

863

生物高技术丛书

# 基因治疗

顾健人 曹雪涛 主编



科学出版社

“863” 生物高技术丛书

# 基因治疗

顾健人 曹雪涛 主编

科学出版社

2001

## 内 容 简 介

本书是“863”生物高技术丛书之一。全书共分19章,系统介绍基因治疗的基本原理、研究方法及临床应用,内容包括:基因治疗的各类病毒载体和病毒载体的构建、特点、制备和应用,基因治疗的各种应用途径、原理与效果,特别是深入介绍肿瘤、遗传性疾病、心血管病、神经系统疾病,以及HIV感染等的基因治疗的现状、存在问题及研究前景。本书既反映当前国际上基因治疗研究的前沿进展,又展现了我国学者在基因治疗研究领域所取得的成绩。

本书可供生物学、基础与临床医学、药学等方面的教学、科研人员、研究生和临床医生参考。

### 图书在版编目(CIP)数据

基因治疗/顾健人,曹雪涛主编. —北京:科学出版社,2001.2  
(“863”生物高技术丛书)

ISBN 7-03-009076-4

I. 基… II. ①顾…②曹… III. 基因治疗-研究 IV. R394

中国版本图书馆CIP数据核字(2000)第84722号

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号  
邮政编码:100717

新蕾印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2001年2月第一版 开本:787×1092 1/16

2001年2月第一次印刷 印张:21

印数:1—3 000 字数:465 000

定价:42.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换(北燕))

## “863”生物高技术丛书编辑委员会

丛书主编：

侯云德 强伯勤 沈倍奋

丛书编委会(按汉语拼音排序)：

陈永福	陈章良	陈竺	丁勇	顾健人	侯云德
黄大昉	贾士荣	李育阳	刘谦	卢兴桂	马大龙
强伯勤	沈倍奋	唐纪良	许智宏	杨胜利	赵国屏

## 《基因治疗》编著者

### 主 编:

顾健人 中国工程院院士 上海市肿瘤研究所  
曹雪涛 教 授 中国人民解放军第二军医大学

### 编 者 (按姓氏笔画排序):

于益芝 中国人民解放军第二军医大学  
毛 宁 中国人民解放军军事医学科学院  
任常山 中国医科大学  
伍志坚 中国预防医学科学院  
刘德培 中国医学科学院基础医学研究所  
汤 健 北京大学医学部  
何 龙 中国人民解放军第二军医大学  
吴 旻 中国医学科学院肿瘤研究所  
吴小兵 中国预防医学科学院  
张 毅 中国人民解放军军事医学科学院  
杨安钢 中国人民解放军第四军医大学  
陈诗书 上海第二医科大学  
林 晨 中国医学科学院肿瘤研究所  
郑仲承 中国科学院上海生物化学研究所  
娄永华 中国人民解放军第二军医大学  
郭子宽 中国人民解放军军事医学科学院  
钱关祥 上海第二医科大学  
顾健人 上海市肿瘤研究所  
曹雪涛 中国人民解放军第二军医大学  
薛京伦 复旦大学  
鞠佃文 中国人民解放军第二军医大学

11/10/05



## 丛书序 I

生物技术是 20 世纪末期,在现代分子生物学等生命科学的基础上发展起来的一个新兴独立的技术领域,已被广泛应用于医疗保健、农业生产、食品生产、生物加工、资源开发利用、环境保护,对农牧业、制药业及其相关产业的发展有着深刻的影响,成为全球发展最快的高技术之一。在近 20 余年的时间里,各种生物新技术不断涌现。70 年代创建了重组 DNA 技术和杂交瘤技术之后,动植物转基因技术、细胞大规模培养技术,以及近几年的基因组学、蛋白组学、生物信息学、组合化学、生物芯片技术和自动化药物筛选技术等相继发展起来。可以说,生物技术的范围在不断地扩展,进入了蓬勃发展的新阶段。

