

# 异种肝细胞移植研究现状

何念海, 赵文利, 陈耀凯, 王宇明

何念海, 赵文利, 陈耀凯, 王宇明, 中国人民解放军第三军医大学西南医院全军感染病研究所 重庆市 400038  
项目负责人: 王宇明, 400038, 重庆市, 中国人民解放军第三军医大学西南医院全军感染病研究所. wym417@mail.tmmu.com.cn  
电话: 023-68754141 传真: 65334998  
收稿日期: 2003-04-03 接受日期: 2003-05-17

## 摘要

uPA/RAG-2小鼠的发现为异种肝细胞移植研究提供了一个有效的动物模型. 在 uPA/RAG-2 转基因小鼠脾内注入大鼠、土拨鼠、人肝细胞后, 均能部分或完全取代小鼠肝细胞. 文章主要介绍了大鼠、土拨鼠、人肝细胞在 uPA/RAG-2 转基因小鼠内的增生、对肝功能影响等情况, 同时探讨了该模型体系存在问题及应用前景.

何念海, 赵文利, 陈耀凯, 王宇明. 异种肝细胞移植研究现状. 世界华人消化杂志 2004;12(1):190-193

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/190.asp>

## 0 引言

异种肝细胞移植动物模型的成功建立对肝脏细胞生物学理论的建立和发展具有重大推动作用, 为肝炎病毒感染动力学及病毒性肝炎的演变研究提供了坚实的技术支持, 也为异种肝细胞移植用于治疗重型肝炎肝衰竭患者提供了理论基础, 更为生物人工肝的肝细胞来源提供了可靠的途径保障. 尽管动物模型对肝脏生物学的理解和发展发挥了关键作用, 然而并不是所有从动物模型中获得的观察结果都可直接用于人类肝脏生物学. 为了研究人类嗜肝病毒的黏附、复制和转录, 研究人员已经尝试使用组织培养系统. 不幸的是, 人肝细胞并不能像在肝脏原位的肝细胞一样维持相同的遗传程序. 许多不同的功能, 包括细胞色素基因表达和病毒进入及复制等必要的功能在植入组织培养体系中短期内都丢失了. 因此, 培养人肝细胞通常还不能完全代替灵长类大体动物. 研究中使用灵长类动物在伦理和经济上都有许多限制. 缺乏可靠的观察人肝细胞行为的模型已经成为人类病毒性肝炎、肝脏直接基因治疗、药物遗传学和许多其他领域研究中的主要障碍. 继多年前 Kamel-Reid et al<sup>[1]</sup>和 Lapidot et al<sup>[2]</sup>在多伦多儿童医院率先成功开展将造血细胞植入免疫缺陷小鼠建立了含大部分骨髓的嵌合鼠之后, 肝脏学家也尝试将人肝细胞植入免疫缺陷小鼠. 但直到最近, 才有人肝细胞在小鼠体内成功植入的报道. Alb-uPA(albumin urokinase-type plasminogen activator, 白蛋白-尿激酶型血浆素原激活剂)转

基因小鼠的出现为肝细胞的异种移植提供了可能.

