

7
年制规划教材

全国高等医药教材建设研究会规划教材

QUANGUOGAODENGYIYAOJIAOCAIJIANSHHEYANJIUHUIGUIHUAJIAOCAI

全国高等医药院校教材·供七年制临床医学等专业用

组织学与胚胎学

主 编 高英茂

副主编 徐昌芬

 人民卫生出版社

全国高等医药院校教材

供七年制临床医学等专业用

组织学与胚胎学

主 编 高 英 茂

副主编 徐 昌 芬

编 者(以姓氏笔画为序)

王亚平 (重庆医科大学)	金连弘 (哈尔滨医科大学)
冯京生 (上海第二医科大学)	欧可群 (四川大学华西医学中心)
孙桂媛 (中国医科大学)	钟翠平 (复旦大学医学院)
刘 凯 (山东大学医学院)	徐昌芬 (南京医科大学)
刘能保 (华中科技大学医学院)	高英茂 (山东大学医学院)
李海标 (中山医科大学)	郭崇洁 (首都医科大学)
宋天保 (西安交通大学医学院)	曾孝儒 (天津医科大学)
陈 东 (吉林大学白求恩医学部)	蔡文琴 (第三军医大学)
邹仲之 (第一军医大学)	

秘书 武玉玲(山东大学医学院)

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

组织学与胚胎学/高英茂主编. - 北京:
人民卫生出版社, 2001
ISBN 7-117-04069-6

I. 组… II. 高… III. ①人体组织学 ②人体胚胎学 IV. R32

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 027916 号

组织学与胚胎学

主 编: 高 英 茂
出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)
地 址: (100078)北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼
网 址: <http://www.pmph.com>
E - mail: pmph@pmph.com
印 刷: 北京人卫印刷厂
经 销: 新华书店
开 本: 850×1168 1/16 印张: 32.75 插页: 16
字 数: 725 千字
版 次: 2001 年 8 月第 1 版 2001 年 8 月第 1 版第 1 次印刷
印 数: 00 001—10 050
标准书号: ISBN 7-117-04069-6/R·4070
定 价: 57.00 元

著作权所有,请勿擅自用本书制作各类出版物,违者必究
(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

全国高等医药院校七年制临床医学专业教材

出版说明

为了培养我国社会主义现代化建设需要的德、智、体全面发展的高级人才，国家教育部、卫生部经过调查研究 and 反复论证，决定从 1988 年起在全国部分高等医药院校试办七年制临床医学专业（以下简称七年制）。经过十几年的探索与实践，通过毕业生质量的评估检查，广大用人单位和专家对这一学制教育作出了充分的肯定。根据教育部的有关精神，为满足医疗卫生机构对高层次医学专门人才的需求，七年制教育的办学规模将进一步扩大，招生人数将逐步增多。

在教学实践中广大师生感到编写一套较规范的七年制教材时机已经成熟，迫切需要组织编写一套能反映我国七年制教育特色的教材。为此，在教育部高教司和卫生部科教司的具体参与和指导下，全国高等医药教材建设研究会决定组织全国办七年制教育学校的有关专家教授共同进行编写，这套教材编写的主要原则和基本要求为：符合七年制的培养目标，适应 21 世纪教学内容改革的要求，能满足大部分七年制院校的实际需要。教材编写仍然要体现三基（基础理论、基本知识、基本技能）、五性（思想性、科学性、先进性、启发性、适用性）；要在五年制教材的基础上突出“新”、“深”、“精”；要有助于培养学生的临床实践和创新思维；教材编写注重启发式，并注意全套教材的整体优化。

本套教材共有 47 种，新编 29 种，全套教材中有 26 种为五、七年制共用教材。

七年制教材目录

必修课教材

- | | |
|----------------|----------------|
| △1.《医用高等数学》第三版 | 主编 张逸群 |
| △2.《医学物理学》第五版 | 主编 胡新珉 |
| △3.《基础化学》第五版 | 主编 魏祖期 副主编 祁嘉义 |
| △4.《有机化学》第五版 | 主编 吕以仙 副主编 陆阳 |
| △5.《医学生物学》第五版 | 主编 左伋 |
| △6.《系统解剖学》 | 主编 柏树令 副主编 应大君 |

- | | | |
|-------------------|--------|-------------|
| 7. 《局部解剖学》 | | 主编 王怀经 |
| 8. 《组织学与胚胎学》 | 主编 高英茂 | 副主编 徐昌芬 |
| △9. 《生物化学》第五版 | 主编 周爱儒 | 副主编 查锡良 |
| 10. 《生理学》 | | 主编 姚 泰 |
| 11. 《医学微生物学》 | | 主编 贾文祥 |
| △12. 《人体寄生虫学》 | | 主编 詹希美 |
| △13. 《医学免疫学》第三版 | | 主编 陈慰峰 |
| 14. 《病理学》 | 主编 李甘地 | 副主编 来茂德 |
| 15. 《病理生理学》 | 主编 陈主初 | 副主编 王树人 |
| 16. 《药理学》 | 主编 杨世杰 | 副主编 王怀良 |
| △17. 《医学心理学》 | | 主编 姜乾金 |
| △18. 《法医学》第三版 | | 主编 王保捷 |
| 19. 《临床诊断学》 | 主编 欧阳钦 | 副主编 吕卓人 |
| 20. 《实验诊断学》 | | 主编 王鸿利 |
| 21. 《医学影像学》 | 主编 张雪林 | 副主编 郭启勇 |
| 22. 《内科学》 | 主编 王吉耀 | 副主编 胡品津 廖二元 |
| 23. 《外科学》 | 主编 陈孝平 | 副主编 石应康 段德生 |
| 24. 《妇产科学》 | 主编 丰有吉 | 副主编 李荷莲 |
| 25. 《儿科学》 | 主编 薛辛东 | 副主编 李永柏 |
| 26. 《神经病学》 | | 主编 杨期东 |
| 27. 《精神病学》 | | 主编 王祖承 |
| 28. 《传染病学》 | | 主编 杨绍基 |
| 29. 《眼科学》 | 主编 葛 坚 | 副主编 崔 浩 |
| 30. 《耳鼻咽喉科学》 | 主编 孔维佳 | 副主编 王斌全 |
| △31. 《口腔科学》第五版 | | 主编 张志愿 |
| △32. 《皮肤性病学》第五版 | | 主编 张学军 |
| △33. 《核医学》 | 主编 李少林 | 副主编 张永学 |
| 34. 《预防医学》 | | 主编 孙贵范 |
| △35. 《中医学》第五版 | | 主编 郑守曾 |
| △36. 《计算机应用基础》第二版 | 主编 邹赛德 | 副主编 杨长兴 |
| △37. 《体育》第二版 | | 主编 裴海泓 |

选修课教材

- | | |
|----------------|--------|
| △38. 《细胞生物学》 | 主编 凌诒萍 |
| △39. 《医学分子生物学》 | 主编 冯作化 |
| △40. 《医学遗传学》 | 主编 陈 竺 |

- | | |
|----------------|--------|
| △41. 《医学伦理学》 | 主编 丘祥兴 |
| △42. 《康复医学》第二版 | 主编 南登崑 |
| △43. 《医学文献检索》 | 主编 方 平 |
| △44. 《卫生法》 | 主编 赵同刚 |
| △45. 《医学导论》 | 主编 文历阳 |
| △46. 《全科医学概论》 | 主编 杨秉辉 |
| 47. 《医学统计学》 | 主编 余松林 |

注：画△者为与五、七年制共用教材

前 言

本教材是在教育部高教司和卫生部科教司指导下,由全国医药教材建设研究会组织编写的七年制临床医学专业全套教材之一,由全国 16 所医药院校的 18 位多年从事七年制教学工作的教授编写。根据七年制临床医学专业的培养目标和学生的知识基础,该书以卫生部高等医药院校教材编审委员会组织编写的五年制临床医学专业《组织学与胚胎学》规划教材(第四版)为基础,适当拓宽了内容的广度和深度,更新了部分传统内容,充实了学科新进展,部分篇章还增设了专题讲座和参考文献,以启迪学生的创新思维,拓宽学生的自学空间,全书版面字数近 60 万,插图近 500 幅。为促进学生专业外语的学习,文内增加了专业名词的英文注释,书末列出了中文和英文名词对照。为方便学生阅读和复习时检索查找,全书目录只列出了章下一级标题,书末增设了中文索引。

本书部分章节的作者或作者单位与成令忠教授主编的五年制本科《组织学与胚胎学》四版教材相重叠,因而书中的插图和文字都有一些交叉和重叠。十分感谢成令忠教授和四版本科教材的作者为本书树立了如此良好的楷模。

本书在编写过程中召开过两次编委会会议,第一次在哈尔滨医科大学,第二次在山东大学医学院。会议期间得到了两校领导 and 同仁们的热情接待和大力支持,在此深表谢意。

由于第一次编写七年制临床医学专业的教材,编写经验不足,加之时间仓促无法仔细推敲,书中难免存在疏漏甚至错误之处,热诚欢迎使用本教材的读者批评指正。

高英茂 徐昌芬

2001 年 5 月于济南

目 录

第一章 组织学绪论	1
一、组织学的研究内容	1
二、组织学的研究技术	1
(一)一般光学显微镜技术	1
(二)几种特殊光学显微镜	2
(三)电子显微镜技术	2
(四)组织化学和细胞化学技术	4
(五)免疫细胞化学技术	5
(六)同位素示踪法	7
(七)核酸分子杂交技术	7
(八)放射自显影技术	9
(九)细胞和细胞化学定量术	10
(十)组织培养技术	11
(十一)细胞融合术	11
(十二)细胞分离术	12
三、组织学在医学中的地位及学习方法	12
第二章 上皮组织	14
一、被覆上皮	14
(一)被覆上皮的类型和结构	14
(二)上皮组织的特殊结构	17
二、腺上皮与腺	22
(一)腺的发生	22
(二)外分泌腺的结构与分类	23
(三)腺细胞的类型	24
三、上皮组织的更新和再生	26
专题讲座:缝隙连接	26
第三章 固有结缔组织	29
一、疏松结缔组织	29
(一)细胞	29
(二)纤维	35
(三)基质	36
二、致密结缔组织	38

(一)规则致密结缔组织	38
(二)不规则致密结缔组织	38
(三)弹性组织	38
三、脂肪组织	39
(一)白(黄)色脂肪组织	39
(二)棕色脂肪组织	39
四、网状组织	40
专题讲座:结缔组织基质的研究进展	40
第四章 软骨和骨	45
一、软骨	45
(一)透明软骨	45
(二)纤维软骨	46
(三)弹性软骨	47
二、骨	48
(一)骨组织	48
(二)长骨	50
三、骨的发生	52
(一)膜内成骨	52
(二)软骨内成骨	53
(三)影响骨生长发育的因素	56
专题讲座:软骨组织工程	57
第五章 血液、淋巴和血细胞发生	63
一、血液	63
(一)红细胞	64
(二)白细胞	64
(三)血小板	67
二、淋巴	68
三、血细胞的发生	68
(一)造血器官的演变和红骨髓的结构	68
(二)造血干细胞与造血祖细胞	69
(三)造血诱导微环境	70
四、血细胞发生的调控	70
五、血细胞发生过程中的形态演变	72
专题讲座:造血干细胞的研究进展	73
第六章 肌肉组织	79
一、骨骼肌	79
(一)骨骼肌纤维的光镜结构	79

(二)骨骼肌纤维的超微结构和分子构成	80
(三)骨骼肌纤维的收缩机制	82
(四)骨骼肌纤维的分型	83
二、心肌	83
(一)心肌纤维的光镜结构	83
(二)心肌纤维的超微结构和分子构成	84
三、平滑肌	85
(一)平滑肌纤维的光镜结构	85
(二)平滑肌纤维的超微结构和分子构成	85
(三)平滑肌纤维的收缩机制	86
(四)平滑肌纤维间连接与排列方式	86
专题讲座:血管平滑肌细胞增殖的调控	87
第七章 神经组织	89
一、神经元	89
(一)神经元的形态	89
(二)神经元的结构	89
(三)神经元的分类	91
二、突触	93
三、神经胶质细胞	95
(一)中枢神经系统的胶质细胞	96
(二)周围神经系统的胶质细胞	98
四、神经纤维和神经	99
(一)神经纤维	99
(二)神经	101
五、神经末梢	102
(一)感觉神经末梢	102
(二)运动神经末梢	103
六、神经纤维的溃变与再生	105
(一)溃变	105
(二)再生	105
专题讲座:神经营养因子	107
第八章 神经系统	112
一、脊髓	112
(一)脊髓灰质	112
(二)脊髓白质	112
二、大脑皮质	113
(一)大脑皮质的神经元类型	113
(二)大脑皮质的分层	113

(三)大脑皮质神经元的联系	114
三、小脑皮质	115
(一)小脑皮质的神经元和分层	115
(二)小脑皮质神经元的联系	116
四、神经节	117
(一)脑脊神经节	118
(二)自主神经节	118
五、脑脊膜和血-脑屏障	119
(一)脑脊膜	119
(二)血-脑屏障	120
六、脉络丛和脑脊液	121
专题讲座:神经干细胞	121
第九章 循环系统	126
一、动、静脉管壁的一般微细结构	126
(一)内膜	126
(二)中膜	128
(三)外膜	129
(四)血管壁的营养血管和神经	129
二、动脉	129
(一)大动脉	129
(二)中动脉	129
(三)小动脉	130
(四)微动脉	131
(五)过渡型和特殊类型的动脉	131
(六)动脉管壁结构与功能的关系	131
(七)动脉管壁的特殊感受器	132
(八)动脉的年龄变化	132
三、毛细血管	133
(一)毛细血管的结构	133
(二)毛细血管的分类	133
(三)毛细血管的功能	133
四、静脉	134
五、微循环的血管	135
六、心脏	136
(一)心脏的结构	136
(二)心脏的传导系统	138
(三)心脏的血液供应	139
(四)心脏的淋巴管	139
(五)心脏的神经支配	139

七、淋巴管系统	139
专题讲座:内皮细胞对血管的调控作用	140
第十章 免疫系统	144
一、淋巴细胞和淋巴组织	144
(一)淋巴细胞	144
(二)淋巴组织	145
二、淋巴器官	145
(一)胸腺	146
(二)淋巴结	149
(三)脾	155
(四)扁桃体	158
专题讲座:抗原呈递细胞	159
第十一章 皮肤	165
一、表皮	165
(一)表皮的分层与角化	166
(二)非角质形成细胞	168
二、真皮	170
三、皮下组织	171
四、皮肤的附属器	171
(一)毛	171
(二)皮脂腺	172
(三)汗腺	173
(四)指(趾)甲	174
五、皮肤的再生	175
专题讲座:组织工程皮肤	175
第十二章 内分泌系统	179
一、甲状腺	179
(一)滤泡	179
(二)滤泡旁细胞	181
二、甲状旁腺	181
(一)主细胞	181
(二)嗜酸性粒细胞	182
三、肾上腺	182
(一)皮质	182
(二)髓质	183
(三)肾上腺的血管分布	184
四、垂体	184

(一)腺垂体	185
(二)神经垂体及其与下丘脑的关系	188
(三)下丘脑和腺垂体与其他内分泌腺的相互关系	189
五、松果体	190
六、弥散神经内分泌系统	192
专题讲座:神经-内分泌-免疫调节网络	192
第十三章 消化管	197
一、消化管壁的一般结构	197
(一)粘膜	197
(二)粘膜下层	198
(三)肌层	198
(四)外膜	198
二、口腔	198
(一)口腔粘膜的一般结构	198
(二)舌	198
(三)牙	199
三、咽	201
四、食管	201
五、胃	202
(一)粘膜	202
(二)粘膜下层	207
(三)肌层	208
(四)外膜	205
六、小肠	205
(一)粘膜	205
(二)粘膜下层	207
(三)肌层	208
(四)外膜	208
七、大肠	208
(一)盲肠、结肠与直肠	208
(二)阑尾	209
(三)肛管	210
八、消化管的淋巴组织及其免疫功能	210
九、胃肠的内分泌细胞	211
专题讲座:肠上皮内淋巴细胞	212
第十四章 消化腺	216
一、唾液腺	216
(一)大唾液腺的一般结构	216

(二)三对大唾液腺的结构特点	217
(三)唾液	218
(四)下颌下腺颗粒曲管与生物活性多肽	218
二、胰腺	219
(一)外分泌部	219
(二)内分泌部——胰岛	221
三、肝	223
(一)肝小叶	223
(二)门管区	227
(三)肝的血液循环	228
(四)肝内胆汁排出途径	228
(五)肝的淋巴	228
(六)门管小叶和肝腺泡	228
(七)肝细胞的异质性	229
(八)肝的再生	230
四、胆囊	230
第十五章 呼吸系统	232
一、鼻腔	232
二、喉	233
三、气管和主支气管	234
(一)粘膜	234
(二)粘膜下层	235
(三)外膜	236
四、肺	236
(一)肺导气部	236
(二)肺呼吸部	238
(三)肺间质和肺巨噬细胞	241
(四)肺的血管、淋巴管和神经	241
第十六章 眼和耳	243
一、眼	243
(一)眼球壁	243
(二)眼球内容物	251
(三)眼附属器官	252
二、耳	253
(一)外耳	253
(二)中耳	254
(三)内耳	254
第十七章 泌尿系统	259

一、肾	259
(一)肾单位	259
(二)集合小管系	265
(三)乳头管、肾盏、肾盂	266
(四)球旁复合体	266
(五)肾间质	268
(六)肾的血液循环	268
(七)肾的淋巴管和神经	269
(八)肾的内分泌功能	270
二、输尿管	271
三、膀胱	271
第十八章 男性生殖系统	272
一、睾丸	272
(一)生精小管	272
(二)睾丸间质	277
(三)直精小管和睾丸网	277
(四)睾丸功能的内分泌调节	278
二、生殖管道	280
(一)附睾	280
(二)输精管	281
三、附属腺	281
四、阴茎	282
专题讲座:不育与节育	283
第十九章 女性生殖系统	289
一、卵巢	289
(一)卵泡的发育与成熟	290
(二)排卵	292
(三)黄体的形成与退化	292
(四)卵泡的闭锁与间质腺	293
(五)门细胞	294
(六)卵巢的血管、淋巴管和神经分布	294
二、输卵管	295
三、子宫	295
(一)子宫壁的结构	295
(二)子宫内膜的周期性变化	296
(三)卵巢和子宫内膜周期性变化的神经内分泌调节	298
(四)子宫颈	299
四、阴道	300

五、乳腺	300
(一)乳腺的一般结构	300
(二)静止期乳腺	301
(三)活动期乳腺	301
第二十章 胚胎学绪论	303
一、胚胎学的研究内容和意义	303
二、胚胎学发展简史和现代胚胎学	304
三、胚胎学的研究方法	306
第二十一章 人胚发生和早期发育	308
一、生殖细胞和受精	308
(一)精子的发生、成熟和获能	308
(二)卵子的发生和排卵	309
(三)受精	309
二、胚泡形成和植入	311
(一)卵裂和胚泡形成	311
(二)植入	312
三、三胚层的发生和分化	313
(一)二胚层胚盘及相关结构的发生	313
(二)三胚层胚盘及相关结构的发生	315
(三)三胚层的分化和胚体外形的建立	318
四、胎膜和胎盘	322
(一)绒毛膜	322
(二)卵黄囊	323
(三)羊膜囊	323
(四)尿囊	324
(五)脐带	324
(六)胎盘	324
五、胚胎龄的推算	326
六、双胎、多胎和联体双胎	328
(一)双胎	328
(二)多胎	328
(三)联体双胎	328
专题讲座:胚胎发育中的组织诱导	330
第二十二章 生殖工程	334
一、人类辅助生殖技术	334
(一)人工授精技术	334
(二)精子冷冻和复苏技术	334

(三)体外受精,胚胎移植技术——第一代“试管婴儿”	335
(四)配子和胚胎输卵管内移植术	336
(五)阴道内培养技术	336
(六)卵子、胚胎捐赠和代孕	336
(七)卵浆内单精注射、胚胎移植技术——第二代“试管婴儿”	337
(八)透明带穿孔精卵受精技术	337
(九)卵裂球分离术与胚胎切割术	338
(十)早胚优选、胚胎移植技术——第三代“试管婴儿”	338
二、体细胞无性生殖技术——生殖克隆	338
专题讲座:胚胎干细胞	339
第二十三章 颜面、颈和四肢的发生	342
一、鳃器的发生	342
二、颜面的形成	343
三、腭的发生	344
四、牙的发生	346
(一)釉质的形成	346
(二)牙本质的形成	346
(三)牙骨质的形成	347
五、颈的形成	347
六、四肢的发生	347
七、颜面、颈和四肢的常见畸形	348
专题讲座:四肢发育分子调控机制的研究	349
第二十四章 消化系统和呼吸系统的发生	355
一、消化系统的发生	356
(一)原始咽的演变	356
(二)食管和胃的发生	357
(三)肠的发生	358
(四)肝和胆囊的发生	360
(五)胰腺的发生	361
(六)唾液腺的发生	361
(七)消化系统的常见畸形	362
二、呼吸系统的发生	364
(一)喉、气管和肺的发生	364
(二)呼吸系统的常见畸形	365
专题讲座:内脏左右不对称性分子调控机制的研究	367
第二十五章 体腔和系膜的发生	370
一、体腔的发生	370

(一)原始体腔的发生	370
(二)体腔的分隔	370
二、系膜的发生	373
(一)原始系膜的发生	373
(二)系膜的演变	374
三、体腔和系膜的先天性畸形	376
(一)先天性膈疝	376
(二)先天性膈膨升	377
(三)肠系膜裂孔疝	378
(四)活动性结肠	378
(五)先天性心包缺损	378
(六)心包囊肿	378
第二十六章 泌尿系统和生殖系统的发生	379
一、泌尿系统的发生	379
(一)肾和输尿管的发生	379
(二)膀胱和尿道的发生	382
(三)先天性畸形	382
二、生殖系统的发生	383
(一)生殖腺的发生	383
(二)生殖管道的发生	386
(三)外生殖器的发生	386
(四)先天性畸形	386
专题讲座:原始生殖细胞迁移的机制	390
第二十七章 心血管系统的发生	393
一、原始心血管系统的建立	393
二、心脏的发生	394
(一)原始心脏的形成	395
(二)心脏外形的建立	396
(三)心脏内部的分隔	397
三、弓动脉的演变	400
四、胎儿血液循环和出生后血液循环的改变	402
(一)胎儿血液循环途径	402
(二)胎儿出生后血液循环的变化	403
五、心血管系统的常见先天畸形	403
(一)房间隔缺损	403
(二)室间隔缺损	403
(三)动脉干分隔异常	403
(四)左心发育不全综合征	405

(五)右心发育不全综合征	405
(六)动脉导管未闭	405
专题讲座:心脏发育和细胞凋亡	405
第二十八章 神经系统的发生	407
一、神经管和神经嵴的发生和早期分化	407
二、脊髓的发生	409
三、脑的发生	410
(一)脑泡的形成和演变	410
(二)大脑皮质的组织发生	413
(三)小脑皮质的组织发生	413
四、神经节和周围神经的发生	414
(一)神经节的发生	414
(二)周围神经的发生	415
五、神经系统的常见畸形	415
(一)神经管缺陷	415
(二)脑积水	415
专题讲座:形态发生与细胞行为	416
第二十九章 眼和耳的发生	421
一、眼的发生	421
(一)眼球的发生	421
(二)眼睑和泪腺的发生	423
(三)眼的先天畸形	424
二、耳的发生	425
(一)内耳的发生	425
(二)中耳的发生	426
(三)外耳的发生	427
(四)耳的先天畸形	427
第三十章 内分泌腺的发生	429
一、下丘脑	429
二、脑垂体	429
(一)腺垂体的发生	429
(二)神经垂体的发生	430
(三)结缔组织与血管	431
(四)脑垂体的先天性畸形	431
三、松果体	431
(一)松果体细胞的发育	431
(二)神经的发育	432

(三)血管的发育	432
(四)松果体生后发育	432
(五)胚胎时期松果体的功能	432
(六)松果体的先天性畸形	432
四、甲状腺	433
(一)甲状腺的发生	433
(二)甲状腺的先天性畸形	434
五、甲状旁腺	434
(一)甲状旁腺的发生	434
(二)甲状旁腺的先天性畸形	435
六、肾上腺	435
(一)肾上腺皮质	435
(二)肾上腺髓质	436
(三)肾上腺血液循环的建立	436
(四)副神经节	436
(五)肾上腺的先天性畸形	436
第三十一章 免疫系统的发生	438
一、免疫细胞的发生	438
(一)T 细胞的分化发育	440
(二)B 细胞的分化发育	442
(三)NK 细胞的分化发育	442
(四)抗原呈递细胞的分化发育	442
二、免疫器官的发生	443
(一)胸腺的发生	443
(二)淋巴结的发生	444
(三)脾的发生	445
(四)扁桃体的发生	446
三、原发性免疫缺陷疾病和淋巴器官畸形	446
(一)原发性免疫缺陷疾病	446
(二)淋巴器官畸形	447
第三十二章 畸形学概述	448
一、先天畸形的分类	448
二、先天畸形的发生	449
(一)遗传因素与先天畸形	449
(二)环境因素与先天畸形	450
(三)环境因素与遗传因素在致畸中的相互作用	451
三、胚胎的致畸敏感期	451
四、先天畸形的预防、宫内诊断和宫内治疗	452

(一)先天畸形的预防	452
(二)先天畸形的宫内诊断	453
(三)先天畸形的宫内治疗	453
参考文献	455
中英文名词对照索引	457

第一章 组织学绪论

一、组织学的研究内容

组织学(histology)是研究人体微细结构及相关功能的一门科学,内容包括细胞、基本组织、器官组织。细胞是组成机体结构和功能的基本单位,数量众多、形态多样,并具有各自的结构特征、代谢特点及功能活动。由形态和功能相同或相似的细胞和细胞间质组成组织。细胞间质由细胞产生,构成细胞生存的微环境,对细胞起支持、联系、保护和营养等作用,对细胞增殖、分化、运动及信息传导也有重要影响。人体有四种基本组织(primary tissue),即上皮组织、结缔组织、肌组织和神经组织,这些组织按一定规律组合成器官(organ)。器官具有一定的形态结构,执行特定的生理功能,如心、肝、肺、肾等。系统(system)由一些功能相关的器官组合而成,完成连续的生理活动。人体有神经、循环、免疫、消化、呼吸、泌尿、内分泌、皮肤、生殖等系统。

随着现代科学技术的发展,组织学的内容也不断充实、更新和发展。现代组织学的研究,已从光镜水平深入到了电镜乃至分子水平,并与生物化学、免疫学、病理学、生殖医学及优生学等相关学科交叉渗透。目前,现代医学中的一些重大研究课题,如细胞凋亡,细胞突变、癌变及其逆转,细胞识别与细胞通讯,细胞增殖、分化和衰老的调控,细胞与免疫,神经调节与体液调节等,都与组织学有密切的联系。组织学是一门重要的医学基础课,作为一名医学生,只有系统掌握人体微细结构的基本知识,才能更好地学习、分析和理解其生理过程和病理现象,才能进一步学好其他医学基础课和临床各课。

二、组织学的研究技术

(一) 一般光学显微镜技术

机体各部分的微细结构,要借助于显微镜进行观察,应用一般光学显微镜(简称光镜)观察组织切片是组织学研究的最基本技术。通常用的光学显微镜可放大1500倍左右,分辨率为 $0.2\mu\text{m}$ 。光镜观察用的组织切片通过取材、固定、包埋、切片、脱蜡、染色、透明等步骤制成。最常用的染色方法是苏木精(hematoxylin)和伊红(eosin)染色,简称HE染色。苏木精为碱性染料,能将细胞核染成蓝色,这种结构称嗜碱性;伊红为酸性染料,常将细胞质染成淡红色,这种结构称嗜酸性;与两染料的亲和力都不强的结构称中性。光镜下观察常用的计量单位为微米(μm),1微米(micrometer, μm) = 1/1000 毫米(milimeter, mm)。

另外还有利用物理吸附作用进行染色的方法,如苏丹染料可溶于脂肪内,使细胞内脂滴着色。有些组织结构可直接使硝酸银还原而显色,称亲银性(argentaffin),有些结构需加入还原剂后才能显色,称嗜银性(argyrophilia)。有些组织成分用甲苯胺蓝(toluidine blue)等碱性染料染色后不显蓝色而呈紫红色,这种现象称异染性。

(二) 几种特殊光学显微镜

1. 荧光显微镜 荧光显微镜(fluorescence microscope)可用来观察标本内的自发荧光物质或荧光素染色或标记的结构,由光源、滤片系统和显微镜三个部分构成。光源为高压汞灯,可产生短波的紫外光,受检标本内的荧光强度,取决于光源激发光的强度。滤光系统包括激发滤片、阻断滤片、吸热滤片和吸收紫外线滤片等,标本中的荧光物质在紫外线激发下产生各种颜色的荧光,以此来研究该荧光物质在细胞和组织中的分布。自发性荧光物质如神经细胞内的脂褐素呈棕黄色荧光,视网膜色素上皮细胞内的维生素 D 呈绿色荧光。细胞内的某些成分可与荧光染料结合而发出荧光,如溴乙啶与吖啶橙可与 DNA 结合而发荧光,以此进行细胞内 DNA 测定。荧光显微镜也广泛应用于免疫细胞化学研究,首先用荧光素标记抗体,然后用该标记抗体直接或间接地与细胞内相应抗原结合,以测定该抗原的分布。

2. 倒置相差显微镜 倒置显微镜是把光源和聚光器安装在载物台上方,物镜放置在载物台的下方,这样可将细胞培养标本直接放在载物台上观察。相差显微镜是将活细胞不同厚度及细胞内不同结构对光产生的不同折射,转换成光密度差异,使镜下结构反差明显,图像清晰。倒置相差显微镜(inverted phase contrast microscope)常用于组织培养,能观察活细胞形态及生长情况。

3. 暗视野显微镜 暗视野显微镜(dark-field microscope)主要观察反差小或分辨力不足的微小颗粒。此种显微镜有一个暗视野集光器,使光线不直接进入物镜,故称暗视野。标本内的小颗粒产生的衍射光或散射光进入物镜,故使暗视野中的颗粒呈明亮小点。暗视野显微镜的分辨率可达 $0.004\mu\text{m}$,适用于观察细胞内线粒体的运动及液体介质中未染色的细菌、酵母、霉菌等微粒的运动。

4. 激光共聚焦扫描显微镜 激光共聚焦扫描显微镜(confocal laser scanning microscope,简称 CLSM),是 80 年代初研制成功的一种高光敏度、高分辨率的新型生物学仪器。它主要由激光光源、共聚焦成像扫描系统、电子光学系统和微机图像分析系统四部分组成。此外,还附有外接探测器(由电脑进行遥控或图像传送)、高分辨率的彩色显示器、图像打印机和 35mm 照相装置等(图 1-1)。CLSM 是以激光为光源,激光束通过扫描器和柱状透镜到达物镜,被聚焦成束斑落在样品平面上,通过机械性方式移动对样品进行扫描。经样品反射的激光束反射到光束分散器,然后通过透镜聚焦成像。反射光形成的图像被探测器准确地接收,经光电效应产生电信号并传递到高分辨率的彩色显示器上,图像同时传送到微机图像分析系统,对图像进行二维或三维的分析处理。CLSM 可以更准确地检测、识别组织或细胞内的微细结构及其变化,也可对细胞的受体移动、膜电位变化、酶活性以及物质转运进行测定,并以激光对细胞及染色体进行切割、分离、筛选和克隆。

(三) 电子显微镜技术

电子显微镜(简称电镜)的发明和使用,使组织胚胎学的研究发生了深刻的变化。电镜的分辨率为 0.2nm ,比光镜高 1000 倍,可放大几万倍到几十万倍,能观察到细胞内更微细的结构。在电镜下所见的结构称超微结构(ultrastructure),常用的长度计量单位为纳米(nm)。毫米(mm)、微米(μm)和纳米(nm)这些单位间的关系是: $1\mu\text{m}$ (微米) = 10^{-3}mm (毫米) 1nm (纳米) = $10^{-3}\mu\text{m}$ (微米)。电镜又分为透射电镜和扫描电镜。

1. 透射电镜 透射电镜(transmission electron microscope, TEM)是由电子发射器发

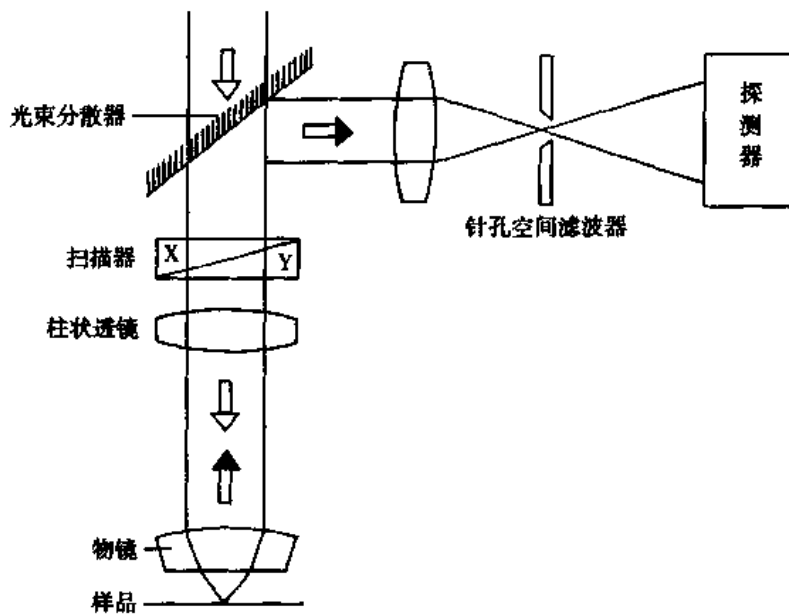


图 1-1 激光共聚焦扫描显微镜成像原理示意图

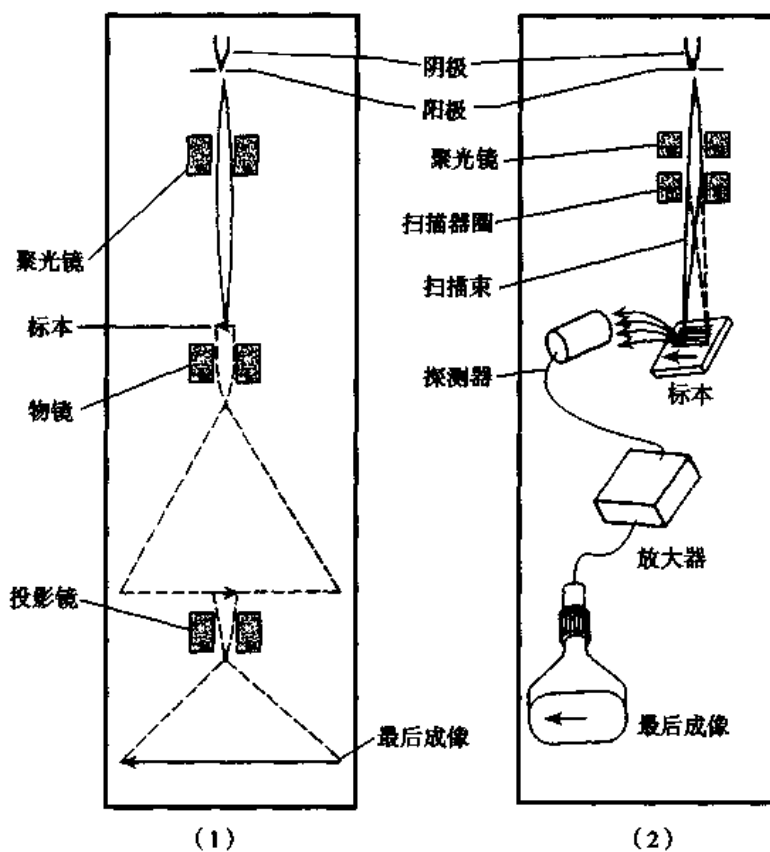


图 1-2 电子显微镜成像原理示意图
(1)透射电镜 (2)扫描电镜

射的电子束穿透样品,经过磁场的聚合放大后,在荧光屏上显像(图 1-2)。为了获得生物样品的高反差,必须对样品的超薄切片(切片厚 50~80nm)进行电子染色,如用重金属盐

铅、铀等进行电子染色,使组织中的某些结构与之结合,以增加物像的反差而提高结构的清晰度。被重金属盐染色的部位,荧光屏上图像暗,称为电子密度高;反之,称为电子密度低。在荧光屏上显示的图像,可由照相装置摄影,制成永久性照片。

2. 扫描电镜 扫描电镜(scanning electron microscope, SEM)是研究细胞和器官表面立体微细结构的电子仪器。由电子发射器发出的电子,经过磁场聚焦形成一束细的电子束,称为电子探针。电子探针在样品表面一点一点移动,扫描整个样品表面,产生代表整个样品形貌的二次电子信号,经过放大在荧光屏上成像(图 1-2)。扫描电镜所观察的组织块经固定、脱水、干燥后,在标本表面喷镀一层碳膜和合金膜,以提高样品的导电性和图像反差,在荧光屏上扫描成像。图像清晰且富有立体感,如细胞的突起、微绒毛、纤毛及细胞的吞噬活动等。

3. 冷冻蚀刻法 冷冻蚀刻法(freeze etching method)是观察细胞断裂表面形态结构的一种冷冻干燥技术,为电镜样品制作技术的一种新发展,能显示细胞微细结构的立体图像,特别是细胞膜的结构。组织块先经甘油生理盐水处理,防止冰晶形成和提高冷冻速度,然后放入液氮内快速冷冻。在低温下用钢刀将组织劈开,形成凹凸不平的断裂面,并在真空条件下(-100°C 左右)使断裂面的水分升华,先后喷镀一层白金膜和碳膜。取出组织膜和白金复制膜,用强酸腐蚀掉组织,将金属复制膜置于镜下观察。如研究细胞膜的结构,可从双层脂质分子疏水极之间劈开细胞膜,制成膜断裂面的复制膜,研究膜内颗粒的分布(图 1-3,1-4)。

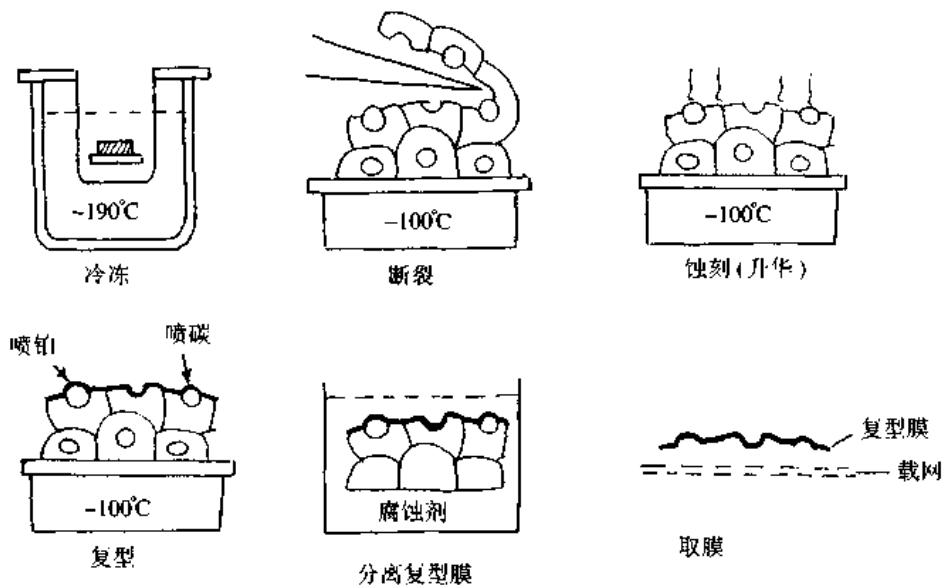


图 1-3 冷冻蚀刻标本制备示意图

4. X-射线显微分析术 X-射线显微分析术(X-ray microanalysis)是研究细胞和组织内元素的种类、分布和含量的新技术。当电子探针的入射电子与样品相互作用时,引起样品原子内电子层的电子跃迁,不同元素便发射出特征性的 X-射线,通过检测器对 X-射线进行波谱或能谱分析,对样品中的元素进行定性和定量分析。如测定细胞内 Na、K、Ca、Fe、Cl 等及某些微量元素的含量和分布变化,探讨各种元素与细胞生理及病理的关系。

(四) 组织化学和细胞化学技术

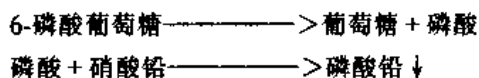
组织和细胞由各种化学成分组成,不同的组织和细胞会有不同的化学组成。组织化学(histochemistry)和细胞化学(cytochemistry)技术是应用化学反应与物理反应原理检测组织或细胞内某种化学成分并进行定位定量及相关功能研究的一种实验技术。如糖类、脂类、酶、核酸等可与试剂发生化学、物理反应,形成有色的终末产物。

1. 过碘酸-Schiff 反应显示多糖 过碘酸-Schiff 反应(periodic acid Schiff reaction, PAS 反应)是显示组织或细胞内多糖或粘多糖的一种染色方法。其基本原理是通过过碘酸的氧化作用,使糖分子的乙二醇基变为乙二醛基,这些醛基与 Schiff 试剂中的亚硫酸品红反应形成紫红色化合物,此反应称 PAS 阳性反应,PAS 阳性部位为多糖存在的部位。

2. 脂溶性染料显示脂类 脂类物质包括脂肪和类脂。标本用甲醛固定,冷冻切片,能较好地保存脂类。应用易溶于脂类的染料,使其溶于细胞内脂滴中而使这些脂类物质显色。如用苏丹Ⅲ、苏丹黑 B 等的制成 70% 乙醇饱和溶液可浸染组织,也可用四氧化锇(O_8O_4)染色,脂肪酸或胆碱可使 O_8O_4 还原为 O_8O_2 而呈黑色。

3. 酶细胞化学染色 酶细胞化学染色的基本原理是:利用酶对其相应底物的水解、氧化等作用,使底物的反应产物被某种捕获剂捕获并在原位沉淀,形成有色的终产物,借此测定该酶在细胞内的分布及活性强弱。细胞内有多种酶,如氧化还原酶、水解酶、合成酶、转移酶等,目前已有 100 多种酶细胞化学染色法。以 6-磷酸葡萄糖酶为例,细胞用醛固定后,加入孵育液,然后在 37°C 孵育箱内培育,孵育液中含 6-磷酸葡萄糖(此为酶的底物)、硝酸铅及缓冲液。6-磷酸葡萄糖酶可催化下列反应:

6-磷酸葡萄糖酶



进一步用硫化氨水处理,则可产生硫化铅黑色沉淀。故显微镜下见到的黑色沉淀处即为此酶所在部位。显色深浅反映了酶活性的高低。磷酸铅是一电子致密物质,故也可将孵育后的细胞进行透射电镜观察,对此酶作更精确的细胞内定位,此即电镜细胞化学。

4. 孚尔根反应 显示 DNA 的传统方法是孚尔根反应(Feulgen reaction),其原理是:组织经盐酸水解后,打开了 DNA 分子中的脱氧核糖和嘌呤碱基之间的连接键,从而暴露出了脱氧核糖中的醛基,醛基与 Schiff 试剂作用,原理同 PAS 反应,使细胞核 DNA 呈紫红色。

(五) 免疫细胞化学技术

免疫细胞化学(immunocytochemistry)技术是应用免疫学原理,通过抗原和抗体的结合反应,显示细胞内的抗原或抗体成分。由于该方法特异性强,灵敏度高,加之近年来免疫学不断发展,提纯抗原和制备标记抗体等技术不断提高,免疫细胞化学进展迅速、应用广泛,已成为生物学及医学等学科重要研究手段。不仅用于基础理论的研究,也已用于一些疾病的早期诊断。分离纯化人或动物组织的某种蛋白质,作为抗原注入另一种动物体内,使该动物产生相应的特异性抗体。可从动物血液中提取出该抗体,并进行抗体标记,可以用荧光素如异硫氰酸荧光素标记在荧光显微镜下观察;也可用铁蛋白标记在电镜下观察;或用辣根过氧化酶标记在光镜或电镜下观察(图 1-5)。

用标记抗体检测抗原的方法有两种,即直接法和间接法。直接法是以荧光素或酶标记的抗体浸染被检样品来检测标本内的抗原成分,又称一步法。该法简单,特异性强,但

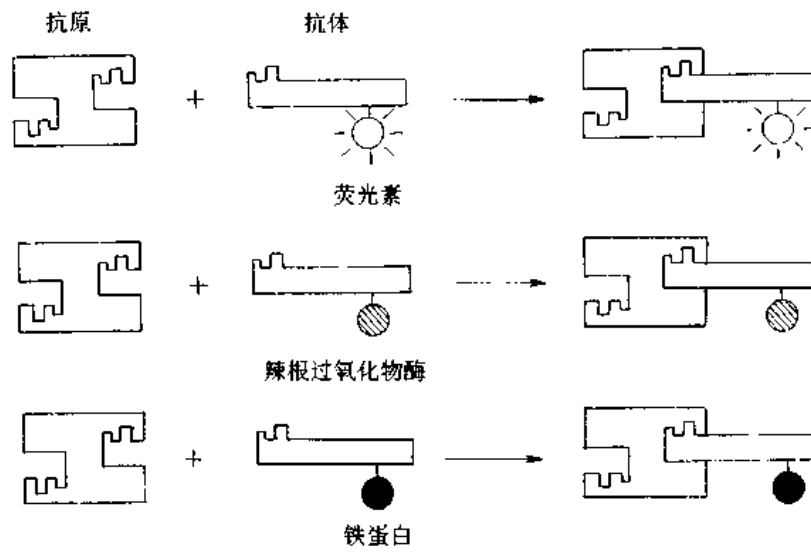


图 1-5 免疫细胞化学术示意图

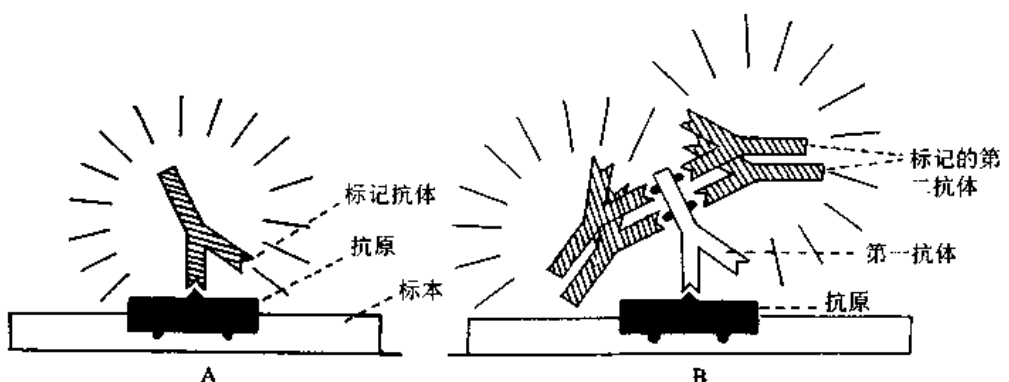


图 1-6 免疫细胞化学直接法(A)与间接法(B)示意图

敏感度不如间接法。间接法需要两种抗体参加反应,故又称二步法。第一抗体(一抗)不标记,以一抗作为抗原免疫另一种动物,制备一抗的抗体,即第二抗体(二抗)。用荧光素或酶标记二抗(图 1-6)。在反应时,一个抗原分子可通过一抗与多个标记的二抗相结合,因此敏感度高。标记的二抗大都有成品出售,使用方便。间接法中常用的一种称为过氧化物酶-抗过氧化物酶复合物法(peroxidase-antiperoxidase complex method, PAP 法),该法除需一抗和二抗外,还需制备辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)标记的抗酶抗体,即以 HRP 作为抗原免疫动物,制成抗 HRP 抗体,再以 HRP 标记该抗体制成由 3 个酶分子与 2 个抗酶抗体组成的环形 PAP 复合物。标本先后以一抗、二抗和 PAP 复合物处理后,再以 DAB 显色,即可检测抗原的分布(图 1-7)。此法由于细胞内的抗原通过抗体的层层放大而与多个酶分子结合,因此敏感性很强。

免疫细胞化学技术近 10 年来又有新进展,如生物素-亲合素等新颖试剂的应用,为检测微量抗原、受体、抗体开辟了新的途径。生物素亲和素的应用大致有三种方法:①标记亲合素-生物素法(labelled avidin-biotin method, LAB 法)每个亲合素分子上有 4 个与生物素结合的位点,二者间的亲和力比抗原-抗体间的亲和力大 100 万倍,而且可形成牢固

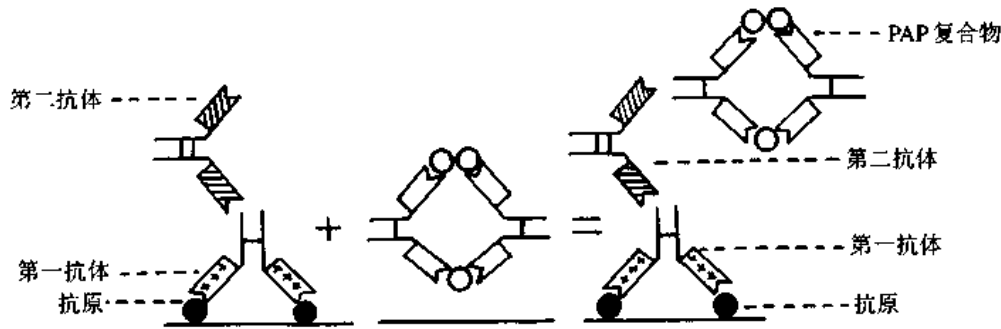


图 1-7 免疫细胞化学 PAP 法示意图

而不可逆的结合。LAB 法将 HRP 与亲合素结合,一个亲合素分子可以偶联或吸附多个酶分子。生物素与抗体结合,一个抗体分子可结合多个生物素分子,抗体的免疫活性不受影响。染色步骤是先使生物素化的抗体与抗原结合,再使酶标的亲合素与结合在抗体上面的生物素结合,经酶显色定位标本内的抗原成分。②桥连亲合素-生物素法(bridged avidin-biotin method, BAB 法)先使抗原与生物素化的抗体结合,再以游离亲合素将生物素化的抗体与酶标生物素搭桥连接,达到多层放大效果。③亲合素-生物素-过氧化物酶复合物法(avidin-biotin-peroxidase complex method, ABC 法)此法是在上述两个方法的基础上发展起来的,该法需两种抗体(一抗和二抗)参加反应。首先按一定比例将亲合素与酶标的生物素结合在一起,形成亲合素-生物素-过氧化物酶复合物。标本中的抗原与一抗、生物素化二抗、ABC 复合物结合,最终形成的复合体,网络了大量的酶分子,可大大提高检测的灵敏度(图 1-8, 1-9)。

(六) 同位素示踪法

同位素示踪法是用放射性核素的射线作用,研究细胞对某种物质的吸收、合成、转运和分泌等代谢过程。将放射性核素或其标记物注入动物体内或加入细胞培养的培养基内,细胞摄取该物质后,取被检组织制成切片或细胞涂片。可用显微放射自显影术检测该放射性物质在细胞内的原位分布及其代谢转归,即将薄层感光乳胶涂在切片或涂片的表面,标本在暗盒内保存一定时间后,细胞内的放射性核素产生的射线使乳胶中的溴化银还原为银粒,经显影和定影后在光镜下观察银粒的分布。 β 射线能量低,射程短,电离作用强,常用的 β 射线核素是 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{45}Ca 、 ^{131}I 。如用 ^3H -胸腺嘧啶核苷研究细胞 DNA 合成及细胞增殖动态,用 ^{35}S -蛋氨酸研究某些腺细胞分泌物的合成与排泄,用 ^{131}I -碘化钠研究甲状腺素的合成等。还可做标本中的银粒数计量或其光密度测定,进行定量分析。另外,也可用液体闪烁计数器测定分离细胞或其匀浆的放射线强度,进行定量研究。

(七) 核酸分子杂交技术

核酸分子杂交技术(nucleic acid molecular hybridization)是目前分子生物学和细胞生物学研究中广泛应用的一种技术,是检测 RNA 或 DNA 序列片段的主要方法。该方法首先使双链的 DNA 解聚成两条单链,然后加入标记的 RNA 或 DNA 序列片段,该序列片段称为 RNA 或 DNA 探针。在杂交液中复性剂的作用下,通过特定碱基序列配对的互补性,标记的 RNA 或 DNA 探针和相应的 DNA 或 RNA 形成特定的双链分子。即便两条单

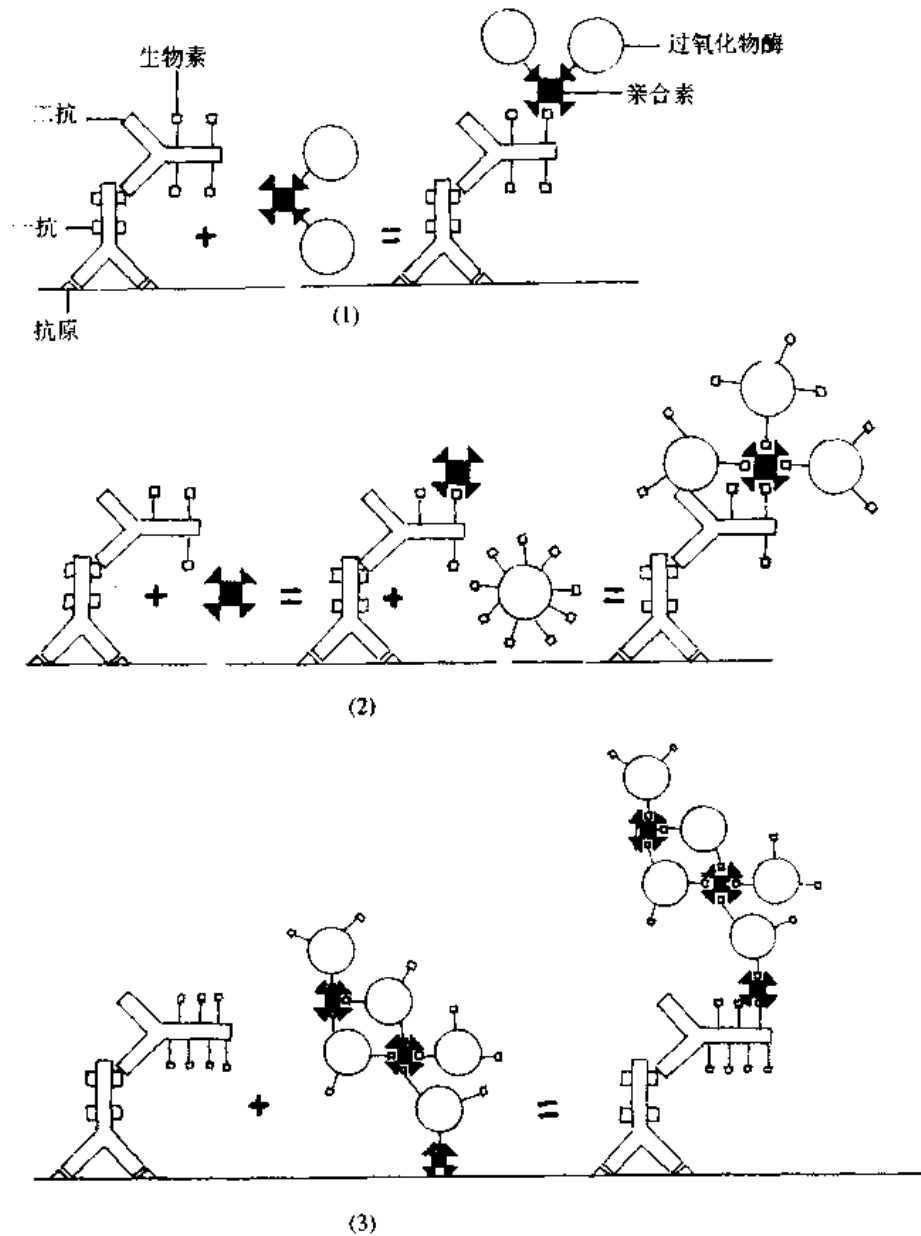


图 1-8 生物素-亲合素免疫细胞化学示意图
 (1) 标记亲合素-生物素法 (LAB 法) (2) 桥连亲合素-生物素法 (BAB 法)
 (3) 亲合素-生物素-过氧化物酶复合物法 (ABC 法)

链分子来自于不同的动物或品系,只要碱基序列同源或部分同源,也会形成双链分子或部分双链分子。所以该过程又称为分子杂交,形成的异质性双链核酸分子称为杂交分子。

原位杂交 (in site hybridization) 是利用核酸分子杂交技术,检测细胞内 mRNA 和 DNA 序列片段,原位研究细胞合成某种多肽或蛋白质的基因表达 (图 1-10)。组织学应用的原位杂交主要是染色体原位杂交和细胞原位杂交。前者是研究遗传基因、抗原基因、受体基因、癌基因等在染色体上的定位与表达;后者是研究细胞内编码某种蛋白质的基因转录物 mRNA 在胞质内的定位与表达。原位杂交是 70 年代初发展起来的一种简单、直接和精确的核酸定位方法,具有极高的敏感性和特异性,已成为当前细胞生物学,分子生物

学研究的重要手段。

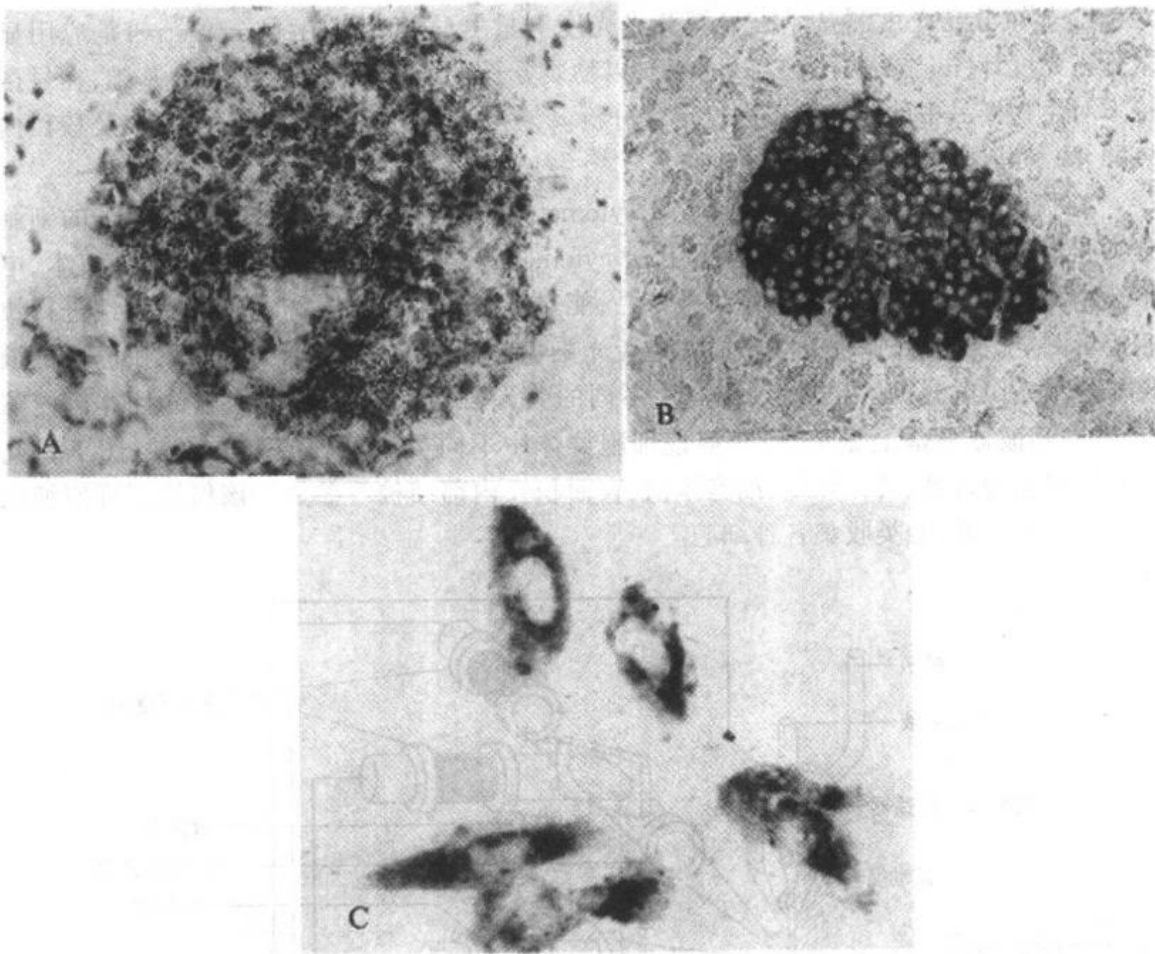


图 1-10 原位杂交术光镜像

- A. ^{32}P 标记胰岛素 cRNA 探针放射自显影显示大鼠胰岛 B 细胞内胰岛素 mRNA $\times 400$
- B. 地高辛-碱性磷酸酶标记胰岛素 cRNA 探针显色显示大鼠胰岛 B 细胞内胰岛素 mRNA $\times 400$
- C. 地高辛-碱性磷酸酶标记心钠素 cRNA 探针显色示体外培养的人胎儿肝静脉内皮细胞内的心钠素 mRNA $\times 850$

(八) 放射自显影技术

放射自显影技术 (autoradiography, ARG) 是应用放射性同位素在蜕变中发射出的高能射线使乳胶或照相底片感光的原理而建立的。将同位素标记的化合物注入动物体内或培养液中, 经一定时间后细胞摄取同位素标记物, 然后取材制成切片, 将切片与感光材料相贴, 置于暗匣中, 细胞内放射性同位素产生的射线使乳胶感光, 经显影、定影处理, 即可得到相应的影像。放射自显影可分为整体放射自显影术、显微放射自显影术和电镜放射自显影术三种。整体放射自显影术是将放射性同位素注入动物体内, 可比较标记物在各个器官的分布, 分析物质在体内代谢的动态变化。如研究新药的代谢、毒性分析、鉴定和筛选等。显微放射自显影术是在光学显微镜下, 从细胞水平研究放射性同位素标记物的分布和代谢。电镜放射自显影术是在电镜下, 研究细胞超微结构的功能活动与同位素

标记物代谢之间的关系。

(九) 细胞和细胞化学定量术

1. 显微分光光度测量术 显微分光光度测量术(microspectrophotometry)是应用显微分光光度计(microspectrophotometer),以物质分子对光波的选择性吸收为基础,在显微镜下对生物样品中的化学物质进行定量分析。该技术可精确测量细胞、细胞核及核仁内核酸、酶和其他物质的含量。

2. 流式细胞术 流式细胞术(flow cytometry, FCM)是近年来迅速发展起来的细胞分类和定量研究技术。流式细胞仪(flow cytometer)是流体喷射技术、激光光学技术、电子技术和计算机技术的综合性高科技产品,能对细胞的生物化学和生物物理特性进行快速定量测定。其工作原理是将被检细胞荧光染色并制成悬液,使单细胞液流快速通过该仪器的激光照射分析区,被检细胞产生不同的荧光信号转变为电脉冲,输入计算机内贮存,并在示波器屏幕上显示,可获得该细胞群体中不同类型细胞的有关数据(图 1-11)。如不同细胞的数量、荧光强度、细胞体积、表面积及内部结构等参数。该仪器还可使细胞附有不同的电荷,分类收集各种细胞。

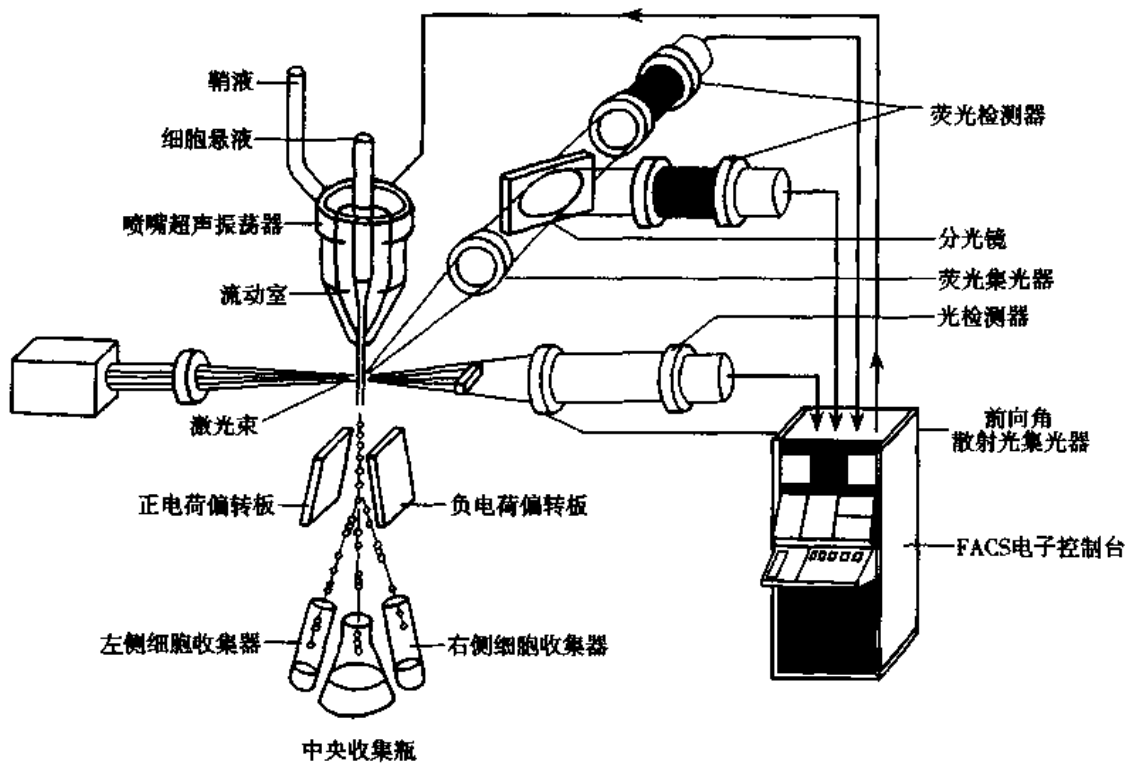


图 1-11 流式细胞仪示意图

流式细胞术的建立为细胞动力学、免疫学、血液学和肿瘤学的研究提供了重要的手段。如细胞周期各时相细胞的比例,同步分析细胞内 DNA、RNA 和蛋白质的含量, T 淋巴细胞不同亚群的分离和定量,淋巴细胞膜表面受体的分析,分离和浓缩造血干细胞,血细胞增殖情况,恶性肿瘤早期诊断,化学药物作用机制等。

3. 形态计量术 形态计量术(morphometry)是运用几何学和统计学原理,将观察组

组织和细胞获得的二维平面图像资料,推导出三维立体定量的方法。这种研究物体内部某种结构立体数据的科学又称体视学(stereology)。利用体视学方法从二维走向三维,即根据从切片上获得的定量资料推论三维立体组织内所测结构的定量特征,使形态计量研究更可靠更有比较价值。图像分析仪的应用已很普遍,它使形态计量研究更为方便,能从各种成像系统所得的图像中获取几何或光密度数据,用数字形式精确表达标本中的各种信息(图 1-12)。

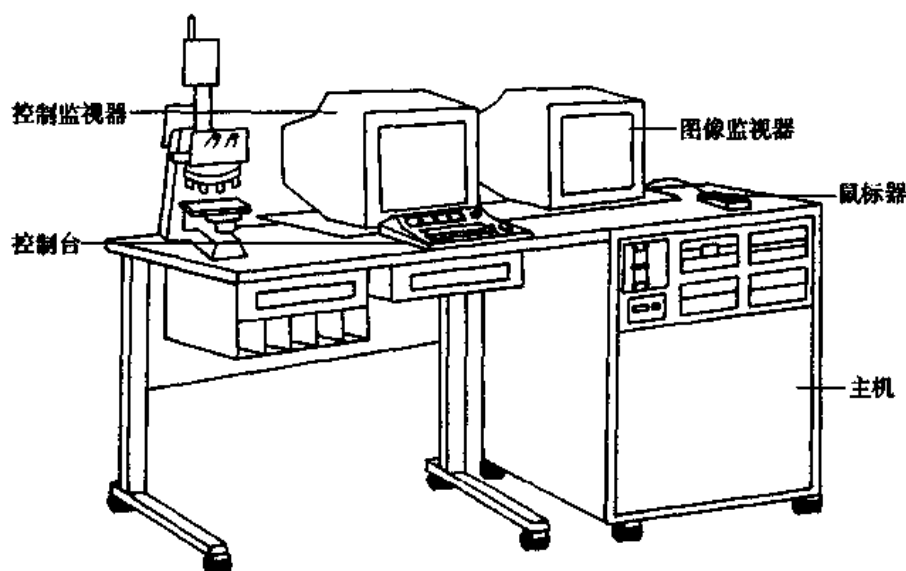


图 1-12 自动图像分析仪简图

(十) 组织培养技术

组织培养(tissue culture)是将离体的细胞、组织或器官,放置在合适的培养液中,在无茵和适当的温度下进行培养,使之生存和生长的一种技术方法。组织培养可用于各种理化因子(温度、药物、毒物等)对活细胞的直接影响,能随时观察并摄影记录。还可与其他技术方法结合,研究某种因素对细胞增殖、分化、代谢、运动、吞噬、分泌等的影响,也可研究细胞癌变和逆转等机制,达到在体实验难以达到的研究目的。

组织培养液要具有适合细胞生存的 pH 和渗透压,并含有细胞所需的各种营养物质。目前广泛应用的人工合成培养基有 TC199、RPMI-1640、HAM-F12、Eagle 及其改良液等,现有商品供应,使用方便,但需补充部分血清等。

组织培养常用的容器有培养瓶、培养皿、培养板、凹玻片等。取组织块剪碎贴于瓶底进行培养,可观察从组织块边缘生长并迁移出的细胞。更精细的方法是分离和纯化组织中某种细胞,使之贴在瓶底形成单层细胞,称为细胞培养(cell culture)(图 1-13)。首次培养的细胞称原代培养;细胞增殖到一定密度后,需进行传代再培养,称传代培养。经长期培养传代的细胞群体,称细胞系(cell line);用单细胞或细胞克隆培养而建成的某种纯细胞群体,称细胞株(cell strain)。这些均可在液氮内长期冻存,供随时取出应用。

(十一) 细胞融合术

细胞融合(cell fusion)是指两个或两个以上的细胞合并,形成一个细胞的过程。正常

生理情况下,人体内也存在此种现象,如两性生殖细胞的结合过程、多个巨噬细胞融合成多核异物巨细胞。近年来,用人工方法可使两种不同的细胞在离体情况下融合,使之成为一种新型的杂交细胞(hybrid cell)。随着细胞融合技术日趋完善,研究方法不断改进,不仅动物或植物种内的细胞可以杂交,而且动物和植物之间的细胞也可以融合,培养出各种性状的新型杂交细胞。常用的细胞融合诱导物为仙台病毒(Sendai virus)和聚乙烯二醇(polyethyleneglycol, PEG)。目前,该技术已成为细胞遗传学、免疫学、病毒学和肿瘤学的研究手段,如将受抗原刺激后的小鼠脾淋巴细胞分离出来,与已建成的小鼠骨髓瘤(浆细胞瘤)细胞融合,筛选出的杂交瘤细胞可长期存活和增殖,成为制备单克隆抗体的细胞株。

(十二) 细胞分离术

利用离心方法和通过细胞分类器,可把一种或一种以上的细胞从含有许多细胞的群体中分离出来。除血液、胸水和腹水等液体外,分离组织细胞时,先要将组织剪碎,加入一定量的消化酶,置于匀浆器中挤压以分散组织,制成细胞悬液。常用的细胞离心分离方法有差速离心法和密度梯度离心法。流式细胞术是进行细胞分类研究的新技术,这种技术每秒钟能分类 5000~10000 个细胞,细胞纯度可达 90%~99%。

1. 差速离心法 差速离心法(differential centrifugation)主要是由于细胞的密度和体积不同,在离心力的作用下,到达离心管底的速度不一样,而被分离出来。离心后,密度和体积较大的细胞沉淀于管底,密度和体积较小的细胞位于它们的上面。如血液差速离心时,红细胞密度大,而且具有堆积成串的倾向,增加了单位体积,使之沉淀加速,而白细胞密度小,沉淀慢,结果红细胞位于白细胞的下面而彼此分开。

2. 密度梯度离心法 密度梯度离心法(density gradient centrifugation)分离细胞的原理主要是根据它们的比重与分离介质的密度不同而实现的。细胞的沉降速度主要取决于细胞的大小和细胞的比重。当细胞比重和分离介质密度相等时,细胞停留在介质中;当细胞密度小于介质密度时,细胞飘浮在介质上;当细胞的比重大于介质密度时,细胞下沉至管底。因此,了解被分离细胞的比重和选择适当的分离液是分离技术的关键。如高分子蔗糖(商品名 Ficoll)和三碘化合物泛影葡胺(Hypaque)组成的淋巴细胞分离液,能把人的红细胞、粒细胞和单个核细胞分开,已成为获得淋巴细胞悬液的常规试剂。近年来,用人工合成的聚乙烯吡咯酮包裹的硅胶(商品名 Percoll)试剂,可制成连续密度梯度。加入血细胞后,经离心可获得四层细胞组分,从上而下依次为:死细胞组分,单个核细胞组分,小淋巴细胞组分和红细胞、粒细胞组分。

三、组织学在医学中的地位及学习方法

组织学是一门重要的医学基础课程,它和人体解剖学、生理学、生物化学等,均是研究正常人体结构与功能的医学科学。组织学与病理学及临床各科都有密切联系,当机体产生种种病症时,表明正常组织结构或功能活动发生了异常和障碍。所以惟有了解正常组织结构和功能,才能更好地掌握疾病发生发展规律。另外还应认识到组织学在近代医学发展中,其内容已发生了深刻变化。组织学是一门形态学科,在学习时要掌握正确的学习方法,善于自学钻研、纵横联系,做到融会贯通,举一反三,奠定扎实宽厚的基础。学习时应注意以下几个方面:

1. 结构与功能的联系 形态结构特点总是和一定的生理功能有密切的联系,在学习中要以结构联系功能,以功能来联想结构。例如,巨噬细胞内含有大量的溶酶体,溶酶体酶有消化分解的功能,故巨噬细胞能吞噬和消化异物(如细菌),对机体有重要的防御功能。又如,已知浆细胞的功能是合成和分泌抗体,而抗体是一种蛋白质,就可联想到该细胞的胞质中一定具有丰富的粗面内质网和发达的高尔基复合体,才能完成蛋白质的合成功能。这种形态与功能相结合的学习方法,要贯穿到组织学的全部学习过程中。

2. 理论与实践的结合 组织学的理论来源于实践,一旦理论建立后,反过来又可指导实践。在掌握理论课的同时,必须十分重视实验课,要认真观察组织切片、电镜照片及示教片,充分应用各种电教手段来提高学习效果。观察切片是理论联系实践最重要的形式,观片时,应先肉眼、后低倍、再高倍、由大到小、由浅入深的观察。并将切片的图像与理论、图谱等反复对照,综合分析,进一步增强理解与记忆。同时,实验也是提高学生动手操作能力、分析问题和解决问题能力的重要环节。

3. 建立动态变化和立体的概念 我们观察的切片和标本是某一瞬间静止的图像,而生活中的组织和细胞却是一直处于动态变化中。学习时,必须要把静止的图像与动态变化相结合,才能真正理解与掌握其结构与功能。同时,组织和细胞都是立体的,在切片中可因切面的部位和方向不同而呈现不同的图像。如有的切面上细胞有核,有的仅为一块胞质,在学习中必须建立由平面到立体的概念。

4. 前后联系,总结对比 在学习中,要结合功能进行前后联系,横向对比,不断总结分析,找出共性与特性,抓住结构的特征与规律,这样就能得心应手,融会贯通。在组织学中,我们学习了许多的细胞,它们各自有特殊的结构和功能。有些细胞能合成蛋白质,如成纤维细胞、软骨细胞、成骨细胞、浆细胞等,它们均有相同的超微结构特征,即有丰富的粗面内质网和发达的高尔基复合体。这样便能举一反三,灵活记忆。人体内的脏器可分为管腔性和实质性两类,它们的结构存在着共性和特殊性。如管腔性脏器的共性是管壁分层,但分的层次又不同,如消化管壁分为4层,心血管及气管、支气管壁分为3层。由于各个器官功能不同,它们的结构也具有一定的特征。学习时,要循序渐进,要注意不断总结及对比分析,这样才能学得扎实、学得生动。

在学习中要不断摸索,培养独立思考、自学钻研的能力,不断扩充知识,深化认识。学习是一种艰苦的劳动,在掌握正确的学习方法之后,还必须下一番苦功夫去思考记忆。知识的积累是一点一滴的,一分耕耘,一分收获。

(徐昌芬)

第二章 上皮组织

上皮组织(epithelial tissue)由许多排列密集、形态较规则的上皮细胞和极少量细胞间质所组成。大部分上皮组织覆盖于人体外表面或衬贴在体内各种管、腔及囊的内表面,称被覆上皮。有些上皮构成腺,组成腺的上皮称腺上皮。上皮组织具有极性(polarity),即上皮细胞的两端在结构和功能上具有明显的差别。上皮细胞朝向体表或器官腔面的一侧为游离面,细胞的游离面分化出一些特殊的结构与其功能相适应。游离面的对侧称基底面,细胞的基底面常借助于基膜与结缔组织相连。上皮组织内没有血管,其营养依靠结缔组织中的血管透过基膜供应。上皮组织内有丰富的神经末梢分布。

上皮组织具有保护、分泌和吸收等功能,但人体内不同部位的不同上皮其功能亦各有差别,如分布在体表的表皮以保护功能为主,而消化管腔面的上皮除有保护作用外,还有吸收和分泌功能。腺上皮的功能主要是分泌。有的器官少数上皮细胞特化为有收缩能力的肌上皮细胞(myoepithelial cell)。有些部位的一些上皮细胞能感受某种物理或化学性刺激,称感觉上皮细胞(sensory epithelial cell)。

一、被覆上皮

(一) 被覆上皮的类型和结构

被覆上皮(covering epithelium)可根据上皮细胞的排列层次,将其分为单层上皮(simple epithelium)和复层上皮(stratified epithelium)。又根据单层上皮的细胞形状及复层上皮浅层细胞的形状不同进一步分为扁平、立方和柱状等多种类型(表 2-1)。

表 2-1 被覆上皮的分类及主要分布

单层上皮	单层扁平(鳞状)上皮	内皮:心、血管和淋巴管的腔面
		间皮:胸膜、心包膜和腹膜的表面
		其他:肺泡和肾小囊壁层等上皮
	单层立方上皮:肾小管上皮、甲状腺滤泡上皮等	
单层柱状上皮:胃、肠和子宫等腔面		
假复层纤毛柱状上皮:呼吸道等的腔面		
复层上皮	复层扁平(鳞状)上皮	未角化的:口腔、食管和阴道等的腔面
		角化的:皮肤的表皮
	复层柱状上皮:睑结膜、男性尿道等的腔面	
变移上皮:肾盂、肾盂、输尿管和膀胱等的腔面。		

1. 单层扁平上皮 单层扁平(鳞状)上皮(simple squamous epithelium)很薄,仅由一层扁平细胞组成。由表面看,细胞呈多边形,细胞边缘呈锯齿状,相邻细胞彼此嵌合;核扁圆形,位于细胞中央。由垂直切面看,细胞核呈扁形,胞质很薄,仅含核部分略厚(图 2-1)。

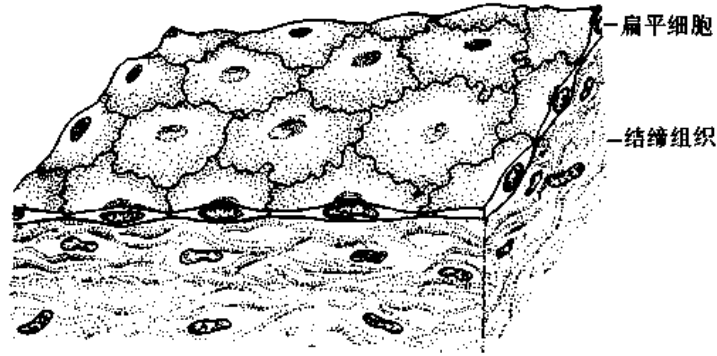


图 2-1 单层扁平上皮模式图

衬于心脏、血管和淋巴管腔面的单层扁平上皮称为内皮(endothelium)。内皮细胞很薄,表面光滑,有利于血液和淋巴流动;也有利于内皮细胞内、外的物质交换。衬于胸膜、腹膜和心包膜表面的单层扁平上皮称间皮(mesothelium)。间皮表面湿润、光滑,便于内脏活动。

2. 单层立方上皮 单层立方上皮(simple cuboidal epithelium)由一层立方形细胞组成。从表面看,细胞呈多边形;垂直切面看,细胞呈立方形,核圆,位于细胞中央(图 2-2)。这种上皮分布于肾小管和甲状腺滤泡等处,执行吸收和分泌功能。

3. 单层柱状上皮 单层柱状上皮(simple columnar epithelium)由一层棱柱状细胞组

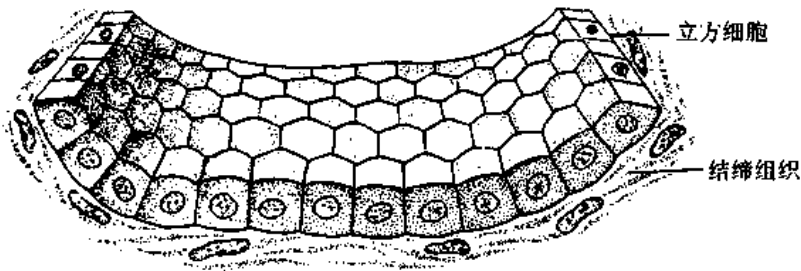


图 2-2 单层立方上皮模式图

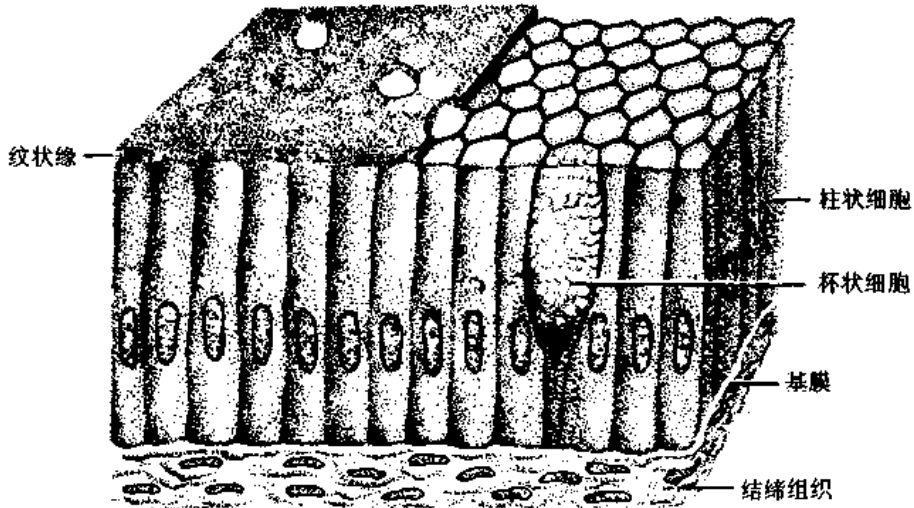


图 2-3 单层柱状上皮模式图

成。从表面看,细胞呈多边形;垂直切面看,细胞呈柱状,核椭圆,多靠近细胞基底部。这种上皮大多有吸收或分泌功能。分布在肠壁的单层柱状上皮细胞之间,常夹有单个的杯状细胞(goblet cell)。杯状细胞形似高脚酒杯,细胞顶部膨大,胞质内充满粘原颗粒(mucinogen granule),基底部伸出尖细的底抵达基膜。核位于基底,常为较小的三角形或扁圆形,着色较深。杯状细胞是一种腺细胞,分泌粘液,有滑润和保护上皮的作用(图 2-3)。

位于子宫和输卵管等腔面的单层柱状上皮细胞的游离面上具有纤毛,称单层纤毛柱状上皮(simple ciliated columnar epithelium)。

4. 假复层纤毛柱状上皮 假复层纤毛柱状上皮(pseudostratified ciliated columnar epithelium),由高矮不等的柱状细胞、梭形细胞和锥体细胞组成,常夹有杯状细胞。这些细胞的基底端均附于基膜上,其中只有柱状细胞和杯状细胞的顶端能达到上皮的游离面。由于细胞高矮不等,故胞核的位置也不在同一水平上,从垂直切面看很像复层上皮,其实是单层上皮。又由于柱状细胞游离面有纤毛,故称此上皮为假复层纤毛柱状上皮(图 2-4)。

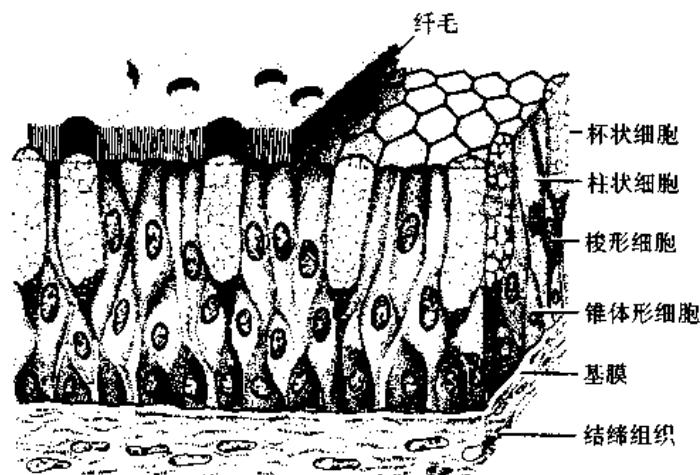


图 2-4 假复层纤毛柱状上皮模式图

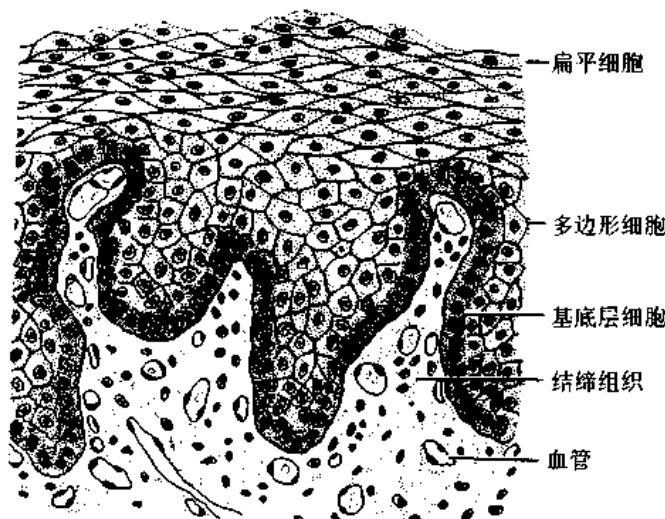


图 2-5 复层扁平上皮模式图

这种上皮主要分布在呼吸管道的腔面。

5. 复层扁平上皮 复层扁平(鳞状)上皮(stratified squamous epithelium)由多层细胞组成,最深层的细胞附于基膜。只有表层数层细胞为扁平状;中间数层由浅至深分别为梭形和多边形细胞;紧靠基膜的一层细胞呈立方或矮柱状,此层细胞具有较强的分裂增殖能力,新生细胞不断向上层推移,以补充表层衰老脱落的细胞。上皮基底面借基膜与深层结缔组织相连,其连接面凹凸不平,扩大了两者的接触面(图 2-5)。

复层扁平上皮较厚,具有较强的机械保护作用,耐摩擦,并可阻止异物入侵。受损后,上皮有很强的修复能力。分布在皮肤表层的复层扁平上皮,浅层细胞已无胞核,胞质中充满角蛋白,形成角质层,这种上皮称角化的复层扁平上皮(keratinized stratified squamous epithelium)。衬贴在口腔和食道等腔面的复层扁平上皮,浅层细胞是有核的活细胞,含角蛋白少,称未角化的复层扁平上皮(nonkeratinized stratified squamous epithelium)。

6. 复层柱状上皮 复层柱状上皮(stratified columnar epithelium)的深层为一层矮柱状细胞,中间为几层多边形细胞,浅层是一层排列较整齐的柱状细胞。这种上皮见于眼睑结膜和男性尿道等处。

7. 变移上皮 变移上皮(transitional epithelium)又名移行上皮。分布于肾盂、肾盏、输尿管及膀胱的腔面。变移上皮细胞的形状和层数可随所在器官的空虚或充盈而发生变化:当膀胱收缩时,上皮变厚,细胞层数增多,表层细胞呈大立方形,胞质丰富,有的细胞含两个核。一个表层细胞可覆盖其深面的几个细胞,表层细胞近游离端的胞质浓缩,嗜酸性较强,形成一深染的壳层,有防止尿液浸蚀的作用;中间数层细胞呈多边形或倒置梨形;基层细胞为矮柱状或立方形。当膀胱充盈扩张时,上皮变薄,细胞层数变少,细胞形状变扁(图 2-6)。

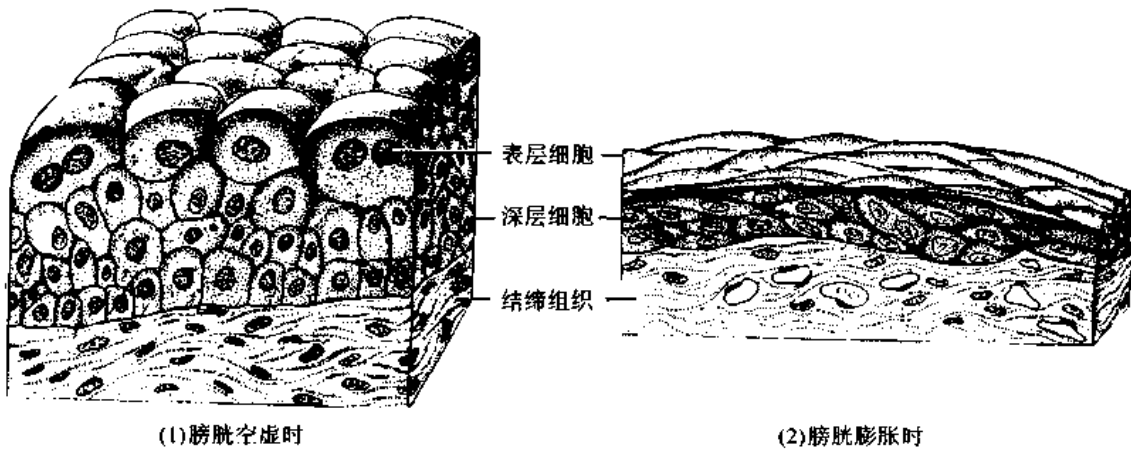


图 2-6 变移上皮模式图(膀胱)

(二) 上皮组织的特殊结构

上皮组织与其功能相适应,在上皮细胞的各个面上常形成不同的特殊结构。

1. 上皮细胞的游离面

(1)细胞衣(cell coat):是构成细胞膜的糖蛋白和糖脂向外伸出的糖链部分,因此细胞衣实际上是细胞膜结构的一部分,为一薄层绒毛状结构。上皮细胞的游离面细胞衣显著,基底面和侧面较不明显(图 2-7)。细胞衣具有粘着、支持、保护、物质交换及识别等功能。

(2)微绒毛(microvillus):是上皮细胞游离面细胞膜和胞质共同伸出的细小指状突起,在电镜下才能辨认。微绒毛直径约 100nm,长度和数量因细胞种类或生理状态不同而有很大差别。有些上皮细胞微绒毛短而少;而在吸收功能旺盛的细胞,如小肠柱状上皮细胞和肾近端小管的上皮细胞,微绒毛则多而长,且排列整齐,形成光镜下可见的纹状缘(striated border)或刷状缘(brush border),大大地增加了细胞的表面积,增强了消化和吸收功能。

电镜下可见,微绒毛表面为细胞膜,内为细胞质。微绒毛轴心的胞质中有许多纵行的微丝(microfilament),微丝一端附着于微绒毛尖端,另一端与细胞质顶部的终末网(terminal web)相连。终末网的细丝在细胞顶部胞质中交织成密网,网与细胞游离面平行,细丝固着于细胞侧面的中间连接上(图 2-7,2-8)。微绒毛中的微丝为肌动蛋白丝,终末网中有肌球蛋白,两者相互作用,可使微绒毛伸长或缩短。微绒毛表面常有一层较厚的细胞衣(图 2-7)。

(3)纤毛(cilium):是上皮细胞游离面伸向腔面且能摆动的细长突起,比微绒毛粗且长,在光镜下能看到。纤毛长 5~10 μm ,粗约 300~500nm。电镜下,纤毛的表面为细胞膜,内为细胞质,胞质中含有纵行排列的微管(microtubule)(图 2-9,2-10)。微管的排列有一定规律,中央为二条完整的微管,周围为 9 组双联微管(图 2-9,2-10)。纤毛的根部有一个致密颗粒,称基体(basal body)。基体位于细胞顶部的胞质内,其结构与中心粒基本相同,纤毛的微管与基体的微管相连。

微管与纤毛的摆动有关。有人从纤毛的双联微管中分离出一种具有 ATP 酶活性的蛋白质,称动力蛋白(dynein)。纤毛的运动可能是此种蛋白质分解 ATP 使微管之间产生滑动所致。许多纤毛的协调摆动像风吹麦浪起伏,把粘附在上皮表面的分泌物和颗粒物向一定方向推送。

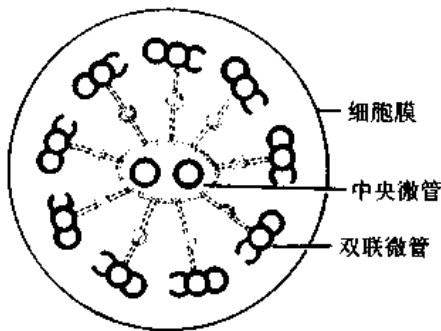


图 2-9 纤毛横切面超微结构模式图

加强细胞间的机械联系,对于维持组织结构的完整性,协调细胞功能有重要意义。根据其结构和功能特点,可分为紧密连接,中间连接,桥粒和缝隙连接四种。

(1)紧密连接(tight junction):又称闭锁小带(zonula occludens)。连接呈点状、斑状或带状,带状的较典型。常见于单层柱状上皮和单层立方上皮,位于相邻细胞间隙的顶端侧面,呈箍状环绕细胞。在电镜下可见此处两相邻细胞膜的外层呈间断融合,融合处,细胞

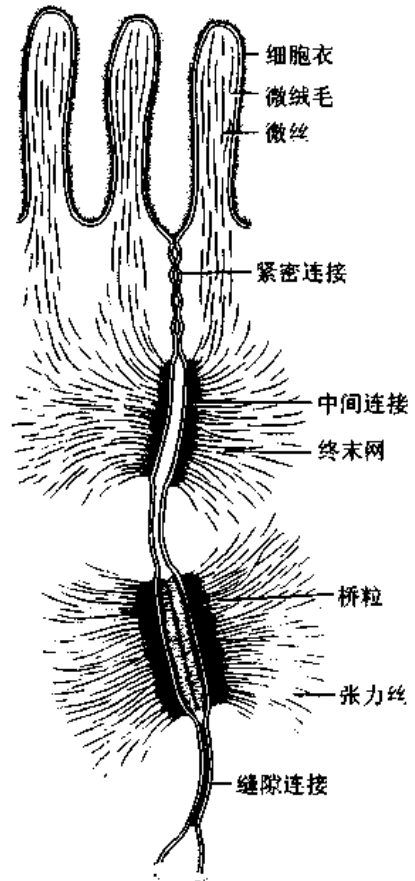


图 2-7 单层柱状上皮细胞连接超微结构模式图

2. 上皮细胞的侧面 上皮组织细胞排列紧密,细胞间隙很窄,其间存在着细胞衣,并有少量糖胺多糖和钙离子,有较强的细胞粘合作用。此外,有些细胞的相邻面凹凸不平,互相嵌合,加固了细胞间的结合。细胞间结合更重要的结构是细胞相邻面形成的一些特殊结构——细胞连接(cell junction)。细胞连接不仅存在于上皮细胞之间,其他细胞如心肌细胞、骨细胞和神经细胞间也有,但以上皮细胞,尤其是柱状上皮细胞的细胞连接最为发达,而且构造最典型。细胞连接结构只有在电镜下才能观察到,其作用是

间隙消失。其余的部分,相邻细胞间尚有 10~15nm 间隙存在(图 2-7)。用冷冻蚀刻技术研究证明,紧密连接的质膜融合区,相邻细胞的胞膜各形成一些网格状的嵴(实为成串排列的特殊跨膜蛋白),相邻细胞的嵴相对应彼此紧密相贴形成封闭索(sealing strand)(图 2-11)。紧密连接将相邻上皮细胞顶部的细胞间隙封闭而形成一道屏障,可防止大分子物质通过细胞间隙进入深部组织,同时防止组织液外溢。紧密连接对上皮细胞还有机械性连接作用。

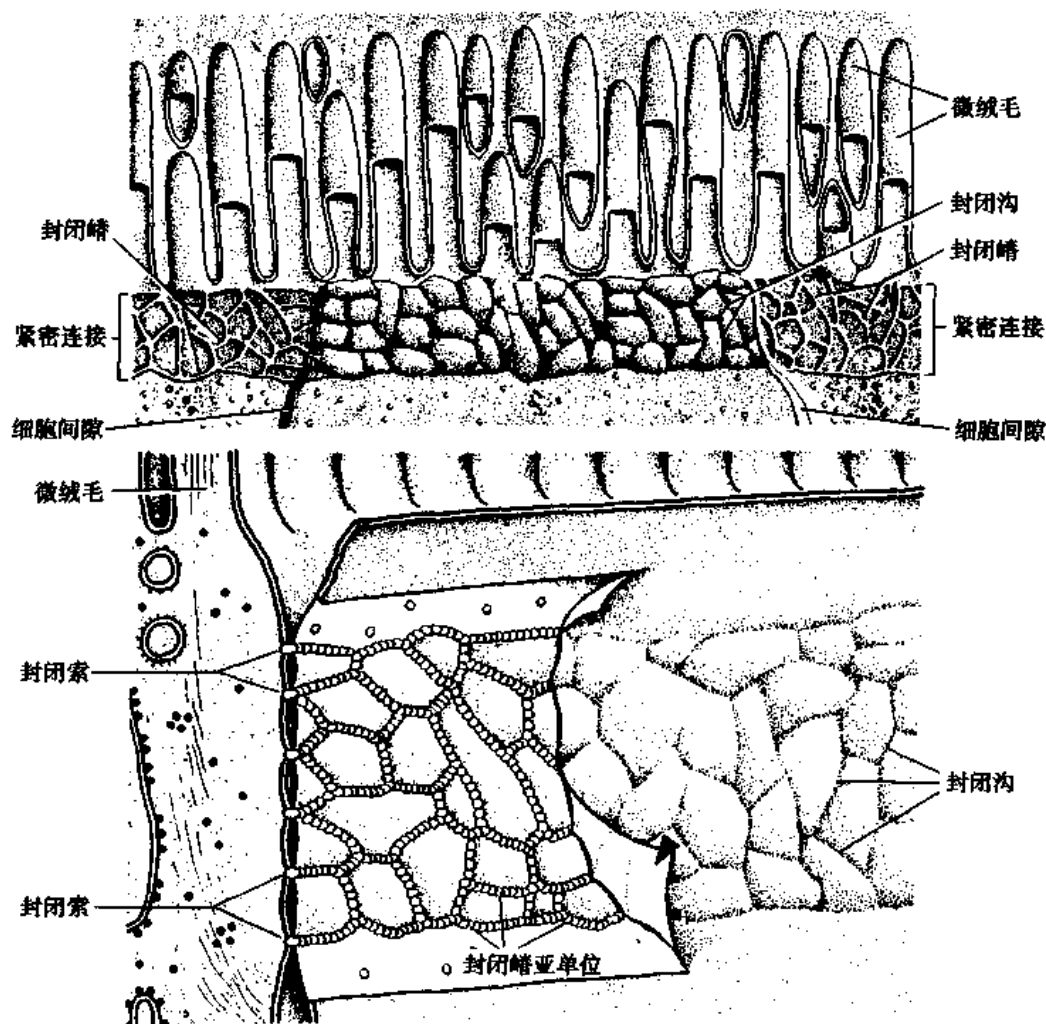


图 2-11 紧密连接模式图
 上图:冷冻蚀刻图 下图:紧密连接分子结构示意图

(2)中间连接(intermediate junction):又称粘着小带(zonula adherens)。常位于紧密连接的下方,呈连续带状环绕着上皮细胞。电镜下可见相邻细胞间有 15~20nm 宽的间隙,其内充满细丝状物质,连接相邻的细胞膜。在胞膜的胞质面,附着有薄层致密物质和细丝,其中有的细丝,成束沿着细胞膜内面分布;有的细丝伸向胞质内构成终末网(图 2-7)。终末网有保持细胞形状和传递细胞收缩力的作用。此外,中间连接还有粘着作用。

(3)桥粒(desmosome):又称粘着斑(macula adherens),呈斑状,大小不等,位于中间连接的深部。电镜下可见相邻细胞间有 20~30nm 宽的间隙,内有电子密度较低的丝状物

质,在间隙中央有一条与细胞膜平行的致密线,称中间线(图 2-7),是由细丝状物质交织而成。在间隙两侧的细胞膜内面附着有致密物质构成的盘状结构,称附着板(attachment plaque)。胞质中许多粗约 10nm 的张力丝附着于板上,并常折成袢状返回胞质。还有一些较细的丝(跨膜细丝)起始于附着板内部、伸入细胞间隙、与中间线的细丝网相连。此外,附着板还有更细的丝,从板的内侧钩住张力丝袢(图 2-12),这种更细的丝连于质膜的膜内蛋白。通过这些细丝的机械性连接作用,使桥粒成为一种很牢固的细胞连接。通常在易受机械牵拉的组织结构中,桥粒最丰富。

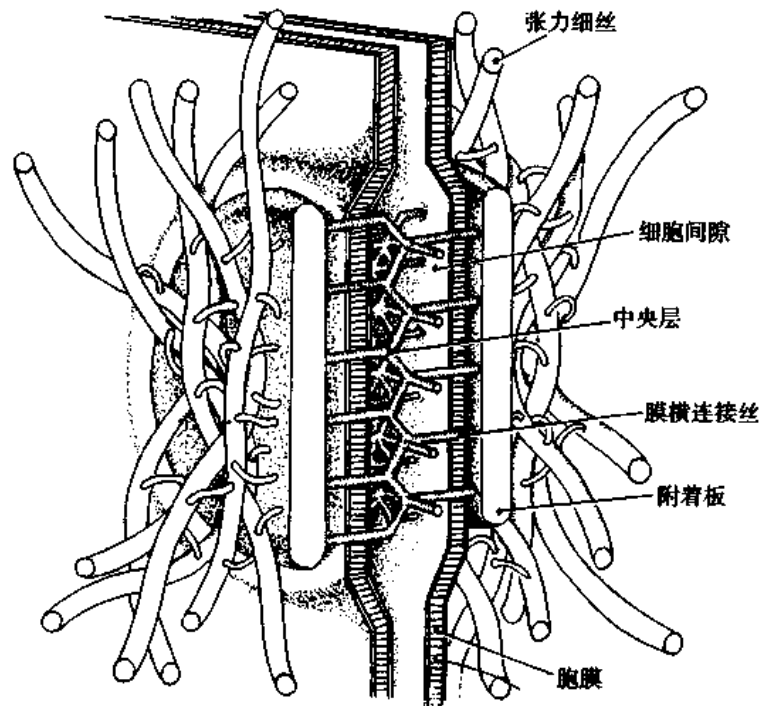


图 2-12 桥粒微细结构模式图

在某些上皮细胞与基膜的相邻面上,可见半桥粒(hemidesmosome)(图 2-13)。半桥粒为上皮细胞基底面上形成的半个桥粒结构,将上皮细胞固着在基膜上。

(4) 缝隙连接(gap junction): 又称通讯连接(communication junction),位于柱状上皮细胞侧面,呈斑状。电镜下可见此处细胞间隙很窄,仅 2~3nm,间隙内有许多间隔大致相等的连接点(图 2-7)。冷冻蚀刻法研究证明,相邻两细胞膜上有许多排布规律的柱状颗粒。每个柱状颗粒的直径约 7~9nm,由 6 个亚单位环绕而成,其中央有一直径约 2nm 的管腔。相邻两细胞膜上的柱状颗粒彼此相接,管腔也通连,成为细胞间直接交通的管道(图 2-14)。细胞间可借

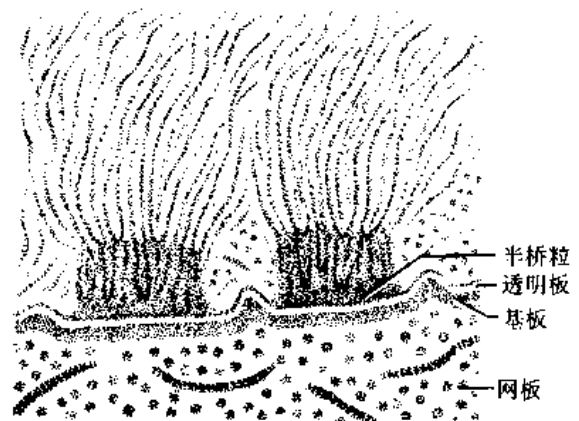


图 2-13 半桥粒和基膜超微结构模式图

缝隙连接彼此进行某些小分子物质和离子交换,传递化学信息。小管的电阻很低,有利于细胞间传递电冲动。

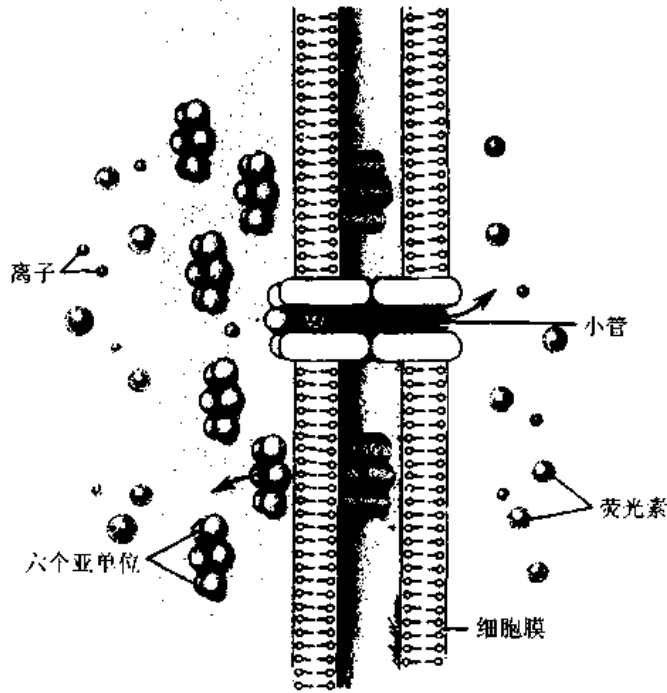


图 2-14 缝隙连接超微结构模式图
↑示小分子物质经缝隙连接的小管进入相邻细胞

上述几种细胞连接,不仅分布于上皮细胞,还存在于肌组织、神经组织及结缔组织的细胞间。四种连接中,如果有两种连接同时存在,称连接复合体(junctional complex)。

3. 上皮细胞的基底面

(1)基膜(basement membrane):又称基底膜,是上皮基底面与深部结缔组织间的一层薄膜。不同部位的基膜厚度不同,一般染色光镜下难以辨认,PAS 染色及镀银染色可以显示。电镜下基膜可分三层:靠近上皮基底面为透明板(lamina lucida),是一电子致密度低的薄层,厚约 10~50nm;其下面是电子致密度高的均质层,称致密板(lamina densa),又称基板(basal lamina),厚约20~300nm,由细丝状物质和无定形基质组成,上皮细胞分泌形成;第三层位于致密板之下,靠近结缔组织,称网织板(lamina fibroreticularis),又称网板(reticular lamina),较厚,由网状纤维和基质构成,该层由结缔组织的成纤维细胞产生,有的基膜不含此层(图 2-13)。

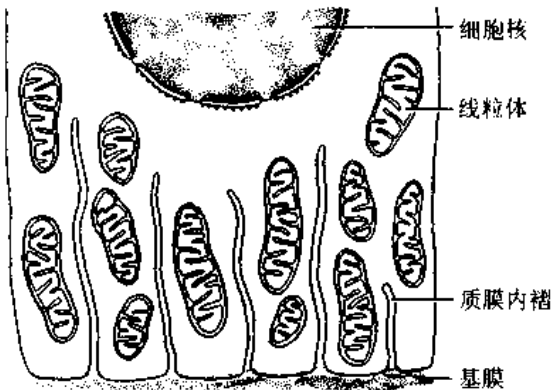


图 2-15 上皮细胞基底面质膜内褶超微结构模式图

基膜的主要化学成分是糖蛋白,如层粘连蛋白(laminin LN)、IV型胶原蛋白

(type IV collagen)和硫酸乙酰肝素蛋白多糖(heparan sulfate proteoglycan),有的还含有少量纤维粘连蛋白(fibronectin)。基膜对上皮细胞有支持、连接和固着作用,并对细胞的增殖和分化有重要意义。基膜又是一种半透膜,具有选择性通透作用,有利于上皮与深部结缔组织进行物质交换。

(2)质膜内褶(plasma membrane infolding):是上皮细胞基底面的细胞膜折向胞质所形成的许多质膜褶(图 2-15),褶两侧的胞质内含有较多的线粒体。质膜内褶扩大了细胞基底面的表面积,增强了离子和水分的迅速运转,线粒体可为此过程提供能量。

二、腺上皮与腺

以分泌功能为主的上皮称腺上皮(glandular epithelium),以腺上皮为主要成分所构成的器官称为腺(gland)。

(一) 腺的发生

在胚胎期,腺上皮起源于原始上皮。通过上皮细胞分裂增殖,形成细胞索,长入深层的结缔组织中,分化为腺。在演变过程中,若细胞索与表层上皮的联系被保存下来,并发育成导管,腺的分泌物经导管排出到体表或器官的腔面,则称之外分泌腺(exocrine gland)

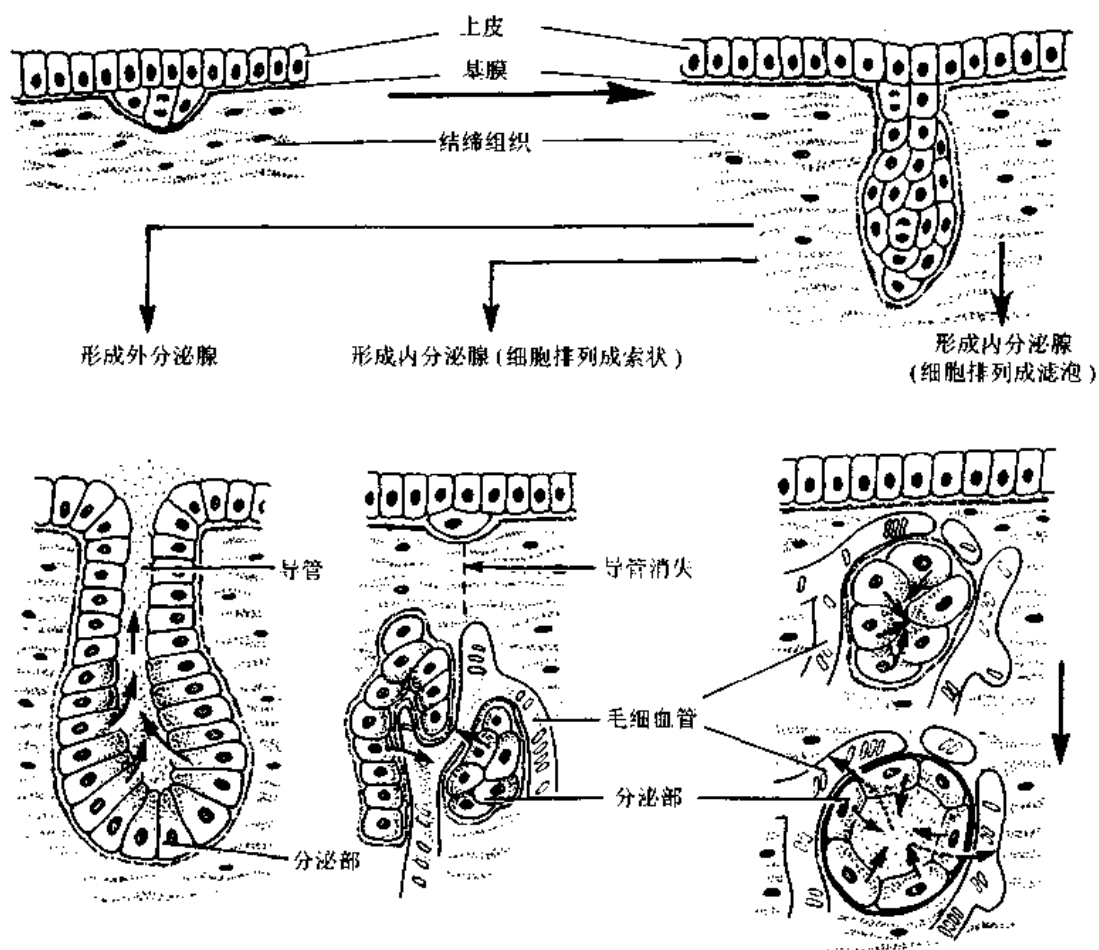


图 2-16 腺发生模式图

(图 2-16), 如汗腺、乳腺和唾液腺等; 若深陷的上皮细胞索与表面上皮联系消失, 则腺体没有导管, 其分泌物直接进入腺细胞周围的毛细血管和淋巴管, 被血液循环运送到作用部位, 这种腺体被称为内分泌腺(endocrine gland)(图 2-16), 如甲状腺, 肾上腺和脑垂体等。

(二) 外分泌腺的结构与分类

外分泌腺分为单细胞腺(unicellular gland)和多细胞腺(multicellular gland)。杯状细胞属单细胞腺。但人体绝大多数外分泌腺均属于多细胞腺, 多细胞腺一般由分泌部和导管两部分组成。

1. 分泌部 分泌部(secretory portion)又称腺泡(acinus)或腺未房。分泌部一般由单

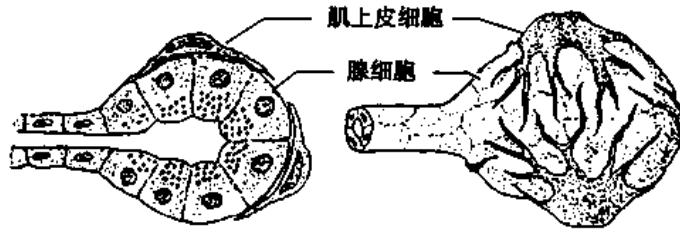


图 2-17 腺泡与肌上皮细胞

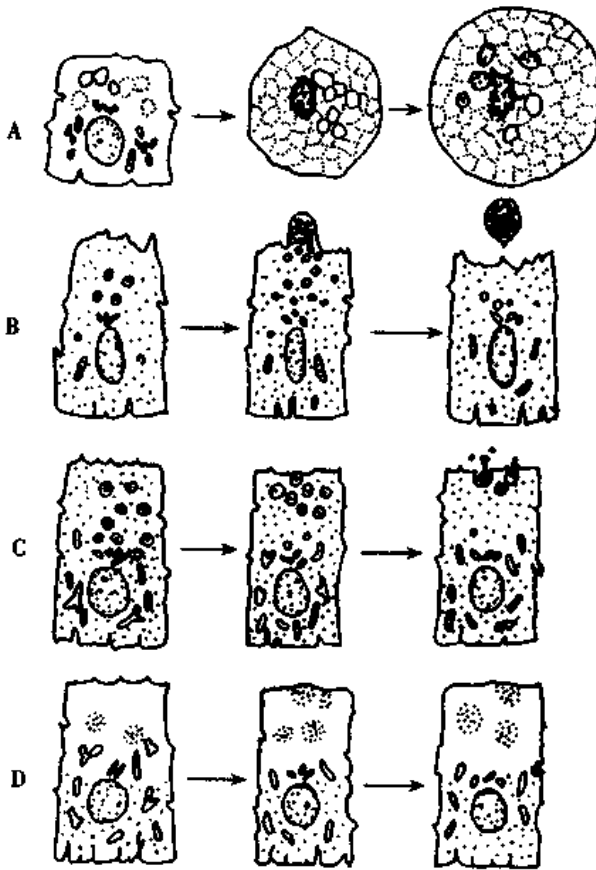


图 2-18 腺细胞分泌方式示意图

- A. 全浆分泌 B. 顶浆分泌
C. 局浆分泌 D. 透出分泌

层细胞围成, 中央为腺腔。有些腺体的分泌部与基膜之间, 有肌上皮细胞, 胞体扁平, 有突起, 胞质内含微丝(图 2-17)。肌上皮细胞收缩有助于腺泡分泌物排入导管。

根据腺细胞分泌物的性质, 可将某些外分泌腺分为浆液腺(serous gland)——由浆液腺细胞构成腺泡, 具有蛋白质分泌细胞特点; 粘液腺(mucous gland)——由粘液腺细胞构成腺泡, 具有糖蛋白分泌细胞特点; 混合腺(mixed gland)——两种腺泡均有, 或两种腺细胞共同组成混合腺泡(mixed acinus), 常见的形式是粘液腺泡末端有几个浆液腺细胞, 切片上呈现半月状排列, 故称半月(demilune), 其分泌物可通过粘液腺细胞之间的细胞间小管排入腺泡腔。

根据腺细胞分泌物排出的方式, 可将外分泌腺分为: 局浆分泌腺(merocrine gland)——分泌颗粒的内容物以胞吐方式排出, 腺细胞仍保持结构完整。或小分子物质直接透过细胞膜释放; 顶

质分泌腺(apocrine gland)——胞质中的分泌颗粒,移向细胞顶部,并向游离面膨出成泡状,然后连同包在其周围的细胞膜和少量胞质一起排出;全浆分泌腺(holocrine gland)——成熟的腺细胞内充满分泌物,分泌时整个细胞崩溃解体连同分泌物一起排出(图 2-18)。

2. 导管 导管(duct)是与分泌部直接通连的上皮性管道,由单层或复层上皮围成。导管为排出分泌物的途径,但有的导管还兼有分泌的功能。

按导管有无分支,可将外分泌腺分为单腺(simple gland)和复腺(compound gland)。通常是把分泌部的形状和导管是否分支两因素结合在一起,将腺分类为:单管状腺(simple tubular gland)、单泡状腺(simple acinar gland)、复管状腺(compound tubular gland)、复泡状腺(compound acinar gland)和复管泡状腺(compound tubuloacinar gland)等(图 2-19)。

(三) 腺细胞的类型

1. 蛋白质分泌细胞 蛋白质分泌细胞(protein-secretory cell)大多呈锥体形或柱状,核圆位于中央或靠近基底部。细胞基底部胞质显强嗜碱性,顶部聚集许多圆形嗜酸性分泌颗粒,称酶原颗粒(zymogen granule),具有这样结构特点的蛋白质分泌细胞称浆液细胞(serous cell)。电镜下,细胞基底部有密集平行排列的粗面内质网,并有许多线粒体位于内质网扁囊之间,核上方有发达的高尔基复合体(图 2-20)。

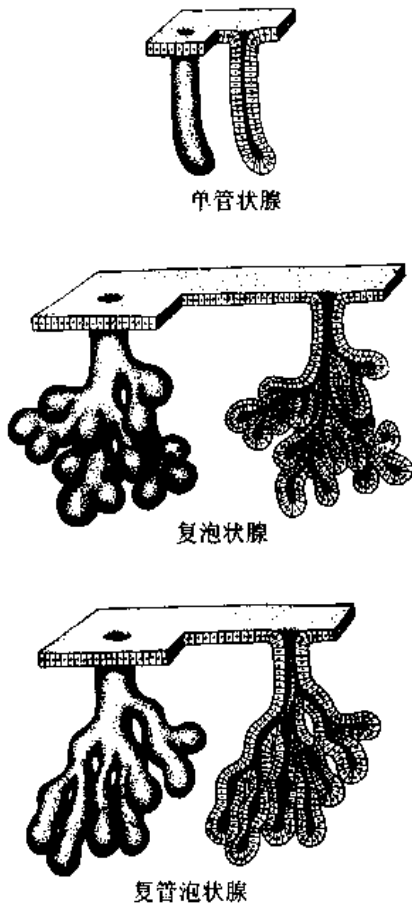


图 2-19 外分泌腺的形态分类

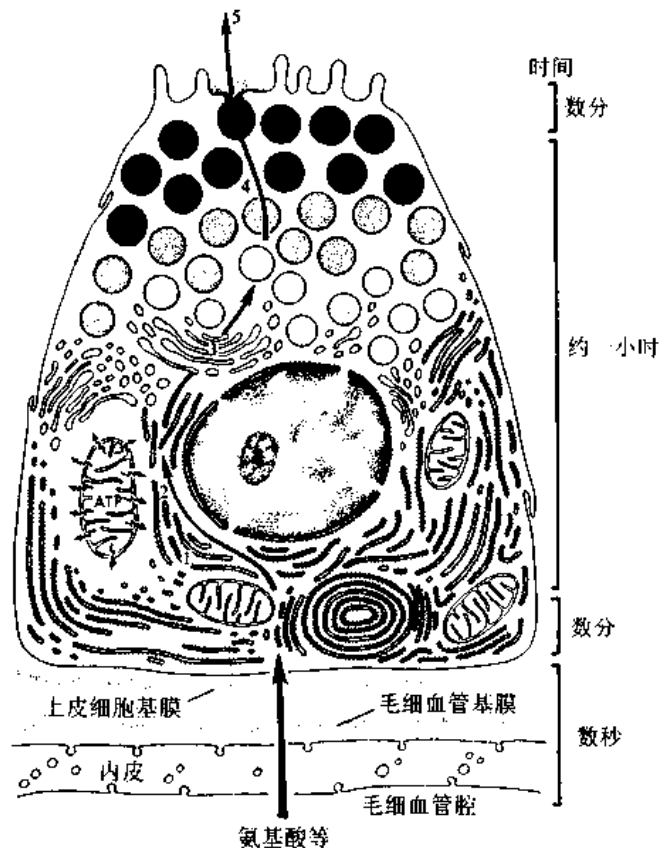


图 2-20 胰腺浆液性细胞分泌过程示意图
1. 合成 2. 输送 3. 包裹 4. 聚集 5. 排出
右侧表示每个步骤大致所需的时间

蛋白质分泌细胞分泌过程有以下几个步骤:①细胞从血液中摄取合成分泌物所需的氨基酸;②通过粗面内质网合成蛋白质;③将蛋白质输送到高尔基复合体,经高尔基复合体加工、浓缩,形成膜被分泌颗粒;④分泌颗粒聚集,其膜与顶部细胞膜融合,以出胞方式将分泌物释放出(图 2-20)。整个分泌过程所需的能量由线粒体供给。腺体分泌物稀薄,含酶丰富。

2. 糖蛋白分泌细胞 糖蛋白分泌细胞(glycoprotein-secretory cell)分泌糖蛋白,也称粘蛋白(mucoprotein, mucin)。细胞分泌的糖蛋白释放后,与水结合成粘液(mucus),覆盖在上皮游离面,起滑润和保护上皮的作用。糖蛋白分泌细胞多呈锥体形或柱状,胞质的大部分被粘原颗粒(mucinogen granule)充满,在 H-E 染色切片中,因颗粒被溶解而呈泡沫状或空泡状,核周胞质弱嗜碱性。胞核被挤到细胞基底部,常呈扁圆形。具有这些结构特点的细胞称粘液细胞(mucous cell)。电镜下,细胞基底部有较多粗面内质网和游离核糖体,高尔基复合体很发达,位于核上方。顶部胞质中含有很多膜被分泌颗粒。

糖蛋白分泌细胞的分泌过程是:在高尔基复合体内合成多糖,再在此处与粗面内质网合成的蛋白质结合成糖蛋白,然后形成分泌颗粒,聚集在细胞顶端,通过胞吐方式释放到细胞外。

3. 类固醇分泌细胞 类固醇分泌细胞(steroid-secretory cell)的分泌物为类固醇激素。细胞呈圆形或多边形,核圆,位于细胞中央,胞质内含大量小的脂滴,在 H-E 染色切片中,因脂滴被溶解使胞质呈泡沫状。这类细胞为内分泌细胞,电镜下胞质中只可见少量的粗面内质网和核糖体,滑面内质网丰富,核旁的高尔基复合体也发达,并可见许多管状嵴的线粒体。胞质中有许多含脂类的小泡,但没有分泌颗粒(图 2-21)

类固醇激素的合成是在滑面内质网和线粒体的酶共同参与下完成的,高尔基复合体

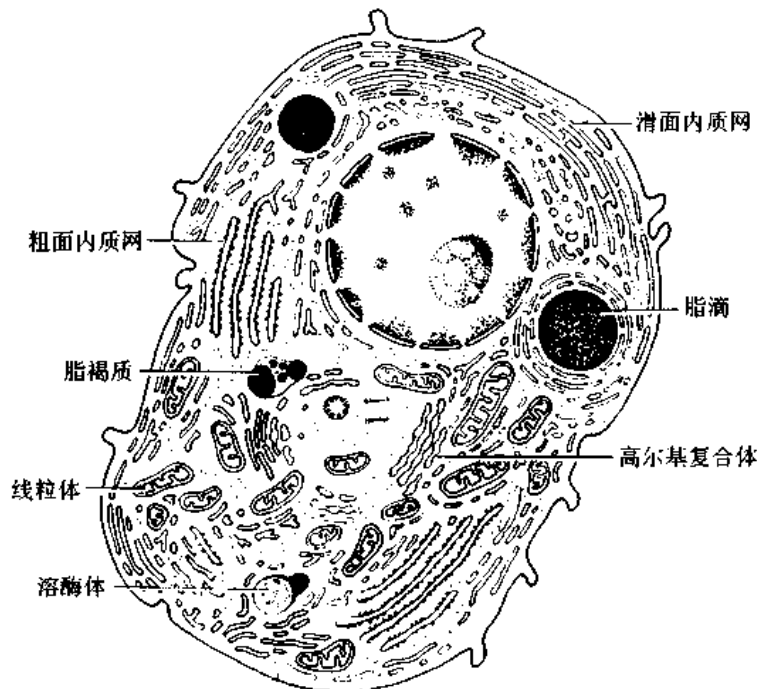


图 2-21 类固醇分泌细胞超微结构模式图

也与分泌物合成有关,但确实作用还不清楚。

4. 肽分泌细胞 肽分泌细胞(peptide-secretory cell)多为圆形、多边形或锥形,胞质着色浅。基部胞质内含大小不等的分泌颗粒,故又称基底颗粒细胞(basal granular cell)。H-E染色标本中颗粒不易辨认,但可被银盐或铬盐着色。这类细胞能产生胺,合成肽,属A-PUD细胞。电镜观察,细胞基部颗粒的大小、形状及电子致密度依细胞类型而各不相同。胞质含少量粗面内质网及高尔基复合体,滑面内质网及游离核糖体较丰富。细胞内肽的合成过程与合成蛋白质的细胞基本相同,胺可能在滑面内质网和高尔基复合体生成,分泌物以胞吐或分子渗出方式释放到细胞外。

三、上皮组织的更新和再生

上皮组织具有较强的再生能力。在正常情况下,上皮表面细胞也经常有死亡脱落现象,例如皮肤表皮及肠上皮细胞。上皮组织里存在少量幼稚细胞,这些细胞可以不断分裂增生,以更新补充衰老死亡的细胞,这是生理性再生。

此外,上皮组织还有较强的修复能力。当上皮组织发生炎症或创伤时,其周围未受损的上皮细胞能迅速增生,新生的细胞移向损伤表面,形成新的上皮,这是病理性再生。

专题讲座:缝隙连接

缝隙连接是Dewey和Barr于1962年用超薄切片法在狗小肠平滑肌组织中发现的一种细胞连接,当时称之为融合膜(nexus)。后来Revel和Karnovsky(1967)发现细胞外的标记物可以通过这个连接之间的区域,提出了缝隙连接(gap junction)这一名称。此后30余年间,许多人应用多种技术进行了广泛深入的研究。目前,已发现除成熟的骨骼肌细胞及血细胞之间没有这种连接外,在其他细胞,包括培养细胞中都存在缝隙连接。

(一) 结构

缝隙连接为一种相邻细胞膜之间接触面积较大的连接,细胞膜之间仅隔2nm的间隙。透射电镜观察,表明连接处两相邻细胞膜各呈两暗一明影像,间隔以两膜间2~4nm的缝隙。冰冻断裂研究证明,缝隙连接所在区域劈裂后的P面存在着由均一颗粒构成的规则晶格样结构,而在其互补的E面存在着与颗粒相对应的小凹。连接中颗粒的数量不一,小的缝隙连接仅含数个,大的可有上千个。这些颗粒的形状和结构通过超薄切片并结合重金属盐(如镉或钨)示踪以及分离的缝隙连接负染色标本可清楚地显示出来。颗粒的直径约6~8nm,呈规则的六角形排列。颗粒是缝隙连接的基本结构单位,称为连接小体(connexon)。Caspar(1977)用X-线衍射技术发现,每一个连接小体是由6个穿膜的镶嵌蛋白分子所围成,中央有直径为2nm的亲水小管(hydrophilic channel)。相邻细胞膜上的连接小体一一对应,小体中心的小管对接,构成了两细胞间的直接通道。两个相对的连接小体之间胞膜保持2nm的缝隙,并非完全闭合,缝隙连接即因此而得名。缝隙连接是细胞通讯(cell communication)的结构基础。因此,这种连接也称通讯连接(communication junction)。

构成连接小体亚单位的蛋白质称连接蛋白(connexin)。氨基酸组成分析表明,其中富有酸性氨基酸。据其氨基酸序列推测,连接蛋白可能在质膜中盘曲数个来回,每盘曲一

个来回即在细胞膜的内外表面形成一个袢。连接蛋白分子的氨基端和4个跨膜部分的氨基酸序列比较恒定,分子量多为30KD。不同组织的连接蛋白的羧基端则不尽相同,可能与组织的不同功能有关。

缝隙连接是动态的结构,连接小体的每一个亚单位与小体的长轴之间稍有倾斜,6个亚单位以相互滑动的方式开启或关闭管道。小体孔径的大小可受细胞膜电位,细胞内pH和 Ca^{2+} 浓度的调节。在某些细胞,膜电位低落可使通道关闭;pH下降或 Ca^{2+} 浓度升高均可通过改变连接蛋白的构象而使孔径变小,甚至关闭。其生物学意义可能是避免由于个别细胞受损或死亡而引起整片组织遭殃的一种保护性措施。将分离的细胞共同培养,数分钟之内细胞与细胞之间就形成缝隙连接,说明缝隙连接装置是细胞膜中早已存在的亚单位自我装配而成的。

(二) 功能

缝隙连接的功能除了使细胞牢固地连接外,主要是进行细胞间的通讯,因而对细胞的生命活动有很大影响。在细胞间物质交换,代谢协调,调节和控制细胞生长和分化以及在有电兴奋活动的组织内传递电信号等方面都起着重要作用。

小分子物质可以直接通过缝隙连接到达相邻的细胞内。通常把这种直接的联系称为偶联。其中一种为电偶联(electrical coupling)又称离子偶联(ionic coupling)。离子可自由通过缝隙连接,连接处电阻很低,而细胞膜的其他部分则电阻较高。将微电极插入有缝隙连接的邻近细胞中,给其中一个细胞电脉冲刺激,在相邻的另一个细胞内可测出相应的电位变化。这种电冲动的传导是快速的,不需要神经递质。在进行同步作用的器官或组织中,都存在这种连接方式。心脏由多达数百亿心肌细胞组成,心肌细胞的同步收缩和舒张活动与电偶联有密切关系。同样,肠平滑肌细胞的电偶联保证了肠蠕动的同步化。神经细胞之间的缝隙连接称电突触,电突触使兴奋从一个神经细胞到另一个神经细胞迅速传播,而不像化学性突触那样略有延迟。这对于既要有速度、又要有准确性的活动,是非常必要的。另一种类型的偶联称代谢偶联(metabolic coupling)。将小分子荧光物质注入一个细胞中,能很快地扩散到缝隙连接的邻近细胞内,其速度比透过细胞膜快。将不同分子量的荧光分子注入细胞,发现只有分子量小于1000~1500D的分子可在细胞间传送,这些物质的大小刚好小于连接小体的通道直径。如氨基酸,葡萄糖,核苷酸,维生素,激素及其他小分子物质均可借助缝隙连接为相邻细胞所共用,从而协调细胞的代谢活动。

胚胎发育期间,缝隙连接具有重要作用。从8细胞期到胚泡期,所有细胞间都是偶联的,既有电偶联也有代谢偶联。很可能在血液循环系统发育之前,通过代谢偶联分配营养物质,提供生长分化的调节分子,以保障胚的正常发育。但胚泡着床后,滋养层和内细胞团之间不再有代谢偶联,代谢偶联只存在于内细胞团细胞之间。这种内细胞团细胞之间相互偶联而与邻近细胞不偶联的现象称通讯分隔(communication compartment)。但滋养层细胞和内细胞团细胞间都是电偶联的。说明通讯分隔对细胞间通讯来说,只是部分受到局限。三胚层形成后,各个胚层是一个独立的通讯单位,而三胚层之间有电偶联。说明代谢不偶联的“胚层分隔”以电偶联的形式实现连接通讯。在组织器官分化期,发育中的胚胎细胞在不同的区域形成不同的结构,这种现象被称为发育分隔(developmental compartment)。分隔界限一旦形成,分隔内的细胞以及它们后代的发育命运就决定了,而且

不同于相邻分割的命运。有人将抗 27KDa 连接蛋白的抗体注入 8 细胞胚的一个细胞,结果封闭了细胞间的通道,并引起与被注射细胞发育命运相关的形态缺陷。

细胞间的通讯对于生长的控制亦有一定的作用。将正常细胞与转化细胞混合培养,并用 cAMP 调节机制诱导这两种细胞之间形成通道,结果转化细胞的生长受到限制。当封闭正常细胞与转化细胞之间的通道时,则转化细胞的生长失控复现。因而认为,细胞间的通道可能传递生长控制分子。近来注意到旺盛增殖的细胞间缝隙连接数量减少,如大鼠实验性肝部分切除后,局部再生肝细胞的缝隙连接减少,通讯功能降低。当再生肝组织达到一定体积,细胞增殖停止时,缝隙连接增多。说明缝隙连接将生长抑制信息从生长静止的细胞,传送给生长活跃的细胞,达到一定阈值时,后者停止生长;缝隙连接将生长刺激信息从生长活跃细胞,传输到邻近的细胞,使生长刺激信息分子在更大的细胞群体中分布,其浓度逐渐稀释,当水平低于阈值时,生长停止。

同样对动物和人肿瘤组织及培养的肿瘤细胞的缝隙连接通讯情况的观察,发现大多数肿瘤细胞的缝隙连接减少,通讯功能受阻。致癌剂佛波酯对缝隙连接通讯有抑制作用,使缝隙连接数目明显减少。细胞间的通讯抑制使癌变中的细胞失去周围正常细胞的生长调控作用,可能是癌变机制的一个重要环节。选择两种偶联率不同的正常细胞和转化细胞混合培养,他们之间的偶联率较低,转化细胞生长旺盛并形成很大的群落。当培养基中加入能使 cAMP 升高的药物,细胞间通讯增加,转化细胞的群落却明显减少。结果表明,肿瘤生长可以通过与正常细胞的连接通讯而受到阻抑,调控生长的因素很可能是通过缝隙连接传送的,从而开辟了促进肿瘤细胞和正常细胞间的连接通讯以治疗肿瘤的新途径。

参 考 文 献

1. Falk MM. , Biosynthesis and structural composition of gap junction intercellular membrane channels. *Eur J Cell Biol.* 2000,79(8):564-574
2. Kalimi GH. and Lo. CW. , Communication compartments in the gastrulating mouse embryo. *J. Cell Biol.* 1988,107:241-255
3. Locke D. , Gap junctions in normal and neoplastic mammary gland. *J. Pathol.* 1998,186(4):343-349. review
4. Plum A. , Hallas G. and Magin T. et al. , Unique and shared functions of different connexins in mice. *Curr. Biol.* 2000,10(18):1083-1091
5. Purnick PE. , Benjamin DC. and Verselis VK. et al. , Structure of the amino terminus of a gap junction protein. *Arch Biochem Biophys.* 2000,381(2):181-190
6. Revel JP. and Karnovsky MJ. , Hexagonal array of subunits in intercellular junctions between mouse heart and liver. *J. Cell Biol.* 1967 33:C7-C12
7. Warngard L. , Bager Y. and Kato Y. et al. , Mechanistical studies of the inhibition of intercellular communication by organochlorine compounds. , *Arch. Toxicol Suppl.* 1996,18:149-159
8. Yasui K. , Kada K. and Hojo M. et al. , Cell-to-cell interaction prevents cell death in cultured neonatal rat ventricular myocytes. *Cardiovasc Res.* 2000,48(1):68-76

(郭崇洁)

第三章 固有结缔组织

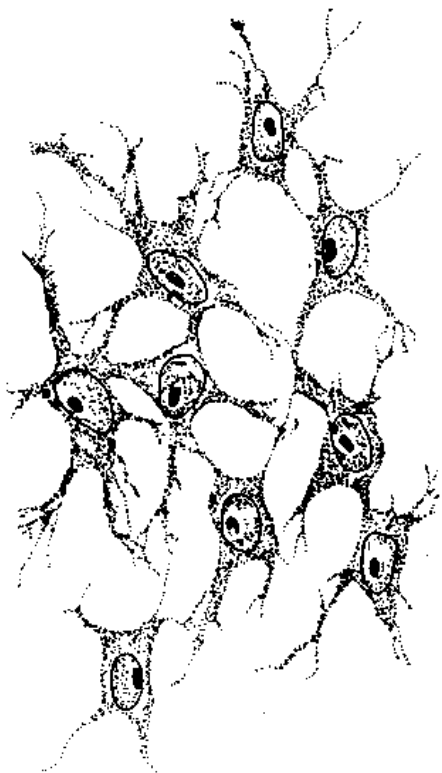


图 3-1 间充质

结缔组织(connective tissue)由细胞和大量细胞外基质(又称细胞间质)构成。结缔组织的细胞外基质,包括无定形的基质、细丝状的纤维和不断循环更新的组织液。细胞散居于细胞外基质内,分布无极性。广义的结缔组织包括液态的血液和淋巴、柔软的固有结缔组织和坚硬的软骨和骨。一般所说的结缔组织指固有结缔组织。结缔组织在体内广泛分布,具有连接、支持、营养、运输、保护等多种功能。

结缔组织均由胚胎时期的间充质(mesenchyme)发生而来。间充质由间充质细胞和无定形基质构成。间充质细胞呈星状,细胞间以突起相互连接成细胞网。细胞核大,核仁明显。胞质呈弱嗜碱性(图 3-1)。间充质细胞分化程度很低,有很强的分裂分化能力。在胚胎时期能分化成多种结缔组织细胞、内皮细胞和平滑肌细胞等。成体的结缔组织内仍保留少量未分化的间充质细胞。

本章讲述固有结缔组织(connective tissue proper),按其结构和功能的不同分为疏松结缔组织、致密结缔组织、脂肪组织和网状组织。

一、疏松结缔组织

疏松结缔组织(loose connective tissue)又称蜂窝组织(areolar tissue),其特点是细胞种类较多,纤维数量较少,排列稀疏。疏松结缔组织在体内广泛分布,位于器官之间、组织之间以至细胞之间,具有连接、支持、营养、防御、保护和修复等功能。

(一) 细胞

疏松结缔组织的细胞包括成纤维细胞、巨噬细胞、浆细胞、肥大细胞、脂肪细胞、未分化的间充质细胞。此外,血液中的白细胞,如中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞等在炎症反应时也可游走到结缔组织内。各类细胞的数量和分布随存在的部位和功能状态而不同。

1. 成纤维细胞 成纤维细胞(fibroblast)是疏松结缔组织的主要细胞。细胞扁平,多突起,胞核较大,扁卵圆形,染色质颗粒细小稀疏着色浅,核仁明显。胞质较丰富,呈弱嗜

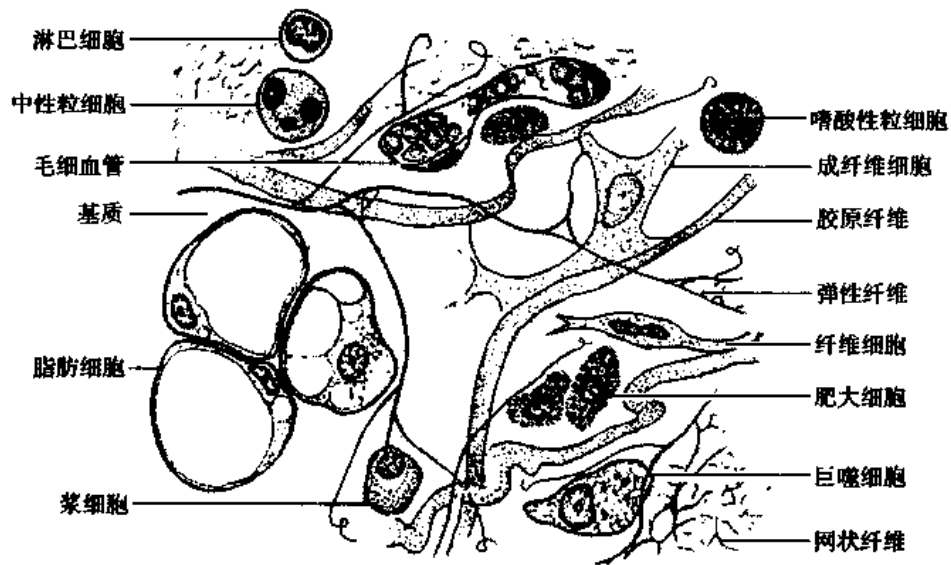


图 3-2 疏松结缔组织铺片模式图

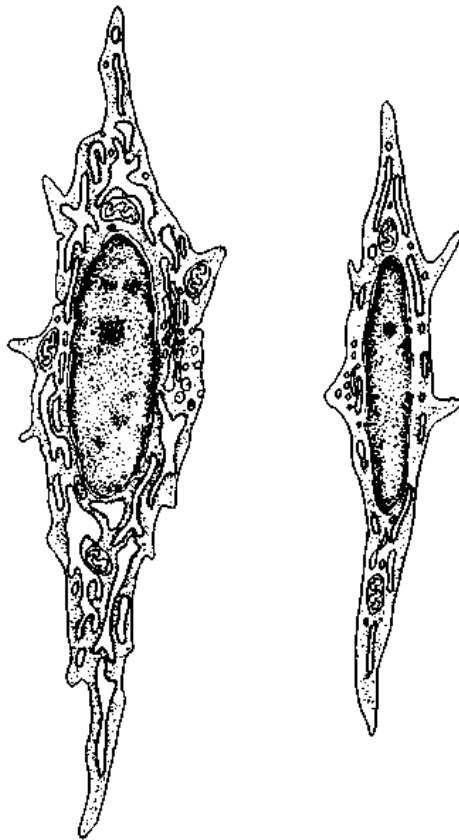


图 3-3 成纤维细胞(左)和纤维细胞(右)超微结构模式图

碱性(图 3-2)。电镜下,细胞表面有一些微绒毛和粗短突起、胞质内富于粗面内质网、游离的多核糖体和发达的高尔基复合体,表明该细胞合成蛋白质的功能旺盛(图 3-3,3-4)。

成纤维细胞功能处于静止状态时,称为纤维细胞(fibrocyte)(图 3-3)。细胞变小,呈长梭形。胞核小,呈长扁卵圆形,着色深。细胞质少,常呈嗜酸性。电镜下,胞质内粗面内质网少、高尔基复合体不发达。在一定条件下,如创伤修复,结缔组织再生时,纤维细胞又能再转变为成纤维细胞,合成和分泌细胞外的纤维和基质成分。

成纤维细胞既合成和分泌胶原蛋白和弹性蛋白,生成胶原纤维、网状纤维和弹性纤维,也合成和分泌基质的蛋白多糖和糖蛋白。其中,成纤维细胞形成胶原纤维的过程可分为三个阶段:首先,在粗面内质网内合成前胶原蛋白(procollagen)分子,转入高尔基复合体,在此加入糖基后分泌到细胞外;继而,在细胞外,前胶原蛋白分子在酶的作用下形成原胶原蛋白(tropocollagen)分子,经重排聚合,形成具有 64nm 周期横纹的胶原原纤维;最后,若干胶原原纤维由糖蛋白粘合成粗细不等的胶原纤维。

成人正常结缔组织的成纤维细胞很少分裂增生,但在结缔组织损伤时可见细胞分裂象,细胞增殖,继而形成新的胶原纤维和其他细胞外基质成分,使创伤愈合。

成纤维细胞常通过基质糖蛋白的介导附着在胶原纤维上。在趋化因子(如淋巴因子、补体等)的吸引下,成纤维细胞可作趋化性运动。成纤维细胞还有一定的吞噬异物颗粒和胶原蛋白的能力。

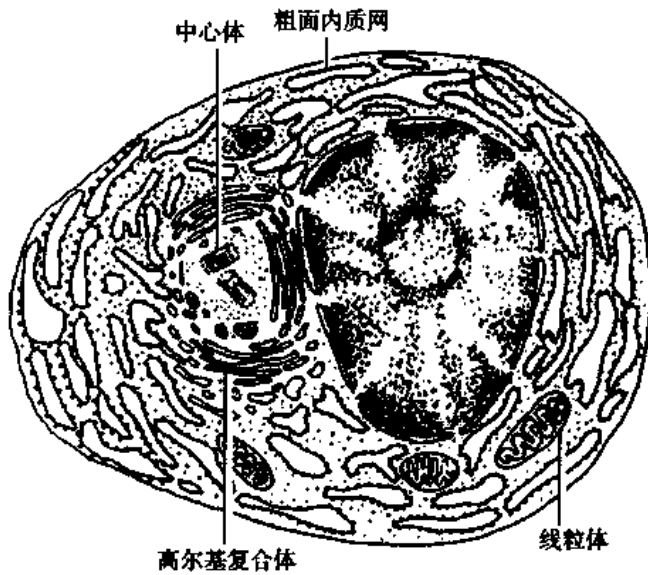


图 3-5 浆细胞超微结构模式图

2. 浆细胞 浆细胞(plasma cell)呈卵圆形或圆形。核圆形,多偏居细胞一侧,染色质成粗块状沿核膜内面呈辐射状排列。胞质丰富,呈嗜碱性,核旁有一浅染区(图 3-2)。电镜下,浆细胞表面平滑,仅见很少的微绒毛状突起。胞质内含有大量平行排列的粗面内质网和游离的多核糖体,有发达的高尔基复合体,中心体位于核旁浅染区内(图 3-5,3-6)。

浆细胞通常在疏松结缔组织内较少,而在病原菌或异性蛋白质易于入侵的部位如消化道、呼吸道固有层结缔组织内及慢性炎症部位较

多。浆细胞具有合成与分泌抗体(antibody)即免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)和多种细胞因子的功能,参与体液免疫应答和调节炎症反应。浆细胞来源于B淋巴细胞。在抗原的刺激下,B淋巴细胞激活、增殖,转变为浆细胞。成熟浆细胞为终末细胞,寿命较短,仅存活数天至数周,退化后被巨噬细胞吞噬清除。

3. 巨噬细胞 巨噬细胞(macrophage)是体内广泛存在的具有强大吞噬功能的细胞。细胞形态多样,随功能状态而改变,通常有钝圆形突起,功能活跃者,常伸出较长的伪足而形态不规则。胞核较小,卵圆形或肾形,多为偏心位,着色深,核仁不明显。胞质丰富,多呈嗜酸性,常含空泡和异物颗粒(图 3-2)。电镜下,细胞表面有许多皱褶、微绒毛和少数球形隆起。胞质内含大量初级溶酶体(primary lyso-

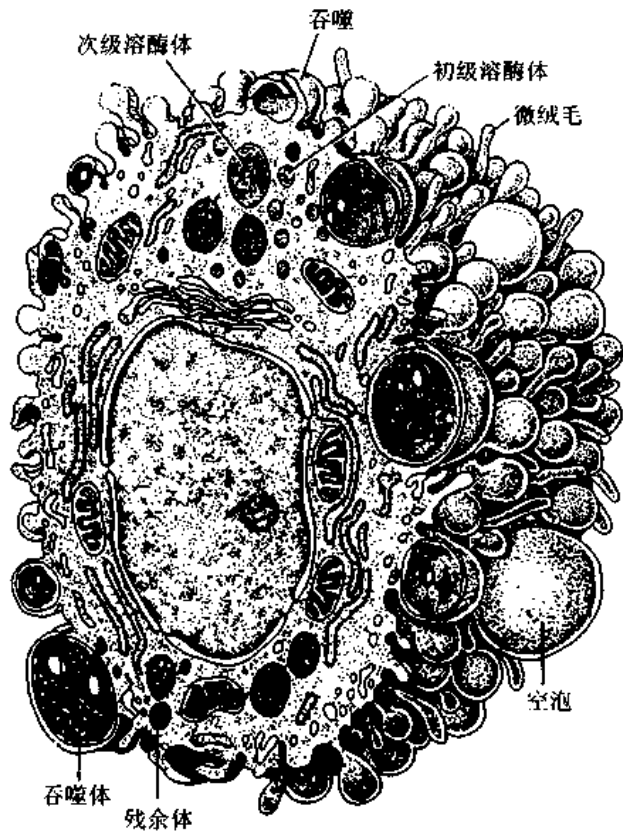


图 3-7 巨噬细胞超微结构立体模式图

some)、次级溶酶体(secondary lysosome)、吞噬体(phagosome)、吞饮小泡(phagocytic vacuole)和残余体。细胞膜附近有较多的微丝和微管(图 3-7,3-8)。

巨噬细胞是由血液内单核细胞穿出血管后分化而成。此时,细胞变大,线粒体及溶酶体增多,粘附和吞噬能力增强。在疏松结缔组织内的巨噬细胞又称为组织细胞(histiocyte),常沿纤维散在分布,在炎症和异物等刺激下活化成游走的巨噬细胞。在不同组织器官内的巨噬细胞存活时间不同,一般为 2 个月或更长。

巨噬细胞是机体内重要防御细胞,具有趋化运动、吞噬和清除异物及衰老死亡的细胞、分泌多种生物活性物质以及参与和调节机体免疫应答等功能。

(1)趋化运动:巨噬细胞可伸出伪足,沿某些化学物质的浓度梯度朝浓度高的部位定向移动,聚集到产生和释放这些化学物质的部位,这种特性称为趋化性(chemotaxis)。这类化学物质称为趋化因子(chemotactic factor),如补体 C5a、细菌的产物、炎症组织的变性蛋白质等。

(2)吞噬作用:巨噬细胞具有强大的吞噬能力,包括特异性吞噬作用和非特异性吞噬作用。特异性吞噬作用,是巨噬细胞通过识别因子,如抗体、补体和纤维粘连蛋白等,识别和粘附被吞噬物,如细菌、病毒、异物细胞和受伤细胞等,进而吞噬。因为巨噬细胞表面有各种识别因子受体,如抗体受体、补体受体和纤维粘连蛋白受体等。吞噬时,识别因子先包裹被吞噬物,巨噬细胞借表面受体与包裹被吞噬物的识别因子特异性结合,启动吞噬过程(图 3-9)。非特异性吞噬作用,是巨噬细胞不需要识别因子而直接识别和粘附被吞噬物,如碳粒、粉尘、衰老死亡的细胞和某些细菌,进而吞噬。巨噬细胞粘附被吞噬物后,伸出伪足,加以包围,进而摄入胞质而形成吞噬体或吞饮小泡。吞噬体和吞饮小泡与初级溶酶体融合,形成次级溶酶体,异物颗粒被溶酶体酶消化分解后,成为残余体(图 3-9)。

(3)分泌作用:巨噬细胞有活跃的分泌功能,能合成和分泌数十种生物活性物质,如溶菌酶(Lysozyme)等酶类、干扰素(interferon, INF)、肿瘤

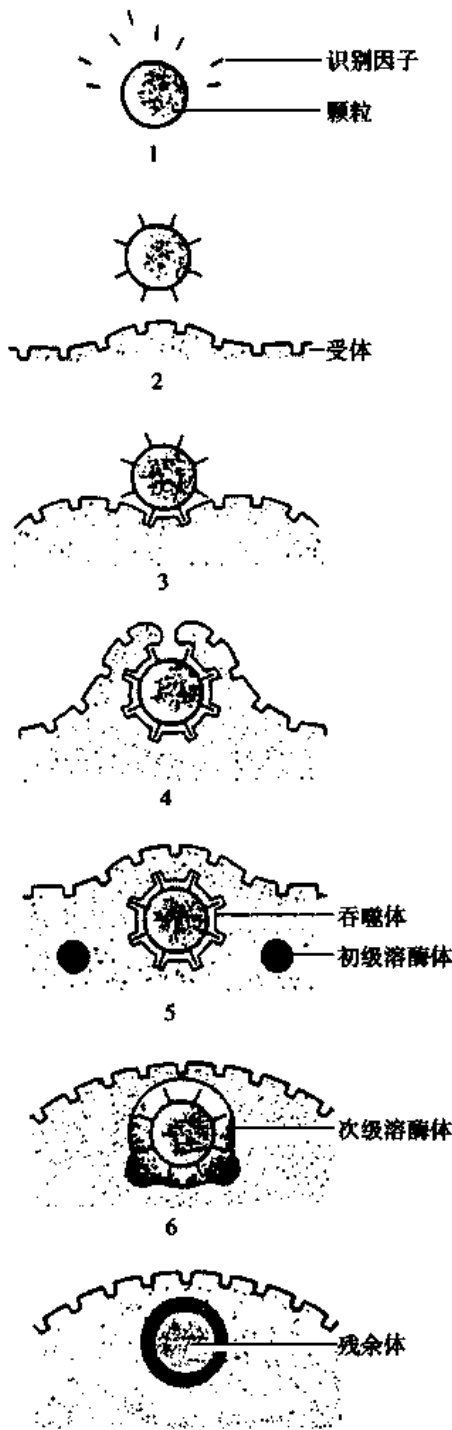


图 3-9 巨噬细胞吞噬过程示意图
1. 识别因子包裹颗粒 2. 识别与吸附
3. 摄入 4. 吞噬体形成 5. 与溶酶体融合 6. 杀灭与消化

坏死因子(tumour necrosis factor, TNF)、白细胞介素 I(interleukin 1, IL-1)和补体(complement)等,参与机体的防御功能。还能分泌血管生成因子、造血细胞集落刺激因子、血小板活化因子等,激活和调节有关细胞的功能活动。

(4)参与和调节免疫应答:巨噬细胞能捕捉、加工处理和呈递抗原。被巨噬细胞捕捉的抗原经加工处理后,与抗原呈递分子,即主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)的 II 类抗原基因产物结合并形成抗原-MHC II 类分子复合物,运输到巨噬细胞表面,进而呈递给淋巴细胞,启动淋巴细胞发生免疫应答。其次,巨噬细胞本身也是免疫效应细胞,活化的巨噬细胞能杀伤病原体和肿瘤细胞。此外,巨噬细胞分泌的某些生物活性物质如白细胞介素 I、干扰素和肿瘤坏死因子等也参与调节免疫应答。

4. 肥大细胞 肥大细胞(mast cell)较大,呈圆形或卵圆形。胞核小,圆形或卵圆形,多位于中央,染色质多分布在核的边缘。胞质内充满嗜碱性颗粒,内含组胺、肝素、嗜酸性粒细胞趋化因子等,呈异染性,易溶于水(图 3-2)。电镜下,颗粒大小不一,圆形或卵圆形,表面有单位膜包裹,内部结构常呈多样性,在深染的基质内含螺旋状或网格状晶体,或含细颗粒状物质(图 3-10)。肥大细胞分布很广,常沿小血管和小淋巴管分布。也存在于某些器官被膜、周围神经外膜和神经束膜结缔组织内。在身体易接触外界抗原的地方,如皮肤、呼吸道和消化道上皮下方的结缔组织内,肥大细胞特别多。

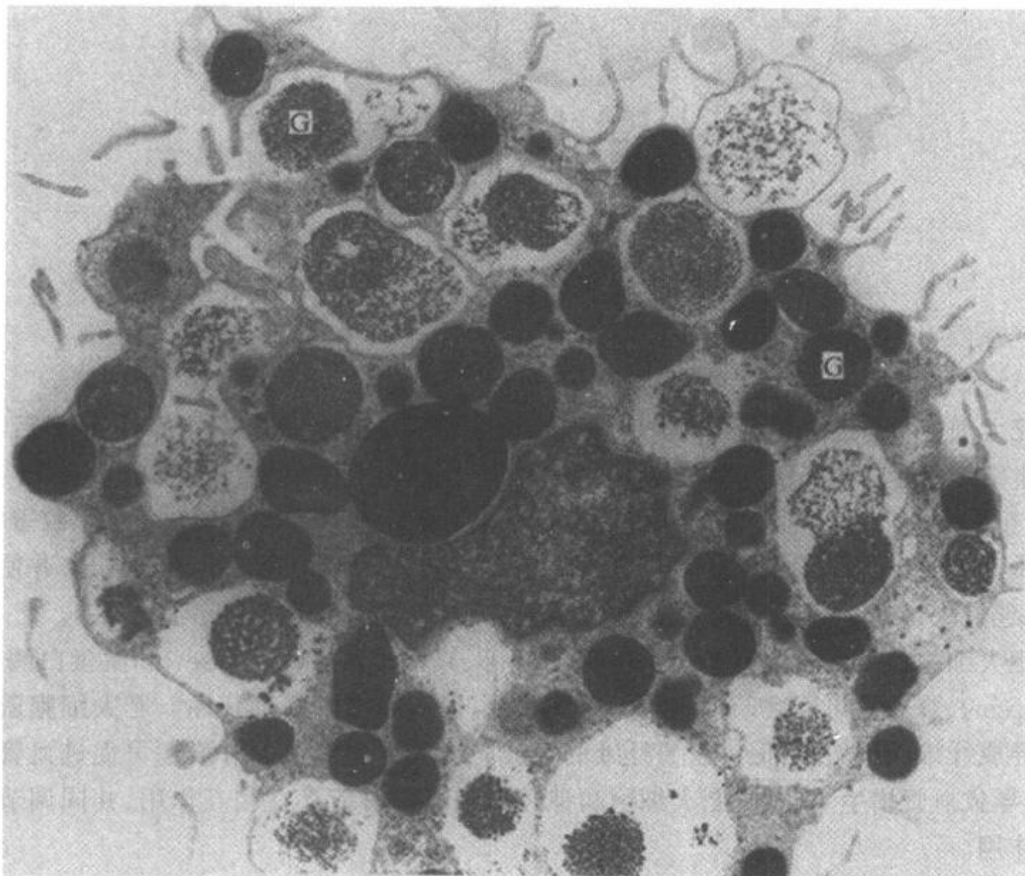


图 3-10 大鼠肥大细胞脱颗粒(G) ×10250
(同济医科大学阮幼冰教授供图)

肥大细胞合成和分泌多种细胞因子和多种生物活性物质,除参与过敏反应外,还具有多种生理功能。

肥大细胞受到刺激时,释放多种介质,可引起速发型过敏反应,如荨麻疹、哮喘、过敏性皮炎和过敏性休克等。这是因为,肥大细胞释放的组胺(histamine)和白三烯(leukotriene)可使微静脉和毛细血管扩张,通透性增加,血浆蛋白和液体溢出;使支气管平滑肌痉挛;释放的肝素(heparin)有抗凝血作用;释放的嗜酸性粒细胞趋化因子(ECF-A)可吸引嗜酸性粒细胞向过敏反应部位迁移。组胺、肝素和嗜酸性粒细胞趋化因子合成后贮存于颗粒内,并可迅速释放;白三烯则不贮存于颗粒内,其释放也比较迟缓(图 3-11)。

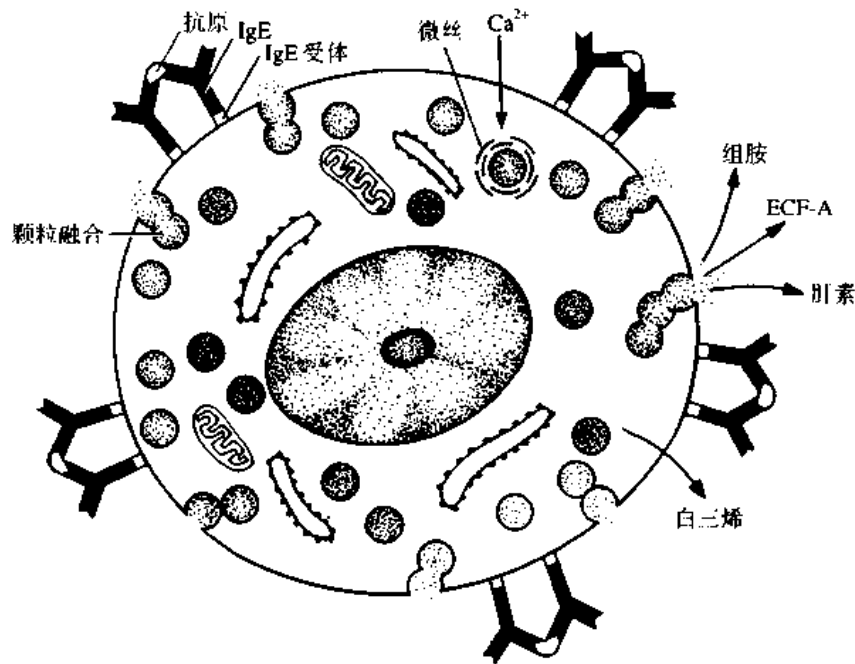


图 3-11 肥大细胞脱颗粒示意图

肥大细胞参与过敏反应的机制是:机体受过敏原(如花粉、某些药物等)的刺激后,浆细胞产生亲细胞性抗体 IgE。肥大细胞膜表面有 IgE 受体,正常人每个肥大细胞表面有 $10^5 \sim 10^6$ 个 IgE 受体。IgE 一旦与肥大细胞的 IgE 受体结合后,该机体即对该过敏原呈致敏状态。当机体再次接触小量相同的过敏原时,过敏原便可与肥大细胞表面的 IgE 结合,并使数个 IgE 联结起来,使肥大细胞激活而脱颗粒,释放介质,引起过敏反应(图 3-11,3-12)。

肥大细胞颗粒内还含有类胰蛋白酶(tryptase)、胃促胰酶(chymase)和糜蛋白酶(chymotrypsin),释放后可降解结缔组织的基质成分,促进基质的新陈代谢。肥大细胞激活后可诱导成纤维细胞增生,促进胶原纤维的合成。肥大细胞释放的肝素还可促进血管内皮迁移,导致血管增生。此外,肥大细胞和神经细胞之间可能存在相互作用,共同调节微环境的作用。

一般认为,肥大细胞的祖细胞来源于骨髓,经血流迁移到结缔组织内,发育为肥大细胞。组织内的肥大细胞可分裂增殖,其寿命数天至数月。

5. 脂肪细胞 脂肪细胞(fat cell)常沿血管分布,单个或成群存在。细胞体积大,常呈

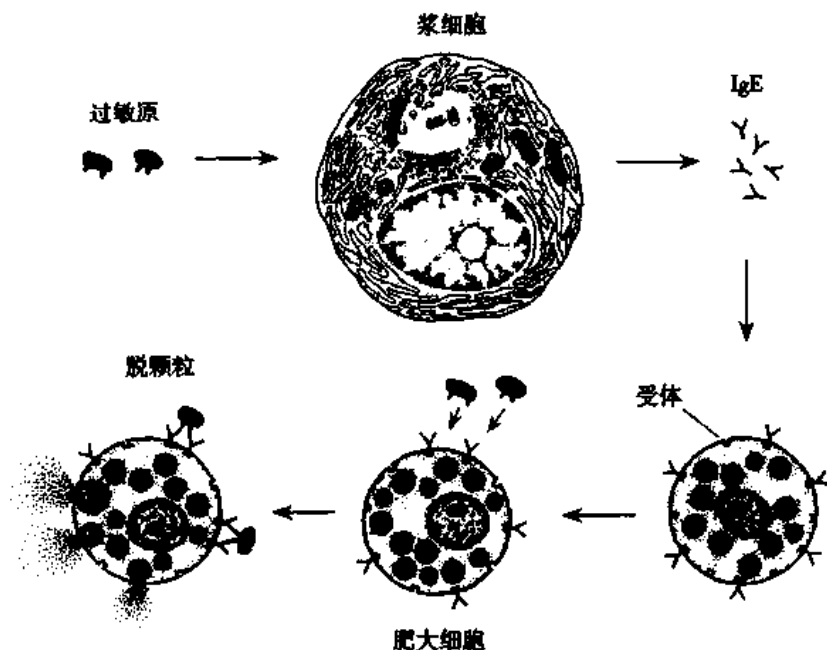


图 3-12 肥大细胞脱颗粒机制示意图

圆球形或相互挤压成多边形。细胞质和细胞核被一个大脂滴推挤到细胞周缘,成为很薄的一层包绕脂滴。核被挤压成扁圆形,位于细胞一侧。在 HE 标本中,脂滴被溶解,细胞呈空泡状(图 3-2,3-18)。脂肪细胞可合成和贮存脂肪、参与脂质代谢。

6. 未分化的间充质细胞 未分化的间充质细胞(undifferentiated mesenchymal cell)是保留在成体结缔组织内的一些较原始的细胞,它们保持着间充质细胞多向分化的潜能,在炎症及创伤修复时可增殖分化为成纤维细胞、脂肪细胞等。间充质细胞常分布在小血管,尤其是毛细血管周围,并能分化为新生血管壁的平滑肌和内皮细胞。

7. 白细胞 血液内的白细胞,受趋化因子的吸引,常以变形运动穿出毛细血管和微静脉壁,游走到疏松结缔组织内,行使其防御功能。疏松结缔组织内以中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞多见。

(二) 纤维

1. 胶原纤维 胶原纤维(collagenous fiber)在三种纤维中数量最多,新鲜时呈白色,有光泽,故又名白纤维。HE 染色切片中呈嗜酸性,着红色。纤维粗细不等,直径 1~20 μm ,呈波浪形,分支并互相交织成网(图 3-2)。胶原纤维的化学成分为 I 型和 III 型胶原蛋白。胶原蛋白(简称胶原, collagen)主要由成纤维细胞分泌。分泌到细胞外的胶原再聚合成直径 20~200nm 的胶原原纤维(collagenous fibril)。电镜下,胶原原纤维显明暗交替的周期性横纹,横纹周期约 64nm(图 3-13)。胶原原纤维藉少量粘合质粘结成胶原纤维(图 3-2)。胶原纤维的韧性大,抗拉力强。其所含胶原蛋白易被胃蛋白酶消化,水煮可被溶解,冷却后呈凝胶状。

2. 网状纤维 网状纤维(reticular fiber)较细,直径 0.2~1.0 μm ,分支多,交织成网(图 3-20)。网状纤维由 III 型胶原蛋白构成,常伴有其他类型胶原、蛋白多糖和糖蛋白。网状纤维也具有 64nm 周期性横纹。因纤维表面被覆有蛋白多糖和糖蛋白,故 PAS 反应

阳性, 并具嗜银性。用银染法, 网状纤维呈黑色, 故又称嗜银纤维(argyrophil fiber)。网状纤维水煮不溶解, 在稀酸中不膨胀, 具有一定弹性。网状纤维多分布在结缔组织与其他组织交界处, 如基膜的网板、肾小管和毛细血管周围。造血器官和内分泌腺中含有较多网状纤维, 构成微细的支架

3. 弹性纤维 弹性纤维(elastic fiber)的含量较胶原纤维少, 但在人体内的分布却很广。新鲜状态下呈黄色, 又名黄纤维。在 HE 染色切片中, 着色淡红, 不易与胶原纤维区分。但醛复红(aldehyde fuchsin)或地衣红(orcein)能将弹性纤维染成紫色或棕褐色。弹性纤维较细, 直行, 粗细不等(0.2~1.0 μm), 表面光滑, 断端常卷曲, 可有分支, 交织成网(图 3-2)。弹性纤维富于弹性而韧性差。电镜下, 弹性纤维的核心部分电子密度较低, 由均质的弹性蛋白组成, 外周覆盖电子密度较高的微原纤维。弹性蛋白(elastin)为不溶性蛋白, 在稀酸溶液中不分解。弹性蛋白分子藉共价键广泛交联成网, 能任意卷曲。在外力牵拉下, 卷曲的弹性蛋白分子伸展拉长; 除去外力后, 又回复为卷曲状态(图 3-14)。微原纤维(microfibril)主要由较大的原纤维蛋白(fibrillin)构成, 直径 10~12nm。在日光暴晒下, 皮肤内的微原纤维网断裂, 导致皮肤产生皱纹和失去弹性。

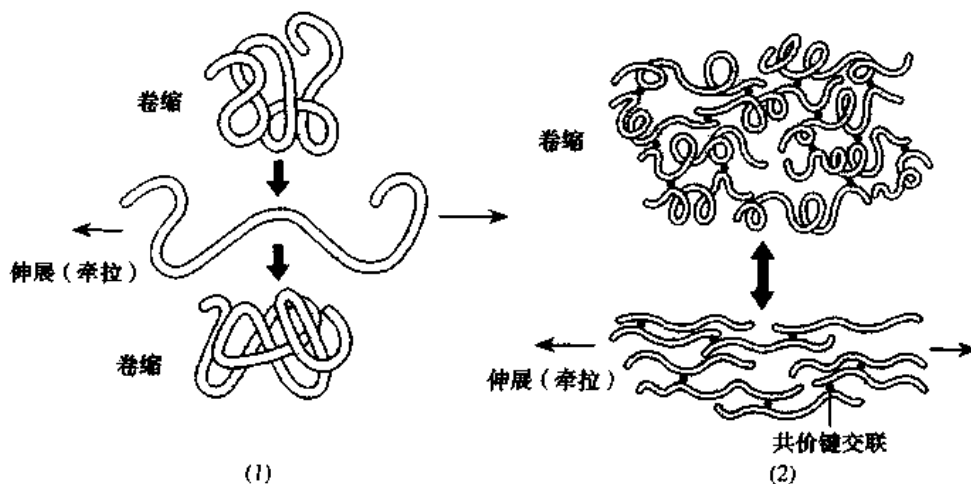


图 3-14 伸缩状态下弹性蛋白的构型
(1)单个弹性蛋白分子 (2)共价键交联的弹性蛋白分子

弹性纤维与胶原纤维混合交织在一起, 使疏松结缔组织既有弹性又有韧性, 有利于所在器官和组织保持形态和位置的相对恒定, 又具有一定的可变性。

(三) 基质

基质(ground substance)是由水化的生物大分子构成的无定形胶状物, 有一定粘性。这些生物大分子包括蛋白多糖和糖蛋白。

1. 蛋白多糖 蛋白多糖(proteoglycan)为基质的主要成分, 是由蛋白质与多糖分子结合成的大分子复合物。多糖部分为氨基己糖多糖, 又称糖胺多糖(glycosaminoglycan, GAG), 主要分硫酸化和非硫酸化两种类型。前一类型有硫酸软骨素 A、C(chondroitin sulfate A、C)、硫酸角质素(keratin sulfate)、硫酸乙酰肝素(heparan sulfate)和硫酸皮肤素(dermatan sulfate)等; 后一类型为透明质酸(hyaluronic acid)。自然状态的透明质酸是曲折盘绕的长链大分子, 拉直可长达 25 μm , 它构成蛋白多糖复合物的主干, 其他糖胺多糖

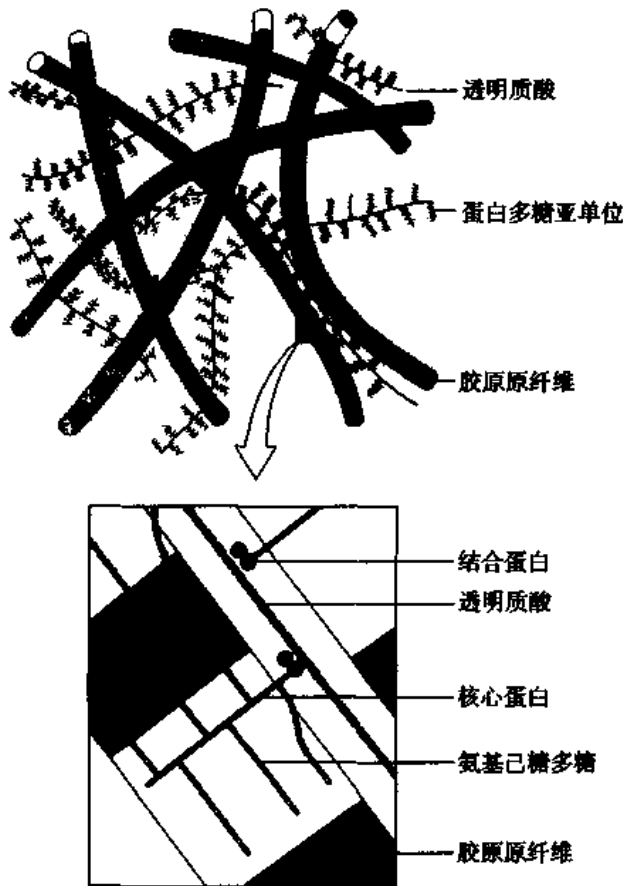


图 3-15 蛋白多糖聚合体及分子筛模式图

结缔组织细胞周围,在细胞识别、粘附、迁移和增殖中起重要作用;层粘连蛋白(laminin, LN)主要由基膜上方的上皮细胞和内皮细胞等合成,参与上皮细胞与基膜基板的粘附;软骨粘连蛋白(chondronectin, ChN)主要存在于软骨内,介导软骨细胞与Ⅱ型胶原的粘附,

则与蛋白质(核心蛋白)结合,成为以蛋白质为核心的蛋白多糖亚单位,后者再通过结合蛋白结合在透明质酸长链分子上,形成蛋白多糖聚合体,是人体内分子量最巨大的成分(图 3-15)。蛋白多糖聚合体的立体构型形成有许多微细孔隙的分子筛,小于孔隙的水和营养物、代谢产物、激素、气体分子等可以通过,大于孔隙的大分子物质、细菌和肿瘤细胞等不能通过,使基质成为限制细菌等有害物质扩散的防御屏障(图 3-15)。溶血性链球菌和癌细胞等能产生透明质酸酶,破坏基质的防御屏障,因而可以浸润扩散。

2. 糖蛋白 糖蛋白(glycoprotein)是基质内另一类重要的生物大分子,其主要成分是蛋白质。已经从基质内分离出多种糖蛋白,主要有纤维粘连蛋白、层粘连蛋白和软骨粘连蛋白等。纤维粘连蛋白(fibronectin, FN)是成纤维细胞和某些上皮细胞合成的糖蛋白,存在于胶原纤维和许多

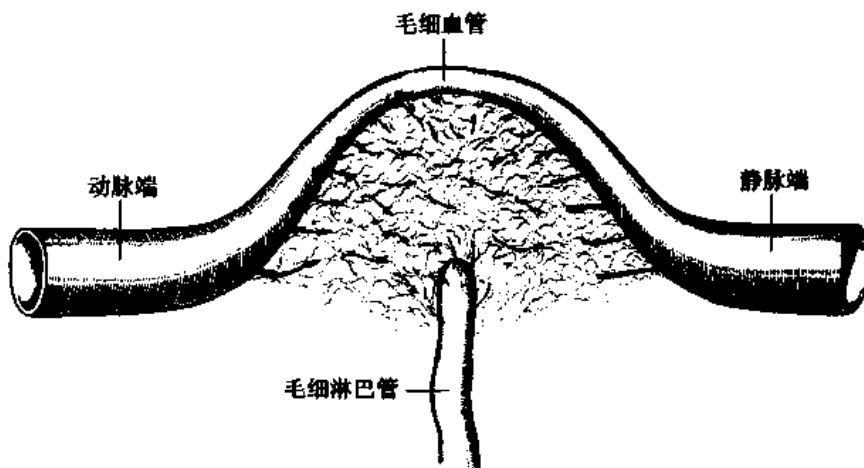


图 3-16 组织液形成示意图

并与Ⅱ型胶原等形成复合物构成软骨基质。

3. 组织液 在毛细血管动脉端,血压高于血浆渗透压,溶解有电解质、单糖、气体分子等小分子的水通过毛细血管,渗入基质内,成为组织液(tissue fluid)。在毛细血管静脉端,血压低于血浆渗透压,大部分组织液又通过毛细血管壁回到血液中,小部分组织液则进入毛细淋巴管成为淋巴液,最后回流入血液(图 3-16)。组织液不断更新,有利于血液与组织细胞进行物质交换,成为组织和细胞赖以生存的内环境。当组织液的产生和回收失去平衡时,或机体电解质和蛋白质代谢发生障碍时,基质中的组织液含量可增多或减少,导致组织水肿或脱水。

二、致密结缔组织

致密结缔组织(dense connective tissue)是一种以纤维为主要成分的固有结缔组织,纤维粗大,排列致密,以支持和连接为其主要功能。根据纤维的性质和排列方式,可区分为以下几种类型。

(一) 规则致密结缔组织

规则致密结缔组织(dense regular connective tissue)主要构成肌腱和腱膜,使骨骼肌附于骨上。其大量密集的胶原纤维顺着受力的方向平行排列成束。细胞很少,位于纤维束之间。细胞成分主要是腱细胞,是一种形态特殊的成纤维细胞,胞体伸出多个薄翼状突起插入纤维束之间,胞核扁椭圆形,着色深(图 3-17)。

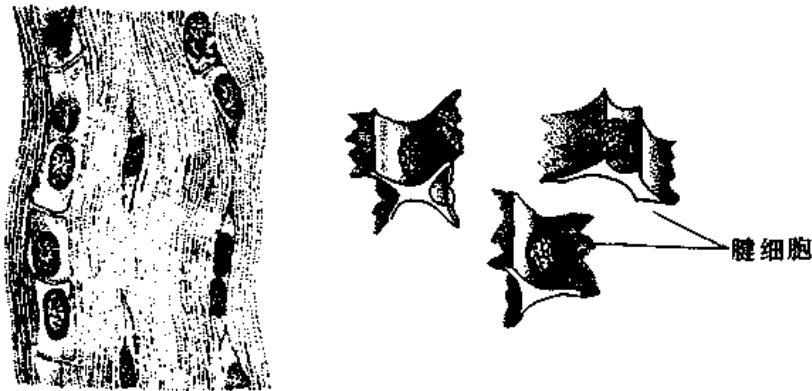


图 3-17 肌腱与腱细胞

(二) 不规则致密结缔组织

不规则致密结缔组织(dense irregular connective tissue)见于真皮、硬脑膜、巩膜及许多器官的被膜等,其特点是方向不一的粗大的胶原纤维彼此交织成致密的板层结构,纤维之间含少量基质和成纤维细胞。

(三) 弹性组织

弹性组织(elastic tissue)是以弹性纤维为主的致密结缔组织。弹性纤维间的空隙内有细的胶原纤维。粗大的弹性纤维或平行排列成束,如项韧带和黄韧带,以适应脊柱运动;或编织成膜状,如弹性动脉中膜的弹性膜,以缓冲血流压力。

机体内还有一些部位的结缔组织,纤维细密,细胞种类和数量较多,常称为细密结缔

组织,如消化道和呼吸道粘膜的结缔组织。

三、脂肪组织

脂肪组织(adipose tissue)主要由大量群集的脂肪细胞构成,由疏松结缔组织分隔成小叶(图 3-18)。根据脂肪细胞结构和功能的不同,脂肪组织分为两类。

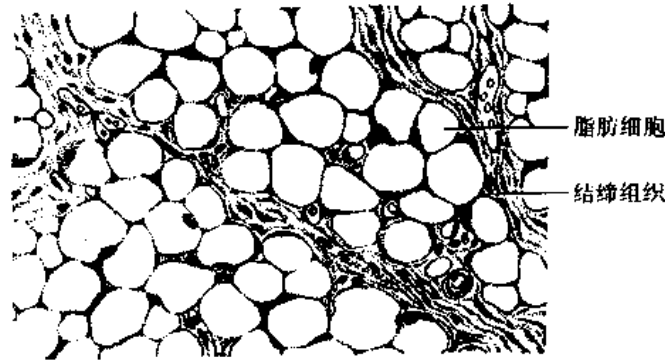


图 3-18 脂肪细胞

(一) 白(黄)色脂肪组织

白(黄)色脂肪组织(white adipose tissue)为通常所说的脂肪组织。在人呈黄色,在某些哺乳动物呈白色,脂肪细胞中央有一大脂滴,胞质呈薄层,位于细胞周缘,包绕脂滴。胞核扁圆形,被脂滴推挤到细胞一侧,连同部分胞质呈新月形,在 HE 切片上,脂滴被溶解成一大空泡。这种脂肪细胞称为单泡脂肪细胞(图 3-19)。

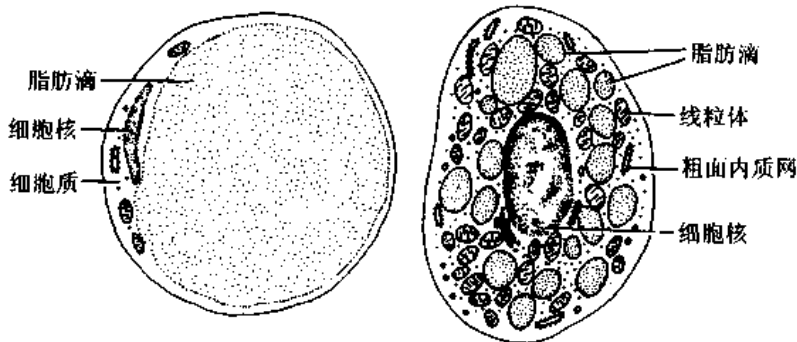


图 3-19 单泡脂肪细胞和多泡脂肪细胞超微结构模式图

黄色脂肪组织主要分布在皮下、网膜和系膜等处,是体内最大的储能库,具有产生热量、维持体温、缓冲、保护和支持填充等作用。

(二) 棕色脂肪组织

棕色脂肪组织(brown adipose tissue)呈棕色,其特点是组织中有丰富的毛细血管,脂肪细胞内散在许多小脂滴,线粒体大而丰富,核圆形,位于细胞中央。这种脂肪细胞称为多泡脂肪细胞(图 3-19)。

棕色脂肪组织在成人极少,新生儿及冬眠动物较多,在新生儿主要分布在肩胛间区、腋窝及颈后部等处。棕色脂肪组织的主要功能是,在寒冷的刺激下,棕色脂肪细胞内的脂

类分解、氧化,产生大量热能。

四、网状组织

网状组织 (reticular tissue) 是造血器官和淋巴器官的基本组成成分,由网状细胞 (reticular cell)、网状纤维和基质构成。网状细胞是有突起的星状细胞,相邻细胞的突起相互连接成网 (图 3-20)。胞核较大,圆或卵圆形,着色浅,常见 1~2 个核仁。胞质较多,粗面内质网较丰富。

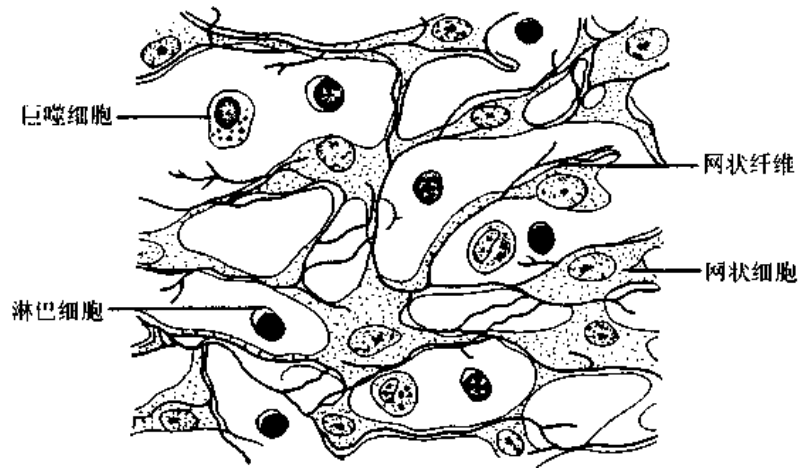


图 3-20 网状组织

网状纤维由网状细胞产生。网状纤维有分支,交错连接成网,并可深陷于网状细胞的胞体和突起内,成为网状细胞依附的支架。网状组织为淋巴细胞发育和血细胞发生提供适宜的微环境。

(刘能保)

专题讲座:结缔组织基质的研究进展

近年关于细胞外基质的分子生物学和细胞生物学研究进展很快。大量实验证明,细胞外基质的成分极其复杂、多样,并具有十分重要的生物学功能。细胞外基质与细胞相互影响,相互依存,并能结合许多生长因子和激素,给细胞提供众多信号,调节细胞功能,影响细胞的形态结构,调控细胞的迁移、增殖、分化、代谢等。此外,细胞外基质还与许多病理过程有关,如胶原病、心血管病、骨关节病、糖尿病、老年病以及肿瘤转移等。结缔组织的细胞外基质包括纤维和基质两部分,分别称为结缔组织纤维和结缔组织基质。现介绍结缔组织基质的某些研究进展。

结缔组织基质是由水化的生物大分子构成的无定形胶状物,这些生物大分子包括蛋白多糖和糖蛋白,前者又称为蛋白多糖,后者又称为结构性糖蛋白。

(一) 蛋白多糖

蛋白多糖又称蛋白聚糖,由两种成分构成,即糖胺多糖(又称糖胺聚糖)和蛋白质,以前者为主要成分。糖胺多糖(glycosaminoglycan, GAG)为氨基己糖多糖,过去亦称为粘多糖(mucopolysaccharide),有两种主要类型:硫酸化糖胺多糖,包括硫酸皮肤素(dermatan

sulfate)、硫酸乙酰肝素(heparan sulfate)、肝素(heparin)、硫酸软骨素(chondroitin sulfate)和硫酸角质素(keratan sulfate);非硫酸化糖胺多糖主要包括透明质酸(hyaluronic acid, HA)。氨基己糖多糖是一种线状直链多糖,都是以特征性的双糖为重复单位聚合起来的长链化合物,而且双糖的基本单位中,总是一个为氨基己糖(乙酰化及不同程度硫酸化, N-乙酰氨基葡萄糖或 N-乙酰氨基半乳糖);另一个为己糖醛酸(D-葡萄糖醛酸或 L-艾杜糖醛酸)或半乳糖。这两种单糖之间以 1,3(或 1,4)O-糖苷键连接成大分子多糖化合物。由于这些多糖均含有不少羟基、羧基和硫酸基等多聚阴离子,故又称酸性氨基己糖多糖(旧称酸性粘多糖),更确切地说可称为多阴离子氨基己糖多糖(polyanionic glycosaminoglycan)。与硫酸化的 GAG 不同,透明质酸是由 25000 个非硫酸化双糖单位规律的重复序列构成的长链大分子,分子量约 10^6 Da,其伸展长度约为 $25\mu\text{m}$ 。某些蛋白,如可聚蛋白多糖聚合体中的连接蛋白和细胞表面的 HA 受体蛋白,可通过特异的非共价键与 HA 结合。在有些组织中,HA 是细胞外基质中主要的结构大分子,但在胚胎发育的早期和组织分化之前,HA 很少或不与蛋白多糖结合,而形成较大的水化空间,有利于细胞的迁移和分化。硫酸化的氨基己糖多糖均在高尔基复合体合成,而透明质酸的合成则不同,是在质膜的内表面合成,合成之后直接被排入细胞外基质。这种不同的合成部位和机制,可以防止它们在细胞内发生相互作用。而当它们都离开细胞后,即可在细胞外基质中相互结合形成大分子的聚合体。

蛋白多糖是蛋白分子和糖胺多糖链以共价键结合成的复合物,广泛分布于细胞外基质中(尤其在软骨组织、固有结缔组织),既有粘性又有弹性,起着维持组织的充盈和抗挤压的作用。近年来的研究证实,蛋白多糖不仅分布于细胞外基质,而且还存在于细胞表面、细胞内分泌颗粒及细胞核中。其中大多数蛋白多糖的多糖部分远远超过蛋白部分,占蛋白多糖重量的 80%~90%。不同的蛋白多糖具有不同的核心蛋白和种类、数量不同的氨基己糖多糖。一种蛋白多糖亦可含数种不同的氨基己糖多糖。此外,蛋白与多糖这两种成分又各显组织特异性。目前,按 Kjelleen 和 Lindahl 提出的分类法将蛋白多糖分为细胞外间质蛋白多糖、基底膜蛋白多糖、细胞表面蛋白多糖和细胞内蛋白多糖。本文仅介绍细胞外间质蛋白多糖。细胞外间质蛋白多糖又区分为大分子间质蛋白多糖和小分子间质蛋白多糖。

大分子间质蛋白多糖包括 HA 以及能与 HA 特异性结合的软骨基质可聚蛋白多糖、结缔组织多能蛋白多糖等。

软骨基质可聚蛋白多糖(aggreacan),其核心蛋白由 2124 个氨基酸残基组成,其中包含 8 个不同的结构域,第 1、3、8 结构域为球状结构域,称为 G1、G2、G3。G1 结构域为可聚蛋白多糖与透明质酸结合的结构域,通过连接蛋白(LP)使可聚蛋白多糖与 HA 结合。LP 是一种小分子量(4.0 万~4.8 万)糖蛋白。这样在软骨基质内,可聚蛋白多糖则常通过非共价键的方式结合在一条曲折盘绕的透明质酸长链分子上,形成分子量巨大的可聚蛋白多糖聚合体。

结缔组织多能蛋白多糖(versican)也可与 HA 及 LP 结合成稳定的集聚体,如血管壁的多能蛋白多糖。与软骨基质可聚蛋白多糖相似,亦具有抗压作用,从而在不断承受血流冲击时维持血管的正常结构和功能。

细胞外小分子间质蛋白多糖是具有小的同源核心蛋白及 1~2 条糖胺多糖链(CS 或 CS 与 KS)的蛋白多糖,包括饰胶蛋白多糖(decorin)、双链蛋白多糖(biglycan),以及在功能上与饰胶蛋白多糖相似的纤调蛋白多糖和光蛋白多糖(lumican)。饰胶蛋白多糖是广泛分布在结缔组织的一种小分子蛋白多糖,能与其他细胞外基质大分子特异性结合,抑制由它们介导的细胞粘附作用,还能调节细胞的增殖。光蛋白多糖在体外可与胶原结合,抑制胶原原纤维的形成。在组织中,它们定位在胶原原纤维的 a 带和 c 带,从而调节胶原纤维的生长和在细胞外基质中的组装。

此外,仍有许多新的蛋白多糖在不断地发现,如纤维调节蛋白[聚糖](fibromodulin),神经(蛋白)聚糖(neurocan),等等。

(二) 结构性糖蛋白

结构性糖蛋白(structural glycoprotein)是指除了胶原蛋白、弹性蛋白这类纤维性糖蛋白之外,以蛋白为主并附有多糖的一类生物大分子,附着的多糖是分支多糖,而不是由氨基己糖的双糖形成的不分支的线状多糖。这类糖蛋白亦是基质中十分重要的生物大分子,其主要功能是维持细胞的粘附,还可与胶原和蛋白多糖结合粘附,故又称为结构性粘附糖蛋白。细胞外基质和基膜的结构性粘附糖蛋白在细胞识别、粘附、迁移和增殖中起着重要的作用。胚胎时期,组织和器官的发育和形态发生以及成体伤口的愈合都有赖于细胞外基质结构性粘附糖蛋白的作用。它们在分子生物学、分子病理学及免疫学方面的意义正日益受到广泛重视,成为分子生物学研究的新热点。这类糖蛋白多达数十种,目前对其认识还很有限,现就主要的基质糖蛋白简述如下:

1. 纤维粘连蛋白

纤维粘连蛋白(fibronectin, FN)是一种大分子糖蛋白,在体内分布很广泛。现已公认,各种来源的 FN 的一级结构由 I、II、III 型,3 种不同类型的内在序列同源结构(internal sequence homologies)重复出现而构成。一个 FN 分子重复出现 12 个 I 型同源结构,2 个 II 型同源结构,III 型同源结构最多,至少有 16 个。I 型和 II 型富含二硫键,III 型不含二硫键。不同组织的纤维粘连蛋白的分子结构亚单位不尽相同但很相似,其肽链均由一些重复的氨基酸序列构成若干抗蛋白水解酶的球形结构域,其间由对蛋白酶敏感的肽段连接。每个球形结构域可分别与不同的大分子或细胞结合,从而使纤维粘连蛋白成为多功能分子。除与细胞结合外, FN 可与二十多种生物活性物质结合,如胶原、肌动蛋白、凝血因子 VIIa、纤维蛋白、DNA 以及其他某些糖蛋白,如凝血酶应答蛋白、粘蛋白、肝素、细胞外粘连蛋白等。 FN 有三种存在形式,即血浆 FN、细胞表面 FN 和基质 FN。①血浆 FN 能促进血凝、创伤愈合和细胞吞噬作用。创伤时,能与其他纤维蛋白结合,吸引成纤维细胞、平滑肌细胞和内皮细胞向伤口迁移,形成肉芽,渐次纤维化成疤痕,并刺激上皮增生修复伤口。在炎症时,又能吸引中性粒细胞、巨噬细胞等至炎症部位行使免疫应答。血浆 FN 来自肝细胞和血管内皮细胞。②细胞表面 FN 是寡聚体,通过与细胞表面受体结合,能瞬时粘附于细胞表面,与细胞骨架相连。③基质 FN 为高度难溶的纤维性多聚体,存在于细胞外基质中,主要由成纤维细胞产生。此外,软骨细胞、星形胶质细胞、施万细胞、内皮细胞、巨噬细胞、多形核白细胞等亦能产生。

2. 层粘连蛋白

层粘连蛋白(laminin, LN)的分子结构独特,是一种分子量 950kD 的糖蛋白,含糖 15%~20%,是由一条重链(A 链)及两条轻链(B₁及 B₂链)构成的三聚体,呈不对称的十字形结构,有三条短臂和一条长臂。体内有 7 种一级结构不同的 LN 分子(LN1~LN7)。最主要的是 FN1,一种钙依赖性的、自行组装并能与多种细胞外基质成分进行结合的蛋白质分子。每一短臂由 2~3 个球区及短杆区构成,长臂末端为一较大的球区。A 链的近 N 端部分形成一条短臂;B₁及 B₂链近 N 端肽链亦各形成一个短臂;B₁及 B₂链近 C 端肽链与 A 链共同形成长臂的杆区。在十字交叉处二硫键十分丰富。LN 亦是由多个结构域构成的多功能分子,具有与Ⅳ型胶原、制动素、硫酸乙酰肝素、肝素、半乳糖脑硫酯及神经节苷脂等分子结合的部位,并能与上皮细胞、内皮细胞、神经细胞、肌细胞及多种肿瘤细胞相结合。LN 是基膜的主要成分,在长臂及短臂上有多个与Ⅳ型胶原结合的部分。LN 与Ⅳ型胶原、着位素及硫酸乙酰肝素的结合对于基膜的构成和功能具有重要意义,专一地介导细胞与Ⅳ型胶原粘连并影响上皮细胞的形态和功能。近年来还发现 LN5 能与锚着原纤维的Ⅵ型胶原相互作用成为半桥粒与锚着原纤维之间的细丝。通过半桥粒的整合素, LN5 又与细胞表面连接,并有助于基膜的装配和稳定。LN 对神经元突起以及间充质源性细胞的突起的生长、伸展,肿瘤细胞的生长和机体的免疫功能都有一定的影响,并常和制动素紧密联系,共同发挥作用。最新的研究发现,基质内特殊的金属蛋白酶能促进 LN 的裂解,触发细胞的能动性,诱导细胞的迁移。

合成 LN 的细胞主要是基膜上方的上皮细胞和内皮细胞、被基膜包绕的肌细胞、施万细胞以及垂体细胞等。不同来源的 LN,结构也不完全相同,并具有功能的差异。

3. 粘蛋白

粘蛋白(entactin)是一种硫酸化的糖蛋白,是基膜中一种重要的基质蛋白成分,分子量 158 kD。其氨基酸序列与上皮细胞生长因子前体相似,分子呈不对称的哑铃状。粘蛋白在基膜结构与 LN 具有特殊紧密的结合关系。粘蛋白与胶原蛋白之间也有着特殊的结合能力,特别是将 LN 与胶原蛋白结合在一起形成基膜的基本结构形式。粘蛋白与细胞生长、分化、粘附、迁移等都有极为密切的关系。此外,粘蛋白在血管形成、损伤修复、细胞粘附与迁移、肝纤维化的发生以及肿瘤细胞的外向侵袭等过程中都具有重要作用。在胚泡植入和胎盘形成中,在滋养层细胞与子宫内膜基质的相互作用中亦具有重要意义。

4. 细胞外粘连蛋白

细胞外粘连蛋白(vitronectin, VN)是一种多功能粘附性糖蛋白,也有人译为亲玻粘连蛋白或副纤维粘连蛋白,分子量 70kD,可促成凝血、调节免疫系统、溶解纤维蛋白、介导血小板与血管壁的相互作用和调节破骨细胞的溶骨作用。内皮细胞和成纤维细胞可能是产生 VN 的主要细胞。最近还发现, VN 和骨粘连蛋白之间的相互作用能调节内皮细胞的粘附,从而可调节内皮细胞在血管生成期间的功能。

5. 腱蛋白

腱蛋白(tenacin, TN)是组织发育和修复时表达的一种细胞外基质糖蛋白,分子量 1000Da,分子中有 6 条相同或相似的多肽链,由二硫键连接,从中央辐射出去。每一条多肽链均由若干种氨基酸构成重复序列,并折叠成许多功能不同的区域,分别与细胞表面多

种整合素和其他基质成分结合。TN 在胚胎发生、发育期增加,而在成体组织则减少或消失。在肿瘤发生和损伤修复时也可增加,在引导细胞迁移中起着重要作用。最近还发现 TN 有拮抗 FN 的作用,能干扰依赖 FN 的细胞附着和活化,并可作为一种细胞外基质免疫抑制蛋白影响 T 细胞的活化和增殖。

6. 粗纤维调节素

粗纤维调节素(undulin)是一种与胶原纤维相关的细胞外基质糖蛋白,其大多数氨基酸序列与 XIV 型胶原相同,分子量为 650kD,由三条链组成。它与 I、III 型胶原有明显的亲和力,与 I、III 型原纤维胶原超分子结构的组建和降解有关,与 FN 呈联合分布,与 CN 则呈互补分布。它能调节粗纤维的物理性质,好比柔软的锚,能使紧密相邻的胶原原纤维之间出现少许滑动,使纤维结缔组织有柔韧性。骨组织和疤痕组织缺乏该糖蛋白,不可逆性肝硬化和肿瘤浸润处的细胞外基质中其含量也显著减少,甚至消失。

参 考 文 献

1. 田梦玉. 蛋白聚糖. 见:陈惠黎主编. 糖复合物的结构和功能. 上海:上海医科大学出版社,1997,135-163
2. Bloom L, Ingham KC, Hynes RO. Fibronectin regulates assembly of actin filaments and focal contacts in cultured cells via the heparin-binding site in repeat III 13. *Mol Biol Cell*, 1999, 10(5):1521
3. Laurent TC, Fraser RF. Hyaluronan. *FASEB J*, 1992, 6:2397
4. Rosenbloom J, Abrams WR, Mecham R. Extracellular matrix 4: the elastic fiber. *FASEB J*, 1993, 7(13):1208
5. Ruoslahti E. Structure and biology of proteoglycans. *Annu. Rev. Cell Biol.* 1988, 4:229
6. Ryan MC, Christiano AM, Engvall E, et al. The functions of laminins: lesson from in vivo studies. *Matrix Biol*, 1996, 15(6):369
7. Scott JE. Supramolecula organization of extracellular matrix of glycosaminoglycans in vitro and in the tissues. *FASEB J*, 1992, 6:2639
8. Watson RE, Griffiths CE, Craven NM, et al. Fibrillin-rich microfibrils are reduced in photoaged skin. Distribution at the dermal-epidermal junction. *J Invest Dermatol*, 1999, 112(5):782
9. Wight TN, Kinsella MG, Qwarnstroem EE. The role of proteoglycans in cell adhesion, migration and proliferation. *Curr. Opin. Cell Biol.* 1992, 4:793
10. Yanagishita M. A brief history of proteoglycans. *Experientia*, 1993, 49:366

(刘能保 李肇春)

第四章 软骨和骨

软骨和骨是分别由软骨组织和骨组织为主构成的器官,软骨组织和骨组织是特殊的结缔组织,它们的细胞间质为固态。软骨和骨是人体的支架,具有支持软组织、参与身体的运动以及保护某些重要器官等作用。此外,骨组织是人体重要的“钙库”,体内99%以上的钙贮存于骨组织内。

一、软 骨

软骨(cartilage)由软骨组织及其周围的软骨膜构成。软骨较硬,略有弹性,能承受压力,并耐摩擦。软骨组织由软骨基质和软骨细胞构成。根据软骨基质内所含纤维的不同,可将软骨分为透明软骨、纤维软骨和弹性软骨3种。

(一) 透明软骨

透明软骨(hyaline cartilage)分布较广,胚胎早期暂时的骨架、成体的肋软骨、关节软骨、鼻软骨、部分喉软骨、气管和支气管的软骨均为透明软骨。新鲜时透明软骨呈乳白淡蓝色,半透明状,较脆,易折断。

1. 软骨组织的结构

(1)软骨基质:软骨组织的细胞间质称为软骨基质(cartilage matrix),由无定形基质和包埋在基质内的纤维构成。基质的化学组成和立体构型与疏松结缔组织的基质相似,但糖胺多糖中以硫酸软骨素含量最高。基质还含有软骨粘连蛋白(chondronectin),对软骨细胞粘附在软骨基质上起重要作用。基质中的大分子相互结合成网,结合着大量的水(约占基质湿重的75%),并与胶原原纤维结合在一起,形成固态结构。基质内的小腔称为软骨陷窝(cartilage lacuna),软骨细胞即位于此陷窝内。在光镜下,基质呈嗜碱性,软骨陷窝周围的基质含硫酸软骨素较多,嗜碱性强,染色深,称为软骨囊(cartilage capsule)(图4-1)。软骨组织内无血管,但由于基质富含水分,通透性强,故营养物质可通过渗透进入软骨组织深部。

透明软骨中的纤维是由Ⅱ型胶原蛋白组成的胶原原纤维,它们交织成三维网状,含量约为软骨基质的40%。胶原原纤维直径为10~20nm,周期性横纹不明显,其折光率与基质的相近,故在光镜下难以分辨。

(2)软骨细胞:活组织内的软骨细胞(chondrocyte)充满于软骨陷窝内。在软骨组织的周边部,软骨细胞较小,呈扁圆形,单个分布,为幼稚的软骨细胞。从周边向深部,软骨细胞逐渐长大成熟,变为椭圆形或圆形,常成群分布,每群2~8个细胞,它们是由一个细胞分裂增殖而来的,故称同源细胞群(isogenous group)。软骨细胞核圆或卵圆形,染色浅淡,有1个或几个核仁,细胞质弱嗜碱性(图4-1)。在电镜下,软骨细胞表面有许多突起和皱褶,扩大了表面面积,有利于软骨细胞与基质的物质交换。胞质内含有丰富的粗面内质

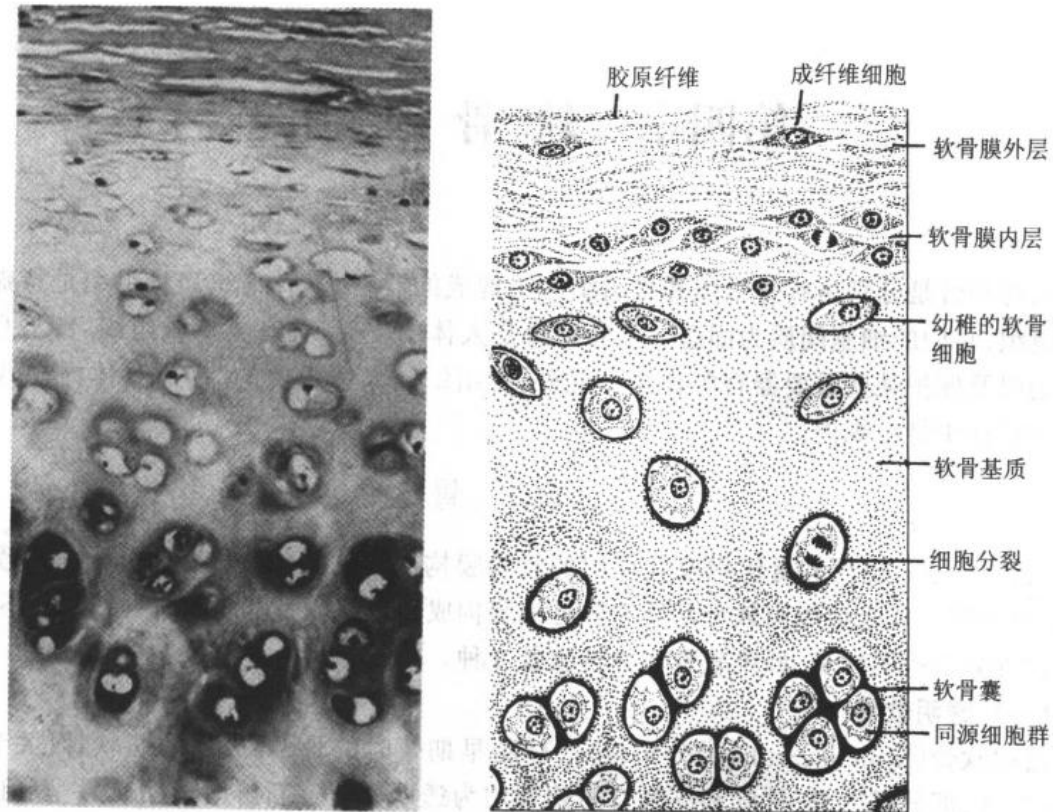


图 4-1 透明软骨
左图为人气管透明软骨 HE×100

网和发达的高尔基复合体,线粒体较少而糖原和脂滴较多(图 4-2)。软骨细胞合成和分泌软骨组织的基质和纤维。由于远离血流,软骨细胞主要以糖酵解的方式获得能量。

2. 软骨膜 除关节软骨外,软骨组织周围均覆有薄层致密结缔组织,称为软骨膜(perichondrium)。软骨膜可分为两层,外层含较致密的胶原纤维,主要起保护作用。内层纤维较疏松而细胞较多,其中有些梭形的小细胞,称骨原细胞,可增殖分化为软骨细胞(图 4-1),与软骨的生长有关。软骨的营养来自软骨周围的血管,经渗透进入软骨内部,供应软骨细胞。

3. 软骨的发生和生长 软骨来源于胚胎期的间充质。在将要形成软骨的部位,间充质细胞密集成团,其中中央的细胞先分裂分化为骨原细胞,进而分化为成软骨细胞(chondroblast),后者分泌基质和纤维,细胞被分隔开来,分化为成熟的软骨细胞。细胞团周围的间充质分化为软骨膜。软骨的继续生长有两种不同的方式。

(1)间质生长:间质生长(interstitial growth)是通过软骨组织内的软骨细胞分裂增殖,并产生基质和纤维,使软骨从内部增大。间质生长主要见于年幼的软骨。

(2)外加生长:外加生长(appositional growth)是通过软骨膜内层细胞的分裂分化,向软骨组织表面添加新的软骨细胞,并产生基质和纤维,使软骨从表面向外扩大。发育中的软骨和成熟的软骨都能以此方式生长。

(二) 纤维软骨

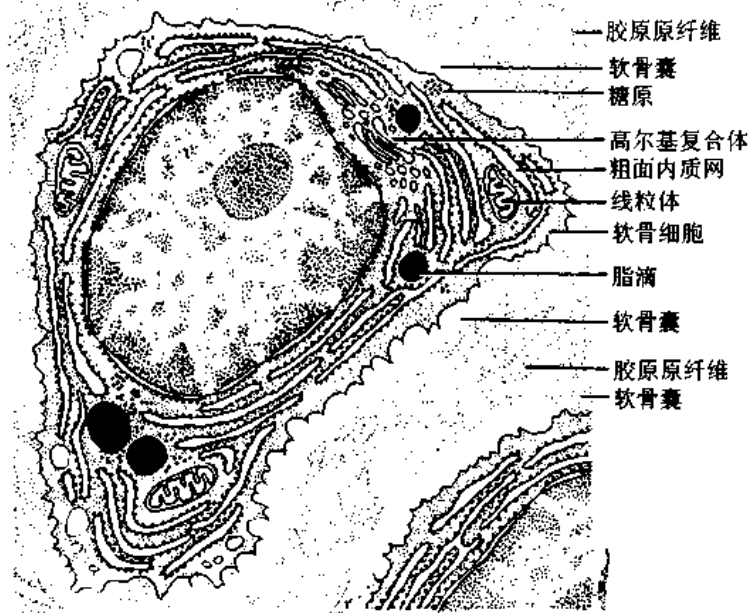


图 4-2 透明软骨超微结构模式图

纤维软骨(fibrocartilage)分布于椎间盘、关节盘、耻骨联合以及某些肌腱和韧带附着于骨的部位。纤维软骨的基质中含大量平行或交织排列的胶原纤维束,其化学成分为I型胶原蛋白。软骨细胞常成行存在于纤维束之间。HE染色的切片中,胶原纤维束染成红色,基质很少,仅在软骨细胞周围可见薄层嗜碱性软骨囊(图4-3)。

(三) 弹性软骨

弹性软骨(elastic cartilage)具有较强的弹性,分布于耳廓、外耳道、会厌等处。其结构与透明软骨相似,主要特点是软骨基质中含有大量交织成网的弹性纤维(图4-4)。

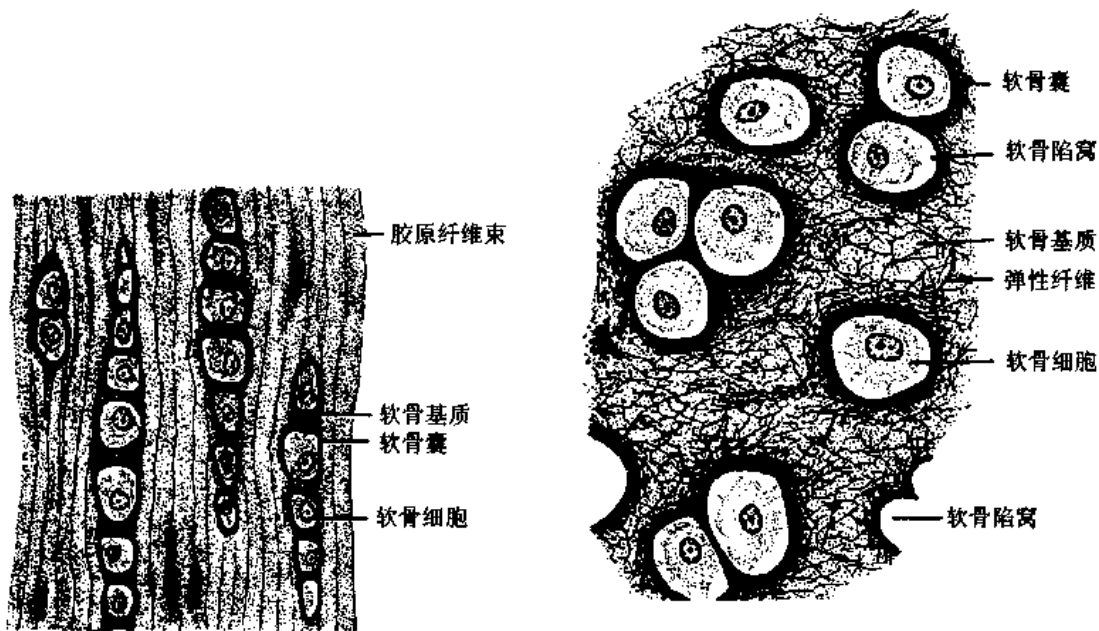


图 4-3 纤维软骨

图 4-4 弹性软骨

二、骨

骨是构成骨骼的器官,由骨组织、骨膜和骨髓等构成。

(一) 骨组织

骨组织(osseous tissue)由大量钙化的细胞间质和细胞构成。钙化的细胞间质称为骨基质,细胞有骨原细胞、成骨细胞、骨细胞和破骨细胞4种。其中骨细胞最多,位于骨基质内,其他3种细胞均位于骨组织的边缘(图4-5)。

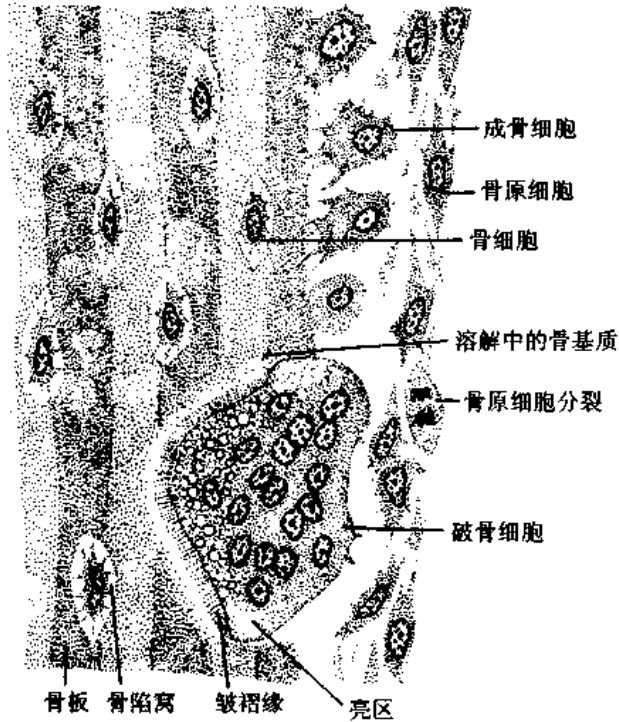


图4-5 骨组织的各种细胞

1. 骨基质 骨基质(bone matrix)由有机质和无机质构成。有机质包括大量骨胶原纤维(bone collagen fiber)和少量无定形基质。骨胶原纤维即骨组织中的胶原纤维,占有机质的90%,主要由I型胶原蛋白组成,胶原蛋白分子内有强大的共价键横向连接,分子间的空隙较大。基质呈凝胶状,主要含中性和弱酸性糖胺多糖,以及多种糖蛋白,如骨钙蛋白(osteocalcin)、骨粘连蛋白(osteonectin)和骨桥蛋白(osteopontin)等。前者为钙结合蛋白,参与骨的钙化并调节骨的吸收;后二者主要与细胞和骨基质的粘合有关,也调节骨的钙化。无机质又称骨盐(bone mineral),约占骨重的65%,主要为羟磷灰石结晶(hydroxyapatite crystal, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$),呈细针状,长10~20nm,沿胶原原纤维长轴规则排列,也可存在于原纤维内胶原分子的空隙中,这种结合使骨基质既坚硬又有韧性。

初形成的骨组织中骨胶原纤维排列较乱,为编织骨(woven bone),以后逐渐被纤维规律排列的板层骨(lamellar bone)取代。在板层骨的骨基质中,骨胶原纤维成层排列,且与骨盐晶体和基质紧密结合,构成骨板(bone lamella)。同一层骨板内的纤维相互平行,相邻两层骨板的纤维相互垂直,骨胶原纤维束可分支,并常从一层伸至其相邻的另一层,这种相互连

接的三维结构,有效地增强了骨的支持力。

2. 骨组织的细胞

(1)骨原细胞:骨原细胞(osteoprogenitor cell)位于骨组织的表面。细胞小,呈梭形,细胞核椭圆形,胞质弱嗜碱性,仅含少量核糖体和线粒体。骨原细胞是一种干细胞,当骨组织生长或改建时,能分裂分化为成骨细胞(图 4-5)。

(2)成骨细胞:在成骨活跃的骨组织表面,成骨细胞(osteoblast)常排成一层,胞体较大,立方形或矮柱状。细胞表面有许多细小突起,可与邻近的成骨细胞或骨细胞的突起形成缝隙连接,以协调众多细胞的功能活动。细胞核大而圆,位于远离骨组织的一端,核仁明显(图 4-5)。胞质嗜碱性,电镜下可见大量粗面内质网和发达的高尔基复合体。成骨细胞分泌骨胶纤维和有机基质,称为类骨质(osteoid),同时以细胞膜出芽方式向类骨质中释放一些膜包小泡,称为基质小泡(matrix vesicle)。基质小泡直径约 $0.1\mu\text{m}$,膜上有碱性磷酸酶、焦磷酸酶和 ATP 酶,并含有酸性磷脂,小泡内含钙、小的骨盐结晶和钙结合蛋白。基质小泡在类骨质钙化的起始过程中有重要作用。当成骨细胞被类骨质包埋后,便成为骨细胞。

(3)骨细胞:骨细胞(osteocyte)单个分散于骨板之间或骨板之内。细胞较小,呈扁椭圆形,有许多细长突起,胞质弱嗜碱性,细胞器相对较少。骨细胞的胞体位于骨陷窝(bone lacuna)内,突起位于骨小管(bone canaliculus)内。相邻骨细胞的突起可形成缝隙连接,以沟通细胞间的代谢活动,其骨小管也彼此连通。骨陷窝和骨小管内含组织液,可营养骨细胞并带走代谢产物(图 4-6)。骨细胞对骨基质的更新和维持有重要作用,骨细胞的死亡会引起骨基质的溶解吸收。骨细胞及其突起的总面积很大,与骨基质相接触,对于骨陷窝组织液中钙与血钙的交换及维持血钙的恒定有一定作用。

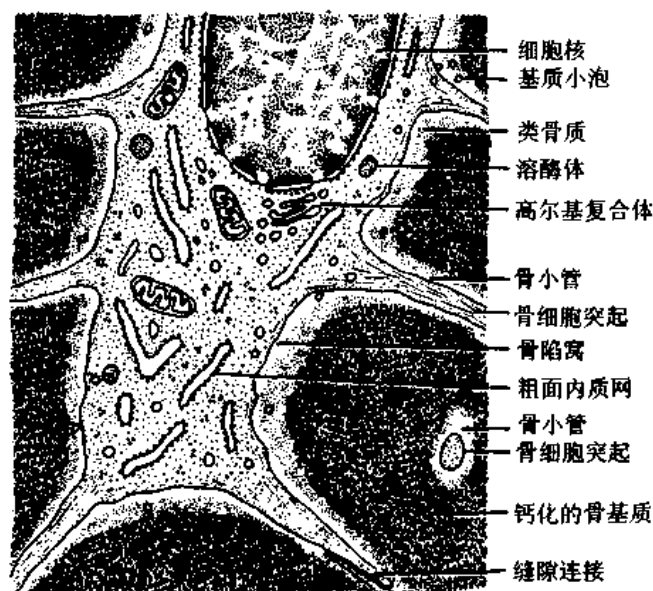


图 4-6 骨细胞超微结构模式图

(4)破骨细胞:数量较少,常位于骨组织表面的小凹陷内。破骨细胞(osteoclast)是一种多核巨细胞,直径约 $100\mu\text{m}$,含 2 ~ 50 个细胞核。目前认为它是由多个单核细胞融合

而成的。光镜下,破骨细胞的胞质呈泡沫状,多为嗜酸性,贴近骨基质的一侧有纹状缘(图4-5)。电镜下这一侧有许多不规则形并分支的指状突起,称为皱褶缘(ruffled border)。皱褶缘周围的环形胞质区含许多微丝,而缺乏其他细胞器,称为亮区(clear zone)。亮区的细胞膜平整。皱褶缘基部胞质含大量初级溶酶体、吞饮泡和次级溶酶体(图4-7)。其余胞质含细胞核和丰富的细胞器,如粗面内质网、高尔基复合体、线粒体等。

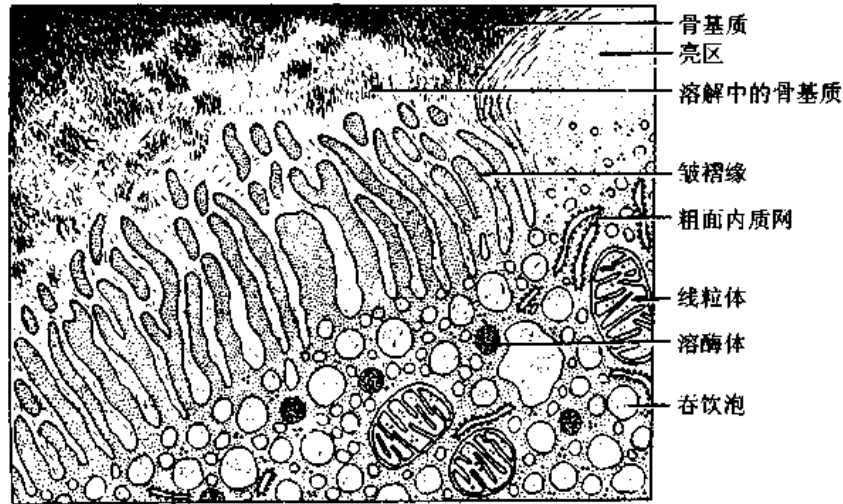


图 4-7 破骨细胞超微结构模式图

破骨细胞有溶解和吸收骨基质的作用。当其功能活跃时,亮区紧贴骨基质表面,形成一道环形围堤,使其所包围的皱褶缘区成为封闭的溶骨微环境。破骨细胞向此区释放多种蛋白酶、碳酸酐酶、柠檬酸和乳酸等,在酶和酸的作用下使骨基质溶解,骨盐和有机基质溶解后的产物经皱褶缘吸收。破骨细胞还可产生氧自由基增强其溶骨作用。

(二) 长骨

长骨由骨松质、骨密质、骨膜、关节软骨、骨髓及血管、神经等构成。

1. 骨松质 骨松质(spongy bone)分布于长骨的骨髓和骨干的内侧面,是大量针状或片状骨小梁(bone trabecula)相互连接而成的多孔隙网架结构,网孔即为骨髓腔,其中充满红骨髓。骨小梁由几层平行排列的骨板和骨细胞构成(图4-8),表层骨板的骨小管开口于骨髓腔,骨细胞从中获得营养并排出代谢产物。

2. 骨密质 骨密质(compact bone)分布于长骨的骨干和骨髓的外侧面,其中的骨板排列十分规律,按骨板的排列方式可分为环骨板、骨单位和间骨板。骨密质中的骨板紧密结合,但也有一些小的管道,含有血管和神经等。

(1)环骨板:是环绕骨干外表面和内表面的骨板,分别称为外环骨板(outer circumferential lamella)和内环骨板(inner circumferential lamella)。外环骨板较厚,数层到十多层,较整齐地环绕骨干平行排列。内环骨板较薄,仅由几层骨板组成,排列不甚规则(图4-8)。横向穿越外环骨板和内环骨板的小管称为穿通管(perforating canal,又称 Volkmann 管),穿通管与纵向走行的中央管相通(图4-8),它们都是小血管和神经的通道,并含组织液。环骨板最浅层骨陷窝发出的骨小管,伸向表面,终止于骨和骨膜交界处,末端开放。

(2)骨单位:骨单位(osteon)又称哈弗系统(Haversian system),位于内、外环骨板之

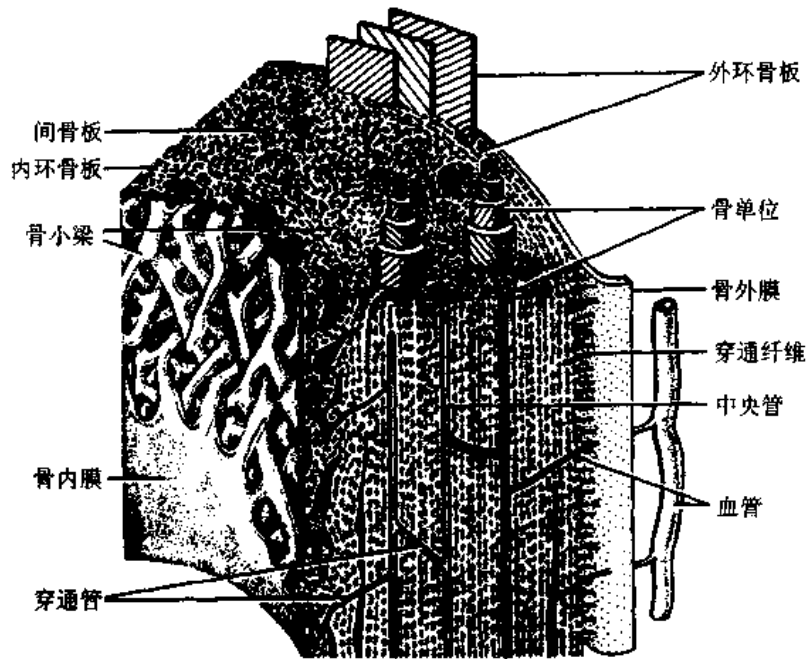


图 4-8 长骨骨干结构模式图

间,数量最多,是骨密质的主要结构单位。骨单位呈圆筒状,长约 $0.6\sim 2.5\text{mm}$,直径 $30\sim 70\mu\text{m}$,其长轴与骨干长轴平行,可分支相连。骨单位中轴为纵行的中央管(central canal),又称哈弗管,周围为 $4\sim 20$ 层同心圆排列的骨单位骨板(osteon lamella),又称哈弗骨板(图4-8,4-9)。骨单位表面有一层粘合质,是含骨盐较多而骨胶纤维很少的骨基质,在横断面的骨磨片上呈折光较强的轮廓线,称为粘合线(cement line)(图4-9)。骨单位内的骨小管相互通连,最内层的骨小管均开口于中央管,构成血管系统与骨单位中骨细胞之间营养物质和气体交换的通路。骨单位最外层的骨小管在粘合线以内返折,不与相邻骨单位表层的骨小管相通。

(3)间骨板:间骨板(interstitial lamella)是原有的骨单位或内、外环骨板被吸收后残留的部分,填充于骨单位之间或骨单位与环骨板之间。间骨板呈扇形或不规则形,其中无血管通道(图4-8)。但有时骨单位外层的骨小管可穿过粘合线,与间骨板内的骨小管相通连,形成一条骨单位中央管与间骨板之间的物质交换通道。

3. 骨膜 除关节面以外,骨的外表面均覆以骨外膜(periosteum);在骨髓腔面、骨小梁的表面、穿通管和中央管的内表面均覆以骨内膜(endosteum)。骨外膜为致密结缔组织,较厚,可分两层。外层主要含粗大的胶原纤维束,有些纤维穿入外环骨板,称穿通纤维(perforating fiber)或Sharpey纤维,其作用是将骨外膜固定于骨;内层结构疏松,纤维少,含骨原细胞和小血管、神经等。骨内膜较薄,纤维细而少,由一层扁平的上皮样细胞铺衬,称为骨被覆细胞(bone lining cell)。这是一种特殊的骨原细胞,细胞有突起,彼此之间有缝隙连接,与邻近的骨细胞突起之间也有缝隙连接。骨被覆细胞能分裂分化为成骨细胞,还能吸引破骨细胞贴附于骨表面,从而参与正常的成骨和破骨过程。此外,这些细胞还有分隔骨细胞周液和骨髓腔内组织液的作用,维持骨细胞周液

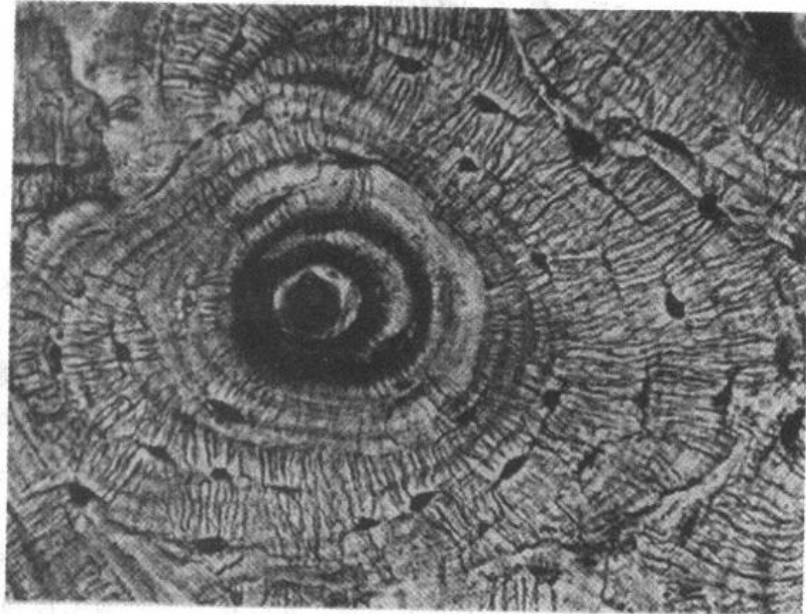
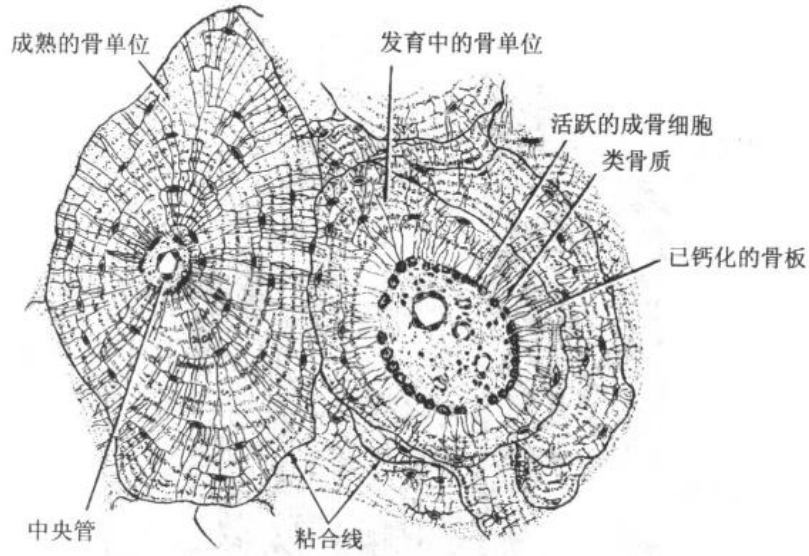


图 4-9 骨单位
 图为人骨脱钙后冰冻切片硫堇染色 ×400
 (上海医科大学组织胚胎学教研室供图)

的钙离子浓度。

三、骨 的 发 生

骨由胚胎时期的间充质发生,出生后仍继续生长发育,直到成年才停止加长和增粗,但骨的内部改建持续终身,改建速率随年龄增长逐渐减慢。骨发生(osteogenesis)有两种不同的方式,即膜内成骨和软骨内成骨,但其骨组织形成的基本过程是一致的。

(一) 膜内成骨

膜内成骨(intramembranous ossification)是由间充质先分化形成胚胎性结缔组织膜,然后在此膜内成骨。人体的顶骨、额骨和锁骨等以此方式发生。在将要形成骨的部位,血

管增生,间充质细胞增殖、密集成膜状。其中某处的间充质细胞首先分化为骨原细胞,进而变成成骨细胞群;成骨细胞分泌类骨质,并被包埋其中,成为骨细胞;继而类骨质钙化成骨基质,于是形成最早的骨组织。该部位称为骨化中心(ossification center)(图 4-10),成骨过程由骨化中心向四周扩展。最初的骨组织为针状,即初级骨小梁(图 4-10),后者连接成网,构成初级骨松质,其外的间充质分化为骨膜。此后骨进一步生长并改建。以顶骨为例,由于骨膜内层成骨细胞的成骨和初级骨松质的吸收、改建,顶骨内、外表面形成骨密质,即内板和外板,其间由骨松质构成板障。另外,顶骨外表面以成骨为主,使顶骨不断生长,内表面以骨的吸收为主,使顶骨的曲度逐渐变小,从而使颅腔增大,与脑的发育相适应。

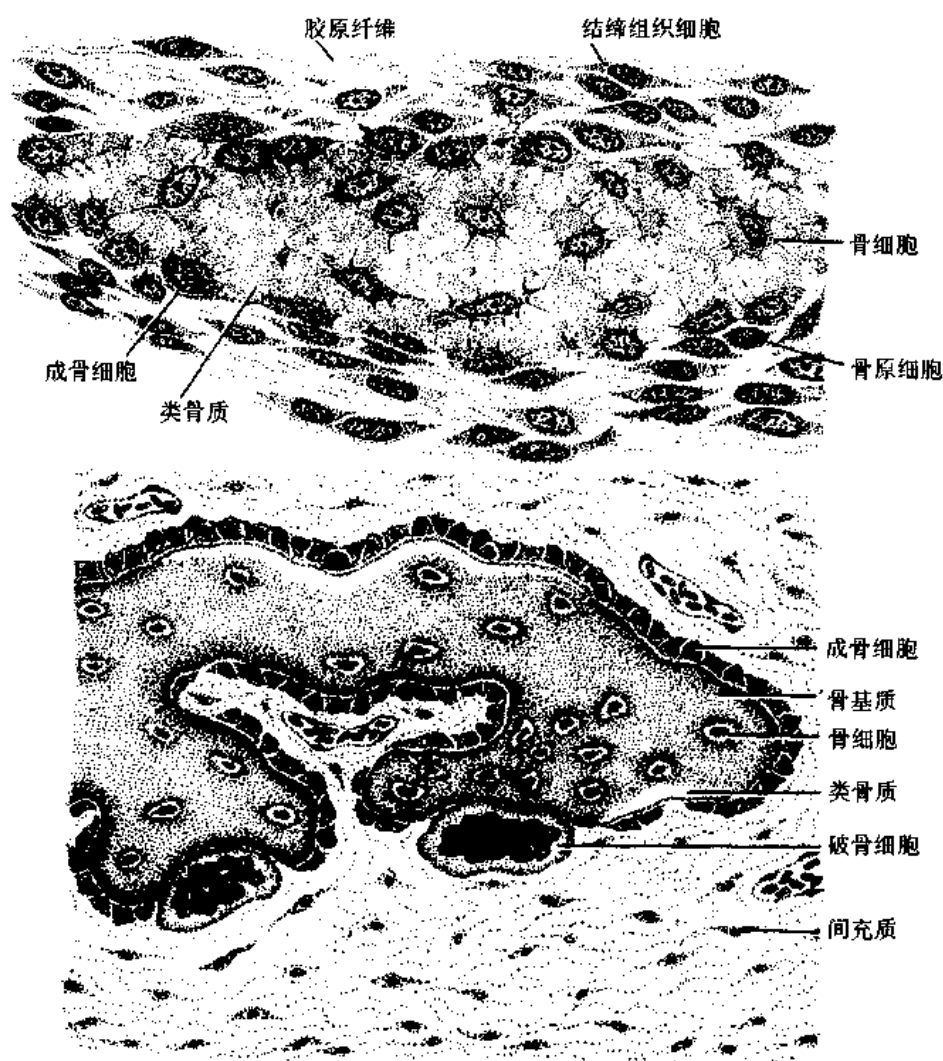


图 4-10 膜内成骨过程
 上图:骨化中心,类骨质形成 下图:初级骨小梁形成

(二) 软骨内成骨

软骨内成骨(endochondral ossification)是由间充质先分化成软骨,然后软骨逐渐被骨组织取代。人体的四肢骨、躯干骨和部分颅底骨等以此方式发生。现以长骨的发生为例

加以叙述(图 4-11)。

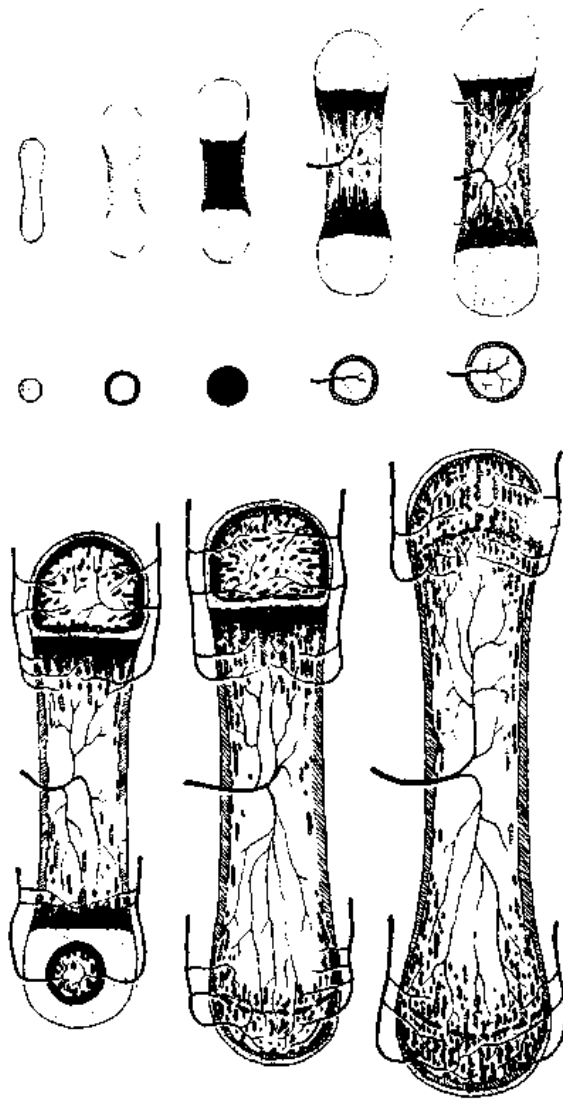


图 4-11 软骨内成骨过程
中排为上排中段的横切面,小点示透明软骨,黑色示钙化软骨基质,斜线示骨组织

1. 软骨雏形的形成 在将要形成长骨的部位,间充质细胞密集并分化成为软骨组织,周围的间充质分化为软骨膜,形成透明软骨。其外形与将要形成的长骨相似,故称为软骨雏形(cartilage model)。

2. 软骨周骨化 软骨周骨化(perichondral ossification)发生在软骨雏形的中段周围部,类似膜内成骨。软骨膜内层的骨原细胞分化为成骨细胞,并在软骨表面形成薄层初级骨松质,犹如领圈包绕软骨雏形中段,故名骨领(bone collar)。骨领出现后,其表面的软骨膜即改称骨外膜。骨外膜内层的骨原细胞不断分化为成骨细胞,向骨领表面及两端添加新的骨小梁,使骨领逐渐增厚增长。以后骨领逐渐改建成骨干的骨密质。

3. 软骨内骨化

(1)初级骨化中心的形成:在骨领形成的同时,软骨雏形中央的软骨细胞肥大并分泌碱性磷酸酶,使软骨基质钙化,随之软骨细胞退化死亡,留下较大的软骨陷窝。该区为软骨内首先成骨的区域,称为初级骨化中心(primary ossification center)。骨外膜的血管连同间充质及破骨细胞等穿过骨领,进入初级骨化中心,溶解吸收钙化的软骨基质,形成许多不规则的隧道,称为初级骨髓腔,腔内

充以初级骨髓。随后成骨细胞贴附于残留的钙化软骨基质表面生成骨组织,形成以钙化软骨基质为中轴、表面附以骨组织的过渡型骨小梁。

(2)骨髓腔的形成与骨的增粗和增长:初级骨化中心的过渡型骨小梁不久被破骨细胞溶解吸收,于是初级骨髓腔融合成为一个较大的次级骨髓腔。由于骨领外表面不断成骨,而骨领内表面又逐渐被破骨细胞分解吸收,使骨干在增粗的同时保持骨组织有适当厚度。由于初级骨化中心两端的软骨不断生长,初级骨化中心的成骨过程也从骨干向两端推移,从而使长骨不断增长。上述变化也使骨髓腔不断扩大。

在胎儿长骨纵切面上,从软骨到骨髓腔之间,可依次分为代表成骨活动的4区(彩图 4-12)。
①软骨贮备区(zone of reserve cartilage):软骨细胞较小,分散存在,软骨基质弱嗜碱性。
②软骨增生区(zone of proliferating cartilage):软骨细胞变大,分裂形成的同源细胞

群纵向排列成行。③软骨钙化区(zone of calcifying cartilage):软骨细胞肥大,软骨基质钙化呈强嗜碱性。软骨细胞逐渐变成空泡状,核固缩,最后退化死亡。④成骨区(zone of ossification):可见过渡型骨小梁,骨小梁之间为初级骨髓腔。在 HE 染色的切片上,过渡型骨小梁中央的钙化软骨基质染成蓝色,而表面的骨组织染成红色。骨小梁的表面附有成骨细胞和破骨细胞。

(3)次级骨化中心的出现与骨骺的形成:次级骨化中心(secondary ossification center)出现在长骨两端的软骨中央,出现的时间因骨而异,或在出生前,或在出生后数月至数年。次级骨化中心的形成过程与初级骨化中心相似,但骨化从中央向四周呈辐射状进行,最后大部分软骨被初级骨松质取代,使骨干两端变成骨骺。骨骺表面始终保留薄层透明软骨,即关节软骨。骨骺和骨干之间也保留一层软骨,称生长板(growth plate)或骺板(epiphyseal plate)(图 4-11,彩图 4-12)。骺板是长骨继续增长的基础。骺板的软骨细胞不断分裂增殖,生成新的软骨,并依照上述骨干两端软骨内成骨的过程进行成骨,使骨不断增长(图 4-13)。到 17~20 岁时,骺板停止生长并被骨组织取代,长骨因而不增长。在长骨的骨干和骨骺之间,可见一条骨化的骺板痕迹,称为骺线(epiphyseal line)。骨骺通过改建,表面变为薄层骨密质,内部形成骨松质。

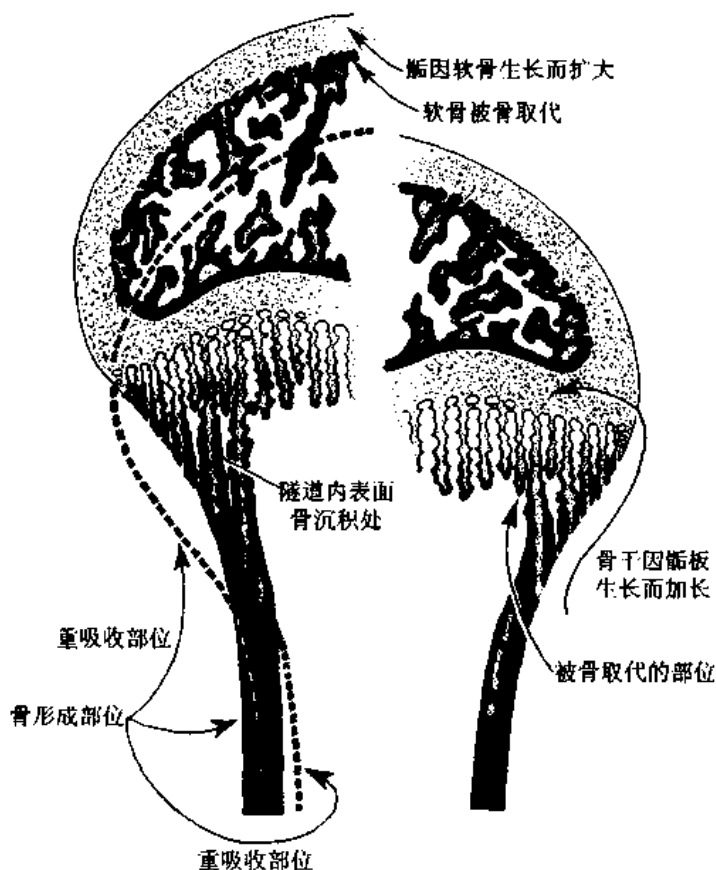


图 4-13 骨干骨密质形成和外形变化及骨骺发育示意图

(4)骨干骨密质的形成与改建:最早形成的骨干由初级骨松质构成,以后由于骨小梁增粗、其间的网孔缩小而变致密,但其中仍无骨单位。大约在 1 岁左右,骨单位才开始形

成。先由破骨细胞在骨干外表面分解吸收陈旧骨组织,形成一条纵沟。骨外膜的血管及骨原细胞等随之进入沟内,骨原细胞分化为成骨细胞。成骨细胞成骨,先将纵沟封闭为管道,再贴附于管道的表面,从外向内形成同心圆排列的骨单位骨板。原先的管道缩小,其中含血管,成为中央管(图 4-14)。以后旧的骨单位逐渐被分解吸收,新一代骨单位不断形成,旧骨单位的残余部分即为间骨板(图 4-15)。与此同时,由骨外膜和骨内膜的成骨细胞形成环骨板,并不断改建。由于骨单位的相继形成和外环骨板的增厚,骨干逐渐增粗。成年后骨干不再增长增粗,但其内部的骨单位改建仍持续进行。

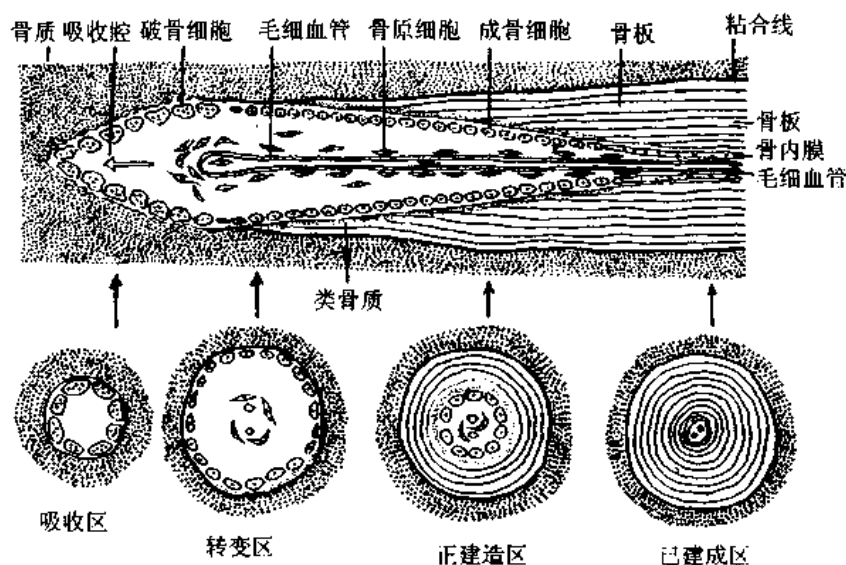


图 4-14 骨单位形成过程模式图

(三) 影响骨生长发育的因素

骨的生长发育除受遗传因素的控制外,也受激素、维生素和其他活性物质的影响。

1. 激素 生长激素和甲状腺激素可促进骺板软骨的生长,若成年前这两种激素分泌过少,可致身材短小;若生长激素分泌过多,可导致巨人症。甲状旁腺激素和降钙素通过反馈机制调节血钙水平:血钙降低时,甲状旁腺激素激活骨细胞和破骨细胞的溶骨作用,分解骨盐,释放钙离子入血;降钙素则抑制骨盐溶解,并刺激骨原细胞分化为成骨细胞,增强成骨活动,使血钙入骨形成骨盐。甲状旁腺激素分泌过多,骨盐大量分解而导致纤维性骨炎。雌激素和雄激素能增强成骨细胞的活动,参与骨的生长和成熟。雌激素不足与老年妇女的骨质疏松症有关。此外,糖皮质激素对骨的形成有抑制作用。

