亡产物证明,116kD的PARP可特异性地被切割成24kD和89kD的凋亡片段(apoptotic fragment)。新近,Durieg等评价认为,PARP分子89kD片段的生成是检测凋亡的早期参数,是判定蛋白酶参与凋亡的灵敏方法。Kaufman等的工作都证明,并非ICE本身,而是ICE样的同源蛋白酶—CPP32蛋白酶(因为它们都是半胱氨酸蛋白酶cysteine protease,而且都是在Asp后切割肽键,故于1996年统一命名为caspase)在凋亡反应中发挥了关键作用。目前已发现了10多种ICE样的蛋白酶类,大致可分成三个亚家族:ICE(caspase-1)家族,ICH-1(caspase-2)家族和CPP32(caspase-3)家族。对上述三类caspase的研究虽然还不能断言,CPP32是能切割所有凋亡底物的“生理性蛋白酶”(physiological protease),但是现有的研究结果已表明,在凋亡过程中,它的活化是蛋白酶解级联反应中的“中心成分”,它可在各种凋亡生成的细胞中表达。CPP32是1994年Fernadez-Alnemri等自JurkatT细胞克隆获得的一种caspase,编码蛋白的分子量为32kD,其前体pro-caspase-3与Ced-3

有 35% 的同源性。这些同源蛋白酶分子的共同特征是:①活性形式是由大亚基(17~20kD)和小亚基(10~12kD)组成的四聚体,但这二类亚基却是由单一的转录本(transcript)转译生成的无活性前体,因在 Asp-X 后的肽键被切割而生成的;②都有相类似的催化部位,包括含有活性位点 Cys 残基的 QACXG 基元和一个含 His 残基的 SHG 基元;③具有自身活化或相互激活的能力。

CPP32 切割的凋亡底物除了 DNA 损伤与修复的传感分子 PARP 外,还包括参与 DNA 双链断裂修复的 DNA 依赖的蛋白激酶 DNA-PK,小核糖体蛋白颗粒 UI-70kD 蛋白,以及骨架蛋白核纤层蛋白(lamin)等。新近,董新博士发现并证明 DNA 损伤的传感分子 ATM 也可被 CPP32 特异切割,这具有重要意义。凋亡底物在被切割后有的是丧失了正常功能,但另一些底物,却因经 caspase 降解后而得以激活。那么,活化 caspase 的分子机制,即细胞凋亡执行程序的调控,是如何进行的呢? Golstein 概述为,主要涉及四个要素与环节:①Ced-3/caspase 活化;②其活化在上游受 Ced-9/bcl-2s 的调控;③Ced-4/Apaf-1 协同调控,Apaf-1 是 Zou 等发现并分离出来的凋亡蛋白酶活化因子,为 Ced-4 同源蛋白;④线粒体参与;Apaf-1 与线粒体释放的 Cyt-C 一道同 caspase-9 形成复合物并活化 caspase 蛋白酶解反应,调控细胞凋亡。然而最重要的,在这种程序级联反应中,作为决定细胞命运的,可能是最后的关隘(the last frontier)bcl-2s 在 Apaf-1 上游所发挥的调控作用。bcl-2 过表达既可同 Apaf-1 直接结合,也可通过调控 CytC 的释放在 Apaf-1 上游抑制凋亡,相反,Apaf-1 不被 bcl-2 结合时,即能活化 caspase,诱发凋亡。但是,应当指出:bcl-2 家族成员调控生与死的关卡(checkpoint)的精细机制尚有待深入。

二、调控细胞凋亡的相关基因

细胞凋亡调控的主要相关基因有:bcl-2,Bax,c-myc 和 p53。bcl-2 和 Bax 为功能相反,但是有同源性的 bcl-2s 蛋白家族中的主要成员,在判定细胞凋亡命运中,bcl-2s 家族蛋白可能是调控细胞凋亡最重要的“关卡”。