## 1 Alb-uPA 转基因小鼠

Alb-uPA 转基因小鼠是将肝毒性基因 Alb-uPA 转入 B6SJL F1/J 小鼠构建成转基因小鼠. 该小鼠大部分肝细胞中含有 Alb-uPA 基因, 该基因表达可导致肝细胞功能缺陷、进行性死亡, 小鼠凝血时间延长、血浆尿激酶型血浆素原激活剂(PLAU)活动度增高, 而少数不含 Alb-uPA 基因肝细胞会发生慢性增生, 形成少量“红色结节”(red nodules). 从大体观察, 相应的肝脏组织呈灰白色或接近白色, 3-5 周龄时红色结节直径从 1 mm 到 1 cm, 点缀在肝组织间; 8-12 周龄时肝脏有较多红色结节, 最终不含 Alb-uPA 基因的正常肝细胞完全重建肝脏, 使整个肝脏呈现红色, 同时凝血时间和血浆 PLAU 活动度随着不含 Alb-uPA 基因肝细胞的大量增生而逐步恢复, 至 1-2 月龄时达到完全正常<sup>[3]</sup>. 肝细胞移植一般应用于 10 天龄 Alb-uPA 转基因小鼠, 移植后肝细胞经过 12 次以上的分裂增生, 可占全肝细胞的 80% 以上. 该品系小鼠来自 Jaxson 实验室, 由宾夕凡尼亚大学 Brinster et al<sup>[4]</sup>构建, 其基因型为半合子(Hemizygote), 分为 a、A、p、Tyr<sup>c</sup> 和 Pde6b<sup>rd1</sup> 等类型. 喂以 NIH-36% 脂肪饮食(Lab Diet 5K52). 一般通过冷藏胚胎保种, 活体保种时通过将半合子携带者与 B6SJL F1/J 小鼠交配保种, 子代中近 50% 的半合子后代于生后 4 d 内死于出血, 一般每窝小鼠中 6-8 只子鼠可存活至断奶期, 这些存活子鼠中仅部分是 uPA 基因半合子携带者, 3 wk 龄断奶, 4 wk 龄确定基因型, 5-6 wk 龄将 Alb-uPA 基因型小鼠配对. 妊娠周期通常为 18-21 d<sup>[5-6]</sup>. Nicolet et al<sup>[7]</sup>报道了应用组织学和免疫组织化学方法研究 uPA 和非转基因小鼠的肝再生差异, 以 5-溴-2'-脱氧尿苷(BrdU)和增生细胞核抗原(PCNA)为细胞增生标志. 结果第 14 d 即可见增生结节, 之后结节继续生长、融合, 至第 8 wk 完全构成整个肝脏. 第 7 d 时半定量显示 BrdU 和 PCNA 达最大量. 结节出现时, 60-80% 的增生细胞呈现 BrdU 和 PCNA 标志, 之后增生下降, uPA 小鼠肝增生可持续到第 56 d, 明显长于非转基因小鼠(28 d), 且增生细胞比例高于非转基因小鼠. Currier et al<sup>[8]</sup>报道了血浆素原在肝损伤和修复过程中引导 uPA 产生多向性效应, 即肝损伤效应和修复特性. Locaputo et al<sup>[9]</sup>报道了尿激酶转基因小鼠肝再生过程中基因表达的带状调节. uPA 小鼠肝脏出现的再生结节与病变周围的再生不同, 肝细胞再生因子(HGF)mRNA 表达则明显低于

病变周围部分, 但肝再生反而更丰富, 疾病周围的肝再生抑制因子明显增高, 细胞表现为凋亡. 结论是肝损伤时基因表达呈带状特异性调节, 病变微环境对再生过程中肝细胞的命运起重要作用. Weglarz et al<sup>[10]</sup>报道了用建立的uPA小鼠研究移植肝细胞重新入住的过程. 结果经脾注入的肝细胞平均21%灌输到肝实质, 灌入肝脏的肝细胞约1/3增生, 增生点的移植细胞倍增时间为28 h, 平均持续增生12个细胞倍增时间. 从幼龄和老龄鼠分离的肝细胞有相似的重新入住动力学. 重新入住肝实质的程度在受体鼠一生中保持稳定, 四倍体和八倍体肝细胞支持克隆增生.

## 2 异种肝细胞移植进展

肝脏学工作者多年来尝试着将人肝细胞植入免疫缺陷小鼠以构建含人肝细胞的人鼠嵌合肝动物模型. 早期将人肝细胞通过脾内注射, 使注入的人肝细胞通过门静脉进入肝脏而植入免疫缺陷小鼠肝内, 可能由于人与小鼠肝脏微环境不同, 未能成功. 改变植入位置从小鼠肾囊内进行移植, 部分肝细胞存活. 继uPA转基因小鼠出现后, 通过将uPA小鼠与nu/nu小鼠或RAG-2(recombinase activating 2 gene, 重组激活因子2)敲除小鼠交配后构建出既有uPA转基因表达又有免疫缺陷小鼠模型, 先后将大鼠或北美土拨鼠等与小鼠亲缘关系较近的异种肝细胞移植入该小鼠模型, 获得成功. Funkhouser et al<sup>[11]</sup>报道了用人互补于 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶基因为引物的“实时”PCR方法检测人肝细胞移植入免疫耐受RAG-1<sup>-/-</sup>小鼠的灌输效应. PCR循环与人细胞百分比呈线性关系. 结果稳定. 可检出10 000个鼠细胞中的1个100 ng DNA样本的人肝细胞. 人肝细胞移植入RAG-1<sup>-/-</sup>小鼠脾脏的百分比在移植后1 d为0.23%. Guo et al<sup>[12]</sup>报道了用逆千里光碱和四氯化碳处置小鼠进行细胞移植后的肝重新入住. 结果发现移植后1-7 mo内肝细胞重新入住率平均为20%, 而只用一次剂量四氯化碳处置小鼠的肝细胞重新入住率仅为10%, 单用逆千里光碱或四氯化碳处置小鼠的肝细胞重新入住率则分别为0.5%和1%, 对照组小鼠则仅有0.05%. 结论是细胞周期抑制剂和化学性肝损伤为移植细胞提供了增生优势. 最近将人肝细胞植入该小鼠模型构建人鼠嵌合肝动物模型已取得初步成功.

