



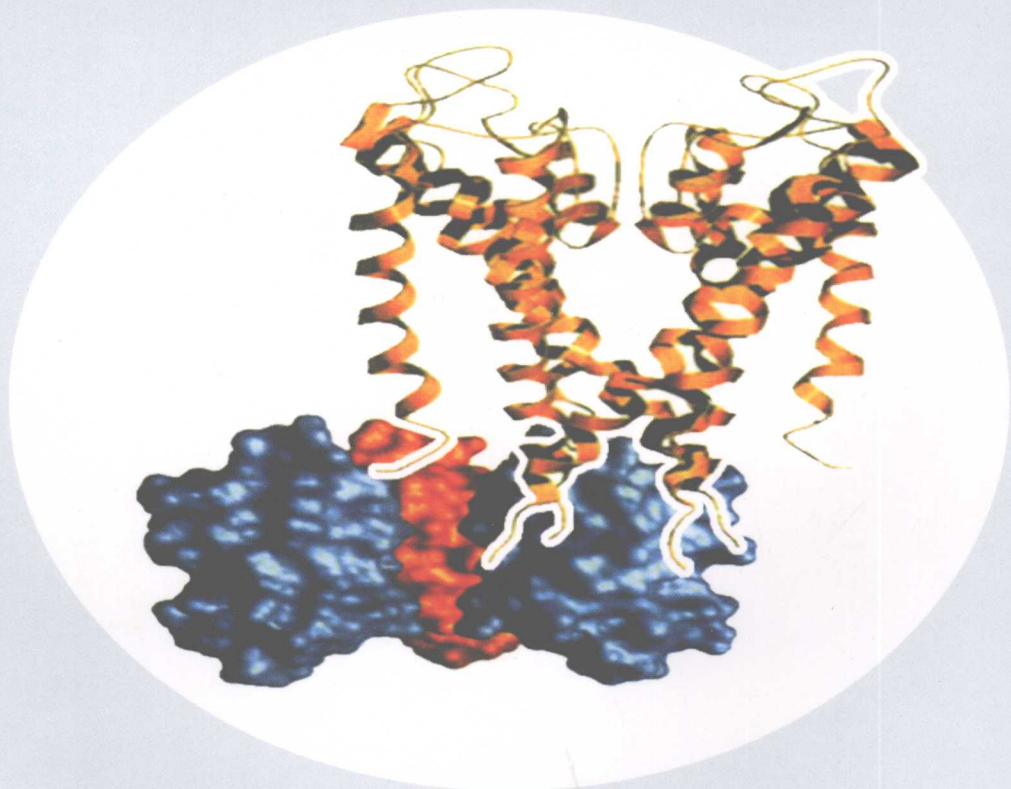
教育部学位管理与研究生教育司推荐

研究生教学用书

# 医学发育生物学

(第二版)

刘厚奇 蔡文琴 主编



科学出版社

www.sciencep.com

教育部学位管理与研究生教育司推荐

研究生教学用书

# 医学发育生物学

(第二版)

刘厚奇 蔡文琴 主编

科学出版社

北京

## 内 容 简 介

医学发育生物学是发育生物学与分子生物学密切结合并不断应用于医学领域而形成的新型学科。本书从发育生物学的观点和方法阐明人体各类组织、器官、系统的形成过程中的结构特点及其功能的建立、完善、衰减及修复,为医学科研工作者和临床医师解决人体发育研究和发育相关疾病诊治中的理论和技术问题提供帮助。该书分总论和各论两大部分,系统介绍医学发育生物学的基本理论、方法和研究方向以及和各系统发育特征及畸形形成机制。