2. 维生素 维生素 A 能协调成骨细胞和破骨细胞的活动,维持骨的正常生长和改建,严重缺乏时骺板生长缓慢,骨生长迟缓或停止。维生素 A 过多则使破骨细胞过度活跃而易发生骨折。维生素 C 与成骨细胞合成胶原纤维和基质有关,严重缺乏时骨干变薄变脆,骨折后愈合缓慢。维生素 D 能促进肠道对钙、磷的吸收,提高血钙和血磷水平,有利于软骨基质和类骨质的钙化。儿童期缺乏维生素 D 可导致佝偻病,成人缺乏引起骨软化症。

3. 其他生物活性物质 近年发现骨内存在一些生物活性物质,与骨的生长和改建密切相关,形成骨吸收和骨形成的偶联因子。其中有些活性物质是成骨细胞分泌的,可激活

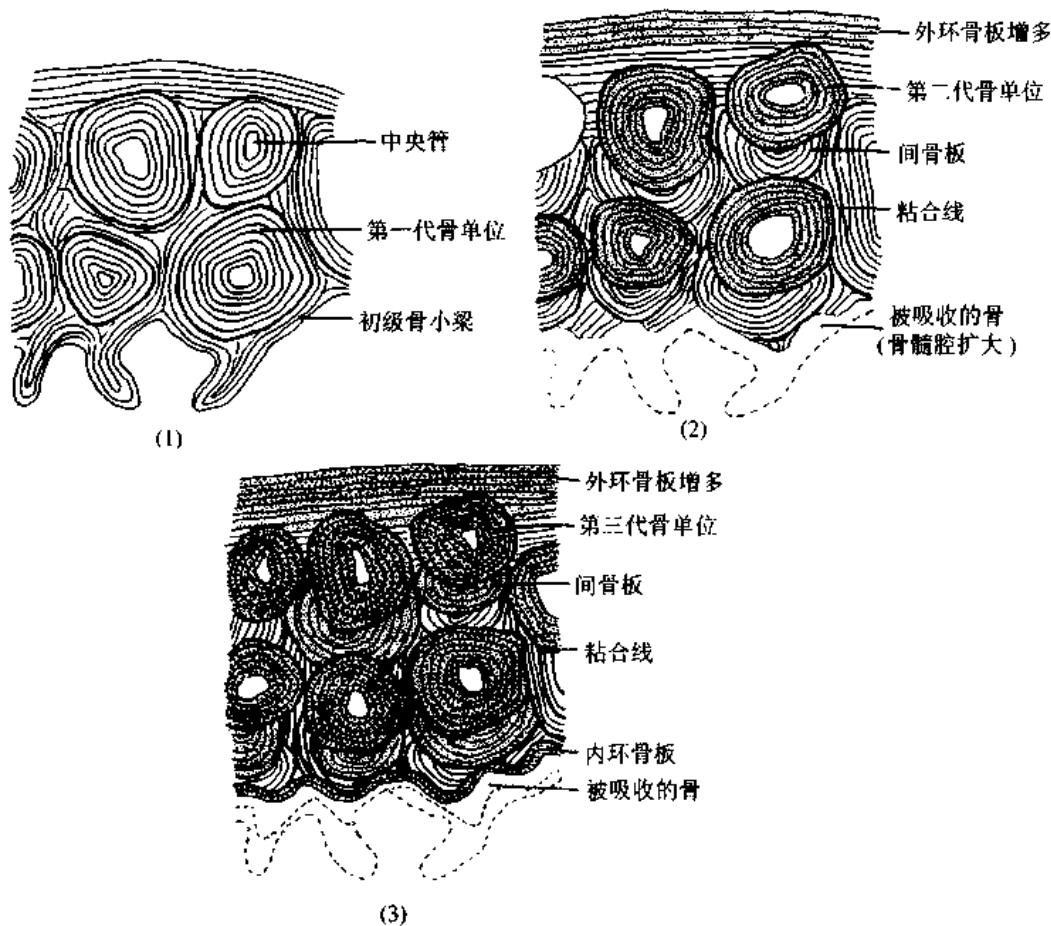


图 4-15 骨密质改建示意图

或抑制成骨细胞和破骨细胞,表现出旁分泌或自分泌作用。如成骨细胞分泌的转化生长因子 β 抑制破骨细胞的骨吸收,刺激成骨细胞的骨形成。这些活性物质还有前列腺素、白细胞介素 1 和 6、表皮生长因子、巨噬细胞释放的肽刺激因子等。

(宋天保)

专题讲座:软骨组织工程

外伤、炎症、肿瘤等原因可造成软骨损伤,而软骨组织的再生能力很差,软骨损伤往往不能自行修复,常需移植治疗。但自体软骨来源有限,异体软骨易被宿主排斥,所以软骨移植受到很大限制。近年来,组织工程研究的进展为软骨疾病的治疗开辟了新的途径。

(一) 组织工程简介

组织工程(tissue engineering)是生物医学和材料科学交叉融合的产物。组织工程的含义是,应用生命科学和工程学原理及方法,认识哺乳动物正常和病理组织的结构功能关系,研究、开发生物代用品,以修复、维持或改善人体组织和器官的形态和功能。

组织工程的基本方法是,取少量自体(或异体)组织,在体外分离、培养细胞(称为种子细胞);制备具有一定形状和空间结构的三维支架;将一定量的种子细胞种植到支架上,然后将细胞-支架复合物植入体内或在体外培养;细胞不断生长、增殖,并分泌细胞外基质,

而支架材料逐渐降解吸收,从而形成具有一定结构和功能的组织或器官,用于组织修复(图 4-16)。目前,国内、外学者应用组织工程技术已开展了许多人造组织和器官的研制,如软骨、骨、肌腱、皮肤、角膜、神经、血管、气管、肠管、膀胱和尿道、视网膜色素上皮、心脏瓣膜、牙周膜、乃至人造肝和人造胰等,取得很大的进展和成就。

软骨组织的细胞成分单一,组织结构简单;软骨细胞的氧耗量较低,生命力较强,容易存活。因此,软骨组织工程(cartilage tissue engineering)的研究较早、较多,也较成功。组织工程软骨产品继人造皮肤之后已获准进入临床应用。

软骨组织工程的 3 个要素是足够的种子细胞,合适的培养条件和适当的三维支架。

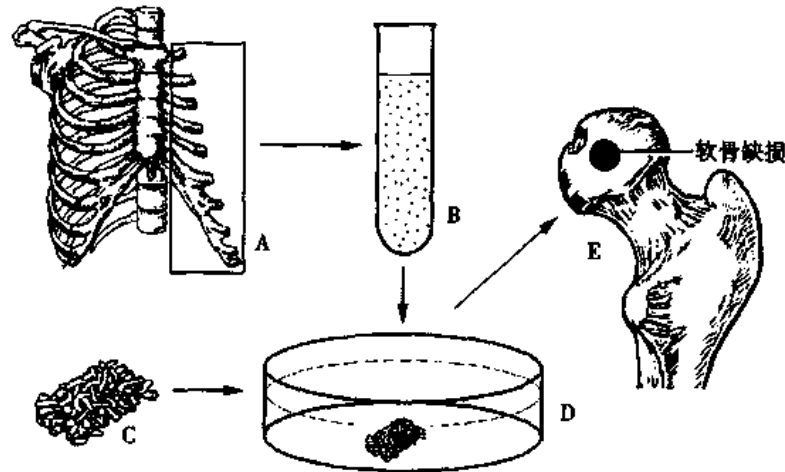


图 4-16 软骨组织工程的基本方法

A. 获取软骨 B. 分离、培养软骨细胞 C. 制备三维支架 D. 将软骨细胞种植于支架 E. 将细胞-支架复合物植入软骨缺损

(二) 软骨种子细胞

组织工程的先决条件是存在足够数量的、具有再生能力和功能的种子细胞。软骨组织工程中软骨种子细胞的来源主要有软骨和骨髓基质细胞。

1. 软骨 多数研究者采用人和动物的软骨来制备软骨细胞。在无菌条件下,取肋软骨、关节软骨、耳廓软骨等,剪成 1mm^3 小块,单独或联合应用胰酶和胶原酶消化,分离软骨细胞。采用阶段性消化分离,可减轻酶对细胞的损伤,获得存活率达 98% 以上的软骨细胞。从软骨得到的软骨细胞纯度高,在体外选用合适的培养基(如 F12、DMEM 加胎牛血清)培养扩增后,基本可达到组织工程所需要的细胞数量。但软骨细胞长期培养、传代,容易发生去分化,逐渐变为扁平的成纤维细胞样细胞,丧失软骨细胞的分化表型。

用生物材料凝胶包埋软骨细胞后培养扩增,能较长时间地维持软骨细胞表型。如将一定比例的藻酸盐与纤维蛋白或透明质酸混合,制成凝胶,包埋并培养人关节软骨细胞,或将脱乙酰几丁质与硫酸软骨素 A 结合成水凝胶,包埋牛关节软骨细胞,都能有效地促进软骨细胞的增殖和分化,细胞保持圆形,分泌 II 型胶原、软骨特异性糖胺多糖等。

2. 骨髓基质细胞 骨髓基质细胞作为软骨种子细胞的来源,日益受到重视。从骨髓基质细胞群中分离出的间充质干细胞(mesenchymal stem cell),当给培养液中加入地塞米松和 β -甘油磷酸钠时分化为骨组织;而当培养液中含转化生长因子 β 和成纤维细胞生长

因子时,这些间充质干细胞分化为软骨细胞,合成和分泌Ⅱ型胶原等软骨特异性标记物。骨髓具有取材方便、对供体损伤较小等优点,体外培养细胞有较强的传代繁殖能力。用骨髓基质细胞修复关节软骨缺损的结果,比用软骨细胞和骨外膜细胞的结果好,软骨下骨的修复充分,再生关节面光滑,与周围受体组织融合密切。但骨髓基质细胞是由多种细胞组成的,需要进一步纯化,并选择合适的条件诱导其向软骨细胞分化。

此外,骨外膜内层存在具有软骨分化潜能的间充质干细胞和骨原细胞,在一定条件下进行组织培养,骨外膜外植块可形成软骨组织,用以修复关节软骨缺损。

(三) 模拟生理条件的培养体系

传统的细胞培养方法,难以满足用组织工程构建软骨时对种子细胞的高标准要求。正常软骨及其周围组织含有多种细胞因子,而且体内细胞都是生活在一定的动力微环境中。因此,模拟体内微环境的生物化学和生物物理特征,对刺激软骨细胞正常形态和功能的表达有重要作用。

1. 细胞因子 在软骨组织工程种子细胞培养的一定阶段,加入适当的细胞因子和生长因子,以提供合适的生物化学环境,能够有效地促进软骨细胞的分化、增殖和功能。这些细胞调节信号主要有骨形态发生蛋白(BMP)、转化生长因子 β (TGF- β)、成纤维细胞生长因子(FGF)等。BMP为一种形态发生因子,在相对较高浓度下有利于骨的形成,在相对较低浓度下有利于软骨的形成。BMP、TGF- β 和FGF都能在体内、外诱导间充质干细胞分化为软骨细胞,促进软骨细胞增殖,并保持其表型稳定,增加细胞外基质的合成。实验证明,TGF- β 和FGF还可抑制软骨钙化,这种作用与它们提高基质蛋白多糖合成、抑制碱性磷酸酶活性有关。此外,胰岛素样生长因子(IGF)和血小板源性生长因子(PDGF)也明显促进多种来源的软骨细胞的分裂增殖和软骨基质合成,与TGF- β 有良好的协同作用。

为了获得最佳刺激信号,常将这些生长因子联合应用(如将BMP与TGF- β 、FGF或PDGF共用),并复合到细胞支架中,达到均匀、可控释放。近年来,人们应用分子生物学技术,将某些细胞因子的基因转染到关节软骨细胞、骨髓基质细胞、骨外膜细胞,再将细胞种植到三维支架,植入体内,使其既表达软骨细胞表型,又释放细胞因子,通过自分泌或旁分泌方式作用于自身或周围种子细胞,诱导其分化、增殖,增加基质合成。基因修饰组织工程学将是今后研究的热点。

2. 生物反应器 与单层培养比较,在三维支架上培养软骨细胞,能显著促进细胞合成细胞外基质。如再加以灌流培养,可以使培养液中的营养成分和pH保持稳定,效果更好。将小牛关节软骨细胞与支架复合物分别在静止、单轴旋转和无定向旋转3种状态下培养,发现后者使软骨细胞在支架上均匀粘附和分布,所产生的软骨组织含糖胺多糖和胶原多,机械强度最好。如给培养系统施以间歇性生理液态压力,新生软骨中的糖胺多糖比不加压的多10倍,胶原含量也增高,而且细胞外基质的构建更趋合理。根据这些设想和结果,目前已建立了几种特殊的培养系统,即生物反应器(bioreactor),如旋转式微重力生物反应器,搅动式生物反应器,灌流式生物反应器等。这些生物反应器使载体与细胞混合更充分、均匀;更好地控制物质交换速率,维持恒定的pH、营养水平和气体压力;可调整容器中的流体剪切力,因此,更有利于细胞生长和分泌基质。所构建的组织工程软骨的细胞

形态、胶原和糖胺多糖含量及生物力学特性,都接近正常软骨。

(四) 三维细胞支架

种植软骨细胞的支架(scaffold)也是软骨组织工程成功的关键。支架材料不仅作为细胞载体,为细胞提供粘附表面,更重要的是可促进细胞增殖、分化。另外,支架材料还可以作为细胞生长调节因子的可控释放载体。

理想的软骨组织工程支架材料应具有以下特性。①良好的生物相容性:植入体内时,不论其本身或其降解产物对机体无毒副作用。②多孔的三维结构:孔隙率(孔隙占总体积的比率)达90%以上,一方面为细胞生长提供广大的内表面积,为细胞外基质的沉积提供足够的空间;另一方面有利于营养成分的渗入和代谢产物的排出。③生物可降解性:在体内逐渐降解吸收,降解率与组织生长率相适应,降解时间可根据组织生长特性调控,从而不影响新生组织的结构和功能。④良好的材料-细胞界面:有利于细胞贴附,维持细胞表型的正常表达。⑤可塑性:可预先加工成所需形状,并具有一定的机械强度。

目前,用于软骨组织工程效果较好的支架材料主要有聚羟基乙酸、聚乳酸、胶原和纤维蛋白等。

1. 聚羟基乙酸和聚乳酸 聚羟基乙酸(PGA)和聚乳酸(PLA)是两种应用最广泛的人工合成有机高分子聚合物,具有良好的生物相容性、可降解性,在体内分别降解为羟基乙酸和乳酸,最后分解为水和二氧化碳,排出体外。应用层压技术,可将PGA和PLA制成具有一定形状的多孔三维立体结构,孔隙率可达90%,各层微孔彼此相通。材料的力学性能可通过改变孔径、孔隙率及分子量加以调整。用这种无纺网(非编织性孔网)支架接种软骨细胞,能较长期地维持高密度生长细胞的活性和功能。实际应用时,常将PGA和PLA以90:10的比例混合形成复合物(PGA-PLA),或用羟基乙酸和乳酸单体(50:50)共聚形成均匀的共聚物(PGLA)。通过改变PGA和PLA在混合物中的比例,或共聚时两种单体的比例来控制降解率,降解时间可从数日到数年。

PGA和PLA均为疏水性,对细胞吸附力较弱,而且其降解产生的酸性物质使局部pH下降,对细胞生长不利。研究发现,用乙醇和水两步预湿,或用胶原、卵磷脂和多聚赖氨酸等包埋PGA-PLA,能显著提高支架的亲水性和对细胞的吸附力,并可促进细胞的功能。在制备支架时,整合入一定量的碱性盐,如碳酸钙、碳酸氢钠、羟基磷酸钙,可抵消降解引起的pH下降。虽然有许多改进,PGA和PLA作为合成材料,仍存在缺乏细胞识别信号、费用昂贵等缺点。

2. 胶原 胶原是天然细胞外基质的主要成分,有较好的介导细胞间信号传导及其相互作用的性能。用适当方法从动物组织如皮肤、肌腱、软骨和骨提取胶原,去除其抗原性所在的端肽后,可制成胶原凝胶或多孔性胶原支架。实验表明,胶原支架是一种可移植的、安全的、能支持软骨细胞生长的基质材料。目前,PGA-PLA和胶原已成为软骨组织工程的两种主要支架材料。不同类型和来源的胶原对软骨细胞的影响不同。在Ⅱ型胶原支架上,软骨细胞能保持其表型,合成较多的基质。来源于胎牛皮肤的Ⅰ型胶原凝胶可较好地维持软骨细胞表型,而牛腱和鼠尾胶原凝胶易使软骨细胞表型丧失。此外,对胶原进行化学修饰,在其表面接上精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)短肽,与软骨细胞膜上的整合素受体相互识别,可进一步促进细胞粘附和增殖。

胶原材料一个明显的优点是促进软骨细胞合成胶原纤维。但是,胶原材料降解快,机械强度较小。将人工合成材料和生物材料如胶原制成复合材料,可使它们优势互补,是新型支架材料的发展方向。

3. 纤维蛋白 纤维蛋白是除 PGA、PLA 和胶原之外,在软骨组织工程应用较多的生物材料。纤维蛋白原在凝血酶的作用下形成纤维蛋白凝胶,聚合后的纤维蛋白材料具有生物相容性和可塑性好、吸收性强的优点。以纤维蛋白聚合物构建的组织工程软骨,在蛋白多糖、硫酸软骨素和胶原成分方面类似正常软骨。由于纤维蛋白来自自身血液,避免了免疫原性问题,有很大的应用潜力。

4. 其他材料 在软骨组织工程中应用的材料还有来自甲壳动物和昆虫的几丁质、从海藻提取制备的藻酸盐、透明质酸、聚氧乙烯和聚氧乙烯/聚氧丙烯共聚物(pluronic)等。这些材料可直接作为细胞支架,但常常制成凝胶,作为细胞载体,用于扩增软骨细胞和维持细胞表型。还可用这些材料的凝胶包埋软骨细胞,形成细胞-凝胶复合物,注射到体内以形成软骨。这种植入方式不需手术,引起的损伤很小。

(五) 组织工程软骨的形成和评价

1. 组织工程软骨的形成 将软骨细胞-支架复合物植入无胸腺裸鼠皮下,是产生组织工程软骨的常用方法,形成的软骨块与支架的形状一致。我国学者曹谊林和 Vacanti 等在人耳形 PGA 支架上接种软骨细胞,经体外培养后植入裸鼠背部皮下,成功地再造了人耳形软骨。目前,还研制了人鼻形软骨、支气管软骨、半月板软骨和关节软骨等。利用组织工程技术还可以制造复杂的手指及其关节。剥离新生小牛桡骨干骺端骨膜,将其缠绕在指形 PGLA 支架的中部,同时将软骨细胞和肌腱细胞接种在扁形 PGA 无纺网支架上,体外培养 1 周后,将这些复合物组装成人指的末节、中节和远侧指间关节,植入裸鼠皮下。20 周后,移植物呈具有关节的人指形状;40 周时已有明显的关节软骨,与软骨下骨连接较好,并可见骨密质,其中含有哈弗管。

在有免疫力的动物体内,也可成功地移植自体或同种异体软骨细胞-支架复合物,以形成软骨组织,或修复关节软骨缺损。植入早期,局部有轻度炎症反应,或淋巴细胞浸润,以后逐渐消退,一般不影响软骨的产生。

2. 组织工程软骨的评价 组织工程软骨在应用于临床之前,必须通过严格的评价,包括生物学评价、机械力学评价和动物实验。生物学评价主要通过大体观察、组织切片观察、电镜术、组织化学和免疫组织化学技术、原位杂交技术等,分析组织工程软骨的外形特征,软骨细胞的形态、分布及活性,软骨基质的成分、含量比例及构筑等。机械力学评价通过对比测试机体软骨和组织工程软骨的压缩模数、表面渗透性、聚集模数等参数,获知组织工程软骨的机械性能。动物实验是将组织工程软骨移植到各种实验动物模型,如关节软骨缺损模型,以证明其有效、安全。

(六) 展望

组织工程是未来医学由“替代”向“重建”转变的重要手段之一,其发展前景令人鼓舞。软骨组织工程比较成熟,对其他组织和器官的组织工程有一定的促进作用。但目前研制的组织工程软骨只能替代缺损组织的部分功能,维持时间较短,离永久性功能重建尚有一定距离。当前仍有许多问题亟待解决,如:如何建立大规模软骨细胞培养系统;如何在体

内、外调控软骨细胞的增殖、分化,并维持其表型特征;如何制备理想的细胞支架;如何建立评价体系,保证组织工程软骨的质量;移植物对机体的长期效果和安全性如何等等。这些问题的解决,必将给组织工程和现代医学带来突破性进展,给广大患者带来健康和安乐。

参 考 文 献

1. 蔡哲,宋业光,马海欢等.人组织工程软骨的实验研究.中华整形外科杂志,2000,16(4):197-199
2. 夏万尧,曹谊林,商庆新等.同种异体组织工程化软骨组织形成的初步研究.中华整形外科杂志,2000,16(5):264-266
3. 徐虎,胡蕴玉,刘松波等.可注射性藻酸钙凝胶载体组织工程性软骨的实验研究.中华骨科杂志,2000,20(9):533-536
4. Angele P, Kujat R, Nerlich M et al. Engineering of osteochondral tissue with bone marrow mesenchymal progenitor cells in a derivatized hyaluronan-gelatin composite sponge. Tissue Eng, 1999, 5(6):545-554
5. Cao YL, Vacanti JP, Paige KT et al. Transplantation of chondrocytes utilizing a polymer-cell construct to produce tissue-engineered cartilage in the shape of a human ear. Plast Reconstr Surg, 1997, 100(2):297-302
6. Evans CH, Robbins PD. Genetically augmented tissue engineering of the musculoskeletal system. Clin Orthop Related Res, 1999, 367(Suppl):S410-418
7. Frenkel SR, Saadeh PB, Mehrara BJ et al. Transforming growth factor beta superfamily members: role in cartilage modeling. Plast Reconstr Surg, 2000, 105(3):980-990
8. Grande DA, Breitbart AS, Mason J et al. Cartilage tissue engineering: current limitations and solutions. Clin Orthop Related Res, 1999, 367(Suppl):S176-185
9. Martin I, Vunjak-Novakovic G, Yang J et al. Mammalian chondrocytes expanded in the presence of fibroblast growth factor 2 maintain the ability to differentiate and regenerate three-dimensional cartilaginous tissue. Exp Cell Res, 1999, 253(2):681-688
10. Vunjak-Novakovic G, Martin I, Obradovic B et al. Bioreactor cultivation conditions modulate the composition and mechanical properties of tissue-engineered cartilage. J Orthop Res, 1999, 17(1):130-138

(宋天保)

第五章 血液、淋巴和血细胞发生

一、血 液

血液(blood)是循环流动在心血管系统内的液态组织,约占体重的7%,成人循环血容量约5L。血液由血浆(plasma)与血细胞(blood cell)组成。在采取的血液中加入抗凝剂(肝素或柠檬酸钠)经自然沉淀或离心沉淀后,血液可分三层:上层淡黄色的液体为血浆,下层猩红色的是红细胞,中间为薄层灰白色的白细胞与血小板(图5-1)。血浆相当于结缔组织的细胞间质,约占血液容积的55%,其主要成分是水(占90%),其余是血浆蛋白(白蛋白,球蛋白,纤维蛋白原等)、酶、脂蛋白、激素、维生素、无机盐与代谢产物等。血浆不仅是运载血细胞、营养物质和全身代谢产物的循环液体,而且参与机体免疫反应、体液调节、体温调节、酸碱平衡与渗透压的维持,具有保持机体适宜内环境稳定的功能。若血液中呈溶解状态的纤维蛋白原转变为不溶解状态的纤维蛋白时,液体状态的血液就会凝固成血块。血块静置后即析出淡黄色透明的液体,称血清(serum)。血细胞约占血液容积的45%,包括红细胞、白细胞、血小板。正常生理情况下,血浆的物理特性(比重1.050~1.060,pH7.3~7.4,渗透压313 mosm,粘滞性)和化学成分保持相对恒定,血细胞有稳定的形态结构、数量和比例。

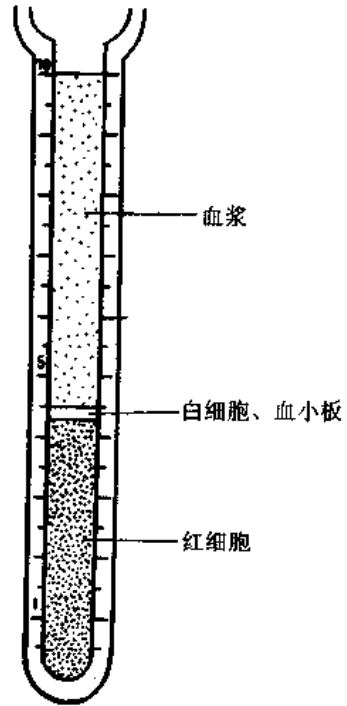


图5-1 血浆、白细胞和红细胞比积

血液学检查是临床诊断疾病和判断疾病预后最基本最常用的方法,包括血液细胞学检查、血液生化检查、血液免疫学检查、血液遗传学检查,血液流变学检查、实验血液学检查与分子血液学检查等。细胞学检查(血象)是检查血细胞形态、数量、比例与血红蛋白等变化。通常采用 Wright 或 Giemsa 染色血液涂片标本观察血细胞的形态与比例。血细胞分类与正常值如下:

血细胞	红细胞(RBC)	3.5 × 10 ¹² ~ 5.5 × 10 ¹² /L	
		男性:	4.2 × 10 ¹² ~ 5.5 × 10 ¹² /L, 血红蛋白(Hb): 120 ~ 150g/L
		女性:	3.5 × 10 ¹² ~ 5.0 × 10 ¹² /L, 血红蛋白(Hb): 105 ~ 135g/L
白细胞(WBC)	4 × 10 ⁹ ~ 10 × 10 ⁹ /L	粒细胞	中性粒细胞 50% ~ 70%
			嗜酸性粒细胞 0.5% ~ 3%
			嗜碱性粒细胞 0% ~ 1%
无粒细胞	淋巴细胞 20% ~ 30%		
	单核细胞 3% ~ 8%		
血小板(Pt)	100 × 10 ⁹ ~ 300 × 10 ⁹ /L		

(一) 红细胞

红细胞(erythrocyte, red blood cell)直径 $7.5\sim 8.5\mu\text{m}$,呈双凹圆盘状,中央较薄,周边较厚,血涂片标本显示中央染色较浅,周边较深。成熟红细胞无细胞核,也无细胞器(彩图5-2,图5-3)。这种形态使红细胞具有较大的表面积(约 $14\mu\text{m}^2$),全身所有红细胞总表面积相当于人体表面积的2000倍。此形态还使细胞内任何一点距细胞表面都不超过 $0.85\mu\text{m}$,从而有利于细胞内外的气体交换。新鲜单个细胞为淡黄绿色,大量红细胞使血液呈猩红色。多个红细胞常叠连在一起呈串钱状,称红细胞缗线。

红细胞内的主要成分是血红蛋白(hemoglobin, Hb),它是红细胞生理功能的物质基础。血红蛋白是含铁的蛋白质,约占红细胞重量的33%,它易与酸性染料结合,染成桔红色。当血液流经肺时,由于肺内 O_2 分压高, CO_2 分压低,血红蛋白即释放 CO_2 与 O_2 结合;当血液流经其他器官组织时,血红蛋白可释放所带的 O_2 并结合 CO_2 。血红蛋白的这种生物学特性,使红细胞具有供给全身组织和细胞生命活动所需要的 O_2 ,并带走代谢所产生的部分 CO_2 的功能。

红细胞的数量及血红蛋白的含量可随生理功能而改变。如婴儿高于成人,运动时多于安静状态,高原地区居民高于平原地区居民。红细胞形态和数量的改变,以及血红蛋白质的改变超出正常范围,则表现病理现象。一般说红细胞数少于 $3.0\times 10^{12}/\text{L}$,血红蛋白低于 $100\text{g}/\text{L}$,则为贫血(anemia)。此时常伴有红细胞直径与形态的改变,巨幼红细胞贫血时红细胞平均直径 $>9\mu\text{m}$,小红细胞贫血时红细胞平均直径 $<6\mu\text{m}$ 。缺铁性贫血的红细胞,因血红蛋白的含量降低,以致中央淡染区明显扩大。

红细胞有一定弹性和形态可变性(deformability),它能非常灵活地变形而顺利通过比它直径小的毛细血管。红细胞正常形态的维持需足够的ATP供给能量,一旦缺乏ATP供能将导致红细胞膜结构变化,红细胞也随之由圆盘状变为棘球状,但它可随ATP供能状态改善而恢复。血浆渗透压对红细胞的形态影响极大。血浆渗透压降低,过量水分移入红细胞内,可导致细胞肿胀呈球形,甚至破裂,称溶血(hemolysis),残留的红细胞膜囊称血影(ghost);若血浆渗透压升高,红细胞内水分析出过多,致使红细胞皱缩,也可导致膜破坏而溶血。

从骨髓进入血流尚未完全成熟的红细胞称网织红细胞(reticulocyte)。在常规染色的血涂片中不能与成熟红细胞区别,用煌焦油蓝作活体染色,可见网织细胞内有染成蓝色的细网或颗粒,它是细胞内残留的核糖体,说明该细胞仍有合成血红蛋白的功能,也可见细胞内含少量线粒体等。网织红细胞进入外周血1~3天后,核糖体等细胞器消失,成为成熟红细胞。成年人外周血中网织红细胞占红细胞总数的0.5%~1%,新生儿可达3%~6%。网织红细胞计数常作为判断骨髓生成红细胞能力的指标之一,对血液病诊断、疗效判断和估计预后有重要意义。

红细胞的平均寿命约120天。衰老的红细胞无明显形态变化标志,但功能活动与理化性质都有变化,如酶活性下降,血红蛋白变性,膜脆性增加,表面电荷也发生改变,结合氧的能力降低且容易破碎。衰老的红细胞在肝、脾和骨髓等处被巨噬细胞吞噬。

(二) 白细胞

白细胞(leukocyte, white blood cell)为无色有核的球形细胞,能作变形运动,参与机体

的防御和免疫功能。血液中白细胞数量无显著性别差异,但婴幼儿稍多于成人,并可受运动、饮食及妇女经期等生理因素的影响。在某些疾病状态下,白细胞总数及各种白细胞的百分率皆可发生改变。

光镜下观察血涂片标本,根据白细胞胞质内有无特殊颗粒,可将其分为粒细胞(granulocyte)和无粒细胞(agranulocyte)两大类。粒细胞又依其特殊颗粒的嗜色性,分为中性粒细胞、嗜酸性粒细胞与嗜碱性粒细胞。无粒细胞又分为单核细胞与淋巴细胞(彩图 5-2)。

1. 中性粒细胞 中性粒细胞(neutrophilic granulocyte, neutrophil)是白细胞中数量最多的一种。细胞呈球形,直径 $10\sim 12\mu\text{m}$,核呈杆状或分叶状,每叶核呈不规则卵圆形,叶之间有细丝相连,多分 $2\sim 5$ 叶,核染色较深,不易见到核仁。在某些疾病情况下, $1\sim 2$ 叶核的细胞百分率增高,称核左移; $4\sim 5$ 叶核细胞增多,称核右移。一般认为核分叶越多,细胞越近衰老。胞质染成粉红色,含许多细小的、分布均匀的、染成淡紫色或淡红色的中性颗粒。颗粒分为嗜天青颗粒和特殊颗粒两种。嗜天青颗粒占颗粒总数的 20% ,光镜下着色深,体积大,电镜下呈圆形或椭圆形的膜被小体,直径 $0.6\sim 0.7\mu\text{m}$,电子密度高,是一种溶酶体,含髓过氧化物酶和酸性磷酸酶等,能消化分解吞噬的异物。特殊颗粒占颗粒总数的 80% ,颗粒较小,直径 $0.3\sim 0.4\mu\text{m}$,淡红色,电镜下颗粒呈哑铃状或椭圆形,中等电子密度,内含碱性磷酸酶、吞噬素、溶菌酶等,能杀死细菌,溶解细菌表面的糖蛋白(图 5-4,图 5-5)。髓过氧化物酶,CD₁₅常作为中性粒细胞的标志。

中性粒细胞具有活跃的变形运动和吞噬功能。当机体受到细菌等病原微生物侵犯时,中性粒细胞受细菌产物与感染组织释放的某些化学物质的趋化作用,能以变形运动穿出血管,聚集到细菌侵犯部位,吞噬细菌,形成吞噬体。吞噬体与特殊颗粒及溶酶体融合,细菌即被颗粒内的各种水解酶、氧化酶、溶菌酶等杀死,并消化分解。因此机体受到某些细菌感染发生炎症时,除白细胞总数增加外,中性粒细胞的比例显著提高。这些细胞常在吞噬细菌后,自身也坏死成为脓细胞。中性粒细胞可在组织中存活 $2\sim 3$ 天。

2. 嗜酸性粒细胞 嗜酸性粒细胞(eosinophilic granulocyte, eosinophil)呈球形,直径 $10\sim 15\mu\text{m}$,核为分叶状,以 2 叶核居多。胞质呈浅红色,其中充满粗大的、分布均匀的、染成桔红色、略带折光性的嗜酸性颗粒(彩图 5-2)。电镜下膜被颗粒多呈圆形或椭圆形,内含细颗粒状基质和方形或长方形的致密结晶体(图 5-4,图 5-5)。颗粒含酸性磷酸酶、芳基硫酸酯酶、过氧化物酶和组胺酶等,因此也是溶酶体。

嗜酸性粒细胞也能变形运动,并具有趋化性,可吞噬异物或抗原抗体复合物,灭活组胺或抑制其释放,从而减弱过敏反应;还可借助抗体与某些寄生虫表面结合,释放颗粒内物质,杀死虫体或虫卵。因此,在过敏性疾病或寄生虫感染时细胞数增多。嗜酸性粒细胞在组织中可生存 $8\sim 12$ 天。

3. 嗜碱性粒细胞 嗜碱性粒细胞(basophilic granulocyte, basophil)是白细胞中数量最少的,细胞呈球形,直径 $10\sim 12\mu\text{m}$ 。胞核分叶或呈S型,核着色浅淡,轮廓常不清楚。胞质内含大小不等、分布不均、染成蓝紫色的嗜碱性颗粒(彩图 5-2)。颗粒具有异染性,甲苯胺蓝染色呈紫红色。电镜下,膜被颗粒中充满细小微粒,呈均匀状分布,有些颗粒内可见板层状或指丝状结构(图 5-4,图 5-5)。颗粒内含肝素,组胺和白三烯等,这些物质可使平滑肌收缩,小血管通透性增高,因此颗粒内容物释放,可导致过敏反应,这与肥大细

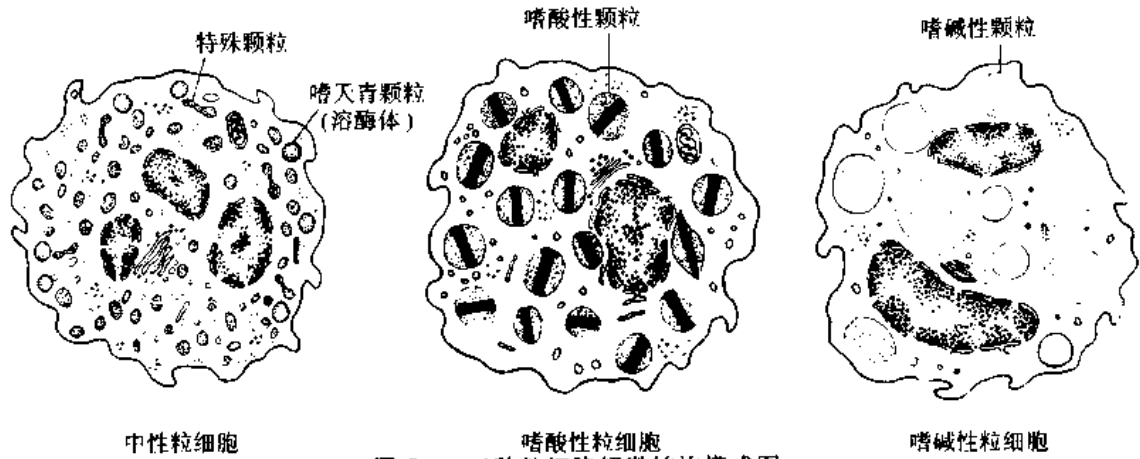


图 5-4 三种粒细胞超微结构模式图

胞很相似。嗜碱性粒细胞在组织中可生存 12~15 天。

4. 单核细胞 单核细胞(monocyte)是白细胞中体积最大的细胞,直径 14~20 μm ,呈圆球形。胞核呈肾形、马蹄形或卵圆形,核染色质呈细网状,着色较浅。胞质丰富,呈灰蓝色,胞质内含许多细小的嗜天青颗粒(彩图 5-2)。电镜下,细胞表面有皱褶和短的微绒毛,胞质内含许多溶酶体和吞噬泡。颗粒内含过氧化物酶、酸性磷酸酶、非特异性酯酶和溶菌酶等,因而是溶酶体(图 5-6)。细胞表达 CD₁₄抗原。

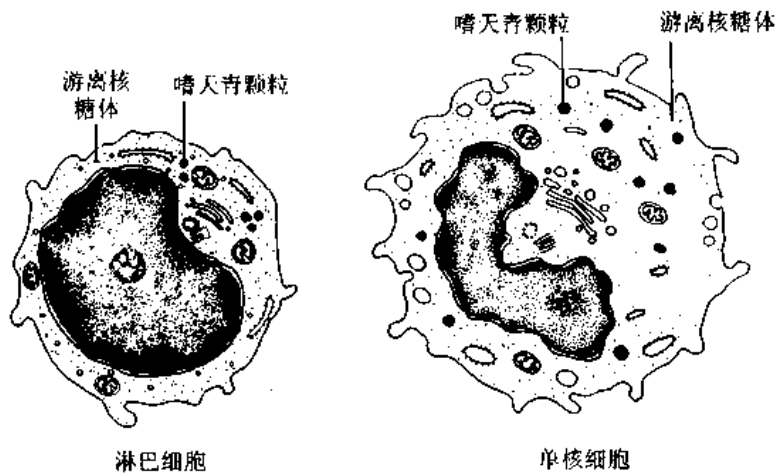


图 5-6 淋巴细胞与单核细胞超微结构模式图

单核细胞具有活跃的变形运动和明显的趋化性。骨髓生成的单核细胞进入血循环,停留 1~5 天后穿离血管进入组织分化成巨噬细胞。血液与骨髓中的单核细胞和器官组织内的巨噬细胞共同构成了单核吞噬细胞系统(mononuclear phagocytic system, MPS)。单核细胞与巨噬细胞能消灭入侵机体的病原微生物,吞噬异物,消除体内衰老病变的细胞,参与调节免疫应答,还能分泌多种生物活性物质参与机体造血调控。

5. 淋巴细胞 淋巴细胞(lymphocyte)呈球形,直径 6~8 μm 的为小淋巴细胞,9~12 μm 的为中淋巴细胞,13~20 μm 的是大淋巴细胞。外周血小淋巴细胞数量最多,无大淋巴细胞。细胞核圆形,一侧常有一小凹陷,染色质致密呈粗块状,染色深。胞质很少仅

在核周形成一窄缘,染成蔚蓝色,含少量较粗大的嗜天青颗粒。大、中淋巴细胞细胞核椭圆形,染色质较疏松,着色较浅,胞质较多,可见少量嗜天青颗粒(彩图 5-2)。电镜下淋巴细胞胞质内主要含丰富的核糖体,少量线粒体或粗面内质网,可见膜被颗粒(图 5-6)。

淋巴细胞是体内功能与分类最为复杂的细胞群。根据发生过程、形态结构、细胞表面标志与功能等的不同,可分为 T 细胞、B 细胞和大颗粒淋巴细胞三大类。T 细胞占淋巴细胞总数的 75%,参与细胞免疫,并具有调节免疫应答的作用。B 细胞约占血液淋巴细胞的 10%-15%,受抗原刺激后增殖分化为浆细胞,产生抗体参与体液免疫。大颗粒淋巴细胞包括 K 细胞与 NK 细胞。K 细胞借助其 Fc 受体与抗体的 Fc 段结合,进而杀伤靶细胞。NK 细胞不需抗体的存在,也不需抗原刺激即能杀伤某些肿瘤细胞。现认为 K 细胞与 NK 细胞可能是同一种细胞不同的功能表型。

(三) 血小板

血小板(blood platelet),又称血栓细胞(thrombocyte),是骨髓巨核细胞(megakaryocyte)胞质脱落的细胞质小片,直径 2~4 μm 。血小板呈双凸扁盘形;当受到机械或化学刺激时,可伸出小突起,呈不规则形。无核,表面有完整的细胞膜。胞质呈浅蓝色,中央有密集的紫色颗粒,称颗粒区(granulomere),周边呈弱嗜碱性,称透明区(hyalomere)(彩图 5-2)。电镜下,血小板膜表面有较厚的糖衣。血小板内有两套小管系统:①开放小管系,与细胞表面通连,有与表面膜一样的糖衣,血浆能进入小管,使血小板与血浆的接触面积增大,有利于摄取物质和释放颗粒内容物;②致密小管系,是封闭小管,分布于血小板周边,管腔电子密度中等,认为它相当于滑面内质网,有收集 Ca^{2+} 和合成前列腺素等功能。血小板颗粒有两种: α 颗粒又称特殊颗粒,中等电子密度,其中央有高密度的核芯,内含凝血因子,酸性水解酶,纤维蛋白原等;致密芯颗粒,外包被膜,内容物电子密度高,与膜之间有窄的间隙,内含 5-HT、ADP、ATP、 Ca^{2+} 、肾上腺素等(图 5-7)。

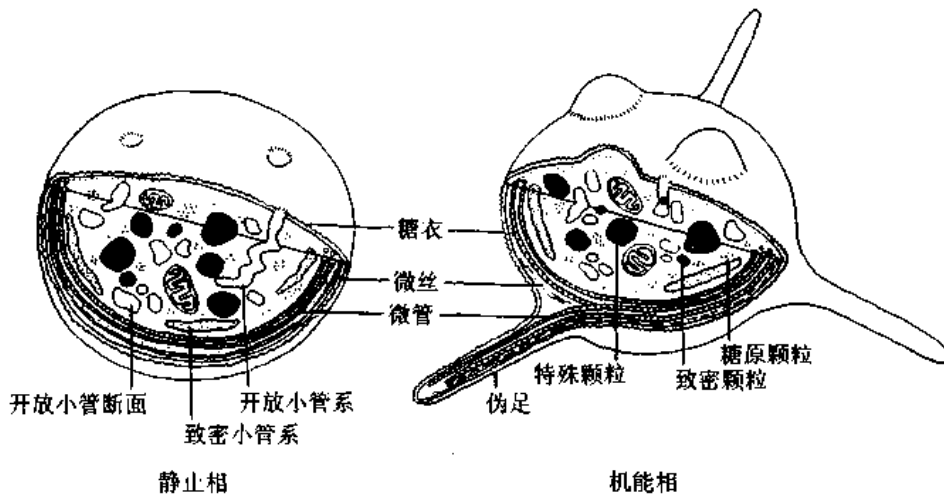


图 5-7 血小板超微结构模式图

血小板参与止血和凝血过程。当血管受损或破裂时,血小板粘着在受损伤的胶原纤维上,被胶原激活的血小板出现一系列变化,聚集成团形成止血栓,封堵破损的血管;同时

在表面Ⅳ因子的作用下,血小板释放颗粒物质,使血浆内的凝血酶原转变成凝血酶,后者催化纤维蛋白原变成丝状的纤维蛋白,并网罗血细胞,形成凝血块。此外,血小板还有保护血管内皮,参与内皮修复,防止动脉粥样硬化等作用。

二、淋 巴

淋巴(lymph)是流动在淋巴管内的液体,由组织液渗入毛细淋巴管内而形成。在流经淋巴结后,其中的细菌等异物被清除,并增加了淋巴细胞和抗体,有时还可见单核细胞。淋巴最终汇入静脉。机体不同部位淋巴管内的淋巴成分也不同,在不同生理情况下,其成分也会有所变化,如肢体的淋巴亮而透明,含蛋白质约0.5%;小肠淋巴管中的淋巴因含许多脂肪小滴而呈乳白色,称乳糜(chyle),当进食脂肪性食物较多时,乳糜中含脂滴也增多;源于肝脏的淋巴中蛋白质约6%。淋巴是组织液回流的辅助渠道,在维持全身各部分的组织液动态平衡中起重要作用。

三、血细胞的发生

各种血细胞都有一定的寿命,但周围血中各种血细胞的数量和比例均保持相对恒定,这是因为血细胞在不断生成和释放,并受到精细调控。若某种因素使血细胞生成和死亡的动态平衡失调,就将导致疾病的发生。

(一) 造血器官的演变和红骨髓的结构

造血器官生成各种血细胞。人胚胎时期的卵黄囊、肝、脾、胸腺和骨髓均能造血,出生后红骨髓是主要造血器官。

人胚第13~16天,卵黄囊壁上的胚外中胚层形成许多细胞团,称血岛(blood island),血岛中央的细胞形成多能造血干细胞,周边的细胞形成内皮细胞。之后,造血干细胞被播散到肝脏,在人胚第6周肝开始造血,并持续至第5个月。继肝造血后,脾也出现短暂造血功能,造血干细胞在脾内增殖分化为各种血细胞。从胚胎第4月开始至终身,骨髓成为主要造血器官,它产生髓系细胞(包括红细胞、粒细胞、单核细胞与巨核细胞-血小板)。淋巴器官与淋巴组织产生淋巴细胞。

骨髓位于骨髓腔中,胎儿和婴幼儿时期的骨髓都是红骨髓(red bone marrow),成人红骨髓主要分布在扁骨,不规则骨与长骨骺端的松质骨中。大约从5岁开始,长骨的髓腔内出现脂肪细胞,并随年龄增长而增多,由红骨髓变成黄骨髓,其造血功能也随之丧失,但在黄骨髓中仍含少量造血干细胞,故仍有造血潜能,当机体需要时可转变为红骨髓。红骨髓主要由造血组织和血窦构成(图5-8)。

1. 造血组织 主要由网状组织和造血细胞组成。网状细胞与网状纤维构成造血组织的支架,其中充满不同发育阶段的各种血细胞(包括造血干/祖细胞、形态上可识别的原始与幼稚血细胞、成熟血细胞)和巨噬细胞、成纤维细胞、载脂细胞、间充质细胞等造血基质细胞。

2. 血窦 是动脉毛细血管分成的不规则窦状腔隙。窦壁衬贴有孔内皮,内皮基膜不完整。血窦内皮细胞是造血诱导微环境的重要组成成分,它通过分泌粘附分子与造血干/祖细胞粘附或固定,也可分泌多种调控因子参与血细胞发生的调节。血窦壁周围和

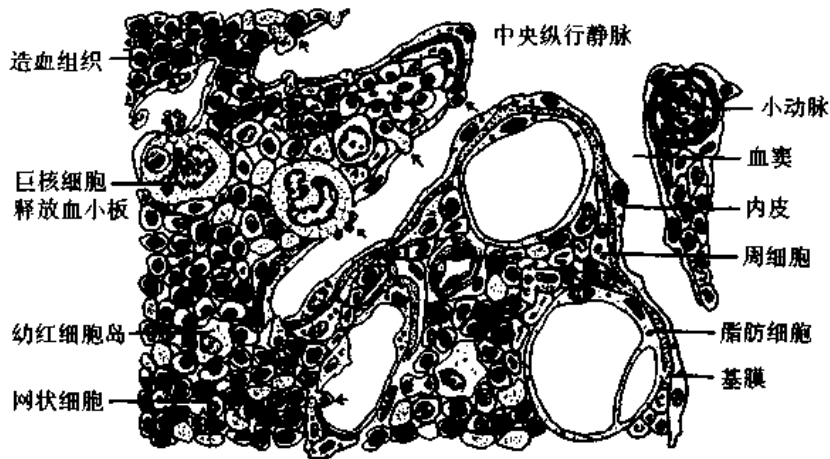


图 5-8 红骨髓组织结构模式图

↑ 示巨核细胞生成血小板与成熟的血细胞进入血窦

窦腔内的巨噬细胞有吞噬清除血液中异物、细菌和衰老死亡血细胞的作用。

(二) 造血干细胞与造血祖细胞

1. 造血干细胞 造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)是生成各种血细胞的始祖细胞,它起源于人胚卵黄囊血岛。出生后,造血干细胞主要存在于红骨髓中,约占骨髓有核细胞的0.5%,其次在脾、肝、淋巴结、外周血也有分布。至今仍不能用单纯的形态学来识别造血干细胞,但多数学者认为它类似小淋巴细胞。

造血干细胞具有重要的生物学特性:①可自我复制。造血干细胞在不断产生祖细胞的同时却又能进行自我复制,保持自身的特性不变。正常情况下,造血干细胞不对称性有丝分裂产生两个子细胞,其中之一立即分化为早期祖细胞,而另一个子细胞则保持干细胞的全部特征不变。②很强的增殖能力。在正常情况下,仅有不足5%的造血干细胞处于细胞周期的S/G₂/M期,另外20%处在G₁期,其余75%则停留在G₀期。受造血生长因子、细胞动员剂等因素作用,造血干细胞能大量分裂。③具有多向分化能力。造血干细胞能分化成各系造血祖细胞,并由此分化为各系血细胞。此外,造血干细胞还可分化成某些非造血细胞,如树突状细胞、破骨细胞、朗格汉斯细胞、内皮细胞等;④细胞表型。造血干细胞高度表达CD₃₄和CD_{w90}抗原;缺乏CD₃₃、CD₇₁等相关抗原,可通过CD₃₄单抗,结合CD₃₈或抗KDR单抗,用免疫学技术来分离,纯化造血干细胞。

2. 造血祖细胞 造血祖细胞(hematopoietic progenitor cell, HPC)由造血干细胞增殖分化而来,没有特异性的形态特点,故在形态上无法辨认。造血祖细胞在体外不同集落刺激因子(colony stimulating factor, CSF)的作用下形成相应的集落生成单位(colony forming unit, CFU),借此可研究其增殖分化的机制。

造血祖细胞失去了自我复制的能力,造血干细胞一旦分化为早期祖细胞后即出现对称性有丝分裂。造血祖细胞数量的维持只有依赖于造血干细胞的增殖分化来补充。同时,造血祖细胞也失去了多向分化的能力,其细胞膜上存在某种造血调控因子的受体,能接受相应因子的调控而定向分化,机体造血调控也主要在此阶段进行。但祖细胞仍保持高度的增殖能力,各系造血过程中细胞的大量扩增主要依靠造血祖细胞的增殖。造血祖

细胞可表达 CD₃₄、CD₃₃、CD₃₈ 抗原;表达 HLA-DR;表达各系标志抗原。

(1)髓系多向造血祖细胞(CFU-GEMM):是造血干细胞增殖分化而来的早期祖细胞。在干细胞因子(SCF),白细胞介素-3(IL-3),粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF),血小板生成素(TPO)与红细胞生成素(EPO)等造血生长因子诱导下,体外能培养出粒-巨噬细胞,红细胞与巨核细胞共同组成的混合性集落(CFU-Mix)。这种祖细胞进一步分化为单系造血祖细胞(图 5-9)。

(2)红系造血祖细胞(BFU-E,CFU-E):由髓系多向造血祖细胞增殖分化而来。早期红系祖细胞在 IL-3,SCF 和红细胞生成素(erythropoietin,Epo)诱导下,可形成数量庞大的红细胞集落,有些细胞散在集落中心周边,形成小团,宛如爆炸形态,故命名为爆式红细胞生成单位(BFU-E)。BFU-E 进一步在 Epo 诱导下形成晚期红系祖细胞(CFU-E)(图 5-9)。

(3)粒-巨噬系造血祖细胞(CFU-GM):由髓系多向造血祖细胞增殖分化而来,是粒细胞、巨噬细胞共同的祖细胞。在 GM-CSF,IL-3 等诱导下,能形成由粒细胞与巨噬细胞共同组成的集落,或单独的粒细胞集落与巨噬细胞集落(图 5-9)。

(4)巨核系祖细胞(CFU-MK):由髓系多向造血祖细胞分化而来。主要受血小板生成素(thrombopoietin,TPO)诱导在体外可形成巨核细胞集落生成单位。TPO 还可加速 CFU-MK 分化成熟,增大巨核细胞体积,增加其多倍体,诱导胞浆内形成凸起的界膜系统,血小板颗粒及“血小板”区,最终形成血小板。

(5)淋巴系祖细胞(CFU-TL,CFU-BL):由造血干细胞增殖分化而来。在胸腺基质细胞与 IL-2,IL-7 等存在的条件下,形成前 T 细胞组成的 T 细胞集落生成单位(CFU-TL),它在 IL-1,IL-4 的诱导下,形成 T 细胞。在骨髓基质细胞与 IL-6,IL-1 等因素的诱导下,可形成由前 B 细胞形成的 B 细胞集落生成单位(CFU-BL),经 IL-2,IL-1 及抗原等进一步诱导形成 B 细胞与浆细胞。

(三) 造血诱导微环境

造血诱导微环境(hematopoietic inductive microenvironment, HIM)是造血细胞赖以生存、增殖与分化的场所。它与造血细胞的关系相当于“土壤与种子”。骨髓造血微环境包括骨髓的神经成分、微血管系统与纤维、细胞外基质与骨髓基质细胞。造血基质细胞(hematopoietic stromal cell)是造血微环境的核心成分,它是一混合性的细胞群体,包括成纤维细胞、巨噬细胞、内皮细胞、网状细胞和载脂细胞等,它们不仅是造血细胞生长的支架,还可通过细胞间通讯、分泌多种造血调控因子、产生细胞外基质等多种途径调控血细胞的生成。在造血器官中不同区域的造血微环境不尽一致,每一特定区域适应某种造血细胞生成,并诱导其向特定方向分化。如幼稚红细胞常位于血窦附近,形成以巨噬细胞为中心的幼红细胞岛(erythroblastic islet)(图 5-10)。幼稚粒细胞多远离血窦,也可与巨噬细胞或成纤维细胞形成细胞岛,当发育至晚幼粒细胞具有运动能力后,通过变形运动接近并穿越血窦。巨核细胞则紧靠血窦内皮间隙,将胞质突起伸入血窦腔,脱落形成的血小板直接进入血窦。

四、血细胞发生的调控

血细胞发生(hematopoiesis)的调控是一个相当复杂的生物学过程,是多能造血干细

胞在特定造血微环境与某些因素的诱导下增殖分化为各系成熟血细胞的动态平衡过程。

血细胞发生的调控包括：①近距离调控：是通过造血细胞与造血基质细胞直接接触和细胞间通讯这种原始而普遍的形式传递细胞增殖分化的信息来调节血细胞发生。如在以巨噬细胞为中心的幼红细胞岛中可见巨噬细胞与幼稚红细胞间有细胞连接，甚至相互间膜融合。②细胞因子调控：这是造血调控的核心与关键。在造血干、祖细胞增殖分化和成熟血细胞生成的全过程中都依赖于细胞因子的调控。造血调控因子主要来源于造血基质细胞、淋巴细胞，也可由机体的其他组织与细胞产生，如骨髓基质细胞可产生 GM-CSF, SCF, IL-6, IFN, TNF, LIF 等细胞因子(图 5-11)。造血调控因子通过两种方式调控血细胞生成：一是游离状态的因子直接与靶细胞表面的受体结合发挥作用；二是某些因子不直接释放在细胞外基质中，而是结合在细胞膜上或是结合在细胞外基质中糖链上，结合的细胞因子与靶细胞的受体作用。造血调控因子与靶细胞相应受体结合，通过特异性的信号传导途径调节基因的转录和表达，而导致细胞行为变化。③某些特异性小分子生物活性物质的调控：如基质细胞产生的血管细胞粘附分子-1 使造血干细胞能固定在基质细胞表面，基质细胞表面的糖蛋白或糖脂对造血干细胞的归巢(homing)、局部富集细胞因子、传

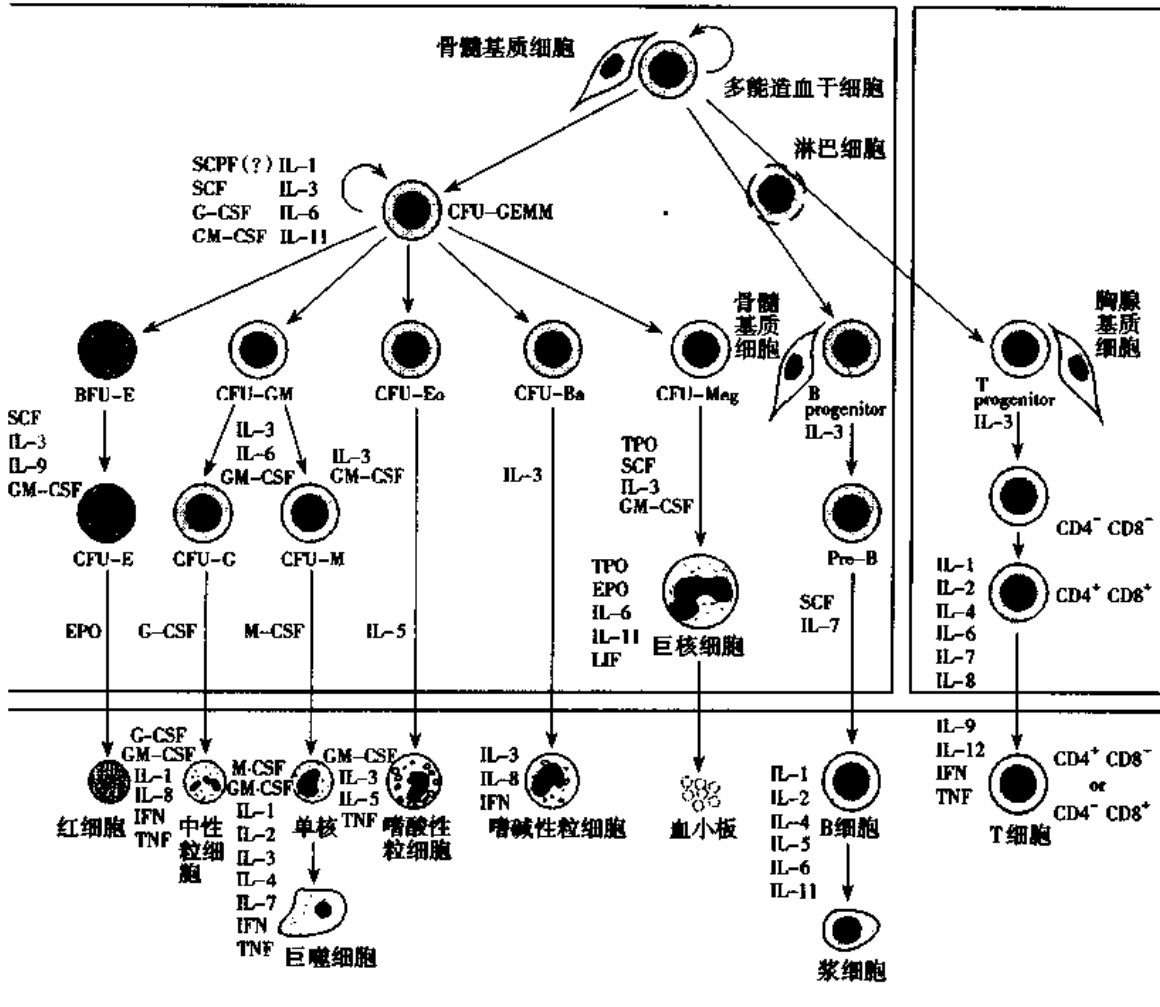


图 5-12 血细胞发生及其调控

递特异性系分化信号等都起着重要作用。再如,造血干细胞膜上存在 β -肾上腺素能受体、胆碱能受体、类固醇受体和组织胺受体,它们与相应的配体结合调节造血细胞的增殖和分化。

各造血调控因素对造血过程的调节作用不是孤立进行的,而是相互协调、相互制约构成了一个多层次的立体调控网络。这种多层次复合调控网络在生物学中颇为常见。

五、血细胞发生过程中的形态演变

目前还难以用形态学的特征来识别造血干/祖细胞。一般将血细胞的发生过程分为原始阶段、幼稚阶段(又可分早、中、晚三期)和成熟阶段。在各系血细胞的发生过程中,其形态演变有着以下共同的变化规律:①胞体由大变小,但巨核细胞发生则是由小变大;②胞核由大变小,红细胞核最终消失,粒细胞核由圆形逐渐变成杆状,最终形成分叶核,巨核细胞核由小变大呈分叶状。核内染色质由细疏逐渐变成粗密,核的着色由浅变深。核仁由明显渐至消失;③胞质由少变多,嗜碱性逐渐变弱,但单核细胞与淋巴细胞仍保持嗜碱性,胞质内特殊物质从无到有并逐渐增加,如红细胞中的血红蛋白,粒细胞中的特殊颗粒等;④细胞分裂能力从有到无,但淋巴细胞仍有很强的潜在分裂能力。

1. 红细胞发生(erythropoiesis) 红细胞的发生起始于红系祖细胞,经原红细胞(proerythroblast)、早幼红细胞(early erythroblast)、中幼红细胞(intermediate erythroblast)、晚幼红细胞(late erythroblast),后者脱去细胞核成为网织红细胞,最终成为成熟红细胞。从造血干细胞到循环血流中的成熟红细胞,其生成时间为1周左右。红细胞发生过程的形态特点见表5-1(图5-13)。

表5-1 红细胞发生过程的形态演变

发育阶段和名称	胞体		胞核		胞核		胞质		分裂能力		
	大小(μm)	形状	形状	染色质	核仁	核质比	嗜碱性	着色		血红蛋白	
原始阶段	原红细胞	14~22	圆	圆	细粒状	2~3	>3/4	强	墨水蓝	无	有
幼稚阶段	早幼红细胞	11~19	圆	圆	粗粒状	偶见	>1/2	很强	墨水蓝	开始出现	有
	中幼红细胞	10~14	圆	圆	粗块状	消失	约1/2	减弱	嗜多染性 红蓝间染	增多	弱
成熟阶段	晚幼红细胞	9~12	圆	圆	致密块	消失	更小	弱	红	大量	无
成熟阶段	网织红细胞	7~9	圆盘状			无		微	红	大量	无
	红细胞	7	圆盘状			无		无	红	大量	无

2. 粒细胞发生(granulocytopenesis):粒细胞发生起始于粒-巨噬细胞祖细胞,经原粒细胞(myeloblast)、早幼粒细胞(promyelocyte)、中幼粒细胞(myelocyte)、晚幼粒细胞(metamyelocyte),进而分化为杆状核粒细胞,最后生成成熟的分叶核粒细胞进入外周血。从造血祖细胞增殖分化为成熟粒细胞大约需10~14天。一个原粒细胞增殖分化为晚幼粒细胞大约需4~6天,杆状核粒细胞和分叶粒细胞在骨髓内贮存4~5天后释放入血。若骨髓加速释放,外周血中的粒细胞可骤然增多。中性粒细胞在血循环中停留6~8h,嗜酸性粒细胞停留6h,嗜碱性粒细胞在血液中也仅几小时,之后游出血管进入组织行使功

能或死亡。粒细胞各阶段形态演变特点见表 5-2(图 5-13)。

表 5-2 粒细胞发生过程的形态演变

发育阶段和名称	胞 体		胞		核			胞		质		分裂能力
	大小(μm)	形状	形状	染色质	核仁	核质比例	嗜碱性	着色	嗜天青颗粒	特殊颗粒		
原始阶段 原粒细胞	11~18	圆	圆	细网状	2~6	>3/4	强	天蓝	无	无	有	
幼稚阶段	早幼粒细胞	13~20	圆	卵圆	粗网状	偶见	>1/2	减弱	淡蓝	大量	少量	有
	中幼粒细胞	11~16	圆	半圆	网块状	消失	约 1/2	弱	浅蓝	少	增多	有
	晚幼粒细胞	10~15	圆	肾形	网状块	消失	<1/2	极弱	浅红	少	明显	无
成熟阶段	杆状核粒细胞	10~15	圆	带状	粗块状	消失	<1/3	消失	淡红	少	大量	无
	分叶核粒细胞	10~15	圆	分叶	粗块状	消失	更小	消失	淡红	少	大量	无

3. 单核细胞发生(monocytopenesis) 单核细胞起源于粒-巨噬细胞祖细胞,经原单核细胞(monoblast)、幼单核细胞(promonocyte)变成单核细胞。骨髓中单核细胞的储存量不多,一旦机体需要,如急性炎症时幼单核细胞能迅速增殖发育,提供大量单核-巨噬细胞。单核细胞进入组织转变成巨噬细胞,其寿命从数月至数年不等,约有 10% 的巨噬细胞仍能复制 DNA 并有增殖能力。

4. 血小板发生(thrombocytopenesis) 始于巨核系祖细胞,经原巨核细胞(megakaryoblast)、幼巨核细胞(promegakaryocyte)发育为成熟巨核细胞,巨核细胞胞质脱落形成血小板。原巨核细胞分化为幼巨核细胞,其体积变大,胞核呈肾形,染色质凝聚变粗,由幼巨核细胞形成多倍体的巨核细胞。巨核细胞呈不规则形,直径 40~70μm,核呈分叶,染色质呈粗块状,核仁消失。胞质内有许多血小板颗粒,滑面内质网形成网状小管将胞质分隔成若干胞质小区(图 5-14)。巨核细胞伸出细长的胞质突起穿过血窦壁伸入窦腔,其胞质末端膨大脱落形成血小板。

5. 淋巴细胞发生 淋巴细胞起源于淋巴系祖细胞,又称淋巴干细胞。T 淋巴祖细胞迁入胸腺后,先发育成早期胸腺细胞,继而增殖成为普通胸腺细胞,开始出现 T 抗原受体,且渐表达 CD₄ 和 CD₈ 抗原,少数普通胸腺细胞经选定继续分化,进一步成熟为处女型 T 细胞,胸腺培养的处女型 T 细胞经血流输至周围淋巴器官和淋巴组织。B 淋巴干细胞在骨髓微环境中先形成前 B 细胞,经几次分裂后胞质内已开始合成膜抗体分子,细胞经继续分裂成为幼 B 细胞,处女型 B 细胞经血循环迁到周围淋巴器官和淋巴组织。此外,在抗原的刺激下还可出现小淋巴细胞母细胞化和单株增殖过程(详见免疫系统)。

(王亚平)

专题讲座:造血干细胞的研究进展

造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)的实验研究起始于 20 世纪 50 年代,60 年代初获突破性进展,从此进入研究 HSC 的极盛时代。随着现代生物学技术的不断创新和发展,不仅在 HSC 的生物特征、增殖分化调控机制和 HSC 的检测等基础研究方面取得了

重大进展,而且对 HSC 的临床应用方面也积累了不少资料。HSC 工程即是利用 HSC 的生物学特征,通过细胞工程技术,在体外模拟或部分模拟体内的造血过程,对分离纯化的造血干/祖细胞进行体外扩增、定向诱导、功能激活与调控、目的基因转染等,最终将造血细胞治疗技术更广泛和更有效地应用于干细胞移植、生物免疫治疗、造血支持治疗和基因治疗等领域。

(一) HSC 的分离纯化

20 世纪 60 年代初, Till 等给受致死剂量放射线辐射的小鼠输注同种骨髓细胞时发现,受体小鼠脾在 8~10 天形成了肉眼可见的集落,称脾集落形成单位(CFU-S),同时受体小鼠得以存活,并逐步恢复造血功能^[1](图 5-15)。组织切片观察证明,肉眼所见的集落分别由有核红细胞、粒细胞、巨核细胞或由它们中两者,甚至三者共同组成的细胞集团构成

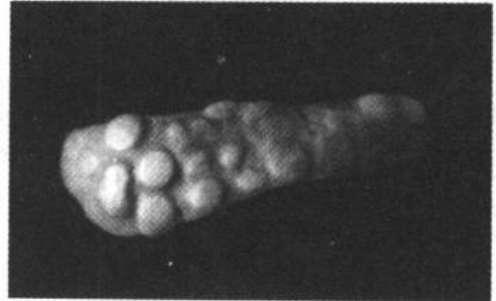


图 5-15 小鼠脾集落(CFU-S)
(重庆医科大学王亚平教授供图)

(图 5-16)。用脾集落的细胞进行再移植仍可在第二受体鼠脾上形成 CFU-S。采用辐射诱导染色体畸变或以性染色体为标志等方法,直接证明了每一个 CFU-S 是由单一细胞增殖分化而来,这种细胞不仅能重建髓系造血,也能重建淋巴系造血。通过体内移植实验和体外细胞培养技术,直接和间接证实了人造组织中存在着多能造血干细胞,尤其是发现在人的 CFU-GEMM 集落中同时存在 T、B 细胞,这更支持髓系细胞与淋巴系细胞同源学说。现代造血理论认为:HSC 是一种最原始的造血细胞,它既能自我复制,又能产生所有造血细胞。更严格地讲,HSC 是能提供长期的淋巴细胞和髓系细胞生成的细胞,故也称为长期重建造血的细胞^[2]。

HSC 起源于胚胎时期卵黄囊壁上的间充质细胞。随着胚体内外血循环建立,HSC 被播散到肝,在人胚第 6 周肝开始造血,近年研究认为:在胎肝造血之前,除卵黄囊外还存在胚内造血,如胚主动脉,性腺和中肾区均含丰富的 HSC,且活性极高。继肝造血后,脾也表现短暂的造血功能,人脾在生后产生全血细胞的功能基本消失,但仍有髓外造血潜能。HSC 最后主要定居在骨髓并维持机体终身造血。由此可见,出生前尤其在胚胎早期 HSC 分布以肝脏最多,出生后以红骨髓最多,其次是脾、肝、淋巴结,在外周血中也有少量 HSC。此外,在脐带血中也含有丰富的 HSC。最新研究表明^[3],在体外可通过直接扩增和诱导胚胎干细胞,使其转化为 HSC。

迄今为止,还不能用单纯的形态学观察来辨认和分离 HSC。目前研究证明:HSC 高度表达 CD₃₄ 和 CD_{w90} 抗原;缺乏 CD₃₃、CD₃₈ 和 CD₇₁ 等相关抗原;具有人类白细胞抗原 CD_{45RA} 高分子量形式;低表达或不表达 HLA-DR;若丹明低吸收率。其中 CD₃₄ 抗原是造血干/祖细胞分离纯化的主要标志,而高亲和力的单克隆抗体制备和相关分离纯化技术的完善则是基础。利用 CD₃₄⁺、CD₃₈⁻、HLA-DR⁻、CD_{45RA}、c-Kit、CD_{w90} 等细胞表面标志,通过免疫磁珠,生物素-抗生物素亲和吸附,流式细胞术,单抗铺展贴壁等细胞分选技术,从而使 CD₃₄⁺ 及其亚群(如 CD₃₄⁺ CD₃₈⁻, CD₃₄⁺ HLA-DR⁻, CD₃₄⁺ Thy⁻¹ + lin⁻, CD₃₄⁺ HLA-DR⁻ CD₃₃⁻ 等)的造血干/祖细胞得以分离与纯化。若表面标志选择正确,多参数分

选法可富集 HSC 达 98% 以上^[2,4]。最近研究还发现了 HSC 分选的新标志 AC133 以及可能更早期能重建长期造血和免疫功能的 CD_{34}^- 的 HSC。

(二) 从人胚胎干细胞到造血干细胞的扩增和诱导分化

胚胎干细胞(embryonic stem cell, ES 细胞)是从胚泡内细胞群或原始生殖细胞经体外分化抑制性培养而筛选出的具有发育全能性的细胞^[5]。ES 细胞含有正常的二倍体核型,它既可像培养的一般细胞那样扩增,又不失其多能性;在适当条件下 ES 细胞可被定向诱导分化为几乎所有细胞。对 ES 细胞的建系和定向诱导分化,将为未来发育生物学的研究提供理想的模型系统,同时也是药物开发,细胞治疗和组织器官替代治疗的理想工具和重要途径。

建立人 ES 细胞系及其定向诱导向造血干/祖细胞分化极有可能成为 ES 细胞研究与应用应用的突破口。这是因为:①造血细胞是研究细胞增殖分化的最佳模型,在时间上有造血干细胞、祖细胞、前体细胞、功能血细胞等不同的增殖分化阶段;在空间上有髓系、淋巴系细胞,还有树突状细胞,内皮细胞等不同分化类型和功能的细胞。有利于在“时空”上研究 ES 细胞的定向诱导;②造血干/祖细胞及各系血细胞表面标志较清楚,对诱导细胞表型可定量分析,且可将其分选出来;③造血干/祖细胞增殖分化的调控因子、受体、信号转导、微环境等因素已较清楚;④造血细胞发挥功能相对独立,不需生物支架、神经血管、外科移植等复杂的“下游”工艺,这便于直接应用于临床;⑤目前造血干细胞移植治疗面临供体严重短缺。不难看出,ES 细胞向 HSC 定向诱导具有巨大的应用前景。

最近研究表明^[6]:ES 细胞在体外能分化产生所有造血细胞和长期重建造血的 HSC,并应用此系统分离造血调控基因及了解转基因的功能。我国学者率先采用分阶段诱导人 ES 细胞发育,在 β -巯基乙醇的条件下,使从人桑椹胚来源的 ES 细胞形成内胚体(embryoid body),之后用 SCF、TPO 与胚胎条件培养液诱导胚胎体细胞发育为 CD_{34}^+ 的造血干/祖细胞,进一步在原代骨髓基质细胞饲养层的条件下,用 SCF、IL-6 使 CD_{34}^+ 细胞定向分化为 B 细胞与浆细胞^[7]。从 ES 细胞扩增并诱导生成 HSC 对 HSC 工程的基础研究和应用研究有极其重要的意义。

(三) 造血干/祖细胞的体外扩增与定向诱导分化

利用造血干/祖细胞的高度增殖能力,以及各种造血生长因子和造血基质细胞的调控作用,可将分离得到的 $CD_{34}^+ CD_{38}^-$ 的造血干/祖细胞在 SCF、IL、GM-CSF、G-CSF、Epo 和 PIXY321 等细胞因子的不同组合条件下,大量扩增造血祖细胞和各阶段的细胞。但在扩增造血祖细胞同时也加速了早期造血祖细胞的分化,从而导致重建长期造血能力的耗竭。因此如何扩增造血细胞,加快短期造血恢复的同时又保留 HSC 与扩增早期造血祖细胞,以保证长期造血重建已成为 HSC 工程学的重点与难点。近年来,Flt3/Flk2 配体(FL),TPO 等新的细胞因子被克隆,并证明可协同刺激早期造血祖细胞的扩增,且对细胞分化的刺激相对较小,将其与传统的细胞因子组合应用可以大大提高造血细胞的扩增效率,短时间使造血细胞总数增加数千倍,使早期造血祖细胞扩增近 50 倍。基质细胞的支持也是扩增早期造血祖细胞的重要手段,在有基质存在的情况下, $CD_{34}^+ CD_{38}^-$ 细胞经 FL、SCF、IL-3 等生长因子刺激后长期培养的启动细胞(LTC-IC)可大幅度扩增。此外,TGF- β 、

MIP-1 α 、TNF- α 、LIF 等负调控因子可阻止细胞分化,从而保留更多早期造血细胞^[8,9]。造血干/祖细胞的扩增、贮存还为稀有血型的储备及战伤救治提供了新的血源。

利用 HSC 多向分化潜能,通过细胞因子的不同组合以及骨髓、胸腺、淋巴结等造血微环境的作用,可定向地诱导 HSC 分化,产生大量的功能细胞(如红细胞、粒细胞、血小板, NK 细胞、淋巴细胞等)。此外,还可诱导 CD₃₄⁺ 造血干/祖细胞向 LAK、CIK、TIL 以及 DC 等介导的免疫治疗细胞或非造血细胞分化,该方法已成为恶性肿瘤等疾病的重要治疗策略^[10]。

总之,随着分离纯化造血干/祖细胞的梦想成为现实,各种造血调控因子的发现与克隆,体外培养体系的建立与完善,使造血干/祖细胞体外扩增与定向诱导分化这种 HSC 工程更易于操作,从而产生了新一代的细胞疗法,并已进入临床试用,它在造血调控、SC 移植、大剂量放化疗后的造血支持治疗、肿瘤生物免疫治疗、基因治疗等领域显示出广阔的应用前景。

(四) HSC 移植

造血干细胞移植(HSCT)是将自体或异体的正常 HSC 植入受体,使其定居于骨髓,从而使受体恢复造血和免疫功能。HSCT 包括骨髓、外周血、脐血和胎肝 HSC 移植,它正日益广泛地用于治疗肿瘤和某些疾病,如血液恶性肿瘤、再生障碍性贫血、实体瘤及某些遗传性免疫疾病。根据国际骨髓移植登记组的资料表明:仅 1990 年全世界就进行了 5000 余例自体基因骨髓移植,并以每年 15% 的速度增加。近年来外周血干细胞移植发展迅速,大有代替骨髓干细胞移植的趋势。

外周血干细胞移植(PBSCT)成功的关键是如何将骨髓中的 HSC 动员到外周血来,以便采集到足够数量的外周血 HSC。目前主要采用细胞毒性药物,造血生长因子,硫酸葡聚糖和细菌内毒素等或两者联合应用,该方法既能动员足够数量的外周血 HSC,又可杀死机体残留的肿瘤细胞。分离纯化的外周血 HSC 经检测后,在病人完成治疗后输注。自体干细胞移植由于细胞来自本人避免了移植物抗宿反应(GVHD),异体干细胞移植的受体同时还要接受环孢菌素 A 与强的松龙以预防 GVHD。外周血 HSC 的移植由于 HSC 的采集简便、安全、移植后重建造血功能迅速和持久等优点而成为 HSC 移植研究的前沿课题^[11-12]。

脐血与骨髓和外周血相比不仅富含的造血干/祖细胞,而且处于更早阶段,有很强的增殖能力。且脐血 HSC 免疫原性弱,淋巴细胞毒性低,容易克服组织相容性障碍,对 90% 的儿童和 49% 的成人移植单份脐血中所含的 HSC 就足够使受者造血功能得到重建。脐血有来源广泛、采集简便、对供者(新生儿和产妇)无任何不良影响等优点,使得脐血 HSC 移植显示广泛的临床应用前景。1989 年 Gluckman 等首次成功地进行了第一例脐血移植治疗 Fanconi 贫血。90 年代以来,国内外相继建立了脐血库。迄今已成功地进行了 700 余例脐血 HSC 移植,病种包括血液系统肿瘤、遗传血液病、代谢性疾病等^[13]。

近年来,相继开展了配型相同的无血缘关系的供者骨髓库的登记工作,随着登记人数的增加,能找到 HLA-A、B、DR 相合的患者比例也逐年增加。据世界上 46 个骨髓移植中心的资料表明:无血缘关系骨髓移植(UBMT)在整个移植中占的比例越来越大。

(五) HSC 与基因治疗

DNA 重组技术的发展为人类疾病的治疗开辟了一条新的途径,这就是基因治疗。HSC 基因治疗是指在体外向 HSC 导入外源性基因后再回输体内达到治疗疾病的方法。HSC 作为基因治疗的理想靶细胞除了具有一般靶细胞应具备的条件特征外,它还具备如下优势:①许多遗传病与造血细胞异常有关;②HSC 自我更新和多向分化的双重特征使转移导入 HSC 内的目的基因在整个生命过程的血细胞中都表达,并能将目的基因产物直接释放入血循环而达到靶器官或在循环中发挥作用;③临床与实验室有较成熟的造血干/祖细胞移植及体外培养扩增技术,加之易采集,便于操作回输。目前以 HSC 为靶细胞的基因治疗主要有:耐药基因(mdr-1, dhfr, mgmt)导入以减少化疗药物对骨髓毒性;一些遗传疾病的治疗如腺苷酸脱氧酸(ADA)缺乏症,β-地中海贫血,镰刀形贫血,重症联合免疫缺陷综合征(SCID),Gaucher 病,血友病等^[14]。

HSC 基因转移需借助载体 DNA 将外源正常基因导入其中,并稳定地整合到 HSC 的基因组内,随细胞分裂进入子细胞。目前应用最成功的是逆转录病毒载体^[15],它已获美国 FDA 批准进入临床试用。腺病毒、疱疹病毒及人工载体等用于基因转移也在研究之中。外源基因导入 HSC 的过程:①制备目的基因;②将目的基因重组入逆转录病毒等载体;③经过包装细胞的包装形成有感染能力的病毒颗粒,如包装细胞 PA317 基因组内整合了 GAG(编码病毒核心结构蛋白),POL(编码逆转录酶),ENA(编码外壳蛋白)三种基因;④包装病毒颗粒感染 HSC,感染方式或采用 HSC 与能产生逆转录病毒的贴壁培养的包装细胞共同培养,或在培养体系中直接加入含重组逆转录病毒颗粒的包装细胞培养上清液;⑤检测外源基因表达。一般认为在髓系和淋巴系细胞中外源基因的存在和表达超过 4 个月,可被认为 HSC 感染成功。

参 考 文 献

1. Till JE, Muculloch .A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cell. *Radiat Res.* 1961;14:213
2. 唐佩弦. 有关造血干/祖细胞的若干新概念. *中国实验血液学杂志* 1996;4(3):225-227
3. Nicholas H. Embryonic stem cell-derived haematopoiesis *Cells Tissues Organs* 1999;165:181
4. 王亚平,金先庆. 造血干细胞的基础与临床研究进展. *国内外医学研究进展* 1999;80-85
5. Kevin DA, Fred HG. New tools for human developmental biology, *Nat Biotechnol* 2000;18:381-382
6. Keller G, Kennedy M. Hematopoietic commitment during embryonic stem cell differentiation in culture. *Mol Cell Biol* 1993;13(1):473-486
7. 徐令,乔春平,黄绍良等. 体外定向诱导胚胎干细胞为造血细胞的研究. *干细胞和发育生物学*. 军事医学科学出版社,2000,P116-120
8. Chang H, Jensen LA, Quesenberry P, et al. Standardization of hematopoietic stem cell assay. *Exp Hematol* 2000;28:743-752
9. 裴雪涛. 新一代细胞疗法:造血祖细胞体外扩增与定向诱导分化. *中国实验血液学杂志* 1998;6(1):1-4
10. Siena S, DiNicola M, Bregni M, et al. Massive ex vivo generation of functional dendritic cell from mobilized CD34⁺ blood progenitors for anticancer therapy *Exp Hematol* 1995;23,1463-71
11. Cao LX, Hu LD, Chen H, et al. Allogenic peripheral blood stem cell transplantation in treatment of

- leukemia in China. Bone Marrow Transplat 1997;19:403
12. Harada M. Allogenic peripheral blood stem cell transplantation is coming of age. Int J Hematol 1995;62:1
 13. Wagner JE, Rosenthat J, Sweetman R, et al. Successful transplantation of HLA-matched and HLA-mismatched umbilical cord blood from unrelated donor: analysis of engraftment and acute graft-versus-host disease. Blood 1996;88:795
 14. 唐佩弦. 造血干细胞与基因治疗. 中国实验血液学杂志 1999;7(1):1
 15. Havega M, Hoogerbrugge P, Valerio D, et al. Retroviral stem cell gen therapy. Stem Cell 1997;15:162
- (王亚平)

第六章 肌肉组织

肌组织(muscle tissue)的主要成分是肌细胞,细胞间有少量的结缔组织、血管、淋巴管及神经。肌细胞又称肌纤维(muscle fiber),肌细胞膜称肌膜(sarcolemma),细胞质称肌浆(sarcoplasm),滑面内质网称肌浆网(sarcoplasmic reticulum)。肌组织分骨骼肌、心肌、平滑肌三种,前两种属横纹肌(striated muscle)。骨骼肌受躯体神经支配,属随意肌;心肌和平滑肌受自主神经支配,为不随意肌。

一、骨骼肌

骨骼肌(skeletal muscle)一般借肌腱附于骨骼上。致密结缔组织包裹在整块肌肉外面形成肌外膜(epimysium)。肌外膜的结缔组织伸入肌肉内,分隔包裹形成肌束,包裹肌束的结缔组织膜称肌束膜(perimysium),分布在每条肌纤维外面的结缔组织膜称肌内膜(endomysium)(图 6-1)。

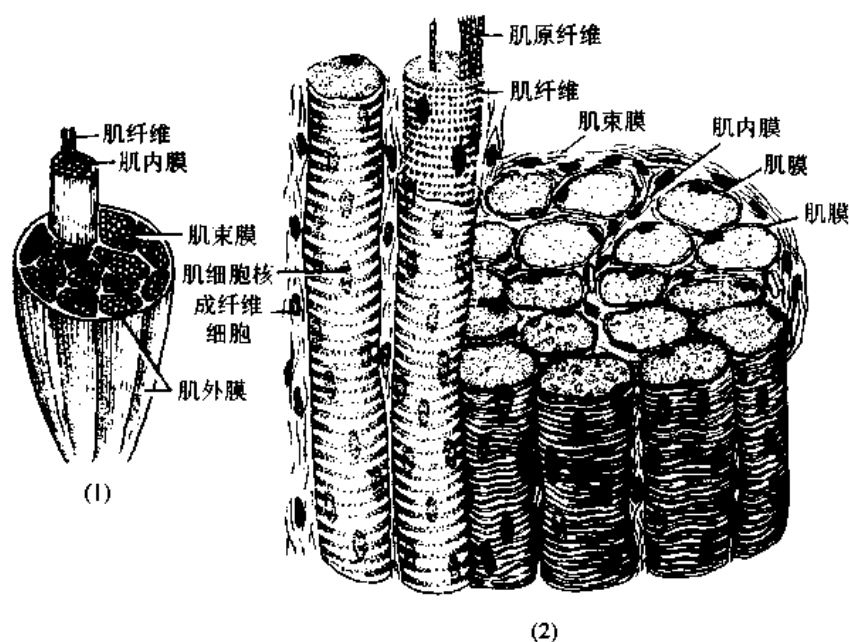


图 6-1 骨骼肌与周围结缔组织膜

(1)一块骨骼肌模式图,示肌外膜、肌束膜和肌内膜 (2)骨骼肌纤维纵横切面

(一) 骨骼肌纤维的光镜结构

骨骼肌纤维呈细长的圆柱形,直径为 $10\sim 100\mu\text{m}$,长 $1\sim 40\text{mm}$,肌膜外面有基膜贴附。骨骼肌纤维是多核细胞,一条肌纤维内含有几十个甚至几百个细胞核,位于肌膜下方。核呈扁椭圆形,染色较浅。在肌浆中有沿肌纤维长轴平行排列的肌原纤维(myofib-

ril),后者呈细丝样,直径 $1\sim 2\mu\text{m}$ 。每条肌原纤维上都有明暗相间的带,即周期性横纹(cross striation),各条肌原纤维的明暗带都准确地重叠排列在同一平面上,因而构成了骨骼肌纤维明暗相间的周期性横纹(图 6-2)。在偏振光显微镜下,明带(light band)呈单折光,为各向同性(isotropic),又称 I 带;暗带(dark band)呈双折光,为各向异性(anisotropic),又称 A 带。暗带中央有一条浅色窄带,称 H 带,H 带中央有一条横行的 M 线。明带中央有一条深色的 Z 线。相邻两条 Z 线之间的一段肌原纤维称为肌节(sarcomere)。每个肌节由 $1/2$ I 带 + A 带 + $1/2$ I 带组成。在正常舒张状态下肌节长约 $2.5\mu\text{m}$,递次排列构成肌原纤维。肌节是肌原纤维结构和功能的基本单位,是骨骼肌纤维收缩和舒张运动的结构基础。肌原纤维之间含有大量线粒体、糖原及少量脂滴。肌浆内还含有肌红蛋白。在骨骼肌纤维和基膜之间有肌卫星细胞(muscle satellite cell),后者扁平多突起,核呈扁圆形,着色浅,核仁清楚。

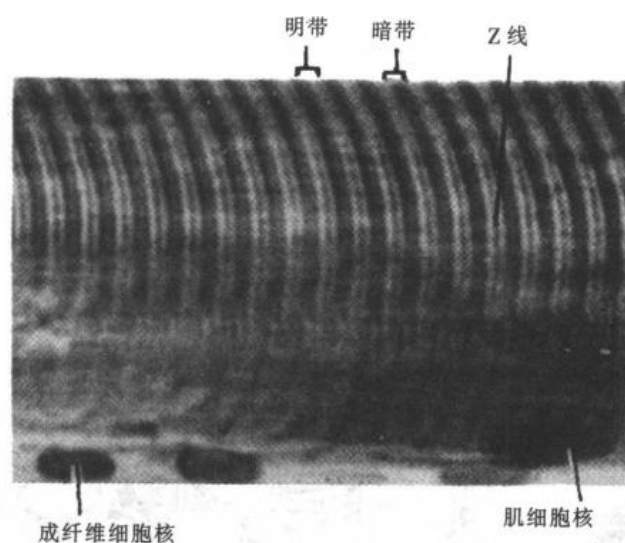


图 6-2 人骨骼肌纤维纵切面 $\times 1000$

(二) 骨骼肌纤维的超微结构和分子构成

1. 肌原纤维:肌原纤维由粗、细两种肌丝构成,沿肌原纤维的长轴排列。粗肌丝(thick filament)位于肌节中部,细肌丝(thin filament)位于肌节两侧。细肌丝的一端附着于 Z 线,另一端伸至粗肌丝之间,并与之平行行走,其末端游离,止于 H 带的外侧。I 带仅由细肌丝构成, H 带仅有粗肌丝, H 带两侧的 A 带既有粗肌丝,又有细肌丝。在横断面上可以看到,每一根粗肌丝的周围排列着 6 根细肌丝,一条细肌丝的周围有三条粗肌丝(图 6-3,6-4)。

细肌丝长约 $1\mu\text{m}$,直径 5nm ,由肌动蛋白(actin)、原肌球蛋白(tropomyosin)和肌钙蛋白(troponin)组成。肌动蛋白由两列球形肌动蛋白单体组成,单体相互连接成串珠状,并形成双股螺旋链。每个肌动蛋白单体都有一个可以与肌球蛋白头部相结合的位点。原肌球蛋白是由两个多肽链相互缠绕形成的双股螺旋状分子,首尾相连,嵌于肌动蛋白双股螺旋链的浅沟内。肌钙蛋白由三个球形亚单位构成,称为 TnT、TnI 和 TnC。肌钙蛋白借 TnT 附着于原肌球蛋白分子上,TnC 是与钙离子相结合的亚单位,TnI 则是抑制肌动蛋

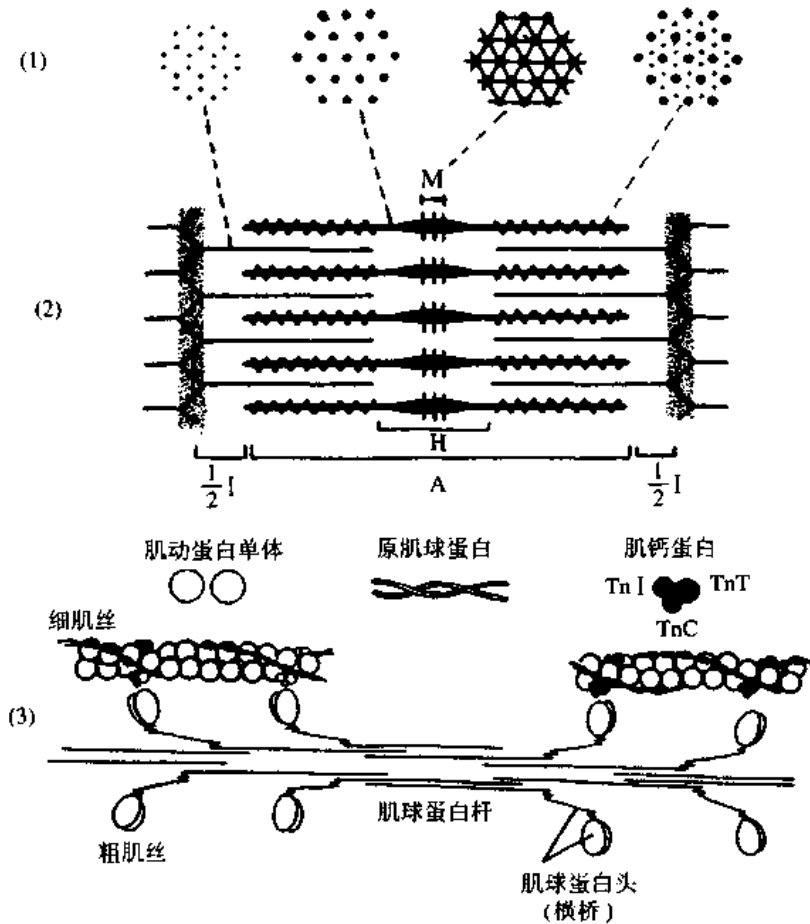


图 6-4 骨骼肌肌原纤维超微结构及两种肌丝分子结构模式图

- (1) 肌节不同部位的横切面, 示粗肌丝与细肌丝的分布
 - (2) 一个肌节的纵切面, 示两种肌丝的排列
 - (3) 粗肌丝与细肌丝的分子结构
- TnT 肌钙蛋白 T, TnC 肌钙蛋白 C, Tn I 肌钙蛋白 I

白和肌球蛋白相互作用的亚单位(图 6-4)。

粗肌丝长约 $1.5\mu\text{m}$, 直径 15nm , 由肌球蛋白(myosin)分子组成, 后者形如豆芽状, 分头和杆两部分, 在头和杆的连接点及杆上有两处类关节结构, 可以屈动。一些肌球蛋白分子平行排列, 集成束, 组成一条粗肌丝。肌球蛋白分子尾端朝向 M 线, 而头端则朝向 Z 线。肌球蛋白分子的头均突出于粗肌丝表面而形成横桥(cross bridge)。由于粗肌丝在 M 线两侧的部分无横桥, 因而是光滑的。肌球蛋白分子的头是 ATP 酶, 能与 ATP 结合。当肌球蛋白分子头与肌动蛋白接触时, ATP 酶被激活, 分解 ATP 并释放出能量, 使横桥发生屈伸运动(图 6-4)。

2. 横小管 横小管(transverse tubule)又称 T 小管, 其走向与肌纤维长轴垂直, 它是肌膜向肌浆内凹陷形成的管状结构。人和哺乳动物的 T 小管位于 A 带与 I 带交界处。同一平面上的 T 小管分支吻合并环绕每条肌原纤维(图 6-5)。横小管可将兴奋由肌膜传导至每个肌节。

3. 肌浆网 肌浆网纵行并包绕每条肌原纤维, 又称纵小管(longitudinal tubule)(图 6-

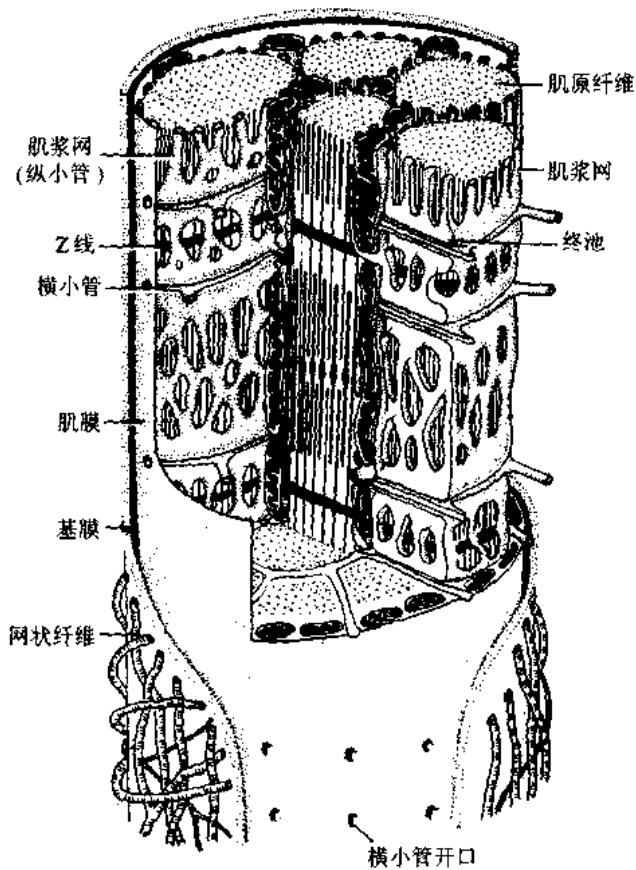


图 6-5 骨骼肌纤维超微结构立体模式图

5)。位于横小管两侧的肌浆网扩大呈扁囊状,称为终池(terminal cisternae)。每条横小管与其两侧的终池组成三联体(triad)(图 6-5),在横小管的肌膜和终池的肌浆网膜之间形成三联体连接,可将兴奋从肌膜传到肌浆网膜。肌浆网的膜上有钙泵蛋白,是一种 ATP 酶,有调节肌浆中钙离子浓度的作用。

(三) 骨骼肌纤维的收缩机制

目前认为,骨骼肌纤维的收缩机制是肌丝之间的滑动。收缩时,细肌丝沿粗肌丝向 A 带内滑入,I 带变窄,H 带缩窄或消失,A 带长度不变,肌节缩短。舒张时反向运动,肌节变长(图 6-6)。供肌纤维收缩所用的能量来自 ATP 分解。

骨骼肌收缩的过程是:①神经冲动传至肌膜,沿横小管传至肌纤维内;②冲动通过三联体连接传至终池和肌浆网膜,肌浆网内的 Ca^{2+} 释放到肌浆内;③ Ca^{2+} 与 TrnC 结合,引起肌钙蛋白和原肌球蛋白的构型变化,使肌动蛋白单体上的活性位点暴露出来;④肌球蛋白分子头与肌动蛋白接触并粘着;⑤接触使得肌球蛋白分子头上的 ATP 酶被激活,ATP 分解、释放能量。肌球蛋白分子头向 M 线方向摆动,将细肌丝拉向 M 线,肌节缩短。一个冲动过后, Ca^{2+} 被收回肌浆网内, TrnC 与 Ca^{2+} 分离,又一个 ATP 分子与肌球蛋白分子头相结合,细肌丝脱离粗肌丝并退回原处,肌节恢复原来舒张时的长度(图 6-7)。

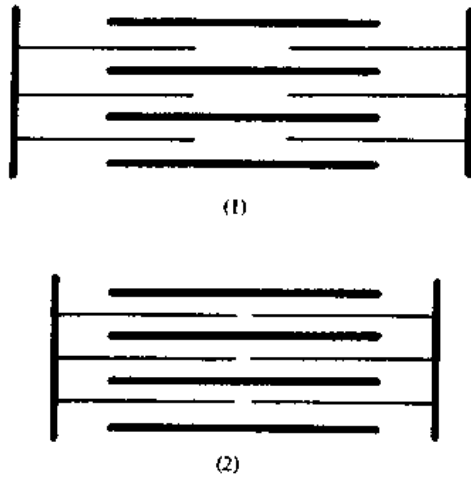


图 6-6 骨骼肌纤维收缩时肌节结构变化图解
(1)肌纤维舒张 (2)肌纤维收缩

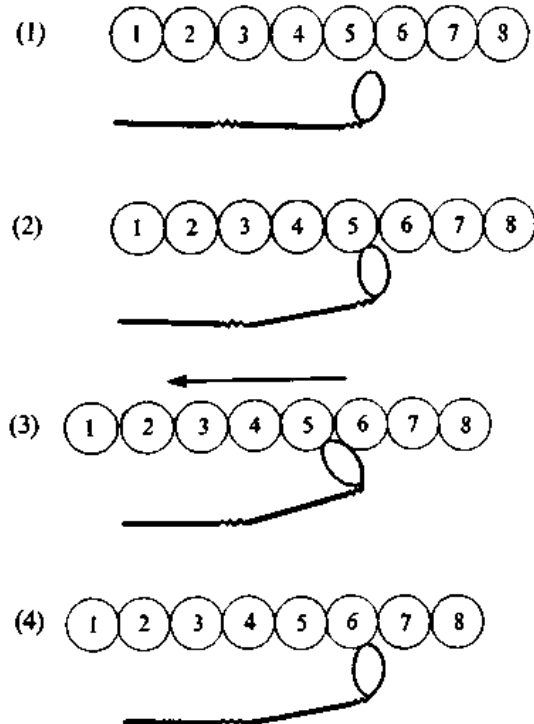


图 6-7 骨骼肌纤维收缩的分子结构图解
(1)肌纤维未收缩时,肌球蛋白分子头部未与肌动蛋白接触 (2)肌纤维收缩时,肌球蛋白头部与肌动蛋白位点接触,ATP分解,释放能量 (3)肌球蛋白头部向M线方向转动,使肌动蛋白丝向A带滑入 (4)新的接触重新开始

(四) 骨骼肌纤维的分型

1. 红肌纤维 肌纤维内富含肌红蛋白(myoglobin)和线粒体,故呈暗红色。能量来源主要靠有氧氧化。红肌纤维收缩缓慢而持久,又称慢缩纤维。
2. 白肌纤维 肌纤维内肌红蛋白和线粒体较少,呈淡红色。能量来源主要靠无氧酵解。白肌纤维收缩快,但持续时间短,故称快缩纤维。
3. 中间型肌纤维 结构和功能特点介于前两者之间。人的骨骼肌多由三种肌纤维混合组成。每一块肌肉三型肌纤维构成比例不同。在某些疾病,三型肌纤维的比例变化对临床诊治有一定意义。

二、心 肌

心肌(cardiac muscle)分布于心壁和邻近心脏的大血管壁上,其收缩有自律性。

(一) 心肌纤维的光镜结构

心肌纤维呈短柱状,有分支,分支相互连接成网状。心肌细胞之间的连接处称闰盘(intercalated disk)。在 HE 染色标本中,闰盘呈深色的阶梯状或横线状(图 6-8)。心肌细胞一般有一个核,呈卵圆形,位于细胞的中央,少数细胞有两个细胞核。心肌细胞的细胞浆较丰富,其中含有丰富的线粒体、糖原及少量的脂滴和色素。色素随年龄的增长而增

多。心肌细胞也有明暗相间的周期性横纹,但不如骨骼肌细胞那样明显。

(二) 心肌纤维的超微结构和分子构成

心肌纤维的超微结构与骨骼肌纤维相似,也含有粗、细两种肌丝和肌节,肌节亦含有Z线、I带、A带、H带和M线。也含有肌浆网和横小管等结构。粗细肌丝的排列方式和分子构成也与骨骼肌纤维相同。所不同的是:心肌纤维内不形成明显的肌原纤维,而是由粗、细肌丝形成大小不等、界限不太明显的肌丝束,束间以丰富的线粒体以及横小管、肌浆网等分隔,故其横纹不及骨骼肌明显;肌浆网不发达,终池少而小,多见横小管与一侧的终池紧贴形成二联体(diad);横小管较粗,位于Z线水平;闰盘的横位部分位于Z线水平,有中间连接和桥粒,使心肌纤维间的连接牢固;在闰盘的纵位部分存在缝隙连接,便于细胞间化学信息的交流和电冲动的传导(图6-9、6-10、6-11)。

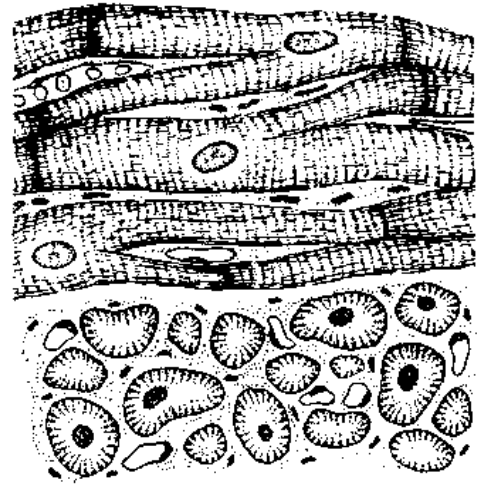


图 6-8 心肌纤维纵横切面

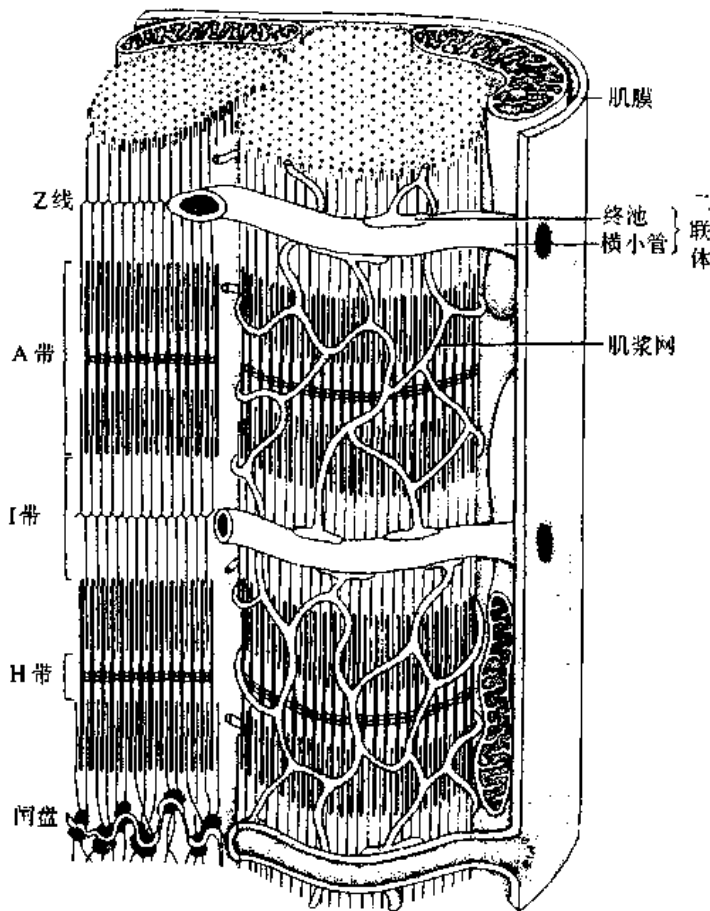


图 6-10 心肌纤维超微结构立体模式图

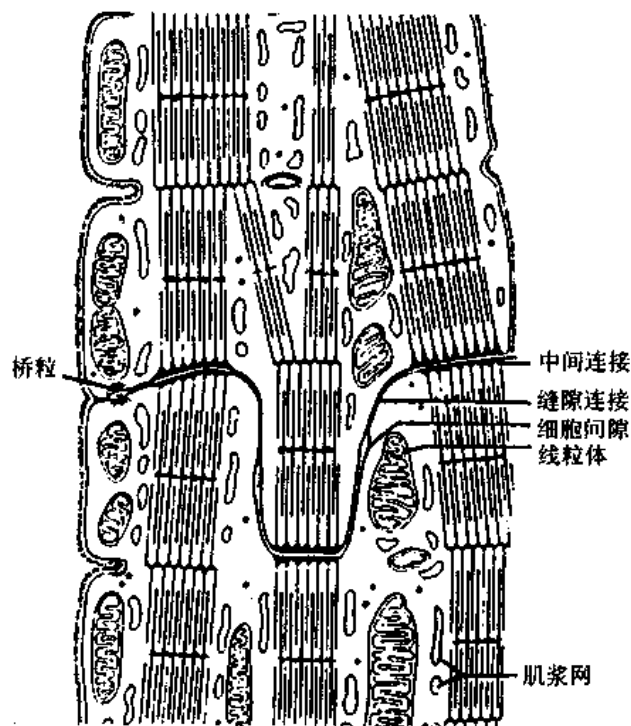


图 6-11 心肌闰盘超微结构模式图

三、平滑肌

平滑肌(smooth muscle)广泛分布于内脏器官、腺体、血管、淋巴管壁内,收缩较为缓慢而持久。

(一) 平滑肌纤维的光镜结构

平滑肌纤维无横纹,呈长梭形,有一个细胞核,呈杆状或椭圆形,位于细胞的中央,含核部分肌浆少,核两端较多(图 6-12)。平滑肌纤维一般长 $200\mu\text{m}$,直径 $8\mu\text{m}$,大小不均。如小血管壁上的平滑肌短至 $20\mu\text{m}$,妊娠末期子宫平滑肌可长达 $500\mu\text{m}$ 。



图 6-12 平滑肌纵横切面

(二) 平滑肌纤维的超微结构和分子构成

电镜下,肌膜向肌浆内凹陷形成众多小凹(caveola)。目前认为小凹即相当于横纹肌的横小管。肌浆网不发达,呈稀疏的小管状,邻近小凹。平滑肌细胞内没有肌原纤维,也不形成明显的肌节结构。密斑(dense patch)、密体(dense body)和中间丝(intermediated filament)、粗肌丝和细肌丝等结构明显可见。密斑位于肌膜下,为细肌丝的附着点。密体

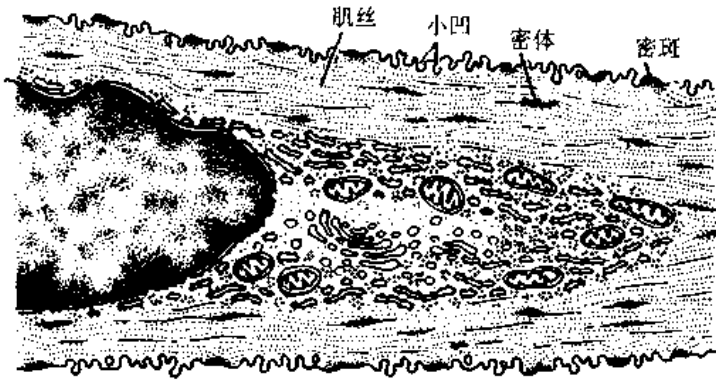


图 6-13 平滑肌纵切面超微结构

在细胞质内,为梭形小体,是细肌丝和中间丝的共同附着点。目前认为密体相当于横纹肌的Z线。中间丝直径10nm,连于相邻的密体之间,构成平滑肌细胞的菱形网架,对细胞起支持作用(图6-13、6-14、6-15)。粗、细两种肌丝位于细胞周边的胞浆中。粗、细肌丝数量约为1:12~30。细肌丝主要由肌动蛋白组成,直径5nm,在细胞的横断面上呈花瓣样环绕在粗肌丝周围。粗肌丝由肌球蛋白构成,直径15nm,均匀分布在细肌丝之间。粗肌丝上没有M线及M线两侧的光滑部分。粗肌丝呈圆柱状,表面有成行排列的横桥,相邻的两行横桥摆动方向相反(图6-16)。若干条粗肌丝和细肌丝聚集形成肌丝单位,又称收缩单位(contractile unit)。

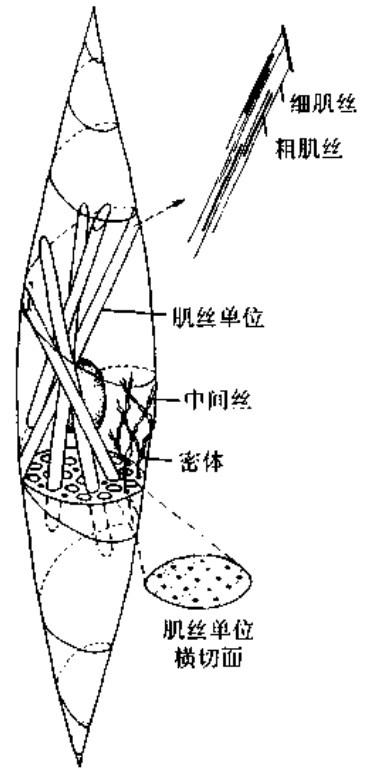


图 6-15 平滑肌纤维超微结构图解
示两种肌丝组成的收缩单位

(三) 平滑肌纤维的收缩机制

一般认为,平滑肌纤维的收缩机制与骨骼肌纤维相似,也是通过肌丝滑动来实现的。每个收缩单位的一端借肌丝附着于肌膜,各附着点的位置呈螺旋形,收缩单位与平滑肌细胞长轴有一定的交角,相邻的两行横桥摆动方向又相反,因而当肌纤维收缩时,肌纤维呈螺旋形扭曲、增粗并缩短。

(四) 平滑肌纤维间连接与排列方式

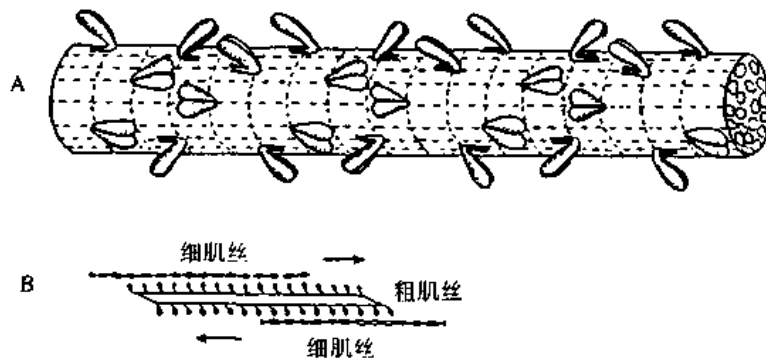


图 6-16 平滑肌粗肌丝结构模式图

- A. 粗肌丝表面横桥排列成行,相邻两行横桥划动方向相反
- B. 粗肌丝的两行横桥牵拉细肌丝,方向却相反

相邻的平滑肌纤维之间有缝隙连接,便于化学信息的传递和神经冲动的传导,有利于许多平滑肌纤维同时收缩而形成功能上的整体。平滑肌纤维大多成束或成层分布在内脏器官中,肌纤维相互平行或交错排列。在束或层中,一条肌纤维的粗部与相邻肌纤维的细部相对。肌膜外有基膜,基膜外又有网状纤维和弹性纤维网,网内含有血管、淋巴管及神经纤维。

(金连弘 王荣华)

专题讲座:血管平滑肌细胞增殖的调控

动脉粥样硬化的病理过程与动脉血管壁上的平滑肌细胞密切相关。动脉粥样硬化时,血管壁上的平滑肌细胞增殖并向内膜迁移,形成硬化斑中的泡沫细胞。

平滑肌纤维有收缩表型(contractile phenotype)和合成表型(synthetic phenotype)。成年个体的平滑肌纤维为收缩表型,细胞内含有大量肌丝,肌动蛋白为 α 型,细胞体积可以增大,但不分裂再生。合成表型见于胚胎和新生儿期,细胞能活跃地进行分裂增殖,细胞核大,核仁明显,游离核蛋白体较多,肌丝则较少,肌动蛋白为 β 和 γ 异构型。当调节失控,触发了细胞内的原癌基因(protooncogene)时,便会由收缩表型转变为合成表型而开始分裂增殖。

内皮损伤可引起血管平滑肌细胞的增殖。实验证明,破坏内皮细胞并使之剥脱,几十个小时后,中膜平滑肌细胞便开始增殖并向内膜迁移,到达内膜后继续增殖。此时的平滑肌细胞转化为合成表型。随着内皮的再生并覆盖内膜,平滑肌细胞又停止增殖,又转变为收缩表型。内皮细胞使平滑肌细胞保持在收缩表型的作用与内皮产生肝素有关。平滑肌细胞有肝素受体,肝素经受体介导的内吞作用进入平滑肌细胞,诱导某些蛋白质的合成或抑制另一些蛋白质的合成,将细胞阻留在 G_1 晚期,抑制其进入S期,使之停留在收缩表型。肝素还有抑制生长因子的作用,从而抑制平滑肌细胞的增殖。

成体血管平滑肌细胞脱离细胞外基质后会转化为合成表型。平滑肌细胞的基膜中含有层粘连蛋白(laminin)、硫酸乙酰肝素蛋白多糖(heparan sulfate proteoglycan)及IV型胶原等,这些物质与细胞外基质中的胶原蛋白、弹性蛋白以及蛋白多糖相连续。平滑肌细胞表面有多种细胞外基质的受体,即整合蛋白(integrin)。经整合蛋白的介导,细胞外基质可调节平滑肌细胞的基因表达,保持收缩表型的稳定。

损伤动脉的内皮细胞,中膜的平滑肌迁入到内膜,但其增殖受到抑制。这些受到抑制的平滑肌细胞会出现 I_A 抗原,即I区相关抗原,后者是小鼠H-2基因群中一部分基因的表达产物。将活化的T淋巴细胞与平滑肌细胞共同培养或在培养中加入 γ 干扰素时,均能导致平滑肌细胞显示 I_A 抗原。这说明当血管受到损伤时,免疫系统通过产生 γ 干扰素来抑制平滑肌细胞的增殖。

内皮细胞对平滑肌细胞的分裂增殖具有促进或抑制的双向作用。在体内的正常内皮主要发挥抑制作用,而体内受损的内皮或体外培养的内皮则起促进作用,此时,内皮细胞产生有分裂原作用的血小板源生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)和内皮源生长因子(endothelial derived growth factor, EDGF),从而促进平滑肌细胞的分裂增殖。

参考文献

1. Clowes AW, et al. Regulation of smooth muscles cells growth in injured artery. J Cardiovasc Pharmacol

- 1989, 14(suppl 6): 12
2. Jonasson L, et al. Smooth muscle cell express Ia antigens during arterial response to injury. *Lab Invest* 1988, 58:310
 3. Sjölund M, et al. Arterial smooth muscle cell express platelet derived growth factor (PDGF) A chain mRNA, secrete a PDGF-like mitogen, and bind exogenous PDGF in a phenotype-and growth statedependent manner. *J Cell Biol* 1988, 106:403

(金连弘 王荣华)

第七章 神经组织

神经组织(nervous tissue)主要由神经元(neuron)即神经细胞和神经胶质细胞(neuroglia cell)组成,它们都是高度分化的细胞,都具有突起。

神经元是神经系统的形态和功能单位,具有感受体内、外刺激传导冲动和整合信息的能力。神经元数量庞大,约有 10^{11} 个,它们通过突触彼此连接,形成复杂的神经网络和通路,把信号从一个神经元传给另一个神经元,或传给其他组织的细胞,调节其他各系统的活动。此外,有一些神经元(如丘脑下部某些神经元)具有内分泌功能。神经胶质细胞无传导冲动的功能,而对神经元起着支持、保护、分隔和营养等作用。这两种细胞虽在形态和功能上有不同,但其联系极为密切。

一、神经元

(一) 神经元的形态

神经元的形态多样,但都有突起(neurite),突起又分树突(dendrite)和轴突(axon)两种,故可把神经元分为胞体(soma),树突和轴突三个部分(图 7-1)。胞体的形态有球形、锥形、梭形或星形等。其大小差异很大,小的直径仅 $5\sim 6\mu\text{m}$,大的直径可达 $150\mu\text{m}$ 。树突多呈树枝状分支,它可接受刺激及把冲动传向胞体。轴突呈细索状。末端常有分支,轴突将冲动从胞体传向终末。通常一个神经元可有一个或多个树突,但只有一条轴突(图 7-2)。神经元的胞体越大,其轴突越长。神经元的胞体主要集中于中枢神经系统,如大脑和小脑皮质、脑干和脊髓的灰质以及外周神经系统的脑神经节、脊神经节、自主神经节。神经元的突起则组成中枢神经系统的神经网络和神经通路和遍布全身的神经。

(二) 神经元的结构

1. 细胞体 神经元的胞体表面有细胞膜,内为细胞质和细胞核。胞体是神经元的营养中心。

(1)细胞膜:为单位膜。极薄,有接受刺激和传导神经冲动的功能。

(2)细胞核:神经元的核大而圆,位于胞体中央,核异染色质少,故着色浅,呈空泡,核仁大而明显。

(3)细胞质:又称核周质(perikaryon),除含一般细胞器和发达的高尔基复合体外,还有丰富的尼氏体(Nissl's body)和神经原纤维(neurofibril)。

1)尼氏体:分布于胞质内呈嗜碱性颗粒状或斑块状(图 7-4),其形状、数量和分布,在不同神经元中均不同。电镜下,尼氏体由许多平行排列的粗面内质网和游离核糖体构成(图 7-3)。神经元胞体内含大量尼氏体和发达的高尔基复合体,表明细胞具有旺盛合成蛋白质的功能。合成的蛋白质包括复制细胞器所需蛋白质和产生神经递质有关的酶等。

2)神经原纤维:在光镜下镀银切片中,可见胞质内有很多棕黑色的细长原纤维交错成

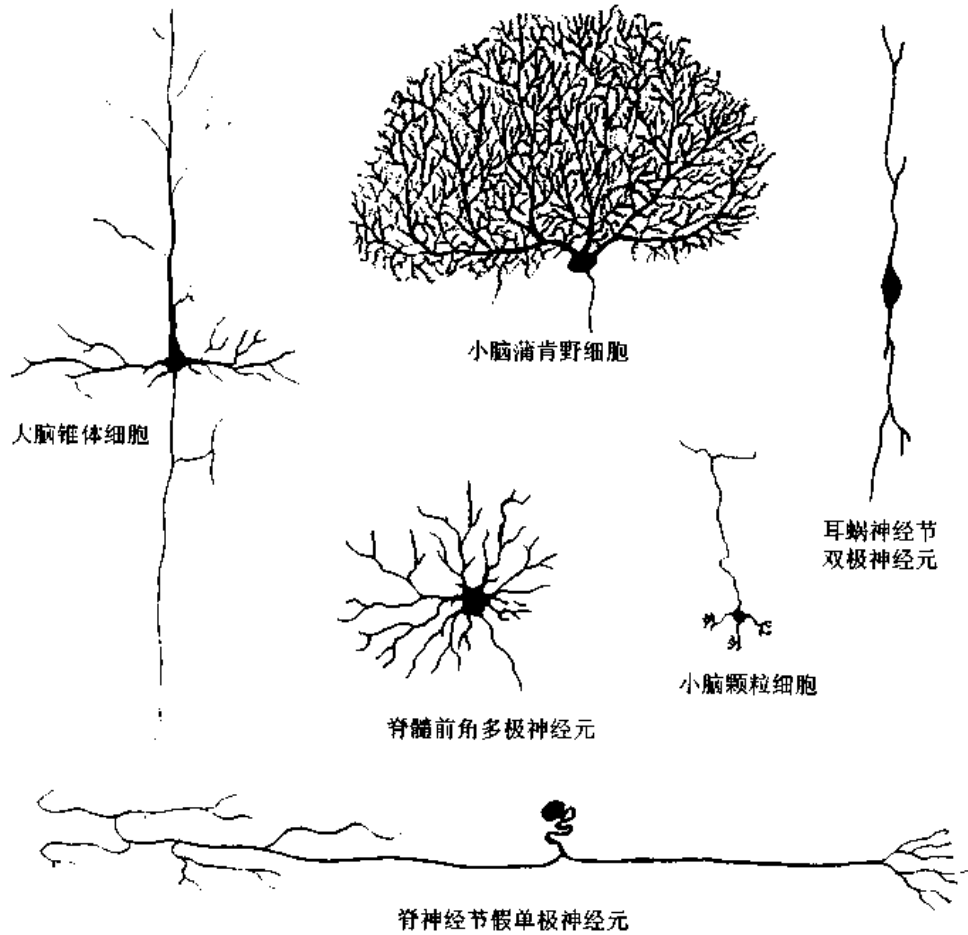


图 7-1 神经元的几种主要形态类型

网,并伸入树突和轴突(图 7-5)。电镜下,神经原纤维是由排列成束的神经丝(neurofilament)和微管构成(图 7-3),前者的直径约为 10nm,后者的直径约为 25nm,它们构成神经元的细胞骨架,参与物质的运输。胞体内还含有色素,常见的是棕黄色的脂褐素(lipofuscin),并随年龄而增多。

2. 树突 树突内的结构与核周质基本相似。在树突分支上常见许多棘状的小突起,称树突棘(dendritic spine)。树突棘是神经元之间形成突触的主要部位,电镜下可见树突棘内有 2~3 层滑面内质网形成的板层,板层间有少量致密物质,称此为棘器(spine apparatus)(图 7-6)。树突棘的数量及分布因不同神经元而异。树突的功能主要是接受刺激,树突棘和树突大大增加了神经元的接受面。

3. 轴突 轴突较树突细,直径均一,分支较少。轴突的长短不一,短的仅数微米,长的可达一米以上,有侧支呈直角分出,轴突末端的分支较多,形成轴突终末。轴突常自胞体发出,但也有从主树突干的基部发出。胞体发出轴突的部位常呈圆锥形,称轴丘(axon hillock),光镜下此区无尼氏体,染色淡(图 7-4)。轴突表面的细胞膜称轴膜(axolemma),内含的胞质称轴质(axoplasm)。轴质内有许多与其长轴平行的微管和神经丝,此外还有微丝、线粒体、滑面内质网和一些小泡等(图 7-3)。微丝较短,主要分布于轴膜下,常与轴

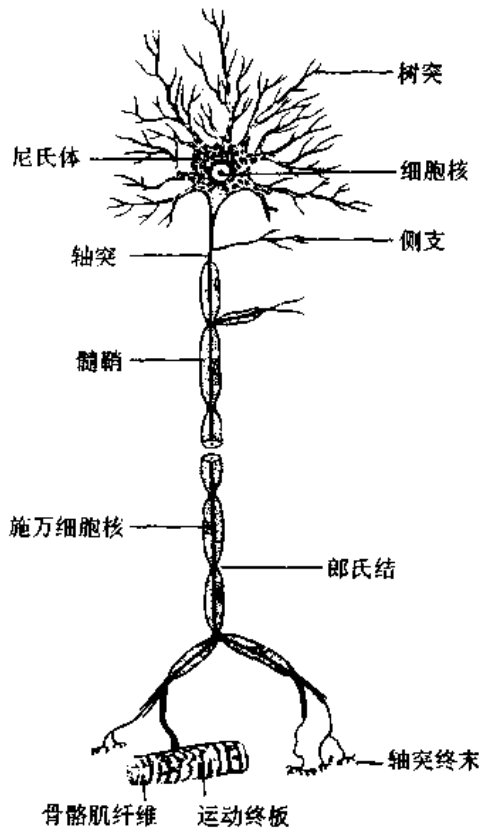


图 7-2 运动神经元模式图

膜相连。微丝、微管和神经丝之间可有横桥连接,构成轴质中的网架结构。轴突内无尼氏体和高尔基复合体,故不能合成蛋白质,轴突成分的更新及神经递质合成所需的蛋白质和酶,是在胞体内合成后输送到轴突及其终末的。

轴突的主要功能是传导神经冲动。神经冲动的传导是在轴膜上进行的,轴突的起始段是神经元发生冲动的起始部位。电镜下见轴膜较厚,膜下有电子密度高的致密层。

神经元的胞体与轴突是一整体。胞体与轴突间经常进行物质运输和交换。轴突内的轴质是流动的,在流动的轴质中,神经元胞体把新合成的微管、微丝和神经丝组成的网架缓慢地移向轴突终末(0.1~0.4mm/天),称此为慢速运输。另外还有一种快速双向的轴突运输(100~400mm/天)。轴膜更新所需的蛋白质、含神经递质的小泡及合成递质所需的酶等,由胞体输向终末,称快速顺向轴突运输。轴突终末内的代谢产物或由轴突终末摄取的物质(蛋白质、小分子物质或由邻近细胞产生的神经营养因子

等)逆行输向胞体,称快速逆向轴突运输(图 7-7)。某些微生物或毒素(如破伤风毒素、狂犬病毒)进入轴突终末,也可通过逆行性运输迅速侵犯神经元胞体。轴突运输可能与微管和微丝等结构有关。

(三) 神经元的分类

神经元有几种分类法。根据突起的多少可将神经元分为三种:①多极神经元(multipolar neuron),有一个轴突和多个树突;②双极神经元(bipolar neuron),有两个突起,一个是树突,另一个是轴突;③假单极神经元(pseudounipolar neuron),从胞体发出一个突起,距胞体不远又呈“T”形分为两支,一支分布到外周的其他组织和器官,称周围突(peripheral process);另一支进入中枢神经系统,称中枢突(central process)(图 7-8)。假单极神经元的两个分支按神经冲动的传导方向,中枢突是轴突,周围突是树突;但周围突细而长,与轴突的形态类似,故往往通称轴突。

根据轴突的长短,神经元可分为:①长轴突的大神经元,称 Golgi I 型神经元,最长的轴突达 1m 以上;②短轴突的小神经元,称 Golgi II 型神经元,轴突短的仅数微米。

根据神经元的功能又可分为:①感觉神经元(sensory neuron),多为假单极神经元,胞体主要位于脑脊神经节内,其周围突的末梢分布在皮肤和肌肉等处,接受刺激,将刺激传向中枢。②运动神经元(motor neuron),多为多极神经元,胞体主要位于脑、脊髓和自主神经节内,它把神经冲动传给肌肉或腺体,产生效应。③中间神经元(interneuron),介于前两种神经元之间,多为多极神经元(图 7-8)。动物越进化,中间神经元越多,人神经系统

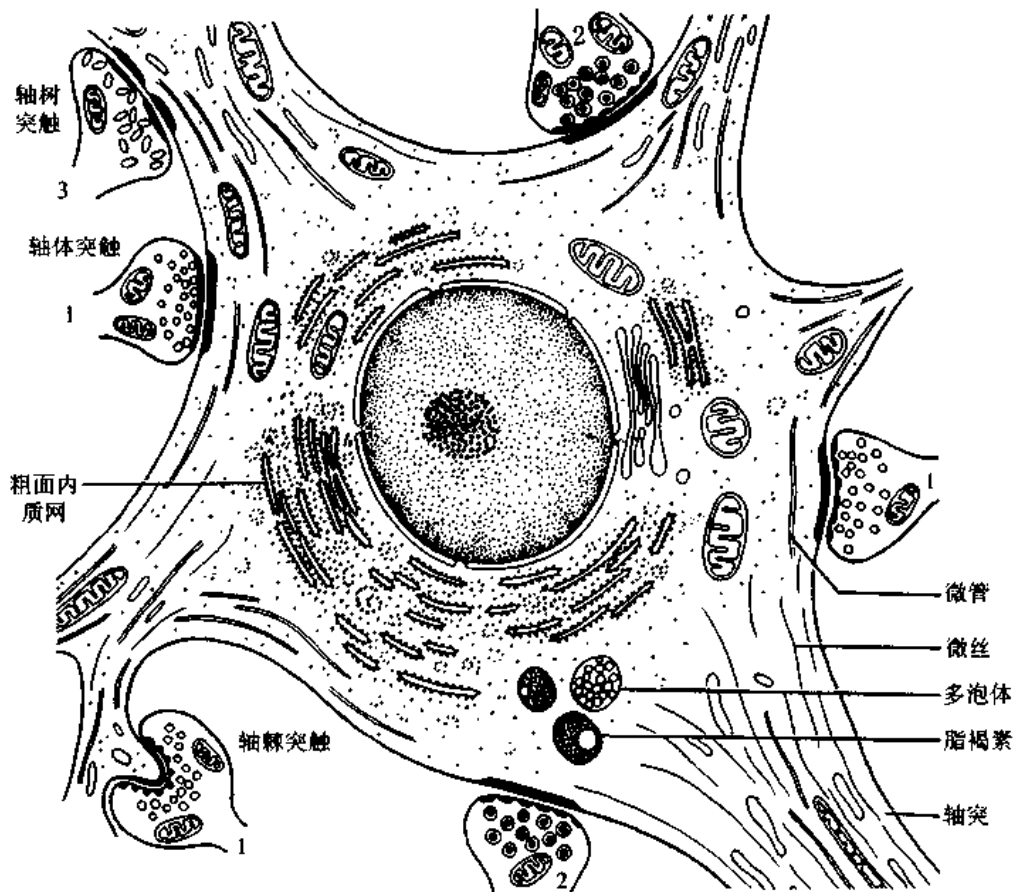


图 7-3 多极神经元及其突触超微结构模式图

1. 突触扣结内有圆形清亮小泡,内含乙酰胆碱 2. 突触扣结内有颗粒型小泡,内含单胺类 3. 突触扣结内有扁平清亮小泡,内含甘氨酸等

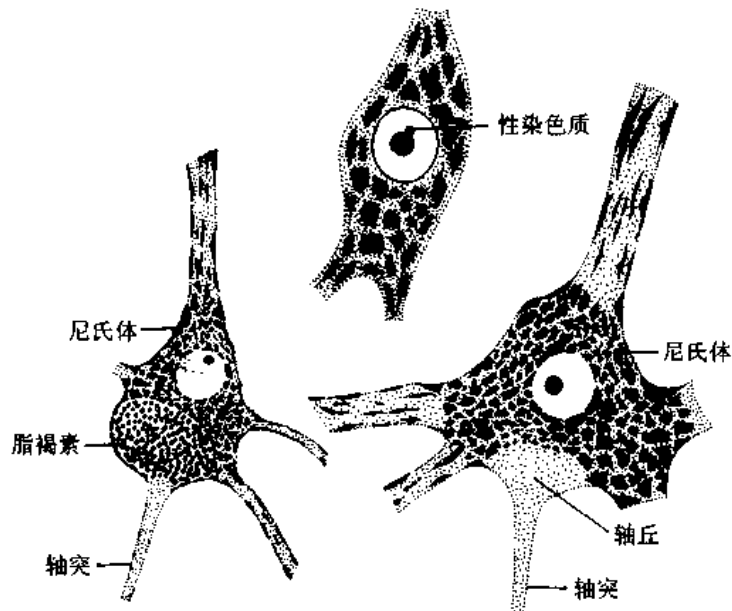


图 7-4 神经元胞体光镜结构,示尼氏体

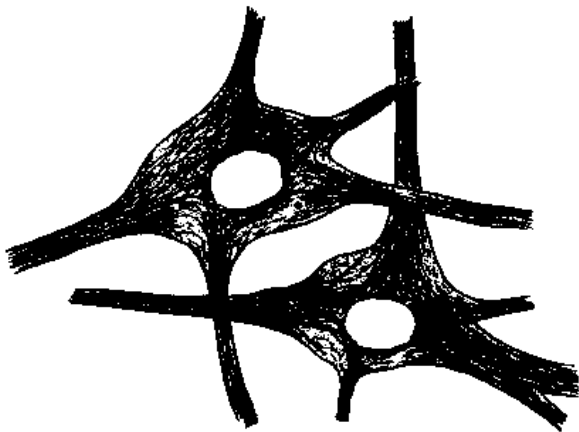


图 7-5 神经元银染色, 示神经原纤维

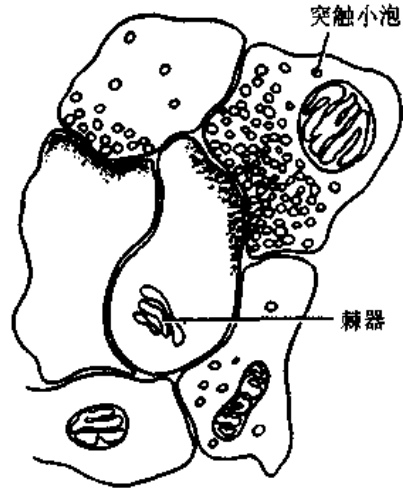
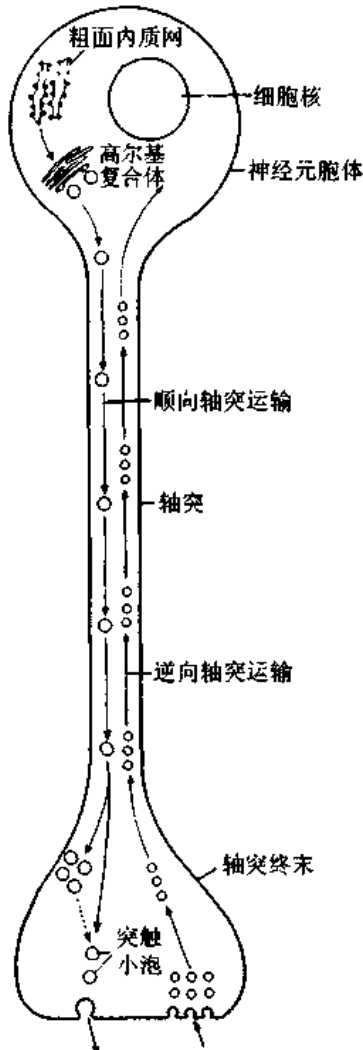


图 7-6 树突棘及棘器模式图



出胞作用(释放) 入胞作用(摄取)
图 7-7 双向轴突运输示意图

中的中间神经元约占神经元总数的 99%, 构成中枢神经系统内的复杂网络。

根据神经元释放的神经递质 (neurotransmitter), 或神经调质 (neuromodulator), 还可分为: ①胆碱能神经元 (cholinergic neuron); ②胺能神经元 (aminergic neuron); ③肽能神经元 (peptidergic neuron); ④氨基酸能神经元。

二、突 触

突触 (synapse) 是神经元传递信息的重要结构, 它是神经元与神经元之间, 或神经元与非神经细胞之间的一种特化的细胞连接, 通过它的传递作用实现细胞与细胞之间的通讯。在神经元之间的连接中, 最常见的是一个神经元的轴突终末与另一个神经元的树突、树突棘或胞体连接, 分别构成轴-树 (axodendritic)、轴-棘 (axospinous) 和轴-体 (axosomatic) 突触 (图 7-3)。此外还有轴-轴 (axoaxonal) 和树-树 (dendrodendritic) 突触等。突触可分为化学突触 (chemical synapse) 和电突触 (electrical synapse) 两大类。前者是以化学物质 (神经递质) 作为通讯的媒介, 后者亦即缝隙连接, 是以电流 (电讯号) 传递信息的。哺乳动物神经系统以化学突触占大多数, 通常所说的突触是指化学突触而言。

突触的结构可分突触前成分 (presynaptic element)、突触间隙 (synaptic cleft) 和突触后成分 (postsynaptic element) 三部分。突触前、后成分彼此相对的细

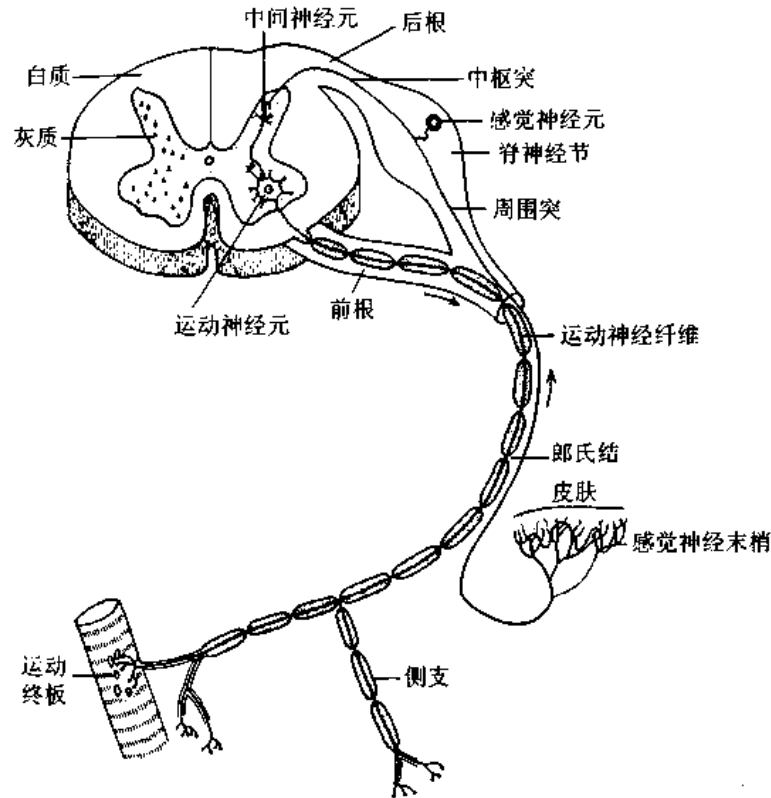


图 7-8 脊髓及脊神经,示三种神经元的关系

胞膜分别称为突触前膜和突触后膜 (presynaptic and postsynaptic membrane), 两者之间宽约 15~30nm 的狭窄间隙为突触间隙, 内含糖蛋白和一些细丝。突触前成分通常是神经元的轴突终末, 呈球状膨大, 它们在银染色标本中呈现为棕黑色的环扣状, 附着在另一神经元的胞体或树突上, 称突触扣结 (synaptic bouton) (图 7-9)。

电镜下, 突触扣结内含许多突触小泡 (synapse vesicle), 还有少量线粒体、滑面内质网、微管和微丝等 (图 7-10)。突触小泡的大小和形状不一, 多为圆形, 直径 40~60nm, 亦有的呈扁平形。突触小泡有的清亮, 有的含有致密核芯 (颗粒型小泡), 大的颗粒型小泡直径可达 200nm (图 7-3)。突触小泡内含神经递质或神经调质。突触前膜和后膜均比一般细胞膜略厚, 这是由于其胞质面附有一些致密物质所致

(图 7-10)。在突触前膜还有电子密度高的锥形致密突起 (dense projection) 突入胞质内,

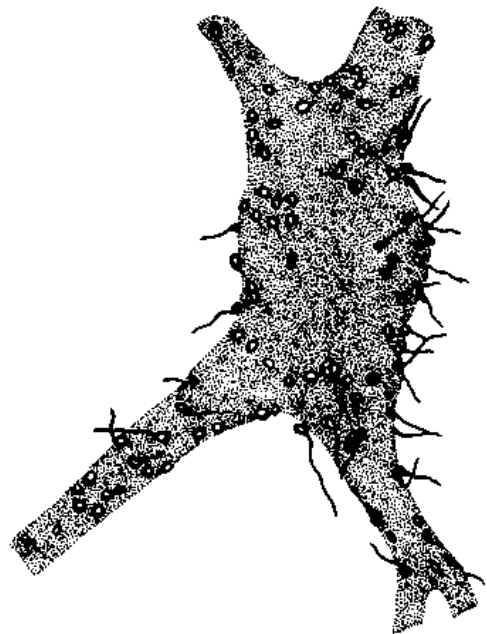


图 7-9 脊髓运动神经元银染, 示突触扣结

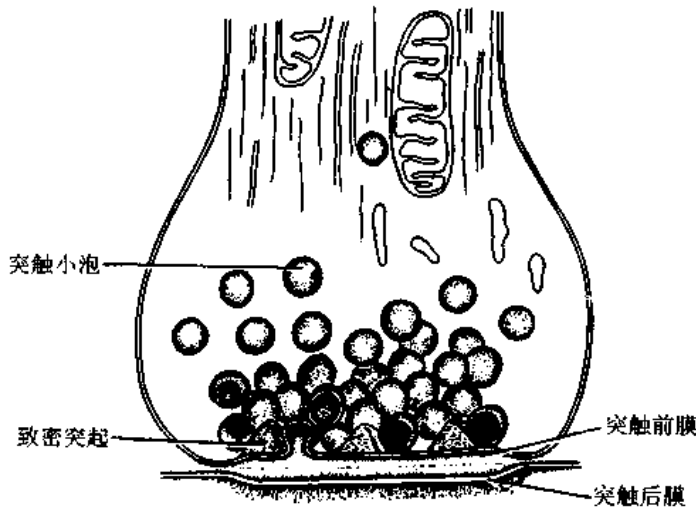


图 7-10 化学突触超微结构模式图

突起间容纳突触小泡。突触小泡表面附有突触小泡相关蛋白,称突触素 I (synapsin I),它使突触小泡集合并附在细胞骨架上。当神经冲动沿轴膜传至轴突终末时,突触前膜的钙通道开放,细胞外的 Ca^{2+} 进入,在 ATP 的参与下使突触素 I 发生磷酸化,促使突触小泡移附在突触前膜上,通过出胞作用释放小泡内的神经递质到突触间隙,然后作用于突触后膜上相应的受体改变突触后膜两侧离子的分布状况,出现兴奋

或抑制性变化,进而影响突触后神经元(或非神经细胞)的活动。使突触后膜发生兴奋的突触称兴奋性突触(excitatory synapse),使突触后膜发生抑制的称抑制性突触(inhibitory synapse)。神经递质在产生上述效应后,立即被相应的酶灭活或吸收入突触终末内被分解,迅速消除该递质的作用,保证突触传递的灵敏性。

一个神经元上突触数目的多少视不同的神经元而有很大差别,例如小脑的颗粒细胞只有几个突触,一个运动神经元可有 1 万个左右突触,而小脑的蒲肯野细胞树突上的突触就有 10 万个以上。

根据突触前、后膜胞质面致密物质厚度的差异,可把突触分为 I、II 两型。I 型突触的突触后膜胞质面附有的致密物质较突触前膜的厚,两者不对称,突触间隙也较宽(30nm),故称不对称突触。II 型突触前、后膜的致密物质少,厚度相近,突触间隙较窄(20nm),称对称突触。有人认为 I 型属兴奋性突触,II 型属抑制性突触。

神经递质的种类很多,大致可分为两大类,一类是非肽类,如:乙酰胆碱(acetylcholine, Ach),单胺类,如去甲肾上腺素(norepinephrine, NE),多巴胺(dopamine, DA),5-羟色胺和氨基酸类,如 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)、甘氨酸(glycine)、谷氨酸(glutamic acid)等。另一类是肽类,如 P 物质(substance P)、脑啡肽(enkephalin)、神经降压素(neurotensin)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal polypeptide, VIP)和加压素(vasopressin)等 40 多种。有些神经肽亦见于胃肠管的内分泌细胞,故总称为脑肠肽(brain-gut peptide)。这些肽类物质能改变神经元对经典神经递质的反应,起修饰经典神经递质的作用,故称为神经调质(neuromodulator)。不同形态大小的突触小泡所含的神经递质也不同,如圆形清亮小泡多数含乙酰胆碱,小颗粒型小泡含单胺类,大颗粒型小泡往往含神经肽。

三、神经胶质细胞

神经胶质细胞或简称胶质细胞(glial cell),广泛分布于中枢和周围神经系统,其数量比神经元多 10~50 倍。胶质细胞与神经元一样具有突起,但其突起不分树突和轴突,亦

没有传导神经冲动的功能。

(一) 中枢神经系统的胶质细胞

用 HE 染色只能显示神经胶质细胞的核及其周围少量的胞质,可依据其胞核的形状、大小及染色的深浅,识别三种神经胶质细胞。星形胶质细胞的核最大,圆或椭圆形,染色较浅。少突胶质细胞的核较小,圆形,染色较深。而小胶质细胞的核最小,形态不规则或杆状,染色最深(图 7-13)。用特殊的金属浸镀技术(银染色)或免疫组织化学方法可显示细胞的全貌(图 7-12)。

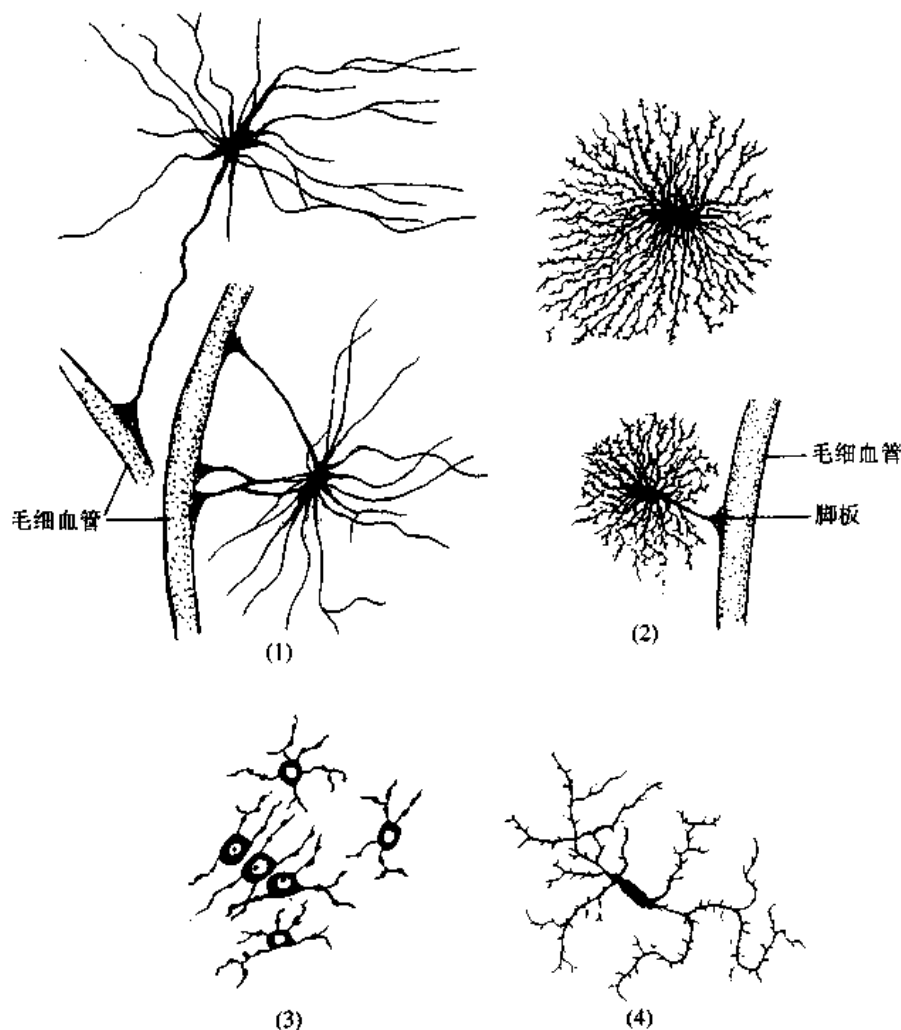


图 7-12 中枢神经的几种胶质细胞(银染法)
(1)纤维性星形胶质细胞 (2)原浆性星形胶质细胞
(3)少突胶质细胞 (4)小胶质细胞

1. 星形胶质细胞 星形胶质细胞(astrocyte)是胶质细胞中体积最大数量最多的一种,与少突胶质细胞合称为大胶质细胞(macrogli)。星形胶质细胞可分两种:①纤维性星形胶质细胞(fibrous astrocyte),多分布在白质,细胞呈星形,突起细长,分支较少,胞质内含大量胶质丝(glial filament)。组成胶质丝的蛋白质称胶质原纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP),用免疫细胞化学染色技术,能特异性地显示这类细胞。②原

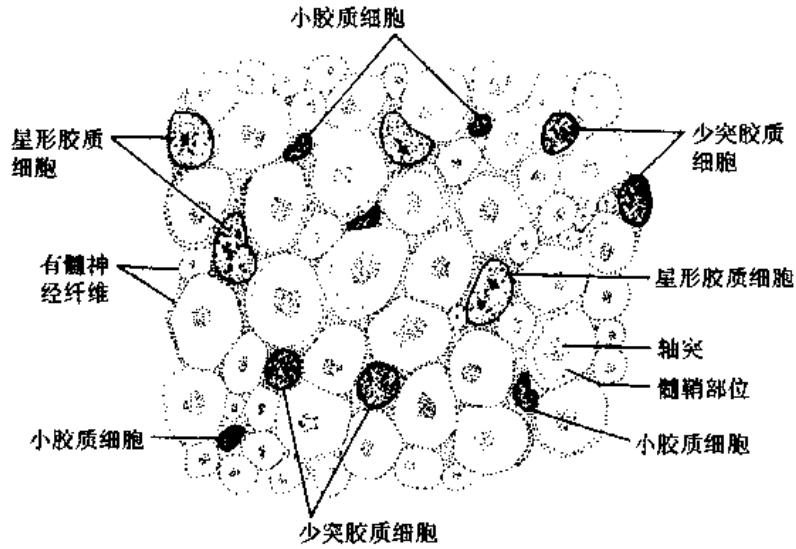


图 7-13 中枢神经系各种神经胶质细胞的细胞核及神经纤维横切
(脊髓白质, Nissl 法染色)

浆性星形胶质细胞 (protoplasmic astrocyte), 多分布在灰质, 细胞的突起较短粗, 分支较多, 胞质内胶质丝较少。星形胶质细胞的突起伸展充填在神经元胞体及其突起之间, 起支持和分隔神经元的作用。有些突起末端形成脚板 (end feet), 附在毛细血管壁上 (图 7-12), 或附着在脑和脊髓表面形成胶质界膜 (glia limitans) (图 7-14)。

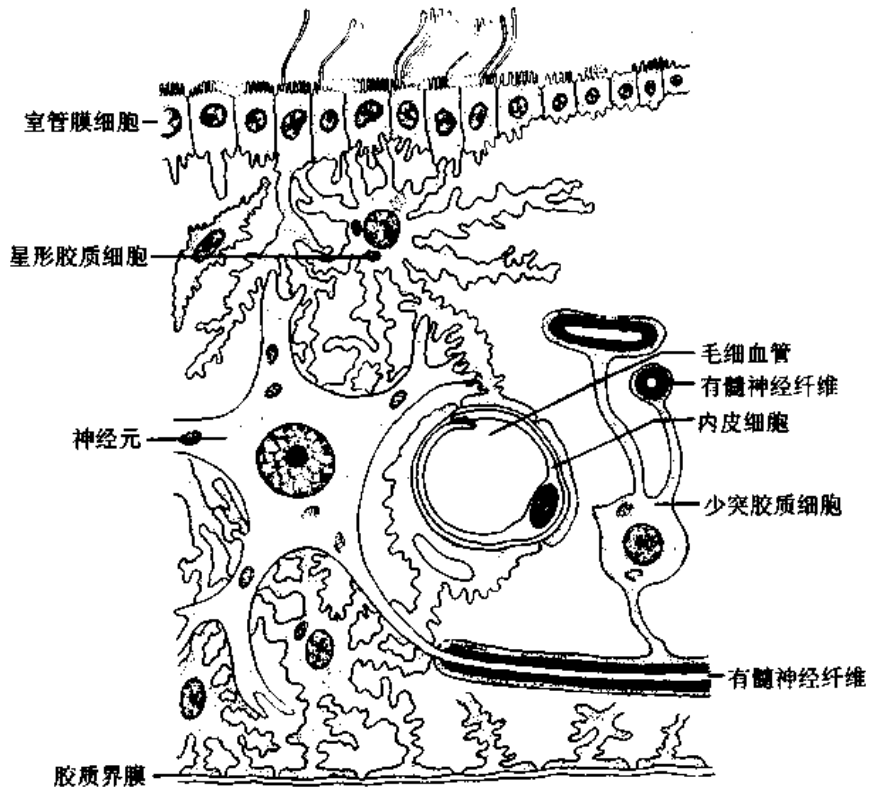


图 7-14 中枢神经胶质细胞与神经元和毛细血管的关系图解

星形胶质细胞之间的细胞间隙狭窄而迂回曲折,宽约15~20nm,内含组织液,毛细血管与神经元之间的物质交换可在这里进行(图7-14)。星形胶质细胞能吸收细胞间隙的 K^+ ,以维持神经元周围环境 K^+ 含量的稳定性,它还能摄取和代谢某些神经递质(如 γ -氨基丁酸等),调节细胞间隙中神经递质的浓度,有利神经元的活动。在神经系统发育时期,某些星形胶质细胞具有引导神经元迁移的作用,使神经元到达预定区域并与其他细胞建立突触连接。中枢神经系统损伤时,星形胶质细胞增生、肥大,充填缺损的空隙,形成胶质瘢痕(glial scar)。此外,星形胶质细胞还能合成和分泌某些神经营养因子,如神经生长因子(nerve growth factor, NGF),睫状神经营养因子(ciliary neurotrophic factor, CNTF)和胶质源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)等,有维持神经元的存活和促进神经突起生长的作用。

2. 少突胶质细胞 在银染色标本中,少突胶质细胞(oligodendrocyte)的突起较少,常呈串珠状(图7-12),但用特异性的免疫细胞化学染色,则可见少突胶质细胞的突起并不很少,而且分支也多。少突胶质细胞分布在神经元胞体附近和神经纤维周围,它的突起末端扩展成扁平薄膜,包卷神经元的轴突形成髓鞘,所以它是中枢神经系统的髓鞘形成细胞(图7-18)。此外,少突胶质细胞及其形成的中枢髓鞘含有一些抑制因子,如NI-35, NI 250和髓磷脂连结糖蛋白(myelin-associated glycoprotein, MAG)等能抑制再生神经元突起的生长。

3. 小胶质细胞 小胶质细胞(microglia)是胶质细胞中最小的一种。胞体细长或椭圆。细胞的突起细长有分支,表面有许多小棘突(图7-12)。小胶质细胞的数量少,约占全部胶质细胞的5%~20%左右。中枢神经系统损伤时,小胶质细胞可转变为具有吞噬能力的小胶质细胞,吞噬细胞碎屑及退化变性的髓鞘。血循环中的单核细胞亦侵入损伤区,转变为巨噬细胞,参与吞噬活动。由于小胶质细胞有吞噬功能,有人认为它来源于血液中的单核细胞,属单核吞噬细胞系统,但近年许多实验支持小胶质细胞与其他胶质细胞一样,均起源于神经外胚层。

4. 室管膜细胞 室管膜细胞(ependymal cell)为立方形或柱形,分布在脑室及脊髓中央管的腔面,形成单层上皮,称室管膜(ependyma)。室管膜细胞表面有许多微绒毛,有些细胞表面有纤毛(图7-14)。某些地方的室管膜细胞,其基底面有细长的突起伸向深部,称伸长细胞(tanycyte)。最近的研究表明,室管膜及室管膜下层含有神经干细胞,在某种条件下,它能分化形成神经元和神经胶质细胞(详见神经干细胞的综述)。

此外,在嗅球和嗅束还有一种神经胶质细胞,称嗅鞘膜细胞,近年,有研究表明,它对中枢神经再生有重要作用。

(二) 周围神经系统的胶质细胞

1. Schwann 细胞 Schwann 细胞(Schwann cell)是周围神经纤维的鞘细胞,它们排列成串,一个接一个地包裹着周围神经纤维的轴突。在有髓神经纤维, Schwann 细胞形成髓鞘,是周围神经系统的髓鞘形成细胞。对周围神经再生中起重要作用。正常或受损的外周神经,其 Schwann 细胞能产生一些神经营养因子,如神经生长因子,睫状神经营养因子和脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)等。

2. 卫星细胞 卫星细胞(satellite cell)是神经节内包裹神经元胞体的一层扁平或立方

形细胞,故又称被囊细胞。细胞核圆或卵圆形,染色较深。细胞外面有一层基膜。

四、神经纤维和神经

(一) 神经纤维

神经纤维(nerve fiber)是由神经元的长轴突外包胶质细胞所组成。包裹中枢神经纤维轴突的胶质细胞是少突胶质细胞,包裹周围神经纤维轴突的是 Schwann 细胞。根据包裹轴突的胶质细胞是否形成髓鞘(myelin sheath),神经纤维可分有髓神经纤维(myelinated nerve fiber)和无髓神经纤维(unmyelinated nerve fiber)(图 7-15)。神经纤维主要构成中枢神经系统的白质和周围神经系统的脑神经、脊神经和自主神经。

有髓神经纤维

(1)周围神经系统的有髓神经纤维:这类神经纤维的轴突,除起始段和终末外均包有髓鞘(图 7-2,7-3)。髓鞘分成许多节段,各节段间的缩窄部称郎氏结(Ranvier node)。轴突的侧支均自郎氏结处发出。相邻两个郎氏结之间的一段称结间体(internode)。轴突越粗,其髓鞘也越厚,结间体也越长。每一结间体的髓鞘是由一个施万(Schwann)细胞的胞膜融合,并呈同心圆状包卷轴突而形成的,电镜下呈明暗相同的同心状板层(图 7-16,7-17)。髓鞘的化学成分主要是髓磷脂(myelin)和蛋白质。髓磷脂中类脂含量很高,约占 80%,故新鲜髓鞘呈闪亮的白色,但在常规染色标本上,因类脂被溶解,仅见残留的网状蛋白质(图 7-15)。若标本用钒酸固定和染色,髓磷脂保存,髓鞘呈黑色,在其纵切面上常见一些漏斗形的斜裂,称施-兰切迹(Schmidt-Lantermann incisure)(图 7-15)。

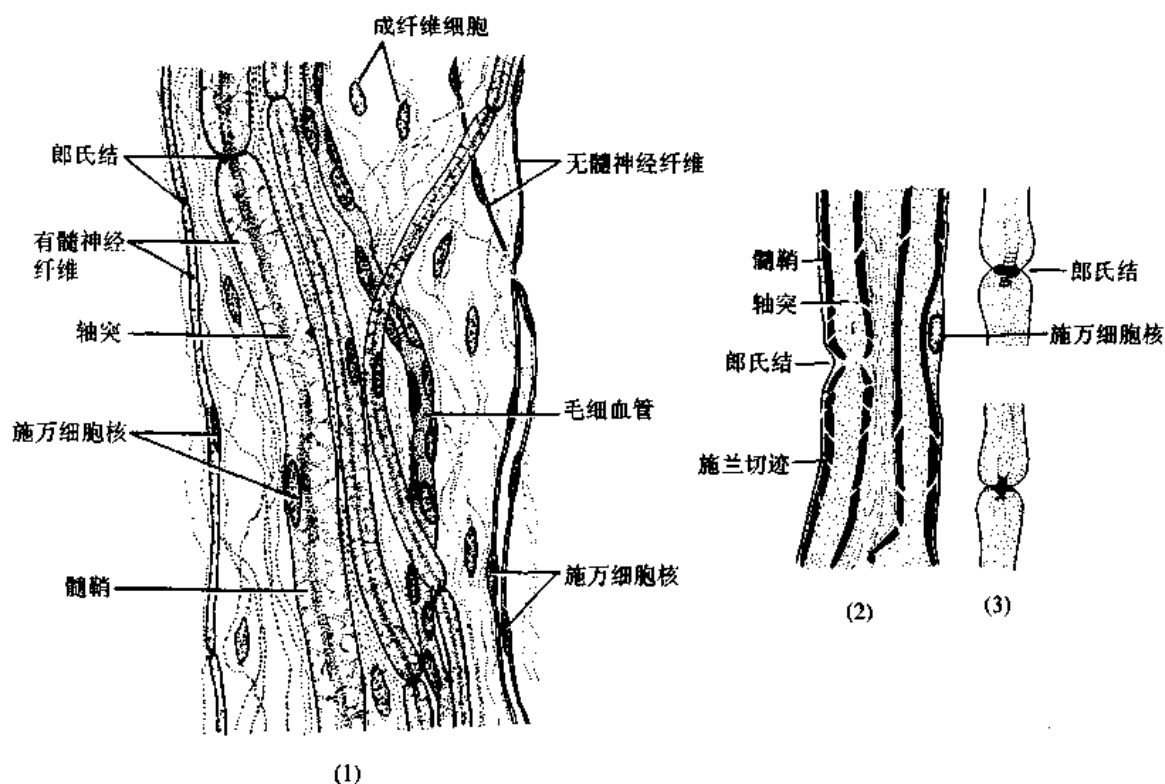


图 7-15 周围神经纤维

(1)神经铺片示有髓和无髓神经纤维 (2)钒酸固定染色示髓鞘与施-兰切迹 (3)银染法示郎氏结

Schwann 细胞的胞核呈长卵圆形,其长轴与轴突平行,核周有少量胞质。由于 Schwann 细胞包在轴突的外面,故又称神经膜细胞(neurilemmal cell),它的外面包有一层基膜。Schwann 细胞最外面的一层胞膜与基膜一起往往又称神经膜(neurilemma),光镜下可见此膜。

髓鞘的形成:在有髓神经纤维发生中,伴随轴突一起生长的 Schwann 细胞表面凹陷成一纵沟,轴突位于纵沟内,沟缘的胞膜相贴形成轴突系膜(mesaxon)。轴突系膜不断伸长并反复包卷轴突,把胞质挤至细胞的内、外边缘及两端(即靠近郎氏结处),从而形成许多同心圆的螺旋膜板层,即为髓鞘(图 7-16,7-17)。故髓鞘乃成自 Schwann 细胞的胞膜,属 Schwann 细胞的一部分。Schwann 细胞的胞质除见于细胞的外、内边缘和两端外,还见于髓鞘板层内的施-兰切迹。该切迹构成螺旋形的胞质通道,并与细胞外、内边缘的胞质相通。

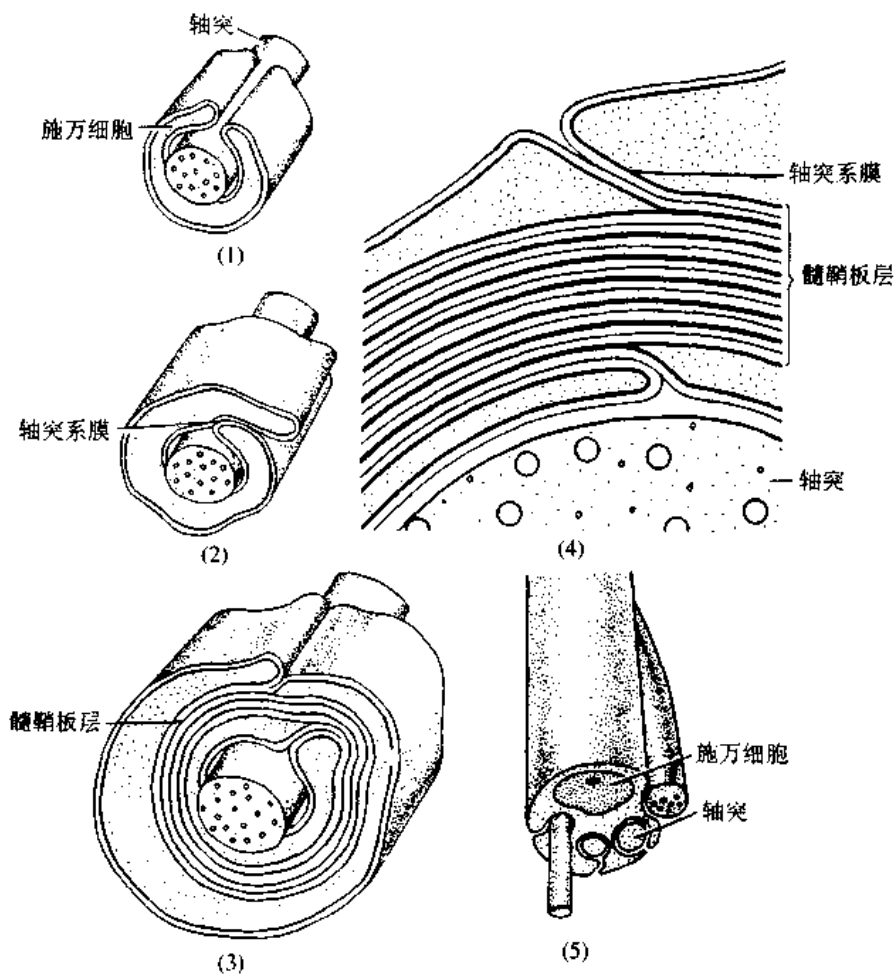


图 7-16 周围神经纤维髓鞘形成及其超微结构模式图
(1)、(2)、(3)髓鞘发生过程 (4)有髓神经纤维超微结构 (5)无髓神经纤维超微结构

(2)中枢神经系统的有髓神经纤维:其结构基本与周围神经系统的有髓神经纤维相同,不同的是它的髓鞘不是由 Schwann 细胞形成,而是由少突胶质细胞突起末端的扁平薄膜包卷轴突而形成。一个少突胶质细胞有多个突起可分别包卷多个轴突,其胞体位于

神经纤维之间(图 7-18)。其次是中枢有髓神经纤维的外表面没有基膜包裹,髓鞘内亦无施-兰切迹。

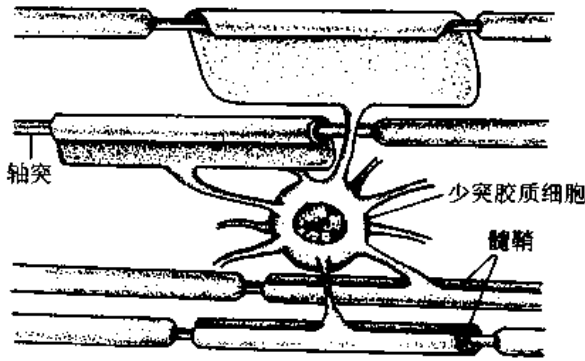


图 7-18 少突胶质细胞与中枢有髓神经纤维关系模式图

有髓神经纤维的轴膜兴奋是呈跳跃式传导的,即从一个郎氏结跳到下一个郎氏结,故传导速度快,因而结间体越长,跳跃距离也越大,传导速度也就越快。

2. 无髓神经纤维

(1)周围神经系统的无髓神经纤维:由较细的轴突和包在它外面的 Schwann 细胞组成。Schwann 细胞沿着轴突一个接一个地连接成连续的鞘,但不形成髓鞘,故无郎氏结;而且一个 Schwann 细胞可包裹许多条轴突(图 7-16, 7-19)。

Schwann 细胞外面亦有基膜。

(2)中枢神经系统的无髓神经纤维:轴突外面没有任何鞘膜,因此是裸露的轴突,它们与有髓神经纤维混杂在一起。一些脑区,它们可被星形胶质细胞的突起分隔成束。

无髓神经纤维因无髓鞘和郎氏结,神经冲动沿轴突膜连续传导,其传导速度比有髓神经纤维慢得多。

(二) 神经

周围神经系统的神经纤维集合在一起,构成神经(nerve),分布到全身各器官和组织。一条神经内可以只含有感觉(传入)神经纤维或运动(传出)神经纤维,但大多数神经是同时含有感觉、运动和植物神经纤维的。在结构上,多数神经同时含有髓和无髓两种神经纤维。由于有髓神经纤维的髓鞘含髓磷脂,故神经通常呈白色。

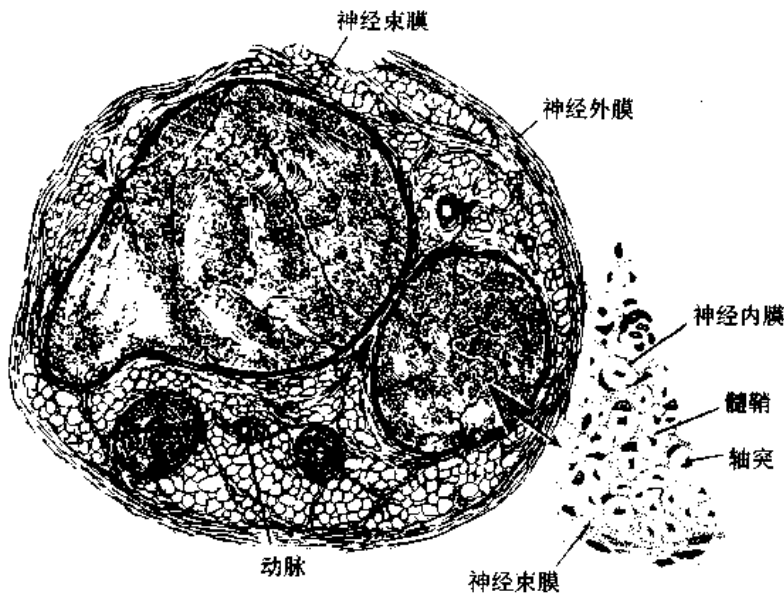


图 7-20 坐骨神经横切,示神经外膜、神经束膜与神经内膜

包裹在神经外面的致密结缔组织称神经外膜(epineurium)。神经内的神经纤维,又被结缔组织分隔成大小不等的神经纤维束,包裹每束神经纤维的结缔组织称神经束膜(perineurium)(图 7-20)。神经束膜的外层是结缔组织,内层则由多层的扁平上皮细胞组成,称神经束膜上皮(perineural epithelium),上皮细胞之间有紧密连接,每层上皮都有基膜。此数层的神经束膜上皮对进出神经的物质具屏障作用,如标记蛋白质就不能通过此屏障进入神经内部。神经纤维束内的每条神经纤维又有薄层疏松结缔组织包裹,称神经内膜(endoneurium)。神经内的血管较丰富,神经外膜内的纵行血管发出分支进入神经束膜,进而在神经内膜形成毛细血管网。神经内膜亦含有淋巴管。

五、神经末梢

周围神经纤维的终末部分终止于全身各种组织或器官内,形成各式各样的神经末梢(nerve ending),按其功能可分感觉神经末梢和运动神经末梢两大类。

(一) 感觉神经末梢

感觉神经末梢(sensory nerve ending)是感觉神经元(假单极神经元)周围突的终末部分,该终末与其他结构共同组成感受器。感受器能接受内、外环境的各种刺激,并将刺激转化为神经冲动,传向中枢,产生感觉。感觉神经末梢按其结构可分游离神经末梢和有被囊神经末梢两类。

1. 游离神经末梢 游离神经末梢(free nerve ending)结构较简单。较细的有髓或无髓神经纤维的终末部分失去 Schwann 细胞,裸露的轴突末段分成细支,分布在表皮、角膜和毛囊的上皮细胞间,或分布在各型结缔组织内,如骨膜、脑膜、血管外膜、关节囊、肌腱、韧带、筋膜和牙髓等处。能感受痛、冷、热和轻触的刺激(图 7-21,7-3)。

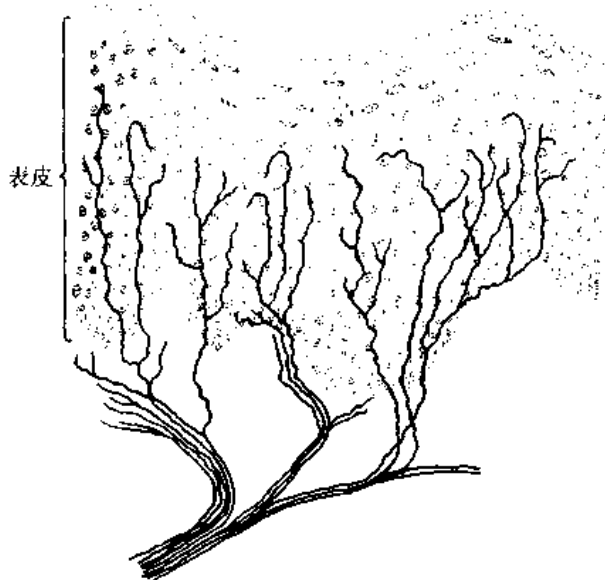


图 7-21 表皮内的游离神经末梢

2. 有被囊神经末梢 有被囊神经末梢(encapsulated nerve ending)外面均包裹有结缔组织被囊,它们的种类很多,常见的有如下几种:

(1) 触觉小体(tactile corpuscle): 又称 Meissner 小体,分布在皮肤真皮乳头内,以手指、足趾的掌侧的皮肤居多,感受触觉,其数量可随年龄增长而渐减少。触觉小体呈卵圆形,长轴与皮肤表面垂直,外包有结缔组织囊,小体内有许多横列的扁平细胞。有髓神经纤维进入小体时失去髓鞘,轴突分成细支盘绕在扁平细胞间(图 7-22)。

(2) 环层小体(lamellar corpuscle): 又称 Pacinian 小体,体积较大(直径 1~4mm),卵圆形或球形,广泛分布在皮下组织、肠系膜、韧带和关节囊等处,感受压觉和振动觉。小体的被囊是由数十层呈同心圆排列的扁平细胞组成,小体中央有一条均质

— 102 —

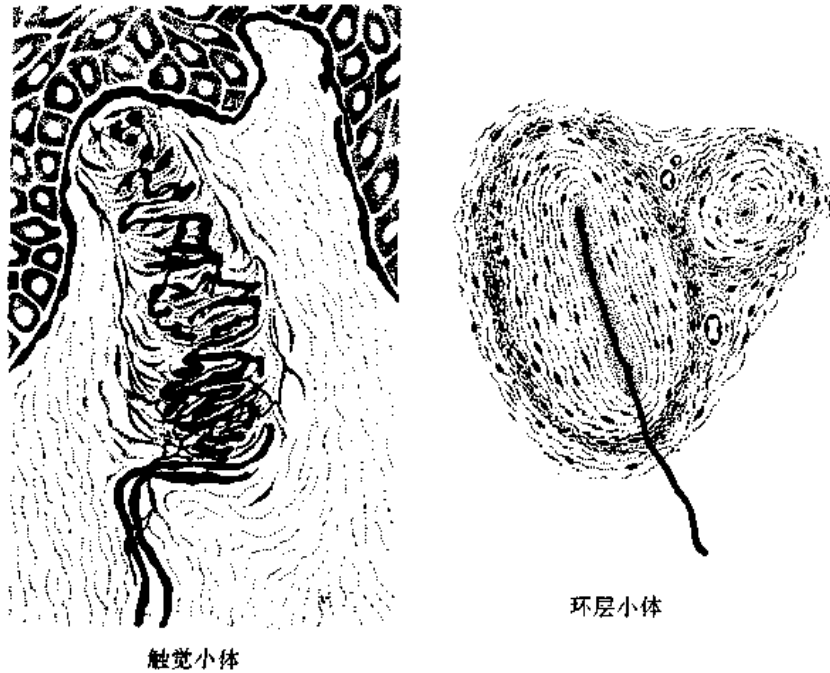


图 7-22 有被囊的感觉神经末梢

状的圆柱体。有髓神经纤维进入小体时失去髓鞘,裸露轴突穿行于小体中央的圆柱体内(图 7-22)。

(3)肌梭(muscle spindle):是分布在骨骼肌内的梭形小体,外有结缔组织被囊,内含若干条细小的骨骼肌纤维称梭内肌纤维(intrafusal muscle fiber)。细胞核成串排列或集中在肌纤维中段,此段的肌浆较多,肌原纤维较少。感觉神经纤维进入肌梭时失去髓鞘,其轴突细支呈环状包绕梭内肌纤维的中段,或呈花枝样附在邻近中段处。肌梭内还有运动神经末梢,分布在梭内肌纤维的两端。肌梭是一种本体感受器,主要感受肌纤维的伸缩变化,在调节骨骼肌的活动中起重要作用(图 7-23)。

(二) 运动神经末梢

运动神经末梢(motor nerve ending)是运动神经元的长轴突分布于肌组织和腺内的终末结构,支配肌纤维的收缩和腺的分泌。神经末梢与邻近组织共同组成效应器(effector)。运动神经末梢又分躯体和内脏运动神经末梢两类。

1. 躯体运动神经末梢 躯体运动神经末梢(somatic motor nerve ending)分布于骨骼肌内。神经元的胞体位于脊髓灰质前角或脑干,轴突很长,离开中枢神经系统后成为躯体传出(运动)神经纤维。当有髓神经纤维抵达骨骼肌时,髓鞘消失,其轴突反复分支,每一分支形成钮扣状膨大与骨骼肌纤维建立突触连接,此连接区域呈椭圆形板状隆起,称运动终板(motor end plate)或神经肌连接(neuromuscular junction)(图 7-24)。

一条有髓运动神经纤维支配的骨骼肌纤维数目多少不等,少者仅 1~2 条,多者可分支支配上千条;而一条骨骼肌纤维通常只有一个轴突分支支配。一个运动神经元的轴突及其分支所支配的全部骨骼肌纤维合称一个运动单位(motor unit)。在电镜下,运动终板处的肌纤维含丰富的肌浆,有较多的细胞核和线粒体,肌膜凹陷成浅槽,轴突终末嵌入浅

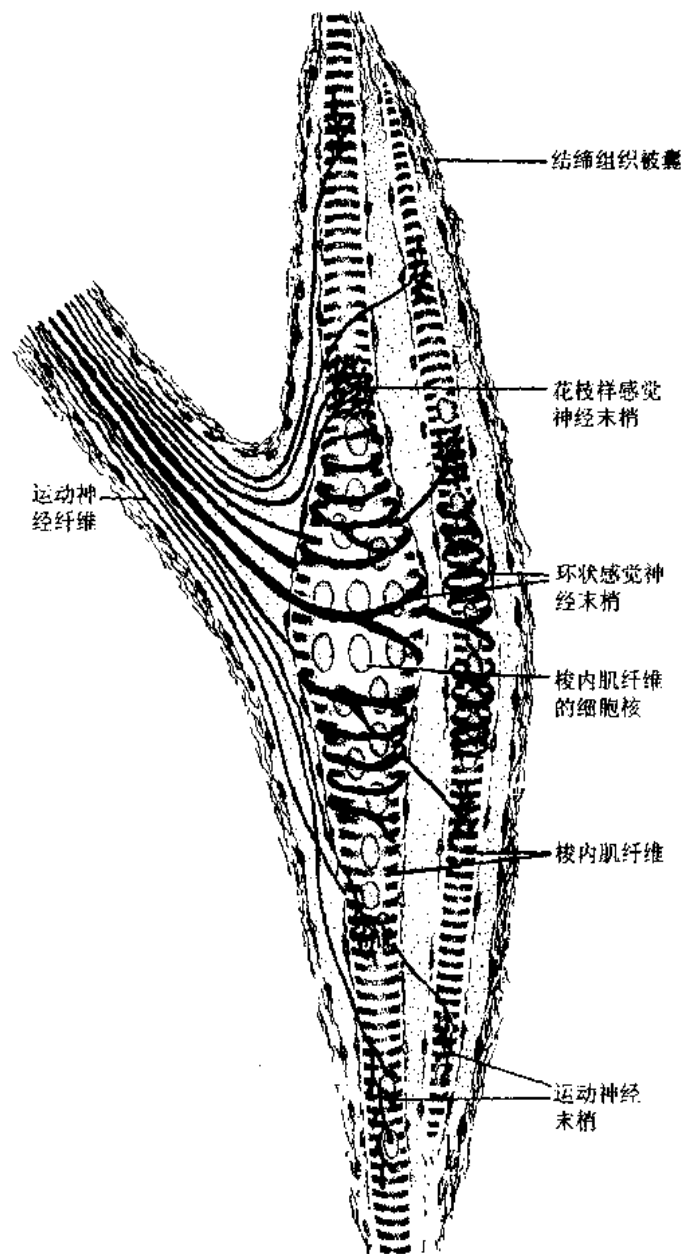


图 7-23 肌梭结构模式图

槽内,此处的轴膜为突触前膜(图 7-25)。槽底的肌膜即突触后膜,它再向肌质内凹陷形成许多深沟和皱褶,使突触后膜的表面积增大,突触后膜上有乙酰胆碱 N 型受体。突触前、后膜之间的间隙为突触间隙。轴突终末内有大量含乙酰胆碱的圆形突触小泡,还有许多线粒体和一些微管、微丝等。当神经冲动到达运动终板时,突触小泡移附于突触前膜,藉出胞作用释放其内的乙酰胆碱到突触间隙。大部分乙酰胆碱与突触后膜上的乙酰胆碱 N 型受体结合,使肌膜两侧离子分布发生变化而产生兴奋,从而引起肌纤维的收缩。

2. 内脏运动神经末梢 内脏运动神经末梢(visceral motor nerve ending)分布于内脏及心血管的平滑肌、心肌和腺上皮细胞等处。内脏运动神经属自主神经系统的一部分,它

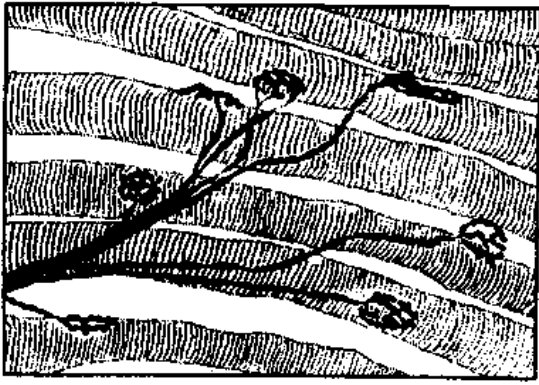


图 7-24 运动终板(骨骼肌纤维压片,氯化金法)

从中枢到效应器的通路一般由两个神经元组成。第一个神经元称节前神经元(preganglionic neuron),胞体位于脊髓灰质侧角或脑干,轴突称节前纤维。第二个神经元称节后神经元(postganglionic neuron),胞体位于自主神经节或神经丛,轴突组成节后纤维。节前纤维离开中枢进入自主神经节或神经丛,与节后神经元的胞体或树突建立突触连接。节后纤维离开自主神经节或神经丛,分布到内脏及血管的平滑肌、心肌和腺细胞,成为内脏运动神经末梢(图 7-26)。这类神

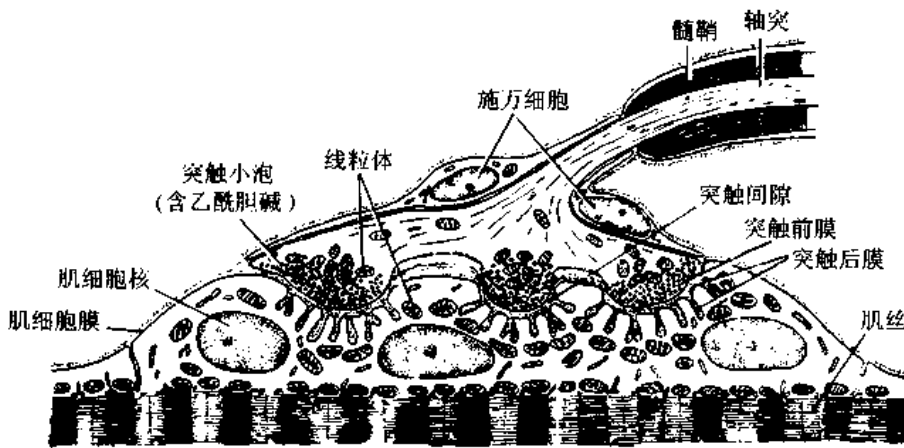


图 7-25 运动终板超微结构模式图

经纤维较细,无髓鞘,轴突终末分支常呈串珠样膨体(varicosity),附着于平滑肌纤维或穿行于腺细胞间。膨体内有许多圆形或颗粒型突触小泡,圆形清亮突触小泡含乙酰胆碱,颗粒型突触小泡含去甲肾上腺素或肽类神经递质。当神经冲动传导末梢时,神经递质释放,作用于效应细胞膜上的相应受体,引起肌肉收缩和腺体分泌。

六、神经纤维的溃变与再生

(一) 溃变

神经纤维受损或切断后,神经元的胞体肿胀,核偏位,胞质内尼氏体明显减少,胞质着色浅。远端的神经纤维全长发生溃变(degeneration),轴突和髓鞘碎裂和溶解。与胞体相连的近端神经纤维则发生逆行性溃变,即轴突和髓鞘的断裂溶解由切断处向胞体方向进行,溃变一般只发展到邻近断端的第一侧支终止(图 7-27)。

(二) 再生

当神经元胞体严重损伤时,或近胞体处的轴突损伤后,常导致神经元胞体的死亡。神经元胞体是细胞的营养中心,胞体的存活是其神经纤维再生(regeneration)的必要条件。胞体约于损伤后第 3 周开始恢复,恢复中的胞体不断合成新的蛋白质及其他产物输向轴

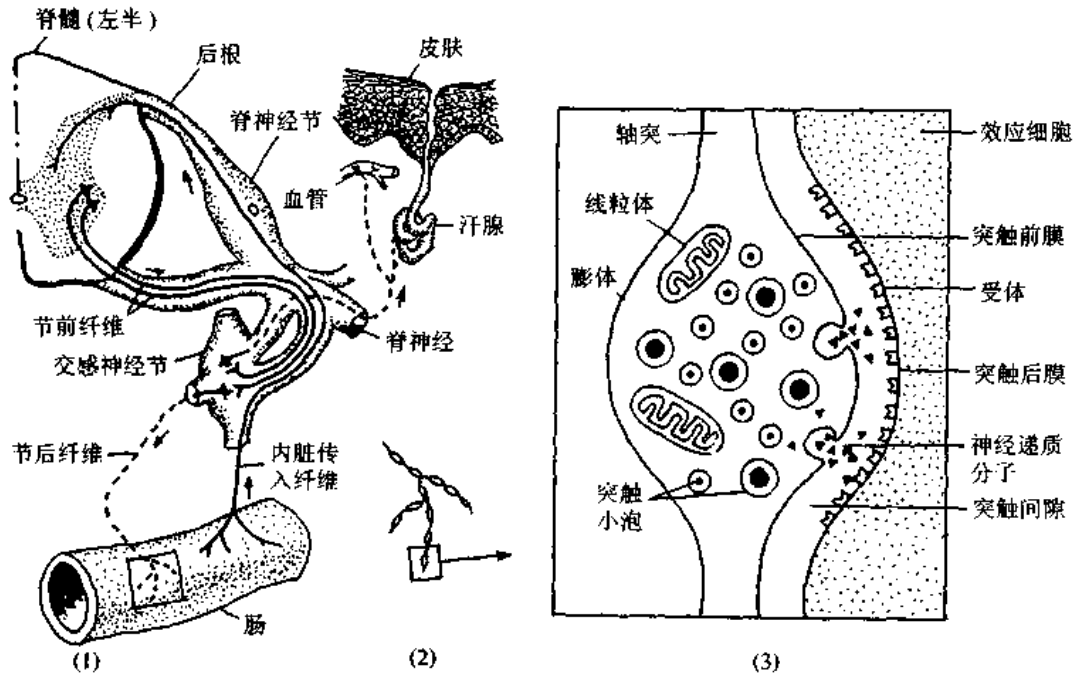


图 7-26 内脏运动神经纤维及其末梢
 (1)内脏神经分布图解 (2)内脏运动神经末梢 (3)膨体超微结构图解

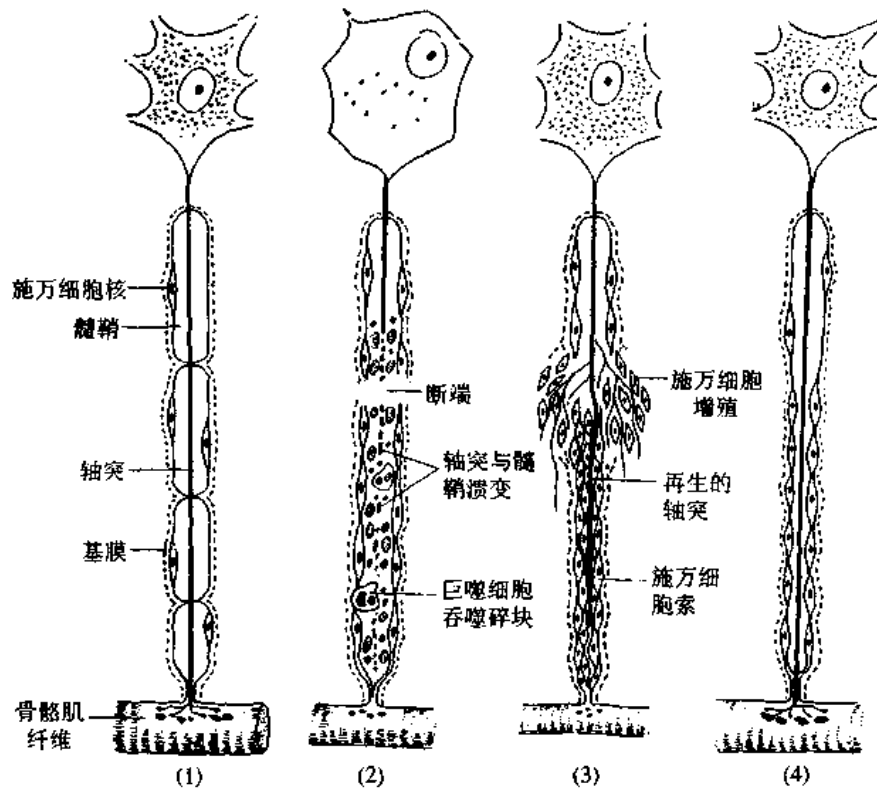


图 7-27 周围神经的溃变与再生图解
 (1)正常神经纤维 (2)神经纤维断离处远端及近端的一部分髓鞘及轴突溃变
 (3)Schwann 细胞增生,轴突生长 (4)多余的轴突消失,神经纤维再生完成

突,使残留的近侧段轴突末端生长出许多新生的轴突支芽(图 7-27)。

1. 周围神经纤维的再生 切断处远侧段的周围神经纤维的轴突和髓鞘发生溃变,但包裹神经纤维的基膜仍保留呈管状。此时 Schwann 细胞大量增生,一面吞噬解体的轴突和髓鞘,一面在基膜管内排列成细胞索,并形成细胞桥把两端连接起来。从近侧段神经纤维轴突末端长出的轴突支芽,越过此细胞桥,进入基膜管内,其中一支沿着 Schwann 细胞索生长并到达原来神经纤维末梢所在处,则再生成功(图 7-27)。Schwann 细胞能产生多种神经营养因子对轴突的再生起重要作用。

2. 中枢神经纤维的再生 中枢神经纤维的再生比周围神经困难。包围中枢神经的胶质细胞是少突胶质细胞,而不是 Schwann 细胞,后者能产生多种抑制因子,可抑制中枢神经元轴突的再生。此外中枢神经纤维受损伤时,星形胶质细胞增生肥大,在损伤区形成致密的胶质瘢痕,大多数再生轴突支不能越过此胶质瘢痕;即使能越过,也没有如同周围神经纤维那样的基膜管和 Schwann 细胞索引导再生轴突到达目的地。所以,中枢神经纤维损伤后,其功能不易恢复。近年的研究表明,神经营养因子、胚胎脑组织或周围神经移植,均能促进中枢神经再生。

(李海标 郭晓华)

专题讲座:神经营养因子

神经营养因子(neurotrophic factors, NTFs)是一类对神经元的分化、存活、生长和功能有支持或促进作用的蛋白质。神经营养因子可分为神经营养素(neurotrophins)家族;睫状神经营养因子;胶质细胞源性神经营养因子家族及其他的生长因子或细胞因子(cytokine)。

每种神经营养因子都有其作用的一种或数种靶神经元(表 7-1)。随着越来越多的神经营养因子的被发现和对它们生物学功能研究的深入,已经逐渐形成了“神经营养因子理论”,即认为神经营养因子能促进神经元存活、分化和修复。由于它们对神经元的营养作用,人们希望可将它们用于那些令人棘手的神经退行性疾病如帕金森氏病,脊髓侧索硬化症,阿默森氏等病以及神经系统损伤的治疗。

表 7-1 部分神经营养因子及其作用的神经元类型

	NGF	BDNF	NT-3	NT-4/5	CNTF	GDNF
背根节神经元	+	+	+	+	+	-
交感神经元	+	-	+	+	+	+
副交感神经元	-	-	-	-	+	+
多巴胺神经元	-	+	+	+	+	+
运动神经元	-	+	+	+	+	+

(一) 神经营养素家族

1. 种类及生物学特性

神经营养素家族包括神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)、神经营养素 3(neurotrophin-3, NT-3)、神经

营养素 4/5(neurotrophin-4/5, NT-4/5)、神经营养素 6(neurotrophin-6, NT-6)。它们都是分泌性蛋白质,彼此间大约有 50%的氨基酸序列相同,三维结构也都相似。

NGF 是在 50 年代最早被发现的神经营养因子,被认为是神经科学发展的里程碑。NGF 是由 3 个亚基(α 、 β 和 γ)组成的寡聚蛋白复合物,三个亚基的分子量接近,均约 26kD,三个亚基结合在一起能保持 NGF 的稳定性, β 亚基具有生物活性,是由两链(每链 118 个氨基酸)组成的二聚体。

NGF 是一个典型的靶源性营养因子,通常它由神经元支配的靶组织产生,被神经突触摄取后通过轴突逆行运输(retrograde)到神经元胞体而发挥作用。在发育过程中靶源性因子产生的时间和多少对所支配的神经元的存活数目有调节作用。在脊椎动物神经系统的发育过程中总是先产生较多的神经元朝向靶组织生长,但只有其中一部分神经元可以顺利抵达靶组织并建立起正常的突触联系,其余未能与靶组织建立功能连结的神经元都相继死亡,即所谓“程序性死亡”(programmed neuronal death)。通常认为只有那些能生长并抵达靶组织而得到相应营养因子的神经细胞才能存活下来,与靶建立功能连结。而竞争不到其靶组织释放的营养因子的细胞则被淘汰。因此靶组织的存在与否以及数目的多少都影响所支配的神经元的程序性死亡的过程。例如在发育过程中切除胚胎一侧的肢芽,则可使支配此肢芽的相应的感觉神经元和脊髓前角运动神经元的程序性死亡加剧;反之,如移植多一个肢芽,则神经元的这种程序性死亡减少。

除了这种经典的逆行运输形式外,神经营养因子还可以通过顺行性轴突运输(anterograde),即由上一个神经元产生神经营养因子输送给下一个神经元或靶组织。此外,神经元周围的神经胶质细胞或其他种类细胞产生的神经营养因子可通过旁分泌(paracrine)的形式作用于神经元。有些神经元本身还可以产生神经营养因子供自身所用,称为自分泌(autocrine)。

由于 NGF 只能在特定的阶段对特定的交感、感觉神经元和中枢神经系统的某些胆碱能神经元有明显作用,因此人们设想可能还存在有作用于其他类型神经元的神经营养因子。于是,寻找新的神经营养因子成为近四十年来神经科学研究的热点。事实也证实了不同的神经营养因子广泛地存在于多种组织中。德国 Barde 实验室用了 10 年的时间从猪脑提取到 BDNF。BDNF 是一种由 119 个氨基酸组成的碱性蛋白质,BDNF 的氨基酸序列有 50%与 NGF 的相同,与 NGF 同属一个家族。BDNF 对周围和中枢神经元具有广谱作用,除结状神经节神经元外,其他感觉神经元、海马神经元、小脑神经元、视网膜节细胞、运动神经元、基底前脑胆碱能神经元和中脑黑质多巴胺(dopamine, DA)神经元等,都对 BDNF 起反应。由于 NGF 和 BDNF 结构序列片段上的相同,都具有一段相同的高度保守区域,根据这一特点人们设计了以它们相应保守序列做引物通过聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)技术来克隆其他有关因子,结果从几个物种中克隆到 NT-3 及从一种南非爪蟾(*Xenopus laevis*)克隆到 NT-4。而 NT-6 是在试图克隆鱼的 NGF 基因时从一种硬骨鱼基因组文库中克隆到的一个新成员,它是否存在于哺乳动物尚不清楚。上述神经营养素都具有促进相应神经元存活和分化的作用。如 NGF 为交感神经元存活所必须,BDNF 对交感神经元却无作用,而前脑基部胆碱神经元对 NGF 和 BDNF 均起反应。

2. 受体

神经营养素家族的因子都是通过作用于特定神经元上的相应受体后而发挥生物学效应的。对神经营养因子受体蛋白的结构和功能的认知最初也是通过研究 NGF 的作用而获得的。NGF 的受体有两种。一种是低亲和性 NGF 受体 (low-affinity NGF receptor, LNGFR), 由于它的分子量为 7.5kD 又简称为 p75, 它与配体能很快地结合。另一种是高亲和性 NGF 受体 (high-affinity NGF receptor, HNGFR), 与配体的结合速率较慢, 它是一种酪氨酸蛋白激酶 (tyrosine protein kinase) 受体, 称 Trk A。

p75 是一种细胞膜跨膜糖蛋白, 它不仅是 NGF 的低亲和性受体, 而且亦以同样的亲和力与其他神经营养素成员结合。现在认为 p75 的作用可能只是作为一种辅助因子调整或加强 Trk 受体对低浓度神经营养素的反应, 而真正对神经营养素的作用起功能性反应的是 Trk 受体。

哺乳动物的 Trk 受体有 Trk A、Trk B 和 Trk C 3 种。彼此间的氨基酸序列有 66% ~ 68% 相同。它们都是跨膜蛋白。细胞内区都有酪氨酸激酶结构域, Trk 受体又有许多同源型 (isoform)。神经营养素家族的各因子均可作用于各自相应的 Trk 受体, 如 NGF 与 Trk A 结合后可增强细胞的存活和促进生长。BDNF 和 NT-4/5 均能结合和激活 Trk B 而发挥生物学效应。NT-3 则主要结合和激活 Trk C, 亦可作用于 Trk A 和 B, 但作用较弱。Trk 受体是神经营养素的功能性受体。

(二) 睫状神经营养因子

1. 生物学特性

睫状神经营养因子最初是从鸡胚的眼组织中分离出来活性因子, 因能支持体外培养的鸡睫状节神经元的存活而得名。CNTF 是由 200 个氨基酸残基, 分子量为 22kD 的单体蛋白质, 其分子结构特点是缺乏分泌性蛋白所具有的信号肽, 因此认为它是一种非分泌性蛋白质。CNTF 在体内的分布十分局限, 主要分布于周围神经系统的非神经细胞。如在成年鼠周围神经系统的 Schwann 氏细胞中浓度较高。CNTF 在中枢神经系统的浓度较低, 主要存在于大脑皮质、小脑皮质下区和脊索。但在脑损伤后, 损伤部位的 CNTF 合成迅速上升, 可能涉及神经系统损伤后的修复过程。除睫状神经元外, CNTF 对交感神经元、背根节感觉神经元和脊髓运动神经元等均有作用, 其中它对运动神经元的作用更加受人关注。CNTF 除了能促进培养中的运动神经元的存活外, 还能防止面神经切断后所致的神经元溃变, 以及明显减轻一些有关神经肌肉功能失调疾病的运动神经元的缺失。在外周神经损伤后, 运动神经元轴突对 CNTF 的逆向运输增加, 提示 CNTF 在神经再生中起作用。但人们观察到 CNTF 对发育并不是至关重要的, 如通过基因敲除致使 CNTF 缺乏的小鼠仍可以正常的方式生长发育, 成年时仅表现出轻微的运动神经元缺失。而且在日本人口中有相当大的比例 (2% ~ 5%) 是 CNTF 突变的纯合子型, 即使在老年时他们也表现得相当正常。

2. 受体

CNTF 的信号转导是通过在其反应细胞上的 CNTF 受体复合物实现的, 复合体由三个亚基构成, 即睫状神经营养因子受体 α (ciliary neurotrophic factor receptor α , CNTFR α)、白血病抑制因子受体 β (leukemia inhibitory factor receptor β , LIFR β) 和 Gp130 (一种糖蛋

白)。CNTF α 靠糖基磷脂酰肌醇(glycosyl phosphatidylinositol, GPI)键与LIFR β 连接。CNTF受体复合物形成的第一步是配体CNTF与CNTFR α 结合,进而促进GP130和LIFRB二聚化,形成异源二聚体。此二聚体又进一步激活与其连结的一种胞质酪氨酸激酶家族(Jak-Tyk family of cytoplasmic tyrosine kinase),包括有Jak1、Jak2和Tyk2,然后再激活转录因子STATS(信号转导和转录激活子),引起细胞效应。

(三) 胶质细胞源性神经营养因子家族

1. 种类及生物学特性

GDNF最初是从鼠胶质细胞系B49的条件培养基中分离纯化出的一个神经营养因子。GDNF是由二硫键连接形成的同源二聚体糖基化蛋白,分子量为32~34kD,含有7个保守半胱氨酸残基。大鼠和人GDNF的氨基酸序列93%相同。由于GDNF在结构上和转化生长因子 β (transformer growth factor- β , TGF- β)超家族成员很相似,都含有7个保守的半胱氨酸残基,因而GDNF被认为是TGF家族的新成员。1996年又发现了一种能促进颈上神经节交感神经元存活的新神经营养因子“Neurturin”,其氨基酸序列与GDNF有40%的同源性,两者共同构成TGF- β 超家族的一个新的亚家族。

GDNF自发现以来就成为研究的热点,人们发现在神经系统,GDNF mRNA存在于接受多巴胺能神经元投射较多的纹状体,苍白球腹侧区等处,被认为是多巴胺能神经元特有的营养因子,它能促进体外培养的胚胎中脑多巴胺能神经元的存活和分化,在体内对黑质纹状体多巴胺能系统亦有保护和修复作用。后来的研究发现它具有更加广泛的生物学作用,特别是对运动神经元的作用更为突出。它可维持胚胎运动神经元的存活,防止它们的程序性死亡。此作用与BDNF和CNTF类似。但在离体培养中,GDNF对运动神经的作用比BDNF强75倍,比CNTF强650倍。GDNF还是目前惟一既可防止运动神经元的丢失,又可阻止细胞胞体萎缩的因子。它可完全防止新生大鼠面神经损伤引起的运动神经元的死亡,存活率由原来的19%上升到100%。

2. 受体

尽管GDNF属于TGF- β 超家族成员,但它们的受体却不同,TGF- β 超家族成员受体一般是跨膜丝/苏氨酸激酶。而GDNF受体是多亚基的复合物,由GPI键连接在细胞表面的GDNFR α 和GDNF功能性受体孤儿酪氨酸激酶RET组成,其作用是通过GDNF与GDNFR α 结合,再激活酪氨酸磷酸化转导信号,影响细胞的活性。

由于神经营养因子对神经系统的正常发育和功能的维持有重要作用,因而有着潜在的临床应用前景。无论细胞培养还是动物实验均表明神经营养因子能防止或抑制各种损害而导致的神经元死亡。近年来,已开始将一些因子在临床试用,对神经退行性疾病和神经损伤进行治疗。

参 考 文 献

1. Becker E, Soler RM, Yuste VJ, et al. Development of survival responsiveness to brain-derived neurotrophic factor, neurotrophin 3 and neurotrophin 4/5, but not to nerve growth factor, in cultured Motoneurons from chick embryo spinal cord. 1998 J-Neurosci 18(19):7903-7911
2. Greedon DJ, Tansey MG, Baloh RH, et al. Neurturin shares receptors and signal transduction pathways

- with glial cell line derived neurotrophic factor in sympathetic neurons. 1997 Proc-Natl-Acad-Sci-U-S-A 94 (13):7018-23
3. Hagg T, Varon S. Ciliary neurotrophic factor prevents degeneration of adult rat substantia nigra dopaminergic neurons in vivo. 1993 Natl. Acad. Sci. U. S. A. 90:6315-19
 4. Henderson CE, Phillips HS, Pollock RA, et al. GDNF: a potent survival factor for motoneurons present in peripheral nerve and muscle 1994 Science 266(5187):1062-4
 5. Jaszai J, Farkas L, Galter D, et al. GDNF-related factor persephin is widely distributed throughout the Nervous system 1998 J-Neurosci-Res 53(4):494-501
 6. Ilbrandt J, de-Sauvage FJ, Fahrner TJ, et al. Persephin, a novel neurotrophic factor related to GDNF and neurturin. 1998 Neuron 20(2):245-53
 7. Pennica D, Arce V, Swanson TA, et al. Cardiotrophin-1, a cytokine present in embryonic muscle, Supports long term survival of spinal motoneurons. 1996 Neuron 17:63-74
 8. Schnell L, Schneider R, Kolbeck R, Barde YA, et al. Neurotrophin-3 enhances sprouting of corticospinal tract during development and after adult spinal cord lesion. 1994 Nature 367:170-73
 9. Segal RA, Greenberg M, intracellular signaling pathways activated by neurotrophic factors. Annu-Rev-Neurosci 1996 19:463-89
 10. Reanor JJ, Goodman L, de Sauvage F, et al. Characterization of a multicomponent receptor for GDNF. 1996 Nature 382(6586):80-83

(谢富康 郭晚华)

第八章 神经系统

神经系统由脑、脊髓及与它们相连的脑神经、脊神经、自主性神经和神经节共同组成。脑与脊髓构成中枢神经系统。脑脊神经节、自主神经节、脑脊神经、自主性神经,构成周围神经系统。神经系统主要是由神经组织构成的。肉眼观察新鲜的或固定染色的脑和脊髓标本,都可以区分灰质和白质两部分。灰质主要是神经元的胞体及其树突,白质主要由神经纤维束构成,大多数神经纤维有髓鞘,髓鞘有光泽,呈白色。脊髓的灰质位于中央,被白质包围;大脑半球和小脑的灰质大部分居于浅表,称皮质,皮质深面为白质,脑干和间脑的灰质是分散的,称神经核。神经胶质细胞广泛分布于灰质和白质。它们的突起包围神经元的胞体及其突起,也贴附于毛细血管壁。

神经元是神经系统的结构和功能单位。以单个神经元而言,其主要功能是接受刺激传递冲动,但无数的神经元及其突起在神经系统内构成复杂的神经网络,使神经系统具有反射、联系、整合和调节等复杂功能。

一、脊髓

脊髓的横切面,可见灰质位于中央,呈H形,白质在其外周(图7-3)。前面有前正中裂,后面有后正中隔,把脊髓分为左右两半。脊髓中央有中央管,管壁上有室管膜上皮覆盖。

(一) 脊髓灰质

脊髓的灰质分前角、后角和侧角(侧角主要见于胸腰段脊髓)。神经元都是多极神经元。前角内大多是躯体运动神经元,胞体大小不等。大者称 α 神经元,其轴突较粗,分布到骨骼肌(梭外肌);小者称 γ 神经元,其轴突较细,支配肌梭的梭内肌纤维。还有一种短轴突的小神经元称Ranshaw细胞,其轴突与 α 神经元的胞体形成突触,可能通过释放甘氨酸,抑制 α 神经元的活动。侧角内的神经元是交感神经系统的节前神经元,其轴突(节前纤维)终止于交感神经节,与节细胞建立突触(图7-26)。前角的躯体运动神经元和侧角的内脏运动神经元都是乙酰胆碱能神经元。后角内的神经元组成较复杂,细胞一般较小,它们主要接受后根纤维(感觉神经元的中枢突)传入的神经冲动,其轴突在白质内形成各种上行纤维束到脑干、小脑和丘脑,所以这类神经元又称为束细胞(tract cell)。此外,脊髓灰质内还遍布许多中间神经元,它们的轴突长短不一,但都离不开脊髓,短轴突与同节段的束细胞和运动神经元联系,长轴突在白质上下穿行至相邻或较远的脊髓节段,终止于同侧或对侧的神经元。

(二) 脊髓白质

白质的主要结构为纵行的神经纤维,其粗细差异很大,多数是有髓神经纤维,纤维外面有神经胶质细胞的突起包绕。

二、大脑皮质

(一) 大脑皮质的神经元类型

大脑皮质的神经元都是多极神经元,按其细胞的形态分为锥体细胞、颗粒细胞和梭形细胞三大类(图 8-1)。

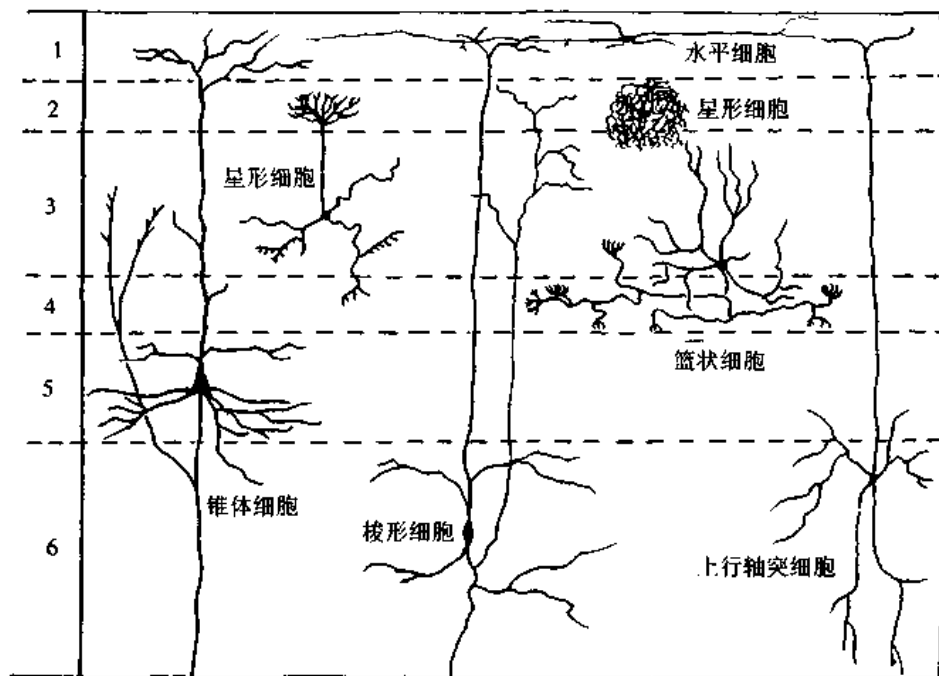


图 8-1 大脑皮质神经元的形态和分布

1. 锥体细胞(pyramidal cell) 数量较多,可分大、中、小三型。胞体呈锥形,尖端发出一条较粗的主树突,伸向皮质表面,沿途发出许多小分支,胞体还向四周发出一些水平走向的树突。轴突自胞体底部发出,长短不一,短者不越出所在皮质范围,长者离开皮质,进入髓质(白质),组成投射纤维或联合纤维。投射纤维下行至脑干或脊髓,联合纤维投射到同侧或对侧的皮质,大、中锥体细胞的轴突较长是大脑皮质的主要投射神经元,小锥体细胞轴突短,属中间神经元。

2. 颗粒细胞(granular cell) 数目最多。胞体较小,呈颗粒状,包括星形细胞(stellate cell)、水平细胞(horizontal cell)和篮状细胞(basket cell)等几种。以星形细胞最多,它们的轴突多数很短,终止于附近的锥体细胞或梭形细胞。有些星形细胞的轴突较长,上行走向皮质表面,与锥体细胞顶树突或水平细胞相联系。水平细胞的树突和轴突与皮质表面平行分布,与锥体细胞顶树突联系。所以,颗粒细胞是大脑皮质的中间神经元。构成皮质内信息传递的复杂微环路。

3. 梭形细胞(fusiform cell) 数量较少,大小不一。大梭形细胞也属投射神经元,主要分布在皮质深层,胞体梭形,树突自细胞的上、下两端发出,上端树突多达皮质表面。轴突自下端树突的主干发出,进入髓质,组成投射纤维或联合纤维。

(二) 大脑皮质的分层

大脑皮质除个别区域外,一般可分为6层,从表面至深层的结构如下(图8-2):

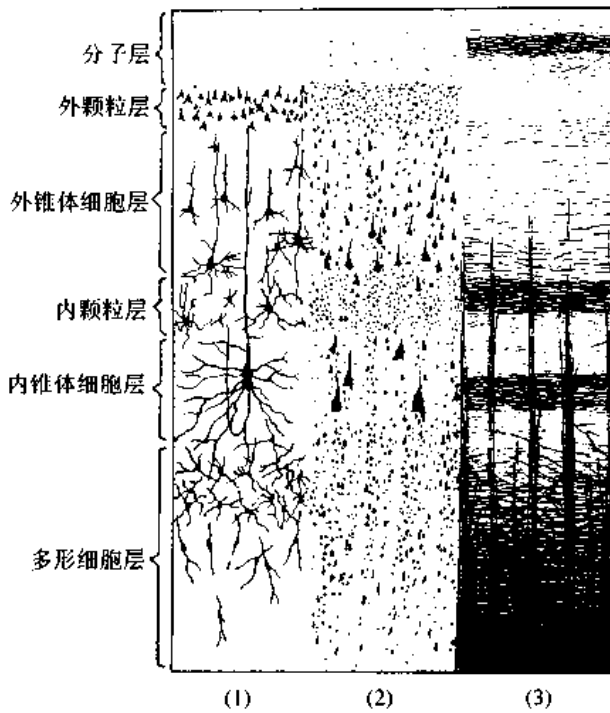


图8-2 大脑皮质6层结构
(1)银染法示神经元形态 (2)尼氏染色示6层结构 (3)髓鞘染色示神经纤维的分布

1. 分子层(molecular layer) 神经元小而少,主要是水平细胞和星形细胞,还有许多与皮质表面平行的神经纤维。

2. 外颗粒层(external granular layer) 主要由许多星形细胞和少量小型锥体细胞构成。

3. 外锥体细胞层(external pyramidal layer) 此层较厚,由许多中、小型锥体细胞和星形细胞组成。

4. 内颗粒层(internal granular layer) 细胞密集,多数是星形细胞。

5. 内锥体细胞层(internal pyramidal layer) 主要由中型和大型锥体细胞组成。在中央前回运动区,此层有巨大锥体细胞,胞体高 $120\mu\text{m}$,宽 $80\mu\text{m}$,称 Betz 细胞,其顶树突伸到分子层,轴突下行到脑干和脊髓。

6. 多形细胞层(polymorphic layer)

以梭形细胞为主,还有锥体细胞和颗粒细胞。

大脑皮质的6层结构因不同脑区而有差异。例如中央前回(运动皮质)的第4层不明显,第5层较发达。视皮质则第4层特别发达,第5层的细胞较小。

(三) 大脑皮质神经元的联系

大脑皮质的1~4层主要接受传入冲动。从丘脑来的特异传入纤维(各种感觉传入的上行纤维)主要进入第4层与星形细胞形成突触,星形细胞的轴突又与其他细胞建立广泛的联系,从而对传入皮质的各种信息进行分析,作出反应。起自大脑半球同侧或对侧的联合传入纤维则进入第2、3层,与锥体细胞形成突触。大脑皮质的传出纤维分投射纤维和联合纤维两种。投射纤维主要起自第5层的锥体细胞和第6层的大梭形细胞,下行至脑干及脊髓。联合纤维起自

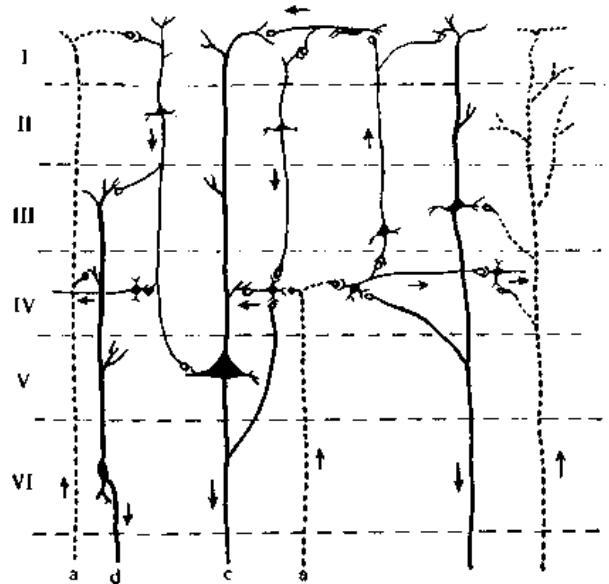


图8-3 大脑皮质内微环路简图
a. 特异传入纤维 b. 联合传入纤维 c. 投射传出纤维 d. 联合传出纤维

自

第3、5、6层的锥体细胞和梭形细胞,分布于皮质的同侧及对侧脑区。皮质的第2、3、4层细胞主要与各层细胞相互联系,构成复杂的神经微环路对信息进行分析、整合和贮存(图8-3)。大脑的高级神经活动可能与其复杂的微环路有密切关系。

近年对大脑皮质结构与功能的研究发现,皮质细胞是呈纵向柱状排列的,称此为垂直柱(vertical column)。垂直柱可能是大脑皮质的基本功能单位,皮质垂直柱贯穿皮质全厚,它包括传入纤维,传出神经元和中间神经元。

三、小脑皮质

小脑表面有许多平行的横沟,把小脑分隔成许多小叶片。每一叶片表面是一层灰质,即小脑皮质,皮质下为髓质。

(一) 小脑皮质的神经元和分层

小脑皮质从外到内明显地分3层(图8-4)皮质内的神经元有星形细胞、篮状细胞、蒲肯野细胞(Purkinje cell,或称梨状细胞)、颗粒细胞和高尔基细胞(Golgi cell)5种(图8-5)。

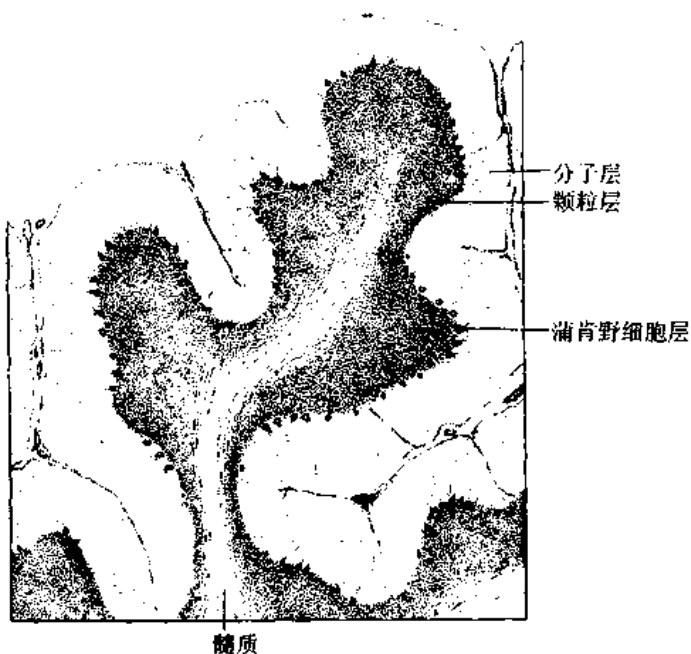


图8-4 小脑切面

展在与小脑叶片长轴垂直的平面上。轴突自胞体底部发出,离开皮质进入髓质,终止于小脑内部的核群。

3. 颗粒层 此层由密集的颗粒细胞和一些高尔基细胞组成。颗粒细胞很小,胞体直径与淋巴细胞近似,有4~5个短树突,树突末端分支如爪状。轴突上行进入分子层呈“T”形分支,与小脑叶片长轴平行,称平行纤维(parallel fiber)。平行纤维穿过一排排蒲肯野细胞的扇形树突,与其树突棘形成突触(图8-6)。一条平行纤维可与400多个蒲肯野细胞建立突触,每个蒲肯野细胞与一条平行纤维之间只有一个突触连接;但一个蒲肯野细胞的扇形树突有20万~30万条平行纤维通过,故一个蒲肯野细胞的树突上共有20万~30万个突触。高尔基细胞的胞体较大,树突分支较多,大部分伸入分子层与平行纤维接触,

1. 分子层 此层较厚,神经元较少,主要有两种。一种是小型多突的星形细胞,轴突较短,分布于浅层。另一种是篮状细胞,胞体较大,分布于深层,其轴突较长,与小脑叶片长轴成直角并平行于小脑表面走行,沿途发生许多侧支,其末端呈篮状分支包绕蒲肯野细胞的胞体并与之形成突触。

2. 蒲肯野细胞层 由一层蒲肯野细胞胞体组成。蒲肯野细胞是小脑皮质中最大的神经元,胞体呈梨形,从顶端发出2~3条粗的主树突伸向分子层,树突的分支繁多,形如侧柏叶状或扇形,铺

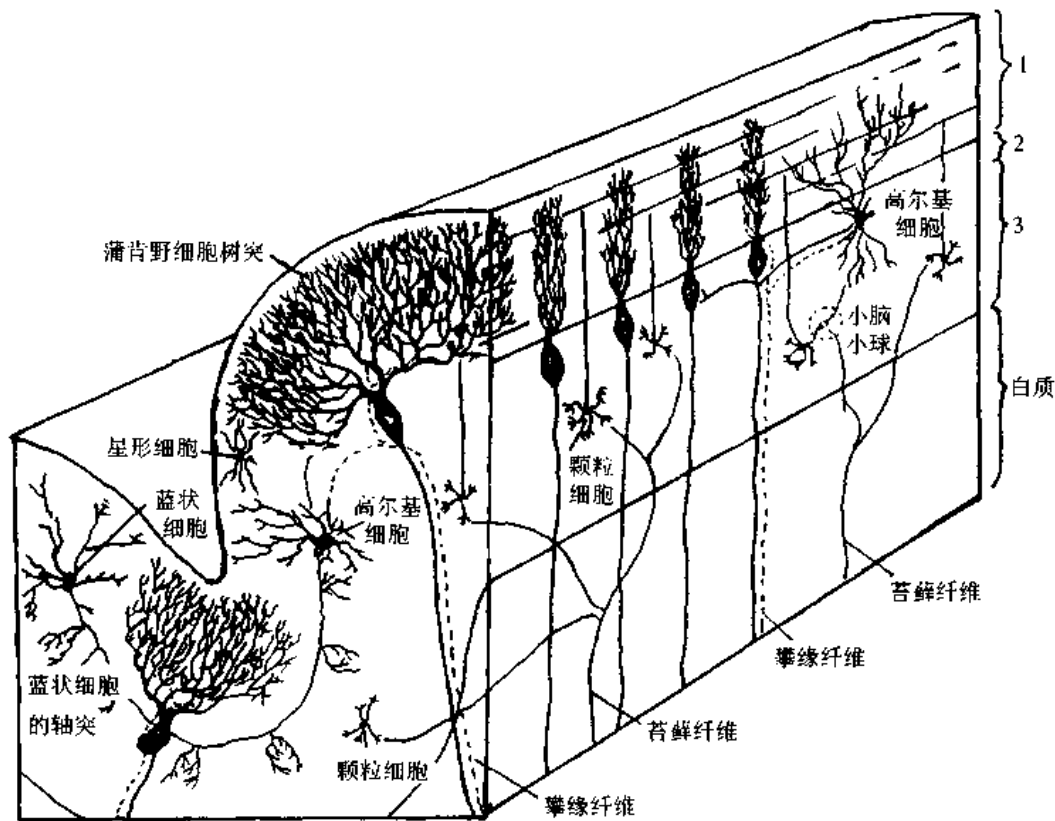


图 8-5 小脑皮质结构图解
1. 分子层 2. 浦肯野细胞层 3. 颗粒层

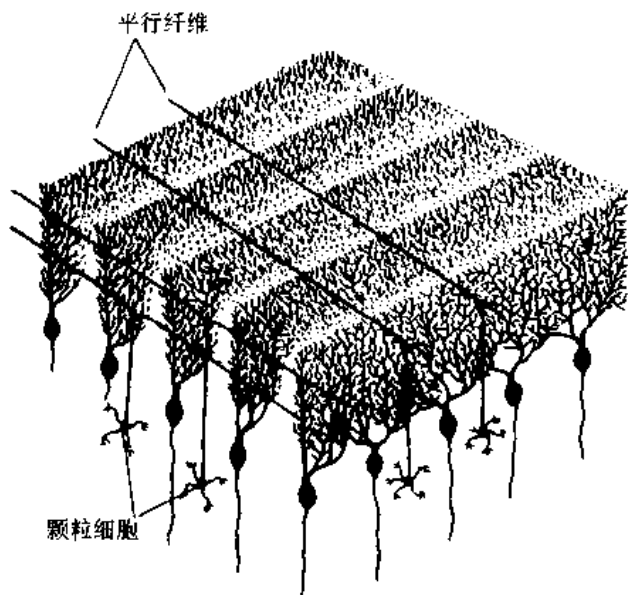


图 8-6 浦肯野细胞的排列模式与平行纤维的关系

细胞树突所形成的突触可达 300 多个。故一条攀缘纤维的神经冲动可引起一个浦肯野细胞强烈兴奋。苔藓纤维起源于脊髓和脑干的核群,纤维较粗,进入小脑皮质后纤维末端分支呈苔藓状。每一膨大的末端可与许多(约 20 个)颗粒细胞的树突、高尔基细胞的轴突或

轴突在颗粒层内呈丛密分支,与颗粒细胞的树突形成突触。

(二) 小脑皮质神经元的联系

小脑的 5 种神经元中,浦肯野细胞是唯一的传出神经元。颗粒细胞是谷氨酸能的兴奋性神经元,其他中间神经元都是 γ -氨基丁酸(GABA)能的抑制性神经元。小脑的传入纤维有三种:攀缘纤维(climbing fiber)、苔藓纤维(mossy fiber)和去甲肾上腺素能纤维。前两者是兴奋性纤维,后者是抑制性纤维。攀缘纤维主要起源于延髓的下橄榄核,纤维较细,它进入小脑皮质攀附在浦肯野细胞的树突上与之形成突触。一条攀缘纤维与一个浦肯野

近端树突形成复杂的突触群,形似小球,故称小脑小球(cerebella glomerulus)(图 8-7)。一条苔藓纤维的分支可分布于 2 个或 2 个以上的叶片内,约可兴奋 800 多个颗粒细胞,每个颗粒细胞的平行纤维又与 400 多个蒲肯野细胞接触。这样,一条苔藓纤维可引起几十万蒲肯野细胞兴奋。所以,攀缘纤维和苔藓纤维把来自小脑外的神经冲动传到小脑皮质,最后都作用于蒲肯野细胞。攀缘纤维直接强烈地兴奋单个蒲肯野细胞,而苔藓纤维则通过颗粒细胞的平行纤维间接兴奋几十万蒲肯野细胞。另一方面,攀缘纤维的侧支及颗粒细胞的平行纤维还可以与其他抑制性中间神经元(星形细胞、篮细胞和高尔基细胞)形成突触,这些抑制性中间神经元又与蒲肯野细胞形成突触。因此,攀缘纤维的冲动可通过其侧支作用于抑制性中间神经元,从而抑制蒲肯野细胞。同样,苔藓纤维通过颗粒细胞平行纤维兴奋许多蒲肯野细胞的同时,亦可通过与抑制性中间神经元的连接,抑制蒲肯野细胞的兴奋。此外,去甲肾上腺素能纤维(来自脑干的蓝斑核)对蒲肯野细胞亦有抑制作用。

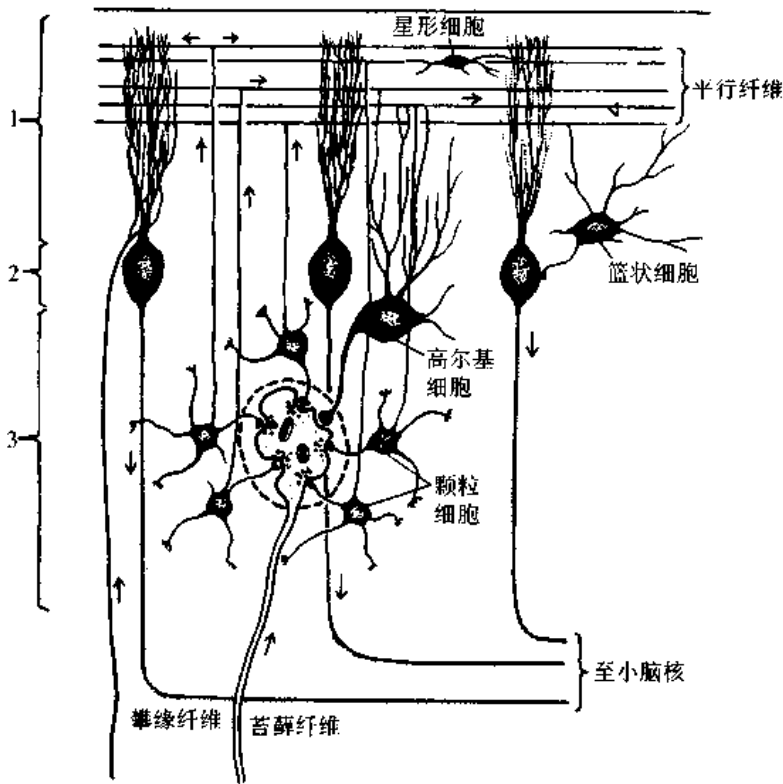


图 8-7 小脑皮质神经元与传入纤维的关系
1. 分子层 2. 蒲肯野细胞层 3. 颗粒层虚线范围代表一个小脑小球

四、神经节

神经节可分脑脊神经节(cerebrospinal ganglia)和自主神经节(autonomic ganglia)两大类。脑脊神经节位于脊神经后根和某些脑神经干上。自主神经节包括交感和副交感神经节。交感神经节位于脊柱两旁及前方,副交感神经节则位于器官附近或器官内。神经节一般为卵圆形,与周围神经相连,外包结缔组织被膜。节内的神经细胞称节细胞,细胞的胞体被一层扁平的卫星细胞包裹,卫星细胞外面还有一层基膜。除节细胞外,节内还有大

量神经纤维以及少量结缔组织和血管。

(一) 脑脊神经节

属感觉神经节,节内的神经纤维平行排列成束,将神经元分隔成群。节内含有许多假单极神经元,其胞体圆或卵圆形,大小不等。细胞核圆形位于胞体中央,核仁明显。胞质内的尼氏体细小分散。从胞体发出一个突起,在胞体附近盘曲,然后呈“T”形分支,一支走向中枢(中枢突),另一支(周围突)经脑脊神经分布到外周组织,其末梢形成感觉神经末梢。卫星细胞包裹着节细胞胞体及其盘曲的突起。脑脊神经节内的神经纤维大部分是有髓神经纤维(图 8-8)。

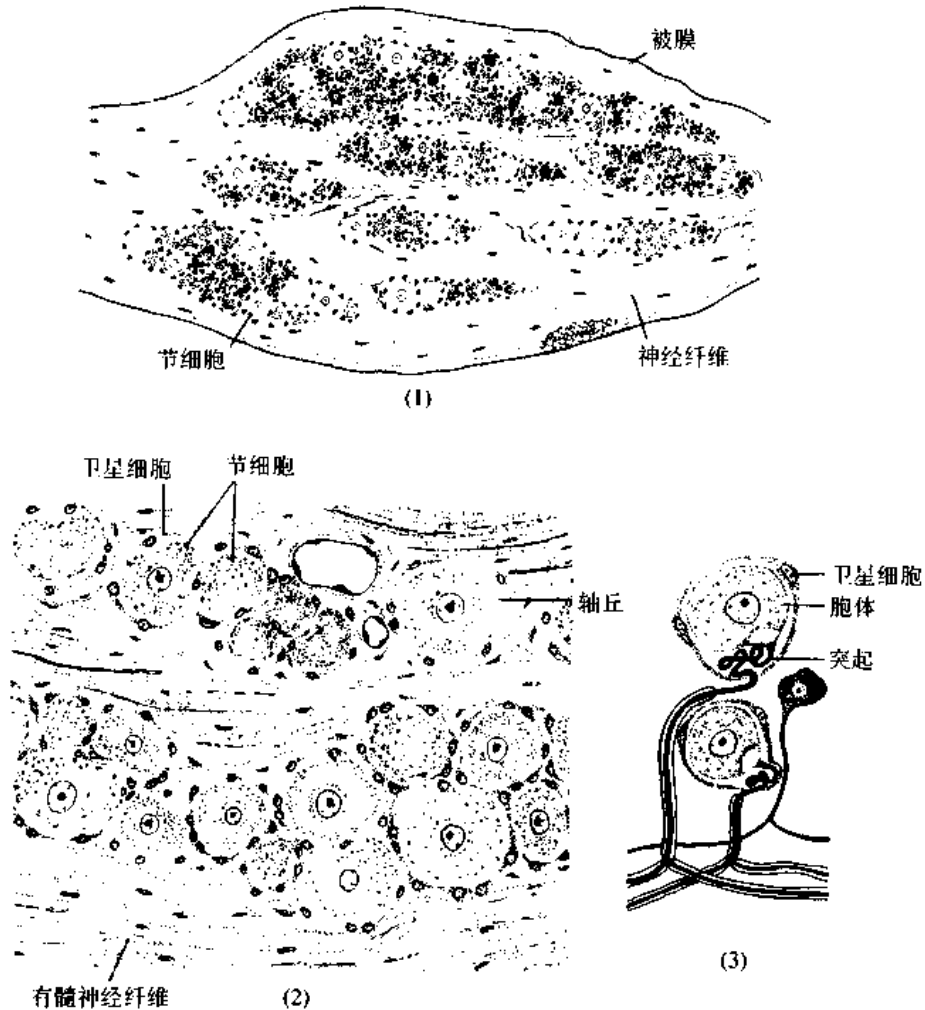


图 8-8 脊神经节
(1)低倍 (2)高倍 (3)假单极神经元

(二) 自主神经节

其中的节细胞是自主神经系统的节后神经元,属多极的运动神经元,胞体一般较感觉神经节的细胞小,散在分布(图 8-9)。细胞核常偏位于细胞的一侧,部分细胞有双极,胞质内尼氏体呈颗粒状,均匀分布。卫星细胞数量较少,不完全地包裹节细胞胞体。节内的神经纤维多为无髓神经纤维,较分散,其中有节前纤维和节后纤维。节前纤维与节细胞的

树突和胞体建立突触,节后纤维离开神经节,其末梢分布到内脏及心血管的平滑肌、心肌和腺上皮细胞,即内脏运动神经末梢。

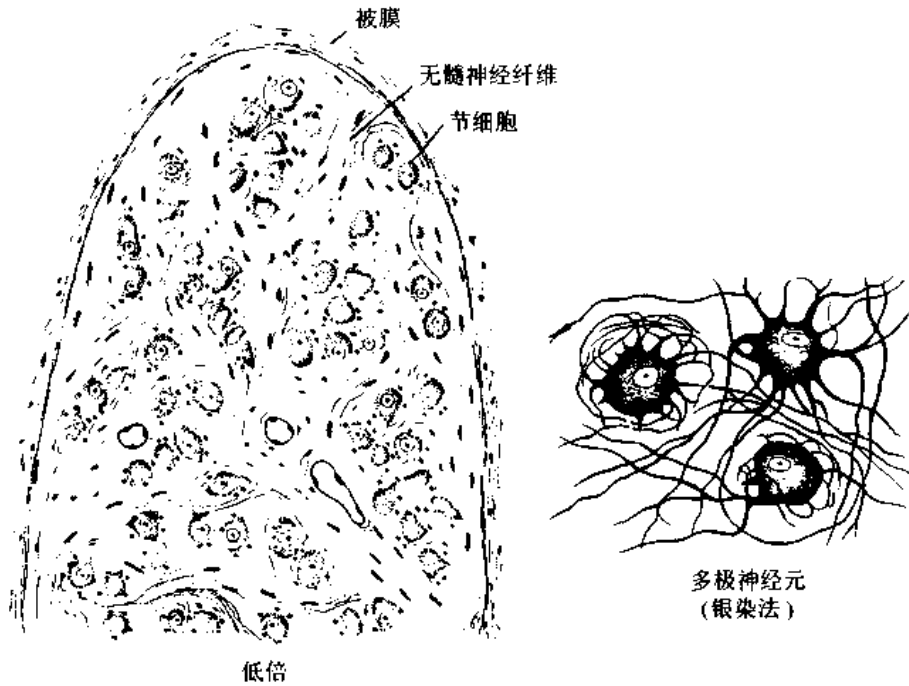


图 8-9 交感神经节

交感神经节的节细胞有两种。一种是体积略大的主节细胞(principal ganglion cell),占大多数。大部分主节细胞属肾上腺素能神经元,少数为胆碱能神经元。另一种节细胞数量少,体积也小,常聚集成小群,在荧光组织化学染色标本,这些细胞显示强荧光,故称小强荧光细胞(small intensely fluorescense cell, SIF 细胞)。SIF 细胞释放神经递质多巴胺,它可能是一种中间神经元,其轴突终末与主节细胞建立突触。副交感神经节的节细胞一般属胆碱能神经元。近年来认为,自主神经节除含肾上腺素能和胆碱能神经元外,还有释放肽类神经递质的肽能神经元。

五、脑脊膜和血-脑屏障

(一) 脑脊膜

脑脊膜是包在脑和脊髓外面的结缔组织膜,有三层,由外向内是硬膜(dura mater)、蛛网膜(arachnoid)和软膜(pia mater)。硬膜是较厚而坚韧的致密结缔组织,其内表面有一层间皮细胞覆盖。硬膜与蛛网膜之间有一狭窄的间隙,称硬膜下隙(subdural space),内含少量液体。蛛网膜是由薄层纤细的结缔组织构成,它与软膜之间有较宽大的腔隙称蛛网膜下隙(subarachnoid space)。蛛网膜的结缔组织纤维形成许多小梁与软膜相连,小梁在蛛网膜下隙内分支形成蛛网膜结构。蛛网膜下隙内含脑脊液。软膜是紧贴在脑和脊髓表面的薄层结缔组织,富含血管。在软膜外表面和蛛网膜的外、内表面以及小梁的表面均被覆有单层扁平上皮。软膜的血管供应脑及脊髓。血管进入脑内时,软膜和蛛网膜也随之进入脑内,但软膜并不紧包血管,血管与软膜之间仍有空隙,

称血管周隙 (perivascular space), 与蛛网膜下隙相通, 内含脑脊液。当小血管进一步分支形成毛细血管时, 软膜组织和血管周隙都消失, 毛细血管则由星形胶质细胞突起所包裹 (图 8-10)。

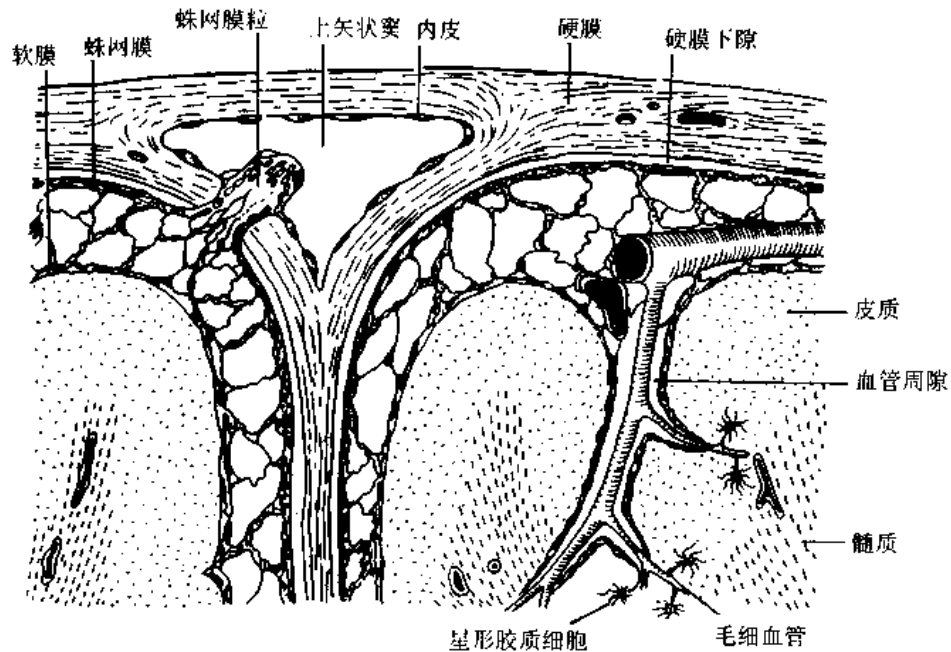


图 8-10 大脑冠状切面, 示脑膜和血管

(二) 血-脑屏障

脑的毛细血管与身体其他器官的毛细血管不同, 它能阻止多种物质进入脑, 因此认为血液与脑组织之间存在一种血-脑屏障 (blood-brain barrier, BBB), 限制某些物质进入脑组织。此血-脑屏障由脑毛细血管内皮细胞、基膜和神经胶质膜构成。脑的毛细血管属连续型, 毛细血管内皮细胞之间以紧密连接封闭, 内皮外有基板、周细胞及星形胶质细胞突起的脚板围绕 (图 8-11)。血管内注射辣根过氧化酶或金属钬、铁蛋白等示踪物质, 均被内皮细胞挡住, 不能进入脑组织。故认为内皮细胞是构成血-脑屏障的主要结构, 它可阻止多种物质进入脑, 但营养物质和代谢产物可顺利通过, 以维持神经系统内环境的相对稳定。

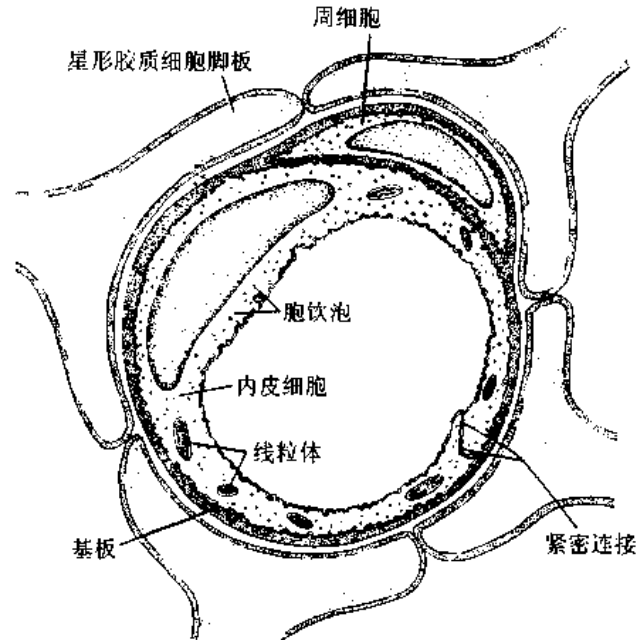


图 8-11 脑毛细血管超微结构模式图

六、脉络丛和脑脊液

脉络丛(choroid plexus)见于第Ⅲ、Ⅳ脑室顶和部分侧脑室壁,它是由富含血管的软膜与室管膜直接相贴并突入脑室而成的皱襞状结构,室管膜则成为有分泌功能的脉络丛上皮(图 8-12)。脉络丛上皮由一层立方或矮柱形细胞组成,细胞表面有许多微绒毛,细胞核大而圆,胞质内线粒体很多。细胞侧面之间靠近游离面处有连接复合体。上皮下是基膜,基膜深部是结缔组织,结缔组织内含丰富血管和巨噬细胞。毛细血管属有孔型,内皮细胞上的小孔有薄隔膜封闭。

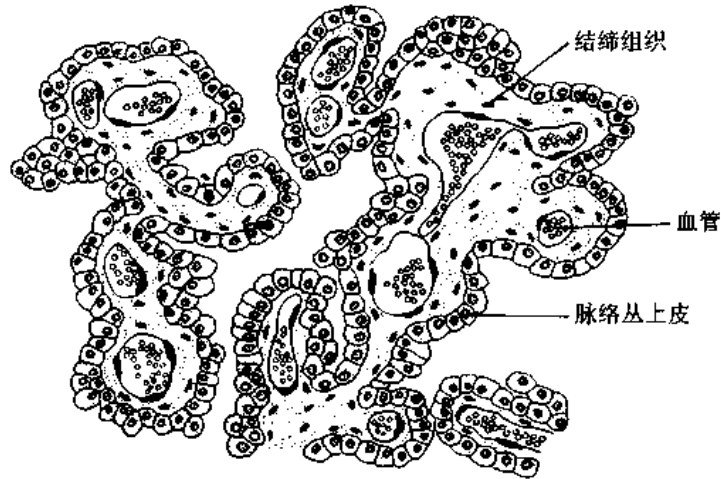


图 8-12 脉络丛

脉络丛的主要功能是产生脑脊液(cerebrospinal fluid),脑脊液是由脉络丛上皮细胞分泌的,为无色透明的液体,含蛋白质很少,但有较高浓度的 Na^+ 、 K^+ 和 Cl^- ,并有少许脱落细胞和淋巴细胞。成年男性约有 100ml 脑脊液,充满在脑室、脊髓中央管、蛛网膜下隙和血管周隙。脑脊液通过蛛网膜粒(蛛网膜突入颅静脉窦内的绒毛状突起)吸收入血(图 8-10)。脉络丛上皮不断分泌脑脊液,又不断回流入血液,形成脑脊液循环。脉络丛上皮和脉络丛毛细血管内皮共同构成血-脑脊液屏障(blood-cerebrospinal fluid barrier, BCB),使脑脊液保持稳定的成分而不同于血液。脑脊液有营养和保护脑与脊髓的作用。

(李海标 郭晓华)

专题讲座:神经干细胞

人体的许多组织细胞都具有较强的再生能力。骨髓造血干细胞能不断地产生各种血细胞并输送到外周血液循环;皮肤被割破后新生的肉芽组织很快填充创口,皮肤基底层细胞也加速分裂再生使上皮组织很快覆盖创面。组织细胞再生的能力来自于在这些组织细胞中存在有保持继续增殖分化的细胞,其中有些是干细胞(stem cells)。干细胞是指具有自我增殖并有多向分化能力的细胞,广泛存在于动物各种组织中。

