



“十二五”国家重点出版项目
国家出版基金项目

中国医学院士文库

王红阳院士集



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS



“十二五”国家重点出版项目
国家出版基金项目

中国医学院士文库

王红阳院士集

WANG HONGYANG YUANSHIJI

王红阳 主 编



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

王红阳院士集/王红阳主编. —北京:人民军医出版社,2014.10

(中国医学院士文库)

ISBN 978-7-5091-7799-0

I. ①王… II. ①王… III. ①王红阳—生平事迹 IV. ①K826.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 245103 号

策划编辑:徐卓立 姚磊 文字编辑:高磊 责任审读:余满松

出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300—8743

网址:www.pmmp.com.cn

印刷:北京天宇星印刷厂 装订:胜宏达印装有限公司

开本:850mm×1168mm 1/16

印张:35.5·彩页 17 面 字数:1557 千字

版、印次:2014 年 10 月第 1 版第 1 次印刷

印数:0001—1200

定价:295.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换



王红阳院士

内容提要

《王红阳院士集》是《中国医学院士文库》的分册之一。本书由六部分组成。第一部分奋斗历程,介绍了院士的主要经历和事业发展的宝贵经验;第二部分学术贡献,包括院士的主要学术论文、学术著作以及学术年表等,反映了院士在理论创新和技术进步方面的主要成果及其价值;第三部分治学之道,阐述了院士的创新意识、严谨作风和刻苦精神;第四部分大师风范,记载了院士在培养人才和团队建设上为人师表的生动事例;第五部分社会影响,汇集了社会各界对院士学术成果和先进事迹的评价和赞誉;第六部分人生风采,以丰富的图片资料展示了院士在不同时期工作、讲学、国际交流、社会活动和业余生活等方方面面的风采。全书充分诠释了王红阳院士的学术成就、学术思想和学术风范,可供广大医学工作者,特别是从事肝胆内外科学临床、科研、教学的专业人员以及从事细胞信号转导研究的科研人员学习、借鉴。

《中国医学院士文库》

编委会名单

名誉主任委员 韩启德

主任委员 陈竺 张雁灵

副主任委员 (以姓氏汉语拼音为序)

樊代明 刘谦 刘德培 王玉民 王振义
吴孟超 钟南山

委员 (以姓氏汉语拼音为序)

巴德年 曹雪涛 陈灏珠 陈可冀 程天民
戴尅戎 葛宝丰 郭应禄 何维 贺福初
黄志强 黎介寿 刘玉清 卢世璧 邱贵兴
邱蔚六 沈倍奋 盛志勇 汤钊猷 汪忠镐
王澍寰 王正国 王正敏 吴祖泽 谢立信
张运 张涤生 张金哲 郑树森 周先志

编 著 者 名 单

主 编 王红阳

副主编 张校瑀 张 鹏

编著者 (以姓氏笔画为序)