本书供医学生、医学科技工作者和临床医师参考,也供从事发育学研究的人员借鉴。

### 图书在版编目(CIP)数据

医学发育生物学/刘厚奇,蔡文琴主编. —2版. —北京:  
科学出版社,2007

高等医学院校研究生教材

ISBN 978-7-03-018545-7

I. 医... II. ①刘... ②蔡... III. 医学:发育生物  
学-研究生-教材 IV. R329.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 018853 号

责任编辑:张 臻/责任校对:连秉亮  
责任印制:刘 学/封面设计:一 明

**科 学 出 版 社**出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

南京理工出版信息技术有限公司照排

上海杨中印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

2007年2月第二版 开本:787×1092 1/16

2007年2月第二次印刷 印张:37 1/2

印数:2 501—6 000 字数:871 000

**定价:58.00元**

# 《医学发育生物学》(第二版)

## 编辑委员会

主 编:刘厚奇 蔡文琴

副 主 编:张远强 周国民 李 和

编 委:(按姓氏笔画为序)

刘厚奇 第二军医大学

江一平 福建医科大学

李 和 华中科技大学同济医学院

张远强 第四军医大学

张金山 第四军医大学

张 建 中国科学院遗传与发育研究所

邵淑娟 大连医科大学

金 岩 第四军医大学

金 颖 中科院上海健康研究中心

周作民 南京医科大学

周国民 复旦大学医学院

周德山 第三军医大学

孟运莲 武汉大学医学院

倪 鑫 第二军医大学

徐 晨 上海交通大学医学院

郭顺根 北京中医药大学  
唐军民 北京大学基础医学院  
窦肇华 吉林医药学院  
蔡文琴 第三军医大学

**参编人员:**(按姓氏笔画为序)

于 彬 第三军医大学  
万 瑾 复旦大学医学院  
任彩霞 北京大学基础医学院  
刘向前 华中科技大学同济医学院  
杨 玲 第二军医大学  
李质馨 吉林医药学院  
张华利 第四军医大学  
陈荪红 上海交通大学医学院  
林芸秀 福建医科大学  
庞奕晖 北京中医药大学  
郑 华 复旦大学医学院  
徐 冶 吉林医药学院  
高 路 第二军医大学  
黄晓峰 第四军医大学

## 再版前言

《医学发育生物学》一书于2004年出版后受到国内各医学院校的关注,在短短的一年多时间里就销售一空。由于发育生物学的飞速发展,每年都有大量的新进展,添加新的章节以充实教学内容已是当务之急,刻不容缓。2005年该书又荣幸地被国家教育部选定为全国研究生推荐教材。这就要求国内更多的一线专家进入写作队伍。因此,我们联合了十几所国内知名医学院校和中国科学院的相关专家和学者重新编写了此书。

医学发育生物学就是从发育生物学的角度研究人体组织和器官形成过程中细胞增殖和分化的时间性、空间性和方向性以及对自身和其他细胞形态和功能的影响,进而探寻与发育相关疾病的成因以及防治的方法和途径。所以,我们关注的对象是人而有别于发育生物学关注的低等动物和植物。另外,我们研究的内容是组织和器官的形成、成熟及功能发育的相关性而不像胚胎学主要研究组织和器官的形态发生。

人体许多疾病,特别是一些重大疾病属于细胞、组织、器官缺陷性疾病与发育过程密切相关。譬如,个体的病原易感性和癌变潜在性与机体组织和器官的发育密切相关,分析其发育的状态和调整其生理状态方是疾病“治本”的关键。因此,医学发育生物学与基础医学和临床医学学科关系是非常密切的。作为医务工作者,必须要了解人体组织和器官的生命来源和发展规律。另一方面,医学发育生物学是在传统的发育生物学理论和观点基础上,结合当今先进的分子生物学和细胞生物学技术,分析人体发生、发展和成熟及衰老的生理特点,了解人类疾病发生、发展与发育中遗传和环境因素的关系,为临床诊断和治疗提供理论依据。而且当今生命科学研究和生物技术的快速进展,使人类有能力在一定程度上干预甚至驾驭动物和人体的发育过程,从而有效地治疗疾病,促进人类健康。