神经组织是高度分化的组织,长期以来人们认为哺乳动物中枢神经系统神经组织的再生仅限于胚胎时期和出生后不久,而成年的神经组织不再具有再生的能力。但越来越

多的研究表明神经组织是具有再生能力的。神经干细胞(neural stem cell, NSC)不仅存于胚胎时期而且存在于成年动物中枢神经系统。这不仅对过去的错误认识是一个修正,也为进一步研究神经干细胞对神经系统损伤的修复和神经退行性疾病的治疗提供了可能。

在正常的发育过程中神经干细胞最早出现于胚胎时期神经板中,为柱状细胞,当形成神经管时这些柱状细胞不断增殖,形成假复层,称为神经上皮(neuroepithelium),位于神经管外围的细胞则为成神经细胞(neuroblast),以后逐渐分化和迁移形成神经系统的各种不同的神经元和某些神经胶质细胞。神经干细胞同其他组织的干细胞一样具有自我增殖(self-renewal)和多向分化(multipotentiality)的特点。

对神经干细胞的辨认靠的是检测它们在发育的特定阶段产生的一些特异性的标志蛋白质。巢蛋白(nestin)是目前作为识别神经干细胞的重要标志蛋白。巢蛋白属中间丝家族,在发育的神经系统的神经上皮细胞呈高度表达。巢蛋白阳性细胞具有干细胞特征。由成年鼠中枢神经系统中分离出的巢蛋白阳性细胞在体外培养中能够呈集落性生长,并分化出神经元与神经胶质细胞的前体细胞(precursor cell)。一旦干细胞分化为神经元或神经胶质细胞后则表现出分化后细胞所特有的细胞标记蛋白,如神经元表现为神经丝蛋白(neurofilament, NF)阳性,而神经胶质细胞则为胶质原纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)阳性。

尽管对发育过程中神经干细胞的生物学特性已有较多的了解,但在成年动物中枢神经系统中证实有神经干细胞的存在和对其生物学特性的研究却是近几年的事。虽然早在1965年就曾有人发现成年鼠海马中有新的细胞产生,当时推测新细胞可能是新生的神经元。然而,这一报道长期来一直被忽视,其主要原因在于人们的思维受到传统观念的束缚,认为成年动物的神经元是不可能分裂的;另一原因是由于当时实验方法落后,无法确认新生细胞是神经元还是其他种类的细胞。80年代中期,Nottehm发现成年鸟类脑中有新神经元出现。1992年,Reynold和Weiss从成年鼠大脑分离出在体外依赖上皮生长因子(epithelial growth factor, EGF)生存的神经干细胞,这才有了神经干细胞存在的直接证据。此后人们又从成年地鼠及恒河猴等哺乳动物的脑海马等处分离出神经干细胞。1998年Eriksson首次报道了成年人脑中也存在新神经元发生的现象。可见成年动物中枢神经系统存在有神经干细胞是一种普遍现象。

成年动物的神经干细胞在中枢神经系统的分布具有一定的区域性,也有不同的分型。哺乳动物的大脑海马区域是神经干细胞较多的部位。

除了海马外,大脑室管膜及下区是一个重要的神经干细胞增殖区域。最初有人发现室管膜及下区存在有较多的有丝分裂活动活跃的细胞,体外培养由脑室管膜及下区分离的细胞也发现它们能够分化成神经元和神经胶质细胞,而且在体实验也发现位于成年脑室管膜下区的神经元前体细胞(neuronal precursors)可逐渐迁移到嗅球,并取代已经或正在死亡的颗粒神经元,这种迁移的过程从新生儿到成年期一直存在。

成年动物的脊髓中也存在有丝分裂的细胞,这些细胞大多位于脊髓中央管周围。当脊髓受到损伤后,损伤处可见细胞的有丝分裂活动增强,并导致来自巢蛋白阳性细胞产生的神经胶质细胞数量增多。在体示踪标记研究也证明它们能够分裂、增殖、迁移和

分化。

对神经干细胞生物特性的研究很多是在体外培养中进行的。人们从不同发育阶段动物的神经系统的不同区域分离出神经干细胞进行体外培养研究,发现它们具有增殖和分化两大特点。培养中的神经干细胞能够自我增殖呈集落生长,形成许多细胞聚集在一起的神经球(neurospheres),这些细胞具有多向分化能力,分化形成神经元与神经胶质细胞。神经干细胞对体外培养的条件要求较高,除了必需的营养物质外,一些促分裂因子如碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)或 EGF 等因子也影响神经干细胞的存活、增殖及分化过程,而且这种作用因动物发育阶段和因子的使用剂量不同而出现不同的效应。

取自胚胎时期的神经干细胞体外存活和增殖通常必须有赖于 bFGF 的存在,而从成年鼠脑中分离的神经干细胞却存在有分别依赖 bFGF 或 EGF 生存的两种细胞群。

对神经干细胞从静止状态转入增殖状态的机制所知甚少,已有的研究表明某些生长因子是干细胞增殖的重要调节因子。体外培养的神经干细胞在外加生长因子如 EGF、bFGF 作用下保持生存和不断增殖状态,若撤去生长因子后,这些神经干细胞很快进入分化状态。这意味着 EGF/bFGF 对神经干细胞从静止态进入增殖状态起促进作用。相似的结果也出现于在体实验中,注射 EGF 于动物的脑室内可刺激室管膜及下区神经干细胞增殖。

分化是神经干细胞的另一主要特征。若不加控制任其自由分化,神经干细胞可形成多种神经元或神经胶质细胞。因此,如何定向诱导神经干细胞向所希望的细胞类型方向分化是目前神经科学界研究的热门领域。人们已经在该方面取得了一些进展。

神经干细胞的分化是由细胞内、外部多种因素协调控制,相互影响的。对体外培养的神经干细胞在撤去维持其增殖的 bFGF 或 EGF 后,神经干细胞很快由增殖转为分化,产生出神经元和神经胶质细胞。还有其他一些生物因子亦有诱导神经干细胞定向分化的作用。如从胚胎或成年鼠海马分离的神经干细胞在睫状神经营养因子(ciliary neurotrophic factor, CNTF)作用下向星形胶质细胞转变。胶质细胞生长因子(glial cell growth factor)能够诱导神经干细胞转化为 Schwann 细胞。在甲状腺激素 T3 作用下,体外培养的神经干细胞可产生少突胶质细胞。可见,神经干细胞具有极大的分化可塑性。在不同因子的影响下分化出不同种类的细胞。

神经干细胞的分化能力还不仅仅局限于神经系统,在适当的微环境中神经干细胞具有向其他组织细胞多向分化的能力。如 TGF- β (transforming growth factors- β)可诱导神经干细胞产生出平滑肌细胞。如果把神经干细胞植入骨髓,它们可以分化为血细胞,而移入肌肉则可产生出肌细胞。

细胞内部因素同样在细胞定向分化中起非常重要的作用。在胚胎发育时期神经干细胞按照发育阶段的需要进行着基因的开启和关闭程序,活跃地增殖并产生出各种神经元和神经胶质细胞。发育完成后,神经干细胞就处于缓慢增殖或完全静止状态,但当受到一些外来恰当因素刺激时又会激起它们的加速增殖和分化。如金丝雀在受到外部声音刺激后脑中有新神经元产生,这可能和鸣叫的学习和记忆有关。

当神经系统在受到疾病或外伤作用的刺激后神经干细胞的数目也明显增多,这可能

与损伤后的修复有关,是一种保护作用。中枢神经损伤后出现的神经干细胞的增殖分化现象,其主要机制可能在于损伤后的局部分子环境发生了变化,除了靠近损伤部位的细胞基因的表达发生改变外,血-脑屏障作用的削弱、巨噬细胞浸润导致局部多种生长因子、细胞因子的聚集都可以影响干细胞的增殖分化。

许多神经系统退行性病都伴有神经细胞的死亡。老年性痴呆是胆碱能神经元大量死亡,而巴金森氏病是由于多巴胺神经元缺失造成多巴胺神经递质缺乏所致。由于神经系统病损后难以通过自身修复来恢复结构和功能,长期以来人们一直在探索通过细胞移植来修复病损的神经组织。目前使用的移植细胞多取自于胎儿。尽管胎儿细胞的免疫原性较成年个体细胞要弱,但移植后仍有可能被宿主排斥。此外,临床使用胎儿细胞移植还存在有伦理学的争执。同时,还存在有细胞来源不足等问题。而使用神经干细胞则可避免上述问题,如果用适当的方法从患者体内获取某些干细胞,经体外培养扩增可形成大量细胞再经过诱导形成特定的神经元或胶质细胞。由于细胞来源于宿主自身,作为移植物再植入患者体内也不会引起免疫排斥。这将是一种有希望用于临床的方法。有研究发现将人神经干细胞移植入小鼠脑内后,这些神经干细胞可以像鼠细胞那样进行整合、迁移和分化。如果将这些神经干细胞通过外源性基因转染,转入一些有益于神经生长的因子后再植入脑内,它们甚至可以在宿主脑内产生相应的蛋白质,促进神经组织的生长。还有实验报道,植入啮齿类动物脑内的神经干细胞不仅可以分化为神经元并可以进一步与其他神经元形成功能性的突触。根据最新的研究报道,神经干细胞还有可能对脑肿瘤有治疗作用。把神经干细胞以注射的方式植入患有脑肿瘤的大鼠脑内,数天后这些植入的神经干细胞向着脑肿瘤部位迁移,将肿瘤组织包围起来并使肿瘤组织缩小。

神经干细胞在临床应用的巨大潜力和重要性已被认识,随着对其生长特性及分化机制研究的深入,神经干细胞必将在中枢神经发育研究、基因的功能研究及细胞移植治疗中枢神经系统退行性疾病与损伤修复等众多研究领域被广泛应用。

参 考 文 献

1. Angelo L, Vescevi, Eugenin A. et al. Isolation and cloning of multipotential stem cells from the embryonic human CNS and establishment of transplantable human neural stem cell lines by epigenetic stimulation. *Experimental neurology*. 1999, 156:71-83
2. Chiasson BJ, Vincent T, Morshead CM. Adult mammalian ependymal and subependymal cells demonstrate proliferative potential, but only subependymal cells have neural stem cell characteristics. *J Neurosci* 1999, 19(11):4462-4471
3. Doetsch F, Caillé, Lim DA, et al. Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell* 1999, 97:703-716
4. Johansson CB, Momma S, Clerke D, et al. Identification of a neural stem cell in the adult mammalian central nervous system. *Cell* 1999,96:25-34
5. Kempermann G, Gage FH. New nerve cells for the adult brain. *Scientific American* 1999(May):48-53
6. McKay R. Stem cells in the central nervous system. *Science* 1997,276:66-71
7. Morrison S., Shah N., Anderson D. Regulation mechanisms in the stem cell biology. *Cell* 1997,88:287-298

8. Qian X. , Davis A. , Goderie Sk, et al. FGF2 concentration regulates the generation of neurons and glia from multipotent cortical stem cells. *Neuron* 1997, 18:81-93
9. Shen Q, Qian X, Capela A, et al. Stem cell in the embryonic cerebral cortex: their role in histogenesis and patterning. *J Neurobio* 1998, 36:162-174
10. Weiss S. Dunne C. Hewson H. , et al. Multipotent CNS stem cells are present in the adult mammalian spinal cord and ventricular neuroaxis. *J Neurosci* 1996, 16(23):7599-7609

(谢富康 李海标)

第九章 循环系统

循环系统是连续而封闭的管道系统,包括心血管系统和淋巴管系统两个部分。心血管系统由心脏、动脉、毛细血管和静脉组成。心脏是输送血液的泵,心脏搏出的血液经动脉到毛细血管,毛细血管的管壁薄,血液在此与周围组织进行物质交换;静脉起始端也参与物质交换,但主要是将物质交换后的血液回流到心脏。淋巴管系统是一个辅助的管道系统,由毛细淋巴管、淋巴管和淋巴导管组成。心血管系统每分钟泵出和运输至少5升血液,而淋巴管系统每小时只流约0.1升淋巴至静脉中。循环系统的功能主要是参与气体交换(肺、胎盘)、温度调控(皮肤)、激素分布、免疫功能和代谢活动,一些细胞还具有内分泌功能。

一、动、静脉管壁的一般微细结构

由于各段血管的功能不同,其管壁的微细结构也有所不同。但动、静脉管壁都有着共同的结构特点,从内向外都由三层构成,即内膜、中膜和外膜(图9-1)。

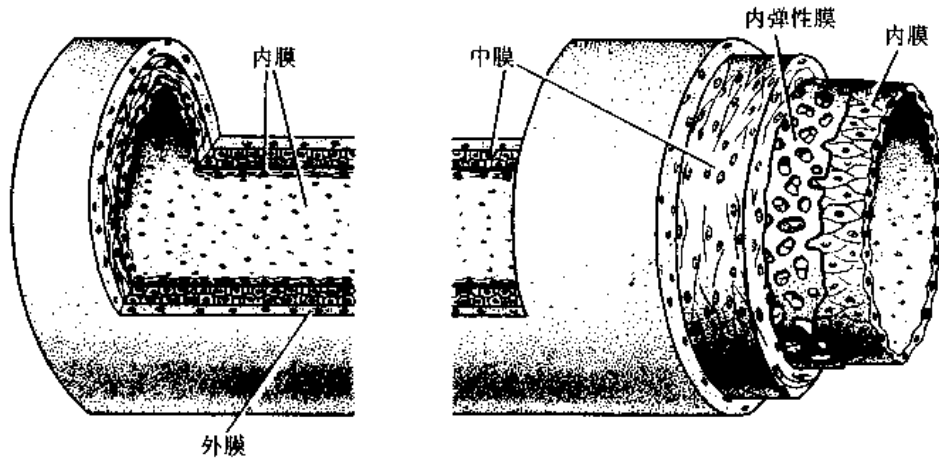


图9-1 动、静脉管壁的一般微细结构模式图

(一) 内膜

内膜(tunica intima)是管壁的最内层,由内皮和内皮下层组成,在血管壁三层中最薄。

1. 内皮 为衬贴于血管腔面的单层扁平上皮,它作为血管的内衬,形成光滑面,便于血液流动。内皮细胞长轴多与血流方向一致,细胞核居中,核所在部位隆起,细胞基底面附着于基膜上。内皮细胞和基膜构成物质进出血管的重要通透性屏障,大分子物质可选择性地透过此屏障。内皮细胞在超微结构方面具有下列特征:

(1)内皮突起:内皮细胞可向管腔伸出胞质突起,突起的形态不一,呈细指状、微绒毛状、片状、瓣状或粗大圆柱状。短突起的末端圆钝或呈结状,较长的突起可分支并相互吻

合。突起中可见质膜小泡。微绒毛状突起可能与吸收作用或于炎症时捕捉白细胞有关。片状和瓣状突起多见于易通透水分的血管,可能参与内吞作用,从血浆中摄取液体并输送到组织中。垂体门脉系统内皮细胞高度发达的瓣状突起,可能类似瓣膜的作用。主动脉内皮细胞的瓣状突起随年龄而增多,使内皮细胞的表面积扩大。较大的圆柱状突起见于多种动物的小血管内皮细胞。大型的指状突起既扩大了内皮细胞的表面积,又对流体力学有影响。这对于血流较快的大血管极有意义,因为大血管的内膜距管壁内的营养血管较远,内皮突起使近腔面的血液形成涡流,减缓血流速度,便于物质交换。

(2)质膜小泡(plasmalemmal vesicle):在内皮细胞的胞浆中含有一些大小相近、直径约60~70nm的质膜小泡,以毛细血管内皮细胞中的质膜小泡最为典型(图9-2)。小泡约占内皮细胞胞质体积的25%~35%,其中约30%的小泡开口于内皮细胞游离面,约40%的小泡与内皮细胞基底面相融合,只有少于1/3的小泡分布于内皮细胞的胞质中。小泡开口于细胞间隙者偶见。开口于内皮细胞游离面的小泡也称小凹。分布于胞质内小泡的实际数量取决于整个内皮层的厚度。心脏、骨骼肌和肺部毛细血管内皮细胞以及前毛细血管括约肌以下的内皮细胞内有大量质膜小泡。正常脑毛细血管、近窗孔的胞质变扁处以及非窗孔性毛细血管内皮细胞的小泡数量少。有时,小泡也可互相连通,形成穿过内皮的暂时性孔道,称为穿内皮性管(transendothelial channel)。质膜小泡可能作为膜储备,备用于毛细血管的突然扩大或延长,用之于窗孔、细胞内或细胞间缝隙或孔道的形成,并用之于形成穿内皮性管、内皮的微绒毛和皱襞等。多数见解认为小泡的主要功能是运输大分子物质,是内皮细胞中的一种运载工具。

(3)Weibel-Palade小体(Weibel-Palade body,简称W-P小体):又名细管小体(tubular body)、内皮特有颗粒(specific endothelial granule)或特殊杆状粒(peculiar rod-shaped granule)。它是一种外包有膜的杆状细胞器,长约 $3\mu\text{m}$,直径约 $0.1\sim 0.3\mu\text{m}$ 。外包单位膜,内有6~26条直径约15nm的平行细管,包埋于中等致密的基质中。W-P小体的横断面内可见细管呈涡状排列,细管间为电子密度较高的基质(图9-3)。心血管系统的内皮细胞都有W-P小体,但小体的含量因部位而有不同。一般而言,血管离心脏愈近,其内皮细胞内W-P小体愈多,肺循环血管内皮细胞W-P小体多于体循环,管径大的血管内皮细胞W-P小体的含量多于管径小者。Wagner(1982)等用免疫细胞化学方法证明,W-P小体显示第八因子相关抗原(factor VIII related antigen,简称FVIII:Ag)阳性反应,因此认为W-P小体参与蛋白质FVIII:Ag制造和储存。FVIII:Ag本身并不参与凝血反应,而是当血管内皮有缺损时,使血小板附着在内皮下的胶原纤维上面,在血管内皮的缺损处形成血小板栓,防止血液的外流。

内皮细胞内还有微丝,微丝具有收缩功能,可改变细胞间隙的宽度和细胞连接的紧密程度,影响和调节血管的通透性。

内皮细胞具有复杂的酶系统,能合成与分泌多种生物活性物质,如除上述FVIII:Ag外,还有组织纤溶酶原激活物 and 前列环素(prostacyclin, PGI_2)、内皮素(endothelin, ET),以及内皮源性舒张因子。内皮细胞表面有血管紧张素转换酶,能使血浆中的血管紧张素I转变为血管紧张素II,使血管收缩。内皮细胞还能降解5-羟色胺、组织胺和去甲肾上腺素等。

2. 内皮下层 内皮下层(subendothelial layer)是位于内皮和内弹性膜之间的薄层结缔组织,内含少量胶原纤维、弹性纤维,有时有少许纵行平滑肌。有的动脉内皮下层深面还有一层内弹性膜(internal elastic membrane),由弹性蛋白组成,膜上有许多小孔。在血管横切面上,因血管壁收缩,内弹性膜常呈波浪状(图 9-6)。一般以内弹性膜作为动脉内膜与中膜的分界。

(二) 中膜

中膜(tunica media)位于内膜和外膜之间,其厚度及组成成分因血管种类而异。大动脉以弹性膜为主,间有少许平滑肌;中动脉主要由平滑肌组成。血管平滑肌纤维较内脏平滑肌纤维细,并常有分支。肌纤维间有中间连接和缝隙连接。许多学者认为,血管平滑肌是成纤维细胞的亚型,在中动脉发育中,平滑肌纤维可产生胶原纤维、弹性纤维和基质。在病理状况下,动脉中膜的平滑肌可移入内膜增生并产生结缔组织成分,使内膜增厚,是动脉硬化发生的重要病理过程。血管平滑肌可与内皮细胞形成肌内皮连接(myoendothelial junction),平滑肌可借助这种连接,与血液或内皮细胞进行信息交流。除已知的肾入

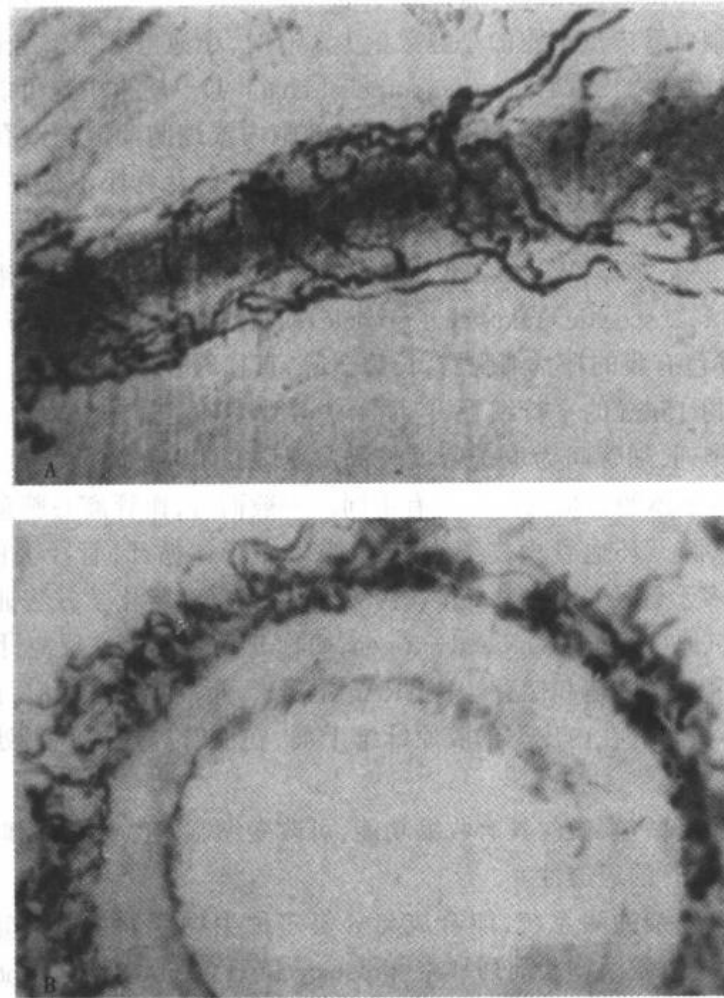


图 9-4 小动脉的血管周神经丛
A. 铺片,乙酰胆碱酯酶组织化学染色 B. 血管横切,
血管活性肠肽免疫组化染色

球微动脉特化的平滑肌能产生肾素外,其他血管的平滑肌也具有分泌肾素和血管紧张素原的能力,与内皮细胞表面的血管紧张素转换酶共同构成肾外的血管肾素和血管紧张素系统。

中膜的弹性纤维具有使扩张的血管回缩作用,胶原纤维起维持张力作用,具有支持功能。

(三) 外膜

外膜(tunica adventitia)由疏松结缔组织组成,其中含螺旋状或纵向走行的弹性纤维和胶原纤维。血管壁的结缔组织细胞以成纤维细胞为主,当血管受损伤时,成纤维细胞具有修复外膜的能力。有的动脉中膜和外膜交界处,有密集的弹性纤维组成的外弹性膜(external elastic membrane)。

(四) 血管壁的营养血管和神经

管径 1mm 以上的动脉和静脉管壁中,都分布有营养血管壁的血管,称营养血管(vasa vasorum)。这些小血管进入外膜后分支成毛细血管,分布到外膜和中膜。内膜一般无血管分布,其营养由腔内血液直接渗透供给。

应用特殊染色法显示血管壁的神经丛呈网状分布,在血管横切面上,可见神经纤维主要分布于中膜与外膜交界处(图 9-4),有的神经伸入中膜平滑肌层。一般而言,动脉神经分布的密度较静脉丰富,以中小动脉最丰富。血管的神经递质除乙酰胆碱和去甲肾上腺素外,还有多种神经肽,其中以神经肽 Y(neuropeptide Y, NPY)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)和降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)最为丰富,它们有调节血管舒缩的作用。毛细血管是否存在神经分布尚有争议。

二、动 脉

(一) 大动脉

大动脉(large artery)包括主动脉、无名动脉、颈总动脉、锁骨下动脉、椎动脉和髂总动脉等。大动脉的管壁中有多层弹性膜和大量弹性纤维,平滑肌则较少,故又称弹性动脉(elastic artery)。大动脉管壁结构特点如下(图 9-5)。

1. 内膜 有较厚的内皮下层,内皮下层之外为多层弹性膜组成的内弹性膜,由于内弹性膜与中膜的弹性膜延续,故内膜与中膜的分界不清楚。

2. 中膜 成人大动脉有 40~70 层弹性膜,各层弹性膜由弹性纤维相连,弹性膜之间有环形平滑肌和少量胶原纤维和弹性纤维。中膜基质的主要化学成分为硫酸软骨素。

3. 外膜 较薄,由结缔组织构成,没有明显的外弹性膜。外膜逐渐移行为周围的疏松结缔组织。

(二) 中动脉

除大动脉外,其余凡在解剖学中有名称的动脉大多属中动脉(medium-sized artery)。中动脉管壁的平滑肌丰富,故又名肌性动脉(muscular artery)。中动脉管壁结构特点如下(图 9-6)。

1. 内膜 内皮下层较薄,内弹性膜明显,常呈波浪状。

2. 中膜 较厚,由 10~40 层环形排列的平滑肌组成,肌间有一些弹性纤维和胶原

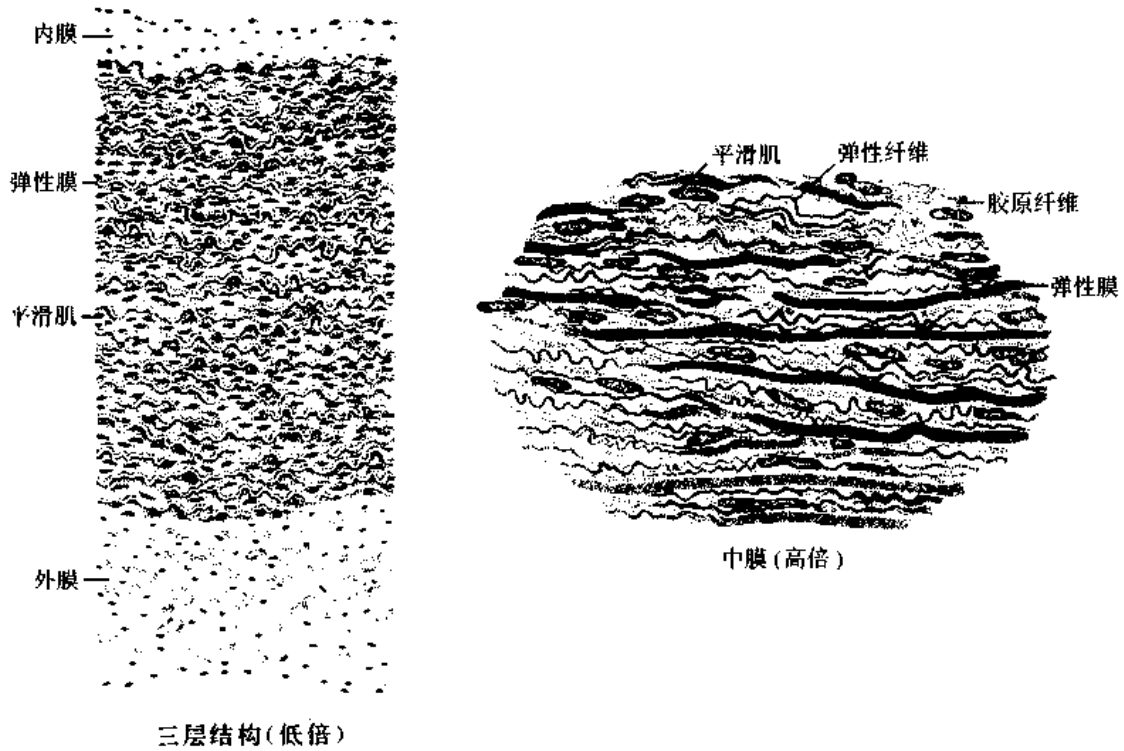


图 9-5 大动脉

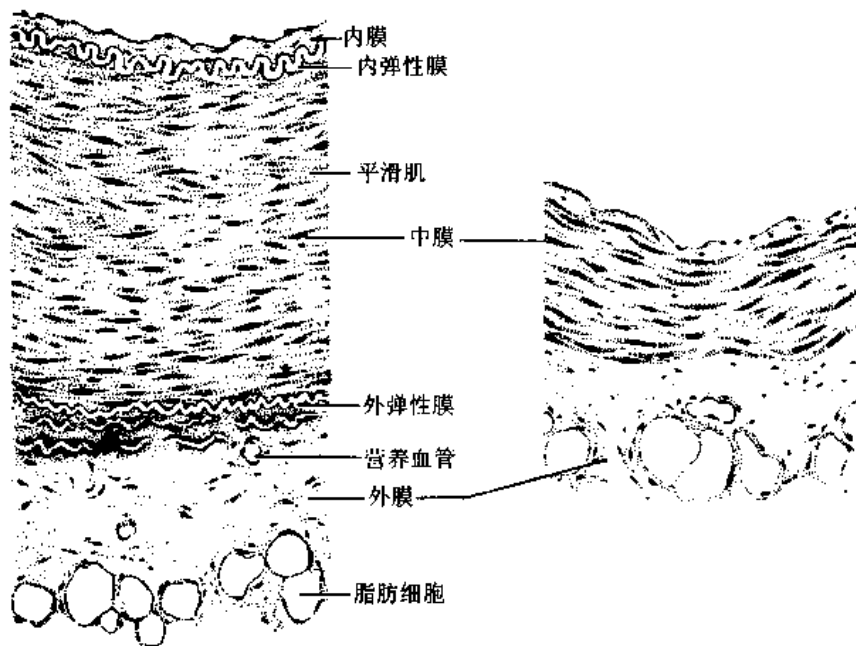


图 9-6 中动脉(左)和中静脉(右)

纤维。

3. 外膜 厚度与中膜相等,多数中动脉的中膜和外膜交界处有明显的外弹性膜。

(三) 小动脉

管径 1mm 以下、0.3mm 以上的动脉称为小动脉(small artery)。小动脉包括粗细不等的几级分支,也属肌性动脉。较大的小动脉,内膜有明显的内弹性膜,中膜有几层平滑肌,外膜厚度与中膜相近,一般没有外弹性膜(图 9-7)。

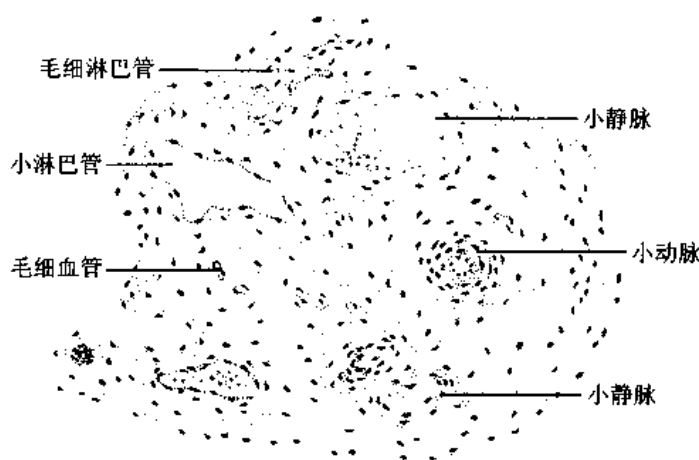


图 9-7 小动脉、小静脉、毛细血管和小淋巴管

(四) 微动脉

管径在 0.3mm 以下的动脉,称微动脉(arteriole)。内膜无内弹性膜,中膜由 1~2 层平滑肌组成(图 9-8),外膜较薄。

(五) 过渡型和特殊类型的动脉

从一种类型的动脉过渡到另一种类型动脉的过程中,管壁的结构是逐渐变化的,常常很难对处于过渡阶段的动脉进行分类。一些中等管径动脉如腓动脉和胫动脉的管壁与大动脉相似,而一些管径较大的动脉如髂外动脉的管壁与中动脉相近。在弹性动脉与肌性动脉间的过渡性动脉常称为混合型动脉,如颈外动脉、腋动脉和髂动脉,它们管壁的中膜内含有平滑肌岛,被弹性膜分隔或打断。从腹主动脉分支出来的内脏动脉也是混合型动脉。在弹性动脉与肌性动脉间的过渡阶段,中膜分为两层,内层为肌层,外层为弹性膜。

动脉中膜的厚度随其管腔内压力不同而不同。如心脏的冠状动脉承受较高的压力,因而其管壁较相同管径的其他动脉厚;下肢动脉的中膜较上肢动脉中膜厚。肺循环中的血压较体循环低,故肺内血管壁较薄。另外,肺循环血管在靠近心脏的起始部位一段短距离内,其管壁内含有心肌细胞。在颅腔内,血管受外压和血管张力的影响较小,硬脑膜动脉和脑动脉的管壁相对较薄,内弹性膜明显,中膜较薄且缺乏弹性纤维。

在某些部位,血管经常弯曲和收缩,如膝关节后的腓动脉和腋窝处的腋动脉,这些动脉的内膜中有较丰富的纵行平滑肌束。

(六) 动脉管壁结构与功能的关系

如果动脉管壁是坚硬的,心脏的间歇性收缩将会导致血流也是间歇性的,然而事实上血流是连续的。因为大动脉的管壁有很强的弹性,心脏收缩产生的力量只有一小部分使血液向前流动,其余的力量扩张弹性动脉的管壁。在心脏舒张期,血管壁反弹回缩,将血液继续向前推进。因此,尽管心脏的收缩是间歇性的,而大动脉管壁的弹性使血管内的血

流是连续的。中动脉中膜平滑肌发达,平滑肌的收缩和舒张使血管管径缩小或扩大,可调节分配到身体各部和各器官的血流量。小动脉和微动脉的舒缩,能显著地调节器官和组织的血流量,正常血压的维持在相当大程度上取决于外周阻力,而外周阻力的变化主要在于小动脉和微动脉平滑肌收缩的程度。

(七) 动脉管壁的特殊感受器

血管壁内有一些特殊的感受器,如颈动脉体、颈动脉窦和主动脉体等。颈动脉体(carotid body)是直径约2~3mm的不甚明显的扁平小体,主要由排列不规则的许多上皮细胞团索组成,细胞团或索之间有丰富的血窦。电镜下上皮细胞分为两型(图9-9):I型细胞聚集成群,胞质内含许多致密核芯小泡,许多神经纤维终止于I型细胞的表面;II型细胞位于I型细胞周围,胞质中颗粒少或无。生理学研究表明,颈动脉体是感受动脉血氧、二氧化碳含量和血液pH变化的化学感受器,可将该信息传入中枢,对心血管系统和呼吸系统进行调整。主动脉体在结构和功能上与颈动脉体相似。颈动脉窦为颈总动脉分支和颈内动脉起始部的膨大部分。此处血管壁的中膜甚薄,平滑肌少,外膜较厚,外膜中分布有丰富的游离神经末梢。来源于舌咽神经的颈动脉窦支,其神经末梢呈盘状,与外膜细胞紧密接触,接受血压升高时血管壁扩张的刺激,反射性地使内脏血管扩张,心率减慢,使血压下降。生理学上称颈动脉窦为压力感受器。除颈动脉窦外,在主动脉弓血管壁外膜下和接近心脏的大静脉壁中也有类似结构。

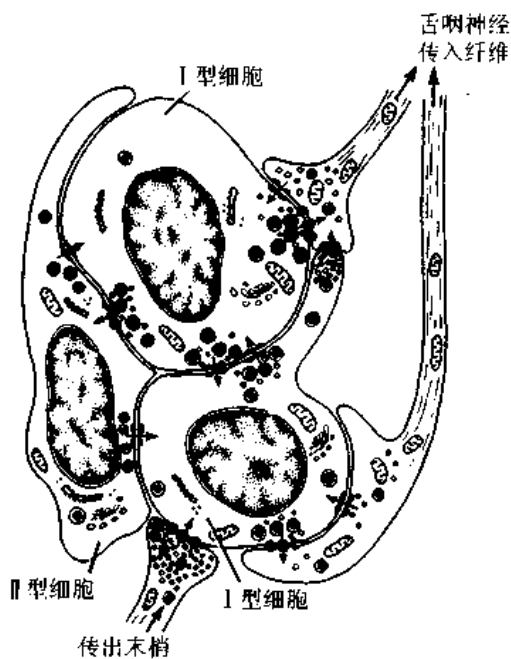


图9-9 大鼠颈动脉体超微结构模式图

(八) 动脉的年龄变化

动脉管壁的发育到成年时才趋完善,从出生至25岁,大动脉管壁经历一个逐渐生长和发育的过程。在弹性动脉,管壁逐渐增厚,弹性膜增多;在肌性动脉,中膜厚度有所增加而其弹性膜无明显变化。可能由于心脏和动脉始终不停地进行着舒缩活动,似较其他器官易发生损伤和衰老变化,其中尤以主动脉、冠状动脉和基底动脉等的变化较明显。中年时,血管壁中结缔组织成分如胶原和蛋白多糖增多,平滑肌减少,使血管壁硬度渐大。最有意义的年龄性变化出现在内膜,随着年龄增加,管壁中的细胞外基质成分逐渐堆积,内膜中的平滑肌细胞逐渐增多。老年时,血管管壁增厚,内膜出现钙化和脂类物质等的沉积,血管壁硬度增大。因此,

只有在血管壁结构的变化已超越该年龄组血管的变化标准时,方能认为是病理现象,如动脉粥样硬化(arteriosclerosis)是指动脉内膜的脂质、复合碳水化合物、血液成分的沉积,平滑肌细胞及胶原纤维增生,伴有坏死及钙化等不同程度的病变,其发病率随着年龄的增长而逐渐增加。

三、毛 细 血 管

毛细血管(capillary)是管径最细、分布最广的血管,分支并互相吻合成网(图 9-10)。各器官和组织内毛细血管网的疏密程度差别很大,代谢旺盛的组织 and 器官如骨骼肌、心肌、肺、肾和许多腺体,毛细血管网很密;代谢较低的组织如骨、肌腱和韧带等,毛细血管网则较稀疏。

(一) 毛细血管的结构

毛细血管管径一般为 $6\sim 8\mu\text{m}$,血窦较大,直径可达 $40\mu\text{m}$ 。毛细血管管壁主要由一层内皮细胞和基膜组成。细的毛细血管横切面由一个内皮细胞围成,较粗的毛细血管由 $2\sim 3$ 个内皮细胞围成。内皮细胞基膜外有少许结缔组织。在内皮细胞与基膜之间散在有一种扁而有突起的细胞,细胞突起紧贴在内皮细胞基底面,称为周细胞(pericyte)(图 9-11,9-12)。周细胞的功能尚不清楚,有人认为它们主要起机械性支持作用;也有人认为它们是未分化的细胞,在血管生长或再生时可分化为平滑肌纤维和成纤维细胞。

(二) 毛细血管的分类

光镜下观察,各种组织和器官中的毛细血管结构相似。但在电镜下,根据内皮细胞等的结构特点,可以将毛细血管分为三型。

1. 连续毛细血管 连续毛细血管(continuous capillary)的特点为内皮细胞间有紧密连接结构,基膜完整,细胞质中有许多吞饮小泡。连续毛细血管分布于结缔组织、肌组织、肺和中枢神经系统等处(图 9-12)。

2. 有孔毛细血管 有孔毛细血管(fenestrated capillary)的特点是内皮细胞不含核的部分很薄,有许多贯穿细胞的孔,孔的直径一般为 $60\sim 80\text{nm}$ (图 9-12)。许多器官的毛细血管的孔有隔膜封闭,隔膜厚 $4\sim 6\text{nm}$,较一般的细胞膜薄。内皮细胞基底面有连续的基膜。此型血管主要存在于胃肠粘膜、某些内分泌腺和肾血管球等处。肾血管球的内皮细胞的孔大多没有隔膜。

3. 血窦 血窦(sinusoid)或称窦状毛细血管(sinusoid capillary),管腔较大,形状不规则,主要分布于肝、脾、骨髓和一些内分泌腺中。血窦内皮细胞之间常有较大的间隙,故又称不连续毛细血管(discontinuous capillary)。不同器官内的血窦结构常有较大差别,某些内分泌腺的血窦,内皮细胞有孔,有连续的基膜;有些器官如肝的血窦,内皮细胞扁而薄,有许多大小不等的窗孔,形成筛样结构,细胞间隙较宽,基膜不连续或不连续。脾血窦的特点是其内皮细胞呈杆状,内皮细胞外有网状纤维环绕形成栅栏状结构,基膜不完整。

(三) 毛细血管的功能

毛细血管有三个基本功能:

1. 选择性通透与物质交换 毛细血管是血液与周围组织进行物质交换的主要部位。人体毛细血管的总面积很大,体重 60kg 的人,毛细血管的总面积可达 6000m^2 。毛细血管管壁很薄,有利于血管内外的物质交换。

物质透过毛细血管壁的能力称毛细血管通透性(capillary permeability)。组织与血液间大分子物质的交换主要靠内皮细胞的吞饮和出胞、入胞的形式,小分子物质如 O_2 、 CO_2 、葡萄糖、氨基酸和电解质等通过弥散、渗透和主动转运等方式通过毛细血管壁。

2. 合成和代谢活性 内皮细胞参与某些物质的合成,如 PGI_2 、纤溶酶原激活物、白介素-1 和生长因子(血细胞克隆刺激因子、成纤维细胞生长因子、血小板源性生长因子)。内皮细胞能将去甲肾上腺素、前列腺素、缓激肽、5-羟色胺、纤维蛋白酶等灭活或转换成非活性的形式。

3. 抗血栓形成功能 内皮细胞产生抗凝剂和抗血栓成分(如 PGI_2 为血小板聚集抑制剂和扩张血管剂)。如果内皮受损,内皮下组织释放的物质导致血小板聚集并释放导致血栓形成的因子。

四、静 脉

静脉由小至大逐级汇合,管径渐增粗,管壁也渐增厚。中静脉及小静脉常与相应的动脉伴行。与伴行动脉相比,静脉的数量较多,管径较粗,管腔较大。由于静脉管壁薄而柔软,弹性也小,故切片标本中的静脉管壁常呈塌陷状,管腔变扁或呈不规则形。

静脉也根据管径的大小分为大静脉、中静脉、小静脉和微静脉。但静脉管壁结构的变异比动脉大,甚至一条静脉的各段也常有较大的差别。静脉管壁大致也可分内膜、中膜和外膜三层,但三层膜常无明显的界限。静脉壁的平滑肌和弹性组织不及动脉丰富。

1. 微静脉 微静脉(venule)管腔不规则,管径 $50\sim 200\mu\text{m}$,内皮外的平滑肌或有或无,外膜薄。紧接毛细血管的微静脉称毛细血管后微静脉(postcapillary venule),其管壁结构与毛细血管相似,但管径略粗,内皮细胞间的间隙较大,故通透性较大,也有物质交换功能。淋巴组织和淋巴器官内的毛细血管后微静脉还具有特殊的结构和功能。

2. 小静脉 小静脉(small vein)管径达 $200\mu\text{m}$ 以上,内皮外有一层较完整的平滑肌。较大的小静脉的中膜有一至数层平滑肌,外膜也渐变厚(图 9-7)。

3. 中静脉 除大静脉以外,凡有解剖学名称的静脉都属中静脉(medium-sized vein)。中静脉管径 $2\sim 9\text{mm}$,内膜薄,内弹性膜不发达或不明显。中膜比其相伴行的中动脉薄得多,环形平滑肌分布稀疏。外膜一般比中膜厚,没有外弹性膜,主要由结缔组织组成,有的中静脉外膜可有纵行平滑肌束(图 9-6)。

4. 大静脉 大静脉(large vein)管径在 10mm 以上,上腔静脉、下腔静脉、无名静脉和颈静脉等都属于此类。管壁内膜较薄,中膜不发达,为几层排列疏松的环形平滑肌。外膜则较厚,结缔组织内常有较多的纵行平滑肌束(图 9-13)。

5. 静脉瓣 管径 2mm 以上的静脉常有瓣膜。瓣膜为两个半月形薄片,彼此相对,根部与内膜相连,其游离缘朝向血流方向。瓣膜由内膜凸入管腔褶皱叠而成,中心为含弹性纤

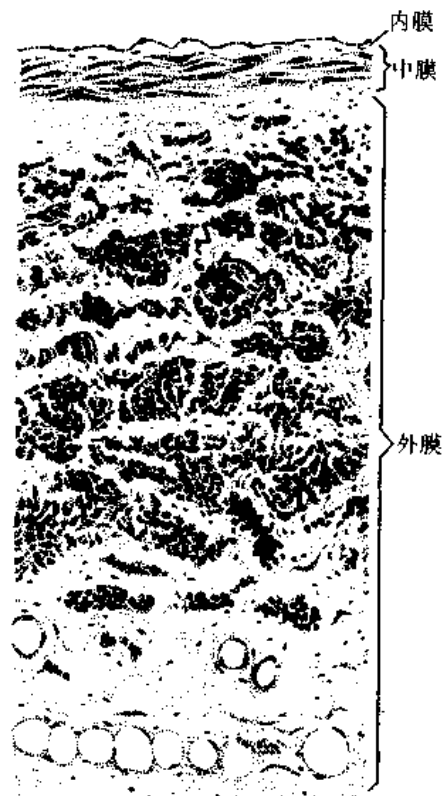


图 9-13 大静脉

维的结缔组织,表面覆以内皮,其作用是防止血液逆流。

6. 非典型静脉 在身体的某些部位,静脉呈现高度非典型结构,如颅内静脉性通路(被称为静脉窦或硬膜窦),是由内皮细胞覆盖的硬脑膜交界处的空隙。其他一些部位的静脉(如视网膜、胎盘、脾)也具有非典型结构。

五、微循环的血管

微循环(microcirculation)是指由微动脉到微静脉之间的血循环。它是血液循环的基本功能单位。人体各部和器官中微循环血管的组成各有特点,但一般都由下述几部分组成(图 9-14)。

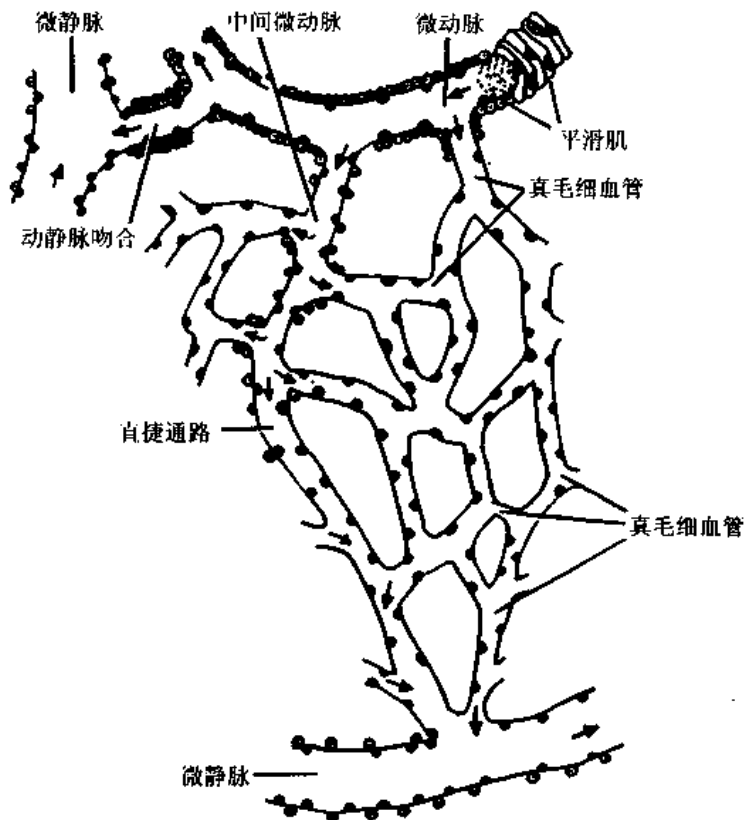


图 9-14 微循环血管模式图

1. 微动脉 由于微动脉管壁平滑肌的收缩活动,微动脉起控制微循环的总闸门作用。

2. 毛细血管前微动脉和中间微动脉 微动脉的分支称毛细血管前微动脉(precapillary arteriole)。后者继而分支为中间微动脉(metaarteriole),其管壁平滑肌稀疏分散,已不是完整的一层。

3. 真毛细血管 中间微动脉分支形成相互吻合的毛细血管网,称真毛细血管(true capillary),即通称的毛细血管。真毛细血管行程迂回曲折,血流甚慢,是进行物质交换的主要部位。在真毛细血管的起点,有少许环形平滑肌组成的毛细血管前括约肌(precapillary sphincter),是调节微循环的分闸门。

4. 直捷通路 直捷通路(thoroughfare channel)是中间微动脉的延伸部分,结构与毛

细血管相同,只是管径略粗。在组织处于静息状态时,微循环的血流大部分由微动脉经中间微动脉和直捷通路快速进入微静脉,只有小部分血液流经真毛细血管。当组织处于功能活跃时,毛细血管前括约肌开放,大部分血液流经真毛细血管网,血液与组织之间进行充分的物质交换。

5. 动静脉吻合 由微动脉发出的侧支直接与微静脉相通的血管,称动静脉吻合(arteriovenous anastomosis)。此段血管的管壁较厚,有发达的纵行平滑肌层和丰富的血管运动神经末梢。动静脉吻合收缩时,血液由微动脉流入毛细血管;动静脉吻合松弛时,微动脉血液经此直接流入微静脉。动静脉吻合主要分布在指、趾、唇和鼻等处的皮肤内及某些器官内,它也是调节局部组织血流量的重要结构。

6. 微静脉 已如上述。

六、心 脏

心脏是血管系统一个高度特化的部分,是血液循环的动力中心。心脏除摄血功能外,还具有内分泌功能。心脏的壁很厚,主要由心肌构成。

(一) 心脏的结构

心脏壁也由三层组成,从内向外依次为心内膜、心肌膜和心外膜。

1. 心内膜 心内膜(endocardium)由内皮和内皮下层组成。内皮与大血管的内皮相连续,位于连续的基膜上。在基膜外,组成内皮下层的结缔组织可分内外两层:内层薄,为成纤维细胞、胶原纤维和弹性纤维构成的细密结缔组织,其中有少量平滑肌束,尤以室间隔处为多;外层靠近心肌膜,也称内膜下层(subendocardial layer),为较疏松的结缔组织,其中含小血管和神经。在心室,内膜下层内有传导系的分支(图 9-15)。在乳头肌和腱索处没有内膜下层。

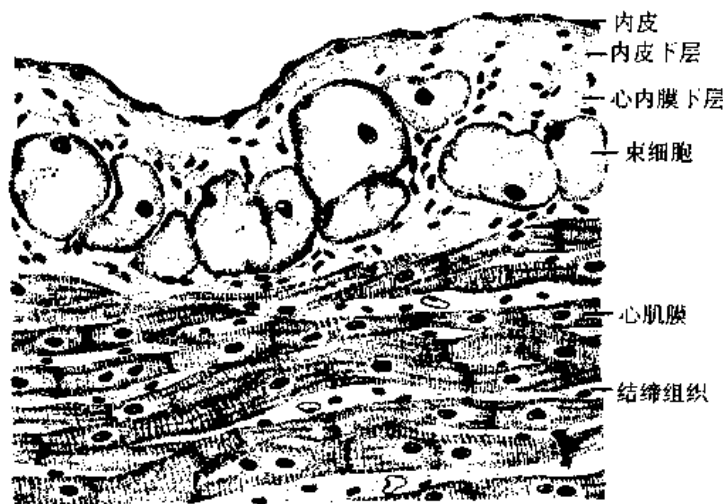


图 9-15 心内膜和心肌膜

2. 心肌膜 心肌膜(myocardium)为心脏的主体,主要由心肌构成。心房的心肌膜最薄,左心室的心肌膜最厚。心肌纤维大致可分为内纵、中环和外斜三层。心房心肌附着于纤维环的上面,心室心肌附着于纤维环的下面,两者不直接相连。心肌纤维之间的结缔组

织中有丰富的毛细血管(图 9-15,9-16)。心房的肌束呈网格状,出现许多梳状的嵴(梳状肌)。肌束间有大量胶原纤维和弹性纤维,与心内膜和心外膜的结缔组织相连。心室的肌束呈螺旋状环绕,并可分为数层,外层心肌环绕两个心室,内层则各环绕一个心室,并在两心室间形成室间隔。

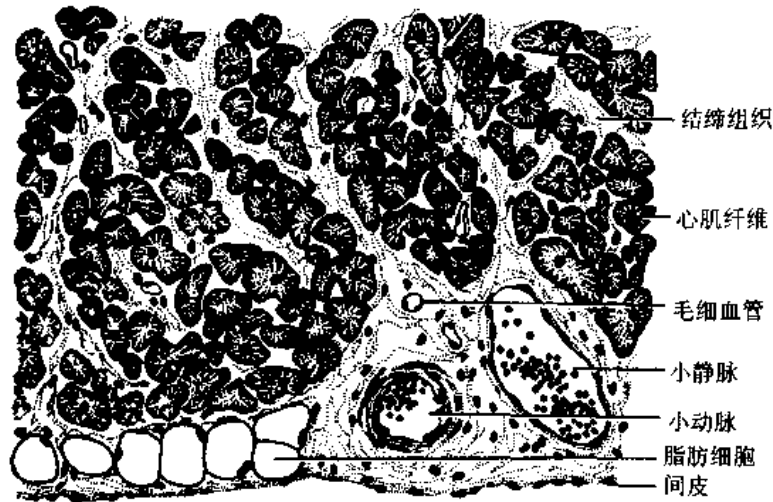


图 9-16 心肌膜和心外膜

心室和心房的肌纤维结构和功能基本相同,但也各有一些特点。心房肌纤维较细短,宽 $6\sim 8\mu\text{m}$,长 $20\sim 30\mu\text{m}$;心室的肌纤维粗且长,宽 $10\sim 15\mu\text{m}$,长 $100\mu\text{m}$ 。心房和心室的肌细胞在肌球蛋白(myosin)的类型上亦有所不同。心房肌与心室肌的另一个明显区别是心房肌横小管少,但在肌细胞间具有大量的缝隙连接。这些结构特点可能与它具有较快的传导速率和较高的内在节律性有关。部分心房肌细胞内可见在核周的高尔基复合体附近有膜被的致密芯分泌颗粒,称为特殊心房颗粒,现已证明颗粒内含有心房利钠因子(atrial natriuretic factor, ANF)或称心钠素,有很强的利尿、排钠、扩张血管和降血压的作用。心肌细胞还具有合成肾素和血管紧张素的能力,对促进心肌细胞生长、增强心肌收缩力等有重要作用。

心房和心室的肌细胞,都含有丰富的肌原纤维,具有收缩功能,属普通的心肌细胞,又称为工作细胞。工作细胞的特点是不能自动产生节律性兴奋,即不具有自动节律性,属于非自律细胞,但它具有兴奋性,可在外来刺激作用下产生兴奋,也具有传导兴奋的能力,但与传导系统的特殊心肌纤维相比,传导性较低。

在心房肌和心室肌之间,有由致密结缔组织组成的坚实的支架结构,构成心脏的支架,也是心肌和心瓣膜的附着处,称心骨骼(cardiac skeleton)。心骨骼主要由致密结缔组织组成,包括室间隔膜部、纤维三角和围绕房室孔和动脉口的纤维环。心房和心室的心肌分别附着于心骨骼。老年人心骨骼组织的某些区域可钙化,甚至可骨化。

3. 心外膜 心外膜(epicardium)即心包的脏层,其结构为浆膜(serous membrane),它的表面被覆一层间皮,间皮深面为薄层结缔组织(图 9-16)。在动、静脉近心脏处,结缔组织与血管外膜相延续。心外膜的深层含较多的弹性纤维、血管和许多神经纤维,也有不定量的脂肪。有人称此层为心外膜下层(subepicardial layer)。心房的心外膜下层,尤其是冠

状血管周围和心房心室交界附近,脂肪组织颇多。

4. 心瓣膜 心脏的房室孔和动脉口处具有由心内膜折叠而成的瓣膜叫心瓣膜(cardiac valve)。瓣膜内有薄层致密结缔组织与纤维环相连。在瓣膜近基部,可见少许平滑肌和巨噬细胞。瓣的游离缘由腱索(纤维索)与乳头肌相连,以防心室收缩压力升高时瓣膜反转。半月瓣向动脉的一面,内有胶原纤维和弹性纤维起加强作用,以承受瓣膜关闭时逆流的血液压力。主动脉瓣和肺动脉瓣正常时没有血管,三尖瓣和二尖瓣内可有小血管,但瓣膜的游离缘无血管。

心瓣膜的功能是阻止心房和心室收缩时血液倒流。疾病侵犯心瓣膜时,其内胶原纤维增生,而致瓣膜变硬、变短或变形,有时瓣膜可被胶原纤维粘连在一起,以致瓣膜不能正常地关闭和开放。

(二) 心脏的传导系统

心脏壁内有特化的心肌纤维组成的传导系统,其功能是发生冲动并传导到心脏各部,使心房肌和心室肌按一定的节律收缩。这个系统包括:窦房结、房室结、房室束、位于室间隔两侧的左右房室束以及分布到心室乳头肌和心室壁有许多细支(图 9-18)。窦房结位于右心房心外膜深部,其余的部分均分布在心内膜下层,由结缔组织把它们和心肌膜隔开。组成这个系统的传导纤维聚集成结或束,受交感、副交感和肽能神经支配,并有丰富的毛细血管。心脏传导系统主要由以下三型细胞组成。

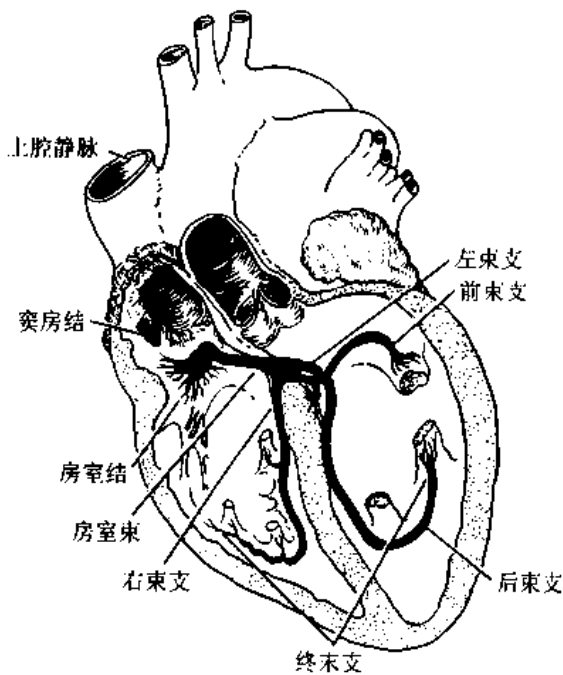


图 9-18 心脏传导系统分布模式图

1. 起搏细胞 起搏细胞(pacemaker cell)简称 P 细胞,存在于窦房结和房室结,细胞较小,呈梭形或多边形,包埋在一团较致密的结缔组织中。胞质内细胞器较少,有少量肌原纤维和吞饮小泡,但含糖原较多。生理学的研究证明,这些细胞是心肌兴奋的起搏点。

2. 移行细胞 移行细胞(transition cell)主要存在于窦房结和房室结的周边及房室束,起传导冲动的作用。位于窦房结的移行细胞,有的与心房的心肌纤维相连,将冲动传到心房。但窦房结的冲动如何传到房室结,尚不清楚。移行细胞的结构介于起搏细胞和心肌纤维之间,细胞呈细长形,比心肌纤维细而短,胞质内含肌原纤维较 P 细胞略多。

3. 蒲肯野纤维 蒲肯野纤维(Purkinje fiber)或称束细胞,组成房室束及其分支。这种细胞比心肌纤维短而宽,细胞中央有 1~2 个核。胞质中有丰富的线粒体和糖原,肌原纤维较少,位于细胞周边,细胞彼此间有较发达的闰盘相连(图 9-19)。生理学的研究证明,此种细胞能快速传导冲动。房室束分支末端的细胞与心室肌纤维相连,将冲动传到心室各处。

(三) 心脏的血液供应

心肌的血液供应来自左、右冠状动脉。冠状动脉的主干行走于心脏的表面,其小分支常以垂直于心脏表面的方向进入心肌,并在心内膜下分支成网。这种分支方式使冠状血管容易在心肌收缩时受到压迫。

心肌毛细血管的密度比骨骼肌毛细血管的密度大,形态结构与骨骼肌毛细血管相似,但通透性比骨骼肌毛细血管大。已知流过冠状动脉的血量为每分钟 225ml,约占心脏射血量的 4%~5%。冠状动脉的血流量与其他部位不同,舒张期比收缩期多。冠状动脉的分支由心外膜进入心肌膜,在心肌纤维间形成丰富的毛细血管网。这些毛细血管汇成心静脉经冠状窦入右心房。有一部分血液经几条小静脉直接流入右心房,这种静脉称心最小静脉,也名 Thebesius 静脉。也有类似血管通入左心房或入左右心室。

冠状动脉末端分支间有些吻合支,但这些吻合支很小。如冠状动脉或其一个主要分支突然发生阻塞,经吻合支通过的血流不足以供应该区的心肌,致使受损害区域的心肌缺血死亡。但如果冠状动脉阻塞是缓慢形成的,则侧支可逐渐扩张,并逐渐建立起新的侧支循环,起代偿的作用。

(四) 心脏的淋巴管

心脏的淋巴管可分三组:①较大的淋巴管与血管一同分布于心脏表面的沟中,使淋巴液回流到主动脉弓下及气管分支处的淋巴结;②心外膜结缔组织内的淋巴管;③心肌膜和心内膜的淋巴管。心肌膜中淋巴管丰富,细小的毛细淋巴管(直径约 8~10 μ m)起始于心肌纤维周围和心内膜附近,这些毛细淋巴管与心内膜下和心外膜的淋巴管相通。心外膜的淋巴管再通入心脏表面较大的淋巴管。

(五) 心脏的神经支配

心脏受交感神经和迷走神经支配,交感神经末梢释放儿茶酚胺类递质,迷走神经末梢释放乙酰胆碱。在心脏中还存在着肽能神经的支配,其分泌的神经递质有 CGRP、NPY、P 物质、血管活性肠肽和阿片肽等。在窦房结和房室结周围有较丰富的神经分布。

七、淋巴管系统

在大多数组织和器官中,除分布着血管系统外,还分布有淋巴管系统。淋巴管系统的起始段称毛细淋巴管,位于组织中。毛细淋巴管的起端为盲端,互相吻合成毛细淋巴管网并汇入淋巴管。淋巴管最后汇入胸导管和右淋巴导管。人体中除中枢神经系统、软骨、骨、骨髓、胸腺、牙和胎盘等处没有淋巴管分布,其余的组织 and 器官都有淋巴管。在淋巴管系统的通路上,存在一些淋巴结。淋巴管内流动的液体为淋巴(lymph),主要是回收多余的组织液,其成分主要是水、电解质和少量(2%~4%)蛋白质,并有一些淋巴细胞。

1. 毛细淋巴管 毛细淋巴管(lymphatic capillary)与毛细血管相比,管腔大而不规则,管壁薄,内皮细胞的边缘常重叠,无周细胞。电镜下,毛细淋巴管内皮细胞间有较宽的间隙,基膜不连续,故通透性大,大分子物质易进入。在不完整的基膜与淋巴管周围的胶原

之间有锚丝(anchoring filaments)将二者相连,当组织压升高(如在炎症状态下)时锚丝可维持毛细淋巴管处于开放状态。

2. 淋巴管 淋巴管(lymphatic vessel)包括粗细不等的多级分支。淋巴管的结构与静脉相似,但静脉管壁由自主神经支配,腔内流动的是血液,而较小的淋巴管管壁缺乏神经支配,腔内流动的是淋巴液。与相对应的静脉相比,淋巴管管径大而壁薄,管壁由内皮、少量平滑肌和结缔组织构成,瓣膜较多。在每个瓣膜处的淋巴管壁常呈轻度扩张而使其外形呈串珠状。

3. 淋巴导管 淋巴导管(lymphatic duct)是最大的淋巴管,包括胸导管和右淋巴导管。其结构与大静脉相似,其特点是管壁薄,三层膜分界不明显,中膜平滑肌较发达,内膜由内皮和几层弹性纤维及胶原纤维组成,在内膜与中膜交界处,弹性纤维比较致密,形成类似内弹性膜的结构。弹性纤维分布于中膜平滑肌之间。外膜中含有纵行平滑肌和胶原纤维,逐渐移行于周围疏松结缔组织。外膜中也有小营养血管。

(蔡文琴 姚忠祥)

专题讲座:内皮细胞对血管的调控作用

内皮细胞对血管调控具有重要作用,其途径之一是通过内皮源性舒张因子(endothelium-derived relaxing factor, EDRF),现已证实一氧化氮(nitric oxide, NO)具有 EDRF 的特性,Furchgott 等因上述发现荣获 1998 年诺贝尔生理学医学奖。近年的研究进一步显示血管内皮细胞具有复杂的结构与功能,它与血管的神经等共同调节血管张力,对维持机体正常的生理功能以及某些疾病的发生具有非常密切的关系。

(一) 血管内皮细胞的合成与分泌功能

1980 年 Furchgott 等发现乙酰胆碱引起兔主动脉的舒张依赖于完整内皮的存在,后来证实内皮细胞通过释放 EDRF 发挥作用,NO 是最符合 EDRF 特性的物质之一,L-精氨酸是其前体。静脉内皮细胞亦可产生 EDRF,但其合成量较动脉少,内皮依赖性舒张反应亦不及动脉明显。

应用免疫电泳技术证实,乙酰胆碱甲基转移酶存在于大鼠脑血管内皮细胞,表明血管内皮细胞存在自身来源的血管活性物质。现已证实血管内皮细胞具有合成多种血管活性物质的能力,除前述的 EDRF、第八因子相关抗原、 PGI_2 、血管紧张素转换酶等外,还包括内皮源性超极化因子、组胺、超氧阴离子及内皮源性收缩因子(endothelial cell-derived contracting factor, EDCF),EDCF 包括花生四烯酸代谢产物及多肽类物质如 ET 等。人脐静脉内皮细胞能产生大量的前列腺素类物质,人脐血管内 PGI_2 的含量较其他成人血管如乳腺静脉和子宫静脉高得多。在组胺、缓激肽、 Ca^{2+} 载体 A23187 等作用后人脐静脉内皮细胞能释放 EDRF,受血流调节后可释放 ATP、P 物质和乙酰胆碱。应用免疫细胞化学技术证实人脐静脉内皮细胞除存在 NO 和 ET 外,还存在心钠素、NPY、精氨酸加压素、P 物质等十余种多肽类物质。应用原位杂交技术显示在人脐静脉内皮细胞中存在心钠素、NPY 等的 mRNA,表明这些物质由内皮细胞自身合成。应用放射免疫测定法证明内皮细胞合成的多肽可释放到细胞外。

(二) 血管张力的调控

血管张力由血管神经和内皮细胞共同调控。哪一种机制起主导作用取决于环境条件。内皮细胞释放血管活性物质是血管对周围环境的反应,如对缺氧或血流增加等的反应;相比之下,血管神经对血流的调控是血管对全身性因素的反应。血管神经与内皮细胞之间的平衡关系被打破对心血管疾病的发生具有密切关系。

1. 神经对血管的调控

(1)血管的神经分布特点:血管平滑肌受自主神经支配,交感(肾上腺素能)神经能促使平滑肌细胞收缩,故常称血管运动神经。也有的神经引起血管扩张,但现在还不知道是否另有一套血管扩张交感神经,还是由于释放不同的神经递质对平滑肌起不同的效应。一般而言,去甲肾上腺素引起血管收缩,乙酰胆碱使血管扩张。血管神经密度因部位而异,动脉的神经分布一般较静脉为密。动脉的神经密度与管径大小及管壁组成有关。一般而言,管径大的弹性动脉的神经分布稀疏,而在肌性动脉和微动脉的神经分布较密集,动脉括约肌神经分布最为致密。血管的神经分布还存在部位特殊性和种属差异性,神经密度与血管中膜平滑肌含量有关。脐动脉虽属肌性动脉,在动脉壁上并无神经分布。肾动脉属肌性动脉,在大鼠和家兔均有较密的肾动脉神经丛,而在豚鼠肾动脉的神经分布异常稀疏。这些特殊性和种属差异性在生理和病理的实验研究中是值得注意的。血管的神经密度与血管中膜平滑肌含量有关,肌性动脉的神经密度明显高于弹性动脉,其原因尚难定论。将肾上腺素能神经已退行性变的大鼠尾动脉(肌性动脉)和主动脉(弹性动脉)分别与交感神经节共同培养,观察到大量肾上腺素能神经纤维自交感神经节向尾动脉方向生长,而仅有极少量的肾上腺素能神经纤维向主动脉壁中膜的平滑肌方向生长。研究表明尾动脉的平滑肌可能释放一种营养物质,刺激和引导肾上腺素能神经的生长。在化学性阻断交感神经的血管壁内,结缔组织的含量增加,说明血管内成纤维细胞生成结缔组织的能力,在某种程度上受肾上腺素能神经的调节。肾上腺素能神经分布密集的血管,成纤维细胞生成结缔组织的量减低。

在主动脉弓、冠状动脉和静脉的外膜中,有时可见神经节细胞。血管壁中也有有髓神经纤维形成的感觉神经末梢。血管内膜未见神经分布。

(2)神经与内皮细胞之间的关系:因为血管的神经与内皮细胞之间隔以平滑肌细胞,所以很少有人注意到血管神经与内皮细胞之间的关系。但是,在血管性疾病、去神经支配或机械性损伤后,观察结果显示血管神经对内皮细胞有营养作用。已经观察到在兔耳动脉去神经支配2~8周后,内皮细胞依赖性血管舒张反应减弱,这一减弱并不是由于平滑肌细胞舒张能力的减弱,而是失去了神经营养作用,因为它对硝普钠的反应正常。兔脑动脉长期去交感神经支配后导致它对缺氧和5-羟色胺等的敏感性增强。内皮细胞形态虽未见明显变化,但不能排除内皮细胞在这其中发挥的作用。将狗的冠状动脉内皮细胞机械损伤而不伤害弹性膜和神经支配,1~3个月后进行观察,发现内皮细胞的机械性损伤导致血管内膜增厚,而神经特异性烯醇化酶和P物质阳性的神经纤维的数量均增加了。研究发现在毛细血管周围,血管周神经膨体与内皮细胞关系密切,推测在血管周神经与微血管内皮细胞之间可能存在直接的营养关系。从神经末梢释放出来的ATP能在细胞外分解为腺苷,长期抑制腺苷的摄取能引起毛细血管内皮细胞的增殖和

增加骨骼肌及心肌中毛细血管的密度。因此,在内皮细胞与血管神经之间存在营养关系,这种关系的变化可能与一些心血管疾病的形成有关。

2. 内皮细胞对血管的调控 在有神经支配的血管,神经对血管的调控起主要作用,内皮细胞只起辅助作用。研究表明,其作用机制主要通过神经递质作用于血管平滑肌,在内皮细胞与平滑肌之间有时可见到内皮细胞突起与平滑肌形成紧密接触,称为内皮-平滑肌连接,但无特化的连接结构存在,它是否属于内皮细胞对平滑肌调控的通路尚存在争议。在机体内还有一类特殊类型的血管,包括脐血管和胎盘血管,应用经典组织化学染色、乙醛酸荧光染色和乙酰胆碱组织化学染色显示无肾上腺素能和胆碱能神经纤维,免疫组化及电镜观察均证明它们不存在血管壁神经丛。因此长期以来脐血管和胎盘血管被认为仅是肌性管道,依靠母体心脏进行被动性的输送血液,将营养和氧气带到胎儿,不存在主动调控机制。前已述及血管内皮细胞能合成与分泌多种血管活性物质。与肠系膜血管(有神经支配的肌性血管)对比研究发现,在有神经支配血管中,多肽类物质主要存在于血管壁神经丛中,内皮细胞含量较低;而在无神经支配的肌性血管如脐血管中,多肽类物质主要存在于内皮细胞中。

无神经支配血管内皮细胞内的血管活性物质是否具有局部调控作用呢?对离体血管条的研究显示,血管活性肠肽和P物质等均能舒张由去甲肾上腺素导致收缩的血管条,血管活性肠肽在去除内皮细胞后,此种舒张作用仍能部分保留,而P物质促舒张作用为内皮细胞依赖性。由此可见,无神经支配血管同有神经支配血管一样存在局部调控机制,其调节通路可能主要通过内皮源性血管活性物质实现。结果还说明人脐血管内皮细胞由于能合成、分泌多种活性物质,除通过弥散作用于血管平滑肌外,还可能通过内皮细胞与平滑肌间连接对血管进行调控。因此,人脐血管不仅是保证胚胎发育的重要通道,而且还具有内分泌的功能。

参 考 文 献

1. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288:373-6
2. Palmer RM. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327:524-6
3. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332:411-5
4. Baljet B, Drukker J. Some aspects of the innervation of the abdominal and pelvic organs in the human female fetus. *Acta Anat.* 1981; 111:222-30
5. Fox SB, Khong TY. Lack of innervation of human umbilical cord. An immunocytochemical and histochemical study. *Placenta* 1990; 11:59-62
6. 蔡文琴,李巍,孙榆等. 血管周肾上腺素能神经密度与管壁组成成分的关系. *神经解剖学杂志*, 1985; 1: 9-12
7. 汤健,唐朝枢. 循环系统的内分泌功能. 北京医科大学协和医科大学联合出版社, 1989, P1-250
8. 姚忠祥,蔡文琴. 人脐静脉内皮细胞的生物学特性及细胞内信号转导机制. *生理科学进展*, 1998; 29(2):133-6

9. 蔡文琴, 姚忠祥. 无神经支配血管的内皮细胞调控机制. 生命科学 1999;11(1):38-40
10. Palmer RM. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature 1987;327:524-6

(蔡文琴 姚忠祥)

第十章 免疫系统

免疫系统(immune system)主要由中枢及外周淋巴器官(胸腺、骨髓及淋巴结、脾、扁桃体等)、淋巴组织(弥散淋巴组织和淋巴小结)以及分散于血液及其他组织内的淋巴细胞、浆细胞、抗原呈递细胞等组成,实际上还应包含粒细胞、肥大细胞、血小板、造血干细胞等。以上成分虽分散于全身各处,但可通过血液循环和淋巴循环相互联系,形成一个整体。在免疫应答中起中心作用的主要是淋巴细胞。

机体免疫系统通过识别自我和非我抗原物质,产生免疫应答反应,以发挥三方面的基本功能:①免疫保护功能(immunologic defence function);②免疫自稳功能(immunologic homeostasis);③免疫监视功能(immunologic surveillance function)。通过这些基本功能,防御及消除病原体的侵害,清除体内衰老损伤的细胞,监视并清除体内出现的突变细胞,排斥异物细胞等等。免疫应答反应的过高或过低都会造成病理性损伤,如出现过敏反应和免疫缺陷等。

一、淋巴细胞和淋巴组织

(一) 淋巴细胞

淋巴细胞(lymphocyte)是构成免疫系统的主要细胞群体,是执行免疫功能的主要成员。一个成年人体内约有 10^{12} 个淋巴细胞,在外周血中占白细胞总数的 20%~45%。淋巴细胞的显著特征是其异质性。淋巴细胞种类繁多,分工极细;各种淋巴细胞的寿命长短不一,如效应性淋巴细胞仅 1 周左右,而记忆性淋巴细胞可长达数年,甚至终身。

各种淋巴细胞的形态相似,不易区分,只有用免疫细胞化学等方法才能予以鉴别。淋巴细胞外形呈球形,细胞核圆形或椭圆形,按其直径大小分为小淋巴细胞(5~8 μm)、中淋巴细胞(9~12 μm)和大淋巴细胞(13~20 μm)。在正常血液中多见小、中淋巴细胞,脾和淋巴结的生发中心多见大淋巴细胞。在血染色涂片上,淋巴细胞胞质呈蔚蓝色,细胞核周围着色较浅。10%~20%的淋巴细胞胞质内有嗜天青颗粒,颗粒大小不等,直径约 0.4~0.6 μm ,过氧化物酶阴性。小淋巴细胞的核约占整个细胞的 80%,细胞质呈狭窄条带;中淋巴细胞胞质较多。淋巴细胞的核染色质呈粗丝网状并集结成块,核周缘部染色质较密。小淋巴细胞核染色质紧密,不见核仁,中淋巴细胞染色质较疏松,有时可见核仁。电镜下,淋巴细胞表面有短小的微绒毛,核内有较大的异染色质,分布在核周缘,胞质内有较多游离核糖体与极少量粗面内质网和线粒体。近细胞核的凹陷处,有中心粒和高尔基复合体。嗜天青颗粒是膜包颗粒,胞质内偶见多泡体。

依据细胞表面标志、结构特点和功能表现的不同,一般将淋巴细胞分为 T 细胞、B 细胞、NK 细胞等,各类细胞又可进一步分为若干亚群。淋巴细胞及其亚群类型和它们的主要功能参考表 10-1。

表 10-1 淋巴细胞的类型及其主要功能

分 类	主 要 功 能
B 细胞	受抗原刺激后活化增殖,分化形成浆细胞,后者能合成各类免疫球蛋白(抗体)
B 记忆细胞	活化的 B 细胞部分形成长寿 B 细胞,再次遇到同样抗原后,能迅速扩增,启动更大范围的免疫应答
细胞毒性 T 细胞 (T _c)	能借助其他细胞表面的组织相容性复合物(MHC)识别抗原,分泌细胞因子,杀死异物细胞,病毒感染细胞及某些肿瘤细胞
辅助 T 细胞 (T _h)	调节其他 T 和 B 细胞,激发其活化(活化 T _h 细胞能辅助 B _c 和其他 T _c 功能活性,促进其免疫应答作用)
抑制 T 细胞 T _s	调节其他 T 细胞和 B 细胞功能,降低其活性,维持机体内环境的相对稳定
记忆 T 细胞	指曾经活化又回复静止的 T 细胞,再次遇到相同抗原后,能迅速扩增,启动更大范围的免疫应答
自然杀伤细胞 (NK 细胞)	不借助抗体,直接杀伤病毒感染细胞和肿瘤细胞

(二) 淋巴组织

以网状细胞和网状纤维为支架,网眼中充满大量淋巴细胞及一些浆细胞、巨噬细胞和肥大细胞等,这种含有大量淋巴细胞的组织称为淋巴组织(lymphoid tissue),一般将淋巴组织分为两种:弥散淋巴组织和淋巴小结。

1. 弥散淋巴组织 弥散淋巴组织(diffuse lymphoid tissue)多见于消化道和呼吸道的固有层。弥散淋巴组织无明显的境界,组织中除有一般的毛细血管和毛细淋巴管外,还常有高内皮的毛细血管后微静脉,后者是淋巴细胞从血液进入淋巴组织的重要通道。抗原刺激可使弥散淋巴组织扩大,并出现淋巴小结。

2. 淋巴小结 淋巴小结(lymphoid nodule)又称淋巴滤泡(lymphoid follicle),呈圆形或卵圆形,有较明确的境界,主要由 B 细胞密集而成。淋巴小结大小不一,中央染色浅,细胞分裂象多,称生发中心(germinal center)。无生发中心的淋巴小结较小,称初级淋巴小结(primary lymphatic nodule);有生发中心的淋巴小结称次级淋巴小结。次级淋巴小结的形成必需 Th 细胞的参与,故新生去胸腺动物或艾滋病患者均不能形成次级淋巴小结。在抗原刺激下,淋巴小结增大增多,是体液免疫应答的重要标志,抗原被清除后淋巴小结又渐消失。机体某些部位,如回肠固有层中,淋巴小结多且密集相连,形成集合淋巴小结。

二、淋 巴 器 官

淋巴器官的主要构成成分为淋巴组织。根据结构和功能的不同,淋巴器官分为两类:中枢淋巴器官和周围淋巴器官。中枢淋巴器官(central lymphoid organ)包括胸腺和骨髓,它们是培育各类不同淋巴细胞的场所,淋巴细胞进入其内,在特殊的微环境影响下,在多种因子的作用下,经历不同的分化发育途径,最后在胸腺形成成熟的 T 细胞,在骨髓形成 B 细胞。人在出生前数周,由中枢淋巴器官产生的成熟 T 和 B 细胞即源源不断地向周围淋巴器官和淋巴组织输送,在那里受相应抗原激活后,能产生免疫应答。

周围淋巴器官(peripheral lymphoid organ)包括淋巴结、脾、扁桃体等,其发生较中枢淋巴器官晚,在出生数月后才逐渐发育完善。周围淋巴器官是成熟淋巴细胞定居的部位,也是这些细胞对外来抗原产生免疫应答的主要场所,无抗原刺激时其体积相对较小,受抗原刺激后则迅速增大,结构成分也发生变化,免疫应答过后又逐渐复原。

另外,除了中枢神经系统,几乎所有器官的结缔组织中都散布有淋巴组织,它们虽然不是独立的器官,但在结构和功能上均与周围淋巴器官密切相关。

(一) 胸腺

1. 胸腺的结构 胸腺在胚胎早期由双侧第3、4对咽囊及相对应的鳃沟发育而成,故其包括三个胚层成分。淋巴干细胞迁入后,在其中增殖、分化、发育,使胸腺成为一个中枢淋巴器官(详见第三十一章)。胸腺分左右两叶,表面有薄层结缔组织被膜(capsule)。被膜结缔组织成片状伸入胸腺实质形成小叶间隔(interlobular septum),将胸腺分成许多不完整的小叶。每个小叶都有皮质和髓质两部分。皮质内胸腺细胞密集,故着色较深;髓质含较多的上皮细胞,故着色较浅,皮质-髓质交界处含有多量血管。相邻小叶髓质常在胸腺深部互相连接(图10-1)。胸腺为T细胞分化发育提供了独特的微环境,除大量胸腺细胞以外,组成这一微环境的细胞主要是胸腺上皮细胞和游离细胞,包括巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞、成纤维细胞、肌样细胞(myoid cell)等,称为胸腺基质细胞(thymic stromal cell)。

进入青春期后,随着年龄增长,胸腺逐渐缩小,到达老年时期,脂肪成分大大增多,仅存少量皮质和髓质。

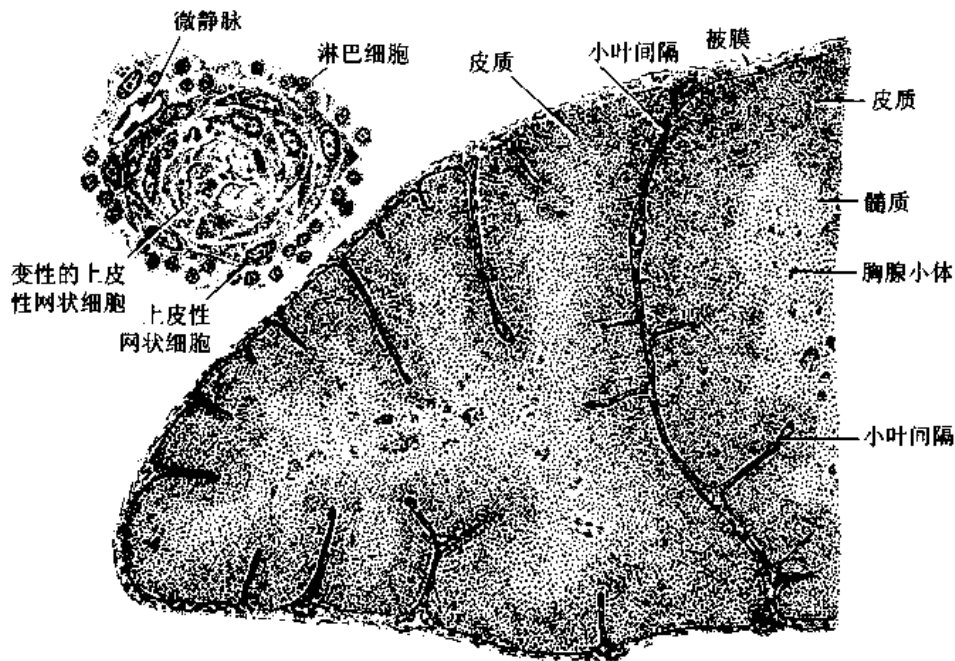


图10-1 小儿胸腺

(1)皮质(cortex):皮质又分浅、深两层,即外皮质层和深皮质层,均以胸腺上皮细胞为支架,间隙内含有大量胸腺细胞和少量基质细胞(图10-2)。

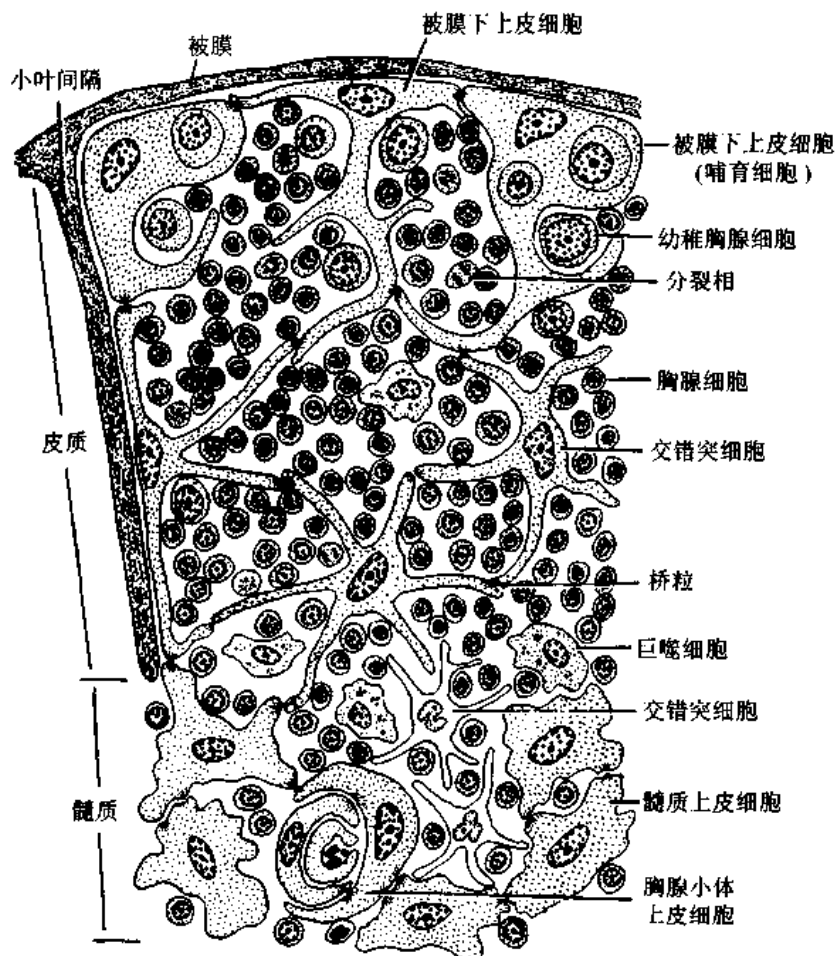


图 10-2 胸腺内细胞分布模式图

胸腺上皮细胞:又称上皮性网状细胞(epithelial reticular cell)。皮质的上皮细胞有被膜下上皮细胞和交错突细胞两种。被膜下上皮细胞(subcapsular epithelial cell)与结缔组织相邻的一侧呈完整的扁平上皮状,有基膜,相邻细胞间有许多桥粒连接,细胞的另一侧则有一些突起。某些被膜下上皮细胞胞质丰富,包绕胸腺细胞,称为哺育细胞(nurse cell)。被膜下上皮细胞能分泌 β_2 微球蛋白(β_2 -microglobulin),它是一种趋化因子,能吸引淋巴干细胞进入胸腺;还能分泌胸腺素(thymosin)和胸腺生成素(thymopoietin),为胸腺细胞发育所必需;此外,这类细胞还可能与基膜形成有关。交错突细胞(interdigitating dendritic cell)多分支状突起,突起间以桥粒相互连接成网,细胞表面具有大量的MHC抗原。此种细胞不分泌激素,其质膜紧贴胸腺细胞,在诱导胸腺细胞发育分化及对其进行阳性选择过程中起重要作用。

胸腺细胞(thymocyte):即胸腺内分化发育的各期T细胞,外皮质层有许多大淋巴细胞,即前胸腺细胞,深皮质层的胸腺细胞体积较小,为普通胸腺细胞,它们密集于皮质内,占胸腺皮质细胞总数的85%~90%。普通胸腺细胞正处于被选择期,凡能与机体自身抗原相结合或与自身MHC抗原不相容的胸腺细胞(约占95%)将被灭活或淘汰,少数选定的细胞则继续分化,从而建立起符合机体需要的淋巴细胞TCR库。进一步成熟的普通胸

腺细胞,其 CD₄ 和 CD₈ 之中有一种增强,另一种减弱或消失,结果 CD₄⁺ 的细胞约占 2/3, CD₈⁺ 的细胞占 1/3(详见第三十一章)。

(2)髓质(medulla):髓质内含大量胸腺上皮细胞、成熟胸腺细胞和巨噬细胞等。上皮细胞有两种:①髓质上皮细胞(medullary epithelial cell),呈球形或多边形,胞体较大,细胞间以桥粒相连,间隙内有胸腺细胞。髓质上皮细胞是分泌胸腺素的主要细胞。②胸腺小体上皮细胞(thymic corpuscle epithelial cell),它构成胸腺小体。

胸腺小体(thymic corpuscle)是胸腺髓质的重要特征,直径 30~150 μ m,散在分布于髓质内,由胸腺上皮细胞呈同心圆状包绕排列而成。小体外周的上皮细胞较幼稚,细胞核明显,细胞可分裂;近小体中心的上皮细胞较成熟,核渐退化,胞质中含有较多的角蛋白,可能与这些细胞来源于胚胎的原始咽囊有关。小体中心的上皮细胞则已完全胶质化,细胞染色呈嗜酸性,有的已破碎呈均质透明状。小体中心还常见巨噬细胞、嗜酸性粒细胞和浸润的淋巴细胞。胸腺小体上皮细胞不分泌激素,其功能尚不太明确,但缺乏胸腺小体的胸腺不能培育出 T 细胞。

髓质内的胸腺细胞数量虽少,但均已成熟,并具有免疫应答的能力。

(3)胸腺的血液供应及血-胸腺屏障:小动脉穿越胸腺被膜沿小叶间隔至皮质与髓质交界处形成微动脉,并发出分支进入皮质和髓质。在皮质内均为毛细血管。这些毛细血管又汇入皮髓交界处的毛细血管后微静脉,其中有部分微静脉是高内皮类型,它们是胸腺内淋巴细胞进出血流的主要通道。髓质的毛细血管常为有孔型,汇入微静脉后经小叶间隔及被膜出胸腺。据统计,大鼠胸腺静脉血液中的淋巴细胞数量约为动脉血的 1.5 倍。

血-胸腺屏障:1972年,Raveola 和 Karnovsky 首先提出血-胸腺屏障概念,他们发现血液内的大分子物质如抗体、细胞色素 C、铁蛋白、辣根过氧化物酶等均不能进入胸腺皮质内,说明皮质的毛细血管及其周围结构具有屏障作用,称为血-胸腺屏障(blood-thymus barrier)。血-胸腺屏障由下列数层构成:①连续型毛细血管,其内皮细胞间有完整的紧密连接;②内皮周围连续的基膜;③血管周隙,内含有巨噬细胞;④上皮基膜;⑤连续的胸腺上皮细胞突起包绕(图 10-3)。血液内一般抗原物质和某些药物不易透过此屏障,这对维持胸腺内环境的稳定、保证胸腺细胞的正常发育起着极其重要的作用。

近来发现胸腺被膜内的毛细血管是有孔的,血内含有的各种自身抗原分子易经此渗出,进入靠近被膜的胸腺皮质内。这些微量的自身抗原与未成熟的普通胸腺细胞的相应抗原受体结合后,可导致该细胞的灭活或淘汰,从而使胸腺产生的某些 T 细胞对自身抗原具有免疫耐受性或无应答性。

2. 胸腺的功能

(1)胸腺是 T 细胞分化成熟的场所:实验证明,若切除新生小鼠的胸腺,该动物即缺乏 T 细胞,不能排斥异体移植物,周围淋巴器官及淋巴组织中无次级淋巴小结出现,机体产生抗体的能力也明显下降。若在动物出生后数周再切除胸腺,此时因已有大量处女型 T 细胞迁至周围淋巴器官和淋巴组织内,已能行使一定的免疫功能,故短期内看不出影响,但机体的免疫力仍会逐渐下降。若给切除胸腺的新生动物移植一片胸腺,则能明显改善该去胸腺动物的免疫缺陷状态。

胸腺基质细胞及其分泌的细胞因子与细胞外基质共同构成了胸腺内具有高度异质性

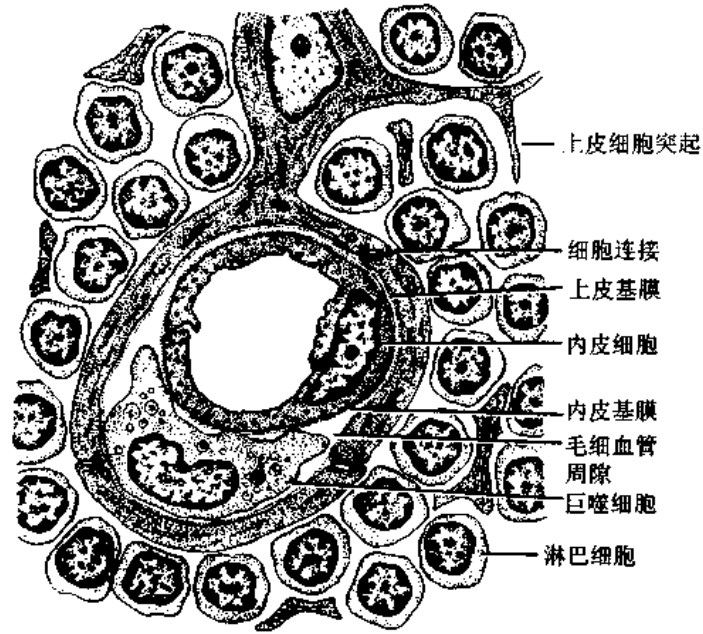


图 10-3 血-胸腺屏障结构模式图

的微环境,在胸腺不同部位又形成不同的细微环境,通过细胞间的直接作用或可溶性分子的作用,为发育中的胸腺细胞提供刺激信号。胸腺细胞本身也参与构成胸腺微环境的一部分,也会影响基质细胞的功能。在基质细胞中,胸腺上皮细胞数量最多,分布最广,它们不仅构成精细的网架,为胸腺细胞由皮质向髓质的分化迁移途径提供了形态学基础,而且分泌胸腺趋化素吸引干细胞,分泌胸腺素和胸腺生成素促进胸腺细胞的分化;通过所表达的 MHC 分子介导对胸腺细胞的阳性选择和阴性选择。最终,髓质内成熟 T 细胞分化成 $CD4^+CD8^-$ 细胞或 $CD4^-CD8^+$ 细胞两大亚群,它们均具有识别外来抗原的能力,离开胸腺,进入外周免疫器官。

(2)胸腺的免疫调节功能:胸腺具有重要的免疫调节功能。首先,多种胸腺基质细胞表达 MHC 分子,这对 T 细胞的成熟起重要作用。其次,各种胸腺基质细胞可分泌多种胸腺激素和细胞因子,是促进 T 细胞成熟的必要条件。某些胸腺激素在临床上可用于治疗免疫缺陷症。

胸腺是一个易受损害的器官,急性疾病、肿瘤、大剂量照射或大剂量固醇类药物等均可导致胸腺的急剧退化,胸腺细胞大量死亡与空竭,但病愈或消除有害因子后,胸腺的结构可渐恢复。

(二) 淋巴结

淋巴结是哺乳类特有的周围淋巴器官,是滤过淋巴和产生免疫应答的重要器官。

1. 淋巴结的结构 淋巴结的大小、结构及内含成分与机体的免疫功能状态密切相关。淋巴结表面有薄层致密结缔组织构成的被膜,数条输入淋巴管(afferent lymphatic vessel)穿越被膜与被膜下淋巴窦相连。淋巴结的一侧凹陷称为门部(hilus),此处含较疏松的结缔组织、血管、神经和输出淋巴管(efferent lymphatic vessel)。被膜和门部的结缔组织伸入淋巴结实质形成相互连接的小梁(trabecula),构成淋巴结的粗支架,血管和神经行

于其内,在它们之间,由网状细胞和网状纤维组成的网状组织构成淋巴结的微细支架,网眼中充填着大量淋巴细胞、浆细胞、巨噬细胞、交错突细胞、滤泡树突状细胞和肥大细胞等。淋巴结实质分为皮质和髓质两部分(图 10-4)。

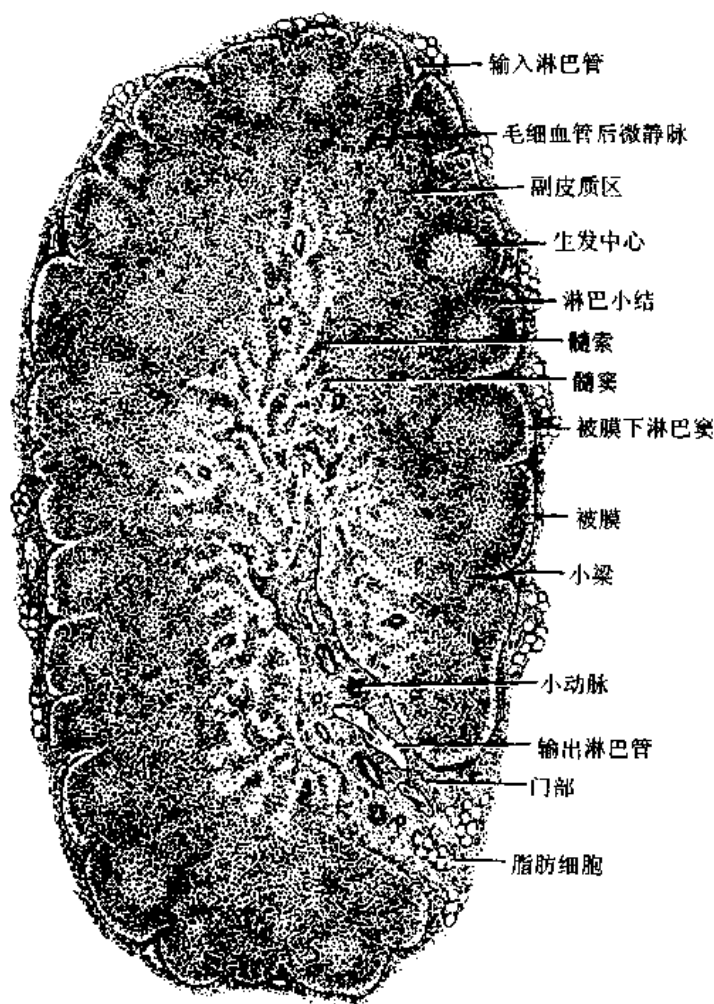


图 10-4 淋巴结

(1)皮质:位于被膜下方,由浅层皮质、副皮质区及皮质淋巴窦构成。

浅层皮质(superficial cortex)含淋巴小结及薄层弥散淋巴组织,主要为B细胞的居住区。

1)淋巴小结:淋巴小结为直径约1~2mm的球形小体。未经抗原刺激时体积较小,称初级淋巴小结,受到抗原刺激后即增大并产生生发中心,称次级淋巴小结(secondary lymphatic nodule)。生发中心是指次级淋巴小结正中纵切面上的着色浅淡区域,所含细胞类型主要为B细胞(约占95%)、巨噬细胞、滤泡树突状细胞和Th细胞等。生发中心可分为浅部的明区(light zone)和其下方的暗区(dark zone)。明区主要由中等大的B细胞和部分Th细胞构成,还有一些滤泡树突状细胞和巨噬细胞;暗区较小,着色较深,主要由较大而幼稚的B细胞和Th细胞组成。生发中心的周边有一层密集的小B细胞,为浆细胞前身或记忆细胞,尤以顶部最厚,称为小结帽(cap)(图 10-5)。

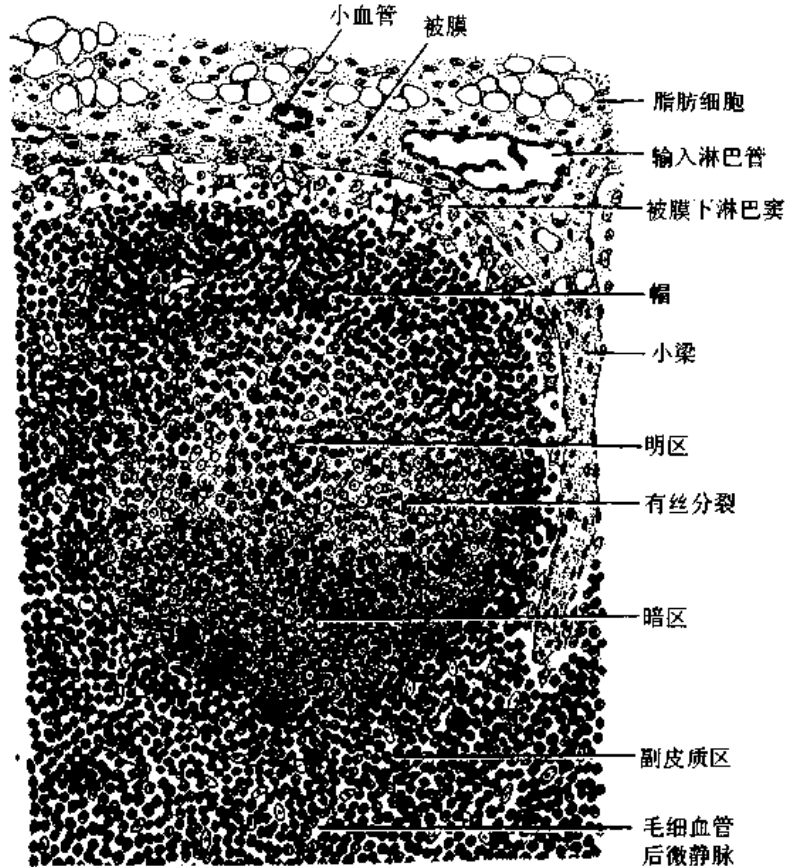


图 10-5 淋巴结皮质

B 细胞识别抗原并与 Th 细胞相互作用后, 迁移到初级淋巴小结, 转化为大 B 细胞, 集聚形成生发中心的暗区。大 B 细胞胞质较丰富, 嗜碱性强而着色较深, 核大而圆, 异染色质少, 可见多个核仁。大 B 细胞继续分裂增殖达数天, 以后暂停分裂, 成为中等大小的 B 细胞, 组成生发中心的明区。该类 B 细胞数量较多, 核的一侧常有凹陷, 胞质嗜硷性弱。部分 B 细胞经超突变(supermutation)分化形成记忆细胞及浆细胞前身, 排布在生发中心周围。此时, 次级淋巴小结已发育完成。次级淋巴小结的发育一般在接触抗原后 2 周左右达高峰, 如抗原刺激继续存在, 淋巴小结可维持数月之久或更长时间; 抗原被清除后, 淋巴小结在数周内缩小退化。

生发中心明区与小结帽交界处有较多 Th 细胞, 它们不仅本身能分裂增殖, 而且产生多种淋巴因子, 调节 B 细胞的分裂分化。

B 细胞在生发中心也遭遇阳性选择和阴性选择过程: 发生免疫应答时, B 细胞膜表面的抗原受体发生超突变, 它若与特异性抗原发生高亲和力结合, 则能继续发育, 这属于阳性选择; 若与某种微量自身抗原相结合, 则能启动这些细胞的凋亡, 此属阴性选择。

生发中心的巨噬细胞称易染体巨噬细胞(tingible body macrophage), 主要位于生发中心明区。它们能大量吞噬已凋亡的 B 细胞, 故胞质内的溶酶体常含有被吞噬的变形的淋巴细胞核, 称易染体。生发中心内的 B 细胞经历超突变和双重选择, 除少数被保留能继续发育外, 其余的均发生凋亡, 被巨噬细胞吞噬和清除。

滤泡树突状细胞(follicular dendritic cell, FDC)又称小结树突状细胞,主要位于明区。与一般 DC 不同, FDC 不表达 MHC-II 分子, 却有大量 Fc 受体和 C₃ 受体, 因此可把抗原-抗体复合物聚集在细胞表面, 形成被覆小体。后者脱落后可被周围的 B 细胞内吞, 经处理呈递给 Th 细胞, Th 细胞活化后, 可进一步调控 B 细胞的分裂分化, 并诱导其超突变。FDC 在 B 细胞的活化和调节抗体的合成中起重要作用。淋巴小结的细胞组成及相互关系见图 10-6。

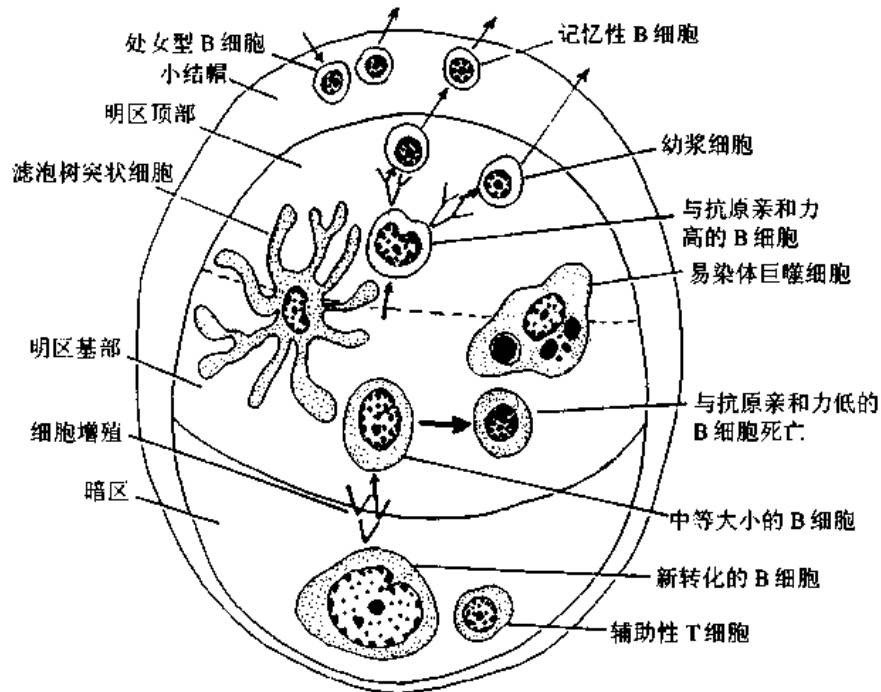


图 10-6 淋巴小结的细胞组成及相互关系示意图

2)副皮质区:副皮质区(paracortex zone)位于皮质的深层,为较大片的弥散淋巴组织,又称深层皮质单位(deep cortex unit),主要由 T 细胞聚集而成,故称胸腺依赖区(thymus dependent area)。每个深层皮质单位呈半球形,较平的一面朝向淋巴小结,与一条输入淋巴管相对应,球面朝向髓质并与髓质相连(图 10-7)。深层皮质单位可分为中央区和周围区。中央区含大量 T 细胞和一些交错突细胞等,细胞较密集,新生动物切除胸腺后,此区即呈空竭状。在细胞免疫应答时,此区细胞的分裂相增多,并迅速扩大。周围区为包围中央区的一层较稀疏的弥散淋巴组织,含 T 细胞及 B 细胞,毛细血管丰富,还有许多高内皮的毛细血管后微静脉,它是血液内淋巴细胞进入淋巴组织的重要通道。毛细血管后微静脉内皮细胞核较一般内皮大,异染色质少,核仁明显,质丰富,胞质中还可见正在穿越的淋巴细胞(图 10-8)。血液流经此段时,约有 10% 的淋巴细胞穿越内皮细胞进入深层皮质单位周围区,再迁移到其他部位。在周围区与髓质邻接处,含有一些小盲淋巴窦(small blind sinus),它们是髓窦的起始部,也是副皮质区淋巴细胞进入淋巴窦的重要通道。

副皮质区含许多交错突细胞和巨噬细胞。交错突细胞(interdigitating cell)是 DC 的一种,突起多而相互交错,核形态不规则,异染色质很少,胞质电子密度低,细胞器较少,细胞表面表达大量 MHC-II 分子,细胞周围多见 Th 细胞。

3)皮质淋巴窦(cortical sinus):包括被膜下淋巴窦(subcapsular sinus)和一些末端常为

— 152 —

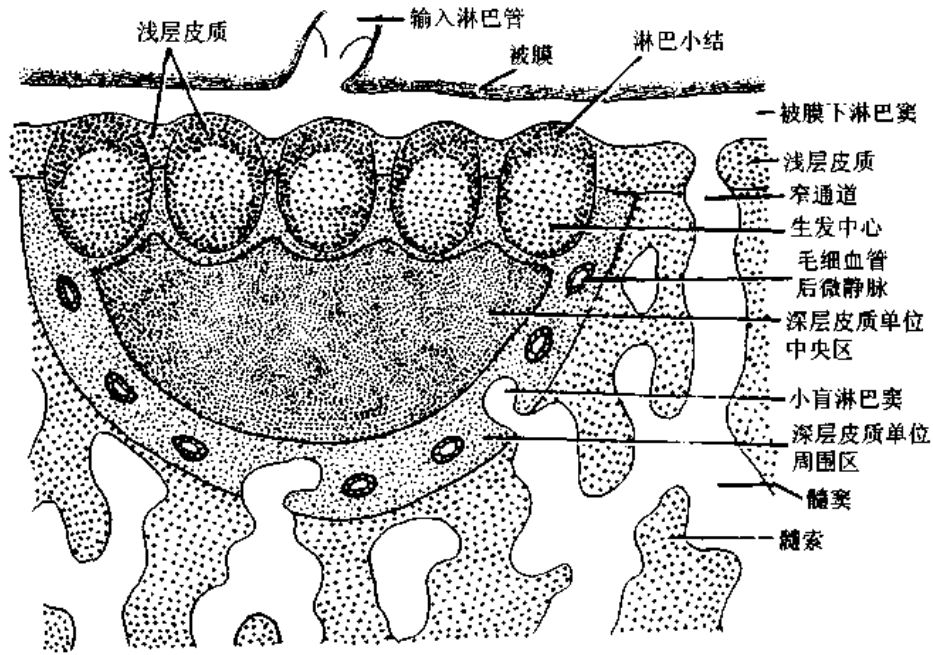


图 10-7 淋巴结浅层皮质及深层皮质单位示意图

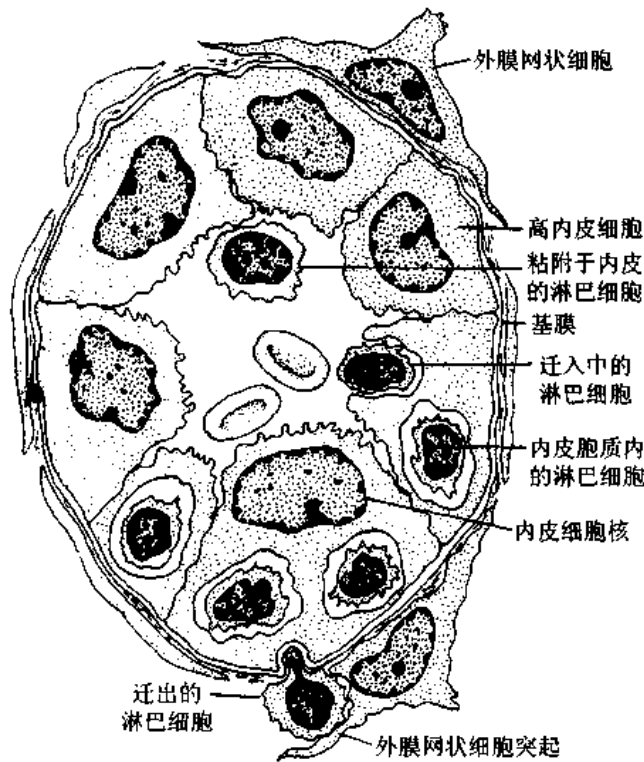


图 10-8 淋巴结副皮质区的毛细血管后微静脉模式图

盲端的小梁周窦(peritrabecular sinus)。被膜下淋巴窦(subcapsular sinus)位于被膜下,为一宽敞的扁囊,包绕整个淋巴结实质。其被膜侧有数条输入淋巴管通入。沿小梁周围的淋巴窦为小梁周窦,它们多为较短的盲管,只有位于深层皮质单位之间的小梁周窦才与髓

质淋巴窦直接相通,由于连接部位管腔较窄,称窄通道。淋巴窦壁由扁平的内皮细胞衬里,内皮外有薄层基质、少量网状纤维及一层扁平的网状细胞。淋巴窦内还常有一些呈星状的内皮细胞支撑窦腔,有许多巨噬细胞附着于内皮细胞。淋巴在窦内缓慢流动,有利于巨噬细胞清除异物。若大量抗原进入淋巴窦,巨噬细胞即急剧增多,淋巴流动更慢。淋巴窦内除较多淋巴细胞和巨噬细胞外,还有一种较为少见的面纱细胞(veiled cell),它实际上是表皮内的朗格汉斯细胞。后者吞噬抗原后,携带抗原经输入淋巴管进入淋巴结,细胞的面纱即为薄膜状突起。面纱细胞进入淋巴结后,转移至副皮质区,即成交错突细胞(参考本章专题讲座)。

(2)髓质:由髓索及其间的髓窦组成。髓索(medullary cord)是相互连接的索条状淋巴组织,髓索内主要含B细胞和浆细胞,还有巨噬细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞等。髓索中央常有一条覆有扁平内皮细胞的毛细血管后微静脉,是血液内淋巴细胞进入髓索的通道。当淋巴回流区有慢性炎症时,淋巴结髓索内的浆细胞明显增多。髓窦(medullary sinus)与皮质淋巴窦的结构相同,但较宽大,腔内的巨噬细胞较多,故有较强的滤过功能(图 10-9)。

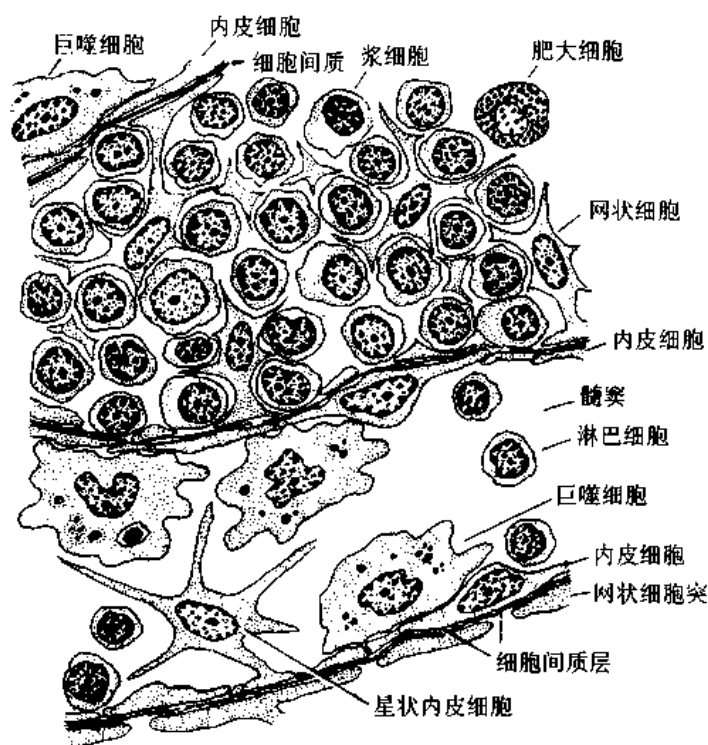


图 10-9 淋巴结髓索及髓窦结构模式图

(3)淋巴结内的淋巴通路:淋巴从输入淋巴管进入被膜下淋巴窦,部分渗入皮质淋巴组织,部分经深层皮质单位之间的窄通道直接流入髓窦,继而汇入输出淋巴管。淋巴流经一个淋巴结一般约需数小时,含抗原愈多则流速愈慢。淋巴经滤过后,其中的细菌等异物即被清除。而输出的淋巴中则含有较多的淋巴细胞和抗体。

2. 淋巴结的功能

(1)滤过淋巴液:从淋巴回流区进入淋巴结的淋巴液常带有抗原物质,如细菌、病毒、

毒素和大分子抗原等。它们在缓慢地流过淋巴结时,可被巨噬细胞清除,正常淋巴结对细菌的滤过清除率可达 99.5%,但对病毒及癌细胞的清除率则较低。淋巴结对抗原的清除率常与抗原的性质、毒力、数量以及机体的免疫状态等密切相关。

(2)进行免疫应答的场所:淋巴结含多种类型免疫细胞,不同类型细胞位于淋巴结不同部位,为辅佐细胞与淋巴细胞以及不同淋巴细胞之间的相互作用提供了多重场所。位于副皮质区的交错突细胞将抗原提呈给 Th 细胞;而位于生发中心的滤泡树突状细胞将抗原提呈给 B 细胞,从血流进入淋巴结的 B 细胞必须经过富含 Th 细胞的区域,然后进入滤泡,这样,就为 T-B 细胞间的相互作用提供了最大的机会。淋巴结内细胞免疫应答和体液免疫应答常同时发生,以哪一种为主视抗原性质而定。引起体液免疫应答时,淋巴小结增多增大,髓索浆细胞增多。引起细胞免疫应答时,副皮质区明显扩大,效应性 T 细胞输出增多。

(3)淋巴结参与淋巴细胞再循环:淋巴结副皮质区的高内皮毛细血管后微静脉在淋巴细胞再循环中起重要作用。淋巴细胞穿过高内皮,离开血循环,进入淋巴结,向髓质移动,最终通过输出淋巴管引流到胸导管或右淋巴管,从而再回到血循环(图 10-10)。完成这一循环约需 24~48 小时。

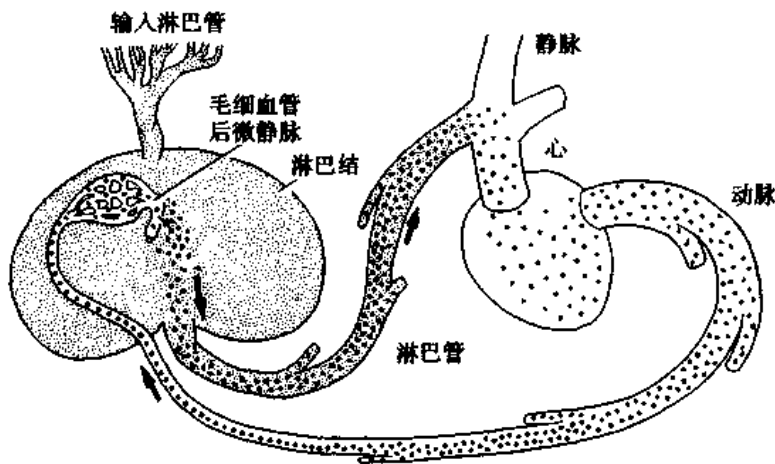


图 10-10 淋巴细胞再循环模式图

(三) 脾

脾是胚胎期造血器官,但自骨髓开始造血后,脾渐演变成人体最大的淋巴器官。

1. 脾的结构 脾实质主要由淋巴组织构成,但富含血管和血窦,其淋巴组织的分布规律也与淋巴结等其他淋巴器官不同。脾无皮质髓质之分,而分为白髓、边缘区和红髓三部分(图 10-11)。

(1)被膜与小梁:脾的被膜较厚,由富含弹性纤维及平滑肌的致密结缔组织构成,表面覆有间皮。被膜结缔组织伸入脾内形成小梁,构成脾的粗支架。被膜和小梁内含有许多散在的平滑肌细胞,其收缩可调节脾内的血量。小梁之间的网状组织构成脾淋巴组织的微细支架。

(2)白髓(white pulp):主要由淋巴细胞密集的淋巴组织构成,在新鲜脾的切面上呈分散的、直径 1~2mm 大小的灰白色小点,故称白髓。它可分为动脉周围淋巴鞘和淋巴小结

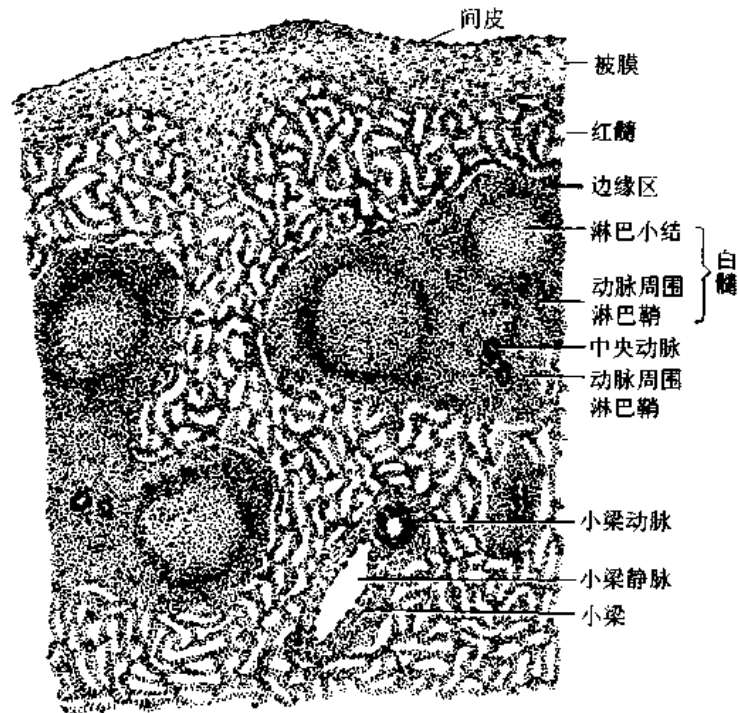


图 10-11 脾

两部分。

动脉周围淋巴鞘(periaarterial lymphatic sheath):是围绕在中央动脉(central artery)周围的厚层弥散淋巴组织,由大量T细胞和少量巨噬细胞与交错突细胞等构成。此区相当于淋巴结内的副皮质区,是胸腺依赖区,但无高内皮毛细血管后微静脉。当发生细胞免疫应答时,动脉周围淋巴鞘内的T细胞分裂增殖,鞘也增厚。中央动脉旁有一条伴行的小淋巴管,它是鞘内T细胞经淋巴迁出脾的重要通道。

淋巴小结:又称脾小体(splenic corpuscle),主要由大量B细胞构成。初级淋巴小结受抗原刺激后形成生发中心,包括明区与暗区,其帽部朝向红髓。健康人脾内淋巴小结较少。当抗原侵入时,淋巴小结数量剧增,其中央主要是B细胞、巨噬细胞、滤泡树突状细胞,外围有T细胞。淋巴小结处于边缘区和动脉周围淋巴鞘之间,使中央动脉常偏向鞘的一侧。

(3)**边缘区(marginal zone):**边缘区包绕动脉周围淋巴鞘和淋巴小结周围,与红髓交界,宽约 $100\mu\text{m}$ 。该区含有T细胞及B细胞,并含有较多巨噬细胞,淋巴细胞较白髓稀疏,但较脾索密集,并混有少量红细胞。由动脉来的血液进入红髓后,血液中的淋巴细胞即通过边缘区进入白髓,白髓内的淋巴细胞又可逸出,穿过边缘区进入血窦,参与再循环。中央动脉侧支分支而成的一些毛细血管,其末端在白髓和边缘区之间膨大形成小血窦,称为边缘窦(marginal sinus),它是血液内抗原以及淋巴细胞进入淋巴组织的重要通道。边缘区也是脾内捕获抗原、识别抗原和诱发免疫应答的重要部位,它相当于淋巴结浅层皮质与副皮质区的交界处。

(4)**红髓(red pulp):**约占脾实质的 $2/3$,分布于被膜下、小梁周围及边缘区外侧,因含

有大量血细胞,在新鲜脾切面上呈现红色。红髓由脾索及血窦组成。

脾索(splenic cord):脾索由富含血细胞的淋巴组织构成,呈索状,在血窦之间相互连接成网。脾索是B细胞的聚居区,也有许多树突状细胞、巨噬细胞和T细胞,侵入血中的病原体等异物可被密布在脾索内的巨噬细胞和树突状细胞捕获和处理,激发免疫应答,所以,脾索是脾进行滤血的主要场所。脾索内各类细胞的分布并不均匀一致,在进入脾索的中央动脉末端分支处有薄层密集的淋巴细胞;鞘毛细血管周围则有密集的巨噬细胞;毛细血管末端开放于脾索处则含较多的血细胞和巨噬细胞;在不含血管的脾索部分,散在的淋巴细胞和浆细胞相对较多。

脾血窦(splenic sinus):脾血窦是一种静脉性血窦,宽约 $12\sim 40\mu\text{m}$,形态不规则,为脾索所包围,相互连接成网。纵切面上,血窦壁如同多孔隙的栏栅,由一层平行排列的长杆状内皮细胞围成,内皮外有不完整的基膜及环行网状纤维;横切面上,可见内皮细胞沿血窦壁排列,核突入管腔,细胞间有许多 $0.2\sim 0.5\mu\text{m}$ 宽的间隙,脾索内的血细胞可穿越间隙进入血窦,血窦外侧有较多巨噬细胞,其突起可通过内皮间隙伸向窦腔(图10-12)。

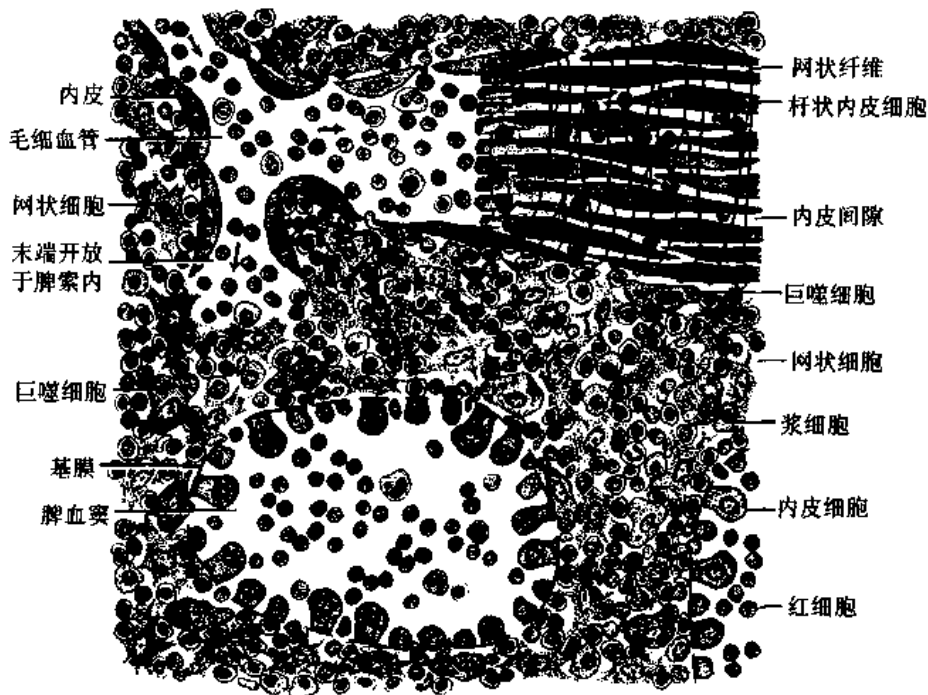


图 10-12 脾索与脾血窦模式图

2. 脾的血液通路 脾动脉从脾门入脾后分支进入小梁,称为小梁动脉(trabecular artery)(图10-13)。小梁动脉分支离开小梁进入动脉周围淋巴鞘内,称为中央动脉。中央动脉沿途发出一些小分支形成毛细血管供应白髓,其末端膨大形成边缘窦。中央动脉主干在穿出白髓进入脾索时分支形成一些直行的微动脉,形似笔毛,故称笔毛微动脉(penicillar arteriole)。笔毛微动脉在脾内可分为三段:①髓微动脉(pulp arteriole),内皮外有1~2层平滑肌;②鞘毛细血管(sheathed capillary),内皮外有许多巨噬细胞排列成一层鞘,但在人不发达;③动脉毛细血管,大部分毛细血管末端扩大成喇叭状开放于脾索,少数直接连

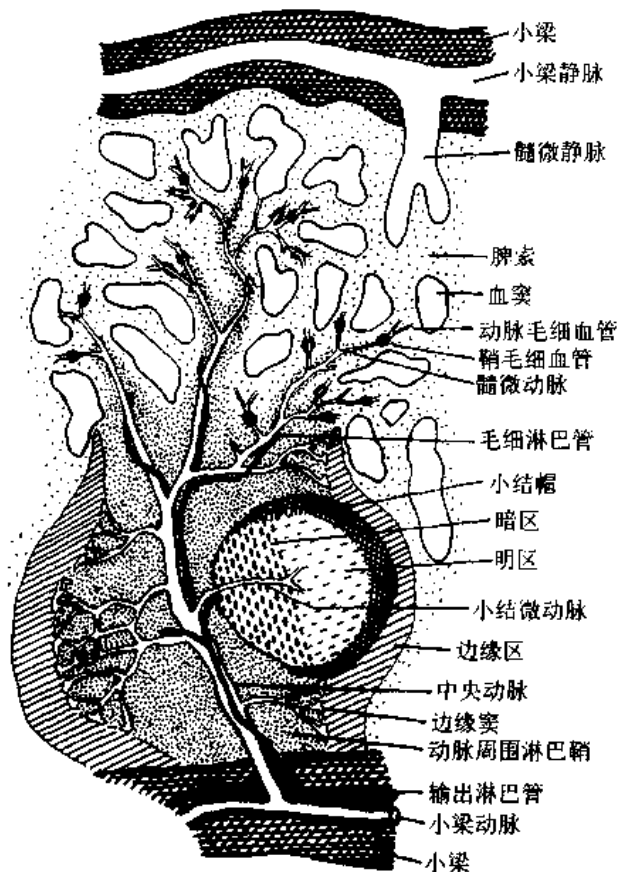


图 10-13 脾血液通路模式图

通于血窦。血窦汇入由扁平内皮细胞围成的髓微静脉 (pulp venule), 髓微静脉汇入小梁静脉 (trabecular vein), 最后在门部汇成脾静脉出脾。中央动脉旁的淋巴管沿动脉进入小梁, 继而在门部汇集成较大的淋巴管出脾。脾内大部分血液流经脾的速度较快, 约 30 秒, 少量血液的流速较慢, 需数分钟至 1 小时, 依据脾功能状态的不同而有变化。

3. 脾的功能

(1) 滤血: 成人每天约有全身半量以上血液流经脾进行过滤, 经过净化后由脾静脉流出。滤血的主要部位是脾索和边缘区, 此处含大量巨噬细胞和树突状细胞, 可吞噬清除血液中的病原体和衰老的血细胞。当脾肿大或功能亢进时, 红细胞破坏过多, 可引起贫血。脾切除后, 血内的异形衰老红细胞会大量增多。

(2) 免疫: 脾是各类免疫细胞居住的场所, 也是对血源性抗原物质产生免疫应答及产生效应物质的重要基地。侵入血内的病原体, 如细菌、疟原虫和血吸虫等, 可引起脾内发生免疫反应, 脾的体积和内部结构也发生变化。体液免疫应答时, 淋巴小结增多增大, 脾索内浆细胞增多; 细胞免疫应答时, 动脉周围淋巴鞘显著增厚。脾内的淋巴细胞中, B 细胞约占 60%, T 细胞占 40%, 还有一些 NK 细胞等。

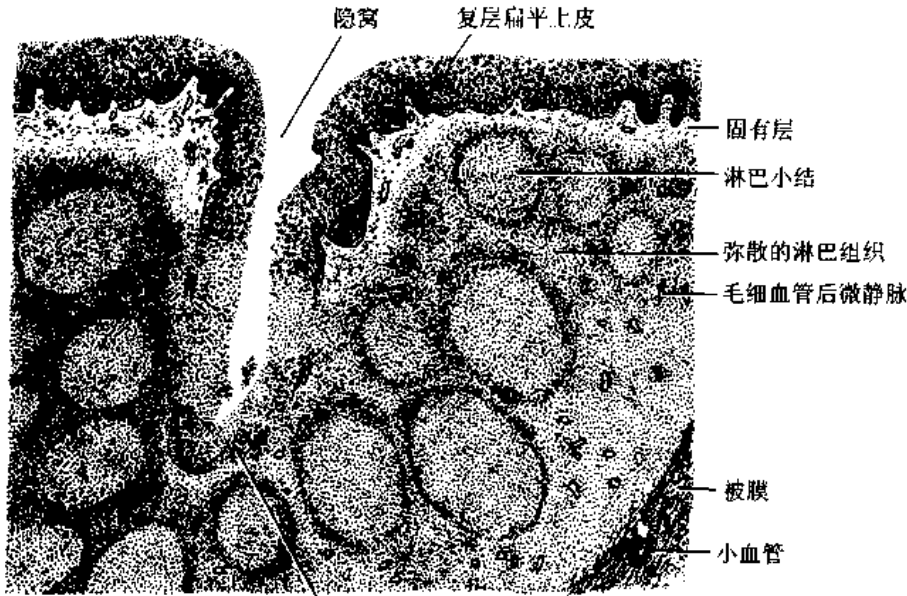
(3) 造血: 胚胎早期的脾有造血功能, 成年后, 脾内仍含有少量造血干细胞, 当机体严重缺血或某些病理状态下, 脾可以恢复造血功能。

(4) 储血: 人脾的储血能力较小, 约可储血 40ml, 主要储于血窦内。脾肿大时其储血量也增大, 当机体需血时, 脾内平滑肌的收缩可将所储的血排入血循环, 脾随即缩小。

(四) 扁桃体

扁桃体包括腭扁桃体、咽扁桃体和舌扁桃体, 它们与咽粘膜内多处分散的淋巴组织共同组成咽淋巴环, 构成机体的第一道重要防线。

腭扁桃体呈扁卵圆形, 粘膜表面覆盖复层扁平上皮。上皮向下陷入形成数十个隐窝, 隐窝周围的固有层内有大量弥散淋巴组织及淋巴小结 (图 10-14), 隐窝上皮内含有淋巴细胞、浆细胞、巨噬细胞、朗格汉斯细胞等。在上皮细胞之间, 有许多间隙和通道, 它们相互连通并开口于隐窝上皮表面的小凹陷, 淋巴细胞就充塞于这些通道内。这样的上皮称为淋巴上皮组织 (lymphoepithelial tissue) (图 10-15)。



上皮浸润部 (含大量淋巴细胞)

图 10-14 腭扁桃体

隐窝的上皮浸润部可见两种小血管,一种是有孔毛细血管,数量较多,其基膜外常见浆细胞,后者分泌的抗体易从此进入血流;另一种是高内皮微静脉,是淋巴细胞进出上皮浸润部的重要通道。

隐窝周围的固有层内,淋巴细胞十分密集,其中,约80%为T细胞,B细胞较分散,浆细胞常靠近上皮基部。儿童时期,固有层淋巴小结发达,具有明显的生发中心,分化形成的浆细胞产生大量IgG和少量IgA。

咽扁桃体和舌扁桃体体积较小,结构和组成与腭扁桃体相似。咽扁桃体无隐窝,舌扁桃体也仅有一个浅隐窝,故较少引起炎症。成年的咽扁桃体和舌扁桃体多萎缩退化。

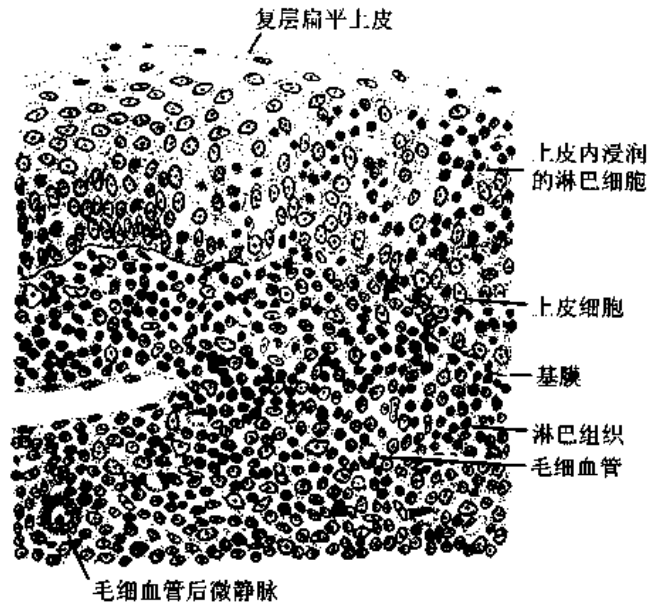


图 10-15 淋巴上皮组织

(钟翠平)

专题讲座:抗原呈递细胞

抗原呈递细胞(antigen presenting cell, APC)是指能捕捉、加工、处理抗原,并将抗原提呈给抗原特异性淋巴细胞的一类免疫细胞。根据细胞能否表达 MHC - II 类抗原和其他

参与T细胞激活的协同刺激分子,可将APC分为专职和非专职性两种。前者包括单核巨噬细胞系统、树突状细胞、B细胞等,后者包括某些内皮细胞和上皮细胞等。这里主要介绍两类最重要的专职抗原呈递细胞,即树突状细胞和巨噬细胞。

(一) 树突状细胞

树突状细胞(dendritic cell, DC)是一类具有很强免疫刺激能力、能启动T细胞初级免疫应答反应的抗原呈递细胞。体内其他APC,如巨噬细胞、B淋巴细胞等虽然也有抗原递呈功能,但都不能激发处女型T淋巴细胞(virgin T lymphocyte)活化,只有经DC刺激而活化了的T细胞才能接受多种APC递呈的抗原,产生免疫应答。DC的发育成熟过程及其生物学特性和机体免疫应答的调节密切相关,是激发免疫反应和诱导免疫耐受的最重要调节环节之一。

1973年,Steinman和Cohn在小鼠脾发现一种由胞体伸出多量树枝状突起的细胞,命名为树突状细胞(图10-16)。但是由于这种细胞在各组织、器官的分布散在,数量较少,体外分离、纯化及培养较困难,致使多年来对它们所知甚少。近几年,随着对重组粒细胞、巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)合成技术难点的解决并广泛应用于体内、外实验性研究,对DC的来源、发育过程、功能特性已有越来越深入的了解。

1. 树突状细胞的来源 广义的DC包括两种类型,即与T淋巴细胞有关的DC及与B淋巴细胞有关的DC。后者仅分布于淋巴结、脾及粘膜淋巴组织中淋巴滤泡的生发中心,又称滤泡DC(follicular DC, FDC)。FDC虽然也有相似的胞膜突起,但它们并非源于髓样干细胞,也不表达MHC-II类分子,其细胞表面有丰富的FCR和CRI,可与抗原-抗体复合物结合。现在认为,FDC与B记忆细胞的产生、抗体亲和力及体液免疫应答的维持等有关,故不属于一般所指的DC。狭义的DC与T细胞有关,又可分为髓样DC和淋巴样DC,两者都起源于骨髓多能干细胞,但具有不同的分化途径。髓样DC前体细胞先通过血流进入非淋巴组织,并居住在那里直到与外来抗原相遇。捕获、摄取、处理抗原后的DC通过血液或淋巴选择性迁移至外周淋巴器官的T淋巴细胞依赖区,把抗原呈递给T淋巴细胞,并通过免疫协同刺激分子间的相互作用,激发T细胞的免疫反应。淋巴样DC前体细胞直接通过血流进入淋巴器官,如胸腺DC。

除脑和睾丸,DC广泛分布于机体各组织和器官,但不同部位的DC有不同名称,其生物学特征也有或多或少的差异。如皮肤的朗格汉斯细胞(LC),心、肝、肺、肾、消化道淋巴组织内的间质DC(interstitial DC),外周淋巴器官的交错突细胞(IDC),胸腺DC,输入淋巴管中的面纱细胞及外周血DC等。肝DC主要分布在门管区、中央静脉和胆管周围及肝被膜下;心脏DC主要位于心室壁心肌细胞之间的结缔组织中,其突起伸入心肌细胞间;肾DC分布于肾小球周围及肾小管之间,以髓质为多;肺泡隔中含大量DC,具有典型的树突状特征;口腔、肠管和呼吸道粘膜都含粘膜DC,粘膜DC因经常受外环境刺激而易成熟,往往表达很高的MHC-II类分子,胞质内含有吞噬和吞饮小体。分离的粘膜DC具有较强的混合淋巴细胞反应(MLR)。以前,人们把它们视为各自独立的细胞群体,近年的研究表明,上述某些DC实际上是同一类细胞摄取抗原后,携带抗原在组织间移行,逐渐分化成熟过程中不同阶段的表现。

2. 树突状细胞的生物学功能 虽然DC由它们独特的形态特征而命名,但是,仅由形

态鉴别 DC 是远远不够的。现在一般公认的 DC 的功能特征有如下几点:①激发 T 淋巴细胞初级免疫反应的能力。②自由伸展和收缩细胞突起,进行运动的能力。③在分化一定阶段,有吞噬活性及活跃的胞饮能力。在体外,此活性相对较体内更强。④穿越组织,迁移、“归巢”到淋巴结、脾等 T 淋巴细胞依赖区的能力。⑤体外培养时,自发、迅速与 T 细胞聚集成簇的现象。⑥与其他 DC 不同,胸腺 DC 的功能是引起发育中胸腺细胞的阴性选择,从而导致胸腺性(中枢性)自身抗原耐受性。

3. 树突状细胞的抗原摄取处理及递呈 DC 摄取、处理抗原能力取决于 DC 的发育分化时期。具有内吞活性的 DC 为尚未成熟的 DC。随着细胞的分化、成熟,DC 的抗原摄取、处理能力逐渐下降,MHC-Ⅱ分子表达逐渐增强,对淋巴细胞的激活能力逐渐提高。

DC 对内源性抗原和外源性抗原有截然不同的加工呈递途径。外源性抗原通过内吞或吞噬进入细胞,被运送到内体(endosome),在多种蛋白溶解酶作用下水解为抗原片段,并随内体转运至溶酶体。经加工处理降解形成的抗原肽能与 MHC-Ⅱ类分子上的抗原结合沟槽相结合,然后被转运到 DC 细胞表面,在粘附分子协同作用下完成抗原对 CD4⁺ T 细胞的呈递。内源性抗原先在胞浆中降解成多肽,然后转移至内质网腔与新组装的 MHC-Ⅰ类分子结合,再转运到达细胞膜表面。此类抗原将被呈递给 CD8⁺ T 细胞。

4. 树突状细胞的迁移和归巢 DC 摄取抗原后,经淋巴或血液迁移、归巢到外周淋巴器官的 T 淋巴细胞依赖区,其中最典型的代表就是皮肤的朗格汉斯细胞。携带抗原的朗格汉斯细胞穿越组织、进入淋巴,随输入淋巴管到达淋巴结,根据其形态特征,称为面纱细胞(veiled cell)(图 10-17)。DC 的迁移过程也是 DC 的发育成熟过程,即不成熟 DC 所具有的抗原摄取、抗原加工能力随其发育成熟逐渐下降,而抗原呈递能力则显著增强,MHC-Ⅱ类分子及共刺激分子表达也显著增加,有实验证明,成熟过程中的 DC 其表面 MHC-Ⅱ类分子在 24h 内上升了 4 倍。

DC 迁移和归巢的分子机制目前尚不十分清楚,但已发现一些证据,说明某些细胞因子和粘附因子在其中起重要作用,如朗格汉斯细胞离开皮肤时,E-Cadherin 的表达显著下降,从而能脱离与周围细胞的粘附。

除 MHC 分子外,DC 所表达的其他辅助分子,如 ICAM-1, LAF-1, LAF-3, B₇ 等,在呈递抗原和提供协同刺激信号以及在激发免疫应答中也发挥了重要作用。

5. 树突状细胞与细胞因子 DC 的生物学特性和功能受大量细胞因子的调控,GM-CSF 是其中最重要的一种,它能促使骨髓和血液内的 DC 前体细胞增殖,维持 DC 生存。GM-CSF 与 IL-4、IFN- α 等的联合作用,可进一步促使 DC 扩增并分化成熟。近几年发现的干细胞因子 Flt₃ 配体对 DC 的增殖具有重要意义,曾有报道,体内应用 Flt₃ 可使肝 DC 数量增长达 1000 倍。而且起重要的调节抗肿瘤作用。IL₄ 和 TNF- α 可激活 DC,并可诱导其细胞骨架肌动蛋白的重新排列,是促使 DC 从皮肤和肠粘膜等外周组织游走出来的主要因子。

有的细胞因子可抑制 DC 的作用,如 IL₁₀ 能抑制循环中的 DC 前体细胞分化,降低其协同刺激因子的表达,阻断 DC 产生 IL₁₂,并且可以抑制 DC 在肿瘤内的蓄积,但 IL₁₀ 可强有力地刺激 DC 的内吞活性。有些肿瘤细胞(如黑色素瘤细胞)可释放 IL₁₀,这可能是肿瘤逃避免疫攻击反应的一种重要机制。

DC 不仅受细胞因子的调控,其本身也可产生细胞因子。DC 产生的细胞因子主要包括 IFN- α 及 IL₁₂,此外还表达 IL₁、IL₆ 和 TGF- β 等,它们在激发初次免疫反应中都具有重要作用。DC 产生的 IL₁₂可促进新生的 CD4⁺T 细胞发育成熟为 Th1 细胞,而 DC 分泌的 IL₄ 则可抑制其发育。肿瘤细胞产生的大量物质(包括 DO、PGE₂、IL10、IFN- α 、IL2 的同二聚物 P40 和 P40 的类似物 EBIO3)可明显抑制 DC 产生 IL12。

6. 树突状细胞的临床应用 DC 的临床意义越来越显示出重要性,主要关系到肿瘤、感染、移植排斥、自身免疫等方面。实验证明,应用 DC 开发疫苗进行肿瘤免疫治疗,如应用肿瘤抗原在体外冲击致敏 DC 并回输机体,能显著诱导机体产生抗原特异性细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL),预防肿瘤发生或阻断肿瘤生长,但鉴于目前除对少数肿瘤抗原有些了解外,对绝大多数肿瘤抗原尚不清楚,所以,该疗法的应用仍受很大限制。最近,很多学者正在探索以肿瘤细胞的蛋白提取物或以源于肿瘤细胞的 mRNA 刺激 DC,或以肿瘤抗原编码基因导入 DC,以进行肿瘤治疗。另外,如何调节 DC 在移植排斥反应、自身免疫反应及诱导免疫耐受等过程中的作用也是目前研究的热点。

(二) 巨噬细胞

巨噬细胞(macrophage)是由血液内单核细胞穿出血管后分化形成的,广泛分布于机体各组织。以前把巨噬细胞、网状细胞和血窦内皮细胞统称为网状内皮系统,后来发现,网状细胞和血窦内皮细胞的吞噬能力很低,其来源也不同于巨噬细胞,显然上述归类是不确切的,因此,由 van Furth(1972)建议将网状细胞和内皮细胞去除,把单核细胞和由其分化而来的巨噬细胞改称为单核巨噬细胞系统(mononuclear phagocytic system),该系统包括结缔组织的组织细胞、肝 Kupffer 细胞、肺的尘细胞、神经组织的小胶质细胞、骨组织的破骨细胞等。它们均来源于骨髓内的幼单核细胞。后者分化为单核细胞并进入血流,以后从不同部位穿出血管壁进入组织,分化为上述各种细胞。

1. 巨噬细胞的形态结构 巨噬细胞形态多样,随功能状态而改变,通常有钝圆形突起。功能活跃者常伸出伪足,故细胞形态不规则。胞核较小,卵圆形或肾形,着色深,核仁不明显。胞质丰富,多呈嗜酸性,含空泡和异物颗粒。电镜下,可见细胞表面有许多皱折、小泡和微绒毛,胞质内含大量溶酶体、吞饮小泡和残余体,靠近细胞膜有较多微丝和微管。体外培养的巨噬细胞具有伸展性,并能牢固粘附在玻璃或塑料表面。

2. 巨噬细胞的表面标志 近年来已制成多种鉴定巨噬细胞的单克隆抗体,如 OKM-1、Mac-120、MO1-4 等,MHC-II 类抗原也是巨噬细胞的表面标志,但其表达与功能状况有关。此外,巨噬细胞表面还有多种受体,如 Fc γ R、C3bR、细胞因子受体等。

巨噬细胞的活化是一个渐进的过程。当机体或局部未受到病原体等的刺激时,巨噬细胞常处于静息状态,胞体较小,细胞器也较少,几乎不运动,但寿命较长而更新率低。在炎症或其他因子的刺激下,巨噬细胞从静息转向活化,细胞增大,代谢增强,溶酶体增多,细胞的变形运动及吞噬能力均增强。在 T 细胞分泌的淋巴因子和干扰素的刺激下,巨噬细胞可进一步活化。活化巨噬细胞表面的 MHC-II 类抗原阳性,能处理抗原,促进免疫应答,吞噬能力增强,吞噬速度增快。继而在细菌脂多糖、内毒素和高浓度干扰素的刺激下,激活为超活化巨噬细胞(hyperactivated macrophage),此时已不能处理抗原,但吞噬力更增强,还能释放 H₂O₂、超氧离子和肿瘤坏死因子等活性物质,代谢极活跃,但寿命短,不

久即死亡。

3. 巨噬细胞的生物学作用 巨噬细胞的主要生物学作用有：①趋化性定向运动：巨噬细胞对于某些化学物质，如补体 C5a、细菌的产物、炎症组织的变性蛋白等，具有趋向移动、聚集到产生和释放这些化学物质的病变部位的能力。②吞噬作用：巨噬细胞具有强大的吞噬能力，包括非特异性吞噬和特异性吞噬。在非特异性吞噬过程中，巨噬细胞直接识别和粘附被吞噬物，如碳粒、粉尘、衰老的细胞等；在特异性吞噬过程中，巨噬细胞通过识别包被在目标物外面的抗体、补体等物质，并通过表面相应受体与之结合，启动吞噬过程。巨噬细胞能伸出伪足，粘附和包围目标物，进而摄入胞质，形成吞噬体或吞饮小泡。后者再与溶酶体融合。异物颗粒被溶酶体酶消化分解后，成为残余体。③分泌作用：巨噬细胞有活跃的分泌功能，可产生和分泌多种生物活性物质。表 10-2 列示了巨噬细胞分泌的主要活性分子。这些酶类和分泌产物与巨噬细胞的多种生物功能有关。巨噬细胞并不是同时分泌这么多的物质，在不同场合和不同激活程度，受到不同刺激，产生不同的分泌物。④参与和调节免疫应答：巨噬细胞是一类重要的抗原呈递细胞，参与摄取、加工处理、提呈抗原并激发免疫应答。其次，巨噬细胞本身也是免疫效应细胞，活化的巨噬细胞能杀伤病原体和肿瘤细胞。巨噬细胞杀伤肿瘤的机制可能包括：a) 抗体依赖性细胞毒作用；b) 肿瘤抗原激发 T 细胞释放特异性巨噬细胞武装因子，激发巨噬细胞特异性地杀伤肿瘤；c) 通过巨噬细胞介导的细胞毒作用直接杀伤肿瘤细胞，即通过激活的巨噬细胞分泌 TNF、蛋白水解酶、IFN 及活性氧等直接杀伤或抑制肿瘤细胞生长。此外，巨噬细胞分泌的某些生物活性物质也参与调节免疫应答。

表 10-2 巨噬细胞分泌的主要活性分子

活性分子类别	举 例
细胞因子	IL1、TNF- α 、TNF- γ 、IFN- α 、PDGF、FGF、TGF- β 、GM-CSF、G-CSF、ILK
神经递质	ACTH、内啡肽
补体成分	C1、C2、C3、C4、C5、B 因子、D 因子、P 因子
凝血因子	凝血酶原、凝血因子 V、VI、IX、X、纤溶酶原激活物、纤溶酶原酶
其他酶类	弹性硬蛋白酶、胶原酶、血管紧张素转化酶、脂蛋白酯酶、磷脂酶 A2、氨基葡萄糖酶、溶菌酶、蛋白酶、酯酶、核苷酸酶、脱氧核苷酸酶、磷酸酶、糖苷酶、硫酸酯酶、精氨酸酶
酶抑制物	纤溶酶原激活抑制因子、纤溶酶抑制因子、胶原酶抑制物、 α -2 巨球蛋白、 α -1 抗蛋白酶、磷脂酶抑制物
基质蛋白	纤维连接蛋白、明胶结合蛋白(P95)
结合蛋白	转脂蛋白、转铁蛋白、转钴胺蛋白、转钴胺蛋白 II、亲合素
生物活性脂	PGE2、PGF2 ₂ 、前列腺素、白三烯 B4、C、D、E、血小板激活因子嘌呤及嘌呤嘧啶产物、胸腺嘧啶、尿嘧啶、尿酸、脱氧胞苷
活性氧	超氧阴离子、氧自由基、过氧化氢、单线态氧
其他	谷胱甘肽、亚硝酸盐、硝酸盐等

巨噬细胞与淋巴细胞、粒细胞、肥大细胞在功能上有相互促进和相互制约的关系。当单核吞噬细胞系统功能失调时，可导致多种疾病。

参 考 文 献

1. 余传霖,叶天星,陆德源,章谷生主编.现代医学免疫学.上海:上海医科大学出版社,1998,33-81
2. 何球藻,吴厚生,曹雪涛主编.细胞与分子免疫学.上海:上海科学技术文献出版社,1997,121-197
3. Roitt I, Brostoff J, Male D et al. Immunology 4th ed. Mosby. 1996
4. Steinman R, Inaba K, Turley S. et al. Antigen capture, Processing, and Presentation by dendritic cells: recent cell biological studies. Human Immunology 1999, 60: 562-7
5. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. First of two parts. N Engl J Med 2000, 343(1): 37-49
6. Shunsuke K, Kenjiro M, Taichi E, et al. A novel migration pathway for rat dendritic cells from the blood. J Exp Med 1997, 185(4): 777-84
7. Rissoan M, Soumelis V, Y J Liu et al. Reciprocal Control of T helper cell and dendritic cell differentiation. Science 1999, 283(19): 1183-86
8. Oupland SE, Hummel M, Stein H, et al. Lymphatic system and differentiation of B and T lymphocytes. Pathologie 2000, 21(2): 106-12
9. Banchereau J, Briere F, Caux C, et al. Immunobiology of dendritic cells. Annu Rev Immunol 2000, 18: 767-811

(钟翠平)

第十一章 皮 肤

皮肤(skin)被覆于身体表面,是人体最大的器官之一。皮肤约占成人体重的16%,总面积约1.2~2.0m²。它由表皮和真皮两部分组成,借皮下组织与深部的组织相连(图11-1)。皮肤内还有毛、指(趾)甲、皮脂腺和汗腺,是胚胎发生时由表皮衍生的附属结构,称皮肤附属器。全身皮肤的结构基本是相同的,但不同部位的皮肤在厚度、角化程度、毛的有无等方面略有差异,身体大部分皮肤是有毛薄皮肤;位于手掌、足底的则是无毛厚皮肤。

皮肤具有屏障、保护、调节体温及感觉功能。近年研究证明,皮肤参与免疫应答,是人体免疫系统的重要组成部分。

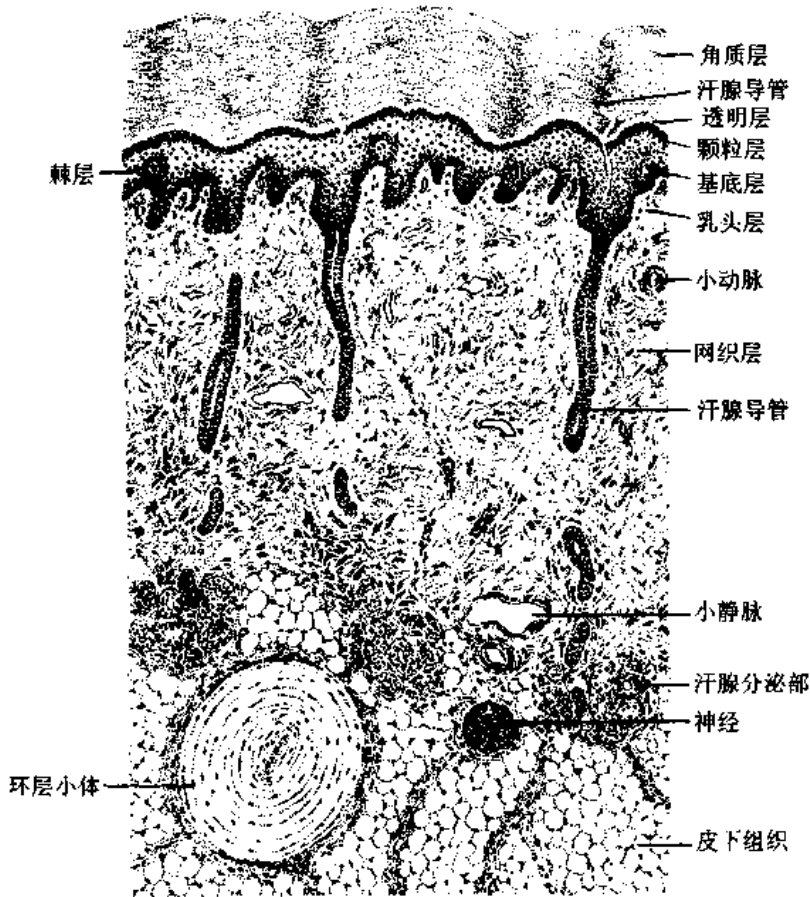


图 11-1 手掌皮肤(低倍)

一、表 皮

表皮(epidermis)位于皮肤浅层,由角化的复层扁平上皮组成。表皮由两类不同的细

胞构成:一类是角质形成细胞(keratinocyte),数量多,为表皮的主要成分;另一类是非角质形成细胞,数量少,散在分布于角质形成细胞之间。

(一) 表皮的分层与角化

表皮主要由多层角质形成细胞按一定顺序排列组成。在厚表皮,由深至浅,可清晰地分辨出基底层、棘层、颗粒层、透明层和角质层五层结构,其主要功能是合成角蛋白,参与表皮角化(keratinization)。

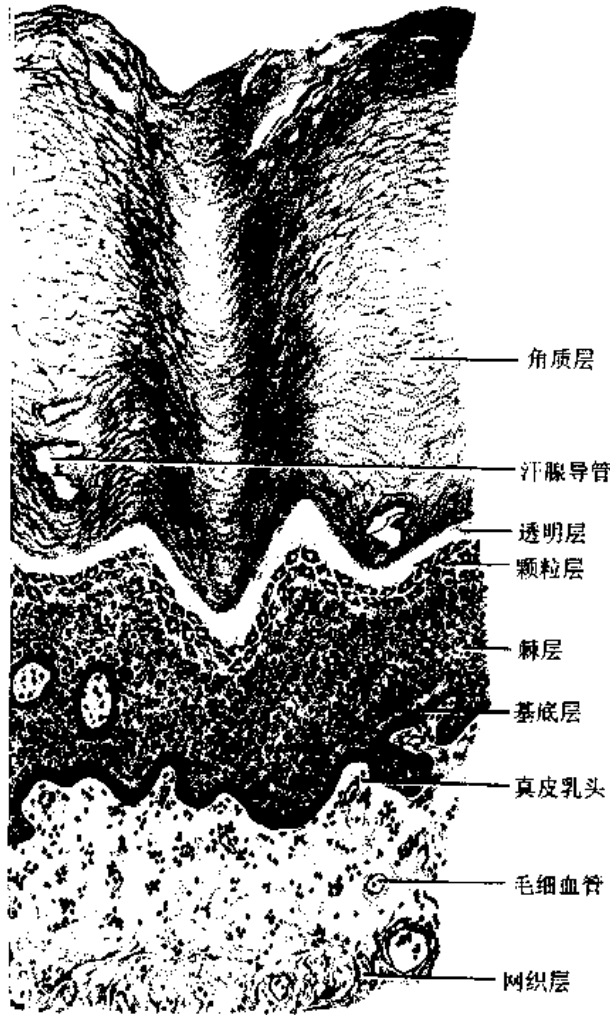


图 11-2 足底皮肤(高倍)

相连。胞质内游离核糖体较丰富,含成束分布的角蛋白丝,附着在桥粒上(即光镜下的张力原纤维,tonofibril)。还可见多个卵圆形的板层颗粒(lamellated granule)(图 11-3),直径约 100~300nm,有界膜包被,内有明暗相间的平行板层。这种颗粒由高尔基复合体生成,其内容物主要是糖脂和固醇。

3. 颗粒层 颗粒层(stratum granulosum)由 3~5 层扁梭形细胞组成,位于棘层上方,细胞核和细胞器渐趋退化。细胞的主要特点是胞质内出现许多透明角质颗粒(kerato-hyalin granule),H-E 染色颗粒呈强嗜碱性(图 11-1,11-2)。电镜下,透明角质颗粒形状不规则,呈致密均质状,无界膜包被,角蛋白丝常穿入颗粒中。颗粒层细胞含板层颗粒多,多

1. 基底层 基底层(stratum basale)位于表皮最深层,附着于基膜,与深层结缔组织的连接面弯曲不平,扩大了两者的接触面。该层为一层矮柱状或立方细胞,称基底细胞(basal cell)(图 11-1,11-2)。细胞核相对较大,圆形或椭圆形,染色较浅。细胞质较少,H-E 染色胞质呈强嗜碱性。电镜显示胞质内含丰富的游离核糖体和分散或成束的角蛋白丝(keratin filament),也称张力丝(tonofilament)。细胞间以桥粒相连,基底面借半桥粒与基膜连接(图 11-3)。

多数基底细胞是一种未分化的幼稚细胞,具有活跃的分裂能力,新生的细胞向浅层推移,逐渐分化成表皮的其余几层细胞。

2. 棘层 棘层(stratum spinosum)位于基底层上方,一般由 4~10 层细胞组成。细胞体积较大,呈多边形,细胞向四周伸出许多细短的棘状突起,故名棘细胞(图 11-2)。棘细胞核较大,圆形,位于细胞中央。胞质丰富,弱嗜碱性。电镜显示,相邻细胞的突起由桥粒

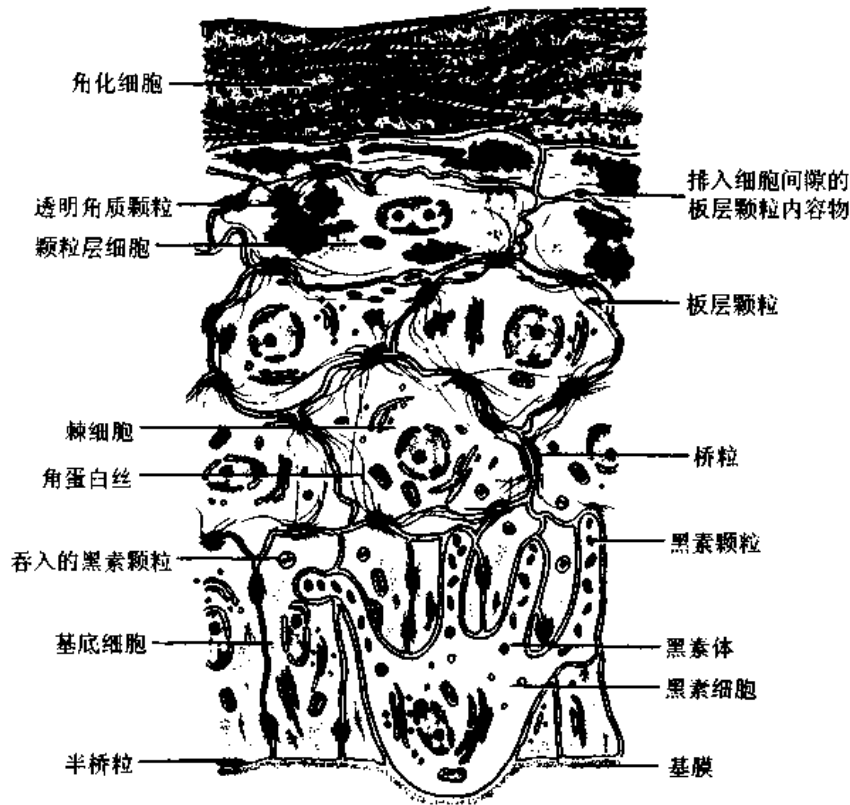


图 11-3 角质形成细胞和黑素细胞超微结构模式图

分布在细胞周边,并与细胞膜融合,其内容物可释放到细胞间隙内,在细胞间形成多层膜状结构(图 11-3),成为表皮渗透屏障的重要组成部分。

4. 透明层 透明层(stratum lucidum)位于颗粒层上方,由几层更扁的梭形细胞组成。H-E 染色细胞呈透明均质状,细胞界限不清,嗜酸性,折光性强。电镜显示细胞核及细胞器均消失,胞质内充满浸埋在致密均质状基质中的角蛋白丝,其超微结构与角质层相似。透明层只在无毛的厚表皮中明显易见(图 11-2,11-3)。

5. 角质层 角质层(stratum corneum)为表皮的表层,由多层扁平的角质细胞(horny cell)组成。角质细胞是一些干硬的死细胞,已无细胞核和细胞器。H-E 染色细胞呈粉红色均质状,细胞轮廓不清(图 11-1,11-2)。电镜下可见细胞质中充满密集的角蛋白丝浸埋在均质状物质中,均质物质的主要成分是透明角质颗粒所含的富有组氨酸的蛋白质,该物质与角蛋白丝结合的复合体为角蛋白(keratin),角蛋白是角质细胞中的主要成分。细胞膜内面附有一层不溶性蛋白质,使细胞膜增厚而坚固(图 11-3)。细胞间隙中充满板层颗粒释放的脂类物质。浅层细胞间桥粒解体,细胞连接松散,脱落后形成皮屑。

身体大部分表皮相当薄,除基底层与厚表皮相似外,棘层、颗粒层及角质层均较薄,无透明层。(图 11-4)

表皮由基底层至角质层的结构变化,反映了角质形成细胞增殖、分化、向表面逐层推移,最后脱落的动态变化过程。表皮角质层的细胞不断脱落,而深层细胞不断增殖补充,脱落与增殖的动态平衡,保持了表皮的正常结构和厚度。另一方面也反映了角质形成细

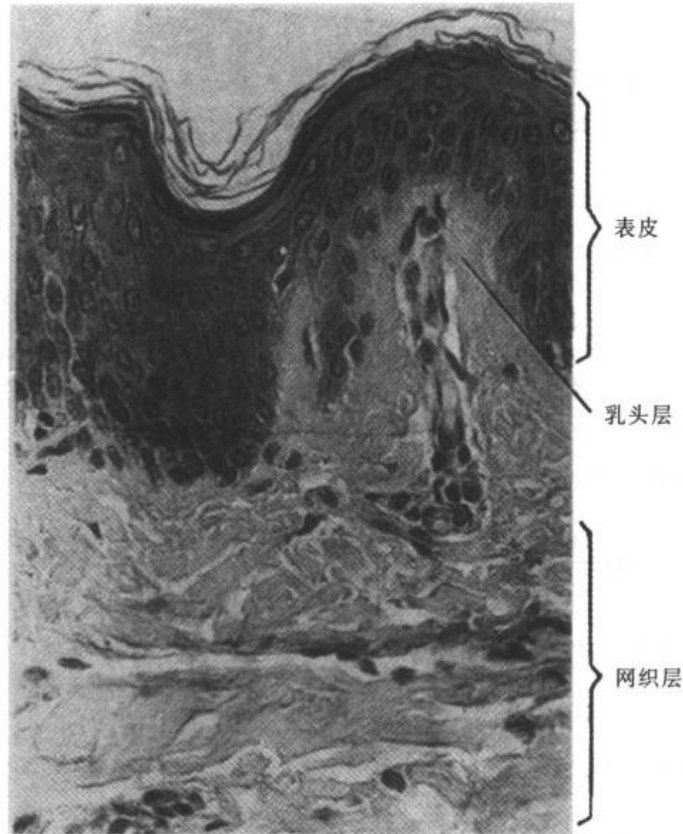


图 11-4 人腹部皮肤光镜像 HE×400

胞形成角蛋白,参与表皮角化的过程。

表皮是皮肤重要的保护层。特别是角质层细胞干硬、胞质内充满角蛋白、胞膜增厚,故其保护作用尤为明显。棘层至角质层的细胞间隙内充满脂类,构成一道屏障,可阻挡病原微生物入侵,还能防止体内组织液的丢失。近年发现,角质形成细胞在适当刺激下,可以产生多种参与炎症反应、调节免疫功能的细胞因子,为局部免疫反应创造了良好的微环境。

(二) 非角质形成细胞

1. 黑[色]素细胞 黑[色]素细胞(melanocyte)是生成黑[色]素的细胞。来源于胚胎早期的神经嵴细胞,然后迁移到皮肤中,多位于表皮基底细胞之间。H-E染色不易与基底细胞区别,只是胞质着色略浅。特殊染色法可显示细胞全貌,黑[色]素细胞有多个较长的分支突起,胞体位于表皮基底层,突起伸向基底细胞和棘细胞之间。电镜显示细胞质内含丰富的核糖体和粗面内质网,高尔基复合体发达,并可见微丝和微管伸至细胞突起内。黑[色]素细胞的主要特征是胞质内含有许多有界膜包被的椭圆形小体,称黑[色]素体(melanosome)(图 11-3)。黑[色]素体由高尔基复合体生成,其内含酪氨酸酶,能将酪氨酸转化为黑[色]素(melanin)。黑[色]素体充满黑[色]素后成为黑[色]素颗粒(melanin granule)(图 11-5),黑[色]素颗粒移入突起末端,然后,被输送到邻近的基底细胞及棘细胞内,因而这两种细胞内常含有许多黑[色]素颗粒。黑[色]素细胞与相邻的角质形成细胞之间不形成桥粒连接,但其基底部由半桥粒连于基膜。

黑[色]素是决定皮肤颜色的重要因素之一,但种族间肤色的差别并不取决于黑[色]

素细胞数目多少,而主要取决于黑[色]素颗粒的大小、稳定性、色素化程度及其在表皮细胞内的含量。黑[色]素能吸收和散射紫外线,可保护深层组织免受辐射损伤。

2. 朗格汉斯细胞 朗格汉斯细胞(Langerhans cell)由胚胎期骨髓发生,以后迁移到皮肤内,分散在表皮棘细胞之间。细胞有多个突起,但在 H-E 染色切片上不易辨认。用氯化金或 ATP 酶法可显示细胞体向周围伸出几个较粗的突起,粗突起上又分出几个细突起,穿插在棘细胞之间。电镜可见细胞具有以下几个特点:①胞核呈弯曲形或分叶状;②胞质密度低、无角蛋白丝和桥粒;③胞质内有特殊形状的伯贝克颗粒(Birbeck granule),颗粒有膜包被,呈盘状或扁囊形,长 15-30nm,宽 4nm,一端或两端常有小泡,颗粒的切面为杆状或网球拍形,内有纵向致密线(图 11-6)。

朗格汉斯细胞的表面标志与巨噬细胞颇相似,

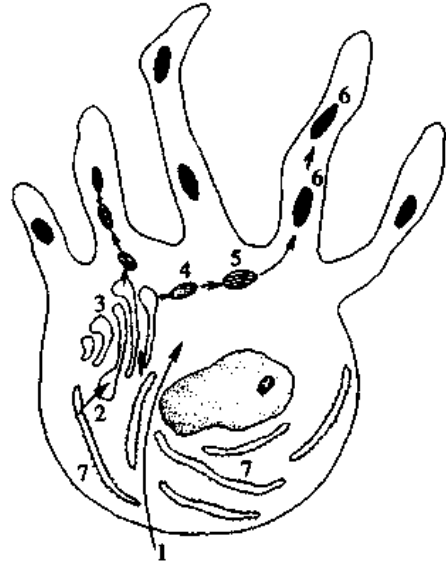


图 11-5 黑色素细胞形成黑素体示意图
1. 酪氨酸进入细胞 2. 酪氨酸酶合成 3. 高尔基复合体 4. I 期黑素体 5. II 期黑素体 (含酪氨酸酶和黑色素) 6. 突起中的黑素体 7. 粗面内质网

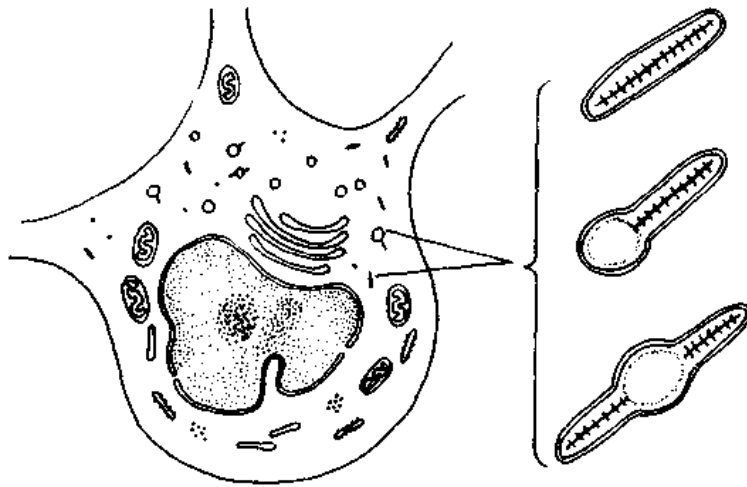


图 11-6 朗格汉斯细胞超微结构模式图
左图示朗格汉斯细胞,右图示不同形状的伯贝克颗粒的切面

故朗格汉斯细胞是皮肤的抗原提呈细胞,能识别、结合和处理侵入皮肤的抗原,并把抗原传送给 T 细胞,是皮肤免疫功能的重要细胞。在接触性过敏,抗病毒感染,排斥异体移植组织及对表皮癌变细胞的免疫监视中,发挥重要作用。

朗格汉斯细胞并不长期固定在表皮内,而是处在不断更新之中。携带抗原的朗格汉斯细胞进入淋巴管后即转变为面纱细胞,后者进入局部淋巴结的胸腺依赖区后变成交错突细胞。

3. 梅克尔细胞 梅克尔细胞(Merkel's cell)是一种具有短指状突起的细胞,常分布在表皮基底层,在手掌、甲床、尤其是毛囊附近的表皮基底层内较多见。H-E 染色不易辨

认,须用特殊染色法显示。电镜显示梅克尔细胞呈圆形或卵圆形,细胞顶部伸出几个较短的突起到角质形成细胞之间,与相邻的角质形成细胞借桥粒相连接,这些桥粒比角质形成细胞之间的桥粒小且少(图 11-7)。细胞基底面与穿越基板的传入神经的盘状终末相接触,形成典型的化学性突触。细胞核常有深凹陷或呈分叶状,核仁不明显。胞质电子密度低,核周区和胞质边缘带可见一些角蛋白丝。梅克尔细胞的一个显著特征是胞质中有许多有膜包被的中心致密颗粒,这些颗粒多聚集在与神经末梢接触的一侧(图 11-7)。这种细胞可能是一种感受触觉刺激的感觉上皮细胞。另外,在表皮中还存在一些不与神经末梢接触的梅克尔细胞,故推测梅克尔细胞还可能其他的功能。有人提出这种细胞可能是 APUD 细胞系统的成员;部分梅克尔细胞可能是旁分泌(paracrine)细胞,对附近的角质形成细胞和皮肤附属器的发生,或对皮肤内神经纤维的生长起诱导和调节作用。

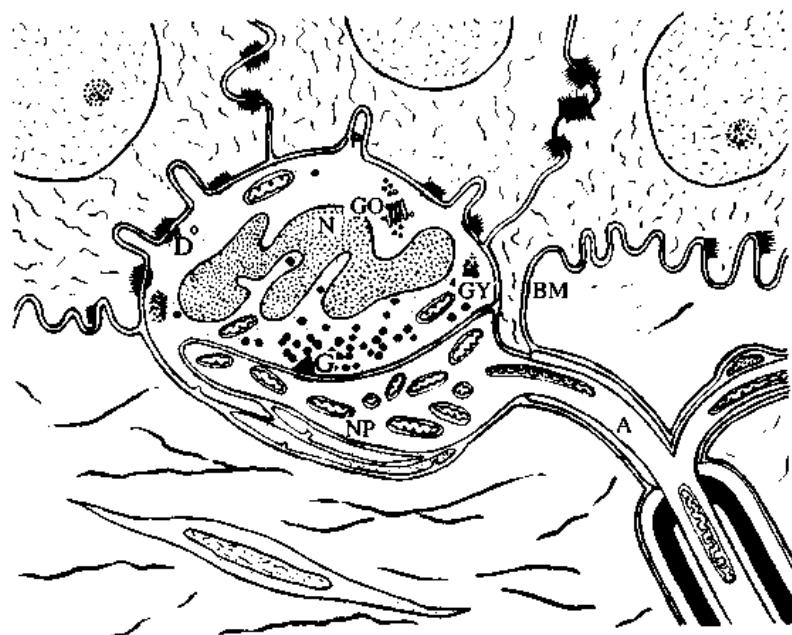


图 11-7 梅克尔细胞与神经末梢超微结构模式图
 N. 梅克尔细胞核 P. 胞质突起 D. 桥粒 GY. 糖原 GO. 高尔基复合体
 G. 分泌颗粒 BM. 基膜 A. 轴突 NP. 神经板

二、真 皮

真皮(dermis)位于表皮下,由致密结缔组织组成。身体各部位真皮的厚薄不一,一般厚约 1~2mm;眼睑、腋窝及阴茎包皮部较薄,厚约 0.6mm;手掌及足底部较厚,约 3mm。真皮可分为乳头层和网织层两层(图 11-1,11-4)。

1. 乳头层 乳头层(papillary layer)位于真皮浅层,紧邻表皮的基底层。此层结缔组织纤维较细密,含细胞较多。结缔组织向表皮基底部突出,形成许多乳头状隆起,称真皮乳头(dermal papilla)(图 11-2,11-4)。真皮乳头扩大了表皮与真皮的连接面,有利于两者的牢固连接,并便于表皮从真皮的血管获得营养。具有丰富毛细血管的乳头称血管乳头;含游离神经末梢和触觉小体的乳头称神经乳头。

2. 网织层 网织层(reticular layer)位于乳头层下方,较厚,是真皮的主要组成部分,

与乳头层无明确分界(图 11-1,11-4)。网织层由致密结缔组织组成,粗大的胶原纤维束交织成网,并有许多弹性纤维,使皮肤具有较大的弹性和韧性。此层有许多血管、淋巴管和神经,还有毛囊、皮脂腺和汗腺,此外,还可见环层小体(图 11-1)。

皮肤可看做是一个具有免疫功能并与全身免疫系统密切相关的外周淋巴器官。皮肤内的免疫反应主要发生于真皮。真皮免疫系统的细胞包括树突状细胞(朗格汉斯细胞和巨噬细胞)、T 淋巴细胞、内皮细胞、肥大细胞、成纤维细胞等。这些细胞分布在真皮浅层毛细血管周围。细胞间相互作用,并通过其合成的细胞因子相互调节,对免疫细胞的活化、游走、增殖分化,免疫应答的诱导及炎症损伤和创伤修复,均具有重要作用。

三、皮下组织

皮下组织(hypodermis)由疏松结缔组织和脂肪组织组成。皮下组织将皮肤与深部的组织连接在一起,使皮肤具有一定可动性。皮下组织的厚度因个体、年龄、性别和部位而有较大差别。一般以腹部、臀部最厚,可达 3cm 以上;眼睑、阴茎和阴囊等部位最薄。分布到皮肤的血管、淋巴管和神经均从皮下组织中通过。毛囊和汗腺常延伸至此层(图 11-1)。皮下组织可保持体温、缓冲机械压力。

四、皮肤的附属器

(一) 毛

除手掌和足底等部位外,人体大部分皮肤都长有毛(hair)。毛的粗细和长短不一,头发、胡须和腋毛等较粗长,其余部位的毛较细短。与动物相比,人类的毛已相当退化,但毛囊有丰富的感觉神经末梢,能敏锐地感受外界刺激。

1. 毛的结构 毛由毛干、毛根和毛球三部分组成。露在皮肤外面的部分称毛干(hair shaft),埋在皮肤以内的部分称毛根(hair root)。毛根包在由上皮和结缔组织组成的毛囊(hair follicle)内。毛根毛囊的下端结合在一起、形成膨大的毛球(hair bulb)(图 11-8,11-9)。毛球底面内凹,富含毛细血管和神经的结缔组织陷入凹内,形成毛乳头(hair papilla)。毛球是毛和毛囊的生长点,毛乳头对其生长起诱导和维持作用。

毛干和毛根由排列规则的角化上皮细胞组成。细胞内充满角蛋白并含黑色素。毛囊分内外两层:内层为上皮

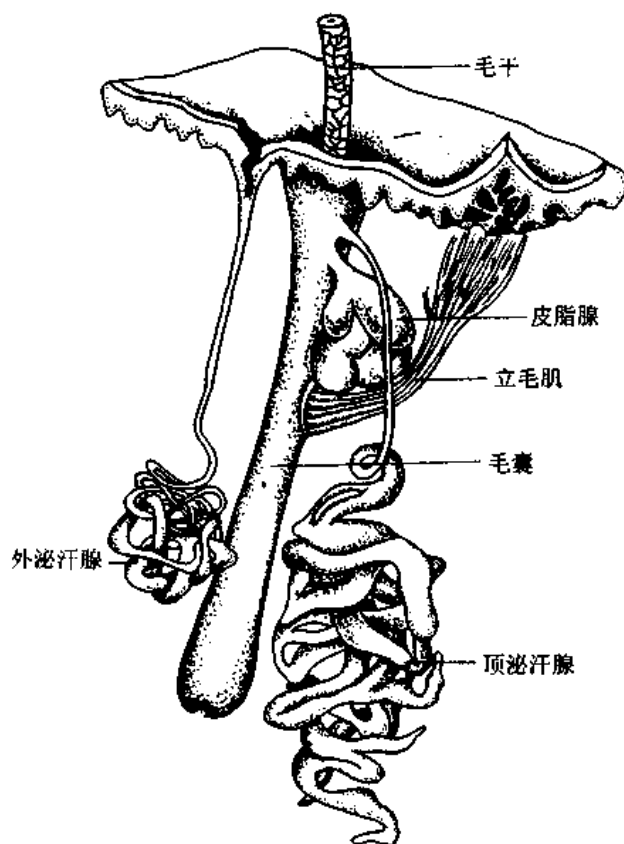


图 11-8 皮肤附属器示意图

根鞘(epithelial root sheath),包裹毛根,与表皮相延续,其结构也与表皮相似。外层为结缔组织鞘(connective tissue sheath),由致密结缔组织构成。毛根和上皮根鞘与毛球的细胞相延续。毛球的上皮细胞为幼稚细胞,称毛母质(hair matrix)。这些细胞不断分裂增生,向上移动,逐渐分化为毛根和上皮根鞘的细胞。毛的色素由分布在毛母质细胞间的黑色素细胞生成,然后将色素输入新生的毛根上皮细胞中。

毛和毛囊斜长在皮肤内,在它们与皮肤表面呈钝角的一侧,有一束斜行平滑肌,一端附着在毛囊上,另一端与真皮乳头层的结缔组织相连(图 11-8),称立毛肌(arrector pili muscle)。立毛肌受交感神经支配,收缩时可使毛竖起,并可帮助皮脂腺排出分泌物。

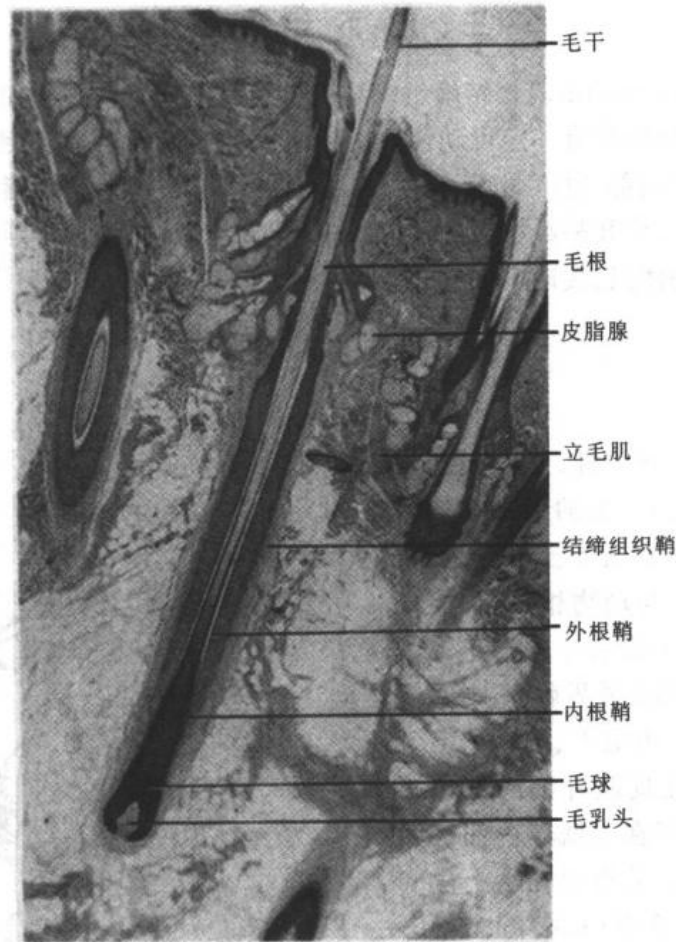


图 11-9 人头皮光镜像(低倍) HE

2. 毛的生长和更新 毛有一定的生长周期,身体各部位毛的生长周期长短不等。生长期的毛囊长,毛球和毛乳头也大。此时毛母质细胞分裂活跃,使毛生长。由生长期转入退化期,即为换毛的开始。此时毛囊变短、毛球和毛乳头萎缩变小、毛母质细胞停止分裂并发生角化、毛与毛球和毛囊连接不牢,故毛易脱落。在下一个周期开始时,毛囊底端形成新的毛球和毛乳头,开始生长新毛。新毛长入原有的毛囊内,将旧毛推出,新毛伸到皮肤外面。

(二) 皮脂腺

皮脂腺(sebaceous gland)多位于毛囊和立毛肌之间,为泡状腺,由一个或几个腺泡与一个共同的短导管构成(图 11-10)。导管为复层扁平上皮,大多开口于毛囊上段,也有的直接开口于皮肤表面。腺泡周边为一层较小的幼稚细胞,称基细胞。细胞核染色浅,胞质嗜碱性。基细胞具有很强的增殖能力,可不断生成新的腺细胞。新生的腺细胞体积增大,并向腺泡中心移动,胞质中形成越来越多的小脂滴。腺细胞成熟时,大多位于腺泡中央,胞体呈多边形,胞质内充满脂滴和溶酶体,细胞核固缩,细胞器消失。最后,由于溶酶体的作用,腺细胞解体,连同脂滴一起排出,即为皮脂(sebum)。皮脂有润滑皮肤,保护毛发的作用。此外,皮脂在皮肤表面形成脂质膜,有抑菌作用。皮脂腺的发育和分泌受性激素调节,青春期分泌活跃。

(三) 汗腺

汗腺(sweat gland)为单曲管状腺,可分外泌汗腺和顶泌汗腺两种。

1. 外泌汗腺 外泌汗腺(eccrine sweat gland)又称局泌汗腺,即通常所谓的小汗腺。外泌汗腺遍布全身大部分皮肤中,手掌、足底和腋窝处最多。由分泌部和导管组成。分泌部位于真皮深层和皮下组织中,盘曲成团,为较粗的管,管腔较小,由单层锥体形、立方或矮柱状细胞组成, H-E 染色标本上能见到明暗两种细胞。明细胞(clear cell)较大,顶部窄、底部宽,底部附着于基底膜上。在腺细胞与基膜之间,有肌上皮细胞(myoepithelial cell),其收缩能帮助排出分泌物。明细胞核圆形,位于细胞基底部,胞质弱嗜酸性。暗细胞(dark cell)较小,夹在明细胞之间,顶部宽,占据了腺腔的大部分,底部较窄,核近腔面,胞质弱嗜酸性。明细胞是主要的汗液分泌细胞,暗细胞分泌粘蛋白。汗腺的导管较细,由两层小立方形细胞组成,胞质嗜酸性、深色(图 11-11)。导管由真皮深层上行,进入表皮,呈螺旋形上升,直接开口于皮肤表面的汗孔。

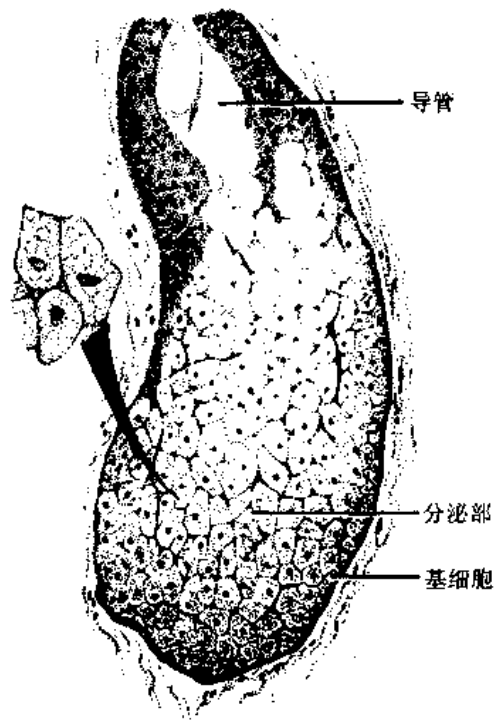


图 11-10 皮脂腺左侧示腺细胞(高倍)

腺细胞分泌的汗液除含大量水分外,还含钠、钾、氯、乳酸盐及尿素。导管能吸收分泌物中的一部分钠和氯。汗液分泌是身体散热的主要方式,对调节体温起重要作用。

2. 顶泌汗腺 顶泌汗腺(apocrine sweat gland)又称大汗腺。主要分布在腋窝、乳晕、肛门及会阴等处。这种腺的分泌部管径粗、管腔大、也盘曲成团(图 10-8)。腺细胞由一层扁平、立方或矮柱状细胞围成,胞质色浅,嗜酸性。腺细胞与基膜之间也有肌上皮细胞。电镜可见腺细胞胞质内有许多分泌颗粒和溶酶体。导管细而直,由两层上皮细胞组成,开口于毛囊上段。分泌物为较粘稠的乳状液,含蛋白质,碳水化合物和脂类,分泌物被细菌分解后产生特别的气味。分泌过盛而致气味过浓时,则发生狐臭。腺体分泌活动受性激素影响,青春期分泌较旺盛。

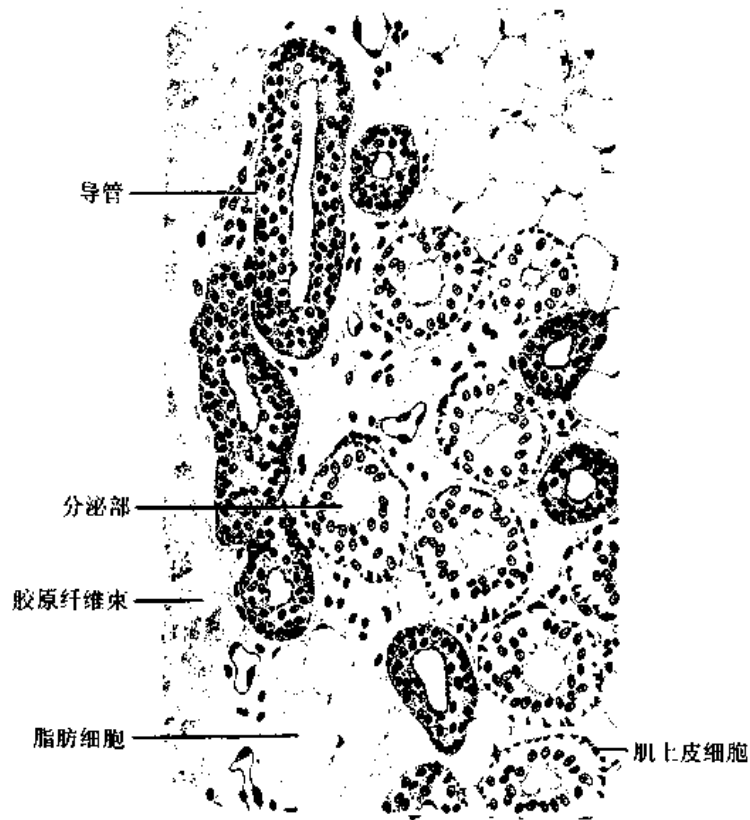


图 11-11 外泌汗腺

(四) 指(趾)甲

指(趾)甲(nail)为指(趾)端背面的硬角质板。由以下几部分组成:甲体(nail body)是甲的外露部分,为坚硬透明的长方形角质板(图 11-12),由多层连接牢固的角化细胞构

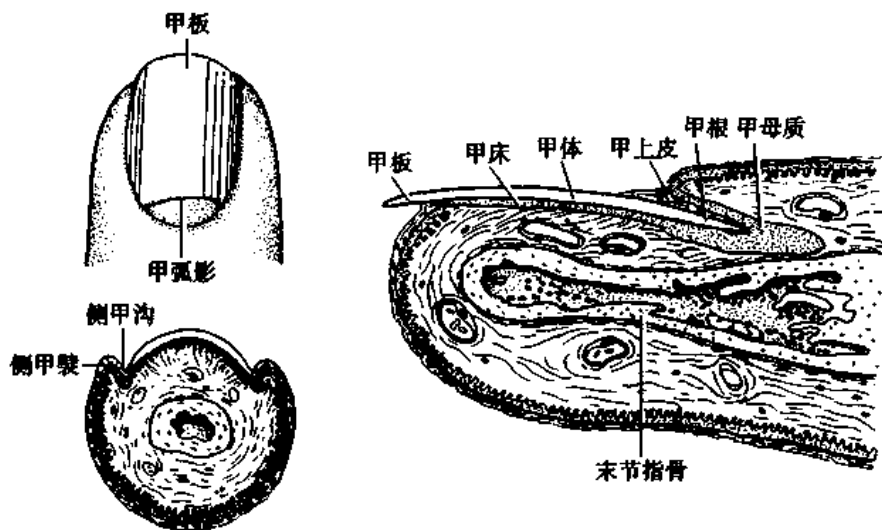


图 11-12 指甲正面、纵切(右)及横切面(左下)

成,细胞内充满角蛋白丝。支持甲体的皮肤为甲床(nail bed),由非角化的复层扁平上皮和

真皮组成,真皮内富含血管,并有特别的动-静脉吻合,称血管球(glomus, glomus body)。甲体的近侧埋于皮内的部分称甲根(nail root),甲根周围为复层扁平上皮,其基底层细胞分裂活跃,称甲母质(nail matrix),是甲的生长区。甲母质细胞分裂增生,不断向指(趾)的远端移动,角化后构成甲体的细胞。甲体两侧和近侧的皮肤为甲襞(nail fold)。甲襞与甲体之间的沟为甲沟(nail groove)。甲对指(趾)末节起保护作用。甲床真皮中有丰富的感觉神经末梢。故指甲能感受精细触觉。

五、皮肤的再生

正常情况下皮肤表皮、真皮和皮肤附属器不断更新,这都是皮肤的生理性再生。皮肤受到损伤后的再生和修复,称为补偿性再生。补偿性再生和修复的时间,因损伤的面积和深度不同而异。小面积损伤,数天即可愈合,不留瘢痕。较大而深的损伤,其再生过程是:损伤处发生凝血,单核细胞进入创伤组织中发育成巨噬细胞。巨噬细胞清除损坏组织,并释放趋化物质吸引成纤维细胞和内皮细胞至创伤部位,成纤维细胞活跃的产生纤维和基质,填充缺损的空间;毛细血管长入新生成的基质内,这种新生成的富含毛细血管的组织,称肉芽组织。这种组织作为一种供应营养的底物,使表皮细胞在其上面生长。创伤后几小时,伤口边缘正常的表皮基底细胞即可增殖,并向伤面迁移。残存的毛囊和汗腺上皮均可提供表皮再生的幼稚细胞,形成覆盖伤面的上皮小岛。新生的表皮基底细胞继续增生分化形成表皮其他各层细胞。表皮下的肉芽组织也渐由致密结缔组织替代。如创伤面积大,须进行植皮。

(郭崇洁)

专题讲座:组织工程皮肤

1998年5月,Apligraf——一种组织工程皮肤,被美国食品与药物管理局批准为生物医学用品。这是世界上第一种获得此类批准的含活人体细胞的商品。

一、烧伤与植皮

在各种皮肤的伤患中,最令人痛苦的莫过于烧伤(burn)。电影《夜半歌声》中的男主角、那位名噪一时的歌手,在被人用强酸烧伤后,面目瘢痕累累、清俊皆无,只好隐遁在那栋墟废的剧院里,打发幽灵般的日子。

在生产、生活和战争中,更多见的是火焰烧伤。在临床,烧伤被分为三级。Ⅰ级烧伤累及表皮基底层以上,因此依靠基底细胞的增殖,可以迅速修复损伤。Ⅱ级烧伤,表皮全层和真皮浅层受到破坏,只能由烧伤部位周围皮肤的基底细胞、真皮深层中残存的毛囊等附件上皮细胞增殖、融合,形成新的表皮。Ⅲ级烧伤使真皮深层也变性坏死,并且烧伤范围通常也较大,周围皮肤的修复作用十分有限。为了不使烧伤部位被结缔组织异常增生所形成的瘢痕覆盖,就需要进行植皮治疗。

植皮有三种:自体皮,同种异体皮(经消毒、冷冻保存的人尸体皮),异种皮(通常用小猪皮)。自体皮不会引起移植排斥反应,是最佳选择。取皮部位一般在非暴露的腿部或腹部;如取皮面积太大,在取皮后的伤口中央也要植上小片皮肤,才能使该部位完全修复。

头部也是理想的取皮部位,这里血管和毛囊极其丰富,取皮后修复快,可以多次取皮。然而,在大面积烧伤、或患者一般健康状况不良的情况,就只能用同种异体皮、甚至异种皮,它们具有保护创面不受细菌感染、防止体液丧失等作用。随着患者自身的血管长入异体或异种皮,淋巴细胞等免疫细胞很快便“外察诸异”,并开始组织进攻。一般异种皮于10天左右、异体皮于3~4周就在患者的细胞毒T细胞、抗体的攻击和作用下,逐渐溃烂、脱落。通常医生在植皮开始溃烂时,即将其去除,再植上自体皮或来自不同个体的异体或异种皮。显然,易于获取的自体皮是治疗严重烧伤的关键之一,而组织工程皮肤正是为了适应这一需要而研制的。

皮肤有表皮和真皮两层。早期的组织工程皮肤恰有表皮替代物和真皮替代物两种,尔后才培养出全层的皮肤。

二、培养表皮替代物

1975年,Rheinwald与Green发展了一种在体外培养表皮细胞的方法,其优点为能让表皮基底细胞迅速而大量地增殖,1cm²的表皮经一个月的培养后,所形成的细胞膜片足以覆盖一个人的全身。这一方法为组织工程皮肤的制备奠定了基础,以后经不断改良、发展,形成了较完整的技术。其主要步骤如下。

1. 分离表皮:将健康、新鲜的手术切取的人皮肤进行消毒处理,剪切为0.5~1cm²的小块;然后置于0.1%~0.25%胰蛋白酶溶液中较长时间孵育;使表皮与真皮的连接松散后,用镊子将表皮从真皮上揭下。

2. 分离表皮细胞:将表皮放入0.1%~0.25%胰蛋白酶溶液中,剪碎,37℃消化10~30分钟;然后用吸管吹打成细胞悬液,用80目不锈钢纱网或100μm孔径尼龙布过滤;离心,使细胞下沉,将上面液体去除,加入培养液。每平方厘米表皮可产生(2~3)×10⁶个表皮细胞,其中仅1%是具有增殖分裂能力的基底细胞。

3. 培养表皮细胞:在培养瓶底部需事先培养一层滋养细胞,这是该方法的特殊之处,也是聪明之处。滋养细胞为一种小鼠胚胎瘤的成纤维细胞株3T3,其分泌的生长因子和表面的蛋白,能有力促进表皮细胞的贴附与早期生长;但是在加入表皮细胞前,必须用γ射线照射,或用抗肿瘤药丝裂霉素C彻底摧毁3T3细胞的增殖能力,而不杀死细胞。培养液除含有一般的营养物质外,还有表皮生长因子、胰岛素、甲状腺素、霍乱毒素等,对表皮细胞具有很强的增殖刺激作用;霍乱毒素以及培养液中的低含钙量,可以抑制基底细胞向角化细胞方向分化。细胞在37℃培养箱内培养,隔日更换培养液。在培养过程中,不能增殖的表皮非基底细胞、可能混入的真皮细胞、3T3细胞都会逐渐消失。

当基底细胞在培养瓶壁生长成为完整的一层后,部分细胞便会脱离瓶壁,附着在基底细胞层表面,并出现分化。这种情况几乎是体内表皮中细胞分化的重演。为了获得大量的基底细胞,所以在细胞生长接近成层时,用胰蛋白酶短暂消化,形成细胞悬液,按1:5~10的比例将细胞接种到更多的培养瓶中进行培养。这一过程称为“传代”。

4. 培养表皮替代物:一般在培养三代后,便不再传代,细胞便会生长形成多层的表皮细胞膜片。在此时将膜片表面暴露于空气中培养,即所谓“气液界面培养”,那么,表层的细胞就能分化成角化细胞,膜片的细胞分层状态较为接近真实的表皮。此时用分离酶使

表皮膜片脱离培养皿底壁(最后一次传代不宜再用培养瓶了),然后用油纱布粘附膜片,转移贴敷到清洁的伤口创面上。当然,细胞来源于患者自身的表皮。

如果一切顺利,那么大约2周后揭开纱布,就可在创面看到一层淡乳白色、晶莹、半透明的薄膜——体外培养的表皮在体内成活了!以后表皮逐渐增厚,变为光滑的粉红色,不生毛发汗腺,也无色素沉着。做组织学检查,移植后4周,表皮下已有完整的基板;5个月,表皮形成乳头状结构向下方伸入;1年以后,表皮和“真皮”凹凸相嵌的结构才接近正常;而创面的结缔组织则需2~3年才能转变为类似真皮的纤维结构,出现少量弹性纤维。

表皮替代物的移植成功率远低于自体皮,并受制于创面。移植于刚去除已存活异体皮的清洁创面,成功率为40%~60%;于烧伤去痂后的创面,不超过20%;而于整形外科的新鲜清洁的创面,则可超过90%。

三、培养真皮替代物

20世纪80年代,美国 Integra Lifescience 公司研制出一种商标为 Integra 的人工皮。其内层由牛胶原和鲨鱼软骨的硫酸软骨素复合构成,有大量直径70~200 μm 的孔穴;外层为非薄的多聚硅胶膜,具有和表皮类似的通透性。人工皮移植后2~3周,患者的成纤维细胞及血管长入孔穴,成纤维细胞可以产生细胞外基质成分,而原有牛胶原等被分解;此时,去除硅胶膜,植上自体的薄层表皮皮片或培养的表皮细胞膜片,都可能成活。这种人工皮的缺点是移植后降解速度过快,创面边缘易形成瘢痕。

但是,既然这种人工皮在移植后成纤维细胞可以长入,那么在体外,成纤维细胞是否也可以在其中生长呢?实验表明可以。将真皮成纤维细胞与胶原(或胶原加糖氨多糖)混合,形成凝固态的薄层,然后再加入培养液进行培养,这种方法称为三维培养。成纤维细胞在立体的空间中不仅可以繁殖,还可以分泌胶原等蛋白质,形成胶原纤维等细胞外基质成分(在普通的平面培养,这些分泌物都溶入了培养液中)。这样,由成纤维细胞及其产生的细胞外基质、以及原始胶原(通常用牛胶原)构成的片状结构,即形成了真皮替代物。人异体成纤维细胞和牛胶原的抗原性很低(关于抗原性的高低问题,请留待免疫学学习),在绝大部分人都不会引起明显的移植排斥反应。

四、尚不完美的结合

读到这里,读者肯定会猜到下一步将发生什么事情:在培养的真皮替代物上播种表皮细胞,继续培养,形成完整的皮肤替代物。正是如此。目前,成纤维细胞多采自人新生儿包皮,具有极强的繁殖能力,可冷冻保存,随时取出使用;细胞除产生胶原等细胞外基质成分外,还分泌多种细胞生长因子,既可刺激表皮细胞生长,又可在移植后促进血管内皮细胞增殖、长入。

这样,真皮替代物代替了小鼠3T3细胞,在其上表皮细胞可以迅速增殖生长成层,然后经气液界面培养,产生角化层。在真皮和表皮替代物之间,可形成基膜,但不出现真皮乳头样的结构。和表皮膜片相比,这种组织工程皮肤厚度增加,具有较强的韧性,便于移植操作。移植后,由于其真皮替代物含有的“组织液”能营养表皮细胞,且真皮成分能较快与患者创面组织融合,故成活率提高,创面痊愈速度增快。当然,组织工程皮肤的移植成

功率及效果(色泽、附属器、弹性等)仍不能和自体皮相媲美,然而,它毕竟是人类首次制造出的活的仿自身器官,并开辟了用培养的人体器官进行临床治疗的崭新领域。

参 考 文 献

1. 谭谦,等. 皮肤培养研究进展. 国外医学(生物医学工程分册). 2000, 23: 160-164
2. Parenteau N, et al: 最先面世的组织工程产品——皮肤. 科学(中文版), 1999, (7): 20-22
3. Sheridan RL, et al: Skin substitutes in burns. Burns, 1999, 25: 97-103
4. Stark H-J, et al: Organotypic keratinocyte cocultures in defined medium with regular epidermal morphogenesis and differentiation. J Invest Dermatol, 1999, 112: 681-691

(邹仲之)

第十二章 内分泌系统

内分泌系统(endocrine system)是机体的重要调节系统,它与神经系统、免疫系统相互调节,共同维持机体的正常状态。内分泌系统由内分泌腺和分布于其他器官内的内分泌细胞组成。内分泌腺的结构特点是:腺细胞排列成索状、网状、团状或围成滤泡状,无排放分泌物的导管,毛细血管丰富。内分泌细胞的分泌物称激素(hormone)。大多数内分泌细胞分泌的激素通过血液循环运抵远处并作用于特定细胞,少部分内分泌细胞的分泌物可直接作用于邻近的细胞,称此为旁分泌(paracrine)。

内分泌细胞分泌的激素,按其化学性质分为含氮激素(包括氨基酸衍生物、胺类、肽类和蛋白质类激素)和类固醇激素两大类。分泌含氮激素细胞的超微结构特点是:胞质内含有与合成激素有关的粗面内质网和高尔基复合体,及膜被的分泌颗粒等。分泌类固醇激素细胞的超微结构特点是:胞质内含有丰富的参与合成类固醇激素的滑面内质网,线粒体较多,其嵴多呈管状,并含有较多的脂滴,其中胆固醇等为合成激素的原料。

激素所作用的器官和细胞,称为该激素的靶器官(target organ)或靶细胞(target cell)。靶细胞具有与相应激素相结合的受体,受体与相应激素结合后产生效应。含氮激素受体位于靶细胞的质膜上,而类固醇激素受体一般在靶细胞的胞质内。

一、甲状腺

甲状腺(thyroid gland)分左、右两叶,中间以峡部相连。成人甲状腺平均重约25g,女性的甲状腺略重并在月经期与妊娠期略增大。甲状腺表面包有薄层结缔组织被膜。结缔组织伸入腺实质,将其分成许多大小不等的小叶,甲状腺实质由大量的滤泡组成(图12-1)。

(一) 滤泡

滤泡(follicle)大小不等,直径0.02~0.9mm,呈圆形、椭圆形或不规则形。滤泡由单层立方滤泡上皮细胞(follicular epithelial cell)围成,滤泡腔内充满透明的胶质(colloid)。滤泡上皮细胞形态随功能状态不同而变化。在功能活跃时,细胞增高呈低柱状,腔内胶质减少;反之,细胞变矮呈扁平状,腔内胶质增多。胶质是滤泡上皮细胞的分泌物,是一种糖蛋白,经碘化,称碘化的甲状腺球蛋白。

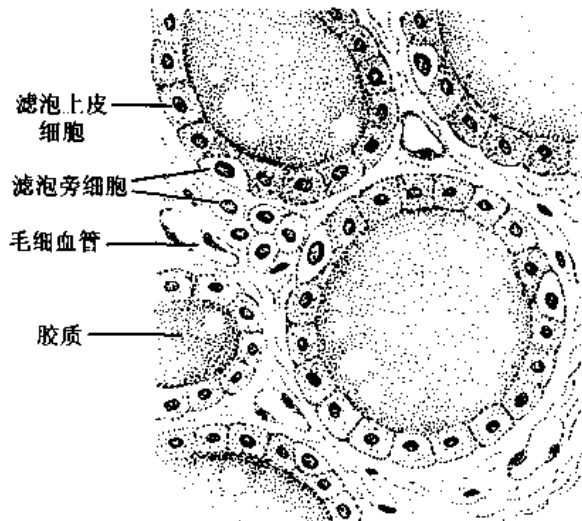


图12-1 甲状腺

白,在切片上呈均质状,嗜酸性。胶质的边缘常存在空泡,有人认为是滤泡上皮细胞吞饮胶质滴所致(图 12-1)。

电镜下,滤泡上皮细胞游离面有微绒毛,胞质内有较发达的粗面内质网和较多的线粒体,溶酶体散在于胞质内,高尔基复合体位于核上区。细胞顶部胞质内有电子密度中等、体积较小的分泌颗粒,还有从滤泡腔摄入的低电子密度的胶质小泡(直径约 $1\mu\text{m}$)。滤泡上皮基底面有完整的基板,邻近的结缔组织内富含孔毛细血管和毛细淋巴管(图 12-2)。

甲状腺滤泡上皮细胞合成和分泌甲状腺激素(thyroid hormone)。甲状腺激素的形成要经过合成、碘化、贮存、重吸收、分解和释放等过程。滤泡上皮细胞从血中摄取氨基酸,在粗面内质网合成甲状腺球蛋白的前体,继而在高尔基复合体加糖并浓缩形成分泌颗粒,再以胞吐方式排放到滤泡腔内。滤泡上皮细胞从血中摄取 I^- ,并在过氧化物酶的作用下将其活化后排入滤泡腔,在滤泡上皮细胞的微绒毛与滤泡腔交界处与甲状腺球蛋白结合成碘化的甲状腺球蛋白贮存于腔内。在腺垂体促甲状腺激素细胞分泌的促甲状腺激素作用下,滤泡上皮细胞以胞吞方式将滤泡腔内的碘化甲状腺球蛋白吸收入胞质,成为胶质小泡。胶质小泡与溶酶体融合,溶酶体的蛋白水解酶将碘化的甲状腺球蛋白水解为四碘甲状腺原氨酸(T_4)和少量三碘甲状腺原氨酸(T_3)。 T_3 和 T_4 即甲状腺素(thyroxine)经细胞基部释放入毛细血管内(图 12-2)滤泡上皮细胞的上述合成和分泌甲状腺素的过程都受着腺垂体分泌的促甲状腺激素的调节,同时有实验发现,有交感神经终末和肽能神经终末与滤泡上皮细胞相接触,故细胞的分泌活动也受神经调节。

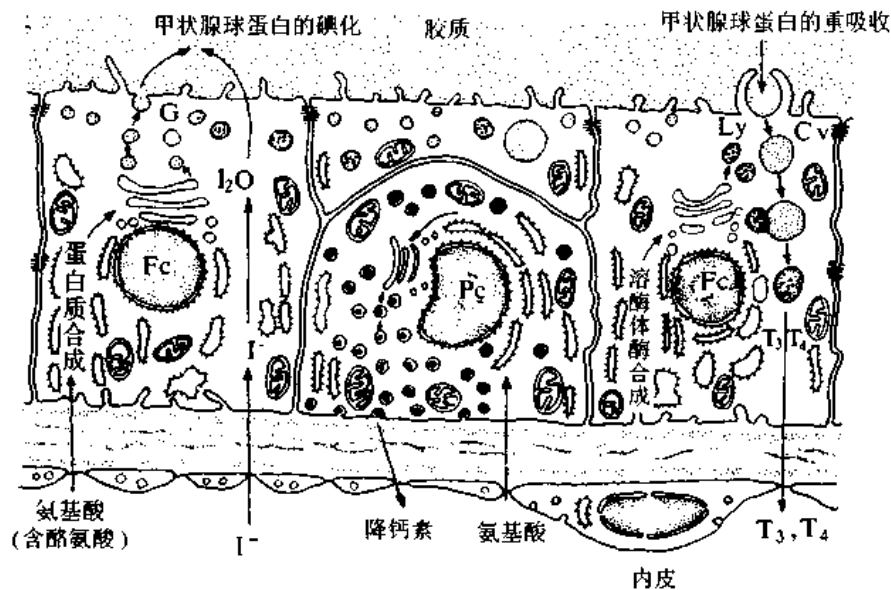


图 12-2 甲状腺滤泡上皮细胞(Fc)和滤泡旁细胞(Pc)超微结构及激素合成与分泌模式图
G分泌颗粒,Cv胶质小泡,Ly溶酶体

T_3 和 T_4 作用于机体的多种细胞,其主要功能是促进机体的新陈代谢,提高神经兴奋性,促进生长发育;尤对婴幼儿的骨骼发育和中枢神经系统发育影响很大。胎儿和婴幼儿甲状腺功能低下时,身材矮小,脑发育障碍,形成呆小症。成人甲状腺功能低下则引起新

陈代谢率降低、毛发稀少、精神呆滞、发生粘液性水肿等。甲状腺功能亢进时,新陈代谢率增高,可导致突眼性甲状腺肿。近年研究发现,在生理情况下,滤泡上皮细胞能分泌少量免疫细胞因子,如白介素 IL_6 和 IL_8 。

(二) 滤泡旁细胞

滤泡旁细胞(parafollicular cell)又称 C 细胞,位于滤泡之间和滤泡上皮细胞与基膜之间(图 12-1)。细胞稍大,在 HE 染色标本上胞质着色略淡,银染法可见胞质内有嗜银颗粒。滤泡旁细胞胞质内有细小的分泌颗粒,细胞以胞吐方式释放颗粒内的降钙素(图 12-2)。降钙素(calcitonin)是一种多肽,能促进成骨细胞的活动,使骨盐沉着于类骨质,并抑制胃肠道和肾小管吸收 Ca^{2+} ,从而使血钙下降。近 10 年研究发现,甲状腺滤泡旁细胞还合成和分泌降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP),CGRP 主要是在神经系统内产生,参与机体多种调节机制,能使心肌收缩力增强,并对小血管有强的扩张作用。此外,滤泡旁细胞的分泌颗粒内尚含有生长抑素(somatostatin)。

二、甲状旁腺

甲状旁腺(parathyroid gland)一般有上下两对,位于甲状腺左右叶的背面。腺表面包有薄层结缔组织被膜,实质内腺细胞排列成索团状,间质中,富含孔毛细血管及少量结缔组织,还可见散在的脂肪细胞并随年龄增长而增多。腺细胞有主细胞和嗜酸性粒细胞两种(图 12-3)。

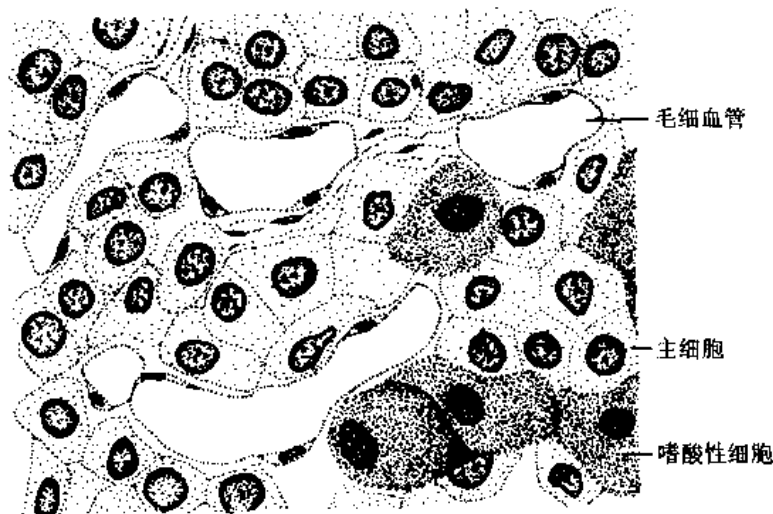


图 12-3 甲状旁腺

(一) 主细胞

主细胞(chief cell)呈圆形或多边形、核圆,位于细胞中央,HE 染色标本中胞质着色浅。电镜下,胞质内含粗面内质网较多,高尔基复合体较发达,并有膜被分泌颗粒,还有一些糖原和脂滴(图 12-4)。主细胞是腺实质的主要细胞成分,它合成和分泌甲状旁腺激素(parathyroid hormone)。甲状旁腺激素是肽类激素,主要作用于骨细胞和破骨细胞,使骨盐溶解,并能促进肠及肾小管吸收钙,从而使血钙升高。在甲状旁腺激素和降钙素的共同调节下,维持血钙的稳定。

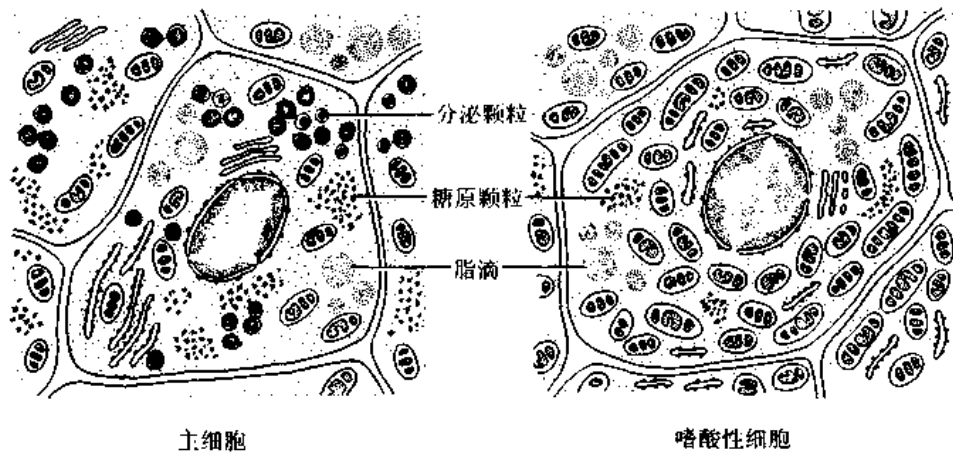


图 12-4 甲状旁腺主细胞及嗜酸性细胞超微结构模式图

(二) 嗜酸性粒细胞

7~10岁时,人甲状旁腺内才开始出现嗜酸性粒细胞(oxophil cell),此后随年龄增长而增多。细胞多成群存在于主细胞之间。嗜酸性粒细胞比主细胞大,核较小,染色较深,胞质内含密集的嗜酸性颗粒,故呈强嗜酸性。电镜下,嗜酸性颗粒乃是线粒体,其他细胞器均不发达,糖原和脂滴也少,且无分泌颗粒(图 12-4)。此细胞的功能意义还不明确。

三、肾 上 腺

肾上腺(adrenal gland)位于肾的上方,右侧肾上腺呈扁平三角形,左侧呈半月形。成人的每侧肾上腺重4~5g。肾上腺表面包以结缔组织被膜,少量结缔组织伴随血管和神经伸入腺实质内。肾上腺实质由周边的皮质和中央的髓质两部分构成,二者在发生、结构和功能上均不相同,皮质来自中胚层,髓质来自外胚层。

(一) 皮质

皮质约占肾上腺体积的80%~90%,根据皮质细胞的形态结构和排列等特征,可将皮质分为三个带,即球状带、束状带和网状带(图 12-5)。

1. 球状带 球状带(zona glomerulosa)位于被膜下方,较薄,占皮质总体积的15%。细胞排列呈球状团块,细胞较小,呈矮柱状或锥形,核小染色深,胞质较少,内含少量脂滴。细胞团之间为窦状毛细血管和少量结缔组织(图 12-5)。球状带细胞分泌盐皮质激素(mineralocorticoid)。如醛固酮(aldosterone),能促进肾远曲小管和集合小管重吸收 Na^+ 及排出 K^+ ,同时也刺激胃粘膜、唾液腺和汗腺吸收 Na^+ ,从而使血 Na^+ 浓度升高, K^+ 浓度降低,维持血容量。盐皮质激素的产生受肾素-血管紧张素系统的影响,肾球旁细胞分泌的肾素(renin)可使血浆中的血管紧张素原(angiotensinogen)变成血管紧张素(angiotensin),后者可刺激球状带细胞分泌盐皮质激素。

2. 束状带 束状带(zona fasciculata)是皮质中最厚的部分,占皮质总体积的78%。在人和大多数动物,束状带细胞比皮质其他两带的细胞大,细胞呈多边形,排列成单行或双行细胞索,索间为窦状毛细血管和少量结缔组织。束状带细胞核圆,较大,着色浅。胞质内含有大量的脂滴,在HE染色标本中,脂滴被溶解,故胞质染色浅而呈空泡状(图 12-5)。

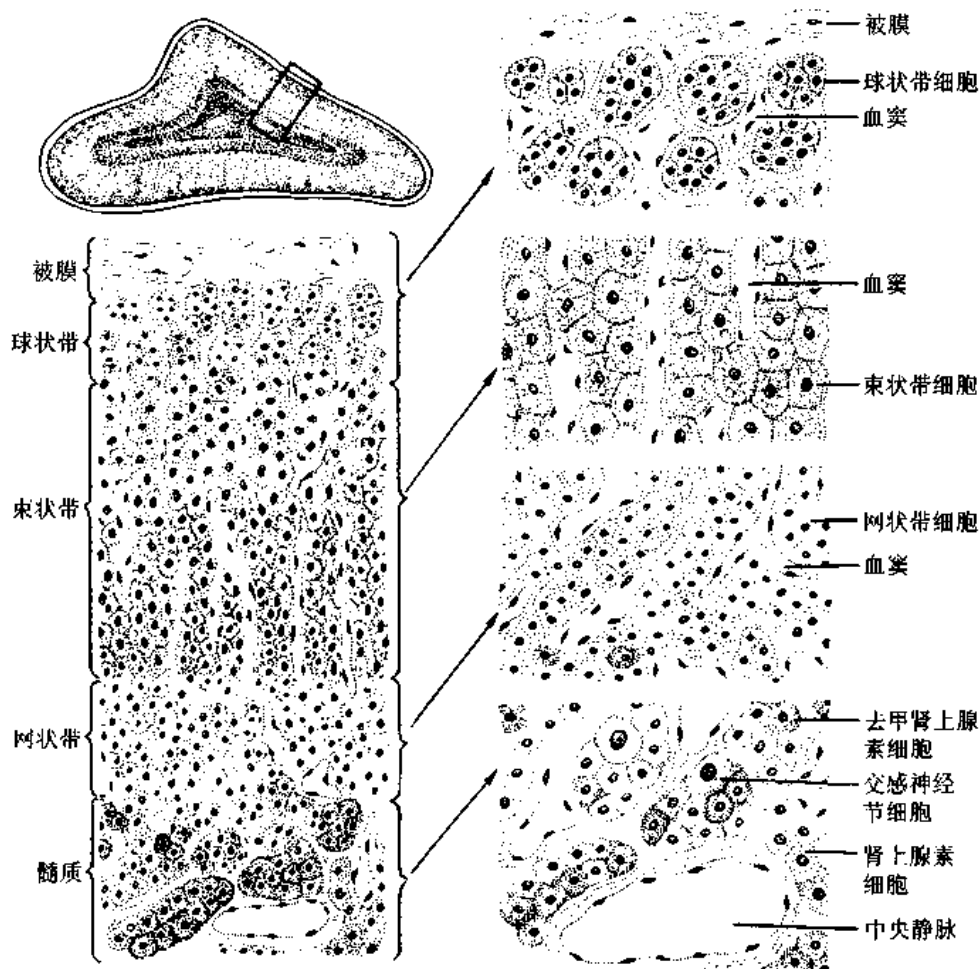


图 12-5 肾上腺

束状带细胞分泌糖皮质激素 (glucocorticoid), 主要为皮质醇 (cortisol) 和皮质酮 (corticosterone), 可促使蛋白质及脂肪分解并转变成糖 (糖异生), 并有降低免疫反应及炎症反应等作用。束状带细胞受腺垂体细胞分泌的促肾上腺皮质激素 (ACTH) 的调控。

3. 网状带 网状带 (zona reticularis) 位于皮质的最内层, 紧靠髓质, 占皮质总体积的 7%, 细胞素相互吻合成网, 网间为窦状毛细血管和少量结缔组织。网状带细胞较束状带细胞小, 胞核也小, 着色较深, 胞质内含较多脂褐素和少量脂滴, 因而染色较束状带深 (图 12-5)。网状带细胞主要分泌雄激素, 也分泌少量糖皮质激素, 故也受促肾上腺皮质激素的调节。另外, 网状带和束状带可能还分泌少量雌激素。

肾上腺皮质细胞分泌的激素均属类固醇, 都具有分泌类固醇激素细胞的超微结构特点, 如肾上腺皮质细胞, 特别是束状带细胞胞质内含有丰富的滑面内质网和脂滴, 线粒体嵴多呈小管状或小泡状 (图 12-6)。

(二) 髓质

位于肾上腺的中央, 髓质主要由排列成索或团的髓质细胞组成, 细胞间为窦状毛细血管和少量结缔组织。髓质细胞较大, 呈多边形, 如用含铬盐的固定液固定标本, 细胞胞质内呈现出黄褐色的嗜铬颗粒, 故髓质细胞又称为嗜铬细胞 (chromaffin cell)。另外, 髓质

内还有少量交感神经节细胞,胞体较大,散在地分布于髓质内(图 12-5)。

电镜下,根据胞质内所含颗粒的不同,髓质细胞可分为两种。一种为肾上腺素细胞,颗粒核芯电子密度低,颗粒内含肾上腺素(adrenaline),此种细胞数量多,约占人肾上腺髓质细胞的 80% 以上(图 12-7)。另一种为去甲肾上腺素细胞,颗粒核芯电子密度高,颗粒内含去甲肾上腺素(noradrenaline)。肾上腺素和去甲肾上腺素均为儿茶酚胺类物质。此外,髓质细胞还合成和释放一些多肽,如甘丙肽(galanin)、神经肽 Y(NPY)和脑啡肽(enkephalin)。髓质细胞受交感神经调控,交感神经节前纤维兴奋时,纤维末梢释放乙酰胆碱作用于髓质细胞,引起髓质细胞分泌颗粒释放肾上腺素或去甲肾上腺素。肾上腺素使心率加快,心脏和骨骼肌的血管扩张;去甲肾上腺素使血压增高,心脏、脑和骨骼肌内的血流加速。

(三) 肾上腺的血管分布

肾上腺动脉进入被膜后,大部分分支进入皮质,形成窦状毛细血管网,并与髓质毛细血管通连。少数小动脉分支穿过皮质直接进入髓质,形成窦状毛细血管。髓质内的小静脉汇合成一条中央静脉,经肾上腺静脉出肾上腺(图 12-8)。由此可见,肾上腺的大部分血液是经过皮质到达髓质的,血液中含有皮质激素,其中的糖皮质激素可增强肾上腺素细胞内 N-甲基转移酶的活性,使去甲肾上腺素甲基化为肾上腺素。所以,肾上腺皮质对髓质细胞的激素生成有很大的影响。

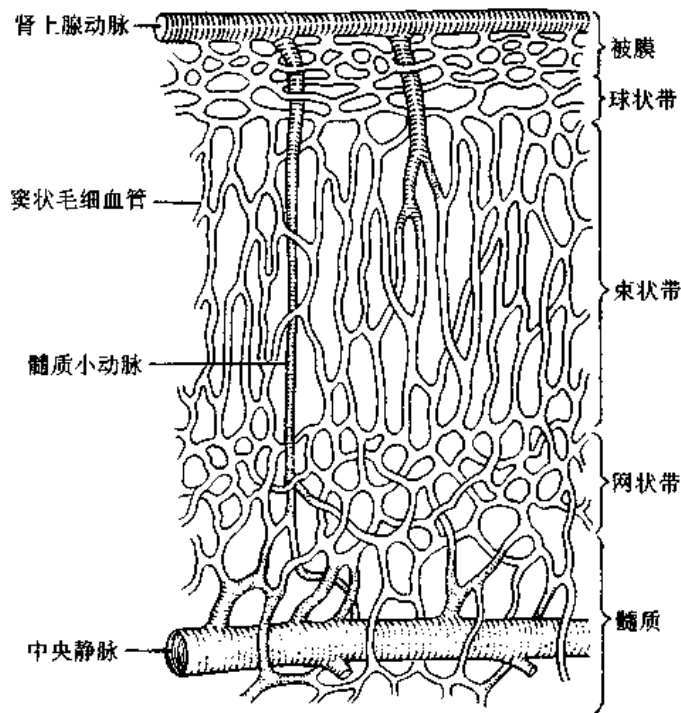


图 12-8 肾上腺的血管分布

四、垂 体

垂体(hypophysis)位于蝶鞍垂体窝内,体积约 $0.5\text{cm} \times 1\text{cm} \times 1\text{cm}$,重约 0.5g,为一卵

圆形小体,表面包以结缔组织被膜。垂体由腺垂体(adenohypophysis)和神经垂体(neurohypophysis)两部分组成。腺垂体来自胚胎口凹的外胚层上皮,神经垂体由间脑底部的神经外胚层向腹侧突出的神经垂体芽(neurohypophyseal bud)发育而成。神经垂体分为神经部和漏斗两部分,漏斗与下丘脑相连。腺垂体分为远侧部、中间部及结节部三部分,远侧部最大,中间部位于远侧部和神经部之间,结节部围在漏斗周围(图 12-9)。远侧部又称前叶,神经部和中间部合称后叶。

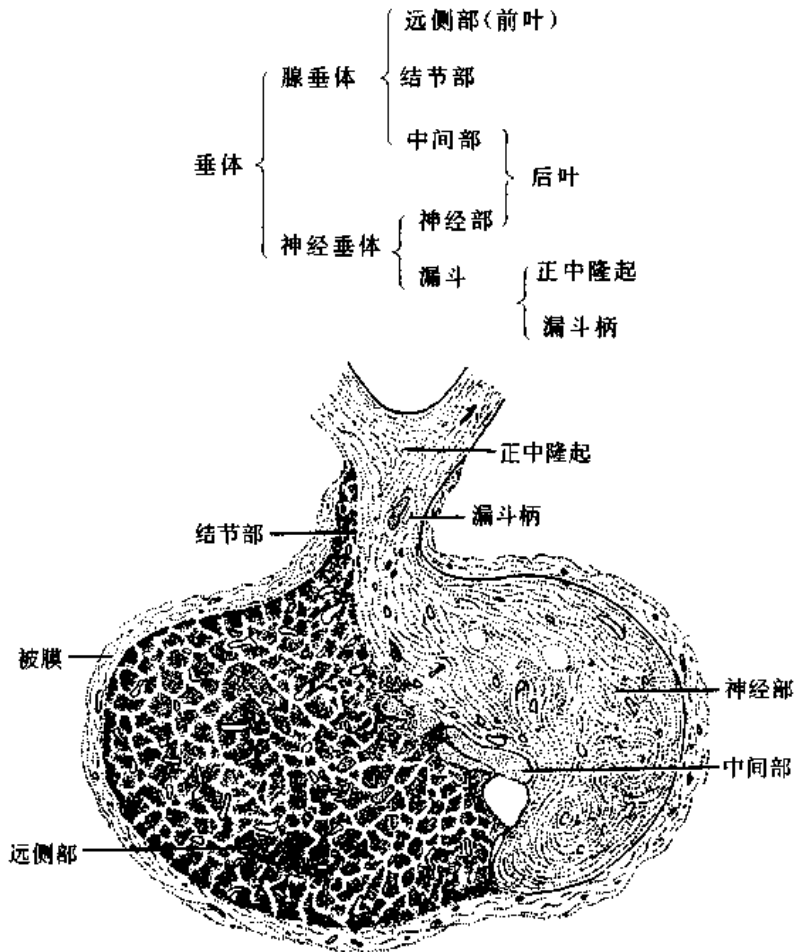


图 12-9 垂体(矢状切面)

(一) 腺垂体

1. 远侧部 远侧部(pars distalis)即垂体前叶,其腺细胞排列成团索状,少数围成小滤泡,细胞间具有丰富的窦状毛细血管和少量结缔组织。在 HE 染色标本中,依据腺细胞着色的差异,可将其分为嗜色细胞和嫌色细胞两大类,嗜色细胞(chromophil cell)又分为嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞两种(图 12-10)。应用电镜免疫细胞化学技术,可观察到各种腺细胞均具有分泌蛋白质类激素细胞的结构特点,而各类腺细胞胞质内颗粒的形态结构、数量及所含激素的性质存在差异,可以此区分各种分泌不同激素的细胞,并以所分泌的激素来命名。

(1)嗜酸性粒细胞:数量较多,约占远侧部腺细胞总数的 40%,细胞呈圆形或卵圆形,

胞质内含粗大的嗜酸性颗粒(图 12-10)。嗜酸性粒细胞有两种:①生长激素细胞(somatotroph, STH cell),数量较多,电镜下见胞质内含大量电子密度高的分泌颗粒(图 11-11)。此细胞合成和释放的生长激素(growth hormone, GH;或 somatotropin)能促进体内多种代谢过程,尤能刺激软骨生长,使骨增长。在幼年时期,生长激素分泌不足可致垂体侏儒症,分泌过多引起巨人症,成人则发生肢端肥大症。②催乳激素细胞(mammotroph, prolactin cell),男女两性的垂体均有此种细胞,但在女性较多。在正常生理情况下,胞质内分泌颗粒较小;而在妊娠和哺乳期,分泌颗粒增大,颗粒呈椭圆形或不规则形(图 12-11),细胞数量也增多并增大。此细胞分泌的催乳激素(mammotropin 或 prolactin)能促进乳腺发育和乳汁分泌。

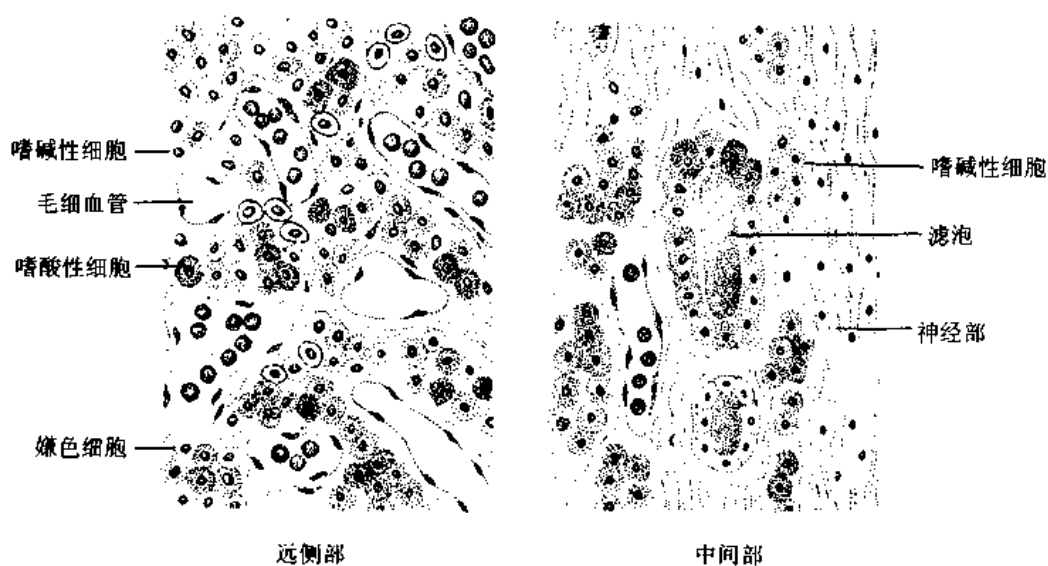


图 12-10 腺垂体远侧部及中间部

(2)嗜碱性粒细胞:数量较嗜酸性细胞少,约占远侧部腺细胞总数的10%。细胞呈椭圆形或多边形,胞质内含有嗜碱性颗粒(图 12-10)。颗粒内含糖蛋白类激素,PAS反应呈阳性。嗜碱性粒细胞分三种:①促甲状腺激素细胞(thyrotroph, TSH cell),呈多角形,颗粒较小,多分布在胞质边缘(图 12-11)。此细胞分泌的促甲状腺激素(thyrotropin 或 thyroid stimulating hormone, TSH)能促进甲状腺滤泡的增生和甲状腺激素的合成和释放。②促性腺激素细胞(gonadotroph),细胞大,呈圆形或椭圆形,胞质内颗粒大小中等(图 12-11)。该细胞分泌卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)和黄体生成素(luteinizing hormone, LH)。近年来学者们应用过氧化物酶标记抗体法和电镜免疫细胞化学技术,发现上述两种激素共同存在于同一细胞的分泌颗粒内。卵泡刺激素在女性促进卵泡的发育,在男性则刺激生精小管的支持细胞合成雄激素结合蛋白,以促进精子的发生。黄体生成素在女性促进排卵和黄体形成,在男性则刺激睾丸间质细胞分泌雄激素,故又称间质细胞刺激素(interstitial cell stimulating hormone, ICSH)。③促肾上腺皮质激素细胞(corticotroph, ACTH cell),呈多角形,胞质内的分泌颗粒较大(图 12-11)。此细胞分泌促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropin, ACTH)和促脂素(lipotropin, lipotrophic hormone, LPH),前者促进肾上腺皮质束状带分泌糖皮质激素,后者作用于脂肪细胞,使其产生脂肪

酸。

(3) 嫌色细胞(chromophobe cell), 细胞数量多, 约占远侧部腺细胞总数的 50%, 体积小, 呈圆形或多角形, 胞质少, 着色浅, 细胞界限不清楚(图 12-10)。电镜下, 部分嫌色细胞胞质内含少量分泌颗粒, 因此认为这些细胞可能是脱颗粒的嗜色细胞, 或是处于形成嗜色细胞的初期阶段。其余大多数嫌色细胞具有长的分支突起(图 12-11), 突起伸入腺细胞之间起支持作用。

2. 中间部 人垂体的中间部(pars intermedia)只占垂体的 2% 左右, 是一个退化的部分, 由嫌色细胞和嗜碱性粒细胞组成。另外, 还有一些大小不等的滤泡, 泡腔内含有胶质(图 12-10)。鱼类和两栖类的中间部能分泌黑素细胞刺激素(melanocyte stimulating hormone, MSH), MSH 是一种多肽激素, 可调节皮肤黑素细胞内的黑素合成。

3. 结节部 结节部(pars tuberalis)包围着神经垂体的漏斗柄, 在漏斗柄的前方较厚, 后方较薄或缺如。此部含丰富的纵行毛细血管, 腺细胞排列于血管之间, 细胞较小, 主要是嫌色细胞, 另有少数嗜酸性和嗜碱性粒细胞。此处的嗜碱性粒细胞分泌促性腺激素(FSH 和 LH)。

4. 腺垂体的血管分布 大脑基底动脉环发出的垂体上动脉从结节部上端进入神经垂体的漏斗, 在该处形成毛细血管网, 称第一级毛细血管网。该毛细血管网下行到结节部汇集形成十余条垂体门微静脉, 并下行进入远侧部, 再度形成第二级毛细血管网。垂体门微静脉及其两端的毛细血管网共同构成垂体门脉系统(hypophyseal portal system)。远侧部的毛细血管最后汇集成小静脉注入垂体周围的静脉窦(图 12-12)。这是 30 年代确立的经典垂体血流模式“自上而下”的概念, 阐明了下丘脑控制垂体功能的基本机制。此后又通过新技术的应用和研究, 对垂体的血流模式提出了新见解, 认为远侧部的血液可逆向流入神经垂体的漏斗, 然后经毛细血管流入下丘脑; 也可流入神经部, 再逆向流入漏斗, 然后再循环到远侧部或下丘脑, 构成整个垂体血液在垂体内的循环流动。

5. 下丘脑与腺垂体的关系 下丘脑视上区和结节区(如弓状核等)的一些神经元具有内分泌功能, 称为神经内分泌细胞, 细胞的轴突伸至垂体漏斗。这些神经内分泌细胞合成的多种激素经轴突释放入漏斗处的第一级毛细血管网内, 继而经垂体门微静脉输至远侧部的第二级毛细血管网。这些激素分别调节远侧部各种腺细胞的分泌活动(图 12-12)。其中对腺细胞分泌起促进作用的激素, 称释放激素(releasing hormone, RH); 对腺细胞起抑制作用的激素, 则称为释放抑制激素(release inhibiting hormone, RIH)。目前已知的释放激素有: 生长激素释放激素(GRH)、催乳激素释放激素(PRH)、促甲状腺激素释放激素(TRH)、促性腺激素释放激素(GnRH)、促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)及黑素细胞刺激素释放激素(MSRH)等。释放抑制激素有: 生长激素释放抑制激素(或称生长抑素, SOM)、催乳激素释放抑制激素(PIH)和黑素细胞刺激素释放抑制激素(MSIH)等。由此可见, 下丘脑通过所产生的释放激素和释放抑制激素, 经垂体门脉系统, 调节腺垂体内各种细胞的分泌活动; 因而, 将此称为下丘脑腺垂体系。腺垂体产生的各种激素又可通过垂体血液环流, 到达下丘脑, 反馈影响其功能活动。

6. 腺垂体的神经支配 传统认为, 垂体前叶仅有少量自主神经纤维, 支配前叶内血管的舒缩; 而腺细胞的分泌活动则主要受下丘脑各种激素的调节, 无神经直接支配。近年

来,国外学者(Friedman 和 Payette 等)分别在大鼠、小鼠及蝙蝠垂体前叶发现 5-羟色胺神经纤维;我国学者(鞠躬等)采用光镜及电镜免疫组织化学技术,也发现人、猴、犬、大鼠垂体前叶有若干种肽能神经纤维分布,其中以 P 物质(SP)和降钙素基因相关肽(CGRP),免疫阳性神经纤维数量最多,并见其与多种腺细胞形成突触(图 12-13)。据此,鞠躬等提出了哺乳动物垂体前叶的神经-体液双重调节假说,对传统的垂体前叶的体液调节学说作了重要的补充。

前叶内肽能神经纤维的起源还不清楚,究竟是来自下丘脑或周围神经系统,还是两者兼有,尚未确定。

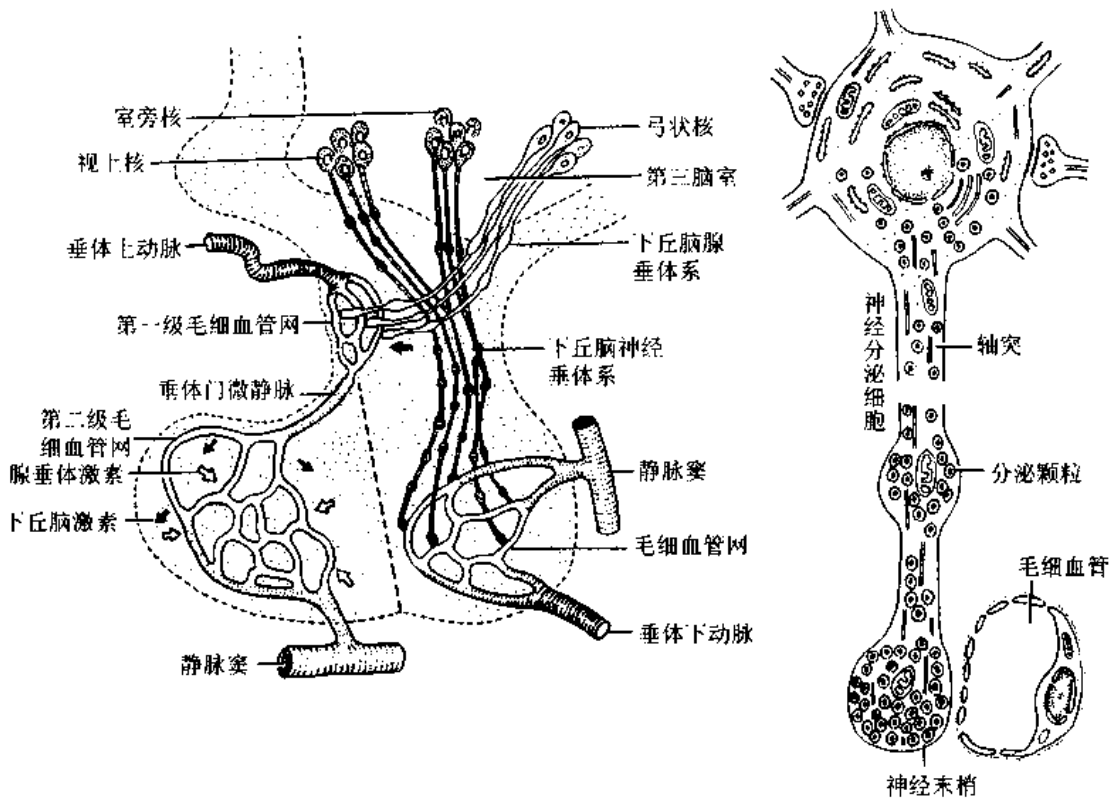


图 12-12 垂体的血管分布及其与下丘脑的关系

(二) 神经垂体及其与下丘脑的关系

神经垂体与下丘脑直接相连,二者是结构和功能的统一体。神经垂体主要由无髓神经纤维和神经胶质细胞组成,并含有较丰富的窦状毛细血管和少量网状纤维。下丘脑视上区的两个神经核团称视上核和室旁核,核团内含有大型神经内分泌细胞,其轴突经漏斗直抵神经部,是神经部无髓神经纤维的主要来源(图 12-12)。

视上核和室旁核的大型神经内分泌细胞除具有一般神经元的结构外,胞体内还含有许多膜被分泌颗粒,分泌颗粒沿细胞的轴突运输到神经部,轴突沿途呈串珠状膨大,膨大部(称膨体)内可见大量分泌颗粒聚集(图 12-12)。光镜下可见神经部内有大小不等的嗜酸性团块,称赫令小体(Herring body),是轴突内分泌颗粒大量聚集所成的结构(图 12-

14)。神经部内的胶质细胞又称垂体细胞(pituicyte),细胞的形状和大小不一。电镜下可见垂体细胞常分布在含分泌颗粒的无髓神经纤维周围,并有突起附于毛细血管壁上,故认为垂体细胞具有支持和营养神经纤维的作用。垂体细胞还可能分泌一些化学物质以调节神经纤维的活动和激素的释放。

视上核和室旁核的大型神经内分泌细胞能合成抗利尿素(antidiuretic hormone, ADH)和催产素(oxytocin)。抗利尿素的主要作用是促进肾远曲小管和集合小管重吸收水,使尿量减少;抗利尿素分泌若超过生理剂量,可导致小动脉平滑肌收缩,血压升高,故又称加压素(vasopressin)。催产素可引起子宫平滑肌收缩,并促进乳腺分泌。神经内分泌细胞胞体内形成的含加压素和催产素的分泌颗粒沿轴突运送到神经部贮存,进而释放入窦状毛细血管内(图 12-12)。因此,下丘脑与神经垂体是一个整体,两者之间的神经纤维构成下丘脑神经垂体束。

神经部的血管主要来自左、右颈内动脉发出的垂体下动脉,血管进入神经部分支成为窦状毛细血管网。部分毛细血管血液经垂体下静脉汇入海绵窦(图 12-12),部分毛细血管血液逆向流入漏斗,然后从漏斗再循环到远侧部或下丘脑。