我国的生物技术在“国家高技术研究与发展(863)计划”的支持下,经过 15 年全国生物技术科技人员的努力拼搏,在农业生物技术和医药生物技术的研究和开发方面都取得了很大的进展。一方面,我们在研究上取得了一批国际影响的创新成果,并获得一批拥有了自己知识产权的专利;另一方面,在开发上已有一批生物技术产品进入市场,还有相当一批产品正在研究开发中;海洋生物技术和环境生物技术也已起步。目前,生物技术研究产业化已引起了全社会的关注,并将成为我国 21 世纪的一个新兴支柱产业。

在辞别 20 世纪,迈入 21 世纪之际,“863”计划生物领域专家委员会回顾我国生物技术发展历程,展望生物技术发展前景,编写了“‘863’生物高技术丛书”。借此机会,我希望所有从事生物技术研究 and 开发的科技人员,要进一步团结拼搏,增强创新意识,注重成果转化,为我国生物技术不断发展壮大做出新的贡献!

科学技术部 部长 

2000 年 7 月 15 日

## 丛书序 II

生物技术是 20 世纪末人类科技史中最令人瞩目的高新技术,为人类解决疾病防治、人口膨胀、食物短缺、能源匮乏、环境污染等一系列问题带来了希望。国际上科学家和企业家公认,信息技术和生物技术是 21 世纪关系到国家命运的关键技术和作为创新产业的经济增长增长点。

生物技术是指有机体的操作技术。它从史前时代起就一直为人类所开发利用,造福于人类。在我国的悠久历史中,传统的生物技术在经济的发展中一直起重要作用,特别是农业。据传,在石器时代的早期,神农氏曾传授人民如何种植谷物,并实行轮作制度;在石器时代的后期,我国早就善于酒精发酵;在公元前 221 年的周代后期,我国就能做豆腐并酿制酱油和醋,其所用的基本技术沿用至今。公元前 200 年,在我国最早的诗集——《诗经》中就提到过采用厌氧菌进行亚麻浸渍处理。早在 16 世纪,我国的医生就知道,被疯狗咬可以传播狂犬病。公元 10 世纪,就有了预防天花的活疫苗,到了明朝(1368~1644),这种疫苗就广泛用于大量人群接种,此后,这种疫苗接种技术通过有名的丝绸之路传入欧洲国家。

1953 年 Watson 和 Crick 提出了脱氧核糖核酸(DNA)的双螺旋结构模型,阐明了它是遗传信息的携带者,从而开辟了现代分子生物学的新纪元。DNA 分子是所有生命机体发育和繁殖的蓝本。众所周知,一切生命活动主要是蛋白质的功能,而蛋白质是由基因编码的。60 年代初就破译了“遗传密码”。生命现象千姿百态,但生命体的本质却有高度的一致性。它们的蛋白质都是由 20 种氨基酸以肽链连接而成,核酸都由 4 种核苷酸以磷酸链构成,其遗传密码在整个生物界也基本一致。于 70 年代,科学家们发展了一种新技术,也就是众所周知的 DNA 重组技术。它向人们提供了一种手段,人们可以在试管内,根据人们的意愿来操作基因、改造基因,新的基因信息可以转入一种简单的生命体中,如大肠杆菌,或转入另一种机体,借以提供一种手段来改造谷物和家畜品种,或生产有效药物,制作疫苗和一系列自然蛋白质,或进行基因治疗。显然,新生物技术是一场革命,是生产力的一次解放,被认为是 20 世纪人类的一项最伟大贡献,它必将深刻地促进世界经济的发展。

广义的新生物技术包括基因工程、细胞工程、发酵工程和酶工程,但新技术的核心是基因工程技术,它能带动其他生物技术的发展,最具有革命性。

近 20 年来,国际上生物技术飞跃发展,特别是基因操作技术、生物治疗技术、转基因动植物技术、人类和其他生命体基因组工程、基因治疗技术、蛋白质工程技术、生物信息技术、生物芯片技术等。生物技术的创新正在带动着生物技术巨大产业的发展,它包括基因药物、重组疫苗、生物芯片、生物反应器、基因工程抗体、基因治疗与细胞治疗、组织工程、转基因农作物、兽用生物制品、生物技术饲料、胚胎移植工程、基因工程微生物农药、环保、海洋生物技术,以及现代生物技术对发酵、制药、轻工食品等传统产业的改造等领域。