《医学发育生物学》分总论和各论两篇共23章。第一至十章阐述了医学发育生物学的基本研究内容、模式生物、胚胎干细胞和胚体形成的机制(细胞增殖、决定分化和凋亡)。后13章则阐述了神经、循环、呼吸、消化、泌尿生殖、血液、免疫等系统的发生,并从分子机制上解释这些发生过程的演变规律,同时分析了胚胎发育与肿瘤和先天畸形的内在联系。

在编写过程中,我们力求做到内容新颖、紧跟本门学科国际学术前沿,在编写中做到文笔流畅、易懂。但医学发育生物学是一门新兴学科,在许多方面还有待进一步的学习、探索和实践。加之我们的知识和能力所限,遗漏及错误在所难免,希望得到广大读者的批评指正。科学出版社的张臻编辑为此书的编辑工作倾注了不少心血,第二军医大学发育生物学研究中心的老师作了大量的秘书工作,在此也表示谢意。

刘厚奇 蔡文琴

2007年元旦于上海



## 第一版前言

《医学发育生物学》的编写基于两个缘由,一是许多临床工作人员经常问我们一些组织和器官的发生及生理变化等问题,我们便查了一些资料为他们解答并给他们作了一点相关知识介绍,并形成了一批讲稿;二是根据学校的要求,我们于1999年给研究生开设了《医学发育生物学》课程并编写了相应的内部教材。由于发育生物学发展很快,每年的教学内容都要添加新的章节,编写一本正式教材刻不容缓。去年,我、张远强教授和周国民教授一起开会时说起此事,一致认为有必要尽快编写一本发育生物学与医学的教科书,供医学院校教学和科研用。于是,我们组织了十几名相关专家和学者开始收集资料并编写此书,现已完成。

医学发育生物学是研究人体组织和器官形成过程中细胞增殖和分化的时间性、空间性和方向性以及对自身和其他细胞形态和功能的影响,并分析发育相关疾病的成因和寻找预防 and 治疗的途径和方法。所以,我们关注的对象是人而有别于《发育生物学》关注的低等动物和植物。目前看来,研究疾病和健康必须要有发展和变化的观点,譬如,个体的病原易感性和癌变潜在性是以机体组织和器官的发育正常与否十分相关,我们分析其发育的状态和调整其生理状态是疾病“治本”而非“治标”并是“治本”的关键。因此医学发育生物学与基础医学和临床医学学科关系非常密切。作为医学工作者,都需要了解人体器官和组织的生命来源和发展规律。《医学发育生物学》是建立在传统的发育生物学理论和观点基础上,结合当今先进的分子生物学和细胞生物学技术,分析人体发生、发展和成熟及衰老的生理特点,了解人类疾病发生、发展与发育中遗传和环境因素的关系,为临床诊断和治疗提供理论依据。

《医学发育生物学》分总论和各论两篇共十七章。第一至十章阐述了医学发育生物学的研究内容、模式生物和胚体形成的机制(细胞增殖、分化和凋亡),并介绍了常用的相关研究技术。后七章则重点阐述了神经、循环、血液、免疫等系统及颅颌面部与口腔的发生,并从分子机制上解释这些发生过程的演变规律,同时分析了胚胎发育与肿瘤和先天畸形的内在联系。

本书的参编者力求内容新颖、准确,文笔流畅、易懂,编写工作十分认真,在此表示衷心的感谢。科学出版社的张臻编辑为此书倾注了不少心血,第二军医大学发育生物学研究中心的陆海瑛、汤淑萍老师作了大量的秘书工作,在此也表示谢意。

