



吴祖泽院士科技文选

军事医学科学院
放射与辐射医学研究所
全军实验血液学
重点实验室

军事医学科学出版社
MILITARY MEDICAL
SCIENCE
PRESS

吴祖泽院士科技文选

军事医学科学院放射与辐射医学研究所

编

全军实验血液学重点实验室

军事医学科学出版社

· 北 京 ·

内 容 提 要

本书选录了中国科学院院士、我国著名实验血液学家吴祖泽及其科研团队近50年来发表的论文等120余篇,涉及造血干细胞、放射生物学、干细胞生成素、低分子抑瘤物、基因治疗、药物应用等研究领域。它们反映了吴祖泽院士从社会发展的需求出发,不断开拓研究领域,取得多项创新性成果的历程。

本书可供有关研究领域的科研工作者和大专院校师生、研究生阅读和参考。

责任编辑 孙宇 李玫

图书在版编目(CIP)数据

吴祖泽院士科技文选/军事医学科学院放射与辐射医学研究所、全军实验血液学重点实验室编。

- 北京:军事医学科学出版社,2005

ISBN 7-80121-681-4

I. 吴… II. ①军… ②全… III. ①吴祖泽-文集 ②造血干细胞-文集
IV. R331.2-53

中国版本图书馆CIP数据核字(2005)第076560号

出 版:军事医学科学出版社

地 址:北京市海淀区太平路27号

邮 编:100850

联系电话:发行部:(010)63801284

63800294

编辑部:(010)66884418

传 真:(010)63801284

网 址:<http://www.mmsp.cn>

印 装:京南印装厂

发 行:新华书店

ISBN 7-80121-681-4



9 787801 216816 >

开 本:787mm×1092mm 1/16

印 张:52·彩页1

字 数:1290千字

版 次:2005年11月第1版

印 次:2005年11月第1次

定 价:130.00元

本社图书凡缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换



摄于 2005 年, 北京

吴祖泽院士简介

吴祖泽 中国科学院院士,著名实验血液学家。1935年10月出生于浙江省镇海县。1957年9月毕业于山东大学后,历任军事医学科学院放射医学研究所实习研究员、助理研究员、副研究员、研究员、副所长、所长。1993年6月任军事医学科学院副院长,1994年2月任军事医学科学院院长,少将军衔。1993年12月当选为中国科学院生物学部委员(院士)。

吴祖泽院士是国际辐射研究协会首任中国理事,曾任中华医学会常务理事、中国病理生理学会实验血液学专业委员会主任委员、《中国科学》、《科学通报》副主编、国家重点基础研究发展规划专家顾问组成员、总后勤部卫生部医学科学技术委员会副主任委员、全军实验血液学重点实验室主任。

20世纪60年代,吴祖泽院士主要从事脱氧核糖核酸研究,提出了能量传递可以加重脱氧核糖核酸大分子辐射损伤的科学依据。70~80年代,致力于放射生物学与造血细胞动力学研究,其中“造血干细胞群的不均一性与动力学研究”获国家自然科学奖二等奖;“造血干细胞的实验研究与临床应用”获国家科技进步奖三等奖;“低剂量率 γ 线连续照射下造血干细胞损伤与恢复的动力学研究”和“低分子抑瘤物净化白血病细胞的实验研究及临床应用”等9项成果分别获军队科技进步奖一、二等奖。90年代以来,开展造血调控和基因治疗药物研究,并积极倡导加强医药基础科学研究与产业化的研究力度,以加速科技成果转化,推进具有我国自主知识产权的医药产业和人民健康事业的持续发展,“造血生长因子的分子进化及其指导的基因工程学系列研究”、“人肝细胞生成素的发现及其分子生物学系列研究”、“ O^6 -甲基鸟嘌呤-DNA-甲基转移酶与肿瘤预见性化疗新策略”分别获国家科学技术进步二等奖。1995年吴祖泽院士获光华科技基金奖一等奖,2002年获何梁何利基金科学与技术进步奖。著有《造血细胞动力学概论》、《造血干细胞移植基础》、《造血调控》等专著。已发表科研论文500余篇。

1990年吴祖泽院士被国家人事部批准为“有突出贡献中青年专家”,1990年7月起享受国家政府特殊津贴,1997年当选为中国共产党第十五次全国代表大会代表,1999年被中央军委授予“中国人民解放军专业技术重大贡献奖”,2000年被中国人民解放军总后勤部授予“科学技术一代名师”称号。

科学实践为社会发展服务(代序)