目前,生物技术产业与信息产业相比较还处于发展初期,至 1998 年全世界共有生物技术公司 3600 余家,主要集中在美国和欧洲,其中年产值超过 10 亿美元的有约 20 家。

生物技术产业在 20 年中市场总值增加了 50 多倍;涨幅最快是在近 10 年,例如美国在 1980 年生物技术产品的销售额还处于零增长,1991 年达到 59 亿美元,1996 年为 101 亿美元,1998 年增至 147 亿美元;目前,生物技术仍保持 25% 左右的增长速度,20% 左右的融资率和 12.5% 就业增长率以及 8.76% 平均股市涨幅。另一方面,也要看到,美国的 1300 余家生物技术公司中上市公司为 300 家,而赢利的公司约为 20 家,这是由于生物技术产品的研究和开发周期较长,因此从整体看生物技术产业还处在投入阶段。从另一方面来看,尽管美国公司的赢利公司不多,但赢利公司的数量却在稳步上升。

1999 年全球生物技术产品的总销售额约为 500 亿美元,而产生的间接经济效益超过 3000 亿美元,全球有一半以上的人直接享用过生物技术产品。其主要产品为医药产品、农产品和食品。

我国自 1986 年实施“863”计划以来的 15 年中,现代生物技术的开发研究与产业化进入飞速发展阶段:二系法杂交稻的开发与推广对我国的粮食增产起了重要作用,2000 年已推广 5000 万亩以上。1993 年我国第一例转基因作物抗病毒烟草进入了大田试验。1997 年第一例转基因耐贮存番茄获准进行商品化生产,至 1999 年 5 月共有 6 种转基因作物其产品投放市场。2000 年我国转基因抗虫棉花种植面积超过 550 万亩。1990 年我国研制了第一例转基因家畜,1991 年山羊克隆获得成功,生物技术饲料添加剂已经实现了规模化生产。我国自 1989 年第一种基因药物——重组  $\alpha 1b$  干扰素获准投放市场以来,至 1999 年我国已有 18 种基因药物和疫苗获准进行商业化生产,另有 26 种基因药物处于临床前或临床 I、II 期试验,我国生物技术医药产业已初具规模。我国已列为人类基因组计划国际大协作的成员国,承担完成 1% 的任务,美、英、日、法、德、中科学家于 2000 年 6 月 26 日宣布人类基因组全部 DNA 序列的工作框架图已经完成。我国在国际上首先发现神经性耳聋的基因,基因治疗已有 4 个项目进入临床试验阶段;生物芯片技术的开发研究与产业化正在与国际上同步发展。15 年来我国在生物技术领域中取得的成就是举世瞩目的,同时还培养了一大批中青年科技人才,为下世纪初 S-863 计划的实施和生物高技术产业化奠定了扎实的基础,也将为下世纪初我国的经济建设做出应有的贡献。

本丛书是在科学技术部中国生物工程开发中心、“863”计划生物技术领域专家委员会的领导下,由在第一线从事“863”生物高技术研究开发的科技人员撰写的系列丛书。本丛书包括了农、医生物技术的各个方面,不仅基本上概括了近 10 年来国际上的研究进展和发展趋势,而且还全面反映了我国“863”计划实施 15 年来在生物技术领域取得的进展和成果。本丛书的出版无疑将进一步推动我国生物技术开发研究和产业化的进程,促进我国经济的持续发展。同时,本丛书也是培养新一代青年生物技术科学家的重要教科书。



2000 年 1 月 16 日



## 前 言

本书由我和曹雪涛教授共同负责主编，由承担我国生物高技术领域基因治疗有关研究项目的科学家们负责各章节的撰写。他们长期以来在基因治疗研究中辛勤耕耘，做出了重要贡献。其中一批青年科学家也参加了编写，反映了新世纪的希望。

全书共分 19 章，系统介绍基因治疗的基本原理、研究方法与临床应用。内容包括：基因治疗的各类病毒载体的构建、特点、制备和应用，基因治疗的各种应用途径、原理及其效果，特别是深入介绍肿瘤、遗传性疾病、心血管病、神经系统疾病，以及 HIV 感染等的基因治疗的现状、存在问题和研究前景。

