

学术论文集

中国医学科学院建院30周年
中国协和医科大学建校70周年

纪念

学术论文集

中国科学技术出版社

中国科

R-63/X51

R-53
XSL

070164-66

3

中国医学科学院建院30周年 纪念
中国协和医科大学建校70周年

學術論文集

THE 30TH ANNIVERSARY OF THE FOUNDING
OF THE CHINESE ACADEMY
OF MEDICAL SCIENCES
THE 70TH ANNIVERSARY OF THE FOUNDING
OF THE PEKING UNION MEDICAL COLLEGE
COLLECTION OF SCIENTIFIC PAPERS

中国科学技术出版社

内 容 提 要

本书收集了中国医学科学院、中国协和医科大学为纪念院校庆由该院校20个专题委员会及各院所组织撰写的78篇学术论文摘要,其中包括基础医学、临床医学、药学、预防医学以及有关新仪器、新技术等方面的新成果、新进展。这些论文具有较新的科研思想、科研内容和较为成功的科研成果,反映出中国医学科学院和中国协和医科大学的科学水平。

本书对生物学界、医学界广大科技人员、临床工作者以及高等医学院校师生有一定的启迪和教益。

2490/36
00

中国医学科学院建院30周年 纪念
中国协和医科大学建校70周年
学 术 论 文 集
责任编辑:小天

*

中国科学技术出版社出版(北京海淀区白石桥路32号)
新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售
中国科学院印刷厂印刷

*

开本: 787×1092毫米1/16 印张: 16.25 字数: 292千字
1987年12月第1版 1987年12月第1次印刷
印数: 1—2 200册 定价: 3.30元
统一书号: 14252·1101 本社书号: 1609
ISBN 7-5046-0017-2/R·2

序

今年9月中国医学科学院、中国协和医科大学举行院校庆活动。我表示热烈祝贺。

中国协和医科大学是一所在国内外有较高声誉的大学，建校70年来，为我国培养了不少著名的医学科学家，他们在我国医学科学事业的各个领域都做出了有益的贡献。

中国医学科学院是在新中国成立之后建立的，它不仅在科研、教学、医疗本身的工作中做出了较大的成绩，而且，还为全国培养了一批有较高学术水平的人才，这为我国医学科学事业的发展创立了一个良好的基础。

值此院校庆之际，组织撰写了具有较高水平的78篇论文，并摘要汇编成册，其中包括基础医学、临床医学、药学、预防医学以及有关新仪器、新技术等方面的新成果、新进展。这本书学术思想新颖，学术内容丰富，学术水平较高，是一本读后感到令人鼓舞的科学著作。

殷切希望中国医学科学院和协和医科大学的同志们在为祖国医学事业的发展方面取得新成就。

钱信忠
一九七九年六月

目

录

基 础 医 学

食管癌组织中 H-ras 基因的钓取和结构分析	(3)
Eco RI 限制及修饰酶基因的克隆和高效表达研究	(4)
染色体畸变率、脆性部位和肿瘤遗传易感性的检测	(5)
中国人 β 地中海贫血的研究之二——中国人 β 地贫基因 的一种新类型.....	(7)
中国人 α -地中海贫血基因型及其早期产前诊断	(9)
酶标霍乱毒素 (CT-HRP) 及酶标霍乱原 B 亚单位 (CB-HRP) 用 作神经解剖学探针.....	(10)
中国南方汉族人群 HLA 抗原分布概貌.....	(11)
两个小鼠白血病模型及其体外细胞株的建立和生物学特性的研究...	(12)
胃肠激素的生理和病理生理研究.....	(13)
中枢不同核团中痛兴奋和痛抑制神经元对痛觉的调制作用.....	(14)
雌性恒河猴月经期内宫颈粘液之排卵线,聚丙烯酰胺凝胶电泳分析, 粘蛋白含量测定及血清雌二醇含量测定——排卵时间之判定法	(15)
恒河猴精浆中果糖含量之变异.....	(16)
活体微循环、大循环多参数同步监测及电子计算机数据分析.....	(17)
中国医学科学院淋巴细胞杂交瘤研究工作进展.....	(18)
骨髓增生异常综合征(MDS或白血病前期)病态造血及演变的研究...	(20)
单采血浆的研究.....	(21)
离体心脏缺氧损伤的功能、代谢和形态改变及其相互关系的研究...	(22)
小剂量阿斯匹林对冠心病患者体内 PGI_2 、 TXA_2 生成 以及血小板聚集的影响.....	(23)
动脉壁蛋白聚糖与动脉粥样硬化斑块形成关系.....	(24)
树鼯高密度脂蛋白(HDL)防止动脉粥样硬化斑块形成的研究.....	(26)
酪氨酸及其类似物对黄体孕酮分泌功能的影响.....	(27)
树鼯病毒的研究.....	(28)
大、小鼠病毒监测方法的研究和应用.....	(29)