吴祖泽

编者按 吴祖泽教授是我国著名的细胞生物学家、中国科学院院士。他潜心研究造血干细胞,取得多项创新性成果,率先发表于国际专业杂志,并被广为引用。他开创了用胎肝移植治疗急性重度骨髓型放射病成功的世界先例。吴教授坚持基础研究与临床相结合,科学研究为社会服务,以及长期坚持亲自实践的精神,令人钦佩。

科学是一种探索,探索就是实践,从实践中来、到实践中去,即在实践中不断提出问题,并在实践中反复检验成果。目的是完成认识世界和改造世界的一个局部或全部过程。科学家就是在这种循环往复中逐步实现一个美好的梦想,从中体现了自己的价值,也从社会认可中得到了最大的欣慰。

一、一切真知来源于实践

1953 年秋,我赴青岛求学于山东大学化学系物理化学专业。在这座综合性大学中,我重视学习如何思考、分析、归纳和解决问题的逻辑思维方法,这为我在以后的医学生物学研究领域中进一步充实专业知识,提高解决实际问题的能力打下了良好的基础。

20 世纪 50 年代后期,随着我国核能生产和核武器研制的迅速发展,我参加了军事医学科学院放射医学研究所的建所工作,经历了一个从无到有,逐步壮大的曲折而又艰辛的创业路程。为了研究任务的需要,我们这一代人中很多人经历了专业和研究方向的多次变动,我就是其中的一个。在这些变动中,我一直保持积极进取的热情,努力钻研业务,比较圆满地完成了各项任务。从而拓宽了学术思路,提高了自己在科学研究中的适应能力。

20 世纪 60 年代初,正是国内放射生物学研究的兴起时期。为了阐明哺乳动物细胞受电离辐射损伤有很高敏感性的机制,很多学者把注意力逐渐集中在生命的重要组成——细胞核染色质中的脱氧核糖核酸(DNA)上面。实际上,细胞中的 DNA 并不是孤立的,通常它是与蛋白质结合在一起构成了脱氧核糖核蛋白(DNP)。当时有些学者认为蛋白质与核酸的结合可以起到保护或减轻电离辐射对核酸的损伤。起初,我们的设想并没有超越这一见识,只是想采用一些灵敏的检测指标加以重复和验证。为了取得比较天然的核酸样品,我和一位技术员长期工作在 0~4℃ 的冷室中,通过反复的实验,我们所观察到的却是出乎意料的,即 DNP 中的蛋白质有可能通过能量传递等机制加强对其中 DNA 的辐射损伤。这一现象在辐射损伤原发机

制研究中是有意义的,这篇论文是我国开展辐射原发作用研究中的早期代表性论著之一^[1]。这一科学实践给了我一个深刻的感受,这就是一切真知来源于科学实践,尤其对从事实验科学的工作者来说更是如此,这是在我的一生科研活动中始终遵循的准则,也是我长期不脱离科学实践,重视自己动手的道理。

二、认识是一个积累的过程

科学工作者每天都在从事科学研究活动,在继承前人经验的基础上不断探索前进,促进认识上的不断量变,达到创新的质变。我们的任务就是加快这种“质”的飞跃。

干细胞研究已经成为这一世纪的重大科学问题,也是进一步提高健康保健的重大依托。实际上,造血干细胞作为胚胎干细胞发育中的一类组织干细胞,已经有比较深入的基础研究与临床应用的历史和成果。

在造血干细胞基础研究的历史中有两个重要的里程碑,即1951年Lorentz等完成了小鼠的骨髓移植试验,证明了在骨髓中存在少量的造血干细胞;以及1961年Till和McMulloch证明了致死剂量X或 γ 线照射小鼠输注骨髓细胞后8~10天,可以在小鼠脾脏上生成脾集落(CFUs),这些脾集落是起源于一个造血干细胞增殖与分化的结果。脾集落生成是至今检查啮齿类动物中造血干细胞的一个半定量的测试技术。

20世纪80年代初,我们采用天然的性染色体和性别决定基因作为遗传学标志,结合单个脾集落转移技术证实了脾集落的生成细胞不仅具有重建髓系细胞的功能,而且具有重建淋巴细胞的功能,因而是代表了一类淋巴-髓系多能干细胞。更重要的是骨髓中除了具有造血干细胞功能的CFUs(Ps-CFUs)外,还存在一类造血干细胞,它们具有重建造血的功能,但不能在X或 γ 线照射小鼠的脾脏上直接生成脾集落(Pre-CFUs);以及即使在照射小鼠上能够生成脾集落的细胞,有的也可能已经失去了造血干细胞的基本性能而进入了造血祖细胞(Pg-CFUs)的行列。从而,提出了造血干细胞群的不均一性的认识,即在血细胞的生成过程中存在着一条途径,它经历了以下细胞分化成熟的动态过程:Pre-CFUs $\rightarrow$ Ps-CFUs $\rightarrow$ Pg-CFUs $\rightarrow$ 各系祖细胞 $\rightarrow$ 各系血细胞。这些论文先后发表在《国外干细胞杂志》(Stem Cells, 原名Int. J. Cell Cloning)^[2]和《实验血液学杂志》(Experimental Hematology)^[3]。1984年,干细胞杂志创刊不久,我们撰写的题为“骨髓脾集落生成细胞的增殖与分化特性”的论文是这本杂志发表的第一篇来自中国的干细胞研究论文。