本书保持了各位作者各自的写作风格，既反映出当前基因治疗研究领域的前沿和进展，又体现了十多年来我国科学家的辛劳成果。我国基因治疗研究虽然起步晚，但起点不低，某些研究方面有特色和创新之处。我深信，我国科学家在新世纪中一定会在基因治疗领域做出更高水平的工作，为人民造福，为世界做出贡献。

兹草数行，与同事们共勉

百草园中，嫩蕊初放；  
不畏风雨，不惧寒霜；  
华夏儿女，吾与自强；  
试看来日，满庭飘香。

顾健人

2000 年 11 月 15 日

# 目 录

丛书序 I

丛书序 II

前言

<b>第一章 基因治疗概论</b> .....	顾健人 (1)
一、基因治疗与基因工程的异同 .....	(1)
二、基因治疗的途径 .....	(2)
(一) <i>ex vivo</i> 途径 .....	(2)
(二) <i>in vivo</i> 途径 .....	(2)
三、基因治疗经历的几个历史阶段 .....	(2)
(一) 准备期 (1980~1989) .....	(3)
(二) 狂热期 (1990~1995) .....	(3)
(三) 理性期 (1996 年至今) .....	(3)
四、基因治疗临床试验的现状 .....	(3)
(一) 基因治疗临床方案 .....	(4)
(二) 基因治疗的基因导入系统 .....	(4)
(三) 基因治疗所用的治疗基因 .....	(5)
五、基因治疗中有待解决的关键问题 .....	(6)
(一) 高效的、靶向性基因导入系统 .....	(6)
(二) 外源基因表达的可控性 .....	(9)
(三) 治疗基因过少 .....	(10)
六、展望与结束语 .....	(11)
<b>第二章 病毒载体概述</b> .....	吴小兵 (13)
一、病毒载体产生的原理 .....	(13)
(一) 重组型病毒载体 .....	(14)
(二) 无病毒基因的病毒载体 .....	(14)
二、病毒载体的包装系统 .....	(15)
(一) 宿主细胞 .....	(15)
(二) 病毒复制和包装所必需的顺式作用元件和外源基因的表达盒 .....	(15)
(三) 辅助元件 .....	(16)
三、病毒载体的纯化方法 .....	(17)
(一) 初始物的收集或制备 .....	(17)
(二) 初始物的浓缩 .....	(18)
(三) 目标病毒的分离纯化 .....	(18)
四、病毒载体在基因治疗中的应用 .....	(18)

五、安全性检测 .....	(19)
(一) 有复制能力的病毒 .....	(19)
(二) 辅助病毒 .....	(19)
(三) 其他成分的污染 .....	(20)
六、病毒载体的发展方向 .....	(20)
(一) 简便、高效的病毒载体包装系统 .....	(20)
(二) 无病毒基因的病毒载体 .....	(20)
(三) 可调控表达外源基因的病毒载体 .....	(20)
(四) 自我扩增型载体 .....	(21)
(五) 特异性复制型病毒载体 .....	(21)
(六) 嵌合型病毒载体 .....	(21)
(七) 靶向性病毒载体 .....	(21)
(八) 用各种其他病毒构成新型病毒载体 .....	(22)
<b>第三章 反转录病毒载体</b> .....	娄永华 (24)
一、反转录病毒的分子生物学 .....	(25)
(一) 反转录病毒的结构 .....	(25)
(二) 反转录病毒的基因组 .....	(25)
(三) 反转录病毒的生活周期 .....	(26)
(四) 反转录病毒的宿主专一性 .....	(27)
二、反转录病毒载体的构建 .....	(27)
(一) 反转录病毒载体的基本结构元件 .....	(28)
(二) 外源基因在反转录病毒载体中的表达调控 .....	(28)
(三) 反转录病毒载体 .....	(30)
三、重组反转录病毒的产生 .....	(33)
(一) 包装细胞 .....	(34)
(二) 重组反转录病毒的生产 .....	(37)
四、重组反转录病毒基因转移系统 .....	(37)
(一) 反转录病毒载体介导基因转移的一般过程 .....	(37)
(二) 反转录病毒介导基因转移的靶组织细胞 .....	(38)
(三) 基因转移的方法与途径 .....	(38)
(四) 基因转移效率 .....	(39)
(五) 基因转移的准确性：重组反转录病毒载体靶向性基因转移 .....	(40)
(六) 外源基因在转移后的表达 .....	(43)
(七) 反转录病毒载体介导基因转移的安全性问题 .....	(44)
(八) 反转录病毒载体基因转移系统需要解决的问题 .....	(45)
<b>第四章 腺病毒载体</b> .....	吴小兵 (48)
一、腺病毒的分子生物学 .....	(48)
(一) 腺病毒的结构 .....	(48)
(二) 生活周期 .....	(49)