丁 劲 于乐兴 文 文 付 静 任一彬 孙 文
李 亮 杨 文 余艳婷 陈 瑶 陈 磊 胡丛莉
唐 亮 谈冶雄 谢谓芬 鄢和新 潘宇飞

《中国医学院士文库》编委会办公室

主 任 余化刚

成 员 李 勇 唐 泽 曾 星 姚 磊 杨越朝 张卫民 任淦平

《中国医学院士文库》出版工作小组

项目组长 姚 磊

项目统筹 黄春霞

项目设计 姚 磊 齐学进 石 虹

组稿策划 姚 磊 杨越朝 齐学进 曾 星 黄春霞 徐卓立 郝文娜

高爱英 杨磊石 程晓红 李玉梅 黄建松 秦速励 丁 震

王显刚 马 莉 王海燕 于晓红 张 晶 郭 威 焦健姿

杨德胜 梁紫岩 管 悦 郭 颖 李 欢 路 弘 纳 琨

曾小珍 马凤娟 池 静 任海霞 王久红 王 琳 崔玲和

张怡泓 郭伟疆 杨 淮 于 哲 张利峰 张忠丽 高玉婷

张 田 崔晓荣 严雪梅 刘 立 王灵芳 晋 桦

编校审读 余满松 周晓洲 黄栩兵 杜云祥 杨磊石 张宇辉 谢秀英

吴铁双 陈晓平 王三荣 卢紫晔 高 磊 陈 鹏 王 璐

韩 志 黄维佳 刘新瑞 袁朝阳 郁 静 陈 娟 侯小芳

赵晶辉 李 昆 刘婉婷 纳 琨 李 欢 王显刚 于晓红

高玉婷 王久红 王灵芳 严雪梅 杨 芳 焦健姿 任海霞

邓 艳 梁雅慧 陈 卓 王红健 魏 新 杨善芝 王月红

程晓红 晋 桦

出版保障 刘 平 陈琪福 程晓红 成智颖 张国深 秦新利 徐敬东

周晓冰 冯亚莉 吴朝洪 陶 金 晋 桦 王爱英

《中国医学院士文库》

序

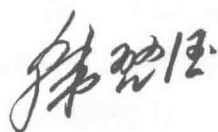
《中国医学院士文库》作为国家出版基金重点支持的大型出版工程,要为中国科学院和中国工程院的每一位医学界院士出版一个分册。组织这项出版工程的目的,是要将我国两院医学院士的学术成就、学术思想及治学精神广泛传播、系统传承和长久留存,它对于提升我国的医学科学技术水平与创新能力,进而为党的十八大提出的建成人人享有健康的小康社会提供重要的医学科技支撑,具有重要的时代意义和科学价值。参与这项出版工程的医学界两院院士都是我们国家的精英,在他们身上集中反映了爱国主义的精神和高尚的职业道德。每一位院士都有各自闪亮的人生经历、鲜明的个性风格、独到的学术创新。出版《中国医学院士文库》,对中国医学院士这个优秀群体进行集中全面的反映,这对弘扬科学精神和人文精神、促进医学文化传承创新、提升全行业的职业道德建设水平,包括对青年一代医学工作者的教育,都具有不可替代的重要意义。

承担《中国医学院士文库》这一国家出版基金项目的人民军医出版社,在国家卫生部和总后卫生部的支持下,于2012年2月组织召开了《中国医学院士文库》编委会工作会议,正式启动了这一工程。在京的近二十名两院医学院士,国家卫生部、总后卫生部领导,中华医学会、中国医师协会、中华口腔医学会等学术机构的领导,共一百多人出席了会议。当时我很感慨,这项工程得到这么多院士、专家、领导的拥护,有这么多医学界的领军人物相聚一堂,共商《中国医学院士文库》编写出版事宜,这在当代医学出版史上是极为罕见的。参加会议的时候,我想起了古人的《兰亭集序》。在公元350年左右,“群贤毕至,修禊事也”,留下了千古名篇。抚今追往,我当时非常高兴,随口吟出了“中华人民共和国,六十三年,岁在壬辰,早春之初,会于‘京西’,研讨编著两书事宜也。群贤毕至,少长咸集。此地既无崇山峻岭,茂林修竹,又无清流激湍,映带左右。引以为医界群英,列坐左右,各抒己见,亦足以畅叙幽情,立于史册……”以表达内心的感慨。我深深地觉得,我们今天编写医学院士文库这部书,也一定会有历史意义的,也完全称得上是新中国医学界的一次盛世修典,是前追古人、

后慰来者、造福当代、功德无量的一件大好事。

在编写《中国医学院士文库》过程中,各位院士付出了巨大的努力,克服了许多困难,各相关单位给予了大力支持,许多同志提供了具体帮助。经过大家的共同努力,各分册正陆续完稿并相继出版。我相信,这部巨著一定能取得成功,一定能达到预定的目标,一定能发挥重要作用。

在本书出版之际,我要再一次向为此书出版付出辛勤劳动的各位院士表示深深敬意!向支持本书出版的各有关单位和各界人士表示衷心感谢!

A handwritten signature in black ink, reading '韩景勋' (Han Jingxun).