(一)p53

对于细胞生理功能的调控说来,p53 是最重要的一个多功能基因。DNA 损伤后,细胞周期阻滞(arrest)在 G₁ 期,此时有野生型 wt-p53 基因的特异性活化,p53 蛋白累积增加,并转录活化其下游分子 WAF1,GADD45 和细胞周期蛋白(cyclin) G;突变型 p53 却无此功能。

近年来的研究揭示,wt-p53 还可参与因射线或其他 DNA 损伤剂诱导、生长因子去除,腺病毒 E1A,C-myc 表达所诱导的细胞凋亡。Yonish-Rouach 等研究发现,p53 缺失的粒细胞白血病细胞株转染 wt-p53 基因后,p53 蛋白表达增高,肿瘤细胞凋亡,其后,许多学者的体内外研究工作及 p53 基因敲除小鼠的实验均证明了这一点,并指出:凋亡诱导作用与 p53 基因的拷贝数呈正相关。而转染突变型 p53 基因,或转染 wt-p53,但无正常 p53 表达的瘤细胞却不能诱导凋亡。p53 究竟是参与细胞周期阻滞还是参与凋亡调控,其影响因素概括起来有:①病毒蛋白的表达;②生长因子的利用;③Rb 或 E2F 的表达状况。例如,造血生成细胞 BAF-3 在 IL-3 存在时细胞会因照射而发生 G₁ 期阻滞,同样,活存因子 bcl-2,IL-3,IL-6,Epo 也会阻断凋亡。而在 IL-3 缺乏时,却有凋亡生成。Qin 和 Haupt 等的实验研究揭示,E2F 过表达或 Rb 功能的丢失可造成 G₁ 期阻滞丧失,从而诱导细胞凋亡。相反,如是 Rb 过表达,即能阻断 p53 依赖的凋亡途径。由此看来,Rb 或 E2F 的过表达在细胞凋亡,生长、活存与 G₁ 期阻滞的平衡中其效应是对立的。那么,p53 调控凋亡的机制又是怎么样的呢? 诸多研究表明,p53 是以转录抑制

或转录活化的机制介导多种细胞的凋亡。它可以活化在启动子内载有靶元件的转录死亡基因,也可以抑制缺失 p53 反应元件的转录存活基因。例如,腺病毒 E1B19-KD 蛋白,细胞蛋白 bcl-2 阻断 p53 依赖的凋亡即是借助这种机制。一些带有“缺乏 p53 结合位点”的启动子的细胞与病毒基因,如 c-fos, c-jun, IL-6, Rb 等,这些基因是含有 TATA-框(box)的启动子,而不含有起始元件的基因,它们都可以被 p53 抑制,此种转录抑制,也是通过 p53 与通用转录因子 TFIID 中的 TBP 相互作用,有效地抑制了转录的起始,从而介导了细胞凋亡。研究实验表明, p53 介导的转录抑制, TBP 以及 TBP 的结合因子——TAFs 同是必不可少的因子。不过,新近发现 hsp70 被 p53 转录抑制却是个例外,它是通过与 hsp 启动子中的转录活化因子(CBF)的 CCAAT 结合来实现凋亡转录的, p53 对 Bax 的凋亡诱导即是一种转录活化方式,其作用是直接的。

p53 与凋亡反应的直接相关性则以 Bossonnette 等的最新研究引人兴趣。他利用 RNA II 聚合酶抑制剂转录活化 p53 突变的 R273H 细胞, DNA 受照射损伤后, 该细胞有 p53 高表达; 没有 p21/WFA/cip1 转录表达活性, 但是都有正常的凋亡反应。更有意思的是, p53 显示出蛋白水解活性, 电泳可检出含有 N 端的 45kD 的片段和 p53 蛋白 C 端释放的多肽段; 直接应用显微注射 p53 的 C 端肽段发现, 正常人成纤维细胞迅速凋亡, 据此, 作者提出, 人 p53 的蛋白酶解切割功能与凋亡反应有直接相关性的结论。不过, 这还有待进一步的实验证实。