由于我们的知识和能力有限,本书难免存在缺点和错误,敬请老师和同学们批评指正。

刘厚奇 吉毅政  
2004年元月

刘厚奇

2004年元宵节于上海

20	.....	章五第	
60	.....	章小	
60	.....	章五第	
07	.....	章一第	
87	.....	章二第	
再版前言	.....	章三第	
第一版前言	.....	章四第	
87	.....	章五第	
87	.....	章六第	
	<b>上 篇 总 论</b>		
第一章 概论	.....	3	
88	第一节 医学发育生物学的研究内容与方法	3	
88	第二节 医学发育生物学的地位	6	
88	第三节 医学发育生物学的研究热点	8	
88	小结	12	
第二章 医学发育生物学的模式生物	.....	14	
101	第一节 海胆	14	
101	第二节 水螅	19	
109	第三节 线虫	21	
111	第四节 爪蟾	24	
118	第五节 斑马鱼	26	
118	第六节 果蝇	28	
121	第七节 小鼠	29	
129	小结	31	
第三章 受精	.....	33	
131	第一节 减数分裂与配子发生	33	
140	第二节 精子和卵子的基本结构	34	
140	第三节 受精的基本过程	36	
141	第四节 精子获能	38	
141	第五节 精子顶体反应	43	
151	第六节 精卵相互作用	48	
161	第七节 合子形成	54	
161	小结	55	
第四章 早期胚胎的形态和分子变化	.....	57	
181	第一节 早期胚胎发育研究的科学问题和研究体系	57	
202	第二节 受精卵的极性与胚轴的关系	58	
202	第三节 三胚层的形成	61	
202	第四节 胚胎发育中器官的手性遗传控制	64	



第五节	早期胚胎发育的信号通路与疾病	65
小结		66
第五章	胚胎干细胞	69
第一节	胚胎干细胞的特性	70
第二节	胚胎干细胞的分类	73
第三节	胚胎干细胞的分离及体外增殖	75
第四节	胚胎干细胞的鉴定和保存	77
第五节	胚胎干细胞涉及的伦理问题	78
第六节	胚胎干细胞的定向分化	78
第七节	胚胎干细胞与成体干细胞	82
第八节	胚胎干细胞的应用	83
小结		85
第六章	胚体形成中细胞间的相互作用	88
第一节	位置信息与发育模式形成	88
第二节	胚体形成中细胞间的信息传递	96
第三节	环境因素对细胞发育的决定作用	102
第四节	分化细胞的亲和性变化	104
第五节	细胞相互影响的分子基础	109
小结		116
第七章	胚胎发育与细胞增殖和分化	118
第一节	早期的胚胎发育	118
第二节	细胞分化的决定和细胞分化	127
第三节	细胞分化的影响因素	129
第四节	细胞增殖和分化的时序性与机体形态	135
小结		137
第八章	胚胎发育与程序性细胞死亡	140
第一节	程序性细胞死亡的发现和提出	140
第二节	程序性细胞死亡的特征	141
第三节	胚胎发育中的程序性细胞死亡	144
第四节	程序性细胞死亡的机制	152
小结		167
第九章	生殖细胞与性别决定	169
第一节	生殖细胞的发生	169
第二节	性别决定	189
小结		205
第十章	再生、更新、衰老和死亡	208
第一节	再生、更新和死亡的生物学意义	208

302	第二节 衰老的细胞与分子机制	223
303	第三节 生命永驻的基础是细胞永久的分裂能力	229
303	小结	230
303	<b>下 篇 各 论</b>	
303	第十一章 神经系统	235
303	第一节 神经管的形成和早期分化	235
303	第二节 神经系统发生的特殊规律和模式	245
303	第三节 神经干细胞与神经系统发育	254
303	第四节 神经系统发育中的基因调控	260
303	小结	268
303	第十二章 内分泌系统	270
303	第一节 内分泌腺体的发育	270
303	第二节 激素对个体发育的调节作用	281
303	小结	288
303	第十三章 心血管系统	289
303	第一节 心脏的发育	289
303	第二节 血管的发育	307
303	第三节 血管内皮细胞的生长发育	312
303	第四节 血管平滑肌细胞的生长发育	313
303	第五节 胎儿血液循环和出生后的变化	314
303	第六节 心血管系统的常见先天畸形	316
303	小结	318
303	第十四章 造血系统	321
303	第一节 造血与胚外中胚层	321
303	第二节 造血器官的演变	323
303	第三节 造血干细胞	326
303	第四节 造血微环境与细胞因子	330
303	第五节 血细胞成熟与细胞内信号传导	333
303	小结	338
303	第十五章 免疫系统	340
303	第一节 免疫细胞的发生	341
303	第二节 免疫器官的发生	350
303	第三节 免疫力的建立	354
303	第四节 免疫异常与发育	355
303	小结	358
303	第十六章 泌尿生殖系统	360

