

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.01101

## 科学研究的创新问题

苏定冯

第二军医大学药学院药理学教研室,上海 200433

**[摘要]** 我国的科技创新能力已经取得了长足的进步,但与世界其他主要国家相比,整体科技创新能力还较弱,科技创新水平远低于经济发展水平。笔者总结 30 年来从事科研工作的经验,从创新的动力与源泉及创新的价值与意义两方面,重点论述创新与意外发现、逆向思维、长期积累、挑战经典等的关系,以及创新对催生新理论、指导医疗实践、应对突发事件的巨大作用。

**[关键词]** 科学研究;创新;价值

**[中图分类号]** R 319 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2009)10-1101-05

### Innovation in scientific researches

SU Ding-feng

Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**[ABSTRACT]** Despite of great strides already made, China is still lagging behind Western countries in terms of scientific innovation, which is not parallel with China's economic achievement. Here I would like to summarize my experience in 30-year science research from the following two aspects: one is the motivation and source of innovation and the other is the value and implication of innovation. I will mainly focus on the relation of innovation with accidental discovery, reversed thought, long term accumulation, and challenge of the authorities. I will also discuss the great role of innovation in developing new theories, guiding medical practice, and dealing with emergencies.

**[KEY WORDS]** scientific research; innovation; values

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(10):1101-1105]

科学技术是第一生产力,自主创新是第一竞争力。从纵向上看,新中国成立 60 年以来,我国的科学技术在一穷二白的基础上取得了巨大的进步,科研水平大幅提高,培养了大量的科技人才;但从横向看,与世界其他主要发达国家相比,我国的科技水平还比较低,创新能力还较差,关键技术的自给率低,科技创新水平远低于经济发展水平。令人欣慰的是,目前科研创新越来越受到重视,国家对科研的投入也大幅度提高。这给我国的科研工作者提供了极大的便利和极好的条件。笔者从事科研工作近 30 年来获得了一些科研创新体会,组织了几次讲座,反响不错,现将内容加以归纳总结,以飨读者。

### 1 创新的动力与源泉

#### 1.1 意外发现 意外发现造就创新良机,许多重要

的创新都是意外偶得,如 Fleming<sup>[1-2]</sup> 的一次意外发现就催生了青霉素的发明。但意外发现不等于一定会出现创新性成果,问题的关键在于是否具备把握机会从意外发现中发掘出创新性成果的能力。血管内皮细胞产生的内源性血管平滑肌松弛因子——内皮源性舒张因子(endothelium-derived relaxing factor, EDRF)的发现就是意外发现的创新成果。众所周知,心脏一般由  $\beta_1$  受体支配,而支气管平滑肌和主动脉平滑肌主要由  $\beta_2$  受体支配。但 Furchgott 等<sup>[3-5]</sup> 研究发现豚鼠支气管除表达  $\beta_2$  受体外还表达  $\beta_1$  受体。为进一步了解兔胸主动脉  $\beta_1$  受体的表达情况,他们进行了系列实验。实验中有一步是洗脱去甲肾上腺素和阻断  $\beta$  受体,然后使用卡巴可(或乙酰胆碱)收缩血管平滑肌。但助手将加药顺序颠倒了,

**[收稿日期]** 2009-08-31

**[接受日期]** 2009-09-07

**[作者简介]** 苏定冯,博士,教授,博士生导师。《第二军医大学学报》副主编,《中国药理学报》(Acta Pharmacologica Sinica, APS)副主编,澳大利亚《临床与实验药理学和生理学》杂志(Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, CEPP)主编;中国药理学会副理事长,上海市药理学学会名誉理事长,中国药理学会心血管药理专业委员会名誉主任委员。E-mail:dfs2008@gmail.com

在去甲肾上腺素洗脱和阻断 $\beta$ 受体之前加入卡巴可,结果血管平滑肌出现舒张反应,用乙酰胆碱替换卡巴可重试后结果依旧。这是以前从来没有发现过的现象,其背后可能隐藏着重要的奥秘。Furchgott等人没有放过这一疑点,立即停止原来的研究,转向探讨乙酰胆碱类药物的血管平滑肌舒张作用机制。经过几周的深入研究,Furchgott等发现乙酰胆碱类药物的舒张反应与血管平滑肌肌条制备时血管内皮的完整性密切相关,如果血管内皮受到损伤,舒张作用就会消失。进一步的研究<sup>[3]</sup>发现乙酰胆碱通过刺激内皮细胞产生EDRF而发挥舒张血管平滑肌的作用。后来证明所谓的EDRF其化学本质是一氧化氮(NO)<sup>[5]</sup>。Furchgott因此获得1998年诺贝尔生理学或医学奖,许多媒体以一语双关的“NO news is good news”为题报道了此新闻。

