



# 呼吸系统疾病的细胞和 分子生物学

Cell and Molecular Biology of Respiratory Diseases

何礼贤 瞿介明 胡必杰 主编

 復旦大學 出版社

# 呼吸系统疾病的细胞 和分子生物学

主 审 余传霖

主 编 何礼贤 瞿介明 胡必杰

学术秘书 邵长周

復旦大學 出版社

图书在版编目(CIP)数据

呼吸系统疾病的细胞和分子生物学/何礼贤,瞿介明,胡必杰主编.  
—上海:复旦大学出版社,2007.9  
ISBN 978-7-309-05482-8

I. 呼… II. ①何…②瞿…③胡… III. ①呼吸系统疾病-细胞生物学  
②呼吸系统疾病-分子生物学 IV. R56

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 053971 号

呼吸系统疾病的细胞和分子生物学

何礼贤 瞿介明 胡必杰 主编

---

出版发行 复旦大学出版社 上海市国权路 579 号 邮编 200433  
86-21-65642857(门市零售)  
86-21-65100562(团体订购) 86-21-65109143(外埠邮购)  
fupnet@fudanpress.com http://www.fudanpress.com

---

责任编辑 魏 岚  
总 编 辑 高若海  
出 品 人 贺圣遂

---

印 刷 上海第二教育学院印刷厂  
开 本 787×1092 1/16  
印 张 29.5  
字 数 717 千  
版 次 2007 年 9 月第一版第一次印刷  
印 数 1—2 500

---

书 号 ISBN 978-7-309-05482-8/R·975  
定 价 68.00 元

---

如有印装质量问题,请向复旦大学出版社发行部调换。

版权所有 侵权必究

## 编写人员 (按姓氏笔画排序)

许燕华	刘庆华	邵长周	何礼贤	余传霖
李华茵	李倬哲	陈雪华	陈 婕	张 新
张 静	金美玲	周昭彦	胡必杰	胡 洁
姜红妮	姜丽岩	洪群英	顾宇彤	徐金富
揭志军	潘 珏	瞿介明		

## 序

近二三十年来医学生物学研究最突出的成就就是细胞和分子生物学的建立和迅速发展。它使传统的微生物学、免疫学、生理学、生物化学,乃至解剖学等基础学科的研究发生了深刻变化,也使人们对疾病的发病机制在细胞和分子水平获得了许多崭新的认识。细胞和分子生物学的部分成果已经用于临床,成为临床医学发展的重要推动力和坚实基础。呼吸系统疾病细胞和分子生物学研究同其他学科一样,如雨后春笋,日新月异。为使临床医师初步了解本专业领域细胞和分子生物学的研究现状,加深对疾病机制的认识和理解,何礼贤、瞿介明和胡必杰教授偕同著名微生物学家和免疫学家余传霖老教授,组织同道编写这本《呼吸系统疾病的细胞和分子生物学》,实在是呼吸病学术界一大幸事。

本人从医执教近50载,经历了呼吸系统疾病临床业务和研究工作从结核病向非结核性呼吸系统疾病的转变与过渡,但是结核病仍是我们面临的非常严峻的挑战。目前结核病和呼吸病的划分仅是临床和防治工作上的分工,而在基础理论和临床实践上它们依然密不可分。我非常赞同本书将结核病和呼吸病结合在一起的编撰方式。《美国呼吸细胞和分子生物学杂志》与《美国呼吸与危重监护杂志》作为美国胸科协会的出版物,反映了国际上对呼吸病领域细胞和分子生物学的高度重视,也向我们展示其发展的广度和深度。我国在这方面研究也有相当进步,但差距仍然很大。就临床医师而言,许多人对细胞和分子生物学这门新学科刚刚入门,还需要不断学习。本书以呼吸系统疾病为中心,以发病机制为重点,结合临床,从细胞和分子生物学切入进行论述,不套用细胞和分子生物学本身体系,因此更适合临床医师阅读。