0376051-88/5/6-3.302

我国首见的猪小孢子菌所引起的头癣(附扫描电镜观察).....	(30)
肿瘤细胞诱发微血管生成动物模型的建立.....	(31)
噁醇酯 (TPA) 对人白血病细胞的诱导分化作用及其临床意义.....	(32)
LAK 细胞的抗肿瘤抗转移作用	(34)
人血清中 CEA 测定用的单克隆抗体、固相、双位点免疫放射分析法	(35)
红细胞膜与溶血——阵发性睡眠性血红蛋白尿症 溶血机理的探讨.....	(36)
成份血的制备和临床应用.....	(37)
医疗照射引起的我国人群的辐射照射.....	(38)
中国医用诊断 X 线工作者受照射剂量及其对健康的影响.....	(39)
单道感应式人工耳蜗的研制与临床应用.....	(42)

临 床 医 学

中国医学科学院研究活血化瘀治则的成就.....	(45)
高血压的临床研究工作.....	(46)
冠心病临床病理研究.....	(47)
抗核抗体谱及其临床应用的研究.....	(48)
先天性心血管畸形形态分类.....	(50)
先心病并发重度肺动脉高压的手术指征——143 例临床分析.....	(51)
外科病人的“完全胃肠道外营养”支持及其改进.....	(52)
阜外医院心脏外科的进展与现状.....	(53)
脊柱侧弯的手术治疗 218 例.....	(54)
胰岛素瘤的研究.....	(55)
胰腺癌的临床研究.....	(56)
白血病临床与实验研究新成就.....	(57)
我国恶性淋巴瘤类型分布、发病与预后因素以及血清中 人 T 细胞病毒抗体的研究	(59)
垂体瘤诊断和治疗的研究.....	(61)
尿道下裂手术适应症的选择及阴囊隔岛状皮瓣解剖学的选择.....	(62)
一期全耳廓再造及其同期听力重建的研究.....	(63)
产前诊断的研究.....	(64)
根治绒毛癌.....	(65)
子宫颈癌的放射治疗.....	(66)

重症肌无力 (MG) 的研究	(67)
眼底病的临床研究	(68)
大疱性疾患的研究进展	(69)
某些皮肤病中郎罕细胞的观察	(70)
临床医学的一个新领域——开展稳定同位素临床应用的概况	(71)

预 防 医 学

新中国防治性病的基本经验	(75)
坚持科研与防治工作相结合为我国在本世纪末消灭麻风病作贡献	(76)

药 物 学

新抗生素研究的进展	(79)
生物技术促进抗生素的研究和开发	(81)
新药山莨菪碱 (654 及 654-2) 的研究	(82)
海南粗榧的研究	(83)
治慢性肝炎新药联苯双酯 (DDB) 的药理作用及临床用途	(84)
药用植物沙棘的研究	(85)
西洋参不同生育期根的增长动态及人参皂甙含量变化	(86)
砂仁基地的建立与科技扶贫致富	(87)
五味子的抗活性氧自由基作用	(88)
胺碘酮的临床药理研究	(90)
血卟啉衍生物激光诊治恶性肿瘤的研究	(91)
雷公藤抗炎免疫及抗生育活性成分的筛选	(92)