水通道的发现也是意外的“惊喜”。20世纪80年代初,Agre等一直研究红细胞膜上的Rh因子抗原,发现Rh血型的人红细胞上存在一个相对分子质量为32 000的多肽,在分离该多肽的同时还分离出一个相对分子质量为28 000的未知多肽,其在红细胞膜、肾小管等部位大量表达<sup>[6-8]</sup>。众人对此迷惑不解,建议他进一步深入研究。最后,他们发现该多肽就是人们探索了几十年的水通道。由于水通道的发现,Agre于2003年获诺贝尔化学奖<sup>[6]</sup>。Agre教授的成功看似偶然,其实存在着必然。这既与他严谨的科研作风和探究精神有关,也与他的合作精神及随和、谦虚的胸怀分不开。当他遇到问题时,善于与同行、同事交流讨论,而不是关起门来,生怕他人窃取其成果,他的科研思路是“以合作代替竞争”。

西地那非(sildenafil,即“伟哥”)的发现更具有戏剧性。它原来是美国辉瑞公司研发合成的一种抗心肌缺血药物,但经过10多年的研究发现其抗心肌缺血的作用有限,只能中止临床研究。研究人员于1991年向受试者表示感谢,并要求受试者将剩余的西地那非全部退回,但没有人愿意交出药物。后来经过调查发现该药有很强的改善男性性功能的作用。于是辉瑞公司立即改变研究方向,将其开发成治疗男性功能障碍的药物<sup>[9-10]</sup>,获得了巨大的经济效益和社会效益。

**1.2 逆向思维** 逆向思维即换一个角度来考虑问题。逆向思维在科研创新中有着十分重要的作用,当很多问题采用常规途径、思路无法解决时采用逆向思维往往可以取得意想不到的效果。内皮素的发

现就一个很好的例子。在EDRF发现后不久,Vanhoutte等<sup>[11-12]</sup>分析既然有内皮源性血管舒张因子,就应该有内皮源性血管收缩因子,于是就展开了大量的深入研究。在此基础上,Yanagisawa等<sup>[13-14]</sup>日本科学家进一步进行研究,于1988年发现了重要的内皮源性收缩因子——内皮素。既然血管内皮能分泌这些重要因子,那血管外膜应该也有。在这种思路的指导下,我们教研室的缪朝玉教授正在进行这方面的研究,并已取得初步成果<sup>[15]</sup>。

逆向思维对科学研究突破“瓶颈”阶段非常重要。当科学研究进入“死胡同”时,如不能及时调整思路,适时应用逆向思维,很难取得显著突破。幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)的发现对我国科研人员而言是一个深刻的教训,也带来极大的启示<sup>[16]</sup>。早在1972年,山东农村部分基层卫生工作者就发现用于治疗肠炎的抗菌药痢特灵(呋喃唑酮)可以治疗溃疡病,而且疗效很好,不容易复发<sup>[17]</sup>。痢特灵的这种疗效逐渐引起北京、上海等国内主流医学界的重视,并得到了基础及临床研究的验证<sup>[18-19]</sup>。国内当时有大量研究集中于其作用机制探讨,我们教研室也参与其中。但我们的研究均基于“无酸无溃疡”、“细菌不可能在胃酸里生存”这一经典理论,因此,研究的焦点集中于痢特灵的神经过递质抑制作用,得出了“恢复脑内单胺类递质的含量”是痢特灵抗溃疡的主要机制<sup>[20-21]</sup>的观点。后来,澳大利亚人Marshall和Warren采用逆向思维,猜想胃酸中存在细菌,并进行了一系列实验,最终发现了幽门螺杆菌,并证明幽门螺杆菌是溃疡病的主要病因<sup>[22-26]</sup>。等到我们在国内恍然大悟的时候,一切已经为时已晚。他们于2005年获得了诺贝尔生理学或医学奖。据说现在打篮球用的篮筐就是由篮子将底剪掉演变而来,而雨伞即由凉亭演变而来。这些都是逆向思维取得成效的经典范例。