2012 年 12 月

《中国医学院士文库》

序

新中国成立以来,医学科学事业取得了举世瞩目的伟大成就,除了政府的高度重视、广大医务工作者的辛勤努力外,一代代医学前辈给我们留下的宝贵知识遗产功不可没。承前启后,继往开来,是每一个时代应负的责任。中国科学院、中国工程院两院医学院士均为公认的学术领军人物,他们的高尚医德、严谨医风、精湛医术,已成为我国医学界的宝贵财富。将这些名家大师们的思想和科研成果,进行深入挖掘、系统总结和传承,从而得以造福后世,是我们这一代人义不容辞的历史责任。

人民军医出版社组织出版《中国医学院士文库》,充分体现了这种高度的历史责任感和文化自觉。在国家和军队有关部门及中华医学会和中国医师协会、中华口腔医学会的积极参与下,特别是在各位院士的全力支持下,《中国医学院士文库》终于呈现在大家面前。《文库》从文化出版与医疗卫生这两个行业的结合点上,准确地把握住了军地医务人员对弘扬医德医风、提升医疗技术的深层需求和期待,广大医务人员可以从中领略、学习到我国医学界名医大家不畏艰辛的奋斗历程、科学严谨的治学风范、勇于创新的学术精神、开阔深刻的思维品质。

党的十八大提出要“多谋民生之利,多解民生之忧”,“为群众提供安全有效方便价廉的公共卫生和基本医疗服务”。要实现这个目标,既需要一批服务保障体系完善、让老百姓放心的基层医疗卫生机构,更需要一支医德医风高尚、业务素质过硬的医药卫生人才队伍。我相信,这套凝聚着各位医学院士智慧和心血的著作,一定会受到广大医务人员的欢迎和喜爱,一定会在加强各级医疗机构能力建设,提升医务人员职业素养、增进职业操守、加快职业成长方面,发挥应有的作用。

卫生部 部长
中华医学会 会长



2013年2月

《中国医学院士文库》

序

由人民军医出版社承担的《中国医学院士文库》这一国家出版基金重点支持的大型出版项目,在国家卫生部、总后卫生部和中华医学会、中国医师协会和中华口腔医学会的大力支持下,今天终于与读者见面了。我对《中国医学院士文库》的出版,由衷地感到高兴并表示热烈的祝贺!

党的十八大正式把文化建设纳入中国特色社会主义“五位一体”的总体布局,开启了向社会主义文化强国的伟大进军。《中国医学院士文库》这个国家级重点出版项目,既是大型出版工程和科技推广工程,同时也是医学文化建设工程。组织推出这种高水平的出版成果和精品力作,正是医学出版界与医学界携手落实党的十八大精神的实际行动,也是文化大发展大繁荣在医疗卫生行业得以贯彻落实的具体体现。

组织出版《中国医学院士文库》是对当代医学宝库进行挖掘、传承和积淀的必要举措。新中国成立 60 年来特别是改革开放以来,中国当代医学呈现出快速发展和全面繁荣的良好局面,取得了一批具有国际先进水平的重要成果,涌现出一大批以医学院士为代表的医学科学大家和临床医学大师。把这些大家、大师的宝贵经验进行系统总结、深入挖掘、整理建档,使当代最优秀的医学发展成果得以“藏之于名山,传之于后世”,既是充实丰富当代医学宝库的需要,也是使其传之后世造福后人的需要,更是我们这一代人义不容辞的责任所在。

医生是一个特殊的职业。医生的人品、医品、才品,直接关系到患者的健康与生命。长期以来,民间流传着“不为良相,便为良医”之说,形象地反映了人们对医生这个职业的极高期许和特殊要求。在价值多元、学术浮躁、急功近利的社会风气有所抬头的情况下,我们推出《中国医学院士文库》这个出版项目,为军地的广大医务工作者如何做人,如何行医,如何成才,如何提高职业操守、业务本领和临床操作能力,提供了为之效仿、为之学习的典范,对于促进医务人员成长与发展,必将起到积极有益的影响和作用。