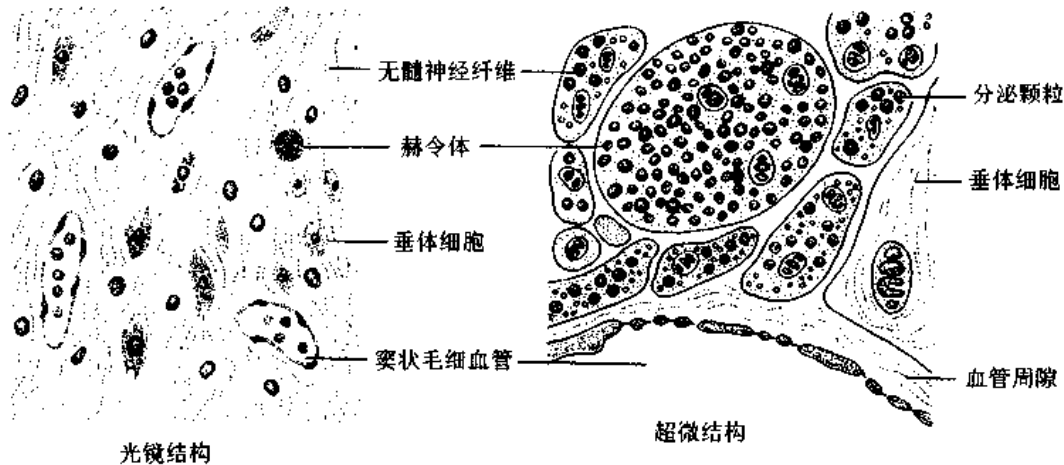


图 12-14 垂体神经部结构模式图

(三) 下丘脑和腺垂体与其他内分泌腺的相互关系

在正常状态下,各类激素的分泌量是相对稳定的。内分泌腺活动的稳定性,除受神经系统的调节控制外,某些内分泌腺之间的相互协调也起重要作用,其中下丘脑和腺垂体与其他几种内分泌腺之间的相互调节尤为重要。下丘脑的各种神经内分泌细胞分泌的释放激素或释放抑制激素调节腺垂体相应腺细胞的分泌活动,腺垂体分泌的各种激素又调节相应靶细胞的分泌和其他功能活动;另一方面,靶细胞的分泌物或某种物质(为血糖、血钙等)的浓度变化,反过来又可影响腺垂体和下丘脑的分泌活动。这种调节称为反馈性调节,通过正、负反馈调节以维持机体内环境的相对稳定和正常生理活动。例如,下丘脑的神经内分泌细胞分泌促甲状腺激素释放激素,促进腺垂体远侧部的促甲状腺激素细胞分泌促甲状腺激素,后者又促进甲状腺滤泡上皮细胞合成和分泌甲状腺激素。当血液中的甲状腺激素达到一定水平时,则引起负反馈作用,抑制下丘脑或腺垂体相应激素的分泌,这样又使甲状腺的分泌功能和血液中的甲状腺激素水平下降。当激素下降到一定水平

时,再以正反馈调节使激素分泌增多(图 12-15)。

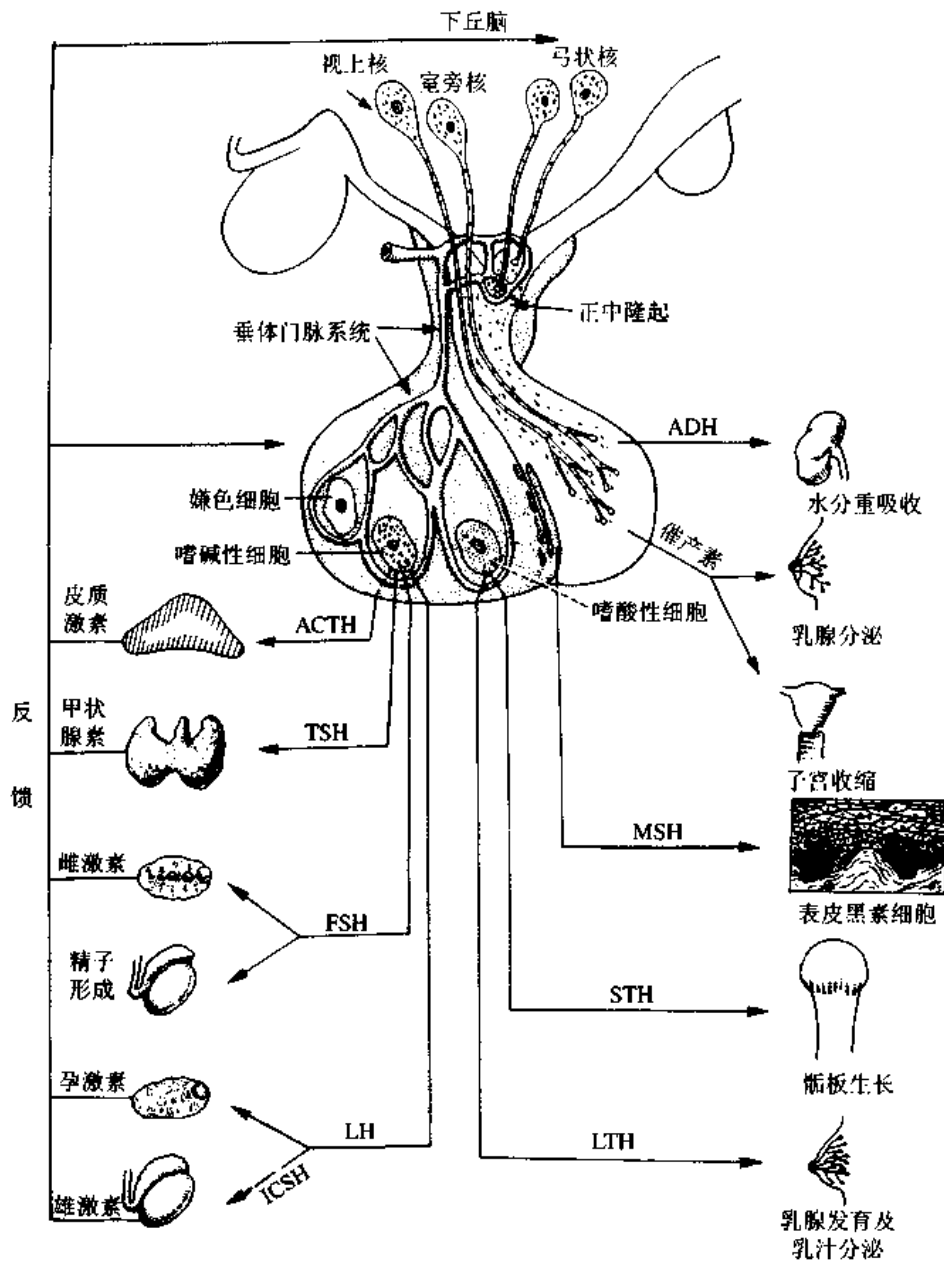


图 12-15 下丘脑与垂体的激素对靶器官作用示意图

五、松果体

松果体(pineal body)又称脑上腺,呈扁圆锥形,以细柄与间脑相连。松果体表面包以软脑膜,腺实质主要由松果体细胞、神经胶质细胞和无髓神经纤维等组成。

松果体细胞(pinealocyte)约占腺实质细胞总数的 90%,在 HE 染色切片中,胞体呈圆形或不规则形,核大,胞质少,弱嗜碱性。在银染色标本中,可见细胞具有突起,短而细的突起终止在邻近细胞之间,长而粗的突起多终止在血管周间隙(图 12-16)。电镜下,胞质

内线粒体和游离核糖体较多,高尔基复合体较发达;还常见小圆形分泌颗粒,颗粒内含有细胞合成的褪黑激素(melatonin)。此外,胞质内尚有一种称为突触带(synaptic ribbon)的结构,它由电子致密的杆状体和周围的许多小泡组成(图 12-17)。在哺乳动物,突触带多数分布于相邻松果体细胞相互接触处,或松果体细胞与细胞外间隙或脑脊液相接触的部位。因此,突触带可能与化学介质的运输和释放有关。此外,突触带的数目有昼夜节律变化,与褪黑激素产生的节律变化相平行,故突触带还可能参与调节褪黑激素的形成。

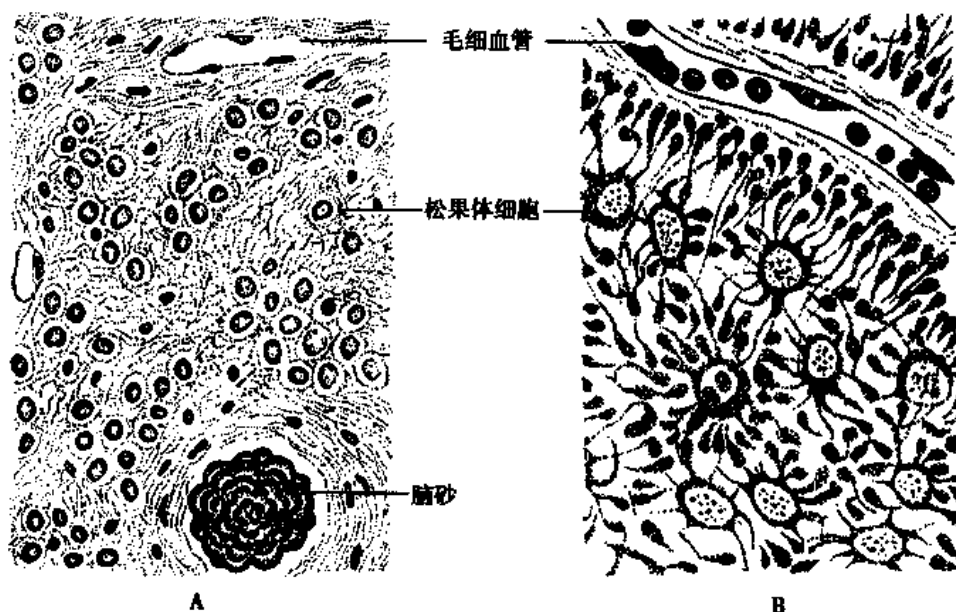


图 12-16 松果体细胞模式图
A. HE 标本 B. 镀银标本

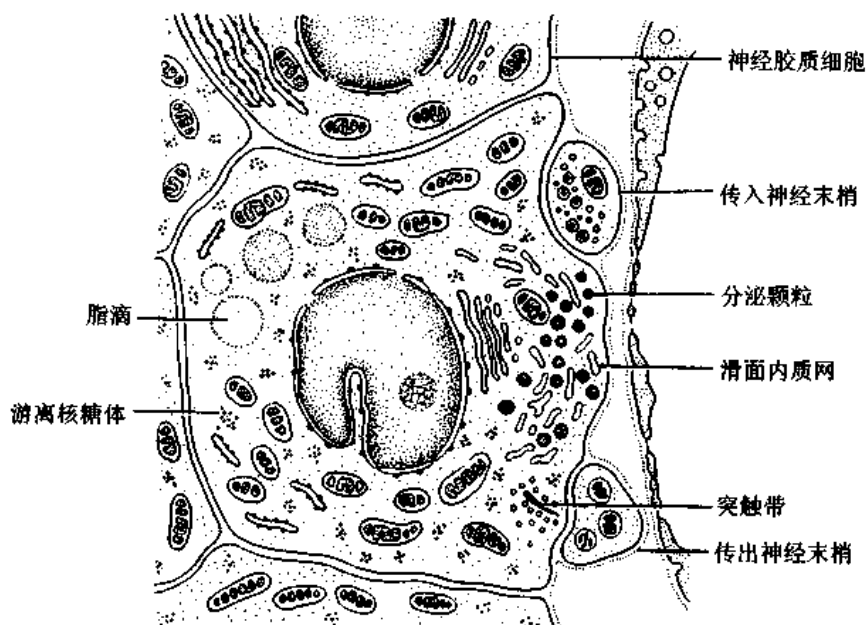


图 12-17 松果体超微结构模式图

神经胶质细胞约占实质细胞总数的 5%,位于松果体细胞之间,胞体较小,核小着色

深。在成人的松果体内常见脑砂(brain sand),它是松果体细胞分泌物经钙化而成的同心圆结构,其意义不明。

松果体细胞分泌褪黑激素。在哺乳动物,褪黑激素具有抑制生殖腺发育的效应,主要是通过抑制垂体促性腺激素而间接影响生殖腺的活动。近年研究报道,褪黑激素的合成分泌不足,可能会引起睡眠紊乱、情感障碍、肿瘤发生等。给予外源性褪黑激素,可见其具有抗紧张、抗高血压、抗衰老、抗肿瘤、增强免疫力和促进睡眠等效应。褪黑激素的合成与光照密切相关。光刺激由视觉传至中枢,然后,传至松果体,抑制褪黑激素的分泌。白天,松果体几乎停止分泌活动,夜间才分泌褪黑激素。哺乳动物松果体功能的昼夜节律性变化是受视交叉背侧的视交叉上核调节,松果体也影响视交叉上核的昼夜节律变化。

松果体除接受颈上交感神经节的神经支配外,还接受来自中枢神经系统的神经支配。

六、弥散神经内分泌系统

除上述内分泌腺外,机体其他许多器官内还存在大量散在的内分泌细胞,这些细胞分泌多种激素或激素样物质,在调节机体生理活动方面起很重要的作用。Pearse(1966年)根据这些内分泌细胞都能合成和分泌胺(amine),而且细胞是通过摄取氨前体(氨基酸)经脱羧后产生胺的,故将这些细胞统称为摄取胺前体脱羧细胞(amine precursor uptake and decarboxylation cell,简称 APUD 细胞)。

随着 APUD 细胞研究的不断深入,发现许多 APUD 细胞不仅产生胺,而且还产生肽,有的细胞则只产生肽;并发现神经系统内的许多神经元也合成和分泌与 APUD 细胞相同的胺和(或)肽类物质。因此学者们提出,将这些具有分泌功能的神经元(称分泌性神经元,secretory neuron)和 APUD 细胞统称为弥散神经内分泌系统(diffuse neuroendocrine system, DNES)。故而, DNES 是在 APUD 基础上的进一步发展和扩充,它把神经系统和内分泌系统两大调节系统直接联系起来构成一个整体,共同完成调控机体生理活动的功能。

组成 DNES 的细胞已达 50 多种,分中枢和周围两大部分。中枢部分包括下丘脑-垂体轴的细胞和松果体细胞,下丘脑视上区和结节区的视上核、室旁核、弓状核等分泌性神经元,以及腺垂体远侧部和中间部的内分泌细胞等。周围部包括分布在胃、肠、胰、呼吸道、排尿管道和生殖管道内的内分泌细胞,以及甲状腺的滤泡旁细胞、甲状旁腺细胞、肾上腺髓质嗜铬细胞、交感神经节的小强荧光细胞、颈动脉体细胞、血管内皮细胞、胎盘内分泌细胞和部分心肌细胞与平滑肌细胞等。这些细胞产生的胺类物质如儿茶酚胺、多巴胺、5-羟色胺、去甲肾上腺素、褪黑激素、组织胺等;肽类物质种类更多,如:下丘脑的释放激素、释放抑制激素、加压素和催产素,腺垂体的前述各种激素,以及诸多内分泌细胞分泌的胃泌素、P 物质、生长抑素、蛙皮素、促胰液素、胆囊收缩素、神经降压素、高血糖素、胰岛素、脑啡肽、血管活性肠肽、甲状旁腺激素、降钙素、肾素、血管紧张素、心钠素、内皮素等。

(欧可群)

专题讲座:神经-内分泌-免疫调节网络

传统观念上,免疫系统与神经、内分泌系统是分离的,因为它们在解剖位置和功能活

动方面似无紧密的联系。十多年来,由于免疫学的迅猛发展以及神经、内分泌和免疫功能之间的复杂联系与相互影响的研究获得突破性进展,现已证实神经系统、内分泌系统与免疫系统之间存在着相互调节和双向信息交流的密切关系,即免疫系统不仅受神经、内分泌系统的调控,而且还能调节神经系统和内分泌系统的某些功能。神经元、神经胶质细胞、内分泌腺能够产生多种免疫源性的细胞因子,中枢和外周免疫器官能产生多种激素和神经递质(调质),并且在神经系统、内分泌系统和免疫系统的细胞上均表达多种共有的细胞因子、激素和神经递质的受体。三大系统间的相互调节作用也就是通过它们共有的细胞因子、激素和神经递质以及它们的各种受体来实现的。由此构成了复杂的神经-内分泌-免疫调节网络(neuroendocrine-immunoregulatory network),对该调节网络的研究,不仅丰富了三个系统的基础理论,改变了传统认识和研究手段,而且对探讨多种疾病的发病机制及诊疗手段也提供了新线索,如在自身免疫病和感染性疾病中,细胞因子-神经递质-激素间的平衡失调已受到关注,并认为与机体稳态平衡和防御能力密切相关。

(一) 神经系统和内分泌系统对免疫功能的调节作用

1. 从免疫器官的神经支配看免疫系统的神经调节

胸腺:组织化学和电镜观察显示,支配胸腺的神经有胆碱能、肾上腺素能和肽能神经纤维,肽能神经纤维主要包括速激肽(tachykinin, TK)、降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)、血管活性肠肽(vasoactive-intestinal peptide, VIP)和少量亮-脑啡肽(L-ENK)和甘丙肽(galanin)等阳性纤维。此外,尚有许多肽类共存的神经纤维,如神经肽 Y(NPY)/酪氨酸羟化酶阳性纤维、VIP/组氨酸、亮氨酸阳性纤维等。另外,在肾上腺素能纤维中还混有少量 P 物质(substance P, SP)和 CGRP 阳性纤维,其终末与巨噬细胞和肥大细胞发生密切联系。各类淋巴细胞均具有某些神经递质受体,表明某些递质可能对胸腺内淋巴细胞的发育、分化和功能产生影响。

脾脏:支配脾脏的神经纤维多数系含儿茶酚胺,少数为乙酰胆碱酯酶(AchE)阳性纤维,肽能神经纤维有 NPY、甲硫-脑啡肽(M-ENK)、缩胆囊素(CCK)、神经降压肽(NT)、SP 等阳性纤维,NPY 纤维终末与淋巴细胞和巨噬细胞形成密切接触。

淋巴结:淋巴结也接受胆碱能、肾上腺素能和肽能神经纤维支配,肽能神经纤维有 SP、CGRP、NPY、L-ENK、M-ENK 等神经纤维。

一般认为交感神经抑制免疫,副交感神经增强免疫。

下丘脑与免疫系统之间有交互调节作用,它是免疫反应的神经体液调节中枢,形态学研究证实下丘脑室旁核含 AVP 的神经元直接参与对脾脏的神经支配的调控。电损毁下丘脑前部时,胸腺、脾和淋巴结中的细胞数目减少,血清抗体浓度降低。一般认为下丘脑前部为免疫促进区,后部为免疫抑制区。

2. 从免疫细胞具有神经递质和内分泌激素受体看免疫系统的神经和内分泌调节

在人和各种动物的免疫细胞膜上均有经典的肾上腺素能、胆碱能、多巴胺和组织胺受体,此外尚有阿片受体和 P 物质(SP)、血管活性肠肽(VIP)、精氨酸加压素(AVP)、催产素(OT)、生长抑素(SOM)、胆囊收缩素(CCK)、降钙素基因相关肽(CGRP)、神经紧张肽(NT)、神经生长因子(NGF)、蛙皮素、5-羟色胺(5-HT)受体,以及促肾上腺皮质激素(ACTH)、促甲状腺激素(TSH)、促性腺激素、黑素细胞刺激素(MSH)、催乳素(LTH)、生

长激素(GH)、胰岛素受体等。神经递质和内分泌激素一般是同相应的受体相结合而实现其调节作用。

3. 神经递质和内分泌激素对免疫功能的调节

阿片肽主要包括 β -内啡肽、 α -内啡肽、脑啡肽,在免疫调节中有重要作用,故被称之为“免疫调节肽”,可调节淋巴细胞转化,增加NK细胞的活性及中性粒细胞和巨噬细胞的功能,增强免疫球蛋白与干扰素的合成。新近研究发现 β -内啡肽可与IL-2受体结合,从而调节IL-1与IL-2的产生。

血管活性肠肽(VIP)可抑制胸腺细胞的增殖和迁移。此外,VIP对外周免疫系统的作用也非常广泛,它能抑制NK细胞的活性、抑制T淋巴细胞的增殖,增加免疫细胞粘附能力,诱导T细胞与内皮细胞的粘附,还能抑制IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、INF- γ 等的合成和分泌。

下丘脑产生的促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)促使垂体释放ACTH,ACTH促进肾上腺皮质释放糖皮质激素。糖皮质激素几乎对所有的免疫细胞都有抑制作用。

性激素包括雌激素、孕激素、雄激素。性激素对免疫反应的调节是导致许多与免疫相关疾病在男女之间发病不同的最重要原因。雄激素、孕激素同糖皮质激素一样能够抑制免疫反应,而雌激素则既能抑制免疫功能又能刺激免疫功能。

生长激素(GH)对免疫功能有很重要的调节作用,它对淋巴细胞、NK细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、胸腺细胞等均具有促进分化和增强其功能的作用。生长激素对免疫功能有增强作用,而肾上腺皮质激素则有广泛的抑制作用。因此有人认为这两类激素在体内形成一正一负的调节,使机体的免疫功能保持正常。

除以上所述神经递质和内分泌激素外,还有很多神经递质和内分泌激素对免疫功能有调节作用,见下表。

神经递质或激素	免疫功能
儿茶酚胺	抑制淋巴细胞转化
乙酰胆碱	增加脊髓中淋巴细胞和巨噬细胞数目
催乳素	促进淋巴细胞增殖,分泌细胞因子和产生抗体
促甲状腺激素	增强免疫球蛋白的合成
生长抑素	抑制T细胞的增殖
精氨酸加压素和催产素	促进T细胞转化
P物质	促进T细胞的增殖,增强巨噬细胞作用
褪黑激素	增强混合淋巴细胞反应及抗体生成,逆转糖皮质激素的抑制免疫作用

4. 神经组织和内分泌细胞合成免疫调质

传统观念认为神经细胞只能产生神经递质。近来的研究表明,神经细胞和神经胶质细胞都能合成和释放免疫调质(immunoregulators),即细胞因子。脑内的神经细胞、星形胶质细胞、小胶质细胞、巨噬细胞,以及脑血管内皮细胞都能在对刺激作出反应时合成IL-1。此外,尚有神经细胞合成TNF- α 、INF- γ 、PAF、转化生长因子(TGF)等免疫调质,星形胶质细胞合成TNF、INF和胸腺素(thymosin)等报道。

内分泌细胞产生免疫调质方面的报道较少,腺垂体细胞可自发地分泌 IL-6,并见 IL-1 β 与 TSH 共存于分泌促甲状腺激素细胞中,人的促皮质腺瘤和鼠的垂体细胞培养中还发现 IL-2 的释放,近年研究发现在生理情况下,甲状腺滤泡上皮细胞能分泌少量白介素 (IL₆ 和 IL₈),小鼠松果体内发现有高密集的 IL-3 mRNA 阳性细胞。以上研究结果表明,神经递质与细胞因子(免疫调质)共存于同一神经细胞,提示两者之间可能有着相互的作用。

(二) 免疫系统对神经系统和内分泌系统的调节作用

1. 免疫系统的细胞产生的细胞因子对神经系统和内分泌系统的影响:被激活后的免疫细胞可以产生多种因子,这些因子又称为免疫调质(包括淋巴因子和单核因子),主要有下列两个因子。

白细胞介素 I(IL-1):IL-1 系单核细胞等产生的,IL-1 作用于垂体-肾上腺轴使血中肾上腺皮质含量升高,从而抑制免疫功能,有作者认为在某些急性感染早期,免疫功能降低,可能与 IL-1 分泌量过多有关。在脑室内注射极微量(3.1fmol)的 IL-1 可抑制外周自然杀伤细胞(NK)的活性和 IL-2 的产生,用 IL-1 作下丘脑推挽灌注,引起促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)的释放。加之脑内的很多细胞在刺激状态下也能合成 IL-1,因此认为 IL-1 可能是神经和免疫系统之间的一种重要的传递物质,在神经系统和免疫系统之间进行调节。

白细胞介素 II(IL-2):IL-2 系 T 辅助细胞产生的,可促进杀伤 T 细胞及 LAK 细胞增殖,临床使用发现 IL-2 可引起血中 ACTH 含量和肾上腺皮质激素含量增高。

此外,IL、TNF 和转化生长因子(TGF)可促进神经胶质细胞的生长和增殖,影响神经细胞的发育和分化,干扰素(IFN)能防止因去除神经生长因子(NGF)后引起的交感神经死亡,IL-6 可使星形胶质细胞分泌 NGF。

2. 免疫系统的细胞产生神经递质样物质和激素:大量实验结果表明,免疫系统的细胞能合成 20 余种神经递质样物质和激素,如 T 淋巴细胞能分泌 ACTH、内啡肽、TSH、绒毛膜促性腺激素、甲状旁腺激素相关蛋白、脑啡肽、类胰岛素、生长因子 I(IGF-1)、生长激素(GH)、催乳素等;B 淋巴细胞分泌 ACTH、内啡肽、GH、IGF-1;巨噬细胞分泌 ACTH、内啡肽、P 物质、IGF-1;脾脏细胞产生黄体生成激素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、促性腺激素释放激素(CRH);胸腺细胞分泌 CRH、促黄体激素释放激素(LHRH)、AVP、OT;肥大细胞和中性粒细胞分泌 VIP、SOM 等。免疫细胞释放上述激素和神经肽除影响神经系统和内分泌系统的功能外,可能对自身的发育、活化、增殖产生效应。另有实验证明巨噬细胞、淋巴细胞及浆细胞产生的 β -内啡肽可以作用于外周神经产生镇痛作用。

因此,J. E. Blalock 和 E. M. Smith 提出这样的看法:免疫系统的细胞明显类似于垂体细胞,被下丘脑来的正信号(促肾上腺皮质激素释放激素,CRH)和肾上腺来的负信号(糖皮质激素)所控制。应激时循环中的糖皮质激素水平升高,不仅依赖于中枢和外周神经系统的作用,而且也有免疫系统的作用。Blalock 提出免疫系统在某些方面可以起“游动脑”(mobile brain)的作用,免疫系统的有些细胞可以看作“自由漂游的神经细胞”。

3. 神经细胞上存在免疫调质(细胞因子)的受体:大脑皮质、海马、下丘脑、小脑存在 IL-1 受体,交感神经元有 IL-2 受体。

(三) 内分泌系统与神经系统的相互关系

1. 神经系统对内分泌系统的调节:除已知的交感神经支配肾上腺髓质,下丘脑通过正中隆起处的垂体门脉控制垂体前叶外,近年来在人、猴、犬、大鼠等多种动物垂体前叶内发现若干种肽能神经纤维,其中以含 SP、CGRP 的神经纤维最多,并见 SP 和 CGRP 的神经末梢与腺垂体细胞形成突触,另有研究报道肾上腺内有 NPY 神经纤维分布,纤维终末与皮质和髓质细胞形成突触。

2. 内分泌系统对神经系统的调节:催乳激素可直接刺激下丘脑分泌 CRF 和垂体前叶释放 ACTH,在下丘脑-垂体前叶-肾上腺皮质轴(HPA axis)中类固醇(如糖皮质激素)是一种反馈调节剂,抑制下丘脑 CRF 和垂体前叶 ACTH 的分泌。海马为糖皮质激素作用的主要靶区,为 HPA 轴负反馈调节的高位中枢,糖皮质激素通过海马抑制 HPA 轴,脑组织也可以合成某些类固醇,最早发现的神经类固醇、孕烯醇酮(pregnenolone)存在于少突胶质细胞和胶质瘤中。

参 考 文 献

1. 朱长庚. 免疫-神经-内分泌网络. 解剖学报. 1993;24(2):216
2. 朱家媛, 欧可群, 王蕾等. 大鼠中枢神经系统对脾脏神经支配的调控——假狂犬病毒跨突触标记. 华西医科大学学报, 2000;31(4):462
3. Brooke SM, Anna M. de Haas-Johnson, Kaplan JR, et al: Characterization of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in primate brain. Brain Res 1994; 637:303
4. Yang H, Wang L, Ju G. Evidence for hypothalamic paraventricular nucleus as an integrative center of Neuro-immunomodulation. Neuroimmunomodulation 1997; 4:120
5. Johnston JA, Taub DD, Lloyd AR, et al: Human T lymphocyte chemotaxis and adhesion induced by vasoactive intestinal peptide. J. Immunol 1994; 153:1762
6. Lu CR, Meng FD, Benowitz LI, et al: Evidence for axonal sprouting in the anterior pituitary following adrenalectomy in the rat. J. Endocrinol, 1995; 147(1):161
7. Miyan JA, Broome CS, Afan AM: Coordinated host defense through an integration of the neural, immune and haemopoietic systems. Domest Anim Endocrinol 1998; 15(5):297
8. Pasternak KI, Timo-Iaria C, Rodrigues CJ, et al: Circumscribed lesion of the medial forebrain bundle area causes structural impairment of lymphoid organs and severe depression of immune function in rats. Mol Psychiatry 1998; 3(5):397
9. Park SK, Olson TA, Ercal N, et al: Characterization of vasoactive intestinal peptide receptors on human megakaryocytes and platelets. Blood 1996; 87:4629
10. Murphy WJ, Rui H, and Longo DL. Effects of growth hormone and prolactin immune development and function. Life Sciences 1995; 57:1

(欧可群)

第十三章 消化管

消化系统由消化管和消化腺组成,主要对食物进行物理性和化学性消化,将大分子物质分解为小分子的氨基酸、单糖、甘油酯等,吸收后供机体生长和代谢的需要。消化管是从口腔至肛门的连续管道,依次分为口腔、咽、食管、胃、小肠和大肠。这些器官的管壁结构具有共同的分层规律,又各具有与其功能相适应的特点。

一、消化管壁的一般结构

消化管壁(除口腔与咽外)自内向外均分为粘膜、粘膜下层、肌层与外膜四层(图13-1)。

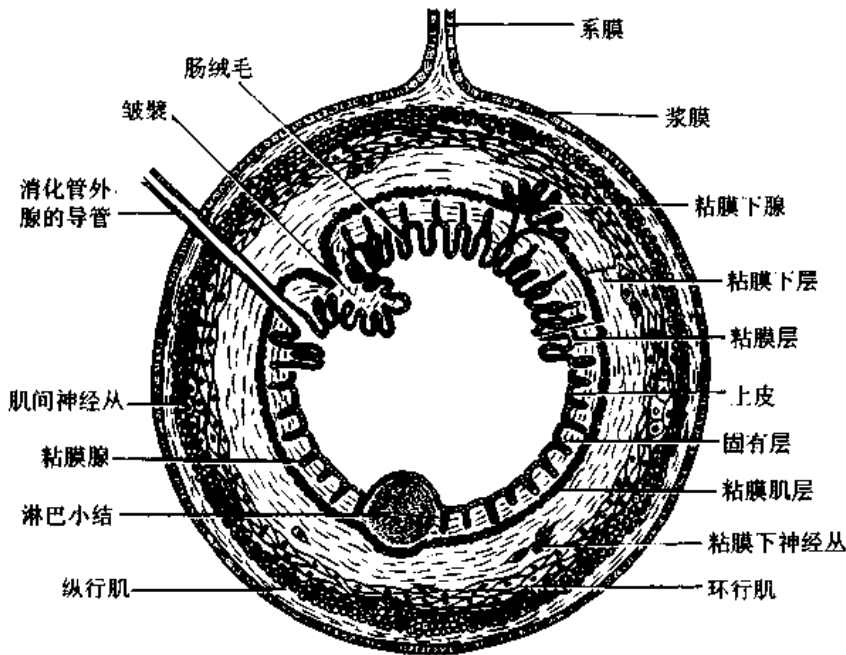


图 13-1 消化管一般结构模式图

(一) 粘膜

粘膜(mucosa)由上皮、固有层和粘膜肌层组成,是消化管各段结构差异最大、功能最重要的部分。

1. 上皮 上皮的类型依部位而异。消化管的两端(口腔、咽、食管及肛门)为复层扁平上皮,以保护功能为主;余为单层柱状上皮,以消化吸收功能为主。上皮与管壁内的腺体相连。

2. 固有层 固有层(lamina propria)为疏松结缔组织,细胞成分较多,纤维较细密,有丰富的毛细血管和毛细淋巴管。胃肠固有层内富含腺体和淋巴组织。

3. 粘膜肌层 粘膜肌层(muscularis mucosa)为薄层平滑肌,其收缩可促进固有层内的腺体分泌物排出和血液运行,利于物质吸收和转运。

(二) 粘膜下层

粘膜下层(submucosa)为较致密的结缔组织,含小动脉、小静脉与淋巴管。在食管及十二指肠的粘膜下层内分别有食管腺和十二指肠腺。粘膜下层中还有粘膜下神经丛,由多极神经元与无髓神经纤维构成,可调节粘膜肌的收缩和腺体分泌。在食管、胃和小肠等部位的粘膜与粘膜下层共同向管壁内突起,形成皱襞(plica)。

(三) 肌层

除食管上段与肛门处的肌层(muscularis)为骨骼肌外,其余大部分为平滑肌。肌层一般分为内环行、外纵行两层,其间有肌间神经丛,结构与粘膜下神经丛相似,可调节肌层的运动。

(四) 外膜

外膜(adventitia)由薄层结缔组织构成者称纤维膜(fibrosa),主要分布于食管和大肠末段,与周围组织无明确界限。由薄层结缔组织与间皮共同构成者称浆膜(serosa),见于腹膜内位的胃、大部分小肠与大肠,其表面光滑,利于胃肠活动。

二、口 腔

(一) 口腔粘膜的一般结构

口腔粘膜只有上皮和固有层,无粘膜肌层。上皮为复层扁平,仅在硬腭部出现角化。固有层结缔组织突向上皮形成乳头,其内富有毛细血管,故新鲜粘膜呈红色。乳头及上皮内有许多感觉神经末梢。在口腔底部的上皮菲薄,通透性高,有利于某些化学物质的吸收,如治疗心绞痛的硝酸甘油。固有层中尚有粘液性和浆液性的小唾液腺。固有层下连骨骼肌(于唇、颊等处)或骨膜(于硬腭)。

(二) 舌

舌由表面的粘膜和深部的舌肌组成。舌肌由纵行、横行及垂直走行的骨骼肌纤维束交织构成。粘膜由复层扁平上皮与固有层组成。舌根部粘膜内有许多淋巴小结,构成舌扁桃体。舌背部粘膜形成许多乳头状隆起,称舌乳头(lingual papillae),主要有三种(图13-2)。

1. 丝状乳头 丝状乳头(filiform papillae)数量最多,遍布于舌背。乳头呈圆锥形,尖端略向咽部倾斜,浅层上皮细胞角化脱落,外观白色,称舌苔。

2. 菌状乳头 菌状乳头(fungiform papillae)数量较少,多位于舌尖与舌缘,散在于丝状乳头之间。乳头呈蘑菇状,上皮不角化,内有味蕾。固有层富含毛细血管,使乳头外观呈红色。

3. 轮廓乳头 轮廓乳头(circumvallate papillae)有10余个,位于舌界沟前方。形体较大,顶部平坦,乳头周围的粘膜凹陷形成环沟,沟两侧的上皮内有较多味蕾。固有层中有浆液性味腺,导管开口于沟底。味腺分泌的稀薄液体不断冲洗味蕾表面的食物碎渣,以利味蕾不断接受新的物质刺激。

味蕾(taste bud)为卵圆形小体,成人约有3000个,主要分布于菌状乳头和轮廓乳头,

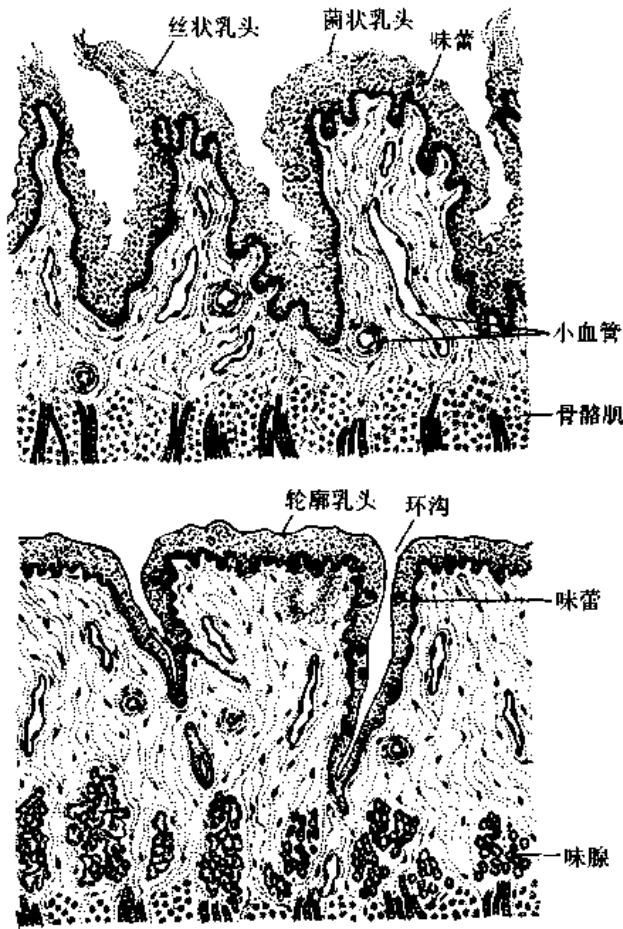


图 13-2 舌乳头

少数散在于软腭、会厌及咽等部上皮内。在 HE 染色切片上可见味蕾由三种细胞构成(图 13-3),长梭形的暗细胞和明细胞(根据染色深浅不同得名)、以及味蕾深部锥体形的基细胞。电镜下,暗细胞和明细胞游离面都有微绒毛伸入味蕾顶端的味孔,胞质基底部可含突触小泡样颗粒,而基底面与味觉神经末梢形成突触。因此,它们都是味觉细胞。基细胞属未分化细胞,首先分化为暗细胞,再成熟为明细胞,其寿命为 10~12 天。味蕾是味觉感受器。舌不同部位的味蕾对不同味道的物质的感受性不同。舌尖主要感受甜与咸味物质,舌侧面主要感受酸味物质,舌背部和软腭主要感受苦味物质。

(三) 牙

牙分三部分,露在外面的为牙冠,埋在牙槽骨内的为牙根,两者交界部为牙颈。牙中央有牙髓腔,开口于牙根底部的牙根孔。牙由牙本质、釉质、

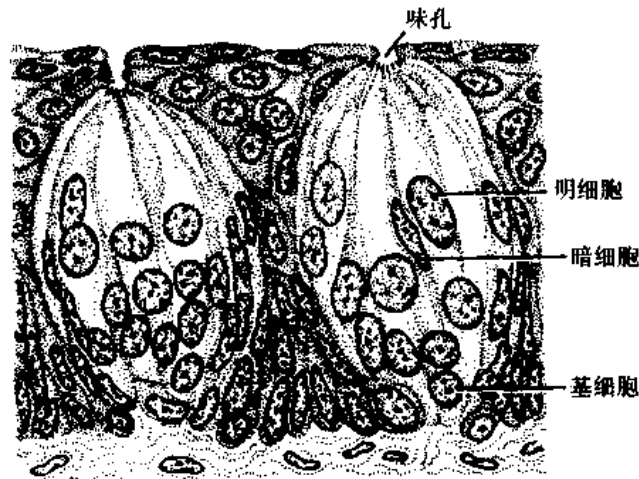


图 13-3 味蕾

牙骨质三种钙化的硬组织和牙髓软组织构成。牙根周围的牙周膜、牙槽骨骨膜及牙龈则统称牙周组织(图 13-4)。

1. 牙本质 牙本质(dentin)构成牙的主体,包绕着牙髓腔。牙本质主要由牙本质小

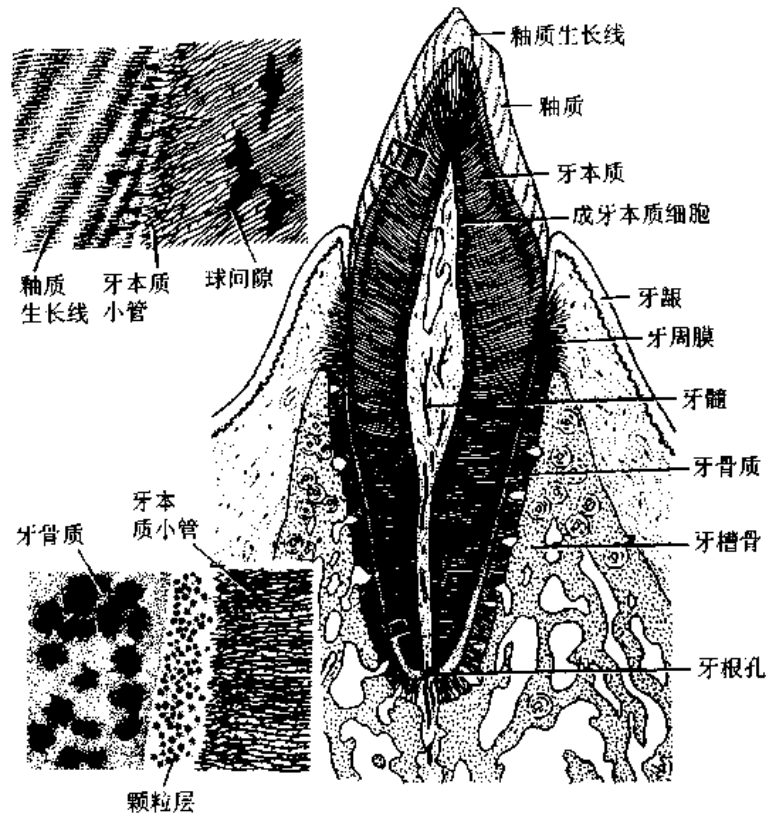


图 13-4 牙的结构

管(dental tubule)与间质构成。牙本质小管从牙髓腔面向周围呈放射状走行,愈向周边愈细,且有分支吻合。牙本质的内表面有一层成牙本质细胞(odontoblast),其突起伸入牙本质小管,称牙本质纤维(dentinal fiber)。牙本质小管之间为间质,由胶原原纤维与钙化的基质构成,其化学成分与骨质相似,但无机成分约占80%,较骨质坚硬。有机成分由成牙本质细胞产生。牙本质周边部有一些钙化不全的部分,在牙磨片中呈现为不规则的球间隙(牙冠部),或斑点状的颗粒层(牙根部)。牙本质对冷、热、酸、甜和机械刺激极其敏感,可引起酸、痛的感觉。这种情况见于釉质受到破坏、牙本质暴露(如龋齿)的病理状态(牙齿敏感症)。鉴于牙本质中神经纤维末梢极少,故推测牙本质纤维可能具有感受作用。

2. 釉质 釉质(enamel)包在牙冠部的牙本质表面,其中无机物约占96%,有机物很少,是体内最坚硬的结构。釉质由釉柱和极少量的间质构成。釉柱呈棱柱状,主要成分为羟基磷灰石结晶。釉柱从与牙本质交界处向牙冠表面成放射状紧密排列。在牙磨片标本上可见以牙尖为中心呈褐色的弧线,称釉质生长线,是釉柱在生长过程其钙盐沉积呈间歇性发生而形成(见第二十三章中“牙的发生”)。

3. 牙骨质 牙骨质(cementum)包在牙根部的牙本质外面,其组成及结构与骨组织相似。近牙颈部的牙骨质较薄,无骨细胞。

4. 牙髓 牙髓(dental pulp)为疏松结缔组织,内含自牙根孔进入的血管、淋巴管和神经纤维,对牙本质和釉质具有营养作用。牙髓与牙本质间有一层排列整齐的成牙本质细胞;感觉神经末梢包绕成牙本质细胞并有极少量进入牙本质小管。

5. 牙周膜 牙周膜(peridental membrane)是位于牙根与牙槽骨间的致密结缔组织,内含较粗的胶原纤维束,其一端埋入牙骨质,另一端伸入牙槽骨,将两者牢固连接。老年人的牙周膜常萎缩,引起牙松动或脱落。

6. 牙龈 牙龈(gingiva)是由复层扁平上皮及固有层组成的粘膜。牙龈包绕着牙颈。老年人的牙龈常萎缩,牙颈外露。

三、咽

咽是消化管和呼吸管道的交叉处,分为口咽、鼻咽和喉咽三部分。

1. 粘膜 由上皮和固有层组成。口咽表面覆以未角化的复层扁平上皮,鼻咽和喉咽主要为假复层纤毛柱状上皮。固有层的结缔组织内有丰富的淋巴组织及粘液腺或混合腺,深部有一层弹性纤维。

2. 肌层 由内纵行与外斜或环行的骨骼肌组成,其间可有粘液腺。

3. 外膜 为富有血管及神经纤维的结缔组织(纤维膜)。

四、食管

食管腔面有纵行皱襞,食物通过时皱襞消失(图 13-5)。

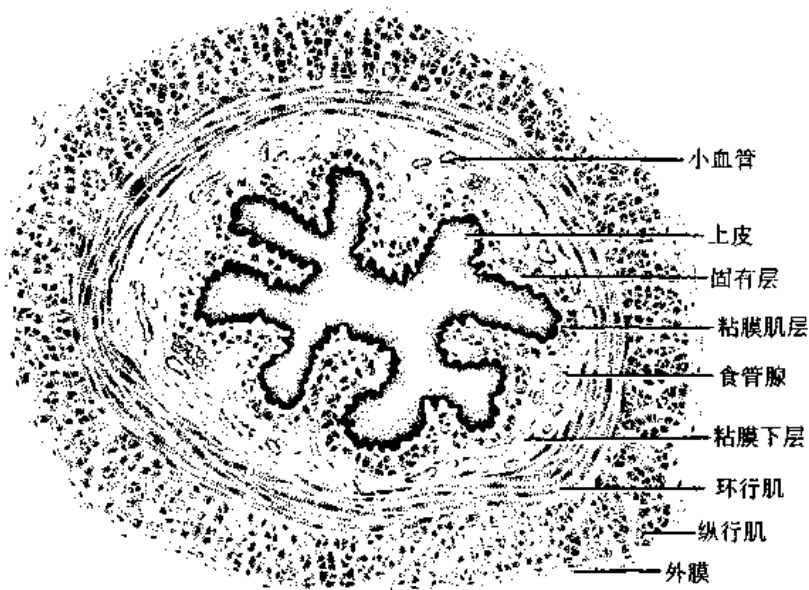


图 13-5 食管(横切)

1. 粘膜 表面为复层扁平上皮,可分为基底层、棘层和角质层。角质层仅含 2~3 层不完全角化的细胞,其胞质中有大量角蛋白丝,细胞核仍然存在;该层细胞不断脱落,由基底层细胞增殖分化补充。食管下端的复层扁平上皮与胃贲门部的单层柱状上皮骤然相接,是食管癌的易发部位。固有层为细密的结缔组织,并形成乳头突向上皮。在食管上端与下端的固有层内可见少量粘液性腺。粘膜肌层由纵行平滑肌束组成。

2. 粘膜下层 结缔组织中含粘液性的食管腺,其导管穿过粘膜开口于食管腔。食管腺周围常有较密集的淋巴细胞及浆细胞,甚至淋巴小结。

3. 肌层 分内环行与外纵行两层。食管上 1/3 段为骨骼肌,下 1/3 段为平滑肌,中 1/3 段则兼具两者。食管两端的内环行肌稍厚,分别形成食管上、下括约肌。

4. 外膜 为纤维膜。

五、胃

食物入胃后,与胃液混合为食糜。胃可贮存食物,初步消化蛋白质,吸收部分水、无机盐和醇类。

(一) 粘膜

胃空虚时腔面可见许多纵行皱襞,充盈时皱襞几乎消失。粘膜表面有许多浅沟,将粘膜分成许多直径 2~6mm 的胃小区(gastric area)。粘膜表面还遍布约 350 万个不规则的小孔,称胃小凹(gastric pit)。每个胃小凹底部与 3~5 条腺体通连(图 13-6)。

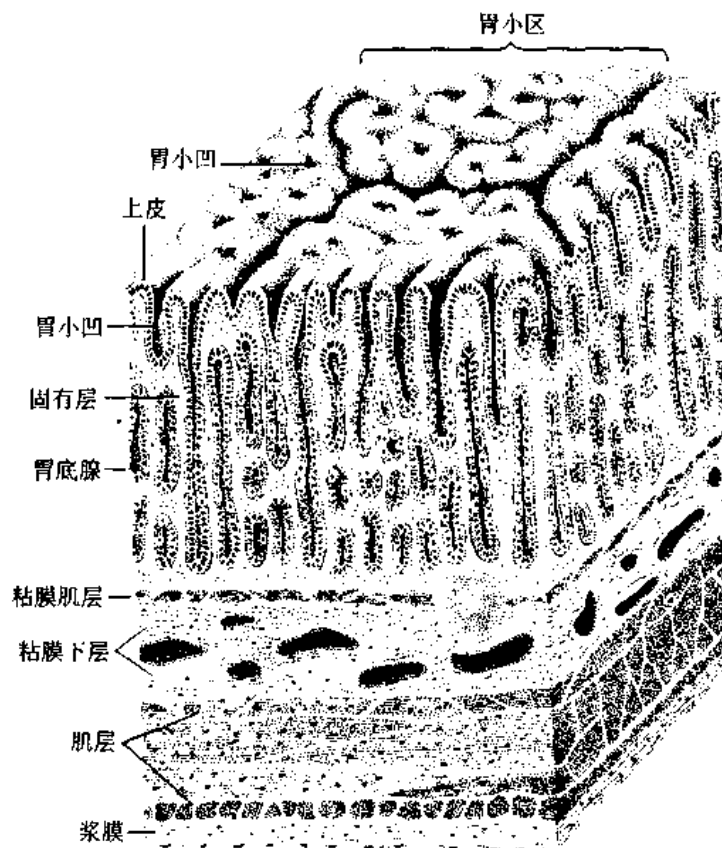


图 13-6 胃底与胃体部结构模式图

1. 上皮 为单层柱状,除少量内分泌细胞外主要由表面粘液细胞(surface mucous cell)组成。该细胞椭圆形的核位于基部;顶部胞质充满粘原颗粒,在 HE 染色切片上着色浅淡以至透明;细胞间有紧密连接。此细胞分泌含高浓度 HCO_3^- 的不可溶性粘液,覆盖于上皮表面,有重要保护作用(见后述)。表面粘液细胞不断脱落,由胃小凹底部的干细胞增殖补充,3~5 天更新一次。正常胃上皮没有如肠道中的杯状细胞;如果出现这种细胞,病理学称此现象为胃的肠上皮化生,可为胃癌的前期表现。

2. 固有层 内有紧密排列的大量管状腺,根据所在部位和结构的不同,分为胃底腺、贲门腺和幽门腺。腺之间及胃小凹之间有少量结缔组织,其细胞成分中除成纤维细胞外,还有较多淋巴细胞及一些浆细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞,以及由粘膜肌伸入的分散的平滑肌细胞,其纤维成分以网状纤维为主。

(1)胃底腺(fundic gland):又称泌酸腺(oxynitic gland),分布于胃底和胃体部,约有1500万条,是胃粘膜中数量最多、功能最重要的腺体。胃底腺呈分支管状,可分为峡、颈、底三部,三者并无截然界限。峡部为与胃小凹的移行部;颈部短而细;底部最长,略膨大。胃底腺由主细胞、壁细胞、颈粘液细胞、干细胞和内分泌细胞组成(图13-7);越接近贲门部的胃底腺中主细胞越多,而越比邻幽门部的腺中壁细胞越多。

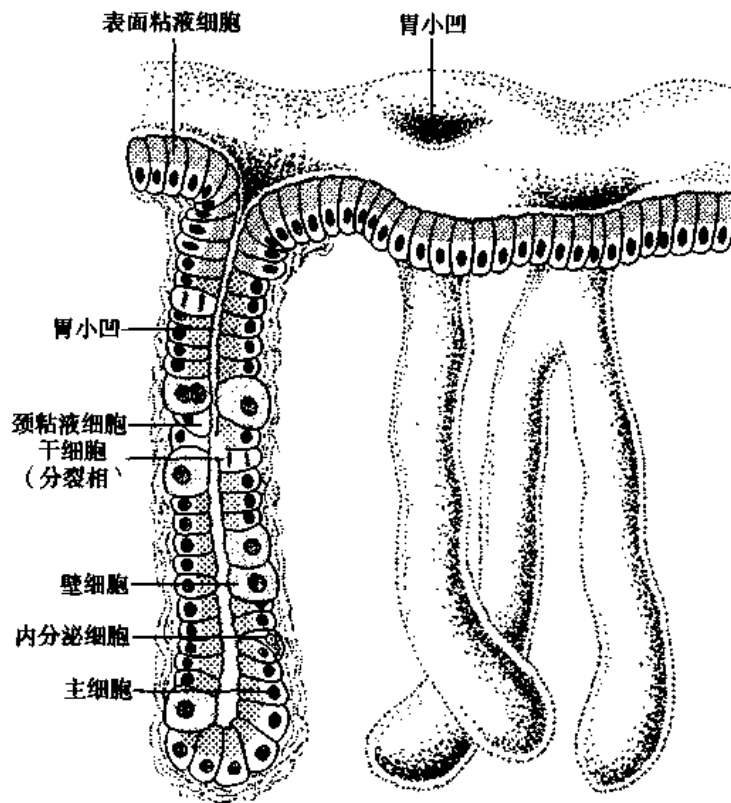


图 13-7 胃底腺模式图

主细胞(chief cell):又称胃酶细胞(zymogenic cell),数量最多,主要分布于腺底部,具有典型的蛋白质分泌细胞的结构特点。细胞呈柱状,核圆形,位于基部;胞质基部呈强嗜碱性,顶部充满酶原颗粒,但在普通固定染色的标本上,颗粒多溶失,使该部位呈泡沫状。电镜下,核周有大量粗面内质网与发达的高尔基复合体,顶部有许多酶原颗粒(图13-8)。主细胞分泌胃蛋白酶原(pepsinogen)。

壁细胞(parietal cell):又称泌酸细胞(oxynitic cell),在峡、颈部较多。此细胞体积大,多呈圆锥形。核圆而深染,居中,可有双核;胞质呈均质而明显的嗜酸性。电镜下,胞质中有迂曲分支的细胞内分泌小管(intracellular secretory canaliculus),管壁和细胞顶面质膜相连,并都富有微绒毛(图13-9)。分泌小管周围有表面光滑的小管和小泡,称微管泡系统(tubulovesicular system),其膜结构与细胞顶面及分泌小管的膜相同。壁细胞的此种特异

性结构于细胞的不同分泌时期而呈显著差异(图 13-10)。在静止期,分泌小管多不与腺腔相通,微绒毛短而稀疏,微管泡系统却极发达;在分泌期,分泌小管开放,微绒毛增多增长,使细胞游离面扩大 5 倍,而微管泡数量锐减。这表明微管泡系统实为分泌小管膜的储备形式。壁细胞还有极丰富的线粒体(这是壁细胞胞质呈嗜酸性的原因),少量粗面内质网和高尔基复合体。

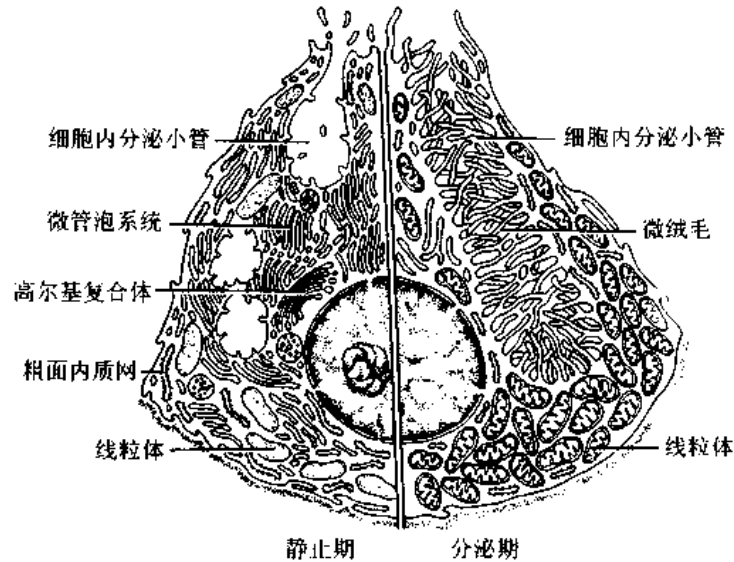


图 13-10 壁细胞超微结构模式图

分泌小管膜中有大量质子泵(即 H^+ 、 K^+ -ATP 酶)和 Cl^- 通道,能分别把壁细胞内形成的 H^+ 和从血液摄取的 Cl^- 输入小管,二者结合成盐酸后进入腺腔。线粒体为这一耗能过程提供了大量 ATP。盐酸(也称胃酸)能激活胃蛋白酶原,使之转变为胃蛋白酶,并为其活性提供所需的酸性环境,以对食物蛋白质进行初步分解;盐酸还有杀菌作用。人的壁细胞尚分泌内因子(intrinsic factor),这种糖蛋白在胃腔内与食物中的维生素 B_{12} 结合成复合物,使维生素 B_{12} 在肠道内不被酶分解,并能促进回肠吸收维生素 B_{12} 入血,供红细胞生成所需。在萎缩性胃炎等疾病,由于内因子缺乏,维生素 B_{12} 吸收障碍,可出现恶性贫血。

颈粘液细胞(mucous neck cell):较少,位于胃底腺颈部,常呈楔形夹在其他细胞之间。核扁平,居细胞基底,核上方有很多粘原颗粒,HE 染色浅淡。其分泌物为可溶性的酸性粘液。

干细胞(stem cell):存在于从胃底腺颈部至胃小凹深部一带,于普通制备的标本中不易辨认,主要是应用 3H 标记的胸腺嘧啶核苷注入实验动物体内后,以放射自显影术发现该部位细胞摄取了胸腺嘧啶核苷,表明这些细胞处于活跃的增殖状态。增殖的子细胞,有的向上迁移,分化为表面粘液细胞,有的停留在局部或向下迁移,分化为其他胃底腺细胞。主细胞和壁细胞的寿命约为 200 天,颈粘液细胞为一周。

内分泌细胞:主要为 ECL 细胞和 D 细胞。ECL 细胞分泌的组胺主要作用于邻近的壁细胞,强烈促进其泌酸功能。D 细胞分泌的生长抑素既可直接抑制壁细胞的功能,又可通过抑制 ECL 细胞而间接地作用于壁细胞。

(2)贲门腺(cardiac gland):分布于近贲门处宽1~3cm的区域,为粘液腺。

(3)幽门腺(pyloric gland):分布于幽门部宽4~5cm的区域,此区胃小凹甚深;幽门腺为分支较多而弯曲的管状粘液腺,可有少量壁细胞。幽门腺中还有很多G细胞,产生胃泌素(gastrin),可刺激壁细胞分泌盐酸,还能促进胃肠粘膜细胞增殖,使粘膜增厚。G细胞的功能也受局部D细胞的抑制。

三种腺体的分泌物混合,统称胃液。成人每日分泌量为1.5~2.5L,pH为0.9~1.5,除含有盐酸、胃蛋白酶、内因子、粘蛋白外,还有大量水、 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 等。

3. 粘膜肌层 由内环行与外纵行两薄层平滑肌组成。

胃粘膜的自我保护机制:胃液含高浓度盐酸,pH为0.9~1.5,腐蚀性极强,胃蛋白酶能分解蛋白质,而胃粘膜却像陶瓷般耐腐蚀、不受破坏,这主要由于其表面存在粘液-碳酸氢盐屏障(mucous- HCO_3^- barrier)。胃上皮表面覆盖的粘液层厚0.25~0.5mm,主要由不可溶性粘液凝胶构成,并含大量 HCO_3^- 。粘液层将上皮与胃蛋白酶隔离,而高浓度 HCO_3^- 使局部pH为7,既抑制了酶的活性,又可中和渗入的 H^+ ,形成 H_2CO_3 ,后者被胃上皮细胞的碳酸酐酶迅速分解为 H_2O 和 CO_2 。此外,胃上皮细胞的快速更新也使胃能及时修复损伤。正常时,胃酸的分泌量和粘液-碳酸氢盐屏障保持平衡;一旦胃酸分泌过多、或粘液产生减少,屏障受到破坏,都会导致胃组织的自我消化,形成胃溃疡。

(二) 粘膜下层

为较致密的结缔组织,内含较粗的血管、淋巴管和神经,尚可见成群的脂肪细胞。

(三) 肌层

较厚,一般由内斜行、中环行和外纵行三层平滑肌构成。环行肌在贲门和幽门部增厚,分别形成贲门括约肌和幽门括约肌。

(四) 外膜

为浆膜。

六、小 肠

小肠是消化和吸收的主要部位,分为十二指肠、空肠和回肠。

(一) 粘膜

小肠腔面的环形皱襞从距幽门约5cm处开始出现,在十二指肠末段和空肠头段极发达,向下逐渐减少、变矮,至回肠中段以下基本消失。粘膜表面还有许多细小的肠绒毛(intestinal villus),是由上皮和固有层向肠腔突起而成,长0.5~1.5mm,形状不一,以十二指肠和空肠头段最发达(图13-11~14)。绒毛于十二指肠呈宽大的叶状,于空肠如长指状,于回肠则为短的锥体形。环形皱襞和绒毛使小肠内表面积扩大20~30倍。绒毛根部的上皮和下方固有层中的小肠腺上皮相连续。小肠腺(small intestinal gland)又称Lieberkühn隐窝(crypts of Lieberkühn),呈单管状,直接开口于肠腔。

1. 上皮 为单层柱状。绒毛部上皮由吸收细胞、杯状细胞和少量内分泌细胞组成;小肠腺上皮除上述细胞外,还有Paneth细胞和干细胞(图13-15)。

吸收细胞(absorptive cell):最多,呈高柱状,核椭圆形,位于基部。细胞游离面在光镜

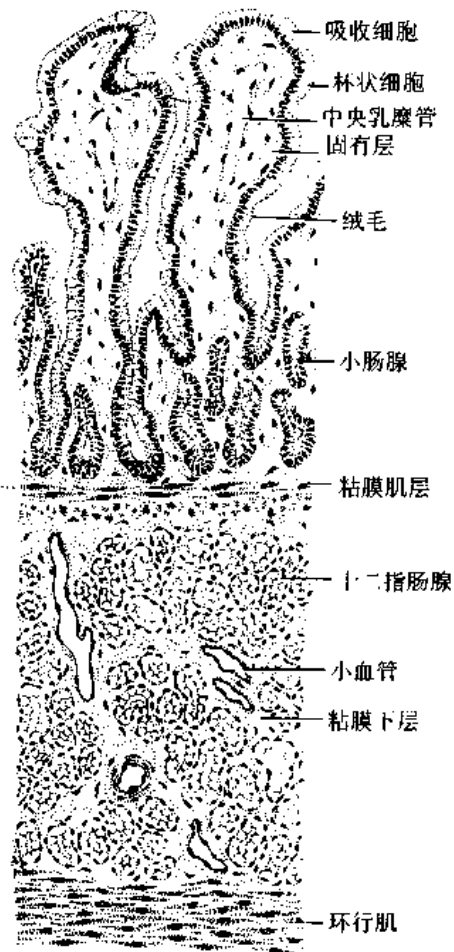


图 13-12 十二指肠(横切)

下可见纹状缘,电镜观察表明它是由密集而规则排列的微绒毛构成(图 13-16、17)。每个吸收细胞有微绒毛 2000~3000 根,每根长 1~1.4 μm ,粗约 80nm,使细胞游离面面积扩大约 30 倍。微绒毛表面尚有一层厚 0.1~0.5 μm 的细胞衣,主要由细胞膜内镶嵌蛋白的胞外部分构成,其中有参与消化碳水化合物和蛋白质的双糖酶和肽酶;此外还有吸附的胰蛋白酶、胰淀粉酶等,故细胞衣是消化吸收的重要部位。胞质内有丰富的滑面内质网,内含多种酶类,可将细胞吸收的甘油一酯与脂肪酸合成甘油三酯,后者与胆固醇、磷脂及载脂蛋白结合后,于高尔基复合体形成乳糜微粒,然后在细胞侧面释出,这是脂肪吸收和转运的方式。相邻细胞顶部有完善的紧密连接,可阻止肠腔内物质由细胞间隙进入组织,保证选择性吸收的进行。

除消化吸收作用外,吸收细胞也参与分泌性免疫球蛋白 A 的释放过程(见后述);十二指肠和空肠上段的吸收细胞还向肠腔分泌肠致活酶(enterokinase),可以激活胰腺分泌的胰蛋白酶原,使之转变为具有活性的胰蛋白酶(见第十四章)。

杯状细胞(goblet cell):散在于吸收细胞间,分泌粘液,有润滑和保护作用。从十二指肠至回肠末端,杯状细胞逐渐增多。

Paneth 细胞(Paneth cell):是小肠腺的特征性细胞,常三五成群位于腺底部。细胞呈锥体形,顶部胞质充满粗大嗜酸性的分泌颗粒(图 13-15)。电镜观察,该细胞具有蛋白质分泌细胞的特点。其分泌颗粒含有防御素(defensin,又称隐窝素 cryptdin)、溶菌酶,释放后对肠道微生物有杀灭作用,因此 Paneth 细胞是一种具有免疫功能的细胞。

内分泌细胞:种类很多(表 13-1),其中 I 细胞产生胆囊收缩素-促胰酶素(cholecystokinin-pancreozymin, CCK-PZ),兼有促进胰腺腺泡分泌胰酶和促进胆囊收缩、胆汁排出的作用;S 细胞产生促胰液素(secretin),可刺激胰导管上皮细胞分泌水和碳酸氢盐,导致胰液分泌量剧增,此外还能和 G 细胞拮抗,抑制胃泌素释放和胃酸分泌。这二种细胞分布在十二指肠和空肠,当酸性食糜从胃排入肠时,刺激它们的分泌活动;其最终效果是促进了碱性的胰液与胆汁中和胃酸,并为胰酶的消化作用提供碱性环境。

干细胞:位于小肠腺下半部,胞体较小,呈柱状。细胞不断增殖、分化、向上迁移,补充在绒毛顶端脱落的吸收细胞和杯状细胞;也可分化为 Paneth 细胞和内分泌细胞。绒毛上皮细胞的更新周期为 3~6 天(图 13-15)。

2. 固有层 在细密的结缔组织中除有大量小肠腺外,还有丰富的淋巴细胞、浆细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞和肥大细胞。绒毛中轴的固有层结缔组织内,有 1~2 条

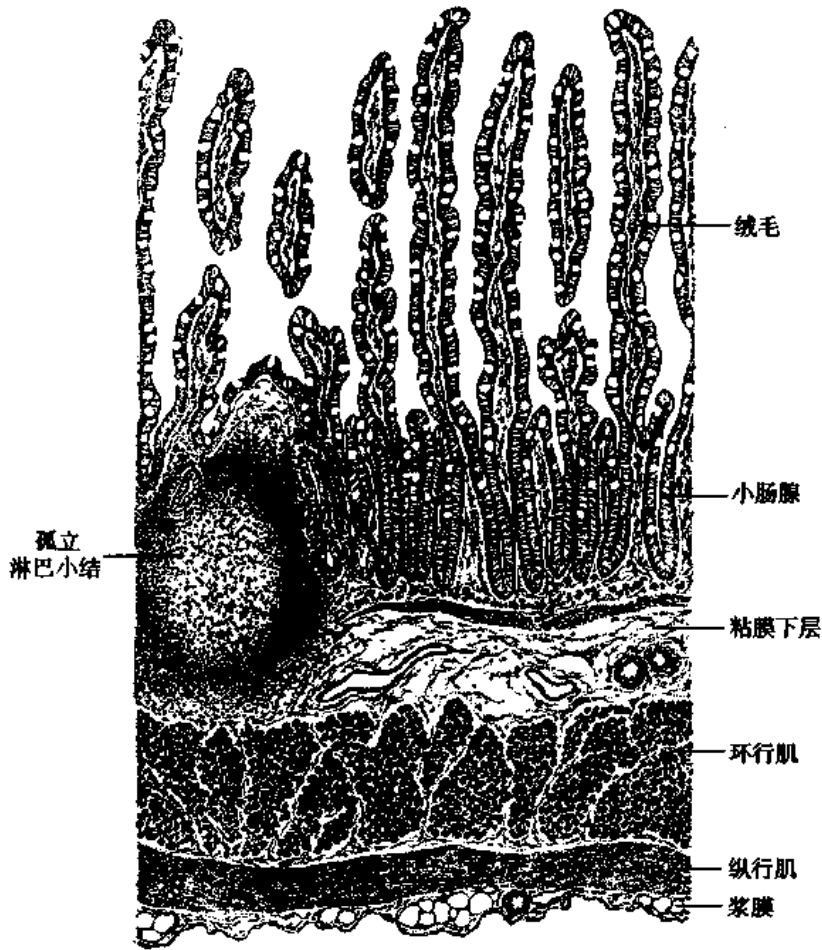


图 13-13 空肠(纵切)

纵行毛细淋巴管，称中央乳糜管（central lacteal），它以盲端起始于绒毛顶部，向下穿过粘膜肌进入粘膜下层形成淋巴管丛。中央乳糜管管腔较大，内皮细胞间隙宽，无基膜，通透性大。吸收细胞释出的乳糜微粒入中央乳糜管后输出。绒毛中轴的固有层中还有丰富的有孔毛细血管，肠上皮吸收的氨基酸、单糖等水溶性物质主要经此入血。绒毛内还有少量来自粘膜肌的平滑肌细胞，其收缩使绒毛变短，利于淋巴和血液运行。在肠壁的固有层中除有大量分散的淋巴细胞外，尚有淋巴小结。在十二指肠和空肠多为孤立淋巴小结（solitary lymphoid nodule），在回肠（尤其下段）多为若干淋巴小结聚集形成的集合淋巴小结（aggregated lymphoid nodule），可穿过粘膜肌抵达粘膜下层（图 13-14；见后述）。

3. 粘膜肌层 由内环行和外纵行两薄层平滑肌组成。

(二) 粘膜下层

在结缔组织中有较多较大的血管和淋巴管。十二指肠的粘膜下层内有大量十二指肠腺（duodenal gland），为复管泡状的粘液腺，其导管穿过粘膜肌开口于小肠腺底部（图 13-12）。此腺分泌粘稠的碱性粘液（pH8.2~9.3），保护十二指肠免受胃酸侵蚀；还产生表皮生长因子（epidermal growth factor, EGF）释入肠腔，促进小肠上皮细胞增殖。

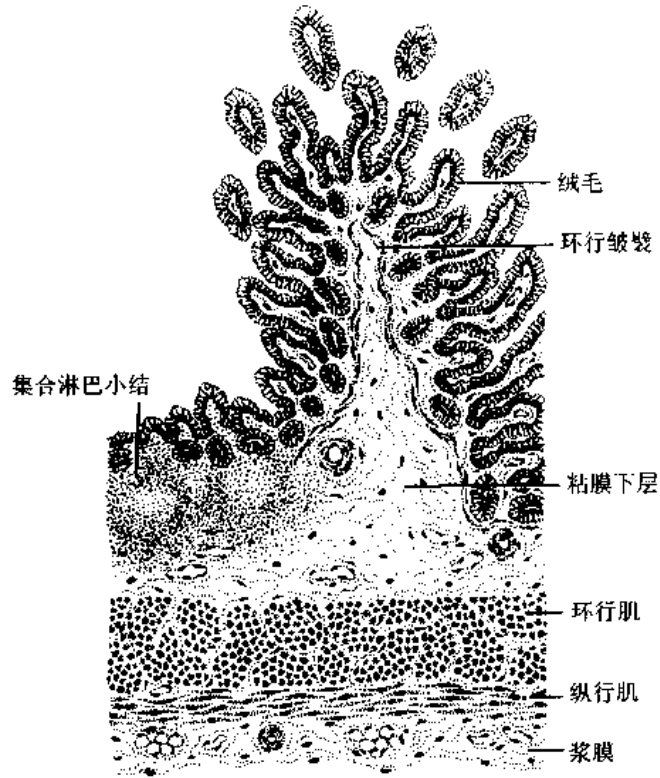


图 13-14 回肠(纵切)

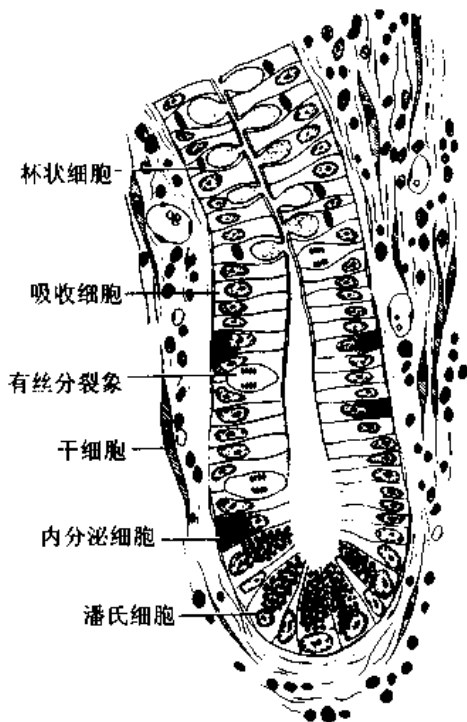


图 13-15 小肠腺模式图

小肠上皮及腺体的分泌物统称小肠液,成人每日分泌量为 1~3L, pH 约为 7.6,除含上述分泌物外,还有大量水、 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 、 HCO_3^- 等离子。

(三) 肌层

由内环行和外纵行两层平滑肌组成。

(四) 外膜

除部分十二指肠壁为纤维膜外,余均为浆膜。

七、大 肠

大肠分为盲肠、阑尾、结肠、直肠和肛管,主要功能是吸收水分和电解质,将食物残渣形成粪便。

(一) 盲肠、结肠与直肠

这三部分肠管的组织学结构基本相同。

1. 粘膜 表面光滑,无绒毛;在结肠袋之间的横沟处有半月形皱襞,在直肠下段有三个横行的皱襞(直肠横襞)。上皮为单层柱状,由吸收细胞和杯状细胞组成。固有层内有稠密的大肠腺,呈单管状,含吸收细胞、大量杯状细胞、少量干细胞和内分泌细胞,无 Paneth 细胞。分泌粘液、保

— 208 —

护粘膜是大肠腺的重要功能。固有层内可见散在的孤立淋巴小结。粘膜肌层同小肠(图13-18)。

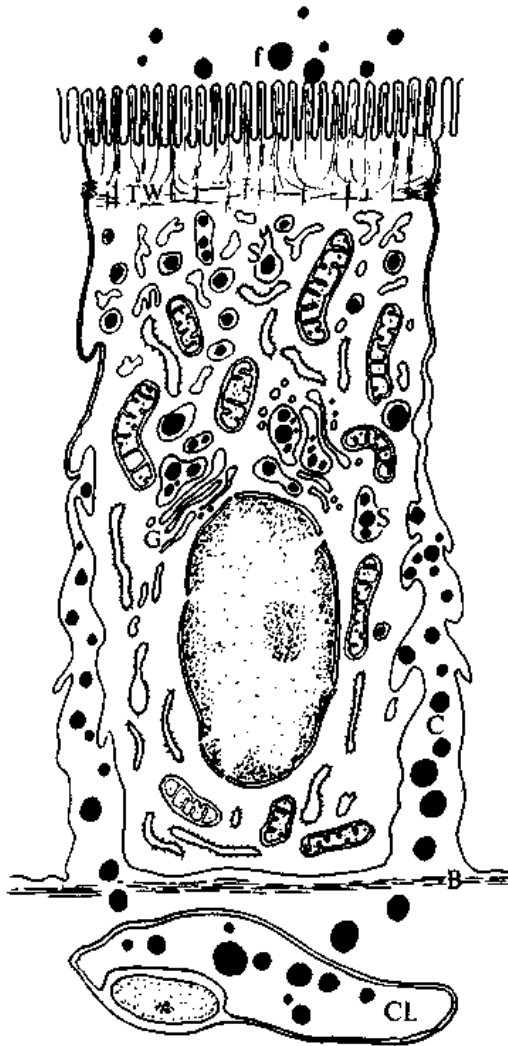


图 13-16 小肠吸收细胞超微结构模式图
f. 脂肪 TW. 终末网 S. 滑面内质网
G. 高尔基复合体 C. 乳糜微粒 B. 基膜 CL. 中央乳糜管

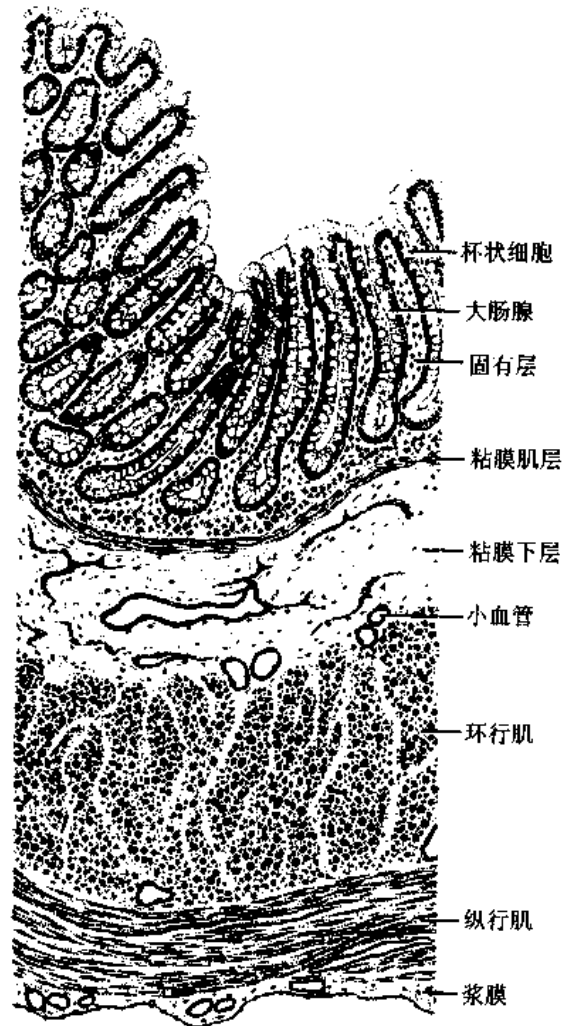


图 13-18 结肠(纵切)

2. 粘膜下层 在结缔组织内有小动脉、小静脉和淋巴管,可有成群脂肪细胞。

3. 肌层 由内环行和外纵行两层平滑肌组成。内环行肌节段性局部增厚,形成结肠袋;外纵行肌局部增厚形成三条结肠带,带间的纵行肌非薄,甚至缺如。

4. 外膜 在盲肠、横结肠、乙状结肠为浆膜;在升结肠与降结肠的前壁为浆膜,后壁为纤维膜;在直肠上1/3段的大部、中1/3段的前壁为浆膜,余为纤维膜。外膜结缔组织中常有脂肪细胞聚集构成的肠脂垂。

(二) 阑尾

阑尾的管腔小而不规则,肠腺短而少,无绒毛。固有层内有极丰富的淋巴组织,大量淋巴小结可连续成层,并突入粘膜下层,致使粘膜肌层不完整。肌层很薄,外覆浆膜(图

13-19)。

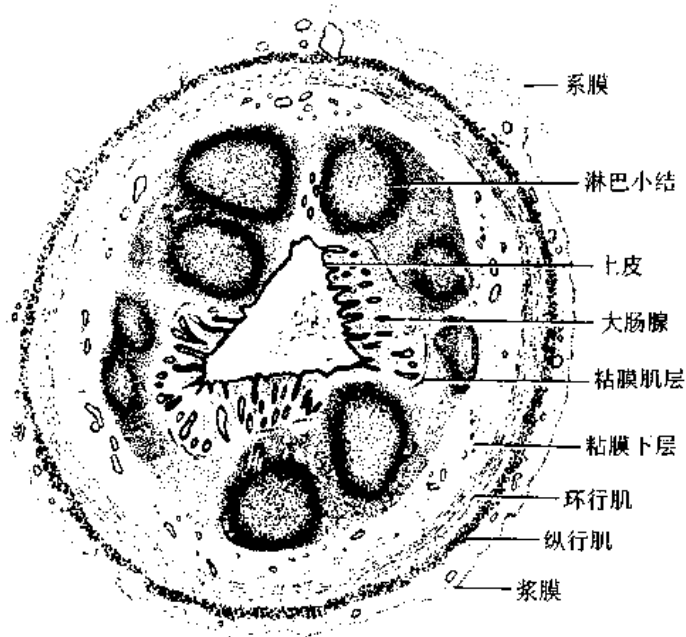


图 13-19 阑尾(横切)

(三) 肛管

在齿状线以上的肛管粘膜结构和直肠相似,但在肛管上段有纵行皱襞(肛柱)。在齿状线处,单层柱状上皮骤变为轻度角化的复层扁平上皮,肠腺和粘膜肌消失(图 13-20)。白线以下为和皮肤相同的角化复层扁平上皮,含有很多色素;固有层中出现了环肛腺(顶泌汗腺)和丰富的皮脂腺。肛管粘膜下层的结缔组织中有密集的静脉丛,如静脉瘀血扩张则形成痔。肌层由两层平滑肌构成,其内环行肌增厚形成肛门内括约肌。近肛门处,外纵行肌周围有骨骼肌形成的肛门外括约肌。

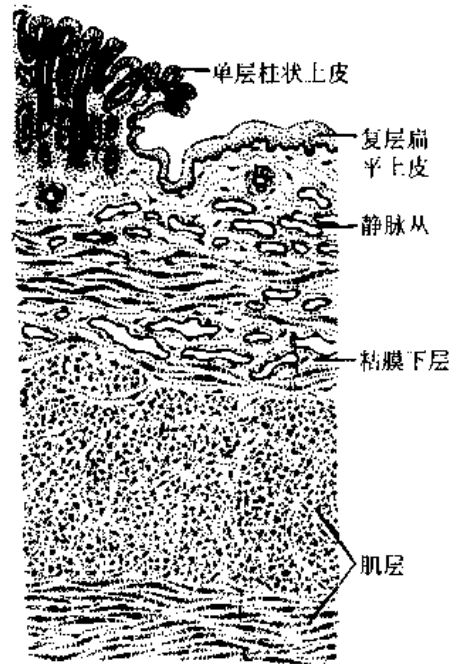


图 13-20 直肠齿状线部

八、消化管的淋巴组织及其免疫功能

消化管与体外环境直接相通,各种细菌、病毒、寄生虫(卵)等病原微生物不可避免地随饮食进入。它们大多被胃酸、消化酶以及 Paneth 细胞分泌的防御素和溶菌酶所破坏,其余或以原形排出体外,或受到消化管淋巴组织的免疫抵御。消化管淋巴组织又称肠相关淋巴组织(gut-associated lymphoid tissue),包括粘膜淋巴小结(尤以咽、回肠和阑尾处发达),固有层中弥散分布的淋巴细胞、浆细胞、巨噬细胞,上皮内的淋巴细胞等成分。消化管淋巴组织能接受消化管内病原微生物的抗原刺激,主要通过产生和向消化管腔分泌免疫球

蛋白作为应答。

在肠集合淋巴小结处，局部粘膜向肠腔呈圆顶状隆起，无绒毛和小肠腺。此部位上皮内有散在的微皱褶细胞（microfold cell, M细胞），因其游离面有微皱褶而得名。M细胞基底面质膜内陷形成一较大的穹隆状凹陷，内含多个淋巴细胞。M细胞在光镜下难于分辨，只能根据其基底部是否包含淋巴细胞来推断。电镜下可见其胞质中有丰富的囊泡。M细胞是一种抗原呈递细胞，可摄取肠腔内抗原物质，以囊泡的形式转运并传递给下方的淋巴细胞。后者进入粘膜淋巴小结和肠系膜淋巴结内增殖分化为幼浆细胞，然后经淋巴细胞再循环途径，大部分返回消化管粘膜，并转变为浆细胞。浆细胞除产生少量免疫球蛋白G（IgG）进入循环系统外，主要产生免疫球蛋白A（IgA）。IgA能与吸收细胞基底面和侧面膜中的一种称为分泌片（secretory piece）的镶嵌糖蛋白相结合，形成分泌性IgA（secretory IgA, sIgA）。sIgA被吸收细胞内吞入胞质，继而释入肠腔（图13-21）。sIgA可特异性地与抗原结合，从而抑制细菌增殖，中和病毒，降低抗原物质与上皮细胞的粘着和进入。部分幼浆细胞还随血液进入唾液腺、呼吸道粘膜、女性生殖道粘膜和乳腺等部位，产生sIgA，发挥相似的免疫作用，使消化管免疫成为全身免疫的一部分。

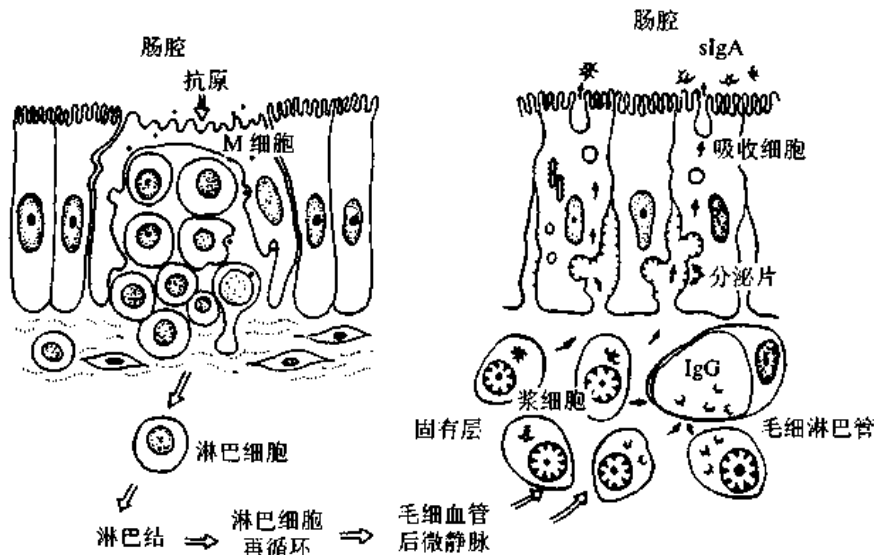


图 13-21 消化管粘膜的免疫功能示意图

九、胃肠的内分泌细胞

在胃、小肠和大肠的上皮及腺体中散布着四十余种内分泌细胞(表13-1)，尤以胃幽门部和十二指肠上段为多。由于胃肠道粘膜面积巨大，这些细胞的总量估计为 3×10^9 个，超过所有内分泌腺细胞的总和。因此，在某种意义上，胃肠是体内最大、最复杂的内分泌器官。所分泌的激素主要协调胃肠道自身的消化吸收功能，也参与调节其他器官的生理活动。

胃肠内分泌细胞大多单个夹于其他上皮细胞之间，呈不规则的锥体形；基底部附于基膜，并可有基底侧突与邻近细胞相接触。胞质中含一些粗面内质网和高尔基复合体。细

表 13-1 主要的胃肠内分泌细胞

细胞名称	分布部位		分泌物	主要作用
	胃	肠		
D	大部	小肠、结肠	生长抑素	抑制其他内分泌细胞和壁细胞
EC	大部	小肠、结肠	5-羟色胺 P物质	促进胃肠运动、扩张血管 促进胃肠运动、胃液分泌
ECL	胃底腺		组胺	促进胃酸分泌
G	幽门部	十二指肠	胃泌素	促进胃酸分泌、粘膜细胞增殖
I		十二指肠、空肠	胆囊收缩素-促胰酶素	促进胰酶分泌、胆囊收缩
K		空肠、回肠	抑胃肽	促进胰岛素分泌
M ₀		空肠、回肠	胃动素	参与控制胃肠的收缩节律
N		回肠	神经降压素	抑制胃酸分泌和胃运动
PP	大部	小肠、结肠	胰多肽	抑制胰酶分泌、松弛胆囊
S		十二指肠、空肠	促胰液素	促进胰导管分泌水和 HCO ₃ ⁻

胞最显著的形态特点是底部胞质中含大量分泌颗粒,故又称基底颗粒细胞(basal granular cell)(图 13-22)。分泌颗粒的大小、形状与电子密度依细胞种类而异。绝大多数种类的细胞具有面向管腔的游离面,称开放型,游离面上有微绒毛,对管腔内食物和 pH 等化学信息有较强感受性,从而引起其内分泌活动的变化。少数细胞(主要是 D 细胞)被相邻细胞覆盖而未露出腔面,称封闭型,主要受胃肠运动的机械刺激或其他激素的调节而改变其内分泌状态(图 13-23)。分泌颗粒含肽和(或)胺类激素,多在细胞基底面释出,经血液循环运送并作用于靶细胞;少数激素(如生长抑素)直接作用于邻近细胞,以旁分泌方式调节靶细胞的生理功能。在 HE 染色切片上,胃肠内分泌细胞不易辨认;目前主要用免疫组织化学方法显示这些细胞。

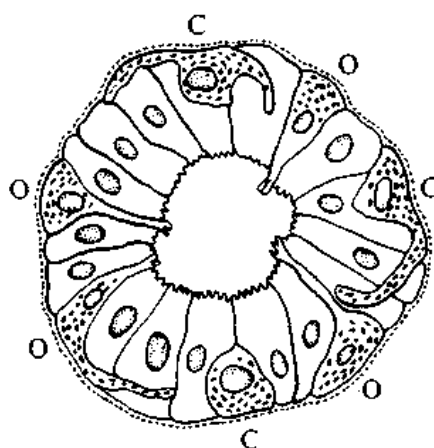


图 13-23 消化管内分泌细胞模式图
示开放型(O)与封闭型(C)内分泌细胞

(邹仲之)

专题讲座:肠上皮内淋巴细胞

粘膜相关淋巴组织(mucosa associated lymphoid tissue, MALT)主要分布于人体的重要门户如消化道、呼吸道及其他部位的粘膜中,在机体粘膜免疫防御中发挥重要作用。上皮内淋巴细胞是粘膜相关淋巴组织的组成部分,存在于胃肠道、呼吸道和泌尿生殖管道的粘膜上皮内,位于肠粘膜的上皮内淋巴细胞(简称肠上皮内淋巴细胞 intestinal intraepithelial lymphocytes, iIEL)数目最多。早在 1847 年,Weber 首先发现了 iIEL 的存在,100 多年来,人们逐渐地认识到 iIEL 不仅解剖位置独特,而且表型特征、来源、生物学特性及功能等均不同于外周血 T 淋巴细胞,本文对近年来有关 iIEL 的研究进展做如下综述。

肠上皮内淋巴细胞的分布及形态特点 iIEL 是指位于基膜上方、绒毛上皮细胞之间

的一些表型及功能异质的淋巴细胞,在肠腺上皮中极少。95.2%的淋巴细胞位于上皮基底,3.7%的在上皮核层,1.1%在上皮浅部。正常成人每100个肠上皮细胞中有6~40个iIEL,不同部位的粘膜上皮其数量略有差异,空肠、回肠、结肠每100个上皮细胞大约分别有20、13、5个iIEL。光镜及电镜观察表明人、小鼠及大鼠的iIEL形态很不规则,典型的圆形细胞较少,细胞膜着色深,胞质内除一般细胞器外,常见颗粒状物。许多iIEL可穿过粘膜上皮基底膜,进入固有层内。iIEL与相邻上皮细胞及基底膜之间未见桥粒或其他连接形式。iIEL可随肠上皮脱落到肠腔内,其寿命很短,只有3~4天。

肠上皮内淋巴细胞的表型特征 人和小鼠90%以上的iIEL为CD3⁺T细胞,sIg⁺B细胞不足6%,尚有少量NK细胞。10%的T细胞是不成熟的,即不表达CD3而表达CD7。根据CD4及CD8的表达情况可将CD3⁺iIEL分成4个亚群:①CD4⁻、CD8⁺亚群约占76%,其中45%~65%表达TCR $\gamma\delta$,35%~45%表达TCR $\alpha\beta$;②CD4⁻、CD8⁻亚群约占7.5%,表达TCR $\gamma\delta$;③CD4⁺、CD8⁺亚群约占10%,表达TCR $\alpha\beta$;④CD4⁺、CD8⁻亚群约占7.5%,表达TCR $\alpha\beta$ 。由此可见,iIEL主要是CD8⁺T细胞,而CD4⁺T细胞极少,而外周血及肠粘膜固有层中以CD4⁺T细胞占优势。淋巴器官内成熟的CD8⁺T细胞的CD8分子是由 α 、 β 链组成的异二聚体,与此不同,iIEL中CD8⁺T细胞仅40%具有 α 、 β 二聚体,而60%为CD8 $\alpha\alpha$ ⁺二聚体。一般情况下,所有的CD8 $\alpha\beta$ ⁺iIEL表达TCR $\alpha\beta$,但CD8 $\alpha\alpha$ ⁺亚群可由TCR $\alpha\beta$ ⁺和TCR $\gamma\delta$ ⁺T细胞组成,且所有的TCR $\gamma\delta$ ⁺T细胞均为CD8 $\alpha\alpha$ ⁺。在牛、鸟等的iIEL约50%表达TCR $\gamma\delta$,小鼠iIEL中的67%表达TCR $\gamma\delta$,25%表达TCR $\alpha\beta$,两者比例变化很大,并受小鼠品系、鼠龄及感染等因素影响;鸡iIEL中80%以上TCR $\gamma\delta$,大鼠iIEL中75%表达TCR $\alpha\beta$;在成人iIEL中仅10%表达TCR $\gamma\delta$,且不同个体之间变动的范围较大。20周龄胎儿肠道的iIEL约1/3表达TCR $\gamma\delta$,生后一年中,TCR $\alpha\beta$ iIEL的绝对数量增加10倍。以上结果表明,iIEL表达TCR $\gamma\delta$ 与TCR $\alpha\beta$ 的不同比例与动物种系、年龄及受肠道抗原刺激状况有关。iIEL中表达TCR $\gamma\delta$ 的比例远远高于外周血及固有层,提示TCR $\gamma\delta$ T细胞对肠上皮部位有特殊的趋向性。这种特殊的组织定位与TCR⁺iIEL表达独特的粘附分子——整合素 $\alpha_E\beta_7$ 密切相关。 $\alpha_E\beta_7$ 可与E-钙粘蛋白相互作用将iIEL粘附到上皮细胞和相邻的基底膜上,起到介导特异性T细胞归巢或使之滞留在固有层的作用。

尽管iIEL有组织特异性趋向性,但不同部位肠管的iIEL表型及功能有明显的差异。在小肠以TCR $\gamma\delta$ iIEL为主,而在大肠则以TCR $\alpha\beta$ iIEL为主。大肠iIEL的CD4表达水平较小肠的高,并且产生较多的Th2型细胞因子(如IL-2,IL-4,IL-5和IL-10),提示大肠的iIEL中的辅助性T细胞亚群比小肠的多。

肠上皮内淋巴细胞的来源 现有的研究认为,小鼠iIEL至少存在两种不同的来源途径:①约40%的iIEL为胸腺依赖性,由CD3⁺TCR $\alpha\beta$ ⁺T细胞组成,如同外周血中T细胞一样,大多表达Thy1⁺,CD5⁺,CD4⁺或CD8 $\alpha\beta$ ⁺。这类细胞可能是由Peyer板中的T细胞增殖而来,即Peyer板中的T细胞经抗原刺激后增殖,然后通过淋巴经外周血迁移到肠上皮,这类细胞的数量多少与接受抗原的刺激情况有关。②约60%的iIEL为胸腺非依赖性,由CD3⁺、CD5⁻淋巴细胞组成。它们表达独特的CD8 $\alpha\alpha$ ⁺分子,仅10%为Thy1⁺,缺乏CD5分子。这类细胞与肠腔内抗原刺激似乎无关,因为无菌饲养小鼠中也有该类细

胞存在,它们可能以造血前体细胞形式不经胸腺直接由骨髓移至肠上皮,依靠肠上皮提供的微环境而获得 $CD8\alpha\alpha^+$ 链, $CD3^+$ TCR 的 $\gamma\delta$ 或 $\alpha\beta$ 链。研究表明,人在出生之前的小肠内就有前体 T 细胞的存在,后者可在原位分化为成熟的 T 淋巴细胞。此类细胞的发育是否完全不依赖于胸腺的影响尚不十分清楚。

肠上皮内淋巴细胞的生物学活性和功能 ①增殖能力:正常情况下, $CD8\alpha\alpha^+$ iIEL 对有丝分裂原或抗原等刺激无明显的增殖效应,这与 $CD8\alpha\beta^+$ T 细胞不同。②细胞毒活性: $CD8^+$ iIEL 胞质内含有与细胞毒性 T 细胞和 NK 细胞相似的大颗粒,且具有细胞毒效应,表现为能杀伤对 NK 细胞不敏感的靶细胞,可能是通过表达丝氨酸酯酶及穿孔素等物质而实现的。 $CD8^+$ iIEL 也表达细胞毒性 T 细胞所特有的糖类分化抗原,提示某些 iIEL 是活化的细胞毒性细胞。 $CD8^+$ iIEL 尚可杀伤病毒感染的和发生癌基因转化的上皮细胞,从而发挥免疫监视功能, iIEL 的细胞毒作用远远强于机体其他各处的细胞毒性 T 细胞,提示 iIEL 在抗肠道感染中起重要作用。③分泌细胞因子: iIEL 能够分泌 IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、GM-CSF、IFN- γ 、TNF- α 和 TGF- β 等多种细胞因子,这些细胞因子对粘膜免疫功能起多种调节作用,表现在 IL-5 和 IL-6 可刺激淋巴细胞增殖并指导 B 细胞的分化,尤其是 sIgA 的合成和装配; IFN- γ 作用于肠上皮细胞,调节其增殖和分化以及 MHC-II 的表达,影响肠上皮的生理特性以及吸收、转运功能; TGF- β 可以刺激肠上皮细胞分泌 IL-6, IL-6 是吸引淋巴细胞向上皮内移居的趋化因子, TGF- β 还可以上调 iIEL 表面整合素 $\alpha_E\beta_7$ 分子的表达, $\alpha_E\beta_7$ 是淋巴细胞进入上皮内的关键粘附分子。

总之, iIEL 是一种独特的淋巴细胞群体,具有复杂的表型特征,具有多种来源途径及生物学活性,在免疫防御及免疫调节中发挥重要作用。有关 iIEL 的确切起源、发育过程及回归机制尚未完全清楚,正常及疾病状态下 iIEL 的免疫调节作用尚需深入研究,研究结果将有助于了解粘膜免疫的规律,探讨对疾病的预防措施。

参 考 文 献

1. Allan MIM and Joanne LV. The anatomical basis of intestinal immunity. *Immunolo Rev*, 1997, 156: 145
2. Beagley K. W. Fujihashi K; Lagoo AS et al. Differences in intraepithelial lymphocyte T cell subsets isolated from murine small versus large intestine. *J. Immunol*, 1995, 154: 5611
3. Donnet-Hughes A, Schiffrin EJ, Huggett-AC. Expression of MHC antigens by intestinal epithelial cells. Effect of transforming growth factor-beta 2 (TGF-beta 2). *Clin Exp Immunol*, 1995, 99 (2): 240
4. Fujihashi K, McGhee JR, Kweon MN et al. γ/δ T cell-deficient mice have impaired mucosal immunoglobulin A responses. *J Exp Med*, 1996, 183: 1929
5. Howie D, Spencer J, Delord D et al. Extrathymic T cell differentiation in the human intestine early in life. *J Immunol*, 1998, 161 (11): 5862
6. Kenneth W B, and Alan J H. Intraepithelial lymphocytes: origin, distribution, and function. *Critical Reviews in Immunology*, 1998, 18: 237
7. Klein JR. Whence the intestinal intraepithelial lymphocyte? *J Exp Med*, 1996, 184: 1203
8. Lefrancois L and Puddington L. Extrathymic intestinal T-cell development: virtual reality? *Immunol. Today*, 1995, 16 (1): 16

9. McKay D and Baird A. Cytokine regulation of epithelial permeability and ion transport. *Gut*, 1999, 44 (2):283
10. Wagner N, Lohler J, Kunkel EJ, et al. Critical role for beta7 integrins in formation of the gut-associated lymphoid tissue. *Nature*, 1996, 382 (6589):366

(陈 东)

第十四章 消 化 腺

消化腺有大小两种类型。小型消化腺位于消化管各段的管壁中,如唇腺、舌腺、胃腺和肠腺等;大型消化腺位于消化管壁之外,独立形成器官,并以导管通连于消化管腔,如大型唾液腺、胰腺和肝。

消化腺分泌的消化液中含有各种消化酶,能分别分解食物中的蛋白质、脂肪和糖类物质,使之成为小分子物质,这种消化方式称为化学性消化。此外,有的消化腺还具有内分泌或其他重要功能。

一、唾 液 腺

唾液腺(salivary gland)是导管开口于口腔的许多外分泌腺的总称,因其分泌物排泄到口腔内混合成唾液而得名。按其大小和位置可分为小唾液腺和大唾液腺两类。小唾液腺,如唇腺、颊腺、腭腺等,腺体小,位于口腔粘膜固有层、粘膜下层或肌层之中。大唾液腺有腮腺、下颌下腺和舌下腺三对,位于口腔周围,并以导管开口于口腔的一定部位。

(一) 大唾液腺的一般结构

大唾液腺为复管泡状腺,反复分支的导管和末端的腺泡组成了腺的实质。腺体表面包以薄层结缔组织被膜,被膜结缔组织深入腺内将腺实质分隔成许多小叶,血管、淋巴管和神经也随同进入腺内。

1. 腺泡 腺泡(acinus)由单层立方或锥体形腺细胞组成,为腺的分泌部。在腺细胞与基膜之间有肌上皮细胞(myoepithelial cell),肌上皮细胞具有收缩能力,其收缩有助于腺泡分泌物的排出。根据腺泡的形态结构和分泌物的性质,腺泡可分为浆液性、粘液性和混合性三种类型(图 14-1)。

(1)浆液性腺泡(serous acinus):由浆液性腺细胞围成。HE 染色时,胞质染色较深,核圆形,位于基部。顶部胞质内含有嗜酸性的分泌颗粒(酶原颗粒,zymogen granule);基部胞质呈较强嗜碱性,电镜下此处富含粗面内质网和核糖体。分泌物较稀薄,内含唾液淀粉酶。

(2)粘液性腺泡(mucous acinus):由粘液性腺细胞围成。HE 染色时,胞质着色较浅,呈浅蓝色,核扁圆形,位于细胞基部,并贴近基膜。分泌物为粘稠的粘液(糖蛋白)。电镜下,顶部胞质内有粗大的粘原颗粒(mucinogen granule)和高尔基复合体,基部和两侧胞质有粗面内质网和线粒体。

(3)混合性腺泡(mixed acinus):由浆液性腺细胞和粘液性腺细胞共同组成。常见的形式是在粘液性腺泡的基础上,几个浆液性腺细胞排列成半月形帽状结构附着在腺泡的底部或末端,故称半月(demilune)。半月的分泌物可经粘液性细胞间的小管释放入腺泡腔内。

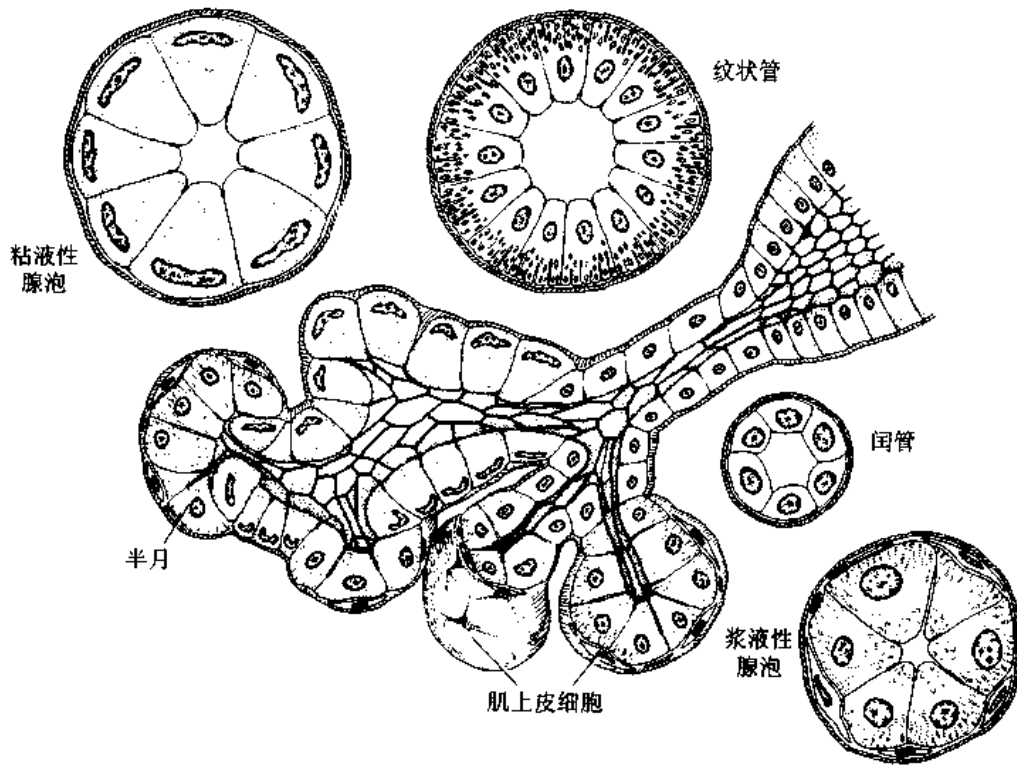


图 14-1 唾液腺腺泡与导管结构模式图

2. 导管 导管是腺的排泄部,由反复分支的上皮性管道构成,末端与腺泡腔相通。按其形态特点和存在部位,可分为下列几段(图 14-1)。

(1)闰管(intercalated duct):直接与腺泡相连,管径细,管壁为单层立方或单层扁平上皮。

(2)纹状管(striated duct):又称分泌管(secretory duct),位于小叶内,与闰管相连,管径粗,管壁为单层高柱状上皮。核圆,位于细胞顶部,胞质嗜酸性,光镜下可见细胞基部有明显的纵纹结构,电镜下为质膜内褶及褶间纵行排列的线粒体。在肾上腺醛固酮的调节下,纹状管上皮细胞能主动吸钠排钾,转运水分,故可调节唾液中的电解质含量和唾液量。

(3)小叶间导管和总导管:小叶间导管较大,由纹状管汇合而成,位于小叶间结缔组织内,管壁由单层柱状乃至假复层柱状上皮构成。小叶间导管再逐级汇合,最终形成一条或数条总导管开口于口腔,近开口处的管壁渐为复层扁平上皮,与口腔上皮相延续。

(二) 三对大唾液腺的结构特点

1. 腮腺 为人体最大的唾液腺,位于耳前下方,口腔颊部有其导管的开口。腮腺为纯浆液性腺,闰管长,纹状管较短。腺间质内常有较多的脂肪细胞。分泌物含唾液淀粉酶。

2. 下颌下腺 位于下颌骨下缘内侧,导管开口于舌下。下颌下腺为混合腺,以浆液性腺泡为主,粘液性和混合型腺泡较少。闰管短,纹状管长。分泌物含唾液淀粉酶较少,粘液较多(图 14-2)。

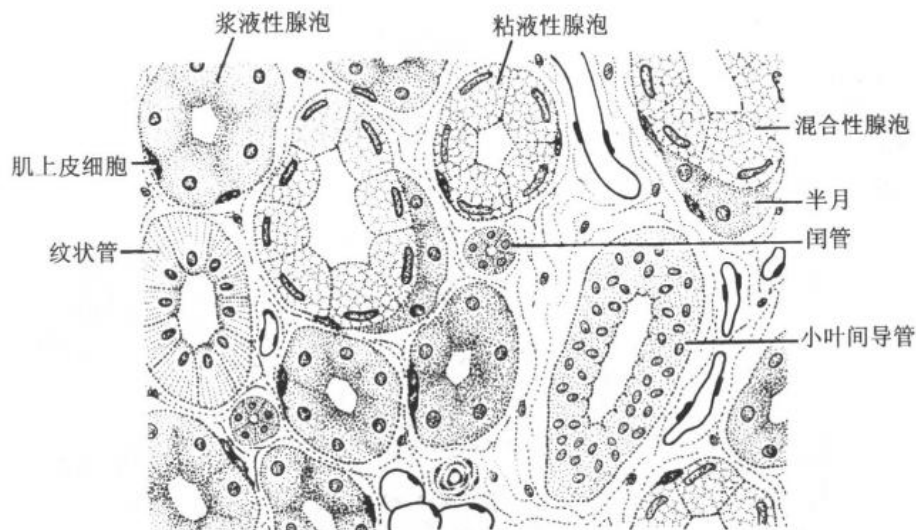


图 14-2 下颌下腺

3. 舌下腺 是比较小的一对唾液腺,位于腭舌骨肌上方,总导管单独或与下颌下腺总导管汇合后开口于舌系带根部两侧。舌下腺为混合腺,但以粘液性和混合性腺泡为主,半月较多,无闰管,纹状管也不明显。分泌物以粘液为主。

(三) 唾液

唾液是由大小唾液腺分泌的混合液,95%以上来自三对大唾液腺。唾液中的水分(占99%)和粘液起润滑口腔的作用,唾液淀粉酶可使食物中的淀粉分解为麦芽糖。唾液中还含有溶菌酶,具有杀菌作用。此外,唾液腺间质中的浆细胞能分泌 IgA, IgA 与腺细胞产生的蛋白质分泌片结合,形成分泌性 IgA,随唾液排入口腔,具有免疫功能。

(四) 下颌下腺颗粒曲管与生物活性多肽

在下颌下腺的闰管与分泌管之间,尤其是在某些啮齿类动物,有一小段蟠曲小管,称为颗粒曲管(granular convoluted tubule, GCT)。GCT 上皮细胞呈锥形,核大,位于细胞基

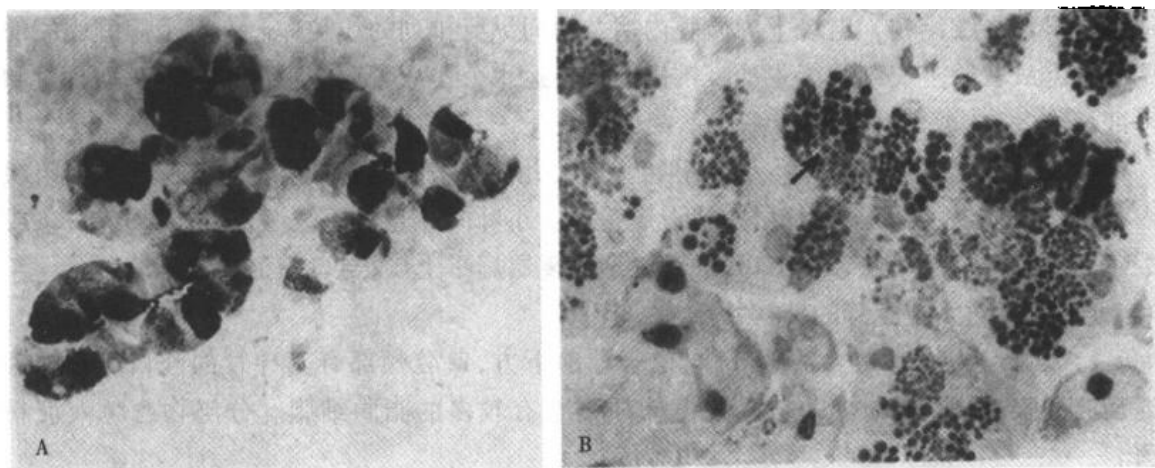


图 14-3 大鼠下颌下腺颗粒曲管细胞×400

A. 表皮生长因子(EGF)免疫组织化学法显示阳性颗粒曲管细胞

B. 半薄切片甲苯胺蓝染色示颗粒曲管细胞内的分泌颗粒(↑)

(上海医科大学赵培林教授供图)

底部,其顶部胞质内含有丰富的圆形嗜酸性分泌颗粒(图 14-3),雄性鼠比雌性鼠的分泌颗粒要多。现已证实,某些动物特别是在雄性小鼠和一些啮齿动物颗粒曲管上皮细胞的分泌颗粒中,含有多种生物活性多肽或生物活性因子。按这些多肽的化学性质和生理作用,可将它们分为四大类:①生长与分化因子:如神经生长因子(NGF)、表皮生长因子(EGF)、中胚层生长因子(MGF)、内皮生长刺激因子(EGSF)、上皮生长因子(EGF)等。②内环境稳定因子:如肾素(renin)、激肽释放酶(Kallikrein, KK)、肽酶(peptidase)与蛋白酶(protease)、高血糖素样免疫反应物质(IGR)、红细胞生成素(EPO)、骨髓克隆刺激因子(CSF)、抗补体因子(ACF)、胃泌素或胃泌素样物质、生长抑素等。③消化酶:如淀粉酶、核糖核酸酶、酸性磷酸酶等。④细胞内调节因子,如酯肽酶等。

这些多肽物质可直接分泌入血或随唾液进入消化道,由胃肠吸收,通过门脉血管输入血循环,对多种组织和细胞起着某些调节功能。

二、胰 腺

胰腺表面覆盖薄层结缔组织被膜,结缔组织伸入腺内将实质分隔成许多小叶。人的胰腺中结缔组织不发达,所以小叶的分界不很明显。胰腺的实质由外分泌部和内分泌部两部分组成。外分泌部占腺体的绝大部分,属于消化腺,分泌胰液,经导管排入十二指肠,有重要的化学性消化作用。内分泌部是散在分布于外分泌部之间的细胞群,称胰岛,分泌的激素进入血液或淋巴,主要参与糖代谢的调节(图 14-4)。

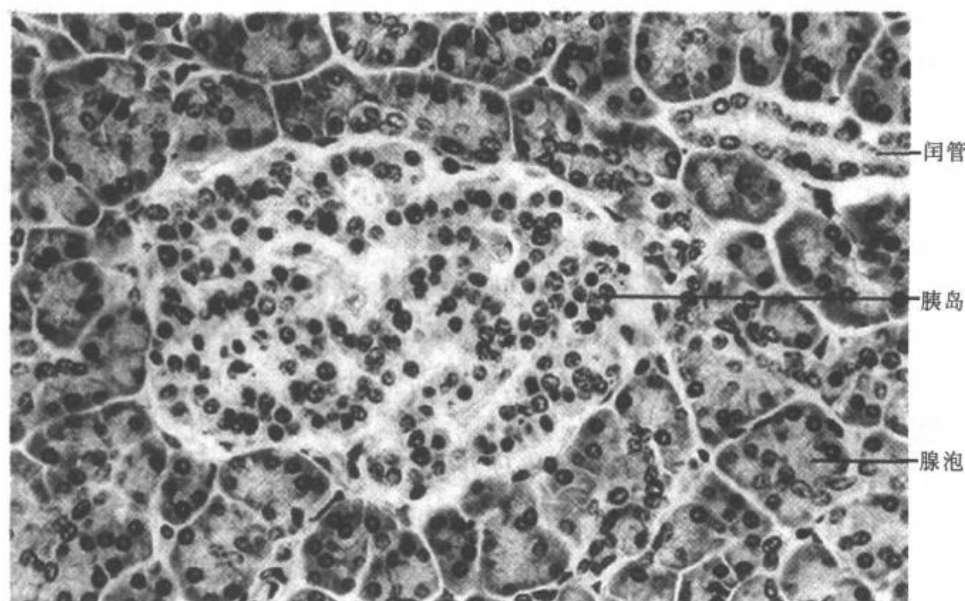


图 14-4 人胰腺 HE×400

(一) 外分泌部

外分泌部为浆液性复管泡状腺,由腺泡和各级导管组成。

1. 腺泡 呈泡状或管状,由浆液性腺细胞构成。腺细胞呈锥体形,基部直接附着在基膜上,二者之间无肌上皮细胞。细胞核圆形,位近基底部。腺细胞具有蛋白质合成细胞的超微结构特点,基部胞质含有丰富的粗面内质网和核糖体,故在光镜观察中,此处胞质

呈嗜碱性。高尔基复合体也很发达,位于胞质的核上区。分泌颗粒(酶原颗粒)居于细胞顶部(图 14-5),颗粒的数量随细胞的功能状态而变化,饥饿时细胞分泌颗粒增多,进食后分泌颗粒被释放,数量减少。

腺泡腔内可见小的扁平或立方形细胞,称泡心细胞(centroacinar cell),胞质染色浅,核圆形或卵圆形。泡心细胞是延伸入腺泡腔内的闰管上皮细胞(图 14-6)。

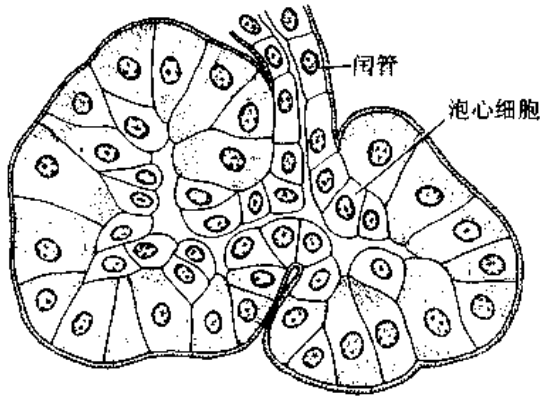


图 14-6 胰腺腺泡模式图
示泡心细胞与闰管

2. 导管 胰腺的闰管较长,与腺泡相连,管腔小,为单层扁平或立方上皮。闰管逐渐汇合形成小叶内导管,与小叶内导管之间无纹状管。小叶内导管进入小叶间结缔组织并汇合成小叶间导管,后者再汇成一条主导管,贯穿胰腺全长,在胰头部与胆总管汇合后,开口于十二指肠乳头。从小叶内导管至主导管,管径逐渐变粗,管腔也渐增大,管壁上皮由单层立方上皮逐渐变为单层柱状上皮,主导管则为单层高柱状上皮,其间夹杂有杯状细胞。

3. 胰液 胰液是无色无嗅的碱性液体,pH 约为 7.8~8.4,渗透压约与血浆相等。人每日分泌的胰液约为 1~2L。胰液含水量约 97.5%,无机物约 0.6%,有机物约为 1.8%。在无机物成分中, HCO_3^- 的含量最高,占第二位的负离子是 Cl^- ,二者主要是由泡心细胞和小的导管细胞分泌的。其他的无机成分还有 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 HPO_4^{2-} 、 SO_4^{2-} 等离子。胰液中的有机物主要为多种消化酶,由腺细胞分泌。胰液中的消化酶主要有:①胰淀粉酶:能水解淀粉为糊精、麦芽糖及麦芽寡糖。②胰脂肪酶:可分解甘油三酯为脂肪酸、甘油一酯和甘油;还含有一定量的胆固醇酯酶和磷酸酯酶 A_2 ,分别水解胆固醇酯和卵磷脂。③胰蛋白酶和糜蛋白酶:这两种酶都以酶原形式存在于胰液中。肠液中的肠致活酶、酸、胰蛋白酶本身等均可激活胰蛋白酶原,使之成为具有活性的胰蛋白酶;糜蛋白酶原可在胰蛋白酶作用下转化为有活性的糜蛋白酶。二者均能分解蛋白质为肽和胨,当两者共同作用于蛋白质时,则可分解蛋白质为小分子的多肽和氨基酸。胰液中还含有羧基肽酶、核糖核酸酶、脱氧核糖核酸酶等水解酶。由于胰腺中含有水解三种主要食物成分的消化酶,因而是所有消化液中最重要的一种。

胰腺细胞还分泌一种胰蛋白酶抑制物,可防止胰蛋白酶对胰腺组织的自身消化,并阻止胰蛋白酶对其他蛋白水解酶的激活作用。在某些病理情况下,如胰腺损伤或导管阻塞时,胰蛋白酶抑制物的作用也受到遏止,胰蛋白水解酶活化,迅速破坏胰腺组织,导致急性胰腺炎。

胰液的分泌受神经和体液的双重调节,以体液调节为主。①神经调节:胰腺受交感和副交感神经支配,它们分别来自内脏神经和迷走神经。神经纤维束随结缔组织或血管进入胰腺,在腺泡周围形成腺泡周围丛,并深入腺细胞之间。电镜下可见神经纤维穿过基膜,终止于腺细胞底部。其中,迷走神经可通过其末梢释放乙酰胆碱直接作用于胰腺的腺泡细胞,促进其分泌酶蛋白;迷走神经对导管细胞的作用较弱,因此,迷走神经的兴奋使胰

液中的酶含量丰富,而水分和碳酸氢盐的含量很少。内脏大神经对胰液分泌的影响不明显。内脏大神经中的胆碱能纤维可增加胰液分泌,但其肾上腺素能纤维则因使胰腺血管收缩,对胰腺分泌产生抑制作用。②体液调节:胃肠激素参与调节腺泡细胞的分泌活动,如促胰素可增加胰液中水和重碳酸盐的分泌量,表明促胰素有增强导管细胞的分泌作用,但对腺泡细胞的分泌可能有抑制作用。促胰酶素(也称胆囊收缩素)则主要是刺激腺泡细胞分泌颗粒的排泄。胃泌素可能也有促进腺泡细胞分泌作用。肠高血糖素对胰腺的水和电解质的分泌有抑制作用,使胰液减少。此外,胰腺胰岛激素也参与调节和影响腺泡的分泌和代谢活动,如胰岛素和血管性肠肽能促进胰腺腺泡细胞合成蛋白质,而高血糖素、胰多肽和生长抑素等对胰腺的外分泌则有抑制作用。最后,进食也影响胰的分泌活动,高淀粉和高酪蛋白食物可分别使胰淀粉酶和胰凝乳酶的分泌增多,但高脂肪食物不影响胰脂肪酶的分泌。

(二) 内分泌部——胰岛

胰岛(pancreas islet)是由内分泌细胞组成的细胞团,散布于胰腺小叶内,HE染色淡浅(图14-4)。估计人胰约有17万~200万个胰岛,约占胰腺总体积的1%左右,胰尾中的胰岛较多。胰岛大小不等,直径约为75~500 μm ,体积小的只由数个细胞组成,大的则有数百个细胞,在腺泡或导管上皮细胞之间,偶见单个胰岛细胞嵌于其中。胰岛周围有少量网状纤维包绕。胰岛细胞多排列成不规则索状,细胞索间有丰富的有孔型毛细血管,分泌的激素可直接入血。人胰岛主要有A、B、D、PP、D₁五种类型的细胞。在HE染色切片中,胞质染色浅,不易对细胞进行分类。特殊染色可区分A、B、D三种主要细胞;电镜下可辨认各类细胞分泌颗粒的形态特征,也以此区分各类细胞;现在已多用免疫细胞法鉴别和研究各类胰岛细胞(图14-7,14-8)。

1. A细胞 约占胰岛细胞总数的20%,细胞较大,常呈多边形,多分布于胰岛的周边部(图14-7)。电镜下,A细胞的分泌颗粒较大(190~310nm),圆形或卵圆形,含有偏于一侧的致密芯,芯与膜之间有一新月形的帽样间隙,内含低密度的无定形物质(图14-8)。A细胞分泌高血糖素(glucagon),故又称高血糖素细胞。高血糖素是29个氨基酸的直链多肽,当外源性营养物质不足时,可促进糖原分解,阻止糖原的合成,使血糖升高。

2. B细胞 数量最多,约占胰岛细胞总数的75%,主要位于胰岛的中央部(图14-7)。B细胞的分泌颗粒大小不等,直径225~375nm,因其溶于水,HE不易着色。电镜下其形态结构因动物种属而异,人和猫、狗等的B细胞颗粒内有一至数个电子致密芯,芯的形态多样,为圆形、矩形、针状或呈菱形的类晶体,芯与包膜之间的间隙较大(图14-8)。B细胞分泌胰岛素(insulin),故又称胰岛素细胞。胰岛素为51个氨基酸组成的多肽,对三大物质代谢均有影响,但主要参与调节糖代谢,能促进组织、细胞对葡萄糖的摄取和利用,加速葡萄糖合成为糖原,贮存于肝和肌肉中,或促进葡萄糖转变为脂肪酸,贮存于脂肪组织,从而导致血糖水平下降。故此,在胰岛素和高血糖素的协调作用下,机体血糖水平保持相对稳定。胰岛素缺乏可引起糖尿病。胰岛B细胞肿瘤或细胞功能亢进时,胰岛素分泌过多,则可引发低血糖症。

3. D细胞 数量较少,约占胰岛细胞总数的5%。D细胞呈卵圆或梭形,分布于胰岛周边部,A、B细胞之间(图14-7)。电镜下,D细胞与A、B细胞紧密相贴,细胞间有缝隙连

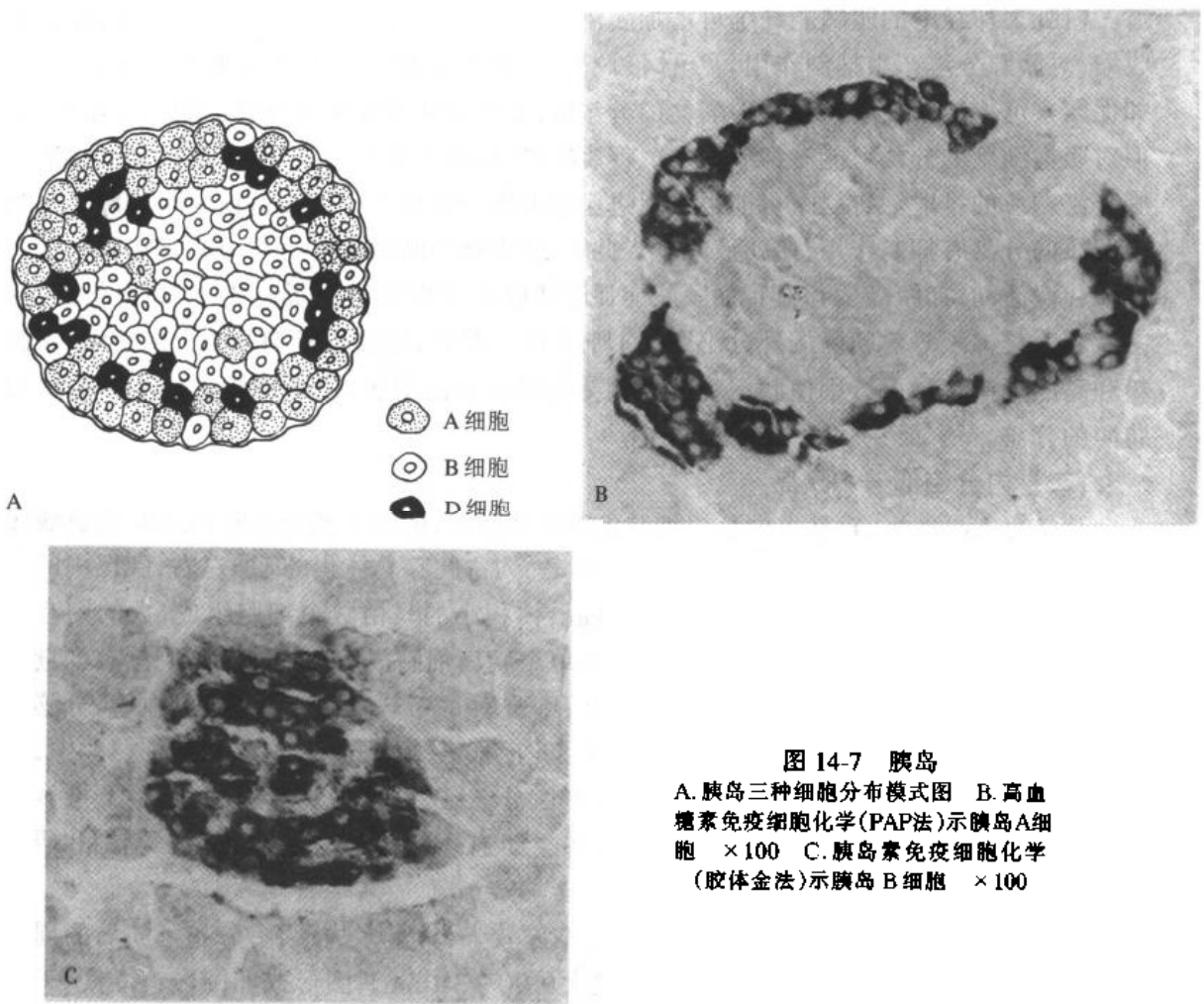


图 14-7 胰岛
 A. 胰岛三种细胞分布模式图 B. 高血糖素免疫细胞化学(PAP法)示胰岛A细胞 ×100 C. 胰岛素免疫细胞化学(胶体金法)示胰岛B细胞 ×100

接。D细胞的分泌颗粒较大(直径190~370nm),圆形或卵圆形,颗粒芯电子密度较低,包膜紧贴芯,没有明显间隙。D细胞分泌生长抑素(somatostatin),可借旁分泌方式或经缝隙连接直接作用于邻近的A、B、PP等细胞,抑制这些细胞的分泌活动。生长抑素也可通过血液循环对其他靶细胞起到调节作用。

4. PP细胞 数量很少,但随年龄的增长而有所增加。主要存在于胰岛,但在外分泌部的导管上皮内或腺泡细胞间也有发现。PP细胞的分泌颗粒较小(直径110~170nm),内含胰多肽(pancreatic polypeptide)。胰多肽是一种抑制性激素,能抑制胰液分泌、胃肠运动及胆囊收缩。

5. D_1 细胞 在人的胰岛内较少,约占胰岛细胞总数的2%~5%,主要分布于胰岛的周边部,近来发现在胰外分泌部和血管周围也有 D_1 细胞。 D_1 细胞形态不规则,光镜下不易辨认,电镜下可见到细小的分泌颗粒(直径140~190nm)。 D_1 细胞分泌血管活性肠肽(VIP),它是含28个氨基酸的多肽。VIP能引起胰腺泡细胞分泌,还能抑制胃酶的分泌,刺激胰岛素和高血糖素的分泌。

除以上几种细胞外,某些动物胰岛内还存在少量不含分泌颗粒的C细胞,这是一种未分化的细胞,可分化为A、B、D等细胞。除B细胞外,胰岛中的其他几种细胞也可见于

胃肠粘膜内,它们的结构相似,在接受刺激、产生肽类或胺类激素及癌变等方面均有相似之处,在发生上也有共同性。因此,有学者将胃、肠、胰中这些性质类似的内分泌细胞归纳为胃肠胰内分泌系统,简称 GEP 系统。

三、肝

肝是人体最大的腺体。成人肝约占体重的 2%。肝的表面除裸区外,大部分有浆膜覆盖,其下方为一层富含弹性纤维的致密结缔组织被膜。在肝门处结缔组织随门静脉、肝动脉和肝管的分支深入肝实质,将实质分隔成许多肝小叶。肝细胞产生的胆汁经胆管输入十二指肠,参与脂肪和脂溶性物质的消化和吸收,故将肝列为消化腺。但肝脏较一般消化腺有更复杂的结构和多种重要的生理功能。

(一) 肝小叶

肝小叶 (hepatic lobule) 是肝的基本结构单位,为不规则的棱柱体,高约 2mm,宽约 1mm,成人肝有约 50 万~100 万个肝小叶(图 14-9)。小叶之间有少量结缔组织分隔,人的肝小叶之间结缔组织很少,小叶分界不明显;但有些动物,如猪的肝小叶分界非常明显(图 14-10)。肝小叶的中央有一条沿其长轴走行的中央静脉(central vein),肝细胞以中央静脉为中心,向周围呈放射状排列成板状结构,称为肝板(hepatic plate)。肝板由单层肝细胞堆砌而成,有分支,相邻肝板分支互相吻合连接,形成网状结构。小叶周边的一层环形肝板称界板(limiting plate)。肝板之间为肝血窦,血窦经肝板上的孔互相连通(图 14-11)。在切片中,肝板的断面成索状,故称肝索(hepatic cord)(图 14-12)。

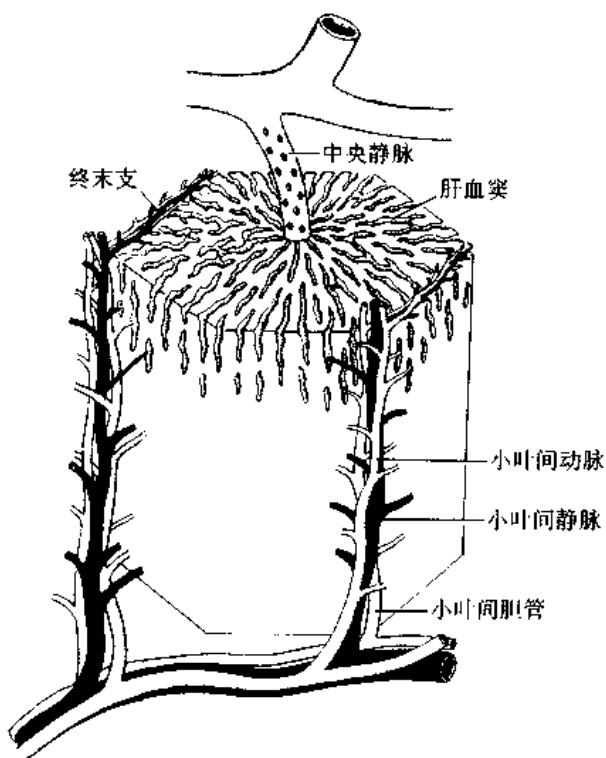
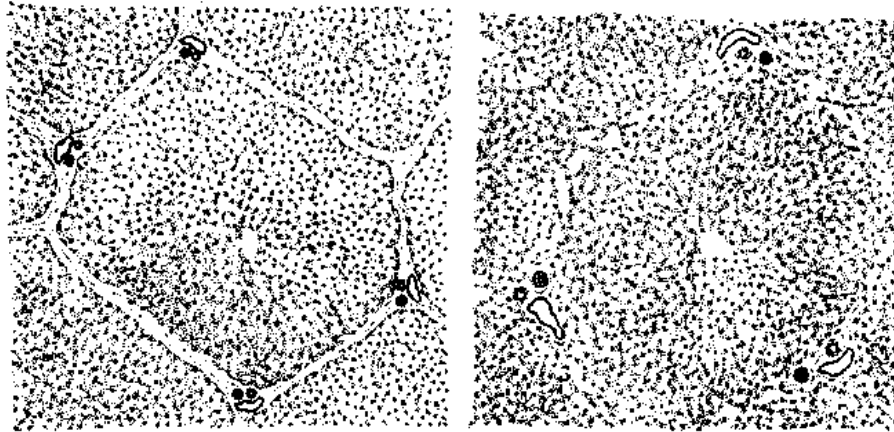


图 14-9 肝小叶模式图

相邻肝细胞的质膜局部凹陷,相互对合,且有紧密连接固定并封闭形成的微细管道,称为胆小管。胆小管在肝板内相互连接成网(图 14-11)。

1. 肝细胞 肝细胞(hepatocyte)是构成肝小叶的主要成分,成人肝细胞数量多,约占肝小身体积的 80%左右,占肝内所有细胞的 90%。肝细胞体积较大,直径 20~30 μm ,呈多面体形。肝细胞高度分化,各种细胞器发达,细胞的功能复杂多样。肝细胞有三种不同的功能面:血窦面、胆小管面和肝细胞之间的连接面。电镜下,血窦面和胆小管面有发达的微绒毛,使细胞表面积增大。在相邻肝细胞之间的连接面上有紧密连接、桥粒和缝隙连接等结构(图 14-13)。

肝细胞核大而圆,居中,异染色质少而着色浅,核膜清楚,核仁 1 至数个。25%的肝细胞有双核。此外,多倍体核肝细胞数量大,应用流式细胞术测定,肝细胞以 4 倍体



猪肝

人肝

图 14-10 肝小叶横切图

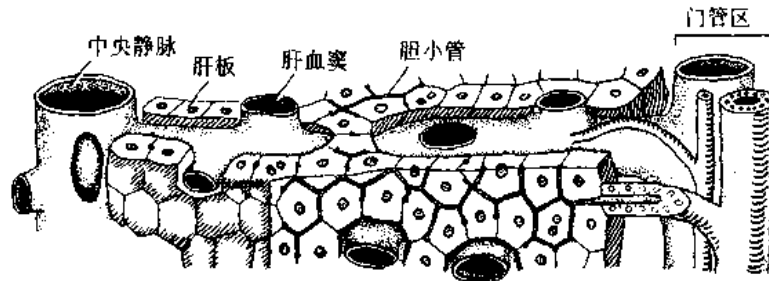


图 14-11 肝板、肝血窦与胆小管关系模式图

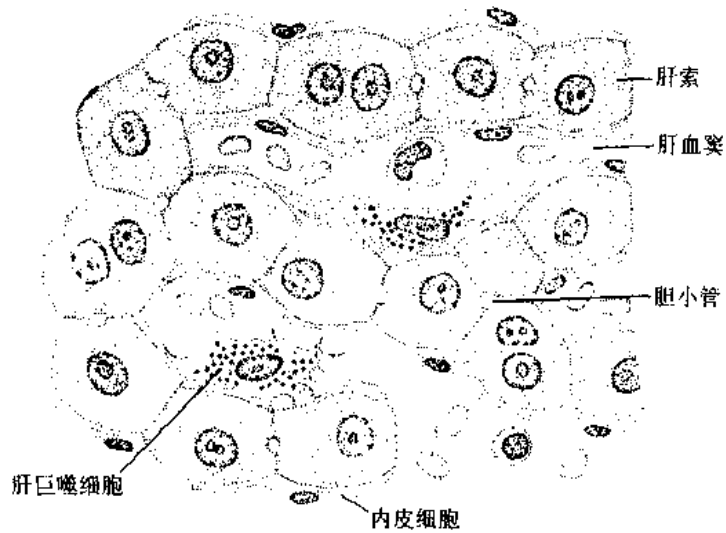


图 14-12 肝索与肝血窦

核为主体，人肝的4倍体核肝细胞约占肝细胞总数的60%以上，还有少量的8倍体和16倍体肝细胞。这与肝细胞活跃的功能及物质更新有关，而且与肝的强大再生能力密切相关。

肝细胞胞质丰富，多呈嗜酸性，当蛋白质合成旺盛时，胞质出现散在的嗜碱性物质。

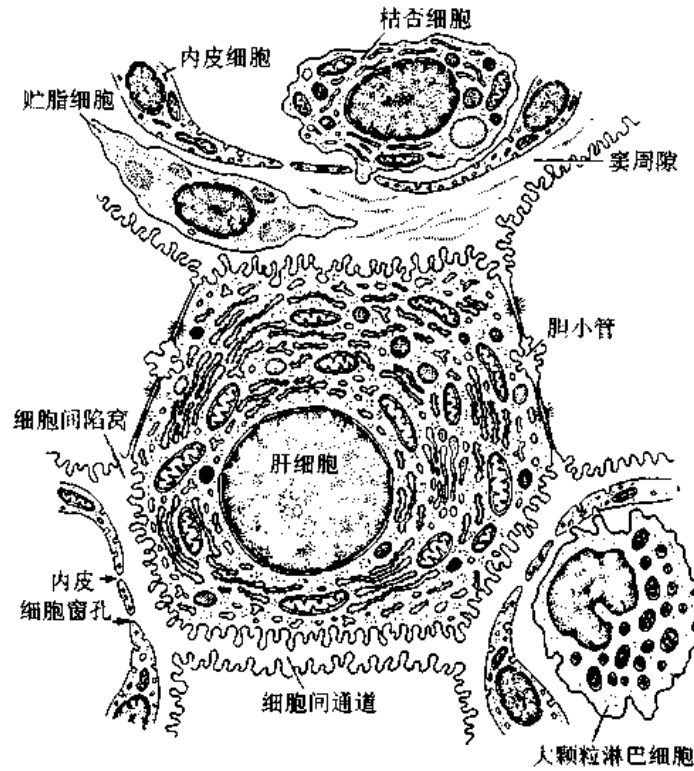


图 14-13 肝细胞、肝血窦、窦周隙及胆小管的关系图解

胞质内还含有较多的糖原颗粒和少量的脂滴。电镜下,肝细胞胞质内可见到丰富而发达的各种细胞器及内涵物(图 14-14),各种细胞器在肝细胞的功能活动中起着重要的作用。

肝细胞内的线粒体数量很多,每个肝细胞约有 1000~2000 个,遍布于胞质,约占细胞体积的 20%,为肝细胞的代谢活动提供能量。

粗面内质网(RER)成群分布于胞质内,是合成多种蛋白质的场所,如血浆中的白蛋白、大部分凝血蛋白、纤维蛋白原、脂蛋白、补体蛋白及许多载体蛋白等都是由 RER 合成的,并经高尔基复合体组装形成运输小泡,以出胞方式释放入肝血窦。

滑面内质网(SER)数量比 RER 少,散在分布于胞质中,常见于高尔基复合体和糖原聚集处。肝细胞的 SER 功能甚多,因其膜上有多种酶系分布,如氧化还原酶、水解酶、转移酶、合成酶系等。肝细胞摄取的多种有机物在 SER 上进行连续的合成、分解、结合、转化等反应。其主要功能是合成胆汁、进行脂肪和激素代谢、解毒等。

肝细胞的高尔基复合体也很发达,每个肝细胞约有 50 个,靠近胆小管处的高尔基复合体尤为发达。它与肝细胞的胆汁分泌,蛋白质的加工、浓缩和贮存,以及溶酶体的形成有关。

溶酶体的数量和大小不一,功能活跃。进入肝细胞的外源性物质、退化的细胞器和细胞内的多余物质如糖原,与溶酶体融合并被水解酶消化分解。溶酶体还参与胆色素的代谢、转运和铁的贮存过程。在溶血性疾病时,溶酶体内含大量含铁血黄素。因此,溶酶体在肝细胞结构更新及正常功能的维持中起着重要的作用。

过氧化物酶体(微体)多为圆形小体,直径 0.2~1.0 μm 。人肝细胞微体基质呈细粒

状,无致密核芯,内含多种氧化酶,主要为过氧化氢酶和过氧化物酶。过氧化氢酶可将细胞代谢产生的 H_2O_2 还原成氧和水,以消除 H_2O_2 对细胞的毒性作用;肝细胞微体内独自含有黄嘌呤氧化酶,它氧化代谢产物黄嘌呤,产生尿酸;此外,还发现肝细胞微体内含有与脂类、乙醇类代谢有关的酶。

肝细胞内含有糖原、脂滴、色素等内含物,其含量随机体所处的不同生理和病理状况而异,如进食后糖原增多,饥饿时糖原减少;正常肝细胞含脂滴少,但在某些病理情况下脂滴含量增加。肝细胞内的色素有胆红素、含铁血黄素、脂褐素等,它们可贮存在溶酶体内,其中脂褐素的含量可随机体年龄的增长而增多。

2. 肝血窦 肝血窦(hepatic sinusoid)位于肝板之间,借肝板上的孔互相通连成肝小叶内的毛细血管网。血窦内血流从肝小叶的周边汇入中央静脉。血窦腔大而不规则,窦壁由内皮细胞构成,窦腔内可见肝巨噬细胞和大颗粒淋巴细胞。

肝窦的内皮细胞为有孔内皮,细胞扁而薄,含核部分凸向管腔,腔面可见少量微绒毛和小凹陷。细胞的扁薄部分因有窗孔而成筛状,孔的直径大小不等,大部分约为 $0.1\mu m$,小部分可达 $1\sim 2\mu m$,孔上无隔膜(图 14-15)。胞质内大量的吞饮小泡是其最明显的超微结构特点。内皮外无基膜,仅见散在的网状纤维(图 14-13)。内皮细胞连接松散,连接结构很少见,细胞间常有 $0.1\sim 0.5\mu m$ 宽的间隙。由于血窦内皮具有上述结构特点,因此肝血窦是通透性最大的血窦之一,血浆中除乳糜微粒外,其他物质均可自由出入;肝细胞产生的脂蛋白等大分子物质也可通过血窦壁进入血液,这有利于肝细胞与血液间进行物质交换。

肝巨噬细胞又称枯否细胞(Kupffer cell),是定居肝内的巨噬细胞,位于血窦内或血窦壁上,形态不规则,常以许多板状和丝状伪足附着在内皮细胞上,或穿过内皮细胞窗孔或细胞间隙伸入窦周隙内(图 14-16)。肝巨噬细胞来自血液单核细胞,是体内固定型巨噬细胞中最大的细胞群体。肝巨噬细胞具有变形运动和活跃的吞噬和吞饮能力,属单核吞噬细胞系统,对机体有着重要的防御功能。它可吞噬清除从肠道经门静脉进入肝内的细菌及各种异物等,并能吞噬和清除衰老和损伤的血细胞。

肝内的大颗粒淋巴细胞(large granular lymphocyte, LGL)曾被误认为是肝内散在的内分泌细胞,并称之为“pit 细胞”。经过大量的实验研究,现已证实这种 pit 细胞是具有 NK 细胞活性和表面标志的大颗粒淋巴细胞。正常情况下, LGL 牢固地粘附在内皮细胞或枯否细胞上。门静脉高压时, LGL 可游离下来。细胞为圆形,表面有短小伪足样突起,细胞核偏位,有齿状凹陷。在近核凹陷处可见高尔基复合体和中心体,胞质中含有少量的线粒体及圆形或卵圆形的膜包颗粒,颗粒直径 $0.3\sim 0.6\mu m$,内含电子密度高的核芯,芯与包膜间为低密度的晕环(图 14-13)。

3. 窦周隙与贮脂细胞 窦周隙(perisinusoidal space)又常称 Disse 间隙,是指肝细胞与血窦内皮细胞之间的狭窄间隙。此间隙宽约 $0.4\mu m$,光镜观察极难辨认。窦周隙中充满来自血窦的血浆,肝细胞血窦面上的微绒毛浸于其中(图 14-13)。

窦周隙内有散在的贮脂细胞和网状纤维,后者是由贮脂细胞产生的。贮脂细胞(fat-storing cell)又称 Ito 细胞、窦周细胞、间质细胞。细胞形态不规则,有突起,常附于内皮细胞外表面及肝细胞表面,或伸入肝细胞之间,细胞附近常见网状纤维(图 14-13)。光镜观

察普通染色标本,不易鉴别,应用氯化金或硝酸银浸染法、或免疫细胞化学技术均可显示贮脂细胞。电镜下,胞质内含有许多大脂滴为其主要特征,线粒体、粗面内质网和高尔基复合体也较发达,但溶酶体极少(图 14-17)。

贮存维生素 A 是贮脂细胞的重要功能之一,维生素 A 的 70%~80% 贮存在肝贮脂细胞内,细胞内的脂滴是细胞贮存和代谢维生素 A 的部位,同时也贮存维生素 E 和 K。贮脂细胞的另一重要功能是合成胶原,如在肝纤维增生性病变时,贮脂细胞逐渐向成纤维细胞转化,细胞数量增多,细胞内脂滴减少,粗面内质网增多并扩张成池并合成胶原。

4. 胆小管 胆小管(bile canaliculus)是相邻肝细胞间局部质膜凹陷成槽并相互对接、封闭而成的微细小管,在肝板内连接成网状管道,用银浸法或某些酶的组化染色均可清楚显示(图 14-18)。胆小管直径约 $0.5\sim 1\mu\text{m}$,粗细较均匀。电镜下,胆小管壁之肝细胞膜形成微绒毛突入管腔,形成胆小管的相邻肝细胞膜之间有紧密连接、桥粒,以防止胆汁通过肝细胞间溢入窦周隙内(图 14-13,14-19,14-20)。在病理情况下,如肝细胞发生变性、坏死或胆道堵塞管内压增大时,胆小管正常结构遭破坏,胆汁可溢入窦周隙,从而进入血液,造成黄疸。

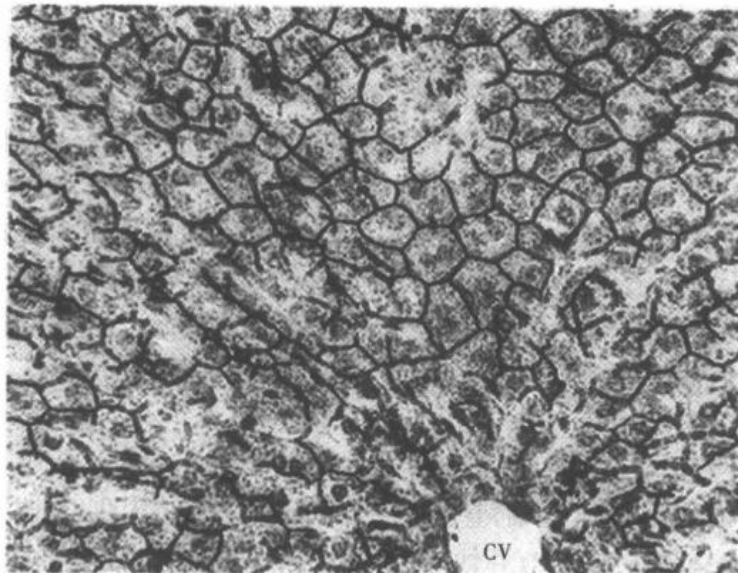


图 14-18 兔肝硝酸银浸染示胆小管 $\times 320$
CV 中央静脉

5. 中央静脉 中央静脉位于肝小叶长轴的中央,周围成放射状排列的肝血窦汇入其中,若干中央静脉再汇合成小叶下静脉。中央静脉直径约为 $45\mu\text{m}$,其管壁由内皮细胞围成,内皮外有少量结缔组织,无平滑肌。肝血窦开口于中央静脉,开口处的内皮细胞具有收缩功能,形成括约以控制血窦内血液的汇入。

(二) 门管区

肝小叶之间隔以疏松结缔组织,从肝门进出的门静脉、肝动脉、肝管、淋巴管和神经反复分支,并伴行于肝小叶之间的结缔组织内(图 14-9),因此在相邻肝小叶之间的三角形或不规则形的结缔组织小区中,可见到三种主要的管道分支,即小叶间静脉、小叶间动脉和小叶间胆管,这个小区称为门管区(portal area)(图 14-21)。每个肝小叶周围约有 3~4

个门管区。

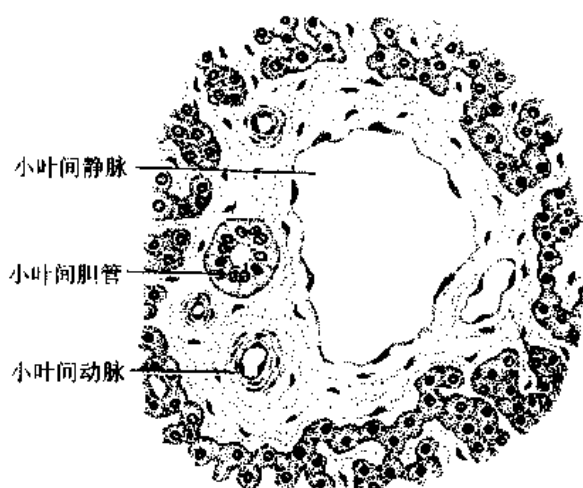


图 14-21 肝门管区

小叶间静脉是门静脉的分支,管径较粗,腔大而不规则,管壁薄,内皮外仅有极少量平滑肌。小叶间动脉是肝动脉的分支,管径较细,管腔小,管壁相对较薄,内皮外有环形平滑肌。小叶间胆管是肝管的分支,管腔狭小,管壁由单层立方或低柱状上皮构成,细胞核圆形或卵圆形。

(三) 肝的血液循环

肝由门静脉和肝动脉双重供血。门静脉是肝的功能血管,将胃肠道吸收的营养物质输入肝内进行代谢和转化。门静脉于肝门入肝后逐级分支,在肝小叶

间形成小叶间静脉。小叶间静脉分出终末门微静脉(terminal portal venule),行于相邻两个肝小叶之间。终末门微静脉再发出小支,称入口微静脉(inlet venule),穿过界板与血窦相连,将门静脉血输入肝窦内。肝动脉血含氧量高,是肝的营养血管。肝动脉入肝后与门静脉伴行分支,且分支较多,因此在门管区内可见多个小叶间动脉。小叶间动脉最终也分支形成终末肝微动脉(terminal hepatic arteriole)并通入血窦。此外,小叶间动脉还分支形成毛细血管网或血管丛,供应肝被膜、间质和胆管等。因此,肝血窦内含有来自门静脉和肝动脉的混合血。肝血窦血液从小叶周边流向中央,汇入中央静脉。若干中央静脉汇合成小叶下静脉,单独走行于小叶间结缔组织内,管径大,壁较厚。小叶下静脉再汇集成2~3支肝静脉,从肝后面出肝,汇入下腔静脉。

(四) 肝内胆汁排出途径

肝细胞分泌的胆汁经胆小管从肝小叶的中央流向周边,在小叶边缘处汇集成若干短小闰管,或称 Hering 管。闰管较细,直径约 $15\mu\text{m}$,由立方上皮围成,细胞着色浅。电镜下可见其高尔基复合体发达,也含有吞饮小泡,表明细胞有一定的分泌和吸收功能。闰管出肝小叶后,汇入小叶间胆管,小叶间胆管再汇合成左右肝管。肝管管径增大,管壁上皮渐变为单层柱状,于肝门处出肝。

(五) 肝的淋巴

肝小叶内无淋巴管,肝内淋巴管分布于被膜内和小叶间血管周围,形成淋巴丛。肝的淋巴主要来自窦周隙内血浆。窦周隙内的血浆在小叶周边经终末血管周间隙,入小叶间结缔组织,继而被吸收至小叶间淋巴管内,形成淋巴。肝产生的淋巴量很大,淋巴内富含蛋白质,几乎和血浆近似。在病理情况下,如肝硬化患者,血窦壁增厚,通透性下降,肝淋巴的蛋白质含量显著减少;而在阻塞性黄疸患者,胆汁溢入窦周隙,其肝淋巴的胆色素含量增多。

(六) 门管小叶和肝腺泡

作为肝的结构和功能单位,除了以中央静脉为中心的经典肝小叶外,有人还提出了门

管小叶和肝腺泡的概念(图 14-22)。

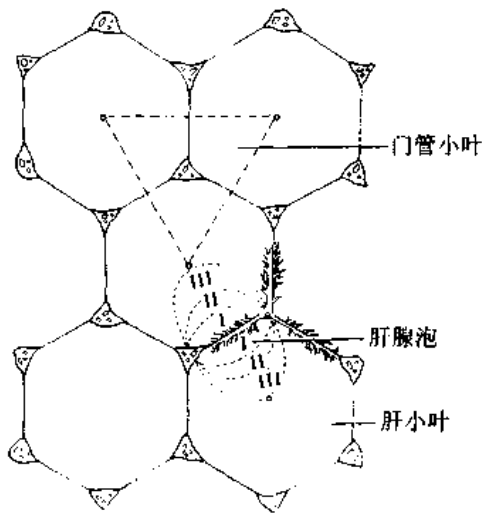


图 14-22 肝小叶、门管小叶与肝腺泡的关系图解

1. 门管小叶 有人主张肝小叶的划分也应与其他外分泌腺一样以排泄导管为中轴,提出以门管区为中轴的小叶结构,称门管小叶(portal lobule)。门管小叶为三角形柱状体,其长轴中心为小叶间胆管及伴行血管,周围以三个相邻经典肝小叶的中央静脉连线为界(图 14-22)。胆汁从周围流向中央的小叶间胆管。门管小叶强调了肝的外分泌功能。

2. 肝腺泡 肝腺泡(hepatic acinus)是根据肝微循环与病理和再生关系而提出的。这种划分认为,经典肝小叶的血供来自周围多个终末血管,其分泌的胆汁也是分别汇入周边的小叶间胆管,因此,经典肝小叶既不是肝的最小循环单位,也不是肝外分泌功能的最小结构单位。在肝发生

缺血性病变时,病变应最先出现在血供的末端部分,而经典肝小叶表现为“中央坏死”,表明经典肝小叶单位与肝微循环和肝病过程不符。肝腺泡体积较小,立体形态似橄榄,纵切面呈卵圆形。它以门管区血管发出的终末门微静脉和终末肝微动脉及胆管分支为中轴,两端以相邻的两个中央静脉为界(图 14-22)。故一个肝腺泡是由相邻两个经典肝小叶各 $1/6$ 部分组成,其体积只相当于经典肝小叶的 $1/3$,肝腺泡是肝最小的微循环结构单位。肝腺泡内的血流是从中轴单向性地流向两端的中央静脉,根据血流方向及肝细胞获得血供先后优劣的微环境差异,可将肝腺泡分为三个带(图 14-22):①近中轴血管的部分为 I 带,肝细胞优先获得富含氧和营养成分的血供,细胞代谢活跃,再生能力强;② I 带的外侧为 II 带,肝细胞的血供不如 I 带;③近中央静脉的两端部分为 III 带,肝细胞获得的血供是继 I 带和 II 带之后,血液成分也发生变化,血供条件最差,肝细胞对某些有害物质的作用较为敏感,易发生病理损害,肝细胞再生能力较弱。在某些病理情况下,肝细胞损伤呈现带性差异,III 带肝细胞首先出现病变。

(七) 肝细胞的异质性

通过肝细胞超微结构形态计量和生物化学等的深入研究,证明肝小叶内的肝细胞有结构和功能的梯度差异。这种差异主要取决于肝小叶内血流动力以及氧和营养供应的差别,即肝细胞所处的微环境的差异。自肝腺泡的概念被肯定后,肝细胞异质性问题也渐被证实并受到重视。如大鼠肝腺泡 I 带肝细胞的线粒体总体积比 III 带的大,III 带肝细胞的滑面内质网总面积较 I 带的大, I 带肝细胞的吞饮活动较 III 带的强等。各带肝细胞还表现一定生化功能的异质性,如物质的摄取、合成和代谢以及生物转化和胆汁分泌等方面。肝细胞从血窦摄取物质一般是从肝腺泡 I 带至 III 带递减。 I 带肝细胞以糖原合成和葡萄糖产生为主, III 带肝细胞则以葡萄糖的利用为主。巴比妥诱导后的细胞色素 P_{450} 反应主要在 III 带肝细胞, III 带肝细胞中的葡萄糖醛酸转移酶活性也较 I 带高 5 倍,而硫化结合反应的酶活性则在 I 带肝细胞较明显。 I 带和 II 带肝细胞主要参与胆酸的转运和分泌胆盐

依赖性胆汁；Ⅲ带肝细胞则主要分泌不依赖胆盐的胆汁，胆盐的转运作用较弱。Ⅰ带和Ⅱ带肝细胞分泌的胆汁量较Ⅲ带的多。

除肝细胞的异质性外，肝腺泡内的其他成分也表现一定的差异。如肝腺泡Ⅰ带的血窦窄而弯曲，表面积与腔容积之比较大，内皮细胞的窗孔也较大，故便于物质交换；Ⅲ带的血窦较直而宽，内皮细胞的窗孔小，血流易入中央静脉。肝腺泡Ⅰ带内的枯否细胞体积较大，数量较多，占肝内枯否细胞总数的43%，常首先摄取进入肝血窦中的内源性或外源性异物；肝腺泡Ⅱ带和Ⅲ带内的枯否细胞数较少。肝腺泡Ⅰ带的贮脂细胞较多，细胞内含脂滴多；Ⅲ带的贮脂细胞较少，含脂滴也少。

(八) 肝的再生

正常成体的肝细胞是一种长命细胞，极少见分裂象。但在肝受损后，尤其在肝部分切除后，残余肝细胞迅速出现快速活跃的分裂增殖，并呈现明显的规律性。如大鼠肝被切除3/4后15~18小时，即以四倍体肝细胞为主启动增殖周期，术后24小时出现S期和G₂期高峰，术后36小时出现分裂高峰。术后2天内大多数肝细胞均至少分裂一次，此后肝细胞继续分裂增殖，直至术后5~7天肝恢复正常体积，肝细胞分裂也停止。肝病患者施行大部或部分肝切除后也有再生能力，但因病变情况而异，一般可在半年内恢复正常肝体积。肝具有如此强大的再生潜能，其机制虽已有许多研究，但迄今还不完全清楚。目前已知，肝再生受肝内外诸多因子的调控，包括肝细胞增殖刺激因子、肝细胞增殖抑制因子和激素类辅助因子三大类。肝细胞增殖刺激因子有数种，如表皮生长因子(EGF)、转化生长因子 α (TGF α ，肝大部切除后不久由新生细胞产生)、肝刺激物质(HSS，由再生肝产生)、肝细胞生长因子(HGF，由肺、肾、血小板等及受损害的肝产生)等。肝细胞增殖抑制因子也有几种，如转化生长因子 β (TGF β ，由血小板和肝血窦内皮细胞等产生)、肝抑素(hepatic chalone，由正常肝细胞产生)等。激素类辅助因子，如胰岛素、高血糖素、生长激素等。在肝受损害或部分切除后，肝外和(或)肝内产生这些因子的量发生变化，它们通过肝细胞相应的受体作用于肝细胞，启动和促进肝细胞的增殖。尽管上述因子的作用机制及其相互关系还不完全清楚，但它们协同调节和控制肝再生过程的事实已基本肯定。

Farber(1956)在致癌剂诱发肝病变化研究中，观察到门管区出现增生的圆形小细胞，并渐移向肝小叶内，作者将此类细胞称为卵圆细胞(oval cell)。这种细胞在正常情况下难以见到，但在肝病理性损害后的再生过程中常见卵圆细胞的增生。卵圆细胞的结构与终末胆管上皮细胞相似，部分细胞围成小腔并外包基膜。目前认为，卵圆细胞是肝内的干细胞群或由干细胞增殖而成的未分化细胞，或者它可分化为胆管上皮细胞和肝细胞，或者胆管细胞和肝细胞是分别来自表达型不同的卵圆细胞。现在已从致癌作用后的肝内分离出卵圆细胞，并制备出其特异性抗原的单克隆抗体，用以检测卵圆细胞，研究它与肝的分化、再生和癌变的关系。

四、胆 囊

胆囊(gallbladder)分为底、体、颈三部，胆囊颈与胆囊管相续。胆囊壁由粘膜、肌层和外膜组成。粘膜形成很多高而分支的皱襞，胆囊收缩时皱襞高大明显，充盈扩张时皱襞大部分消失。粘膜又由上皮和固有层构成，粘膜上皮为单层柱状，皱襞之间的上皮常向固有

层内凹陷形成隐窝,称粘膜窝。上皮细胞游离面有许多微绒毛,胞质内可见到线粒体、高尔基复合体、粗面内质网等,还可见小泡及少量粘液颗粒。上皮具有一定的分泌作用,但以吸收功能为主。上皮下为薄层结缔组织构成的固有膜,有较丰富的血管,但无腺体。肌层厚薄不一,平滑肌纤维排列不规则,呈纵行和螺旋形排列。外膜较厚,为疏松结缔组织,表面大部分为浆膜,少部分为纤维膜(图 14-23)。

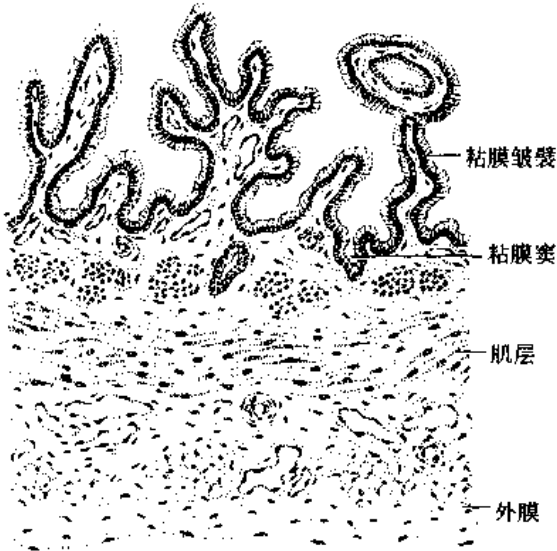


图 14-23 胆囊

胆囊管在近胆囊颈的一段,其粘膜形成螺旋状的皱襞,称螺旋皱襞或螺旋瓣,胆结石常嵌顿于此。粘膜上皮间夹杂少量杯状细胞,固有层内有少量粘液腺,肌层以环形平滑肌为主。

胆囊具有贮存和浓缩胆汁的功能,其容量约为 40~60ml。肝产生的胆汁经肝管排出,一般先在胆囊内贮存。胆囊上皮细胞主动吸收胆汁中的水和无机盐(主要为 Na^+ , Ca^{2+} 等),并经细胞的侧面质膜转运至上皮细胞间隙内,最后进入固有膜的血管和淋巴管中,使胆汁浓缩 4~10 倍,从而增加了贮存的效能。胆囊的分泌、吸收和收缩排空功能受神经和体液的调节,特别

是在进食尤其是高脂肪食物后,小肠内分泌细胞分泌胆囊收缩素,能使胆囊强烈收缩,排出胆汁进入肠腔。

(曾孝儒)

第十五章 呼吸系统

呼吸系统(respiratory system)包括鼻、咽、喉、气管、主支气管和肺等器官。

一、鼻腔

鼻是呼吸和嗅觉器官。鼻腔的内表面为粘膜,由上皮和固有层构成。粘膜深部与软骨膜、骨膜或骨骼肌相连。根据结构和功能的不同,鼻粘膜可分为前庭部、呼吸部和嗅部。

前庭部(vestibular region)为邻近外鼻孔的部分。粘膜表面为未角化的复层扁平上皮,近外鼻孔处与皮肤的表皮相移行。此处生有鼻毛,可阻挡吸入气体中的尘埃颗粒。固有层为细密结缔组织,含有毛囊、皮脂腺与汗腺。粘膜深层与鼻的软骨膜相连。

呼吸部(respiratory region)占鼻粘膜的大部分,因血管丰富而呈粉红色。粘膜表面覆盖假复层纤毛柱状上皮,含有较多杯状细胞,基膜较厚(图 15-1)。固有层为疏松结缔组织,内含混合腺,称鼻腺(nasal gland),分泌物经导管排入鼻腔,与上皮内杯状细胞分泌物共同形成一层粘液覆于粘膜表面。固有层有丰富的静脉丛和淋巴组织,常见嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和淋巴细胞,有时可见淋巴小结。淋巴细胞常侵入上皮组织或进入鼻腔分泌物。固有层深部与骨膜相连。

鼻中隔前部与下鼻甲处的上皮细胞纤毛的快速摆动,可把粘着的细菌或异物向咽部推进,然后经口腔咳出。此处的固有层内有丰富的静脉丛,使粘膜表面形成许多小隆起并随动静脉吻合的开放和关闭而呈现周期性的充血变化,对吸入的空气有温湿作用。同时也容易损伤出血或充血鼻塞。

鼻旁窦粘膜与呼吸部粘膜相延续,结构相同,只是上皮细胞稍矮,杯状细胞少,固有层薄,腺体少。

嗅部(olfactory region)位于鼻中隔上部两侧和上鼻甲处。粘膜呈浅黄色,由嗅上皮和固有层组成(图 15-2)。人的嗅粘膜总面积约为 2cm^2 ,有些动物的嗅粘膜面积大,如狗为 100cm^2 。嗅上皮为假复层柱状上皮,一般认为比呼吸部上皮为厚。嗅上皮由支持细胞、

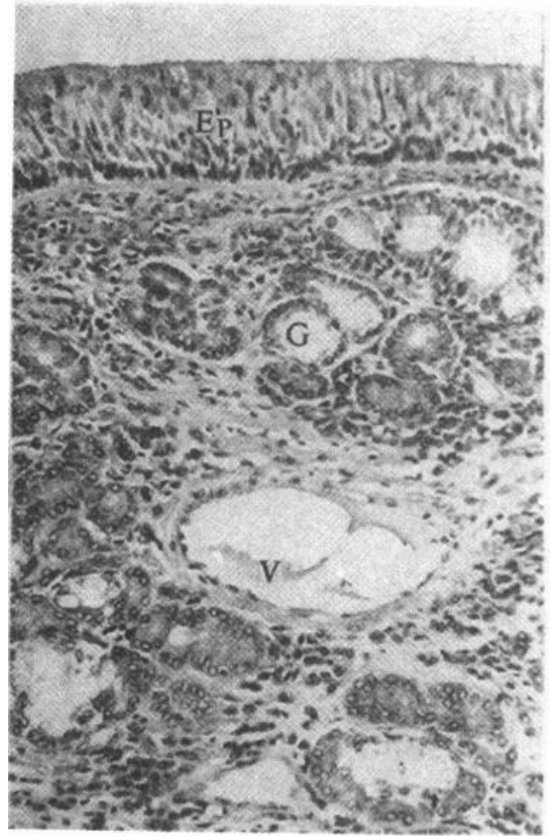


图 15-1 人鼻呼吸部粘膜 HE×100
Ep. 假复层纤毛柱状上皮 G. 腺泡 V. 小静脉

嗅细胞和基细胞组成,无纤毛细胞和杯状细胞。

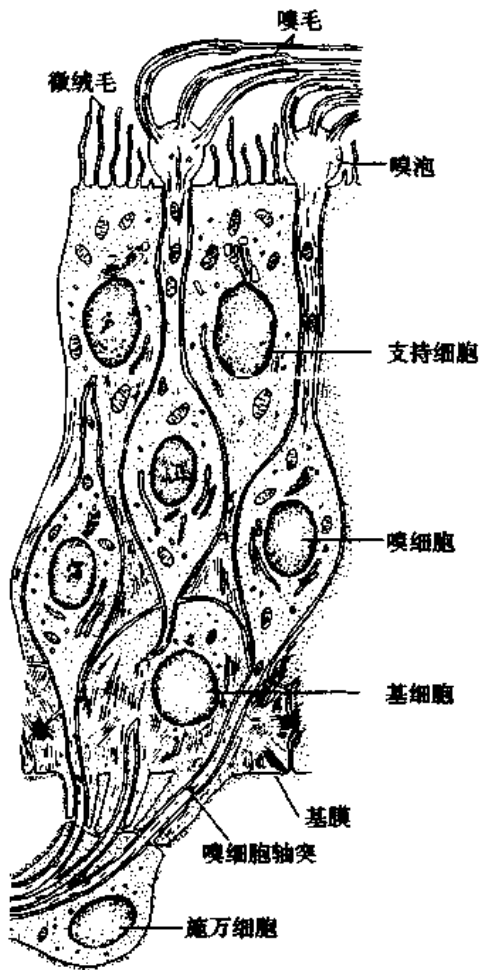


图 15-2 嗅上皮超微结构模式图

支持细胞(supporting cell)数目最多,细胞呈高柱状,顶部宽大,基部较细,细胞游离面有许多微绒毛。核呈卵圆形,位于细胞的上部,胞质内线粒体较多,常见脂褐素颗粒。细胞侧面与相邻的嗅细胞之间有连接复合体。支持细胞有支持、保护和分隔嗅细胞的作用。

嗅细胞(olfactory cell)为双极神经元(图 15-2),位于支持细胞之间。细胞核位于细胞中部,着色较浅,其树突细长,伸到上皮游离面,末端膨大呈球状,称为嗅泡(olfactory vesicle)。从嗅泡发出数十根不动纤毛,称为嗅毛(olfactory cilia)。嗅毛浸于上皮表面的嗅腺分泌物中,可接受有气味物质的刺激。从嗅细胞基部发出一条细长的轴突,穿过基膜进入固有层内,由施万细胞包裹形成无髓神经纤维,许多条无髓神经纤维组成嗅神经(olfactory nerve)。嗅毛可能通过其受体接受不同化学物质的刺激,产生神经冲动,传入中枢,产生嗅觉。

基细胞(basal cell)呈圆形或锥体形,位于上皮基底部。基细胞具有干细胞的功能,可分裂分化为支持细胞和嗅细胞。

嗅粘膜固有层为薄层结缔组织,其深部与骨膜相连。固有层内有较多血管、淋巴管和神经,并有许多浆液性嗅腺(olfactory gland),又称鲍曼腺(Bowman's gland)。嗅腺导管细而短,嗅腺腺泡分泌的浆液经导管排出至上皮表面,可溶解有气味的物质,刺激嗅毛,引起嗅觉。浆液的不分泌,又可不断清洗上皮表面,使嗅细胞对物质刺激保持高度的敏锐性。

嗅粘膜固有层为薄层结缔组织,其深部与骨膜相连。固有层内有较多血管、淋巴管和神经,并有许多浆液性嗅腺(olfactory gland),又称鲍曼腺(Bowman's gland)。

二、喉

喉上接咽腔下连气管,既是气体通道,又是发音器官。喉以软骨为支架,软骨之间借韧带、肌肉或关节相连。会厌舌面及喉面上份的粘膜覆以复层扁平上皮,其舌面的上皮内有味蕾,会厌的喉面下份的粘膜上皮为假复层纤毛柱状上皮。会厌各部粘膜的固有层均为疏松结缔组织,内有较多的弹性纤维、混合腺和淋巴组织,深部与会厌软骨的软骨膜相连。

喉的侧壁粘膜形成上下两对皱襞,即室襞和声襞,上下皱襞之间为喉室(图 15-3)。室襞粘膜上皮为假复层纤毛柱状上皮,夹有杯状细胞,其固有层为细密结缔组织,粘膜下层为疏松结缔组织,有较多混合腺和淋巴组织。喉室的粘膜和粘膜下层的结构与室襞基本相同。声襞即为声带,分为膜部和软骨部。其膜部为声襞的游离缘,较薄;软骨部为声襞的基部。膜部上皮为复层扁平上皮,固有层较厚,其浅层疏松,炎症时易发生水肿,深层

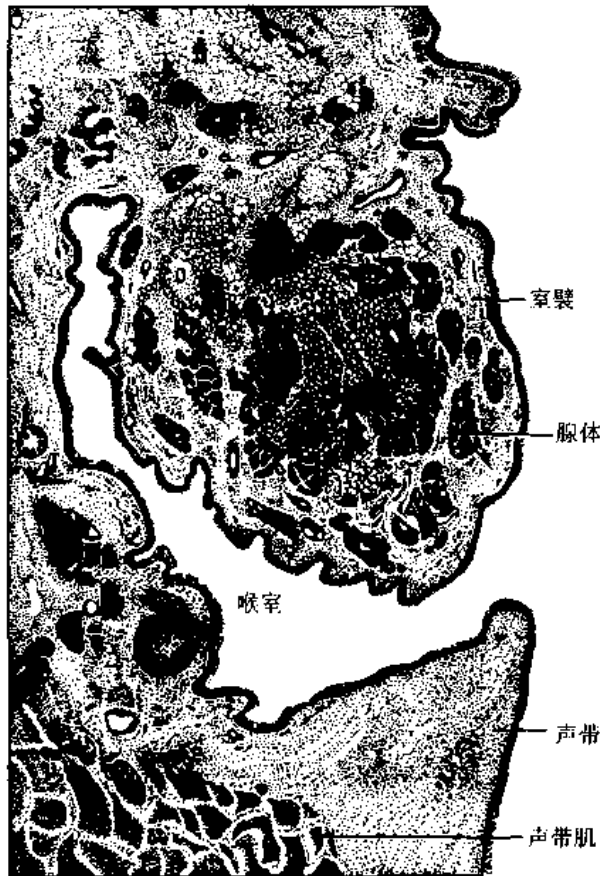


图 15-3 喉纵切面

而纤毛细胞有清除异物和净化吸入空气的作用。吸入有害气体或患慢性支气管炎时,均能使纤毛减少、变形、膨胀或消失。

2. 杯状细胞 杯状细胞(goblet cell)散在于纤毛细胞之间,其分泌的粘液覆盖在粘膜表面,与气管腺的分泌物共同构成粘液屏障,可粘附和溶解气体中的尘埃颗粒、细菌和其他有害物质。

3. 基细胞 基细胞(basal cell)位于上皮的深部,细胞矮小、锥体形,细胞顶部未达到上皮的游离面。基细胞是一种未分化的细胞,有增殖分化的能力,可分化形成纤毛细胞和杯状细胞。

4. 刷细胞 刷细胞(brush cell)为无纤毛柱状细胞,游离面有许多长而直的微绒毛。胞质内粗面内质网发达,无分泌颗粒。此种细胞的功能尚无定论,有人认为是过渡阶段的细胞,可分化为纤毛细胞;也有人发现细胞的基底面与传入神经末梢形成上皮树突突触(epitheli dendritic synapse),故认为刷细胞具有感受刺激的功能。

5. 弥散神经内分泌细胞 弥散神经内分泌细胞(diffuse neuroendocrine cell)数量少,呈锥体形,散在于上皮深部,HE染色标本中不易与基细胞相区别。电镜下胞质内有许多膜包致密核芯颗粒,所以又称为小颗粒细胞(small granule cell)。在叶支气管至细支气管的上皮内,特别是小支气管分支处,小颗粒细胞成群分布,与神经纤维构成神经上皮小体(neuroepithelial body)。小颗粒细胞的功能尚不十分清楚,免疫细胞化学研究证明,细胞

为致密结缔组织,内含大量弹性纤维。固有层中不含腺体,血管也较少。固有层下方的骨骼肌构成声带肌。声带软骨部的粘膜表面衬有假复层纤毛柱状上皮,粘膜下层含有混合腺,外膜中有软骨和骨骼肌。

三、气管和主支气管

气管和主支气管为肺外的气体通道,其管壁均可分为三层,由内向外依次为粘膜、粘膜下层和外膜(图 15-4)。

(一) 粘膜

粘膜由上皮和固有层构成,上皮为假复层纤毛柱状上皮,由纤毛细胞、杯状细胞、基细胞、刷细胞和弥散神经内分泌细胞构成(图 15-5)。

1. 纤毛细胞 纤毛细胞(ciliated cell)为上皮中数量最多的细胞,胞体呈柱状,游离面有纤毛(图 15-6)。纤毛向咽部定向摆动,将粘液及其粘附的尘埃和细菌等异物推向咽部,然后咳出,因

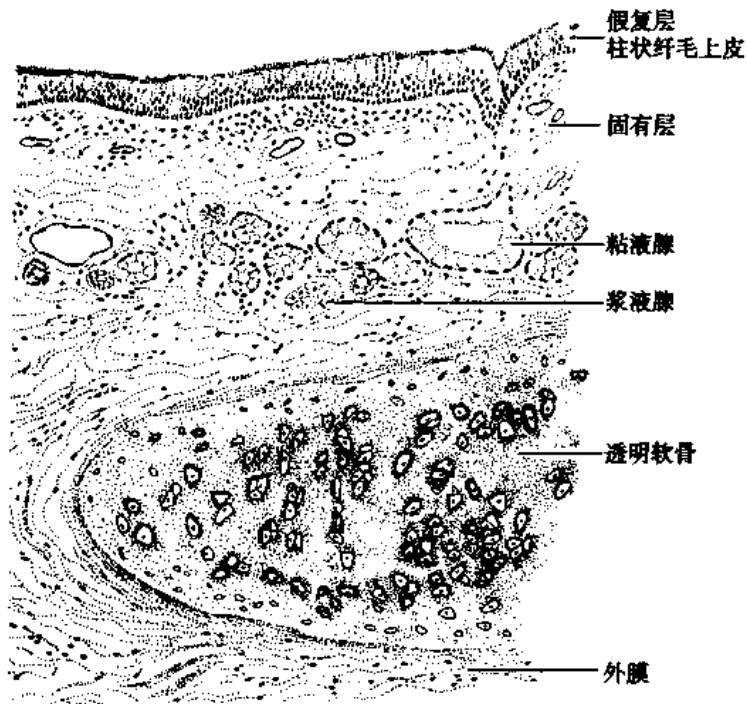


图 15-4 气管

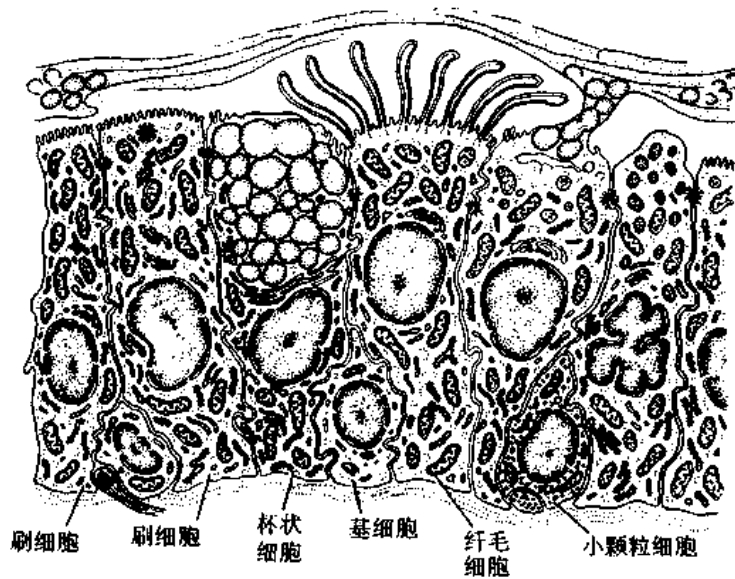


图 15-5 气管上皮超微结构模式图

内含有 5-羟色胺、蛙皮素、降钙素、脑啡呔等物质,分泌物可能通过旁分泌或经血液循环,调节呼吸道和血管壁平滑肌的收缩和腺体的分泌。

上皮与固有层之间有明显的基膜,是气管上皮的特征之一。固有层为细密结缔组织,含有许多淋巴细胞、浆细胞和肥大细胞。在固有层和粘膜下层的移行处弹性纤维较丰富,但在 HE 染色切片上不易分辨。固有层内尚有较多的血管和淋巴管。

(二) 粘膜下层

粘膜下层为疏松结缔组织,与固有层及外膜之间没有明显界限。粘膜下层含有血管、淋巴管、神经和较多混合性气管腺(tracheal gland)。气管腺的粘液性腺泡所分泌的粘液与杯状细胞分泌的粘液共同形成厚的粘液层,覆盖在粘膜表面,气管腺的浆液性腺泡分泌的稀薄液体,位于粘液层下方,有利于纤毛的正常摆动。粘膜下层内还有弥散淋巴组织和淋巴小结等,其中的浆细胞能合成IgA,当IgA通过粘膜上皮时,与上皮细胞产生的分泌片(secretory component)结合形成分泌性免疫球蛋白A(sIgA),释放入管腔内,发挥免疫防御作用。

(三) 外膜

气管和支气管外膜由16~20个“C”字形的透明软骨环和疏松结缔组织构成,软骨环之间以弹性纤维组成的环状韧带相连接,使气管保持通畅并有一定弹性。气管后壁为膜性部,其中有弹性纤维组成的韧带、平滑肌束和较多的气管腺。咳嗽反射时平滑肌收缩,气管腔缩小,利于清除痰液。

四、肺

肺的表面有一层光滑的浆膜,即胸膜的脏层。浆膜深部的结缔组织伸入肺内,将肺分成许多小叶。肺组织可分为主质和间质两部分,肺内支气管树和肺泡为肺的主质,肺内结缔组织及其中的血管、淋巴管和神经等为肺的间质。支气管由肺门进入肺内后,分支为叶支气管(第二级分支),左肺2支,右肺3支。叶支气管继而分支为段支气管(第3~4级分支)。段支气管反复分支为小支气管(第5~10级分支),管径为1mm左右的分支称为细支气管(第11~13级分支)。每个细支气管再分出4~6个直径为0.5mm的分支,称为终末细支气管(第14~16级分支)。从叶支气管到终末细支气管称为肺的导气部。终末细支气管以下为肺的呼吸部,包括呼吸性细支气管(第17~19级分支)、肺泡管(第20~22级分支)、肺泡囊(第23级分支)和肺泡(第24级分支)。支气管在肺内的反复分支呈树枝状,故称为支气管树(bronchial tree)。每一细支气管连同它的各级分支和肺泡,组成了一个肺小叶(pulmonary lobule)。肺小叶呈锥体形,其尖端朝向肺门,底面向着肺表面,透过胸膜的脏层可见肺小叶底部的轮廓,直径约1.0cm左右,每叶肺约有50~80个肺小叶。临床上小叶性肺炎系指肺小叶范围内的炎症病变。

(一) 肺导气部

肺导气部的各段管道随支气管分支,管径逐渐变小,管壁变薄,结构愈趋简单。

1. 叶支气管至小支气管 管壁结构与主支气管基本相似,但管径渐细,管壁渐薄,管壁三层结构分界渐不明显。主要结构变化是:①粘膜上皮为假复层纤毛柱状上皮,随管径变细,上皮由高变低,杯状细胞逐渐减少。②固有层变薄,其外侧出现少量环形平滑肌束。③粘膜下层内的气管腺逐渐减少。④外膜结缔组织内的软骨由完整的气管软骨变为不规则的软骨片(图15-8)。

2. 细支气管 细支气管(bronchiole)管径在1.0mm左右,粘膜上皮由起始段的假复层纤毛柱状上皮逐渐变为单层柱状纤毛上皮,杯状细胞很少或消失。管壁内腺体和软骨片逐渐减少到消失。管壁上环行平滑肌逐渐增加,粘膜皱襞随管径变细而逐渐明显。

3. 终末细支气管 终末细支气管(terminal bronchiole)的管径约为0.5mm,内衬单

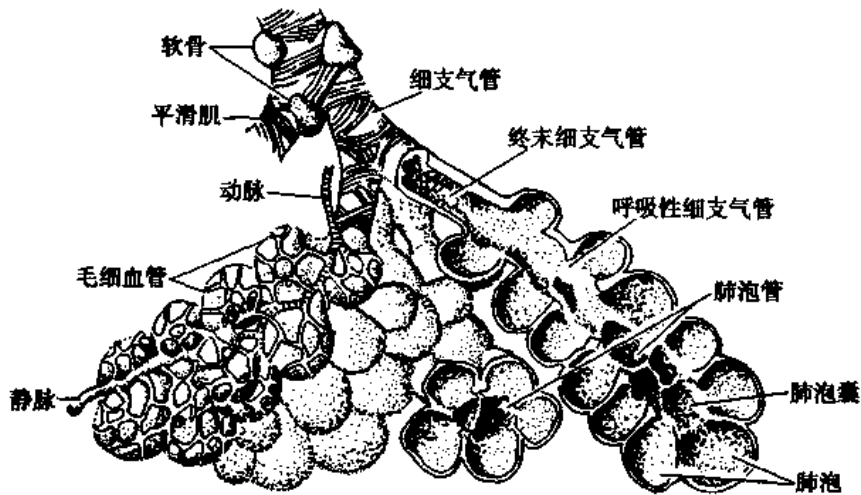


图 15-7 肺小叶模式图

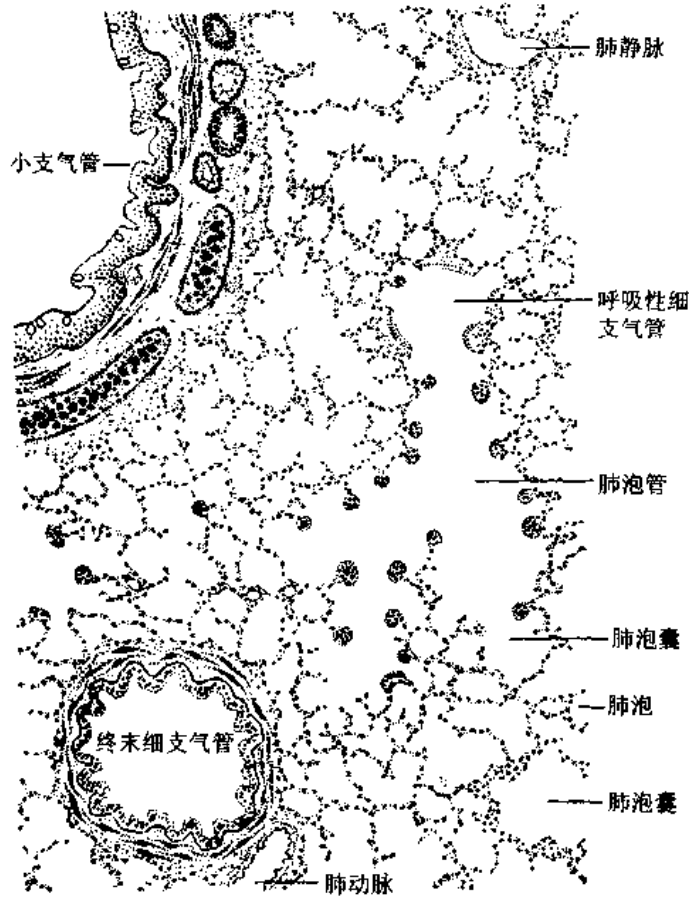


图 15-8 肺切片

层柱状纤毛上皮,无杯状细胞。管壁内腺体和软骨片完全消失,出现完整的环行平滑肌层,粘膜皱襞更明显。电镜下,终末细支气管的上皮由两种细胞组成,即纤毛细胞和分泌细胞。纤毛细胞数量少,分泌细胞数量多。分泌细胞又称为 Clara 细胞,游离面略高于纤毛细胞,呈圆锥状凸向管腔,顶部胞质内可见发达的滑面内质网和分泌颗粒。Clara 细胞

分泌物稀薄,含有蛋白水解酶,可分解管腔中粘液,降低分泌物的粘稠度,利于排出。Clara 细胞内尚有较多的氧化酶系,可对吸入的毒物或某些药物进行生物转化和解毒。上皮损伤时 Clara 细胞增殖分裂,分化为纤毛细胞(图 15-9)。

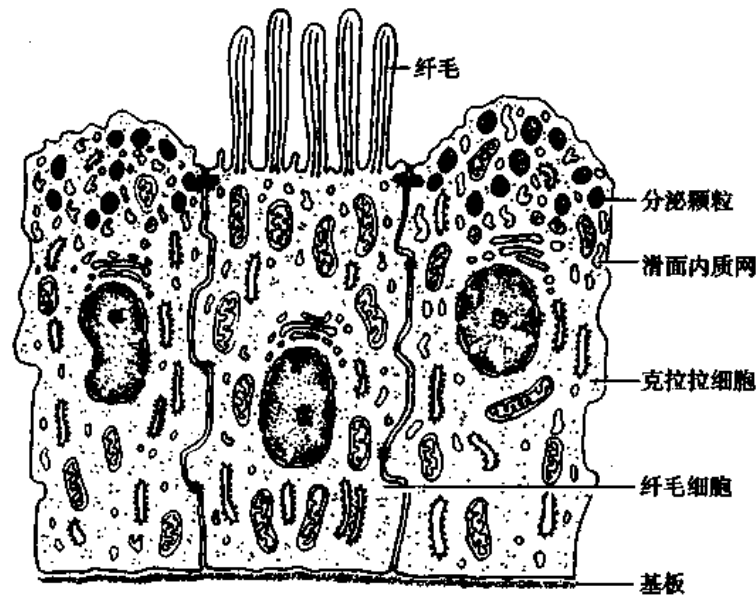


图 15-9 终末细支气管上皮的纤毛细胞及克拉拉细胞超微结构模式图

(二) 肺呼吸部

肺的呼吸部是呼吸系统完成换气功能的部位,其各部的共同特点是都有肺泡。

1. 呼吸性细支气管 呼吸性细支气管(respiratory bronchiole)是终末细支气管的分支。每个终末细支气管可分支形成2~3个呼吸性细支气管,它的管壁结构与终末细支气管结构相似,但管壁上连着少量肺泡,并且肺泡开口于管腔。呼吸性细支气管的上皮为单层立方上皮,包括纤毛细胞和分泌细胞。在肺泡开口处,单层立方上皮移行为单层扁平上皮。上皮外面有少量环行平滑肌纤维和弹性纤维(图 15-8)。

2. 肺泡管 肺泡管(alveolar duct)是呼吸性细支气管的分支,每个呼吸性细支气管分支形成2~3个肺泡管。每个肺泡管与大量肺泡相连,大约有20~60个肺泡开口于管腔,故管壁自身的结构很少,仅在相邻肺泡开口之间保留少许,其表面覆以单层立方或扁平上皮,其下方为少量平滑肌束和弹性纤维,因肌纤维环行围绕于肺泡开口处,故镜下可见相邻肺泡开口之间有结节状膨大(图 15-8)。

3. 肺泡囊 肺泡囊(aveolar sac)与肺泡管相连,每个肺泡管分支形成2~3个肺泡囊。肺泡囊由几个肺泡围成,故是许多肺泡共同开口而成的囊腔。相邻肺泡开口之间没有环行平滑肌束,仅有少量结缔组织,故切片中无结节状膨大(图 15-8)。

4. 肺泡 肺泡(pulmonary alveoli)是肺支气管树的终末部分。肺泡为多面形有开口的囊泡,开口于肺泡囊、肺泡管或呼吸性细支气管的管腔。肺泡直径约为0.2mm,成人每侧肺内约有3亿~4亿个肺泡,总表面积可达70m²~80m²。肺泡由单层肺泡上皮和基膜组成。相邻肺泡之间有少量结缔组织,称肺泡隔,富含血管和弹性纤维。

(1)肺泡上皮: 肺泡表面有一层完整的上皮。上皮细胞分 I 型和 II 型, 偶见刷细胞。

I 型肺泡细胞 (type I alveolar cell) 扁平, 覆盖肺泡表面积的 95%, 细胞含核部分较厚并向肺泡腔内突出, 无核部分胞质菲薄, 厚约 $0.2\mu\text{m}$, 参与构成气-血屏障。电镜下, 相邻的 I 型肺泡细胞或与 II 型肺泡细胞及刷细胞之间有紧密连接。I 型肺泡细胞细胞器少, 胞质内有较多的吞饮小泡, 小泡内含有表面活性物质和微小的尘粒, 细胞可将这些物质转运到肺泡外的间质内, 以便清除。I 型肺泡细胞无分裂增殖能力, 损伤后由 II 型肺泡细胞增殖分化补充 (图 15-10, 15-12)。

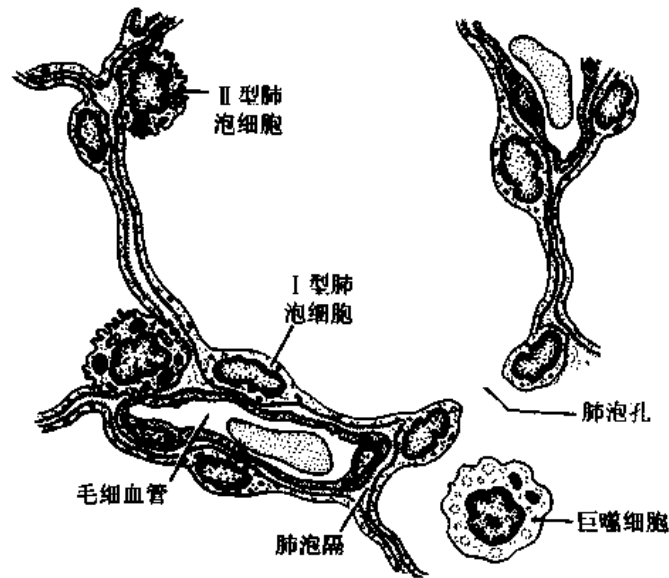


图 15-10 肺泡与肺泡隔

II 型肺泡细胞 (type II alveolar cell) 位于 I 型肺泡细胞之间, 数量较 I 型肺泡细胞多, 但覆盖面积仅为肺泡表面的 5% 左右。细胞立方形或圆形, 顶端突入肺泡腔 (图 15-10, 15-11, 15-12)。细胞核圆形, 胞质着色浅、呈泡沫状。电镜下, 细胞游离面有少量微绒毛, 胞质内富含线粒体和溶酶体, 有较发达的粗面内质网和高尔基复合体。核上方有较多的分泌颗粒, 颗粒大小不等, 直径约 $0.1\sim 1.0\mu\text{m}$, 电子密度高, 内含有平行排列的板层状结构, 称为嗜碱性板层小体 (osmiophilic multilamellar body)。小体内的主要成分为磷脂, 以二棕榈酰卵磷脂为主, 此外还有糖胺多糖及蛋白质等。细胞以胞吐方式将颗粒内物质释放出来, 铺展于肺泡内面形成一层薄膜, 称为表面活性物质 (surfactant)。表面活性物质有降低肺泡表面张力的作用。呼气时肺泡缩小, 表面活性物质密度增加, 表面张力降低, 使肺泡不至过度塌陷; 吸气时肺泡扩张, 表面活性物质密度减小, 表面张力增大, 可防止肺泡过度膨胀。表面活性物质由 II 型肺泡细胞不断产生, 经 I 型肺泡细胞吞饮转运, 保持不断的更新。II 型肺泡细胞有分裂、增殖并分化为 I 型肺泡细胞的潜能 (图 15-11)。

表面活性物质的缺乏或变性均可引起肺不张, 过度通气可造成表面活性物质缺乏; 吸入毒气可直接破坏表面活性物质。若早产儿或新生儿因先天缺陷致 II 型肺泡细胞发育不良, 表面活性物质合成和分泌障碍, 使肺泡表面张力增大, 婴儿出生后肺泡不能扩张, 出现新生儿呼吸窘迫症; 患儿可因血氧不足, 肺毛细血管通透性增加, 血浆蛋白漏出, 在肺泡上

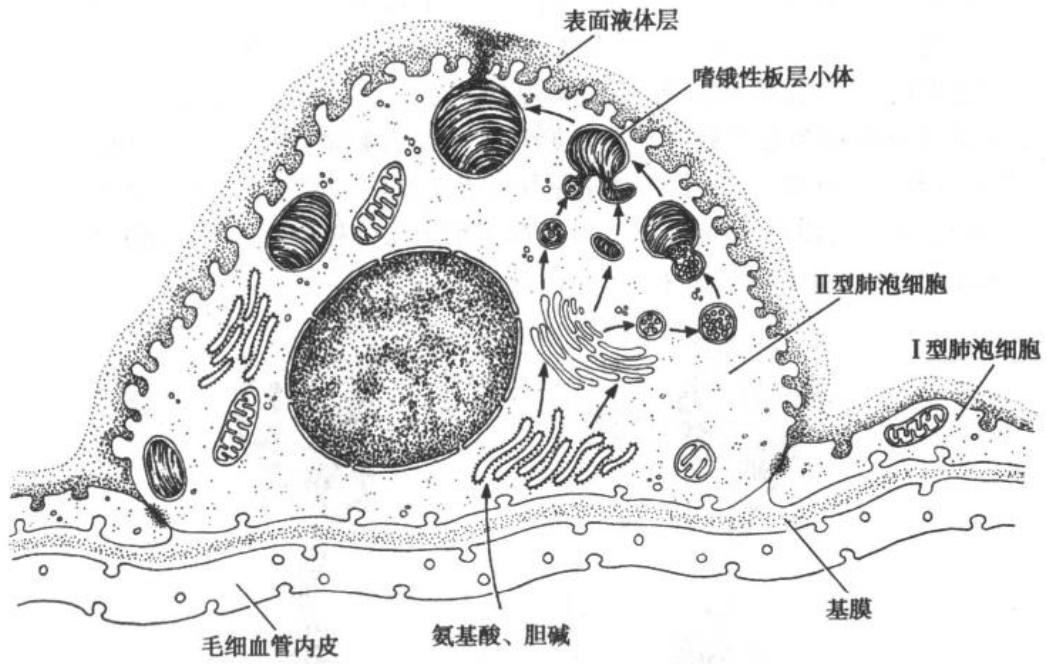


图 15-11 II型肺泡细胞超微结构模式图

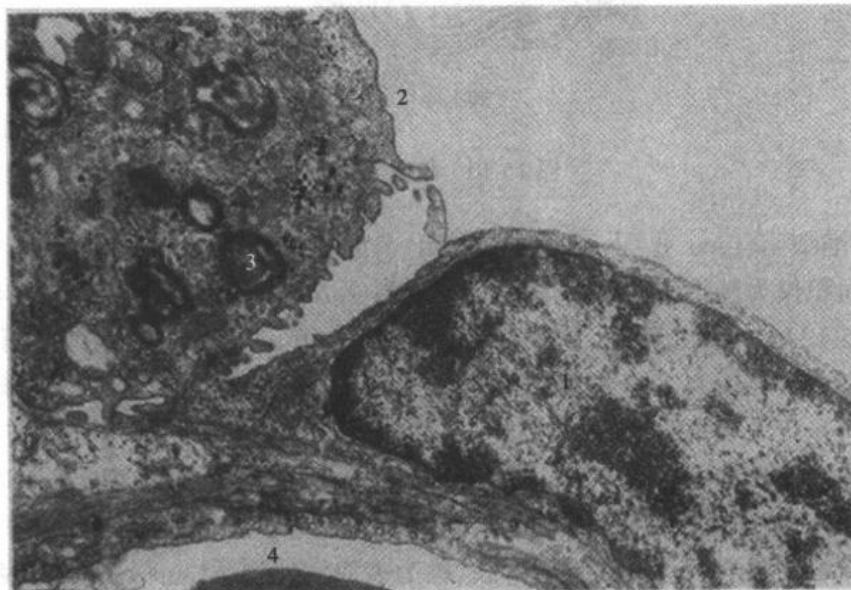


图 15-12 肺泡壁(TEM×23 000)

1. I型肺泡细胞 2. II型肺泡细胞 3. 板层小体 4. 毛细血管
(白求恩医科大学 尹昕 朱秀雄教授供图)

皮表面形成一层透明膜样物质,故又称新生儿透明膜病。

刷细胞极少见,形态与支气管上皮内的刷细胞相似,可能作为感受器起到监测入肺空气质量的作用。

(2)肺泡隔:肺泡隔(alveolar septum)是相邻肺泡之间的薄层结缔组织,属肺的间质(图 15-10)。肺泡隔内有毛细血管网与肺泡壁相贴,有丰富的弹性纤维。如果弹性纤维

退化变性,或因炎症病变破坏了弹性纤维,肺泡弹性会减弱,影响肺的换气功能,导致肺气肿。肺泡隔内还有成纤维细胞、巨噬细胞、浆细胞和肥大细胞,此外还有淋巴管和神经纤维。

(3)肺泡孔:肺泡孔(alveolar pore)是相邻肺泡之间相通的小孔,直径约 $10\sim 15\mu\text{m}$,是相邻肺泡间的气体通路(图15-10)。肺泡孔的数目随年龄而增加。当某个终末细支气管或呼吸性细支气管阻塞时,肺泡孔起侧支通气作用,防止肺泡萎陷。但在肺部感染时,肺泡孔也是炎症蔓延的渠道。

(4)气-血屏障:肺泡腔内的 O_2 与肺泡隔毛细血管内血液携带的 CO_2 之间进行气体交换所通过的结构,称气-血屏障(blood-air barrier),它由肺泡表面液体层、I型肺泡细胞与基膜、薄层结缔组织、毛细血管基膜与连续内皮构成。有的部位两层基膜之间没有结缔组织成分,上皮基膜和毛细血管基膜相贴而融合为一层。气-血屏障厚约 $0.2\sim 0.5\mu\text{m}$ 。

(三) 肺间质和肺巨噬细胞

肺内结缔组织及其中的血管、淋巴管和神经构成肺的间质。肺间质主要分布于支气管树的周围,随着支气管树分支增加,间质逐渐减少。肺间质的组成与一般疏松结缔组织相同,但有较多的弹性纤维和巨噬细胞。

肺巨噬细胞(pulmonary macrophage)来源于血液中的单核细胞,数量较多,广泛分布于间质内,细支气管以下的管道周围及肺泡隔内更多。进入肺泡腔的巨噬细胞称为肺泡巨噬细胞(alveolar macrophage)。肺巨噬细胞有十分活跃的吞噬、免疫和产生多种生物活性物质的功能,起着重要的防御作用。肺巨噬细胞吞噬了大量进入肺内的尘埃颗粒后,称为尘细胞(dust cell)。在心力衰竭导致肺瘀血时,大量红细胞穿过毛细血管壁进入肺间质内,被肺巨噬细胞吞噬,此时肺巨噬细胞胞质中含大量血红蛋白分解产物——含铁血黄素颗粒,称为心力衰竭细胞(heart failure cell)。

(四) 肺的血管、淋巴管和神经

肺的血液供应有两个来源,即肺动脉和支气管动脉。肺动脉是肺的功能血管,管径较粗,为弹性动脉。肺动脉从右心室发出,至肺门进入肺,其分支与各级支气管伴行直至肺泡隔内形成毛细血管网。毛细血管内的血液与肺泡进行气体交换后,汇入小静脉,小静脉行于肺小叶间结缔组织内而不与肺动脉的分支伴行,再汇集成较大的静脉后,才与支气管分支及肺动脉分支伴行,最终汇合成肺静脉出肺门回到左心房。支气管动脉是肺的营养血管,管径较细,为肌性动脉。该动脉发自胸主动脉或肋间动脉,与支气管伴行人肺,沿途在导气部各段管壁内分支形成毛细血管网营养管壁组织。支气管动脉的终末分支主要分布于呼吸性细支气管周围,部分分支形成肺泡隔内毛细血管网,管壁内的毛细血管一部分汇入肺静脉,另一部分则形成支气管静脉,与支气管伴行经肺门出肺。支气管动脉的分支还供应肺淋巴结、浆膜、肺间质及血管壁。

肺内淋巴管分为深丛和浅丛两组。深丛分布于肺支气管树的管壁内、肺泡隔内及肺血管周围,最后汇合成几支淋巴管,伴随肺静脉向肺门方向走行,入肺门淋巴结;浅丛分布于胸膜下结缔组织内毛细淋巴管网,汇合成几支较大的淋巴管,也注入肺门淋巴结。在走行中深丛淋巴管和浅丛淋巴管有吻合,淋巴液可从前者流入后者,但不能逆流,因浅丛淋巴管内有瓣膜存在。

肺的传出神经纤维和传入神经纤维在肺门形成肺丛,神经纤维随支气管分支和血管分支入肺。传出神经纤维末梢分布于支气管树管壁的平滑肌、血管壁平滑肌和腺体。传出神经包括交感神经和副交感神经。交感神经为肾上腺能神经,兴奋时,使支气管平滑肌弛缓、血管平滑肌收缩、抑制腺体分泌;副交感神经为胆碱能纤维,兴奋时,支气管平滑肌收缩、血管平滑肌松弛、腺体分泌增强。肺的传入神经纤维走行在迷走神经内,其末梢分布于支气管树管壁粘膜内、肺泡上皮及胸膜的结缔组织内,将肺内的刺激传入呼吸中枢。

(陈 东)

第十六章 眼 和 耳

一、眼

眼球及其附属器官眼睑、泪腺等组成视觉器官。眼球视网膜的感光细胞接受光的刺激，并转化为神经冲动，传递至脑，形成各种光感、色觉和图像。眼睑和泪腺则有保护眼球和保持角膜与结膜湿润的作用。据估计，在人脑获得的全部信息中，大约有 95% 以上来自视觉，因此，眼无疑是人体最重要的感觉器官。眼球近似球形，前方角膜中心点称前极，后方巩膜中心点称后极。眼球由眼球壁和内容物两大部分组成。眼球壁自外向内可分为纤维膜、血管膜和视网膜三层，这三层结构自眼球前极向后极分为结构和功能不同的几部分。①纤维膜：主要由致密结缔组织构成，前 1/6 部为角膜，后 5/6 部为巩膜。②血管膜：为含有大量血管和色素细胞的疏松结缔组织，自前向后分为虹膜、睫状体和脉络膜三部分。③视网膜：为神经组织，分为视网膜虹膜部、视网膜睫状体部及视网膜视部，前两者因无感光功能，故称视网膜的盲部。眼球内容物有房水、晶状体和玻璃体，均透明无色，与角膜一起组成了眼球的屈光系统(图 16-1)。

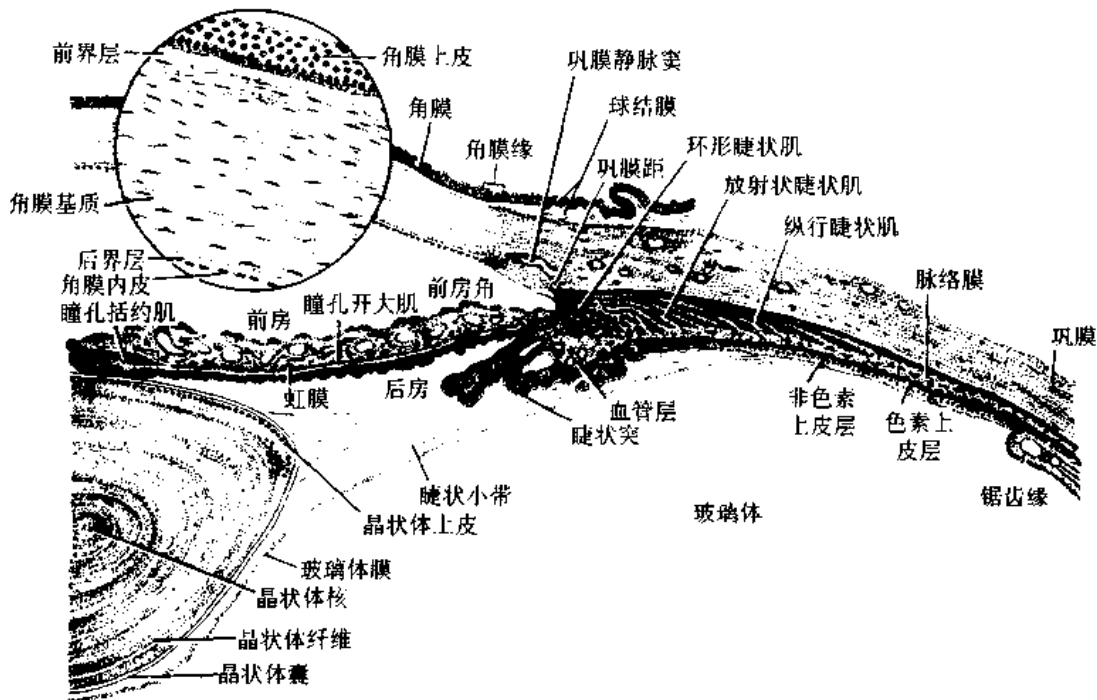


图 16-1 眼球前半部切面

(一) 眼球壁

1. 角膜(cornea) 形如圆盘状,稍向前凸,无色透明而有弹性,边缘与巩膜相连。角

膜的组织结构从前至后可分为五层(图 16-1,图 16-2)。

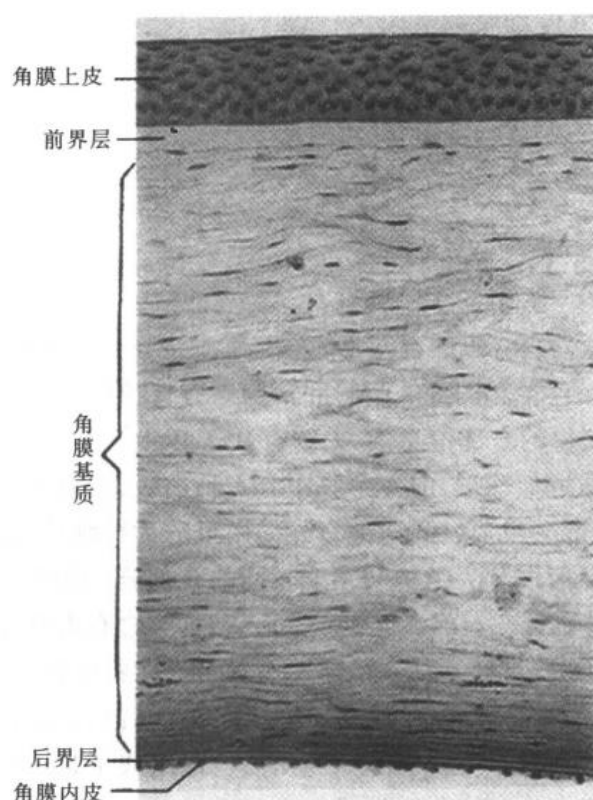


图 16-2 人眼球的角膜 HE×200

(1)角膜上皮(corneal epithelium):为未角化的复层扁平上皮,由 5~6 层排列整齐的细胞组成。最浅层细胞表面有一些高 $0.5\sim 0.8\mu\text{m}$ 的微皱褶,有固定表面泪液膜的作用。基底层细胞为柱状,具有分裂能力,新生细胞不断从深部向浅部推移,故角膜上皮再生能力强。上皮内有丰富的游离神经末梢,因此角膜感觉十分敏锐。角膜边缘的上皮渐增厚,与球结膜的复层扁平上皮相延续(图 16-1)。

(2)前界层(anterior limiting lamina):是一层透明的均质膜,厚约 $10\sim 16\mu\text{m}$,含有胶原原纤维和基质。正常的前界层内无细胞,一旦有细胞出现,即为病变的早期现象,此层损伤后不能再生。

(3)角膜基质(corneal stroma):又称角膜固有层,是角膜中最厚的一层,约占角膜全厚的 90%,由大量与表面平行的

胶原板层构成,每层厚约 $2\mu\text{m}$,内含许多平行排列的胶原原纤维,纤维直径约为 30nm ,相邻各层的纤维又互成一定角度,板层之间的间隙中可见到扁平并具有细长分支突起的角膜细胞(keratocyte),其结构和功能如同成纤维细胞,具有形成纤维和基质的能力(图 16-3)。以糖胺多糖为主要成分的基质充填在胶原原纤维之间及各板层之间,起粘合和保持水分的作用。角膜基质层内不含血管,其营养由房水和角膜缘的血管供应。上述角膜基质层的特点是角膜透明的重要因素。

(4)后界层(posterior limiting lamina):亦为一透明的均质膜,较前界层薄,也由胶原原纤维和基质组成。后界层由角膜内皮分泌所形成,其厚度随年龄增长而增厚。

(5)角膜内皮(corneal endothelium):为单层扁平上皮。电镜下,可见胞质内含有大量的线粒体、吞饮小泡及发达的高尔基复合体和丰富的粗面内质网,表明细胞具有活跃的物质转运功能和合成、分泌蛋白质的功能。

2. 巩膜 巩膜(sclera)呈乳白色,坚韧而不透明,主要由致密结缔组织构成。自外向内可分为三层。

(1)巩膜上层(episclera):由疏松结缔组织和丰富的血管组成,炎症时可明显充血。

(2)巩膜固有层:此层最厚,由致密结缔组织构成,其中的胶原纤维粗细不等($10\sim 16\mu\text{m}$),长短不一($30\sim 140\mu\text{m}$),纤维束互相交织成网,束间有少量弹性纤维和成纤维细胞,基质含水分较少。此层在支持眼球形状及保护眼内结构上起着重要作用。

(3)棕黑层(lamina fusca):此层富含黑素细胞,故呈棕黑色,还有少量的胶原纤维束和

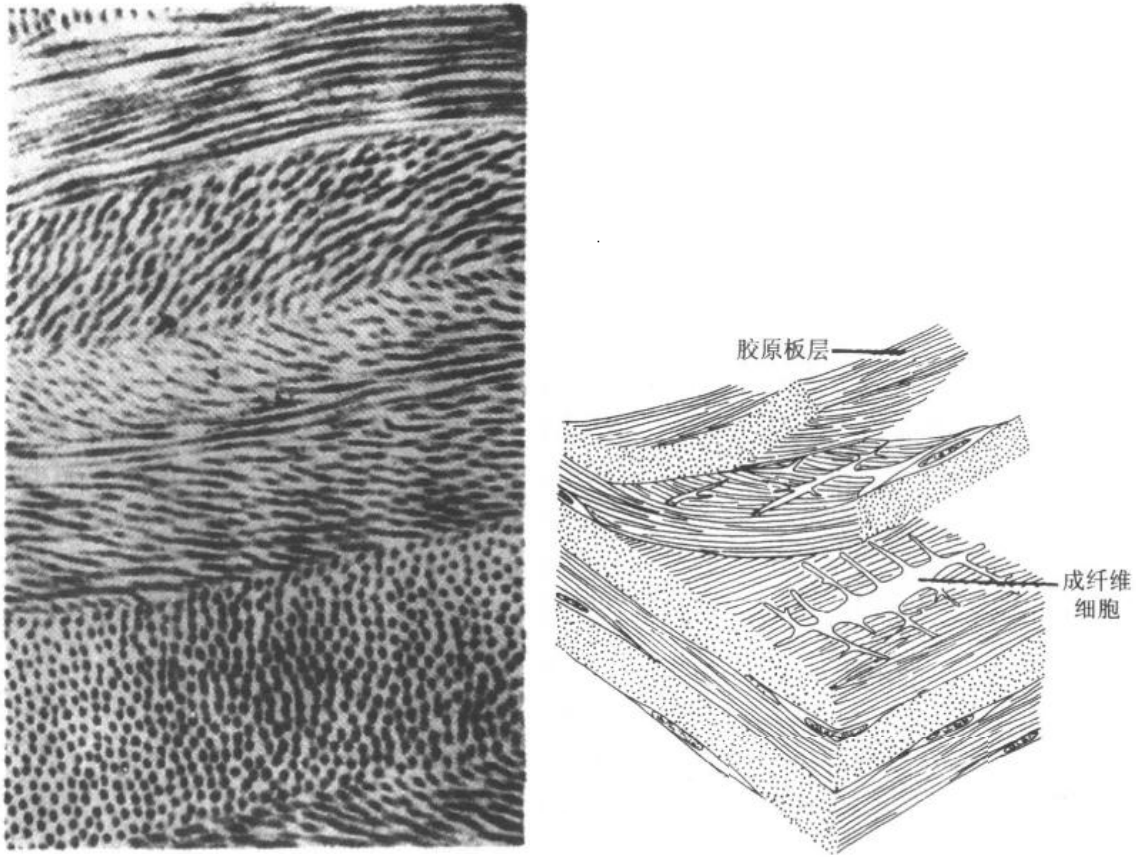


图 16-3 角膜基质

左图 豚鼠角膜基质电镜像示胶原板层×40000 (白求恩医科大学尹昕、朱秀雄教授供图)

右图 角膜基质结构立体模式图

一些弹性纤维。

角膜与巩膜的移行处称角膜缘(corneal limbus),或称角巩膜缘(corneoscleral limbus)。角膜缘内侧部的巩膜静脉窦和小梁网是房水循环的重要结构(图 16-1, 16-4)。巩膜静脉窦(sinus venosus sclerae)为一环行小管,管壁由内皮、不连续基膜和薄层结缔组织构成,腔内充满房水。小梁网(trabecular meshwork)位于巩膜静脉窦的内侧,此处由来自角膜基质深部的结缔组织形成不规则或薄板状的小梁,小梁分支并吻合成网,小梁之间为小梁间隙(trabecular space)。电镜下,小梁以胶原纤维为轴心,表面覆以内皮或称小梁网细胞。小梁间隙与内侧的前房角相通,前房内的房水可进入小梁间隙,并通过巩膜静脉窦内侧壁的内皮小孔进入窦腔。小梁网是一种具有筛状性质的组织,其内皮细胞及从血液、淋巴或色素组织迁入的巨噬细胞均有吞噬功能,因此认为小梁网具有过滤、净化房水的功能。在巩膜静脉窦内侧,巩膜组织略向前突出,形成一环行隆起的嵴,称巩膜距(scleral spur)。

3. 虹膜 虹膜(iris)位于角膜与晶状体之间,形如圆盘,外缘与睫状体相连,中央有圆形瞳孔(pupil)。虹膜将眼房分隔为前房与后房,前、后房内的房水借瞳孔相通。虹膜与角膜缘所形成的夹角称前房角(图 16-1)。虹膜主要由富含血管和色素细胞的疏松结缔组织构成,自前向后可分为三层(图 16-5)。

(1)前缘层(anterior border layer):位于虹膜前表面,与角膜内皮延续。由扁平的成纤维细胞、色素细胞和少量胶原原纤维组成。

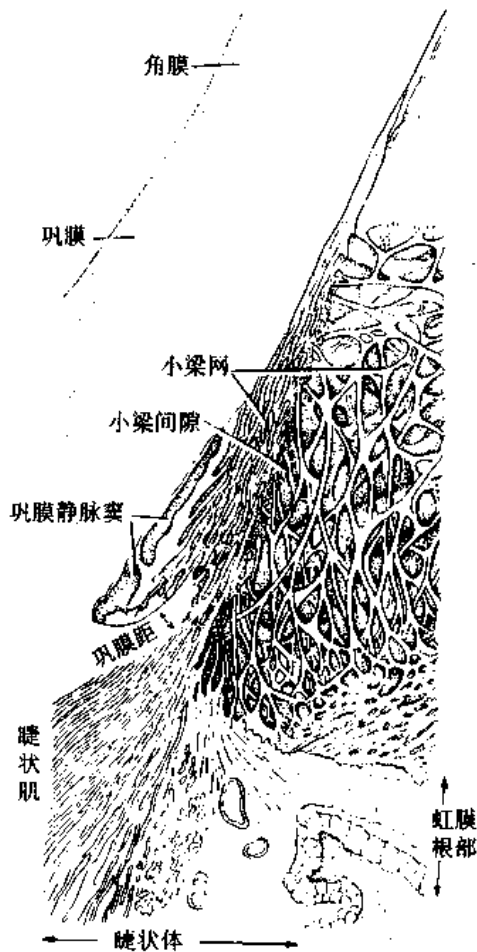


图 16-4 巩膜静脉窦与小梁网结构立体模式图

睫状体的结构自外向内可分为三层(图 16-1)。

(1)睫状肌(ciliary muscle):为平滑肌,按肌纤维走行方向可分为三组。外侧为纵行肌,紧靠巩膜,前端起始于巩膜距和小梁网,后端止于脉络膜,故称脉络膜张肌;中间为放射状肌,起自巩膜距,向后内作放射状行走,行程短,终止于睫状突;内侧为环行肌,也起于巩膜距,止于睫状突最前端的结缔组织。

(2)睫状基质(ciliary stroma):也称血管层,是一层富含血管的疏松结缔组织,前部较厚,构成睫状突的中轴成分,后部较薄,与脉络膜血管层相续。

(3)睫状体上皮:属视网膜盲部,由两层上皮细胞组成。外层为立方状的色素上皮,在锯齿缘附近和视网膜色素上皮相延续,胞质内含有大量的色素颗粒。色素上皮与睫状肌之间有一层较厚的外基膜。内层上皮为非色素细胞,细胞呈立方或矮柱状,胞质内的线粒体和内质网丰富,高尔基复合体较发达。细胞具有分泌房水的功能。此外,还能分泌酸性粘多糖,参与形成玻璃体。非色素上皮与玻璃体间隔一层内基膜。

5. 脉络膜 脉络膜(choroid)为血管膜的后 2/3 部分,夹在巩膜与视网膜之间,为含有丰富血管和色素细胞的疏松结缔组织(图 16-6)。贴近视网膜处的毛细血管,其管壁内皮细胞较薄,窗孔多,无周细胞,表明毛细血管通透性强,具有活跃的物质转运功能,为视

(2)虹膜基质(iris stroma):为富含血管和色素细胞的疏松结缔组织,其中,色素细胞可分为 I 型、II 型两种。I 型细胞体积大,胞质内含大量色素颗粒,有实验证明它们大部分是巨噬细胞,能吞噬基质中的黑素颗粒;II 型细胞较小,常成群分布,胞质内含散在的色素颗粒。

(3)虹膜上皮:覆盖在虹膜的后表面,由前、后两层色素细胞组成,应属于视网膜盲部。①前层上皮:已特化为肌上皮细胞,其中,靠近瞳孔缘的肌上皮细胞束呈环状排列,宽约 1mm,称瞳孔括约肌,受副交感神经支配,收缩时使瞳孔缩小;位于括约肌外侧呈放射状排列并止于虹膜根部的肌上皮细胞束,呈扁带状,称瞳孔开大肌,受交感神经支配,收缩时使瞳孔开大。这两处的肌上皮细胞,超微结构与一般平滑肌纤维相似,胞质中均含有肌丝。②后层上皮:为单层立方状色素上皮,胞质富含黑素颗粒。此层上皮在虹膜根部与睫状体非色素上皮相续。

4. 睫状体 睫状体(ciliary body)是虹膜后外方增厚的环状结构,前与虹膜根部相连,后延续为脉络膜。睫状体前部较厚并发出放射状的睫状突,后部渐平坦变薄,与脉络膜连接处形成锯齿缘。其内表面还有睫状小带(ciliary zonule)与晶状体相连。

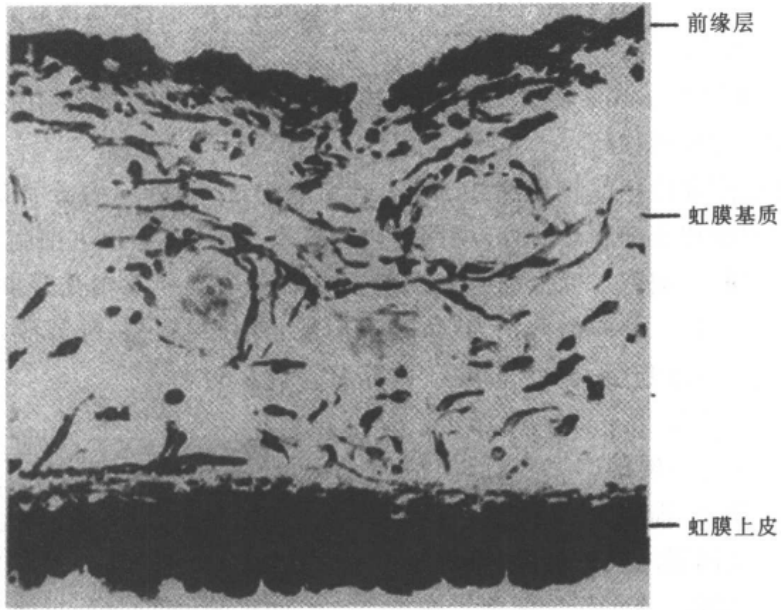


图 16-5 人眼球的虹膜 HE×200

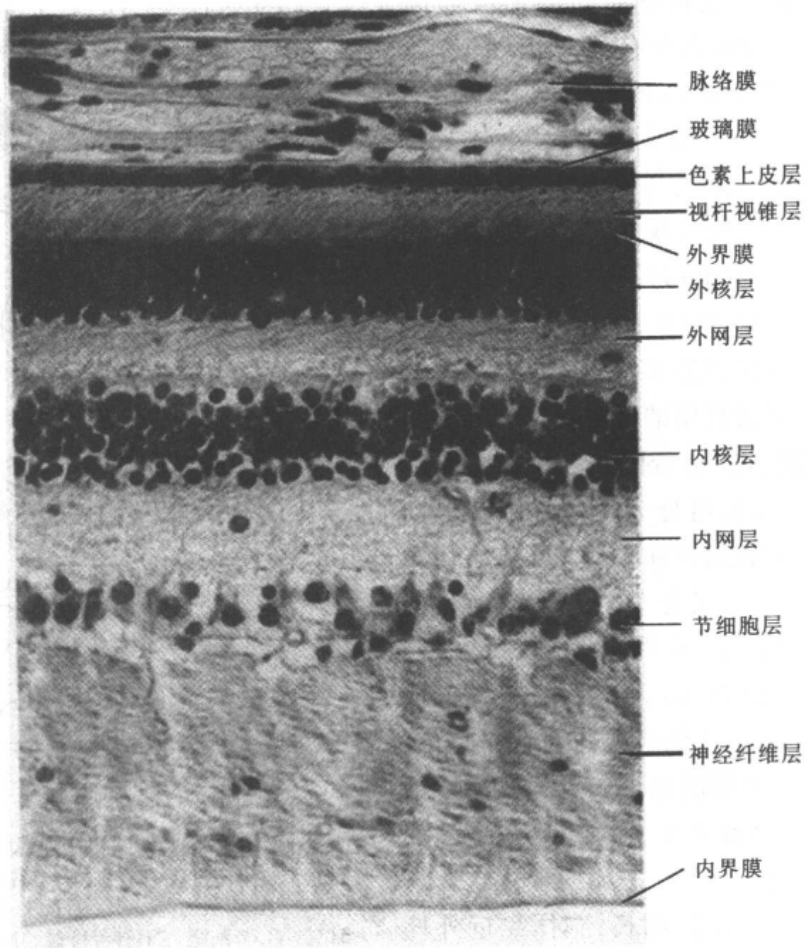


图 16-6 人眼球的脉络膜与视网膜 HE×320

网膜外侧部提供营养。脉络膜与视网膜之间有一均质透明薄膜,称玻璃膜,由纤细的胶原纤维、弹性纤维和基质组成。

6. 视网膜 视网膜(retina)是眼球壁的最内层,一般指具有感光作用的视网膜视部,与视网膜盲部在锯齿缘相移行。

视网膜视部是高度特化的神经组织,由4层细胞构成,自外向内分别是色素上皮细胞、视细胞、双极细胞和节细胞。此外,视网膜内还有水平细胞、无长突细胞和网间细胞等中间神经元及神经胶质细胞。以上细胞在视网膜内的有序排列及相互穿插和连接,形成了光镜下的10层结构,自外向内分别为:色素上皮层,视杆视锥层,外界膜,外核层,外网层,内核层,内网层,节细胞层,神经纤维层,内界层(图16-6)。

(1) 色素上皮细胞(pigment epithelium cell):是视网膜最外的一层细胞,为单层矮柱状上皮,细胞排列紧密,细胞之间有连接复合体,构成了血液与视网膜之间的屏障;细胞基底部牢固附着于玻璃膜;顶部与视细胞接触,但两者之间无连接结构,故临床上的视网膜剥离就发生于此处。色素细胞核圆形或卵圆形,位于基底部,胞质内含有大量粗大的圆形或卵圆形黑色素颗粒、滑面内质网和发达的高尔基复合体,另外还有吞噬体、残余体及脂类小滴等。当强光进入视网膜时,色素上皮细胞顶部有许多细长的突起,伸入视细胞的外节之间,色素颗粒也移到突起内,以保护视细胞不受强光的损害(图16-7)。此外,色素上皮细胞还参与视细胞膜盘的更新,贮存维生素A并参与视紫红质的合成。

(2) 视细胞(visual cell):又称感光细胞(photoreceptor cell),可分为视杆细胞和视锥细胞两种。细胞由胞体向内、外两侧分别发出内突和外突,外突又分为外节和内节。视杆细胞的外突呈杆状,称视杆,视锥细胞的外突呈锥状,称视锥(图16-7)。人的一只眼视网膜内约有1.1~1.2亿个视杆细胞,分布在视网膜黄斑以外的周围部,感受弱光;视锥细胞约有650万~700万个,主要集中在黄斑,感受强光和色觉。

视杆细胞(rod cell)细长,胞体靠近外核层内侧,核深染呈椭圆形。外突平行排列并伸向色素上皮层。视杆的外节是细胞的感光部位。电镜下,外节为细圆柱体,内有许多平

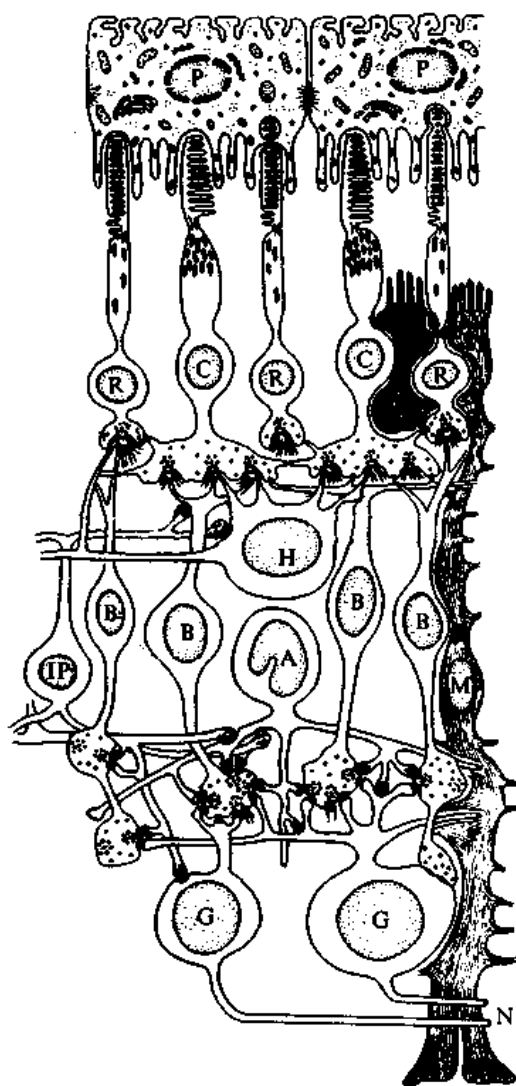


图16-7 视网膜超微结构模式图
P. 色素上皮细胞 R. 视杆细胞 C. 视锥细胞 H. 水平细胞 B. 双极细胞 A. 无长突细胞 IP. 网间细胞 G. 节细胞 N. 神经纤维 M. Müller细胞

行排列的膜盘(membranous disc),是由外节基部一侧的细胞膜连续内陷、折叠而成,除基部少数膜盘仍和细胞膜相连外,其他多数膜盘均与胞膜分离,形成独立的膜盘(图 16-8,16-9)。膜盘在外节基部不断产生,在顶部不断脱落并被色素上皮细胞吞噬。膜盘的膜内镶嵌着大量的视紫红质(rhodopsin),这是一种能够感受弱光的感光物质,由 11-顺视黄醛(11-cisretinal)和视蛋白(opsin)构成,能将光能转换成电信号。维生素 A 是合成 11-顺视黄醛的原料,因此,如果长期摄入维生素 A 不足,将影响人在暗光时的视力,引起夜盲症。视杆的内节较粗大,含有线粒体、粗面内质网、高尔基复合体和微管等结构,能为外节提供原料和能量(图 16-7)。视杆细胞的内突伸入外网层,末端膨大呈球状,可与双极细胞和水平细胞形成突触。

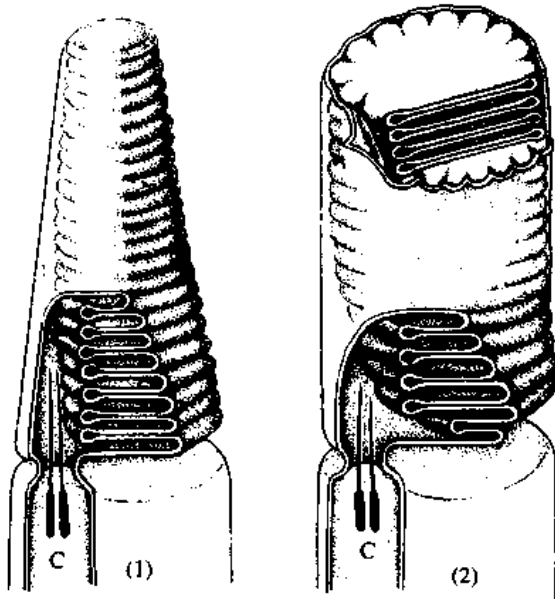


图 16-8 视细胞外节超微结构模式图
(1)视锥细胞外节 (2)视杆细胞外节
C 连接纤毛

视锥细胞(cone cell)随其在视网膜上的部位不同,形态差异较大。中央凹处的细胞细长,视锥的内、外节长度几乎相等;近锯齿缘处的细胞短粗,视锥外节细短,内节则较宽。视锥细胞核较大,染色较浅,位于外核层近外界膜处。视锥外节也有质膜内褶形成的膜盘,但大多不与质膜脱离,顶部膜盘也不脱落(图 16-8),膜盘上有感受强光和色觉的视色素,并由内节不断合成加以补充。已证实,人和绝大多数哺乳类动物的视网膜内含有三种视锥细胞,分别含有感受红、绿、蓝三种颜色的红敏、绿敏和蓝敏视色素,都由 11-顺视黄醛和视蛋白组成,只是视蛋白的分子结构与视杆细胞的稍有不同。临床上的色盲患者,都是由于缺乏相应的特殊视锥细胞所至,其中

红色盲和绿色盲较为多见,蓝色盲则极少见。视锥细胞的内突伸向外网层,末端膨大呈足状,内含许多突触小泡,可与双极细胞和水平细胞的树突形成突触(图 16-7)。

(3)双极细胞(bipolar cell):是连接视细胞和节细胞的纵向联络神经元,胞体位于内核层,细胞核较大,胞质含有线粒体、粗面内质网和高尔基复合体。树突伸入外网层,与视细胞的内突及水平细胞形成突触。轴突伸入内网层,与节细胞的树突形成突触(图 16-7)。双极细胞有三种:①杆状双极细胞:树突分支多,一个杆状双极细胞可与多达 45 个视杆细胞建立突触;轴突则与 1~4 个弥散节细胞体或树突及无长突细胞形成突触。②侏儒双极细胞(midget bipolar cell):多位于视网膜中央凹处,树突只与一个视锥细胞形成突触,轴突也只与一个节细胞形成突触。③扁平双极细胞:树突可与 6~7 个视锥细胞形成突触,轴突在内网层深部大量分支,与各种节细胞形成突触联系(图 16-7)。

(4)节细胞(ganglion cell):是长轴突的多极神经元。胞体构成节细胞层,其大小不等,直径约 10~30 μm 。中央凹边缘处的节细胞较小,密集排列成 5~7 层,其余部位的节细胞多呈单行排列。树突伸入内网层,与双极细胞轴突、无长突细胞和网间细胞突起构成突触。轴突粗细不一,无分支,构成视神经纤维层,并向眼球后极汇集形成视神经穿出巩

膜。节细胞有两种:①侏儒节细胞(midget ganglion cell):胞体较小,存在于黄斑处,通过侏儒双极细胞与视锥细胞形成一对一的联系,构成精确的视觉传导。②弥散节细胞(diffuse ganglion cell):胞体大小不一,树突呈弥散丛状,分散在内网层内,与三种双极细胞形成突触联系(图 16-7)。

(5)水平细胞、无长突细胞和网间细胞(图 16-7):这三种细胞是与双极细胞同居一层的中间神经元,参与局部环路的组成。①水平细胞(horizontal cell):是多极中间神经元,胞体位于内核层的外侧份,发出许多水平走向、短而成簇的树突,一条较细长的轴突伸向外网层内侧份,与视杆细胞、视锥细胞、双极细胞及网间细胞形成突触,从而在这些细胞间构成局部环路。相邻水平细胞之间还存在缝隙连接。②无长突细胞(amacrine cell):是内核层中最多的局部环路神经元,胞体呈烧瓶状,较双极细胞的大,位于内核层的内侧份,排列成 2~3 行。电镜下,其胞核大且表面呈锯齿或分叶状;其突起兼有树突和轴突的特征,在内网层内与双极细胞的轴突、节细胞胞体及网间细胞构成突触联系。无长突细胞对节细胞有暂时性侧向抑制作用。③网间细胞(interplexiform cell):胞体位于内核层内缘的无长突细胞之间,因突起在内、外网层中广泛伸展而得名。外网层内的网间细胞的突起作为突触前成分,与水平细胞和双极细胞的树突形成突触。内网层内的网间细胞突起既可为突触前成分,亦可为突触后成分,与某些无长突细胞形成局部环路。网间细胞是一种离心神经元,将信息从内网层传至外网层,是视网膜内视觉信息传递的一条离心性反馈通路。

(6)放射状神经胶质细胞(radial neuroglia cell):又称 Müller 细胞,是视网膜中特有的一种胶质细胞。细胞狭长呈纤维状,胞体位于内核层中部,细胞核为卵圆形,染色较深。胞体向内、外发出细长突起,突起末端分别止于内、外界膜。内侧突起较粗大,末端常膨大分叉,穿过神经纤维层,互相连接形成内界膜。细胞外侧突较细,末端表面有微绒毛,穿插在视细胞内节之间。在此部位,相邻 Müller 细胞外侧突末端之间以及与视细胞内节之间有连接复合体封闭,共同构成内界膜(图 16-7)。放射状胶质细胞在视网膜中起着重要的支持、营养、绝缘和保护作用。此外,除了放射状胶质细胞之外,视网膜中还有星形胶质细胞、少突胶质细胞和小胶质细胞。

由上述可见,视网膜在光镜下的 10 层结构是由神经细胞、神经胶质细胞以及它们的突起形成的:①色素上皮层,由单层色素上皮细胞构成;②视杆视锥层(layer of rods and cones),由视杆和视锥组成;③外界膜(outer limiting membrane),由 Müller 细胞外侧突末端之间的连接复合体形成;④外核层(outer nuclear layer),由两种视细胞含核的胞体组成;⑤外网层(outer plexiform layer),由视细胞的内侧突、双极细胞的树突及水平细胞的突起组成;⑥内核层(inner nuclear layer),由双极细胞、水平细胞、无长突细胞、网间细胞及 Müller 细胞的胞体共同组成;⑦内网层(inner plexiform layer),由双极细胞的轴突、节细胞的树突及无长突细胞和网间细胞的突起组成;⑧节细胞层(layer of ganglion cells),由节细胞的胞体组成;⑨视神经纤维层(layer of optic fibers),由节细胞的轴突组成;⑩内界膜(inner limiting membrane),由 Müller 细胞内侧突末端互相连接而成(图 16-6)。

(7)黄斑和视神经乳头:位于视网膜后极的一个浅色区域,称黄斑(macula lutea),直径约 3mm,其中央有一直径约 1.5mm 的椭圆形小凹,称中央凹(central fovea)。此处视网膜最薄,厚约 0.1mm。中央凹处只有视锥细胞,没有视杆细胞,一个视锥细胞只同一个双

极细胞联系,而这个双极细胞也只同一个节细胞联系,形成了一对一或称“单线联系”的通路,故中央凹的视觉最为精确敏锐(图 16-10)。在视网膜后极鼻侧约 3mm 处有一圆形隆起,此乃视神经的起始处,称视神经乳头(papilla of optic nerve)或视盘(optic disc)。此处无感光细胞,故称盲点。视网膜中央动、静脉即由此穿行(图 16-11)。

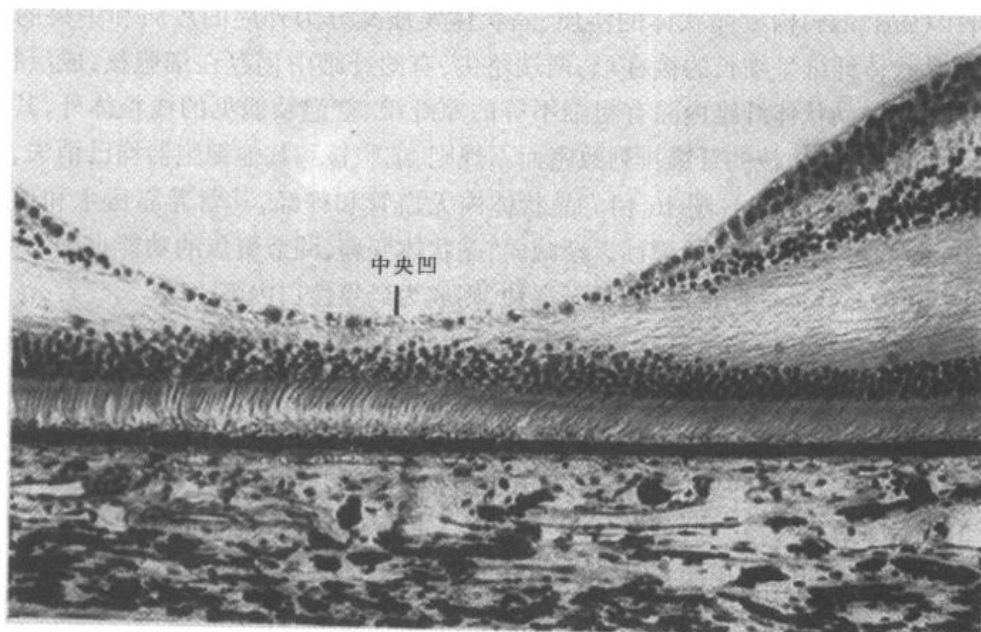


图 16-10 人眼球视网膜的黄斑与中央凹 HE×125



图 16-11 人眼球视网膜的视神经乳头 HE×125

(二) 眼球内容物

1. 晶状体 晶状体(lens)是一个圆形双凸的透明体,有弹性,直径约 9mm,中心厚约 4mm,后面较前面略凸。晶状体借睫状小带悬于虹膜、睫状体和玻璃体之间,是最重要的屈光装置。晶状体由晶状体囊、晶状体上皮及晶状体纤维三部分构成。晶状体囊(lens

capsule)是包在晶状体外面的均质薄膜,具有一定的弹性和韧性,是由晶状体上皮产生的厚基板,其主要成分为IV型胶原蛋白和蛋白多糖。晶状体上皮(lens epithelium)仅存在于晶状体前表面,为单层立方上皮,向赤道部移行过程中渐变为柱形,最后分化为晶状体纤维,并移向中心。赤道部的晶状体细胞具有分裂增生的能力,能不断产生新的晶状体细胞。晶状体纤维(lens fiber)构成晶状体的实质,晶状体实质又分为外周的皮质和中央的晶状体核,皮质的晶状体纤维呈细长的棱柱形,两端略尖,有的纤维中仍存在细胞核,成层状排列。电镜下观察,皮质晶状体纤维内除有粗细不等的原纤维、空泡及偶见的线粒体外,其他细胞器几乎不存在。晶状体核的纤维排列致密而不规则,细胞核和其他细胞器均已消失,纤维内充满晶状体蛋白(crystallins)(图 16-1)。晶状体内无血管和神经,其营养靠房水和玻璃体渗透。随着年龄的增长,晶状体的弹性逐渐减弱,晶状体变扁,调节聚焦的功能也随之减弱,形成老花眼。如果晶状体透明度降低,甚至混浊,则成为老年性白内障。

2. 玻璃体 玻璃体(vitreous body)为无色透明的胶状体,位于晶状体与视网膜之间。玻璃体含有 99%的水,还含有玻璃蛋白、透明质酸、胶原原纤维等。也含有少量成纤维细胞和透明细胞(hyalocyte)。电镜下,透明细胞胞质内有发达的高尔基复合体、含透明质酸的分泌颗粒和空泡,故认为此细胞能分泌透明质酸和胶原。玻璃体内无血管,以扩散方式与邻近组织进行物质交换。但玻璃体中央有一从晶状体后极至视盘中央的 S 形玻璃管,是胚胎时期玻璃体动脉退化的遗迹。玻璃体流失后不能再生。除具有屈光作用外,玻璃体尚有维持眼球形状和防止视网膜内层与色素上皮层脱离的作用。

3. 房水 房水(aqueous humor)为无色透明液体,含极少量蛋白质,其组成与血清相近。房水主要由睫状突毛细血管的扩散和非色素上皮细胞的分泌产生。房水充盈于眼房内,可从后房经瞳孔至前房。大部分房水从前房角经小梁网至巩膜静脉窦,再由传出小管进入巩膜内静脉丛,最终汇入睫状前静脉。小部分(5%)房水从前房进入虹膜和睫状突中的血管,再导入涡静脉。房水的生成和排出保持动态平衡,如果房水产生过多或排出途径受阻,则会使眼内压增高,引发青光眼。房水除参与构成屈光系统外,还具有营养角膜、晶状体、玻璃体和视网膜的作用,对维持眼内压也有重要作用。

(三) 眼附属器官

1. 眼睑 眼睑(eyelid)覆盖在眼球的前方,有保护眼球、防止异物和强光损伤眼球及避免角膜干燥的作用。眼睑的结构由前向后可分为五层(图 16-12)。

(1)皮肤:薄而柔软,睑缘有 2~3 列睫毛。皮肤表皮角化层极薄,真皮为富于弹性的结缔组织,内有汗腺、皮脂腺、血管、神经等。其中,睫毛根部的皮脂腺称睑缘腺,又称 Zeis 腺,有炎症时可形成麦粒肿;睑缘处还有一种变态的汗腺,称睫毛腺或 Moll 腺,其开口于睑缘或睫毛毛囊。