(三) 腺病毒基因的转录和表达 .....	(49)
(四) 腺病毒的细胞转化作用 .....	(50)
二、腺病毒载体的发展 .....	(50)
(一) 第一代腺病毒载体 .....	(51)
(二) 第二代腺病毒载体 .....	(52)
(三) 新型腺病毒载体 .....	(52)
三、腺病毒载体在基因治疗中的应用 .....	(53)
<b>第五章 腺相关病毒载体</b> .....	伍志坚 吴小兵 (56)
一、腺相关病毒的生活周期 .....	(56)
二、AAV 病毒基因组的结构和功能 .....	(57)
(一) ITR 的结构和功能 .....	(57)
(二) <i>rep</i> 基因的结构和功能 .....	(58)
(三) <i>cap</i> 基因的结构和功能 .....	(59)
三、重组 AAV 的产生原理及常规制备、检测方法 .....	(59)
(一) 重组 AAV 的产生原理 .....	(59)
(二) 重组 AAV 的常规制备及纯化方法 .....	(60)
(三) 重组 AAV 的滴度测定方法 .....	(61)
四、重组 AAV 生产策略及纯化方法的新进展 .....	(61)
(一) rAAV 生产策略的新进展 .....	(62)
(二) rAAV 纯化方法的新进展 .....	(64)
五、重组 AAV 的大规模制备及纯化的新技术 .....	(65)
(一) 用“一种病毒感染一株细胞”的策略生产 rAAV .....	(65)
(二) rAAV 的纯化 .....	(67)
六、重组 AAV 对细胞的转染 .....	(67)
七、重组 AAV 在基因治疗中的应用 .....	(69)
(一) 遗传性疾病 .....	(69)
(二) 慢性难治性疾病 .....	(70)
(三) 肿瘤 .....	(71)
(四) 其他 .....	(71)
<b>第六章 单纯疱疹病毒载体</b> .....	吴小兵 (75)
一、HSV - 1 的生活周期 .....	(75)
二、HSV 的潜伏感染 .....	(76)
三、单纯疱疹病毒载体 .....	(76)
(一) 缺损性 HSV - 1 载体 .....	(76)
(二) 扩增子载体 .....	(78)
(三) 潜伏型 HSV 载体 .....	(80)
(四) HSV 载体在基因治疗中的应用 .....	(81)
<b>第七章 非病毒载体</b> .....	何 龙 曹雪涛 顾健人 (83)
一、概述 .....	(83)