三、实践是检验认识的唯一标志

研究电离辐射对人体伤害的生物效应有两种动物模型:即一次性高剂量率的急性照射;或低剂量率连续或高剂量率的分次照射。在同等辐射剂量条件下,两种照射模型所造成的生物效应却是不同的。造成这种差异的机理是放射生物学研究领域中的一个基础课题。

造血干细胞是生成血细胞与免疫细胞的原始细胞。当时,我选择造血细胞为切入点,一步一步地研究了造血干细胞的辐射损伤与恢复的规律。

在低剂量率 γ 线连续照射下骨髓造血损伤研究中,首先发现小鼠在连续照射中当骨髓存活的造血干细胞数量仅为正常的1.6%时,然而骨髓有核细胞数量却为正常的35%的事

实^[4,5]。我们全面测定了骨髓中造血干细胞的生长速率以及造血细胞的动力学参数。较全面地阐明了在低剂量率 γ 线连续照射下造血干细胞的辐射损伤程度与累积照射剂量之间存在的双相特征的机理。首次系统地揭示了“低剂量率X或 γ 线连续照射下、引起动物辐射死亡所需要的累积剂量比较大剂量一次急性照射要高许多倍”这一现象的机理。从造血干细胞和造血微环境的辐射损伤研究中推测了对造血系统的远后效应,即在低剂量率 γ 线连续照射过程中,以及停止照射后的造血恢复过程中,在机体免疫功能处于低下的状态下,可能直接或间接地导致造血功能的进一步衰竭,白血病发生率提高和动物死亡率的增加^[6]。这些动物观察结果已在以后的几起急性或慢性照射引起的事故性放射病人的病程中所证实。例如,1985年在一起事故中,由于误将一枚370GBq的铯-137放射源置于卧室中,致使一家3口人长期接受慢性 γ 线照射达150天之久,总照射剂量估计在8~15 Gy。在停止照射后4~7个月期间,我们测定了病人骨髓干/祖细胞,发现其产率比正常人明显降低;骨髓基质细胞支持造血的功能明显受损,且二者受损程度随累积照射剂量的增加而加重。一例年轻患者,6个月后造血功能趋向恢复;另两例的造血功能则长期处于受抑状态,其中一例于停止照射后700天发生骨髓增生异常综合征,这些人体资料验证了我们在动物实验中的观察结果^[7]。

1978年,我们研究比较了人、狗、豚鼠、小鼠骨髓粒系祖细胞的辐射敏感性,发现它们与动物的辐射耐受性之间有着一定的联系,反映了多种动物造血干细胞的不同辐射敏感性可能是造成动物具有不同辐射耐受性的一个重要原因,为阐明不同种属动物具有不同辐射耐受性的机理提供了一个根据^[8]。5年后,当时的西德学者在国际学术刊物上引用和验证了我们的研究成果^[9]。

从实验研究中,我们总结出任何可以降低造血干细胞辐射敏感性,促进造血干细胞增殖和(或)影响造血干细胞分化的药物都会在不同程度上减轻动物或人体的辐射损伤,促进照射后的造血功能恢复。在此方面的一些代表性论文在国内外杂志发表后,已被不少学者在其论文或专著中引用。以Wichmann等著的《细胞增殖的数学模型》一书为例,其中引用我们发表的论文就有16处^[10]。

四、科学实践为社会发展服务

实验血液学的发展有两个特点。一是年轻——历史比较短。第二次世界大战后,由于核武器伤害的防护和核能和平利用的社会需要,推进了实验血液学的研究,1970年在巴黎成立了国际实验血液学学会。二是学科交叉。在1951年Lorentz等完成小鼠骨髓移植试验基础上,20世纪60年代Thomas等发展了白细胞抗原配型,完成了多例白血病人的同种异基因骨髓移植。从此,启动了世界范围的造血干细胞移植,由于这一技术的成效,拯救了成千上万人的生命。这一段历史就是血液学与遗传学、免疫学、细胞生物学、放射医学等多学科交叉,以及基础与临床结合、科学研究为社会服务的典范。

选择一个研究课题和制定相应的研究策略时,一般我要考虑三个方面:一是有明确的科学价值和社会效益,二是技术路线符合科学的规律和思维,三是有基本的实施条件。在分析的基础上,努力选好切入点,持之以恒,不断进取。