(2)皮下组织:为薄层疏松结缔组织,易发生水肿或淤血。

(3)肌层:主要为骨骼肌,包括眼轮匝肌和提上睑肌,前者收缩能使睑裂闭合,后者收缩提上睑。此外,眼睑内还有上、下睑肌,为平滑肌,受交感神经支配,收缩时可开大睑裂。

(4)睑板(tarsus):由致密结缔组织构成,坚硬如软骨,形成眼睑的支架。睑板内有睑板腺(tarsal gland),上睑板内有 30~40 个,下睑板内有 20~30 个。睑板腺是一种皮脂腺,腺体与睑缘垂直排列成单行,其腺泡借侧导管汇合成一条主导管开口于睑缘内侧。睑

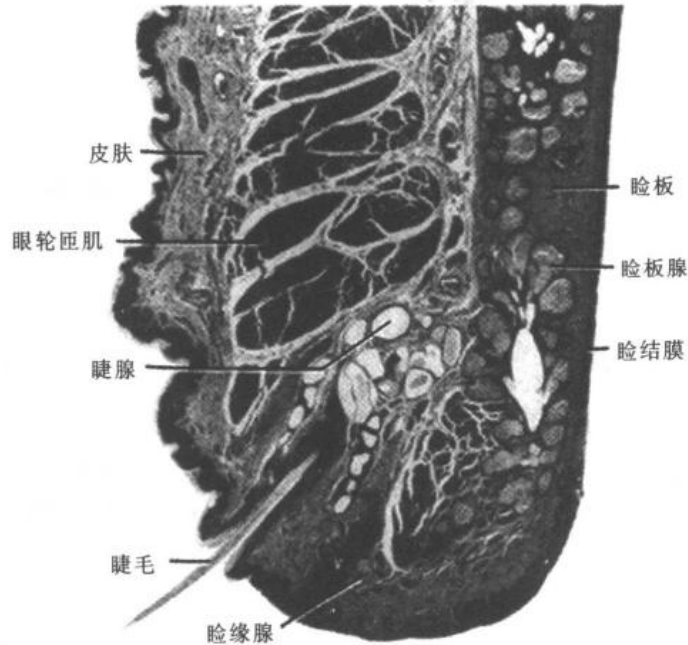


图 16-12 人的眼睑 HE×5

板腺分泌皮脂,有保持睑缘润滑和防止泪液溢出以避免角膜干燥的作用。当导管堵塞并有炎症时,睑板腺可形成霰粒肿。

(5)睑结膜:为薄层粘膜,位于眼睑最内层,与睑板连接紧密,不能移动。粘膜上皮在近睑缘处为复层扁平上皮,近睑板处变为复层柱状,并有杯状细胞。固有层为薄层结缔组织。睑结膜与穹隆部粘膜及球结膜相连续,总称结膜。

2. 泪腺 泪腺(lacrimal gland)位于眼眶上壁前内侧的泪腺窝内,为浆液性复管泡腺,由大小不等的小叶构成。泪腺结构类似腮腺,但无分泌管。腺泡腔较大,腺细胞为单层柱状或锥形。电镜下,胞质内含有分泌颗粒、丰富的粗面内质网及高尔基复合体等,腺上皮和基膜之间有呈梭形或星形的肌上皮细胞。腺泡腔与小叶内导管相连,再汇合成8~12条导管,开口于结膜上穹部。泪腺分泌的泪液含有99%的水分、少量蛋白质、无机盐、溶菌酶及IgG补体系统等,具有保持角膜、湿润结膜及轻度杀菌和溶菌等作用。

(曾孝儒)

二、耳

耳是感受位觉和听觉的器官,由外耳、中耳和内耳三部分组成。外耳有收集和传递声波的作用,中耳主要是将声波传入内耳,内耳是位觉和听觉感受器。

(一) 外耳

外耳包括耳廓、外耳道和鼓膜。耳廓(auricle)主要由一不规则形的弹性软骨组成,与外耳道外侧壁的软骨相连续。软骨外面覆盖薄层皮肤,与软骨膜紧密相贴,皮下组织很少,皮肤内含有细小的毛和大的皮脂腺,汗腺少而小。耳垂处无软骨,皮下组织中毛细血管较丰富,是临床常选的采血部位。耳廓除收集声波外,还有一些代表内脏、四肢和头颈部的穴位,可作为针刺治疗的取穴点。外耳道(external auditory meatus)略呈S形弯曲,末

端以鼓膜与中耳分隔。管壁的外 1/3 为软骨部,内 2/3 为骨部,表面均衬以薄层皮肤。软骨部的皮肤内有毛囊、皮脂腺和耵聍腺(ceruminous gland),后者是一种大汗腺,其分泌物与皮脂及脱落的上皮细胞共同形成耵聍(cerumen)。鼓膜(tympanic membrane)是卵圆形半透明膜,外表面被有复层扁平上皮,与外耳道表皮延续,内表面是单层立方上皮,与鼓室粘膜上皮延续,中间是薄层结缔组织。鼓膜内面与锤骨柄相连,能接受由外耳道传来的声波而发生同步振动,而且无振动后的残余振动,因而能将声波准确地传入中耳。

(二) 中耳

中耳主要由鼓室和咽鼓管组成(图 16-13)。鼓室(tympanic cavity)是颞骨内一个不规则的充满空气的腔室,内有锤骨、砧骨和镫骨 3 块听小骨(auditory ossicle),听小骨彼此形成关节连接,并以多条细小韧带使其附着于鼓室壁上。鼓室与听小骨表面均覆盖薄层粘膜,鼓室外侧壁与内侧壁的粘膜为单层扁平上皮,前壁与下壁为单层柱状纤毛上皮,后壁为单层立方上皮。咽鼓管(pharyngotympanic tube)是连接鼓室与鼻咽部的管道。咽鼓管近鼓室段的粘膜上皮为单层柱状,近鼻咽部为假复层柱状纤毛上皮,纤毛可向咽部摆动,固有层的结缔组织内含有混合腺。

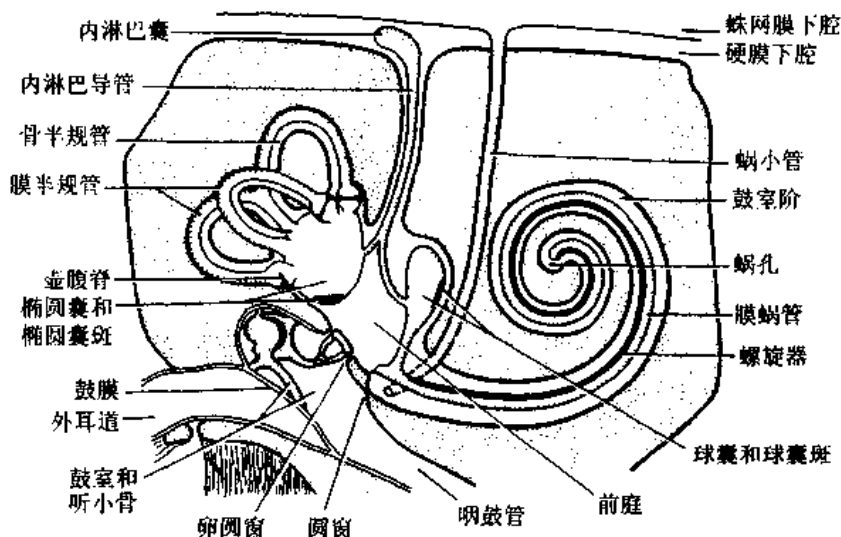


图 16-13 中耳与内耳模式图
示骨迷路、膜迷路和感受器

(三) 内耳

内耳位于颞骨岩部,由套装的两组管道组成,走行弯曲,结构复杂,故称为迷路(labyrinth)。外部为骨迷路,套在其内的为膜迷路。骨迷路的腔隙为外淋巴间隙,其内充满外淋巴。膜迷路是膜性管囊,腔内充满内淋巴。内外淋巴互不交通,有营养内耳和传递声波的作用。

1. 骨迷路(osseous labyrinth)从后至前由骨半规管、前庭和耳蜗三部分构成(图 16-14)。骨半规管又可分为水平半规管、垂直半规管和后半规管。每个半规管弯曲成 2/3 的环状,互成直角排列。半规管与前庭相连处形成膨大的壶腹。耳蜗(cochlea)位于前庭前内侧,形似蜗牛壳,人的骨蜗管由围绕蜗轴 2 周半的螺旋管构成(图 16-14)。骨蜗管被位于其内的膜蜗管分隔为两部分,上部称前庭阶(scala vestibuli),下部称鼓室阶,两者在蜗

顶处经蜗孔相通连。鼓室阶底部与鼓室之间有一圆窗,被薄膜封闭。前庭(vestibule)位于骨半规管与耳蜗之间,为不规则的卵圆形腔室。前庭下方较狭,与耳蜗的前庭阶相通;后下部略宽,有骨半规管的开口;外侧壁为鼓室内壁,壁上有卵圆窗(oval window)与圆窗(round window),前者由镫骨底板封闭,后者由圆窗膜封闭;内侧壁构成内耳道底,前庭导水管位于内侧壁后部,一端通前庭,另一端有小孔与蛛网膜下隙相通,外淋巴可经此管流入蛛网膜下隙。外淋巴来自骨膜内血管血液的渗透,也来自蛛网膜下的脑脊液。

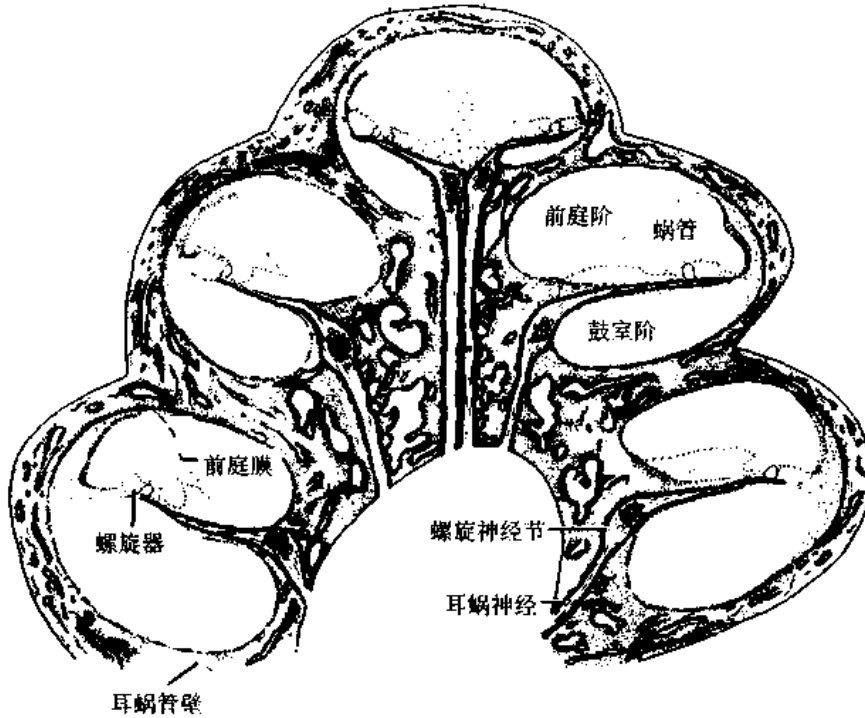


图 16-14 人耳蜗垂直切面模式图

2. 膜迷路(membranous labyrinth)是由互相通连的膜管和囊腔组成,包括前庭内的椭圆囊和球囊,骨半规管内的膜半规管和壶腹,耳蜗内的膜蜗管。椭圆囊与球囊借“Y”形椭圆囊管通连,并延伸成一条盲管,称内淋巴管。椭圆囊与膜半规管相通,球囊通连膜蜗管。膜迷路由胚胎外胚层形成的耳泡演变而来,腔面衬以单层扁平上皮,中间为薄层结缔组织。在壶腹、椭圆囊外侧壁和球囊前壁的粘膜局部增厚,呈嵴突状或斑块状隆起,分别称壶腹嵴、椭圆囊斑和球囊斑,均是位觉感受器。人的膜蜗管也围绕蜗轴盘旋两周半,切面呈三角形(图 16-15)。膜蜗管的顶壁为前庭膜(vestibular membrane),膜的中间为薄层结缔组织,两面衬有单层扁平上皮。膜蜗管的外侧壁上皮为复层柱状,上皮内有血管分支穿入,故称血管纹(stria vascularis),内淋巴由此处分泌而来。血管纹下方为增厚的骨膜,称螺旋韧带(spiral ligament)。膜蜗管的底壁由内侧的骨螺旋板(osseous spiral lamina)和外侧的膜螺旋板(membranous spiral lamina)构成。骨螺旋板是蜗轴骨组织向外延伸而形成,其起始部骨膜增厚并突入膜蜗管形成螺旋缘(spiral limbus)。膜螺旋板又称基底膜,内侧与骨螺旋板相连,外侧与螺旋韧带相连。膜蜗管底壁的上皮增厚形成螺旋器,为听觉感受器(图 16-15)。

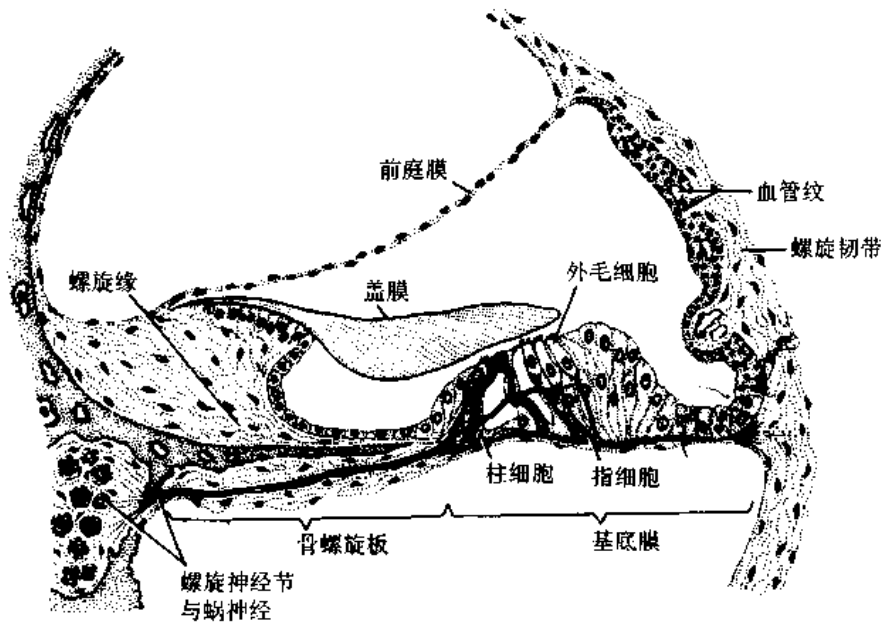


图 16-15 膜蜗管与螺旋器

(1)壶腹嵴(crista ampullaris):是膜半规管壶腹部局部粘膜增厚突入腔内形成的嵴状隆起,粘膜上皮为高柱状,由支持细胞和毛细胞组成(图 16-16)。支持细胞呈高柱状,从基膜直达腔面,细胞游离面有微绒毛,胞质内有类脂颗粒和粘多糖颗粒。壶腹帽(cupula)呈圆锥形,覆盖在壶腹嵴上,它是由支持细胞分泌的酸性粘多糖所形成的胶样物质。毛细胞(hair cell)呈烧瓶状,位于嵴顶的支持细胞间,顶部有许多静纤毛,在静纤毛一侧有一根较长的动纤毛(kinocilium),静纤毛的长度从动纤毛侧向另一侧依次变短,纤毛伸入壶腹帽中。前庭神经节位于内耳道底,其神经元的中枢突组成前庭神经,周围突的末梢呈杯状膨大分布在毛细胞基部。壶腹嵴感受头部旋转运动开始和终止时的刺激。由于半规管互相垂直排列,无论头部作任何方向的旋转,其开始和停止时均能导致半规管内淋巴位移,使壶腹帽倾倒,从而刺激毛细胞,兴奋经前庭神经传入脑。

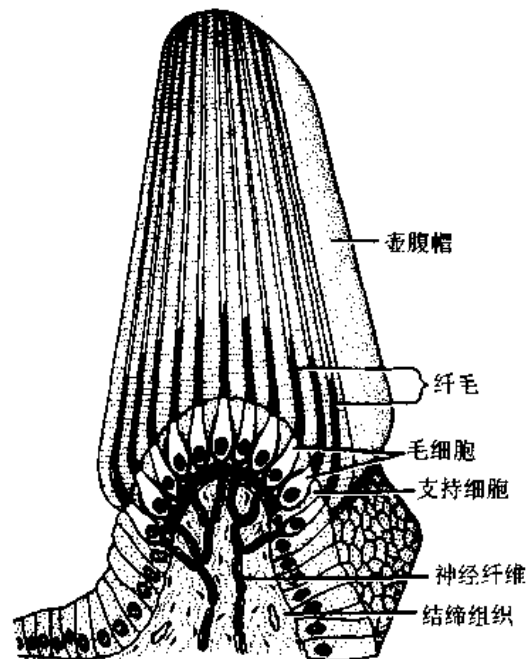


图 16-16 壶腹脊结构模式图

(2)椭圆囊斑(macula utriculi)和球囊斑(macula sacculi):二者合称位觉斑(macula acustica),为较平坦的圆锥状隆起,表面上皮也是由支持细胞与毛细胞组成。毛细胞的毛较短,在最长静纤毛的一侧有一根长而粗的动纤毛。斑顶覆盖一片均质蛋白样胶质膜,称耳石膜(otolithic membrane)或砂膜(membrane statoconium),膜表面有极小的碳酸钙结晶

体(图 16-17)。斑接受直线运动开始和终止的刺激,以及头部处于静止时的位觉。由于两个斑的位置互成直角,位砂的比重大于内淋巴,这样无论头处于任何位置,位砂膜可因地心引力作用而刺激毛细胞,并经前庭神经传入纤维传入脑。

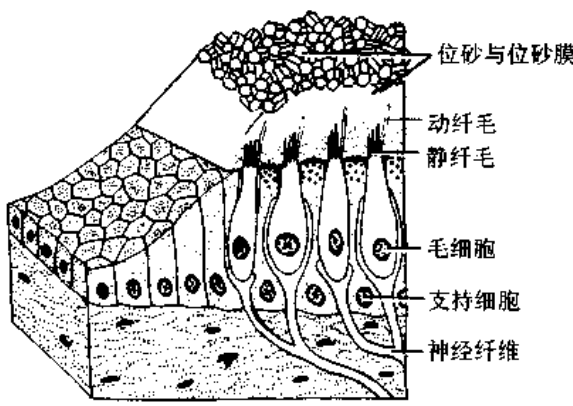


图 16-17 斑结构模式图

(3)螺旋器(spiral organ):又称 Corti 器,位于膜蜗管的基底膜上。螺旋器也是由支持细胞和毛细胞组成(图 16-18)。

支持细胞 根据细胞形态和位置的不同分柱细胞和指细胞。柱细胞(pillar cell)排列成内、外两行,分别称内柱细胞与外柱细胞。柱细胞基部较宽形成足板,并列于基底膜上,胞体中部细而长,两列柱细胞的中间部互相分离形成三角形的内隧道(inner tunnel),细胞顶部呈狭长方形,内、外柱细胞顶部有紧密连接

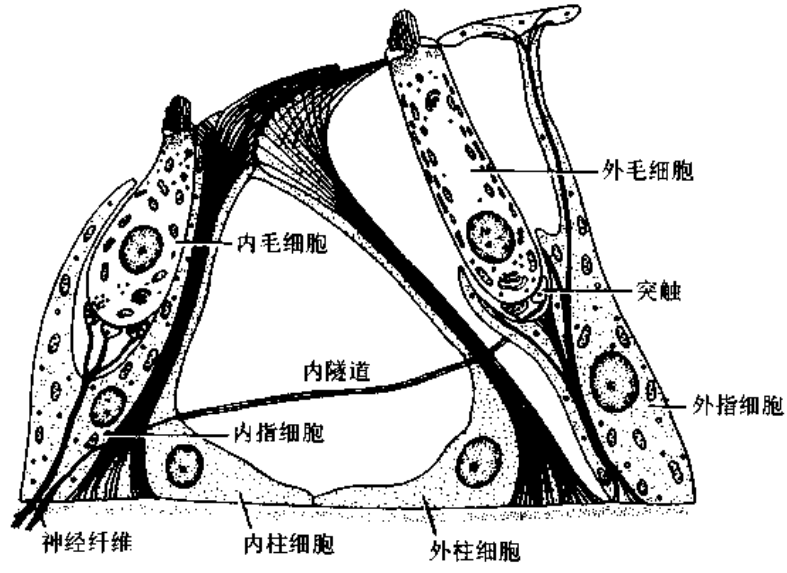


图 16-18 螺旋器毛细胞与支持细胞关系模式图

(图 16-18)。细胞质内富含张力原纤维,起支持作用。指细胞(phalangeal cell)分内、外指细胞。内指细胞排列成一行,外指细胞有 3~5 行,分别位于内、外柱细胞的内侧和外侧。指细胞呈高柱状,下宽上窄,底部位于基底膜上,顶部伸出的指状突起与胞体间形成凹陷,凹陷中间坐落着毛细胞。胞质内含有张力原纤维及少量粗面内质网和线粒体。

毛细胞 是感受听觉的细胞,分内、外毛细胞,两者数量之比为 1:4。内毛细胞排列成一行,下方有内指细胞支持;外毛细胞排列成 3~5 列,下方有外指细胞支持。毛细胞顶部有许多静纤毛呈“V”或“W”形排列(图 16-19)。螺旋缘表面上皮分泌形成胶质性的盖膜(tectorial membrane),由胶样基质和细纤维组成,覆盖在螺旋器的上方。

螺旋神经节位于蜗轴内,神经元的周围突呈辐射状发出,其末梢经神经孔分布于螺旋器的内、外毛细胞基部,中枢突组成耳蜗神经,与前庭神经伴行人脑。基底膜中有从蜗轴

向外呈放射状排列的胶原样细丝,称听弦(auditory string),在人类约有 2000 根。从蜗底至蜗顶,听弦长度逐渐增长,因此近蜗底部基底膜的共振频率高,越至蜗顶部共振频率越低。这样就使螺旋器的不同部位能感受不同声波。由外耳道传入的声波使鼓膜振动,经听小骨传至卵圆窗,引起前庭阶外淋巴振动,继而使前庭膜和膜蜗管的内淋巴也发生振动。同时,前庭阶外淋巴的振动也经蜗孔传到鼓室阶,使基底膜发生共振,基底膜振动使盖膜与毛细胞的静纤毛接触,毛细胞兴奋,冲动经耳蜗神经传入中枢。

(王亚平)

第十七章 泌尿系统

泌尿系统包括肾脏、输尿管、膀胱及尿道。机体在新陈代谢过程中产生的废物,特别是蛋白质代谢产生的含氮废物,主要通过血液循环运至肾脏,经过复杂的生理过程通过尿液排出体外。此外,肾还参与调节水和电解质平衡,并能分泌一些生物活性物质,如肾素、前列腺素、促红细胞生成素等,这些物质对机体的生理功能有重要的调节作用。因此,泌尿系统对维持机体内环境的稳定起着重要的作用。

一、肾

肾(kidney)似豆形,外缘隆起,内缘中部凹陷处为肾门,肾动脉、肾静脉、淋巴管、神经和输尿管经此出入。肾外包有致密结缔组织构成的被膜,称肾纤维膜。在纵剖面上,肾的实质由浅层颜色较深的皮质及深层色浅的髓质构成。髓质含有10~18个肾锥体(renal pyramid),锥体底部与皮质相接,尖端钝圆,突入肾小盏内,称肾乳头。从锥体底向皮质呈放射状行走的条纹称髓放线(medullary ray),髓放线之间的皮质称为皮质迷路。每个髓放线及两边各1/2个皮质迷路称为肾小叶,一个肾锥体及其周围邻近的皮质构成肾叶。肾锥体之间的皮质部分称肾柱(图17-1)。

肾实质主要由许多弯曲小管及间质组成,这些小管与尿液形成有关,称为泌尿小管(uriniferous tubule)。在泌尿小管之间有结缔组织、血管及神经,为肾的间质。泌尿小管是由单层上皮构成的管道,包括肾小管和集合小管两部分。肾小管为长而不分支的弯曲管道,起始部膨大内陷成双层的肾小囊,与血管球共同构成肾小体,肾小管的末端与集合小管相接。每个肾小体和与其相连的肾小管为尿液形成的结构和功能单位,称肾单位。

(一) 肾单位

肾单位(nephron)是肾的结构和功能单位,每个肾约有100万个肾单位,由肾小体和肾小管组成。肾小体位于皮质迷路和肾柱内,一端与肾小管相连。肾小管长而弯曲,可分为近端小管曲部、近端小管直部、细段、远端小管直部和远端小管曲部五段,各段均有一定的分布及走向。近端小管直部、细段和远端小管直部三者构成“U”形的袢,称为髓袢(medullary loop),又称肾单位袢(nephron loop)。髓袢由皮质向髓质方向下行的一段称降支,而由髓质向皮质方向上行的一段称升支。由于肾小体的分布位置不同,致使髓袢的长短也不同。位于皮质深层的髓旁肾单位的髓袢最长,可伸达髓质内带;位于皮质浅层的浅表肾单位的髓袢最短,不伸入髓质,位于髓放线内。髓旁肾单位数量较少,约占肾单位总数的15%,对尿液浓缩具有重要的生理意义;浅表肾单位数量多,约占肾单位总数的85%,在尿液形成中起重要作用。

1. 肾小体(renal corpuscle)呈球形,直径约200 μ m。每个肾小体有两个极,血管出入端为血管极,另一极与近端小管曲部相连接,称尿极。肾小体主要由血管球及肾小囊两个

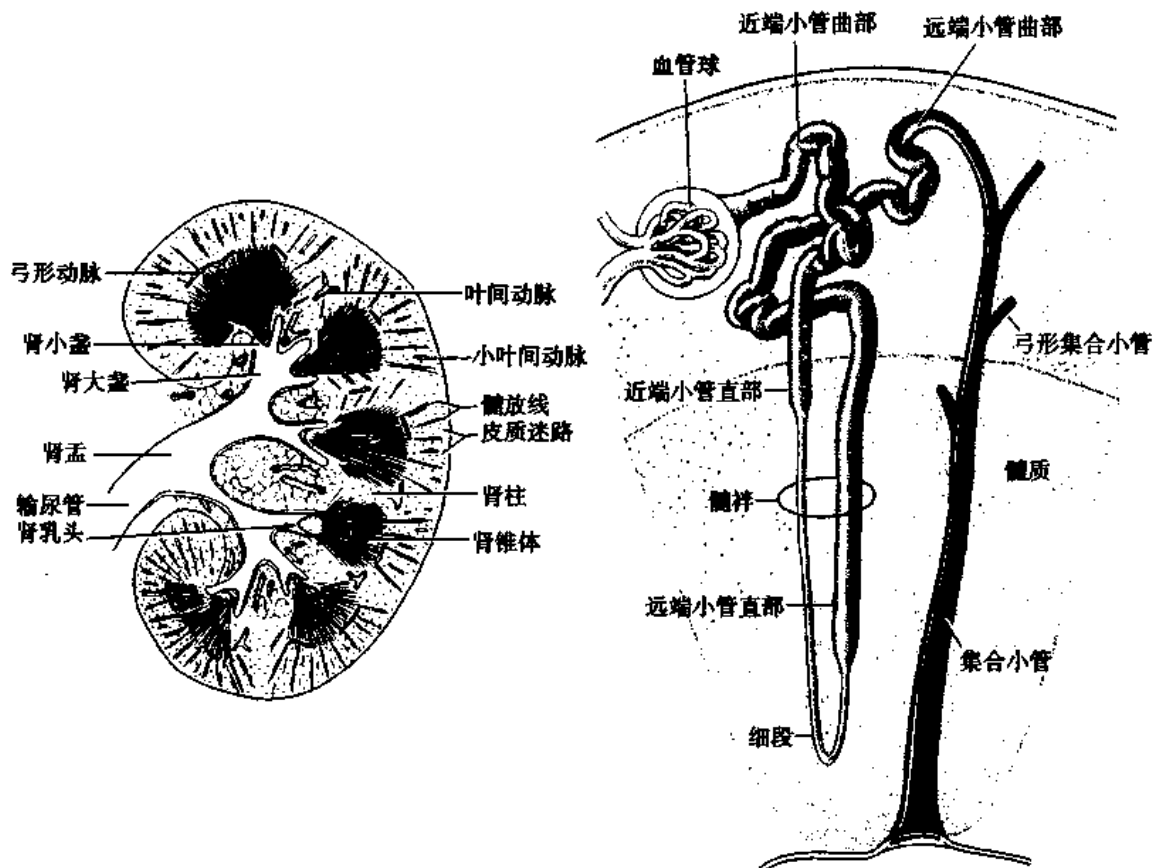


图 17-1 肾的剖面及泌尿小管模式图

部分构成(图 17-2)。

(1)血管球(glomerulus):是包在肾小囊内的一团蟠曲的毛细血管,来自入球微动脉。入球微动脉从血管极进入肾小囊,分成4~5支,每支又分出许多小支,形成网状毛细血管祥,每个血管祥之间有血管系膜支持。毛细血管的另一端汇成一条出球微动脉,从血管极离开肾小囊。血管球是一种动脉性毛细血管网,由于入球微动脉管径较出球微动脉粗,故血管球内的压力较一般毛细血管内的压力高。当血液流经血管球时,大量水分和小分子物质滤出血管壁而进入肾小囊。电镜下,血管球的毛细血管为有孔型,孔径70~90nm,孔上无窗膜覆盖,有利于滤过功能。在内皮细胞的腔面覆有一层带负电荷的细胞衣,富含唾液酸,对血液中的物质有选择性通透作用。内皮的外方包有基膜,成人的基膜厚约330nm。在血管系膜侧基膜缺如,内皮细胞与系膜直接接触。

血管系膜(mesangium)又称球内系膜(intraglomerular mesangium),位于血管球毛细血管之间,由血管系膜细胞和系膜基质组成(图 17-3)。血管系膜细胞(mesangial cell)形态不规则,核小,染色深,细胞的突起可伸至内皮与基膜之间,或经内皮细胞之间伸入毛细血管腔内。胞质内有较发达的粗面内质网、高尔基复合体、溶酶体和吞噬泡等,有时可见少量分泌颗粒。胞体和突起内有微管、微丝和中间丝。细胞的收缩可调节毛细血管的管径以影响血管球的血流量。系膜细胞还可分泌肾素和多种酶,与血管球内血流量局部调节有关。这种细胞的功能除形成基质外,还具有吞噬能力,参与基膜更新及清除沉积在基

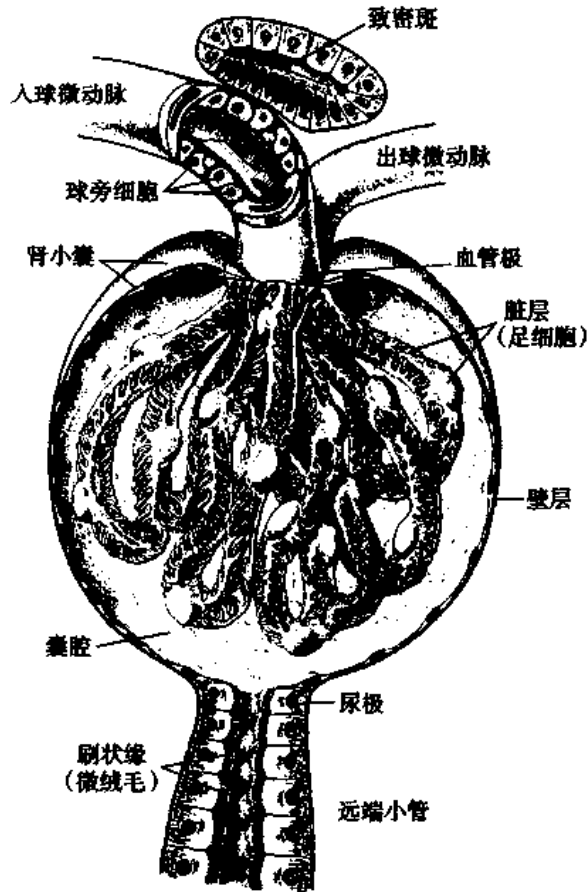


图 17-2 肾小体结构模式图

膜上的沉淀物,以维持基膜的通透性。正常情况下,血管系膜细胞更新缓慢,但在病理情况下(如肾炎),系膜细胞增生活跃,吞噬和清除作用也增强。系膜基质(mesangial matrix)填充在系膜细胞之间,富含IV型胶原蛋白。IV型胶原蛋白在基质内形成疏松的网状结构,对血管球毛细血管起着支持作用,并有利液体及大分子物质的滤过。基质内含有丰富的蛋白多糖,如硫酸肝素、硫酸软骨素及硫酸皮肤素等蛋白多糖。血管系膜内还有少量巨噬细胞,可吞噬经内皮细胞转运至基质较大的蛋白质分子。

(2)肾小囊(renal capsule):又称鲍曼囊(Bowman capsule),为泌尿小管起始部膨大凹陷而成的双层囊。外层(或称肾小囊壁层)为单层扁平上皮,在肾小体尿极处与近端小管曲部上皮相连续,在血管极处上皮向内返折成为囊的内层(或称肾小囊脏层),脏壁两层之间的腔隙为肾小囊腔。脏层细胞形态特殊,称足细胞(podocyte)。扫描电镜下可见足细胞从胞体伸出几个较大的初级突起,每个初级突起又分出许多指状的次级突起,相邻足细胞次级突起相互交叉嵌合,形成栅栏状,紧贴在毛细血管基膜外面。足细胞次级突起之间的间隙,称为裂孔,宽约25nm,上面覆以厚4~6nm的裂孔膜(slit membrane)。突起内含较多微丝,微丝收缩可使突起活动而改变裂孔的宽度。(图17-4,17-7)

(3)肾小体的滤过作用:肾小体以滤过方式形成原尿。血液从入球微动脉流入血管球毛细血管时,由于压力较高,故血浆内的水平和小分子物质透过有孔内皮、基膜和足细胞

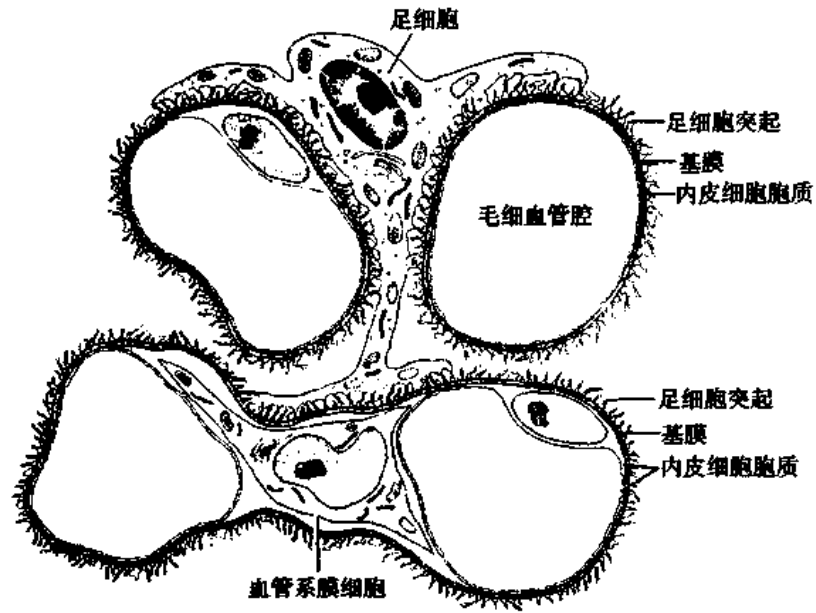


图 17-3 血管系膜细胞与毛细血管

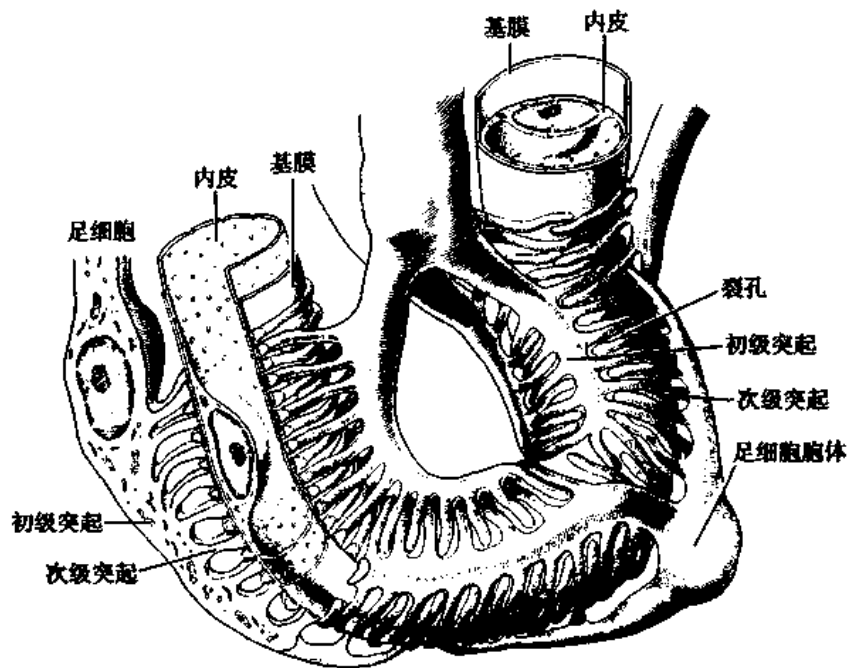


图 17-4 足细胞超微结构模式图

裂孔膜三层结构进入肾小囊腔,这三层结构称为滤过膜(filtration membrane),或称滤过屏障(filtration barrier)。滤入肾小囊腔的滤液除不含大分子的蛋白质外,其成分与血浆相似,滤过膜的三层对血浆成分具有选择性的通透作用(图 17-5,17-6)。一般情况下,分子量在 70KD 以下的物质可通过滤过膜,如多肽、葡萄糖、尿素、电解质和水。分子量为 69KD 的白蛋白可少量通过,而分子量在 150~200KD 的免疫球蛋白则被阻滞于基膜内面而不能通过。毛细血管内皮表面和足细胞表面均含有带负电荷的唾液酸糖蛋白,基膜

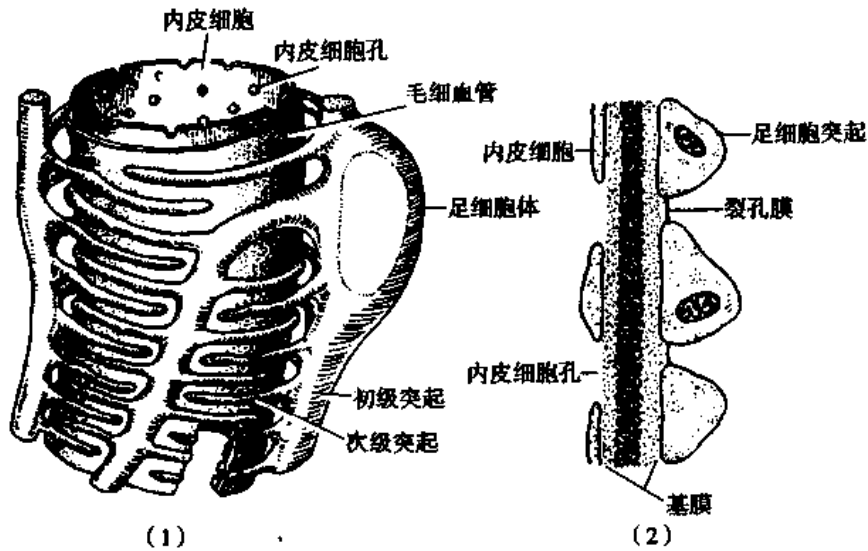


图 17-5 血管球毛细血管超微结构(1)及滤过屏障(2)模式图

内主要含有IV型胶原蛋白、蛋白多糖和层粘连蛋白(laminin),形成以IV型胶原蛋白为骨架的分子筛,糖胺多糖以带负电荷的硫酸肝素为主,这些成分可阻止血浆内带负电荷的物质通过滤过膜,对防止血浆蛋白滤出具有重要意义。若移去滤过膜的负电荷,将导致蛋白尿。在病理情况下,如滤过膜遭到损坏,轻则蛋白质滤出,重则红细胞漏出,形成蛋白尿或血尿。在成人,每24小时两肾可产生原尿180L(每分钟约125ml)。

2. 肾小管(renal tubule)由单层上皮围成,上皮外有基膜及少量结缔组织。肾小管分为近端小管、细段和远端小管三个部分,近端小管与肾小囊相连,远端小管连接集合小管。肾小管具有重吸收、分泌或排泄作用(图17-8)。

(1)近端小管(proximal tubule):为肾小管中最粗最长的一段,管径50~60 μm ,长约14mm,占肾小管总长的一半。近端小管分曲部和直部,曲部位于皮质内,迂曲蟠行在肾小体附近;直部为曲部的延续,直行于髓放线和锥体内。在生理状况下,由于滤液进入管腔,故近端小管呈扩张状态,若血流受阻,则滤液减少,管腔缩小甚至闭合。近端小管曲部(proximal convoluted tubule)的上皮细胞呈锥体形或立方形,胞体较大,细胞界限不清,核圆形,位于基底部,胞质染成红色,细胞游离面上有刷状缘,基部有纵纹。电镜下可见刷状缘为密集排列的微绒毛,1 μm^2 约有150根,极大地增加了细胞的表面积,有利于重吸收。在微绒毛基部之间有细胞膜内陷形成的小泡。当从血管注入辣根过氧化物酶(示踪剂)后,很快滤入肾小囊腔,继而迅速出现在近端小管上皮细胞顶部胞质中的小泡内,这说明滤液中的分子量较大的物质可以通过吞饮方式重新被吸收。细胞侧面有许多侧突,相邻细胞的侧突相互嵌合,基部的侧突可伸入相邻细胞的质膜内褶空隙内,构成广泛的细胞间迷路,故光镜下上皮细胞间的分界不清。细胞基底部有发达的质膜内褶,内褶之间有许多纵行排列的线粒体,侧突及质膜内褶也增大了细胞侧面及基底面与间质之间物质交换的面积(图17-9)。细胞基部质膜上具有丰富的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP酶(钠钾泵),可将细胞内钠离子泵入细胞间质。近端小管直部是曲部的延续,其结构与曲部基本相似,但上皮细胞较矮,微绒毛、侧突和质膜内褶等不如曲部发达。综上所述,近端小管具有良好的吸收结构基

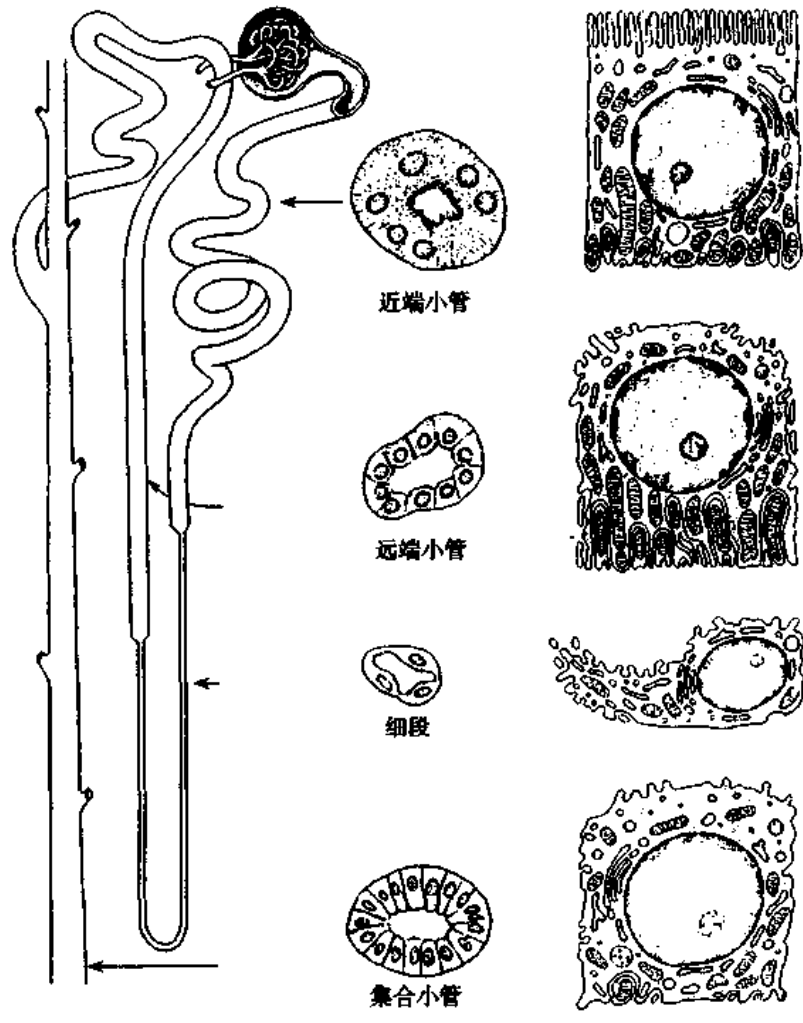


图 17-8 泌尿小管各段上皮光镜与超微结构模式图

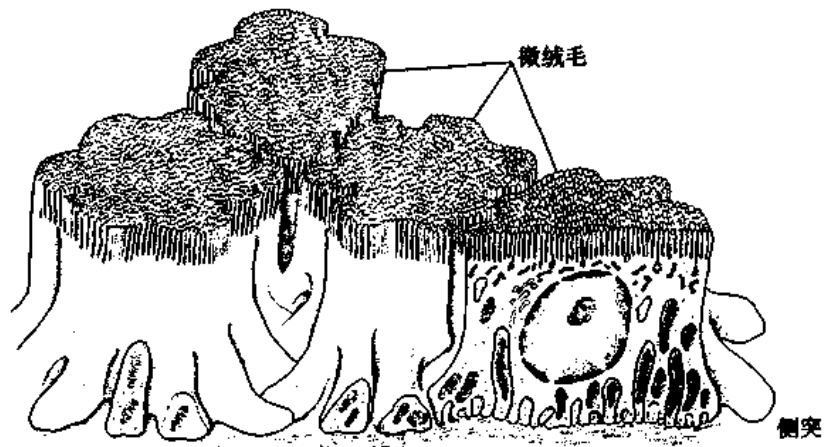


图 17-9 近端小管曲部上皮细胞超微结构立体模式图

础,它是原尿中有用成分重吸收的重要场所。原尿中 85% 的钠离子和水分,全部的葡萄糖、氨基酸、多肽和小分子的蛋白质,50% 碳酸氢盐、磷酸盐,以及维生素等均在此重吸收。

此外,近端小管还向腔内分泌代谢产物,如氢离子、氨、肌酐和马尿酸等;还能转运和排出外来的物质,如酚红、青霉素等。临床上常利用酚红排泄试验,来检测近端小管的功能状态。

(2)细段(thin segment):位于髓放线及肾锥体内。浅表肾单位的细段较短,参与组成髓祥降支,髓旁肾单位细段长,由降支再返折上行,又参与构成升支。细段管径细,直径 $10\sim 15\mu\text{m}$,管壁为单层扁平上皮,细胞含核部分突向管腔,胞质着色较浅,无刷状缘。电镜下,细胞游离面有少量微绒毛,基底面有少量质膜内褶,细胞器不发达。由于细段上皮甚薄,故有利于水和离子通透(图 17-10)。

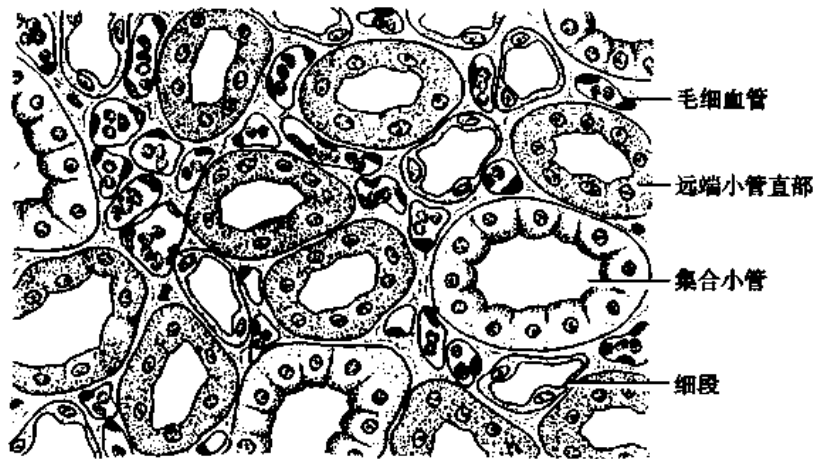


图 17-10 肾髓质(高倍)

(3)远端小管(distal tubule):包括直部和曲部。远端小管比近端小管细,管腔相对较大。上皮细胞呈立方形,染色较浅,细胞界限较清楚,核位于近腔侧,游离面无刷状缘,基部纵纹明显(图 17-11)。远端小管直部经肾锥体和髓放线上行至皮质,为髓祥升支的重要组成部分。电镜下上皮细胞腔面仅有少量微绒毛。基底部质膜内褶发达,褶深可达细胞顶部,褶间胞质内有纵行排列的大而长的线粒体。基底部质膜上有丰富的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{ATP}$ 酶,能主动向间质内转运钠离子。远端小管曲部(distal convoluted tubule)位于皮质内,其超微结构与直部相似,但质膜内褶和线粒体不如直部发达。远曲小管是离子交换的重要部位,细胞能吸收 H_2O 、 Na^+ ,排 K^+ 、 H^+ 、 NH_3 等,对维持体液的酸碱平衡起重要作用。它的功能活动受醛固酮和抗利尿激素的调节,可促进其吸钠排钾和对水的重吸收作用,使尿液浓缩,尿量减少。

近年来用免疫荧光和免疫细胞化学等方法发现,远端小管直部和曲部起始端上皮细胞膜上有 T-H 蛋白(Tamm-Harsfal protein),此种蛋白质为呈凝胶状不透水的酸性糖蛋白,致使水不能通过,造成从肾锥体至肾乳头的间质内的渗透压逐步增高,有利于集合小管系对水的重吸收。

(二) 集合小管系

集合小管系(collecting tubule system)全长 $20\sim 38\text{mm}$,可分为弓形集合小管、皮质集合小管和髓质集合小管三段。弓形集合小管短,位于皮质迷路内,与远端小管曲部相接,呈弓形,至髓放线折向髓质方向行走,成为皮质集合小管。皮质集合小管沿髓放线直行向

下达肾锥体,髓质集合小管在肾锥体内下行至锥体乳头处,改称乳头管,开口于肾小盏。集合小管系的管径由细逐渐变粗,随着管径增粗,管壁上皮由单层立方逐渐增高为单层柱状,至乳头管处为高柱状上皮。集合小管系的上皮细胞胞质着色浅,细胞界限清晰,核圆形,位于细胞中央(图 17-10)。细胞的超微结构简单,细胞器少,游离面有少量微绒毛,也有少量侧突和短小的质膜内褶。集合小管也具有重吸收 H_2O 、 Na^+ ,排 K^+ 的功能,也受醛固酮和抗利尿激素调节。

肾小体形成的原尿,经肾小管各段及集合小管后,原尿中 99% 左右的水分、营养物质和无机盐等被重新吸收入血液,部分离子在此进行了交换;同时肾小管上皮还主动分泌和排泄出机体的部分代谢物质。原尿经远端小管曲部和集合小管进一步浓缩,最终形成终尿,经乳头管排入肾小盏。终尿量仅为原尿的 1%,每天排出 1~2L。肾在泌尿过程中不仅排出了机体的代谢废物,而且对于维持机体水盐平衡和内环境的稳定起了重要的作用。

(三) 乳头管、肾盏、肾盂

乳头管(papillary duct)、肾盏(renal calyce)和肾盂(renal pelvis)为肾内排泄道。乳头管上皮为高柱状,肾盏的上皮与乳头管上皮相移行,为 2~3 层细胞组成的薄变移上皮。上皮外有少量结缔组织和环行平滑肌。肾盂的变移上皮稍厚,肌层为内纵、外环两层平滑肌。

(四) 球旁复合体

球旁复合体(juxtaglomerular complex)又称肾小球旁器(juxtaglomerular apparatus),由球旁细胞、致密斑和球外系膜细胞组成,位于肾小体血管极处,呈三角形。致密斑为三角区的底,入球微动脉和出球微动脉为三角区的两边,球外系膜细胞位于三角区中心(图 17-12)。

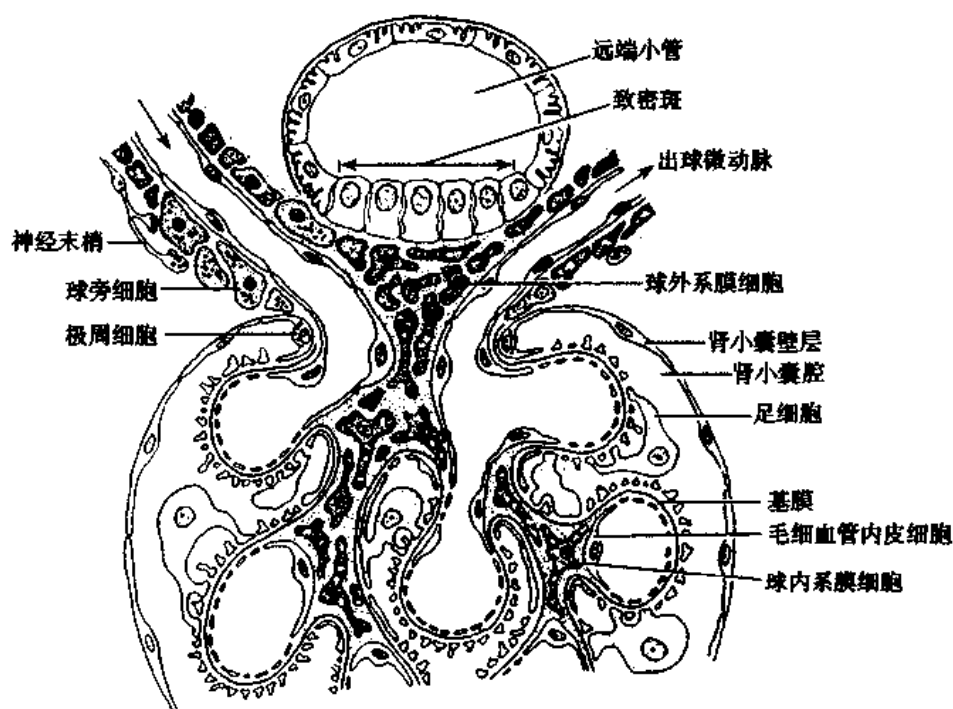


图 17-12 球旁复合体模式图

1. 球旁细胞(juxtaglomerular cell)是入球微动脉入肾小体处的管壁平滑肌转化而成,细胞呈上皮样,胞体较大,呈立方形,核大而圆,胞质弱嗜碱性,内含 PAS 阳性颗粒。电镜下,核糖体丰富,高尔基复合体发达,颗粒呈均质状,内含肾素(renin),可以通过胞吐方式释放到周围间质中(图 17-13)。在球旁细胞附近可见神经末梢,调节其分泌活动。肾素为一种蛋白酶水解,能使血浆中血管紧张素原变成血管紧张素 I,后者在血管内皮细胞分泌的转换酶作用下转变为血管紧张素 II。两者均可使血管平滑肌收缩而升高血压,增强滤过作用;另外,肾素还促使肾上腺皮质分泌醛固酮,作用于远端小管曲部和集合小管,促进 Na^+ 的重吸收和排出 K^+ ,同时伴有水的进一步重吸收,致血容量增大,血压升高。

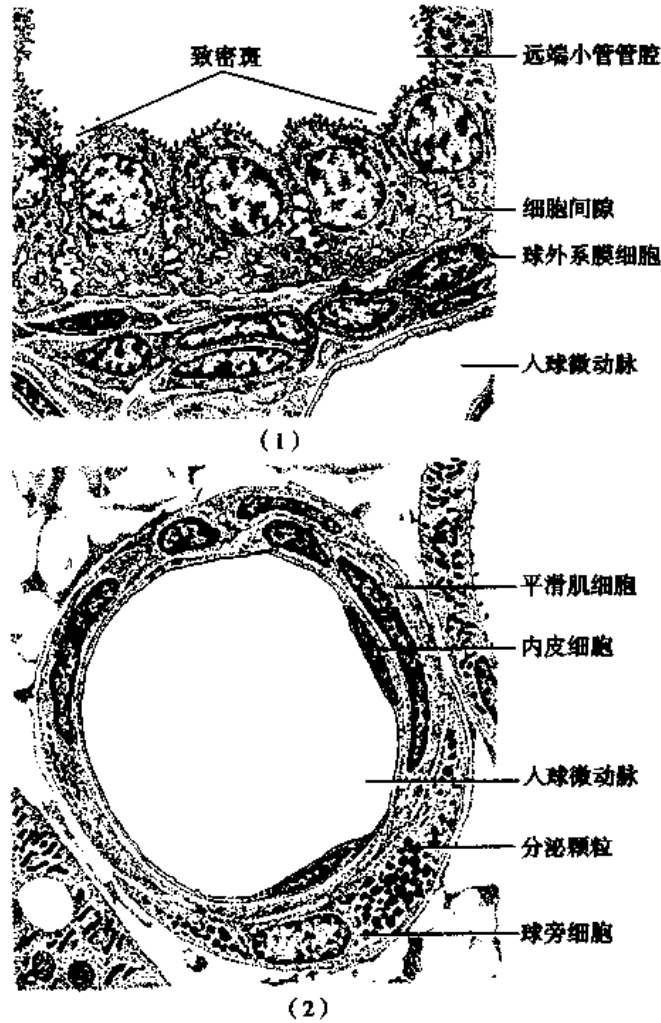


图 17-13 致密斑(1)球旁细胞(2)超微结构图

2. 致密斑(macula densa) 由远端小管靠近血管极一侧的上皮转化而成。致密斑呈椭圆形,细胞高柱状,排列紧密,核椭圆形,位于细胞顶部。致密斑的基膜不完整,细胞基部有细小的突起,与邻近细胞的突起镶嵌,故与邻近细胞关系甚密(图 17-13)。致密斑是一种离子感受器,可感受远端小管内滤液中 Na^+ 浓度的变化。当 Na^+ 浓度降低时,致密斑将信息传递给球旁细胞,促使其分泌肾素,增强远端小管保 Na^+ 排 K^+ 的作用。

3. 球外系膜细胞(extraglomerular mesangial cell) 又称极垫细胞(polar cushion cell), 是充填于肾小体血管极三角区内的细胞团, 细胞形态与血管系膜细胞相似, 并与血管系膜细胞相延续。球外系膜细胞与球旁细胞、血管系膜细胞之间有缝隙连接, 在球旁复合体的功能活动中可起到传递“信息”的作用。

球旁复合体是机体调节血压、水分及电解质平衡的装置, 此外, 还可产生促红细胞生成因子, 使血液中促红细胞生成素原转变成促红细胞生成素, 诱发造血干细胞向红细胞系分化发育。临床上晚期肾病患者出现贫血, 可能与该因子缺乏有关。

近年来发现在肾小囊壁层转折为脏层处, 围绕血管极有一种特殊的细胞, 称极周细胞(peripolar cell)(图 17-12)。极周细胞一面贴附在肾小囊基膜上, 另一面朝向肾小囊腔, 细胞游离面有微绒毛, 相邻细胞间有连接复合体。细胞内富含膜包颗粒, 有丰富的粗面内质网和发达的高尔基复合体。当其周围环境电解质浓度改变或受肾素作用时, 颗粒内容物可向肾小囊腔释放, 调节肾小管的重吸收和分泌功能。

(五) 肾间质

肾的泌尿小管间有少量结缔组织, 即肾间质。肾间质内的纤维有三种, 分别由 I 型、III 型和 VI 型胶原蛋白组成, 它们在间质内形成疏松而富有弹性的纤维网。基质由糖胺多糖和间质液组成, 主要为硫酸肝素和硫酸皮质素。间质细胞有多种, 主要有成纤维样细胞、巨噬细胞和载脂间质细胞三种。成纤维样细胞数量多, 细胞有薄而长的突起, 并有分支, 主要功能为合成间质内的纤维和基质。巨噬细胞分布于整个肾内, 细胞呈圆形, 表面有微皱褶。其功能除吞噬外, 还可参与硫酸糖胺多糖的降解。载脂间质细胞呈星形, 有许多长突起, 细胞内有特征性的嗜铁性脂滴。载脂间质细胞具有分泌前列腺素和参与形成间质内纤维和基质的功能, 细胞突起的收缩可促进间质血管内的血液流动, 带走重吸收的水分, 从而促进尿液的浓缩。

(六) 肾的血液循环

肾的血液循环与肾功能直接相关。肾动脉入肾门后分成几支叶间动脉, 行走于肾锥体之间。叶间动脉在肾锥体底处分支为弓形动脉, 位于皮质和髓质之间。弓形动脉发出若干小叶间动脉, 呈放射状行走于皮质迷路内。小叶间动脉分支发出入球微动脉进入肾小体, 形成血管球。浅表肾单位的出球微动脉离开肾小体后又分支形成球后毛细血管网, 分布在近端小管曲部和远端小管曲部周围。毛细血管依次汇合成小叶间静脉、弓形静脉和叶间静脉, 与相应动脉伴行, 最后由肾静脉经肾门出肾。髓旁肾单位的出球微动脉不仅形成球后毛细血管网, 而且还发出分支形成直小动脉直行于髓质, 又返折为直小静脉, 形成血管祥与髓祥伴行, 直小静脉汇入弓形静脉(图 17-14)。肾的血循环通路概括如表 17-1。

肾血液循环有如下特点: ①肾动脉直接来自腹主动脉, 故肾内血流量大, 每分钟约有 1200ml 血液流经肾内, 每 4~5 分钟人体内血液全部流经肾内而被滤过一遍; ②血流通路中两次形成毛细血管网, 血管球为动脉型毛细血管网, 起滤过作用; 球后毛细血管网分布于肾小管周围, 起营养及运输重吸收物质的作用; ③入球微动脉较出球微动脉粗, 故血管球内压力较高, 有利于滤过作用; ④髓质内直小血管祥与髓祥伴行, 有利于髓祥及集合小管重吸收和尿液的浓缩; ⑤肾皮质血流量大, 占肾总血液量的 90%, 流速快; 髓质血流量小, 仅占肾血液量的 10%, 流速也慢。在急性肾功能衰竭时, 常由于小叶间动脉发生痉挛

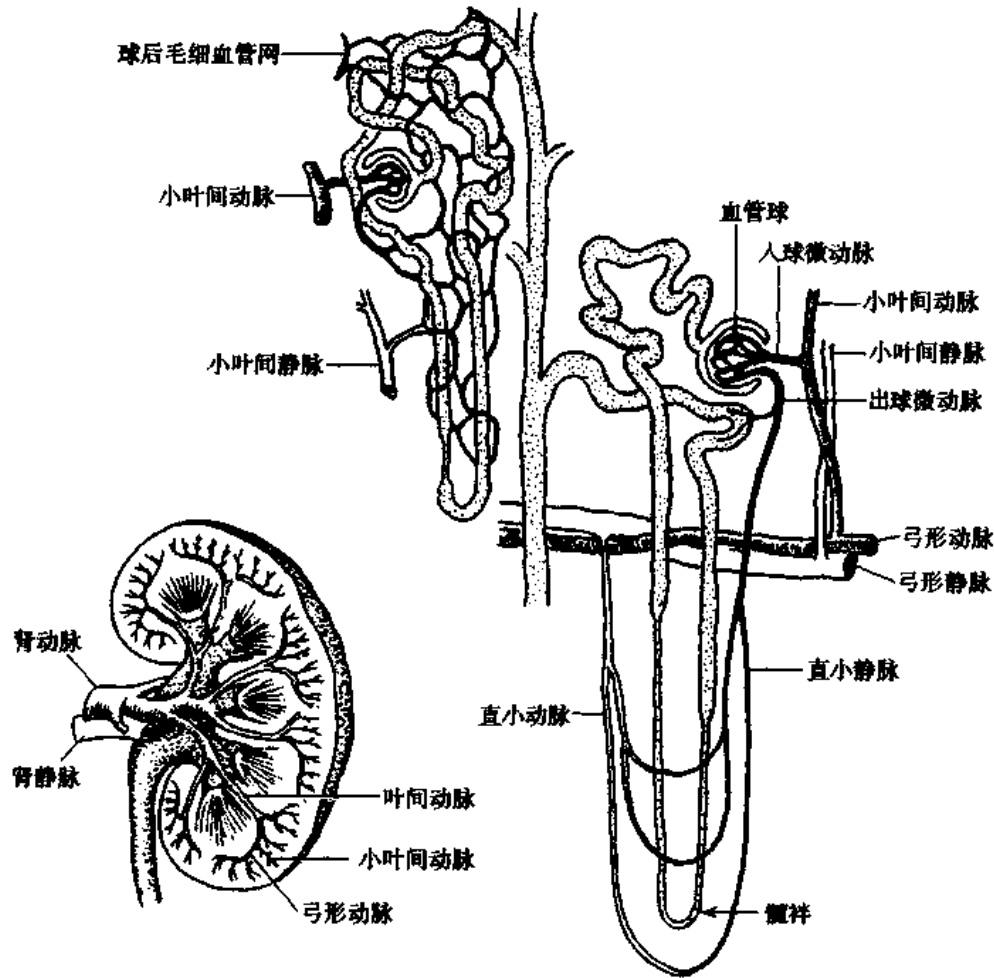
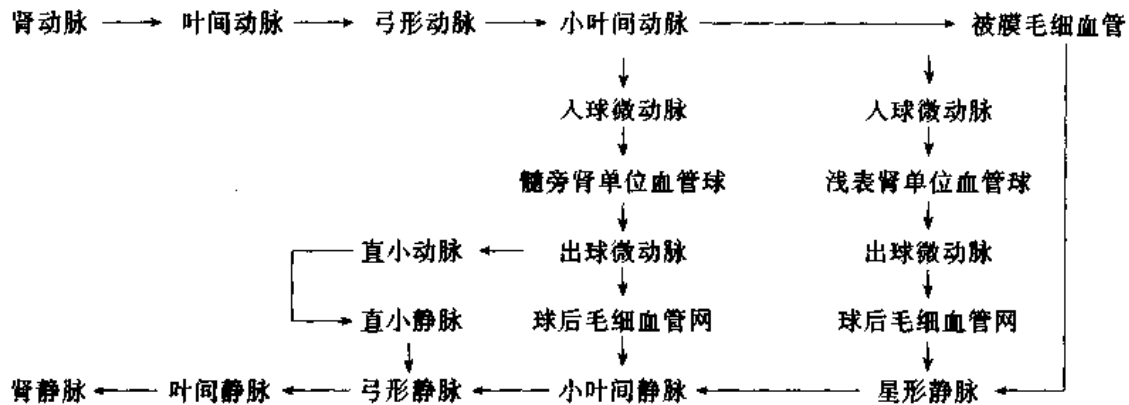


图 17-14 肾血液循环通路

表 17-1 肾的血液循环通路



收缩,使皮质浅部供血不足或中断,大量血液流往髓质直小血管袢,导致浅表肾单位滤过功能低下,甚至于缺血性坏死,患者出现少尿、无尿等急性肾功能衰竭症状。

(七) 肾的淋巴管和神经

肾有两组淋巴丛,即肾内淋巴丛和被膜淋巴丛。肾内的毛细淋巴管分布于肾单位周

围,沿血管逐级汇成小叶间淋巴管、弓形淋巴管和叶间淋巴管,经肾门淋巴管出肾。被膜内的毛细淋巴管汇合成淋巴管后,与肾内淋巴丛吻合,或汇入邻近器官的淋巴管。

肾的神经来自于肾丛,包括交感神经和副交感神经,神经纤维从肾门入肾,分布于肾血管、肾间质和球旁复合体。

(八) 肾的内分泌功能

肾能产生多种激素或生物活性物质,以调节机体的生理功能,其中有些激素在局部调节肾脏功能活动中有着重要的意义。

1. 前列腺素 肾内许多细胞能生成前列腺素(PG),如血管系膜细胞、皮质和髓质集合小管上皮细胞。一般认为髓质内合成前列腺素比皮质高约10~100倍。此外,肾皮质有降解前列腺素的活性,通过脱氢酶、还原酶的作用,使前列腺素得以迅速清除。因此,肾产生的前列腺素可能主要调节肾本身细胞或邻近细胞的功能活动。肾内的前列腺素是通过特异性受体发挥作用的,如目前已发现血管球细胞有PGF₂受体,集合小管上皮和间质细胞有PGE₂受体。肾内的前列腺素有多种生理效应,如使小叶间动脉、入球微动脉和出球微动脉的管壁平滑肌松弛,降低血管阻力以增加滤过率,抑制球内系膜细胞的收缩而增加滤过率,增强球旁细胞的腺苷酸环化酶的活性,使细胞内环一磷酸腺苷(cAMP)增加,以促进肾素释放;还可能有促进皮质分泌促红细胞生成素的作用。

2. 激肽释放酶-激肽系统 肾皮质内的肾小管上皮可产生激肽释放酶,集合小管上皮能产生激肽。激肽释放酶能促使激肽的形成,激肽有利尿、利钾作用,并使小动脉舒张,增加血流量。

肾内激肽释放酶——激肽系统与肾素——血管紧张素系统及前列腺素三者之间存在着复杂的相互关系,在肾血流量及水和电解质平衡的局部调节方面起重要作用。

3. 促红细胞生成素 促红细胞生成素是一种糖蛋白,能使血液中的红细胞生成素原转变为红细胞生成素,加速红细胞生成。肾外组织也能产生促红细胞生成素,约占总量的5%~10%。肾外组织产生的主要器官是肝。胎儿肝是产生促红细胞生成素的主要场所,出生后约4~6周,此功能明显地由肝转移至肾。

4. 维生素D₃的羟化 小肠吸收或皮肤形成的维生素D₃需经肝脏、肾脏两次羟化才能变为有生物活性的物质,该物质

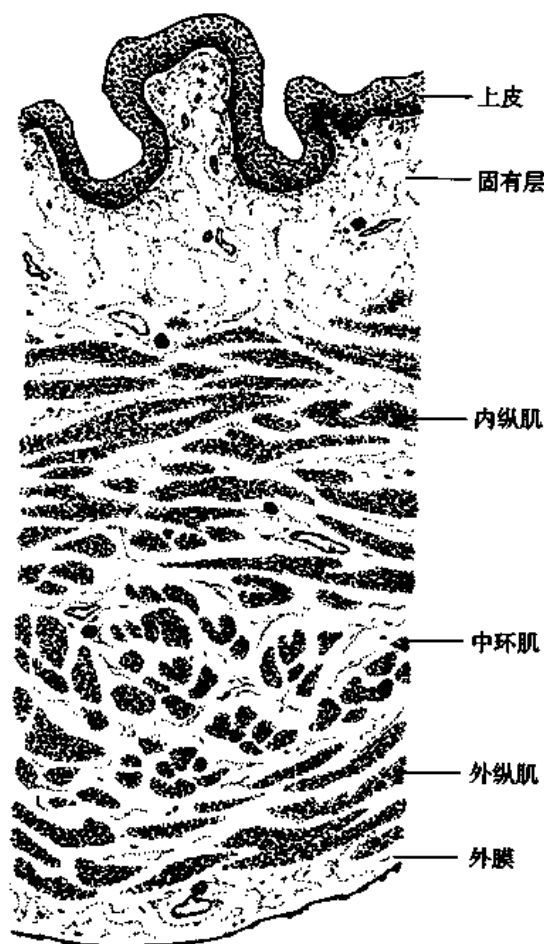


图 17-15 膀胱(低倍)

能促进小肠对钙的重吸收和磷的转运,促进肾小管对钙、磷的重吸收和促进骨组织的重建。

二、输 尿 管

输尿管(ureter)粘膜形成许多纵行皱襞,管腔呈星形。变移上皮有4~5层细胞,固有层为结缔组织。上2/3段的肌层为内纵、外环两层平滑肌,下1/3段肌层增厚为内纵、中环和外纵三层。在膀胱开口处粘膜折叠成瓣,膀胱充盈时,瓣膜受压封闭输尿管开口,以防止尿液倒流。外膜为疏松结缔组织,与周围结缔组织移行。

三、膀 胱

膀胱(urinary bladder)为贮存尿液的器官,其结构与输尿管相似,但肌层增厚。粘膜有许多皱襞,皱襞在膀胱充盈时减少或消失。粘膜上皮为变移上皮,其细胞层次及形态随膀胱的功能状态而发生变化。当膀胱空虚时,上皮细胞厚约8~10层,表层细胞大,呈立方形;膀胱充盈时上皮变薄,仅为3~4层细胞,细胞变扁。电镜下,表层细胞游离面胞膜有内褶和囊泡,膀胱充盈时内褶可展开拉平。表层细胞之间有广泛的紧密连接和桥粒,可防止尿液渗漏。固有层内含较多胶原纤维和弹性纤维。肌层由内纵、中环、外纵三层平滑肌组成,中层环形平滑肌在尿道内口处增厚为括约肌。外膜大多为疏松结缔组织,仅膀胱顶部为浆膜(图17-15)。

(徐昌芬)

第十八章 男性生殖系统

男性生殖系统由睾丸、生殖管道、附属腺及外生殖器组成。睾丸能产生精子、分泌雄激素。附睾、输精管、射精管和尿道是运输精子的生殖管道,附睾还有暂时贮存精子、营养精子和促进精子成熟的作用。附属腺包括前列腺、精囊和尿道球腺。附属腺和生殖管道的分泌物共同构成精浆,精浆与精子构成精液。外生殖器为阴囊和阴茎。阴囊的血液供应丰富,除提供营养外,还可调控睾丸的温度。阴茎有勃起功能,是性交器官。

一、睾丸

睾丸(testis)位于阴囊中,表面覆以睾丸被膜,睾丸被膜包括鞘膜脏层、白膜(tunica albuginea)和血管膜三层。白膜为致密结缔组织,在睾丸后缘增厚形成睾丸纵隔(mediastinum testis)。纵隔的结缔组织呈放射状伸入睾丸实质,形成小叶隔(septum),将睾丸实质分成约 250 个锥体形小叶,每个小叶内有 1~4 条弯曲细长的生精小管(seminiferous tubule),生精小管在近睾丸纵隔处变为短而直的直精小管(tubule rectus)。直精小管进入睾丸纵隔相互吻合形成睾丸网(reticula testis)。血管膜位于睾丸白膜内侧,薄而疏松,富含血管。生精小管之间的组织称睾丸间质(图 18-1)。

(一)生精小管

成人的生精小管长 30~70cm,直径 150~250 μm ,中央为管腔,壁厚 60~80 μm ,主要由生精上皮(spermatogenic epithelium)构成。生精上皮由支持细胞和 5~8 层生精细胞(spermatogenic cell)组成,上皮下的基膜明显,基膜外侧有胶原纤维和一些梭形的肌样细胞(myoid cell)。肌样细胞收缩时有助于精子的排出。

1. 生精细胞 包括精原细胞、初级精母细胞、次级精母细胞、精子细胞和精子。在青春期前,生精小管管腔很小或缺如,管壁中只有支持细胞和精原细胞。自青春期开始,在垂体促性腺激素的作用下,生精细胞不断增殖分化,形成精子,生精小管壁内可见不同发育阶段的生精细胞(图 18-2, 18-3)。从精原细胞至形成精子的过程称精子发生(spermatogenesis)。

(1)精原细胞:精原细胞(spermatogonium)紧贴生精上皮基膜,圆形或椭圆形,直径约 12 μm ,胞质内除核糖体外,细胞器不发达。精原细胞分 A、B 两型,A 型精原细胞又分为暗型精原细胞(Ad)和亮型精原细胞(Ap)(图 18-3)。Ad 型精原细胞的核呈椭圆形,核染色质深染,核中央常见淡染的小泡;Ap 型精原细胞核染色质细密,有 1~2 个核仁附在核膜上。Ad 型精原细胞是生精细胞中的干细胞。经过不断地分裂增殖,一部分 Ad 型精原细胞继续作为干细胞,另一部分分化为 Ap 型精原细胞,再分化为 B 型精原细胞。B 型精原细胞核圆形,核膜上附有较粗的染色质颗粒,核仁位于中央,B 型精原细胞经过数次分裂后,分化为初级精母细胞。

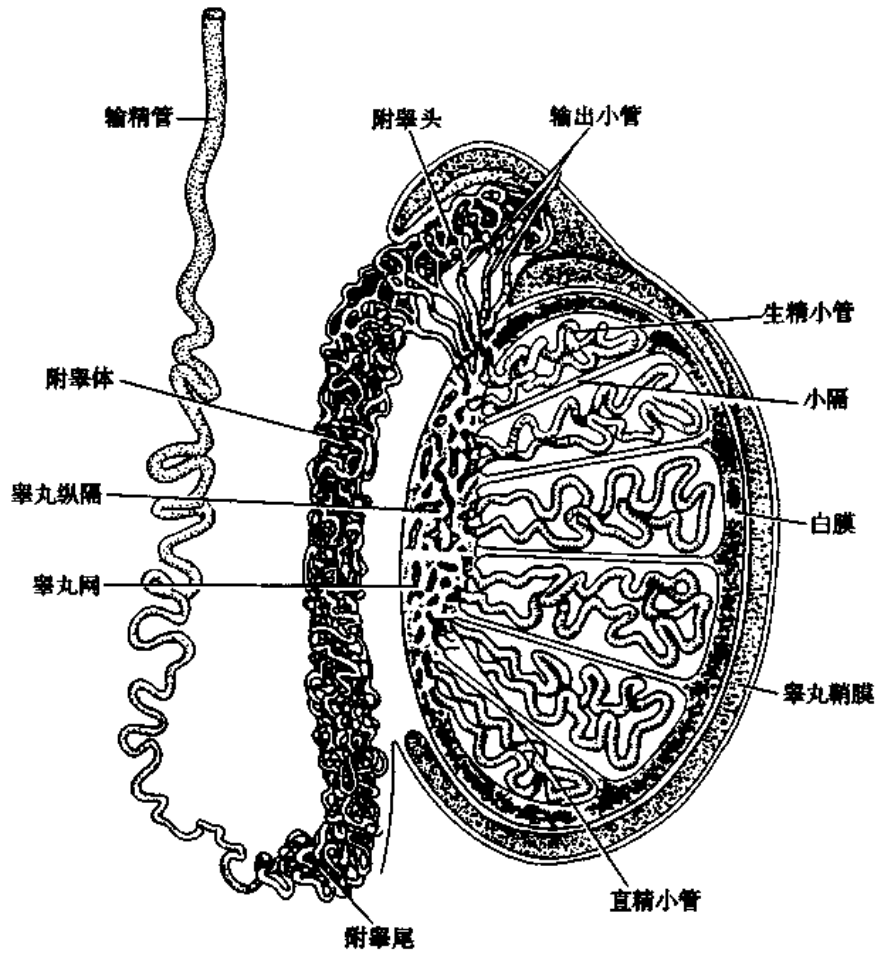


图 18-1 睾丸与附睾模式图

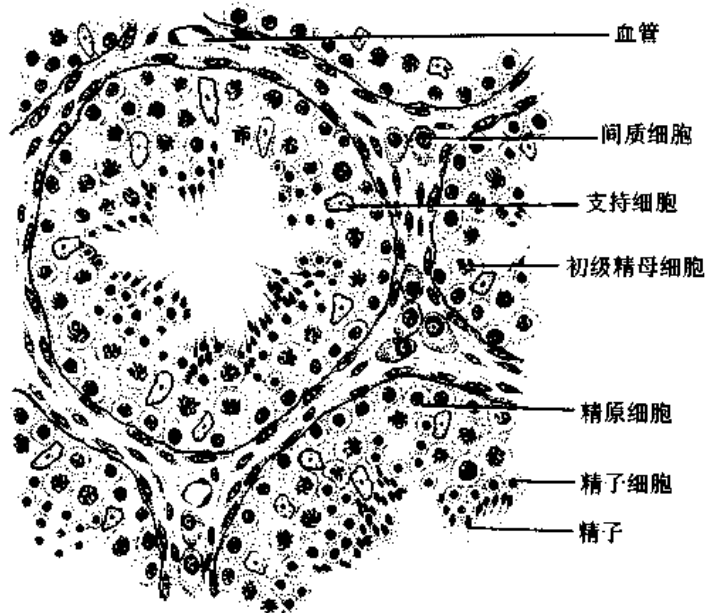


图 18-2 生精小管与睾丸间质

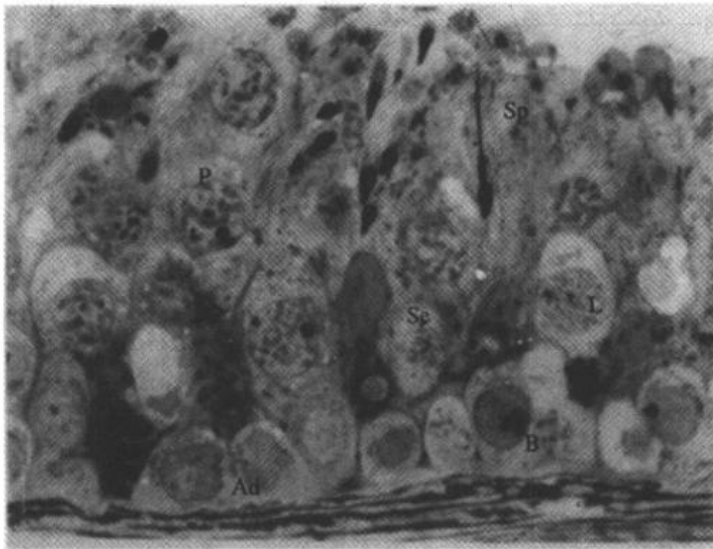


图 18-3 人生精小管上皮半薄切片 甲苯胺蓝-派若宁染色 $\times 520$
 Ad. A 暗型精原细胞 Ap. A 亮型精原细胞 B. B 型精原细胞 L. 细线
 期初级精母细胞 P. 粗线期初级精母细胞 RB. 残余胞质 Se. 支持细
 胞 Sp. 精子细胞

(2)初级精母细胞:初级精母细胞(primary spermatocyte)位于精原细胞近腔侧,体积较大,直径约 $18\mu\text{m}$,核大而圆,染色体核型为 $46,XY$ 。细胞经过DNA复制后($4n\text{DNA}$),进行第一次成熟分裂,形成2个次级精母细胞。由于第一次成熟分裂的分裂前期历时较长,所以在生精小管的切面中常可见到处于不同增殖阶段的初级精母细胞(图18-3)。

(3)次级精母细胞:次级精母细胞(secondary spermatocyte)位置靠近管腔,直径约 $12\mu\text{m}$,核圆形,染色较深,染色体核型为 $23,X$ 或 $23,Y(2n\text{DNA})$ 。每条染色体由2条染色单体组成,通过着丝粒相连。次级精母细胞不进行DNA复制,即进入第二次成熟分裂,染色体的着丝粒分开,染色单体分离,移向细胞两极,形成两个精子细胞,精子细胞的染色体核型为 $23,X$ 或 $23,Y(1n\text{DNA})$ 。由于次级精母细胞存在时间短,故在生精小管切面中不易见到。

成熟分裂又称减数分裂(meiosis),只发生在生殖细胞。成熟分裂的重点是:①成熟分裂后的生殖细胞,染色体数目减半,由二倍体的细胞变成了单倍体细胞,受精(两性生殖细胞结合)后,合子(受精卵)又重新获得与亲代细胞相同的染色体数,保证了物种染色体数的恒定;②在第一次成熟分裂的前期,同源染色体发生联会和交叉,进行遗传基因的交流,从而使配子(精子或卵子)具有不同的基因组合(图 18-4)。在成熟分裂过程中,若同源染色体不分裂或基因交换发生差错,将导致配子染色体数目及遗传构成异常,异常的配子受精后,将导致子代畸形。

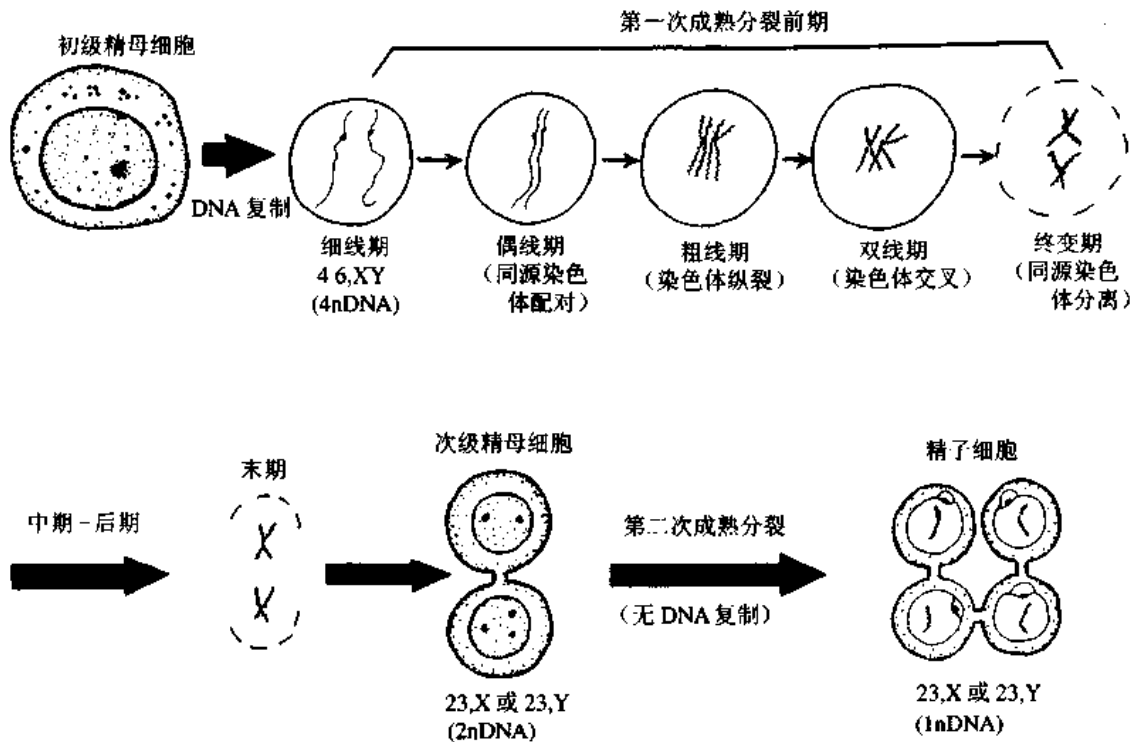


图 18-4 生殖细胞成熟分裂示意图

(4)精子细胞:精子细胞(spermatid)位近管腔,直径约 $8\mu\text{m}$,核圆,染色质致密。精子细胞是单倍体,细胞不再分裂,它经过复杂的变化,由圆形逐渐分化转变为蝌蚪形的精子,这个过程称精子形成(spermiogenesis)(图 18-5)。精子形成的主要变化是:①细胞核染色质极度浓缩,核变长并移向细胞的一侧,构成精子的头部;②高尔基复合体形成顶体泡,逐渐增大,凹陷为双层帽状覆盖在核的头端,成为顶体(acrosome);③中心粒迁移到细胞核的尾侧(顶体的相对侧),发出轴丝,随着轴丝逐渐增长,精子细胞变长,形成尾部(或称鞭毛);④线粒体从细胞周边汇聚于轴丝近段的周围,盘绕成螺旋形的线粒体鞘;⑤在细胞核、顶体和轴丝的表面仅覆有细胞膜和薄层细胞质,多余的细胞质逐渐汇集于尾侧,形成残余胞质,最后脱落。

(5)精子:精子(spermatozoon)形似蝌蚪,长约 $60\mu\text{m}$,分头、尾两部(图 18-6)。头部正面观呈卵圆形,侧面观呈梨形。头内主要有一个染色质高度浓缩的细胞核,核的前 $2/3$ 有顶体覆盖。顶体内含多种水解酶,如顶体蛋白酶、透明质酸酶、酸性磷酸酶等。在受精时,精子释放顶体酶,分解卵子外周的放射冠与透明带,进入卵内。尾部是精子的运动装置,

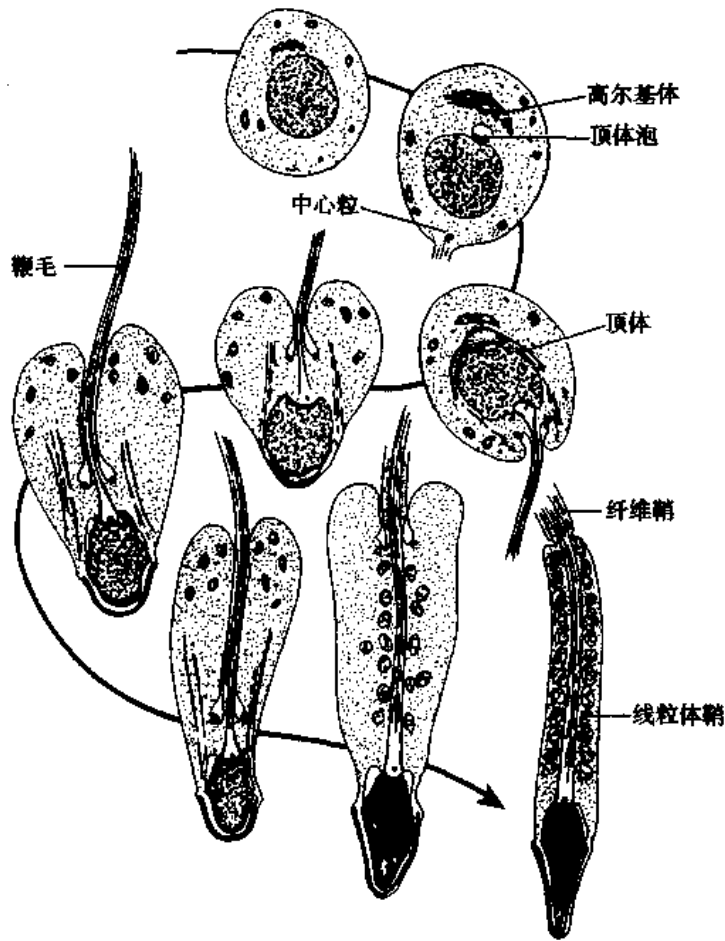


图 18-5 精子形成模式图

可分为颈段、中段、主段和末段四部分。颈段短,其内主要是中心粒,由中心粒发出 $9+2$ 排列的微管,构成鞭毛中心的轴丝。在中段,轴丝外侧有9根纵行外周致密纤维,外侧再包有一圈线粒体鞘,为鞭毛摆动提供能量,使精子得以快速向前运动。主段最长,轴丝外周无线粒体鞘,代之以纤维鞘。末段短,仅有轴丝。

从精原细胞发育为精子,在人约需 64 ± 4.5 天。一个精原细胞增殖分化所产生的各级生精细胞,细胞质并未完全分开,细胞间始终有细胞质桥相连,形成一个同步发育的细胞群。在生精小管的不同节段,精子的发生是不同步的,后一节段比前一节段的精子发生稍晚,故生精小管可以一批接一批地持续不断地产生精子,根据不同的细胞组合,人的一根生精小管分为六个期(图 18-7),在睾丸切片中,一个生精小管的断面可见两个或更多不同发育阶段生精细胞的组合(图 18-8)。

2. 支持细胞(sustentacular cell)又称 Sertoli 细胞。在光镜下,支持细胞轮廓不清,核常呈不规则形,核染色质稀疏,染色浅,核仁明显。电镜观察下,支持细胞呈不规则锥体形,基部紧贴基膜,顶部伸达管腔,侧面和腔面有许多不规则凹陷,其内镶嵌着各级生精细胞(图 16-9)。胞质内高尔基复合体较发达,有丰富的粗面内质网、滑面内质网、线粒体、溶酶体和糖原颗粒,并有许多微丝和微管。相邻支持细胞侧面近基部的胞膜形成紧密连

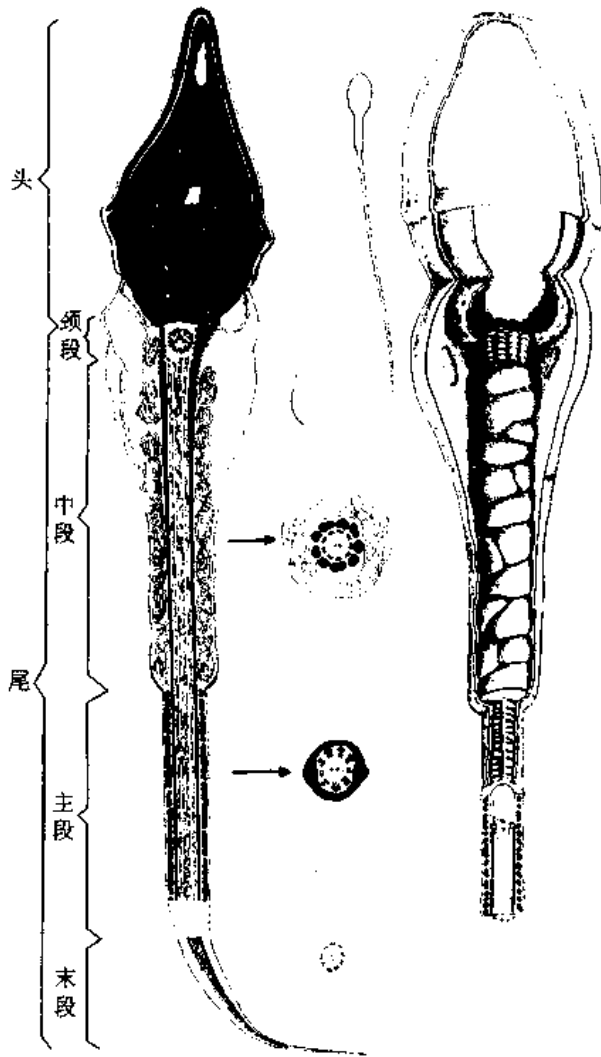


图 18-6 精子超微结构模式图
中图示尾部横断面,右图示立体结构

接,将生精上皮分成基底室(basal compartment)和近腔室(abluminal compartment)两部分。基底室位于生精上皮基膜和支持细胞紧密连接之间,内有精原细胞;近腔室位于紧密连接上方,与生精小管管腔相通,内有精母细胞、精子细胞和精子。生精小管与血液之间,存在着血-睾屏障(blood-testis barrier),其组成包括间质的毛细血管内皮及其基膜、结缔组织、生精上皮基膜和支持细胞紧密连接。紧密连接是构成血-睾屏障的主要结构。

支持细胞有多方面的功能。它对生精细胞起支持和营养作用,其微丝和微管的收缩可使不断成熟的生精细胞向腔面移动,并促使精子释放入管腔。精子形成过程中脱落下来的残余胞质,可被支持细胞吞噬和消化。支持细胞分泌的少量液体有助于精子的运送。分泌物中含有一种抑制素(inhibin),它可抑制腺垂体远侧部合成和分泌 FSH。支持细胞在 FSH 和雄激素的作用下,还能合成雄激素结合蛋白(androgen binding protein, ABP) ABP 可与雄激素结合,以保持生精小管内雄激素的水平,促进精子发生。支持细胞紧密连接参与构成的

血-睾屏障,可阻止某些物质进出生精上皮,形成并维持有利于精子发生的微环境,还能防止精子抗原物质逸出到生精小管外而发生自体免疫反应。

(二) 睾丸间质

生精小管之间的睾丸间质为疏松结缔组织,富含血管和淋巴管。间质内除有通常的结缔组织细胞外,还有一种间质细胞(interstitial cell),又称 Leydig 细胞,细胞成群分布,体积较大,圆形或多边形,核圆居中,胞质嗜酸性较强,具有分泌类固醇激素细胞的超微结构特点(图 18-10)。间质细胞分泌的雄激素(androgen)有促进精子发生、促进男性生殖器官的发育与分化以及维持第二性征和性功能等作用。

(三) 直精小管和睾丸网

生精小管近睾丸纵隔处变成短而直的管道,管径较细,为直精小管,管壁上皮为单层立方或矮柱状,无生精细胞。直精小管进入睾丸纵隔内分支吻合成网状的管道,为睾丸网,由单层立方上皮组成,管腔大而不规则。生精小管产生的精子经直精小管和睾丸网出

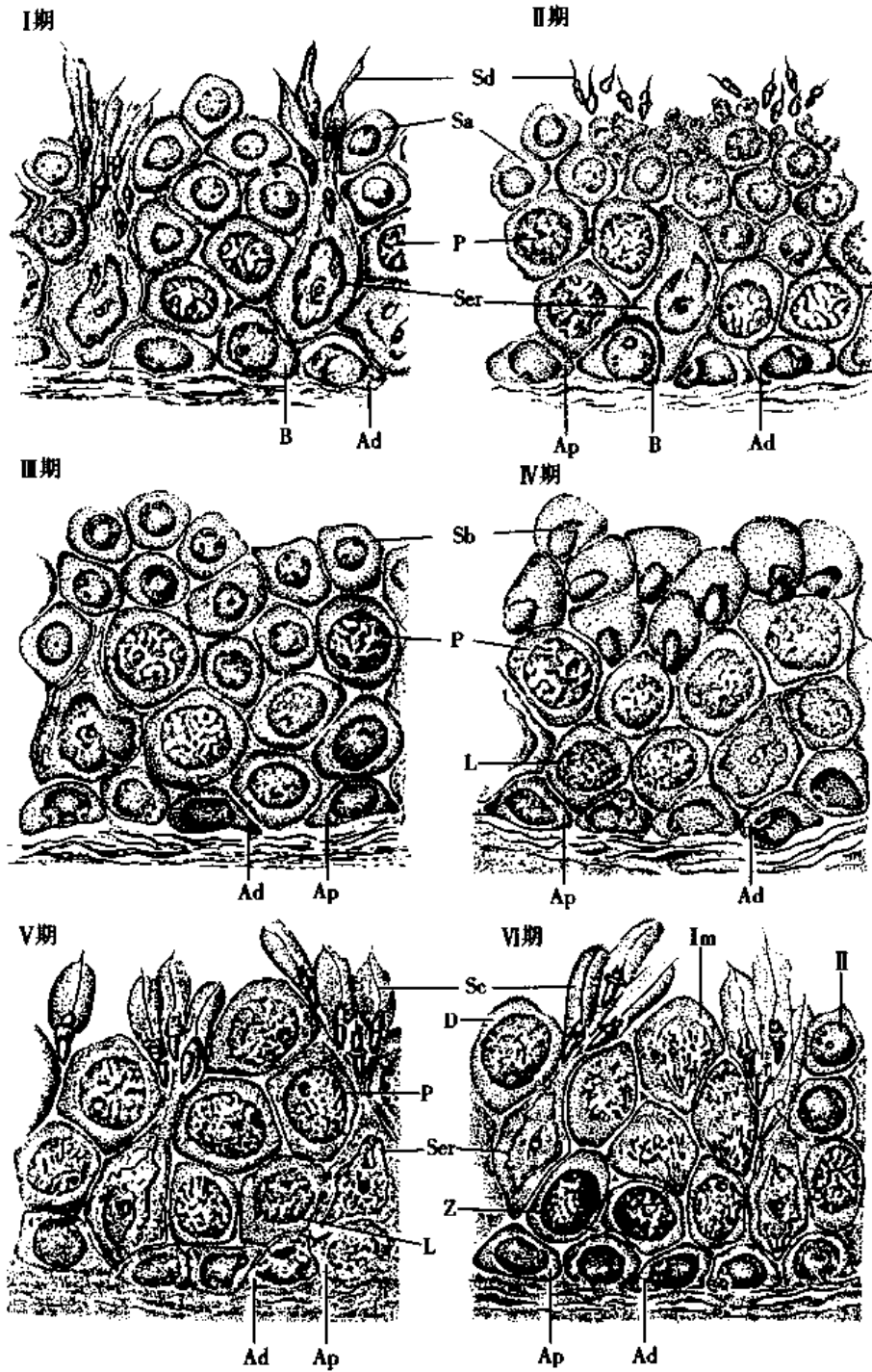


图 18-7 人生精小管六个期的细胞组合模式图

Ser. 支持细胞 Ad. 暗 A 型精原细胞 Ap. 亮 A 型精原细胞 B. B 型精原细胞 L. 细线期初级精母细胞 P. 粗线期初级精母细胞 D. 双线期初级精母细胞 Im. 初级精母细胞分裂象 II. 次级精母细胞 Sa, Sb, Sc, Sd. 各分化阶段的精子细胞

睾丸进入附睾(图 18-11)。

(四) 睾丸功能的内分泌调节

下丘脑的神经内分泌细胞分泌促性腺激素释放激素(GnRH),可促进腺垂体远侧部

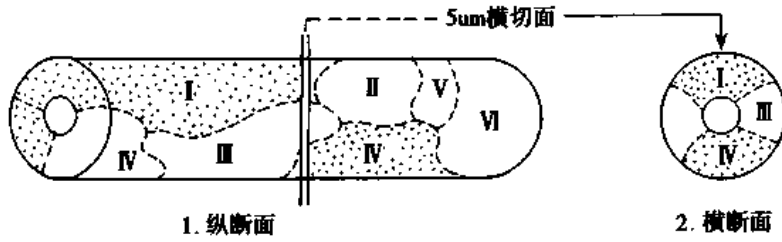


图 18-8 人生精小管纵、横断面不同细胞组合示意图
I, II, III, IV, V, VI代表6个不同细胞组合期

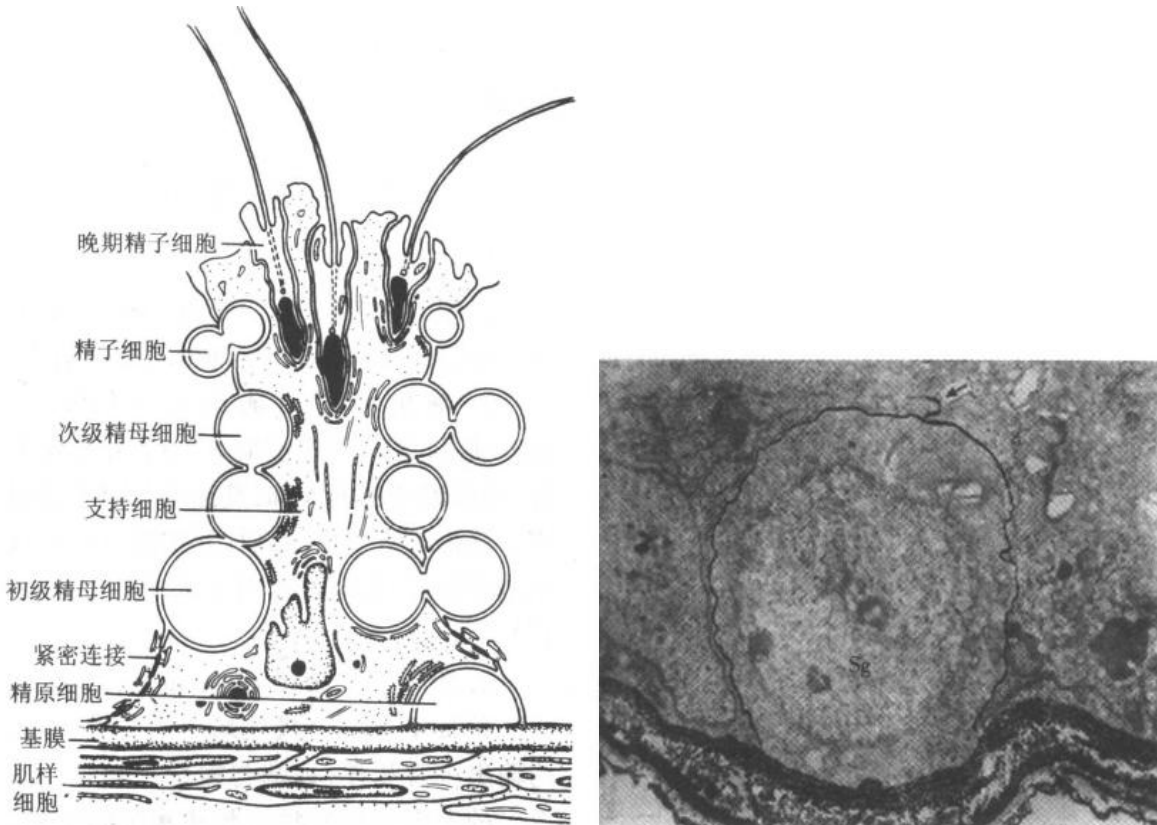


图 18-9 生精细胞与支持细胞
左图:各级生精细胞与支持细胞关系示意图 右图:支持细胞紧密连接电镜像 ×3600
硝酸镉灌注固定, Sg 精原细胞(位于基底室内) ↑ 支持细胞间的紧密连接

的促性腺激素细胞分泌卵泡刺激素(FSH)和黄体生成素(LH)。在男性,FSH 促进支持细胞合成 ABP;LH 又称间质细胞刺激素(ICSH),可刺激间质细胞合成和分泌雄激素。ABP 可与雄激素结合,从而保持生精小管含有高浓度的雄激素,促进精子发生。支持细胞分泌的抑制素和间质细胞分泌的雄激素,又可反馈抑制下丘脑 GnRH 和腺垂体 FSH 及 LH 的分泌(图 18-12)。在正常情况下,各种激素的分泌量是相对恒定的,其中某一种激素分泌量升高或下降,或某一种激素的相应受体改变,将影响精子发生,并致第二性征改变及性功能障碍。

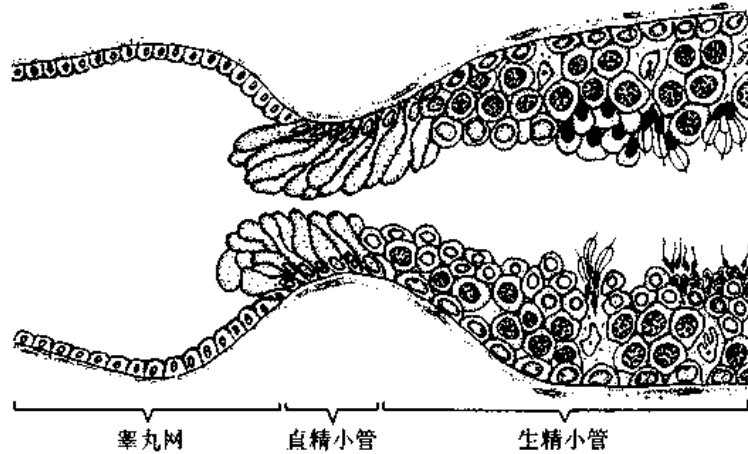


图 18-11 生精小管、直精小管和睾丸网关系模式图

二、生殖管道

(一) 附睾

附睾分头、体和尾三部分,头部主要由输出小管组成,体部和尾部由附睾管组成。

1. 输出小管 输出小管 (efferent duct) 是与睾丸网连接的 8~12 根弯曲小管,构成附睾头的大部,其远端与附睾管相连。输出小管上皮由高柱状细胞及低柱状细胞相间排列构成,故管腔不规则(图 18-13)。

2. 附睾管 附睾管 (epididymal duct) 为一条长 4~6m 并极度蟠曲的管道,近端与输出小管相连,远端与输精管相连。附睾管的上皮由高柱状细胞和基细胞组成,管腔规则,腔内充满精子和分泌物(图 18-13)。

从附睾的头部、体部至尾部,管道上皮细胞的种类亦有不同。电镜观察下,可见附睾头部上皮中的高柱状细胞胞质深染,核长形,位于细胞近腔面,游离面有纤毛伸入管腔。低柱状细胞核靠近基部,核仁明显,胞质中含大量溶酶体及大小不等的吞

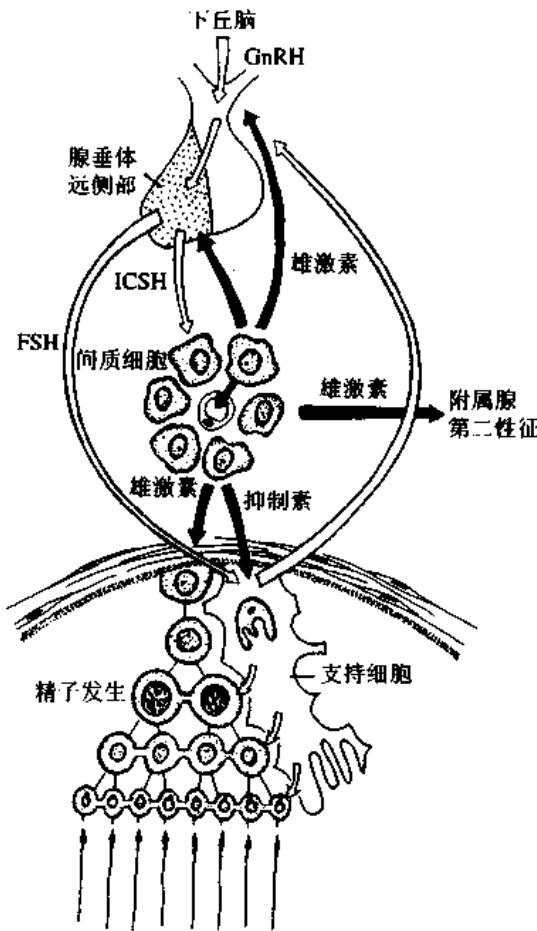


图 18-12 睾丸功能内分泌调节示意图

饮小泡,多位于核的近腔面,细胞游离面常凸向管腔,并有少量微绒毛(图 18-14)。高柱状细胞有分泌功能,低柱状细胞有消化和吸收腔内物质的作用。体部及尾部的高柱状细胞表面有成簇排列的粗而长的微绒毛,又称静纤毛(stereo cilium),胞质中富含线粒体和

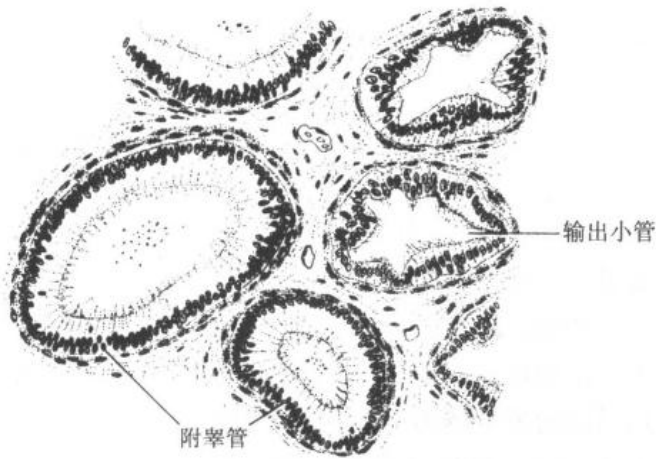


图 18-13 输出小管和附睾管

粗面内质网, 数个高尔基复合体位于核上方, 还可见较多有膜包裹的致密颗粒及泡样结构, 细胞有分泌和吸收功能。

附睾管的上皮基膜外侧有薄层平滑肌围绕, 并从管道的头端至尾端逐渐增厚, 肌层的收缩有助于管腔内的精子向输精管方面缓慢移动。管壁外为富含血管的疏松结缔组织。

生精小管产生的精子经直精小管、睾丸网进入附睾。精子在附睾

内停留8~17天, 并经历一系列成熟变化, 才能获得运动能力, 达到功能上的成熟。这不仅依赖于雄激素的存在, 而且与附睾上皮细胞分泌的肉毒碱、甘油磷酸胆碱和唾液酸等密切相关。附睾的功能异常也会影响精子的成熟, 导致不育。

(二) 输精管

输精管是壁厚腔小的肌性管道, 管壁由粘膜、肌层和外膜三层组成。粘膜表面为较薄的假复层柱状上皮, 固有层结缔组织中弹性纤维丰富。肌层厚, 由内纵、中环、外纵行排列的平滑肌纤维组成。在射精时, 肌层作强力收缩, 将精子快速排出(图 18-15)。

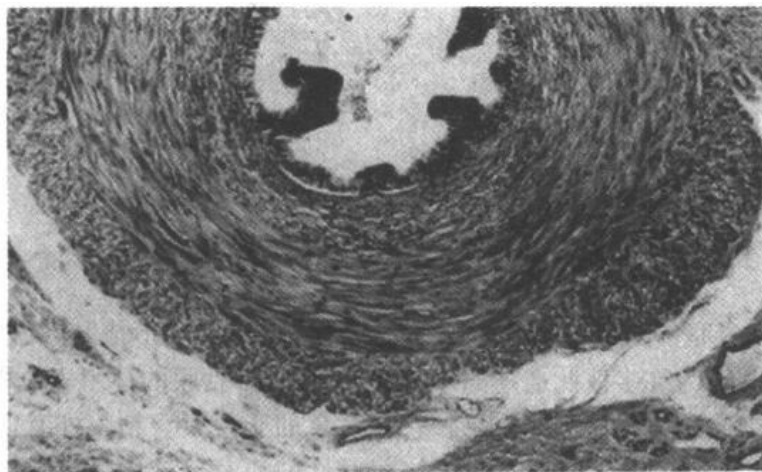


图 18-15 人输精管 HE×100
(上海医科大学组织胚胎学教研室供图)

三、附 属 腺

附属腺和生殖管道的分泌物以及精子共同组成精液 (semen)。每次射精射出3~5ml 精液, 每 ml 精液含 1 亿~2 亿个精子; 若每 ml 的精子数低于 400 万个, 常可导致不育症。

1. 前列腺 前列腺呈栗形, 环绕于尿道起始段。腺的被膜与支架组织均由富含弹

性纤维和平滑肌的结缔组织组成。腺实质主要由30~50个复管泡腺组成，有15~30条导管开口于尿道精阜的两侧。腺实质可分三个带：尿道周带（又称粘膜腺），最小，位于尿道粘膜内；内带（又称粘膜下腺），位于粘膜下层；外带（又称主腺），构成前列腺的大部（图18-16）。腺分泌部由单层立方、单层柱状及假复层柱状上皮构成，故腺腔很不规则。腔内可见分泌物浓缩形成的圆形嗜酸性板层状小体，称前列腺凝固体（prostatic concretion），它随年龄的增长而增多，甚至钙化形成前列腺结石（图18-16）。至青春期，前列腺在雄激素的刺激下分泌增强，分泌物为稀薄的乳白色液体，富含酸性磷酸酶和纤维蛋白溶酶，还有柠檬酸和锌等物质。老年时，雄激素分泌减少，腺组织逐渐萎缩。但某些老年人的前列腺增生肥大，压迫尿道，造成排尿困难，此时分泌物中的锌含量增多。慢性前列腺炎易出现纤维蛋白溶酶异常继而引起精液不液化，影响精子的运动及受精能力。前列腺癌主要发生在腺的外带，此时分泌物中的酸性磷酸酶含量增多，而锌的含量下降。

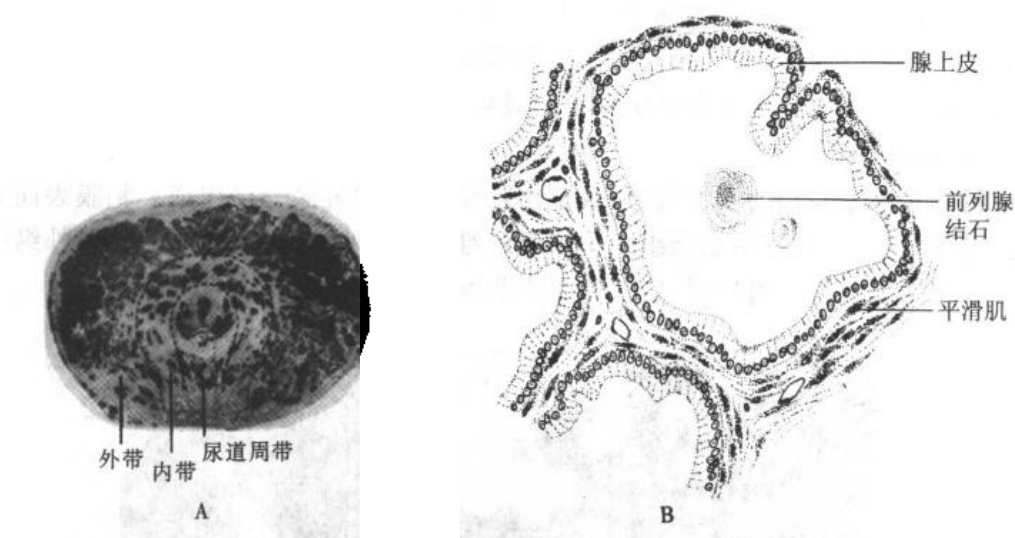


图18-16 前列腺
A. 人前列腺横断面示前列腺分部 HE×2.5 B. 前列腺分泌部模式图

2. 精囊 精囊是一对蟠曲的囊状器官。粘膜向腔内突起形成高大的皱襞，皱襞又彼此融合，将囊腔分隔为许多彼此通连的小腔，大大增加了粘膜的分泌表面积。粘膜表面是假复层柱状上皮，胞质内含有许多分泌颗粒和黄色的脂色素。粘膜外有薄的平滑肌层和结缔组织外膜。在雄激素刺激下，精囊分泌弱碱性的淡黄色液体，内含果糖、前列腺素等成分。果糖为精子的运动提供能量。

3. 尿道球腺 尿道球腺是一对豌豆状的复管泡状腺。上皮为单层立方或单层柱状，上皮细胞内富含粘原颗粒。腺体分泌的粘液于射精前排出，以润滑尿道。腺的间质中有平滑肌和骨骼肌纤维。

四、阴 茎

阴茎主要由两个阴茎海绵体和一个尿道海绵体构成，尿道行于尿道海绵体内（图18-17）。阴茎外表被覆以活动度较大的皮肤。海绵体主要由勃起组织构成，外包以致密结缔

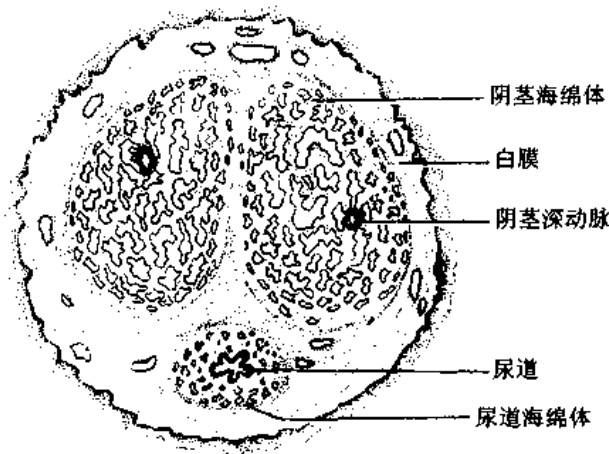


图 18-17 阴茎横断面

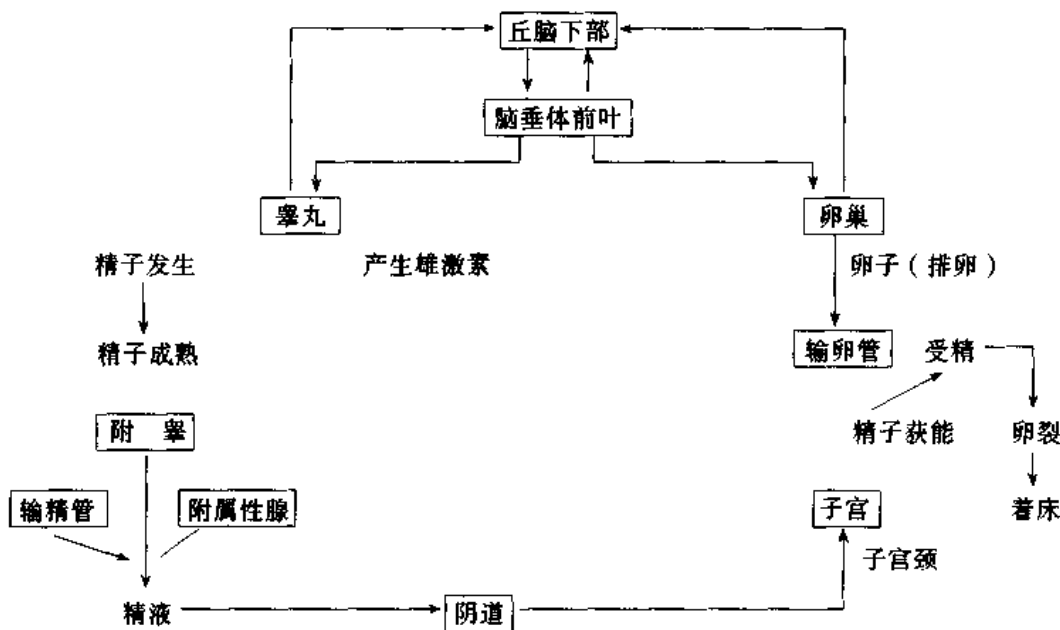
组织组成的坚韧白膜。勃起组织是以具有大量不规则的血窦为特征的海绵状组织，血窦彼此通连，血窦之间是富含平滑肌纤维的结缔组织小梁。阴茎深动脉的分支螺旋动脉穿行于小梁中，与血窦通连。静脉多位于海绵体周边部白膜下方。白膜结构坚韧，具有限制海绵体及其内的血窦过分扩张的作用。一般情况下，流入血窦的血液很少，血窦呈裂隙状，海绵体柔软。当大量血液流入血窦，血窦充血而胀大，白膜下的静脉受压，血液回流一时受阻，海绵体变硬，阴茎勃起。

(冯京生)

专题讲座：不育与节育

生育与不育是一个问题的两个方面，阐明正常生育的规律才能提高不育的诊断与治疗水平；反之，深入研究不育又可为正常生育的研究提供新线索。只有在深刻认识生育与不育的基础上，才有可能为寻找合理的节育方法开辟新的途径。

男女两性的生殖活动是在神经与体液控制调节下的一个严格有序的生理过程，有一系列环环紧扣的链锁反应(见下表)。



显然，其中任何环节异常将导致不育，反之，只要打破其中一个环节就能干扰正常的生殖活动而达到节育的目的。现将常见的不育症原因及目前主要的节育环节分述如下。

一、不 育

(一) 先天异常与不育

1. 与染色体异常有关的疾病

(1)克氏综合征 克氏综合征是由于染色体数目异常所致,患者染色体基本核型为47,XXY,约占80%,余20%有一定变异,主要是有附加的X或Y染色体,患者最显著的临床症状是睾丸体积小,质地较硬,生精上皮呈现生精障碍,大部分患者难以获得生殖能力。

(2)Y染色体异常 Y染色体的短臂缺失,长臂加长时亦可造成不育。

(3)染色体异位 随着染色体分析技术的发展,人们发现D组染色体异位,往往会导致生精功能障碍和不育症。这种染色体异常为基因不平衡,可产生少精症或无精症。

2. 非染色体异常引起的遗传缺陷

(1)睾丸女性化综合征 此病的原因是由于雄激素受体缺乏或存在缺陷,虽有雄激素也不能发挥作用。产生雄激素受体的基因位于Xq11~12染色体上,此基因可发生突变,突变后就不能产生雄激素受体,该疾病属X连锁隐性遗传病,具有家族遗传特征。

(2)惟支持细胞综合征 患此征的病人大多数有不育症,生精小管缺乏精原细胞,但第二性征发育正常。间质细胞功能正常,血清睾酮较平均水平略低。可能为限制男性常染色体为主导的X伴性遗传。

(3)隐睾症 在成年人中,隐睾的发病率为0.3%,有人认为隐睾症有家族性。隐睾症的睾丸间质细胞功能尚正常,但生精细胞往往受到损害。这类病人60%以上有染色体异常。

(二) 男性下丘脑-垂体-性腺轴功能紊乱

主要是指由下丘脑或垂体功能障碍或病变引起的促性腺激素分泌不足。例如垂体性巨人症、垂体性侏儒症、肢端肥大症、脂肪生殖器营养不良、柯兴氏综合征、西蒙氏病等。在临床上主要表现为生精功能低下,血清睾酮较低,和与之相关联的FSH和ICSH浓度低下。

(三) 精索静脉曲张

精索静脉曲张以精索静脉蔓状丛的伸长、扩张和迂曲为特征。由于左精索静脉行程长,以90度角垂直回流入肾静脉,故一般发生在左侧,精索静脉曲张可引起睾丸、附睾形态结构的改变和功能障碍,影响精液的质量,少精症可达40%~50%,还可影响到间质细胞的结构和功能,使有些病例出现性功能减退或精子发生障碍。

(四) 感染

泌尿生殖系统的炎症对生育有一定的影响,如青春前期腮腺炎可能引起睾丸炎而影响生育。泌尿系结核可引起输精管和附睾阻塞导致无精症。前列腺及精囊的炎症会改变精液的成分,从而影响精子的活力导致不育。真菌感染可使精液中淀粉酶含量很低而透明质酸酶很活跃,后者的升高与不育关系密切。90%的精液不液化者有前列腺炎。支原体是介于细菌与病毒之间的一种微生物,亦能造成不育。

(五) 生殖道阻塞

精子从睾丸生精小管发生,通过附睾、输精管、射精管和尿道,将成熟的精子送出体

外。任何一处发生阻塞,都能阻止精子的运行和排出,导致不育。

由疾病引起的生殖道阻塞常见原因是泌尿生殖系感染,如附睾炎、前列腺炎、精囊炎或附睾输精管结核都可以引起继发性生殖道阻塞或破坏等。此外附睾、前列腺的一些原发性肿瘤或转移性肿瘤,同样可以造成生殖道梗阻。

(六) 男子性功能障碍与不育

与不育有关的男子性功能障碍,表现为精子不能进入阴道即射精障碍。这种性功能障碍是一临床症候群,病因和发病原理都较复杂。在男性,性功能不仅是生理学上的反射性作用,而且可受物理、精神和文化等的影响。射精障碍的病因临床上大致可分为精神源性、器质性、药物性和先天性四大类,其中以精神源性占首位,其次为器质性。

(七) 免疫不育

用免疫学方法检测原因不明的不育男女,发现约有2%~10%的不育就诊者为免疫因素引起的不育。其中约有5%存在着精子抗体,所以精子抗体为免疫不育的重要原因。至于细胞免疫的作用近来亦引起学者的重视。

(八) 系统性疾病与不育

1. 消化系统疾病 部分男子不育症可能与消化道溃疡,特别是十二指肠溃疡有关。患消化道溃疡的男性病人其生殖能力比正常成年男子低25%左右。肝脏疾病,特别是肝硬化常可伴有生殖系统功能障碍,表现为男子乳房发育,腋毛或阴毛减少,性欲缺乏或有阳痿,睾丸萎缩。经睾丸活检发现睾丸生精小管呈弥漫性损害,界膜纤维化,少精子现象很普遍,前列腺体积也比正常为小。

2. 血液疾病 缺乏维生素 B_{12} ,可引起恶性贫血,同时也会影响精子成熟,或影响精子发生,或使畸形精子增加。患镰刀型贫血病时不仅间质细胞合成类固醇激素有障碍,而且睾丸精子发生也受阻。白血病人往往伴有精子发生障碍及类固醇激素合成障碍。

3. 肾脏疾病 慢性肾功能不良或肾功能衰竭患者常有性功能障碍,主要表现为性欲减低,性活动减少,不能勃起或勃起不坚,最后可形成完全性阳痿。睾丸体积小,如肾脏疾病和肾功能衰竭发生在青春期,则可伴随生长和发育障碍。

4. 内分泌系统疾病

(1) 甲状腺功能亢进者可发生不育。这种病人的促性腺激素高于正常水平,但精子发生有障碍。其病理生理机制还不十分清楚。

(2) 男性糖尿病患者的睾丸功能常显异常。睾丸活检发现睾丸有明显的病理变化,生精小管呈现萎缩,界膜增厚,精子发生障碍,间质增生,但间质细胞数量没有明显变化。精液质量差,精液体积减小,精子计数和活力都有显著降低,特别是精子的前向运动一般不会超过6%。有人认为这可能与胰岛素缺乏有关。糖尿病时胰岛素缺乏或减少可能影响到精子能量代谢,从而影响到精子的质量。但也有人持不同意见,认为胰岛素与精液质量有关,主要是胰岛素能影响前列腺和精囊的分泌,胰岛素不足,前列腺和精囊分泌减少,精液质量差,生育力就降低。

(3) 肾上腺疾病 肾上腺疾病可影响男性生育功能。如先天性肾上腺增生症、肾上腺皮质增生症、肾上腺皮质肿瘤、肾上腺髓质增生与减退、肾上腺髓质肿瘤等。这类疾病导致男子不育的主要原因是体内内分泌功能紊乱,引起下丘脑-垂体-性腺轴功能异常,最后

导致生精功能异常。

(九) 环境因素与不育

1. 物理因素 某些物理因素,如高温、放射物质、大剂量微波、激光和超声波等会损伤睾丸组织结构,影响精子发生。

2. 化学因素 某些化学物质如锌、镉、铅、镁、铜、银和汞的缺少或摄入增加都会影响精子的数量和质量。镉超量摄入和铅中毒者或在铅污染环境工作的人,其睾丸组织可受到损害,精子发生受到抑制,常伴有畸形精子症及无力型精子症。对间质细胞也可造成损害,并可引起性功能障碍。铅对睾丸的作用机制主要是对睾丸的直接作用,而不是通过影响下丘脑和脑垂体。镁的缺乏或不足可引起不育。高浓度的铜离子能影响精子的存活率及精子的活动度,还能影响精子穿透宫颈粘液的能力。少精子症及无精子症患者精液中的铜离子常比正常生育力男子的为低。银和汞含量过高对睾丸组织也有破坏作用。

二、节 育

鉴于世界人口的不断增长,有计划地控制人口增生率已居于重要的战略地位。进入新世纪全世界的人口已超过 60 亿,因此,探索安全、有效、简便、经济的节育方法已引起世界各国科学家的密切关注。

(一) 干扰生殖激素的正常调节

参与生殖调节的激素主要有丘脑下部的 LH-RH、垂体的 FSH 与 LH 以及睾丸的睾丸酮与卵巢的雌激素与孕激素。目前常用的女用口服避孕药就是利用外源性的孕激素对丘脑下部及垂体的负反馈作用从而达到抗排卵的目的。也曾有人试图用外源性雄激素通过反馈作用而降低精子发生。当前研究的重点是用 LH-RH 类似物干扰排卵与精子生成。

(二) 干扰配子发生

主要的目标是直接破坏睾丸内的精子发生,主要采用药物或睾丸加温的办法。能够破坏睾丸精子发生的方法很多,但应以不影响睾丸间质细胞的内分泌机能作为先决条件。我国首次发现生棉子油中的棉酚是一种有效的抗精子发生药物,经临床试用,有效率达 98.48%。由于棉酚可造成少数服用者低血钾以及不可逆性不育,作为男用节育药片剂在世界范围推广还难以实现。近年来学者们又尝试了一些新途径,保持了棉酚的强抗受精作用,同时降低了其毒副作用。将低剂量棉酚(一般有效剂量的 0.2%)与多聚乳糖酸连接,制备成药物缓释系统,直接注射输精管。这种方法持续、直接、有效且无副作用,在实验动物中效果良好。使用经棉酚结合修饰的乳酸脱氢酶,并且以 $Al(OH)_3$ 为佐剂,通过直肠内途径可诱导机体产生免疫性抗受精反应。低于一般有效剂量的棉酚,有抗生育效果,也不出现低血钾、不可逆性不育,但是起效时间较长(3~6 个月)。而类固醇激素的男性节育效果非常好,短期内无明显毒副作用,但长期使用对机体产生危害。若将二者有机结合,类固醇激素结合低剂量棉酚共同起效,起效后只以低剂量棉酚维持药效,这方面将具有良好的开发前景,可望成为新型混合男性节育药。

(三) 阻止精子与卵子相遇

这是早就采用的节育方法,许多避孕工具(阴茎套、子宫帽等)都属于这一类。此外,输精管结扎术及输卵管结扎术是一种绝育术。为避免手术,我国首创将粘堵剂注入输精管或输卵管内引起堵塞而终生绝育。外用杀精子剂可将精子在阴道内杀死也是颇受欢迎的一种方法。

(四) 针对精子的特殊生理功能而设计的几种节育途径

精子在睾丸内生成以后,还须在附睾内成熟,然后贮存于附睾尾部。性生活时,附睾尾部贮存的精子被驱入输精管而排出到阴道内。精子在子宫与输卵管内还需经历一个获能过程才能受精。故干扰精子成熟,干扰精子排放与干扰精子获能也是三个可以利用的环节,遗憾的是至今尚无理想的方法问世。

(五) 干扰受精

已获能的精子在输卵管壶腹部与卵子相遇而发生受精作用。受精包括识别、顶体反应、穿入、膜融合及原核形成等几个相互连续的过程。当前不少人试图用顶体酶抑制剂阻止精子穿入卵内以干扰正常的受精。

(六) 干扰受精卵的植入

受精卵经过卵裂以后通过输卵管进入子宫,然后植入于子宫内膜中。胚卵的发育必须与子宫内膜同步化才能正常植入。任何干扰这两者之间的同步发育的方法都可使胚卵与子宫内膜不能相互识别而不能植入。当前认为这是一个较为理想的节育环节。宫内节育器就属此类。

(七) 避孕疫苗

选用生殖道中某些关键抗原作为疫苗注入女性或男性体内以引起免疫反应,进而干扰正常的生殖活动而达到节育目的。从理论上讲,这是一种长效简便的节育方法,副反应也较少。人群中存在为数不少的免疫不育的患者也从另一角度说明免疫避孕是可行的。当前研究最多的是下列三种抗原:胎盘绒毛膜促性腺激素 β 亚单位、卵子透明带抗原及精子抗原(精子膜抗原,精子特异酶),但离开临床应用还有一段距离。

(八) 周期性避孕

女性的排卵是有周期性的,只有在排卵期才有受精的可能。若能精确地预测排卵的日期,可在排卵前后数天内采用临时避孕措施,这样更符合自然的生理状况。目前研究的重点是寻找正确、简便而又经济的预测排卵的方法。

参 考 文 献

1. 王一飞. 精子生物学的基础研究与节育及不育的临床实践. 男性学杂志, 1991, 5(2): 66
2. 肖艳萍. 男性不育的遗传缺陷. 国外医学计划生育分册, 2000, 19(2): 72
3. 董国勤. 前列腺炎与不育. 男性学杂志, 1993, 7(3): 182
4. C. Xu. et al. The correlation of ureaplasma urealyticum infection with infertility. *Andrologia*, 1997(29): 219
5. 谢文英, 王一飞, 江鱼. 男性学. 上海科学技术出版社, 1991
6. 吴明章, 曾超文, 张君慧. 男性生殖病理学. 上海科学普及出版社, 1997
7. 王岚. 棉酚研究的新动态. 国外医学计划生育分册, 2000, 19(3): 129
8. Singh M et al. Regain of fertility and normality of progeny born during below protective threshold antibody titers in women immunized with the HSD-hcG vaccine. *Am. J. Reprod. Immunol.* 1998, 29(6): 395

9. Talwar GP et al. The HSD-hcG vaccine prevents pregnancy in women: feasibility study of a reversible safe contraceptive vaccine. *Am. J. Reprod. Immunol*, 1997, 37(2):153
10. Afzalpurkar A et al. Identification of epitopes of monoclonal antibodies to porcine zona pellucida 3 beta glycoprotein, a homologue of the mouse/human sperm receptor. *Am. J. reprod. Immunol*, 1997, 38(1):26
(冯京生)

第十九章 女性生殖系统

女性生殖系统包括卵巢、输卵管、子宫、阴道和外生殖器。卵巢产生卵子(女性生殖细胞)并分泌性激素;输卵管为输送卵子的管道和受精的场所;子宫是孕育胎儿的器官。此外,乳腺是分泌乳汁哺育胎儿的器官,腺组织的消长与女性激素直接有关,故列入本系统叙述。

女性生殖器官有明显的年龄性变化。10岁前生殖器官生长缓慢,10岁以后,生殖器官和乳腺逐渐发育。至青春期(约13~18岁),生殖器官迅速发育成长,卵巢开始排卵并分泌性激素,月经来潮和第二性征出现,开始具有生育能力。一般在45~55岁进入更年期,卵巢功能逐渐减退,月经渐停,生殖器官逐渐萎缩,进入绝经期。

一、卵 巢

卵巢表面被覆有单层扁平或立方上皮,称为表面上皮(superficial epithelium),与腹膜脏层的间皮相延续。上皮下为薄层致密结缔组织,称白膜(tunica albuginea)。卵巢实质的周围部称皮质,中央部称髓质,两者间无明显分界。皮质较厚,由发育不同阶段的卵泡和卵泡间结缔组织构成。这些结缔组织内含有较多的梭形基质细胞和网状纤维。髓质范围较小,由疏松结缔组织构成,其中含较多的弹性纤维和较大的血管。近卵巢门处有少量平滑肌束及门细胞,卵巢的血管、淋巴管和神经由此出入(图19-1)。

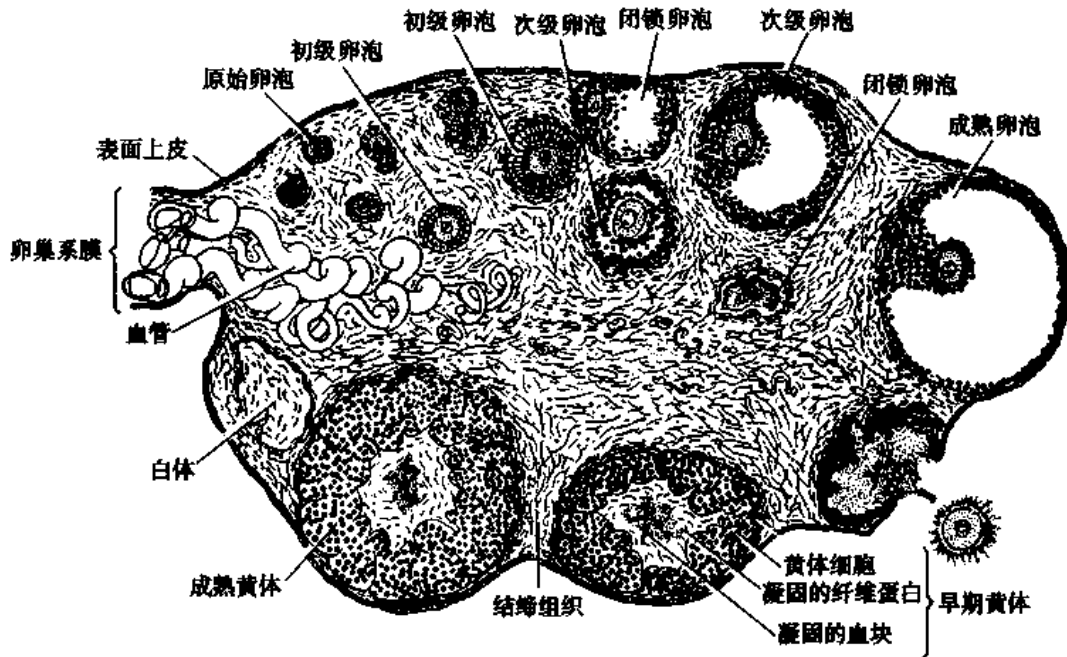


图 19-1 卵巢切面模式图

新生儿两侧卵巢有 70 万~200 万个原始卵泡,7~9 岁时约有 30 万个,青春期开始时约 4 万个,至 40~50 岁时仅剩几百个。从青春期至更年期约 30~40 年的生育期内,卵巢在脑垂体周期性分泌的促性腺激素的影响下,每隔 28 天左右约有 15~20 个卵泡生长发育,但通常只有 1 个卵泡发育成熟并排出 1 个卵细胞。左右卵巢交替排卵。女子一生中两侧卵巢共排卵约 400~500 余个,其余卵泡均在发育的不同阶段退化为闭锁卵泡(atretic follicle)。绝经期以后,卵巢一般不再排卵,结缔组织增生,体积变小;卵巢表面常凹凸不平。

(一) 卵泡的发育与成熟

卵泡是由一个卵母细胞(oocyte)和包绕在其周围的多个卵泡细胞(follicular cell)组成,在其生长发育过程中大致经过原始卵泡、生长卵泡和成熟卵泡三个阶段(图 19-1)。

1. 原始卵泡(primordial follicle) 是处于静止状态的卵泡,位于卵巢皮质的浅层,体积小,数量很多。卵泡的中央有一个初级卵母细胞(primary oocyte),周围是单层扁平的卵泡细胞。初级卵母细胞直径约 30~40 μm ,核大而圆,略偏中心位,染色质稀疏,核仁大而明显,胞质嗜酸性。在电镜下,胞质内除可见一般细胞器外,核周围部尚可见成层排列的滑面内质网,称环层板,并可见内质网与核膜相连,该结构可能与核和胞质间的物质传递有关。卵泡细胞呈扁平形,胞体小,核扁圆,着色深,与周围结缔组织之间有较薄的基膜。卵泡细胞与卵母细胞之间有较多的缝隙连接。卵泡细胞具有支持和营养卵母细胞的作用。

2. 生长卵泡 青春期开始,原始卵泡生长发育变为生长卵泡(growing follicle),卵泡逐渐移向皮质深部。生长卵泡的结构和大小差别很大,主要变化是卵母细胞长大、卵泡细胞和卵泡周围结缔组织增生。生长卵泡又可分为初级卵泡和次级卵泡两个阶段。

(1)初级卵泡:凡是卵泡细胞间未出现液腔的生长卵泡均称为初级卵泡(primary follicle)。由原始卵泡转变为初级卵泡的主要结构变化是:①初级卵母细胞体积增大,核也变大,呈泡状,核仁深染,胞质内高尔基复合体、粗面内质网、游离核糖体等均增多。②卵泡细胞由单层扁平变成立方形或柱状,进而增殖为多层。在卵泡细胞间还可以见到考尔-爱克斯诺小体(call-Exner body),其数量随卵泡的生长而增多。小体为圆形囊泡,腔面是一层基膜,周围环绕着紧密排列的卵泡细胞,腔内含有卵泡细胞分泌的物质,参与卵泡液的形成。一般认为,卵巢颗粒细胞肿瘤与考尔-爱克斯诺小体的分化有关。③在卵泡细胞由扁平变成立方或柱状的过程中,初级卵母细胞与卵泡细胞间出现一层富有糖蛋白的均质状嗜酸性膜,称透明带(zona pellucida)(图 19-2,19-3),目前认为透明带外层是卵泡细胞分泌的酸性糖胺多糖,内层是由卵母细胞分泌的中性糖胺多糖。电镜下可见初级卵母细胞的微绒毛和卵泡细胞的突起伸入透明带,两者之间以桥粒和缝隙连接相连。这些结构有利于卵泡细胞将营养物质输送给卵母细胞以及细胞间离子、激素和小分子物质的交换,从而沟通信息,协调功能。在受精过程中,透明带对精子与卵细胞之间的相互识别和特异性结合具有重要作用。

(2)次级卵泡:当卵泡细胞间出现液腔时,称为次级卵泡(secondary follicle)。次级卵泡结构的主要变化是:①卵泡细胞分裂增殖到 6~12 层时,卵泡细胞间出现大小不等的液腔,继而汇合成一个大的卵泡腔(follicular cavity),此时的卵泡又称为囊状卵泡(vesicular

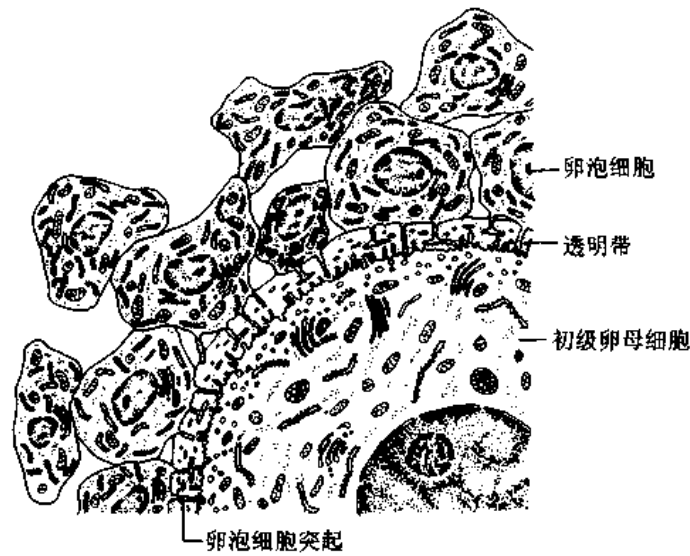


图 19-2 卵母细胞、透明带及卵泡细胞超微结构模式图

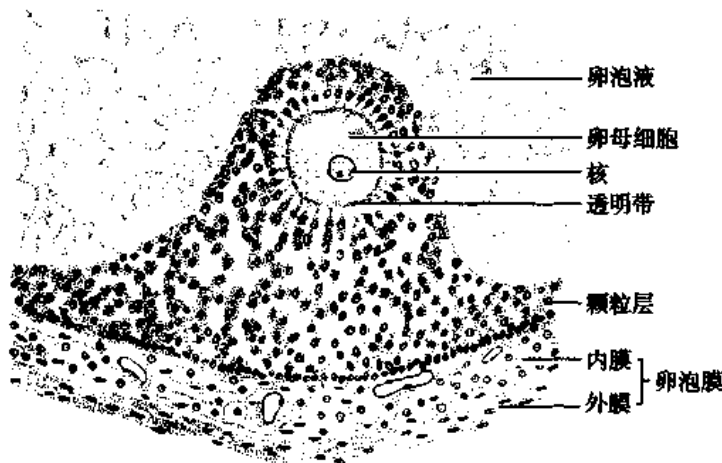


图 19-3 卵泡膜及卵丘切面(高倍)

follicle); 卵泡腔内充满卵泡液 (follicular fluid)。卵泡液是由卵泡细胞分泌以及血浆渗入而成, 液内含有脑垂体和卵巢分泌的激素及透明质酸酶等; 由于卵泡腔扩大, 致使初级卵母细胞与其周围的卵泡细胞居于卵泡腔的一侧, 形成一个圆形隆起突入卵泡腔, 称为卵丘 (cumulus oophorus)。②初级卵母细胞已达到最大体积, 直径约 $125 \sim 150 \mu\text{m}$, 其周围包裹一层约 $5 \mu\text{m}$ 厚的透明带。紧靠透明带的一层高柱状卵泡细胞呈放射状排列, 似冠状, 故名放射冠 (corona radiata)。分布在卵泡腔周围的卵泡细胞排列密集呈颗粒状, 故称颗粒层 (stratum granulosum), 构成卵泡壁。③卵泡周围结缔组织内的梭形细胞增殖分化, 形成卵泡膜 (follicular theca)。进而卵泡膜分化成内、外两层: 内膜层 (theca interna) 含有较多的血管和多边形的膜细胞 (theca cell)。膜细胞具有分泌类固醇激素细胞的结构特点, 即有丰富的滑面内质网、管状嵴的线粒体以及较多的脂滴, 还含有与类固醇激素合成有关的葡萄糖-6-磷酸脱氢酶和 3β 类固醇脱氢酶等; 外膜层 (theca externa) 的纤维多, 血管少, 还有少量平滑肌 (图 19-3)。

3. 成熟卵泡 次级卵泡发育到最后阶段即为成熟卵泡(mature follicle)。此时卵泡体积很大,直径可达 2cm,占据皮质全层并突向卵巢表面。卵泡腔变得很大,颗粒层的卵泡细胞停止增殖,颗粒层相应变薄,卵丘根部的卵泡细胞间出现裂隙(图 19-1)。在排卵前 36~48 小时,初级卵母细胞完成第一次成熟分裂,形成一个较大的次级卵母细胞和一个很小的第一极体(first polar body)。极体位于卵母细胞和透明带之间的卵周间隙(perivitelline space)内,大都很便退化消失。接着,次级卵母细胞迅速开始第二次成熟分裂,并停留在分裂中期。

次级卵泡与成熟卵泡具有内分泌功能,主要分泌雌激素。雌激素是膜细胞和颗粒细胞在脑垂体分泌的 FSH 和 LH 的作用下协同合成的。膜细胞合成的雄激素透过基膜进入颗粒细胞,在芳香化酶系的作用下雄激素转变为雌激素。这是雌激素合成的主要方式,称为“两细胞学说”(图 19-4)。合成的雌激素小部分进入卵泡腔,大部分释放入血,调节子宫内膜等靶器官的生理活动。近年来的研究提示,卵泡的发育速度较缓慢,一个原始卵泡发育成熟到排卵,并非在一个月经周期内完成的,而是经几个月经周期才完成的。

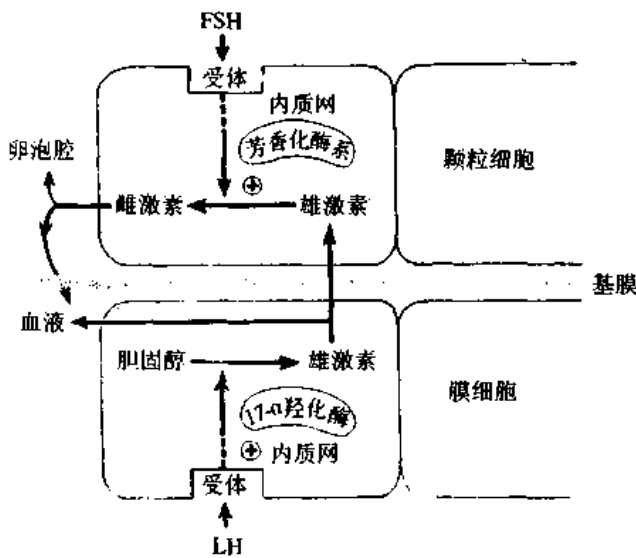


图 19-4 颗粒细胞与膜细胞协同合成雌激素示意图

(二) 排卵

成熟卵泡的卵泡液剧增,卵泡的体积增大,并突出卵巢表面;于是使隆起部分的卵泡壁、表面上皮和白膜变薄,卵巢表面局部缺血形成透明的卵泡小斑(follicular stigma)(图 19-5),继而小斑处的胶原被胶原酶、透明质酸酶等解聚和消化,再加上卵泡膜外层的平滑肌收缩等因素,导致卵泡破裂,从卵泡壁脱落的次级卵母细胞连同外周的透明带、放射冠与卵泡液一起从卵巢排出到腹腔,这一过程称为排卵(ovulation)(图 19-1)。排卵后的卵巢表面裂口 2~4 天后即可修复。生育

期妇女,每隔 28 天左右排一次卵。一般一次只排一个卵,偶见排两个或两个以上者。两侧卵巢交替排卵。正常排卵发生在月经周期的第 14 天左右。若排出的卵于 24 小时内未受精,次级卵母细胞便退化并被吸收;如受精,则继续完成第二次成熟分裂,产生一个成熟的卵细胞和一个第二极体(secondary polar body)。经两次成熟分裂后的卵细胞,其染色体数目由原来的 23 对减半为 23 条(染色体核型为 23,X)。

(三) 黄体的形成与退化

排卵后,残留于卵巢内的卵泡壁连同壁上的血管一起向卵泡腔塌陷,在 LH 的作用下逐渐发育成一个体积较大又富有血管的内分泌细胞团,新鲜时呈黄色,故称黄体(corpus luteum)。其中由颗粒层卵泡细胞衍化来的黄体细胞占多数,位于黄体的中央,此即颗粒黄体细胞(granulosa lutein cell),主要分泌孕酮和松弛素。由膜细胞衍化来的黄体细胞较

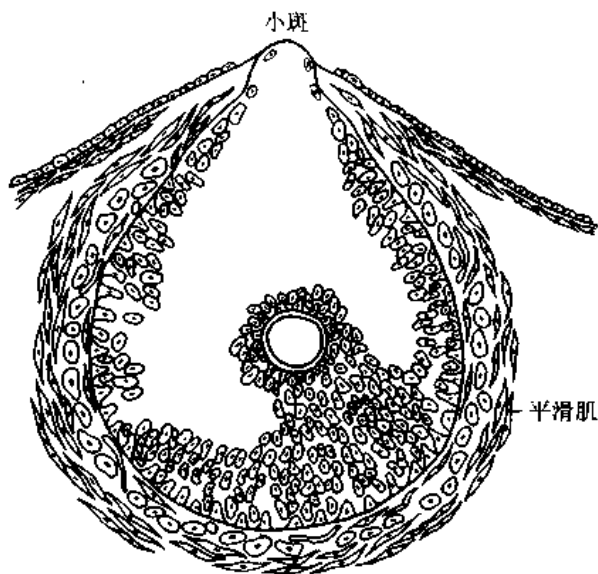


图 19-5 成熟卵泡排卵模式图

颗粒黄体细胞小,染色较深,数量也少,位于黄体的周边,此即膜黄体细胞(theca lutein cell)。膜黄体细胞主要分泌雌激素。这两种黄体细胞都具有分泌类固醇激素细胞的结构特征(图 19-6)。

黄体的发育取决于排出的卵是否受精。如卵未受精,黄体仅维持两周左右即退化,称月经黄体(corpus luteum of menstruation);如卵受精,在绒毛膜分泌的人绒毛膜促性腺激素(HCG)的作用下,黄体继续发育增大,直径可达4~5cm,称妊娠黄体(corpus luteum of pregnancy),可维持六个月,甚至更长时间。两种黄体最终都退化消失,先是细胞变小,空泡增多,继而自溶,细胞残留物被

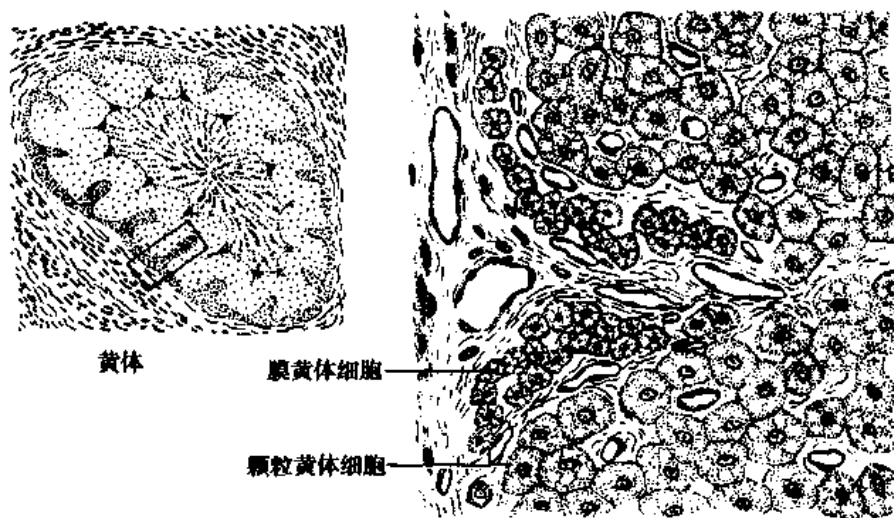


图 19-6 黄体的结构

巨噬细胞吞噬,黄体逐渐被增生的结缔组织取代,变成白色瘢痕,即白体(corpus albicans)。白体被吸收消失需数月或数年。

(四) 卵泡的闭锁与间质腺

退化的卵泡称闭锁卵泡。卵泡的闭锁可发生在卵泡发育的任何阶段,故其形态结构颇不一致。原始卵泡和初级卵泡退化时,卵母细胞形态变为不规则,卵泡细胞变小而分散,最后变性消失。次级卵泡和成熟卵泡闭锁时,卵泡细胞不退化,卵母细胞死亡消失,透明带皱缩。卵泡壁塌陷,卵泡膜的血管和结缔组织伸入颗粒层及卵丘,膜细胞增大,形成多边形上皮样细胞,胞质中充满脂滴,形似黄体细胞并被结缔组织和血管分隔成分散的细胞团索,称为间质腺(interstitial gland)。间质腺能分泌雌激素。人的间质腺不发达,存留

时间短。兔和猫等动物的卵巢中有较多的间质腺。间质腺最后也退化,由结缔组织代替(图 19-7)。

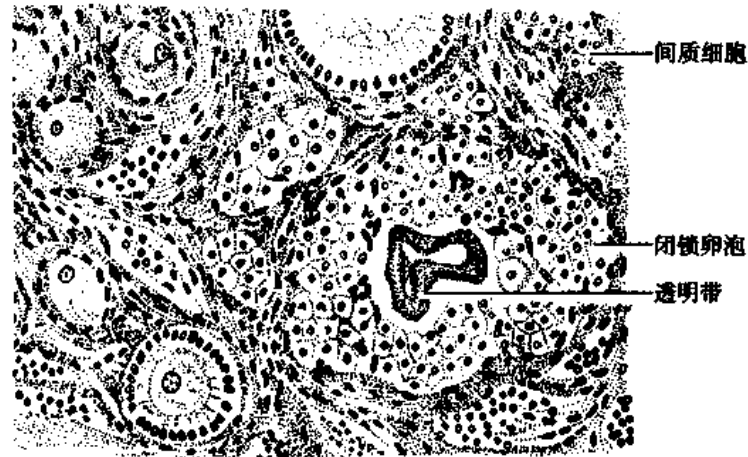


图 19-7 生长卵泡的闭锁

闭锁卵泡的颗粒层细胞内含有正常发育卵泡所没有的碱性磷酸酶、糖原、脂类、维生素 A 及酯酶等物质。在妊娠和哺乳期,卵巢内闭锁卵泡增多,透明带的特异性抗原随之增多,此抗原具有阻止受精的生物活性。闭锁卵泡的形成是卵巢的一种正常功能。

(五) 门细胞

门细胞(hilus cell)位于卵巢门近系膜处,细胞结构与睾丸间质细胞相似,为多边或卵圆形,直径 $14 \sim 15 \mu\text{m}$;核圆形,核仁清楚,胞质呈嗜酸性,含有脂滴、脂色素、结晶体以及碱性磷酸酶、酸性磷酸酶和非特异性酯酶等。在妊娠和绝经期,门细胞特别显著。一般认为门细胞分泌雄激素,若门细胞增生或发生肿瘤时,患者可出现男性化症状。

(六) 卵巢的血管、淋巴管和神经分布

由腹主动脉发出的卵巢动脉,入卵巢门前形成数个扭曲并分支入髓质,在髓质周缘形成血管丛,再发出放射状细支进入皮质,在卵泡间及白膜下形成毛细血管网。原始卵泡没有特别的血管分布。生长卵泡出现卵泡腔时,卵泡膜中出现血管网。间质腺细胞间也有密集的血管网。这样的血管分布与卵巢的内分泌功能是相适应的。静脉与动脉伴行,髓质内的静脉大而弯曲并在卵巢门处形成静脉丛。

毛细淋巴管起于生长卵泡的卵泡膜内,在其外层形成网,并随年龄和生殖状态而发生变化。黄体内有较多的淋巴管,最终汇集成较大的淋巴管出卵巢门。卵巢内淋巴管与性激素的转运和闭锁卵泡碎片的排出有关。

从卵巢丛和腰交感链来的卵巢神经同血管一起从卵巢门入髓质,形成神经丛并发出许多小神经支入皮质。这些神经分布到血管和卵泡。生长卵泡和成熟卵泡的卵泡膜外层内有神经终末存在。分布于卵泡的神经存在有髓和无髓两种神经纤维。无髓纤维可能是感觉神经,当卵泡扩张时刺激卵泡膜内的感觉末梢,反射性地引起垂体释放促性腺激素,从而启动排卵;有髓神经纤维以肾上腺素能神经为主,胆碱能神经次之,一般认为此类神经能使卵泡膜外层平滑肌收缩,参与排卵过程。

二、输 卵 管

输卵管的管壁由粘膜、肌层和浆膜组成。粘膜形成许多纵行而又分支的皱襞,以壶腹部最为发达,因而横切面上管腔极不规则(图 19-8)。粘膜上皮为单层柱状,由纤毛细胞和分泌细胞组成(图 19-8)。纤毛细胞在漏斗部和壶腹部最多,峡部和子宫部则逐渐减少。纤毛向子宫方向的摆动有助于卵子的运送;夹在纤毛细胞之间的分泌细胞虽无纤毛,但有微绒毛,其分泌物构成输卵管液,其中含有氨基酸、葡萄糖、果糖及少量乳酸等。该分泌物在纤毛表面形成粘稠的膜,这不但对卵细胞有营养作用,而且还有助于卵子向子宫输送和防止病菌从子宫经输卵管入腹腔。输卵管粘膜上皮在卵巢激素的影响下随月经周期而发生周期性变化。子宫内膜增生期,上皮细胞变高,分泌细胞胞质内充满分泌颗粒;分泌期时,分泌细胞以顶浆分泌方式释放其分泌物,因而上皮细胞变低。固有层为薄层结缔组织,内含较多的血管和少量平滑肌。肌层为内环、外纵两层平滑肌,峡部最厚,漏斗部最薄。浆膜由间皮和富含血管的疏松结缔组织构成。

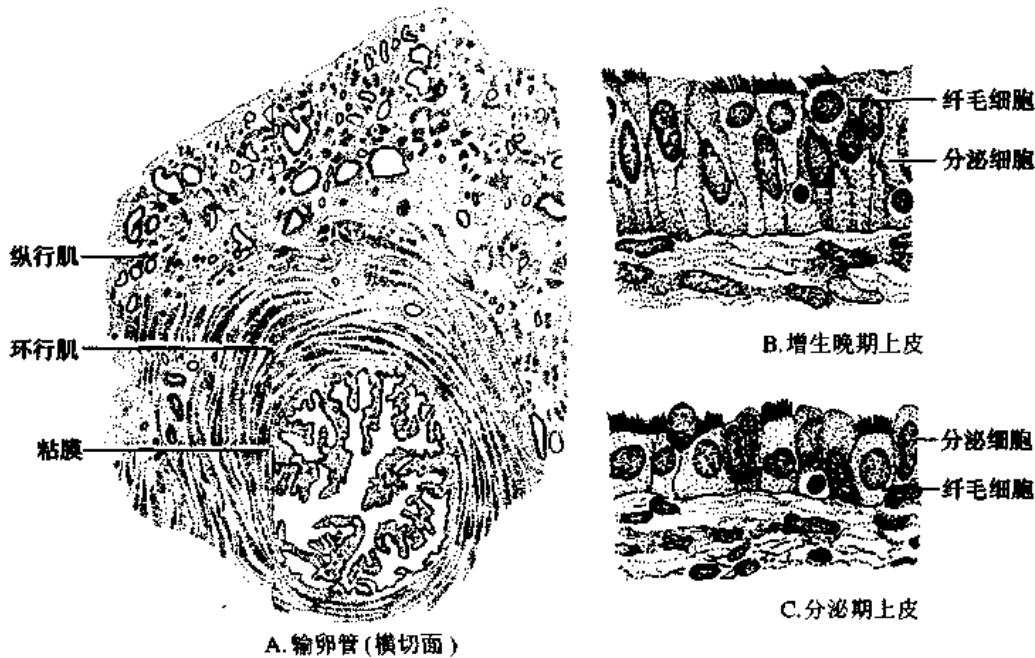


图 19-8 输卵管(横切面)

三、子 宫

子宫为肌性器官,腔小壁厚,是胎儿发育的场所。子宫壁的结构由外向内可分外膜、肌层和内膜三层。

(一) 子宫壁的结构

1. 外膜 子宫外膜(perimetrium)大部为浆膜(serosa)。只有子宫颈以下部分为纤维膜(fibrosa)。

2. 肌层 子宫肌层(myometrium)很厚,由平滑肌和肌纤维间结缔组织组成。在其结缔组织中除有血管和一般细胞成分外,未分化间充质细胞尤为丰富。肌层自内向外大致

可分三层,即粘膜下层,中间层和浆膜下层。粘膜下层和浆膜下层主要由纵行的平滑肌束组成;中间层较厚,由环行和斜行肌束组成,并含有丰富的血管。子宫平滑肌纤维长约 $30\sim 50\mu\text{m}$,在妊娠时肌纤维增生肥大,可增长数十倍,长达 $500\sim 600\mu\text{m}$ 。妊娠时,新增的平滑肌纤维来自未分化间充质细胞或平滑肌自身的分裂。雌激素有促使平滑肌细胞数量增加的作用。孕酮能使平滑肌细胞体积增大,并有抑制平滑肌收缩的作用。分娩后子宫平滑肌纤维逐渐变小,恢复原状,部分平滑肌纤维自溶分解而被吸收。肌层的收缩活动,有助于精子向输卵管运行、经血排出以及胎儿娩出(图 19-9)。

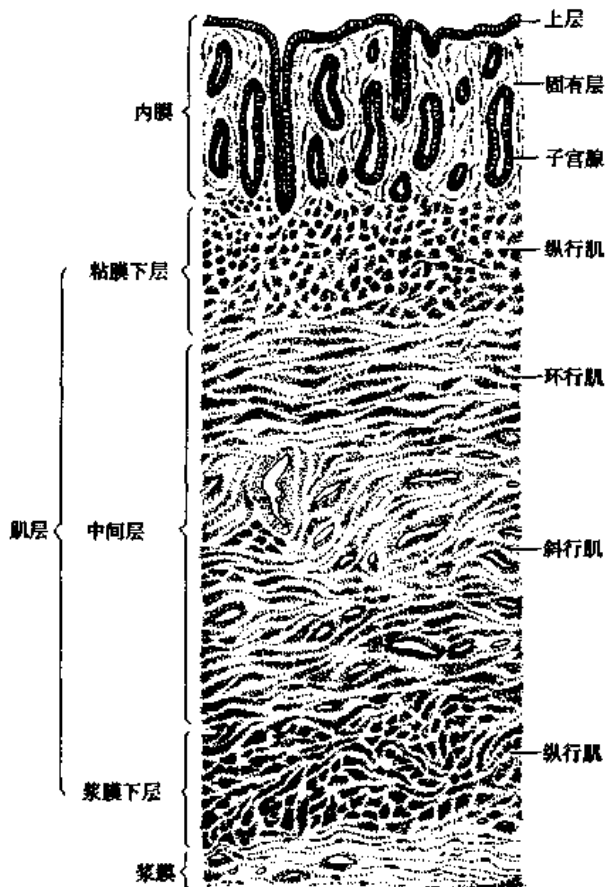


图 19-9 子宫壁切面(低倍)

子宫内壁的血管来自子宫动脉的分支。子宫动脉进入子宫壁后,分支行走至肌层的中间层,由此发出许多与子宫腔面垂直的放射状小动脉,在进入内膜之前,每条小动脉分为两支:短而直的分枝,营养基底层,不受性激素的影响,称之为基底动脉;其主支称螺旋动脉(spiral artery)(图 19-10),在子宫内壁内呈螺旋状走行,至功能层浅层时形成毛细血管网和窦状毛细血管。然后汇入小静脉,经肌层汇合为子宫静脉。螺旋动脉对性激素的刺激敏感,反应迅速。

(二) 子宫内膜的周期性变化

自青春期开始,子宫内膜(宫颈除外)在卵巢分泌的激素作用下,开始出现周期性变化,即每隔 28 天左右发生一次内膜剥脱出血,称为月经周期(menstrual cycle)。每个月经

3. 内膜 子宫内壁(endometrium)

由单层柱状上皮和固有层组成。上皮与输卵管上皮相似,也由纤毛细胞和分泌细胞构成。固有层较厚,除含有较多的网状纤维、淋巴细胞、巨噬细胞、肥大细胞、浆细胞、丰富的血管、淋巴管和神经外,还有大量的分化程度较低的梭形或星形细胞,称为基质细胞(stroma cell),其核大而圆,胞质较少,可合成和分泌胶原蛋白,并随妊娠及月经周期变化而增生与分化。固有层内还有子宫腺(uterine gland)(图 19-10),为粘膜上皮向固有层内凹陷而成的单管状腺,其末端常有分支。腺上皮主要是分泌细胞,纤毛细胞少。

子宫底部和体部的内膜,按其结构和功能特点,可分深浅两层:浅层为功能层(functional layer),每次月经来潮时发生脱落,受精卵也在此层植入;深层称为基底层(basal layer)。基底层在月经和分娩时均不脱落并有较强的增生和修复能力,可以产生新的功能层(图 19-10)。

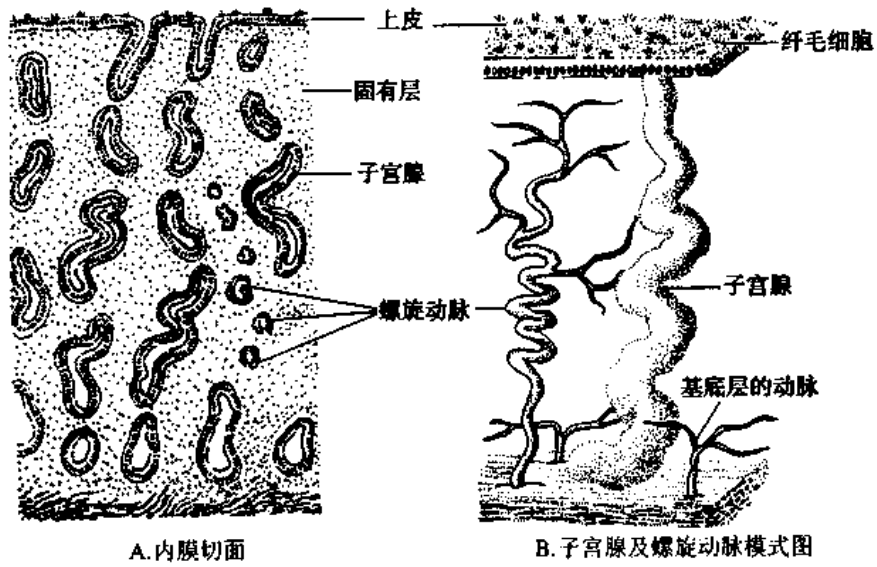


图 19-10 子宫内膜

周期是从月经第 1 天起至下次月经来潮前一天止,可分为增生期、分泌期和月经期三个时期(图 19-11)。

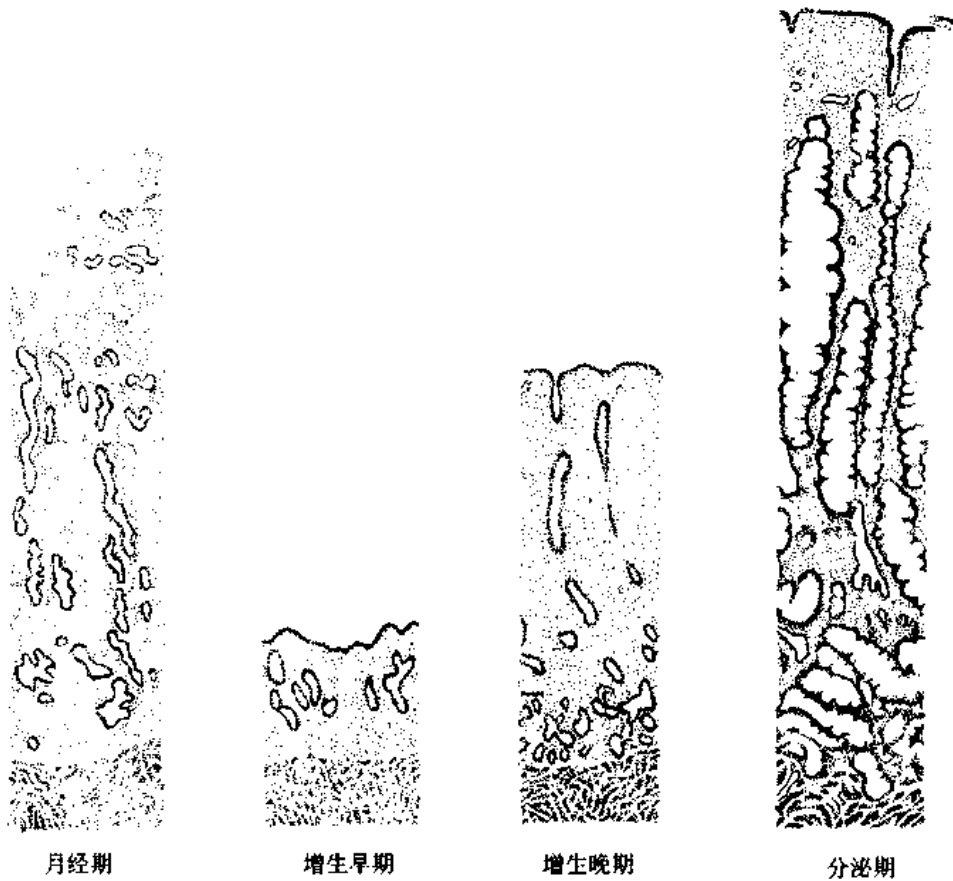


图 19-11 子宫内膜周期性变化示意图

1. 增生期(proliferative phase) 指周期的第5~14天。此时,卵巢内若干卵泡开始生长发育,故又称卵泡期(follicular phase)。在生长卵泡分泌的雌激素的作用下,剥脱的子宫内膜由基底层增生修补,并逐渐增厚到2~4mm;固有层内的基质细胞分裂增殖,产生大量的纤维和基质。增生早期,子宫腺短,直而细,较稀疏。增生中期子宫腺增多、增长并稍弯曲,腺细胞胞质内核糖体、粗面内质网、高尔基复合体增多,线粒体增大,胞质内出现糖原;增生晚期的子宫腺继续增长且更弯曲,腺腔扩大(图19-11)。腺细胞顶部有分泌颗粒,核下区糖原集聚,在染色切片上因糖原被溶解,显示核下空泡特点。增生末期,子宫腺开始分泌,腺腔变宽;同时螺旋动脉亦伸长和弯曲。至第14天时,通常卵巢内有一个卵泡发育成熟并排卵。子宫内膜随之转入分泌期。

2. 分泌期(secretory phase) 指周期第15~28天。此时卵巢内黄体形成,故此期又称黄体期(luteal phase)。在黄体分泌的孕酮和雌激素作用下,子宫内膜继续增生变厚,可达5~7mm;此期子宫腺进一步变长、弯曲、腺腔扩大,糖原由腺细胞核下区转移到细胞顶部核上区,并以顶浆分泌方式排入腺腔,腺腔内充满含有糖原等营养物质的粘稠液体(图19-11,19-12)。固有层内组织液增多呈水肿状态。螺旋动脉继续增长变得更弯曲并伸入内膜浅层。基质细胞继续分裂增殖,胞质内充满糖原和脂滴,称前蜕膜细胞(predcedual cell)。妊娠时,此细胞继续发育增大变为蜕膜细胞(decidual cell)。如未妊娠,卵巢内的月经黄体退变,孕激素和雌激素水平下降,内膜功能层脱落,转入月经期。

3. 月经期(menstrual phase) 指周期的第1~4天。由于卵巢黄体退化,雌激素和孕酮含量骤然下降,引起子宫内膜功能层的螺旋动脉收缩,从而使内膜缺血,功能层发生萎缩坏死。继而螺旋动脉又突然短暂的扩张,致使功能层的血管破裂,血液流出并积聚在内膜浅部,最后与内膜一起剥落并经阴道排出,即为月经(menstruation)。内膜含有激活剂(activator),可使经血中的纤溶酶原转变为纤溶酶,使纤维蛋白溶解,因此月经血是不凝的。在月经期之末,内膜基底层残留的子宫腺上皮就开始增生,使子宫内膜表面上皮逐渐修复并转入增生期。

更年期的卵巢功能趋于衰退,月经周期不规则,子宫内膜局限性变化,子宫腺可出现不规则增生,腺体的高度及上皮高度和成熟度可有显著差异。绝经后,子宫内膜周期性变化停止。此时子宫内膜失去卵巢激素的作用,逐渐萎缩。上皮细胞变矮,腺体变小变少,分泌物也逐渐减少或缺如。

(三) 卵巢和子宫内膜周期性变化的神经内分泌调节

下丘脑-垂体-性腺轴可调节子宫内膜的周期性变化。下丘脑神经内分泌细胞产生的促性腺激素释放激素(GnRH)使垂体前叶分泌卵泡刺激素(FSH)和黄体生成素(LH)。卵泡刺激素可促进卵泡生长、成熟并分泌大量雌激素。卵巢分泌的雌激素可使子宫内膜转入增生期。当血中的雌激素达到一定浓度时,又反馈作用于下丘脑和垂体,并通过下丘脑和腺垂体的作用抑制卵泡刺激素的分泌、促进黄体生成素的分泌。当黄体生成素和卵泡刺激素的水平达到一定比例关系时,卵巢排卵并形成黄体。黄体产生孕酮和雌激素,使子宫内膜进入分泌期。当血中的孕酮增加到一定浓度时,又反馈作用于下丘脑和垂体,抑制黄体生成素的释放,于是黄体退化,血中孕激素和雌激素减少,子宫内膜进入月经期。由于血中雌、孕激素的减少,又反馈性地促使下丘脑和垂体释放卵泡刺激素,卵泡又开始生

长发育。上述变化周而复始(图 19-13)。

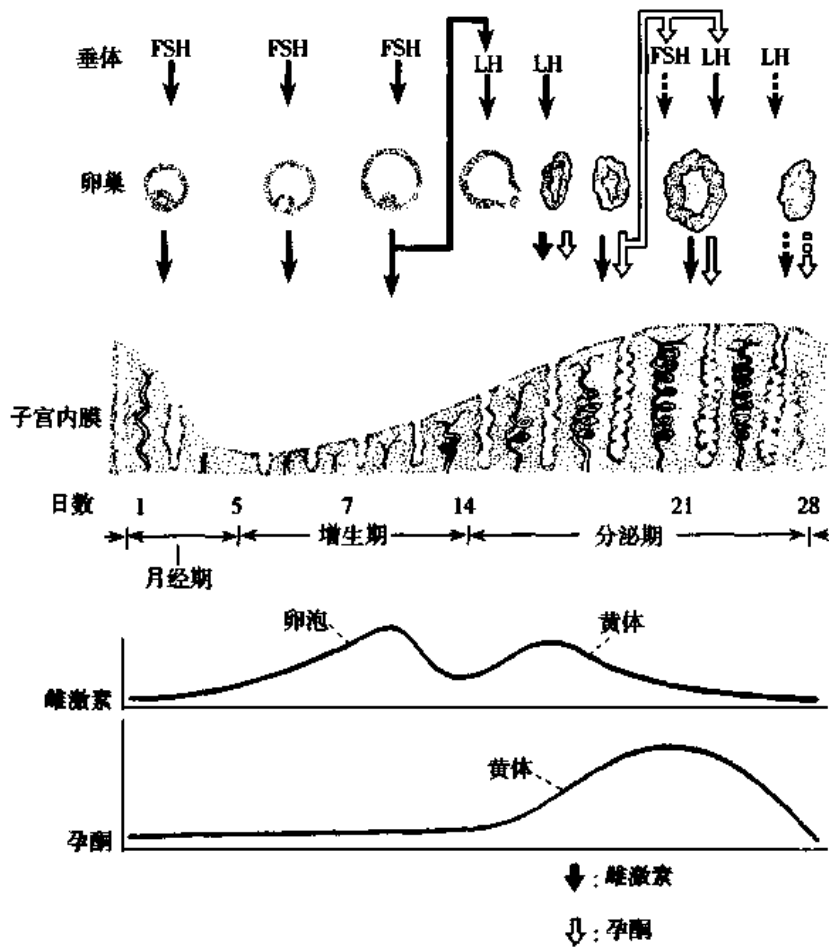


图 19-13 卵泡发育和子宫内膜变化与激素的关系

(四) 子宫颈

子宫颈壁由外向内分为纤维膜、肌层和粘膜。纤维膜为纤维性结缔组织。肌层平滑肌较少且分散,结缔组织较多。粘膜形成许多大而分支的皱襞。相邻皱襞之间的裂隙形成腺样的隐窝,在切面上形似分支管样腺,有人称其为子宫颈腺。粘膜上皮为单层柱状,由少量纤毛细胞和较多分泌细胞以及储备细胞(reserve cell)构成。储备细胞较小,散在于柱状细胞和基膜之间,分化程度较低,有增殖修复功能。此细胞在有慢性炎症时易癌变。上皮纤毛向阴道摆动,可促使相邻分泌细胞的分泌物排出并使分泌物流向阴道。宫颈阴道部的粘膜光滑,上皮为复层扁平,细胞内含有丰富的糖原。宫颈外口处,单层柱状上皮移行为复层扁平上皮,此处是宫颈癌好发部位。

宫颈粘膜无周期性剥落,但其分泌物的性质却随卵巢活动周期发生变化。排卵时,宫颈在雌激素作用下,分泌增多,分泌物粘稠度降低,有利于精子穿过。黄体形成时,孕酮可抑制宫颈上皮细胞分泌,分泌物粘稠度增加,使精子难以通过。妊娠时,其分泌物的粘稠度更高,起到阻止精子和微生物进入子宫的屏障作用(图 19-14)。

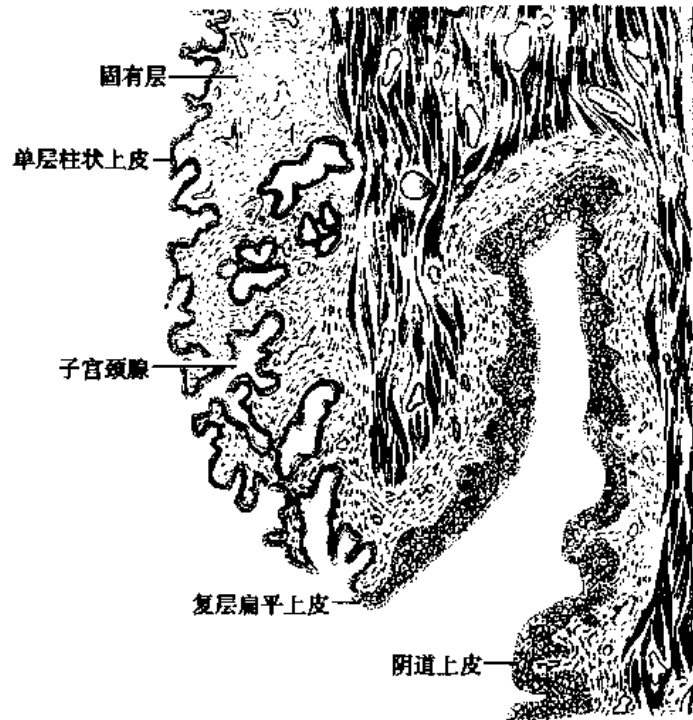


图 19-14 子宫颈及阴道切面图

四、阴 道

阴道壁由粘膜、肌层和外膜组成。粘膜向阴道腔内形成许多横行皱襞,由上皮和固有层构成。上皮较厚,为非角化型复层扁平上皮,一般情况下表层细胞内虽含有透明角质颗粒,但不出现角化。在卵巢分泌的雌激素作用下,上皮细胞内聚集大量糖原。浅层细胞脱落后,糖原在阴道杆菌作用下转变为乳酸,能防止病菌侵入子宫。老年或其他原因导致雌激素水平下降时,阴道上皮细胞内的糖原减少,阴道液的 pH 上升,使细菌容易生长繁殖,发生阴道感染。阴道上皮的脱落和新生与卵巢活动周期有密切关系,因而根据阴道脱落上皮细胞类型不同可推知卵巢的功能状态。固有层由富含弹性纤维和血管的结缔组织构成,其浅层较致密,深层较疏松。肌层由内环外纵行的平滑肌构成。阴道外口处有骨骼肌构成的括约肌,外膜由富含弹性纤维的致密结缔组织构成(图 19-15)。

五、乳 腺

乳腺于青春期受卵巢激素的影响而开始发育。妊娠期和授乳期的乳腺有泌乳活动,称活动期乳腺;无分泌功能的乳腺,称静止期乳腺。

(一) 乳腺的一般结构

乳腺主要由分泌乳汁的腺泡、输出乳汁的导管以及其间的结缔组织构成。结缔组织将腺体分隔成 15~25 个腺叶,每个腺叶又被分隔成若干小叶,每个小叶为一个复管泡状腺。小叶间结缔组织内含有大量的脂肪细胞。乳腺的腺泡上皮为单层立方或柱状,腺腔很小,腺上皮与基膜之间有肌上皮细胞。导管包括小叶内导管、小叶间导管和总导管(输

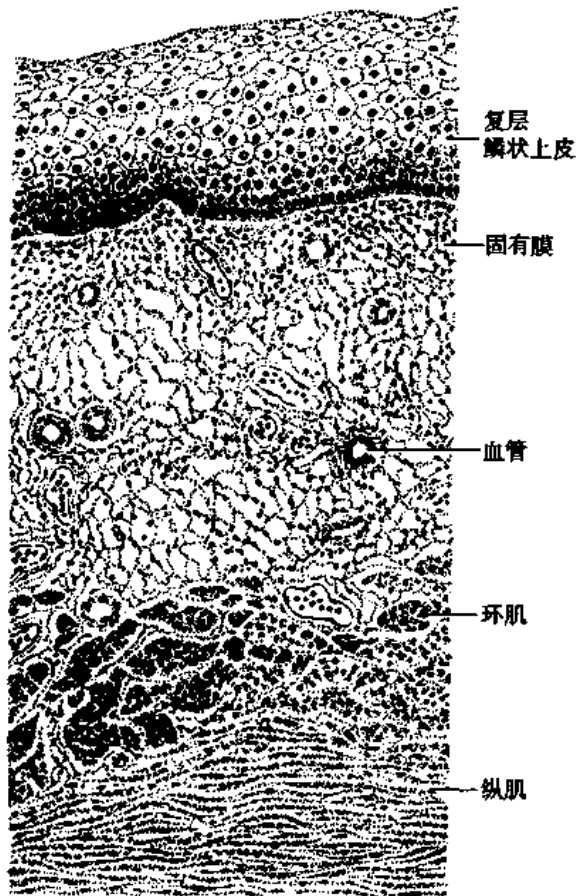


图 19-15 阴道壁切面图

乳管)。小叶内导管多为单层立方或柱状上皮,小叶间导管则为复层柱状上皮。总导管开口于乳头,管壁为复层扁平上皮,与乳头表皮相连续。

(二) 静止期乳腺

静止期乳腺是指性成熟未孕女性的乳腺。静止期乳腺的结构特点是:导管和腺体均不发达,腺泡小而少,脂肪组织和结缔组织极为丰富。静止期乳腺随月经周期有些变化。月经来潮前,腺泡与导管增生和充血,因而乳腺可略增大。月经停止后这一现象消失(图 19-16)。

(三) 活动期乳腺

妊娠期在雌激素和孕激素的作用下,乳腺的小导管和腺泡迅速增生,腺泡增大,同时结缔组织和脂肪组织减少(图 19-17)。在妊娠后期,由于垂体分泌的催乳激素的作用,腺泡开始分泌。乳腺为顶浆分泌腺,分泌物中含有脂滴、乳蛋白、乳糖和抗体等,称为初乳(colostrum)。初乳中还常含有吞噬脂滴的巨噬细胞,称初乳小体 (colostrum corpuscle)(图 19-18)。

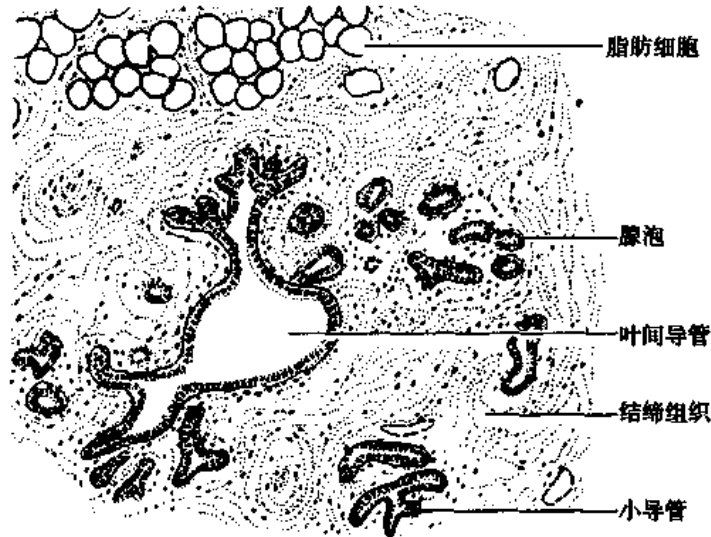


图 19-16 静止期乳腺

授乳期乳腺结构与妊娠期乳腺相似,但结缔组织更少,腺体发育更好,腺泡腔增大,腺泡处于不同的分泌时期。分泌前的腺泡腺细胞呈高柱状;分泌后的腺泡腺细胞呈立方形

或扁平形,腺腔内充满乳汁(图 19-18)。电镜下,腺细胞内粗面内质网和线粒体丰富并可见分泌颗粒和脂滴。断乳后,由于催乳激素水平下降,乳腺分泌停止,腺组织逐渐萎缩,结缔组织和脂肪组织增多,乳腺又转入静止期。绝经后,体内雌激素和孕激素水平下降,乳腺萎缩退化,体积减小。

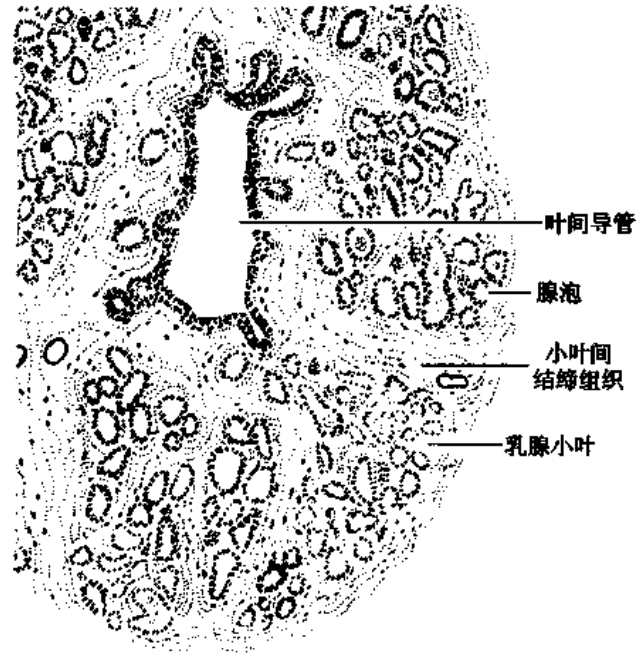


图 19-17 妊娠期乳腺

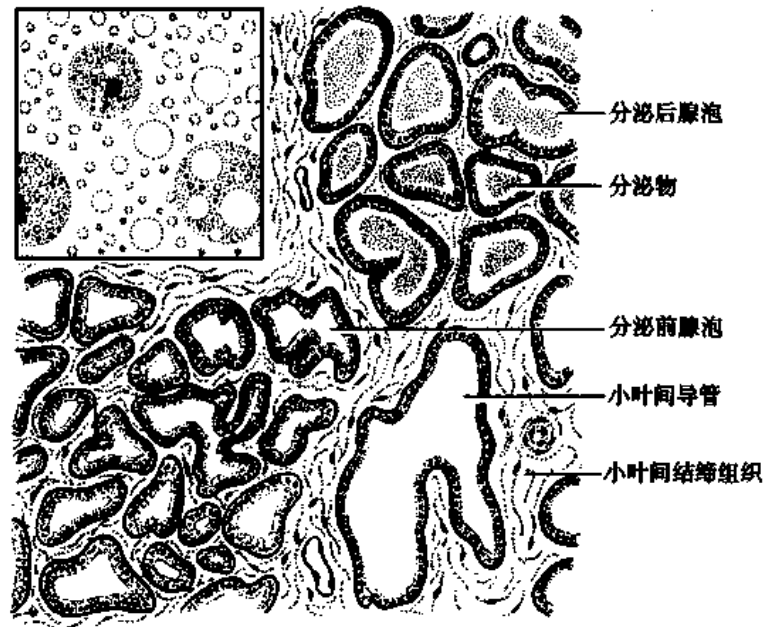


图 19-18 授乳期乳腺(左上角为初乳涂片)

(孙桂媛)

第二十章 胚胎学绪论

一、胚胎学的研究内容和意义

胚胎学(embryology)是研究生物个体发生及其机制的科学,其研究内容包括生殖细胞发生、受精、胚胎发育、胚胎与母体的关系、先天性畸形等。人体胚胎学(human embryology)则是研究人体的胚胎发生及其机制。

人胚胎在母体子宫中发育 38 周(约 266 天),可分为三个时期:①从受精卵形成到第 2 周末二胚层胚盘出现为胚前期(preembryonic period);②从第 3 周至第 8 周末为胚期(embryonic period)。在此二期內,受精卵由单个细胞经过迅速而复杂的增殖分化,发育为各器官、系统及外形都初具雏形的胎儿(fetus)。此时只有 3 厘米长、2.27 克重,堪称“袖珍人”;③从第 9 周至出生为胎期(fetal period)。此期內胎儿逐渐长大,各器官、系统继续发育,多数器官出现不同程度的功能活动。胚前期和胚期以质变为主,胎期以量变为主。因此,前二期是研究和学习的重点。此外,从第 26 周至出生后 4 周,被称为围生期(perinatal stage);在临床,此时期的母体、胎儿及新生儿的保健医学称为围生医学。

机体出生后,许多器官的结构和功能还远未发育完善,还要经历相当长时期的继续发育和生长方能成熟,然后维持一段时期,继而衰老死亡。出生后的这一过程可分为婴儿期、儿童期、少年期、青年期、成年期和老年期。研究出生前和出生后生命全过程的科学则称为人体发育学(development of human)。

胚胎学包括以下几个主要分支学科。

①描述胚胎学(descriptive embryology):主要应用组织学和解剖学的方法(如光镜、电镜技术)观察描述胚胎发育的形态演变过程,包括外形的演变、从原始器官到永久性器官的演变、系统的形成、细胞的增殖、迁移和凋亡等,是胚胎学的基础内容。

②比较胚胎学(comparative embryology):以比较不同种系动物(包括人类)的胚胎发育为研究内容,为探讨生物进化过程及其内在联系提供依据,并有助于更深刻地理解人胚的发育。

③实验胚胎学(experimental embryology):用实验方法对胚胎或体外培养的胚胎组织给予化学或物理因素刺激,或施加显微手术,观察其对胚胎发育的影响,旨在研究胚胎发育的内在规律和机制。

④化学胚胎学(chemical embryology):应用化学与生物化学技术揭示胚胎生长发育过程中诸多化学物质的定性、定量、定位及代谢过程。

⑤分子胚胎学(molecular embryology):用分子生物学的理论和方法探索胚胎发生过程中基因表达和基因调控的规律,研究基因表达产物、即各种蛋白质在胚胎发育中的作用,以阐明胚胎发育的分子过程和机制。这是当前与今后胚胎学理论研究的前沿领域。

⑥畸形学(teratology):在胚胎发育过程中,由于遗传因素或环境有害因素的影响,可导致胚胎异常发育,从而引起先天性畸形。畸形学旨在研究各种先天性畸形发生的原因、机制和预防措施。

⑦生殖工程学(reproductive engineering):这是胚胎学中新兴的研究领域,通过人工介入早期生殖过程,以获得人们期望的新生个体。主要技术有体外受精、早期胚胎培养、胚胎移植、卵质内单精子注射、配子和胚胎冻存等。试管婴儿和克隆动物是该领域中最著名的成就。

本教科书中的胚胎学部分,以人体发生的描述胚胎学为主要内容,并适当介绍了畸形学、生殖工程学以及其他分支学科的研究成果。

显然,胚胎学兼具重要的理论意义和实用价值,是一门内容丰富多彩的学科,或者用著名的加拿大胚胎学家 Moore 的话说,是一门充满魅力的学科。其理论意义体现在,能帮助人们用科学唯物主义的观点认识和理解生命个体的发生和发育。对于医学生来说,只有在学习了胚胎学之后,才算真正完整地了解人,了解作为个体的人是如何来到世间的,其外形、体内各系统、器官、细胞是如何发生演化的;才能更深刻地理解解剖学、组织学、病理学、遗传学等学科中的某些内容,如组织学中干细胞的概念,病理学中按细胞的胚层来源对恶性肿瘤进行的分类。其实用价值主要体现于临床应用方面。产科医生只有熟悉了有关胚胎发育过程以及胚胎和母体的关系,才能对孕妇进行正确的孕期保健指导、对异常妊娠作出正确的诊断和治疗;先天性畸形的预防、检测和治疗都需要畸形学的知识;生殖工程学更是为不育症患者带来福音。

胚胎从一个细胞(受精卵)发育为 $(5\sim 7)\times 10^{12}$ 个细胞构成的足月胎儿的过程中,每一部分都在发生复杂的变化。这是胚胎学的研究对象不同于组织学的显著特点。因此,学习者既要了解某一时期胚胎的立体形态(三维结构),也要掌握在不同时期这些结构演变的来龙去脉,即胚胎的时间与空间的结构变化。这不仅对于学好胚胎学十分必要,而且对于训练和培养动态的空间思维方法也很有裨益。

二、胚胎学发展简史和现代胚胎学

古希腊学者亚里士多德(Aristotle, 公元前 384~322)最早对胚胎发育进行过观察,他推测人胚胎来源于月经血与精液的混合,并对鸡胚的发育做过一些较为正确的描述。1651年,英国学者哈维(harvey, 1578~1658)发表《论动物的生殖》,记述了多种鸟类与哺乳动物胚胎的生长发育,提出“一切生命皆来自卵”的假设。显微镜问世后,荷兰学者 Leeuwenhoek(1632~1723)与 Graaf(1641~1673)分别发现精子与卵泡,意大利学者 Malpighi(1628~1694)观察到鸡胚的体节、神经管和卵黄血管。他们提出了“预成论”学说,认为在精子或卵内存在一微小个体,由此逐渐发育长大为胎儿。

18世纪中叶,德国学者 Wolff(1733~1794)指出,早期胚胎中没有预先存在的微小个体,胚胎的四肢和器官是经历了从无到有、由简单到复杂的渐变过程而形成的,因而提出了“渐成论”。1828年,爱沙尼亚学者 Baer(1792~1876)发表《论动物的进化》一书,报告了多种哺乳动物及人卵的发现;他观察到人和各种脊椎动物的早期胚胎极为相似,随着发育的进行才逐渐出现纲、目、科、属、种的特征(此规律被称为 Baer 定律)。他认为,对不同

动物胚胎的比较比成体的比较能更清晰地证明动物间的亲缘关系。Baer 的研究成果彻底否定了“预成论”，并创立了比较胚胎学。1855 年，德国学者 Remark(1815~1865)根据 Wolff 与 Baer 的报告及自己的观察，提出胚胎发育的三胚层学说。1859 年，英国学者达尔文(Darwin, 1809~1882)在《物种起源》中对 Baer 定律给予强有力的支持，指出不同动物胚胎早期的相似表明物种起源的共同性，后期的相异则是由于各种动物所处外界环境的不同所引起。至 19 世纪 60 年代，德国学者 Müller(1821~1897) 与 Haeckel(1834~1919)进一步提出“个体发生是种系发生的重演”的学说，简称“重演律”。这一学说基本上是正确的，但由于胚胎发育时间短暂，不可能重演全部祖先的进化过程，如哺乳动物胚胎中可见到类似鱼的鳃裂，但并不发展为鳃。

自 19 世纪末，人们开始探讨胚胎发育的机制。德国学者 Spemann(1869~1941)应用显微操作技术对两栖动物胚胎进行了分离、切割、移植、重组等实验。如移植的视杯可导致体表外胚层形成晶状体；移植原口背唇至另一胚胎的腹侧，便产生了第二个胚胎等。根据这些结果，Spemann 提出了诱导学说，认为胚胎的某些组织(诱导者)能对邻近的组织(反应者)的分化方向起诱导作用。在这些实验与理论的基础上，实验胚胎学逐渐发展起来，他也因此于 1935 年荣膺诺贝尔生理学与医学奖。其他著名学说还有细胞分化决定、胚区定位、胚胎场与梯度等。与此同时，一些学者应用化学和生物化学技术，研究胚胎发育过程中细胞与组织内的化学物质变化、能量消长、新陈代谢特点，以及这些化学因素与胚胎形态演变的关系。英国学者 Needham(又名李约瑟, 1900~1995)总结了这方面的研究成果，于 1931 年发表《化学胚胎学》一书。

现代胚胎学是从 20 世纪 50 年代开始发展起来的，以分子胚胎学和生殖工程学作为其理论和技术进步的两大标志。50 年代，随着分子生物学的兴起，人们开始用分子生物学的理论和方法研究胚胎发育过程，于是产生了分子胚胎学。研究表明，在胚胎发育过程中，最重要的不是个别基因的表达，而是这些表达在时间、空间上的联系与配合，即发育的遗传程序；而遗传程序是由调节基因控制的。迄今，这方面的研究主要应用生命周期短、并易于操作的果蝇进行。已发现的重要调节基因群有：母体基因，其表达产物在卵细胞质内有特定的分布模式，可选择性地激活受精卵的基因，从而决定胚胎的体轴；分节基因，负责奠定体轴分节发育的格局；同源异型基因，进一步决定各体节的演化方向和形态特征，如头、胸、腹。这些基因群对果蝇胚胎发育构成了多层次的调控网络。和同源异型基因类似的基因已在包括人在内的多种脊椎动物胚胎发现，统称为同源框基因(homeobox gene)。分子胚胎学与实验胚胎学、细胞生物学、分子遗传学等学科互相渗透，形成了一个交叉学科，即发育生物学(developmental biology)。1995 年，胚胎学又一次赢得荣耀，Nüsslein-Volhard 等三人因对果蝇发育基因的研究而被授予诺贝尔奖。

生殖工程学是把某些实验胚胎学技术向应用方面发展而形成的新的胚胎学分支学科。例如，把体外受精、胚胎移植等技术用于治疗女性不孕症，便于 1978 年在英国诞生了第一例“试管婴儿”；把研究两栖类动物体细胞核的再分化能力所用的核移植技术用于哺乳动物，克隆羊“多莉”便于 1997 年轰动世界。

我国的胚胎学研究始于 20 世纪 20 年代。朱洗(1899~1962)、童第周(1902~1979)、张汇泉(1899~1986)等对这一领域的科研和教学均卓有贡献。朱洗对受精的研究，童第

周对卵质与核的关系、胚胎轴性、胚层相互作用的研究,张汇泉对畸形学的研究,都开创和推动了我国胚胎学的发展。在80年代,我国胚胎学界和医务人员监测了124万围产儿,查明了我国出生缺陷(包括先天性畸形)的种类、发生率和地理分布;还收集了近万例从3周龄至足月的胚胎标本,进行了详细的研究,总结出版了《中国人胚胎发育时序与畸形预防》,这是我国第一部描述中国人胚胎生长、发育、形态变化的专著。

三、胚胎学的研究方法

胚胎学的研究方法很多,有的操作程序十分复杂,有的所用仪器极其精密,其原理涉及物理、化学、生物化学、免疫学、分子生物学等多学科的知识,在此不可能详细叙述。有些研究方法已在“组织学绪论”一章中作了比较深入的介绍,故在此仅对胚胎学常用的研究方法作一常识性的分类简介。

1. 形态学方法:观察胚胎在子宫内发育生长过程中外部形态和活动状态的演变,可用显微摄影术拍成电影后观察。研究胚胎内部结构的演变,可用动物胚胎或流产的人胚胎进行解剖,肉眼观察,或制备成切片标本,用光镜和电镜观察组织学结构(包括超微结构)。

2. 组织化学方法:研究胚胎发生过程中某些化学物质如糖类、脂类、核酸、酶等物质在组织和细胞中的分布,可用一般的组织化学技术;研究各种蛋白质的分布,则要用免疫组织化学技术;研究细胞内特定基因的有无或表达状态,需要显示其DNA片段或转录产物mRNA,可用原位杂交技术。

3. 示踪法:用于研究胚胎发育过程中细胞的增殖、迁移等动态变化。常用的示踪物有:①放射性核素标记的胸腺嘧啶,进入胚体后成为合成DNA的原料,然后用放射自显影术显示其存在部位,以揭示细胞的增殖状态。②中性红、尼罗蓝等染料,注入胚体后被某些细胞摄取而将细胞标记。可在较长时间追踪观察其存在部位。③绿荧光蛋白,是水母等腔肠动物的发光蛋白,可在荧光显微镜下看到。将该蛋白的编码基因导入所要研究的细胞,或(和)所要研究的基因融合、形成能够同时表达的融合基因后再导入细胞,这样可以跟踪观察标记细胞的空间位置变化,或某基因表达状态的变化。

4. 分子生物学方法:为了了解在胚胎发育期间有关调节基因的作用,一种途径是去除这种基因后观察发生什么变化,这便是基因剔除术(gene knock out);另一途径是把某基因导入没有该基因的胚胎,看会引发什么变化,这称为转基因技术(transgenic technique)。基因剔除的程序是:首先应用基因打靶技术,使体外培养的胚胎干细胞内的目的基因发生突变,达到抑制或灭活该基因的目的;然后将这种胚胎干细胞注射到胚泡(见第21章),再将胚泡植入假孕的母体子宫,使其发育为该基因缺陷的嵌合体;让这样的动物交配产生该目的基因缺陷的纯合子,即基因剔除动物。通过分析该动物性状的异常,可获知目的基因的功能。在转基因技术中,目的基因被称为转基因(transgene),可用显微注射法、电穿孔法、脂质体转染法等使转基因进入受精卵、精子、或胚胎干细胞;由这些细胞产生、或参与产生的表达了转基因的动物称为转基因动物(transgenic animal)。目前,已有转基因小鼠、转基因大鼠、转基因羊等。

5. 显微操作技术:由于常用实验动物(两栖类、鼠等)的胚胎很小,许多实验胚胎学的操作必须在显微镜下进行(见前述)。在显微镜下向受精卵注入单个精子(用于试管婴儿

技术)、体细胞核(用于克隆动物技术)或外源性基因(用于转基因技术),这些统称显微注射法,需要极其精密的注射仪器。

6. 体外培养技术:细胞培养、组织培养和器官培养均可用于胚胎学研究,但全胚胎培养最具特色。这包括植入前胚胎培养和植入后胚胎培养。植入前胚胎培养使用在体外受精形成的受精卵、或从输卵管中取出的2~8卵裂球胚卵,目前已能将其培养至胚泡期胚胎。将体外受精形成的人受精卵培养至8~16卵裂球胚卵、再植入子宫的技术,为试管婴儿的成功奠定了基础。植入后胚胎培养是培养处于器官形成期的胚胎,常用于研究致畸因子及其致畸机制,可比体内实验较为迅速地获得较为准确的结果。此外,将不同的胚胎组织放在一起联合培养,是研究胚胎发育期间各组织相互作用(如诱导作用)的常用手段。

(邹仲之)

第二十一章 人胚发生和早期发育

一、生殖细胞和受精

人体的胚胎发生和发育过程始自两性生殖细胞的结合,止于胎儿出生,历时 38 周。前 2 周为胚前期,3~8 周称胚期(embryonic period),后 30 周称胎儿期(fetal period)。两性生殖细胞的发生和成熟是胚胎发生的前提,两性生殖细胞的结合即受精是新个体的开端。

(一) 精子的发生、成熟和获能

1. 精子的发生 精子(spermatozoon)是在睾丸生精小管中发生的,从精原细胞开始,经过细胞增殖、减数分裂和形态变化,历时 64 天左右,最终形成了蝌蚪形的精子,其染色体的数目也减少了一半,由二倍体细胞变成了单倍体细胞,这就是精子发生过程(spermatogenesis)(图 21-1)。精子发生过程中的形态学变化、遗传学变化和激素调节等已在男性生殖系统一章中讲述,在此不再赘述。

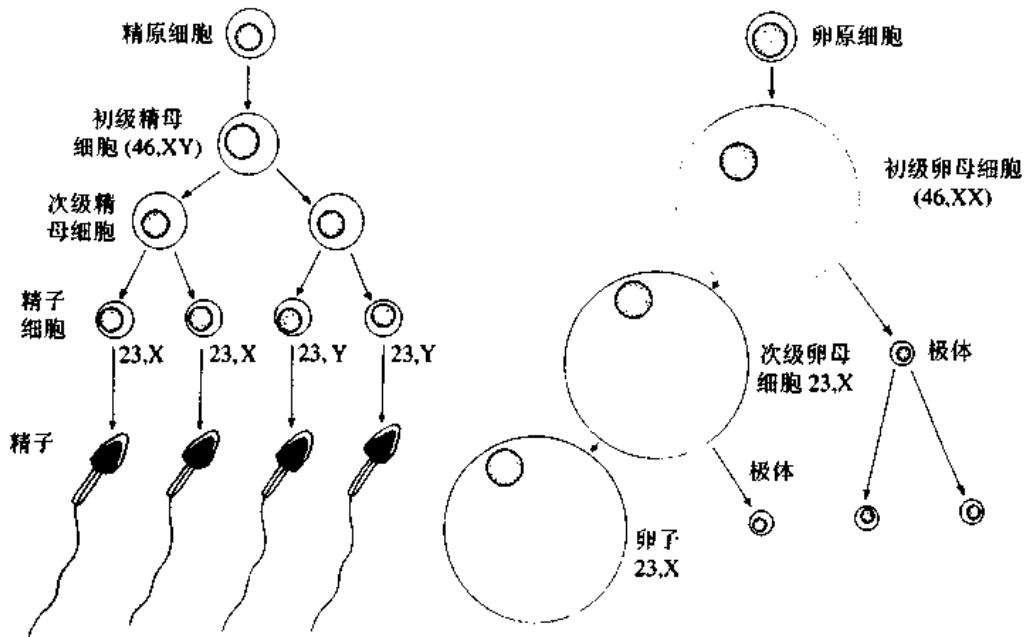


图 21-1 精子与卵子发生示意图

2. 精子的成熟和获能 由生精小管发生并释放入管腔的精子,虽然在形态结构上已经成熟,但尚无定向运动和使卵子受精的能力。当精子从生精小管、经直细精管、睾丸网及输出小管转运至附睾管时,在附睾管上皮细胞分泌的肉毒碱、甘油磷酸胆碱、唾液酸等物质及雄性激素的作用下,经过 8~10 天的成熟发育,精子的代谢、质膜特性、能量储备等发生了很大变化,使精子具备了定向运动和使卵子受精的潜力。但是,在附睾完成了成熟发育的精子仍不能释放顶体酶,因而不能穿越卵细胞周围的放射冠和透明带。精子通过

女性生殖管道时,在管道上皮、主要是输卵管上皮分泌的某些化学物质的作用下,精子获得了释放顶体酶和穿越放射冠、透明带的能力,从而获得了使卵子受精的能力,这就是精子获能(capacitation of spermatozoon)。

(二) 卵子的发生和排卵

卵子发生于卵巢中的卵泡,成熟于受精过程。卵子的发生过程也要经历两次成熟分裂,但不发生精子那样的形态变化,且两次成熟分裂时的胞质分配不均等,故分裂所产生的4个子细胞只有一个是大而圆的卵子,其余3个均为小而圆的极体细胞(图21-1)。胎儿出生前,其卵巢中的卵原细胞全部变成了初级卵母细胞,并开始了第一次成熟分裂且停止在分裂前期。所以,新生儿的卵巢中只有70万~200万个静息在第一次成熟分裂前期的初级卵母细胞。进入青春期后,在垂体促性腺激素的作用下,随着月经周期的周而复始,初级卵母细胞分期分批地发育,于排卵前完成第一次成熟分裂生成次级卵母细胞,随即开始了第二次成熟分裂并停止在分裂中期。

成熟卵泡破裂,卵细胞及其周围的透明带、放射冠由卵巢排入腹腔的过程称为排卵(ovulation)(图21-4)。排出的卵细胞是处于第二次成熟分裂中期的次级卵母细胞,与精子相遇并受到精子穿入的激发后才完成第二次成熟分裂而变为成熟的卵子。如果未能与精子相遇,12~24小时内退化并随月经排出体外。

(三) 受精

精子与卵子结合成为受精卵的过程称为受精(fertilization),发生于输卵管的壶腹部。

1. 受精过程 正常成年男性一次可射出3~5亿个精子,但是由阴道穿过子宫颈、子宫腔和输卵管而到达输卵管壶腹部的精子只有300~500个。当精子穿越卵细胞周围的放射冠及透明带时,其顶体发生一系列变化并释放顶体酶,这一过程被称为顶体反应(acrosome reaction)(图21-2)。在顶体酶的作用下,精子穿过放射冠中解离的卵泡细胞之间而接触透明带,并与透明带上精子受体糖蛋白分子ZP3相作用,使精子释放顶体酶,穿过透明带进入卵周隙(perivitelline space),并以头部外侧与卵细胞膜相贴。两膜相互融合,精子核及胞质进入卵细胞的胞质,精子的细胞膜则与卵膜融为一体。此时,卵膜下方外层胞质中的大量皮质颗粒(cortical granule)释放其内容物进入卵周隙,引起了透明带中ZP3糖蛋白分子的变化,使透明带失去了接受精子穿越的功能,这一过程称透明带反应(zona reaction)。这一反应防止了多精入卵和多精受精(polyspermy)的发生,保证了人类单精受精(monospermy)的生物学特性。在精子穿入的激发下,卵细胞恢复并很快完成了第二次成熟分裂,生成了成熟的卵子,第二极体则进入卵周隙。进入卵质中的精子核膨大,形成雄原核(male pronucleus),并进行染色体复制。卵子的核也膨大,形成了较小的雌原核(female pronucleus),也进行染色体复制。两性原核向细胞中部靠拢并相互融合,核膜消失,染色体混合,形成了二倍体的受精卵(图21-2)。至此受精过程完成。

2. 受精的条件 发育正常并已获能的精子与发育正常的卵细胞在限定的时间相遇是受精的基本条件。排卵后12~24小时,卵细胞便失去受精能力;精子进入女性生殖管道后24小时内未与卵细胞相遇,也会丧失受精能力。精液中精子的浓度越低,受精的机遇也越小;如果每毫升精液所含精子少于500万个,受精的可能几乎为零。精子和卵细胞的质量与受精密切相关;如果小头、双头、双尾等畸形精子的数量超过20%,或者精子的

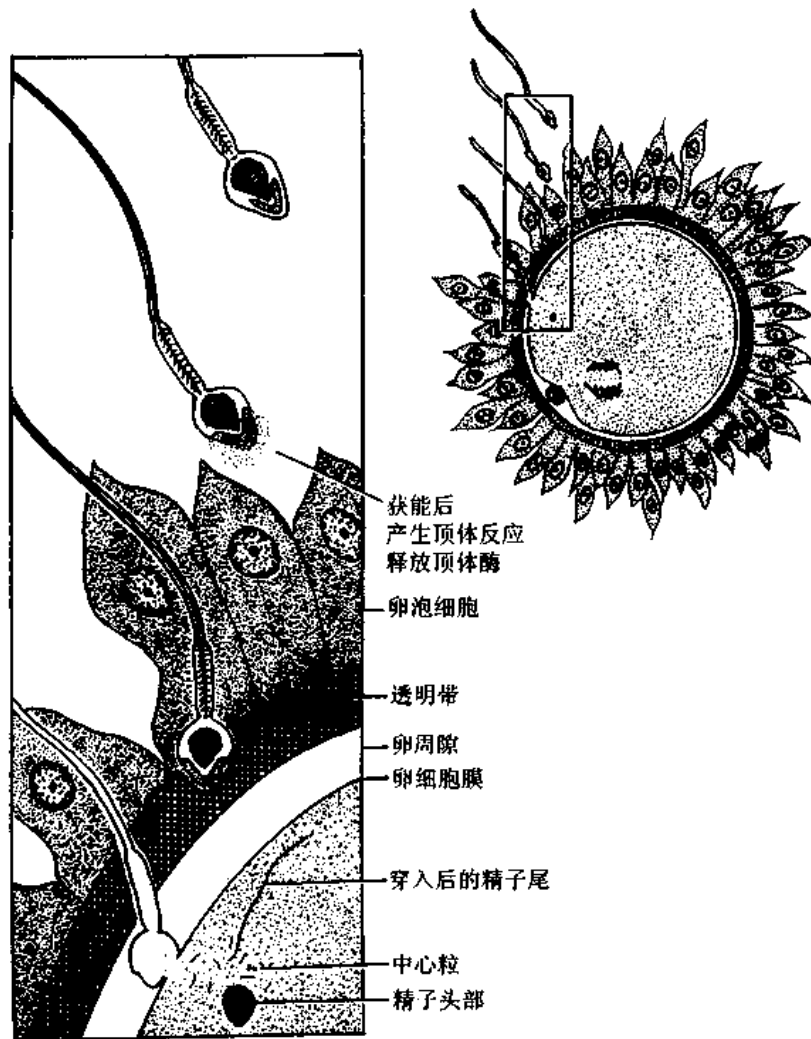


图 21-2 精子顶体反应与受精示意图

活动力太弱,或者卵子发育不正常,受精成功的机遇会很小,并且容易出现胚胎畸形。如果女性或男性生殖管道不通畅,尽管精子数量和质量俱佳,受精也不可能实现,避孕套、子宫帽、输精管结扎、输卵管粘堵等就是根据这一原理而设计的避孕或绝育方法。雌、孕激素是维持和调节生殖细胞发生、发育及其在生殖管道中正常运转的重要条件,如果这两种激素的水平太低,也会影响受精过程。

3. 受精的意义 受精是两性生殖细胞相互融合和相互激活的过程,是新生命的开端。受精前的卵细胞所含的核糖体及 mRNA 大都处于不活动的储备状态,细胞的代谢率也很低。受精过程激活了储备状态的核糖体和 mRNA,两性原核中的部分基因也被激活,细胞的代谢率升高,受精卵开始活跃的分裂。

受精过程是双亲的遗传基因随机组合的过程,并使受精卵恢复二倍体核型,因而由受精卵发育来的新个体既保持了双亲的遗传特征,又有着比双亲更丰富多样的遗传特征和更强的生命力。

受精决定新个体的遗传性别。如果核型为 23,X 的精子与卵子(核型均为 23,X)受

精,受精卵的核型即为 46,XX,由此发育成的新个体的遗传性别就是女性;如果核型为 23,Y 的精子与卵子结合,受精卵的核型便为 46,XY,新个体的遗传性别就是男性。

二、胚泡形成和植入

(一) 卵裂和胚泡形成

受精卵形成后便开始了细胞分裂,其分裂程序和遗传物质的变化与通常的有丝分裂相同,但又有一些特点:伴随细胞分裂而出现细胞分化,分裂间期无细胞生长过程,细胞被透明带包绕,因而随分裂次数和细胞数目的增加细胞体积越来越小。因此,这样的细胞分裂特称为卵裂(cleavage)。卵裂后的子细胞称卵裂球(blastomere)。受精第三天,卵裂球的数目达 12~16 个,外观像桑椹果,故称桑椹胚(morula),此时已由输卵管运行到了子宫腔(图 21-3,21-4)。

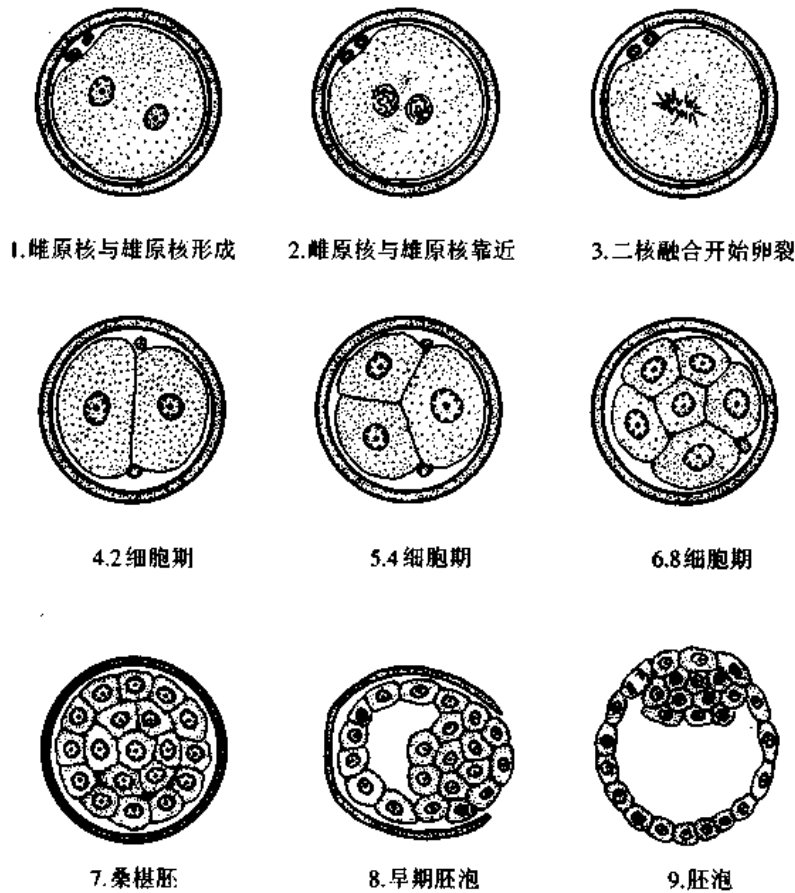


图 21-3 卵裂和胚泡形成示意图

桑椹胚的细胞继续分裂增殖。当卵裂球的数目增至 100 个左右时,细胞间出现若干小的间隙。小的间隙逐渐融合成一个大腔,腔内充满液体,整个胚就像被透明带包绕着一个囊泡,故称为胚泡(blastocyst)。胚泡中间的腔称胚泡腔(blastocoele),胚泡的壁由单层细胞构成,可吸收营养,故名滋养层(trophoblast)。在胚泡腔的一端有一团大而不规则形的细胞,称内细胞群(inner cell mass),未来发育为胚体和部分胎膜。覆盖在内细胞群表面的滋养层称胚端滋养层(polar trophoblast)。

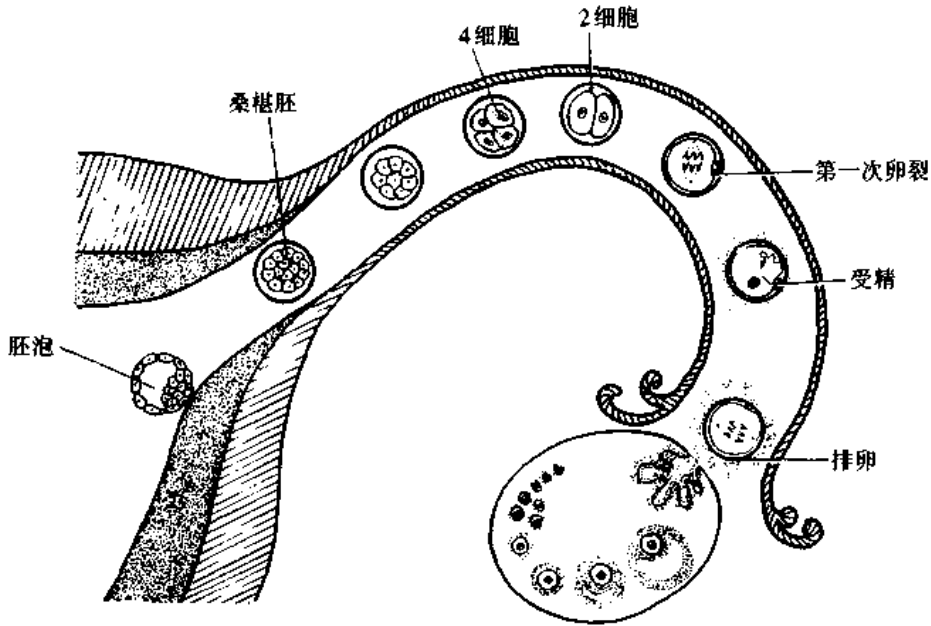


图 21-4 排卵、受精与卵裂过程

(二) 植入

胚泡侵入子宫内膜的过程称植入(implantation),又称着床(imbed),始于受精后第 5 天末或第 6 天初,完成于第 11 天左右,常见的植入部位是子宫前壁或后壁的中上部。

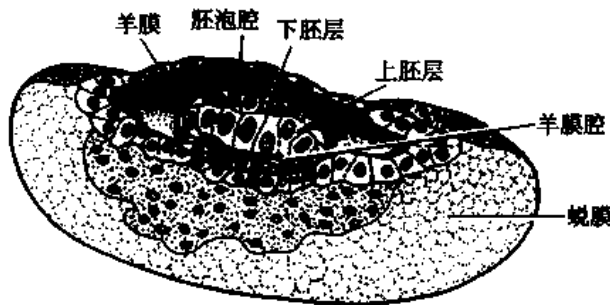


图 21-5 7.5 天人胚泡正在植入

植入是一个极其复杂的生理过程。包绕胚泡的透明带于受精后第 5 天溶解消失,胚端滋养层最先粘附于子宫内膜表面,并分泌溶组织酶分解消化与其粘附的子宫内膜的功能层。在植入过程中,胚端滋养层的细胞迅速增生并分化为两层细胞。外层细胞较厚,细胞之间的界限消失,细胞质融合在一起,故称合体滋养层(syncytiotrophoblast);内层

细胞的细胞膜完整,细胞界限清楚,呈立方形,称细胞滋养层(cytotrophoblast)。细胞滋养层的细胞分裂增殖旺盛并不断进入合体滋养层,致使合体滋养层逐渐增厚。当胚泡全部进入子宫内膜后,表面上皮处的缺口由一团非细胞物质填充,称凝栓(coagulation plug)。植入完成后,胚泡周围的滋养层全部分化为内外两层并迅速增厚,在合体滋养层中出现一些小的腔隙,腔隙内充满母体血液称滋养层陷窝(trophoblastic lacuna)(图 21-5,21-6)。

植入时子宫内膜处于分泌期。植入后的子宫内膜进一步增厚,血液供应更加丰富,腺体分泌更加旺盛,基质细胞肥大,胞质内富含糖原颗粒和脂滴。子宫内膜的这一系列变化称蜕膜反应(decidual response),此时的子宫内膜改称蜕膜(decidua),蜕膜中胞体大且富含糖原和脂滴的基质细胞改称蜕膜细胞(decidual cell)。根据蜕膜与胚泡的位置关系,通常将蜕膜分为三个部分:位居胚泡深面的部分称底蜕膜(decidua basalis),覆盖在胚泡浅层的

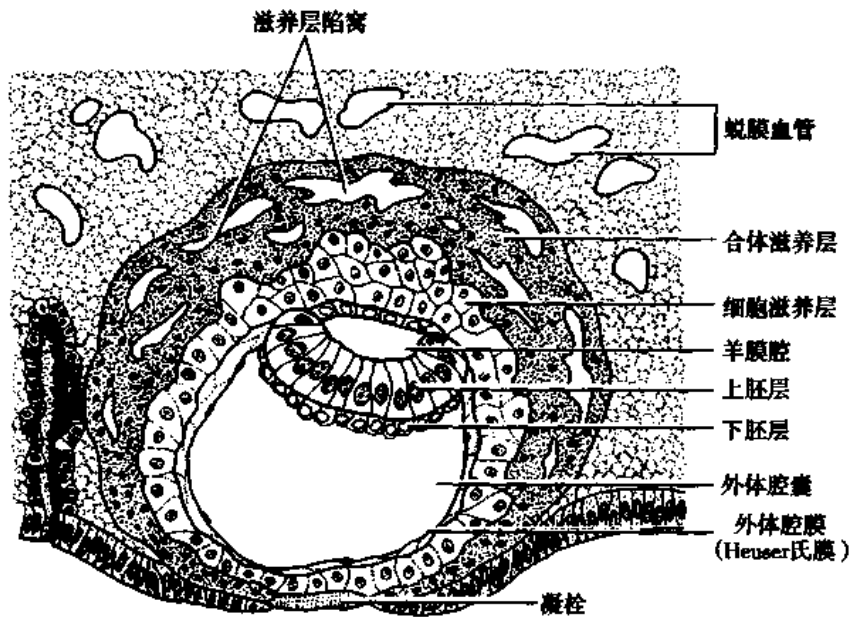


图 21-6 9 天人胚泡植入即将完成

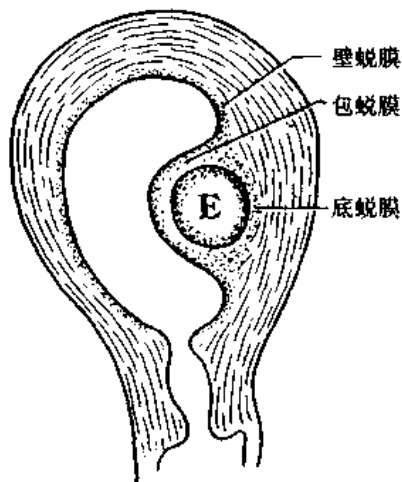


图 21-7 胚胎与子宫脱膜的关系
E 胚胎

部分称包蜕膜 (decidua capsularis), 其余部位的蜕膜称壁蜕膜 (decidua parietalis)。底蜕膜未来参与胎盘的形
成, 包蜕膜和壁蜕膜则逐渐退化变薄 (图 21-7)。

植入是遗传构成截然不同的胚泡和子宫内膜相互识别、相互粘附、相互容纳的过程, 受着多种因素的调控和影响, 植入过程的复杂机制至今仍未完全阐明。但已经肯定, 植入过程受着雌激素和孕激素的精细调节, 如果这种激素调节紊乱, 植入就不能完成。胚泡与子宫内膜的同步发育、宫腔的正常内环境等都是正常植入所必须的条件。

宫外孕 (ectopic pregnancy) 是指胚泡植入在子宫以外的部位, 常见于输卵管, 称输卵管妊娠, 也可见于子宫阔韧带、肠系膜、卵巢表面等处。宫外孕的胚胎大都

早期死亡并被吸收, 少数胚胎发育到较大后破裂, 引起大出血。如果胚泡在子宫颈内口附近植入并在此形成胎盘, 称前置胎盘 (placenta previa), 分娩时胎盘可堵塞产道而导致难产, 或胎盘早期剥离而引起大出血。

三、三胚层的发生和分化

(一) 二胚层胚盘及相关结构的发生

在胚泡尚未进入子宫内膜之前, 大约在受精后的第 7 天, 内细胞群就已分化为两层细胞, 上方的一层柱状细胞称上胚层 (epiblast), 又称初级外胚层 (primary ectoderm); 下方的一层立方细胞称下胚层 (hypoblast), 又称初级内胚层 (primary endoderm) (图 21-6), 上、下

两个胚层之间有基膜相隔。由上、下两个胚层构成的椭圆形细胞盘称谓二胚层胚盘(bilaminar germ disc)。有证据表明,上胚层来自内细胞群中央的非极性细胞,下胚层来自内细胞群外围的极性细胞。

受精后第8天,随着上胚层和下胚层的发生,在上胚层细胞之间出现了一个充满液体的小腔。由于小腔的扩大,一层上胚层细胞被推向胚端的细胞滋养层,形成了贴在细胞滋养层内面的膜,这就是最早的羊膜(amniotic membrane),形成羊膜的细胞称成羊膜细胞(amnioblast),由羊膜和上胚层围成的腔称羊膜腔(amniotic cavity),腔内的液体称羊水(amniotic fluid),由羊膜环绕羊膜腔形成的囊称谓羊膜囊(amnion)(图21-6)。

受精后第9天,下胚层周缘的细胞增生并逐渐覆盖了细胞滋养层的内表面,形成一层扁平细胞,有人称这层扁平细胞谓胚外内胚层(extraembryonic endoderm)。由胚外内胚层细胞形成的这层膜状结构铺衬在原胚泡腔的内表面,故称外体腔膜(exocoelomic membrane),又称Heuser氏膜(图21-6)。当外体腔膜完全包绕了原胚泡腔时,便形成了一个位于下胚层下方的囊,称初级卵黄囊(primary yolk sac)。受精后第10~11天,在外体腔膜与细胞滋养层之间出现了疏松的网状组织,称胚外中胚层(extraembryonic mesoderm)(图21-8)。受精后第12~13天,先是在胚外中胚层内出现一些小的腔隙,后逐渐融合为一个大的腔隙,称胚外体腔(extraembryonic cavity),又称绒毛膜腔(chorionic cavity)。随着胚外体腔的出现,胚外中胚层被分隔为内、外两层,外层铺衬在细胞滋养层的内表面和羊膜囊的外表面,称胚外中胚层的壁层;内层覆盖在初级卵黄囊的外表面,称胚外中胚层的脏层。与此同时,下胚层周缘的细胞增生并沿着胚外中胚层的脏层向腹侧迁移,然后在腹侧遇合而形成一个小囊,称次级卵黄囊(secondary yolk sac),即卵黄囊(yolk sac)。随着次级卵黄囊的形成,初级卵黄囊被排挤到了

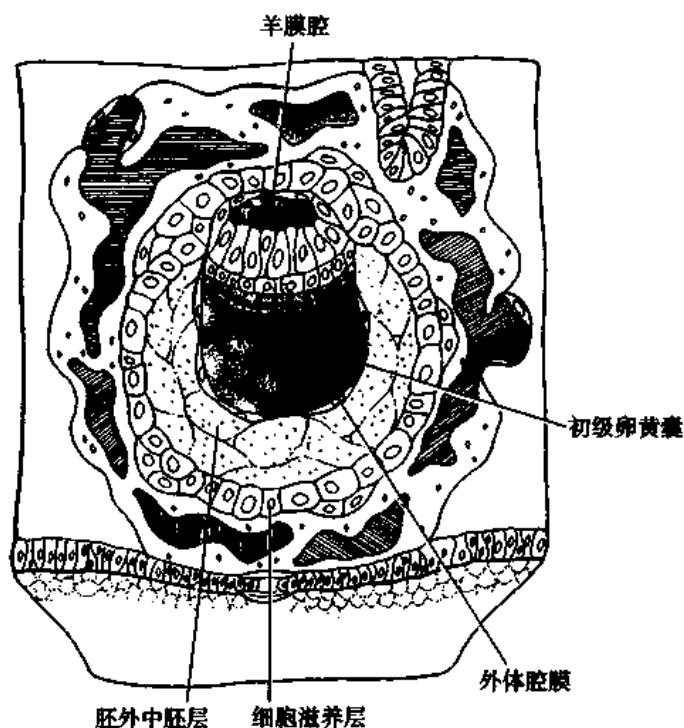


图21-8 二胚层胚盘及相关结构的发生

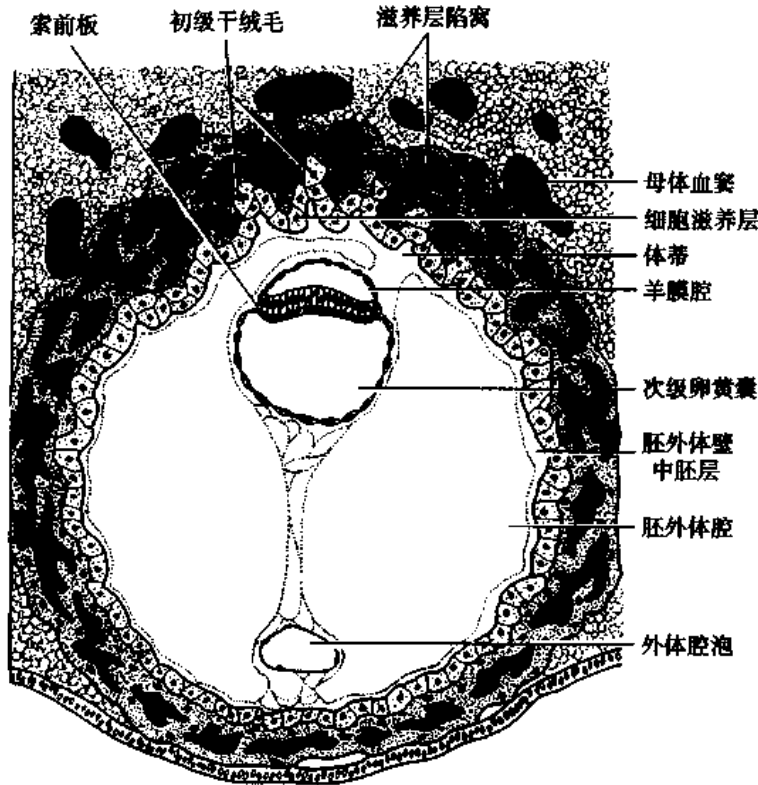


图 21-9 次级卵黄囊、胚外体腔和体蒂的形成

胚外体腔的另一端,并萎缩退变成了多个被胚外中胚层包绕着的小囊泡,称外体腔泡(图 21-9)。受精后第 14 天左右,随着胚外体腔的扩大,二胚层胚盘及其背侧的羊膜囊和腹侧的卵黄囊由一束胚外中胚层组织悬吊在胚外体腔中,这束胚外中胚层组织称连接蒂(connecting stalk),又称体蒂(body stalk)(图 21-9)。此时初级卵黄囊残迹也完全脱离了次级卵黄囊,成为位于胚外中胚层壁层中的一些孤立囊泡。

关于胚外中胚层的来源和胚外体腔形成的机制问题至今尚未达成共识。有的学者认为胚外中胚层来自细胞滋养层,有的学者认为来自上胚层。

(二) 三胚层胚盘及相关结构的形成

胚胎发育至第三周初,二胚层胚盘尾端中线处的上胚层细胞增生,形成一条纵行的细胞索,称原条(primitive streak)。原条的前端膨大成结节状,称原结(primitive node)。原结的背面凹陷,称原凹(primitive pit)。在原条背面中线也出现一纵行浅沟,称原沟(primitive groove)。上胚层细胞增殖并通过原条在上、下胚层之间向周边迁移。从上胚层迁出的部分细胞进入下胚层并逐渐全部置换了下胚层细胞,形成一层新的细胞,称内胚层(endoderm);从上胚层迁出的另一部分细胞则形成上、下两胚层之间的第三层细胞,称胚内中胚层(intraembryonic mesoderm),即中胚层(mesoderm)。在内胚层和中胚层出现之后,上胚层便改称外胚层(ectoderm)。至此,胚盘由内、外、中三个胚层构成,呈椭圆形,头端大尾端小,称三胚层胚盘(trilaminar germ disc)(图 21-10)。由上述可见,三胚层胚盘中的内胚层、中胚层和外胚层都来自上胚层。原条的出现使胚盘有了明显的头端和尾端、左侧和右侧之别。通过原凹向二胚层胚盘头端迁移的上胚层细胞形成头突(head process),

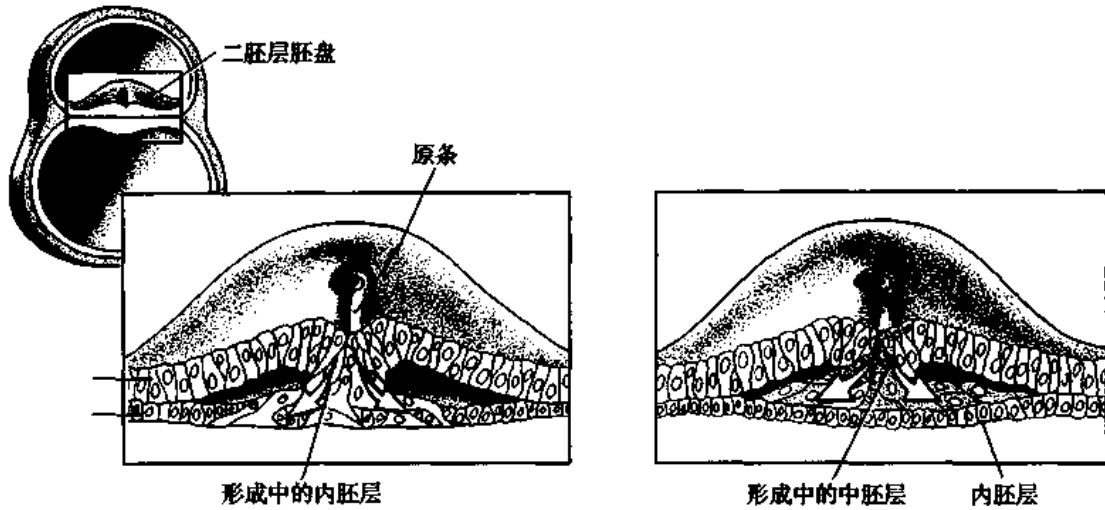


图 21-10 三胚层胚盘的形成

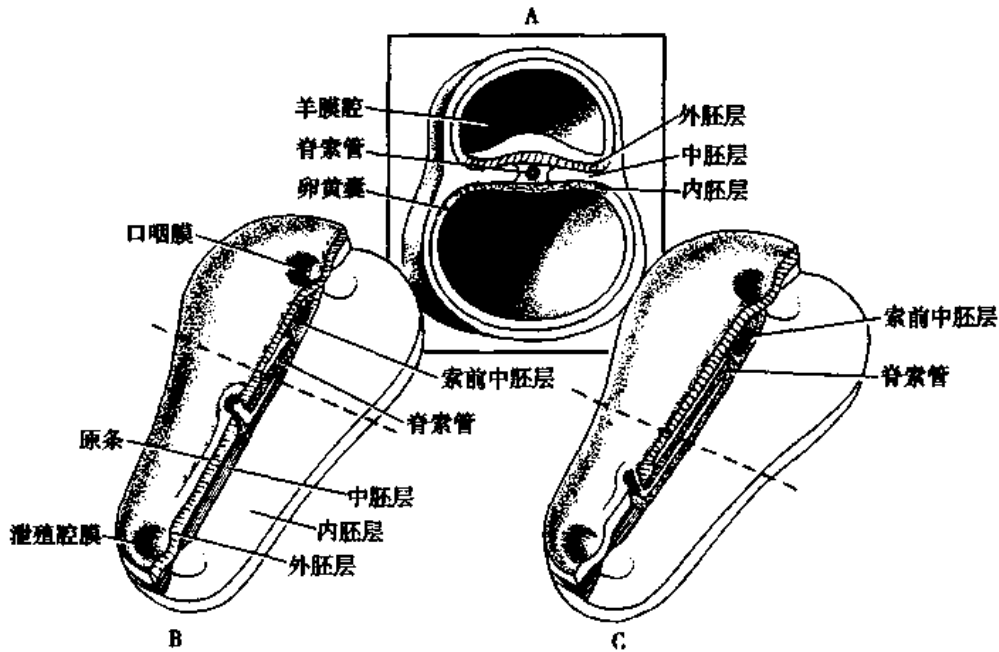


图 21-11 16~17 天胚盘, 示脊索管、口咽膜、泄殖腔膜的发生
A 图是 B 图和 C 图点线平面上的横断面 B 图(16 天胚)和 C 图(17 天胚)
为三胚层胚盘的背面观, 其右侧半的外胚层和中胚层已去除

以后衍化为脊索管(notochordal tube), 随着细胞的不断增殖和原条的逐渐退缩, 脊索管逐渐加长。至受精后第 20 天左右, 此管的腹侧壁与其下方的内胚层融合并溶解吸收, 于是在未来神经管与未来肠管之间形成了一条联接管, 称神经-肠管(neurenteric canal), 至 22~24 天时, 由神经-肠管的底壁演变成脊索(notochord)。脊索是脊索动物的重要支持结构, 在脊椎动物和人虽然退化成了椎间盘中的髓核, 但其出现, 在神经管和椎体的发生中却发挥着重要的诱导作用。头突的头侧为口咽膜, 口咽膜(buccopharyngeal membrane)是内胚层与外胚层直接相贴而成的一个椭圆形薄膜, 内、外两胚层之间无中胚层组织。在

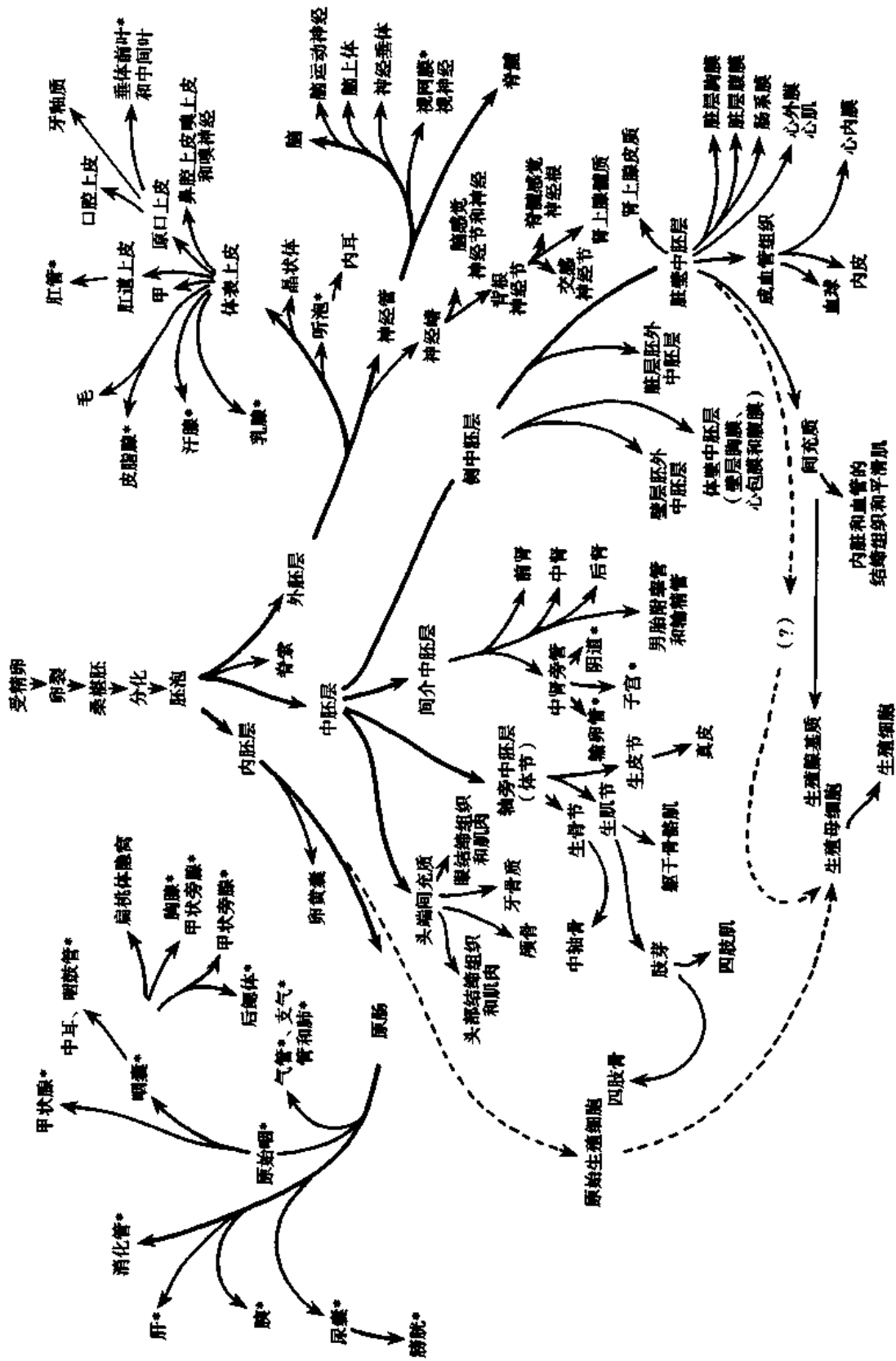


图 21-12 三胚层分化示意图

带 * 号者只形成该器官的上皮, 其他组织由中胚层发生

原条的尾侧也有一个内、外胚层直接相贴而形成的椭圆形薄膜,称泄殖腔膜(cloacal membrane)(图 21-11)。受精后 13 天时,原条的长度几乎相当于胚体一半。随着胚体的发育和脊索的形成及延伸,原条逐渐向尾侧退缩。至受精后 22 天,原条缩短至胚体长度的 1/10~1/5,至 26 天时,原条全部消失。