新技术,新仪器,新材料的研制

心血管影像学 and 介入性技术应用研究的进展	(95)
医学显微镜图象的计算机处理与分析	(97)
临床生化测定试剂盒的研制和应用	(98)
电子计算机在医学病毒学研究中的应用	(99)
双腔可卷式主动脉内气囊泵的研究	(101)
北京牛心包瓣体外、体内测试流体力学性能实验研究	(102)
国产电镜在医学病毒学研究中的应用	(103)

基础医学

食管癌组织中 H-ras 基因的钓取和结构分析

肿瘤研究所 丁少宏 王志华 卢欣
李伟 吴旻

食管癌是我国高发的癌症之一。通过从食管癌中分离转化基因,搞清其结构改变及活化机理,以研究环境因素和遗传因素在食管癌发生中的作用,有助于探索防治食管癌的途径。我们分别构建了正常食管粘膜和食管癌组织的基因文库,并以 H-ras 基因为探针,对食管癌组织基因文库进行筛选。对阳性克隆的结构进行分析。在重组体噬菌体克隆 ECGL-1-3 中,插入的人 DNA 片段长 17.2 Kb。用限制性内切酶 Bam HI 酶切后,形成 4 个片段,分别长为 7.5 Kb、6.4 Kb、2.1 Kb 和 1.2 Kb。其中与 H-ras 基因探针杂交的片段为 7.5 Kb。表明在 ECGL-1-3 中,确实包含了食管癌组织中的 H-ras 基因。对另一个重组体噬菌体 ECGL-1-1 DNA 的酶谱分析结果则表明,在插入的人 DNA 中,有两个与 H-ras 基因探针杂交的片段,分别长 8.0 Kb 和 6.6 Kb,显示出 H-ras 基因具有限制性内切酶 Bam HI 酶切片段长度的多态性。在对其它 4 例食管癌组织 DNA 以及 8 例正常人外周血淋巴细胞 DNA 的分析结果也证实了这一点, H-ras 基因片段长度范围在 6~9Kb。值得注意的是,国内外已报道的,用 DNA 转染方法分离出的 H-ras 基因均为 6.6 Kb,这是否提示出 H-ras 基因的某些限制性等位片段与 H-ras 基因的转化活性有关? 值得深入研究。

用重组体噬菌体 ECGL-1-1 和 ECGL-1-3 DNA 以及构建文库所用的食管癌组织 DNA 体外转染小鼠 3 T 3 细胞,初步结果表明所用的 DNA 均不能使 3 T 3 细胞发生恶性转化。一般认为, H-ras 基因的转化活性是由于其编码顺序中 12 位密码子的点突变造成的。为此,我们利用限制性片段长度多态性 (RFLP,) 方法,对 ECGL-1-1 和 1-3 DNA 进行分析。结果表明,分离出的 H-ras 基因不同等位片段中,均未出现 12 位密码的点突变。直接检测另一例食管癌组织 DNA,也未发现有 12 位密码的点突变。H-ras 基因的转化活性与其 RFLP, 和第 12 位密码子点突变的关系,以及在食管上皮癌变中的作用,有待进一步研究。

EcoRI 限制及修饰酶基因的克隆和 高效表达研究

基础医学研究所 陈树滋 强伯勤
徐勤学 梁植权

限制性内切酶是进行基因分析和 DNA 重组必不可少的工具。EcoRI 是最常用的酶之一。从酶的生产菌株 *E. coli* RY 13 中纯化了一种分子量约为 9 Kb 的质粒 DNA, 并借 Pvu II 和 BstNI 联合酶解, 分得一个含限制和修饰酶基因的片段 (~2.2 Kb)。片段用 Klenow 酶补齐末端后, 经平端连接插入 pBR 322 的 Hind III 和 Bam HI 位点。重组质粒转化到 *E. coli* RRI 菌中, 用噬菌体 λ vir 或 T₄(C) 的限制-修饰实验筛选含酶基因的克隆。获得的阳性克隆经检测具有 EcoRI 酶活力, 其产量与天然菌株相当。从阳性克隆抽提到的质粒命名为 pRI₁, 经酶谱分析证实重组质粒恢复了 Bam HI 位点。