323	第一节	肾的早期演变	360
323	第二节	后肾的发育	361
330	第三节	肾小球的发生和形成	365
	第四节	肾发生的调控	367
	第五节	生殖腺的发育	370
332	第六节	生殖管道和外生殖器官的发育	376
332	小结		380
	第十七章	消化系统	382
342	第一节	原始消化管的形成	382
340	第二节	原始咽的演变	383
348	第三节	食管的发育	384
370	第四节	胃的发育	386
370	第五节	肠的发育	389
381	第六节	肝、胆囊及胰腺的发育	398
388	小结		406
	第十八章	呼吸系统	408
388	第一节	呼吸道原基	408
303	第二节	喉的发生	409
312	第三节	气管及其分支的发生	410
313	第四节	肺的发生	412
314	第五节	肺发育的调控	416
316	第六节	肺表面活性物质	421
318	第七节	肺的神经内分泌细胞	423
321	小结		426
	第十九章	眼	428
323	第一节	眼的发生	428
326	第二节	视网膜节细胞的发育	431
330	第三节	视觉后通路的发育	437
333	第四节	视网膜干细胞/祖细胞与眼的发育	441
338	小结		445
	第二十章	颅颌面部与口腔	447
341	第一节	头颅面部的早期发育	447
350	第二节	颅神经嵴与口腔颌面部的发育	450
354	第三节	腭的发育及调控	452
352	第四节	早期牙胚发生	454
358	第五节	颞下颌关节的胚胎发育	467
363	小结		469

第二十一章 先天畸形	471
第一节 先天畸形的发生概况和分类	472
第二节 先天畸形的发生原因	476
第三节 发育不良与畸形	483
第四节 致畸机制的研究	491
小结	503
第二十二章 胚胎发育与肿瘤的发生	505
第一节 肿瘤细胞增殖调控异常	505
第二节 肿瘤细胞分化调控异常	516
第三节 胚胎植入与肿瘤细胞的侵袭转移	522
第四节 发育异常与肿瘤	526
小结	532
第二十三章 医学发育生物学相关技术	534
第一节 谱系跟踪	534
第二节 诱变与“基因敲除”技术	542
第三节 转基因技术	547
第四节 差示筛选技术	551
第五节 原位标记技术	555
第六节 RNA 干涉技术	559
小结	564
索引	565

上  
册

总 论





## 医学发育生物学学习,二

## 第一章

## 概论

人在日常生活中,部分人群对某些病原体易感,有些人对某些物质过敏。在临床实践中,发生癌变的概率对不同人群来说也不一样。这种发病的潜在性与机体组织和器官的发育正常与否十分相关。因此,为了人类的健康,我们有必要了解人体组织和器官的生命来源和发育规律。作为医务工作者,我们应该掌握人体发生、发展、成熟及衰老的生理特点,了解人类疾病发生、发展与发育中遗传和环境因素的关系,有利于疾病的正确诊断和及时治疗。

人体发育是由单细胞的受精卵逐步演变成由多种组织、多个器官和系统构成的有机体的复杂过程。人体发育的过程是受精卵的基因组按照一定的时空顺序选择性表达调控的。它涉及多种细胞的聚集与相互作用,细胞的增殖与凋亡、决定与分化。人体许多疾病,特别是一些重大疾病属于细胞、组织、器官缺陷性疾病,与发育过程密切相关。生命科学和生物技术的快速进展,使人类有能力在一定程度上干预甚至驾驭人体的发育过程,从而有效地治疗疾病,促进人类健康。