**1.3 长期积累** 创新成果的发现离不开知识的长期积累。机遇偏爱有准备的人,没有平时的长期积累,即使机会很好,也无法把握,一切创新将成为空谈。传说中牛顿看到苹果落地,萌发了地心引力的想法。尽管果园里的果农有更多的机会看到苹果落地,但他们却不会联想到地心引力。其实,一切创新和成功都是长期思考、积累的结果,只有做好长期准备,才能在看到某个现象或被某个点刺激后,受到启发,解决问题。我国著名的药理学家金国章院士从

1956年至今一直从事多巴胺受体的研究,在国内率先引入了抗精神分裂症药物治疗的新概念<sup>[27]</sup>,其研究的左旋千金藤啶碱及其衍生物具有脑内多巴胺D<sub>1</sub>受体激动和D<sub>2</sub>受体拮抗的双重作用<sup>[28]</sup>,可能具有避免单纯应用氯丙嗪等多巴胺D<sub>2</sub>受体拮抗剂将患者从“疯子”变为“呆子”的作用<sup>[27]</sup>。相关药物一旦研发成功将给患者带来福音,有效缓解社会压力。他所取得的这一系列成功离不开他50多年来的潜心研究,如今他仍旧在耕耘着。我们学校的吴孟超、陈宜张、曹雪涛和王红阳院士所取得的创新性科研成果,无一例外,也都是长期积累的结果。我们教研室从2000年开始采用经典遗传学原理,定向筛选培育自发性动脉压力感受性反射功能缺陷大鼠(ABR-DR)。由于反射功能属于多基因遗传,得到一株纯种动物需要10~20代定向筛选与近亲交配,目前每年可以进行2~2.5代,因此,大约需要5~8年时间。该项工作进行到第10代时以失败告终,2004年底调整技术路线后重新开始,现在进展顺利。

**1.4 挑战权威** 科学发现往往需要打破原有理论体系和思维方式,科研创新离不开挑战权威和经典。肿瘤细胞染色体不稳定最新机制<sup>[29]</sup>的发现就是个很好的例子。很多肿瘤细胞的一个显著特征是染色体不稳定,即全部染色体数量增加或减少的速度加快。染色体不稳定的机制一直是一个有争议的话题。传统观点认为:额外中心体(通过控制纺锤体的形成来影响有丝分裂时姊妹染色体的分配)通过诱导混乱的多极纺锤体的组装和非对称的细胞分裂来促使染色体错误分离。但Ganem等<sup>[29-30]</sup>应用长期活细胞成像技术来追踪肿瘤细胞时发现额外中心体癌细胞很少经历多极分裂,而且即使当它们经历这种分裂,所产生的也主要是无法生存的后代。进一步研究<sup>[30-31]</sup>证明染色体错误分配的主要原因在于纺锤体关卡蛋白不能对连有多条微管的着丝粒进行有效纠错。

神经传导速度测定方法的确立也是von Helmholtz挑战其导师著名生理学家Muller“权威论断”的结果<sup>[32-33]</sup>。上文提到的幽门螺杆菌也是一个很好的例子。人们常用“杀鸡用牛刀”形容小题大做,用“班门弄斧”形容不自量力,在行家面前卖弄本领。但通过上面的例子,我认为在科研创新工作中就是要用“牛刀”杀鸡,“弄斧必到班门”,这样才能进步,才有创新。

## 2 创新的价值与意义

**2.1 促进新理论的形成** 创新可以促进新理论的形成,新的理论又可指导产生新的创新,二者相辅相成,形成良性循环。20世纪90年代初,国外提出“NO是阴茎勃起的神经递质”的新理论。我国著名心血管药理学专家陈修教授在关注上述理论的同时,发现人参皂苷及其成分Rg1能促进血管内皮细胞合成NO。因此,他们推测并证实人参皂苷可能通过促进NO的合成来舒张阴茎海绵体<sup>[34]</sup>,从而解决了一直悬而未决的人参皂苷作用机制问题。