从表达型载体 pGW₁₀ 上切割出含 P_L、P_R 及 cI⁸⁵ 基因的 λ DNA 片段, 将其插入到 pRI₁ 的 EcoRI 限制和修饰酶基因的上游 (Bam HI 位点), 借 P_L 启动子进行酶基因的高效表达; 重建质粒转化至 RRI 中, 筛选恢复四环素抗性 (Tc^r) 的阳性克隆, 并用温度存活试验证实阳性克隆株含有 cI⁸⁵ 基因。克隆株中重组质粒 pGI 被抽提后进行酶谱分析, 表明 pGI 含有 EcoRI 限制和甲基化酶基因以及 P_L 启动子等片段。克隆株的 EcoRI 及其甲基化酶活力经检测分别比天然株 RY 13 高 100 倍和 33 倍以上。结果表明两种酶活力均获得高效表达, 比 Cheng 等(1984 年)用 P_L 启动子的 EcoRI 高效表达水平高 3 倍, 和 Botterman 等(1985 年)报道的用 P_L 及 Lac Z 启动子的高效表达结果相一致, 均提高 EcoRI 活力 100 倍, 本法比后者简便易行, 而甲基化酶可获高效表达水平。构建成的高效表达菌种可同时用于 EcoRI 限制酶和甲基化酶的大量生产。

染色体畸变率、脆性部位和肿瘤 遗传易感性的检测

肿瘤研究所 胡楠 王秀琴
徐昕 吴旻

恶性肿瘤这一组疾病的发生具有多因素、多阶段、多途径的特点,其中绝大多数(包括食管癌)是环境因素作用于遗传物质的结果。因此,肿瘤预防不能单纯依靠对环境因素的控制。如果能从人群中检出易患者,首先对这部分人进行预防干预,取得成效,逐步推广,才是经济、有效和切实可行的防癌策略。为建立检测肿瘤易患个体的指标,我们应用改良的外周血淋巴细胞培养方法(即采用低叶酸、低小牛血清,高 pH 值的培养液,延长培养时间至 96 小时)首次对 8 组不同人群(包括恶性肿瘤病人 173 例,7 个癌家族的正常成员,7 个食管癌高发及 5 个低发家族的正常成员,有肿瘤家族史的正常人以及正常对照等,共计 390 人)同时进行了染色体畸变率 (Chromosome aberration rates, 简称 CAR) 和脆性部位 (fragile site, 简称 fra) 检测。主要结果如下:

(1) 肿瘤病人组、癌家族正常成员组,正常对照组的 CAR 分别为 9.58%, 8.07%, 1.1%; 食管癌高发家族及低发家族正常成员组的 CAR 分别为 5.87%, 0.91%。经统计学处理,肿瘤病人组的 CAR 与正常人的对照,癌家族正常成员组的 CAR 与正常人的对照,食管癌高发及低发家族正常成员组的 CAR 之间的差异均有高度显著性 ($P < 0.01$)。

(2) 肿瘤病人组,高癌家族正常成员组,有癌家族史的正常人组以及正常对照组 fra 检出率分别为 84.6%, 75.0%, 42.9%, 和 7.1%。

(3) 肿瘤病人组中所携带的 51 种 fra 中有 38 种与癌断点相关,有 17 种与已定位的癌基因接近。

(4) 高癌家族正常成员 106 人中有 38 人 $CAR \leq 3\%$, 不携带 fra, 有 68 人的 $CAR > 3\%$ 且携带 fra。

得出下列结论: (1) 应用改良的人外周血淋巴细胞培养方法进行 CAR 检测, 不仅可使肿瘤病人与正常人之间 CAR 的差异明显加大, 还可使癌家族正常成员组与正常对照组的距离亦拉开。

(2) 肿瘤病人的 CAR 和 fra 检出率显著高于其正常对照,他们所携带的 fra 大多与癌断点有关。

(3) 高癌家族成员 CAR 升高主要由遗传决定。

(4) 高癌家族的正常成员可分为两类:一部分人的 CAR 在正常值范围内且不携带 fra;另一部分成员的 CAR 超出正常值,与癌病人接近亦携带脆性部位,他们有可能是肿瘤易患个体。

(5) 应用改良的人外周血淋巴细胞培养方法检查 CAR 和 fra,可能有助于检出肿瘤高发区和癌家族的易患个体。

中国人 β 地中海贫血的研究之二

——中国人 β 地贫基因的一种新类型

基础医学研究所医学遗传室 黄尚志 罗会元

Johns Hopkins 医学院儿科 Kazazian H. H. Jr.