自20世纪70年代后期起,我开展了对造血干细胞的性能研究,比较了骨髓、外周血和胎肝等不同来源造血干细胞的物理性状与生物学特性^[11]。在比较的基础上,集中到对胎儿肝脏

中的造血活动研究,完整地提出了胚胎发育中肝脏造血和造血干细胞的动态变化规律,为临床开展胎肝造血干细胞移植提供了理论依据与技术准备。我们发现4~5月龄人胎肝中存在丰富的造血干细胞,且此类干细胞的增殖能力明显强于骨髓来源的干细胞^[12]。以此为理论依据,1980年我们与307医院合作,成功地为一例遭受急性大剂量辐射损伤的事故病人作了胎肝造血干细胞移植。这是世界上第一例胎肝移植治疗急性重度骨髓型放射病的成功病例^[13]。为了进一步研究胎肝移植治疗急性放射病人的疗效机理,当时我们组织全军造血干细胞移植协作攻关组开展了胎肝造血干细胞移植治疗白血病的临床研究,即病人经过大剂量化疗与放疗后,输入取自无亲属关系的胎肝细胞悬液。移植结果证明,胎肝造血干细胞可以在病人体内暂时植活又不发生严重的移植物抗宿主病,移植物在体内的存留时间有的可以长达一年之久,从而使病人顺利渡过大剂量化、放疗后的造血衰竭时期,即减轻造血损伤、促进造血恢复。我们撰写的“人胚胎发育中肝脏粒系造血祖细胞与T淋巴细胞”一文在《中国科学》发表后,受到国外同行重视。1984年我应邀参加了在意大利举行的第二届国际胎肝移植会议,报告了“胎肝造血干细胞的实验研究与临床应用”,文章被收入1985年美国出版的《胎肝移植》一书^[14]。1986年又应邀参加了在新德里举行的国际胎肝移植会议,作了题为“胎肝造血干细胞的实验研究与临床应用进展”专题报告,首次提出了胎肝细胞中存在一类具有刺激造血功能的造血刺激因子的观点,受到与会同行学者的重视。1986年1月8日亚洲医学新闻(Asia Medical News)撰文报道了这一研究成果。

电离辐射对人体的近期反应是造血功能的严重破坏,在远后效应中的一个突出表现是白血病与肿瘤发病率的增高。同时,白血病又是威胁青少年和儿童生命的恶性疾病。开展造血干细胞移植是提高对造血系统恶性肿瘤及先天性免疫异常病患者进行根治的一项有效措施,同时,通过移植前对患者所作的全身大剂量的辐射杀灭体内残存肿瘤细胞的预处理,也为在平时了解人的急性放射病的发病规律以及积累对核战争或核事故中放射病人的治疗经验提供了一定数量的病例。20世纪80年代,我积极牵头组织了全军造血干细胞移植的协作攻关,主编并由人民卫生出版社出版了《造血干细胞移植基础》一书^[15],为普及与提高对急性放射病的治疗水平作了一些工作。

肝炎是严重危害人类健康的疾病,它不仅损伤肝脏细胞,还可损害骨髓中的造血细胞和造血微环境。我国是肝炎高发国家,以重症肝炎为例,病死率达70%~80%。慢性活动性肝炎发病人数更多。对这两种肝病至今尚无理想的治疗方法。20世纪80年代,一些医院给病人输注胎肝细胞取得明显的治疗效果,产生这种疗效可能有两种原因,一是输入的胎肝细胞植入病人体内,替代了已损伤的肝细胞,二是胎肝细胞中含有一类有利于损伤肝细胞恢复、促进正常肝细胞生长的生物活性因子。为了澄清上述机理,我们与302医院合作采用胎肝细胞裂解液治疗12例慢性活动性肝炎伴肝硬化、肝功能失代偿病人,取得了与输注胎肝细胞类似的治疗效果。从而,证明了胎肝细胞输注治疗肝炎的疗效与输入细胞的完整性无关,有效成分应当是一类胞源性细胞活性因子,我们命名这类因子为肝细胞生成素(HP)。经过对胎肝细胞裂解液的生物化学分离与纯化,终于获得了分子量为12千道尔顿的单一蛋白质,生物活性提高了近5万倍,它能特异地刺激肝来源细胞DNA合成,因而是一类区别于当时已知因子的新物质。我们首次全文报道了它的纯化、性能、分子特点以及对四氯化碳中毒性急性肝坏死小鼠的治疗作用;进一步证明了它是胎肝细胞基因表达的产物,从而为它的基因工程研究奠定了基础。此项研究成果已于1992年申报美国专利并于1995年公布^[16]。目前人源性HPO的研究已进入