**2.1 大鼠肝细胞植入小鼠体内** 1995-05, Rhim et al<sup>[13]</sup>首次报道了将大鼠肝细胞移植至Alb-uPA nu/nu小鼠肝内获得成功, Alb-uPA nu/nu小鼠表达Alb-uPA基因肝细胞出现功能减退并呈进行性死亡, 表达nu基因而具有免疫耐受性, 结果植入的大鼠肝细胞增生并完全重建了小鼠肝脏, 大鼠源性肝细胞基因表达高达100%. 植入的大鼠肝细胞的表面蛋白能够对Alb-uPA小鼠肝脏微环境(如相似的可溶性小鼠因子、细胞外基质和其他小鼠肝细胞表面蛋白等)产生反应, 其生成的大-小鼠嵌合肝与小鼠对照组肝脏大小相似, 大-小鼠嵌合

肝小鼠和纯合子转基因小鼠的肝功能均正常, 大小鼠嵌合肝动物总血清蛋白和血清白蛋白水平与小鼠对照组相似, 提示了大小鼠嵌合肝其他重要的肝细胞功能如介导代谢、器官废物的解毒均能发挥正常作用, 大鼠肝细胞分泌的蛋白在小鼠体内也能发挥其功能. 该实验证明移植异种肝细胞可以建立功能性肝脏, 提示Alb-uPA小鼠肝脏可以用于广泛物种肝细胞的重建, 也为人肝细胞进行小鼠嵌合肝动物模型构建提供了有力的实验依据.

**2.2 土拨鼠肝细胞植入小鼠体内** 继大鼠肝细胞植入小鼠肝脏成功后, 1998-01, Petersen et al<sup>[14]</sup>成功地将北美土拨鼠肝细胞植入uPA/RAG-2转基因小鼠肝脏内. uPA/RAG-2转基因小鼠系Alb-uPA转基因小鼠与RAG-2基因敲除小鼠杂交而成, uPA基因表达导致小鼠肝细胞进行性死亡, 形成肝细胞增生需求, RAG-2基因敲除导致不能启动V(D)J重排, 小鼠体内不能形成成熟的T细胞及B细胞, 因而处于免疫缺陷状态, 对异种细胞不产生排斥反应. 通过脾内注射北美土拨鼠肝细胞植入受体小鼠, 发现土拨鼠肝细胞在受体小鼠肝内以微型结节克隆样生长, 并能恢复成肝脏的正常索状结构, 正常成熟北美土拨鼠肝细胞增生并重建uPA/RAG-2小鼠肝脏的90%. 用肝炎病毒(woodchuck hepatitis virus, WHV)感染已植入受体小鼠的正常北美土拨鼠肝细胞而形成的嵌合肝小鼠显示WHV复制持续至少10mo, 外周血病毒浓度达 $1 \times 10^{11}$ 病毒体/mL<sup>[15]</sup>, 用慢性携带WHV的北美土拨鼠肝细胞植入受体小鼠而形成的嵌合肝小鼠, 经8-12 wk病毒血症期后也能建立起持续感染动物模型.

通过将异种基因土拨鼠肝细胞移植入具有免疫耐受性的uPA/RAG-2小鼠体内建立起肝炎病毒小鼠模型. 该实验系统具有用于研究肝DNA病毒属感染和发病机制动物模型的理想特征. 土拨鼠动物模型使我们可以遗传学上相对难达到的异种动物体内完全清除病毒的自然宿主模式中进行WHV感染研究. 尽管转基因HBV小鼠已经提供了关于病毒发病机制的重要新信息, 但在其肝细胞核内检测不到cccDNA, 表明其已耐受HBV编码抗原并且不能完全再现病毒生活周期.