在我国的 β 地贫患者(华侨)中,已发现 6 种 β^T 基因(β 地贫基因), 7 种 β 基因簇限制酶切位点单体型(分属 3 种 β 基因框架型)。在这 7 种单体型中,通过寡核苷酸探针杂交法,已证实存在 3 种 β^T 基因,即 $-28 A \rightarrow G$, IVS-2 nt 654C $\rightarrow$ T, 和密码子 41/ -42 TCTT (Kazazian, H. H. Jr. 等,未发表资料)。在特定的群体中,某一种 β^T 基因常与特异的单体型相关。根据这一现象,我们对一个 β^T 基因(中国人单体型 6, β 基因框架型 2)经克隆化分离后,进行了测序,发现它是中国人中的一种新类型 β^T 基因。

自患者白细胞中提取基因组 DNA,用 Hind III 酶切后,分离含 β^T 基因的 7.5Kb 片段,并重组入 Charon 28 噬菌体。转染大肠杆菌后,用 β 基因探针进行原位杂交,筛选阳性的噬菌斑,加以扩增后,提取其 DNA。用 Pst I/Bgl II 酶解重组噬菌体 DNA,并与经 Pst I/Bam HI 酶解的 M13 mp19 DNA 连接,以进行双脱氧末端终止法测定 β 基因的序列。测序所用的 6 种人工合成 19 聚寡核苷酸引物与 β 基因中及 5' 端的 6 个序列呈互补关系: 一个序列的中点位于 TATA 盒上游 230 bp 处;其它的为 TATA 盒, IVS-1 nt1, 密码子 39, 密码子 71 以及 IVS-2 nt 654。用这 6 种引物可全部分析 β 基因的 3 个外显子,外显子与内含子的切接点, IVS-1, IVS-2 与 β 基因上游的部分核苷酸序列。

经过测序发现本例 β 基因的 3 个外显子, IVS-1 与 IVS-2 的序列皆无异常。由于本例的 β^T 基因属 β 基因框架型 2,其特点是具有 IVS-2 nt 74 G $\rightarrow$ T 的点突变,但这一突变并不引起表型异常。进一步的检查发现,在 β 基因上游,也即加帽部位 5' 端-29 位处有一个点突变 A $\rightarrow$ G。这一突变位于 TATA 盒内,肯定是导致 β^T 地贫的根本原因。这一 β^T 基因与中国人中曾发现的 6 种 β^T 基因都不同,是中国人中的一种新 β^T 基因。但在黑人中,它早已被发现,并与黑人单体型 1 和 7 相关(皆属 β 基因框架型 1)。在具有不同染色体背景的两个种族中,发现相同的 β^T 基因,说明它的起源是多中心的,是互不相关的。

迄今在不同种族中已发现 37 种 β^T 基因。近年来为进一步发现新类型

的努力收效不大。自 1984 年 5 月以来只发现了 6 种。有人认为 β 基因的序列中,可能只有有限的部位易产生突变,因此新的 β^T 基因可能所剩不多。本例的 β^T 基因也存在于黑人中,其它还有几种也可在不同种族中出现,如中国人与印度人共有的 β 41/42—TCTT 与 β IVS-1 nt 5 (G $\rightarrow$ C); 希腊人与北欧人共有的 β IVS-1 nt 5 (G $\rightarrow$ T)。若 β 基因序列中只有有限的部位易出现突变,就可以解释为什么同一种 β^T 基因可在不同染色体背景或不同种族中出现。

中国人 α -地中海贫血基因型及其 早期产前诊断

基础医学研究所 吴冠云 等

α -地中海贫血是一类遗传性血液病,由于 α -珠蛋白基因的缺失或结构改变而引起的,在我国南方相当常见。目前尚无有效治疗方法,因此开展产前诊断,控制患婴出生是预防和减少该病的重要措施。