《中国医学院士文库》作为国家级出版项目,它体现的是国家意志,代表的是国家

水平。全国人大常委会韩启德副委员长亲自担任这个项目的名誉主任委员，对这个项目给予了高度关注和悉心指导。国家卫生部陈竺部长多次过问项目的详细情况，并担任编委会的主任委员。国家卫生部、中华医学会、中国医师协会、中华口腔医学会给予了全力支持和多方帮助，并对组织机构、编委会和专家组人选，多次予以指导和把关。特别是组成了有近 40 名德高望重院士参加的编委会，这在我们国家的医学出版史上是极为罕见的。承担这个项目具体组织出版工作的人民军医出版社，科学规划、周密安排、精心组织实施，确保了这一高难度大型项目的顺利推进和完成。《中国医学院士文库》的出版，既是各位院士智慧和心血的结晶，也是国家卫生部、中华医学会、中国医师协会、中华口腔医学会悉心指导的结果，是军地携手、通力合作、群策群力的结果。

我相信，这部倾注了上百名院士和领导大量心血的巨著，一定会受到全国广大军地医务工作者的欢迎和喜爱，一定会成为一部功在当代、惠及后人的传世之作，一定会在中华医学宝库中长久地发挥它应有的重要作用。

总后勤部卫生部原部长
中国医师协会会长

張作奎

2012 年 12 月

序

肝癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一,病死率极高。全世界半数左右的肝癌病人集中在中国,其死亡率仅次于肺癌,居我国所有肿瘤的第二位。我国每年有近40万新发肝癌病例,这些患者的医疗问题成为原本投入不足的医疗卫生事业的沉重负担。经过几代人的努力,总体而言,我国肝胆外科的诊治技术发展得很快,外科手术水平走在世界前列,但在科研领域还比较薄弱。我认为没有好的科学研究,要想攻克肝癌这个难题是不可能的。要想让我们的肝癌研究也走在世界前列,我想到的办法是持续不断地培养有潜力的年轻人。

我对王红阳的第一印象是在1988年中德医学协会第三届年会。这届年会在上海召开,我作为第二军医大学副校长担任中方主席。当时,王红阳还是住院医师,年仅36岁,因为外语比较好被选派参加会务工作。正是这次会议,她给我留下的印象很深。外语水平不错,工作认真细致,科研思维清晰,这些都是科学家应该具备的基本素质。另外,36岁的人,因历史原因,初中就中断了学业,靠自学能走到这里,说明她有很强的上进心和毅力,于是我就与裘法祖教授联名推荐王红阳赴德国深造。

1997年王红阳学成归国,从德国带回整整一集装箱的资料和仪器,中德合作的研究中心随即成立。在科研方向选择上,王红阳再次显示出科学家特有的敏锐的洞察力。信号转导在当时对国人来说还是个新词,她毅然决定以生物信号转导为研究方向,并给合作研究中心起名为“国际合作生物信号转导中心”。尽管当时还有一些同行对她的工作产生怀疑,认为她是在“冒险”,但我始终认为,与“冒险”相伴相随的,很有可能就是创新,生物信号转导研究有着广阔的发展空间。于是,在人员、资金、设备、场地上,我们都给了她很大的支持。时间再次证明了王红阳的眼光,在之后的10年左右,生物信号转导成为全世界的研究热点和前沿。当时我们的实验条件和国外比还有差距,王红阳为了加快实验进度,就不断地往返于国内、国外,就连生病了也不中断。不到1年时间,王红阳发现并克隆了几个新的基因,并在第一时间向世界公布,获得了国际和国内的发明专利。新基因由王红阳命名登记,收录在人类基因库里。2005年,王红阳当选为中国工程院院士。

近些年来,随着人们生活水平的不断提高,疾病预防重于治疗的观念已经深入人心。中华民族的传统医学中很早就提出了“大医治未病”的理念。占我国总人口近十分之一的1.2亿乙肝病毒携带者是肝癌发病的重要易感人群。那么肝癌如何实现早期诊断、早期治疗,从而降低发病率和死亡率是医学领域的重大课题。王红阳院士在肝癌早期标志物的筛选和鉴定方面做出了令世人瞩目的成绩。