(二)c-myc(略)

(三)bcl-2s 基因家族

按功能可分为二类。抑制或拮抗(antagonists)凋亡的基因有: bcl-2, bcl-XL, BAG-1, mcl-1, A1 等, 促进或刺激(agonists)凋亡的基因有 bax, bad, bid, bik, bim 等, 现分述如下:

1. 拮抗凋亡基因 bcl-2、bcl-XL、BAG-1 bcl-2 是哺乳动物细胞中第一个发现的与线虫 ced-9 具有同源性, 参与凋亡抑制的重要基因。它的不寻常性质在于, 它通过抑制各种刺激诱导的凋亡, 增强细胞存活, 而不是刺激增殖。

bcl-2 分子结构中有 3 个外显子(exon), 第 I 外显子不翻译, 有 P1 和 P2 部分, P1 富含 GC, P2 有 TATA, CAAT-框和 Sv40 启动子。第 II ~ III 外显子被 225kb 的内含子隔开, 编码 224 个 Aa, 分子量为 26kD 的蛋白。bcl-2 蛋白的分子特征是, C 端有 19 个 aa 组成的疏水的跨膜锚定顺序, 研究认为, bcl-2 不仅定位在线粒体膜, 还定位在内质网膜与核膜, 此种定位与 bcl-2 调控内质网 Ca^{2+} 参与核内外物质的转运, 膜通透性转换(PT)等功能密切相关。bcl-2 的功能有赖于完整的膜定位, 去除锚定在膜的 C 端顺序, bcl-2 将会失去或部分失去凋亡的抑制功能。

目前已分离人、鼠、鸡的 bcl-2 基因。按同源性, 其保守的功能区主要有 BH1、BH2、BH3 和 BH4。人的 BH1、BH2 分别定位于 136~155 和 187~202 位氨基酸残基, 定点诱变 Gly145 和 Trp188 成 Ala145 和 Ala188 的突变体, bcl-2 即失去凋亡抑制活性。新近研究揭示, 近 N 端的 BH4 结构存在于所有拮抗凋亡的 bcl-2 蛋白家族成员中。bcl-X_L 三维结构分析表明, 分子中 BH4 相应于第 1 个 α -螺旋结构区, 缺失突变掉该区, 也将使其丧失凋亡抑制功能。

bcl-X_L 是 bcl-X 基因 mRNA 转录剪切方式不同的产物之一, 结构上与 bcl-2 同源, 同样是具有凋亡抑制功能的蛋白。bcl-X_L 的三维结构分析发现, 一个缺乏明确结构、有 60 个 aa 组成的(loop), 如果缺失掉这段环, 就会增强 bcl-X_L 的凋亡抑制能力。然而, 有意义之处在于, 磷酸化修饰则要求有这个完整的环区存在, 似乎表明, 这个环有抑制 bcl-X_L 抗凋亡活性的潜能, 并

暗示它可能是翻译后修饰的靶标。Muchmore 等对人的 bcl-X_L 的 NMR 与 X 线分析发现, bcl-X_L 的三维结构与某些细胞毒素, 如白喉毒素的成孔结构域(pore-forming domains)有着惊人的相似之处, 进而揭示出, bcl-X_L 与 bcl-2 在细胞凋亡调控中具有“离子通道”(ion channel)和“停靠蛋白”(docking protein)的双重功用。bcl-2 家族蛋白具有形成离子通道这一功能性质的发现, 把它与凋亡有关的细胞学现象, 特别是线粒体通透性转换(PT), 凋亡蛋白酶活化因子 Cyt-C 和 AIF(凋亡诱导因子)从线粒体释放等联系了起来。此外, 现在已经知道 bcl-2、bcl-X_L 大致可以同 10 多种蛋白结合, 例如, bcl-2 可以结合 Raf-1 激酶到线粒体上, Raf-1 磷酸化 BAD, 是其不能同 bcl-2 形成异源二聚体促进凋亡。与此相反, 促进细胞凋亡的 Bax 等却不能与这些蛋白相作用, 揭示出 bcl-2 家族成员中二类功能蛋白之间的主要区别。