医学科学历来强调基础与临床相结合,本书是呼吸病学和结核病学领域在这方面非常有益的尝试。承蒙主编邀我作序,有幸先读,深感本书谋篇结构独具匠心,内容新颖翔实,文字深入浅出。在此,我谨对主审、主编和参编者们的辛劳表示敬意,乐意为序,并向读者推荐。

中华医学会呼吸病学分会顾问

上海交通大学附属瑞金医院感染和呼吸研究所所长  
教授、博士生导师



2007年5月

## 前 言

呼吸系统疾病包括结核病和非结核性呼吸病。由于结核病防治工作具有特殊规律和实践要求,加之非结核性呼吸病日渐增多,临床研究工作不断深入,在我国从20世纪70年代起逐渐衍生为两个分支学科,即结核病学和呼吸病学,这是学科发展的必然。另一方面,我们始终认为两者的亲缘关系和现实的关联实在太过密切!而当前医学临床实践(包括日常疾病诊疗和相关研究)和实验性基础研究的联系日趋紧密,相互促进,正成为医学发展的动力和必由之路。生物医学基础研究日新月异,特别是细胞与分子生物学的发展,使传统的微生物学、免疫学、生理学、病理组织学,乃至解剖学等基础学科的面貌为之一新,相互交叉拓展,在深度上不断开拓和加深。近年来国内已出版多部结核病学和呼吸病学的临床专著,对于基础理论虽有涉及,但重点仍是临床;基础医学的多种专著中对于呼吸系统疾病的论述大多比较分散。所以我们决定编写《呼吸系统疾病的细胞和分子生物学》,旨在为临床医师了解呼吸系统疾病的有关基础知识,为医学生特别是研究生学习提供参考读物,并激发他们更好地运用基础理论来思考和探索临床实践中遇到的问题,在临床和基础之间构筑一座桥梁。

本书分6篇共43章,除第一篇阐述呼吸系统的发育和生物学基础外,第二至第五篇基本上按照临床疾病进行论述。其中肺分枝杆菌病独占一篇。第六篇中呼吸系统遗传性疾病及相关问题没有放在第一篇内,另行单列,是因为希望以临床为切入点探讨遗传基础;其编排和内容主要参考Wardlaw AJ和Hamid Q所著*Textbook of respiratory cell and molecular biology* (Martinz Ltd. 2002);其中哮喘所占比重较大,与第四篇中的哮喘的病理机制论述角度不同,内容亦无重复。全书以细胞和分子生物学为主线,也包括部分传统的免疫学、病理和病理生理学的论述,并尽量注意与临床的联系。

我们作为临床工作者,编写这样一部覆盖绝大部分呼吸系统疾病基础理论的参考书深感难度极高。所幸著名的免疫学家和微生物学家余传霖教授担任本书主审,为我

们提供指导和把关,他年逾八旬,还亲自撰写了分量极重的分枝杆菌肺病篇,使本书增色甚多。

担任本书编写的大多是中青年医师,几乎都有博士学位,在攻读学位和课题研究期间都不同程度地阅读和涉猎细胞和分子生物学有关基础学科方面的内容,这是本书得以完成的有力支撑和重要条件。但是基础医学的发展极为迅速,信息瞬息万变,加之我们的学识和能力的局限性,不可能非常全面收集资料 and 进行系统论述,因而本书之论述只是呼吸系疾病基础理论和研究大厦之一隅,而书中表达不当甚至错误之处肯定在所难免,恳请读者批评指正。

编者 谨识

于复旦大学呼吸病研究所

2007年5月

# 目 录

## 第一篇 呼吸系统的发育和生物学基础

- 第一章 肺的胚胎发育及相关疾病 邵长周、何礼贤 /3
- 第二章 肺部疾病的生物学基础 邵长周、何礼贤 /17
- 第三章 肺部疾病的免疫学基础 余传霖 /36