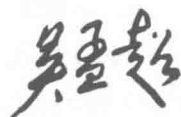
王红阳带领她的团队经过十余年的研究和 1000 多例临床实验发现,人体内一种叫 GPC3 的蛋白聚糖物可作为检出早期肝癌的分子标志物。在患者小于 3 厘米的肿瘤组织中仍可检测到 GPC3 的存在,更为重要的发现是,如果 GPC3 与传统的甲胎蛋白检测联合应用,其肝癌敏感性可提高到 72%。所以,GPC3 不仅有助于早期发现肝癌,而且具有很强的肝癌特异性,如作为甲胎蛋白的补充,能够大幅提高肝癌诊断的正确率。它是一个具有良好应用前景、非常有潜力的肝癌早期标志物。王红阳通过以 GPC3 为代表的一系列研究,为提高肝癌的早期诊断率、实现高危人群的早期预测指明了方向、出现了曙光,也是对世界医学领域的重大贡献。

进入 2000 年以来,东方肝胆外科医院的科学研究在王红阳等一大批专家的共同努力下蒸蒸日上,让我们可以站在一个全新的高度思考中国的肝癌研究。当时我国癌症研究基本采用以小规模和较单一研究技术为主导的模式,尚未充分整合有限资源形成研究合力,尚未获取突破性的原创性成果,与国外先进国家尚存在一定差距。考虑我国肝癌发病情况,从保障人民健康要求出发,建设国家层面的、国际一流的肝癌研究平台,汇聚优秀创新人才和团队集智攻关,已刻不容缓。2006 年我和王红阳等 7 名院士联名向国家建议成立国家肝癌科学中心。这个中心的定位是以解决肝癌研究的瓶颈问题为目标,以源头创新为基础,临床应用为导向,产学研紧密结合,通过建设高起点、前瞻性、国际先进的肝癌研究平台,整合全国肝癌研究的硬件、信息和人才资源,集成式研究肝癌的分子机制,研发高效预防和诊疗方法,构筑肝癌专业人才的基地。2015 年上半年,国家肝癌科学中心就可以正式使用,王红阳院士担任该中心首任主任,届时我国的肝癌研究将驶入一个全新的、蓬勃发展的快车道。

王红阳通过 20 余年的研究,从信号转导研究入手,为肝癌的研究做出了里程碑式的贡献。在号称“癌王”的肝癌研究中能取得如此多的成绩实在难得,同样难得的是王红阳带给我们一个杰出科学家所具有的执着、沉稳、细致、勤奋、敏锐、进取的精神。唐代文学家韩愈曾讲过“世有伯乐,然后有千里马。千里马常有,而伯乐不常有。”我认为像王红阳院士这样真正能成大器、做大事的“千里马”确实难得。同样,当前的医学研究也需要更多“有胆识骏马,有畏护良才”的“伯乐”,让更多王红阳式的医学科学家成为医学领袖,用前沿的医学研究成果,造福更多的患者。

希望王红阳在肝癌研究领域取得更大的成绩!