BAG-1, 是利用蛋白相互作用克隆技术发现的 bcl-2 相关蛋白, 它与 bcl-2 或其他 bcl-2 家族成员之间无明显的结构同源性。严格意义上讲, 它不是 bcl-2 的家族成员。但 BAG-1 和 bcl-2 共表达可以抑制 Fas 和 CTL 介导的细胞凋亡, 而 bcl-2 单独表达对于它们却不能显示抑制功能, 这也许可以揭示为什么存在着依赖与不依赖 bcl-2 的二种凋亡途径。所谓的不依赖, 其二者之间却是相关联, 反映了 bcl-2 可与 BAG-1、Raf-1 等非同源蛋白结合形成二聚体协同拮抗细胞凋亡的介导机制。但 BAG-1 与 bcl-2 不同, 缺乏膜的锚泊区。

2. 激动凋亡基因: Bax、Bad、Bak、Bik、Bid、Bim Bax 有 α 、 β 、 γ 三种形式, β 、 γ 为胞浆蛋白, Bax- α 定位于膜, 是分子量为 21kD 的 bcl-2 蛋白家族的另一个主要成员, 它与 bcl-2 有 28% 的同源性, 集中在 Bax 分子中第 98~118 位和 150~165 位氨基酸残基的 BH1 与 BH2 高保守区内。其 C 端也有疏水 aa 组成的跨膜结构, 因此, Bax- α 也是一个跨膜蛋白。Bax 的主要功能意义在于, 它具有拮抗 bcl-2 凋亡抑制的能力。Hunter 等对成纤维细胞研究证明, Bax 过表达可诱发细胞凋亡, 细胞转染实验鉴定并证明, 编码 Bax 分子中第 55~77 位 aa 序列: STKKLSE-CLKRIGDELDSNMELD 具有直接的杀伤诱导活性, 这种杀伤活性不是源于对内源性 bcl-2 的抑制作用。

近来, Farrow 等进一步研究了 bcl-2 家族蛋白控制细胞内凋亡关卡作用提示, 死亡拮抗(bcl-2、bcl-X_L、Mcl-1、A1)与死亡激动(Bax、Bad、Bak、Bik、Bid)的比值决定一个细胞是否对凋亡信号发生反应, 这一比值是通过在拮抗凋亡分子与激动凋亡分子之间经选择配对, 竞争形成二聚体决定的。例如, 死亡促进分子 Bax 形成同源二聚体, 也可同 bcl-2 或 bcl-X_L 形成异源二聚体。研究揭示, 拮抗分子(bcl-2、bcl-X_L)同 Bax 形成异源二聚体抑制细胞死亡则需要完整的 BH1 和 BH2 区。相反, 缺失分析表明, 死亡促进分子 Bax、Bak 的 BH3 区是它们同 bcl-X_L 或 bcl-2 形成异源二聚体促进细胞死亡所必不可少。但如前所述, 除 bcl-Xs 外, Bax、Bak 缺乏 BH4, 显然 BH4 并不是为 Bax、Bak 与 bcl-X_L 或 bcl-2 二聚体结合所需要, 它极有可能是在其它方面发挥功能作用。

1995 年 Boyd 等, 鉴定了一个新的可以同活存因子 bcl-2、bcl-X_L 相作用的细胞蛋白—Bik, 它也可以同病毒活存促进蛋白 EBV-BHRF1, 腺病毒 E1B-19kD 蛋白相作用。共表达实验表明, Bik 的促凋亡活性可以被 bcl-2、bcl-X_L、EBV-BHRF1、E1B-19kD 蛋白所抑制, 说明它可能是 bcl-2 家族中细胞和病毒抗凋亡蛋白的共同靶标。在结构上, Bik 缺乏 BH1、BH2 保守区, 但与 Bax 却有功能上的同源性。研究揭示, Bik 有一个与细胞死亡促进活性相关的特别结构域, 是一个与 Bax、Bak 相似 BH3 的 9 肽区, 定位在 Bik 的 61~69 位氨基酸残基(LACIGDEMD)。