二、非病毒载体的分类及其特点	(84)
(一) 裸 DNA	(84)
(二) 脂质体/DNA 复合物	(85)
(三) 多聚物/DNA 复合物	(88)
(四) 其他非病毒载体	(88)
三、非病毒载体的优化策略	(90)
(一) 分子耦联体	(90)
(二) 转运入核问题	(91)
(三) 基因及其表达调控问题	(93)
四、新型受体介导的靶向性非病毒型载体	(94)
五、非病毒载体应用简述	(95)
六、小结与展望	(96)
<b>第八章 造血干细胞与基因治疗</b>	毛宁 郭子宽 张毅 (99)
一、造血干/祖细胞的分离纯化、体外扩增及定向分化诱导	(99)
(一) 造血干/祖细胞及其检测技术	(99)
(二) 造血干/祖细胞的分离纯化与体外扩增	(101)
(三) 造血干/祖细胞的定向分化诱导	(104)
(四) 造血干/祖细胞的体外扩增及定向诱导分化的应用前景	(106)
二、造血细胞作为基因导入靶细胞的基因治疗	(107)
(一) 造血细胞基因治疗的临床应用	(107)
(二) 造血细胞基因治疗存在的问题、改进措施和应用前景	(114)
<b>第九章 抑癌基因治疗</b>	林晨 吴旻 (119)
一、抑癌基因治疗原理	(119)
(一) 抑癌基因	(120)
(二) P53 基因与肿瘤	(120)
(三) RB、P16 基因与肿瘤	(121)
二、抑癌基因治疗的实验研究	(122)
(一) P53 基因治疗	(122)
(二) P16 基因治疗实验研究	(123)
(三) RB、BRCA1 基因治疗	(124)
三、抑癌基因治疗的临床试验	(124)
(一) 基因 P53 治疗临床试验研究	(125)
(二) 基因 BRCA1 治疗临床试验	(126)
四、反义癌基因治疗	(127)
五、基因治疗与放疗、化疗联合应用研究	(128)
<b>第十章 基因修饰瘤苗</b>	陈诗书 钱关祥 (133)
一、基因修饰瘤苗的背景	(133)
二、基因修饰瘤苗抗肿瘤作用的实验研究	(134)
(一) 细胞因子基因修饰瘤苗的抗肿瘤效应	(134)

(二) 细胞因子基因与其他基因联合修饰瘤苗的抗肿瘤效应 .....	(135)
三、细胞因子基因修饰人体肿瘤细胞的建立 .....	(136)
(一) 细胞因子基因的克隆 .....	(136)
(二) 重组反转录病毒载体的构建 .....	(137)
(三) 缺陷型重组反转录病毒的包装 .....	(138)
(四) 肿瘤细胞的转染及 RCR 的检测 .....	(138)
四、细胞因子基因修饰人体肿瘤细胞的鉴定及性质 .....	(138)
(一) 外源基因在转染肿瘤细胞中的整合和表达 .....	(138)
(二) 细胞因子基因修饰人肿瘤细胞的生物学行为 .....	(139)
(三) 细胞因子基因修饰肿瘤细胞的基因表达图谱变化 .....	(140)
五、 <sup>60</sup> Co 照射及冻存对基因修饰肿瘤细胞的影响 .....	(141)
(一) 照射对导入的外源基因的影响 .....	(141)
(二) 对生物学行为的影响 .....	(141)
(三) 辐射后的瘤苗应符合的国家规定生物制品标准 .....	(142)
六、基因修饰瘤苗的临床实验 .....	(142)
(一) 细胞因子基因修饰瘤苗临床试验草案 .....	(143)
(二) 细胞因子基因修饰瘤苗临床试验的初步结果 .....	(144)
(三) MHC 肿瘤原位注射 .....	(145)
(四) 重组抗原瘤苗 .....	(145)
<b>第十一章 抗原提呈细胞与肿瘤基因治疗</b> .....	曹雪涛 (149)
一、树突状细胞与肿瘤基因治疗 .....	(150)
(一) 树突状细胞的特性 .....	(150)
(二) 以树突状细胞为基础的肿瘤免疫治疗 .....	(151)
(三) 以树突状细胞为基础的肿瘤基因治疗 .....	(152)
二、巨噬细胞与肿瘤基因治疗 .....	(156)
(一) 以巨噬细胞为基础的肿瘤免疫治疗 .....	(156)
(二) 以巨噬细胞为基础的肿瘤基因治疗 .....	(157)
<b>第十二章 肿瘤的免疫基因治疗</b> .....	于益芝 曹雪涛 (162)
一、肿瘤的细胞因子基因治疗 .....	(162)
(一) 免疫效应细胞介导的细胞因子基因治疗 .....	(162)
(二) 肿瘤细胞靶向的细胞因子基因治疗 .....	(165)
(三) 成纤维细胞等载体细胞介导的细胞因子基因治疗 .....	(169)
(四) 以抗原提呈细胞为基础的细胞因子基因治疗 .....	(171)
(五) <i>in vivo</i> 途径的细胞因子基因治疗 .....	(171)
(六) 肿瘤细胞靶向的细胞因子受体基因治疗 .....	(173)
(七) 细胞因子基因治疗研究存在的问题 .....	(173)
二、肿瘤的 MHC 基因治疗 .....	(175)
(一) 肿瘤的 MHC 基因治疗的实验研究 .....	(175)
(二) 肿瘤 MHC 基因治疗的临床应用 .....	(178)