中试阶段,预计在不久将作为国家一类新药应用于临床肝病治疗。

近年来,我继续从事造血调控,开展基因治疗等研究,从国家需求出发,不断推进基础研究与临床应用的结合。

结 束 语

我从事科学研究已有 45 年。当看到我国实验血液学研究,尤其是造血干细胞研究领域,从无到有,由小到大,而且已经在国内开花结果时,感到能为发展这一领域铺路、垫肩而由衷高兴。一个科学家最高兴的莫过于看到他倡导的事业兴旺发达、后继有人。

科学研究往往是一个集体的活动。作为研究项目的组织者,要在科学实践中不断提倡实事求是、开拓创新、勤奋努力和团结协作的精神,组成一个有思想、有实力、技能互补的团队。

任何人的精力和思考都是有限的。不同的历史年代和不同的年龄阶段对成才与贡献有不同的要求与内容。但是,不管在什么时候,每个人都应当自觉地在自己的工作岗位上,脚踏实地地工作,在工作中去实现自己的人生价值,这个价值就是努力推进社会的进步和发展。

参 考 文 献

- 1 吴 蔚,吴祖泽. 脱氧核糖核蛋白中脱氧核糖核酸的辐射敏感性,生物化学与生物物理学报,1963;3:105-114.
- 2 Wu Chu-tse, Liu Min-pei. Characteristics of proliferation and differentiation of spleen colony-forming cells from bone marrow. *Int J Cell Cloning*, 1984;2:69-80.
- 3 Wu Chu-tse, Ru Xiao-mei, Liu Min-pei, *et al.* Characteristics of hemopoietic stem cells determined by single spleen colony transplantation. *Exp Hematol*, 1986;14:307-311.
- 4 Wu Chu-tse, Lajtha LG. Haemopoietic stem cell kinetics during continuous irradiation. *Int J Radiat Biol*, 1975;27:41-50.
- 5 Wu Chu-tse, Tan Shao-zhi, Jiang Xue-ying. Kinetics of radiation damage and recovery of murine haemopoietic stem cells during and after continuous irradiation at low dose rate. *Cell Tissue Kinet*, 1983;16:199-207.
- 6 Wu Chu-tse, Zhao Shi-fu, Wu Qi-ta, *et al.* Studies of haemopoietic stem cells and microenvironment in chronic irradiated mice. *Scientia Sinica*, 1983;26:737-745.
- 7 Wu Chu-tse. Radiation damage and recovery of hemopoietic stem cells and microenvironment after long-term continuous irradiation at low dose rate. *Proceedings of International Conference on Biological Effects of Large Dose Ionizing and Nonionizing Radiation*, March 29-April 1, China, 1988.
- 8 吴祖泽,薛惠华,朱壬葆. 造血干细胞辐射敏感性的比较,生理学报,1978;30:121-128.
- 9 Nothdurft Wilhelm, Steinbach Karl-Heinz, Flidner Theodor M. In vitro studies on the sensitivity of canine granulopoietic progenitor cells (GM-CFC) to ionizing radiation: Differences between steady state GM-CFC from blood and bone marrow. *Int J Radiat Biol*, 1983;43:133-140.
- 10 Wichmann Herich, Loeffler Markus. *Mathematical Modeling of Cell Proliferation; Stem Cell Mathematical Modeling of Cell Proliferation; Stem Cell Regulation in Hemopoiesis*. CRC Press, 1985.
- 11 Wu Chu-tse, Shen Shi-ren, Zhu Ai-wu, *et al.* Studies on the properties and transplantation of haemopoietic stem cells from peripheral blood. *Scientia Sinica*, 1981;24:1302-1312.
- 12 Wu Chu-tse, Fei Rui-gao, Zhou Shu-zhen, *et al.* Kinetic studies of haemopoietic progenitor cells (CFU-C) and

- Tymphocytes in the liver of human foetus. *Scientia Sinica*, 1982;25:168 - 175.
- 13 Wu Chu-tse, Ye Gen-yao. Advances in experimental studies and clinical application of fetal liver cells. *Thymus*, 1987;10:109 - 116.
 - 14 Wu Chu-tse. Experimental studies on hemopoietic stem cells of fetal liver origin and its clinical application. In *Fetal Liver Transplantation* (Edited by Gale RP et al) . Alan R. Liss Inc, New York. 1985:95 - 112.
 - 15 吴祖泽主编. 造血干细胞移植基础. 人民卫生出版社. 1988.
 - 16 Wu Chu-tse, Tu Qiang, He Fuchu, *et al.* Hepatokine and method for its use. United States Patent, appl. NO: 961, 276 (1992/10/14); Patent No: 5, 440, 022(1995/8/8).