## 第二篇 分枝杆菌病

- 第四章 结核分枝杆菌的一般特性 余传霖 /59
- 第五章 分枝杆菌细胞壁结构和生物合成 余传霖 /65
- 第六章 分枝杆菌的代谢和生长 余传霖 /72
- 第七章 分枝杆菌的铁质代谢机制 余传霖 /83
- 第八章 细菌多重药物耐药性的分子机制 余传霖 /93
- 第九章 结核分枝杆菌的遗传学 余传霖 /102
- 第十章 结核分枝杆菌的分子生物学 余传霖 /113
- 第十一章 结核分枝杆菌感染的天然免疫 余传霖 /126
- 第十二章 分枝杆菌感染中的细胞免疫应答 余传霖 /139
- 第十三章 结核病中的体液免疫应答 余传霖 /146
- 第十四章 分枝杆菌热休克蛋白 余传霖 /153
- 第十五章  $\gamma$ - $\delta$  T细胞与分枝杆菌感染 余传霖 /162
- 第十六章 分枝杆菌感染中的超敏反应 余传霖 /169
- 第十七章 肉芽肿形成与分枝杆菌感染 余传霖 /177
- 第十八章 结核病发病机制在动物模型中的研究 余传霖 /183



第十九章 结核分枝杆菌感染的发病机制 余传霖 /193

第二十章 结核病的分子流行病学 余传霖 /208

### 第三篇 呼吸系统其他感染性疾病

第二十一章 肺炎的发病机制 余传霖 /221

第二十二章 儿童病毒感染的免疫发病机制 余传霖 /233

第二十三章 肺曲霉病的免疫发病机制 邵长周、何礼贤 /242

### 第四篇 呼吸系统免疫炎症性疾病

第二十四章 人类免疫缺陷病毒感染中的肺部免疫防御和损害 余传霖 /253

第二十五章 肺部感染中生物被膜病的细胞和分子机制 周昭彦、胡必杰 /263

第二十六章 哮喘的免疫病理 姜红妮、瞿介明 /268

第二十七章 慢性阻塞性肺病发病机制的研究进展 顾宇彤 /288

第二十八章 结节病 潘珏、何礼贤、瞿介明 /298

第二十九章 外源性过敏性肺泡炎的发病机制 张静 /309

第三十章 特发性肺纤维化的细胞和分子生物学发病机制 徐金富、瞿介明、何礼贤 /316

第三十一章 韦格纳肉芽肿病和其他血管炎 李华茵 /327

第三十二章 肺动脉高压的病理改变及其血管重构的分子学研究 李倬哲 /334

第三十三章 急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征 何礼贤、陈雪华 /348

第三十四章 肺移植及其并发症 姜丽岩 /362

### 第五篇 呼吸系统肿瘤

第三十五章 肿瘤发生机制概述 张新 /377

第三十六章 非小细胞肺癌的分子病理学 洪群英 /386

第三十七章 肺神经内分泌肿瘤 张新、陈婕 /395

第三十八章 恶性间皮瘤的发病机制 胡 洁、许燕华 /405

## 第六篇 呼吸系统遗传性疾病及相关问题

第三十九章 抗胰蛋白酶缺乏症的遗传学和发病机制 揭志军 /413

第四十章 囊性纤维化的遗传学和发病机制 刘庆华 /420

第四十一章 支气管哮喘的遗传学 揭志军、金美玲 /430

第四十二章 糖皮质激素作用及不敏感性的机制 金美玲 /438

第四十三章 支气管扩张剂和非皮质类固醇抗炎药的作用机制 金美玲  
/449

## 第一篇

# 呼吸系统的发育和生物学基础



呼吸系统是体内的一个重要系统,了解其各器官的胚胎发育,对认识呼吸系统的功能、某些先天性疾病、呼吸功能的变化与某些疾病间的关系是极其重要的。呼吸系统的发生、成长是一个连续过程。胎儿支气管、肺的发育可分为5期:①胚胎期(embryonic period)(26~52天):气管从原肠分出并伸长进入间质,分出左右主支气管。②假腺泡期(pseudoglandular period)(52天~16周):此期气管支气管继续伸长,间质分化出软骨、平滑肌、结缔组织绕以上皮细胞之管腔,至胚胎16周支气管及其各分支包括终末支气管均已形成,16周后气道的发育主要是体积的增加和结构的完善。③小管期(canalicular period)(16~28周):主要是呼吸细支气管的发育,每一呼吸细支气管之末端有2~3个薄壁的囊状原始肺泡,真正的肺泡出现始于28周。④囊泡期(saccular period)(28~36周):肺泡进一步发育,肺毛细血管伴随迅速发育,肺泡壁与毛细血管壁紧密相接而保证气体交换。⑤肺泡期(alveolar period)(36周至出生):肺泡数量和体积迅速增加,生后3~4岁内肺发育最快。