Wang等<sup>[35]</sup>于2003年发现胆碱能抗炎作用的关键点是尼古丁 $\alpha 7$ 受体,迷走神经兴奋后释放的乙酰胆碱可作用于尼古丁 $\alpha 7$ 受体,抑制炎症相关因子的蛋白翻译。基于此理论,我们对山莨菪碱的抗休克作用机制进行了重新探讨,发现山莨菪碱可能通过竞争M型胆碱能受体,使大量乙酰胆碱作用于尼古丁 $\alpha 7$ 受体,从而起到抗炎、抗休克作用<sup>[36]</sup>。Bajzer等<sup>[37-38]</sup>最近提出肠道的菌群决定人的胖瘦,有些细菌可以把食物分解,使其最适合被人体吸收利用。这与经典的肥胖遗传决定理论相矛盾。如果将遗传学理论和肠道细菌理论统一起来,可以假设:人的胃肠道中存在着适合某些肠道菌群生长的一种(或多种)蛋白(或其他物质),这些物质的表达(或功能强弱)由遗传决定。如果这个假设能被证明将对目前的肥胖研究和治疗产生巨大的影响,但研究难度很大。

**2.2 指导医疗实践** 目前医学领域的研究往往侧重于应用研究,而对疾病机制探讨等基础理论研究不够重视。其实,医学基础理论研究的一点创新往往能解决临床实践中的重大问题,对临床实践的进步产生巨大的影响。2007年Bonaventura等<sup>[39]</sup>发现接受输入库存血的患者组织氧利用较差,这与库存血中NO生物活性的丢失有关:血液储存1d后,NO含量减少70%;储存1周,减少83%;如果补充NO,则可以改善组织氧利用。此发现具有重要的临床应用价值,有效地解决了长期困扰临床医生的库存血疗效差的问题。

肥胖症是目前较难处理的疾病,采用胃-空肠吻合术将空肠接到胃底部,食物直接从胃进入空肠下端,使营养物质吸收减少,有助于治疗严重的肥胖症。在临床实践中,很多研究者发现,对患有糖尿病

的肥胖患者采用胃-空肠吻合术不仅可降低患者体质质量,而且可有效控制糖尿病<sup>[40-41]</sup>。胃-空肠吻合术可能通过“前肠机制”或“后肠机制”或神经反射性调节发挥治疗糖尿病的作用,而与体质质量减轻、热量摄入减少无关<sup>[42]</sup>。“前肠机制”即手术取消了食物对十二指肠和空肠起始部的刺激,减少可能的“胰岛素抵抗因子”的分泌;“后肠机制”即手术后食物快速通过,刺激空肠下部和回肠分泌可能的抗糖尿病物质。但这些都需进一步深入研究。上述的科研实践提示胃-空肠吻合术有治愈糖尿病的可能,但机制仍不清楚,如能够彻底阐明作用机制,将有利于发现用药物治愈糖尿病的新靶点,从而避免采用创伤性较大的手术治疗。

**2.3 应对突发公共卫生事件** 近年来,随着全球一体化的发展、城市化进程的加快、环境污染加重、生态平衡严重破坏,世界范围内的突发公共卫生事件频频发生,对医疗卫生人员的应对能力提出较高要求。科技创新及理论更新有利于医疗卫生人员加深对公共卫生事件的认识,提高应对水平,及时、正确和有效地处理突发公共卫生事件。突发公共卫生事件的发生对科研创新人员提出较高要求的同时,也为研究人员提供了创新的平台。如有关 SARS<sup>[43-44]</sup>、三聚氰胺毒奶粉事件<sup>[45-46]</sup>、甲型 H1N1 流感爆发<sup>[47-50]</sup>等的创新性研究就有很多,限于篇幅,不再展开。

**3 展望与结语**

总的来讲,建国 60 年以来,特别是改革开放 30 年以来,我国的科技创新能力已经取得了长足的进步,也正以蓬勃的发展势头向前迈进,我国的科技工作者正面临着前所未有的大好局面,只要能戒骄戒躁,克服急功近利的思想,一定能迅速成长,赶超国际同行。最后,由于没有对创新本身进行过系统研究,涉及的研究领域也较为局限,笔者对创新的理解未必全面、系统、深入,如有不足敬请同行批评指正。

**[参考文献]**

[1] Fleming A. How I discovered penicillin[J]. J Med (Oporto), 1950,15:683.  
 [2] Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium with special reference to their use in the isolation of B. influenzae[J]. Brit J Expt Path,1929,10:226-236.  
 [3] Furchgott R F,Zawadzki J V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine

[J]. Nature,1980,288:373-376.  
 [4] Furchgott R F. Introduction to EDRF research[J]. J Cardiovasc Pharmacol,1993,22(Suppl 7):S1-S2.  
 [5] Furchgott R F. Endothelium-derived relaxing factor: discovery, early studies, and identification as nitric oxide[J]. Biosci Rep, 1999,19:235-251.  
 [6] Agre P. Nobel Lecture. Aquaporin water channels[J]. Biosci Rep,2004,24:127-163.  
 [7] Agre P. The aquaporin water channels[J]. Proc Am Thorac Soc,2006,3:5-13.  
 [8] Preston G M,Agre P. Isolation of the cDNA for erythrocyte integral membrane protein of 28 kilodaltons; member of an ancient channel family[J]. Proc Natl Acad Sci USA,1991,88: 11110-11114.  
 [9] Boolell M, Allen M J, Ballard S A, Gepi-Attee S, Muirhead G J, Naylor A M, et al. Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction[J]. Int J Impot Res,1996,8:47-52.  
 [10] Rosen R C, Kostis J B. Overview of phosphodiesterase 5 inhibition in erectile dysfunction[J]. Am J Cardiol, 2003,92(9A): 9M-18M.  
 [11] Félétou M, Vanhoutte P M. EDHF: an update[J]. Clin Sci (Lond),2009,117:139-155.  
 [12] Vanhoutte P M. How we learned to say NO[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2009,29:1156-1160.  
 [13] Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells[J]. Nature,1988,332:411-415.  
 [14] Barton M, Yanagisawa M. Endothelin: 20 years from discovery to therapy[J]. Can J Physiol Pharmacol,2008,86:485-498.  
 [15] Wang P, Xu T Y, Guan Y F, Su D F, Fan G R, Miao C Y. Perivascular adipose tissue-derived visfatin is a vascular smooth muscle cell growth factor: role of nicotinamide mononucleotide [J]. Cardiovasc Res,2009,81:370-380.  
 [16] 郑青, 萧树东. 由 Barry Marshall 和 Robin Warren 获 2005 年诺贝尔生理学和医学奖想到的[J]. 第二军医大学学报, 2006, 27: I.  
 [17] 福山县革委会卫生局. 用呋喃唑酮(痢特灵)治疗溃疡病 12 例初步观察[J]. 山东医药,1972,4:68-69.  
 [18] 郑芝田,王征英,褚雅贤,徐肇敏,李仲孝. 痢特灵治疗消化性溃疡病的远期疗效观察[J]. 北京医学院学报,1982,14:335-338.  
 [19] 郑芝田,王征英,林三仁,吕愈敏,李益农,褚雅贤,等. 痢特灵治疗溃疡病的临床效果及动物实验的初步观察[J]. 北京医学, 1979,1:8-11.  
 [20] 苏定冯. 有关痢特灵的三个问题[J]. 山东医药,1982,14:30-32.  
 [21] 苏定冯. 痢特灵治疗消化性溃疡的不良反应[J]. 人民军医, 1982,25:63-65.  
 [22] 殷明,苏定冯,曹龙光,于辉,廖锡麟. 呋喃唑酮对利血平诱发的大鼠胃溃疡和脑内单胺递质的影响[J]. 第二军医大学学报,1990,11:128-130.  
 Yin M,Su D F,Cao L G,Yu H,Liao X L. Effects of furazolidone on reserpine-induced gastric ulcers and on brain monoamine contents in rats[J]. Acad J Sec Mil Med Univ,1990,11: 128-130.