目 录

第一部分 造血干细胞

我国造血干细胞研究概况(评述)	(3)
小鼠骨髓造血干细胞(CFU-S、CFU-C)的性质和功能研究	(7)
造血干细胞与免疫活性细胞的沉降特性	(13)
造血干细胞的浓集及其功能研究	(23)
胎肝造血干细胞的移植特性	(31)
脾结节生成细胞群的不均一性研究	(38)
胎肝造血干细胞在扩散盒培养条件下移植特性的变化	(46)
不同来源 $CD_{34}^{+}CD_{38}^{+}$ 和 $CD_{34}^{+}CD_{38}^{-}$ 细胞群造血性能的不均一性研究	(54)
人胎肝造血干细胞增殖刺激物的分离及鉴定	(59)
脐血 CD_{34}^{+} 细胞扩增和改善其移植效率的实验研究	(64)
小鼠造血干细胞增殖与分化性能的研究	(69)
造血重建小鼠骨髓中成纤维细胞的起源	(76)
干细胞因子促进造血细胞与纤连蛋白的粘附	(82)
人脐血间充质干细胞体外扩增和向神经元样细胞定向诱导分化的研究	(88)
微载体悬浮培养成人骨髓间充质干细胞	(95)
人 Delta-like-1 胞外区在 CHO 细胞的表达纯化及对造血祖细胞的扩增作用	(105)
激活 Notch 信号通路促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化	(112)
Studies on the property and transplantation of haemopoietic stem cells from peripheral blood	(119)
Kinetic studies of haemopoietic progenitor cells (CFU-c) and T-lymphocytes in the liver of human foetus	(129)
Characteristics of proliferation and differentiation of spleen colony-forming cells from bone marrow	(137)
Cryopreservation of hematopoietic cells	(145)
Comparative studies on the characteristics of proliferation and differentiation of spleen colony-forming cells	(152)
Characteristics of hemopoietic stem cells determined by single spleen colony transplantation	(162)

Kinetics of the clonal proliferation of granulocytes and macrophages in cultures of mouse bone marrow cells as supported by two distinct types of colony – stimulating factors	(170)
Advances in experimental studies and clinical application of fetal liver cells	(182)
Translation of poly(A) ⁺ mRNA encoding CFU – S proliferation stimulator of human fetal liver origin in <i>Xenopus laevis</i> oocytes	(189)
Comparison of the hemopoietic growth factors produced during in vitro culture of murine and human fetal liver cells	(195)
A correlation study on molecular evolution of hemopoietic growth factors and development of hemopoietic cells	(204)
Molecular evolution of cytokines and their receptors	(208)
Human primitive hematopoietic progenitor cells are more enriched in CD34 ⁺ CD38 ⁻ population than in CD34 ⁺ CD38 ⁺ population	(215)

第二部分 放射生物学

造血干细胞在放射医学研究中的意义(评述)	(225)
脱氧核糖核蛋白中脱氧核糖核酸的辐射敏感性	(233)
造血干细胞辐射敏感性的比较	(244)
多向性造血干细胞辐射敏感性药物影响和活存曲线的分析	(253)
自体外周血干细胞移植对急性放射病狗的疗效观察	(257)
同种 Beagle 狗循环血造血干细胞移植治疗急性放射病的实验研究	(261)
5 Gy ⁶⁰ Co γ 线照射后小鼠骨髓中红系祖细胞损伤和恢复的动态观察	(266)
低剂量率 γ 线连续照射后造血损伤与恢复的长期观察	(271)
哺乳类细胞受照射后 DNA 损伤修复中的“二次损伤”现象及其机理初探	(275)
一例重度骨髓型急性放射病的临床报告	(280)
OSM 对黑色素瘤的抑制作用与基因 – 放射治疗效果	(291)
白藜芦醇的辐射防护及其分子机理的研究	(297)
Haemopoietic stem – cell kinetics during continuous irradiation	(301)
The nature of radiation damage of haemopoietic stem cells under continuous irradiation at low dose rate	(311)
Studies of haemopoietic stem cells and microenvironment in chronic irradiated mice	(321)
Kinetic studies of radiation damage and recovery of murine haemopoietic stem cells during and after continuous irradiation at low dose rate	(332)

第三部分 肝细胞生成素

The mechanism of clinical effectiveness of human fetal liver cell transfusion(评述)	(345)
人胎肝中肝细胞生长因子生物活性的研究	(349)
人胎肝中肝细胞生长因子 poly(A) ⁺ mRNA 在非洲爪蟾卵母细胞内的翻译	(355)