## 一、肺脏的胚胎发育

### (一) 呼吸道

下呼吸道包括喉、气管、支气管,直至肺泡的上皮,均来源于原始咽底壁的内胚层。下呼吸道的平滑肌、软骨、结缔组织、血管和淋巴管等源于脏壁中胚层。

1. 下呼吸道原基的发生 喉、气管和肺的原基发生于原始消化管前肠的头端(原始咽)。约在胚胎第4周时,前肠原始咽腹侧的正中部位出现一条纵行浅沟,称喉气管沟(laryngotracheal groove),此沟在咽的腹面形成相应的嵴。喉气管沟逐渐变深,往外嵴伸展,从外表面看,如从原始咽分出一腹侧芽,称喉气管憩室(laryngotracheal diverticulum)或呼吸憩室(respiratory diverticulum),它是形成喉、气管、支气管和肺的原基。随着憩室尾端的生长膨大,在憩室与前肠之间的间充质增生,形成气管食管隔(tracheoesophageal septum),将腹侧的喉气管与背侧的咽及食管完全分隔开,并分成左右两个肺芽(lung bud),此时的呼吸原基通过喉口与咽相通。

2. 喉的发生 喉气管憩室上端开口于咽的部分发育为喉,主要是由喉气管头端的内胚层和周围第4及第6对鳃弓的间充质发育而成。喉气管沟的头端及两侧的间充质迅速增生,形成一个会厌隆起和一对杓状隆起,使喉口从纵行裂隙变成“T”形开口。隆起处将形成喉的软骨和肌肉,最先出现的是甲状软骨和环状软骨,随之杓状软骨和角状软骨形成,而会厌软骨更晚。直至胎儿7个月时,楔状软骨才形成。胚胎7周时,由于杓状隆起之间的上皮细胞极度

增生,致使喉腔上部一度融合闭塞。至胎儿 10 周时,因喉壁生长加快,管腔重建,喉口变成椭圆形,喉腔的两侧壁向外伸展形成喉室。胎儿 12 周时,喉室口的黏膜皱襞就形成假声带和真声带。此时喉黏膜上皮为 2~3 层矮柱状细胞,无纤毛。13~17 周喉黏膜上皮有多种类型,有单层扁平、复层扁平、复层立方、复层纤毛柱状和假复层纤毛柱状上皮。会厌的舌面为复层立方上皮,喉面多为复层纤毛柱状上皮,夹有少量立方上皮区。假声带和喉室上皮细胞有纤毛,真声带上皮无纤毛,为单层扁平、复层扁平和平复层立方上皮,上皮深面无腺体。除真声带外,其余喉黏膜皆有腺体。22~23 周,会厌喉面为复层立方及复层纤毛柱状上皮,上皮深面有管泡状腺,黏液性腺泡多于浆液性腺泡。

