

十二、医学分子生物学

(一) 发展概况

1949~1966年由于国际分子生物学处于初级研究阶段，我国几乎没有分子生物学研究，仅在生物化学遗传学等学科中有相关理论的介绍。

七十年代中期DNA重组技术创立后，医学分子生物学日新月异，迅速发展，如在七十年代末期，中国科学院病毒研究所利用分子生物学技术成功地提取了人干扰素的RNA。

八十年代，随着世界范围内医学分子生物学的迅速发展，我国相继建立了与医学分子生物学相关的国家重点实验室。如：1985年建立癌基因与相关基因研究室，医学分子病毒学实验室。1986年建立分子肿瘤学实验室。1987年建立蛋白质工程及植物基因工程实验室，病毒基因工程实验室。

(二) 分子生物学密切相关的主要学科研究成就

1、分子遗传学

八十年代初，上海市儿童医院医学遗传学研究所利用医学分子生物学技术和分子遗传学的理论，创立了微量因相DNA分子杂交技术，并成功地应用于X地中海贫血的产前诊断。1985年以来，该所与国外研究所合作应用RFLPC(限制性片段长度多态性)连锁分析法完成了世界上第一例苯丙酮尿症的产前诊断。随后与中国医学科学院基础医学研究所合作，系统地分析和鉴定了中国人以及东方人种中导致苯丙酮尿症的基因突变情况，为苯丙酮尿症的基因诊断和产前诊断奠定了基础。1986~1990年间，中国医学科学院基础所通过对“B地中海贫血基因的类型与相应寡核苷酸右B地贫产前基因诊断中应用的研究”，设计了限制酶引物延伸法，获得高比活寡核苷酸探针，建立了直接检测B地贫突变的方法，并在原有寡核苷酸直接检测法的基础上，建立了应用聚合酶链反应结合寡核苷酸探针进行斑点杂交(PCR-ASO)检测B地贫突变类型的方法，大大提高了检测率。北京医科大学和上海医科大学在“七五”期间合作，分离制备结合国外引进特异性探针，开展对高发遗传病的基因诊断，应用人生长激素(hGH)基因探针，发现中国人种中第一例生长激素基因缺失家系。

2、肿瘤分子生物学

八十年代一开始，分子生物学技术立即为肿瘤研究所利用。从1983年起，我国开始肿瘤基因的研究工作，经过2年多的时间，很快在国际或国内首次在肝癌，食管癌，鼻咽癌等多种肿瘤中找到癌基因。1986年以来，活化癌基因谱及作用机制的分析研究工作有了新的突破。如中国医学科学院肿瘤研究所首次证明化学致癌物甲基苄基亚硝胺(NMBZA)在食管癌发生中作用，它可以在癌变的启动阶段就能激活细胞原癌基因。认为癌基因的被激活可能是癌变的原因，而不是癌变的结果，据此机制成功地诱发出人胚食管上皮鳞癌，为人食管癌亚硝胺病因提供了直接证据。九十年代初，本所应用改良的基因组消减杂交策略，分离出数个食管癌缺失的DNA片段，其中一些在现有GenBank中未查见同源序列。上海市肿瘤研究所在国家“七五”间首先发现人原发性肝癌至少有七种癌基因和生长因子与受体基因的参与。北京市肿瘤研究所在1985年通过细胞转染，基因克隆和序列分析，在一个胃癌细胞株中发现并克隆出具有转化活性的癌基因C-H α -ras，证实该癌基因的点突变与病人预后密切相关，而且是胃癌发生发展的重要原因之一。

3、基因工程

早在 1973 年，中国预防医学中心病毒所开始从事体外干扰素生产的研究。1979 年该所利用分子生物学技术成功提取了干扰素的 RNA，为干扰素的基因调控研究奠定了基础。八十年代初期，在我国首次建立了人干扰素基因无性繁殖素，以后又使人干扰素在大肠杆菌中获得高效表达，达到国际先进水平。“七五”期间，肝炎诊断试剂盒有重大突破，利用 DNA 重组等手段获得了基因工程高效表达 HBeAg(e 抗原)并成功地取代了血源 HBeAg，达国际先进水平。截止 1993 年底，我国正在研究开发的基因工程活性多肽和疫苗在 30 种以上，干扰素和乙肝基因工程疫苗已经投产，并用于临床和预防。

4、分子病毒学

病毒性疾病及病毒与肿瘤相关性的研究是分子病毒学的主要任务。从八十年代开始，病毒与相应的人肿瘤(肝癌、鼻咽癌、宫颈癌)的关系及致癌机制的研究，是国家重点攻关课题。在“六五”研究基础上，“七五”期间取得了一系列重要进展。如：上海市肿瘤研究所 1988 年首先报道了人肝癌中存在游离复制，但有缺陷的 HBV 病毒基因组。

中国预防医学科学院病毒学研究所“七五”发现：EB 病毒与鼻咽癌密切相关。

中国医学科学院肿瘤研究所与基础医学研究所合作在 1986 年~1990 年研究了 HPV(人乳头瘤病毒)与宫颈癌的关系。

5、基因诊断

八十年代初期，DNA 探针，核酸杂交技术等开始用于实验室研究，因操作复杂，条件要求高，而未能广泛应用于临床。1985 年聚合酶链反应技术发明后，八十年代末期很快在我国传开。同时，西安等地成功地研制出自己 DNA 合成仪。九十年代初，北京、上海等地研制成功肝炎病毒、结核等诊断试剂盒。1993 年底用聚合酶链反应技术诊断疾病已普及全国。目前，基因诊断作为国家“863”高科技项目，已取得了相当大的成绩。建立一整套适合中国国情的基因诊断技术。

6、基因治疗

基因治疗是八十年代末期在国外兴旺起来，这一结果是医学分子生物学发展到一定阶段的必然产物。我国九十年代初开始基因研究工作，1994 年 8 月卫生部药品评审中心在北京召开了“人体细胞治疗和基因治疗”的审评及研讨会。1995 年国家卫生部已经通过血友病 B 基因治疗的首例药审，并批准其进一步扩大临床研究病例。