(三) 三胚层的分化和胚体外形的建立

胚胎发育至第 3 周,内、中、外三个胚层已先后发生。从第 4 周至第 8 周,三个胚层分化并形成各种组织和器官原基(图 21-12)。

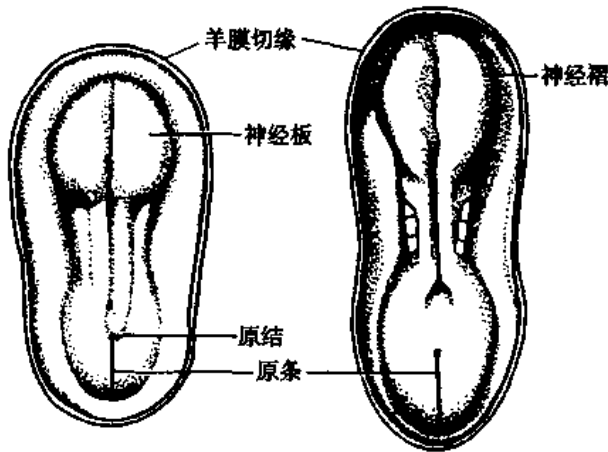


图 21-13 神经板和神经褶的发生

头、尾方向延续,逐渐形成了神经管(neural tube)。第 24 天时,神经管的头端和尾端仍未闭合,前端的孔称前神经孔(anterior neuropore),尾端的孔称后神经孔(posterior neuropore)(图 21-14)。胚胎发育至 25 天左右,前神经孔闭合;27 天左右,后神经孔闭合。神经管是中枢神经系统的原基,分化为脑和脊髓。

在神经沟闭合为神经管时,神经板外侧缘的神经上皮细胞不进入神经管壁,而形成一条位于神经管背侧的细胞索,该细胞索很快分为左右两条,分列于神经管的背外侧,称谓神经嵴(neural crest)(图 21-15)。神经嵴是

周围神经系统的原基,分化为脑神经节、脊神经节、自主神经节和外周神经。另外,神经嵴细胞还远距离迁移,形成肾上腺髓质中的嗜铬细胞、黑素细胞、甲状腺的滤泡旁细胞、颈动脉体的 I 型细胞,还可迁移至头部,参与头面部的部分骨、软骨、肌肉及大动脉根部组织的发生,故这部分神经嵴来源的组织又称谓中外胚层(mesoectoderm)。

1. 外胚层的分化 胚胎发育至 18~19 天,在头突和脊索的诱导下,原结头侧中线两侧的外胚层增厚,形成了一个头端宽大、尾端狭小的细胞板层,称神经板(neural plate)(图 21-13)。构成神经板的细胞为假复层柱状,称神经上皮(neuro-epithelium),又称神经外胚层(neural ectoderm)。神经板的左、右侧缘高起,形成神经褶(neural fold),中央凹陷,形成神经沟(neural groove)。胚胎发育至 22 天左右,神经沟开始闭合,从第 4 体节平面开始,向

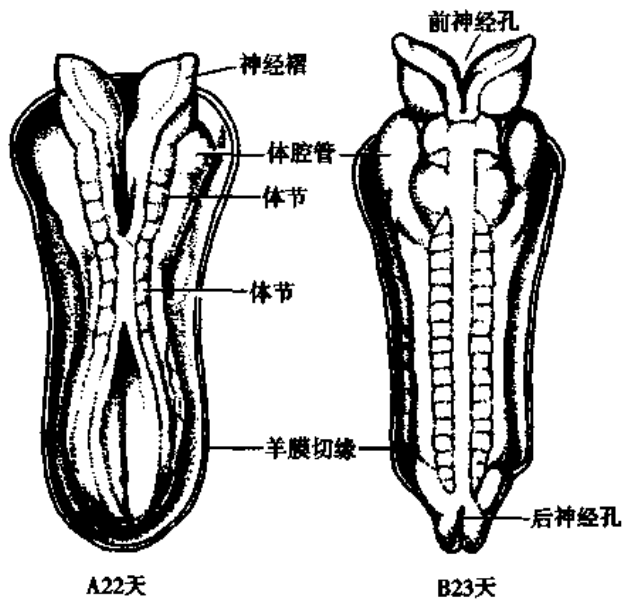


图 21-14 神经管的形成

神经沟闭合后,神经管脱离表面外胚层,并被表面外胚层所覆盖。表面外胚层分化为皮肤的表皮及其衍生物,如毛发、指(趾)甲、皮脂腺、汗腺、乳腺等。来自神经上皮的视网膜、来自表面外胚层的晶状体、内耳、嗅上皮、味觉上皮等都是外胚层的分化产物。

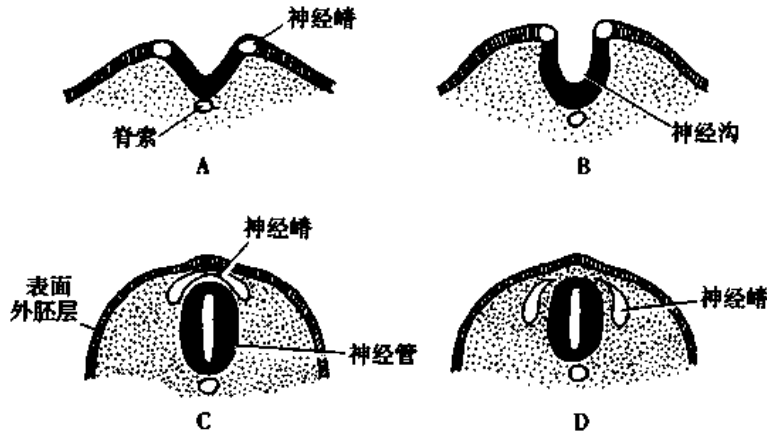


图 21-15 神经嵴发生示意图

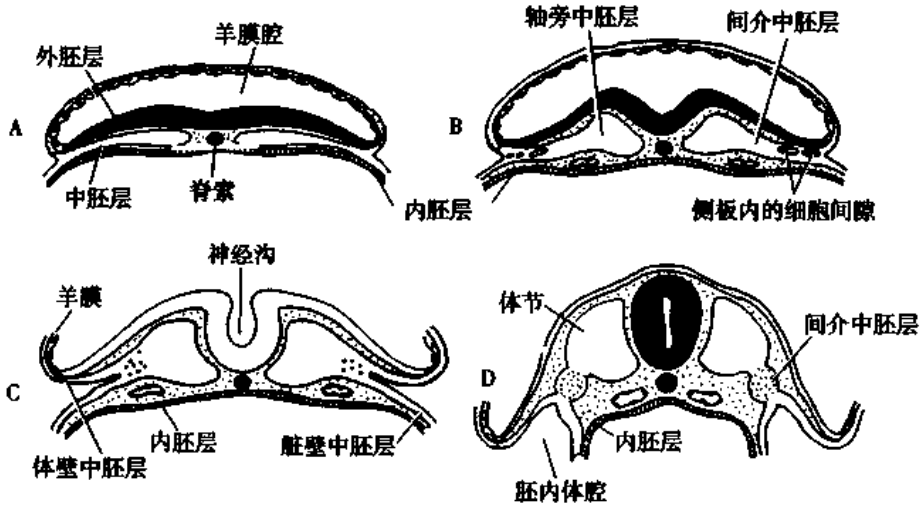


图 21-16 胚体横切,示中胚层早期分化

2. 中胚层的分化 受精后第 17 天左右,位于三胚层胚盘中轴部位的中胚层增生,在中轴线两侧形成两条增厚的细胞带,这部分中胚层称轴旁中胚层(paraxial mesoderm)。胚盘外侧的中胚层称侧中胚层(lateral mesoderm),又称侧板中胚层(lateral plate mesoderm)。轴旁中胚层与侧中胚层之间的中胚层称间介中胚层(intermediate mesoderm)(图 21-16)。

胚胎发育至 20 天左右,轴旁中胚层呈节段性增生,形成了位于中轴线两侧的分节状中胚层团块,称体节(somite)。体节从胚的头端先后出现,大约每天出现 3 对,至第 5 周末共出现 42~44 对,包括 4 对枕节、8 对颈节、12 对胸节、5 对腰节、5 对骶节、8~10 对尾节。体节的横断面呈三角形,中央有一裂隙,称体节腔(somitic cavity)(图 21-17)。体节腔的内侧壁和腹侧壁称巩节(sclerotome)或生骨节,未来分化为骨、软骨和纤维性结缔组织。体节腔的外侧壁称生皮节(dermatome),未来分化为真皮和皮下结缔组织。在皮节分化之前,有一层新细胞出现在皮节的内侧,称生肌节(myotome),未来分化为骨骼肌。

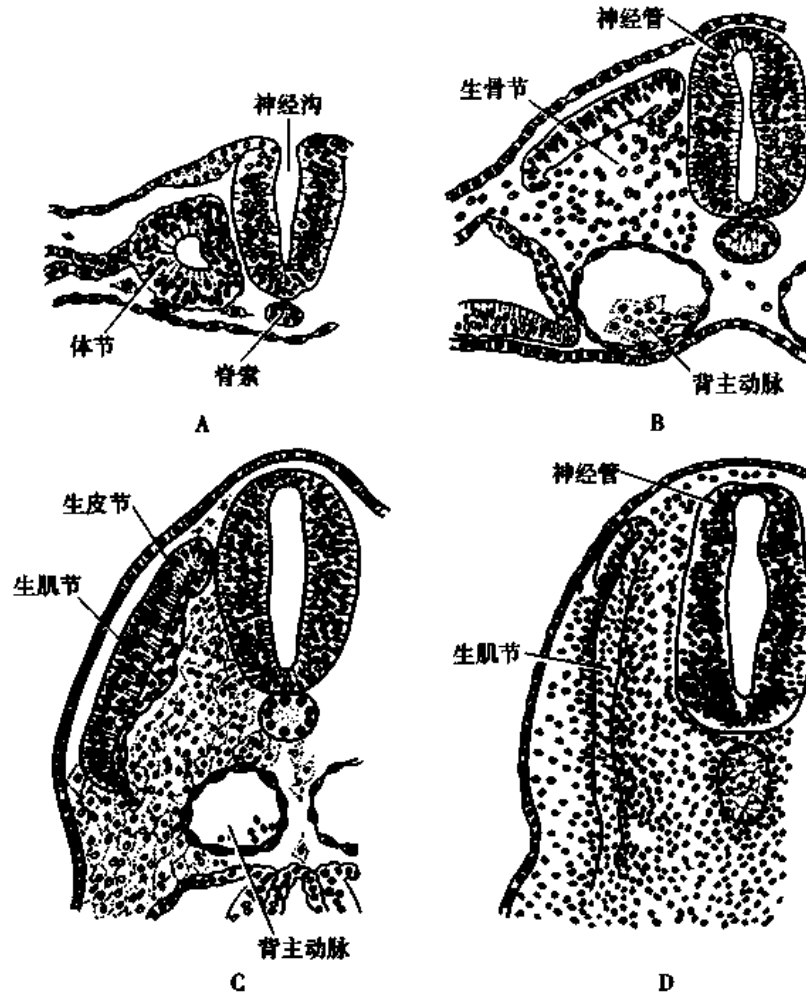


图 21-17 体节的形成和分化

间介中胚层分化为泌尿系统和生殖系统的大部分器官和结构。头端的间介中胚层形成节段性排列的生肾节(nephrotome),分化为前肾;尾端的间介中胚层不分节,称生肾索(nephrogenic cord),分化为中肾的主要结构;生肾索内侧的间介中胚层增生,形成生殖嵴,分化为生殖腺;生肾索外侧的间介中胚层称生后肾组织,产生后肾的主要结构。

侧中胚层位于间介中胚层的外侧、胚盘的边缘。在此中胚层的组织中,先是出现一些小的腔隙,后融合为一个大的腔隙,这就是胚内体腔(intraembryonic coelomic cavity)。胚内体腔的出现将侧中胚层分隔成两层:一层紧贴外胚层,称体壁中胚层(somatic or parietal mesoderm),与覆盖在羊膜囊上的胚外体壁中胚层相延续,未来分化为腹侧和外侧体壁中的肌肉、结缔组织和腹膜、胸膜、心包膜的壁层;另一层覆盖内胚层,称脏壁中胚层(splanchnic or visceral mesoderm),与卵黄囊表面的胚外脏壁中胚层相延续,未来分化为消化管壁上的肌肉、结缔组织和腹膜、胸膜、心包膜的脏层。胚内体腔与胚外体腔相通。

心、血管和淋巴管也来自中胚层。最早的血管和造血干细胞来自卵黄囊壁上的胚外中胚层产生的血岛。之后,在其他部位的胚外中胚层和胚体内的胚内中胚层相继形成血管和血细胞。

3. 内胚层的分化 在三胚层胚盘期,内胚层为卵黄囊的顶。随着胚盘头褶、尾褶和侧褶的

形成,胚胎逐渐由盘状卷折成了桶状,内胚层构成了原始消化管的上皮,而卵黄囊则被卷出了胚体之外,通过缩窄的蒂部即卵黄蒂(vitelline stalk)与原始消化管的中段相通连。肝脏和胰腺以及消化管壁上的消化腺都是原始消化管的衍化物,其分泌上皮都来自内胚层。喉、气管、主支气管和肺是由原始消化管前端腹侧的一个支芽发育而成。所以喉、气管、主支气管壁上铺衬上皮和腺上皮都来自内胚层,肺内各级支气管和肺泡上的上皮也都来自内胚层。由第一对咽囊衍化成的咽鼓管和鼓室的铺衬上皮、鼓膜的鼓室面上皮、由第三和第四对咽囊衍化来的甲状旁腺上皮、由第三对咽囊衍化来的胸腺上皮、来自咽底壁的甲状腺滤泡上皮等都是内胚层的分化产物。膀胱、尿道、前列腺、尿道球腺等器官结构都是尿殖窦的衍化物,尿殖窦又是泄殖腔和尿囊的一部分,因此这些器官中的上皮也都来自内胚层。

4. 胚体外形的建立 三胚层的形成和分化使胚胎的各器官系统先后形成,胚体外形也随之发生相应的变化。

受精后第20天之前,胚呈头端大、尾端小的盘状。20~30天逐渐卷折成桶状,体节数也逐渐增多,鳃弓出现,胚头已很明显,耳板出现并很快内陷为听泡,外耳原基形成,眼始基出现并逐渐分化,口凹形成,口咽膜破裂,口凹的头侧出现额鼻突、外侧出现上颌突和

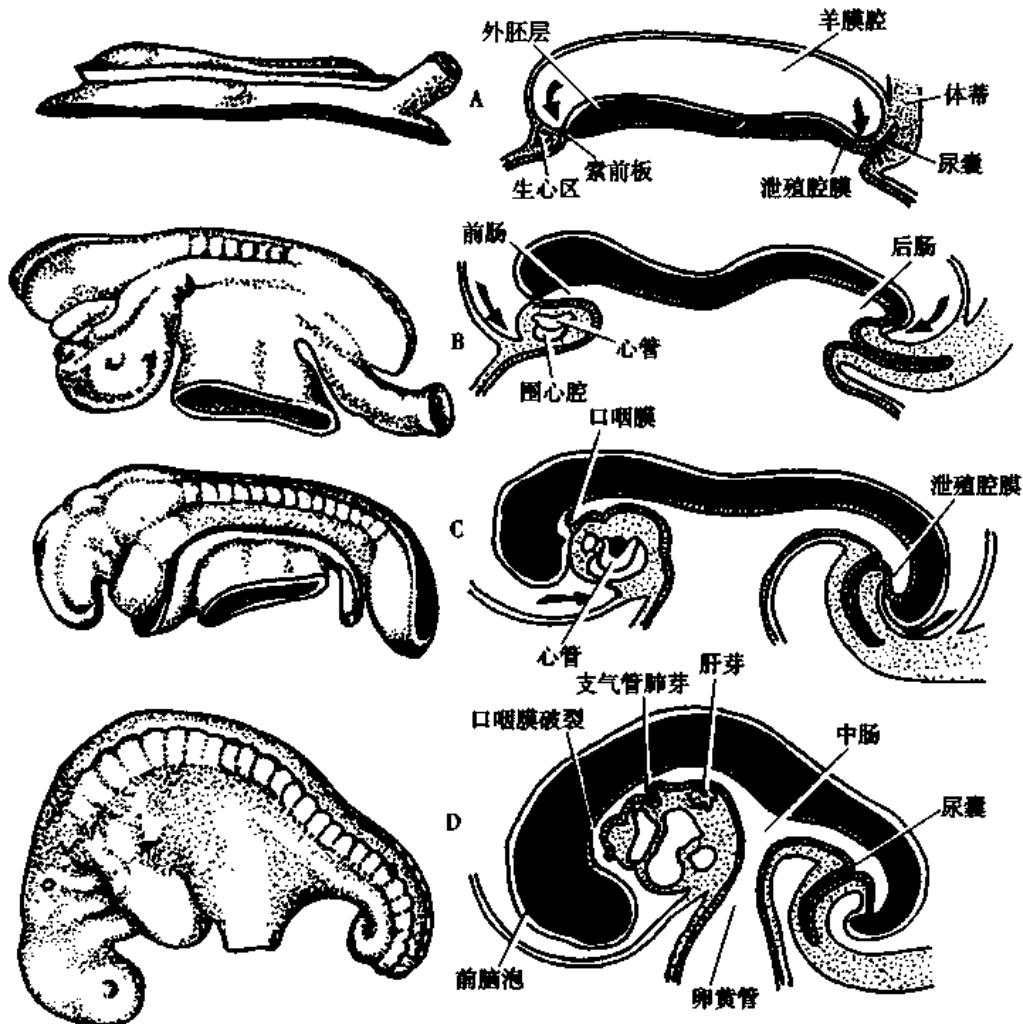


图 21-18 胚体外形的演变和胚体内的相应变化

A. 体节前胚 B. 7 体节胚 C. 14 体节胚 D. 4 周末胚左列为整体外观,右列为相应的矢状断面观

下颌突,咽囊形成并逐渐分化。此时的胚体逐渐弯曲成“C”字形,心脏由颞下逐渐向尾侧移动并形成明显的心隆突,心隆突与肝隆起之间有一浅沟,肝隆起的尾侧是宽大的脐蒂(图 21-18)。胚胎发育至第 5 周,上肢芽在心隆突两侧出现,随后下肢芽在腰节和骶节处出现,胚体的弯曲加大。胚胎发育至第 6 周,肢芽分成 2 节,手板和足板形成。第 7 周时,手板和足板上分别形成了指和趾的雏形,颜面形成,体节消失,乳腺嵴出现。第 8 周时,手指和足趾明显可见并呈分节状,眼睑张开,尿生殖窦膜和肛膜破裂,脐疝明显,外阴可见,但性别不分。至此,胚胎外形建立,胚体初具人形。

四、胎膜和胎盘

胎膜(fetal membrane)是来自胚泡的一些附属结构,不参与胚胎的构成,但对胚胎有重要的营养、保护、呼吸、排泄等功能,主要包括绒毛膜、羊膜、卵黄囊、尿囊和脐带。胎盘是由来自胚泡的丛密绒毛膜与母体子宫底蜕膜共同形成的一个盘状结构,有重要的物质交换、内分泌和屏障功能。胎儿娩出后,胎膜和胎盘完全脱离子体和母体并被排出,总称为衣胞(afterbirth)。

(一) 绒毛膜(chorion)

由滋养层和胚外中胚层的壁层构成。胚泡植入子宫内膜后,滋养层迅速增生为两层,即内面的细胞滋养层和外面的合体滋养层,两层滋养层细胞在胚泡表面形成一些绒毛状突起,突起的表面为合体滋养层,中央为细胞滋养层。这就是最初的绒毛,称初级干绒毛(primary stem villus)。胚外中胚层和胚外体腔的出现,使滋养层的内面增添了一层胚外中胚层的壁层,两层组织紧密相贴,构成了绒毛膜板(chorionic plate)。胚外中胚层从绒毛膜板长入初级干绒毛的中轴,使初级干绒毛变成了次级干绒毛(secondary stem villus)。次级干绒毛和绒毛膜板合称绒毛膜(chorion)。胚胎第 3 周末,绒毛膜的胚外中胚层内形成血管网,并与胚体内的血管相通。此时的绒毛改称三级干绒毛(tertiary stem villus)。三级干绒毛分支,形成数量不等的分支绒毛游离于绒毛间的母血中,称游离绒毛(free villus),而干绒毛的主干则插入子宫蜕膜,称固定绒毛(anchoring villus)。固定绒毛顶端的细胞滋养层细胞增生并穿过合体滋养层进入蜕膜中,形成一细胞柱,称细胞滋养层细胞柱(cytotrophoblastic cell column)。细胞滋养层细胞柱的细胞继续增生,在合体滋养层的外面,蜕膜组织的表面扩展形成一层细胞滋养层,称细胞滋养层壳(cytotrophoblastic shell)。细胞滋养层壳的形成使绒毛膜与子宫蜕膜牢固结合,并将合体滋养层与蜕膜组织分隔开来(图 21-19,21-20)。

在胚胎发育的前 6 周,绒毛膜的表面均匀地分布着绒毛。之后,伸入底蜕膜中的绒毛由于营养丰富而生长茂盛,并发生若干分支,该处的绒毛膜称丛密绒毛膜(chorion frondosum)。伸入包蜕膜中的绒毛因缺乏营养而逐渐萎缩退化,使该处的绒毛膜变得光滑平坦,故称平滑绒毛膜(chorion laeve)。随着胚胎的发育,丛密绒毛膜与底蜕膜共同构成了胎盘,而平滑绒毛膜则和包蜕膜一起逐渐与壁蜕膜融合。

绒毛浸浴在绒毛间隙内的母血中,胚胎通过绒毛从母血中吸收氧气和营养物质并排出代谢废物。绒毛膜还有内分泌功能和屏障作用。如果在绒毛膜的发育中血管发育不良,或者与胚体血管连通不良,就会使胚胎发育不良甚至死亡。如果绒毛滋养层细胞过度

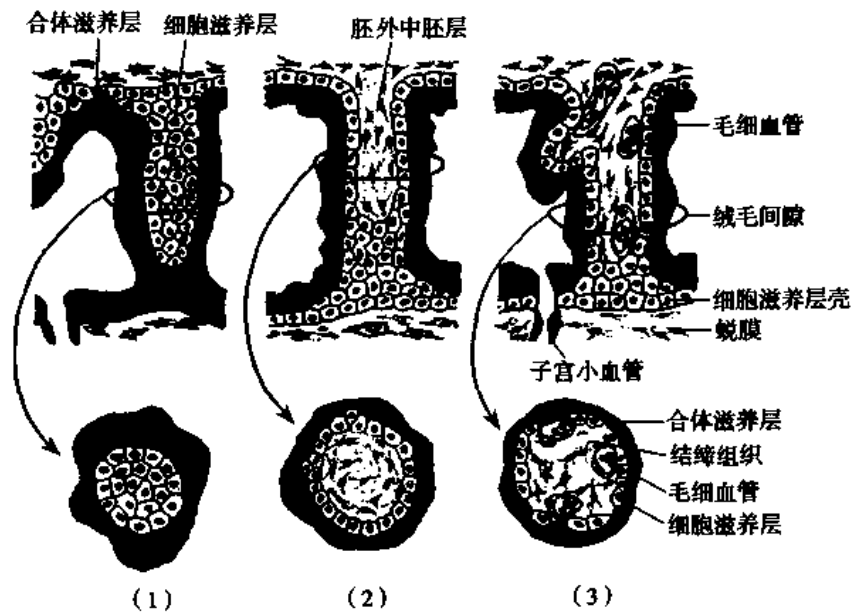


图 21-19 干绒毛的结构和演变
 (1)初级干绒毛 (2)次级干绒毛 (3)三级干绒毛
 上列于干绒毛纵断面,下列于干绒毛横断面

增殖,间质变性水肿,血管消失,绒毛呈水泡状或葡萄状,胎儿死亡,整个胎块像串串葡萄,故称葡萄胎(hydatidiform mole)。如果滋养层细胞过度增生并癌变,称绒毛膜上皮癌(chorion carcinoma)。

(二) 卵黄囊

关于卵黄囊(yolk sac)的发生和演变已在本章前面叙及,在此不再赘述。鸟类胚胎的卵黄囊很发达,囊内贮存着大量的卵黄物质为胚胎发育提供营养,人胚卵黄囊内没有卵黄物质,已经失去了为胚胎发育提供营养物质的作用,并且很快退化。从这个意义上来说,人胚卵黄囊的出现只是生物进化过程的重演。但是卵黄囊壁上的胚外中胚层是最早发生造血干细胞和原始血管的部位,卵黄囊尾侧壁上的内胚层细胞是原始生殖细胞的发源地,由此迁入生殖嵴,并诱导生殖腺的发生。

正常情况下,卵黄管(vitelline duct)于胚胎第5~6周闭锁为实心的细胞索,卵黄囊也随之闭锁,其遗迹留在脐带内,有的留在胎盘胎儿面的羊膜下。如果卵黄管不闭锁,肠道便可通过此管与外界相通,这种先天畸形称脐粪瘘。卵黄管退化后,其与肠管相接处常遗留一个小憩室,这就是回肠壁上的美克尔憩室(meckel's diverticulum)。

(三) 羊膜囊

羊膜囊(amnion)是由羊膜环绕羊膜腔而形成的一个囊状结构。最初羊膜囊位于胚盘的背侧,胚盘就是羊膜囊的底,囊腔中充满羊水。随着胚盘向腹侧包卷和羊膜囊的扩大,胚体逐渐陷入了羊膜腔,当胚胎由盘状变为圆桶状时,整个胚被羊膜所包绕,游离于羊水之中。

羊膜(amniotic membrane)薄而透明,厚0.2~0.5mm,由单层羊膜上皮和薄层胚外中胚层构成。

羊水(amniotic fluid)充满羊膜腔(amniotic cavity)。妊娠早期的羊水无色透明,主要由羊膜上皮分泌而来。妊娠中期和晚期,羊水越来越浑浊,内含越来越多的胎儿分泌物、排泄物和脱落的上皮。羊水不断新陈代谢、动态循环,其去路主要有三:胎盘的胎儿面和脐带表面的吸收,胎儿体表的吸收和胎儿的吞咽。随着妊娠时间的延长,羊水量逐渐增多。妊娠第10周仅为30ml,第20周便增至35ml,足月时可达500~1000ml。如果羊水多于2000ml,则为羊水过多(polyhydramnios);如果羊水少于500ml,则为羊水过少(oligohydramnios)。羊水过多或过少常预示胎儿有某种先天畸形。

羊水为胎儿的生长发育提供了适宜的环境,并具有保护胎儿免受外界冲击和损害、防止与周围组织粘连的功能。分娩时,羊水可促进宫颈扩张、冲洗软产道。妊娠初期,羊水还具有一定的营养作用。

(四) 尿囊

尿囊(allantois)是卵黄囊的尾侧壁与胚盘交界处向体蒂内突出而形成的一个盲囊。鸟类胚胎的尿囊很发达,有气体交换和排放、贮存代谢废物的作用。有些哺乳动物的胚胎尿囊也很发达,参与绒毛膜尿囊胎盘的构成。人胚的尿囊很不发达,仅存数周即退化,没有呼吸和排泄功能。从这个意义上来说,人胚尿囊的出现只是生物进化过程的重演。但是,随着尿囊的发生,其壁上的胚外中胚层中出现了两对血管,即一对尿囊动脉和一对尿囊静脉。这两对血管不是随着尿囊的退化而退化,而是越来越发达,逐渐演变成了胎儿和母体进行物质交换的惟一通道——脐动脉和脐静脉。尿囊大部分退化,先是形成一细管伸入脐带之中,后完全闭锁成为一细胞索,称脐正中韧带。尿囊的根部不退化,演化为膀胱的一部分。如果胎儿出生后尿囊管仍未闭锁,膀胱中的尿液就会通过此管溢出脐外。这种畸形称谓脐尿瘘(图21-18)。

(五) 脐带

脐带(umbilical cord)是连接胎儿与胎盘的惟一通道,有重要生理功能。脐带为一圆柱状条索,一端连于胎儿脐环,另一端连于胎盘的胎儿面,外包羊膜,内有粘液性结缔组织、脐动脉、脐静脉和退化的卵黄囊、尿囊遗迹。

脐带的形成与胚盘的卷折密切相关(图21-18)。当胚盘向腹侧卷折时,其背侧的羊膜囊也迅速生长并向腹侧包卷。当胚盘卷折成桶状时,胚盘的周缘形成了宽大的原始脐环(primitive umbilical ring),卵黄囊被卷折于原始脐环之外并缩窄成卵黄管。此时连接于胚盘周缘的羊膜囊完全包裹了整个胚体,并将卵黄囊、体蒂以及体蒂内的尿囊、尿囊壁上的尿囊动脉、尿囊静脉等都挤压在一起并包被成一条圆柱状结构,这就是脐带。随着胚胎的发育,脐带逐渐加长,脐带的远端连接胎盘,脐带内的胚外中胚层形成了粘液性结缔组织,尿囊动、静脉变成了脐动、静脉。妊娠末期,脐带的长度达到了40~60cm,平均50cm;脐带的直径1~2cm。如果脐带长度超过80cm,称为脐带过长,可发生脐带绕颈、打结、缠绕肢体等,从而引起胎儿窒息死亡或发育不良。如果脐带长度短于35cm,称脐带过短,可引起胎盘早期剥离等异常变化。

(六) 胎盘

胎盘(placenta)是由丛密绒毛膜和底蜕膜紧密结合而构成的一个圆盘状结构,前者为胎盘的子体部,后者为胎盘的母体部。胎盘是胎儿与母体进行物质交换的重要结构,同时

还具有重要的内分泌和屏障功能。

1. 胎盘的形态结构 胎盘呈圆盘状,中央略厚,边缘略薄。足月胎儿的胎盘直径约15~20cm,平均厚约2.5cm。胎盘的胎儿面光滑,表面覆盖羊膜,脐带附着于中央或偏中央,少数附于边缘。透过羊膜可见脐血管的分支由脐带附着处向四周呈辐射状走行。胎盘的母体面粗糙,是剥离后的底蜕膜,可见由不规则的浅沟分隔成的15~30个胎盘小叶。

在胎盘的垂直断面上可见,胎盘由三明治样的三层结构构成:胎儿面为绒毛膜板,母体面为滋养层壳和蜕膜构成的基板(basal plate),中层为绒毛和绒毛间隙,间隙中流动着母体血液。从绒毛膜板发出大约60个干绒毛,每个干绒毛又分出数个分支。从底蜕膜上发出若干楔形小隔伸入绒毛间隙,将其分隔为15~30个小区,每个小区中含有1~4个干绒毛及其分支。这些小区称为胎盘小叶(cotyledon),分隔这些小区的小隔称胎盘隔(placental septa)。胎盘隔的远端是游离的,不与绒毛膜板接触,因而胎盘小叶之间的分隔是不完全的,母体血液可以从一个胎盘小叶流入另一个小叶(图21-20)。

2. 胎盘的血液循环和胎盘膜 胎盘内有母体和子体两套血液循环通路:母体血循环通路起自子宫动脉的分支,经螺旋动脉、绒毛间隙的血池最终汇入子宫静脉;胎儿血循环通路起自脐动脉,经绒毛内毛细血管最终汇入脐静脉。在胎盘小叶内,绒毛毛细血管中流动着胎儿的血液,绒毛间隙中流动着母体的血液,两种血液之间只隔了一层很薄的结构,这就是胎盘膜(placental membrane)。胎儿血液和母体血液之间可以通过这层胎盘膜进行物质交换。(图21-20)。胎盘膜是一选择性透过膜,营养物质、代谢废物、抗体蛋白等可以定向通过,有些大分子物质、特别是有害物质、细菌、血细胞等一般不能通过。因此,胎盘膜又称胎盘屏障(placental barrier)。胎盘膜由绒毛内毛细血管内皮及其基膜、滋养层上皮及其基膜和两基膜之间的少量结缔组织构成。其中,合体滋养层较厚,胞质嗜碱性,内含比较丰富的游离核糖体、粗面内质网和滑面内质网,高尔基复合体也比较发达,还含有比较多的溶酶体、吞噬体和吞饮小泡,说明合体滋养层细胞代谢旺盛并有着活跃的合成和转运功能。细胞滋养层细胞含有比较丰富的游离核糖体和线粒体,其他细胞器均不发达。

3. 胎盘的生理功能 胎盘具有物质交换、防卫屏障和内分泌等重要生理功能。

(1)物质交换和防卫屏障功能:妊娠期间,胎儿生长发育所需要的氧气、营养物质都来自母体,胎儿代谢所产生的CO₂等废物也通过母体排出。这一摄取和排出的过程必须通过胎盘的物质交换作用才能实现。正像前面所述,胎盘膜是分隔子体血和母体血的薄层结构,有选择性透过作用,是母体血与子体血之间进行物质交换的重要结构。随着胎龄的增长,胎盘膜逐渐变薄,物质交换的功能也越来越强,至妊娠末期,胎盘膜只由合体滋养层、毛细血管内皮和两者之间的基膜构成,厚度不到20μm。胎儿血液与母体血液之间通过胎盘膜进行物质交换的机制非常复杂,虽有不少研究,但仍有一些过程至今未能阐明。一般认为,气体、水和电解质的交换通过简单扩散的方式进行,葡萄糖通过易化扩散而交换,氨基酸通过胎盘膜的方式是主动运输,蛋白分子通过胞饮和胞吐的方式通过胎盘膜,脂肪酸可自由通过胎盘膜并参与胎儿的脂肪合成,脂溶性维生素以简单扩散的方式通过胎盘膜,水溶性维生素则以主动转运的方式通过胎盘膜。

大多数药物都可通过胎盘膜进入胎儿体内,因而妊娠期间不可轻易服用某些可能引

起胎儿发育不良的药物,在服用治疗所需的药物时,也应接受医生的指导。

多数细菌和其他致病微生物不能通过胎盘膜,所以胎盘是胎儿的一道重要的防卫屏障。但是,有些细菌和病毒可以通过胎盘屏障而感染胎儿。例如风疹病毒就可感染胚胎而引起胎儿发育畸形,梅毒螺旋体可破坏胎盘膜而侵害胎儿,引起胎儿先天性梅毒。

(2)内分泌功能:胎盘是胎儿和母体共有的一个内分泌器官,可分泌多种激素,这对妊娠的正常进行和胎儿的生长发育有着不可替代的重要作用。下面仅介绍胎盘分泌的几种最重要的激素:

人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)是合体滋养层合成和分泌的一种糖蛋白类激素,受精后第2周末便出现于母体血液中,之后逐渐增多,第9~11周达高峰,随之逐渐下降,近20周时降至最低点,直到分娩。孕妇尿中HCG的浓度变化曲线与血中的浓度变化曲线相平行。HCG有多种生理功能。妊娠初期,其作用类似黄体生成素,可促进孕妇卵巢黄体的继续存在以维持妊娠的正常进行。另外,HCG还可能抑制母体对胎儿及胎盘免疫排斥的作用。

人胎盘催乳素(human placental lactogen, HPL)是一种蛋白类激素,其分子结构与人生长激素(HGH)相似。这种激素一方面作用于母体,促进其乳腺的生长发育;另一方面作用于胎儿,促进胎儿的代谢和生长发育。HPL由合体滋养层合成和分泌,其分泌曲线与胎盘的重量及胎儿的重量增长曲线相平行,妊娠初期出现于母血中,以后持续升高,至36~37周时达到高峰。

人胎盘孕激素(human placental progesterone, HPP)和人胎盘雌激素(human placental estrogen, HPE)是由合体滋养层合成和分泌的两种固醇类激素,于妊娠第4个月开始分泌,以后逐渐增多并逐渐代替了母体卵巢孕激素和雌激素的功能。至妊娠第5个月后,即便因病切除卵巢也不会影响妊娠的继续进行。胎盘产生的孕激素和雌激素多数进入母体血液,发挥作用后,在肝脏中代谢,经肾脏随尿液排出。

除上述激素外,胎盘还可合成和分泌人绒毛膜促甲状腺激素(human chorionic thyrotropin, HCT)、人绒毛膜促肾上腺皮质激素(human chorionic adrenocorticotrophic hormone, HCATH)、前列腺素(prostaglandin)等激素。

五、胚胎龄的推算

胚胎龄的计算方法有两种,一是以孕妇末次月经日为胚胎龄的第一天,胎儿娩出日为最后一天,共280天左右,这样计算出的胚胎龄称月经龄。另一种方法是以受精之日为胚胎龄的第一天,至胎儿娩出共266天左右,这样计算出的胚胎龄称受精龄。前者在临床常用作预产期的推算,但常因月经周期的个体差异而出现一定误差;后者常用于科研,但因确切的排卵时间难以测定,推算结果有时也会出现一定误差,但总的来说还是准确的。

根据胚胎月经龄的概念和胚胎发育时限,推导出了计算预产期的公式:末次月经的年份+1,月份-3,日+7。例如某孕妇末次月经第一天为2000年8月1日,其预产期为2000年+1=2001年,8月-3=5月,1日+7=8日,即2001年5月8日。

胚胎学家根据对大数量不同发育时期的人胚胎标本的观察和测量,找出了各期胚胎的典型外形特征及测量参数与胚胎受精龄的对应关系(表21-1)。可以根据胚胎的某些

外形特征和测量结果,从表中查出胚胎的受精龄。常用的测量指标主要有体重、最大长度、坐高、足长等。最大长度用来测量3周之前的盘状胚;坐高又称顶臀长(CRL),常用来测量4~8周的胚;立高又称顶跟长(CHL),常用以测量8周之后的胎儿,各种长度的测量方法参见图21-21。

表 21-1 胚胎的外形特征及长度与胚胎龄的对应关系表

胚胎受精龄(周)	外形特征	最大长度 (mm)	顶臀长 (CRL,mm)	足长 (mm)	体重 (g)
1	受精、卵裂、胚泡形成,开始植入				
2	圆形两胚层胚盘,植入完成,绒毛膜形成	0.1~0.4(GL)			
3	梨形三胚层胚盘,神经板和神经褶出现,体节初现	0.5~1.5(GL)			
4	胚体渐形成,神经管形成,体节3~29对,鳃弓1~2对,眼耳鼻始基初现,脐带与胎盘形成	1.5~5.0(CR)			
5	胚体屈向腹侧,鳃弓5对,肢芽出现,手板明显,体节30~40对	4~8(CR)			
6	肢芽分为两节,足板明显,视网膜出现色素,耳廓突出	7~12(CR)			
7	手足板相继出现指趾初形,体节不见,颜面形成,乳腺嵴出现	10~21(CR)			
8	手指足趾明显,指趾出现分节,眼睑开放,尿生殖窦膜和肛膜先后破裂,外阴可见,性别不分,脐疝明显	19~35(CR)			
9	眼睑闭合,外阴性别不可辨		50	7	8
10	肠袢退回腹腔,指甲开始发生		61	9	14
12	外阴可辨性别,颈明显		87	14	45
14	头竖直,下肢发育好,趾甲开始发生		120	20(22.0)	110
16	耳竖起		140	27(26.3)	200
18	胎脂出现		160	33(32.9)	320
20	头与躯干出现胎毛		190	39(37.9)	460
22	皮肤红、皱		210	45(43.2)	630
24	指甲全出现,胎体瘦		230	50(49.8)	820
26	眼睑部分打开,睫毛出现		250	55(54.0)	1000
28	眼重新打开,头发出现,皮肤略皱		270	59(61.9)	13000
30	趾甲全出现,胎体平滑,睾丸开始下降		280	63(63.4)	1700
32	指甲平齐指尖,皮肤浅红光滑		300	68(67.4)	2100
36	胎体丰满,胎毛基本消失,趾甲平齐趾尖,肢体弯曲		340	79(73.4)	2900
38	胸部发育好,乳腺略隆起,睾丸位阴囊或腹股沟管,指甲超过指尖		360	83(77.1)	3400

注:足长括弧内数据是应用B超测国人妊娠胎儿足长所得均数,其他数据均参照Jirasek(1989)和Moore(1988)直接测量结果

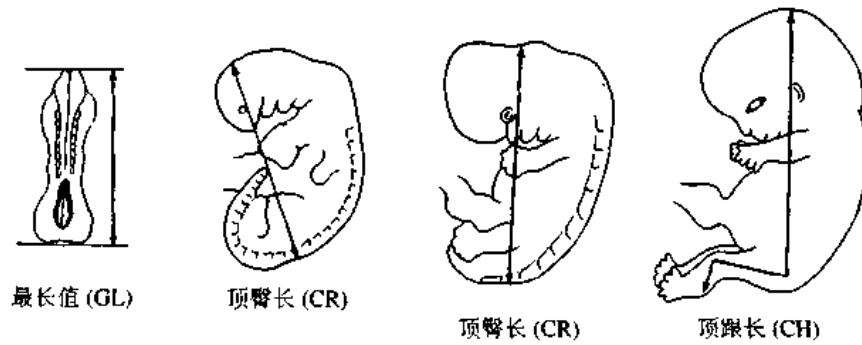


图 21-21 胚胎长度测量方法示意图

六、双胎、多胎和联体双胎

(一) 双胎

双胎 (twins) 又称孪生, 来自一个受精卵者称单卵双胎 (monozygotic twins), 来自两个受精卵者称双卵双胎 (dizygotic twins)。双卵双胎是两个受精卵同时发育的结果, 有各自独立的胎膜和胎盘, 两个胎儿的性别相同或不同, 出生后的相貌、体态等遗传特征如同一般兄弟姐妹。单卵双胎是一个受精卵在发育过程中分离为两个独立的个体, 并都发育为完整的胎儿。由于这两个胎儿来自一个受精卵, 因而其遗传构成完全相同, 性别相同, 出生后的相貌、体态、代谢类型、生理特点等都相同。两个体分离的时间早晚不同, 两个胎儿与胎膜及胎盘的关系也不同。如果在卵裂期分离, 两个孪生儿有各自独立的绒毛膜、羊膜和胎盘, 与双卵双胎者相同。如果在胚泡期的内细胞群分离, 两个孪生儿就会共用一个绒毛膜囊和一个融合胎盘, 但羊膜囊是独立的。如果在胚盘期原条分离, 两个孪生儿就会共有一个羊膜囊、一个绒毛膜囊和一个胎盘 (图 21-22)。

(二) 多胎

多胎 (multiple birth) 的发生率很低, 四胎以上者更为罕见且新生儿的死亡率高。多胎可来自一个受精卵, 称单卵多胎 (monozygotic multiple birth); 来自多个受精卵的多胎称多卵多胎 (polyzygotic multiple birth); 如果多胎中既有单卵性的, 也有多卵性的, 则称为混合性多胎 (mixed multiple birth)。

(三) 联体双胎

联体双胎 (conjoined twins) 来自两个未完全分离的单卵双胎。当一个胚盘出现两个原条并分别发育为两个胚胎时, 两个胚胎未完全分开, 胚体的某一部分还不同程度的联在一起。如果头联在一起, 称头联双胎; 如果臀部联在一起, 称臀联双胎; 如果胸部或腹部联在一起, 称胸联或腹联双胎。如果两个联体胎儿发育相当、大小一致, 称对称型联体双胎; 否则, 称不对称型联体双胎。在不对称型联体双胎中, 如果一个胎儿很小且发育不完整, 常称寄生胎; 如果小而发育不全的胚胎被包裹在大胎体内, 则称胎内胎; 如果小的胚胎被挤压成薄片, 常称为纸样胎 (图 21-23)。

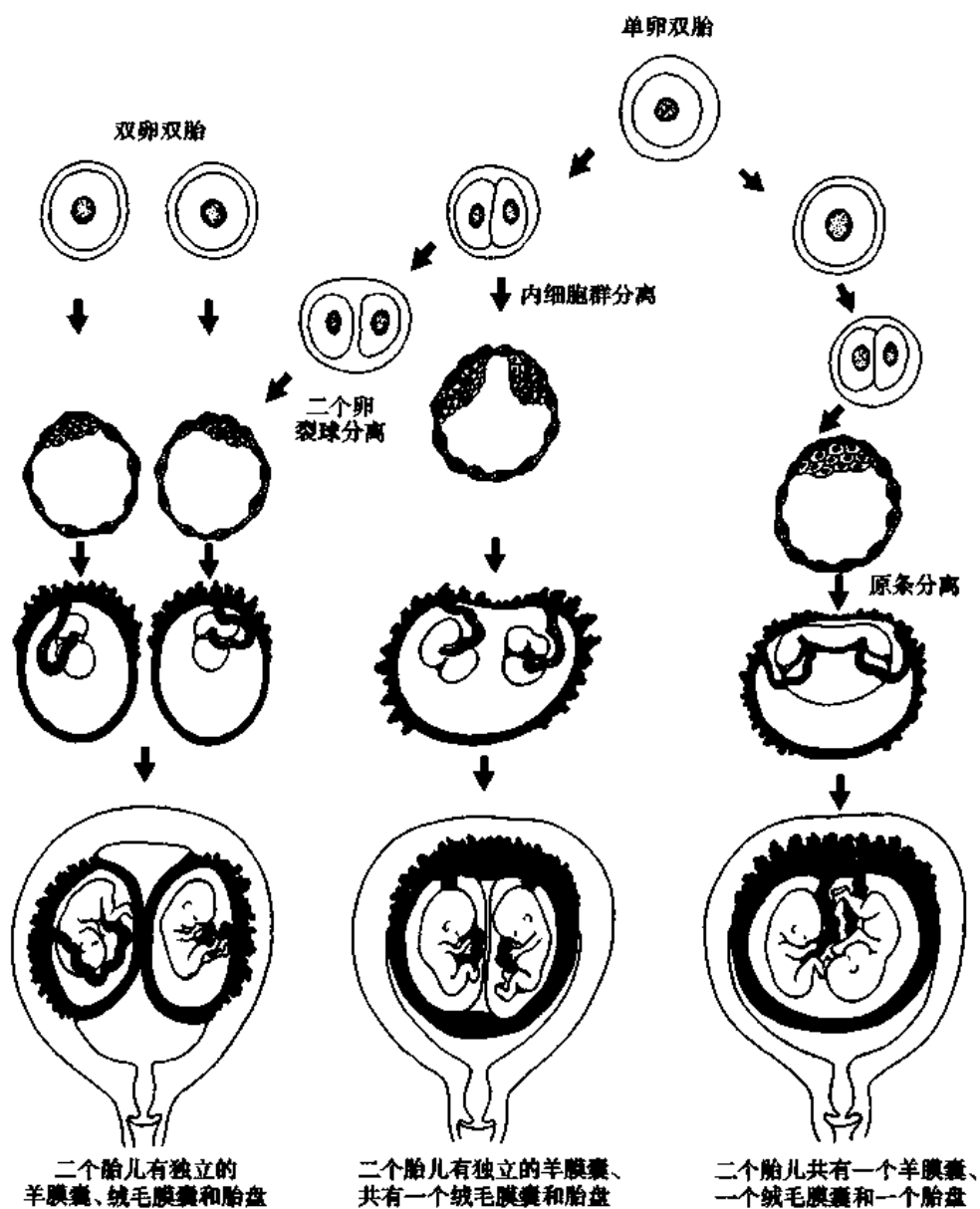


图 21-22 双胎的形成类型及其与胎膜、胎盘的关系



图 21-23 联体双胎

(高英茂 武玉玲)

专题讲座:胚胎发育中的组织诱导

胚胎发育是受精卵的基因组按照一定的时空程序选择性表达的过程,这些基因严格的表达受着胞质成分、细胞空间位置、基质成分、激素、细胞因子等多种因素的影响,而细胞分化、细胞增殖、组织诱导、形态发生等构成了胚胎发育过程的实质内容。

所谓组织诱导(histo-induction)是指胚胎发育过程中两个细胞群体,即两种胚胎组织,通过相互作用使一个细胞群体或两个细胞群体都发生定向分化的过程。一般说来,在诱导过程中,一个细胞群体发出和传递一种细胞信息或生物刺激,另一个细胞群体则接受这种信息或刺激并发生相应的反应。前者称诱导组织(inducer tissue),后者称反应组织(responding tissue)。诱导组织的诱导作用和反应组织的反应能力只在胚胎发育的特定时间内存在,有人将这段限定时间称为权能期(period of competence)。诱导作用所引起的分化发育过程一旦开始,就会自动地进行下去。

(一) 组织诱导的类型

根据诱导组织和反应组织之间的关系,通常将组织诱导分为两种类型:指令性诱导和允诺性诱导。

1. 指令性诱导 指令性诱导(instructive induction)是指诱导组织发出诱导信息启动反应组织中的特定基因,使其开始转录和表达,合成特定蛋白并分化发育为诱导组织所“指令”的组织结构。例如在鸡胚的中胚层对外胚层的诱导作用中,大腿处的中胚层可诱导该处的外胚层分化出羽毛,足部的中胚层可诱导该处的外胚层衍化出角质鳞片和爪,鸡翅处的中胚层可诱导该处的外胚层分化出翅羽。如果将大腿的中胚层移植到翅的外胚层下方,翅的外胚层就不会形成翅羽,而是形成羽毛。如果将足部中胚层移植到翅的外胚层下方,翅的外胚层不形成翅羽而形成鳞片和爪。在肺、胰腺、唾液腺、肝、肾等器官的发生中,都有局部间充质与上皮性原基间的组织诱导作用,这种诱导也是指令性的。在这些器官的发生中,先是上皮细胞形成的芽状突起被间充质包绕,在间充质细胞指令性诱导下,上皮芽按指令性信息分化为相应的功能结构。如果将支气管芽的内胚层细胞团与肝间充质联合培养,就会形成肝细胞索;如果与胃的间充质联合培养,就会形成胃腺;如果与胰间充质联合培养,就会形成胰腺腺泡和胰腺导管。视泡的出现会诱导与其相对的表面外胚层分化出晶状体,没有视泡的存在就不会有晶状体的发生。如果将视泡移植到头部其他部位的表面外胚层下方,该处的表面外胚层也会形成晶状体而不形成表皮和表皮衍生物。由上述可见,指令性诱导有三个特点:①只有诱导组织A存在时,反应组织B才会分化为特定结构;②如果诱导组织A不存在,反应组织B就不会分化为特定结构;③如果诱导组织A存在,与正常反应组织相当的其他部位的反应组织C也会沿着B组织的方向分化。

在指令性诱导中,诱导组织的诱导能力和诱导指令固然重要,而反应组织对这种指令性诱导作用的反应能力也非常重要,两者缺一不可都不能完成诱导过程。

2. 允诺性诱导 允诺性诱导(permissive induction)也是由诱导组织和反应组织组成,但在诱导信息发出前,反应组织就已经完成了分化决定,不再具有多向分化的潜力,只能向一个特定方向分化。但是,其分化决定只有在某种诱导信号作用下才会继续分化而形成某种特定结构,如果没有这种诱导信号,反应组织虽然已经有了分化决定,但仍不能分

化。允诺性诱导有特异和非特异两种类型。非特异型允诺性诱导(nonspecific type of permissive induction)中的诱导刺激无特异性。例如将表面外胚层或胰腺内胚层细胞分离并体外培养,结果细胞停止分裂。如果在培养基中加入中胚层组织,上皮细胞的分裂会十分活跃,这与加入的中胚层细胞取自何处无关,说明这种诱导细胞分裂的刺激无特异性。输尿管芽诱导生后肾组织发生泌尿小管的作用也是非特异型允诺性诱导,因为脊髓和脑组织、头部和唾液腺的间充质组织均能诱导生后肾组织发生泌尿小管。可见,生后肾组织的分化方向在诱导前就已决定,但必须有诱导刺激才能启动,这种诱导刺激有多种来源,并非专一。所以,这种诱导作用既是允诺性的,又是非特异的。

特异型允诺性诱导(specific type of permissive induction)是允诺性诱导的另一种形式,其诱导信号或刺激是特异的。例如当单独分别培养唾液腺原基中的上皮细胞和间充质细胞时,均不能形成唾液腺结构。如果将两者混合培养,间充质便包绕上皮,上皮细胞分裂增殖并生成分支管道,最终形成唾液腺结构。如果将唾液腺原基中的上皮细胞与来自肺原基的间充质细胞混合培养,上皮细胞只是分裂增殖,不形成分支管状结构。用取自其他部位的间充质细胞与唾液腺原基上皮细胞混合培养所得到的结果也是如此。这说明唾液腺原基中的间充质对唾液腺原基中上皮组织的诱导分化作用是特异的。

在某些允诺性组织诱导中,最初是特异的,以后变成了非特异的。例如,在胰腺原基形成之前的18小时,将未来形成胰芽的原肠内胚层分离培养,如果加入原位间充质细胞混合培养,就会出现胰腺结构;如果加入其他部位的间充质细胞,就不形成胰腺结构。如果在胰腺原基出现之前8小时分离培养未来形成胰芽的原肠内胚层,无论与原位间充质还是与其他部位的间充质联合培养,都会形成胰腺结构。可见,在胰腺原基形成之前的18小时,间充质对内胚层的允诺性诱导是特异的,而在胰腺原基形成之前的8小时,这种特异型允诺性诱导变成了非特异型。

(二) 组织诱导的机制

在各种类型的组织诱导中,诱导组织与反应组织之间的诱导作用是如何进行的呢?也就是说,诱导作用的机制是什么?多年来世界各国的学者对这一问题进行了多方面的研究,积累了大量的研究资料。

1. 接触性诱导 接触性诱导(contact induction)是通过诱导组织与反应组织间的细胞接触而实现的一种诱导。细胞间的接触有两种方式,即简单的表面接触和细胞间的缝管连接。在简单的表面接触中,诱导细胞引起的反应细胞膜上的局部变化迅速扩展到整个细胞膜,通过细胞内信号转导系统引起基因转录和表达的变化,从而导致细胞形态结构和代谢方面的分化发育。借助缝管连接而形成的细胞接触,沟通了诱导细胞和反应细胞间的生物信息,从而诱导了反应细胞的分化。后肾的发生过程是接触性诱导的典型实例。当输尿管芽的远端伸入生后肾组织时,两种组织密切接触。通过接触诱导,输尿管芽诱导生后肾组织生成肾内泌尿小管,生后肾组织则诱导输尿管芽生成肾内输尿管道,两者共同构成后肾。Saxen及其同事的早期研究结果显示,如果在输尿管芽和生后肾组织之间放置一个孔径为0.4mm的滤膜,肾泌尿小管依然发生。电镜观察发现,滤膜两侧的细胞均有细长的突起穿越滤膜上的小孔并与对侧的细胞接触。在唾液腺、肺、牙齿等的器官原基中,上皮细胞与间充质细胞间的诱导作用也是通过细胞间的直接接触而实现的。例如唾

液腺原基的电镜观察显示,上皮与其下方的间充质之间虽然有一层基膜,但很不完整,两种细胞的质膜直接接触或通过细胞突起相互接触。

由上述可见,细胞接触性诱导的存在已为若干实验和观察所证实,但其诱导信号的转导途径和反应细胞的反应机制至今仍未阐明。

2. 非接触性诱导 非接触性诱导(noncontact induction)是一种较接触性诱导更广泛的组织诱导方式。有人曾将胰腺原基中的内胚层上皮细胞与其周围的间充质细胞分离开来并分别进行培养,结果均无胰腺结构发生。如果将两种细胞混合培养,就会形成胰腺结构,说明两种细胞之间有明显的诱导作用。如果在混合培养中将两种细胞用一薄膜隔开,薄膜允许分子通过,细胞突起不能穿过。结果显示,上皮细胞一侧形成了胰腺腺泡和导管结构,并有胰酶合成。这一实验说明,间充质细胞对上皮细胞的诱导作用,不是通过细胞的直接接触而实现的。进一步的实验显示,在上皮细胞的单独培养中加入间充质组织的提取液或加入间充质细胞的条件培养液、或加入从间充质组织提取纯化出的一种糖蛋白,上皮组织仍能形成胰腺结构。这一实验说明,这两种组织间的诱导作用是通过间充质细胞产生的一种糖蛋白分子实现的,这种物质被称为间充质因子(mesenchymal factor)。

根据诱导分子的性质和诱导信号在细胞间传递方式的特点,常常将非接触性诱导分为两种类型。一是诱导组织产生一些大分子物质并将其排放到细胞外基质中,在细胞外基质中形成一定的浓度梯度,正是这些大分子物质在基质中的浓度梯度影响着反应组织的分化方向。在细胞外基质中与分化诱导作用有关的大分子物质主要有三种:胶原、糖胺多糖和蛋白多糖。例如体节中胚层在脊索诱导下先分化为软骨,进而分化为中轴骨骼。然而胶原和蛋白多糖可以代替脊索对体节中胚层发挥同样的诱导作用,说明脊索的诱导信号是由这两种基质分子传递的。在体外培养中发现,胶原可刺激成肌细胞融合为多核的肌管,进而形成骨骼肌纤维。另外,有人观察到,在胚胎的肢芽和骨骼肌发生部位,胶原纤维普遍较多。由此推断,胶原是诱导骨骼肌形成的信号分子。

另一种类型的非接触性诱导是通过某种化学物质的扩散而实现的。这些化学物质由诱导组织产生,但不参与细胞外基质的组成,只是通过基质而扩散至反应组织,从而诱导反应组织的分化发育。这类化学物质通常称谓可扩散诱导因子(diffusible inducing factor)。脊索突和脊索对神经外胚层的诱导作用就属这种类型。电镜观察显示,脊索突或脊索中胚层与其背侧的外胚层之间至少相距 50nm,既无接触,也无细胞突起接触。然而在外胚层中检测到了由脊索中胚层产生的蛋白分子,这就是可扩散诱导因子。在胰腺发生中,由间充质细胞产生的间充质因子也属于这类可扩散诱导因子之列,从间充质扩散至上皮芽并诱导其分化为胰腺结构。

参 考 文 献

1. Jacobson AG, Sater A. 1988. Features of embryonic induction. *Development* 104:314
2. Jessell TM, Melton DA. 1992. Diffusible factors in Vertebrate embryonic induction. *Cell* 68:257
3. Fan C-M, Tessier-Lavigne M. 1994. Patterning of mammalian somites by surface ectoderm and notochord: evidence for sclerotome induction by a hedgehog homolog. *Cell* 79:1175
4. Gunther T, Struwe M, Aguzzi A, Schughart K. 1994. Open brain, a new mouse mutant with severe neu-

ral tube defects, shows altered gene expression patterns in the developing spinal cord. *Development* 120: 3119

5. Norman K. Wessalls, *Tissue Interactions and development*. California: W-A. Benjamin, Inc. 1977
6. Gurdon JB, Mohun TJ, Sharpe CR, Taylor MV. 1989. Embryonic induction and muscle gene activation. *Trends Genet* 5:51

(高英茂)

第二十二章 生殖工程

一、人类辅助生殖技术

(一) 人工授精技术

人工授精就是人工把精液注入女性生殖管道使之受孕的方法。用丈夫的精液行人工授精叫做夫精人工授精(artificial insemination husband, AIH),用供精者的精液行人工授精则叫做供精人工授精(artificial insemination donor, AID)。

确定授精时间是人工授精成功的关键之一,其最佳时间是排卵前后 24 小时,即围排卵期。B 型超声波检查是确定围排卵期的最为直观、可靠的方法。成熟卵泡的直径一般为 18mm,当测得其直径达 18mm 以上时,提示排卵即将发生。另外也可根据月经周期史、基础体温、宫颈评分及血液中黄体激素(LH)和雌二醇(E₂)峰值的测定综合确定最佳授精时间。

根据精液注入部位的不同,授精方法可分为宫内授精、宫颈管内授精、宫颈帽内授精和阴道内授精四种。人工授精的成功率不仅与方法有关,而且还受到不孕原因及精子质量等因素的影响。大量资料表明,这是治疗某些不孕症的一种最为简便有效的方法。

(二) 精子冷冻和复苏技术

细胞冷冻保存的基本原理是:在细胞冷冻过程中,细胞外液中的水分逐渐形成细粒状冰晶,导致细胞外液减少,渗透压升高。这样,细胞内水分就会流向细胞外,使细胞脱水、皱缩,而细胞内不产生或只产生少量冰晶,所以不会引起细胞自身的严重损伤。冰晶在细胞内或在细胞内、外同时形成,取决于冷冻时的降温速度。如果降温太快,细胞内液来不及流向细胞外而形成冰晶,使细胞内超微结构造成机械性损伤,而使细胞死亡,这种现象叫做快速冷冻损伤。反之,如果降温速度太慢,细胞外液中大量冰晶形成,在尚未达到贮存温度前,细胞就会因过分暴露于高浓度溶质中,或由于细胞严重脱水、皱缩而死亡,这种现象叫做慢速冷冻损伤。采用恰当的降温速度和适当的冷冻保护剂如 10% 的甘油等,会使上述损伤降到最低限度。这样在超低温状态下,细胞处于休眠状态,从而达到长期贮存的目的。由于精子头部含胞质很少,在降温过程中脱水和皱缩均较充分,很少形成细胞内冰晶,因而较其他细胞更易于保存。

冷冻精液的受孕率与新鲜精液相仿,与流产及畸形发生率无关,同时具有以下优点:(1)可多次收集精液,冷存后一次复苏授精,尤其适用于治疗少精症性不孕;(2)一天内可连续多次行人工授精;(3)可保存数年,故可用于解决丧失生育能力后的生育问题,即所谓“生殖保险”;(4)精液冷存期间可反复检查供者血液,尤其是对澳大利亚抗原和人类免疫缺陷病毒的检查,以防止乙型肝炎、AIDS 等传染病的传播。

目前,最先进的方法是采用冷冻仪来进行冷冻,仪器是用计算机程序控制。复温可以在室温下或 37℃ 水浴中进行。

(三) 体外受精, 胚胎移植技术——第一代“试管婴儿”

体外受精—胚胎移植是传统的“试管婴儿”技术程序。使卵子在体外受精, 经人工培养发育到早胚一定阶段, 再移植到母体子宫内发育直到分娩, 这种生殖技术叫做体外受精—胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET)。由此诞生的婴儿通常称为“试管婴儿”。IVF-ET主要包括以下四个程序:

1. 诱发超排卵(superovulation) 该方法由 Edwards 和 Steptoe 于 1970 年创立。其优点是一次可以采得多个成熟的卵子, 其缺点是偶尔会引起卵巢过度刺激, 造成黄体功能不足、分泌期内膜发育延迟, 导致着床失败。1982 年以来, 随着技术方法的不断改进, 诱发超排卵术已为世界 IVF-ET 研究者普遍采用。目前常用的方法是: 在月经周期的第 6、8、10 天, 每天注射人类绝经期促性腺激素(HMG)两个安瓿(每安瓿含 FSH 和 LH 各 75IU); 或者在月经周期的第 5~9 天每天注射克罗米芬(CC)50mg。用药同时用 B 型超声仪监测卵泡的发育。当有两个卵泡直径超过 16mm 时, 注射人类绒毛膜促性腺激素(HCG)5000IU。排卵一般发生在注射后 36~40 小时, 故采卵一般应在注射后 29~35 小时内进行。

2. 卵细胞的采集 在 60 年代曾应用开腹采卵法, 由于这种方法难以得到成熟的卵子, 故现在已很少使用。目前常用的方法有以下两种:

①腹腔镜引导吸卵法: 1970 年 Steptoe 首先采用这种方法。该方法需在全麻下进行。首先用含 5% CO₂、5% O₂ 和 90% N₂ 的混合气体注入受术者腹腔造成气腹, 然后在脐下插入腹腔镜, 另从腹壁其他位置插入卵巢钳和内径为 1mm 的吸卵钢针, 在腹腔镜引导下将接近成熟的卵泡吸入收集瓶内。

②超声波引导吸卵法: 1981 年 Lenz 首先使用这种方法。该方法使用的仪器是超声扫描装置。该装置不仅能在屏幕上清晰地显示卵泡, 而且能通过穿刺转换器准确地引导吸卵钢针的穿刺方向。经常采用的穿刺途径是经阴道穿刺取卵, 其采卵成功率与腹腔镜法相仿。由于该方法在局麻下即可进行, 故具有简便易行的优点。

3. 体外受精和早胚培养 体外人工受精成功与否决定于以下三个条件。①成熟的卵母细胞。诱发超排卵后采集的卵母细胞并非都已发育成熟, 未成熟者需置于成熟培养液中孵育 4~24 小时。如果一次采集的卵母细胞较多, 也可低温保存备用。②一定数量和质量的精子。用于体外人工授精的精液至少每毫升应含有 $2\sim 5\times 10^6$ 个形态正常、活动良好的精子。待精液液化, 经两番洗涤后, 在室温中静置或在 37℃ 温箱内孵育数小时, 使精子充分获能。体外受精也可采用低温保存的健康精子。③适宜的培养液。培养液的 pH 值、渗透压、各种离子浓度及营养成分等必须与母体内的自然环境十分相似。按照成分和用途的不同, 培养液可分为成熟培养液、受精培养液和生长培养液三类。

体外受精一般在试管或培养皿中进行。加入 1ml 受精培养液、1ml 精子悬浮液和成熟的卵母细胞, 摇匀后置于 CO₂ 孵箱内培养。3~8 小时后, 若发现卵母细胞内出现雄原核和雌原核即说明受精成功。受精卵应立即转移到含生长培养液的试管内继续培养。

4. 胚胎移植 胚胎移植是指用特制的导管经阴道、子宫颈把胚胎安放到子宫腔底部的过程。1985 年 Strickler 报道了用超声波引导胚胎移植的方法。由于子宫、导管、胚胎均能被清晰地显示, 故这种方法有助于提高胚胎移植的准确性。胚胎发育时期会直接关系到移植的成败。一般认为 2~16 个细胞期的胚胎均可移植。70 年代人们曾主张在 8

细胞期进行移植,而目前多数学者则认为2~4个细胞期进行移植更为适宜。一次移植多个胚胎可以提高妊娠率。Johnes于1982年报道,移植1个胚胎时妊娠率为13%,移植2个时为31%,移植3个则为50%。目前许多学者都主张一次移植3个或更多的胚胎,但这常会导致多胎妊娠。

(四) 配子和胚胎输卵管内移植术

1. 配子输卵管内移植术 人工把精子、卵子输送到输卵管内,使其自然受精,这种人工生殖方法叫做配子输卵管内移植术(gamete intra-follopian transfer, GIFT),是由美国的Asch于1984年创立的。在GIFT程序中,受精卵需经输卵管按自然生理过程转移到子宫,故受术者必须至少有一侧输卵管是通畅的。GIFT一般包括诱发超排卵、卵母细胞的采集、精子的洗涤与孵育、配子输卵管内移植等四个步骤。前三个步骤与IVF-ET基本相同。配子输卵管内移植可经开腹小手术在直视下进行,也可在腹腔镜或超声波引导下用穿刺法进行。移植方法是:用一枚特制的移植管吸入10万个精子、两个成熟的卵子和一定量的移植液,从输卵管伞端插入约1.5~2cm,将精、卵子缓缓注入输卵管内。以同样方法进行对侧输卵管内移植。

和IVF-ET相比,GIFT省去了体外受精和体外培养两个步骤,所以它具有操作简便、花费较少的优点。由于精、卵子是被移植到正常的受精部位,更加接近于自然生殖过程,所以其成功率一般高于IVF-ET。美国1987年全国统计资料表明,IVF-ET临床妊娠率为16%,而GIFT则为25%。

2. 胚胎输卵管内移植术 胚胎输卵管内移植术(tubalembryo transfer, TET)是一种把IVF-ET和GIFT两项技术结合起来的新方法,由Devroey于1986年创立。以后Yovich(1987)和Balmaceda(1988)用同样方法也获得成功。其主要方法是:利用IVF技术获得2~8细胞期胚胎,利用GIFT技术将胚胎移植到输卵管壶腹部。被移植的胚胎将通过正常生理过程进入子宫,自然发育直至分娩。由于TET的移植物是已经受精的胚胎,因而避免了GIFT程序中不受精的可能性;由于被移植的胚胎是按正常生理过程转入子宫,因而避免了IVF-ET程序中手术对子宫内环境的干扰,所以TET的临床妊娠率一般高于IVF-ET和GIFT。

(五) 阴道内培养技术

阴道内培养(intravaginal culture, IVC)是体外人工受精和体外人工培养的一种新技术。其主要方法是将1~5个卵子置于一个装有3ml培养液的冷冻贮存管内,加入 $10 \sim 20 \times 10^3$ 个/ml处理过的精子,经密封后置于母体阴道内,并用隔膜固定以防脱出。培养44~50小时后,取出胚胎用于移植。1988年Ranoux用这种方法为100人次进行手术,结果22人妊娠,17个婴儿诞生。他发现IVC与常规IVF相比,卵裂率、移植率、妊娠率等均无显著差异。由于IVC省去了许多实验室步骤,因而具有操作简便、花费较少等优点。

(六) 卵子、胚胎捐赠和代孕

1. 卵子捐赠 卵子捐赠主要用于因患卵巢疾病而不能提供正常卵子或可提供正常卵子但由于其他疾病而不允许施行IVF治疗的不孕症患者。供卵者可以是接受IVF治疗而自愿提供卵子者。根据受精方法的不同,供卵的应用又分为以下两种方法。①在供者体内受精。首先使供者和受者的月经周期同步化。用受者丈夫的精液对供者进行人工

授精。待供者卵子在体内受精后 3~6 天,用导管经宫颈把缓冲液注入供者子宫,从回收的缓冲液中取出胚胎,然后移植到受者的子宫内,使其自然发育直到分娩。1983 年 Bustillo 应用这种方法首获成功。该方法的优点是勿需麻醉、操作简单、成功率高而且花费较少。其缺点是偶尔胚胎会遗留在供者子宫或输卵管内并继续发育,给供者带来后患。②在供者体外受精。也需首先使供者和受者的月经周期同步化。以供者的卵子和受者丈夫的精子进行常规 IVF,将得到的胚胎移植到受者的子宫内,使其自然发育直到分娩。

2. 胚胎捐赠 IVF-ET 治疗中多余的胚胎可以用低温冷冻技术长期保存。这种冷藏的胚胎不仅可以供给本人再度移植时使用,而且还可以供给其他不孕妇女行胚胎移植。胚胎捐赠不仅适用于治疗男性或女性生殖细胞性不孕症,而且还可用于解决由于遗传性疾病而不宜正常生育夫妇的生育问题。

3. 代孕 施行上述各种辅助生殖技术的一个必要条件就是女方子宫功能必须正常。对于因子宫先天性畸形或其他子宫疾患,以及由于职业等原因不宜妊娠者,可用代孕方法加以解决。所谓代孕就是将由患者的卵子和丈夫的精子形成的胚胎移植到自愿接受移植的另一名妇女的子宫内,由其代孕直到分娩。这就是异体“试管婴儿”。

上述卵子捐赠、胚胎捐赠和代孕等技术的应用,均有夫妻双方以外的第三者参与妊娠过程。这样,夫妻与子代在社会学、遗传学和生物学上的关系就出现了不一致的现象,由此也带来了诸多伦理道德方面的问题。这些问题已超出了本文的讨论范围,故不赘述。

(七) 卵浆内单精注射、胚胎移植技术——第二代“试管婴儿”

自 1978 年世界第一例“试管婴儿”诞生以来,各国学者在不断改进已有技术方法使其不断完善、成熟的基础上,也在不断开辟新的领域,探索和尝试新的人工生殖技术,并取得了一些可喜的进展。

精子微注射法(micromanipulation of spermatozoa)就是借助于显微操作器(micromanipulator)在显微镜下操作,按研究者的意愿,在细胞水平上实施的生物技术工程。

在体外直接将精子注入卵子的细胞浆内,使其受精,经胚胎移植而诞生的“试管婴儿”称第二代“试管婴儿”。

该项技术是针对少精、弱精、畸形精子过多等男性不育而创立的生殖工程技术。与第一代“试管婴儿”相比,其特点是可以优选精子,提高受精率,特别是解决了精子不能主动进入卵子而自然受精的问题,其他技术与第一代“试管婴儿”相同。

1997 年,阿根廷科学家应用精子微注射法与冷冻卵子技术相结合,获得成功,世界上首例“冷冻卵子试管婴儿”(frozen orum test tube baby)诞生。

(八) 透明带穿孔精卵受精技术

1986 年 Gordon 和 Talansky 报道,用具有蛋白消化特性的酸性台罗德氏液(acidic Tyrode's medium, AT 液)处理小鼠卵子,使其透明带上出现许多小孔,然后再行常规 IVF,获得了 50% 以上的受精率,并且经胚胎移植后获得了正常仔鼠。他们把这种体外人工受精法叫做透明带穿孔法(zona drilling method)。1989 年 Malter 报道,由于 AT 液对卵子的直接作用,上述方法虽然能使人卵受精,但受精卵的发育却受到严重抑制,故很少发育到 8 细胞期。他改用机械穿孔的方法即透明带部分剖开术获得了成功。其基本方法是用微注射针在透明带上穿出两个小孔,然后将卵子与精子共同培养使之受精。Malter 报道,

该技术可使男性不孕症患者精子的受精率明显上升,并用该法获得一个4细胞期人胚,经移植后妊娠成功。

(九) 卵裂球分离术与胚胎切割术

1. 卵裂球分离术(blastomere separation) 通过显微镜操作把2~8个细胞期胚胎中的各个卵裂球分离出来,并各放置在一个抽空内容物的透明带内,再将这由透明带保护的卵裂球包埋在琼脂中,然后放置在暂时性宿主的输卵管内培养以备移植。透明带外的琼脂膜可以将透明带的小孔封闭,以防止卵裂球逆出或宿主输卵管内其他细胞的侵入。经过上述处理的每个卵裂球经移植后均可独立发育成一个完整的胚胎。应用这种方法 Willadsen 于1979年培育出了人工单卵双胞胎羊。1981年他又用同样的方法将8细胞期胚胎一分为四(每组两个卵裂球),经移植后得到了单卵三胎牛。

2. 胚胎切割术(splitting blastocyst) 胚胎切割术就是通过显微镜操作把早期胚胎切割为两份,每份经移植后均可独立发育成一个完整的胚胎。与卵裂球分离术相比,由于省去了琼脂包埋和宿主体内培养两个步骤,故具有简便易行的优点。用这种方法 Gatica 于1984年培育出了单卵双胞胎绵羊。以后用同样方法培育的单卵双胞胎山羊、牛等动物相继问世。用这种方法得到的二分胚也可用低温冷冻方法贮存,待必要时再行移植。但 Rorie 及 Iritani 的研究表明,低温冷冻对全胚的损伤要比对二分胚的损伤轻微,所以冷冻复温后再切割为二分胚要比切割后再冷冻的二分胚易于生存。因此目前大多是低温冷冻保存全胚,复温后再行胚胎切割术。

尽管卵裂球分离术和胚胎切割术目前已用于良种家畜的人工繁殖,但在人类尚无成功的报道。就技术方法而言,人工培育出单卵双胞胎或单卵多胎婴儿是完全可以做到的,问题在于这样做有没有必要和有没有社会效益。

(十) 早胚优选、胚胎移植技术——第三代“试管婴儿”

人类的遗传病有2000种以上,大多数缺乏有效的治疗方法。在早胚阶段,对胚胎细胞的染色体进行遗传学检测,以确定有无遗传性缺陷,然后将无遗传性缺陷的早期胚胎进行胚胎移植,这样诞生出来的“试管婴儿”称为第三代“试管婴儿”。

二、体细胞无性生殖技术——生殖克隆

无性生殖和有性生殖是生物界繁衍后代的两种方式,前者不通过两性生殖细胞的结合,如草履虫的裂殖和水螅的出芽生殖;后者必须通过两性生殖细胞的结合,包括人类在内的高等动物均属这种生殖方式。

克隆(clone)一词来自希腊文,原意复制或拷贝。近年来,生殖生物学家将克隆一词引入了生殖生物学领域,将不经过两性生殖细胞结合而生成的新个体称为克隆动物,将这种体细胞无性生殖技术称为生殖克隆。根据克隆动物的这一概念,可将目前存在的克隆动物分为三类:一是将分化成熟的体细胞核移植到去核卵细胞中发育成的动物,如多利羊(Dolly);二是将早期胚胎的核移植到去核卵细胞中发育成的动物,这类生殖克隆已有20多年的历史;三是将4细胞或8细胞的胚切割为两半发育成的两个完全相同的动物,这类克隆动物于1959年首次诞生,现已广泛应用于畜牧业,这类克隆动物的制作在理论上和操作上都比较简单,因为经过了2~3次卵裂的早期胚,其卵裂球的分化潜能与受精卵没

有明显差异,仍然保持着分化的全能性,可以分化为新个体的任何一种细胞。细胞核移植是生殖克隆技术的关键,体细胞核在卵细胞质作用下的去分化和基因表达程序的重排是生殖克隆理论的核心。由于胚胎细胞在分化程度上接近受精卵,其细胞核仍然保持全能或多能分化潜力,因而用其作核移植制作克隆动物较用成体动物成熟的体细胞核容易。

1997年2月24日,世界著名杂志《Nature》载文,英国罗斯林研究所的维尔穆特(Wilmut)首次利用成年动物体细胞核克隆出了世界上第一只克隆绵羊“多利”,并被评为1997年世界十大科技新闻之首。1998年7月23日《Nature》杂志报道了克隆技术的又一重大成就,美国夏威夷大学的一个国际科研小组用鼠的体细胞成功地培育出了三代共50只克隆鼠,第一次用克隆动物克隆出了克隆动物。克隆羊“多利”没有父亲,它是用一头母羊的乳腺细胞核移植入另一头母羊的去核卵细胞、经过体外培养后再移植到第三头羊的子宫内发育而成。成年哺乳动物体细胞生殖克隆的成功,说明高度分化的细胞核移植到去核卵细胞后,仍能去分化而恢复分化的全能性,仍能从头开始驱动胚胎发育的整套进程,这在发育生物学的理论上是一次大的革命性突破。生殖克隆技术的成功在家畜优良品种和濒危动物的繁衍方面将发挥重要作用。生殖克隆技术与转基因技术结合,将会复制出含有人类所需要的目的基因的转基因动物,并能确保该导入基因代代相传,不会丢失。这将在生物制药、组织工程、细胞替代治疗等方面开拓新思路。当然,体细胞克隆动物也有很多局限性或很多弊端。例如体细胞克隆动物的遗传背景有很大局限性,这不利于个体的生存和种系的进化;在人类则违背伦理道德;体细胞克隆动物成功率低、耗费大,以此获取一般意义上的动物很不值得。

(金连弘 王荣华)

专题讲座:胚胎干细胞

一、胚胎干细胞的起源及特征

胚胎干细胞(embryonic stem cell, ES细胞)是一种具有发育全能性的细胞,一般从哺乳类动物的囊胚内细胞群(inner cell mass, ICM)和原始生殖细胞(primordial germ cell, PGC)分离并体外培养,能分化为机体的任何组织细胞,并具有形成嵌合体的能力(包括生殖系嵌合体)。培养的ES细胞与其他细胞一样,为正常的二倍体核型,可增殖和进行遗传操作,具有发育的全能性(totipotency)。在适当条件下ES细胞可被诱导分化为多种细胞、组织,也可与宿主囊胚形成嵌合体。ES细胞是研究哺乳动物胚胎早期发生、细胞分化、基因调控等发育生物学基本问题的理想模型,也是组织工程、药理学和临床医学研究的重要工具。

1981年,Evans及Martin等分别建立了小鼠ES细胞系后,人们一直把小鼠ES细胞作为人类相应细胞的模型,但由于不同种属之间在生理、结构和遗传学上存在巨大差异,尤其是近年来,人们试图将ES细胞作为组织工程的种子细胞以定向分化,用于临床移植治疗伤病,因此,对人ES细胞(human embryonic stem cell, hES细胞)进行了探索和研究。

Thomson等(1995)从恒河猴的囊胚中分离建立了ES细胞系,ES细胞体积较小,细胞核大,呈集落生长,相差显微镜下折光性强,它具有稳定的核型,能分化形成滋养层和3

个胚层的组织,高密度培养时易形成类似早期胚胎组织的类胚体或拟胚体(embryoid bodies,EBs)。Thomson等(1998)从人受精卵发育至囊胚期的内细胞群分离克隆出hES细胞系,保持未分化状态,它们具有正常的核型,端粒酶活性高,表达灵长类ES细胞表面抗原。Shamblott等(1998)从含原始生殖细胞(PGCs)的5~9周人胚胎生殖嵴和肠系膜中分离克隆出hES细胞系。其特征类似于小鼠胚胎生殖细胞(embryonic germ cell,EG细胞)和ES细胞,呈碱性磷酸酶(alkaline phosphatase,AKP)和特异性免疫标志物阳性(见表)。

研究证实:分离的小鼠ES细胞在体外可以分化成各种细胞,包括神经元、造血干细胞和心肌细胞等。ES细胞还具有自发发育成某些原始结构的趋势,如在一定的培养条件下,一部分ES细胞会分化为类胚体,而另一些细胞会发育成包含造血干细胞的卵黄囊。形成类胚体和卵黄囊的比例可通过改变培养基而改变。

二、胚胎干细胞的标志物及种属差异性

ES细胞为未分化的多能干细胞,它表达早期胚胎细胞及胚胎肿瘤细胞(embryonal carcinoma cell,EC细胞)的表面抗原。在鼠和人的ES细胞之间存在种属差异性(见表),如小鼠ICM细胞、ES细胞和EC细胞均表达阶段特异性胚胎抗原-1(stage-specific embryonic antigen-1,SSEA-1),但不表达SSEA-3和SSEA-4。应用免疫细胞化学技术显示hES细胞和恒河猴ES细胞均呈SSEA-1阴性,而从人PGCs分离的ES细胞SSEA-1、SSEA-3、SSEA-4、TRA-1-60和TRA-1-81均表现为阳性。hES细胞表面抗原与小鼠和其他哺乳动物ES细胞表面抗原有所不同,表明人胚胎早期基因表达调控和细胞分化等特性与其他哺乳动物存在一定差异。

表 几种不同细胞的标志物

	SSEA-1	SSEA-3	SSEA-4	TRA-1-60	TRA-1-81	AKP	端粒酶
小鼠 ICM	+	-	-	?	?	?	?
ES	+	-	-	?	?	?	?
EC	+	-	-	?	?	?	?
EG	+	?	?	?	?	?	?
人 ES	-	+	+++	+	+	+	+
EC	-	+	+	+	+	+	?
PGCs	+	-/+	+	+	+	?	?
恒河猴 ES	-	?	?	?	?	?	?

+ 阳性, - 阴性, +++ 强阳性, -/+ 可疑阳性, ? 未见报道

三、胚胎干细胞的应用前景

ES细胞对科学发展和人类健康具有重要意义:①ES细胞体系已经成为基因功能研究的有效手段。根据同源重组的原理,利用基因打靶技术实现基因组内指定基因的失活,借此可以破译人体基因的功能。②ES细胞系建立后,可从根本上揭示人及动物发育过程中的决定基因,有助于阐明发育早期的复杂事件。③ES细胞可作为评价新药及化学产品

毒性及效能的检测系统,ES细胞研究能极大地改进评价药品安全性的实验方法。ES细胞系具有组织、细胞的广谱性,可模拟体内组织细胞间复杂的相互作用。例如,新的药物或治疗方法可以先用人的细胞系进行实验,这不会取代在整个动物和人体身上进行实验,但会使药品研制的过程更为有效。实验表明药品对细胞系是安全并有好的效果时,才有资格在实验室进行动物和人体的进一步实验。ES细胞在药物筛选和农用化学品上的用途,可减少动物检测,降低成本,有重要的商业价值。④ES细胞具有重要的临床意义,ES细胞有可能成为细胞替代疗法和组织器官移植的最佳来源。ES细胞作为个体发育之初的原始干细胞,理论上,它无限地提供特异性细胞类型,用于置换疾病组织和放化疗损伤后的造血系统,为遗传病、肿瘤和衰老等疾病的治疗提供新的思路。

移植ES细胞来源的组织细胞后,还要克服组织相容性与移植物的排斥反应。因此,需要建立有组织相容性意义的ES/EG细胞库,或基因修饰干细胞使移植物更容易被接受,或进行病人的体细胞核移植,建立自身遗传背景的ES/EG细胞系。

ES细胞处于高度未分化状态,容易形成胚胎组织瘤,必须进行体外分化,产生特异性细胞前体,才能用于移植。因此,如何控制ES细胞定向分化是ES细胞应用于临床医学的关键。目前设想应用ES细胞进行临床替代疗法的基本途径是:自胎儿性腺或早期胚胎分离hES细胞→体外增殖→基因修饰减轻免疫排斥→体外定向分化→移植。若取出成人的体细胞核,将其移植到去核的成熟卵母细胞,体外发育分化得到囊胚,从中分离克隆hES细胞,这样可为临床器官移植和细胞治疗提供具有自身遗传背景的供体。

参 考 文 献

1. Evans MJ; Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. Nature. 1981 Jul 9;292(5819):154-6
2. Martin GR. Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1981 Dec; 78(12):7634-8
3. Thomson JA, Kalishman J, Golos TG, et al. Pluripotent cell lines derived from common marmoset (*Callithrix jacchus*) blastocysts. Biol-Reprod. 1996 Aug; 55(2):254-9
4. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science 1998;282(5391):1145-7
5. Shambloott MJ, Axelman J, Wang S, et al. Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1998;95:13726-13731
6. Kooy DVD, Weiss S. Why stem cells? Science 2000;287:1439-1441

(蔡文琴 姚忠祥)

第二十三章 颜面、颈和四肢的发生

一、鳃器的发生

胚第4周时,扁平状的胚盘卷折为圆柱状。因脑泡(brain vesicle)的发生及其腹侧间充质的增生,使胚体头端弯向腹侧并形成位于口咽膜(oropharyngeal membrane or buccopharyngeal membrane)上方的较大的圆形隆起,称额鼻突(frontonasal prominence)。与此同时,心脏的发育使口咽膜下方也形成一个较大的隆起,称心隆起(heart prominence)(图23-1)。大约在第22~29天,原始咽(primitive pharynx)两侧间的间充质迅速增生,在额鼻突和心隆起之间,由头端至尾端先后形成6对背腹走向且左右对称的弓状隆起,称鳃弓(branchial or pharyngeal arch),鳃弓之间的凹沟称鳃沟(branchial groove or cleft)。人胚前4对鳃弓明显,第5对出现不久即消失或不出现,第6对则很小。与此同时,原始咽的内胚层向外侧膨出,形成5对咽囊(branchial pouch),分别与5对鳃沟相对应。鳃沟外胚层、咽囊内胚层及其之间的少量间充质构成的薄膜称腮膜(branchial membrane)(图23-1,2)。

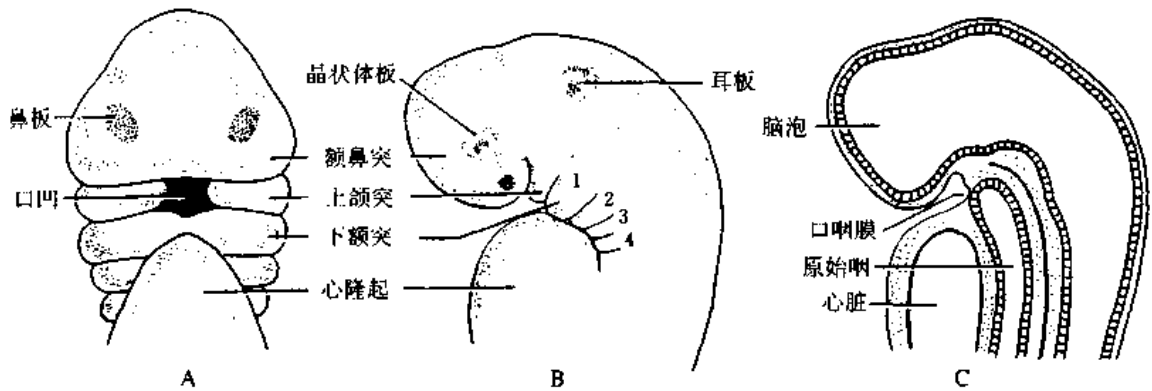


图23-1 第4周人胚头部
A. 腹面观 B. 侧面观 C. 矢状切面;1-4示鳃弓

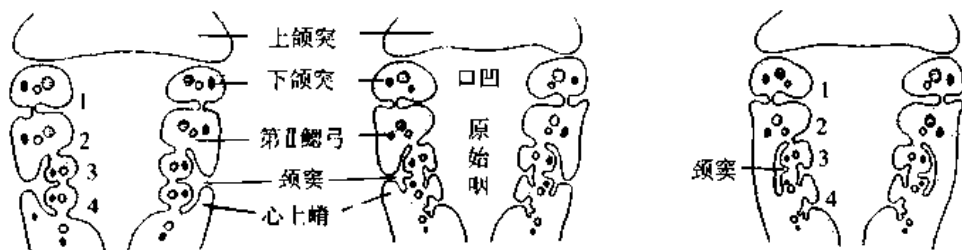


图23-2 第5~6周人胚头部冠状切面
示鳃器及颈部形成,1-4示咽囊

鳃弓、鳃沟、鳃膜和咽囊统称为鳃器(branchial apparatus),是鱼类和两栖类幼体的呼吸器官。鳃器在人胚早期的出现是种系发生的重演现象,也是生物进化的佐证之一。

二、颜面的形成

颜面的形成与额鼻突及第1对鳃弓密切相关。第1鳃弓发生后不久,其腹侧份即分为上、下两支,分别称上颌突(maxillary prominence)和下颌突(mandibular prominence)。左、右两侧的上颌突、下颌突及其上方的额鼻突围成一个宽大的凹陷,称口凹(stomodaeum),即原始口腔(图 23-3)。口咽膜居于口凹与原始咽之间,于大约第 24 天破裂,口凹即与原始咽相通。

在第 5 周,额鼻突下缘两侧外胚层增生,形成两个椭圆形的增厚区,称鼻板(nasal placode)。第 6 周时,鼻板中央凹陷,形成鼻窝(nasal pit),其下方以一细沟与口凹相通。鼻窝的内、外侧缘高起,分别称内侧鼻突(median nasal prominence)和外侧鼻突(lateral nasal prominence)(图 23-3)。外侧鼻突与上颌突之间有一浅沟,称鼻泪沟(nasolacrimal groove),是鼻泪管的原基。

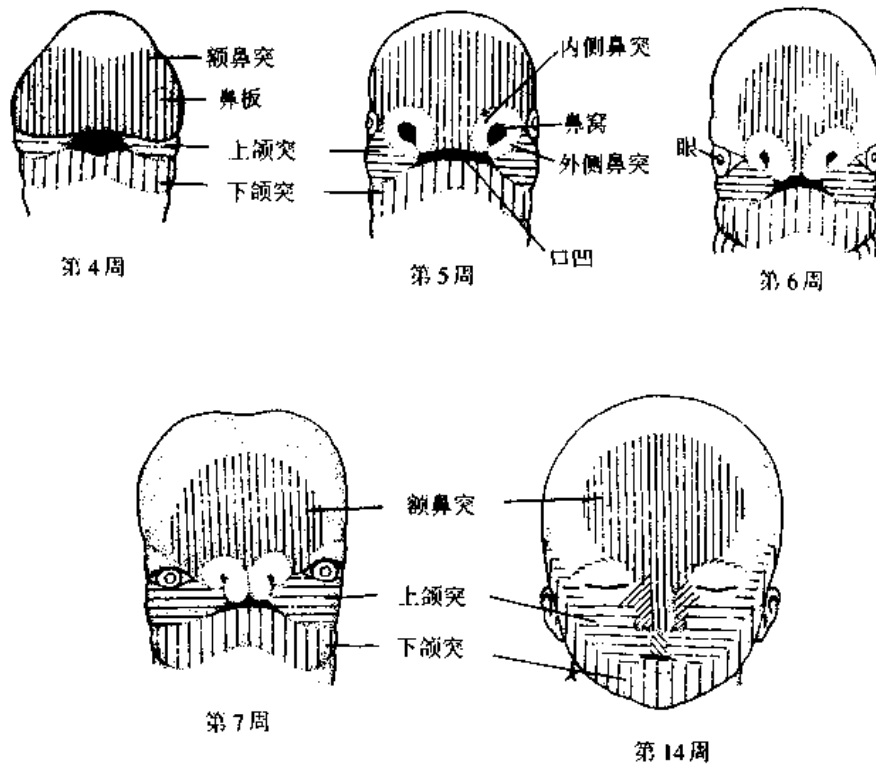


图 23-3 颜面形成过程

左、右下颌突向中线生长,于第 5 周愈合,将形成下颌和下唇。第 6 周,左、右内侧鼻突向中线生长并相互融合,将形成鼻梁和鼻尖。左、右内侧鼻突下缘还向下外方延伸,将形成人中和上唇的正中部分。第 6~7 周,左、右上颌突也向中线生长并先后与同侧的外侧鼻突和内侧鼻突愈合。这样,鼻窝与口凹间的细沟被封闭,鼻窝与口凹即被分开。上颌突将形成上颌和上唇的外侧部。外侧鼻突将形成鼻翼和鼻外侧壁大部。额鼻突将形成前

额及鼻根。原来朝向前方的鼻窝渐朝向下方,形成鼻孔(图 23-3)。第 6 周末,左、右鼻窝向深部扩大并融合为一个大腔,称鼻囊(nasal sac)即原始鼻腔。起初,原始鼻腔与原始口腔之间隔以很薄的口鼻膜(ornasal membrane)。该膜于第 7 周破裂,形成原始鼻后孔(primitive choana),使原始鼻腔与原始口腔相通(图 23-4)。

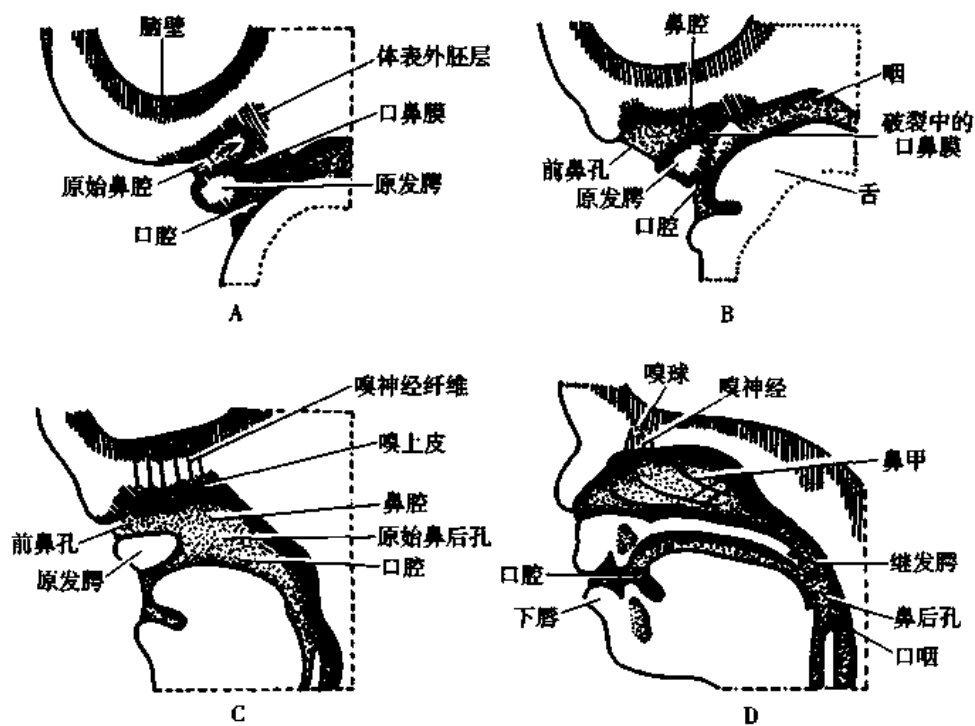


图 23-4 鼻腔发育示意图
A. 第 5 周 B. 第 6 周,示口鼻膜破裂 C. 第 7 周,示口腔与鼻腔相通 D. 第 12 周,示腭与鼻腔侧壁

上、下颌形成后,两者间的裂隙称口裂(oral fissure)。口裂起初很宽大;在第 2 个月,上颌突和下颌突的外侧部逐渐融合,形成颊,使口裂逐渐缩小。

眼的原基发生于额鼻突的外侧,相距较远。随着脑的发育及上颌与鼻的形成,两眼逐渐向中线靠近并转向前方。第 1 鳃沟演变为外耳道,其周围的间充质形成耳廓。耳廓最初位于下颌的下方,随着下颌的发育逐渐移向后上方。至第 2 个月末,颜面初具人貌。

三、腭的发生

腭起源于两个部分,即正中腭突和外侧腭突。

大约于第 6 周,左、右内侧鼻突融合处内侧面的间充质增生,形成一个突向原始口腔的小突起,称正中腭突(median palatine process)或原发腭(primary palate),将演变为腭前部的一小部分(图 23-4,5)。

大约在第 8~9 周,左、右上颌突内侧面间充质增生,向原始口腔内长出一对扁平突起,称外侧腭突(lateral palatine process)。外侧腭突最初位于舌两侧,斜向下方生长,随着口腔的扩大及舌位置的下降,渐移至舌上方并呈水平方向生长,最终在中线愈合,形成腭的大部。左、右外侧腭突的前缘与正中腭突愈合,共同形成继发腭(secondary palate),愈

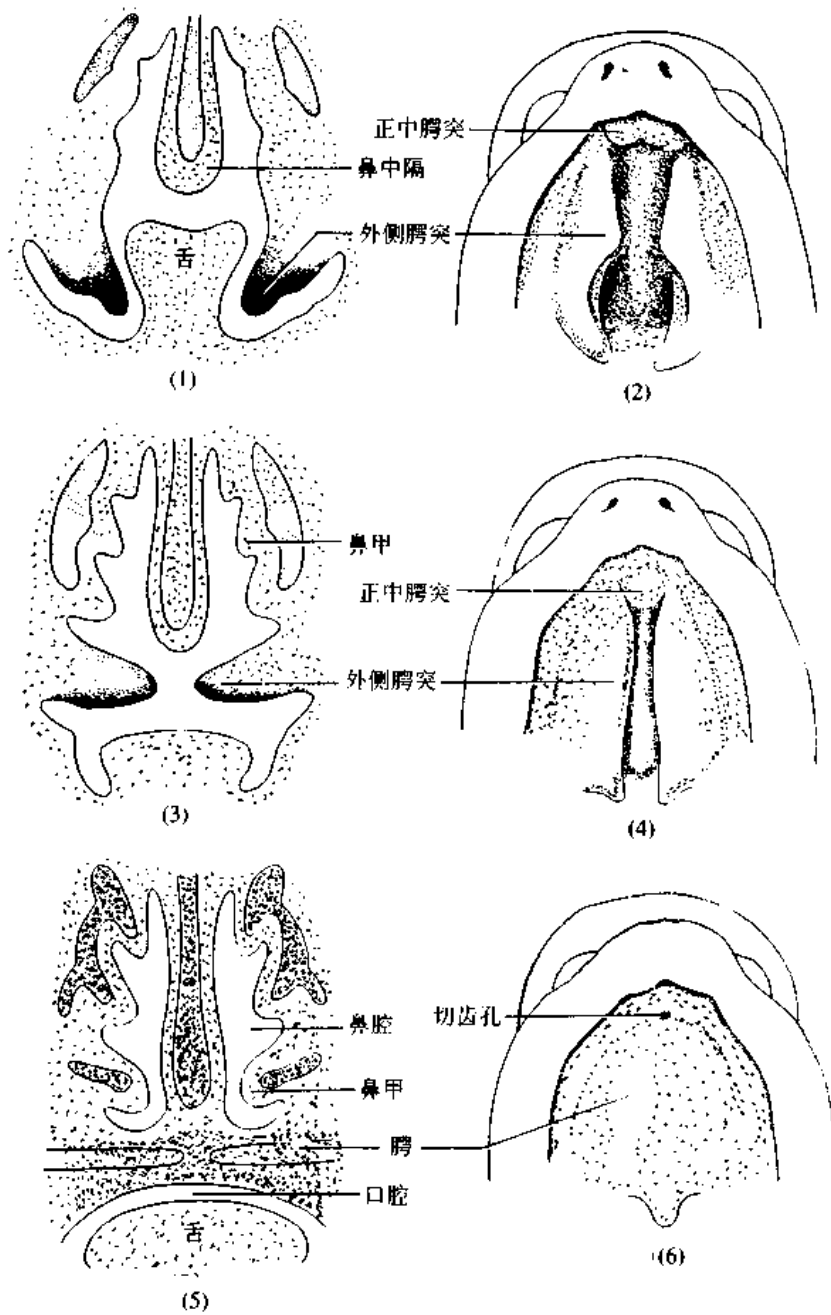


图 23-5 腭的发生及口腔与鼻腔的分隔
(1)、(3)、(5)冠状切面 (2)、(4)、(6)口腔顶部观

合处留有一小孔,称切齿孔(*incisive foramen*)(图 23-4、5)。以后,继发腭前部骨化,形成硬腭(*hard palate*),后部则形成软腭(*soft palate*)。软腭后缘正中形成一个小突起,即悬雍垂(*uvula*)。

随着继发腭的形成,原始鼻腔与原始口腔被分隔为永久性鼻腔和口腔。原始鼻后孔后移,形成永久性鼻后孔。

在继发腭形成的同时,额鼻突和内侧鼻突的外胚层和中胚层组织增生,在原始鼻腔正中形成鼻中隔(*nasal septum*)。鼻中隔向下生长,其下缘与腭愈合,鼻腔即被分为左、右两

份。与此同时,鼻腔两外侧壁各发生3个皱襞,分别形成上、中、下3个鼻甲(图23-4.5)。

四、牙的发生

牙釉质来自外胚层,牙本质和牙髓来自神经嵴来源的外胚层间充质(ectomesenchyme)。第6周时,上、下颌表面的外胚层组织增生,各形成一个与颌外形一致的“U”形嵴,称牙板(dental lamina)。第7周时,牙板上皮向深层的间充质内生长,在上、下颌内各形成10个相间排列的球状突起,称牙蕾(tooth bud)。第8周时,牙蕾远端凹陷,形成帽状结构,称造釉器(enamel organ),凹陷内的间充质称牙乳头(dental papilla),两者共同构成乳牙原基(图23-6)。

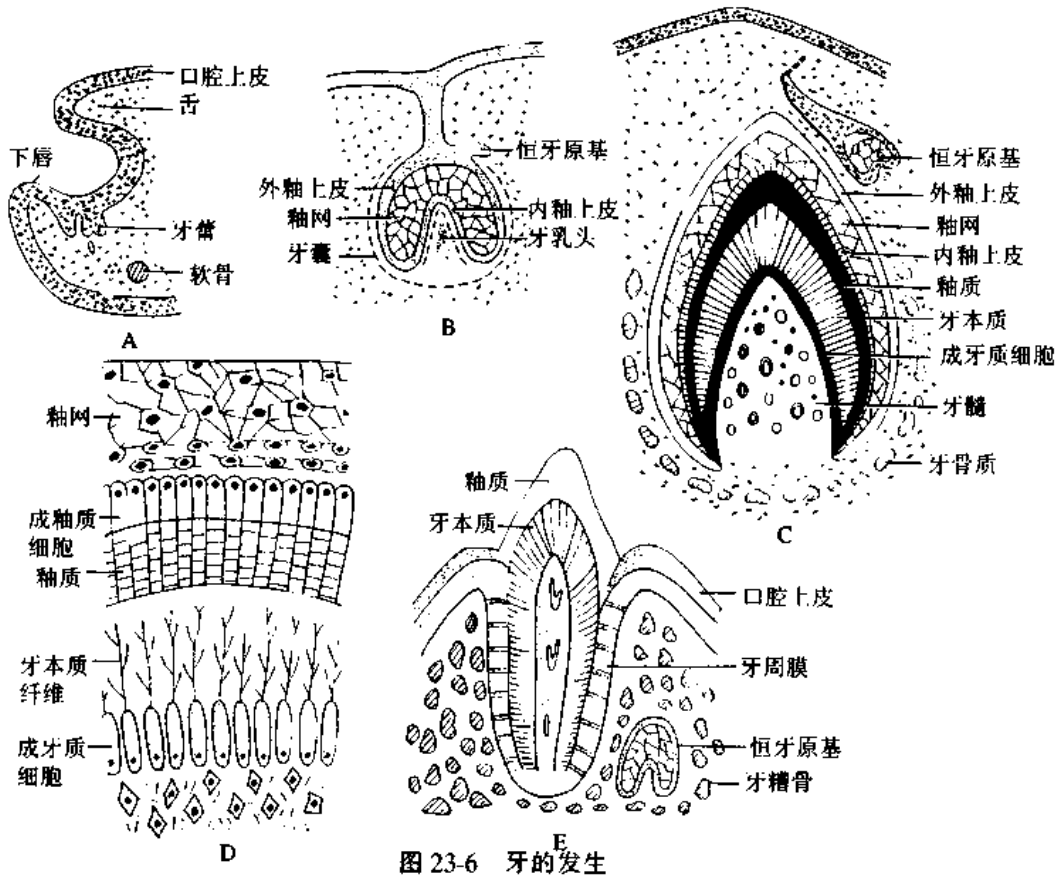


图23-6 牙的发生

A. 第8周 B. 第10周 C. 第24周 D. 第24周 E. 生后10个月

(一) 釉质的形成

第10周时,造釉器已分化为3层:外层为外釉上皮(outer enamel epithelium),内层为内釉上皮(inner enamel epithelium),中层为星形细胞构成的釉网(enamel reticulum),或称星网(stellate reticulum)。胚胎7个月时,内釉上皮细胞分化为成釉质细胞(ameloblast)并开始分泌釉质。釉质位于成釉质细胞与深部的牙本质之间。随着釉质的增厚,成釉质细胞渐向浅部迁移。最后,釉网退化消失,成釉质细胞与外釉上皮相贴,形成牙小皮(dental cuticle)。牙小皮在胎儿出生时退化消失。

(二) 牙本质的形成

第10周时,牙乳头内靠近内釉上皮的间充质细胞分化为一层成牙质细胞(odontoblast)。胚胎7个月时,成牙质细胞开始分泌原牙质(predentin),钙化后即成为牙本质(dentin)。随着牙本质的增厚,成牙质细胞渐向深部迁移,其后方留下的细长突起即牙本质纤维(dentinal fiber),它们在牙本质中占据的管道即牙本质小管(dentinal tubule)。牙乳头的其余部分分化为牙髓。

(三) 牙骨质的形成

第8周时,造釉器及牙乳头周围的间充质形成一结缔组织囊,称牙囊(dental sac),后来分化为牙骨质和牙周膜。

第10周时,在每枚乳牙牙蕾浅部,由牙板形成恒牙牙蕾。无乳牙对应的恒牙牙蕾在出生后才发生。恒牙与乳牙的发生过程相似。

五、颈的形成

颈由第2、3、4、6对鳃弓发育而成。第4~5周,第2鳃弓迅速向尾侧生长并越过第3、4、6鳃弓,最后与心隆起上缘即心上嵴(epicardial ridge)愈合。第2鳃弓与其深部第3、4、6鳃弓之间的间隙称颈窦(cervical sinus)(图23-1、2)。以后,随着第2鳃弓与其深部其他鳃弓的愈合,颈窦即闭锁消失。随着鳃弓的分化、食管和气管的伸长及心脏位置的下降,颈部逐渐延长、成形。

六、四肢的发生

人胚第4周,由于体壁中胚层的局部增殖,在胚体左、右外侧壁上先后出现两对小隆起,即上肢芽和下肢芽(upper and lower limb buds)(图23-7)。肢芽由深部的中胚层芯(mesodermal core)和表面的外胚层帽(ectodermal cap)构成。肢芽逐渐增长、变粗并先后出现两个缩窄环,将每一肢芽分为3段,在上肢将发育为上臂、前臂和手,在下肢将发育为大腿、小腿和足。手和足的原基均为扁平板状,称手板和足板(hand and foot plates)。后来,在手板和足板的远端出现5条放射状增厚区,称指(趾)放线(digital ray)。大约第7~8周,指(趾)放线间的组织以细胞凋亡(apoptosis)的形式退化消失,形成游离的指(趾)(图21-8)。四肢中轴的体壁中胚层先分化为软骨,再以软骨内成骨方式形成骨;来自体节中胚层(somitic mesoderm)的细胞迁移至肢芽内,分化为四肢的肌肉。

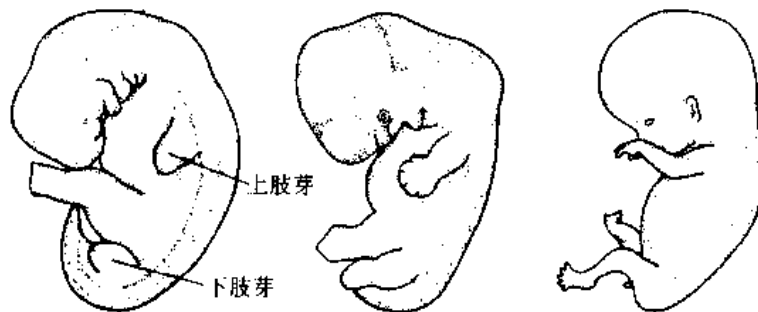


图 23-7 肢体的发生

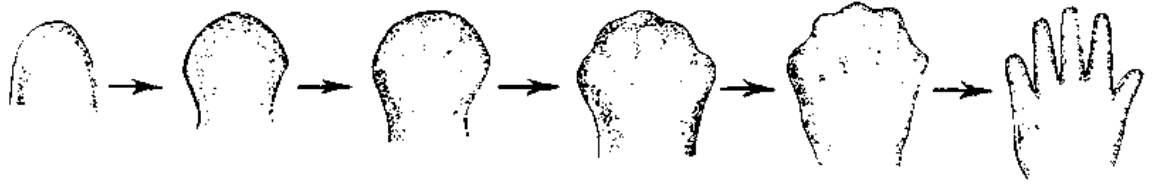


图 23-8 手的形态演变

七、颜面、颈和四肢的常见畸形

1. 唇裂 唇裂(cleft lip)是最为常见的一种颜面畸形,多见于上唇,表现为人中外侧的垂直裂隙,系因上颌突未与同侧的内侧鼻突愈合所致,多为单侧,但也可见于双侧(图 23-9)。若合并人中发育不良,则可出现宽大的上唇正中裂。下唇正中裂罕见,系因双侧下颌突未在中线愈合所致。

2. 面斜裂 面斜裂(oblique facial cleft)是位于眼内眦与口角间的裂隙,因上颌突与同侧的外侧鼻突未愈合所致(图 23-9)。



图 23-9 颜面畸形

3. 腭裂 腭裂(cleft palate)也较常见,有多种类型。若外侧腭突未与正中腭突愈合,就会在切齿孔至切齿间留有一斜行裂隙,称前腭裂,严重者可伴有上唇裂及上颌裂。若左、右外侧腭突未能在中线愈合,则会在切齿孔至悬雍垂间留有一矢状裂隙,称正中腭裂。若前腭裂和正中腭裂同时存在,则称全腭裂,多伴有唇裂(图 23-10)。

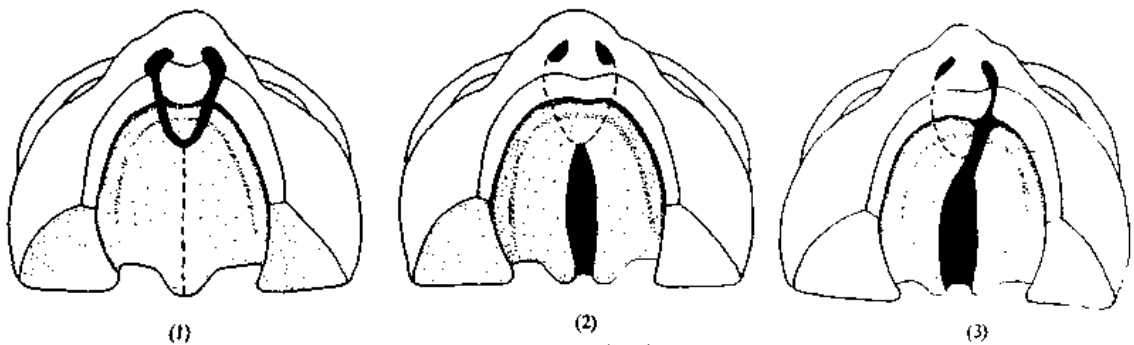


图 23-10 腭裂

(1) 双侧前腭裂合并唇裂 (2) 正中腭裂 (3) 腭裂合并单侧唇裂

4. 颈囊肿和颈瘻 颈窦若未完全闭锁消失,就会在胸锁乳突肌前缘处留有一个封闭

的囊泡,称颈囊肿(cervical cyst)。若颈囊肿有开口与咽腔(内口)或体表(外口)相通,则称颈瘘(cervical fistula)。仅有内口或外口者称不完全性颈瘘,内、外口兼有者称完全性颈瘘。

5. 四肢畸形 四肢畸形种类甚多,一般可分为以下3大类:(1)缺失性畸形(reduction defect),可表现为肢某一部分的缺失,称残肢畸形(meromelia),如手、脚直接连于躯干的短肢畸形(phocomelia);也可表现为整个肢的缺失,称缺肢畸形(amelia)。(2)重复性畸形(duplication defect),表现为肢某一成分的重复发生,如多指(趾)畸形(polydactyly)。(3)发育不全(dysplasia),如并肢畸形(sirenomelus)和并指(趾)畸形(syndactyly)。四肢畸形有些是遗传因素所致,如多指(趾)畸形,有些则与环境因素有关,如药物反应停(thalidomide)可导致短肢畸形。

(刘 凯)

专题讲座:四肢发育分子调控机制的研究

上肢和下肢的立体结构均由3个轴线确定。这3个轴线分别是:近远轴(proximal distal axis)即由肩(髌)到指(趾)的轴线;头尾轴(cranio-caudal axis)即由拇指侧到小指侧的轴线;背腹轴(dorsoventral axis)即由伸面到屈面的轴线。在四肢发育过程中,胚胎细胞不仅必须在特定的时间分化为特定类型的细胞,以构成特定的组织和器官,而且还必须在特定的时间到达上述3个轴线所确定的正确位置,以形成不同部位的不同结构。分化中的细胞和组织这种时空构筑方式的确定过程称为图式形成(pattern formation),它是各个器官乃至整个机体形态发生(morphogenesis)的基础。四肢发育过程中的图式形成机制是一个长期未能解决的问题。近年来,随着分子生物学和实验胚胎学技术的不断发展,尤其是转基因动物(transgenic animal)技术的广泛应用,使这方面的研究有了长足发展,现就有关问题讨论如下。

(一) 肢芽的发育是中胚层和外胚层相互作用的结果

肢芽形成后不久,其顶端外胚层细胞增殖,形成一嵴状结构,称外胚层顶嵴(apical ectodermal ridge, AER),简称顶嵴(apical ridge)。鸡胚移植实验证明,在肢芽发育过程中,中胚层芯和AER间存在相互诱导关系。若把中胚层芯移植到胚体胸部非肢芽发生区的外胚层下,结果该区外胚层也会形成AER,进而形成额外肢。这说明AER是在中胚层芯的诱导下形成的。若将AER切除,代之以非肢芽外胚层,则肢芽的生长停止。在一种无翼突变鸡,虽有肢芽发生,但因不能形成AER而无翼形成。这说明,AER对肢芽的持续生长和分化至关重要。

无翼突变鸡和正常鸡的肢芽体外培养实验提示,中胚层芯对AER形成的诱导信号(inducing signal)可能是胰岛素(insulin)和胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)。在AER内表达的成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)家族的某些成员可能是启动并维持肢芽生长的诱导信号。将一枚在FGF-1、FGF-2、FGF-4或FGF-8中浸泡过的多孔小珠埋植到鸡胚上、下肢芽间的胸部,可诱导一额外肢的发育。该异位肢与邻近肢的类型一致,但其头尾极性却与正常相反,即所谓镜像性异位肢体(mirror-image ectopic limb)(图23-11)。即使没有AER存在,FGF浸泡小珠的埋植仍能刺激肢芽的持

续性生长。

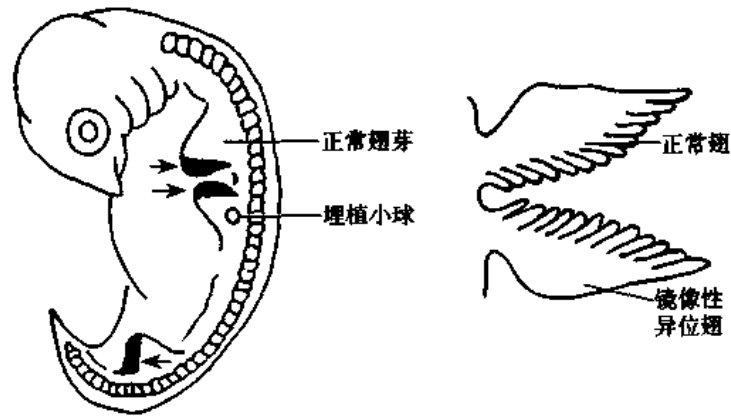


图 23-11 镜像性异位肢发生示意图
箭头所示为 shh 表达区

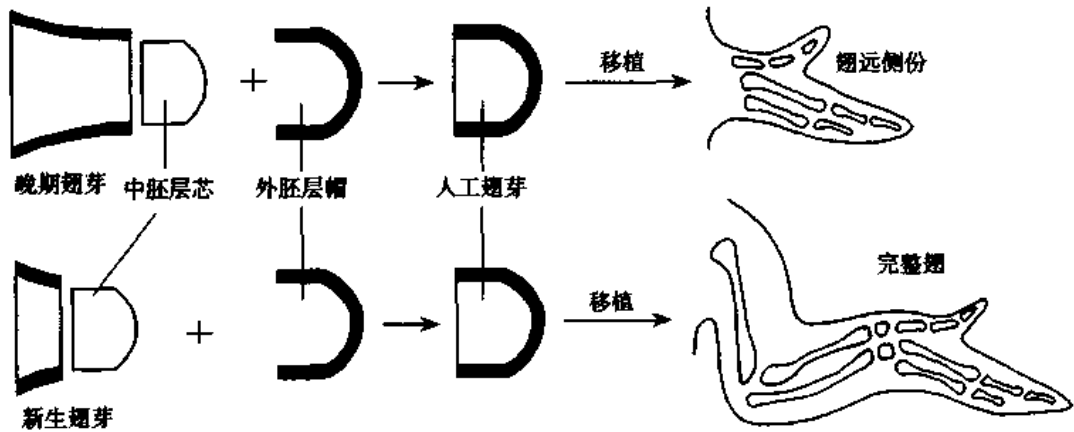


图 23-12 人工翅芽移植实验示意图

(二) 沿近远轴分化的调节

鸡胚翅芽移植实验证实,尽管 AER 可诱导整个肢芽的分化,但在四肢由近及远各节段的分化中起决定作用的却不是 AER,而是中胚层芯,而且与这些间充质成分形成的时间有关,即早形成的位于肢芽基部的间充质分化为近侧节段,而晚形成的位于肢芽末端的间充质则分化为远侧节段。以新生翅芽的中胚层芯和任何发育阶段的翅芽外胚层帽构建的人工翅芽,经移植后可发育为一个完整的翅;而以晚期翅芽的中胚层芯和任何发育阶段的翅芽外胚层帽构建的人工翅芽则只能形成翅的远侧部分(图 23-12)。该实验提示,肢芽内某一特定区域中胚层的分化命运的决定因素是其接受 AER 作用时间的长短。间充质细胞可能是通过 AER 形成后其自身经历的细胞分裂次数来测时。

同源异型框基因(homeobox gene)即 Hox 基因是一类对结构基因的表达进行时空调控的调节基因,1984 年在对果蝇的研究中被发现。该类基因均含有一段由 183 个 bp 组成的高度保守的 DNA 序列,该序列称为同源框(homeobox)。Hox 基因也存在于包括人类在内的所有脊椎动物。这些基因分为 A、B、C 和 D 4 群,分别定位于 4 条染色体上。实

验证明, Hoxd 和 Hoxa 基因群中那些更接近 5' 端的成员(9-13)在生长中的肢芽内由近及远依次表达, 而且与上、下肢各节段内骨的发生相关。例如在上肢, Hoxd-9 在形成肩胛骨的节段内表达, Hoxd-9 和 10 在形成肱骨的节段内表达, Hoxd-9、10、11 在形成尺骨、桡骨和近侧腕骨的节段内表达, Hoxd-9、10、11、12 在形成远侧腕骨的节段内表达, Hoxd-9、10、11、12、13 则在形成掌骨和指骨的节段内表达。

Hox 基因在肢芽近远轴分化中的作用也为小鼠的基因剔除(gene knockout)实验所证实。如果将 Hoxa-11 或 Hoxd-11 剔除, 对小鼠骨骼的发育仅有轻微影响; 如果将二者均剔除, 则可导致小鼠尺骨和桡骨的缺失。另一个有力证据是人类 Hoxd-13 基因的自然突变, 这类患者表现为掌骨和跖骨发育不全, 这些骨的形态类似腕骨和跗骨。

FGF 家族成员在肢芽中胚层中也有表达, 这提示它们可能也参与四肢近远轴分化的调节。在发育过程中, 肢芽末端的间充质始终处于旺盛的增生状态, 这一区域称进展带(progress zone)。FGF-8 最早表达, 它可能与进展带增生的启动有关, 而其他 FGF 成员如 FGF-4 则很可能在维持进展带增殖活性方面发挥作用。至于哪些信号分子诱导 FGF 在肢芽内表达, 至今仍不清楚。有人提出, 一种称为形成素(formin)的核蛋白(nuclear protein)对于肢芽内 FGF-4 的合成是必需的。

由 AER 产生的某些因子可能在诱导肢芽近远轴分化调节基因的表达方面发挥作用。例如 Msx-1(一种 Hox 基因)和编码骨形态发生蛋白 2 和 7(bone morphogenetic protein, BMP-2, BMP-7)的基因(BMP 属转化生长因子 β 超家族成员)都是在 AER 产生的诱导信号作用下, 在肢芽中胚层芯的远端表达。BMP 已被证实与肢芽内间充质凝聚(mesenchymal condensation)、软骨发生(chondrogenesis)和骨发生(osteogenesis)等过程有关。有实验证实, 在缺乏 AER 的情况下, 用 FGF-2 或 FGF-4 浸泡过的小珠也可诱导 Hoxd-12、Hoxd-13、BMP-2 和 BMP-7 的表达。

(三) 沿头尾轴分化的调节

鸡胚翅芽移植实验证实, 供体翅芽尾侧缘组织片能诱导受体翅芽头侧缘发生一套额外趾, 它们与尾侧缘的正常趾呈镜像性对称(图 23-13)。实验者认为, 移植组织产生了一类决定形态发生的物质并称之为形态发生素(morphogen)。这类物质沿翅芽弥散, 形成一定的浓度梯度, 高浓度诱导第 4 趾的发生, 随其浓度逐渐下降, 依次诱导第 3 和第 2 趾的发生(鸡翅不发生第 1 和第 5 趾)。由于肢芽尾侧缘区不仅能诱导趾(指)的发生, 而且还决定各趾(指)的排列顺序即极性, 故被称为极化活性区(zone of polarizing activity, ZPA)。虽然形态发生素假说已被普遍接受, 但确定这种信号分子的工作却颇费周折。

第一种被认为是形态发生素的物质是维生素 A 酸(retinoic acid, RA)。过量 RA 的致畸作用早在 20 世纪 70 年代初即被发现, 而且在以后数年内屡被验证。也正是对 RA 致畸作用的研究使人们发现了 RA 与 ZPA 之间的内在关系。将 RA 浸泡过的小珠或一小片滤纸埋植到鸡翅芽头侧缘, 这些埋植物像 ZPA 一样, 可诱导镜像性多趾的发生。与该实验结果相一致, 将鸡胚原结移植至肢芽头侧缘也会诱导镜像性多趾的发生, 而原结内又有 RA 的表达, 这似乎说明 RA 就是极化信号分子。有人发现, 在正常鸡翅芽内存在一个尾侧缘高、头侧缘低的维生素 A 浓度梯度; 细胞质 RA 结合蛋白(cytoplasmic RA binding protein, CRABP)则呈现头侧缘高、尾侧缘低的浓度梯度, 这提示, 游度维生素 A 酸具有与

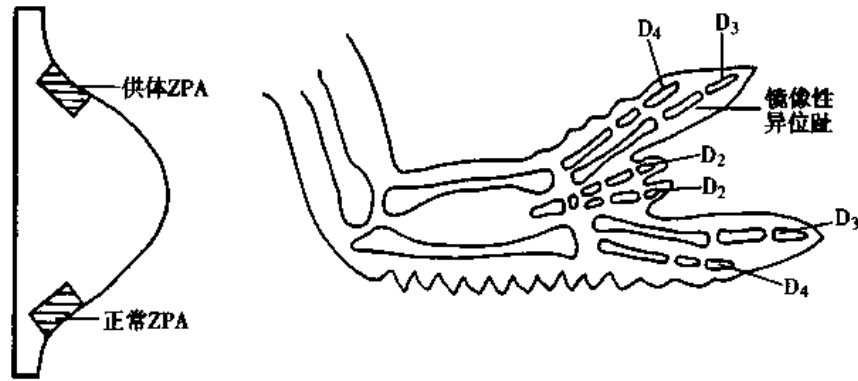


图 23-13 ZPA 移植实验示意图

之相反的浓度梯度。在两栖类再生肢内,一种维生素 A 的生物活性形式全反维生素 A 酸 (all-transretinoic acid) 也具有与维生素 A 类似的浓度梯度。

尽管上述实验结果提示,RA 可能就是由 ZPA 产生的形态发生素,但近年来也有不少学者对此提出质疑。对鸡和小鼠胚肢芽内几种维生素 A 活性形式和 CRABPs 的精确测定结果显示,游离维生素 A 浓度和四肢头尾轴发育模式间的关系并非那么明确。例如,尽管维生素 A 酸在鸡翅芽尾侧缘的浓度高于头侧缘,但其差异性并非像过去报告的那么明显。在鸡和小鼠均发现,CRABPs 的浓度和维生素 A 各生物活性形式的浓度并无明显相关关系。还有人发现,维生素 A 的另一种活性形式 3,4 双脱氢维生素 A 酸 (3,4-didehydroretinoic acid, ddRA) 在鸡翅芽头、尾侧缘的浓度相仿。与该发现一致的是,将 RA 受体 (RA receptor, RAR) 家族成员 RAR- β 的 4 种异构型基因全部剔除的小鼠并未表现出任何肢异常。CRABP- II 单基因剔除或 CRABP- I 和 CRABP- II 双基因剔除仅使小鼠出现 1 个趾的多趾畸形。有人通过限制母体维生素 A 摄取量的方法得到维生素 A 缺乏鹌鹑,其原结仍可在肢芽头侧缘诱导额外趾的发生。这提示原结内的形态发生素并非是维生素 A。

RARs 基因复合剔除有助于澄清上述相悖的实验结果。现已证明 RAR- α 、 β 、 γ 异构基因复合剔除可使小鼠出现头面部、四肢和内脏等多种畸形。这提示,RA 在器官的形态发生过程中的确发挥作用。另外,类维生素 A X 受体 α (retinoid X receptor α , RXR- α) 基因剔除虽不影响正常发育,但缺乏该受体的纯合突变小鼠却对 RA 的致畸作用产生了免疫力。这提示,该受体介导 RA 致畸过程。

另外一种更为明确的与 ZPA 极化功能有关的形态发生素是声猬蛋白 (sonic hedgehog, Shh)。Shh 是 20 世纪 90 年代发现于果蝇的一种胚胎发育调控因子,因缺乏该蛋白的果蝇幼虫呈多毛团状,酷似受惊刺猬而得名。后来发现,该蛋白也见于鸟类和哺乳类胚胎。在人类,编码 Shh 的基因定位于染色体 7q。

在鸡和小鼠正常肢芽,Shh 仅表达于中胚层芯尾侧缘即 ZPA 区;而在经 FGF-4 浸泡小球诱发的异位肢芽,Shh 则表达于头侧缘(图 23-11)。在 Luxoid 小鼠和其他几种出现镜像性多肢畸形的突变小鼠,Shh 则在肢芽的头、尾侧缘均有表达。

上述实验支持如下观点:来自 AER 的 FGF-4 诱导 Shh 在 ZPA 区间充质内表达。

Shh 再通过某种特定机制介导四肢头尾轴正常发育模式,尤其是对指(趾)分化过程的调节。该机制可能还包括 BMP 和 Hox 基因的表达。实验证实,移植到翅芽头侧缘的 ZPA 可诱导 BMP-2 在邻近间充质内的表达,但施于肢芽间充质内的外源 BMP-2 却不具备极生化活性。这似乎说明,BMP-2 是头尾轴发育机制的下游成分,是对 Shh 信号的应答产物。

Shh 可激活某些特异 Hox 基因的表达,这些 Hox 基因在 Shh 介导的指(趾)分化和肢芽的头尾轴发育模式中发挥作用。在鸡胚正常肢芽内,Hoxd-11 主要表达于近尾侧区。若向肢芽内注入含有 Hoxd-11 基因并具有复制活性的逆转录病毒,使 Hoxd-11 表达区向头侧扩展,结果第 1 趾就会“尾侧化”,呈现似第 2 趾的形态。在 Rim-4 镜像多趾畸形小鼠也发现,肢芽头侧区因 Shh 的异位表达而“尾侧化”,出现 Hoxd-11 的表达。

(四) 沿背腹轴分化的调节

Wnt 家族成员 Wnt-7a 是一种细胞表面和细胞外基质相关信号分子,其在肢芽背侧外胚层的局域性表达提示,它与四肢背腹轴分化有关。若用手术方法将肢芽外胚层背腹面翻转,肢内骨骼的背腹极性将也发生翻转。与该结果一致,在 Wnt-7a 基因被剔除的突变小鼠,鼠爪呈现背腹翻转特征。尽管其腹侧结构相对正常,但背侧结构却明显“腹侧化”,如腹背两面的皮肤均出现足垫;各趾本应位于腹侧的中心肌腱异位到背侧;正常仅出现于腹侧的籽骨也见于背侧等等。很显然,由于这种基因剔除小鼠仅表现为鼠爪异常,故背腹信号机制还应涉及 Wnt-7a 以外的其他因子。有证据表明,Wnt-7a 可诱导一种叫 Lmx-1 的 Hox 基因(lim homeobox gene)的表达,从而使表达部位(包括异位表达部位)“背侧化”。这说明,该 Hox 基因参与由 Wnt-7a 启动的信号机制。

Wnt-7a 基因不仅在背腹信号系统中发挥作用,而且还参与近远轴和头尾轴的分化调节。若将背侧外胚层手术切除,可导致肢芽尾侧骨成分缺失,但手术后若给肢芽补充外源性 Shh 则可避免这种骨缺失。若将背侧外胚层和 AER 同时切除,须同时给予 Wnt-7a 和 FGF-4 才可使 Shh 重新表达。这提示,可能是 Wnt-7a 和 FGF-4 共同维持 Shh 在 ZPA 区的表达。

(五) 指(趾)分离的调节

各指(趾)的分离是通过指(趾)放线间坏死带(necrotic zone)的细胞凋亡(apoptosis)完成的。这种局域性细胞凋亡可能受控于 BMP 家族,尤其是 BMP-4。在 BMP 受体基因被剔除的突变鸡,因细胞凋亡不能正常进行,结果出现类似鸭足一样的蹼状足。

尽管近年来在四肢发育分子机制方面取得了不少令人振奋的进展,但仍有许多难题尚未解决。如维生素 A 及其代谢产物在四肢发育中究竟发挥什么作用,四肢近侧节段的发育是如何调控的,是什么信号决定了一个肢芽是形成上肢还是下肢等等。可以相信,随着发育生物学的不断发展,这些谜底终会在不久的将来被揭开。

参 考 文 献

1. Chen Y, Dong D, Kostetskii I. Henson's node from vitamin A-deficient quail embryo induces chick limb bud duplication and retains its normal symmetric expression of sonic hedgehog(Shh). *Dev Biol*, 1996, 173:256
2. Francis PH, Richardson MK, Birkell PM. Bone morphogenetic proteins and a signalling pathway that controls

- patterning in the developing chick limb. *Development*, 1994, 120:209
3. Morgan BA, Tabin C. Hox genes and growth; early and late roles in limb bud morphogenesis. *Development* 1994(suppl), 120:181
 4. Riddle RD, Johnson RL, Laufer E. Sonic hedgehog mediates the polarizing activity of the ZPA. *Cell*, 1993, 75:1401
 5. Shubin N, Tabin C, Carroll S. Fossils, genes and the evolution of animal limbs. *Nature*, 1997, 388:639
 6. Tabin CJ, Fiddle RD. How limbs develop. *Sci Am*, 1999, 280:74
 7. Tickle C. Vertebrate limb development. *Curr Opin Genet Dev*, 1995, 5:478
 8. Yamaguchi TP, Rossant J. Fibroblast growth factors in mammalian development. *Curr Opin Genet Dev*, 1995, 5:485
 9. Yang Y, Niswander L. Interaction between the signaling molecules Wnt 7a and Shh during vertebrate limb development; dorsal signals regulate anteroposterior patterning. *Cell* 1995, 80:939
 10. Zou H, Niswander L. Requirement for BMP signaling in interdigital apoptosis and scale formation. *Science*, 1996, 272:738

(刘 凯)

第二十四章 消化系统和呼吸系统的发生

消化系统和呼吸系统的大多数器官由原始消化管分化而成。

人胚第3~4周,胚盘向腹侧卷折,形成圆柱状胚体,内胚层被卷入胚体内,形成一条头尾走向的封闭管道,称原始消化管(primitive gut)。其头端起自口咽膜(oropharyngeal or buccopharyngeal membrane),尾端止于泄殖腔膜(cloacal membrane),它们分别于第4周和第8周破裂、消失,原始消化管遂与外界相通。从头端至尾端,原始消化管依次分为3段,分别称前肠(foregut)、中肠(midgut)和后肠(hindgut)。中肠的腹侧与卵黄囊相通,随着胚体和原始消化管的生长,卵黄囊相对变小,它与中肠的连接部逐渐变细,形成卵黄蒂(vitelline stalk),或称卵黄管(vitelline duct)(图24-1)。卵黄蒂于第6周闭锁并逐渐退化消失。

前肠将分化为部分口腔底、舌、咽至十二指肠壶腹之间的消化管、肝、胆囊、胆管、下颌下腺、舌下腺、胰腺、喉及其以下的呼吸道、肺、胸腺、甲状腺和甲状旁腺等器官。中肠将分化为自十二指肠壶腹至横结肠右2/3之间的消化管。后肠将分化为自横结肠左1/3至肛管上段的消化管以及膀胱和尿道的大部(图24-2)。

消化管与呼吸道的上皮及腺的实质大多来自原始消化管的内胚层,而结缔组织和肌

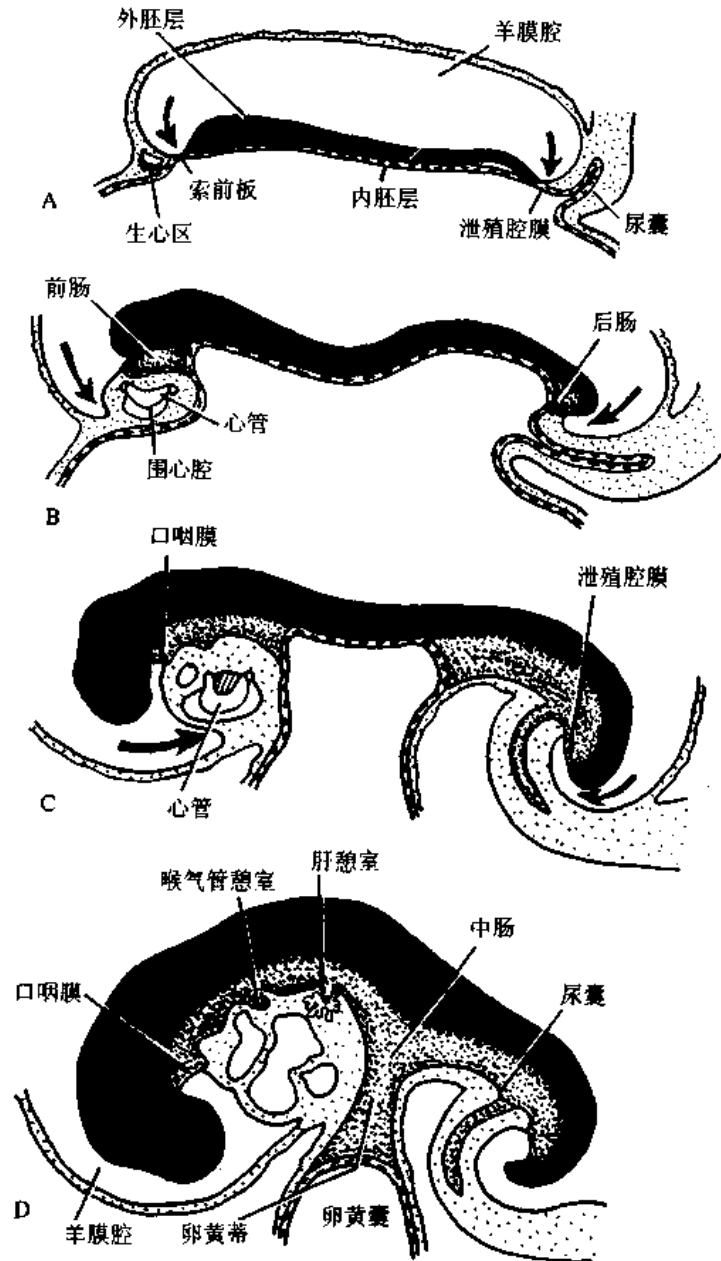


图24-1 原始消化管的形成和分段
A. 18~19天胚 B. 22天胚 C. 25天胚 D. 28天胚

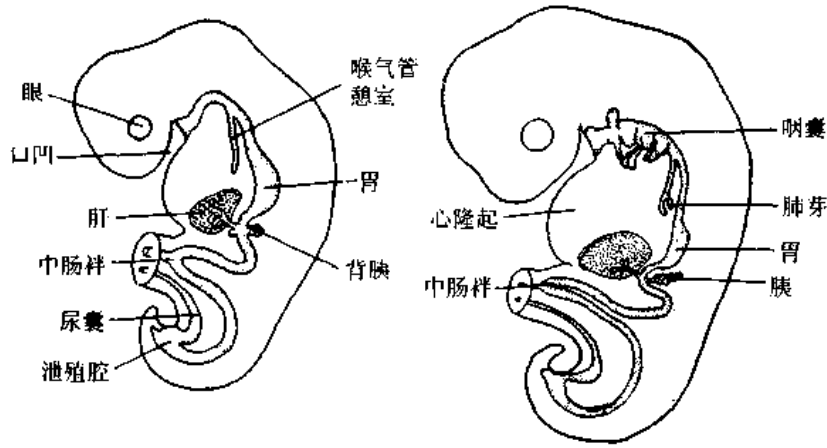


图 24-2 原始消化管的早期演变

肉组织则来自脏壁中胚层。

一、消化系统的发生

(一) 原始咽的演变

前肠头端膨大的部分称原始咽(primary pharynx)或咽肠(pharyngeal gut),起自口咽膜,止于喉气管憩室起始部;呈左右宽、腹背窄、头端宽、尾端窄的扁漏斗形(图 23-2、24-2)。原始咽除形成部分口腔底、舌、咽、下颌下腺和舌下腺之外,还与甲状腺、甲状旁腺、胸腺等器官的发生有关。

1. 咽囊的演变 咽囊(pharyngeal pouch)是原始咽侧壁向外凹陷形成的囊状突起,共 5 对(详见第 23 章),随着胚胎发育,将演变为一些重要器官(图 24-3)。

第 1 对咽囊:外侧份膨大,形成中耳鼓室,其外侧的腮膜形成鼓膜,第 1 鳃沟形成外耳

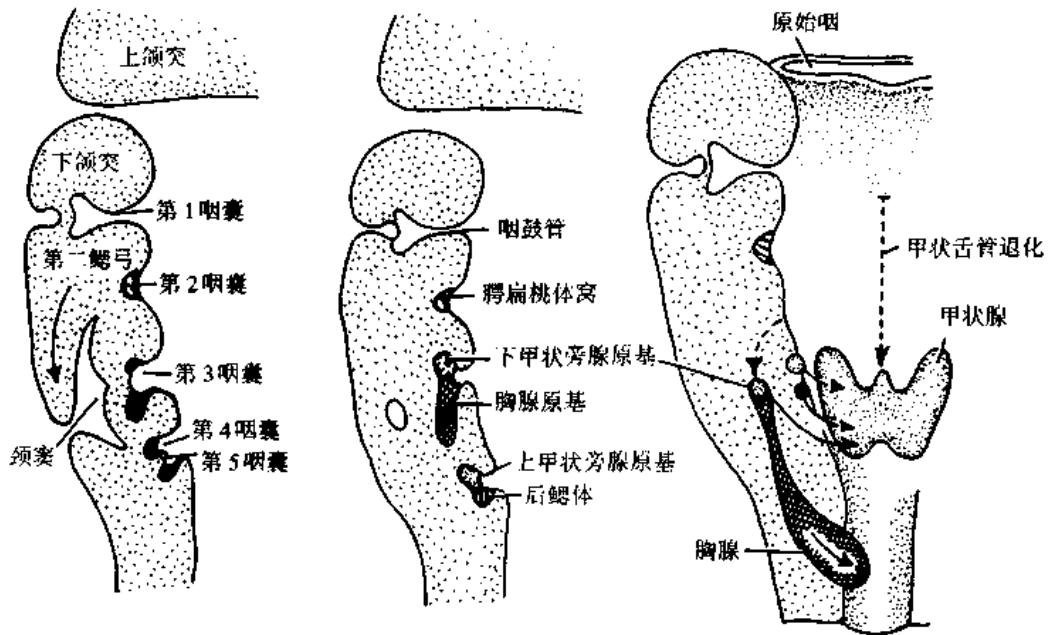


图 24-3 咽囊的演化及甲状腺的发生

道。内侧份伸长,形成咽鼓管。

第2对咽囊:外侧份退化;内侧份残留的浅窝形成扁桃体窝,其内胚层分化为扁桃体表面上皮。

第3对咽囊:腹侧份上皮细胞增生,形成一对向尾侧生长的细胞索,其尾段在胸骨背侧合并,形成胸腺。背侧份上皮细胞增生并随胸腺下移至甲状腺背侧,形成下一对甲状旁腺。

第4对咽囊:腹侧份退化;背侧份上皮细胞增生并迁移至甲状腺背侧,形成上一对甲状旁腺。

第5对咽囊:形成一小团细胞,称后鳃体(ultimobranchial or telopharyngeal body)。一般认为,后鳃体的细胞将迁入甲状腺,分化为滤泡旁细胞(parafollicular cell);但也有人认为,滤泡旁细胞由迁移来的神经嵴细胞分化而成。

2. 舌的发生 第4周末,咽底中央形成一个较小的突起,称奇结节(tuberculum impar)或正中舌芽(median tongue bud)。第5周初,在奇结节前方两侧各形成一个较大的突起,称侧舌膨大(lateral lingual swelling)或远侧舌芽(distal tongue bud)。这3个隆起均由第1对鳃弓腹内侧间充质增生而成。两个侧舌膨大生长迅速,越过奇结节并在中线融合,形成舌的前2/3即舌体。奇结节仅形成盲孔前舌体的一小部分或退化消失。第4周末,在奇结节的背侧还形成另外两个突起。腹侧的一个称联合突(copula),背侧的一个称鳃下隆起(hypopharyngeal or hypobranchial eminence)。联合突和鳃下隆起分别由第2对和第3、4对鳃弓腹内侧间充质增生而成。第5~6周,鳃下隆起的腹侧份即来自第3对鳃弓的成分生长迅速,越过联合突,形成舌的后1/3即舌根。联合突被埋于深部并逐渐退化消失。舌体与舌根的愈合处留有一“V”形沟,称界沟(terminal sulcus),其顶点有一浅窝,称盲孔(foramen cecum),是甲状舌管(thyroglossal duct)的起始端(图24-4)。舌体上皮来自口凹外胚层,舌根上皮则来自咽壁内胚层;舌内结缔组织来自鳃弓间充质;舌肌主要来自枕部体节的生肌节。

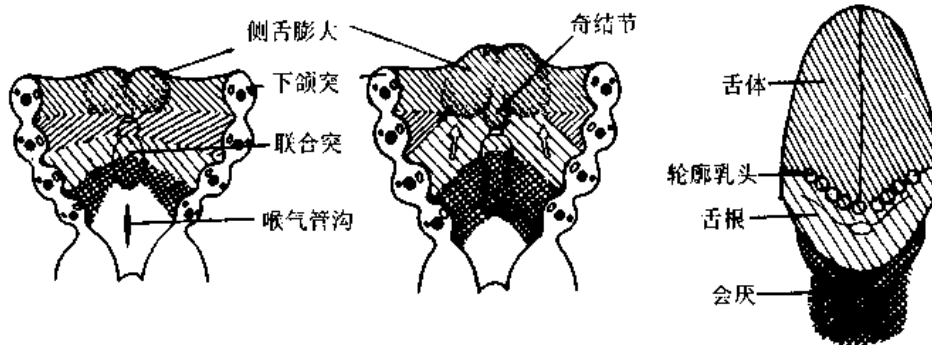


图 24-4 舌的发生

(二) 食管和胃的发生

食管由自喉气管憩室至胃之间的一段原始消化管分化而来。第5周时还很短,后来,随着颈的出现和心、肺的下降而迅速增长。食管上皮最初为单层,后来变为复层。上皮周围的间充质分化为食管壁的结缔组织和肌组织。

胃原基出现于第4周,是前肠尾段形成的梭形膨大,恰位于原始横隔的下方,以腹、背系膜与体壁相连。第5周时,其背侧壁生长迅速,形成胃大弯;腹侧壁生长缓慢,形成胃小弯。第7~8周时,胃大弯头端向上膨出,形成胃底。由于胃背系膜生长迅速以形成突向左侧的网膜囊,致使胃沿头尾轴旋转90度,即胃大弯由背侧转至左侧,胃小弯由腹侧转至右侧。胃的头端因肝的增大而被推向左侧,胃的尾端则因十二指肠贴于腹后壁而被固定。这样,胃即由原来的垂直方位变成了由左上至右下的斜行方位(图24-5)。

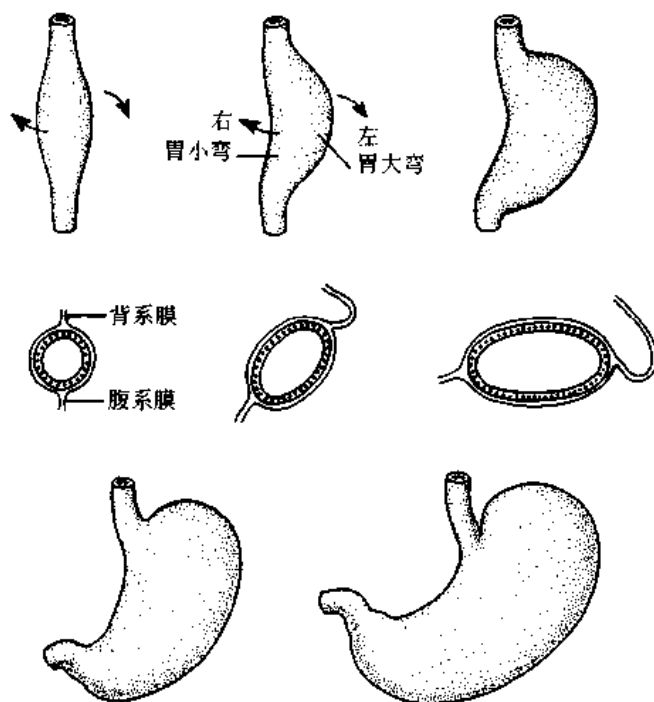


图 24-5 胃的发生

(三) 肠的发生

1. 中肠的演变 第4周时,由于卵黄囊变窄,使中肠变为一条与胚体长轴平行的直管(图24-1),借背系膜连于背侧体壁。后来,中肠生长迅速,其头段与前肠尾段首先形成一个突向腹侧的“C”形肠袢(图24-2、24-6)。随着胃的旋转,该肠袢转向右侧,形成十二指肠。因其背系膜与腹后壁融合,十二指肠被固定于腹后壁。

第5周时,由于中肠增长速度比胚体快,致使十二指肠以下的一段中肠向腹侧弯曲,形成一矢状位的“U”形肠袢,称中肠袢(midgut loop)。中肠袢顶部与卵黄蒂相连并以此为界分为头、尾两支,分别称中肠袢头支和尾支(图24-2、24-6A)。肠系膜上动脉行于中肠袢背系膜的中轴部位,此时中肠袢腹系膜已消失。

第6周时,中肠袢生长迅速,加之肝和中肾的增大,腹腔容积相对变小,迫使中肠袢突入脐带中的胚外体腔即脐腔(umbilical coelom)内,形成生理性脐疝(physiological umbilical herniation)(图24-6A)。第6~8周,中肠袢在脐腔内继续增长,同时以肠系膜上动脉为轴,逆时针方向(由胚胎腹侧观)旋转90度,致使中肠袢由矢状位转为水平位,即头支转至右侧,尾支转至左侧(图24-6B)。这时,尾支出现一囊状突起,称盲肠突(caecal swelling),

是盲肠和阑尾的原基。

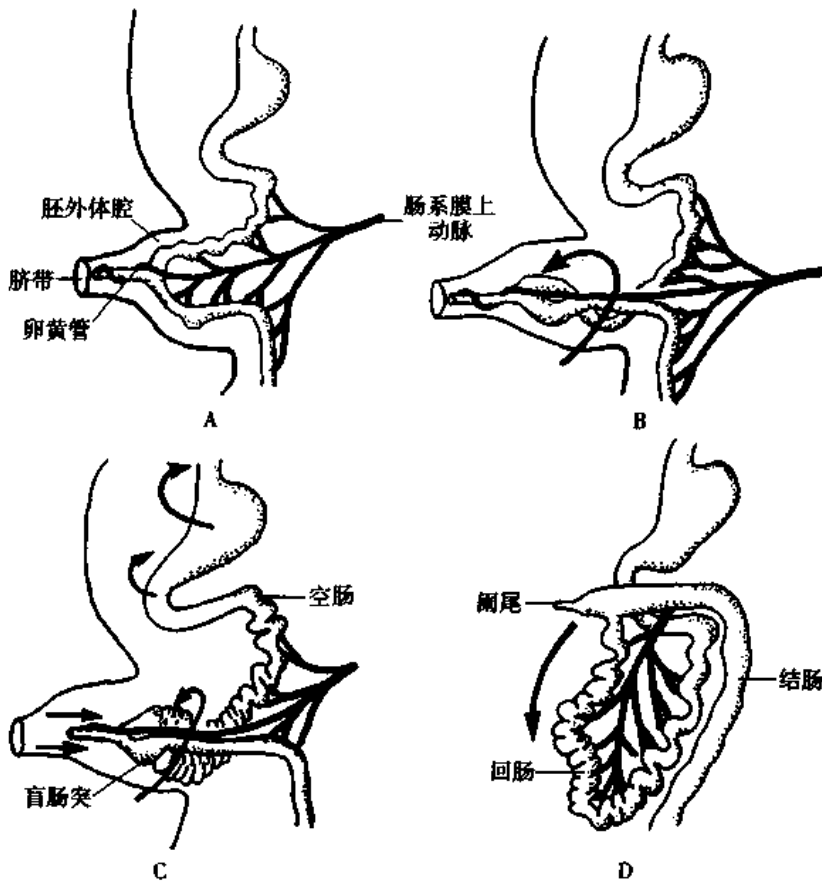


图 24-6 中肠祥的旋转(左侧观)

第 10 周时,由于中肾萎缩,肝生长减缓和腹腔的增大,中肠祥开始从脐腔退回腹腔,脐腔随之闭锁。中肠祥在退回腹腔时,头支在前,尾支在后,同时,逆时针方向再旋转 180 度,使头支转至左侧,尾支转至右侧(图 24-6C)。中肠祥退回腹腔及旋转过程至第 11 周才完成。在这一过程中,中肠祥继续发育。头支生长快,形成空肠和回肠的大部。尾支变化较小,盲肠突以前的部分形成回肠尾段,盲肠突以后的部分形成横结肠的右 2/3。盲肠突的近段形成盲肠,远段则形成阑尾。退回腹腔初期,空肠和回肠位居腹腔中部;盲肠和阑尾位置较高,位居肝右叶下方;横结肠则位居上腹部,横过十二指肠腹侧(图 24-6D)。后来,盲肠和阑尾降至右髂窝,升结肠遂形成。

2. 后肠的演变 当中肠祥退回到腹腔时,后肠的大部被推向左侧,形成横结肠的左 1/3、降结肠和乙状结肠(图 24-6D)。后肠的末段膨大,称泄殖腔(cloaca),其腹侧与尿囊(allantois)相连,末端以泄殖腔膜(cloacal membrane)封闭。第 6~7 周,尿囊与后肠之间的间充质增生,由头侧向尾侧,由两侧向中线生长,形成一突入泄殖腔的镰状隔膜,称尿直肠隔(urorectal septum)。当尿直肠隔与泄殖腔膜接触后,泄殖腔即被分为腹、背两份。腹侧份称尿生殖窦(urogenital sinus),主要发育为膀胱和尿道(详见第 26 章)。背侧份称肛直肠管(anorectal canal),发育为直肠和肛管上段。泄殖腔膜被分为腹侧的尿生殖膜(urogenital membrane)和背侧的肛膜(anal membrane)。肛膜外方为一浅凹,称肛凹(anal pit)

或原肛(proctodaeum)。肛膜第8周破裂,肛凹加深并演变为肛管的下段。肛管上段的上皮来自内胚层,下段的上皮来自外胚层,两者的分界线为齿状线(图24-7)。

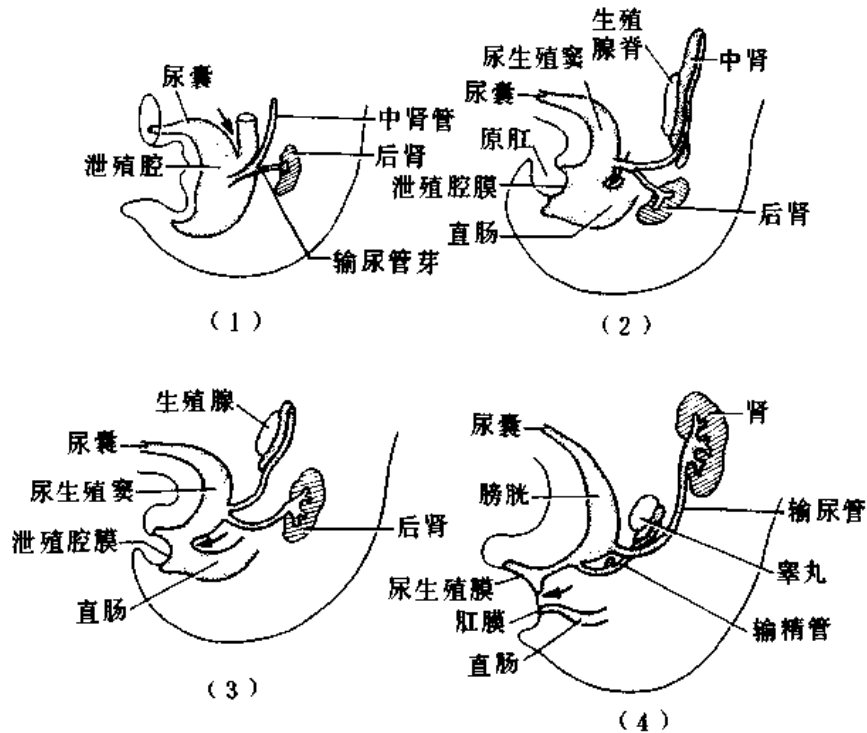


图24-7 泄殖腔的分隔
↑示尿直肠隔

(四) 肝和胆囊的发生

第4周初,前肠末端腹侧壁内胚层上皮增生,形成一囊状突起,称肝憩室(hepatic diverticulum),是肝和胆囊的原基。肝憩室迅速增大,很快长入心脏与卵黄蒂之间的间充质即原始横膈(septum transversum)内。肝憩室末端膨大,很快即分为头、尾两支(图22-8)。头支较大,为肝原基。头支生长迅速,上皮细胞增殖,形成许多分支并相互吻合成网状的细胞索,即肝索。肝索以后分化为肝板、界板及肝内各级胆管。穿行于原始横膈内的卵黄静脉和脐静脉也反复分支并相互吻合,在肝索间形成毛细血管网,即肝血窦。肝板最初由2~3层肝细胞构成,至胎儿后期才变为由单层肝细胞构成。大约第6周,肝细胞间出现胆小管,第9~10周出现肝小叶。原始横膈中的间充质分化为肝内结缔组织和肝被膜。第6周时,造血干细胞从卵黄囊壁迁入肝,在肝血窦内外形成大量造血组织并开始造血。肝脏体积因此而迅速增大,第10周时已占据腹腔大部。肝脏主要产生红细胞,也产生少量粒细胞和巨核细胞。肝脏造血功能在第6个月之后逐渐降低,至出生时基本停止。目前已可分离胎肝的造血干细胞并用于某些血液病的治疗。

胚胎肝的功能十分活跃,胎早期就开始合成并分泌多种血浆蛋白和甲胎蛋白(α -fetal protein, α FP)。大约第5~6个月,几乎所有肝细胞都能合成 α FP。此后,肝脏 α FP合成功能逐渐减弱,出生后不久即停止。第3个月,肝细胞开始分泌胆汁并开始行使解毒等功能。

肝憩室尾支较小,又称胆囊憩室(cystic diverticulum),发育为胆囊和胆囊管。肝憩室根部则发育为胆总管。最初,胆总管开口于十二指肠的腹侧壁。以后,因十二指肠右侧壁发育快于左侧壁以及十二指肠的转位,胆总管的开口逐渐移至十二指肠的背内侧(图24-8)。

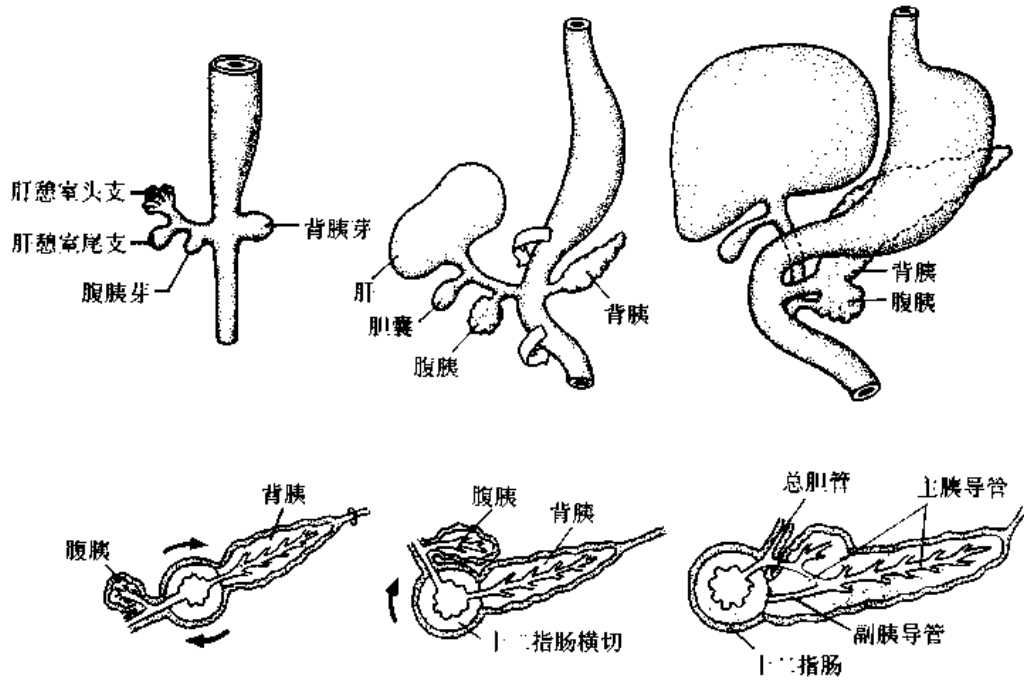


图 24-8 肝、胆道及胰的发生

(五) 胰腺的发生

第4周末,前肠尾端内胚层细胞增生,形成两个憩室。先出现的一个位于背侧,位置稍高,与腹侧的肝憩室相对,称背胰芽(dorsal pancreatic bud)。晚出现的一个位于腹侧,紧靠肝憩室的尾侧缘,体积略小,称腹胰芽(ventral pancreatic bud)(图24-8)。背、腹胰芽的上皮细胞增生,形成细胞索。这些细胞索反复分支,其末端形成腺泡,与腺泡相连的各级分支形成各级导管。于是,背、腹胰芽分化成了背胰(dorsal pancreas)和腹胰(ventral pancreas),它们各有一条贯穿腺体全长的总导管,分别称背胰管(dorsal pancreatic duct)和腹胰管(ventral pancreatic duct)。第5周,当肝憩室基部伸长,形成胆总管时,腹胰管便成了胆总管上的一个分支(图24-8)。由于胃和十二指肠方位的变化和肠壁的不均等生长,腹胰经右侧转向背侧并与背胰融合,形成一个胰腺。腹胰形成胰头的下份,背胰形成胰头上份、胰体和胰尾。腹胰管与背胰管远侧段沟通,形成主胰导管(main pancreatic duct),与胆总管汇合后,共同开口于十二指肠乳头。背胰管的近侧段大多退化消失,在少数个体形成副胰管(accessory pancreatic duct),开口于十二指肠副乳头(minor duodenal papilla)(图24-8)。

在胰腺原基分化过程中,部分细胞脱离上皮细胞索形成腺泡间的细胞团。这些细胞团后来分化为胰岛并于第5个月开始行使内分泌功能。

(六) 唾液腺的发生

大唾液腺 (major salivary gland) 共有 3 对, 即腮腺 (parotid gland)、下颌下腺 (submandibular gland) 和舌下腺 (sublingual gland)。腮腺起源于原始口腔的外胚层, 下颌下腺和舌下腺则起源于原始咽底壁的内胚层。腮腺发生于第 6 周中期, 下颌下腺发生于第 6 周末, 舌下腺发生于第 7 周末。

3 对腺体的发生过程大致相同。在将要发生腺体的部位, 上皮细胞增殖并下陷到间充质内, 形成上皮细胞索。后来, 上皮细胞索的远端反复分支, 每个分支的末端膨大为球形细胞团。这些分支状细胞索内逐渐出现管腔, 最终发育为唾液腺的各级导管; 末端的细胞团最终发育为腺泡。唾液腺的被膜和腺体内的结缔组织支架来自上皮细胞索周围的间充质。

(七) 消化系统的常见畸形

1. 消化管闭锁、狭窄和重复畸形

第 6 周时, 消化管上皮细胞过度增生, 致使管腔完全闭塞。后来, 过度增生的细胞发生程序性细胞死亡, 使闭塞的管腔内出现许多小腔。至第 8 周, 这些小腔相互融合, 才使管腔重新出现。若上述管腔重建过程受阻, 致使某一段消化管管腔过细, 即称为消化管狭窄 (stenosis); 若完全无管腔, 则称为消化管闭锁 (atresia) (图 24-9); 若

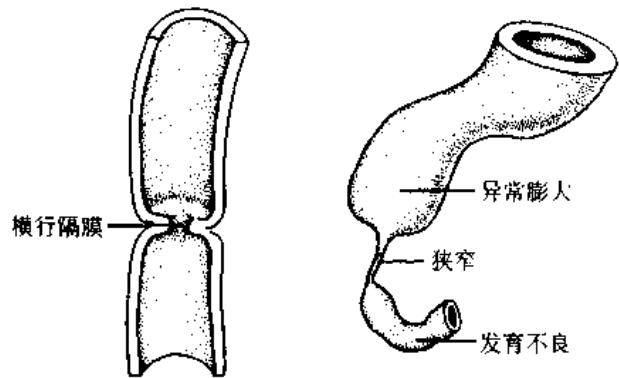


图 24-9 消化管狭窄或闭锁

管腔内留有一纵行隔膜, 将某一段消化管分为并列的两份, 则称为消化管重复畸形 (duplication of the digestive tract)。尽管上述畸形可发生于消化管任何部分, 但闭锁和狭窄多见于食管和十二指肠, 而重复畸形则多见于小肠, 尤其是回肠。

2. 先天性脐疝 胎儿出生时, 肠管从脐部膨出, 称先天性脐疝 (congenital umbilical hernia)。是因肠袢未从脐腔退回腹腔或肠袢虽曾退回腹腔, 但由于脐腔未闭锁使肠管再次突入其中所致 (图 24-10)。

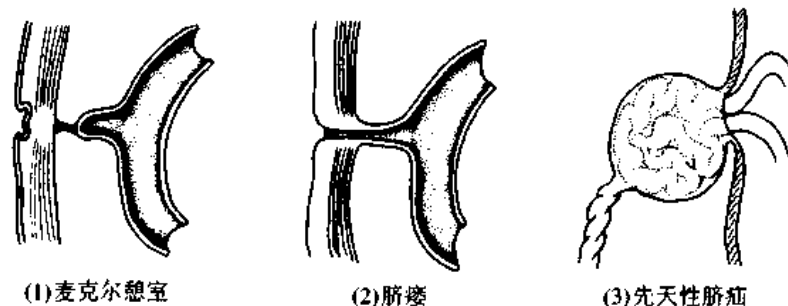


图 24-10 肠管先天性畸形

3. 卵黄蒂相关畸形 卵黄蒂未闭锁、闭锁不全或未与消化管分离都可能造成先天性畸形。如果卵黄蒂全长均未闭锁, 则回肠与脐之间会保留一瘘管, 称脐瘘 (umbilical fistula) 或卵黄蒂瘘 (vitelline fistula) (图 24-10)。出生后, 粪便可通过该瘘管从脐溢出。如果

卵黄蒂远段已闭锁,但基部保留一段盲囊连于回肠,则称为美克尔憩室(Meckel's diverticulum)。有些憩室的游离端还保留有纤维索与脐相连(图 24-10)。如果卵黄蒂仅远端没有闭锁,就会残留一个与脐相连的凹陷,称卵黄蒂窦(vitelline sinus)。出生后,窦内常有粘性分泌物并从脐溢出。如果卵黄蒂仅中段没有闭锁,就会残留一个两端分别以纤维索连于脐和回肠的囊泡,称卵黄蒂囊肿(vitelline cyst)。如果卵黄蒂虽已完全闭锁,但未消失,就会在脐与回肠间残留一纤维索,称卵黄蒂韧带(vitelline ligament),常会引致肠扭转。

4. 先天性无神经节性巨结肠 先天性无神经节性巨结肠(congenital aganglionic megacolon)又称 Hirschsprung 病(Hirschsprung's disease),多见于乙状结肠。因神经嵴细胞未能迁移至受损段肠壁内,使肠壁内副交感神经节细胞缺如所致。由于受损段结肠处于不能蠕动的麻痹状态,致使近段结肠内粪便淤积,久之造成肠壁极度扩张而成为巨结肠。

5. 不通肛和直肠闭锁 肛管与外界不通称不通肛(imperforate anus),因肛膜未破或肛凹未形成所致。尿直肠隔向背侧的偏移可导致直肠闭锁(rectal atresia)并常伴有各种直肠瘘(rectal fistula),如直肠膀胱瘘、直肠尿道瘘、直肠阴道瘘及直肠会阴瘘(图 24-11)。

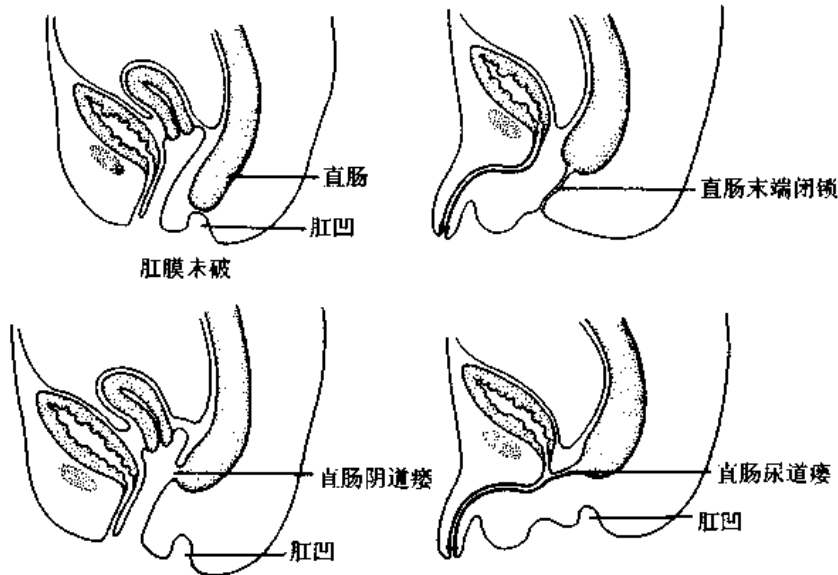


图 24-11 不通肛

6. 中肠袢旋转异常 中肠袢从脐腔退回腹腔时,应逆时针方向旋转 180 度。如果该旋转过程出现异常,就会形成各种各样的消化管异位。例如,中肠袢从脐腔退回腹腔时根本不发生旋转,结果中肠袢头支位居腹腔右侧,而尾支位居腹腔左侧(图 24-12A)。这种畸形称中肠不转位(nonrotation of the midgut)或根据结肠的位置称为左位结肠(left-side colon)。若中肠袢退回腹腔时不是逆时针方向,而是顺时针方向旋转 180 度,结果中肠和后肠的空间关系虽正常,但十二指肠和横结肠的关系却出现差错,即十二指肠位居横结肠的腹侧(图 24-12B)。这种畸形称中肠反向转位(reversed rotation of the midgut)。

中肠袢旋转异常可伴有其他内脏器官的镜像性异位,如肝位于左侧,脾和心脏位于右侧等,统称为内脏逆位(situs inversus viscerum)。

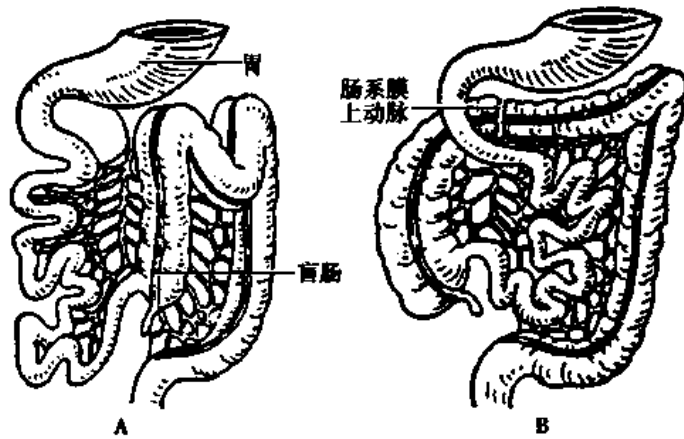


图 24-12 肠旋转异常

7. 胆管闭锁 肝内和肝外胆管在发生过程中也有一个管腔暂时闭塞,尔后再重新管腔化的过程。如果其管腔重建过程受阻,就可能出现肝内或肝外胆管闭锁(intra-or extra-hepatic biliary atresia),从而导致先天性新生儿阻塞性黄疸。

8. 环状胰 胰腺芽有时分为左、右两个叶。如果两个叶分别沿左、右不同的方向绕到十二指肠背侧,与背胰融合,就会形成一个环绕十二指肠的胰腺,称环状胰(annular pancreas)。环状胰大多无症状,但有时会压迫十二指肠和胆总管,甚至造成十二指肠梗阻。除上述常见畸形外,消化系统还有一些少见或罕见的畸形,如腹裂、双胆囊、无胆囊、肝下盲肠和阑尾、肝囊肿等。

二、呼吸系统的发生

(一) 喉、气管和肺的发生

除鼻腔上皮来自表面外胚层外,呼吸系统其他部分的上皮均来自原始消化管的内胚层。

第4周初,原始咽底壁正中,鳃下隆起(hypobranchial eminence)的尾侧出现一纵行浅沟,称喉气管沟(laryngotracheal groove)(图 24-13)。喉气管沟逐渐加深并从尾端至头端逐步愈合,形成一管状盲囊,称喉气管憩室(laryngotracheal diverticulum)(图 24-2、13),是喉、气管、支气管和肺的原基。喉气管憩室位于食管的前侧,两者间的间充质隔称气管食管隔(tracheoesophageal septum)(图 24-13)。

喉气管憩室开口于咽的部分发育为喉,其余部分发育为气管。第4周末,喉气管憩室末端膨大并分为左、右两支,称肺芽(lung bud),是支气管和肺的原基。至第5周,左、右肺芽分别分为两支和3支,将分别形成左、右肺的肺叶支气管。至第2个月末,肺叶支气管分支形成肺段支气管,左肺8~9支,右肺10支(图 24-14)。第6个月末,支气管分支已达17级,出现终末性细支气管、呼吸性细支气管和少量肺泡。至第7个月,肺泡数量增多。肺泡上皮除I型细胞外,还出现了可分泌表面活性物质(surfactant)的II型细胞;另外,肺泡隔内已具备丰富的毛细血管,因而这时出生的早产儿已可存活。在出生前数周,肺将经历一个快速成熟阶段。这时肺泡加大、肺泡壁变薄,肺泡内液体逐渐被吸收,II型肺泡细胞增多,表面活性物质的分泌量增加。出生后直至幼儿期,肺仍继续发育,肺泡数量仍在不断增多。

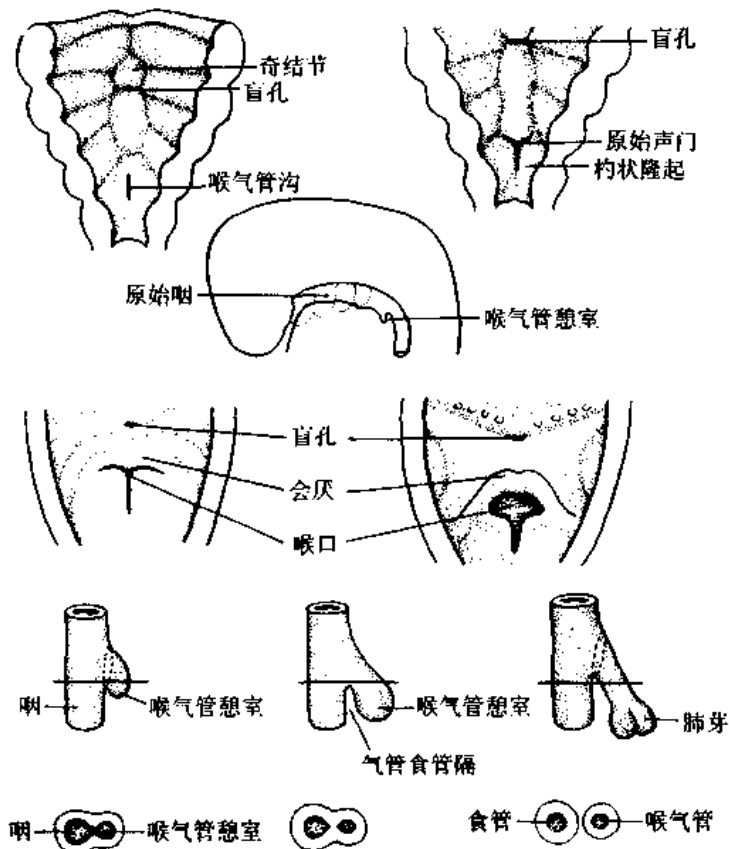


图 24-13 喉气管憩室的发生和演化

喉气管憩室和肺芽周围的脏壁中胚层分化为喉、气管、支气管管壁及肺内间质中的结缔组织、软骨组织和平滑肌。

(二) 呼吸系统的常见畸形

1. 喉气管狭窄或闭锁 和消化管发生过程类似,喉和气管在发生过程中也有一个管腔暂时闭塞,尔后再重新管腔化的过程。如果其管腔重建过程受阻,就可能出现喉、气管的狭窄(stenosis)或闭锁(atresia)。

2. 气管食管瘘 在喉气管沟发育为喉气管憩室的过程中,如果气管食管隔发育不良,致使气管与食管分隔不完全,两者间有瘘管相连,称气管食管瘘(tracheoesophageal fistula)。气管食管瘘常伴有食管闭锁(esophageal atresia),其原因尚不清楚(图 24-15)。

3. 透明膜病 由于肺泡Ⅱ型细胞分化不良,不能产生足够的表面活性物质,致使肺泡表面张力增大。胎儿出生后,因肺泡不能随呼吸运动扩张而出现呼吸困难,故称新生儿呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome)。显微镜检查显示肺泡萎缩、间质水肿,肺泡上皮表面覆盖一层透明状血浆蛋白膜,故又称透明膜病(hyaline membrane disease)。该病多见于早产儿,尤其是孕 28 周前的早产儿。

4. 肺不发生和肺发育不全 如果喉气管憩室的尾端没有分化为左、右肺芽,或左、右肺芽未能继续发育,则会造成双侧或单侧肺缺如,称肺不发生(pulmonary agenesis)。若左、右肺芽虽已形成,但其后的发育过程部分受阻,以至造成肺叶、肺段的缺失,或者支气

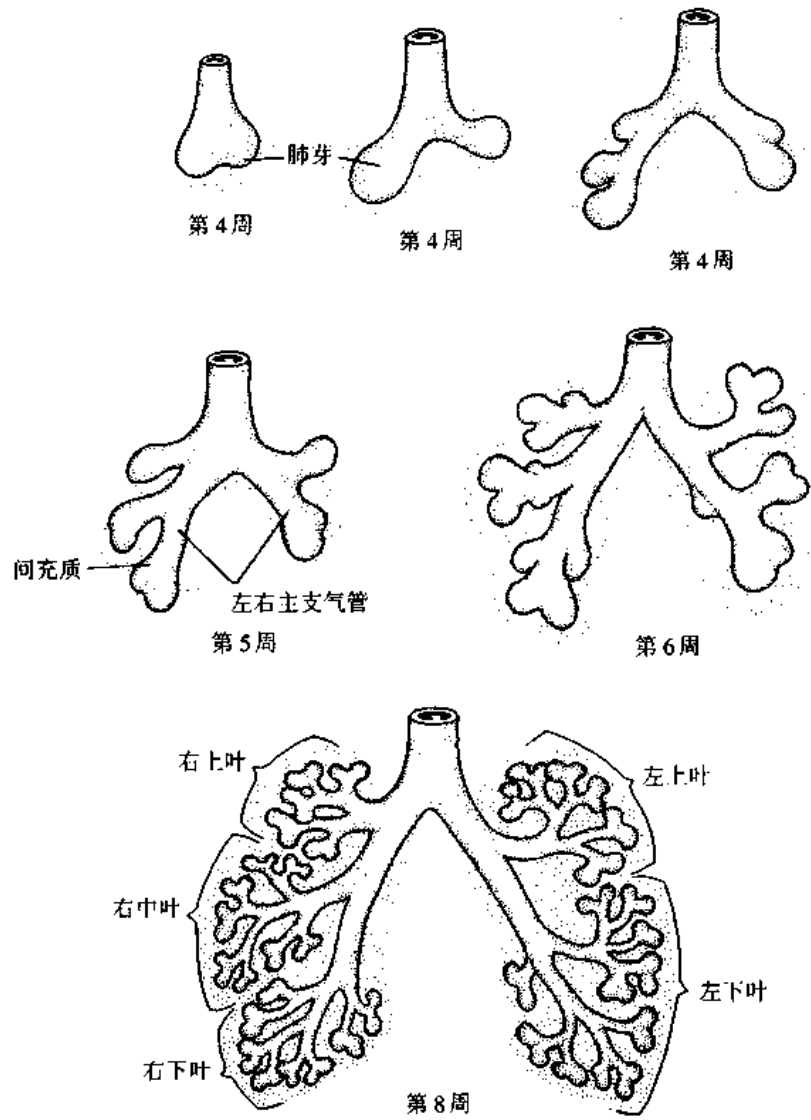


图 24-14 肺的发生

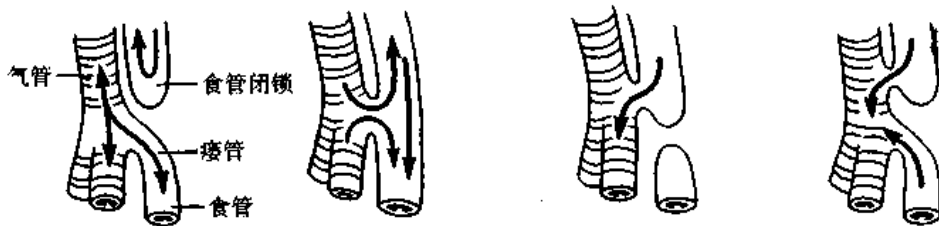


图 24-15 气管食管瘘

管树虽已形成,但不能最终形成肺泡,这类畸形统称为肺发育不全(pulmonary hypoplasia)。尽管造成肺发育不全的原因有多种,但最为常见的原因是先天性膈疝(congenital diaphragmatic hernia),系因受损侧肺受到突入胸腔的腹腔脏器的压迫所致。

(刘 凯)

专题讲座:内脏左右不对称性分子调控机制的研究

从外表看,躯体是以中线为轴左右对称的,但内脏器官却是不对称的,或者说它们不具备镜像对称性(mirror symmetry),这种特征称为手征性不对称(handed asymmetry)。这种不对称性并非是随机发生的,而是遵循恒定的规律,如心尖总是朝向左侧,阑尾总是位于右侧。脾总是位于左侧,肝总是位于右侧。内脏方位的确定是某些基因调控的结果。如果这一调控过程出现差错就可能造成内脏方位的异常。如在完全性内脏逆位(situs inversus viscerum totalis)患者,所有内脏的左右方位与正常人完全相反。但大多情况下,内脏逆位常是不完全性的,即仅表现为某个或某几个器官方位的异常,如右位心、中肠旋转异常等。某些基因突变动物模型可能有助于说明这类畸形的发病机制。

iv/iv 内脏逆位(inversus viscerum, iv)突变小鼠的突变基因定位于 12 号染色体,属常染色体单基因隐性遗传。纯合的这种突变小鼠仅半数出现内脏逆位,而另外半数却是内脏正位(situs solitus)。这似乎说明,野生型 iv 基因表达产物使内脏按正常方位发育。该基因产物缺陷或缺乏,则正常和异常方位发育随机进行,即各占一半。

inv/inv 小鼠是另外一种内脏逆位突变小鼠,其突变基因叫胚胎翻转逆向基因(inversion of embryonic turning, inv),定位于 4 号染色体。纯合的该基因突变小鼠全部出现完全性内脏逆位。inv 基因是如何使 iv 基因的随机偏侧性(laterality)机制发生改变的,目前尚无令人满意的解释。

近年来研究发现,可能另外几种基因参与对内脏手征不对称性的调控。现已证实,刺猬蛋白(sonic hedgehog, shh)、转化生长因子 β (transforming growth factor- β)超家族成员、活性素(activin)、结蛋白(nodal)和左向蛋白(lefty)在调节鸟类和哺乳类动物内脏手征不对称性方面发挥关键作用。

鸡胚相关研究发现,最初 Shh 在原条左侧表达,同时一种类活性素分子(activin-like molecule)及活性素受体(activin receptor) cAct-RIIa 则在原条的右侧表达。稍后,结相关基因(nodal-related gene)cnr-1 在原条左侧表达(图 24-16)。包括加入外源性活性素在内的实验证实,上述类活性素分子在右侧的表达不仅能诱导 cAct-RIIa 在右侧的表达,而且可以抑制 Shh 在右侧的表达。Shh 在左侧的表达不会被中线右侧表达的类活性素分子所抑制,因为这些分子不会穿越原条或脊索而到达左侧。根据上述实验结果推测,cnr-1 在原条左侧的表达可能是 Shh 诱导的结果。下述实验进一步证实了上述假设。将一个用活性素浸泡过的小珠埋植到鸡胚的左侧,结果抑制了 Shh、诱导了 cAct-RIIa 在左侧的表达,最终导致这些鸡胚心血管弯曲和折叠的偏侧性呈随机性,即左位心和右位心各占一半。这应该是原条双侧都含有活性素的缘故——右侧为内源性,左侧为外源性。另外,将鸡的成纤维细胞预先导入 Shh 基因,尔后移植到鸡胚的右侧,结果 cnr-1 在胚右侧表达,最终也导致这些鸡胚心血管弯曲和折叠的偏侧性呈随机性。这应该是原条双侧都含有 Shh 的缘故——左侧为内源性,右侧为外源性。

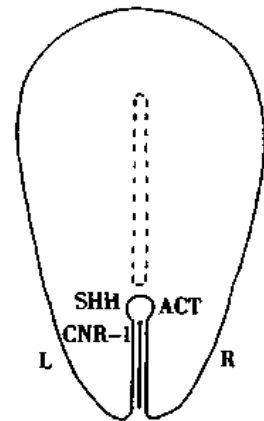


图 24-16 SHH 及其相关基因表达示意图

小鼠相应实验结果显示, Shh 并非像在鸡胚那样呈不对称性表达。在哺乳类动物是另外一些基因与内脏的手征性不对称发育有关。在小鼠胚胎体节早期, 结基因(nodal gene) 和左向基因(lefty gene)的编码蛋白仅表达于胚的左侧。这两种蛋白都是 TGF- β 超家族成员。实验证实, 这两种基因的表达模式与 iv/iv 和 inv/inv 突变小鼠的内脏方位相关。例如, 在 iv/iv 突变小鼠, 内脏方位是随机的, 而结基因的表达也呈随机性, 要么仅表达于原条左侧, 要么仅表达于原条右侧, 或者双侧都有表达。而在 inv/inv 突变小鼠, 内脏全部呈现逆位, 结基因的表达则全部悖于正常, 都仅表达于右侧。由上述实验可得出以下结论: iv 和 inv 直接或间接地影响结基因(或许还包括活性素相关基因和 Shh 基因)的不对称性表达, 这些基因的表达进而诱导那些确立手征不对称性形态发生的下游过程。

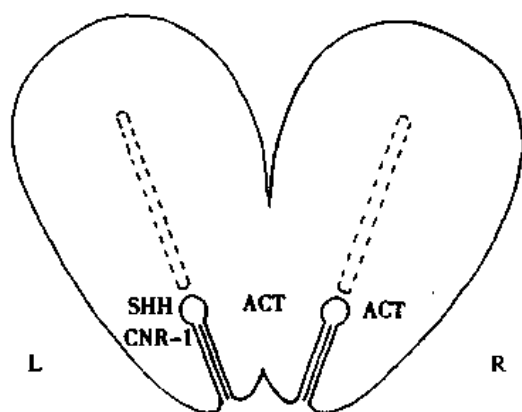


图 24-17 联体畸形个体内脏逆位发生机制示意图

现有资料显示, 在人类双头联体畸形(conjoined dicephalic twins)即头部相互分离, 而胸部联在一起的联体畸形, 左侧个体的内脏都是正位的, 而右侧个体的内脏则可能是正位, 也可能是逆位。蝶螈胚孪生实验研究显示, 如果将桑椹胚中间结扎, 它将发育为两个联体个体。左侧个体的内脏总是正位, 而右侧个体的半数出现内脏逆位。Tabin 指出, 这种联体胚两个原条的位置非常接近, 因此, 右侧个体原条左侧 Shh 基因(或结基因)的表达被左侧个体原条右边表达的活性素所抑制。这样, 右侧个体原条的两侧将都没有 Shh

基因(或结基因)的表达(图 24-17), 因而导致右侧个体内脏方位的随机性。

近年来研究发现, 维生素 A 及其代谢产物可能在内脏手征不对称性的调节方面发挥重要作用。例如, 过量维生素 A 酸可使鸡胚和鼠胚原始心管的弯曲和折叠方向与正常相反。维生素 A 酸的这种作用可能是通过干扰结蛋白和左向蛋白的产生过程而实现的。

虽然近年来在内脏左右不对称性分子调控机制的研究方面取得了一些进展, 但对于这一调控机制的启动过程及各种信号分子间相互作用的细节至今仍然知之不多。

参 考 文 献

1. Almirantis Y. Left-right asymmetry in vertebrates. *Bioessays*, 1995, 17:79
2. Collignon J, Varlet I, Robertson EJ. Relationship between asymmetric nodal expression and the direction of the embryonic turning. *Nature* 1996, 381:155
3. Cooke, J. Vertebrate embryo handedness. *Nature*, 1995, 374:681
4. Levin M, Johnson RL, Stern CD. A molecular pathway determining left-right asymmetry in chick embryogenesis. *Cell*, 1995, 82:803
5. Levin M, Mercola M. The compulsion of chirality: toward an understanding of left-right asymmetry. *Genes Dev*, 1998, 12:763
6. Meno C, Saijoh Y, Fujii H. Left-right asymmetric expression of the TGF β -family member lefty in mouse embryos. *Nature*, 1996, 381:151

7. Siebert JR, Machin GA, Sperber GH. Anatomic findings in dicephalic conjoined twins: implications for morphogenesis. *Teratology*, 1989, 40: 305
8. Ransdell AF, Yost HJ. Molecular mechanisms of vertebrate left-right development. *Trends Genet*, 1998, 14: 459
9. Wolpert L, Brown NA. Hedgehog keeps to the left. *Nature*, 1995, 377: 103
10. Yost HJ. Regulation of vertebrate left-right asymmetries by extracellular matrix. *Nature*, 1992, 357: 158
(刘 凯)

第二十五章 体腔和系膜的发生

体腔是介于体壁和内脏器官之间的腔隙,其表面衬以浆膜。体腔的发生和发育为胚胎内脏的发生、发育及位置变化等提供了适宜的空间,体腔对内脏器官也有保护作用。系膜的发生和演变使内脏器官在体腔内既保持相对稳定的位置,又有一定的活动度。同时,系膜也是血管和神经进出这些器官的通道。

一、体腔的发生

体腔包括心包腔、胸膜腔和腹膜腔,由早期胚胎的原始体腔(primary body cavity)发育、演变、分隔而来。

(一) 原始体腔的发生

人胚第3周末,在第1对体节两侧的侧板中胚层内首先出现一些分散的小裂隙。随着体节数目的增加,侧板中胚层内的裂隙从胚盘头端向尾端逐渐增多,并扩大、融合,形成左右对称的管状体腔,称体腔管(coelomic duct),又称胸膜管(pleural canal)(图25-1A)。体腔管将侧板中胚层分为体壁中胚层和脏壁中胚层,二者表面都有一层体腔上皮,将来发育为覆以间皮的浆膜。体壁中胚层与外胚层相贴,构成体壁;脏壁中胚层与内胚层相贴,构成内脏壁以及后来出现的系膜。

与此同时,胚盘头端生心区的中胚层内也出现许多小裂隙,并逐渐扩大、相互融合,形成围心腔(pericardial coelom)。由于胚盘头褶、尾褶和侧褶的形成,围心腔转移到前肠的腹侧,体腔管则移向胚体的背外侧。围心腔的背外侧与左、右体腔管的头端相通连,形成一个马蹄铁形的胚内体腔,其头端横列部分为围心腔,两侧纵行部分为体腔管(图25-1A)。体腔管的尾端继续向胚体尾端延伸,形成左、右初级腹膜腔(primary peritoneal coelom),并在卵黄蒂周围与胚外体腔相通。以后,肠袢从脐腔退回腹腔,胚内体腔与胚外体腔完全分开。随着胚体的发育,卵黄蒂逐渐变细退化,中肠和后肠的腹系膜也退化消失,左、右初级腹膜腔遂相通并不断扩大。至此,胚体内的原始体腔由相互通连的3个部分组成,即1个围心腔,1对体腔管和1个较大的初级腹膜腔(图25-1B)。

(二) 体腔的分隔

人胚第4周以后,由于周围内脏和大血管的发育以及一些隔膜的形成,原始体腔逐渐分隔。当它的3个主要部分完全分开时,围心腔改称心包腔(pericardial cavity),左、右体腔管发育为左、右胸膜腔(pleural cavity),初级腹膜腔发育为腹膜腔(peritoneal cavity)。

1. 原始横隔的形成 当围心腔转移到前肠腹侧并与初级腹膜腔靠近时,原先位于生心区头端的间充质也随之转移到围心腔的尾端,介于围心腔和初级腹膜腔之间,并增殖变厚,形成原始横隔(primitive septum transversum)。原始横隔从腹侧体壁向正中线和背外侧延伸,逐渐与发育中的前肠系膜融和。原始横隔并不完整,在其背侧左、右各有一通道,

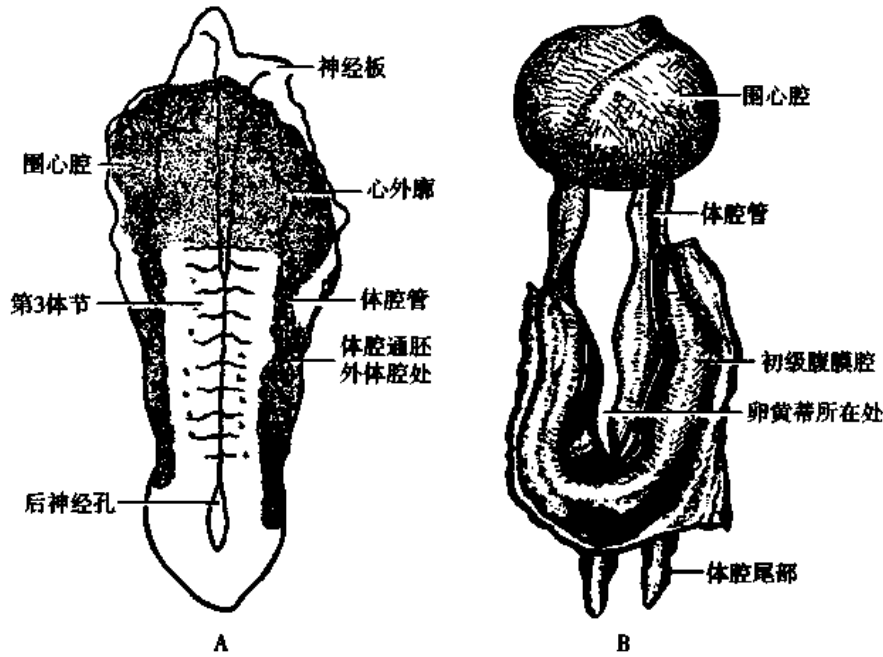


图 25-1 原始体腔形成示意图
A. 9 个体节期 B. 第 4 周人胚

连接体腔管与初级腹膜腔,称胸腹膜管(pleuroperitoneal canal)。胚胎第 4 周初,肝芽长入原始横隔的尾侧部,即靠近初级腹膜腔的一侧,并在其内发育。当肝发育增大时,便从原始横隔突入腹膜腔。由于心脏位于原始横隔的头侧,胚体早期的卵黄静脉、脐静脉和总主静脉的根部,都穿过原始隔进入心脏。

2. 心包腔与胸膜腔的分隔 原始体腔形成时,左、右体腔管通入围心腔的通道称胸膜心包管(pleuropericardial canal)。胚胎早期,左、右总主静脉绕行于体腔管背外侧体壁内,然后穿过原始隔入心。肺芽发生后突入体腔管,并逐渐向外侧和尾侧扩展;体腔管也随着肺的生长而扩大,成为初级胸膜腔(primary pleural coelom)。肺尖的形成使总主静脉移位于肺和初级胸膜腔的内侧。由于初级胸膜腔的扩大,左、右总主静脉向中线移位,并携带初级胸膜腔外侧体壁的间充质突向胸膜心包管,形成两片半月形隔膜,称胸心包隔膜(pleuropericardial membrane)。随着周围器官如心和大血管、肺和气管、食管等的生长和增大,胸膜心包管逐渐变细。到胚胎第 7 周,两侧的胸心包隔膜与食管腹侧间充质(原始纵隔)融合,使心包腔与胸膜腔完全分开(图 25-2)。

3. 胸膜腔与腹膜腔的分隔 当胸膜腔与心包腔分隔后,胸膜腔的尾端仍通过胸腹膜管与腹膜腔相通。胚胎第 4 周末,在原始横隔的背外侧缘,左右各发生一新月状间充质膜,突向胸腹膜管,称胸腹隔膜(pleuroperitoneal membrane)(图 25-3A)。在胚胎发育的第 6~7 周,肺不断扩张,肝逐渐下降,胸膜腔和腹膜腔相继扩大,胸腹隔膜也逐渐向腹内侧伸展,使胸腹膜管不断缩小。最后,胸腹隔膜与食管背系膜和原始横隔融合,胸腹膜管封闭,胸膜腔与腹膜腔完全分开(图 25-3B)。右侧胸腹膜管封闭早于左侧,因此,左侧胸膜腔与腹膜腔之间的不正常交通更为常见。

4. 膈的形成 胸腹膜管的完全封闭形成了一个主要由间充质构成的隔膜,将胸腔脏

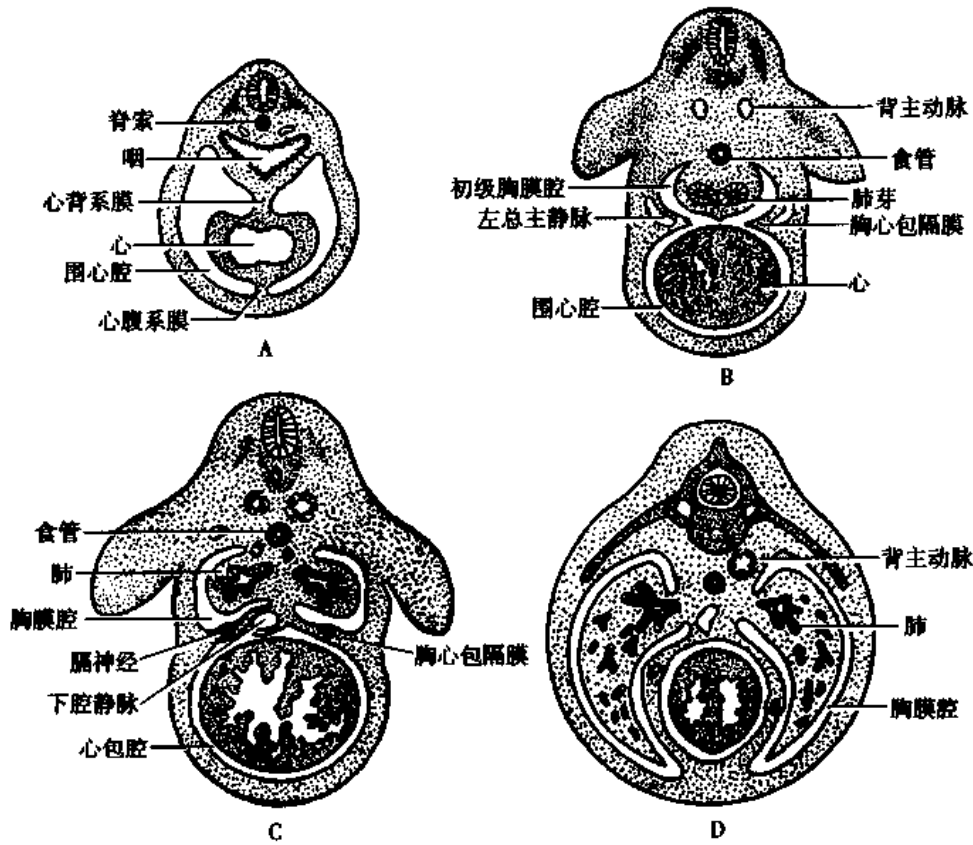


图 25-2 心包腔与胸膜腔的分隔

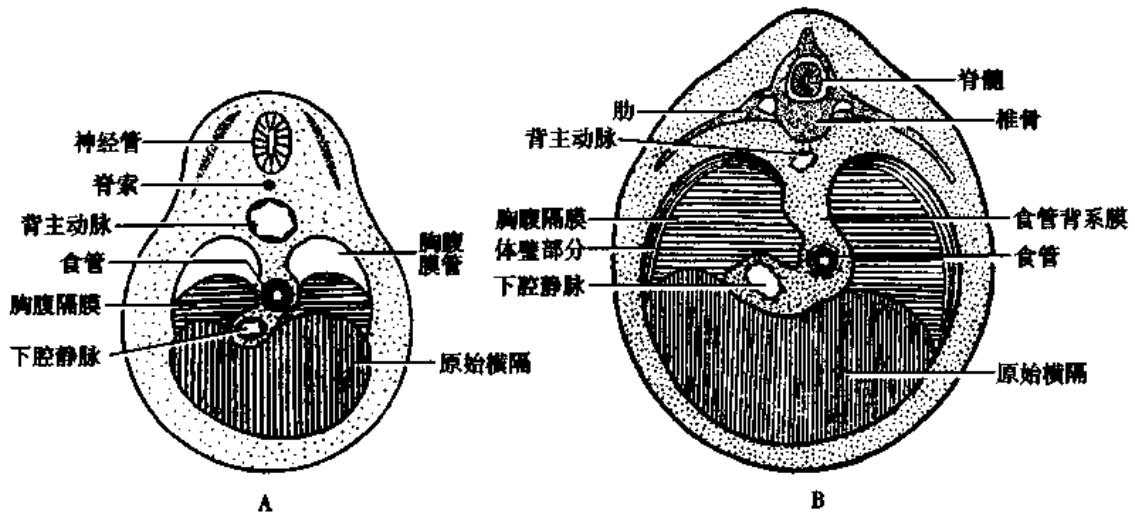


图 25-3 胸膜腔与腹膜腔的分隔及膈的形成

器和腹腔脏器分隔开,并形成未来膈(diaphragm)的框架。膈由4部分共同形成(图25-3B):①原始横膈,形成膈的腹侧部分,将来分化为膈的中心腱;②胸腹膈膜形成膈的背外侧部;③食管背系膜形成膈的背正中部;④两侧及背外侧体壁向内侧伸展,形成膈的周缘部。胚胎早期,原始横膈的位置较高,与颈部体节相对。以后,由于肺的发育和心的下降,

原始横膈也随之向尾侧移动,到第2个月末移至第1腰节水平。当原始横膈与第4体节相对时,膈神经(起自颈髓第3、4、5节)和相应的生肌节的成肌细胞长入原始横膈。膈神经支配膈的中心腱部;而膈的周缘部由体壁形成,故由肋间神经支配。膈内肌组织的发生是多源性的,除主要来自颈体节的生肌节外,一部分由局部间充质分化而来,胸部生肌节也可能参与膈内肌组织的生成。成肌细胞分布于整个间充质隔,逐渐分化形成肌性膈及其纤维性中心腱,其纤维分层交叉排列,加强了膈的升降运动。

二、系膜的发生

(一) 原始系膜的发生

系膜的发生与胚内体腔和原始消化管的发生密切相关。胚胎发育的第3周末,在胚内体腔出现的同时,胚盘卷折成圆筒状的胚体,内胚层被卷入胚体内形成原始消化管。紧贴内胚层的脏壁中胚层包围原始消化管,并在原始消化管的背侧和腹侧渐向正中线靠拢,最后相贴形成双层膜状结构,称为原始系膜(primitive mesentery)。原始系膜的两面均覆盖有体腔上皮,以后成为浆膜。原始系膜将原始消化管固定于背侧和腹侧体壁之间,并被原始消化管分为背、腹两部分,位于原始消化管与背侧体壁之间的称为背系膜,位于原始消化管与腹侧体壁之间的称为腹系膜(图25-4)。

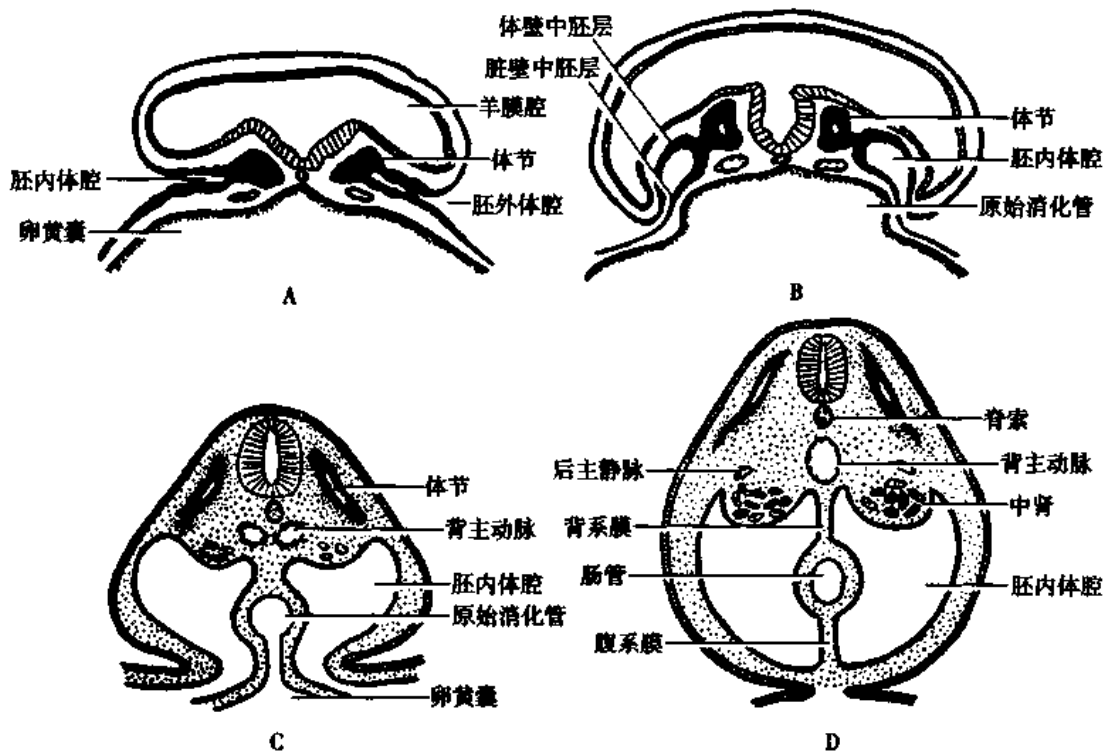


图 25-4 原始系膜形成示意图

A. 第19天胚胎 B. 第20天胚胎 C. 第25天胚胎 D. 第28天胚胎

因为咽和食管的上段没有体腔,故也无系膜发生。十二指肠的中肠部分(即肝尾端)以下的腹系膜,在胚胎发育的早期就退化消失。故腹系膜只存在于食管中、下段,胃,以及十二指肠上部。

(二) 系膜的演变

原始系膜形成后,其各段发生复杂的演变,有的不同程度保留,有的退化消失或与体壁愈合,从而决定了腹腔脏器的相对位置和活动度。

1. 食管系膜 食管的中、下段有食管腹系膜和食管背系膜。由于心脏存在于食管腹系膜内,食管腹系膜又分为心背系膜和心腹系膜。人胚的心腹系膜很早就退化消失或并未发生,心背系膜也只是暂时存在,不久即退化消失(图 25-2)。因此,人胚的心脏较早地游离于心包腔内,有利于心脏外形的改变和节律性搏动。由于肺的发育,夹于两肺之间、食管腹侧的间充质逐渐扩展,最后形成纵隔。

食管背系膜较为宽厚,其中包容除心、肺以外的胸部器官,以后演变成纵隔和膈的一部分。

2. 胃系膜 胃有胃腹系膜(ventral mesogastrium)和胃背系膜(dorsal mesogastrium)。十二指肠腹系膜较短,连于胃腹系膜的尾侧,其下再无腹系膜,故常与胃腹系膜相提并论,二者形成小网膜和肝镰状韧带,胃背系膜则形成大网膜。

(1)胃腹系膜:由于肝是从十二指肠腹侧壁发生的,所以当肝从原始横膈突入腹腔时即被包在胃和十二指肠腹系膜内。因为肝的存在,此段系膜可分为两部分。位于肝和胃、十二指肠之间的部分称小网膜(lesser omentum),位于肝和腹侧体壁之间的部分,由膈的原始隔部延伸到脐,形似镰刀状,称镰状韧带。小网膜中位于肝和胃之间的称肝胃韧带,位于肝和十二指肠之间的称肝十二指肠韧带(图 25-5)。肝的上面与膈紧密相贴,为肝裸区,在肝裸区的边缘,腹系膜返折,形成冠状韧带和左、右三角韧带。

(2)胃背系膜:胃背系膜的演变过程比较复杂。在胚胎第 4 周时,胃背系膜较短,连于

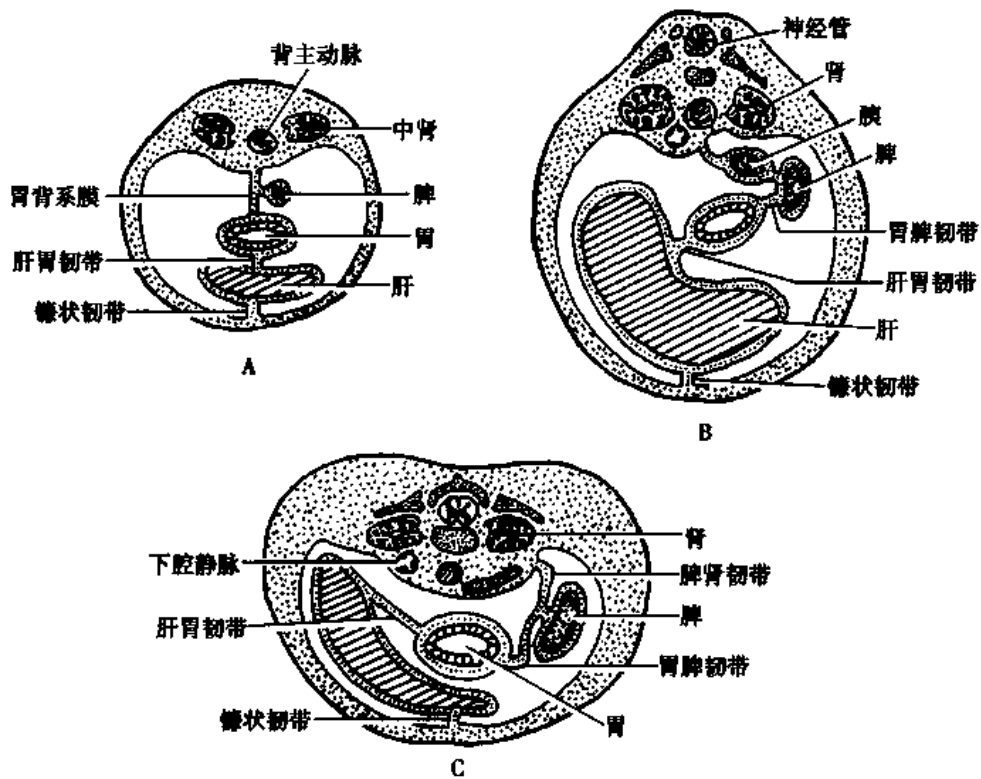


图 25-5 胃背、腹系膜的演变

胃的背侧缘。以后,随着胃的旋转和移位,胃背系膜被带向左侧,并逐渐在胃的背侧形成一个较大的盲囊,称为网膜囊(omental sac)(图 25-5)。当胃的纵轴从头尾方向转为由左上斜向右下时,网膜囊也相应地向胚体尾侧继续扩大,越过横结肠腹侧面向下悬垂,呈帷幕状覆盖小肠。网膜囊的背侧壁和腹侧壁分别称背叶和腹叶,二者合称大网膜(greater omentum)。网膜囊通入腹膜腔的开口称网膜孔,网膜孔的前界为肝十二指肠韧带,后界为下腔静脉,上界为肝的尾状叶,下界为十二指肠上部。进入网膜孔后的狭窄部为网膜囊前庭,其余囊腔则为网膜腔(图 25-6)。在胚胎第 3 个月,网膜囊背叶在体后壁的附着点由正中线移向左侧,并覆盖左肾和左肾上腺的一部分。网膜囊越过横结肠时,其背叶与横结肠系膜融合;在横结肠以下,网膜囊的背、腹叶相互贴近、融合,囊腔消失。所以,网膜腔只存在于胃和大网膜背叶之间(图 25-6)。

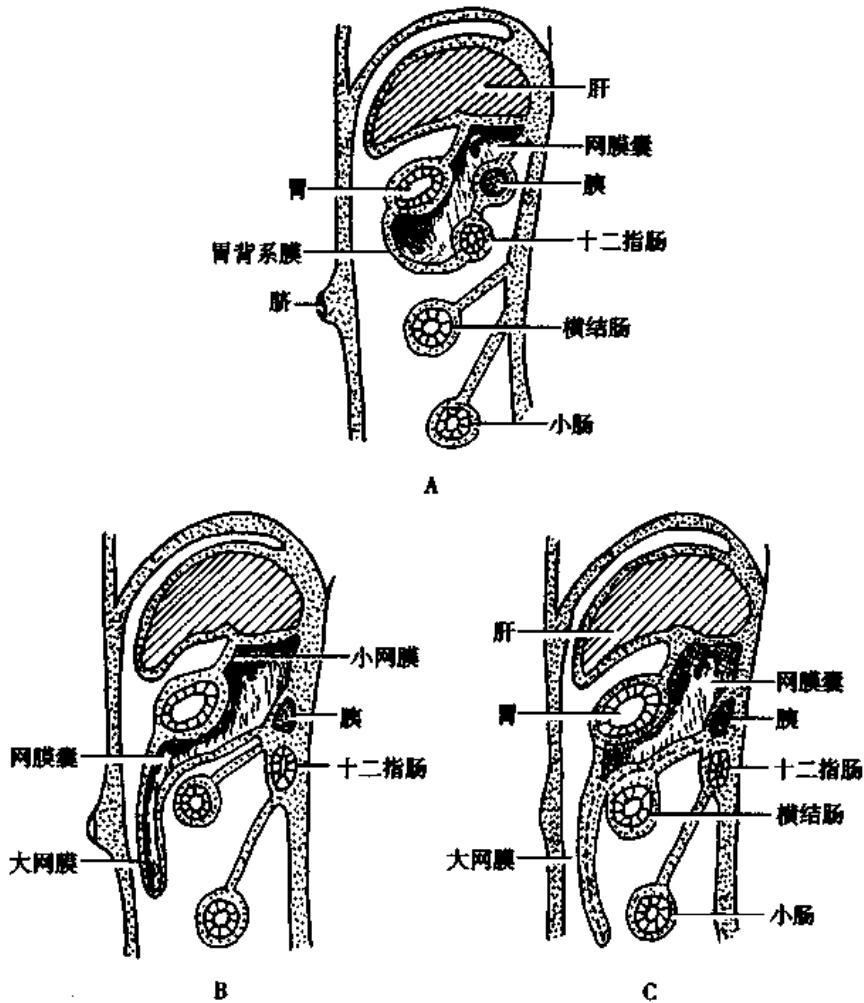


图 25-6 大网膜及网膜囊的演变(右侧观)
A. 第 8 周胚胎 B. 第 5 个月胎儿 C. 新生儿

脾发生于胃背系膜头段内,随着胃的旋转和胃背系膜向左扩展,脾移向腹膜腔的左侧。脾将胃背系膜分为两部分,胃与脾之间的部分称胃脾韧带,脾与左肾之间的部分称脾肾韧带(图 25-5)。

3. 肠系膜 除十二指肠头段有腹系膜外,其余肠管只有背系膜。这里所说的肠系膜均指肠背系膜。在胚胎早期,当肠管仍为一直管时,肠系膜连于肠管与背侧体壁中线之间。以后,由于肠管的生长、弯曲,并突入脐腔,肠系膜也随之增长加宽,同时随肠管的旋转而发生扭转。当肠管从脐腔退回腹膜腔后,有些区段的肠系膜与体后壁粘连愈合而消失,肠系膜根的附着处也发生变化。

(1)十二指肠系膜:由于十二指肠的增长和弯曲,十二指肠系膜由正中线移向右侧,并与体后壁愈合,因而十二指肠系膜大部分消失,十二指肠大部固定于体后壁,成为腹膜外器官。胰芽随十二指肠的转位突入十二指肠背系膜和大网膜背叶内,随着这部分系膜与体后壁的愈合,胰也变为腹膜外器官(图 25-5)。

(2)空肠和回肠系膜:随着空肠和回肠的显著增长和蟠曲,其系膜也增宽并形成许多皱褶,使空肠和回肠在腹膜腔内活动度较大。由于肠的旋转,回盲部位于右侧并下降至右髂窝,而十二指肠和升结肠背系膜与体后壁愈合,故空肠和回肠系膜从原来的背正中线改变为从十二指肠空肠曲斜向右下直到回盲部(图 25-7)。

(3)结肠系膜:结肠各段的系膜变化不同。升结肠和降结肠的系膜与体后壁愈合,使它们不能活动,位置比较固定。但阑尾的系膜仍然保留。横结肠系膜大部分保留,但其在腹后壁的附着线从纵列变为横行。乙状结肠的系膜保留,不与体后壁愈合,保持活动状态。直肠系膜完全消失,使直肠呈固定状态(图 25-7)。

肠系膜经过复杂的变化,最后十二指肠上部、空肠和回肠、横结肠大部分和乙状结肠的系膜不同程度保留,使这些肠管有不同程度的活动度。其余肠管,如十二指肠降部和下部、升结肠、降结肠和直肠的系膜与体后壁愈合,使这些肠管固定于体后壁。

三、体腔和系膜的先天性畸形

(一) 先天性膈疝

先天性膈疝(congenital diaphragmatic hernia)是胚胎发育中膈的某一部分发育停止或发育不全所造成的畸形,其发生率约为 0.05%。由于腹膜腔的压力大于胸膜腔,腹腔器官可穿过膈的缺损而突入胸膜腔,形成膈疝。进入胸膜腔的器官可推压心脏使其移位,并可压迫肺影响其发育。

根据膈缺损的部位,先天性膈疝可分以下几种类型。

1. 胸腹裂孔疝 胸腹裂孔疝(pleuroperitoneal opening hernia)的疝孔位于膈的背外侧部,是由于胸腹隔膜的形成或愈合障碍、胸腹膜管未完全封闭引起的(图 25-3A)。胸腹裂孔疝常为单侧,左侧较右侧多见,这可能与右胸腹膜管关闭较早有关。胸腹裂孔疝的内容物多为小肠、胃、脾、结肠,也可见肝、肾等。由于腹腔脏器进入胸膜腔,可引起心脏和纵隔的移位、肺发育不良和萎缩。胸腹裂孔疝是新生儿出生时不能建立呼吸或呼吸困难的重要原因。

2. 食管裂孔疝 食管裂孔疝(esophageal hiatal hernia)多因膈脚和膈食管韧带发育不良,形成宽大的食管裂孔所致(图 25-8);也可因食管过短,胃的上部进入胸膜腔,胃在膈水平形成缩窄。如果疝内容物(如食管下段、胃贲门部和胃底)随腹膜腔压力的升降而上下滑动,则称滑动性食管裂孔疝,临床上比较常见。

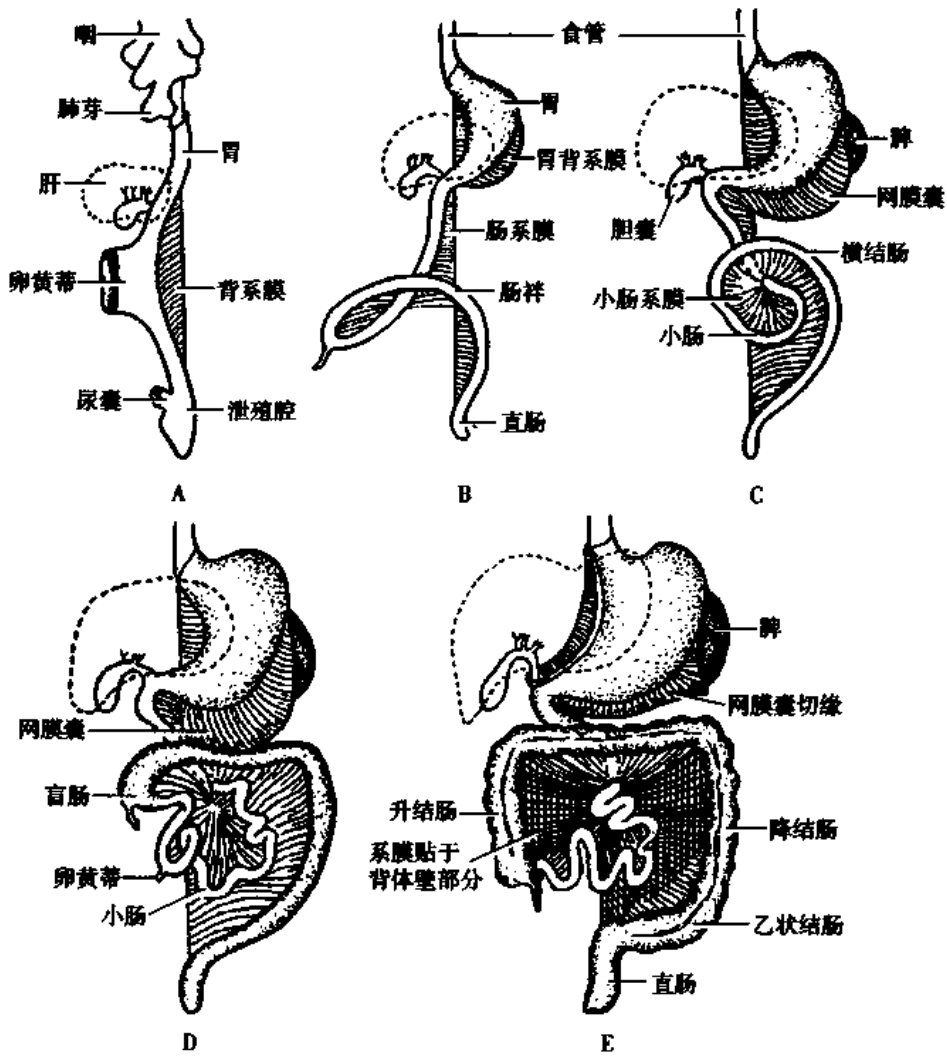


图 25-7 肠系膜的演变

3. 胸骨后疝 胸骨后疝(retrosternal hernia)是胸骨后方膈肌发育不全,或未能与肋骨部膈肌相连接而造成的膈部分缺损。其疝孔称胸肋裂孔(sternocostal hiatus),常位于胸骨后偏右侧(图 25-9)。小肠、横结肠、胃、肝等腹腔脏器可进入胸膜腔甚或心包腔。心脏也可经此裂孔进入上腹部的腹膜腔。

(二) 先天性膈膨升

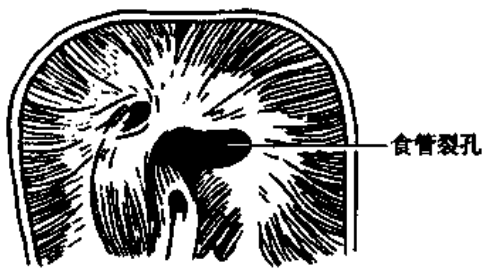


图 25-8 先天性食管裂孔疝的疝孔

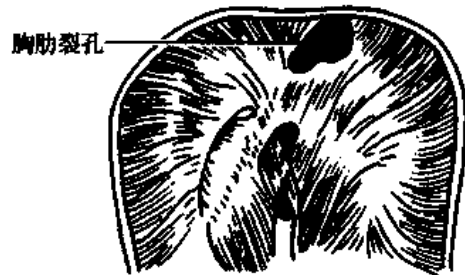


图 25-9 先天性胸骨后疝的疝孔

膈的肌层或纤维层发育不良,使膈呈半透明薄膜状,膈顶位置显著升高,称先天性膈膨升(congenital eventration of diaphragm)。多数病例膈膨升仅发生在一侧,以左侧多见。严重膈膨升可达第4到第2肋间,压迫心肺而影响其功能。薄弱的膈也可破裂,使腹腔脏器突入胸膜腔。

(三) 肠系膜裂孔疝

肠系膜裂孔疝(mesenteric hiatal hernia)是胚胎发育过程中肠系膜局部退化消失、出现缺损所致。80%的裂孔发生于回肠系膜,也可见于其余肠段的系膜。肠袢可穿过裂孔形成疝。

(四) 活动性结肠

在胚胎发育过程中,由于升结肠系膜不同程度保留,使升结肠和盲肠呈活动状态,称活动性结肠(mobile colon)。这种情况可导致肠扭转和肠梗阻。另外,因为结肠系膜过长,在结肠后形成结肠后系膜袋,小肠易突入袋内形成结肠后疝。

(五) 先天性心包缺损

先天性心包缺损(congenital pericardial defect)是由于胸心包隔膜形成障碍所致,其心包腔和胸膜腔相通。心包缺损常见于左侧,可能与左总主静脉比右总主静脉细、产生的胸心包隔膜较小有关。当患者的心脏搏动时,部分心房可突入胸膜腔。

(六) 心包囊肿

在围心腔形成时,有的裂隙未与大的围心腔融和,形成心包囊肿(pericardial cyst)。囊肿附于心包外壁,以右侧心包前方多见,囊肿内含清亮液体。囊肿腔也可与心包腔相通,此时称心包憩室。患者常无明显症状,但当囊肿较大时,可压迫心、肺而出现循环或呼吸症状。

(宋天保)

第二十六章 泌尿系统和生殖系统的发生

泌尿系统和生殖系统在发生上有着密切的关系,其主要器官均起源于间介中胚层。

人胚3周时,头侧的间介中胚层呈分节状,称生肾节(nephrotome),是前肾的原基。其余的间介中胚层不分节,逐渐向腹侧移动、增生,形成从头侧到尾侧的左右两条纵行的间充质索,称生肾索(nephrogenic cord),是中肾和后肾的原基。由于生肾组织的增生,在胚体后壁背主动脉两侧出现了左右对称的一对纵行隆起,称尿生殖嵴(urogenital ridge),是中肾、生殖腺和生殖管道的原基。随着生殖腺原基的发育,尿生殖嵴的中央出现一纵沟,将尿生殖嵴分成内外两条并行的纵嵴,内侧者称为生殖腺嵴(gonadial ridge),又叫生殖嵴;外侧者称为中肾嵴(mesonephric ridge)(图26-1)。

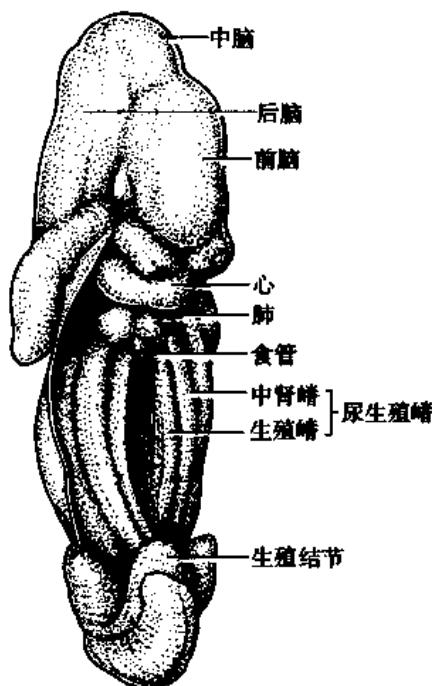


图26-1 中肾嵴与尿生殖嵴发生模式图(6周人胚)

一、泌尿系统的发生

(一) 肾和输尿管的发生

人胚肾的发生可分为三个阶段,即前肾、中肾和后肾,前肾和中肾是生物进化过程的重演,后肾是人的功能肾,存留终生。

1. 前肾 前肾(pronephros)又称原肾,发生最早。人胚第4周初,第7~14体节外侧的生肾节形成数条横行细胞索,之后索的中央出现管腔,称前肾小管(pronephric tubule),又称原肾小管,其内侧端开口于胚内体腔,外侧端均向尾侧延伸,并互相连接成一条纵行的管道,称前肾管(pronephric duct)。前肾管和前肾小管构成前肾。前肾小管很快退化消失,前肾管除与前肾小管相连的部分退化外,其余的部分保留,并向尾端延伸,尾端开口于泄殖腔(图26-2)。前肾在人类无功能意义。

2. 中肾 中肾(mesonephros)发生于第4周末,位居前肾尾侧。第14~28体节外侧的生肾索细胞相继发生许多横行小管,称中肾小管(mesonephric tubule)。两侧的中肾小管共约80对。中肾小管呈“S”形弯曲,其内侧端膨大并凹陷形成杯状的肾小囊,内有从背主动脉分支而来的毛细血管球。肾小囊与毛细血管球共同形成肾小体;其外侧端与前肾管相连通,此时原来的前肾管改称为中肾管(mesonephric duct),又称“沃尔夫管”(Wolffian duct)(图26-2、3)。中肾管及与其相连的中肾小管共同形成体腔后壁中线两侧的椭圆形中肾。在人胚,中肾是否有功能活动,目前尚无定论。后肾发生后,中肾小管大部分退

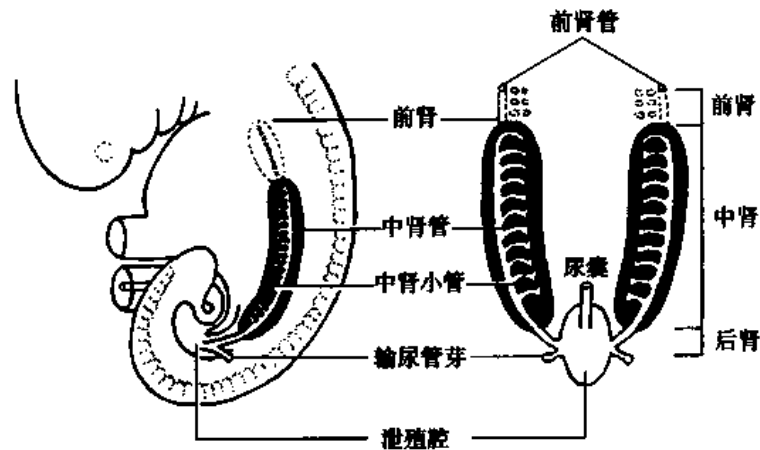


图 26-2 前肾、中肾、后肾发生示意图

化。在男性胚胎中肾管及尾端部分中肾小管演化为输精管、附睾管和输出小管；在女性胚胎则完全退化并残留为若干附件。

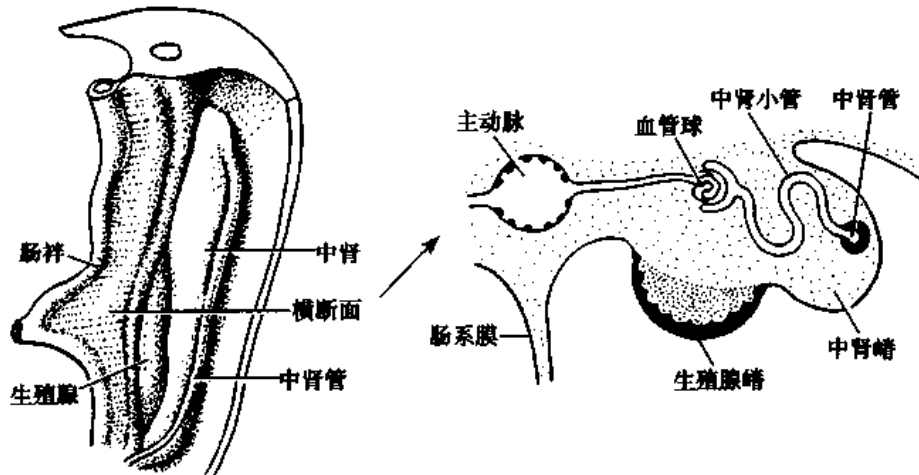


图 26-3 中肾的发生(第 5 周, 胚体横切面)

3. 后肾 后肾(metanephros)又称永久肾,发生于第 5 周初,起源于输尿管芽及生后肾原基。

(1)输尿管芽:输尿管芽(ureteric bud)是中肾管末端近泄殖腔处,向背外侧长出的一个盲管,向胚体背、头侧方向伸长,长入生后肾组织内。其末端膨大并反复分支达 12 级以上。输尿管芽的主干形成输尿管,输尿管芽的末端膨大并分支,形成肾盂、肾大盏、肾小盏、乳头管和集合小管(图 26-4)。集合小管的末端呈“T”形分支,末端为盲端并诱导生后肾组织分化出肾单位(图 26-5)。

(2)生后肾原基:生后肾原基(metanephrogenic blastema)是中肾嵴尾侧的生后肾组织在输尿管芽的诱导下分化形成,呈帽状包围在输尿管芽的末端。生后肾原基的外周部分分化形成肾的被膜,内侧部分在集合小管的诱导下,形成多个细胞团,附于集合小管的盲端;细胞团进一步分化成小泡,小泡生长形成 S 形的小管,小管一端与集合小管的盲端接

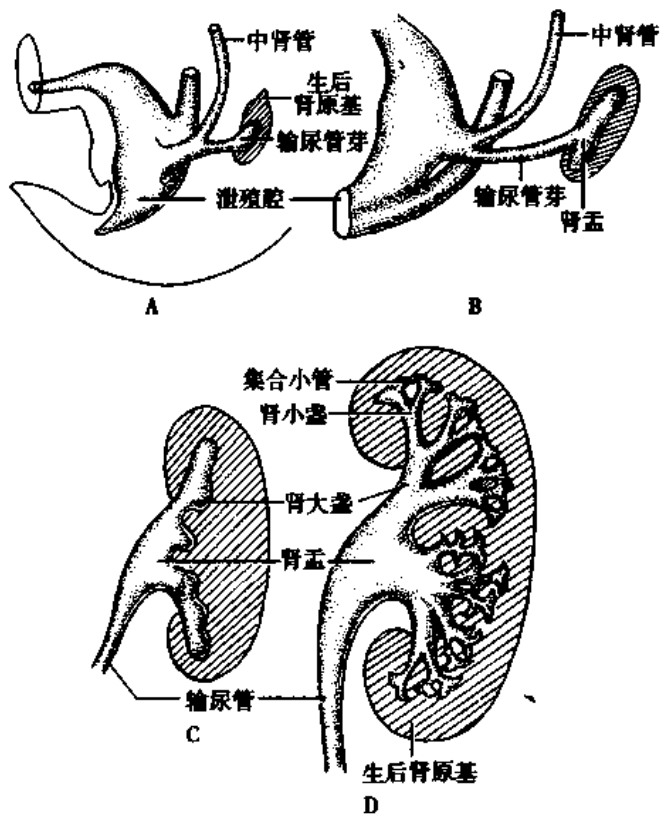


图 26-4 后肾的发生

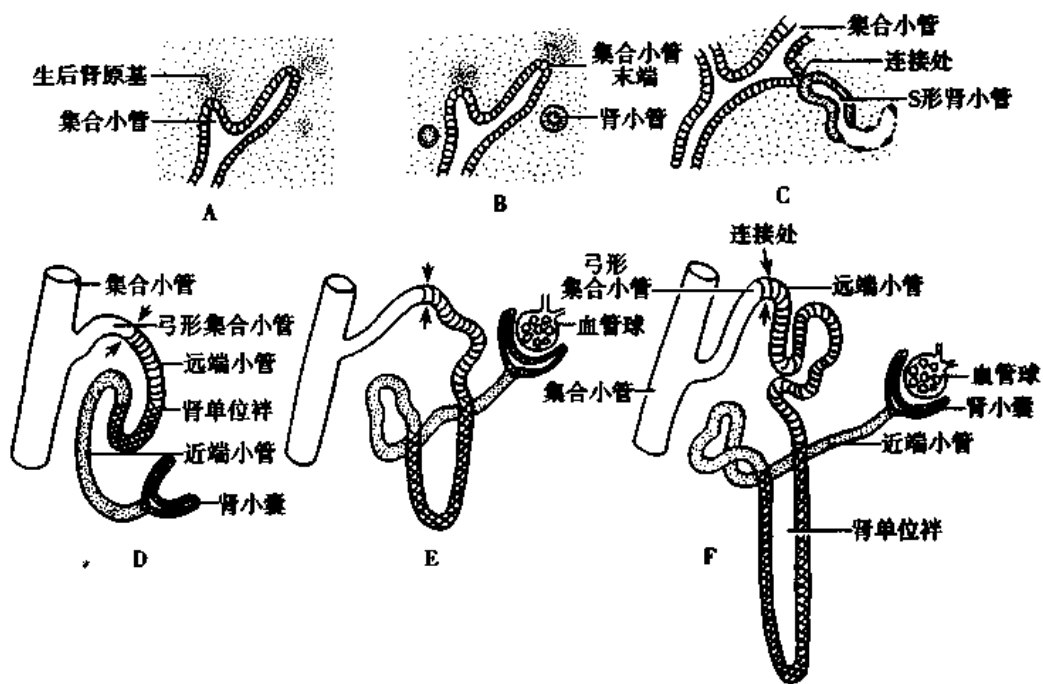


图 26-5 肾单位发生示意图

通,另一端膨大并凹陷,形成肾小囊,毛细血管伸入囊中形成血管球,肾小囊与血管球共同组成肾小体。S形小管逐渐增长,分化形成肾小管。肾小管与肾小体共同组成肾单位。近髓肾单位发生较早。随着集合小管末端不断向皮质浅层生长、分支,相继诱导生后肾原基形成表浅肾单位,直到集合小管停止分支为止。胚胎出生后,不再发生新的集合小管及肾单位。出生后肾增大,是由于肾单位的生长而不是数目的增多(图 26-5)。

人胚 3 个月时,后肾已能分辨出皮质与髓质,已具有微弱的泌尿功能。胎儿的尿液排入羊膜腔内,构成羊水的主要成分,由于胚胎的代谢产物主要由胎盘排泄,故胎儿时期肾的排泄功能极微。

后肾发生于中肾嵴的尾侧,故肾的原始位置低,位于盆腔内。随着胎儿的生长及输尿管的伸展,肾逐渐移至腰部。肾上升的同时,肾也沿纵轴旋转,肾门从朝向腹侧转向内侧。

(二) 膀胱和尿道的发生

人胚第 4~7 周时,泄殖腔被尿直肠分隔为两部分:背侧的直肠和腹侧的尿生殖窦。尿生殖窦又分为三段:①上段较大,发育为膀胱,其顶端与尿囊相连,连接膀胱与脐之间的尿囊部分缩窄称脐尿管(urachus),胎儿出生前,脐尿管闭锁成纤维索,称脐中韧带。随着尿生殖窦的扩大,中肾管的尾端输尿管开口处以下的部分并入膀胱壁内,于是输尿管与中肾管分别开口于尿生殖窦(图 26-4)。②中段较狭窄呈管状,在女性形成尿道的大部分,男性形成尿道的前列腺部和膜部。由于尿生殖窦各部的不平衡生长,在窦壁上的开口下移至中段,即未来的尿道前列腺部,而输尿管仍开口于上段,即以后的膀胱。③下段在女性小部分成为尿道下段,大部分扩大成为阴道前庭;男性则形成尿道海绵体部。

(三) 先天性畸形

1. 多囊肾 多囊肾(polycystic kidney)是一种常见畸形。主要成因是集合小管盲端和远端小管未接通,或者是由于集合小管发育异常,管腔阻塞。两种原因均可使肾单位产生的尿液不能排出,致使肾内出现大小不等的囊泡,囊泡挤压周围正常组织,而引起肾功能障碍(图 26-6A)。

2. 异位肾 异位肾(ectopic kidney)是肾上升过程受阻所致。出生后的肾未达到正常位置者,均称异位肾。异位肾多是位于骨盆腔内,也有位于腹腔低位处(图 26-6B)。单纯异位肾的发生率约为 1/800。

3. 马蹄肾 马蹄肾(horseshoe kidney)是由于后肾发生过程中左右肾的下端互相愈合所致,肾呈马蹄形。由于肾上升时被肠系膜下动脉根部所阻,故肾的位置常常较正常为低,多位于下位腰椎水平。由于两侧输尿管受压,易发生尿路阻塞及感染(图 26-6C)。马蹄肾发生率约为 1/600。

4. 肾缺如(renal agenesis) 又称肾不发生(agenesis of kidney),其成因是中肾管未长出输尿管芽,或者是输尿管芽未能诱导生后肾原基分化为后肾。单侧肾缺如发生率占出生婴儿的 1/1000,两侧肾缺如者少见。单侧肾缺如由于功能上的代偿可能无症状。

5. 双输尿管 双输尿管(double ureter)是由于输尿管芽过早分支所致。此时一个肾有两个肾盂,各连一条输尿管,两条输尿管分别于膀胱开口,或两条输尿管在其下方合并为一条,开口于膀胱。

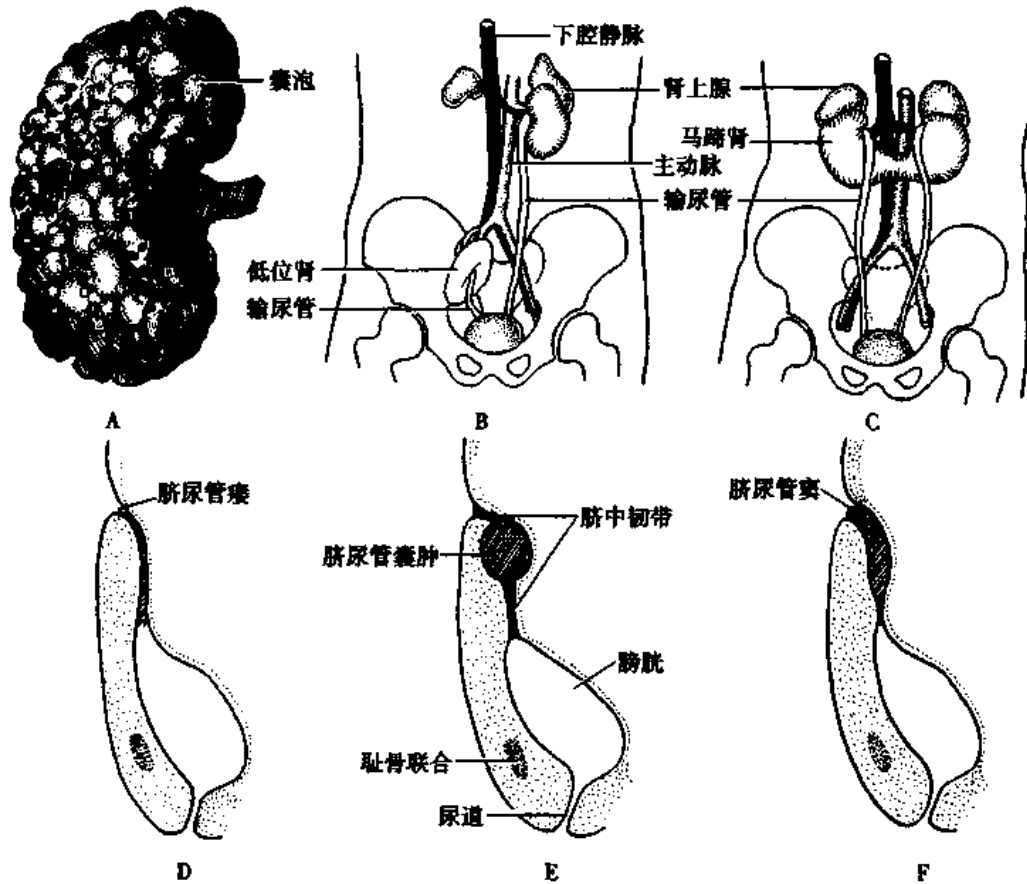


图 26-6 肾和脐尿管畸形示意图

A. 多囊肾 B. 低位肾 C. 马蹄肾 D. 脐尿管瘘 E. 脐尿管囊肿 F. 脐尿管窦

6. 脐尿管的畸形

(1) 脐尿管瘘: 脐尿管瘘(urachal fistula)的成因是膀胱顶端与脐之间的脐尿管未闭锁, 出生后腹压增高时, 膀胱内的尿液可经此从脐部漏出(图 26-6D)。

(2) 脐尿管囊肿: 脐尿管囊肿(urachal cyst)是由于部分脐尿管未闭锁并扩张所致, 囊内有上皮分泌的液体(图 26-6E)。

(3) 脐尿管窦: 脐尿管窦(urachal sinus) 是脐尿管一端未闭锁, 近膀胱端膨大形成脐尿管窦, 开口于膀胱(图 26-6F)。

7. 膀胱外翻 膀胱外翻(exstrophy of bladder)主要是由于表面外胚层与尿生殖窦之间没有间充质长入, 下腹正中部与膀胱前壁的连接组织及肌组织缺如, 致使下腹壁正中部和膀胱前壁变薄而破裂, 膀胱粘膜外露。膀胱外翻是不常见的畸形, 多见于男性。

二、生殖系统的发生

人胚的遗传性别, 虽在受精时就已确定, 但直至胚胎第 7 周, 生殖腺才能分辨出是睾丸或是卵巢, 生殖管道及外生殖器的性别分化时间更晚些。

(一) 生殖腺的发生

1. 性腺的发生及其性别分化 人胚第 5 周时, 两侧的尿生殖嵴已被其中央出现的纵

沟分为内侧的生殖腺嵴和外侧的中肾嵴。生殖腺嵴是生殖腺的发生地。第6周生殖腺嵴表面上皮长入其下方的间充质,形成许多不规则的上皮细胞索,称初级性索(primary sex cord)。

人胚第3~4周,在靠近尿囊根部的卵黄囊内胚层内,出现大圆形的细胞,称原始生殖细胞(primordial germ cell)。第6周时,原始生殖细胞沿着后肠的背系膜向生殖腺嵴迁移,迁入初级性索内(图26-7)。此时尚不能区分是睾丸或卵巢。

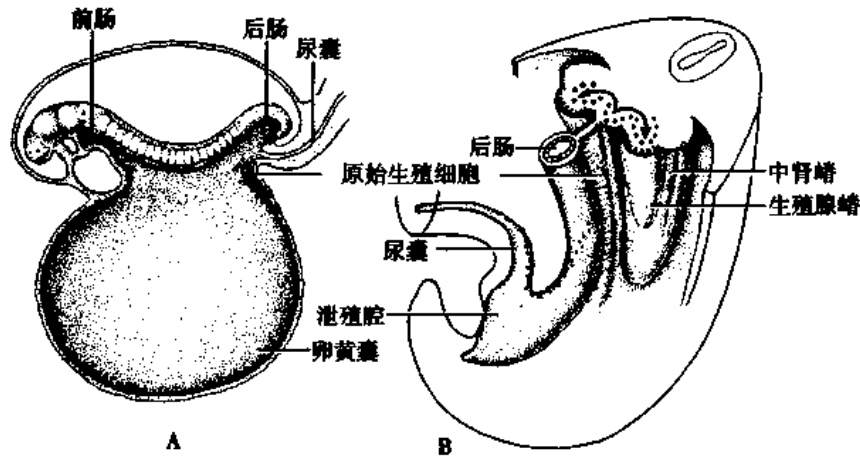


图 26-7 原始生殖细胞迁移示意图

胚胎发生过程中,未分化性腺分化为睾丸或卵巢,其决定因素是原始生殖细胞内有无Y染色体。Y染色体的短臂近着丝点部位有编码组织相容性Y抗原(histocompatibility Y antigen, H-Y抗原)的基因,其细胞膜上则有H-Y抗原。在男性胚胎,原始生殖细胞内有Y染色体,细胞膜上有H-Y抗原,生殖腺就向睾丸方向分化;在女性胚胎,原始生殖细胞内无Y染色体,细胞膜上亦无H-Y抗原,生殖腺则分化为卵巢。生殖腺的分化又决定生殖管道和外生殖器的性别分化。

2. 睾丸的发生 人胚第7~8周时,在H-Y抗原的影响下,初级性索增殖,并与表面上皮分离,向生殖腺嵴的深部生长发育为睾丸索(testicular cord),并由此分化为长袂状的生精小管。第8周时,表面上皮下方的间充质分化成为一层较厚的致密结缔组织白膜。分散在生精小管之间的间充质分化为睾丸的间质和间质细胞,后者分泌雄激素。生精小管到青春期才开始出现管腔,管壁由两种细胞构成,即原始生殖细胞分化来的精原细胞和初级性索分化来的支持细胞。生精小管的这种结构状态持续至青春期前(图26-8)。