由于uPA/RAG-2嵌合小鼠是研究B和T细胞介导免疫反应缺乏下自然宿主肝细胞内病毒持续存在机制的唯一的模型, 该模型的建立能够加深对肝DNA病毒复制的了解, 进行静止期和增生期肝细胞内肝DNA病毒感染和复制动力学研究, 为将来预防和治疗持续感染提供依据.

**2.3 人肝细胞植入小鼠体内** 人体细胞异种移植已有很多成功范例. 人体许多部位的细胞都能够稳定植入免疫缺陷动物中. 多年来, 一些研究小组一直尝试将人肝细胞植入免疫缺陷小鼠肝内, 但未取得成功, 故不能将失败原因归结为对人肝细胞的免疫排斥反应. 目前其他种属如大鼠、北美土拨鼠均成功地开展肝细胞异种移

植,推测失败原因可能和小鼠肝脏微环境与人肝细胞间不相容相关.已有研究者将人肝细胞植入微环境更适于肝细胞生长的肝外位置,1992年,Sacci et al<sup>[16]</sup>将人肝细胞植入SCID(severe combined immunodeficiency,严重联合免疫缺陷)小鼠肾囊中用于疟疾的研究;1999年Ilan et al<sup>[17]</sup>将人肝切片植入肾囊下也有肝细胞存活,进而将感染乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)的人肝组织碎片植入免疫缺陷小鼠肾囊内,1 mo后85%的受体小鼠体内有人肝细胞存活,这一模型目前用于HBV复制研究;2000年,Ohashi et al<sup>[18]</sup>将人肝细胞植入免疫缺陷小鼠肾囊中获得少量肝细胞存活,用于丁型肝炎病毒(HDV)生物学特性研究.最近,将人肝细胞移植到异种动物体内研究取得了实质性进展,2000年,Sierra et al<sup>[19]</sup>报道了胎儿肝细胞移植入无白蛋白血症小鼠(突变影响白蛋白mRNA)体内的肝基因表达和白蛋白合成增加.移植后24 h受体鼠脾脏红髓中仅有少量肝细胞簇,移植后肝细胞立即移入肝脏,并可在门静脉分支中看到.15 d后受体鼠肝内即可检测到白蛋白 mRNA,并在3 mo研究期持续表达,未检测到AFP,细胞增生不明显,但增生率有增加趋势.结论是胎肝细胞移植入脾脏后可移行到肝脏,并定植于肝脏,获得成年表型且没有恶性转化.2001-01,Dandri et al<sup>[20]</sup>报道将成人肝细胞植入uPA/RAG-2转基因小鼠脾脏内,2 mo后经免疫组化及人特异性DNA基因组分析显示,植入的成人肝细胞已嵌合入小鼠肝组织内,其数量占小鼠肝细胞的15%,形成所谓“人鼠嵌合肝”.这是高度分化的正常成人肝细胞成功植入异种动物肝内的首次报道,也是迄今惟一的研究报道.该报道中人肝细胞能够嵌合入小鼠正常肝结构中,说明细胞-细胞接触和解剖学定位功能是部分保存的,这与人肝细胞移植入肝外位置和生长因子刺激下构建动物模型有着显著差异.资料中没有显示鼠肝微环境与人肝细胞间存在着不相容性(incompatibility).进一步研究显示采用HBV阳性人血清感染该模型,植入的人肝细胞能被人类HBV感染,该模型也能用于人类嗜肝病毒致病机制研究.Cantz et al<sup>[21]</sup>通过定量实时逆转录聚合酶链反应动态观察了植入uPA/RAG-2转基因小鼠的胎肝祖细胞在体内向成熟肝细胞分化过程,进一步了解了肝祖细胞分化的分子生物学机制.

### 3 应用前景和存在的问题

目前人肝细胞异种移植重组体的应用前景是广泛的:(1)进行人类嗜肝病毒、病毒性肝炎研究,建立肝炎病毒感染模型;(2)进行基因治疗研究,避免肝细胞种属不同造成药效差异.例如腺病毒5对小鼠肝细胞亲和性低于对人肝细胞亲和性;(3)构建人类遗传性肝脏疾病转基因动物模型,如将因UDP-半乳糖基转移酶缺陷所致半乳糖血症(galactosemia)或Z-等位基因 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶缺陷患者肝细胞植入该种小鼠内;(4)比较人和啮齿类动物肝细胞在代谢途径、速度、代谢产物上的差异,评估人

源性鼠肝的代谢状况;(5)研究药物代谢;(6)研究人类肝干细胞的生物学,例如人造血干细胞向肝细胞转变.由于在这种人鼠嵌合肝模型中,现在报道移植成功的肝细胞比例最大为15%,我们需要进行的下一步工作是提高嵌合肝中人肝细胞的比例、产生足够实验用的异种肝内人肝细胞群.