## 第一节 医学发育生物学的研究内容与方法

## 一、何谓医学发育生物学

胚胎是新生命的开始。受精卵又是胚胎发育的起点,通过细胞增殖、分化及形态发生,逐渐演变成为具有特定形态的胎儿而从母体降生。人体内的各种细胞只能在细胞群体内生存,并不像单细胞原生生物一样具有自主性。在巨大的多细胞有机体中,由于细胞核内基因在特定时间的开启和关闭,指导细胞定时和定向地在形态和功能上发生分化,从而担负起各自的责任,共同构成多细胞、多结构的组织和器官。

在此过程中,细胞世代代相传,按照相同的时间和空间顺序构建世代相同的结构和形态,也按照不同的时间顺序替换衰老的细胞和修复损伤的细胞。实际上,发育就是机体以遗传信息为基础的复制和适应环境的不断更新。

医学发育生物学(Medical Developmental Biology)就是从发育生物学的角度研究人体组织和器官形成过程中细胞增殖和分化的时间性、空间性和方向性以及对自身和其他细胞形态和功能的影响,进而探寻与发育相关疾病的成因以及防治的方法和途径。

## 二、医学发育学的研究内容

发育生物学是由于细胞生物学、遗传学、生物化学及分子生物学等生命科学的发展和与胚胎学的相互渗透而形成的一门学科。它主要以细胞生物学、生物化学和分子生物学技术为基础,以胚胎形成、发展、成熟以及机体成长和衰老为主线,探讨基因及产物对细胞增殖、分化和凋亡的调节,阐明机体形态和功能变化的机制。

医学发育生物学研究的主要对象是人体。一方面,它从发育生物学的角度研究人体从受精卵到成熟胎儿以及人体从小到大、从新生到衰老过程中的形态和功能的变化。一个受精卵如何通过一系列的细胞生长、分裂、增殖和分化生成具有形态各异和分工明确的不同细胞?这些细胞如何相互影响和协同作用构成不同组织和器官以及整个机体?机体组织器官损伤修复和机能补偿以及机体衰老的细胞和分子基础是什么?这是医学发育生物学研究的重要任务。另一方面,它还探讨影响人体发育的各种因素以及异常发育与疾病的关系。人们常说的“病因”有两种,一种是致病的遗传因素,如染色体易位和缺失、基因突变和重组等 DNA 遗传物质的改变,另一种是致病的环境因素,如生物、物理、化学因子对机体细胞结构和功能的影响。然而,与异常发育相关的疾病则是在机体发育过程中各类不良影响因素作用于增殖分化阶段的细胞,使细胞内基因转录和蛋白表达在时相和剂量上产生偏差,导致机体器官和组织形态和功能的异常(如先天性心脏病、畸胎瘤等)或潜在隐患(如成瘤能力)。所以,医学发育生物学在疾病研究上综合了遗传和环境两方面的因素,更能切合实际地了解疾病的病因。

医学发育生物学的研究内容主要包括以下几大类。

### 1. 早期胚胎细胞分化的决定与基因调控

细胞分化的决定是指细胞在出现特有形态结构、生理功能和生化特性前所发生的细胞分化方向的内在变化过程。目前的研究表明:细胞决定受细胞内形态形成的决定子所控制,这些决定子存在于细胞质中,并随着细胞的分裂而被分配到不同的细胞中,决定了细胞的分化方向。细胞分化是胚胎细胞发育为具有特定结构、特定形态和专一功能细胞的过程,是含有相同基因库的细胞不同基因表达的结果,包括化学分化、形态分化和功能分化。研究证实,一般化学分化先于形态结构分化,而形态分化先于功能分化。基因表达的调控是细胞分化的关键,如细胞分化过程中不同基因表达受发育控制基因(development control gene)调控。*Hox*、*Pax* 和 *Pou* 三大发育控制基因家族控制着神经系统发育。同时,发育基因的启动子分析是研究胚胎发育基因功能的有效手段,包括基因特异调控序列、启动子(promoter)和增强子元件(enhancer element)的鉴别。胚胎发育基因转录活性的变化是细胞增殖分化的必要条件。