### 3. 气管和支气管

(1) 气管和支气管的发生。喉气管憩室的中下段发育形成气管,气管的末端逐渐膨大,并分成左右两个肺芽,是支气管和肺的原基。人胚 24 天时,从内胚层起源的消化管腹侧发生肺芽,肺芽近端连于喉的管道即为气管。气管与食管之间有气管食管隔。气管远侧端分为左、右肺囊,产生左、右主支气管,分叉处在发育早期位于颈部,以后下降,出生时位于第 4~5 胸椎水平。左支气管短,水平分出,右支气管粗而直,且分出角度较大,这种差异一直保留到出生后,故异物容易落入右侧支气管。左、右主支气管再分叉形成叶支气管,第 5 周已开始产生段支气管,第 10 周已可分至 4~8 级支气管,12 周时肺叶已明显形成,16 周时肺内支气管已达 15~25 级,以后又分出细支气管及呼吸性细支气管,这些分支的生长可延续到肺泡期。在肺芽扩展并分支时,包绕肺芽的间质伸入分支间并包绕各级分支,分化成为呼吸道的平滑肌、软骨、血管、淋巴管以及结缔组织、脏层胸膜等。胚胎 5~6 周时,气管上皮的外周已拥有独立的间充质外层,此间充质内的细胞和胶原纤维形成鞘状,促使气管增长而阻挡它分支;而支气管外周的间充质则排列疏松,促使其分支。

气管与支气管的软骨是由近端向远端发展的,在第 4 周时,软骨首先在气管壁内出现,第 10 周时在主支气管内出现,第 12 周时见于段支气管,开始时软骨环数较少,16 周时可增至 6~12 环,软骨的总面积不断增加,出生后也随着肺的增大而增加。

(2) 气管的组织发生。呼吸道上皮主要起源于内胚层,也有来自外胚层和中胚层者,有 8 种上皮细胞和两种游走细胞。胚胎 6 周时,气管上皮已从单层柱状转变为复层柱状,外周有厚层间充质。7~8 周时,上皮仍为复层柱状,上皮内含有丰富的糖原,背侧黏膜开始形成纵行皱襞,外周间充质出现软骨原基。12 周时,黏膜上皮除复层柱状类型外,假复层柱状纤毛上皮出现,背侧的纵行皱襞处纤毛细胞略多。上皮细胞起始是统一的未分化型,以后逐渐分化成 7 种细胞。纤毛细胞出现较早,在第 10 周时已可在气管上皮内见到,在第 13 周时,可见于所有支气管树的各级支气管,后来也出现于细支气管,可达到呼吸性细支气管。13~14 周时,气管壁开始分层,黏膜下层可见腺泡及腺导管,外膜出现透明软骨及其软骨膜,以及软骨缺口处的平滑肌。15~16 周时,气管上皮以假复层柱状上皮为主,出现少量杯状细胞,固有膜内可见腺导管,黏膜下层有黏液性腺泡。20 周后杯状细胞增多,黏膜下层出现浆液性腺泡。Clara 细胞是细支气管上皮的主要细胞,无纤毛,有丰富的分泌颗粒,一般认为其分泌物是提供纤毛以液体环境。刷状细胞类似小肠上皮细胞,游离缘有微绒毛,在人胚呼吸道上皮中无此种细胞,可能存在于成人,尚待证实。中间细胞起源于原始内胚层细胞,为纤毛细胞和腺细胞的前驱细胞。基底细胞在人胚 10 周时,上皮分化成假复层时即已形成,位于柱状细胞的深面。起源于外胚层,神经

嵴的 Kulhitsky 细胞为一种神经内分泌细胞,在人胚 16 周时已发现,胎儿较成人为多。

早在人胚 8~10 周时黏膜下腺体即开始形成,上皮细胞簇向外突出穿过上皮基膜形成黏液腺,逐步分化成腺管和腺泡。腺体最先出现于气管膜部,而后到软骨部。由近侧向远侧发展,第 10 周到达气管隆凸。支气管内的腺体生长于 12~14 周达顶峰。第 16 周时各级支气管中均已有黏液腺,腺体越向远侧越少。约在第 25 周时黏液腺已达到成人的数量。第 26 周后浆液腺开始形成。