中国科学院院士
第二军医大学东方肝胆外科医院院长



2013 年 9 月 28 日 于上海

目 录

第一部分 奋斗历程	(1)
用生命和激情在对话基因的路上追逐阳光——记中国工程院院士 第二军医大学国家 肝癌科学中心主任王红阳	(3)
第二部分 学术贡献	(27)
一、王红阳院士的学术成就和学术思想	(29)
二、王红阳院士的主要学术论文	(32)
Characterization of PCP-2, a Novel Receptor Protein Tyrosine Phosphatase of the MAM Domain Family	(32)
Characterization of the PEST Family Protein Tyrosine Phosphatase BDP1	(42)
A Family of Proteins that Inhibit Signalling Through Tyrosine Kinase Receptors ...	(48)
Cloning and Expression of MXR7 Gene in Human HCC Tissue	(56)
肿瘤相关信号转导研究的现状与未来	(61)
Molecular Cloning and Characterization of a Novel Gene Which is Highly Expressed in Hepatocellular Carcinoma	(67)
Negative Regulation of Hepatocellular Carcinoma Cell Growth by Signal Regulatory Protein $\alpha 1$	(80)
Use of Adenovirus-Delivered siRNA to Target Oncoprotein p28 ^{GANK} in Hepatocellular Carcinoma	(94)
LPS-induced Down-regulation of Signal Regulatory Protein α Contributes to Innate Immune Activation in Macrophages	(109)
The Role of MicroRNA Expression Pattern in Human Intrahepatic Cholangiocarcinoma ...	(124)
p28 ^{GANK} Inhibits Endoplasmic Reticulum Stress-induced Cell Death Via Enhancement of the Endoplasmic Reticulum Adaptive Capacity	(138)
Abrogation of Local Cancer Recurrence after Radiofrequency Ablation by Dendritic Cell-based Hyperthermic Tumor Vaccine	(153)
Endotoxin Accumulation Prevents Carcinogen-Induced Apoptosis and Promotes Liver Tumorigenesis in Rodents	(164)

Hepatocyte Nuclear Factor 4 α Suppresses the Development of Hepatocellular Carcinoma ...	(177)
p28 ^{GANK} Overexpression Accelerates Hepatocellular Carcinoma Invasiveness and Metastasis via Phosphoinositol 3-Kinase/AKT/Hypoxia-Inducible Factor-1 α Pathways	(190)
The Protective Role of Hydrogen-rich Saline in Experimental Liver Injury in Mice	(203)
Ptpn11/Shp2 Acts as a Tumor Suppressor in Hepatocellular Carcinogenesis	(215)
Nuclear Factor High-Mobility Group Box1 Mediating the Activation of Toll-Like Receptor 4 Signaling in Hepatocytes in the Early Stage of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Mice	(228)
Gankyrin-Mediated Dedifferentiation Facilitates the Tumorigenicity of Rat Hepatocytes and Hepatoma Cells	(239)
Hepatitis B Virus X (HBx) Induces Tumorigenicity of Hepatic Progenitor Cells in 3,5- Diethoxycarbonyl-1,4-dihydrocollidine-Treated HBx Transgenic Mice	(253)
Metabolomics Study of Stepwise Hepatocarcinogenesis from the Model Rats to Patients: Potential Biomarkers Effective for Small Hepatocellular Carcinoma Diagnosis ...	(267)
p28 ^{GANK} Prevents Degradation of Oct4 and Promotes Expansion of Tumor-Initiating Cells in Hepatocarcinogenesis	(280)
Profound Impact of Gut Homeostasis on Chemically-induced Pro-tumorigenic Inflammation and Hepatocarcinogenesis in Rats	(305)
OV6 ⁺ Tumor-initiating Cells Contribute to Tumor Progression and Invasion in Human Hepatocellular Carcinoma	(316)
The Tyrosine Kinase c-Met Contributes to the Pro-tumorigenic Function of the p38 Kinase in Human Bile Duct Cholangiocarcinoma Cells* [®]	(326)
Hepatic Transforming Growth Factor Beta Gives Rise to Tumor-Initiating Cells and Promotes Liver Cancer Development	(340)
miR-20a Triggers Metastasis of Gallbladder Carcinoma	(354)
Signal Regulatory Protein α Is Associated with Tumor-Polarized Macrophages Phenotype Switch and Plays a Pivotal Role in Tumor Progression	(366)
Prognostic Significance of AMPK Activation and Therapeutic Effects of Metformin in Hepatocellular Carcinoma	(379)
Implication of Transcriptional Repression in Compound C-induced Apoptosis in Cancer Cells	(391)
MUC15 Inhibits Dimerization of EGFR and PI3K-AKT Signaling and Is Associated with Aggressive Hepatocellular Carcinomas in Patients	(403)
Epigenetic Modification of MiR-429 Promotes Liver Tumour-Initiating Cell Properties by Targeting Rb Binding Protein 4	(429)