如前所述, 具有 C 端信号锚泊顺序 bcl-2 家族成员是完整的膜蛋白, 主要定位在线粒体的

外膜和核孔,而以上研究确认这样一个模型,即 Bax 和 bcl-2 代表着膜结合的受体,Bid 代表着位点之间易位的死亡配体。

无独有偶,Bim 则是新近由 O'Connor 等鉴定的 bcl-2 家族中促进凋亡的又一个新成员。同任何已知的 bcl-2 家族蛋白的同源性仅是在 9 个 aa(LRRIGDEFN)的 BH3 区。它也有疏水性的 C 端,定位于浆膜,BH3 区为 bcl-2 结合及 Bim 的细胞毒作用所必需。野生型的 bcl-2、bcl-X_L、bcl-W 均可与 Bim 在体内结合,抑制其凋亡诱导活性,突变性的 bcl-2 则不可与 Bim 结合,也无调控死亡的功能。同 Bid 一样,通常也是把 Bim 看作是一个“死亡配体”,具有中和 bcl-2 家族成员中发挥抑制凋亡成员的功能。

三、细胞凋亡信号转导—死亡结构域途径

CTL 和 NK 细胞均可通过细胞介导的细胞毒性作用(CMC)诱发靶细胞的凋亡反应,此类凋亡生成途径,主要涉及的触发分子是 TNFR/NGF-R 超家族的成员:TNF-R1 和 Fas。它们都是 I 型跨膜糖蛋白的受体,此类受体的胞外区富含 Cys,其胞浆区则是一段由 60~80 个 aa 组成的独特结构,即被称之为“死亡结构域”(death domain,DD)的部分,缺失 DD 的 TNF-R1 和 Fas 则不能介导由 TNF 和 FasL 介导的凋亡。

1994 年 White 等借助遗传学方法在果蝇中分离了一种称之为 Reaper 的基因,编码一个由 65 个 aa 组成的调节分子,它可以整合来自不同信号途径的信息,进而活化凋亡程序。这个肽段对于诱导细胞死亡是必要而充分的结构。同源性分析揭示,哺乳动物细胞的 TNFR-1 和 Fas 与果蝇的 Reaper 分子之间存在同源性,这是十分有意义的。因为它不仅说明,TNFR-1 和 Fas 分子之间的同源性源自于一个共同的祖先分子,而更重要的是,此种死亡与细胞凋亡的起始有关。1995 年有 3 个研究小组,分别克隆了含有“死亡结构域”的蛋白:FADD/MORT1,TRADD,RIP。研究证明,含有完整死亡结构域的这些蛋白中的任何一个,其过度表达均会介导凋亡。FADD 是一个 23kD 的蛋白,它是 Fas、TNFR-1 凋亡诱导的共同介导分子。TRADD 大小为 34kD,它可同 TNFR-1 死亡结构域直接作用,RIP 为 74kD,是 Fas 结合的受体蛋白。对 FADD 的研究揭示其 C 端为含有可同其它分子,诸如 Fas、TRADD 死亡结构域相互作用的 DD 区,但在分子的 N 端则有一个称之为死亡效应结构域:(death effector domain,DED)的部分,它是传导凋亡信号的基元。1996 年 Mugit 和 Boldin 等发现一个可同 FADD 分子中 DED 结合的蛋白——FLICE/MACH,这个蛋白除了在 N 端有一个与 FADD 分子中的 DED 结构域外,还有一个更重要的特征是存在一段与 ICE 类蛋白酶同源性的 N 端溶蛋白片段(N-terminal proteolytic fragment),或称 FLICE 分子的前结构域(prodomain)区(即 caspase-8)。FLICE 具有切割 CPP32 底物,以及可被颗粒酶 B 活化的性质,如果将 FLICE 和 FADD 进行负显性突变,Fas、TNFR 的凋亡诱导作用即被阻断。同样,ICE 家族的抑制剂 CrmA 和 I-VAD-fmk 也会抑制 FLICE 诱导的凋亡。这是第一个把凋亡执行程序的核心机制——蛋白酶级联反应与凋亡信号事件直接联系起来的分子证据。其后,Duan 等又鉴定了一个 RADD 分子,它借助 C 端的死亡结构域同 RIP 结合,而这个分子的 N 端则惊人地与 ICE/CED-3 家族成员中人的 ICH-1 分子中的前结构域顺序同源,与 FLICE 相类似,它借助这个前结构域介导了 RADD 与凋亡蛋白酶级联反应的联系。