3. 卵巢的发生 人胚第10周后,早期发生的初级性索退化、消失,性腺的表面上皮又增殖形成新的细胞索,称次级性索(secondary sex cord)或皮质索(cortical cord)。约在人胚16周时,皮质索分离成许多孤立的细胞团,并形成原始卵泡。每个原始卵泡的周围部分是一层小而扁平的卵泡细胞,由皮质索细胞分化而来;中央部分有一个卵原细胞,由原始生殖细胞分化而来。胚胎早期,原始生殖细胞、卵原细胞可分裂增殖,生殖细胞可高达600万个。胚胎第5个月后,生殖细胞不再分裂且大量退化消失,只有一小部分卵原细胞长大,分化为初级卵母细胞。在出生时,卵巢内的卵原细胞全部消失,留下的均是初级卵母细胞,约有100万个,全部进入第一次成熟分裂并停止在分裂前期。原始生殖细胞和卵

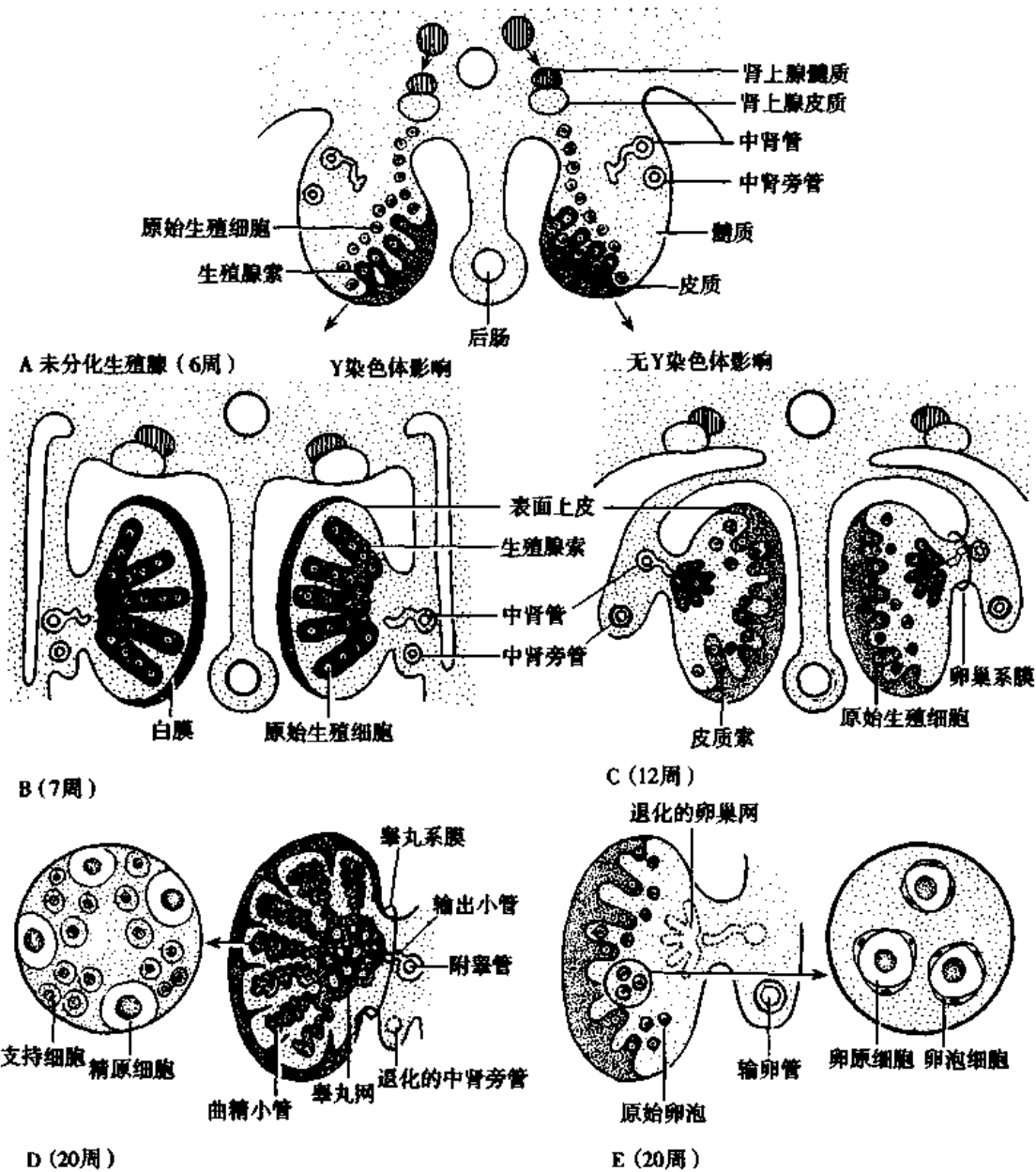


图 26-8 生殖腺的发生与分化模式图

原细胞都是干细胞,能自我复制,不断增多。而初级卵母细胞不是干细胞,不能自我复制而增多。因此出生后卵巢内,初级卵母细胞不再增多,只能逐渐减少。卵泡之间的间充质细胞分化为卵巢间质。表面上皮下方的间充质形成薄层的白膜(图 26-8)。

4. 睾丸和卵巢的下降 生殖腺最初位于后腹壁的上部,随着生殖腺增大,逐渐突向腹腔,与后腹壁之间的联系变成为系膜,以睾丸系膜或卵巢系膜悬在腹腔中。自生殖腺尾端到阴囊或大阴唇之间,有一条长的索状结构,称为引带(gubernaculum)。随着胚体逐渐长大,引带相对缩短,导致生殖腺下降。第三个月时,卵巢停留在骨盆缘下方,睾丸继续下降,于胚胎第7~8个月时抵达阴囊。当睾丸下降通过腹股沟管时,腹膜形成鞘突包在睾丸的周围,鞘突随同睾丸进入阴囊形成鞘膜腔。睾丸降入阴囊后,腹膜腔与鞘膜腔之间的

通道逐渐闭锁。若出生后 3~5 个月内,睾丸仍未降至阴囊,即为隐睾症。促性腺激素和雄激素对睾丸下降有调节作用。

(二) 生殖管道的发生

1. 未分化时期 人胚第 6 周时,无论男性或女性都形成一对中肾管和一对中肾旁管 (paramesonephric duct, 又称 Müller 管)。在中肾退化时,中肾管保留并演变成男性的生殖管道。中肾旁管发生于中肾管的外侧,由体腔上皮凹陷形成纵沟,沟缘愈合而成。该管的头端呈漏斗形开口于腹腔,上段位于中肾管的外侧,两管相互平行,中段越过中肾管的腹面弯向内侧,下段两侧的中肾旁管在正中合并,其尾端为盲端,凸入尿生殖窦的背侧壁,在窦腔内形成一小隆起,称窦结节 (sinus tubercle), 又称 Müller 结节。中肾管在窦结节的两侧通入尿生殖窦 (图 26-9)。

2. 男性生殖管道的发生和分化 如果生殖腺分化为睾丸,中肾管发育,中肾旁管退化。生殖管道的发生、分化与睾丸产生的激素密切相关。睾丸的间质细胞分泌雄激素促进中肾管发育,支持细胞产生抗中肾旁管激素,抑制中肾旁管的发育,使其逐渐退化。中肾小管大多退化,仅与睾丸相邻的中肾小管分化为附睾的输出小管,中肾管则分化为附睾管、输精管和射精管。

3. 女性生殖管道的发生和分化 如果生殖腺分化为卵巢,中肾旁管发育,中肾管退化。因无雄激素与抗中肾旁管激素的作用,故中肾管退化,中肾旁管发育。中肾旁管上段和中段演变成输卵管,左右中肾旁管的下段在中线合并形成子宫 (图 26-9、10)。尿生殖窦背侧的窦结节增生形成阴道板 (vaginal plate), 阴道板中央的细胞碎解形成阴道。在阴道形成同时,阴道末端形成一薄膜称处女膜 (hymen), 它将阴道腔与尿生殖窦下段隔开。残留的中肾管与中肾小管形成卵巢冠 (epoophoron) 及卵巢旁体 (paroophoron) 等结构。

(三) 外生殖器的发生

1. 未分化时期 人胚 9 周前外生殖器不能分辨性别。胚胎第 5 周初,在尿生殖窦膜的头侧形成一个隆起,称生殖结节 (genital tubercle), 随后在尿生殖窦膜的两侧又各自发生两条隆起,内侧的较小为尿生殖褶 (urogenital fold), 外侧的较大为阴唇阴囊隆起 (labioscrotal swelling)。尿生殖褶之间凹陷,为尿道沟,沟底为尿生殖窦膜 (图 26-11)。

2. 男性外生殖器的发生 在睾丸产生的雄激素作用下,未分化的外生殖器向男性方向发育。生殖结节伸长形成阴茎。两侧尿生殖褶从后向前在中线愈合,形成尿道海绵体部。阴唇阴囊隆起相互靠拢并在中线愈合形成阴囊 (图 26-11)。

3. 女性外生殖器的发生 因无雄激素的作用,外生殖器原基向女性方向发育。生殖结节略增大发育为阴蒂。两侧的尿生殖褶不合并,形成小阴唇。两侧阴唇阴囊隆起在阴蒂前方愈合,形成阴阜,后方愈合形成阴唇后联合,未愈合的部分形成大阴唇 (图 26-11)。尿道沟扩展,并与尿生殖窦下段共同形成阴道前庭。

动物实验证明:外生殖器向雌性方向分化,是胚胎发育的自然趋向,不需雌激素的作用。外生殖器向雄性方向分化,则必须有雄激素的作用。

(四) 先天性畸形

1. 隐睾 睾丸未降入到阴囊,称隐睾 (cryptorchidism)。未降的睾丸多停在腹腔内或腹股沟管等处。由于腹腔及腹股沟管内温度高于阴囊,故隐睾会影响精子的发生,若双侧

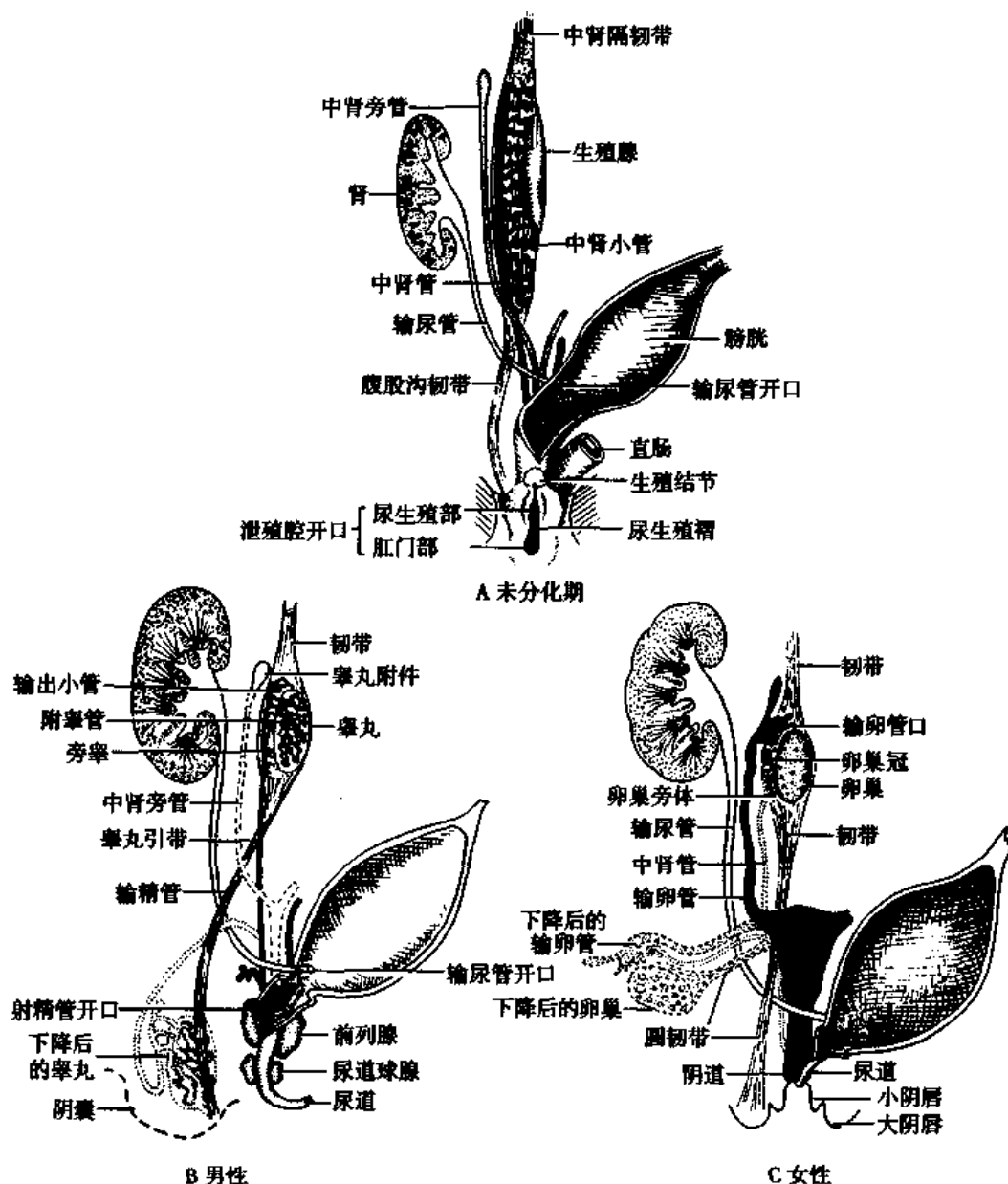


图 26-9 生殖管道的演变模式图

隐睾则可造成男性不育症。据统计,约有 30% 的早产儿及 3% 的新生儿有此畸形,多数患儿的睾丸在一岁左右降入阴囊。

2. 先天性腹股沟疝 若腹膜腔与鞘膜腔之间的通道没有闭合或闭合不全,当腹压增大时,部分小肠可突入鞘膜腔内,形成先天性腹股沟疝 (congenital inguinal hernia)。先天性腹股沟疝多见于男性,常伴有隐睾(图 26-12)。

3. 子宫畸形 多由左右中肾旁管的下段合并欠缺所致,由于欠缺的程度不同,常形成以下畸形:①双子宫(double uterus):左右中肾旁管的下段完全未合并,形成了完全分开的两个子宫(图 26-13A,26-13B),双子宫常伴有双阴道。②双角子宫(bicornuate uterus):若仅子宫体上部的中肾旁管未合并,子宫上端呈分叉状,形成双角子宫(图 26-13D)。

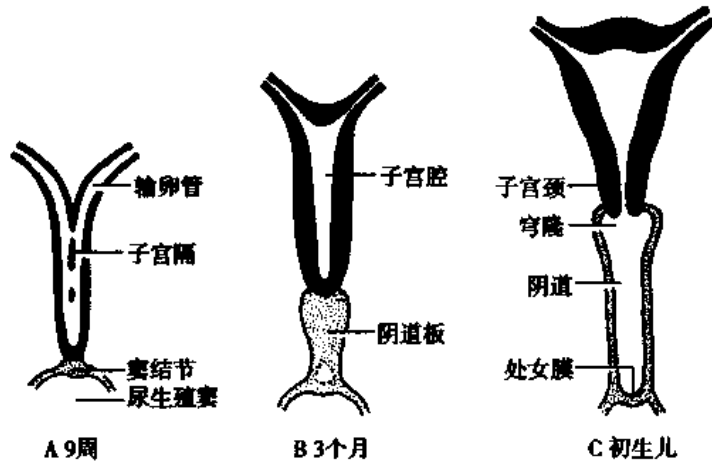


图 26-10 子宫与阴道形成示意图

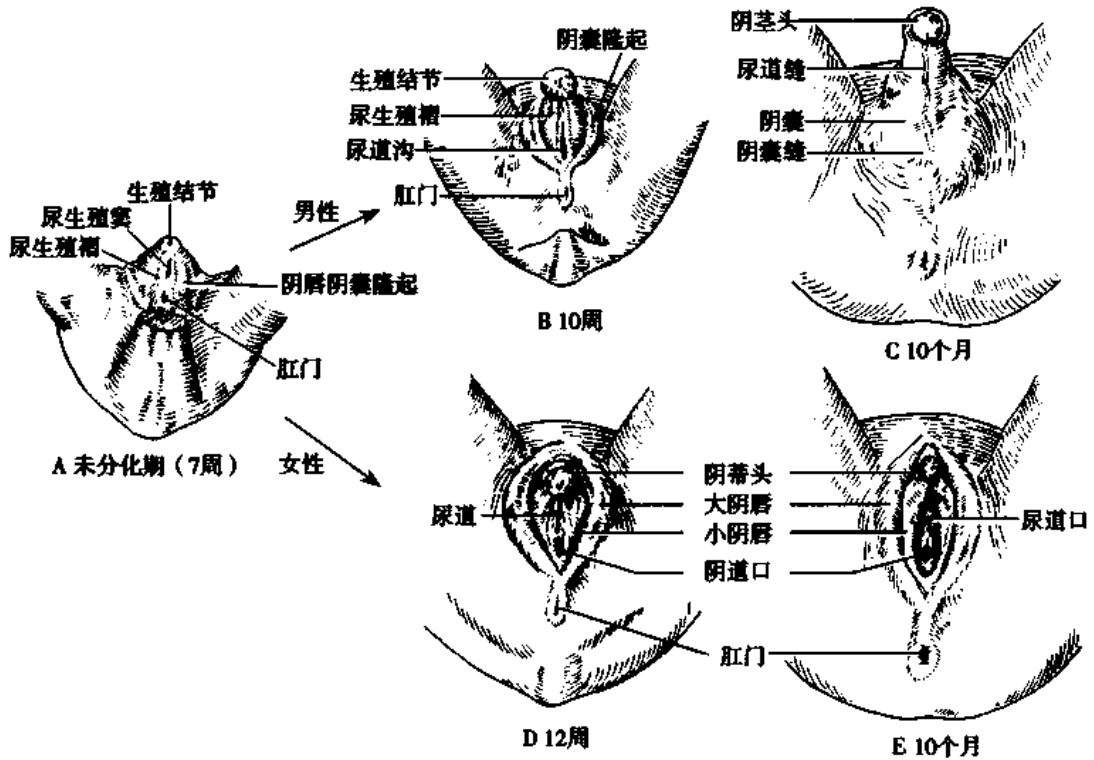


图 26-11 外生殖器的发生

③中隔子宫(uterus septus):由于两中肾旁管的下段合并时,合并的管壁未消失而形成子宫中隔(图 26-13C)。

4. 阴道闭锁 阴道闭锁(vaginal atresia)是因尿生殖窦的窦结节未形成阴道板,或阴道板未能形成管腔所致(图 26-13E)。有的是阴道口处处女膜未破裂,外观见不到阴道,此称处女膜闭锁,或处女膜无孔(imperforate hymen)。

5. 两性畸形 两性畸形(hermaphroditism)又称“两性同体”,亦称半阴阳。患者外生殖器的形态介于男女性之间,很难以外生殖器的形态来确定个体的性别。按生殖腺的不

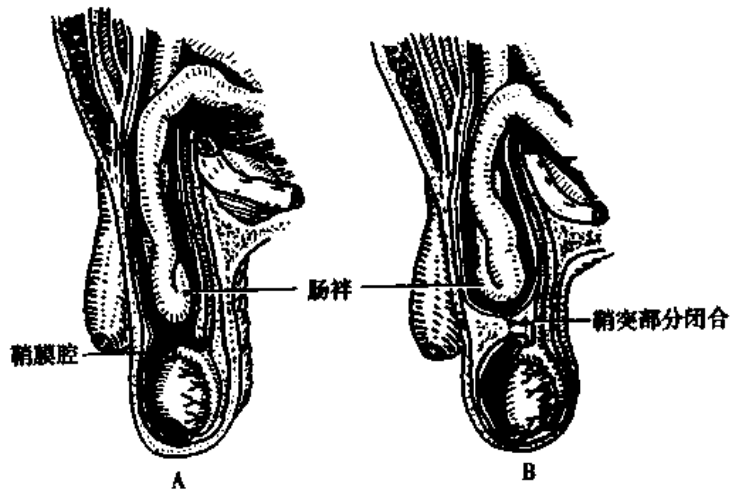


图 26-12 先天性腹股沟疝

A. 先天性腹股沟疝, 鞘突完全未闭合 B. 先天性腹股沟疝, 鞘突部分闭合

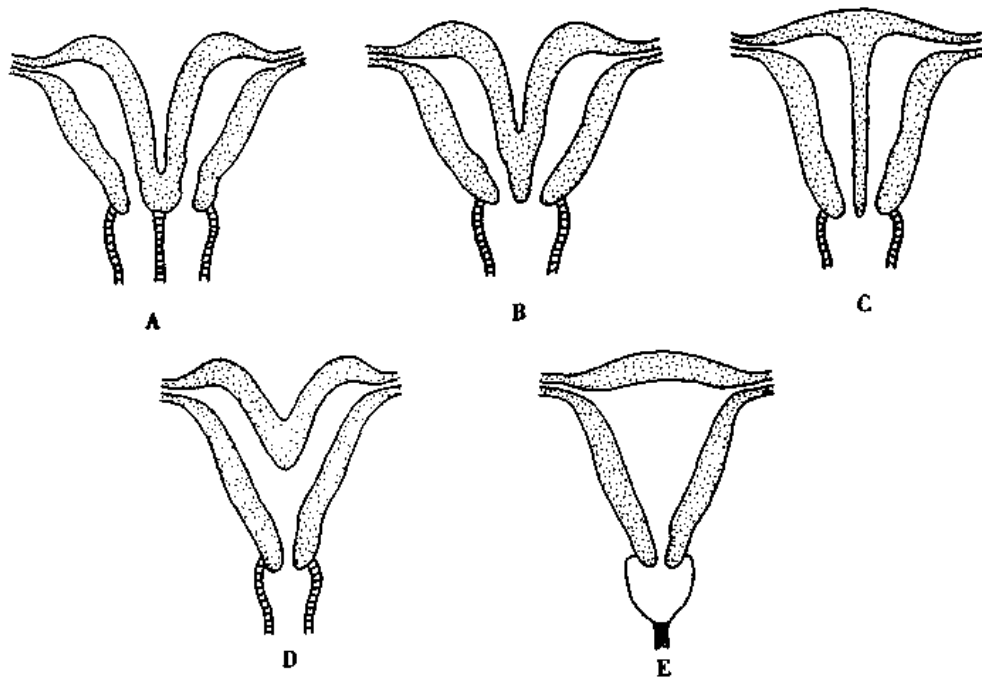


图 26-13 子宫、阴道畸形模式图

A. 双子宫双阴道 B. 双子宫单阴道 C. 中隔子宫 D. 双角子宫 E. 阴道闭锁

同两性畸形可分为两大类:

(1)真两性畸形:真两性畸形(true hermaphroditism)患者的外生殖器及第二性征介于男女之间。患者体内同时具有卵巢和睾丸,性染色体属嵌合型,即具有 46,XX 和 46,XY 两种染色体组型。真两性畸形极为罕见。

(2)假两性畸形:假两性畸形(pseudohermaphroditism)外生殖器形态介于男女之间,但生殖腺只有一种,按患者体内生殖腺的不同,可分为两类:

1)男性假两性畸形:男性假两性畸形(male pseudohermaphroditism)的患者体内有辜

丸,但外生殖器介于男女之间,染色体组型为 46,XY,称为男性假两性畸形,主要是由于雄激素产生不足所致。

2) 女性假两性畸形:女性假两性畸形(female pseudohermaphroditism)患者体内有卵巢,但外生殖器介于男女之间,染色体组型为 46,XX,主要是由于肾上腺皮质分泌过多雄激素所致,故又称为肾上腺生殖综合征(adrenogenital syndrome),这种综合征是儿童两性畸形中最常见的一种,早期发现和治疗肾上腺功能失调是非常重要的。

6. 睾丸女性化综合征 睾丸女性化综合征(testicular feminization syndrome)又称先天性雄激素受体缺乏症(congenital deficiency of the androgen receptor)。患者有睾丸,染色体组型为 46,XY,能产生雄激素,但由于体细胞及中肾管细胞缺乏雄激素受体,使中肾管未发育为男性生殖管道,外生殖器也未向男性方向分化。由于支持细胞产生的抗中肾旁管激素抑制中肾旁管的发育分化,故不形成输卵管及子宫。因此患者虽有睾丸但外生殖器及第二性征均呈女性。

7. 尿道下裂 尿道下裂(hypospadias)是两侧尿生殖褶不能在正中愈合,致使尿道外口在阴茎腹侧面,而不在其顶端。其成因可能是雄激素生成不足,并与遗传有关,发病率约为 1.0%~3.3%,其中多是阴茎尿道下裂。

(陈 东)

专题讲座:原始生殖细胞迁移的机制

早在 70 年代,人们就认识到脊椎动物胚胎发育过程中,原始生殖细胞(primordial germ cells PGCs)能够精确地迁移到目的地的现象。长期以来生殖生物学家一直在思索,是哪些因素驱使 PGCs 迁移? PGCs 是如何穿过不同的组织向远距离的生殖腺嵴定向迁移?近年来,由于传统技术方法与分子生物学手段的结合,对这一问题的研究取得了长足的进展。

(一) PGCs 的迁移过程

PGCs 是胚胎发育过程中最早出现的生殖细胞之一。利用特异性的碱性磷酸酶(Al-Pase)染色容易与周围体细胞区别。小鼠 PGCs 的迁移期大约经历 4 天,整个迁移过程至少包括两个阶段:第一阶段(7.5~9 天)是近尿囊根部的卵黄囊内胚层来源的 PGCs 被卷入胚胎内部并进入后肠,此过程为 PGCs 随胚体卷折被动迁移的过程,此时的 PGCs 没有任何超微结构特征出现。第二阶段(9.5~11.5 天),PGCs 通过后肠背系膜迁移到生殖腺嵴,此过程为主动迁移,PGCs 已具备迁移细胞的超微结构特征,有细的丝状足,其末端附着在细胞外基质或周围的体细胞上。体外培养 10.5 天鼠胚 PGCs,亦可看到细胞的运动。

PGCs 在迁移的过程中,不断分裂增殖,7.0 天小鼠胚胎 PGCs 数为 25~30 个;8.5 天时约 100 个;10.5 天为 1000 个;13.5~14.5 天时达 20000~25000 个。

PGCs 一旦完成迁移,即所有的生殖细胞都到达生殖腺嵴,便丧失了运动能力,不再具有迁移细胞的特征。

(二) 生殖腺嵴对 PGCs 的趋化作用

在鸟类,PGCs 是通过血流最终到达生殖腺嵴的。实验表明,将供体鸡的 PGCs 注入受体鹌鹑胚胎的血流中,结果 PGCs 到达并停留在生殖腺嵴中,而且供体和受体的 PGCs

的迁移可以同时发生。若将鸡胚的生殖腺嵴移至胚胎的另一部位,PGCs也迁移至生殖腺嵴的移植部位。体外培养的鸡胚生殖腺嵴对PGCs也有同样的吸引作用。10.5天鼠胚胎的生殖腺嵴产生的趋化性物质可增强体外培养PGCs的增殖,并可吸引PGCs向生殖腺嵴运动。以上实验结果说明,PGCs对生殖腺嵴有明显的趋化作用。研究表明,生殖腺嵴对PGCs的趋化作用可能与其释放的转化生长因子(TGF β -1)有关。当在含有生殖腺嵴的条件培养基中加入抗TGF β -1抗体时,即使是很低浓度(1/1500)也能阻止整个生殖腺嵴的趋化作用。然而,TGF β -1在体内如何引导PGCs的迁移还不清楚,有关PGCs是否表达TGF β -1受体问题,尚有争议。

(三) Steel因子与PGCs迁移

研究发现,Steel/c-kit信号通路与PGCs迁移有关。c-kit受体是由c-kit编码的酪氨酸激酶受体。原位杂交研究表明,7.5~13.5天鼠胚胎的PGCs表面有c-kit受体的表达。Steel因子(Steel factor SLF)是由c-kit编码的Sl基因产物,是酪氨酸激酶受体的配体,也称c-kit配体,它是一种跨膜生长因子,由胞外部分、跨膜部分和胞内部分组成,由于胞外部分有一蛋白水解酶的酶切位点,可被酶切而产生两种形式:酶切后的胞外部分以可溶性形式释放到细胞外间质中,其余部分与膜紧密结合,成为膜结合形式的SLF。膜结合形式的SLF比可溶性SLF对PGCs的存活更有效,并可介导PGCs粘附到体细胞,引导PGCs迁移。

研究表明9.0天鼠胚开始有SLF表达,SLF遍及PGCs的迁移路径和生殖腺嵴,在10.5天鼠胚观察到SLF沿着PGCs迁移的路径呈梯度分布,在生殖腺嵴最多,提示SLF可能通过趋化作用来控制“细胞归巢”(cell homing)。

(四) 细胞外基质对PGCs迁移的影响

纤维粘连蛋白(FN)、层粘连蛋白(LN)、IV型胶原等细胞外基质存在于正常小鼠PGCs的迁移通路上,在PGCs迁移中起重要作用。用免疫细胞化学双标记法和共聚焦显微镜研究发现,9.5天鼠胚胎的FN、LN和IV型胶原位于神经管、后肠、主动脉基底面及其周围,PGCs被这些糖蛋白环绕。胚胎9.5~11.0天,PGCs迁移到肠背系膜,有大量的FN位于肠背系膜,这些FN是由肠系膜内PGCs附近的间充质细胞合成和分泌的,这些细胞中有高水平的FN mRNA表达,而PGCs本身不合成FN。将不同时期胚胎的组织块体外培养,培养液中的FN越多,PGCs的迁移能力也越强。

各个发育阶段的PGCs表面整合素(integrin)受体、E-钙粘连蛋白(E-cadherin)、c-kit受体等的表达均可介导PGCs与细胞外基质、体细胞及邻近的PGCs之间的粘着作用。

(五) 生殖细胞之间相互接触对迁移的影响

以往许多研究者推测,原始生殖细胞的迁移运动是独立的。但近年来采用共聚焦显微镜抗体标记法观察胚胎整装片的结果表明,早期的迁移细胞是独立的,随着迁移的进行,PGCs之间逐渐出现广泛的相互接触,10.5天胚似乎所有迁移的原始生殖细胞都借细长突起彼此连接。有人认为,原始生殖细胞之间的广泛网络连接有助于引导PGCs离开后肠,经背系膜进入生殖腺原基。PGCs之间的相互接触不仅对细胞迁移有重要作用,并可调节原始生殖细胞的发育。目前认为,PGCs彼此粘附的机制可能与钙粘连蛋白的介导有关。

综上所述,PGCs的迁移受多种因素的影响,生殖腺嵴释放的趋化因子可引导PGCs迁往并定位于生殖腺嵴;膜结合形式的SLF可维持PGCs存活并介导其迁移;多种细胞外基质分子可影响PGCs的粘附及引导迁移方向;PGCs之间的网络接触也可影响PGCs的迁移。探讨PGCs的迁移机制,不仅可以了解迁移过程中细胞内信号传导和细胞间信息传递机制,而且对探讨因PGCs异常迁移所致的人类肿瘤的发生机制有重要意义。目前的研究结果大多是通过小鼠胚胎的体外培养获得的,欲知人胚PGCs的迁移机制还需做更深入而细致的工作。

参 考 文 献

1. Buehr M. The primordial germ cells of mammals: some current perspectives. *Exp cell Res.* 1997, 232:194-207
2. Garcia Castro MI, Anderson R, Heasman J, et al. Interactions between germ cells and extracellular matrix glycoproteins during migration and gonad assembly in the mouse embryo. *J Cell Biol.* 1997, 138:471-480
3. De Felici M, Pesce M. Interactions between migratory primordial germ cells and cellular substrates in the mouse. *Ciba Found Symp* 1994, 182:140-150
4. De Felici M, Pesce M. Growth factors in mouse primordial germ cell migration and proliferation. *Prog Growth Factor Res.* 1994, 5(2):135-43
5. De Felici M, Pesce M, Giustiniani Q, et al. In vitro adhesiveness of mouse primordial germ cells to cellular and extracellular matrix component substrata. *Microsc Res Tech* 1998, 43:258-64
6. De Felici M. Regulation of primordial germ cell development in the mouse. *Int J Dev Biol* 2000, 44:575-80
7. Gomperts M, Garcia-Castro M, Wylie C, et al. Interactions between primordial germ cells play a role in their migration in mouse embryos. *Development* 1994, 120:135-141
8. Lawson KA, Hage WJ. Clonal analysis of the origin of primordial germ cells in the mouse. *Ciba Found Symp.* 1994, 182:68~84; discussion 84-91
9. Rescorla FJ & Breitfeld PP. Pediatric germ cell tumors. *Curr Probl Cancer* 1999, 23:257-303

(陈 东)

第二十七章 心血管系统的发生

心血管系统是胚胎发生中功能活动最早的系统,约在第3周末开始血液循环,使胚胎很早即能有效地获得养料和排除废物。心血管系统是由中胚层分化而来,首先形成的是原始心血管系统,在此基础上再经过生长、合并、新生和萎缩等改建过程而逐渐完善。这种复杂的变化过程受何种因素控制,目前仍不很清楚,但与遗传和局部血流动力学的变化如血流速度与方向及血流压力的变化等有一定的关系。新近研究还发现一些细胞因子和原癌基因也参与对其发育的调控。

一、原始心血管系统的建立

人胚胎第15~16天左右,卵黄囊壁的胚外中胚层内首先出现许多血岛(blood island),它是间充质细胞密集而成的细胞团,血岛周边的细胞变扁,分化为内皮细胞,内皮细胞围成内皮管即原始血管(图27-1)。血岛中央的游离细胞分化成为原始血细胞(primitive blood cell),即造血干细胞。内皮管不断向外出芽延伸,与相邻血岛形成的内皮管互相融合通连,逐渐形成一个丛状分布的内皮管网,与此同时,在体蒂和绒毛膜的中胚层内也以同样方式形成内皮管网。

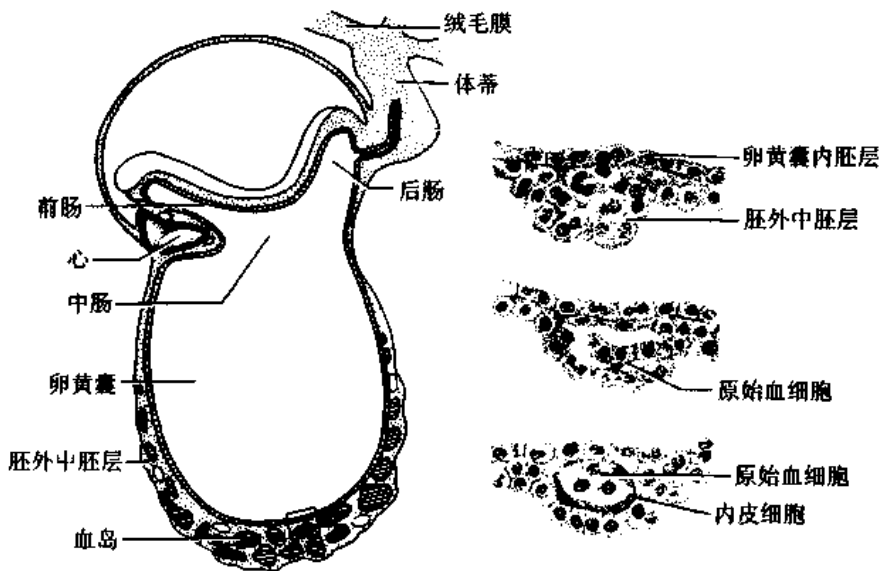


图 27-1 血岛和血管形成

约在胚胎第18~20天左右,胚体各处的间充质内出现裂隙,裂隙周围的间充质细胞变扁,围成内皮管,它们也以出芽方式与邻近的内皮管融合通连,逐渐形成体内的内皮管网。

第3周末,胚外和胚内的内皮管网经过体蒂彼此沟通,起初形成的是一个弥散的内皮管网,分布于胚体内外的间充质中。此后,其中有的内皮管因相互融合及血液汇流而增粗,有的则因血流减少而萎缩或消失,这样便逐渐形成原始心血管系统(primitive cardiovascular system)并开始血液循环(图 27-2)。原始血管在结构上无动、静脉之分,根据他们与发育中心管的联系而命名为动脉或静脉。由内皮管发育为动、静脉,必须经过周围间充质细胞分化为平滑肌和结缔组织,以及分化后肌细胞的增殖和长大,而平滑肌细胞的分化又受到管腔内血压的发生及发展影响。随着胚胎发育,内皮管周围的间充质逐渐分化形成中膜和外膜,并显示出动脉和静脉的结构。

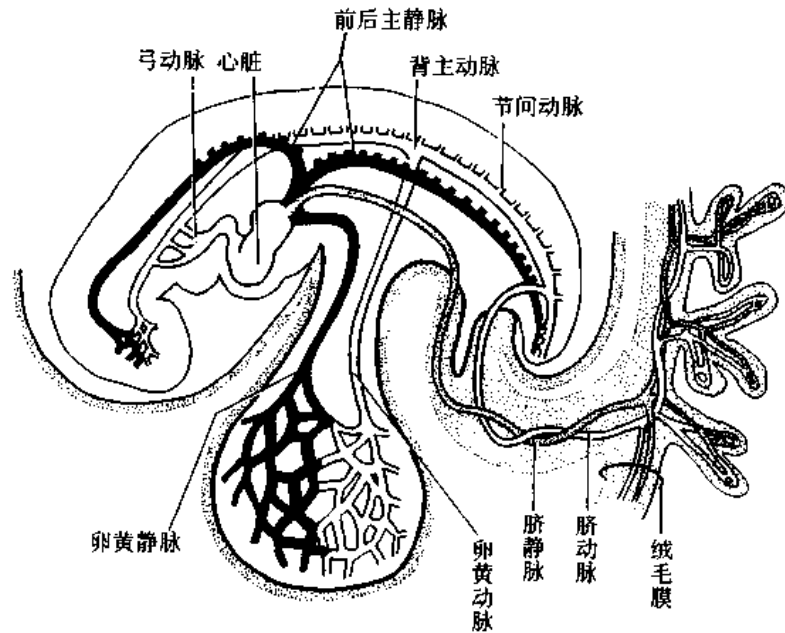


图 27-2 原始心血管系统模式图(第 4 周)

原始心血管系统左右对称,组成该系统的血管包括:

心管:一对,位于前肠腹侧。胚胎发育至第 4 周时,左右心管合并为一条。

动脉:背主动脉(dorsal aorta)1 对,位于原始肠管的背侧,以后从咽至尾端的左、右背主动脉合并成为一条,沿途发出许多分支。从腹侧发出数对卵黄动脉(vitelline artery),分布于卵黄囊,还有一对脐动脉(umbilical artery)经体蒂分布于绒毛膜。从背侧发出许多成对的节间动脉,从两侧还发出其他一些分支。在胚胎头端还有 6 对弓动脉(aortic arch),分别穿行于相应的鳃弓内,连接背主动脉与心管头端膨大的动脉囊。

静脉:前主静脉(anterior cardinal vein)1 对,收集上半身的血液。后主静脉(posterior cardinal vein)1 对,收集下半身的血液。两侧的前、后主静脉分别汇合成左、右总主静脉(common cardinal vein),分别开口于心管尾端静脉窦的左、右角。卵黄静脉(vitelline vein)和脐静脉(umbilical vein)各 1 对,分别来自卵黄囊和绒毛膜,均回流于静脉窦。

二、心脏的发生

心脏发生于生心区。生心区是指胚盘前缘脊索前板(口咽膜)前面的中胚层,此区前

方的中胚层为原始隔(图 27-3)。

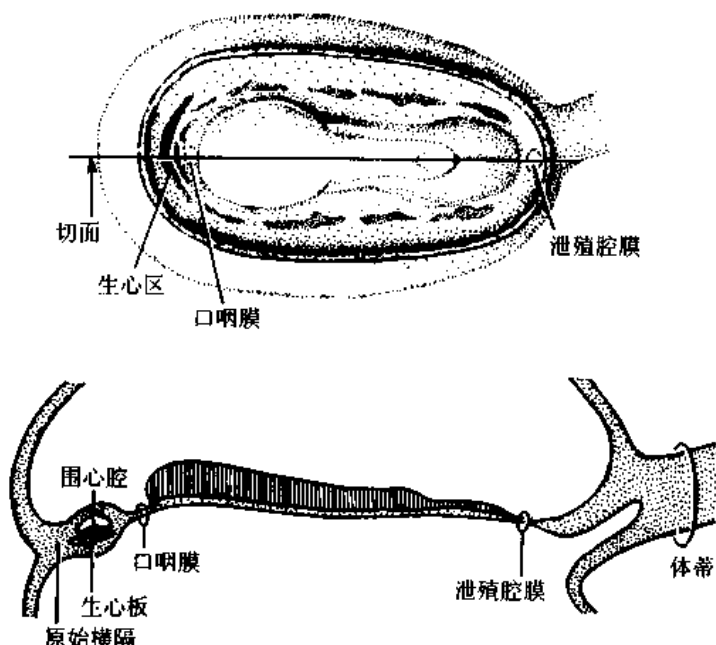


图 27-3 原始心脏的发生

(一) 原始心脏的形成

人胚第 18~19 天,生心区的中胚层内出现围心腔(pericardiac coelom),围心腔腹侧的中胚层(即脏层)细胞密集,形成前后纵行、左右并例的一对细胞索,称生心板(cardiogenic plate),板的中央变空,逐渐形成一对心管(cardiac tube)。最初,心管位于胚体的头端。随着神经管的关闭和脑泡的形成,中枢神经系统向胚体的头侧迅速生长以至于超过了生心区,加之出现头褶,使原来位于口咽膜头侧的心管和围心腔转到了咽的腹侧,原来在围心腔腹侧的心管则转至它的背侧(图 27-4)。心管和围心腔开始位于颈部,最后定位于胸腔。由于胚胎的侧褶,使左、右心管从胚体的两侧向中线靠拢,并从头端至尾端逐渐融合,形成一条心管,但其尾段仍未合并,保留分支状(图 27-6)。

与此同时,心管与周围的间充质一起在心包腔(即围心腔)的背侧渐渐陷入,于是在心管的背侧出现了心背系膜(dorsal mesocardium),将心管悬连于心包腔的背侧壁。心背系膜的中部很快退化消失,形成一个左右交通的孔道,即心包横窦(图 27-5),心背系膜仅在心管的头、尾端存留。当心管融合并陷入心包腔时,心管周围的中胚层逐渐增厚,发育成心肌膜,由心肌膜分泌

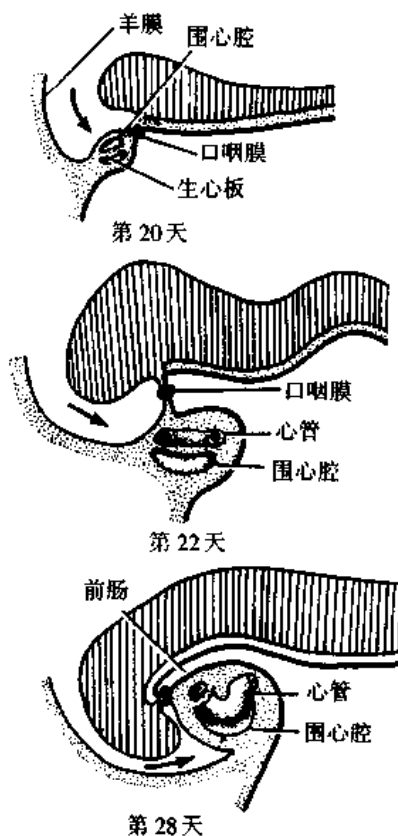


图 27-4 原始心脏的位置变化(人胚头部纵切)

产生一层较厚的富含透明脂酸的细胞外基质,充填于内皮和心肌膜之间,称心胶质(cardiac jelly)。除此以外,来自静脉窦区域的间皮细胞迁移到心肌膜周围,发育形成心外膜。因此,早期的心管已具备心内膜、心肌膜和心外膜三层结构的雏形。

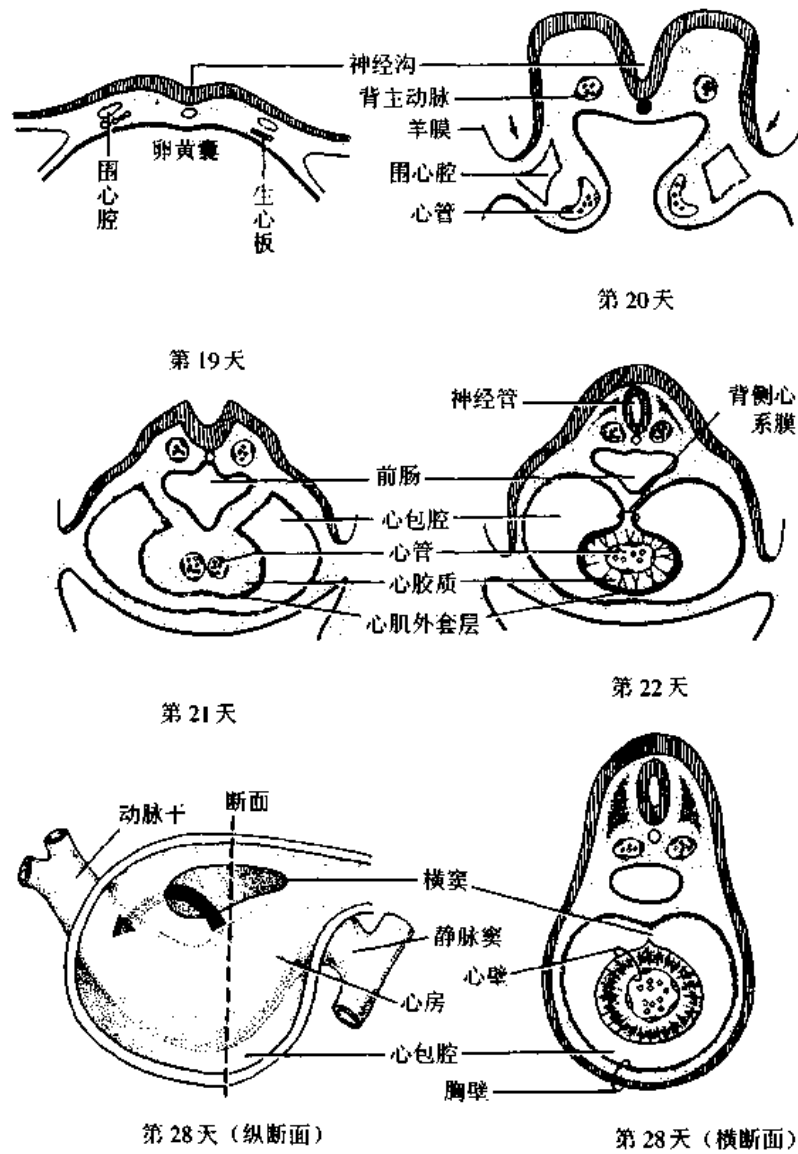


图 27-5 原始心脏的发生

(二) 心脏外形的建立

心管的头端与动脉相连,尾端与静脉相接,两端连接固定在心包上。心管各段因生长速度不同,首先出现三个膨大,由头端向尾端依次称心球(bulbus cordis)、心室和心房。以后在心房的尾端又出现一个膨大,称静脉窦(sinus venosus)。心房和静脉窦早期位于原始隔内。静脉窦分为左、右两角。左、右总主静脉、脐静脉和卵黄静脉分别通入两角(图 27-6)。心球的远侧份较细长,称动脉干(truncus arteriosus)。动脉干前端连接动脉囊(aortic sac)。动脉囊为弓动脉的起始部。

在心管发生过程中,由于其两端固定在心包上,而游离部(即心球和心室部)的生长速

度又远较心包腔扩展的速度快,因而心球和心室形成“U”形弯曲,称球室襻(bulboventricular loop),凸面向右、前和尾侧(图 27-6)。不久,心房离开原始横膈,逐渐移至心室头端背侧,并稍偏左。相继静脉窦也从原始横膈内游离出来,位于心房的背面尾侧,以窦房孔与心房通连。此时的心脏外形呈“S”形弯曲,而心房受前面的心球和后面的食管限制,故向左、右方向扩展,结果便膨出于动脉干的两侧(图 27-6)。心房扩大,房室沟加深,房室之间逐渐形成狭窄的房室管(atrioventricular canal)。心球则可分为三段:远侧段细长,为动脉干;中段较膨大,为心动脉球(bulbus arteriosus cordis);近侧段被心室吸收,成为原始右心室。原来的心室成为原始左心室,左、右心室之间的表面出现室间沟。至此,心脏已初具成体心脏的外形,但内部仍未完全分隔。

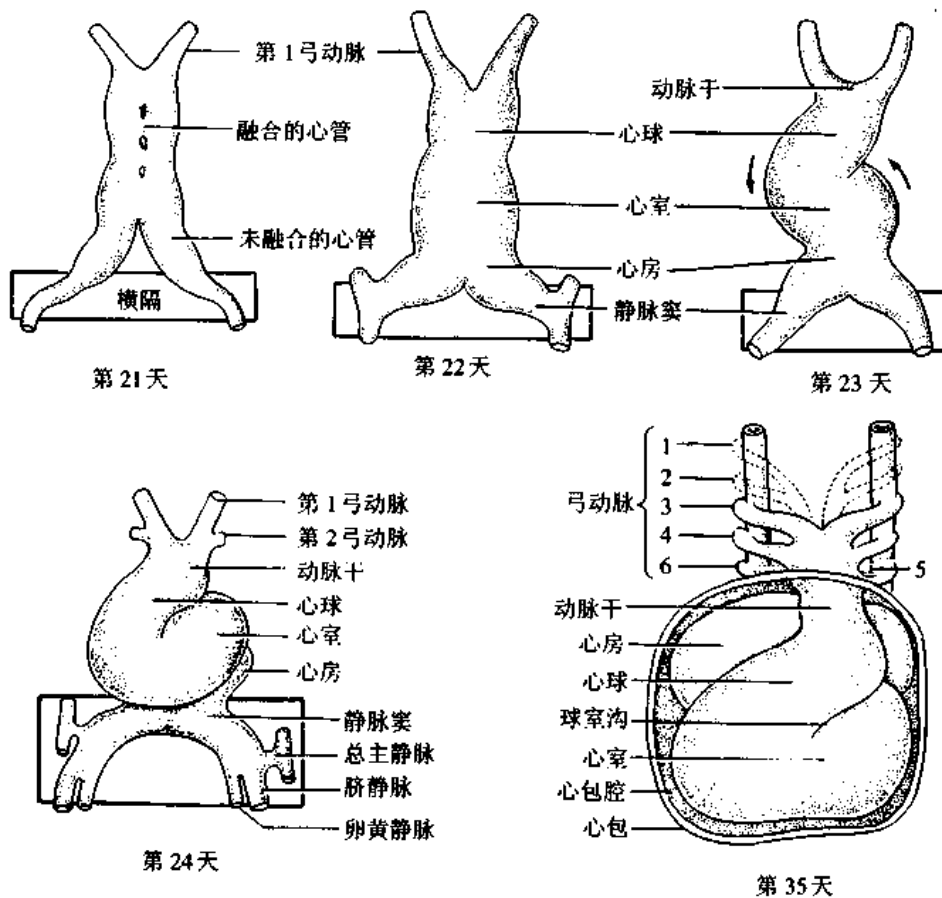


图 27-6 心脏外形的建立

(三) 心脏内部的分隔

人胚胎心脏的分隔是在发育的第 27 天至 37 天之间基本完成的,此期人胚从 5mm 生长至 16~17mm,心脏各部的分隔是同时进行的。

心脏的分隔有两种形式。第一种分隔形式是由相对两侧的组织相向生长,最后融合,结果达到完全的分隔。这种分隔方式取决于细胞的积极增生和细胞外基质的不断合成和沉积,如心内膜垫的发生。另一种分隔形式是由于该部位两侧的结构如心房和心室的迅速生长膨大,以至于最初的管腔相对狭窄,进一步两侧扩大的壁相互靠近彼此融合,这些

彼此融合的壁实际上形成了一种分隔,这样的分隔始终保留最初的通道,因此分隔是不完全的,如心房和心室最初就是部分分隔。它们的最后分隔通常是继发于相邻组织的增生形成。另外,神经嵴细胞也参与了心脏的分隔。

1. 房室管的分隔 心房与心室之间原是以狭窄的房室管通连的。此后,房室管背侧壁和腹侧壁的心内膜下组织增生,各形成一个隆起,分别称为背、腹心内膜垫(endocardiac cushion)。两个心内膜垫彼此对向生长,互相融合,将房室管分隔成左、右房室孔(图 27-7)。有的情况下只有一侧有心内膜垫向对侧生长,最终也可分隔左右房室管。同时,在房室管的左、右缘还分别有侧房室垫(lateral atrioventricular cushion)发生。围绕房室孔的间充质局部增生并向腔内隆起,逐渐形成房室瓣,右侧为三尖瓣,左侧为二尖瓣。心内膜垫不仅参与房室管的分隔,还参与了心房和心室的分隔。由于房室管处于心脏主要隔膜(如房间隔和室间隔)的交汇处,因此分隔房室管的心内膜垫发育异常在许多先心病的发病中起着关键作用,其发育缺陷常涉及到房间隔缺损、室间隔缺损和大血管畸形等。

2. 原始心房的分隔 胚胎发育至第 4 周末,在原始心房顶部背侧壁的中央出现一个薄的半月形矢状隔,称原发隔(septum primum)或第 I 房间隔,此隔沿心房背侧及腹侧壁渐向心内膜垫方向生长,在其游离缘和心内膜垫之间暂留的通道,称原发孔(foramen primum)或第 I 房间孔。此孔逐渐变小,最后由心内膜垫组织向上凸起,并与原发隔游离缘融合而封闭。在原发孔闭合之前,原发隔上部的中央变薄而穿孔,若干个小孔融合成一个大孔,称继发孔(foramen secundum)或第 II 房间孔。原始心房被分成左、右两部分,但两者之间仍有继发孔交通(图 27-7)。

第 5 周末,在原发隔的右侧,从心房顶端腹侧壁再长出一个弓形或半月形的隔,称继发隔(septum secundum)或第 II 房间隔。此隔较厚,渐向心内膜垫生长,下缘呈弧形,当其前、后缘与心内膜垫接触时,下方留有一个卵圆形的孔,称卵圆孔(foramen ovale)。卵圆孔的位置比原发隔上的继发孔稍低,两孔呈交错重叠。原发隔很薄,上部贴于左心房顶的部分逐渐消失,其余部分在继发隔的左侧盖于卵圆孔,称卵圆孔瓣(valve of foramen ovale)。出生前,由于卵圆孔瓣的存在,当心房舒张时,只允许右心房的血液流入左心房,反之则不能。出生后,肺循环开始,左心房压力增大,致两个隔紧贴并逐渐愈合形成一个完整的隔,卵圆孔关闭,左、右心房完全分隔。

3. 静脉窦的演变和永久性左、右心房的形成 静脉窦位于原始心房尾端的背面,分为左、右两个角,各与左、右总主静脉、脐静脉和卵黄静脉通连。原来的两个角是对称的,以后由于汇入左、右角的血管演变不同,大量血液流入右角,右角逐渐变大,窦房孔也渐渐移向右侧;而左角则渐萎缩变小,其远侧段成为左房斜静脉的根部,近侧段成为冠状窦。

汇入静脉窦血管的变化如下(图 27-8):左、右卵黄静脉的尾段分支吻合,发育形成门静脉,左卵黄静脉头段消失,右卵黄静脉头段则形成下腔静脉头段。右脐静脉以及肝和静脉窦之间的左脐静脉退化消失,从脐至肝的一段左脐静脉则一直保留至出生,并与脐带内的脐静脉通连,将从胎盘回流的血液经肝内形成的静脉导管直接导入下腔静脉,继而流入静脉窦右角。在左、右前主静脉之间形成一吻合支,它从左至右呈斜行走向,左前主静脉血液经此吻合支流入右前主静脉。吻合支成为左头臂静脉,右前主静脉的近侧段和右总主静脉成为上腔静脉。因此,体循环的血液均汇流入静脉窦右角。

胚胎发育第7~8周,原始右心房扩展很快,以致静脉窦右角被吸收并入右心房,成为永久性右心房的光滑部,原始右心房则成为右心耳。原始左心房最初只有单独一条肺静脉在原发隔的左侧通入,此静脉分出左、右属支,各支再分为两支。当原始心房扩展时,肺静脉根部及其左、右属支逐渐被吸收并入左心房,结果有4条肺静脉直接开口于左心房。由肺静脉参与形成的部分为永久性左心房的光滑部,原始左心房则成为左心耳。

4. 原始心室的分隔 人胚第4周末,心室壁组织向上凸起形成一个较厚的半月形肌性嵴,称室间隔肌部(muscular part of interventricular septum)(图27-7)。此隔不断向心内膜垫方向伸展,上缘凹陷,它与心内膜垫之间留有一孔,称室间孔(interventricular foramen),使左、右心室相通。胚胎发育第7周末,由于心动脉球内部形成左、右球嵴,对向生长融合,同时向下延伸,分别与肌性隔的前缘和后缘融合,如此关闭了室间孔上部的大部分;室间孔其余部分则由心内膜垫的组织所封闭(图27-9)。这样便形成了室间隔的膜部。室间孔封闭后,肺动脉干与右心室相通,主动脉与左心室相通。

5. 动脉干与心动脉球的分隔 胚胎发育第5周,心球远段的动脉干和心动脉球内膜下组织局部增厚,形成一对向下延伸的螺旋状纵嵴,称左、右球嵴(bulbar ridge)。以后左、右球嵴在中线融合,便形成螺旋状走行的隔,称主肺动脉隔(aortico-pulmonary septum),将动脉干和心动脉球分隔成肺动脉干和升主动脉(图27-10)。因为主肺动脉隔呈螺旋状,故肺动脉干成扭曲状围绕升主动脉。当主动脉和肺动脉分隔完成时,主动脉通连第4对弓动脉,肺动脉干通连第6对弓动脉。

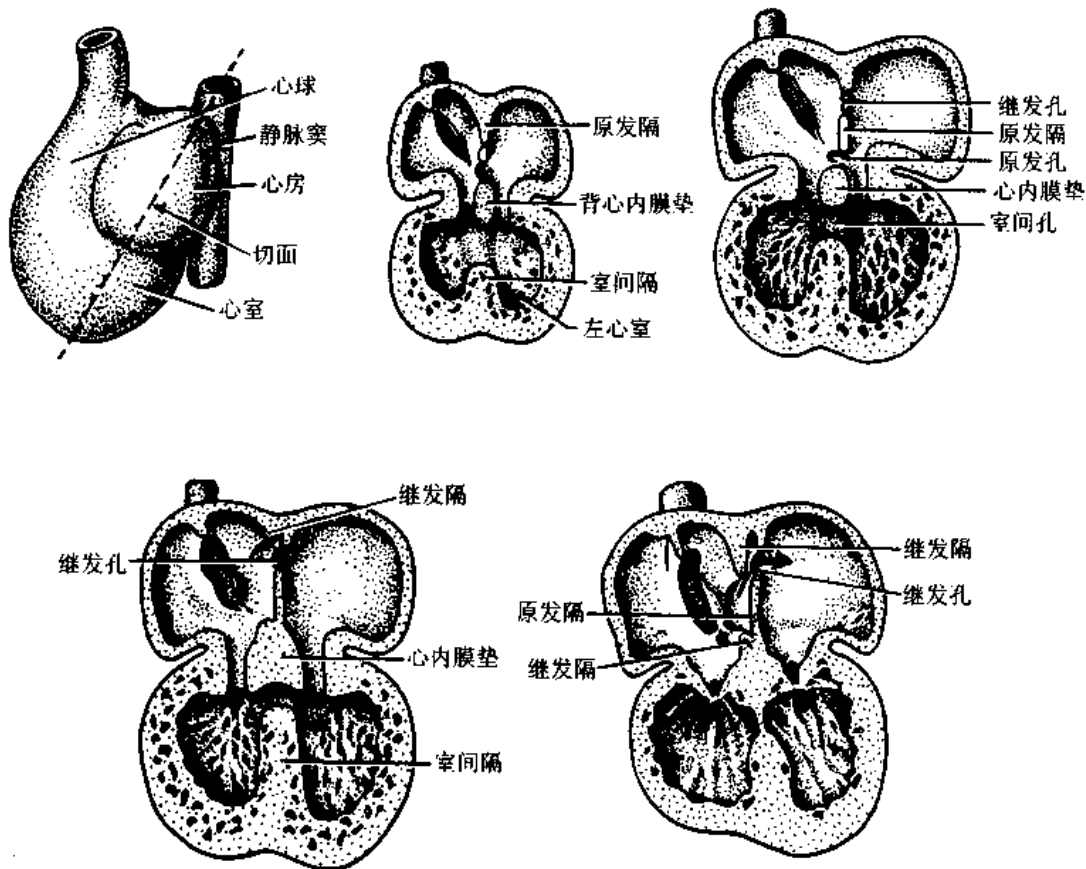


图 27-7 房室管、心房及心室的分隔

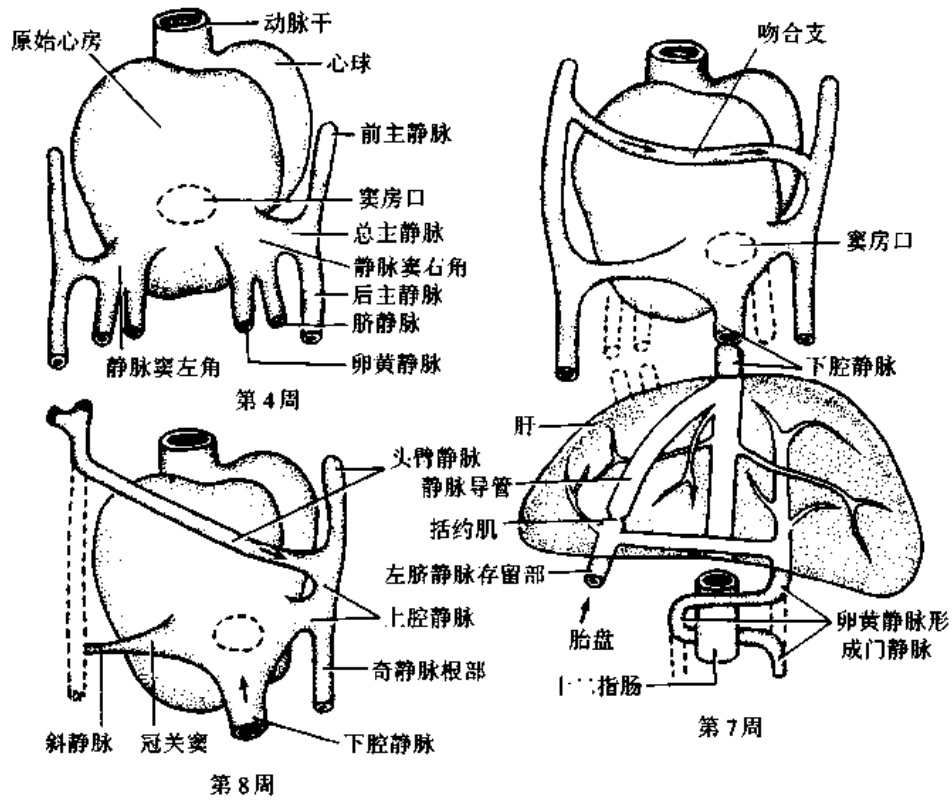


图 27-8 静脉窦及其相连静脉的演变(背面观)

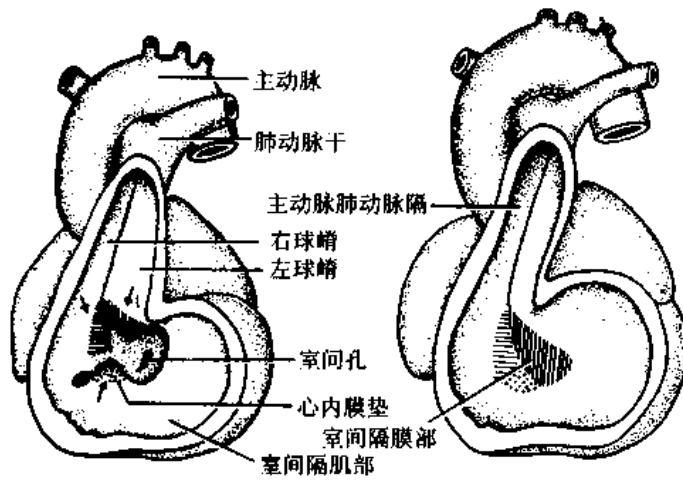


图 27-9 室间隔膜部的形成和室间孔的封闭

主动脉和肺动脉起始处的内膜下组织增厚,各形成三个隆起,并逐渐改变形状成为薄的半月瓣。

三、弓动脉的演变

弓动脉先后共发生 6 对,都从动脉囊发出,分别走行于各对鳃弓内,绕过前肠的外侧,

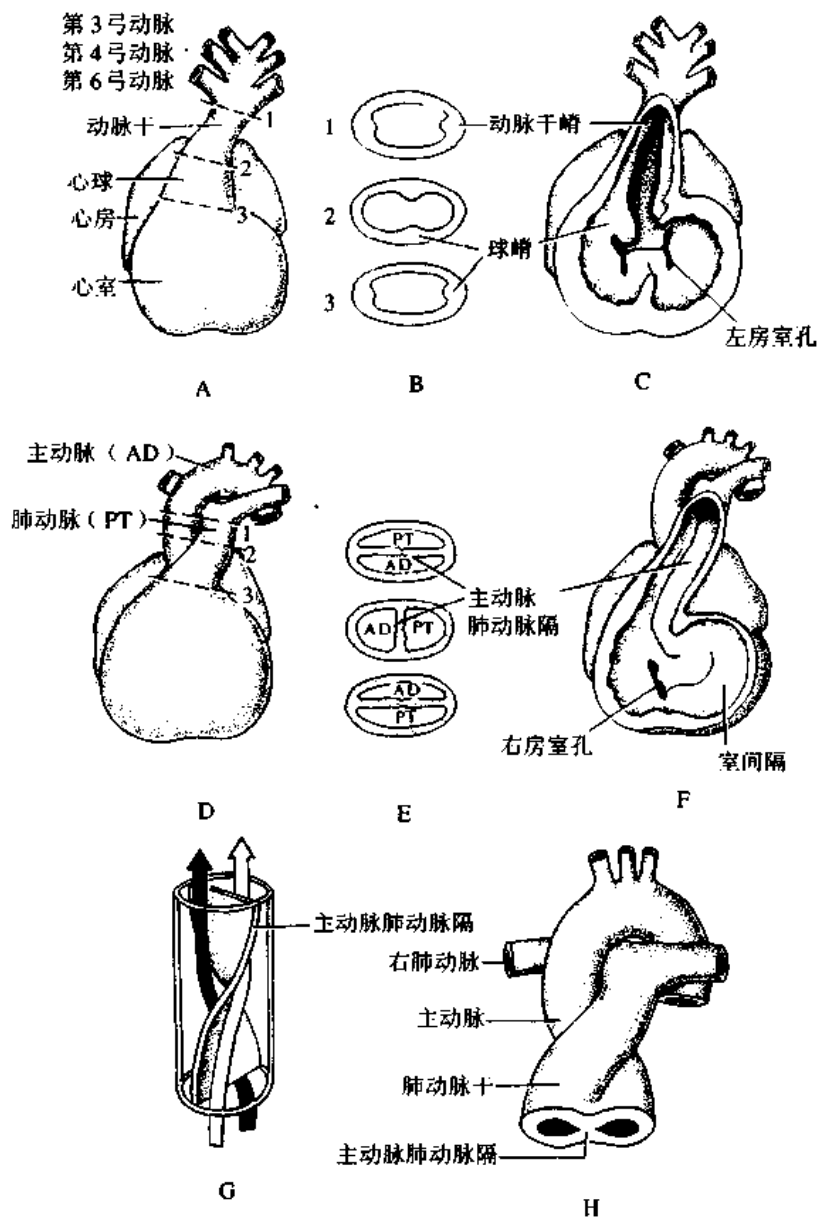


图 27-10 动脉干和心动脉球的分隔(第 5~6 周)

通连于同侧的背主动脉。6 对弓动脉并不同时存在,常常在后一对出现时,前一对已退化消失或发生演变。各对弓动脉的演变结果如下(图 27-11):

第 1 对弓动脉:在第 3 对弓动脉形成时便退化消失。

第 2 对弓动脉:继第 4 对弓动脉形成和增大之后退化。但与第 2 对弓动脉相连的头侧背主动脉并不消失。

第 3 对弓动脉:左、右第 3 弓动脉各发出一个分支,即左、右颈外动脉。以颈外动脉起始点为界,第 3 弓动脉被分成近侧段和远侧段,近侧段成为颈总动脉,远侧段及与其相延续的背主动脉共同形成颈内动脉。

第 4 对弓动脉:左、右侧变化不同。左侧第 4 弓动脉和动脉囊左半共同形成主动脉弓,左侧背主动脉背侧发出的第 7 节间动脉形成左锁骨下动脉。右侧第 4 弓动脉及与其

相连的尾侧背主动脉和右侧第7节间动脉共同组成右锁骨下动脉。右侧第7节间动脉起点至左、右背主动脉汇合处之间的一段背主动脉消失。动脉囊右半形成头臂干。两侧第3和第4弓动脉之间的一段背主动脉消失。

第5对弓动脉:发育不完全,很快消失。

第6对弓动脉:左、右第6弓动脉各发出一分支到肺芽。两侧的分支分别与同侧第6弓动脉的近侧段共同形成左、右肺动脉。右第6弓动脉的远侧段消失;左第6弓动脉的远侧段保留,连接于左肺动脉与主动脉弓之间,即动脉导管(ductus arteriosus)。随着动脉干的分隔,肺动脉与肺动脉干通连。

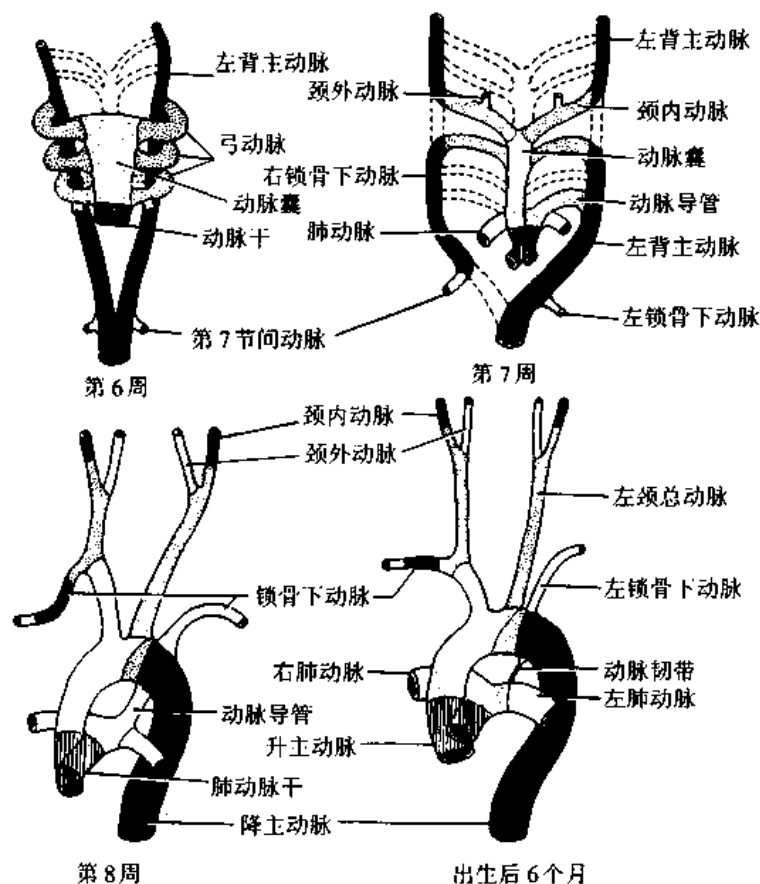


图 27-11 动脉干、动脉囊、弓动脉和背主动脉的演变

四、胎儿血液循环和出生后血液循环的变化

(一) 胎儿血液循环途径

脐静脉从胎盘经脐带至胎儿肝。脐静脉血富含氧和营养,大部分血液经静脉导管直接注入下腔静脉,小部分经肝血窦入下腔静脉。下腔静脉还收集由下肢和盆、腹腔器官来的静脉血,下腔静脉将混合血(主要是含氧高和营养丰富的血)送入右心房。从下腔静脉导入右心房的血液,少量与上腔静脉来的血液混合,大部分血液通过卵圆孔进入左心房,与由肺静脉来的少量血液混合后进入左心室。左心室的血液大部分经主动脉弓及其三大

分支分布到头、颈和上肢,以充分供应胎儿头部发育所需的营养和氧;小部分血液流入降主动脉。从头、颈部及上肢回流的静脉血经上腔静脉进入右心房,与下腔静脉来的小部分血液混合后经右心室进入肺动脉。由于胎儿肺尚未建立功能,肺动脉的血液仅5%~10%进入发育中的肺脏,而其中90%以上的血液则经动脉导管注入降主动脉,降主动脉中的血液含氧量约为58%。降主动脉血液除经分支分布到盆、腹腔器官和下肢外,还经脐动脉将血液运送至胎盘,在胎盘内与母体血液进行气体和物质交换后,再由脐静脉送往胎儿体内(图27-12,彩图)。

(二) 胎儿出生后血液循环的变化

胎儿出生后,胎盘血循环中断。新生儿肺开始呼吸活动,动脉导管、静脉导管和脐血管均废用,血液循环遂发生一系列改变。主要变化如下:①脐静脉(腹腔内部分)闭锁,成为由脐部至肝的肝圆韧带。一般认为脐静脉的管腔并不完全消失,必要时,可利用其重建肝脏的侧支循环。②脐动脉大部分闭锁成为脐外侧韧带,仅近侧段保留成为膀胱上动脉。③肝的静脉导管闭锁成为静脉韧带,从门静脉的左支经肝到下腔静脉;④出生后脐静脉闭锁,从下腔静脉注入右心房的血液减少,右心房压力降低,肺开始呼吸,大量血液由肺静脉回流进左心房,左心房压力增高,于是卵圆孔瓣紧贴于继发隔,使卵圆孔关闭。出生后约一年左右,卵圆孔瓣方与继发隔完全融合,达到解剖关闭,但约有25%的人卵圆孔未达到完全的解剖关闭;⑤动脉导管闭锁成为动脉韧带(arterial ligament),闭锁的过程是内弹性膜破裂,中膜平滑肌细胞进入内膜。平滑肌细胞和内膜不规则地增生加厚形成内膜垫突入腔内,使管腔变窄。加之由肺动脉干来的血流途经动脉导管的狭窄管道时引起局部血流高压,血栓形成,使管腔逐渐堵塞。但出生后3个月左右才成为解剖关闭。

五、心血管系统的常见先天畸形

由于心血管发生过程中经历了复杂的变化,因而先天性畸形的发生也较多见。其中最常见的有以下几种。

(一) 房间隔缺损

房间隔缺损(atrial septal defect)最常见的为卵圆孔未闭,可因下列原因产生:①卵圆孔瓣出现许多穿孔;②原发隔在形成继发孔时过度吸收,形成短的卵圆孔瓣,不能完全遮盖卵圆孔;③继发隔发育不全,形成异常大的卵圆孔,以致正常原发隔形成的卵圆孔瓣不能完全关闭卵圆孔;④原发隔过度吸收,同时继发隔又形成大的卵圆孔,导致房间隔缺损(图27-13)。此外,心内膜垫发育不全,原发隔不能与其融合,也可造成房间隔缺损。

(二) 室间隔缺损

室间隔缺损(ventricular septal defect)分为室间隔膜性缺损和室间隔肌性缺损两种情况。膜性室间隔缺损较为常见,是由于心内膜垫组织未能与球嵴和室间隔肌部融合所致。肌性室间隔缺损较为少见,是由于肌性隔形成时心肌膜组织过度吸收所造成,可出现在肌性隔的各个部位,呈单发性或多发性。另外的情况是室间隔缺如(absence of the ventricular septum),室间隔根本就没有发生,形成共用心室(common ventricle),即两房一室三腔心。

(三) 动脉干分隔异常

1. 主动脉和肺动脉错位:主动脉和肺动脉发生中相互错位,以致主动脉位于肺动脉

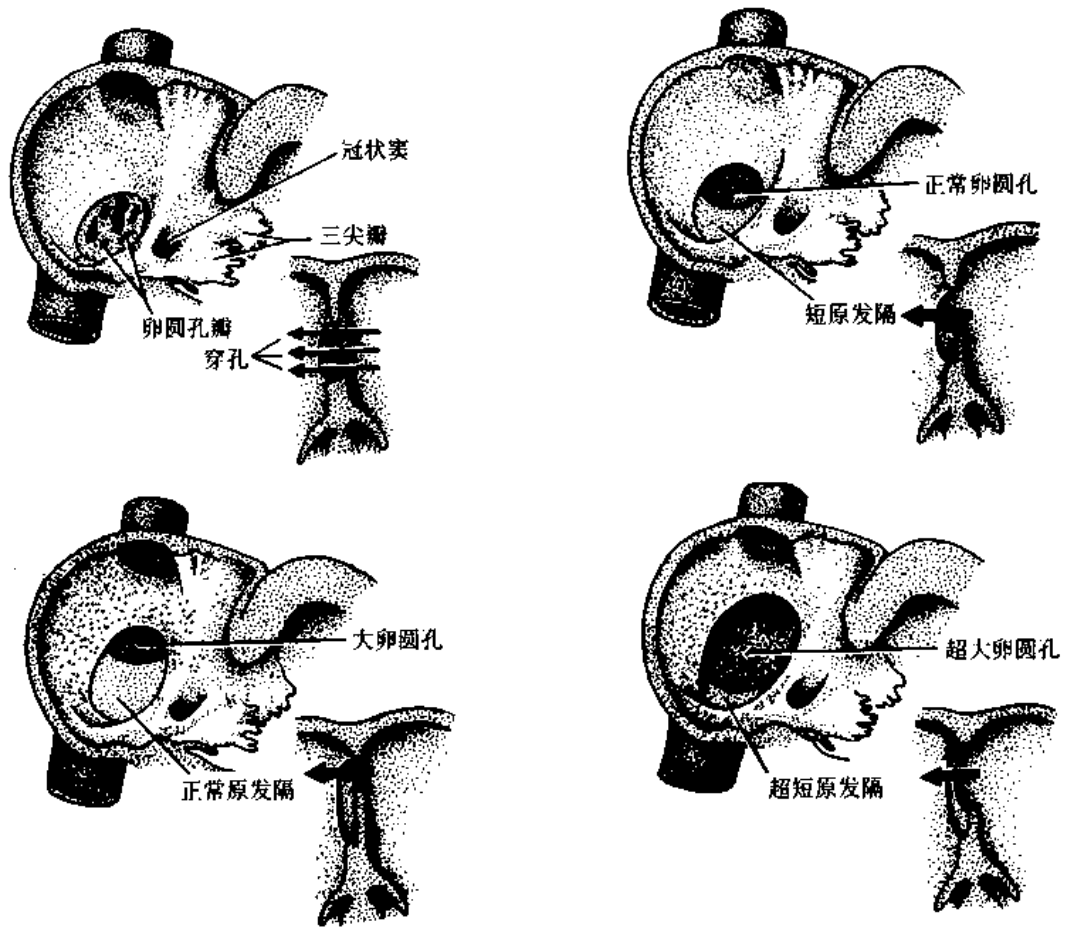


图 27-13 房间隔缺损(右面观)

的前面,由右心室发出,肺动脉干则由左心室发出。此种畸形发生的原因是在动脉干和心动脉球分隔时,主肺动脉隔的螺旋方向与正常相反。常伴有房室隔缺损或动脉导管未闭,使肺循环和体循环之间出现多处直接交通(图 27-14)。

2. 主动脉或肺动脉狭窄:由于动脉干分隔时不均等,以致形成一侧动脉粗大,另一侧动脉狭小,即肺动脉或主动脉狭窄。此时的主肺动脉隔常不与室间隔成一直线生长,因而还易造成室间隔膜部缺损,较大的动脉(主动脉或肺动脉)骑跨在膜的缺损部。

3. 动脉干永存(persistent truncus arteriosus):此种畸形较常见,由于分隔动脉干的主肺动脉隔严重缺损或未发生,使动脉干未能分隔为肺动脉干和主动脉。动脉干骑跨在左、右心室之上,左、右肺动脉直接从动脉干两侧发出。由于左、右心室均与动脉干相通,使入肺的血量大大增加而造成肺动脉高压。另一方面由于进入体循环的血是混合性的,故供氧不足,患儿出生后,出现衰竭和紫绀。

4. 法洛三联症(tetralogy of Fallot):是最常见的紫绀型先天性心脏病,包括4种缺陷,即肺动脉狭窄、室间隔膜部缺损、主动脉跨位及右心室肥大。这种畸形发生的主要原因是动脉干分隔不均,致使肺动脉狭窄和室间隔缺损。狭窄的肺动脉使右心室排气受阻,引起右心室高压,造成右心室肥大。粗大的主动脉向右侧偏移而骑跨在室间隔缺损处。(图 27-15)。

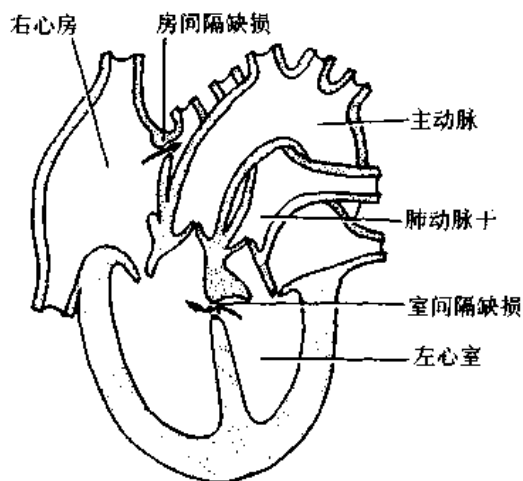


图 27-14 主动脉和肺动脉错位

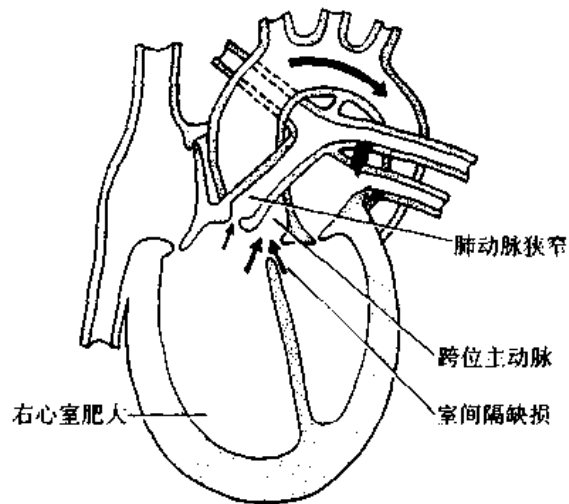


图 27-15 法洛四联症

(四) 左心发育不全综合征(hypoplastic left heart)

指与左心有关的血管和瓣膜的闭塞性病变,造成左心房、左心室和主动脉的发育不良。在新生儿、婴儿时期,因左心功能不全而死亡的患儿在先天性心血管畸形中占重要位置。

(五) 右心发育不全综合征(hypoplastic right heart)

为肺动脉干闭锁、三尖瓣狭窄或闭锁造成右心发育不全。

(六) 动脉导管未闭(patent ductus arteriosus)

未闭合的动脉导管有管状型、漏斗型和窗孔型,后者少见。由于动脉导管未闭,主动脉的血流必然经动脉导管向右分流,造成肺循环量大大增加,体循环量减少,引起肺动脉高压、右心室肥大等,影响患儿发育和活动,并可发生心力衰竭。

专题讲座:心脏发育和细胞凋亡

细胞凋亡(apoptosis)是细胞衰老、死亡的一种主动过程,按着一定的程序进行,又称程序性细胞死亡(programmed cell death PCD)。PCD广泛存在于胚胎发育过程,细胞凋亡的形态学特征包括:细胞体积缩小,核固缩,染色质边聚及凋亡小体形成。这种凋亡小体可以从上皮细胞表面脱落并被吞噬细胞清除。因凋亡细胞和凋亡小体都有细胞膜包裹,胞内物质不会释放出来,因而不会诱发炎症反应。但是,在心脏发育过程中,进入心脏的心神经嵴细胞却可通过自身凋亡而释放一些信号因子,这些信号因子介导了心传导系统的发育和心隔的正常形成。

心脏起源于结构简单的生心区,在其发育过程中,组成心脏的各类细胞群的分化受复杂的心基因程序(cardiac gene program)调控和指导。发育中心脏的组成细胞来源于心内和心外两个部分,心内部分主要来自生心区,这部分细胞主要分化为工作心肌;心外部分则主要来自心神经嵴细胞(cardiac neural crest cell)。研究发现,神经嵴细胞迁移入发育中的胚胎心脏,可分化为心神经节的副交感神经细胞以及主肺动脉隔的间充质细胞。最近的研究还发现它们与心传导系统的细胞分化有关。

Gorza (1988) 和 Filogamo(1990,1995)提出发育中的神经嵴细胞经腮弓或心背系膜

迁移到心脏,发育为心传导系统。这种假说是因为它们发现迁移中的神经嵴细胞与部分心肌细胞带有同样的抗原表位,而这部分心肌细胞将发育为心的传导系统。Poelmann (1999)等也检测到发育中的心传导系统确实有神经嵴细胞群存在。但进一步的研究发现,这些细胞迁移到心脏后,随即进入凋亡,以致到后来大部分进入心脏的神经嵴细胞都消失。进入心脏的神经嵴细胞缘何死亡?这种凋亡有何特殊意义?有人认为这些细胞可能是进入了一个不能维持它们存活的环境。但最近的研究表明,进入心脏的神经嵴细胞发生凋亡有其特殊的意义,这些细胞通过凋亡,释放一些有利于心脏发育的信号物质,因而把这种凋亡称为“利他”凋亡(“altruistic” apoptosis)。虽然一般认为凋亡细胞保持了其细胞膜的完整性,但这并不排除在凋亡过程中可通过膜释放一些小分子物质,可能正是这些小分子物质的释放,导致了凋亡细胞的皱缩及进一步的细胞解体。在此过程中,凋亡细胞膜的磷脂成分发生改变,允许细胞内容物释放进入细胞外基质。目前的研究正在寻找此过程中凋亡细胞释放的是何种信号因子,认为转化生长因子(transforming growth factor TGF)是最有可能的候选分子。

Poelmann(1999)等提出神经嵴细胞的“利他”凋亡意义可能有两个。第一是通过心背系膜进入的神经嵴细胞通过释放信号因子,介导了窦房结、房室结及房室束内传导心肌的最后特化,支持的证据是当神经嵴细胞到达并发生凋亡时,心传导系统的电生理数据显示其生理功能发生改变。第二个意义与心输出道(outflow tract)的分隔和房室管心内膜垫的形成有关。最近发现位于心输出道的凋亡神经嵴细胞通过激活存在于细胞外基质中的TGF β 介导了该部位的隔膜心肌化(myocardialization),基因敲除TGF β 的小鼠显示有心输出道和半月瓣发育的异常。而神经嵴细胞所分布的房室心内膜垫、房间隔以及心输出道等部位为其“利他”凋亡时释放TGF作用于该部位的细胞提供了一个理想的场所。

尽管进入心脏的心神经嵴细胞不能达到最后的分化,但它们的准时到达和“利他”凋亡为心脏传导系统的发育和心脏隔膜的心肌化提供了可靠的保证。因此某些心神经嵴细胞的发育缺陷可能与心输出道的分隔异常和房、室隔膜的缺损有密切的联系。

参 考 文 献

1. Poelmann RE and Gittenberger-de AC. A subpopulation of apoptosis-prone cardiac neural crest cells targets to the venous pole: multiple functions in heart development? *Developmental Biology* 1999,207:271-286
2. Gourdie RG, Mima T, Thompson RP and Mikawa T. Terminal diversification of the myocyte lineage generates purkinje fibers of the cardiac conduction system. *Development* 1995,121:1423-1431
3. Nakagawa M, Thompson R P, Terracio L, and Borg TK. Developmental anatomy of HNK-1 immunoreactivity in the embryonic rat heart: Co-distribution with early conduction tissue. *Anat. Embryol.* 1993,187:445-460
4. Olson E N and Srivastava D. Molecular pathways controlling heart development. *Science* 1996,272:671-676
5. Jeanette H, Mikkel J, Aparna P, et al. Induction of Purkinje fiber differentiation by coronary arterialization. *PNAS* 1999,96:13214-18

(蔡文琴 李泽桂)

第二十八章 神经系统的发生

神经系统起源于神经外胚层,由神经管和神经嵴分化而成。本章主要叙述脑、脊髓、神经节和周围神经的发生。另外,本文还以专题讲座的形式介绍了与神经系统的形态发生密切相关的细胞行为。

一、神经管和神经嵴的发生和早期分化

人胚第3周初,在脊索突和脊索的诱导下,出现了由神经外胚层构成的神经板。随着脊索的延长,神经板也逐渐长大并形成神经沟。在相当于枕部体节的平面上,神经沟首先愈合为管,愈合过程向头、尾两端进展,最后在头尾两端各有一开口,分别称前神经孔(anterior neuropore)和后神经孔(posterior neuropore)。胚胎第25天左右,前神经孔闭合,第27天左右,后神经孔闭合,完整的神经管形成(图28-1)。神经管的前段膨大,衍化为脑;后段较细,衍化为脊髓。

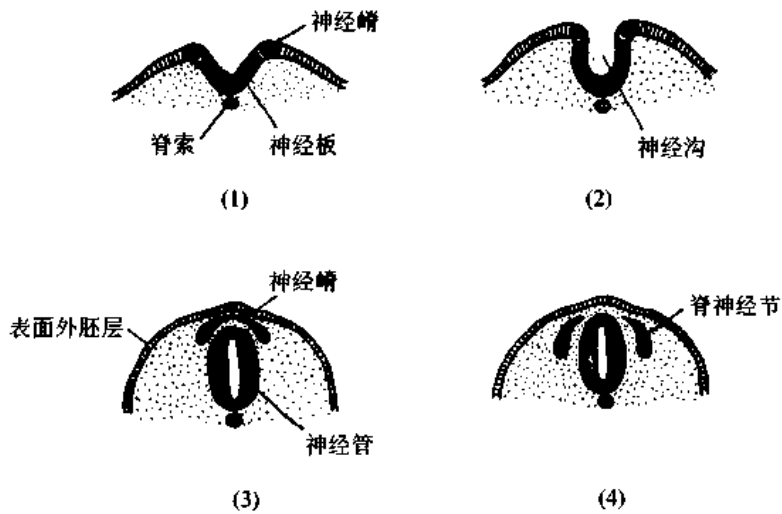


图 28-1 神经管和神经嵴的发生

在由神经沟愈合为神经管的过程中,神经沟边缘与表面外胚层相延续处的神经外胚层细胞游离出来,形成左右两条与神经管平行的细胞索,位于表面外胚层的下方和神经管的背外侧,称神经嵴(neural crest)(图28-1)。神经嵴分化为周围神经系统的神经节和神经胶质细胞、肾上腺髓质的嗜铬细胞、黑色素细胞、滤泡旁细胞、颈动脉体I型细胞等。另外,神经嵴头段的部分细胞还可变为间充质细胞,并由此分化为头颈部的部分骨、软骨、肌肉及结缔组织。因此,这部分神经嵴组织又称为中外胚层(mesoectoderm)。

神经板由单层柱状上皮构成,称神经上皮(neuroepithelium)。当神经管形成后,管壁

变为假复层柱状上皮,上皮的基膜较厚,称外界膜(external limiting membrane)。神经上皮细胞不断分裂增殖,部分细胞迁至神经上皮的外周,成为成神经细胞(neuroblast)。之后,神经上皮细胞又分化出成神经胶质细胞(glioblast),也迁至神经上皮的外周。于是,在神经上皮的外周由成神经细胞和成神经胶质细胞构成了一层新细胞层,称套层(mantle layer)。原来的神经上皮停止分化,变成一层立方形或矮柱状细胞,称室管膜层(ependymal layer)。套层的成神经细胞起初为圆球形,很快长出突起,突起逐渐增长并伸至套层外周,形成一层新的结构,称边缘层(marginal layer)(图 28-2)。随着成神经细胞的分化,套层中的成神经胶质细胞也分化为星形胶质细胞和少突胶质细胞,并有部分细胞进入边缘层。

成神经细胞一般不再分裂增殖,起初为圆形,称无极成神经细胞(apolar neuroblast),以后发出两个突起,成为双极成神经细胞(bipolar neuroblast)。双极成神经细胞朝向神经管腔一侧的突起退化消失,成为单极成神经细胞(unipolar neuroblast);伸向边缘层的一个突起迅速增长,形成原始轴突。单极成神经细胞内侧端又形成若干短突起,成为原始树突,于是成为多极成神经细胞(multipolar neuroblast)(图 28-2,28-3)。

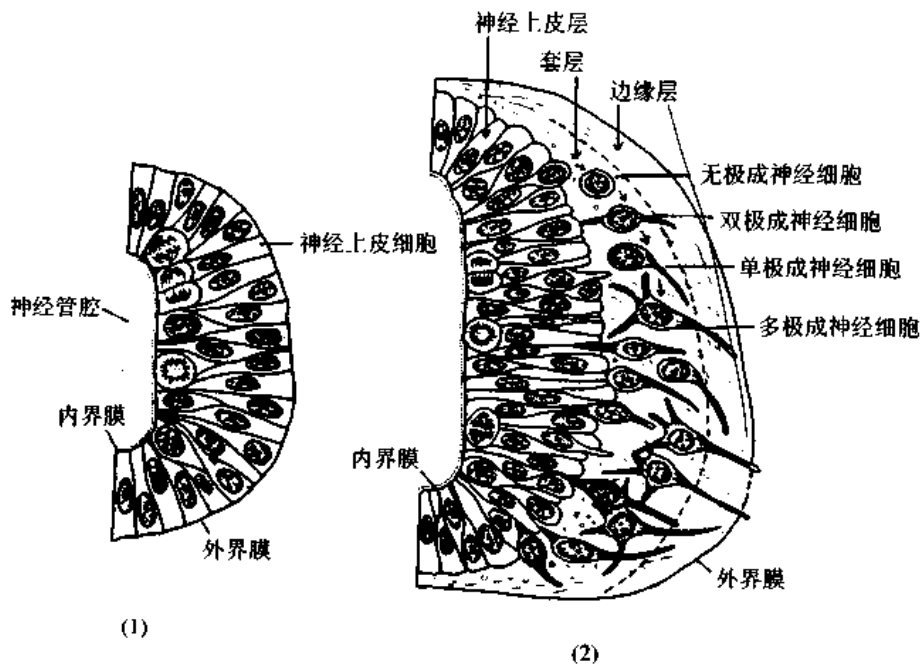


图 28-2 神经管上皮的早期分化

在神经元的发生过程中,最初生成的神经细胞的数目远比以后存留的数目多,那些未能与靶细胞或靶组织建立连接的神经元都在一定时间死亡。这说明神经元的存活与其靶细胞或靶组织密切相关。近年来的研究发现,神经细胞的存活及其突起的发生主要受靶细胞或靶组织产生的神经营养因子的调控,如神经生长因子(NGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、表皮生长因子(EGF)、类胰岛素生长因子(IGF)等。大量神经元的生理性死亡与这些细胞不能获得靶细胞或靶组织释放的这类神经营养因子密切相关。

胶质细胞的发生晚于神经细胞。成胶质细胞首先分化为各类胶质细胞的前体细胞,即成星形胶质细胞(astroblast)和成少突胶质细胞(oligodendroblast)。然后,成星形胶质细

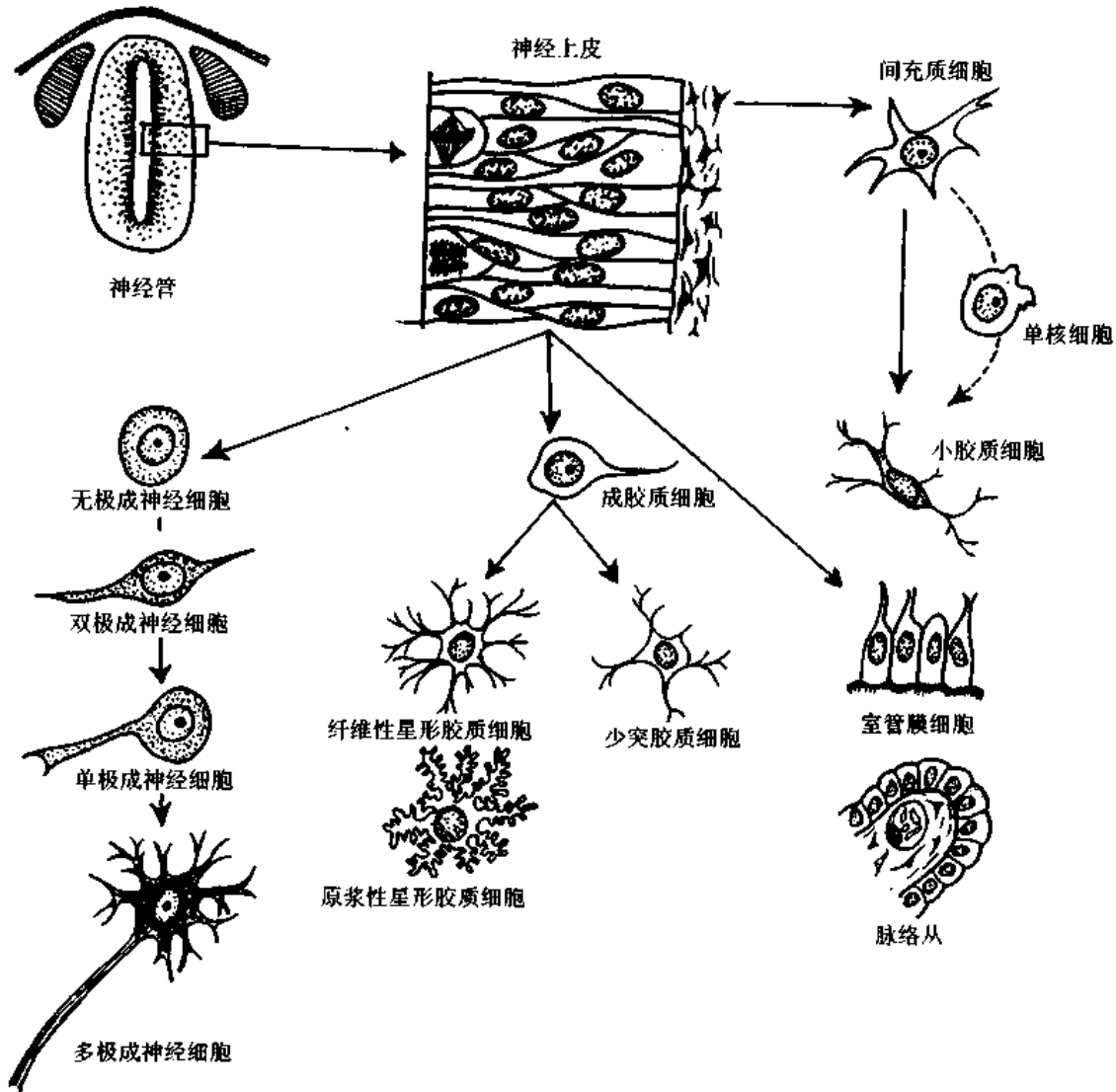


图 28-3 神经上皮细胞的分化

胞分化为原浆性和纤维性星形胶质细胞,成少突胶质细胞分化为少突胶质细胞。最近有人在体外培养的研究中发现,两种星形胶质细胞分别由两种不同的前体细胞分化而来,少突胶质细胞与纤维性星形胶质细胞来自同一种前体细胞。也有人提出,少突胶质细胞并非来自神经上皮细胞,而是来自神经管周围的间充质。对于小胶质细胞的起源问题,至今尚有争议,有人认为这种胶质细胞来源于神经管周围的间充质细胞,更多人认为来源于血液中的单核细胞(图 28-3)。神经胶质细胞始终保持分裂增殖能力。

二、脊髓的发生

神经管的下段分化为脊髓,其管腔演化为脊髓中央管,套层分化为脊髓的灰质,边缘层分化为白质。神经管的两侧壁由于套层中成神经细胞和成胶质细胞的增生而迅速增厚,腹侧部增厚形成左右两个基板(basal plate),背侧部增厚形成左右两个翼板(alar plate)。神经管的顶壁和底壁都薄而窄,分别形成顶板(roof plate)和底板(floor plate)。由

于基板和翼板的增厚,在神经管的内表面出现了左右两条纵沟,称界沟(sulcus limitans)(图 28-4)。

由于成神经细胞和成胶质细胞的增多,左右两基板向腹侧突出,致使在两者之间形成了一条纵行的裂隙,位居脊髓的腹侧正中,称前正中裂。同样,左右两翼板也增大,但主要是向内侧推移并在中线愈合形成一隔膜,称后正中隔。基板形成脊髓灰质的前角(或前柱),其中的成神经细胞分化为躯体运动神经元。翼板形成脊髓灰质后角(或后柱),其中的神经细胞分化为中间神经元。若干成神经细胞聚集于基板和翼板之间,形成脊髓侧角(或侧柱),其内的成神经细胞分化为内脏传出神经元(图 28-4)。至此,神经管的尾端分化成脊髓,神经管周围的间充质分化成脊膜。

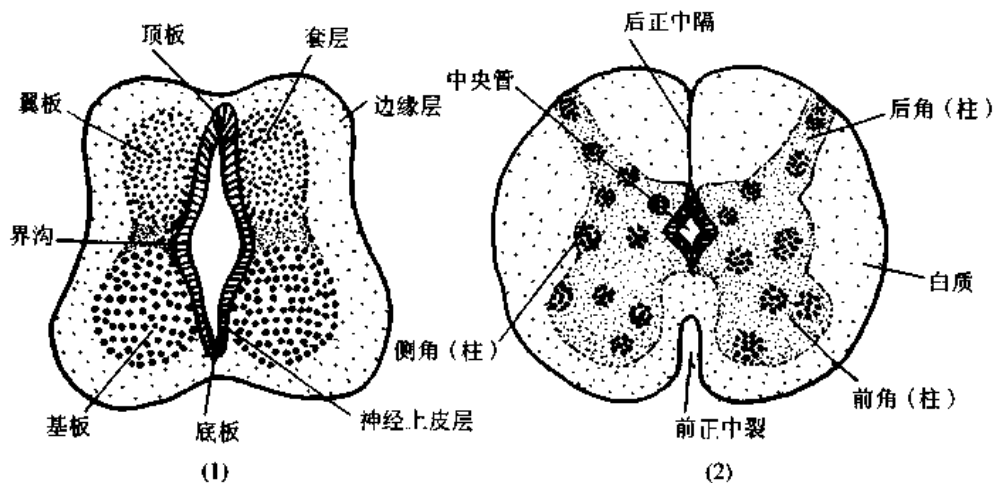


图 28-4 脊髓的形态发生

胚胎第 3 个月之前,脊髓与脊柱等长,其下端可达脊柱的尾骨平面。第 3 个月后,由于脊柱增长比脊髓快,脊柱逐渐超越脊髓向尾端延伸,脊髓的位置相对上移。至出生前,脊髓下端与第 3 腰椎平齐,仅以终丝与尾骨相连。由于节段性分布的脊神经均在胚胎早期形成,并从相应节段的椎间孔穿出,当脊髓位置相对上移后,脊髓颈段以下的脊神经根便越来越斜向尾侧,至腰、骶和尾段的脊神经根则在椎管内垂直下行,与终丝共同组成马尾(图 28-5)。

三、脑 的 发 生

脑起源于神经管的头段,其形态发生和组织分化过程尽管与脊髓有一些相同或相似之处,但比脊髓更为复杂。

(一) 脑泡的形成和演变

胚胎第 4 周末,神经管头段形成三个膨大,即脑泡(brain vesicle),由前向后分别为前脑泡、中脑泡和菱脑泡。至第 5 周时,前脑泡的头端向两侧膨大,形成左右两个端脑(telencephalon),以后演变为大脑两半球,而前脑泡的尾端则形成间脑。中脑泡变化不大,演变为中脑。菱脑泡演变为头侧的后脑(metencephalon)和尾侧的末脑(myelencephalon),后脑演变为脑桥和小脑,末脑演变为延髓(图 28-6)。

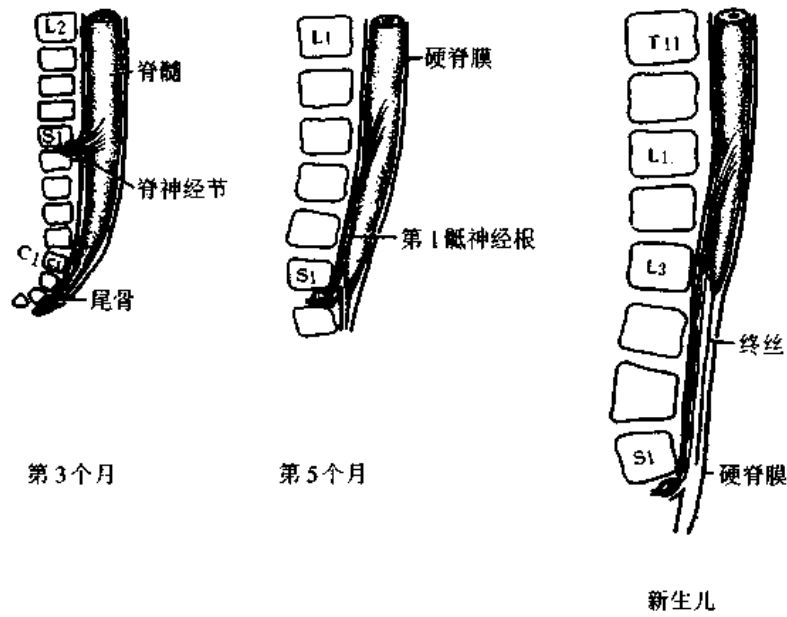


图 28-5 脊髓发育与脊柱的关系

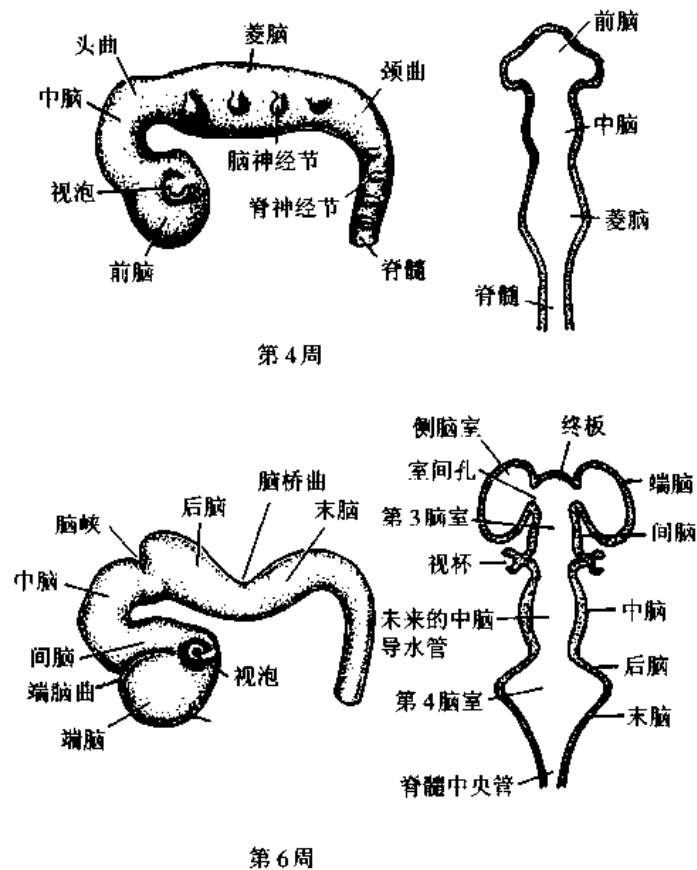


图 28-6 脑泡的发生及演变(侧面观及冠状切面观)

随着脑泡的形成和演变,神经管的管腔也演变为各部位的脑室。前脑泡的腔演变为左右两个侧脑室和间脑中的第三脑室;中脑泡的腔很小,形成狭窄的中脑水管;菱脑泡的

腔演变为宽大的第四脑室(图 28-6)。

在脑泡的形成和演变过程中,同时出现了几个不同方向的弯曲。首先出现的是凸向背侧的颈曲(cervical flexure)和头曲(cephalic flexure)。前者位于脑与脊髓之间,后者位于中脑部,故又称中脑曲。之后,在脑桥和端脑处又出现了两个凸向腹侧的弯曲,分别称脑桥曲和端脑曲(图 28-6)。

脑壁的演化与脊髓相似,其侧壁上的神经上皮细胞增生并向外侧迁移,分化为成神经细胞和成胶质细胞,形成套层。由于套层的增厚,使侧壁分成了翼板和基板。端脑和间脑的侧壁大部分形成翼板,基板甚小。端脑套层中的大部分细胞都迁至外表面,形成大脑皮质;少部分细胞聚集成团,形成神经核。中脑、后脑和末脑中的套层细胞多聚集成细胞团或细胞柱,形成各种神经核。翼板中的神经核多为感觉中继核,基板中的神经核多为运动核(图 28-7)。

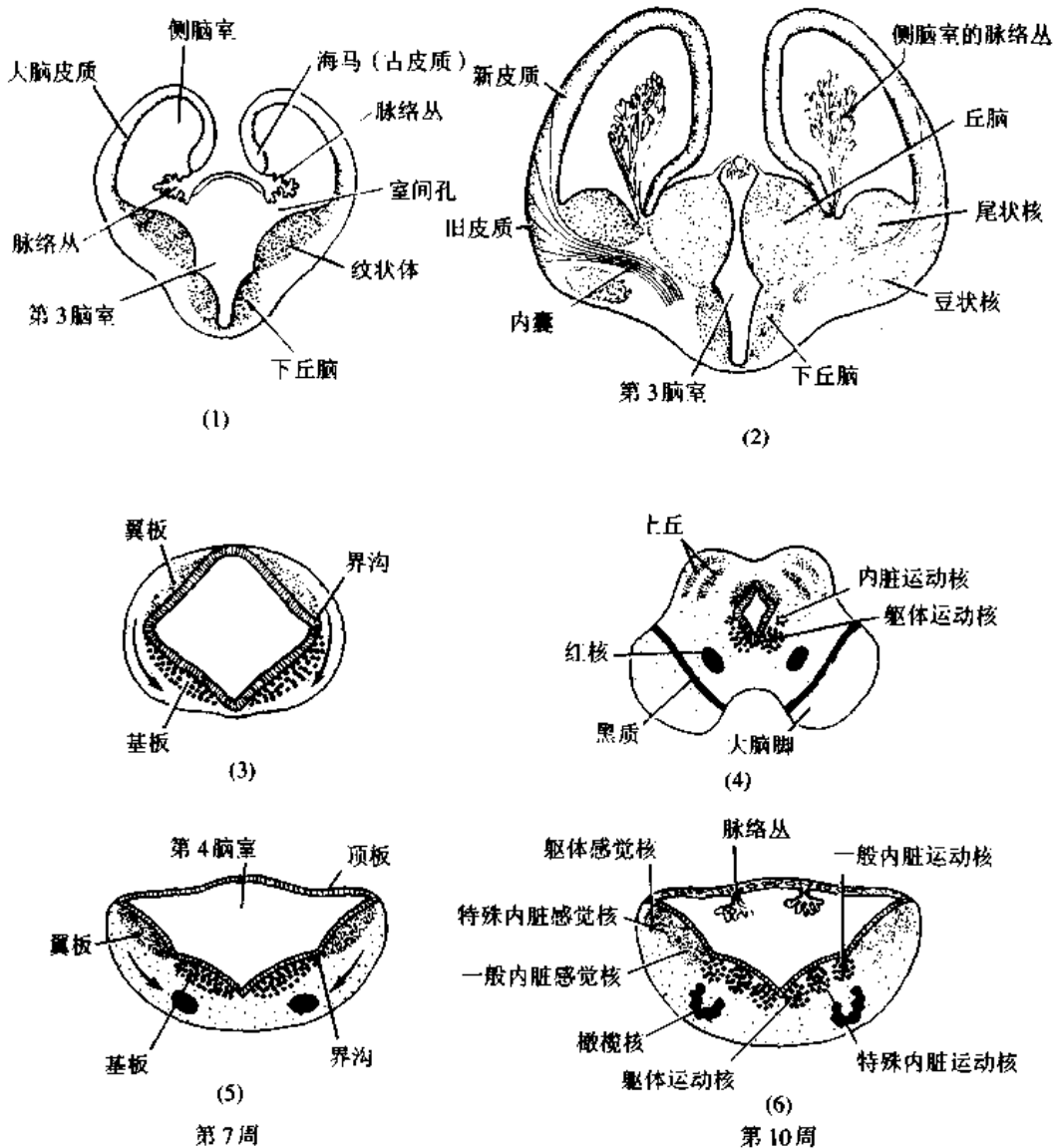


图 28-7 脑的各部分化
(1)、(2)间脑和端脑的分化 (3)、(4)中脑的分化 (5)、(6)末脑的分化

(二) 大脑皮质的组织发生

大脑皮质由端脑套层的神经细胞迁移和分化而成。大脑皮质的种系发生分三个阶段,最早出现的是原皮质,继之出现旧皮质,最晚出现的是新皮质。人类大脑皮质的发生过程重演了皮质的种系发生。海马和齿状回是最早出现的皮质结构,相当于种系发生中的原皮质(archicortex)。胚胎第7周时,在纹状体的外侧,大量成神经细胞聚集并分化,形成梨状皮质(pyriiform cortex),相当于种系发生中的旧皮质(paleocortex)。旧皮质出现不久,神经上皮细胞分裂增殖、分批分期地迁至表层并分化为神经细胞,形成了新皮质(neocortex),这是大脑皮质中出现最晚、面积最大的部分。由于成神经细胞分批分期地产生和迁移,因而皮质中的神经细胞呈层状排列。越早产生和迁移的细胞,其位置越深;越晚产生和迁移的细胞,其位置越表浅,即越靠近皮质表层。胎儿出生时,新皮质已形成6层结构。原皮质和旧皮质的分层无一定规律性,有的分层不明显,有的分为三层。

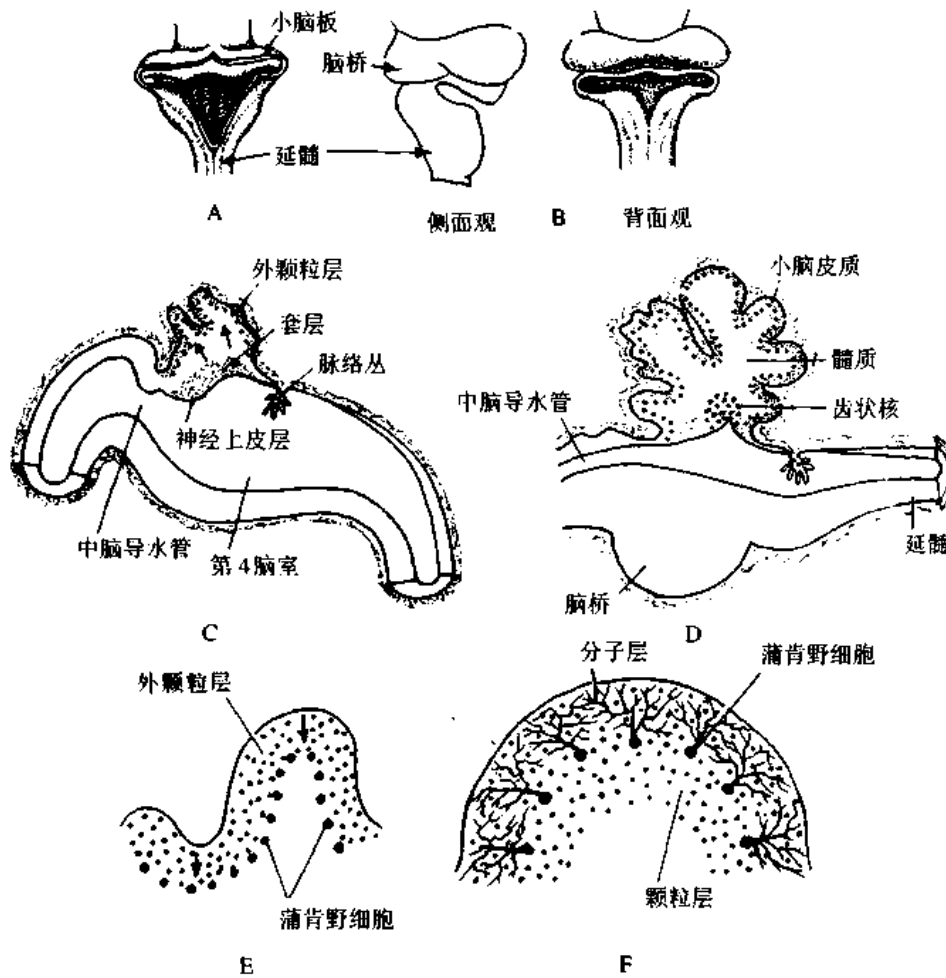


图 28-8 小脑的发生

A. 第8周胚胎的中脑和菱脑背面观第4脑室顶已切除 B. 第4个月的中脑和菱脑侧面观和背面观 C. 图A的矢状切面 D. 图B的矢状切面 E. 胚胎期小脑皮质 F. 出生后小脑皮质

(三) 小脑皮质的组织发生

小脑起源于后脑翼板背侧部的菱唇(rhombic lip)。左右两菱唇在中线融合,形成小

脑板(cerebellar plate),这就是小脑的始基。胚胎第12周时,小脑板的两外侧部膨大,形成小脑半球;板的中部变细,形成小脑蚓。之后,由一条横裂从小脑蚓分出了小结,从小脑半球分出了绒球(图28-8)。由绒球和小结组成的绒球小结叶是小脑种系发生中最早出现的部分,故称原小脑(archicerebellum),仍然保持着与前庭系统的联系。

起初,小脑板由神经上皮、套层和边缘层组成。之后,神经上皮细胞增殖并通过套层迁至小脑板的外表面,形成了外颗粒层(external granular layer)。这层细胞仍然保持分裂增殖的能力,在小脑表面形成一个细胞增殖区,使小脑表面迅速扩大并产生皱褶,形成小脑叶片。至第6个月,外颗粒层细胞开始分化出不同的细胞类型,部分细胞向内迁移,分化为颗粒细胞,位居蒲肯野细胞层深面,构成内颗粒层。套层的外层成神经细胞分化为蒲肯野细胞和高尔基细胞,构成蒲肯野细胞层;内层的成神经细胞则聚集成团,分化为小脑白质中的核团,如齿状核。外颗粒层因大量细胞迁出而变得较少,这些细胞分化为篮状细胞和星形细胞,形成了小脑皮质的分子层,原来的内颗粒层则改称颗粒层(图28-8)。

四、神经节和周围神经的发生

(一) 神经节的发生

神经节起源于神经嵴。神经嵴细胞向两侧迁移,分列于神经管的背外侧并聚集成细胞团,分化为脑神经节和脊神经节。这些神经节均属感觉神经节。神经嵴细胞首先分化为成神经细胞和卫星细胞,再由成神经细胞分化为感觉神经细胞。成神经细胞最先长出两个突起,成为双极神经元,由于细胞体各面的不均等生长,使两个突起的起始部逐渐靠拢,最后合二为一,于是双极神经元变成假单极神经元。卫星细胞是一种神经胶质细胞,包绕在神经元胞体的周围。神经节周围的间充质分化为结缔组织的被膜,包绕整个神经节。

位于胸段的神经嵴,有部分细胞迁至背主动脉的背外侧,形成两列节段性排列的神经节,即交感神经节。这些神经节借纵行的神经纤维彼此相连,形成两条纵行的交感链。节内的部分细胞迁至主动脉腹侧,形成主动脉前交感神经节。节中的神经嵴细胞首先分化为交感成神经细胞(sympathetic neuroblast),再由此分化为多级的交感神经节细胞。节中的另一部分神经嵴细胞分化为卫星细胞。交感神经节的外周也有间充质分化来的结缔组织被膜(图28-9)。

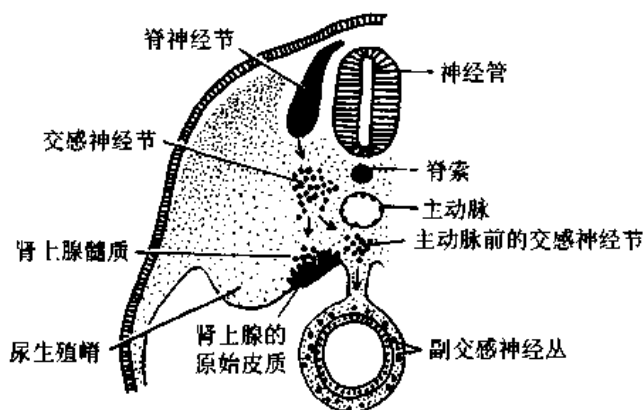


图28-9 交感神经节及肾上腺髓质的发生

副交感神经节的起源问题尚有争议。有人认为副交感神经节中的神经细胞来自中枢神经系统的原基即神经管,也有人认为来源于脑神经节中的成神经细胞。

(二) 周围神经的发生

周围神经由感觉神经纤维和运动神经纤维构成,神经纤维由神经细胞的突起和施万细胞构成。感觉神经纤维是感觉神经节细胞的周围突;躯体运动神经纤维是脑干及脊髓灰质前角运动神经元的轴突;内脏运动神经的节前纤维是脊髓灰质侧角和脑干内脏运动核中神经元的轴突,节后纤维则是自主神经节细胞的轴突,施万细胞由神经嵴细胞分化而成,并与发生中的轴突或周围突同步增殖和迁移。施万细胞与突起相贴处凹陷,形成一条深沟,沟内包埋着轴突。当沟完全包绕轴突时,施万细胞与轴突间形成一扁系膜。在有髓神经纤维,此系膜不断增长并不断环绕轴突,于是在轴突外周形成了由多层细胞膜环绕而成的髓鞘。在无髓神经纤维,一个施万细胞可与多条轴突相贴,并形成多条深沟包绕轴突,也形成扁平系膜,但系膜不环绕,故不形成髓鞘。

五、神经系统的常见畸形

(一) 神经管缺陷

这是由于神经管闭合和发育不全所引起的一类先天畸形,主要表现是脑和脊髓的异常,并常伴有颅骨和脊柱的异常。

正常情况下,胚胎第4周末神经管应完全闭合,如果失去了脊索的诱导作用或受到环境致畸因子的影响,神经沟就不能正常的闭合为神经管。如果头侧的神经沟未闭,就会形成无脑畸形(anencephaly);如果尾侧的神经沟未闭,就会形成脊髓裂(myeloschisis)。无脑畸形常伴有颅顶骨发育不全,称露脑(exencephaly)。脊髓裂常伴有相应节段的脊柱裂(spina bifida)(图28-10)。脊柱裂可发生于脊柱各段,常见于腰骶部。脊柱裂的严重程度不同,轻者只有少数几个椎弓未在背侧中线愈合,留有一小的裂隙,脊髓、脊膜和神经根均正常,称隐性脊柱裂(spina bifida occulta)。患者的局部皮肤表面常有一小撮毛发,多无任何症状。严重的脊柱裂大范围的椎弓未发育,伴有脊髓裂,表面皮肤裂开,神经组织暴露于外。中度的脊柱裂比较多见,在患处常形成一个大小不等的皮肤囊袋。如果囊袋中只有脊膜和脑脊液,称脊膜膨出(meningocele);如果囊袋中既有脊膜和脑脊液,又有脊髓和神经根,则称脊髓脊膜膨出(meningomyelocele)。由于颅骨的发育不全,也可出现脑膜膨出和脑膜脑膨出(meningoencephalocele),多发生于枕部,枕骨鳞未发生,缺口常与枕骨大孔相通连。如果脑室也随之膨出,称积水性脑膜脑膨出(meningohydroencephalocele)(图28-11)

(二) 脑积水

脑积水(hydrocephalus)是一种比较多见的先天畸形,多由脑室系统发育障碍、脑脊液生成和吸收失去平衡所致,以中脑水管和室间孔狭窄或闭锁最常见。由于脑脊液不能正常流通循环,致使脑室中积满液体或在蛛网膜下腔中积存大量液体,前者称脑内脑积水(internal hydrocephalus),后者称脑外脑积水(external hydrocephalus)。其临床特征主要是颅脑增大,颅骨变薄,颅缝变宽。

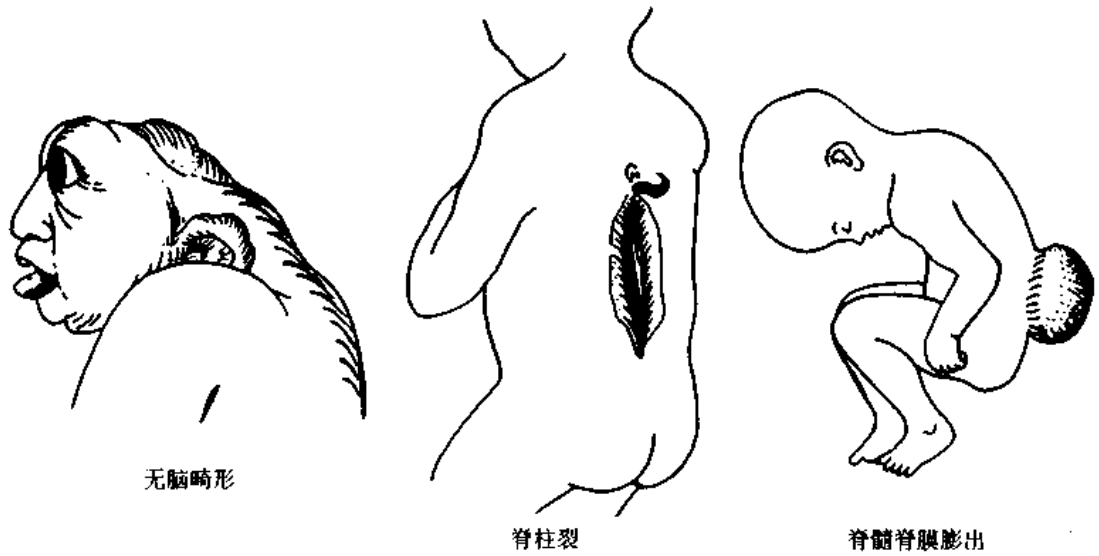


图 28-10 神经系统的几种畸形

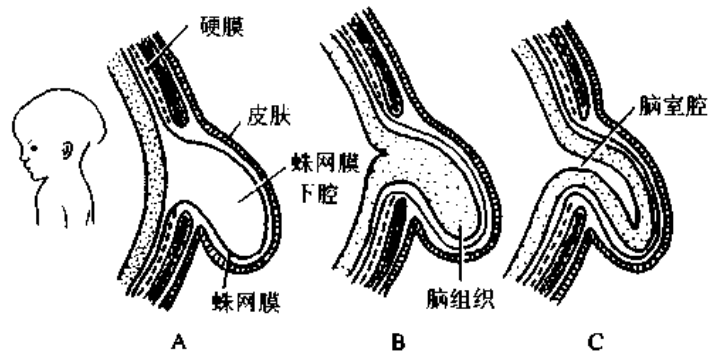


图 28-11 几种脑部畸形

A. 脑膜膨出 B. 脑膜脑膨出 C. 积水性脑膜脑膨出

专题讲座:形态发生与细胞行为

从一个单细胞的受精卵发育成一个完整的有机体,要经历极其复杂的形态发生过程,各器官系统也都要经历各自的形态发生过程。尽管不同器官系统的形态发生过程有所不同,但都要通过细胞运动、细胞增殖、细胞凋亡、细胞粘着、细胞类聚等细胞行为(cell behavior)来完成。

(一) 细胞运动与形态发生

细胞运动(cell movement)又称细胞迁移(cell migration),是胚胎细胞特别是早期胚胎细胞的一种重要细胞行为,在三胚层发生和分化、原肠胚和神经胚的形成、各器官原基的形成中都有重要作用。近年来,随着各种细胞标记技术的应用、细胞培养技术的提高以及光镜电镜技术的改进,对细胞运动的机制及其在形态发生中的作用有了更深刻的认识。

细胞运动是指细胞相对位置的变化,包括单个细胞的运动和细胞群体的运动,前者运动距离一般较远,后者运动距离一般较近。例如神经嵴细胞的迁移多是单细胞运动或松

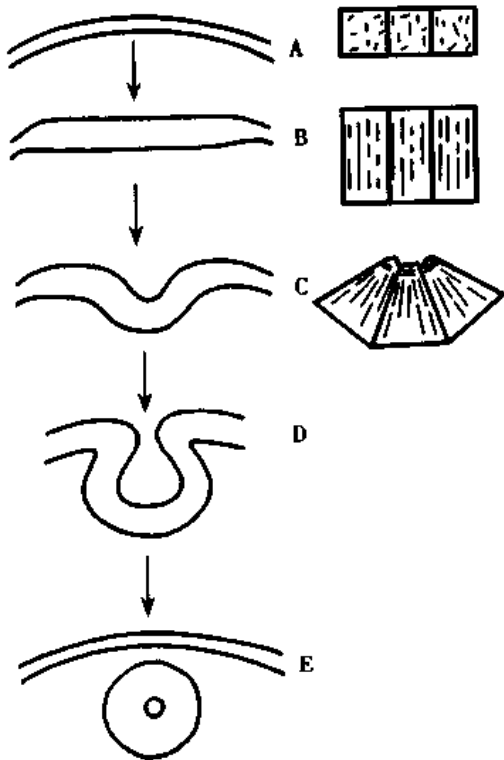


图 28-12 神经管形态发生示意图
 A. 分化前的外胚层, 细胞内微丝, 微管不规则排列
 B. 细胞变高柱状, 微管沿细胞长轴排列, 形成神经板原基 C、D. 神经沟形成, 细胞顶端的环形微丝收缩, 细胞顶端变窄 E. 神经管形成

散的细胞群体运动, 运动的距离较远, 而在神经管的发生中则是上皮细胞的群体性迁移。细胞运动靠细胞形态的改变而实现, 而细胞形态的改变则与微丝和微管密切相关。例如在神经管的发生中, 首先是神经板上皮细胞变为高柱状且细胞的背侧端变窄, 从而使细胞板的背侧面缩小并逐渐形成向背侧凹陷的沟。之后, 沟的两外侧缘在中央愈合而形成神经管, 并与表面上皮脱离(图 28-12)。在这一复杂的变化过程中, 上皮细胞的拉长、细胞背侧端的缩窄和细胞板的卷折成管, 均与细胞内微丝和微管的变化密切相关。如果用秋水仙素(colchicine)破坏微管, 用细胞松弛素 B(cytochalasin B)破坏微丝, 细胞便不再变长, 背侧端也不再变窄, 神经沟和神经管就不能形成。

在分支管腺和复管腺如唾液腺的发生中和在肺内各级支气管的发生中, 其形态发生过程也是通过上皮细胞的形态变化和位置变化而完成的。先是初级管的顶端上皮呈“V”形下陷, 形成一个或多个“V”形沟。此沟逐渐加深, 最后形成了二个或多个分支管(图 28-13)。从

图中的 A 图可见, 初级管顶端柱状上皮细胞的两端均有若干横行微丝。从 B 图可见, 初级管顶端上皮中央部分的细胞基底端微丝收缩变窄, 而管腔端的微丝松弛而变宽, 因而细胞呈楔形; 初级管顶端上皮两侧部分的细胞则与此相反, 细胞的管腔端微丝收缩变窄, 基底端微丝松弛而变宽, 细胞呈倒位楔形。由于细胞形态的这种变化, 使细胞间的相对位置也发生变化, 从而逐渐形成了图 C 所示的分支管。如果加入细胞松弛素 B, 这种形态发生过程就不会出现, 细胞内的微丝不复存在; 如果去除细胞松弛素 B, 细胞内的微丝又重新出现, 上述形态变化又继续进行。这说明微丝对于细胞的形态变化和细胞运动至关重要, 也说明细胞松弛素 B 并非破坏微丝的化学成分, 只是使微丝解聚。

(二) 细胞粘着、类聚与形态发生

细胞粘着(cell adhesion)是指细胞之间的相互识别并发生不同程度的亲和及粘附。这一生物学过程对胚胎发育过程中的形态发生有着重要意义。另外, 细胞与细胞外基质之间也存在着识别和粘着关系, 称细胞-基质粘着(cell-substrate adhesion), 简称基质粘着(substrate adhesion)。实验发现, 当神经嵴细胞刚从神经外胚层分离出来时, 细胞之间的粘着较强, 因而细胞集聚成索。稍后, 细胞之间的粘着减弱, 细胞与基质的粘着增强, 于是细胞向外迁移。细胞迁移的方向主要决定于细胞-基质粘着梯度。当细胞迁至预定地点时, 细胞粘着又增强, 基质粘着减弱, 于是细胞停止迁移并开始分化。

对细胞粘着的实验研究是在体外进行的。先将动物胚胎解离成游离细胞, 然后观察

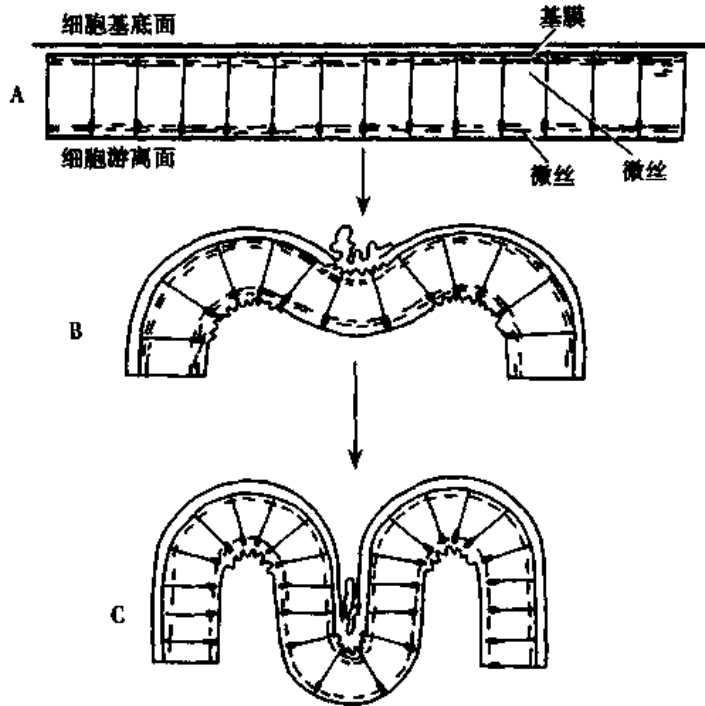


图 28-13 分支管的形态发生示意图
 A. 铺平的初级管的顶端壁 B. 初级管顶端壁开始变形 C. 两个分支管形成

细胞粘着聚集的情况。Philip Townes 和 Johannes Holtfreter 用碱性溶液将两栖类动物的原肠胚和神经胚解离成单细胞悬液,然后将其培养。结果显示:混合的各类细胞最初随机粘着,无类群之分;然后按不同类群粘着,形成了不同细胞群体(图 28-14)。当将表面外胚层细胞与神经外胚层细胞混合培养时,表面外胚层细胞聚集于表面,神经外胚层细胞聚集于中央并形成管状结构。(图 28-14A)。当将表面外胚层细胞与中胚层细胞混合培养时,前者集聚成层并位于表面,后者则集聚中央并形成腔隙(图 28-14B)。当将表面外胚层细胞与中胚层细胞及内胚层细胞混合培养时,会形成“三明治”样结构:一侧为外胚层细胞,另一侧为内胚层细胞,中间为中胚层细胞并有若干细胞间隙(图 28-14C)。

上述实验结果显示:细胞之间有相互识别和选择性粘着的能力。同类细胞间相互识别并相互粘着,形成细胞群体,不同细胞群体之间按着一定的规律排布,这种细胞行为称细胞类聚(cell sorting)。细胞类聚是细胞识别和细胞粘着的结果,又是组织分化的开始。随着细胞生物学和分子生物学技术的发展,目前对细胞识别、细胞粘着和细胞类聚的细胞机制和分子机制已经有了较多的了解,由于篇幅受限,在此不再详细介绍。

(三) 细胞凋亡与形态发生

在胚胎发生过程中,有些细胞增殖,也有些细胞死亡。这些细胞的死亡不是随机发生的,而是发生在胚胎的特定部位和胚胎发育的特定时间,并且有着严格的时空程序。因此,细胞的这类死亡被称为程序性细胞死亡(programmed cell death)。这种细胞死亡是胚胎各器官形态发生过程的重要细胞行为,并非病理过程。因而这类细胞死亡又称为生理性细胞死亡(physiological cell death)。为了强调这类细胞死亡的生理属性及其在形态发

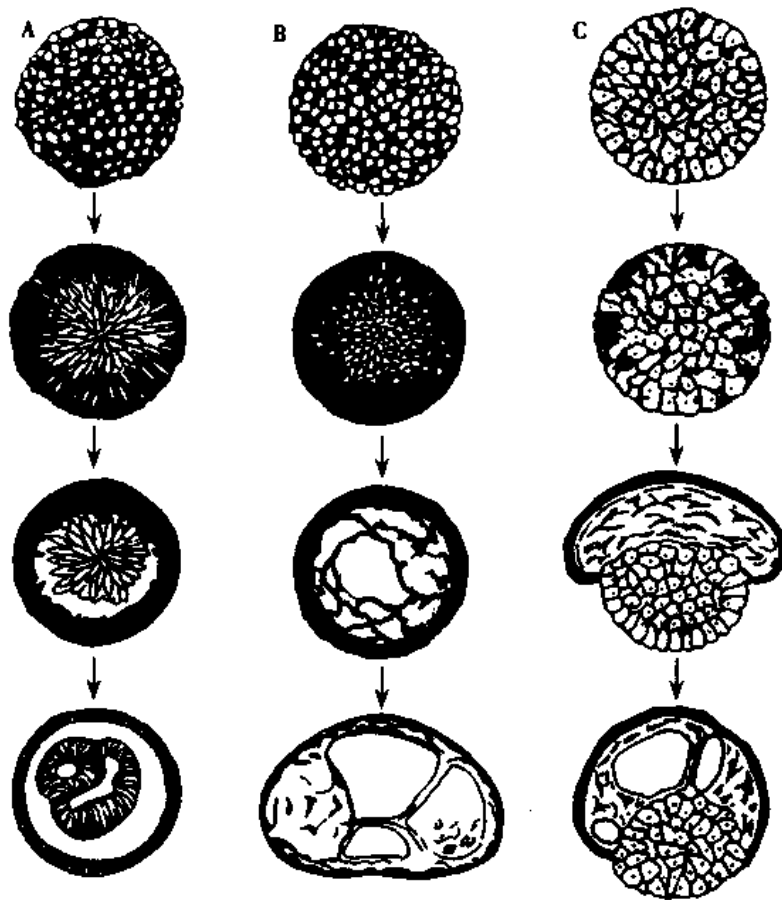


图 28-14 脊椎动物胚胎细胞在混合培养中的类聚现象
 A. 神经外胚层细胞与表面外胚层细胞混合培养 B. 表面外胚层细胞与中胚层细胞混合培养 C. 表面外胚层、中胚层和内胚层细胞混合培养

生中的重要作用,人们还称之为细胞凋亡(apoptosis)。

在胚胎各器官的形态发生中,几乎都存在细胞凋亡过程。例如在人腭的发生中,来源于左右上颌突的左右外侧腭突在中线融合时,腭突游离缘上的表面上皮细胞凋亡,原被其覆盖着的下方间充质便暴露出来,于是左右腭突融为一体。在人胚发生中曾先后出现前肾、中肾和后肾,最后只有后肾成为永久肾,前肾和中肾先后退化,大部消失,少部分衍化为其他结构。这一过程的完成也离不开细胞凋亡。在消化管的发生中,粘膜上皮细胞曾过度增生而充满管腔,也是靠细胞凋亡才使管腔重新出现。在神经系统的发生中,最初分化出的神经细胞大部凋亡,只在那些与外周组织建立了联系或在神经网络中占有一席之地神经细胞才存活下来,使神经系统的功能与结构相适应。

细胞凋亡时的形态学变化已比较清楚:先是细胞核内染色质边聚、浓缩,细胞质浅染;然后细胞核固缩、形态不规则,细胞膜皱缩、凹陷,胞体形成若干不规则的突起;最后细胞核碎裂,大小不等的核碎片分散于胞质中,随之细胞体也碎裂。含有核碎片和不同细胞器的胞质小体称凋亡小体(apoptosis body)。尽管核碎裂和胞体碎裂,但核膜和细胞膜不破裂,因而凋亡小体外面有完整的质膜包绕,核碎片周围有核膜包绕。由于细胞器特别是溶酶体和细胞中的酶没有外溢,因而不引起局部炎症反应。凋亡的细胞和凋亡小体被巨噬

细胞和周围未凋亡的细胞吞噬,故在组织中不留任何痕迹。

细胞凋亡受着基因的调控,调控细胞凋亡的基因称凋亡相关基因。其中,有的基因可促进细胞的凋亡,称凋亡基因;有的基因可抑制细胞凋亡,称凋亡抑制基因;两种基因的平衡是维持细胞正常生存的基础。目前对凋亡相关基因的研究很多,也取得了若干可喜的成果,但是哪些基因与细胞凋亡相关?相关的程度如何?这些调控基因是如何启动、如何关闭的?也就是说,其调控细胞凋亡的机制是什么?这些问题还远未阐明。另外,细胞凋亡还受着体内多种因素的影响,如激素、细胞因子等。体内有哪些因子影响细胞凋亡?这些因子是如何影响细胞凋亡的?对于这些问题目前虽有不少研究,但知之仍然很少。

参 考 文 献

1. Noden DM. 1980. The migration and cytodifferentiation of cranial neural crest cells. P. 3. In Pratt RM, Christiansen RL(eds): Current Research Trends in Prenatal Craniofacial Development. Elsevier/North Holland, New York
2. Sanes JR. 1983. Roles of extracellular matrix in neural development. *Annu Rev Physiol* 45:581
3. Hilfer SR. 1996. Morphogenesis of the lung: control of embryonic and fetal lung branching. *Annu Rev Physiol* 58:93
4. Karfunkel P. 1974. Mechanisms of neural tube formation. *Int Rev Cytol* 38:245
5. Morriss-Kay GM. 1981. Growth and development of pattern in the cranial neural epithelium of rat embryos during neurulation. *J Embryol Exp Morphol* 65:225

(高英茂)

第二十九章 眼和耳的发生

一、眼的发生

(一) 眼球的发生

人胚第3周,神经管前端尚未闭合前,其两侧发生一对视沟(optic sulcus)。第4周,当神经管前端闭合成前脑时,视沟向外膨出左、右一对视泡(optic vesicle)。视泡腔与脑室相通,视泡远端膨大,贴近表面外胚层,并内陷形成双层杯状结构,称视杯(optic cup),分内外两层。视泡近端变细,称视柄(optic stalk),与前脑分化成的间脑相连。与此同时,表面外胚层在视泡的诱导下增厚,形成晶状体板(lens placode)。随后晶状体板内陷入视杯内,形成晶状体凹(lens pits),且渐与表面外胚层脱离,接着形成晶状体泡(lens vesicle)。(图29-1)。眼的各部分就是由视杯、视柄、晶状体泡及它们周围的间充质进一步分化发育形成的。

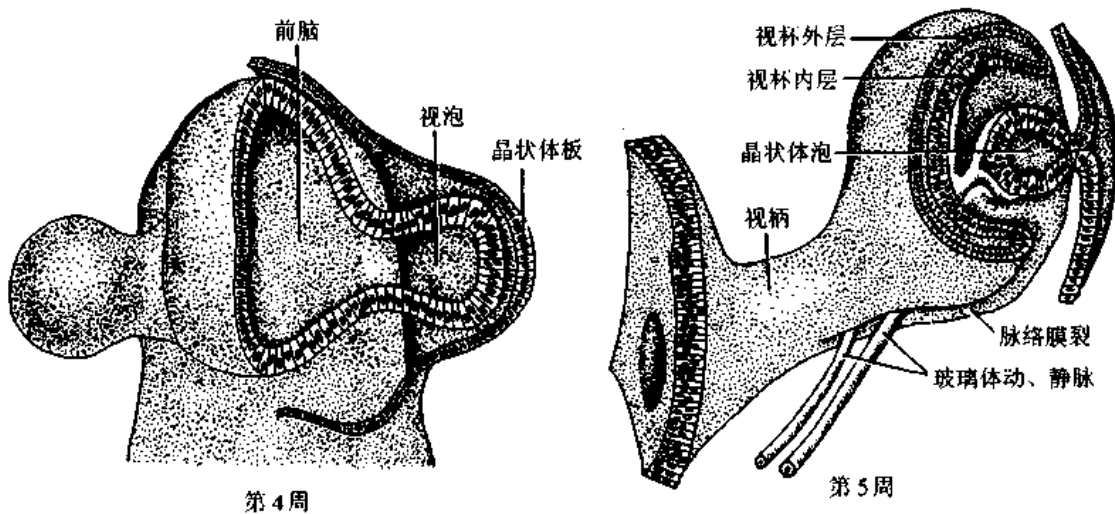


图29-1 视杯与晶状体的发生

1. 视网膜的发生 视网膜由视杯内、外两层共同分化而成。视杯外层分化为视网膜色素上皮层。第5周,此层为假复层柱状,胞质清亮无色素颗粒,随后出现色素颗粒。至第14周,色素上皮层从中央到周边逐渐全部转变为单层立方或柱状。视杯内层增厚,为神经上皮层,自第6周起,先后依次分化出节细胞、视锥细胞、无长突细胞、水平细胞、视杆细胞和双极细胞。视杯两层之间的视泡腔变窄,最后消失,于是两层直接相贴,构成视网膜视部。在视杯边缘部,内层上皮不增厚,与外层分化的色素上皮相贴,并向晶状体泡与角膜之间的间充质内延伸,形成视网膜盲部,即睫状体部和虹膜部。睫状体部内层上皮分化为非色素上皮,虹膜部内层上皮分化为色素上皮。虹膜的外层上皮还分化出虹膜的平

滑肌,即瞳孔括约肌和瞳孔开大肌。

2. 视神经的发生 胚胎第5周,视杯及视柄下方向内凹陷,形成一条纵沟,称脉络膜裂(choroid fissure)。脉络膜裂内除含间充质外,还有玻璃体动、静脉,为玻璃体和晶状体的发育提供营养。玻璃体动脉还发出分支营养视网膜。脉络膜裂于胚胎第7周封闭,玻璃体动、静脉穿经玻璃体的一段退化,并遗留一残迹称玻璃体管(图29-2)。近段成为视网膜中央动、静脉。视柄与视杯相连,也分内、外两层,两层之间夹一腔隙。随着视网膜的分化发育,逐渐增多的节细胞轴突向视柄内层聚集,视柄内层逐渐增厚,并与外层融合,两层之间的腔隙消失。视柄内、外层细胞演变为星状胶质细胞和少突胶质细胞,并与节细胞轴突混杂在一起,于是,视柄演变为视神经(图29-3)。

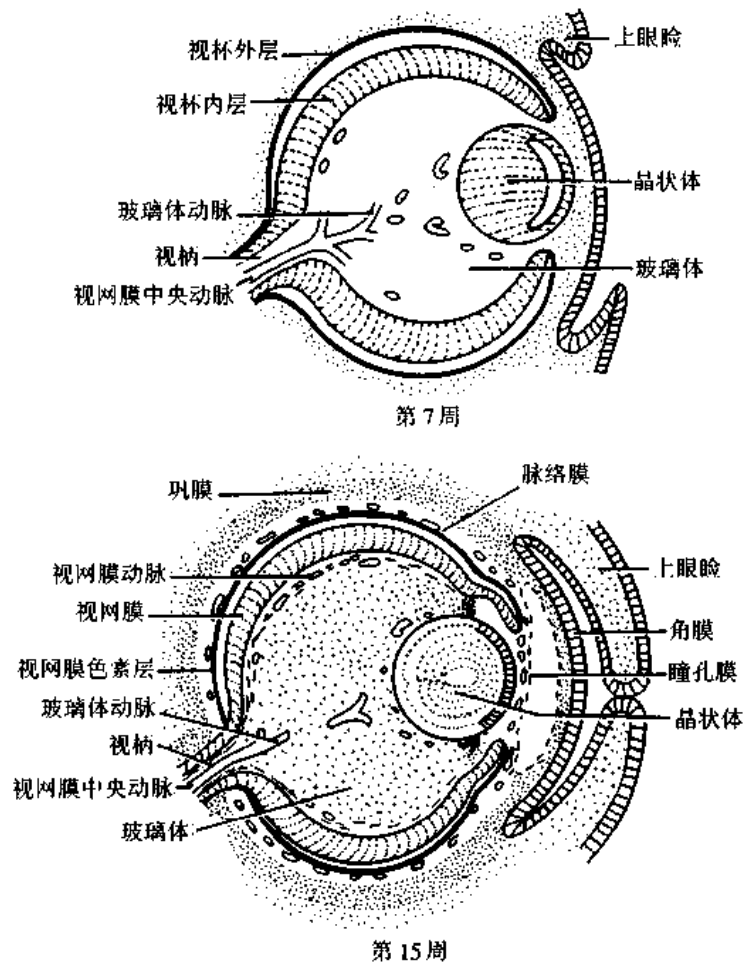


图29-2 眼球与眼睑的发生

3. 晶状体的发生 晶状体由晶状体泡演变而成。最初,晶状体泡由单层上皮组成(图29-1)。泡的前壁细胞呈立方形,分化为晶状体上皮;后壁细胞呈高柱状,并逐渐向前壁方向伸长,形成初级晶状体纤维(primary lens fiber),泡腔逐渐缩小,直到消失,晶状体变为实体的结构(图29-2,29-4)。此后,晶状体赤道区的上皮细胞不断增生、变长、形成新的次级晶状体纤维(secondary lens fiber),原有的初级晶状体纤维及其胞核逐渐退化形成晶状体核。新的晶状体纤维逐层添加到晶状体核的周围,晶状体及晶状体核逐渐增大。

此过程持续终身,但随年龄的增长而速度减慢。

4. 角膜、睫状体、虹膜和眼房的发生 在晶状体泡的诱导下,与其相对的表面外胚层分化为角膜上皮,角膜上皮后面的间充质分化为角膜其余各层。靠近视杯前缘处的两层上皮增殖,连同进入其间的毛细血管和结缔组织共同形成睫状突,其后侧逐渐变成平坦的睫状环,睫状突和睫状环合成睫状体。晶状体前面的间充质形成一层膜,周边部厚,以后形成虹膜的基质;中央部薄,封闭视杯口,称为瞳孔膜(pupillary membrane)。视杯两层上皮的前缘部分形成虹膜上皮层,与虹膜的基质共同发育成虹膜。在晶状体泡与角膜上皮之间充填的间充质内出现一个腔隙,即前房。虹膜与睫状体形成后,虹膜、睫状体与晶状体之间形成后房。出生前瞳孔膜被吸收,前、后房经瞳孔相通通(图 29-2)。

5. 血管膜和巩膜的发生 第 6~7 周,视杯周围的间充质分为内、外两层。内层富含血管和色素细胞,分化成眼球壁的血管膜。血管膜的大部分贴在视网膜外面,即为脉络膜;贴在视杯口边缘部的间充质则分化为虹膜基质和睫状体的主体。视杯周围间充质的外层较致密,分化为巩膜。脉络膜与巩膜分别与视神经周围的软脑膜和硬脑膜相连续(图 29-2)。

(二) 眼睑和泪腺的发生

胚胎第 7 周时,眼球前方与角膜上皮毗邻的表面外胚层形成上、下两个皱褶,为眼睑原基(primordium of eye lids),分别发育成上、下眼睑。反折到眼睑内表面的体表外胚层

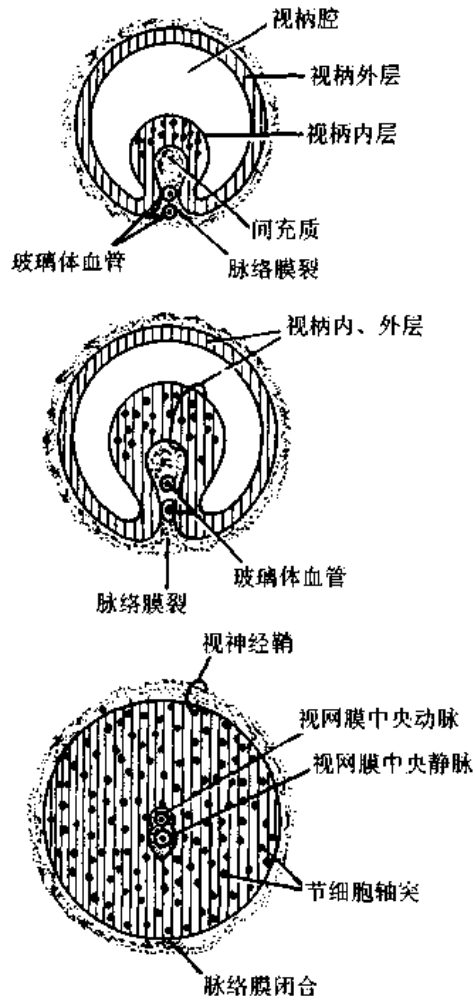


图 29-3 视柄横切示视神经的发生

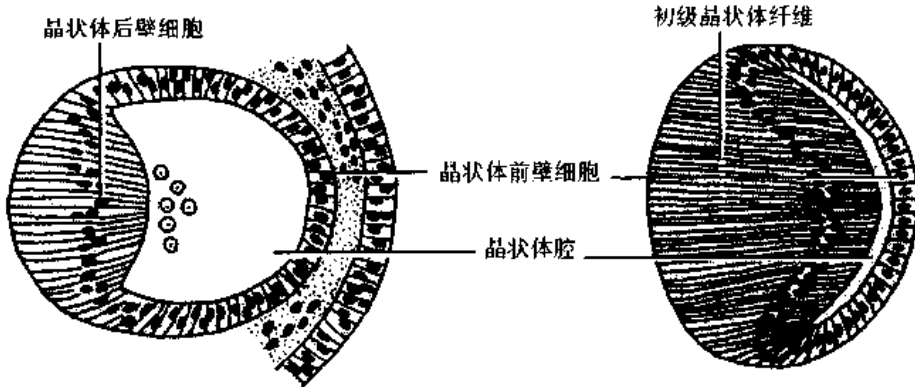


图 29-4 晶状体纤维的发育

分化为复层柱状的结膜上皮,与角膜上皮相延续。眼睑外面的表面外胚层则分化为表皮。皱褶内的间充质分化为眼睑的其他结构。第 10 周时,上、下眼睑的边缘互相融合,至第 7

或第8个月时才重新张开。

上眼睑外侧部表面外胚层上皮下陷形成实心细胞索。第3个月,细胞索中央出现腔隙,形成由腺泡和导管构成的泪腺,泪腺在出生后6周才分泌泪液。

(三) 眼的先天畸形

1. 先天性无虹膜 先天性无虹膜(congenital aniridia)属常染色体显性遗传性异常,多为双侧性。形成的确切机制还不清楚,可能是视杯前缘生长和分化障碍,虹膜不能发育所致。由于无虹膜,瞳孔特别大。

2. 瞳孔膜残留 瞳孔膜残留(persistent pupillary membrane)是因为瞳孔膜未能全部退化消失,在瞳孔处有薄膜或蛛网状细丝遮盖在晶状体前面,轻度残留通常不影响视力和瞳孔活动。

3. 先天性白内障 先天性白内障(congenital cataract)指晶状体的透明度异常。其发生原因有内源性、外源性两种,内源性为染色体基因异常,有遗传性;外源性为母体或胎儿的全身性病变对晶状体的损害,如母体在妊娠前2个月内感染风疹病毒、母体甲状腺机能低下、营养不良和维生素缺乏等均可造成胎儿先天性白内障。

4. 先天性青光眼 先天性青光眼(congenital glaucoma)属常染色体隐性遗传性疾病,发病机制尚不十分明确,有人认为是由于巩膜静脉窦或小梁网发育障碍所致。患儿房水排出受阻,眼内压增高,眼球胀大,角膜突出,眼球增大,故又称牛眼。

5. 眼睑缺损 眼睑缺损(coloboma palpebrale)常发生于上睑的内1/2处或下睑的外1/2处。轻者导致睑裂异常,重者则使角膜或球结膜暴露于外。

6. 睑外翻(ectropion)和睑内翻(entropion) 前者主要发生于上睑,单独发生者很少,常与先天性青光眼等畸形伴发;后者主要发生于下睑,较睑外翻常见,常与内眦赘皮、无眼球、小眼球等畸形并存。

7. 内眦赘皮和下睑赘皮 均为较常见的先天畸形,东方人更为多见。内眦赘皮(epicanthus)是内眦部的上睑皮肤向下延伸到内眦部形成皱褶,遮盖内眦,使部分鼻侧巩膜不能充分显露,常为双侧,并有家族史;下睑赘皮(epiblepharon of lower lid)是指平行于下睑缘的横行皮肤皱襞,婴幼儿时期明显,可遮盖三分之一的下睑睑缘,甚至全部。赘皮将下睑睫毛向内推挤,使眼球下转时睫毛触及角膜,引起不适。一般不会造成严重损害。随年龄的增长可逐渐改善。

8. 先天性睑裂狭窄综合征 先天性睑裂狭窄综合征(congenital blepharophimosis syndrome)又称先天性小睑裂,是一种常染色体显性遗传病。表现为上睑下垂、逆向内眦赘皮、内眦距离过远,下睑外翻、睑裂窄小,鼻梁低平,上眶缘发育不良等,呈现一种十分特殊的面容。

9. 囊状眼球 囊状眼球(cystic eye)是由于视杯两层未能贴附甚至停滞在视泡阶段所致。视泡腔中充满液体,使眼球呈大小不一的囊状,小者肉眼检查时不易发现,大者可大于正常眼球,并常引起眼睑膨出。可发生于单眼或双眼,也常与脉络膜裂未闭等畸形并存。

10. 先天性无眼球或小眼 先天性无眼球或小眼(anohthalmia or microphthalmia)是由于视杯没有发生或虽然发生但未能继续发育所致。这种畸形常伴有严重的颅脑异常。

11. 独眼 独眼(cyclopia)是胚胎早期左、右侧视沟在正中中线融合而形成的单眼,位于颜面正中。

12. 脉络膜裂关闭异常 可发生在眼球的不同部位而引起不同部位的组织缺损,如虹膜缺损(coloboma iridis or indoschisis)、脉络膜缺损(coloboma choriolodeae)、视网膜缺损(coloboma of retinae)、玻璃体缺损(coloboma of vitreous or coloboma of corporis vitrei)以及视神经缺损(coloboma of optic nerve)等。

13. 先天性无晶状体 先天性无晶状体(congenital aphakia)分两种,一种是因晶状体板没有发生所致,为原发性无晶状体;另一种是因晶状体形成后退化变性,致其结构消失,仅遗留其残迹,为继发性无晶状体。先天性无晶状体常伴有小眼球或角膜异常。

14. 先天性晶状体异位 先天性晶状体异位(congenital dislocation of lens)是由于睫状小带发育不全或松弛无力而造成的晶状体半脱位或全脱位。如果双侧脱位且伴有瞳孔移位、视网膜分离,则称 Marfan 综合征。

15. 玻璃体动脉永存(persistent of the hyaloid artery) 正常情况下,玻璃体动脉的远端部分全部退化消失。如果不退化消失,则可从视乳头至玻璃体内有一条自由飘动的血管。这种畸形多伴有小眼。

16. 先天性视网膜脱离 先天性视网膜脱离(congenital retinodialysis)是由于视杯内、外两层上皮生长速率不相等、发育不同步所致。有时,视杯两层上皮先粘合而后又分离。这种畸形常伴有眼以及头部的其他畸形。

17. 先天性视网膜不贴附 先天性视网膜不贴附(congenital detachment of retina)是因视杯凹陷不深所致,此时视网膜增厚,隆起至晶状体后面。视网膜内因胶质增生而呈白色膜块状。

18. 先天性视网膜皱襞 先天性视网膜皱襞(congenital retinal fold)是由于视杯内、外两层上皮发育不同步、内层上皮生长速度超过外层所致,此时眼球内面的视网膜上形成一些皱褶。

19. 泪腺瘘 泪腺瘘(lacrimal fistula)是由于在眼睑形成时,上睑外侧部的部分表面上皮细胞向深部增生成上皮细胞索并与泪腺相连接,当细胞索管化后就形成瘘管,泪液由此瘘管流出,开口处可能有少量睫毛。

20. 泪腺导管闭锁 泪腺导管闭锁(lacrimal duct atresia)是由于泪腺导管的全部或局部停滞在实心的上皮细胞索状态,泪液不能外流,逐渐蓄积形成局部囊肿所致。

21. 鼻泪管闭锁(nasolacrimal duct atresia) 因形成鼻泪管的上皮细胞索未能形成中空的管道所致,闭锁可发生于局部或全程,但多见于下段,并常开口在面部。

22. 圆锥角膜 圆锥角膜(keratoconus)表现为角膜中央部进行性变薄,向前呈圆锥状突出。为常染色体隐性遗传性畸形,多在青春期发病,女性多见,发展缓慢,多为双侧,严重影响视力,也可伴有先天性白内障、晶状体异位、无虹膜、视网膜色素变性等。

二、耳的发生

(一) 内耳的发生

胚胎第4周初,菱脑两侧的表面外胚层在菱脑的诱导下增厚,形成听板(otic pla-

code), 继之向下方充质内陷, 形成听窝(otic pit), 最后听窝闭合并与表面外胚层分离, 形成一个囊状的听泡(otic vesicle)(图 29-5)。听泡初为梨形, 以后向背腹方向延伸增大, 形成背侧的前庭囊和腹侧的耳蜗囊, 并在背端内侧长出一小囊管, 为内淋巴管(endolymphatic duct)。前庭囊形成三个半规管和椭圆囊的上皮; 耳蜗囊形成球囊和耳蜗管的上皮。这样, 听泡及其周围的间充质便演变为内耳膜迷路(图 29-6)。胚胎第 3 个月时, 膜迷路周围的间充质分化成一个软骨囊, 包绕膜迷路。约在胚胎第 5 个月时, 软骨囊骨化成骨迷路。于是膜迷路完全被套在骨迷路内, 两者间仅隔以狭窄的外淋巴间隙。

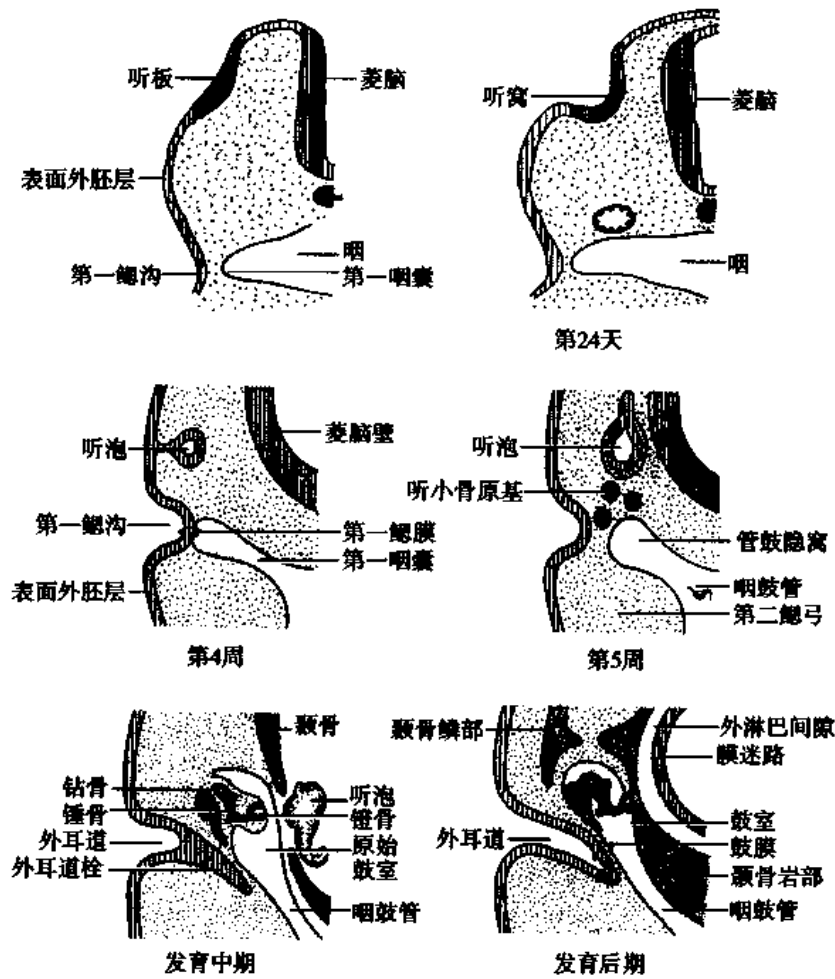


图 29-5 耳的发生

(二) 中耳的发生

胚胎第 9 周时, 第 1 咽囊向背外侧扩伸, 远侧盲端膨大成管鼓隐窝(tubotympanic recess), 近端细窄形成咽鼓管。管鼓隐窝上方的间充质密集形成 3 个听小骨原基。第 6 个月时, 3 个听小骨原基先后经软骨内成骨, 形成为 3 个听小骨。与此同时, 管鼓隐窝的末端扩大形成原始鼓室(primary tympanic cavity), 3 个听小骨周围的结缔组织被吸收而形成腔隙并向上部扩展而形成鼓室。3 个听小骨渐入鼓室内(图 29-5)。管鼓隐窝顶部的内胚层与第 1 鳃沟底部的外胚层相对, 分别形成鼓膜内、外上皮, 两者之间的间充质形成鼓膜内的结缔组织, 于是形成了具有三层结构的鼓膜, 位于鼓室和外耳道底之间(图 29-5)。

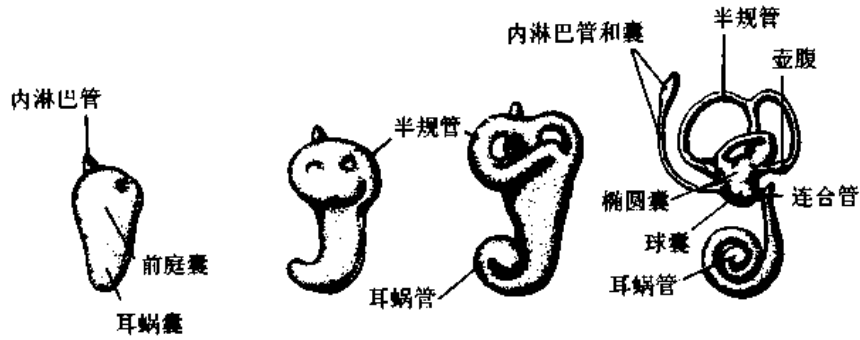


图 29-6 听泡的发育

(三) 外耳的发生

外耳道由第 1 鳃沟演变形成。胚胎第 2 个月末,第 1 鳃沟向内深陷,形成漏斗状管演变成外耳道外侧段。管道的底部外胚层细胞增生形成一上皮细胞板,称外耳道栓(external acoustic meatus plug)。胚胎第 7 个月时,外耳道栓内部细胞退化吸收,形成管腔,成为外耳道的内侧段(图 29-5)。胚胎第 6 周时,第 1 鳃沟周围的间充质增生,形成 6 个结节状隆起,称耳丘(auricular hillock)。后来这些耳丘围绕外耳道口,演变成耳廓(图 29-7)。

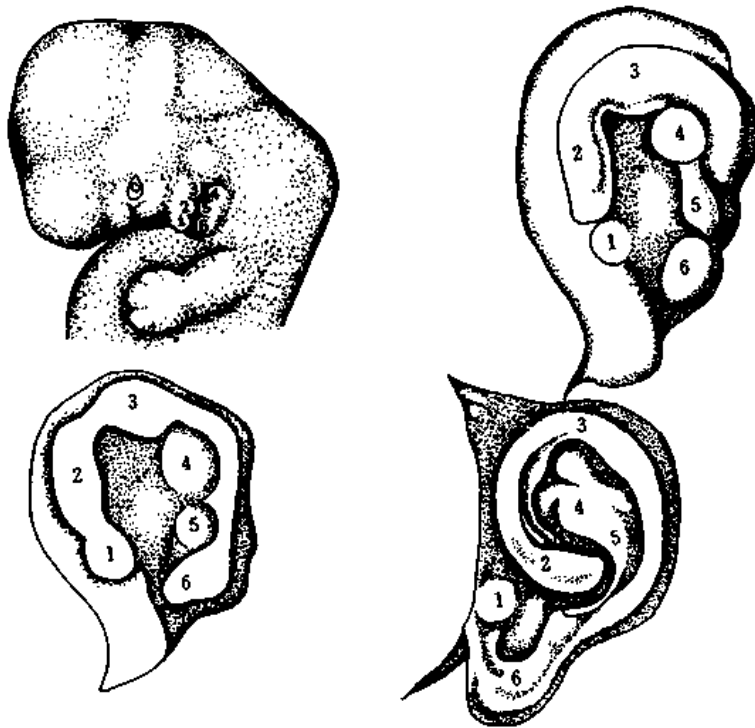


图 29-7 耳廓的发生
1~6 示耳丘 6 个结节状隆起的发生与演变

(四) 耳的先天畸形

1. 先天性耳前瘘管 先天性耳前瘘管(congenital preauricular fistula)为第 1 鳃沟融合不全形成的遗迹。常发生于耳屏前方,先为一皮肤性盲管,继续向下延伸和鼓室相通。可有分支,管壁衬以复层扁平上皮,腔内有脱落上皮及角化物,挤压时有白色乳酪状液体

流出,容易感染发炎。

2. 外耳道闭锁 外耳道闭锁(stenosis of external acoustic meatus)由于第1鳃沟和第1、2鳃弓发育异常所致,外耳道局部闭锁或全部闭锁,闭锁常发生在外耳道近表面部分,被骨或纤维结缔组织阻塞。可伴有因第1咽囊发育不全所致的鼓室、咽鼓管甚至乳突畸形。

3. 先天性耳聋 先天性耳聋(congenital deafness)有遗传性和非遗传性两类,遗传性耳聋属常染色体隐性遗传。其耳聋主要是由程度不同的内耳发育不全、耳蜗神经发育不良、听小骨发育缺陷与外耳道闭锁所致;非遗传性耳聋与药物中毒、感染、新生儿溶血性黄疸等因素有关。这些因素可损伤胎儿的内耳、螺旋神经节、蜗神经和听觉中枢。每类耳聋均可表现为导音性、感觉神经性或混合性耳聋。先天性耳聋者因听不到语言,不能进行语言学习与锻炼,故为聋哑症(deafmutism)。

4. 先天性小耳(congenital microtia) 常为第1、2鳃弓发育不良引起,耳廓部分缺如,如无耳垂、无耳屏等。

5. 大耳 大耳(macrotia)为耳廓的一部分过度发育,如耳垂过大、耳屏过大等。若耳轮后上方特别高,称为尖形耳或三角形耳。常伴发先天性耳聋。

6. 招风耳 招风耳(protruding ear)为耳舟和耳轮后上部过于向前下方倾斜,使耳廓突起所成的角度大于正常人。

7. 中耳畸形 中耳的鼓室壁、听小骨、鼓室、乳突和咽鼓管等均可单独发生异常,并可与内、外耳畸形并发共存。

8. 无耳 无耳(anotia)是指无耳廓,单侧或双侧均可发生。这是由于耳结节没有发生或是停滞在早期阶段。完全无耳廓者少见,多为具有一些发育不良的耳结节。常伴有外耳道或中耳畸形。

9. 鼓膜缺损 鼓膜缺损(defect of tympanic membrane)为鼓膜没有发生或是局部缺损。

10. 先天性耳前窦 先天性耳前窦(congenital preauricular sinus)可能是因第1鳃沟的背部闭合不全,或第1、2鳃弓发生的耳结节融合不良所致。为一种皮肤性的狭窄盲管或是点形小凹,常开口于耳屏前方或其附近。有些耳前窦的基底部有软骨遗迹。

11. 副耳廓(accessory auricle)或耳廓附件(auricular appendages) 由于耳结节的发生过多所致,常发生在耳屏前方或颈部。

(刘能保)

第三十章 内分泌腺的发生

内分泌腺包括下丘脑、脑垂体、甲状腺、甲状旁腺、肾上腺、性腺、消化道内分泌细胞,胰岛及松果体等。胰岛、性腺等的发生已在有关章节中叙述。本章仅限于下丘脑、脑垂体、松果体、甲状腺、甲状旁腺及肾上腺。

一、下丘脑

下丘脑来源于间脑的基板,最初仅有室管膜层。这层细胞不断进行细胞分裂并向外迁移构成许多纵区,最初形成的纵区即为将来的下丘脑。以后这个区域的一些神经元集中在一起形成下丘脑的脑核。乳头核最早形成(胚长 9mm),垂体则于胚长 12mm 时形成。此后视窝附近的成神经细胞集中在一起形成视上核(18mm)。34mm 时出现腹内侧核与视上垂体束。50mm 时出现室旁核,乳头内核,乳头外核与背内侧核。最晚发生的是结节核。下丘脑内的成神经细胞最初是双极的。

应用免疫组织学方法可以鉴定不同分泌功能的神经元。9 周时出现促性腺激素释放激素(GRH)细胞,其数不断增加,分布于下丘脑前部、基部内侧与乳头前部。GRH 阳性纤维在正中隆起的后唇形成垂体漏斗区,并发出侧支与外套丛毛细血管相接触。漏斗区的神经细胞呈 β 内啡肽阳性。14 周时,在视上核、室旁核与神经垂体内显示催产素与加压素。17 周时出现生长激素释放抑制激素细胞。

用荧光免疫方法还可显示出单胺类物质(多巴胺,去甲肾上腺素,5 羟色胺)。10 周半时,在视上区血管周围有单胺能神经纤维出现。12 周半时,此种纤维在正中隆起内颇丰富。13 周时,在视上核与室旁核内出现。

用甲醛诱发荧光可特异性地显示 5 羟色胺,15 周时,用此法显示的 5 羟色胺位于第三脑室内壁。

二、脑垂体

脑垂体由腺垂体与神经垂体两部分组成。腺垂体来自原始口腔,神经垂体来自间脑。

(一) 腺垂体的发生

4 周时,口咽膜上方与原始口腔顶交界处,外胚层上皮向顶端突出一囊状结构名拉特克囊(Rathke pouch)。拉特克囊逐渐向着间脑底部(即神经垂体起始部)伸展。在拉特克囊与原始口腔顶之间形成一个柄,此柄逐渐伸长变细。拉特克囊本身由长形变为圆球形。9 周时,拉特克囊的柄断裂,分为三段即咽段、蝶骨段和垂体段。以后这三段相继消失。拉特克囊的起点,由于原始口腔的发育,最后移到鼻中隔后缘的背面。拉特克囊的前壁细胞旺盛,逐渐增厚,分化成腺垂体的远侧部。囊腔后来完全封闭或遗留一窄缝隙。囊的后壁形成腺垂体的中间叶。拉特克囊的另一部分围绕垂体漏斗部,形成腺垂体结节部(图

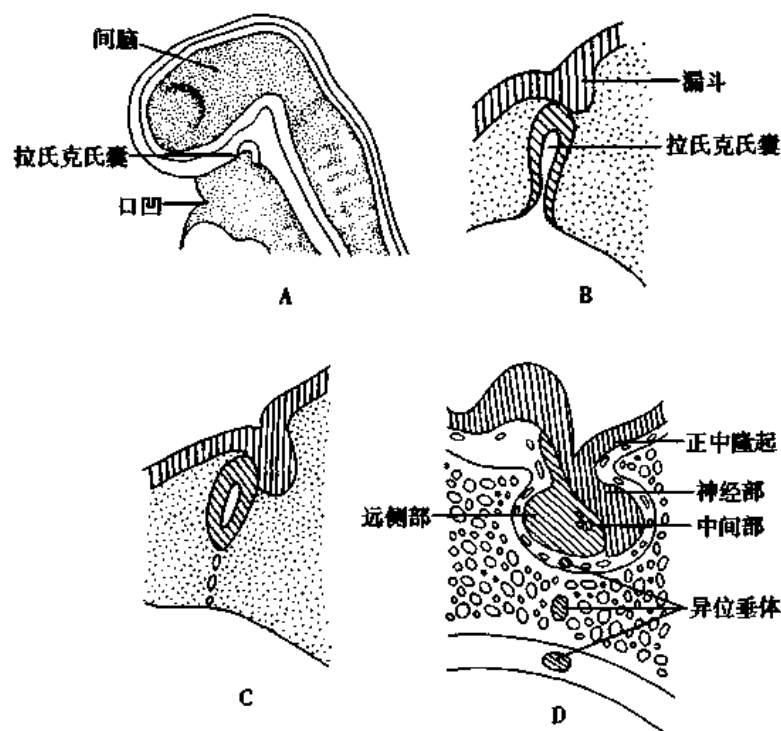


图 30-1 脑垂体的发生
A. 24 天时 B. 6 周时 C. 8 周时 D. 后期

腺垂体远侧部细胞分化很早,7~8 周时已开始分化。嗜碱性细胞分化最早,PAS 反应阳性,并被雷锁辛—复红染色。9~10 周时出现嗜酸性粒细胞并被偶氮胭脂所染色。嫌色细胞在胚胎时即存在。

用免疫组织化学方法进行研究发现在 7~8 周时,在拉特克囊的前壁与后壁内有一类细胞能与抗促肾上腺皮质激素(ACTH)抗体、抗促脂肪分解激素(β LPH)抗体,抗 α 与 β 内啡肽抗体起反应。同一时期,有些细胞与抗生长激素抗体发生反应。最初这种反应很弱,免疫反应阳性物质很少,12 周时已能区别出来。13~16 周时,另有一类细胞对抗促甲状腺素(TSH)抗体发生反应。15~16 周时出现与 FSH 抗体及 LH 抗体发生反应的细胞,但限于女胚,男胚则要到 20 周时才出现。约在 16~18 周时出现对催乳素(PRL)抗体发生反应的细胞。黑色素刺激素细胞,则出现于 14 周。各类细胞出现的时间与胚胎垂体的分泌能力相符合。取胚胎垂体作组织培养,电镜下,这些细胞内有相应的分泌颗粒,偶尔还看到颗粒排出的情况。

一般认为腺垂体是神经垂体诱发的,神经垂体则是由前脑自行发生的,然而鸡胚实验却表明,拉特克囊乃是脊索前的中胚层诱发的。原始口腔上皮发育成为拉特克囊有一定的时间限度,作移植试验表明,12~13 天鼠胚拉特克囊区域的原始口腔上皮能发生腺垂体组织,14 天以上则不能。

(二) 神经垂体的发生

在拉特克囊发生的同时,间脑底部(即第三脑室底)发生一向下凹陷的结构,呈漏斗

状,此即神经垂体的始基(图 30-1)。这一始基逐渐向下伸长,与拉特克囊后壁相接触的部分形成神经部,与下丘脑相连部分形成正中隆起与漏斗柄。来自下丘脑神经元(主要来自视上核)的轴突自第 10 周进入漏斗。神经分泌的活动需至胎儿后期方开始。

胚胎第 4 月时,脑垂体的各部分已基本上充分分化,位于尚处于软骨状态的蝶鞍内,远侧部的细胞排列成索状,中间部与远侧部之间有一较大的腔,为拉特克囊腔的残余,在大多数的哺乳类动物,该腔以后演变成一狭缝,而在人类远侧部与中间部紧贴,囊腔消失。这时的神经垂体已分化为三部分,但漏斗柄尚未达到其最后长度。

(三) 结缔组织与血管

脑垂体始基周围的间充质分化出结缔组织与毛细血管。结缔组织与血管进入拉特克囊的前壁较多,前壁由于血管丰富而发育旺盛,形成远侧部,后壁血管不丰富,故中间部较小。

(四) 脑垂体的先天性畸形

1. 咽垂体(pharyngeal hypophysis) 拉特克囊在发育过程中与原始口腔顶部之间形成细长的柄,于第 7~8 周时,柄部萎缩消失。如果不消失并有一定程度的分化,便形成咽垂体。其位置多在咽壁内,亦可出现在蝶骨的蝶鞍内或蝶骨的骨质内,如果伴有脑垂体本身发育差,则显示功能低下。

2. 脑垂体发育不良或缺如(hypophyseal dysplasia or absence) 由于前脑泡不闭合造成前脑缺损,往往伴有脑垂体发育不良或缺如,有时伴有面部或腭的畸形。甲状腺、肾上腺、睾丸发育均不良。此多与遗传有关,有家族史。

3. 颅咽管瘤(craniopharyngioma) 又称拉特克囊瘤,有脑垂体功能低下和(或)伴有下丘脑病变综合征,是一种易发生于儿童期的异质性蝶鞍内肿瘤。常一部分为实质性组织,另一部分为囊肿并伴有角化区域与坏死灶。常见胆固醇结晶与钙化。如有钙化可在 X 线上发现。

4. 漏斗瘤(infundibular tumor) 极少见,由第三脑室底部发育障碍所致,往往在儿童时期发病,成为类垂体细胞性肿瘤。

三、松 果 体

松果体的始基是间脑顶部的一个突起。起先,室管膜上皮增厚,形成松果体板,以后逐渐成为一个薄壁的憩室。七周时形成松果体囊,分前壁与后壁,前后壁围成一腔称为松果体室。8 周时松果体的前后壁增厚形成前叶及后叶,以后两叶合并并变薄。松果体室最后消失,形成松果体隐窝,与第三脑室相通(图 30-2)。

(一) 松果体细胞的发育

胚长 30~56mm 时,只有一种类型的细胞,即松果体细胞。这种细胞在胚胎三个月以前核较大,周围不规则。120 天后其结构与成年人的松果体细胞相似,细胞质内含有线粒体、内质网、高尔基体、中心粒、脂肪内含物与糖原颗粒。随着胚胎胎龄的增大,这些细胞器也增加,细胞之间出现中间连接与桥粒。在胚胎第 3 月初,交感神经的分支开始长入松果体,第 5 月进入腺实质,其轴突末端与松果体细胞发生接触。多数学者认为松果体内的间质细胞是神经胶质细胞,属于星形胶质细胞,核长椭圆形,染色质浓密,胞质嗜碱性强,

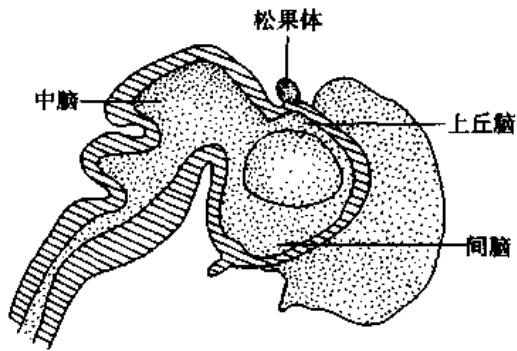


图 30-2 松果体的发生部位图

有丰富的游离核糖体和微丝,微管稀少。

(二) 神经的发育

60天时,来自交感神经的神经分支循纒连合进入松果体始基,最初在血管周围间隙分支,5个月时进入腺实质,轴突末端与松果体细胞接触。

82~85天,松果体内开始出现神经胶质细胞,至五个月时明显,在松果体的后极可观察到副交感神经节。此时在松果体内出现含黑色素小体的细胞。

(三) 血管的发育

毛细血管在松果体内形成网,毛细血管周围有间隙,胚胎越小,间隙相对越大。内皮细胞无孔,内皮细胞之间有连接复合体。松果体细胞与毛细血管之间有基膜,这种结构与“血脑屏障”相似,但松果体分泌的褪黑素能顺利通过。

(四) 松果体生后发育

生后2~3周内,新生儿松果体的实质呈镶嵌状,由明区与暗区重叠而成。明区是由大而明的细胞组成,周围是一群小而暗的细胞,核深染,细胞质很少(淋巴样细胞)。这种形态一直维持到6个月。9个月时,小而暗的细胞大为减少。松果体细胞长出细长的突起,具嗜银性。这时可见到一些纤维性星形胶质细胞。

出生后18个月,松果体的结构与成人相似。至于脑砂,约在17岁左右出现,但也有报道在3岁、6岁、8岁及10岁儿童的松果体内发现脑砂。

(五) 胚胎时期松果体的功能

体外培养的人胚胎松果体能分泌褪黑素和8-精氨酸升压催产素等物质,说明在胚胎期的松果体已有功能活动。

(六) 松果体的先天性畸形

1. 松果体旁器囊肿(cyst of parapineal organ) 在人类胚胎的松果体原基前方曾出现另一个同源突起,即松果体旁突,它在胚胎早期即萎缩消失。如果出生后仍继续存在,则在松果体前方形成一个小的囊肿。

2. 松果体畸胎瘤(teratoma of pineal body) 多见于少年男性患者,伴有性早熟。由于瘤内含有异位滋养层细胞,故能产生具有黄体生成素活性的绒毛膜促性腺素,使睾丸间质细胞分泌睾酮、生精小管发育。由于卵巢的卵泡发育需要FSH和LH的双重作用,故此畸形一般不引起女孩性早熟。

3. 精原细胞性松果体瘤(seminomatous pinealoma) 又名生殖细胞瘤(germinoma),来源于早期胚胎的原始生殖细胞。在正常发育下,原始生殖细胞从卵黄囊壁迁移到胚体内,最后定位于生殖腺嵴内。如果有的原始生殖细胞迁至松果体并在此居留下来,便可转变为生殖细胞瘤。

4. 松果体胚细胞瘤(pineoblastoma) 多见于青少年。由于松果体细胞大量增殖,功能亢进,褪黑素浓度升高,致使性发育延缓。部分肿瘤细胞可以逆分化,形成视网膜胚细

胞瘤、光感型松果体细胞瘤等。

四、甲状腺

(一) 甲状腺的发生

甲状腺起源于内胚层,是胚胎内分泌腺中出现最早的腺体。胚胎第4周初在原始咽底正中处,相当于第1咽囊平面的奇结节尾侧,内胚层细胞增生,为甲状腺原基(thyroid primordium)。它向尾侧生长,在第1、2咽囊平面处分为二个芽突。约在第4周末,芽突继续向颈下方生长,其根部仅借细长的甲状舌管(thyroglossal duct)与原始咽底壁相连。这一细管在第6周开始萎缩退化,在舌根部留有一痕迹,称为盲孔。随着原基的进一步分化发育,左、右芽突的末端细胞增生,形成左、右两个细胞团,以后演变成为甲状腺的两个侧叶,其中间部成为峡部。到第7周时,甲状腺抵达其最后位置(图30-3)。

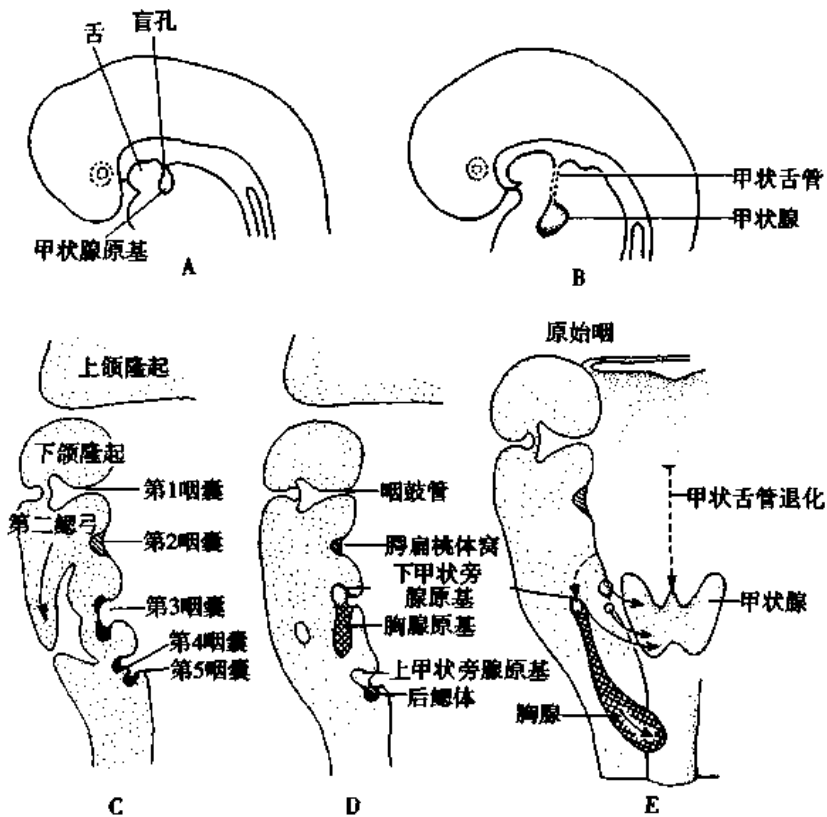


图30-3 甲状腺和甲状旁腺的发生
A、B. 矢状断面;C、D、E. 冠状断面

甲状腺原基的左右两个芽突由盘曲的细胞索构成。胚胎第10周后,细胞索相继断裂,形成若干细胞团。之后,细胞之间出现间隙,间隙逐渐融合成一个大的空腔,于是细胞团变成了小滤泡。胚胎第12周后滤泡中开始出现胶体物质。第13周~14周时,滤泡腔明显增大,腔内充满嗜酸性的胶样物质,滤泡上皮呈立方形,滤泡周围的结缔组织中有丰富的血管。细胞聚碘能力在滤泡形成前即已开始,碘化过程则出现在滤泡细胞分化之后。胎儿甲状腺已有合成和分泌甲状腺素的能力,对胎儿发育起着重要作用,主要是促进胎儿

骨骼和中枢神经系统的发育。

(二) 甲状腺的先天性畸形

1. 家族性甲状腺肿性功能低下症(familial goitrous hypothyroidism) 由基因缺陷引起。患儿激素合成障碍,甲状腺素分泌少,故甲状腺功能低下。甲状腺素缺乏可反馈性地引起甲状腺滤泡增生,甲状腺肿大。

2. 甲状腺发育不全或缺如(thyroid gland hypoplasia or absence) 多数情况下可存在残余的甲状腺组织,并有少量已分化的滤泡,或仍处于胚胎发育阶段的上皮细胞索。此畸形亦认为是遗传因素引起的,出生后即为克汀病。主要表现为身体矮小、智能低下。

3. 甲状舌管囊肿(thyroglossal cyst) 早期甲状腺原基从咽底向尾侧生长,借细长的甲状舌管与原始咽底壁相连。在正常情况下,胚胎第6周此管萎缩退化。如果由于某种原因此管退化不全,则可在颈部正中甲状腺下降途径的任何部位出现甲状舌管囊肿。出生前后还可能发生囊肿穿孔,开口于皮肤或舌盲孔处,成为甲状舌管瘘(thyroglossal fistula)。

4. 异位甲状腺和异位甲状腺组织(aberrant thyroid and thyroid tissue) 在甲状腺向尾侧下降过程中滞留,则形成异位甲状腺,常见于舌盲孔处的粘膜下、舌肌内、舌骨附近和胸部。如果只有部分甲状腺组织在迁移过程中停止于异常部位,就会形成异位甲状腺组织,可出现在喉、气管、心包等处。

5. 甲状腺形态异常(thyroid paramorphia) 异常时可有多种表现,如腺体一侧叶很小或缺如、无峡部、锥体叶很大或很长或连接于侧叶上。

五、甲状旁腺

(一) 甲状旁腺的发生

上下两对甲状旁腺原基出现于胚胎第5周。第3对咽囊的背侧壁细胞增生,形成细胞团,最初与胸腺原基相接,于第7周脱离咽壁随其腹侧胸腺下移而下降至甲状腺下端背面,为下甲状旁腺。与此同时,第4咽囊背壁的细胞增生,并随甲状腺下移,附着在甲状腺的上端背面,为上甲状旁腺,其移动距离较下甲状旁腺短。原来这两对原基起始部位的上、下关系,经迁移后发生了颠倒,其发育分化过程基本相同(图30-3)。胚胎前3个月,甲状旁腺发育缓慢,3个月以后则迅速发育。

甲状旁腺原基细胞在7周时迅速增殖,形成实心的结节状结构,细胞排列成索,其间有大而不规则的血窦和少量结缔组织。此期的甲状旁腺细胞较大,胞质弱嗜酸性,称为原始细胞。至妊娠中期才分化为各型细胞。在胚胎3~4月期间,腺体明显增大,出现大而核染色深的细胞,即分泌甲状旁腺激素的主细胞。电镜观察显示,妊娠5~6月的胎儿,其甲状旁腺实质仅由主细胞构成,其胞质内有丰富的粗面内质网、线粒体,高尔基复合体发达。处于分泌期的主细胞还含有分泌颗粒,而处于休止期的主细胞,各种细胞器少,胞质着色浅。未见在成年人所见到的嗜酸性粒细胞。

胎儿期的甲状旁腺已出现功能活动,它与滤泡旁细胞分泌的降钙素相互协调,调节胎儿的骨发育平衡。雌激素可抑制骨组织对甲状旁腺素的反应。肾上腺分泌的皮质醇可促进甲状旁腺素的分泌,对胎儿体内钙的代谢起调节作用。

(二) 甲状旁腺的先天性畸形

1. 甲状旁腺异位(ectopic parathyroid) 一般情况下,上甲状旁腺的位置较为恒定,而下甲状旁腺的位置变化甚大,它可定位在下降路途中的任何部位,约有10%异位。下甲状旁腺可附着在胸腺组织表面,甚至包裹在胸腺内,也可埋于甲状腺内,还有的位于胸骨后,或气管食管沟内,或食管后面。

2. 甲状旁腺数目的变异 在甲状旁腺迁移过程中,往往有小块组织游离出来,形成多达8~12个或更多的额外甲状旁腺。

3. 甲状旁腺功能低下 有人报道,甲状旁腺功能亢进的妊娠妇女,其胎儿受母体高血钙的影响,甲状旁腺的发育和成熟受到抑制,形成甲状旁腺功能低下。

4. 特发性家族性甲状旁腺功能低下症(familial goitrous hypothyroidism) 是一种X性联隐性遗传或常染色体隐性遗传性缺陷,50%有家族史,多幼年发病。常在白色念珠菌感染后显现甲状旁腺功能低下,故又名多发性内分泌腺自家免疫白色念珠菌病综合征。血清中往往有抗甲状旁腺抗体。

5. Di George 综合征(Di George syndrome) 由于第3、4对咽囊发育不良,致使甲状旁腺和胸腺未能很好地发育分化,其主要表现是甲状旁腺功能低下引起的低血钙和胸腺功能低下引起的免疫功能差。常伴有其他畸形,如眼间距宽、耳位低、小颌等,有的还伴有法鲁氏三联症等心血管畸形。

6. 假性甲状旁腺功能低下症(pseudohypoparathyroidism) 是一种常染色体或X性联遗传缺陷,由于靶组织(如骨和肾)对甲状旁腺素不敏感,致使甲状旁腺代偿性增生。此症往往伴有躯体发育畸形,如侏儒,指骨和掌骨粗短、软组织钙化等。

六、肾 上 腺

肾上腺由皮质与髓质组成。皮质来源于中胚层而髓质则来源于外胚层。

(一) 肾上腺皮质

肾上腺皮质发生较早,胚胎4周时,在生殖嵴和肠背系膜之间的腹膜上皮增厚,并向下方伸展形成索状结构。上皮索之间有丰富的血管。5周时,皮质的细胞是由较大的嗜酸性粒细胞组成,称为原发性皮质。这些嗜酸性粒细胞的核大而清楚。电镜观察发现滑面内质网发达,线粒体多,并有核蛋白体,组织化学显示含有与甾体激素合成有关的酶。7周时,腹膜上皮又产生新的体积较小的嗜碱性粒细胞,这些细胞沿原发性皮质增生扩展,形成继发性皮质。用特殊染色可在这些继发性皮质细胞内发现大量脂肪内含物。组织化学显示含有与甾体类激素合成有关的酶,但其量不及原发性皮质内多,出现时间亦较晚(32~33周)。电镜观察,继发性皮质细胞内滑面内质网发达,有许多游离核糖体及少量线粒体。

在新生儿的肾上腺皮质内,原发性皮质与继发性皮质之间有很薄的中间区域。出生后不久,原发性皮质退化,皮质细胞的细胞核固缩,细胞质有脂肪变性。生后一周内,此种变化最为明显,变性细胞最后为巨噬细胞所吞噬。一周后,退化过程减慢,继发性皮质扩展,开始出现分带。一般说来,束状带于2周时即开始形成,球状带则于第2月开始出现,网状带出现较迟。3个月时可以看到典型皮质分带。

原发性皮质仅存在于胚胎时期,它分泌的激素可促使肺泡表面活性物质的形成和肝及心肌储存糖原并抑制胸腺的发育。

胚胎时期的肾上腺皮质球状带不发达,腺细胞也较小。成人的球状带分泌醛固酮以调节电解质的平衡,在胚胎时期这一功能由胎盘来完成,所以肾上腺发育不良的胚胎,在出生以前,电解质平衡是正常的。胚胎时,原发性皮质与胎盘协作,通过二者所含酶的作用,产生雄激素与雌激素,雌激素主要是雌三醇,由母尿中排出。

在胚胎时期,肾上腺体积较大,第二个月初为肾脏的两倍,第三个月时和肾脏等大,第六个月时与成年人者一样大。在出生后的头几个星期内,肾上腺体积缩小较显著。到性成熟时,又增长到刚出生时的大小。在胚胎时期肾上腺特别大的原因,是因原发性皮质特别发达所致。这或许是由于胚胎脑垂体所分泌的 ACTH 所引起。胎盘分泌的促性腺激素对于 ACTH 的合成与释放具调节作用,或者抑制胚胎肾上腺皮质激素的合成,或者加速皮质酮的分解。没有垂体的无脑儿,其肾上腺也萎缩。

(二) 肾上腺髓质

肾上腺髓质的发生较皮质稍晚,胚胎 6 周时,从邻近的交感神经节取道腹腔神经丛迁移出来的神经嵴细胞逐渐移向皮质内侧,不久迁入皮质的中央而形成肾上腺髓质。最初这些细胞混杂在皮质细胞之间,后来在肾上腺中央部分形成细胞群。(图 30-4)与肾上腺皮质相接触的那些神经嵴细胞最早分化为嗜铬细胞,其变化为细胞核的体积增大,细胞质的量增加。

胚胎时期,肾上腺髓质仅分泌去甲肾上腺素,至妊娠末期,去甲肾上腺素甲基化而成为肾上腺素。

肾上腺中央静脉于胚胎 8 周时出现,不久发出 3~4 个主支。

(三) 肾上腺血液循环的建立

肾上腺的血液循环在胚胎早期已经建立。肾上腺静脉通往节间静脉,最后通至后主静脉与下主静脉,这些静脉以后逐渐退化。60 天时,每个肾上腺有三支主要静脉汇集成一支离开腺体。肾上腺动脉来自降主动脉。腺体内血窦于二个月时通入大循环。

(四) 副神经节

所谓副神经节包括一些广泛分布的嗜铬细胞群,这些细胞在很多方面与肾上腺髓质相似,与交感神经节有联系,多位于腹膜后方。

(五) 肾上腺的先天性畸形

1. 肾上腺发育不全(suprarenal gland hypoplasia)多见于无脑儿,由于下丘脑未发育或垂体缺如,无 ACTH 分泌,造成原发性皮质退化。

2. 肾上腺性征综合征(adrenogenital syndrome)由于先天性肾上腺皮质增生所引起,其核染色体组型为 46,XX,卵巢发育良好,但肾上腺产生过多的雄激素,从而引起程度不同的男性化变化,其外生殖器男性化,如阴蒂肥大、左右大阴唇部分合并,是儿童半阴阳中常见的类型,约占外生殖器性别不清的一半。

3. 肾上腺皮质增生 hyperplasia of the suprarenal cortex, CAH)是一组先天性常染色体隐性遗传病,包括各种类固醇激素合成酶缺陷,最常见的是 21-羟化酶缺如,约占 90% 以上。较少的是 17-羟化酶和 11-羟化酶缺如。因此不仅涉及肾上腺皮质激素,还影响了性

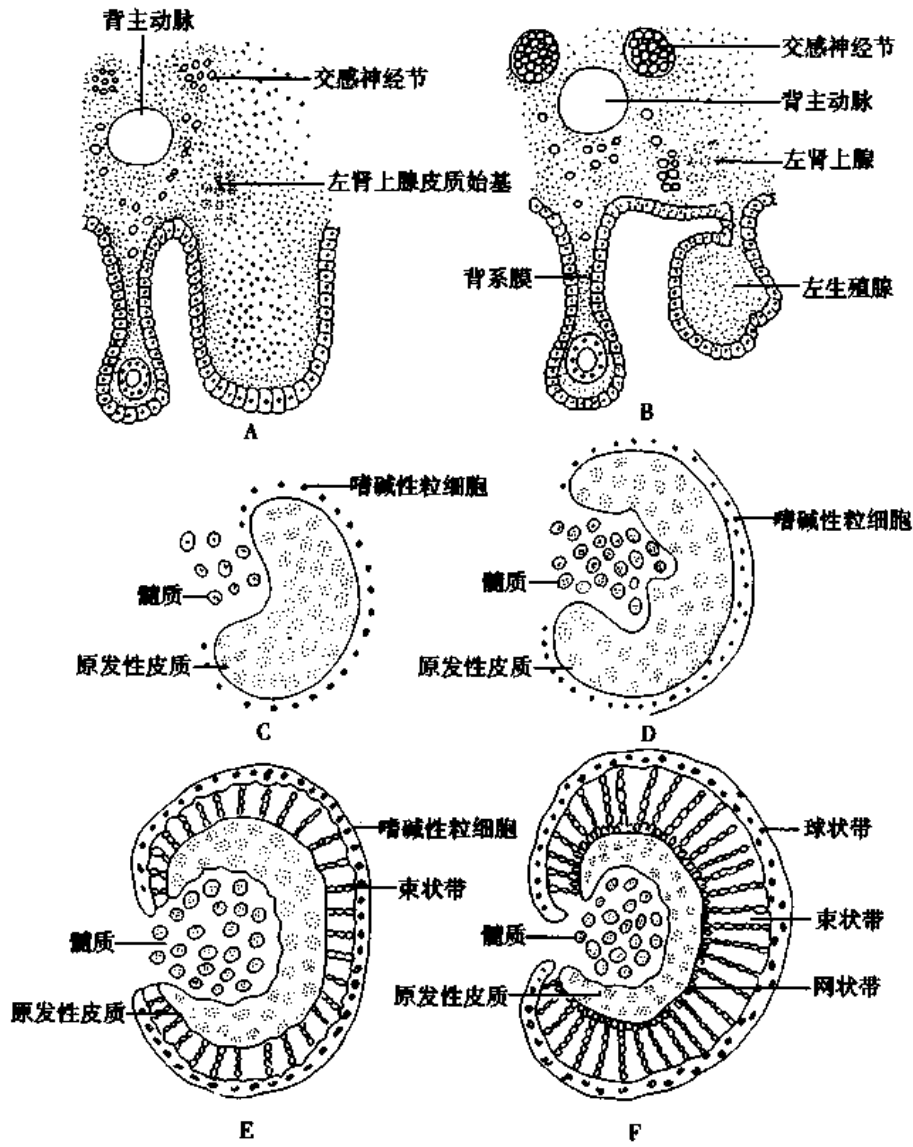


图 30-4 肾上腺的发生
 A. 第 5 周时 B. 第 6 周时 C. 第 2 个月时 D. 妊娠中期时
 E. 妊娠末期时 F. 婴儿 1 岁时

激素的合成,往往皮质醇、醛固酮、睾酮和雌激素等生成不足,使男女均表现为假两性畸形。

4. 副肾上腺(accessory suprarenal gland)多位于主腺附近。大部是仅有皮质而无髓质,称为副皮质团块,也有的只发生副髓质团块。有时可出现在女性阔韧带,男性可随睾丸降至阴囊内。

5. 肾上腺并合(suprarenal coalescence)胚胎时期左右肾融合而使肾上腺并合。

6. 肾上腺异位(ectopic suprarenal gland)可出现在肾被膜下方或其他部位。

(冯京生)

第三十一章 免疫系统的发生

人免疫系统的个体发生过程大致如下:胚胎第3周卵黄囊血岛发生造血干细胞,第6周造血干细胞由卵黄囊血岛迁入肝内,第7周血液内出现淋巴祖细胞,第8周淋巴祖细胞进入胸腺,第9周肝内B细胞开始分化,第10周脾内B细胞表面出现IgM,第11周部分胸腺细胞能形成羊红细胞花结,第12周淋巴结出现淋巴细胞,阑尾内的淋巴细胞尤为明显,第15周50%的胸腺细胞能形成羊红细胞花结,第29周胎儿若受到异抗原刺激能出现免疫应答,形成浆细胞。淋巴细胞分化发育及免疫活性细胞生成过程大致如图31-1所示。免疫系统的分化发育还受遗传机制及神经内分泌的调控。免疫系统的功能是在机体不断受到抗原的刺激下,逐步发育完善的。

组成免疫系统的淋巴器官,根据其结构、功能的不同分为中枢淋巴器官(central lymphoid organ)和周围淋巴器官(peripheral lymphoid organ),前者又称初级淋巴器官(primary lymphoid organ),后者又称次级淋巴器官(secondary lymphoid organ)。哺乳动物的中枢淋巴器官包括胸腺和骨髓(鸟类为腔上囊,bursa of Fabricius),周围淋巴器官包括淋巴结、脾、扁桃腺等。散布于全身各处的淋巴组织虽然不是独立的器官,但在结构与功能上均应属于周围淋巴器官范畴。中枢淋巴器官与周围淋巴器官之间的主要区别为:①中枢淋巴器官(仅指胸腺)的微细支架为来自胚胎内胚层的上皮性网状细胞,周围淋巴器官的微细支架由来自间充质的网状细胞及其产生的网状纤维构成。②中枢淋巴器官发生较早,周围淋巴器官发生稍晚。③淋巴干细胞在中枢淋巴器官内增殖、发育与分化,产生具有特异性的T细胞或B细胞类群,但这些细胞仍处于静息状态,称为处女型或幼稚型T细胞或B细胞。中枢淋巴器官能连续不断地向周围淋巴器官及淋巴组织输送处女型淋巴细胞。在周围淋巴器官中,处女型淋巴细胞受到相应抗原的激活而转化,引起免疫应答,淋巴细胞在此进一步分裂(单株增殖)与分化,产生大量免疫效应细胞和抗体,以消灭抗原,同时产生大量记忆细胞,增强机体的抵抗力。④中枢淋巴器官不受抗原刺激的直接影响;周围淋巴器官是进行免疫应答的主要场所,在无抗原刺激时体积相对较小,受抗原刺激后迅速增大,结构也发生变化,抗原被清除后又渐渐恢复原状。

一、免疫细胞的发生

脾克隆形成实验证明,造血干细胞具有向多系血细胞分化的能力。对淋巴细胞的发生及免疫功能的认识主要来自细胞培养的实验研究,特别是应用小鼠遗传模型的研究。但关于淋巴细胞的分化过程、寿命、免疫功能及更新等诸多问题仍然存在许多不详之处,从分子水平研究这些问题是当前研究的主要方向。基因表达调控的研究对认识淋巴细胞发育过程中的调控机制起着非常重要的作用。

T细胞和B细胞是由同一种前体细胞在不同的环境下逐步发育分化形成的。淋巴细

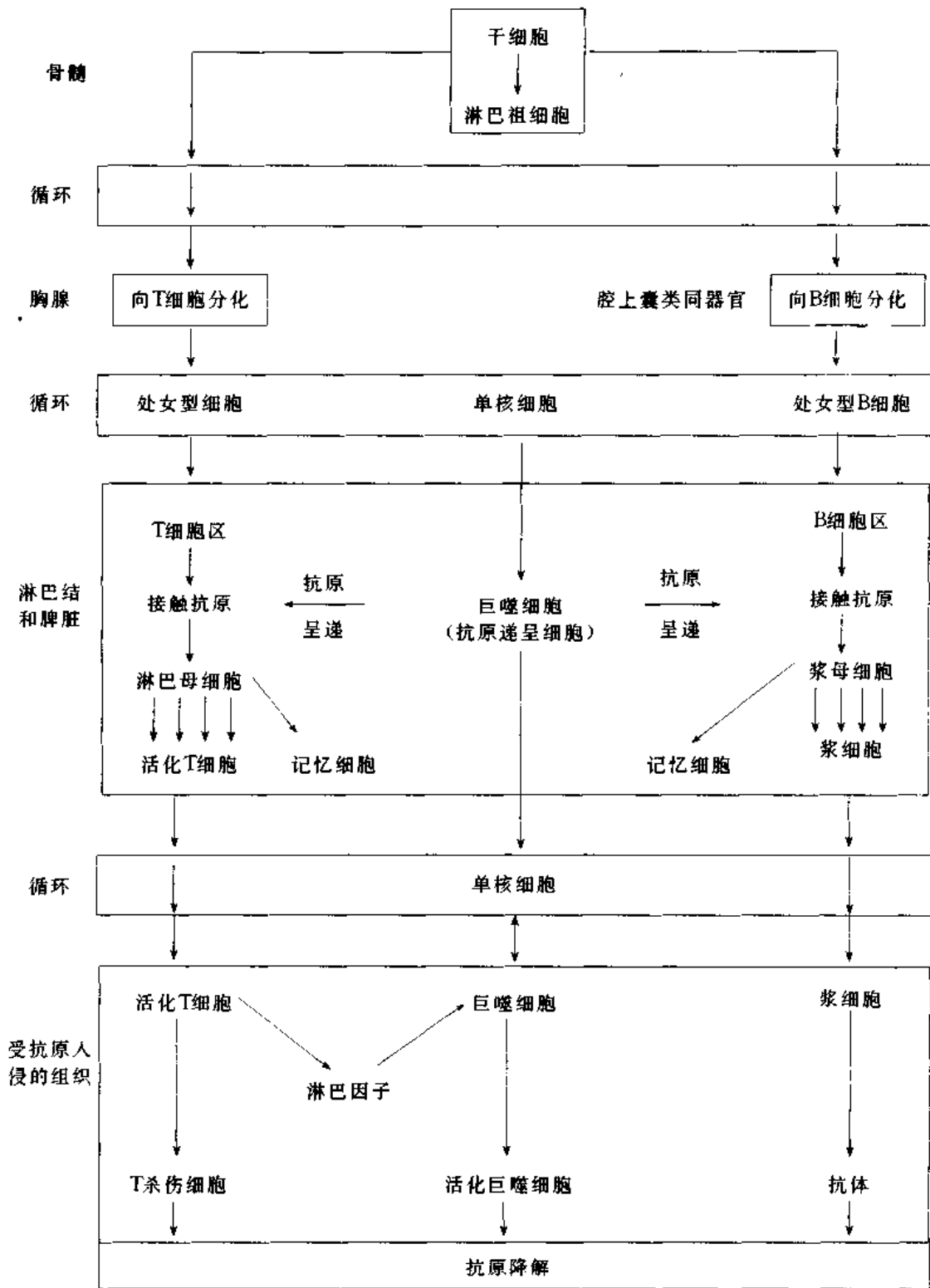


图 31-1 淋巴细胞分化发育及免疫活性细胞生成过程

细胞的发育始于胚胎期,在胚胎肝中可观察到淋巴细胞及分化形成的 B 细胞。骨髓是成年哺乳动物 B 细胞发育的主要场所,胸腺则是 T 细胞发育的主要器官。不同的微环境对淋

巴细胞发育的方向和过程起关键作用,而更重要的是细胞自身的调控机制,因为它决定了细胞如何解释外来的信息,并把信息转化成不可逆转的细胞分化。

尽管 T 细胞和 B 细胞在发育过程中有着许多相似之处,但不同的分化方向使它们成为具有截然不同免疫功能的细胞。免疫球蛋白基因位点上的基因重组,使每一个 B 细胞都能表达独特的免疫球蛋白受体,而 T 细胞受体基因位点的基因重组则使每一个 T 细胞表达独特的 T 细胞受体。淋巴细胞特有的 RAG 1 和 RAG 2 重组蛋白与 B 细胞或 T 细胞特有的调控蛋白之间的协调,对 B 细胞或 T 细胞的分化起着重要作用。新近的研究发现,淋巴细胞的分化可能直接受到 E 蛋白的调控,特别是由 E2A 和 HEB 基因产生的 E 蛋白在 B 细胞和 T 细胞分化中起着极其重要的作用。

(一) T 细胞的分化发育

T 细胞和 B 细胞一样,都是由多能造血干细胞(multipotential hemopoietic stem cell, MHSC)发育分化而来。MHSC 首先分化为髓样祖细胞和淋巴样祖细胞,于第 7 周胚龄时,骨髓内的淋巴样前体细胞定向发育成原 T(pro-T)细胞,在进入胸腺之前或进入胸腺被膜下而未到达胸腺皮质之前,称前 T(pre-T)细胞。前 T 细胞向胸腺实质内迁移的机制尚不清楚,可能是通过细胞表面某些分子与胸腺皮质与髓质交界处的毛细血管后微静脉内皮细胞受体的结合而进入胸腺的。前 T 细胞进入胸腺皮质后即称为胸腺细胞(thymocyte)。胸腺细胞从皮质外层到皮质深层,进而经过皮质与髓质交界处进入髓质,在胸腺微环境的作用下逐渐分化成熟,它们的分化程序受到严格的调控。根据对人胸腺不同部位胸腺细胞的表型分析,胸腺细胞的分化可分为 4 个阶段(图 31-2)。

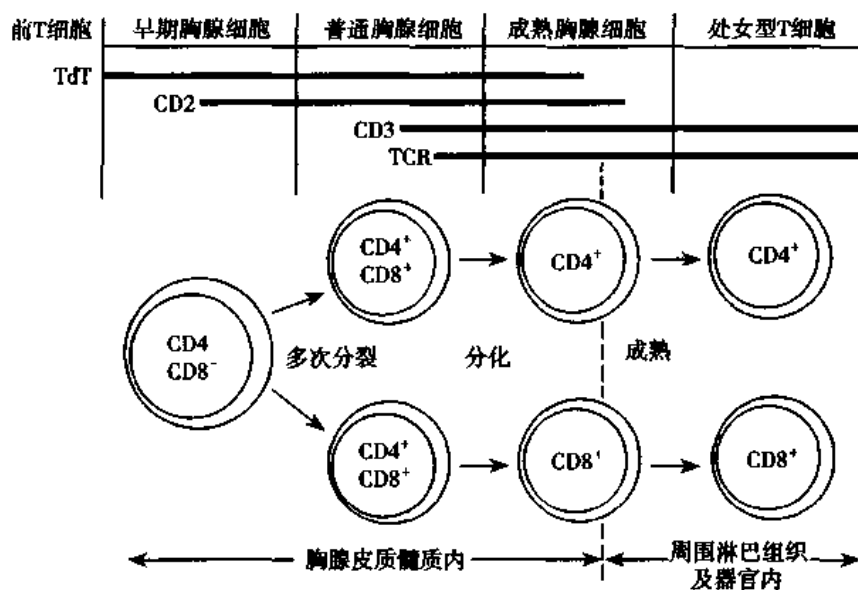


图 31-2 胸腺内 T 细胞发育分化过程

前 T 细胞:主要位于胸腺被膜下,细胞体积较大,胞质内细胞器较少,表面尚未出现 T 细胞标志,但表达末端脱氧核苷转移酶(TdT),部分细胞表达 CD7。

早期胸腺细胞:主要分布在被膜下、小叶间隔附近及胸腺皮质浅层。早期胸腺细胞体积大,核圆形,电子密度较低,染色质呈细沙状,核仁不明显;胞质少,呈带状,细胞器少,仅

见少量游离核糖体和球形线粒体(图 31-3)。在胎龄 10~14 周时,这种细胞是构成胸腺的主要细胞成分。15~20 周时,此种细胞数量相对减少,30 周至足月则更少。早期胸腺细胞表达 CD2, CD5, 和胞质 CD3, 但缺乏 CD4 和 CD8, 因此又称双阴性 T 细胞。

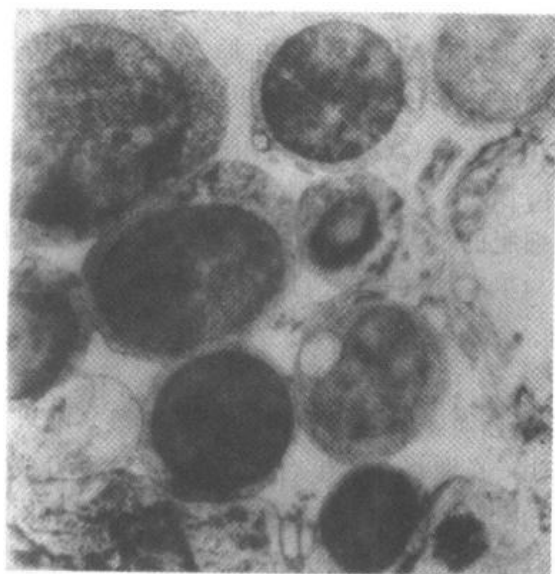


图 31-3 早期胸腺细胞(15 周人胎胸腺)×3600
(张家口医学院薄爱华供图)

腺髓质。成熟胸腺细胞体积相对较小,光镜与电镜下均难与普通胸腺细胞区分。此类细胞的免疫学特点是表达 CD4⁺ 或 CD8⁺, 为单阳性细胞群体,同时高表达 TcR。

成熟的胸腺细胞大部分通过皮质与髓质交界处的高内皮毛细血管后微静脉进入血液,少数通过淋巴管入血。成熟胸腺细胞迁出胸腺后,即成为处女型 T 细胞(virgin T lymphocyte),它们依靠细胞表面的归巢受体迁移到外周淋巴器官的胸腺依赖区定居。遍布全身各处的 T 细胞共同构成 T 细胞库(T cell repertoire)。

T 细胞发育成熟后,获得识别自我与非我的能力,其关键步骤是双阴性胸腺细胞向双阳性胸腺细胞分化阶段所发生的胸腺选择。胸腺选择包括阳性选择和阴性选择。

在阳性选择(positive selection)中,CD4⁺CD8⁺ 双阳性胸腺细胞在 TcR $\alpha\beta$ 的介导下,与胸腺上皮细胞表面 MHC - I 或 MHC - II 类分子发生有效结合,在此过程中,MHC - I 类分子选择双阳性胸腺细胞的 CD8 共受体,使 CD4 共受体减少;MHC - II 类分子则选择双阳性胸腺细胞的 CD4 共受体,使 CD8 共受体减少。这样的选择结果使 CD4⁻CD8⁺T

普通型胸腺细胞:由早期胸腺细胞经数次分裂后移向皮质深层发育而成。普通型胸腺细胞胞体中等大小,胞核呈圆形或椭圆形,核染色质呈斑块状,功能活跃者核仁较多见,趋向退化者核浓染(图 31-4)。在胎龄 20 周后,这种细胞是胸腺皮质的主要成分。细胞表达 CD3、CD1 和 T 细胞抗原受体(TcR),随即出现 CD4 和 CD8。CD1 是此期细胞的特征性标志,在后期逐渐消失。CD4⁺、CD8⁺ 双阳性胸腺细胞约占此类细胞总数的 80%~85%。现在认为,只有少部分普通胸腺细胞继续分化为成熟胸腺细胞,离开胸腺,绝大部分普通胸腺细胞在阳性和阴性选择中发生凋亡(apoptosis)而被清除。

成熟胸腺细胞:主要位于皮质深层或胸



图 31-4 普通胸腺细胞(19 周人胎胸腺)×3600
(张家口医学院薄爱华供图)

细胞具有识别自身 MHC - I 类分子/外来抗原复合物的能力,而 $CD4^+ CD8^-$ T 细胞则具有识别自身 MHC - II 类分子/外来抗原复合物的能力,这就是 T 细胞获得 MHC 限制性的基础。

在阴性选择(negative selection)中,位于胸腺皮质与髓质交界处的树突状细胞(dendritic cell, DC)和巨噬细胞表达高水平的 MHC - I 类和 MHC - II 类抗原,它们与自身抗原结合成复合物,对已经历过阳性选择的胸腺细胞进行阴性选择。能识别 MHC-自身抗原复合物的胸腺细胞即被激发而发生凋亡,不能识别该复合物的胸腺细胞则继续发育。

胸腺细胞在经历上述与 MHC 相关的选择过程中,凡能与机体自身抗原相结合或与自身 MHC 分子不相容的胸腺细胞(约占胸腺细胞的 95%)被灭活或淘汰,其余的少量胸腺细胞成熟为可与异物抗原发生反应的 $CD4^+ CD8^-$ 或 $CD4^- CD8^+$ 的单阳性 T 细胞,迁移离开胸腺,建立起符合机体需要的 T 细胞库。

(二) B 细胞的分化发育

早期对鸟类的研究发现,B 细胞的成熟过程必须经历腔上囊内的发育阶段。哺乳动物的 B 细胞是在胎肝(胚胎早期)和骨髓(胚胎中、晚期直至出生后以至终生)中发育成熟的。人胚胎第 7 周至第 18 周,造血干细胞在肝内发育,成熟为 B 细胞。在这期间,肝内的干细胞还不断地输入骨髓,在骨髓内分化为各类造血细胞(红细胞系、粒细胞系、血小板系等)。18 周后,B 细胞主要在骨髓内发育分化,直至终生。

B 细胞的发育过程可分为两个阶段。第一阶段在中枢淋巴器官(骨髓)中进行,为抗原非依赖期,由淋巴祖细胞先后发育成原 B(pro-B)细胞和前 B(pre-B)细胞;前 B 细胞与骨髓造血组织中的基质细胞(stroma cell)相互作用,在多种 B 细胞分化因子的调节下,经幼 B 细胞(imature B cell)逐步分化为对抗原具有应答能力的成熟 B 细胞(mature B cell)。第二阶段为抗原依赖期,成熟 B 细胞离开中枢淋巴器官,迁居至周围淋巴器官,在此与抗原接触后活化并大量增殖,大多数细胞分化为能合成和分泌抗体(免疫球蛋白)的浆细胞(plasma cell),少部分细胞停止分化而成为记忆性 B 细胞(memory B cell)。

B 细胞分化中,骨髓内的基质细胞,包括巨噬细胞、血管内皮细胞、成纤维细胞、脂肪细胞等起着至关重要的作用。基质细胞可合成和分泌多种细胞因子及纤维粘连蛋白、胶原蛋白和层粘连蛋白等细胞外基质。从造血干细胞至原 B 细胞的分化阶段,细胞发育需与基质细胞直接接触,在 B 细胞后期阶段,可能只依赖基质细胞分泌产生的细胞因子的作用,其中最重要的是 IL7,其他还有 GM-CSF、M-CSF、G-CSF、SCF、IL4、TL6、TGF- β 、IGF-1 等。

(三) NK 细胞的分化发育

NK 细胞由骨髓造血干细胞分化而来,其分化过程尚不十分清楚,大体上经历了原始细胞、前体细胞和成熟细胞三个阶段。原始细胞和前体细胞主要位于胎儿骨髓,细胞质内含颗粒很少,NK 活性很弱;新生儿外周血 NK 细胞呈 $CD56^+$ 、 $CD3^+$,胞浆内已有较多颗粒,NK 活性较强;成人外周血中的 NK 细胞呈 $CD56^+$ 、 $CD3^-$ 、 $CD11b^+$,胞质内含颗粒最多,NK 活性也最强。

(四) 抗原呈递细胞的分化发育

1. 树突状细胞(dendritic cell, DC) 髓样 DC 和淋巴样 DC 都起源于骨髓多能干细

细胞,但受不同因素的影响,而有不同的分化途径。DC 前体细胞先通过血流进入非淋巴组织。未成熟 DC 接触、摄取和处理抗原后迅速成熟,并通过血液或淋巴选择性地迁移至周围淋巴器官的 T 细胞区,把抗原呈递给 T 细胞,并通过免疫协同刺激分子间的相互作用,激发 T 细胞的免疫应答。

2. 巨噬细胞 巨噬细胞起源于骨髓中的造血干细胞,血液中的单核细胞是巨噬细胞的前体。造血干细胞经过原单核细胞(monoblast)、幼单核细胞(promonocyte)发育成为单核细胞(monocyte),进入血流。以后在不同部位穿出血管壁进入组织和器官内,分化为巨噬细胞。

二、免疫器官的发生

(一) 胸腺的发生

一般认为胸腺源于第 3、4 对咽囊的内胚层,第 2、3、4 鳃沟的外胚层也参与其形成,内胚层细胞可能分化形成胸腺髓质的球形上皮细胞,而外胚层细胞则分化为皮质和髓质的星形上皮细胞。在大约 10 体节时期即胚胎第 23 天左右,上述咽囊和鳃沟的内外两个胚层和相关的神经嵴来源的间充质相互作用,从而启动胸腺的发生。胸腺的发生约始于妊娠第 6 周末,先是第 3 对咽囊的腹侧份上皮细胞及与其相对的鳃沟外胚层上皮细胞增生,形成左右两条细胞索。两侧细胞索向胚体尾端伸长,沿胸骨后降入纵隔,与心包膜壁层相接触并在甲状腺和甲状旁腺的尾侧向中线靠拢、愈合,形成胸腺的原基,细胞索的根部则退化消失。在向尾侧和前外侧生长过程中,内胚层细胞被间充质细胞和外胚层细胞所包裹。6~8 周时,胸腺实质尚未分成小叶,也无皮质和髓质之分,仅表面被一层基膜包裹。胸腺原基最初呈中空管状,由于上皮细胞增殖迅速,管腔被堵塞变为实心细胞索。细胞索在其周围的间充质内分支生长,每一旁支即为一个胸腺小叶的始基。上皮索的细胞在间质中,形成网状上皮(epithelial reticulum),上皮索间的间充质形成不完整的小隔。随着胸腺的下降,腺体内出现血管。小叶间结缔组织内的血管和与之相伴的神经纤维逐渐向胸腺内部生长。第 9 周时,淋巴祖细胞迁入胸腺,分布于网状上皮细胞之间的间隙内,并迅速分裂增殖,分化为胸腺细胞。第 10~12 周时,血管和神经已到达分化中的髓质,巨噬细胞的前体细胞也进入胸腺。这时,胸腺的小叶状结构及皮质和髓质分界已渐明显,皮质分内、外二区,外皮质色浅,为淋巴细胞增殖区。胸腺小叶分隔不完整,相邻小叶的髓质在深部相互连接(图 31-5)。至第 20 周,胎儿胸腺结构大致已发育成熟。

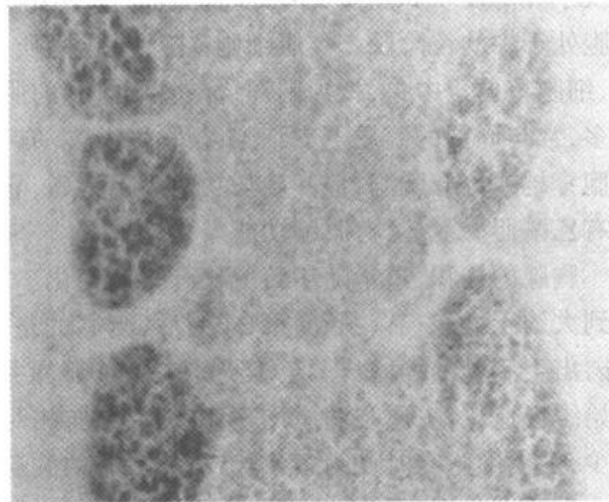


图 31-5 12 周人胎胸腺
(贵阳医学院姜律蓉供图)

胸腺小体的发生:第 12~13 周时,髓质内出现散在的胸腺小体。第 17~20 周,胸腺

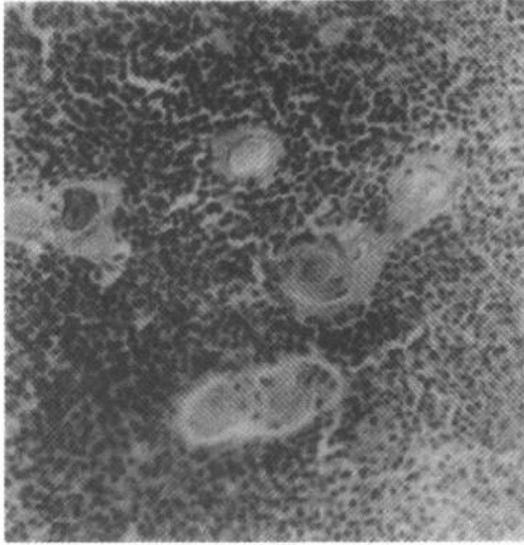


图 31-6 31 周人胎胸腺小体
(贵阳医学院姜律蓉供图)

小体数量增多,体积大小不等,有的小体互相融合,小体内含细胞碎片、巨噬细胞及粒细胞等。第 25 周至足月,小体的外层细胞含角蛋白增多,细胞器不发达,中层细胞内细胞器丰富,张力丝较少,近中心部的细胞张力丝增多,小体中心的细胞发生透明变性,细胞核及细胞轮廓不清(图 31-6)。

胎儿胸腺实质内除有不同发育阶段的胸腺细胞外,还可见下列几种细胞:

胸腺上皮细胞:第 20 周胎儿胸腺内各类胸腺上皮细胞已趋成熟,分布于被膜下、皮质、皮质与髓质交界区和髓质内。细胞均有突起,互相连接成网,但胸腺各部位上皮细胞的数量、类型、胞质内细胞器和张力丝的含量及囊泡的大小各有不同。上皮细胞分泌多种

激素,构成不同的微环境,促进胸腺细胞的分化发育。

巨噬细胞:胎儿胸腺内存在大量巨噬细胞。细胞吞噬作用活跃,胞质内含丰富的溶酶体,可吞噬、清除死亡的胸腺细胞。巨噬细胞还常见于血-胸腺屏障及胸腺小体内,它们也分泌多种细胞因子,参与胸腺内微环境的形成。

造血细胞:胎儿期胸腺内可见造血细胞,从胚胎第 12 周起,在胸腺小叶间隔内血管周围及小叶的皮质和髓质交界处可见发育中的嗜酸性粒细胞系,其数量随胎龄而增多,多数细胞处于中幼粒阶段。**类肌细胞:**主要见于髓质及皮、髓质交界处,是一种较大的圆形细胞,细胞核位于中央,核周围环绕不规则排列的肌丝束。低等脊椎动物的胸腺里类肌细胞较多,常与周围的髓质上皮细胞以桥粒相连。有人认为,类肌细胞的收缩可能有助于淋巴细胞穿越或离开胸腺,但其确切功能尚不清楚,它可能是来自鳃弓的原始肌细胞,细胞膜上有乙酰胆碱受体,有收缩功能。

胸腺的体积、重量随年龄增长有很大变化。胸腺体积和重量最大的时期是从新生儿直到大约 15 岁左右。胚胎第 24 周后,胸腺的重量呈直线上升,新生儿胸腺一般为 10~15g,出生后仍继续增长。至 15 岁左右,胸腺重量可达 30~40g。进入青春期以后,胸腺开始缓慢退化,皮质和髓质均逐渐减少,脂肪相对增多。60 岁以后,胸腺内的淋巴成分已很少,上皮细胞有时变为索条状或管状,有的胸腺小体变成上皮性囊。小叶也不明显,有时出现纤维化现象。胎儿胸腺的重量和体积增长见表 31-1。

(二) 淋巴结的发生

淋巴结的发生与淋巴管的发生密切相关。早在胚胎第 7~8 周时,全身淋巴毛细管网基本形成,与此同时,局部间充质腔隙也互相融合扩大,形成许多淋巴囊,如颈淋巴囊、髂淋巴囊、乳糜池等,各淋巴囊均与引流一定区域的淋巴管相连接。环绕淋巴囊和大淋巴管周围的细胞渐聚集成堆,起初为不明显的细胞群,以后淋巴细胞随小血管一起迁入,并在此增殖,形成淋巴结群。第 10 周时,除乳糜池上部以外,其他淋巴囊都已发展成早期淋巴



结群。淋巴结的发育过程大致如下：首先，淋巴囊生成后，囊壁的连接组织逐渐伸入并穿越淋巴囊，形成互相交织的网状淋巴丛，淋巴丛构成淋巴结，一个淋巴丛也可形成数个淋巴结。进入淋巴丛的淋巴管成为输入淋巴管，离开淋巴丛的淋巴管成为输出淋巴管，淋巴丛的管道也可参与形成输出淋巴管及被膜下淋巴窦。淋巴结的淋巴细胞是淋巴祖细胞在肝、骨髓及胸腺内分化后迁移而来的。聚集于淋巴结原基的细胞簇在第10周后沿着富有小血管的连接组织索逐渐形成致密的淋巴细胞索，成为早期髓质的结构特征。毛细血管后微静脉在胎儿第3月出现。

表 31-1 人胎儿胸腺的重量和体积

月 龄	胸腺重量(g)	胸腺体积(cm ³)
3	0.07 ± 0.017	
4	0.21 ± 0.14	0.22 ± 0.17
5	0.59 ± 0.37	0.68 ± 0.57
6	1.65 ± 0.67	1.35 ± 0.90
7	3.90 ± 1.40	1.77 ± 0.81
8	6.79 ± 2.54	6.25 ± 3.63
9	9.88 ± 1.99	7.10 ± 2.09
10	10.93 ± 4.45	11.17 ± 5.64

一般认为，胎儿期淋巴结没有免疫反应的功能，38周时只有少数聚集于皮质的淋巴细胞集落能与抗人的IgM、K、OKB-2和BA-1抗体呈阳性反应。出生后2周，肠系膜淋巴结内出现浆细胞，出生1个月后可识别出淋巴小结和生发中心。正常胎儿未发现从B细胞衍化而来的浆细胞，但在因感染风疹、弓形体或梅毒而流产的胎儿淋巴结内可见到浆细胞和生发中心，提示在宫内感染情况下，胎儿体内会出现免疫活性细胞。

(三) 脾的发生

脾的结构有明显的种属差异，鱼类及两栖类的脾为终身性造血器官；哺乳动物的脾仅在胚胎期有造血功能，出生后的脾在正常情况下不造血，但人脾内仍保留很少量的干细胞，在一定条件下可恢复造血功能。

人脾脏的发生起始于胚胎第5周(8mm)，此时胃背系膜内的间充质细胞密集成群，并凸入腹腔，为腹膜所覆盖，故脾的表面覆有间皮。胃背系膜发育成的网膜囊向左突出，脾亦被牵向胃的左背侧，并参与构成小网膜的边缘。胎儿第3月，网膜囊的背叶与体壁粘合，覆盖于左肾上腺及部分肾的表面，故胃与脾之间的小网膜部分成为胃脾韧带，脾与体壁之间的部分成为脾肾韧带(图31-7)。

人胚6周时，脾仅为一群密集的间充质细胞团，脾血管进入其中并分支形成血窦。第8周可分辨出原始脾索和脾窦，至第9周时，卵黄囊血岛的造血干细胞通过肝经血液循环入脾，在血窦周围的网状组织内增殖分化为各种类型的造血祖细胞和前体细胞，如原红细胞、原淋巴细胞和原巨核细胞等。至第9~12周，脾内小动脉周围出现少量T细胞和B细胞，细胞呈小集落状。随着胎龄增长，B细胞集落逐渐增大，形成脾小结。第4~5月，脾的造血功能活跃，可生成红细胞、粒细胞、血小板和淋巴细胞等，不仅在血窦外可见大小不同的造血灶，血窦内也可见造血集落；与此同时，血窦内皮细胞渐由扁平状变为杆状，还

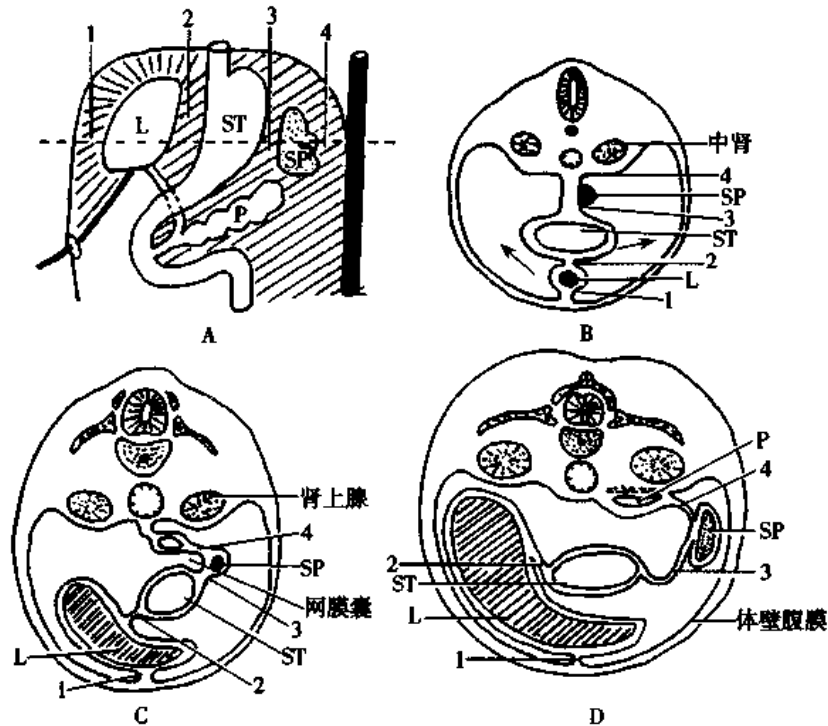


图 31-7 脾的发生示意图(综合原图修改)

A. 约 5 周人胚腹部矢状切面模式图 B. 经图 A 虚线的切面 C. 约 3 月胎儿横切模式图 D. 4 月以后胎儿横切模式图 ST. 胃 SP. 脾 L. 肝 P. 胰 1. 镰状韧带 2. 小网膜 3. 胃脾韧带 4. 脾肾韧带

可见巨噬细胞吞噬血细胞现象。此后,密集的淋巴细胞团形成骨髓,脾索内的淋巴细胞也增多。胚胎第 5 月后,脾生成粒细胞和红细胞的功能渐被骨髓所替代,生成淋巴细胞的功能则保持终生。第 6 个月胎儿脾的红髓、白髓已很分明,淋巴组织逐渐增多,脾由造血器官逐渐转变为淋巴器官,许多 T 淋巴细胞进入小动脉周围的结缔组织内,形成动脉周围淋巴鞘,淋巴鞘内还可见到许多树突状细胞。8 个月胎儿的脾小体外周出现边缘区。随着胎龄的增长,脾的结缔组织逐渐增多,被膜也渐增厚,至 7~8 月时,小梁已非常清楚。

(四) 扁桃体的发生

腭扁桃体由第二对咽囊内胚层发育而来,内胚层细胞增殖形成细胞索,向下生长伸入间充质内。细胞索中央的细胞向周围分散开形成扁桃体隐窝上皮,而间充质细胞则围绕隐窝形成网状支架。人胎第 3 个月,由骨髓和胸腺来的 B 细胞和 T 细胞进入隐窝并聚集成淋巴小结,深部的间充质形成被膜。

咽扁桃和舌扁桃发生于第一咽囊的后壁和舌根部,二者的上皮均来自前肠头端的内胚层。其组织发生形式与腭扁桃体相似。

三、原发性免疫缺陷疾病和淋巴器官畸形

(一) 原发性免疫缺陷疾病

原发性免疫缺陷疾病是由于遗传性或先天性原因引起的免疫系统功能缺陷病,其临床特点是反复或持续性的感染。目前已发现有 90 余种,可分为以下几种类型:1) 抗体生

成缺陷;2)抗体生成缺陷与细胞免疫缺陷并存的联合免疫缺陷;3)细胞免疫缺陷;4)补体生成缺陷;5)吞噬功能缺陷。下面举例说明几种具有代表性的原发性免疫缺陷疾病。

1. X连锁无丙种球蛋白血症(XLA) 是1952年第一个被发现的原发性免疫缺陷疾病,其特点是血清中完全缺如或极少免疫球蛋白。其发病机制是 btk 基因发生突变。患儿在生后6个月内,因为受从母体来的抗体的被动保护而能保持健康,但以后就会出现反复感染。实验室检查,患儿T细胞数及T细胞功能正常,细胞免疫功能正常,但淋巴结和脾等淋巴器官中淋巴小结发育差且无生发中心,体内无或很少有浆细胞。患儿血液中的IgG水平比正常婴儿低得多,IgM尤其低。

2. 普通变异型免疫缺陷病(CVID) 是一种反复发生细菌性感染、低丙种球蛋白血症和缺乏抗体反应的综合性疾病。目前认为,此病应归属于抗体免疫缺陷为主的疾病。其发病机制是B细胞分化、增殖或转化成浆细胞的功能缺陷。目前认为,不少CVID病例存在着信号传导的缺陷。

3. 选择性IgA缺陷症 患者B细胞发育成熟停滞,外周血中表达IgA的浆细胞明显减少,但有表达IgM及IgD的浆细胞。本病多数是由于常染色体的隐性或显性遗传所致。

4. DiGeorge综合征 是一种伴有甲状旁腺功能低下的细胞免疫缺陷,其病因是胸腺、甲状旁腺等器官发育不全。患者的主要临床表现是细胞免疫功能低下,并可能伴有其他畸形,如特殊面容、心血管异常等。近年来采取胸腺移植治疗此病已获成功。

(二) 淋巴器官畸形

淋巴器官畸形较少,偶见下列类型:

1. 先天性胸腺不发育 先天性无胸腺者常伴以无甲状旁腺,见DiGeorge综合征。

2. 异位胸腺及附加胸腺组织 异位胸腺可见于颈部,常与下甲状旁腺相连。胸腺有时发生形态变异,可表现为细长条索状,或延伸至颈部、气管前外侧,或以纤维索与下甲状旁腺相连。

3. 副脾(accessory spleens) 为较常见的先天性脾畸形,发生率在10%左右。同时可有一个或多个副脾存在,直径约1cm,在脾门处多见。副脾可完全地或部分地包埋在胰尾或胃脾韧带内。

4. 先天性无脾综合征 无脾综合征为少见的先天性症候群,发生率约1/50000,约占先天性心脏病尸检例数的2.3%。此征常伴有复杂而严重的心脏及大血管畸形(如两腔心、三腔心、共房室口、永存动脉干等),内脏反位,肝和肺不正常分叶,并有对称性发育倾向(如对称性双侧三叶肺,肝左右叶大小对称,双上腔静脉等),畸形儿多在2岁前死亡。

(钟翠平)

第三十二章 畸形学概述

先天性畸形(congenital malformation)是由于胚胎发育紊乱而出现的形态结构异常。研究先天畸形的科学称畸形学(teratology),是胚胎学的一个重要分支。

近些年来,随着现代工业发展和环境污染的加重,先天畸形的发生率有上升趋势。同时,由于生活水平的提高和医疗条件的改善,感染性疾病、营养性疾病和老年性疾病的发病率和死亡率明显下降,因而,先天畸形便成了危害人类健康的突出疾患,受到世界各国的高度重视。近年来对先天畸形进行了广泛的监测和病因学调查,并开展了深入的实验研究,取得了长足的进展。

一、先天畸形的分类

1958年至1982年,Willis、Grag和Moore根据先天畸形的胚胎发生过程,先后提出了大致相同的畸形分类方法。根据这种分类方法,先天畸形可分为以下几种类型。

整胚发育畸形:多由严重遗传缺陷引起,大都不能形成完整的胚胎并早期死亡吸收或自然流产。

胚胎局部发育畸形:由胚胎局部发育紊乱引起,涉及范围并非一个器官,而是多个器官。例如头面发育不全(ethmocephalus)、并肢畸形(sirenomelus)等。

器官和器官局部畸形:由某一器官不发生或发育不全所致,例如双侧或单侧肺不发生、室间隔膜部缺损等。

组织分化不良性畸形:这类畸形的发生时间较晚且肉眼不易识别。例如骨发育不全(osteogenesis imperfect)、克汀病(cretinism)、巨结肠(Hirschsprung disease)等。

发育过度性畸形:由器官或器官的一部分增生过度所致,例如在房间隔形成期间第二隔生长过度而引起的卵圆孔闭合或狭窄、多指(趾)畸形等。

吸收不全性畸形:在胚胎发育过程中,有些结构全部吸收或部分吸收,如果吸收不全,就会出现畸形。例如蹼状指(趾)、不通肛、食管闭锁等。

超数和异位发生性畸形:由于器官原基超数发生或发生于异常部位而引起,如多乳腺、异位乳腺、双肾盂双输尿管等。

发育滞留性畸形:器官发育中途停止,器官呈中间状态。例如双角子宫、隐睾、骨盆肾、气管食管瘘等。

重复畸形:重复畸形(double malformation)是由于单卵孪生的两个胎儿未能完全分离,致使胎儿整体或部分结构不同程度地重复出现。这是人类最早认识和描述的一种畸形。

寄生畸形:寄生畸形(parasitic malformation)又称寄生胎(parasit)。单卵孪生的两个胎儿发育速度相差甚大,致使小者附属在大者的某一部位。

世界卫生组织(WHO)在疾病的国际统计学分类中,根据先天畸形的发生部位进行分类,并对各种畸形编排分类代码。目前世界各国对先天畸形的调查统计大都采用这种分类方法,并根据本国的具体情况略加修改补充。其中12种先天畸形是世界各国常规监测的对象,是国际学术和资料交流中的代表性畸形(表32-1)。在我国的出生缺陷监测中,以这12种先天畸形为基础,并根据我国的具体情况增加了多见或比较多见的9种畸形;其中尿道上裂和尿道下裂合为一类,上肢和下肢短肢畸形也合为一类,共19种(表32-2)。

表 32-1 国际常规监测的 12 种先天畸形

先天畸形	国际分类编码	先天畸形	国际分类编码
无脑儿	740	直肠及肛门闭锁	751.2
脊柱裂	741	尿道下裂	752.2
脑积水	742	短肢畸形—上肢	755.2
腭裂	749.0	短肢畸形—下肢	755.3
唇裂	749.1~749.2	先天性髋关节脱位	755.6
食管闭锁及狭窄	750.2	唐氏综合征	759.3

表 32-2 我国监测的 19 种先天畸形

先天畸形	国际分类编码	先天畸形	国际分类编码
无脑儿	740	短肢畸形(上、下肢)	755.2~755.3
脊柱裂	741	先天性髋关节脱位	755.6
脑积水	742	畸形足	754
腭裂	749.0	多指与并指(趾)	755.0~755.1
唇裂	749.1~749.2	血管瘤(73cm)	620
先天性心血管病	746~747	色素痣(73cm)	757.1
食管闭锁及狭窄	750.2	唐氏综合征	759.3
直肠及肛门闭锁	751.2	幽门肥大	750.1
内脏外翻	606	膈疝	603
尿道上、下裂	752.2~752.3		