人胎肝中肝细胞生长因子的纯化及某些生物学特性的研究	(361)
肝细胞生长因子治疗小鼠中毒性肝炎的实验研究	(367)
新生牛肝脏生长因子的纯化及其理化特性与生物活性	(372)
人胎肝细胞裂解液治疗慢性活动性肝炎伴肝硬化的疗效观察	(377)
纯化肝细胞生长因子对肝癌细胞的增殖刺激作用	(378)
重组人肝再生增强因子抗肝损伤作用	(382)
肝部分切除后肝再生增强因子信使核糖核酸(mRNA)表达增强	(385)
Hepatokine and methods for its use	(388)
Human hepatic stimulator substance; a product of gene expression of human fetal liver tissue	(399)
Partial isolation and identification of hepatic stimulator substance mRNA extracted from human fetal liver	(408)
Protective effect of recombinant human augments of liver regeneration on CCl ₄ - induced hepatitis in mice	(413)

第四部分 低分子抑瘤物

揭开人体中天然肿瘤抑制物的奥秘(评述)	(423)
人胎肝低分子天然抑瘤物在体外骨髓净化中的应用	(427)
人胎肝细胞分泌的低分子抑瘤物对白血病细胞的抑制作用	(430)
人胎肝低分子天然抑瘤物体外培养净化自体骨髓移植治疗急性白血病	(436)
邻苯二甲酸正丁酯体外净化白血病细胞的实验研究	(439)
邻苯二甲酸正丁酯诱导白血病细胞系 HL-60、U937 细胞程序性死亡	(442)
人胎肝中低分子抑瘤物的分离纯化、结构鉴定及其对肿瘤细胞生长的 选择性抑制作用	(446)
邻苯二甲酸正丁酯净化自体骨髓移植治疗白血病	(451)
人胎肝中两种抑制肿瘤细胞生长活性成分的分离鉴定及功能研究	(456)
Effects of human fetal liver extract on the growth of HL-60 cells.	(462)
Studies on the suppression of HL-60 cell growth in vitro by low molecular weight suppressor of human fetal liver origin	(470)
Preferential suppression of low molecular weight natural tumor suppressor of human fetal liver origin on the growth of leukemic cells in vitro	(478)
Experimental treatment of L-801 myeloid leukemia mice with low molecular weight natural tumor suppressor of human fetal brain origin	(487)
A new pharmacological function of phthalate ester plasticizer	(493)
A new pharmacological activity of dibutyl phthalate (DBP) on selective elimination of tumor cells from bone marrow	(498)
Purging effect of dibutyl phthalate on leukemic cells associated with apoptosis	(503)

Purging effect of dibutyl phthalate on leukemia cells involves fas independent activation of caspase - 3/CPP32 protease	(509)
---	-------

第五部分 基因治疗

基因治疗药物向临床走来(评述)	(519)
小鼠免疫共刺激信号 B7 - 2 cDNA 的克隆与序列测定	(523)
具重复 Kringle 结构分子系列缺失体和嵌合体的构建方法及验证	(528)
腺病毒介导多基因在肺癌细胞中的表达及致凋亡效应	(535)
p14 ^{ARF} 基因抑制肿瘤细胞增殖的研究	(542)
质粒 pcDNA3 - HGF 的大规模纯化制备研究	(549)
腺病毒介导多基因对肝癌细胞凋亡的诱导作用	(554)
重组腺病毒介导人野生型 p53, GM - CSF 和 B7 - 1 基因对肿瘤化疗耐药细胞生物学行为的影响	(558)
共表达人 p53, GM - CSF 和 B7 - 1 基因的重组腺病毒的构建	(569)
腺病毒介导的人野生型 p53, GM - CSF 和 B7 - 1 基因转移诱导肝癌细胞的生长抑制和凋亡	(577)
基因枪在大鼠闭塞性血管病基因治疗中的应用	(581)
质粒 pUDKH 刺激鸡胚膜尿囊膜血管生成效应的研究	(587)
质粒治疗肢体动脉闭塞性疾病的安全性分析	(593)
腺病毒载体介导肝细胞生长因子基因对大鼠心肌缺血的基因治疗	(597)
肝细胞生长因子促进膀胱平滑肌创伤愈合的研究	(603)
肝细胞生长因子基因转染促进伤口愈合及预防瘢痕形成的实验研究	(607)
质粒 pUDKH 基因治疗大鼠肢体动脉闭塞病的实验研究	(610)
人肝细胞生长因子基因治疗犬肢体动脉闭塞病	(616)
携带人肝细胞生长因子基因的重组腺病毒对大鼠局灶性脑缺血治疗的实验研究	(622)
腺病毒携带 p53, GM - CSF, B7 - 1 基因转染乳腺癌细胞诱导抗肿瘤免疫的研究	(627)
携带肝细胞生长因子基因的重组腺病毒对犬心肌缺血的基因治疗	(630)
腺病毒介导人肝细胞生长因子对大鼠皮层神经元损伤的保护作用	(637)
Transfer of p14ARF gene in drug - resistant human breast cancer MCF - 7/Adr cells inhibits proliferation and reduces doxorubicin resistance	(644)
Effect on biological behavior of chemotherapy - resistant tumor cells by human wild - type p53, GM - CSF and B7 - 1 genes via recombinant adenovirus	(654)
Co - transfer of human wild - type p53 and granulocyte - macrophage colony - stimulating factor genes via recombinant adenovirus induces apoptosis and enhances immunogenicity in laryngeal cancer cells	(668)
Growth suppression and immunogenicity enhancement of Hep - 2 or primary laryngeal cancer cells by adenovirus - mediated co - transfer of human wild - type p53, granulocyte - macrophage colony - stimulating factor and B7 - 1 genes	(679)