### 2. 发育中细胞增殖分化与细胞微环境

在早胚发育过程中,细胞增殖分化除了受基因等遗传因素影响外,环境因素也是十分重要的。在激素、细胞因子、细胞外基质以及毗邻细胞等的作用下,胚体内发生一系列的

分子水平、亚细胞水平、细胞水平、组织水平和器官水平的变化。这种经过长期进化而建立的定点、定时、定向并有序的变化为胚体正常发育所必需。这种环境因素与细胞内的基因配合,使发育成熟的人体器官具有正常的外形、构造、分布、功能并能适应于外界生存条件。然而,在胚体发生和发展过程中,病原体(如流感病毒、EB病毒等)的侵入会干预细胞正常的增殖分化,胚体出现畸形。病毒一类的生物致畸因子引起起始性变异通常发生在分子水平和亚细胞水平,如基因突变或缺失、染色体畸变、基因表达异常、有丝分裂异常、酶促反应障碍等。所以,我们研究正常或异常微环境对胚体发育的影响,对于保障胚胎在母体内健康发育和胎儿出生后健康生长很有必要。

### 3. 基因表达的时序与空间分布与细胞增殖分化

目前对胚胎发育的基因表达与细胞分化研究虽处于起步阶段,但取得了较大的成绩。人们已认识到在发育分化过程中,细胞增殖、分化及形态发生与演变,最终发育成为具有特定形态的胎儿,都是基因表达的结果。人们同时认识到基因表达的特点是:①按严格的时间和空间顺序启动或关闭;②特异性,即不同细胞所表达的基因种类不同,如肾脏细胞和脑细胞虽然都从受精卵发育而来,含有相同的基因,但这两种细胞中的基因表达却差别很大;③交叉性,即同一基因家族基因的成员可在不同组织细胞内表达;④组织细胞不同功能状态时基因呈不同表达状态,但其表达状态与组织细胞分化及形态发生过程基本一致。

### 4. 器官发生和成熟

人体器官发育各自都有特定的规律,其体现在发生的先后次序、发展过程中的形态变化和分子机制以及结构与功能的关联上。同时,器官发育与疾病、器官损伤与修复以及器官手术(如肝、胃部分切除等)后形态和功能的恢复也是医学发育生物学研究的要点。值得注意的是,器官形成中形态的变化是基于功能的要求。譬如,胎儿手脚发生初期的形态为鸭蹼状,随着功能的建立,手指和脚趾间的组织发生程序性死亡并逐渐形成分开的五指(趾)。再者,肝部分切除一段时间后,剩余的肝组织会增殖至正常大小的肝脏而终止分裂,这除了受肝细胞基因激活和形态生成素(morphogen)的浓度等因素影响外,重要的还是机体对肝脏功能的要求所致。

### 5. 细胞和组织工程

细胞工程是用人工方法对细胞成分进行加减和更替而获得所需的功能细胞。生殖细胞工程是通过显微注射等方法将精子引入成熟卵中而获得受精卵。无性繁殖技术是指将体细胞的胞核移植到去核卵细胞内,通过细胞培养、胚胎移植等技术培育新个体。该技术已取得突破性进展。1997年先后在国内外无性繁殖出猴、羊和小鼠等。1998年2月无性繁殖的良种奶牛在美国出生。通过研究也证实了哺乳类细胞核的全能性。另外,现在研究中普遍使用的基因敲除技术和干细胞驯化技术都是细胞工程的研究范畴。

组织工程技术是应用工程学及生命科学原理和方法,研究哺乳动物正常组织或病理组织结构和功能的关系,开发对器官和组织功能有保存、维持、提高作用的生物学替代物