含有胞浆死亡结构域的 Fas 和 TNFR-1 是借助同含有死亡结构域的接头分子 FADD、TRADD 的相互作用活化细胞的凋亡机制。二者的区别是,Fas 凋亡诱导途径与其 FADD 和受体的 DD 之间作用是直接的,而 TNFR-1 和 TRAMP(TNFR 亚家族成员)凋亡诱导则是由

TRADD 间接介导的。其后 FADD 同 FLICE/MACH, 即 caspase-8 的前体形式的作用, 却是通过 FADD 的 DED 实现。caspase-8 活化后即诱发了最终可导致凋亡生成的蛋白酶级联反应。新近研究进展中, 特别引人兴趣的是 TNF 家族中的一个新成员 TNF 相关凋亡诱发放配体 (TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) 的研究发现。与 Fas 一样, TRAIL 可诱导各种转化细胞株的凋亡, 但与 Fas 和 TNF 的有限表达方式相反, TRAIL mRNA 可在各种正常组织中广泛表达, 而不能诱导这些正常组织的细胞凋亡。

潘国华及 James 等的研究表明, TRAIL 可以同死亡信号受体 DR4, 以及另一个含胞浆死亡结构域的死亡受体 DR5 结合, 并迅速诱导凋亡生成。此外, TRAIL 还可活化一个称之为假性受体 (decoy receptor) DcR1, 这一受体显示出糖磷脂锚定蛋白的性质, 它有细胞外 TRAIL 结合区, 一个跨膜区, 但是没有胞内信号区。DcR1 可抑制 TRAIL 的信号。受体 DR5、DR4 和 DcR1 之间顺序的相似性表明, 这些受体可同一个共同的配体相互作用。同时证明, DR5、DcR1 与 TRAIL 的结合是特异的。caspase 抑制剂 CrmA、DEVD-fmk、Z-VAD-trmk 均可阻断 DR5 活化的凋亡途径。FADD 的显性负突变实验表明, 它可阻断 Fas、TNFR-1 等诱导的凋亡, 但不能阻断 TRAIL 诱导的凋亡, 由此看来, TRAIL 的凋亡诱导是不依赖 FADD 的特殊途径。

在正常组织而不是肿瘤细胞 TRAIL 假受体的存在, 似乎可用正常细胞对 TRAIL 诱导的凋亡表现为抗性, 而肿瘤细胞对 TRAIL 诱导敏感来解释。作为膜锚蛋白, DcR1 在细胞表面可抑制同配体的直接作用, 这种调控模式似乎代表了一种普遍的机制, 即保护细胞免于有促进凋亡的细胞因子的可能作用。

面临新世纪挑战的中国检验医学

沈文梅 田亚平

(解放军总医院生化科, 北京 100853)

一、国际检验医学的前沿方向和面对新世纪的形势与挑战

国际上呈现检验仪器设备大型、高速、全系统化, 甚至集约化与小型、多功能急检、特检, 甚至床旁检测 (point of care) 双向发展的格局。

1. 以解决包括标本分离、自动识别、储存和转运的自动化诸多环节为前提的高技术应用于临床生化检验, 仪器设备大型、高速、全系统的自动化管理获得成功, 并形成良性发展。