Treatment of myocardial ischemia with bone marrow – derived mesenchymal stem cells overexpressing hepatocyte growth factor	(690)
Synergetic anticancer effect of combined quercetin and recombinant adenoviral vector expressing human wild – type p53 , GM – CSF and B7 – 1 genes on hepatocellular carcinoma cells in vitro	(703)
Effect of human hepatocyte growth factor on promoting wound healing and preventing scar formation by adenovirus – mediated gene transfer	(715)
Gene therapy for pathological scar with hepatocyte growth factor mediated by recombinant adenovirus vector	(723)
Sphingosine kinase activation regulates hepatocyte growth factor induced migration of endothelial cells	(732)

第六部分 药物应用及专利公开说明

增强自主创新能力、加快发展现代医药产业(评述)	(749)
中国人 γ – 干扰素 cDNA 在大肠杆菌中的高效表达	(752)
高效液相色谱法分析小鼠血浆中贝母乙素及其药代动力学研究	(757)
大黄非蒽醌类成分的研究	(761)
二苯乙烯类化合物 E1 对 2 型糖尿病大鼠血清游离脂肪酸组成的影响	(765)
二苯乙烯类化合物 E1 的降糖作用及其机制的初步研究	(772)
二苯乙烯类化合物 E1 对 2 型糖尿病大鼠心肌病变的影响	(777)
柱色谱 – 紫外分光光度法测定广金钱草中总黄酮的含量	(782)
葛香感冒胶囊质量标准的研究	(787)
HPLC 制备河套大黄中多羟基芪类化合物 Rhapontin	(793)
Screening of common traditional Chinese drugs for reversing multidrug resistance of KBV200 in vitro	(797)
Three coumarins from seed of <i>Cnidium monnieri</i> and their multidrug resistance reversal effects	(802)
Hepatokine and methods for its use	(806)
一种新的人神经分化因子	(806)
一种重组腺病毒及其在肿瘤治疗中的应用	(806)
携带人肝细胞生长因子基因的重组载体及其在缺血性疾病中的应用	(806)
一类新型降低血糖化合物	(807)
一种新型人蛋白分泌相关因子	(807)
一种重组腺病毒及其在纤维性疾病防治中的应用	(807)
一种新型人神经细胞突起生长诱导因子	(808)
一种新的抗肿瘤活性物质	(808)
一种重组质粒及其在疾病防治中的应用	(808)
一类新的苯并噻吩类化合物在防治妇女绝经后综合征和其他与雌激素相关	

疾病中的用途	(809)
人骨髓和脐带血间充质干细胞体外分离扩增和向神经细胞定向诱导的方法	(809)
二苯乙烯类化合物制备以及它们在治疗和预防糖尿病中的应用	(809)
新的取代庚酸衍生物治疗支气管哮喘和慢性阻塞性肺病	(809)
高效表达重组水蛭素及其生产方法	(810)
亲和保护活性区进行化学修饰蛋白质的方法、产品及用途	(810)
一种黄酮类化合物治疗尿石症、胆石症的用途及其制备工艺	(810)
用于加速创伤修复及防治并发症的方法	(810)
苯乙烯类化合物在制备用于治疗 and 预防糖尿病或与逆转录病毒有关疾病的 药物中用途	(811)
Use of stilbene compounds in preparing medicaments for treating or preventing diabetes and diseases associated with retrovirus	(811)
一类溶栓抗凝双功能融合蛋白及应用	(811)
一种重组腺病毒在脑缺血、创伤修复和组织粘连治疗中的应用	(812)
磺酰苯胺类衍生物及其医药用途	(812)
Fused protein with the function of both hemolysis and anticoagulation and the use of it ...	(812)
酶性止血剂拮抗水蛭素出血作用的用途	(813)
致谢	(814)