应用限制性内切酶图谱和 α 、 ζ 两种基因探针进行了广东、广西、四川 65 例血红蛋白 *H* 病患者及部分家系的 α -珠蛋白基因分析。结果表明中国人的 α -地贫的基因型比较复杂,非缺失型占有相当比例,缺失型中以右侧缺失为主。3 省的基因型类型和各类型的百分数基本相同。 α -地贫 1 和 α -地贫 2 的发生频率近似,并发现一个染色体上有三个 α -基因的一个家系。继而,采用妊娠初期吸取绒毛滋养细胞技术和上述分析方法进行了 33 例早期产前诊断并在产后进行了验证,除一例在妊娠 3 个月末因子宫出血而终止妊娠外,其它均获得满意的结果,其中 8 例为正常胎儿,15 例为 α -地贫 1 杂合子,3 例为非缺失型杂合子;6 例 Bart's 水肿胎儿及 1 例严重的 *Hb H* 病胎儿,都及时进行了人工流产。

酶标霍乱毒素 (CT-HRP) 及酶标霍乱原 B 亚单位 (CB-HRP) 用作神经解剖学探针

基础医学研究所 万选才

以外源性的辣根过氧化物酶 (HRP) 经轴浆运输而标记神经元的神经解剖学探针是70年代出现的新技术,对神经联系的束路学做出了重大贡献。但单纯游离的 HRP (FHRP) 因与神经膜没有特异亲和性,故胞摄的效率极低。70 年代末, Gonatas 提出与神经膜有特异亲和力的麦芽凝集素结合 HRP (WG-HRP) 是最灵敏的神经解剖学探针。1981 年我们首次确定了 CT-HRP 与 WG-HRP 及 FHRP 对神经元标记的灵敏度比值是 104:60:1。1983 年又在国际上首次提出: 无毒的 CB-HRP 是最灵敏的神经解剖学探针,其灵敏度比值提高到了 134,较西方流行使用的 WG-HRP 提高了一倍,并确认了 CB-HRP 是 CT-HRP 的主要有效成份。最灵敏的、无毒性的 CB-HRP 的应用,给神经解剖学及神经生物学的实验研究打开了新的前景。应用 CT-HRP 或 CB-HRP,我们在神经解剖学上首次发现躯体运动神经元、植物性节前神经元及下丘脑大细胞神经分泌神经元等都具有传统高尔基方法未曾显示的树突。我们把这类新发现的树突称之为嫌高尔基树突 (GBD),传统高尔基方法能显示的树突称之为亲高尔基树突 (GLD)。诺贝尔奖金获得者 Hubel 把百余年间以高尔基方法所集累的神经解剖学资料称之为高尔基解剖学,看作是当代神经科学的基石。故 GBD 的发现是神经组织学及高尔基解剖学方面的一个突破。GBD 的发现大大扩展了中枢回路网络的范围,即除传统的主要位于灰质核团内、神经元胞体及 GLD 上的“核心回路”之外,还有位于大量 GBD 上的“旁侧回路”。两种树突、两种回路的学说,为神经解剖学、神经生理学的研究开辟了新领域,带来了新前景,因而受到了国内、外同行专家的广泛重视。

在神经细胞生物学方面,万选才等以实验证实:神经膜上与 CB 特异性结合的 GM_1 (单涎酸神经节苷酯)受体,在 CT-HRP 或 CB-HRP 的标记下形成 GM_1 -CB-HRP 受体内吞小体。它们在细胞内运输过程中是一种接近生理性的过程。在轴浆的逆行运输中其速率是 190—206 毫米/天(属快相);在树突运输中其速率是 1.0—1.5 毫米/天(属慢相)。内源性的 GM_1 在树突内的运输中可能有重要作用,因为 FHRP (即使剂量很大)在核外树突中几乎没有树突运输。所以,生理性的 GM_1 树突流的发现和证实对树突的细胞生物学具有基本的重要意义。

此项工作曾获 1984 年卫生部科研成果甲级奖及 1985 年国家科学技术进步二等奖。