(三) MHC 基因治疗存在的问题 .....	(179)
三、肿瘤抗原靶向的基因治疗 .....	(179)
(一) 重组腺病毒载体介导的肿瘤免疫基因治疗 .....	(179)
(二) 重组痘苗病毒载体介导的肿瘤免疫基因治疗 .....	(181)
(三) 其他病毒载体介导的肿瘤抗原免疫基因治疗 .....	(183)
(四) 成纤维细胞介导的肿瘤抗原基因治疗 .....	(183)
(五) 肿瘤抗原基因免疫 .....	(184)
四、肿瘤的共刺激分子基因治疗 .....	(185)
(一) 共刺激分子及其配体 .....	(186)
(二) 共刺激分子基因疗法的研究 .....	(187)
五、抗体介导的肿瘤免疫基因治疗 .....	(189)
(一) 抗体增强免疫基因治疗的靶向性 .....	(189)
(二) 抗体作为免疫基因治疗的效应分子 .....	(189)
六、综合性肿瘤免疫基因治疗 .....	(190)
(一) 细胞因子基因治疗与细胞因子基因治疗的联合 .....	(190)
(二) 细胞因子基因治疗与 B7 基因治疗的联合 .....	(190)
(三) 细胞因子基因治疗与 MHC 基因治疗的联合 .....	(190)
(四) 细胞因子基因治疗与抗原基因治疗的联合 .....	(191)
(五) 细胞因子基因治疗与自杀基因治疗的联合 .....	(191)
(六) 细胞因子基因治疗与化疗的联合 .....	(191)
(七) 细胞因子基因治疗与骨髓移植的联合 .....	(192)
(八) 细胞因子基因治疗与过继免疫治疗的联合 .....	(192)
<b>第十三章 自杀基因治疗</b> .....	<b>鞠佃文 曹雪涛 顾健人 (196)</b>
一、自杀基因系统简介 .....	(196)
(一) <i>tk</i> -GCV 系统 .....	(196)
(二) <i>CD-5-FC</i> 系统 .....	(197)
(三) 其他自杀基因系统 .....	(197)
二、自杀基因的作用机制 .....	(198)
(一) 旁观者效应 .....	(198)
(二) 机体的免疫反应 .....	(200)
三、自杀基因治疗的新进展 .....	(202)
(一) 靶向性的自杀基因治疗策略 .....	(202)
(二) 自杀基因与其他基因治疗联合应用 .....	(206)
(三) 其他综合疗法 .....	(207)
四、自杀基因的应用前景 .....	(208)
(一) 自杀基因用于脑恶性肿瘤治疗的研究 .....	(208)
(二) 自杀基因用于其他恶性肿瘤的基因治疗 .....	(208)
(三) 自杀基因用于心脑血管疾病治疗的研究 .....	(209)
(四) 自杀基因用于同种异体骨髓移植的研究 .....	(209)