尽管相关研究工作取得了较大进展,但肝细胞移植研究仍存在诸多问题:(1)目前研究中采用人肝细胞或肝组织块来源于成人肝脏,细胞处于高度分化状态,增生能力有限,移植成功率不高,移植成功者人肝细胞数量在小鼠嵌合肝实质内所占比例不高;(2)在Alb-uPA转基因小鼠肝内,部分肝细胞会发生转基因缺失,这些转基因缺失的小鼠肝细胞同样会增生,与植入的异种肝细胞形成竞争性生长,客观上抑制了植入肝细胞的生长优势;(3)在“人鼠嵌合肝”中仅有人类肝实质细胞存在而无人肝非实质细胞嵌入,后者对肝细胞特异性功能表达是至关重要的.

因此,利用肝干细胞替代成熟肝细胞进行肝细胞移植工作似乎更有优势:(1)以成熟肝细胞重建肝脏,必须有广泛肝损害、肝实质减少或自身肝细胞增生缺陷,从而使外来肝细胞处于优势地位,而不少肝病并不具备此条件;(2)相对而言,肝干细胞植入体内后增生能力更强;(3)动物实验证实,细胞移植后植入的成熟肝细胞可长期(长达1 a)维持活性,但此结果尚未能在人类再现;(4)将外源性基因导入成熟肝细胞较为困难,而利用肝干细胞则较容易,经基因工程改造的肝细胞就可用于纠正某些肝代谢缺陷疾病.

总之,人鼠嵌合肝模型在肝脏学的许多方面具有广泛应用前景,从该研究领域目前的发展水平看,改进实验设计,提高人肝细胞在“人鼠嵌合肝”中的比例,甚至完全以人肝细胞在小鼠体内重建人肝组织将是今后研究重点.

### 4 参考文献

- 1 Kamel-Reid S, Letarte M, Doedens M, Greaves A, Murdoch B, Grunberger T, Lapidot T, Thorner P, Freedman MH, Phillips RA. Bone marrow from children in relapse with pre-B acute lymphoblastic leukemia proliferates and disseminates rapidly in scid mice. *Blood* 1991;78:2973-2981
- 2 Lapidot T, Kollet O. The essential roles of the chemokine SDF-1 and its receptor CXCR4 in human stem cell homing and repopulation of transplanted immune-deficient NOD/SCID and NOD/SCID/B2m(null) mice. *Leukemia* 2002;16:1992-2003
- 3 Heckel JL, Sandgren EP, Degen JL, Palmiter RD, Brinster RL. Neonatal bleeding in transgenic mice expressing urokinase-type plasminogen activator. *Cell* 1990;62:447-456
- 4 Brinster RL. Embryo culture, stem cells and experimental modification of the embryonic genome. An interview with Professor Ralph Brinster. Interview by Juan Arechaga. *Int J Dev Biol* 1998;42:861-878
- 5 Sandgren EP, Palmiter RD, Heckel JL, Daugherty CC, Brinster RL, Degen JL. Complete hepatic regeneration after somatic deletion of an albumin-plasminogen activator transgene. *Cell* 1991;66:245-256
- 6 Rhim JA, Sandgren EP, Degen JL, Palmiter RD, Brinster RL. Replacement of diseased mouse liver by hepatic cell