## (二) 肺

1. 肺的发生 肺的支气管树及其腺体源于内胚层,而软骨、肌肉、结缔组织、血管、淋巴管和胸膜源于间充质。支气管树上皮的发育依赖于间充质的出现。间充质能刺激上皮细胞高速度地分裂繁殖。人胚 24 天时,从内胚层消化管的腹侧发出肺芽,肺芽与食管分开,分出左、右肺囊。胚胎第 5 周,左、右肺囊的主干形成左、右支气管外,并向尾端和外侧方向生长,伸入心包腹膜腔管(pericardioperitoneal canal),即原始胸膜腔的内侧壁内,右支气管分出 3 支二级支气管芽;左支气管仅分出 2 支二级支气管芽,因此成体右肺分 3 叶,左肺只有两叶。7 周时,二级支气管发生 3 级分支,右肺 10 支,左肺 8 支或 9 支,其外周的间充质也随之分开,形成肺段。到胎儿 24 周时,共计 17 级分支,且出现终末细支气管、呼吸性细支气管和原始肺泡。出生后,肺还继续发出 7 级分支,并形成肺泡管、肺泡囊和肺泡。

2. 肺的组织发生 肺的组织主要发生经过了 3 期:①假腺期。指胎儿 16 周前的肺组织,肺内支气管分支数代,末端膨大,称终蕾。间充质的增殖比支气管树快,因而把发育中的支气管树分隔成许多小叶,小叶内间充质除含有血管外,以终蕾结构为主。终蕾由未分化的高柱状上皮围成,中心有小腔,很像腺泡结构。在此期间肺的发生有些像腺体的发生,肺芽的上皮为立方上皮,结构类似腺细胞含有糖原,故称之为假腺期。②小管期。此后进入小管期,糖原开始消失。上皮细胞中含有少许与合成肺泡表面活性物质有关的嗜高渗包涵体,形成肺泡 I 型和 II 型细胞的前驱,后来呼吸性细支气管末端可开始发生薄壁的终末囊泡。此时泡壁较成熟肺泡的壁厚,囊泡周围间质内毛细血管网迅速增生,为胎儿提供了充分的气体交换面。17~24 周时胎儿肺组织的支气管树进一步发育完善,上皮为假复层纤毛柱状上皮,夹有杯状细胞。细支气管上皮常有皱襞,外围有平滑肌。19 周时胎儿细支气管上皮含有 4 种细胞:纤毛柱状细胞、分化中的柱状细胞、Clara 细胞和神经内分泌细胞。终末细支气管为单层纤毛柱状上皮,纤毛细胞最多,可见 Clara 细胞和神经内分泌细胞。肺的呼吸部也快速发育,而结缔组织的生长减慢,肺组织的分叶形态渐渐消失,小叶内终蕾减少。呼吸细支气管及原始肺泡出现,毛细血管网形成。③原始肺泡期。此期指 25 周胎儿至新生儿阶段,毛细血管快速增殖,同时原始肺泡分化。呼吸细支气管和原始肺泡衬有未分化的立方上皮,细胞器少,含有糖原颗粒终末囊泡内表面的上皮变为极薄,形成肺泡 I 型细胞,成熟肺泡主要为这种单层扁平上皮构成,以致上皮下的毛细血管可凸入泡腔,使肺泡与毛细血管形成的呼吸膜薄到足以进行气体交换。原始肺泡尚有分化中的 II 型细胞,胞质嗜碱性。电镜下,表面显现明显的微绒毛,此立方细胞的内质网扩张成大小不等的泡状结构。终末囊泡发生分支,使其周缘呈锯齿状。后来有些锯齿缘加深和延长,使原来的终末囊泡形成肺泡管。肺泡管继续增长,且再生出许多肺泡囊,因此肺不断增长,一般认为新生儿的肺泡数仅有成人肺泡的 1/8 左右。在胚胎期的最后 2 个月以

及出生后的几年内,原始肺泡数量逐渐增多,胚胎在出生前已具有呼吸运动,呼吸时常将羊水吸入肺内,故肺泡内充满液体。胚胎的呼吸运动对肺的发育以及呼吸肌的调节具有重要作用。出生时肺正式开始呼吸,近肺门处的未成熟肺泡先行充气,逐渐深入到肺的中央。在进行呼吸数小时后空气才深入到远端肺泡。肺内大多液体被毛细血管和毛细淋巴管迅速吸收,少量液体在胎儿娩出时通过支气管和气管排出。肺泡内的液体被吸收后,留下的表面活性物质形成磷脂薄层,覆盖在肺泡上皮的表面。出生后肺继续发育,主要是呼吸细支气管和肺泡数量增多,而肺泡直径的增大则相对有限。