(五) 自杀基因用于病毒感染的治疗 .....	(209)
(六) 自杀基因的预先导入 .....	(209)
(七) 自杀基因作为安全装置 .....	(210)
<b>第十四章 血友病的基因治疗 .....</b>	<b>薛京伦 (213)</b>
一、血友病 B 基因治疗 .....	(214)
(一) 凝血因子 IX 及其基因的结构特征 .....	(214)
(二) 凝血因子 IX 基因治疗研究 .....	(214)
二、血友病 A 基因治疗 .....	(220)
(一) 凝血因子 VIII 的结构及其基因特征 .....	(220)
(二) 凝血因子 VIII 基因治疗 .....	(221)
三、结语 .....	(224)
<b>第十五章 地中海贫血的基因治疗 .....</b>	<b>刘德培 (228)</b>
一、珠蛋白基因表达调控 .....	(228)
(一) 珠蛋白基因结构与功能 .....	(228)
(二) 珠蛋白基因表达调控机制与其模型 .....	(230)
(三) $\alpha$ 与 $\beta$ 两类基因表达终产物的平衡 .....	(232)
二、珠蛋白基因表达异常 .....	(233)
(一) 珠蛋白基因表达产物异常 .....	(233)
(二) 与胎儿珠蛋白基因持续表达相关的突变 .....	(233)
(三) 珠蛋白基因表达平衡失调 .....	(234)
三、地中海贫血的流行概况与治疗现状 .....	(235)
四、地中海贫血的基因治疗策略与基因转移系统 .....	(235)
(一) 地中海贫血基因治疗策略 .....	(235)
(二) 珠蛋白基因转移系统 .....	(236)
五、地中海贫血基因治疗的实验研究 .....	(237)
(一) 转移的 $\beta$ -珠蛋白基因表达所需的关键调控元件 .....	(237)
(二) 病毒载体介导的珠蛋白基因转移 .....	(238)
(三) 用嵌合寡核苷酸介导的定点纠正 .....	(240)
六、问题与展望 .....	(244)
<b>第十六章 帕金森病的基因治疗 .....</b>	<b>郑仲承 (249)</b>
一、目前治疗帕金森病的主要方法 .....	(250)
(一) 药物治疗 .....	(250)
(二) 手术治疗 .....	(250)
(三) 细胞或组织的脑内移植 .....	(251)
二、帕金森病基因治疗概况 .....	(251)
(一) 治疗基因的选择 .....	(251)
(二) 治疗基因表达的控制 .....	(255)
(三) 治疗基因的给予 .....	(256)
三、展望 .....	(256)

(一) 寻找新的治疗基因 .....	(256)
(二) 改进治疗基因的给予技术 .....	(257)
(三) 建立新的治疗思路 .....	(259)
<b>第十七章 阿尔茨海默病的基因治疗 .....</b>	<b>任常山 (263)</b>
一、阿尔茨海默病研究概要 .....	(263)
二、阿尔茨海默病的分子生物学 .....	(264)
(一) $\beta$ 淀粉样蛋白 .....	(264)
(二) APP 的代谢过程 .....	(264)
(三) APP 的基因结构和其转录的调节 .....	(265)
(四) APP 基因的突变 .....	(265)
(五) APP 基因的表达及其变化 .....	(266)
(六) APP 和 $\beta$ A4 对神经细胞的作用 .....	(266)
(七) APOE 蛋白及其基因 .....	(266)
(八) 神经纤维缠结与 Tau .....	(267)
三、神经传递物质的异常和神经生长因子 .....	(267)
(一) 胆碱能神经元 .....	(267)
(二) 神经生长因子 .....	(267)
四、阿尔茨海默病动物模型 .....	(268)
(一) 转基因鼠动物模型 .....	(269)
(二) 中枢胆碱能损害动物模型 .....	(269)
(三) 自然衰老动物模型 .....	(269)
五、阿尔茨海默病基因治疗原理 .....	(270)
六、阿尔茨海默病基因治疗的策略 .....	(271)
(一) 基因治疗的目的基因 .....	(271)
(二) 基因治疗的载体 .....	(271)
(三) 选择基因转移的方式 .....	(272)
七、展望 .....	(273)
<b>第十八章 心血管病的基因治疗 .....</b>	<b>汤 健 (278)</b>
一、心血管病基因治疗的一些特点 .....	(278)
二、心血管系统的基因转移 .....	(280)
(一) 基因缝线 .....	(280)
(二) 基因球囊和支架 .....	(281)
(三) 血管外膜的基因转移 .....	(281)
(四) 基因针和电脉冲基因转移 .....	(281)
(五) 阳离子脂质体 .....	(282)
(六) 受体介导的基因转移 .....	(282)
(七) 病毒脂质体 .....	(283)
(八) 病毒介导的基因转移 .....	(283)
三、遗传性心血管病的基因治疗 .....	(284)