二、先天畸形的发生

先天畸形的发生原因不外遗传因素、环境因素和两者的相互作用。Wilson(1972)综合分析了5次国际出生缺陷座谈会的资料,发现遗传因素引起的出生缺陷占25%,环境因素占10%,遗传因素与环境因素相互作用和原因不明者占65%。

(一) 遗传因素与先天畸形

遗传因素引起的先天畸形包括亲代畸形的血缘遗传和配子或胚体细胞的染色体畸变及基因突变。

染色体畸变包括染色体数目异常和染色体结构异常。染色体数目减少可引起先天畸形,常见于单体型。常染色体的单体型胚胎几乎不能存活,性染色体的单体型胚胎约有

97%死亡,3%成活,如先天性卵巢发育不全即 Turner 综合征(45, xo)。染色体数目的增多也可引起畸形,多见于三体型(trisomy),如 21 号染色体的三体可引起先天愚型即 Down 综合征,18 号染色体的三体可引起 Edward 综合征,13 号染色体三体可引起 Patau 综合征,性染色体三体(47, xxy)可引起先天性睾丸发育不全,即 Klinefelter 综合征。染色体的结构畸变也可引起畸形,如 5 号染色体短臂末端断裂缺失可引起猫叫综合征。基因突变的发生次数尽管比染色体畸变多,但多不引起畸形,故因基因突变引起的畸形远比染色体畸变引起的畸形少,主要有软骨发育不全、肾上腺肥大、小头畸形、多囊肾、皮肤松弛症、睾丸女性化综合征。

(二) 环境因素与先天畸形

环境因素的致畸作用早在本世纪 40 年代就已被确认,能引起先天畸形的环境因素统称为致畸因子(teratogen)。影响胚胎发育的环境有三个方面,即母体的外环境、母体的内环境和胚体的微环境。这三个层次的环境中引起胚胎畸形的因素均称为环境致畸因子。外环境中的致畸因子有的可穿过内环境和微环境直接作用于胚体,有的则通过改变内环境和微环境而间接作用于胚体。环境致畸因子主要有五类,即生物性致畸因子、物理性致畸因子、致畸性药物、致畸性化学物质和其他致畸因子。

1. 生物性致畸因子 有些致畸微生物可穿过胎盘屏障直接作用于胚体,有些则作用于母体和胎盘,引起母体发热、缺氧、脱水、酸中毒等,或干扰胎盘的转运功能,破坏胎盘屏障,从而间接地影响胚胎发育。目前已经明确对人类胚胎有致畸作用的生物因子有:风疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、弓形体、梅毒螺旋体等。还有一些病毒,如流行性腮腺炎病毒、流感病毒等,对动物有明显的致畸作用,但对人类有无致畸作用尚未确定。

2. 物理性致畸因子 目前已确认的对人类有致畸作用的物理因子有射线、机械性压迫和损伤等。另外,高温、严寒、微波等在动物确有致畸作用,但对人类的致畸作用尚证据不足。

3. 致畸性药物 本世纪 60 年代“反应停事件”后,药物的致畸作用引起了人们的普遍重视,并对药物进行严格的致畸检测。反应停又名酞胺哌啶酮。60 年代在欧洲曾广泛用于治疗妊娠呕吐,结果引起大量残肢畸形儿的出生,酿成了所谓反应停事件。

多数抗肿瘤药物有明显的致畸作用,如氨基喋呤可引起无脑、小头及四肢畸形;白血福恩、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、6-巯基嘌呤等均能引起多种畸形。某些抗生素也有致畸作用。如孕期大剂量服用四环素可引起胎儿牙釉质发育不全,大剂量应用链霉素可引起先天性耳聋,大剂量应用新生霉素可引起先天性白内障和短指畸形等。某些抗惊厥药物,如恶唑烷、乙内酰脲、三甲双酮;某些治疗精神病的药物,如酚噻嗪、溴化锂、安非他明;某些抗凝血药,如苒丙酮香豆素、肝素;某些激素,如性激素;均有不同程度的致畸作用,可引起多种先天畸形。有些药物在动物实验中有明显的致畸作用,但对人类有无致畸作用尚需进一步证实,如苯妥英钠、可的松等。

4. 致畸性化学物质 在工业“三废”、农药、食品添加剂和防腐剂中,含有一些有致畸作用的化学物质。目前已经确认对人类有致畸作用的化学物质有:某些多环芳香碳氢化合物,某些亚硝基化合物,某些烷基和苯类化合物,某些农药如敌枯双,某些重金属如铅、砷、镉、汞等。有些化学物质对动物有明显的致畸作用,但对人类胚胎的致畸作用尚待进

一步证实。

5. 其他致畸因子 酗酒、大量吸烟、缺氧、严重营养不良等均有致畸作用。孕期过量饮酒可引起多种畸形,称胎儿酒精综合征(fetal alcohol syndrome),其主要表现是发育迟缓、小头、小眼、短眼裂、眼距小等。吸烟的致畸作用越来越受到人们的重视。流行病学调查显示,吸烟者所生的新生儿平均体重明显低于不吸烟者,且吸烟越多其新生儿的体重越轻。每天吸烟不足10支的孕妇,其胎儿出现畸形的危险性比不吸烟者增加10%,每天吸烟超过30支的孕妇,其胎儿出现畸形的危险性增加90%。吸烟引起胎儿畸形主要是由于尼古丁使胎盘血管收缩,胎儿缺血、缺氧。另外,吸烟所产生的其他有害物质,如氰酸盐,也可影响胎儿的正常发育。

(三) 环境因素与遗传因素在致畸中的相互作用

在畸形的发生中,环境因素与遗传因素的相互作用是非常明显的,这不仅表现在环境致畸因子通过引起染色体畸变和基因突变而导致先天畸形,而且更表现在胚胎的遗传特性会影响胚胎对致畸因子的易感程度。流行病学调查显示,在同一地区同一自然条件下,同时怀孕的孕妇在一次风疹流行中都受到了感染,但其新生儿有的出现畸形,有的却完全正常。出现这种情况的原因在于,每个胚胎对风疹病毒的易感性不同。对致畸因子的种间差异更是如此,如可的松对小白鼠有明显的致畸作用(主要引起腭裂),但对猪、猴等则几乎无致畸作用。人类和其他灵长类动物对反应停非常敏感,可引起残肢畸形,但对灵长目之外的其他哺乳动物几乎无致畸作用。

在环境因素与遗传因素相互作用引起的先天畸形中,衡量遗传因素所起作用的指标称遗传度。某种畸形的遗传度越高,说明遗传因素在该畸形发生中的作用越大。例如先天性心脏畸形的遗传度为35%,先天性巨结肠的遗传度为80%,脊柱裂为60%,无脑儿为60%,先天性髌关节脱位为70%,腭裂为76%,先天性幽门狭窄为75%。

三、胚胎的致畸敏感期

发育中的胚胎受到致畸作用后,是否发生畸形和发生什么样的畸形,不仅决定于致畸因子的性质和胚胎的遗传特性,而且决定于胚胎受到致畸因子作用时所处的发育阶段。胚胎发育是一个连续的过程,但也有着一定的阶段性,处于不同发育阶段的胚胎对致畸因子的敏感程度也不同。受到致畸因子的作用最易发生畸形的发育阶段称为致畸敏感期(susceptible period)。

胚前期是指受精后的前两周,此期的胚胎受到致畸因子的作用后较少发生畸形。因为此时的细胞分化程度极低,如果致畸作用强,胚胎即死亡;如果致畸作用弱,少数细胞受损死亡,多数细胞可以代偿调整。

胚期是指受精后第3周至第8周,此期胚胎细胞增生、分化活跃,器官原基正在发生,最易受到致畸因子的干扰而发生器官形态结构畸形。所以,胚期是最易发生畸形的致畸敏感期。由于胚胎各器官的发生时间不同,故各器官的致畸敏感期也不同(图32-1)。

胎儿期是胚胎发育最长的一个时期,起自第9周,直至分娩。此期胎儿生长发育快,各器官进行组织分化和功能分化,受致畸作用后也会发生畸形,但多属组织结构和功能缺陷,一般不出现器官畸形。所以,胎儿期不属致畸敏感期。

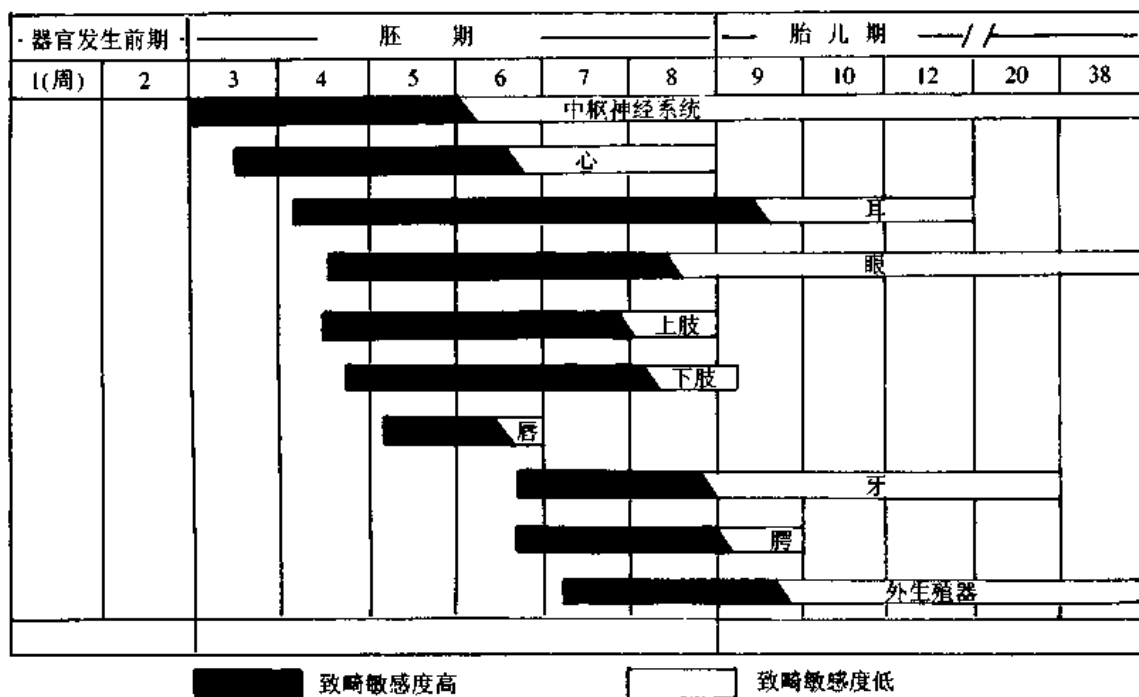


图 32-1 人胚胎主要器官的致畸敏感期

另外,不同致畸因子对胚胎的致畸敏感期也不同。例如风疹病毒的致畸敏感期为受精后第1个月,其畸形发生率为50%;第2个月便降为22%,第3个月只有6%~8%。反应停的致畸敏感期为受精后21~40天。

四、先天畸形的预防、宫内诊断和宫内治疗

(一) 先天畸形的预防

正如前述,遗传因素是引起先天畸形的重要因素。尽管并非所有遗传因素引起的畸形都能遗传给后代,但遗传性畸形的发生率仍然很高。因此,采用遗传学方法预防遗传性畸形是畸形预防中的一个重要方面。遗传工程和基因工程的兴起为遗传性畸形的根治展示了美好前景,但目前防止遗传性畸形的主要措施是预防,遗传咨询是达到这一目的的重要措施。

做好孕期保健是防止环境致畸的根本措施。在怀孕期间,特别是妊娠前8周,要尽量预防感染,特别是要防止风疹病毒、弓形体、单纯疱疹病毒、巨细胞病毒和梅毒螺旋体的感染。据测定,我国育龄期妇女风疹病毒的感染率高达50%左右,预防感染的最好方法是接种风疹疫苗。弓形体在人群和动物中的感染率都很高,除搞好环境卫生和饮食卫生以防止感染外,还应在孕前作血清学检查。如果检查结果显示未感染过弓形体,应该进行免疫注射后再怀孕。如果孕期感染了弓形体,就应中止妊娠。单纯疱疹病毒的传播主要是通过皮肤和粘膜的直接接触,故比较容易预防。巨细胞病毒的致畸率高,传播途径多,感染率高,较难预防,免疫注射是最好的预防方法。

孕期谨慎用药是防止药物致畸的根本途径。孕期特别是孕早期决不可滥用药物,如果治疗中必须应用致畸性药物,应中止妊娠。

戒烟戒酒是预防胎儿畸形的一个重要方面。孕期大量吸烟,轻者可致胎儿发育迟缓,重者可引起严重畸形,甚至死胎、流产。被动吸烟的危害并不亚于主动吸烟,应引起重视。孕期酗酒,酒精可通过胎盘迅速进入胎儿体内,胎儿血液中的酒精浓度与母血中的浓度相近,胎儿肝又缺少酒精脱氢酶,故滞留时间长,危害甚大。

孕期特别是孕早期应避免和减少射线的照射,包括 X 射线及其他射线。细胞对射线的敏感程度与细胞的增殖力成正比,与细胞的分化程度成反比。因此,胚体细胞对射线的敏感度比成体细胞高得多,对母体无害剂量的照射就可能危及胎儿。

(二) 先天畸形的宫内诊断

如果说防止畸形的发生是一级预防,防止严重畸形儿的出生就是二级预防。二级预防是一级预防的必要补充,因为完全防止畸形的发生几乎是不可能的。随着医学的发展,越来越多的畸形可以在出生前作出明确诊断,有些畸形还可进行宫内治疗。

曾生育过严重畸形儿的孕妇,多次发生自然流产、死胎、死产的孕妇,孕早期服用过致畸药物,或有过感染致畸病毒或接触过较多射线,或长期处于污染环境及羊水过多或过少等,均应进行宫内诊断。目前宫内诊断的主要方法有:

1. 羊膜囊穿刺(amniocentesis) 羊水不仅含有胎儿的排泄物、分泌物和多种酶,还含有从胎儿皮肤和粘膜脱落下来的上皮细胞。因此,羊水的化学分析可以准确地反映胎儿的代谢状况,羊水细胞的染色体分析能够准确地反映胎儿的遗传状况。羊膜囊穿刺在妊娠 15~17 周最适宜,抽取 10~15ml 羊水,离心沉降后分别进行生化分析和染色体分析。有严重的尤其是开放性神经管缺陷时,羊水中出现乙酰胆碱酯酶同工酶,甲胎蛋白的含量可比正常高出数十倍。染色体异常引起的先天畸形,如 Down 综合征和 Turner 综合征等,可通过染色体分析确定。测定羊水中 17-羟孕酮的含量可诊断肾上腺性征综合征。测定羊水中甲状腺素和促甲状腺素的含量,可以诊断甲状腺发育异常。

2. 绒毛膜检查 绒毛膜细胞与胚体细胞同源,有着相同的染色体组型。因此,可以通过绒毛膜活检(chorionic villi biopsy, CVB)诊断胚胎的染色体异常。这种检查可以在妊娠第 8 周进行,故可早期诊断。

3. 胎儿镜检查 胎儿镜是用光导纤维制成的一种内窥镜,在妊娠第 15~20 周使用最好。通过胎儿镜可直接观察胎儿外部结构有无异常,并可采取胎儿血液、皮肤等样本做进一步检查。还可直接给胎儿注射药物或输血。

4. 超声检查 是一种简便易行且安全可靠的宫内诊断方法,可在荧光屏上清楚地看到胎儿的影像,不仅能诊断胎儿外部畸形,还可诊断某些内脏畸形。

5. X 线检查 将水溶性造影剂注入羊膜腔,便可在荧光屏上观察胎儿的大小和外部畸形。如果将某种脂溶性造影剂注入羊膜腔,使其吸附于胎儿体表,便可在 X 线下更清楚地观察胎儿的外部畸形。

(三) 先天畸形的宫内治疗

近年宫内诊断的研究进展很快,已经能对多种畸形作出准确的宫内诊断,但能进行宫内治疗的畸形还很有限。非手术性治疗开展较早,如小剂量可的松治疗胎儿肾上腺性征综合征(adrenogenital syndrome),甲状腺素治疗胎儿甲状腺机能低下引起的发育紊乱。进展较快并能迅速收效的宫内治疗方法是宫内手术。宫内诊断和宫内手术已经成为一个

专门学科,称胎儿外科学(fetal surgery)。LiLey(1963)用宫内胎儿输血方法治疗胎儿水肿并取得成功,是首例宫内手术治疗。80年代初,开展胎儿颅脑穿刺手术治疗胎儿脑积水取得成功,以后又开展脑室-羊膜腔沟通术(ventriculoamniotic shunt)治疗阻塞性脑积水,也取得成功。还有人用这种改道方法治疗胎儿肾积水。据1984年国际胎儿外科统计资料显示,脑积水和肾积水宫内手术治疗的存活率分别为44.2%和82.3%。近来,用宫内胎儿胸腔穿刺治疗胎儿乳糜胸取得了成功。动物实验研究显示,膈疝、脐疝、腹壁裂和轻度脊柱裂等畸形均可做宫内手术治疗。

(高英茂)

参 考 文 献

参考书

1. 成令忠, 主编. 组织学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 1994
2. 成令忠, 主编. 组织学与胚胎学. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 1995
3. 何泽涌, 主编. 组织学与胚胎学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 1983
4. 杨琳, 高英茂, 主译. 格氏解剖学. 第38版. 沈阳: 辽宁教育出版社, 1999
5. 刘斌, 高英茂, 主编. 人体胚胎学. 北京: 人民卫生出版社, 1996
6. 徐光尧. 粘液-重碳酸盐屏障. 生理科学进展, 1991, 22: 47
7. 陈元方, 主编. 胃肠肽类激素基础与临床. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1997
8. 谷华运, 主编. 中国人胚胎发育时序与畸形预防. 上海: 上海医科大学出版社, 1993
9. De Robertis EM, 等. 同源框基因与脊椎动物躯体设计. 科学(中文版), 1990, (11): 9
10. Müller WA(黄秀英等译). 发育生物学. 北京: 高等教育出版社, 1998
11. Nüsslein-Volhard C. 组织胚胎发育的梯度. 科学(中文版), 1996, (12): 16
12. Junqueira LC, Carneiro J. Basic Histology. 4th ed, Los Altos: Lange Medical publications, 1983
13. Moore KL. The Developing Human. 3rd ed, Philadelphia: Saunders, 1982
14. Snell RS. Clinical Embryology for Medical Students. 3rd ed, Boston: Little, brown and Company, 1983
15. Pansky B. Review of medical Embryology. New York: Macmillan, 1982
16. A textbook of Histology. 12th Edition, edited by Fawcett DW, Raviola E. Chapman & Hall, New York, 1994, 652-697
17. Histology: a text and atlas. 3rd Edition, edited by Ross MH, Romrell LJ, Kaye GI. Williams & Wilkins, Baltimore, 1995, 496-528
18. Ross MH, Romrell LJ, Kaye GI. Histology: a text and atlas. 3rd Edition, Williams & Wilkins, Baltimore, 1995, 740-767
19. Fawcett DW. A textbook of Histology. 12th Edition, Chapman & Hall, New York, 1994, 872-918
20. Junqueira Lc, et al(eds) Basic Histology, 9th ed. New York; Appleton and Lange. 1998
21. Bergman RA. et al(eds), Histology, Philadelphia, W. B. saunders company. 1996
22. Bloom and Fawcett, (eds); A textbook of Histology. New York. London; Chapman and Hall. 1994
23. Fawcett DW: A textbook of Histology (Bloom & Fawcett; 12th ed.). New Nork: Chapman & Hall, 1994
24. Browder LW, et al: Developmental Biology (3rd ed.). Philadelphia: Saunders College Publishing, 1991
25. Fawcett DW. A Textbook of Histology. 12th edition. Chapman & Hall, New York, USA, 1994, P368-409
26. Ross MH, Romrell LJ, Kaye GI. Histology—A Text and Atlas. 3rd edition. William & Wilkins, Baltimore, USA, 1995, P302-309
27. Kerr JB. Atlas of Functional Histology. Mosby International Limited. Barcelona, Spain. 1999, P129-144
28. Sadler T. W. Medical Embryology, Seventh Edition, Williams & Wilikings. Baltimo, Maryland. 1994 P183-231

期刊

1. Komura T, Hashimoto Y: Three dimensional structure of rat intestinal wall (mucosa and submucosa). *Arch Histol Cytol.* 1990, 53:1
2. Marti U, Burwen JJ, Jones AL: Biological effects of epidermal growth factor, with emphasis on the gastrointestinal tract and liver. *Hepatology.* 1989, 9:126
3. Ouellette AJ: Paneth cell antimicrobial peptides and the biology of the mucosal barrier. *Am J Physiol.* 1999, 277:G257
4. Ouellette AJ: Paneth cells and innate immunity in the crypt microenvironment. *Gastroenterology.* 1997, 113:1779
5. Yuan X, et al: Structure of murine enterokinase (enteropeptidase) and expression in small intestine during development. *Am J Physiol.* 1998, 274 (2 pt 1):G342
6. Bergwerff M, Verbeke ME, DeRuiter MC, Poelmann RE and Gittenberger-de Croot AC. Neural crest cell contribution to the developing circulatory system. Implications for vascular morphology? *Circ. Res.* 1998, 82: 221-231
7. Kirby ML and Waldo KL. Role of neural crest in congenital heart disease. *Circulation* 1990, 82:332-340

中英文名词对照索引

- 11-顺视黄醛
I 型肺泡细胞
II 型肺泡细胞
3,4 双脱氢维生素 A 酸
IV 型胶原蛋白
B 细胞集落形成单位
Di George 综合征
D 细胞
ECL 细胞
EC 细胞
EG 细胞
ES 细胞
G 细胞
hES 细胞
Hirschsprung 病
I 细胞
Lieberkuhn 隐窝
Lmx-1 的 Hox 基因
Paneth 细胞
P 物质
RA 受体
Steel 因子
S 细胞
T-H 蛋白
T 细胞集落形成单位
T 细胞库
W-P 小体
X-射线显微分析法
 $\beta 2$ 微球蛋白
- 11-cis retinal 249
type I alveolar cell 239
type II alveolar cell 239
3,4-didehydroretinoic acid, ddRA 352
type IV collagen 21,22
CFU-BL 70
Di George syndrome 435
D cell 204
ECL cell 204
embryonal carcinoma cells 340
embryonic germ cells 340
embryonic stem cells 339
G cell 205
human embryonic stem cell 339
Hirschsprung's disease 363
I cell 206
crypts of Lieberkuhn 205
lim homeobox gene 353
Paneth cell 206
substance P 139
RA receptor, RAR 352
Steel factor, SLF 391
S cell 206
Tamm-Harsfal Protein 265
CFU-TL 70
T cell repertoire 441
Weibel-Palade body 127
X-ray microanalysis 4
 $\beta 2$ -microglobulin 147

A

- 氨基己糖多糖或糖胺多糖
暗带
暗区
- glycosaminoglycans, GAG 36
dark band 80
dark zone 150

暗视野显微镜
暗细胞

dark-field microscope 2
dark cell 173

B

靶器官
靶细胞
白黄色脂肪组织
白膜
白三烯
白髓
白体
白细胞
白细胞介素
板层骨
板层颗粒
半桥粒
半月
包蜕膜
鲍曼囊
鲍曼腺
杯状细胞
背腹轴
背胰
背胰管
背胰芽
背主动脉
被覆上皮
被膜
被膜下淋巴窦
被膜下上皮细胞
贲门腺
鼻板
鼻泪沟
鼻泪管闭锁
鼻囊
鼻窝
鼻腺
鼻中隔
比较胚胎学
笔毛微动脉
闭锁

target organ 179
target cell 179
white adipose tissue 39
tunica albuginea 272,289
leukotriene 34
white pulp 155
corpus albicans 293
leukocyte (white blood cell) 64
interleukin(IL) 33,70
lamellar bone 48
lamellated granule 166
hemidesmosome 20
demilune 23,216
decidua capsularis 313
Bowman's capsule 261
Bowman's gland 233
goblet cell 16,206,234
dorsoventral axis 349
dorsal pancreas 361
dorsal pancreatic duct 361
dorsal pancreatic bud 361
dorsal aorta 394
covering epithelium 14
capsule 146
subcapsular sinus 152,153
subcapsular epithelial cell 147
cardiac gland 205
nasal placode 343
nasolacrimal groove 343
nasolacrimal duct atresia 425
nasae sac 344
nasal pit 343
nasal gland 232
nasal septum 345
comparative embryology 303
penicillar arteriole 157
atresia 362,365

闭锁卵泡
 闭锁小带
 壁蛻膜
 壁细胞
 边缘层
 边缘窦
 边缘区
 编织骨
 变移上皮
 标记亲合素—生物素法
 外胚层帽
 表面活性物质
 表面上皮
 表面粘液细胞
 表皮
 表皮角化
 表皮生长因子
 并肢畸形
 并指(趾)畸形
 玻璃体
 玻璃体动脉永存
 玻璃体缺损

 伯贝克颗粒
 补体
 哺育细胞
 不规则致密结缔组织
 不连续毛细血管
 不通肛

 atresic follicle 290
 zonula occludens 18
 decidua parietalis 313
 parietal cell 203
 marginal layer 408
 marginal sinus 156
 marginal zone 156
 woven bone 48
 transitional epithelium 17
 labelled avidin — biotin method, LAB 法 6
 ectodermal cap 347
 surfactant 239
 superficial epithelium 289
 surface mucous cell 202
 epidermis 165
 keratinization 166
 epidermal growth factor, EGF 207
 sirenomelus 349, 448
 syndactyly 349
 vitreous body 252
 persistent of the hyaloid artery 425
 coloboma of vitreous or coloboma of corporis vitrei 425
 Birbeck granule 169
 complement 33
 nurse cell 147
 dense irregular connective tissue 38
 discontinuous capillary 133
 imperforate anus 363

C

残肢畸形
 侧板中胚层
 侧房室垫
 侧舌膨大
 侧中胚层
 层粘连蛋白
 差速离心法
 肠绒毛
 肠上皮内淋巴细胞
 肠系膜裂孔疝

 meromelia 349
 lateral plate mesoderm 319
 lateral atrioventricular cushion 398
 lateral lingual swelling 357
 lateral mesoderm 319
 laminin, LN 21, 37, 87, 263
 differential centrifugation 12
 intestinal villus 205
 intestinal intraepithelial lymphocytes, iIEL 212
 mesenteric hiatal hernia 378

肠相关淋巴组织
 肠致活酶
 超突变
 超微结构
 尘细胞
 成骨区
 成骨细胞
 成软骨细胞
 成少突胶质细胞
 成神经胶质细胞
 成神经细胞
 成熟 B 细胞
 成熟卵泡
 成纤维细胞
 成纤维细胞生长因子
 成星形胶质细胞
 成牙本质细胞
 成釉质细胞
 成羊膜细胞
 程序性细胞死亡
 重复(性)畸形
 初级腹膜腔
 初级干绒毛
 初级骨化中心
 初级精母细胞
 初级晶状体纤维
 初级淋巴器官
 初级淋巴小结
 初级卵黄囊
 初级卵母细胞
 初级卵泡
 初级内胚层
 初级溶酶体
 初级外胚层
 初级胸膜腔
 初乳
 初乳小体
 储备细胞
 处女膜
 处女膜无孔
 处女型 T 细胞
 触觉小体

gut-associated lymphoid tissue 210
 enterokinase 206
 supermutation 151
 ultrastructure 2
 dust cell 241
 zone of ossification 55
 osteoblast 49
 chondroblast 46
 oligodendroblast 408
 glioblast 408
 neuroblast 408
 mature B cell 442
 mature follicle 292
 fibroblast 29
 fibroblast growth factor, FGF 349
 astroblast 408
 odontoblast 200, 347
 ameloblast 346
 amnioblast 314
 programmed cell death 405, 418
 double malformation, duplication defect 349, 448
 primary peritoneal coelom 370
 primary stem villus 322
 primary ossification center 54
 primary spermatocyte 274
 primary lens fiber 422
 primary lymphoid organ 438
 primary lymphatic nodule 145
 primary yolk sac 314
 primary oocyte 290
 primary follicle 290
 primary endoderm 313
 primary lysosome 31
 primary ectoderm 313
 primary pleural coelom 371
 colostrum 301
 colostrum corpuscle 301
 reserve cell 299
 hymen 386
 imperforate hymen 388
 virgin T lymphocyte 441
 tactile corpuscle 102

穿内皮性管
 穿通管
 穿通纤维
 垂体
 垂体门脉系统
 垂体细胞
 唇裂
 雌原核
 次级干绒毛
 次级骨化中心
 次级精母细胞
 次级晶状体纤维
 次级淋巴器官
 次级淋巴小结
 次级卵黄囊
 次级卵泡
 次级溶酶体
 次级性索
 丛密绒毛膜
 粗肌丝
 粗纤维调节素
 促甲状腺激素
 促甲状腺激素细胞
 促肾上腺皮质激素
 促肾上腺皮质激素细胞
 促性腺激素细胞
 促胰液素
 促脂素
 催产素
 催乳激素
 催乳激素细胞
 transendothelial channel 127
 perforating canal (Volkmann canal) 50
 perforating fiber (Sharpey fiber) 52
 hypophysis 184
 hypophyseal portal system 187
 pituicyte 189
 cleft lip 348
 female pronucleus 309
 secondary stem villus 322
 secondary ossification center 55
 secondary spermatocyte 274
 secondary lens fiber 422
 secondary lymphoid organ 438
 secondary lymphatic nodule 150
 secondary yolk sac 314
 secondary follicle 290
 secondary lysosome 32
 secondary sex cord 384
 chorion frondosum 322
 thick filament 80
 undulin 44
 thyrotrophin, TSH 186
 thyrotroph 186
 adrenocorticotrophic hormone, ACTH 186
 corticotroph 186
 gonadotroph 186
 secretin 206
 lipotrophic hormone, LPH 或 lipotropin 186
 oxytocin 189
 mammotropin, prolactin 186
 mammotroph, prolactin cell 186

D

大动脉
 大耳
 大静脉
 大颗粒淋巴细胞
 大网膜
 代谢偶联
 单层扁平上皮
 单层立方上皮
 large artery 129
 macrotia 428
 large vein 134
 large granular lymphocyte, LGL 226
 greater omentum 375
 metabolic coupling 27
 simple squamous epithelium 14
 simple cuboidal epithelium 15

单层上皮
 单层纤毛柱状上皮
 单层柱状上皮
 单管状腺
 单核吞噬细胞系统
 单核细胞
 单核细胞发生
 单极成神经细胞
 单精受精
 单卵多胎
 单卵双胎
 单泡状腺
 单细胞腺
 单腺
 胆囊
 胆囊憩室
 胆囊收缩素-促胰酶素
 胆小管
 蛋白多糖
 蛋白酶
 蛋白质分泌细胞
 导管
 倒置相差显微镜
 底板
 底蜕膜
 地衣红
 第八因子相关抗原
 第二极体
 第一极体
 电偶联
 凋亡
 凋亡小体
 盯聆
 盯聆腺
 顶板
 顶嵴
 顶泌汗腺
 顶体
 顶体反应
 顶浆分泌腺
 动静脉吻合
 动力蛋白
 simple epithelium 14
 simple ciliated columnar epithelium 16
 simple columnar epithelium 15
 simple tubular gland 24
 mononuclear phagocytic system 66
 monocyte 66,443
 monocytopenia 73
 unipolar neuroblast 408
 monospermy 309
 monozygotic multiple birth 328
 monozygotic twins 328
 simple acinar gland 24
 unicellular gland 23
 simple gland 24
 gallbladder 230
 cystic diverticulum 361
 cholecystokinin-pancreozymin, CCK-PZ 206
 bile canaliculus 227
 proteoglycan 36
 protease 219
 protein-secreting cell 24
 duct 24
 inverted phase contrast microscope 2
 floor plate 409
 decidua basalis 312
 orcein 36
 factor VIII related antigen, FVIII:RAg 127
 secondary polar body 292
 first polar body 292
 electrical coupling 27
 apoptosis 441
 apoptosis body 419
 cerumen 254
 ceruminous gland 254
 roof plate 409
 apical ridge 349
 apocrine sweat gland 173
 acrosome 275
 acrosome reaction 309
 apocrine gland 24
 arteriovenous anastomosis 136
 dynein 18

动脉导管
动脉导管未闭
动脉干
动脉干永存
动脉囊
动脉周围淋巴鞘
动脉粥样硬化
动纤毛
窦结节
窦周隙
窦状毛细血管
独眼
端脑
短肢畸形
多胎
多极成神经细胞
多极神经元
多精受精
多卵多胎
多囊肾
多能蛋白多糖
多能造血干细胞
多细胞腺
多形细胞层
多阴离子氨基己糖多糖
多指(趾)畸形

ductus arteriosus 402
patent ductus arteriosus 405
truncus arteriosus 396
persistent truncus arteriosus 404
aortic sac 396
periarterial lymphatic sheath 156
arteriosclerosis 132
kinocilium 256
sinus tubercle 386
perisinusoidal space 226
sinusoid capillary 133
cyclopia 425
telencephalon 410
phocomelia 349
multiple birth 328
multipolar neuroblast 408
multipolar neuron 91
polyspermy 309
polyzygotic multiple birth 328
polycystic kidney 382
versican 41
multipotential hemopoietic stem cell, MHSC 440
multicellular gland 23
polymorphic layer 114
polyanionic glycosaminoglycan 41
polydactyly 349

E

额鼻突
腭
腭裂
耳廓
耳廓附件
耳丘
耳石膜
二联体
二胚层胚盘

frontonasal prominence 342
palate 344
cleft palate 348
auricle 253
auricular appendages 428
auricular hillock 427
otolithic membrane 256
diad 84
bilaminar germ disc 314

F

发育不全

dysplasia 349

发育分隔
发育生物学
法洛四联症
反应组织
房间隔缺损
房室管
房水
放射冠
放射状胶质细胞
放射自显影技术
非接触性诱导
非特异型允诺性诱导
肥大细胞
肺
肺不发生
肺发育不全
肺巨噬细胞
肺泡
肺泡隔
肺泡管
肺泡巨噬细胞
肺泡孔
肺泡囊
肺小叶
肺芽
分泌部
分泌管
分泌片
分泌期
分泌性免疫球蛋白 A
分子层
分子胚胎学
封闭索
蜂窝组织
缝隙连接
夫精人工授精
孚尔根反应
附睾管
附着板
复层扁平上皮
复层上皮
复层柱状上皮

developmental compartment 27
developmental biology 305
tetralogy of Fallot 404
responding tissue 330
atrial septal defect 403
atrioventricular canal 397
aqueous humor 252
corona radiata 291
radial neuroglia cell 250
autoradiography, ARG 9
noncontact induction 332
nonspecific type of permissive induction 331
mast cell 33
lung 364
pulmonary agenesis 365
pulmonary hypoplasia 366
pulmonary macrophage 241
pulmonary alveoli 238
alveolar septum 240
alveolar duct 238
alveolar macrophage 241
alveolar pore 241
alveolar sac 238
pulmonary lobule 236
lung bud 364
secretory portion 23
secretory duct 217
secretory component 236
secretory phase 298
secretory IgA, sIgA 211
molecular layer 114
molecular embryology 303
sealing strand 19
areolar tissue 29
gap junction 20
artificial insemination husband, AIH 334
Feulgen reaction 5
epididymal duct 280
attachment plaque 20
stratified squamous epithelium 16
stratified epithelium 14
stratified columnar epithelium 17

复管泡状腺
复管状腺
复泡状腺
复腺
副耳廓
副皮质区
副脾
副肾上腺
副胰管
腹膜腔
腹族
腹胰管
腹胰芽

compound tubuloacinar gland 24
compound tubular gland 24
compound acinar gland 24
compound gland 24
accessory auricle 428
paracortex zone 152
accessory spleens 447
accessory suprarenal gland 437
accessory pancreatic duct 361
peritoneal cavity 370
ventral pancreas 361
ventral pancreatic duct 361
ventral pancreatic bud 361

G

盖膜
干扰素
干细胞
甘丙肽
肝
肝板
肝憩室
肝素
肝索
胆管闭锁
肝细胞
肝腺泡
肝小叶
肝血窦
感光细胞
感觉上皮细胞
感觉神经末梢
感觉神经元
肛凹
肛膜
肛直肠管
高尔基细胞
高血糖素
睾丸
睾丸女性化综合征
睾丸索

tectorial membrane 257
interferon, INF 32
stem cell 204
galanin 184
liver 360
hepatic plate 223
hepatic diverticulum 360
heparin 34
hepatic cord 223
hepatic biliary atresia 364
hepatocyte 223
hepatic acinus 229
hepatic lobule 223
hepatic sinusoid 226
photoreceptor cell 248
sensory epithelial cell 14
sensory nerve ending 102
sensory neuron 91
anal pit 359
anal membrane 359
anorectal canal 359
Golgi cell 115
glucagon 221
testis 272
testicular feminization syndrome 390
testicular cord 384

睾丸网	rete testis 272
睾丸纵隔	mediastinum testis 272
膈	diaphragm 372
各向同性	isotropic 80
各向异性	anisotropic 80
弓动脉	aortic arch 394
功能层	functional layer 296
供精人工授精	artificial insemination donor, AID 334
宫外孕	ectopic pregnancy 313
巩节	sclerotome 319
巩膜	sclera 244
巩膜静脉窦	sinus venosus sclerae 245
巩膜距	scleral spur 245
巩膜上层	episclera 244
激光共聚焦扫描显微镜	confocal laser scanning microscope, CLSM 2
共用心室	common ventricle 403
孤立淋巴小结	solitary lymphoid nodule 207
骨板	bone lamella 48
骨被覆细胞	bone lining cell 52
骨单位	osteon 50
骨单位骨板	osteon lamella 51
骨发生	osteogenesis 52, 351
骨发育不全	osteogenesis imperfect 448
骨钙蛋白	osteocalcin 48
骨骼肌	skeletal muscle 79
骨化中心	ossification center 53
骨基质	bone matrix 48
骨胶纤维	bone collagen fiber 48
骨领	bone collar 54
骨螺旋板	osseous spiral lamina 255
骨密质	compact bone 50
骨内膜	endosteum 52
骨桥蛋白	osteopontin 48
骨松质	spongy bone 50
骨外膜	periosteum 52
骨细胞	osteocyte 49
骨陷窝	bone lacuna 49
骨小管	bone canaliculus 49
骨小梁	bone trabecula 50
骨形态发生蛋白	bone morphogenetic protein, BMP 351
骨盐	bone mineral 48
骨原细胞	osteoprogenitor cell 49

骨粘连蛋白
骨组织
鼓膜
鼓膜缺损
鼓室
固定绒毛
固有层
固有结缔组织
管鼓隐窝
光蛋白多糖
规则致密结缔组织
过碘酸-schiff 反应
过氧化物酶抗过氧化物酶复合物法

osteonectin 48
osseous tissue 48
tympanic membrane 254
defect of tympanic membrane 428
tympanic cavity 254
anchoring villus 322
lamina propria 197
connective tissue proper 29
tubotympanic recess 426
lumican 42
dense regular connective tissue 38
periodic acid schiff reaction, PAS 反应 5
peroxidase-antiperoxidase complex method, PAP 法
6

H

哈弗系统
汗腺
毫米
合成表型
合体滋养层
核蛋白
核酸分子杂交技术
赫令小体
黑[色]素
黑[色]素颗粒
黑[色]素体
黑[色]素细胞
黑素细胞刺激素
横桥
横纹
横纹肌
横小管
红髓
红系爆式集落形成单位
红系细胞集落形成单位
红细胞
红细胞发生
红细胞生成素
虹膜
虹膜基质

Haversian system 50
sweat gland 173
milimeter(mm) 1
synthetic phenotype 87
syncytiotrophoblast 312
nuclear protein 351
nucleic acid molecular hybridization 7
Herring body 188
melanin 168
melanogranule 168
melanosome 168
melanocyte 168
melanocyte stimulating hormone, MSH 187
cross bridge 81
cross striation 80
striated muscle 79
transverse tubule 81
red pulp 156
BFU-E 70
CFU-E 70
erythrocyte (red blood cell) 64
erythropoiesis 72
erythropoietin(EPO) 70
iris 245
iris stroma 245

虹膜缺损
喉
软骨板
软骨线
后肠
后界层
后脑
后鳃体
后神经孔
后肾
后主静脉
呼吸部
呼吸性细支气管
壶腹嵴
壶腹帽
化学胚胎学
坏死带
环层小体
环状胰
黄斑
黄体
黄体期
黄体生成素
回肠
混合细胞集落形成单位
混合腺
混合(性)腺泡
混合性多胎
活动性结肠
活性素
活性素受体

coloboma iridis or indochisis 425
larynx 364
epiphyseal plate 55
epiphyseal line 55
hindgut 355
posterior limiting lamina 244
metencephalon 410
ultimobranchial or telopharyngeal body 357
posterior neuropore 318
metanephros 380
posterior cardinal vein 394
respiratory region 232
respiratory bronchiole 238
crista ampullaris 256
cupula 256
chemical embryology 303
necrotic zone 353
lamellar corpuscle 102
annular pancreas 364
macula lutea 250
corpus luteum 292
luteal phase 298
luteinizing hormone, LH 186
ileum 359
CFU-Mix 70
mixed gland 23
mixed acinus 23
mixed multiple birth 328
mobile colon 378
activin 367
activin receptor 367

J

肌层
肌动蛋白
肌钙蛋白
肌红蛋白
肌浆
肌浆网
肌节
肌膜

muscularis 198
actin 80
troponin 80
myoglobin 83
sarcoplasm 79
sarcoplasmic reticulum 79
sarcomere 80
sarcolemma 79

肌内膜
 肌内皮连接
 肌球蛋白
 肌上皮细胞
 肌束膜
 肌梭
 肌外膜
 肌卫星细胞
 肌纤维
 肌性动脉
 肌样细胞
 肌原纤维
 肌组织
 积水性脑膜脑膨出
 基板
 基本组织
 基底层
 基底颗粒细胞
 基底室
 基底细胞
 基膜
 基体
 基细胞
 基因剔除
 基质
 基质细胞
 基质小泡
 基质粘着
 畸形学
 激活剂
 激素
 激肽释放酶
 极垫细胞
 极化活性区
 极性
 极周细胞
 棘层
 集合淋巴小结
 集合小管系
 脊索
 脊膜膨出
 脊髓脊膜膨出
 endomysium 79
 myoendothelial junction 128
 myosin 81,137
 myoepithelial cell 14,173,216
 perimysium 79
 muscle spindle 103
 epimysium 79
 muscle satellite cell 80
 muscle fiber 79
 muscular artery 129
 myoid cell 146,272
 myofibril 79
 muscle tissue 79
 meningoencephalocele 415
 basal lamina, basal plate 21,325,409
 primary tissue 1
 stratum basale, basal layer 166,296
 basal granular cell 26,212
 basal compartment 277
 basal cell 166
 basement membrane 21
 basal body 18
 basal cell 234
 gene knockout 351
 ground substance 36
 stroma cell 296,442
 matrix vesicle 49
 substrate adhesion 417
 teratology 303,448
 activator 298
 hormone 179
 Kallikrein, KK 219
 polar cushion cell 268
 zone of polarizing activity, ZPA 351
 polarity 14
 peripolar cell 268
 stratum spinosum 166
 aggregated lymphoid nodule 207
 collecting tubule system 265
 notochord 316
 meningocele 415
 meningomyelocele 415

脊髓裂
 脊索管
 脊柱裂
 记忆性 B 细胞
 继发膈
 继发隔
 继发孔
 寄生畸形
 寄生胎
 加压素
 家族性甲状腺肿性功能低下症
 甲苯胺蓝
 甲襞
 甲床
 甲根
 甲沟
 甲母质
 甲胎蛋白
 甲体
 甲状旁腺
 甲状旁腺激素
 甲状旁腺异位
 甲状舌管
 甲状舌管瘘
 甲状舌管囊肿
 甲状腺
 甲状腺发育不全或缺如
 甲状腺激素
 甲状腺素
 甲状腺形态异常
 甲状腺原基
 假单极神经元
 假复层纤毛柱状上皮
 假性甲状旁腺功能低下症
 间充质
 间充质干细胞
 间充质凝聚
 间充质因子
 间骨板
 间介中胚层
 间皮
 间质生长
 myeloschisis 415
 notochordal tube 316
 spina bifida 415
 memory B cell 442
 secondary palate 344
 septum secundum 398
 foramen secundum 398
 parasitic malformation 448
 parasit 448
 vasopressin, VP 189
 familial goitrous hypothyroidism 434
 toluidine blue 1
 nail fold 175
 nail bed 174
 nail root 175
 nail groove 175
 nail matrix 175
 α -fetal protein, α FP 360
 nail body 174
 parathyroid gland 181
 parathyroid hormone 181
 ectopic parathyroid 435
 thyroglossal duct 433
 thyroglossal fistula 434
 thyroglossal cyst 434
 thyroid gland 179
 thyroid gland hypoplasia or absence 434
 thyroid hormone 180
 thyroxine 180
 thyroid paramorphia 434
 thyroid primordium 433
 pseudounipolar neuron 91
 pseudostratified ciliated columnar epithelium 16
 pseudohypoparathyroidism 435
 mesenchyme 29
 mesenchymal stem cell 58
 mesenchymal condensation 351
 mesenchymal factor 332
 interstitial lamella 52
 intermediate mesoderm 319
 mesothelium 15
 interstitial growth 46

间质细胞	interstitial cell, Leydig cell 277
间质细胞刺激素	interstitial cell stimulating hormone, ICSH 186
间质腺	interstitial gland 293
减数分裂	meiosis 275
睑板	tarsus 252
睑板腺	tarsal gland 252
睑内翻	entropion 424
睑外翻	ectropion 424
碱性磷酸酶	alkaline phosphatase, AKP 340
髓蛋白	tenacin, TN 43
浆膜	serosa, serous membrane 137, 198, 295
浆细胞	plasma cell 31
浆液细胞	serous cell 24
浆液腺	serous gland 23
浆液性腺泡	serous acinus 216
降钙素	calcitonin 181
降钙素基因相关肽	calcitonin gene related peptide, CGRP 129, 193
交错突细胞	interdigitating cell 147, 152
交感成神经细胞	sympathetic neuroblast 414
胶原蛋白多糖	decorin 42
胶原蛋白或胶原	collagen 35
胶原纤维	collagenous fiber 35
胶原原纤维	collagenous fibril 35
胶质	colloid 179
角蛋白	keratin 167
角蛋白丝	keratin filament 166
角巩膜缘	corneoscleral limbus 244
角化的复层扁平上皮	keratinized stratified squamous epithelium 17
角膜	cornea 243
角膜基质	corneal stroma 244
角膜内皮	corneal endothelium 244
角膜上皮	corneal epithelium 243
角膜细胞	keratocyte 244
角膜缘	corneal limbus 244
角质层	stratum corneum 167
角质细胞	horny cell 167
角质形成细胞	keratinocyte 166
阶段特异性胚胎抗原-1	stage-specific embryonic antigen-1, SSEA-1 340
接触性诱导	contact induction 331
节细胞	ganglion cell 249
节细胞层	layer of ganglion cells 250
结蛋白	nodal 367

结缔组织
 结缔组织鞘
 结构性糖蛋白
 结基因
 结间体
 结节部
 结相关基因
 睫状肌
 睫状基质
 睫状体
 睫状小带
 界板
 界沟
 紧密连接
 近端小管
 近端小管曲部
 近腔室
 近远轴
 进展带
 晶状体
 晶状体凹
 晶状体板
 晶状体蛋白
 晶状体囊
 晶状体泡
 晶状体上皮
 晶状体纤维
 精液
 精原细胞
 精原细胞性松果体瘤
 精子
 精子发生
 精子获能
 精子微注射法
 精子细胞
 精子形成
 颈动脉体
 颈窦
 颈瘻
 颈囊肿
 颈曲
 颈粘液细胞
 connective tissue 29
 connective tissue sheath 172
 structural glycoprotein 42
 nodal gene 368
 internode 99
 pars tuberalis 187
 nodal-related gene 367
 ciliary muscle 246
 ciliary stroma 246
 ciliary body 246
 ciliary zonule 246
 limiting plate 223
 sulcus limitans, terminal sulcus 357,410
 tight junction 18
 proximal tubule 263
 proximal convoluted tubule 263
 abluminal compartment 277
 proximal distal axis 349
 progress zone 351
 lens 251
 lens pits 421
 lens placode 421
 crystallins 252
 lens capsule 251
 lens vesicle 421
 lens epithelium 252
 lens fiber 252
 semen 281
 spermatogonium 272
 seminomatous pinealoma 432
 spermatozoon 275,308
 spermatogenesis 272
 capacitation of spermatozoon 309
 microinjection of spermatozoa 337
 spermatid 275
 spermjogenesis 275
 carotid body 132
 cervical sinus 347
 cervical fistula 349
 cervical cyst 349
 cervical flexure 412
 mucous neck cell 204

静脉窦
静纤毛
镜像对称性
镜像性异位肢体
旧皮质
局浆分泌腺
巨核细胞集落形成单位
巨结肠
巨噬细胞
聚氧乙烯/聚氧丙烯共聚物
聚乙烯二醇
菌状乳头

sinus venosus 396
stereo cilium 280
mirror symmetry 367
mirror-image ectopic limb 349
paleocortex 413
merocrine gland 23
CFU-MK 70
Hirschsprung disease 448
macrophage 31
pluronic 61
polyethyleneglycol, PEG 12
fungiform papillae 198

K

抗利尿素
抗体
考尔—爱克斯诺小体
颗粒层
颗粒黄体细胞
颗粒区
颗粒曲管
颗粒细胞
可变性
可聚蛋白多糖
可扩散诱导因子
克拉拉细胞
克隆动物
克汀病
空肠
口凹
口鼻膜
口裂
口咽膜
枯否细胞

antidiuretic hormone, ADH 189
antibody 31
call-Exner body 290
stratum granulosum 166, 291
granulosa lutein cell 292
granulomere 67
granular convoluted tubule, GCT 218
granular cell 113
deformability 64
aggrecan 41
diffusible inducing factor 332
Clara cell 237
clone animal 338
cretinism 448
jejunum 359
stomodeum 343
oronasal membrane 344
oral fissure 344
oropharyngeal membrane or buccopharyngeal membrane 342
Kupffer cell 226

L

拉特克囊
辣根过氧化物酶
阑尾
蓝状细胞

Rathke pouch 429
horseradish peroxidase HRP 6
appendix 359
basket cell 113

- 郎氏结
- 朗格汉斯细胞
- 泪腺
- 泪腺导管闭锁
- 泪腺瘘
- 类骨质
- 类固醇分泌细胞
- 类活性素分子
- 类胚体或拟胚体
- 类维生素 A X 受体 α
- 类胰蛋白酶
- 冷冻卵子试管婴儿
- 冷冻蚀刻法
- 梨状皮质
- 离子偶联
- “利他”凋亡
- 立毛肌
- 粒、红、巨、单混合集落形成单位(髓系多向造血祖细胞)
- 粒、巨噬细胞集落刺激因子
- 粒、巨噬细胞集落形成单位(粒、巨噬系造血祖细胞)
- 粒细胞
- 粒细胞发生
- 连接蒂
- 连接蛋白
- 连接复合物
- 连接小体
- 连续毛细血管
- 联合突
- 联体双胞胎
- 两性畸形
- 亮区
- 裂孔膜
- 淋巴
- 淋巴导管
- 淋巴管
- 淋巴滤泡
- 淋巴上皮组织
- 淋巴细胞
- 淋巴小结
- 淋巴组织
- Ranvier node 99
- Langerhans cell 169
- lacrimal gland 253
- lacrimal duct atresia 425
- lacrimal fistula 425
- osteoid 49
- steroid-secretory cell 25
- activin-like molecule 367
- embryoid bodies, Ebs 340
- retinoid X receptor α , RXR- α 352
- tryptase 34
- frozen ovum test tube baby 337
- freeze etching method 4
- pyriform cortex 413
- ionic coupling 27
- “altruistic” apoptosis 406
- arrector pili muscle 172
- CFU-GEMM 70
- GM-CSF 70
- CFU-GM 70
- granulocyte 65
- granulocytogenesis 72
- connecting stalk 315
- connexin 26
- junctional complex 21
- connexon 26
- continuous capillary 133
- copula 357
- conjoined twins 328
- hermaphroditism 388
- clear zone 50
- slit membrane 261
- lymph 68
- lymphatic duct 140
- lymphatic vessel 140
- lymphoid follicle 145
- lymphoepithelial tissue 158
- lymphocyte 66,144
- lymphoid nodule 145
- lymphoid tissue 145

菱唇
 流式细胞术
 流式细胞仪
 硫酸角质素
 硫酸皮肤素
 硫酸软骨素
 硫酸软骨素 A、C
 硫酸乙酰肝素
 硫酸乙酰肝素蛋白多糖
 聋哑症
 漏斗瘤
 颅咽管瘤
 露脑
 滤过膜
 滤过屏障
 滤泡
 滤泡旁细胞
 滤泡上皮细胞
 滤泡树突状细胞
 卵巢冠
 卵巢旁体
 卵黄蒂
 卵黄蒂窝
 卵黄蒂矮
 卵黄蒂囊肿
 卵黄蒂韧带
 卵黄动脉
 卵黄管
 卵黄静脉
 卵黄囊
 卵裂
 卵裂球
 卵裂球分离术
 卵母细胞
 卵泡刺激素
 卵泡膜
 卵泡期
 卵泡腔
 卵泡细胞
 卵泡小斑
 卵泡液
 卵丘
 rhombic lip 413
 flow cytometry, FCM 10
 flow cytometer 10
 keratin sulfate 36,41
 dermatan sulfate 36,40
 chondroitin sulfate 36
 chondroitin sulfate A,C 36
 heparan sulfate 36,41
 heparan sulfate proteoglycan 22,87
 deafmutism 428
 infundibular tumor 431
 craniopharyngioma 431
 exencephaly 415
 filtration membrane 262
 filtration barrier 262
 follicle 179
 parafollicular cell 181,357
 follicular epithelial cell 179
 follicular dendritic cell, FDC 152
 epoothoron 386
 paroophoron 386
 vitelline stalk 321,355
 vitelline sinus 363
 vitelline fistula 362
 vitelline cyst 363
 vitelline ligament 363
 vitelline artery 394
 vitelline duct 323,355
 vitelline vein 394
 yolk sac 314
 cleavage 311
 blastomere 311
 blastomere separation 338
 oocyte 290
 follicle stimulating hormone, FSH 186
 follicular theca 291
 follicular phase 298
 follicular cavity 290
 follicle cell 290
 follicular stigma 292
 follicular fluid 291
 cumulus oophorus 291

卵圆孔
卵圆孔瓣
卵圆细胞
卵周(间)隙
轮廓乳头
螺旋动脉
螺旋器
螺旋韧带
螺旋缘

foramen ovale 398
valve of foramen ovale 398
oval cell 230
perivitelline space 292,309
circumvallate papillae 198
spiral artery 296
spiral organ 257
spiral ligament 255
spiral limbus 255

M

马蹄肾
脉络膜
脉络膜裂
脉络膜缺损
盲肠
盲肠突
毛
毛干
毛根
毛母质
毛囊
毛球
毛乳头
毛细胞
毛细淋巴管
毛细血管
毛细血管后微静脉
毛细血管前括约肌
毛细血管前微动脉
毛细血管通透性
锚丝
梅克尔细胞
酶原颗粒
美克尔憩室
门部
门管区
门管小叶
门细胞
弥散节细胞
弥散淋巴组织

horseshoe kidney 382
choroid 246
choroid fissure 422
coloboma choriolodeae 425
cecum 359
caecal swelling 358
hair 171
hair shaft 171
hair root 171
hair matrix 172
hair follicle 171
hair bulb 171
hair papilla 171
hair cell 256
lymphatic capillary 139
capillary 133
postcapillary venule 134
precapillary sphincter 135
precapillary arteriole 135
capillary permeability 133
anchoring filaments 139
Merkel's cell 169
zymogen granule 24,216
Meckel's diverticulum 323,363
hilus 149
portal area 227
portal lobule 229
hilus cell 289,294
diffuse ganglion cell 250
diffuse lymphoid tissue 145

弥散神经内分泌系统
 弥散神经内分泌细胞
 迷路
 糜蛋白酶
 泌尿小管
 泌酸细胞
 泌酸腺
 密斑
 密度梯度离心法
 密体
 免疫保护功能
 免疫监视功能
 免疫球蛋白
 免疫系统
 免疫细胞化学
 免疫自稳功能
 面纱细胞
 面斜裂
 描述胚胎学
 明带
 明区
 明细胞
 膜黄体细胞
 膜内成骨
 膜盘
 膜细胞
 末脑

diffuse neuroendocrine system, DNES 192
 diffuse neuroendocrine cell 234
 labyrinth 254
 chymotrypsin 34
 uriniferous tubule 259
 oxyntic cell 203
 oxyntic gland 203
 dense patch 85
 density gradient centrifugation 12
 dense body 85
 immunologic defence function 144
 immunologic surveillance function 144
 immunoglobulin, Ig 31
 immune system 144
 immunocytochemistry 5
 immunologic homeostasis 144
 veiled cell 154
 oblique facial cleft 348
 descriptive embryology 303
 light band 80
 light zone 150
 clear cell 173
 theca lutein cell 293
 intramembranous ossification 52
 membranous disc 248
 theca cell 291
 myelencephalon 410

N

男性假两性畸形
 囊状卵泡
 囊状眼球
 脑啡肽
 脑垂体发育不良或缺如
 脑积水
 脑膜脑膨出
 脑内脑积水
 脑泡
 脑砂
 脑室——羊膜腔沟通术
 脑外脑积水

male pseudohermaphroditism 389
 vesicular follicle 290
 cystic eye 424
 enkephalin, ENK 184
 hypophyseal dysplasia or absence 431
 hydrocephalus 415
 meningoencephalocele 415
 internal hydrocephalus 415
 brain vesicle 342, 410
 brain sand 192
 ventriculoamniotic shunt 454
 external hydrocephalus 415

- 脑源性神经营养因子
 内侧鼻突
 内分泌系统
 内分泌腺
 内核层
 内环骨板
 内颗粒层
 内淋巴管
 内膜
 内膜层
 内胚层
 内皮
 内皮素
 内皮特有颗粒
 内皮下层
 内皮源生长因子
 内皮源性收缩因子

 内皮源性舒张因子
 内隧道
 内弹性膜
 内网层
 内细胞群
 内因子
 内釉上皮
 内脏逆位
 内脏运动神经末梢
 内锥体细胞层
 内毗赘皮
 尼氏体
 粘蛋白
 粘多糖
 粘合线
 粘蛋白
 粘膜
 粘膜肌层
 粘膜下层
 粘液
 粘液-碳酸氢盐屏障
 粘液细胞
 粘液腺
 粘液性腺泡

 brain-derived neurotrophic factor 107
 median nasal prominence 343
 endocrine system 179
 endocrine gland 23
 inner nuclear layer 250
 inner circumferential lamella 50
 internal granular layer 114
 endolymphatic duct 426
 tunica intima 126
 theca interna 291
 endoderm 315
 endothelium 15,216
 endothelin, ET 127
 specific endothelial granule 127
 subendothelial layer 128
 endothelial derived growth factor, EDGF 87
 endothelial cell-derived contracting factor, EDCF 140
 endothelium-derived relaxing factor, EDRF 140
 inner tunnel 257
 internal elastic membrane 128
 inner plexiform layer 250
 inner cell mass, ICM 311,339
 intrinsic factor 204
 inner enamel epithelium 346
 situs inversus viscerum 363
 visceral motor nerve ending 104
 internal pyramidal layer 114
 epicanthus 424
 Nissl's body 89
 mucoprotein, mucin 25
 mucopolysaccharide 40
 cement line 51
 entactin 43
 mucosa 197
 muscularis mucosa 198
 submucosa 198
 mucus 25
 mucous-HCO₃ barrier 205
 mucous cell 25
 mucous gland 23
 mucous acinus 216

粘原颗粒 mucous granule or mucinogen granule 25,216
 粘着斑 macula adherens 19
 粘着小带 zonula adherens 19
 尿道下裂 hypospadias 390
 尿囊 allantois 324,359
 尿生殖窦 urogenital sinus 359
 尿生殖嵴 urogenital ridge 379
 尿生殖膜 urogenital membrane 359
 尿生殖褶 urogenital fold 386
 尿直肠隔 urorectal septum 359
 凝栓 coagulation plug 312
 女性假两性畸形 female pseudohermaphroditism 390

P

排卵 ovulation 292,309
 攀缘纤维 climbing fiber 116
 膀胱 urinary bladder 271
 膀胱外翻 exstrophy of bladder 383
 旁分泌 paracrine 170,179
 泡心细胞 centroacinar cell 220
 胚端滋养层 polar trophoblast 311
 胚内体腔 intraembryonic coelomic cavity 320
 胚内中胚层 intraembryonic mesoderm 315
 胚泡 blastocyst 311
 胚泡腔 blastocoele 311
 胚期 embryonic period 303,308
 胚前期 preembryonic period 303
 胚胎翻转逆向基因 inversion of embryonic turning, inv 307
 胚胎干细胞 embryonic stem cell 75,339
 胚胎切割术 splitting blastocyst 338
 胚胎生殖细胞 embryonic germ cell 340
 胚胎输卵管内移植术 tubalembryo transfer, TET 336
 胚胎学 embryology 303
 胚外内胚层 extraembryonic endoderm 314
 胚外体腔 extraembryonic cavity 314
 胚外中胚层 extraembryonic mesoderm 314
 配子输卵管内移植术 gamete intra-fallopian transfer, GIFT 336
 皮肤 skin 165
 皮下组织 hypodermis 171
 皮脂 sebum 173
 皮脂腺 sebaceous gland 173

皮质
皮质醇
皮质颗粒
皮质淋巴窦
皮质素
皮质酮
脾集落形成单位
脾索
脾小体
脾血窦
偏侧性
贫血
平滑肌
平滑绒毛膜
平行纤维
破骨细胞
葡萄胎
蒲肯野细胞
蒲肯野纤维

cortex 146
cortisol 183
cortical granule 309
cortical sinus 152
cortical cord 384
corticosterone 183
CFU-S 74
splenic cord 157
splenic corpuscle 156
splenic sinus 157
laterality 367
anemia 64
smooth muscle 85
chorion laeve 322
parallel fiber 115
osteoclast 49
hydatidiform mole 323
Purkinje cell 115
Purkinje fiber 138

Q

奇结节
脐带
脐动脉
脐静脉
脐瘘
脐尿管
脐尿管窦
脐尿管痿
脐尿管囊肿
脐腔
起搏细胞
气管
气管食管隔
气管食管瘘
气管腺
气-血屏障
器官
前肠
前胶原蛋白
前界层

tuberculum impar 357
umbilical cord 324
umbilical artery 394
umbilical vein 394
umbilical fistula 362
urachus 382
urachal sinus 383
urachal fistula 383
urachal cyst 383
umbilical coelom 358
pacemaker cell 138
trachea 364
tracheoesophageal septum 364
tracheoesophageal fistula 365
tracheal gland 236
blood-air barrier 241
organ 1
foregut 355
procollagen 30
anterior limiting lamina 244

前列环素
 前列腺凝固体
 前神经孔
 前肾
 前肾管
 前肾小管
 前庭
 前庭部
 前庭阶
 前蜕膜细胞
 前缘层
 前置胎盘
 前主静脉
 浅层皮质
 腔上囊(法氏囊)
 羟磷灰石结晶
 桥粒
 桥连亲合素-生物素法
 鞘毛细血管
 切齿孔
 亲合素-生物素-过氧化物酶复合物法
 亲水小管
 亲银性
 秋水仙素
 球嵴
 球内系膜
 球囊斑
 球旁复合体
 球旁细胞
 球室襻
 球外系膜细胞
 球状带
 躯体运动神经末梢
 趋化性
 趋化因子
 去甲肾上腺素
 全反维生素 A 酸
 全能性
 全浆分泌腺
 权能期
 醛复红
 醛固酮
 prostacyclin, PGI₂ 127
 prostatic concretion 282
 anterior neuropore 318, 407
 pronephros 379
 pronephric duct 379
 pronephric tubule 379
 vestibule 255
 vestibular region 232
 scala vestibuli 254
 predecidual cell 298
 anterior border layer 245
 placenta previa 313
 anterior cardinal vein 394
 superficial cortex 150
 bursa of Fabricius 438
 hydroxyapatite crystal 48
 desmosome 19
 bridged avidin-biotin method, BAB 法 7
 sheathed capillary 157
 incisive foramen 345
 avidin-biotin-peroxidase complex method, ABC 法 7
 hydrophilic channel 26
 argentaffin 1
 colchicine 417
 bulbar ridge 399
 intraglomerular mesangium 260
 macula sacculi 256
 juxtaglomerular complex 266
 juxtaglomerular cell 267
 bulboventricular loop 397
 extraglomerular mesangial cell 268
 zona glomerulosa 182
 somatic motor nerve ending 103
 chemotaxis 32
 chemotactic factor 32
 noradrenaline 184
 all-transretinoic acid 352
 totipotency 339
 holocrine gland 24
 period of competence 330
 aldehyde fuchsin 36
 aldosterone 182

缺失性畸形
缺肢畸形

reduction defect 349
amelia 349

R

人胚胎干细胞
人绒毛膜促甲状腺激素
人绒毛膜促肾上腺皮质激素

human embryonic stem cell 339
human chorionic thyrotropin, HCT 326
human chorionic adrenocorticotrophic hormone,
HCATH 326

人绒毛膜促性腺激素
人胎盘雌激素
人胎盘催乳素
人胎盘孕激素
人体发育学
人体胚胎学
人中

human chorionic gonadotropin, HCG 326
human placental estrogen, HPE 326
human placental lactogen, HPL 326
human placental progesterone, HPP 326
development of human 303
human embryology 303
philtrum 343

妊娠黄体
绒毛膜
绒毛膜板
绒毛膜活检
绒毛膜腔
绒毛膜上皮癌

corpus lutein of pregnancy 293
chorion 322
chorionic plate 322
chorionic villi biopsy, CVB 453
chorionic cavity 314
chorion carcinoma 323

溶菌酶

lysozyme 32, 206, 210

溶血

hemolysis 64

融合膜

nexus 26

乳糜

chyle 68

乳头层

papillary layer 170

乳头管

papillary duct 266

人口微静脉

inlet venule 228

软腭

soft palate 345

软骨

cartilage 45

软骨雏形

cartilage model 54

软骨发生

chondrogenesis 351

软骨钙化区

zone of calcifying cartilage 55

软骨基质

cartilage matrix 45

软骨膜

perichondrium 46

软骨内成骨

endochondral ossification 53

软骨囊

cartilage capsule 45

软骨细胞

chondrocyte 45

软骨陷窝

cartilage lacuna 45

软骨增生区

zone of proliferating cartilage 54

软骨粘连蛋白

chondronectin, ChN 37, 45

软骨周骨化
软骨贮备区
软骨组织工程
闰管
闰盘

perichondral ossification 54
zone of reserve cartilage 54
cartilage tissue engineering 58
intercalated duct 217
intercalated disk 83

S

腮膜
腮腺
鳃弓
鳃沟
鳃器
鳃下隆起
三级干绒毛
三联体
三胚层胚盘
三体型
扫描电镜
色素上皮细胞
砂膜
上颌突
上胚层
上皮根鞘
上皮树突突触
上皮性网状细胞
上皮组织
上肢芽和下肢芽
少突胶质细胞
舌
舌乳头
舌下腺
深层皮质单位
神经板
神经-肠管
神经垂体
神经垂体芽
神经递质
神经调质
神经干细胞
神经沟
神经管

branchial membrane 342
parotid gland 216,217
branchial or pharyngeal arch 342
branchial groove 342
branchial apparatus 342
hypobranchial eminence 364
tertiary stem villus 322
triad 82
trilaminar germ disc 315
trisomy 450
scanning electron microscope, SEM 4
pigment epithelium cell 248
membrane statoconium 256
maxillary prominence 343
epiblast 313
epithelial root sheath 172
epitheliodendritic synapse 234
epithelial reticular cell 147
epithelial tissue 14
upper and lower limb buds 347
oligodendrocyte 98
tongue 357
lingual papillae 198
sublingual gland 362
deep cortex unit 152
neural plate 318
neurenteric canal 316
neurohypophysis 185
neurohypophyseal bud 185
neurotransmitter 93
neuromodulator 93
neural stem cell 122
neural groove 318
neural tube 318

神经嵴
 神经胶质细胞
 神经膜
 神经内膜
 神经上皮
 神经上皮小体
 神经生长因子
 神经束膜
 神经丝
 神经肽 Y
 神经外膜
 神经外胚层
 神经纤维
 神经营养因子
 神经元
 神经原纤维
 神经褶
 神经组织
 肾
 肾不发生
 肾单位
 肾单位袢
 肾缺如
 肾上腺
 肾上腺发育不全
 肾上腺合并
 肾上腺皮质增生
 肾上腺生殖综合征
 肾上腺素
 肾上腺性征综合征
 肾上腺异位
 肾素
 肾小管
 肾小囊
 肾小球旁器
 肾小体
 肾盂
 肾盏
 肾锥体
 生发中心
 生后肾原基
 生肌节
 neural crest 318,407
 neuroglia 89
 neurilemma 100
 endoneurium 102
 neuro-epithelium 318,407
 neuroepithelial body 234
 nerve growth factor 107
 perineurium 102
 neurofilament 90
 neuropeptide Y, NPY 129
 epineurium 102
 neural ectoderm 318
 nerve fiber 99
 neurotrophic factor 107
 neuron 89
 neurofibril 89
 neural fold 318
 nervous tissue 89
 kidney 259
 agenesis of kidney 382
 nephron 259
 nephron loop 259
 renal agenesis 382
 adrenal gland 182
 suprarenal gland hypoplasia 436
 suprarenal coalescence 437
 hyperplasia of the suprarenal cortex 436
 adrenogenital syndrome 390
 adrenaline 184
 adrenogenital syndrome 436,453
 ectopic suprarenal gland 437
 rennin 182,219,267
 renal tubule 263
 renal capsule 261
 juxtaglomerular apparatus 266
 renal corpuscle 259
 renal pelvis 266
 renal calyce 266
 renal pyramid 259
 germinal center 145
 metanephrogenic blastema 380
 myotome 319

生精上皮	spermatogenic epithelium 272
生精细胞	spermatogenic cell 272
生精小管	seminiferous tubule 272
生理性脐疝	physiological umbilical herniation 358
生理性细胞死亡	physiological cell death 418
生皮节	dermatome 319
生肾节	nephrotome 320,379
生肾索	nephrogenic cord 320,379
生物反应器	bioreactor 59
生心板	cardiogenic plate 395
生长板	growth plate 55
生长激素	somatotropin 186
生长激素细胞	somatotroph 186
生长卵泡	growing follicle 290
生长抑素	somatostatin 181,222
生殖工程	reproductive engineering 304
生殖结节	genital tubercle 386
生殖细胞瘤	germinoma 432
生殖腺嵴	gonadial ridge 379
声猬蛋白	sonic hedgehog, Shh 352,367
施-兰切迹	Schmidt-Lantermann incisure 99
十二指肠	duodenum 358
十二指肠副乳头	minor duodenal papilla 361
十二指肠腺	duodenal gland 207
实验胚胎学	experimental embryology 303
食管	esophagus 357
食管闭锁	esophageal atresia 365
食管裂孔疝	esophageal hiatal hernia 376
视杯	optic cup 421
视柄	optic stalk 421
视蛋白	opsin 249
视杆细胞	rod cell 248
视沟	optic sulcus 421
视盘	optic disc 251
视泡	optic vesicle 421
视神经缺损	coloboma of optic nerve 425
视神经乳头	papilla of optic nerve 251
视神经纤维层	layer of optic fibers 250
视网膜	retina 248
视网膜缺损	coloboma of retinae 425
视细胞	visual cell 248
视锥视杆层	layer of rods and cones 250

视锥细胞	cone cell 249
视紫红质	rhodopsin 249
室管膜层	ependymal layer 408
室管膜细胞	ependymal cell 98
室间隔肌部	muscular part of interventricular septum 399
室间隔缺如	absence of the ventricular septum 403
室间隔缺损	ventricular septal defect 403
室间孔	interventricular foramen 399
释放激素	releasing hormone, RH 187
释放抑制激素	releasing inhibiting hormone, RIH 187
嗜碱性板层小体	osmiophilic multilamellar body 239
嗜铬细胞	chromaffin cell 183
嗜碱性粒细胞	basophilic granulocyte, basophil 65
嗜色细胞	chromophil cell 185
嗜酸性粒细胞	eosinophilic granulocyte, eosinophil 65
嗜酸性粒细胞趋化因子	ECF-A 34
嗜酸性细胞	oxyphil cell 182
嗜银纤维	argyrophil fiber 36
嗜银性	argyrophilia 1
收缩表型	contractile phenotype 87
收缩单位	contractile unit 86
手板和足板	hand and foot plates 347
手征性不对称	handed asymmetry 367
受精	fertilization 309
疏松结缔组织	loose connective tissue 29
输出淋巴管	efferent lymphatic vessel 149
输出小管	efferent duct 280
输尿管	ureter 271
输尿管芽	ureteric bud 380
输入淋巴管	afferent lymphatic vessel 149
束状带	zona fasciculata 182
树突	dendrite 89
树突状细胞	dendritic cell, DC 442
刷细胞	brush cell 234
刷状缘	brush border 17
双极成神经细胞	bipolar neuroblast 408
双极神经元	bipolar neuron 91
双极细胞	bipolar cell 249
双角子宫	bicornuate uterus 387
双链蛋白多糖	biglycan 42
双卵双胎	dizygotic twins 328
双输尿管	double ureter 382

双胎	twins 328
双头联体畸形	conjoined dicephalic twins 368
双子宫	double uterus 387
水平细胞	horizontal cell 113,250
丝状乳头	filiform papillae 198
松果体	pineal body 190
松果体畸胎瘤	teratoma of pineal body 432
松果体旁器囊肿	cyst of parapineal organ 432
松果体胚细胞瘤	pineoblastoma 432
松果体细胞	pinealocyte 190
苏木精	hematoxylin 1
酸性台罗德氏液	acidic Tyrode's medium, AT液 337
髓窦	medullary sinus 154
髓放线	medullary ray 259
髓袢	medullary loop 259
髓索	medullary cord 154
髓微动脉	pulp arteriole 157
髓微静脉	pulp venule 158
髓质	medulla 148
髓质上皮细胞	medullary epithelial cell 148
梭形细胞	fusiform cell 113

T

胎儿	fetus 303
胎儿酒精综合征	fetal alcohol syndrome 451
胎儿期	fetal period 308
胎儿外科学	fetal surgery 454
胎膜	fetal membrane 322
胎盘	placenta 324
胎盘隔	placental septa 325
胎盘膜	placental membrane 325
胎盘屏障	placental barrier 325
胎盘小叶	cotyledon 325
胎期	fetal period 303
苔藓纤维	mossy fiber 116
肽分泌细胞	peptide-secretory cell 26
肽酶	peptidase 219
弹性蛋白	elastin 36
弹性动脉	elastic artery 129
弹性软骨	elastic cartilage 47
弹性纤维	elastic fiber 36

- 弹性组织
 糖胺多糖
 糖蛋白
 糖蛋白分泌细胞
 糖皮质激素
 套层
 特发性家族性甲状旁腺功能低下症
 特殊杆状粒
 特异型允诺诱导
 体节
 体壁中胚层
 体节腔
 体节中胚层
 体腔管
 体视学
 体外授精-胚胎移植
 听板
 听泡
 听窝
 听弦
 听小骨
 通讯分隔
 通讯连接
 同源框
 同源框基因
 同源细胞群
 同源异型框基因
 瞳孔
 瞳孔膜
 瞳孔膜残留
 头面发育不全
 头曲
 头突
 头尾轴
 透明板
 透明层
 透明带
 透明带穿孔法
 透明带反应
 透明角质颗粒
 透明膜病
 透明区
 elastic tissue 38
 glycosaminoglycan, GAG 36
 glycoprotein 37
 glycoprotein-secretory cell 25
 glucocorticoid 183
 mantle layer 408
 familial goitrous hypothyroidism 435
 peculiar rod-shaped granule 127
 specific type of permissive induction 331
 somite 319
 somatic or parietal mesoderm 320
 somitic cavity 319
 somitic mesoderm 347
 coelomic duct 370
 stereology 11
 in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET 335
 otic placode 425
 otic vesicle 426
 otic pit 426
 auditory string 258
 auditory ossicle 254
 communication compartment 27
 communication junction 20,26
 homeobox 350
 homeobox gene 305
 isogenous group 45
 homeobox gene 350
 pupil 245
 pupillary membrane 423
 persistent pupillary membrane 424
 ethmocephalus 448
 cephalic flexure 412
 head process 315
 craniocaudal axis 349
 lamina lucida 21
 stratum lucidum 167
 zona pellucida 290
 zona drilling method 337
 zona reaction 309
 keratohyalin granule 166
 hyaline membrane disease 365
 hyalomere 67

透明软骨
透明细胞
透明质酸
透射电镜
突触
突触带
突触后成分
突触间隙
突触前成分
突触小泡
图式形成
蜕膜
蜕膜细胞
褪黑激素
吞噬体
吞饮小泡
椭圆囊斑
唾液腺

hyaline cartilage 45
hyalocyte 252
hyaluronic acid, HA 36,41
transmission electron microscope, TEM 2
synapse 93
synaptic ribbon 191
postsynaptic element 93
synaptic cleft 93
presynaptic element 93
synapse vesicle 94
pattern formation 349
decidua 312
decidual cell 312
melatonin 191
phagosome 32
phagocytic vacuole 32
macula utriculi 256
salivary gland 216,361

W

外侧鼻突
外侧腭突
外耳道
外耳道闭锁
外耳道栓
外分泌腺
外核层
外环骨板
外加生长
外界膜
外颗粒层
外泌汗腺
外膜
外膜层
外胚层
外胚层顶峰
外胚层间充质
外弹性膜
外体腔膜
外网层
外釉上皮

lateral nasal prominence 343
lateral palatine process 344
external auditory meatus 253
stenosis of external acoustic meatus 428
external acoustic meatus plug 427
exocrine gland 22
outer nuclear layer 250
outer circumferential lamella 50
appositional growth 46
outer(external)limiting membrane 250,408
external granular layer 114,414
eccrine sweat gland 173
tunica adventitia 129,198
theca externa 291
ectoderm 315
apical ectodermal ridge, AER 349
ectomesenchyme 346
external elastic membrane 129
exocoelomic membrane 314
outer plexiform layer 250
outer enamel epithelium 346

外锥体细胞层	external pyramidal layer 114
完全性内脏逆位	situs inversus viscerum totalis 367
晚幼红细胞	late erythroblast 72
晚幼粒细胞	metamyelocyte 72
网板	reticular lamina 21
网间细胞	interplexiform cell 250
网膜囊	omental sac 375
网织板	lamina fibroreticularis 21
网织层	reticular layer 170
网织红细胞	reticulocyte 64
网状带	zona reticularis 183
网状上皮	epithelial reticulum 443
网状细胞	reticular cell 40
网状纤维	reticular fiber 35
网状组织	reticular tissue 40
微动脉	arteriole 131
微管	microtubule 18
微管泡系统	tubulovesicular system 203
微静脉	venule 134
微米	micrometer(μm) 1
微绒毛	microvillus 17
微丝	microfilament 18
微循环	microcirculation 135
微原纤维	microfibril 36
微皱褶细胞	microfold cell, M 细胞 211
围生期	perinatal stage 303
围心腔	pericardiac coelom 370
维生素 A 酸	retinoic acid, RA 351
卫星细胞	satellite cell 98
未分化的间充质细胞	undifferentiated mesenchymal cell 35
未角化的复层扁平上皮	nonkeratinized stratified squamous epithelium 17
位觉斑	macula acustica 256
味蕾	taste bud 198
胃背系膜	dorsal mesogastrium 374
胃促胰酶	chymase 34
胃蛋白酶原	pepsinogen 203
胃底腺	fundic gland 203
胃腹系膜	ventral mesogastrium 374
胃酶细胞	zymogenic cell 203
胃泌素	gastrin 212
胃小凹	gastric pit 202
胃小区	gastric area 202

纹状管
纹状缘
无长突细胞
无耳
无极成神经细胞
无粒细胞
无脑畸形
无髓神经纤维

striated duct 217
striated border 17
amacrine cell 250
anotia 428
apolar neuroblast 408
agranulocyte 65
anencephaly 415
unmyelinated nerve fiber 99

X

吸收细胞
系膜基质
系膜细胞
系统
细胞凋亡
细胞归巢
细胞化学
细胞-基质粘着
细胞类聚
细胞连接
细胞内分泌小管
细胞培养
细胞迁移
细胞融合
细胞松弛素 B
细胞通讯
细胞外粘连蛋白
细胞系
细胞行为
细胞衣
细胞运动
细胞粘着
细胞质 RA 结合蛋白
细胞株
细胞滋养层
细胞滋养层壳
细胞滋养层细胞柱
细段
细管小体
细肌丝
细支气管

absorptive cell 205
mesangial matrix 261
mesangial cell 260
system 1
apoptosis 347,353,405,419
cell homing 391
cytochemistry 5
cell-substrate adhesion 417
cell sorting 418
cell junction 18
intracellular secretory canaliculus 203
cell culture 11
cell migration 416
cell fusion 11
cytochalasin B 417
cell communication 26
vitronectin, VN 43
cell line 11
cell behavior 416
cell coat 17
cell movement 416
cell adhesion 417
cytoplasmic RA binding protein, CRABP 351
cell strain 11
cytotrophoblast 312
cytotrophoblastic shell 322
cytotrophoblastic cell column 322
thin segment 265
tubular body 127
thin filament 80
bronchiole 236

狭窄
 下颌突
 下颌下腺
 下睑赘皮
 下胚层
 仙台病毒
 先天性无神经节性巨结肠
 先天性白内障
 先天性耳聋
 先天性耳前窦
 先天性耳前瘘管
 先天性腹股沟疝
 先天性膈膨升
 先天性膈疝
 先天性畸形
 先天性睑裂狭窄综合征
 先天性晶状体异位
 先天性脐疝
 先天性青光眼
 先天性视网膜不贴附
 先天性视网膜脱离
 先天性视网膜皱襞
 先天性无虹膜
 先天性无晶状体
 先天性无眼球或小眼
 先天性小耳
 先天性心包缺损
 纤毛
 纤毛细胞
 纤维膜
 纤维软骨
 纤维细胞
 纤维性星形胶质细胞
 纤维粘连蛋白
 嫌色细胞
 显微操作器
 显微分光光度测量术
 显微分光光度计
 腺
 腺垂体
 腺泡
 腺上皮
 stenosis 362,365
 mandibular prominence 343
 submandibular gland 362
 epiblepharon of lower lid 424
 hypoblast 313
 sendai virus 12
 congenital aganglionic megacolon 363
 congenital cataract 424
 congenital deafness 428
 congenital preauricular sinus 428
 congenital preauricular fistula 427
 congenital inguinal hernia 387
 congenital eventration of diaphragm 378
 congenital diaphragmatic hernia 366,376
 congenital malformation 448
 congenital blepharophimosis syndrome 424
 congenital dislocation of lens 425
 congenital umbilical hernia 362
 congenital glaucoma 424
 congenital detachment of retina 425
 congenital retinodialysis 425
 congenital retinal fold 425
 congenital aniridia 424
 congenital aphakia 425
 anophthalmia or microphthalmia 424
 congenital microtia 428
 congenital pericardial defect 378
 cilium 18
 ciliated cell 234
 fibrosa 198,295
 fibrocartilage 47
 fibrocyte 30
 fibrous astrocyte 96
 fibronectin, FN 22,37
 chromophobe cell 187
 micromanipulator 337
 microspectrophotometry 10
 microspectrophotometer 10
 gland 22
 adenohypophysis 185
 acinus 23
 glandular epithelium 22

消化管重复畸形	duplication of the digestive tract 362
小凹	caveola 85
小肠腺	small intestinal gland 205
小动脉	small artery 131
小胶质细胞	microglia 98
小结帽	cap 150
小静脉	small vein 134
小颗粒细胞	small granule cell 234
小梁	trabecula 149
小梁动脉	trabecular artery 157
小梁间隙	trabecular space 245
小梁静脉	trabecular vein 158
小梁网	trabecular meshwork 245
小梁周窦	peritrabecular sinus 153
小盲淋巴窦	small blind sinus 152
小脑板	cerebellar plate 414
小脑小球	cerebella glomerulus 117
小网膜	lesser omentum 374
小叶隔	septum 272
小叶间隔	interlobular septum 146
泄殖腔	cloaca 359
泄殖腔膜	cloacal membrane 318,355,359
心瓣膜	cardiac valve 138
心包囊肿	pericardial cyst 378
心包腔	pericardial cavity 370
心背系膜	dorsal mesocardium 395
心动脉球	bulbus arteriosus cordis 397
心房利钠因子	atrial natriuretic factor, ANF 137
心骨骼	cardiac skeleton 137
心管	cardiac tube 395
心肌	cardiac muscle 83
心肌膜	myocardium 136
心基因程序	cardiac gene program 405
心胶质	cardiac jelly 396
心力衰竭细胞	heart failure cell 241
心隆起	heart prominence 342
心内膜	endocardium 136
心内膜垫	endocardial cushion 398
心内膜下层	subendocardial layer 136
心球	bulbus cordis 396
心上嵴	epicardial ridge 347
心神经嵴细胞	cardiac neural crest cell 405

心外膜	epicardium 137
心外膜下层	subepicardial layer 137
新皮质	neocortex 413
星网	stellate reticulum 346
星形胶质细胞	astrocyte 96
星形细胞	stellate cell 113
形成素	formin 351
形态发生	morphogenesis 349
形态发生素	morphogen 351
形态计量术	morphometry 10
胸腹隔膜	pleuroperitoneal membrane 371
胸腹裂孔疝	pleuroperitoneal opening hernia 376
胸腹膜管	pleuroperitoneal canal 371
胸骨后疝	retrosternal hernia 377
胸肋裂孔	sternocostal hiatus 377
胸膜管	pleural canal 370
胸膜腔	pleural cavity 370
胸膜心包管	pleuropericardial canal 371
胸腺基质细胞	thymic stromal cell 146
胸腺生成素	thymopoietin 147
胸腺素	thymosin 147
胸腺细胞	thymocyte 147,440
胸腺小体	thymic corpuscle 148
胸腺小体上皮细胞	thymic corpuscle epithelial cell 148
胸腺依赖区	thymus dependent area 152
胸心包隔膜	pleuropericardial membrane 371
雄激素	androgen 277
雄激素结合蛋白	androgen binding protein, ABP 277
雄原核	male pronucleus 309
序列同源结构	internal sequence homology 42
嗅部	olfactory region 232
嗅毛	olfactory cilia 233
嗅泡	olfactory vesicle 233
嗅神经	olfactory nerve 233
嗅细胞	olfactory cell 233
嗅腺	olfactory gland 233
悬雍垂	uvula 345
血岛	blood island 68,393
血窦	sinusoid 133
血-睾屏障	blood-testis barrier 277
血管活性肠肽	vasoactive intestinal peptide, VIP 129,193
血管紧张素	angiotensin 182

血管紧张素原
血管球
血管纹
血管系膜
血红蛋白
血浆
血脑屏障
血清
血栓细胞
血细胞
血细胞发生
血小板
血小板生成素
血小板源生长因子
血-胸腺屏障
血液
血影

angiotensinogen 182
glomus, glomerulus 175,260
stria vascularis 255
mesangium 260
hemoglobin 64
plasma 63
blood-brain barrier 120
serum 63
thrombocyte 67
blood cell 63
hematopoiesis 70
blood platelet 67
thrombopoietin 70
platelet derived growth factor, PDGF 87
blood-thymus barrier 148
blood 63
ghost 64

Y

牙
牙板
牙本质
牙本质纤维
牙本质小管
牙骨质
牙蕾
牙囊
牙乳头
牙髓
牙小皮
牙龈
牙周膜
咽肠
咽垂体
咽鼓管
咽囊
盐皮质激素
眼睑
眼睑缺损
眼睑原基
羊膜

tooth 346
dental lamina 346
dentin 199
dentinal fiber 200,347
dentinal tubule 200,347
cementum 200
tooth bud 346
dental sac 347
dental papilla 346
dental pulp 200
dental cuticle 346
gingiva 201
peridental membrane 201
pharyngeal gut 356
pharyngeal hypophysis 431
pharyngotympanic tube 254
pharyngeal pouch 342,356
mineralocorticoid 182
eyelid 252
coloboma palpebrale 424
primordium of eye lids 423
amniotic membrane 314,323

羊水
 羊膜囊
 羊膜囊穿刺
 羊膜腔
 羊水过多
 羊水过少
 阳性选择
 药物反应停
 一氧化氮
 伊红
 衣胞
 胰岛
 胰岛素
 胰岛素样生长因子
 胰多肽
 胰腺
 移行细胞
 异位甲状腺和异位甲状腺组织
 异位肾
 抑胃肽
 抑制素
 易染体巨噬细胞
 翼板
 阴唇阴囊隆起
 阴道板
 阴道闭锁
 阴道内培养
 阴性选择
 引带
 隐睾
 隐窝素
 隐性脊柱裂
 荧光显微镜
 营养血管
 硬腭
 幽门腺
 游离绒毛
 游离神经末梢
 有孔毛细血管
 有髓神经纤维
 右心发育不全综合征
 幼B细胞
 amniotic fluid 314,324
 amnion 314,323
 amniocentesis 453
 amniotic cavity 314,324
 polyhydramnios 324
 oligohydramnios 324
 positive selection 441
 thalidomide 349
 nitric oxide, NO 140
 eosin 1
 afterbirth 322
 pancreas islet 221
 insulin 221
 insulin-like growth factor, IGF 349
 pancreatic polypeptide 222
 pancreas 355
 transitional cell 138
 aberrant thyroid and thyroid tissue 434
 ectopic kidney 382
 gastric inhibitory polypeptide, GIP 212
 inhibin 277
 tingible body macrophage 151
 alar plate 409
 labio-scrotal swelling 386
 vaginal plate 386
 vaginal atresia 388
 intravaginal culture, IVC 336
 negative selection 442
 gubernaculum 385
 cryptorchidism 386
 cryptdin 206
 spina bifida occulta 415
 fluorescence microscope 1
 vasa vasorum 129
 hard palate 345
 pyloric gland 205
 free villus 322
 free nerve ending 102
 fenestrated capillary 133
 myelinated nerve fiber 99
 hypoplastic right heart 405
 immature B cell 442

幼单核细胞
 幼红细胞岛
 幼巨核细胞
 诱导信号
 诱导组织
 诱发超排卵
 袖网
 袖质
 育孔
 原凹
 原沟
 原结
 原条
 原癌基因
 原单核细胞
 原发腭
 原发隔
 原发孔
 原肛
 原肌球蛋白
 原浆性星形胶质细胞
 原胶原蛋白
 原巨核细胞
 原粒细胞
 原皮质
 原始鼻后孔
 原始鼓室
 原始横膈

 原红细胞
 原始卵泡
 原始脐环
 原始生殖细胞
 原始体腔
 原始系膜
 原始消化管
 原始心血管系统
 原始血细胞
 原始咽
 原位杂交
 原纤维蛋白
 原小脑

 promonocyte 73,443
 erythroblastic islet 70
 promegakaryocyte 73
 inducing signal 349
 inducer tissue 330
 superovulation 335
 enamel reticulum 346
 enamel 200
 foramen cecum 357
 primitive pit 315
 primitive groove 315
 primitive node 315
 primitive streak 315
 protooncogene 87
 monoblast 73,443
 primary palate 344
 septum primum 398
 foramenprimum 398
 proctodeum 360
 tropomyosin 80
 protoplasmic astrocyte 97
 tropocollagen 30
 megakaryocytoblast 73
 myeloblast 72
 archicortex 413
 primitive choana 344
 primary tympanic cavity 426
 primitive septum transversum, septum transversum
 360,370
 proerythroblast 72
 primordial follicle 290
 primitive umbilical ring 324
 primordial germ cell PGC 339,384,390
 primary body cavity 370
 primitive mesentery 373
 primitive gut 355
 primitive cardiovascular system 394
 primitive blood cell 393
 primary pharynx, primitive pharynx 342,356
 in site hybridization 8
 fibrillin 36
 archicerebellum 414

原牙质
圆锥角膜
远侧部
远侧舌芽
远端小管
月经
月经黄体
月经期
月经周期
允诺性诱导
运动神经末梢
运动神经元
运动终板

pre dentin 347
keratoconus 425
pars distalis 185
distal tongue bud 357
distal tubule 265
menstruation 298
corpus lutein of menstruation 293
menstrual phase 298
menstrual cycle 296
permissive induction 330
motor nerve ending 103
motor neuron 91
motor end plate 103

Z

杂交细胞
脏壁中胚层
早幼红细胞
早幼粒细胞
造血干细胞
造血干细胞移植
造血基质细胞
造血诱导微环境
造血祖细胞
造釉器
增生期
张力丝
张力原纤维
招风耳
真两性畸形
真毛细血管
真皮
真皮乳头
整合素(蛋白)
正中腭突
正中舌芽
支持细胞

支架
支气管树
脂肪细胞

hybrid cell 12
splanchnic or visceral mesoderm 320
early erythroblast 72
promyelocyte 72
hematopoietic stem cell 73
hematopoietic stem cell transplantation 76
hematopoietic stromal cell 70
hematopoietic inductive microenvironment 70
hematopoietic progenitor cell 69
enamel organ 346
proliferative phase 298
tonofilament 166
tonofibril 166
protruding ear 428
true hermaphroditism 389
true capillary 135
dermis 170
dermal papilla 170
integrin 87,391
median palatine process 344
median tongue bud 357
sustentacular cell, sertoli cell, supporting cell 233,
276
scaffold 60
bronchial tree 236
fat cell 34

脂肪组织	adipose tissue 39
直肠闭锁	rectal atresia 363
直肠瘻	rectal fistula 363
直捷通路	thoroughfare channel 135
直精小管	tubule rectus 272
植入	implantation 312
指(趾)放线	digital ray 347
指(趾)甲	nail 174
指令性诱导	instructive induction 330
指细胞	phalangeal cell, pillar cell 257
质膜内褶	plasma membrane infolding 22
质膜小泡	plasmalemmal vesicle 127
致畸敏感期	susceptible period 451
致畸因子	teratogen 450
致密斑	macula densa 267
致密板	lamina densa 21
致密结缔组织	dense connective tissue 38
致密突起	dense projection 94
中肠	midgut 355
中肠不转位	nonrotation of the midgut 363
中肠反向转位	reversed rotation of the midgut 363
中肠袢	midgut loop 358
中动脉	medium-sized artery 129
中耳畸形	congenital malformation of the middle ear 428
中隔子宫	uterus septus 388
中间部	pars intermedia 187
中间连接	intermediate junction 19
中间神经元	interneuron 91
中间丝	intermediated filament 85
中间微动脉	metaarteriole 135
中静脉	medium-sized vein 134
中膜	tunica media 128
中胚层	mesoderm 315
中肾	mesonephros 379
中肾管	mesonephric duct 379
中肾嵴	mesonephric ridge 379
中肾旁管	paramesonephric duct 386
中肾小管	mesonephric tubule 379
中枢淋巴器官	central lymphoid organ 145,438
中外胚层	mesoectoderm 318,407
中性粒细胞	neutrophilic granulocyte, neutrophil 65
中央凹	central fovea 250

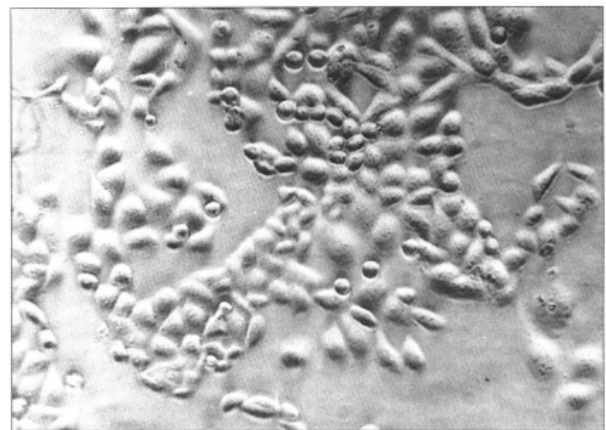
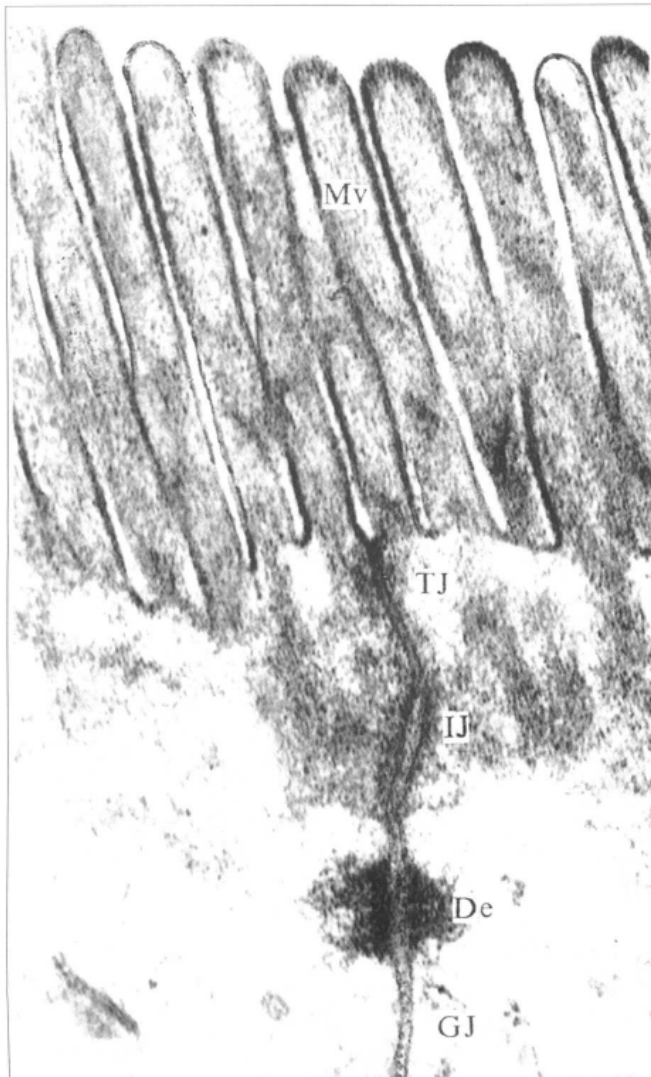
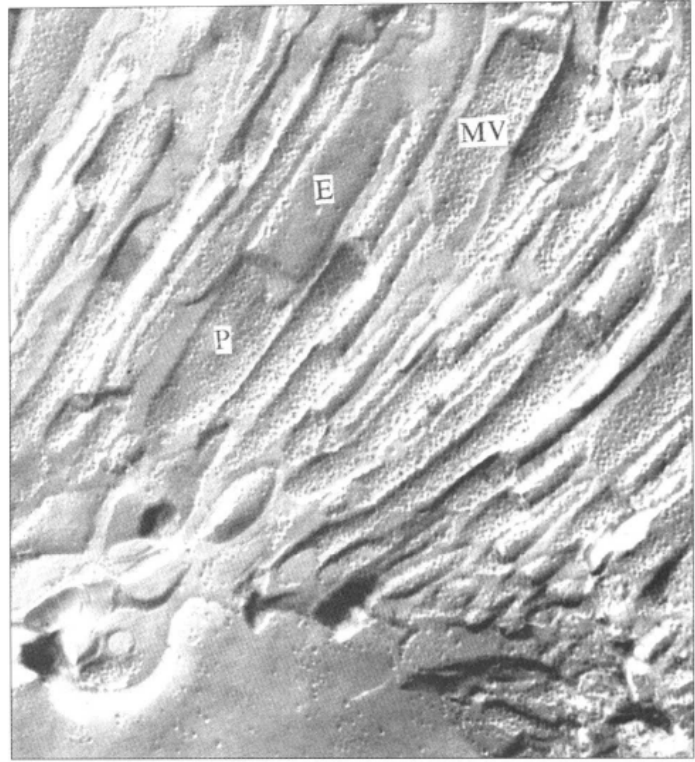
中央动脉	central artery 156
中央管	central canal 51
中央静脉	central vein 223
中央乳糜管	central lacteal 207
中幼红细胞	intermediate erythroblast 72
中幼粒细胞	myelocyte 72
终池	terminal cisternae 82
终末肝微动脉	terminal hepatic arteriole 228
终末门微静脉	terminal portal venule 228
终末细支气管	terminal bronchiole 236
终末网	terminal web 18
肿瘤坏死因子	tumour necrosis factor, TNF 33
周围淋巴器官	peripheral lymphoid organ 146, 438
周细胞	pericyte 133
轴膜	axolemma 90
轴旁中胚层	paraxial mesoderm 319
轴突	axon 89
轴丘	axon hillock 90
轴突运输	axonal transport 91
轴质	axoplasm 90
皱襞	plica 198
侏儒节细胞	midget ganglion cell 250
侏儒双极细胞	midget bipolar cell 249
主动脉体	aortic body 132
主肺动脉隔	aortico-pulmonary septum 399
主细胞	chief cell 181, 203
主要组织相容性复合体	major histocompatibility complex, MHC 33
主胰导管	main pancreatic duct 361
贮脂细胞	fat-storing cell 226
转化生长因子	transforming growth factor 367, 406
转基因动物	transgenic animal 306
转基因技术	transgenic technique 306
锥体细胞	pyramidal cell 113
着床	imbed 312
滋养层	trophoblast 311
滋养层陷窝	trophoblastic lacuna 312
子宫肌层	myometrium 295
子宫内膜	endometrium 296
子宫外膜	perimetrium 295
子宫腺	uterine gland 296
棕黑层	lamina fusca 244
棕色脂肪组织	brown adipose tissue 39

总主静脉
纵小管
足细胞
组胺
组织化学
组织培养
组织细胞
组织相容性 Y 抗原
组织学
组织液
组织诱导
左位结肠
左向蛋白
左向基因
左心发育不全综合征
common cardinal vein 394
longitudinal tubule 81
podocyte 261
histamine 34
histochemistry 5
tissue culture 11
histiocyte 32
histocompatibility Y antigen 384
histology 1
tissue fluid 38
histo-induction 330
left side colon 363
lefty 367
lefty gene 368
hypoplastic left heart 405

(武玉玲)

图 1-4 小鼠肾近曲小管微绒毛
冷冻蚀刻复型电镜像 ×38300

MV 微绒毛 E E面 P P面
(白求恩医科大学尹昕、朱秀雄教授供图)



▲ 图1-13 体外培养上皮细胞在相差显微镜下的图像 ×200

◀ 图2-8 小鼠小肠上皮细胞电镜像 ×84000

MV 微绒毛
TJ 紧密连接
IJ 中间连接
De 桥粒
GJ 缝隙连接

(上海医科大学电镜室供图)

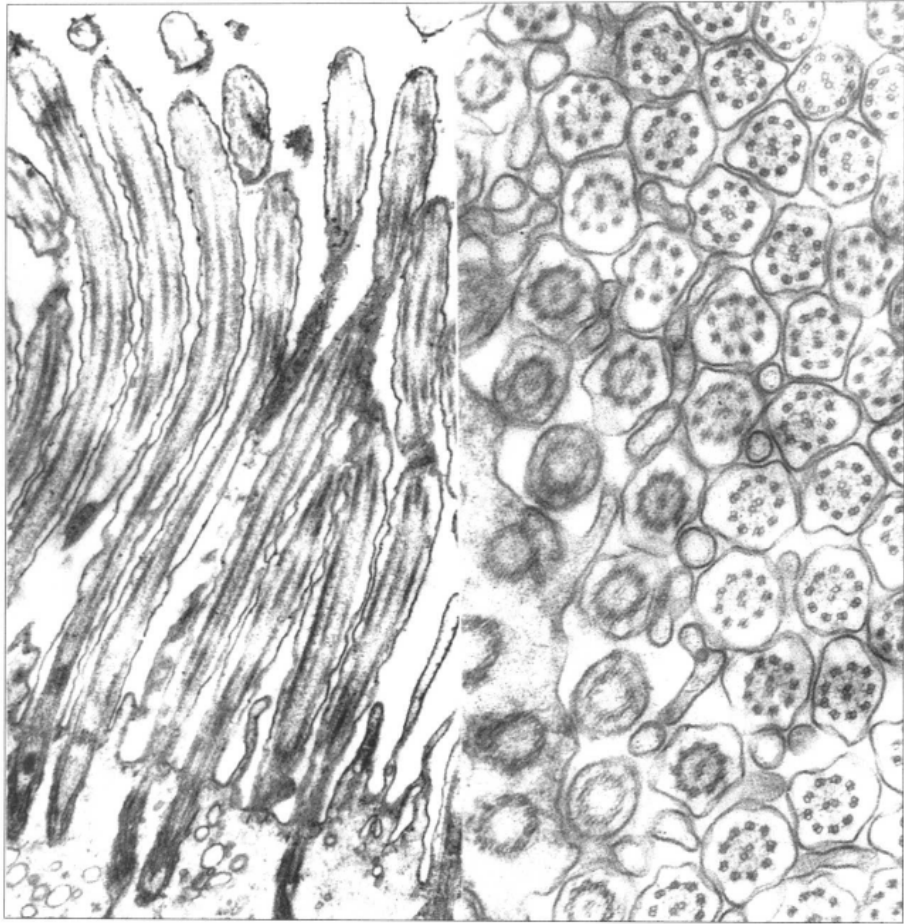


图 2-10 大鼠输卵管上皮细胞纤毛电镜像 $\times 50000$
 左图 纤毛纵切, 右图 纤毛横切
 (上海医科大学电镜室供图)

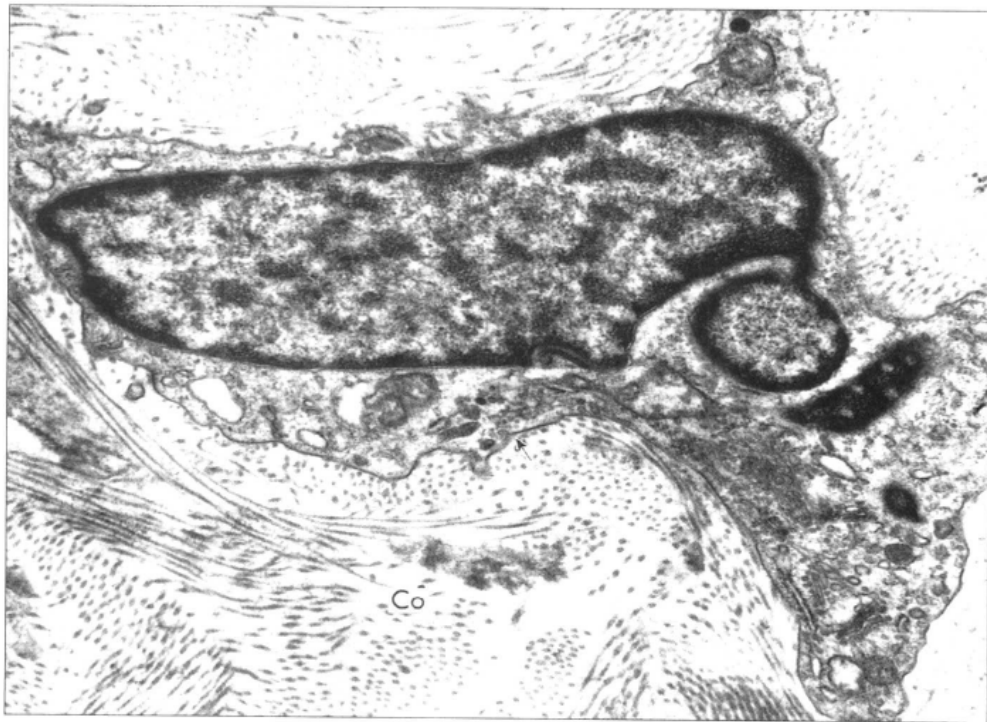


图 3-4 人真皮成纤维细胞电镜像 $\times 21000$
 Co: 胶原原纤维
 (上海医科大学供图)

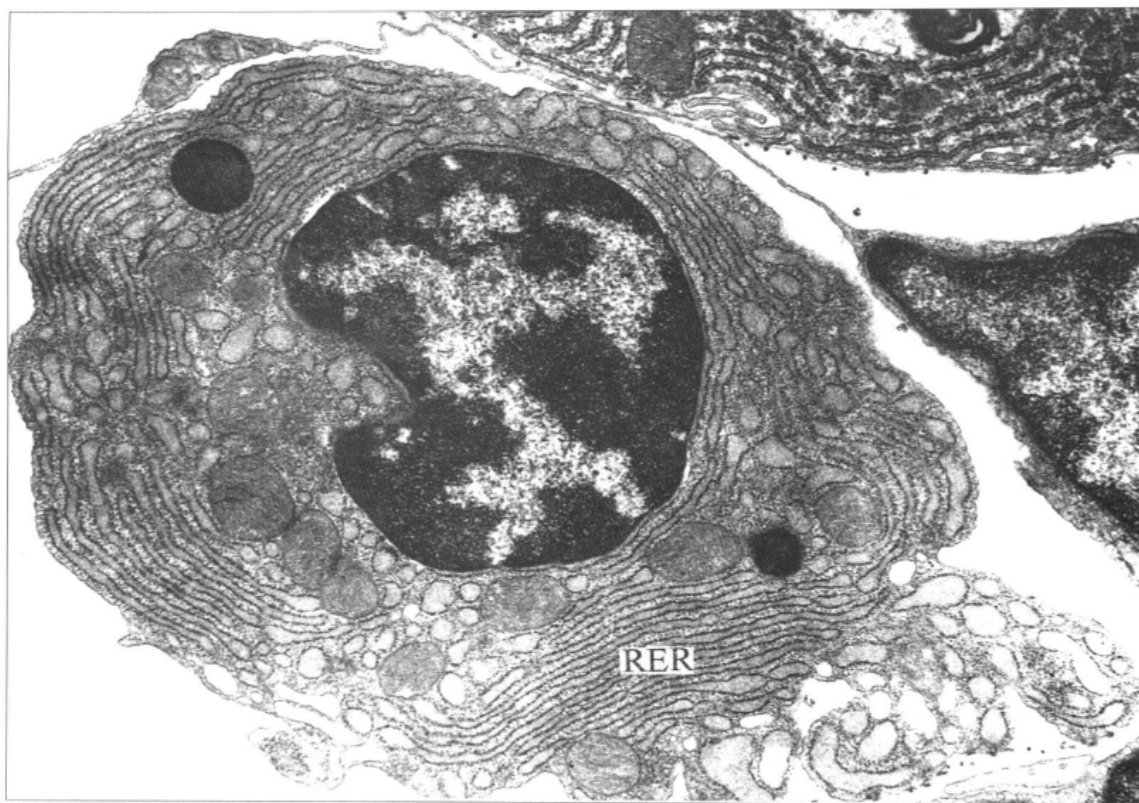


图 3-6 猴浆细胞电镜像 $\times 10250$
RER: 粗面内质网
(白求恩医科大学尹 昕、朱秀雄供图)

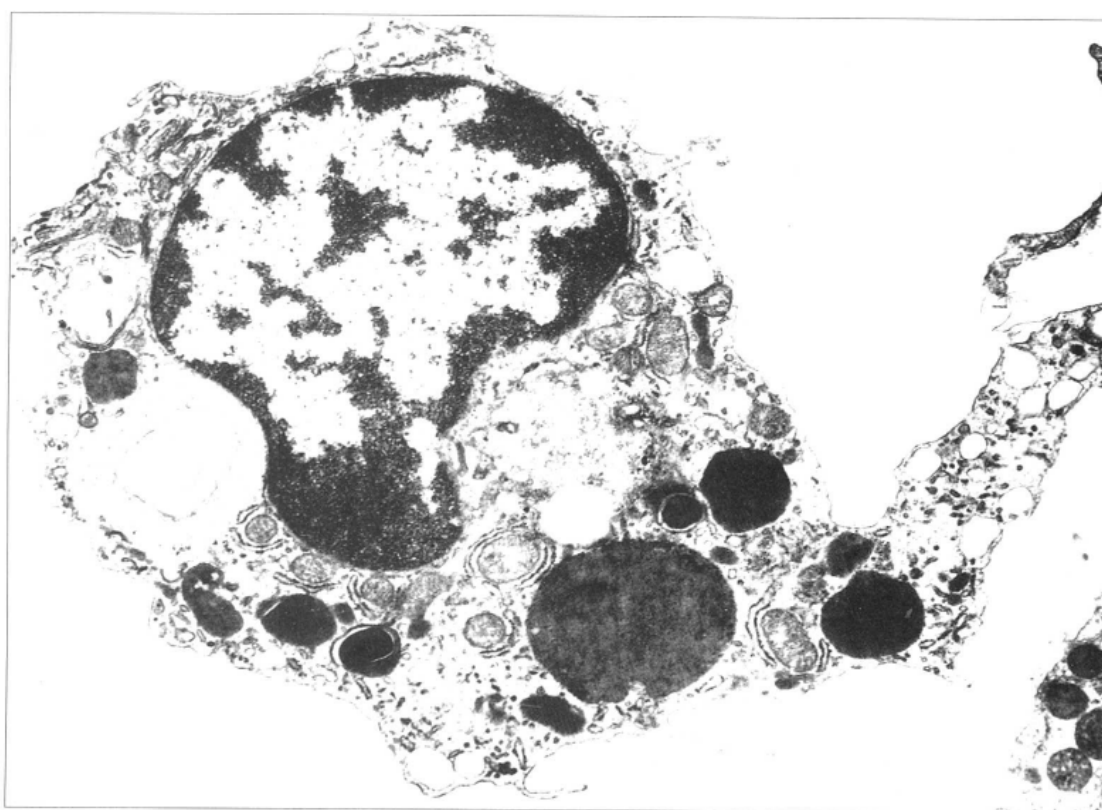


图 3-8 猴巨噬细胞电镜像 $\times 8400$
(白求恩医科大学尹 昕、朱秀雄供图)

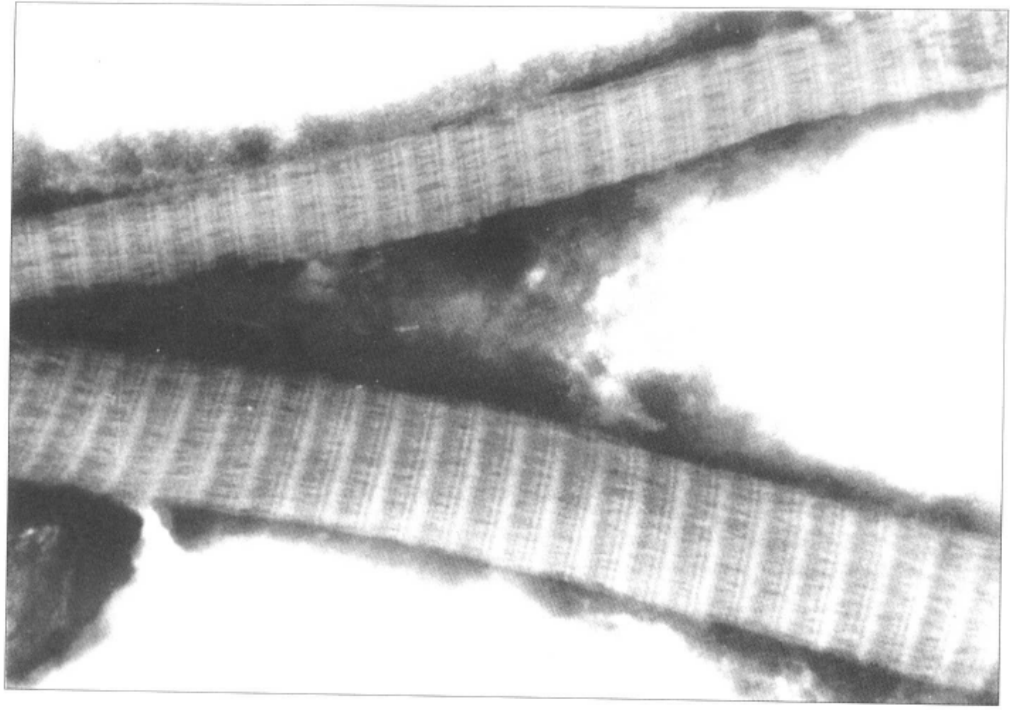
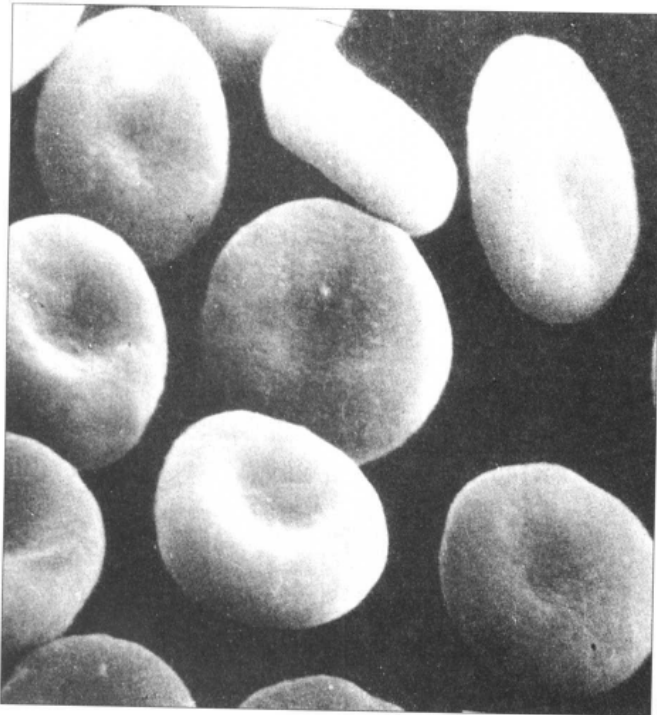
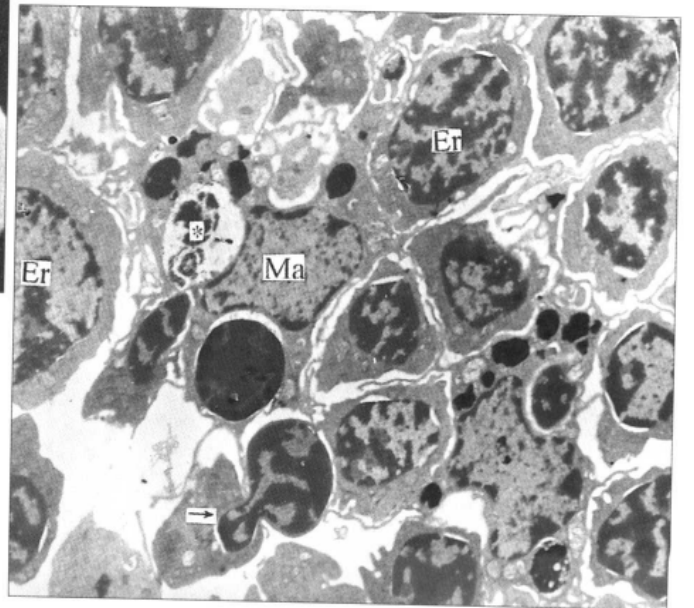


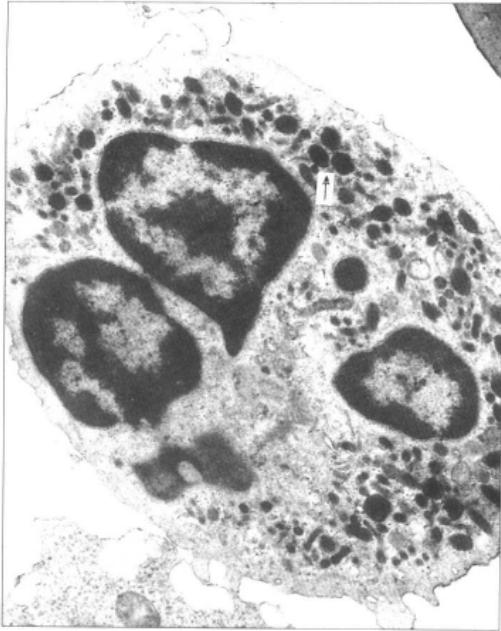
图 3-13 人胶原纤维电镜像 $\times 150000$
(同济医科大学武忠弼供图)



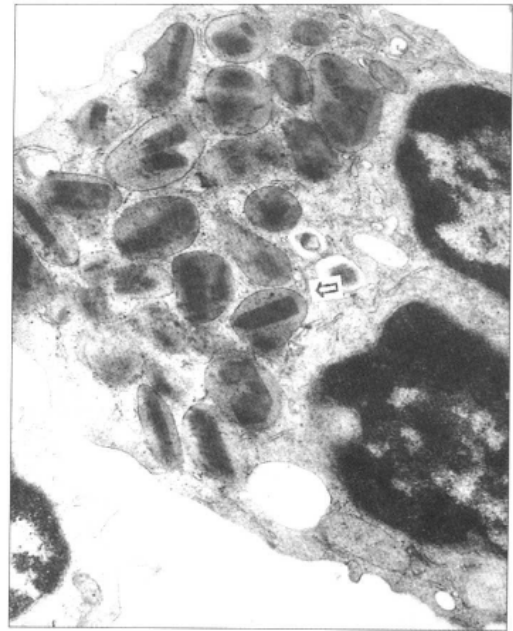
◀ 图 5-3 人红细胞扫描电镜像 $\times 4800$
(白求恩医科大学组织胚胎学教研室供图)

图 5-10 幼红细胞岛 $\times 3500$ ▶
Ma 巨噬细胞 * 被吞噬的红细胞核
Er 幼红细胞 → 幼红细胞正在脱核
(重庆医科大学王亚平教授供图)

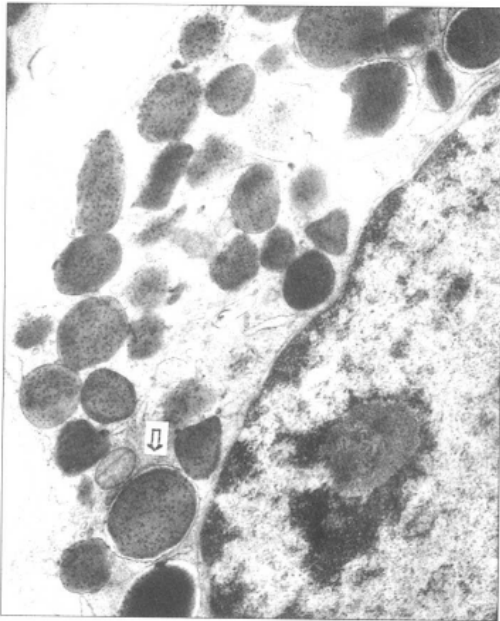




A



B



C

图 5-5 人三种粒细胞电镜图像

A 图: 中性粒细胞 ($\times 12000$)

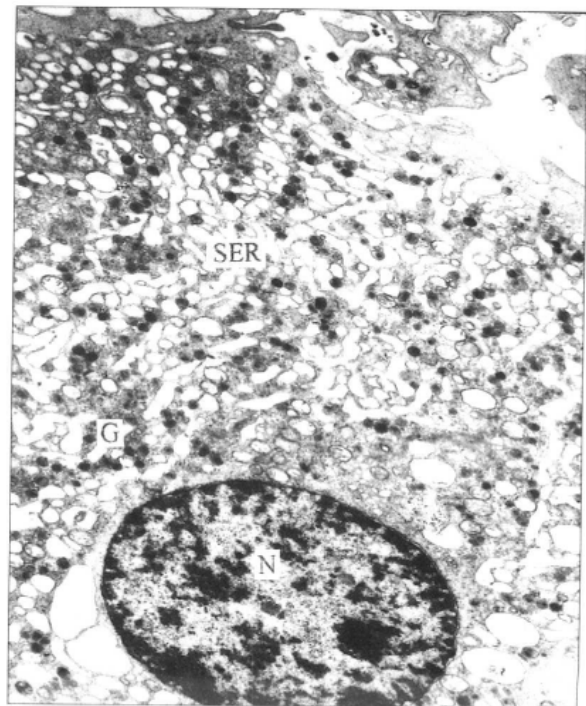
B 图: 嗜酸性粒细胞 ($\times 17000$)

C 图: 嗜碱性粒细胞 ($\times 17000$)

↑ 特殊颗粒 ↑ 嗜天青颗粒

(重庆医科大学电镜室供图)

图 5-14 人巨核细胞电镜图像 $\times 8000$
细胞核 (N) 血小板颗粒 (G) 滑面内质网 (SER)
(重庆医科大学电镜室供图)



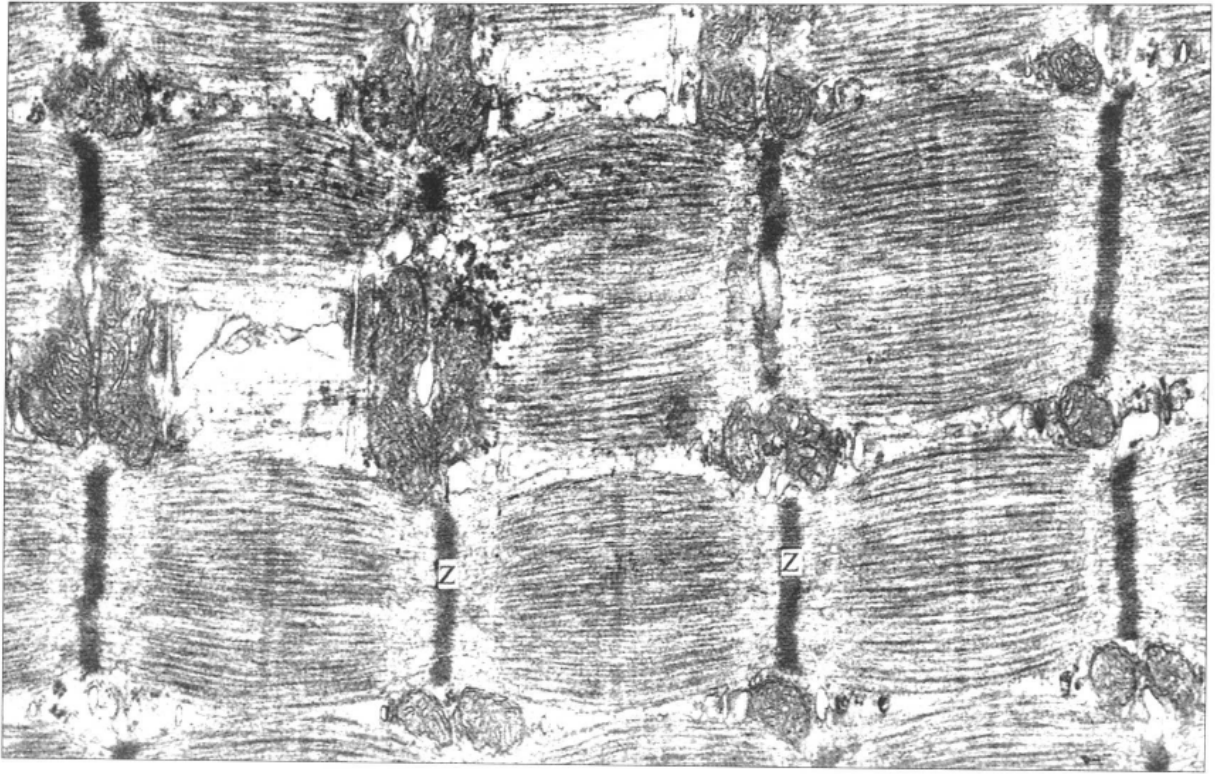


图6-3 兔骨骼肌纤维纵切 ×44000
Z Z线
(白求恩医科大学尹昕、朱秀雄教授供图)

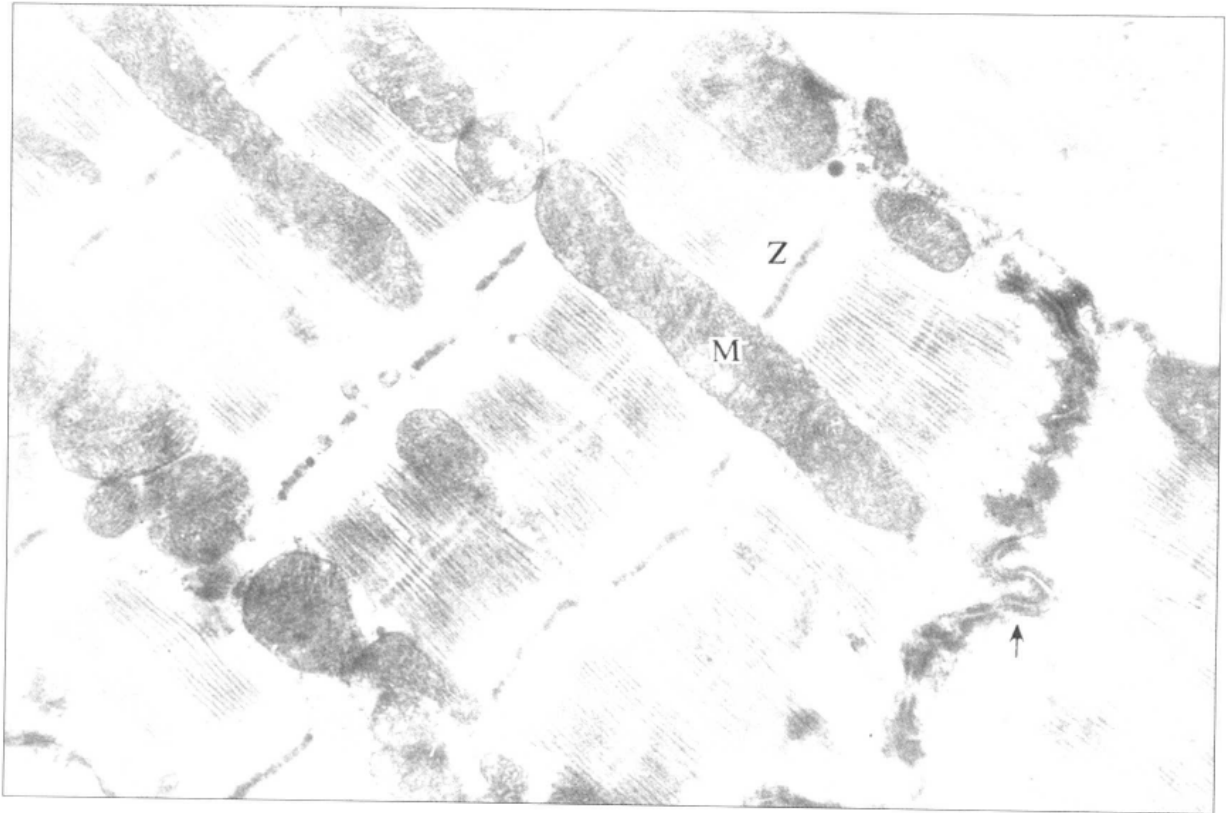
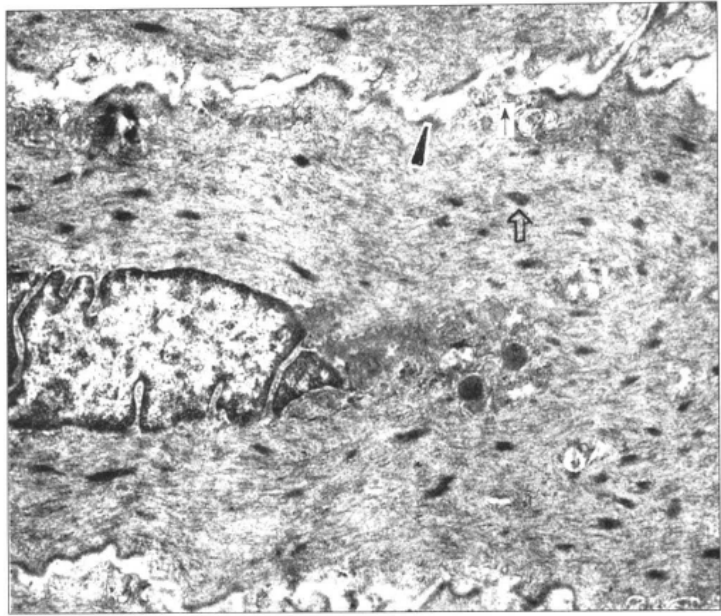


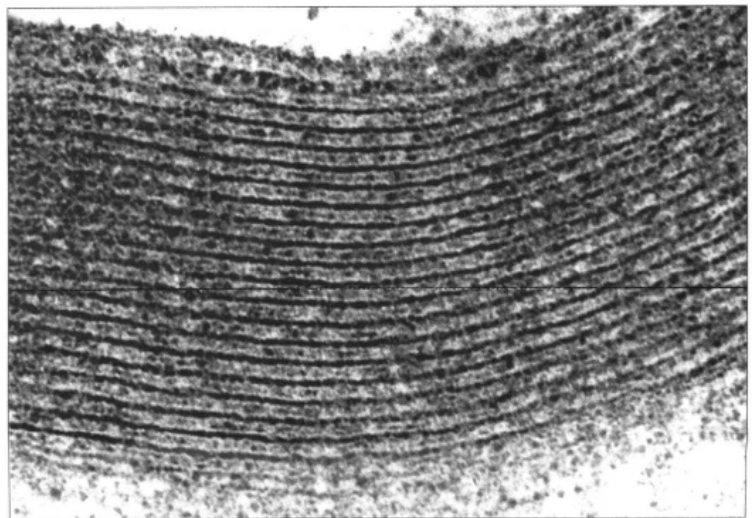
图6-9 猴心肌纤维纵切 ×18000
↑细胞连接(闰盘) Z Z线 M线粒体
(白求恩医科大学尹昕、朱秀雄教授供图)

图 6-14 平滑肌纤维纵切 $\times 10000$ ▶
 ◀ 密体 ▲ 密斑 † 小凹
 (湖北医学院王瑞绵教授供图)



◀ 图 7-11 豚鼠小脑电镜
 像示突触 $\times 88000$
 D 树突
 DS 树突棘
 M 线粒体
 † 突触小泡
 (白求恩医科大学尹
 昕、朱秀雄教授供图)

图 7-17 人有髓神经纤维髓
 鞘电镜像 $\times 40000$ ▶
 (中山医科大学张爱华供图)



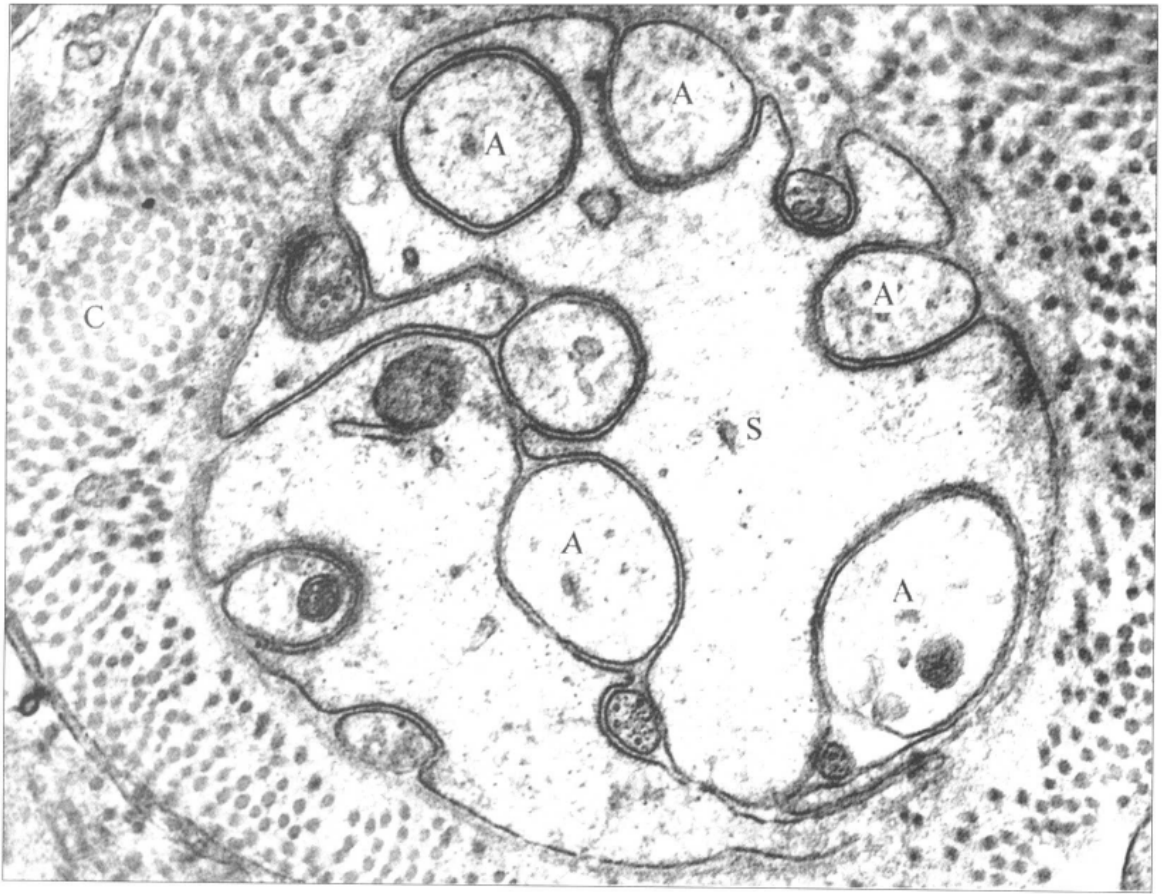


图7-19 大鼠无髓神经纤维横切电镜像 $\times 45000$

A 轴突 S Schwann细胞 C 胶原原纤维
(白求恩医科大学尹昕、朱秀雄教授供图)

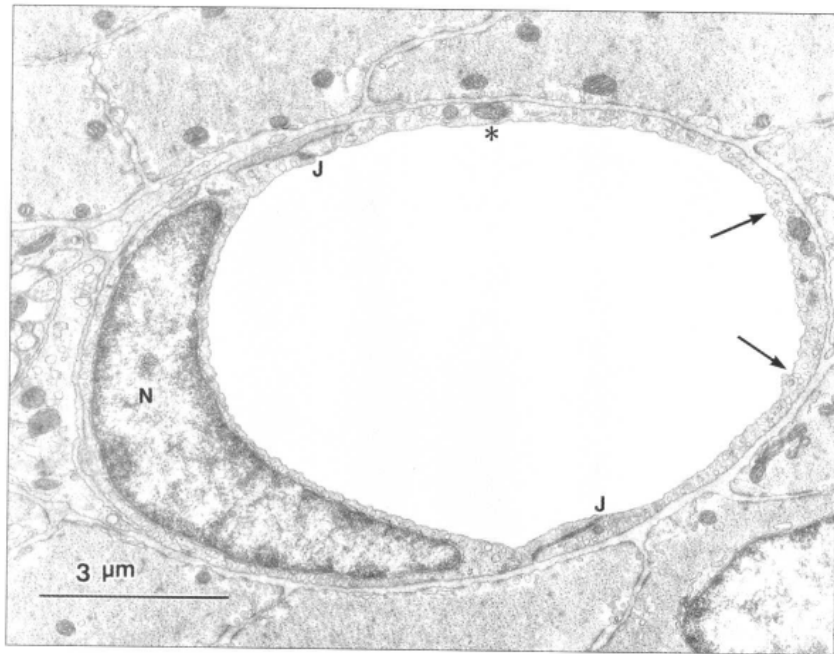


图9-2 豚鼠小肠肌层毛细血管内皮细胞电镜像

† 示质膜小泡 N. 内皮细胞核 J. 内皮细胞间连接,
* 示线粒体, bar=3 μm $\times 14000$
(第三军医大学 周德山 供图)

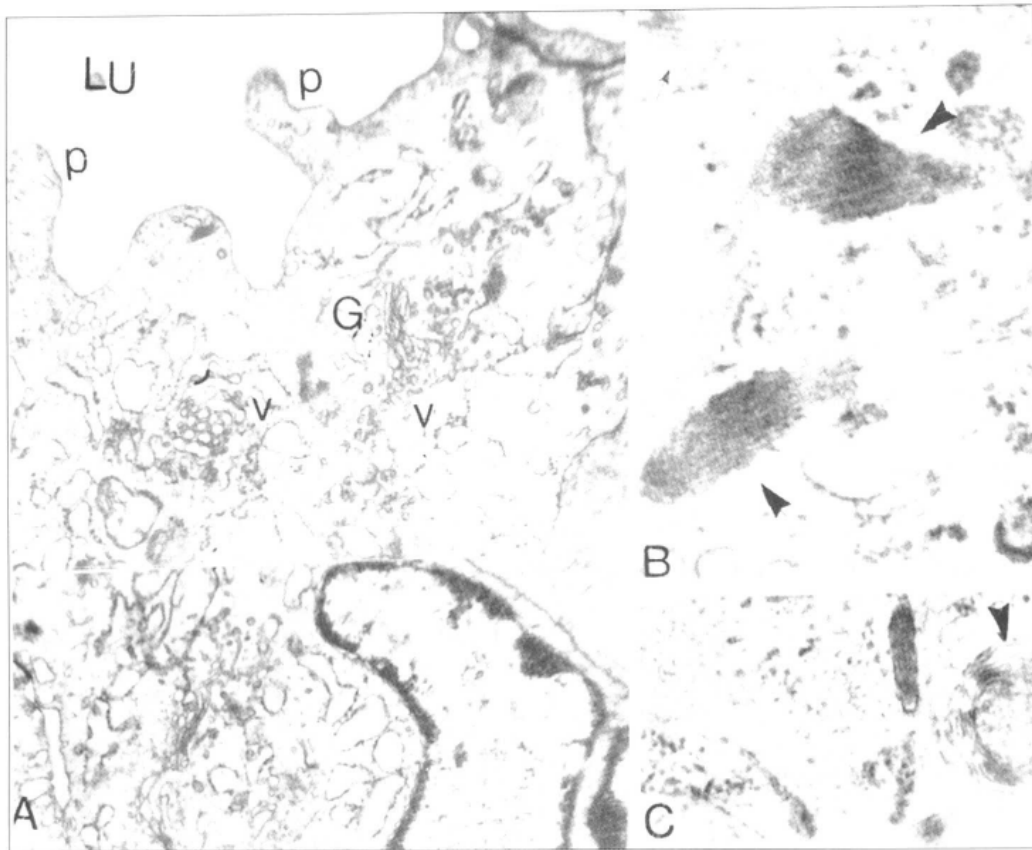


图9-3 人脐静脉内皮细胞电镜像

图A示内皮细胞

LU 血管腔 P 胞质突起 G 高尔基复合体 V 质膜小泡

图B、C示W-P小体纵横切面(▲) ×170000 ~ 300000

(第一军医大学何红兵供图)

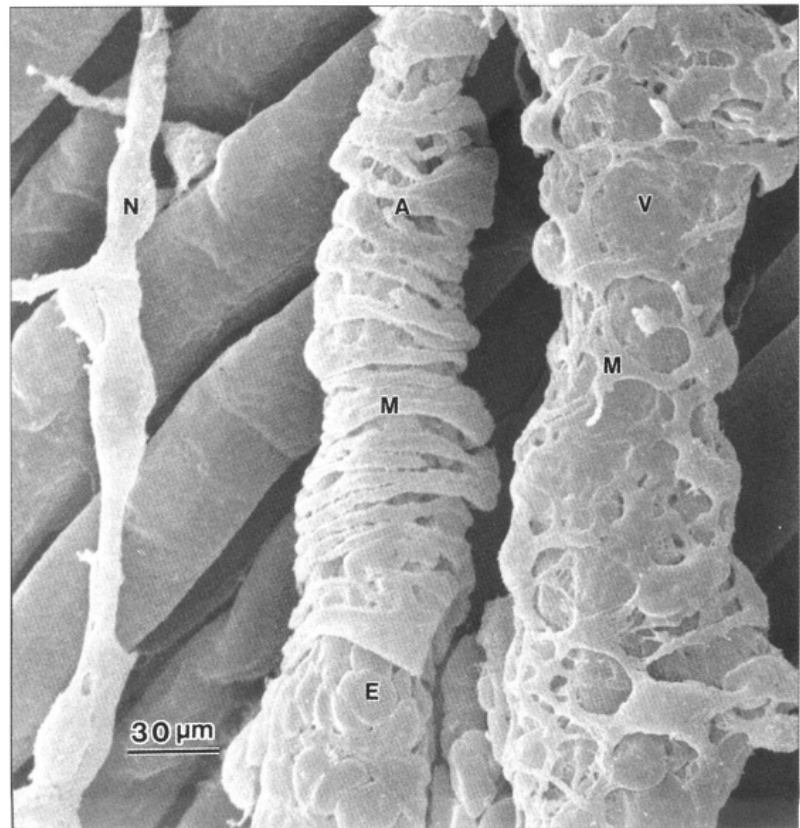


图9-8 豚鼠食道肌间微动脉、
微静脉和神经扫描电镜像

A. 微动脉, V. 微静脉

N. 神经束, M. 平滑肌,

E. 内皮细胞。Bar=30 μm ×600

(第三军医大学 周德山 供图)

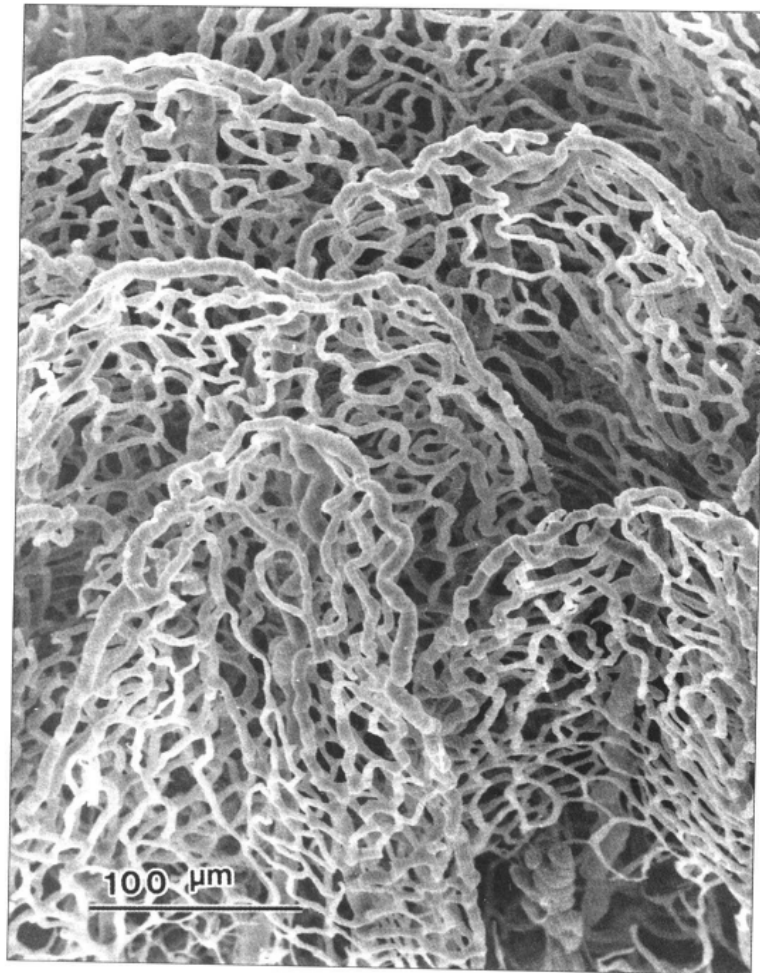


图9-10 豚鼠小肠绒毛血管铸型扫描电镜像
示毛细血管网 bar=100 μm ×400
(第三军医大学 周德山 供图)

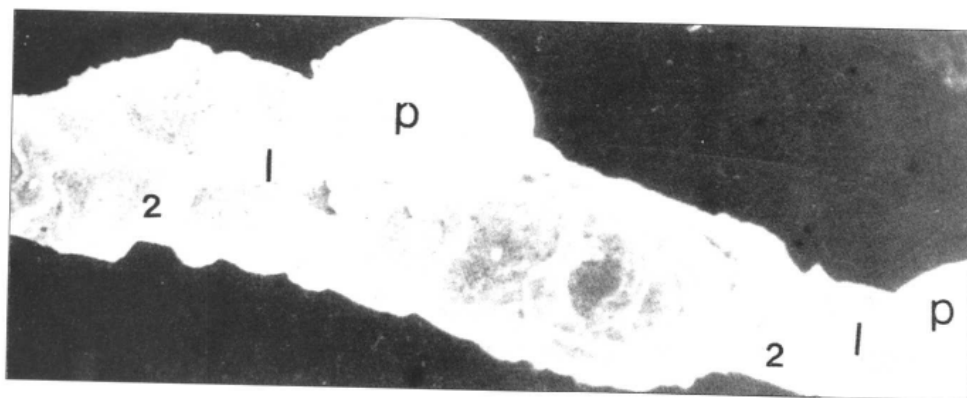


图9-11 毛细血管扫描电镜像示周细胞
P 周细胞胞体
1、2 周细胞突起



图9-12 毛细血管电镜像

左图 连续毛细血管 中图 有孔毛细血管 右图 毛细血管
扫描电镜像示内皮孔 E 内皮细胞 P 周细胞 † 内皮细胞孔

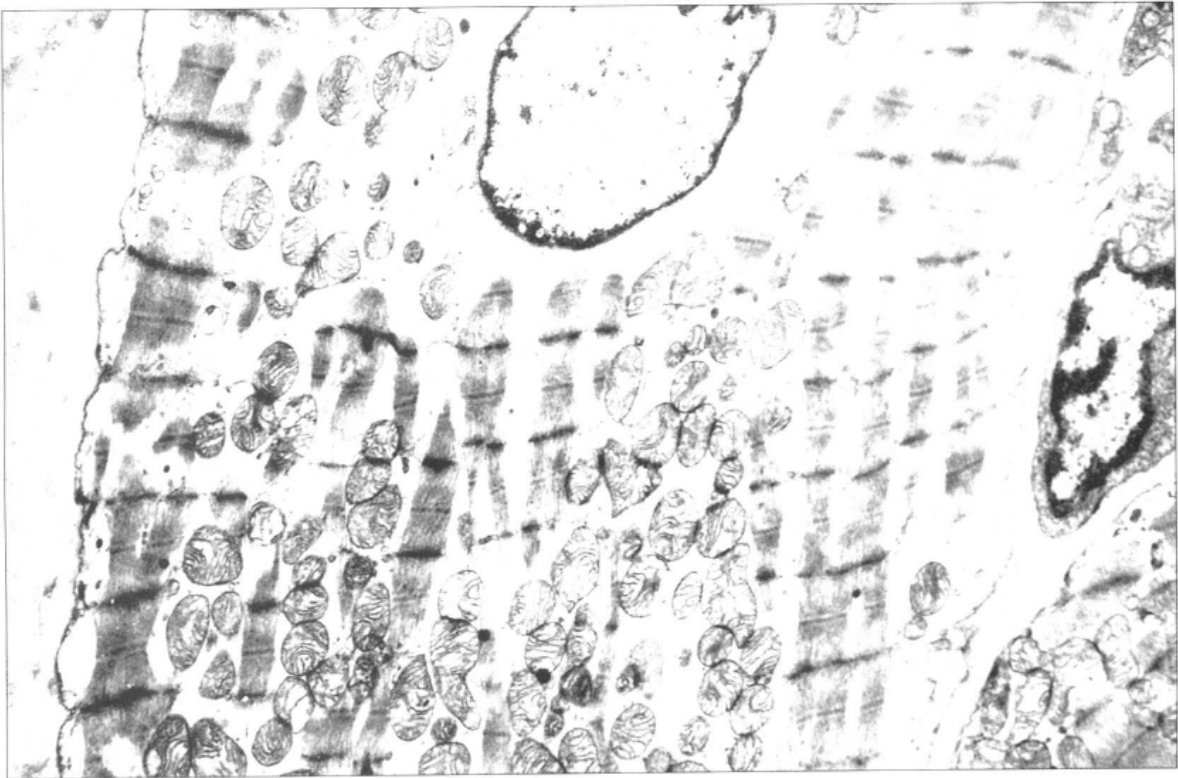


图9-17 猴房室结移行细胞电镜像 ×6000

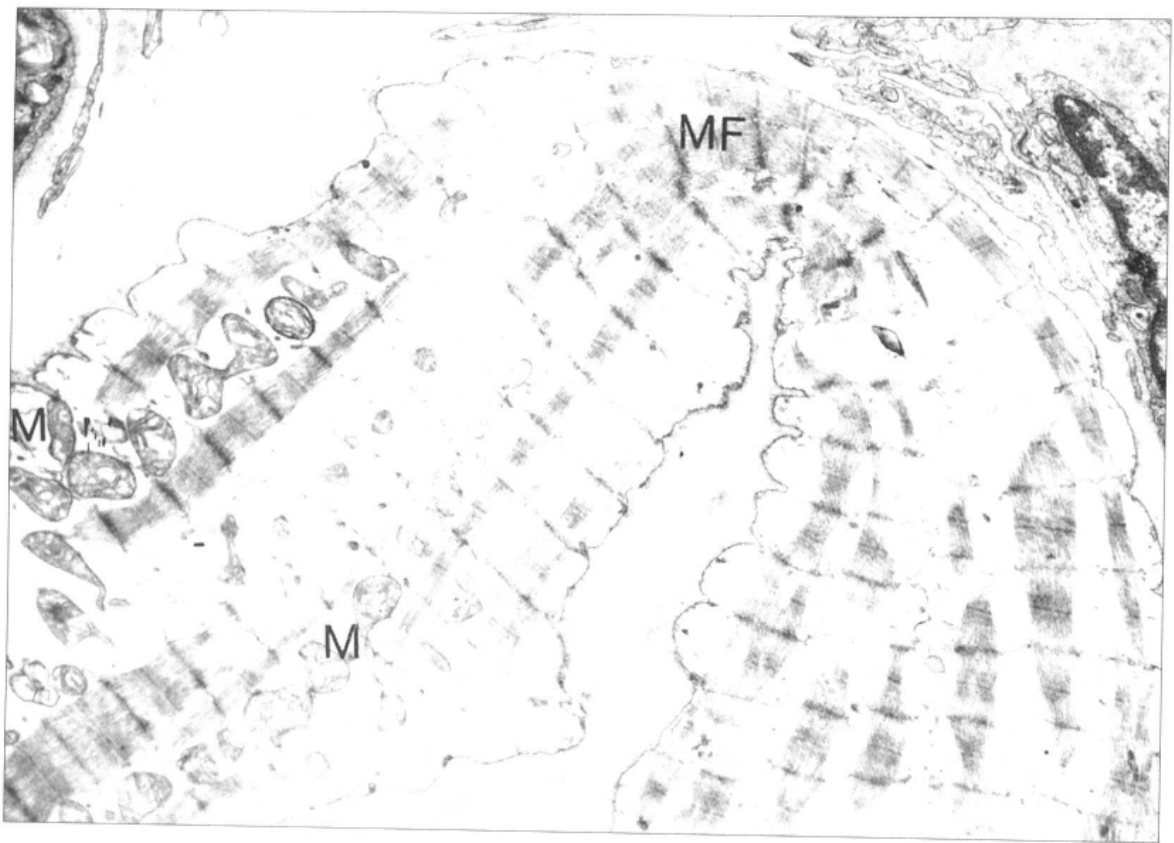


图 9-19 人心脏蒲肯野纤维电镜像 ×6000
MF 肌原纤维 M 线粒体

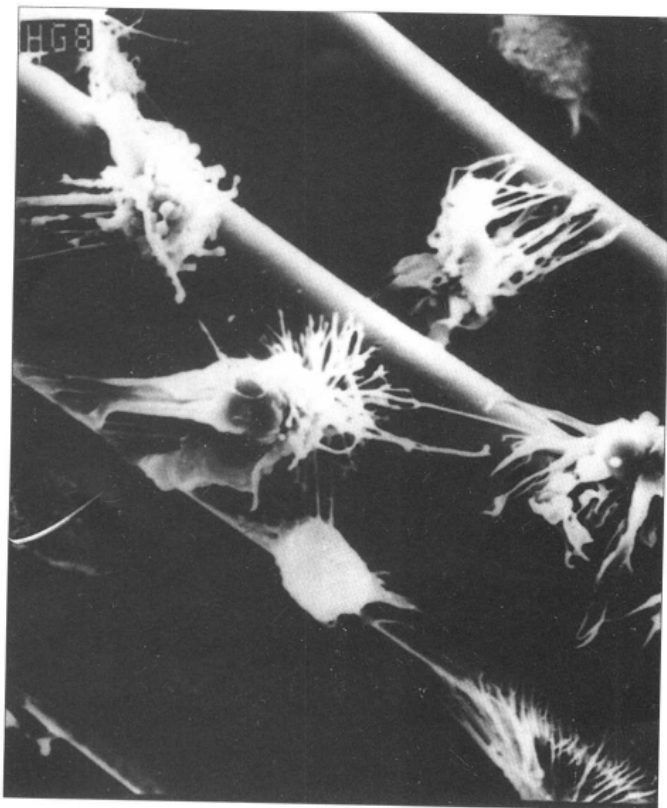


图 10-16 分离、培养的树突状细胞
扫描电镜图

图 10-17 面纱细胞扫描电镜图

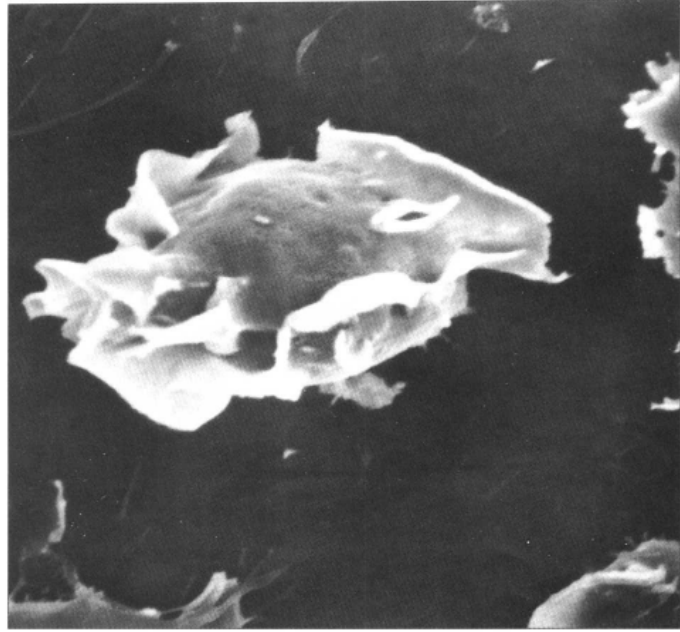


图 12-6 猴肾上腺皮质束状带细胞电镜像 ×14600

L 脂滴 M 线粒体

(白求恩医科大学尹昕、朱秀雄教授供图)

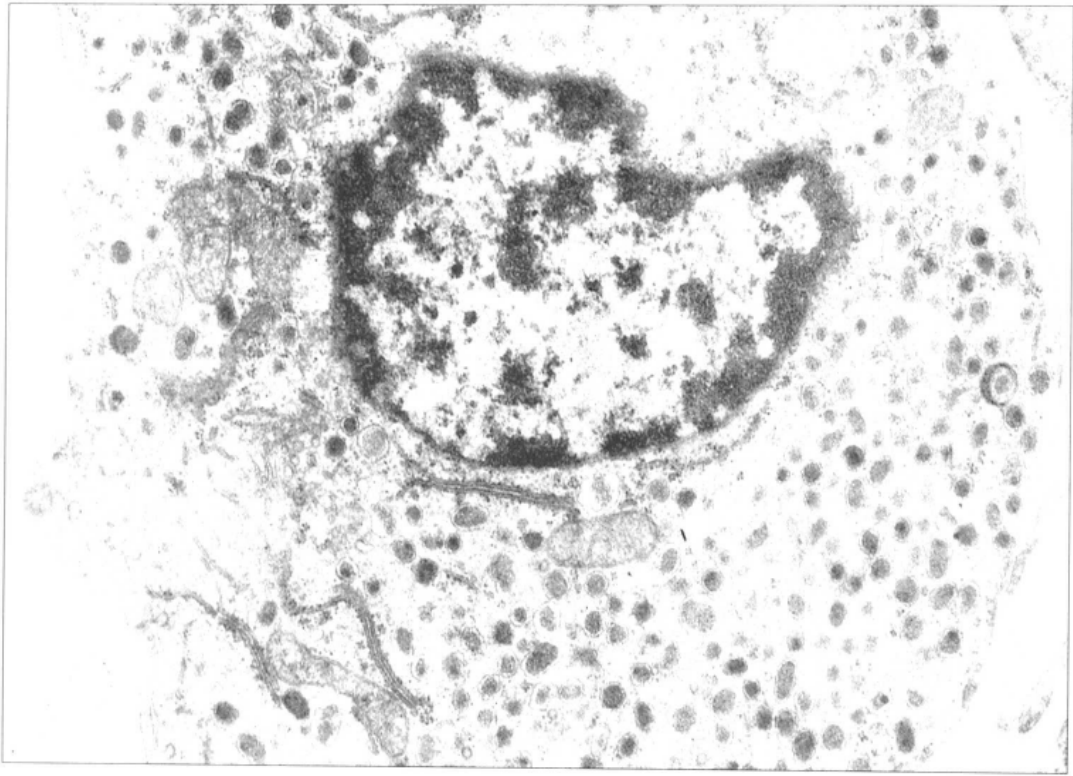


图 12-7 大鼠肾上腺髓质肾上腺素细胞 ×10000
(白求恩医科大学尹昕、朱秀雄教授供图)

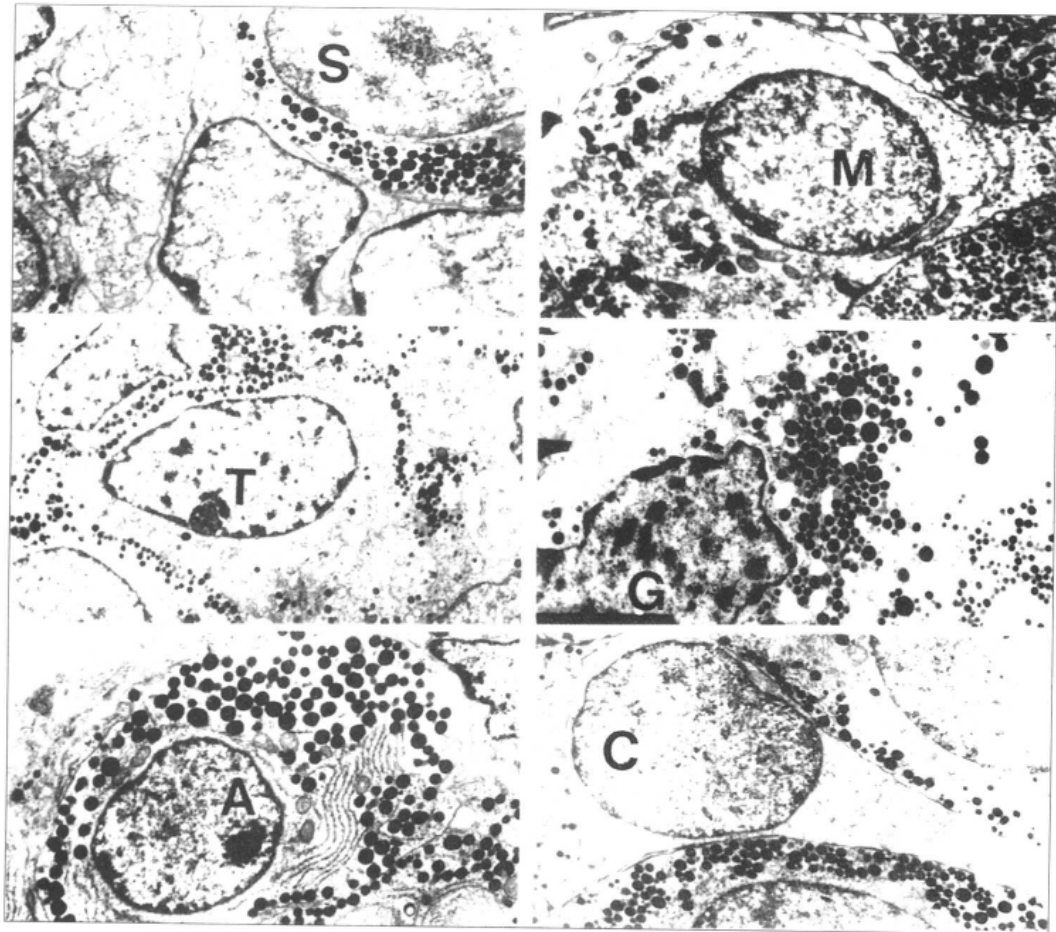


图 12-11 大鼠腺垂体远侧部腺细胞 电镜像 ×5000
S 生长激素细胞 M 催乳激素细胞 T 促甲状腺激素细胞
G 促性腺激素细胞 A 促肾上腺皮质激素细胞 C 嫌色细胞

图 12-13 大鼠腺垂体远侧部免疫电镜像 ×60000
 示 P 物质神经末梢 (SP) 与促肾上腺皮质细胞
 (A) 形成突触 (†)
 (第四军医大学鞠躬教授供图)

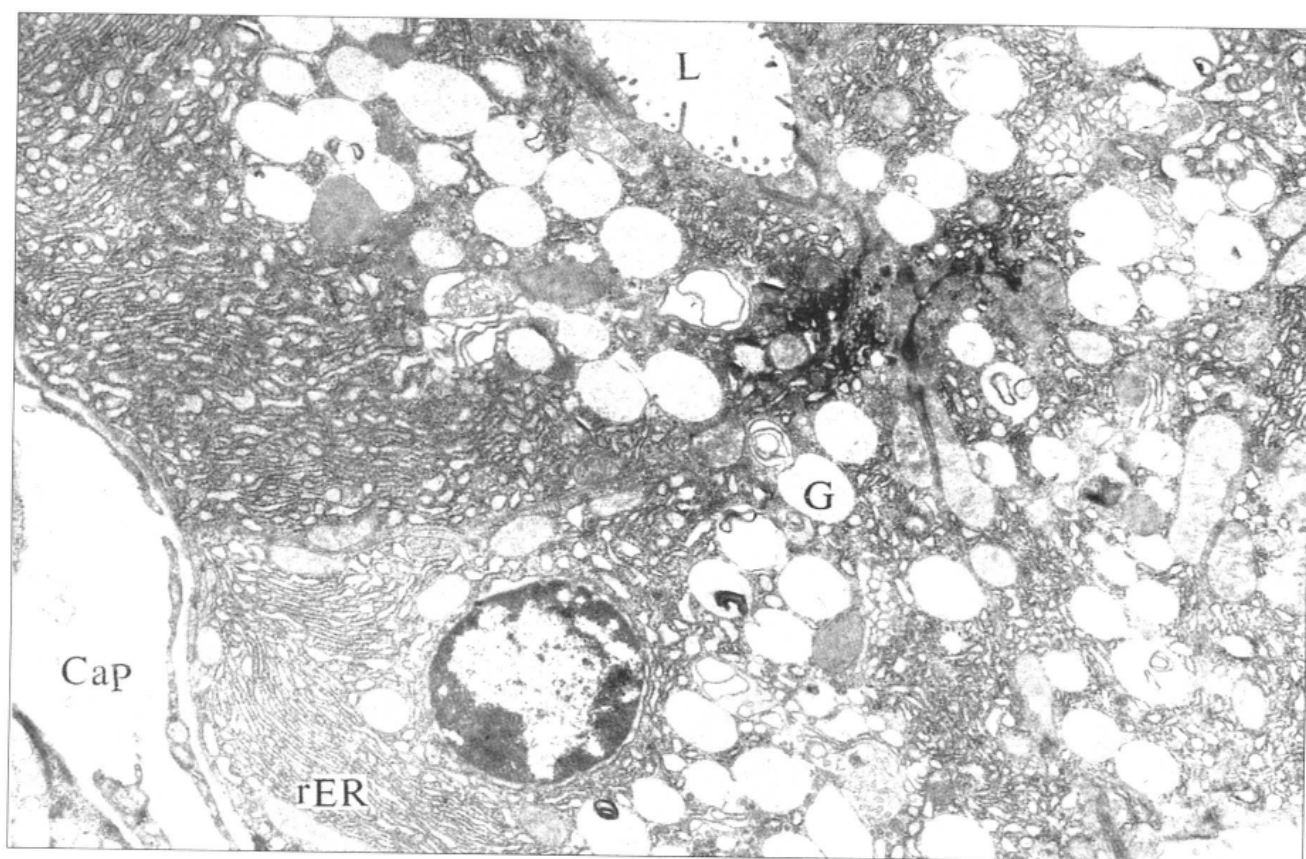


图 13-8 大鼠胃底腺主细胞电镜像 ×8000
 G 酶原颗粒 rER 粗面内质网 L 腺腔 Cap 毛细血管
 (白求恩医科大学尹昕、朱秀雄教授供图)

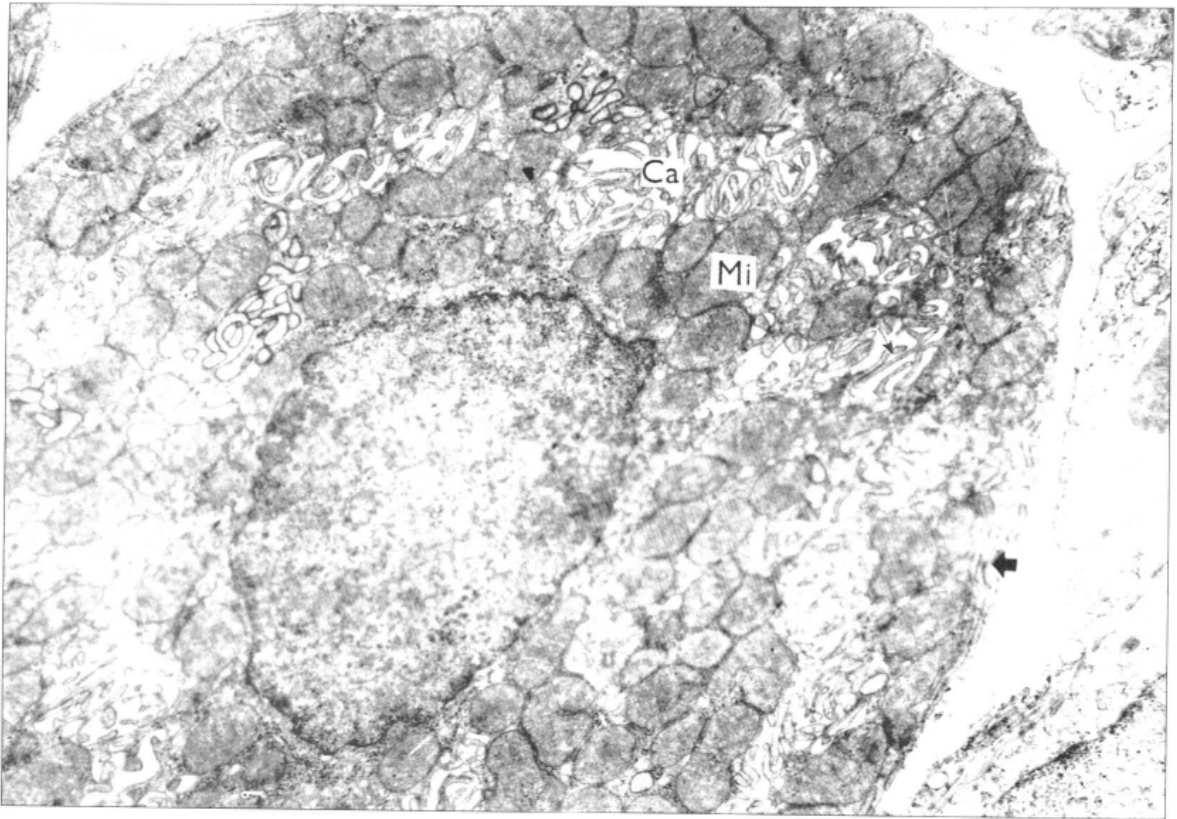


图 13-9 小鼠胃底腺壁细胞电镜像 ×13800
Ca 细胞内分泌小管 Mi 线粒体
(上海医科大学电镜室供图)

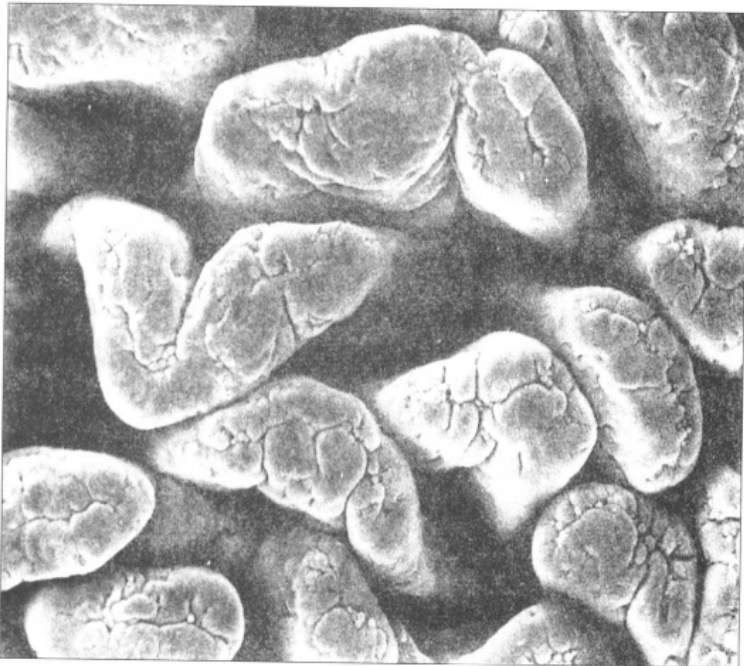
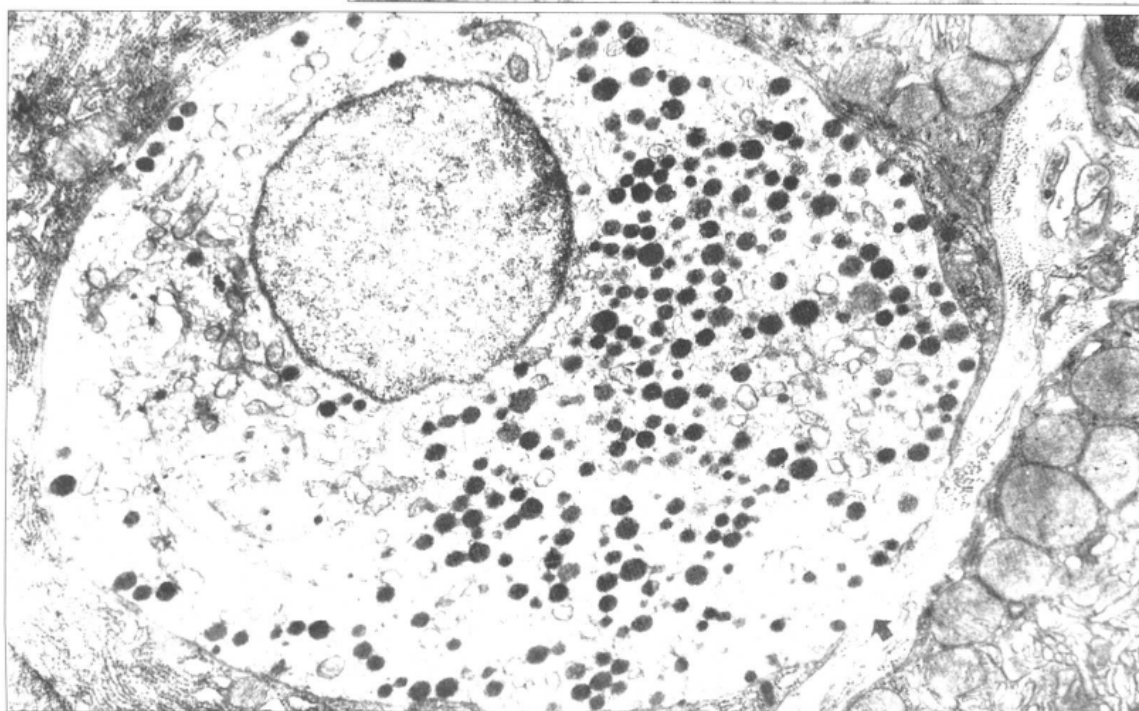


图 13-11 大鼠十二指肠绒毛扫描电镜像 ×230
(白求恩医科大学陈东教授供图)

图 13-17 小鼠小肠吸收细胞
电镜像 ×9900
Mv 微绒毛 N 细胞核
(白求恩医科大学尹昕、朱秀雄教授供图)



▼ 图 13-22 小鼠胃底部的 EC 细胞
×13200
↑ 基膜
(上海医科大学电镜室供图)



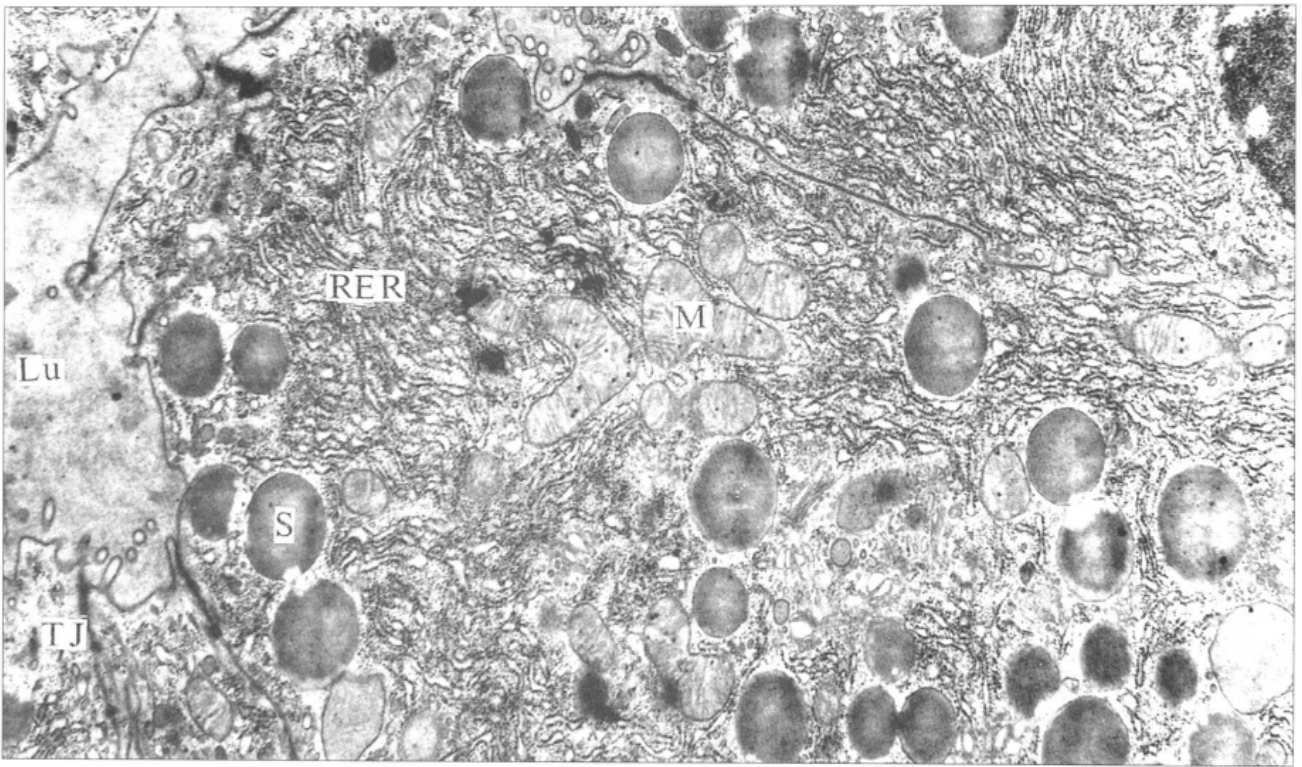


图 14-5 小鼠胰腺细胞电镜像 ×12000
 S 分泌颗粒 RER 粗面内质网 M 线粒体 Lu 腺腔 TJ 紧密连接
 (上海医科大学电镜室供图)

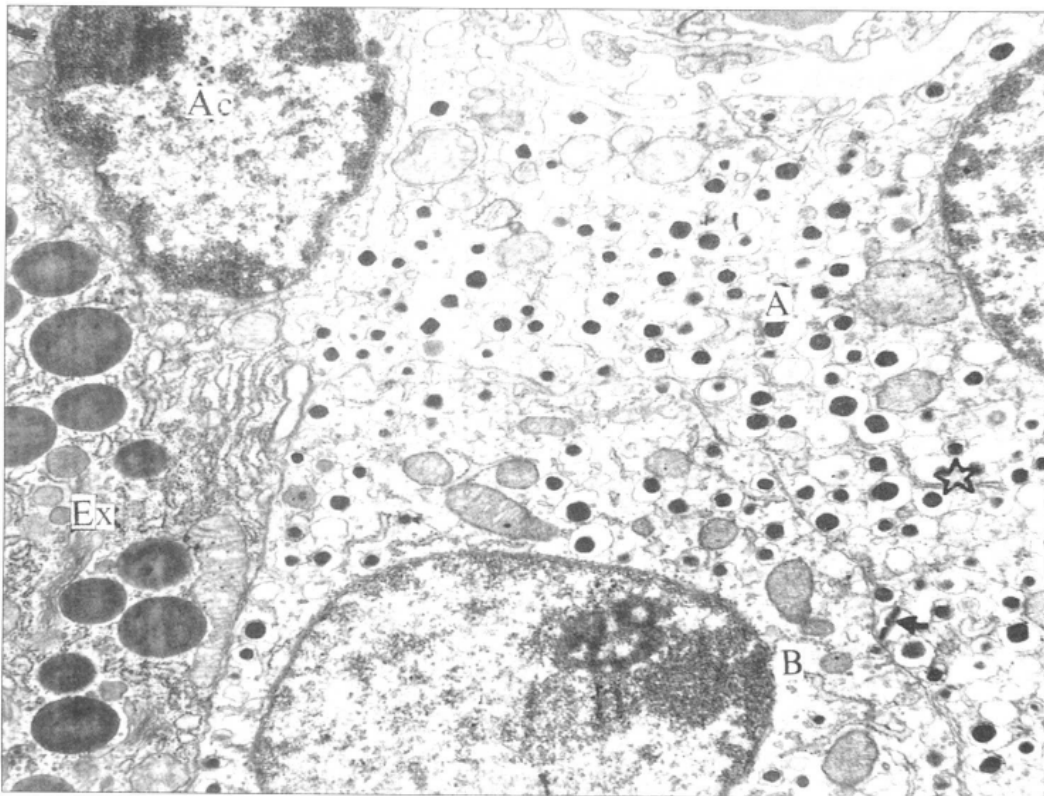


图 14-8 小鼠胰
 岛电镜像 ×10000
 A A 细胞
 B B 细胞
 ☆ B 细胞分泌颗粒
 ↑ 晶状致密核芯
 Ex 腺泡细胞
 Ac 泡心细胞
 (上海医科大学电
 镜室供图)

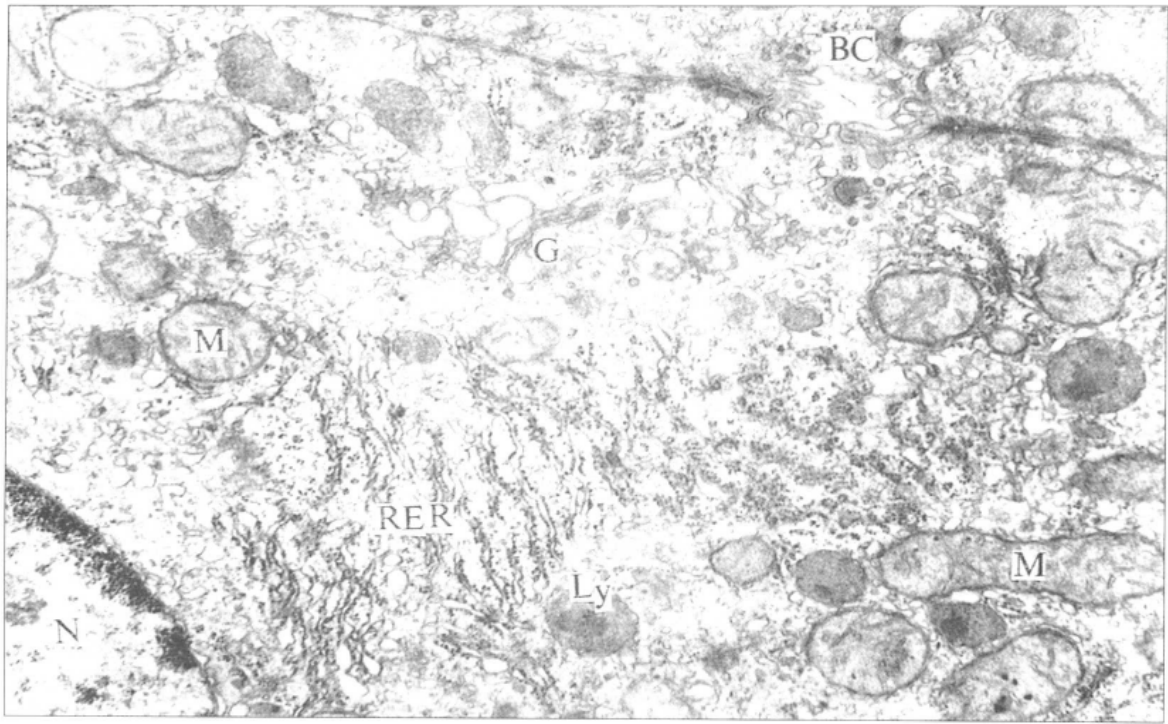


图 14-14 大鼠肝细胞电镜像 ×16100
 N 细胞核 RER 粗面内质网 M 线粒体 G 高尔基复合体 Ly 溶酶体 BC 胆小管
 (上海医科大学电镜室供图)

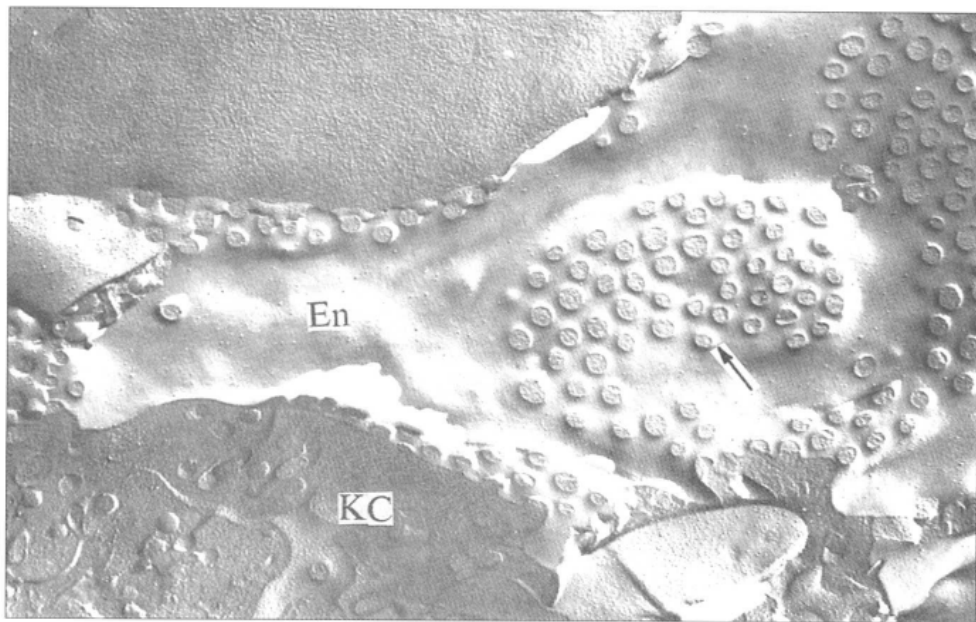


图 14-15 豚鼠肝冷冻蚀刻复型电镜像示血窦内皮细胞孔 (↑)
 En 内皮细胞 KC 枯否细胞
 (河北医学院王仲涛教授供图)

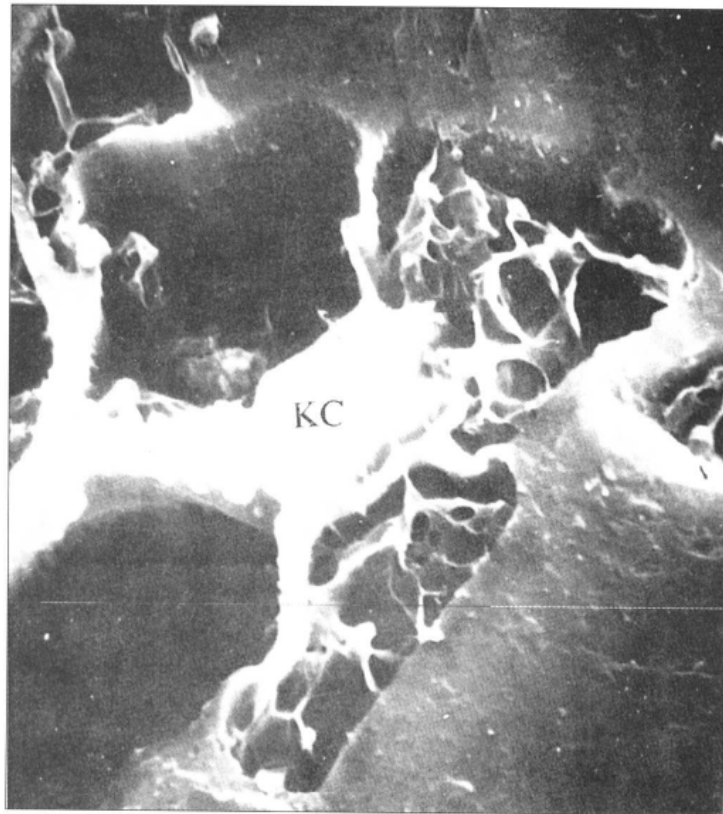
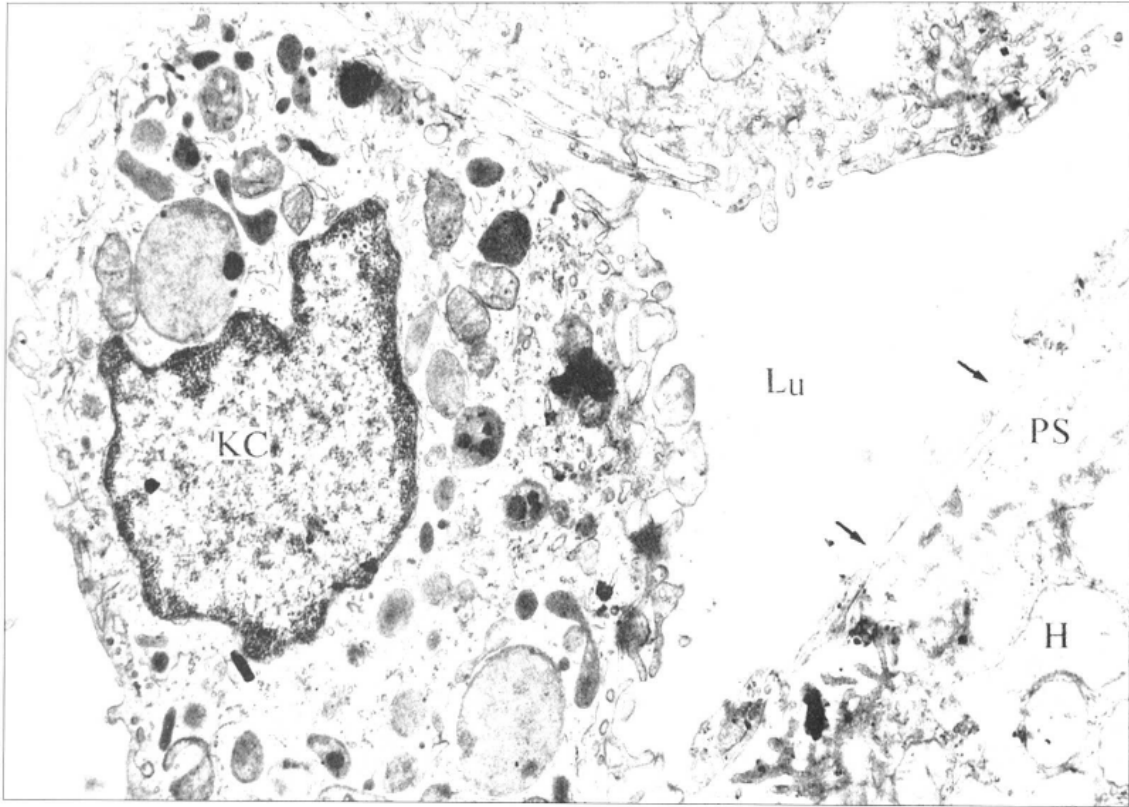


图 14-16 肝巨噬细胞 (KC) 电镜像
 上图 大鼠肝 ×24000(上海医科大学电镜室供图)
 Lu血窦腔 H肝细胞 PS窦周隙 ↑内皮细胞孔
 下图 足月胎儿肝冷冻割断扫描电镜像
 (河北医学院吴淑兰教授供图)

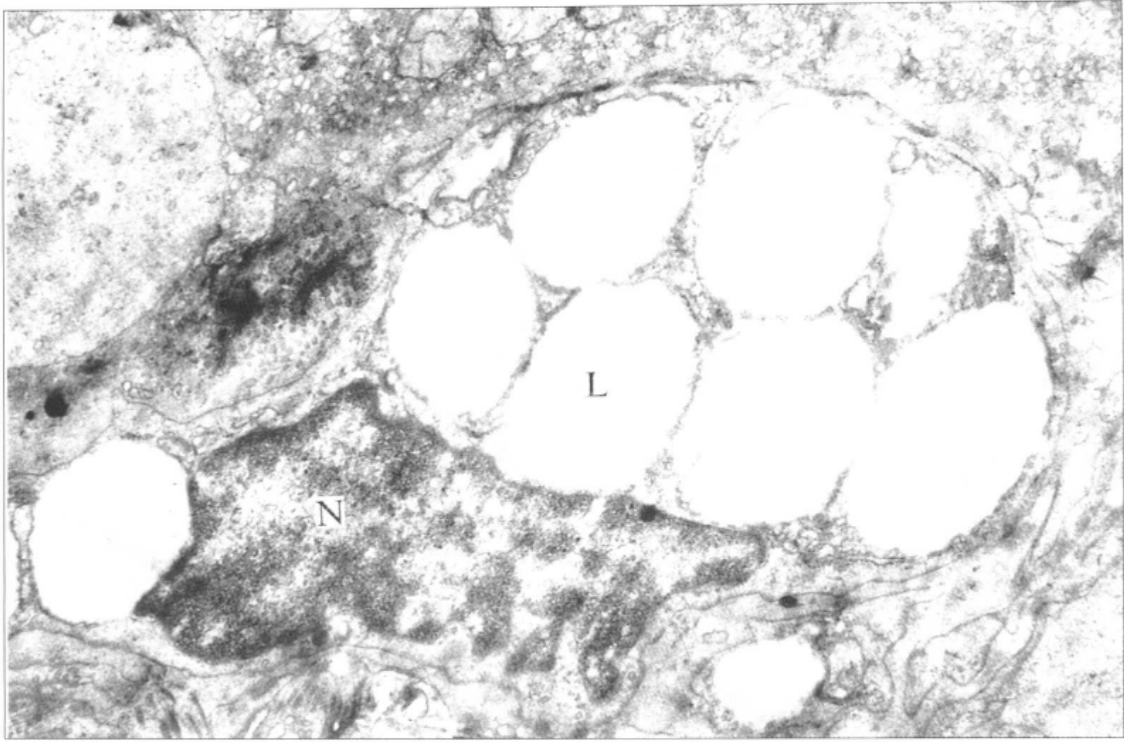


图 14-17 人肝贮脂细胞电镜像 ×16000
 N 贮脂细胞核 L 脂滴
 (上海医科大学电镜室供图)

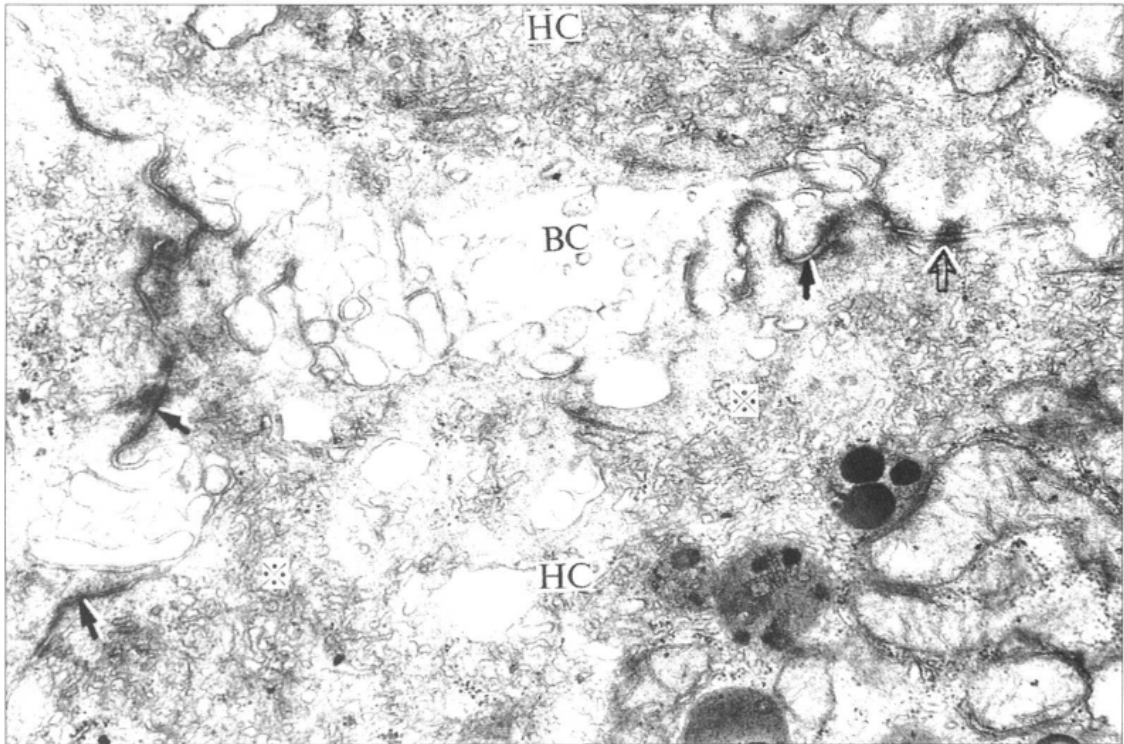


图 14-19 大鼠肝电镜像示胆小管 ×30000
 BC 胆小管 HC 肝细胞 ↑ 紧密连接 ⚡ 桥粒 ※ 高尔基复合体
 (上海医科大学电镜室供图)

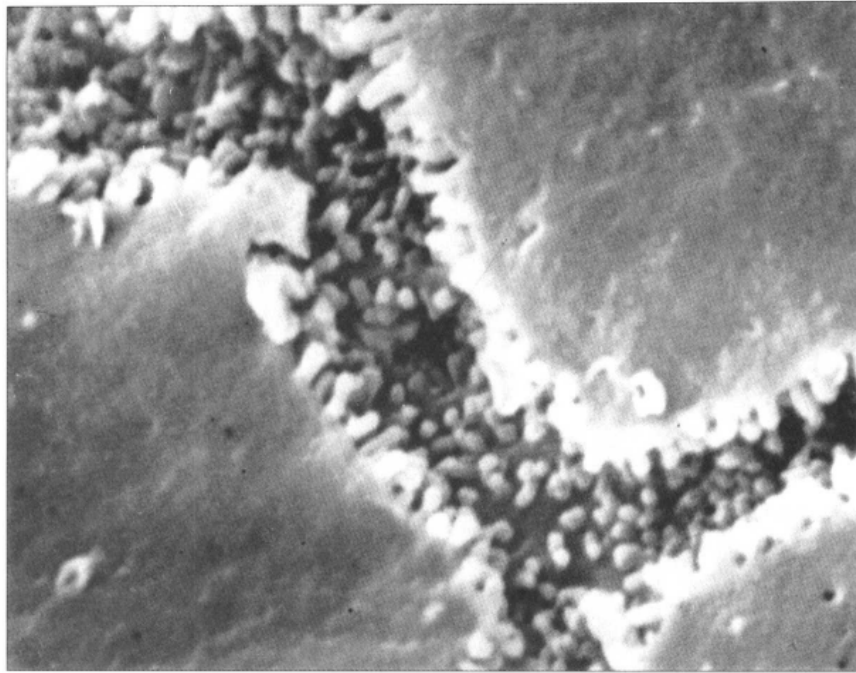


图 14-20 大鼠肝冷冻割断扫描电镜像示胆小管
(河北医学院应国华教授供图)

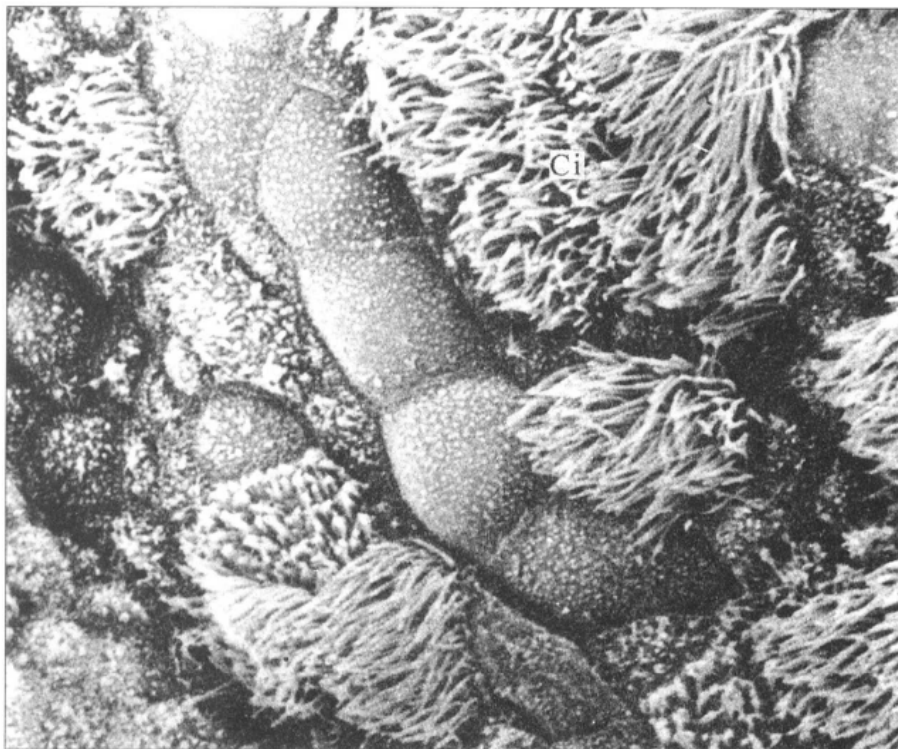


图 15-6 大鼠气管上皮扫描电镜像
Ci 纤毛
(白求恩医科大学组织胚胎学教研室供图)



图 16-9 人视杆细胞外突电镜像 ×30000
示膜盘和内节↑基体，其上方为纤毛微管
(上海医科大学电镜室供图)

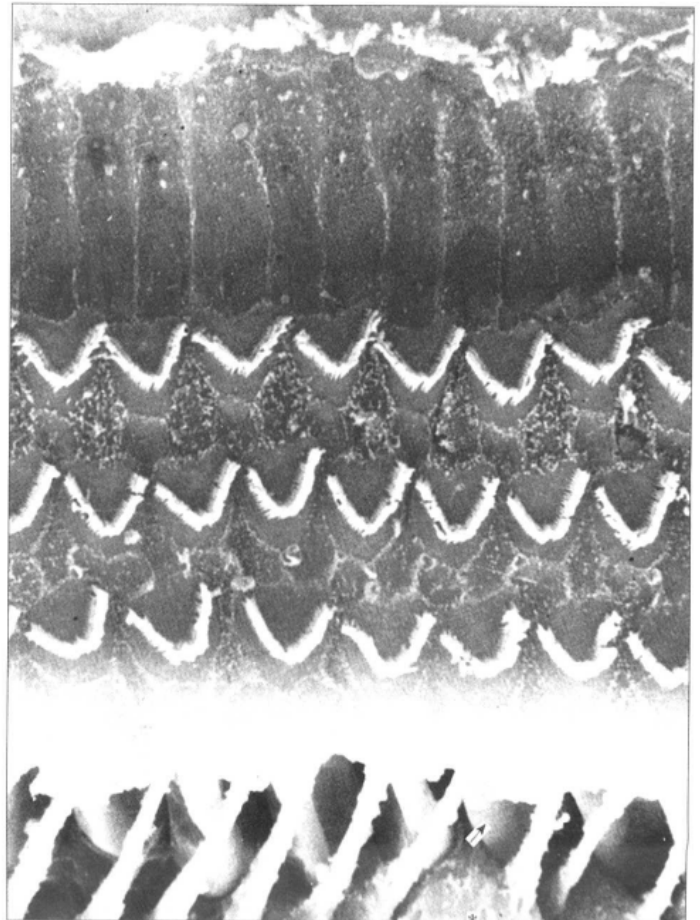


图 16-19 豚鼠螺旋器顶部扫描电镜像 ×1500
示三排外毛细胞的静纤毛 ↑外毛细胞基部
* 外指细胞及其突起
(白求恩医科大学尹昕、朱秀雄教授供图)

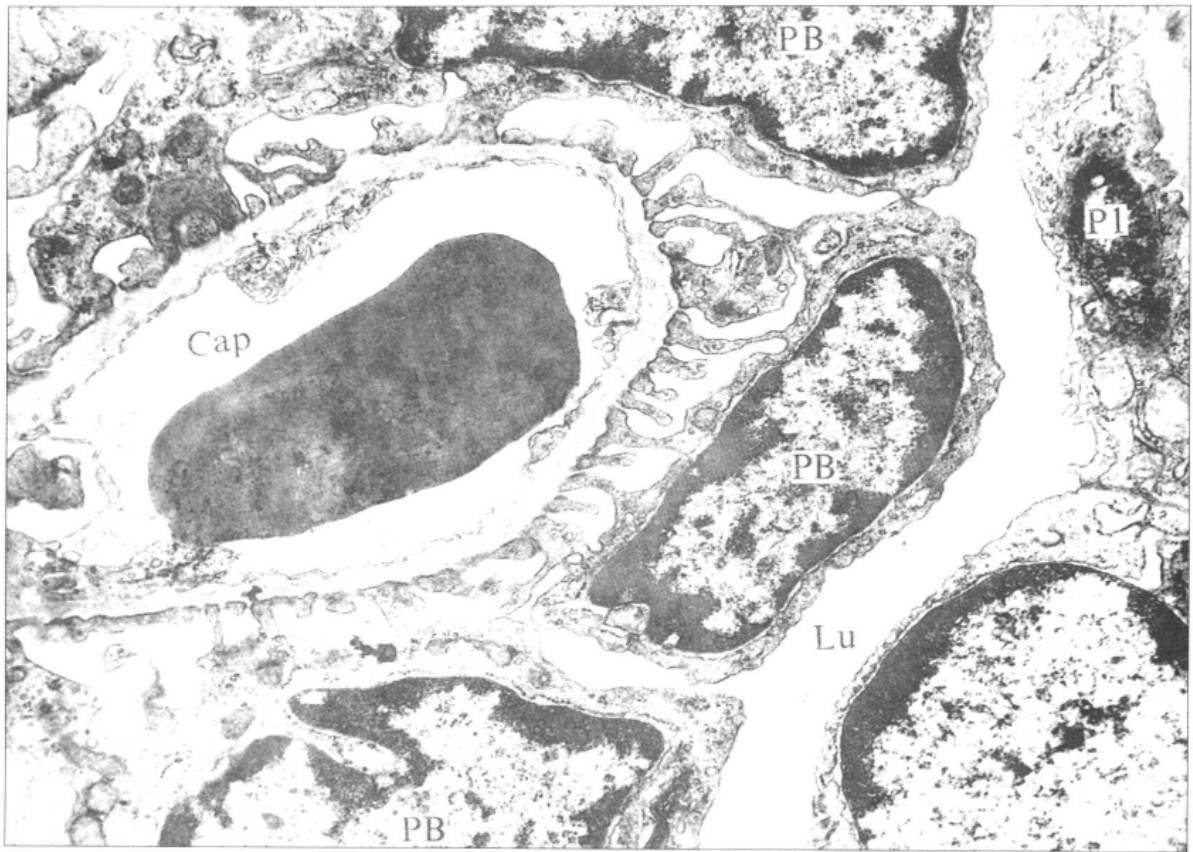


图 17-6 肾小体电镜像 ×14500
 PB 足细胞体 PI 肾小囊壁层 Lu 肾小囊腔 Cap 毛细血管
 (白求恩医科大学尹昕、朱秀雄教授供图)

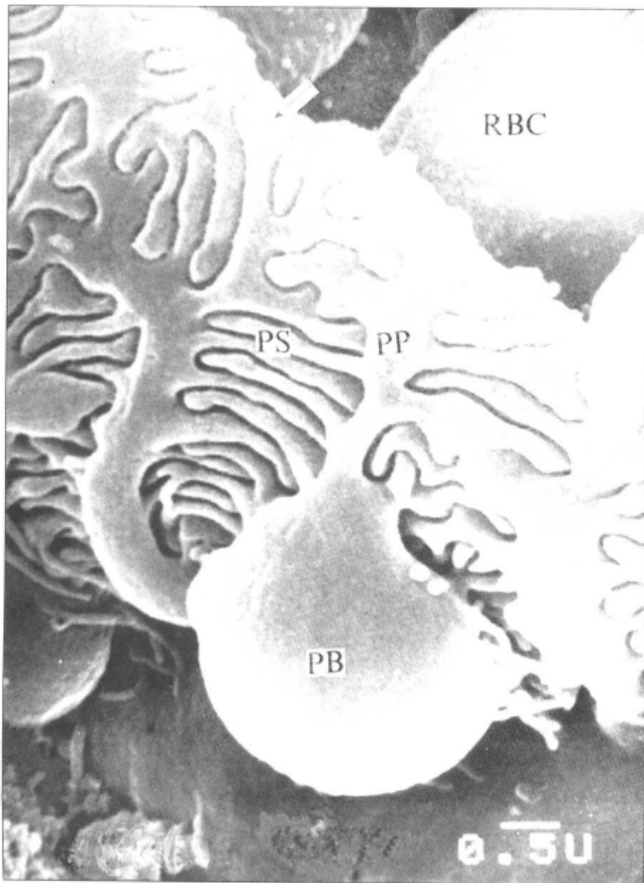


图 17-7 兔肾小体扫描电镜像示足细胞
 PB 足细胞体 PP 初级突起 PS 次级突起
 RBC 红细胞 ↑ 基膜
 (河北医学院电镜供图)

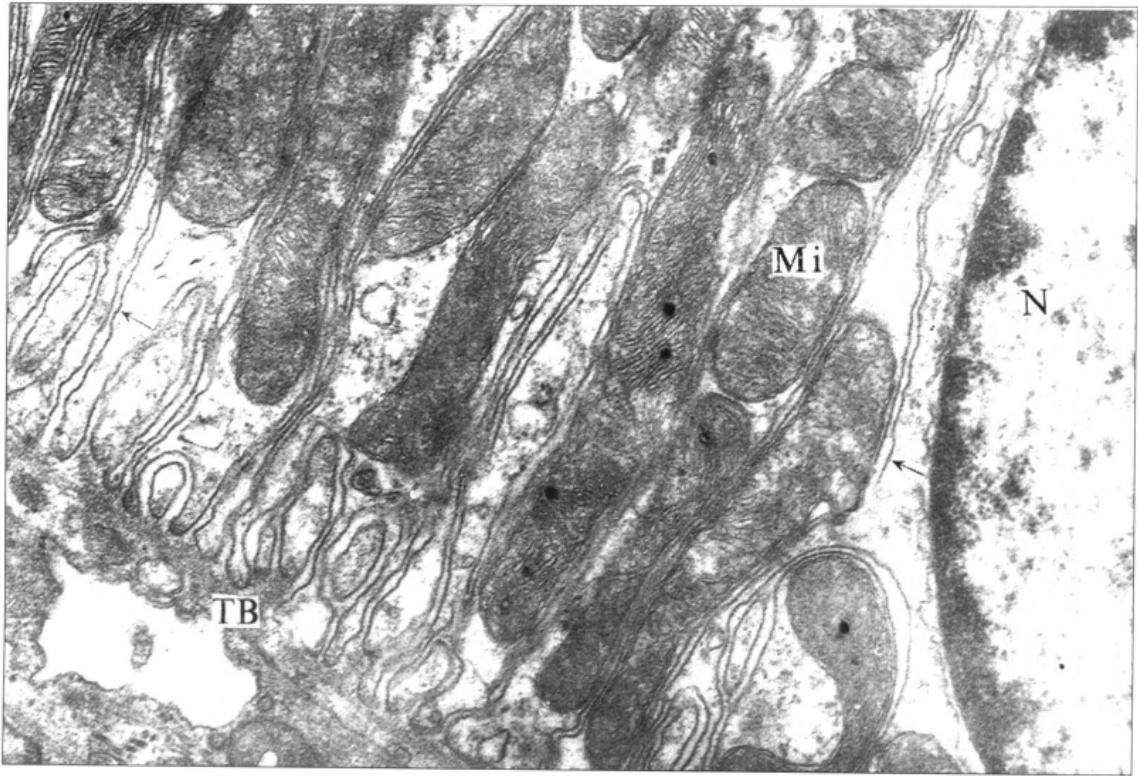


图 17-11 小鼠肾远端小管上皮细胞基部电镜像 $\times 20000$
 TB 小管基膜 Mi 线粒体 N 细胞核 \uparrow 质膜内褶
 (白求恩医科大学尹昕、朱秀雄教授供图)

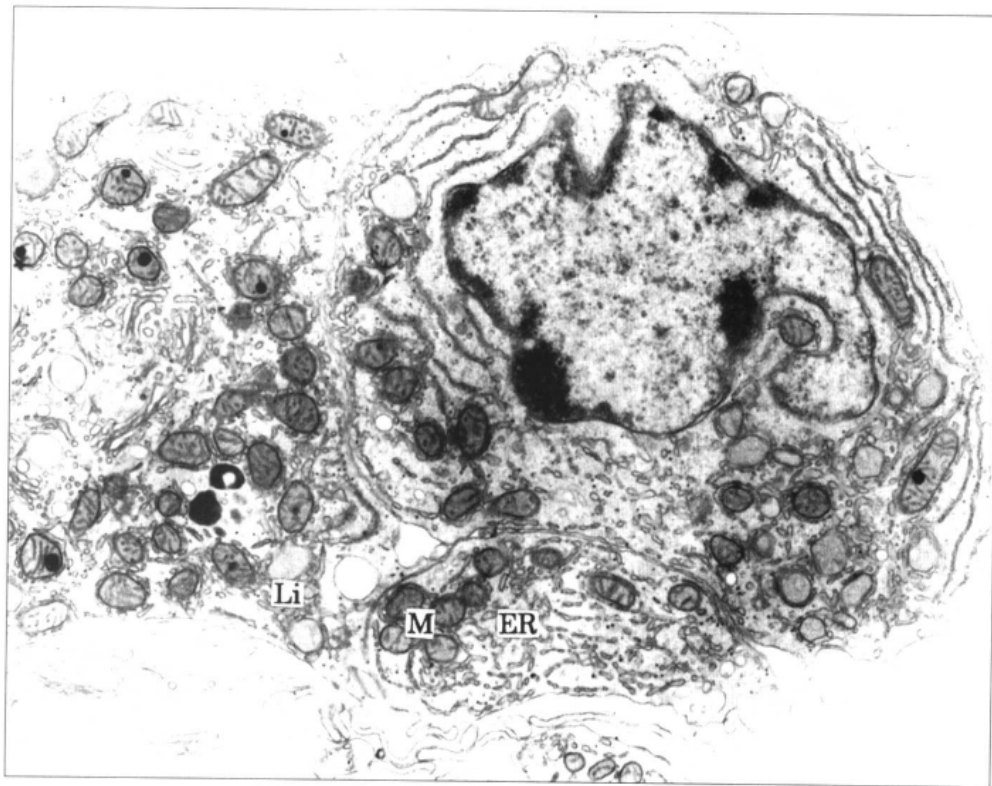
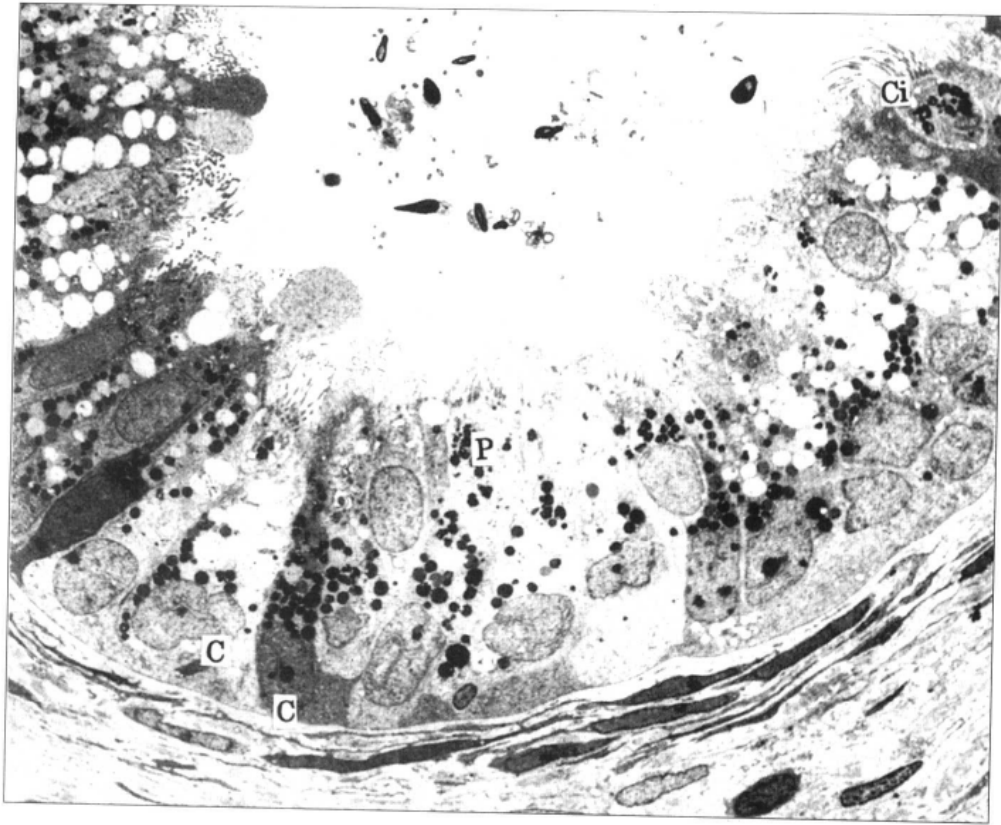


图 18-10 大鼠睾丸间质细胞电镜像 $\times 10800$
 M 线粒体, 粗面内质网 Li 脂滴 ER 内质网



▲ 图 18-14 人附睾输出小管电镜像 $\times 1150$
 P 纤毛柱状细胞 C 无纤毛柱状细胞 Ci 纤毛

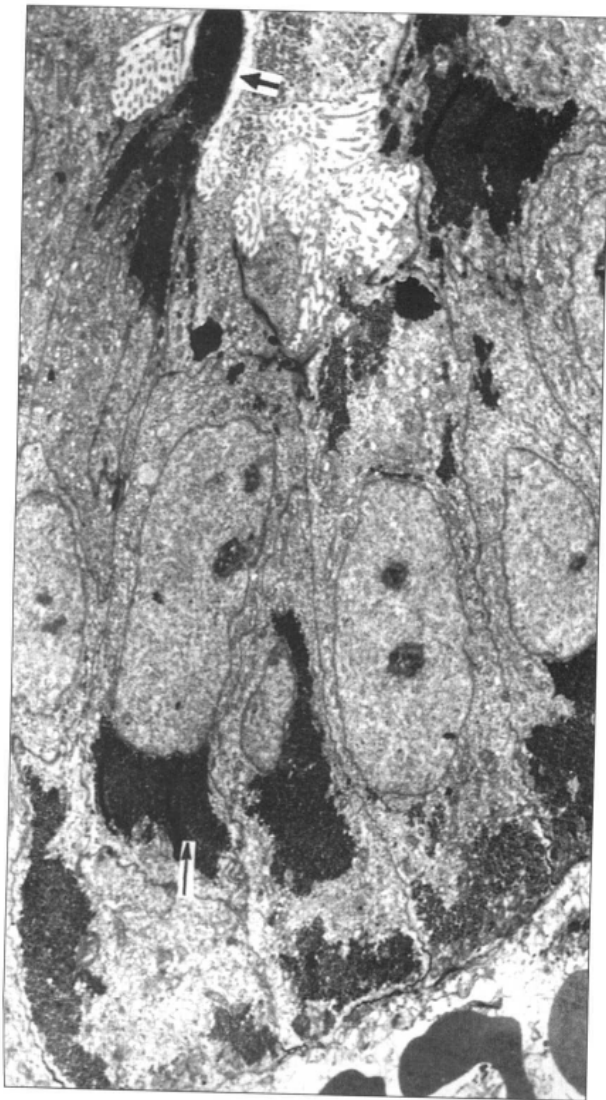


图 19-12 人子宫内膜分泌早期子宫腺
 电镜像 $\times 6000$
 † 腺细胞核下糖原斑
 † 顶浆分泌

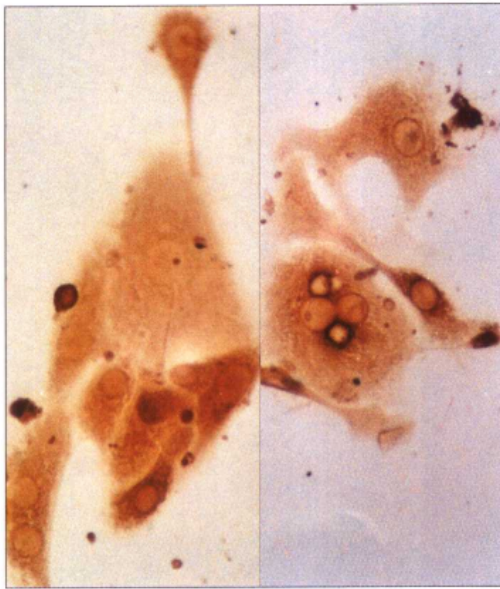


图 1-9 人早孕绒毛膜滋养层细胞免疫组织化示 (ABC 法) 像 $\times 400$

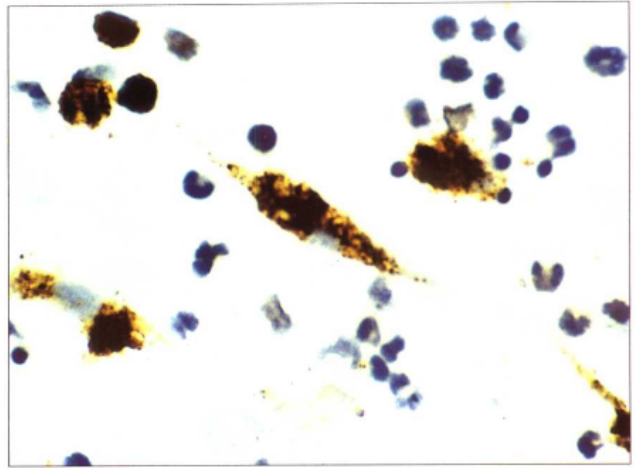


图 5-11 免疫细胞化学显示人骨髓基质细胞表达 GM-CSF $\times 400$
(重庆医科大学王亚平教授供图)

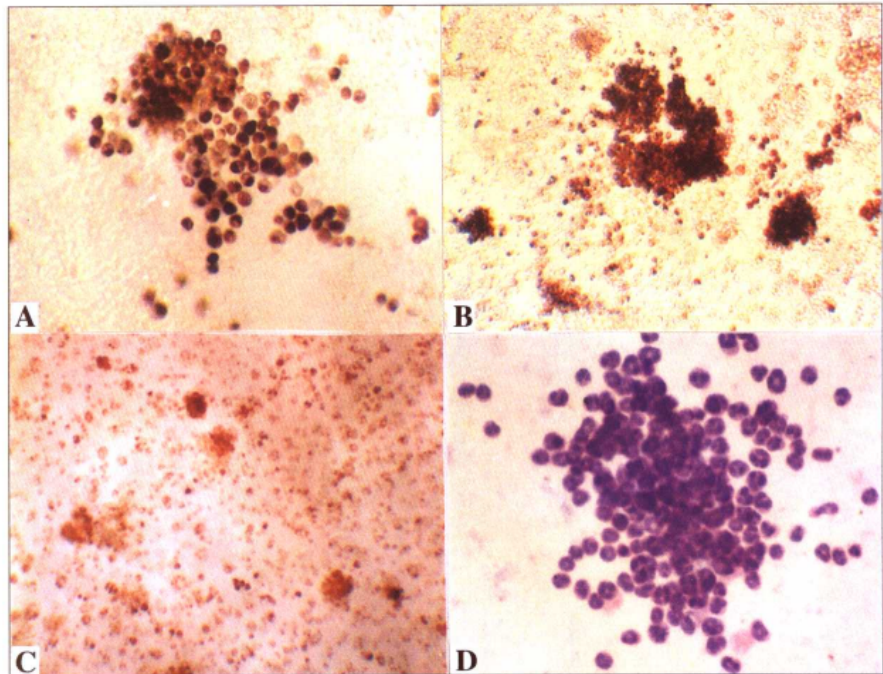


图 5-9 骨髓造血祖细胞体外培养 $\times 400$
A 人 CFU-Mix
B 小鼠 BFU-E(联苯胺染色)
C 小鼠 CFU-E(联苯胺染色)
D 小鼠 CFU-GM(H, E 染色)
(重庆医科大学王亚平教授供图)

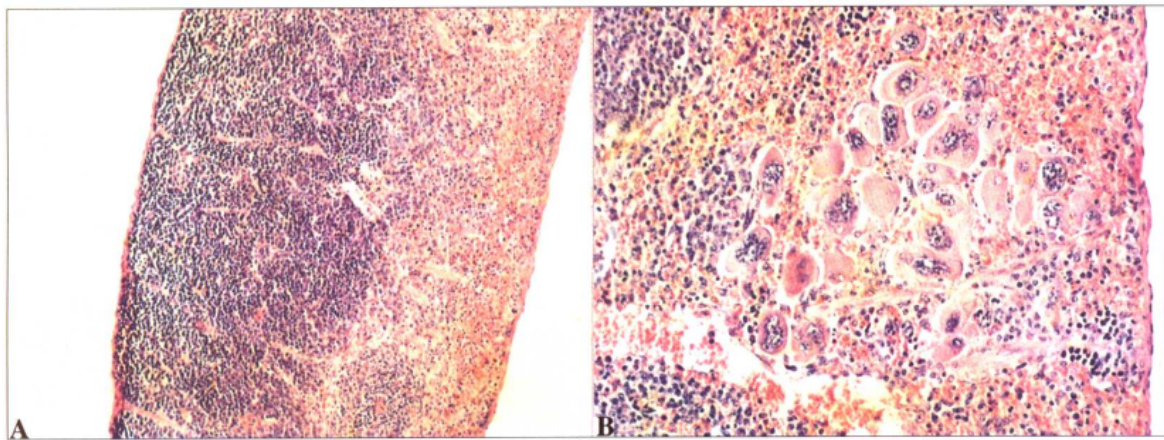


图 5-16 小鼠脾集落组织切片
A 红细胞集落 $\times 200$ B 巨核细胞集落 $\times 400$
(重庆医科大学王亚平教授供图)

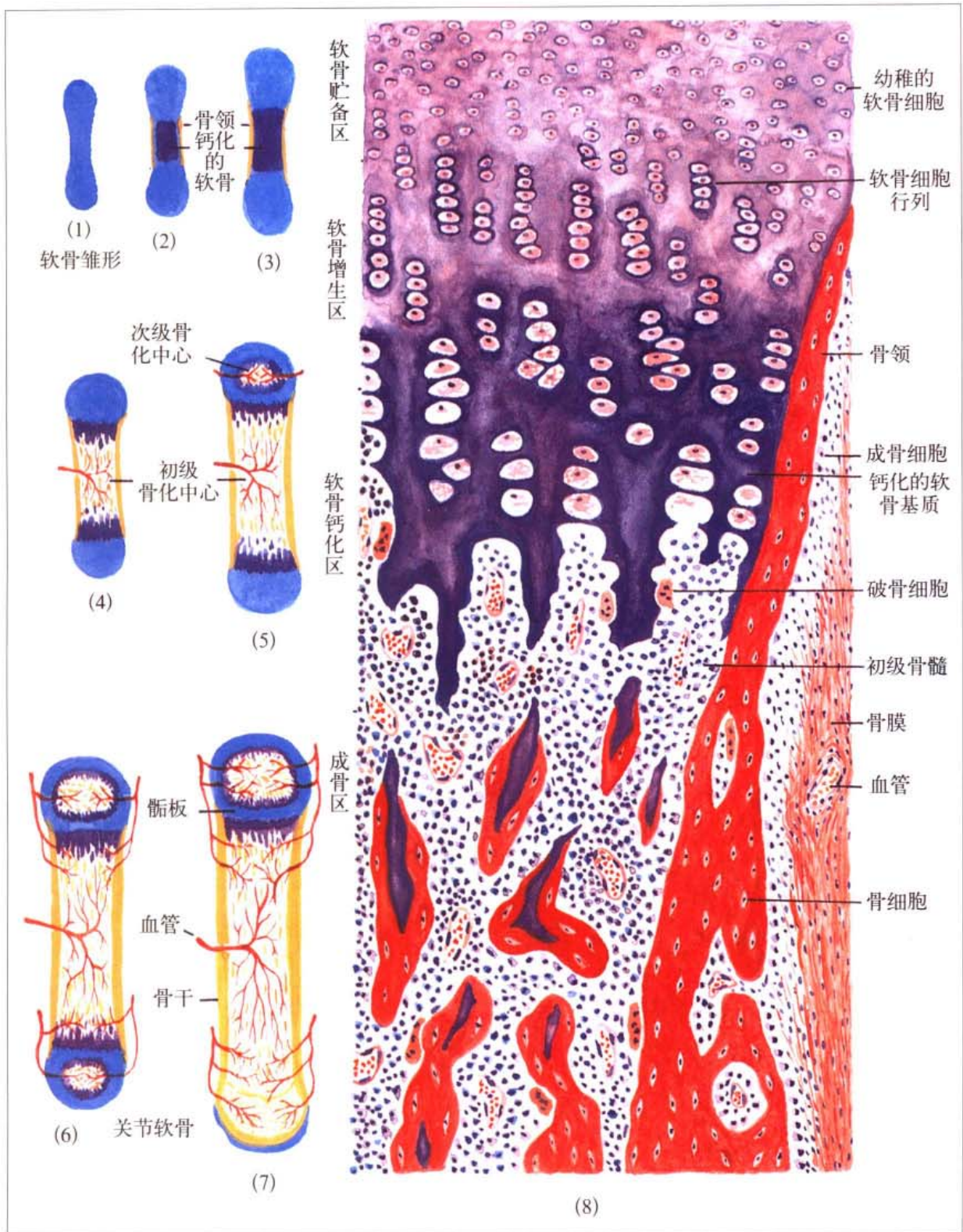


图 4-12 长骨发生与生长
 (1)-(7) 示软骨内成骨及长骨生长
 (8) 示软骨被骨取代过程

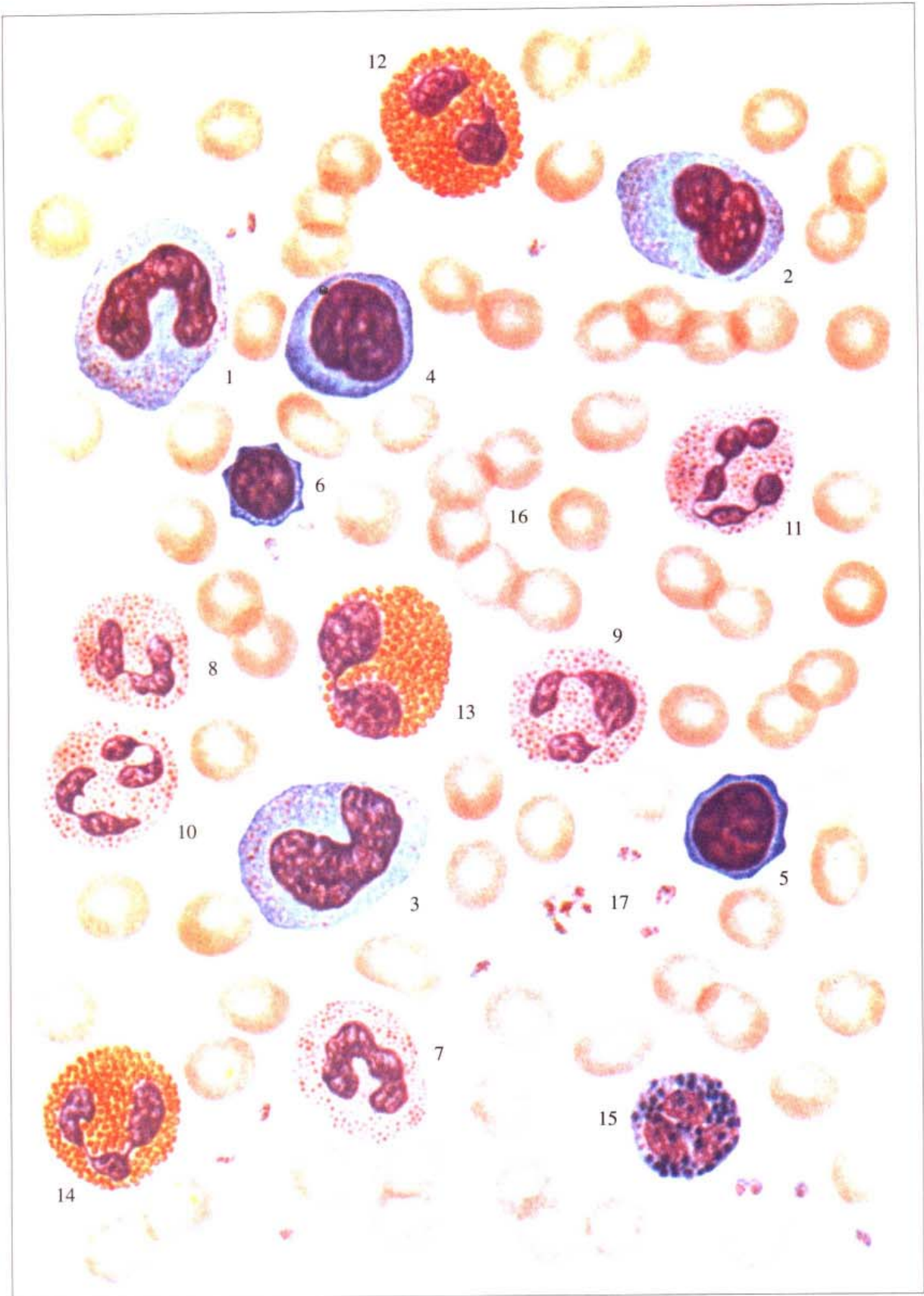


图 5-2 各种血细胞

1.2.3. 单核细胞 4.5.6. 淋巴细胞 7.8.9.10.11. 中性粒细胞
 12.13.14. 嗜酸性粒细胞 15. 嗜碱性粒细胞 16. 红细胞 17. 血小板

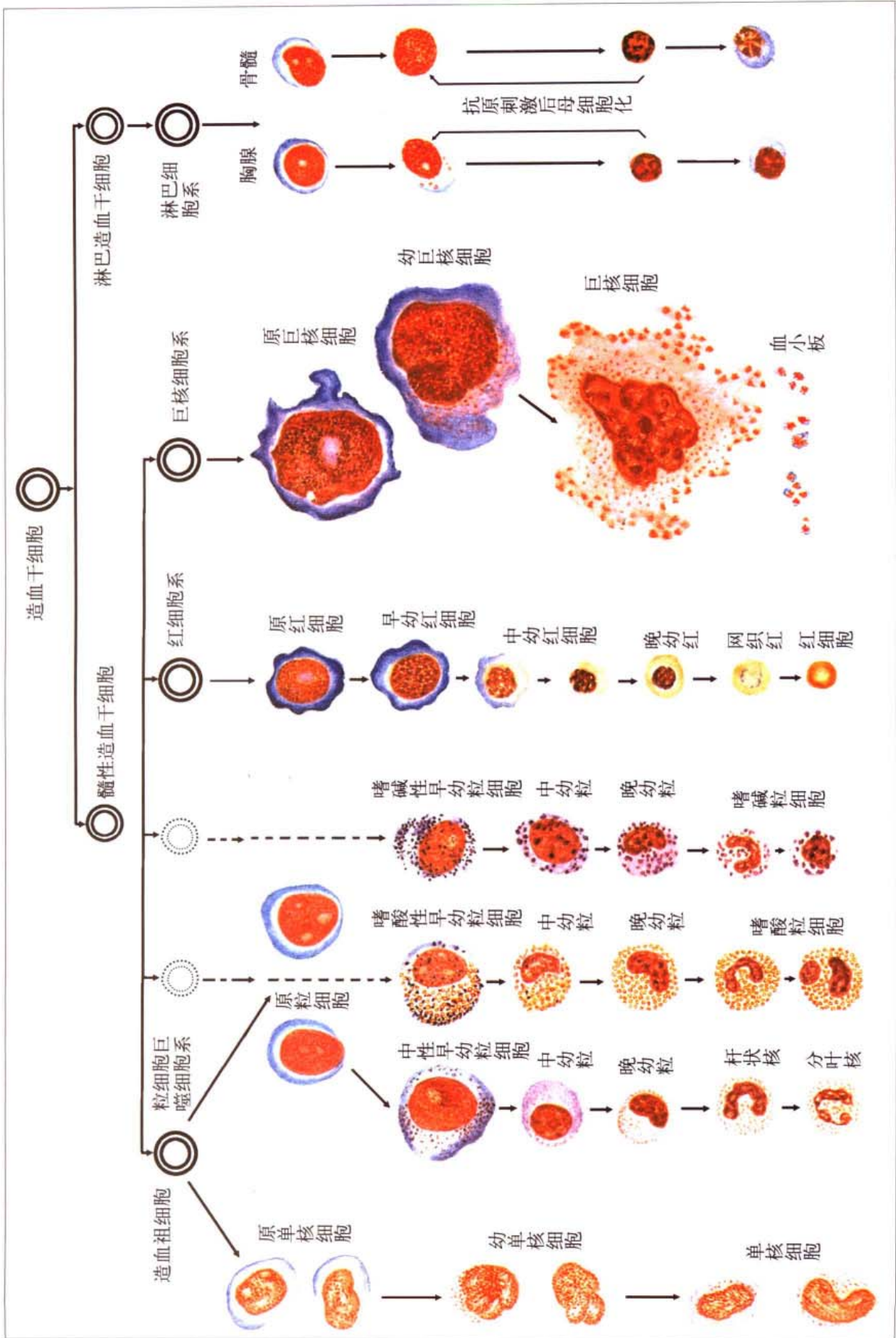


图 5-13 血细胞发生

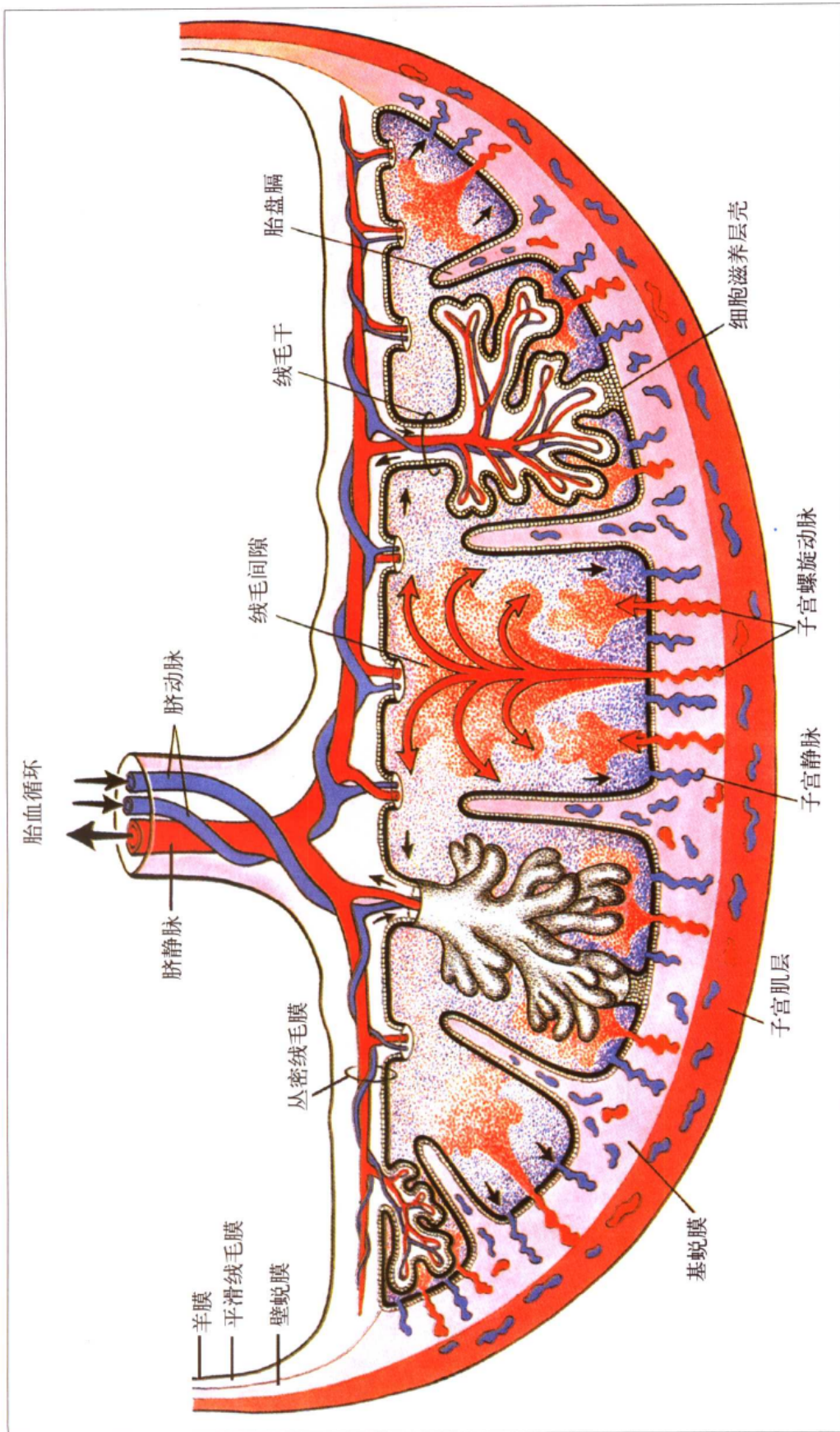


图 21-20 胎盘的结构与血液循环模式图

箭头示血流方向，红色示富含营养与 O₂ 的血，

黑色示含代谢废物与 CO₂ 的血

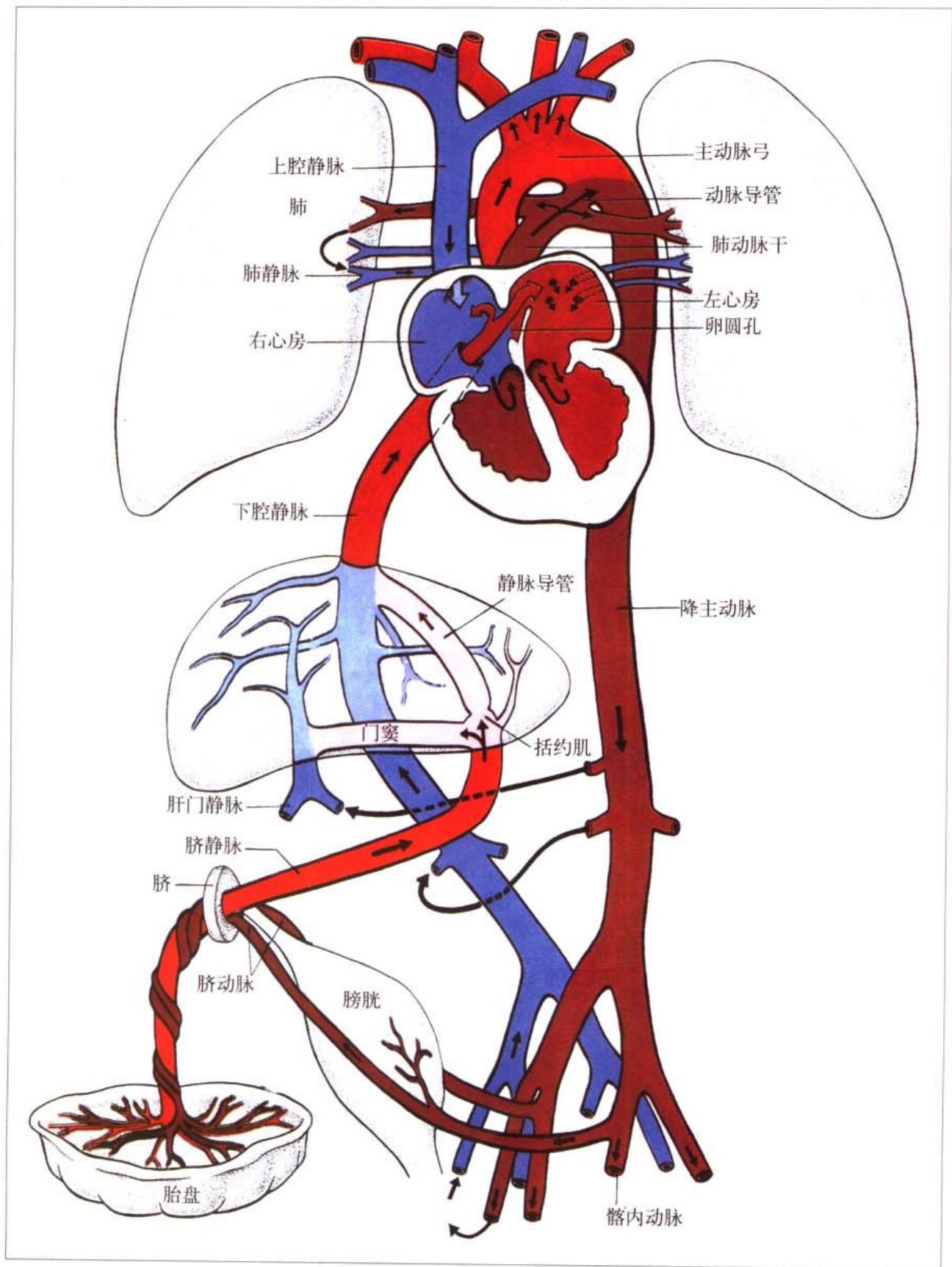


图 27-12 胎儿血液循环途径