3. 肺的神经内分泌细胞(pulmonary neuroendocrine cells, PNECs) 用电镜及组织化学方法,发现 PNECs 具有 APUD(amine precursor uptake and decarboxylation)细胞的多种特征,常常单个细胞分散存在于支气管黏膜,也有 3 个以上的 PNECs 成群存在于支气管上皮内,形成卵圆形小体,称神经上皮小体(neuroepithelial body, NEB)。单个 PNEC 和 NEB 见于人类胚胎期、新生儿期和成人期。

(1) 单个 PNEC。分散存在于肺的导气部,也见于肺外支气管和气管黏膜。肺内神经内分泌(NE)细胞约占支气管上皮的 1%~2%,形态多样,有开放型和闭合型。闭合型为卵圆形细胞,开放型为瓶状或锥形,有的细胞很像神经元,具有多个突起。在人类和一些啮齿动物中,首先分化的上皮细胞为 PNECs,以免疫组织化学和原位杂交技术发现,8~9 周胎肺内含有 PNECs。用镀银法染色法,12 周时胎肺即可见银染的 NE 细胞,多出现于支气管分叉处,20 周时,数量最多,20 周后有减少趋势。电镜观察,8 周时胚胎肺内即见 NE 细胞的前身,Cutz 称此前身细胞为  $P_0$  细胞,细胞器发达,但缺少糖原,胞质含稀少的神经分泌颗粒,或称致密核心小泡(dense core vesicles, DCV)。假腺期末,约 16 周的胎儿肺,NE 细胞出现顶突或侧突,此时因所含 DCV 的形态和大小不同,出现 3 种不同发育阶段的 NE 细胞,Hage 将其定名为  $P_1$ ,  $P_2$  和  $P_3$  细胞。 $P_1$  和  $P_2$  细胞分布于支气管树的各段, $P_0$  细胞多位于肺内支气管的近端。17~20 周人出现 3~5 个  $P_1$  细胞聚集一起的,形似 NEB,这是仅人类胎肺具有的结构,成人肺或动物肺均未发现。18~25 周时胎儿 NE 细胞具有长的突起,分布于终末细支气管和原始肺泡,其突起常与基膜下毛细血管或平滑肌紧密接触。胎儿晚期和新生儿期 NE 细胞在电镜下难以区分以上 3 种不同的类型,所以成人只有一种 NE 细胞。

(2) 神经上皮小体。神经上皮小体由多个 NE 细胞聚集而成,出现于肺的导气部,16~24 周时胎肺内易观察到。小体表面如新生小鼠有一层立方形细胞覆盖。用免疫组织化学技术发现,小体内为 5-羟色胺阳性细胞组成,并发现原始肺泡壁上也有。动物实验研究发现,神经上皮小体为对肺内缺氧时较敏感的化学感受器。

## 二、肺发育的调节及其影响因素

### (一) 正常肺发育的调节

尽管对正常肺发育的关注日益增多,但我们对其机制的了解却很有限。间质与上皮间通过细胞间可溶性分子的直接接触或通过细胞-细胞外基质的相互作用而发生关系。两者的相互作用决定了肺芽的进一步分化,间质的成分决定了上皮的分化类型,其诱导分化的能力有器



官特异性。

1. 转录因子与胎肺发育 前肠内胚层分化伴随器官和细胞选择性基因的表达,这些基因的表达决定于多种调节蛋白的相互作用,转录因子为其中的重要分子。虽然细胞与基质的相互作用或细胞与细胞间的相互作用对细胞的增殖、分化、移行、成熟起重要作用,但是内胚层和中胚层的重要变化有可能决定于少数发育基因的表达。发育基因自表达将顺次影响许多其他基因的表达。这些基因表达的最终蛋白产物决定了特异性细胞的表现型。另外还发现改变胎肺所处的环境状况可以影响相关基因的正常表达,进而影响胎肺发育。一些转录因子分布广泛,为部分基因表达所需,而另一些为组织和细胞特异性基因表达所需。