- transplantation. *Science* 1994;263:1149-1152
- 7 Nicolet J, Lorient MA, Bonte E, Capron F, Franco D, Brechot C. Characterization of liver regeneration in the albumin-urokinase transgenic mouse. *Chirurgie* 1998;123:47-53
  - 8 Currier AR, Sabla G, Locaputo S, Melin-Aldana H, Degen JL, Bezerra JA. Plasminogen directs the pleiotropic effects of uPA in liver injury and repair. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;284:G508-515
  - 9 Locaputo S, Carrick TL, Bezerra JA. Zonal regulation of gene expression during liver regeneration of urokinase transgenic mice. *Hepatology* 1999;29:1106-1113
  - 10 Weglarz TC, Degen JL, Sandgren EP. Hepatocyte transplantation into diseased mouse liver. Kinetics of parenchymal repopulation and identification of the proliferative capacity of tetraploid and octaploid hepatocytes. *Am J Pathol* 2000;157:1963-1974
  - 11 Funkhouser AW, Vahed S, Soriano HE. A "real time" PCR assay to detect transplanted human liver cells in RAG-1<sup>-/-</sup> mice. *Cell Transplant* 2001;10:91-99
  - 12 Guo D, Fu T, Nelson JA, Superina RA, Soriano HE. Liver repopulation after cell transplantation in mice treated with retrorsine and carbon tetrachloride. *Transplantation* 2002;73:1818-1824
  - 13 Rhim JA, Sandgren EP, Palmiter RD, Brinster RL. Complete reconstitution of mouse liver with xenogeneic hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:4942-4946
  - 14 Petersen J, Dandri M, Gupta S, Rogler CE. Liver repopulation with xenogenic hepatocytes in B and T cell-deficient mice leads to chronic hepadnavirus infection and clonal growth of hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:310-315
  - 15 Dandri M, Burda MR, Gocht A, Torok E, Pollok JM, Rogler CE, Will H, Petersen J. Woodchuck hepatocytes remain permissive for hepadnavirus infection and mouse liver repopulation after cryopreservation. *Hepatology* 2001;34(4 Pt1): 824-833
  - 16 Sacci JB Jr, Schrieffer ME, Resau JH, Wirtz RA, Detolla LJ Jr, Markham RB, Azad AF. Mouse model for exoerythrocytic stages of *Plasmodium falciparum* malaria parasite. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:3701-3705
  - 17 Ilan E, Burakova T, Dagan S, Nussbaum O, Lubin I, Eren R, Ben-Moshe O, Arazi J, Berr S, Neville L, Yuen L, Mansour TS, Gillard J, Eid A, Jurim O, Shouval D, Reisner Y, Galun E. The hepatitis B virus-trimera mouse: a model for human HBV infection and evaluation of anti-HBV therapeutic agents. *Hepatology* 1999;29:553-562
  - 18 Ohashi K, Marion PL, Nakai H, Meuse L, Cullen JM, Bordier BB, Schwall R, Greenberg HB, Glenn JS, Kay MA. Sustained survival of human hepatocytes in mice: a model for in vivo infection with human hepatitis B and hepatitis delta viruses. *Nat Med* 2000;6:327-231
  - 19 Sierra E, Maganto P, Codesal J, Mula N, Cubero J, Arza E, Castillo-Olivares JL, Arahuetes RM. Liver gene expression and increase in albumin synthesis by fetal hepatocytes transplanted into analbuminemic rats. *Life Sci* 2000;67:2417-2432
  - 20 Dandri M, Burda MR, Torok E, Pollok JM, Iwanska A, Sommer G, Rogiers X, Rogler CE, Gupta S, Will H, Greten H, Petersen J. Repopulation of mouse liver with human hepatocytes and in vivo infection with hepatitis B virus. *Hepatology* 2001;33: 981-988
  - 21 Cantz T, Zuckerman DM, Burda MR, Dandri M, Goricke B, Thalhammer S, Heckl WM, Manns MP, Petersen J, Ott M. Quantitative gene expression analysis reveals transition of fetal liver progenitor cells to mature hepatocytes after transplantation in uPA/RAG-2 mice. *Am J Pathol* 2003;162:37-45

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2004 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

## 2002年度医疗机构SCI收录论文数量排名

排名	单位	论文篇数	排名	单位	论文篇数
1	解放军总医院	59	13	中国协和医科大学北京协和医院	24
2	上海第二医科大学瑞金医院	46	13	武汉大学口腔医院	21
3	北京大学附1院	44	15	医科院阜外医院	20
4	第四军医大学西京医院	41	16	南京医科大学附1院	18
5	华中科技大学同济医院	39	17	北京大学附2院	16
6	南京大学南京总医院	34	18	北京大学附3院	15
6	中山大学附1院	34	18	上海第一人民医院	15
8	复旦大学中山医院	32	20	第三军医大学西南医院	14
9	四川大学华西医院	30	20	上海第二医科大学第九人民医院	14
10	复旦大学华山医院	27	20	上海第二医科大学新华医院	14
10	第一军医大学南方医院	27	20	浙江大学附2院	14
12	浙江大学附1院	26			

中国科学技术信息研究所 2003-12-09 发布 2002 年度中国科技论文统计结果