- [23] 曹龙光, 殷明, 苏定冯. 脑内单胺类递质含量和呋喃唑酮的抗胃溃疡作用[J]. 第二军医大学学报, 1989, 10: 123-125.  
Cao L G, Yin M, Su D F. Brain monoamine contents and antiulcerogenic effects of furazolidone in rats[J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 1989, 10: 123-125.
- [24] Warren J R. Spiral bacteria of the gastric antrum[J]. Med J Aust, 1984, 141: 477-478.
- [25] Marshall B J, Warren J R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration[J]. Lancet, 1984, 1: 1311-1315.
- [26] Pincock S. Nobel Prize winners Robin Warren and Barry Marshall[J]. Lancet, 2005, 366: 1429.
- [27] 金国章, 朱子涛, 傅雨. 抗精神病药物的新概念[M]//王永铭, 苏定冯. 药理学进展. 北京: 科学出版社, 2000: 1-9.
- [28] 金国章. 左旋四氢巴马汀和它的第二代新药——左旋千金藤碱的药理研究进展[J]. 药学报, 1987, 22: 472-480.
- [29] Ganem N J, Godinho S A, Pellman D. A mechanism linking extra centrosomes to chromosomal instability[J]. Nature, 2009, 460: 278-282.
- [30] Kwon M, Godinho S A, Chandhok N S, Ganem N J, Azioune A, They M, et al. Mechanisms to suppress multipolar divisions in cancer cells with extra centrosomes[J]. Genes Dev, 2008, 22: 2189-2203.
- [31] Silkworth W T, Nardi I K, Scholl L M, Cimini D. Multipolar spindle pole coalescence is a major source of kinetochore mis-attachment and chromosome mis-segregation in cancer cells[J]. PLoS One, 2009, 4: e6564.
- [32] Helmholtz. On the modern development of Faraday's conception of electricity[J]. Science, 1881, 2: 182-185.
- [33] Münsterberg H. The Helmholtz memorial[J]. Science, 1895, 1: 547-548.
- [34] Chen X, Lee T J. Ginsenosides-induced nitric oxide-mediated relaxation of the rabbit corpus cavernosum[J]. Br J Pharmacol, 1995, 115: 15-18.
- [35] Wang H, Yu M, Ochani M, Amella C A, Tanovic M, Susarla S, et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha 7 subunit is an essential regulator of inflammation[J]. Nature, 2003, 421: 384-388.
- [36] Liu C, Shen F M, Le Y Y, Kong Y, Liu X, Cai G J, et al. Antishock effect of anisodamine involves a novel pathway for activating alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor[J]. Crit Care Med, 2009, 37: 634-641.
- [37] Bajzer M, Seeley R J. Physiology: obesity and gut flora[J]. Nature, 2006, 444: 1009-1010.
- [38] Turnbaugh P J, Ley R E, Mahowald M A, Magrini V, Mardis E R, Gordon J I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest[J]. Nature, 2006, 444: 1027-1031.
- [39] Bonaventura J. Clinical implications of the loss of vasoactive nitric oxide during red blood cell storage[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104: 19165-19166.
- [40] Pories W J, MacDonald K G Jr, Flickinger E G, Dohm G L, Sinha M K, Barakat H A, et al. Is type II diabetes mellitus (NIDDM) a surgical disease[J]? Ann Surg, 1992, 215: 633-642.
- [41] Rubino F, Gagner M. Potential of surgery for curing type 2 diabetes mellitus[J]. Ann Surg, 2002, 236: 554-559.
- [42] Rubino F, Forgione A, Cummings D E, Vix M, Gnuli D, Mingrone G, et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes[J]. Ann Surg, 2006, 244: 741-749.
- [43] Fan K, Wei P, Feng Q, Chen S, Huang C, Ma L, et al. Biosynthesis, purification, and substrate specificity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 3C-like proteinase[J]. J Biol Chem, 2004, 279: 1637-1642.
- [44] Wong S K, Li W, Moore M J, Choe H, Farzan M. A 193-amino acid fragment of the SARS coronavirus S protein efficiently binds angiotensin-converting enzyme 2[J]. J Biol Chem, 2004, 279: 3197-3201.
- [45] Guan N, Fan Q, Ding J, Zhao Y, Lu J, Ai Y, et al. Melamine-contaminated powdered formula and urolithiasis in young children[J]. N Engl J Med, 2009, 360: 1067-1074.
- [46] Ding J. Childhood urinary stones induced by melamine-tainted formula: how much we know, how much we don't know[J]. Kidney Int, 2009, 75: 780-782.
- [47] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for pediatric deaths associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection—United States, April–August 2009[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2009, 58: 941-947.
- [48] Paterson B, Durrheim D N, Tuyl F. Influenza: H1N1 goes to school[J]. Science, 2009, 325: 1071-1072.
- [49] 顾春英, 张宏伟, 曹广文. 2009年新型甲型 H1N1 流感病毒进化过程中猪作为宿主及“混合器”的作用[J]. 第二军医大学学报, 2009, 30: 605-609.  
Gu C Y, Zhang H W, Cao G W. Role of swine as host and a mixing vessel in evolution of 2009 novel influenza virus A/H1N1[J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30: 605-609.
- [50] 殷建华, 谢佳新, 韩磊, 鹿文英, 韩一芳, 张宏伟, 等. 2009年新型甲型 H1N1 流感病毒全基因组序列重组分析[J]. 第二军医大学学报, 2009, 30: 637-640.  
Yin J H, Xie J X, Han L, Lu W Y, Han Y F, Zhang H W, et al. Recombination analysis of full-length genomic sequences of novel influenza virus A/H1N1 in 2009 pandemic[J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30: 637-640.

[本文编辑] 贾泽军, 邓晓群