2. 面对社会医疗保障的经济压力, 要求费用低、效率高, 促进临床实验室中心化, 分散实验室的合并, 重复应用的仪器及项目走向集中, 最大限度发挥资源的效能, 为广大社会成员服务的大型检验所应运而生, 迈向集约化。

3. 发展小型、多功能急检、特检的简便分析仪器以满足平、战时急救需要。干化学分析仪、生物传感器、袖珍式检测仪等相继在临床实践中应用, 尤其近年来大量床旁检验技术以其简单快速挑战着传统式的中央实验室获得飞速发展。

4. 分子生物学高技术发展并渗透应用到实验诊断领域, 揭开了检验医学的新篇章, 最近已有微型化的生物芯片技术 (microchips) 问世。该技术的发展将有可能将一个大型的实验室

微缩为一个小小的集成条而方便地用于各种检测。

5. 使用专家系统服务于临床,具有对实验室数据智能判断、解释功能,对生命攸关的实验发现可向临床医师报警或提出建议。如根据药物浓度动态监测,提出给药方案;根据电解质、血气分析等,提出重症病人监护方案等。

二、当前我国检验医学发展中值得关注的几个问题

从常规生化来说国内诸多大医院,包括军内各类总医院、各军医大学附属医院,均具有国际上先进的仪器设备,基本上能满足日益增长的临床需要。当前急切需要解决的领域是:

1. 分析前标本的质量得不到保证,缺乏全方位全员的质量控制,长久的运行反馈时间(turn around time)影响着检验质量,人为误差的发生不能杜绝,先进仪器的效率受到很大影响。

解决措施:

(1) 实行分析前、中、后质量的全面管理。有步骤地推行真空采血技术,实行样品采集的标化管理,规划开展分析前后计算机管理,包括实现标本的条码识别。作为医院检验信息中心,检验科一定要使用计算机管理并全院联网。卫生部临床检验中心和中华医学会检验学会正在共同组织实现国内实验室联网,信息共享,继之达到国际联网,与国际接轨。

(2) 切实完善室内质量控制和室间质量考评制度及质量管理体系。经济与质量的关系应该质量始终是第一位的。特别要抓好包括临床医师、护士和实验室的医技人员在内的全方位全员质量控制制度。缩短运行反馈时间,有序地加快往返速度,提高检验质量。

(3) 床旁检验(或称快速检验)要在有严格的质量管理和控制条件下在 ICC, CCU、急诊室、特殊保健点等应用。

总之,质量是衡量实验室最重要的因素,不断加强提高实验室的全面质量管理,以满足临床和病人需要,提供有用,准确,可靠和及时的信息。实验室的服务质量直接关系到整个医疗水平的提高和疾病防治的效果。

2. 在检验医学新旧模式转变过程中缺乏高水平专业人员,局限于技术工作多,而医学思维参与减少,有误入单纯检验的危险,影响检验医学学科的长远发展。

新旧模式比较

项 目	传 统 模 式	现 代 模 式
仪 器	显微镜、比色计、培养箱等	各种自动分析仪
人 员	多	少
效 率	低	高
质 量	个人因素	管理水平
技 术	建立、发展、改进方法和技术	按标准操作程序

近代临床生化检验四要素为:方法、仪器、试剂和检验操作人员,而人员是掌握前三者有主观能动性的最重要的要素。有的新参加工作的人员只从表面现象看问题,错误认为,当今自动化分析和配套试剂盒的应用,人只是开仪器、放试剂、出结果和发报告的简单劳动力,这是危险的想法,将贻误人才的培养,最后损害学科的发展。

随着医学科学技术的发展,检验医学同样面临着知识更新的严峻挑战,呼唤着造就适应新型模式开拓进取迈向新世纪的优秀中青年人才。