(1) *hox* 基因。含有同源框(homeobox)序列的基因为转录因子家族的一员,是控制果蝇、爪蟾形态建成的多种调节蛋白质的基因,其3'端外显子有约180 bp的同源区。homeotic基因的作用有如转移因子,并能在发育中活化多种基因。目前的研究认为,与果蝇homeotic基因等同的哺乳动物的基因在肺的发育过程中起相似的作用,较高等动物的同源基因可分为4个基因群或*hox*基因位点,鼠类的*hox-1*, *hox-2*, *hox-3*, *hox-4*分别定位于第6, 11, 15, 2号染色体上。来源于4个基因群的特异性基因在胎肺的假腺体期、小管期、原始肺泡期的间充质中表达,对肺细胞系分化、成熟起重要作用。在发育的特定阶段特定的部位上*hox*基因表达有所不同,该家族不同成员间的组合表达对胎肺的发育有一定的影响。如在胚胎期的肺芽上*hox2.7*, *hox2.8*, *hox2.5*呈较高水平表达;而在假腺期的主支气管分支和胎肺远端可见*hox2.7*, *hox2.8*的表达。*hoxb*基因位点在发育中的前肠的折叠部分表达,*hoxb-3*, *hoxb-4*, *hoxb-5*主要在前肠的气管咽喉区域表达,而*hoxb-1*, *hoxb-2*表达于发育成气管和会厌的区域。在肺芽的远端间质可发现*hoxb-2*, *hoxb-5*的表达,而*hoxb-3*, *hoxb-4*表达于肺芽的近端和远端。

(2) 甲状腺转移因子1(TTF-1)。为另一个转录因子,在前肠中检测不到,但在肺原基和肺芽中高度表达。随着胚胎的发育,在小鼠肺的远端区域高度表达,在TTF调节表面蛋白(SP)A、B、C和Clara细胞分泌蛋白的转录过程中,TTF-1的mRNA在鼠的原始肺中可检测到,基因分离后损害肺的形态发生,导致肺发育不良和上皮组织分化不良,气体交换面积减少。故TTF可能调节支气管上皮形态的发生和决定远端上皮细胞的表型。

(3) 肝核状细胞因子3(HNF-3)。在肺形成以前,HNF-3 $\alpha$ , HNF-3 $\beta$ 的mRNA可表达于前肠内胚层,形成肺芽的前肠细胞可见两者的表达。HNF-3 $\alpha$ , HNF-3 $\beta$ 可以调节SP-B和Clara细胞分泌蛋白的分泌。HNF-3 $\beta$ 可能为前肠的形成所需,破坏HNF-3 $\beta$ 基因则破坏了前肠内胚层乃至肺的形成和分化。在人类新生儿肺,它存在于II型肺泡细胞和有纤毛或无纤毛的上皮细胞。HNF-3 $\beta$ 也影响其他核因子的表达,包括甲状腺转移因子1(TTF-1)。

(4) 其他。最近发现bHLH-PAS蛋白中的一员——trachealess gene (*trh*基因)控制着气管细胞的命运和小管的产生。在胚胎和幼虫的发育中,*trh*表达于气管细胞,缺乏*trh*活性则气管系统停止发育。低氧诱导因子1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor, HIF-1 $\alpha$ )可能在低氧时通过诱导血管内皮生长因子的产生而影响血管生长;在胚胎中,HIF-1 $\alpha$ 相关因子(HRF)或相似因子(HLF)在毛细血管内皮细胞和支气管上皮细胞中高度表达。说明此转录因子家族可能参与小管的生成。

另外其他一些基因在胎肺的发育中亦有重要作用:①*myc*基因家族包括3个密切相关的基因,即C-*myc*(cell-*myc*), N-*myc*(human neuroblastomas), L-*myc*(small cell lung carcino-